

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Разработка синтеза гликозидов азобензола для исследования как молекулярных фотопереключателей

УДК 547.918:667.281.091

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Дорошенко Анна Павловна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ ТПУ	Степанова Елена Владимировна	К.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Маланина Вероника Анатольевна	К.Э.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ТПУ	Федорчук Юрий Митрофанович	Д.Т.Н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	Д.Х.Н.		

Томск – 2022 г.

**Планируемые результаты освоения ООП
«Перспективные химические и биомедицинские технологии»**

Код компетенции	Наименование компетенции
Общекультурные (универсальные) компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языках (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности;
ОПК(У)-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия;
ОПК(У)-3	Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез;
ОПК(У)-5	Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
Профессиональные компетенции выпускников	
ПК(У)-1	Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	Готовность к поиску, обработке, анализу и систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик и средств решения задачи
ПК(У)-3	Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-18	Способность и готовность к созданию новых экспериментальных установок для проведения лабораторных практикумов
ПК(У)-19	Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ
ДПК(У)-1	Готовность к созданию химических соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и (или) их физико-химического анализа с учетом требований охраны здоровья и безопасности труда, защиты окружающей среды.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
18.04.01 Химическая технология
_____ А.Н. Пестряков
14.03.2022 г.

**ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ01	Дорошенко Анне Павловне

Тема работы:

Разработка синтеза гликозидов азобензола для исследования в качестве молекулярных фотопереключателей

Утверждена приказом директора (дата, номер)

№ 136-28/с от 16.05.2022

Срок сдачи студентом выполненной работы:

10.06.2022 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объектом исследования являются азобензольные гликозиды, пути их синтеза и их фотопереключаемые свойства.</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования;</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• Обзор литературных источников по теме гликозилирования, свойств азобензола, фотофармакологии.• Разработка методов синтеза гликозидов азобензола• Описание экспериментальной части и результатов проведенного исследования

<i>содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Заключение
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>		
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>		
Раздел	Консультант	
Социальная ответственность	Федорчук Юрий Митрофанович, профессор ТПУ	
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Маланина Вероника Анатольевна, доцент ОСГН ШБИП ТПУ	
Раздел ВКР на иностранном языке	Зяблова Наталья Николаевна, доцент ШБИП ТПУ	
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:		
Литературный обзор		

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	14.03.2022 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ ТПУ	Степанова Елена Владимировна	к.х.н.		14.03.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Дорошенко Анна Павловна		14.03.2022

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Уровень образования магистратура
Период выполнения весенний семестр 2021/2022 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.06.2022 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
21.03.2022 г.	Разработка раздела «Введение»	10
04.04.2022 г.	Разработка раздела «Литературный обзор»	10
18.04.2022 г.	Разработка раздела «Экспериментальная часть»	10
10.05.2022 г.	Разработка разделов «Результаты проведенного исследования».	10
24.05.2022 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10
06.06.2022 г.	Оформление ВКР	10
14.06.2022 г.	Представление ВКР	40

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ ТПУ	Степанова Елена Владимировна	к.х.н.		14.03.2022

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	д.х.н.		14.03.2022

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

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ01	Дорошенко Анне Павловне

Школа	Отделение школы (НОЦ)	Уровень образования	Направление/специальность
		Магистратура	18.04.01 «Химическая технология»

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 500 000 руб., в т.ч. затраты по оплате труда в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ».
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	1. Районный коэффициент 1,3 2. Норма амортизации 11%
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	1. Налоговый кодекс Российской Федерации 2. Ф3 №212 от 24.07.2009

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Исследование целевого рынка и его сегментирования. Анализ конкурентных технических решений, анализ внешней и внутренней среды научно-исследовательской разработки.
2. Разработка устава научно-технического проекта	Планирование этапов научно-исследовательской разработки, определение трудоемкости.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Определение затрат на научно-исследовательскую разработку, построение графика Ганта.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Расчет показателей эффективности НИР.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. «Портрет» потребителя результатов НТИ
2. Сегментирование рынка
3. Оценка конкурентоспособности технических решений
4. Матрица SWOT
5. График проведения и бюджет НТИ
6. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	14.03.2022
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Маланина Вероника Анатольевна	к.э.н.		14.03.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Дорошенко Анна Павловна		14.03.2022

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ01	Дорошенко Анне Павловне

ШКОЛА	ИШНКБ	Отделение школы (НОЦ)	
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Тема дипломной работы: «Разработка синтеза гликозидов азобензола для исследования в качестве молекулярных фотопереклюателей»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p>Объектом исследования являются азобензольные гликозиды и пути их синтеза. Данные соединения не являются токсичными, предполагается использование их в фотофармакологии. Рабочей зоной является лаборатория органической химии №109 во втором корпусе НИ ТПУ.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Производственная безопасность</p> <p>1.1. Анализ выявленных вредных факторов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Природа воздействия • Действие на организм человека • Нормы воздействия и нормативные документы (для вредных факторов) • СИЗ коллективные и индивидуальные <p>1.2. Анализ выявленных опасных факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Термические источники опасности • Электроопасность • Пожароопасности 	<p>Вредные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушения микроклимата, оптимальные и допустимые параметры; • Недостаточная освещенность; • Шум, ПДУ, СКЗ, СИЗ; • Наличие токсикантов, ПДК, класс опасности, СКЗ, СИЗ; <p>Опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Электроопасность; класс электроопасности помещения, безопасные номиналы I, U, R_{заземления}, СКЗ, СИЗ; Проведен расчет освещения рабочего места; представлен рисунок размещения светильников на потолке с размерами в системе СИ; • Пожароопасность, категория пожароопасности помещения, марки огнетушителей, их назначение и ограничение применения; Приведена схема эвакуации.
<p>2. Экологическая безопасность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Выбросы в окружающую среду • Решения по обеспечению экологической безопасности 	<p>Наличие промышленных отходов (взвеси, растворители, кислоты и щелочи) и способы их утилизации;</p>

<p>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения; • разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; • разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий. 	<p>Рассмотрены 2 ситуации ЧС:</p> <p>1) природная – сильные морозы зимой, (аварии на электро-, тепло-коммуникациях, водоканале, транспорте);</p> <p>2) техногенная – несанкционированное проникновение посторонних на рабочее место (возможны проявления вандализма, диверсии, промышленного шпионажа), представлены мероприятия по обеспечению устойчивой работы производства в том и другом случае.</p>
<p>4. Перечень нормативно-технической документации.</p>	<p>- ГОСТы, СанПиНы, СНиПы, СН</p>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	14.03.2022 г.
--	---------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ТПУ	Федорчук Ю.М.	д.т.н.		14.03.2022 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Дорошенко А.П.		14.03.2022 г.

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 97 страниц, 29 рисунков, 24 таблицы, 53 источника, 1 приложение.

Ключевые слова: азобензольные гликозиды, азобензол, *цис-транс*-изомеризация, фотопереключаемость.

Объектом исследования являются азобензольные *O*- и *N*- гликозиды.

Цель работы – разработка синтеза азобензольных гликозидов с различными атомами в качестве гликозидной связи и исследование их фотопереключаемых свойств.

В процессе работы был проведен литературный обзор по теме исследования и синтезированы замещенные азобензолы и азобензольные *O*- и *N*- гликозиды.

В результате были получены 4,4'-дигидроксиазобензол и соответствующий азобензольный *O*-моногликозид, изомеризация которых была подтверждена методом UV-спектрофотометрии.

Оглавление

Введение.....	11
1. Литературный обзор	13
1.1 Обзор часто используемых фотопереключателей и их свойств	13
1.2 Механизмы изомеризации азобензола	15
1.4 Гликозиды	20
1.5 Азобензольные гликозиды как молекулярные фотопереключатели	23
1.6 Реакции гликозилирования.....	25
1.7 План синтеза азобензольных гликозидов	29
2. Экспериментальная часть	30
2.1 Синтез молекул азобензола с различными заместителями.....	30
2.2 Гликозилирование замещенных азобензолов.....	32
3. Результаты проведенного исследования	36
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	39
4.1 Предпроектный анализ	39
4.2. Инициализация проекта	44
4.3. Планирование управления научно-техническим проектом	45
4.4. Бюджет научного исследования	50
4.5. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	56
5. Социальная ответственность	59
5.1 Введение.....	59
5.2 Производственная безопасность.....	60
5.2.1 Отклонение показателей микроклимата в помещении	61
5.2.2 Шум	62
5.2.3 Химические факторы	63
5.2.4 Повышенный уровень электромагнитных излучений.....	66
5.2.5 Электробезопасность	67
5.2.6 Пожароопасность	72
5.3 Экологическая безопасность	74
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	75
Выводы	78
Список использованных источников литературы	79
Приложение А.....	84

Введение

Молекулярный фотопереключателъ – молекула, которая может существовать в двух и более термодинамически стабильных формах, переходы между которыми возможны при определенной длине волны. Такие молекулы используют для обнаружения ионов в биологических жидкостях; в системах оптической записи, молекулярной электронике. В фотофармакологии молекулярные фотопереключателы используют для контроля биологической активности лекарственных веществ.

Среди веществ, чувствительных к воздействию света, наиболее изучены соединения, содержащие C=C-связь, такие как стильбены; и N=N-связь, например, азобензол, способные к *цис-транс*-изомеризации [1]. Именно последний является самым стабильным хромофором. Из-за перекрытия полос $\pi\pi^*$ перехода *транс*- и *цис*-изомеров азобензола, селективное фотооблучение $\pi\pi^*$ перехода УФ светом необходимо для изомеризации [1]. Это может ограничить его применение в биологических системах, где ультрафиолетовый свет может вызвать нежелательные реакции, в том числе клеточный апоптоз [2]. Одним из подходов к достижению длинноволнового переключения состоит в соединении производных азобензола с подходящими заместителями и смещение полос поглощения в длинноволновую область.

Цель работы: разработка синтеза азобензольных гликозидов с различными атомами в качестве гликозидной связи и исследование их фотопереключаемых свойств.

Объект исследования: азобензольные *O*- и *N*- гликозиды.

Научная новизна. На данный момент в литературе в полной мере описан механизм синтеза и изомеризации азобензола, в меньшем объеме упоминаются азобензольные гликозиды. В области фотофармакологии синтезированы некоторые азобензольные *O*-гликозиды и доказана их биологическая активность [3,4]. Данная работа направлена на получение

новых азобензольных *O*-гликозидов и *N*-гликозидов и дальнейшее изучение их фотопереключаемых и биологически-активных свойств.

1. Литературный обзор

1.1 Обзор часто используемых фотопереклюателей и их свойств

Молекулярный фотопереклюатель – хромофор, который при облучении переключается между *цис*- и *транс*-изомерными формами или превращается между закрытыми и открытыми формами. Это, соответственно, приводит к изменению геометрии молекулы, а также может изменить полярность и распределение заряда в молекуле. На данный момент синтезировано множество переключателей различных классов (рис. 1):

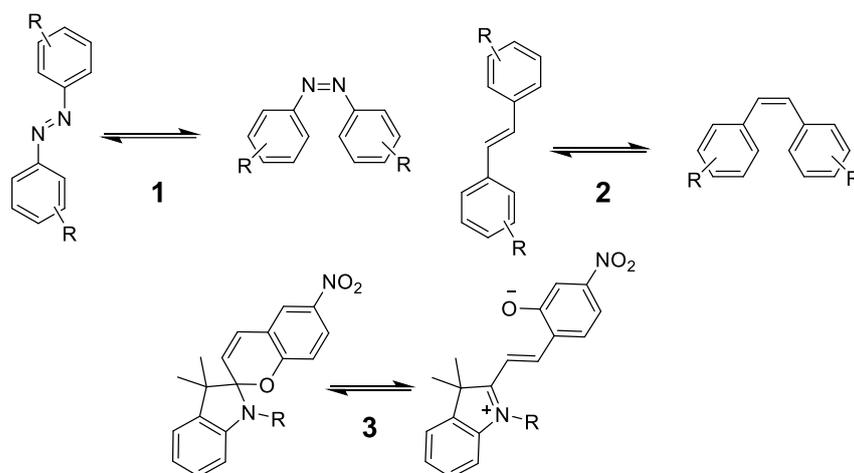


Рис.1 – Молекулярные переключатели (1 – азобензол, 2 – стильбен, 3 – спиропиран)

Азобензолы

Азобензолы – крупный класс фотохромных молекул, которые наиболее широко используются в качестве фотопереклюателей, это происходит по ряду причин. Азобензолы эффективно поглощают свет, а также быстро изомеризуются и стабильны в *E*- и *Z*- формах. Следует отметить, что события фотоизомеризации происходят с высокими квантовыми выходами и минимальном фотообесцвечиванием [5]. Ко всем выше упомянутым преимуществам следует добавить, что он и его производные являются синтетически доступными и экономически выгодными.

Стильбены

Стильбены относятся к классу диарилэтиновых хромофоров, так как содержат C=C-связь, но в тоже время изоэлектронны азобензолу и

подвергаются аналогичной *E-Z*- изомеризации (рис. 1) [6]. Основным недостатком таких фотопереклюателей является их склонность к необратимой циклизации/окислению в *цис*-форме [6].

Спиропираны

Спиропираны (рис.1), как класс фотохромных соединений, обладают следующими преимуществами: синтетическая доступность, высокие значения квантовой эффективности прямой и обратной фотоиницированных перестроек и высокая эффективность поглощения света. Однако, полученные облучением изомеры термически нестабильны [7].

Диарилэтены

Интерес к этим веществам в качестве фотопереклюателей обусловлен их высокой усталостной стойкостью фотореакций замыкания и размыкания колец, которые обратимо генерируют два изомера (рис 2). К тому же, эти изомеры не взаимодействуют в отсутствие света и обладают разными оптическими и электронными свойствами [7].

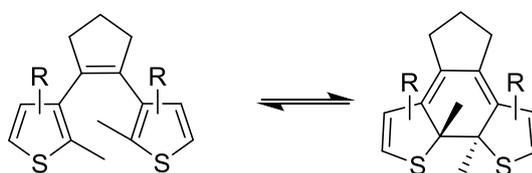


Рис.2 – Раскрытие и закрытие цикла диарилэтен

1.2 Механизмы изомеризации азобензола

Азобензол и его производные подвергаются фотоизомеризации из *транс*- в *цис*-изомеры в пикосекундных временных масштабах. *Цис*-азобензол в темноте релаксирует обратно в *транс*-изомер, релаксация происходит медленно при комнатной температуре.

УФ-видимый спектр (рис. 3) незамещенного *транс*-азобензола показывает две полосы поглощения: интенсивная, с максимумом около 320 нм, обусловлена разрешенным по симметрии переходом $\pi\pi^*$, и более слабая полоса около 430 нм, возникающая из-за запрещенного по симметрии перехода $\pi\pi^*$. Поглощение как около 320 нм, так и около 430 нм приводит к вращению вокруг связи N=N и образованию *цис*-изомера [8].

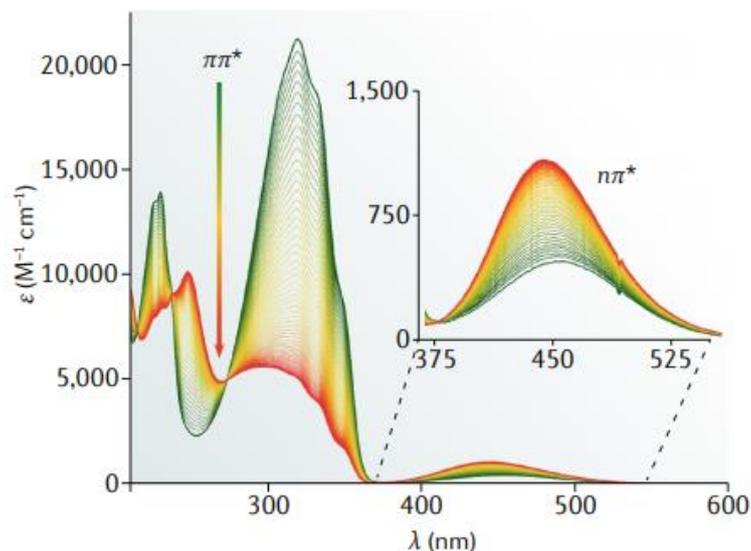


Рис. 3 - УФ-видимый спектр незамещенного *транс*-азобензола и динамика $\pi\pi^*$ и $\pi\pi^*$ переходов при изомеризации в *цис*-азобензол

Превращение *транс*-изомера в *цис*- может происходить как при использовании синего света (~ 450 нм, который эквивалентен переходу $\pi\pi^*$), который обуславливает переход из основного состояния S_0 в первое возбужденное состояние S_1 (Рис. 4), либо при использовании ультрафиолетового света (~ 300 нм, который соответствует $\pi\pi^*$ переходу) при переходе во второе возбужденное состояние S_2 . При переходе в состояние S_2 ($\pi\pi^*$) наблюдается более слабое поглощение, чем при переходе в S_1 ($\pi\pi^*$), следовательно, изомеризация происходит против правила Каша, т.е. при

меньшем возбужденном состоянии (Рис. 4). Математические исследования описывают это как коническое пересечение $S_1 \rightarrow S_0$ (доступного только после заполнения S_2 состояния), которое переводит $\pi\pi^*$ возбужденное состояние изомера E обратно в его основное электронное состояние S_0 вместо запуска изомеризации [8].

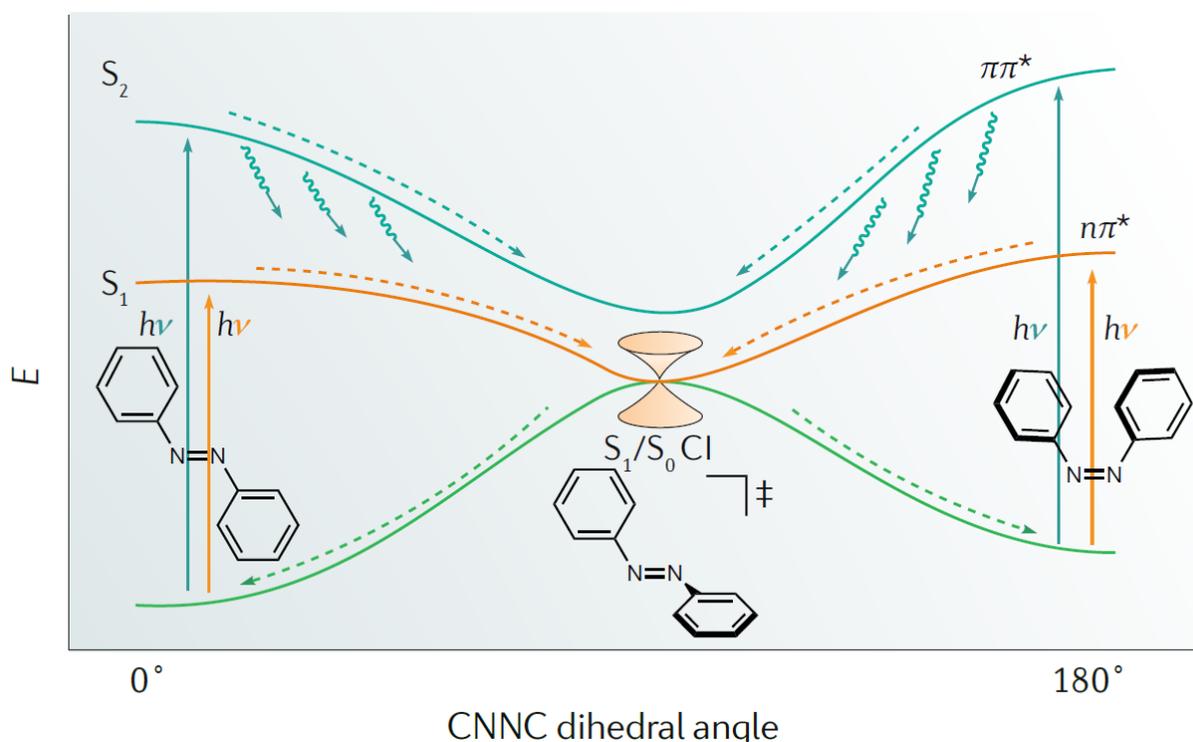


Рис.4 – Энергетическая диаграмма и электронные переходы при изомеризации азобензола

Механизм изомеризации при переходе в состояние S_1 обычно включает вращение с помощью инверсии по направлению к коническому пересечению, соединяющему возбужденное состояние $\pi\pi^*$ изомера E с изомером Z в основном состоянии. Следует отметить, что изомеризация имеет точку минимума энергии, при которой угол поворота равен 135° (рис.5). Канал, по которому проходит возбужденное состояние, обычно зависит от заместителя.

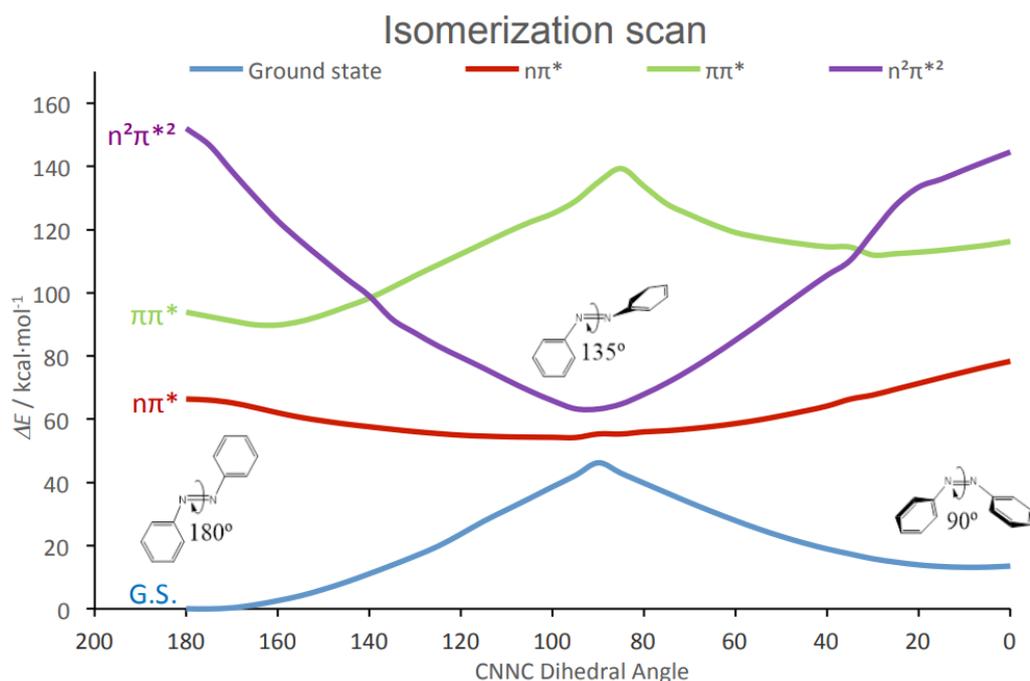


Рис. 5 – Энергетические состояния азобензола при $E \rightarrow Z$ изомеризации

Существует несколько теорий механизмов обратной $Z \rightarrow E$ изомеризации азобензола, которая может происходить как при воздействии температуры, так и фотохимически (рис. 6): 1) вращение вокруг связи $N=N$ с формальным разрывом $C-N=N-C$ и образованием диэдрального угла 90° (характерно для пуш-пульных азобензолов в полярных растворителях); 2) инверсия с линейным переходным состоянием с углом $N=N-C$ 180° и неповрежденной $N=N$ связью; 3) таутомерия, при которой внутримолекулярный или межмолекулярный H^+ трансфер (обычно используют протонный растворитель) превращает Z -изомер в гидразонный таутомер, в результате образовывается одинарная связь $N-N$, вращение вокруг которой обеспечивает получение E -изомера [6, 8]. Инверсионный путь дает более стабильные Z -формы, чем вращение или таутомерия. Выбор заместителей и растворителей может влиять на то, какой путь проходит азобензол [6, 8].

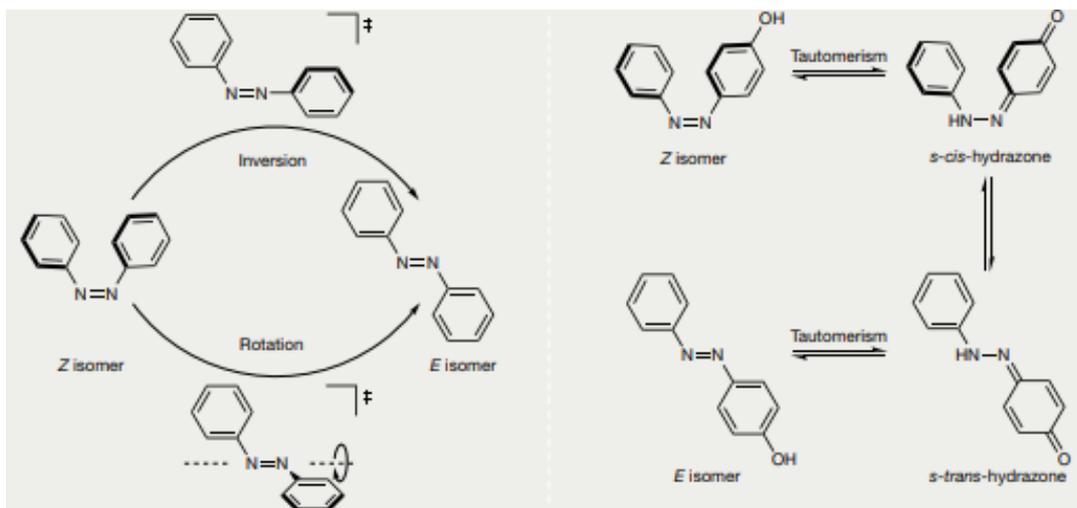


Рис. 6 – Механизмы $Z \rightarrow E$ изомеризации азобензола

Следует отметить, что квантовые выходы фотоизомеризации азобензола ниже 0,6, но являются достаточно высокими в сравнении с квантовыми выходами стильбена, у которого максимальные значения достигают 0,38 [9,10]. Квантовые выходы азобензола зависят от разрешения перехода, так квантовый выход $E \rightarrow Z$ изомеризации при переходе $\pi\pi^*$ – 0,1, а при переходе $\pi\pi^*$ – 0,25. В случае $Z \rightarrow E$ изомеризации 0,27 и 0,56 соответственно [10].

Квантовый выход фотоизомеризации азобензола зависит от вязкости растворителя, так, например, в растворителях с низкой вязкостью при переходе $\pi\pi^*$ квантовый выход $E \rightarrow Z$ от 0,2 до 0,37. В тех же условиях при переходе $\pi\pi^*$ выход меньше в 2 раза. В случае $Z \rightarrow E$ изомеризации при переходе $\pi\pi^*$ квантовый выход составляет от 0,49 до 0,69 [11].

1.3 Заместители в азобензоле

Одним из подходов к достижению длинноволнового переключения состоит во введении в производные азобензола подходящие заместители.

Так, например, в качестве четырех *орто*-заместителей используют метоксигруппу, благодаря чему происходит сдвиг $\pi\pi^*$ в более длинноволновую область, а также разделение $\pi\pi^*$ перехода у *цис-транс*-изомеров, что позволяет запускать как прямую, так и обратную изомеризацию при помощи света [2]. Другим примером является комплексы BF_2 -азосоединений, в которых хорошо разделенные $\pi\pi^*$ переходы также обеспечивают эффективное переключение с помощью видимого света [12].

Стоит отметить азобензолы с фторными заместителями в *орто*-положении, изомеризация которых происходит при видимом свете, а период полупревращения *Z*-форм гораздо выше, чем у азобензола (рис. 7) [1].

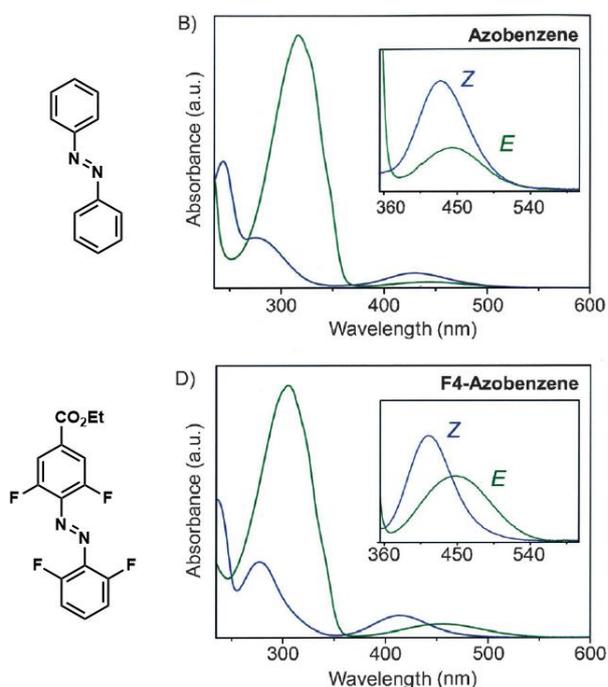


Рис. 7 – Изменение электронных $\pi\pi^*$ переходов азобензола с фтористыми заместителями в *орто*-положении

1.4 Гликозиды

Гликозиды состоят из двух частей: агликона и гликона (сахарида). В гликозиде сахарная часть связана с агликоновой частью гликозидной связью (рис. 8), которая в основном нестабильна и подвержена гидролизу разбавленными кислотами или ферментами [13].

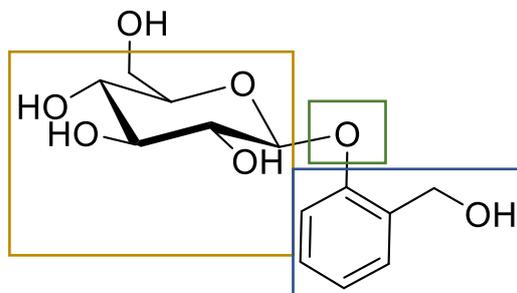


Рис.8 – Структура гликозида на примере фенилгликозида(— гликон, — агликон, — гликозидная связь)

Гликозиды классифицируются по типу гликозидной связи:

- О-гликозиды (если гликозидная связь осуществляется через кислород), самая распространенная форма гликозидов в растениях;
- С-гликозиды (связь через атом углерода), этот тип связи устойчив к гидролизу;
- S-гликозиды (связь серу, агликон должен иметь группу $-SH$);
- N-гликозиды (связь через атом азота), присутствуют в нуклеозидах.

Гликон чаще всего представляет собой моносахарид, наиболее распространенным из которых является глюкоза, другими часто встречающимися гликонами являются L -рамноза, L -фруктоза, L -арабиноза и D -ксилоза. Конфигурация аномерного углерода гликона может существовать в виде α - или β -диастереоизомера, причем β -формы являются наиболее распространенными и активными [13].

Гликозилирование белков и липидов имеет решающее значение для многих жизненных процессов. Вторичные метаболиты (или натуральные продукты), такие как флавоноиды, стероиды, тритерпены и антибиотики,

также часто модифицируются сахарами. Образующиеся гликозиды включают различные структуры и функции, и некоторые из них имеют фармакологическое значение. Сахарные части гликозидов часто имеют специфические структурные характеристики, которые зависят от агликонов [14]. Так, фенольные гликозиды оказывают противовоспалительный, жаропонижающий и противоревматический эффект, кумариновые гликозиды – венотонизирующий, антиоксидантный эффекты, флавоноидные гликозиды используют для лечения мочевыводящих путей. Отдельно следует отметить сердечные гликозиды, которые увеличивают сократительную способность сердечной мышцы [13].

N-гликозиды

N-функционализация сахара является одной из наиболее фундаментальных модификаций наряду с другими группами, такими как азид, амид и т. д., которые также являются неотъемлемой частью в области изучения гликонауки [15].

К числу N-гликозидов относятся нуклеотиды – структурные элементы нуклеиновых кислот (стоит отметить, что гуанилат натрия также используется в качестве пищевой добавки E627 – усилителя вкуса) [16].

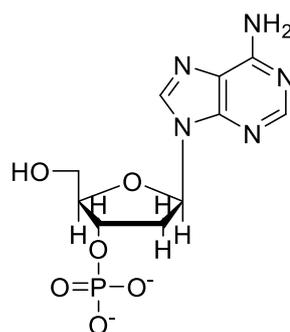


Рис.9 – Нуклеотид аденозил

Замещенные N-гликозиды представляют собой очень важные, биологически активные молекулы из-за присутствия их компонентов в биомакромолекулах фармацевтических препаратов, включая антибиотики [17,18]. Первый аминогликозидный антибиотик стрептомицин был открыт в 1944 году, после были обнаружены другие аминогликозиды из различных

природных источников [19]. Поэтому за последние несколько десятилетий была проделана огромная работа по структурной модификации встречающихся в природе углеводов с целью использования их существенно отличающихся химических свойств. Эти преобразования работают, как полезный инструмент для выяснения биологического профиля природных сахаров и новых открытий. Так, несколько N-замещенных производных D-глюкозамина обладают значительной биологической активностью, такой как N-гликопротеины клеточной поверхности, протеогликаны, гликозилфосфатидилинозитоловые (GPI) якоря, гликофинголипиды, липополисахариды и хитин/хитозан [19].

1.5 Азобензольные гликозиды как молекулярные фотопереключатели

Известно, что лектины – молекулы распознавания клеток, они участвуют в захвате гликопротеинов и их внутриклеточном переносе. Характерные изменения экспрессии лектинов совпадают с отчетливыми физиологическими или патологическими изменениями в жизни клеток и тканей [20].

Многие патогенные бактерии обладают способностью продуцировать на поверхности клеточных стенок лектиновые домены, используемые ими для прикрепления к специфичным углеводным лигандам поверхности клеток-мишеней хозяина, например, таких как гликокаликс эпителиальных клеток кишечника [21]. Адгезия патогенных микроорганизмов к клеткам хозяина является начальным этапом возникновения инфекции. Путем ингибирования первичной адгезии бактерий можно полностью избежать взаимодействия бактерий с клетками-мишенями и таким образом, избежать заражения организма. Адгезию бактерий можно ингибировать молекулами углеводов, которые структурно имитируют компоненты клеточных стенок клеток-мишеней, связываются с поверхностью клеток бактерий и дезактивируют их лектины.

Таким образом, разработка таких фотопереключаемых углевод-специфических лигандов позволяет контролировать адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам-мишеням создавать на их основе программируемые лекарственные препараты (Рис. 10). Спектральные свойства таких соединений являются основной характеристикой данных молекул, последние исследования показывают, что азобензольные фрагменты, введенные в олигомерный остов, сохраняют свои фотопереключаемые свойства и, таким образом, допускают изменение геометрии арилгликозида путем фотооблучения [22].

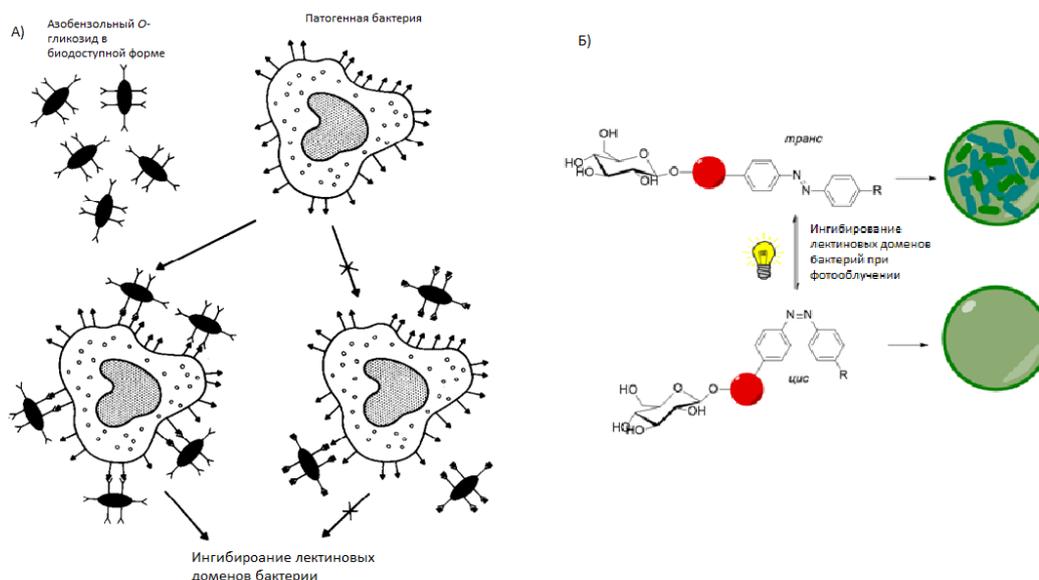


Рис. 10 (а,б) – Механизм ингибирования лектиновых доменов бактерий

На сегодняшний день активно ведутся разработки в области фотофармакологии, так азобензольный гликозид маннобиозид показал высокую ингибирующую активность к бактерии *E. coli*, как в *E*, так и в *Z* формах. В работе [3] был синтезирован 4-(фенилазо)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-*D*-глюкопиранозид в качестве новой молекулы для лечения сахарного диабета. Данная молекула является селективным ингибитором фермента гликогенфосфорилазы, ответственной за синтез и расщепление гликогена. Основной недостаток конкурентного решения в том, что оказываемый эффект ингибирования достаточно мал [3]. Следует отметить фотопереключаемый ПАВ, который представляет собой азобензольный гликозид, обладающий антибактериальными свойствами. Данное соединение демонстрирует беспрецедентный фотоконтроль над ростом бактерий и отличную селективность [4].

Возможность настройки длины волны света, необходимой для фотоизомеризации фотофармакологического агента, имеет решающее значение. Два фактора определяют диапазон используемого спектра: повреждение, вызванное облучением УФ-светом, и зависимость глубины проникновения в ткани от длины волны. Токсичность УФ-излучения широко

изучалась, и было показано, что УФ-свет является канцерогенным и может вызывать мутации [23]. Следовательно, при терапии следует избегать УФ-излучения, а соединения, переключаемые УФ-излучением, нельзя использовать в клинике для применений, связанных с прямым облучением живой ткани. Доступный диапазон длин волн составляет от 600 до 1200 нм, эти значения сильно зависят от ткани, предполагается, что свет с длиной волны 630 нм может проникнуть через 1 см ткани, тогда как для 800 нм глубина проникновения составляет примерно 2 см [24,25]. Хотя этого обычно недостаточно для полностью неинвазивного облучения, свет можно доставить к большинству органов тела с помощью оптического волокна, вставленного через небольшой разрез [26].

1.6 Реакции гликозилирования

Метод Михаэля

Артур Михаэль в 1879 году провел реакцию гликозилирования, которую описал в статье «О синтезе гелицина и фенолгликозида» [27]. Суть реакции заключалась в растворении 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -*O*-глюкопиранозилхлорида и фенолята натрия в этиловом спирте. В результате получился *O*-ацетилированный фенолгликозид. Считается, что данный тип реакции протекает с преобладанием механизма S_N2 , с соучастием 2-*O*-ацетильной группы (рис.11) [28].

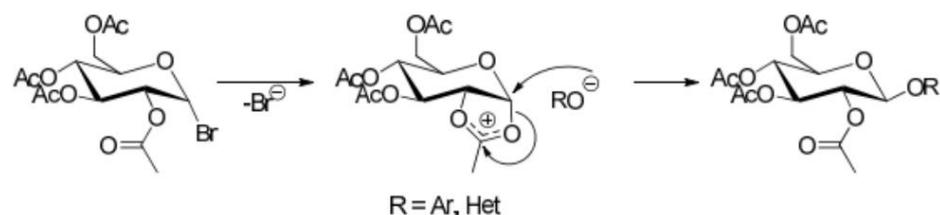


Рис.11 – Механизм реакции гликозилирования по методу Михаэля

При получении фенолятов в подобных реакциях, необходимо получать бромиды, которые достаточно устойчивы к органическим растворителям, используемых для реакции [29]. Но при использовании метода Михаэля для гликозилирования есть вероятность образования большого количества

примесей в виде ортоэфиров, а также присутствует частичное снятие ацетильных групп.

Метод Кенигса-Кнорра

По данному методу происходит синтез арилгликозидов и алкилгликозидов, а также гликозидов, имеющих сложные группы связанных между собой моносахаридных остатков – олигосахаридов. Реакция протекает в хинолине, с добавлением солей тяжелых металлов, или же в присутствии органических оснований, в качестве акцепторов кислоты (рис.12). Использование органических оснований позволяет уменьшить время протекания реакции и минимализировать шансы протекания побочных реакций [30].

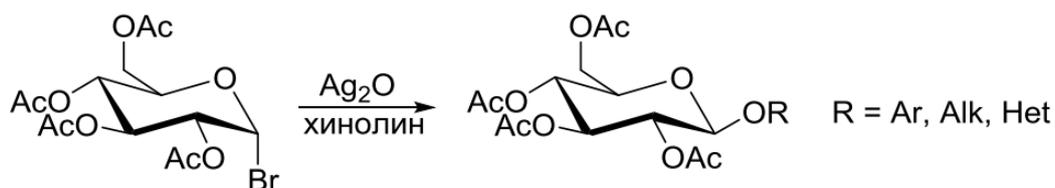


Рис.12 – Реакция по методу Кенигса-Кнорра

Было замечено, что ацилбромиды сахаров вступают в реакцию лучше, чем хлориды, и поэтому наиболее предпочтительны в данной реакции. В качестве акцептора кислоты, как правило, используется окись серебра.

Следует отметить синтез Мукаиямы, который первым использовал гликозилфторид в качестве донора с активатором $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$ в 1981 году. Одним из преимуществ гликозилфторида является его высокая термическая и химическая стабильность [31].

Метод Гельфериха

Суть данного метода в конденсации *пер*-ацетилированных сахаров с фенолами. Реакция протекает при нагревании и в присутствии галогенида металла, например, ZnCl_2 , использованного в качестве промотора (рис.13).

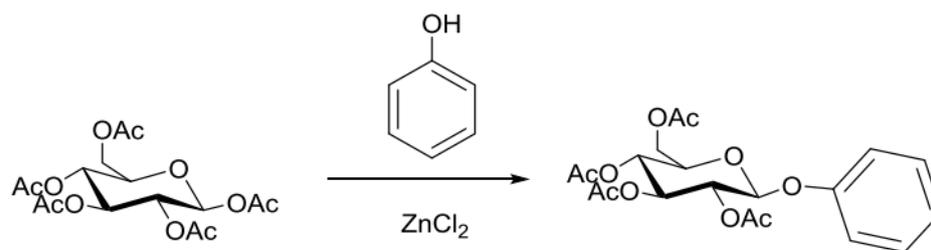


Рис.13 – Реакция по методу Гельфериха

Тиогликозиды

Среди различных классов доноров гликозида можно выделить тиогликозиды, которые являются стабильными при большинстве трансформаций защитных групп. Для гликозилирования используют промотеры на основе тиогликозидов, активированных сероорганическими соединениями, такие как диметил(метилтио)сульфоний трифталат (DMTST), метилсульфенилтрифталат, фенилсульфенилтрифталат (рис.14) [32].

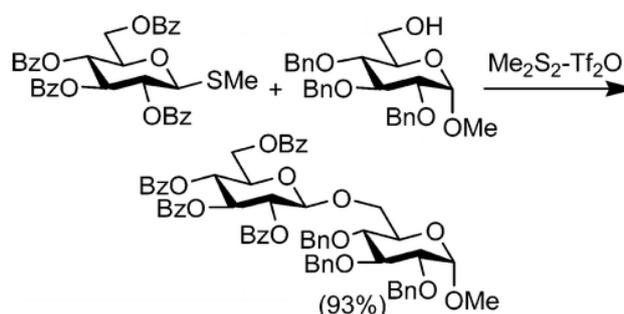


Рис.14 – Гликозилирование с использованием $\text{Me}_2\text{S-Tf}_2\text{O}$

Гликозилирование проходит при низких температурах, однако большинство сульфенильных производных коммерчески не доступны.

Гликозилирование с использованием гетерогенных твердых кислот

Использование многоразовых катализаторов и регенерируемых растворителей способствует экологизации гликозилирования, а так же соответствует принципам «зеленой химии». Так, для гликозилирования используют гликозилфториды, гликозилсульфоксиды, гликозилфосфиты в качестве доноров и сульфатированный цирконий или монтмориллонит К-10 в качестве активатора. Монтмориллонит К-10 и SO_4/ZrO_2 – твердые кислоты,

которые хорошо работают в качестве кислоты Бренстеда и/или кислоты Льюиса, их можно легко извлечь из реакционной смеси фильтрованием и затем использовать повторно. Более того, нейтрализация реакционной смеси не требуется после завершения реакции [33].

Синтез N-гликозидов

Для химической N-функционализации аминсахаров и образования производных N-гликозидов существует четыре основных пути (рис.15) [34]:

1) Преобразование N-содержащих групп, уже присоединенных к сахару, является одним из наиболее фундаментальных методов для образования производных N-гликозидов;

2) Эффективная стратегия нуклеофильного замещения, которая в основном зависит от типа уходящей группы;

3) Путем непосредственного введения аминогруппы в сахарный фрагмент;

4) Замена гидроксильной группы незащищенного сахара на N-содержащие группы.

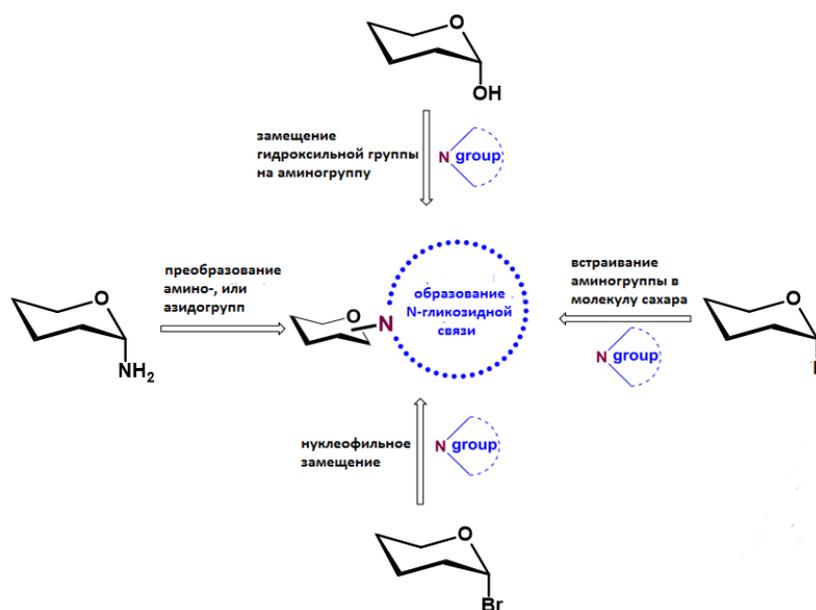


Рис.15 – Основные методы образования N-гликозидной связи.

Создание C-N-C гликозидной связи почти не отличаются от методов O-гликозилирования. В качестве электрононасыщенного атома выступает атом азота, а гликозилирование проводится, соответственно, с аминами [34].

1.7 План синтеза азобензольных гликозидов

По результатам литературного обзора, был разработан план синтеза молекул азобензола с различным заместителями и их дальнейшего гликозилирования (рис.16).

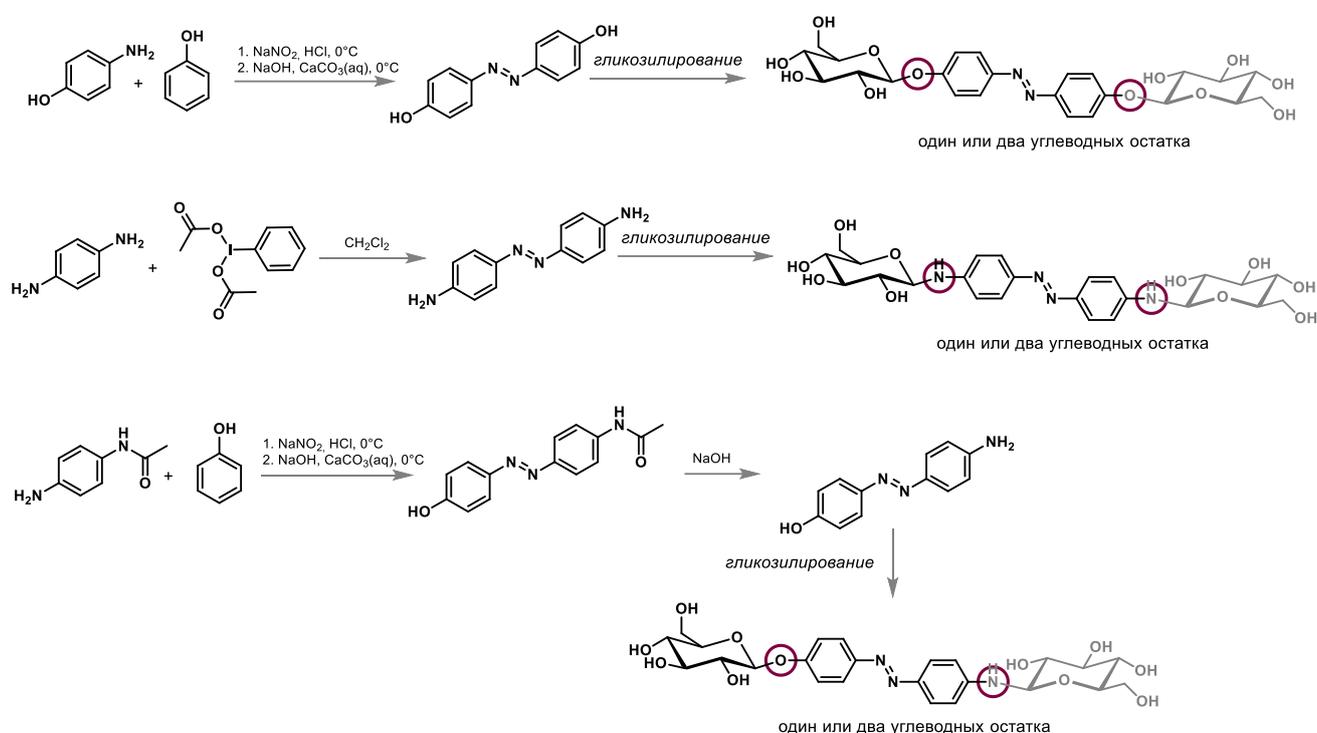


Рис. 16 – Схема синтеза молекулярных переключателей

Согласно плану, замещенные азобензолы, например, 4,4'-дигидроксиазобензол, получают реакцией 4-аминофенола и фенола [35] или реакцией *para*-нитрофенола с KOH [36]. 4,4'-диаминоазобензол получают реакцией с [бис(ацетокси)иод]бензолом в дихлорметане [37].

Далее необходимо провести оптимизацию условий гликозилирования для получения моно и дигликозилированных производных азобензола с различными атомами, участвующими в гликозидной связи.

Таким образом, синтез таких ди- и моно- гликозидов позволит нам экспериментально оценить влияние углеводной части и гетероатома-линкера на вероятность, скорость и квантовый выход цис-транс изомеризации полученных углеводных азобензолов.

2. Экспериментальная часть

2.1 Синтез молекул азобензола с различными заместителями

4,4'-дигидроксиазобензол, согласно плану, получали по методике [35] (рис.17):

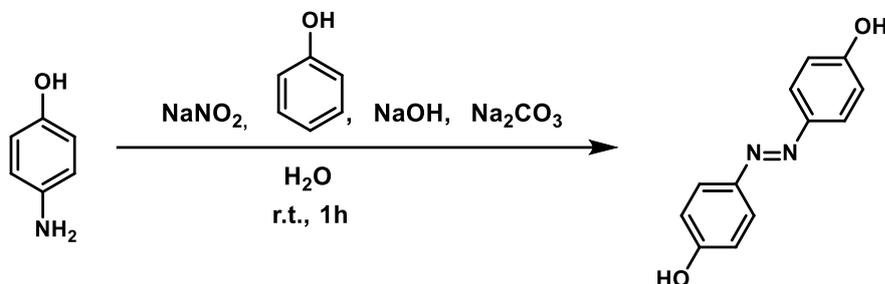


Рис.17 – Получение 4,4'-дигидроксиазобензола

4-аминофенол (4.58 mmol, 0.5 mg) растворили в 33% водном р-ре HCl (4 ml). Свежеприготовленный 1M раствор NaNO₂ (9.16 mmol, 623,3 mg, 9 mL) прикапывали к охлажденному до 0 °C раствору 4-аминофенола. Раствор изменил цвет на черный и далее на коричневый. Отдельно смешивали фенол (3.11 mmol, 290 mg), NaOH (4.58 mmol, 183.3 mg) и Na₂CO₃ (9.16 mmol, 971.2 mg) растворяли в дистиллированной воде (15 ml). Раствор диазосоединения медленно прикапывали к охлажденному до 0 °C раствору фенола. Реакция проходила при 0 °C в течение 30 мин. После окончания реакции, довели pH реакционной массы до значения 2-3 при помощи раствора HCl и экстрагировали продукт этилацетатом (3 × 30 ml). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали. Выход продукта составил менее 20%, продукт сложно выделять, так как присутствуют побочные соединения.

Для получения необходимого 4,4'-дигидроксиазобензола был предложен метод [36] (рис.18).

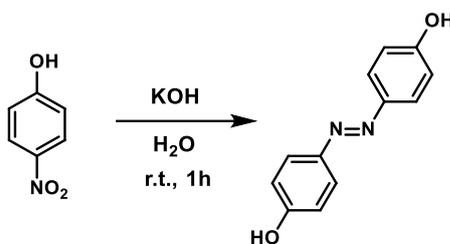


Рис.18 – Получение 4,4'-дигидроксиазобензол

В круглодонную колбу на 250 мл загрузили *para*-нитрофенол (21.57 mmol, 3 g) и KOH (258.79 mmol, 14.5 g). Добавили 15 мл дистиллированной воды, перемешивали реакционную массу стеклянной палочкой и оставляли при температуре 120 0 °С на 30 мин. После этого температуру поднимали до 200 0 °С. Затем реакционную массу охлаждали, разбавляли водой (25 мл) и рН доводили до 2-3 с помощью HCl, экстрагировали диэтиловым эфиром (5 × 40 ml). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали. Выход продукта 55% (1,26 g), $R_f = 0.63$ (гексан/этилацетат 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H).

4,4'-диаминоазобензол, получали по общей методике получения диазобензолов [37] (рис.19).

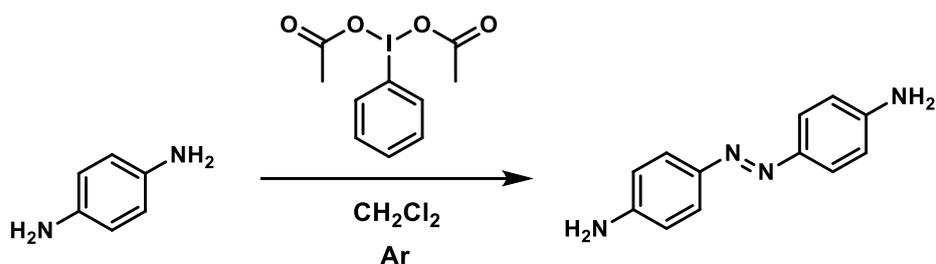


Рис.19 – Получение 4,4'-диаминоазобензола

1,4-диаминобензол (0.923 mmol, 100 mg) поместили в круглодонную колбу на 50 мл. К нему добавили (диацетоксийодо)бензол (0.876 mmol, 282,3 mg), и растворили в 4 мл DCM (5 mL, посушенный над молекулярными ситами 4 Å) в инертной среде (Ar). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 18 часов. Отслеживалась реакция с помощью метода ТСХ (Г:Эа\2:1). После проведения реакции, растворитель отгонялся, и

реакционная масса очищалась с помощью колоночной хроматографии (Г:Эа\ 6:1→2:1). По результатам ЯМР необходимый продукт не получен.

Исходя из литературных источников был предложен многостадийный синтез 4,4'-диаминоазобензола по методу [38, 39] (рис.20):

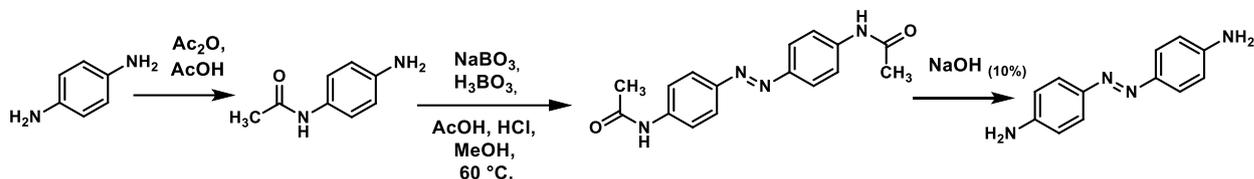


Рис.20 – Получение 4,4'-диаминоазобензола

Стадия 1. 1,4-диаминобензол (9.23 mmol, 1 g) поместили в круглодонную колбу на 50 мл и растворили в ледяной уксусной кислоте (3 mL). Затем медленно по каплям добавляли уксусный ангидрид (9,23 mmol, 0,874 mL) при 0 °С. Реакционная смесь перемешивали 20 мин, отслеживалась реакция с помощью метода ТСХ (хлороформ : этиловый спирт\2:1). По результатам ТСХ был получен необходимый продукт.

2.2 Гликозилирование замещенных азобензолов

Получение азобензольного *O*-гликозида

Метод 1 (рис.21) [29]

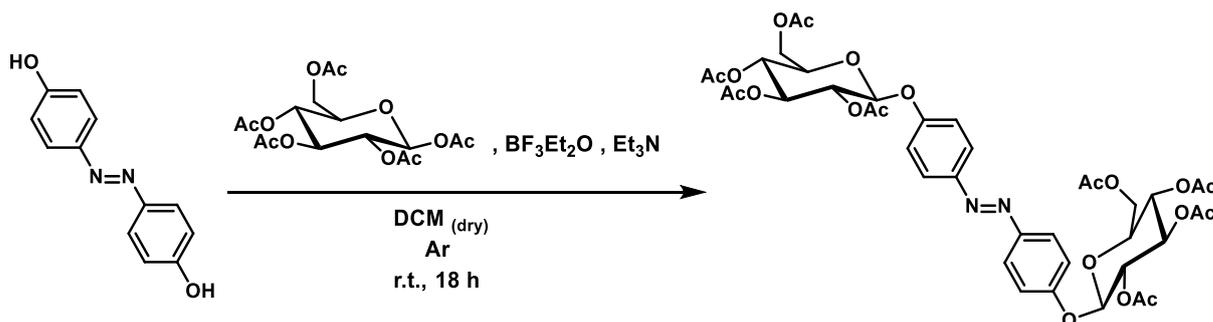


Рис.21 – Получение фенолгликозида по Михаэлю

В предварительно посушенную (~1 mbar, 400 °С, 1.5h), колбу на 100 мл добавили β-пентаацетат глюкозы (0.5018 mmol, 195.9 mg) и 4,4'-дигидроксиазобензол (0.2334 mmol, 50 mg). Смесь сушили (~1 mbar, 2h), и растворяли в DCM (5 mL, посушенный над молекулярными ситами 4 Å) в

инертной среде (Ar). К полученной реакционной массе приливали $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5835 mmol, 0.584 ml) и Et_3N (0.3034 mmol, 0.043 ml). Реакцию перемешивали при r.t. в течение 2 часов. Добавляли еще по 1 эквиваленту $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и Et_3N , перемешивали в течение еще 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 до окончания пенообразования. Отделяли органическую фазу, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали 10% водным раствором NaOH , сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали. По результатам ТСХ (гексан/этилацетат 1:1) реакция не прошла.

Метод 2 (рис.22)

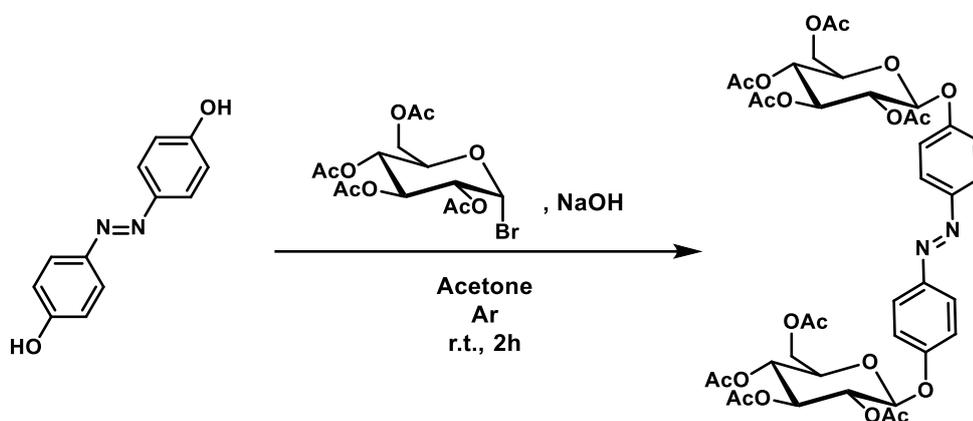


Рис.22 – Получение фенолгликозида

В колбу на 50 мл загрузили 4,4'-дигидроксиазобензол (0.1167 mmol, 25 mg) и ацетобромглюкозу (0.24507 mmol, 100.7 mg). Сушили в вакууме (~1 mbar, 1.5h), продули аргоном, растворили в сухом ацетоне (5 mL), и приливали свежеприготовленный 10% водный раствор NaOH (0.24507 mmol, 10 mg, 0,1 mL). Реакция протекала при интенсивном перемешивании в течение часа. По результатам ТСХ (гексан/этилацетат 1:1) реакция не прошла.

Метод 3 (рис.23) [30]

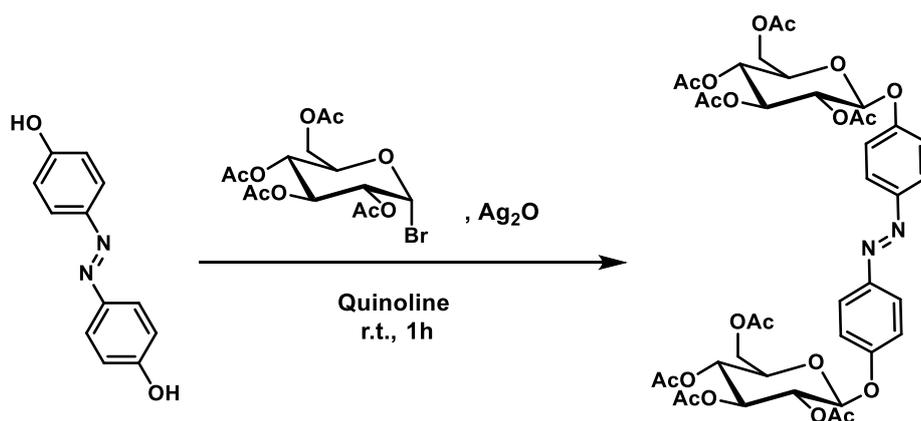


Рис.23 – Получение фенолгликозида по методу Кенигса-Кнорра

4,4'-дигидроксиазобензол (0.1167 mmol, 25 mg), ацетобромглюкоза (0.24507 mmol, 100.7 mg) и оксида серебра (I) (0.23924 mmol, 55.5 mg) растворяли в хинолине (1 mL) и активно перемешивались в течение 5 минут. Далее, в течение одного часа перемешивали реакционную массу каждые 15 минут. ТСХ (гексан/этилацетат 1:1) для мониторинга реакции проводили следующим образом: аликвоту реакционной массы 50 мкл разбавляли этилацетатом (0.5 mL) и промывали 5% водным раствором серной кислоты. Для выделения продукта реакционную массу растворяли в CH_2Cl_2 (20 mL), фильтровали через силикагель (h 2 см), промывая CH_2Cl_2 (10 mL). Полученный фильтрат промывали раствором водной 5% серной кислоты (10 mL), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Очистку продукта осуществляли с помощью хроматографической колонки (гексан/этилацетат 7:1→2:1). Выход продукта 10%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H, Bn), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H, Bn), 5.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-1,1'), 5.42 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H, H-3,3'), 5.11 (dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 2H, H-2,2'), 5.03 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H, H-4,4'), 4.30 (ddd, $J = 10.1, 5.5, 2.4$ Hz, 2H, H-5,5'), 4.19 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 2H, H-6,6'), 4.08 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 2H, H-7,7'), 2.03 – 1.95 (m, 24H, Ac).

Получение азобензольного N-гликозида

Метод 1 (рис.21) [24]

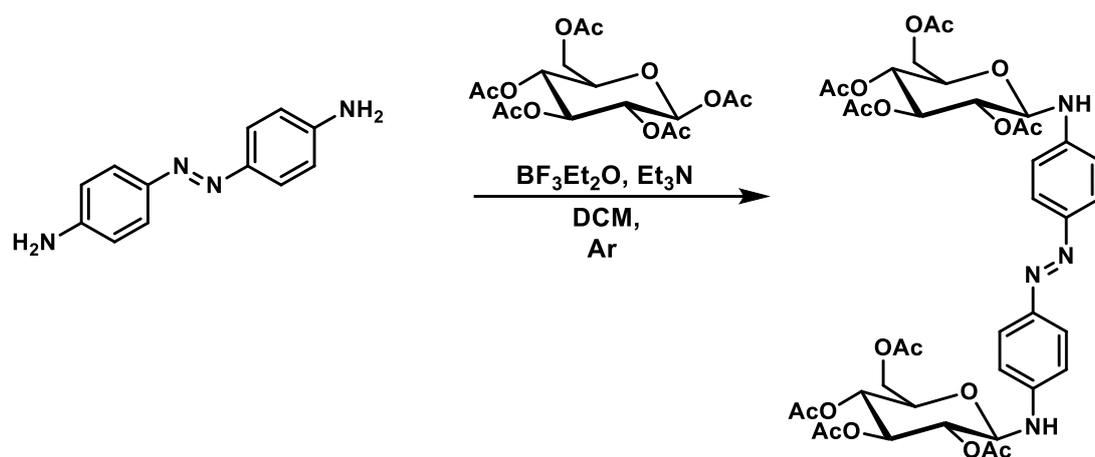


Рис.24 – Получение фенолгликозида по Михаэлю

3. Результаты проведенного исследования

Полученный 4,4'-дигидроксиазобензол и его *O*-гликозид в концентрации 0,033 мг/мл были исследованы с помощью двухлучевого сканирующего UV-спектрофотометра Specord 250Plus (рис.25, 26) при следующих условиях: растворитель – этиловый спирт, кювета 10 мм. Затем полученные соединения были облучены УФ-светом с длиной волны 360 нм и мощностью 220 Вт в течении 5 часов. Спектры исходных *E*-изомеров и полученных после облучения *Z*-изомеров представлены на рис. 25, 26.

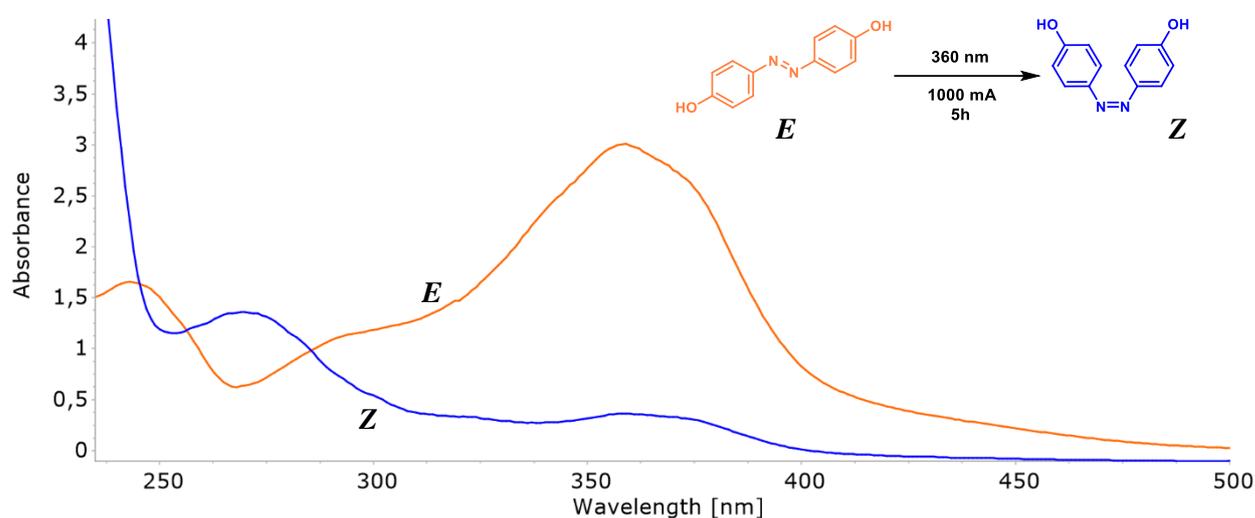


Рис. 25 – UV-спектры *E* (красный) и *Z* (синий, после облучения)-4,4'-дигидроксиазобензола

Максимумы поглощения *E*-4,4'-дигидроксиазобензола на 358 нм ($\pi\pi^*$ переход) и 440 нм ($n\pi^*$ переход), что соответствует литературным данным [8]. При изомеризации в *Z* изомер наблюдается сильный гипохромный эффект для полосы $\pi\pi^*$ перехода, что также соответствует литературным данным.

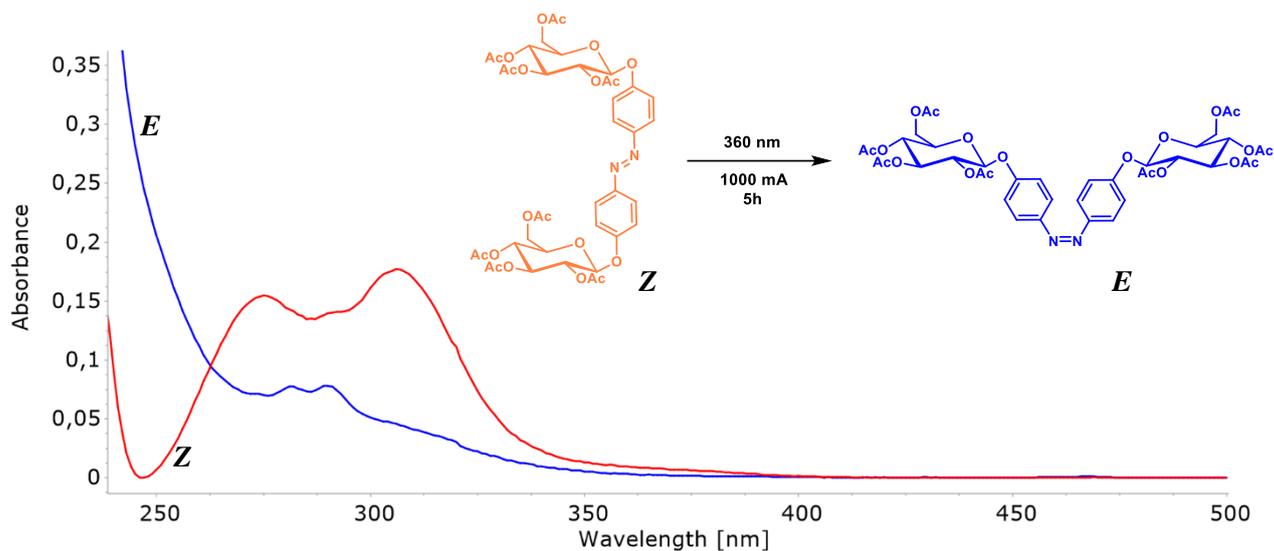


Рис. 26 - UV-спектры *E* (красный) и *Z* (синий, после облучения) азобензольного *O*-гликозида

Полученный спектр для *E*-изомера имеет максимумы поглощения на 289 нм ($\pi\pi^*$ переход) и 355 нм ($n\pi^*$ переход). Гликозилирование 4,4'-дигидроксиазобензола вызвало гипсохромный сдвиг (~ 80 нм) максимумов поглощения. Также сдвиг может быть связан с ацетогруппами глюкозы, которые являются ауксохромами, что подтверждается при исследовании в тех же условиях дезацетилированного азобензольного *O*-гликозида (рис. 27), максимум поглощения которого ($\pi\pi^*$ переход) 300 нм.

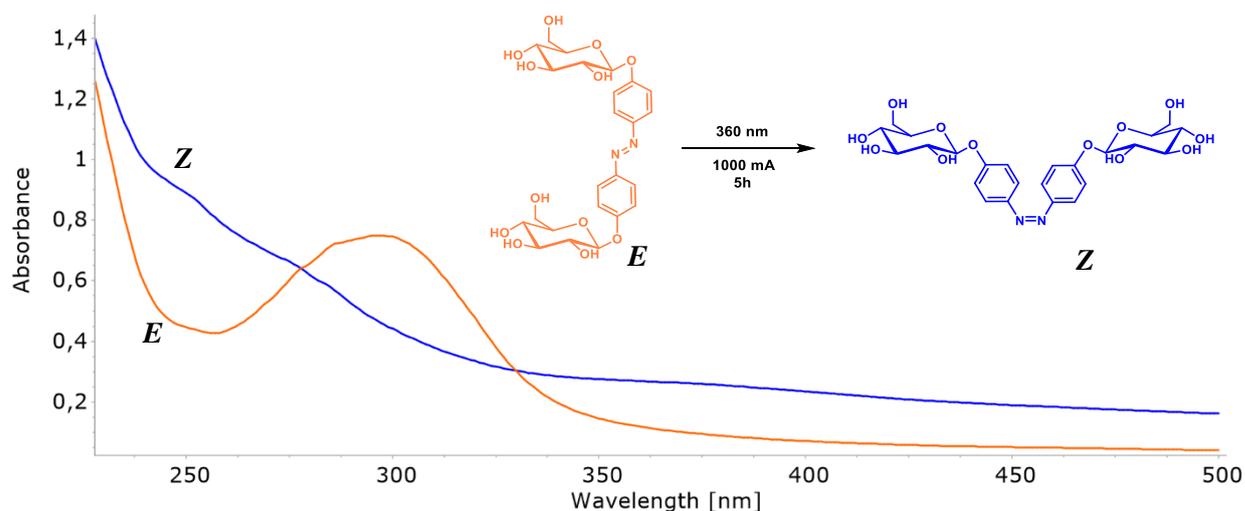


Рис. 26 - UV-спектры дезацетилированного *E* (красный) и *Z* (синий, после облучения)-азобензольного *O*-гликозида

В обоих случаях, для ацелированного и неацелированного гликозидов азобензола наблюдается гипохромый эффект для полосы поглощения, соответствующей π^* переходу, и можно сделать вывод, что изомеризация при облучении проходит успешно.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

В данной работе представлена разработка синтеза и исследование гликозидов азобензола с различными гетероатомами в качестве гликозидной связи. Полученные молекулы можно использовать как молекулярные фотопереклюватели, которые применяют в различных областях, например, для обнаружения ионов в биологических жидкостях; в фотофармакологии – для контроля биологической активности лекарственных средств.

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование. Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар (услугу).

Потенциальными потребителями исследуемых гликозидов азобензола в основном являются юридические лица. Наиболее значимым критерием сегментирования рынка здесь является область применения (таблица 4.1)

Таблица 4.1 – Карта сегментирования рынка по области применения разработки

Область рынка сбыта	Доля рынка, %
Электронная промышленность	5
Энергетическая промышленность	5
Фотофармакология	60
Химическая промышленность	5
Биохимия	25

Из приведенной карты сегментирования можно сделать вывод, что основной областью применения разработки является фотофармакология, потенциальными потребителями выбрана биохимическая сфера.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения проводят с помощью оценочной карты (таблица 4.2), для этого были выбраны два конкурента на рынке. В таблице B_{ϕ} обозначено разрабатываемое решение, $B_{\phi 1}$, $B_{\phi 2}$ – конкурентные технические решения (аналоги).

Расчет показателя конкурентоспособности производился по следующей формуле:

$$K = \sum_i V_i B_i, \quad (4.1)$$

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

В качестве 1 конкурентного технического решения был рассмотрен 4-(фенилазо)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-*D*-глюкопиранозид который представляет собой новый подход к лечению сахарного диабета [3]. Данная молекула является селективным ингибитором фермента гликогенфосфорилазы, ответственной за синтез и расщепление гликогена. Основной недостаток конкурентного решения в том, что оказываемый эффект ингибирования достаточно мал [3].

В качестве 2 конкурентного решения был выбран фотопереключаемый ПАВ, который представляет собой азобензольный гликозид, обладающий антибактериальными свойствами. Данное соединение демонстрирует беспрецедентный фотоконтроль над ростом бактерий и отличную селективность [4].

Таблица 4.2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_{ϕ}	$B_{\phi 1}$	$B_{\phi 2}$	K_{ϕ}	$K_{\phi 1}$	$K_{\phi 2}$
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Синтетическая доступность	0,15	4	3	3	0,6	0,45	0,45
2. Безопасность	0,1	4	3	3	0,4	0,3	0,3

3. Выход продукта	0,1	3	3	3	0,3	0,3	0,3
4. Стадийность получения/сложность выделения	0,05	4	2	3	0,2	0,1	0,15
5. Энергоемкость процесса	0,05	5	4	4	0,25	0,2	0,2
6. Оказываемый эффект	0,3	3	2	5	0,9	0,6	1,5
7. Возможность крупного производства	0,25	5	3	4	1,25	0,75	1
Итого	1	25	20	24	3,9	2,7	3,9

Согласно приведенному расчету видно, что предложенный азобензольный гликозид имеет достаточный уровень конкурентоспособности, это обусловлено его синтетической доступностью и малостадийностью синтеза.

4.1.3 SWOT-анализ

Комплексный анализ для исследования внешней и внутренней среды НИР был проведен на основе SWOT-анализа. Первый этап анализа заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут проявиться в его внешней среде. Результаты первого этапа приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Первый этап SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	С1. Получение продукта из простых и доступных субстратов	Сл1. Достаточно невысокий выход продукта
	С2. Малостадийность синтеза	Сл2. Отсутствие внебюджетного финансирования
	С3. Наличие необходимого оборудования для изучения	Сл3. Длительное время разработки синтеза

	фотопереключаемости образца С4. Наличие прототипа научной разработки	Сл4. Отсутствие оборудования для исследований <i>in vivo</i>
Возможности: В1. Появление дополнительного спроса на новый продукт В2. Использование продукта в фотофармакологии В3. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ		
Угрозы: У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Развитая конкуренция технологий производства У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования		

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды (таблица 4.4).

В рамках третьего этапа была проанализирована интерактивная матрица и составлена итоговая матрица SWOT-анализа (таблица 4.5).

Таблица 4.4 – Интерактивная матрица проекта

		Сильные стороны проекта				Слабые стороны проекта			
		С1	С2	С3	С4	Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
Возможности проекта	В1	+	+	+	0	-	0	0	-
	В2	-	-	+	+	-	-	-	-
	В3	-	+	+	+	-	0	+	+
Угрозы проекта	У1	0	-	-	-	-	0	0	0
	У2	+	+	0	+	-	-	-	-
	У3	0	0	0	0	0	+	0	-

Таблица 4.5 – SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Получение продукта из простых и доступных субстратов</p> <p>С2. Малостадийность синтеза</p> <p>С3. Наличие необходимого оборудования для изучения фотопереключаемости образца</p> <p>С4. Наличие прототипа научной разработки</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Достаточно невысокий выход продукта</p> <p>Сл2. Отсутствие внебюджетного финансирования</p> <p>Сл3. Длительное время разработки синтеза</p> <p>Сл4. Отсутствие оборудования для исследований <i>in vitro</i></p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Появление дополнительного спроса на новый продукт</p> <p>В2. Использование продукта в фотофармакологии</p> <p>В3. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p>	<p>В1С1С2. Достаточно быстрый и экономичный синтез позволит увеличить спрос</p> <p>В2С3С4. Наличие оборудования и прототипа разработки позволит подтвердить свойства продукта как молекулярного фотопереключателя</p> <p>В3С3С4. Использование инновационной структуры ТПУ позволит реализацию проекта</p>	<p>В3Сл3Сл4. Инновационная структура ТПУ предоставляет доступ к глобальным базам научной литературы, что повысит скорость разработки синтеза. На базе научного парка ТПУ можно провести необходимые исследования <i>in vitro</i></p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p> <p>У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования</p>	<p>У2С1С2. Продукт является конкурентоспособным за счет простых и доступных субстратов, а также малостадийности</p>	<p>У2Сл1Сл4. Снижению конкурентоспособности может способствовать невысокий выход продукта и отсутствие дополнительных исследований</p> <p>У3Сл2. Отсутствие достаточного финансового обеспечения может замедлить исследования и синтез продукта</p>

4.2. Инициализация проекта

4.2.1 Цели и результат проекта

Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 4.6. Цели и результаты проекта представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.6 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Разработка синтеза гликозидных азобензолов с различными гетероатомами в качестве гликозидной связи и исследование их свойств
Магистрант	

Таблица 4.7 – Цели и результаты проекта

Цели проекта:	Разработка синтеза и синтез гликозидных азобензолов с различными гетероатомами в качестве гликозидной связи, их сравнение и описание их фотохимических свойств.
Ожидаемые результаты проекта:	Нахождение простого и воспроизводимого синтеза. Хорошие фотохимические свойства полученных молекул.
Критерии приемки результата проекта:	Получение гликозидных азобензолов с различными гетероатомами в качестве гликозидной связи, подтверждение их «фотопереключаемости»
Требования к результату:	Воспроизводимость синтеза, экономичность

4.2.2 Организационная структура проекта

В этом разделе рассмотрена рабочая группа данного проекта, роль каждого участника в данном проекте, а также функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в данном научно-исследовательском проекте.

Таблица 4.8 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, ч
1	Степанова Е.В., Доцент ИШХБМТ	Руководитель проекта	Координирование деятельности	76

			участников проекта; постановка целей и задач; контроль сроков выполнения научных работ по проекту	
2	Дорошенко А.П., магистрант	Исполнитель проекта	Выполнение научного проекта	540

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованы в рамках данного проекта.

Таблица 4.9 – Ограничения проекта

Факторы	Ограничения/допущения
1. Бюджет проекта	500 000 р
2. Источник финансирования	НИ ТПУ
3. Сроки проекта	01.10.2021 – 01.06.2022
4. Дата утверждения плана управления проектом	01.10.2021
5. Дата завершения проекта	01.06.2022

4.3. Планирование управления научно-техническим проектом

4.3.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Перечень этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Составление технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Теоретическая работа	2	Подбор и изучение материалов	Магистрант
	3	Патентный обзор литературы	Магистрант
	4	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Магистрант
	5	Систематизация теоретической части, разработка плана работ	Руководитель, магистрант
Экспериментальная часть	6	Проведение синтеза	Магистрант
	7	Исследование полученного продукта	Магистрант
Обобщение и оценка результатов	8	Сопоставление результатов с теорией	Руководитель, магистрант
	9	Оценка эффективности результатов	Руководитель, магистрант
Оформление отчета	10	Составление и проверка отчета	Руководитель, магистрант

4.3.2 Определение трудоемкости работ

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения, ожидаемого (среднего) значения трудоемкости используется следующая формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5}, \quad (4.2)$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

t_{maxi} – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Для выполнения перечисленных в таблице 6 работ требуются специалисты: магистрант (М), научный руководитель (Р).

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p (формула (4.3)), учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %.

$$T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i}, \quad (4.3)$$

где T_{pi} - продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{\text{ож}i}$ - ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн;

$Ч_i$ - численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, человек.

4.3.3 Разработка графика проведения научного исследования

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой (4.4):

$$T_{ki} = T_{pi} k_{\text{кал}}, \quad (4.4)$$

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

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

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле (4.5):

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (4.5)$$

где $T_{\text{кал}}$ – календарные дни ($T_{\text{КАЛ}} = 365$);

$T_{\text{вых}}$ – выходные дни ($T_{\text{ВД}} = 104$);

$T_{\text{пр}}$ – праздничные дни ($T_{\text{ПД}} = 14$).

Коэффициент календарности для М и Р будет равен:

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48$$

Таблица 4.11 – временные показатели проведения научного исследования

№ работ	Исполнитель	Продолжительность работ, дни			Длительность работ, чел/дн.	
		t_{\min}	t_{\max}	$t_{\text{ож}}i$	T_{pi}	T_{ki}
1	Р	2	4	2,8	2,8	4
2	М	14	20	16,4	16,4	24
3	М	14	20	16,4	16,4	24
4	М	5	7	5,8	5,8	9
5	Р,М	5	7	5,8	2,9	4
6	М	55	61	57,4	57,4	85
7	М	14	16	14,8	14,8	30
8	Р,М	5	7	5,8	2,9	4
9	Р,М	5	7	5,8	2,9	4
10	Р,М	18	20	18,9	9,5	14
Итого:		137	169	149,9	131,8	202

На основании таблицы 4.11 построен календарный план-график (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Календарный план-график

№ раб	Исполнители	Т _{кi} , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ																					
			Октябрь			Ноябрь			Декабрь			Январь		Февраль			Март			Апрель			Май	
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	2	3
1	Р	4	■																					
2	М	24	■	■	■																			
3	М	24				■	■	■																
4	М	9							■															
5	Р,М	4							■	■														
6	М	85							■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
7	М	30																		■	■	■		
8	Р,М	4																		■	■			
9	Р,М	4																			■	■		
10	Р,М	14																				■	■	■

Где ■ - Руководитель (Р), ■ - Магистрант (М)

4.4. Бюджет научного исследования

При планировании бюджета НИИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НИИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НИИ;
- затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- затраты научные и производственные командировки;
- накладные расходы.

4.4.1 Материальные затраты НИИ

Для выполнения НИИ требуются материальные затраты на:

- приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;
- приобретаемые материалы, используемые в процессе создания научно-технической продукции для обеспечения нормального технологического процесса и для других производственных и хозяйственных нужд;
- покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, подвергающиеся дополнительной обработке.

Материальные затраты НИИ представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Материальные затраты

Наименование	Единицы измерения	Количество	Цена за единицу, руб	Сумма, руб
Ацетон	л	2	130,84	261,68
Гидроксид натрия	кг	1,5	203,07	304,61
пара-нитрофенол	кг	0,1	4652	465,2

Соляная кислота	кг	1	102,22	102,22
Сульфат натрия	кг	0,1	11006,89	110,07
Гексан	л	0,5	421,13	210,57
Этилацетат	л	2	183,99	367,98
Хинолин	л	0,5	13592	6796
Оксид серебра	кг	0,1	282,88	28,23
Глюкоза	кг	0,1	284,4	28,44
Силикагель	кг	5	25,2	126,00
Итого				8802

4.4.2 Специальное оборудование для научных работ

Стоимость оборудования, используемого при выполнении научного исследования и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в виде амортизационных отчислений (таблица 4.14).

Годовые амортизационные отчисления рассчитываются по следующей формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{C_{\text{пН}}}{T_{\text{пи}} * 100}, \quad (4.6)$$

где $C_{\text{п}}$ – первоначальная стоимость, руб.;

$T_{\text{пи}}$ – время полезного использования, дн.;

N – норма амортизации, %;

Таблица 4.14 – Затраты на оборудования

№ п/п	Наименование оборудования	Норма амортизации, %	Кол-во ед. оборудования	Кол-во рабочих дней	Цена, руб	Сумма отчислений
1	Роторный испаритель	11	1	50	214320,00	471,50
2	ВЭЖХ	11	1	20	711000,00	3910,5
3	ГХ/МС	11	1	25	25000000,00	11000,00

4.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Рассчитаем основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату по формуле 4.7:

$$C_{зп} = Z_{осн.} + Z_{доп.}, \quad (4.7)$$

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

$Z_{доп.}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{осн.}$).

Основная заработная плата ($Z_{осн.}$) руководителя (ассистента) рассчитывается по следующей формуле 8:

$$Z_{осн.} = Z_{дн.} \cdot T_p, \quad (4.8)$$

где $Z_{осн.}$ – основная заработная плата одного работника;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле 4.9:

$$Z_{дн.} = \frac{Z_m M}{F_d}, \quad (4.9)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 56 раб. дня $M = 10,3$ месяца, 6-дневная неделя; при отпуске в 28 раб. дней $M = 11,15$ месяца, 6-дневная неделя.

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{ок.} \cdot k_p, \quad (4.10)$$

где $Z_{ок.}$ – заработная плата по окладу, для магистранта взят 0,25 ставки научного сотрудника;

k_p – районный коэффициент, для Томска равный 1,3.

Таблица 4.15 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
• выходные	104	104
• праздничные	14	14
Потери рабочего времени		
• отпуск	28	28
	7	7

• невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	212	212

Таблица 4.16 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	З _{ок} , руб	к _{пр}	к _д	к _р	З _м , руб	З _{дн} , руб	Т _р , раб.дн.	З _{осн} , руб
Руководитель	37700	-	-	1,3	49010	2578	30	77340
Магистрант	4924	-	-	1,3	6401	337	198	66726

4.4.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы работников, участвующих в выполнении темы:

$$Z_{\text{доп.}} = Z_{\text{осн.}} \cdot k_{\text{доп.}} \quad (4.11)$$

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

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

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы.

Таблица 4.17 – Расчет дополнительной заработной платы

Исполнитель	Основная заработная плата, руб	к _{доп}	Дополнительная заработная плата, руб
Руководитель	77340	0,12	9281
Магистрант	66726	0,12	8007
Итого	144066		17288

4.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы (4.12):

$$C_{\text{внеб.}} = (Z_{\text{осн.}} + Z_{\text{доп.}}) \cdot k_{\text{внеб.}} \quad (4.12)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд – 22%, фонд обязательного медицинского страхования – 5,1% и обязательное социальное страхование – 2,9%).

Таблица 4.18 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб	Дополнительная заработная плата, руб	к _{внеб}	Внебюджетные отчисления, руб
Руководитель	77340	9281	0,3	25986
Магистрант	66726	8007	0,3	22420

4.4.6 Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями

К этой статье относится стоимость работ, выполненных сторонними организациями и предприятиями по заказу данной научно-технической организации, результаты которых используются в конкретном НИИ.

Таблица 4.19 – Стоимость контрагентных работ

Вид работ	Стоимость работ, руб
Спектроскопия ЯМР	51300

4.4.7 Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему. Накладные расходы составляют 80-100% от суммы основной и дополнительной заработной платы работников, участвующих в выполнении темы.

$$C_{\text{н}} = (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{внеб}}) * 0,8 = (144066 + 17288) * 0,8 = 129083 \text{ руб.}$$

4.4.8 Формирование бюджета

В процессе формирования бюджета, планируемые затраты были сгруппированы по статьям, представленным в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Группировка затрат по статьям

Вид работ	Статьи							
	Материальные затраты	Специальное оборудование для научных работ	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления во внебюджетные фонды	Оплата работ, выполняемых сторонними организациями	Накладные расходы	Итого плановая себестоимость
Проведение НТИ	-	-	144066	17288	48406	-	129083	338843
Проведение синтеза	8802	-	-	-	-	-	-	8802
Исследование продукта	-	15382	-	-	-	51300	-	66682
Итого								414327

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

Эффективность научного ресурсосберегающего проекта включает в себя социальную эффективность, экономическую и бюджетную эффективность. Показатели общественной эффективности учитывают социально-экономические последствия осуществления инвестиционного проекта как для общества в целом, в том числе непосредственные результаты и затраты проекта, так и, затраты и результаты в смежных секторах экономики, экологические, социальные или иные внеэкономические эффекты.

4.5.1 Оценка сравнительной 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.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\Phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}}, \quad (4.13)$$

где I_{Φ}^p – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта;

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

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).

Поскольку максимальная стоимость разработки аналога неизвестна, возьмем этот параметр равным расчетной стоимости разработки, т.е. $I_{\Phi}^p = 1$.

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, (4.14)$$

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,

устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Таблица 4.21 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
1. Синтетическая доступность	0,15	4	3	3
2. Безопасность	0,1	4	3	3
3. Выход продукта	0,1	3	3	3
4. Стадийность получения/сложность выделения	0,05	4	2	3
5. Энергоемкость процесса	0,05	5	4	4
6. Оказываемый эффект	0,3	3	2	5
7. Возможность крупного производства	0,25	5	3	4
Итого		3,9	2,7	3,9

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ($I_{испi}$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формулам (4.14, 4.15, 4.16):

$$I_p = \frac{I_{pp}}{I_{финр}^p} = \frac{3,9}{1} = 3,9, (4.14)$$

$$I_{a1} = \frac{I_{pa1}}{I_{финр}^{a1}} = \frac{2,7}{1} = 2,7, (4.15)$$

$$I_{a2} = \frac{I_{pa2}}{I_{финр}^{a2}} = \frac{3,9}{1} = 3,9, (4.16)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность разработки и аналогов (\mathcal{E}_{cp}) находится по формулам (4.17,4.18):

$$\mathcal{E}_{cp1} = \frac{I_p}{I_{a1}} = \frac{3,9}{2,7} = 1,44, (4.17)$$

$$\mathcal{E}_{cp2} = \frac{I_p}{I_{a2}} = \frac{3,9}{3,9} = 1, (4.18)$$

Таблица 4.22 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель	1	1	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	3,9	2,7	3,9
3	Интегральный показатель эффективности	3,9	2,7	3,9
4	Сравнительная эффективность вариантов	1	1,44	1

Вывод по разделу

В результате работы над разделом «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» определена перспективность научно-исследовательского проекта, его инновационный потенциал, а также рассчитана себестоимость реализации данной научно-исследовательской разработки. В разделе были проанализированы все стороны данной работы, с точки зрения экономической части.

Общий бюджет НИР составил 414 327 рублей, что не превышает ограничения в 500 000 рублей.

5. Социальная ответственность

5.1 Введение

Социальная ответственность – ответственность отдельного ученого и научного сообщества перед обществом. Первостепенное значение при этом имеет безопасность применения технологий, которые создаются на основе достижений науки, предотвращение или минимизация возможных негативных последствий их применения, обеспечение безопасного как для испытуемых, как и для окружающей среды проведения исследований.

Научно-исследовательская работа направлена на синтез азобензольных гликозидов и изучение их фотопереключаемых свойств. Работа выполнялась в лаборатории органического синтеза НИ ТПУ. Раздел включает в себя оценку условий труда на рабочем месте, анализ вредных и опасных факторов труда, разработку мер защиты от них.

5.2 Производственная безопасность

Производство включает множество процессов, в которых человек подвергается или может подвергаться воздействию опасностей разного рода. К этим опасностям относят все процессы, явления, объекты, которые способны причинять ущерб физическому и моральному состоянию человека. Они могут по-разному воздействовать на человека прямо или косвенно, а также вызывать разные угрожающие для жизни последствия.

Интенсификация потенциальных опасных и вредных производственных факторов проводится по ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» [40].

Таблица 5.1. Возможные опасные и вредные факторы

Факторы ГОСТ 12.0.003-2015	Этапы работ			Нормативные документы
	разработ ка	изготовле ние	эксплуата ция	
Отклонения показателей микроклимата	+	+	-	СанПиН 2.2.4.548-96
Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	-	СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03
Шум	-	+	-	СН 2.2.4/2.1.8.562-96
Электробезопасность	-	+	-	ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ
Пожароопасность	-	+	-	ГОСТ 12.1.010-76
Химические факторы	-	+	-	ГН 2.2.5.3532-18

5.2.1 Отклонение показателей микроклимата в помещении

Во время работы в лаборатории необходимо создать благоприятные условия микроклимата рабочего места. Длительное воздействие на человека неблагоприятных условий микроклимата может резко ухудшать его самочувствие, снижать производительность труда и приводить к заболеваниям, поэтому показатели микроклимата должны обеспечивать сохранение теплового баланса человека с окружающей средой и поддержание оптимального или допустимого теплового состояния организма. Показателями, характеризующие микроклимат, являются: температура и относительная влажность воздуха, скорость движения воздуха, интенсивность теплового излучения, нормы которых приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2. Допустимые нормы микроклимата в лаборатории с категорией работ Па [41]

Период года	Температура воздуха, °С		Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
	Нижняя допустимая граница	Верхняя допустимая граница		
Холодный	15	23	20-80	<0,5
Теплый	18	28	20-80	<0,5

Высокая температура способствует быстрой утомляемости работающего, и может привести к перегреву организма, вызвать нарушение терморегуляции, что может привести к ухудшению самочувствия, снижению внимания, тепловому удару, тем самым увеличивая нагрузку на сердце.

Низкая температура воздуха может вызвать местное или общее переохлаждение организма, стать причиной простудного заболевания.

Подвижность воздуха эффективно способствует теплоотдаче организма человека и положительно проявляется при высоких температурах и отрицательно при низких.

Недостаточная влажность воздуха в рабочем помещении может вызвать кашель, неприятное першение в горле, что может снизить работоспособность

человека.

Общая площадь помещения составляет 91 м², объем 455 м³. По СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» [41] санитарные нормы составляют 6,5 м² и 20 м³ на одного человека соответственно. В помещении осуществляется естественная вентиляция, а также для работы с химикатами и оборудованием лаборатория оснащена вытяжными шкафами. Параметры микроклимата поддерживаются в холодное время года за счет систем водяного отопления, а в теплое время года – за счет кондиционирования.

5.2.2 Шум

Одним из наиболее распространенных в производстве вредных факторов является шум. Он создается рабочим оборудованием, преобразователями напряжения, рабочими лампами дневного света, а также проникает снаружи. Шум вызывает головную боль, усталость, бессонницу или сонливость, ослабляет внимание, память ухудшается, реакция уменьшается.

Основным источником шума при синтезе азобензолных гликозидов является вытяжная вентиляция, уровень шума которой не превышает 55 дБА. Согласно СН 2.2.4/2.1.8.562-96 [42] допускаемый уровень звука для трудовой деятельности со средней степенью напряженности составляет 82 дБА.

При значениях выше допустимого уровня необходимо предусмотреть средства индивидуальной защиты (СИЗ) и средства коллективной защиты (СКЗ) от шума.

Средства коллективной защиты:

1. устранение причин шума или существенное его ослабление в источнике образования;
2. изоляция источников шума от окружающей среды (применение глушителей, экранов, звукопоглощающих строительных материалов);

3. применение средств, снижающих шум и вибрацию на пути их распространения;

Средства индивидуальной защиты:

1. применение спецодежды и защитных средств органов слуха: наушники, беруши, антифоны.

5.2.3 Химические факторы

При работе в химической лаборатории существует большая вероятность быть подверженным различным опасным химическим факторам. Это объясняется тем, что большое количество реагентов, растворителей находится в жидком состоянии, а также чаще всего эти вещества летучи. При работе с такими веществами, их пары могут попасть в дыхательные пути, что окажет негативное воздействие на слизистую поверхность носа и может нанести вред органам дыхания, а также может поразить слизистую оболочку глаза, что вызовет слезоточивость, покраснение и, при попадании в больших количествах, ожог. Так же при попадании на кожу веществ данного рода можно получить химический ожог. Для минимизации получения данного вида травм необходимо действовать по технике безопасности в аналитических лабораториях [43]: открывать, наливать, разбавлять вещества такого типа необходимо в перчатках, халате, защитных очках и не вынимая сосуд с реагентом из рабочего пространства вытяжного шкафа. По характеру воздействия на организм вещества данного вида являются токсическими, раздражающими, сенсibiliзирующими, канцерогенными.

Что касается твердых химических веществ, то работа с таковыми менее опасна, так как нанести вред человеку они могут только при попадании на кожу в большом количестве, и при попадании в желудочно-кишечный тракт, что может вызвать мутагенный и влияющий на репродуктивную функцию эффект.

Для минимизации получения вреда от веществ данного вида необходимо так же выполнять условия техники безопасности при работе в

аналитической лаборатории [43]: добавлять вещества, используя шпатель или иные подручные принадлежности. Перед работой одеть перчатки, халат. Работать в тяге, так как эти вещества тоже могут иметь токсичные испарения, способные нанести вред здоровью человека.

Ниже приведена характеристика вредных веществ, используемых в синтезе азобензольных гликозидов.

Таблица 5.3. Характеристика вредных веществ, используемых в синтезе азобензольных гликозидов [44].

Название вещества (формула)	Физические свойства	ПДК, мг/м ³ (класс опасности)	Общий характер воздействия	Первая помощь
1	2	3	4	5
Ацетон (CH ₃) ₂ CO	Бесцветная прозрачная легколетучая жидкость; T _{кип} =56 °C	200 (IV)	Наркотик, последовательно поражающий ЦНС, раздражает слизистые оболочки горла, глаз, носа.	При отравлении через дыхательные пути – свежий воздух, вдыхание нашатырного спирта.
<i>пара</i> - нитрофенол C ₆ H ₅ NO ₃	Желтые многогранные призмы, T _{плав} =114 °C T _{кип} =279 °C	1 (II)	Поражают центральную нервную систему, печень, почки	Провести промывание желудка. Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха, покой, обратиться к врачу.
Соляная кислота HCl	Бесцветная «дымящая» на воздухе, едкая жидкость.	5 (III)	Раздражает слизистые оболочки, дыхательные пути, при попадании на кожу вызывает сильные химические ожоги.	Ингаляция 2% раствором двууглекислой соды. При ожоге пораженное место немедленно промывают водой, затем раствором

				двууглекислой соды и снова водой.
Гексан C_6H_{14}	Бесцветная жидкость со слабым запахом, $T_{кип}=68\text{ }^{\circ}C$	900/300 (IV)	Вещество раздражает глаза. Проглатывание жидкости может вызвать аспирацию в легких с риском возникновения химического воспаления легких. Вещество может оказывать действие на ЦНС.	Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха и покой. Удалить загрязненную одежду (контактные линзы), промыть пораженный участок большим количеством воды (кожу с мылом). Прополоскать рот.
Хинолин C_9H_7N	Бесцветная гигроскопичная жидкость с характерным запахом. Превращается в коричневую при воздействии света, $T_{кип}=238\text{ }^{\circ}C$	0,5/0,1 (II)	Пар раздражает глаза и кожу. Вещество может оказывать действие на печень и сетчатку глаз.	Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха и покой. Сначала промыть пораженный участок большим количеством воды. Удалить загрязненную одежду (контактные линзы), промыть пораженный участок большим количеством воды (кожу с мылом). Прополоскать рот.

5.2.4 Повышенный уровень электромагнитных излучений

Источником электромагнитных излучений в нашем случае являются дисплеи ПЭВМ. Монитор компьютера включает в себя излучения рентгеновской, ультрафиолетовой и инфракрасной области, а также широкий диапазон электромагнитных волн других частот. Согласно СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 напряженность электромагнитного поля по электрической составляющей на расстоянии 50 см вокруг ВДТ не должна превышать 25В/м в диапазоне от 5Гц до 2кГц, 2,5В/м в диапазоне от 2 до 400кГц [45]. Плотность магнитного потока не должна превышать в диапазоне от 5 Гц до 2 кГц 250 нТл, и 25нТл в диапазоне от 2 до 400кГц. Поверхностный электростатический потенциал не должен превышать 500В [43]. В ходе работы использовалась ПЭВМ типа Acer VN7-791 со следующими характеристиками: напряженность электромагнитного поля 2,5В/м; поверхностный потенциал составляет 450 В (основы противопожарной защиты предприятий ГОСТ 12.1.004 и ГОСТ 12.1.010 – 76) [46].

При длительном постоянном воздействии электромагнитного поля (ЭМП) радиочастотного диапазона при работе на ПЭВМ у человеческого организма сердечно-сосудистые, респираторные и нервные расстройства, головные боли, усталость, ухудшение состояния здоровья, гипотония, изменения сердечной мышцы проводимости. Тепловой эффект ЭМП характеризуется увеличением температуры тела, локальным селективным нагревом тканей, органов, клеток за счет перехода ЭМП на теплую энергию.

Предельно допустимые уровни облучения (по ОСТ 54 30013-83):

- а) до 10 мкВт/см², время работы (8 часов);
- б) от 10 до 100 мкВт/см², время работы не более 2 часов;
- в) от 100 до 1000 мкВт/см², время работы не более 20 мин при условии пользования защитными очками;
- г) для населения в целом ППМ не должен превышать 1 мкВт/см².

Защита человека от опасного воздействия электромагнитного излучения осуществляется следующими способами:

СКЗ

- защита временем;
- защита расстоянием;
- снижение интенсивности излучения непосредственно в самом источнике излучения;

- экранирование источника;
- защита рабочего места от излучения;

СИЗ

Очки и специальная одежда, выполненная из металлизированной ткани (кольчуга). При этом следует отметить, что использование СИЗ возможно при кратковременных работах и является мерой аварийного характера. Ежедневная защита обслуживающего персонала должна обеспечиваться другими средствами. Вместо обычных стекол используют стекла, покрытые тонким слоем золота или диоксида олова (SnO_2).

5.2.5 Электробезопасность

К опасным факторам можно отнести наличие в помещении большого количества аппаратуры, использующей однофазный электрический ток напряжением 220 В и частотой 50 Гц. Лаборатория относится к помещению без повышенной опасности поражения электрическим током, так как отсутствует повышенная влажность, высокая температура, токопроводящая пыль и возможность одновременного соприкосновения токоведущих элементов с заземленными металлическими корпусами оборудования [47]. Безопасными номиналами являются: $I < 0,1 \text{ А}$; $U < (2-36) \text{ В}$; $R_{\text{зазем}} < 4 \text{ Ом}$.

В помещении применяются следующие меры защиты от поражения электрическим током: недоступность токоведущих частей для случайного прикосновения, все токоведущие части изолированы и ограждены. Недоступность токоведущих частей достигается путем их надежной

изоляции, применения защитных ограждений (кожухов, крышек, сеток и т.д.), расположения токоведущих частей на недоступной высоте.

Каждому необходимо знать меры медицинской помощи при поражении электрическим током. В любом рабочем помещении необходимо иметь медицинскую аптечку для оказания первой медицинской помощи.

Поражение электрическим током чаще всего наступает при небрежном обращении с приборами, при неисправности электроустановок или при их повреждении.

Для освобождения пострадавшего от токоведущих частей необходимо использовать непроводящие материалы. Если после освобождения пострадавшего из-под напряжения он не дышит, или дыхание слабое, необходимо вызвать бригаду скорой медицинской помощи и оказать пострадавшему доврачебную медицинскую помощь:

- обеспечить доступ свежего воздуха (снять с пострадавшего стесняющую одежду, расстегнуть ворот);
- очистить дыхательные пути;
- приступить к искусственной вентиляции легких (искусственное дыхание);
- в случае необходимости приступить к непрямому массажу сердца.

Любой электроприбор должен быть немедленно обесточен в случае:

- возникновения угрозы жизни или здоровью человека;
- появления запаха, характерного для горячей изоляции или пластмассы;
- появления дыма или огня;
- появления искрения;
- обнаружения видимого повреждения силовых кабелей или коммутационных устройств.

Для защиты от поражения электрическим током используют СИЗ и СКЗ.

Средства коллективной защиты:

1. Заземление, зануление источников электрического тока;
2. Использование щитов, барьеров, клеток, ширм, а также заземляющих и шунтирующих штанг, специальных знаков и плакатов.

Средства индивидуальной защиты:

1. Использование диэлектрических перчаток, изолирующих клещей и штанг, слесарных инструментов с изолированными рукоятками, указатели величины напряжения, калоши, боты, подставки и коврики.

Освещенность

В химической лаборатории большее количество времени приходится работать в вытяжном шкафу, для исключения распространения летучих вредных реагентов по помещению. Недостаточная освещенность может возникнуть из-за малого количества окон, или их неудобном расположении, при котором в помещение попадает малое количество дневного света, так же данный фактор возникает по причине частых работ в вечернее время суток или же в зимний период, сопровождающийся ранним наступлением темноты. В совокупности эти факторы влияют на ухудшение зрения человека. Для нормализации освещения во время работы используется искусственный свет, создаваемый лампами накаливания во взрывозащищенном исполнении. Нормы освещения в химической лаборатории представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.4. Нормируемые показатели освещения в лаборатории органической химии [48]

Естественное освещение		Совмещенное освещение		Искусственное освещение				
КЕО _{ен} , %		КЕО _{ен} , %		Освещенность, лк				
При верхнем или комбинированно освещении	При боковом освещении	При верхнем или комбинированно освещении	При боковом освещении	При комбинированном освещении		При общем освещении	Показатель дискомфорта, М, не более	Коэффициент пульсации освещенности, К _п , % не более
				всего	от общего			
3,5	1,2	2,1	0,7	500	200	200	40	10

Освещение нормируется СНиП 23.05-95* «Естественное и искусственное освещение» [49], работа в лаборатории органической химии относится к IVа разряду (работа со средней точностью), наименьший размер объекта различения свыше 0,5-1,0 мм, величина нормируемой освещенности равна 200 Лк общегоосвещения. Коэффициент отражения стен $\rho_c = 30 \%$, потолка $\rho_n = 50 \%$, коэффициент запаса (для помещения со средним выделением пыли) (табл.10 [50]), $k = 1,8$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$ (для люминесцентных ламп) [50]. Интегральным критерием оптимальности расположения светильников является величина λ , которая для люминесцентных светильников с защитной решёткой лежит в диапазоне 1,1–1,3. Принимаем $\lambda=1,1$.

Площадь помещения составляет:

$$S = A \cdot B = 7 \cdot 13 = 91 \text{ м}^2, (5.1)$$

Выбираем светильники с двумя люминесцентными лампами белой цветности (ЛБ) мощностью 30 Вт, световой поток каждой равен 2020 Лм (табл.1 [50]). Длина светильника 0,933 м, ширина 0,204 м (табл.4 [50]).

Уровень от рабочей поверхности до потолка рассчитывается по формуле 5.2.

$$h = H - h_p - h_c = 5,3 - 0,9 - 0,3 = 4,1 \text{ м}, (5.2)$$

где h_p – высота рабочей поверхности, м.

h_c – расстояние светильников от перекрытия (свес).

Индекс помещения рассчитывается по следующей формуле (5.3):

$$i = S / (A + B) * n = 91 / (7 + 13) * 3 = 1,52, (5.3)$$

Коэффициент использования светового потока светильников 52% (табл.11[50]).

Необходимое число ламп для освещения находится по формуле 5.4, которое выражается из уравнения светового потока светильников.

$$N = ES k Z / \Phi \eta = 200 * 91 * 1,5 * 1,1 / 2020 / 0,52 = 28,6 (5.4)$$

Принимаем 32 лампы, при этом получается 16 светильников, три

четыре ряда по 4 светильника.

Из условий равномерности освещения определяем расстояния L_1 и $L_1/3$ и L_2 и $L_2/3$ по следующим уравнениям:

$$13000 = 3 * L_1 + 2/3 L_1 + 4 * 933; L_1 = 2528 \text{ мм}; L_1/3 = 842 \text{ мм};$$

$$7000 = 3 * L_2 + 2/3 L_2 + 4 * 204; L_2 = 1686 \text{ мм}; L_2/3 = 562 \text{ мм};$$

Схема расположения светильников представлена на рисунке 5.1.

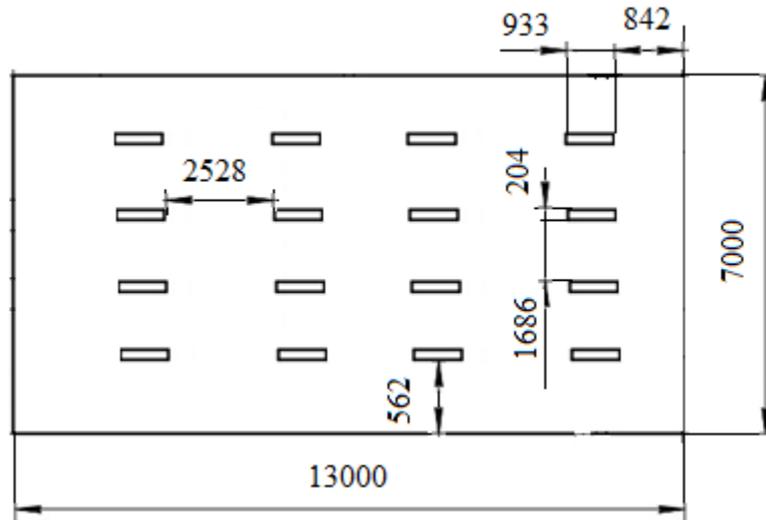


Рис.5.1 – Схема расположения светильников в лаборатории органической химии

Потребный световой поток люминесцентной лампы определяется по формуле 5.5:

$$\Phi_{л} = (E * S * K_3 * Z) / N * \eta = (200 * 91 * 1,5 * 1,1) / 32 * 0,52 = 1805 \text{ лм}, (5.5)$$

Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{лд} - \Phi_{п}}{\Phi_{лд}} \cdot 100\% \leq 20\%;$$

$$((2020 - 1805) / 1805) * 100\% = 11,9\%$$

Таким образом, мы получили, что необходимый световой поток не выходит за пределы требуемого диапазона. Теперь рассчитаем мощность осветительной установки:

$$P = 32 * 30 = 960 \text{ Вт}$$

5.2.6 Пожароопасность

Общие требования к пожарной безопасности нормируются ФЗ-123 [51]. Лаборатория относится к категории пожароопасных помещений ВЗ, здесь используют горючие и трудногорючие жидкости, вещества и материалы, способные при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом только гореть. По классификации пожароопасных зон лаборатория относится к П-Па зонам. Причинами пожара могут быть нарушение правил эксплуатации электронагревательных приборов, короткое замыкание и нарушения правил обращения с горючими веществами.

По степени огнестойкости данное помещение относится к 1-й степени огнестойкости по СНиП 2.01.02-85 (выполнено из кирпича, которое относится к трудносгораемым материалам).

Возникновение пожара при работе с электронной аппаратурой может быть по причинам как электрического, так и неэлектрического характера.

Причины возникновения пожара неэлектрического характера:

а) халатное неосторожное обращение с огнем (курение, оставленные без присмотра нагревательные приборы, использование открытого огня);

Причины возникновения пожара электрического характера: короткое замыкание, перегрузки по току, искрение и электрические дуги, статическое электричество и т. п.

Для локализации или ликвидации загорания на начальной стадии используются первичные средства пожаротушения. Первичные средства пожаротушения обычно применяют до прибытия пожарной команды.

Для устранения и предотвращения возникновения пожаров в лаборатории предусмотрены организационные и технические меры обеспечения пожарной безопасности: обучение и инструктаж персонала, план эвакуации (рис.5.2), наличие автоматических средств сигнализации и первичных средств пожаротушения: ящиков с песком и огнетушителей.

Огнетушители водо-пенные (ОХВП-10) используют для тушения очагов пожара без наличия электроэнергии. Углекислотные (ОУ-2) и порошковые огнетушители предназначены для тушения электроустановок, находящихся под напряжением до 1000В. Для тушения токоведущих частей и электроустановок применяется переносной порошковый огнетушитель, например, ОП-5.

В общественных зданиях и сооружениях на каждом этаже должно размещаться не менее двух переносных огнетушителей. Огнетушители следует располагать на видных местах вблизи от выходов из помещений на высоте не более 1,35 м. Размещение первичных средств пожаротушения в коридорах, переходах не должно препятствовать безопасной эвакуации людей.

Для предупреждения пожара и взрыва необходимо предусмотреть:

1. специальные изолированные помещения для хранения и разлива легковоспламеняющихся жидкостей (ЛВЖ), оборудованные приточно-вытяжной вентиляцией во взрывобезопасном исполнении - соответствии с ГОСТ 12.4.021-75 и СНиП 2.04.05-86;

2. специальные помещения (для хранения в таре пылеобразной канифоли), изолированные от нагревательных приборов и нагретых частей оборудования;

3. первичные средства пожаротушения на производственных участках (передвижные углекислые огнетушители ГОСТ 9230-77, пенные огнетушители ТУ 22-4720-80, ящики с песком, войлок, кошма или асбестовое полотно);

4. автоматические сигнализаторы (типа СВК-3 М 1) для сигнализации о присутствии в воздухе помещений предвзрывных концентраций горючих паров растворителей и их смесей.



Рис. 5.2 – План эвакуации при пожаре и других ЧС из помещений учебного корпуса №2 НИ ТПУ

5.3 Экологическая безопасность

Объект исследования данной ВКР – азобензолные гликозиды, которые не содержатся в природе. Данные гликозиды можно использовать в фотофармакологии в небольших количествах. Основной вред биосфере наносит процесс синтеза данных соединений.

Особенностью экологического воздействия химических лабораторий является многообразие источников и видов выделяющихся вредных веществ. Ряд загрязняющих веществ выбрасывается в атмосферный воздух или сбрасывается в природные водоемы. Общесанитарно-эпидемиологические правила и нормативы приведены в СанПиН 2.1.7.1322-03 [52].

Основными загрязнителями атмосферного воздуха являются пары соляной кислоты, пары ацетона, гексана и этилацетата, органическая и неорганическая пыль и т.п. Выбросы вредных веществ происходят при переливе, смешении, измерении объемов реактивов, при фильтровании и перегонке. Для снижения загрязнения необходимо использовать закрытые реактора, закрытые контуры для сушки, устанавливать технологические дистилляционные или оросительные конденсаторы для обеспечения

перехода продукта из газообразного в жидкое состояние, для утилизации паров нужно использовать угольные адсорбенты, которые после сжигают, используя как топливо.

Химическое загрязнение воды происходит в результате удаления отходов (соляная кислота, гексан, хинолин, *пара*-нитрофенол, гидроксид натрия) при экстракции, отгонке под вакуумом и проведении хроматографических методов анализа. Меры по сокращению загрязнений включают использование процессов конденсации для регенерации растворителей. Отработанную соляную кислоту нейтрализуют гидроксидом кальция, сульфат кальция затем используют в строительной промышленности в виде вяжущего. Для утилизации гидроксида натрия используют нейтрализацию лимонной кислотой для образования соли, которую можно использовать в составе стройматериалов, или щелочь упаривают и сжигают. Отработанный гексан, этилацетат и ацетон являются легковоспламеняющимися жидкостями и их используют в качестве топлива для производства цемента или в других местах, где требуется жидкое топливо для таких вещей, как запуск печи. Хинолин, используемый в синтезе, осаждают и используют при производстве строительных материалов.

В результате синтеза могут образоваться следующие вещества: глюкоза, которую можно регенерировать и снова использовать в технологическом процессе или в кормах для животных; *пара*-нитрофенол – токсичное вещество, утилизируют путем сжигания.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Объект исследования в рамках данной ВКР – азобензолные гликозиды, которые, представляют собой белые, мелкозернистые кристаллы, не являются инициатором ЧС, так как не имеют взрывоопасных, опасных химических и прочих свойств, которые могли бы повлиять на возникновение ЧС. Поэтому были рассмотрены две ситуации ЧС:

1) природная – сильные морозы зимой, (аварии на электро-, тепло-коммуникациях, водоканале, транспорте);

2) техногенная – несанкционированное проникновение посторонних на рабочее место (возможны проявления вандализма, диверсии, промышленного шпионажа), представлены мероприятия по обеспечению устойчивой работы производства в том и другом случае.

Согласно ГОСТ Р 22.0.01-94 [53], ЧС – обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иного бедствия, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей.

Для Сибири в зимнее время года характерны морозы. Достижение критически низких температур приводит к авариям систем тепло- и водоснабжения, сантехнических коммуникаций и электроснабжения, приостановке работы. В этом случае при подготовке к зиме следует предусмотреть: а) газобаллонные калориферы (запасные обогреватели), б) дизель или бензоэлектродгенераторы; в) запасы питьевой и технической воды на складе (не менее 30 л на 1 человека); г) теплый транспорт для доставки работников на работу и с работы домой в случае отказа муниципального транспорта. Их количества и мощности должно хватать для того, чтобы работа на производстве не прекратилась.

Для предупреждения вероятности осуществления диверсии лабораторию необходимо оборудовать системой видеонаблюдения, круглосуточной охраной, пропускной системой, надежной системой связи, а также исключения распространения информации о системе охраны объекта, расположении помещений и оборудования в помещениях, системах охраны, сигнализации, их местах установки и количестве. Должностные лица раз в полгода проводят тренировки по отработке действий на случай экстренной эвакуации.

Перечень НТД

1. ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»
2. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений
3. СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Санитарные нормы. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки.
4. ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).
5. ГН 2.2.5.3532-18 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.
6. ГОСТ 54 30013-83 Электромагнитные излучения СВЧ. Предельно допустимые уровни облучения. Требования безопасности
7. ГОСТ 12.4.154-85 «ССБТ. Устройства экранирующие для защиты от электрических полей промышленной частоты»
8. ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защит.
9. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий
10. СНиП 23-05-95* Естественное и искусственное освещение.
11. Безопасность жизнедеятельности. Расчет искусственного освещения. Методические указания к выполнению индивидуальных заданий для студентов дневного и заочного обучения всех направлений и специальностей ТПУ. – Томск: Изд. ТПУ, 2008. – 20 с.
12. 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013. – 16 с.
13. СанПиН 2.1.7.1322-03 Гигиенические требования к размещению и обезвреживанию отходов производства и потребления.

Выводы

1. По результатам ретросинтетического анализа были разработаны стратегии синтеза азобензольных гликозидов. Наиболее успешной стратегией синтеза азобензольного *O*-гликозида является схема, включающая, первоначальный синтез 4,4'-диаминоазобензола и дальнейшее гликозилирование по методу Кенигса-Кнорра.

2. Осуществлен синтез нового азобензольного *O*-гликозида и доказана его способность к изомеризации под действием УФ-облучения.

Список использованных источников литературы

[1] Knie, Christopher, et al. "ortho-Fluoroazobenzenes: visible light switches with very long-lived z isomers." *Chemistry—A European Journal* 20.50 (2014): 16492-16501.

[2] Beharry, Andrew A., Oleg Sadovski, and G. Andrew Woolley. "Azobenzene photoswitching without ultraviolet light." *Journal of the American Chemical Society* 133.49 (2011): 19684-19687.

[3] Díaz-Lobo, Mireia, et al. "Selective photoregulation of the activity of glycogen synthase and glycogen phosphorylase, two key enzymes in glycogen metabolism." *Organic & Biomolecular Chemistry* 13.26 (2015): 7282-7288.

[4] Hu, Yingxue, et al. "Photomodulation of bacterial growth and biofilm formation using carbohydrate-based surfactants." *Chemical science* 7.11 (2016): 6628-6634.

[5] Beharry, Andrew A., and G. Andrew Woolley. "Azobenzene photoswitches for biomolecules." *Chemical Society Reviews* 40.8 (2011): 4422-4437.

[6] Szymanski, Wiktor, et al. "Reversible photocontrol of biological systems by the incorporation of molecular photoswitches." *Chemical reviews* 113.8 (2013): 6114-6178.

[7] Feringa, Ben L., and Wesley R. Browne, eds. *Molecular Switches*, 2 Volume Set. John Wiley & Sons, 2011.

[8] Dokic, Jadranka, et al. "Quantum chemical investigation of thermal cis-to-trans isomerization of azobenzene derivatives: substituent effects, solvent effects, and comparison to experimental data." *The Journal of Physical Chemistry A* 113.24 (2009): 6763-6773.

[9] Rodier, Jon Marc, and Anne B. Myers. "cis-Stilbene photochemistry: solvent dependence of the initial dynamics and quantum yields." *Journal of the American Chemical Society* 115.23 (1993): 10791-10795.

[10] Stuart, Christina M., Renee R. Frontiera, and Richard A. Mathies. "Excited-state structure and dynamics of cis-and trans-azobenzene from resonance

Raman intensity analysis." *The Journal of Physical Chemistry A* 111.48 (2007): 12072-12080.

[11] Cusati, Teresa, Giovanni Granucci, and Maurizio Persico. "Photodynamics and time-resolved fluorescence of azobenzene in solution: a mixed quantum-classical simulation." *Journal of the American Chemical Society* 133.13 (2011): 5109-5123.

[12] Yang, Yin, Russell P. Hughes, and Ivan Aprahamian. "Visible light switching of a BF₂-coordinated azo compound." *Journal of the American Chemical Society* 134.37 (2012): 15221-15224.

[13] Bartnik, M., and P. C. Facey. "Glycosides." *Pharmacognosy*. Academic Press, 2017. 101-161.

[14] Yu, Biao, Jiansong Sun, and Xiaoyu Yang. "Assembly of naturally occurring glycosides, evolved tactics, and glycosylation methods." *Accounts of chemical research* 45.8 (2012): 1227-1236.

[15] Sangwan R., Khanam A., Mandal P. K. An Overview on the Chemical N-Functionalization of Sugars and Formation of N-Glycosides // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 2020. – №. 37. – C. 5949-5977.

[16] Food Standards Agency (FSA). Salt reduction targets.

[17] a) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* 1996, 96, 683-720; b) A. H. Adel-Rahman, El. Ashry, H. E. Sayed, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* 1999, 315, 106-116;

[18] J. Reden, W. Dürkheimer, *Top. Curr. Chem.* 1979, 83, 105-170.

[19] V. Dimakos and M. S. Taylor, *Chem. Rev.* 2018, 118, 11457-11517.

[20] Sharon, Nathan, and Halina Lis. "Lectins as cell recognition molecules." *Science* 246.4927 (1989): 227-234.

[21] Chandrasekaran, Vijayanand, et al. "Synthesis and testing of the first azobenzene mannobioside as photoswitchable ligand for the bacterial lectin FimH." *Beilstein journal of organic chemistry* 9.1 (2013): 223-233.

[22] Ponader, Daniela, et al. "Photoswitchable precision glycooligomers and their lectin binding." *Beilstein journal of organic chemistry* 10.1 (2014): 1603-1612.

[23] Brash, Douglas E., et al. "A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88.22 (1991): 10124-10128.

[24] Kalka, Katrin, Hans Merk, and Hasan Mukhtar. "Photodynamic therapy in dermatology." *Journal of the American Academy of Dermatology* 42.3 (2000): 389-413.

[25] Velema, Willem A., Wiktor Szymanski, and Ben L. Feringa. "Photopharmacology: beyond proof of principle." *Journal of the American Chemical Society* 136.6 (2014): 2178-2191.

[26] Agostinis, Patrizia, et al. "Photodynamic therapy of cancer: an update." *CA: a cancer journal for clinicians* 61.4 (2011): 250-281.

[27] Michael A. On the synthesis of helicin and phenolglucoside // *Am. Chem. J.* – 1879. – Т. 1. – С. 305-312.

[28] Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Синтез природного ваниллолозида и его производных // *Достижения и проблемы современной химии: тезисы докладов всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием, Санкт-Петербург, 10-13 Ноября 2014.* - Санкт-Петербург: СПбГУ, 2014 - С. 103.

[29] Igarashi, K. The Koenigs-Knorr Reaction. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1977, 34, 243–283.

[30] Rasheed O. K., Raftery J., Quayle P. A New Benzannulation Reaction of Azoaromatics // *Synlett.* – 2015. – Т. 26. – №. 20. – С. 2806-2810

[31] Toshima, Kazunobu, and Kuniaki Tatsuta. "Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural products synthesis." *Chemical reviews* 93.4 (1993): 1503-1531.

[32] Tatai, Janos, and Péter Fügedi. "A New, Powerful Glycosylation Method: Activation of Thioglycosides with Dimethyl Disulfide– Triflic Anhydride." *Organic letters* 9.22 (2007): 4647-4650.

[33] Toshima, Kazunobu. "Novel glycosylation methods and their application to natural products synthesis." *Carbohydrate research* 341.10 (2006): 1282-1297.

[34] Sangwan, R., Khanam, A., & Mandal, P. K. (2020). An Overview on the Chemical N -Functionalization of Sugars and Formation of N -Glycosides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(37), 5949–5977.

[35] M. Kh. Et al. Organocatalytic oxidative dehydrogenation of aromatic amines to obtain azobenzenes under mild conditions // *Tetrahedron*. - 2012. - Т. 68. - No. 39. - S. 8358-8366.

[36] Wei, Wen-hao, et al. "Selective synthesis and kinetic measurement of 1: 1 and 2: 2 cyclic compounds containing 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane and azobenzene units." *The Journal of Organic Chemistry* 65.26 (2000): 8979-8987.

[37] Ma, Hengchang, et al. "Organocatalytic oxidative dehydrogenation of aromatic amines for the preparation of azobenzenes under mild conditions." *Tetrahedron* 68.39 (2012): 8358-8366.

[38] Mojtahedi, Mohammad M., et al. "Additive-free chemoselective acylation of amines and thiols." *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 138.1 (2007): 95-99.

[39] Rahim, MK Abdul, Takashi Kamei, and Nobuyuki Tamaoki. "Dynamic photo-control of kinesin on a photoisomerizable monolayer–hydrolysis rate of ATP and motility of microtubules depending on the terminal group." *Organic & biomolecular chemistry* 10.16 (2012): 3321-3331.

[40] ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»

[41] СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений

[42] СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Санитарные нормы. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки.

[43] ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника

безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).

[44] ГН 2.2.5.3532-18 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

[45] ГОСТ 54 30013-83 Электромагнитные излучения СВЧ. Предельно допустимые уровни облучения. Требования безопасности

[46] ГОСТ 12.4.154-85 “ССБТ. Устройства экранирующие для защиты от электрических полей промышленной частоты”

[47] ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защит.

[48] СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий

[49] СНиП 23-05-95* Естественное и искусственное освещение.

[50] Безопасность жизнедеятельности. Расчет искусственного освещения. Методические указания к выполнению индивидуальных заданий для студентов дневного и заочного обучения всех направлений и специальностей ТПУ. – Томск: Изд. ТПУ, 2008. – 20 с.

[51] 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013. – 16 с.

[52] СанПиН 2.1.7.1322-03 Гигиенические требования к размещению и обезвреживанию отходов производства и потребления.

[53] ГОСТ Р 22.0.01-94. Безопасность в ЧС. Основные положения. - М.: Стандартинформ, 2016, - 8 с.

Приложение А

Раздел (раздел 1)
(Литературный обзор)

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Дорошенко Анна Павловна		

Консультант ИШХБМТ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ ТПУ	Степанова Елена Владимировна	к.х.н.		

Консультант – лингвист отделения (НОЦ) школы _____ ИШХБМТ _____ :

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ШБИП ТПУ	Зяблова Наталья Николаевна	к.ф.н.		

1. Literature review

1.1 Overview of commonly used photo switches and their properties

A molecular photoswitch is a chromophore that, when irradiated, switches between *cis*- and *trans*-isomeric forms or turns between closed and open forms. This leads to a change in the geometry of the molecule, and can also change the polarity and charge distribution in the molecule. At the moment, many switches of various classes have been synthesized (Fig. 1):

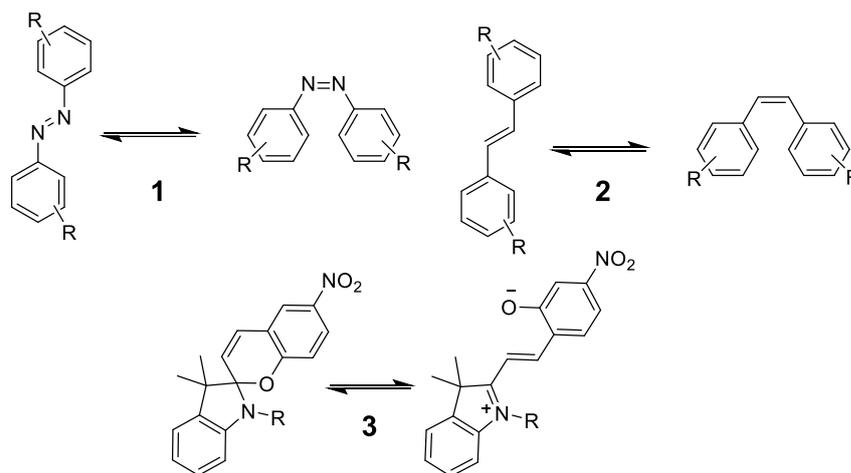


Fig.1 – Molecular switches (1 - azobenzene, 2 - stilbene, 3 - spiropyran)

Azobenzenes

Azobenzenes are a large class of photochromic molecules that are widely used as photoswitches for a number of reasons. Azobenzenes efficiently absorb light, rapidly isomerize, and are stable in the *E* and *Z* forms; photoisomerizations occur with high quantum yields and minimal photobleaching [5]. To all the advantages mentioned above, it should be added that it and its derivatives are synthetically available and cost-effective.

Stilbens

Stilbens belong to the class of diarylethene chromophores, since they contain a C=C bond, but at the same time they are isoelectronic to azobenzene and undergo similar *E–Z* isomerization (Fig. 1) [6]. The main disadvantage of such photoswitches is their tendency to irreversible cyclization/oxidation in the *cis* form [6].

Spiropyrans

Spiropyrans (Fig. 1), as a class of photochromic compounds, have the following advantages: synthetic availability, high quantum efficiencies of forward and reverse photoinitiated rearrangements, and high efficiency of light absorption. However, the isomers obtained by irradiation are thermally unstable [7].

Diarylethenes

Interest in these substances as photoswitches is due to their high fatigue resistance of ring closing and opening photoreactions, which reversibly generate two isomers (Fig. 2). In addition, these isomers do not interact in the absence of light and have different optical and electronic properties [7].

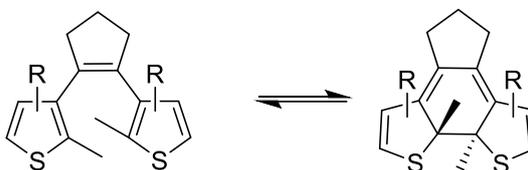


Fig. 2 – Opening and closing of the cycle of diarylethenes

1.2 Mechanisms of azobenzene isomerization

Azobenzene and its derivatives undergo photoisomerization from *trans* to *cis* isomers on picosecond time scales. *Cis*-azobenzene in the dark relaxes back to the *trans*-isomer, relaxation occurs slowly at room temperature.

The UV-visible spectrum (Fig. 3) of unsubstituted *trans*-azobenzene shows two absorption bands: an intense one, with a maximum at about 320 nm, due to the symmetry-allowed $\pi\pi^*$ transition, and a weaker band at about 430 nm, arising from the symmetry-forbidden $n\pi^*$ transition. Absorption at both about 320 nm and about 430 nm leads to rotation around the N=N bond and the formation of a *cis* isomer [8].

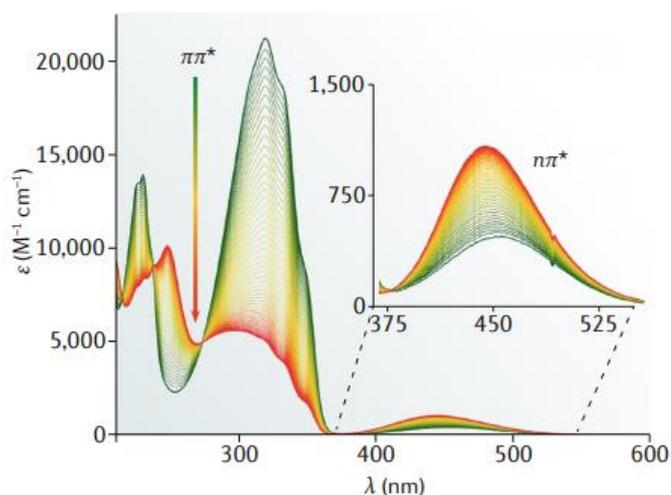


Fig.3 – UV-visible spectrum of unsubstituted *trans*-azobenzene and dynamics of $\pi\pi^*$ and $n\pi^*$ transitions during isomerization to *cis*-azobenzene

The transformation of the *trans* to *cis* isomer can occur either using blue light (~ 450 nm, which is equivalent to the $n\pi^*$ transition), which causes the transition from the ground state S_0 to the first excited state S_1 (Fig. 4), or using ultraviolet light (~ 300 nm, which corresponds to the $\pi\pi^*$ transition) during the transition to the second excited state S_2 . Upon transition to the S_2 ($\pi\pi^*$) state, weaker absorption is observed than during the transition to S_1 ($n\pi^*$), therefore, isomerization occurs against the Kasch rule, i.e. at a lower excited state (Fig. 4). Mathematical studies describe this as the $S_1 \rightarrow S_0$ cone intersection (available only after the S_2 state has been filled), which takes the $\pi\pi^*$ excited state of the *E* isomer back to its ground electronic state S_0 instead of triggering isomerization [8].

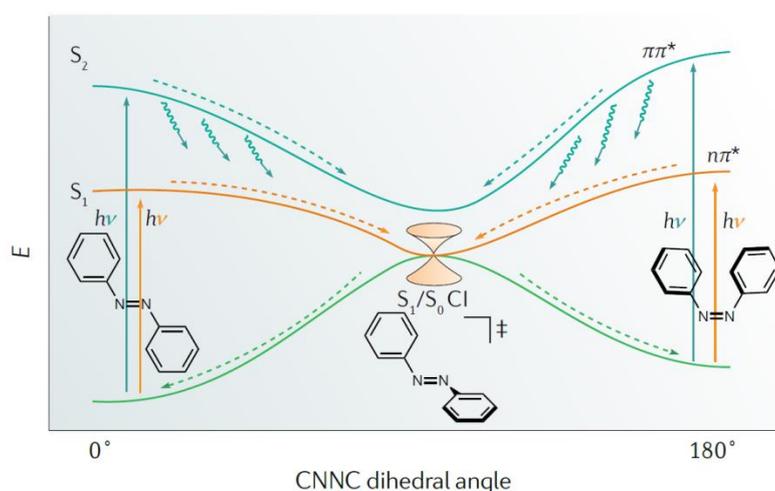


Fig.4 – Energy diagram and electronic transitions during the isomerization of azobenzene

The mechanism of isomerization upon transition to the S_1 state usually involves rotation by inversion towards the conical intersection connecting the $n\pi^*$ excited state of the E isomer with the Z isomer in the ground state. It should be noted that isomerization has an energy minimum point at which the rotation angle is 135° (Fig. 5). The channel through which the excited state passes usually depends on the substituent.

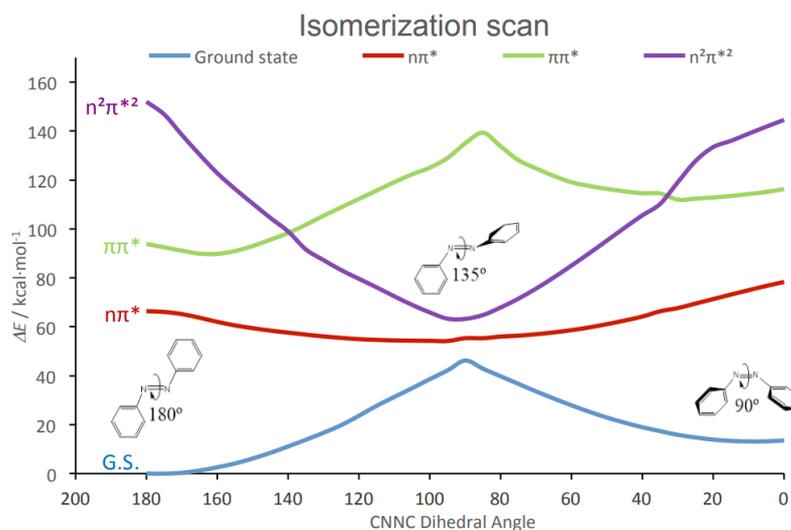


Fig.5 – Energy states of azobenzene during $E \rightarrow Z$ isomerization

There are several theories of the mechanisms of the reverse $Z \rightarrow E$ isomerization of azobenzene, which can occur both under the influence of temperature and photochemically (Fig. 6): 1) rotation around the N=N bond with a formal C-N=N-C cleavage and the formation of a dihedral angle of 90° (typical for push-pull azobenzenes in polar solvents); 2) inversion with a linear transition state with an N=N-C angle of 180° and an intact N=N bond; 3) tautomerism, in which an intramolecular or intermolecular H^+ transfer (usually a protic solvent is used) converts the Z -isomer into a hydrazone tautomer, resulting in the formation of an N-N single bond, rotation around which provides the formation of the E -isomer [6,8]. The inversion path produces more stable Z -shapes than rotation or tautomerism. The choice of substituents and solvents can affect the path azobenzene takes [6,8].

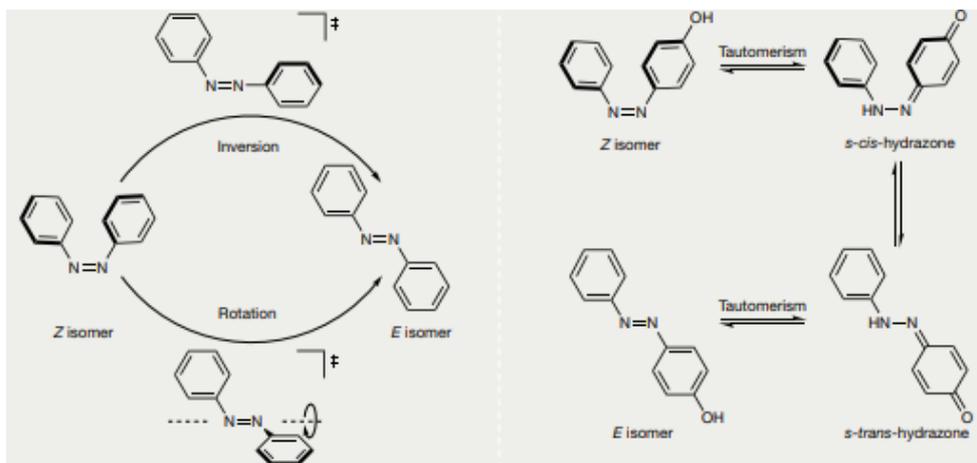


Fig.6 – Mechanisms of $Z \rightarrow E$ isomerization of azobenzene

It should be noted that the photoisomerization quantum yields of azobenzene are below 0.6, but they are quite high compared to the quantum yields of stilbene, whose maximum values reach 0.38 [9, 10]. The quantum yields of azobenzene depend on the resolution of the transition, so the quantum yield $E \rightarrow Z$ of isomerization at the transition $\pi\pi^* - 0.1$, and at the transition $n\pi^* - 0.25$. In the case of $Z \rightarrow E$ isomerization, 0.27 and 0.56, respectively [10].

The quantum yield of photoisomerization of azobenzene depends on the viscosity of the solvent, for example, in solvents with low viscosity at the transition $n\pi^*$, the quantum yield $E \rightarrow Z$ is from 0.2 to 0.37. Under the same conditions, at the transition $\pi\pi^*$, the yield is 2 times less. For $Z \rightarrow E$ isomerization at the $n\pi^*$ transition, the quantum yield ranges from 0.49 to 0.69 [11].

1.3 Substituents in azobenzene

One approach to achieve long wavelength switching is to introduce suitable substituents into the azobenzene derivatives.

So, for example, a methoxy group is used as four *ortho*-substituents, due to which the $n\pi^*$ shifts to a longer wavelength region, as well as the separation of the $n\pi^*$ transition in *cis-trans* isomers, which allows you to start both direct and reverse isomerization with the help of light [2]. Another example is the complexes of BF_2 -azo compounds, in which well-separated $n\pi^*$ junctions also provide efficient switching with the help of visible light [12].

It is worth noting that azobenzenes with fluorine substituents in the *ortho* position, isomerization of which occurs in visible light, and the half-life of Z-forms is much higher than that of azobenzene (Fig. 7) [1].

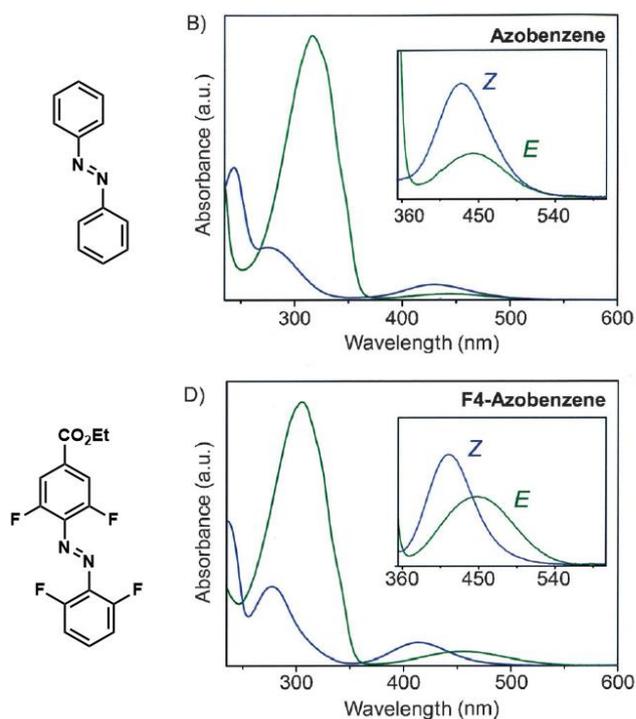


Fig.7 – Change in electronic $n\pi^*$ transitions of azobenzene with fluorine substituents in the *ortho* position

1.4 Glycosides

Glycosides consist of two parts: aglycone and glycone (saccharide). In the glycoside, the sugar moiety is linked to the aglycone moiety by a glycosidic bond (Fig. 8), which is mostly unstable and susceptible to hydrolysis by dilute acids or enzymes [13].

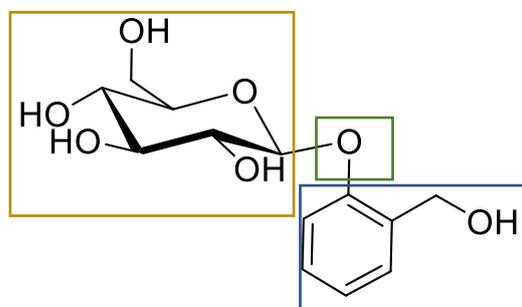


Fig. 8 – The structure of a glycoside using the example of a phenyl glycoside (- glycone, - aglycone, - glycosidic bond)

Glycosides are classified according to the type of glycosidic bond:

- *O*-glycosides (if the glycosidic bond is through oxygen), the most common form of glycosides in plants;
- *C*-glycosides (bond through a carbon atom), this type of bond is resistant to hydrolysis;
- *S*-glycosides (sulfur bond, aglycone must have –SH group);
- *N*-glycosides (linked through the nitrogen atom), present in nucleosides.

Glycone is most often a monosaccharide, the most common of which is glucose, other commonly occurring glycones are *L*-rhamnose, *L*-fructose, *L*-arabinose, and *D*-xylose. The configuration of the anomeric carbon of glycone can exist as an α - or β -diastereoisomer, with β -forms being the most common and active [13].

Glycosylation of proteins and lipids is critical to many life processes. Secondary metabolites (or natural products) such as flavonoids, steroids, triterpenes, and antibiotics are also often modified with saccharides. The resulting glycosides include various structures and functions, and some of them have pharmacological significance. The sugar parts of glycosides often have specific structural characteristics that depend on aglycones [14]. Thus, phenolic glycosides have anti-inflammatory, antipyretic and antirheumatic effects, coumarin glycosides have venotonic, antioxidant effects, flavonoid glycosides are used to treat the urinary tract. Separately, it should be noted cardiac glycosides, which increase the contractility of the heart muscle [15].

N-glycosides

N-functionalization of sugar is one of the most fundamental modifications along with other groups such as azide, amide, etc., which are also an integral part in the study of glycoscience [13]. N-glycosides include nucleotides – structural elements of nucleic acids (it is worth noting that sodium guanylate is also used as a food additive E627 – flavor enhancer) [16].

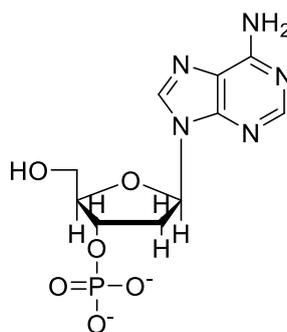


Fig.9 – Adenosyl nucleotide

Substituted N-glycosides are very important, biologically active molecules due to the presence of their components in biomacromolecules of pharmaceutical preparations, including antibiotics [17, 18]. The first aminoglycoside antibiotic streptomycin was discovered in 1944, after which other aminoglycosides from various natural sources were discovered [19]. Therefore, over the past few decades, a lot of work has been done on the structural modification of naturally occurring carbohydrates in order to use their significantly different chemical properties.

1.5 Azobenzene glycosides as molecular photoswitches

It is known that lectins are cell recognition molecules; they are involved in the formation of glycoproteins and their intracellular transfer. Characteristic changes in lectin expression coincide with distinct physiological or pathological changes in the life of cells and tissues [20].

Many pathogenic bacteria have the ability to produce lectin domains on the surface of cell walls, which they use to attach to specific carbohydrate ligands on the surface of target cells of the host, such as, for example, the glycocalyx of intestinal epithelial cells [21]. Adhesion of pathogenic microorganisms to host cells is the initial stage of infection. By inhibiting the primary adhesion of bacteria, the interaction of bacteria with target cells can be completely avoided and thus infection of the body can be avoided. Bacterial adhesion can be inhibited by carbohydrate molecules that structurally mimic cell wall components of target cells, bind to the surface of bacterial cells, and deactivate their lectins.

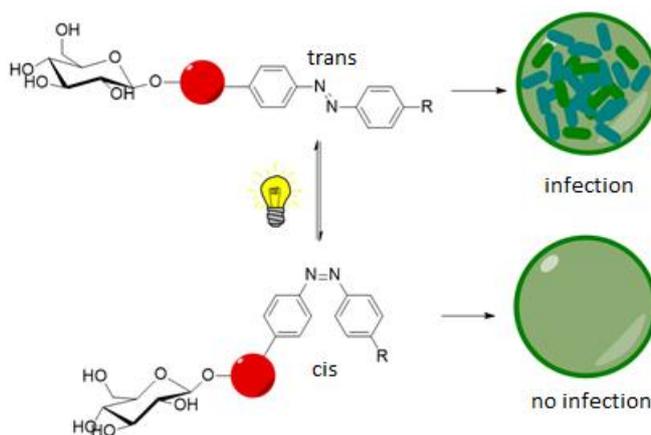


Fig.10 – Mechanism of photocontrolled infection

Thus, the development of such photoswitchable carbohydrate-specific ligands makes it possible to control the adhesion of pathogenic microorganisms to target cells to create programmable drugs based on them (Fig. 10). The spectral properties of such compounds are the main characteristic of these molecules; recent studies show that azobenzene fragments introduced into the oligomeric backbone retain their photoswitchable properties and, thus, allow changing the geometry of the aryl glycoside by photoirradiation [22].

To date, developments in the field of photopharmacology are being actively carried out, so the azobenzene glycoside mannobioside showed a high inhibitory activity against the bacterium *E. coli*, both in *E* and *Z* forms. In [3], 4-(phenylazo)phenyl- 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-*D*-glucopyranoside as a new molecule for the treatment of diabetes mellitus. This molecule is a selective inhibitor of the glycogen phosphorylase enzyme responsible for the synthesis and breakdown of glycogen. The main drawback of the competitive solution is that the inhibition effect is rather small [3]. It should be noted that a photoswitchable surfactant is an azobenzene glycoside with antibacterial properties. This compound demonstrates unprecedented photocontrol over bacterial growth and excellent selectivity [4].

The ability to tune the wavelength of light needed to photoisomerize a photopharmacological agent is critical. Two factors determine the range of spectrum used: the damage caused by exposure to UV light and the wavelength dependence of tissue penetration depth. The toxicity of UV radiation has been extensively studied, and UV light has been shown to be carcinogenic and can cause

mutations [23]. Therefore, UV radiation should be avoided in therapy, and UV-switchable compounds should not be used in the clinic for applications involving direct irradiation of living tissue. The available wavelength range is from 600 to 1200 nm, these values are highly dependent on the tissue, it is assumed that light with a wavelength of 630 nm can penetrate 1 cm of tissue, while for 800 nm the penetration depth is approximately 2 cm [24, 25]. Although this is usually insufficient for completely non-invasive radiation, light can be delivered to most organs of the body using an optical fiber inserted through a small incision [26].

1.6 Glycosylation reactions

Michael Method

Arthur Michael in 1879 carried out the glycosylation reaction, which he described in the article "On the synthesis of helicin and phenol glycoside" [27]. The essence of the reaction was the dissolution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -*O*-glucopyranosyl chloride and sodium phenolate in ethanol. The result was *O*-acetylated phenyl glucoside. It is believed that this type of reaction proceeds with the predominance of the S_N2 mechanism, with the participation of the 2-*O*-acetyl group [28].

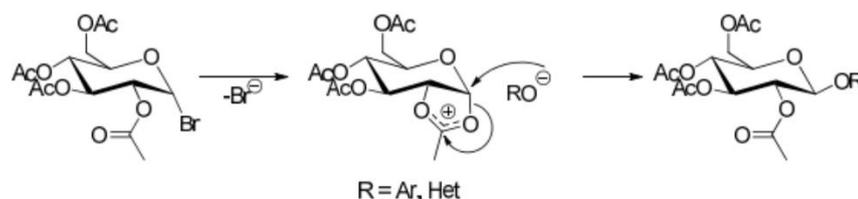


Fig.11 – The mechanism of the glycosylation reaction according to the Michael method

When obtaining phenolates in such reactions, it is necessary to obtain bromides that are sufficiently resistant to organic solvents used for the reaction [29]. But when using the Michael method for glycosylation, there is a possibility of the formation of a large amount of impurities in the form of orthoesters, and there is also a partial removal of acetyl groups.

Koenigs-Knorr method

According to this method, aryl glycosides and alkyl glycosides are synthesized, as well as glycosides having complex groups of interconnected monosaccharide residues – oligosaccharides. The reaction takes place in quinoline, with the addition of salts of heavy metals, or in the presence of organic bases as acid acceptors. The use of organic bases makes it possible to reduce the reaction time and minimize the chances of side reactions occurring [30].

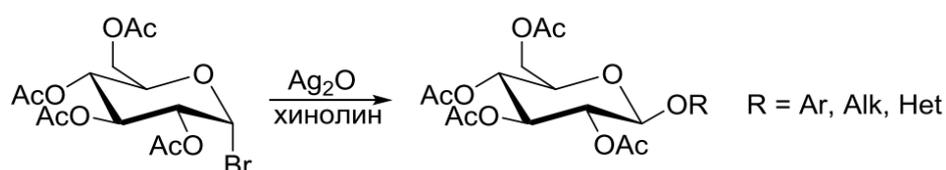


Fig.12 – Reaction according to the Koenigs-Knorr method

Sugar acyl bromides have been observed to react better than chlorides and are therefore most preferred in this reaction. Silver oxide is usually used as an acid acceptor.

Of note is the synthesis of Mukaiyama, who was the first to use glycosyl fluoride as a donor with the activator $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$ in 1981. One of the advantages of glycosyl fluoride is its high thermal and chemical stability [31].

Gelferich method

The essence of this method is the condensation of per-acetylated sugars with phenols. The reaction proceeds on heating and in the presence of a metal halide, for example, ZnCl_2 , used as a promoter.

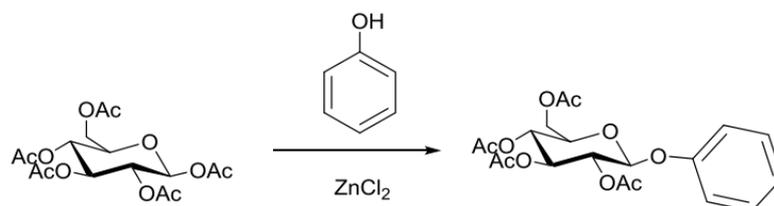


Fig.13 –Reaction according to the method of Gelferich

Thioglycosides

Among the various classes of glycoside donors, thioglycosides can be distinguished, which are stable under most transformations of the protective

groups. Promoters based on thioglycosides activated by organosulfur compounds, such as dimethyl(methylthio)sulfonium triphthalate (DMTST), methylsulphenyl triphthalate, and phenylsulphenyl triphthalate, are used for glycosylation [32].

Glycosylation takes place at low temperatures, but most sulfinyl derivatives are not commercially available.

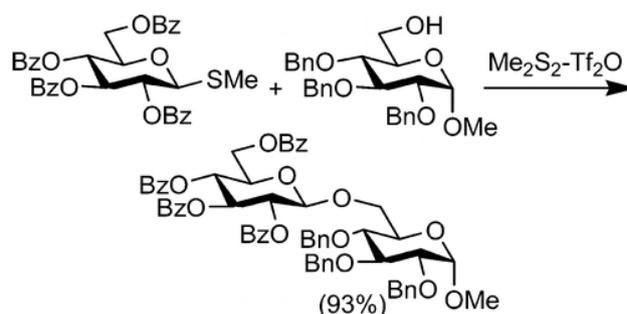


Fig.14 – Glycosylation using $\text{Me}_2\text{S-Tf}_2\text{O}$

Glycosylation using heterogeneous solid acids

The use of reusable catalysts and recyclable solvents contributes to the ecologization of glycosylation, and also complies with the principles of "green chemistry". So, for glycosylation, glycosyl fluorides, glycosyl sulfoxides, glycosyl phosphites are used as donors and sulfated zirconium or K-10 montmorillonite as an activator. Montmorillonite K-10 and SO_4/ZrO_2 are solid acids that work well as Bronsted and/or Lewis acids and can be easily recovered from the reaction mixture by filtration and then reused. Moreover, neutralization of the reaction mixture is not required after completion of the reaction [33].

Synthesis of N-glycosides

There are four main ways for the chemical N-functionalization of amino sugars and the formation of N-glycoside derivatives (Fig.15) [34]:

- 1) The transformation of N-containing groups already attached to sugar is one of the most fundamental methods for the formation of N-glycoside derivatives;
- 2) An effective strategy of nucleophilic substitution, which mainly depends on the type of outgoing group;
- 3) By direct introduction of the amino group into the sugar fragment;
- 4) Replacement of the hydroxyl group of unprotected sugar with N-containing groups.

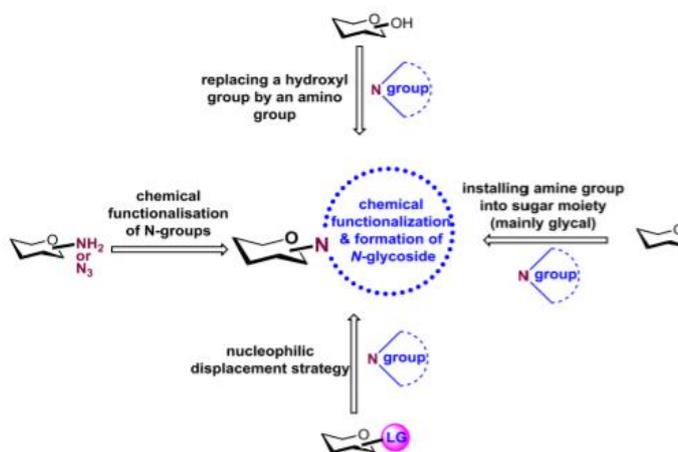


Fig.15 – Basic methods of N-glycoside bond formation.

The creation of a C-N-C glycoside bond is almost indistinguishable from O-glycosylation methods. The electron-saturated atom is a nitrogen atom, and glycosylation is carried out, respectively, with amines [34].

1.7 Synthesis plan for azobenzene glycosides

Based on the results of a literature review, a plan was developed for the synthesis of azobenzene molecules with various substituents and their further glycosylation (Fig. 16).

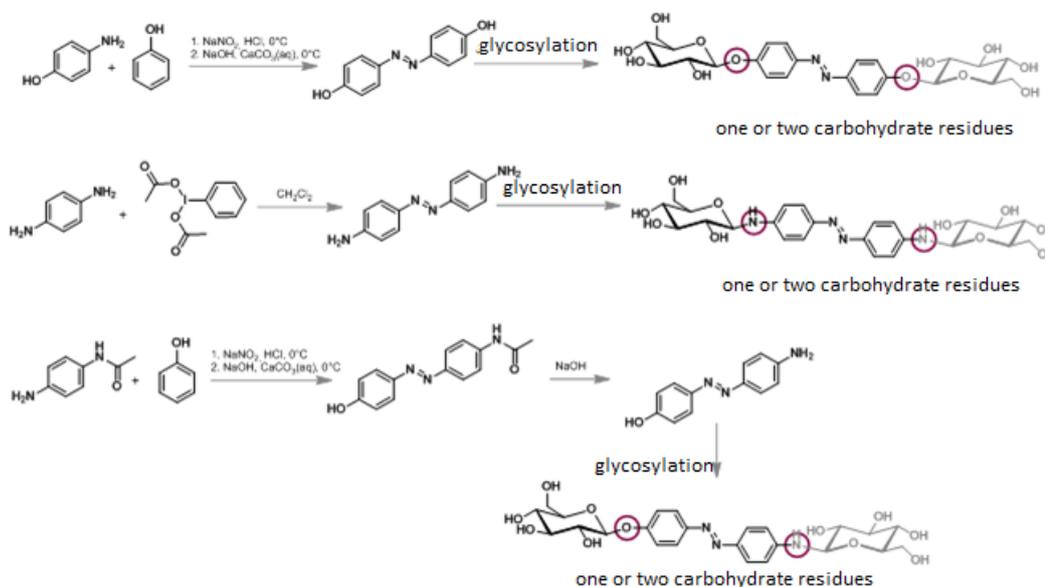


Fig. 16 – Scheme for the synthesis of molecular switches

According to the plan, substituted azobenzenes, for example, 4,4'-dihydroxyazobenzene, are obtained by the reaction of 4-aminophenol and phenol [35] or by the reaction of p-nitrophenol with KOH [36]. 4,4'-diaminoazobenzene

is obtained by the reaction with [bis(acetoxy)iodine]benzene in dichloromethane [37].

Next, it is necessary to optimize the glycosylation conditions to obtain mono and diglycosylated azobenzene derivatives with different atoms involved in the glycosidic bond.

Thus, the synthesis of such di- and mono-glycosides will allow us to experimentally evaluate the effect of the carbohydrate moiety and linker heteroatom on the probability, rate, and quantum yield of cis-trans isomerization of the obtained carbohydrate azobenzenes.