

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

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Синтез нового производного 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-диона с участием N-замещенного тирозина

УДК 547.057:[547.781+547.622]

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Энхзаяа Орхонцэцэг		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Штрыкова.В.В	к.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

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

По разделу «Социальная ответственность»

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

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

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

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП
по направлению 19.03.01 Биотехнология

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

ОПК(У)-6	Владение основными методами защиты производственного персонала и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий
Код компетенции	Наименование компетенции
Дополнительно сформированные общепрофессиональные компетенции университета	
ДОПК(У)-1	Способность разрабатывать технологическую и конструкторскую документацию
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров биотехнологических процессов, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Способность к реализации и управлению биотехнологическими процессами
ПК(У)-3	Готовность оценивать технические средства и технологии с учетом экологических последствий их применения
ПК(У)-4	Способность обеспечивать выполнение правил техники безопасности, производственной санитарии, пожарной безопасности и охраны труда
ПК(У)-8	Способность работать с научно-технической информацией, использовать российский и международный опыт в профессиональной деятельности
ПК(У)-9	Владение основными методами и приемами проведения экспериментальных исследований в своей профессиональной области; способность проводить стандартные и сертификационные испытания сырья, готовой продукции и технологических процессов
ПК(У)-10	Владение планированием эксперимента, обработки и представления полученных результатов
ПК(У)-11	Готовность использовать современные информационные технологии в своей профессиональной области, в том числе базы данных и пакеты прикладных программ

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

Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 19.03.01 Биотехнология
 _____ Лесина Ю.А.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Энхзаяа Орхонцэцэг

Тема работы:

Синтез нового производного 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-диона с участием N-замещенного тирозина	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	от 02.02.2022 №33-32/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объектом исследования является карбамоилтирозин. Структуры полученных соединений, доказаны с помощью ЯМР 1H, ЯМР 13C, также идентифицирован побочный продукт бензгидрол в щелочной среде.
---------------------------------	---

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

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Штрыкова.В.В	к.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Энхзаяа Орхонцэцэг		

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д81	Энхзая Орхонцэцэг

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

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

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

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

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

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

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

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСТН	Гасанов М.А.	Д.Э.Н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Энхзая Орхонцэцэг		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа		ФИО	
4Д81		Энхзаяа Орхонцэцэг	
Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение (Научно образовательный центр)	Научно образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Тема ВКР:

Синтез нового производного 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-диона с участием N-замещенного тирозина

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

Введение

- Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика рабочая зона) и области его применения.

Объект исследования является определение синтеза нового производного 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-диона N-замещенного тирозина.

Область применения: фармацевтическая промышленность, тонкий органический синтез.

Рабочая зона: лаборатория НОЦ Н.М. Кижнера, ТПУ, 2 корпус, аудитория 312, лаборатория НОЦ Н.М. Кижнера, ТПУ.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

- специальные (характерные при разработке объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;
- организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.

- Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 22.11.2021)
- Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда» (с изменениями на 30 декабря 2020 года)
- Федеральный закон № 123-ФЗ от 22.07.2008 г «Технический регламент о требованиях к пожарной безопасности» (с изменениями на 27 декабря 2018 года)
- ГОСТ 12.02.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.
- ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).

2. Производственная безопасность при разработке проектного решения:

- Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов

Вредные производственные факторы:

- вещества, обладающие острой токсичностью по воздействию на организм;
- повышенная температура материальных объектов.

Опасные производственные факторы:

- возникновение пожара;
- утечка токсичных веществ;
- поражение электрическим током.

	<p>Требуемые средства коллективной и индивидуальной защиты от выявленных факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – соблюдение техники безопасности работы в химической лаборатории; – соблюдение правил по электробезопасности. (перчатки, маски, халаты и т.п.)
3. Экологическая безопасность	<p>Воздействие на гидросферу: сборы в канализацию химических отходов ; Воздействие на атмосферу: выбросы паров химических отходов. .Воздействие на литосферу: загрязнение почвы химическими отходами.</p>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	<p>Возможные ЧС при разработке проектируемого решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пожар из-за нарушения правил хранения ЛВЖ и ГЖ; – возникновение замыкания в электропроводке <p>Наиболее типичная ЧС: возгорание в результате нарушения техники безопасности работы в химической лаборатории.</p>
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
7.02.2022	

Задание выдал консультант:

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

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д81	Энхзаяа Орхонцэцэг		

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 77 стр., 24 рис., 23 табл., 35 источников.

Ключевые слова: карбамоилтирозин, гидантоин, бензил, цианат натрия, мочевины, бензгидрол.

Объектом исследования является карбамоилтирозин.

Цель работы – апробирование использования карбамоилтирозина в синтезе производного 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-диона (5,5-дифенилгидантоин, фенитоин).

В результате исследования впервые получено новое производное карбоксифенитоина. Исследовано влияние условий реакции на выход целевого продукта. Методом ЯМР-спектроскопии установлена структура промежуточного продукта реакции бензила с карбамоилтирозином в щелочной среде – карбоксиазометина. Идентифицирован побочный продукт данной реакции – бензгидрол.

Степень внедрения: лабораторная разработка.

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина, тонкий органический синтез.

Значимость работы – впервые синтезировано новое карбоксипроизводное 5,5-дифенилгидантоина, которое в солевой форме является водорастворимым соединением. Полученный гидантоин может обладать биологической активностью и применяться как лекарственный препарат.

В будущем планируется исследование возможности селективного образования целевого гидантоина в реакции карбамоилтирозина с бензилом в щелочной среде.

Сокращения

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМСО – диметилсульфоксид

НИР – научно-исследовательская работа

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ГХ-МС – газовая хроматография – масса спектрометрия

Оглавление

Введение	14
1 Обзор литературы.....	15
1.1 Замещенные мочевины и методы получения	15
1.2 Взаимодействие аминов и алкилгалогенидов с цианатами щелочных металлов.....	15
1.3 Взаимодействие первичных и вторичных аминов с фосгеном.....	16
1.4 Взаимодействие аминов с мочевиной и нитромочевиной	17
1.5 Взаимодействие мочевины с различными соединениями	20
1.6 Карбонилирование аминов до замещенных мочевины	20
1.7 Синтез замещенных мочевины из амидов кислот(перегруппировка Гофмана).....	22
1.8 Взаимодействие аминсоединений с органическими изоцианатами	23
1.9 Получение карбамоиламинокислоты	24
2 Объект и методы исследования	26
3 Экспериментальная часть	27
4 Результаты проведенного исследования.....	30
5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	36
Введение	36
5.1 Предпроектный анализ	37
5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования.....	37
5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	38
5.1.3 SWOT- анализ.....	39
5.2 Планирование научно - исследовательских работ	42

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	42
5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика .	43
5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования	44
5.3 Бюджет научно-технического исследования	46
5.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования	47
5.3.2 Расчет амортизации специального оборудования	47
5.3.3 Основная заработная плата исполнителей	49
5.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы	51
5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	51
5.3.6 Накладные расходы	52
5.3.7 Бюджетная стоимость НИР.....	52
5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	53
5.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности исследования ..	53
5.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности исследования	54
5.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки	54
Выводы по разделу.....	55
6 Социальная ответственность	57
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	57
6.2. Производственная безопасность.....	58
6.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования	59
6.2.2 Отклонение от показателей микроклимата.....	61
6.2.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны.....	62

6.2.4 Расчет искусственного освещения.....	62
6.2.5 Повышенный уровень шума	65
6.2.6 Электробезопасность.....	66
6.2.7 Пожарная безопасность.....	67
6.3 Экологическая безопасность	68
6.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду	68
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	69
6.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.....	69
6.4.2 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действий в случае возникновения ЧС	69
Выводы по разделу.....	71
Выводы	72
Приложение А	73
Приложение Б.....	74
Приложение В	75
Список использованных источников	76

Введение

Мочевина и ее производные представляют собой важный класс соединений, обладающих разнообразными свойствами, поэтому они нашли применение в химической, фармацевтической и агрохимической отраслях промышленности.

Известно, что мочевины не только имеют прямое применение в качестве химикатов или фармацевтических препаратов, но также служат строительными блоками для различных других важных химических веществ, представляющих большой коммерческий интерес.

Участие в органическом синтезе, как самой мочевины, так и ее модифицированных производных может приводить к синтезу новых соединений, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ.

Интересными субстратами для получения новых биоактивных соединений на основе мочевины могут быть карбамоиламинокислоты, отличительной особенностью которых является наличие не только фрагмента мочевины, но и карбоксильной группы. Применение карбамоиламинокислот, как производных мочевины, в синтезе новых биоактивных соединений представляет большой научный интерес.

Поэтому целью данной работы является использование нового субстрата – карбамоиламинокислоты, в частности карбамоилтирозина, в синтезе нового карбоксипроизводного гидантоина.

1 Обзор литературы

1.1 Замещенные мочевины и методы получения

Мочевина и ее производные привлекают к себе внимание из-за широкого спектра их применения в промышленности, машиностроении, сельском хозяйстве и медицине.

Производные мочевины являются ценными субстратами в органическом синтезе.

Особый интерес вызывает использование мочевины и их производных в синтезе биологически активных веществ и в этом отношении интересными объектами могут быть карбамоилмочевины, которые являются линейными производными мочевины.

В настоящее время в литературе имеется большое количество сведений, посвящённых методам синтеза мочевины и их линейных производных. Поэтому целью данного обзора – выбрать наиболее приемлемый метод синтеза карбамоиламинокислот, которые в дальнейшем будут использованы в качестве субстратов для получения новых гидантоинов.

Известные в литературе способы получения мочевины и их производных можно разделить на семь основных групп.

1.2 Взаимодействие аминов и алкилгалогенидов с цианатами щелочных металлов

Циановая кислота и цианаты щелочных металлов довольно часто используются для получения замещенных мочевины. Вюрц в 1851 г. впервые предложил получать алкилзамещенные мочевины, выпаривая досуха раствор сернокислой соли соответствующего амина с циановокислым калием.

В частности, было получено большое количество арилмочевины взаимодействием солянокислого ариламина с цианатом натрия при температуре 30 °С в среде ледяной уксусной кислоты с последующим отделением их в виде нерастворимого в воде осадка.

Разновидностью цианатного метода синтеза замещенных мочевины является реакция алкилгалогенидов с цианатом в водном диметилформаиде (ДМФА), впервые описанная в работе [1]. Авторами было установлено, что состав продуктов реакции определяется главным образом наличием воды в реакционной смеси. Так, при использовании высушенных реагентов из бутилбромида образуется лишь трибутилизотиоцианурат с выходом 84 %, а в случае добавки воды (0,56 молей на моль бутилбромид) выход трибутилизотиоцианурата составил 7 %, выход симметричной дибутилмочевины – 75 %.

Изучено влияние строения исходного алкилгалогенида на выход замещенных мочевины. Установлено, что лучшие выходы целевого продукта достигаются при использовании первичных алкилгалогенидов с прямой цепью; третичные алкилгалогениды не вступают в реакцию. Так, например, неразветвленные алкилбромиды и алкилхлориды с цианатом калия при температуре 100–130 °С в ДМФА в присутствии эквимолекулярного количества воды образуют N,N-диалкилмочевины с выходом 90–96 %.

Авторы работы [4], действуя на алкилхлорид цианатом калия в ДМФА, содержащем 5 % воды, при температуре 100 °С получили помимо N,N-дизамещенных также и монозамещенные мочевины. При этом в качестве побочного продукта образуется 1,5-дизамещенный биурет и не наблюдается образование 1,3,5-тризамещенного изотиоцианурата.

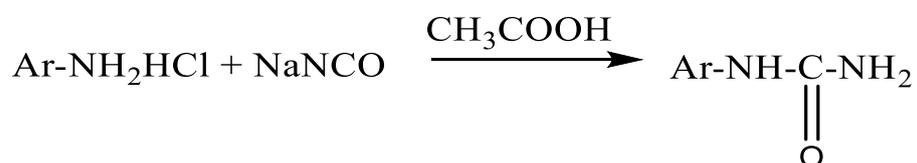


Рисунок 1. Схема получения арилмочевины

1.3 Взаимодействие первичных и вторичных аминов с фосгеном

Симметричные диалкил-, диарил- и алкиларилмочевины получают при фосгенировании соответствующих аминов. Известно несколько обзоров, посвященных изучению химии фосгена, в частности его взаимодействию с

аминами [2]. Впервые Гофманом при пропускании фосгена через насыщенный водный раствор анилина была получена дифенилмочевина.



Рисунок 2 – Схема получения дифенилмочевин

Реакция фосгена с анилином изучалась японскими исследователями [3], которые установили, что наряду с дифенилмочевинной образуются хлористоводородная соль анилина и хлорангидрид фенолкарбаминовой кислоты. С 1875 г. публикуются работы Михлера по фосгенированию первичных и вторичных аминов. Так, фосгенируя в лигроине дифениламин при слабом нагревании, он получил дифенилкарбаминоилхлорид $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCOCl}$, который легко вступает в реакцию с исходным амином с образованием замещенной мочевины. Таким образом было установлено, что реакция амина с фосгеном протекает в две стадии, при этом выделяющийся хлористый водород связывается амином с образованием хлористоводородной соли амина:



Рисунок 3 – Схема получения дифурфурилмочевин

Действие бензольного раствора фосгена на водные растворы аминов в присутствии щелочи привело к диметил-, диэтил- и дифурфурилмочевинам с количественными выходами. В последующих работах было показано, что реакция с успехом протекает не только в водных растворах, но и в органических растворителях.

1.4 Взаимодействие аминов с мочевиной и нитромочевиной

Сплавлением мочевины с хлористоводородными солями аминов при температуре около 180 °С или кипячением в водном растворе получены замещенные мочевины с выходом 50–80 % [5]. Установлено, что

мочевина диссоциирует на аммиак и изоциановую кислоту, которая при взаимодействии с первичным амином дает монозамещенную мочевины; последняя, отщепляя аммиак, превращается в изоцианат, который снова реагирует с амином, образуя дизамещенную мочевины:

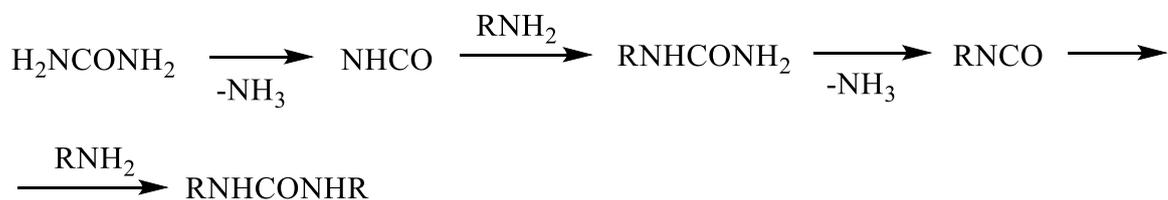


Рисунок 4 – Схема получения дизамещенных мочевины

Отмечается, что варьируя соотношения амин: мочевины можно получать преимущественно монозамещенные мочевины.

Нагреванием 1 части мочевины с 3 частями анилина при 150–170 °С получена дифенилмочевины.

Изучение различных методов синтеза N,N'-диметилмочевины показало, что наибольший выход (80–90 %) последней получается при взаимодействии метиламина с мочевиной.

Метод в дальнейшем нашел широкое применение для синтеза N-алкил (арил)- и N,N'-диалкил(диарил)мочевины. Некоторые авторы с целью увеличения выхода замещенных мочевины рекомендуют проводить реакцию между мочевиной и аминами в высококипящих растворителях – циклогексаноле, феноле, декалине или осуществлять взаимодействие исходной мочевины с водными растворами серноокислых или фосфорнокислых солей аминов [2]. Иногда для получения N,N'-диалкилмочевины высокой чистоты реакцию между мочевиной и диметил- или диэтиламино проводят в водной среде при температуре 120–140 °С под давлением.

Несимметричные мочевины получают переаминированием, например, при взаимодействии диарилмочевины с диметиламином.

Удобным методом синтеза замещенных мочевины является реакция аминов с нитромочевинной.

Нитромочевина, так же, как и мочевины, при нагревании расщепляется с образованием изоциановой кислоты и нитрамида:



Рисунок 5 – Схема разложения нитромочевинной

Поскольку нитрогруппа обладает электроноакцепторным характером, нитромочевина разлагается быстрее, чем мочевины. Взаимодействием первичных и вторичных аминов с нитромочевинной получены соответствующие замещенные мочевины с выходом 80–90 %, что на 10–30 % выше, чем в случае применения мочевины. Следует отметить, что нитрамид, разлагаясь в условиях синтеза на воду и закись азота, способствует сдвигу равновесия в сторону образования изоциановой кислоты, и в конечном итоге, в сторону образования замещенных мочевины [6]. Взаимодействием эквимолекулярных количеств нитромочевинной с моноалкил-, диалкил- и алкилариламинами в воде получены различные замещенные мочевины с выходами 75–95 %.

Если реакцию аминов с нитромочевинной проводить не в воде, а в 95 %-ном этаноле, то выходы замещенных мочевины повышаются на 20–40 %. Метод особенно эффективен при ограниченной растворимости исходных аминов в воде.

По методу [4] получены N-замещенные мочевины общей формулы $\text{C}_6\text{H}_5\text{ZCH}_2\text{NHCONH}_2$ (Z-циклопропилен, циклогексилен, циклопентилен) с выходом 30–50 %. Взаимодействием пространственно-затрудненных аминифенолов с нитромочевинной получено большое количество замещенных мочевины.

1.5 Взаимодействие мочевины с различными соединениями

Представляют интерес методы получения N-алкил- и N,N-диалкилмочевин взаимодействием альдегидов и кетонов с мочевиной под давлением водорода на никелевом и кобальтовом катализаторах [2]. Реакция осуществляется при температуре 60–150 °С, причем при 60–100 °С образуется преимущественно N-алкилмочевина, а при 100–150 °С – N,N-диалкилмочевина. Так, из стеаринового альдегида была получена 4-октадецилмочевина с выходом 75 %, а из метилэтилкетона–втор-бутилмочевина с выходом 77 %. Моно- и диалкилмочевины с алкильным заместителем изостроения могут быть получены прямым алкилированием мочевины спиртами или олефинами.

Различные трет-алкилпроизводные мочевины были получены непосредственным алкилированием мочевины олефинами в присутствии концентрированной серной кислоты как катализатора [4]. Изучение условий реакции показало, что наилучший выход продуктов алкилирования получается при температуре от 0 до –5 °С, концентрации серной кислоты 96 %, молярном соотношении мочевины, серной кислоты и олефина 1 : 2 : 4 и времени реакции 4–5 ч.



Рисунок 6 – Схема получения монометилолмочевин

1.6 Карбонилирование аминов до замещенных мочеви

а) Каталитическое карбонилирование аминов

Замещенные мочевины могут быть получены на основе реакции каталитического карбонилирования аминов. В качестве катализаторов применяются переходные металлы, их соли и карбонилы. Реакцию проводят при температурах 150–280 °С и давлении оксида углерода 100–300 ат. Продуктами этой реакции являются N-формилпроизводные и

замещенные мочевины. Этот метод имеет существенные преимущества перед осуществляемым в настоящее время в промышленности методом фосгенирования аминов, так как он позволяет избавиться от ядовитого компонента – фосгена и, кроме того, при карбонилировании аминов наряду с целевыми продуктами образуется не соляная кислота, как при фосгенировании, а водород и вода [7]. Каталитическое карбонилирование аминов позволяет получить замещенные мочевины в одну стадию в мягких условиях.

Большой набор различных по своей природе химических веществ, испытанных в качестве катализаторов, свидетельствует о чисто эмпирическом подходе. Это связано с недостаточной изученностью процесса карбонилирования аминов.

б) Окислительное карбонилирование аминов

Интересным методом синтеза замещенных мочевины является окислительное карбонилирование аминов, которое протекает при восстановлении комплекса металла (переход двух электронов) или каталитически в присутствии дополнительного окислителя [5]. Кроме комплексов металлов, реакция катализируется элементарными серой и селеном. Окислительное карбонилирование аминов осуществляется в мягких условиях, что представляет практический интерес. Замещенные мочевины были получены с высоким выходом по реакции:

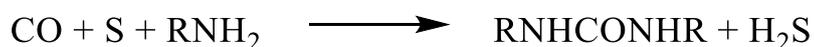


Рисунок 7 – Схема получения замещенных мочевины

Реакция ароматических аминов протекает в мягких условиях (100–160 °С, 20-40 ат), алифатических – в более жестких условиях. Выход мочевины увеличивается при повышении температуры и при использовании растворителя – этилового спирта.

Изучено получение замещенных мочевины окислительным карбонилированием н-бутиламина и пиперидина в присутствии

Из амидов ароматических кислот и вторичных аминов в присутствии гипохлорита калия получены соответствующие N,N-диалкил-N'-арилмочевины с выходом 20–60 %.

1.8 Взаимодействие аминсоединений с органическими изоцианатами

В 1848 г. Вюрц впервые, действуя водой на метилизоцианат, получил симметричную диметилмочевину. В дальнейшем эти данные были подтверждены-разложением метил-, этил-, бутил-, изобутилизоцианатов водой получены соответствующие симметричные, диалкилмочевины [3]. При этом промежуточно образуются соответствующие амины, которые далее реагируют со следующей молекулой изоцианата:

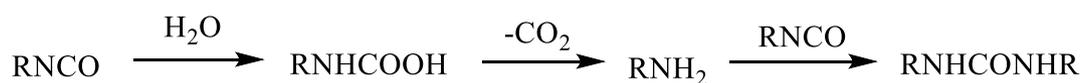


Рисунок 9 – Схема получение дизамещенных мочевины

Метод использован для получения замещенных ди(изоцианатофенил) мочевины взаимодействием 1-R-замещенных 2,4-фенилен-диизоцианатов с водой при мольном соотношении 2:1 и при использовании в качестве растворителя эфира. Взаимодействие органических изоцианатов с аминами, например, фенилизоцианата с метиланилином, этиланилином или дифениланилином приводит к замещенным мочевины:



Рисунок 10 – Схема получения замещенных мочевины

В настоящее время взаимодействие органических изоцианатов с аминами является наиболее широко распространенным методом получения несимметричных мочевины. В эту реакцию могут вступать различные соединения, имеющие аминогруппу. Для получения производных мочевины, содержащих при одном из атомов азота

гидроксил или метоксигруппу, широко используют реакцию алкилизоцианатов с гидроксиламинами [8].

Таким образом, на основании проведенного литературного обзора можно сделать вывод, что в случае получения карбамоиламинокислот наиболее приемлемым является изоцианатный способ, то есть реакция между аминами (в нашем случае аминокислоты) и изоцианатами щелочных металлов в нейтральной или слабокислой среде.

1.9 Получение карбамоиламинокислоты

Недавние разработки в области синтеза пептидов подчеркнули важность оптимизации в препаративном масштабе N-карбамоилирования аминокислот водным раствором цианата. С этой целью была разработана теоретическая модель реакционной способности водного цианата. Параметры модели были оценены для различных pH и температур на основе критического обзора литературы вместе с дополнительными экспериментальными данными [9]. Кинетика, смоделированная на компьютере на основе этой модели, показала, что эффективность реакции в значительной степени зависит от pH, и предложила оптимальные условия для умеренных температур и pH 8,5–9. Обсуждение практического удобства этих теоретических результатов привело к тому, что мы предпочли 40–50 °C и диапазон pH 7–8 в качестве условий реакции, таким образом поддерживая время реакции в пределах нескольких часов. Таким образом, были успешно синтезированы различные N-карбамоиламинокислоты (уреидопроизводные глицина, L-валина, L-аланина, L-лейцина, DL-метионина, N-трифторацетил-L-лизина, β-аланина) в масштабах от грамма до килограмма. .

В последние десятилетия считалось, что реакция N-карбамоилирования, особенно аминокислот, наиболее актуальна для биохимии и метаболических путей. Однако интерес к этой реакции

возобновился после недавнего открытия нового пути синтеза N-карбоксиянгидрида аминокислоты, начиная с N-карбамоиламинокислот. Применительно к N-карбамоилпептидам или моноалкилмочевинам та же самая реакция приводит к свободной аминогруппе, что открывает возможности использования карбамоилирования в качестве стратегии N-защитной группы, в то время как N-карбамоиламинокислот и алкилмочевины считались очень стабильными соединениями, гидролиз которых требует резких основных условий или использования ферментов. Обе стратегии требуют освоения N-карбамоилирования в препаративном масштабе.

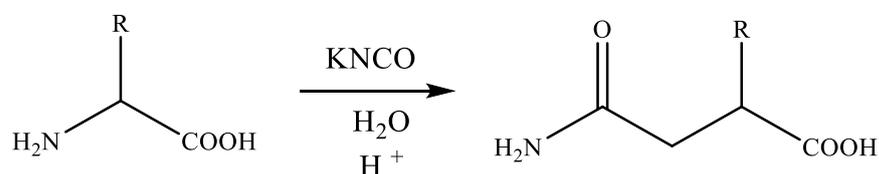


Рисунок 11 – Схема получения N-карбамоиламинокислот

В настоящее время принято, что реакционная способность цианата с водой, а также с аммиаком и аминами на самом деле включает протонную или нуклеофильную атаку изоциановой кислоты с образованием карбаматов или мочевины. За этой медленной стадией следует быстрое разложение карбаматов на аммиак и углекислый газ, тогда как мочевины гораздо более стабильны. Было обнаружено, что все реакции имеют первый порядок по каждому из их реагентов. Кроме того, карбонат-анион CO_3^{2-} сильно катализирует кислотный гидролиз HNCO , прирост скорости также является первым порядком по отношению к HNCO и CO_3^{2-} .

2 Объект и методы исследования

Структуры новых соединений доказывали методом ЯМР-спектроскопии. Спектры ЯМР снимали на приборе Bruker AM 400 (для ^1H частота – 400 МГц, для ^{13}C – 100 МГц) растворитель – диметилсульфоксид- d_6 , химические сдвиги приведены в м.д. Температура плавления определялась на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo).

Синтез проводили в микроволновой печи CEM Discover и на магнитной мешалке с подогревом MSH-20A.

Реакции контролировали методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1220 Infinity II LC System.

Характеристика использованных веществ

Соляную кислоту, этилацетат, бензол, этанол, ацетонитрил, ацетон, , диметилсульфоксид использовали марки «хч» без предварительной очистки.

5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсобрежение

Введение

Целью данного раздела является анализ целесообразности научно-исследовательской работы и определение коммерческой выгоды конечной продукции, получаемой в рамках НИР.

Коммерческая привлекательность проекта определяется не только научно-технической новизной и практической значимостью, но рыночным спросом, конечной стоимостью товара, затратами на материально-техническую базу, сроками проведения научно-исследовательской работы и ее реализацией на рынке.

Таким образом, для достижения поставленной цели необходимо решить ряд следующих задач:

- провести оценку коммерческого потенциала и ресурсной, экономической эффективности научно-исследовательской работы;
- составить календарный план работ;
- оценить стоимости материально-технических, человеческих и финансовых ресурсов для исполнения проекта

Цель НИР – использование нового субстрата – карбамоиламинокислоты, в частности карбамоилтирозина, в синтезе нового карбоксипроизводного гидантоина.

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Данная научно-исследовательская работа посвящена исследованию реакционной способности карбамоилтирозина с целью модификации его структуры. Модифицированное соединение проявляет несколько видов биоактивности, что делает его востребованным на рынке. Поэтому для определения потенциальных потребителей результатов данного научного исследования был рассмотрен целевой рынок и проведено его сегментирование.

Целевым рынком являются фармацевтические компании и научно-исследовательские лаборатории. На рынке уже имеется аналогичный препарат – фенитоин, который производят на крупном отечественном предприятии ОАО "Усолье-Сибирский химфармзавод" и на зарубежном ОАО "Луганский химико-фармацевтический завод". Научно-исследовательские лаборатории заинтересованы в исследовании биологической активности и токсичности нового лекарственного препарата и его дальнейшей модификации. Исходя из этого, можно выделить две основные группы потребителей: фармацевтические предприятия и научно-исследовательские лаборатории.

Таблица 5.1 – Карта сегментирования рынка

		Отрасль	
		Фармацевтические предприятия (производство)	Научно-исследовательские лаборатории (исследование)
Размер компании	Крупные	ОАО «Усолье-Сибирский»	
	Средние	ОАО "Луганский химико-фармацевтический завод".	ООО «КоАЛ Фарманализ»
	Мелкие		

Как видно из таблицы 5.1, наиболее перспективными сегментами в отраслях фармацевтических предприятий и научно-исследовательских лабораторий для формирования спроса является сегмент малых фармацевтических предприятий, а также крупных и малых научно-исследовательских компаний, следовательно, на начальном этапе необходимо ориентироваться на поставку продуктов в основном мелким фирмам, но в дальнейшем можно расширять объемы и поставлять продукцию для крупных компаний.

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

В ходе исследования были рассмотрены две конкурирующие разработки в синтезе противосудорожных препаратов: первая – разработка группой ученых под руководством J.Safari; вторая – разработка под руководством Yoshio Namada.

Таблица 5.2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентно-способность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Доступность реагентов	0,07	5	5	5	0,35	0,35	0,35
2. Простота синтеза	0,05	5	4	4	0,25	0,20	0,20
3. Выход продукта	0,33	5	3	4	1,65	0,99	1,32
4. Время реакции	0,25	5	4	2	1,25	1,00	0,50
5. Водорастворимость продукта	0,3	4	1	1	1,2	0,30	0,30
Итого	1				4,7	2,84	2,67

Б_ф – продукт, полученный в ходе исследовательской работы; Б_{к1} – продукт, полученный группой ученых под руководством J. Safari; Б_{к2} – продукт, полученный группой ученых под руководством Yoshio Namada;

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V \cdot B \quad (5.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

$$K=0,07*5+0,05*5+0,33*5+0,25*5+0,3*4=4,7$$

$$K_{к1}=0,07*5+0,05*4+0,33*3+0,25*4+0,3*1=2,84$$

$$K_{к2}=0,07*5+0,04*5+0,33*4+0,25*2+0,3*1=2,67$$

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что исследование является наиболее актуальным и перспективным, имеет конкурентоспособность.

5.1.3 SWOT- анализ

Проведем комплексный анализ научного исследования с целью описания его сильных и слабых сторон, а также выявления возможностей и угроз для реализации данной разработки.

Таблица 5.3 – SWOT-анализ

	Сильные стороны	Слабые стороны
	<p>С1. Простая методика, позволяющая быстро осуществлять синтез.</p> <p>С2. Квалифицированный персонал, участвующий в исследовании данной тематики.</p> <p>С3. Наличие необходимого оборудования для синтеза.</p> <p>С4. Наличие бюджетного финансирования.</p> <p>С5. Дешевые реагенты.</p>	<p>СЛ1. Низкая мощность производства.</p> <p>СЛ2. Необходимо предварительно получать исходные вещества, что приводит к длительности исследования.</p> <p>СЛ3. Отсутствие некоторого необходимого оборудования для анализа.</p>

Продолжение таблицы 5.3

Возможности		СиВ	СлиВ
		В 1	Высокий спрос на продукт
В 2	Сотрудничество с фармацевтическими компаниями		
В 3	Использование инновационной структуры НИ ТПУ		
Угрозы		СиУ	СлиУ
		У 1	Развитая конкуренция в исследовании данной темы
У 2	Отсутствие фармацевтических предприятий, занимающихся производством похожих препаратов в Томске		
		<p>У1С1С3С4С5. Простота методики, наличие оборудования, наличие финансирования и дешевые реагенты имеют большое преимущество по сравнению с конкурирующими разработками.</p> <p>У2С1С2С3С5 Квалифицированный персонал, необходимое оборудование и дешевые реагенты составляют ключевую роль в сотрудничестве с предприятиями не только в Томске, но и по всей России.</p>	

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

Соотношения параметров представлены в таблице 5.4 – 5.7

Таблица 5.4 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и сильные стороны»

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

Таблица 5.5 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и слабые стороны»

		Слабые стороны проекта		
Возможности проекта		C1	C2	C3
	B1	+	+	0
	B2	+	+	+
	B3	-	-	+

Таблица 5.6 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и сильные стороны»

		Сильные стороны проекта		
Угрозы проекта		C1	C2	C3
	У1	+	+	0
	У2	-	-	-

Таблица 5.7 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и слабые стороны»

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

В результате SWOT-анализа показано, что преимущества данного научного исследования (простота методики, наличие бюджетного финансирования, дешевые реагенты, квалифицированный персонал) преобладают над его недостатками (низкая мощность производства, отсутствие некоторого оборудования и некоторых исходных веществ), так как данные недостатки возможно устранить, сотрудничая с фармацевтическими предприятиями или используя инфраструктуру ТПУ.

5.2 Планирование научно - исследовательских работ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса научно-исследовательских работ осуществляется в порядке :

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

Для оптимизации работ удобно использовать классический метод линейного планирования и управления.

Результатом такого планирования является составление линейного графика выполнения всех работ. Порядок этапов работ и распределение исполнителей для данной научно-исследовательской работы, , приведен в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работы	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Научный руководитель
	2	Календарное планирование выполнения НИР	Инженер, Научный руководитель
Выбор способа решения поставленной задачи	3	Обзор научной литературы	Инженер
	4	Выбор методов исследования	Инженер

Продолжение таблицы 5.8

Теоретические и экспериментальные исследования	5	Планирование эксперимента	Инженер, Научный руководитель
	6	Подготовка образцов для эксперимента	Инженер
	7	Проведение эксперимента	Инженер
Обобщение и оценка результате	8	Обработка полученных данных	Инженер
	9	Оценка правильности полученных результатов	Инженер, Научный руководитель
Оформление отчета по НИР	10	Составление пояснительной записки	Инженер

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика

Для оценки трудовых затрат, которые в большинстве случаях формируют основную часть стоимости разработки, была определена трудоемкость участников проекта.

Ожидаемое (среднее) значение трудоемкости $t_{ожі}$ рассчитывается по формуле:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min} + 2t_{\max}}{5} \quad (5.2)$$

где $t_{\min/\max}$ – минимальное/максимальное возможное время выполнения поставленной задачи исполнителем, чел.- дн.;

На основании расчетов ожидаемой трудоемкости работ, необходимо определить продолжительность каждой работы в рабочих днях T_{pi} :

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{ч_i} \quad (5.3)$$

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

$t_{ожі}$; – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$ч_i$ – количество исполнителей, одновременно выполняющих поставленную задачу, чел.

Результаты расчетов трудоемкости и продолжительности всех видов работ приведены в таблице 5.9.

5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Для удобного и наглядного представления графика проведения работ была построена диаграмма Ганта. Для построения графика Ганта, длительность каждого этапа работы из рабочих дней была переведена в календарные дни.

Формула перевода:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}} \quad (5.4)$$

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:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} \quad (5.5)$$

где $T_{\text{кал}}$ - количество календарных дней в году;

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

$T_{\text{пр}}$ - количество праздничных дней в году.

Расчет коэффициента календарности:

$$k_{\text{кал.инж}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48$$

Полученные значения в календарных днях округляются до целого числа, а затем сводятся в таблицу 5.9.

Таблица 5.9 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ						Длительность работ в рабочих днях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях T_{ki}
	t_{min} , чел-дни		t_{max} , чел-дни		$t_{ожи}$, чел-дни			
	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	2	-	4	-	2,8	-	2,8	4
2. Календарное планирование выполнения ВКР	1	3	3	4	1,8	3,4	3,4	5
3. Обзор научной литературы	-	6	-	10	-	7,6	7,6	11
4. Выбро методов исследования	-	3	-	5	-	3,8	3,8	6
5. Планирование эксперимента	2	6	4	8	2,8	6,8	6,8	10
6. Подготовка образцов для эксперимента	-	5	-	7	-	5,8	5,8	9
7. Проведение эксперимента	-	15	-	20	-	17	17	25
8. Обработка полученных данных	-	10	-	15	-	12	12	18
9. Оценка правильности Полученных результатов	2	3	4	5	2,8	3,8	3,8	6
10. Составление пояснительной записки		8		10	-	8,8	8,8	13
Итого:	7	59	15	84	10,2	69	71,8	107

Примечание: Исп. 1 – научный руководитель, Исп. 2 – инженер.

На основе таблицы составлен календарный план-график выполнения проекта с использованием диаграммы Ганта таблица 5.10.

Таблица 5.10 – Диаграмма Ганиа

№	Вид работ	Исп	T _{кi} кал. дн.	Продолжительность работы												
				февр			март			апр			май			
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Исп1	4	☑												
2	Календарное планирование выполнения ВКР	Исп1 Исп2	5	☑												
3	Обзор научной литературы	Исп2	11													
4	Выбор методов исследования	Исп2	6													
5	Планирование эксперимента	Исп1 Исп2	10													
6	Подготовка образцов для эксперимента	Исп2	9													
7	Проведение эксперимента	Исп2	25													
8	Обработка полученных данных	Исп2	18													
9	Оценка правильности Полученных результатов	Исп1 Исп2	6													
10	Составление пояснительной записки	Исп2	13													

Примечание:

– Исп. 1 (научный руководитель), – Исп. 2 (инженер)

5.3 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета научно-технического исследования учитывались все виды расходов, связанных с его выполнением. В этой работе использовать следующую группировку затрат по следующим статьям:

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

5.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования

Материальные затраты — это затраты организации на приобретение сырья и материалов для создания готовой продукции.

Данная часть включает затраты всех материалов, используемых при получении карбамоилтирозина, бензила и производного фенитоина. Результаты расчета затрат представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Затраты на получение карбамоилтирозина, бензила и производного фенитоина, а также на анализ

Наименование статей	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Итого затраты, руб.
Тирозин	кг	0,02	18700	374
Изоцианат натрия	г	20	3248	649,5
Соляная кислота	мл	10	10585	211,7
Этанол	мл	100	180	180
ДМСО	мл	100	240	24
Гидроксид калия	г	20	6197	493,4
Ацетонитрит	л	1	1969	1969
Этилацетат	л	50	313	15,65
Итого:				3917,25

5.3.2 Расчет амортизации специального оборудования

Расчет сводится к определению амортизационных отчислений, так как оборудование было приобретено до начала выполнения данной работы и эксплуатировалось ранее, поэтому при расчете затрат на оборудовании учитываем только рабочие дни по данной теме.

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации: рассчитывается по формуле:

$$H_A = 1/n, \quad (5.6)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = (H_A * I) / 12, \quad (5.7)$$

где I – итоговая сумма, тыс. руб.; m – время использования, мес.

Рассчитаем амортизацию для весов аналитических, с учётом, что срок полезного использования 5 лет:

$$H_A = \frac{1}{n} = \frac{1}{5} = 0,2$$

Общую сумму амортизационных отчислений находим следующим образом:

Весы аналитические:

$$A = \frac{H_A \cdot И}{12} \cdot m = \frac{0,2 \cdot 75\,400}{12} \cdot 3,63 = 4561,7 \text{ руб.}$$

ЯМР – спектрометр:

$$A = \frac{H_A \cdot И}{12} \cdot m = \frac{0,1 \cdot 750\,000}{12} \cdot 0,2 = 1250 \text{ руб.}$$

ВЭЖХ:

$$A = \frac{H_A \cdot И}{12} \cdot m = \frac{0,1 \cdot 711\,000}{12} \cdot 3,63 = 21507,75 \text{ руб.}$$

Мешалка магнитная:

$$A = \frac{H_A \cdot И}{12} \cdot m = \frac{0,2 \cdot 40\,839}{12} \cdot 3,63 = 2470,76 \text{ руб.}$$

Роторный испаритель:

$$A = \frac{H_A \cdot И}{12} \cdot m = \frac{0,2 \cdot 223\,220}{12} \cdot 0,1 = 372 \text{ руб.}$$

Сумарнные затраты амортизационных отчислений:

$$A = 4561,7 + 1250 + 21507,75 + 2470,76 + 372 = 30162,21 \text{ руб.}$$

Таблица 5.12 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во ед.	Срок полезного использования, лет	Время использования, мес.	Н _А , %	Цена оборудования, руб.	Амортизация
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Весы аналитические HTR-120CEShinko	1	5	3,63	7	75400	4561,7
2	Настольный ЯМР спектрометр Agilent Cary 630	1	10	0,2	5	750000	1250
3	ВЭЖХ	1	10	3,63	5	711000	21507,75
4	Мешалка магнитная MSH-20D-Set	1	5	3,63	10	40839	2470,76
5	Роторный испаритель типа RV-06ML1-ВІКА		5	0,1		223220	372
Итого:						30162,21 руб.	

5.3.3 Основная заработная плата исполнителей

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) одного работника:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p \quad (5.8)$$

где T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (табл. 4.9); $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (5.9)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 56 раб. дней $M=10,3$

месяца, 6-дневная неделя; при отпуске в 28 раб. дней $M=11,2$ месяца, 5-дневная неделя; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 5.13).

$$Z_{\text{дн.рук.}} = \frac{51285 \cdot 10,3}{251} = 2104,52 \text{ руб}$$

$$Z_{\text{дн.инж.}} = \frac{33150 \cdot 11,2}{223} = 1664,93 \text{ руб}$$

Таблица 5.13 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	104
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	24
- невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	223

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_p, \quad (5.10)$$

где $Z_{\text{тс}}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.; $k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от $Z_{\text{тс}}$); $k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2; k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

$$Z_{\text{М.рук.}} = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 51285 \text{ руб}$$

$$Z_{\text{М.инж.}} = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 33150 \text{ руб}$$

Таблица 5.14 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{\text{тс}}$, руб.	k_p	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	Z_m , руб.	$Z_{\text{дн}}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{\text{осн}}$, руб.
Руководитель	26300	1,3	0,3	0,2	51285	2104,52	10,2	21466,104
Инженер	17000	1,3	0,3	0,2	33150	1664,93	69	114880,17
Итого								136346,274

5.3.4 Дополнительная разработная плата исполнителей темы

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

Для руководителя:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 21466,104 = 3219,92 \text{ руб.}$$

Для инженера:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 114880,17 = 17232,03 \text{ руб.}$$

где $k_{\text{доп}}$ - коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,15).

5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

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

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из формулы:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}), \quad (5.11)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.). Для учреждений, осуществляющих научную и образовательную деятельность размер страховых взносов равен 30%.

$$З_{\text{внеб.рук.}} = 0,3 \cdot (21466,104 + 3219,92) = 7405,81 \text{ руб.}$$

$$З_{\text{внеб.инж.}} = 0,3 \cdot (114880,17 + 17232,03) = 39633,66 \text{ руб.}$$

Таблица 5.15 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная разработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	21466,104	3219,92	7405,81
Инженер	114880,17	17232,03	39633,66
Итого			47039,47

5.3.6 Накладные расходы

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

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}} = ((30162,21 + 7449,16 + 136346,274 + 20451,95 + 47039,47) / 5) \cdot 0,16 = 7726,37 \text{ руб}$$

5.3.7 Бюджетная стоимость НИР

Таблица 5.16 – Группировка затрат по статьям

Стати							
1	2	3	4	5	6	7	8
Амортизация	Сырье, материалы	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого без накладных расходов	Накладные расходы	Стоимость бюджета
30162,21	7449,16	136346,274	20451,95	47039,47	241449,06	7726,37	249175,43

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется бюджет НИ «Исследование реакционной способности карбамоилтирозина с целью модификации его структуры» по форме, приведенной в таблице 5.16. В таблице также представлено определение бюджета затрат одного конкурирующего научно-исследовательских проектов.

Таблица 5.17 – Группировка затрат по статьям

№	Наименование	Сумма, руб		Примечание
		Текущий проект	Исп.1	
1	Материальные затраты НИР	7449,16	19970,16	Таблица 4.11
2	Затраты на специальное оборудование	30162,21	65006,54	Таблица 4.12
3	Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	136346,274	136346,274	Таблица 4.14
4	Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	20451,95	20451,95	Пункт 4.3.4
5	Отчисления во внебюджетные фонды	47039,47	47039,47	Пункт 4.3.5

6	Накладные расходы	7726,37	7726,37	Пункт 4.3.6
Бюджет затрат НИР		249175,43	296540,76	Сумма ст. 1- 5, 7

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

Для определения эффективности исследования рассчитан интегральный показатель эффективности научного исследования путем определения интегральных показателей финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

5.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности исследования

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получен в процессе оценки бюджета затрат двух вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принят за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

В качестве аналога данной НИР рассмотрен:

1) Получение производного гидантоина из карбамоилтирозина;

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается как:

$$(5.12)$$

где – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{ri} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{\max} – максимальная стоимость исполнения.

$\Phi_{\text{текущ.проект}} = 249175,43$ руб, $\Phi_{\text{исп.1}} = 296540,76$ руб.

$$I_{\text{финр}}^{\text{текущ}} = \frac{\Phi_{\text{текущ.}}}{\Phi_{\max}} = \frac{249175,49}{296540,76} = 0,84$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1}} = \frac{\Phi_{\text{исп.1}}}{\Phi_{\max}} = \frac{296540,76}{296540,76} = 1$$

В результате расчета консолидированных финансовых показателей по двум вариантам разработки вариант 1 (текущий проект) с меньшим перевесом признан считается более приемлемым с точки зрения финансовой эффективности.

5.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности исследования

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов выполнения НИР (I_{pi}) определен путем сравнительной оценки их характеристик, распределенных с учетом весового коэффициента каждого параметра (таблица 5.18).

Критерии \ Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Исп.1
1. Безопасность при использовании установки	0,15	4	4
2. Стабильность работы	0,2	5	5
3. Технические характеристики	0,2	5	4
4. Механические свойства	0,3	5	4
5. Материалоёмкости	0,15	5	3
ИТОГО	1	4,8	4

Таблица 5.18 – Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР

5.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки

Вычисляется на основании показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{исп. } i} = \frac{I_{\text{р-исп } i}}{I_{\text{фин.р}}} \quad (5.13)$$

$$I_{\text{текущ.}} = \frac{4,8}{0,84} = 5,71$$

$$I_{\text{исп.1}} = \frac{4}{1} = 4$$

Далее интегральные показатели эффективности каждого варианта НИР сравнивались с интегральными показателями эффективности другого варианта с целью определения сравнительной эффективности проекта (таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Исп.1
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,84	1
2	Интегральный финансовый ресурсэффективности разработки	4,8	4
3	Интегральный финансовый эффективности	5,71	4
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,70

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволило сделать вывод о том, что наиболее финансово- и ресурсоэффективным является текущий проект.

Выводы по разделу

В результате выполнения целей раздела можно сделать следующие выводы:

1. Результатом анализа конкурентных технических решений является выбор одного из вариантов реализации НИР как наиболее подходящего и оптимального по сравнению с другими.

2. В ходе планирования для руководителя и инженера был разработан график реализации этапа работ, который позволяет оценивать и планировать рабочее время исполнителей. Определено следующее: общее количество календарных дней для выполнения работ составляет 107 дней; общее количество рабочих дней, в течение которых работал инженер, составляет 69 дня; общее количество рабочих дней, в течение которых работал руководитель, составляет 10,2 дней;

3. Для оценки затрат на реализацию проекта разработан проектный бюджет, который составляет 249175,43 руб;

4. Результат оценки эффективности ИР показывает следующие выводы:

1) значение интегрального финансового показателя ИР составляет 0,84, что является показателем того, что ИР является финансово выгодной по сравнению с аналогом;

2) значение интегрального показателя ресурсоэффективности ИР составляет 4,8, что свидетельствует о наиболее высокой ресурсоэффективности по сравнению с аналогом, у которого данный показатель равен 4;

3) значение интегрального показателя эффективности ИР составляет 5,71, что является наиболее высоким в сравнении с аналогом, значит техническое решение, рассматриваемое в ИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.