

Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология, профиль Химия и технология биологически активных веществ
Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Исследование реакционной способности карбамоилглицина с целью модификации его структуры

УДК 544.424:547.466.22

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Худякова Елена Владиславовна		01.06.2021

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент	Штрыкова В.В.	к.х.н., доцент		01.06.2021

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук И.В.	к.т.н., доцент		07.05.2021

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Скачкова Л.А.	-		28.04.2021

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	Хлебников А.И.	д.х.н., профессор		01.06.2021

Планируемые результаты обучения
по ООП 18.04.01 «Химическая технология» (магистр)
профиль «Химия и технология биологически активных веществ»

Код компетенции	Наименование компетенции
Общекультурные (универсальные) компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном(-ых) языке(-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определить и реализовать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности
ОПК(У)-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
ОПК(У)-3	Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез
ОПК(У)-5	Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
Профессиональные компетенции выпускников	
ПК(У)-1	Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	Готовность к поиску, обработке, анализу, систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик, средств решения задачи
ПК(У)-3	Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-4	Готовность к решению профессиональных производственных задач - контролю технологического процесса, разработке норм выработки, технологических нормативов на расход материалов, заготовок, топлива и электроэнергии, к выбору оборудования и технологической оснастки
ПК(У)-5	Готовность к совершенствованию технологического процесса - разработке мероприятий по комплексному использованию сырья, по замене дефицитных материалов и изысканию способов утилизации отходов производства, к исследованию причин брака в производстве и разработке предложений по его предупреждению и устранению
ПК(У)-6	Способность к оценке экономической эффективности технологических процессов, оценке инновационно-технологических рисков при внедрении новых технологий
ПК(У)-7	Способность оценивать эффективность новых технологий и внедрять их в производство
ДПК(У)-1	Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ, проведения занятий и обучения персонала

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 18.04.01 Химическая технология, профиль Химия и технология биологически активных веществ
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология


 Хлебников А.И.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ91	Худяковой Елене Владиславовне

Тема работы:

Исследование реакционной способности карбамоилглицина с целью модификации его структуры

Утверждена приказом директора (дата, номер)

29.01.2021 г. № 29-48/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

01.06.2021 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе

Объектом исследования является карбамоилглицин. Структуры полученных соединений, доказаны с помощью ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , также идентификацию полученных соединений проводили сопоставлением аналитических физико-химических характеристик образцов, синтезированных ранее. К вредным проявлениям факторов производственной среды относятся: повышенная температура поверхностей оборудования, статическое электричество, утечки токсичных и вредных веществ в атмосферу. В ходе выполнения работы рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты (халаты, перчатки,

	респираторы). Возможны следующие воздействия на окружающую природную среду в процессе выполнения работы и направления утилизации отходов: загрязнение воздуха и водостоков химическими веществами. Утилизация химических отходов происходит на специализированном полигоне.
--	--

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов

- Обзор литературы по теме «Получение и биологическая активность гидантоинов» (теоретическая часть)
- Объект и методы исследования
- Описание экспериментального исследования
- Результаты проведенного исследования
- Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность, ресурсосбережение
- Социальная ответственность
- Выводы

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Кашук И.В., доцент Отделения социально-гуманитарных наук, к.т.н.
Социальная ответственность	Скачкова Л.А., старший преподаватель Отделения общетехнических дисциплин
Раздел на иностранном языке	Шайкина О.И., преподаватель Отделения иностранных языков

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

На русском языке: обзор литературы, объект и методы исследования, описание экспериментальной части, результаты проведенного исследования, финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение, социальная ответственность, выводы.

На иностранном языке: литературный обзор.

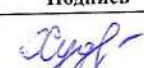
Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику

01.02.2021

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Штрыкова В.В.	к.х.н., доцент		01.02.2021

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Худякова Елена Владиславовна		01.02.2021

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

Студенту:

Группа	ФИО		
4ГМ91	Худяковой Елене Владиславовне		
Школа	ИШНПТ	Отделение Школа	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

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

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

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Анализ конкурентных технических решений (НИ)	Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ
2. Формирование плана и графика разработки и внедрения (НИ)	Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования
3. Составление бюджета инженерного проекта (НИ)	Расчет бюджетной стоимости НИ
4. Оценка ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности (НИ)	Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель ресурсоэффективности. Интегральный показатель эффективности.

Перечень графического материала

1. Оценка конкурентоспособности ИП
2. Матрица SWOT
3. Диаграмма Ганта
4. Бюджет НИ
5. Основные показатели эффективности НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	01.02.2021
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Кашук Ирина Вадимовна	к.т.н доцент		08.02.21

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Худякова Елена Владиславовна		08.02.21

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ91	Худяковой Елене Владиславовне

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Исследование реакционной способности карбамоилглицина с целью модификации его структуры	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<i>Объектом исследования является определение реакционной способности карбамоилглицина и модификация его структуры.</i> <i>Область применения: фармацевтическая промышленность, тонкий органический синтез.</i>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: – специальные (характерные при эксплуатации 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 09.03.2021) – 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 12.2.033-78 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: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	Вредные факторы: – повышенная температура материальных объектов; – статическое электричество; – вещества, обладающие острой токсичностью по воздействию на организм. Опасные факторы: – возникновение пожара; – утечка токсичных веществ;

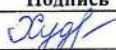
	– поражение электрическим током. Мероприятия по снижению воздействия: - соблюдение правил по пожаровзрывобезопасности; – соблюдение техники безопасности работы в химической лаборатории; – соблюдение правил по электробезопасности.
3. Экологическая безопасность:	Атмосфера: выбросы паров; Гидросфера: сбросы в канализацию; Литосфера: загрязнение почвы химическими отходами.
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Возможные ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения: – возникновение короткого замыкания в электропроводке – пожар из-за нарушения правил хранения ЛВЖ и ГЖ. Наиболее типичная ЧС: возгорание в результате нарушения техники безопасности работы в химической лаборатории.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	01.02.2021
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Скачкова Лариса Александровна	-		22.02.21

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ91	Худякова Елена Владиславовна		22.02.21

Реферат

Выпускная квалификационная работа 96 с., 27 рис., 21 табл., 52 источника, 4 прил.

Ключевые слова: карбамоилглицин, гидантоины, механизм реакции, бензил, квантово-химический расчет.

Объектом исследования является карбамоилглицин.

Цель работы – исследование экспериментальными и теоретическими методами механизма реакции карбамоилглицина с бензилом. Разработка препаративного метода синтеза нового карбоксипроизводного 5,5-дифенилгидантоина.

В процессе исследования проводились синтезы карбамоилглицина, бензгидрилкарбамоилглицина, 2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты, 2-(4,5-дигидрокси-2-оксо-4,5-дифенилимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты. Исследован механизм реакции образования фенитоина с использованием квантово-химического расчета методом.

В результате исследования впервые получено новое карбоксипроизводное 5,5-дифенилгидантоина. Исследован механизм реакции карбамилглицина с бензилом, установлена структура промежуточного продукта – 2-(4,5-дигидрокси-2-оксо-4,5-дифенилимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты методом ЯМР-спектроскопии.

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. Основываясь на экспериментальных данных и результатах

квантово-химического расчета, предложен вероятный механизм образования 5,5-дифенилгидантоинов, который до сих пор не был достоверно установлен.

В будущем планируется исследование возможности селективного образования линейного или циклического продукта в реакции карбамоилглицина с бензилом.

Сокращения

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМСО – диметилсульфоксид

НИР – научно-исследовательская работа

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Оглавление

Введение	14
1. Получение и биологическая активность гидантоинов	15
1.1 Получение гидантоинов	15
1.2 Биологическая активность гидантоинов	21
1.2.1 Гидантоины с антипролиферативной активностью	21
1.2.2 Гидантоины как ингибиторы НАДФН-оксидазы	23
1.2.3 Гидантоины как ингибиторы PND	24
1.2.4 Гидантоины как фактор некроза опухолей - ингибиторы превращающего фермента	24
1.2.5 Гидантоины с противокашлевым действием	25
2 Объект и методы исследования	27
3 Экспериментальная часть	28
4 Результаты проведенного исследования	31
5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	38
Введение	38
5.1 Предпроектный анализ	38
5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	38
5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	39
5.1.3 SWOT-анализ	41
5.2 Планирование научно-исследовательских работ	43
5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	43
5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения	44
5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования	45
5.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования	48
5.3.2 Расчет амортизации специального оборудования	48
5.3.3 Основная заработная плата исполнителей	50
5.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы	52
	11

5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	52
5.3.6 Накладные расходы	52
5.3.7 Бюджетная стоимость НИР	53
5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	54
5.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности исследования	54
5.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности исследования	55
5.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки	55
Выводы по разделу	56
6 социальная ответственность	58
Введение	58
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	58
6.2 Производственная безопасность	59
6.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования	61
6.2.2 Отклонение от показателей микроклимата	63
6.2.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны	63
6.2.4 Расчет искусственного освещения	64
6.2.5 Повышенный уровень шума	67
6.2.6 Электробезопасность	68
6.2.7 Пожарная безопасность	68
6.3 Экологическая безопасность	69
6.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду	69
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	70
6.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований	70
6.4.2 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действий в случае возникновения ЧС	71
Выводы по разделу	73
	12

Выводы	75
Список публикаций	76
Список использованных источников	77
Приложение А	83
Приложение Б	94
Приложение В	95
Приложение Г	96

Введение

Карбамоиламинокислоты – структурные конъюгаты аминокислот и мочевины, поэтому они могут быть интересными субстратами для проведения модификации с целью получения ценных биологически активных соединений – новых производных гидантоинов.

В последнее время производные гидантоина очень активно исследуются учёными, поскольку некоторые из них проявляют широкий спектр биологической активности. Так производные гидантоина обладают фармакологической и биологической активностью, являясь ингибиторами изоцитратдегидрогеназы и белка веретена кинезина, а также проявляют противовоспалительное, антифибролитическое, антибактериальное, и противомаларийное действие.

Кроме того, недавно, методом компьютерного моделирования и молекулярного докинга было предсказано, что производные гидантоина демонстрируют более высокую активность и представляют собой новый каркас для ингибиторов пропилгидроксилазы (PHD – гипоксия-индуцируемый фактор пролилгидроксилаза), что может быть использовано при лечении болезни Альцгеймера. Таким образом, химические модификации гидантоина позволят обогатить его химическую структуру, тем самым усилить и расширить его биологическую активность.

В структуре карбамоиламинокислоты имеется два реакционных центра для осуществления модификации: карбоксильная группа, способная образовывать соли, и, тем самым, придавать биологически активным веществам водорастворимые свойства, и амидная группа, позволяющая ввести в молекулу новые функциональные биологически активные фармакофоры.

Поэтому целью данной работы является исследование реакционной способности карбамоилглицина в реакции с бензилом, а также получение новых водорастворимых гидантоинов.

1. Получение и биологическая активность гидантоинов

1.1 Получение гидантоинов

Первые методы, разработанные для синтеза гидантоинов, были посвящены получению 5- и 5,5-дизамещенных гидантоинов. Известны три основных метода синтеза гидантоинов: реакция Бухерера-Бергса, синтез Уреха или Рида, реакция Бильца. Данные методы до сих пор широко используются, частично видоизменяясь в связи с достижениями в области органического синтеза.

Реакция Бухерера-Бергса заключается во взаимодействии карбонильных соединений, цианида калия или натрия и карбоната аммония.

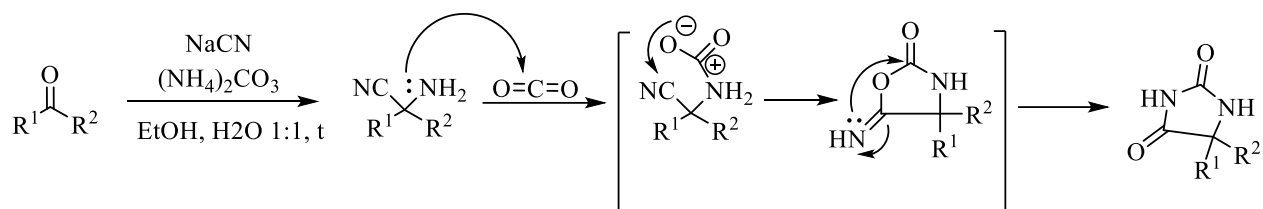


Рисунок 1.1 – Механизм реакции Бухерера-Бергса

Обычно данную реакцию проводят в водном этаноле при кипячении с обратным холодильником в течение нескольких часов. В присутствии карбоната аммония карбонильное соединение образует иминный промежуточный продукт, на котором цианид реагирует с получением аминонитрила. Последующее карбамоилирование диоксидом углерода, полученным из $(NH_4)_2CO_3$, и циклизация с последующей перегруппировкой пятичленного кольца дают целевой гидантоин (рис.1.1). Эта реакция является ценным методом получения различных 5- и 5,5-дизамещенных гидантоинов. Интересно, что применение таких гидантоинов является доступом к четвертичным неприродным аминокислотам или аналогам природных. Затем четвертичные аминокислоты могут быть использованы в биоактивных аналогах пептидов для индукции специфической вторичной структуры. Более того, разделение смеси гидантоинов может дать энантио чистые аминокислоты [1]. Были изучены варианты метода Бухерера-Бергса, и был расширен набор реагентов, которые входят в процедуру реакции. Монтань и соавторы

предложили генерировать иминный промежуточный продукт путем нуклеофильного добавления литийорганического соединения или реагентов Гриньяра либо к метиленазиридинам, либо к нитрилам [2, 3]. Эта процедура позволяет расширить спектр 5,5-дизамещенных гидантоинов. Другой вариант реакции был разработан Мюрреем и его коллегами, в котором аминонитрилы были получены в результате катализируемой Ga(OTf) реакции жидкого аммиака на кетоны при минус 78 °C в CH₂Cl₂ с последующим добавлением цианистого водорода [4]. Введение газообразного диоксида углерода в присутствии N,N'-диизопропилэтиламина дает гидантоины. Известно, что использование органического растворителя вместо смеси этанола и воды может выгодно обеспечить лучшую растворимость реагентов; однако эта процедура потребовала использования кислоты Льюиса на основе галлия и опасного газообразного CO₂ в строго безводных условиях, что может представлять некоторые недостатки метода. Кондо и соавторы недавно разработали энантиоселективный синтез α, β-диаминоацетонитрилов, которые использовали в реакции Бухерера-Бергса без потери энантиочистоты [5]. Также были описаны улучшения в отношении времени реакции, выхода и экологически безопасных условий. Сообщалось о катализируемой реакции Бухерера-Бергса, в которой наночастицы Fe₃O₄ использовались в качестве многократной (до четырех раз) кислоты Льюиса для ускорения как образования аминонитрила, так и стадий добавления диоксида углерода [6]. Катализатор и короткое время реакции являются очевидными преимуществами этого метода. Микроволновая технология также позволила сократить время реакции, как показали Фагихи и соавторы [7]. Авторы сравнили термический нагрев и микроволновое облучение для синтеза нескольких 5,5-дизамещенных гидантоинов, при этом микроволновая процедура обеспечивает получение желаемых соединений в течение нескольких минут реакции с вдвое более высокими выходами по сравнению с термическими условиями. Не так давно стало известно об

усовершенствовании реакции Бухерера-Бергса с использованием технологии непрерывного потока, которая сократила время реакции [8].

Синтез Уреха или Рида – это реакция между производными аминокислот и цианатом калия или натрия с образованием уреидопроизводного, которое затем циклизуется в кислых условиях (рис. 1.2). Данный метод использовался в синтезе некоторых 5- и 5,5-дизамещенных гидантоинов.

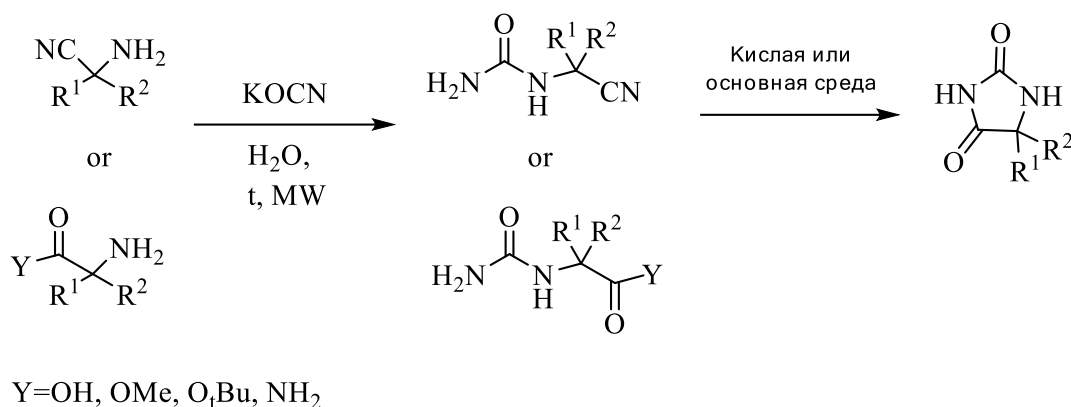


Рисунок 1.2 – Синтез Уреха или Рида

Синтез гидантоинов по Бильцу представляет собой взаимодействие мочевины с бензилом в основных условиях (рис. 1.3).

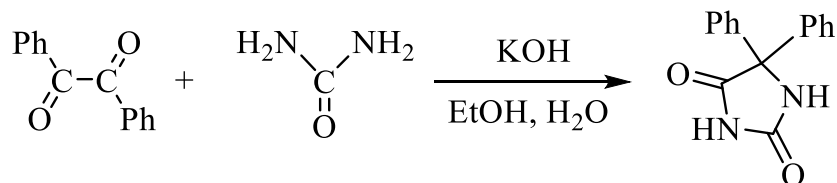


Рисунок 1.3 – Синтез гидантоинов по Бильцу

В последнее время в первоначальную процедуру синтеза гидантоинов по Бильцу было внесено много изменений, таких как использование гетерогенных катализаторов [9, 10], микроволновое облучение или обработка ультразвуком [11], [12]. Были также разработаны процедуры проведения данного синтеза без растворителей (solvent free) в условиях механоактивации реакционной смеси. Данные альтернативные процедуры имеют преимущества, заключающиеся в получении производных фенитоина с высокими выходами в течение непродолжительного времени с соблюдением экологичности. Таким образом, конденсация производных глиоксаля с

мочевинной может служить для синтеза различных 5- и 5,5 -дизамещенных гидантоинов.

В литературе описано несколько вариантов механизма реакции бензила с мочевиной.

Так, по мнению ряда авторов [13], механизм реакции заключается в конденсации мочевины с бензилом путем нуклеофильной атаки на карбонильный углерод, в результате чего образуется интермедиат **11**, последующая внутримолекулярная перегруппировка которого приводит к гидантоину **12** (рис. 1.4).

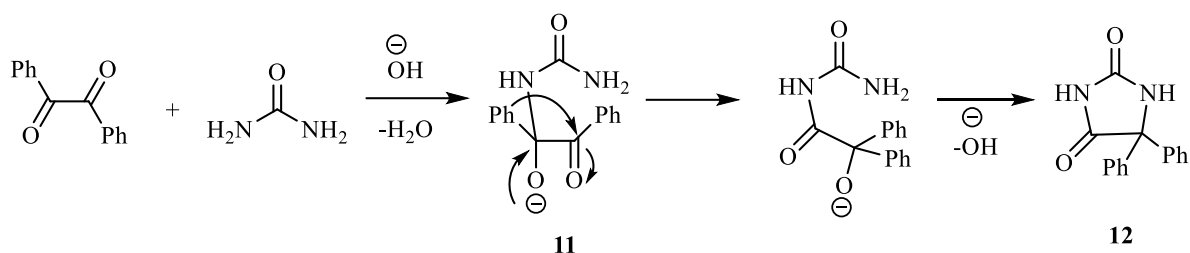


Рисунок 1.4 – Механизм реакции получения гидантоинов через линейный интермедиат

Однако существует и другая версия преобразования интермедиата **11** в гидантоин, которая заключается в образовании диола с последующей перегруппировкой (рис. 1.5).

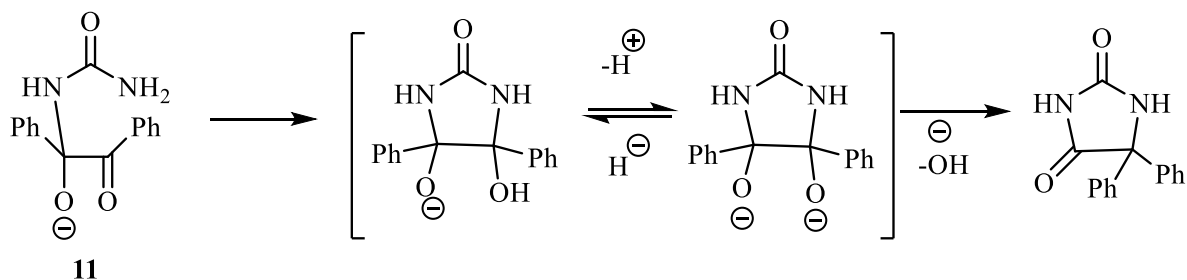


Рисунок 1.5 – Механизм реакции получения гидантоинов через циклический интермедиат

Энтони Р. Батлер и Элизабет Лейтч в 1977 году подробно изучили механизм реакции бензила с мочевиной и метилмочевиной [14]. Авторы предполагают, что образование гидантоина идёт через промежуточный диол **13**, который превращается в азометин **14** с последующей перегруппировкой фенильного аниона с образованием фенитоина **12** (рис. 1.6).

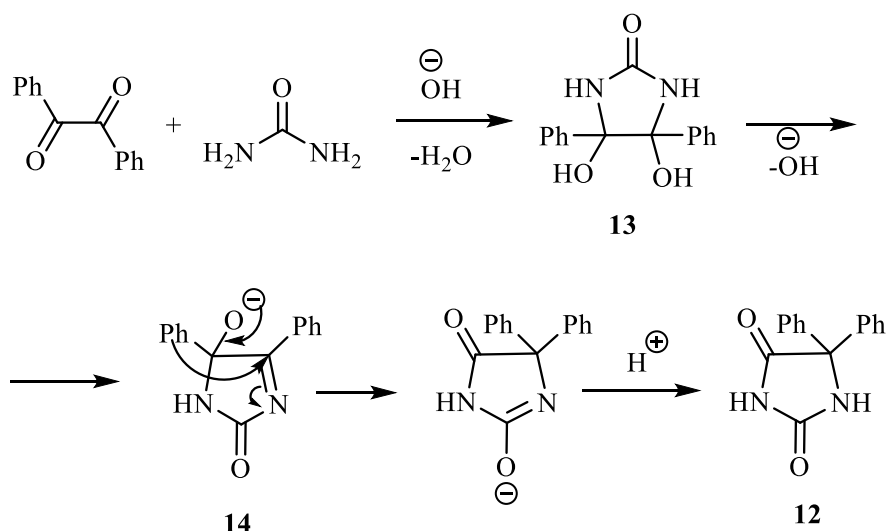


Рисунок 1.6 – Механизм реакции получения гидантоинов через промежуточный диол

Так же в данной работе была изучена кинетика механизма реакции бензила с мочевиной. Авторы доказали, что лимитирующей стадией является образование диола **13**.

Герхард Швенкер и его коллеги в 1992 подтверждают механизм, предложенный Энтони Р. Батлером. Швенкеру впервые удалось выделить промежуточный диол **13** в ходе изучаемой реакции [15].

Таким образом, реакция бензила с мочевиной в щелочной среде была хорошо изучена, однако позже были предприняты попытки дополнить данный механизм. Так, в 2010 году Ли и его коллеги предложили механизм (рис. 1.7), включающий конденсацию мочевины с бензилом путем нуклеофильной атаки на карбонильный углерод, что приводит к образованию соединения **15**, которое затем может конденсироваться со второй молекулой мочевины с образованием гликолурила **16**. Образование гидантоина **17** включает молекулярную перегруппировку в промежуточном соединении **14**, в которой арил претерпевает 1,2-сдвиг [16].

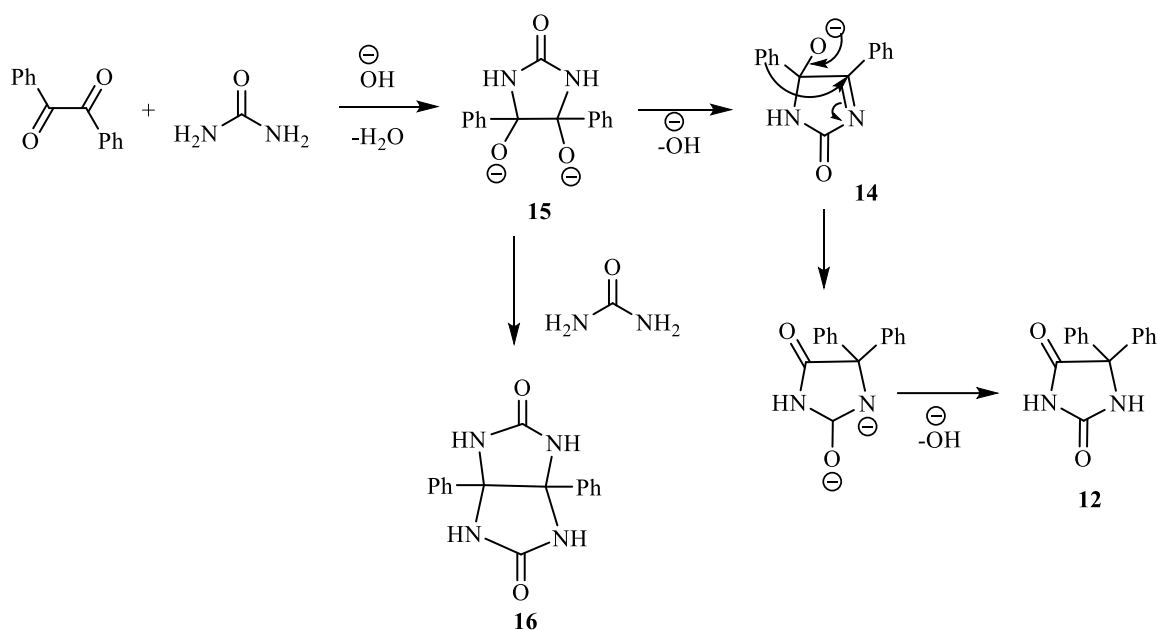


Рисунок 1.7 – Механизм реакции получения гидантоинов через промежуточный диол с образованием побочного гликолурила

Однако в работе [17] было показано, что при взаимодействии бензила с фенилмочевинной в системе ДМСО/КОН образуется не циклический гидантоин, а линейная N,N'-дизамещенная мочевины (рис. 1.8). Авторы предполагают, что механизм данной реакции включает образование промежуточного азометина **17**. Далее происходит нуклеофильная атака OH⁻ группой по карбонильному атому углерода с образованием азометина **18**. В азометине **18** происходит внутримолекулярная перегруппировка фенила. На последней стадии происходит декарбонилирование **19**, что приводит к образованию N,N'-дибензгидрилфенилмочевины.

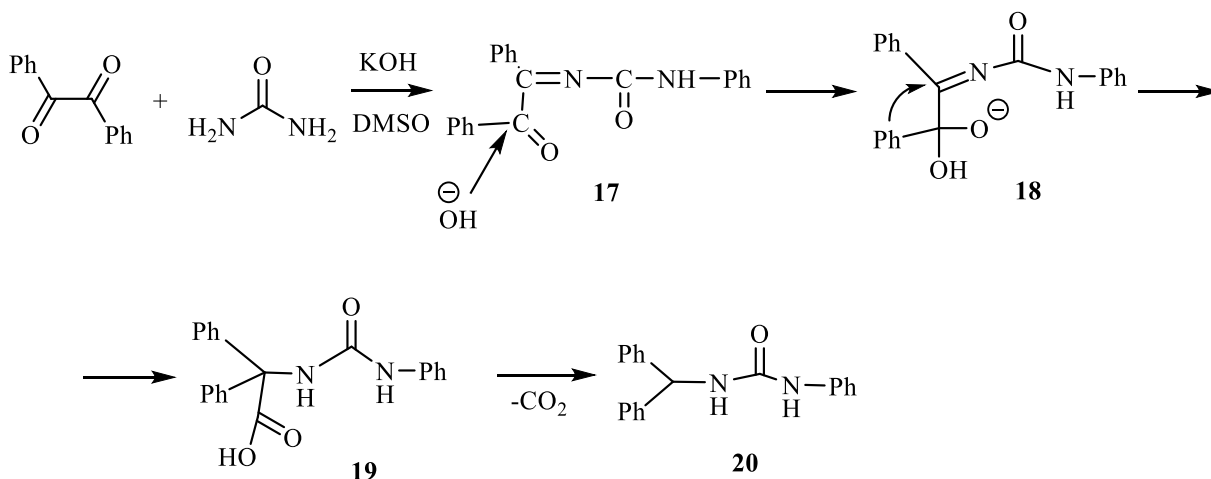


Рисунок 1.8 – Механизм реакции получения N,N'-дизамещенной мочевины

1.2 Биологическая активность гидантоинов

Биологическая активность гидантоинов, казалось бы, уже хорошо изучена. Однако в последнее время интерес к гидантоинам вернулся, так как были получены его новые производные, проявляющие различную биологическую активность [18].

1.2.1 Гидантоины с антипролиферативной активностью

В 2013 году Азизмохаммади и его коллеги сообщили о новой серии гибридов гидантоин-хромен с антипролиферативной активностью. Среди них соединения **21a** и **21b** показали лучший цитотоксический профиль по сравнению с цисплатином, клиническим противораковым препаратом [19].



Рисунок 1.9 – Гибриды гидантоин-хромен с антипролиферативной активностью

В 2013 году Аланаз и соавторы сообщили о серии 3-аминоалкил/бензилфенитоинов **22** и 3-(4-пиперидино/пиперазино/морфолино) фенацилфенитоинов **23** [20].

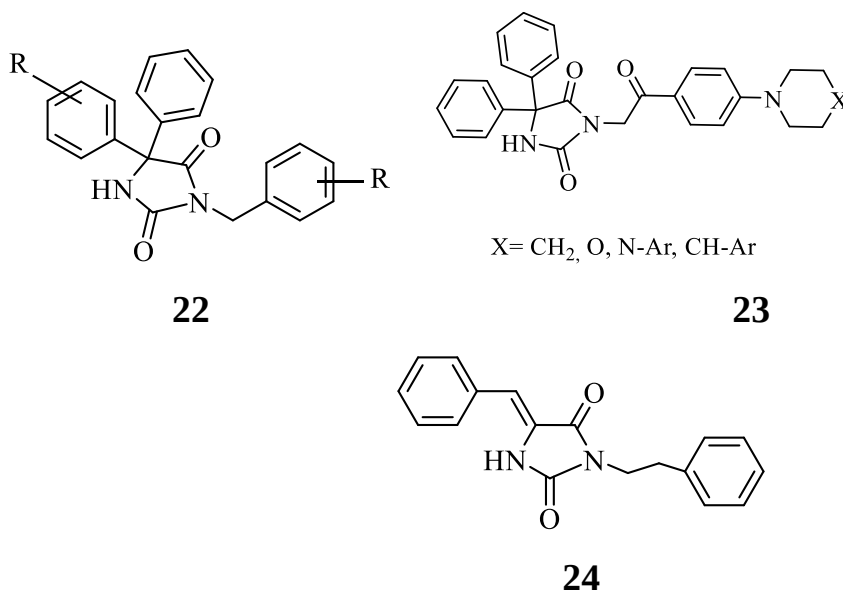
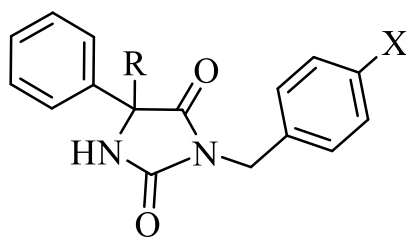


Рисунок 1.10 – Гидантоины с противоопухолевой активностью

Данные производные гидантоина были разработаны исходя из известных противораковых агентов на основе гидантоина или оксазолинона, в которых N₁ и N₃ имеют заместители, несущие фенильную группу. В частности, было обнаружено, что соединение **24** и его производные обладают противоопухолевой активностью за счет ингибирования киназной активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [21].

В 2014 году Хмуда и др. сообщили о новом хемотипе N₃-(4-замещенных бензил)-5,5-дизамещенных гидантоинов **25** как цитотоксических агентов [22].



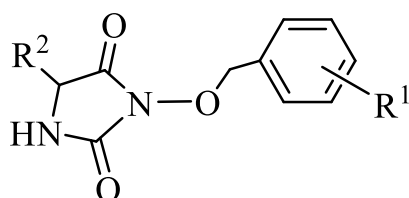
R = Ph; X = Me, Cl, Br

25

Рисунок 1.11 – N₃-(4-замещенные бензил)-5,5-дизамещенные гидантоины как цитотоксические агенты

Антипролиферативная активность оценивалась в отношении линий клеток рака груди (MDA-MB-231) и рака толстой кишки (HCT-116); большинство соединений проявляли умеренную антипролиферативную активность. В частности, три производных, R $\frac{1}{4}$ Ph и X $\frac{1}{4}$ Me, Cl или Br, ингибировали рост MDA-MB-231 более чем на 30% при концентрации 1 ммоль/мл.

В 2016 году Лю и др. сообщили о серии новых N₃-бензилоксигидантоинов **26** в качестве цитотоксических агентов против нескольких линий раковых клеток [23].



$R^1 = \text{H}, 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}$

$R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{isopropyl}, \text{isobutyl}$

26

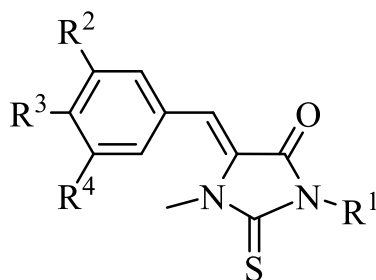
Рисунок 1.12 – N₃-бензилоксигидантоины – цитотоксические агенты против нескольких линий раковых клеток

На основании результатов частичный SAR показал, что замещения галогенов, такие как хлорид и бромид в фенильном кольце, усиливают антипролиферативную активность, а повышенная гидрофобность за счет замены C₅ гидантоина также обеспечивает лучшую активность.

1.2.2 Гидантоины как ингибиторы НАДФН-оксидазы

НАДФН-оксидазы (NOX) – это ферменты, которые генерируют активные формы кислорода и играют важную роль в различных патологиях, включая сосудистые и фиброзные расстройства, воспаления и заболевания центральной нервной системы. Таким образом, NOX считаются новыми терапевтическими мишенями для преодоления некоторых типов заболеваний, таких как рак, инсульт и деменция.

В 2016 году Бэй и соавторы сообщили о 3-замещенных 5-бензилиден-1-метил-2-тиогидантоинах **27** в качестве новых ингибиторов NOX [24].

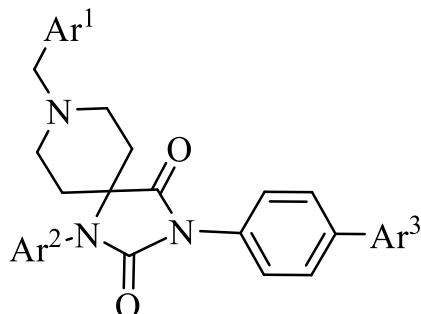


27

Риснок 1.13 – 3-замещенные 5-бензилиден-1-метил-2-тиогидантоины как новые ингибиторы NOX

1.2.3 Гидантоины как ингибиторы PHD

В 2012 году Вакхал с соавторами исследовали серию новых спирогидантоинов **28** в качестве ингибиторов пан-PHD для лечения анемии [25].



28

Рисунок 1.14 – Спирогидантоины – ингибиторы пан-PHD

Основными каркасами в этом исследовании были 1,3,8-триазаспиро декан-2,4-дионы, которые являются производными гидантоина хемотипами с 5,5-дизамещением пиперазинового кольца.

1.2.4 Гидантоины как фактор некроза опухолей - ингибиторы превращающего фермента

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) представляет собой провоспалительный цитокин, и его сверхэкспрессия связана с широким спектром воспалительных заболеваний, особенно аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, псориаз и болезнь Крона. Ингибирование TNF- α -превращающего фермента (TACE) блокирует образование растворимой формы 17 кДа из 26 кДа мембраносвязанной формы TNF- α . Селективные ингибиторы TACE могут служить новым классом эффективных противовоспалительных препаратов. В 2017 году Тонг и др. разработали 5-4-азабензофурангидантоины **29** в качестве новых хемотипов ингибиторов TACE [26].

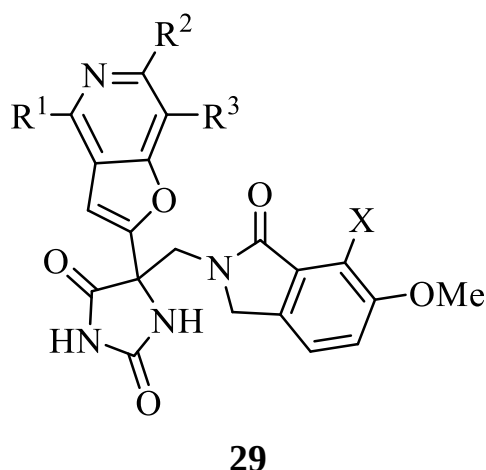


Рисунок 1.15 – 5-4-азабензофурангидантоины – новые хемотипы ингибиторов TACE

1.2.5 Гидантоины с противокашлевым действием

В 2012 году Лу и др. сообщили о серии новых гибридов ибупрофен-гидантоин **30**, обладающих двойным противокашлевым и противовоспалительным действием [27].

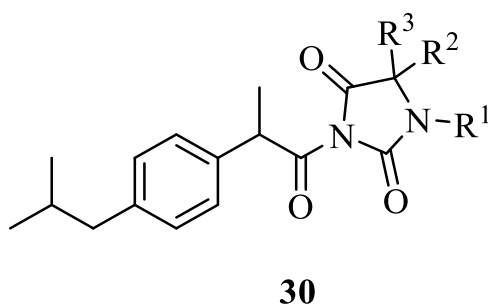


Рисунок 1.16 – Гибриды ибупрофен-гидантоина, обладающие противокашлевым и противовоспалительным действием

Авторы предположили, что гибридизация гидантоина с противокашлевым действием и ибупрофена даст новый хемотип, который может функционировать как пролекарство или иметь новый механизм.

В частности, гибрид N₁-метилгидантоина показал значительно более сильную противовоспалительную активность, чем ибупрофен. На основе SAR авторы предположили, что противовоспалительная активность не связана с ибупрофеном, гидролизованным из гибрида, и предположили, что

вероятны другие возможные механизмы противовоспалительной активности.

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) внутренний стандарт – ТМС, 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.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck, silica gel 60, F254, детектирование пятен проводили УФ-светом при длине волны 254 нм; и методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1220 Infinity II LC System.

Характеристика использованных веществ

Соляную кислоту, этилацетат, гексан, бензол, этанол, ацетонитрил, ацетон, дихлорэтан, диметилсульфоксид использовали марки «хч» без предварительной очистки. Глицин чистота 99%, п-толуолсульфокислота чистота 98 %, изоцианат натрия чистота 96%

5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

Основная цель данного раздела – оценить перспективность развития и планировать финансовую и коммерческую ценность конечного продукта, представленного в рамках исследовательской работы. Коммерческая ценность определяется не только наличием более высоких технических характеристик над конкурентными разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сможет ответить на следующие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его цена, каков бюджет научного исследования, какое время будет необходимо для продвижения разработанного продукта на рынок.

Данный раздел, предусматривает рассмотрение следующих задач:

- Оценка коммерческого потенциала разработки.
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности исследования.

Цель НИР– исследование реакционной способности карбамоилглицина с целью модификации его структуры.

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Данная научно-исследовательская работа посвящена исследованию реакционной способности карбамоилглицина 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

"Усолъе-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 «Усолъе-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 Hamada.

Таблица 5.2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии 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. 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 Hamada;

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_j \quad (5.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i-го показателя.

$$K_{\text{ф}} = 0,07 \cdot 5 + 0,05 \cdot 5 + 0,33 \cdot 5 + 0,25 \cdot 5 + 0,3 \cdot 4 = 4,7$$

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

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

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	
	C1. Простая методика, позволяющая быстро осуществлять синтез. C2. Квалифицированный персонал, участвующий в исследовании данной тематики. C3. Наличие необходимого оборудования для синтеза. C4. Наличие бюджетного финансирования. C5. Дешевые реагенты.		СЛ1. Низкая мощность производства. СЛ2. Необходимо предварительно получать исходные вещества, что приводит к длительности исследования. СЛ3. Отсутствие некоторого необходимого оборудования для анализа.	
Возможности	СиВ		СЛиВ	
В 1 Высокий спрос на продукт	В1С1. Простота методики даёт преимущество по сравнению с другими известными методиками, время синтеза значительно сокращается, таким образом повышается спрос на данную разработку. В2С2С3. Фармацевтические компании заинтересованы в сотрудничестве с квалифицированными и опытными профессионалами, а наличие необходимого оборудования привлекает тем, что нет необходимости использовать оборудование предприятия. В3С2С4. Квалифицированный персонал и наличие бюджетного финансирования способствуют привлечению новых ресурсов, например использованию инновационной структуры ТПУ.		В1СЛ1СЛ2. Высокий спрос на продукт мотивирует повысить мощность производства. А за счет вырученных средств можно приобрести реагенты, чтобы не получать их самим. В2СЛ1СЛ2СЛ3. Сотрудничество с предприятиями позволит разработать методику для повышения мощности производства, будет возможна поставка реагентов с предприятия, появится заводское оборудование для анализа. В3СЛ2СЛ3. Использование инфраструктуры ТПУ позволит устранить недостатки разработки, появится возможность приобрести исходные вещества и оборудование для анализа, что сократит время на исследование и позволит получать более качественные продукты.	
В 2 Сотрудничество с фармацевтическими компаниями				
В 3 Использование инновационной структуры НИ ТПУ				

Продолжение таблицы 5.3

Угрозы			СиУ	СЛиУ
			У1С1С3С4С5. Простота методики, наличие оборудования, наличие финансирования и дешевые реагенты имеют большое преимущество по сравнению с конкурирующими разработками. У2С1С2С3С5 Квалифицированный персонал, необходимое оборудование и дешевые реагенты составляют ключевую роль в сотрудничестве с предприятиями не только в Томске, но и по всей России.	У1СЛ1СЛ2. Развитая конкуренция даёт толчки для модификации разработки с целью повышения производственной мощности. Синтезировать исходные вещества – намного дешевле, чем купить их. А в нашей методике описаны способы получения всех веществ, что дает преимущество перед конкурентами.
У 1	Развитая конкуренция в исследовании данной темы			
У 2	Отсутствие фармацевтических предприятий, занимающихся производством похожих препаратов в Томске			

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		С1	С2	С3	С4	С5
	В1	+	-	-	-	0
	В2	0	+	+	-	0
	В3	-	+	-	+	-

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

Слабые стороны проекта				
Возможности проекта		С1	С2	С3
	В1	+	+	0
	В2	+	+	+
	В3	-	-	+

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

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

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

Слабые стороны проекта				
Угрозы проекта		C1	C2	C3
	У1	+	+	0
	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 работ	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
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Планирование эксперимента	Инженер, научный руководитель
	6	Подготовка образцов для эксперимента	Инженер
	7	Проведение эксперимента	Инженер
Обобщение и оценка результатов	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 проведения

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 $t_{mini/max}$ – 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:

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

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

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

$k_{кал}$ -коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

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

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

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

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

Расчет коэффициента календарности:

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

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		$t_{ожг}$, 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. Выбор 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 Ганта

№	Вид работ	Исп	T_{ki} кал. дн.	Продолжительность работ											
				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 карбамоилглицина, бензила и производного фенитоина. Результаты расчета затрат представлены в таблице 5.11.

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

Наименование статей	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Итого затраты, руб.
Глицин	кг	0,02	18700	374
Изоцианат натрия	г	20	3248	649,5
Соляная кислота	мл	10	10585	211,7
Этанол	мл	100	180	180
Стильбен	г	10	5550	2220
ДМСО	мл	100	240	24
Бромоводородная кислота	мл	30	3908	1171,5
Гидроксид калия	г	20	6197	493,4
Ацетонитрил	л	1	1969	1969
Трифторуксусная кислота	мл	1	12826	128,26
Петролейный эфир	мл	30	405	12,15
Этилацетат	л	50	313	15,65
Итого:				7449,16

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:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (5.6)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m, \quad (5.7)$$

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:

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

ИК – спектрометр:

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

ВЭЖХ:

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

Мешалка магнитная:

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

Роторный испаритель:

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

Суммарные 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 ИК 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-BIKA		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 НТИ, (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:

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

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; $k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

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

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

Таблица 5.14 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{\text{тс}}$, руб.	$k_{\text{р}}$	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$Z_{\text{м}}$, руб.	$Z_{\text{дн}}$, руб.	$T_{\text{р, раб. дн.}}$	$Z_{\text{осн}}$, 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 заработная 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 заработная 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

Статьи							
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 карбамоилглицина 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 статьи	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

Где: Исп.1 – Аналог 1

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 соотносится финансовые значения по всем вариантам исполнения.

В качестве аналога данной НИР рассмотрен:

1) Получение производного гидантоина из карбамоилаланина;

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (5.12)$$

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

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

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения.

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

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

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

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).

Таблица 5.18 – Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР

Объект исследования Критерии	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. Материалоёмкость	0,15	5	3
ИТОГО	1	4,8	4

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 показатель ресурсоэффективности разработки	4,8	4
3	Интегральный показатель 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.

6 Социальная ответственность

Введение

Объектом исследования является определение реакционной способности карбамоилглицина с целью модификации его структуры. Для проведения синтеза и аналитического контроля применялись следующие химические вещества: диметилсульфоксид, этанол, ацетонитрил, петролейный эфир, аммиак, этилацетат (растворители), бензил и его производные, карбамоилглицин, глицин, изоцианат натрия, гидроксид калия, соляная кислота. Модифицированный карбамоилглицин, представляющий собой производное фенитоина, применяется как лекарственный препарат. Также полученное соединение может быть использовано в тонком органическом синтезе для последующей модификации.

Научно-исследовательская работа проходила в НИ ТПУ корпус №2 аудитория 312. В помещении лаборатории создано искусственное и естественное освещение, освещение в вытяжных шкафах выполнено во взрывобезопасном исполнении. Приточно-вытяжная вентиляция в лаборатории выполнена из антикоррозийных материалов. Рабочие столы и вытяжные шкафы покрыты несгораемым материалом, стойким к воздействию кислот и щелочей. Исследование производится с использованием электрооборудования и химических соединений, что создает необходимость разработки комплекса мероприятий технического, организационного, режимного и правового характера, минимизирующих негативные последствия с точки зрения безопасности для работников, общества и окружающей среды. Таким образом, помещение лаборатории отвечает всем требованиям техники безопасности, охране условий труда, пожарной безопасности.

6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Согласно ПНД Ф 12.13.1-03 [29] к работе в химические лаборатории допускаются лица не моложе 18 лет, прошедшие медицинское освидетельствование для решения вопроса о возможности работы в

лаборатории, а также прошедшие вводный инструктаж о соблюдении мер безопасности, инструктаж на рабочем месте и после собеседования по вопросам техники безопасности. Кроме того, работнику лаборатории необходимо выдача специальной одежды и другие средства индивидуальной защиты бесплатно [32], выдача смывающих и (или) обезвреживающих средств [33], бесплатная выдача молока [34].

Согласно Приложениям № 7 и 8 Коллективного договора Томского политехнического университета на 2019-2021 годы лаборанту, работающему по анализу с применением газообразных и легколетучих токсических веществ, дается право на дополнительный отпуск 12 [30] рабочих дней, а также устанавливаются доплаты до 24% должностного оклада [31]. Сокращенная продолжительность рабочего времени лаборанта не положена.

Требования к правильному расположению и компоновке рабочей зоны исследователя:

1. Помещение лаборатории должно быть оснащено вентиляционной системой;
2. В рабочей зоне должна быть хорошая освещенность, чтобы не препятствовать проведению экспериментов;
3. Все электроприборы должны отвечать требованиям техники пожарной безопасности, а также иметь изоляцию и заземление;
4. Все трудящиеся в лаборатории должны иметь средства индивидуальной защиты (халат, очки, перчатки и т.д.), верхняя одежда хранится в шкафу;
5. Для предотвращения чрезвычайных ситуаций все трудящиеся обязаны проходить обучение и инструктаж по технике безопасности.

6.2 Производственная безопасность

Основные элементы производственного процесса на рабочем месте представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы при выполнении работ на рабочем месте

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Приготовление реакционных смесей	Проведение синтеза на	Аналитический контроль	
1. Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны приведены в СанПиН 1.2.3685-21 [37]. ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [35]. ГОСТ 12.4.011–89 ССБТ. Средства защиты работающих [36]. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения) [29]. ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты [38]. ФЗ РФ от 22 июля 2008 г. N 123-ФЗ "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности [39].
2. Превышение уровня шума	-	+	+	
3. Отсутствие или недостаток естественного света	+	-	+	
4. Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	+	
5. Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека	+	+	+	
6. Химические вещества	+	+	+	

6.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования

Для исследования использовались химические вещества различных классов опасности, которые напрямую оказывают негативное влияние на состояние здоровья человека воздушно-капельным путём, через кожу [29]. Информация о веществах представлена в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Характеристика веществ, применяемых в исследовании

Вещество	Физические свойства	ПДК, мг/м ³ *	Класс опасности*	Воздействие на человека
Изоцианат натрия PubChem CID 517096	Нелетуч, не имеет запаха. Представляет собой бесцветные кристаллы	1	3	Вреден при проглатывании, вызывает серьезное раздражение глаз, вызывает повреждение органов.
Гидроксид калия PubChem CID 14797	Бесцветные, очень гигроскопичные кристаллы	0,5	2	В чистом виде действует на кожу и слизистые оболочки прижигающим образом. Особенно опасным считается попадание частиц гидроксида калия в глаза.
Соляная кислота PubChem CID 313	Бесцветная жидкость неприятного запаха	5	3	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз, токсично при вдыхании.
Диметилсульфоксид PubChem CID 679	Бесцветная гигроскопичная жидкость	20	4	Вещество может всасываться в организм при вдыхании, через кожу и через рот, вызывая головную боль и тошноту.
Этанол PubChem CID 702	Легковоспламеняющаяся жидкость, без цвета, пряный запах	1000	4	При попадании в глаза вызывает выраженное раздражение.
Ацетонитрил PubChem CID 6342	Легковоспламеняющаяся жидкость и пар	10	3	Токсично при контакте с кожей или при вдыхании. Вредно при проглатывании. Вызывает серьезное раздражение глаз.

Продолжение таблицы 6.2				
Этилацетат PubChem CID 8857	Бесцветная прозрачная легковоспламеня ющаяся жидкость	200	3	Могут возникнуть раздражения оболочки глаз и слизистых дыхательных путей.
Петролейны й эфир	Легковоспламеня ющаяся жидкость и пар	нет данных	3	Может быть смертельным при проглатывании и попадании в дыхательные пути. Может вызывать сонливость или головокружение. Вызывает раздражение кожи.
Аммиак водный PubChem CID 222	Негорючая и невзрывоопасная жидкость с резким запахом	20	4	Пары вызывают раздражение глаз и дыхательных путей. Жидкость обожжет кожу и глаза. Ядовитый; может быть смертельным при вдыхании.
Бензил PubChem CID 8651	Желтое кристаллическое вещество	нет данных	нет данных	Вызывает раздражение кожи. Вызывает серьезное раздражение глаз. Может вызывать раздражение дыхательных путей.

* ПДК – предельно-допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны
мг/м³

* Классы опасности: 1 класс опасности – чрезвычайно опасные; 2
класс опасности – высоко опасные; 3 класс опасности – умеренно опасные; 4
класс опасности – малоопасные.

В ходе исследования использовались вредные химические вещества,
оказывающие влияние на организм человека. Так как целью социальной
ответственности в отношении трудящихся является ликвидация жизненно-
опасных ситуаций, то необходимо соблюдать следующее:

1. Обязательное применение средств индивидуальной защиты:
лабораторный халат, очки, перчатки, респираторы.

2. Следование правилам санитарно-гигиенических норм: тщательное мытьё рук после работы, исключения принятия пищи и напитков на рабочем месте и т.д.

3. Обязательное присутствие вытяжных шкафов для проведения исследований и регулярное проветривание помещений.

4. Хранение реактивов согласно их срокам годности и герметичности.

6.2.2 Отклонение от показателей микроклимата

Во время работы в научно-исследовательской лаборатории трудящийся находится под влиянием микроклимата внутренней среды помещения в соответствии с основными показателями воздуха:

- температура (t) – 19-21°C;
- относительная влажность – 60 - 64%;
- скорость движения воздуха (v) – 0,2 м/с.

Данные показатели соответствуют оптимальным условиям. Также, согласно [40] удовлетворяют требованиям для категории 2а.

Для поддержания оптимальных параметров микроклимата в лаборатории на постоянной основе устанавливается вентиляционная система, подающая чистый воздух в рабочую зону и выводящая загрязненный. Помимо этого, устанавливается локальная вентиляция/вытяжная (загрязненный воздух выводится с помощью вентиляторов), собственно, для этого применяется вытяжной шкаф, где проводится исследовательская работа.

6.2.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны

Для работы в лаборатории в рабочей зоне должны присутствовать как естественное, так и искусственное виды освещения, чтобы не вызывать перенапряжение глаз трудящихся и увеличить производительность труда. В соответствии с [41] для работы в лаборатории рекомендуется значение освещенности в пределах 400 лк на рабочих столах от общего освещения. В производственных помещениях оба вида освещения необходимо контролировать с помощью люксметра каждый год.

В помещениях с химически активной средой рекомендуется использовать светильники с корпусами из пластмассы и фарфора с отражателями, покрытыми силикатной эмалью, или светильники, специально предназначенные для этих условий [42].

6.2.4 Расчет искусственного освещения

В помещении лаборатории источниками искусственного освещения являются открытые двухламповые (ОД) люминесцентные лампы с мощностью 2х40 Вт, предназначенные для помещений с хорошим отражением потолка и стен; допускаются при умеренной запыленности и влажности.

Размещение светильников в помещении определяется следующими параметрами:

H – высота помещения, 4,5 м;

h_c – расстояние светильников от перекрытия (свес), 1 м;

$h_n = H - h_c$ – высота светильника над полом, высота подвеса, 3,5 м;

h_{rp} – высота рабочей поверхности над полом, 0,8 м;

$h = h_n - h_{rp}$ – расчётная высота, высота светильника над рабочей поверхностью, 2,7 м;

L – расстояние между соседними светильниками или рядами,

$L = \lambda \cdot h = 1,4 \cdot 2,7 = 3,78$ м. Так как светильники в лаборатории относятся к открытым двухламповым, то $\lambda = 1,4$.

l – расстояние от крайних светильников или рядов до стены, $l = L/3 = 1,26$ м.

Количество рядов светильников с люминесцентными лампами определяем по формуле:

$$n_{\text{ряд}} = \frac{B - \frac{2}{3}L}{L} + 1 = \frac{8 - 2,52}{3,78} + 1 = 2,5 \sim 3,$$

где $n_{\text{ряд}}$ – количество рядов; B – ширина помещения, м; L – расстояние между рядами светильников, м.

Количество светильников с люминесцентными лампами определяем по формуле:

$$n_{\text{ряд}} = \frac{A - \frac{2}{3}L}{l_{\text{св}} + 0,5} = \frac{15 - 2,52}{1,23 + 0,5} = 7,21 \sim 8,$$

где $n_{\text{св}}$ – количество светильников в ряду; A – длина помещения, м; $l_{\text{св}}$ – длина светильника, м.

Общее количество светильников с люминесцентными лампами в помещении определяем по формуле:

$$N = n_{\text{ряд}} \cdot n_{\text{св}} = 3 \cdot 8 = 24$$

где N – общее количество светильников; $n_{\text{ряд}}$ – количество рядов; $n_{\text{св}}$ – количество светильников в ряду.

Таким образом, размещаем светильники в три ряда. В каждом ряду можно установить 8 светильников типа ОД мощностью 40 Вт (с длиной 1,23 м), при этом разрывы между светильниками в ряду составят 50 см. План помещения и размещения на нем светильников в масштабе изображен на рис. 1. Учитывая, что в каждом светильнике установлено две лампы, общее число ламп в помещении $N = 48$.

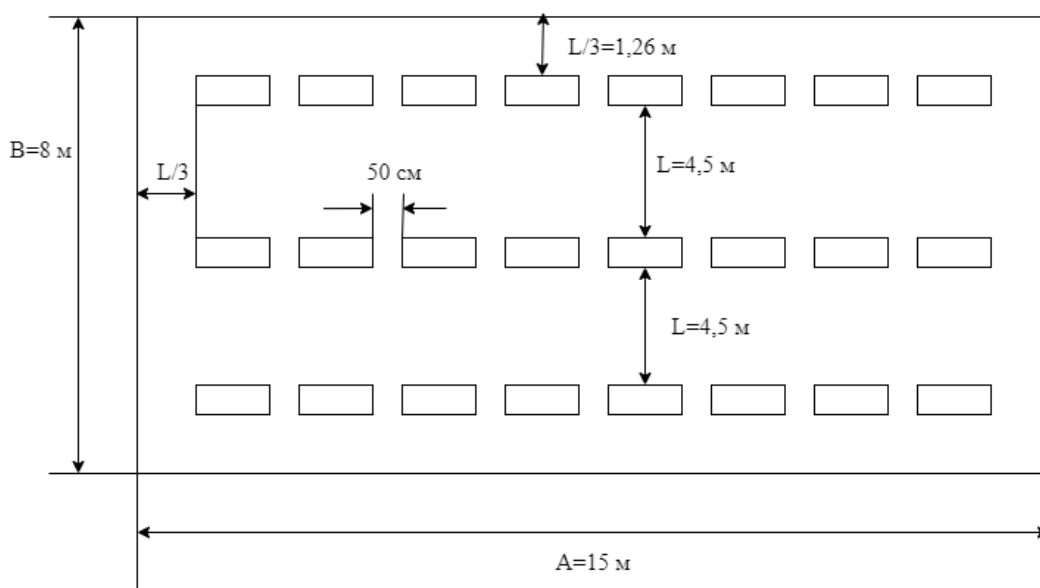


Рис. 6.1 – План помещения и размещения светильников с

люминесцентными лампами

Выбор величины освещенности

Согласно основным требованиям СНиП 23-05-95 для средней точности IV разряда требуется создать освещенность $E = 300$ лк.

Расчет общего равномерного освещения

Расчёт общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности выполняется методом коэффициента светового потока, учитывающим световой поток, отражённый от потолка и стен. Коэффициент использования светового потока показывает, какая часть светового потока ламп попадает на рабочую поверхность. Он зависит от индекса помещения i , типа светильника, высоты светильников над рабочей поверхностью h и коэффициентов отражения стен ρ_c и потолка ρ_n . Индекс помещения определяем по формуле:

$$i = \frac{S}{h \cdot (A+B)} = \frac{120}{2,7 \cdot (15+8)} = 1,93$$

Принимаем коэффициент отражения стен $\rho_c = 50 \%$, потолка $\rho_n = 70 \%$.

Определяем коэффициент использования светового потока: $\eta = 0,6$.

Коэффициент запаса $K_z = 1,5$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$.

Световой поток лампы Φ определяем по формуле:

$$\Phi = \frac{E_n \cdot K_z \cdot S \cdot Z}{N_{\text{л}} \cdot \eta} = \frac{300 \cdot 1,5 \cdot 120 \cdot 1,1}{48 \cdot 0,6} = 2063 \text{ лм}$$

где E_n – нормативная освещённость по СНиП 23-05-95, лк; S – площадь освещаемого помещения, м^2 ; K_z – коэффициент запаса, учитывающий загрязнение светильника; Z – коэффициент неравномерности освещения, отношение $E_{\text{ср}} / E_{\text{min}}$. Для люминесцентных ламп при расчётах берётся равным 1,1; $N_{\text{л}}$ – число ламп в помещении; η – коэффициент использования светового потока [15].

Выбираем ближайшую стандартную лампу – ЛД 40 Вт с потоком 2300 лм.

Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{\text{л.станд}} - \Phi_{\text{л.расч}}}{\Phi_{\text{л.станд}}} \cdot 100 \leq +20\%$$

Получаем:

$$-10\% \leq 10,3\% \leq +20\%$$

Определяем электрическую мощность осветительной установки:

$$P = 48 \cdot 40 = 1920 \text{ Вт}$$

Зная все значения помещения, типы светильников для нормированного искусственного освещения и коэффициенты отражения стен и потолка, рассчитав световой поток, индекс помещения – приходим к выводу, что освещение данного лабораторного помещения соответствует необходимым нормам и пригодно для проведения научно-исследовательских экспериментов без вреда здоровью трудящихся.

6.2.5 Повышенный уровень шума

Оценку уровня шума в рабочих зонах проводят для соотнесения с установленными требованиями санитарных норм, для оценки шума от оборудования, с той целью, чтобы бороться с шумом. Чтобы оценить шум используют частотный спектр измеренного уровня звукового давления, выражающийся в децибелах (дБ) в активных полосах частот, который затем сравнивается с предельным спектром. Согласно [44], уровень шума не должен быть в пределах установленных требований. Согласно [45] адекватные параметры шума составляют 80 дБ.

Предельно допустимый уровень (ПДУ) шума – это уровень фактора, который при ежедневной работе не более 40 часов не должен вызывать отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы. Также, соблюдение ПДУ шума не исключает нарушение здоровья у сверхчувствительных лиц.

6.2.6 Электробезопасность

Электрооборудование должно быть устойчивым к условиям окружающей среды либо должно быть защищено от воздействий. Поскольку, например, сырость, жидкости, высокая температура окружающего воздуха увеличивают риск поражения током человека. Вдобавок, факторами возможного поражения током могут быть токопроводящие полы, а также близлежащих к электроприборам металлических заземлённых предметов, поскольку прикосновение человека и к этим предметам, и к оборудованию под напряжением может вызвать заряд электрического тока и пройти через тело человека. Лаборатория относится к особо опасным помещениям из-за химически активной среды (постоянное содержание агрессивных газов, паров, жидкостей, разрушающе влияющих на изоляцию электроприборов и их токоведущих частей), и одновременно двух или более условий повышенной опасности [46]. Чтобы предотвратить жизненно опасные ситуации из-за воздействия электрического тока, необходимо соблюдать правила защиты от поражения током согласно [47]. Также в связи с данной угрозой, электрооборудование в лаборатории должно иметь защитное заземление [48].

Для переменного тока частотой 50 Гц допустимое значение напряжения прикосновения составляет 2 В, а силы тока – 0,3 мА, для тока частотой 400 Гц, соответственно – 2 В и 0,4 мА, для постоянного тока – 8 В и 1 мА согласно [50].

Лабораторное помещение относят к 1-ому классу в соответствии с опасностью поражения электрическим током, либо наоборот, но без требующихся условий, создающих угрозу жизни человека [48].

6.2.7 Пожарная безопасность

Помещения рабочей зоны должны соответствовать требованиям пожарной безопасности и быть оснащёнными средствами пожаротушения [51, 52].

Категория лабораторного помещения – П2 относительно степени пожароопасности из-за выделения пыли и волокон во взвешенном состоянии. Логично, риск возникновения пожаров и взрывов в помещении напрямую

зависит от количества имеющихся материалов/веществ и их свойств, от особенностей конструкций и условий работы оборудования, а также от наличия очагов, вызывающих быстрое возгорание. Научные исследования проводились в лаборатории учебного корпуса № 2 НИ ТПУ и помещение соответствует всем установленным мерам согласно нормативным документам для ликвидации возникновения пожаров. Также для предотвращения пожара в помещении лаборатории выходы специально не загромождаются, а также проход между лабораторными столами свободен. Также все сотрудники ознакомлены с инструкцией и планом эвакуации, так как прохождение инструктажа по технике безопасности является обязательным.

Для тушения пожаров, если они возникли, в лаборатории всегда имеются следующие средства:

- ручной пенный огнетушитель ОХП-10 (предназначен для тушения пожаров твердых горючих материалов, ЛВЖ)
- ручной воздушно-пенный огнетушитель ОВП-10 (предназначен для тушения многих веществ/материалов, кроме щелочных металлов и веществ, горящих без доступа воздуха, а также электроприборов под напряжением)
- асбестовое одеяло (используется для тушения обесточенных электропроводов, горячей одежды)
- песок (для тушения обесточенных горящих проводов на горизонтальной поверхности).

Алгоритм использования огнетушителей: поднести огнетушитель к источнику пожара на дистанции не менее 1 метра, при помощи иглы/гвоздя прочистить спрыск, рычаг повернуть до отказа до 180°, перевернуть огнетушитель вверх дном и направить струю на огонь.

6.3 Экологическая безопасность

6.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду

Лаборатории органического синтеза могут нанести вред окружающей среде, так как при проведении опытов используются и выделяются химические

вещества различного класса опасности.

Защита атмосферы. Во время проведения научно-исследовательской работы использовались легколетучие растворители. Для предотвращения выброса паров в атмосферу синтеза необходимо вести в вытяжном шкафу, оснащенном фильтром, при включенной вентиляции. Тары из-под растворителей следует хранить в герметичном состоянии и в специально отведенном месте.

Защита гидросферы. Во время проведения исследовательской работы постоянно образуется большое количество веществ, непригодных для повторного использования (реакционные массы, содержащие большое количество растворителей, щелочные растворы), которые могут быть также опасны для окружающей среды. Данные отходы относятся ко 2 классу опасности. С целью предотвращения негативных воздействий органических отходов проводится организация их раздельного сбора и хранения. После чего в зависимости от состава применяют различные методы переработки отходов: нейтрализация, алкоголиз, хлорирование с окислением, дистилляция и т.д.

Защита литосферы. Работа не связана с получением твердых отходов, которые могли бы привести к загрязнению литосферы.

Таким образом, экологическая безопасность при исследовании реакции взаимодействия карбамоилглицина с бензилом была полностью соблюдена.

6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

6.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

В химической лаборатории, где проводился рабочий процесс, могут возникнуть следующие типы чрезвычайных ситуаций:

1. преднамеренные/непреднамеренные;
2. техногенные – аварии на системах жизнеобеспечения, связанные с проявлением стихийных сил природы (взрывы, пожары, обрушение помещений).

3. экологические – это аномальные изменения состояния природной среды (превышение ПДК вредных примесей в атмосфере, критические ситуации, связанные с загрязнением окружающей среды)

4. комбинированные.

К наиболее возможной ЧС в химической лаборатории можно отнести возникновение пожара или взрыва. Основные причины возникновения данного вида ЧС: короткое замыкание в электропроводке; возгорание в результате нарушения правил хранения ЛВЖ и ГЖ.

Лаборатория органического синтеза относится к пожаровзрывоопасным производствам группы А – повышенная взрывопожароопасность, поскольку при выполнении работ используются вещества, имеющие температуры вспышки менее 28 °С.

Неаккуратная и небрежная работа, а также несоблюдение работающим необходимых мер предосторожности могут привести к возникновению пожаров, к взрывам и к несчастным случаям.

6.4.2 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действий в случае возникновения ЧС

Для их предотвращения ЧС, связанных с пожаром, необходимо выполнять следующие правила:

1. запрещается держать ЛВЖ и горючие вещества вблизи открытого огня, в теплом месте или вблизи нагревательных приборов;

2. запрещается нагревать ЛВЖ и горючие вещества на открытом огне, на сетке, вблизи огня или открытых сосудах, а только на водяной бане с обратным водяным холодильником;

3. общее количество легковоспламеняющихся жидкостей, одновременно находящихся на рабочем месте, не должно превышать требуемого их количества для работы в течение одного рабочего дня (жидких – до 0,5 л, сыпучих – до 2 кг);

4. запрещается хранить ЛВЖ в тонкостенной посуде с плотно закрытой

пробкой;

5. запрещается хранить горючие вещества рядом с окислителями или вблизи нагревательных приборов и запрещается выливать их в раковину;

6. если в лаборатории по какой-либо причине оказалось пролито значительное количество легковоспламеняющейся жидкости, то в лаборатории необходимо погасить все источники открытого пламени (горелки), отключить все электронагревательные приборы, открыть окна и собирать пролитую жидкость тряпкой или полотенцем.

Для предотвращения пожаров в лабораторных помещениях необходимо соблюдать правила хранения ЛВЖ и меры предосторожности:

1. обязательным является наличие противопожарных средств в лаборатории, таких как огнетушитель, песок, асбестовое одеяло или плотная стеклоткань;

2. запрещается загромождать в лаборатории выходы из помещения и проходы к средствам пожаротушения;

3. при возникновении пожара необходимо отключить электрическое оборудование во всей лаборатории. В первую очередь необходимо отключить вытяжную вентиляцию;

4. средства пожаротушения необходимо размещать на видном и доступном месте.

При обнаружении пожара работник лаборатории должен:

1. Прекратить работу и вызвать пожарную охрану по телефону «01». (сообщить адрес, место возникновения и фамилию):

2. Принять по возможности меры эвакуации людей и материальных ценностей;

3. Отключить от сети закрепленное за ним электрооборудование;

4. Приступить к тушению пожара имеющимися средствами пожаротушения;

5. Сообщить непосредственному или вышестоящему начальнику и

оповестить окружающих сотрудников;

6. При общем сигнале опасности покинуть здание согласно «Плану эвакуации людей при пожаре и других ЧС» (рис. 6.2).

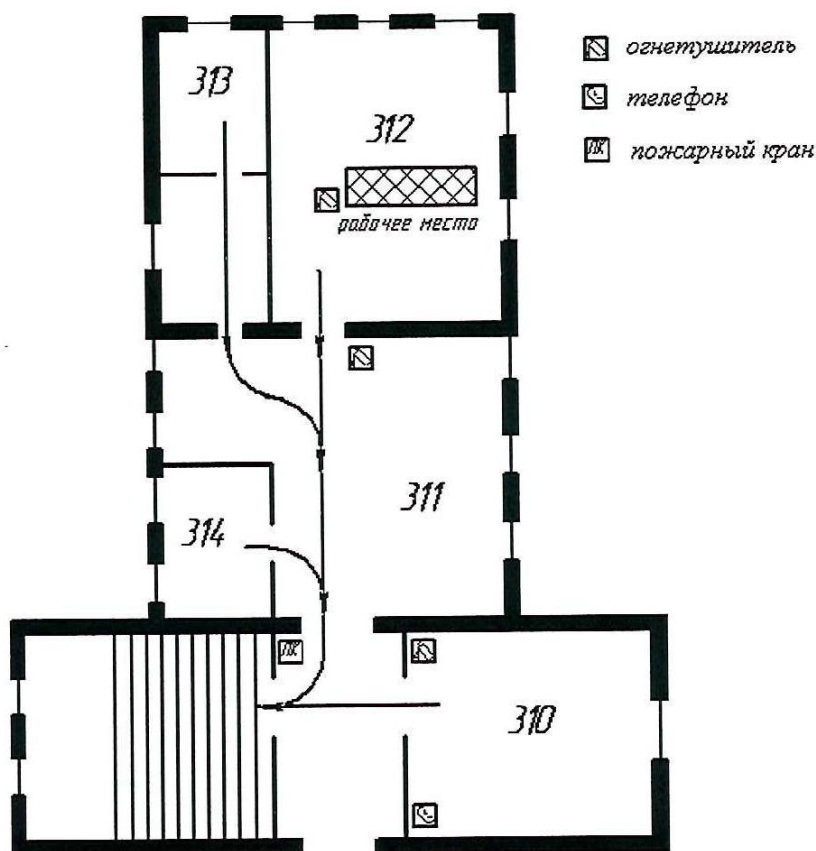


Рис. 6.2 – План эвакуации из лаборатории при ЧС

Выводы по разделу

1. Рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности в лаборатории органического синтеза. Определено наличие следующих вредных и опасных факторов: отклонение от показателей микроклимата, недостаточная освещенность, химические вещества, повышенный уровень шума, повышенное значение напряжения в электрической цепи, повышенная пожароопасность. Итоговый класс условий труда: для инженера-лаборанта – 2.

2. Проработаны вопросы безопасности в ЧС для инженера-лаборанта. Приведен расчет искусственного освещения лаборатории органического синтеза.

3. В подразделе «Экологическая безопасность» указаны физико-химические характеристики твердых и жидких веществ, используемых для исследования, и их класс опасности. Проанализировано влияние химических веществ на экологию.

4. Описаны действия лаборанта, обеспечивающие безопасность при возникновении пожара или взрыва. Приведен план эвакуации из лаборатории а. 312 корпус №2 НИ ТПУ.

Список публикаций

1. Е.В. Худякова. N-модификация карбамоилглицина / Е. В. Худякова, В. В. Штрыкова, В. Ю. Куксёнок // Химия и химическая технология в XXI веке материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. Г. Стромберга, 21–24 сентября 2020 г., г. Томск: / Национальный исследовательский Томский политехнический университет. — Томск : Изд-во ТПУ , 2020. — С. 233-234.
2. Е.В. Худякова. Исследование реакционной способности мочевины в реакции с бензилом / Е. В. Худякова, А.С. Головцова, В. В. Штрыкова // Химия и химическая технология в XXI веке материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета (г. Томск, 17–20 мая 2021 г.). В 2 томах. Том 1 / Томский политехнический университет. – Томск : Изд-во ТПУ, 2021. – С. 263-264.