

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

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Получение циклических производных мочевины

УДК 661.717.52.095.252

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Чиркова Елизавета Максимовна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Белянин Максим Львович	К.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кащук Ирина Вадимовна	К.Т.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина Мария Сергеевна			

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 обучения
по ООП 19.03.01 «Биотехнология» (бакалавр)
профиль «Биотехнология»*

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Общекультурные компетенции</i>	
Р1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
Р2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
Р3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
<i>Профессиональные компетенции</i>	
Р4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
Р5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
Р6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
Р7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

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, профиль 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
(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Чирковой Елизавете Максимовне

Тема работы:

Получение циклических производных мочевины	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	02.03.2020 г. № 62-57/с.

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <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><i>Объектом исследования являются циклические производные мочевины. Задачи исследования: синтез циклических производных мочевины, подтверждение структуры полученных соединений.</i></p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обзор литературы • Объекты и методы исследования • Экспериментальная часть • Результаты проведенного исследования • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Заключение

Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	нет
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Кащук И.В., доцент ОСГН ШПИБ, к.т.н.
Социальная ответственность	Черемискина М.С., ассистент ОТД ШБИП

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	11.04.2020 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Белянин М.Л.	к.х.н.		11.04.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Чиркова Елизавета Максимовна		11.04.2020

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Чиркова Елизавета Максимовна

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавр	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

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

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИР): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска. Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ.</i>
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование</i>
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	<i>Отчисления во внебюджетные фонды 30 %</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Анализ конкурентных технических решений НИР</i>	<i>Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ</i>
2. <i>Формирование плана и графика разработки и внедрения НИР</i>	<i>Структура работ; Определение трудоемкости; Разработка графика проведения исследования</i>
3. <i>Составление бюджета НИР</i>	<i>Расчет бюджетной стоимости НИР</i>
4. <i>Оценка ресурсной эффективности НИР</i>	<i>Расчет интегрального критерия: Интегральный финансовый показатель разработки; Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки; Интегральный показатель эффективности; Сравнительная эффективность вариантов исполнения</i>

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

1. Оценка конкурентоспособности НИР
2. Матрица SWOT
3. Диаграмма Ганта
4. Инвестиционный план. Бюджет НИР
5. Основные показатели эффективности НИР

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук Ирина Вадимовна	К.Т.Н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Чиркова Елизавета Максимовна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Чиркова Елизавета Максимовна

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01. Биотехнология

Тема ВКР:

Получение циклических производных мочевины	
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 циклические производные мочевины. Рабочая зона – лаборатория НОЦ Кижнера ТПУ, аудитория 311.</p> <p>Для проведения научно-исследовательской работы использовались: нагревательный элемент, аналитические весы, вакуумный насос, настольный инфракрасный спектрометр.</p> <p>Область применения полученных веществ – научно-исследовательские работы, медицина.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ul style="list-style-type: none"> - Специальные: должностная инструкция работника; - Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.01. 2001 N 197-ФЗ - СанПиН 2.2.4.3359-16. Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах
<p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Анализ вредных и опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в химической лаборатории выявил следующие факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Отклонение показателей микроклимата - Недостаточная освещенность - Превышение уровня шума - Воздействие опасных химических веществ - Электробезопасность - Пожаробезопасность
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<p>Отрицательное воздействие при выполнении работ на атмосферу – возможность попадания в атмосферу</p>

	<p>летучих токсичных веществ: уксусная кислота, этанол.</p> <p>Отрицательное воздействие при выполнении работ на гидросферу – загрязнение воды через канализацию органическими отходами: уксусная кислота, салициловый альдегид, этанол, ацетоуксусный эфир.</p> <p>Отрицательное воздействие при выполнении работ на литосферу – загрязнение почвы бытовыми отходами (пластик, бумага)</p>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<p>- возможные ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения: террористический акт, химическая авария.</p> <p>- наиболее типичная ЧС – возникновение пожара.</p>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

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

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Чиркова Елизавета Максимовна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 84 стр., 11 схем, 1 рис., 23 табл., 43 источника.

Ключевые слова: гетероциклические соединения, мочевины, дигидропиримидин, β -дикарбонильные соединения, альдегиды, реакция Биджинелли, биологическая активность.

Объектом исследования являются циклические производные мочевины.

Цель работы – использование реакции Биджинелли для синтеза циклических производных мочевины с целью дальнейшего исследования на биоактивность.

В процессе работы осуществлялись: синтез, подтверждение структуры полученных соединений и компьютерное прогнозирование биологической активности программой PASS online четырех веществ.

В результате работы реакцией Биджинелли были получены 2 этиловых эфира 4-арил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты, 2 этиловых эфира 4-арил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты. Методом *in silico* были предсказаны спектры биологической активности полученных веществ.

Область применения: фармацевтика, тонкий органический синтез.

Список использованных сокращений:

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ИК – инфракрасная спектроскопия

ТСХ – тонкослойная хроматография

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

АсОН- уксусная кислота

ДГПМ - 3,4-дигидропиримидиноны

2,4 ДНФГ- 2,4 - динитрофенилгидразин

Et – этил

Ph - фенил

Pr – пропил

Me – метил

Оглавление

Введение	12
1. Обзор литературы.....	13
1.1 Гетероциклические соединения	13
1.2 Способы построения пиримидинового кольца.....	15
1.3 Синтез дигидропиримидинов по Биджинелли	16
1.4 Механизм реакции Биджинелли.....	18
2. Объекты и методы исследования	23
3. Экспериментальная часть	25
3.1. Типовая методика получения этиловых эфиров 4- арил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты	25
3.2 Типовая методика получения этиловых эфиров 4-арил-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты	26
4. Результаты проведенного исследования.....	28
4.1 Прогнозирование биологической активности соединений.....	30
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение ..	35
5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	35
5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	36
5.1.2 Анализ конкурентных технических решений.....	36
5.1.3 SWOT- анализ.....	38
5.2 Планирование научно-исследовательских работ.....	40
5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	40
5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ	41
5.2.3 Разработка графика проведения исследования.....	42
5.2.4 Бюджет научного исследования	46
5.3 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	54
6. Социальная ответственность	57
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	58

6.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства.	58
6.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя	59
6.2 Профессиональная безопасность.....	60
6.2.1 Анализ вредных факторов рабочей среды	60
6.2.2 Обоснование мероприятий по снижению воздействия опасных и вредных факторов	64
6.3 Экологическая безопасность	66
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	67
6.4.1 Анализ возможных чрезвычайных ситуаций.....	68
6.4.2 Выбор наиболее вероятных ЧС	68
6.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС.....	68
Выводы	70
Список использованных источников	72
Приложение 1	77
Приложение 2	81

Введение

Актуальность работы. Пиримидиновая система является важным фармакофором, встречающимся в природе во многих природных соединениях, например в структуре ДНК и РНК. Натуральные и синтетические производные пиримидина обладают широким спектром фармакологических эффектов, таких как антиоксидантное, противосудорожное, противовоспалительное, гипотензивное, кардиотропное. Более того, пиримидиновые гетероциклические соединения проявили многообещающую химиотерапевтическую активность в качестве противомикробных и противораковых агентов, что делает их потенциально привлекательными в областях применения лекарственных средств. Кроме того, эти соединения имеют огромное значение из-за легкого синтеза и значительной пользы в качестве строительных блоков в органической и медицинской химии.

Целью данной работы является синтез циклических производных мочевины для дальнейшего исследования на биологическую активность.

Объект исследования: циклические производные мочевины

Предмет исследования: определение структуры полученных соединений и предположительная оценка возможных активностей соединений.

Научная новизна работы: получены циклические производные мочевины.

1.Обзор литературы

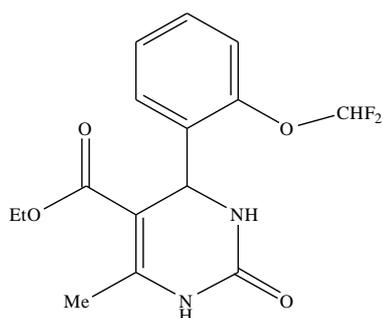
1.1 Гетероциклические соединения

Гетероциклические соединения занимают одно из центральных мест в органической химии и высоко ценятся благодаря необычайному разнообразию представителей, обладающих ярко выраженной биологической активностью. Наличие замкнутого углеродного скелета, содержащего в своем составе атомы других элементов, наделяет их своеобразными химическими свойствами, и является определяющей характеристикой при разработке методов синтеза. Активно развивающиеся современные синтетические подходы в органической химии позволяют расширять многообразный список гетероциклических соединений, ранее получаемых только из природных источников.

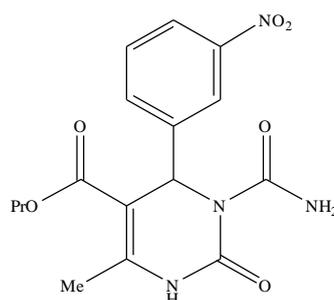
Азотсодержащие гетероциклы получили широкое распространение в живой природе, поскольку играют важную биологическую роль в жизнедеятельности живых организмов. Представителями, позволяющими оценить значимость и незаменимость данных соединений, могут стать витамины группы В, гемоглобин, хлорофилл. Гетероциклы являются частью антибиотиков, аминокислот, нуклеиновых кислот, составляющих ДНК и РНК, играющих важную роль в передаче наследственной информации и биосинтезе белка.

Пиримидиновые фрагменты входят в состав многих природных биологически активных веществ. Интерес к синтезу данной группы соединений обусловлен наличием фармакологической активности у соединений, содержащих пиримидиновое кольцо, что послужило основанием для использования их в качестве лекарственных препаратов. По мере изучения природы и свойств ДППР спектр их биологической активности расширяется, делая их все более привлекательными для использования в медицине при лечении многих заболеваний. Известно об использовании некоторых дигидропиримидинов как блокаторов кальциевых каналов[1], в качестве антигипертензивных средств[2].

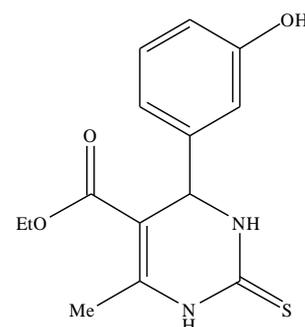
Обнаруженная в ходе исследований, цитотоксичность монастрола позволила использовать его антипролиферативные свойства в борьбе против раковых опухолей[3]. На основе дигидропиримидиновых производных были получены улучшенные аналоги природного антибиотика TAN-1057 А, В, обладающие более благоприятными токсикологическими свойствами, чем исходный продукт и повышенной эффективностью в борьбе с возбудителем тяжелых инфекционных заболеваний - стафилококком[4]. Производные дигидропиримидина являются потенциальными ингибиторами противогрибковой активности[5]. Обнаружено наличие противосудорожного [6] и противовоспалительного действия [7]. Таким образом, производные пиримидина могут стать многообещающим материалом для разработки инновационных лекарственных препаратов.



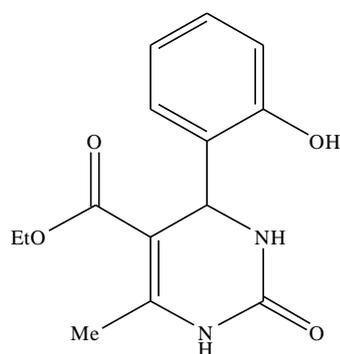
этил 4- (2- (дифторметокси) фенил) -6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



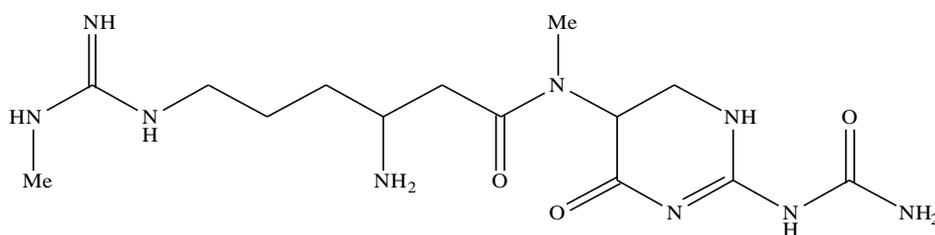
пропил 3-карбамоил-6-метил-4- (3-нитрофенил) -2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



монастрол



этил 4- (2-гидроксифенил) -6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



природный антибиотик TAN-1057 А, В

Схема 1.1 Примеры биологически активных дигидропиримидинов

1.2 Способы построения пиримидинового кольца

Благодаря своему значительному участию во многих биологических процессах пути построения пиримидинового цикла были довольно подробно изучены. Большинство методов создания пиримидинового кольца строится на трех главных подходах, в основе которых лежит конденсация различных реагентов между собой.

Первая группа синтезов заключается в присоединении к молекулам с фрагментами C-C-C-N фрагмента, содержащего C-N связь. Одним из наиважнейших преимуществ данной подхода является большой выбор молекул со структурным фрагментом C-N, поэтому эта группа методов широко используется для проведения реакций[8].

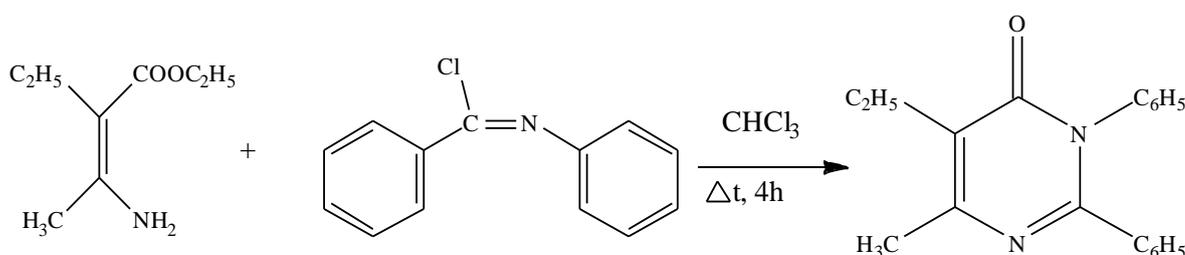


Схема 1.2 Способ образования пиримидинов при присоединении к молекулам с фрагментами C-C-C-N фрагмента, содержащего C-N связь

Второй способ позволяет получать незамещенные в положении 2 пиримидины и основан на взаимодействии формамида с β-дикарбонильными соединениями или их производными, содержащими скрытую карбонильную группу, при повышенной температуре. Механизм данных реакций полностью не установлен[8].

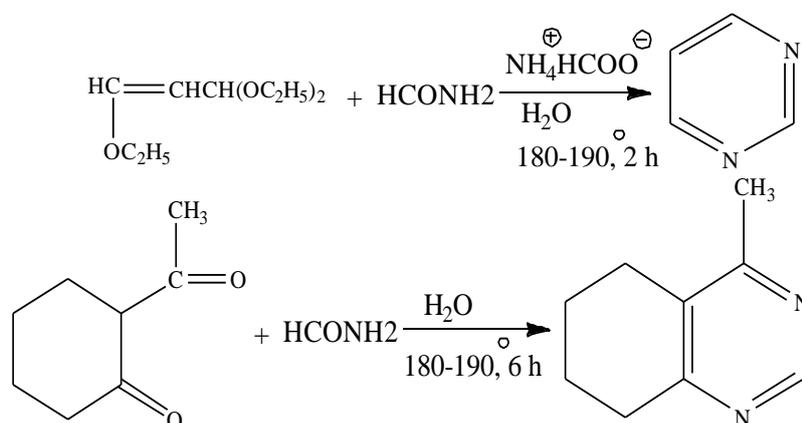


Схема 1.3 Способ образования пиримидинов при взаимодействии формамида с β-дикарбонильными соединениями

Последний и наиболее универсальный вариант синтеза представляет собой комбинацию реагента, содержащего скелет N—C—N с трехуглеродным фрагментом C—C—C. Этот способ получил широкое распространение за счет простоты реализации и возможности использования ряда разнообразных соединений. В качестве источника трехуглеродного фрагмента используют β-дикарбонильные соединения – кетоэфиры, диальдегиды, альдегидокетоны; азотсодержащей части - мочевины, тиомочевину, амидин, гуанидин, N-замещенные мочевины[8].

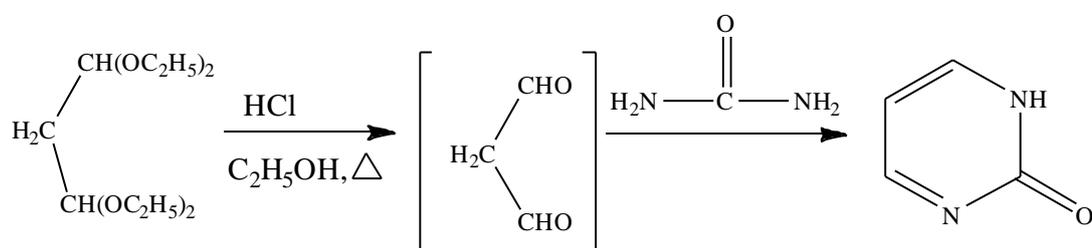


Схема 1.4 Способ образования пиримидинов комбинацию реагента, содержащего скелет N—C—N с трехуглеродным фрагментом C—C—C

1.3 Синтез дигидропиримидинов по Биджинелли

В 1891 году итальянский химик Биджинелли предложил способ получения пиримидинового кольца с использованием β-дикарбонильного соединения(1), альдегида(2) и мочевины(3). Позднее данный способ назвали реакцией или конденсацией Биджинелли.

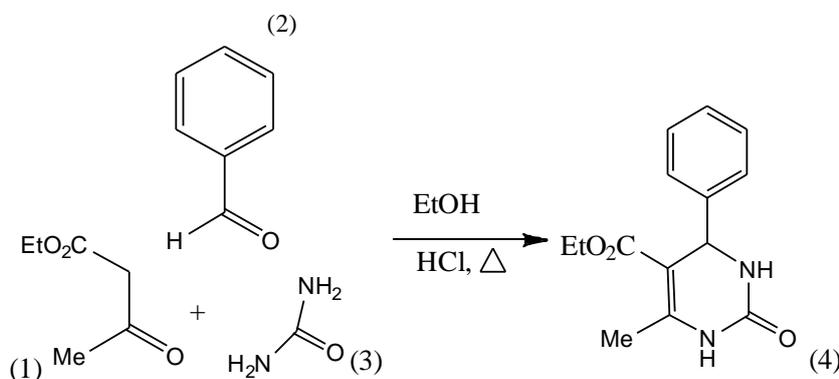


Схема 1.5 Дигидропиримидиновый синтез Биджинелли

В классическом варианте реакции в качестве исходных реагентов использовались ароматический альдегид(2), мочевины(3) и этилацетоацетат(1). Растворителем выступал этиловый спирт, катализатором – соляная кислота. Это однореакторная трехкомпонентная реакция требовала довольно длительного времени протекания и имела незначительные выходы продукта (20-50%).

Длительное время реакция не имела спроса, и ее синтетический потенциал оставался неисследованным. В 70-е и 80-е года двадцатого столетия интерес к производным пиридина в качестве компонентов лекарственных средств постепенно увеличивался. Реакция вновь привлекла к себе внимание благодаря простоте методики и отсутствия особых требований к условиям проведения. Однако в связи с малой эффективностью, была подвержена некоторым корректировкам. Объем изначальной реакции, показанной на схеме 1.5, постепенно расширялся путем изменения всех трех компонентов реакции и условий проведения, позволяя получить доступ к большому количеству многофункциональных дигидропиримидинов.

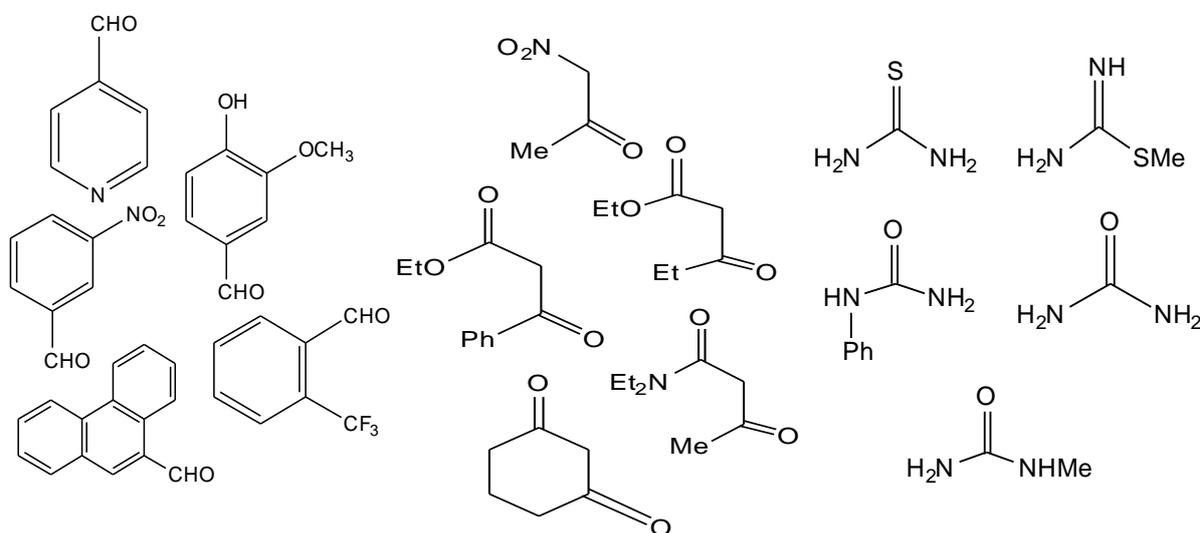


Схема 1.6 Компоненты реакции Биджинелли

В настоящее время существует множество работ с описаниями улучшенных методик классического синтеза, в которых варьируются растворители, катализаторы, исходные реагенты. Предложены варианты твердофазного синтеза, с использованием методов «зеленой химии», с

применением подходов комбинаторной химии, а также различного рода облучений и высокого давления, улучшающих выход продукта и ускоряющих реакцию.

Однако, несмотря на множество публикаций, повествующих о новых модифицированных способах синтеза, общепризнанного и до конца выясненного механизма трехкомпонентной реакции не установлено, из чего следует, что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

1.4 Механизм реакции Биджинелли

Реакция Биджинелли представляет собой последовательность двух реакций, конечным продуктом которой является 3,4-дигидропиримидин-2-оны. Поскольку реакция является многокомпонентной, то существуют три возможных варианта последовательного взаимодействия исходных реагентов:

- 1) Этилацетоацетат+мочевина+бензальдегид
- 2) Этилацетоацетат+бензальдегид+мочевина
- 3) Бензальдегид+мочевина+ этилацетоацетат

Механизм реакции Биджинелли изучался несколькими исследовательскими группами. После экспериментально подтвержденной зависимости механизма реакции от кислотного катализа, американский биохимик К.Фолкерс совместно с коллегой Т. Джонсоном предположили, что реакция протекает через один из трех возможных продуктов бимолекулярной конденсации 5-7[9].

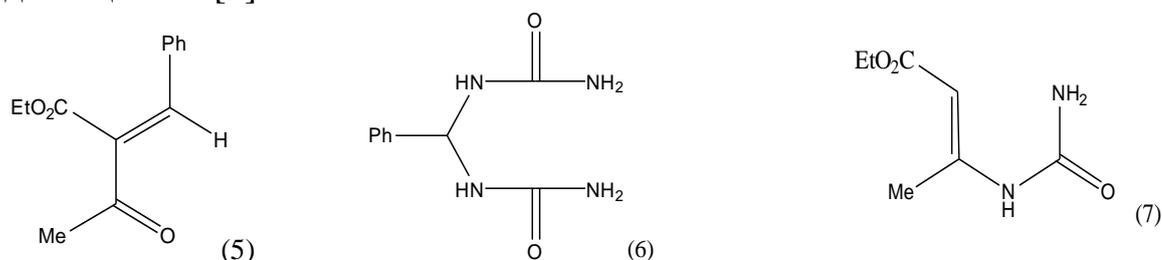


Схема 1.7 Возможные продукты бимолекулярной конденсации

Фолкерс предложил мочевино-кетоновый механизм, согласно которому первыми в реакцию бимолекулярной конденсации вступали

бензальдегид и мочевина с образованием промежуточного продукта N,N'-бензилиденбисмочевины (6). Его эксперименты показали, что получение пиридина возможно только при предварительном образовании интермедиатов (6 или 7) с последующим взаимодействием с третьим компонентом (этилацетат или бензальдегид, соответственно). Промежуточный продукт (5) при реакции с мочевиной давал низкий процент выхода или не реагировал совсем, что дало Фолкерсу основание исключить его в качестве возможного интермедиата в реакции Биджинелли.

В 1973 году Свит и Фискиз предложили карбо-катионный механизм протекания реакции, предположив, что лимитирующей стадией в реакции Биджинелли является катализируемая кислотой альдольная конденсация. На первом этапе реакции, взаимодействие происходит между этилацетоацетатом и бензальдегидом, приводя к образованию соответствующего альдоля (8), который в кислых условиях превращается в карбокатион(9). Второй этап заключается во взаимодействии образовавшегося карбокатиона(9) с мочевиной с образованием промежуточного соединения (10), которое подвергается циклоконденсации и превращается в дигидропиридин (4)[10].

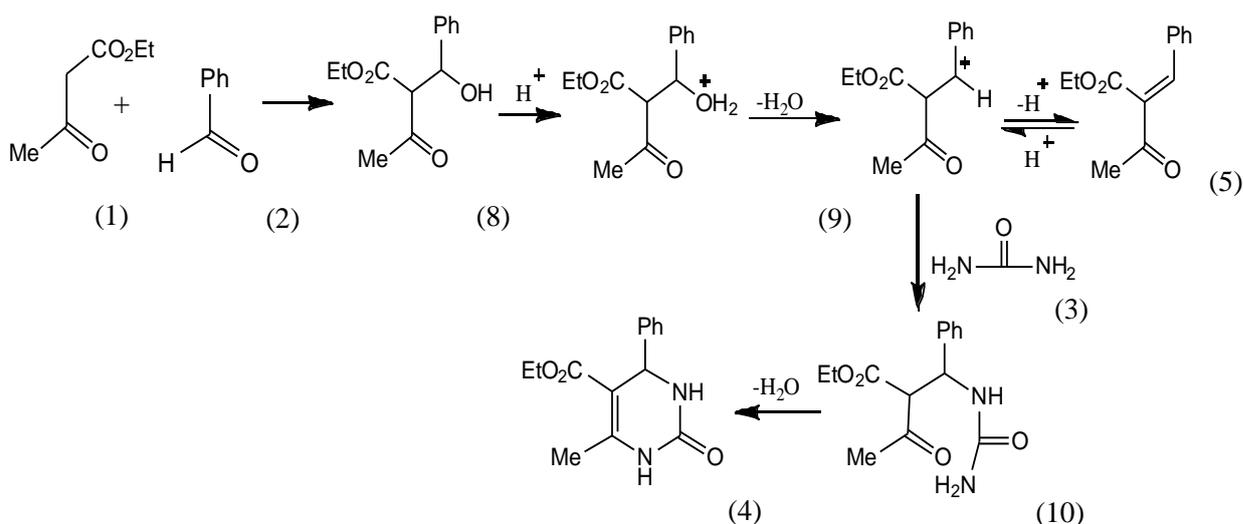


Схема 1.8 Карбо-катионный механизм реакции Биджинелли

Хотя для альдольной конденсации наиболее характерны реакции, катализируемые основаниями, возможность использования кислотного

катализа также нельзя отрицать. Тогда, в случае кислотного катализа наиболее вероятными продуктами являются α,β -непредельные соединения.

В пользу данного механизма указывало то, что в стандартных условиях протонированный енон (5) реагировал с N-метилмочевинной и мочевиной, приводя к образованию соответствующих дигидропиримидинов. Но, в случае использования тиомочевины(12), возможность образования соединений Биджинелли маловероятна. Интермедиат (9) при взаимодействии с тиомочевинной давал тиазиновые продукты(13) с достаточно высокими выходами.

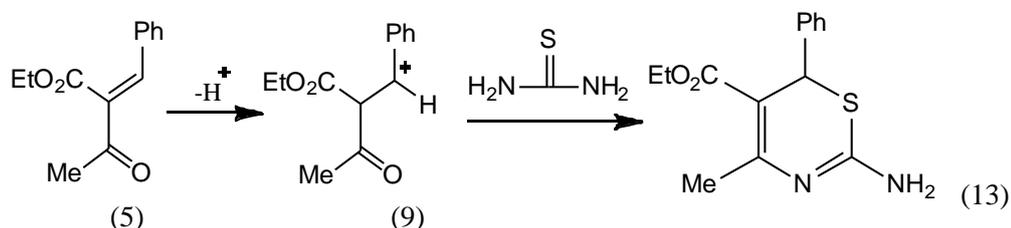


Схема 1.9 Взаимодействие протонированного енона с тиомочевинной

Этот факт в совокупности с тем, что при пересмотре механизма реакции с использованием методов ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии взаимодействие бензальдегида и этилацетоацетата не давало результатов в пользу протекания альдольной конденсации, позволяет исключить карбокатионный путь протекания реакции.

В случае конденсации мочевины с этилацетоацетатом возможно образование мочевино-кетоновых промежуточных продуктов. Подобный путь протекания реакции был предложен автором исследования Серанес [11].

Этилацетоацетат (1) при реакции с мочевиной(3) приводил к образованию енамина(7) из промежуточного соединения(14), который затем легко при комнатной температуре реагировал с бензальдегидом(2), давая в качестве единственного продукта дигидропиримидин(4).

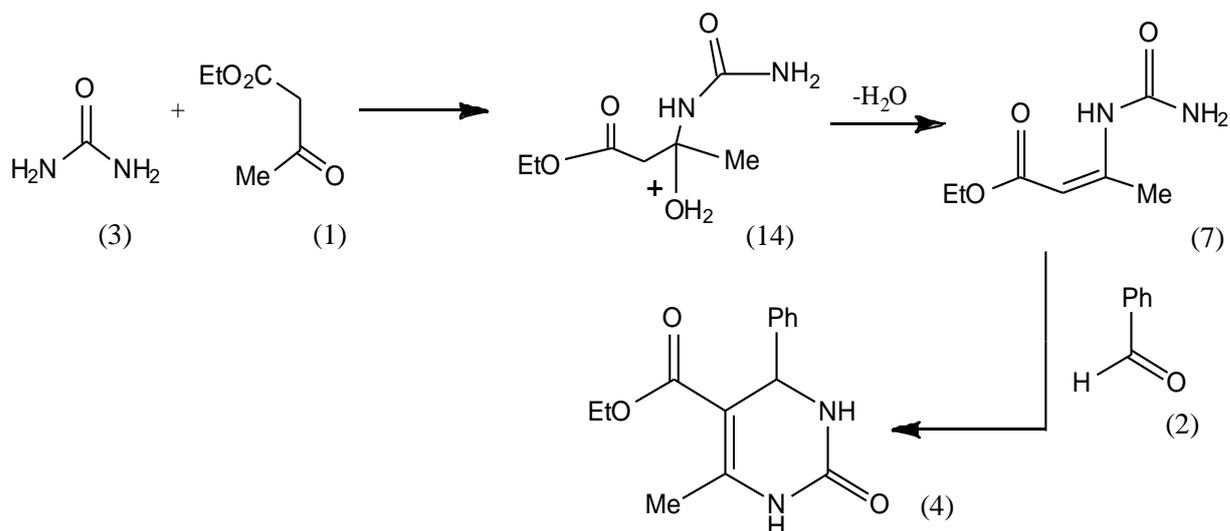


Схема 1.10 Мочевино-кетоновый механизм реакции с образованием енамина

Такое взаимодействие возможно осуществить в безводных условиях (ацетонитрил) в присутствии хлорида сурьмы (III), что противоречит условиям проведения классической реакции Биджинелли.

В 1997 году механизм реакции был изучен Оливером Каппе с применением ЯМР спектроскопии. В результате было установлено, наиболее предпочтительной является последовательность реагентов: мочевина, бензальдегид, этилацетоацетат. Лимитирующей стадией реакции является нуклеофильное присоединение мочевины к бензальдегиду с последовательным образованием N-(1-гидроксибензил)мочевины(15), которая в присутствии кислоты дегидратируется и превращается в ион N-ацилиминия или N-карбомоилиминиевый ион(16). N-карбомоилиминиевый ион(16) взаимодействует с этилацетоацетатом, предположительно с образованием уреида(17), который далее переходит в промежуточное соединение, поддающееся дегидратации под действием кислотного катализа и циклизующееся в дигидропиримидин.

При отсутствии в реакционной смеси этилацетоацетата мочевина может вновь прореагировать с ионом N-ацилиминия(16), что приводит к образованию нерастворимых бисмочевин(6), которые затем легко отделяются от реакционной массы[12].

Недавние исследования De Souza и его коллег, использовавших для изучения механизма ESI-MS, показали наличие N-карбомоилиминиевого иона(16) и небольшое количество бисмочевин среди промежуточных продуктов в реакционной массе, что соответствует предложенному Каппе механизму[13].

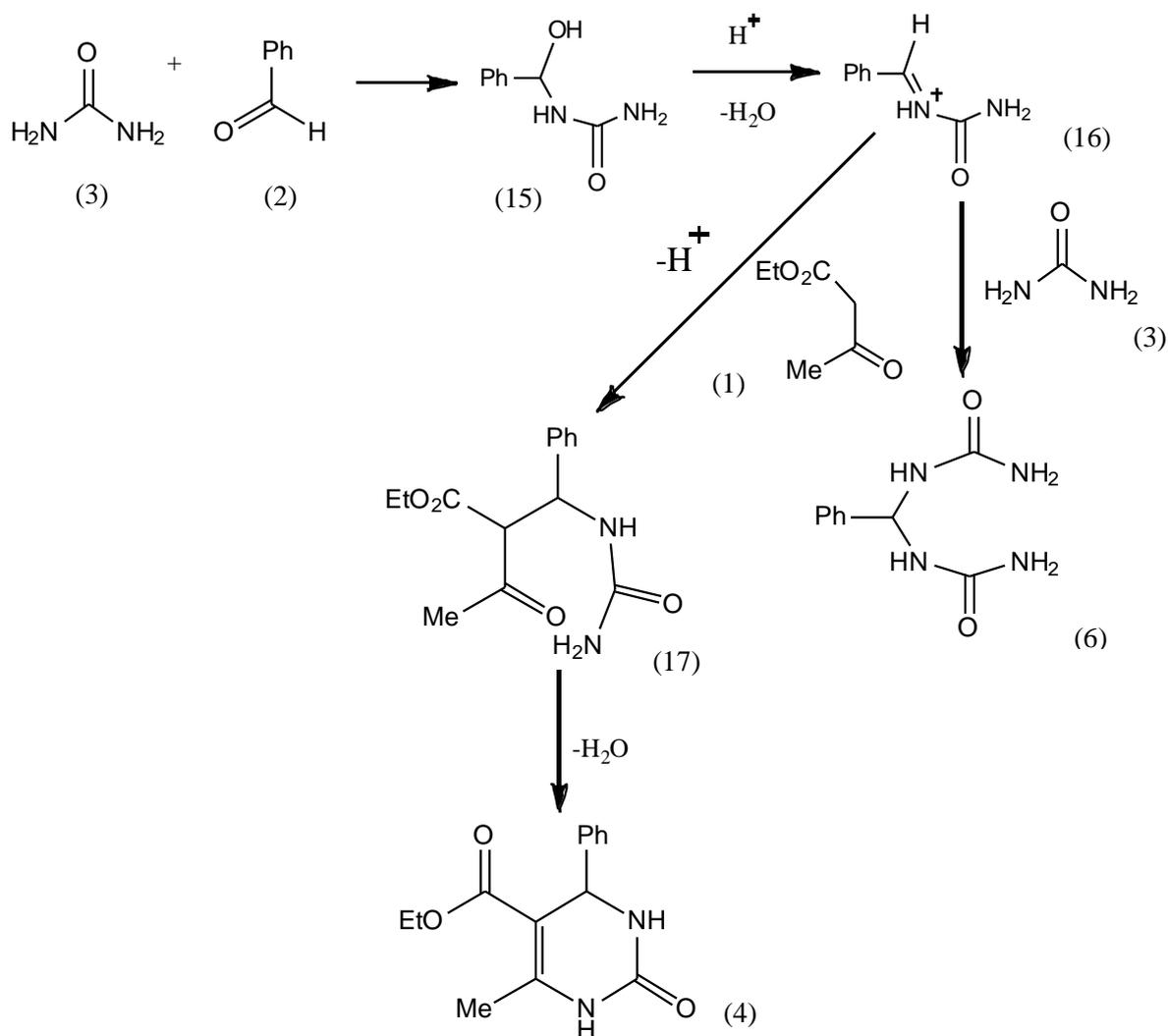


Схема 1.11 Мочевино-кетоновый механизм реакции Каппе

Таким образом, механизм реакции классифицировали как мочевино-кетоновый. Но, несмотря на достаточно правдоподобную версию механизма, выдвинутого Каппе, разные точки зрения на эту проблему все еще продолжают существовать. Очевидно, что наблюдаемый механизм зависит от условий реакции и методов, используемых для контроля и обнаружения промежуточных продуктов.

2. Объекты и методы исследования

Мониторинг и проверку чистоты получаемых продуктов проводили с использованием метода ТСХ. Для работ использовались пластинки Silufol UV-254. В качестве элюирующих агентов применялась система толуол: этилацетат: уксусная кислота в соотношении 5:4:1. Проявление пятен осуществляли в УФ - свете с длиной волны 254 нм.

Фильтрование осадка проводили с использованием вакуумного насоса ВН-461М.

Для проведения структурного анализа веществ применяли метод ИК-спектроскопии. Исследование проводили на настольном ИК спектрометре Agilent Cary 630 в твердых образцах. Полученные спектры расшифровывали при помощи программы Spectragryph optical spectroscopy software.

Для работы использовались толуол, этилацетат, ледяная уксусная кислота, мочеви́на, ванилин, ацетоуксусный эфир, салициловый альдегид, дифенилмочевина, циклогексилмочевина, п-метоксифенилмочевина, тиомочевина, анисовый альдегид марки «хч» без предварительной очистки.

Краткая характеристика используемых в работе веществ приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Краткая характеристика используемых веществ

Название вещества	Квалификация	Внешний вид	Брутто формула	М, г/моль	ρ , г/см ³	T _{пл.} , °С
1	2	3	4	5	6	7
Толуол	Х.ч.	Бесцв. жидкость	C ₇ H ₈	92	0,866	-95
Этилацетат	Х.ч.	Бесцв. жидк.с резк.запахом	C ₄ H ₈ O ₂	88	0,902	-84
Ледяная уксусная кислота	Х.ч.	Бесцв.жидк.с резким запахом	C ₂ H ₄ O ₂	60	1,049	16
Ацетоуксусный эфир	Х.ч.	Бесцв. подвижн.жидк.	C ₆ H ₁₀ O ₃	130	1,028	-45

Ванилин	Х.ч.	Бесцв.игольч. крист.	$C_8H_8O_3$	152	1,056	80-81
Салициловый альдегид	Х.ч.	Бесцв. жидк.	$C_7H_6O_2$	122	1,167	-7
Анисовый альдегид	Х.ч.	Желт. маслян.жидк.	$C_8H_8O_2$	136	1,119	1
Мочевина	Х.ч.	Белые крист.	CH_4N_2O	60	1,32	132
Циклогексилмочевина	Х.ч.	Белые крист.	$C_7H_{14}N_2O$	142	-	188- 197
п-метоксифенилмочевина	Х.ч.	Бесцв.крист.	$C_8H_{10}N_2O_2$	166	-	166- 167
Тиомочевина	Х.ч.	Белые крист.	CH_4N_2S	76	-	182
Этанол	Х.ч.	Бесцв.жидк.	C_2H_5OH	46	0,789	-114

5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

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

Целью данной ВКР является синтез циклических производных мочевины в целях определения биологической активности и возможного дальнейшего использования в качестве лекарственных средств.

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

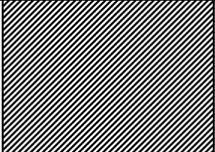
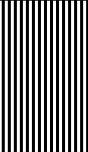
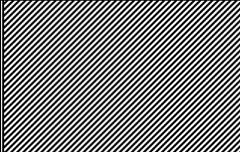
Циклические производные мочевины или по-другому называемые производные пиримидина обладают широким спектром биологической активности и входят в состав многих важнейших природных соединений, таких как, нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины. Развитие научно-технического прогресса позволило провести модификацию известных ранее

методов, что существенно расширило возможности получения новых производных пиримидина в целях дальнейшего использования в качестве лекарственных средств для лечения многих заболеваний. Поскольку данные вещества проявляют разнообразную фармакологическую активность, одной из областей их использования могут быть противомикробные препараты.

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Потенциальными потребителями циклических производных мочевины являются научно-исследовательские центры и фармацевтические предприятия.

Рисунок 5.1 Карта сегментирования рынка противомикробных препаратов

	Противомикробные препараты синтетического происхождения		
	Циклические производные мочевины	«Кандид», действующее вещество: Клотримазол	«Нео-Пенотран» действующее вещество: миконазол
Научно-исследовательские центры			
Фармацевтические предприятия			

 - синтез

 - использование

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Изучение целевого рынка, выявление сильных и слабых сторон конкурентных разработок поможет сформировать курс развития будущих улучшений научно-исследовательской разработки. Детальный анализ конкурентных технических решений проведет оценку эффективности

научно-исследовательской разработки и определит уровень ее конкурентоспособности на рынке.

Одними из основных конкурентных препаратов синтетического происхождения являются: «Кандид», действующее вещество: клотримазол, фармацевтическая компания «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия; «Нео-Пенотран» действующее вещество: миконазол, «Эксэлтис Хелскеа С.Л.», Испания.

Наиболее важными характеристиками оценки фармацевтической продукции является клиническая эффективность и безопасность лекарственных препаратов. У всех вышеперечисленных аналогов имеется сходный список побочных действий – это аллергические реакции, раздражение слизистых и кожных покровов, существуют трудности с совместимостью с другими лекарственными средствами. Исходя из данной информации, разработка новых противомикробных препаратов является перспективным направлением.

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения проводился сравнением эффективности уже известных противомикробных препаратов.

Таблица 5.1 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерий оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		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. Наличие хирального атома углерода	0,05	4	3	4	0,2	0,15	0,2
2. Доступность исходных веществ	0,09	5	4	4	0,45	0,36	0,36
3. Простота синтеза	0,12	4	3	3	0,48	0,36	0,36
4. Выход продукта	0,15	3	4	3	0,45	0,6	0,45
5. Широта терапевтического эффекта	0,3	5	5	4	1,5	1,5	1,2

Продолжение таблицы 5.1

Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,14	5	4	4	0,7	0,56	0,56
2. Стоимость	0,15	4	4	3	0,6	0,6	0,45
Итого	1	29	27	25	4,38	4,13	3,58

Ф – продукт научно-исследовательской работы;

К1 – «Кандид»;

К2 – «Нео-Пенотран»

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_j, \quad (1)$$

Где К – конкурентоспособность научно-исследовательской разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_j – балл i -го показателя.

Проанализировав полученные результаты, можно сделать вывод, что продукт научно-исследовательской работы является конкурентоспособным и выгодным с экономической точки зрения, так как отличается простотой синтеза, доступностью исходных веществ и предполагаемой широтой терапевтического эффекта.

5.1.3 SWOT- анализ

SWOT анализ - универсальный метод оценки сильных и слабых сторон научно-исследовательской разработки, позволяющий наглядно представить конкурентоспособность проекта в действующих условиях.

Таблица 5.2 Матрица SWOT

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Простой метод синтеза С2. Доступность исходных реактивов С3. Высокий выход продукта	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Длительное время протекания реакции Сл2. Сложности с контролем условий реакции Сл3. Снижение выхода из-за образования примесей
--	---	--

Продолжение таблицы 5.2

<p>Возможности: Получение нового препарата протимикробного действия В2. Сотрудничество с научно-исследовательскими центрами за пределами ТПУ В3. Внедрение полученных соединений в фармацевтическое производство В4. Повышение спроса на препараты среди населения</p>	<p>Разработка и внедрение в производство инновационных препаратов противомикробного действия, Сотрудничество с научно-исследовательскими центрами по дальнейшему изучению свойств веществ и улучшению характеристик метода синтеза за пределами ТПУ.</p>	<p>Повышение спроса на препараты данного типа привлечет внимание производителей к научным разработкам в области получения новых эффективных препаратов. Совместные исследования с научно-исследовательскими центрами позволят найти новые пути оптимизации процесса протекания реакции.</p>
<p>Угрозы: У1. Недостаточное материально – техническое оснащение для дальнейших исследований полученных соединений У2. Отсутствие заинтересованности у производителей У3. Развитая конкуренция на фармацевтическом рынке</p>	<p>Привлечение производителей за счет простоты метода синтеза и доступности исходных веществ. Меньшие затраты на сырье и снижение себестоимости продукта за счет дешевизны исходных реагентов.</p>	<p>Сотрудничество с другими заинтересованными предприятиями или научными центрами позволит решить проблему недостаточного материально – технического оснащения для дальнейших исследований.</p>

На основании информации, полученной из таблицы 5.2, можно сделать вывод, что при правильном сочетании сильных и слабых сторон с имеющимися возможностями можно минимизировать риск возникновения нежелательных ситуаций и создать благоприятную атмосферу для разработки и продвижения продукта научно-исследовательской работы. Сотрудничество с другими научно-исследовательскими центрами позволит усовершенствовать технологию эксперимента и улучшить качество получаемого продукта. Угрозу в виде незаинтересованности производителей и повышенной конкуренции можно исправить путем естественного роста спроса на препараты среди населения и уменьшения себестоимости выпускаемого продукта за счет простоты методики изготовления и дешевизны исходного сырья.

5.2 Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

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

Порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам деятельности приведен в таблицах 4.3 и 4.4

Таблица 5.3 – Состав рабочей группы

№ п/п	Ф.И.О, место работы, должность	Роль в проекте	Основные обязанности
1	Белянин М.Л., ТПУ ИШНПТ НОЦ Кижнера, доцент	Руководитель проекта	Координация деятельности исполнителя; проверка и анализ результатов проекта
2	Чиркова Е.М., ТПУ ИШНПТ НОЦ Кижнера, инженер	Исполнитель проекта	Выполнение проекта

Таблица 5.4 - Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследований	Руководитель, инженер
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Руководитель, Инженер
	4	Календарное планирование работ по теме	Руководитель
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер
	6	Проведение экспериментов	Инженер
	7	Сопоставление результатов	Руководитель,

		экспериментов с теоретическими исследованиями	инженер
Обобщение и оценка результатов	8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер
	9	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, инженер
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	10	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	11	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	12	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Инженер
	13	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер
Оформление отчета по НИР	14	Составление пояснительной записки	Инженер

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Основная часть стоимости разработки проекта составляется из трудовых затрат, поэтому важно определить трудоемкость работ всех участников разработки проекта.

Ожидаемое (среднее) значение трудоемкости $t_{ож\ i}$ определяется по формуле:

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (2)$$

где $t_{\min i}$ – минимально возможное время выполнения поставленной задачи исполнителем (является оптимистичной оценкой: при удачном стечении обстоятельств), чел.-дн.; $t_{\max i}$ – максимально возможное время выполнения поставленной задачи исполнителем (является пессимистичной оценкой: при неудачном стечении обстоятельств, чел.-дн.

На основании расчетов ожидаемой трудоемкости работ, необходимо определить продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p :

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{Ч_i}, \quad (3)$$

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

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

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

По всем работам результаты расчета продолжительности в рабочих днях представлены в таблице 4.5

5.2.3 Разработка графика проведения исследования

Диаграмма Ганта является наиболее удобным и наглядным способом представления графика проведения работ.

Диаграмма Ганта представляет собой отрезки, размещенные на горизонтальной шкале времени. Каждый отрезок соответствует отдельной задаче или подзадаче. Начало, конец и длина отрезка на шкале времени соответствуют началу, концу и длительности задачи.

Для построения графика Ганта, следует, длительность каждой из выполняемых работ из рабочих дней перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой, для каждого исполнителя расчеты производятся индивидуально:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4)$$

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:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (5)$$

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.

Все полученные значения в календарных днях округляются до целого числа, а затем сводятся в таблицу 4.5

Расчет календарного коэффициента для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$k_{\text{кал.инж}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48 \quad (6)$$

Расчет календарного коэффициента для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$k_{\text{кал.рук}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 66 - 14} = 1,28 \quad (7)$$

Таблица 5.5 – Временные показатели проектирования

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		$t_{\text{ож}}$, чел-дни		Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер
	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер				
Составление и утверждение технического задания	0,5	-	1	-	0,7	-	0,7	-	1	-
Выбор направления исследований	0,5	0,5	2	2	1,1	1,1	0,55	0,55	1	1
Подбор и изучение материалов по теме	2	4	4	8	2,8	5,6	1,4	2,8	2	4
Календарное планирование работ по теме	1	-	2	-	1,4	-	1,4	-	2	-
Проведение теоретических расчетов и обоснований	-	6	-	8	-	6,8	-	6,8	-	10
Проведение	-	15	-	20	-	17	-	17	-	25

экспериментов										
Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	1	2	2	4	1,4	2,8	0,7	1,4	1	2
Оценка эффективности полученных результатов	1	2	2	4	1,4	2,8	0,7	1,4	1	2
Определение целесообразности проведения ВКР	1	4	2	6	1,4	4,8	0,7	2,4	1	4
Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	-	3	-	6	-	4,2	-	4,2	-	6
Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	-	3	-	6	-	4,2	-	4,2	-	6
Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	-	3	-	6	-	4,2	-	4,2	-	6
Оформление раздела «Социальная ответственность»	-	3	-	6	-	4,2	-	4,2	-	6
Составление пояснительной записки	-	15	-	20	-	17	-	17	-	25

Таблица 5.6 – Календарный план-график проведения НИР

Код работ	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал, дн.	Продолжительность выполнения работ													
				февр		март			апрель			май			июнь		
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	
1	Составление технического задания	Руководитель	1														
2	Выбор направления исследования	Руководитель,	1														
Инженер		1															
3	Подбор и изучение	Руководитель	2														

	материалов по теме	Инженер	4																
4	Календарное планирование работ по теме	Руководитель	2																
5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер	10																
6	Проведение экспериментов	Инженер	25																
7	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическим и исследованиям и	Руководитель, Инженер	1 2																
8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель Инженер	1 2																
9	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель Инженер	1 4																
10	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер	6																
11	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер	6																
12	Поиск информации для выполнения раздела Социальная ответственность	Инженер	6																
13	Оформление	Инженер	6																

C_i – цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м² и т.д.);

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

Таблица 5.8 - Материальные затраты

Наименование	Размер	Количество	Цена за единицу,руб.	Затраты на материалы, руб.
4-гидрокси-3-метоксибензальдегид	2 g	1 шт	2780,79	3197,9
2-гидроксибензальдегид	5 мл	1 шт.	1342,81	1544,23
п-метоксибензальдегид	250 мл	1 шт	4192,94	4821,8
Ацетоуксусный эфир	100 мл	1 шт	2156,9	2480,4
Мочевина	5 г	1 шт	2897,1	3331,6
Тиомочевина	5 г	1 шт	1586,0	1824
Дифенилмочевина	25 г	1 шт	3711,24	4267,9
Циклогексилмочевина	0,25 г	1 шт.	1586,0	1824
п-метоксифенилмочевина	0,25 г	1 шт.	1586,0	1824
Уксусная кислота	100 мл	1 шт.	2283,84	2626,4
Толуол	100 мл	1 шт.	3954,1	4547,2
Этилацетат	500 мл	1 шт	2918,24	3356
Этанол	500 мл	1 шт.	3002	3452,3
Итого				39097,73

Специальное оборудование для научных работ

В данную статью включаются все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения научно – исследовательской работы. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам.

Стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Таблица 5.9 – Затраты на оборудование

№	Наименование оборудования	Кол-во, шт.	Срок полезного использования, лет	Цены единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Весы Shinko Denshi HTR-120CE	1	5	75400	75400
2	Мешалка магнитная MSH-20D-Set	1	5	53792	53792
3	Насос ВН-461М	1	5	50800	50800
4	Настольный ИК – спектрометр Agilent Cary 630	1	5	750000	750000

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (9)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m, \quad (10)$$

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

Рассчитаем амортизацию для весов Shinko Denshi HTR-120CE, с учётом, что срок полезного использования 5 лет:

$$H_A = \frac{1}{5} = 0,2 \quad (11)$$

Общую сумму амортизационных отчислений находим следующим образом:

Весы Shinko Denshi HTR-120CE:

$$A = \frac{0,2 \cdot 75400}{12} \cdot 5 = 6283 \text{ руб} \quad (12)$$

Мешалка магнитная MSH-20D-Set:

$$A = \frac{0,2 \cdot 53792}{12} \cdot 5 = 4482 \text{ руб} \quad (13)$$

Насос ВН-461М:

$$A = \frac{0,2 \cdot 50800}{12} \cdot 2 = 1693 \text{ руб} \quad (14)$$

Настольный ИК – спектрометр Agilent Cary 630:

$$A = \frac{0,2 \cdot 750000}{12} \cdot 0,3 = 3750 \text{ руб} \quad (15)$$

Суммарные затраты амортизационных отчислений:

$$A = 6283 + 4482 + 1693 + 3750 = 16208 \text{ руб.} \quad (16)$$

Основная заработная плата исполнителей

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

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

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (17)$$

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

T_p – продолжительность работ, выполняемых работником, раб.дн.

(табл. 8).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

Для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} \quad (18)$$

где Z_m – должностной оклад работника за месяц;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени исполнителей, раб.дн. (табл. 16);

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года.

при отпуске в 28 раб. дня – $M = 11,2$ месяца, 5-дневная рабочая неделя;

при отпуске в 56 раб. дней – $M = 10,3$ месяца, 6-дневная рабочая неделя;

Таблица 5.10 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	44	48
Выходные:	14	14
Праздничные:		
Потери рабочего времени:	56	28
Отпуск:	0	0
Невыходы по болезни:		
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	275

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_d) \cdot k_p, \quad (19)$$

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_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер

обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15-20 % от $Z_{тс}$);

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

Должностной оклад работника за месяц:

Для руководителя:

$$Z_m = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,3) \cdot 1,3 = 54704 \text{ руб} \quad (20)$$

Для инженера:

$$Z_m = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,3) \cdot 1,3 = 35360 \text{ руб} \quad (21)$$

Среднедневная заработная плата для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} = \frac{54704 \cdot 10,3}{251} = 2245 \text{ руб} \quad (22)$$

Среднедневная заработная плата для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} = \frac{35360 \cdot 11,2}{275} = 1440 \text{ руб} \quad (23)$$

Таблица 5.11 - Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Разряд	$Z_{тс}$, руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб	$Z_{дн}$, руб.	T_r , раб. дн.	$Z_{осн.}$, руб.
Руководитель	доцент	26300	0,3	0,3	1,3	54704	2245	9	20205
Инженер	инженер	17000	0,3	0,3	1,3	35360	1440	97	110580
Итого:									130785

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} \quad (24)$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12 – 0,15).

Дополнительная заработная плата руководителя:

$$Z_{\text{доп}} = 0,15 \cdot 20205 = 3030,75 \text{ руб} \quad (25)$$

Дополнительная заработная плата инженера:

$$Z_{\text{доп}} = 0,15 \cdot 110580 = 16587 \text{ руб} \quad (26)$$

Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

Для руководителя:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (27)$$

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

Таблица 5.12 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель проекта	20205	3030,75	6970,7
Инженер	110580	16587	38150,1
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды			
0,3			
Итого:			45120,8

Накладные расходы

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

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}} \quad (28)$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

$$Z_{\text{накл}} = (39097,73 + 16208 + 130785 + 45120,8 + 19617,75) \cdot 0,16 = 40132,7 \text{ руб} \quad (29)$$

Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Таблица 5.13 – Расчет затрат НИР

Наименование статьи	Сумма, руб.
1. Материальные затраты НИР	39097,73
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	16208
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	130785
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	19617,75
5. Отчисления во внебюджетные фонды	45120,8
6. Накладные расходы	40132,7
Бюджет НИР:	290961,9

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

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (30)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

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

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

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп1}} = \frac{290961,9}{295561,9} = 0,98 \quad (31)$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп2}} = \frac{295561,9}{295561,9} = 1 \quad (32)$$

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)

Интегральный показатель ресурсоэффективности

В данном разделе необходимо произвести оценку ресурсоэффективности проекта, определяемую посредством расчета интегрального критерия, по следующей формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (33)$$

где: I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности; a_i – весовой коэффициент проекта; b_i – бальная оценка проекта, устанавливаемая опытным путем по выбранной шкале оценивания.

Расставляем бальные оценки и весовые коэффициенты в соответствии с приоритетом характеристик проекта, рассчитываем конечный интегральный показатель и сводим полученные результаты в таблицу 19.

Альтернативным вариантом исполнения проекта является использование в качестве катализатора борную кислоту.

Таблица 5.14 – Сравнительная оценка характеристик проекта

Критерии	Весовой коэффициент	Синтез без использования катализатора Разработка	Синтез с использованием катализатора Аналог
1. Безопасность	0,2	4	3
2. Выход продукта	0,4	4	5
3. Сложность процесса	0,3	4	3
4. Энергосбережение	0,1	4	3
Итого:	1	4	3,8

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

$$I_p \text{ разработки} = 4 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,4 + 4 \cdot 0,3 + 4 \cdot 0,1 = 4 \quad (34)$$

$$I_p \text{ аналога} = 3 \cdot 0,2 + 5 \cdot 0,4 + 3 \cdot 0,3 + 3 \cdot 0,1 = 3,8 \quad (35)$$

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

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр}}, \quad (36)$$

$$I_{исп.1} = \frac{4}{0,98} = 4,08 \quad (37)$$

$$I_{исп.2} = \frac{3,8}{1} = 3,8 \quad (38)$$

Расчет сравнительной эффективности вариантов исполнения:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}} \quad (39)$$

$$\mathcal{E}_{cp1} = \frac{4,08}{3,8} = 1,07 \quad (40)$$

$$\mathcal{E}_{cp2} = \frac{3,8}{4,08} = 0,93 \quad (41)$$

Таблица 5.15 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,98	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4	3,8
3	Интегральный показатель эффективности	4,08	3,8
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,07	0,93