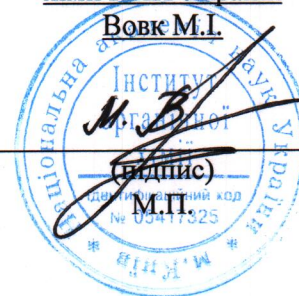


ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор Інституту органічної  
хімії НАН України



## АНОТОВАНИЙ ЗВІТ

про виконану роботу у 2021 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 – «17» травня 2021 року;  
Закінчення – грудень 2021 року.

Загальна вартість Проєкту, грн.: 11 640 752 грн.

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 1 983 929 грн.

2-й рік 4 699 100 грн.

3-й рік 4 957 725 грн.

### 2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту буде залучено 8 виконавців, з них:

доктори наук 2;

кандидати наук 3;

інші працівники 3.

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.
6. **Пендюх В'ячеслав Володимирович** – Інститут органічної хімії НАН України, інженер відділу фізико-хімічних досліджень.
7. **Турик Богдан Анатолійович** – Інститут органічної хімії НАН України, інженер відділу фізико-хімічних досліджень.
8. **Шувакін Сергій Іванович** – Інститут органічної хімії НАН України, інженер лабораторії конденсованих гетероциклічних систем.

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

Команда хіміків: **доктор хімічних наук С. Рябухін** - головний дослідник та керівник проекту, 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 проектами 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 безпе-**

чної та ефективної генерації НДА та їх (напів)промислового використання досі не створено, а хімія інших НДА все ще залишається невивченою.

- Новизна Проекту (до 400 знаків)

Налаштування оптимізованих протоколів реакцій для генерування діазометану дозволить вводити його в реакції естерифікації, 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 Проекту, зокрема:

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

За допомогою закупленого і встановленого на попередньому етапі Проекту проточного фотохімічного реактора UOSlab® FlowReactor UF365/450, було синтезовано до 50 діазокетонів в кількостях від десятків до сотні грамів. На даній стадії Проекту показано, що, незалежно від їх структурних особливостей, діазокетони є стабільними до температур 110-142 °С, а отже, є досить безпечними в зберіганні та синтетичному застосуванні.

Молекулярну структуру трьох діазокетонів дослідили методом рентгеноструктурного аналізу монокристалів. У досліджених структурах стабілізація фрагмента  $C=N^+=N^-$  також досягається за рахунок спряження із сусідньою карбонільною групою. Про це свідчать характерні довжини зв'язків та кути в діазометанових фрагментах. Наприклад, зв'язки  $N=N$  у сполуках 3.5, 3.11, 3.16-3.18 є короткими та майже однаковими (1.116-1.131 Å), а зв'язки  $C=N$  також подібні за довжиною (1.310-1.323 Å). В той же час, зв'язки  $C(O)-CN$  дещо вкорочені (1.418-1.438 Å), і близькі до відповідних міжатомних відстаней, характерних для ароматичних сполук. Це вказує на наявність спряження між  $\pi$ -системами  $C=N=N$  та карбонільною групою із внеском резонансної структури  $-C(O^-)=C-N^+ \equiv N$ . Валентні кути  $C=N=N$  близькі до 180° (176.2-178.1°). Знайдені значення довжин зв'язків і валентних кутів є типовими для діазосполук.

Те, що наявність карбонільної групи стабілізує сполуку, підтверджується квантово-хімічними розрахунками (DFT) модельних діазокетонів. При елімінаванні молекули азоту відбувається синхронне перегрупування фрагмента, що залишився, з утворенням відповідного кетену. Розраховані енергії активації  $\Delta G$  для даного процесу є досить високими (34-39 ккал/моль). Теоретично розрахована ентальпія реакції елімінавання молекули азоту для двох модельних структур і перегрупування їх в кетени складала -23.9 та -24.3 ккал/моль, що співпадає із середнім експериментальним значенням ентальпії розкладу діазосполук (-102 кДж/моль, або -24.4 ккал/моль).

Поєднання проточного генерування діазометану із його 1,3-циклоприєднанням до електронодефіцитних алкенів дозволило отримати заміщені піразоліни в кількостях, що перевищують сотню грамів. Визначені межі застосування даної реакції. Встановлено, що фотоініційований розклад піразолінів приводить до утворення відповідних циклопропанів. Реакція є стереоселективною, структура утвореного циклопропану визначається конфігурацією вихідного алкена.

Розроблено протокол синтезу гем-дифтороциклопропенів шляхом повільного додавання реагенту Рупперта-Пракаша. Підхід є зручним і препаративним, придатним для широкого ряду функціональних груп і масштабування. Синтезовано широкий ряд раніше невідомих алкілзамі-

щених та ароматичних дифтороциклопропенів. Деякі з них виявилися стійкими реагентами і не мають жодних ознак деградації під час тривалого зберігання. Їх можна отримувати у мультиграмових кількостях та зберігати протягом тривалого часу у чистому вигляді або у вигляді розчинів.

Оптимізовано методологію [3+2]-циклоприєднання діазооцтових естерів до гем-дифтороциклопропенів та проведено синтез відповідних піридазинів, зокрема похідних з боковим ланцюгом  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , що дозволяє значно розширити можливості функціоналізації цих гетероциклічних сполук. Зокрема, отримані раніше невідомі біциклічні похідні 7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-с]піридазин-3-карбонової кислоти та гідрохлориди 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,2-с]піридазин-3-карбонової кислоти в мультиграмових кількостях. Ці сполуки є потенційно важливими будівельними блоками для медичної хімії.

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

Отримані результати даних етапів Проекту демонструють безперечні переваги проточних синтетичних методів по продуктивності в порівнянні з існуючими технологіями та дозволяє отримання нових будівельних блоків для медичної хімії в мультиграмових кількостях.

## 5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проекту 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 ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) для отримання діазокетонів та для проведення [3+2]-циклоприєднання. Дана розробка робить можливим впроваджувати ці розробки у виробництво. Важливими продуктами перетворень діазометану є діазокетони, піразоліни та заміщені циклопропани, які в свою чергу, є зручними вихідними сполуками для отримання галогенкетонів та неприродних  $\beta$ -амінокислот, важливих напівпродуктів для медичної хімії та фармацевтики. Опублікована стаття *Monosubstituted 3,3-difluorocyclopropenes as a bench-stable reagents: scope and limitations*, автори P.S. Nosik, M.O. Pashko, A.S. Poturai, A.E. Pashenko, A.B. Rozhenko, S. Suikov, S.V. Ryabukhin, D.M. Volochnyuk в журналі *Eur. J. Org. Chem.*, що належить до кuartиллю Q1/Q2.

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

Безпечне застосування діазометану є перспективним та вкрай необхідним для сучасного органічного синтезу. Розробка такої методології сприятиме розвитку сучасної хімічної промисловості, розвитку науки в Україні та створенню нових наукових шкіл. Впровадження новітніх хімічних технологій знизить забруднення довкілля; зменшить кількість викидів, які необхідно переробляти; допоможе реалізувати нові оригінальні технології отримання відомих та нових продуктів тонкого органічного синтезу.

**Науковий керівник Проекту**  
зав. відділу хімії біологічно активних речовин  
(посада)

Д.М. Волочнюк  
ПІБ

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)