



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

Школа Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
ООП/ОПОП Анализ и контроль в химических и фармацевтических производствах
Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРАНТА

Тема работы
Исследование реакций производных бегулина с мочевинами

УДК 547.495.2:547.597

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Мамаева Елена Андреевна	к.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Криницына Зоя Васильевна	к.т.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД ШБИН	Сечин Андрей Александрович	к.т.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП/ОПОП, должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ ИШПР	Короткова Елена Ивановна	д.х.н.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП/ОПОП
«Анализ и контроль в химических и фармацевтических производствах»

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языке (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Способен организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок
ОПК(У)-2	Способен использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ОПК(У)-3	Способен разрабатывать нормы выработки, технологические нормативы на расход материалов, заготовок, топлива и электроэнергии, контролировать параметры технологического процесса, выбирать оборудование и технологическую оснастку
ОПК(У)-4	Способен находить оптимальные решения при создании продукции с учетом требований качества, надежности и стоимости, а также сроков исполнения, безопасности жизнедеятельности и экологической чистоты
ОПК(У)-5	Способен осуществлять экспериментальные исследования и испытания по заданной методике, проводить наблюдения и измерения с учетом требований техники безопасности, обрабатывать и интерпретировать экспериментальные данные
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способен проводить технологический процесс производства лекарственных средств в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции
ПК(У)-2	Способен использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-3	Способен использовать нормативные документы по качеству, стандартизации и оценке соответствия продукции фармацевтических производств, элементы экономического анализа в практической деятельности
ПК(У)-4	Способен анализировать научно-техническую информацию, планировать и проводить эксперименты, оформлять результаты исследований и разработок



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

Школа Инженерная школа природных ресурсов

Направление подготовки (ООП/ОПОП) 18.04.01 Химическая технология

Уровень образования Магистратура

Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

Период выполнения _____ (осенний / весенний семестр 2022/2023 учебного года)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович

Тема работы:

Исследование реакций производных бетулина с мочевидами

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
28.02.2023	Литературный обзор	20
10.05.2023	Экспериментальная часть	30
19.05.2023	Обсуждение результатов	30
12.06.2023	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	10
10.06.2023	Социальная ответственность	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Мамаева Елена Андреевна	К.Х.Н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП/ОПОП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ ИШПР	Короткова Елена Ивановна	Д.Х.Н.		

Обучающийся

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович		



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

Школа Инженерная школа природных ресурсов

Направление подготовки (ООП/ОПОП) 18.04.01 Химическая технология

Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП/ОПОП

(Подпись) (Дата) Короткова Е.И.
(ФИО)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

Обучающийся:

Группа	ФИО
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович

Тема работы:

Исследование реакций производных бетулина с мочевиной	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	30.01.2023, № 30-93/с

Срок сдачи обучающимся выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе (наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к функционированию (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.)	Объекты исследования: реакции мочевины с производными бетулина. Предмет исследования: • проведение химической трансформации производных бетулина под действием мочевины. • исследование свойств синтезированных соединений физико-химическими методами анализа.
Перечень разделов пояснительной записки подлежащих исследованию, проектированию и разработке (аналитический обзор литературных источников с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе)	• Обзор литературы по тематике научно-исследовательской работы. • Проведение комплекса экспериментов для достижения цели исследования. • Анализ и обсуждение результатов проделанной работы. • Анализ экономической эффективности и ресурсоэффективности проекта. • Анализ рисков и опасностей, возникающих при проведении исследования. • Формулирование выводов по работе.
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)	Графическое представление полученных результатов
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	

(с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	к.т.н., доцент ОСТН ШБИП Криницына Зоя Васильевна
Социальная ответственность	к.т.н., доцент ООД, ШБИП Сечин Андрей Александрович
Названия разделов, которые должны быть написаны на иностранном языке:	
Модификации бетулина и его оксо-производных азотсодержащими реагентами (Литературный обзор)	

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

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Мамаева Елена Андреевна	к.х.н.		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович		

**ЗАДАНИЕ К РАЗДЕЛУ
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ
И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Обучающемуся:

Группа	ФИО
2ДМ13	Смолякову Михаилу Михайловичу

Школа	ИШПР	Отделение школы (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	магистратура	Направление/ООП/ОПОП	18.04.01 Химическая технология

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Бюджет проекта – не более 433 000 руб., в т.ч. затраты по оплате труда – не более 386 00 руб
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Значение показателя интегральной эффективности – не менее 4,4 из 5
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	В соответствии с налоговым кодексом Российской Федерации отчисления во внебюджетные фонды – 30 %; Районный коэффициент – 1,3.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Анализ потенциальных потребителей, анализ конкурентных технических решений, оценка готовности проекта к коммерциализации.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	1. Определение основных этапов работ; 2. определение трудоемкости работ; 3. разработка графика Ганта. Определение затрат на проектирование (смета затрат).
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Оценка эффективности проекта

Перечень графического материала:

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Диаграмма Исикавы
3. Иерархическая структура работ проекта
4. Диаграмма Ганта
5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ

Дата выдачи задания к разделу в соответствии с календарным учебным графиком

Задание выдал консультант по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Криницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		

Задание принял к исполнению обучающийся:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа 2ДМ13		ФИО Смоляков Михаил Михайлович	
Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Химической инженерии
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	18.03.01 – Химическая технология

Тема ВКР:

Исследование реакций производных бегулина с мочевиными	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
Введение – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации	<i>Объект исследования:</i> реакции производных бегулина с мочевиными <i>Область применения:</i> химико-фармацевтическая промышленность. <i>Рабочая зона:</i> лаборатория (кор. 2, ауд. 127) <i>Размеры помещения:</i> 7*8 м <i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> плитка; лабораторная посуда; спектрофотометр Agilent Cary 600 Series FTIR, подключенный к персональному компьютеру; прибор для определения температуры плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo. <i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> проведение химической трансформации производных бегулина под действием мочевины. Исследование свойств синтезированных соединений физико-химическими методами анализа.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при эксплуатации: – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	• Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 19.12.2022). • Федеральный закон № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 года «О специальной оценке условий труда». • Федеральный закон №184-ФЗ от 27 декабря 2002 года «О техническом регулировании» (с изменениями на 28 ноября 2018 года). • ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).
2. Производственная безопасность при эксплуатации: – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов – Расчет уровня опасного или вредного производственного фактора	<i>Вредные факторы:</i> • факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего; • отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения; • повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума; • статические перегрузки; <i>Опасные факторы:</i> • вещества, обладающие острой токсичностью по воздействию на организм; • производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей

	электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий; <i>Средства защиты коллективные:</i> кондиционирование воздуха; отопление; дополнительные источники света; звукопоглощающие устройства; изолирующие устройства и покрытия; предохранительные устройства; знаки безопасности. <i>Средства защиты индивидуальные:</i> халаты; перчатки; очки защитные. Расчет будет производиться по системе искусственного освещения.
3. Экологическая безопасность <u>при эксплуатации:</u>	Воздействие на литосферу, гидросферу и атмосферу: жидкие химические и биологические отходы
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях <u>при эксплуатации:</u>	<i>Возможные ЧС:</i> • природного характера (разрушение зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураган). • техногенного характера (пожар, взрыв, выброс химически опасных веществ) <i>Наиболее типичная ЧС:</i> возникновение пожара, химическая авария
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД, ШБИП	Сечин Андрей Александрович	К.Т.Н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович		

Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит 124 страницы, 11 рисунков, 37 схем, 18 таблиц, 52 источника, 9 приложений.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, оксо-производные бетулина, бетулоновая кислота, бициклические бисмочевины, тетра-N-бромгликолурил, окисление, бромирование.

Основным объектом исследования является 3-оксолуп-20(29)-ен-28-овая кислота (бетулоновая кислота).

Цель работы – исследование реакций производных бетулина с мочевинами.

В рамках магистерской работы впервые осуществлялись химические превращения бетулоновой кислоты действием тетра-N-бромгликолурила в среде хлороформа.

В результате исследования были получены новые продукты окисления и бромирования бетулоновой кислоты – 2 α ,3 β -диоксо-луп-20(29)-ен-28-овая кислота и 2 α ,3 β -диоксо-30-бромолуп-20(29)-ен-28-овая кислота, которые являются потенциальными носителями биологической активности. Синтезированные соединения – 2 α ,3 β -диоксо-луп-20(29)-ен-28-овая кислота и 30-бromo-2-оксо-бетулоновая кислота также являются удобными синтонами для получения новых соединений лупанового ряда.

Область применения: биоорганическая химия, фармацевтическая промышленность.

Работа состоит из введения, основной части, заключения, списка использованных источников, приложений.

Магистерская работа выполнена в лаборатории Отделения химической инженерии ИШПР ТПУ студентом группы 2ДМ13 М.М. Смоляковым под научным руководством к.х.н., доцента ОХИ ИШПР ТПУ Е.А. Мамаевой.

Обозначения и сокращения

AcOH – уксусная кислота;

NIS – N-йодсукцинимид;

PASS C&T – Prediction of Activity Spectra for Substances;

ГУ – гликолурил;

ДМФА – диметилформамид;

ИКС – инфракрасная спектроскопия;

ИК-спектр – инфракрасный спектр;

ПМР – протонный магнитный резонанс;

Приставка НПВО – приставка нарушенного полного внутреннего отражения

ТБГУ – тетра-N-бромгликолурил;

ТГФ – тетрагидрофуран

T_{пл.} – температура плавления

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид;

ФХМА – физико-химические методы исследования;

«ХЧ» – химически чистый

ЧС – чрезвычайная ситуация

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

Содержание

Введение.....	14
1 Модификации бетулина и его оксо-производных азотсодержащими реагентами (Литературный обзор.....	17
1.1 Реакции бетулина с азотсодержащими соединениями.....	19
1.1.1 Химические превращения бетулина, протекающие по гидроксильным группам.....	20
1.1.2 Реакции с модификацией изопренильного фрагмента.....	24
1.2 Взаимодействие оксо-производных бетулина с азотсодержащими соединениями.....	27
1.2.1 Химические превращения по альдегидной группе и карбонильной группе.....	27
1.2.2 Реакции по карбоксильной группе.....	30
1.2.3 Химические модификации по гидроксильной группе.....	36
1.2.4 Модификация по кольцу А.....	39
1.2.5 Реакции с модификацией изопренильного фрагмента.....	40
2 Экспериментальная часть.....	42
2.1 Приборы для анализа полученных соединений.....	42
2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов.....	43
2.2.1 Методика получения бетулина.....	43
2.2.2 Методика получения бетулоновой кислоты.....	45
2.2.3 Приготовление реагентов.....	46
2.3 Исследование реакции бетулоновой кислоты 2 с тетра-N-бромгликолурилом.....	47
3 Обсуждение результатов и выводы.....	49
3.1 Модификация бетулиновой кислоты тетра-N-бромгликолурилом.....	50
3.2 Прогноз вероятности наличия биологической активности у полученных соединений.....	55

4	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность, и ресурсосбережение.....	59
4.1	Предпроектный анализ.....	60
4.1.1	Потенциальные потребители результатов исследования.....	60
4.1.2	Анализ конкурентных технических решений.....	61
4.1.3	Диаграмма Исикавы.....	62
4.1.4	Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	63
4.1.5	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования.....	65
4.2	Цели и результаты проекта Анализ конкурентных технических решений.....	65
4.3	Иерархическая структура работ проекта.....	66
4.4	План проекта.....	67
4.5	Бюджет научного исследования.....	67
4.6	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	72
5	Социальная ответственность.....	75
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	76
5.1.1	Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства.....	76
5.1.2	Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны....	76
5.2	Производственная безопасность.....	77
5.2.1	Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследований.....	77
5.2.2	Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.....	78
5.2.3	Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов.....	79
5.3	Экологическая безопасность.....	86
5.3.1	Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду.....	86

5.3.2	Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду...	86
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	87
5.4.1	Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.....	87
5.4.2	Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.....	87
5.4.3	Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.....	87
	Заключение.....	90
	Список использованной литературы.....	91
	Приложение А.....	97
	Приложение Б.....	117
	Приложение В.....	118
	Приложение Г.....	119
	Приложение Д.....	120
	Приложение Е.....	121
	Приложение Ж.....	122
	Приложение З.....	123
	Приложение И.....	124

Введение

Общая характеристика ВКР магистранта. Работа направлена на исследование новых реакций производных бетулина с мочевидами. Первым этапом работы проводилась окислительная трансформация природного пентациклического тритерпеноида лупанового ряда – бетулина – с целью получения его оксо-производного – бетулоновой кислоты. Затем, впервые исследовалась реакция бетулоновой кислоты с бромлирующим реагентом – тетра-N-бромгликолурилом.

Актуальность темы исследования. В последнее время увеличивается внимание к изучению биологически активных веществ природного происхождения и их химической модификации. Развитие данного направления обусловлено большой вариацией природных соединений, доступностью сырья и широким спектром их биологических свойств.

Возобновляемость сырьевой базы и широкий спектр активности делает бетулин значимым природным источником в превращениях новых биологически активных веществ. Однако, широкий спектр биологических свойств бетулина сопровождается существенным недостатком, а именно он обладает слабым терапевтическим эффектом, поэтому немаловажное место занимает его химическая трансформация до оксо-производных и на их основе получение новых структур с фармакофорными фрагментами, что предположительно может способствовать появлению более выраженных биологических свойств. Большинство направлений в данных исследованиях приобщено к получению азотсодержащих лупановых производных, таких как амины, аминокислоты, мочевины и др. Данные соединения будут иметь более высокие результаты при исследовании их биологических эффектов.

Целью магистерской работы является исследование реакций производных бетулина с мочевидами, а именно: исследование превращения бетулоновой кислоты под действием тетра-N-бромгликолурила.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Получить тритерпеноид лупанового ряда – бетулин, а затем путем его окисления синтезировать основной объект исследования – бетулоновую кислоту, подтвердив ее структуру на основании данных ИК и ЯМР спектров, определением $T_{пл}$ и сравнением физико-химических характеристик с литературными данными;
2. Получить бициклическую бисмочевину октанового ряда – гликолурил, а затем на его основе – бромлирующий реагент – тетра-N-бромгликолурил (ТБГУ), подтвердив его структуру на основании данных ИК-спектров и сравнением физико-химических характеристик с литературными данными;
3. Подобрать условия для проведения реакции между бетулоновой кислотой и ТБГУ, получить продукты и установить их структуры на основании данных ИК- и ЯМР спектров и определением $T_{пл}$;
4. Сделать прогноз биологической активности полученных соединений согласно результатам машинного компьютерного скрининга.

Предметом данных исследований являются химические, физико-химические свойства бетулоновой кислоты и ТБГУ, а также новых соединений, полученных на основе бетулоновой кислоты, представляющих большой интерес для химико-фармацевтической отрасли, биоорганической химии, медицины.

Научная новизна магистерской работы определяется тем, что впервые:

1. Проведена химическое превращение бетулоновой кислоты действием тетра-N-бромгликолурила в среде хлороформа с образованием смеси 2 α ,3 β -диоксо-30-бромолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (30-бromo-2-оксо-бетулоновой кислоты) и 2 α ,3 β -диоксолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (2-оксо-бетулоновой кислоты);
2. Структура 30-бromo-2-оксо-бетулоновой кислоты и 2-оксо-бетулоновой кислоты подтверждена с помощью ФХМА;

3. Получены результаты вероятности наличия биологической активности синтезированных 2-оксо-бетулоновой кислоты и 30-бромо-2-оксо-бетулоновой кислоты с помощью программы PASS C&T.

Научно-практическая значимость исследования состоит в исследовании реакции бетулоновой кислоты с тетра-N-бромгликолурилом, протекающей с образованием 2-оксо-бетулоновой кислоты и 30-бромо-2-оксо-бетулоновой кислоты. Данные соединения являются потенциальными носителями фармакологических свойств, а также – превосходными синтонами, которые могут быть использованы для дальнейших введений новых функциональных групп. Полученные в конечном итоге результаты исследования несут научный интерес и вносят значительный вклад в развитие химии пентациклических тритерпеноидов.

Личный вклад студента заключается в самостоятельном осуществлении экспериментов на всех этапах работы, участии в интерпретации и обсуждении полученных результатов, их анализе и сопоставлении с известными литературными данными, обобщении и написании выводов магистерской работы.

Методологическая база исследования. В работе были применены такие физико-химические методы исследования как: ИК-спектроскопия, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, определение температуры плавления, ТСХ.

1 Модификации бетулина и его оксо-производных азотсодержащими реагентами (Литературный обзор)

Одним из основных перспективных направлений биоорганического синтеза и фармацевтической химии являются синтетические модификации природных соединений. Наиболее распространенными соединениями класса тритерпеноидов, обладающих ценной биологической активностью, являются такие вещества, как бетулин и его оксо-производные.

Бетулин **1** (схема 1), тривиальное название которого 3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен – природный пентациклический тритерпеноид с формулой $C_{30}H_{50}O_2$. Содержание в бересте березы составляет от 10 до 40% по массе в зависимости от множества факторов: возраст, вид, сезон сбора и места произрастания березы [1]. Обладает обширным спектром ценных для фармакологической промышленности свойствами: противоопухолевыми, иммуностимулирующим, антисептическим, противовирусным и др [2].

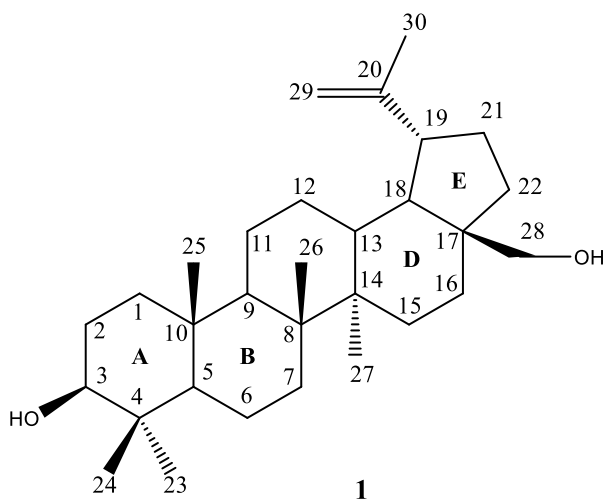


Схема 1 – Структурная формула бетулина **1**

В структуре бетулина **1** находится три основные функциональные группы: вторичная С-3 и первичная С-28 гидроксильные группы и двойная связь в изопренильной группе при С-20. Большинство химических превращений бетулина связаны с модификацией перечисленных групп. При этом данные модификации позволяют усиливать определённые биологические эффекты или создавать новые соединения с заданными свойствами [3].

Важное место занимают различные оксо-производные бетулина: кислоты и альдегиды (схемы 2 и 3). Данные оксо-соединения, как правило, обладают более выраженными видами биологической активности по сравнению с самим бетулином. Так, бетулиновая кислота **3**, согласно исследованиям, обладает более выраженными противоопухолевой и противовоспалительной активностями [4]. Бетулоновая кислота **2** проявляет более выраженными следующие свойства: противовоспалительная, противовирусная и антиоксидантная [5].

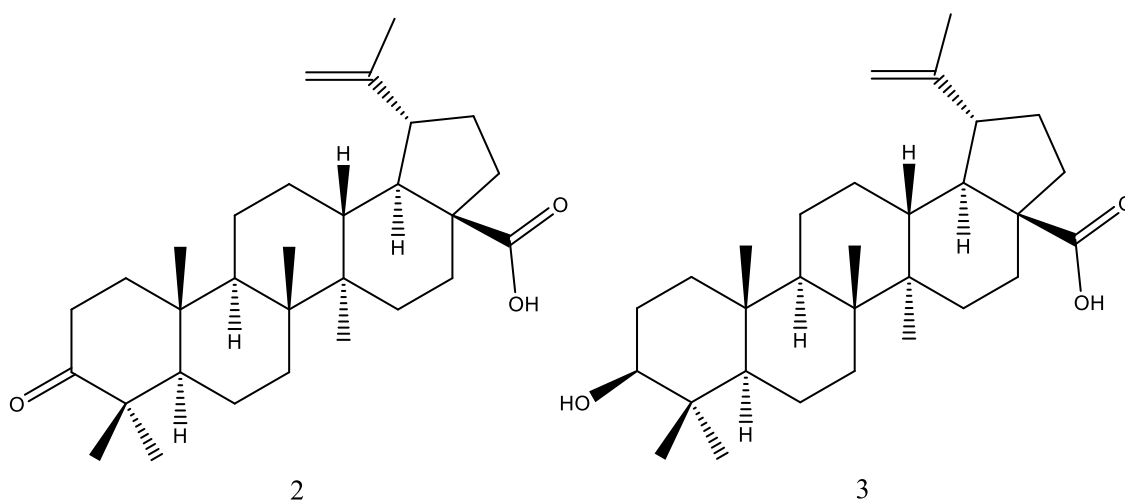


Схема 2 – Структурная формула бетулоновой кислоты **2** и бетулиновой кислоты **3**

К сожалению, но бетулоновый **4** и бетулиновый **5** альдегиды в настоящее время являются малоизученными соединениями. Однако, существует небольшой пласт исследований, в которых подтверждается наличие антилейкемического свойства у данных соединений [4].

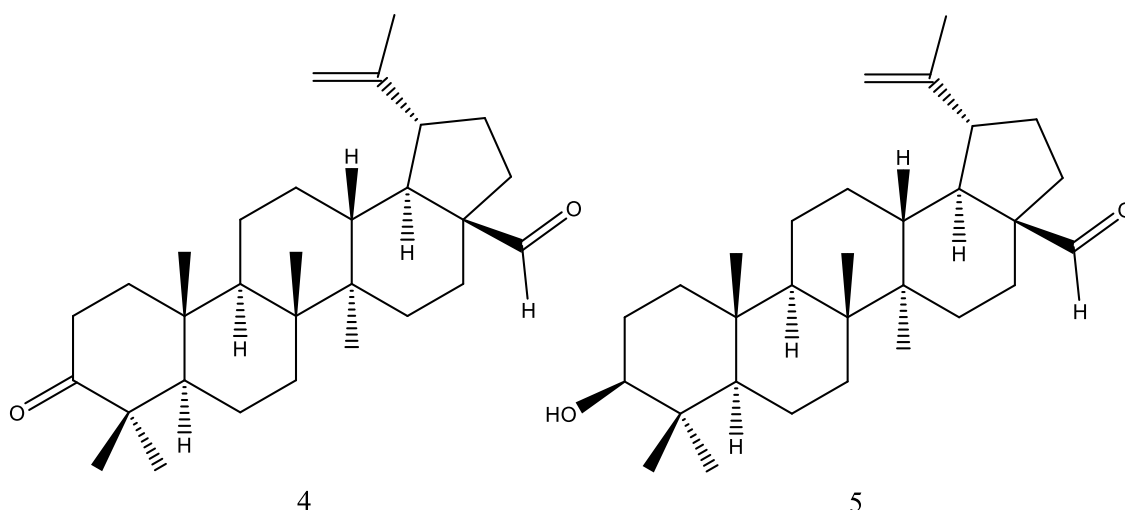


Схема 3 – Структурные формулы бетулонового альдегида **4** и бетулинового альдегида **5**

Важно отметить, в настоящий момент активно исследуются различные химические трансформации как бетулина, так и его оксо-производных различными азотсодержащими реагентами, как с целью прямого получения азотсодержащих соединений лупанового ряда, являющихся перспективными соединениями для исследования их биологических свойств, так и с целью введения функциональных групп, способных легко замещаться на фармакофорные фрагменты. Именно поэтому данное направление является перспективным для химико-фармацевтической отрасли

По этой причине, основным предметом рассмотрения представленного литературного обзора являются реакции бетулина и его оксо-производных с азотсодержащими соединениями различных классов.

1.1 Реакции бетулина с азотсодержащими соединениями

В разделе рассматриваются основные превращения бетулина **1** с использованием азотсодержащих реагентов, проводящих к образованию различных эфиров, карбаматов и галогенпроизводных.

1.1.1 Химические превращения бетулина, протекающие по гидроксильным группам

Модификация бетулина **1** воздействием азотсодержащих соединений может протекать в двух направлениях. Первый путь заключается в получении новых азотсодержащих веществ лупанового ряда (амиды, амины, тетразолы и т.д.). При этом данные превращения преимущественно протекают по гидроксильным группам. Второй путь будет рассмотрен в разделе 1.1.2.

В работе Похьяла представлено взаимодействие бетулина **1** с никотиновой кислотой. Реакция протекает в среде дихлорметана в присутствии 4-диметиламинопиридина и 1,3-дициклогексилкарбодиимида при комнатной температуре в течении 23 часов (схема 4). Выход продукта реакции составляет 31% [6]:

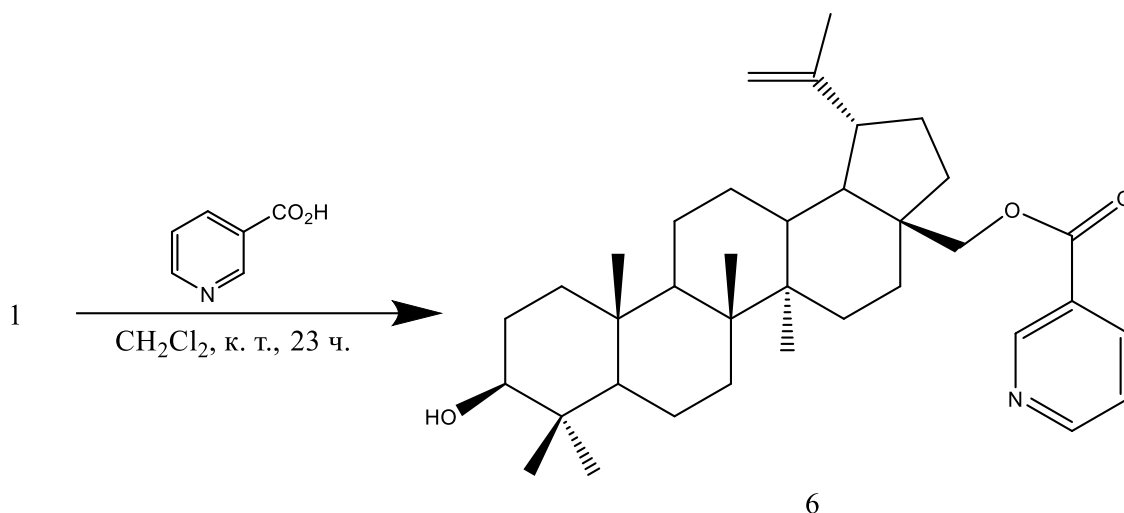


Схема 4 – Воздействие никотиновой кислоты на бетулин **1**

В работе Флехтер описано, что при взаимодействии бетулина **1** с хлоргидратом никотинил-хлорида модификации подвергаются обе гидроксильные группы субстрата. Реакция протекает в безводной среде пиридин-трибутиламин при комнатной температуре и перемешивании в течении 4 часов (схема 5). Продуктом реакции является 3,28-ди-О-никотинат-бетулин **7** с выходом 94%. Известно, что полученное вещество **7** обладает гепатопротекторной, иммуномодулирующей, противоязвенной, противовоспалительной, регенеративной и анти-ВИЧ активностью [7]:

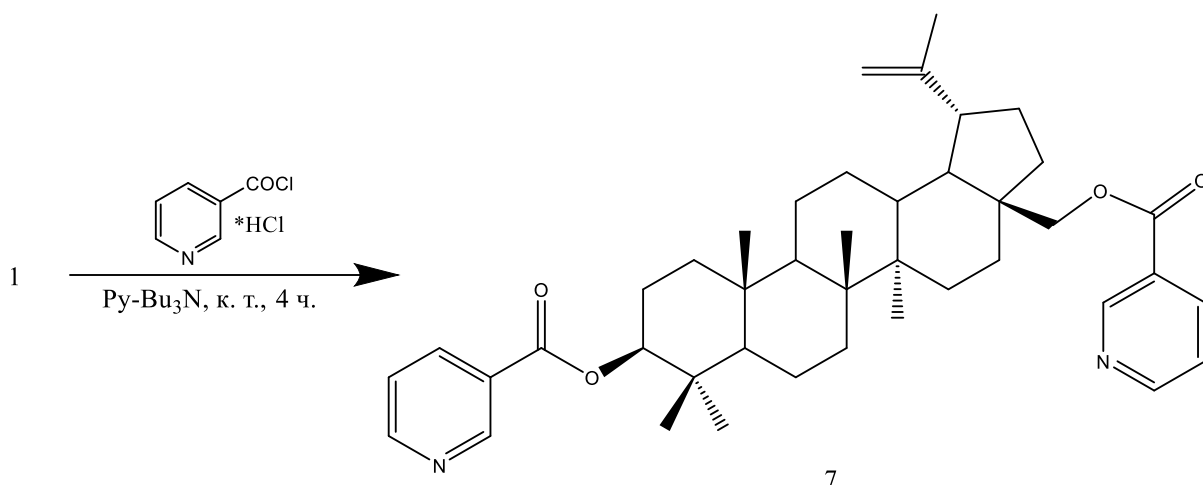


Схема 5 – Взаимодействие бетулина **1** с хлоргидратом никотинил-хлорида

В работе Сантос представлено взаимодействие бетулина **1** с карбонилдиимидазолом в среде безводного ТГФ в атмосфере аргона с образованием моно- и дизамещенных имидазолкарбаматов бетулина **8** и **9**. Реакция протекает при кипячении и перемешивании в течении 7 часов (схема 6). Известно, что полученное вещество **8** обладает выраженной цитотоксической активностью, чем бетулин **1** [8]:

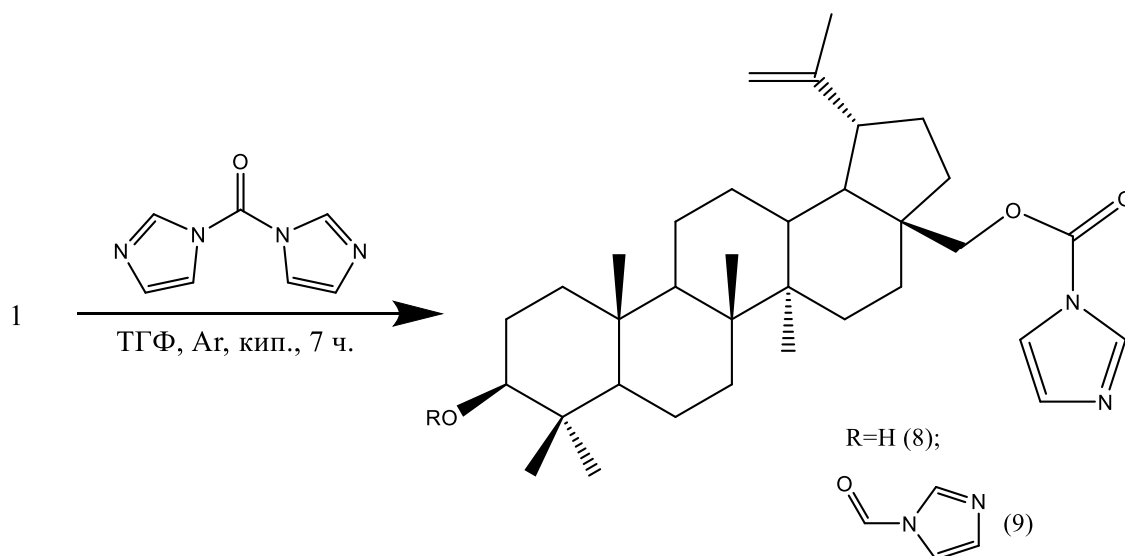


Схема 6 – Взаимодействие бетулина **1** с карбонилдиимидазолом

В работе Волковой представлено, что взаимодействие бетулина **1** с акрилонитрилом приводит к образованию цианоэтильных производных бетулина **10** и **11** с выходами 75% и 14% соответственно (схема 7). Реакцию проводят в среде диоксана в присутствии хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) и щелочи КОН при комнатной температуре в течении суток [9]:

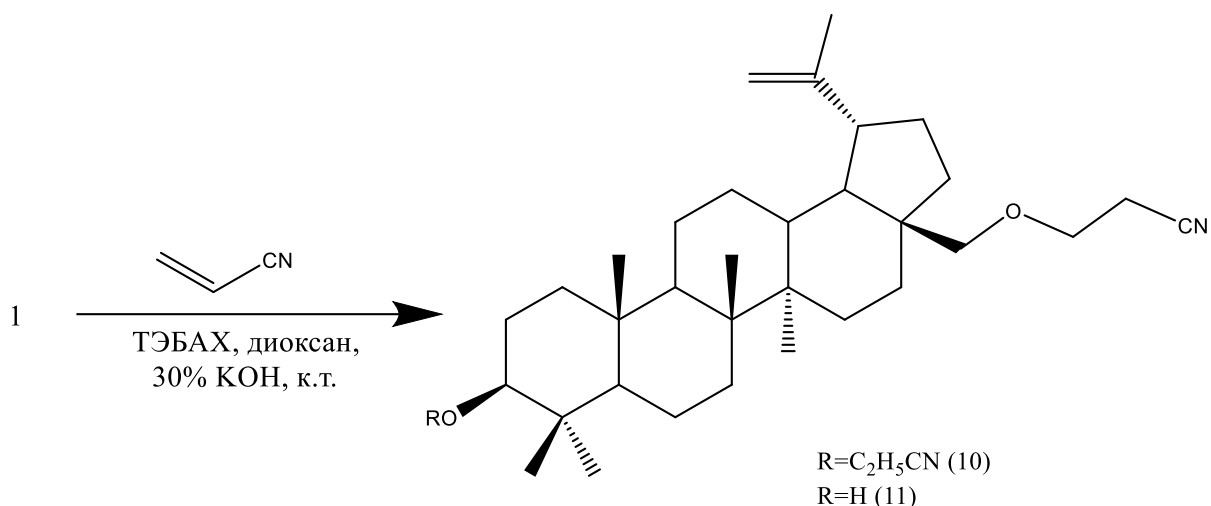


Схема 7 – Химическое превращение бетулина **1** при взаимодействии с акрилонитрилом

При взаимодействии соединений **10** или **11** с азидом натрия образуются ди- или моноэтил-тетразолы бетулина. Реакция протекает в среде сухого толуола в присутствии гидрохлорида триэтиламина при кипячении в течении 33 часов (схема 8). Продуктами реакции являются 3 β -О-[2-(1Н-тетразол-5-ил)этокси]-28-[2-(1Н-тетразол-5-ил)этокси]луп-20(29)-ен **12** и 3 β -гидрокси-28-[2-(1Н-тетразол-5-ил)этокси]луп-20(29)-ен **13** с выходами 80 и 71% соответственно [9]:

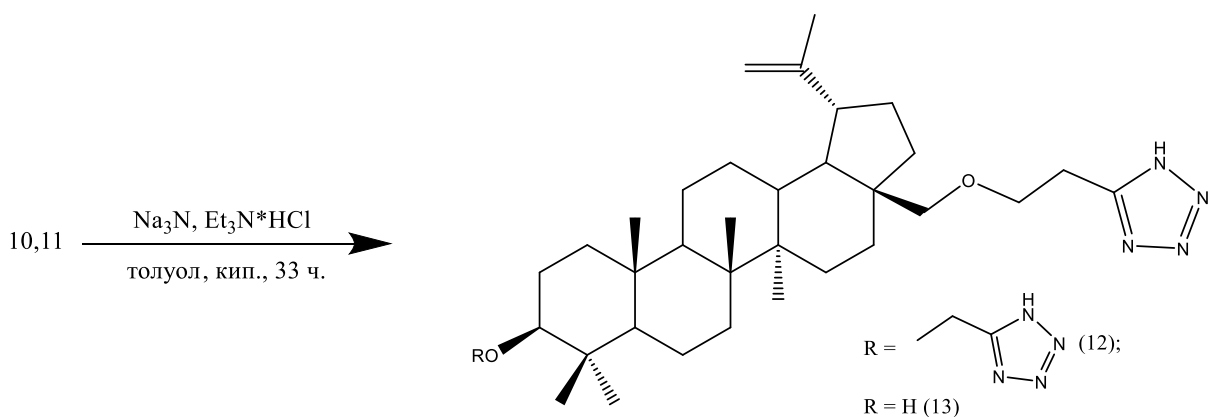


Схема 8 – Получение ди- и моноэтил-тетразолов бетулина

В литературе представлена реакция между бетулином **1** и этилизоцианатом (фенилизоцианатом). Реакция проводится в среде сухого хлороформа при 60 °С в течении 48 часов (схема 9). Продуктами химического превращения являются дизамещенные карбаматы **14** и **15** [10]:

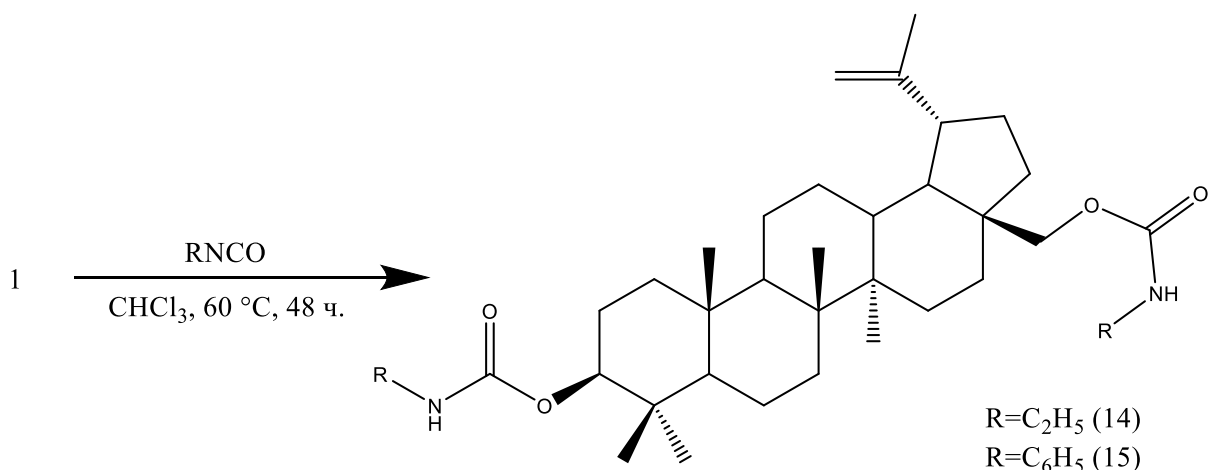


Схема 9 – Получение диэтилкарбамата **14** и дифенилкарбамата **15** бетулина

В работе Мамаевой указано, что при сплавлении бетулина **1** с фенилмочевинной образуются моно- **16** и дифенилкарбаматы **17** бетулина с выходами 32 и 8% соответственно. Реакция протекает при 220-250 °С в течении 2-3 минут (схема 10) [11]:

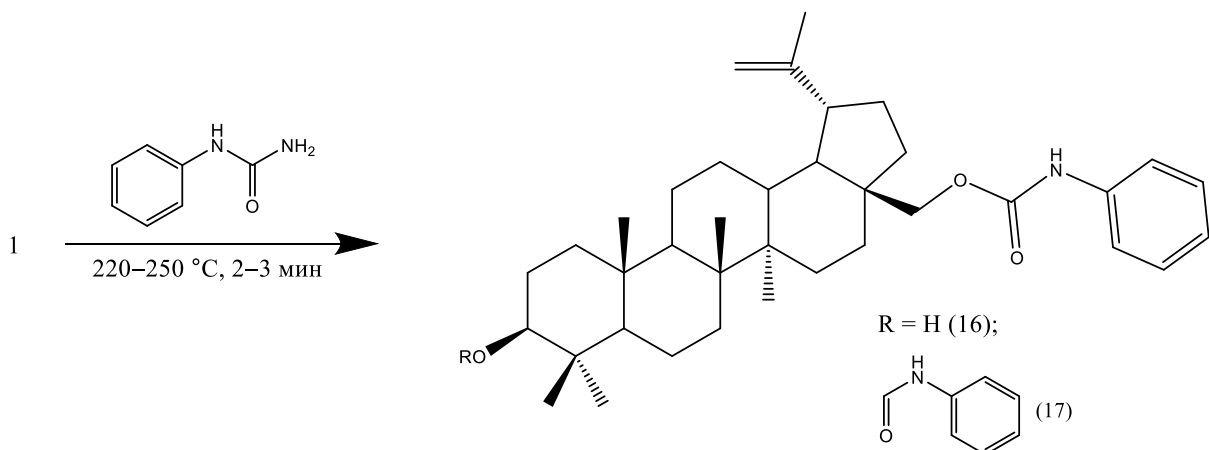


Схема 10 – Получение моно- и дифенилкарбаматов бетулина

В данном разделе представлены реакции этерификации, цианоэтилирования и О-карбамоилирования для соединения **1** с получением моно- и дизамещенных сложных эфиров, простых цианоэтильных эфиров, карбаматов. Представленные химические превращения могут протекать как по С-28, так и одновременно по С-3 и С-28 положениям. Преимущественно модификации направлены на трансформацию гидроксильной группы в С-28 положении.

1.1.2 Реакции с модификацией изопренильного фрагмента

Второе направление заключается в получении галогенпроизводных лупанового ряда, при этом азотсодержащий остаток реагента не включается в структуру продукта. Данные вещества могут быть использованы для дальнейших превращений, в т.ч. путем введения фрагмента азотсодержащего соединения в структуру бетулина или его производного. Также возможны модификации, приводящие к образованию аллобетулина.

В работе Бодрикова представлено взаимодействие бетулина **1** с N-йодсукцинимидом. Реакция протекает в среде уксусной кислоты при 15 °С (схема 11). Продуктами реакции являются 30-йодобетулин **18** и Z- **19** и E-изомеры 29-йодобетулина **20**.

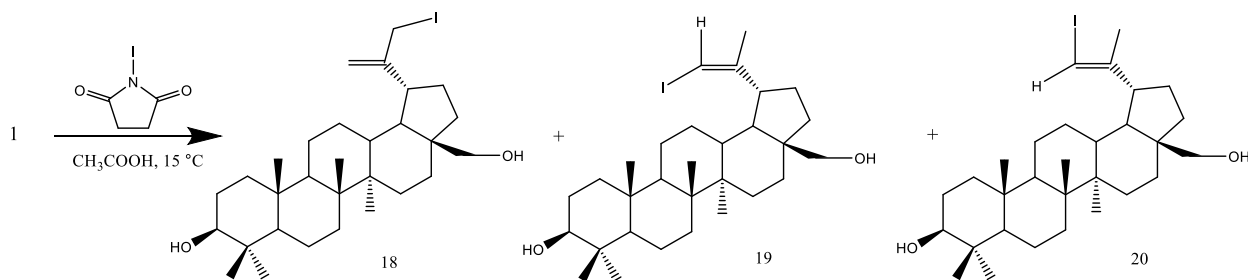


Схема 11 – Йодирование бетулина **1** N-йодсукцинимидом

Стоит отметить, что с наибольшим содержанием образуется продукт аллильного йодирования **18** (таблица 1) [12]:

Таблица 1 – Данные йодирования бетулина **1** N-йодсукцинимидом

№ соединения	Условия реакции	Содержание в пробе, %
18	NIS, AcOH, 15 °C, 2 ч	92
19		3
20		5

В работе приведен пример аллильного замещения при бромировании диацетата бетулина **21** N-бромсукцинимидом при комнатной температуре в среде четыреххлористого углерода (схема 12). В этих условиях основным направлением реакции является замещение водорода в метильной группе

изопропенильного фрагмента с образованием 3 β ,28-диацетокси-30-бромлуп-(20)29-ена **22** [13]:

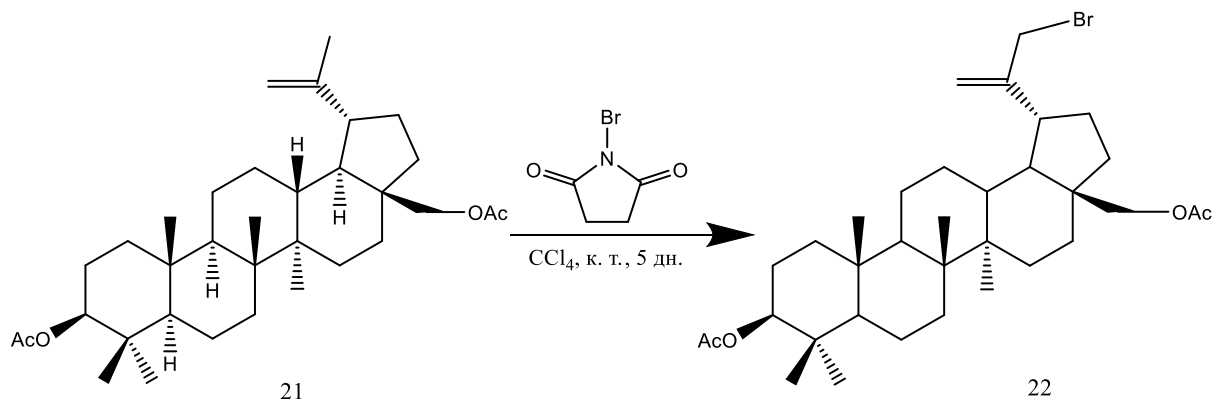


Схема 12 – Получение 30-бромодиацетата бетулина **22**

Синтезированное соединение **22** может участвовать в получении 30-аминопроизводных диацетата бетулина. Реакцию проводят в среде этанола при кипячении в течении 10 часов (схема 13) [13]:

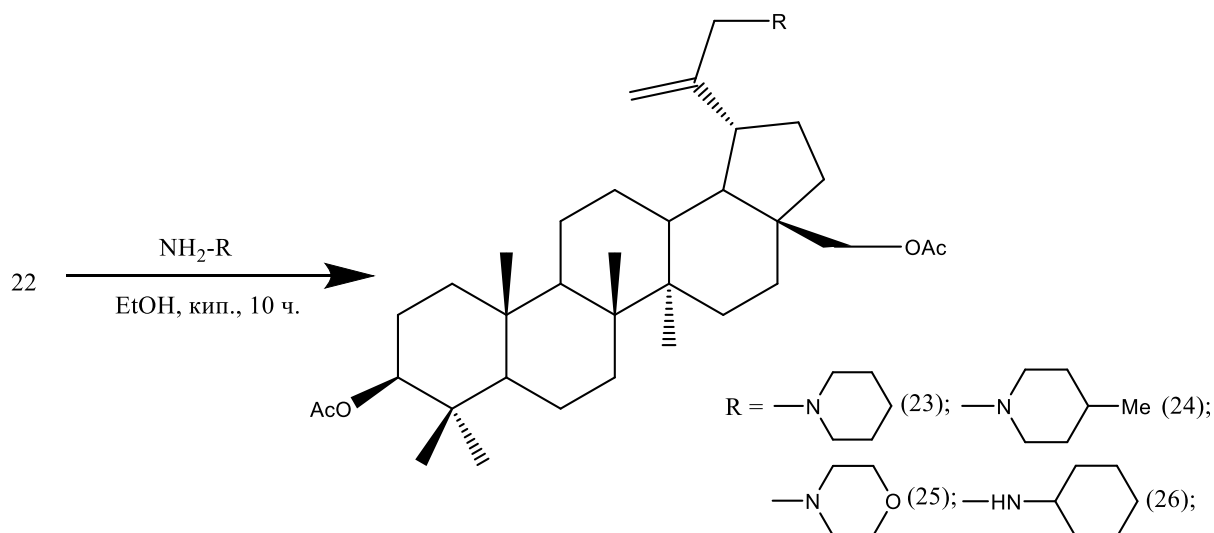


Схема 13 – Получение 30-аминопроизводных диацетата бетулина **21**

Хлорирование бетулина проводится преимущественно не азотсодержащими реагентами: дихлорид селена (SeCl_2) [14] и трет-бутилгипохлорит ($(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$) [15], этими методами получены продукты хлорирования – 30-хлоробетулин и 30-хлородиацетат бетулина с выходами 92 и 88% соответственно.

В литературе описан способ получения аллобетулина **27** из бетулина **1** в присутствии фенилтиомочевины. Сплавление проводилось при 180÷200 °С в течении 2,5 часа (схема 14). Выход аллобетулина **27** составляет 41% [16]:

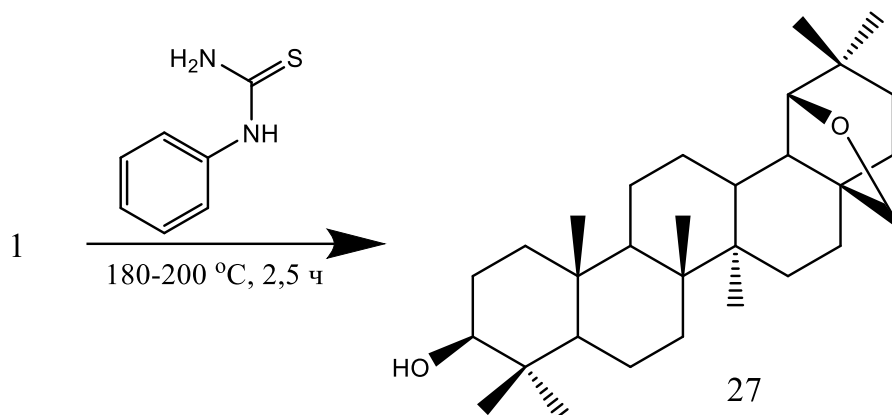


Схема 14 – Получение аллобетулина **27**

В данном разделе приведены реакции галогенирования бетулина **1** и его диацетата **21** с получением галогенпроизводных лупанового ряда, а также их дальнейшее превращение до 30-аминопроизводных бетулина. Бромирование и иодирование бетулина и его ацильных производных осуществляется с использованием N-бромсукцинимид и N-йодсукцинимид, основными продуктами являются галогенпроизводные аллильного типа. Также при сплавлении бетулина **1** с фенилтиомочевиной возможно образование аллобетулина **27**.

Обобщая представленную в разделах информацию о модификации бетулина **1** и его ацильных производных азотсодержащими соединениями, можно сказать, что основной трансформации подвергаются первичная С-28 гидроксильная группа и двойная связь в изопренильной группе при С-20. В химическом превращении бетулина **1** и его ацильных производных участвуют следующие азотсодержащие реагенты: никотиновая кислота, хлоргидрат никотинил-хлорид, карбонилдиимдазол, акрилонитрил, этилизоцианат, фенилизоцианат, азид натрия, фенилмочевина, фенилтиомочевина, N-бромсукцинимид и N-йодсукцинимид.

1.2 Взаимодействие оксо-производных бетулина с азотсодержащими соединениями

В данном разделе будут представлены основные химические модификации для оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами.

1.2.1 Химические превращения по альдегидной группе и карбонильной группе

Бетулоновый альдегид, **4**, как и бетулин, взаимодействует с азотсодержащими соединениями с получением новых азотсодержащих веществ лупанового ряда. Данные реакции протекают, как правило, по альдегидной группе. Также в данном разделе представлены некоторые реакции для бетулоновой кислоты **2** и бетулонового альдегида **4**, протекающие по карбонильной группе в С-3 положении.

В литературе описано воздействие 3,4,5-триметоксианилина на бетулоновый альдегид **4** в среде метанола. Реакцию проводят в присутствии уксусной кислоты при кипячении в течении 2 часов (схема 15). В результате образуется 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(3',4',5'-триметоксифенил)альдимин **28** с выходом 63% [17]:

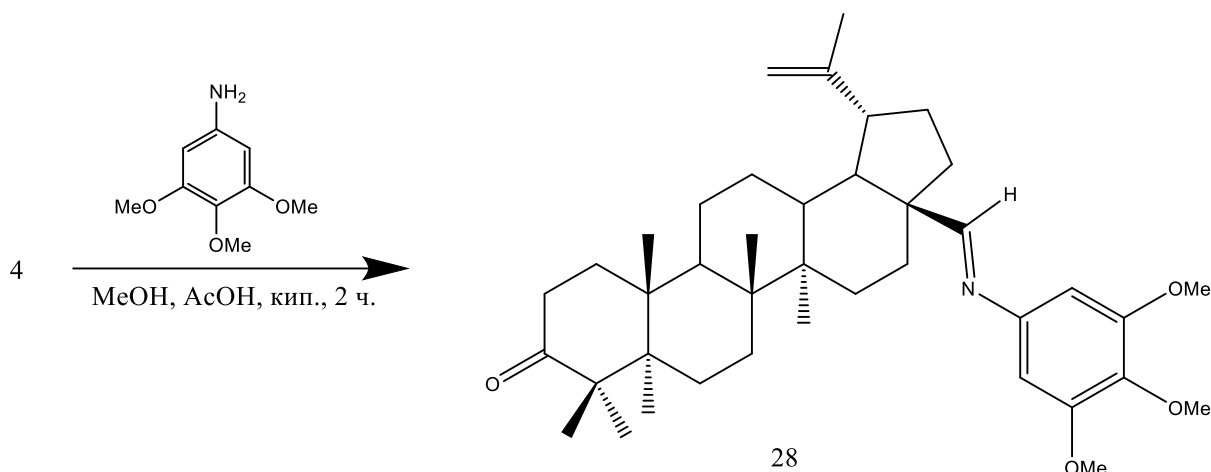


Схема 15 – Получение производного бетулонового альдегида

Для бетулонового альдегида **4** характерны химические превращения, направленные на получение его аминов различной структуры. Взаимодействие, как правило, протекает в две стадии (схема 16):

- 1) реакция Гриньяра (получение 28-этинил-28-гидрокси-луп-20(29)-ен-3-он **29**);
- 2) реакция Манниха (обработка 28-этинил-28-гидрокси-луп-20(29)-ен-3-он **29** вторичным амином).

28-Этинил-28-гидрокси-луп-20(29)-ен-3-он **29** получают взаимодействием бетулонового альдегида **4** с этинилмагнийбромидом в среде ТГФ при 25 °С и перемешивании в течении 12 часов. Выход целевого продукта при этом составляет 63%. Реакция с пирролидином протекает в среде ДМСО в присутствии формалина и иодида меди в течении 20 часов. Продуктом реакции является гидрохлорид 28-гидрокси-28-[3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил]луп-20(29)-ен-3-она **30**, выход которого составляет 37% [18]:

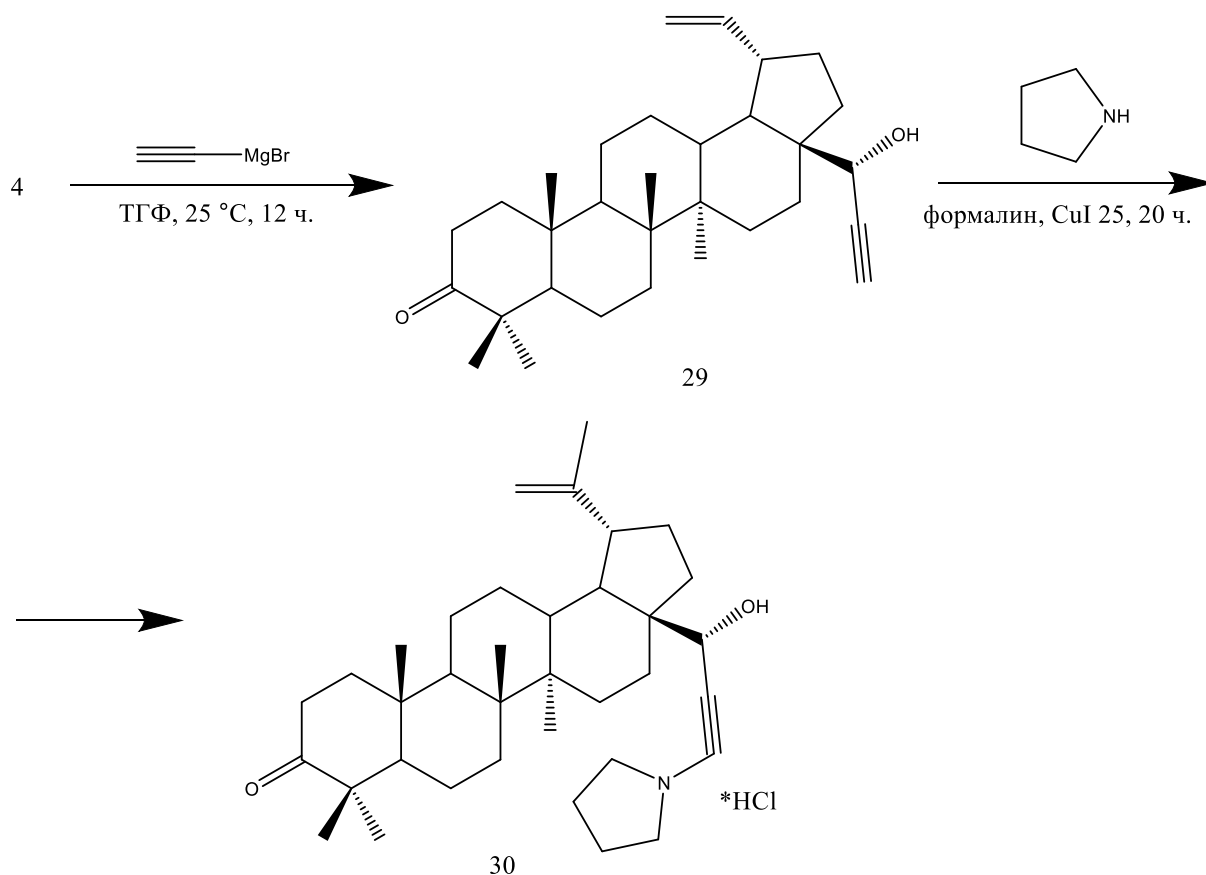


Схема 16 – Получение гидрохлорида 28-гидрокси-28-[3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил]луп-20(29)-ен-3-она **30**

В литературе представлен способ получения оксима бетулоновой кислоты путем воздействия хлорида гидросиламиния на кислоту **2** в среде

пиридина. Реакцию проводят при 100 °С в течении 1 часа (схема 17). В результате образуется 3-оксим бетулоновой кислоты **31** [19].

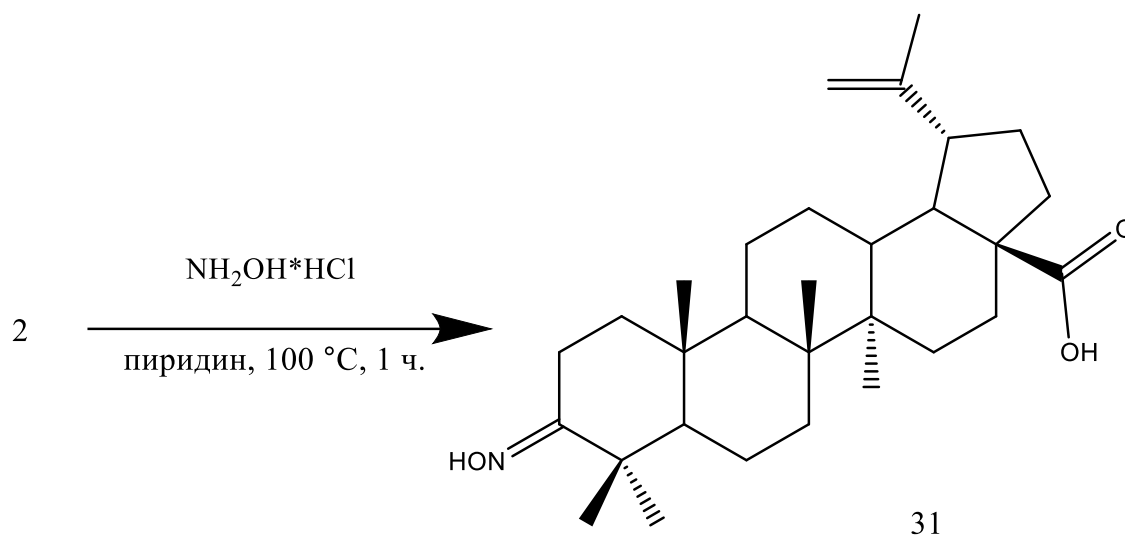


Схема 17 – Получение 3-оксима бетулоновой кислоты **31**

При взаимодействии бетулонового альдегида **4** с хлоридом гидроксилamina образуется диоксим. Реакция протекает в среде пиридина в течении 2 часов (схема 18) [20]:

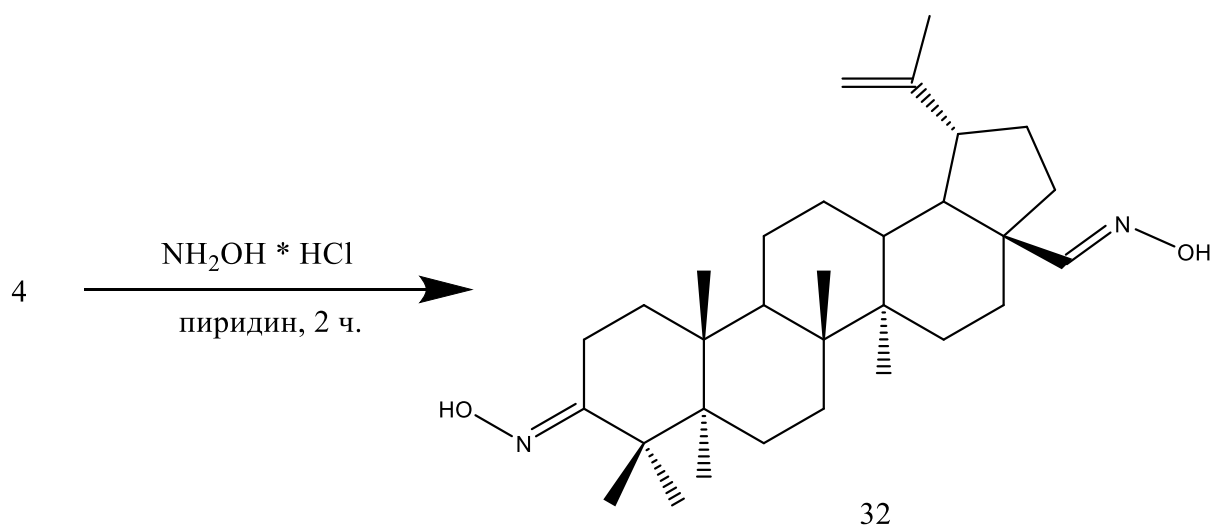


Схема 18 – Получение диоксима из бетулонового альдегида **32**

В работе Семененко представлено взаимодействие бетулонового альдегида **4** с бутиламином. Реакцию проводят в среде метанола в присутствии Pd/C катализатора и уксусной кислоты. Реакционную смесь насыщают водородом и перемешивают в течении 12 часов (схема 19). Образуется 28-(бутиламино)лупан-3-он **33** с выходом 71% [21]:

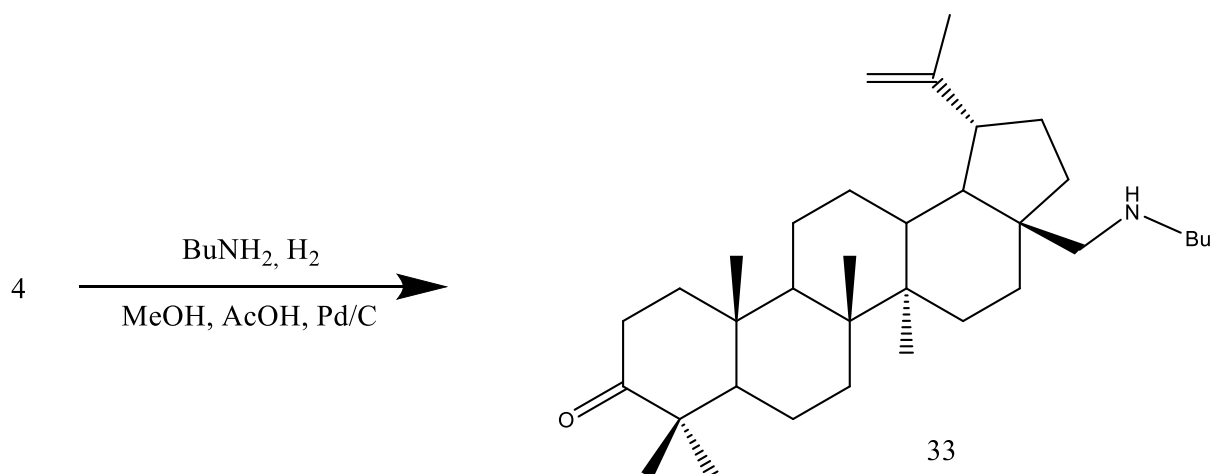


Схема 19 – Взаимодействие бетулонового альдегида **4** с бутиламином

Химическая трансформация бетулонового альдегида **4** протекает преимущественно по альдегидной группе при взаимодействии с следующими азотсодержащими реагентами: аминами, гидроксилами и магниорганические соединения. Также были представлены реакции получения оксимов из бетулоновой кислоты **2** и бетулонового альдегида **4**.

1.2.2 Реакции по карбоксильной группе

Для бетулоновой **2** и бетулиновой **3** кислот основное направление химических превращений с азотсодержащими соединениями приходится на карбоксильную группу.

В работе Флехтер описано, что бетулоновая кислота **2** при взаимодействии с азотсодержащими реагентами образуются ее амиды различного строения. Химическое превращение проводят в две стадии (схема 20):

- 1) первым делом получают хлорангидрид бетулоновой кислоты **34**, который образуется в результате взаимодействия кислоты **2** с оксалилхлоридом. Реакцию проводят в среде бензола, выход соединения – 95%;
- 2) воздействие амина на хлорангидрид кислоты **34**. При этом превращение может протекать как алифатическими аминами в среде сухого бензола (диоксана) с выходом амидов 67-74%, так и гетероциклическими аминами в среде сухого хлороформа (выход 65-72%) [22].

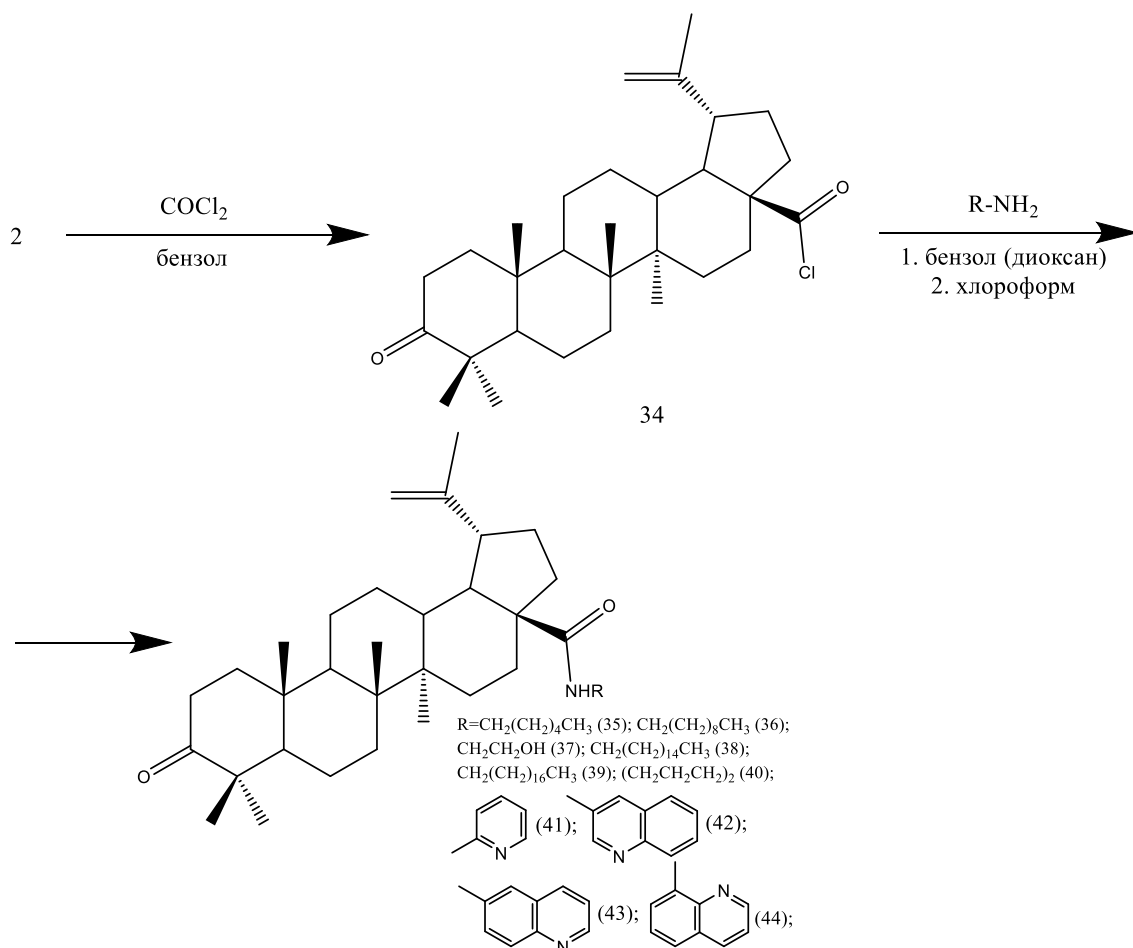


Схема 20 – Получение амидов бетулоновой кислоты 2

В патенте представлено получения N-этилпиперазиламида бетулоновой кислоты **45**. Данное соединение получают в два этапа:

- 1) получение хлорангирида бетулоновой кислоты **34** воздействием на кислоту оксалилхлоридом в среде дихлорметана в присутствии ДМФА. Реакция протекает при перемешивании и комнатной температуре в течении 4 часов;
- 2) взаимодействие хлорангирида бетулоновой кислоты **34** с N-этилпиперазином в среде дихлорметана в течении 18 часов при комнатной температуре (схема 21). Выход целевого продукта – 73% [23].

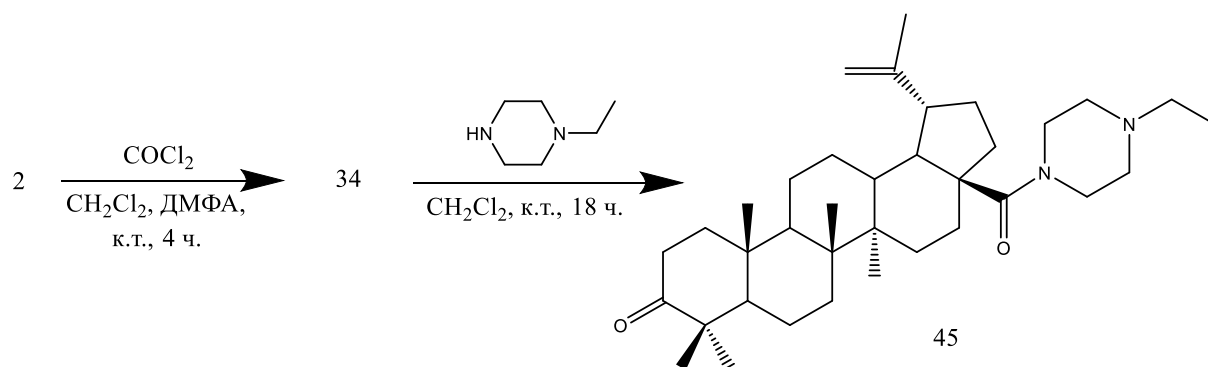


Схема 21 – Получение N-этилпиперазиламида бетулоновой кислоты **45**

В другой работе Флехтер представлен способ модификации бетулоновой **2** и бетулиновой кислот **3** с целью получения их гидразидов. Данные соединения получают в два этапа (схема 22):

- 1) получение хлорангидридов соответствующих кислот;
- 2) взаимодействие полученных хлорангидридов с гидразингидратом.

Хлорангидриды бетулоновой **34** и бетулиновой **46** кислот получают воздействием на них оксалилхлоридом в среде безводного бензола в атмосфере азота. Выход продуктов при этом составляет 95-97%. Реакции с гидразингидратом протекают в среде эфира при перемешивании и охлаждении до 0-5 °С. Полученные гидразиды обладают выраженной противовирусной активностью [24].

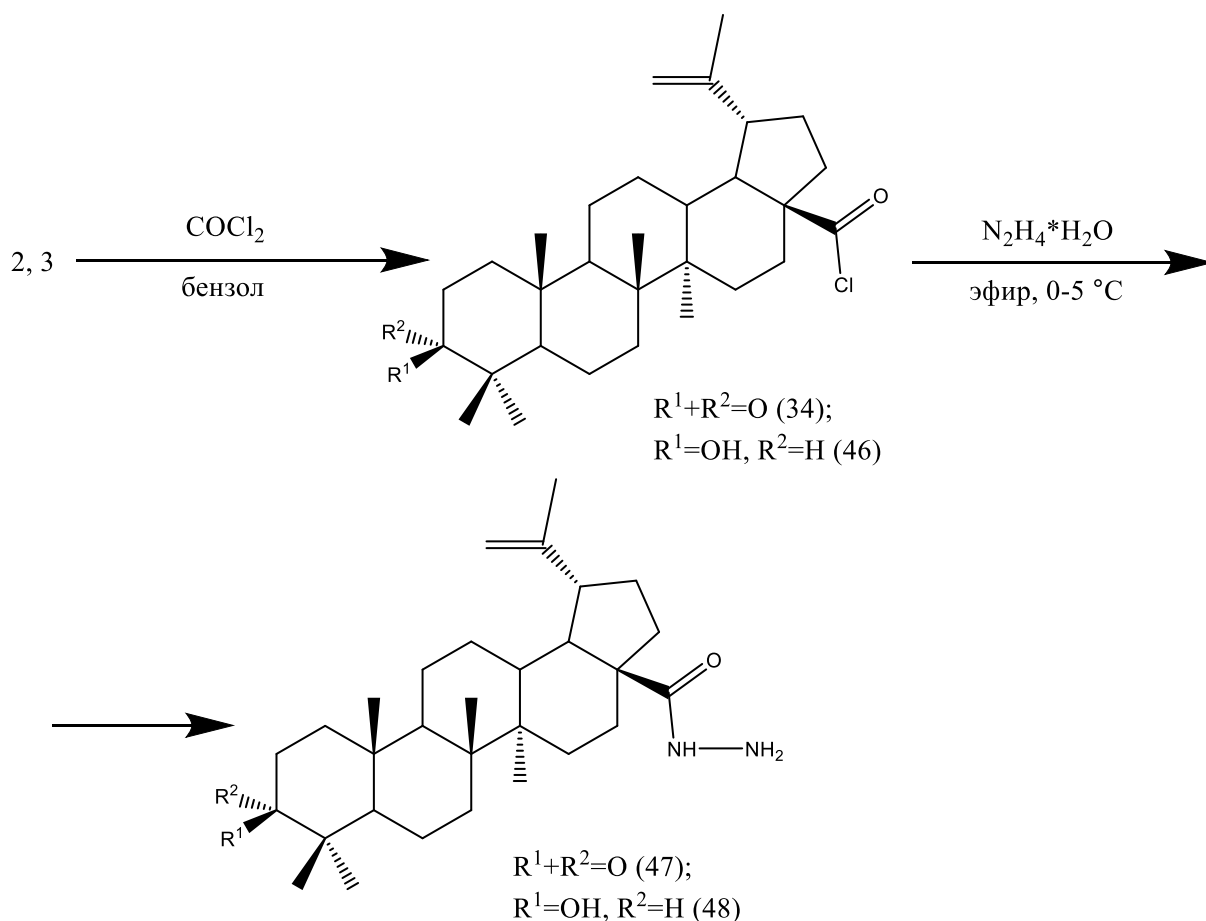


Схема 22 – Получение гидразидов бетулоновой **47** и бетулиновой **48** кислот

В литературе описан способ получения изоцианатов бетулоновой **2** и бетулиновой **3** кислот с выходами 84% и 94% соответственно. Полученные хлорангидриды бетулоновой **34** и бетулиновой **46** кислот взаимодействуют с активированным NaN_3 в среде сухого ацетона (схема 23) [25].

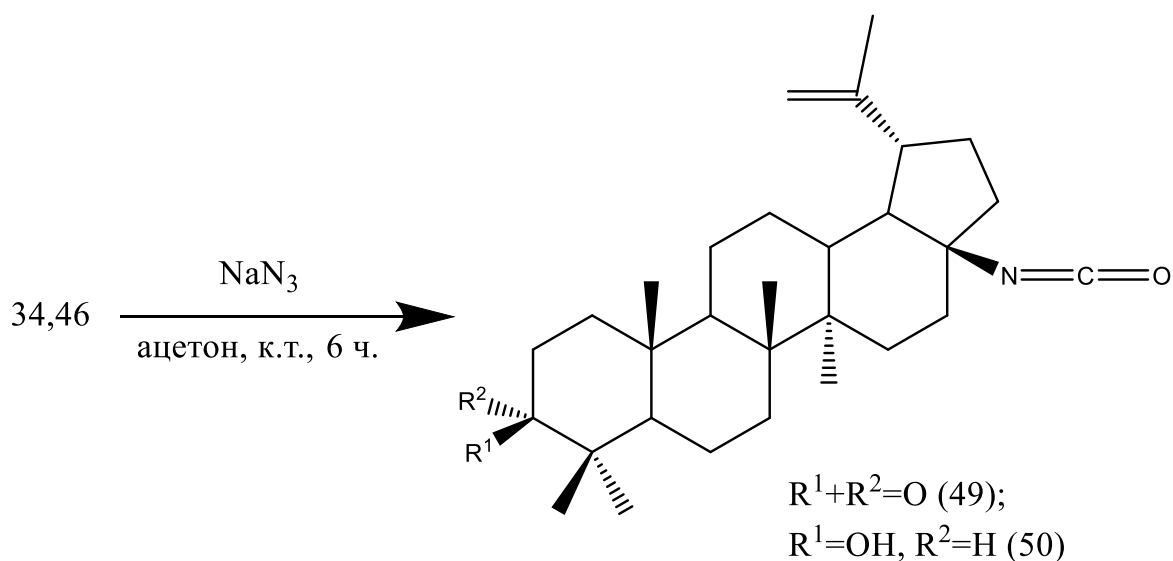


Схема 23 – Получение изоцианатов бетулоновой **49** и бетулиновой **50** кислот

Изоцианаты бетулоновой **49** и бетулиновой **50** кислот можно использовать для получения уреидов или карбаматов соответствующих кислот.

Так, для получения уреидов кислот **2** и **3** необходимо воздействовать на полученные изоцианаты первичными аминами в среде безводного бензола (схема 24), либо метиловыми эфирами оптически чистых L-аминокислот в среде сухого хлороформа в присутствии триэтиламина (схема 25) [25]:

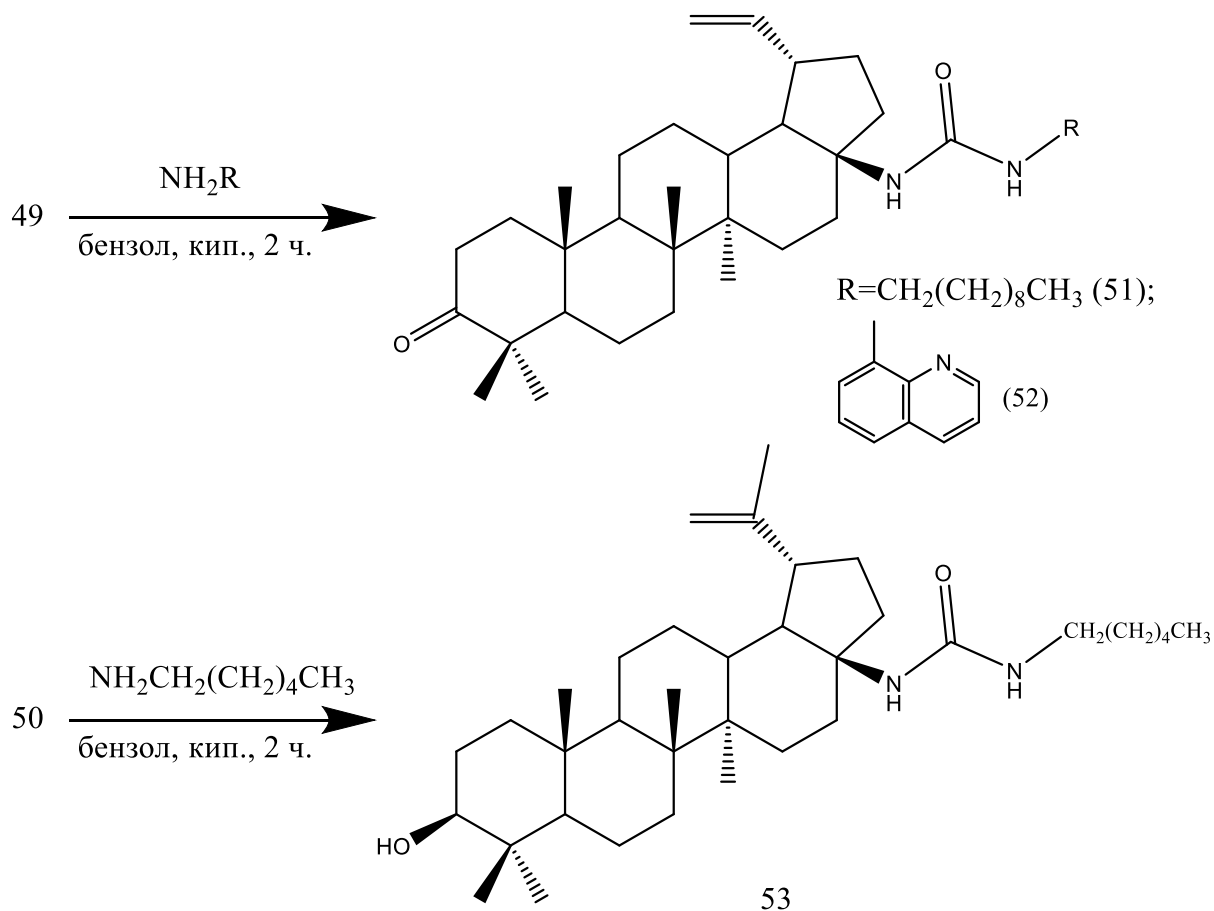


Схема 24 – Получение уреидов бетулоновой кислоты (**51** и **52**) и бетулиновой кислоты (**53**)

Выход соединений **51**, **52** и **53** составляет 83%, 81% и 79% соответственно.

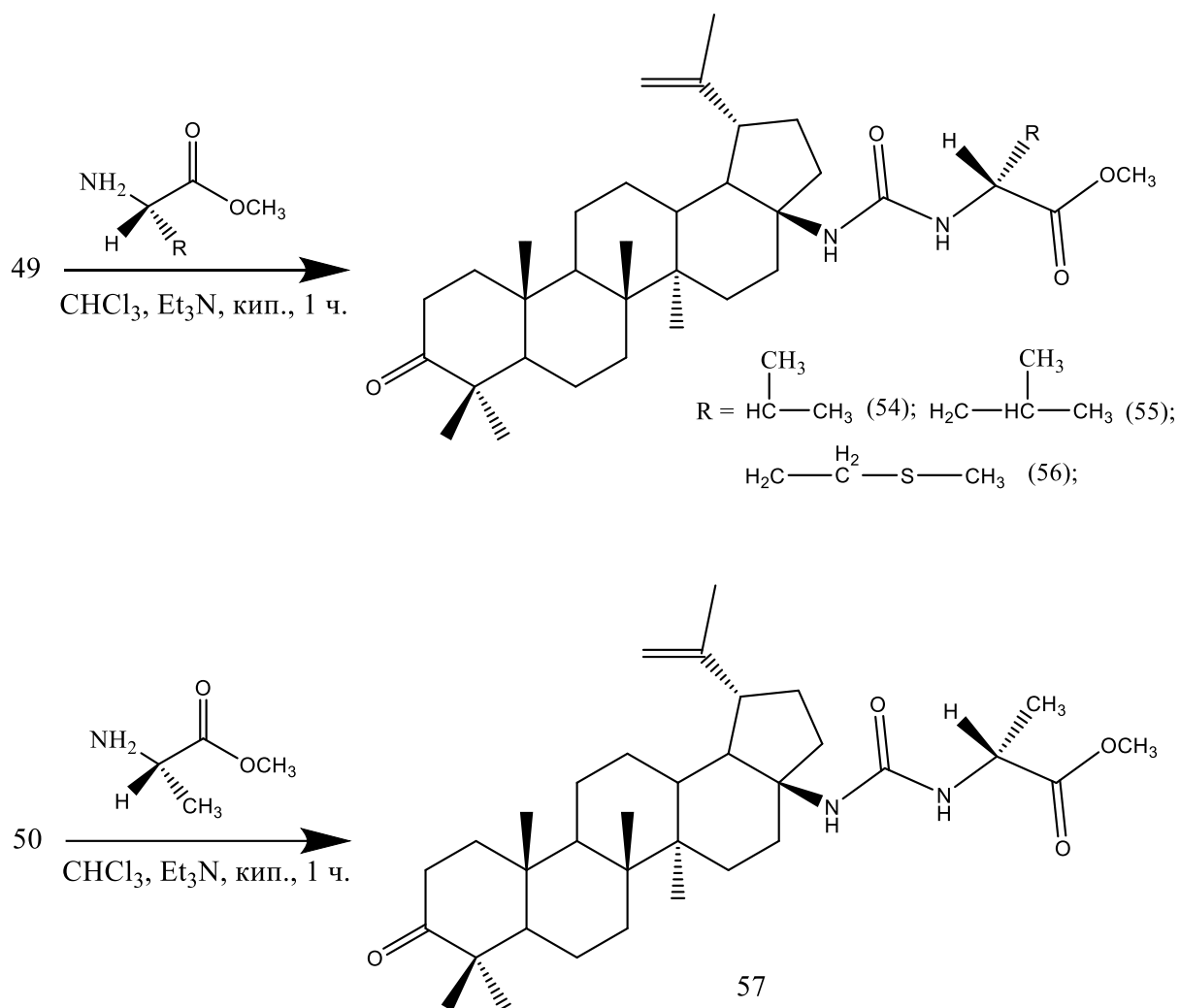


Схема 25 – Получение уреидов бетулоновой кислоты (**54**, **55** и **56**) и бетулиновой кислоты (**57**)

Выход целевых продуктов **54**, **55**, **56** и **57** составляет 84%, 82%, 84% и 83% соответственно. Для соединений **54** и **56** наиболее выраженные ингибиторные свойства в отношении вируса герпеса, тогда как соединение **55** проявляет выраженную ингибиторную активность в отношении вируса гриппа.

Карбаматы преимущественно синтезируются из изоцианата бетулоновой кислоты **49** путем введения в реакцию метилат или бензилат натрия в среде безводного бензола. Также возможна модификация фенолом, которую необходимо проводить в присутствии триэтиламина (схема 26) [25].

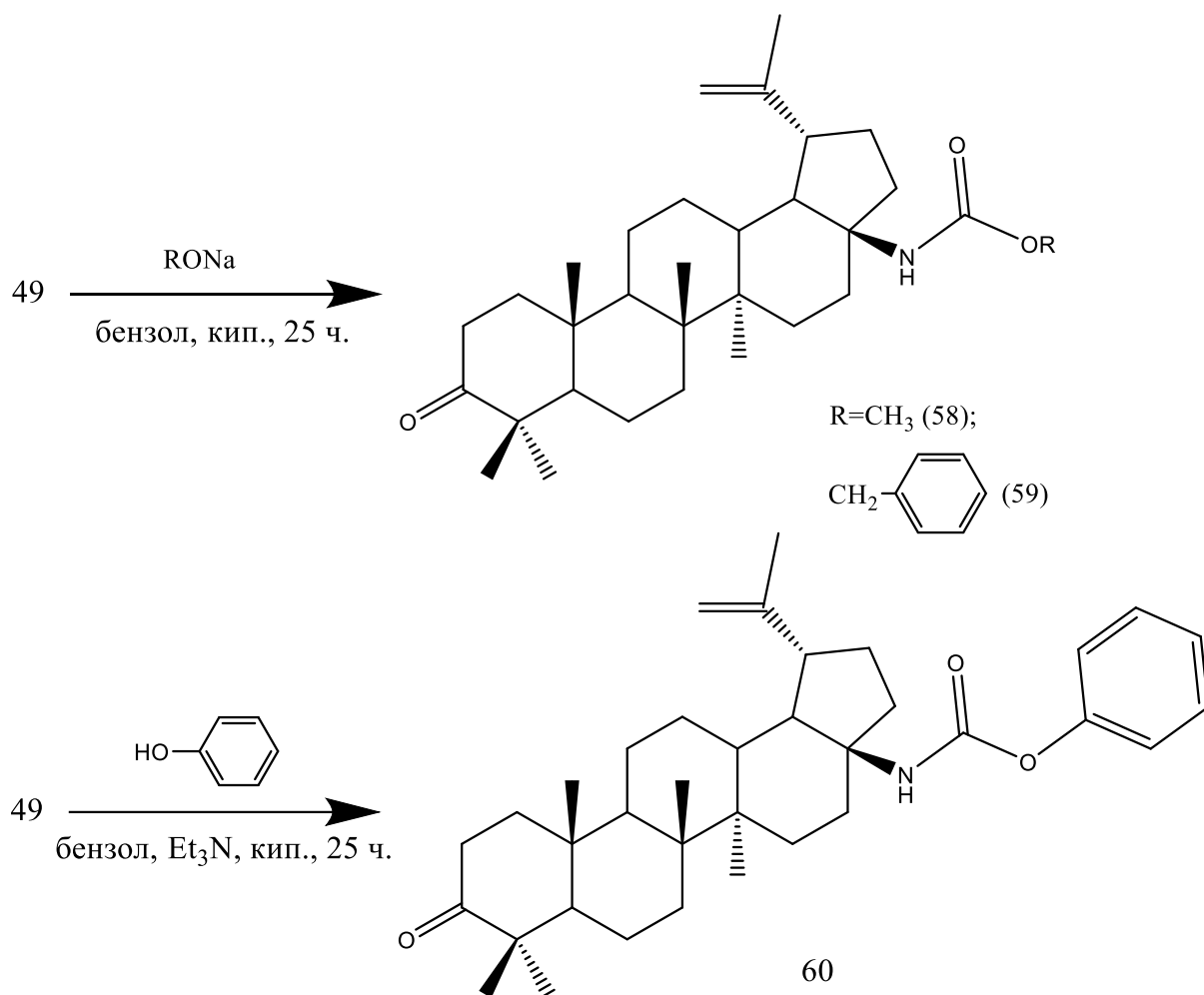


Схема 26 – Получение карбаматов бетулоновой кислоты

Выход целевых продуктов **58**, **59** и **60** составляет 91%, 82% и 50% соответственно.

По карбоксильной группе бетулоновой **2** и бетулиновой **3** кислот характерно получение таких классов соединений, как: амиды, гидразиды и изоцианаты. Для изоцианатов возможны химические превращения до уреидов и карбаматов.

1.2.3 Химические модификации по гидроксильной группе

Бетулиновая кислота **3** и бетулиновой альдегид **5** способны вступать в реакции с азотсодержащими соединениями с целью химической трансформации гидроксильной группы.

В литературе описано, что взаимодействие бетулинового альдегида **5** с акрилонитрилом приводит к образованию цианоэтильного производного.

Реакцию проводят в среде диоксана в ТЭБАХ и 30%-ной щелочи КОН при комнатной температуре в течении суток (схема 27). Образуется 3-О-(2-цианоэтил)луп-20(29)-ен-28-карбальдегид **61** с выходом 36% [9]:

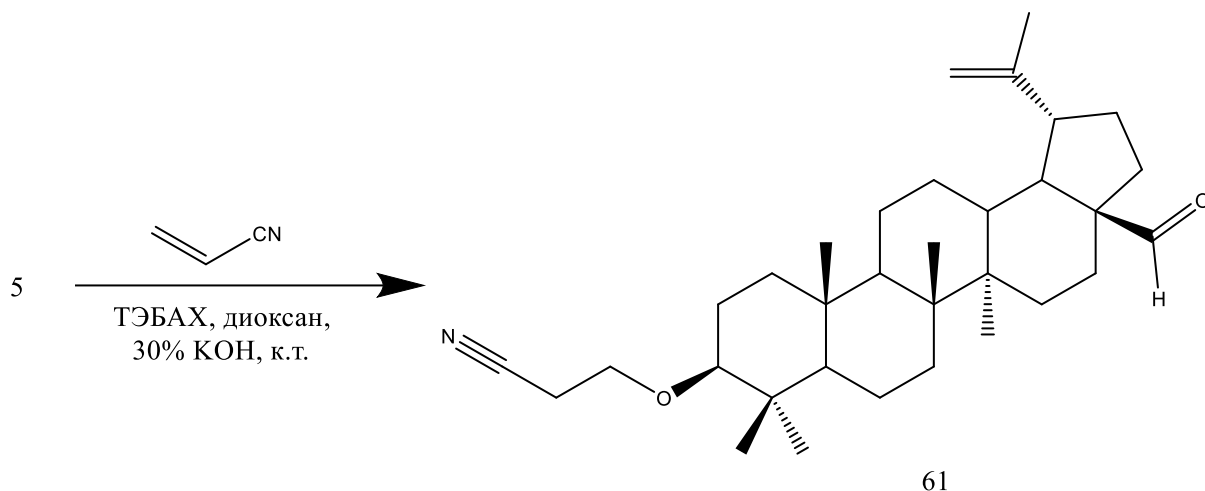


Схема 27 – Цианоэтирование бетулинового альдегида **5** акрилонитрилом

В работе представлена реакция между бетулиновой кислотой **3** этилизоцианатом (фенилизоцианатом) Реакция проводится в среде сухого хлороформа при 60 °С в течении 48 часов (схема 28). Продуктами химического превращения образуются монозамещенные карбаматы бетулиновой кислоты **62** и **63** [26]:

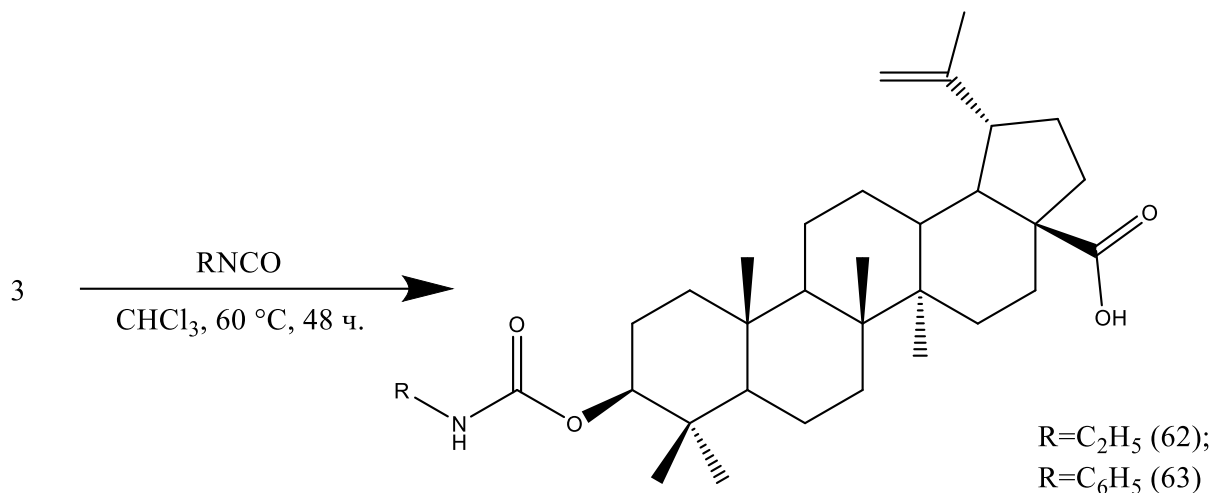


Схема 28 – Получение 3-о-этилкарбата **62** и 3-о-фенилкарбата **63** бетулоновой кислоты

В представленной работе описано взаимодействие бетулиновой кислоты **3** с 1,1'-карбонилбис(2-метилимидазолом). Реакция протекает в среде безводного ТГФ при кипячении в течении 8 ч (схема 29). Продуктами реакции

являются моно- **64** и дизамещенных **65** имидазолкарбаматов с выходами продуктов 77% и 22% соответственно [27]:

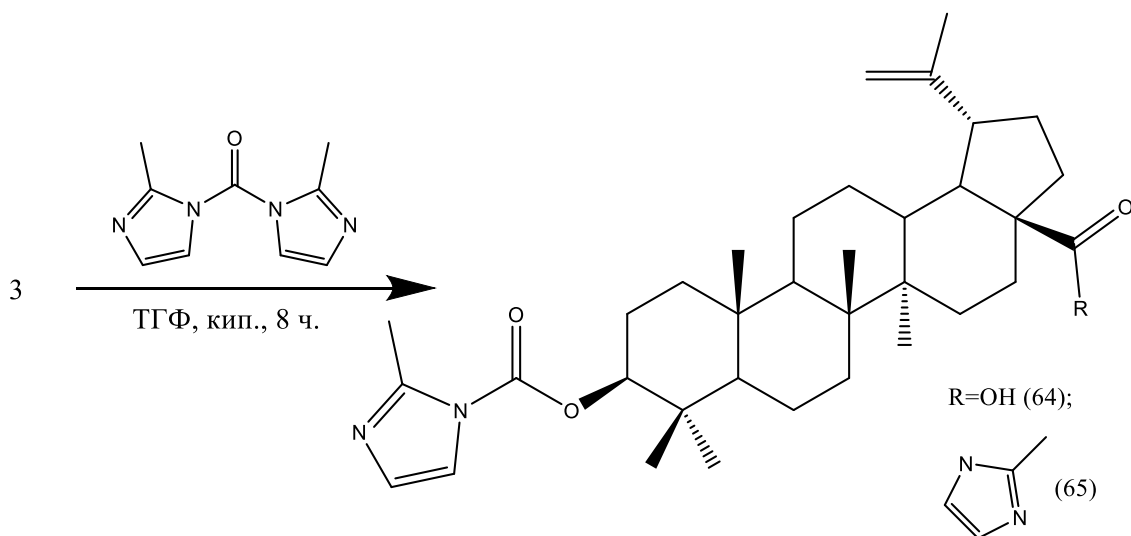


Схема 29 – Получение имидазолкарбаматов бетулиновой кислоты **3**

Для бетулиновой кислоты **3** также характерно взаимодействие с акрилонитрилом в среде диоксана. Реакция протекает в атмосфере аргона в присутствии хлорида триэтилбензиламмония и 30%-ного КОН при комнатной температуре в течении суток (схема 30). Продуктом реакции цианоэтилирования является 3β-О-(2-цианоэтил)луп-20(29)-ен-28-овая кислота **66** с выходом 53% [9]:

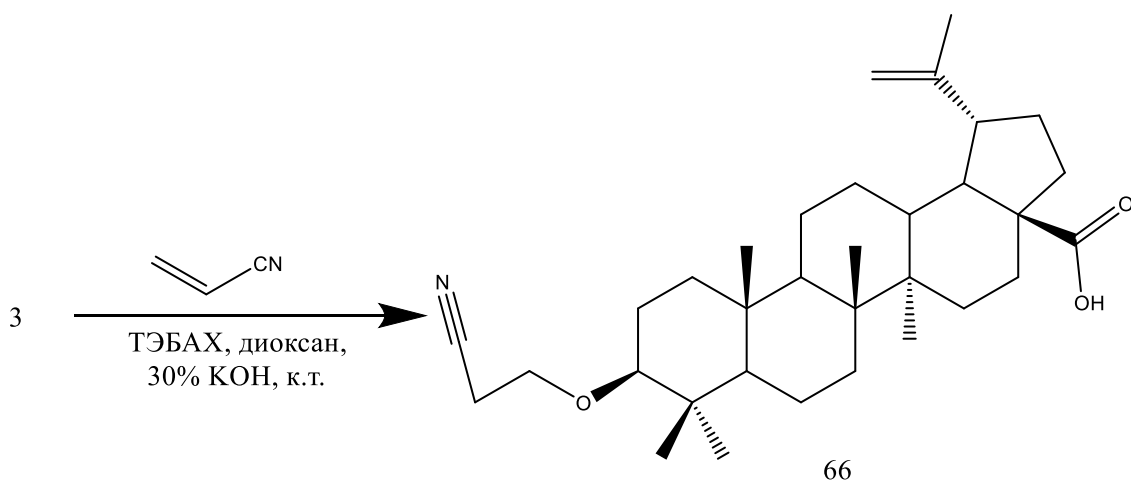


Схема 30 – Цианоэтилирование бетулиновой кислоты **3** акрилонитрилом

Приведенные реакции наиболее характерны для бетулинового альдегида **5** и бетулиновой кислоты **3**, содержащих в своей структуре гидроксильную группу в 3-ем положении. В результате химических превращений можно

получить соединения таких классов, как: простые цианэтильные эфиры и карбаматы.

1.2.4 Модификация по кольцу А

Для бетулоновой кислоты **2** и бетулонового альдегида **4** возможны химические превращения циклоприсоединения по циклу А.

В работе Курбатова было получено бензилиденное производное путем взаимодействия бетулонового альдегида с *m*-нитробензальдегидом. Реакцию проводят в среде метанола в присутствии водного раствора щелочи КОН при комнатной температуре и перемешивании в течении 10 мин. Затем реакционную массу кипятят в течении 15 мин (схема 31). Продуктом реакции является 2-(3'-нитробензилиден)-3-оксолуп-20(29)-ен-28-аль **67** с выходом 73% [17]:

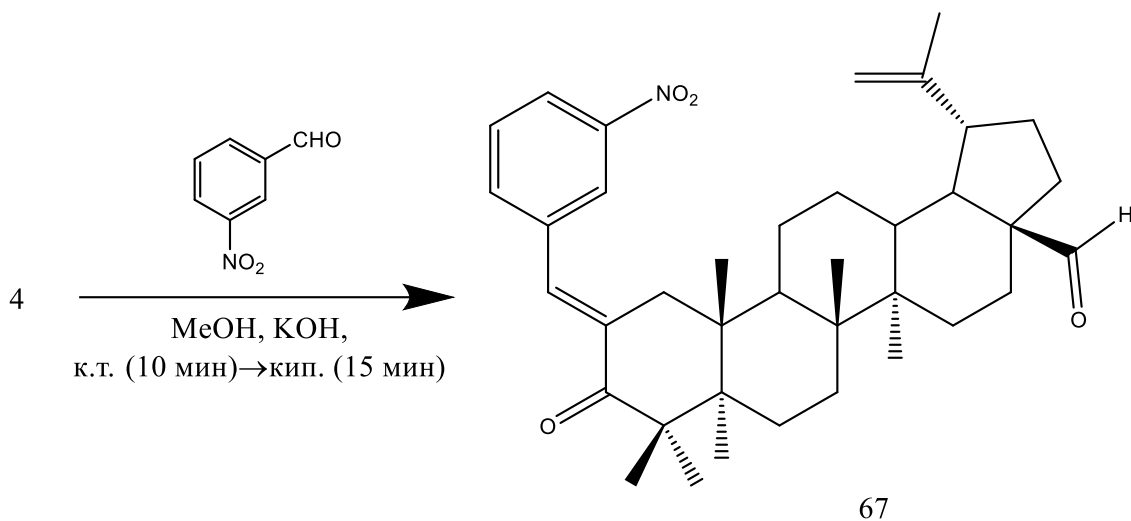


Схема 31 – Взаимодействие бетулонового альдегида **4** с *m*-нитробензальдегидом

В работе Казаковой описано взаимодействие бетулоновой кислоты **2** с 3- или 4-пиридинкарбоксальдегидом. Реакция протекает в среде этанола с добавлением КОН при комнатной температуре в течении суток (схема 32). В результате образуется 3-оксо-2-(пиридин-3-ил-метилено)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота **68** (выход 89%) или 3-оксо-2-(пиридин-3-ил-метилено)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота **69** (выход 90%) соответственно [28]:

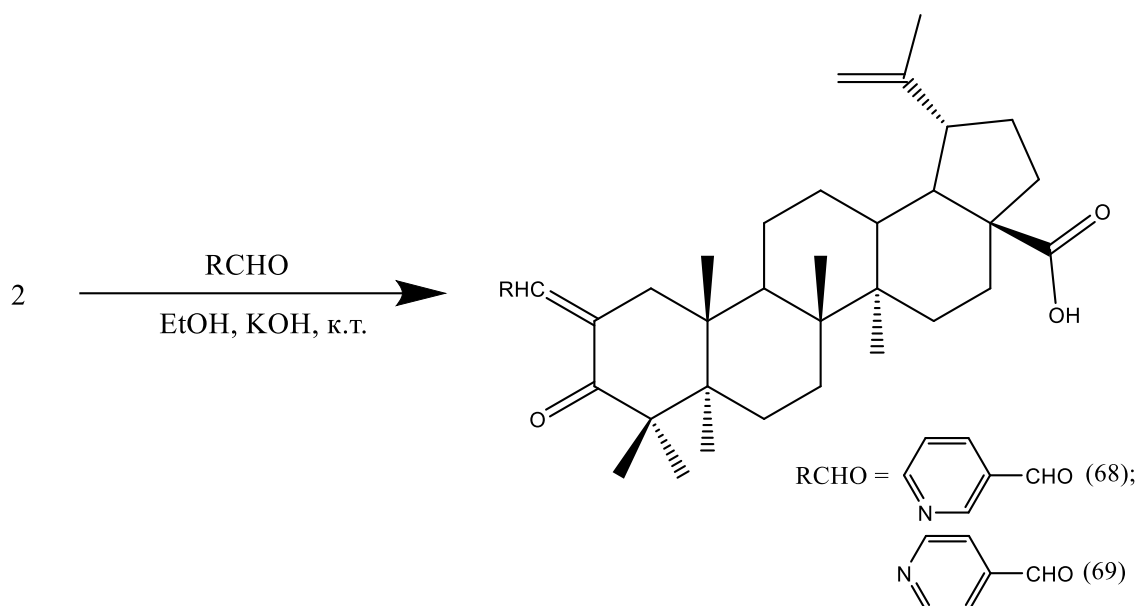


Схема 32 – Взаимодействие бетулоновой кислоты **2** с 3- или 4-пиридинкарбоксальдегидом

Можно заметить, что существуют химические превращения, направленные на модификацию кольца А по 2-ому положению. В данном разделе были представлены такие реакции для бетулоновой кислоты **2** и бетулонового альдегида **4** с азотсодержащими соединениями.

1.2.5 Реакции с модификацией изопренильного фрагмента

Оксо-производные бетулина могут взаимодействовать с азотсодержащими соединениями с целью получения галогенпроизводных лупанового ряда, которые затем могут быть использованы для дальнейших превращений.

В работе Узенковой описано аллильное замещение при бромировании метилового эфира 3-ацетилбетулиновой кислоты **70** N-бромсукцинимидом. Реакцию проводят при комнатной температуре в среде четыреххлористого углерода (схема 33). Полученное галогенпроизводное **71** (выход 53%) может в дальнейшем использоваться для получения 30-аминопроизводных метилового эфира бетулиновой кислоты. Реакция протекает в среде этанола при кипячении в течении 10 часов (схема 33) [\[13\]](#):

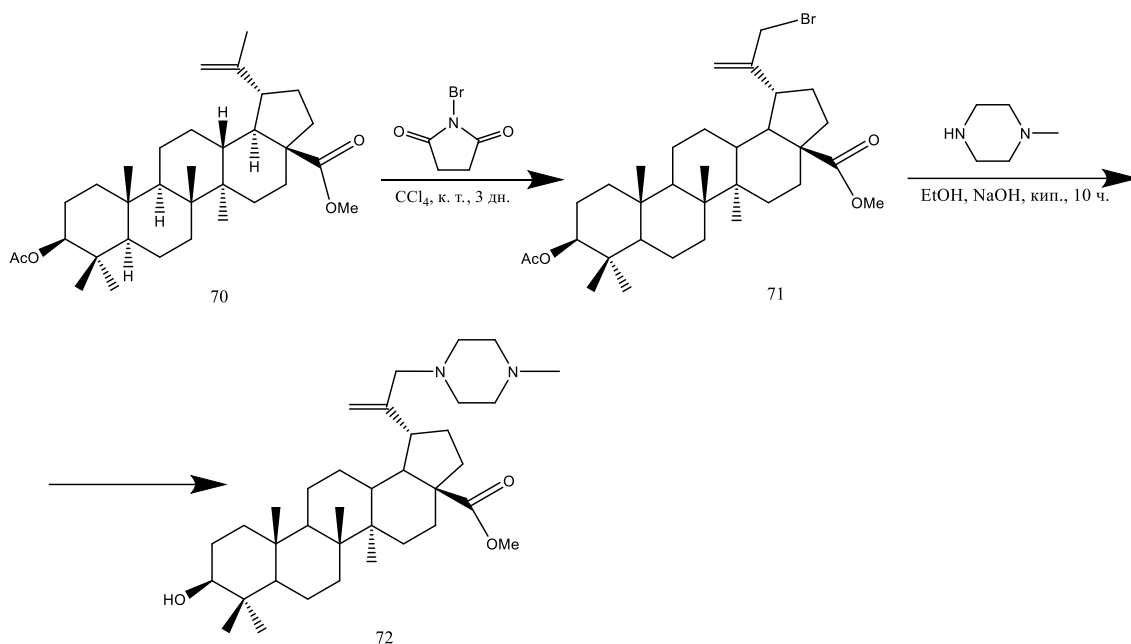


Схема 33 – Получение 30-аминопроизводного метилового эфира бетулиновой кислоты

Обобщая представленную в разделах информацию о модификации оксо-производных бетулина азотсодержащими соединениями, можно сделать вывод о том, что основной трансформации подвергаются альдегидная и карбоксильная группы при С-28, карбонильная и гидроксильная группы при С-3 и двойная связь в изопренильной группе при С-20. Также трансформации подвергается С-2 положение в кольце А у бетулоновой кислоты **2** и бетулонового альдегида **4**. В химическом превращении оксо-производных бетулина могут участвовать следующие азотсодержащие реагенты: амины и их производные, изоцианаты и т.д. Основными продуктами трансформации оксо-производных являются: карбаматы **58**, **59** и **60**, амиды различного строения **35–44**, уреиды **51–57**, гидразиды **47**, **48**, галогенпроизводные **70** и др.

Анализируя информацию о химических превращения бетулина и его оксо-производных с азотсодержащими реагентами, литературные данные о превращении бетулоновой кислоты **2** в присутствии мочевины, в т.ч. бициклических бисмочевин, не были обнаружены. Следовательно, поиск и реализация решений, основанных на синтезе новых структур оксо-производных бетулина, остается актуальной задачей.

2 Экспериментальная часть

Данный раздел содержит описание использованных приборов и проведенных исследований.

2.1 Приборы для анализа полученных соединений

Температуру плавления полученных веществ определяли с использованием прибора Melting Point System MP50 Mettler Toledo (рисунок 1).



Рисунок 1 – Внешний вид прибора Melting Point System MP50 Mettler Toledo

Регистрацию ИК-спектров синтезированных соединений осуществляли при помощи спектрометра фирмы Agilent Technologies марка Cary 600 Series FTIR Spectrometr (рисунок 2) и на приставке НПВО (рисунок 3). Измерение проводились в диапазоне от 3600 до 400 cm^{-1} .



Рисунок 2 – Спектрометр Agilent Technologies Cary 600 Series FTIR Spectrometr



Рисунок 3 – Приставка НРВО

Спектры ЯМР записывали на Фурье-спектрометре Avance AV 400 (Bruker) в растворах CDCl_3 при 400 МГц (^1H) и 100 МГц (^{13}C) (рисунок 4).

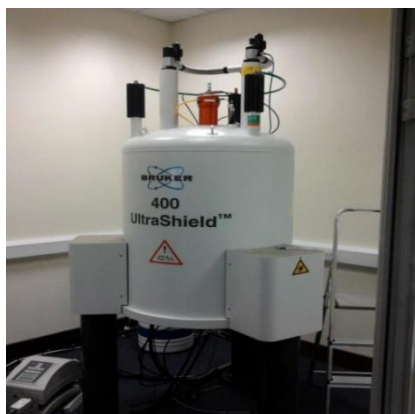


Рисунок 4 – Внешний вид ЯМР-Фурье-спектрометра

Контроль реакций и индивидуальность соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на стандартных пластинках «Sorbfil», с использованием в качестве элюента хлороформ (А). Пятна на пластинках детектировали с использованием УФ лампы и опрыскиванием пластин модифицированного реактива Эрлиха (п-диметиламино-бензальдегид : H_2SO_4 : CH_3COOH = 1г : 2мл : 100мл), с последующим нагреванием в течение 2–3 мин.

2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов

2.2.1 Методика получения бетулина

*Луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол (бетулин)*¹

Бетулин (луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол) **1** получали путем экстракции из измельченной бересты спиртово-щелочным раствором [29]. В колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 15 г бересты, 450 мл этилового спирта и раствор щелочи, приготовленный растворением 27 г гидроксида калия в 105 мл воды. Далее реакционную массу кипятили в течение 4 ч, которую затем декантировали от остатков отработанной бересты. Маточный оставляли на ночь для кристаллизации бетулина в холодном месте при температуре +5°C. Далее осадок отфильтровывали, неоднократно промывая водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный влажный бетулин выгружали на чашку Петри и сушили в сушильном шкафу при 100÷105°C. Масса технического бетулина – 2,9 г, что в пересчете на сухую бересту составляет 19%.

Бетулин очищали перекристаллизацией из этанола. Для этого навеску технического бетулина растворяли в этаноле при нагревании и перемешивании. Далее горячий раствор отфильтровывали, нерастворимый осадок удаляли, фильтрат охлаждали. Выпавший осадок фильтровали, сушили при температуре 80÷90°C и получали бежевые кристаллы.

Для дальнейших опытов использовался бетулин, полученный лабораторным методом, поэтому потребовалось провести его проверку на подлинность для установления достоверности его структуры. Для этого определили его температуру плавления и ¹H ПМР.

Установленная температура плавления $T_{пл} = 254 \div 260^\circ\text{C}$ совпадает с приведённой в литературе – 257÷258°C [29].

3 β ,28-Дигидрокси-20(29)-лупен (бетулин) 1:

Спектр ПМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., Гц): 4,60с, 4,70с (2H, ²⁹CH₂=²⁰C), 3,82д, 3,35д (2H, ²⁸CH₂–OH), 3,21кв (1H, ³CH–OH), 2,41ск (1H, ¹⁹C), 1,92–0,70м (комплекс, CH₃, CH₂, CH) (Приложение Б).

Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 78,98 (³C–OH), 60,53 (²⁸C–OH), 150,50 (²⁰C= ²⁹CH₂), 109,72 (²⁰C= ²⁹CH₂), 55,27 – 14,77 (CH, CH₂, CH₃) (Приложение В)

2.2.2 Методика получения бетулоновой кислоты

3β-Оксолуп-20(29)-ен-28-овая кислота (бетулоновая кислота) 2:

Бетулоновую кислоту **2** получали на основе известной методики [30]. В круглодонную колбу, снабженную перемешивающим устройством, помещали 0,3 г (0,68 ммоль) растертого порошка бетулина **1** и приливали 30 мл ацетона, суспензию интенсивно перемешивали. Параллельно готовили окислительную смесь: в стакан загружали 1,84 г (18 ммоль) порошка Al_2O_3 , 0,9 г (2 ммоль) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, 4 мл H_2O и 1,5 мл H_2SO_4 , компоненты также перемешивали. После растворения бетулина в ацетоне в колбу-реактор приливали окислительную смесь.—Выдерживали реакционную массу при комнатной температуре при постоянном перемешивании в течение 3 часов. Затем декантировали реакционную массу от неорганических остатков. К полученному раствору (~36 мл) добавляли дистиллированную воду, доводя объем раствора до 100 мл, при этом наблюдали интенсивное выпадение хлопьевидного светлого осадка. Полученный осадок отфильтровывали и несколько раз промывали дистиллированной водой, затем сушили. Получили белое кристаллическое вещество – техническую бетулоновую кислоту массой 0,2167 г. Бетулоновую кислоту очищали перекристаллизацией из этанола. Для этого навеску технической кислоты растворяли в этаноле при перемешивании. Далее раствор отфильтровывали, нерастворимый осадок оседал на фильтре, а маточник упаривали. Упаренный маточник растирали и получали кристаллы белого цвета массой 0,1034 г (выход 34%), $T_{\text{пл}} = 210 \div 223\text{ }^\circ\text{C}$ (лит. [30] $T_{\text{пл}} = 250 \div 252\text{ }^\circ\text{C}$).

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3070 (–OH), 2938 (–CH₃, –CH₂, –CH), 1702 (C=O) (Приложение Г);

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 4,67 с, 4,54 с (2H, $^{29}\text{CH}_2=^{20}\text{C}$), 2,94 ск (1H, ^{19}C), 2,39–0,93м (комплекс, CH_3 , CH_2 , CH) (Приложение Д)

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 218,37 ($^3\text{C}=\text{O}$), 181,80 ($^{28}\text{C}=\text{O}$), 150,34 ($^{20}\text{C}=\text{}^{29}\text{CH}_2$), 109,78 ($^{20}\text{C}=\text{}^{29}\text{CH}_2$), 58,50 – 14,52 (CH, CH_2 , CH_3) (Приложение Е)

2.2.3 Приготовление реагентов

При проведении химической трансформации бетулоновой кислоты **2**, полученной по методике [31], нами был использован тетра-*N*-бромгликолурил (ТБГУ). ТБГУ получают из 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (гликолурила) – бициклической бисмочевины, содержащей в составе молекулы два реакционных центра: четыре донорные группы $-\text{NH}$ и две акцепторные $-\text{C}=\text{O}$ (Схема 34) [31].

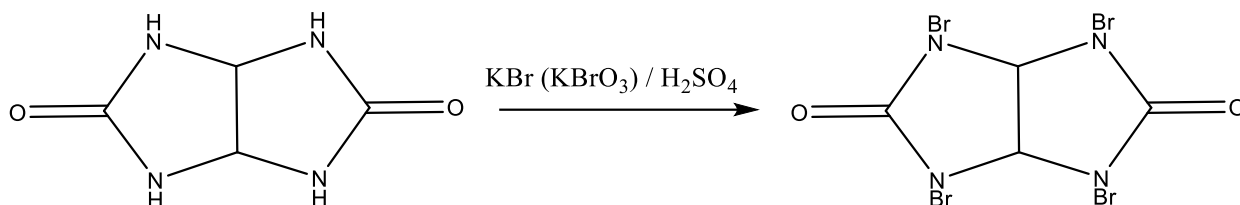


Схема 34 – Получение тетра-*N*-бромгликолурила

Также в качестве растворителя был выбран «хч» хлороформ (CHCl_3).

2,4,6,8-Тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликолурил):

В трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, последовательно загружают 13,5 мл воды, 15 г мочевины, 1,35 мл раствора концентрированной серной кислоты ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$). Полученную смесь перемешивают до растворения на водяной бане, температуру в которой постепенно доводят от начальной комнатной до 70°C , далее в колбу прибавляют по каплям 14,5 г 40%-ного водного раствора глиоксаля ($\rho = 1,265 \text{ г/см}^3$). Длительный подогрев реакционной смеси не требуется, так как реакция глиоксаля с карбамидом является экзотермическим процессом. Оптимальная температура синтеза – 80°C . Глиоксаль прикапывают в течение 15-20 минут и после окончания перемешивают еще 30 минут.

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают 15 мл воды, сушат. Получают гликолурил в виде белого кристаллического порошка массой 6,2533 г (выход 44%) [32].

ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3209 (N–H), 3000 ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$), 1675 ($\text{C}=\text{O}$).

2,4,6,8-Тетрабром-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-дион (1,3,4,6-тетрабромгликолурил):

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, загружают 0,7106 г (5 ммоль) гликолурила, 1,2525 г (7,5 ммоль) бромата калия, 50 мл воды и 3,8 мл концентрированной серной кислоты. К полученной смеси при комнатной температуре и перемешивании прикапывают раствор 1,7852 г (15 ммоль) бромида калия в 10 мл воды в течение 0,5 часа и выдерживают при перемешивании еще 2 часа. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают тетра-N-бромгликолурил в виде белого кристаллического порошка массой 1,0985 г (выход 48%) [31].

ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1361 ($\text{C}-\text{C}$).

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследования, а также определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.

Данная работа посвящена исследованию реакций производных бетулина с мочевины. В процессе исследования были получены 2-оксобетулоновая кислота и 30-бромо-2-оксобетулоновая кислота, предположительно обладающие противоопухолевой и гепатопротекторной активностями. Бромпроизводное также является превосходным синтоном для получения новых перспективных соединений.

Разработка решения производится группой квалифицированных работников, состоящей из двух человек – руководителя и студента-дипломника.

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Результатом проведения данной научно-исследовательской деятельности является следующий продукт: 2-оксобетулоновая кислота и 30-бромо-2-оксобетулоновая кислота. Для выявления потенциальных потребителей данного продукта необходимо оценить целевой рынок, провести его сегментирование.

Предложенная методика предназначена для использования представителями фармацевтической отрасли, которые непосредственно работают с веществами, обладающих противоопухолевой и гепатопротекторной активностями. А именно, для эксплуатации предприятиями, которые производят лекарственные препараты, лабораториями контроля качества, которые специализируются на противоопухолевых и гепатопротекторных препаратах, а также научно-исследовательскими лабораториями. Соответственно, данная методика может быть использована и на крупных предприятиях, и в относительно небольших организациях. Тогда, в качестве критериев выбранного сегмента рынка будет выступать размер организации и геолокация потребителя. Результаты сегментирования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сегментирование рынка

	Крупное	Среднее	Малое
	Фармацевтическое предприятие широкого профиля	Фармацевтическое предприятие, специализирующееся на противоопухолевых и гепатопротекторных препаратах	Научно-исследовательские лаборатории и лаборатории контроля качества
Отечественное	Нет	Да	Да
Зарубежное	Нет	Нет	Нет

Таким образом, по результатам сегментирования рынка, можно сделать следующие выводы. Наиболее выгодно, реализовывать продукт данной научно-исследовательской работы на отечественном рынке, представленном фармацевтическими предприятиями и лабораториями различного профиля. При

этом введении в эксплуатации новой методики непосредственно на масштабном предприятии достаточно затруднительно, так как необходимо предварительно проверить эффективность методики в малых масштабах. Кроме того, осуществление методики предполагает наличие относительно дорогостоящего оборудования, поэтому первичным потребителем будут являться научно-исследовательские лаборатории и лаборатории контроля качества.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет оценить сильные и слабые стороны собственного проекта для обеспечения его успешной реализации на рынке.

Для проведения анализа конкурентных технических решений была составлена оценочная карта, в которой подобраны критерии для сравнения с учетом технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации рассматриваемых методов исследования реакций производных бетулина с мочевиной (таблица 6).

Таблица 6 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Безопасность	0,15	3	3	3	0,45	0,45	0,45
2. Трудоемкость получения	0,20	5	3	4	1,00	0,60	0,80
3. Простота эксплуатации	0,15	4	3	4	0,60	0,45	0,60
4. Селективность	0,20	3	4	3	0,60	0,80	0,60
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Цена	0,15	4	4	3	0,60	0,60	0,45
2. Срок выхода на рынок	0,10	3	5	4	0,30	0,50	0,40
Итого	1				3,55	3,40	3,30

Как можно видеть, для каждого критерия оценки определяется вес.

Суммарный вес всех критериев в сумме должен составлять 1. Технические и экономические критерии оцениваются по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная позиция [34].

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot \text{Б}_i, \quad (1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

Б_i – балл i-го показателя

Итоговое значение показателя конкурентоспособности составило 4,44, что говорит о перспективности методики исследования реакций производных бетулина с мочевидами среди существующих методик.

4.1.3 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины–следствия Исикавы (Cause–and–Effect–Diagram) – это графический метод анализа и формирования причинно–следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Область применения диаграммы:

1. Выявление причин возникновения проблемы;
2. Анализ и структурирование процессов на предприятии;
3. Оценка причинно–следственных связей.

Построение диаграммы начинают с формулировки проблемной области и/или темы, которая является объектом анализа и наносится на центральную горизонтальную стрелку диаграммы. Выявленные факторы подводят к стрелкам диаграммы первого уровня.

Далее к каждой стрелке подводят стрелки второго уровня, к которым, в свою очередь, подводят стрелки третьего уровня и т. д. до тех пор, пока на диаграмму не будут нанесены все стрелки, обозначающие факторы, оказывающие заметное влияние на объект анализа. Каждый фактор более

низкого уровня будет являться следствием по отношению к причине более высокого уровня [34].

Таким образом, для данного проекта построена диаграмма Исикавы (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Причинно-следственная диаграмма

На основании данных, представленных на рисунке 1, можно сделать вывод, что на неудовлетворительный результат исследования влияют используемые материалы и оборудование, недостаточно компетентный и незаинтересованный персонал и неправильная технология проведения работы.

4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Показатели степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определен имеющийся	5	4

	научнотехнический задел		
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	4
3	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	3
5	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	3	4
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	1
9	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	1	1
10	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	4	4
11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	2
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	1	2
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	2	3
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	3
15	Проработан механизм реализации научного проекта	4	3
Итого баллов		46	45

По результатам оценки можно сделать вывод, что данный проект имеет перспективность выше средней. Для дальнейшего улучшения проекта необходимо разработать бизнес-план коммерциализации разработки, определить пути ее продвижения на рынок, а также заняться поиском инвестирования. Уровень имеющихся знаний у разработчика является средним, следовательно необходимо привлечение дополнительных специалистов в команду проекта.

4.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Продвижение товара на рынок во многом зависит от правильности выбора метода коммерциализации. Задача данного раздела магистерской диссертации – это выбор метода коммерциализации объекта исследования и обоснование его целесообразности [35].

Для данного проекта был выбран метод торговли простыми патентными лицензиями, т.е. передача третьим лицам права использования интеллектуальной собственности на лицензионной основе. Это объясняется тем, что данный проект базируется на производстве определенных продуктов на основе изобретенной методики для предприятий, которые нуждаются в данном производстве. Такой способ коммерциализации поможет распространять и улучшать проект несколькими линиями, что позволит увеличить клиентскую базу данной разработки.

4.2 Цели и результаты проекта Анализ конкурентных технических решений

В таблице 8 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей. Цели проекта должны включать цели в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

Таблица 8 – Цели и результаты проекта

Цели проекта:	Исследование реакций производных бетулина с мочевинами
Ожидаемые результаты проекта:	Обосновать возможность использования данной разработки на производстве в фармацевтических предприятиях
Критерии приемки результата проекта:	Выход, чистота соединения, биологическая активность
Требования к результату проекта:	Требование:
	Спектральные данные для анализа

	Получение удовлетворительных результатов при проведении исследования
--	--

4.3 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. ИСР по проекту представлена на рисунке 10.



Рисунок 10 – Иерархическая структура работы проекта

4.4 План проекта

Диаграмма Ганта — это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ (таблица 9) [35].

Таблица 9 – Календарный план-график проведения исследования по теме

№ п/п	Вид работ	Исполнители	Т, дни	Продолжительность выполнения работ																	
				январь			февраль			март			апрель			май					
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
1	Литературный обзор по теме проекта	Магистрант	22																		
2	Постановка цели и задач проекта	Магистрант, научный руководитель	2																		
3	Составление плана работ	Магистрант, научный руководитель	4																		
4	Проведение химических расчётов	Магистрант	3																		
5	Проведение эксперимента	Магистрант	50																		
6	Построение моделей	Магистрант	14																		
7	Сопоставление результатов с теорией	Магистрант	6																		
8	Оформление ВКР	Магистрант, научный руководитель	60																		
Магистрант		Научный руководитель																			

4.5 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых

расходов, необходимых для его выполнения. Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам, транспортные расходы приняли в пределах 15 % от стоимости материалов.

Результаты расчета представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы, руб.
Береста	кг	1	375	432
Гидроксид калия	кг	1	207	238
Спирт этиловый, 96%	л	1,5	1545	2665
Хлороформ	л	1,5	675	1164
Ацетон	л	1,5	345	595
Тетра-Н-бромгликолурил	кг	0,500	6500	3738
Стакан химический, 50 мл	шт.	3	116	400
Пластины ТСХ	упак.	1	6570	7556
Капилляр стеклянный	упак.	3	16	55
Фильтровальная бумага	упак.	3	70	242
Перчатки латексные	упак.	1	890	1024
Цилиндр мерный, 100 мл	шт.	1	200	230
Колба коническая, 50 мл	шт.	2	340	782
Колба трехгорлая, 500 мл	шт.	1	1370	1576
Пенециллинки, 10 мл	шт.	15	12	207
Обратный холодильник	шт.	1	485	558
Итого				21462

Представим расчет затрат, связанных с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме. Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{C_{\text{перв}} \cdot H_a \cdot k}{100\% \cdot n} \quad (2)$$

где А – ежегодная сумма амортизационных отчислений, руб;

$C_{\text{перв}}$ – первоначальная стоимость объекта, руб;

H_a – норма амортизации, %;

k – количество проработанных месяцев;

n – количество месяцев в году.

Норма амортизации рассчитывается по формуле:

$$H_a = \frac{1}{T} \cdot 100\% \quad (3)$$

где Т – срок службы, лет.

Результаты расчета представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Амортизация используемых приборов

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Амортизация оборудования, руб.
1	Дистиллятор WD-2004F (3,5 л/ч)	1	43297	1804
2	Лабораторные аналитические весы ACCULAB ALC-210d4	1	77220	3218
3	Прибор MP50 для автоматического определения точки плавления, Mettler Toledo	1	333010	13875
4	Ультрафиолетовая лампа 818 UV LAMP 36 W	1	690	3
5	Перемешивающее устройство ES-8300 D	1	34000	1454
6	Холодильник комбинированный лабораторный ХЛ-340 ПОЗиС (270/130 л)	1	35243	1469
7	Устройство для сушки посуды ПЭ-2000	1	31220	1301
8	ШС-80-02 СПУ (+50..+200 гр) Шкаф сушильный	1	34500	1438

	с принудительной конвекцией			
9	Нагревательная лабораторная плита "Amed" DB-2	3	14000	583
Итого			631180	25145

Статья также включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп} \quad (4)$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб} \quad (5)$$

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

$T_{раб}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} \quad (6)$$

Таблица 12 — Баланс рабочего времени исполнителя и руководителя НИР за 2022- 2023 учебный год

Показатели рабочего времени	Магистрант	Научный руководитель
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	48	44
- выходные дни	14	14
- праздничные дни		
Номинальный фонд рабочего времени		
Потери рабочего времени	28	56
- отпуск	0	0

- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	275	251

Месячный должностной оклад работника:

$$З_{\text{м}} = З_{\text{б}} \cdot (k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}} \quad (7)$$

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

$k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент (определяется Положением об оплате труда);

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

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

$$З_{\text{м(н.рук)}} = 39200 \cdot 1,12 \cdot 1,3 = 57075,2 \text{ руб.} \quad (8)$$

$$З_{\text{м(инж)}} = 26100 \cdot 1,12 \cdot 1,3 = 38001,6 \text{ руб.} \quad (9)$$

Среднедневная заработная плата:

$$З_{\text{дн(н.рук)}} = \frac{57075,2 \cdot 10,4}{251} = 2364,9 \text{ руб.} \quad (10)$$

$$З_{\text{дн(инж)}} = \frac{38001,6 \cdot 10,4}{275} = 1437,2 \text{ руб.} \quad (11)$$

Основная заработная плата руководителя (от ТПУ) рассчитывается на основании отраслевой оплаты труда. Расчёт основной заработной платы приведён в таблице 13.

Таблица 13 — Расчёт основной заработной платы

Исполнители	$З_{\text{б}}$, руб.	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{р}}$	$З_{\text{м}}$, руб.	$З_{\text{дн}}$, руб.	$T_{\text{р}}$, раб. дн.	$З_{\text{осн}}$, руб.
Руководитель	39200	1,12	1,3	57075,2	2364,9	50	118245
Магистрант	26100	1,12	1,3	38001,6	1437,2	124	178213

Рассчитываем отчисления на социальные нужды (30%):

Таблица 14 — Заработная плата исполнителей НИР

	Заработная плата, руб.	Социальные отчисления, руб.	Накладные расходы, руб.
Руководитель	118245	35473,5	18919,2
Магистрант	178213	53463,9	28514,1
Итого	296458	88937,4	47433,3

Общие затраты на выполнение НИР представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Группировка затрат по статьям

Вид работ	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты, руб	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ, руб	Основная заработная плата, руб	Отчисления на социальные нужды, руб	Накладные расходы, руб	Итого плановая себестоимость, руб
	21462,00	25145,00	296458,00	88937,4-	47433,3	479435,70

Таким образом были рассчитаны затраты на материалы, специальное оборудование, выплату основной зарплаты и дополнительные затраты руководителю и магистранту в течении года разработки проекта в рамках выпускной квалификационной работы.

4.6 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением финансовой эффективности и ресурсоэффективности в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп } i} = \frac{\Phi_{\text{pi}}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (12)$$

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

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

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

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

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (13)$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i^a, b_i^p – балльная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

В таблице 16 показана сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Таблица 16 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерий оценки	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Воспроизводимость	0,10	4	4	5
2. Простота эксплуатации	0,15	4	4	4
3. Энергосбережение	0,15	5	3	4
4. Селективность	0,20	4	4	4
5. Экспрессность	0,25	4	4	4
6. Материалоемкость	0,15	5	5	5
Итого	1	4,60	4,00	4,25

$$I_m^p = 0,10 \cdot 4 + 0,15 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 + 0,20 \cdot 4 + 0,25 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 = 4,30$$

$$I_m^{a1} = 0,10 \cdot 4 + 0,15 \cdot 4 + 0,15 \cdot 3 + 0,20 \cdot 4 + 0,25 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 = 4,00$$

$$I_m^{a2} = 0,10 \cdot 5 + 0,15 \cdot 4 + 0,15 \cdot 4 + 0,20 \cdot 4 + 0,25 \cdot 4 + 0,15 \cdot 5 = 4,25$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ($I_{исп i}$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп i} = \frac{I_{р i}}{I_{финр}}, \quad (14)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ($\mathcal{E}_{ср}$):

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{исп 1}}{I_{исп 2}}, \quad (15)$$

Сравнительная эффективность разработки показана в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,96	0,98	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,30	4,00	4,25
3	Интегральный показатель эффективности	4,39	4,10	4,25
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,934	0,968

Итак, в разделе представлен результат комплексного анализа проведенной исследовательской работы. Определена конкурентоспособность разработки, установлен объем затрат по каждой из статей, а также общий объем затрат. Все это показало, что нами создана конкурентоспособная разработка, отвечающая необходимым современным критериям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

5 Социальная ответственность

Химия – одна из наиболее развитых отраслей народного хозяйства, которая оказывает большое влияние не только на человека, но и на окружающую среду. Современная химия насыщена опасными факторами: использование электроэнергии, применения различного рода оборудования, высокого давления и глубокого вакуума, высоких и низких температур, разнообразных, агрессивных или токсичных соединений, большинство из которых обладают взрывоопасными и пожароопасными свойствами.

В данном разделе рассмотрены вопросы, касающиеся охраны и безопасности условия труда работы в химической лаборатории. Так как тематика связана с химизмом и различными синтезами, так же рассматривается воздействие опасных веществ на здоровье исследователя, проводящих эти испытания.

Научно-исследовательская работа направлена на исследование реакций производных бетулина (бетулоновая кислота) с мочевидами (тетра-N-бромгликолурил).

Проведение химической трансформации производных бетулина взаимодействием мочевины и исследование свойств синтезированных соединений физико-химическими методами анализа производится в помещении (корп. 2, ауд. 127).

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства

Для регулирования особенностей трудового законодательства при конкретных условиях руководствуются правовыми нормами, описанными в Трудовом кодексе Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 19.12.2022) [36]. Например, при проведении исследования возможно влияние вредных факторов, что может негативно отразиться на состоянии здоровья. В связи с этим работник имеет право на:

- сокращение продолжительности рабочего времени;
- обеспечение средствами индивидуальной и коллективной защиты за счет средств работодателя;
- обязательное социальное страхование от несчастных случаев и профессиональных заболеваний;
- обучение безопасным методам и приемам труда за счет средств работодателя;
- внеочередной медицинский осмотр за счет средств работодателя;
- ежегодный дополнительный оплачиваемый отпуск;
- досрочный выход на пенсию.

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны

Основным объектом в производственных условиях является рабочее место, представляющее собой в общем случае пространство, в котором может находиться человек при выполнении производственного процесса, поэтому при компоновке рабочей зоны необходимо учитывать все воздействующие на человека факторы.

Рабочее место необходимо оборудовать хорошей вентиляцией. Работа с вредными и легколетучими веществами производится в вытяжных шкафах, обеспечивающих изоляцию работающих от опасной среды.

Для высокой точности проведения эксперимента необходимо обеспечить хорошую освещенность помещения лаборатории. Электрооборудование должно иметь хорошую изоляцию, лаборатория должна быть оснащена всеми средствами пожарной защиты.

Лабораторные столы должны иметь гладкие поверхности из материалов, не сорбирующих вредные вещества, и легко поддающихся очистке.

В соответствии с техническим регламентом каждому работнику лаборатории выдаются средства индивидуальной защиты и смывающие вещества в соответствии с нормами выдачи на 1 работника в месяц.

Федеральный закон Российской Федерации № 426-ФЗ устанавливает правовые и организационные основы и порядок проведения специальной оценки условий труда, определяет правовое положение, права, обязанности и ответственность участников оценки условий труда [37].

При выполнении данной работы были использованы следующие виды средства индивидуальной защиты: перчатки из латекса, спецодежда.

5.2 Производственная безопасность

5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследований

При проведении экспериментов использовались небольшие количества бетулоновой кислоты и тетра-Н-бромгликолурила (ТБГУ), а также хлороформа. Бетулоновая кислота ТБГУ не являются токсичными соединениями, но в результате взаимодействия выделяется бром, который оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки, а при более высоких концентрациях – спазмы дыхательных путей. Бром относится ко 2-му классу опасности, ПДК = 0,5 мг/м³. Вдыхание хлороформа пагубно влияет на работу центральной нервной

системы, а постоянное воздействие может вызвать заболевания печени и почек. Хлороформ относится ко 2-му классу опасности, ПДК = 5 мг/м³.

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы при выполнении работ на рабочем месте, представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работы			Нормативные документы
	Разработка	Изготовление	Эксплуатация	
Факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего;	+	+	+	- ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация [38]; - ГОСТ 12.4.011–89 ССБТ. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация [39]; - СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений [40]; - СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки [41]; - СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение.
Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума	+	+	+	
Отсутствие или недостатки необходимого искусственного освещения	+	+	+	
Производственные факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов, под действие которого попадает работающий	+	+	+	
Вещества, обладающие острой токсичностью по воздействию на организм	–	+	+	

				Актуализированная редакция СНиП 23-05-95 [42]; • ГОСТ 12.1.019 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты [43]; • ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения) [44].
--	--	--	--	--

5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов

5.2.3.1 Отклонение параметров микроклимата

В процессе труда в производственном помещении человек находится под влиянием определенных метеорологических условий, или микроклимата – климата внутренней среды этих помещений.

Показателями, характеризующими микроклимат в производственных помещениях, являются:

- температура воздуха;
- температура поверхностей;
- относительная влажность воздуха;
- скорость движения воздуха;
- интенсивность теплового облучения.

Метеорологические условия производственной среды регламентируются СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» [45].

Температура воздуха в лаборатории поддерживается:

- в холодный период 16-22 °С;
- в теплый период 18-25 °С.

Температура поверхностей 21 °С, влажность воздуха не превышает 40 – 60 %, скорость движения воздуха 0,16 м/с.

Создание необходимого микроклимата в лаборатории и предотвращение различного рода переохлаждений и перегреваний организма осуществляются посредством проведения различных защитных мероприятий. К таким мероприятиям относятся системы местного кондиционирования воздуха и отопления, применение средств индивидуальной защиты (СИЗ), регламент времени работы и т. д.

5.2.3.2 Повышенный уровень шума

Для разработки метода и проведения исследований в работе использовалось оборудование: плитка, мешалка и т.д., которые являются источником шума.

Длительное воздействие шума оказывает раздражающее воздействие на работника, способствует возникновению психических и физиологических нарушений, а также приводит к снижению остроты слуха, утомлению центральной нервной системы, ослаблению внимания, увеличению количества ошибок в действиях рабочего, снижению производительности труда.

Согласно нормативным документам [41] уровень звука в помещении не должен превышать 75 дБА. Для предотвращения негативного воздействия шумовых характеристик оборудования на здоровье человека приборы установлены на фундаменты и амортизирующие прокладки, описанные в нормативных документах.

По уровню шума научно-исследовательская лаборатория (корп. 2, ауд. 127) с вышеперечисленным оборудованием относится к допустимому классу, ПДУ <25 дБА, что соответствует требованиям безопасного нахождения в лаборатории.

5.2.3.3 Недостаточная освещенность

Применение на рабочих местах, на которых проводятся работы с высоким зрительным напряжением, одного местного освещения не допускается. При выполнении измерений в химической лаборатории освещенность рабочего места должна быть согласно СНиП 23-05-95 в пределах 300 лк. Обеспечить это требование естественным освещением практически невозможно, поэтому должно применяться комбинированное освещение. При совмещенном освещении общественных зданий нормируемые значения КЕО должны составлять от нормированных значений КЕО при естественном освещении не менее 60% для научно-исследовательских помещений.

Расчёт общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности выполняется методом коэффициента светового потока, учитывающим световой поток, отражённый от потолка и стен.

Исходные данные: длина помещения $A = 8$ м, ширина $B = 7$ м, высота $H = 3,6$ м, высота рабочей поверхности $h_{rp} = 0,66$ м. Нормативная освещенность $E = 300$ лк.

Коэффициент отражения стен $\rho_c = 30\%$, потолка $\rho_n = 50\%$. Коэффициент запаса $K_z = 1,5$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$.

Выберем светильники типа ОД – 2-80, длиной 1531 мм шириной 266 мм, высотой 198 мм, $\lambda = 1,4$.

Принимаем свес светильников $h_c = 0,5$ м. Тогда высота светильника над полом (высота подвеса) h_n будет рассчитываться по формуле:

$$h_n = H - h_c \quad (16);$$

$$h_n = 3,6 - 0,5 = 3,1 \text{ м.}$$

Высота светильника над рабочей поверхностью h определяется по формуле:

$$h = h_n - h_{rp} \quad (17);$$

$$h = 3,1 - 0,66 = 2,44 \text{ м.}$$

Расстояние между светильниками L определяется по формуле:

$$L = \lambda \cdot h \quad (18);$$

$$L = 1,4 \cdot 2,44 = 3,416 \text{ м.}$$

Оптимальное расстояние l от крайнего ряда светильников до стены рекомендуется принимать равным $L/3$. Тогда:

$$l = 3,416/3 = 1,139 \text{ м.} \quad (19);$$

Количество рядов светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

$$n_{\text{ряд}} = \frac{(B - \frac{2}{3}L)}{L} + 1 \quad (20);$$

$$n_{\text{ряд}} = \frac{(7 - \frac{2}{3} \cdot 3,416)}{3,416} + 1 = 1,67 \approx 2.$$

Количество светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

$$n_{\text{св}} = \frac{(A - \frac{2}{3}L)}{l_{\text{св}} + 0,5} \quad (21);$$

$$n_{\text{св}} = \frac{(8 - \frac{2}{3} \cdot 3,416)}{1,139 + 0,5} = 3,19 \approx 3.$$

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

$$N = n_{\text{ряд}} \cdot n_{\text{св}} \quad (22);$$

$$N = 2 \cdot 3 = 6.$$

Общее количество люминесцентных ламп в светильниках: $N_{\text{л}} = 12$, так как в каждом светильнике содержится по две лампы.

Определяем индекс помещения по формуле:

$$i = \frac{S}{h \cdot (A+B)} \quad (23);$$

$$i = \frac{56}{2,44 \cdot (7 + 8)} = 1,53.$$

Коэффициент использования светового потока при индексе помещения $i = 1,53$; коэффициент отражения стен $p_c = 30 \%$ и потолка $p_{\text{п}} = 50 \%$ равен $\eta = 52\%$.

Определяем потребный световой поток ламп в каждом из рядов по формуле:

$$\Phi = \frac{E_n \cdot S \cdot K_z \cdot Z}{N_l \cdot \eta} \quad (24);$$

$$\Phi = \frac{300 \cdot 56 \cdot 1,5 \cdot 1,1}{12 \cdot 0,52} = 4442,308 \text{ лм.}$$

Выбираем ближайшую стандартную лампу – ЛХБ 80 Вт со световым потоком 5000 лм. Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \Phi_{\text{станд}} - \Phi_{\text{расч}} \cdot \Phi_{\text{станд}} \cdot 100\% \leq \pm 20\%$$

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

Получаем:

$$-10\% \leq 11,2 \leq +20\%$$

Определяем номинальную мощность осветительной установки по формуле:

$$P = P_l \cdot N_l \quad (25);$$

$$P = 80 \cdot 12 = 960 \text{ Вт.}$$

На Рисунке 1 представлена схема размещения светильников в помещении.

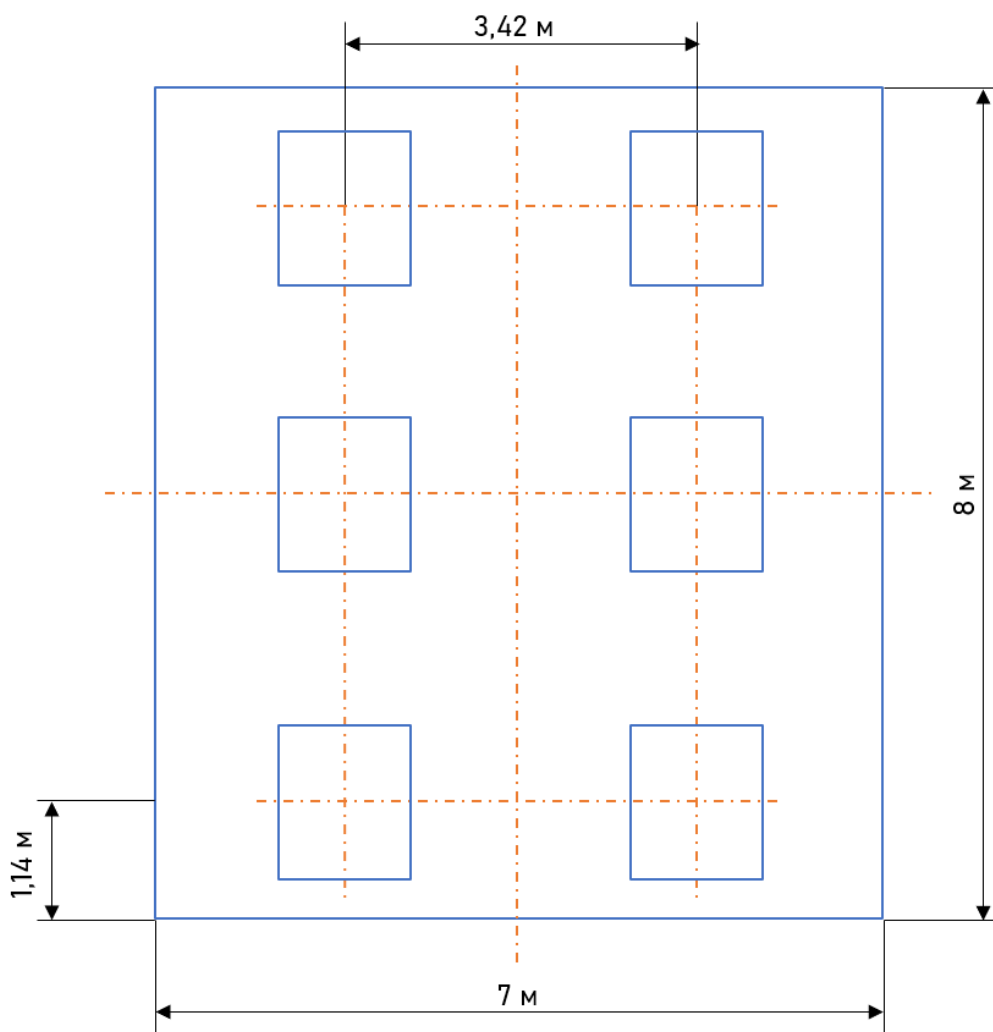


Рисунок 11 – Схема размещения светильников в помещении для люминесцентных ламп

Таким образом, при выполнении измерений в химической лаборатории для освещения применяются люминесцентные лампы холодно - белой цветности (ЛХБ) со светильниками рассеянного типа ОД. Необходимо ограничивать прямую блескость от источников освещения, при этом яркость светящихся поверхностей в поле зрения не должна превышать 200 кд/м.

Для обеспечения нормируемых значений освещенности в рабочих помещениях проводится чистка стекол оконных рам и светильников два раза в год и своевременная замена перегоревших ламп.

5.2.3.4 Электрический ток

Электрический ток оказывает на человека термическое, электролитическое, биологическое и механическое воздействие. Действие

электрического тока на человека приводит к травмам или гибели людей. Исследовательская работа основана на использовании установок, которые являются потребителями электрического тока, что создает необходимость обеспечить электробезопасность при работе с установкой.

Под безопасным током обычно понимают ток такой величины, который дает возможность человеку самостоятельно оторваться от токоведущих частей. Величина тока зависит от сопротивления тела человека и приложенного к нему напряжения.

В нормативном документе ГОСТ 12.1.019-2017 (с изм. №1) ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты приведены средства защиты при различных случаях.

Для обеспечения защиты от поражения электрическим током необходимо использовать такие средства защиты как: защитное заземление, зануление, изоляцию нетоковедущих частей. Для оптимальной защиты средства защиты могут применять отдельно или совместно друг с другом для оптимальной защиты.

К коллективным средствам защиты от поражения электрическим током относятся:

- оградительные устройства;
- изолирующие устройства и покрытия;
- устройства защитного заземления и зануления;
- устройства автоматического отключения;
- предохранительные устройства;
- знаки безопасности.

К средствам индивидуальной защиты относятся резиновые перчатки и резиновая обувь.

Перед началом работы на установке необходимо проверять сохранность изоляции. Питание электроприборов лаборатории осуществляется от щита с разделительными трансформаторами, которое необходимо обязательно отключать при окончании работы с установкой.

5.3 Экологическая безопасность

5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду

Вредное воздействие на гидросферу может оказывать химическое и биологическое загрязнение водотоков в результате удаления биологических, неорганических и органических отходов в канализационную сеть населенных пунктов. Если сточные воды содержат вредные вещества в концентрациях, превышающих установленные нормы, то их следует подвергать предварительной очистке. Для предотвращения негативных воздействий проводится организации раздельного сбора и хранения биологических, неорганических и органических отходов, обезвреживание кислых и щелочных стоков, регенерация растворителей. Жидкий биоматериал поступает в дезинфицирующие растворы, где подвергается обезвреживанию.

5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду

В лаборатории (корп. 2, ауд. 127) выявлен предполагаемый источник загрязнения окружающей среды, а именно воздействие на литосферу в результате образования отходов при поломке предметов вычислительной техники и оргтехники.

Вышедшее из строя ПЭВМ и сопутствующая оргтехника относится к IV классу опасности и подлежит специальной утилизации. Для оказания наименьшего влияния на окружающую среду, необходимо проводить специальную процедуру утилизации ПЭВМ и оргтехники, при которой более 90% отправится на вторичную переработку и менее 10% будут отправлены на свалки. При этом она должна соответствовать процедуре утилизации ГОСТ Р 53692-2009 Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Этапы технологического цикла отходов [46].

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований

Бетулоновая кислота, ТБГУ и хлороформ ацетилсалициловой кислоты в чистом виде мало опасны. Данная исследовательская работа не подразумевает ЧС инициированные объектом исследования.

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

При проведении исследований по данной теме возможны такие ЧС как: химические аварии и пожары.

Химическая авария происходит в результате нарушения технологических процессов и приводит к выбросам опасных химических веществ в атмосферу в количествах, опасных для жизни и здоровья человека.

Пожары относятся к числу наиболее распространенных ЧС техногенного характера. Основные причины пожара: неисправность электрических сетей, проводки и оборудования, нарушение мер пожарной безопасности. В соответствии с ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением № 1) опасными факторами для здоровья человека являются высокая температура и отравление дымом, особенно угарным газом.

5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС

При возникновении химической аварии надеть защитную ватномарлевую повязку, отключить установку и покинуть помещение лаборатории. Важно сообщить о чрезвычайной ситуации ответственному за лабораторию. При подозрении на отравление необходимо обратиться к врачу, а также исключить

физические нагрузки и употреблять большое количество молока и активированного угля [42].

В качестве противопожарной профилактики необходимо выполнять предупредительные мероприятия, направленные на устранение причин возникновения пожара. К ним также относится соблюдение технологического режима, содержание оборудования и электрических сетей в исправном состоянии.

При обнаружении пожара необходимо действовать быстро и использовать все доступные способы тушения пожара (песок, воду и огнетушитель). При неконтролируемом пожаре необходимо вызвать пожарную охрану и покинуть помещение, используя аварийные выходы.

При сильном задымлении помещения передвигаться следует быстро, задержав дыхание и закрыв рот и нос влажной плотной тканью [43].

Источниками пожарной опасности в исследовании являются электрические приборы: лабораторные установки и компьютер. Пожарная профилактика осуществляется с помощью мероприятий, которые подразделяются на технические, эксплуатационные, организационные, режимные [44].

Организационными мероприятиями являются правильная эксплуатация оборудования зданий, территории, своевременный инструктаж работников лаборатории.

Техническими мероприятиями являются соблюдение противопожарных норм и правил при проектировании зданий, а также содержание в исправном состоянии оборудования. Необходимо производить строгий контроль над соблюдением правил его эксплуатации и инструкций по противопожарной безопасности, важно применять автоматические устройства обнаружения, оповещения и тушения пожаров.

Эксплуатационными мероприятиями являются своевременные ремонты, осмотр и испытания оборудования. При раннем обнаружении пожара и его

небольшой площади он может быть ликвидирован с помощью первичных средств пожаротушения, чаще всего – огнетушителей.

Огнетушители подразделяются на несколько видов по типу огнетушащих средств: порошковые, углекислотные и воздушно - пенные.

Аэрозольные огнетушители применяются для тушения возгораний на электроустановках до 380 В. Выпуск огнетушащего состава осуществляется под действием давления сжатого газа. В выходном сопле жидкая фаза заряда превращается в газожидкостную, образует аэрозольную струю и поступает в зону горения. При работе огнетушитель должен находиться в вертикальном положении.

При определении видов и количества первичных средств пожаротушения следует учитывать пожароопасные свойства горючих веществ и материалов, их отношение к огнетушащим средствам, а также площади защищаемых помещений. Также к первичным средствам защиты относятся кошма, пожарные рукава и песок [44].

Научно-исследовательская лаборатория оснащена современной системой пожарной сигнализации. Непосредственно в рабочем помещении расположены датчики, реагирующие на дым. Справа от входной двери расположен щит, который в случае возгорания дает возможность обесточить лабораторию. Также лаборатория оснащена первичными средствами пожаротушения: огнетушителем порошковым ОП-4 (3) АВСЕ.

Таким образом, в данном разделе рассмотрены вопросы, затрагивающие права работника на труд, промышленную безопасность и охрану окружающей среды, а также возможные негативные последствия и ущерб здоровью работника в лаборатории при проведении исследования. Работа выполнена в соответствии с нормативной документацией и предъявляемыми требованиями.

Приложение А
(справочное)

**Betulin and its oxo-derivatives modifications with nitrogen-containing reagents
(Literature review)**

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ13	Смоляков Михаил Михайлович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Мамаева Елена Андреевна	к.х.н		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ ШБИП	Сыскина Анна Александровна	к.ф.н		

1 Betulin and its oxo-derivatives modifications with nitrogen-containing reagents (Literature review)

One of the main prospective areas of bioorganic synthesis and pharmaceutical chemistry are synthetic modifications of natural compounds. Among the triterpenes with valuable biological activity, substances such as betulin, as well as its oxo-derivatives, are the most priority.

Betulin **1** (lup-20(29)-ene-3 β ,28-diol) is a natural pentacyclic triterpene with chemical formula $C_{30}H_{50}O_2$, belonging to the lupane group. Its content in the outer bark of white birch is from 10 to 40%, depending on the age, conditions and growth place of the tree (figure 1) [1]. It has a wide range of proven biological activities: antitumor, hepatoprotective, immunostimulating, antifungal, antiseptic, choleric, antiviral, antioxidant [2].

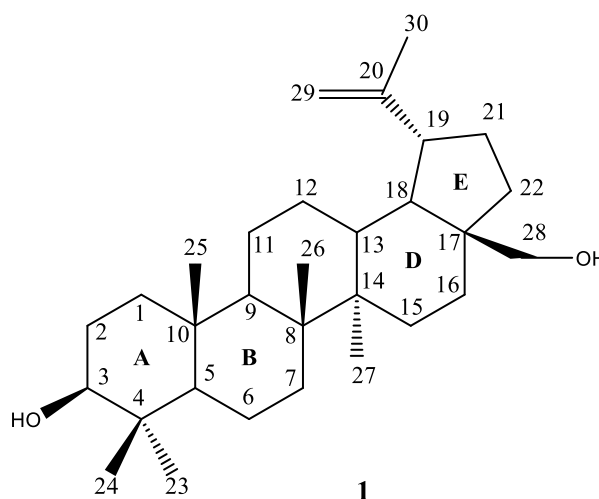


Figure 1 – Structural formula of betulin **1**

The structure of betulin **1** (figure 1) contains three main functional groups, according to which chemical transformations are possible: secondary and primary hydroxyl groups at C-3 and C-28, respectively, and a double bond in the isoprenyl group at C-20. The main betulin transformations are associated with the modification of listed groups. At the same time, these modifications make it possible to enhance certain biological effects or create new compounds with specified properties [3].

An important place is occupied by various oxo-derivatives of betulin: acids and aldehydes (figures 2 and 3). These oxo-compounds, as a rule, have more pronounced

types of biological activity compared to betulin itself. Thus, betulinic acid **3**, according to studies, has more pronounced antitumor and anti-inflammatory activities [4]. Betulonic acid **2** has pronounced anti-inflammatory, antiviral and antioxidant biological activities [5].

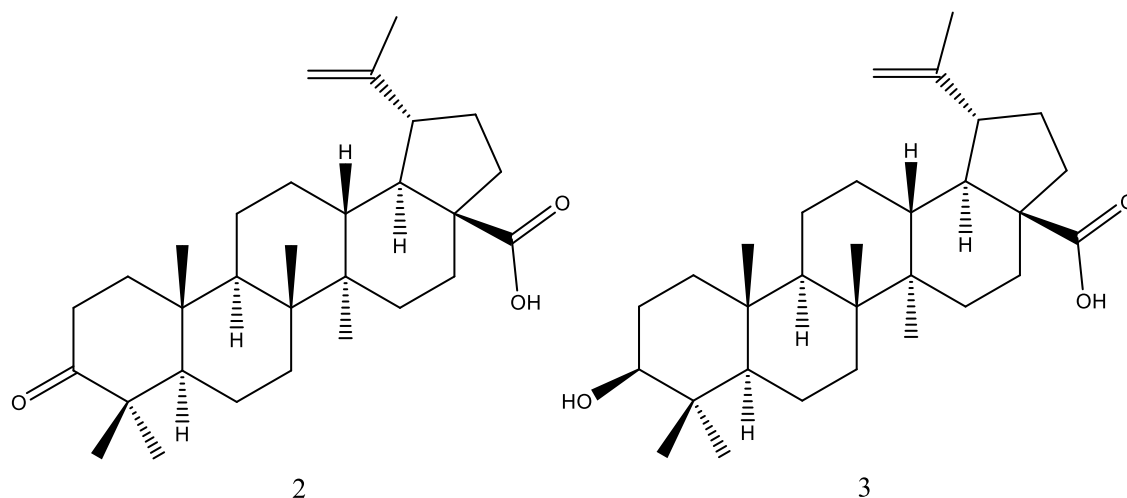


Figure 2 – Structural formula of betulonic **2** and betulinic acids **3**

Betulonic **4** and betulinic aldehydes **5** currently remain poorly studied compounds, however, there are studies confirming their antileukemic activity [4].

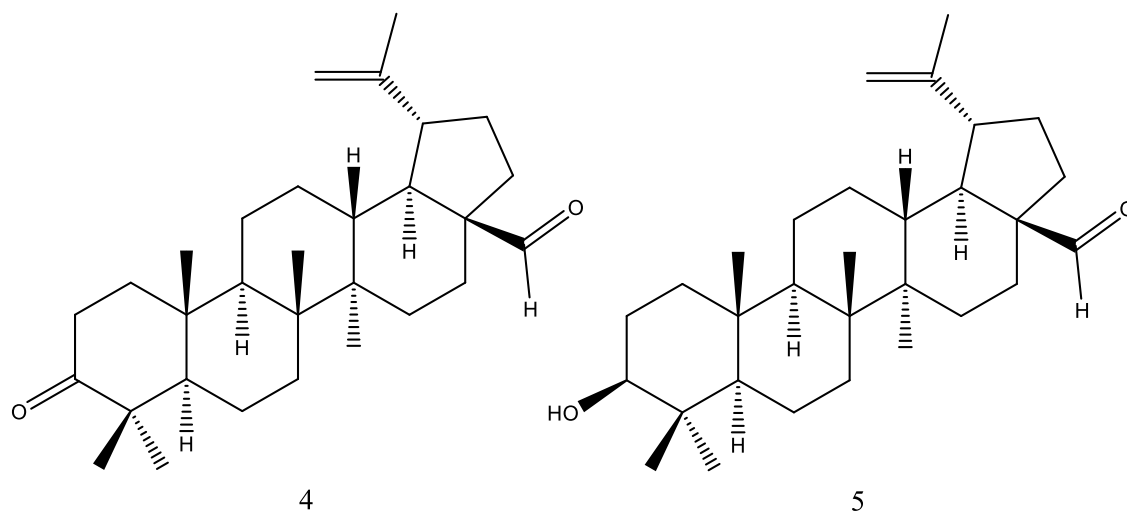


Figure 3 – Structural formula of betulonic **4** and betulinic aldehydes **5**

It is important to note that the possibilities of modifying both betulin and its oxo-derivatives with various nitrogen-containing reagents are currently being actively learned for purpose of introducing functional groups that can be easily replaced by pharmacophore fragments and directly obtaining nitrogen-containing lupane compounds, which are prospective in the study of their biological effects.

Summarizing the above information, it can be noted that the study of the properties of betulin oxo-derivatives and the development of new ways to modify them with nitrogen-containing reagents is a prospective direction for the chemical and pharmaceutical industry.

Therefore, the subject of this literature review is the reactions of betulin and its oxo-derivatives with nitrogen-containing compounds.

1.1 Betulin reactions with nitrogen-containing compounds

Despite numerous studies of the betulin **1** properties, little information is currently known about its direct modification by nitrogen-containing compounds. The most studied reactions are esterification and O-carbamoylation of compound **1** to obtain various substances.

1.1.1 Chemical transformations of betulin occurring by hydroxyl groups

Betulin **1** modification using nitrogen-containing compounds can proceed in two directions. The first way is to obtain new nitrogen-containing substances of the lupane (amides, amines, tetrazoles, etc.). These transformations mainly proceed by hydroxyl groups. The second way will be discussed in section 1.1.2.

In Pohjala's work the interaction of betulin **1** with nicotinic acid is presented. The reaction proceeds in the medium of methylene chloride in the presence of 4-dimethylaminopyridine and *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide at room temperature for 23 hours (figure 4). The reaction product is 28-O-nicotinoyl-betulin **6** with a yield of 31% [6]:

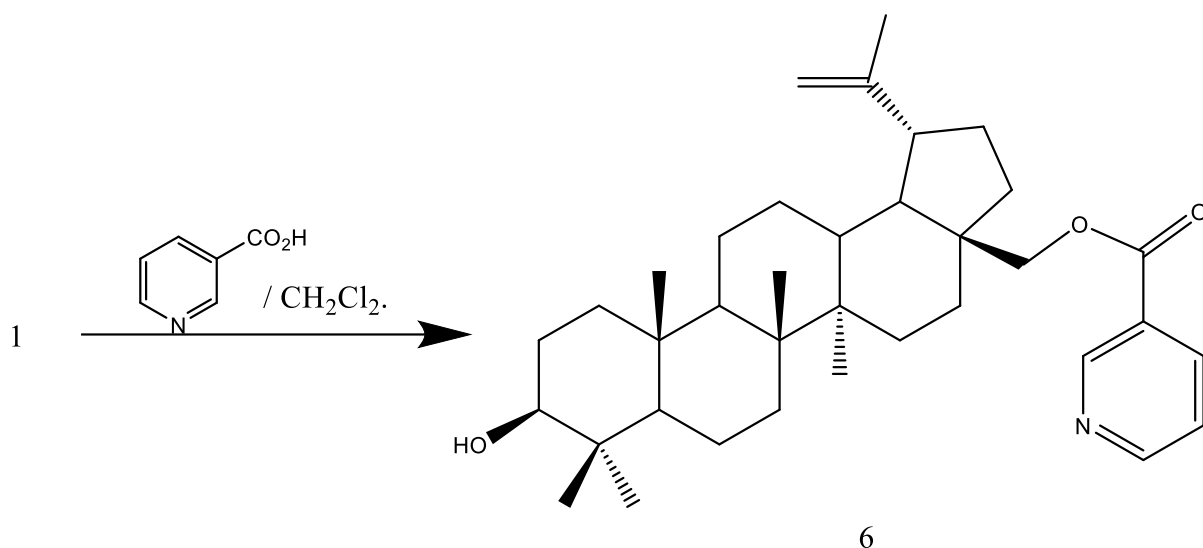


Figure 4 – Esterification of betulin **1** with nicotinic acid

In Flekhter's work during betulin **1** esterification with nicotinoyl chloride hydrochloride in anhydrous medium pyridine-tributylamine, both hydroxyl groups of the substrate are acylated. The reaction proceeds at room temperature and stirring for 4 hours (figure 5). The reaction product is betulin dinicotinate **7** with a yield of 94%. It is known that the resulting substance **7** has hepatoprotective, immunomodulatory, anti-ulcer, anti-inflammatory, regenerative and anti-HIV activities [7]:

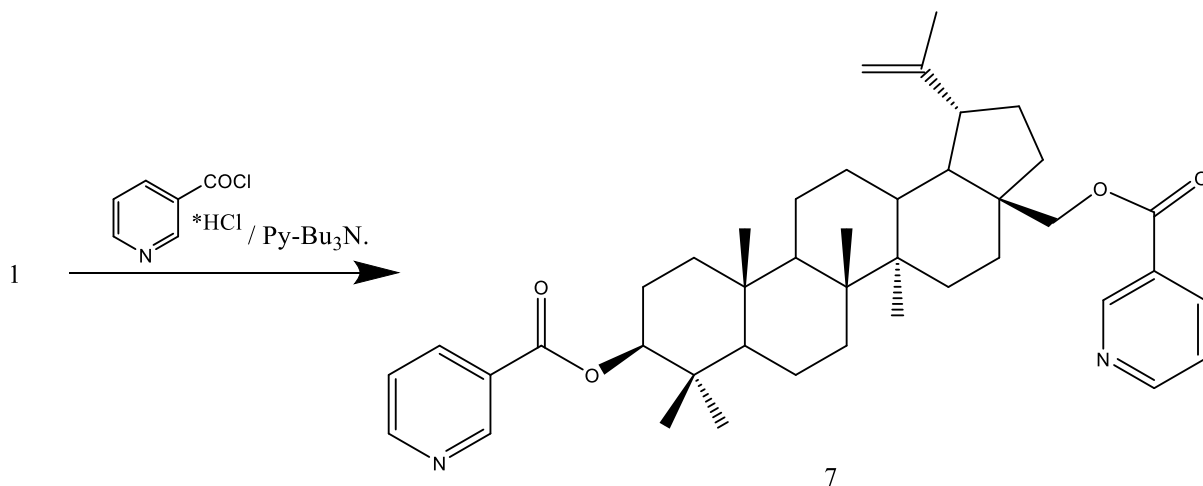


Figure 5 – Esterification of betulin **1** with nicotinoyl chloride hydrochloride

In the work of Santos, the interaction of betulin **1** with carbonyldiimidazole is presented. The reaction proceeds in anhydrous THF in an argon atmosphere during boiling and stirring for 7 hours (figure 6). Mono- and disubstituted imidazole carbamates of betulin **8** and **9** are formed with yields of 63% and 20%, respectively.

It is known that the resulting substance **8** has a pronounced cytotoxic activity than betulin **1** [8]:

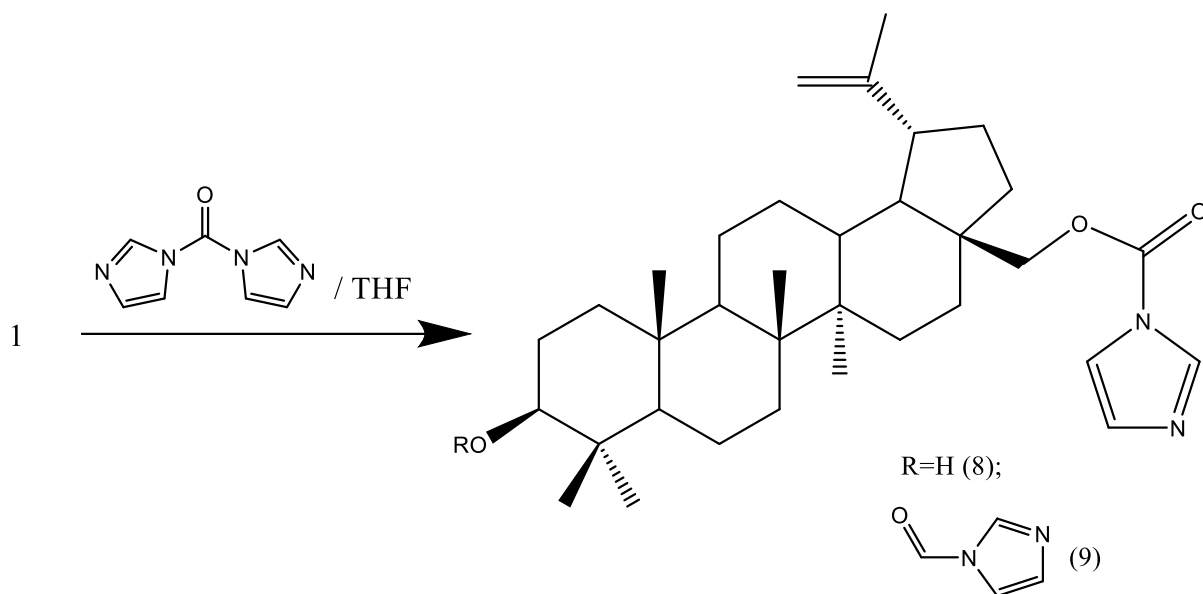


Figure 6 – Reaction of betulin **1** with carbonyldiimidazole

Volkova's work describes a method for producing 3 β -O-(2-cyanoethyl)-28-O-(2-cyanoethyl)lup-20(29)-ene **10** and 3 β -hydroxy-28-O-(2-cyanoethyl)lup-20(29)-ene **11** with yields of 75% and 14%, respectively (figure 7). The reaction takes place in an argon atmosphere using acrylonitrile, triethylbenzylammonium chloride and KOH at room temperature during the day. Dioxane is used as a medium [9]:

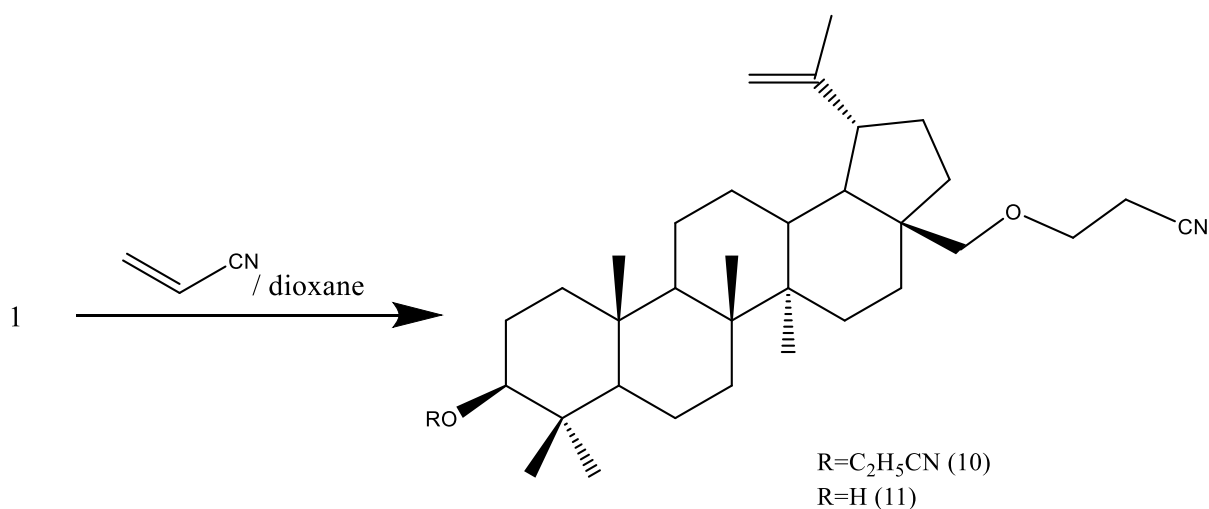


Figure 7 – Reaction of betulin **1** with acrylonitrile

When compounds **10** or **11** react with sodium azide, betulin di- or monoethyl tetrazoles are formed. The reaction proceeds in a medium of dry toluene in the presence of triethylamine hydrochloride during boiling for 33 hours (figure 8). The

reaction products are 3 β -O-[2-(1H-tetrazole-5-yl)ethoxy]-28-[2-(1H-tetrazole-5-yl)ethoxy]lup-20(29)-ene **12** and 3 β -hydroxy-28-[2-(1H-tetrazole-5-yl)ethoxy]lup-20(29)-ene **13** with yields of 80 and 71% respectively [9]:

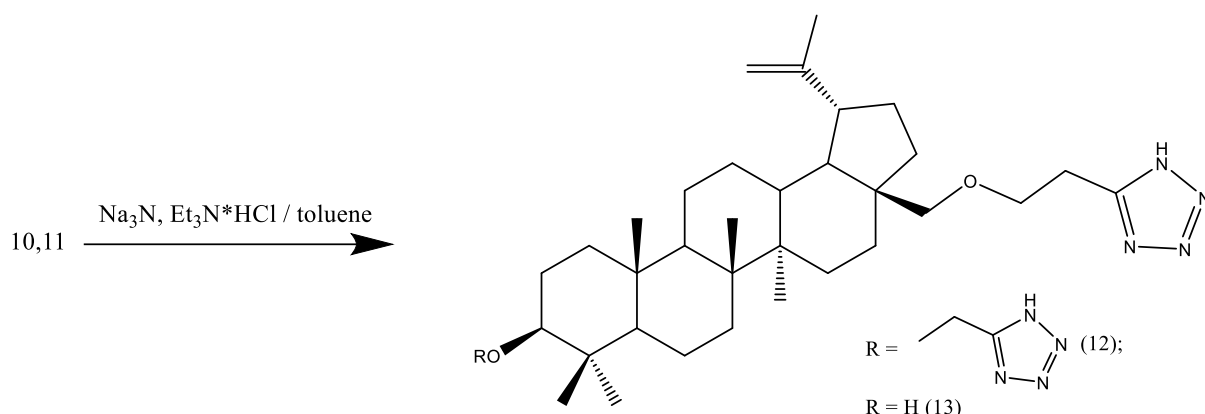


Figure 8 – Preparation of di- and mono-ethyltetrazoles of betulin

It is described in the literature that when betulin **1** interacts with ethylisocyanate or phenylisocyanate in a dry chloroform medium, the corresponding carbamates are formed: bis(ethylcarbamate) **14** (yield 90%) and bis(phenylcarbamate) **15** (yield 82%), respectively (scheme 9). The reaction proceeds at 60 °C for 48 hours [10]:

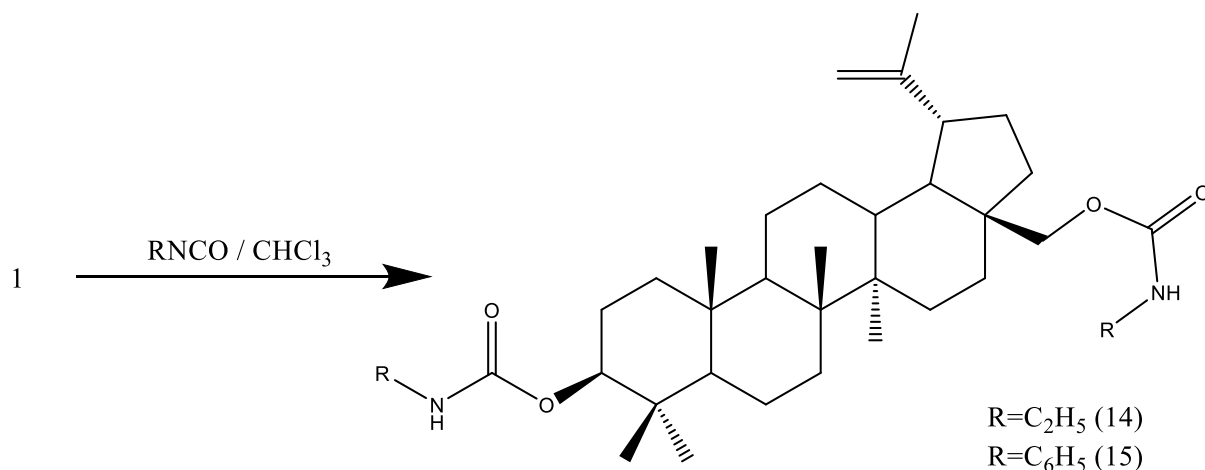


Figure 9 – Preparation of betulin carbamates

Mamaeva's work notes that when betulin **1** is melting with phenylurea, mono-**16** and diphenyl carbamates of betulin **17** are formed with yields of 32 and 8%, respectively. The reaction proceeds at 220-250 °C for 2-3 minutes (figure 10) [11]:

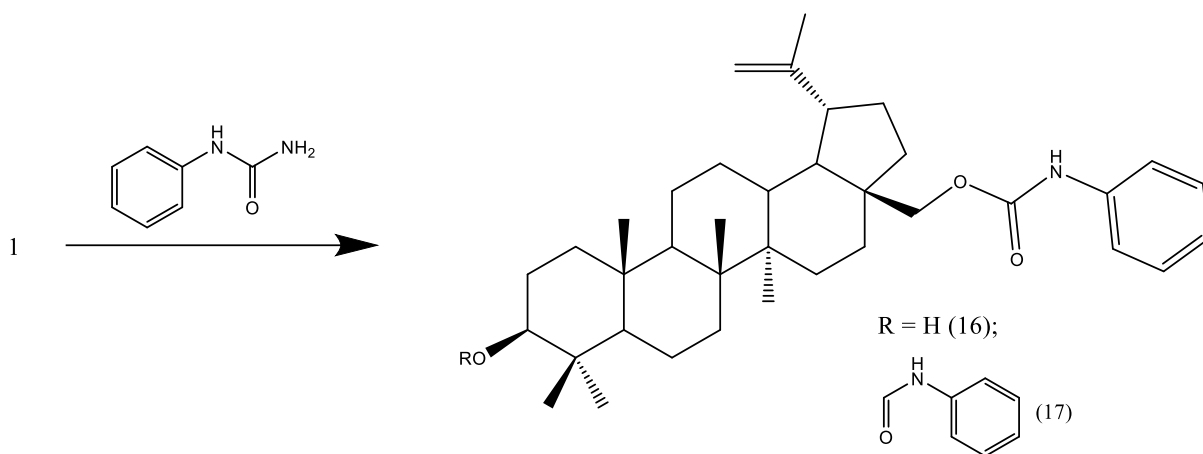


Figure 10 – Preparation of mono- and diphenylcarbamates of betulin

The section presents esterification, cyanoethylation and O-carbamoylation reactions for compound **1** to obtain mono- and disubstituted esters, simple cyanethyl esters, carbamates. Depending on the reagents used the reaction can take place according to the C-3 and C28 positions. Reactions at the C-28 position are the most characteristic for betulin.

1.1.2 Reactions with modification of the isoprenyl fragment

The second direction is obtaining lupane halogen derivatives, while the nitrogen-containing residue is not included in product structure. These substances can be used for further transformations, including by introducing a fragment of a nitrogen-containing compound into the structure of betulin or its derivatives. Modifications leading to the formation of allobetulin are also possible.

Bodrikov's work presents the interaction of betulin **1** with N-iodosuccinimide. The reaction takes place in an acetic acid medium at 15 °C (figure11). The reaction products are 30-iodobetulin **18** and Z- **19** and E-isomers of 29-iodobetulin **20**.

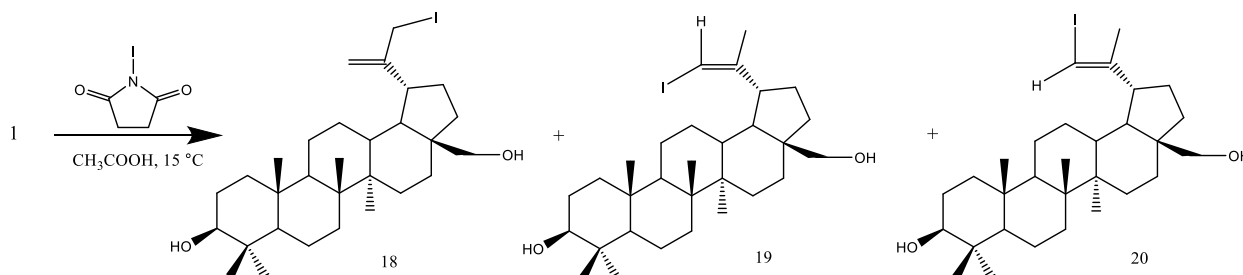


Figure 11 – Iodization of betulin **1** with N-iodosuccinimide

It is worth noting that the allyl iodination product **18** is formed with highest content (table 1) [12]:

Table 1 – Data of betulin 1 iodination with N-iodosuccinimide

№	Reaction conditions	Content in the sample, %
18	NIS, AcOH, 15 °C, 2 h	92
19		3
20		5

An example of allyl substitution during bromination of betulin diacetate **21** with N-bromosuccinimide at room temperature in carbon tetrachloride is given in the literature (figure 12). Under these conditions, the main direction of reaction is substitution of hydrogen in methyl group of isopropenyl fragment with the formation of 3 β ,28-diacetoxy-30-bromolup-(20)29-ene **22** [13]:

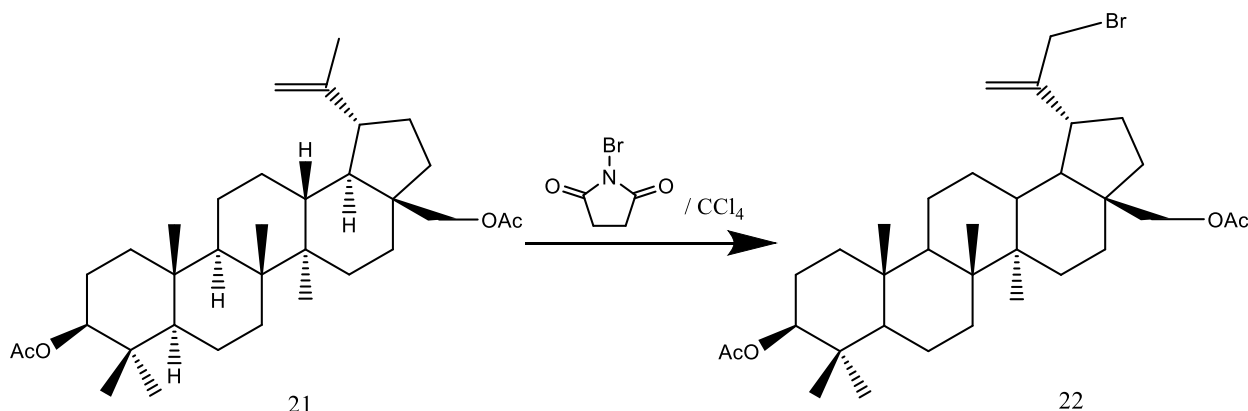


Figure 12 – Bromination of betulin diacetate **21** with N-bromosuccinimide

The resulting halogen derivative **22** can be used for synthesis of 30-amino derivatives of betulin diacetate **21**. The reaction proceeds in an ethanol medium for 10 hours during boiling (figure 13) [13]:

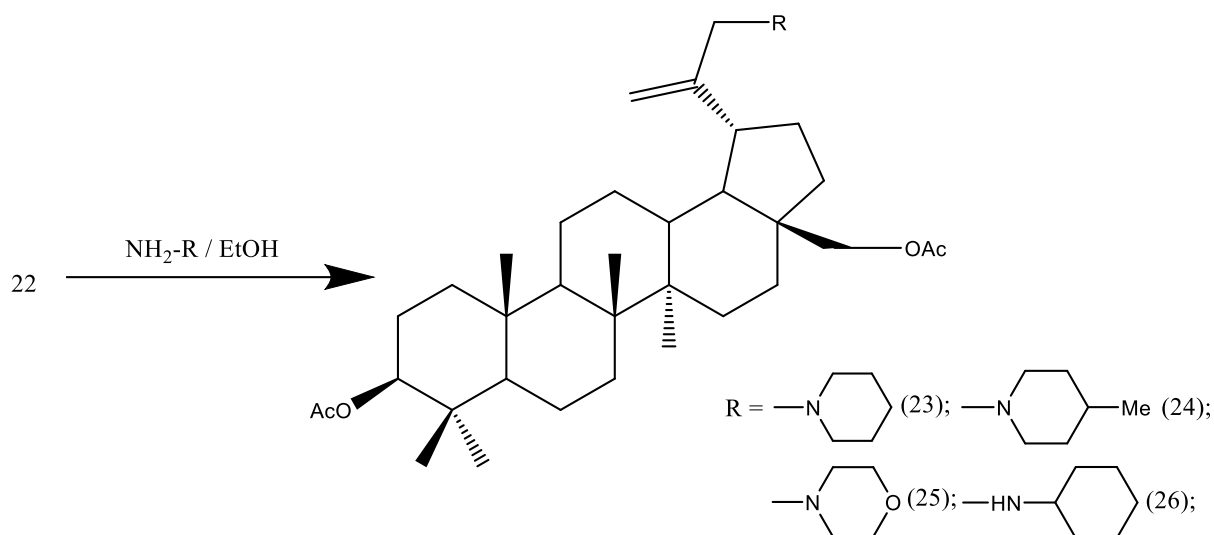


Figure 13 – Preparation of 30-amino derivatives of betulin diacetate **21**

Betulin chlorination is carried out mainly with non-nitrogen-containing reagents: selenium dichloride (SeCl_2) [14] and tert-butyl hypochlorite ($(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$) [15], these methods obtained chlorination products – 30-chlorobetulin and 30-chlorodiacetate betulin with yields of 92 and 88%, respectively.

The literature describes a method for obtaining allobetulin **27** from betulin **1** in presence of phenylthiourea. The melting was carried out at 180-200 °C for 2.5 hours (figure 14). The yield of allobetulin **27** is 41% [16]:

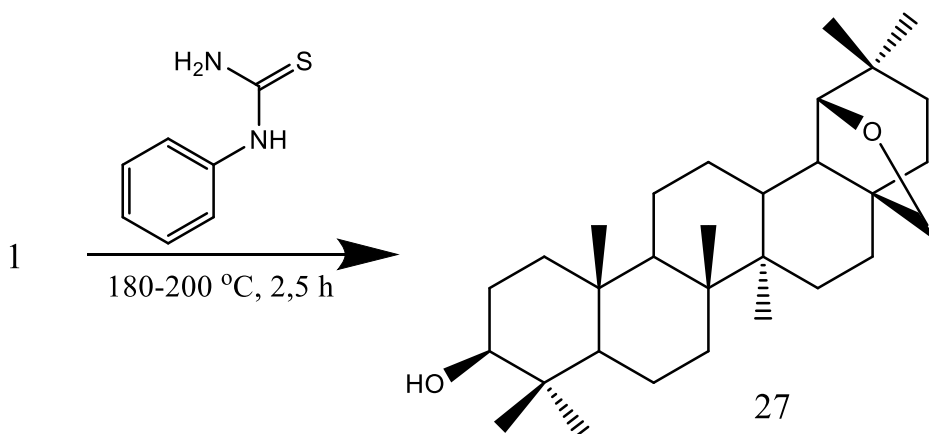


Figure 14 – Obtaining allobetulin **27**

The section presents halogenation reactions for compounds **1** and **21** to obtain lupane halogen derivatives, as well as their further conversion to 30-amino derivatives of betulin. Bromination and iodization of betulin and its acyl derivatives is carried out using N-bromosuccinimide and N-iodosuccinimide, the main products

are halogen derivatives of allyl type. Also, when melting betulin **1** with phenylthiourea is possible the formation of allobetulin **27**.

The reactions described in section allow us to conclude that for betulin **1** and its acyl derivatives, there are relatively few examples of its reactions with nitrogen-containing reagents. To modify betulin and its acyl derivatives, nitrogen-containing reagents such as nicotinic acid, nicotinoyl chloride hydrochloride, carbonyldiimidazole, acrylonitrile, ethylisocyanate, phenylisocyanate, sodium azide, phenylurea, phenylthiourea, N-bromosuccinimide and N-iodosuccinimide are used.

1.2 Reactions of betulin oxo-derivatives with nitrogen-containing compounds

Betulin oxo-derivatives are characterized by a greater variety of reactions involving nitrogen-containing reagents than betulin. Examples of these transformations will be given in this section.

1.2.1 Chemical transformations by aldehyde group and carbonyl group

Betulonic aldehyde, **4** like betulin interacts with nitrogen-containing compounds to produce new lupane nitrogen-containing substances. These reactions occur, as a rule, according to the aldehyde group. Also in this section, some reactions for betulonic acid **2** and betulonic aldehyde **4**, proceeding along the carbonyl group in C-3, are presented.

Kurbatov's work presents interaction of betulonic aldehyde **4** with 3,4,5-trimethoxyaniline. The reaction takes place in a methanol medium and in presence of acetic acid during boiling for 2 hours (figure 15). The reaction product is compounds of class of azomethines – 3-oxolup-20(29)-en-28-(3',4',5'- trimethoxyphenyl)aldimine **28** with 63% yield [17]:

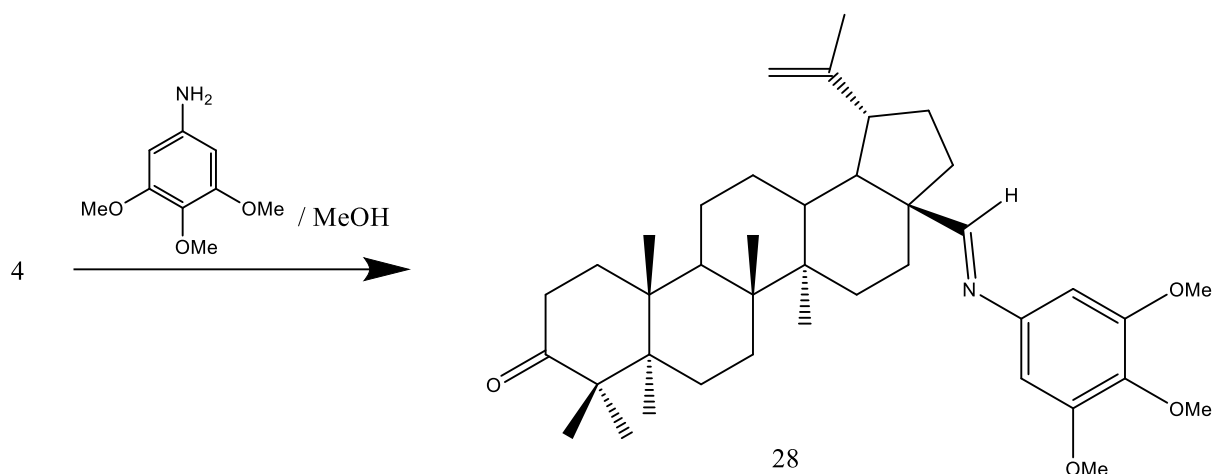


Figure 15 – Reaction of betulonic aldehyde **4** with 3,4,5-methoxyaniline

For betulonic aldehyde **4** there is reactions group to obtain its amines of various structures. The interaction takes place in several stages (figure 16):

- 1) Grignard reaction (preparation of 28-ethyl-28-hydroxylup-20(29)-en-3-one **29**);
- 2) Mannich reaction (processing of 28-ethyl-28-hydroxylup-20(29)-en-3-one **29** with secondary amine).

28-Ethyl-28-hydroxylup-20(29)-en-3-one **29** is obtained by reacting betulonic aldehyde **4** with ethynylmagnesium bromide in a THF medium at 25 °C and stirring for 12 hours. The yield of the target product is 63%. The reaction with pyrrolidine proceeds in a DMSO medium in presence of formalin and copper iodide for 20 hours. The reaction product is hydrochloride 28-hydroxy-28-[3-(pyrrolidine-1-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3-one **30**, the yield of which is 37% [18]:

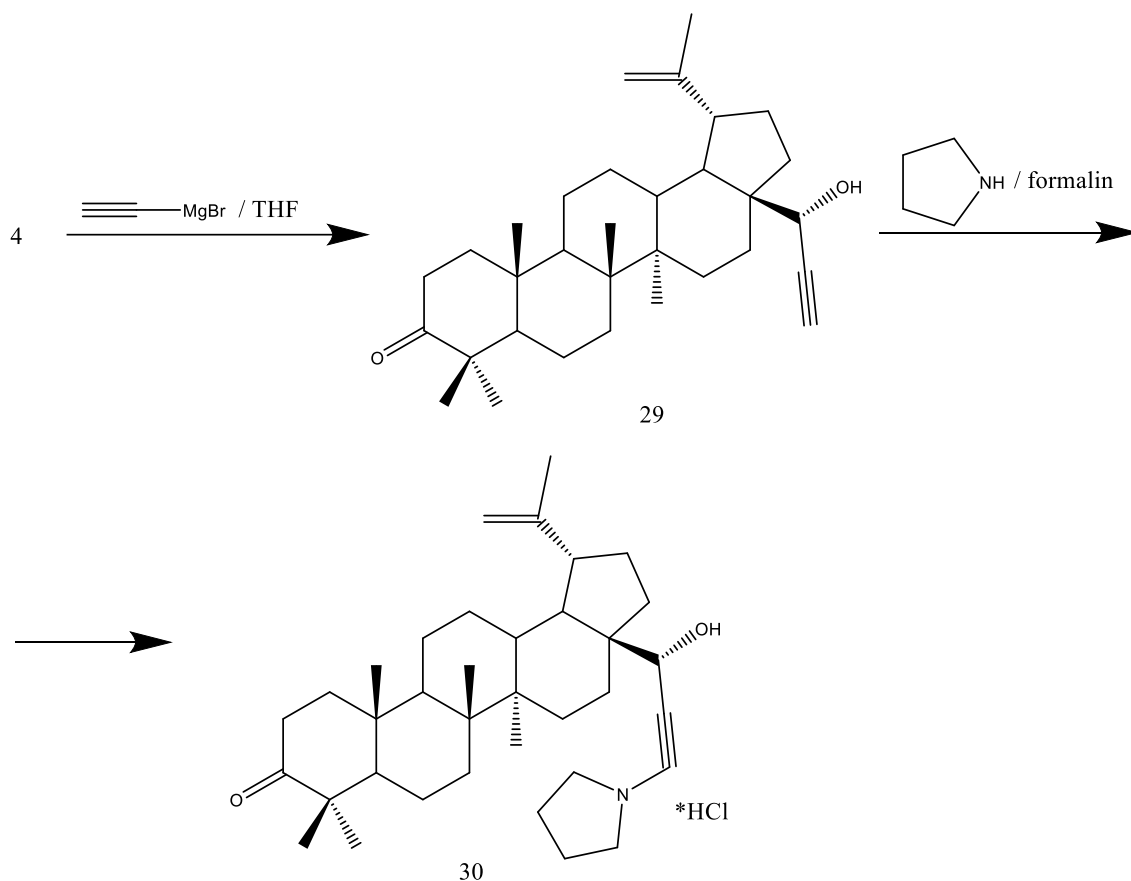


Figure 16 – Preparation of hydrochloride 28-hydroxy-28-[3-(pyrrolidine-1-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3-one **30**

The literature presents a method for producing betulonic acid oxime by reacting acid **2** with hydroxylamine hydrochloride. The reaction proceeds in a pyridine medium at 100 °C for 1 hour (figure 17). As a result, a 3-oxime of betulonic acid is formed **31** [19].

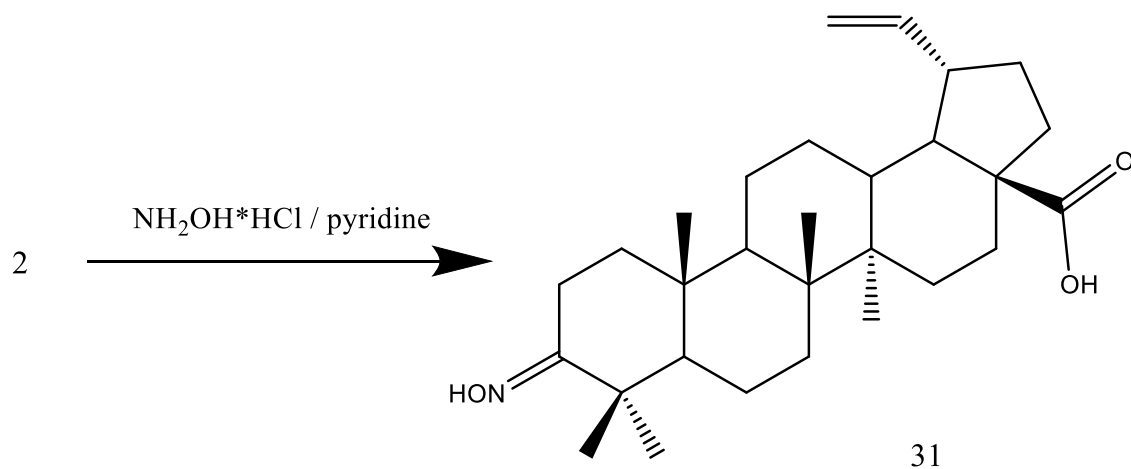


Figure 17 – Preparation of betulonic acid 3-oxime **31**

In Flekhter's work it is also shown that betulonic aldehyde **4** forms a dioxime when interacting with hydroxylamine hydrochloride. The reaction proceeds in a pyridine medium for 2 hours (figure 18). The reaction product is 3,28-dioxime of betulonic aldehyde **32** [20]:

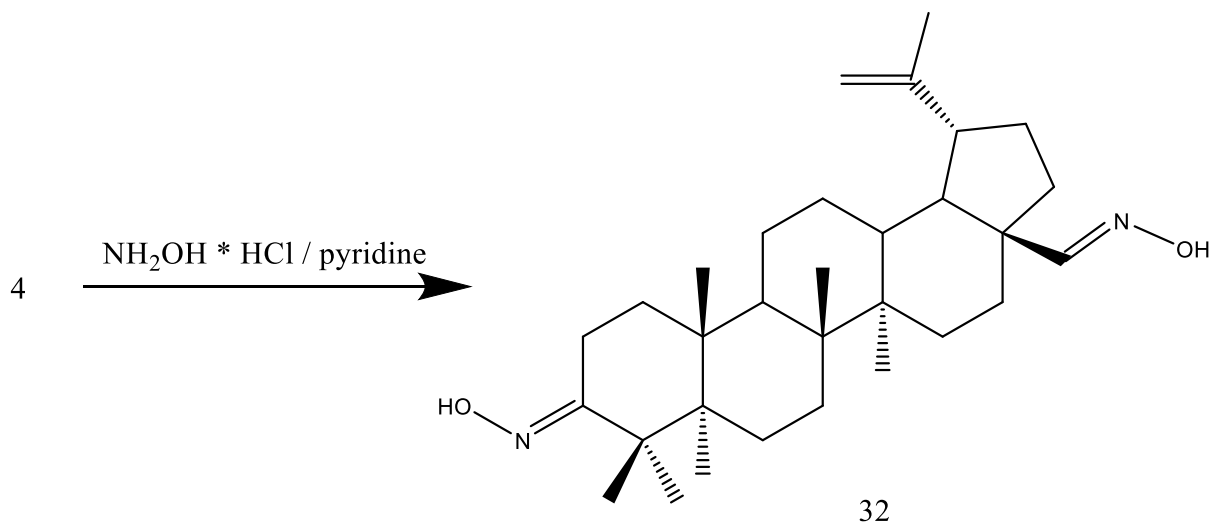


Figure 17 – Production of betulonic aldehyde dioxide **32**

In Semenenko's work the interaction of betulonic aldehyde **4** with butylamine is presented. The reaction takes place in a methanol medium in the presence of a Pd/C catalyst and acetic acid. The reaction mixture is saturated with hydrogen and stirred for 12 hours (Scheme 19). The reaction product is 28-(butylamino)lupan-3-one **33** with a yield of 71% [21]:

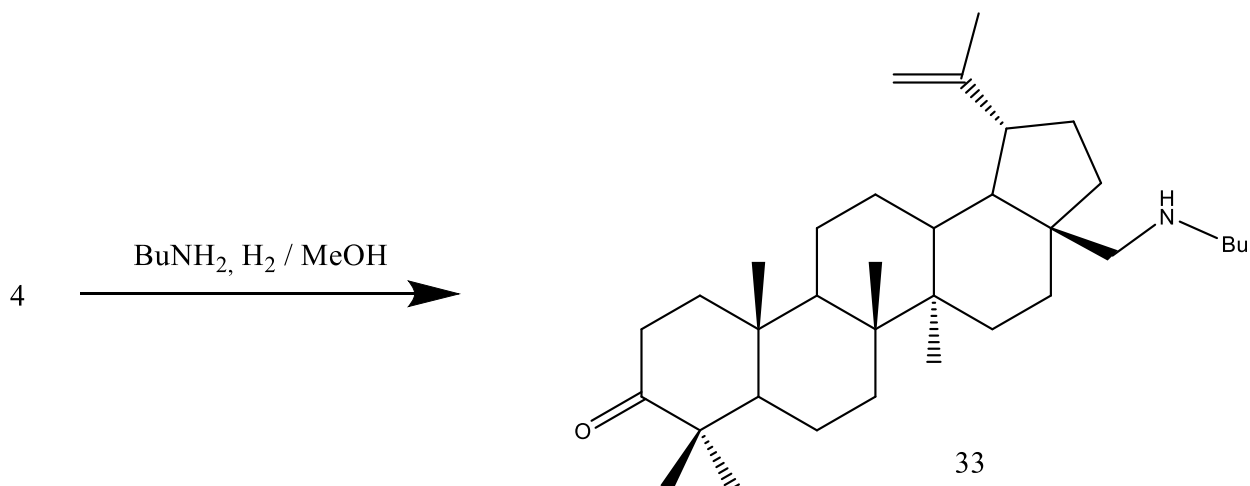


Figure 19 – Production of 28-(butylamino)lupan-3-one **33**

Betulonic aldehyde **4** is characterized by chemical transformations in the aldehyde group using reagents such as amines, hydroxylamine and organomagnesium

compounds. The reactions of obtaining oxymes for betulonic acid **2** and betulonic aldehyde **4**, proceeding along the carbonyl group in C-3 were also presented.

1.2.2 Reactions on the carboxyl group

For betulonic **2** and betulinic **3** acids, the main direction of chemical transformations with nitrogen-containing compounds falls on the carboxyl group.

Flekhter's work describes that for betulonic acid **2** there is a group of reactions aimed at obtaining its amides of various structures. The interaction takes place in several stages (figure 20):

- 1) preparation of betulonic acid chlorohydrate **34**;
- 2) processing of acid chlorohydrate **34** directly with amine.

Betulonic acid chlorohydrate **34** is obtained by exposing it to oxalyl chloride in a benzene medium. The yield of the target product is 95%. Reactions with aliphatic amines occur in the medium of dry benzene or dioxane (the yield of target amides is 67-74%), with heterocyclic amines – in the medium of dry chloroform (yield 65-72%) [22].

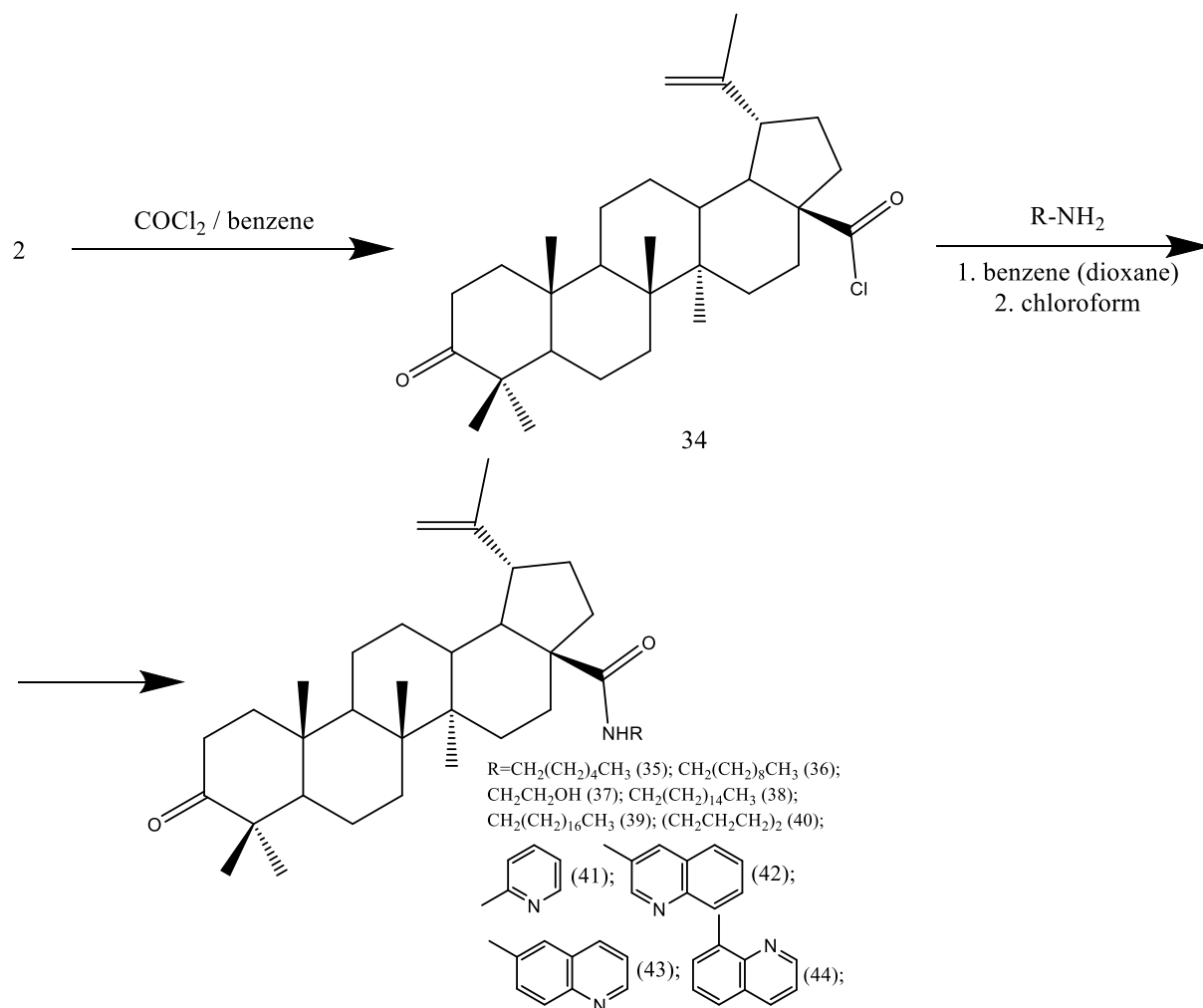


Figure 20 – Preparation of betulonic acid amides

The patent describes a method for producing N-ethylpiperazylamide of betulonic acid **45**. This compound is obtained in two stages:

1) preparation of betulonic acid chlorohydrate **34** by exposure to acid with oxalyl chloride in a dichloromethane medium in the presence of DMFA. The reaction proceeds with stirring and at room temperature for 4 hours;

2) interaction of betulonic acid chlorohydrate **34** with N-methylpiperazine in a dichloromethane medium for 18 hours at room temperature (figure 21). The output of the target product is 73% [23].

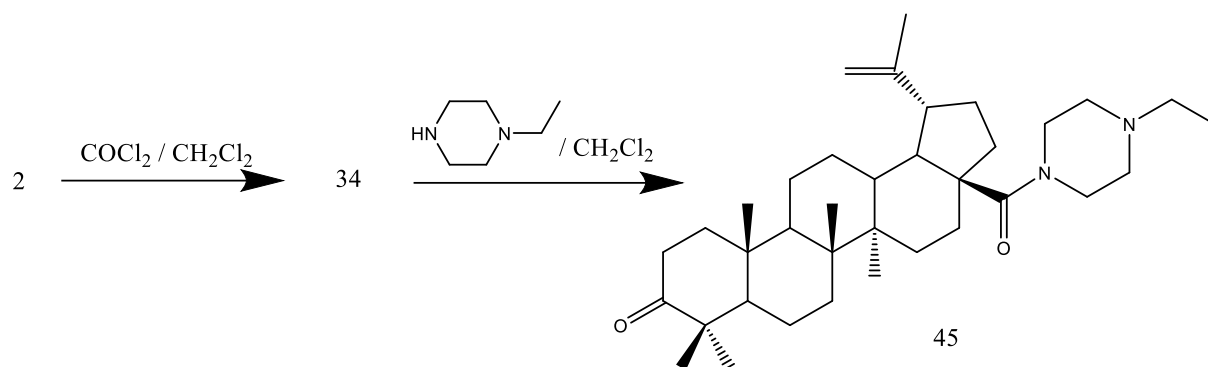


Figure 21 – Preparation of N-ethylpiperazylamide of betulonic acid **45**

In another Flekhter's work presented a method for modifying betulonic **2** and betulinic acids **3** in order to obtain their hydrazides. These connections are obtained in two stages (figure 22):

- 1) preparation of the corresponding acids chlorangidrides;
- 2) the interaction of the obtained chlorohydrides with hydrazine hydrate.

Betulonic acid **34** and betulinic acid **46** chlorohydrides are obtained by exposing them to oxalyl chloride in an anhydrous benzene in a nitrogen atmosphere. The yield of the products is 95-97%. Reactions with hydrazine hydrate occur in an ether medium with stirring and cooling to 0-5 °C. The obtained hydrazides have pronounced antiviral activity [24].

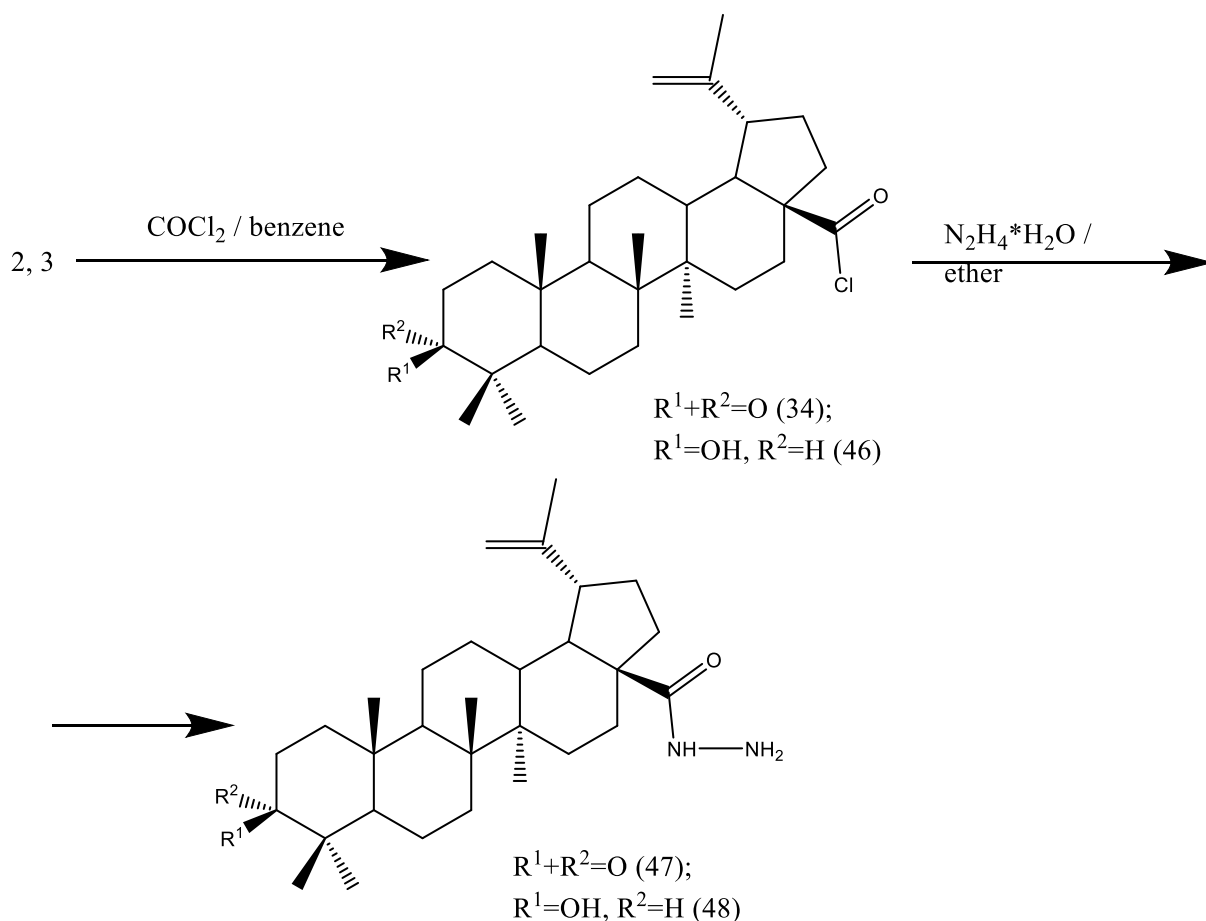


Figure 22 – Preparation of betulonic **47** and betulinic **48** acid hydrazides

The literature describes a method for producing isocyanates of betulonic **2** and betulinic **3** acids with yields of 84% and 94%, respectively. The obtained chlorohydrides of betulonic **34** and betulinic **46** acids interact with activated NaN_3 in a dry acetone medium (figure 23) [25].

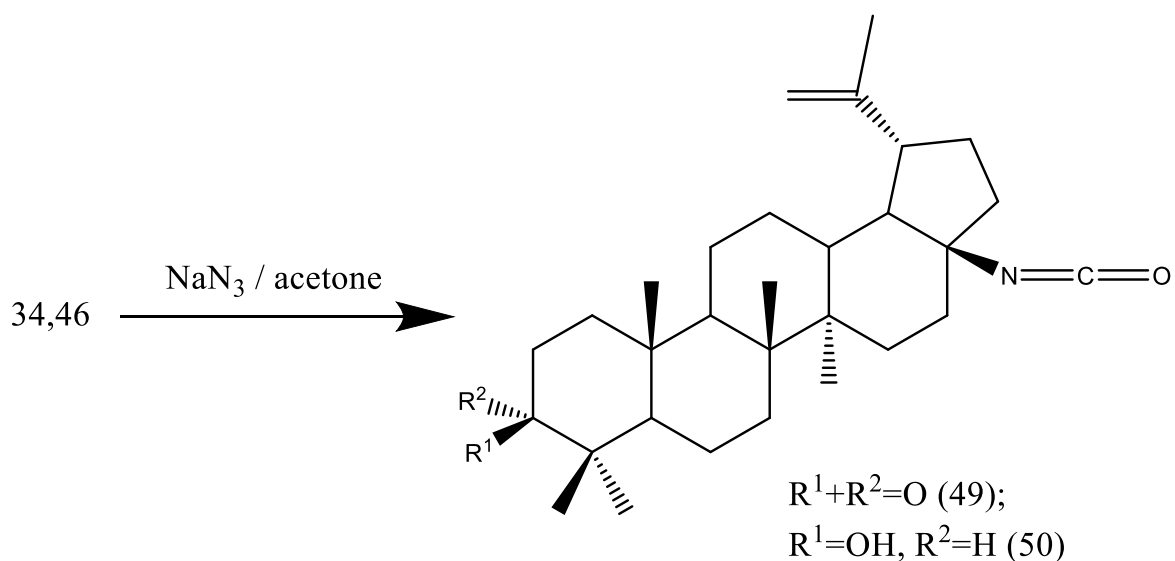


Figure 23 – Preparation of isocyanates of betulonic **49** and betulinic **50** acids

Isocyanates of betulonic **49** and betulinic **50** acids can be used to obtain ureides or carbamates of the corresponding acids.

Thus, to obtain ureides of acids **2** and **3**, it is necessary to act on the obtained isocyanates with primary amines in an anhydrous benzene medium or with methyl esters of optically pure L-amino acids in a dry chloroform medium in the presence of triethylamine.

Carbamates are mainly synthesized from betulonic acid isocyanate **49** by introducing sodium methylate or benzylate into the reaction in anhydrous benzene medium. Phenol modification is also possible, which must be carried out in the presence of triethylamine [25].

The carboxyl group of betulonic **2** and betulinic **3** acids is characterized by the production of such classes of compounds as: amides, hydrazides and isocyanates. Chemical transformations to ureides and carbamates are possible for isocyanates.

1.2.3 Reactions with modification of the isoprenyl fragment

Oxo-derivatives of betulin can interact with nitrogen-containing compounds in order to obtain lupane halogen derivatives, which can then be used for further transformations.

Uzenkova's work describes a method of allyl substitution during bromination of 3-acetylbetulinic acid methyl ester **70** with N-bromosuccinimide at room temperature in a carbon tetrachloride medium (figure 33). The resulting halogen derivative **71** (yield 53%) can be used for the synthesis of 30-amino derivatives of betulinic acid methyl ester. The reaction takes place in an ethanol medium when boiling for 10 hours (figure 33) [13]:

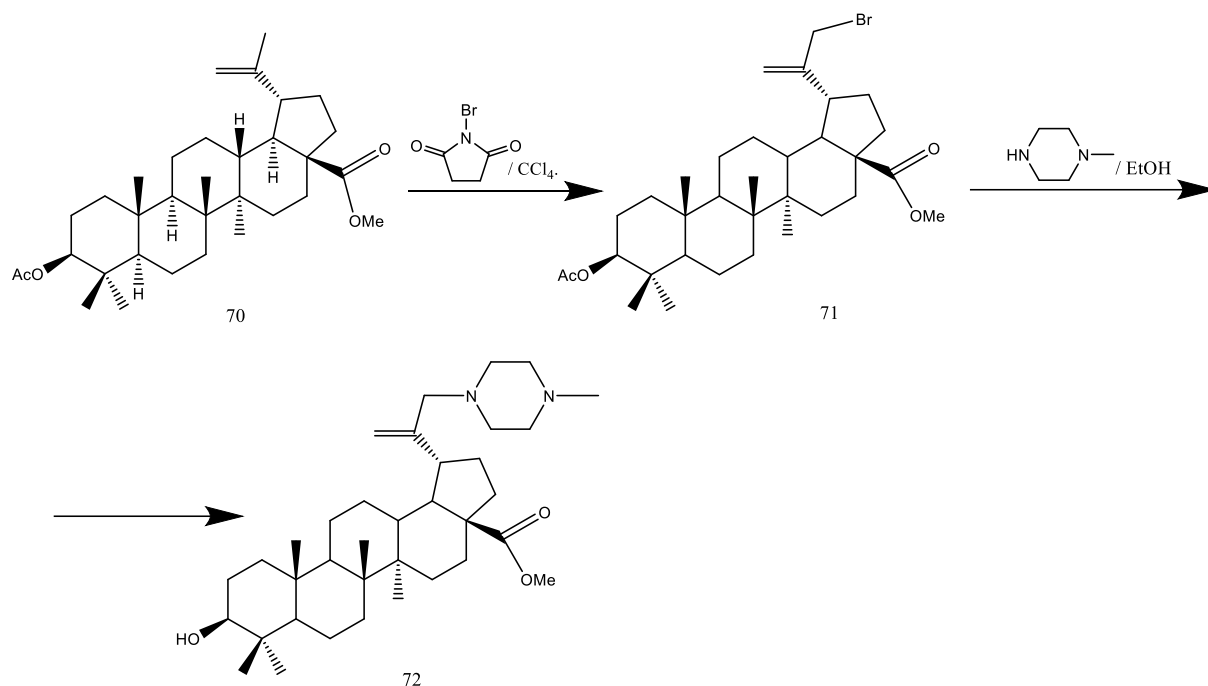


Figure 33 – Preparation of a 30-amino derivative of betulinic acid methyl ester

More reactions with nitrogen-containing compounds are known for betulin oxo-derivatives than betulin. The main chemical transformations are carried out by modification according to the C-3 and C-28, using reagents such as: amines and their derivatives, isocyanates, etc. The following modification products of betulonic **2** and betulinic **3** acids can be distinguished: carbamates, amides of various structures **35-44**, ureides, hydrazides **47, 48**, halogen derivatives **70**, etc.

Despite the array of information provided on the reactions of betulin and its oxo-derivatives with nitrogen-containing reagents, literature data on the conversion of betulonic acid **2** in the presence of urea, including bicyclic bisureas, have not been found, therefore, the search and development of approaches to obtaining new structures based on betulin oxo-derivatives is still an urgent task. The experimental part of our work is devoted to finding a solution to this issue.