

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы Синтез и реакционная способность гликозидов иодониевых солей

УДК 547.918:661.8'035

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Беккер Глеб Витальевич		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В.	к.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН	Гасанов М.А.	д.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД	Черемискина М.С.	-		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология	Лесина Ю.А.	к.х.н.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП

по направлению 19.03.01 Биотехнология

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач
УК(У)-2	Способен определять круг задач в рамках поставленной цели и выбирать оптимальные способы их решения, исходя из действующих правовых норм, имеющихся ресурсов и ограничений
УК(У)-3	Способен осуществлять социальное взаимодействие и реализовывать свою роль в команде
УК(У)-4	Способен осуществлять деловую коммуникацию в устной и письменной формах на государственном языке Российской Федерации и иностранном(-ых) языке(-ах)
УК(У)-5	Способен воспринимать межкультурное разнообразие общества в социально-историческом, этическом и философском контекстах
УК(У)-6	Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни
УК(У)-7	Способен поддерживать должный уровень физической подготовленности для обеспечения полноценной социальной и профессиональной деятельности
УК(У)-8	Способен создавать и поддерживать безопасные условия жизнедеятельности, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способность осуществлять поиск, хранение, обработку и анализ информации из различных источников и баз данных, представлять ее в требуемом формате с использованием информационных, компьютерных и сетевых технологий
ОПК(У)-2	Способность и готовность использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применять методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования
ОПК(У)-3	Способность использовать знания о современной физической картине мира, пространственно-временных закономерностях, строении вещества для понимания окружающего мира и явлений природы
ОПК(У)-4	Способность понимать значения информации в развитии современного информационного общества, сознание опасности и угрозы, возникающей в этом процессе, способность соблюдать основные требования информационной безопасности, в том числе защиты государственной тайны
ОПК(У)-5	Владение основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, навыками работы с компьютером как средством управления информацией
ОПК(У)-6	Владение основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий

Код компетенции	Наименование компетенции
Дополнительно сформированные общепрофессиональные компетенции университета	
ДОПК(У)-1	Способность разрабатывать технологическую и конструкторскую документацию
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров биотехнологических процессов, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Способность к реализации и управлению биотехнологическими процессами
ПК(У)-3	Готовность оценивать технические средства и технологии с учетом экологических последствий их применения
ПК(У)-4	Способность обеспечивать выполнение правил техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и охраны труда
ПК(У)-8	Способность работать с научно-технической информацией, использовать российский и международный опыт в профессиональной деятельности
ПК(У)-9	Владение основными методами и приемами проведения экспериментальных исследований в своей профессиональной области; способность проводить стандартные и сертификационные испытания сырья, готовой продукции и технологических процессов
ПК(У)-10	Владение планированием эксперимента, обработки и представления полученных результатов
ПК(У)-11	Готовность использовать современные информационные технологии в своей профессиональной области, в том числе базы данных и пакеты прикладных программ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа новых производственных технологий

Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология

Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП

19.03.01 Биотехнология

_____ Лесина Ю.А.

(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Беккеру Глебу Витальевичу

Тема работы:

Синтез и исследование реакционной способности гликозидов иодониевых солей	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	от 02.02.2022 №33-32/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

	13.06.2022
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Разработка методов синтеза защищенных и незащищенных гликозидов диарилиодониевых солей и исследование их реакционной способности в реакции восстановительного элиминирования с азидом натрия.
---------------------------------	---

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	<ul style="list-style-type: none"> • Обзор литературы по теме исследования • Объекты и методы исследования • Описание экспериментальной части • Результаты и обсуждение проведенного исследования • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Заключение
Перечень графического материала	-
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Гасанов М.А., профессор ОСГН
Социальная ответственность	Черемискина М.С., старший преподаватель ООД

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В.	к.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Беккер Глеб Витальевич		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Беккер Глеб Витальевич

Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение школы (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 «Биотехнология»

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Оклад руководителя – 30000 руб. Оклад инженера – 15000 руб.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	Премимальный коэффициент руководителя 30%; Премимальный коэффициент инженера 20%; Доплаты и надбавки руководителя 30%; Доплаты и надбавки инженера 30%; Дополнительной заработной платы 12%; Накладные расходы 16%; Районный коэффициент 1,3%.
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды 30,2 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	Определение потенциального потребителя результатов исследования, SWOT-анализ разработанной стратегии
2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований</i>	Определение структуры работы. Расчет трудоемкости выполнения работ. Подсчет бюджета исследования
3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	Рассчитать показатели финансовой эффективности, ресурсоэффективности и эффективности исполнения

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. <i>Оценка конкурентоспособности технических решений</i>
2. <i>Матрица SWOT</i>
3. <i>Альтернативы проведения НИ</i>
4. <i>График проведения и бюджет НИ</i>
5. <i>Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН	Гасанов М.А.	д.э.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Беккер Глеб Витальевич		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа 4Д81		ФИО Беккер Глеб Витальевич	
Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 «Биотехнология»

Тема ВКР:

Синтез и исследование реакционной способности гликозидов иодониевых солей

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

Введение	<p>– Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения.</p> <p>– Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения</p>	<p><i>Объект исследования:</i> гликозиды иодониевых солей <i>Область применения:</i> тонкий органический синтез <i>Рабочая зона:</i> лаборатория <i>Размеры помещения:</i> 90,7 м² <i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> шкаф вытяжной (4 шт.), мешалка магнитная с нагревом (2 шт.), сушильный шкаф (1 шт.), весы аналитические (1 шт.), роторный испаритель (1 шт.), вакуумный насос (2 шт.). <i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> нагревание до температуры кипения растворителя, вакуумная перегонка и сушка, охлаждение до -25 °С.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:		
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения:	<p>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</p> <p>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</p>	<p>- Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 30.04.2021)</p> <p>- Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда»</p> <p>- Федеральный закон № 123-ФЗ от 22.07.2008 г (ред. от 10.07.2012 г.) «Технический регламент о требованиях к пожарной безопасности»</p> <p>- ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.</p> <p>- ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).</p>
2. Производственная безопасность при разработке проектного решения:	<p>– Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов</p>	<p>Вредные производственные факторы:</p> <p>- Повышенная температура материальных объектов</p> <p>- Вещества, обладающие острым токсическим эффектом на организм</p> <p>- Ультразвук</p> <p>Опасные производственные факторы:</p> <p>- Утечка ЛВЖ и ВЖ</p> <p>- Отравление веществами с острым токсическим эффектом на организм или их парами</p> <p>- Удары электрическим током</p> <p>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов:</p> <p>- Средства индивидуальной защиты в лаборатории органической химии (перчатки, защитные очки, лабораторный халат, респиратор).</p>
3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения		<p><i>Воздействие на селитебную зону:</i> загрязнение селитебной зоны твердыми и жидкими отходами высокотоксичных веществ</p> <p><i>Воздействие на литосферу:</i> загрязнение литосферы</p>

	твердыми и жидкими отходами высокотоксичных веществ <i>Воздействие на гидросферу:</i> утечка токсичных веществ <i>Воздействие на атмосферу:</i> выбросы паров токсичных веществ
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения	Возможные ЧС: Возможные ЧС: обрушение здания, взрыв, пожар, утечка ядовитых веществ. Наиболее типичная ЧС: пожар.
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД	Черемискина Мария Сергеевна	-		24.01.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Беккер Глеб Витальевич		24.01.2022

Реферат

Выпускная квалификационная работа: 91 страница, 40 рисунков, 20 таблиц, 60 источников.

Ключевые слова: иодониевые соли, гликозиды, синтез, реакционная способность, восстановительное элиминирование.

Объект исследования: гликозиды иодониевых солей.

Цель работы: Синтез и исследование реакционной способности ряда защищенных и незащищенных гликозидов диарилиодониевых солей с донорными лигандами.

В результате исследования разработаны методы синтеза и на их основе получены защищенные и незащищенные гликозиды иодониевых солей, а также исследована реакционная способность полученных соединений в реакции восстановительного элиминирования с азидом натрия.

Область применения: тонкий органический синтез, медицина, фармакология.

Значимость работы: Впервые были синтезированы защищенные и незащищенные гликозиды диарилиодониевых солей с электронодонорными лигандами. Полученные соединения могут использоваться для синтеза природных арилгликозидов, получения новых молекул, функционализации на последней стадии синтеза и ковалентной функциональной модификации материалов и поверхностей.

Список сокращений

- БАВ** – биологически активные вещества
- ДАИС** – диарилиодониевые соли
- ТСХ** – тонкослойная хроматография
- ЯМР** – спектроскопия ядерного магнитного резонанса
- Ac** – ацил ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$)
- Ar** – арил
- DCM** – дихлорметан
- EDG** – электронодонорные группы
- Et** – этил (CH_3CH_2-)
- EWG** – электроноакцепторные группы
- HFIP** – гексафторизопропанол
- m*-CPBA** – *мета*-хлорпербензойная кислота
- Me** – метил (CH_3-)
- OTf** – трифлат (CF_3SO_3^-)
- OTs** – тозилат ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$)
- Ph** – фенил (C_6H_5-)
- PIDA** – фенилиоддиацетат
- PIFA** – фенилиодтрифторацетат
- t*-Bu** – *трет*-бутил ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)
- TFA** – трифторуксусная кислота
- TFE** – трифторэтанол
- TMS** – триметилсилил ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$)

Содержание

1. Синтез и реакционная способность гликозидов иодониевых солей	13
Введение.....	13
1.1 Строение и методы синтеза диарилиодониевых солей	14
1.1.1 Синтез ДАИС с использованием неорганических соединений иода (III).....	16
1.1.2 Синтез ДАИС из органических соединений иода (III)	17
1.1.3 Использование винилиода (III)	19
1.1.4 Однореакторные методы синтеза ДАИС	20
1.2 Применение диарилиодониевых солей в органическом синтезе.....	23
1.2.1 α -Арилирование карбонильных соединений с использованием ДАИС	23
1.2.2 Реакции кросс-сочетания, катализируемые солями тяжелых металлов	24
1.2.3 Арилирование гетеронуклеофилов.....	26
1.3 Восстановительное элиминирование диарилиодониевых солей в присутствии нуклеофила	27
2. Объект и методы исследования	32
3. Экспериментальная часть.....	33
3.1 Получение пентаацетата D-глюкозы.....	33
3.2 Получение тетраацетил-4-иодфенил- β -D-глюкопиранозиды	33
3.3 Получение 4-иодфенил- β -D-глюкопиранозиды.....	34
3.4 Получение ацилированных гликозидов иодониевых солей.....	35
3.5 Получение неацилированных гликозидов иодониевых солей.....	37
3.6 Исследование реакционной способности гликозидов иодониевых солей в реакции восстановительного элиминирования с азидом натрия.....	39
3.7 Получение тетраацетил-4-азидофенил- β -D-глюкопиранозиды.....	40
4. Результаты проведенного исследования.....	41
4.1 Синтез гликозидов иодониевых солей с электронодонорными лигандами	41
4.2 Исследование реакционной способности гликозидов иодониевых солей в реакциях восстановительного элиминирования с азидом натрия.....	46
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	52
Введение.....	52
5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	52
5.1.2 Потенциальные потребители результатов исследования	52
5.1.3 Анализ конкурентных технических решений	53
5.1.4 SWOT-анализ.....	55
5.2 Планирование научно-исследовательских работ	56
5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования.....	56
5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ.....	58

5.2.3 Разработка графика научного исследования	58
5.3 Бюджет научно-технического исследования.....	61
5.3.1 Расчет материальных затрат НТИ	61
5.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ ..	62
5.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы	65
5.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы	66
5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	66
5.3.6 Накладные расходы.....	67
5.3.7 Формирование бюджета затрат научно исследовательского проекта.....	67
5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	68
5.4.1 Интегральный финансовый показатель	68
5.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности	69
5.4.3 Интегральный показатель эффективности разработки.....	70
Выводы по разделу.....	71
6. Социальная ответственность.....	72
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	72
6.2 Производственная безопасность.....	73
6.4 Экологическая безопасность.....	80
6.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	81
Выводы по разделу.....	83
Заключение	84
Список литературы	85

1. Синтез и реакционная способность гликозидов иодониевых солей

Введение

Актуальность работы. К настоящему моменту органический синтез является активно развивающейся областью химии. Работы по синтетической органической химии в самых разных областях привели к созданию новых лекарственных препаратов и диагностикумов, поверхностно-активных веществ и высокоэффективных сорбентов, красителей и новых материалов. Тем не менее, исследователи сталкиваются с все более серьезными проблемами, которые требуют новых подходов для их решения. Один из способов получения новых молекул состоит в объединении разных областей химии.

В данной работе рассматриваются способы синтеза и реакционная способность гликозидов иодониевых солей – бифункциональных органических соединений, объединяющих в себе два разных класса органических соединений: гликозиды и иодониевые соли. Гликозиды являются биологически активными вторичными метаболитами растений. Их структура представляет собой углеводный фрагмент, соединенный посредством гликозидной связи с агликоном.

В гликозидах иодониевых солей один из лигандов иодониевой соли посредством гликозидной связи соединен с углеводным фрагментом (рис. 1).

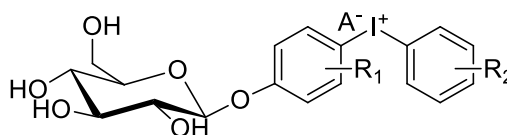


Рисунок 1. Структура гликозидов иодониевых солей

Такие молекулы могут позволить гораздо более быстро и эффективно синтезировать как природные гликозиды, так и получать новые ранее неизвестные соединения, а также проводить функционализацию органических соединений на последних стадиях синтеза. При этом

углеводный фрагмент может приносить специфическую биологическую активность, а поливалентный иод позволяет функционализировать молекулу.

Целью работы является синтез защищенных и незащищенных гликозидов иодониевых солей и исследование их реакционной способности в реакции восстановительного элиминирования.

Объектом исследования являются гликозиды иодониевых солей.

Предметом исследования является синтез гликозидов иодониевых солей и их реакционная способность в реакции восстановительного элиминирования с азидом натрия.

Научная новизна. Впервые синтезирован и ряд гликозидов иодониевых солей с донорными лигандами и исследована реакционная способность этих соединений в реакции восстановительного элиминирования с азидом натрия.

Практическая значимость. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего синтеза природных арилгликозидов, получения радиофармпрепаратов на основе арилгликозидов, а также плазмон-индуцируемой ковалентной функциональной модификации поверхностей биологически активными молекулами.

1.1 Строение и методы синтеза диарилиодониевых солей

Диарилиодониевые соли (ДАИС) – это соединения гипервалентного иода (III), в которых атом иода ковалентно связан с двумя ароматическими лигандами, а также посредством ионной связи с противоионом – анионом неорганической или органической кислоты. Термин «иодониевая соль» является устаревшим, поскольку по результатам рентгеноструктурного анализа [1] связь, образованная между иодом (III) и «противоионом» представляет собой тесную ионную пару. Для данных соединений в номенклатуре ИЮПАК принят термин «диарил- λ^3 -иоданы» (т.е. соединения,

в которых иод обладает степенью окисления +3), но первоначальный термин «диарилиодониевые соли» до сих пор используется.

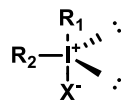


Рисунок 2. Строение молекулы диарилиодониевой соли

Образование тесной ионной пары с противоионом приводит к тому, что на атоме иода локализован целочисленный положительный заряд, а наличие двух неподеленных электронных пар обуславливает T-образную форму молекулы. Распределение электронной плотности в молекулах диарилиодониевых солей, а также их пространственное строение играют существенную роль в их реакционной способности.

Впервые диарилиодониевые соли были синтезированы в 1894 году из иодозоензола и иодоксобензола [2], но поскольку данный метод давал малые выходы, был довольно сложным и неэффективным, то химия иодониевых солей не получила развития в ближайшие несколько десятков лет. Тем не менее, начиная с середины 1950-х годов химия поливалентного иода и диарилиодониевых солей в частности стала бурно развиваться, сделав соединения поливалентного иода востребованными реагентами органического синтеза. В настоящее время можно выделить 4 стратегии синтеза ДАИС:

1. Использование неорганических соединений иода (III);
2. Синтез ДАИС из органических субстратов, содержащих иод (III);
3. Использование винилиода (III);
4. Однореакторные методы синтеза ДАИС.

Каждый из этих методов заключается в окислении иода до иода (III), лигандный обмен в полученном соединении и, если это необходимо, ионный обмен с получением требуемого соединения.

Реакция лигандного обмена протекает по механизму электрофильного ароматического замещения [3]. Из-за этого высока селективность протекания реакций с *пара*- и *орто*-замещенными аренами, в то время как использование *мета*-замещенных аренов приводит к образованию побочных продуктов и малым выходам.

1.1.1 Синтез ДАИС с использованием неорганических соединений иода (III)

Неорганические соединения иода (III) используются в синтезе диарилиодониевых солей не так часто, поскольку обладают существенными недостатками. Во-первых, они подходят только для синтеза симметричных иодониевых солей, во-вторых неорганические соединения иода (III) являются крайне нестабильными, что исключает возможность их долго хранения. Тем не менее, использование таких реагентов сокращает время синтеза ДАИС, поскольку отпадает необходимость предварительного окисления иодарена, а также данный метод синтеза позволяет получать симметричные соли из субстратов с донорами электронной плотности и гетероаренов [4].

В первых работах, посвященных синтезу ДАИС из соединений иода (III) в качестве реагента использовались иодозилсульфат и трифторацетат иода (III) [5][6]. Этими методами были получены с хорошими выходами симметричные соли из тиофена, анизола и других электрононасыщенных субстратов (рис. 3).

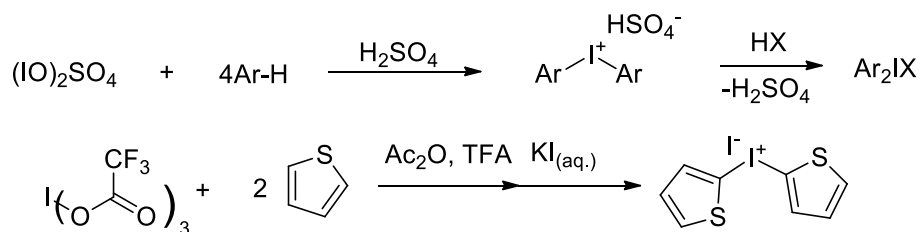


Рисунок 3. Использование иодозилсульфата и трифторацетата иода (III) в синтезе симметричных иодониевых солей

Помимо иодозилсульфата и трифторацетата иода (III) для синтеза симметричных солей может использоваться также иодозилтрифлат [7]. При

пониженных температурах он взаимодействует с силилированными аренами в среде дихлорметана с образованием симметричной соли с высокими выходами (рис. 4).

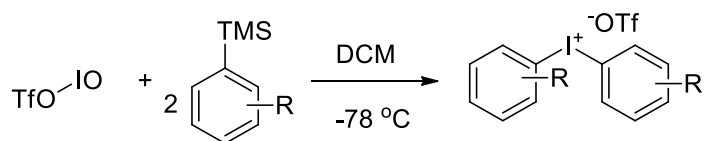


Рисунок 4. Использование иодозилтрифлата в синтезе ДАИС

1.1.2 Синтез ДАИС из органических соединений иода (III)

Эта группа методов синтеза отличается наибольшим разнообразием способов синтеза, окислителей, а также является хронологически первой, поскольку впервые ДАИС были получены именно конденсацией двух органических соединений гипервалентного иода – иодоксибензола и иодозобензола (рис. 5) [2].

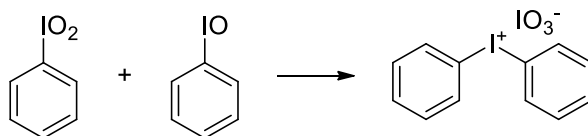


Рисунок 5. Первый способ получения ДАИС конденсацией иодозилбензола и иодоксибензола

Процедура синтеза ДАИС из органических соединений иода (III) сводится к окислению иодарена, выделению полученного продукта и взаимодействию его с электронодонорным ареном, арилстаннаном или силилированным ареном в кислой среде. Противоионом становится ион кислоты, в которой проводится реакция, но при необходимости выделенные соли подвергают реакции ионного обмена.

Иодозиларены являются исторически первыми субстратами синтеза диарилиодониевых солей. Они чаще всего образуются *in situ* из соответствующего иодарена в присутствии окислителя (например, пербората натрия). Такие соединения являются крайне неустойчивыми и не выделяются в индивидуальном виде.

Далее иодозиларены взаимодействуют с аренами в кислых средах с образованием симметричных и ассиметричных ДАИС. Важное влияние на селективность процесса и выход оказывает строение арена, вступающего в реакцию электрофильного ароматического замещения. Так, использование серной кислоты повышает выходы для субстратов без сильных электронодонорных заместителей, тогда как системы с уксусным ангидридом и уксусной кислотой повышают выходы для электрононасыщенных аренов и гетероаренов (включая тиофен) (рис. 6) [8].

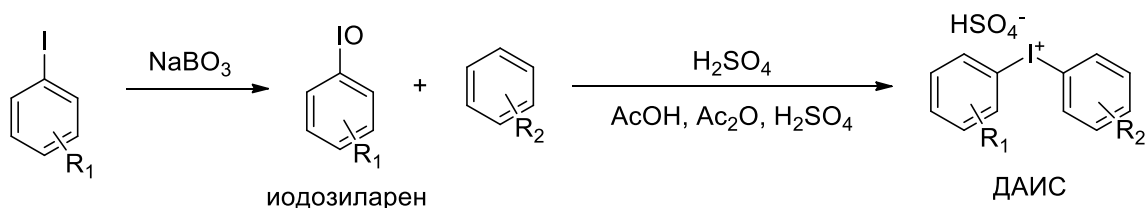


Рисунок 6. Получение ДАИС из иодозиларенов

Стоит отметить, что именно иодозиларены, судя по всему, являются промежуточными продуктами в одnoreакторных методах синтеза ДАИС, о которых речь пойдет далее.

Другой важный субстрат синтеза ДАИС – реактив Козера. Реактивом Козера называют гидрокситозилоксиидарены, образующиеся при взаимодействии соответствующего иодарена с *para*-толуолсульфокислотой в присутствии окислителя (рис. 7) [9]. Синтез ДАИС из реактивов Козера предполагает образование противоиона из остатка *para*-толуолсульфокислоты в результате реакции лигандного обмена. Данный метод подходит для синтеза огромного количества электронодонорных и электронодефицитных симметричных и ассиметричных ДАИС, тем не менее, наибольшие выходы достигаются при использовании активированных аренов, таких как, например, триметилсилиларены (рис. 7).

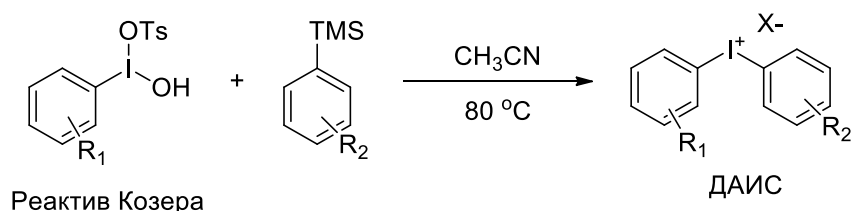


Рисунок 7. Синтез ДАИС из реактива Козера

Третьим примером ряда органических соединений иода (III) в реакциях синтеза ДАИС являются диацетаты и дитрифторацетаты иодбензола (PIDA – phenyliododiacetate, PIFA - phenyliodofluoroacetate). Данные субстраты синтеза ДАИС помимо классических реакций вступают также во взаимодействия с бороновыми кислотами ароматических соединений при пониженных температурах (рис. 8). Использование бороновых кислот, наряду с триметилсиланами и арилстаннанами, – эффективный способ активации аренов в реакциях электрофильного замещения [10].

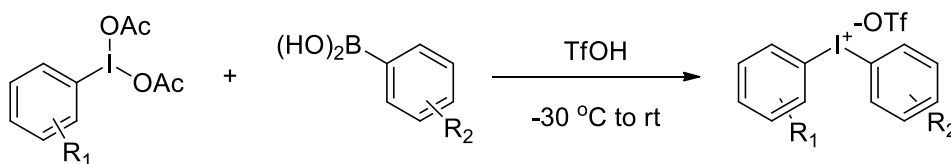


Рисунок 8. Синтез ДАИС из диацетата иодарена с использованием фенолбороновой кислоты

1.1.3 Использование винилиода (III)

Все рассмотренные выше методы синтеза ДАИС, как и одnoreакторные методы синтеза предусматривают или протекание реакции в кислой среде или синтез из полупродуктов, получаемых в кислотах. Тем не менее, существует ряд субстратов, для которых кислая среда не может быть использована из-за возможности протонирования таких соединений, их лабильности по отношению к кислотам или дезактивации в кислой среде. Для таких соединений можно использовать винилиод (III) и его производные, которые активно взаимодействуют с литийаренами в основной среде.

Так, для синтеза симметричных гетероарилиодониевых солей, содержащих азот, был использован крайне нестабильный *транс-*

хлорвинилиодозодихлорид, получаемый в реакции взаимодействия ацетилен с трихлоридом иода и хлороводородом [11]. Данный реагент взаимодействует с литийгетероаренами при низких температурах с образованием симметричных солей с высокими выходами (рис. 9).

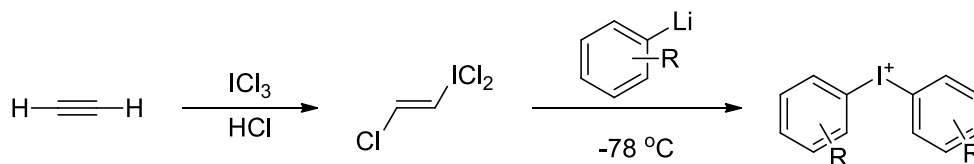


Рисунок 9. Синтез симметричных гетероарилиодониевых солей из *транс*-хлорвинилиодозодихлорида

Другой важный реагент на основе винилиода (III) – арил(винил)иодонийтрифлаты, которые образуются при взаимодействии терминальных алкинов с диацетатами иодаренов в трифторметансульфокислоте. Последующее их взаимодействие с литийаренами в щелочной среде приводит к образованию ассиметричных ДАИС с высокими выходами (рис. 10) [12].

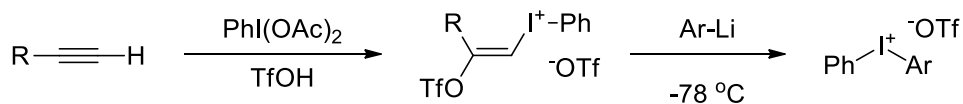


Рисунок 10. Синтез ДАИС через образование арил(винил)иодоний трифлата

Таким образом, производные винилиода (III) хоть и могут быть использованы для синтеза гетероарилиодониевых солей, содержащих, например, атом азота, но обладают существенными недостатками, в числе которых коммерческая недоступность и низкая стабильность производных винилиода, а также необходимость создания низких температур для синтеза соответствующих иодониевых солей.

1.1.4 Однореакторные методы синтеза ДАИС

Привлекательность использования однореакторных методов синтеза ДАИС очевидна, поскольку таким образом значительно сокращается время проведения реакции, количество применяемых синтетических процедур,

количества растворителей и зачастую реагентов. Помимо этого, такие методы синтеза также приводят к более высоким выходам, поскольку исключаются потери при выделении неустойчивых полупродуктов. Однореакторные методы синтеза ДАИС разрабатываются для конкретной группы субстратов, исходя из их электронного строения, поэтому в различных процедурах время проведения реакции, температура и растворители подбираются индивидуально. Тем не менее, найдя определенный метод синтеза ДАИС, можно использовать его для многих других молекул схожей структуры и реакционной способности.

Среди всех однореакторных методов синтеза ДАИС можно выделить некоторые наиболее важные и распространенные, основываясь на используемом окислителе. В первую очередь стоит отметить метод с использованием неорганических иодатов [13] и периодатов [14] в синтезе симметричных ДАИС в кислой среде (рис. 11). Данный метод дает хорошие выходы, но ограничен электронодефицитными субстратами.

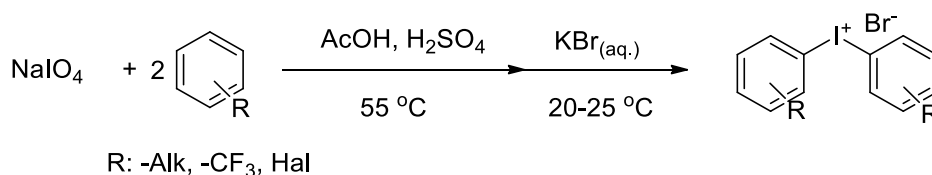


Рисунок 11. Синтез ДАИС из периодата натрия

Помимо иодатов и периодатов в качестве неорганических окислителей также используются пероксид бария, гипохлорит натрия, оксид хрома (VI). В иных случаях в качестве окислителя используется персульфат калия (рис. 12) [15]. Данный окислитель обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом и является дешевым, распространенным и гораздо более экологичным окислителем. Тем не менее, персульфат калия также подходит не для всех субстратов.

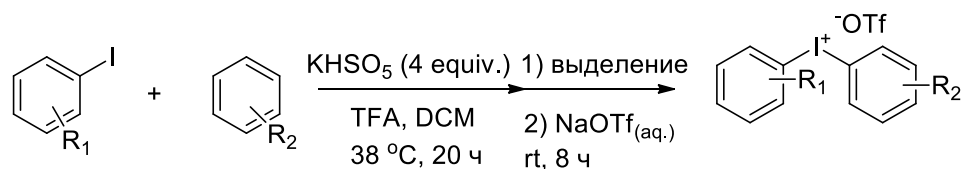


Рисунок 12. Синтез ДАИС с использованием персульфата калия

Самым распространенным окислителем в одnoreакторных методах получения ДАИС к настоящему моменту является *мета*-хлорпербензойная кислота (*m*-CPBA) [16]. Она эффективно окисляет иодарены, отлично растворяется в неполярных органических растворителях, легко отделяется от полученного продукта и позволяет проводить реакции в мягких условиях. Именно с *m*-CPBA проводятся практически все реакции синтеза ДАИС, если не требуется более слабого окислителя для отдельных субстратов. Данный окислитель является практически универсальным и позволяет получать широчайший спектр соединений поливалентного иода и ДАИС в частности (рис. 13).

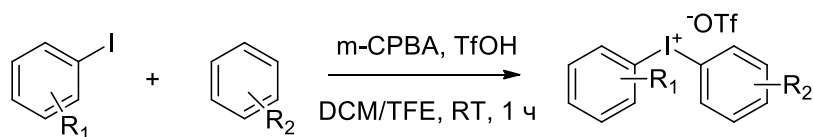


Рисунок 13. Использование *m*-CPBA в синтезе ДАИС

Помимо приведенных окислителей в реакциях синтеза соединений гипервалентного иода используются также: перборат натрия [17], пероксид водорода [18], гидроперит [19] и т.д.

Используемый растворитель также играет важную роль в синтезе ДАИС. Так, было показано, что использование 2,2,2-трифторэтанола повышает выходы во многих реакциях синтеза ДАИС, например, с участием мезитилена [20].

Самым современным и эффективным методом синтеза ДАИС, который позволяет получать симметричные соли как с донорными, так и с акцепторными заместителями, является синтез с использованием молекулярного иода [21]. Преимущества данного метода заключаются в том,

что отпадает необходимость использования дорогостоящих иодаренов, а процессы иодирования, окисления и лигандного обмена происходят в одну стадию за время от нескольких минут до нескольких часов (рис. 14).

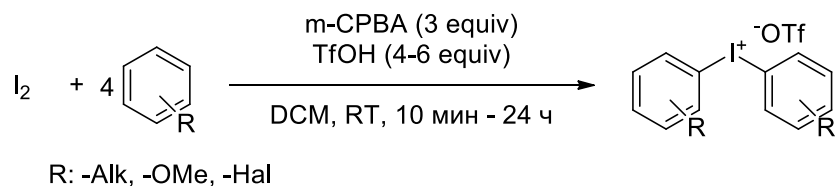


Рисунок 14. Синтез ДАИС с использованием молекулярного иолжа

1.2 Применение диарилиодониевых солей в органическом синтезе

Как уже было отмечено, диарилиодониевые соли к настоящему моменту получили огромную популярность в качестве регио- и стереоселективных арилирующих и функционализирующих агентов в органическом синтезе. Они используются как в сочетании с катализаторами на основе тяжелых металлов, так и без них (например, в реакциях арирования гетеронуклеофилов) и позволяют проводить реакции арирования в гораздо более мягких условиях. Более того, применение ДАИС не ограничивается реакциями кросс-сочетания. Они используются также в качестве прекурсоров в синтезе радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии [22], в качестве катионных фотоинициаторов в процессах полимеризации [23], как органические катализаторы [24], прекурсоры в синтезе БАВ [25], функционализирующие агенты для ковалентной модификации материалов [26] и т.д.

1.2.1 α -Арирование карбонильных соединений с использованием ДАИС

Реакции α -арирования карбонильных соединений являются одними из первых примеров синтетического применения диарилиодониевых солей. В 1960-е годы были получены первые арированные по α -положению циклические дионы с незначительными выходами и высоким содержанием побочных продуктов (рис. 15) [27].

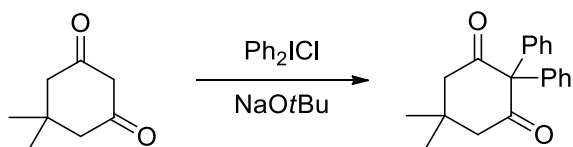


Рисунок 15. α -Арилирование карбонильных соединений

В дальнейшем выходы продукта α -арилирования карбонильных соединений были увеличены за счет использования катализаторов на основе солей меди (I) [28] и гидридов щелочных металлов [29]. Одним из наиболее интересных примеров таких реакций является арилирование эфиров малоновой кислоты (рис. 16) [30].

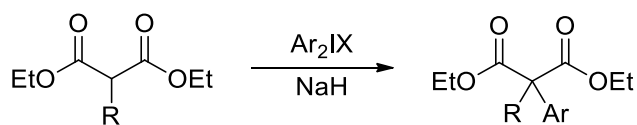


Рисунок 16. Арилирование этилового эфира малоновой кислоты с использованием ДАИС

Важно также отметить, что, несмотря на большое количество примеров α -арилирования карбонильных соединений диарилиодониевыми солями, примеров асимметричного арилирования практически нет. Можно обнаружить лишь два подобных исследования, в одном из которых использовалась хиральная соль (рис. 17) [31], в другом – хиральный катализатор, который использовался в арилировании с дальнейшим получением эпibatидина [32].

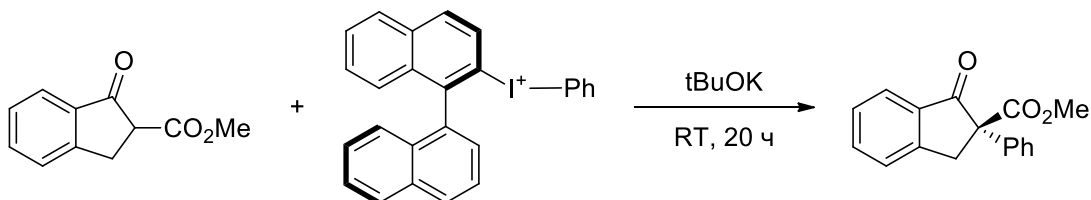


Рисунок 17. Энантиоселективное α -арилирование карбонильных соединений

1.2.2 Реакции кросс-сочетания, катализируемые солями тяжелых металлов

Основное свое синтетическое применение в органической химии диарилиодониевые соли нашли именно как реагенты для региоселективных

реакций кросс-сочетания. Такие реакции катализируются солями тяжелых металлов, таких как палладий, медь, никель и серебро.

Классический пример реакции такого рода это синтез биариллов из N-ацилированного анилина при помощи дифенилиодоний гексафторфосфата, катализируемый солями палладия (II) и меди (II). Важно отметить, что в зависимости от катализатора реакция протекает или преимущественно в *орто*-положение ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) или в *мета*-положение ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) анилина. Образование новой C-C связи в *мета*-положении в одну стадию является уникальным примером арилирования (рис. 18) [33].

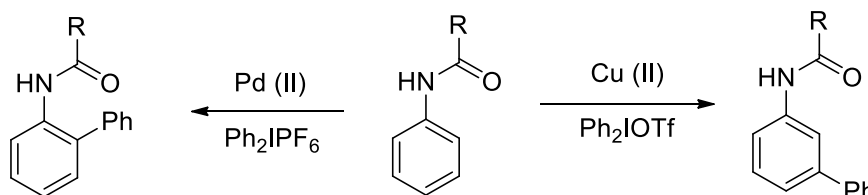


Рисунок 18. Металл-катализируемое арилирование аренов

Интересно также отметить формирование биариллов из двух лигандов диарилиодонивой соли. Такие реакции протекают в присутствии реактивов Гриньяра и солей никеля (II) (рис. 19) [34].

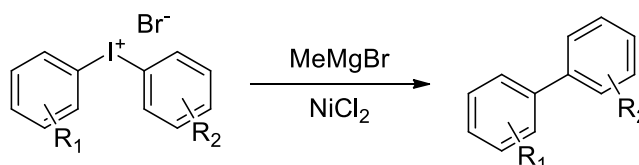


Рисунок 19. Никель-катализируемая реакция синтеза биариллов

Диарилиодидиевые соли нашли применение также и в реакциях арилирования терминальных алкинов по реакции Соногаширо (рис. 20) [35].

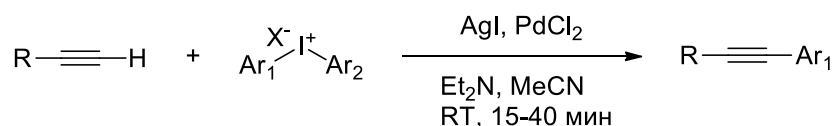


Рисунок 20. Арилирование терминальных алкинов

Помимо данной реакции можно упомянуть также реакции карбонилирования терминальных алкинов при взаимодействии их с ДАИС в присутствии монооксида углерода (рис. 21) [36].

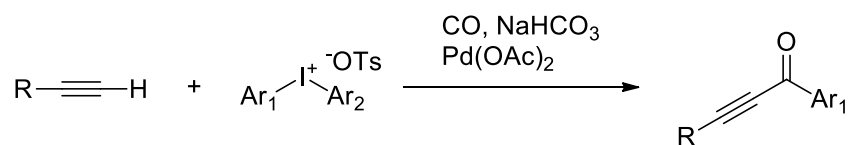


Рисунок 21. Карбонилирование терминальных алкинов

Солями палладия (II) также катализируются и реакции арилирования алкенов по концевой двойной связи (рис. 22) [37].

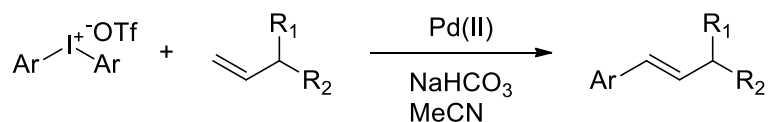


Рисунок 22. Арилирование терминальных алкенов

1.2.3 Арилирование гетеронуклеофилов

Реакции арилирования N-, O-, S-, Se- и F-нуклеофилов являются наиболее важными реакциями ДАИС на данный момент. Так, реакции O-арилирования позволяют получать простые диарилэфиры, S-нуклеофилы используются для синтеза трифенилсульфониевых солей, N-нуклеофилы используют для получения замещенных аминов и гетероциклов, содержащих азот, а радиоактивный фтор ^{18}F используют для получения радиофармпрепаратов из ДАИС. Некоторые наиболее важные реакции арилирования гетеронуклеофилов представлены на рисунке 23 [38].

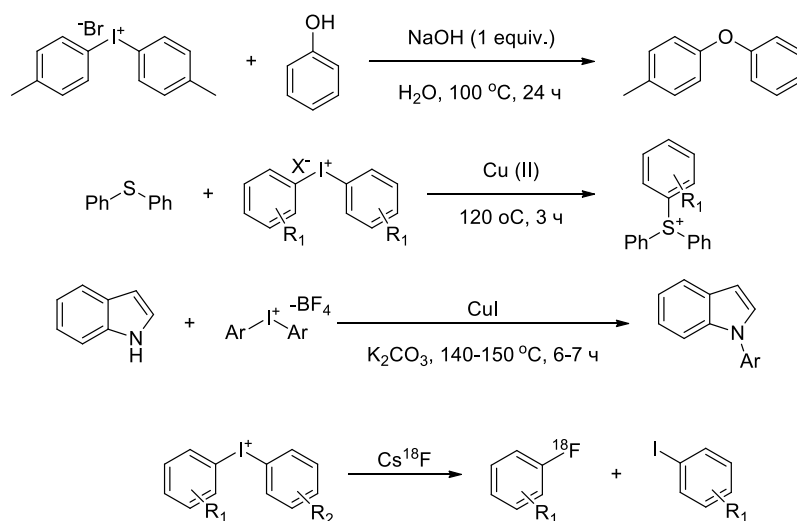


Рисунок 23. Арилирование гетеронуклеофилов

1.3 Восстановительное элиминирование диарилиодониевых солей в присутствии нуклеофила

Несмотря на крайне широкую область применения диарилиодониевых солей в органическом синтезе, практически все реакции, которые связаны с описанными выше превращениями, протекают по механизму восстановительного элиминирования. В качестве субстрата в реакции восстановительного элиминирования рассматривается ДАИС, а атакующий нуклеофил является реагентом. Исключение составляют плазмон-индуцируемые превращения, в которых процесс является свободнорадикальным [39].

Как можно заметить, процесс восстановительного элиминирования диарилиодониевых солей в присутствии нуклеофила обладает селективностью, которая обусловлена влиянием природы заместителей, стерическими факторами в молекуле соли, строением противоиона и условиями той среды, в которой протекает данная реакция.

Первый и наиболее важный фактор, влияющий на селективность протекания реакции восстановительного элиминирования диарилиодониевых солей в присутствии нуклеофила – это природа заместителей в лигандах соли. Очевидно, что наиболее предпочтительным будет замещение нуклеофила в то кольцо, на котором электронная плотность (создаваемая

заместителями или обусловленная строением самого лиганда) меньше. Иными словами, нуклеофил «замещается» в тот лиганд иодониевой соли, который содержит электроноакцепторные группы или, по крайней мере, является менее электронодонорным, чем второй лиганд.

На рисунке 23 представлена подробная схема протекания данного процесса с учетом переходных состояний. Так в процессе восстановительного элиминирования выделяется 3 основные стадии [40].

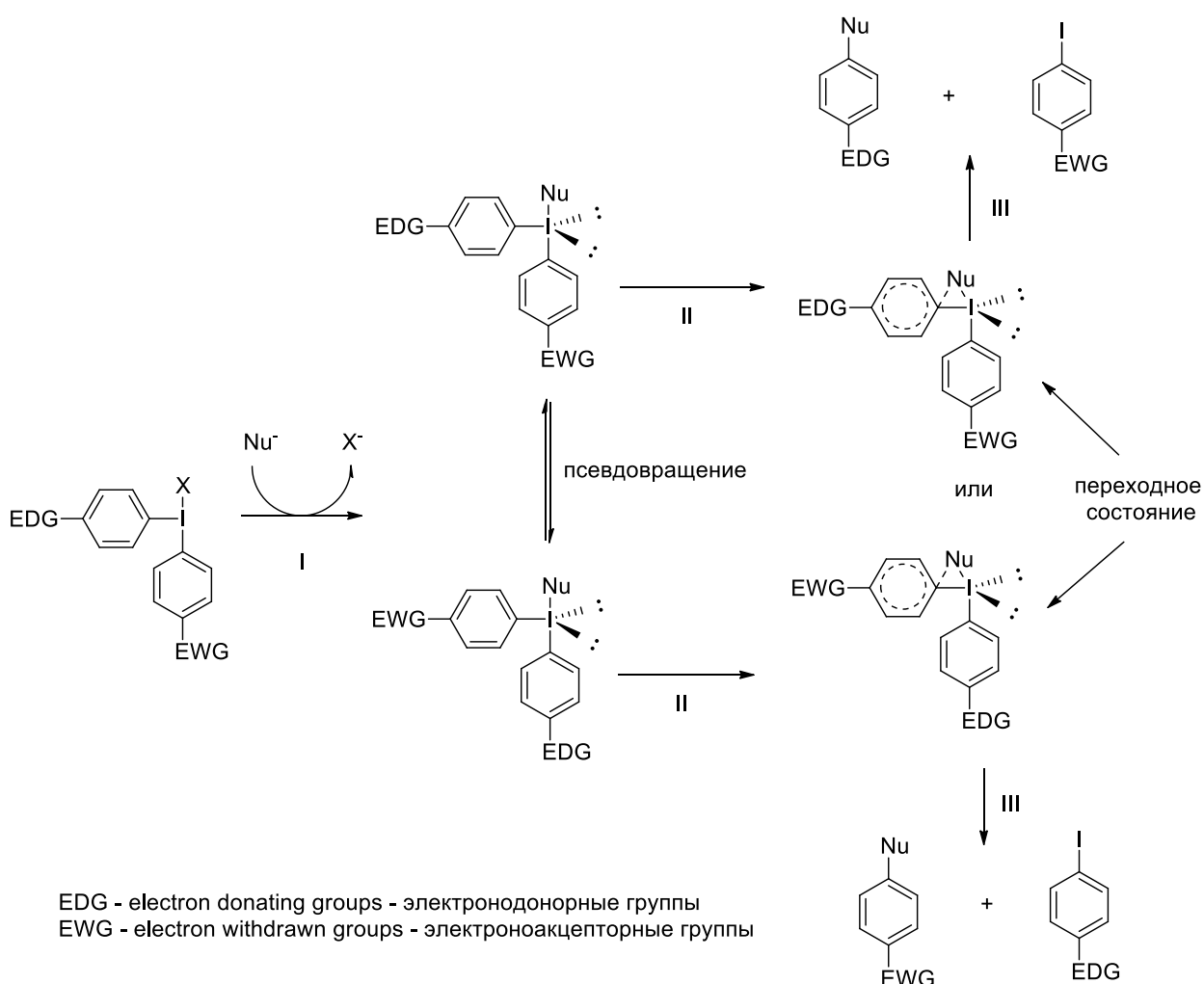


Рисунок 24. Предполагаемый механизм восстановительного элиминирования

На первом этапе происходит замещение противоиона иодониевой соли соответствующим нуклеофилом Nu. При этом образуется структура, напоминающая саму иодониевую соль с нуклеофилом в качестве «противоиона». Эта стадия также сопровождается псевдоротацией лигандов вокруг атома поливалентного иода. Данный процесс направлен на

стабилизацию структуры в соответствии с пространственным строением лигандов. переходное состояние

На втором этапе формируется переходное состояние. Формирование данного переходного состояния является лимитирующей стадией данной реакции. После этого нуклеофил замещается в кольцо экваториально расположенного лиганда, а второй лиганд становится иодпроизводным.

В случае присутствия лиганда с электронодонорными заместителями, электроноакцепторными заместителями и правильно подобранным растворителем данная реакция протекает с высокой конверсией и практически полным замещением нуклеофила в кольцо с электроноакцепторной группой. Тем не менее, есть случаи, когда влияние других факторов определяет селективность реакции.

К таким факторам в первую очередь стоит отнести стерические препятствия в одном из лигандов. Наиболее распространенный пример в данном случае – это восстановительное элиминирование иодониевых солей, один из лигандов которых – мезитилен (рис. 25) [41].

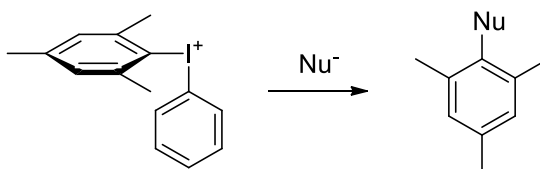


Рисунок 25. Нуклеофильное элиминирование ДАИС с мезитиленовым лигандом

Наличие одной или двух метильных групп в *орто*-положении к поливалентному иоду в лиганде заметно сказывается на селективности реакции. Проявляется так называемый «обратный *орто*-эффект». Объемные метильные группы приводят к тому, что соответствующий лиганд стремится занять экваториальное положение, после чего формирующийся интермедиат определяет характер замещения. Стоит отметить, что этот эффект проявляется даже при наличии электронодонорных заместителей в кольце и

усиливается при наличии электроноакцепторных, несмотря на положительный индуктивный эффект метильной группы.

Другой важный пример влияния стерических факторов на селективность данной реакции – это замещение в иодониевых солях, содержащих циклофановые лиганды (рис. 26) [42]. Процесс замещения в таких соединениях является обратным рассмотренному ранее и используется для направленного замещения нуклеофила в данный лиганд с селективностью до 100% даже при наличии у второго лиганда электронодонорных групп.

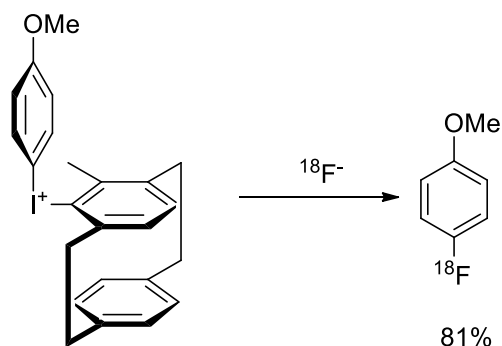


Рисунок 26. Восстановительное элиминирование ДАИС с циклофановым лигандом

Противоион играет меньшую роль в определении селективности процесса восстановительного элиминирования диарилиодониевых солей, тем не менее, одним из побочных продуктов может стать продукт замещения противоиона в кольцо лиганда. Во избежание этого используются противоионы, которые с меньшей вероятностью замещаются в кольцо лиганда в ходе реакции. Например, в работе [43] было показано, что использование бромид-иона повышает выход целевого продукта.

Последним из факторов, оказывающих влияние на селективность реакции восстановительного элиминирования диарилиодониевых солей, является выбор растворителя. Во-первых, растворитель может стать источником нуклеофилов для данной реакции и приводить к новым продуктам замещения. Это приводит к тому, что список растворителей, используемых для реакции восстановительного элиминирования крайне узок.

Во-вторых, некоторые растворители, судя по всему, изменяют характер реакции, в результате чего процесс становится свободнорадикальным. Это объяснение является единственным удовлетворительным для многих случаев, когда селективность реакции обратна предполагаемой или замещение направляется в иное положение кольца лиганда [39].

2. Объект и методы исследования

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol-UV 254 и Kieselgel 60 F254, в качестве элюентов использовали смесь растворителей DCM-MeOH 10:1 (система I); DCM-MeOH 4:1 (система II). Детектирование пятен проводили в фильтрованном УФ-свете при 365 нм. Дополнительную идентификацию пятен на ТСХ пластинках проводили при нагревании; при обработке раствором 5 % ортофосфорной кислоты при нагревании; раствором 2 % калия иодида. ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры снимали на приборе BRUKER AVANCE III с частотой 400 МГц и 100 МГц соответственно.

Дихлорметан, метанол, гексафторизопропанол, гексан, этилацетат, уксусную кислоту использовали марки «ХЧ» без предварительной очистки. Для реакции гликозилирования дихлорметан сушили над молекулярными ситами с диаметром пор 4Å. Глюкозу, фенол и метилат натрия использовали марки «хч», тиофен, анизол, триметоксибензол, диметоксибензол, *пара*-толуолсульфокислота чистотой 98% «Aldrich», *мета*-хлорпербензойная кислота активностью 77% «Aldrich», азид натрия чистотой 99% «Aldrich». Все реагенты использовали без предварительной очистки.

5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

Целью данного раздела является оценка перспективности синтеза и исследования реакционной способности в реакции восстановительного элиминирования гликозидов иодониевых солей для потенциальной коммерциализации полученных реагентов.

Коммерческая привлекательность проекта определяется востребованностью на рынке, ценой продукта и временем выведения на рынок наравне с улучшением технических характеристик продукта или процесса.

Для оценки перспективности исследования были поставлены следующие задачи:

1. Оценить коммерческий потенциал исследования;
2. Составить план научно-исследовательских работ;
3. Определить ресурсную, финансовую, бюджетную, социальную и экономическую эффективность исследования.

5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

5.1.2 Потенциальные потребители результатов исследования

Целью научного исследования было синтезировать ряд гликозидов иодониевых солей с электронодонорными лигандами и оценить их реакционную способность в реакции восстановительного элиминирования с азидом натрия. Полученные реагенты в перспективе могут быть использованы для простого одностадийного синтеза биологически активных фенолгликозидов, синтеза радиофармпрепаратов для позитронной

эмиссионной томографии (ПЭТ) или ковалентной функциональной модификации поверхностей биомедицинских изделий гликоконъюгатами.

Фенолгликозиды – обширный класс биологически активных соединений, являющихся вторичными метаболитами растений. Многие из них являются потенциальными лекарственными препаратами, а некоторые (дигитоксин, конваллятоксин, салицин) уже используются в качестве лекарственных препаратов.

Потенциальными потребителями результатов данного научного исследования могут быть фармацевтические компании и компании, разрабатывающие материалы в сфере биомедицины.

5.1.3 Анализ конкурентных технических решений

Анализ конкурентных технических решений проводится для сравнения разработки с ее полными или частичными аналогами, чтобы определить дальнейшие направления улучшения результатов исследования. При проведении такого анализа разработка по ряду критериев сравнивается с конкурентами.

В качестве объектов анализа были выбраны фенолгликозиды высших растений, полученные экстракцией их растительного сырья и полученные химическим синтезом, в том числе с использованием иодониевых солей.

На сегодняшний день вторичные метаболиты живых организмов могут быть получены двумя основными способами – химическим синтезом и экстракцией из природного сырья. Химический синтез позволяет достигать гораздо большей чистоты продукта, тратить меньше материалов и оборудования и получать продукт с гораздо более высоким выходом. При этом химический синтез связан с использованием высокотоксичных соединений (в частности органических растворителей) и требует более тщательной проверки структуры получаемого продукта. Экстракция из природного сырья не требует использования токсичных веществ, а

сопутствующие вещества носят природное происхождение, вследствие чего представляют гораздо меньшую опасность. Тем не менее, экстракция из природного сырья обладает значительным недостатком – количества получаемого целевого продукта крайне малы при использовании огромного количества сырья, что делает данный способ получения фенолгликозидов гораздо более затратным и неэкологичным.

В анализе были представлены сравнительные характеристики способов получения природных фенолгликозидов, для чего была составлена оценочная карта (таблица 1). В ней B_{ϕ} – метод получения природных фенолгликозидов, разработанный в ходе данной работы, $B_{к1}$ – метод получения природных фенолгликозидов методами ретросинтеза и $B_{к2}$ – метод получения природных фенолгликозидов из растительного сырья.

Таблица 5.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_{ϕ}	$B_{к1}$	$B_{к2}$	K_{ϕ}	$K_{к1}$	$K_{к2}$
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
Экологичность	0,1	4	2	5	0,4	0,2	0,5
Скорость получения	0,2	5	4	2	1	0,8	0,4
Стандартизованность	0,1	5	5	1	0,5	0,5	0,1
Эффективность получения	0,4	5	3	1	2	1,2	0,4
Масштабируемость производства	0,2	4	4	2	0,8	0,8	0,4
Итого	1	23	18	9	1,8	1,6	0,8
Конкурентоспособность продукта	0,4	4	4	3	1,6	1,6	1,2
Возможность вывода на рынок	0,2	5	5	4	1	1	0,8
Цена	0,2	3	4	2	0,6	0,8	0,4
Финансирование научной разработки	0,2	5	3	1	1	0,6	0,2
Итого	1	17	16	10	2,6	2,2	1,4

Анализ конкурентных технических преимуществ определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i,$$

где K – конкурентоспособность научной разработки, B_i – вес i -го критерия (в долях от единицы), B_i – балл i -го критерия.

Наиболее важными критериями оценки конкурентных преимуществ являются эффективность получения продукта, масштабируемость производства и скорость получения продукта. Эффективность получения продукта – это возможность получения продукта в том же количестве при использовании меньшего количества сырья (реагентов), масштабируемость производства – это возможность увеличения объема получаемой продукции без потери ее качества и с пропорциональным увеличением затрат на ее производство, скорость получения – это возможность получать одинаковый объем продукции при меньшем затраченном времени.

5.1.4 SWOT-анализ

SWOT – комплексный анализ научно-исследовательского проекта. Данный вид анализа применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 5.2 – Матрица SWOT

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Экологичность метода</p> <p>С2. Высокая эффективность метода</p> <p>С3. Высокая скорость метода</p> <p>С4. Универсальность метода</p> <p>С5. Коммерческая доступность реагентов</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Высокая стоимость части реагентов</p> <p>Сл2. Низкая стабильность полупродуктов</p>
--	---	---

Продолжение таблицы 5.2

<p>Возможности: В1. Коммерциализация получаемых продуктов В2. Расширение номенклатуры получаемых соединений В3. Взаимодействие с различными научно-исследовательскими группами в мире</p>	<p>Экологичность, безопасность и коммерческая доступность полупродуктов синтеза природных фенолгликозидов способствует быстрому развитию этой области и выходу на рынок. Универсальность методики синтеза позволит расширить номенклатуру получаемых соединений.</p>	<p>Высокая стоимость некоторых из используемых реагентов может быть нивелирована при коммерческой реализации продукта. Поиск новых условий синтеза совместно с другими научными группами может повысить стабильность полупродуктов.</p>
<p>Угрозы: У1. Недостаточная биологическая активность полученных соединений У2. Невозможность масштабного производства продукции</p>	<p>Обширная номенклатура синтезируемых соединений позволит найти наиболее биологически активные молекулы в соответствующих тестированиях. Высокая селективность и эффективность получаемых соединений снижает необходимость их массового производства.</p>	<p>Под действием неблагоприятных факторов в процессе получения продукта могут быть найдены новые пути и методы синтеза целевых молекул на основе имеющихся данных.</p>

Согласно проведенному анализу, правильное применение предоставляемых разработкой преимуществ может минимизировать вероятные риски, а также позволит получить финансирование для дальнейшего продвижения научно-исследовательской работы.

5.2 Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научного исследования была сформирована научная группа, в которую входят научный руководитель и исполнитель проекта.

Таблица 5.3 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции
1	Степанова Елена Владимировна, к.х.н., доцент ИШХБМТ, НИ ТПУ	Руководитель проекта	Координация деятельности исполнителя, вторичная проверка результатов проекта
2	Беккер Глеб Витальевич, студент группы 4Д81, ИШНПТ, НИ ТПУ	Исполнитель проекта	Выполнение проекта

Был составлен перечень этапов работ, а также проведено распределение обязанностей исполнителей проекта.

Таблица 5.4 – Перечень этапов работ и распределение обязанностей исполнителей

Основные этапы	№	Содержание работ	Исполнитель
Разработка задания	1	Составление и утверждение технического задания для выполнения в ходе ВКР	Руководитель проекта
Выбор направления исследований	2	Определение конкретного направления исследования в данной области	Руководитель проекта
	3	Исследование существующей литературы на данную и смежные темы	Исполнитель проекта
	4	Календарное планирование работ по теме	Исполнитель проекта
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Выбор подходящей методики для оптимизации	Исполнитель проекта
	6	Синтез, выделение, очистка и анализ полученных соединений	Исполнитель проекта
	7	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями и литературой	Исполнитель проекта
	8	Оценка полученных результатов	Исполнитель проекта
Обобщение и оценка результатов	9	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель проекта
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	10	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Исполнитель проекта
	11	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Исполнитель проекта
Оформление отчета по ВКР	12	Составление пояснительной записки	Исполнитель проекта

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Определение трудоемкости выполняемых участниками проекта работ является важным моментом, поскольку трудовые затраты вносят значительный вклад в общие затраты проекта.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используется формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{min} + 2t_{max}}{5},$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -й работы, чел./день; t_{min} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной работы чел./день; t_{max} – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной работы, чел./день.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в днях:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{ч_i},$$

$ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну работу на данном этапе, чел.

5.2.3 Разработка графика научного исследования

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов следует перевести в календарные дни. Для этого необходима следующая формула:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{кал}$$

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{кал} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} = 1,226,$$

$T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в 2021-2022 учебном году (277; с 01.09 по 04.06);

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в 2021-2022 учебном году (39);

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в 2021-2022 учебном году (12).

Результаты расчетов трудоемкости и продолжительности всех видов работ приведены в таблице 5.

Таблица 5.5 – Временные показатели проведения научно-технической работы

№	Название работы	Трудоемкость работ, чел./день			Исполнитель	Длительность работ в рабочих днях, T_{pi}	Длительность работ в календарных днях, $T_{\text{к1}}$	
		t_{min}	t_{max}	$t_{\text{ож1}}$				
1	Составление и утверждение технического задания для выполнения в ходе ВКР	0,5	1	0,7	Руководитель проекта	0,7	0,9	1
2	Определение конкретного направления исследования в данной области	0,5	1	0,7	Руководитель проекта	0,7	0,9	1
3	Исследование существующей литературы на данную и смежные темы	7	10	8,2	Исполнитель проекта	8,2	10,1	11
4	Календарное планирование работ по теме	1	3	1,8	Исполнитель проекта	1,8	2,3	3
5	Выбор подходящей методики для оптимизации	15	20	17	Исполнитель проекта	17	20,8	21
6	Синтез, выделение, очистка и анализ полученных соединений	50	80	62	Исполнитель проекта	62	76,0	76

Продолжение таблицы 5.5

7	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями и литературой	3	5	3,8	Исполнитель проекта	3,8	4,9	5
8	Оценка полученных результатов	3	5	3,8	Исполнитель проекта	3,8	4,9	5
9	Определение целесообразности проведения ВКР	4	6	4,8	Руководитель проекта	4,8	5,9	6
10	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсо-эффективность и ресурсосбережение»	4	8	5,6	Исполнитель проекта	5,6	7,2	8
11	Оформление раздела «Социальная ответственность»	3	5	3,8	Исполнитель проекта	3,8	4,8	5
12	Составление пояснительной записки	4	5	4,4	Исполнитель проекта	4,4	5,4	6

Для большей наглядности представим полученный календарный план в виде графика Гантта.

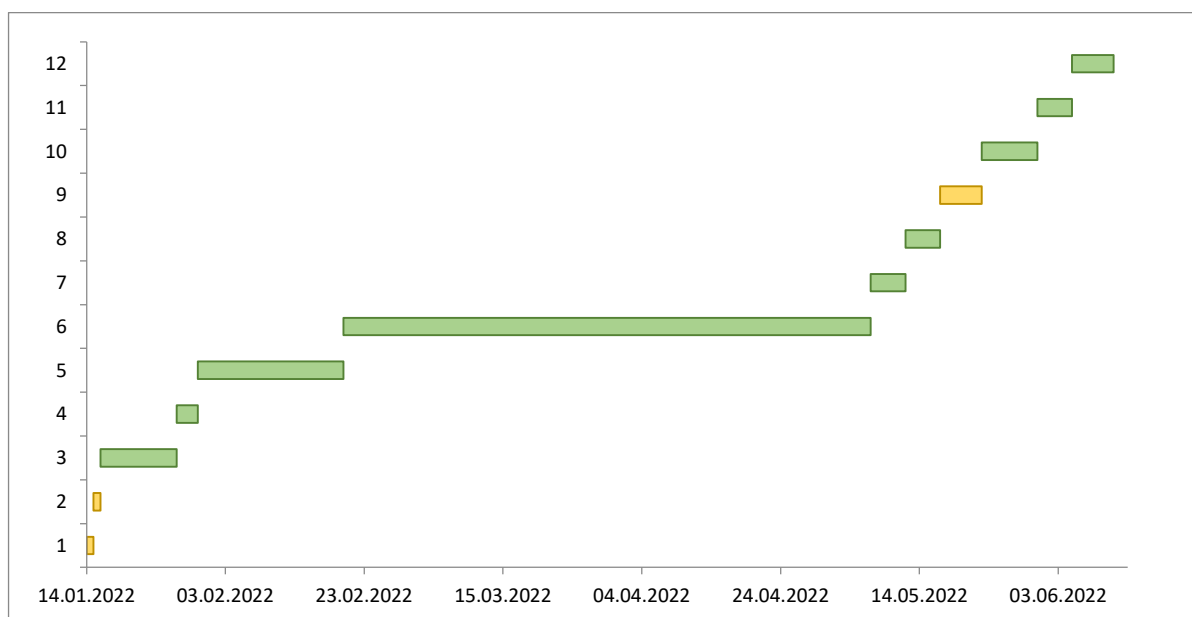


Рисунок 40. График Гантта с распределением задач в соответствии с календарным планом

5.3 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

5.3.1 Расчет материальных затрат НТИ

В данный раздел включаются затраты на сырьевые материалы, комплектующие полуфабрикатов и изделий, необходимых для выполнения работы. Потребность сырьевых материалов определяется по количеству их расхода. Формула для расчета материальных затрат:

$$Z_M = (1 + k_t) \cdot \sum_{i=1}^m C_i \cdot N_{расхi},$$

где m – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования; $N_{расхi}$ – количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт, кг, м³ и т.д.); k_t – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы (15%). Материальные затраты указаны в таблице 6.

Таблица 5.6 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за единицу, руб.	Затраты на материалы, руб.
Глюкоза	г	20	0,382	7,64
Уксусный ангидрид	мл	50	1,964	98,2
Ацетат натрия	г	0,1	0,192	0,0192
4-иодфенол	г	4	292,5	1170
Дихлорметан	л	3	1456	4368
Эфират трифторида бора	мл	7	453	3171
Триэтиламин	мл	1	104	104
Аргон	л	0,5	600	300
<i>пара</i> -Толуол-сульфо кислота	г	0,5	1,2	0,6

Продолжение таблицы 5.6

мета-Хлорпер-бензойная кислота	г	1	117,64	117,64
Тиофен	мл	0,5	10,62	5,31
Анизол	мл	0,5	2,8	1,4
Триметокси-бензол	г	1	97,4	97,4
1,3-Диметокси-бензол	мл	0,5	3,06	1,53
Азид натрия	г	0,5	19,19	9,595
Диметил-сульфоксид	мл	10	7,06	70,6
ДМСО-d ₆	мл	5	1493	7465
Гексан	л	3	1155	3465
Этилцетат	л	3	514	1542
Метанол	л	3	800	2400
Итого:				24 394,93

5.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения экспериментальной части работы. Стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Таблица 5.7 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№	Наименование оборудования	Кол-во единиц	Цена единицы, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Колба круглодонная (5 мл)	1	256	256
2	Колба круглодонная (25 мл)	1	324	324
3	Колба круглодонная (50 мл)	1	356	356
4	Колба круглодонная (100 мл)	1	455	455
5	Колба круглодонная (250 мл)	1	722	722
6	Шпатель	1	120	120
7	Пинцет	1	100	100
8	Пластины для хроматографии с проявлением в УФ	1	1100	1100

Продолжение таблицы 5.7

9	Пластины для хроматографии без проявления в УФ	1	750	750
10	Стакан химический (100 мл)	1	259	259
11	Стакан химический (150 мл)	1	299	299
12	Стакан химический (200 мл)	1	329	329
13	Цилиндр мерный (10 мл)	1	150	150
14	Цилиндр мерный (15 мл)	1	200	200
15	Цилиндр мерный (25 мл)	1	299	299
16	Бюкс стеклянный (100 мл)	2	150	300
17	Якорь магнитной мешалки	1	900	900
18	Автоматическая пипетка (1 мл)	1	1500	1500
19	Автоматическая пипетка (100 мкл)	1	2500	2500
20	Ампула для ЯМР-анализа	10	500	5000
21	Флакон пенициллиновый	100	10	1000
22	Септа резиновая	100	5	500
23	Крышка резиновая для пенициллинового флакона	100	2	200
24	Крышка полипропиленовая для пенициллинового флакона	100	2	200
25	Штатив	2	500	1000
26	Лапка штатива	2	400	800
27	Крепление лапки штатива	2	350	700
28	Воронка делительная (250 мл)	1	800	800
29	Воронка (50 мл)	1	140	140
				21 259

Таблица 5.8 – Затраты на оборудование

№	Наименование оборудования	Кол-во, шт.	Срок полезного использования, лет	Цена единицы оборудования, руб.
1	Испаритель ротационный пленочный	1	20	350 000
2	Флэш-хроматограф	1	30	1 200 000
3	Мешалка магнитная с нагревом	1	20	50 000
4	Весы аналитические	1	50	400 000
5	ЯМР спектрометр	1	50	12 000 000
6	Насос мембранный вакуумный	2	10	150 000
7	Шкаф сушильный	1	50	70 000

Расчет амортизации осуществляется по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n},$$

где n – срок полезного использования (лет).

Амортизация рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m,$$

где I – итоговая сумма, руб., m – время использования в месяцах. Таким образом, получаем формулу для расчета амортизации:

$$A = \frac{m \cdot I}{12 \cdot n}$$

Из данной формулы получаем сумму отчислений на амортизацию для всего оборудования.

Таблица 5.9 – Амортизационные отчисления.

№	Наименование оборудования	Кол-во, шт.	Срок полезного использования, лет	Амортизация, руб.
1	Испаритель ротационный пленочный	1	20	17500
2	Флэш-хроматограф	1	30	40000
3	Мешалка магнитная с нагревом	1	20	2500
4	Весы аналитические	1	50	8000
5	ЯМР спектрометр	1	50	240000
6	Насос мембранный вакуумный	2	10	15000
7	Шкаф сушильный	1	50	1400
Итого:				324400

Помимо материалов и оборудования для работы также необходимо специальное программное обеспечение. Укажем также затраты на программное обеспечение.

Таблица 5.10 – Затраты на лицензионное программное обеспечение

№	Название	Кол-во	Срок пользования	Стоимость подписки
1	Microsoft Office	1	9 мес.	515,6 руб/мес.
2	ChemDraw	1	3 мес.	43 435 руб/год
Итого:				15 499,15 руб.

5.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В данном разделе рассчитывается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, которые участвуют в выполнении работы по теме. Расходы по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда.

Таблица 5.11 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель проекта	Исполнитель проекта
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	52
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	48
- невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	246	246

Статья включает в себя основную заработную плату и дополнительную заработную плату:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}$$

Месячный оклад работника:

$$Z_m = Z_{тс} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p$$

где $Z_{тс}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.; $k_{пр}$ – премиальный коэффициент (0,3); $k_{д}$ – коэффициент доплат и надбавок (0,2-0,5); $k_{р}$ – районный коэффициент (1,3 для Томска).

Среднедневная заработная плата:

$$Z_{дн} = \frac{Z_{м} \cdot M}{F_{д}}$$

Таблица 5.12 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{б}$, руб.	$k_{р}$	$k_{пр}$	$k_{д}$	$Z_{м}$, руб.	$Z_{дн}$, руб.	$T_{р}$, раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель проекта	31000	1,3	0,3	0,2	46500	2 079,27	12	24 951,24
Исполнитель проекта	3750	1,3	0	0	4875	161,16	146	23 529,36
Итого, руб.:								48 480,6

5.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Дополнительная заработная плата исполнителей темы рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы работников по формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн},$$

где $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается за 0,15). Для руководителей проекта (для исполнителя темы не выплачивается):

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 24 951,24 = 3 742,69$$

5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФФОМС) от затрат на оплату

труда работников. Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}),$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и т.д.).

Таблица 5.13 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель проекта	24 951,24	3 742, 69	7 776,06
Исполнитель проекта	23 529,36	0	6 376,46
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	27,1%		
Итого			14 152,52

5.3.6 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$З_{\text{накл}} = (S - 7) \cdot k_{\text{нр}},$$

где S – сумма статей 1; $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы (равен 16%).

5.3.7 Формирование бюджета затрат научно исследовательского проекта

В качестве аналогичной технологии для определения интегрального финансового показателя приняты биodeградируемые ортопедические имплантаты из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA). Основное отличие заключается в пункте материальных затрат.

Таблица 5.14 – Расчет бюджета НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.		Примечание
	Текущий проект	Аналог	
1. Материальные затраты НТИ	61 153	77 268	-
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	324400	324400	-
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	48 480	48 480	-
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	3 742	3 742	-
5. Отчисления во внебюджетные фонды	14 152	14 152	-
6. Накладные расходы	51904	74866	16% от суммы ст. 1-5
7. Бюджет затрат НТИ	376304	399266	Сумма ст.1-6

5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин – финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

5.4.1 Интегральный финансовый показатель

Интегральный финансовый показатель определяется как:

$$I_{\Phi}^p = \frac{\Phi_i}{\Phi_{max}},$$

где I_{Φ}^p – интегральный финансовый показатель разработки, Φ_i – стоимость i -го варианта исполнения, Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$$I_{\text{финр}}^{\text{тек}} = \frac{\Phi_{\text{текущ.}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{376\,304}{399\,266} = 0,94,$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1}} = \frac{\Phi_{\text{исп.1}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{399\ 266}{399\ 266} = 1$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

5.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i^a,$$

$$I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i^p,$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов; a_i – весовой коэффициент i -го параметра; b_i^a , b_i^p – бальная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливаемая экспертным путем по выбранной шкале оценивания; n – число параметров сравнения.

В качестве аналога также принят метод получения фенолглюкозидов из природного сырья.

Таблица 5.15 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения

Объект исследования / Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог
Эффективность	0,3	5	3
Экологичность	0,1	4	3
Воспроизводимость	0,2	5	3

Инновационность	0,25	3	4
Стабильность	0,15	5	3
	1	4,4	3,25

5.4.3 Интегральный показатель эффективности разработки

Интегральный показатель эффективности разработки и аналога определяется на основании интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{финр}}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p},$$

$$I_{\text{текущ.}} = \frac{4,4}{0,794} = 5,54,$$

$$I_{\text{исп.1}} = \frac{3,25}{1} = 3,25.$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{финр}}^3}{I_{\text{финр}}^a},$$

где $\mathcal{E}_{\text{ср}}$ – сравнительная эффективность проекта; I_m^p – интегральный показатель разработки; I_m^a – интегральный показатель аналога.

$$\mathcal{E}_{\text{ср,2}} = \frac{4,4}{3,25} = 1,35,$$

$$\mathcal{E}_{\text{ср,1}} = \frac{3,25}{4,4} = 0,74.$$

Таблица 5.16 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Аналог	Разработка
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	0,724
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,25	5,54

3	Интегральный показатель эффективности	3,25	4,4
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	0,74	1,35

Сравнение среднего интегрального показателя проектов позволяет сказать о том, что текущий проект является более ресурсо- и финансовоэффективным.

Выводы по разделу

В ходе разработки данного раздела была проведена оценка перспективности научного исследования синтеза и исследования реакционной способности гликозидов иодониевых солей.

По результатам анализа конкурентных технических решений разработка признана конкурентоспособной. Главными её преимуществами являются персонализированность, т.е. возможность изготовления имплантата необходимой формы и размера в соответствии с индивидуальными физиологическими особенностями пациента и биоактивность.

Проектный бюджет составил 399 266 руб.

Результаты оценки эффективности ВКР следующие:

- Значение интегрального финансового показателя ВКР – 0,794;
- Значение интегрального показателя ресурсоэффективности – 5,54;
- Значение интегрального показателя эффективности ВКР составляет – 4,4.