

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

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Синтез и свойства реагентов на основе иодзамещенных гидроксиполиэтил бензоатов

УДК 661.8'078.2:543-4

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна		08.06.2020

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Юсубова Р.Я.	к.х.н., доцент		10.06.2020

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук И.В.	к.т.н.		16.04.2020

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина М.С.	-		24.03.2020

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология	Лесина Ю.А.	к.х.н.		10.06.2020

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

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

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

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

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

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна

Тема работы:

Синтез и свойства реагентов на основе иодзамещенных гидроксиполиэтил бензоатов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	02.03.2020 г. № 62-57/с.

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

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	
<i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i>	<p>Объект исследования - процесс синтеза иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и их дальнейшее окисление.</p> <p>Сырье: иодзамещенные бензойные кислоты, тионилхлорид, ПЭГ-200.</p>

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обзор литературы • Объект и методы исследования • Описание экспериментальной части • Результаты проведенного исследования • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Заключение
<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>нет</p>
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Кащук И.В., доцент отделения социально-гуманитарных наук</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Черемискина М.С., помощник руководителя отделения общетехнических дисциплин ШБИП ТПУ, ассистент.</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках: отсутствуют</p>	

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	<p>11.04.2020 г.</p>
--	----------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Юсубова Р.Я.	к.х.н.		11.04.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна		11.04.2020

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	
Уровень образования	бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

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

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

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

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

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

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

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук Ирина Вадимовна	К.Т.Н		04.03.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна		04.03.2020

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна

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

Тема ВКР:

Синтез и свойства реагентов на основе иодзамещенных гидроксиполиэтил бензоатов	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<i>Объект исследования:</i> иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты. <i>Область применения:</i> катализаторы в органическом синтезе.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	1. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018) 2. ГОСТ 12.2.033-78 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<i>Вредные факторы:</i> -отклонение показателей микроклимата; -недостаточная освещенность рабочей зоны; -превышение уровня шума. <i>Опасные факторы:</i> - токсические и раздражающие действия органических растворителей и химических веществ.
3. Экологическая безопасность:	<i>Атмосфера:</i> выбросы вредных веществ. <i>Гидросфера:</i> химическое загрязнение водотоков в результате удаления неорганических и органических отходов в хозяйственно-бытовую канализацию. <i>Литосфера:</i> загрязнение почвы химическими реагентами.
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<i>Возможные ЧС:</i> выброс вредных веществ, взрыв. <i>Наиболее типичные ЧС:</i> пожар.

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина Мария Сергеевна	-		06.03.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Камбарова Виктория Анатольевна		06.03.2020

Реферат

Выпускная квалификационная работа 79 с., 3 рис., 25 табл., 49 источников, 2 прил.

Ключевые слова: иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты, иодбензойные кислоты, хлорангидриды иодбензойных кислот, синтез, реагенты поливалентного иода, окислительные процессы.

Объектом исследования является процесс синтеза иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и их дальнейшее окисление.

Цель работы: создание методики получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и изучение их реакционных возможностей.

В процессе исследования проводились реакции получения орто- и параиодгидроксиполиэтилбензоатов и изучалось влияние изменения условий протекания реакции на выход конечного продукта.

В результате исследования была разработана методика получения орто- и пара- изомеров иодгидроксиполиэтилбензоатов.

Область применения: полупродукты для химической промышленности, катализаторы для работы в мягких условиях.

Экономическая эффективность / значимость работы: иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты могут стать важными окислителями для использования в органическом синтезе, фармацевтической промышленности и медицине.

В будущем планируется изучить окислительную способность полученных иодзамещенных гидроксиполиэтил бензоатов в реакциях окисления спиртов до альдегидов и кетонов.

Оглавление

Реферат	7
Оглавление	9
Введение.....	11
1. Изучение свойств реагентов на основе иодзамещенных гидроксиполиэтил бензоатов (литературный обзор)	13
1.1 Полиэтиленгликоль-200 (ПЭГ-200)	13
1.2 Свойства и получение хлорангидридов иодбензойных кислот	18
1.3 Иодзамещенные полиэтилбензоаты	22
1.4 Поливалентные иодные реагенты	23
1.4.1 Реактивы йода (III) на полимерной подложке	24
1.4.2 Реагенты для окисления продукта.....	25
2. Объекты и методы исследования	28
3. Экспериментальная часть.....	29
3.1 Синтез иодзамещенных хлорангидридов	29
3.1.1 Получение хлорангидрида о-иодбензойной кислоты	29
3.1.2 Получение хлорангидрида п-иодбензойной кислоты	29
3.2 Синтез иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов	30
3.2.1 Получение 2-гидроксиполиэтил-2-иодбензоата	30
3.2.2 Получение 2-гидроксиполиэтил-4-иодбензоата	30
4. Результаты проведенного исследования	32
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение..	37
5.1 Оценка коммерческого потенциала проведения НИР.....	38
5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	38
5.1.2 Анализ конкурентных технических решений	38
5.2 Планирование научно-исследовательских работ.....	42
5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования	42
5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ	43
5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования	44

5.3 Бюджет научно-технической работы	48
5.3.1 Расчет материальных затрат НИР	49
5.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	49
5.3.3 Основная заработная плата исполнителей	51
5.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы.....	52
5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	53
5.3.6 Накладные расходы.....	54
5.3.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта ...	54
5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной эффективности исследования	55
6. Социальная ответственность	60
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	60
6.1.1 Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства	60
6.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя	62
6.2 Производственная безопасность.....	63
6.2.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов.....	64
6.2.1.1 Токсические и раздражающие действия органических растворителей и химических веществ	64
6.2.1.2 Отклонение показателей микроклимата.....	66
6.2.1.3 Недостаточность освещенности рабочей зоны	67
6.2.1.4 Превышение уровня шума	67
6.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя (работающего).....	68
6.3 Экологическая безопасность.....	69
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	71
Выводы	73
Список использованных источников	74
Приложения	79

Введение

Одним из направлений развития органического синтеза является поиск новых возможностей использования относительно простых и доступных исходных веществ, катализаторов, растворителей. Среди огромного количества химических преобразований в настоящее время остается не изученным способ получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов. Не смотря на то, что исследуемые соединения имеют сложную структуру, они могут быть использованы в качестве мягких окислителей. Использование в качестве исходного субстрата водорастворимого полимера – ПЭГ-200 – позволяет уменьшить пагубное воздействие на окружающую среду, что соответствует одному из ключевых принципов «Зелёной химии»: «Создавая новые химические продукты, надо стараться сохранить эффективность работы, достигнутую ранее, при этом токсичность должна уменьшаться».

Пэгилирование биологически активных молекул, используя инертный гидрофильный полимер ПЭГ, позволяет создать направление в создании нового поколения фармацевтических препаратов пролонгированного действия, что является важной задачей современной фармацевтики. При этом открываются новые возможности при получении носителей лекарственных средств, имеющих адресную доставку. Помимо этого возможно использование ПЭГа-200 в медицине, в качестве пэгилированных терапевтических белков: ПЭГ-аденозин-деаминаза, ПЭГ-интерлейкин-2 и ПЭГ- α -интерферон.

Хоть и в литературных источниках предложен огромный ряд окислительных систем, поиск новых окислителей и оптимизация известных процессов продолжается до сих пор.

В качестве объекта исследования в работе были выбраны иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты.

Целью данной работы является создание методики получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и изучение их реакционных возможностей.

Задачи данного исследования:

- получить хлорангидриды иодбензойных кислот;
- разработать оптимальную методику для получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов;
- исследовать способы модификации полученных соединений в реакциях окисления.

Актуальность работы: Поиск новых органических производных иода и изучение препаративных возможностей данных соединений в окислительных процессах позволит ввести в практику органического синтеза новые реагенты для окисления. В результате работы получены новые соединения - иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты. При окислении данных соединений будут получены водорастворимые соединения поливалентного иода, которые в свою очередь должны проявить свойства мягких окислителей в окислительных превращениях спиртов. Таким образом, становится актуальным синтез и изучение препаративных возможностей легко извлекаемых реагентов с требуемой окислительной активностью.

Практическая значимость: на первом этапе данной работы предложена оптимальная методика получения ранее неизвестных орто- и параиодгидроксиполиэтилбензоатов.

1. Изучение свойств реагентов на основе иодзамещенных гидроксиполиэтил бензоатов (литературный обзор)

1.1 Полиэтиленгликоль-200 (ПЭГ-200)

Впервые полиэтиленгликоль был получен французскими химиками А. В. Лоуренсо и Ч.А.Вюрцем в 1859 году, которые работали независимо друг от друга [1]. Полиэтиленгликоль получают взаимодействием этиленоксида с водой, этиленгликолем или олигомерами этиленгликоля [2]. Реакция катализируется кислотными или основными катализаторами (схема 1). Этиленгликоль и его олигомеры являются наиболее предпочтительными в качестве субстрата для данной реакции, потому что они позволяют создавать полимеры с низкой полидисперсностью. Длина полимерной цепи зависит от соотношения реагентов.



ПЭГи, имеющие структурную формулу $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, представляют собой двухатомные спирты. В зависимости от числа мономеров n в молекуле, определяются химические и физические свойства полимеров. Помимо этого, свойства обуславливаются наличием в цепи эфирной и концевых гидроксильных групп [3].

Исходя из значения молекулярного веса, полиэтиленгликоль может быть вязкой жидкостью, гелеобразным или твердым веществом. ПЭГ-200 это прозрачная, вязкая, бесцветная жидкость с молекулярным весом 200 дальтон, обладающая сильными гигроскопическими свойствами [4].

Реакции в органической химии, особенно в больших масштабах, обычно проводятся в фазе растворителя. К сожалению, большинство органических растворителей, используемых с этой целью, летучие органические соединения. Они представляют серьезные экологические проблемы, такие как парниковый эффект, глобальное потепление, разрушение озонового слоя и угрозы здоровью человека и животных. Поэтому последние годы

полиэтиленгликоль привлекает особое внимание как зеленый и недорогой растворитель в различных химических превращениях. Это связано с рядом достоинств представленного соединения [5]:

1) Широкий диапазон растворимости в органических и водных средах.

ПЭГ легко растворим в воде, метаноле, этаноле, ацетонитриле, бензоле и дихлорметане и нерастворим в диэтиловом эфире и гексане.

2) Коммерческая доступность на рынке

3) Структурная простота

Молекула полиэтиленгликоля имеет химически инертную основу и только две модифицированные концевые группировки. Реакционноспособные группы ПЭГ расположены на концах полимерной цепи, его важным преимуществом по сравнению с другими водорастворимыми полимерами является возможность получения производных со строго определенной локализацией функциональных групп-телехеликов.

4) Стабильность

ПЭГи имеют хорошую стабильность как в кислых, так и в основных средах, а так же в условиях окружающей среды, потому что они имеют незначительное давление паров и не выделяют летучих органических соединений.

5) Отсутствие токсичности

ПЭГ применяют в качестве реакционной среды для различных органических превращений, таких как N-арилирование, O-арилирование, S-арилирование, окисление, циклоприсоединение, полимеризация, N-алкинирование и др.

6) Не является раздражителем кожи и глаз

Благодаря этому, возможно использование ПЭГов в лабораторных и промышленных условиях без рисков для здоровья людей.

7) Не проникает через кожу

Существует прямая зависимость между увеличением количества этиленовых групп и способностью проникать через эпителиальные клетки, которые плотно прилегают друг к другу, тем самым обеспечивая защитные и барьерные функции кожи [6].

Все вышеперечисленные достоинства говорят о том, что ПЭГ является удобной полимерной основой для иммобилизации различных биологически активных соединений. В литературе имеется большое число примеров получения производных полиэтиленгликоля (ППЭГ), но лишь в небольшом количестве из них удастся получить ППЭГ с достаточно высокой целевой функциональностью. В связи с этим возникает необходимость изучения реакционной способности гидроксильных групп ПЭГ и способов его функционализации.

Синтез ППЭГ осуществляется двумя способами: за счет модификации имеющихся в ПЭГ концевых ОН-групп и путем прямой полимеризации окиси этилена с образованием телехеликов.

Рассмотрим реакции химической модификации полиэтиленгликоля.

Гидроксильные группы ПЭГ вступают в обычные для алифатических спиртов реакции, которые протекают количественно [7]. Также известно, что при модификации ПЭГ часто образуются ППЭГ с заниженной по отношению к исходному полимеру целевой функциональностью [8]. Объясняется этот эффект тем, что реакционная способность гидроксильных групп ПЭГ уменьшается по сравнению с его низкомолекулярными аналогами. Это происходит за счет образования водородных связей с атомами кислорода основной цепи [9].

Впервые вопрос о взаимосвязи между активностью ОН-групп ПЭГ с их способностью к образованию внутри- и межмолекулярных водородных связей был изучен в работах Энтелиса [10] и Липатовой [11] на примере взаимодействия ПЭГ с изоцианатами.

В работе [12] на примере реакции бензоилирования было показано сравнение реакционной способности ПЭГ и этоксиэтанола, являющегося

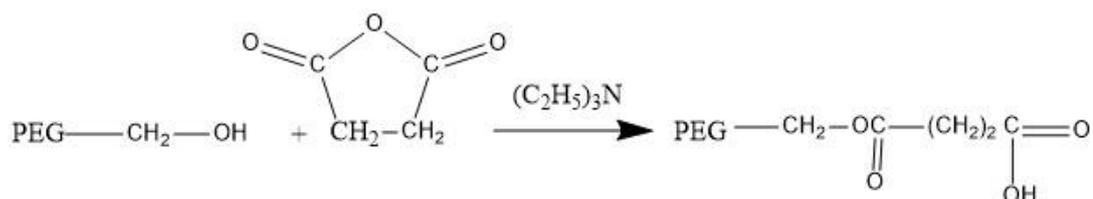
низкомолекулярным аналогом. Оказалось, что константы скорости реакции бензоилирования ПЭГ в 2 раза ниже. Исходя из полученных сведений о реакционной способности ПЭГ, можно сделать вывод, что интервал изменений наблюдаемых констант скорости, отражающий влияние водородных связей на активность ОН-групп, не превышает одного порядка.

Намного сильнее оказывает влияние на реакционную способность в органических растворителях ограниченная растворимость ПЭГ и его способность кристаллизоваться из разбавленных растворов [13]. Исходя из изученных материалов, можно сделать вывод, что процесса кристаллизации ПЭГ являются основной причиной, объясняющей низкую функциональность ППЭГ. Избежать пагубного воздействия физических факторов поможет проведение реакции в разбавленных растворах, в отсутствие растворителя, в расплаве. Этим способом были успешно проведены реакции бензоилирования, ацетилирования [14].

Главным условием при получении ППЭГ является выбор мягких условий проведения синтеза, что позволит получить продукты реакции без разрушений основной цепи и с высокими степенями замещения.

Существует группа методов получения ППЭГ, содержащих карбоксильные группы, основана на взаимодействии ПЭГ с производными альдегидов или кислот с защищенными карбонильными группами и последующим гидролитическим отщеплением защитных групп. Например, конденсация ПЭГ с янтарным ангидридом при катализе третичными аминами [15]:

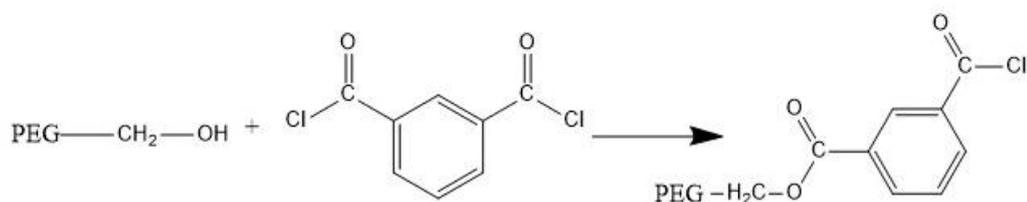
Схема 1



Благодаря использованию диметиламинопиридина в качестве катализатора, имеется возможность проводить реакцию в мягких условиях.

В работе [16] описан способ прямого введения активированных карбонильных производных – хлорангидридных групп в состав ПЭГ:

Схема 2



Применимость модификации с помощью ПЭГов не ограничивается химическим синтезом.

Например, в работе [17] описаны возможности полимерной модификации липосомальных носителей, используемых для адресной доставки фармакологически активных соединений.

Липосомы представляют собой искусственно получаемые, замкнутые сферические частицы, образованные биомолекулярными липидными слоями, чаще всего фосфолипидами, в пространстве между которыми содержится сфера формирования. Они, попадая в кровоток, как правило, становятся добычей макрофагов и не доходят до цели. Чтобы сделать оболочку гидрофильной, в липидный слой липосом встраивают полиэтиленгликоль (ПЭГ), что приводит к повышению осмотического давления вокруг них и препятствует сближению наночастиц с клеткой. Полученные композиции называются пегилированными липосомами и могут долгое время циркулировать в крови. Особенно важным является тот факт, что такие липосомы постепенно накапливаются в тех местах, где кровеносные сосуды имеют повреждения, повышенную проницаемость, что обычно характерно для опухолей и окружающих их тканей, а также инфекционных и воспалительных процессов.

При всех положительных сторонах представленного метода, до сих пор не существует полностью устойчивых при взаимодействии с компонентами крови покрытий наночастиц [17]. К тому же, после первичного введения частиц, подверженных предварительному

ПЭГилированию, формируются антитела к полимеру, что не позволяет иметь существующую эффективность при повторном применении [18].

Подводя итог о функциональных особенностях и полезности существующих ПЭГов, стоит указать возможности их применения в современном мире [19]:

1. В пищевой, косметической, фармацевтической промышленности РФ разрешено применение полиэтиленгликоля в соответствии с п.2.25.2 СанПиН 2.3.2.1293-03. Он зарегистрирован в качестве пищевой добавки E1521.

2. Полиэтиленгликоли являются составными веществами слабительных препаратов в качестве наполнителей и связующих агентов для производства свечей, таблеток, мазей. Благодаря своим проникающим свойствам, ПЭГ используют в качестве транспортирующего вещества, который способен переносить антимикробные составляющие мази в открытую рану. Помимо этого возможно использование ПЭГ для тонких анализов с участием белков и ДНК. ПЭГ также используют при изучении донорской крови на антигены и антитела.

3. К одной из важных областей применения ПЭГов стоит отнести возможность использования их как растворителей, стабилизаторов, регуляторов влажности и вязкости, стабилизаторов эмульсий и эмульгаторов.

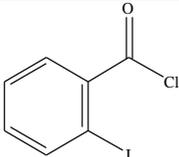
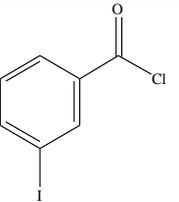
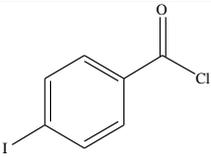
4. ПЭГ является проникающим криопротектором из-за своего свойства проникать через мембраны живых клеток, тем самым образуя связь с молекулами воды, что, в свою очередь, препятствует повреждению клеток при замораживании.

1.2 Свойства и получение хлорангидридов иодбензойных кислот

Хлорангидриды иодбензойных кислот это жидкости, кипящие при более низких температурах, чем соответствующая кислота, из-за отсутствия межмолекулярных водородных связей. Являются химически активными соединениями, вступающими как в электрофильные так и в нуклеофильные

реакции. Они проявляют лакриматорные свойства, что связано с их гидролизом до хлороводорода и карбоновой кислоты на слизистых оболочках глаз и дыхательных путей. В связи с чем, работа с хлорангидридами предполагает наличие методов защиты от их общей токсичности, а именно приточной вентиляции и защитной одежды. Эти соединения легко идентифицировать, используя ИК-спектр, т.к. они имеют интенсивную полосу поглощения при 1800 см^{-1} [20]. Некоторые свойства этих соединений приведены в таблице.

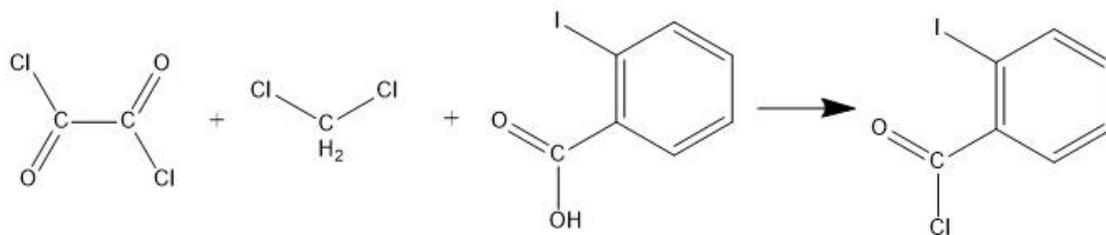
Таблица 1 – Свойства иодзамещенных хлорангидридов

Формула	Температура плавления	Температура кипения	Агрегатное состояние
	30-31°C	136-140°C	Коричневая жидкость
		159-160°C	Светло-коричневая жидкость
	63-64°C	100-110°C	Бело-жёлтые кристаллы

В современной практике существует несколько способов получения хлорангидридов иодбензойных кислот, которые отличаются исходным субстратом, температурой, растворителем и др.

Один из способов (схема 3) описан в патенте Monsanto Company в 1996 году, направленном на изучение фунгицидов для контроля всех болезней растений [21]. В этом документе представлен метод получения хлорангидрида о-иодбензойной кислоты.

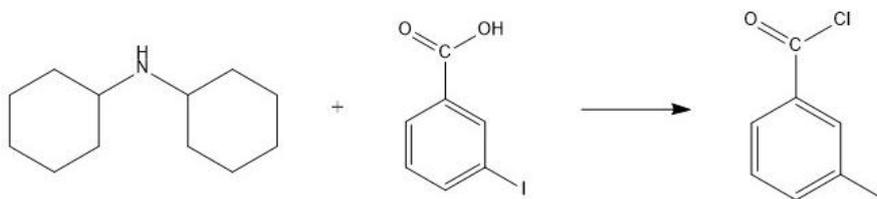
Схема 3



2-йодбензойную кислоту (65,92 г, 0,266 моль), оксалилхлорид (40,5 г, 0,319 моль), дихлорметан (200 мл) и ДМФА (10 капель) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, добавляли толуол, после чего концентрировали с получением неочищенного 2-йодбензоилхлорида. Выход продукта составляет 87 %.

Получение м-йодбензойного хлорангидрида так же отражено в патенте 2001 года [22], принадлежащем международному центру дерматологических исследований Galderma (схема 4).

Схема 4

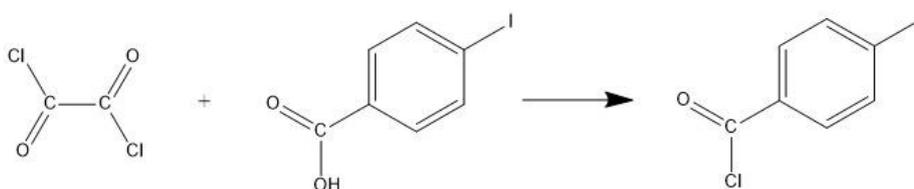


Методика получения заключается в том, что раствор 15 г (0,06 моль) 3-йодбензойной кислоты в 100 мл безводного дихлорметана вводят в круглодонную колбу, добавляют 13 мл (0,063 моль) дициклогексиламина и смесь перемешивают в течение одного часа. Затем добавляют 4,6 мл (0,063 моль) тионилхлорида, перемешивают в течение одного часа. Смесь выпаривают досуха, остаток растворяют в безводном этиловом эфире, соль дициклогексиламина отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Собирают 17 г неочищенного хлорида кислоты, что составляет 100 % от исходного реагента.

Один из способов получения п-йодбензойного хлорангидрида можно найти в патенте американской фирмы-производителя лекарств Smithkline

Beecham Corporation, датируемый 2005 годом [23]. Реакция представлена на схеме 5.

Схема 5



4-иодбензойную кислоту (3,0 г, 11,58 ммоль) суспендируют в дихлорметане (50 мл). По каплям добавляли оксалилхлорид (2,20 мл, 23,71 ммоль) с последующим добавлением трех капель ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Дихлорметан и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (35 мл) с анизолом (1,70 мл, 15,41 ммоль). Порциями добавляли хлорид алюминия (2,40 г, 17,78 ммоль), охлажденный на ледяной бане. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов, выливали в 1 н. HCl (50 мл) со льдом, смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенный экстракт дихлорметана промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют. После чего фильтрат концентрируют, получая коричневое твердое вещество. Сырой продукт растирают с горячим гексаном, получая 3,91 г п-иодбензойный хлорангидрид. Выход продукта реакции составляет 98 %.

Представленные выше методы получения иодбензойных хлорангидридов являются сложными в исполнении, непригодными для синтеза в имеющихся лабораторных условиях. Это связано с наличием множества операций, влекущих за собой потери целевого продукта. Помимо этого для реакций необходимо большое количество исходных субстратов, растворителей и химической посуды. Поэтому в работе была использована усовершенствованная методика получения необходимых веществ, подстроенная к условиям проводящихся работ.

За основу взята статья Андреас Боелке, доктора Энно Лорк и Бориса Нахтсхайм, опубликованная в 2018 году в журнале «Chemistry - A European Journal» [24]. Методика получения хлорангидридов иодбензойных кислот:

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлор-кальцевой трубкой, помещают йодбензойную кислоту и тионил хлористый (1 к 3) и кипятят до прекращения выделения газа. О конце реакции судят по ТСХ в системе гексан/этилацетат (5-7 часов).

По окончании реакции проводят экстрагирование 10%-ным раствором соды и этилацетатом. Оставшийся газ поглотится содовым водным раствором, а полученный хлорангидрид – этилацетатом. Растворитель отгоняют на роторном испарителе.

При осуществлении данных условий выход целевых продуктов составляет 70-80 %. Преимуществами представленного метода является простота исполнения, доступные реагенты, относительно высокая скорость реакции с соизмеримыми процентными выходами.

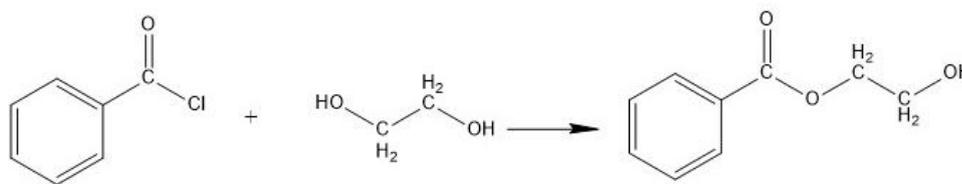
По данной методике происходил синтез о- и п-иодбензойных хлорангидридов, используемых для дальнейшего получения гидроксиполиэтилбензоатов.

1.3 Иодзамещенные полиэтилбензоаты

Синтезируемые в данной работе вещества – иодзамещенные полиэтилбензоаты - являются принципиально новыми, неизученными соединениями, информация о свойствах которых не представлена в современных литературных источниках.

Ниже представлена методика получения ранее синтезированного вещества, со схожим строением - этиленгликольмонобензоата, имеющим те же функциональные группы, описанная в [25].

Схема 6



К раствору этиленгликоля (12,36 г, 0,2 моль) в дихлорметане (140 мл) добавляли триэтиламин (41,4 мл, 0,3 моль) и бензоилхлорид (14,0 г, 0,1 моль) при температуре ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученную реакционную массу разбавляли этилацетатом (750 мл), промывали водой (2 × 100 мл) и этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия. Сырой продукт, полученный после выпаривания летучих веществ при пониженном давлении, очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент - этилацетат / гексан). В результате получали 2-гидроксиэтиловый эфир бензойной кислоты в виде вязкого масла (6,0 г, 34%).

1.4 Поливалентные иодные реагенты

В современной химии органических соединений значимое место занимают поливалентные йодные реагенты, сфера применения которых в настоящее время значительно расширилась из-за их схожих свойств к производным тяжелых металлов, таких как ртуть, хром, осмий, свинец и таллий. Значительным преимуществом этих соединений перед указанными металлами является отсутствие токсичности и проблем экологического характера [26].

Имеющийся и постоянно растущий интерес к этим соединениям возник в основном из-за полезных окислительных свойств гипервалентных иодных реагентов в сочетании с их мягким характером по отношению к окружающей среде, а также их коммерческая доступность. Несмотря на их полезность, реактивность, повышенную стабильность и экологически благоприятный характер, обычные поливалентные иодные реагенты не идеальны по отношению к принципам зеленой химии. Это связано с тем, что они

синтезируются в не пригодных для переработки органических растворителях (дихлорметан, диметилсульфоксид, ацетонитрил и т. д.), которые имеют разрушительные свойства для экологии.

1.4.1 Реактивы йода (III) на полимерной подложке

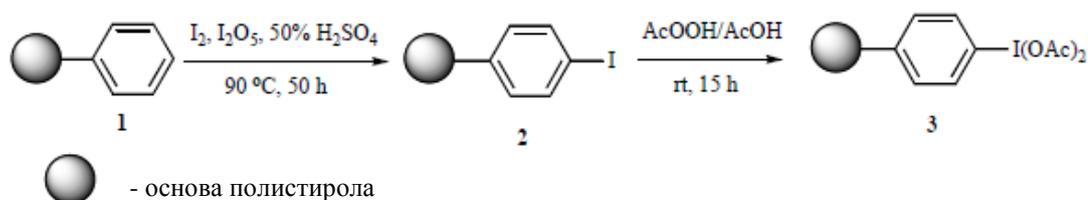
В 2008 году японскими учеными Ochiai и Miyamoto были рассмотрены и изучены многоразовые мономерные гипервалентные йодные реагенты [27].

Эти эффективные и экологически безопасные реагенты могут быть использованы для различных окислительных преобразований функциональных групп субстратов и могут быть восстановлены количественно простой фильтрацией, после чего регенерируются и используются повторно.

Один из полезных в синтезе реагентов поли[стирол (йодозодиацетат)] (Схема 7) **3** получается в два этапа из коммерческого полистирола **1** [28].

На первом этапе полистирол **1** йодируется йодом и пятиокись йода в серной кислоте с получением поли (йодстирола) **2**, который впоследствии превращается в диацетат **3** путем обработки с перуксусной кислотой.

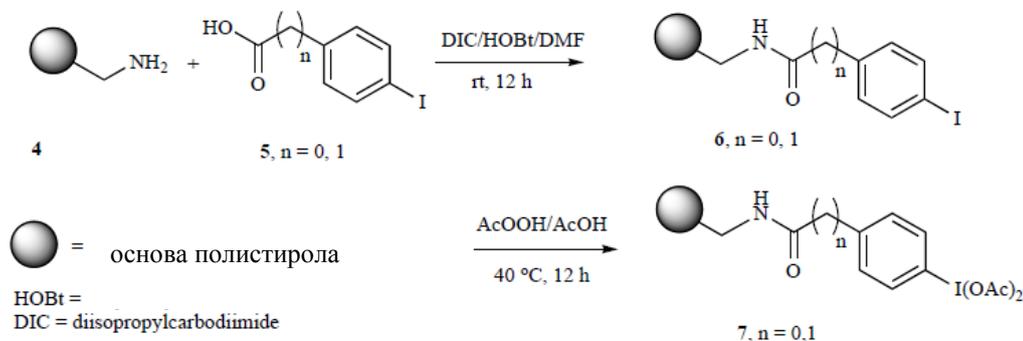
Схема 7



Количественный состав полимерного реагента, полученного по этой методике, варьируется от 2,96 до 3,5 ммоль / г при измерении методом иодометрии. Реагент **3** нерастворим в органических растворителях, очень удобен в практических применениях. После реакции с органическим субстратом, йодированная смола может быть легко извлечена из реакционной смеси фильтрованием и повторно окислена перуксусной кислотой. Реагент **3** на полимерной подложке можно использовать повторно много раз без потери активности.

Приготовление альтернативного полимера на носителе (диацетоксийодо)арена **7** на основе аминотетраметилрованного полистирола **4** было опубликовано Джаннисом и его коллегами [29].

Схема 8



Первая стадия реакции: полимер **4** с 4-йодбензойной кислотой **5** ($n = 0,1$) дает нанесенный на полимер йодид **6** (Схема 8). На втором этапе йодид **6** превращают в диацетат **7** путем обработки перуксусной кислотой при $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи.

Реагент **7** на полимерной подложке имеют аналогичную реакционную способность, как и у производного полистирола **3**. Они стабильны при хранении и могут быть восстановлены после их использования без ощутимой потери активности.

1.4.2 Реагенты для окисления продукта

При всех положительных сторонах поливалентных йодных реагентов, остаётся не ясным вопрос о механизме реакции окисления, с помощью которой могут быть получены данные соединения. Возможны два варианта протекания процесса:

- 1) Окисление йода до валентного состояния $3+$;
- 2) Окисление йода до валентного состояния $5+$.

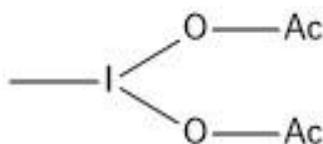


Рисунок 1 Результат окисления йода до валентного состояния $3+$

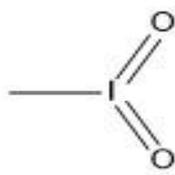


Рисунок 2 Результат окисления йода до валентного состояния 5+

По какому пути пройдет превращение можно посмотреть при осуществлении представленных модификаций. Для достижения поставленных целей необходимо использовать ряд реагентов, способных окислить йод, входящий в состав молекулы иодзамещенного гидроксиполиэтилбензоата.

В работе [30] представлена информация том, что диметилдиоксиран (ДМДО) (формула представлена на рисунке 3), является наиболее подходящим реагентом для окисления полимеров, поскольку он дает ацетон в качестве единственного побочного продукта, который может быть легко удален путем испарения (в отличие от побочных продуктов окислителей металлов или более крупных органических окислителей). Легкое удаление побочных продуктов очень полезно для применений и может даже допускать модификацию после обработки, например модификацию поверхности полимерных тонких пленок или наночастиц. Сообщается, что использование других реагентов, требует промывки водной основой и водой для очистки после окисления, что не только добавляет дополнительные стадии приготовления, но также потенциально осложняет реакции.

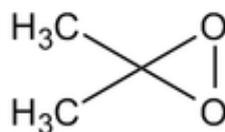
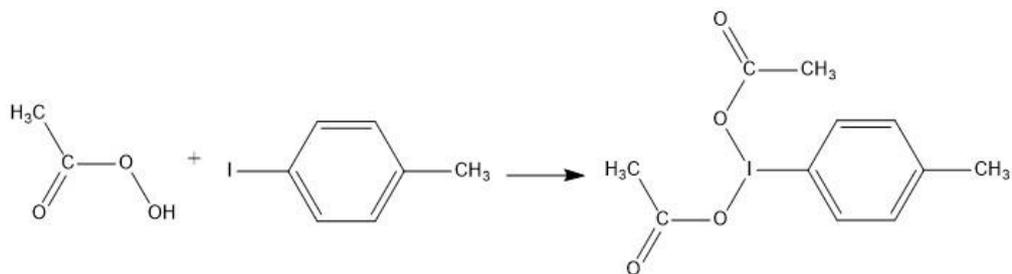


Рисунок 3 Химическая формула диметилдиоксирана

Окислительные свойства диметилдиоксирана обусловлены наличием пероксидной связи O-O, при этом реакции являются высокоселективными и протекают в мягких условиях. В связи с этим, ДМДО является пригодным для использования в данном исследовании в качестве окислителя для орто иодгидроксиполиэтилбензоата.

Что касается мета- и пара- положений йода, то авторы в статье [31] описывают способ получения 4-метил(диацетоксийодо)бензола по методу Варвоглиса (схема 9).

Схема 9



4-Метилиодобензол (20 г) добавляли к раствору перуксусной кислоты (32% по массе в уксусной кислоте, 190 мл) с обратным холодильником. Раствор охлаждали, добавляли воду. Кристаллический продукт собирали фильтрацией. Продукт, 4-метил(диацетоксийодо)бензол, промывали холодной водой и сушили.

Здесь в качестве окислительного агента использовали надуксусную кислоту, которая является сильным окислителем и легко разрушается, поэтому это соединение может быть использовано для окисления мета- и параиодгидроксиполиэтилбензоатов.

2. Объекты и методы исследования

Иодзамещенные бензойные кислоты, тионилхлорид, ПЭГ-200 являются товарными продуктами (фирмы Aldrich) соответствующей чистоты и использовались без предварительной очистки. Органические растворители чистили по существующим методикам.

Исследования полученных соединений проводили методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) на «Sorbfil» с закрепленным слоем SiO_2 и «Merck» (SiO_2 , 60 F254, 0.25 мм). Для ТСХ использовали систему растворителей: гексан – этилацетат (5:1). Детектирование пятен проводили с помощью УФ-света (254 нм).

За ходом реакции и конверсией исходных реагентов наблюдали методом ЯМР АМВ-1006М.

Спектры ЯМР ^1H были получены для растворов в CDCl_3 на приборе Bruker AVANCE III HD, рабочая частота которого 400 МГц. Все значения химических сдвигов выражены в м.д. (δ -шкала) по отношению к ТМС.

Для проведения синтезов использовалась мешалка HP-20D-Unit с терморегулятором.

Отгонку растворителей осуществляли на роторном испарителе BUCHI Rotavapor R-3 с вакуумным насосом Vacuu brand CVC 3000.

5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

Основной задачей данного раздела является оценка перспективности разработки и планирование финансовой и коммерческой ценности конечного продукта, предлагаемого в рамках НИ. Коммерческая ценность определяется не только наличием более высоких технических характеристик над конкурентными разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сможет ответить на такие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его цена, какой бюджет научного исследования, какое время будет необходимо для продвижения разработанного продукта на рынок.

Данный раздел, предусматривает рассмотрение следующих задач:

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

Целью выпускной квалификационной работы является создание методики получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и изучение их реакционных возможностей.

Актуальность работы заключается в том, что в результате работы получены новые соединения - иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты. При окислении данных соединений будут получены водорастворимые соединения поливалентного иода, которые в свою очередь должны проявить свойства мягких окислителей в окислительных превращениях спиртов. Таким образом, становится актуальным синтез и изучение препаративных возможностей легко извлекаемых реагентов с требуемой окислительной активностью.

5.1 Оценка коммерческого потенциала проведения НИР

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Потенциальными потребителям результатов исследования являются: химическая и фармацевтическая промышленность.

Целевой рынок предприятий, использующих иодзамещенные гидроксиполиэтилбензоаты это фармацевтическая и химическая промышленности.

Основными сегментами рынка потребления является химическая промышленность. В основном это предприятия, имеющие собственные лаборатории, в которых может происходить изучение свойств новых, ранее не изученных веществ. Помимо этого, потребителями могут выступать научные центры, где будут происходить модификация полученных соединений и поиск новых применений данных реагентов не только в химической, но и в фармацевтической промышленности.

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения. Целью НИР является создание методики получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и изучение их реакционных возможностей.

Так же в ходе нашего исследования мы преследовали цель повышения удобства подбора надлежащего оборудования для производимых работ. Так же целью работы было минимизировать действие опасных и вредных растворителей для окружающей среды, используя методы защиты и очистки. Простота в производстве и воспроизводимость, ключевые факторы нашей работы.

Была составлена оценочная карта для сравнения продукта, получаемого в рамках данной работы, с продуктами выявленных конкурентов. Выбранные критерии оценки напрямую связаны с важными характеристиками анализируемого продукта и отражают его важные свойства.

Таблица 6 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентно-способность	
		Var.1	Var.2	Var.1	Var.2
1	2	3	4	5	6
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Повышение выхода целевого продукта	0,10	3	4	0,30	0,40
2. Удобство подбора надлежащего оборудования для работы	0,12	5	4	0,60	0,48
3. Улучшение качества продукта	0,10	4	4	0,40	0,40
4. Безопасность	0,14	4	4	0,56	0,56
5. Простота в производстве	0,15	5	4	0,75	0,60
6. Воспроизводимость	0,05	5	5	0,25	0,25
Экономические критерии оценки эффективности					
1. Конкурентоспособность продукта	0,12	5	4	0,75	0,48
2. Цена	0,12	5	3	0,75	0,36
3. Возможность утилизации отходов	0,10	4	4	0,40	0,40
Итого	1	40	36	4,76	3,93

Вариант 1 – исполнение методики, заявленной в данной работе. Получение гидроксиполиэтилбензоатов из иодбензойных кислот и ПЭГ-200 в присутствии триэтиламина при комнатной температуре и перемешивании в инертной атмосфере.

Вариант 2 – исполнение схожей методики, где в качестве модели была выбрана реакция бензойной кислоты с этиленгликолем. Наилучшие результаты были получены при использовании смеси Al_2O_3 и $MeSO_3H$ в молярном соотношении 1: 5 при проведении при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 7 минут.

Расчет конкурентоспособности, на примере улучшения качества продукта, определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i = 0,1 \cdot 4 = 0,4,$$

где K – конкурентоспособность проекта; B_i – вес показателя (в долях единицы); B_i – балл показателя.

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что вариант выполнения №1 является наиболее предпочтительным и является наиболее выгодным и эффективным типом синтеза.

Исходя из оценочной карты сравнения конкретных технических решений, можно сделать вывод о том, что получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов заявленным способом конкурентоспособно.

5.1.3 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 7 - Матрица SWOT

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	<p>С1. Получение продукта из доступных субстратов</p> <p>С2. Отсутствие дополнительной очистки продукта</p> <p>С3. Исследование свойств новых соединений</p> <p>С4. Получение новых соединений</p>	<p>Сл1. Образование побочных продуктов</p> <p>Сл2. Длительный срок получение конечного продукта</p> <p>Сл3. Дефицит исходных материалов для получения продукта</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>В2. Развитие данного метода получение гидроксиполиэтилбензоатов в синтезе органических веществ</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт</p> <p>В4. Возможность изучения биологической активности гидроксиполиэтилбензоатов</p>	<p>«Сильные стороны и возможности»</p> <p>1. Оптимизация методики получения хлорангидридов иодбензойных кислот</p> <p>2. Синтез ранее неизученных веществ</p>	<p>«Слабые стороны и возможности»</p> <p>1. Химическая переработка побочных продуктов</p> <p>2. Сокращение затрат</p> <p>3. Покупка более дешевых субстратов</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новый метод получения</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p> <p>У3. Введение дополнительных</p>	<p>«Сильные стороны и угрозы»</p> <p>1. Сертификация продукции</p> <p>2. Дополнительное исследование свойств конечных продуктов</p> <p>3. Замена субстратов на</p>	<p>«Слабые стороны и угрозы»</p> <p>1. Уменьшение временного промежутка получения конечного продукта</p> <p>2. Использование побочных продуктов в дальнейшем</p>

государственных требований к сертификации продукции У4. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства	более простые и доступные	синтезе веществ
--	---------------------------	-----------------

Целью выпускной квалификационной работы является создание методики получения иодзамещенных гидроксиполиэтилбензоатов и изучение их реакционных возможностей.

По данным SWOT-анализа, нужно модернизировать методику, выполняя некоторую часть работы при использовании инфраструктуры НОЦ Н.М. Кижнера ТПУ и научно-исследовательских лабораторий. Были выявлены сильные и слабые стороны, как внешние, так и внутренние, помимо этого отражены угрозы осуществляемой методики получения гидроксиполиэтилбензоатов. Для того, чтобы уменьшить угрозы, необходимо увеличить спрос на данный метод получения, т.е. сократить время синтеза продукта, осуществить дополнительную переработку побочных продуктов, государственную сертификацию продукции.

5.2 Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

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

Основные этапы и содержание работ, а также исполнители отражены в таблице 8.

Таблица 8 - Перечень этапов работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб.	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Выбор направления исследования	2	Изучение литературных источников	Инженер
	3	Календарное планирование работ по теме	
	4	Выбор направления исследования	Руководитель, инженер
Проведение синтеза	5	Разработка методики	Инженер
Обобщение и оценка результатов	6	Анализ полученных данных	Руководитель, инженер
	7	Оформление результатов работы	
	8	Оценка эффективности полученных результатов	

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Определяем среднее значение трудоемкости:

$$t_{ож} = \frac{3*t_{min} + 2*t_{max}}{5} \quad (5.1)$$

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

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

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяем продолжительность каждой работы в рабочих днях, учитывая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_p = t_{\text{ож}}/Ч, \quad (5.2)$$

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

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

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

5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

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

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

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

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (5.3)$$

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

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

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (5.4)$$

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

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

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

Расчет трудоемкости и продолжительности работ, на примере задачи «Составление и утверждение технического задания»:

$$t_{\text{ож}} = \frac{3t_{\text{mini}} + 2t_{\text{maxi}}}{5} = \frac{3 \cdot 1,5 + 2 \cdot 3}{5} = 2,1 \text{ чел.} - \text{дн.}, \quad (5.5)$$

$$T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}}}{\varphi_i} = \frac{2,1}{1} = 2,1 \text{ раб.дн.}. \quad (5.6)$$

. Расчет календарного коэффициента для пятидневной рабочей недели:

$$k_{\text{кал.инж}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48. \quad (5.7)$$

Расчет календарной продолжительности выполнения работы, на примере задачи «Составление и утверждение технического задания»:

$$T_{ki.инж} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}} = 2,1 \cdot 1,48 = 3,108 \approx 3 \text{ кал.дн.}. \quad (5.8)$$

Все полученные значения в календарных днях округляются до целого числа, а затем сводятся в таблицу 9.

Таблица 9 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ			Исполнители	Длительность работ в рабочих днях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях T_{ki}
	t_{min} , чел-дни	t_{max} , чел-дни	$t_{ожг}$, чел-дни			
Составление и утверждение технического задания	1,5	3	2,1	Руководитель	2,1	3
Изучение литературных источников	40	58	47,2	Инженер	47,2	70
Календарное планирование работ по теме	6	8	6,8	Инженер	6,8	10
Выбор направление исследования	4	6	4,8	Руководитель, инженер	2,4	4
	2	3	2,4		1,2	2
Проведение синтеза	54	70	60,4	Инженер	60,4	90
Анализ полученных результатов	10	12	10,8	Руководитель, инженер	5,4	8
	10	12	10,8		5,4	8
Оформление результатов работы	9	11	9,8	Руководитель, инженер	4,9	7
	20	22	20,8		10,4	15
Оценка эффективности полученных результатов	12	15	13,2	Руководитель, инженер	6,6	10
	10	13	11,2		5,6	8

После расчета и сведения в таблицу временных показателей проектирования, на основе полученной таблицы строится диаграмма Ганта.

Таблица 10 – Календарный план-график проведения НИР

№ работ	Вид работ	Исполнитель	T _{кi} , кал. Дн.	Продолжительность выполнения работ								
				2019		2020						
				Н	Д	Я	Ф	М	А	М	И	
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	3									
2	Изучение литературных источников	Инженер	70									
3	Календарное планирование работ по теме	Инженер	10									
4	Выбор направления исследования	Руководитель, инженер	4									
			2									
5	Проведение синтеза	Инженер	90									
6	Анализ полученных результатов	Руководитель, инженер	8									
			8									
7	Оформление результатов работы	Руководитель, инженер	7									
			15									
8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер	10									
			8									

Таблица 11 – Сводная таблица по календарным дням

	Количество дней
Общее количество календарных дней для выполнения работы	210
Общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер	203
Общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель	32

В результате выполнения подраздела был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей, а также рассчитано количество дней, в течение которых работал каждый из исполнителей.

5.3 Бюджет научно-технической работы

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

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

5.3.1 Расчет материальных затрат НИР

Таблица 12 – Материальные затраты [33]

Наименование	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб
Тионилхлорид	1 л	6929,42	6929,42
2-йодбензойная кислота	50 г	4696	4696
3-йодбензойная кислота	50 г	12172	12172
4-йодбензойная кислота	50 г	8529,99	8529,99
Диметилформамид	0,1 л	2789.02	2789.02
Ацетон	1 л	4540,77	4540,77
Хлороформ	1 л	7897,42	7897,42
ПЭГ-200	0,5 л	1658,08	1658,08
Триэтиламин	0,1 л	3191,55	3191,55
NaHCO ₃	250 г	2559	2559
Этилацетат	1 л	3229,89	3229,89
Итого			58466,14

5.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам. Стоимость оборудования, имеющегося в научно-технической организации, учитываем в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Расчет амортизационных отчислений

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (5.9)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m, \quad (5.10)$$

где I – итоговая сумма, тыс. руб.; m – время использования, 50 есс.

Рассчитаем амортизацию для роторного испарителя, с учётом, что срок полезного использования 10 лет:

$$H_A = \frac{1}{n} = \frac{1}{10} = 0,1. \quad (5.11)$$

Общую сумму амортизационных отчислений находим следующим образом:

Ротационный испаритель:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m = \frac{0,1 \cdot 166798}{12} \cdot 7 = 9730 \text{ руб.} \quad (5.12)$$

ЯМР-анализатор:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m = \frac{0,2 \cdot 1764000}{12} \cdot 3 = 88200 \text{ руб.} \quad (5.13)$$

Весы аналитические:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m = \frac{0,1 \cdot 59287,98}{12} \cdot 4 = 1976,266 \text{ руб.} \quad (5.14)$$

Магнитная мешалка:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m = \frac{0,2 \cdot 12778,5}{12} \cdot 4 = 851,9 \text{ руб.} \quad (5.15)$$

Тепловая камера:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m = \frac{0,07 \cdot 5658}{12} \cdot 4 = 132,02 \text{ руб.} \quad (5.16)$$

Нагревательная плитка:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m = \frac{0,2 \cdot 28654}{12} \cdot 4 = 1910,27 \text{ руб.} \quad (5.17)$$

Суммарные затраты амортизационных отчислений:

$$A = 9730 + 88200 + 1976,266 + 851,9 + 132,02 + 1910,27 = 102800 \text{ руб.} \quad (5.18)$$

Все расчеты по оборудованию внесены в таблицу 13.

Таблица 13 - Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№	Наименование оборудования	Кол-во, шт.	Срок полезного использования, лет	Цены единицы оборудования, руб. [33]	Общая сумма амортизационных отчислений, руб.
1	ЯМР-АНАЛИЗАТОР АМВ-1006М	1	5	1764000	88200
2	Ротационный испаритель ВУСНІ Rotavapor R-3	1	10	166798	9730
3	Весы аналитические	1	10	59287,98	1976,266
4	Магнитная мешалка	1	5	12778,5	851,9
5	Тепловая камера	1	15	5658	132,02
6	Нагревательная плитка	1	5	28654	1910,27
Итого:					102800 руб.

5.3.3 Основная заработная плата исполнителей

В данном разделе рассчитывается заработная плата инженера и руководителя, помимо этого необходимо рассчитать расходы по заработной плате, определяемые трудоемкостью проекта и действующей системой оклада.

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

$$Z_{осн} = Z_{он} \cdot T_p, \quad (5.19)$$

где $Z_{он}$ – среднедневная заработная плата, руб.; T_p – продолжительность работ, выполняемых работником, раб.дн. (табл. 5).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

Для руководителя (пятидневная рабочая неделя):

$$Z_{он} = \frac{Z_m \cdot M}{F_0} = \frac{51285 \cdot 11,2}{213} = 2697 \text{ руб.}, \quad (5.20)$$

где Z_m – должностной оклад работника за месяц; F_0 – действительный годовой фонд рабочего времени исполнителей, раб.дн. (табл. 10); M – количество месяцев работы без отпуска в течение года.

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

Для инженера (пятидневная рабочая неделя):

$$Z_{\text{он}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}} = \frac{33150 \cdot 11,2}{213} = 1743,1 \text{ руб.} \quad (5.21)$$

Должностной оклад работника за месяц:

Для руководителя:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{мс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) k_{\text{р}} = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 51285 \text{ руб.} \quad (5.22)$$

Для инженера:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{мс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) k_{\text{р}} = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 33150 \text{ руб.}, \quad (5.23)$$

где $Z_{\text{мс}}$ – заработная плата, согласно тарифной ставке, руб.; $k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, равен 0,3; $k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок, равен 0,2; $k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равен 1,3 (для г. Томска).

Таблица 14 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	104/14	104/14
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	24/10	24/10
Действительный годовой фонд рабочего времени	213	213

Таблица 15 – Расчет основной заработной платы исполнителей

Исполнители НИ	$Z_{\text{мс}}, \text{руб}$	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$Z_{\text{м}}, \text{руб}$	$Z_{\text{он}}, \text{руб}$	$T_{\text{р}}, \text{раб.дн.}$	$Z_{\text{осн}}, \text{руб}$
Руководитель	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2697	21	56637
Инженер	17000	0,3	0,2	1,3	33150	1743,1	137	238804,7
Итого:								295441,7

5.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с

обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} , \quad (5.24)$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы.

Для руководителя:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} = 0,14 \cdot 56637 = 7929,18 \text{ руб.} \quad (5.25)$$

Для инженера:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} = 0,14 \cdot 238804,7 = 33432,66 \text{ руб.}, \quad (5.26)$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,14).

5.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

Для руководителя:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) = 0,3 \cdot (56637 + 7929,18) = 19369,85 \text{ руб.} \quad (5.27)$$

Для инженера:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) = 0,3 \cdot (238804,7 + 33432,66) = 81671,21 \text{ руб.}, \quad (5.28)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд ОМС и социальное страхование). Общая ставка взносов составляет в 2020 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ).

Таблица 16 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	56637	7929,18

Инженер	238804,7	33432,66
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,3	
Итого	19369,85	81671,21

5.3.6 Накладные расходы

Накладными расходами учитываются прочие затраты организации, такие как: печать и ксерокопирование проектировочных документов, оплата услуг связи.

Накладные расходы в целом:

$$Z_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр} = \quad (5.29)$$

$$= (58466,14 + 102800 + 295441,7 + 41361,84 + 101041,06) \cdot 0,2 = 119822,15 \text{ руб.},$$

где $k_{нр}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величина коэффициента принимается равной 0,2.

5.3.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

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

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект приведен в таблице 17.

Таблица 17 - Расчет бюджета затрат НИИ

Статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НИИ	58466,14	Таблица 12
2. Затраты на специальное	102800	Таблица 13

оборудование для научных (экспериментальных) работ		
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	Руководитель: 56637	Таблица 15
	Инженер: 238804,7	
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	Руководитель: 7929,18	Пункт 5.3.4
	Инженер: 33432,66	
5. Отчисления во внебюджетные фонды	Руководитель: 19369,85	Таблица 16
	Инженер: 81671,21	
6. Накладные расходы	119822,15	Пункт 5.3.6
7. Бюджет затрат НИИ	718933	Сумма статей 1 ÷ 6

5.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной эффективности исследования

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (5.30)$$

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

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

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта.

Вариант 1 – исполнение методики, заявленной в данной работе. Получение гидроксиполиэтилбензоатов из иодбензойных кислот и ПЭГ-200 в присутствии триэтиламина при комнатной температуре и перемешивании в инертной атмосфере.

Вариант 2 – исполнение схожей методики, где в качестве модели была выбрана реакция бензойной кислоты с этиленгликолем. Наилучшие результаты были получены при использовании смеси Al_2O_3 и $MeSO_3H$ в молярном соотношении 1: 5 при проведении при $80^\circ C$ в течение 7 минут.

$$I_{финр}^{исп.1} = \frac{\Phi_{p1}}{\Phi_{max}} = \frac{718933}{950000} = 0,76; \quad (5.31)$$

$$I_{финр}^{исп.2} = \frac{\Phi_{p2}}{\Phi_{max}} = \frac{950000}{950000} = 1. \quad (5.32)$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

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

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (5.33)$$

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 – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

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

Таблица 18 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2
1. Простота получения	0,1	5	4
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,15	4	4
3. Воспроизводимость	0,15	5	5
4. Эффективность	0,20	4	4
5. Надежность	0,25	5	4
6. Время протекания реакции	0,15	4	3
ИТОГО	1	4,5	4

$$I_{p-исн1} = 5*0,1 + 4*0,15 + 5*0,15 + 4*0,2 + 5*0,25 + 4*0,15 = 4,5; \quad (5.34)$$

$$I_{p-исн2} = 4*0,1 + 4*0,15 + 5*0,15 + 4*0,2 + 4*0,25 + 3*0,15 = 4. \quad (5.35)$$

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

$$I_{исн.1} = \frac{I_{p-исн.1}}{I_{финр}^{исн.1}} = \frac{4,5}{0,76} = 5,92. \quad (5.36)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных (табл. 15).

Сравнительная эффективность проекта (\mathcal{E}_{cp}):

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}} = \frac{4}{5,92} = 0,67 \quad (5.37)$$

Таблица 19 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,76	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,5	4
3	Интегральный показатель эффективности	5,92	4
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,67

В результате выполнения изначально сформулированных целей раздела, можно сделать следующие выводы:

1. Результатом проведенного анализа конкурентных технических решений является выбор одного из вариантов реализации методики, как наиболее предпочтительной и рациональной, по сравнению с остальными;

2. При проведении планирования был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей.

3. Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на реализацию проекта, которые составляют 718933руб;

4. По факту оценки эффективности ИР, можно сделать выводы:

- Значение интегрального финансового показателя ИР составляет 0,66, что является показателем того, что ИР является финансово выгодной, по сравнению с аналогами;

- Значение интегрального показателя ресурсоэффективности ИР составляет 4,5, по сравнению с 4;

- Значение интегрального показателя эффективности ИР составляет 5,92, по сравнению с 4, и является наиболее высоким, что

означает, что техническое решение, рассматриваемое в ИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.