

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор Інституту органічної  
хімії НАН України

Кальченко В.І.

Органічний ПІБ



Ідентифікаційний номер (підпис)

№ 05417325

М.П.

## АНОТОВАНИЙ ЗВІТ

про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проєкту  
із виконання наукових досліджень і розробок

Розробка методології безпечного та масштабованого застосування нестабільних діазоалканів  
як реагентів для органічного синтезу з використанням проточних реакторів  
(назва Проєкту)

Назва конкурсу: Підтримка досліджень провідних та молодих учених  
Реєстраційний номер Проєкту: 2020.02/0265

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту): 2020.02/0265, Розробка методології безпечного та масштабованого застосування нестабільних діазоалканів як реагентів для органічного синтезу з використанням проточних реакторів

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу Підтримка досліджень провідних та молодих учених протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

### 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту  
Початок – «06» листопада 2020 року;  
Закінчення – 2022 рік.

Загальна вартість Проєкту, грн.: 11 893 879 грн.

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 1 983 929 грн.

2-й рік 4 952 225 грн.

3-й рік 4 957 725 грн.

### 2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту буде залучено 5 виконавців, з них:

доктори наук 2;

кандидати наук 3;

інші працівники 0.

1. **Волочнюк Дмитро Михайлович** – керівник Проєкту, Інститут органічної хімії НАН України, завідувач відділу хімії біологічно активних сполук, док. хім. наук.
2. **Роженко Олександр Борисович** – Інститут органічної хімії НАН України, завідувач відділу фізико-хімічних досліджень, док. хім. наук.

3. **Пашенко Олександр Євгенійович** – Інститут органічної хімії НАН України, м.н.с. відділу фізико-хімічних досліджень, канд. хім. наук.
4. **Слободянюк Євгеній Юрійович** – Інститут органічної хімії НАН України, молодший науковий співробітник, відділу хімії біологічно активних сполук, канд. хім. наук.
5. **Гайдай Олександр Васильович** – Інститут органічної хімії НАН України, молодший науковий співробітник, відділу хімії біологічно активних сполук, канд. хім. наук.

### 3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(І) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Команда хіміків: доктор хімічних наук **С. Рябухін** - головний дослідник та керівник проєкту, доцент Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка (ІВТ КНУ). Він є фахівцем з комбінаторних методів в органічній хімії, елементо-органічної хімії, біоорганічної хімії, масштабування та розробки методологій хімічних процесів, розробки нових реакцій та процедур. Він має 15+ років досвіду роботи з управління відділом комбінаторної хімії та проєктами хімічного аутсорсингу з провідними світовими фармацевтичними та агрохімічними компаніями. Доктор Рябухін має 64 наукові публікації (Scopus), h-індекс 18. Членом команди є висококваліфікований молодий вчений, **к.х.н. П. Носик** (30 років, 8 наукових праць у Scopus, h-індекс - 5).

### 4. ОПИС ПРОЄКТУ

#### 4.1. Мета Проєкту

- розробка безпечних та ефективних протоколів для генерації та синтетичного застосування нестабільних діазоалканів (НДА);
- проточної фотохімічної установки для проточних хімічних реакцій за участю НДА;
- кінетичні та теоретичні дослідження меж застосування розроблених проточних процедур та їх масштабування;
- удосконалення розуміння механізмів досліджених реакцій.

#### 4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

- синтез прекурсорів для дослідження методів генерування НДА;
- розробка оптимальних умов для генерування діазометану;
- виготовлення та запуск напівпромислового проточного фотохімічного апарату;
- дослідження застосування отриманого діазометану в різноманітних реакціях;
- отримання кінетичних та теоретичних даних;
- оптимізація умов генерації НДА, масштабування реакцій;
- публікація результатів

#### 4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Діазометан ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) та інші нестабілізовані діазоалкани (НДА) є ефективними, але вкрай небезпечними реагентами. Нещодавно був запропонований безпечний проточний процес генерації НДА в водному розчині з подальшим переводом його в органічну фазу. Проте, методів безпечної та ефективної генерації НДА та їх (напів)промислового використання досі не створено, а хімія інших НДА все ще залишається невивченою.

- Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Налаштування оптимізованих протоколів реакцій для генерування діазометану дозволить вводити його в реакції етерифікації, циклопропанування та [3+2]-циклоприєднання; синтезу діазокетонів, які будуть надалі використовуватися для гомологізації кислот за допомогою перегрупування Вольфа, в реакціях з нуклеофільними реагентами, а також в реакціях ініційованого УФ-випромінюванням [2+2]-циклоприєднання.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Будуть

- розроблені та адаптовані проточні версії відомих синтетичних методів за участю НДА.
- підтверджена структура синтезованих продуктів;
- створений напівпромисловий проточний блок для генерації та фотохімічних перетворень НДА;
- оптимізовані умови реакцій та вивчена їх кінетика та масштабування;
- досліджені механізми реакцій квантово-хімічними методами.

## **5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:**

### **5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)**

Запропонована та випробувана ефективна схема генерації діазометану в проточному режимі. Як вихідна субстанція для генерації діазометану використовувався розчин нітрозометилсечовини. Процес розкладу проходив під дією водного розчину луку (KOH). Отримана водно-органічна суміш, що містить діазометан, подавалася на мембранний дільник, де сухий розчин діазометану відділявся від водного розчину відходів.

Для оптимізації процесу генерування розчину діазометану в органічному розчиннику проведені дослідження для оптимального вибору розчинника та мембрани. Найкращих результатів вдалося досягнути для сумішей розчинників, таких як ТГФ:МТБЕ (МТБЕ – метил-трет-бутил етер) та ТГФ:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Найбільш ефективними мембранами виявилася ПТФЕ-мембрани PTFE Laminated Membrane Filters від sterlitech.com з розміром пор 0,23, 0,45 і 1,00 мікрон при швидкості потоку органічної фази 30 мл/хв. Використовуючи проточний реактор UOSlab® FlowReactor D1000 виробництва НВО «Укроргсинтез», вказані умови вдалося успішно реалізувати для генерування діазометану з продуктивністю до 0,45 моль/год.

Діазометан, що генерувався в проточному реакторі, далі застосовувався в реакції з активованими амінокислотами. Активація амінокислот здійснювалась при дії на неї етилхлороформіату в присутності N-метилморфоліну як основи, що давало змішані ангідриди. Із останніх при дії двократного надлишку безводного діазометану та наступному перемішуванні протягом 2 годин з хорошими виходами отримували відповідні діазокетони. Їх ретельно очищали за допомогою препаративної хроматографії. Структура двох кристалічних діазокетонів була підтверджена методом рентгеноструктурного аналізу. Протягом 5-6 годин система здатна виробляти більше 1 моля очищеного діазокетону. На першій стадії Проєкту синтезовані 6 діазокетонів в кількостях від десятків до сотні грамів.

Діазокетони є досить стійкими, добре зберігаються та транспортуються, дією галогеноводню легко переводяться у відповідні α-галокетони в кількостях до кількох десятків грам. Зокрема, бромкетони – важливі будівельні блоки для медичної хімії, – отримували взаємодією розчину діазокетону в МТБЕ з концентрованою HBr при температурах нижче -10 °C. Утворений бромкетон не потребує додаткової очистки. В результаті виконання першої стадії проєкту синтезовано 6 бромкетонів.

Діазокетони є цінною сировиною для діастерео- та енантіоселективної гомологізації доступних α-амінокислот. Під дією ультрафіолетового випромінювання та в присутності води (перегрупування Вольфа) вони перетворюються в продукти гомологізації – неприродні β-амінокислоти, які є цінною сировиною для пептидного синтезу. Таким чином, вдалося синтезувати і охарактеризувати перші 6 β-амінокислот. Перспективний варіант такого синтезу – його реалізація в проточній «телескопічній» установці, де генерація діазометану, синтез

діазокетону та реакція гомологізації здійснюються без виділення проміжних сполук в кількостях до десятків грам. Від органічних домішок кінцеві солі  $\beta$ -амінокислот легко відділяються за рахунок розчинності останніх у воді.

### **5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами**

Отримані результати даного етапу Проєкту однозначно демонструють, що розроблений протокол безпечної генерації діазометану має безпрецедентні переваги по продуктивності в порівнянні з існуючою технологією Каппе "трубка в трубці".

### **5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проєкту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)**

Розроблено ефективний підхід до безпечної генерації та синтетичного застосування діазометану ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) – універсального, але токсичного та вибухонебезпечного хімічного реагенту. Проточний реактор робить можливим генерування  $\text{CH}_2\text{N}_2$  та його використання в хімічних та фармацевтичних процесах в кількості 0.45 моль/год. Дана розробка робить можливим впроваджувати у виробництво новітні хімічні процеси з використанням діазометану, такі як етерифікація, циклопропанування, [3+2]-циклоприєднання тощо. Важливими продуктами перетворень діазометану є діазокетони, які, в свою чергу, є зручними вихідними сполуками для отримання галокетонів та неприродних  $\beta$ -амінокислот, важливих напівпродуктів для медичної хімії та фармацевтики.

### **5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці**

Впровадження передових хімічних технологій дозволяє знизити забруднення довкілля; зменшити кількість викидів, які необхідно переробляти; реалізувати нові оригінальні технології отримання відомих та нових продуктів тонкого органічного синтезу. Широке безпечне застосування діазометану як універсального, активного та «атом-економного» хімічного реагенту є необхідним для хімічного виробництва новітньої ери. Розробка таких методологій на базі вітчизняних наукових центрів сприятиме розвитку науки в Україні в цілому, створенню нових наукових шкіл, залученню молодих талановитих кадрів та створенню засад інноваційної економіки України.

#### **Науковий керівник Проєкту**

зав. відділу хімії біологічно активних речовин

(посада)

Д.М. Волочнюк

ПІБ

(підпис)