



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

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

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

Тема работы
Получение аминопирролов и изучение их химических свойств

УДК 547.741

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Дородных Кирилл Александрович		05.06.2023

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Юсубова Р.Я.	К.Х.Н., доцент		06.06.2023

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Маланина В.А.	К.Э.Н.		22.05.2023

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Гуляев М.В.	-		23.05.2023

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Лесина Ю.А.	К.Х.Н.		06.06.2023

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП

по направлению 19.03.01 Биотехнология

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

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

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

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

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП/ОПОП

 01.02.23 Лесина Ю.А.
 (Подпись) (Дата) (ФИО)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
4Д91	Дородных Кирилл Александрович

Тема работы:

Получение аминопирролов и изучение их химических свойств	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	01.02.2023 г. № 32-56/с

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	05.06.2023 г.
--	---------------

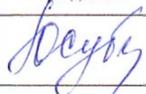
ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	<ul style="list-style-type: none"> – Объектом исследования являются 2-амино-1<i>H</i>-пирролы – Доказательство структур полученных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа – К вредным факторам производственной среды относятся повышенная температура поверхностей оборудования, статическое электричество, утечка токсичных и вредных веществ в атмосферу. – В ходе выполнения работы рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты (перчатки, халат) – Возможны следующие воздействия на окружающую среду в процессе выполнения работы и направления утилизации отходов: Загрязнение водостоков и воздуха химическими веществами; утилизация отходов проходит на специальном полигоне
---------------------------------	---

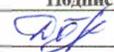
<p>Перечень разделов пояснительной записки, подлежащих исследованию, проектированию и разработке</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Обзор литературы по теме «Различные подходы к получению 2-аминопирролов, в том числе с использованием перегруппировки Курциуса» – Объект и методы исследования – Экспериментальная часть – Результаты проведенного исследования – Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение – Социальная ответственность – Заключение
<p>Перечень графического материала</p>	<p style="text-align: center;">-</p>
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p>	
<p style="text-align: center;">Раздел</p>	<p style="text-align: center;">Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Маланина Вероника Анатольевна, доцент ОСГН ШБИП, к.э.н.</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Гуляев Милий Всеволодович, старший преподаватель ООД ШБИП</p>

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	<p style="text-align: center;">01.02.2023 г.</p>
--	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
<p>Доцент НОЦ Н.М. Кижнера</p>	<p>Юсубова Роза Явидовна</p>	<p>к.х.н</p>		<p>01.02.2023 г.</p>

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
<p>4Д91</p>	<p>Дородных Кирилл Александрович</p>		<p>01.02.2023 г.</p>

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

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки (ООП/ОПОП) 19.03.01 Биотехнология (ООП Биотехнология)
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
 Период выполнения весенний семестр 2022/2023 учебного года

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
4Д91	Дородных Кирилл Александрович

Тема работы:

Получение аминопирролов и изучение их химических свойств
--

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	05.06.2023 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
05.06.2023 г.	Основная часть	75
05.06.2023 г.	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	15
05.06.2023 г.	Социальная ответственность	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

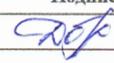
Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Юсубова Роза Явидовна	к.х.н.		01.02.2023 г.

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП/ОПОП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Лесина Ю.А.	к.х.н.		01.02.2023 г.

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Дородных Кирилл Александрович		01.02.2023 г.

Реферат

Выпускная квалифицированная работа содержит 97 страниц, 20 таблиц, 6 рисунков, 50 источников, 1 приложения.

Ключевые слова: пирролкарбоновые кислоты, ацилазиды, аминопирролы, трифторацелирование, перегруппировка Курциуса, Вос-защита.

Объектами исследования являются пирролкарбоновые кислоты, ацилазиды, изоцианаты, Вос-защищенные аминопирролы и аминопирролы по второму положению.

Цель работы: синтез малоизученных производных *1H*-пиррол-2-ацилазидов и 2-амино-*1H*-пирролов и исследование их химических свойств.

В процессе исследования был проведен сбор и анализ литературы по теме квалификационной работы, экспериментальные работы, установление структур синтезированных соединений современными физико-химическими методами анализа (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), а также проведен анализ полученных данных.

В результате исследования синтезированы как ранее неописанные, так и находящиеся в базах данных, но не имеющие полного описания физико-химических свойств пирролазиды, трет-бутилпирролкарбаматы и аминопирролы и исследованы их некоторые свойства.

Область применения: тонкий органический синтез, фармацевтическая промышленность.

Содержание

Реферат	9
Введение.....	12
Список сокращений.....	14
1 Основной раздел.....	15
1.1 Различные подходы к получению 2-аминопирролов, в том числе с использованием перегруппировки Курциуса (литературный обзор)	15
1.1 Особенности получения аминопирролов	15
1.2 Методы получения 2-амино-1Н-пирролов	17
1.3 Способы перегруппировки Курциуса	24
1.5 Биологически активные соединения, включающие в себя структуру аминопиррола, а также бипирролы и продопанины	26
1.2 Экспериментальная часть.....	29
1.2.1 Объект и методы исследования	29
1.2.2 Характеристика используемых веществ	29
1.2.3 Синтез и исследование свойств аминопирролов	31
1.3 Результаты проведенного исследования.....	46
1.3.1 Получение 2-амино-1Н-пирролов	46
Задаче для раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» ..	53
2 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и энергосбережение	54
2.1 Предпроектный анализ. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	55
2.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	55
2.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	56
2.1.3 SWOT-анализ.....	59
2.2 Планирование научно-исследовательских работ.....	60
2.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	60
2.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ	61
2.2.3 Разработка графика проведения научно-исследовательской работы	62
2.3 Бюджет научного исследования	64
2.3.1 Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов).....	64
2.3.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	66
2.3.3 Основная и дополнительная заработная плата исполнителей научно-исследовательской работы.....	68
2.3.4 Отчисления в небюджетные фонды (страховые отчисления)	69
2.3.5 Расчет затрат на научные и производственные командировки.....	70

2.3.6 Оплата работ, выполняемых сторонними организациями.....	70
2.3.7 Накладные расходы	71
2.3.8 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта.....	71
2.4 Выводы по разделу	71
Задание для раздела «Социальная ответственность»	74
3 Социальная ответственность.....	75
3.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	75
3.2 Производственная безопасность	76
3.2.1 Производственные факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего	77
3.2.2 Повышенный уровень шума	78
3.2.3 Производственные факторы, обладающие свойствами химического воздействия на организм человека	79
3.2.4 Отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения	80
3.2.5 Опасные и вредные производственные факторы, связанные с электрическим током ...	82
3.3 Пожарная безопасность	84
3.4 Экологическая безопасность	85
3.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	86
3.6 Выводы по разделу	87
Заключение	88
Список использованных источников	93
Приложение А	97

Введение

Пиррол и его производные – важные полупродукты в синтезе БАВ, и на их основе созданы десятки лекарств. Не так мало, лекарственных средств, экспериментальных препаратов и соединений с биологической активностью среди 1-, 2-, или 3-аминопирролов.

Аминопирролы имеют ряд проблем при их синтезе, выделении и хранении, в особенности 2-аминопирролы, подробно изучаемые в данной работе. Основные методы их получения связаны с циклизациями, а также сочетаниями двух или более функционально нагруженных или сопряженных двойными связями молекул, однако их предварительный синтез обычно время- и ресурсозатратен; работа с этими веществами может быть осложнена рядом других факторов, например, нитрилы, являющиеся распространенным реагентом в данных синтезах, обладают токсичными для человека и окружающей среды свойствами. Поэтому необходимо исследование иных путей получения 2-аминопирролов, как модификация пиррольного кольца.

Целью данной работы было синтезировать ранее неизвестные или известные, но не имеющие полного описания в базах данных пиррол-2-ацилазиды, Вос-2-аминопирролы и 2-аминопирролы и исследовать их химические свойства.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Синтезировать различными способами производные *1H*-пиррол-2-карбоновой кислоты, в т.ч. N-защищенные;
2. Синтезировать производные *1H*-пиррол-2-ацилазидов, трет-бутил-*1H*-пиррол-2-карбаматов и 2-амино-*1H*-пирролов и доказать их структуры;
3. Провести структурный анализ полученных соединений и исследовать их химические свойства.

Научная новизна: Впервые получены некоторые пирролацилазиды, изоцианопирролы по второму положению.

Проведена проверка гипотезы, что тозилированный по гетероатому 2-амино-*1H*-пиррол более стабилен при выделении и хранении, в отличие от

незащищенного аминопиррола по гетероатому. Впервые получен защищенный тозильной группой по гетероатому 2-амино-1*H*-пиррол. Установлено, что защищенные по гетероатому пирролы более стабильные исходные субстраты для получения аминопроизводных.

В перспективе разработанная методика будет применяться для синтеза новых 2- и 3-аминопиррольных соединений с различными более сложными заместителями в кольце, а также при условии получения стабильных аминопроизводных их применение в реакциях диазотирования и т.п. с целью получения биологически активных соединений (например, различных производных бипирролов и продигенинов).

Значимость работы: Исследование возможности синтезировать различные производные 2-аминопиррола через альтернативный путь с использованием доступных пирролкарбоновых кислот вносит вклад в теорию химии пятичленных гетероциклических соединений и открывает новые синтетические возможности для получения важных синтонов с последующим их изучением и использованием в органическом синтезе.

1 Основной раздел

1.1 Различные подходы к получению 2-аминопирролов, в том числе с использованием перегруппировки Курциуса (литературный обзор)

1.1.1 Особенности получения аминопирролов

Исключительность пиррольного кольца в отличие от бензольного заключается в том, что первый имеет π -избыточный характер, т. е. π -электронная плотность на атомах углерода здесь выше, чем у бензола. Следовательно, пиррол проявляет высокую реакционную способность в реакциях электрофильного замещения и не склонен к нуклеофильному замещению. Поэтому пиррол не может одностадийно перейти в аминопиррол, как это возможно по реакции Чичибабина для пиридина, его бензологов и некоторых других электрондефицитных гетероциклических соединений (азинов и некоторых азолов) [1] (схема 1).

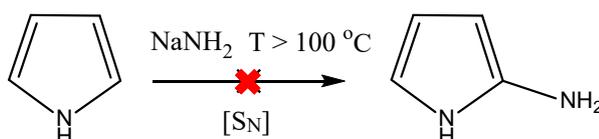


Схема 1

Распространенным методом синтеза 3-аминопирролов является реакция Торпа-Циглера, являющаяся самоконденсацией алифатических и ароматических нитрилов, катализируемая основаниями, в результате которой образуется соответствующий енамин, и в случае пирролов с параллельной циклизацией (схема 2) [2].

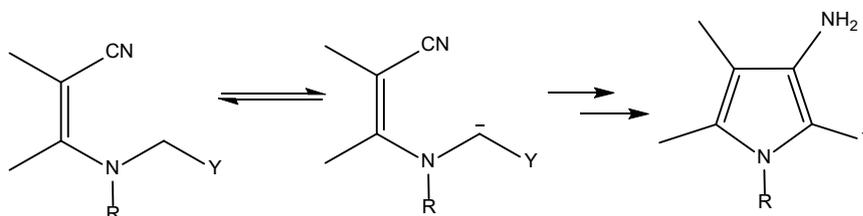


Схема 2

Есть и иные способы синтеза 3-амино-1H-пирролов: модификации синтеза пиррола по Кнорру с использованием, допустим, коммерчески доступного замаскированного альдегида, этил-(этоксиметил)цианоацетата

и диэтиламиномалоната, реагирующих с метоксидом натрия в метаноле в течение трех часов, с обратным холодильником, как показано в работе (схема 3) [3].

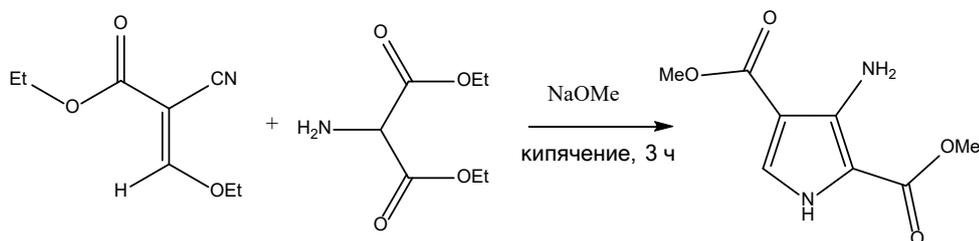


Схема 3

Синтезировать 1-амино-1H-пирролы, тоже не особо сложно. Так, по методике [4] с использованием гидросиламин-О-сульфоновой кислоты, щелочи KOH и воды или О-мезитиленсульфонилгидросиламина, гидроксида натрия NaH и дихлорметана CH₂Cl₂ можно получить из пиррол-2-аля 1-амино-2-циано-1H-пиррол (схема 4).

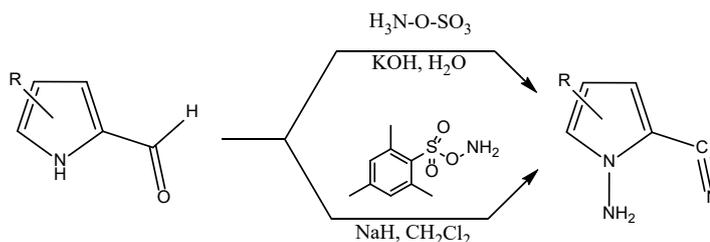


Схема 4

N-аминопирролы также образуются в результате реакции α-алкиновых эпоксидных смол с гидразином или N,N-диметилгидразином [5].

N-аминирование производных пиррола осуществляется путем реакции 1,4-дифенил-1,4-бутандиона с тиосемикарбазидом с последующей обработкой производного тиокарбамоила этоксидом натрия в этаноле при 150 °С. Этот способ может быть значительно улучшен, когда № вступает в реакцию с трет-бутилкарбаматом в этанол-уксусной кислоте с последующим расщеплением хлористым водородом полученного карбо-трет-бутоксипроизводного (схема 5) [6].

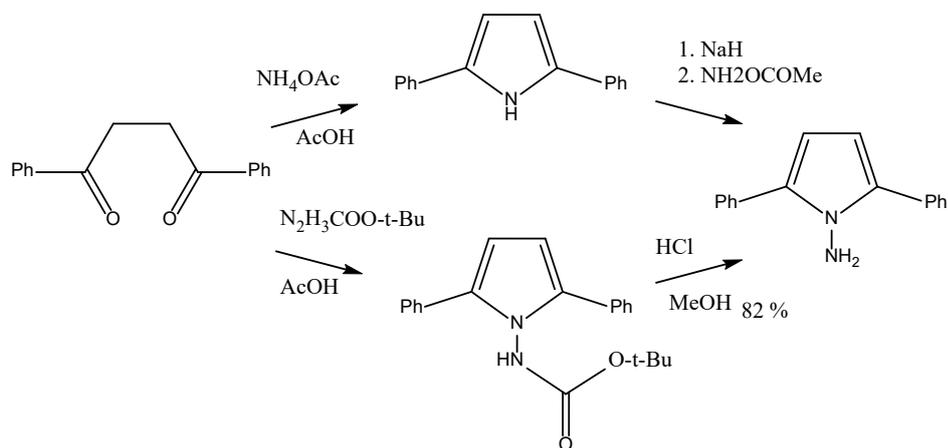


Схема 5

Для производных 2-амино-1H-пирролов рассмотрим более подробно существующие методы получения и их особенности.

1.1.2 Методы получения 2-амино-1H-пирролов

1.1.2.1 Кольцевой синтез из алифатических нитрилов

Одним из распространенных способов получения пиррольных структур, в т.ч. с аминогруппой, способной находиться в 1-, 2- и 3-положениях является способ циклизации различных по строению алифатических нитрилов. Он имеет несколько вариаций по реагирующим веществам и механизмам.

1. Путем циклизации N-замещенного 2-(аминометил)сукцидонитрила общей формулы, легко доступного из 2-(оксиметил)сукциновой кислоты и первичных аминов, под действием спиртов щелочных металлов (схема 6) [7].

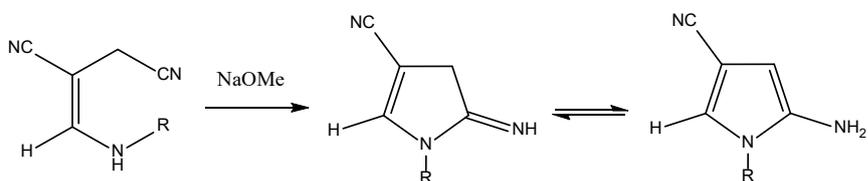


Схема 6

Синтез может проходить и с участием трех компонентов, как это показано в работе [8]: реакция бензилиденмалононитрила с 4-хлортиофенолом и циклогексилизоцианидом в смешанном растворителе дает только продукт ** с хорошими выходами (схема 7). Авторы обращают внимание на то, что реакции изоцианидов с нуклеофилами и гем-диактивированными олефинами

3. Синтез с активированным соединением CH_2CN , таким как малононитрил, алкилцианоацетат или сульфонильное производное.

В результате реакции малононитрила с α -аминокислотами (схема 10) [11].

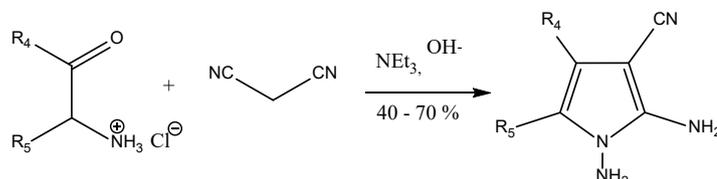


Схема 10

Согласно работе [12], 2-аминопирролы можно синтезировать конденсацией 3-гидрокси-2-бутанона с первичными аминами в кипящем циклогексане с образованием промежуточных α -аминокетонов и их последующей конденсацией без выделения как с 1-бутилцианоацетатом с получением 36 – 87 % выхода 2-амино-3-трет-бутоксикарбонил-4,5-диметилпиррола, так и с метилцианоацетатом с получением 33 % выхода 1-бензил-2-амино-3-метоксикарбонил-4,5-диметилпиррола (схема 11).

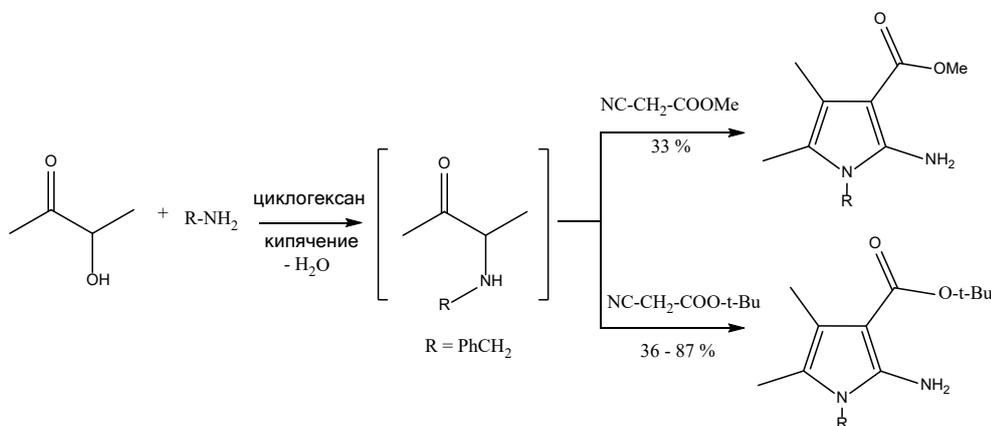


Схема 11

Получение 2-аминопирролов с использованием сульфов [13] начинается также с конденсации 3-гидрокси-2-бутанона с первичными аминами при кипячении в течение 1 ч, но уже не в циклогексане, а в бензоле с добавлением соляной кислоты. Далее проводят синтез образовавшегося *in situ* α -аминокетона с арилсульфонилнитрилом с получением 34,2 – 95,7 % выхода 2-амино-3-арилсульфанил-4,5-диметилпиррола (схема 12).

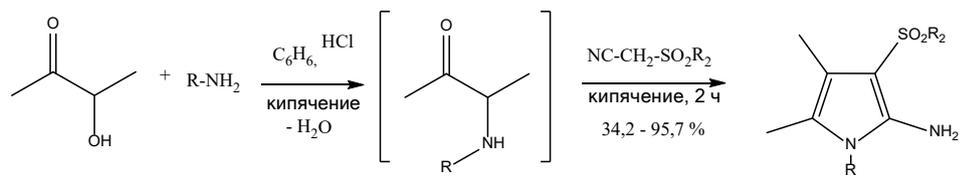


Схема 12

4. Путем присоединения диазокарбонильных соединений к алкилиденмалонитрилам, включая 2-(циклогексилиден)малонитрил, в присутствии основания (схема 13) [14].

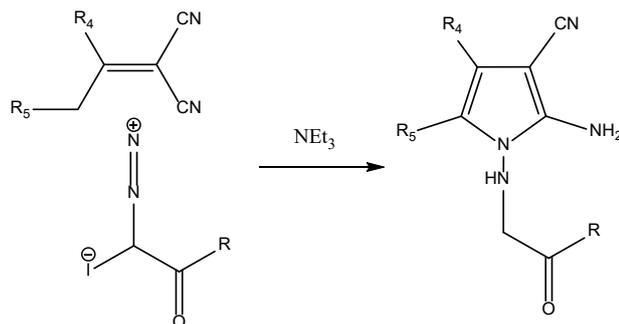


Схема 13

5. В ходе реакции винилазидов и нитрилов. Относительно недавняя работа по получению производных полифункционализированного 2-аминопиррола с выходами от умеренных до высоких (60 – 96 %). Синтез проводится в смеси растворителей EtOH:H₂O при 80 °С без каких-либо добавок [15] (схема 14). В литературе утверждается, что при использовании α-азидовинилэфиров в качестве субстратов электронная и пространственная природа заместителей не влияла на выход продуктов. Достижение высоких выходов при отсутствии катализатора и легкая обработка являются важными преимуществами этой процедуры. Недостатком является токсичность исходных реагентов для окружающей среды и человека.

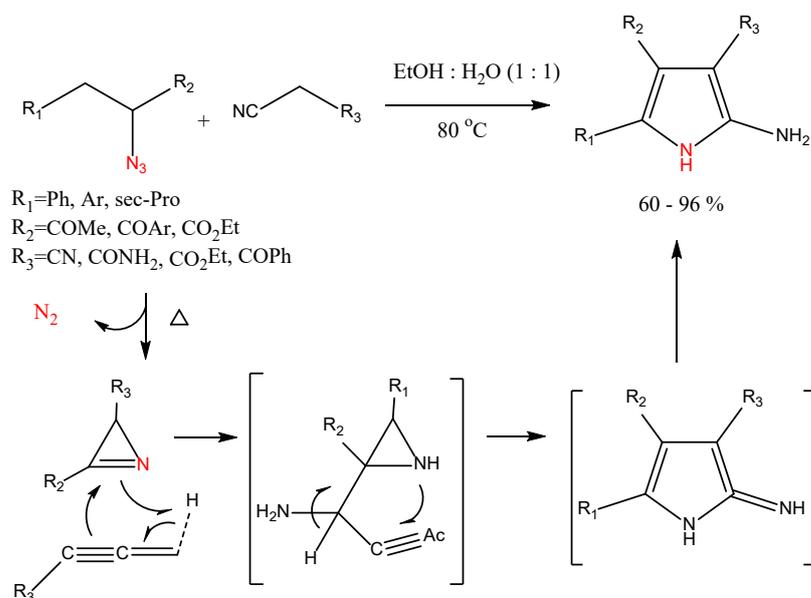


Схема 14

1.1.2.3 Синтез пиррольного кольца из производных бутадиена

Аминопирролы можно получать из производных бутадиена. Так, 1,4-бис(диметиламино)-1,3-бутадиен плавно реагирует с первичными аминами при температуре от 30 до 90 °С с образованием соответствующих N-замещенных пирроленов (схема 15) [16]. Но такие показатели характерны не для всех производных: в реакции 1,4-дйодтетрафенилбутадиена с динатриевым анилидом пентафенилпиррол наблюдается всего 9 % выход целевого продукта [17]. Данная реакция попадает под рамки синтеза Кнорра, так как с бутадиеновой частью реагирует замещенный амин.

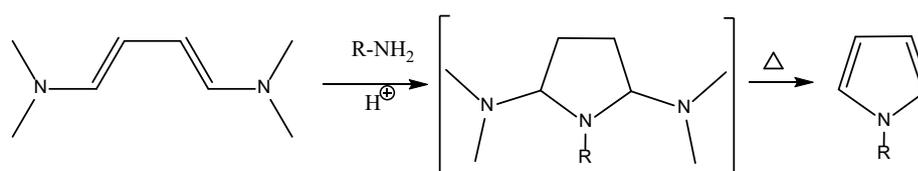


Схема 15

При обработке минеральными кислотами легко доступные производные 1,4-диаминобутадиена, катализируемые присоединением оснований меркаптанов к тетрацианатану, циклизируются в 3,4-дицианпирролен (схема 16). Интересно, что состав производных пиррола зависит как от используемого меркаптана, так и от концентрации кислоты [18].

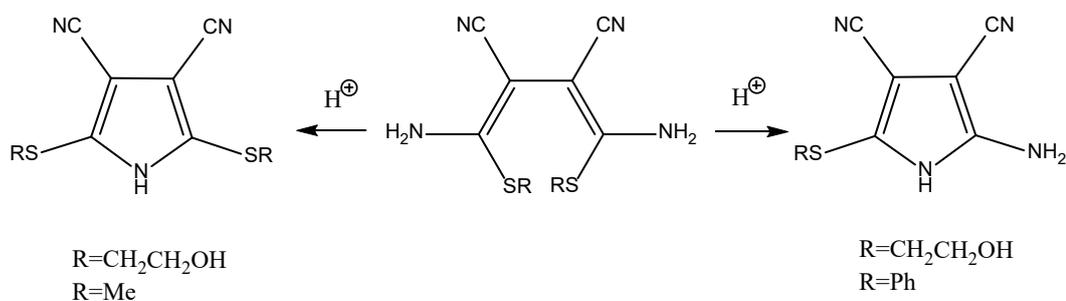


Схема 16

1.2.2.3 Циклизация аминопроизводных хальконов

3-Амино-2,5-дифенилпиррол был синтезирован путем циклизации α -амино- β -аминометилхалькона (схема 17) [19].

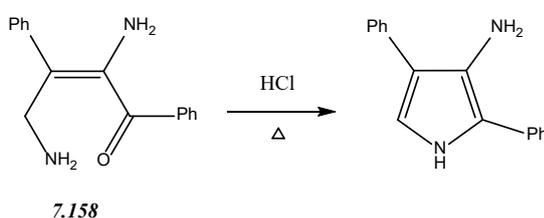


Схема 17

1.1.2.4 Каталитическое гидрирование производных пиррола

Подразумеваются различные изменения функциональных групп пиррольного кольца, за счет разнообразия которых данный способ получения 2-аминопирролов также часто используется, как Синтез Пааля-Кнорра и аналогичные ему. Известны работы, в которых изменение претерпевают нитрозо- [20], нитрогруппы [21], а также диазопроизводные [22].

Промежуточные продукты восстановления нитрозоаминопирролена редко выделяются и недостаточно охарактеризованы: в результате реакции 3-нитрозо-2,5-дифенилпиррола с порошком меди в ледяной уксусной кислоте образуется продукт восстановления, который был получен в виде производного азоксипиррола [23]. При обработке относительно более кислотостойкого 3-нитрозо-2,4,5-трифенилпиррола гидразином в кислой среде образуются два изомера 3-гидроксиламино-2,4,5-трифенилпиррола с т. пл. 178 °С и 168 °С соответственно [24]. Оба могут быть получены с лучшими выходами за счет восстановления, в дополнение к другим продуктам [25] с помощью ионов металлов (Fe(II), Cu (I) и др.). Изомер с более глубоким

плавлением также доступен путем окисления 3-амино-2,4,5-трифенилпиррола в кислот, но не в щелочной среде.

1.1.2.5 Изомеризация бициклического промежуточного продукта

Этоксикарбонилнитрен, полученный пиролизически (около 130 ° C) из этилкарбоназида, реагирует с пирролом с образованием 1-этоксикарбонил-2-аминопиррола [26]: первичное образование имеет 2,3-аддукт с последующей изомеризацией до 1-этоксикарбонил-2-аминопиррола.

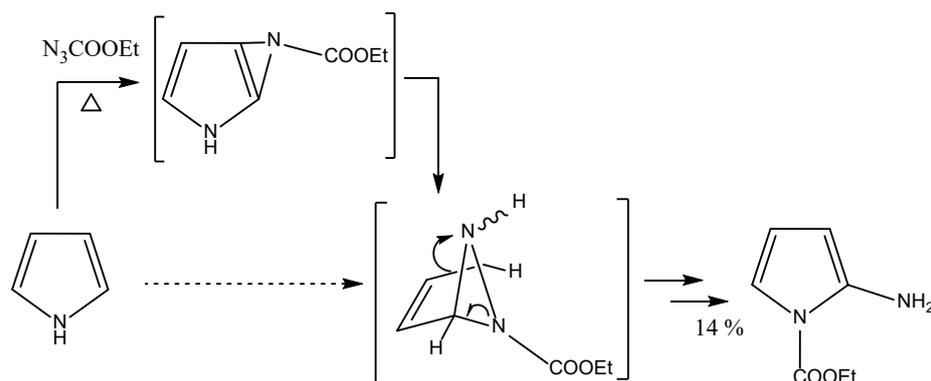


Схема 22

1.1.2.6 Перегруппировки по Бекману

Некоторые β-ациламинопирролы [27], а также α-пирролуретаны (в том числе их чувствительные к кислоте алкильные производные [28]) получены путем перегруппировки по Бекману или Курциусу соответствующих соединений. Были представлены пирролоксимы и карбонсауреазиды соответственно.

1.2 Способы перегруппировки Курциуса

Методом модификации пиррольного кольца с получением аминогруппы и исключая использование сложно сопряженных субстратов, является использование перегруппировки Курциуса.

Для данного способа важным является наличие карбоксильной группы в нужном положении пиррольного кольца. Данная функциональная группа претерпевает превращение до замещенного 2-(Азидокарбонил)-1Н-пиррола, или же 1Н-пиррол-2-ацилазида, который известен как универсальный реагент для синтеза гетероциклов и натуральных продуктов [29].

Ацилазид обычно получают в результате реакции хлоридов кислот или любых хлоридов [9] с азидом натрия [10] или триметилсилилазидом [11]. Их также получают путем обработки ацилгидразинов азотистой кислотой [12]. (Схема 1.6).

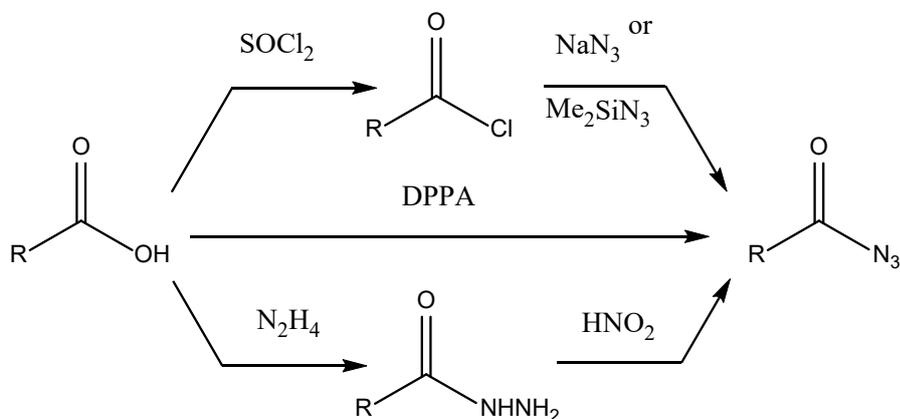


Схема 1.6

Альтернативно, соединение может быть образовано в результате прямой реакции карбоновой кислоты с дифенилфосфорилазидом (DPPA). [13] (Схема 1.6). Такой способ гораздо проще в выполнении и менее трудоемок, т.к. исключает выделение промежуточных полупродуктов хлорангидрида или ацилгидразина. Тем более что эта единственная реакция протекает в более или менее нейтральных и неокисляющих условиях, и не требуется ни сильной щелочи в реакции Хофмана, ни сильной кислоты в реакции Шмидта.

Из него легко при кипячении с трет-бутиловым спиртом количественно образовать защищенный по аминогруппе 1Н-пиррол (Вос- α -аминопиррол), после чего снять с данного полупродукта Вос-группу. Трет-бутанол играет роль как растворителя, так и реагента. В сравнении с фенолом или бензиловом спирте в диоксане трет-бутанол способствовал хоть и незначительно, но большему выходу продукта с защищенной аминогруппой [13].

Считалось, что перегруппировка Курциуса представляет собой двухстадийный. Однако недавние исследования показали, что термическое разложение является согласованным процессом, причем стадия потерей газообразного азота с образованием ацилнитрена с последующей миграцией R-группы с образованием изоцианата происходят одновременно, из-за

отсутствия каких-либо побочных продуктов введения нитрена, наблюдаемых или выделенных в реакции [14] (схема 1.7).

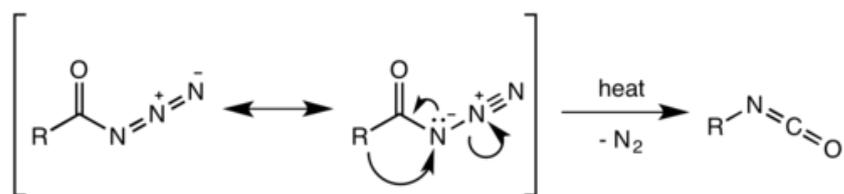


Схема 1.7

Образовавшийся изоцианат затем может быть гидролизован с образованием первичного амина или подвергнут нуклеофильной атаке спиртами и аминами и иными реагентами [15].

В работе может быть применимо использование катализатора из трифторида бора или трихлорида бора, которые могут снизить температуру разложения, необходимую для перегруппировки, примерно на 100 ° C и значительно увеличивает выход изоцианата [16]. Перегруппировка катализируется обеими кислотами Бренстеда и Льюиса, посредством протонирования или координации с ацильным атомом кислорода соответственно.

1.3 Различные способы снятия Вос-защиты

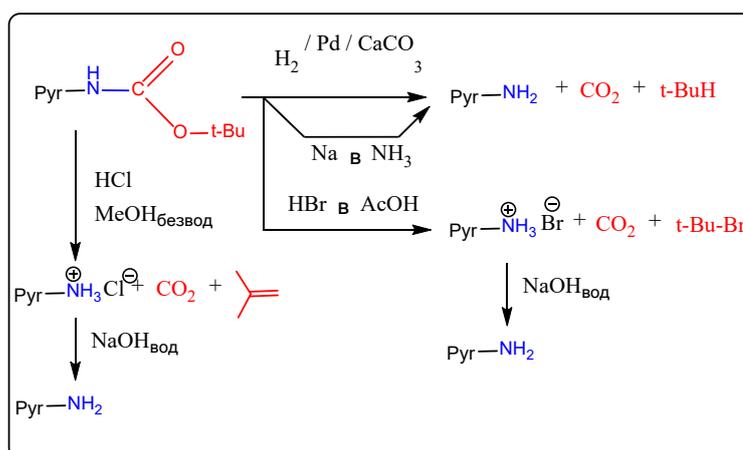


Рисунок 1 – Способы снятия Вос-защиты

1.4 Биологически активные соединения, включающие в себя структуру аминопиррола, а также бипирролы и продигинины

Несколько 1-ариламино-1Н-пирролов и 4-(1Н-пиррол-1-имино)-2,5-циклогексадиенов проявляют антибактериальную активность в отношении Золотистого стафилококка и некоторых протей и антибактериальная активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и синегнойной палочки. 1-(4-гидроксифенил-1-амино)1Н-пирролы ингибировали *S. aureus*.

N-Замещенные 2-бутиламино-1Н-пирролы полезны в качестве средств защиты растений. Различные 5-замещенные 2-амино-1Н-пирролы и соответствующие им ациламинопроизводные проявляют антиаритмическую и анестезирующую активность, и в некоторых случаях активность была сопоставима или даже выше, чем у структурно коррелированного лидокаина. N-метилзамещенные пирролы, по-видимому, более действенны и токсичны, чем соответствующие N-незамещенные производные. Все эти соединения проявляют острые побочные эффекты со стороны ЦНС в дозах, которые существенно не отличаются от тех, которые требуются для обеспечения эффективности.

Производное Оксамата проявляет антиаллергическую активность и снижает уровень липопротеинов холестерина в сыворотке крови у крыс. 3-Циано- и 3-карбоксамидозамещенные производные были протестированы на противосудорожную активность у мышей. В некоторых случаях аминокпирролы пентилентетразолов проявляли противосудорожную активность, которая выше, чем у триметадона. Как правило, производные нитрила более активны по сравнению с аналогами карбамоила из-за более высокой растворимости в липидах.

2-Ацетиламино-3-циано-4-фенил-1Н-пиррол проявляет гербицидную активность в послевсходовых тестах против *Solanum lycopersicum*, *Sinapis ulna* (горчица), *Stelluriu media* и *Phaseolus vulgaris*. Это же соединение также оказывает регулирующее воздействие на растения.

Меркапто-3,4-дициано-2-амино-1Н-пиррол был использован в синтезе агликона производных тойокамицина и туберкулидина, которые проявили антибиотическую и противоопухолевую активность. А аналог 5-бром-2-

амино-1Н-пиррола был использован в качестве синтона при общем синтезе тойокамицина, сангивамицина и туберкулидина, ряда пирроло[2,3-d]пиримидиновых нуклеозидных антибиотиков.

2-Амино-1Н-пирролы и соответствующие производные 2-ациламино- являются синтонами для синтеза пирроло[1,2-n]1,3-дiazеинового кольца, которое проявляет острое гипотензивное действие у крыс.

Незамещенные амины также были использованы в качестве исходных материалов для синтеза оснований Шиффа, которые проявляют противовирусную активность.

Интересно, что токсичность аминопирролов, за редким исключением, очень низка.

По такому большому спектру различных биологических активностей и химического потенциала в тонком органическом синтезе поиск оптимального пути получения аминопирролов и получение из них других соединений, в частности солей диазония для дальнейших синтезов, актуально.

1.2 Экспериментальная часть

1.2.1 Объект и методы исследования

В качестве приборов для физико-химических методов анализа с целью контроля хода реакции, определения состава реакционной смеси, определения чистоты продукта, доказательства полученного соединения использовали ЯМР-спектрометр Bruker AVANCE III HD 400 MHz (внутренний стандарт – TMS), ИК-спектрометр с преобразованием Фурье Agilent Cary 630, газовый хроматограф Agilent Technologies 7890A GC System с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ) (газ-носитель – гелий), а также нагревательный столик Кофлера. Отгонку растворителей осуществляли на роторном испарителе BUCHI Rotavapor R-3 с использованием в качестве вакуумного насоса Vacuubrand CVC 3000.

Препаративное разделение продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии в стеклянной колонке диаметром, равным 1,8 см, и высотой – 25 см, со стекловатой, а также флеш-хроматографии в стеклянной колонке диаметром, равным 3 см, и высотой – 13,5 см.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» с закрепленным слоем SiO₂ и «Merck» (SiO₂, 60 F254, 0.25 мм). Из растворителей для ЯМР-спектроскопии использовали дейтерированный хлороформ (CDCl₃) или дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d₆).

Детектирование пятен было осуществлено в УФ-свете при 254 нм. Дополнительную идентификацию пятен на ТСХ пластинках проводили следующими способами: обработкой раствором 5 % ортофосфорной кислоты в метаноле и прогревании пластинки при 380 °С; реактивом Эрлиха.

1.2.2 Характеристика используемых веществ

Алюминия окись, ацетон, бензол, гексан, диметилсульфоксид, диметилформамид, дихлорметан, диэтиловый эфир, натрия гидроокись, серная кислота, соляная кислота, тетрагидрофуран, триэтиламин, толуол,

уксусная кислота ледяная, хлороформ, этанол, этилацетат использовались марки «хч» без предварительной очистки. Магний сернокислый безводный, трифторуксусная кислота использовались марки «ч» без предварительной очистки. Медь сернокислая (II) 5-водная использовалась марки «чда» без предварительной очистки.

Также использовались ангидрид трифторуксусной кислоты 99 %, диметилсульфоксид-D6 99,8 %, дифенилфосфорилазид 97 %, кальция гидрид 96 %, карбинол 98 %, хлороформ-D 99,8 %, гидрид натрия в минеральном масле 60 %.

Согласно общей литературе [й], 4-толуолсульфонилхлорид подвергался предварительной очистке, пиридин обезвоживанию, из трет-бутанола влага удалялась перегонкой над гидридом кальция, а диэтиловый эфир перед использованием предварительно очищали от перекисных соединений пропусканием на колонке для флеш-хроматографии с оксидом алюминия и перегоняли над гидридом кальция.

Тетрагидрофуран перед использованием предварительно очищали и осушали от перекисных соединений пропусканием на колонке для флеш-хроматографии с оксидом алюминия и выдерживали сутки над гидроксидом натрия; далее его отфильтровывали от осушителя и заливали в специальную установку для перегонки тетрагидрофурана, добавляли очищенный металлический натрий на ночь при перемешивании и на следующий день кипятили с добавлением бензофенона, добавляя по необходимости металлический натрий; по окончании обезвоживания собирали сконденсировавшийся ТГФ. Вся система для перегонки продувается аргоном.

Пиррол предварительно очищали на коло

Все использованные соединения являются товарными продуктами компании Sigma-Aldrich (Merk), Alfa Aesar, ABCR, Macklin, Реахим и др.

Пиррол предварительно очищали флеш-хроматографией элюентом дихлорметан-метанол 10:1. 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол, 2-фенил-1H-пиррол, 5-фенил-4-этил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, 4-ацетил-3,5-диметил-1H-

пиррол, 1-винил-5-(4-хлорфенил)1Н-пиррол-2-карбоновая кислота, 1-бензил-5-(4-хлорфенил)1Н-пиррол-2-карбоновая кислота и предварительной очистке не подвергались.

1.2.3 Синтез и исследование свойств аминопирролов

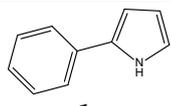
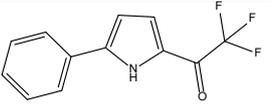
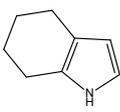
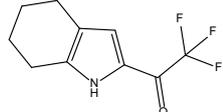
1.2.3.1 Общая процедура А получения трифторацетилпирролов 2а-б

К смеси сухого пиридина (4,41 ммоль, 1,47 экв.), исходного соответствующего пиррола (3 ммоль) и обезвоженного диэтилового эфира (23 мл) в инертной атмосфере аргона добавляют раствор ангидрида ТФУК (4,41 ммоль, 1,47 экв.) в осушенном диэтиловом эфире (6 мл) по каплям при перемешивании в течение 30 мин. Реакционная смесь перемешивалась при кипении (40 °С) 3 ч (ТСХ контроль, элюент: гексан-дихлорметан 1:1).

По окончании реакции реакционную массу нейтрализуют порционно насыщенным раствором соды и выделяют с помощью экстрагирования диэтиловым эфиром (3x15 мл), объединенные органические фракции промывают концентрированным раствором хлорида натрия (1x10 мл) и дистиллированной водой (2x10 мл), а после сушат обезвоженным сульфатом магния, отфильтровывают осушитель, концентрируют с помощью вакуума органическую фракцию и досушивают.

Допускается промывка этанолом для удаления остатков пиридина при необходимости.

Таблица 2.2 – Продукты реакции трифторацетилирования

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
 <p>1a</p>	 <p>2a</p>	92,6 Техн. прод.
 <p>1b</p>	 <p>2b</p>	90,7 Техн. прод.

2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)этан-1-она 2а. Соединение было получено по общей методике А из 2-фенил-1Н-пиррола (430 мг, 3,0

ммоль), пиридина (355 мкл, 4,41 ммоль, 1,47 экв.), ангидрида ТФУК (613 мкл, 4,41 ммоль, 1,47 экв.) с выходом технического продукта 92,6 % в виде коричневого осадка: т. пл. 149 – 153 °С. ИК, ν , см^{-1} : 3307 ($\nu(\text{N-H})$ ср.), 3154, 3120 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 3073 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2919 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$ ср.), 1635 ($\nu(\text{C=O})$ с.), 1518 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}})$ ср.-сл.), 1473, 1454 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ac}}$ ср.-с.), 1411 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{c}}$ ср.-с.), 1130 ($\nu(\text{C-F})$ с.), 1026 ($\delta(\text{C=C-H})_{\text{неплоск}}$ ср.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ : 10,24 (с., $J = 38,2$ Гц, 1H, NH), 7,74 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H, B), 7,50 – 7,45 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H, C), 7,44 – 7,39 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, D), 7,31 (дд, $J = 4,0, 2,0$ Гц, 1H, E), 6,74 – 6,71 (д, 1H, F). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 169,21 (с, A), 143,05 (с, B), 129,40 (д, $J = 13,0$ Hz, C), 129,09 (с, D), 126,23 (с, E), 125,54 (с, F), 123,45 (с, G), 118,46 (с, H), 115,60 (с, I), 110,28 (с, J). ЯМР ^{19}F (377 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: -71,94 (с, 1H, CF_3)

2,2,2-трифтор-1-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)этан-1-он **2б.**

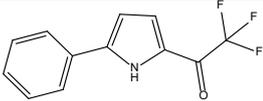
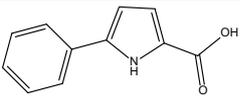
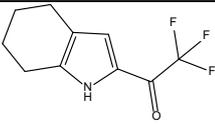
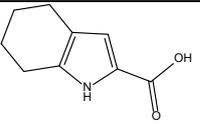
Соединение было получено по общей методике А из 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола (412 мг, 3,4 ммоль), пиридина (403 мкл, 5,00 ммоль, 1,47 экв.), ангидрида ТФУК (695 мкл, 5,00 ммоль, 1,47 экв.) с выходом технического продукта 90,7 % в виде коричневого осадка: т. пл. 128 – 136 °С. ИК, ν , см^{-1} : 3260 ($\nu(\text{N-H})$ ср.), 3090 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2933, 2846 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$ ср.), 1629 ($\nu(\text{C=O})$ с.), 1532 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}})$ ср.-сл.), 1467 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ac}}$ ср.-с.), 1361 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{c}}$ ср.-с.), 1130 ($\nu(\text{C-F})$ с.), 1025 ($\delta(\text{C=C-H})_{\text{неплоск}}$ ср.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 9,51 (уш с, 1H, NH), 6,95 (с, 1H, $\text{C}_{\text{pyr}}\text{H}$), 2,69 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, C), 2,54 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H, D), 1,88 – 1,82 (т, $J = 12,6, 6,3$ Гц, 1H, E), 1,80 – 1,74 (т, 1H, F).

1.2.3.2 Общая процедура Б получения пирролкарбоновых кислот из трифторацилпирролов 3а-б

К раствору соответствующего трифторацилпиррола **2** (0,47 ммоль) в 5,3 мл этаноле добавляют раствор избытка гидроксида натрия (526 мг, 13,16 ммоль, 28,3 экв.) в дистиллированной воде (2,6 мл). Образующийся прозрачный раствор кипятят (80 – 85 °С) 5 ч 30 мин с обратным холодильником (ТСХ контроль, элюенты: гексан-этилацетат 1:0,5, бензол-метанол 1:0,1). По окончании реакции реакцию массу охлаждают до

комнатной температуры, разбавляют дистиллированной водой (32,9 мл) и подкисляют 10 % раствором соляной кислоты до pH 6. Выпавший осадок фильтруют и сушат.

Таблица 2.3 – Продукты галоформного расщепления трифторацелированных производных пиррола

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
 <p>2a</p>	 <p>3a</p>	46,6 Техн. прод.
 <p>2b</p>	 <p>3b</p>	37,5 Техн. прод.

1-фенил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота 3a. Соединение было получено по общей методике Б из вещества **2a** (107 мг, 0,45 ммоль), гидроксида натрия (506 мг, 12,65 ммоль, 28,3 экв.) с выходом 46,6 % (технический продукт не содержал примесей) в виде сиреневого осадка.

4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота 3b. Соединение было получено по общей методике Б из вещества **2b** (101 мг, 0,47 ммоль), гидроксида натрия (526 мг, 13,16 ммоль, 28,3 экв.) с выходом 37,5 % (технический продукт не содержал примесей) в виде бордового осадка.

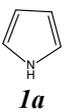
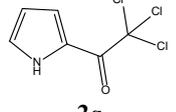
1.2.3.3 Процедура В получения 2,2,2-трихлор-1-(1H-пиррол-2-ил)этан-2-она

К раствору 2,2,2-трихлорацетилхлорида (25,5 мл, 0,227 моль) в сухом диэтиловом эфире (45 мл) в инертной атмосфере аргона при перемешивании на ледяной бане добавляли пиррол (14,3 мл, 0,206 моль). Реакционная смесь перемешивалась на ледяной бане 2 ч (ТСХ контроль, элюент: гексан-дихлорметан 1:1).

По окончании реакции в реакционную массу добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (300 мл), после чего проводили экстракцию этилацетатом (3x100 мл), объединенные органические фракции промывают

концентрированным дистиллированной водой (100 мл), а после сушат обезвоженным сульфатом магния, отфильтровывают осушитель, концентрируют с помощью вакуума органическую фракцию и досушивают с выходом индивидуального продукта 99 % в виде коричневого осадка. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,62 (уш. с., 1H, NH), 7,47 – 7,44 (м, 1H, B), 7,20 – 7,16 (м, 1H, C), 6,45 – 6,32 (м, 1H, D).

Таблица 2.2 – Продукты реакции трихлорацилирования

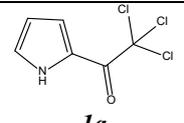
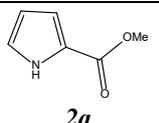
Субстрат	Продукт	Выход, %
1	2	3
 <i>1a</i>	 <i>2a</i>	99 Инд. прод.

1.2.3.4 Процедура Г получения метил 1Н-пиррол-2-карбоксилата

К раствору 1Н-пиррол-2-карбоксилата (4,63 г, 0,022 моль) в метаноле (7 мл) в инертной атмосфере аргона при перемешивании на ледяной бане по каплям добавляли раствор метилата натрия в метаноле (7 мл), полученный растворением металлического натрия (3,46 г, 0,150 моль) в метаноле. Реакционная смесь перемешивалась на ледяной бане 3 ч (ТСХ контроль, элюенты: гексан-этилацетат 1:0,5, бензол-метанол 1:0,1).

По окончании реакции реакцию массу концентрируют с помощью вакуума и добавляют к влажному осадку 10 % раствор соляной кислоты. Далее реакцию массу экстрагируют этилацетатом (3x150 мл), а после сушат обезвоженным сульфатом магния, отфильтровывают осушитель, концентрируют с помощью вакуума органическую фракцию и досушивают с выходом индивидуального продукта 88 % в виде коричневого осадка. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,69 (с., 1H, NH), 6,97 – 6,94 (м, 1H, B), 6,91 – 6,89 (м, 1H, C), 6,25 – 6,22 (м, 1H, D), 3,84 (с., 3H, OMe).

Таблица 2.2 –Получение метилового эфира 2- пиррол карбоновой кислоты из трихлорацетилпроизводного пиррола

Субстрат	Продукт	Выход, %
1	2	3
 1a	 2a	88 Инд. прод.

1.2.3.5 Общая процедура Д получения 1-тозил-1Н-пирролов 5a, 7a

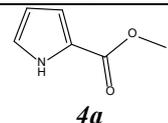
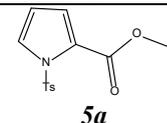
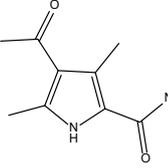
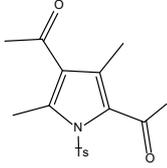
При перемешивании к обезвоженному ТГФ (35 мл) засыпают соответствующий 1-тозил-1Н-пиррол **4** (5 ммоль) и на ледяной бане при 0 °С добавляют гидрид натрия (60 % в минеральном масле) (240 мг, 10 ммоль, 2 экв.). Реакционная масса перемешивалась в течение 30 мин. После этого времени колбу снимают с бани на 30 минут выдержки, после чего, заново опускают в баню и добавляют к реакционной смеси тозилхлорид (1144 мг, 6 ммоль, 1,2 экв.), выдерживая 30 мин в бане (ТСХ контроль, элюенты: гексан-этилацетат 1:0,5, бензол-метанол 1:0,1). После колбу снимают и оставляют перемешивание при комнатной температуре (ТСХ контроль).

При наличии в реакционной массе субстрата допускается добавить по методике 1n гидрида натрия (240 мг, 10 ммоль), 0,5n тозилхлорида (572 мг, 6 ммоль).

По окончании реакции реакционную массу нейтрализуют порционно насыщенным раствором соды и экстрагируют этилацетатом (3x20 мл), объединенные органические фракции промывают концентрированным раствором хлоридом натрия (1x20 мл) и дистиллированной водой (3x20 мл), а после сушат обезвоженным сульфатом магния, отфильтровывают осушитель, концентрируют с помощью вакуума органическую фракцию и досушивают.

При наличии тозилхлорида в техническом продукте эффективнее оказалась флеш-хроматография на силикагеле (элюенты: гексан, гексан-этилацетат 1:0,5), а не повторная экстракция.

Таблица 2.4 – Продукты реакции тозилирования

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
 4a	 5a	88,3 Инд. прод.
 6a	 7a	Не образовалось

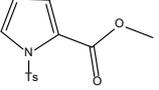
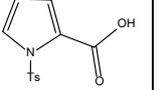
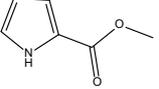
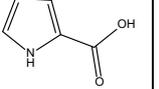
Метил 1-тозил-1H-пиррол-2-карбоксилат 5a. Соединение было получено по общей методике Д из метил 1H-пиррол-2-карбоксилата **4a** (626 мг, 5,0 ммоль), гидрида натрия (60 % в минеральном масле) (240 мг, 10,0 ммоль, 2 экв.), тозилхлорида (1144,0 мг, 6,0 ммоль, 1,2 экв.) с выходом 88,3 % после флеш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента гексана и гексан-этилацетата 1:0,5 в виде белого кристаллического осадка: т. пл. 99 – 103 °С. ИК, ν , см^{-1} : 3153 ($\nu(\text{C}_{\text{PyT}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 3034 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2956, 2923 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$ ср.), 1725 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ с.), 1593 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}})$ ср.-сл.), 1443 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ac}}$ ср.-с.), 1358 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{c}}$ ср.-с.), 1333 ($\nu(\text{SO}_2)_{\text{ac}}$ сл.-ср.), 1105 ($\nu(\text{SO}_2)_{\text{c}}$ сл.-ср.), 1259 ($\nu(\text{C-O})_{\text{ac}}$ с.), 1208 ($\nu(\text{C}(\text{=O})\text{-O})$ ср.) ацетатная группа, 1054 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S})$ с.), 1025 ($\delta(\text{C}=\text{C}-\text{H})_{\text{неплоск}}$ ср.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7,86 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H, А), 7,71 (дд, $J = 3,1, 1,9$ Гц, 1H, В), 7,31 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H, С), 7,03 (дд, $J = 3,6, 1,9$ Гц, 1H, D), 6,29 (т, $J = 3,4$ Гц, 1H, Е), 3,71 (с, 3H, F), 2,41 (с, 3H, G).

4-ацетил-3,5-диметил-1-тозил-1H-пиррол-2-ацилазид 7a. Соединение по общей методике Д из вещества **6a** (41 мг, 0,2 ммоль), гидрида натрия (60 % в минеральном масле) (9,6 мг, 0,4 ммоль, 2 экв.) и тозилхлорида (45,8 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.) не было получено, продукт не наблюдался.

1.2.3.6 Общая процедура Е получения 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты из метил 1H-пиррол-2-карбоксилата 3в-г

К раствору соответствующего 1H-пиррол-2-карбоксилата (0,5 ммоль) в метаноле (3,5 мл) при перемешивании и комнатной температуре добавлен 4-х

кратный избыток 2 М раствора гидроксида калия (112 мг, 2 ммоль, 4 экв.) в воде (1 мл) (ТСХ контроль, элюенты: дихлорметан, бензол-уксусная кислота 1:0,05). Реакционная масса перемешивалась 24 ч, и после отгонки растворителя с помощью вакуума ее нейтрализуют 10 % соляной кислотой до рН 6. Выпавший осадок отфильтровывают с помощью вакуума и досушивают. Таблица 2.5 – Продукты реакции щелочного гидролиза

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
 5a	 3b	36 Инд. прод.
 5b	 3g	56,3 Инд. прод.

1-тозил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота 3b. Соединение было получено по общей методике Е из 1-тозил-1H-пиррол-2-карбоксилата **5a** (1054 мг, 3,77 ммоль), гидроксида калия (847 мг, 15,1 ммоль, 4 экв.), с выходом индивидуального вещества 36 % в виде белого осадка: т. пл. 198 – 200 °С. ИК, ν , см^{-1} : 3139 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 3034 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2956, 2923 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$) ср.), 1674 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ с.), 1593 ($\nu(\text{C}-\text{C}$ кольца) ср.-сл.), 1440 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ac}}$ ср.-с.), 1369 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{c}}$ ср.-с.), 1332 ($\nu(=\text{SO}_2)_{\text{ac}}$ сл.-ср.), 1269 ($\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{ac}}$ с.), 1221 ($\nu(\text{C}(\text{=O})-\text{O})$ ср.) ацетатная группа, 1117 ($\nu(=\text{SO}_2)_{\text{c}}$ ср.-с.), 1085 ($\nu(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{S})$ с.), 1005 ($\delta(\text{C}=\text{C}-\text{H})_{\text{неплоск}}$ ср.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 10,91 (с, 1H, А), 7,82 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, В), 7,81 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, С), 7,31 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, D), 7,23 (дд, $J = 3,6$, 1,8 Hz, 1H, E), 6,36 (т, $J = 3,4$ Гц, 1H, F), 2,42 (с, 3H, G).

1H-пиррол-2-карбоновая кислота 3g. Соединение было получено по общей методике Е из 1H-пиррол-2-карбоксилата **5b** (250 мг, 2,0 ммоль), гидроксида калия (449 мг, 8,0 ммоль, 4 экв.), с выходом индивидуального вещества 56,3 % в виде светло-серого осадка.

1.2.3.7 Общая процедура Ж получения 1Н-пиррол-2-ацилазида из 1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты ба-д

К раствору 1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты **3а-д** (2,0 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) в инертной среде при перемешивании и комнатной температуре добавлены триэтиламин (278 мкл, 2,0 ммоль, 1 экв.) и DPPA (431 мкл, 2,0 ммоль, 1 экв.) (ТСХ контроль, элюенты: гексан-этилацетат 1:1, гексан-этилацетат-уксусная кислота 1:1:0,05, гексан-этилацетат 7:3). Реакционная масса перемешивается 48 ч при комнатной температуре.

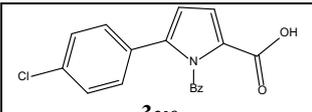
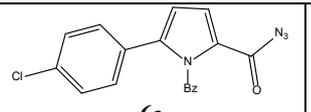
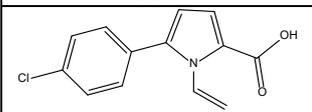
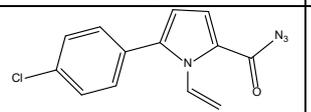
По окончании реакции в реакционную смесь добавляют при перемешивании (также желательно затирают стеклянной палочкой) 10 мл дистиллированной воды. Образующийся осадок фильтруют с помощью вакуума и досушивают. Если продукт образуется в виде масла, то его выделяют с помощью экстрагирования этилацетатом (3x10 мл), объединенные органические фракции промывают дистиллированной водой (1x10 мл), а после сушат обезвоженным сульфатом магния, отфильтровывают осушитель, концентрируют с помощью вакуума органическую фракцию и досушивают.

В зависимости от продукта для получения его в индивидуальном виде применяются колоночная хроматография или флеш-хроматография на силикагеле.

Таблица 2.6 – Продукты реакции получения ацилазидного производного пиррола

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
 3в	 6а	95.8 Техн. прод.
 3д	 6б	72 Инд. прод.
 3е	 6в	92 Инд. прод.

Продолжение таблицы 2.6

 3z	 6z	6 Инд. прод.
 3d	 6d	79,9 – 81,3 Техн. прод. 18 Инд. прод.

1-тозил-1H-пиррол-2-ацилазид 6a. Соединение было получено по общей методике Ж из 1-тозил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **3в** (106,1 мг, 0,4 ммоль), триэтиламина (56 мкл, 0,4 ммоль, 1 экв.) и DPPA (86 мкл, 0,4 ммоль, 1 экв.) с выходом технического продукта 80,2 % в виде темно-оранжевого осадка.

4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ацилазид 6б. Соединение было получено по общей методике Ж из 4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **3д** (362,4 мг, 2,0 ммоль), триэтиламина (278 мкл, 2,0 ммоль, 1 экв.) и DPPA (431 мкл, 2,0 ммоль, 1 экв.) с выходом 72 % после флеш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента гексана и гексан-этилацетата 1:1 в виде светло-розового осадка: т. пл. 124 –127 °С. ИК, ν , cm^{-1} : 3283 ($\nu(\text{N-H})$ с.), 3000 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2978, 2922 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}})$ сл.), 2142 ($\nu(\text{C-N}_{\text{азидн}})_{\text{асим}}$ с.), 1624 ($\nu(\text{C=O})$ с.), 1546, 1507 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}}\text{-C}_{\text{Pyr}})$ ср.), 1473, 1409 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ас}}$ с.-ср.), 1379 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{с}}$ с.), 1264 ($\nu(\text{C-N}_{\text{азидн}})_{\text{асим}}$ с.), 1027 ($\delta(\text{C=C-H})_{\text{неплоск.}}$ с.-ср.), 870 ($\delta(\text{C-H})$ ср.-сл.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,05 (уш с, 1H, NH), 2,62 (с, 1H, B), 2,53 (с, 1H, C), 2,46 (с, 1H, D). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 195,53 (с, CO), 164,74 (с, B), 140,86 (с, C), 132,45 (с, NCO), 124,70 (с, E), 119,61 (с, F), 31,53 (с, G), 15,35 (с, H), 13,06 (с, I).

5-фенил-4-этил-1H-пиррол-2-ацилазид 6в. Соединение было получено по общей методике Ж из 5-фенил-4-этил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **3е** (645 мг, 3 ммоль), триэтиламина (417 мкл, 3 ммоль, 1 экв.) и DPPA (645 мкл, 3 ммоль, 1 экв.) с техническим выходом 92 %. ГХ-МС m/z : [M] 212,1.

1-бензил-5-(4-хлорфенил)1H-пиррол-2-ацилазид 6г. Соединение было получено по общей методике Ж из 1-бензил-5-(4-хлорфенил)1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **3ж** (900 мг, 2,9 ммоль), триэтиламина (403 мкл, 2,9

ммоль, 1 экв.) и DPPA (625 мкл, 2,9 ммоль, 1 экв.) с выходом 6 % после колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента гексан-дихлорметана 1:1 в виде масла.

1-винил-5-(4-хлорфенил)1H-пиррол-2-ацилазид 6d. Соединение было получено по общей методике Ж из 1-винил-5-(4-хлорфенил)1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **3з** (247,7 мг, 1 ммоль), триэтиламина (139 мкл, 1 ммоль, 1 экв.) и DPPA (216 мкл, 1 ммоль, 1 экв.) с выходом 79,9 – 81,3 % технического продукта и 18,0 % после колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента: гексана и гексан-этилацетата 1:0,5 в виде масла: т. кип. 144 – 152 °С. ИК, ν , см^{-1} : 3133, 3110 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2922, 2852 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$ сл.), 2282 ($\nu(\text{N}=\text{C}=\text{O})_{\text{асим.}}$ сл.), 2137 ($\nu(\text{C}-\text{N}_{\text{азидн}})_{\text{асим.}}$ с.), 1660 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ с.), 1635 ($\nu(\text{C}_{\text{Alk}}=\text{C}_{\text{Alk}})$ ср.-сл.), 1530 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}}-\text{C}_{\text{Pyr}})$ ср.), 1451, 1427 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ас.}}$ с.-ср.), 1340 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{с.}}$), 1292 ($\nu(\text{C}-\text{N}_{\text{азидн}})_{\text{асим.}}$ с.), 1053 ($\nu(\text{C}-\text{Cl})_{\text{сим.}}$ с.-ср.), 1017 ($\delta(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ ср.).

1.2.3.8 Процедура 3 получения 1H-пиррол-2-изоцианата **8a**

Для получения 1H-пиррол-2-изоцианата необходим нагрев в ТГФ в течение часа в микроволновом реакторе (ТСХ контроль, элюент: дихлорметан-метанол 1:0,1).

Таблица 2.7 – Продукт реакции термического разложения ацилазида до изоцианата с потерей газообразного азота

Субстрат	Продукт	Выход, %
1	2	3
		95 Инд. прод.
6z	8a	

4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-изоцианат 8a. Соединение было получено по методике 3 из 4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ацилазида **6z** (53,5 мг, 0,3 ммоль), с выходом индивидуального вещества 95 % в виде оранжевого осадка. т. пл. 301 °С. ИК, ν , см^{-1} : 3201 ($\nu(\text{N}-\text{H})$ ср.), 3039 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}} \text{sp}^2\text{-H})$ сл.), 2957, 2921 ($\nu(\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$ ср.), 2266 ($\nu(\text{NCO})$ с.), 2133 ($\nu(\text{C}-\text{N}_{\text{азидн}})_{\text{асим.}}$ сл.),

1608 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ с.), 1523 ($\nu(\text{C}_{\text{Pyr}}-\text{C}_{\text{Pyr}})$ ср.), 1465, 1418 ($\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)_{\text{ac}}$ с.-ср.), 1352 ($\delta(\text{CH}_3)_{\text{с}}$ с.), 1266 ($\nu(\text{C}-\text{N}_{\text{азидн}})_{\text{асим}}$ с.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,97 (уш с, 1H, NH), 2,46 (с, 1H, B), 2,40 (с, 1H, C), 2,21 (с, 1H, D). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 195,10 (с, CO), 131,09 (с, B), 125,67 (с, C), 120,74 (с, NCO), 114,81 (с, E), 111,83 (с, F), 31,02 (с, G), 14,95 (с, H), 11,39 (с, I).

1.2.3.9 Процедура И получения трет-бутил 1H-пиррол-2-карбамата 9a из 1H-пиррол-2-ацилазида 6g

К соответствующему 1H-пиррол-2-ацилазиду **6g** (0,97 ммоль) добавлен обезвоженный трет-бутанол (5 мл, 52,3 ммоль) в инертной среде при перемешивании и кипении при 110 °С в течение 1,5 ч (ТСХ контроль, элюент: дихлорметан-метанол 1:0,1).

По окончании реакции реакционную смесь концентрируют с помощью вакуума и досушивают.

Таблица 2.8 – Получение защищенного аминопиррола (Вос-защита) через промежуточный продукт перегруппировки Курциуса, реакция с трет-бутанолом

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
		97,7 Инд. прод.

Трет-бутил 4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбамат 9a.

Соединение было получено по методике И из 4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ацилазида **6g** (200 мг, 0,97 ммоль), трет-бутанола (5 мл, 52,3 ммоль), с выходом индивидуального вещества 97,7 % в виде оранжевого осадка. ГХ-МС m/z : [M] 252,1.

1.2.3.10 Процедура К получения трет-бутил 1H-пиррол-2-карбамата 9a из 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты 3в

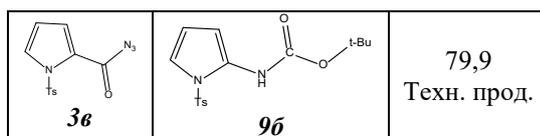
К раствору 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **3в** (0,97 ммоль) в ТГФ (9 мл) в инертной среде при перемешивании и комнатной температуре

добавлены триэтиламин (135 мкл, 1,0 ммоль, 1 экв.) и DPPA (210 мкл, 1,0 ммоль, 1 экв.) (ТСХ контроль, элюенты: гексан-этилацетат 1:1, гексан-этилацетат-уксусная кислота 1:1:0,05, бензол-уксусная кислота 1:0,05). Реакционная масса перемешивается 48 ч.

По окончании реакции реакцию смесь концентрируют в вакууме и добавляют к концентрату при перемешивании обезвоженный трет-бутанол (5 мл) в инертной среде при перемешивании и кипении при 98 °С в течение 5 ч (ТСХ контроль, элюенты: гексан-этилацетат 1:1, бензол-уксусная кислота 1:0,05; ГХ-МС контроль).

По окончании реакции реакцию смесь выливают на лед, добавляют 20 мл дистиллированной воды и длительно перемешивают. Образующийся осадок отфильтровывают с помощью вакуума и досушивают.

Таблица 2.8 – Продукты перегруппировки Курциуса с трет-бутанолом



Трет-бутил 1-тозил-1Н-пиррол-2-карбамат 9б. Соединение было получено по методике Ж из 1-тозил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты **3в** (258 мг, 0,97 ммоль), триэтиламина (135 мкл, 1,0 ммоль, 1 экв.) и DPPA (210 мкл, 1,0 ммоль, 1 экв.) с выходом технического вещества 79,9 % в виде коричневого осадка. ГХ-МС m/z: [M] 336,1.

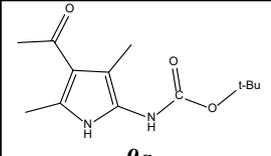
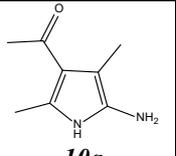
1.2.3.11 Процедура Л получения 2-амино-1Н-пиррола из трет-бутил 1Н-пиррол-2-карбамата 10а

К трет-бутил 1Н-пиррол-2-карбамату **9а** (0,5 ммоль) добавлена трифторуксусная кислота (2 – 3 мл) при перемешивании и кипении при 65 °С в течение 1,5 ч (ТСХ контроль, элюент: дихлорметан-метанол 1:0,1).

По окончании реакции реакцию смесь нейтрализуют насыщенным раствором натрия двууглекислого при перемешивании до рН 7 – 8. Далее реакцию массу количественно переносят в делительную воронку и проводят выделение экстрагированием порционно концентрированным

раствором этилацетата (3x10 мл), объединенные органические фракции промывают концентрированным раствором хлоридом натрия (1x10 мл) и дистиллированной водой (2x10 мл), а после сушат обезвоженным сульфатом магния, отфильтровывают осушитель, концентрируют с помощью вакуума органическую фракцию и досушивают.

Таблица 2.9 – Продукты снятия Вос-защиты

Субстрат 1	Продукт 2	Выход, % 3
 <p>9a</p>	 <p>10a</p>	Не выделен (разлагается)

2-амино-4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол 10a. Соединение было получено по методике 3 из трет-бутил 4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбамата **9a** (126,1 мг, 0,5 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2,5 мл, 33,6 ммоль). Выделить в индивидуальном виде продукт не удалось. (Качественно наличие аминогруппы удалось зафиксировать с помощью реактива Эрлиха.)

1.3 Результаты проведенного исследования

1.3.1 Получение 2-амино-1Н-пирролов

В работе был составлен оптимальный путь синтеза 2-аминопирролов из имеющихся алифатических, циклических и ациклических, и ароматических 1Н-пиррол-2-карбоновых кислот и иных замещенных пиррола.

В качестве модельного соединения была взята 4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота, с которой были проведены все реакции по цепочке. Сначала был синтезирован 2-(азидокарбонил)-4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол из 4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты с использованием дифенилфосфорилиазида (DPPA), который подвергался псевдогалогеновой замене азидогруппой путем обработки триэтиламином – нуклеофильным реагентом (схема 3.1). Данная реакция протекает в инертной атмосфере аргона с использованием в качестве растворителя обезвоженного ТГФ при комнатной температуре в среднем в течение 2 суток. В работе [17] предлагается проводить аналогичную методику, но в диметилформамиде (DMФА).

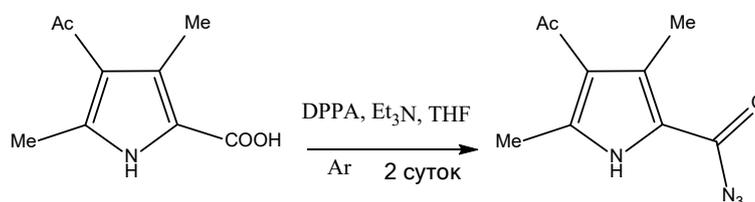


Схема 3.1

Технический продукт нуждался в очистке флеш-хроматографией на силикагеле с системой III гексан-этилацетат 1:1 от побочного продукта, который на ТСХ пластине в системе V гексан-этилацетат 7:3 находился на старте. Для детектирования также применим реактив Эрлиха.

Идентификация и подтверждение структуры проводились с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также температуре плавления. Так, на ИК-спектре можно обнаружить характерный интенсивный пик валентных асимметрических колебаний связи C–N_{азидн} 2142 см⁻¹, которому в справочных данных и соответствует интервал 2135 – 2090 см⁻¹.

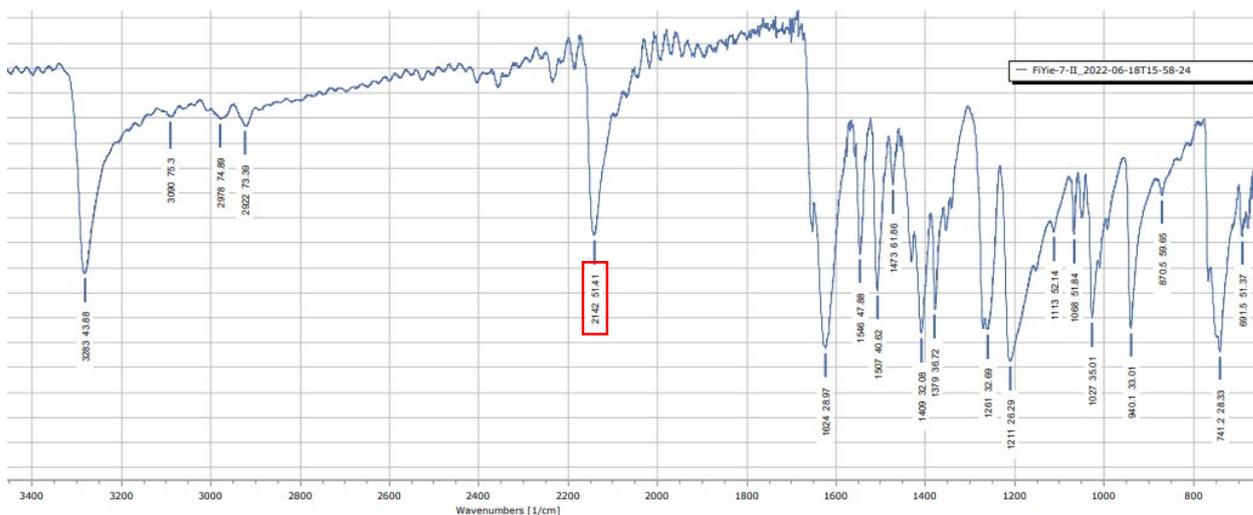


Рисунок 3.1 – ИК-спектр 2-(азидокарбонил)-4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррола

После апробирования способа в данной реакции был использован ряд соединений **3а-ж**. Выходы по их продуктам **6в-з** соответствуют ожидаемым по опираемым методикам [18], однако для нескольких соединений колоночная хроматография не дала количественных результатов, в частности маслянистые соединения **6ж** и **6з** были получены в индивидуальном виде выходом 6 и 18 % соответственно.

Некоторые необходимые исходные вещества – 5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота **3а** и 4,5,6,7-тетрагидроиндольная кислота **3б** – были получены из 5-фенил-1Н-пиррола **1а** и 4,5,6,7-тетрагидроиндола **1б** соответственно с последовательными трифторацилированием в обезвоженных диэтиловом эфире [19] и пиридине и галоформным расщеплением при кипячении в спирте в присутствии щелочи [20 – 21].

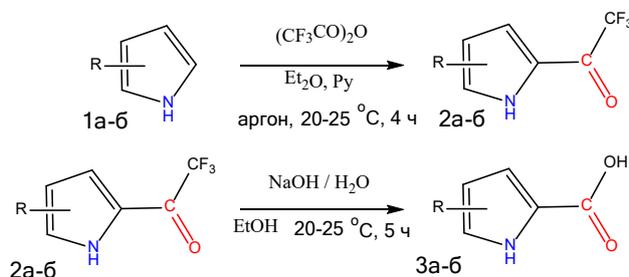


Схема 3.2

Идентификация и подтверждение структуры проводились с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии (рисунки 3.2, 3.3 и 3.4, приложение А, Б, В).

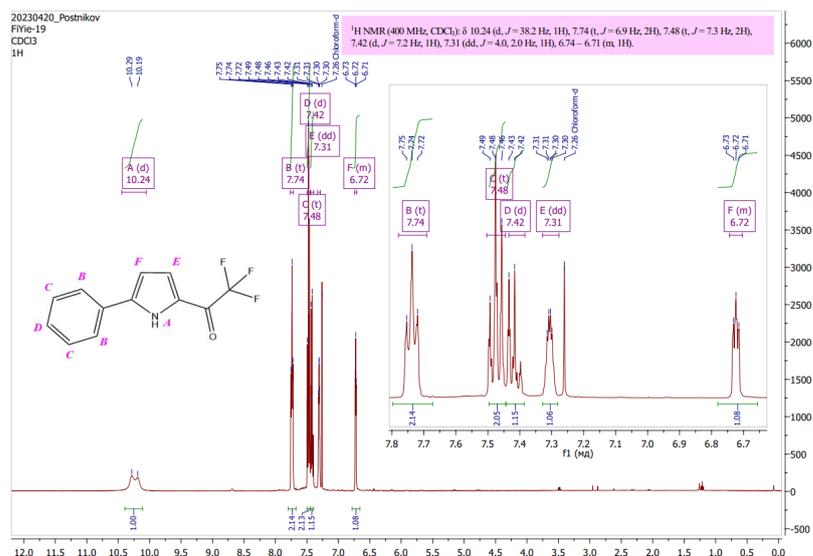


Рисунок 3.2 – ¹H ЯМР-спектр 2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)этан-1-она

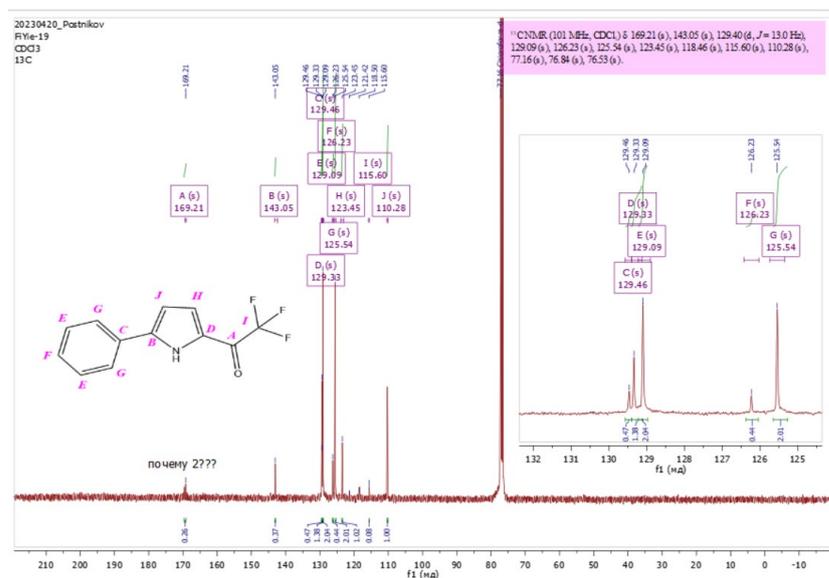


Рисунок 3.2 – ¹³C ЯМР-спектр 2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)этан-1-она

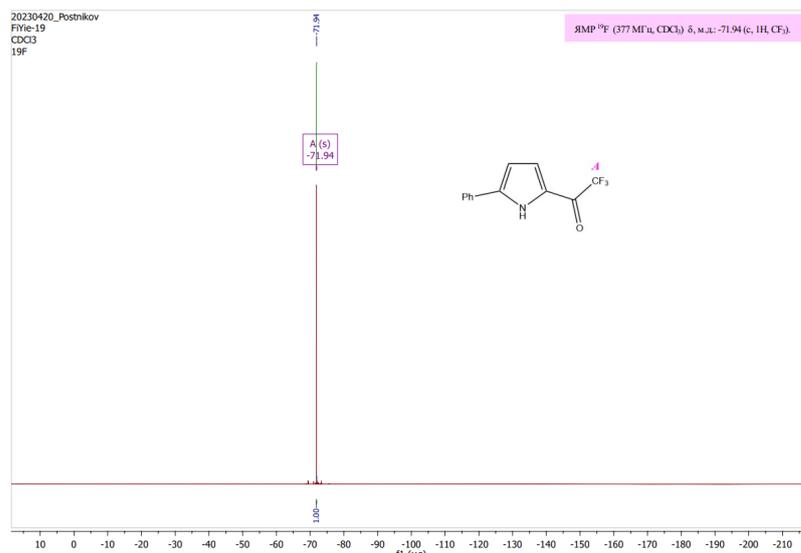


Рисунок 3.3 – ^{19}F ЯМР-спектр 2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)этан-1-она

Другие необходимые субстраты для реакции с DPPA и триэтиламино – 1Н-пиррол-2-карбоновая кислота **3з** и 1-тозил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота **3в** – были получены из метил 1Н-пиррол-2-карбоксилата **4а** посредством щелочного гидролиза и нейтрализацией до нейтральной pH с последующим выделением соединений [22]. Защищенное производное пиррола было предварительно получено тозилрованием субстрата **4а** с гидридом натрия в 60 % масле и очищенным тозилхлоридом в эквивалентах 1:1, 2:2 соответственно.

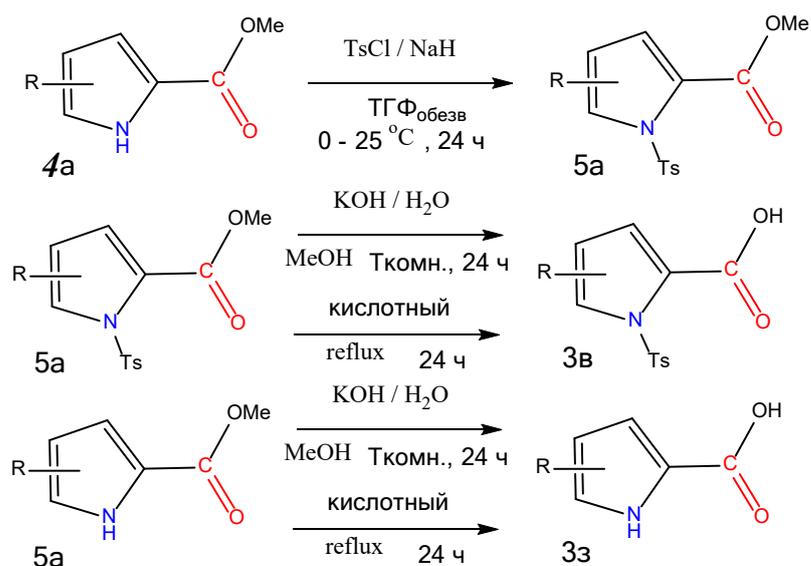


Схема 3.3

Все кислоты легко определяются на ТСХ в системах IX дихлорметана и XII бензола-уксусной кислоты 1:0,05; рекомендуется также использование на пластинках ТСХ реактива Эрлиха.

Идентификация и подтверждение структуры проводились с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии (рисунки 3.2, 3.3 и 3.4). Для ИК-спектров характерным является наличие или отсутствие среднего-интенсивного пика от валентного колебания связи N-H пиррольного кольца $3320 - 3100 \text{ см}^{-1}$, а также пики связанные с сульфо-группой и пик от карбоксильной группы связи O-H, который в сильно разбавленных растворах проявляется в виде узкой полоса при $3550 - 3500 \text{ см}^{-1}$, а при образовании водородных связей частота понижается, а полоса уширяется.

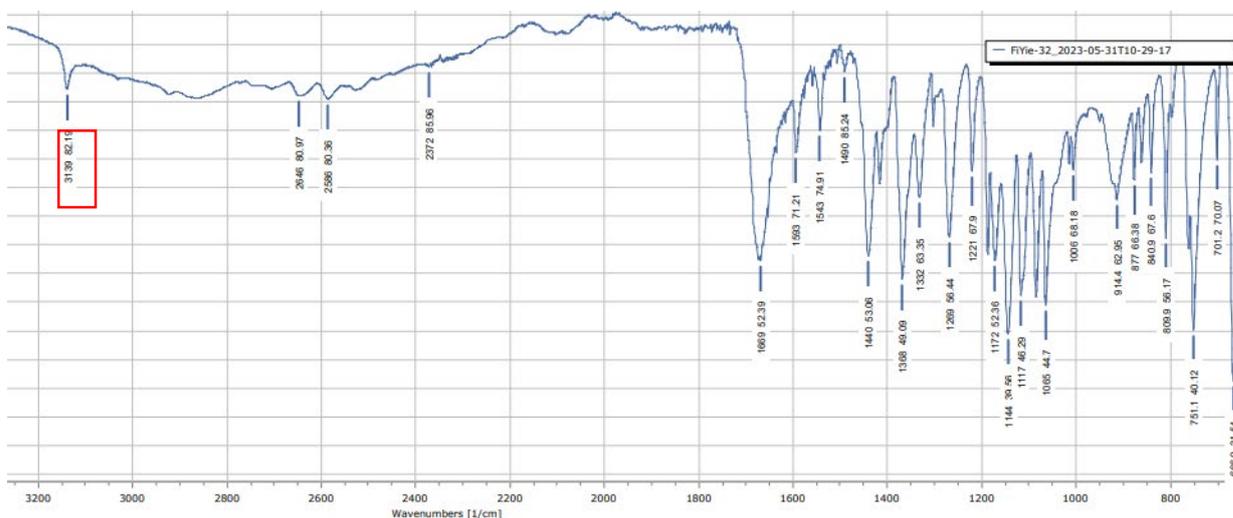


Рисунок 3.4 – ИК-спектр 1-тозил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Стоит отметить, что тозилирование 2-(азидокарбонил)-4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррола не прошло, что определялось по ТСХ.

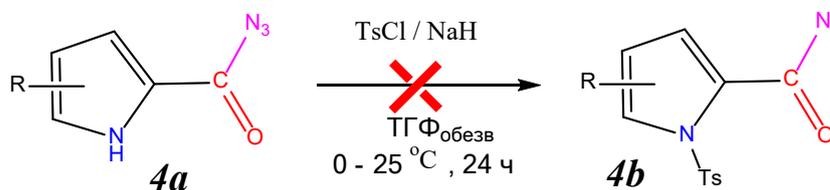


Схема 3.4

Следующим этапом было получение трет-бутил 1Н-пиррол-2-карбаматов (Вос-защита) через промежуточный продукт перегруппировки Курциуса, т.е. проведение реакции с трет-бутанолом.

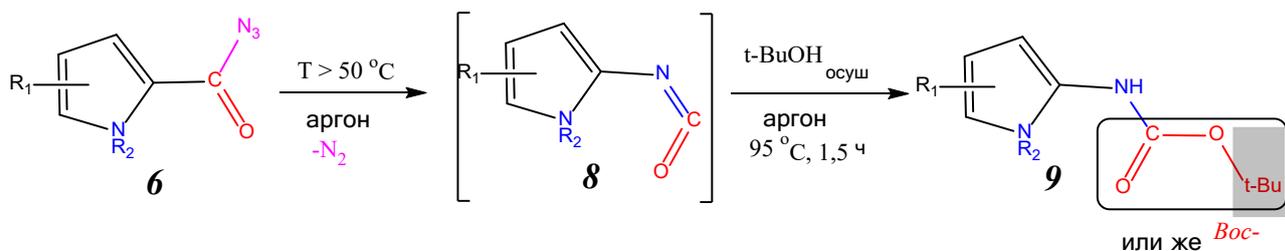


Схема 3.5

Важно, что выход данной реакции крайне высок: 97,7 % индивидуального вещества без каких-л стадий очистки. Согласно работе [18] кипячение при 82 °C проводят в инертной среде аргона в растворе обезвоженного трет-бутанола, являющегося и растворителем, и реагентом. В данной работе температура достигала 95 °C и синтез шел 1,5 ч. Контроль реакции проводился по ТСХ в системе X дихлорметана-метанола 1:0,1 и ГХ-МС.

Результаты подтверждались ИК- и ЯМР-спектроскопией.

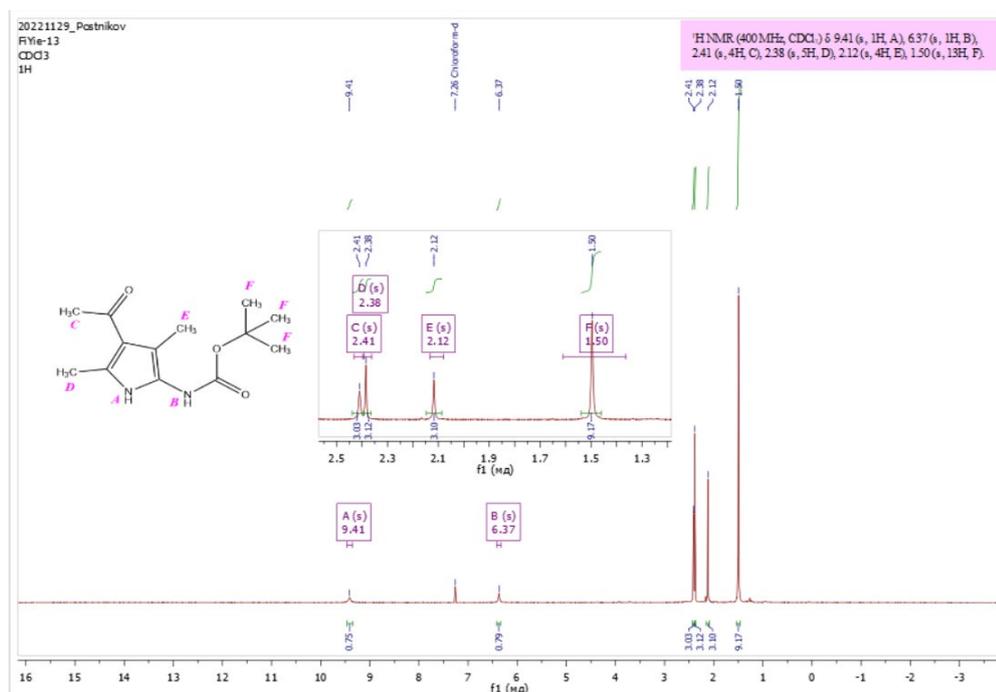


Рисунок 3.5 – ¹H ЯМР-спектр трет-бутил-2-(4-ацетил-3,5-диметил-1H-пиррол)карбо-мата

Следующим этапом было снятие Вос-защиты. Важно, чтобы замещенный пиррол был устойчив к выбранным условиям, поэтому изучение альтернатив ее снятия довольно уместно. В работе реакция проводилась с помощью трифторуксусной кислоты по методике [18] и получение 2-амино-

1Н-пиррола. Для контроля реакции использовались системы для ТСХ III бензол-метанол 1:0,1, X дихлорметан-метанол 1:0,1, XIII гексан-этилацетат 1:1 с использованием реактива Эрлиха.

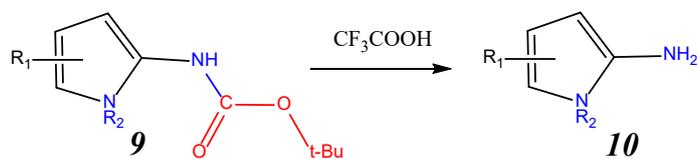


Схема 3.6

Однако полученный аминопиррол оказался нестабильным, из-за чего пришлось исследовать получение аминокислоты с другими реагентами (рисунок 3.6).

Так, были испробованы методы с кипячением с соляной кислотой в этилацетате с дальнейшей нейтрализацией (схема 3.7) [18] [23] и с разбавленной соляной кислотой (уксусной кислотой) в растворителе ДМФА при тех же условиях. Реакция в кислом водной растворе аммиака не проводилась. В качестве результатов

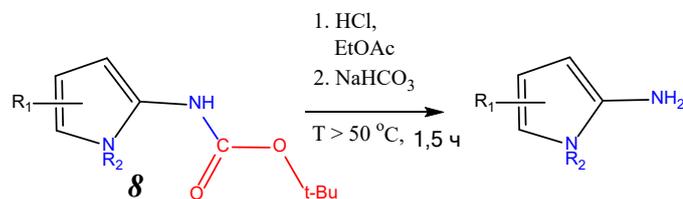


Схема 3.7

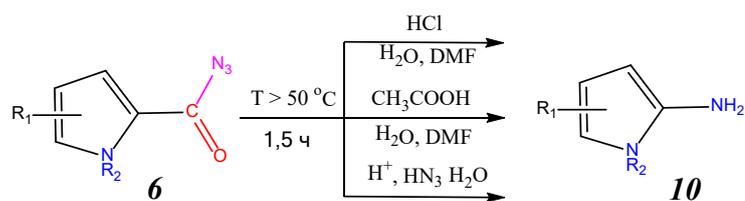


Схема 3.8

Таким образом, экспериментально подтверждено известный факт, что аминопирролы малостабильны и довольно скоро разрушаются без защитных групп, в особенности вне кислой среды. Поэтому в данной работе продолжены цепочки синтезов с участием замещенных 1-тозил-1Н-пирролов, 1-бензил-1Н-пирролов, 1-винил-1Н-пирролов.

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСО-
СБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4Д91	Дородных Кириллу Александровичу

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

Тема ВКР: Получение аминопирролов и изучение их химических свойств

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Районный коэффициент – 1,3; - Накладные расходы – 16 %; - Норма амортизации – 11 %.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	<ul style="list-style-type: none"> - Отчисления во внебюджетные фонды – 30,2 %.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Анализ потенциальных потребителей результатов исследования, конкурентных технических решений, проведение SWOT-анализа.
2. Разработка устава научно-технического проекта	Определение целей и результатов проекта, организационной структуры проекта.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Формирование плана и графика проекта: <ul style="list-style-type: none"> - Определение структуры работ; - Определение трудоемкости работ; - Формирование бюджета затрат проекта.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Карта сегментирования рынка;
2. Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений;
3. Матрица SWOT;
4. Диаграмма Ганта;
5. Бюджет проекта.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

20.02.2023

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Маланина В.А.	к.э.н.		20.02.2023

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д91	Дородных Кириллу Александрович		20.02.2023

2 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и энергосбережение

Раздел «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» включает в себя анализ оценки практичности и целесообразности научно-исследовательской работы, коммерческой привлекательности конечной продукции данной НИР. Также рассматривается востребованность продукта на рынке, бюджет научного исследования, время необходимое для продвижения разработанного продукта на рынок.

2.1 Предпроектный анализ. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

На сегодняшний день аминопирролы и их производные находят применение, как в тонком органическом синтезе для получения из них гетероциклических систем и полипирролов, как потенциально БАВ, так и в синтезе лекарственных субстанций в качестве противоопухолевых агентов и иммуномоделирующих препаратов. Большинство соединений аминопирролов достаточно нестабильны вне кислой среды и имеют связанные с этим проблемы по выделению и дальнейшим преобразованиям структуры, однако они проявляют достаточно хорошую реакционную способность и при этом имеют такие важные преимущества, как экологичность и ресурсоэффективность.

С возрастанием интереса к данным соединениям появляется потребность в поиске оптимальных методов их получения, так как на данный момент существующие способы и реагенты требуют особых условий при проведении реакций, а также изучении ранее неполученных структур. Возможна покупка готовых производных аминопирролов, которых не так много, но она требует крайне больших финансовых средств за небольшие количества.

2.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Наиболее заинтересованными в конечном продукте сегменты изучаемой отрасли являются научно-исследовательские лаборатории, работающие в области тонкого органического синтеза, а в дальнейшем и предприятия химической и медицинской (фармацевтической) промышленности. В таблице 2.1 представлено сегментирование рынка.

Таблица 2.1 – Карта сегментирования рынка полученных аминопирролов и их производных

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

2.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения. Такой анализ необходим для внесения коррективов в научное исследование. Целесообразно проводить данный анализ с помощью оценочной карты представленной в таблице 2.2. Азосоединения, получаемые из одинаковых аминопирролов и их производных, не представлены на сайтах производителей и дистрибьютеров, поэтому в этой таблице их можно не учитывать.

Синтезировать аминопирролы можно несколькими способами:

1. Синтез аминопирролов кросс-сочетанием из соответствующих составляющих (B_{K1}) – данный подход возможен для довольно простых и дешевых веществ, однако это для небольшого числа типовых производных пирролов;

2. Получение аминопирролов нитрованием и последующим восстановлением (Б_{к2});
3. Закупка аминопирролов из предлагаемых на официальных сайтах производителей и сайтах дистрибьютеров: «ABCR», «GuideChem», «Maclin», «HimReact», «Merk» и прочие (Б_{к3}).

Эти способы выбраны в качестве конкурентов для проведения сравнительного анализа, начиная с этапов получения ацилазида из пирролкарбоновой кислоты в данной работе. Критериями выбраны следующие:

1. *Доступность исходных соединений* – включает в себя знание о цене исходных веществ, а также стоимости и сроках их поставки;
2. *Простота выделения* – складывается из набора физико-химических методов, необходимых для выделения и очистки готового продукта таких, как экстракция, хроматография, перекристаллизация и др.;
3. *Выход продукта реакции* – позволяет оценивать эффективность процесса; сюда же входит воспроизводимость по статьям (возможны расхождения в значениях выхода даже при множественном повторе метода);
4. *Экологичность* – методики, связанные, например, с использованием больших количеств органических растворителей, практически все их которых являются токсичными и опасными для окружающей среды веществ, будут иметь меньшее значение данного критерия;
5. *Стоимость оборудования* – определяет необходимость применения дополнительного или уникального оборудования для получения продукта;
6. *Условия синтеза* – позволяют оценить степень отклонения условий протекания реакции от нормальных: температура, давление, наличие инертной атмосферы и обезвоженных растворителей, а также длительность процессов и самого синтеза.

Таблица 2.2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы (max 10)				Конкурентоспособность			
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	Б _{к3}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}	К _{к3}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Химические критерии ресурсоэффективности									
1. Доступность исходных соединений	0,2	8	10	7	1	1,6	2	1,4	0,2
2. Простота выделения	0,2	5	5	5	8	1	1	1	1,6
3. Выход продукта реакции	0,25	5	6	3	9	1,25	1,5	0,75	2,25
4. Экологичность	0,05	6	4	6	9	0,3	0,2	0,3	0,45
5. Стоимость оборудования	0,1	8	8	8	9	0,8	0,8	0,8	0,9
6. Условия синтеза	0,2	7	7	5	9	1,4	1,4	1	1,8
Итого	1	39	40	34	45	6,35	6,9	5,25	7,2

Анализ конкурентных технических решений производится по формуле:

$$K = \sum (B_i \cdot B_i),$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

При учете баллов в каждом из выбранных способов получения аминокпирролов и их производных были сделаны следующие замечания:

$B_{к1}$. Меньше стадий для получения нужного соединения, чем в данной работе, следовательно, меньше используется реактивов и растворителей и меньше проблем с их утилизацией

$B_{к2}$. Меньше стадий для получения нужного соединения, чем в данной работе, следовательно, меньше используется реактивов и растворителей и меньше проблем с их утилизацией. Однако в работе используется специальная нитрующая смесь, которая приготавливается из опасных веществ.

$B_{к3}$. Даже совсем небольшое количество производных аминокпирролов на сайтах европейских поставщиков имеет высокие цены. Так, 500 мг разных аминокпирролов стоит в среднем 40000 руб. Однако может потребоваться модификация купленных соединений, предлагаемый список которых не

безграничен: избавление от мешающих функциональных групп, защита реакционноспособных или включение нужных для дальнейших синтезов.

Коэффициент конкурентоспособности больше 1 (равен 6,35), то есть результаты работы являются конкурентоспособными, но полученное значение меньше чем в $B_{к1}$ (6,9) и $B_{к3}$ (7,2). Используемый в работе способ получения характерен высоким баллом доступности исходных соединений, практически во всех остальных пунктах значения совпадают. В будущем повысить коэффициент конкурентоспособности в данной работе можно за счет оптимизации

методов синтеза и выделения технического продукта, облегчения или исключения его очистки, тем самым можно и увеличить выход продукта реакции.

2.1.3 SWOT-анализ

Для исследования внешней и внутренней среды научно-исследовательского проекта был проведен SWOT-анализ (таблица 2.3), который отражает сильные и слабые стороны проекта, а также его угрозы и возможности.

Таблица 2.3 – SWOT-анализ

	Сильные стороны:	Слабые стороны:
	С1. Доступность исходных веществ (из довольно дешевых и распространенных, а также легко образуемых пирролкарбоновых кислот); С2. Легкая детектируемость полупродуктов и продуктов; С3. Широкий ряд полученных соединений.	Сл1. Ограниченность к различным реагентам; Сл2. Риски потери финального продукта при неправильном обращении (его разложение); Сл3. Возможные трудности при масштабировании.

Продолжение таблицы 2.3

<p>Возможности:</p> <p>В1. Разработка противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов;</p> <p>В2. Возможность использования в синтезе новых производных соединений пиррола, в частности пирролосодержащих аннелированных гетероциклических систем, и полипирролов;</p> <p>В3. Обнаружение новых интересных свойств ранее неописанных в литературе соединений.</p>	<p>Создание и оптимизация простого и удобного метода получения аминопирролов и их производных и возможность получения новых БАВ за счет изучения их свойств. В перспективе возможна разработка новых пиррол-конденсированных систем и полипирролов.</p>	<p>Возможно, модификация методики или подбор более реакционноспособного агента позволит расширить ряд субстратов на те соединения, которые не могут быть получены по оригинальной методике с нормальным выходом.</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Возможность разработки более простых методов получения аминопирролов и их производных или снижение стоимости на уже продаваемые соединения и расширение ассортимента;</p> <p>У2. Отсутствие спроса на полученные аминопирролы и их производные по методике, используемой в работе;</p> <p>У3. Сложность предсказания химических свойств, получаемых соединений.</p>	<p>Придется заменять субстраты на доступные и более простые с целью дополнительного исследования свойств конечных продуктов, а широкий ряд получаемых производных позволяет более системно изучить свойства данного класса соединений.</p>	<p>Для разных производных предшественников аминопирролов может потребоваться индивидуальный подход – не стоит рассчитывать на высокие выходы и малые затраты времени на работу. Распределение работ с иными исполнительными лицами или лабораториями-партнерами повысит скорость исследований и позволит с помощью большего массива данных увеличить точность предсказания химических свойств.</p>

Анализируя данные SWOT-матрицы, можно сделать вывод, что проект подвержен значительным рискам, так как невозможно заранее точно предсказать свойства веществ и реакционную способность каждого из новоисследованного замещенного пиррола, даже если методики подходят для всех. Для решения проблем необходимо подробное изучение свойств широкого спектра производных пирролкарбоновых кислот, аминопирролов и продуктов синтеза получаемых из аминопирролов. Предлагается также распределение работ с иными исполнительными лицами или лабораториями-партнерами повысит скорость исследований и позволит с помощью большего массива данных увеличить точность предсказания химических свойств.

2.2 Планирование научно-исследовательских работ

2.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в последовательном порядке составления этапов и работ, распределения исполнителей по данным видам деятельности (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Перечень этапов, работ и распределение задач

Основные этапы	№ раб.	Содержание работ	Должность исполнителя
Проведение НИР			
Разработка технического задания	1	Составление технического задания и его утверждение	НР; консультанты СО, ЭЧ
Выбор направления исследования	2	Выбор направления	НР; Исполнительное лицо
	3	Подбор и изучение материалов по теме	НР; ИЛ
	4	Разработка календарного плана	НР; ИЛ
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	НР; ИЛ
	6	Проведение экспериментов	
	7	Анализ физико-химических свойств веществ	
Получение некоторых данных анализов для накопления доказательной базы	8	Передача образцов для ЯМР сторонней организации	ИЛ, сторонняя организация
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	НР; ИЛ
	11	Оформление экономической части ВКР	ИЛ
Разработка технической документации и проектирование	12	Сбор данных для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Консультант СО; ИЛ
	13	Оформление раздела по социальной ответственности	ИЛ
Оформление отчета (комплектация документов по ВКР)	14	Составление ВКР	
	15	Предзащита ВКР	
	16	Защита ВКР	

2.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

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

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

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

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

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

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_r , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Расчеты заносятся в таблицу 4.5.

$$T_{r_i} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i},$$

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

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

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

2.2.3 Разработка графика проведения научно-исследовательской работы

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

$$T_{ki} = T_{ri} \cdot k_{\text{кал}},$$

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:

$$k_{кал} = \frac{T_k}{T_k - T_{вых} - T_{пр}} = \frac{365}{365 - 105 - 13} = 1,48$$

где $T_k = 365$ – календарные дни;

$T_{вых} = 105$ – выходные дни;

$T_{пр} = 13$ – праздничные дни.

Расчеты временных показателей проведения исследования не приводятся ввиду их простоты, а также ограниченности в объеме НИР, но результаты представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Временные показатели проведения научного исследования

№ работ	Название работ	Трудоёмкость работ			Исполнитель	Длительность работ	
		$t_{мин}$, чел.-дн.	t_{max} , чел.-дн.	$t_{ож}$, чел.-дн.		T_{pi} , раб. дн.	T_{ki} , кал. дн.
1	Составление и утверждение технического задания	0,2	1	0,52	НР	0,26	0,38
		0,2	1	0,52	Консультант ЭЧ	0,26	0,38
		0,2	1	0,52	Консультант СО	0,26	0,38
		0,2	1	0,52	ИЛ	0,26	0,38
2	Выбор направления НИР	0,5	2	1,1	НР	0,55	0,81
		0,5	2	1,1	ИЛ	0,55	0,81
3	Литературный обзор	5	7	5,8	ИЛ	5,8	8,6
4	Календарное планирование работы по теме	1	2	1,4	НР	0,7	1,0
		1	2	1,4	ИЛ	0,7	1,0
5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	3	5	3,8	ИЛ	3,8	5,6
6	Проведение экспериментов	1	2	1,4	НР	0,7	1,0
		5	8	6,2	ИЛ	6,2	9,2
7	Сопоставление результатов экспериментов с теорией и анализ физико-химических свойств веществ	1	2	1,4	НР	0,7	1,0
		3	5	3,8	ИЛ	3,8	5,6
8	Оценка эффективности полученных результатов	0,9	1,5	0,6	НР	0,3	0,44
		5	6	5,4	ИЛ	2,7	4,0
9	Определение целесообразности проведения ВКР	0,5	2	1	НР	0,5	0,74
		5	7	5,8	ИЛ	2,9	4,3
10	Сбор данных для раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективности и ресурсосбережение»	7	10	8,2	Консультант ЭЧ	8,2	12,1
		7	10	8,2	ИЛ	8,2	12,1
11	Оформление ЭЧ ВКР	7	10	8,2	ИЛ	8,2	12,1

Продолжение таблицы 2.5

12	Сбор данных для выполнения раздела «Социальная ответственность»	7	10	8,2	Консультант СО	8,2	12,1
		7	10	8,2	ИЛ	8,2	12,1
13	Оформление раздела СО	5	7	5,8	ИЛ	5,8	8,6
14	Составление ВКР	1	2	1,4	НР	0,7	1,0
		13	16	14	ИЛ	14	20,7
15	Предзащита ВКР	1	1	1	ИЛ	1	1,48
16	Защита ВКР	1	1	1	ИЛ	1	1,48
Итого					НР	4,41	6,37
					Консультант ЭЧ	8,46	5,13
					Консультант ОС	8,46	5,13
					ИЛ	73,11	108,35

В таблице 2.6 приведен календарный план-график (диаграмма Ганта) научно-исследовательской работы.

Таблица 2.6 – Календарный план-график научно-исследовательской работы

№	Название работ	Исполнители	Т _{кi} , кал. Дни	Продолжительность работ													
				Февраль			Март			Апрель			Май			Июнь	
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1	Составление и утверждение технического задания	НР; Конс. СО, ЭЧ; ИЛ	0,38 0,38	■													
2	Выбор направления исследований	НР ИЛ	0,81 0,81	■	■												
3	Литературный обзор	ИЛ	8,6		■	■											
4	Календарное планирование работ	НР ИЛ	1 1			■											
5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	ИЛ	5,6			■											
6	Проведение экспериментов	НР ИЛ	1,0 9,2				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	НР ИЛ	1,0 5,6				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	Оценка эффективности полученных результатов	НР ИЛ	0,44 4,0						■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	Определение целесообразности проведения ВКР	НР ИЛ	0,74 4,3						■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	Сбор данных для выполнения ЭЧ ВКР	ИЛ	12,1										■	■	■	■	■
11	Оформление экономической части ВКР	ИЛ	12,1											■	■	■	■
12	Сбор данных для выполнения раздела СО	ИЛ	12,1											■	■	■	■

Продолжение таблицы 2.6

13	Оформление раздела по СО	ИЛ	8,6						
14	Составление ВКР	НР ИЛ	0,5 20,7						
15	Предзащита ВКР	ИЛ	1,48						
16	Защита ВКР	ИЛ	1,48						

2.3 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

2.3.1 Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов)

В этом разделе включаются затраты на сырьевые материалы, комплектующих полуфабрикатов и изделий, необходимых для выполнения работы. Все реактивы были заказаны лабораторией НИ ТПУ RASA через группы компаний «Sigma-Aldrich», «Alfa Aesar», «Реахим» и прочие, а также дистрибьютеров «Химмед» и другие. Потребность сырьевых материалов определяется по количеству их расхода, который учтен в следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_t) \cdot \sum_{i=1}^m (C_i \cdot N_{расх\ i}),$$

где m – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расх\ i}$ – количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт, кг, м и т.д.);

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

$k_t = 0,15$ – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

В таблице 2.7 указаны цены и стоимости использованных материалов.

Таблица 2.7 – Расчет стоимости химического сырья (материалов)

№	Наименование (CAS)	Продаваемая единица	Цена за ед., руб	Используемое количество	Стоимость за материалы (Зм), руб.
1	2	3	4	5	6
1	1-бензил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота 98 % (18159-22-3)	0,1 г	4534,8	0,9 г	40813,2
2	1-метил-4-нитро-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота 98 % (13138-78-8)	0,5 г	17586,3	0,15 г	5275,9
3	2-фенил-1Н-пиррол 98 % (3042-22-6)	0,25 г	12086,5	0,43 г	20788,8
4	4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол 98 % (13618-91-2)	1 г	12629,9	0,53 г	6693,8
5	4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота 98 % (2386,28-9)	0,05 кг	22398,7	0,003 кг	1343,9
6	4-толуолсульфонилхлорид 99,8 % (98-59-9)	0,025 кг	401,3	0,002 кг	32,1
7	4-этил-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота 98 % (6636-06-2)	0,1 г	6644,4	0,45 г	29899,8
8	5-(3-хлорфенил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота 97 % (1048917-65-2)	0,025 г	8107,8	0,5 г	162156,0
9	Алюминия окись хч (1344-38-1)	1 кг	1479,4	0,2 кг	295,9
10	Ангидрид трифторуксусной кислоты (76-05-1)	200 г	10732,0	2 г	107,3
11	Ацетон хч (67-64-1)	1 л	141,2	2 л	282,4
12	Бензол хч (71-43-2)	0,9 кг	1880,5	0,025 кг	52,2
13	Гексан хч (110-54-3)	1 кг	1100,8	3,5 кг	3852,8
14	Гидрокарбонат натрия хч (144-55-8)	1 кг	412,8	0,6 кг	247,7
15	Диметилсульфоксид (67-68-5)	1,1 кг	2107,0	0,005 кг	9,6
16	Диметилсульфоксид-D6 99,8 % (2206-27-1)	0,025 л	9000,0	0,006 л	2160,0
17	Диметилформамид (68-12-2)	1 кг	833,5	0,015 кг	12,5
18	Дифенилфосфорилазид 97 % (26386-88-9)	0,01 кг	10362,8	0,005 кг	5181,4
19	Дихлорметан хч (75-09-2)	1,3 кг	487,2	1,8 кг	674,6
20	Диэтиловый эфир хч (60-29-7)	0,7 кг	896,7	0,65 кг	832,7
21	Кальция гидрид 96 % (7789-78-8)	0,5 кг	4637,5	0,04 кг	371,0
22	Карбинол 98 % (67-56-1)	1 кг	800,0	0,8 кг	640,0
23	Магний серноокислый безводный ч (7487-88-9)	1 кг	2455,0	0,2 кг	491,0
24	Медь серноокислая (II) 5-водная чда (7487-88-9)	0,5 кг	421,0	0,005 кг	4,2
25	Метил 1Н-пиррол-2-карбоксилат	5 г	6998,8	0,35 кг	489,9
26	Натрия гидрид 60 % в минеральном масле (7646-69-7)	0,5 кг	7260,0	0,1 кг	1452,0
27	Натрия гидроокись хч (1310-73-2)	1 кг	1179,5	0,01 кг	11,8

Продолжение таблицы 2.7

28	Натрия хлорид хч (7647-14-5)	1 кг	177,0	0,01 кг	1,8
29	Пиридин чда (110-86-1)	1 кг	4528,4	0,005 кг	22,6
30	Пиррол 99,0 % (109-97-7)	100 мл	8374,5	30 мл	2512,4
31	Пиррол-3-карбоновая кислота	0,25 г	12740,8	0,05 г	2548,2
32	Серная кислота хч (7664-93-9)	1,8 кг	1284,8	0,02 кг	14,3
33	Силикагель 60 для колоночной хроматографии (7631-86-9)	1 кг	6773,4	0,7 кг	4741,4
34	Силикагель 60 пластины ТСХ 5 x 20 см	100 шт	39902,1	25 шт	9975,5
35	Соляная кислота хч (7674-01-0)	1,2 кг	246,0	0,04 кг	8,2
36	Тетрагидрофуран хч (109-99-9)	0,9 кг	6352,5	0,025 кг	176,5
37	Трет-бутанол 99,7 % (75-65-0)	0,5 л	12728,1	0,01 л	254,6
38	Трифторуксусная кислота ч (76-05-1)	1 кг	19500,0	0,006 кг	117,0
39	Триэтиламин хч (121-44-8)	0,7 кг	2182,1	0,01 кг	31,2
40	Толуол хч (108-88-3)	0,86 л	444,2	0,01 л	5,2
41	Уксусная кислота ледяная (64-19-7)	1 кг	445,0	0,01 кг	4,5
42	Хлороформ хч (667-66-3)	1,5 кг	332,6	0,5 кг	110,9
43	Хлороформ-D 99,8 % (865-49-6)	0,1 л	9000,0	0,08 л	7200,0
44	Этанол (64-17-5)	0,7 кг	789,5	0,1 кг	112,8
45	Этилацетат хч (141-78-6)	0,9 кг	648,9	2,25 кг	1622,3
Всего за материалы					313631,5
Транспортно-заготовительные расходы (5 %)					15681,6
Итого по статье С_м					329313,1

2.3.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

Раздел включает в себя затраты, связанные с приобретением специального оборудования, стоимость которого определяется по действующим прейскурантам и учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений. Все расчеты по стоимости оборудования представлены в таблице 2.8.

Сумма амортизационных отчислений ($E_{ам}$) определяются по формуле:

$$E_{ам} = (\sum K_{об} \cdot N_{ам} \cdot T_{об}) / (365 \cdot 100),$$

где $K_{об}$ – стоимость единицы прибора или оборудования, руб.;

$N_{ам}$ – норма амортизации прибора или оборудования, %;

$T_{об}$ – время использования оборудования, дни. Данное значение для каждого оборудования включает следующее:

1. *Весы.* Среднее время разового использования (3 мин), умноженное на число синтезов (35), на усредненное число сухих реактивов на один синтез

- (2,5) и усредненное число взвешенных колб, фильтров Шотта, пенициллинок на синтез (3);
2. *ГХ-МС*. Время разового использования (21 мин), умноженное на количество раз использования (7);
 3. *ИК-спектрометр*. Время разового использования (15 мин), умноженное на число синтезов (35);
 4. *Испаритель ротационный*. Время разового использования (35 мин), умноженное на число синтезов (35) и среднее число применения за синтез (3);
 5. *Электроплитка с магнитной мешалкой*. Среднее время разового использования (16 ч), умноженное на число синтезов (35);

Расчёт суммы затрат на электроэнергию ($E_э$), определяется по формуле:

$$E_э = \sum (N \cdot T_{об} \cdot Ц_{об}) \cdot 24,$$

где $N_{об}$ – мощность электроприборов по паспорту, кВт;

$T_{об}$ – время использования электрооборудования, дни;

$Ц_{об} = 3,16$ – цена одного кВт·ч, руб.

Таблица 2.8 – Расчет затрат на спецоборудование

Наименование оборудования	Коб, руб	Тоб, дни	Нам, %	N, кВт	Еам, руб	Еэ, руб
Газовый хроматограф – масс-спектрометр Agilent 5975C	4700000	0,12	11,0	0,12	170,0	1,1
ИК-Фурье-спектрометр Agilent Cary 630	750000	0,36	11,0	0,12	81,4	3,3
Весы аналитические ADB 600-C3, Kern & Sohn	86872,7	0,55	8,8	0,25	24,5	10,4
Испаритель ротационный типа RV-06ML1-ВІКА с мембранным насосом	1167688	2,55	11,0	1,03	897,4	199,2
Электроплитка с магнитной мешалкой АМТАST PRO (1)	41731	23,33	10,4	0,55	277,4	973,1
Электроплитка с магнитной мешалкой АМТАST PRO (2)	41731	23,33	10,4	0,55	277,4	973,1
Итого					1727,8	2160,2

Таким образом, затраты на спецоборудование составляют сумму амортизационных отчислений и затрат на электрооборудование, равную 3888,0 руб.

2.3.3 Основная и дополнительная заработная плата исполнителей научно-исследовательской работы

Рассчитаем основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИР, включая премии, доплаты и дополнительную заработную плату по формуле:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп},$$

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

$$Z_{доп} = 0,12 \cdot Z_{осн} - \text{дополнительная заработная плата (12 - 20 \% от } Z_{осн}\text{)}.$$

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

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p,$$

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

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

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается следующим образом:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d},$$

где Z_d – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течении года: при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Магистрант
Календарное число дней	365	
Количество нерабочих дней:		
– выходные дни	44	48
– праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени:		
– отпуск	56	28
– невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	275

Месячный должностной оклад работника:

$$З_{\text{м}} = З_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}},$$

где $З_{\text{б}}$ – базовый оклад, руб.;

$k_{\text{пр}} = 0,3$ – премиальный коэффициент (т.е. 30% от $З_{\text{б}}$);

$k_{\text{д}} = 0,35$ – коэффициент доплат и надбавок (0,2-0,5);

$k_{\text{р}} = 1,3$ – районный коэффициент по г. Томск.

В таблице 2.10 представлен расчет основной заработной платы. Дополнительная заработная плата исполнителей приведена в таблице 2.11.

Таблица 2.10 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$З_{\text{тс}}$, руб.	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$З_{\text{м}}$, руб.	$З_{\text{дл}}$, руб.	$T_{\text{р}}$, раб.дн.	$З_{\text{осн}}$, руб.
НР	35240	0,3	0,35	1,3	29777,8	1328,7	17	22587,9
ИЛ	24560	0,3	0,35	1,3	20753,2	928,81	70	65016,7
Итого								87604,6

Таблица 2.11 – Расчет дополнительной заработной платы исполнителей

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Полная заработная плата, руб.
НР	22587,9	2719,55	25307,45
ИЛ	65016,7	7802	72818,7
Итого		10521,6	98126,2

2.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

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

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

Размер страховых взносов равен 30,2 %.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Полная заработная плата, руб.
Научный руководитель	22587,9	25307,45
Исполнительное лицо	65016,7	72818,7
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	
Итого	29634,1	

2.3.5 Расчет затрат на научные и производственные командировки

На данном этапе в научных и производственных командировках нет необходимости.

2.3.6 Оплата работ, выполняемых сторонними организациями

На оплату работ, выполняемых сторонними научно-техническими организациями и предприятиями, приходится расходы по договорным условиям за использование ЯМР-спектрометра (Bruker AVANCE III HD 400 MHz) на базе НИ ТГУ и предоставление результатов для самостоятельной обработки данных. Стоимости услуг приводятся в таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Расходы на проведение ЯМР-спектроскопии

Анализ	Цена за единицу, руб.	Количество	Общая стоимость, руб.
ЯМР ¹ H	500	21	10500
ЯМР ¹³ C	800	4	3200
ЯМР ¹ F	500	2	1000
Итого			14700

2.3.7 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:

$$Z_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (\sum Z_{\text{осн НР и ИЛ}} + Z_{\text{доп НР}} + Z_{\text{доп ИЛ}} + Z_{\text{внеб}}),$$

где $k_{\text{накл}} = 0,16$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

$$Z_{\text{накл}} = 0,16 \cdot (87604,6 + 2719,6 + 7802,0 + 29634,1) = 20441,6$$

2.3.8 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат НИР является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Итоговые затраты на НИР представлены в таблице 2.14.

Таблица 2.14 – Итоговые затраты на НИР

№	Статьи	Сумма, руб.
1	Сырье и материалы	329313,1
2	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	3888,0
3	Основная заработная плата (НР и ИЛ)	87604,6
4	Дополнительная заработная плата НПП (НР и ИЛ)	10521,6
5	Отчисления во внебюджетные фонды	29634,1
6	Оплата работ, выполняемых сторонними организациями	14700,0
7	Накладные расходы	20441,6
Итого плановая себестоимость, руб.		496071,0

2.4 Выводы по разделу

1. Определены перспективы для НИР, а также существующие для него угрозы и возможности;
2. Анализ конкурентных технических решений позволил выявить наиболее подходящий и оптимальный вариант метода реализации НИР;
3. Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на реализацию проекта, которые составляют 496071,0 рублей;
4. Был разработан график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, который позволил спланировать рабочее время исполнителей. Общее количество рабочих дней для исполнительного лица (бакалавра) составило 74 дня, а для научного руководителя – 5.