



ВОЛОЧНЮК

Дмитро Михайлович —
доктор хімічних наук, професор,
завідувач відділу медичної хімії
Інституту органічної хімії
НАН України

ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ІЗ БЕЗПЕЧНИМ ВИКОРИСТАННЯМ ДІАЗОМЕТАНУ

**Стенограма доповіді на засіданні
Президії НАН України 5 листопада 2025 року**

У доповіді наведено отримані співробітниками Інституту органічної хімії НАН України наукові результати, які свідчать про значний прогрес у розробленні наукових основ створення активних компонентів сучасних та перспективних лікарських засобів із використанням такого високо-ефективного, але надзвичайно токсичного й вибухонебезпечного реагенту, як діазометан. Запропонована конструкція проточних реакторів власної розробки уможливорює безпечну роботу з діазометаном і дає змогу отримувати цінні органічні продукти в безперервному режимі й у необхідних для промислового виробництва кількостях.

Шановний Анатолію Глібовичу! Шановні члени Президії!

В органічній хімії завжди існувала величезна проблема, пов'язана з використанням газоподібних токсичних реагентів, особливо в умовах промислового виробництва. В окремих випадках рішення для хімічної індустрії було знайдено, але здебільшого небезпечні речовини застосовують лише в лабораторному масштабі. Тому перед науковцями стоїть важливе завдання щодо забезпечення роботи з такими реагентами для одержання корисних продуктів у великих кількостях.

Наприклад, розглянемо такий високоєфективний реагент, як діазометан $\text{CH}_2=\text{N}_2$. Ця найпростіша діазосполука є класичним універсальним реагентом і має потужний синтетичний потенціал, однак діазометан дуже токсичний при вдиханні або контакті зі шкірою і надзвичайно вибухонебезпечний (чутливий до ударів, тепла, світла та інших факторів). Крім того, його неможливо зберігати у великих кількостях, а тому доводиться синтезувати безпосередньо перед застосуванням. Через це в промисловості діазометан практично не використовують, на-

магаючись замінювати його більш безпечними реагентами. Зокрема, свого часу замість діазометану спробували використати його силільований аналог — триметилсилілдiazометан, але з 2011 р. після двох летальних випадків, які сталися на фармацевтичних підприємствах у Канаді і Сполучених Штатах Америки, напращування і транспортування цієї речовини також заборонено.

Втім, діазометан — дуже ефективний реагент у реакціях естерифікації, метилювання, циклопропанування, циклоприєднання. Особливо важливим для потреб медичної хімії, фармацевтики, агрохімічної індустрії є те, що він являє собою зручний будівельний блок у процесах метилювання функціональних груп, і такі реакції привносять у структуру органічної сполуки один атом вуглецю. До того ж цей реагент майже ідеальний з точки зору екології, оскільки побічним продуктом реакцій за його участі є молекула азоту. Використання діазометану відкриває «зелений» шлях до отримання діазокетонів, які є незамінними інтермедіатами для одержання напівпродуктів у виробництві багатьох сучасних ліків. Зараз у фармацевтичній промисловості діазокетони отримують обхідними шляхами, а використання діазометану уможливило пряий шлях і дає змогу значно підвищити ефективність синтезу.

Однак що ж робити з тим, що діазометан є однією з найтоксичніших і найбільш вибухонебезпечних речовин з відомих на сьогодні людству?

Рішення проблеми небезпечності роботи з діазометаном полягає у використанні проточного реактора. У ньому, на відміну від звичайного реактора, реакція відбувається не у великому об'ємі, а в невеличкій зоні, де два безперервні потоки розчинів безпосередньо контактують один з одним, і продукт, що утворюється в результаті їх взаємодії, миттєво виводиться із зони реакції (рис. 1). При цьому діазометан не накопичується, оскільки відразу після того, як він утворився, вступає в реакцію.

Проаналізувавши літературу, ми натрапили лише на одне повідомлення 2002 р., в якому згадувалося застосування проточного реактора для генерування діазометану в про-

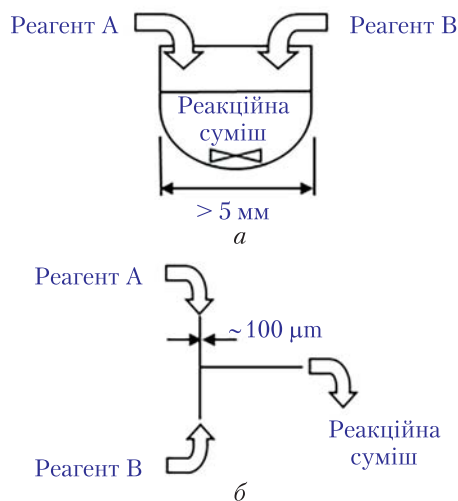


Рис. 1. Відмінність перебігу реакції в реакторі постійного об'єму (а) і в проточному реакторі (б)

мислових умовах. Втім, отриманий продукт був «мокрим», тобто містив домішки води, що обмежувало його використання у переважній більшості процесів подальшого синтезу. В лабораторній практиці відомо кілька підходів до одержання «сухого» діазометану (тобто діазометану в органічному, а не у водному розчиннику), але жоден з них не дає змоги масштабувати процес до промислового використання. Тому ми прийняли рішення (значною мірою цьому сприяло отримання гранту Національного фонду досліджень України) розробити схему генерування в проточному режимі розчину діазометану в органічній фазі з можливістю легкого масштабування кількості отриманого продукту.

Наша ідея полягала в генеруванні діазометану у двофазному середовищі. Спочатку вихідна речовина — нітрозометилсечовина (або інший прекурсор) — розкладається під дією водного розчину сильного луку в безперервному потоці органічного розчинника, а потім отримана водно-органічна суміш, що містить діазометан, спрямовується в мембранний сепаратор, де органічний («сухий») розчин діазометану відокремлюється від водної фази.

У результаті в Інституті органічної хімії НАН України в партнерстві з ТОВ «НВП «УкрОргСинтез» було створено проточний

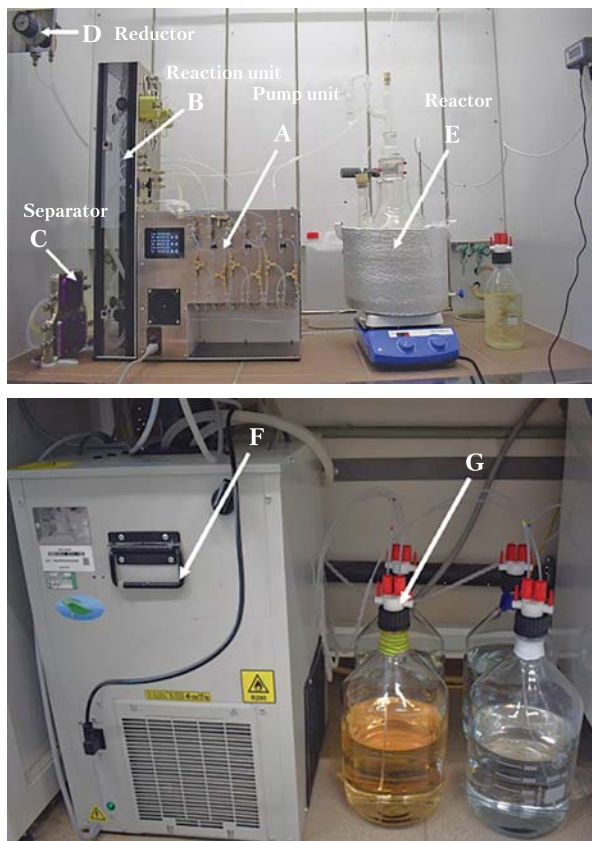


Рис. 2. Зовнішній вигляд проточного реактора для генерування діазометану

реактор власної розробки, унікальною особливістю якого є генерування дуже малих кількостей безводного діазометану в органічній фазі, що мінімізує ризики роботи з цією небезпечною речовиною. До того ж цей метод дозволяє контролювати селективність, підвищує відтворюваність результатів і забезпечує легке масштабування процесу. На рис. 2 наведено загальний вигляд цього технологічного рішення — установку скомпоновано у вентиляційній шафі, де частину обладнання розміщено зверху, а частину — внизу шафи.

Однак, незважаючи на те, що ми успішно сконструювали такий проточний реактор, залишалася величезна кількість невирішених питань, пов'язаних з функціонуванням установки та оптимізацією параметрів (температура, концентрації реагентів, швидкість потоку, вибір

прекурсора та органічної фази, тип мембрани тощо). Дослідження цих проблем тривали ще приблизно півтора року, але врешті-решт нам вдалося знайти відповіді на більшість питань.

З усіх комерційно доступних на сьогоднішній день прекурсорів діазометану ми обрали *N*-нітрозометилсечовину (MNU), хоча в більшості лабораторій світу дослідники віддають перевагу діазальду (*N*-метил-*N*-нітроз-*p*-толуолсульфонамід), що пояснюється його меншою токсичністю. Однак отримані нами дані щодо кінетики і температури утворення діазометану показали, що, по-перше, саме використання MNU дає змогу згенерувати діазометан за більш низьких температур (-15°C порівняно з $+25^{\circ}\text{C}$ для діазальду), що набагато зменшує навантаження на проточну систему в плані контролю температури, а по-друге, саме для *N*-нітрозометилсечовини ми знайшли оптимальні умови розчинності у водно-органічній фазі.

Завдяки цьому нам вдалося досягти надзвичайно високої продуктивності нашого проточного реактора — 0,45 моль/год. Наразі це є рекордним показником для лабораторних та дослідницьких проточних установок з генерування діазометану (для порівняння: найкращі з них продукують 0,1 моль/год).

Крім того, зважаючи на токсичність *N*-нітрозометилсечовини, було розроблено відповідний протокол проведення робіт з нею, який передбачає генерування MNU безпосередньо перед самим синтезом діазометану та утилізацію залишків, щоб запобігти накопичуванню небезпечної речовини.

Вирішивши проблему безпечного генерування діазометану, ми перейшли до наступного етапу — використання його як ефективного реагенту в органічному синтезі.

Насамперед ми зосередилися на отриманні важливих будівельних блоків у медичній хімії — хіральних діазокетонів, що синтезуються з доступних α - та β -амінокислот зі збереженням асиметричного центру. Ці сполуки є перспективними реагентами для реакцій циклоприєднання та гетероциклізації, а також для генерування *in situ* відповідних нестабільних хіральних бромкетонів — цінних вихідних сполук

для одержання багатьох гетероциклічних продуктів зі збереженням хірального залишку, конденсованих тіазолів, імідазолів тощо.

З використанням проточних реакторів власної розробки нам вдалося досягти продуктивності 200 г відповідних діазокетонів за годину. Причому продукти, отримані за цією проточною технологічною схемою, не потребують подальшого очищення.

Загалом бромекетони є визнаними інтермедіатами в органічному синтезі, але на відміну від діазокетонів, з яких їх отримують, це нестабільні речовини, їх не можна довго зберігати і транспортувати. Застосування проточних реакторів дозволило нам уперше запропонувати використання стабільних діазокетонів замість нестабільних бромекетонів, що є значним внеском у розвиток органічного синтезу.

Потім, побачивши, які широкі можливості відкривають проточні технології, ми вирішили використати діазокетони для гомологізації карбонових амінокислот за Арндтом—Ейстертом. Ми поєднали синтез діазокетонів із діазометану в єдину, так звану телескопічну, систему, що дозволило проводити синтез без виділення проміжних продуктів, а отже, значно підвищити ефективність та безпечність процесу. За цією технологією послідовно відбувається каскад реакцій: генерування діазометану, синтез діазокетону, а потім фотохімічна (під дією ультрафіолету) гомологізація амінокислот у реакторі, спеціально розробленому для проведення фотохімічних перетворень у проточному режимі. Цей реактор (рис. 3) також було створено в партнерстві з компанією «УкрОргСинтез».

Запропонована нами схема дає змогу отримувати гомологізовані аналоги амінокислот у напівпромислових масштабах. Чому це так важливо? Річ у тім, що класичний підхід до проведення реакцій діазокетонів ґрунтується на їх розкладанні в присутності солей срібла як каталізатора. Однак є ціла низка субстратів, для яких за цих умов перегрупування не відбувається, — або цей процес ускладнений стерично, або субстрати містять сірку, яка отруєє каталізатор, або це NFmoc- та OtBu-вмісні субстрати, природа захисту яких на сьогодні до



Рис. 3. Зовнішній вигляд фотохімічного проточного реактора

кінця не зрозуміла. Натомість у розробленому нами фотохімічному процесі з використанням проточних реакторів цих обмежень немає. Незважаючи на те, що конструкція такого реактора досить складна, потребує подвійного термостатування і досить потужних джерел світла, важливою є сама можливість отримання відповідних хіральних неприродних β -амінокислот як цінних вихідних сполук у пептидному синтезі, необхідних для задоволення потреб сучасної фармацевтики.

За браком часу лише коротко розповім про ще одне застосування проточного генерування діазометану в реакціях [2+3]-циклоприєднання з подальшим фотохімічним перетворенням отриманих продуктів. Для прикладу розглянемо класичну реакцію [2+3]-циклоприєднання діазометану до акрилових кислот.

Ще в 1970-х роках було виміряно кінетику цієї реакції, потім вивчено стереохімію, але залишалося безліч нюансів, які заважали її використанню в органічному синтезі. Лише у 2013 р. це перетворення вперше застосували препаративно для синтезу відповідних піразолів, цікавих для медичної хімії та агрохімії, але йшлося про незначні кількості отриманого продукту, на рівні сотень міліграмів. Звісно, для промислових потреб цього замало.

Маючи у своєму арсеналі вже розроблені системи безпечного генерування діазометану та фотохімічної активації молекул, ми взяли

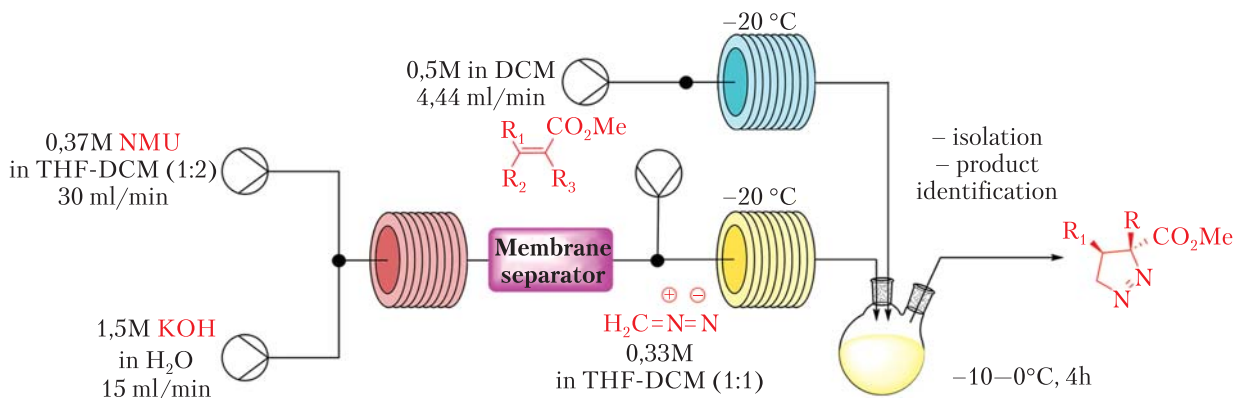


Рис. 4. Схема синтезу циклопропанів у реакції [2+3]-циклоприєднання діазометану до акрилатів з використанням проточних реакторів, яка забезпечує високі виходи продуктів

за вирішення цієї проблеми. Було досліджено основні закономірності перебігу реакції [2+3]-циклоприєднання діазометану на досить широкому колі акрилатів і виокремлено чотири групи субстратів за їхньою реакційною здатністю. До однієї із цих груп ми віднесли субстрати, які взагалі не вступають у цю реакцію, і, відповідно, далі вивчали особливості трьох груп щодо синтезу гетероциклічних сполук різного складу та будови.

З використанням проточних реакторів нам вперше вдалося отримати серії заміщених Δ^1 - і Δ^2 -піразолінів у кількостях порядку 200 г за один цикл синтезу.

Потім ми дослідили можливість фотохімічної активації процесу деструкції одержаних піразолінів до відповідних циклопропанів. Зрештою, було розроблено методології синтезу циклопропанів з використанням каскаду реакцій у проточному режимі і фотохімічного проточного реактора (рис. 4).

Високопродуктивне фотохімічне розкладання піразолінів відкриває можливості для одержання функціоналізованих циклопропанів, зокрема раніше недоступних циклопропанкарбонових кислот, які є перспективними напівпродуктами синтезу лікарських засобів нового покоління.

Накопичений експериментальний досвід у галузі проточних технологій дав нам можливість поширити їх застосування на іншу гру-

пу надзвичайно ефективних, але також дуже небезпечних реагентів — металоорганічні сполуки літію, цинку та магнію. У світі немає аналогів таких технологій, а їхня актуальність зумовлена необхідністю створення технологій напівпромислового виробництва проміжних продуктів для подальшого синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів. І тут дуже корисною стає розроблена нами система телескопічних (тобто без виділення проміжних сполук) перетворень токсичних реагентів. Для вирішення цього завдання ми розробили оригінальні проточні реактори, придатні для промислового застосування, і безпечні процедури прямого C-H-метилування гетероароматичних субстратів та обміну галоген/метал.

Використанням проточних реакторів ми зацікавилися вже досить давно. У 2007 р. Інститут органічної хімії НАН України в рамках співпраці з НВП «Єнамін» отримав перший такий реактор H-cube виробництва угорської компанії Thales Nano Inc. Однак конструкції пропонувані на ринку проточних реакторів не зовсім відповідали нашим потребам, тому у 2016 р. ми дійшли висновку, що слід самим розробляти необхідні нам реактори, що й почали робити у тісній співпраці з українською компанією «УкрОргСинтез». У 2017 р. ми вже мали перший прототип проточного фотореактора, про який ішлося вище, друге покоління таких реакторів було розроблено в 2022 р.

Проточні реактори для генерування діазометану ми створили у 2021 р.

У 2018 р. було створено перше покоління реакторів для літіювання, впроваджених на фармпідприємстві «Фармак», в 2020 р. — друге покоління, а в 2024 р. з'явилося третє і четверте покоління, причому ці реактори вже програмовані і призначені не лише для літій- і магнійорганічної хімії, а й для роботи з цинкоорганічними похідними.

На завершення зазначу, що створення сучасних проточних реакторів — завдання дуже

непросте. Для його вирішення необхідно забезпечити участь фахівців з різних галузей знань і мати досить багато матеріальних та фінансових ресурсів. Тому один академічний інститут без участі бізнесу зробити це не може. Саме завдяки тому, що нам вдалося знайти бізнес-партнерів, ми змогли перетворити наукову ідею на технологію, придатну для промислового виробництва.

Дякую за увагу!

*За матеріалами засідання
підготувала О.О. Мележик*

Dmytro M. Volochnyuk

Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6519-1467>

HIGHLY EFFICIENT SYNTHESIS OF ORGANIC COMPOUNDS WITH SAFE USE OF DIAZOMETHANE

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, November 5, 2025

The report presents scientific results obtained by the staff of the Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, which indicate significant progress in the development of scientific foundations for the creation of active components of modern and promising medicines, in particular, it concerns the synthesis using such a highly effective, but extremely toxic and explosive reagent as diazomethane. The proposed development of flow reactors of our own creation enables safe work with diazomethane and allows obtaining valuable organic products in a continuous mode and in quantities necessary for industrial production.

Cite this article: Volochnyuk D.M. Highly efficient synthesis of organic compounds with safe use of diazomethane (transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, November 5, 2025). *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2026. (1): 48—53. <https://doi.org/10.15407/visn2026.01.048>