

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный университет науки и технологий
имени академика М.Ф. Решетнева»

Институт (факультет) химических технологий
Направление 18.03.01 Химическая технология
Направленность (профиль) Химическая технология органических веществ
Кафедра органической химии и технологии органических веществ

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Вид ВКР: бакалаврская работа

**ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Обучающийся



Д.С. Волкова

подпись

инициалы и фамилия

Руководитель

подпись

Е.В. Роот

инициалы и фамилия

Консультанты:

а) Безопасность и
экологичность работы

подпись

А.С. Косицына

инициалы и фамилия

б) Техничко-экономическая
эффективность НИР

подпись

А.С. Косицына

инициалы и фамилия

Ответственный за нормоконтроль

подпись

Н.А. Гаврилова

инициалы и фамилия

Допускается к защите
Заведующий кафедрой

подпись

Г.А. Субоч

инициалы и фамилия

«08» июня 2020 г.

Красноярск 2020

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный университет науки и технологий
имени академика М.Ф. Решетнева»

Институт химических технологий

институт/факультет

Кафедра органической химии и технологии органических веществ

кафедра

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

Г.А. Субоч

подпись инициалы, фамилия

«26» марта 2020 г

ЗАДАНИЕ

НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ

в форме бакалаврской работы

бакалаврской работы, дипломного проекта, дипломной работы, магистерской диссертации

Обучающийся Волкова Дарья Сергеевна

фамилия, имя, отчество

Группа БХВ16-01 Направление (специальность) 18.03.01

номер

код

Химическая технология

наименование

Тема выпускной квалификационной работы Изучение реакции синтеза функционализированных гетероциклических соединений

Утверждена приказом по университету от 26.03.2020 № 647

Руководитель ВКР – Е.В. Роот, доцент, доцент, кафедра органической химии и технологии органических веществ

инициалы, фамилия, должность, ученое звание и место работы

Исходные данные для ВКР литературные данные по методам синтеза гетероциклов на основе β-дикарбонильных соединений и исследованиях их биологической активности

Перечень разделов ВКР аналитический обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, безопасность и экологичность работы, экономическая часть, заключение

Перечень графического материала (с указанием обязательных чертежей при необходимости) 7 листов формата А1: 1. Применение гетероциклических соединений в фармацевтической промышленности; 2. Синтез этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты; 3. Синтез 3(5)-метил4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола; 4. Масс-спектры полученных соединений; 5. Потенциальная биологическая активность полученных соединений; 6. Токсическая характеристика веществ, используемых в НИР; 7. Сводные затраты на выполнение научно-исследовательской работы.

Срок сдачи обучающимся первого варианта ВКР - «8» июня 2020 г.

Срок сдачи обучающимся окончательного варианта ВКР - «15» июня 2020 г.

Руководитель ВКР

Е.В. Роот

инициалы и фамилия

Задание принял к исполнению

подпись



подпись

Д.С. Волкова

инициалы и фамилия обучающегося

«26» марта 2020 г.

АННОТАЦИЯ

к выпускной квалификационной работе

«Изучение реакции синтеза функционализированных гетероциклических соединений»

Волкова Дарья Сергеевна

Ключевые слова: гетероциклические соединения, β -дикарбонильные соединения, функционализированный β -дикетон, гидразон-2,3,4-триоксопентановой кислоты, азосочетание, циклоконденсация, пиразол, нитрофенилпиразол, этиловый эфир ацетилпировиноградной кислоты, ВЭЖХ-МС спектроскопия, положительная потенциальная биологическая активность.

Целью данной работы является синтез ранее неизвестных азотфункционализированных пиразолов на основе этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и доказательство их строения.

В теоретической части приведен анализ литературных данных по получению β -дикарбонильных соединений – удобных синтонов для получения гетероциклов, поскольку данные соединения отличаются доступностью, стабильностью и высокой реакционной способностью. Рассмотрены способы модификации бета-дикарбонильных соединений на примере этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, так как препаративные возможности данного соединения в построении гетероциклических систем до конца не изучены. Показано применение гетероциклов в фармацевтической промышленности. Особое внимание уделено производным пиразола, получившим широкое распространение в медицинской практике.

В практической части были исследованы реакции получения функционализированных пиразолов путем циклоконденсации модифицированного этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и методом масс-спектрометрии доказано строение полученных соединений. На основе азотфункционализированного этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты показана возможность синтеза соответствующего пиразола и приведен прогноз потенциальной биологической активности впервые синтезированного азотфункционализированного пиразола с помощью анализа связей структура-активность в программе PASS ONLINE. Дана оценка безопасности и экологичности научно-исследовательской работы и определены ее основные технико-экономические показатели.

Выпускная квалификационная работа содержит: 54 листа формата А4, 15 таблиц, 22 схемы, 11 рисунков, 5 формул, 7 листов формата А1 и 43 использованных источника.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР.....	7
1.1 Получение β-дикарбонильных соединений	7
1.2 Модификация β-дикарбонильных соединений.....	8
1.3 β-Дикетоны в синтезе гетероциклических соединений	9
1.3.1 Получение кислородсодержащих гетероциклов.....	9
1.3.2 Получение серусодержащих гетероциклов	10
1.3.3 Получение азотсодержащих гетероциклов	11
1.4 Применение гетероциклических соединений в фармацевтической промышленности.....	14
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	19
2.1 Синтез диэтилоксалата	19
2.2 Синтез этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты	19
2.3 Функционализация этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты ..	20
2.4 Синтез гетероциклических соединений.....	22
2.5 Масс-спектрометрия полученных соединений	23
2.6 Прогноз биологической активности.....	24
2.7 Выводы	25
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	26
3.1 Очистка растворителей и реагентов.....	26
3.2 Синтез исходных соединений.....	27
3.2.1 Синтез диэтилового эфира щавелевой кислоты	27
3.2.2 Синтез этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты	27
3.2.3 Синтез этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты	27
3.3 Синтез 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола.....	28
3.4 Потенциальная биологическая активность	28
4 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОЛОГИЧНОСТЬ РАБОТЫ	31
4.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов при проведении работы.....	31
4.2 Общая характеристика используемых веществ	31
4.3 Организационные мероприятия.....	34
4.4 Производственная безопасность.....	34
4.5 Санитарно-гигиеническая характеристика лаборатории.....	35
4.5.1 Характеристика метеорологических условий лаборатории	35
4.5.2 Характеристика системы вентиляции	35

					ОХТ 000.000.053 ПЗ						
Изм.	Лист	№ докум.	Подпись	Дата	Изучение реакции синтеза функционализированных гетероциклических соединений			Лит.	Лист	Листов	
Разраб.		Волкова								4	54
Провер.		Роот									
Н. Контр.		Гаврилова						СибГУ им. М.Ф. Решетнева БХВ16-01			
Утверд.		Субоч									

4.5.3	Характеристика освещения помещения лаборатории.....	36
4.6	Мероприятия по пожарной безопасности	36
4.7	Безопасность жизнедеятельности в чрезвычайных ситуациях	37
4.8	Мероприятия по утилизации отходов	37
5	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	39
5.1	Организация исследований	39
5.2	Расчет расходов по статье «Материальные затраты»	39
5.2.1	Затраты на исходные материалы и химические реактивы.....	39
5.2.2	Расчёт расходов по статье «Энергетические ресурсы».....	42
5.2.3	Расчет затрат на оплату труда.....	43
5.2.4	Расчёт затрат по статье «Прочие расходы»	45
5.3	Расчет амортизации основных фондов	46
5.4	Сводные затраты на выполнение научно-исследовательской работы	48
5.5	Вывод.....	48
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	49
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	50

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, проблема изыскания новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной. Это обусловлено снижением эффективности лекарственных препаратов, из-за появления резистентных форм микроорганизмов, наличием побочного действия, а также ограниченным сроком годности лекарственных форм.

Представители ряда гетероциклов широко применяются в качестве антисептических, антибактериальных, противоязвенных и витаминных средствах. Однако, среди гетероциклических соединений пиразолы получили большое распространение в фармацевтической промышленности. Медикаменты на их основе зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные средства широкого спектра действия. В настоящее время успешно применяются Целекоксиб, Римонабант, Пенттиопирад, обладающие противовоспалительными, аноректическими и противогрибковыми свойствами, соответственно.

Синтез, изучение химических свойств и биологической активности новых производных пиразола относится к перспективным и интенсивно развивающимся областям химии гетероциклических соединений.

Производные β -дикарбонильных соединений интересны как самостоятельные биологически активные вещества, так и как синтоны в многоступенчатом и сложном органическом синтезе гетероциклических соединений. Известно, что этиловый эфир ацетилпировиноградной кислоты не был полностью изучен в качестве исходного соединения в получении пиразолов. Так модификацией его α -углеродного атома и последующей циклоконденсацией с производными гидразина могут быть получены функционализированные пиразолы. Введение заместителей в ядро пиразола позволяет изменять его фармакологическую активность или придавать новые полезные свойства, которые могут быть использованы в других областях химической промышленности.

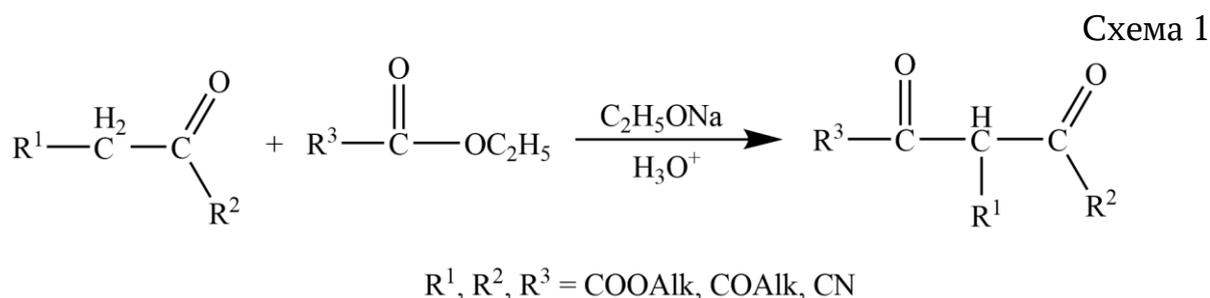
Поэтому данная работа посвящена изучению и поиску метода синтеза ранее неизвестных функционализированных пиразолов на основе этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, которые могут стать основой для получения новых лекарственных препаратов широкого спектра действия.

					ОХТ 000.000.053 ПЗ	Лист
Изм	Лист	№ докум.	Подпись	Дата		6

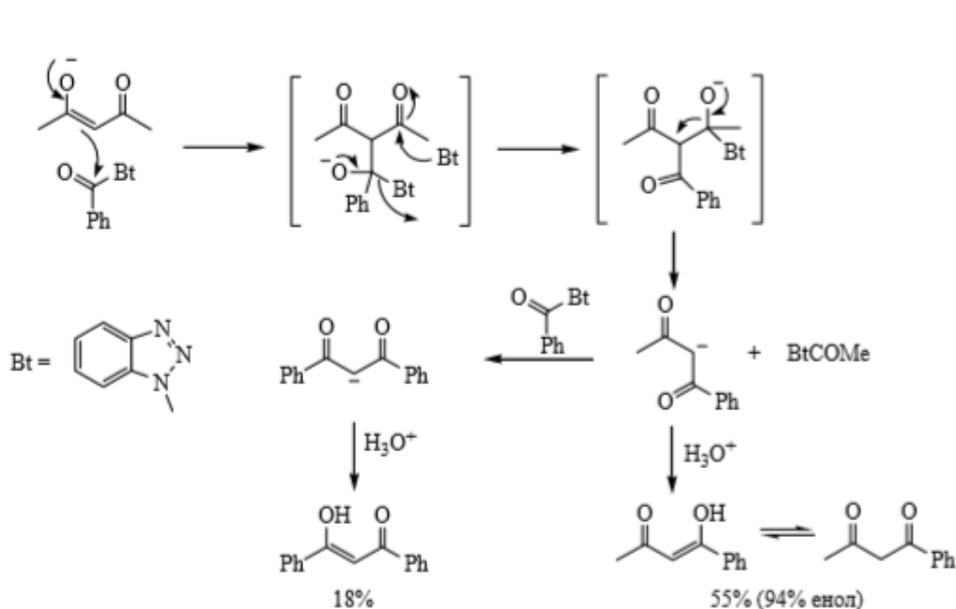
1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

1.1 Получение β -дикарбонильных соединений

β -Дикарбонильные соединения – удобные синтоны для синтеза гетероциклических соединений. Основным способом их получения является конденсация Кляйзена (ацилирование по Гейтеру – Кляйзену). Реакция протекает при взаимодействии карбонильной группы сложных эфиров карбоновых кислот с активированной метиленовой группой кетонов (схема 1) [1].



Арил- и гетероарил- β -дикетоны образуются при взаимодействии ацетил- и бензоилацетона с ацилбензотриазолами в присутствии гидроксида натрия с последующим гидролизом [2]. В начале происходит С-ацилирование енолятов исходных дикетонов 1-ацилбензотриазолом с последующим *in situ* деацетилированием при кипячении в водном растворе хлорида и гидроксида аммония и образованием нового несимметричного 1,3-дикетона (схема 2).



Изм	Лист	№ докум.	Подпись	Дата
-----	------	----------	---------	------

Способы получения β -дикетонов с использованием металлокомплексного катализа в последние годы привлекают особое внимание исследователей [3]. Заключительными стадиями каталитического процесса являются конденсация Кляйзена или окисление продукта альдольной конденсации. Преимуществом метода является то, что карбонильная или метиленовая компоненты генерируются в ходе реакции из более доступных реагентов, за счет чего возможно использовать соединения с функциональными группами, неустойчивыми в обычных условиях конденсации Кляйзена.

1.2 Модификация β -дикарбонильных соединений

Модификация β -дикарбонильных соединений основана на введении по α -углеродному атому различных функционализированных групп.

Несмотря на давнюю известность этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, его синтетические возможности в построении функционализированных гетероциклических систем до конца не исследованы.

Введение нитрозо-группы в этилацетопируват осуществляется обработкой N_2O_3 газом в этаноле при комнатной температуре (схема 3) [4]. Азотистый ангидрид относится к веществам 2-го класса опасности, поэтому его применение в лабораторных условиях нежелательно.

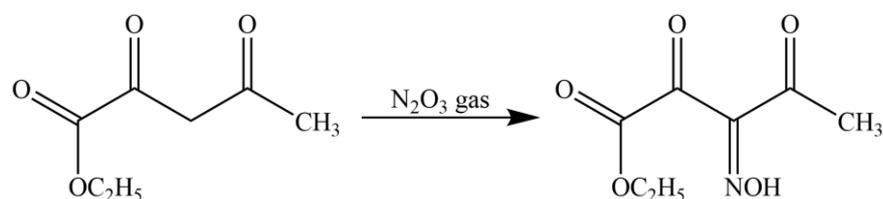


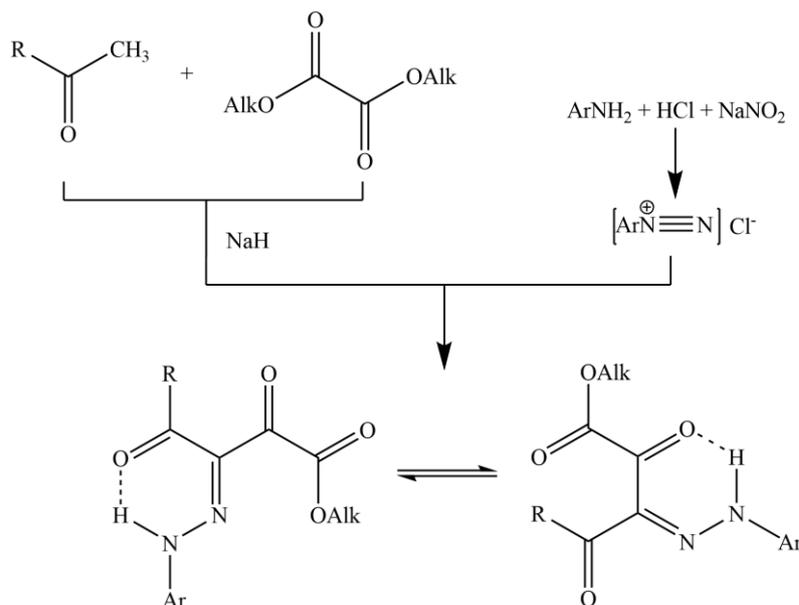
Схема 3

Нитрозирование этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты осуществимо более доступными методами: взаимодействие с эквимольным количеством нитрита натрия в ледяной уксусной кислоте или с амилнитритом в хлороформе по методу Нейвилля-Пехмана [5].

Нитрозирование этилового эфира 2,4-дионпентановой кислоты сопровождается большими потерями. Введение арилазо-группы позволит получить этиловый эфир 3-замещенной-2,4-дионпентановой кислоты, который может проявлять положительную биологическую активность, а также быть использован в дальнейшем синтезе гетероциклических соединений.

Трехкомпонентной реакцией метилкетонов с диалкилоксалатами и солями арилдиазония получены эфиры 4-алкилзамещенных 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалкановых кислот (схема 4) [6]. Недостатком данного метода является применение пожаровзрывоопасного реагента – гидрида натрия.

										Лист
Изм	Лист	№ докум.	Подпись	Дата						8



1.3 β -Дикетоны в синтезе гетероциклических соединений

Гетероциклические соединения – это органические соединения циклического строения, содержащие в цикле не только атомы углерода, но и атомы других элементов: кислорода, азота, серы, фосфора. Представителями пятичленных гетероциклических соединений являются фуран, пиррол, тиофен, пиазол, шестичленных – пиридин (рис. 1).

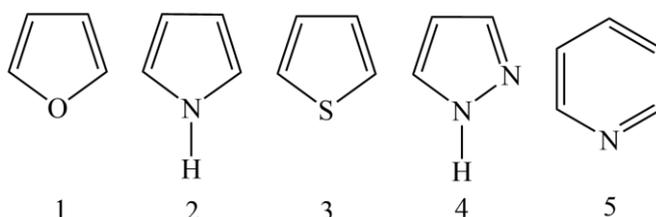
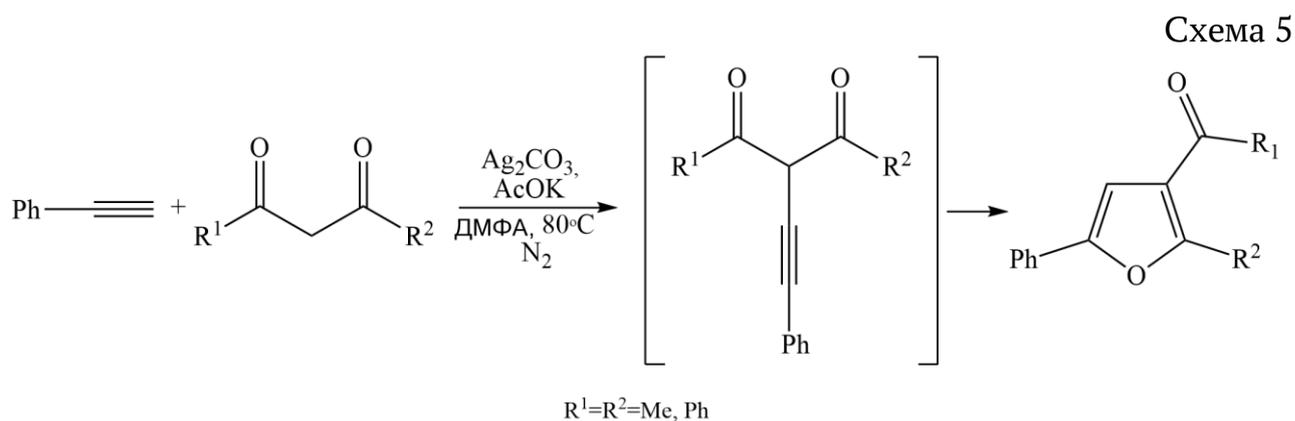


Рисунок 1 – Гетероциклические соединения: 1- фуран, 2 – пиррол, 3 – тиофен, 4 – пиазол, 5 - пиридин

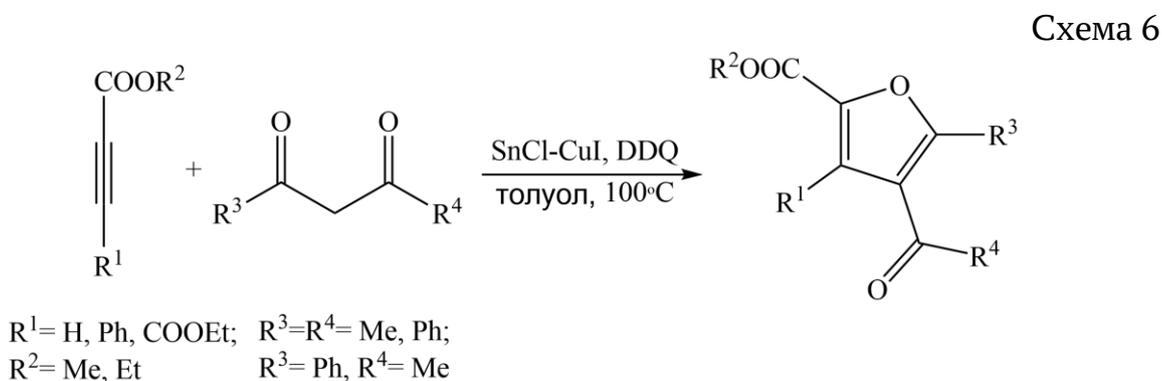
Известно много способов получения гетероциклических соединений как специфических, так и классических. Однако, наиболее распространенным способом является метод получения из β -дикарбонильных соединений за счет их доступности, стабильности и высокой реакционной способности.

1.3.1 Получение кислородсодержащих гетероциклов

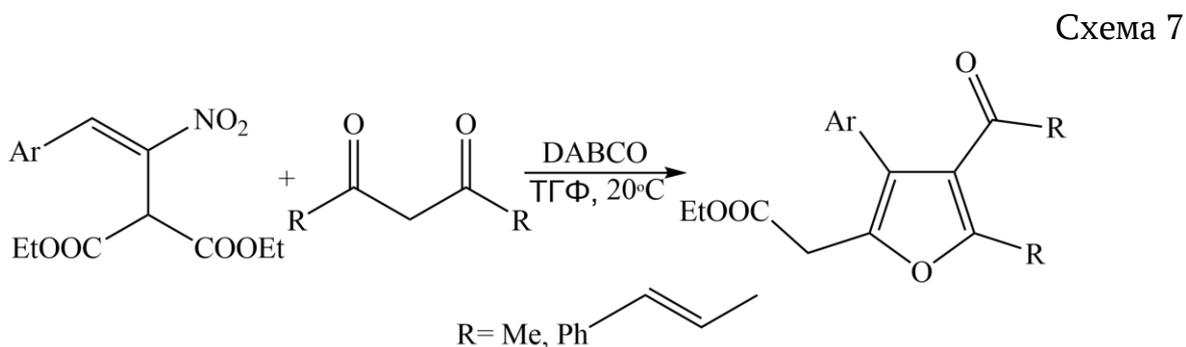
В ходе реакции взаимодействия β -дикетонов (ацетилацетон, циклогесан-1,3-дион и дибензоилметан) с фенилацетиленом, образующийся интермедиат превращается в полизамещенный фуран (схема 5) [7].



Тетразамещенные фураны получены при реакции алкиноатов с β -дикетонами в присутствии Sn/Cu-катализатора и 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ) в толуоле (схема 6) [8].



В результате взаимодействия ацетатов нитроалкенов [Морита-Бейлис-Хильман (МВХ)-ацетаты] с ациклическими дикетонами в присутствии 1,4-дiazобицикло[2,2,2]октаном (DABCO) были образованы тризамещенные фураны (схема 7) [9].



1.3.2 Получение серусодержащих гетероциклов

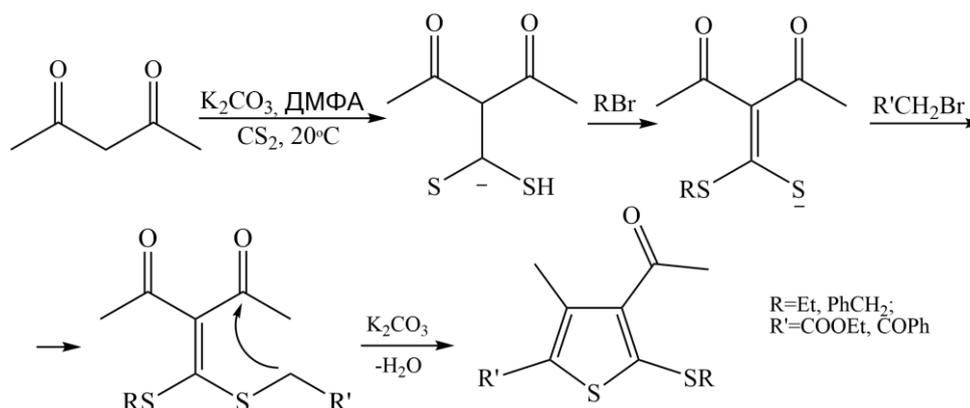
В основном в литературе описаны способы получения производных тиофенов промышленными методами, основанными на реакциях дегидрирования алканов, алкенов, диенов и алкинов при нагревании с серой. Например, парофазная циклизация бутана с серой или реакция Чичибабина

					ОХТ 000.000.053 ПЗ	Лист
Изм	Лист	№ докум.	Подпись	Дата		10

(пропускание смеси ацетилена с сероводородом над катализатором Al_2O_3 . Также конденсация 1,2-дикарбонильных соединений в соответствующих условиях ведет к образованию тиофенов.

Однако, в литературе [10] описан *one-pot* синтез тетразамещенного тиофена из ацетилацетона при его обработке сероуглеродом в присутствии K_2CO_3 в ДМФА с последующим добавлением алкилбромидов и бромидов с активной CH_2 группой (схема 8). Образование гетероциклического соединения происходит за счет внутримолекулярной циклизации с последующей модификацией.

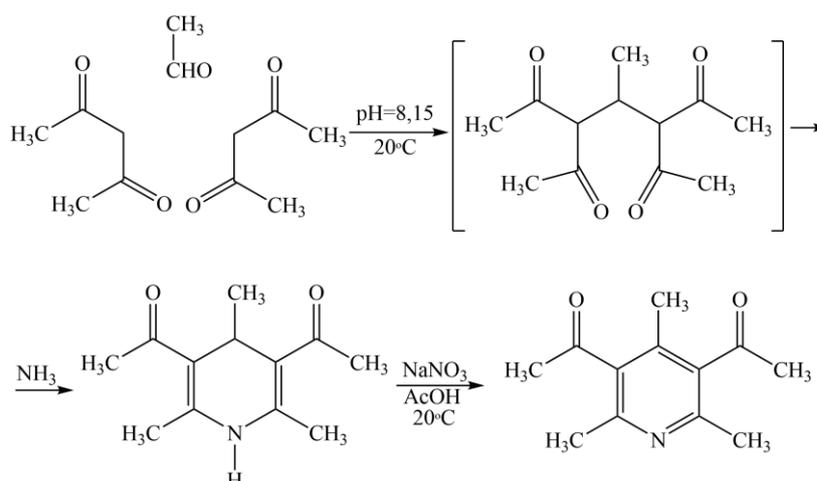
Схема 8



1.3.3 Получение азотсодержащих гетероциклов

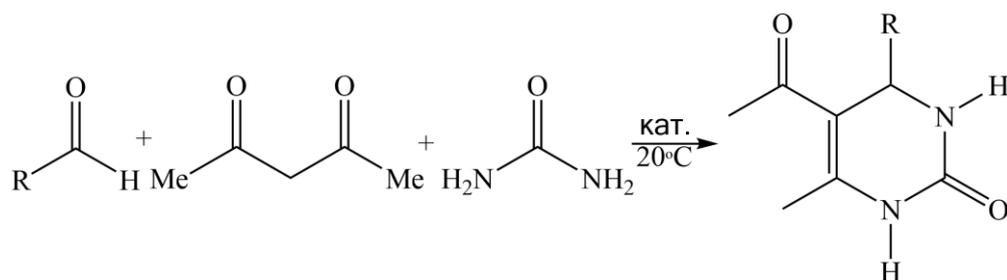
К образованию 1,4-дигидропиридинов приводит трехкомпонентный синтез Ганча – конденсация альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака (схема 9) [11].

Схема 9



По реакции Биджинелли в результате *one-pot* циклоконденсации между замещенными арилальдегидами, diketонами и мочевиной были получены дигидропиримидины (схема 10) [12]. В качестве катализаторы был использован сок свежего ананаса, имеющий $\text{pH}=3,7$ и кислотность 53,5%.

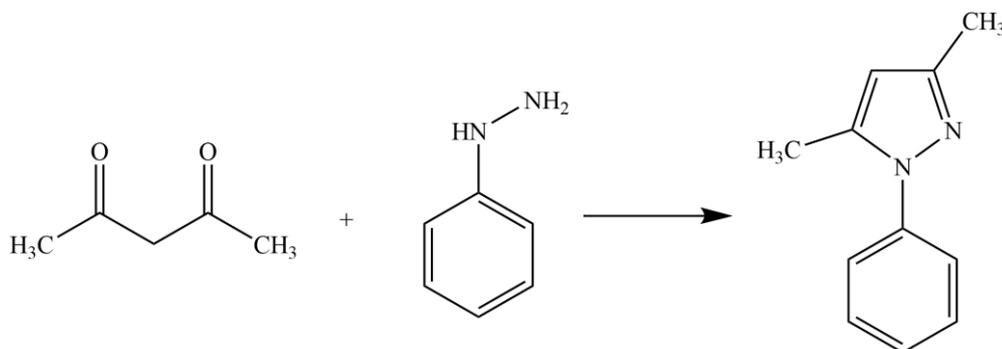
Схема 10



R=H, Ph, 2-Cl(OH, NO₂)C₆H₄, 4-Cl(OH, MeO)C₆H₄, 3-MeO-4-HOC₆H₃, фуран-2-ил

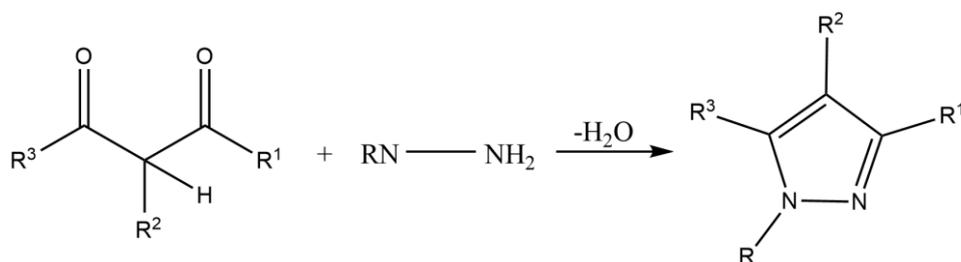
Для синтеза пиразольного кольца применяют три общих способа: взаимодействие гидразинов с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, взаимодействие алифатических диазосоединений с ацетиленами и олефинами и взаимодействие гидразина или его производных с 1,3-дикарбонильными соединениями (схема 11) [11].

Схема 11



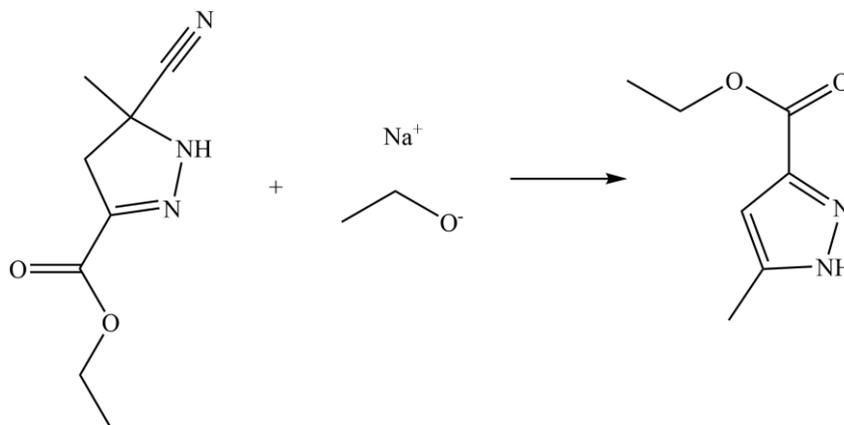
Получение пиразолов на основе этилового эфира 3-замещенной-2,4-дионпентановой кислоты позволяет синтезировать ранее неизвестные вещества, которые потенциально обладают положительной биологической активностью, и получить известные соединения новыми способами. Классические методы прямого введения азотсодержащей функциональной группы в ядро пиразола не всегда осуществимы из-за ограничения применения реакций электрофильного замещения, поэтому оптимальным способом получения азотфункционализированного пиразола является циклоконденсация 3-азотфункционализированного- β -дикетона с гидразином (схема 12).

Схема 12



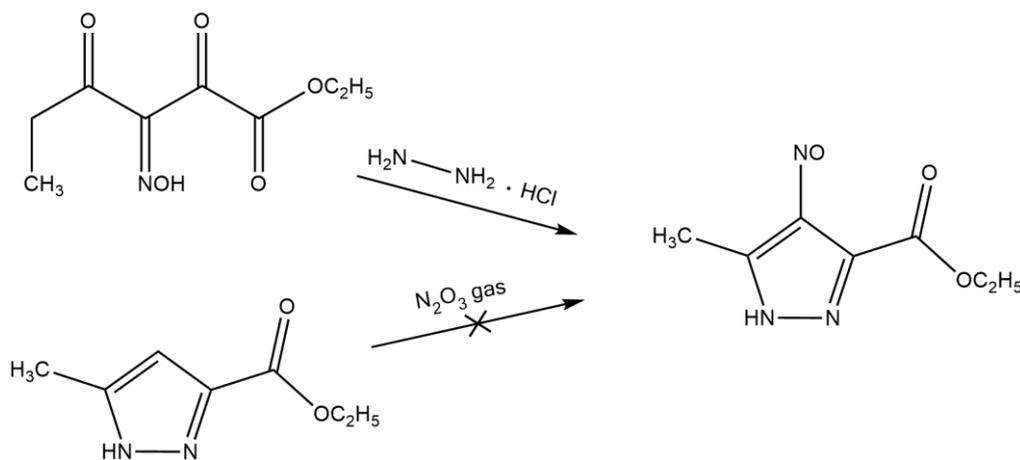
Авторы [13] получают 3-метил-5-этоксикарбонил-1Н-пиразол взаимодействием 5-циано-5-метил-4,5-дигидро-3-этоксикарбонил-1Н-пиразола с этилатом натрия с выходом 70% (схема 13).

Схема 13

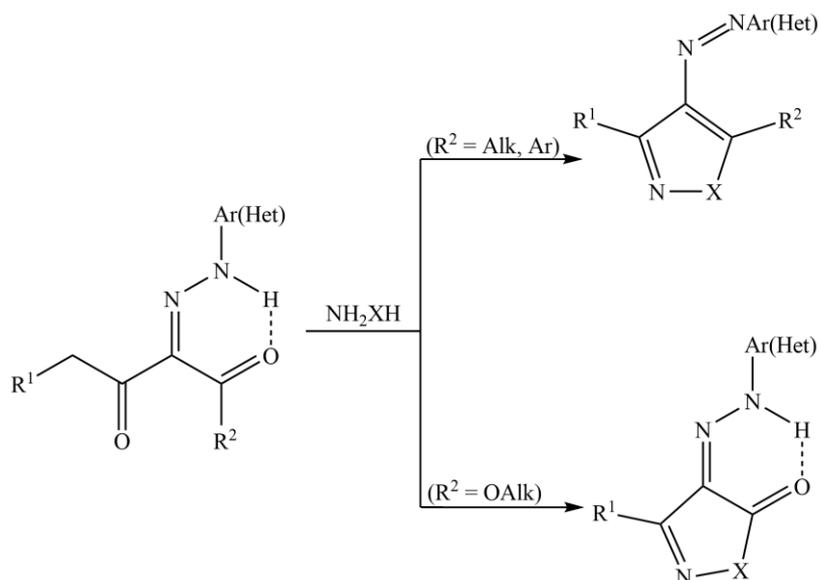


5-метил-3-этоксикарбонил-1Н-пиразол не может быть пронитрозирован в 4-е положение пиразольного кольца введением N_2O_3 газа, т.к. прямое нитрозирование протекает только в некоторых случаях, поэтому авторы [4] вводят нитрозо-группу до замыкания кольца. Взаимодействие гидроксиминопроизводного с дигидрохлоридом гидразина в воде при $0^\circ C$ приводит к образованию 5-метил-4-нитрозо-3-этоксикарбонил-1Н-пиразола (схема 14).

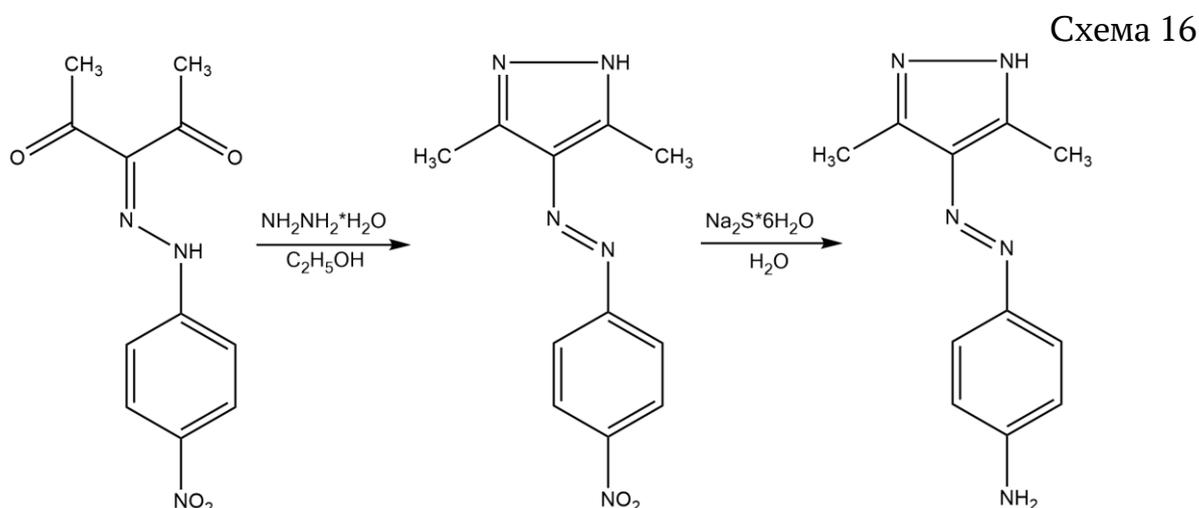
Схема 14



В литературе широко описаны превращения 2-(гет)арилгидразонов под действием α -N,N'-динуклеофилов. Изомерные пиразолы не образуются при реакции с несимметричными 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильными соединениями (схема 15) [14].



Циклоконденсация 3-(4-нитрофенил)гидразоно-пентан-2,4-диона с гидразин гидратом при нагревании приводит к 4-нитрофенилазо-3,5-диметилпиразолу, который при дальнейшем восстановлении превращается в 4-аминофенилазо-3,5-диметилпиразол (схема 16) [15].



1.4 Применение гетероциклических соединений в фармацевтической промышленности

Наиболее известными препаратами в ряде производных фурана являются Фурацилин, Фурадонин и Ранитидин (рис. 2).

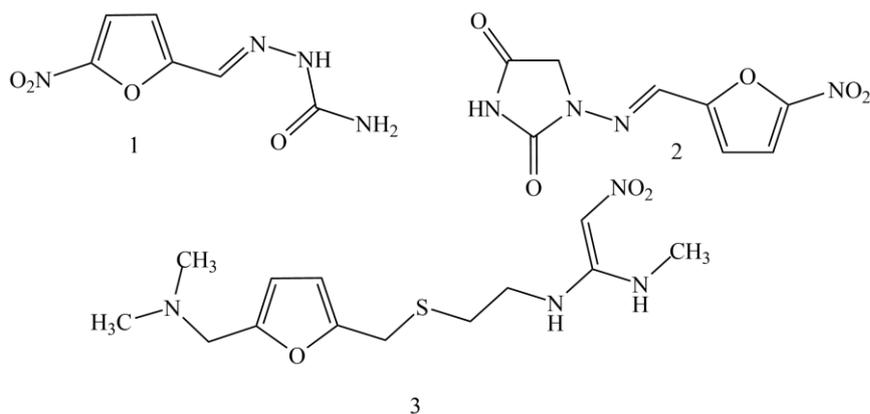


Рисунок 2 – Препараты на основе производных фурана: 1) Фурацилин; 2) Фурадонин; 3) Ранитидин

Фурацилин является антисептическим средством. Активен в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий: *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Shigella dysenteria spp*, *Salmonella spp*, *Escherichia coli* и др. Применяют для лечения и профилактики гнойно-воспалительных процессов.

Фурадонин – антибактериальный препарат, применяющийся в основном в урологической практике. Как и Фурацилин активен в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Ранитидин – эффективный противоязвенный препарат. Относится к агентам блокады H_2 – рецепторов гистамина, предотвращает образование кислоты в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Представители лекарственных препаратов ряда тиофена: Пирантел, Цефалотин (рис. 3).

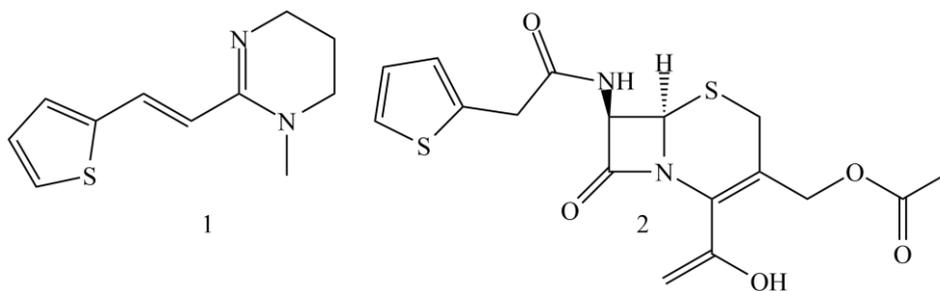


Рисунок 3 – Лекарственные препараты ряда тиофена: 1) Пирантел; 2) Цефалотин

Пирантел – противогельминтный препарат. Действует на нематоды, вызывая нейромышечную блокаду у чувствительных к нему организмов (острицы *Enterobius vermicularis*, аскариды *Ascaris Lumbricoides*, анкилостомы *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* и др. Эффективен при аскаридозах, энтеробиозах, анкилостомозах, некаторозах; в меньшей степени — при трихоцефалёзах.

Цефалотин относится к антибиотикам группы цефалоспоринов I поколения. Эффективен при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, костей и суставов, сепсиса, перитонита, раневых, ожоговых и послеоперационных инфекциях.

Сложная порфириновая структура, включающая в себя ион кобальта и соединенная с гетероциклическим соединением, в том числе пирролом, замещенным бензимидазолом, лежит в основе витамина В₁₂ (рис. 4).

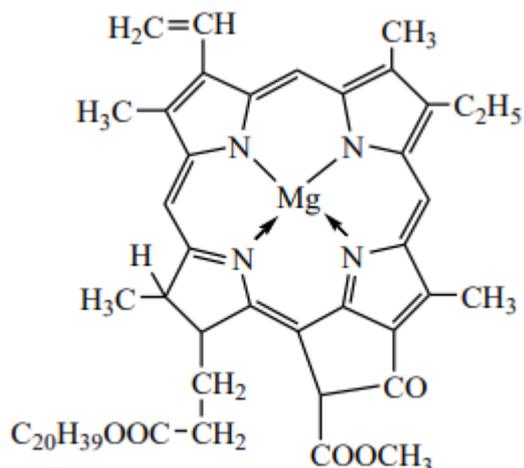


Рисунок 4 – Структурная формула витамина В₁₂

Витамин В₁₂ способствует созреванию эритроцитов, необходим для нормального кроветворения, оказывает благоприятное влияние на функции печени и нервной системы, активизирует свертывающую систему крови.

Никотинамид относится к витаминным средствам, имеет в своем составе пиридиновое кольцо (рис. 5). Витамин РР является важным компонентом, необходимым для полноценного протекания окислительно-восстановительных процессов, происходящих в клетке. Также витамин РР принимает участие в метаболизме жиров, аминокислот, пуринов, протеинов, тканевом дыхании и гликогенолизе.

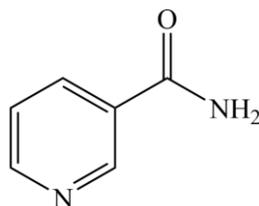


Рисунок 5 – Структурная формула Никотинамида

Производные пиразолов обладают высокой биологической активностью, что позволило им стать интересным объектом исследований и занять отдельную нишу в фармацевтической промышленности.

В настоящее время успешно применяются такие пиразолсодержащие препараты как Целекоксиб (противовоспалительный), Римонабант (аноректический), Пентиопирад (противогрибковый) (рис. 6).

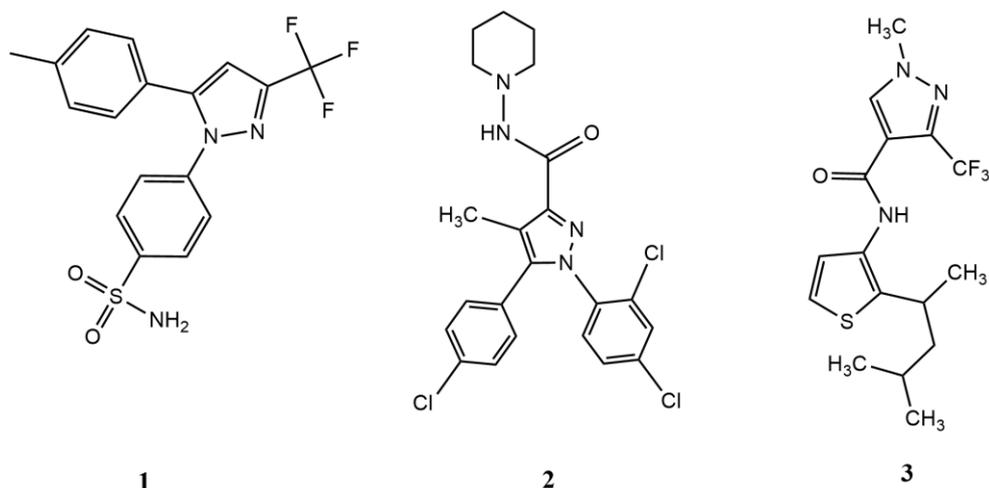


Рисунок 6 – Пиразолсодержащие препараты: 1-Целекоксиб, 2-Римонабант, 3-Пентиопирад

N-замещенные 5-фенил-4-этоксикарбонил-1H-пиразолы (рис. 7) проявляют высокую антибактериальную активность против штаммов *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli* и *P. aeruginosa* [16].

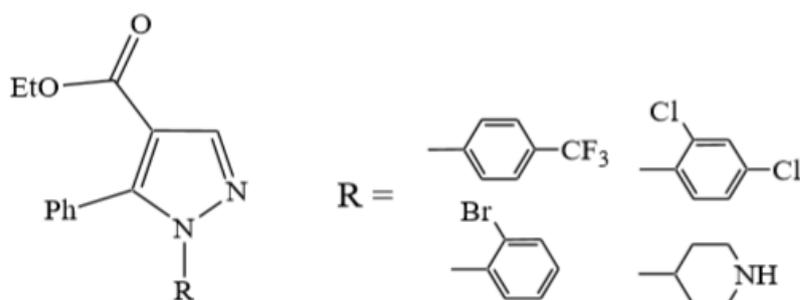


Рисунок 7 – Биологически активные N-замещенные 5-фенил-4-этоксикарбонил-1H-пиразолы

Противовирусный эффект обнаружен у 5-(4'-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-1H-пиразола с величиной $EC_{50} = 3,6$ (рис. 8) [17].

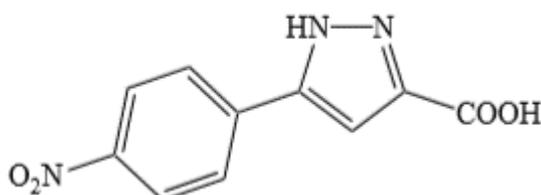


Рисунок 8 – 5-(4'-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-1H-пиразол

Анализ известных литературных данных показывает:

1 Гетероциклические соединения широко применяются в фармацевтической промышленности. На их основе синтезируют большое количество лекарственных препаратов широкого спектра действия. Однако, среди них наибольшее распространение получили азотсодержащие гетероциклы, за счет высокой биологической активности;

2 Функционализированные пиразолы широко применяются в качестве противовоспалительных, противогрибковых и аноректических препаратов.

Также известны N-замещенные 5-фенил-4-этоксикарбонил-1H-пиразолы, проявляющие антибактериальную активность, и 5-(4'-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-1H-пиразол, который обладает противовирусным эффектом, поэтому синтез данных соединений и изучение их свойств – актуальная задача для химиков-синтетиков;

3 Классические методы прямого введения азотсодержащей функциональной группы в ядро гетероциклического соединения не всегда осуществимы из-за ограничения применения реакций электрофильного замещения, поэтому удобным методом получения азотфункционализированных гетероциклов являются различные циклоконденсации с использованием в качестве синтонов модифицированных β -дикарбонильных соединений;

4 Препаративные возможности этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты до настоящего времени не полностью изучены для построения пиразольной циклической системы;

5 Ранее были синтезированы эфиры 4-алкилзамещенных 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалкановых кислот и 5-метил-4-нитрозо-3-этоксикарбонил-1H-пиразол, в синтезе которых использовали пожаровзрывоопасный реагент – гидрид натрия и токсичный газ – азотистый ангидрид, соответственно, что сильно ограничивает применение данных соединений в лабораторной практике;

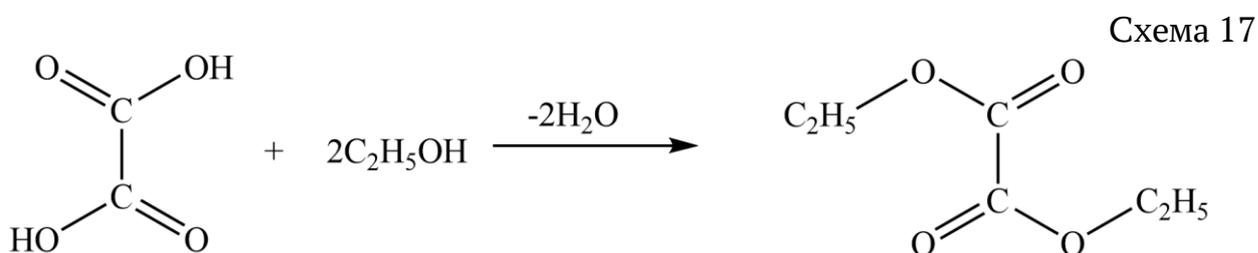
6 Поэтому необходимо дальнейшее изучение способов синтеза функционализированных гетероциклических соединений на основе модифицированного этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты исключая использование опасных реагентов.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью данной работы является синтез ранее неизвестных пиразолов на основе этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и доказательство их строения.

2.1 Синтез диэтилоксалата

Диэтиловый эфир щавелевой кислоты получали азеотропной отгонкой воды из смеси обезвоженной щавелевой кислоты и этилового спирта (схема 17). Протекание реакции отслеживали по крепости спирта в отгоне, которую определяли с помощью ареометра и таблицы плотностей водных растворов этилового спирта. Окончанием реакции служило достижение 94% спирта в отгоне.



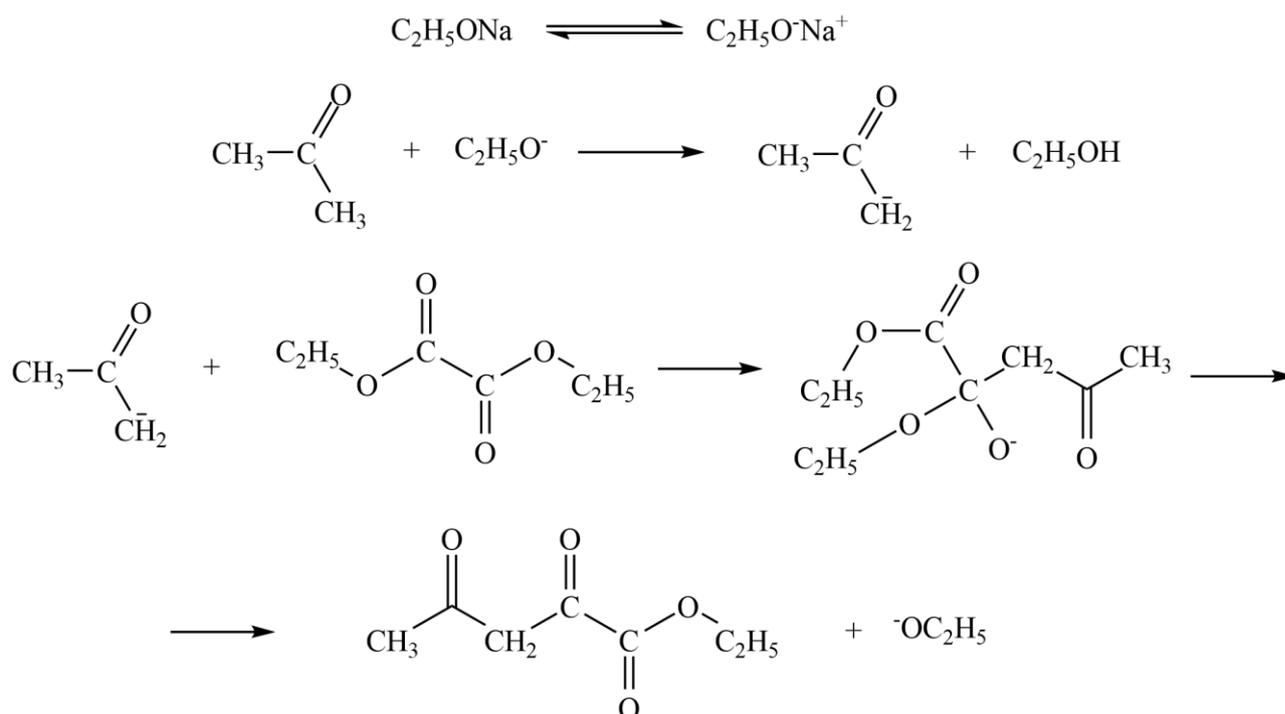
2.2 Синтез этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты

Для получения исходного β -дикетона выбрана конденсация Кляйзена – взаимодействие диэтилового эфира щавелевой кислоты с ацетоном.

Механизм реакции получения этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты представлен на схеме 18.

При получении оксалиацетона к этилату натрия – конденсирующему агенту – приливают смесь диэтилоксалата и ацетона. Этиловый эфир ацетилпировиноградной кислоты образуется в виде натриевой соли, из которой его выделяют с помощью подкисления концентрированной серной кислотой до кислой реакции по конго. При этом образуется белый осадок – Na_2SO_4 .

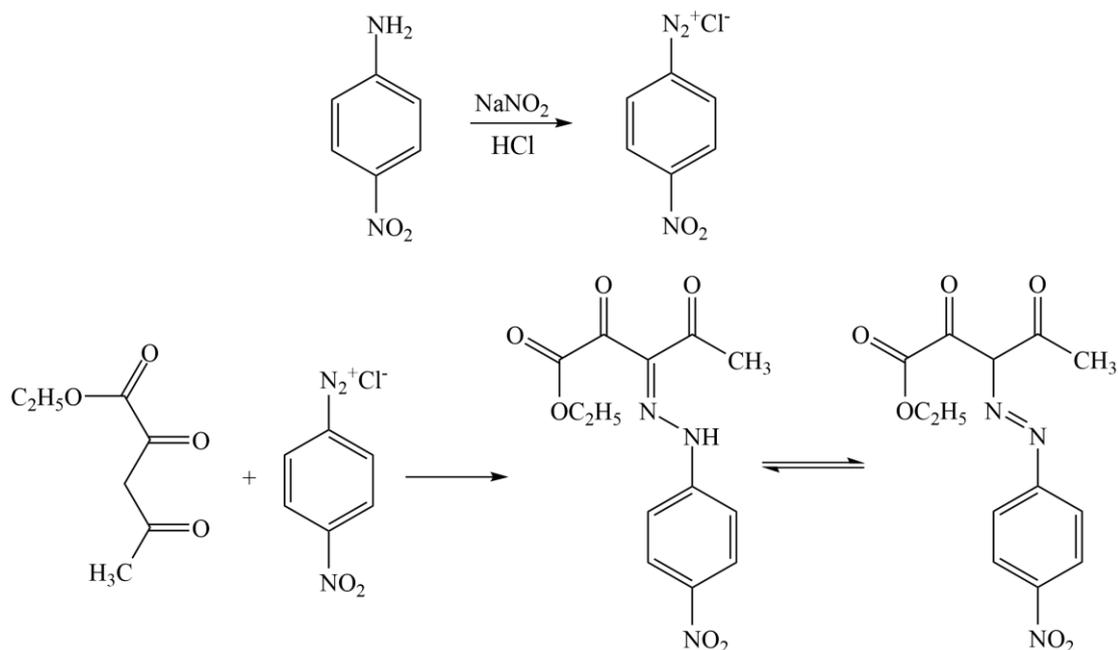
Выход этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты 40%, что обуславливается протеканием побочной реакции – взаимодействие карбонильной группы этилового эфира щавелевой кислоты с этилатом натрия.



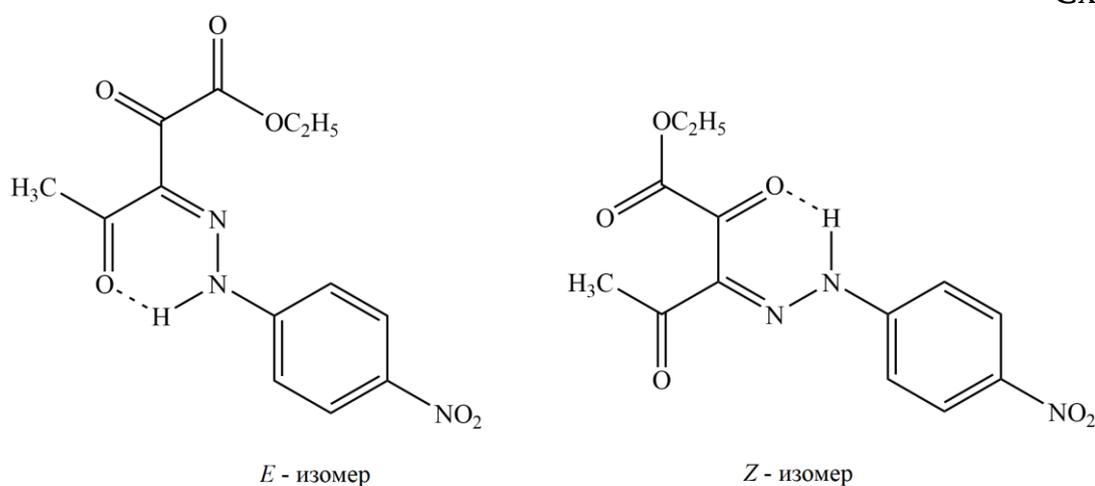
2.3 Функционализация этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты

Нитрозирование этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты проходит в жестких условиях, поэтому нами было решено ввести арилазо-группу.

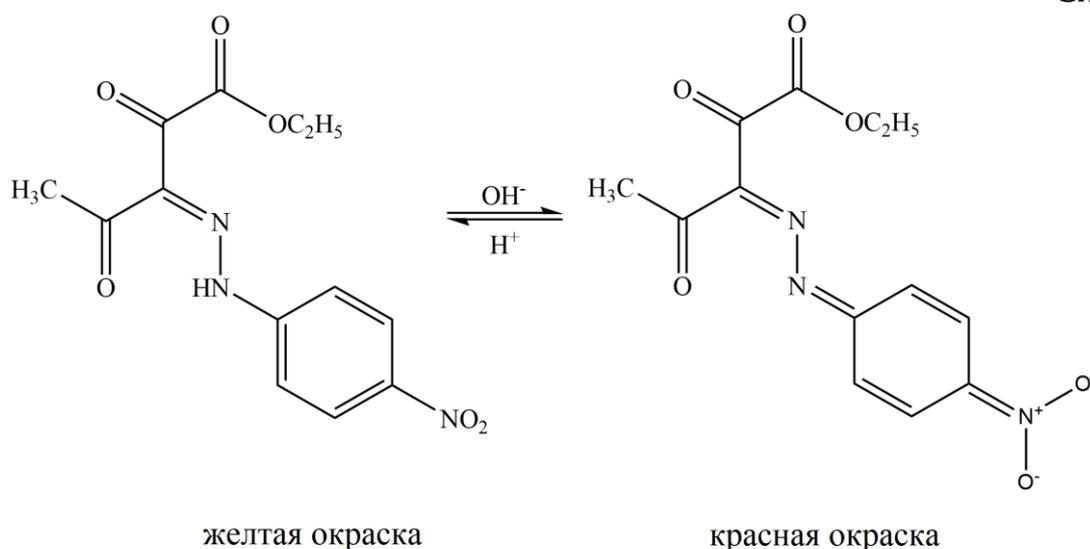
Нами разработан более безопасный способ получения этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты, который исключает применение гидрида натрия (схема 19) [18]. В качестве диазокомпоненты выбран пара- нитрофенилдиазоний хлорид. Поскольку соли диазония неустойчивы, азосочетание протекает в мягких условиях – температура не превышает 0°C. Электроноакцепторная группа -NO₂ способствует легкому вводу диазокомпоненты и проведение реакции при пониженных значениях pH [4].



Продукты сочетания легко перегруппировываются в гидразоны. В литературе [19] доказано наличие E- и Z-изомеров, обусловленное присутствием сильного электроноакцепторного заместителя в ароматическом ядре (схема 20).



У этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты отмечаются рН-индикаторные свойства, вызванные отрывом протона от атома азота гидразонного фрагмента в щелочной среде. Образование хиноидной структуры этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты показано на схеме 21.

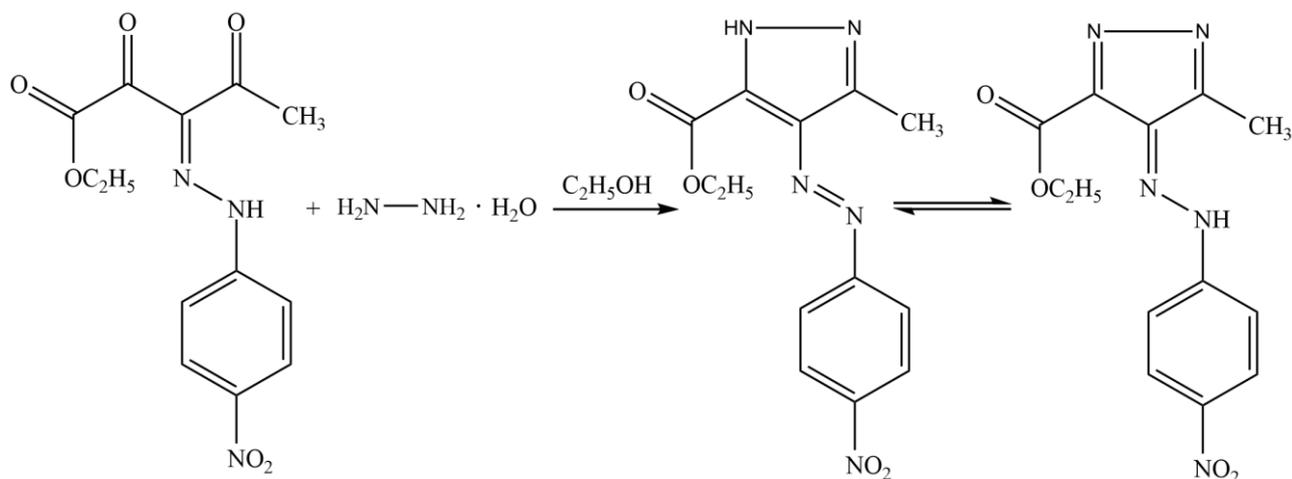


2.4 Синтез гетероциклических соединений

Пиразолы получены классическим методом из 1,3-дикарбонильной компоненты и гидразина. Гидразин является бинуклеофилом, что позволяет ему поочередно реагировать с каждой карбонильной группой этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты.

Циклоконденсация этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты с гидразином сопровождалась изменением цвета со светло-красного на темно-красный (схема 22). Исчезновение исходного вещества контролировали методом ТСХ. Затем реакционную массу разбавляли водой, выпадал осадок в виде крупных хлопьев, который экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфир упаривали. Выход 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1H-пиразола 37,18% [20].

Схема 22



2.5 Масс-спектрометрия полученных соединений

Идентификацию полученных этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты и 3(5)-метил-4-(4' нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола проводили масс-спектрометрическим методом.

Запись масс-спектров проводилась на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой PARTOR ARC-18 100 в режиме ESI. Готовили образцы с концентрацией 0,02 мг/мл в метиловом спирте.

В масс-спектре этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты имеется молекулярный ион соответствующий рассчитанному (m/z 307), и 4 фрагмента с высокой интенсивностью (m/z 295, 279, 200, 111) (рис. 9). Основываясь на «азотном правиле», нечетная молекулярная масса соединения свидетельствует о наличии нечетного количества атомов азота в структуре. Ион ($M+1$) с интенсивностью 14,44% от молекулярного пика предполагает наличие в молекуле 13 атомов углерода, 3 атома азота и 6 атомов кислорода, что соответствует структуре полученного соединения с брутто-формулой $C_{13}H_{13}N_3O_6$.

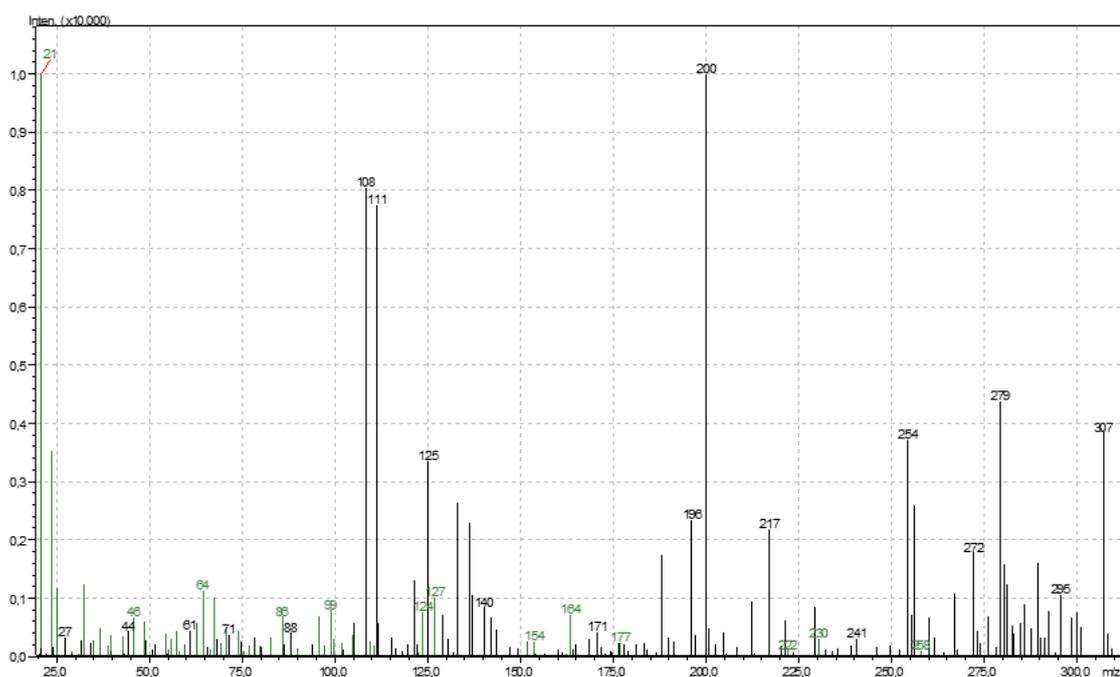


Рисунок 9 – Масс-спектр этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты

В масс-спектре 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола присутствуют молекулярный ион 303 m/z , который соответствует рассчитанному, и фрагментные ионы с высокой интенсивностью (m/z): 278, 261, 242, 218 (рис. 10). Изотопные ионы $[M+1]^+$ 304 m/z и $[M+2]^+$ 305 m/z подтверждают наличие в структуре 13 атомов углерода, 5 атомов азота и 4 атома кислорода, что подтверждает предполагаемую брутто-формулу $C_{13}H_{13}N_5O_4$.

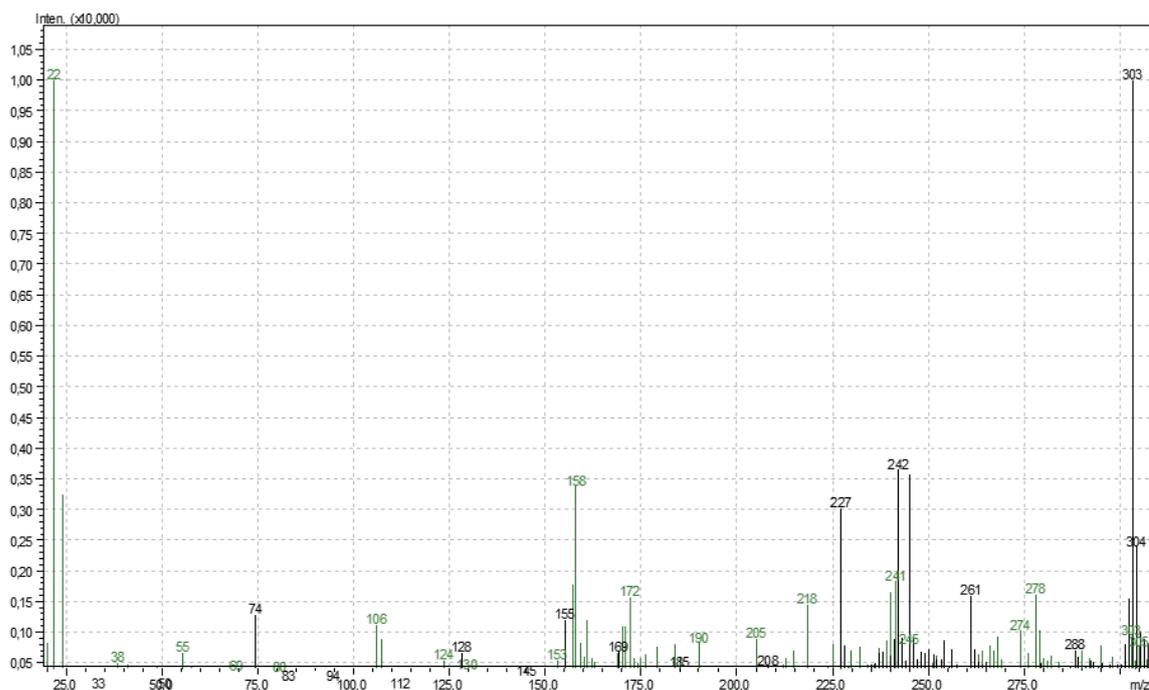


Рисунок 10 – Масс-спектр 3(5)-метил-4-(4'нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола

2.6 Прогноз биологической активности

Прогнозы потенциальной биологической активности этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты, 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола и его гидразо-формы проводились с помощью веб-ресурса PASS ONLINE [21] на основе анализа связей структура-активность. Выходная информация в программе PASS представляет список прогнозируемых видов активности с оценками вероятностей наличия и отсутствия каждого вида активности.

Сравнение некоторых видов потенциальной биологической активности этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты, 3(5)-метил-4-(4'нитрофенил)гидразона-5(3)-этоксикарбонилпиразола и 3(5)-метил-4-(4'нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола представлены в виде диаграммы на рисунке 11.

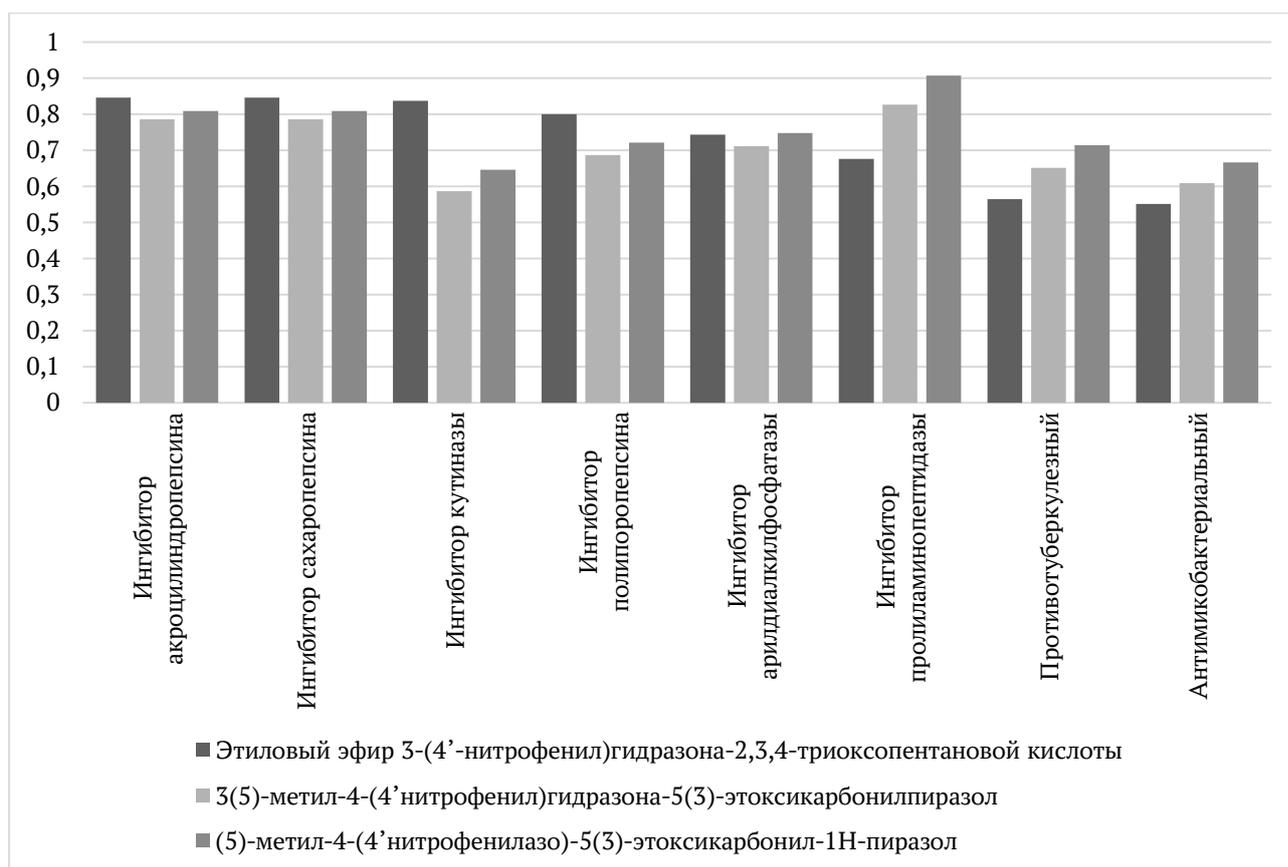


Рисунок 11 – Сравнение некоторых видов потенциальной биологической активности

2.7 Выводы

1. Введением арилазо-группы в α -углеродный атом этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты при температуре $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ и $\text{pH}=3$ получен этиловый эфир 3-(4'-нитрофенил)гидразон-2,3,4-триоксопентановой кислоты, у которого отмечаются pH-индикаторные свойства, вызванные отрывом протона от атома азота гидразонного фрагмента в щелочной среде;

2. Предложен и разработан удобный и безопасный способ синтеза этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты, исключающий применение пожаровзрывоопасного реагента – гидрида натрия;

3. Циклоконденсацией этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты с гидразин гидратом получен ранее неизвестный 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1H-пиразол, строение которого доказано методами ВЭЖХ-МС спектроскопии;

4. На основе анализа связей структура-активность сделаны прогнозы положительной потенциальной биологической активности этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты, 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1H-пиразола и его гидразо-формы.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрация масс-спектра проводилась на квадрупольном приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 100 (диаметр 2,1 мм, зернистость 0,1 мм, длина 100 мм) в изократическом режиме при температуре 35°C в термостатируемой колонке. Масс-спектры записывали при прямом вводе образца с концентрацией 0,02 мг/мл в метиловом спирте и элюата, подаваемого хроматографом со скоростью 0,001 см³/мин.

Для получения интенсивного пика были подобраны следующие условия масс-детектирования: положительная и отрицательная поляризации, напряжение электроспрея 6000 В, потенциал декластеризации и потенциал ввода – 60 В при давлении газа завесы 5,0 л/мин и газа распыления 5,0 л/мин. Диапазон сканирования составлял 20-500 Да.

Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки марки ПТСХ-П-В-УФ, элюент – гексан и этилацетат в соотношении 1:1, проявляли в ультрафиолетовом свете.

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76).

3.1 Очистка растворителей и реагентов

Первым этапом в проведении конденсации Кляйзена является приготовление этилата натрия, для которого используют абсолютизированный этиловый спирт, т.к. присутствие влаги способствует образованию гидроксида натрия в условиях конденсации, что является нежелательным и приводит к смещению равновесия в сторону реагентов.

Абсолютный этанол получали по методике [22]. 95,6%-ный этиловый спирт кипятили над окисью кальция и получали 99,5%-ный этанол. Окись кальция предварительно прокаливали в муфельной печи в течение 6 часов. СаО брали в расчете 250 г на 1 л 95,6%-ного спирта. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов и после перегонки получали 99,5%-ный спирт. Затем в 1 л 99,5%-ного этанола растворяли 7 г металлического натрия и добавляли 27,5 г сухого диэтилфталата. Смесь кипятили в течение двух часов и отгоняли спирт.

Диэтиловый эфир осушали хлористым кальцием в течение суток и фильтровали. СаCl₂ прокаливали 1 час при 100°C и 2 часа при 350°C. Затем перегоняли над натриевой проволокой и собирали фракцию с температурой кипения 34,5°C [22].

Технический ацетон содержит воду, метиловый спирт и уксусную кислоту. Для очистки ацетон перегоняли на водяной бане и сушили над прокаленным поташом в течение 12 часов. К₂СО₃ прокаливали в муфельной печи 1 час при 105°C и 3 часа при 160°C. Фильтровали, кипятили 1 час с обратным холодильником и перегоняли со свежей порцией К₂СО₃.

Технический пара-нитроанилин перекристаллизовывали из воды. Получали ярко-желтые кристаллы с температурой плавления 147°C.

Безводную щавелевую кислоту получали из кристаллической кислоты длительным высушиванием в сушильном шкафу при 95°C. $T_{пл}=186-187^\circ\text{C}$.

3.2 Синтез исходных соединений

3.2.1 Синтез диэтилового эфира щавелевой кислоты

К 60 г (0,69 моль) обезвоженной щавелевой кислоте прибавляли 100 мл 96%-ного этанола (1,71 моль) и нагревали в течение 1,5 часов. Спирт отгоняли и одновременно из капельной воронки прибавляли новые порции спирта, равные полученному отгону. Когда крепость спирта в отгоне достигла 94%, прекращали добавлять новые порции и отгоняли оставшийся спирт. Полученный эфир сушили над Na_2SO_4 в течение 12 часов и перегоняли в вакууме. Была получена бесцветная жидкость со слабым приятным ароматом. Выход диэтилоксалата составил 83%. $T_{кип}=185,4^\circ\text{C}$ [23].

3.2.2 Синтез этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты

5,75 г (0,25 моль) металлического натрия растворяли в 115 мл абсолютного этилового спирта. Этилат натрия охлаждали и смешивали по каплям при частом перемешивании с охлажденной смесью: 39 мл (0,25 моль) чистого диэтилового эфира щавелевой кислоты и 11,5 мл (0,27 моль) абсолютизированного ацетона. Пастообразную смесь выдерживали в течение суток при температуре $-10 - 0^\circ\text{C}$. Отсасывали натровую соль оксалацетона и промывали абсолютным диэтиловым эфиром, переносили в стакан со 125 мл дистиллированной воды и 100 г льда и экстрагировали эфиром. Затем смешивали с H_2SO_4 до кислой реакции по конго ($\text{pH} = 3,0$). Эфирный раствор промывали 10% раствором соды. Отгоняли диэтиловый эфир при $34,6^\circ\text{C}$. Этиловый эфир ацетонщавелевой кислоты перегоняли в вакууме и получали жидкость светло-желтого цвета с приторным запахом. Выход 40% [24].

3.2.3 Синтез этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты

1,38 г (0,01 моль) п-нитроанилина растворяли в 10 мл HCl при постоянном перемешивании. Постепенно добавляли NaNO_2 , не допуская разогрева. После добавления 0,69 г (0,01 моль) нитрита натрия выдерживали реакционную массу в течение 1 часа при температуре не выше 0°C , отфильтровывали и добавляли к охлажденной смеси 2 г (0,01 моль) этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и 21,78 г ацетата натрия в 19,8 мл этилового спирта. Массу перемешивали 30 минут при температуре $-5 - 0^\circ\text{C}$ и разбавляли 170 г воды с ледяной крошкой. Образовавшийся осадок желтого цвета отфильтровывали. Выход 35%. $T_{пл}=130^\circ\text{C}$ [14]. m/z : 309, 308, 307, 295, 279, 200, 111.

3.3 Синтез 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола

1 г (0,003 моль) этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты растворили в этиловом спирте. Спиртовой раствор охладили до температуры 0°C и добавили 0,15 мл (0,003 моль) гидразингидрата. Реакционную массу выдерживали при постоянном перемешивании в течение 45 минут. Исчезновение исходного продукта контролировали ТСХ. Полученный осадок красного цвета разбавляли водой, экстрагировали диэтиловым эфиром и упаривали. Выход 37,18%. $T_{пл}=224^{\circ}\text{C}$. m/z : 305, 304, 303, 278, 261, 242, 218.

3.4 Потенциальная биологическая активность

Потенциальная биологическая активность полученных соединений приведена в таблицах 1-3.

Таблица 1 – Потенциальная биологическая активность этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)-гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты

Наличие	Отсутствие	Вид активности
1	2	3
0,859	0,007	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептор)
0,846	0,012	Ингибитор акроцилиндропепсина
0,846	0,012	Ингибитор сахаропепсинов
0,846	0,012	Ингибитор химозина
0,837	0,004	Ингибитор кутиназы
0,820	0,005	Ингибитор монодегидроаскорбат-редуктазы (НАДН)
0,823	0,009	Ингибитор арилацетонитрилазы
0,809	0,005	Сосудорасширяющий
0,800	0,020	Ингибитор полипоропепсина
0,774	0,004	Лечение пренеопластических состояний
0,753	0,004	Ингибитор пектат-ЛиАЗы
0,743	0,004	Ингибитор арилдиалкилфосфатазы
0,723	0,013	Ингибитор арилсульфатсульфотрансферазы
0,700	0,004	Ингибитор уропорфириноген-III синтазы
0,684	0,004	Лечение сердечной недостаточности
0,691	0,024	Ингибитор фузаринин-С орнитинэстеразы
0,676	0,012	Ингибитор пролиламинопептидазы
0,608	0,006	Ингибитор 3-карбоксиэтилкатехол-2,3-диоксигеназы
0,617	0,015	Ингибитор спермидина дегидрогеназы
0,647	0,047	Фибринолитический
0,597	0,004	Ингибитор реакции Майяра
0,603	0,031	Ингибитор белка-глутамата метилэстеразы
0,582	0,016	Ингибитор спиртовой О-ацетилтрансферазы
0,565	0,005	Ингибитор лактат 2-монооксигеназы
0,573	0,015	Раздражение глаз
0,565	0,007	Противотуберкулезный
0,560	0,014	Ингибитор аспергиллопепсина I
0,565	0,021	Усилитель экспрессии HMGCS2

1	2	3
0,559	0,017	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
0,545	0,004	Ингибитор кальпаина
0,551	0,013	Антимикобактериальный
0,542	0,005	Ингибитор арилформамидазы
0,538	0,004	Ингибитор родоторулапепсина
0,531	0,038	Противовирусный (Пикорнавирус)
0,527	0,038	Периферический вазодилататор

Таблица 2 - Потенциальная биологическая активность 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенил)-гидразона-5(3)-этоксикарбонилпиразола

Наличие	Отсутствие	Вид активности
1	2	3
0,827	0,006	Ингибитор пролиламинопептидазы
0,799	0,010	Ингибитор арилацетонитрилазы
0,786	0,023	Ингибитор сахаропепсина
0,786	0,023	Ингибитор акроцилиндропепсина
0,786	0,023	Ингибитор химозина
0,712	0,004	Ингибитор арилдиалкилфосфатазы
0,680	0,010	Ингибитор спермидина дегидрогеназы
0,675	0,008	Ингибитор лакказы
0,651	0,005	Противотуберкулезный
0,687	0,042	Ингибитор полипоропепсина
0,635	0,014	Усилитель экспрессии HMGCS2
0,609	0,009	Антимикобактериальный
0,620	0,023	Ингибитор фосфатидилсерин декарбоксилазы
0,596	0,008	Ингибитор уропорфириноген-III синтазы
0,649	0,062	Ингибитор проницаемости мембран
0,586	0,007	Ингибитор тиоловой протеазы
0,582	0,008	Жаропонижающее
0,587	0,016	Ингибитор кутиназы
0,566	0,018	Ингибитор монодегидроаскорбат-редуктазы (НАДН)
0,552	0,010	Ингибитор арилалкилациламидазы
0,552	0,019	Ингибитор высвобождения гистамина
0,560	0,034	Лечение пренеопластических состояний
0,554	0,031	Противовирусный (Пикорнавирус)
0,533	0,041	Ингибитор липопротеиновой липазы
0,524	0,039	Периферический вазодилататор
0,488	0,016	Ингибитор альдегиддегидрогеназы (пирролохинолин-хинон)
0,496	0,026	Противовирусный (Риновирус)
0,464	0,011	Противовирусный (Аденовирус)
0,444	0,009	Ингибитор родоторулапепсина
0,463	0,033	Сосудорасширяющее
0,472	0,043	Ингибитор L-глутаматоксидазы
0,439	0,012	Ингибитор ацетаткиназы
0,462	0,037	Ингибитор гидролазы S-формилглутатиона
0,465	0,041	Ингибитор киназы рецептора фактора роста тромбоцитов
0,433	0,010	Ингибитор реакции Майяра

Таблица 3 – Потенциальная биологическая активность 3(5)-метил-4-(4' нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола

Наличие	Отсутствие	Вид активности
1	2	3
0,907	0,004	Ингибитор пролиламинопептидазы
0,809	0,018	Ингибитор химозина
0,809	0,018	Ингибитор акроцилиндропепсина
0,809	0,018	Ингибитор сахаропепсина
0,748	0,004	Ингибитор арилдиалкилфосфатазы
0,714	0,004	Противотуберкулезный
0,716	0,005	Ингибитор лакказы
0,721	0,035	Ингибитор полипоропепсина
0,680	0,004	Акарицид
0,666	0,006	Антимикобактериальный
0,661	0,017	Ингибитор фосфатидилсерин декарбоксилазы
0,685	0,045	Ингибитор проницаемости мембран
0,646	0,013	Ингибитор кутиназы
0,638	0,006	Ингибитор уропорфириноген-III синтазы
0,650	0,018	Ингибитор арилсульфатсульфотрансферазы
0,638	0,013	Ингибитор монодегидроаскорбат-редуктазы (НАДН)
0,623	0,015	Противовирусный (Пикорнавирус)
0,608	0,020	Периферический вазодилататор
0,601	0,031	Ингибитор белка-глутамата метилэстеразы
0,568	0,011	Раздражение кожи
0,575	0,033	Ингибитор липопротеиновой липазы
0,560	0,018	Сосудорасширяющее
0,550	0,025	Ингибитор арилацетонитрилазы 23
0,535	0,018	Раздражитель глаз
0,547	0,045	Стимулятор агрегации тромбоцитов
0,526	0,026	Ингибитор спермидина дегидрогеназы
0,520	0,023	Антагонист тромбоксана В2
0,505	0,010	Ингибитор пектат-ЛиАЗы
0,487	0,007	Противовирусный (Аденовирус)
0,483	0,009	Ингибитор ацетаткиназы
0,476	0,008	Антипротозойный
0,473	0,006	Ингибитор родоторулапепсина
0,528	0,064	Ингибитор редуктазы
0,485	0,028	Ингибитор пластохинол-пластоцианинредуктазы

4 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОЛОГИЧНОСТЬ РАБОТЫ

4.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов при проведении работы

В процессе выполнения работы в лаборатории оказывали влияние следующие группы факторов: физические, химические, психофизиологические [25].

К группе физических опасных и вредных факторов относятся следующие:

1. Повышенная загазованность парами легколетучих веществ (ацетон, диэтиловый эфир, гексан и т.д.) может являться опасным и вредным фактором, в случае их пролива и последующего испарения, что может привести к возникновению опасной (вредной) концентрации.

2. Уровень шума и вибрации при работе вентиляции, вакуумного и водоструйного насосов, сушильного шкафа. Нормативная величина данного фактора составляет – 60 дБА, фактическая – 65 дБА.

3. Повышенное напряжение электрической цепи – 380/220 В.

4. Недостаточная освещенность рабочей зоны.

Влияние химических факторов подразделяется на несколько групп:

1. По характеру воздействия на организм человека:

— токсические (ацетон, этанол, гексан, диэтилфталат);

— раздражающие (пара-нитроанилин, щавелевая, серная, соляная кислоты);

— канцерогенные (этанол).

2. По пути проникновения в организм человека:

— через органы дыхания (соляная и серная кислоты, гексан, этилацетат и т.д.);

— через желудочно-кишечный тракт (этанол);

— через кожные покровы и слизистые оболочки (ацетон, этанол, серная кислота и т.д.).

К психофизиологическим факторам относятся:

1. Умственное перенапряжение (расчеты количества веществ);

2. Монотонность (повторение опытов);

3. Эмоциональные перегрузки (наблюдение за температурой и протеканием реакции).

4.2 Общая характеристика используемых веществ

При выполнении научно-исследовательской работы использовались химические вещества, приведенные в таблице 4 [26-28].

Таблица 4 – Токсическая характеристика веществ

Наименование веществ, химическая формула	Агрегатное состояние	Плотность, г/см ³	ПДК рабочей зоны, мг/м ³	Характер воздействия на организм	Меры и средства первой помощи	Средства индивидуальной защиты	Класс опасности согласно ГОСТ 12.1.005-88* ССБТ
1	2	3	4	5	6	7	8
Ацетат натрия CH ₃ COONa	тв	1,45	10	раздражение слизистых оболочек и кожных покровов	свежий воздух, промыть кожу водой	защитные перчатки, защитная маска	IV
Ацетон CH ₃ COCH ₃	ж	0,791	200	головокружение, раздражение слизистых оболочек глаз, носа, горла	свежий воздух, вдыхание нашатырного спирта	фильтрующий промышленный противогаз марки А, перчатки, фартук, приточно-вытяжная вентиляция	IV
Гексан C ₆ H ₁₄	ж	0,654	150	учащение пульса, ослабление внимания, рвота, головная боль	свежий воздух, обогрев тела	респиратор, приточно-вытяжная вентиляция	IV
Гидразин гидрат NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	ж	1,01	0,1	раздражение дыхательных путей и кожных покровов	свежий воздух, обработка водой и 2% раствором уксусной кислоты	приточно-вытяжная вентиляция и местная вентиляция	I
Диэтиловый эфир (C ₂ H ₅) ₂ O	ж	0,719	300	раздражение дыхательных путей	свежий воздух	приточно-вытяжная вентиляция	IV
Диэтилфталат C ₁₂ H ₁₄ O ₄	ж	1,117	1	раздражение кожных покровов	свежий воздух, промыть холодной водой с мылом	противогаз, приточно-вытяжная вентиляция	II

1	2	3	4	5	6	7	8
Карбонат калия K_2CO_3	тв	2,44	2	тошнота, рвота, раздражение кожных покровов	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки	III
Нитрит натрия $NaNO_2$	тв	2,17	0,1	раздражение кожных и слизистых покровов	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки	I
Оксид кальция CaO	тв	3,37	1	раздражение кожных и слизистых покровов	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки	II
Пара- нитроанилин $NO_2C_6H_4NH_2$	тв	1,437	0,1	раздражение кожных, слизистых покровов и дыхательных путей	промыть холодной водой	защитные перчатки, защитная маска	I
Серная кислота H_2SO_4	ж	1,835	1	раздражение кожных покровов и дыхательных путей, тошнота, рвота	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки, защитная маска, фартук	II
Сода $NaHCO_3$	тв	2,53	5	раздражение кожных покровов и дыхательных путей	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки	III
Соляная кислота HCl	ж	1,19	1	раздражение кожных покровов и дыхательных путей, тошнота, рвота	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки, защитная маска, фартук	II
Хлорид кальция $CaCl_2$	тв	2,15	2	раздражение кожных покровов и дыхательных путей, тошнота, рвота	свежий воздух, промыть холодной водой	защитные перчатки, местная вентиляция	III
Щавелевая кислота $C_2H_2O_4$	тв	1,36	1	раздражение кожных покровов	промыть холодной водой	защитные перчатки	II
Этанол C_2H_5OH	ж	0,789	1000	эмоциональное возбуждение, повышенное потоотделение, снижение остроты зрения	свежий воздух, обильное питье	приточно- вытяжная вентиляция	IV

1	2	3	4	5	6	7	8
Этилацетат C ₄ H ₈ O ₂	ж	0,902	200	сонливость, головокружение, раздражение кожных покровов и дыхательных путей, тошнота, рвота	свежий воздух, вдыхание нашатырно го спирта	приточно- вытяжная вентиляция и местная вентиляция	IV

4.3 Организационные мероприятия

С целью обеспечения безопасности в учебной и профессиональной трудовой деятельности был пройден курс лекций и лабораторных занятий по дисциплине «безопасность жизнедеятельности».

Заведующий кафедрой несет ответственность за создание безопасных условий труда на кафедре, также на руководителя дипломной работы возложены обязанности ответственного за создание безопасных условий труда в лаборатории, где проводились экспериментальные исследования, обязанность проведения инструктажа. Вводный инструктаж был проведен заведующим кафедрой, первичный – руководителем.

4.4 Производственная безопасность

Мероприятия для защиты от вредных и опасных факторов в процессе проведения дипломной работы:

1. При работе в лаборатории были использованы средства индивидуальной защиты: хлопчатобумажный халат, защитные очки, резиновые перчатки и т.п.

2. Использовалась стеклянная посуда без трещин и сколов, для обеспечения наибольшей герметичности для каждой колбы крышки подбирались индивидуально, применялась вакуумная смазка.

3. Работа с вредными веществами проводилась в вытяжном шкафу, управление которым находится за пределами помещения лаборатории.

4. Лаборатория подключена к внутренней четырехпроводной электросети 380/220 В с глухозаземленной нейтралью.

Помещение лаборатории по опасности поражения людей электрическим током относится к 3 классу, являясь при этом особо опасным (химически активная среда, железобетонный токопроводящий пол, повышенная влажность и т.п.).

Лаборатория оборудована системой зануления и защитного отключения, согласно требованиям электробезопасности, поскольку при выполнении работы применялись различные электроприборы (электрическая плита, сушильный шкаф). Для защиты электрооборудования от проникновения химически активных веществ применяют диэлектрические покрытия и конструкционные материалы [29].

4.5 Санитарно-гигиеническая характеристика лаборатории

Санитарно-гигиенические мероприятия – комплекс мер, направленных на устранение вредных воздействий на организм, с целью избавления от различных профессиональных заболеваний, и на обеспечение здоровых условий труда.

Помещение лаборатории должно быть спроектировано согласно с требованиями строительных норм и правил, а также оборудовано приборами необходимыми для проведения экспериментов.

4.5.1 Характеристика метеорологических условий лаборатории

Работы, выполняемые в лаборатории, относятся к категории 1б - лёгкие физические работы, производимые сидя, стоя или связанные с ходьбой и сопровождающиеся некоторым физическим напряжением (энергозатраты 121 - 150 ккал/ч).

Характеристика микроклимата воздуха в рабочей зоне помещения лаборатории приведена в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика метеорологических условий лаборатории

Период года	Категория тяжести физических работ	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Фактические метеоусловия				
Холодный	1б	20-22	48	0,2
Тёплый	1б	23-26	57	0,2
Нормативные допустимые метеоусловия				
Холодный	1б	20 - 24	75	Не более 0,1
Тёплый	1б	21 - 28	60	0,1 - 0,3

Микроклимат помещения лаборатории соответствует нормативам и требованиям, обеспечивая высокую производительность труда и создавая комфортные условия для выполнения научно - исследовательской дипломной работы [30].

4.5.2 Характеристика системы вентиляции

В процессе работы в лаборатории использовались легколетучие химические вещества, для удаления паров которых использовалась искусственная и естественная вентиляция.

Искусственная вентиляция осуществляется вытяжным шкафом, который удаляет пары вредных веществ из рабочего помещения. При естественной вентиляции свежий воздух поступает через окна, двери, щелевые отверстия, а отработанный (загрязнённый) поднимается и удаляется через вентиляционные шахты [31].

4.5.3 Характеристика освещения помещения лаборатории

В лаборатории применяется совмещенное освещение. Коэффициент естественной освещенности $KEO_{\phi} = 1,42 \%$ не соответствует нормативному значению ($KEO_{н} = 1,5 \%$), поэтому его необходимо применять совместно с искусственным. Искусственное освещение соответствует нормируемому значению (нормируемая освещенность $E_{н} = 200$ лк, а фактическая освещенность $E_{\phi} = 206$ лк), поэтому его можно применять без естественного [31].

4.6 Мероприятия по пожарной безопасности

Контроль за состоянием пожарной безопасности Сибирского государственного университета науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева осуществляет отдел государственного пожарного надзора по центральному району города Красноярска.

Ректор является ответственным за состояние пожарной безопасности университета, во время его отсутствия эта обязанность возлагается на проректора по административно-хозяйственной работе. Инженер по пожарной безопасности осуществляет контроль за соблюдением требований ПБ. Во всех структурных подразделениях есть ответственные лица за состояние пожарной безопасности.

В лаборатории кафедры органической химии и технологии органических веществ находятся легковоспламеняющиеся жидкости (ЛВЖ), количество которых не превышает требования. Такое количество позволяет избежать образование взрывоопасных паровоздушных смесей, однако возможно возникновение пожара. Поэтому работа с легковоспламеняющимися жидкостями проводилась в вытяжных шкафах, а также без применения открытого огня. Хранят ЛВЖ в закрытой таре, соответствующей требованиям пожарной безопасности, в металлических ящиках. Помещение лаборатории относится к В-I пожароопасной категории [32].

Лаборатория оснащена пожарным инвентарем, предназначенным для тушения небольших очагов пожара: 2 огнетушителя ОУ-2, тумбы для их размещения, асбестовое одеяло, ящик с сухим песком [33].

На территории кафедры, предусмотрена объединённая система водоснабжения, обеспечивающая подачу воды на противопожарные нужды.

Кафедра ОХТ подключена к общей пожарной охранной сигнализации. В качестве пожарных извещателей применяются тепловые извещатели типа ИП-104 2/1. Лаборатория оснащена четырьмя извещателями, равномерно расположенными на потолке. Температура срабатывания извещателей 70°C .

Лаборатория подключена к общей пожарной охранной сигнализации. В качестве пожарных извещателей применяются тепловые извещатели типа ИП-104 2/1 [34].

4.7 Безопасность жизнедеятельности в чрезвычайных ситуациях

Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева располагается в Центральном районе города Красноярска.

Разработка мероприятий по защите работников в чрезвычайной ситуации (ЧС) должна происходить с учетом внешних и внутренних источников риска.

Внешние источники опасности в зависимости от характера различают на: природные, техногенные и военные.

К источникам природного характера относятся: ураганные ветры, землетрясения, задымления от лесных пожаров.

Техногенного характера: транспортные аварии с выбросом опасных веществ, аварии на химически опасных объектах с выбросом АХОВ, на радиационно-опасных объектах с выбросом радиоактивных веществ, на пожаро-взрывоопасных объектах и на гидродинамических опасных объектах.

Структура ГО ЧС в Сибирском государственном университете науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева:

1. Руководителем является ректор университета. Он является ответственным за выявление возможных опасностей, прогнозирование и устранение угроз чрезвычайных ситуаций на территории университета.

2. Служба (формирование гражданской обороны) ответственная за табельную оснащённость данной службы и накопление, хранение и использование средств пожаротушения [35].

К аварийно-спасательным службам ГО СибГУ им. М.Ф. Решетнева относятся: служба оповещения и связи, радиационной и химической защиты, энергоснабжения и светомаскировки, служба организации убежищ и укрытий, охраны общественного порядка, противопожарная служба, служба материально-технического обеспечения, транспортная служба и медицинская аварийно-спасательная служба.

Систематически проводятся учения студентов, служащих и преподавателей в случае неожиданного возникновения ЧС. Учения проводит начальник гражданской обороны и его заместители (начальник штаба ГО и ЧС, главные специалисты) [36].

В университете создана служба для оповещения и связи, а также составлен план действий в случае повседневной и повышенной готовности, а также чрезвычайной ситуации.

При авариях и ликвидации последствий необходимо применять средства индивидуальной и коллективной защиты.

4.8 Мероприятия по утилизации отходов

Отходы кафедры ОХТ относятся к опасным, так как содержат токсичные, пожаро- и взрывоопасные вещества, которые могут нанести вред окружающей среде и здоровью человека.

Отходы сортируются и складываются в специальных емкостях в отведенном в лаборатории месте. Для отходов органических жидкостей предназначены закупоренные толстостенные стеклянные емкости. Твердые отходы хранятся в закупоренной таре из материала, не реагирующего с хранимыми отходами. При достаточном накоплении отходы централизованно вывозятся на полигон [37, 38].

5 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

5.1 Организация исследований

Одной из основных целей организации и планирования научно-исследовательской работы (НИР) является определение общей продолжительности её проведения. Сетевой график проведения НИР, приведенный в таблице 6, отражает продолжительность каждого вида работ в виде отрезков времени, которые располагаются в соответствии с последовательностью выполнения работ [39].

Таблица 6 – Сетевой график выполнения НИР

Этапы и содержание	Исполнитель	Продолжительность этапа, недели															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Этап 1 Составление задания	Руководитель	■															
Этап 2 Подбор литературы	Дипломник		■	■													
Этап 3 Подготовка реагентов	Дипломник				■	■											
Этап 4 Синтез	Дипломник						■	■	■	■	■	■	■				
Этап 5 Обработка и анализ результатов	Дипломник													■	■	■	■
Этап 6 Написание раздела дипломной работы	Дипломник																■

5.2 Расчет расходов по статье «Материальные затраты»

Материальные ресурсы, в том числе сырьевые и энергетические, занимают значительную долю в издержках производства и реализации продукции, поэтому их рациональное использование значительно снижает себестоимость единицы продукции [40].

5.2.1 Затраты на исходные материалы и химические реактивы

На выполнение научно-исследовательской работы было затрачено определенное количество химических реактивов.

К материальным ресурсам относятся химические реактивы, исходное сырье, химическая посуда, вспомогательные материалы. Они исчисляются на основе расхода на единицу исследуемого или полученного продукта и соответствующих цен.

Расчеты стоимости исходных реактивов, химической посуды и вспомогательных материалов представлены в таблицах 7 и 8, соответственно.

Таблица 7 – Расчет расходов по статье «Реактивы»

Наименование реактивов	Единица измерения	Цена за единицу, руб.	Расход	Сумма, руб.
1	2	3	4	5
Ацетат натрия	кг	115	0,022	2,53
Ацетон	л	163	0,0115	1,87
Гексан	л	640	0,01	6,4
Гидразин гидрат	л	930	0,00015	0,14
Диэтиловый эфир	л	448	0,15	67,2
Диэтилфталат	л	2000	0,00688	13,76
Карбонат калия	кг	45	0,05	2,25
Натрий	кг	1500	0,0125	18,75
Нитрит натрия	кг	75	0,00069	0,05
Оксид кальция	кг	170	0,06	10,2
Пара-нитроанилин	кг	11100	0,00138	15,32
Серная кислота	л	180	0,005	0,9
Сода	кг	64	0,01	0,64
Соляная кислота	л	96	0,01	0,96
Хлорид кальция	кг	35	0,05	1,75
Щавелевая кислота	кг	106	0,06	6,36
Этанол	л	57	0,24	13,68
Этилацетат	л	200	0,02178	4,36
Итого				167,12

Согласно данным таблицы 7, стоимость исходных реактивов составляет 167,12 рублей на проведение одного опыта. В ходе исследования было проведено 5 опытов и, следовательно, затрачено 835,6 рублей.

Таблица 8 – Расчет стоимости химической посуды и вспомогательных материалов

Наименование	Цена за ед., руб.	Кол-во, шт.	Стоимость, руб.
1	2	3	4
1 Химическая посуда			
1.1 Аллонжи:			
«Паук» АП-14/23-14/23	139,24	1	139,24
Изогнутый АИ-19/26-70	70,8	1	70,8
Изогнутый с отводом АИО-29/32-29/32-75	236	1	236

1	2	3	4
1.2 Бюксы:			
СВ-14/8	76,23	4	304,92
СВ-19/9	88,26	2	176,52
1.3 Воронки:			
стеклянные:			
В-36-50	110	1	110
В-75-110	220	1	220
Бюхнера 1400 мл	3662	1	3662
делительные:			
ВД-1 125 мл	679	1	679
ВД-3 125 мл	738	1	738
ВД-3 500 мл	1180	1	1180
фильтровальная (Шотта) со шлифом 19/26	4420	1	4420
1.4 Выпарные чаши:			
50 мл	20	2	40
250 мл	58	1	58
1.5 Дефлегматор 500-19/26-29/32	2761	1	2761
1.6 Дозатор фиксированного объема 0,01 мл	4430	1	4430
1.7 Зажим для лапок и колец к штативу ПЭ-2700	305,09	5	1525,45
1.8 Капилляры стеклянные	643	1	643
1.9 Колба Бунзена 1000 мл с тубусом	300	1	300
1.10 Колбы			
конические:			
КН-1-50-19/26	127	2	254
КН-1-100-29/32	207	1	207
КН-1-500-29/32	284	3	852
КН-1-1000-29/32	399	1	399
круглодонные со шлифом:			
50 мл 19/26	980,68	1	980,68
50 мл 29/32	1069,84	3	3209,52
100 мл 29/32	1337,3	1	1337,3
250 мл 29/32	1604,75	3	4814,25
500 мл 29/32	1783,06	2	3566,12
1000 мл 29/32	2407,13	1	2407,13
1.11 Кольцо-держатель к штативу ПЭ-2700	813,56	1	813,56
1.12 Лабораторные химические стаканы:			
В-1-100	21	1	21
В-1-250	44	1	44
1.13 Лапки для штатива:			
двупалая ПЭ-2700	661,02	4	2644,08
трехпалая ПЭ-2700	683,07	1	683,07
1.14 Наконечники для дозаторов на 0,01 мл	360	1	360
1.15 Насадка Кляйзена Н2-29/32-14/23	478	1	478
1.16 Мерная пробирка со шлифом П-2-15-10/19 с пробкой	39	5	195
1.17 Палочка стеклянная 220*6 мм	25	2	50
1.18 Пробка стеклянная пустотелая КШ-29/32	90	4	360
1.19 Пинцет ПА-250*2,5 мм	205,54	1	205,54
1.20 Скальпель медицинский	180	1	180

1	2	3	4
1.21 Термометр лабораторный с конусным шлифом ТЛ-50	15250	1	15250
1.22 Трубка хлоркальциевая изогнутая со шлифом 19/26	666	1	666
1.23 Тигельные щипцы 450 мм	410	1	410
1.24 Холодильник обратный 29/32-14/23	1250	1	1250
1.25 Холодильник прямой (Либиха) ХПТ-1-400-14-14	420	1	420
1.26 Цилиндры мерные на пластиковой основе:			
50 мл	292	1	292
250 мл	331	1	331
1.27 Чашка Петри	270	1	270
1.28 Штатив лабораторный	893	3	2679
1.29 Эксикатор вакуумный с краном	950	1	950
Итого по пункту 1			68373,18
2 Вспомогательные материалы			
2.1 Вакуумная смазка	280	0,001	0,28
2.2 Вата	35	0,5	17,5
2.3 Ерш для мытья	219	1	219
2.4 Индикаторная бумага универсальная рН 0-12	158	0,1	15,8
2.5 Кипелки	1250	0,005	6,25
2.6 Пакет полиэтиленовый	239,58	0,287	68,76
2.7 Порошок чистящий «Пемолукс»	53	0,3	15,9
2.8 Свеча парафиновая	16	1	16
2.9 Фильтры обеззоленные	87	0,4	34,8
2.10 Хроматографические пластины Sorbfil ПТСХ-П-А УФ	2250	0,05	112,5
Итого по пункту 2			506,79
Всего = Итого по пункту 1 + Итого по пункту 2			68879,97

5.2.2 Расчёт расходов по статье «Энергетические ресурсы»

Энергетические ресурсы играют важную роль в себестоимости готовой продукции химической промышленности. Их вес достигает до 30 %. Рациональное использование имеет большое экономическое значение. Для обеспечения этой экономии необходимо, прежде всего, учитывать расход энергоресурсов [41].

Расчет расходов энергетических ресурсов НИР осуществляется с учетом условий технологического процесса и указан в таблице 9.

Таблица 9 - Расчёт потребности в электроэнергии

Наименование оборудования	Мощность, кВт	Количество часов работы в день	Количество дней работы	Потребление, кВт*ч
1	2	3	4	5
Вакуумный насос 2.5 L	0,12	1	17	2,04
Вытяжной шкаф ШВ-900	2,2	8	40	704

1	2	3	4	5
Магнитная мешалка MHS-C	0,15	3	30	13,5
Прибор для измерения температуры плавления ПТП (М)	0,25	0,5	7	0,875
Сушильный шкаф ШС-80-02 СПУ	1,6	0,3	18	8,64
Уф лампа УФО-254	0,004	0,075	5	0,0015
Холодильник БИРЮСА 180-НТ	0,55	24	40	528
Электрическая мешалка	0,5	9	4	18
Электрические весы DL-300-WP	0,015	0,1	15	0,0225
Электроплита SYPRА	1	2,5	25	62,5
Итого				1337,58

Расчет стоимости потребляемой электроэнергии и затрат на водоснабжение за период выполнения научно-исследовательской работы приведен в таблице 10.

Таблица 10 – Расчёт затрат по статье «Энергетические ресурсы»

Показатель	Единица измерения	Потребность	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
1	2	3	4	5
Электроэнергия	кВт·ч	1337,58	1,81	2421,03
Вода холодная	м ³	28	12	336
Вода горячая	м ³	4	21	84
Промстоки	м ³	35	9	315
Вывоз отходов	м ³	0,007	1139,18	7,97
Итого				3164

Затраты на энергоснабжение и водообеспечение составляют 3164 рубля.

5.2.3 Расчет затрат на оплату труда

Согласно статье 129 трудового кодекса Российской Федерации, такие понятие как «заработная плата» и «оплата труда» связаны на прямую между собой и, таким образом, являются синонимами и определяются как совокупность трех элементов: вознаграждение за труд, компенсация и стимулирующие выплаты [42].

Общий фонд заработной платы научного и вспомогательного персонала, рассчитываемый по каждой конкретной научно-исследовательской работе, включает фонд заработной платы и социальные отчисления в размере 34%.

Затраты на оплату труда научным работникам рассчитывали исходя из месячных окладов руководителя, исполнителя, консультантов по экономике и безопасности жизнедеятельности и их фактически затраченного времени.

В месяце в среднем 25,5 рабочих дней; продолжительность рабочего дня равна 6 часам; по нормативам время на руководство НИР для руководителя составляет 22 часа, для консультантов – 2 часа.

Затраты на оплату труда для каждой категории работников рассчитываются по формуле

$$З = \frac{О \cdot Ч}{25,5 \cdot 6}, \quad (1)$$

где З – затраты на заработную плату, руб.;

О – месячный оклад работника (со всеми начислениями), руб.;

Ч – нормативное время работы, часы.

Таким образом, оплата рабочего времени руководителя $З_p$ составила

$$З_p = \frac{26500 \cdot 22}{25,5 \cdot 6} = 3810,46 \text{ руб.}$$

Оплата рабочего времени консультанта по экономике $З_k$ и консультанта по безопасности жизнедеятельности $З_{бж}$ составила

$$З_k = З_{бж} = \frac{30000 \cdot 2}{25,5 \cdot 6} = 392,16 \text{ руб.}$$

Оплата рабочего времени исполнителя $З_{и}$ составила

$$З_{и} = \frac{3570 \cdot 106}{25,5 \cdot 6} = 2473,33 \text{ руб.}$$

Расходы на отчисления по единому социальному налогу (ЕСН) составляют 34% от общей суммы, которые определяется по формуле

$$ЕСН = \frac{(З_p + З_k + З_{бж} + З_{и}) \cdot 34}{100}, \quad (2)$$

$$ЕСН = \frac{(3810,46 + 392,16 + 392,16 + 2473,33) \cdot 34}{100} = 2403,16 \text{ руб.}$$

Общие результаты расчетов трудовых затрат на проведение исследований представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Расчет затрат на оплату труда

Должность	Оклад, руб.	Среднедневная зарплата, руб.	Среднечасовая зарплата, руб.	Отработанное время, часы	Сумма, руб.
1	2	3	4	5	6
Руководитель	26500	1039,22	173,20	22	3810,46
Исполнитель	3570	140,00	23,33	106	2473,33
Консультант по безопасности жизнедеятельности	30000	1176,47	196,08	2	392,16
Консультант по экономике	30000	1176,47	196,08	2	392,16
Итого	90070	3532,16	588,69	132	7068,11
ЕСН (34% от Итого)					2403,16
Всего					9471,27

Затраты на оплату труда составили 9471,27 рублей.

5.2.4 Расчёт затрат по статье «Прочие расходы»

В данном разделе рассчитываются затраты на охрану труда, технику безопасности и прочие накладные расходы. Результаты расчета представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Затраты на охрану труда и технику безопасности

Наименование	Цена, руб.	Количество, шт.	Сумма, руб.
1	2	3	4
Огнетушитель ОУ-5	785	1	785
Кошма противопожарная	430	1	430
Противопожарный ящик для песка	1250	1	1250
Халат	1000	1	1000
Защитные очки	250	1	250
Перчатки резиновые	40	2	80
Аптечка для оказания первой помощи	470	1	470
Защитная пластиковая маска	450	1	450
Итого			4715

Принимаем затраты на накладные расходы в размере 80% от затрат на оплату труда.

Затраты по статье на накладные расходы рассчитываются по формуле

$$Z_{п.н.р.} = \frac{\sum_{о.т.}}{100} \cdot 80, \text{ руб.}, \quad (3)$$

где $\sum_{о.т.}$ – сумма затрат на оплату труда, руб.

$$Z_{п.н.р.} = \frac{9471,27}{100} \cdot 80 = 7577,02 \text{ руб.}$$

5.3 Расчет амортизации основных фондов

Основные фонды - это средства труда, которые неоднократно участвуют в производственном процессе, сохраняя при этом свою натуральную форму, а их стоимость переносится на производимую продукцию частями, в течение всего срока службы. К ним относятся: здания, оборудование, инструменты и т.д. [43].

Амортизационные отчисления производятся ежемесячно исходя из установленных норм амортизации и балансовой стоимости основных фондов по отдельным группам или инвентарным объектам, состоящим на балансе предприятия (организации).

Норма амортизации представляет собой установленный годовой процент погашения стоимости основных фондов и определяет сумму ежегодных амортизационных отчислений. Иначе говоря, норма амортизации – это отношение суммы годовых амортизационных отчислений к стоимости основных фондов, выраженное в процентах [40].

Поскольку здание и оборудование используется не весь год, а только в период выполнения работы, срок его использования учитывается при расчете суммы амортизации.

Расчет производился по формуле

$$A = \frac{\Phi \cdot H \cdot T}{12 \cdot 100}, \quad (4)$$

где А – амортизация, руб.;

Φ – стоимость конкретной группы основных фондов, руб.;

Н – норма амортизации, %;

Т – время использования, месяц(ев).

Норму амортизации для помещения лаборатории принимаем в размере 3%, для оборудования – 15%.

Расчет стоимости лаборатории производился по формуле

$$\Phi_{л} = a \cdot b \cdot c \cdot 1000, \quad (5)$$

где а – длина лаборатории, м;

б – ширина лаборатории, м;

с – высота лаборатории, м;

1000 – стоимость 1 м³ лаборатории, руб.

Таким образом, стоимость лаборатории составит

$$\Phi_{л} = 15 \cdot 6 \cdot 3 \cdot 1000 = 270000 \text{ руб.}$$

Сумма амортизации помещения лаборатории А_л равна

$$A_{л} = \frac{270000 \cdot 3 \cdot 1,75}{12 \cdot 100} = 1181,25 \text{ руб.}$$

Для расчета амортизации оборудования необходимо определить его стоимость. Результаты расчётов отражаются в таблице 13.

Таблица 13 – Стоимость оборудования и мебели

Наименование	Цена, руб.	Количество, шт.	Стоимость, руб.
1	2	3	4
Вакуумный насос 2.5 L	1500	1	1500
Водоструйный насос	150	1	150
Лабораторный стол	4780	1	4780
Магнитная мешалка MHS-C	3600	1	3600
Прибор для измерения температуры плавления ПТП (М)	10000	1	10000
Стул	275	1	275
Холодильник БИРЮСА 180-НТ	6200	1	6200
Шкаф вытяжной ШВ-900	14750	1	14750
Шкаф сушильный ШС-80-02 СПУ	6000	1	6000
Электрическая мешалка	2560	1	2560
Электрические весы DL-300-WP	2950	1	2950
Электроплита SYPRA	365	1	365
Итого			53130

Затраты на оборудование и мебель составляют 53130 рублей, тогда сумма амортизации оборудования и мебели $A_{об}$ составит

$$A_{об} = \frac{53130 \cdot 15 \cdot 1,75}{12 \cdot 100} = 1162,22 \text{ руб.}$$

Данные расчета амортизации основных фондов приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Расчет амортизации основных фондов

Группы основных фондов	Стоимость, руб.	Срок использования, мес.	Норма амортизации, %	Амортизация, руб.
1	2	3	4	5
Лаборатория	270000	1,75	3	1181,25
Оборудование	53130	1,75	15	1162,22
Итого				2343,47

Сумма отчислений на амортизацию, согласно таблице 14 составляют 2343,47 рублей.

5.4 Сводные затраты на выполнение научно-исследовательской работы

Затраты на проведение научно-исследовательской работы приведены в таблице 15.

Таблица 15 - Сводные затраты на выполнение НИР

Наименование затрат	Сумма, руб.	Удельный вес затрат, %
1	2	3
Материальные затраты	69715,57	71,88
- реактивы	835,6	0,86
- лабораторная посуда	68373,18	70,5
- вспомогательные материалы	506,79	0,52
Энергетические затраты	3164	3,26
Затраты на оплату труда	9471,27	9,77
Амортизация основных фондов	2343,47	2,42
Прочие затраты всего	12292,02	12,67
в том числе		
- затраты на ОТ и ТБ	4715	4,86
- прочие накладные расходы	7577,02	7,81
Итого	96986,33	100

Затраты на проведение научно-исследовательской работы относятся к материалоемким – 96986,33 рублей, из которых 71,88% приходится на материальные затраты.

5.5 Вывод

Дипломная работа носит исключительно поисковый научно-исследовательский характер. Полученный новый 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразол возможно будет внедрен в производство. Однако, на данном этапе выполнения работы невозможно дать технико-экономическую оценку от внедрения в производство полученного соединения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения научно-исследовательской работы были изучены реакции синтеза функционализированных пиразолов на основе модифицированного этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты.

Изучение циклоконденсации этилового эфира 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты с гидразин гидратом позволило синтезировать ранее неизвестный 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1H-пиразол, строение которого доказано методами масс-спектрометрии

Прогноз потенциальной положительной биологической активности показал, что 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1H-пиразол может оказаться потенциальным ингибитором пролиламинопептидазы, сахаропепсина, химозина и кутиназы. Таутомерная гидразоформа 4-азотфункционализированного пиразола может проявлять потенциальную биологическую активность как ингибитор арилацетонитрилазы, арилдиалкилфосфатазы и уропорфириноген-III синтазы. Также этиловый эфир 3-(4'-нитрофенил)гидразона-2,3,4-триоксопентановой кислоты можно использовать как самостоятельное биологически активное соединение в качестве ингибитора глюконат-2-дегидрогеназы, 3-карбоксиитилкатехол-2,3-диоксигеназы и раздражителя слизистой оболочки глаз.

В разделе «Безопасность и экологичность работы» был проведен анализ опасных и вредных производственных факторов при выполнении научно-исследовательской работы, изучена токсическая характеристика веществ, используемых в экспериментах, дана оценка санитарно-гигиенических норм лаборатории и рассмотрены мероприятия по пожарной безопасности и безопасности жизнедеятельности в чрезвычайных ситуациях.

В экономической части были рассчитаны затраты на проведение экспериментов, которые составили 96986,33 рублей, из которых 71,88% приходится на материальные затраты.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Фишер Г., Орт Г., Химия пиролла. Т. 1. Пиррол и его производные соединения с несколькими пиррольными ядрами, не являющиеся красителями / Пер. с нем. Б. К. Долгого-Тромбецкого. - Ленинград : ОНТИ. Химтеорет, 1937. - 494 с. - Текст : непосредственный.
- 2 Katritzky A.R., Wang Z., Wang M., Wilkerson C.R., Hall C.D., Akmedov N.G. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6617.
- 3 Шокова А.Э, Ким Дж.К., Ковалев В.В. 1,3-Дикетоны. Синтез и свойства. - Текст: непосредственный // *ЖОрХ* - 2015. - Т 51. - №6. - С. 773-847. - С. 180-184.
- 4 Takei, H. A new Synthetic method for some Pyrazolo[4,3-d]pyrimidines / H. Takei, Y Nobuyoshi, H. Takagaki // *Bulletin of the Chem. Soc. of Japan.* - 1979. - V. 52. - N. 1. - P. 208-211.
- 5 ВейгандХильгетах. Методы эксперимента в органической химии / под редакцией проф. Н.Н. Суворова ; перевод с третьего немецкого издания Л.В. Коваленко, А.А. Заликин. - Москва : Издательство «Химия», 1968. - 944 с. - Текст: непосредственный.
- 6 Левенец, Т.В. Синтез и противомикробная активность эфиров 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалкановых кислот / Т.В. Левенец, В.О. Козьминых // *Хим.-фарм. журн.* - 2013. - Т. 47. - № 10. - С. 25-29. - Текст : непосредственный.
- 7 He C., Guo S., Ke J., Hao J., Xu H., Chen H., Lei A. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 5766.
- 8 Liu W., Jiang H., Zhang M., Qi C. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 966.
- 9 Nair D.K., Mobin S.M., Namboothiri I.N.N. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3349.
- 10 Wang Y., Huang J., Chai Y., Liu Q., Liang Y., Dong D. *J. Comb. Chem.* 2008, 10, 511.
- 11 Гетероциклические соединения : в 8 томах / под редакцией Р. Эльдерфилда ; перевод с английского О.А. Реутова, И.Ф. Луценко, Н.К. Кочеткова, Г.Я. Кондратьевой. - Москва : Издательство иностранной литературы, 1961. - Т. 5. - 602 с. : ил. - Библиогр.: с. 98. - Текст : непосредственный.
- 12 Patil S., Jadhav S.D., Mane S.Y. *Int. J. Org. Chem.* 2011, 1, 125.
- 13 Doyle M.P., Colman M.R., Dorow R.L. Effective methods for the syntheses of 2-pyrazolines and pyrazoles from diazocarbonyl compounds. *J. Heterocycl. Chem.* 1983. T. 20. № 4. С. 943-946.
- 14 Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г. и др. // 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе. // *Успехи химии*, 2010. - Т. 79. - №1. - С. 33-64. - Текст : непосредственный.
- 15 Кузнецов Д.Н., Глотова М.О., Ручкина А.Г. и др. // Красители на основе 4-аминофенилазо-3,5-диметилпиразола: синтез и свойства. // *Химия и хим технология*. 2011. - Т. 54. - №81. - С. 90-94. - Текст : непосредственный.
- 16 Chandrakantha, B. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel ethyl 1-(N-substituted)-5-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate derivatives. / B.

Chandrakantha, A. Isloor, P. Shetty, S. Isloor, S. Malladi, H. Fun // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21. – P. 2702–2708.

17 Zeng, L.-F. Efficient synthesis and utilization of phenyl-substituted heteroaromatic carboxylic acids as aryl diketo acid isosteres in the design of novel HIV1 integrase inhibitors / L.-F. Zeng, H.-S. Zhang, Y.-H. Wang, T. Sanchez, Y.-T. Zheng, N. Neamati, Y.-Q. Long // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – P. 4521–4524.

18 D. S. Volkova, E. V. Root. A new method for the synthesis of 3-(4'-nitrophenyl)hydrazono-2,3,4-trioxopentanoic acid ethyl ester / *Applied and Fundamental Studies: Proceedings of the 21th International Academic Conference.* April 5, 2020, St. Louis, Missouri, USA. Science and Innovation Center Publishing House, 2020.

19 Левенец, Т.В. Синтез, строение и рН-индикаторные свойства этилового эфира 3-(4-нитрофенил)гидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты / Т.В. Левенец, Е.В. Листопад, В.О. Козьминых // *Актуальные проблемы биологии, химии, физики: материалы Междунар. заочной науч.-практ. конф.* – Новосибирск, 2011. – С. 126-129. – Текст : непосредственный.

20 Волкова Д.С., Рот Е.В. Синтез 3(5)-метил-4-(4'-нитрофенилазо)-5(3)-этоксикарбонил-1Н-пиразола / *Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс]: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых.* 88 / под общ. ред. Ю. Ю. Логинова; СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2020. – Выходит 1 раз в год. – Текст : электронный.

21 Way2Drug: сайт. – Москва, 2011 – URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline> (дата обращения: 08.03.2020). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

22 Общий практикум по органической химии / под общ. ред. проф. А.Н. Коста. – Москва : Мир, 1965. – С. 678. – Текст : непосредственный.

23 Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. / - Москва: Издательство «Химия», 1974. – С. 376. – Текст : непосредственный.

24 Балякина М. В., Жданович Е. С., Преображенский Н. А. Исследования в области синтеза витаминов группы В6. – «Труды ВНИВИ». – Москва: Издательство «Пищепромиздат», 1961, - Т. 7, С. 8-16. - Текст : непосредственный.

25 ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда.(ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация = Occupational safety standards system. Dangerous and harmful working factors. Classification : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 июня 2016 г. N 602-ст : введен впервые : дата введения 2017-03-01/ разработан обществом с ограниченной ответственностью "Экожилсервис", ФГБОУВПО "Пермский национальный исследовательский политехнический университет". М.: Стандартинформ, 2019.– Текст : непосредственный.

26 ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2) = Occupational safety standards system. Noxious substances. Classification and general safety requirements : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 10.03.76 N 579 : введен впервые : дата введения 1977-01-01 / разработан министерством химической промышленности. М.: Стандартиформ, 2007. – Текст : непосредственный.

27 Вредные вещества в промышленности. Справочник: в 3 томах / под ред. Н.В. Лазарева, Э.И. Левиной. – Ленинград : Издательство «Химия», 1976 . – Т.1 – 590 с., Т. 2 – 624 с.: табл. – Библиогр. : с.568-571, с. 591-593. – Текст : непосредственный.

28 Вредные вещества в промышленности. Справочник: в 3 томах / под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Ленинград : Химия, 1977 . – т. 3 – 608 с.: табл. – Библиогр.: с. 591-593. – Текст : непосредственный.

29 ГОСТ 12.1.030-81 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Защитное заземление. Зануление (с Изменением N 1) = Occupational safety standards system. Electric safety. Protective conductive earth, neutralling : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 15.05.81 N 2404 : введен впервые : дата введения 1982-07-01 / разработан Министерством монтажных и специальных строительных работ СССР. М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. – Текст : непосредственный.

30 ГОСТ 30494-2011. Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях = Residential and public buildings. Microclimate parameters for indoor enclosures : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 июля 2012 г. N 191-ст : введен впервые : дата введения 2013-01-01 / разработан ОАО "СантехНИИпроект", ОАО "ЦНИИПромзданий". М.: Стандартиформ, 2019. - Текст : непосредственный.

31 СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* = Daylighting and artificial lighting: национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие приказом Министерства строительства и жилищно-коммунального хозяйства Российской Федерации от 7 ноября 2016 г. N 777/пр и введен в действие с 8 мая 2017 г. : введен впервые : дата введения 2017-05-08 / разработан федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт строительной физики Российской академии архитектуры и строительных наук" (НИИСФ РААСН) и Общество с ограниченной ответственностью "ЦЕРЕРА-ЭКСПЕРТ" (ООО "ЦЕРЕРА-ЭКСПЕРТ"). М.: Стандартиформ, 2016. - Текст : непосредственный.

32 ОСТ 107.12.028-2002 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Легковоспламеняющиеся, горючие, химически опасные и вредные вещества. Требования безопасности при применении, хранении и транспортировании (с Изменением N 1) : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Информационным письмом Российского агентства по системам управления /РАСУ/ 24 апреля 2002 г. N 1762 : введен впервые : дата введения 2002-10-01 / разработан ОАО "Авангард". М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. - Текст : непосредственный.

33 ГОСТ Р 53291-2009 Техника пожарная. Переносные и передвижные устройства пожаротушения с высокоскоростной подачей огнетушащего вещества. Общие технические требования. Методы испытаний (с Изменением N 1) = Portable and movable devices of fire extinguishing with high-velocity submission of fire quenching matter. General technical requirements. Test methods : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 февраля 2009 г. N 67-ст : введен впервые : дата введения 2010-01-01 / разработан Федеральным государственным учреждением "Всероссийский ордена "Знак Почета" научно-исследовательский институт противопожарной обороны" (ФГУ ВНИИПО МЧС России). М.: Стандартиформ, 2014. - Текст : непосредственный.

34 ГОСТ Р 53325-2012 Техника пожарная. Технические средства пожарной автоматики. Общие технические требования и методы испытаний (с Изменениями N 1, 2) = Fire techniques. Means of fire automatics. General technical requirements and test methods : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2012 г. N 1028-ст : введен впервые : дата введения 2014-01-01 / разработан Федеральным государственным бюджетным учреждением "Всероссийский Ордена "Знак почета" научно-исследовательский институт противопожарной обороны МЧС России" (ФГБУ ВНИИПО МЧС России). М.: Стандартиформ, 2014. - Текст : непосредственный.

35 Бас В.И., Безопасность жизнедеятельности в ЧС [Текст] : учебное пособие / В.И. Бас [и др.] ; Сибирский государственный технологический университет – Красноярск, СибГТУ, – 200 с. – Текст : непосредственный.

36 Постановление администрации г. Красноярск №444 от 25.05.2006 «О порядке сбора, вывоза, утилизации и переработки быт., промышленных и прочих отходов в городе Красноярске».

37 Федеральный № 89 – ФЗ закон от 24.06.1998 Об отходах производства и потребления.

38 СанПиН 2.1.7.1322 - 03. Гигиенические требования к размещению и обезвреживанию отходов производства и потребления. Утверждено постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30 апреля 2003 года N 80. М.: Стандартиформ, 2005. - Текст : непосредственный.

39 Кузичкин С.И. Методические указания к выполнению экономической части выпускной квалификационной научно-исследовательской работы / С.И. Кузичкин ; Сибирский государственный технологический университет. – Красноярск : СибГТУ, 2009. – С. 12. – Текст : непосредственный.

40 Экономика предприятия: учебное пособие / И.В. Сергеев [и др.] – Москва: Финансы и статистика, 2003. – С. 304.– Текст : непосредственный.

41 Григорьев В.Д. Экономика предприятия химических отраслей промышленности [Текст]: Учебное пособие / В.Д. Григорьев, – Казан.гос.технол. ун-т. Казань : 2004 – 352 с.

42 Евдокимов, В. Б. Местные органы власти зарубежных стран: правовые аспекты / В. Б. Евдокимов, Я. Ю. Старцев. — Москва : Издательство «Спарк», 2001. — С. 251.

43 Абрамкин, В.В. Экономика предприятия. Часть 1 : / В.В. Абрамкин, Т.Л. Первушина, Ж.Г. Щербакова. – Красноярск : СибГТУ, 2005. – С. 128.