

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
Разработка синтеза 6-О сложных эфиров арилгикозидов

УДК 547.918:66.095.14

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Белозерцева Маргарита Андреевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	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	Белозерцева Маргарита Андреевна

Тема работы:

Разработка синтеза 6-О сложных эфиров арилгикозидов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	от 02.02.2022 №33-32/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Качественное исследование состава растений рода <i>Populus</i> ; вид сырья – кора Осины обыкновенной, листья Осины обыкновенной, листья Тополя черного.
---------------------------------	---

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 Елена Владимировна	к.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Белозерцева Маргарита Андреевна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа 4Д81		ФИО Белозерцева Маргарита Андреевна	
Школа		Отделение (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Тема ВКР:

Разработка синтеза 6-О сложных эфиров арилгликозидов

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации 	<p>Объект исследования: однореакторный метод получения 6-О сложных эфиров арилгликозидов через последовательное бромирование по 6-му положению улерида глюкозы и последующем ацилированием арилпроизводным</p> <p>Область применения: органический синтез</p> <p>Рабочая зона: лаборатория 109 второго корпуса Томского Политехнического Университета</p> <p>Размеры помещения 90.7 м²</p> <p>Количество и наименование оборудования рабочей зоны: Вытяжной шкаф 4 шт Холодильник 1 шт Вакуумный насос 2 шт Роторный испаритель 1 шт Сушильный шкаф 1 шт Магнитные мешалки 10 шт Плитка для нагрева 2 шт Весы лабораторные 1 шт</p> <p>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне: Синтез ацетилированных гликозидов, дезацетилирование, бромирование, ацилирование, доказательство структуры спектральными методами.</p>
<p>Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:</p>	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения/при эксплуатации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ul style="list-style-type: none"> – Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018) – ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. – ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования – СП 2.2. 3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда»
<p>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения/при эксплуатации :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов 	<p>Вредные производственные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Повышенный уровень шума; - Отклонение показателей микроклимата на рабочем месте; - Недостаточная освещенность рабочей зоны; - Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека; - Повышенная температура рабочих поверхностей

	<p>- Химические вещества.</p> <p>Опасные производственные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Воздействие особо токсичных веществ; - Работа с электрическими приборами; - Работа с приборами под давлением; - Термические и химические ожоги; <p>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Хлопчатобумажный халат; - Перчатки латексные защитные; - Очки защитные; - Респираторы; - Вентиляция и очистка воздуха. <p style="text-align: center;">-</p>	
3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения/при эксплуатации	<p>Воздействие на литосферу: утилизация бытовых отходов</p> <p>Воздействие на гидросферу: утилизация реагентов в канализационную сеть, загрязнение стоков.</p> <p>Воздействие на атмосферу: попадание летучих токсичных веществ в атмосферу</p>	
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения/при эксплуатации	<p>Возможные ЧС:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Техногенного характера: пожары, обрушение зданий, аварии на тепловых сетях в зимнее время года. - Природного характера: землетрясения, метеорологически опасные явления. - Биолого-социального и социального характера: заболевания, вызванные инфекциями, массовые беспорядки. <p>Наиболее типичная ЧС: возникновение пожара.</p>	
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику		24.01.2022

Задание выдал консультант:

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

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Белозерцева Маргарита Андреевна		

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Белозерцевой Маргарите Андреевне

Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение (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. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Бюджет проекта – не более 300 000 рублей
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Значение показателя интегральной ресурсоэффективности – не менее 4,14 баллов
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления во внебюджетные фонды – 27,1%

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Расчет конкурентоспособности; SWOT-анализ.
2. Планирование процесса управления НИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Структура работ. Определение трудоемкости; Разработка графика проведения исследования; Расчет бюджетной стоимости НИР.
3. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Интегральный финансовый показатель; Интегральный показатель ресурсоэффективности; Интегральный показатель эффективности; Сравнительная эффективность вариантов исполнения.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности ТР;
2. Матрица SWOT;
3. Диаграмма Ганта;
4. График проведения и бюджет НИ;
5. Основные показатели эффективности НИ.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	27.01.2022
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Гасанов М.А.	д-р экон. наук		27.01.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Белозерцева М.А.		27.01.2022

РЕФЕРАТ

Выпускная квалифицированная работа: содержит 81 с,

Ключевые слова: гликозиды, арилгликозиды, гликозилирование

Объект исследования: 6-*O*-ацилированные арилгликозиды

Цель работы: Разработка синтеза 6-*O* сложных эфиров арилгликозидов

В результате научной работы был разработан метод ацилирования арилгликозидов по 6-му положению углерода в углеводной части, на основании которого синтезированы 2-формилфенил-(6-бензоил-β-D-глюкопиранозид) и 6-*O*-бензоил-β-D дезоксиглюкопиранозид

Область применения: Медицина, химия углеводов соединений

Значимость работы: Впервые предложен метод ацилирования арилгликозидов основанный на взаимодействии галогенгликозида с солью карбоновой кислоты. Есть гипотеза, что выходы целевых гликозидов выше и выделение из реакционной массы проще, чем у ранее предложенных методик. В связи с чем сокращается время синтеза и количество ресурсов, затрачиваемых на производство природных арилгликозидов. Это позволяет эффективнее набирать необходимые количества гликозидов для исследования их фармакологической активности. В перспективе разработанная методика будет применяться для синтеза новых соединений с целью исследования их биологической активности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБГ – ацетобромоглюкоза, 2,3,4,6-тетра-О-ацетилглюкопиранозилбромид

ВКР – выпускная квалификационная работа

ДНФГ – 2,4-динитрофенилгидразин

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Ac – ацетильная группа ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)

Et – этил (CH_3CH_2-)

Me – метил (CH_3-)

Ph – фенил (C_6H_5-)

Pu – пиридин

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	14
1 ПРИРОДНЫЕ АРИЛГЛИКОЗИДЫ, 6-О-БЕНЗОИЛСАЛИЦИН, САРАРУМОЗИД В, ОВАТОЗИД D ИХ СВОЙСТВА, НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ И СПОСОБЫ СИНТЕЗА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	15
1.1 Нахождение 6-О-сложных эфиров арилгликозидов в природе	15
1.2 Методы синтеза природных арилгликозидов	18
1.2.1 Методы гликозилирования	19
1.3 Методы восстановления альдегидной группы.....	21
1.4 Методы ацилирования углеводов. Получение сложных эфиров арилгликозидов по углеводной части	22
2 РАЗРАБОТКА ОБЩИХ СХЕМ СИНТЕЗА 6-О-АЦИЛИРОВАННЫХ АРИЛГЛИКОЗИДОВ	24
2.1 Ретросинтетический анализ природных арилгликозидов	24
2.2 Получение фенил-6-О-3-метокси-4-гидроксибензоил- β -D - глюкопиранозида, 6-О-бензоилсалицина и сахарумозида В.....	26
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	30
3.1 Синтез гликозидов	30
3.2 Дезацетилирование полученных арилгликозидов.....	31
3.3 Бромирование полученных гликозидов	32
3.4 Ацилирование полученных галогликозидов.....	33
4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ.....	35
4.1 Предпроектный анализ	36
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	36

4.1.2	Анализ конкурентных решений	37
4.1.3	SWOT-анализ	38
4.2	Планирование управления научно-техническим проектом	41
4.2.1	Иерархическая структура работ в рамках научного исследования.....	41
4.2.2	Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения	43
4.2.3	Разработка графика проведения научного исследования....	44
4.3	Бюджет научного исследования.....	47
4.3.1	Расчет материальных затрат НТИ.....	47
4.3.2	Расчет затрат на специальное оборудование для научно-экспериментальных работ	49
4.3.3	Основная заработная плата.....	51
4.3.4	Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала	53
4.3.5	Отчисления во внебюджетные фонды.....	53
4.3.6	Накладные расходы	54
4.3.7	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	54
4.4	Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	55
	В данном разделе определяется эффективность ВКР на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.	55
4.4.1	Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования.....	55

4.4.2	Интегральный показатель ресурсоэффективности научного исследования.....	56
4.4.3	Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки.....	58
5	СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.....	61
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	62
5.2	Производственная безопасность	63
5.2.1	Анализ вредных факторов, возникающих при работе с объектом или при проведении исследований в лаборатории.....	63
5.3	Экологическая безопасность	69
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	70
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
	ИСТОЧНИКИ	74
	ПРИЛОЖЕНИЕ А. СПЕКТРЫ ЯМР ^{13}C	76
	ПРИЛОЖЕНИЕ В. СПЕКТРЫ ЯМР ^1H	79

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Фармацевтическая отрасль занимается поиском и разработкой эффективных и безопасных лекарственных средств на протяжении многих столетий. Все чаще ученые приходят к выводу, что соединения природного происхождения имеют заметное превосходство в биологической активности по сравнению с синтетическими. В связи с чем химия углеводов на сегодняшний день является перспективным и стремительно развивающимся направлением в сфере медицины.

Большинство вторичных метаболитов растений имеют широкий спектр лечебного и общетонизирующего действия на живые организмы. Однако их выделение из растительного сырья нецелесообразно из-за малого количества целевых продуктов и сложности разделения смеси на индивидуальные компоненты, что затрудняет исследование их фармакологической активности. Химический синтез позволяет намного быстрее и менее затратно получать природные гликозиды в необходимых количествах, а также способствует разработке схожих по структуре лекарственных средств.

Целью работы является разработка синтеза 6-О-ацилированных арилгликозидов.

Объектом исследования являются ацилированные арилгликозиды.

Предметами исследования являются ацилированные ванилиновой кислотой арилгликозиды с салициновым альдегидом и фенолом в качестве агликона.

Научная новизна. Впервые предложен метод ацилирования арилгликозидов основанный на взаимодействии галогенгликозида с солью карбоновой кислоты.

Практическая значимость. Разработан новый метод синтеза 6-О-ацилированных арилгликозидов, позволяющий нарабатывать достаточные для исследований количества растительных метаболитов.

1 ПРИРОДНЫЕ АРИЛГЛИКОЗИДЫ, 6-О-БЕНЗОИЛСАЛИЦИН, САРАРУМОЗИД В, ОВАТОЗИД D ИХ СВОЙСТВА, НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ И СПОСОБЫ СИНТЕЗА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Нахождение 6-О-сложных эфиров арилгликозидов в природе

В последнее время большое внимание уделяется лекарственным препаратам, изготовленным на основе растений, особенно тех, которые применяются в народной медицине. При этом важно разбираться какое именно составляющее этих растений обладает биологической активностью. Очень часто такими компонентами оказываются арилгликозиды. Фенольные гликозиды, соединения, содержащие сахарный остаток, связанный с фенольным агликоном, распространены повсеместно в растительном мире и являются одними из наиболее распространенных вторичных метаболитов, известных в тканях растений [1]. В последние годы синтез фенольных гликозидов привлек значительное внимание как синтетических, так и медицинских химиков из-за их фармацевтического потенциала.

Первым кто описал лечебные свойства коры ивы белой был священник Эдвард Стоун, что положило начало исследованию ее состава [2]. В 23–30 гг. XIX века было выделено биологически активное соединение – салицин **1**, которое обуславливало противовоспалительный и жаропонижающий эффект коры ивы [2]. Благодаря открытию салицина позднее была синтезирована лекарственная субстанция, популярная до сих пор – ацетилсалициловая кислота, обладающая аналогичными салицину **1** биологически активными свойствами (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**) [2].

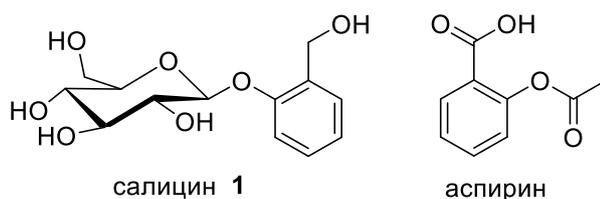


Рисунок 1 – Структурная формула салицина **1** и аспирина

Сложный эфир салицина, популин **2** (рисунок 2), был обнаружен в коре крупнозубчатого тополя (*P. Grandidentata*), в грамотрицательных бактериях (*P. beijingensis*), в коре пустынного тополя (*P. Euphratica*) и в «дереве императрицы» (*P. tomentosa*) и т.д. [3], обладающий противовоспалительной и жаропонижающей активностью, основанной на ингибировании синтеза простагландинов [4]. Фармакологические свойства 6-*O*-бензоилсалицина обуславливают его ценность в косметической и фармацевтической промышленности [4].

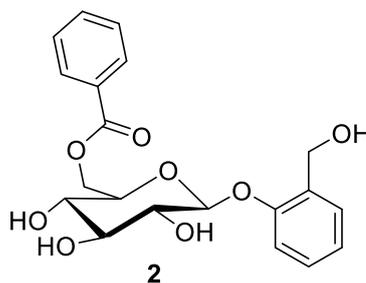


Рисунок 2 – Структурная формула популина 2

Известно природное соединение – сахарумозид В **3** (рисунок 3), выделенное из коры сахарного клена (*Acer saccharum*), ацилированное по 6-гидроксилу ванилиновой кислотой. В процессе исследования биологически активных свойств этого природного гликозида, ученые выяснили, что он обладает цитотоксичностью в отношении онкогенных и неканцерогенных клеточных линий толстой кишки человека [5]. Впервые сахарумозид В **3** и его аналоги были синтезированы в лабораторных условиях в 2017 году [5].

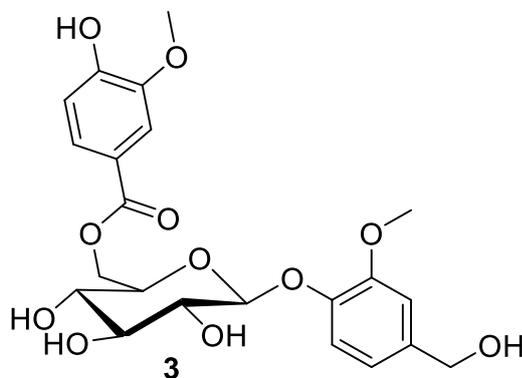


Рисунок 3 – Структурная формула сахарумозида В 3

Еще одним не менее интересным соединением является природный гликозид оватозид D (рисунок 4), впервые выделенный из коры лиственного дерева (*Catalpa ovata*). Было обнаружено, что он поглощает пероксинитрит, образованный 3-морфолинозиднониминном и по своей сути является моноацилированными аналогами гастродина [6]. Моноацильные производные природных фенольных гликозидов представляют интерес в фитохимии как важные вторичные метаболиты высших растений и специфические хемотаксономические маркеры. Они также представляют интерес для медицинской химии, поскольку метаболизм моноацилированной глюкозы и гликозидов отличается от метаболизма незащищенных производных глюкозы. Феруловая кислота, являющаяся 6-*O*-ацилом оватозидов D обладает антиоксидантной, противомикробной, противовоспалительной, противораковой и антитромботической активностью.

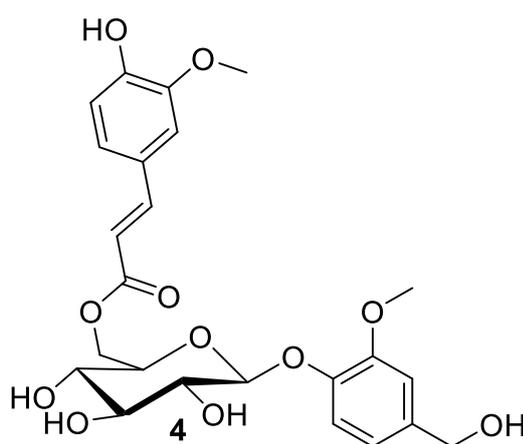


Рисунок 4 – структурная формула оватозидов D

Помимо фармакологических свойств гликозидов стоит отметить, что некоторые представители этого класса соединений также могут использоваться в пищевой промышленности. Например, индейцы еще в XVI-XVIII веках добавляли в пищу «сладкую траву», теперь известную как стевия. Французские химики выделили из неё гликозиды, ответственные за вкусовые качества. Из этих соединений приобрёл особую популярность стевиозид (рисунок 3). При употреблении в пищу он не влияет на концентрацию глюкозы в крови, поэтому его применяют как

сахарозаменитель в том числе при низкоуглеводной диете и в продуктах для больных диабетом.

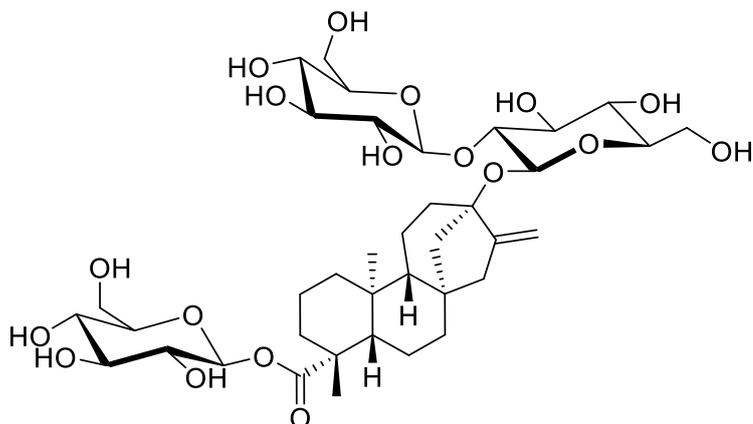


Рисунок 5 – Структурная формула стевиозида

Все перечисленные гликозиды были выделены из природного сырья. Однако их выделение из растений не целесообразно из-за низких выходов целевого продукта. Например, всего 30 г винкристина (химиотерапевтического препарата) требовались высушенные листья почти с 15 деревьев барвинка розового (*Catharanthus roseus*) [5]. Кроме того, выделение гликозидов из природного сырья имеет весьма трудоемкий процесс выделения и избавления от примесей. Чтобы преодолеть эти проблемы, ведется разработка синтеза природных продуктов химическим путем как в их нативной форме, так и их аналоги [5].

1.2 Методы синтеза природных арилгликозидов

Ключевым моментом получения целевых арилгликозидов является создание гликозидной связи – гликозилирование. Важно, чтобы синтетические гликозиды имели аналогично природным β -конфигурацию аномерного центра. В химии углеводов достаточно методов гликозилирования, чтобы добиться селективного получения именно β -конфигурации.

Существует множество методик гликозилирования, однако наиболее эффективны методики, в которых используются защищенные гликозидные доноры, поскольку в этом случае возможно добиться селективного образования β -изомера, к тому же не происходит мутаротация углевода с

образованием пиранозных и фуранозных форм [2]. В данной работе будут рассмотрены самые популярные и продуктивные методы гликозилирования

1.2.1 Методы гликозилирования

Первые попытки синтеза фенолгликозидов сложной структуры были осуществлены Земплем еще в 1959 году: тогда он синтезировал полостью защищенные салицилоил-популин и салицилоил-салицин. Однако ему не удалось доказать их структуру, так как значения температуры плавления и элементного анализа было недостаточно [7], а также ему не удалось удалить защитные группы и получить природные гликозиды.

Методы получения простых арилгликозидов известны достаточно давно. Так, Кенигсом и Кнорром в 1901 году был предложен метод гликозилирования спиртов и фенолов ацилгалогенозами с использованием солей серебра и двухвалентной ртути [8]. Метод (рисунок 6) характеризуется высокими выходами: соли тяжелых металлов координируются с уходящей группой гликозидного донора, уменьшая электронную плотность на аномерном центре, что обуславливает стереоселективность процесса. Но метод довольно дорогостоящий, и поэтому не всегда доступен для исполнения.

Данный метод до сих пор широко применяется для гликозилирования фенолов сложной структуры.

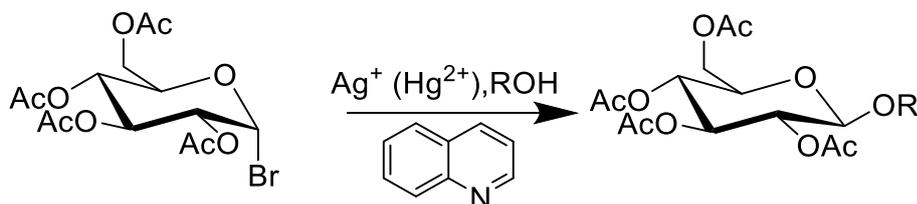


Рисунок 6 – Гликозилирование методом Кенигса-Кнорра. R = Alk, Ar

Метод гликозилирования с использованием трихлорацетимидатов (рисунок 7) уже не столь успешен в плане стереоселективности [9] по сравнению с методом Кенигса-Кнорра, но тем не менее имеет широкое применение для фенолов. При катализе $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ или TMSOTf может образовываться смесь α - и β -аномеров.

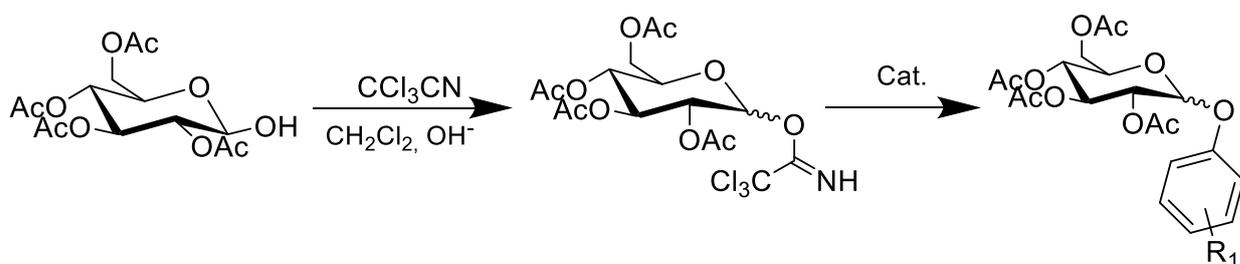


Рисунок 7 – Гликозилирование с использованием трихлорацетимидатов

Ещё один метод гликозилирования – по Михаэлю [10, 11], в присутствии щелочей. Главными недостатком такого подхода являются длительность синтеза и низкие выходы, обусловленные протеканием побочных реакций с образованием ортоэфиров (рисунок 8).

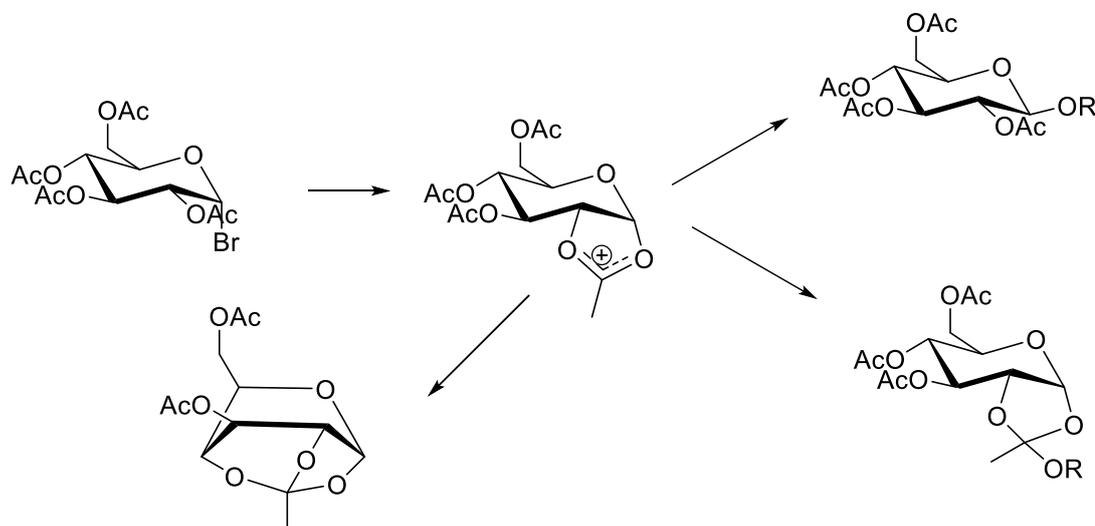


Рисунок 8 – Образование 1,2-ортоэфирного катиона и его дальнейшие превращения под действием основания

Во всех перечисленных методах субстрат имеет ацетильные остатки на спиртовых функциональных группах, так называемые защитные группы, необходимые для селективности реакций. Для ацетильной защиты спиртовых групп достаточно провести этерификацию спирта с уксусным ангидридом в присутствии минеральных кислот. Ацетильные группы имеют ощутимое преимущество перед другими защитными группами – позволяют стереоселективно получать β -аномеры. К тому же, у защищенных гликозидов отсутствует мутаротация, что исключает появление сахаров в конфигурации фуранозы.

Снятие ацетильных остатков проводится методом Земплена [12], который предполагает омыление сложноэфирных связей в щелочной среде метилата натрия.

1.3 Методы восстановления альдегидной группы

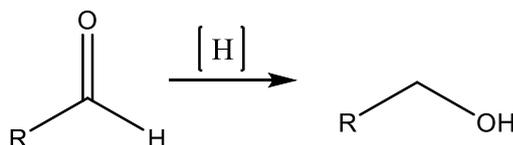


Рисунок 9 – общий вид уравнения реакции восстановления альдегидной группы до спиртовой

Существует множество методик восстановления альдегидной группы до спиртовой, но не все из них подходят, если вещество содержит другие легко восстанавливающиеся группы. В таких случаях хорошо себя проявили реакции с изопропилатом алюминия [13] и другими алкоксиалюминатами [14] в присутствии или без катализаторов.

Для селективного восстановления карбонильных групп применяются алюмогидриды и борогидриды щелочных металлов. Однако, комплексные гидриды металлов не стабильны и имеют тенденцию быстро разлагаться в протонных растворителях. Также при использовании алюмогидрида лития для восстановления карбонильных соединений, существует риск восстановления сложноэфирных, карбоксильных групп, а также восстановительное дегалогенирование [2]. Борогидрид натрия менее активный восстановитель, но при определенных условиях способен восстанавливать карбоксильные, амидные группы и кратные углеродные связи. В зависимости от применяемых растворителей восстановительная способность борогидрида снижается в ряду $\text{MeOH} > \text{EtOH} > i\text{-PrOH} > t\text{-BuOH}$ [2]. Ароматические соединения, содержащие альдегидную группу, плохо растворимы в полярных растворителях, в этом случае необходимо использовать катализаторы фазового переноса. Иногда удобнее вместо борогидрида использовать четвертичные аммониевые соли: триметил- и триэтиламмония, тетрабутиламмония борогидрид и другие [2],

которые также хорошо растворимы в неполярных растворителях и в восстанавливающей способности ничуть не уступают борогидридам щелочных металлов.

1.4 Методы ацилирования углеводов. Получение сложных эфиров арилгликозидов по углеводной части

Первый метод ацилирования по 6-гидроксилу глюкозы, на настоящий момент единственный, был предложен в 1935 году немецкими учеными [14] (рисунок 10). Эксперимент заключается во взаимодействии бензоилхлорида с фенилгликозидом **4** в пиридине (прямое ацилирование), с последующей перекристаллизацией в хлороформе, выход составлял 39%. Кроме того, были сложности выделения целевого гликозида **5** из реакционной массы, так как фенилгликозид **4** включает в себя еще незащищенные активные спиртовые группы, по которым возможно ацилирование.

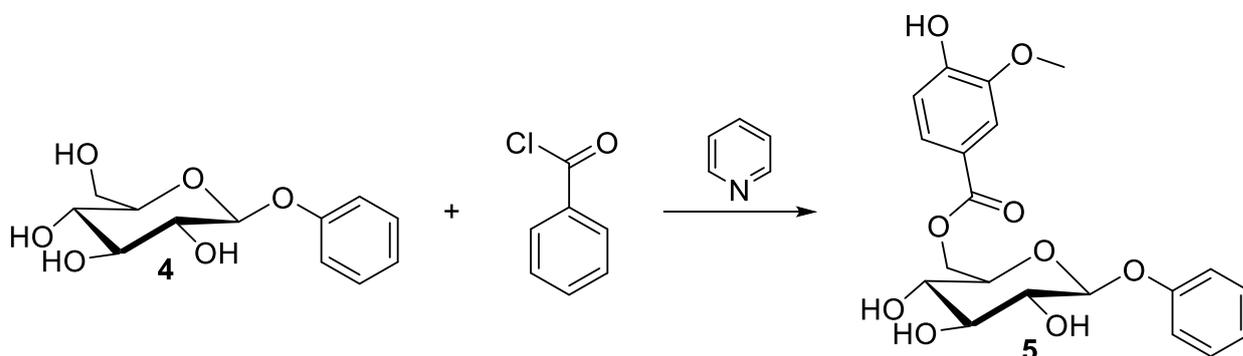


Рисунок 10 – Реакция ацилирования фенилгликозида по 6'- гидроксилу

В 2015 году китайские ученые использовали эту же методику синтеза сахарумозида **В 3** и его производных бензоилированием различными бензоилхлоридами и пиридина с получением смеси изомеров (рисунок 11). Однако выходы целевых продуктов варьируются от 30 до 50% (рисунок 12) [5].

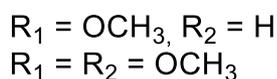
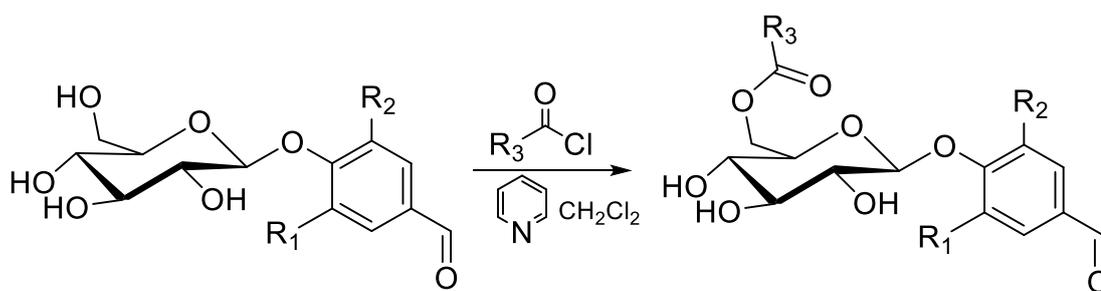


Рисунок 11 – Бензоилирование производных сахарумозида В бензоилхлоридами

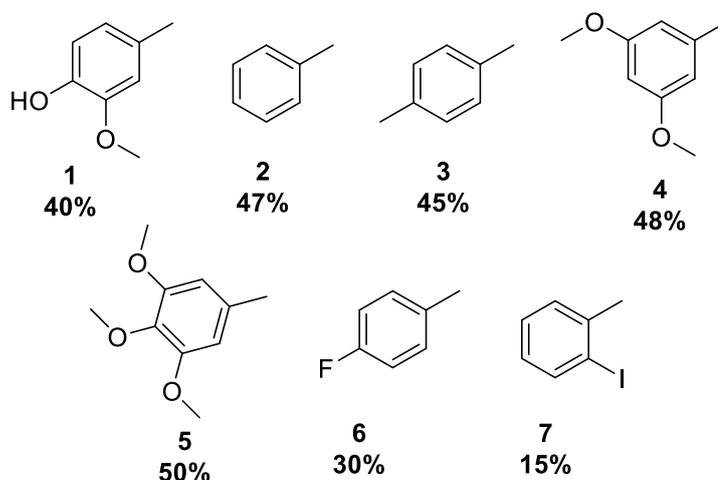


Рисунок 12 – Выходы некоторых производных сахарумозида В

В нашей научной группе реакция прямого ацилирования была воспроизведена согласно методике, описанной в [5], однако мы столкнулись с проблемой разделения целевого продукта от его изомеров, чем были обусловлены низкие выходы, а значит нерациональность использования метода для получения 6-*O*-ацилированных гликозидов.

В текущей научной работе мы рассмотрим способ получения 6-*O*-ацилированных гликозидов через стадию бромирования. Ранее бромирование гликозидов по 6-му положению углеводов, в том числе фенилгликозида и ванилинозида, было рассмотрено немецкими учеными в 1932 году [15]. Однако этот способ подразумевает получение промежуточного продукта 3-*O*-ацетил-6-бromo-6-дезоксi- α -D-глюкопиранозилбромида при температуре -78 в металлической трубе в течении 6 дней, что затруднительно реализовать.

4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

Темой данной выпускной квалификационной работы является разработка синтеза 6-О-ацелированных арилгликозидов. Помимо того, что полученные таким методом производные могут быть использованы в тонком органическом синтезе для последующих модификаций, многие из них также обладают широким спектром прогнозируемых биологических активностей, среди которых выделяют антираковую, антимикробную и антибактериальную.

Несмотря на научную привлекательность исследования, его перспективность обуславливается коммерческой ценностью разработки, которая определяется не только превышением технических параметров над предыдущими разработками, но и сроком востребованности рынком, ценой, бюджетом научного проекта.

Основной целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является оценка коммерческого и инновационного потенциала исследования, перспективность развития конечного продукта, представленного в рамках исследовательской работы, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации проекта, а также определение его ресурсной, финансовой и экономической эффективности.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Проведение предпроектного анализа;
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной и экономической эффективности исследования.

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Целевым рынком разработанной методики получения производных 6-О-ацилированных арилгликозидов являются научно-исследовательские лаборатории и предприятия химической и фармацевтической промышленности.

Так, лаборатории заинтересованы в методике получения, которая позволяет быстро, эффективно и дешево синтезировать производные 6-О-ацилированных арилгликозидов, которые могут быть использованы в тонком органическом синтезе для последующих модификаций с целью собственных научных исследований. Предприятия химической и фармацевтической промышленности также заинтересованы в этой доступной реакции для производства реактивов или фармацевтических препаратов с целью их последующей реализации.

В таблице 1 представлено сегментирование рынка для разработанной методики получения производных 6-О-ацилированных арилгликозидов.

Таблица 1 – Карта сегментирования рынка услуг для разработанной методики получения производных 6-О-ацилированных арилгликозидов

Критерии сегментирования		Отрасль	
		Научно-исследовательские лаборатории	Предприятия химической и фармацевтической промышленности
Способ использования методики	Крупное производство	–	Последующая реализация
	Мелкое производство	Лабораторные исследования	–

По результатам сегментирования была определена целевая аудитория разрабатываемой методики – крупные предприятия химической и фармацевтической промышленности, а также небольшие научно-исследовательские лаборатории.

4.1.2 Анализ конкурентных решений

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения целесообразно проводить при помощи оценочной карты в таблице 5.2, для этого были определены два конкурента на рынке.

Расчет показателя конкурентоспособности производился по следующей формуле:

$$K = \sum_i B_i \cdot V_i, \quad (1)$$

где B_i - бал i -го показателя, V_i - вес показателя (в долях единицы).

Экспертная оценка основных технических характеристик данных продуктов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Оценочная карта сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _с	Б _п	К _с	К _п
1	2	3	4	2	3
Химические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Выход продукта	0.20	5	3	1.00	0.60
2. Стадийность получения/сложность выделения	0.05	4	4	0.20	0.20
3. Чистота полученного арилгликозида	0.25	5	4	1.25	1.00
4. Энергоемкость процесса	0.15	5	4	0.75	0.60
5. Доступность исходных продуктов	0.20	5	3	1.00	0.60
6. Экологичность	0.15	4	5	0.60	0.75
Итого	1			4.80	3.75
Индексы: с – синтетический способ, п – выделение из природного сырья.					

Из приведенных выше расчетов видно, что метод получения производных 6-О-ацелированных арилгликозидов имеет более высокий показатель конкурентоспособности $K=4,8$. Это обусловлено высоким выходом продукта, чистотой полученного соединения, а также доступностью необходимых реактивов для осуществления синтеза.

4.1.3 SWOT-анализ

Комплексный анализ для исследования внешней и внутренней среды выпускной квалификационной работы был проведен при помощи SWOT-анализа, составленного на основе анализа рынка и конкурентных технических решений, а также показывающего сильные и слабые стороны проекта, возможности и угрозы для разработки.

Первый этап заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде.

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

Таблица 3 – SWOT-анализ

	Сильные стороны	Слабые стороны
	<p>С1. Быстрое протекание реакции</p> <p>С2. Удобство выделения целевого продукта</p> <p>С3. Невысокая стоимость реагентов</p> <p>С4. Широкий спектр применения готового продукта</p> <p>С5. Хороший выход продукта</p>	<p>Сл1. Снижение выхода из-за выделения побочных продуктов</p> <p>Сл2. Долгая очистка полученного продукта</p> <p>Сл3. Сложность выделения полупродукта</p> <p>Сл4. Возможность нехватки полупродукта для конечного синтеза</p>
<p>Возможности</p> <p>В1. Изучение фармацевтических свойств продукта</p> <p>В2. Высокий спрос на продукт</p> <p>В3. Повышение спроса на производство химических реактивов в России</p> <p>В4. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p>	<p>Доступность методики и повышенный спрос на производство химических реактивов в России дают возможность попробовать масштабировать реакцию.</p>	<p>При тщательном изучении конечного продукта и особенностей реакции будет получена возможность изучения фармакологического эффекта продукта. Использование при этом инновационной инфраструктуры НИ ТПУ позволит устранить недостатки разработки.</p>
<p>Угрозы</p> <p>У1. Отсутствие спроса на разрабатываемую методику</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p> <p>У3. Снижение цены конкурентных технологий</p>	<p>Привлечение потребителей, занимающихся исследованиями, в которых задействован целевой продукт.</p>	<p>При обнаружении фармакологического эффекта возникнет спрос на продукт и технологию его производства, некоторые слабые стороны будут устранены.</p>

Соотношения параметров представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	B1	0	+	+	+	+
	B2	+	+	-	+	+
	B3	0	+	+	+	+
	B4	-	-	-	+	-

Слабые стороны проекта					
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
	B1	-	-	-	-
	B2	-	-	-	-
	B3	-	-	+	-
	B4	+	+	+	+

Сильные стороны проекта						
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	У1	+	+	+	+	+
	У2	+	+	+	-	+
	У3	-	+	-	-	+

Слабые стороны проекта					
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
	B1	+	+	+	+
	B2	-	-	+	-
	B3	+	-	+	-
	B4	+	+	-	+

По результатам SWOT-анализа можно сделать вывод о том, что при правильном планировании дальнейшей работы можно минимизировать риск возникновения нежелательных ситуаций и создать благоприятную атмосферу для разработки и продвижения продукта научно-исследовательской работы.

4.2 Планирование управления научно-техническим проектом

4.2.1 Иерархическая структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса научно-исследовательских работ осуществляется в порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение количества исполнителей для каждой из работ;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований;

Для выполнения научного исследования была сформирована научная группа, состав которой представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Рабочая группа проекта

№, п/п	ФИО, место работы, должность	Роль в проекте	Функция
1	Степанова Е.В., к.х.н., доцент ИШХБМТ	Руководитель	Координация деятельности исполнителя, проверка и анализ результатов проекта
2	Аветян Д.Л., НИ ТПУ, ИШХБМТ, инженер-исследователь	Инженер	Координация деятельности исполнителя, помощь в реализации проекта
3	Белозерцева М.А. НИ ТПУ, НОЦ Н.М. Кижнера, студент	Исполнитель	Выполнение проекта

Результатом работы над данным разделом является составление линейного графика выполнения всех работ. Порядок составления этапов и работ, а также распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 6.

Таблица 6 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель
Выбор направления исследования	2	Выбор направления исследований	Научный руководитель, студент
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Студент
	4	Календарное планирование работ	Инженер, студент
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер, студент
	6	Проведение экспериментов	Инженер, студент
	7	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Инженер, студент
Обобщение и оценка результатов	8	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, студент
	9	Определение целесообразности проведения исследования	Научный руководитель, студент
Работа над ВКР			
Разработка технической документации	10	Поиск информации и выполнение раздела «Социальная ответственность»	Студент
	11	Поиск информации и выполнение раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Студент
Оформление отчета по ВКР	12	Составление пояснительной записки	Студент

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

При проведении научных исследований основную часть стоимости разработки составляют трудовые затраты, поэтому определение трудоемкости проводимых работ является важным этапом составления бюджета.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ в человеко-днях использована формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5} \quad (2)$$

Где:

t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни;

t_{maxi} – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни;

Зная величину ожидаемой трудоемкости, можно определить продолжительность каждой i -ой работы в рабочих днях T_{Pi} , при этом учитывается параллельность выполнения работ разными исполнителями.

$$T_{Pi} = \frac{t_{ожі}}{Ч_i} \quad (3)$$

Где:

T_{Pi} – продолжительность одной работы, рабочие дни;

$t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, человеко-дни;

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел;

Результаты расчетов трудоемкости и продолжительности всех видов работ приведены в таблице 7.

4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Наиболее удобным и наглядным для небольших проектов является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Для перевода длительности каждого этапа из рабочих в календарные дни:

$$T_{ki} = T_{pi} \times k \quad (4)$$

Где:

T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

k – календарный коэффициент.

Календарный коэффициент для пятидневной рабочей недели определяется по формуле:

$$k = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{праз}}} = \frac{365}{365 - 89 - 29} = 1,48 \quad (5)$$

Где:

$T_{\text{кал}}$ – общее количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ – общее количество выходных дней в году;

$T_{\text{праз}}$ – общее количество праздничных дней в году;

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе округляются до целого числа, после чего сводятся в таблицу 5.7.

Таблица 7 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость работ									Длительность работ в рабочих днях, T_{pi}			Длительность работ в календарных днях, T_{ki}		
	t_{min} , чел-дни			t_{max} , чел-дни			$t_{ож}$, чел-дни			Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3						
Составление и утверждение технического задания	1	-	-	2	-	-	1,4	-	-	1,4	-	-	2	-	-
Выбор направления исследований	0,5	-	0,5	1	-	1	0,7	-	0,7	0,35	-	0,35	1	-	1
Подбор и изучение материалов по теме	-	-	7	-	-	10	-	-	8,2	-	-	8,2	-	-	12
Календарное планирование работ	-	1	1	-	2	2	-	1,4	1,4	-	0,7	0,7	-	1	1
Проведение теоретических расчетов и обоснований	-	2	3	-	3	4	-	2,4	3,4	-	1,2	1,7	-	2	3
Проведение экспериментов	-	30	40	-	40	50	-	34	44	-	17	22	-	25	33
Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	-	2	4	-	3	5	-	2,4	4,4	-	1,2	2,2	-	2	3
Оценка эффективности полученных результатов	1	-	3	2	-	4	1,4	-	3,4	0,7	-	1,7	1	-	3
Определение целесообразности проведения исследования	0,5	-	1	1	-	2	0,7	-	1,4	0,35	-	0,7	0,5	-	1
Поиск информации и выполнение раздела «Социальная ответственность»	-	-	3	-	-	5	-	-	3,8	-	-	3,8	-	-	6
Поиск информации и выполнение раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	-	-	6	-	-	8	-	-	6,8	-	-	6,8	-	-	10
Составление пояснительной записки	-	-	15	-	-	20	-	-	17	-	-	17	-	-	25

На основании произведенных расчетов, представленных в таблице 5.7, был составлен календарный план-график выполнения научно-исследовательской работы с использованием диаграммы Ганта, представленной на рисунке 21.

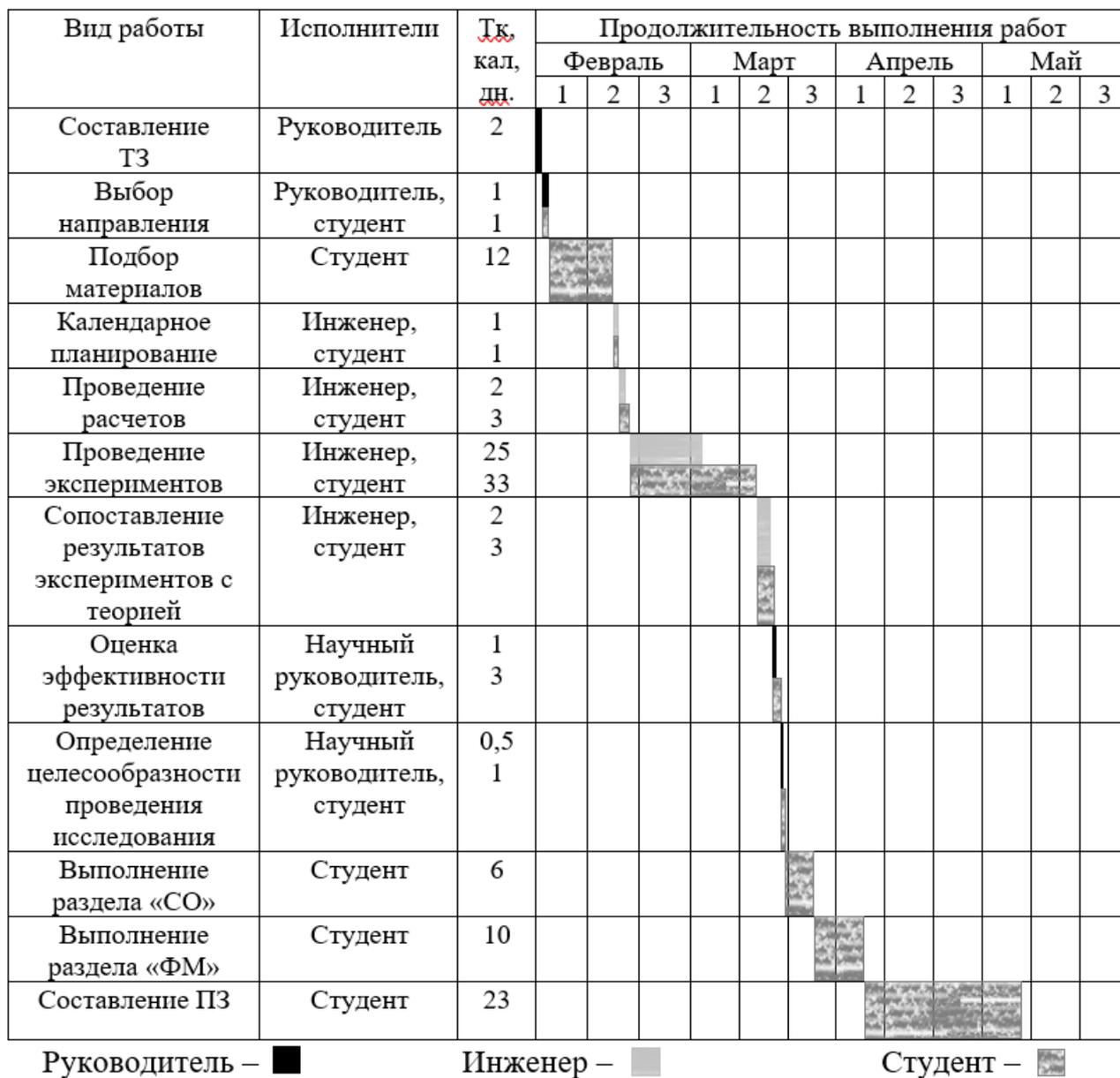


Рисунок 21 – Календарный план-график проведения НИР

4.3 Бюджет научного исследования

В данном разделе приведены все виды затрат, связанные с выполнением научно-исследовательской работы, по следующим статьям:

- материальные затраты научно-исследовательской работы (НИР);
- затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы НИР.

4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ

Для выполнения экспериментальной части работы требовались материальные затраты на приобретение реагентов, необходимых для проведения синтеза. Все реактивы были заказаны лабораторией НИ ТПУ RASA через группы компаний «Sigma-Aldrich», «Alfa Aesar», «Реахим» и прочие.

Формула для расчета материальных затрат:

$$Z_m = (1 + kt) * \sum_{i=1}^m C_i * N_{расхi}, \quad (6)$$

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, м и т.д.);

C_i – цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, и т.д.);

k_t – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы (15%).

Результаты расчетов материальных затрат, необходимых для данной научно-исследовательской работы, представлены в таблице 5.8.

Таблица 8 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество		Цена за ед., руб	Затраты на материалы, (З _м), руб.	
		Исп. 1	Исп.2		Исп. 1	Исп.2
1	2	3	4	5	6	7
Ацетон	л	2	2	130.84	261.68	261.68
Бром	кг	0.0144	0.0072	1894.43	27.28	13.64
Глюкоза	кг	0.008	0.004	284.84	2.28	1.14
Гидроксид натрия	кг	1.206138	0.6	203.07	244.93	121.84
Гидроксид калия	кг	0.005838	0.003	257.59	1.50	0.77
Гидрокарбонат натрия	кг	0.02877	0.014	54.00	1.55	0.76
Гидросульфит натрия	кг	0.019885	0.01	23.2	843.58	424.23
Ванилин	кг	0.005608	0.0028	10490	58.83	29.37
Хинолин	кг	0.00295	0.00164	11102.61	32.76	18.20
Серная кислота	кг	0.00123	0.00061	57.25	0.07	0.03
Уксусный ангидрид	л	0.039	0.016	60.00	2.34	0.96
Фосфор красный	кг	0.0028	0.0014	11900	33.32	16.66
Соляная кислота	кг	0.00412	0.00238	102.22	0.42	0.24
Хлороформ	л	1.078	0.1	9954.06	10730.48	995.41
Этиловый спирт	л	0.5	0.5	12777.57	6388.79	6388.79
Нитрат серебра (I)	кг	0.00204	0.00204	5574.00	11.37	11.37
Хлорная кислота	кг	0.0007	0.00035	1223.88	0.86	0.43
Метанол	л	0.0106	0.0106	436.13	4.62	4.62
Сульфат натрия	кг	0.1	0.1	11006.89	1100.69	1100.69
Гидроборат натрия	кг	0.000016	0.000008	23800	0.38	0.19
Хлористый метилен	л	0.3	0.3	156.73 (kg)	62.38	62.38
Этилацетат	л	0.1	0.1	183.99	18.40	18.40
Гексан	л	0.5	0.5	421.13	210.57	210.57
ЦТМАБ	кг	0.00002	0.00001	95130.42	1.90	0.95
Пиридин	л	0.076231	0.038	1061.70	80.93	40.34
Тионил хлорид	л	0.003	0.0015	16175.34	48.53	24.26
ДМАП	кг	0.03528	0.017	111791.74	3944.01	1900.46
ДЦК	кг	0.078874	0.039	16653.91	1313.56	649.50
Малоновая кислота	кг	0.003768	0.019	1632.75	6.15	31.02
Бензол	л	1	1	312.10	312.10	312.10
Пиперидин	л	0.000181	0.00009	12825.42	2.32	1.15
Итого					25748.59	12642.16

4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научно-экспериментальных работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стенов, устройств и механизмов), необходимого для проведения экспериментальной части работы. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений. Результаты затрат на оборудование, необходимых для данной научно-исследовательской работы, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Срок полезного использования, лет	Стоимость оборудования, тыс.руб.
1	Весы аналитические HTR-120CE Shinko	1	5	75 400
2	Плитка PL-HR-saracity+датчик PT1000	1	5	48 550
3	Прибор для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo)	1	5	400 000
4	Насос ВН-461М	1	7	50 800
5	Роторный испаритель RE501	1	5	157 000
6	Колонка Low-bleed с малым уносом неподвижной фазы VF-1301ms	1	3	95 865
7	Дозатор механический 1-канальный Sartorius BIONIT mLINE	2	1	29 480
8	Хромато-масс-спектрометр Agilent 5975C	1	15	5 100 000

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации:

$$H_{AM} = \frac{1}{n}, \quad (7)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация:

$$E_{AM} = \frac{\text{Коб} \cdot \text{НАМ} \cdot \text{Тоб}}{365}, \quad (8)$$

- Общую сумму амортизационных отчислений для весов находим следующим образом:

$$E_{AM} = \frac{75\,400 \cdot 0,2 \cdot 50}{365} = 2\,065,75 \text{ руб.}$$

- Для плитки PL-NR-saracity и датчика PT1000:

$$E_{AM} = \frac{48\,550 \cdot 0,2 \cdot 50}{365} = 1\,330,14 \text{ руб.}$$

- Амортизационные отчисления прибора для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo):

$$E_{AM} = \frac{400\,000 \cdot 0,2 \cdot 50}{365} = 5\,479,45 \text{ руб.}$$

- Для насоса ВН-461М:

$$E_{AM} = \frac{50\,800 \cdot 0,143 \cdot 50}{365} = 995,12 \text{ руб.}$$

- Для роторного испарителя RE501:

$$E_{AM} = \frac{157\,000 \cdot 0,2 \cdot 50}{365} = 4\,301,37 \text{ руб.}$$

- Для колонки Low-bleed с малым уносом неподвижной фазы VF-1301ms:

$$E_{AM} = \frac{95\,865 \cdot 0,33 \cdot 50}{365} = 4\,333,6 \text{ руб.}$$

- Для дозатора механического 1-канального Sartorius BIONIT mLINE:

$$E_{AM} = \frac{29\,480 \cdot 1 \cdot 50}{365} = 4\,038,4 \text{ руб.}$$

- Для хромато-масс-спектрометра Agilent 5975C:

$$E_{AM} = \frac{5\,100\,000 \cdot 0,067 \cdot 50}{365} = 46\,808,22 \text{ руб.}$$

Суммарные затраты амортизационных отчислений:

$$A = 2\,065,75 + 1\,330,14 + 5\,479,45 + 995,12 + 4\,301,37 + 4\,333,6 + 4\,038,4 + 46\,808,22 = 69\,352,05 \text{ руб.}$$

4.3.3 Основная заработная плата

В данную статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Расходы по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в НИ ТПУ.

Заработная плата ($C_{зп}$) одного работника:

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (9)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата $Z_{осн}$ рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб} \quad (10)$$

где $T_{раб}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб.дн.;

$Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = (Z_m \cdot M) / F_d \quad (11)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 28 раб. дней – $M=11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала в рабочих днях, (табл. 10).

Таблица 10 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер	Студент
Календарное число дней	365	365	365
Количество нерабочих дней	104	104	104
- выходные дни	14	14	14
- праздничные дни			
Потери рабочего времени	28		28
- отпуск	-	28	-
- невыходы по болезни		-	
Действительный годовой фонд рабочего времени	219	219	219

Месячный должностной оклад работника:

$$З_m = З_{тс} \cdot (1 + K_{пр} + K_d) \cdot K_p, \quad (12)$$

где $Z_{тс}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$K_{пр}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3;

K_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

K_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Результаты расчёта основной заработной платы научно-технического персонала представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты расчета основной заработной платы

Исполнители	$Z_{тс}$, руб.	K_p	$K_{пр}$	K_d	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб.дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	26 300	1,3	0,3	0,2	51 285	2 622,80	4,5	11 802,6
Инженер	17 000	1,3	0,3	0,2	33 150	1 695,34	30	50 860,2
Студент	-	-	-	-	2 400	122,74	95	11 660,3
Итого:								74 323,1

4.3.4 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

Дополнительная заработная плата включает оплату за непроработанное время (очередной и учебный отпуск, выполнение государственных обязанностей, выплата вознаграждений за выслугу лет и т.п.) и рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (13)$$

где $Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты ($k_{\text{доп}} = 0,15$);

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

Тогда дополнительная заработная плата для научного руководителя:

$$Z_{\text{доп}} = 11\,802,6 \cdot 0,15 = 1\,770,39 \text{ руб.}$$

Для инженера:

$$Z_{\text{доп}} = 50\,860,2 \cdot 0,15 = 7\,629,03 \text{ руб.}$$

4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из формулы:

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (14)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.). Для учреждений осуществляющих научную и образовательную деятельность размер страховых взносов равен 27,1%.

Тогда отчисления во внебюджетные фонды для научного руководителя составят:

$$C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot (11\,802,6 + 1\,770,39) = 3\,678,28 \text{ руб.}$$

Для инженера:

$$C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot (50\,860,2 + 7\,629,03) = 15\,850,58 \text{ руб.}$$

4.3.6 Накладные расходы

В накладных расходах унывают прочие затраты, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование, оплата услуг связи, электроэнергии, материалов исследования и их размножения и т.д. В расчетах эти расходы принимаются в размере 70 - 90 % от суммы основной заработной платы научно-производственного персонала данной научно-технической организации.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (\text{Сумма статей 1-7}), \quad (15)$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов, 0,16.

$$C_{\text{накл}} = 0,16 \cdot (69\,352,05 + 39\,289,1 + 15\,850,58 + 3\,678,28 + 74\,323,1 + 1\,770,39 + 7\,629,03) = 33\,902,8 \text{ руб.}$$

4.3.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составлен бюджет ВКР «Получение производных бензоксазола методом SuFEx реакции», по форме, приведенной в таблице 5.12. В таблице также представлен бюджет затрат трех конкурентных методик: аналог 1 – конденсация 2-аминофенолов с β -дикетонами при использовании в качестве катализатора смеси кислоты Бренстеда и йодида меди [1], аналог 2 – конденсация о-аминофенолов с замещенными бензальдегидами в присутствии этаноата свинца (IV) [2], аналог 3 – реакции замещенных 2-аминофенолов и ацилхлоридов в присутствии каталитического количества $\text{In}(\text{OTf})_3$ [3].

Таблица 12 – Бюджет затрат НТИ

№	Затраты по статьям						Сумма, руб.
	Материальные затраты НИР	Специальное оборудование	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Накладные расходы	
1	32 528,6	76 702,1	74 323,1	9 399,4	19 528,9	33 997,1	246 479,2
2	46 211,8	62 505,9	74 323,1	9 399,4	19 528,9	33 915,1	245 884,2
3	59 062,4	70 205,5	74 323,1	9 399,4	19 528,9	37 203,1	269 722,4
Текущий	39 289,1	69 352,1	74 323,1	9 399,4	19 528,9	33 902,8	245 795,4
Примечания	Пункт 1.3.1	Пункт 1.3.2	Пункт 1.3.3	Пункт 1.3.4	Пункт 1.3.5	Пункт 1.3.6	Сумма ст. 1-6

В результате было выяснено, что бюджет затрат НТИ составит 245 795,4 рублей, а значит текущая разработка является экономически более выгодной, чем конкурентные.

4.4 Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

В данном разделе определяется эффективность ВКР на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

4.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (16)$$

где Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения (табл.5.12);

Φ_{\max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

В качестве аналогов данной работы рассмотрены способы получения производных бензоксазола конденсацией 2-аминофенолов с β -дикетонами при использовании в качестве катализатора смеси кислоты Бренстеда и йодида меди [1] – аналог 1, конденсацией о-аминофенолов с замещенными бензальдегидами в присутствии этаноата свинца (IV) [2] – аналог 2, реакцией замещенных 2-аминофенолов и ацилхлоридов в присутствии каталитического количества $\text{In}(\text{OTf})_3$ [3] – аналог 3.

$$I_{\text{финр}}^{\text{текущ}} = \frac{245\,795,4}{269\,722,4} = 0,911$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{аналог 1}} = \frac{246\,497,2}{269\,722,4} = 0,914$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{аналог 2}} = \frac{245\,884,2}{269\,722,4} = 0,912$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{аналог 3}} = \frac{269\,722,4}{269\,722,4} = 1$$

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

4.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности научного исследования

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

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i \quad (17)$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Рассчитанные значения интегрального показателя ресурсоэффективности внесены в таблицу 5.13, причем в качестве аналогов взяты: способы получения производных бензоксазола конденсацией 2-аминофенолов с β -дикетонами при использовании в качестве катализатора смеси кислоты Бренстеда и йодида меди [1] – аналог 1, конденсацией о-аминофенолов с замещенными бензальдегидами в присутствии этаноата свинца (IV) [2] – аналог 2, реакцией замещенных 2-аминофенолов и ацилхлоридов в присутствии каталитического количества $\text{In}(\text{OTf})_3$ [3] – аналог 3.

Таблица 13 – Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2	Аналог 3
Безопасность при использовании установок	0,20	3	4	4	3
Удобство эксплуатации	0,20	5	3	4	4
Материалоемкость	0,15	5	4	4	3
Выход продукта	0,25	4	3	3	4
Надежность реакции	0,20	4	3	2	3
Итого:	1	4,15	3,35	3,35	3,45

$$I_{\text{тек}} = 3*0,2+5*0,2+5*0,15+4*0,25+4*0,2 = 4,15$$

$$I_{\text{аналог1}} = 4*0,2+3*0,2+4*0,15+3*0,25+3*0,2 = 3,35$$

$$I_{\text{аналог2}} = 4*0,2+4*0,2+4*0,15+3*0,25+2*0,2 = 3,35$$

$$I_{\text{аналог3}} = 3*0,2+4*0,2+3*0,15+4*0,25+3*0,2 = 3,45$$

4.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p\text{-исп.}i}}{I_{\text{финр.}i}} \quad (18)$$

Тогда интегральный показатель эффективности для текущей разработки составит:

$$I_{\text{текущ}} = \frac{4,15}{0,911} = 4,56$$

$$I_{\text{аналог 1}} = \frac{3,35}{0,914} = 3,67$$

$$I_{\text{аналог 2}} = \frac{3,35}{0,912} = 3,67$$

$$I_{\text{аналог 3}} = \frac{3,45}{1} = 3,45$$

Далее интегральные показатели эффективности каждого варианта НИР сравнивались с интегральными показателями другого варианта с целью определения сравнительной эффективности проекта (таблица 5.14).

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных.

Формула сравнительной эффективности проекта:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{исп.1}}}{I_{\text{исп.2}}}, \quad (19)$$

$$\mathcal{E}_{\text{ср.текущ.}} = \frac{4,56}{3,45} = 1,32$$

$$\mathcal{E}_{\text{ср.1}} = \frac{3,67}{3,45} = 1,06$$

$$\mathcal{E}_{\text{ср.2}} = \frac{3,67}{3,45} = 1,06$$

$$\mathcal{E}_{\text{ср.3}} = \frac{3,45}{3,45} = 1$$

Таблица 14 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2	Аналог 3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,911	0,914	0,912	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	4,14	3,35	3,35	3,45
3	Интегральный показатель эффективности	4,56	3,67	3,67	3,45
	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,32	1,06	1,06	1

Сравнение значений интегральных показателей эффективности дает понять, что с позиции финансовой и ресурсной эффективности самым эффективным среди аналогов является текущий проект.

В ходе разработки данного раздела ВКР были сделаны следующие выводы:

– Данная научно-исследовательская разработка является конкурентоспособной. Главными преимуществами исследованного технического решения являются высокая скорость реакции и сравнительная дешевизна используемых реагентов;

– При планировании работ был разработан план-график выполнения этапов исследования для руководителя, инженера и студента, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей. Были определены:

общее количество календарных дней работы научного руководителя – 4,5, инженера – 30, и общее количество календарных дней работы студента – 95.

– Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на выполнение НИР, которые составляют 245 795,4 руб.

– Оценка финансовой эффективности показала, что текущий проект по получению производных 6-О-ацелированных арилгликозидов является наиболее финансово- и ресурсоэффективным является по сравнению с существующими аналогами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы бромиды гелицина и β -D-фенилгликопиранозида по б-му положению углеводного остатка, первый из упомянутых получен впервые. Конверсия исходных веществ 100%, но для метода требуется дополнительная оптимизация. Получить бромид ванилинозида разработанным методом не удалось. Конверсия в реакции бромирования ванилинозида 0%.