

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ імені В. І. ВЕРНАДСЬКОГО
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

УКРАЇНСЬКИЙ ХІМІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 8

Том 90 / Vol. 90

2024

<https://ucj.org.ua>

UKRAINIAN
CHEMISTRY
JOURNAL

Зміст

НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Л. М. Рождественська, К. О. Куделко, О. В. Пальчик, Ю. С. Дзязько, Г. С. Бубела
НАНОПОРИСТІ ПОЛІМЕРНО-НЕОРГАНІЧНІ ПЛАСКІ МЕМБРАНИ
ДЛЯ КОНЦЕНТРУВАННЯ ПЕСТИЦИДІВ. 43

ФІЗИЧНА ХІМІЯ

Т. С. Губецька, О. А. Хайнакова, Н. Г. Кобилінська
СОРБЦІЙНЕ ВИЛУЧЕННЯ ФАРМПРЕПАРАТІВ ІЗ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ
ЗА ДОПОМОГОЮ Ni(II), Fe(III)-ШАРУВАТИХ ПОДВІЙНИХ ГІДРОКСИДІВ
ТА ЇХНІХ ФЕРОМАГНІТНИХ ОКСИДІВ 56

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Аліція Взорек, Олександр Е. Сорочинський, Карел Д. Кліка, Таїзо Оно,
Цзяньлін Хань, Вадим А. Солошонок
АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ ХІРО-ОБМЕЖЕНИХ ГЛУТАМІНОВИХ КИСЛОТ
І СПОРІДНЕНИХ СПОЛУК ЗА ДОПОМОГОЮ РЕАКЦІЙ МІХАЕЛЯ 83

Contents

INORGANIC CHEMISTRY

L.M. Rozhdestvenska, K.O. Kudelko, O.V. Palchik, Y.S. Dzyazko, G.S. Bubela NANOPOR POLYMER-INORGANIC FLAT MEMBRANES FOR PESTICIDE CONCENTRATION.....	43
---	----

PHISICAL CHEMISTRY

T.S. Hubetska, O.A. Khainakova, N.G. Kobylinska SORPTIVE REMOVAL OF PHARMACEUTICALS FROM AQUEOUS SOLUTIONS USING Ni(II),Fe(III)- LAYERED DOUBLE HYDROXIDES AND THEIR FERROMAGNETIC OXIDES.	56
---	----

ORGANIC CHEMISTRY

Alicja Wzorek, Alexander E. Sorochinsky, Karel D. Klika, Taizo Ono, Jianlin Han, Vadim A. Soloshonok ASYMMETRIC SYNTHESIS OF CHI-CONSTRAINED GLUTAMIC ACIDS AND RELATED COMPOUNDS VIA MICHAEL ADDITION REACTIONS	83
---	----

НАНОПОРИСТІ ПОЛІМЕРНО-НЕОРГАНІЧНІ ПЛАСКІ МЕМБРАНИ ДЛЯ КОНЦЕНТРУВАННЯ ПЕСТИЦИДІВ

Л. М. Рождественська^{*1}, К. О. Куделко¹, О. В. Пальчик¹, Ю. С. Дзязько¹, Г. С. Бубела²

¹Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України,
просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ 03141, Україна;

²Національний університет «Києво-Могилянська академія»,
вул. Г. Сковороди, 2, Київ 04070, Україна

*e-mail: ludar777@ukr.net

Для видалення та концентрування пестицидів розроблено полімер-неорганічні мембрани, які отримано модифікуванням активного шару комерційних мікро- та ультрафільтраційної мембран наночастинками гідратованого діоксиду цирконію (ГДЦ). Модифікування змінює пористу структуру цієї складової мембран за рахунок утворення проміжків між інкорпорованими наночастинками та гідролізу полімерів. Встановлено, що розмір пор, який визначає розділові властивості модифікованих мембран, становить 4–33 нм. Наночастинки модифікатора мають розмір 10–100 нм, розташовані в активному шарі і забезпечують вторинну пористість, яка запобігає незворотному забрудненню мембран. Мембрани було протестовано водними розчинами комерційних пестицидів, діючі речовини яких відносять до похідних бензойної кислоти і сульфоналсечовини. Встановлено, що послідовна фільтрація розчинів під низьким тиском (до 2 атм) через полімер-неорганічні мембрани з більшими та меншими порами і подальша адсорбція біовугіллям знижує вміст пестицидів у воді нижче рівня гранично допустимих концентрацій. Наприклад, остаточний вміст похідної сульфоналсечовини становив $5 \cdot 10^{-4}$ г·дм⁻³. Концентрат, отриманий при баромембранному розділенні, можна використати як комерційний продукт.

Ключові слова: полімер-неорганічна мембрана, гідратований діоксид цирконію, інкорпоровані наночастинки, нанопори, мікрофільтрація, ультрафільтрація, пестицид.

ВСТУП. Пестициди – це речовини для захисту сільськогосподарських культур від небезпечних шкідників та захворювань, а також пригнічення розвитку бур'янів. Заходи захисту рослин, які передбачають застосування цих речовин, є необхід-

ними для забезпечення стабільно високих врожаїв. У світі щорічно використовують близько 2 мільйонів тонн пестицидів [1]. Найчастіше застосовують гербіциди (47,5% від загальної кількості пестицидів) [2]. Екологічні наслідки використання цих

речовин зумовлені, в основному, їхньою стійкістю до деградації, що негативно впливає на біорізноманіття водойм [3]. Ці речовини потрапляють до поверхневих та підземних вод зі стоками сільськогосподарських угідь та промислових підприємств, діяльність яких пов'язана з виробництвом та фасуванням пестицидів, а також з утилізацією використаної тари [4]. Підприємства, які виробляють та розфасовують пестициди, становлять небезпеку для довкілля, оскільки концентрація цих речовин у стічних водах, як правило, значно перевищує гранично допустиму. Результатом є штрафні санкції та втрата цінних комерційних продуктів. Пестициди також накопичуються у водних рослинах та в організмах тварин – мешканців водойм, звідки вони згодом можуть потрапити і до організму людини через харчові ланцюжки, а також через питну воду.

Негативний вплив пестицидів на здоров'я людини може проявлятися як у вигляді легкого нездужання (подразнення шкіри та очей, головний біль, запаморочення, нудота), так і важких захворювань (онкохвороби, діабет, респіраторні захворювання, неврологічні розлади, порушення репродуктивної функції) [5, 6]. Таким чином, видалення пестицидів із промислових стоків є актуальною проблемою.

Для вирішення цього завдання було запропоновано кілька стратегій, таких як хімічні, фізичні та біологічні методи [7]. Біологічні методи включають оброблення води активним мулом, обробку *in-vitro* з використанням мікробних решток, анаеробно-аеробне біологічне оброблення, мембранний біореактор. Хімічні методи – це процеси хлорування [8], озонування [9],

ультрафіолетове оброблення [10] та поглиблене окислення [7]. Всі вказані способи забезпечують руйнування пестицидів з утворенням кінцевих продуктів CO_2 та H_2O в ідеальному випадку. Однак часто утворюються токсичні побічні продукти [11]. Також для видалення пестицидів з води часто застосовують адсорбцію [12–14]. Проте для регенерації адсорбенту в промисловості зазвичай застосовують термооброблення, яке призводить до деградації пестицидів [15], що унеможлиблює отримання концентрату цих речовин, на відміну від неруйнівних методів.

Фізичні методи передбачають мембранне розділення, яке відносять до неруйнівних [7]. Для цього застосовують нанофільтрацію [16], зворотний [17] та прямий осмос [18]. Недоліками цих методів є високий тиск (нанофільтрація і зворотний осмос), повільна швидкість і проблема допоміжного розчину (прямий осмос). Також для концентрування пестицидів використовують мікрофільтрацію [19] та ультрафільтрацію [20]. Їхньою перевагою перед нанофільтрацією та зворотним осмосом є значно нижчий тиск. Максимальне вилучення токсичних речовин із застосуванням ультрафільтраційної мембрани досягало 95% [20], а мікрофільтраційної – 80% [19]. Утворений концентрат можна використати повторно.

Проблемою полімерних фільтрувальних мембран є їхнє забруднення органічними речовинами (фаулінг) [20, 21]. Для уникнення цієї проблеми поширеним підходом є модифікування мембран гідрофільними компонентами, наприклад, новітніми вуглецевими наноматеріалами, неорганічними іонами [21, 22] або їхніми композитами [21–23]. Крім цього, модифікування мікро-

фільтраційних мембран дозволяє посилити їхні розділові властивості – вони набувають здатності затримувати не лише колоїдні частинки [22, 23], а й низькомолекулярні речовини, наприклад, барвники [21, 22].

Метою цієї роботи є розроблення мембран з антифаулінговими властивостями для концентрування пестицидів. Завдання включають дослідження морфології цих матеріалів, визначення розміру пор, які забезпечують їхню розділову здатність, та дослідження вилучення пестицидів із води, зокрема зі застосуванням до пермеату адсорбційного методу. Як полімерні матриці було обрано мікро- та ультрафільтраційна мембрани. Для модифікування використовували гідратований діоксид цирконію (ГДЦ), адже для гідратованих оксидів багатовалентних металів притаманні іонообмінні властивості [24], що зумовлюють високий поверхневий заряд таких матеріалів [25]. Саме дисоційовані або протоновані функціональні групи ГДЦ забезпечують його гідрофільність, що унеможливує або принаймні мінімізує фаулінг мембран, які містять цей модифікатор. За своєю поведінкою такі мембрани аналогічні матеріалам, які містять гідрофосфат цирконію [26]. Це дає можливість використовувати ГДЦ для модифікування інертних [21, 23] та іонообмінних [27] полімерів, які використовують для баро- [21, 23] та електромембранного [27] розділення. Раніше нами було застосовано спосіб об'ємного модифікування мембран ГДЦ [23, 28]. У зазначеній роботі модифікували лише активний шар мембран для підвищення їхньої продуктивності. На відміну від [28], де досліджували видалення з води емульсованого арилоксифеноксіпропіонату, мембрани з модифікова-

ним активним шаром використовували для вилучення похідних бензойної кислоти і сульфонілсечовини з істинних розчинів.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Вихідними полімерними матрицями для модифікування обрано мікрофільтраційну та ультрафільтраційну мембрани (SuezSepa, Sterlitech, США), активний шар яких виготовлено з поліаміду (ПА) та поліакрилонітрилу (ПАН) відповідно. Золь гідроксокомплексів $Zr(0,1M\ ZrOCl_2)$ отримували аналогічно [14]. Активний шар мембран просочували золем після видалення повітря з пор, потім витримували в ексікаторі над $0,1\ M\ NH_4OH$ протягом 24 год, промивали водою, обробляли ультразвуком частотою 30 кГц в ультразвуковій ванні Bandelin (Bandelin, Угорщина) і сушили за кімнатної температури. Таким чином було отримано модифіковані мембрани, їх марковано як ПА-ГДЦ та ПАН-ГДЦ.

Морфологію та хімічний склад мембран вивчали за допомогою скануючого електронного мікроскопа TescanMira 3LMU з детектором InBeam (TESCAN, Чехія). Для забезпечення провідності на поверхню зразків було нанесено ультратонкий шар золота. Для оцінки загальної кількості ГДЦ у модифікованих мембранах (у вигляді зневодненого ZrO_2) зважений зразок спалювали за $1000\ ^\circ C$, а залишок знову зважували. Пористу структуру мембран досліджували методом адсорбції – десорбції азоту за допомогою приладу AUTOSORB NOVA-6B (Quantochrome Instruments, США).

ТЕМ-дослідження активного шару мембрани ПА-ГДЦ проводили за допомогою просвічуючого електронного мікроскопу JEOL JEM 1230 (Jeol, Японія). Попередньо активний шар було видалено з поверхні

мембрани та подрібнено. Змочування мембран водою досліджували за допомогою тензіометра Attension Theta Lite Tensiometer (Biolin Scientific, США). Пористість за змочуванням визначали просочуванням зважених зразків водою та нонаном (ідеально змочуючою рідиною) за 25 °С. Об'єм заповнених пор розраховували за збільшенням маси мембрани з урахуванням густини рідини за вказаної температури.

Тестування мембран проводили у фільтрувальній комірці з тангенціальним потоком рідини. Потік рідини (J) оцінювали як відношення кумулятивного об'єму (V) пермеату на виході з комірки впродовж часу фільтрації (τ) до площі мембрани. На основі вивчення пропускання води в стаціонарному стані було розраховано проникність мембрани (L) згідно з рівнянням [29]:

$$J = L\Delta P, \quad (1)$$

де ΔP – перепад тиску. Традиційно проникність виражають у несистемних одиницях $\text{л м}^{-2}\text{год}^{-1}\text{атм}^{-1}$.

Як модельні об'єкти тестування мембран було обрано комерційні гербіциди («Укравіт», Україна) з активними діючими речовинами дикамба (похідна бензойної кислоти) та нікосульфурон (похідна сульфоналсечовини). Ці речовини досить добре розчинні у воді – їхня розчинність становить 1.3 (дикамба) та 7.5 (нікосульфурон) г дм^{-3} . Попередньо комерційні препарати розводили водою у 1000 разів. Концентрація діючих речовин у модельних розчинах становила 125 та 45 мг дм^{-3} . Іншими словами, отримані рідини являли собою істинні розчини.

В усіх випадках фільтрування здійснювали при 1 атм. Розчин нікосульфурону пропускали через мембрану ПА-ГДЦ, для видалення залишку пестициду отриманий перме-

ат фільтрували з використанням мембрани ПАН-ГДЦ. Пермеат, одержаний таким чином, пропускали через адсорбційну колонку, заповнену біовугіллям, яке отримували з лактози окисленням концентрованою сірчаною кислотою [13]. Діаметр колонки становив 0,8 см, об'єм шару біовугілля – 5 см^3 , швидкість руху рідини – 0,15 $\text{см}^3 \text{с}^{-1}$.

У випадку дикамби проведено 2 серії експериментів: (i) послідовне пропускання розчину через мембрану ПА-ГДЦ та адсорбційну колонку, (ii) фільтрування через мембрану ПАН-ГДЦ із подальшим пропусканням пермеату через колонку. В усіх випадках вміст діючої речовини у вихідному розчині становив 125 мг дм^{-3} .

Зразки пермеату та концентрату аналізували за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1290 із потрійним квадрупольним детектором Agilent 6400 (Agilent, США).

Морфологія мембран на основі ПА

Результати СЕМ-досліджень вихідних та модифікованих мікрофільтраційних мембран наведено на рис. 1а, б. Для мембрани на основі ПА спостерігаємо пори неправильної форми, їхній розмір становить 100–500 нм. Щодо мембрани ПА-ГДЦ, то її пори мають круглу або близьку до неї форму, а розмір пор – переважно 50–300 нм. Глобули на поверхні мембрани відповідають полімеру. ТЕМ-зображення активного шару показує наявність агрегованих наночастинок HZD (рис. 1в), розмір яких становить 10–100 нм, а найбільші частинки мають зазубрені краї. Таким чином, скоріш за все, ці утворення складаються з первинних наночастинок, тобто являють собою агрегати. Інкорпоровані частинки утворюють так звану *вторинну пористість*, яка може бути відповідальною за розділову здатність мембран.

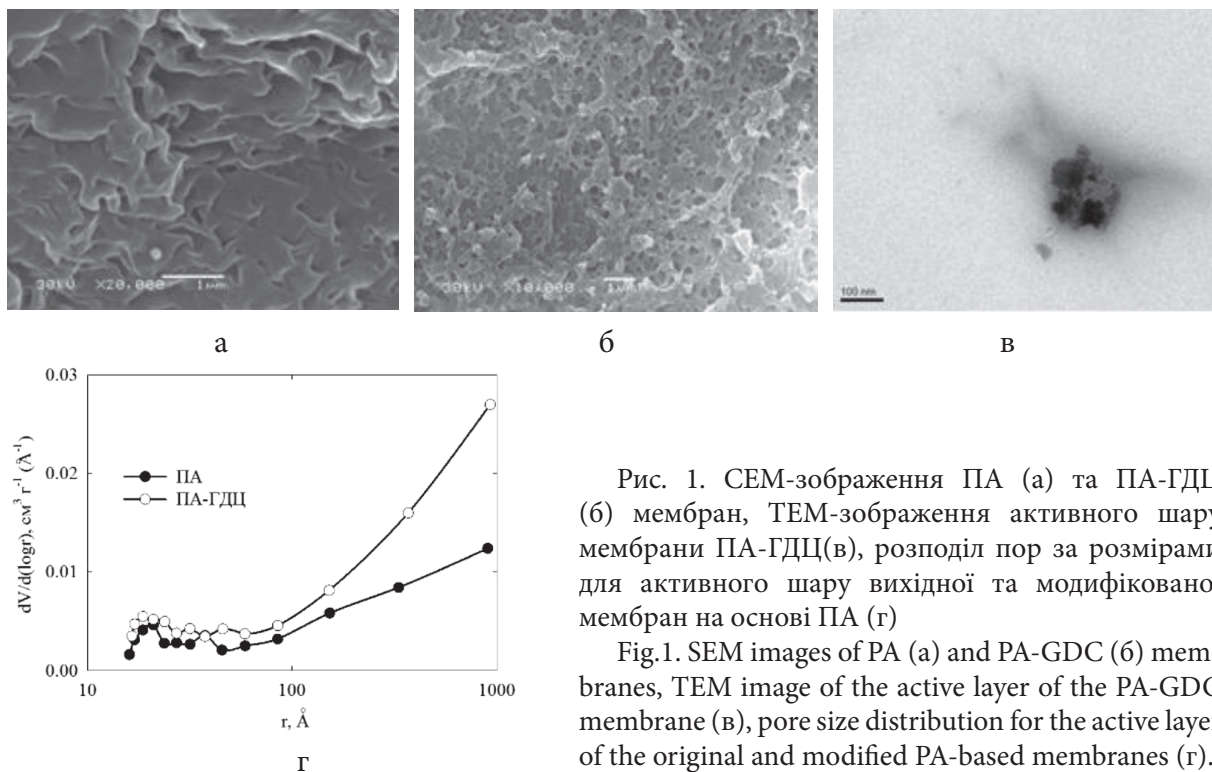


Рис. 1. СЕМ-зображення ПА (а) та ПА-ГДЦ (б) мембран, ТЕМ-зображення активного шару мембрани ПА-ГДЦ(в), розподіл пор за розмірами для активного шару вихідної та модифікованої мембран на основі ПА (г)

Fig.1. SEM images of PA (a) and PA-GDC (б) membranes, TEM image of the active layer of the PA-GDC membrane (в), pore size distribution for the active layer of the original and modified PA-based membranes (г).

Модифікування призводить до збільшення об'єму пор в області радіусів 1–10 нм (рис. 1г), що може свідчити про появу додаткових пор у цьому діапазоні за рахунок трансформації активного шару (за рахунок частинок ГДЦ). У більшому діапазоні радіусів зміна пористої структури може бути зумовлена розтягуванням полімеру та екрануванням пор полімеру неорганічною складовою.

Морфологія мембран на основі ПАН

СЕМ-зображення мембран на основі ПАН наведено на рис. 2. Видно, що зовнішня поверхня вихідної мембрани ПАН сформована блоками полімеру (рис. 2 а), також на поверхні спостерігаємо глобули полімеру. Між блоками помітні щілиноподібні отвори, максимальна ширина яких стано-

вить ≈ 50 нм. На зображенні поперечного перерізу модифікованої мембрани видно макропористу підкладку, яка складається зі щільно упакованих волокон, розмір пор між ними досягає кілька десятків мікрон. На підкладці розташовано активний шар, товщина якого становить до 500 нм (рис. 2 б). Деякі утворення еліптичної форми в підкладці, скоріш за все, являють собою полімер. Модифікування призводить до розширення пор на поверхні активного шару, вони стають більш протяжними (рис. 2 в). Крім того, деякі полімерні блоки склеюються. Як видно зі зображень, на поверхні активного шару не спостерігаємо жодних дефектів. Однак фокусування електронного пучка на окремих ділянках активного шару призводить до його розтріскування (рис. 2 б).

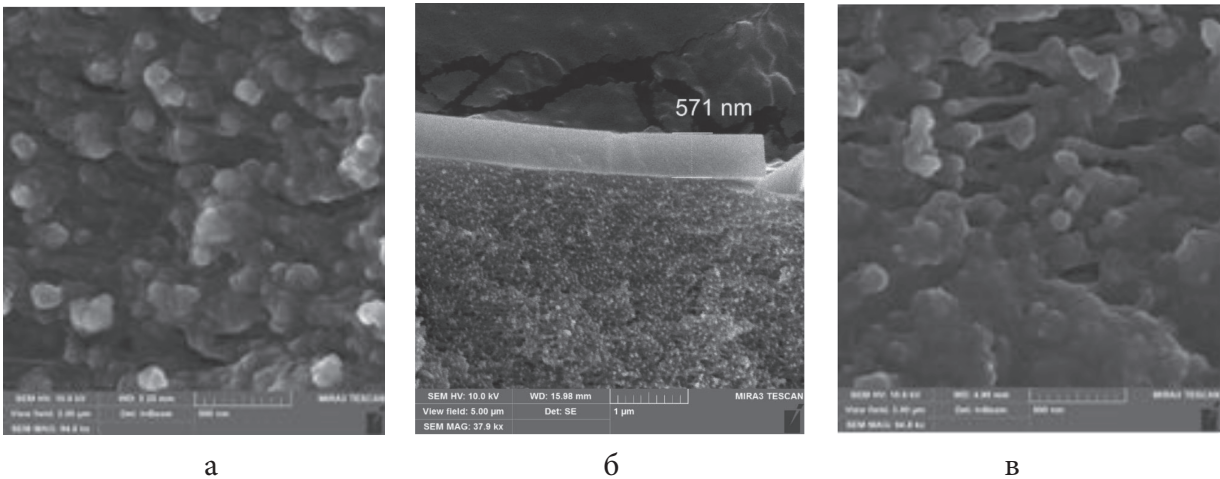


Рис. 2. СЕМ-зображення мембран ПАН (а) та ПАН-ГДЦ (б, в). Ділянки: зовнішня поверхня активного шару (а, в), поперечний переріз (б)
Fig. 2. SEM images of PAN membranes (a) and PAN-GDC (б,в). Sections: outer surface of the active layer (а, в), cross-section (б).

Хімічний склад мембран ПА-ГДЦ
Table 1.
Chemical composition of PA-GDC membranes.

Розташування	Вміст, ат. %			
	C	N	O	Zr
Перед фільтруванням				
Активний шар	49	2	16	33
Переріз	63	22	13	2
Після фільтрування води під тиском				
Активний шир	48	3	15	34
Переріз	61	23	13	3

Найбільша кількість модифікатора виявлена саме на зовнішній поверхні активного шару, ця область характеризується найменшим вмістом азоту (табл. 1). Безпосередньо під зовнішньою поверхнею

кількість ГДЦ значно менша, а вміст азоту вищий. Невелика втрата азоту зовнішньої поверхні (кількість вуглецю залишається практично без змін) зумовлена гідролізом ПАН як у кислому, так і в лужному середовищах під час модифікування [30] (кислоти та луги спричиняють також гідроліз і ПА). Оскільки ПАН та ПА трансформуються водночас з осадженням ГДЦ, то частинки неорганічної складової міцно закріплюються в полімерах, які виконують функцію зв’язуючого. Це забезпечує стійкість вбудованих частинок до дії тиску. З табл. 1 видно, що кількість цирконію на поверхні активного шару практично не змінюється після фільтрування.

Гідрофільні властивості мембран та фільтрування води

Модифіковані мембрани містять приблизно однакову кількість ГДЦ, який підвищує гідрофільність їхньої поверхні та пор (табл. 2).

Табл. 2.

Характеристики мембран

Table 2.

Membrane characteristics.

Мембрана	ПА	ПА-ГДЦ	ПАН	ПАН-ГДЦ
Макропориста основа	поліефір		Нетканый лавсан	
Вміст ZrO_2 , ваг. %	–	3.5	–	4.1
Крайовий кут змочування, градус	69.52	42.74	72.65	64.83
ϵ , вода, %	0.48	0.44	0.48	0.44
ϵ , нонан, %	0.56	0.48	0.52	0.46
L , л $m^{-2} год^{-1} атм^{-1}$	324	130	19	4
r , нм	51.5	33	9.5	4

Іншою причиною гідрофілізації може бути наявність карбоксильних груп, які утворюються при гідролізі полімеру під час модифікування. Загальна пористість, яка визначається за водою і нонаном, зменшується через екранування пор частинками ГДЦ, а також через трансформацію полімеру, спричинену гідролізом. Різниця між пористістю за водою та нонаном зменшується на 4% (ПА→ПА-ГДЦ) і 2% (ПАН→ПАН-ГДЦ), що свідчить про деяке зменшення вмісту гідрофобних пор (на відміну від іонообмінних мембран [32] мембрани ПА та ПАН практично не набухають у воді). Фактично всі пори, які змочуються водою, є доступними за перебігу баромембранного розділення. Модифікування також призводить до зменшення кута змочування водою; приклад для ПА та ПА-ГДЦ наведено на рис. 6.

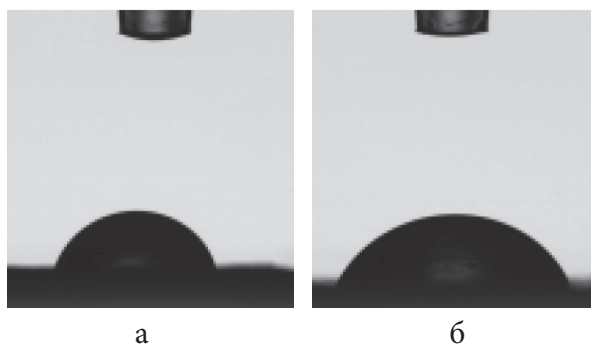


Рис. 3. Змочування ПА (а) та ПА-ГДЦ (б) водою

Fig. 3. Wetting of PA (a) and PA-GDC (b) with water.

Порівняно з вихідними модифіковані мембрани демонструють зменшення проникності за водою приблизно у 2.5 та 5 разів (див. табл. 2). Іншими словами, вбудовані частинки ГДЦ зменшують продуктивність мембран. Це може бути викликано трансформацією або макропористої основи, або активного шару, або обох цих складових. Водночас хімічний склад мембран залишається незмінним після фільтрування, що вказує на стабільність частинок модифікатора в мембрани під дією тиску. Порівняно з об'ємно модифікованими матеріалами [28], проникність мембран, у яких модифікованим є лише активний шар, є дещо вищою.

Проникнення води через мембрану визначається її пористістю (ϵ), з однієї сторони, та розміром пор – з іншої. Радіус пор можна оцінити за допомогою рівняння Хагена – Пуазейля [29]:

$$r = \sqrt{\frac{8\mu t \Delta x J}{\epsilon \Delta P}}. \quad (1)$$

Тут t – коефіцієнт звивистості ($t \approx 2$ [33]), Δx – товщина мембрани, μ – динамічна в'язкість.

Як свідчать дані табл. 2, введення частинок ГДЦ до активного шару призводить до зменшення пор, які визначають розділову здатність. Ультрафільтраційні мембрани характеризуються розміром пор у межах 0.001–0.1 мкм. Тому за цим показником модифіковану ПАН-ГДЦ мембрану можна віднести до нано- ультрапористої. Це дає можливість використовувати полімер-неорганічні матеріали для фільтрування розчинів пестицидів.

Фільтрування пестицидів

При пропусканні модельного розчину нікосульфурону через мембрану ПА-ГДЦ її проникність становила $9.4 \text{ л м}^{-2} \text{ год}^{-1} \text{ атм}^{-1}$, а концентрація цієї речовини у пермеаті знижувалася до 1 мг дм^{-3} . Порівняно з вихідним розчином вміст нікосульфурону зменшувався у 45 разів. За подальшого фільтрування отриманого пермеату з використанням мембрани з меншими порами (ПАН-ГДЦ) її продуктивність була меншою у ≈ 50 разів. Проте прийом послідовного фільтрування через мембрани з більшими та меншими порами дозволив знизити концентрацію діючої речовини у пермеаті до 0.009 мг дм^{-3} . Результатом подальшого застосування адсорбційного методу було зниження вмісту нікосульфурону у воді до $0.0005 \text{ мг дм}^{-3}$, що нижче рівня ГДК (0.001 мг дм^{-3}). Цей метод доцільно використовувати і для оброблення концентрату, який утворюється на другій стадії фільтрації і не має комерційної цінності. Варто особливо підкреслити, що мембрани ефективно затримують саме низькомолекулярну сполуку. Вочевидь це пов'язано з її зв'язуванням з іншими компонентами комерційного препарату, наприклад, з поверхнево-активними речовинами. В результаті мембрани затримують

саме колоїдні частинки, що містять пестициди.

Одним із факторів, який визначає швидкість фільтрування органічних речовин, є фаулінг мембран. Для його оцінки застосовано моделі блокування та звуження пор, а також осадотворення на поверхні активного шару [34]. Встановлено лінійний характер залежностей $\tau/V - V$, де τ – час (рис. 4). Це свідчить про те, що забруднення спричинено акумулюванням осаду саме на зовнішній поверхні мембрани, звідки забруднення може бути легко видалено зворотним потоком пермеату або гідродинамічними пульсаціями.

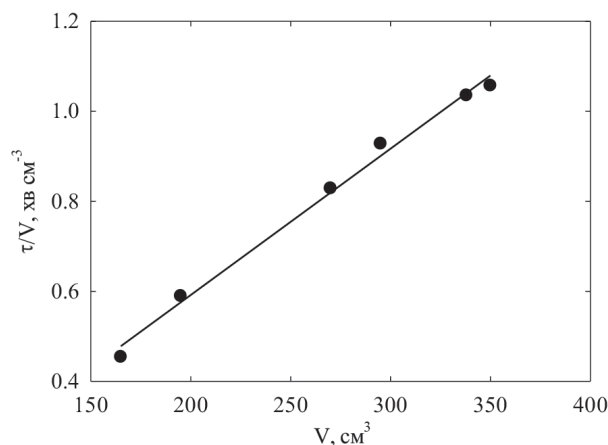


Рис. 4. Застосування моделі забруднення зовнішньої поверхні мембрани ПА-ГДЦ нікосульфуроном

Fig. 4. Application of the model of contamination of the outer surface of the PA-GDC membrane with nicosulfuron.

При фільтруванні розчину дикамби початкової концентрації 125 мг дм^{-3} через мембрану ПА-ГДЦ концентрація цієї сполуки у пермеаті зменшувалася до 2 мг дм^{-3} . Фільтрування розчину такої ж початкової концентрації через мембрану з

меншими порами призводить до більш суттєвого зниження вмісту дикамби в пермеаті (0.05 мг дм^{-3}). У подальшому адсорбція дозволяє знизити вміст пестициду до рівня ГДК (0.02 мг дм^{-3}) або навіть нижче (0.01 мг дм^{-3}) у випадку пермеату, отриманого при використанні мембран ПА-ГДЦ та ПАН-ГДЦ відповідно.

Фільтрування дозволяє сконцентрувати розчин дикамби у 10 разів, тобто збільшити її вміст до 1.25 г дм^{-3} . Згідно даних виробника, витрати комерційного препарату становлять $0.5 \text{ дм}^3 \text{га}^{-1}$. Для отриманого концентрату витрати становлять 1 дм^3 на 200 м^2 , що передбачає його застосування на малих земельних ділянках.

ВИСНОВКИ. Інкорпорування наночастинок ГДЦ до активного шару мікро- та ультрафільтраційних мембран призводить до збільшення об'єму пор у діапазоні 1–10 нм, що спричинено трансформацією активного шару мембран, який визначає розділову здатність. Іншою причиною є гідроліз полімерів (поліаміду та поліакрионітрилу) при перебігу модифікування. Більш того, гідролізований полімер виконує функцію сполучного, що запобігає втраті наночастинок під дією тиску. Неорганічна складова забезпечує не тільки високу розділову спроможність мембран, а й антифаулінгові властивості. Полімер-неорганічні мембрани рекомендовано застосовувати для очищення рідких відходів підприємств, які виробляють та розфасовують пестициди. Концентрат, що містить один або декілька пестицидів, можна використовувати як комерційний продукт для боротьби з бур'янами на невеликих земельних ділянках, між тротуарною плиткою тощо.



Роботу виконано в межах держбюджетної теми НАН України «Розроблення мембран, модифікованих композитами на основі полімерів із неорганічними гідрофілізуючими та антибактеріальними добавками, для вилучення токсичних і цінних компонентів із водних розчинів», державний реєстраційний номер: 0122U001235.

NANOPOR POLYMER-INORGANIC FLAT MEMBRANES FOR PESTICIDE CONCENTRATION.

**L.M. Rozhdestvenska^{*1}, K.O. Kudelko¹,
O.V. Palchik¹, Y.S. Dzyazko¹, G.S. Bubela²**

¹*V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine,*

32/34 Academic Palladin Avenue, 03141 Kyiv, Ukraine;

²*National University «Kyiv-Mohyla Academy»,
2 G. Skovoroda street, 04070 Kyiv, Ukraine*

**e-mail: ludar777@ukr.net*

Industrial pesticide plants wastewater poses a danger to the environment due to the exceed of threshold limit value of concentration. It causes to fines and the loss of valuable commercial products. This work proposes a problem solution comprising the removal of pesticides from water by the baromembrane method. The advantages of this approach are obtaining a concentrate of pesticides by the non-destructive method. Polymer-inorganic membranes have been developed to remove pesticides from water. They were obtained by

modifying the active layer of commercial micro- and ultrafiltration membranes with nanoparticles of hydrated zirconium dioxide (HZD) with size 10–100 nm. Modification changes the porous structure of active layer due to the formation of gaps between the incorporated nanoparticles as well the polymers hydrolysis. It was established the pore with size 4–33 nm determines the separation properties of the modified membranes. The modifier nanoparticles are located in the active layer. They provide secondary porosity that prevents irreversible contamination of the obtained materials. The membranes were tested with aqueous solutions of commercial pesticides that active ingredient are benzoic acid derivatives and sulfonylurea. It was found sequential filtration under low pressure (up to 2 atm) through polymer-inorganic membranes with larger and smaller pores and following adsorption by biochar reduces the content of pesticides in water below the threshold limit value concentrations. For example, the final content of the sulfonylurea derivative was 0.0005 g dm^{-3} . The obtained concentrate can be used as a commercial product.

Keywords: polymer-inorganic membrane, hydrated zirconiumdioxide, embedded nanoparticles, nanopores, microfiltration, ultrafiltration, pesticide.

ЛІТЕРАТУРА

1. Syafrudin M., Kristanti R.A., Yuniarto A. et al Pesticides in drinking water a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. **18**. 2. P. 468.
2. Alengebawy A., Abdelkhalek S.T., Qureshi S.R. et al Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: ecological risks and human health implications. *Toxics*. 2021. **9**: P. 42.
3. Sharma A., Kumar V., Shahzad B. et al World-wide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *Appl Sci*. 2019. **1**. P. 1446.
4. Mohafrash S.M., Mossa A.T. Disposal of expired empty containers and waste from pesticides. *Egypt J Chem*. 2024. **67**(4). P. 65–85.
5. Schleiffer M., Speiser B. Presence of pesticides in the environment, transition into organic food, and implications for quality assurance along the European organic food chain – A review. *Environ Pollut*. 2022. **313**. P. 120116.
6. Kim K.-H., Kabir E., Jahan S.A. et al Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ*. 2017. **575**. P. 525–535.
7. Saleh I.A., Zouari N., Al-Ghouti M.A. Removal of pesticides from water and wastewater: chemical, physical and biological treatment approaches. *Environ Technol Innovat*. 2020. **19**. P. 101026.
8. Li R., Duan J., Saint C.P. et al. Impact of pre-chlorination on organophosphorus pesticides during drinking water treatment: Removal and transformation to toxic oxon byproducts. *Water Res*. 2016. **105**. P. 1–10.
9. Cruz-Alcalde A., Sans C., Esplugas S. Priority pesticides abatement by advanced water technologies: the case of acetamiprid removal by ozonation. *Sci Total Environ*. 2017. **599–600**. P. 1454–1461.
10. Lakshmipathy K., Sindhu S., Singh A. et al A review on pesticides degradation by using ultraviolet light treatment in agricultural commodities. *eFood*. 2024. **5**(1). P. 129.
11. Kudlek E. Identification of degradation by-products of selected pesticides during oxidation and chlorination processes. *Ecol Chem Eng S*. 2019. **26**(3). P. 571–581.
12. Ponnuchamy M., Kapoor A., Perumal S.K. et al. Sustainable adsorbents for the removal of pesticides from water: a review. *Environ Chem Lett*. 2021. **19**. P. 2425–2463.
13. Dzyazko Y.S., Palchik O.V., Ogenko V.M. et al. Nanoporous biochar for removal of toxic organic compounds from water. *Springer Pro-*

- ceedings in Physics*. 2019. **222**. P. 209–224.
14. Dzyazko Y.S., Ogenko V.M., Shteinberg L.Y. et al Composite adsorbents including oxidized graphene: effect of composition on mechanical durability and adsorption of pesticides. *Him Fiz TehnolPoverhni*. 2019. **10** (4). P. 432–445.
 15. Cansado I.P.P., Mourão P.A.M., Castanheiro J.E.S.F. Performance of regenerated activated carbons on pesticides removal from the aqueous phase. *Processes*. 2023. **11**(8). P. 2496.
 16. Van der Bruggen B., Everaert K., Wilms D et al. Application of nanofiltration for removal of pesticides, nitrate and hardness from ground water: rejection properties and economic evaluation. *J Membr Sci*. 2001. **193**(2). P. 239–248.
 17. Rodríguez-Alegre R., Pérez Megías L., Sanchis S. et al. Nanofiltration & reverse osmosis technical assessment for pesticides removal. *Discov Environ*. 2024. **2**. 52.
 18. Zheng L., Price W.E., McDonald J. et al. New insights into the relationship between draw solution chemistry and trace organic rejection by forward osmosis. *J Membr. Sci*. 2019. **587**. P. 117184.
 19. Zhang Y, Lu H, Wang B et al Removal of imidacloprid and acetamiprid from tea infusions by microfiltration membrane. *Int J Food Sci Technol*. 2015. **50**(6). P. 1397–1404
 20. Vaidyanathan VK, Kumar PS, George J. Poly(methyl vinyl ether-alt-maleic acid)-coated poly(ether ether) sulfone ultrafiltration membranes augmented with silver nanoparticles for the removal of proteins and pesticides from aqueous solutions. *Ind Eng Chem Res*. 2024. **63**(1). P. 275–287
 21. do Nascimento NN, Paraíso CM, Molina LCA et al Innovative trends in modified membranes: A mini review of applications and challenges in the food sector. *Membranes*. 2024. **14**(10). P. 209.
 22. Dzyazko Y., Rozhdestvenska L., Kudelko K. et al. Membranes modified with advanced carbon nanomaterials (review). *Springer Proc Phys*. 2021. **263**. P. 151–174.
 23. Rozhdestvenska L., Kudelko K., Ogenko V. et al. Filtration membranes containing nanoparticles of hydrated zirconium oxide–graphene oxide. *Springer Proc Phys*. 2020. **246**. P. 757–771.
 24. Trivedi P., Axe L. Modeling Cd and Zn sorption to hydrous metal oxides. *Environ Sci Technol*. 2000. **34**. P. 2215–2223.
 25. Maltseva T.V., Pal'chik A.V., Kudelko E.O. et al. Impact of surface properties of hydrated compounds based on ZrO_2 on the value of ionic conduction. *J Water Chem Technol*. 2015. **37**. P. 18–24.
 26. Zmievskii Y., Dziazo Y., Myronchuk V. et al. Fouling of polymer and organic-inorganic membranes during filtration of corn distillery. *Ukrainian Food Journal*. 2016. **5**(4). P. 739–747.
 27. Rozhdestvenskaya L.M., Dzyazko Y.S., Kudelko E.O. et al. Desalination of glycerol-water solutions by electrodialysis using the organo-inorganic membranes. *J. Water Chem. Technol*. 2017. **39**(1). P. 26–32.
 28. Dzyazko Y.S., Rozhdestvenska L.M., Kudelko K.O. et al. Polymer-inorganic membranes for removal of pesticides from water using pressure-driven technique. *Him. Fiz. Tehnol. Pov'erhni*. 2024. **15**(4). P. 534–551.
 29. Mulder M. Basic principle of membrane technology. Springer, Dordrecht. 1996.
 30. Krentsel L.B., Kudryavtsev Y.V., Rebrov A.I., Litmanovich A.D., Plate N.A. Acidic hydrolysis of polyacrylonitrile: effect of neighboring groups. *Macromolecules*. 2001. **34**(16). P. 5607–5610.
 31. Lee J.Y., Kim K.-J. MEG effects on hydrolysis of polyamide 66/glass fiber composites and mechanical property changes. *Molecules*. 2019. **24**(4). 755 pp.
 32. Dzyazko Y., Volfkovich Y., Perlova O. et al. Effect of porosity on ion transport through polymers and polymer-based composites containing inorganic nanoparticles (review). *Springer Proc Phys*. 2019. **222**. P. 235–253.
 33. Manickam S.S., Gelb J., McCutcheon J.R. Pore structure characterization of asymmetric

membranes: non-destructive characterization of porosity and tortuosity. *J. Membr. Sci.* 2014. **454**. P. 549–554.

34. Ho C.C., Zydney A.L. A combined pore blockage and cake filtration model for protein fouling during microfiltration. *J. Colloid Interface Sci.* 2000. **232**. P. 389–399.

REFERENCES

1. Syafrudin M., Kristanti R.A., Yuniarto A. et al Pesticides in drinking water a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. **18**, 2: 468.
2. Alengebawy A., Abdelkhalek S.T., Qureshi S.R. et al Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: ecological risks and human health implications. *Toxics.* 2021. **9**: 42.
3. Sharma A., Kumar V., Shahzad B. et al World-wide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *Appl Sci.* 2019. **1**:1446.
4. Mohafrash S.M., Mossa A.T. Disposal of expired empty containers and waste from pesticides. *Egypt J Chem.* 2024. **67**(4): 65–85.
5. Schleiffer M., Speiser B. Presence of pesticides in the environment, transition into organic food, and implications for quality assurance along the European organic food chain – A review. *Environ Pollut.* 2022. **313**: 120116.
6. Kim K.-H., Kabir E., Jahan S.A. et al Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ.* 2017. **575**: 525–535.
7. Saleh I.A., Zouari N., Al-Ghouti M.A. Removal of pesticides from water and wastewater: chemical, physical and biological treatment approaches. *Environ Technol Innovat.* 2020. **19**: 101026.
8. Li R., Duan J., Saint C.P. et al. Impact of pre-chlorination on organophosphorus pesticides during drinking water treatment: Removal and transformation to toxic oxon byproducts. *Water Res.* 2016. **105**: 1–10.
9. Cruz-Alcalde A., Sans C., Esplugas S. Priority pesticides abatement by advanced water technologies: the case of acetamiprid removal by ozonation. *Sci Total Environ.* 2017. **599–600**: 1454–1461.
10. Lakshmipathy K., Sindhu S., Singh A. et al A review on pesticides degradation by using ultraviolet light treatment in agricultural commodities. *eFood.* 2024. **5**(1):129.
11. Kudlek E. Identification of degradation by-products of selected pesticides during oxidation and chlorination processes. *Ecol Chem Eng S.* 2019. **26**(3): 571–581.
12. Ponnuchamy M., Kapoor A., Perumal S.K. et al. Sustainable adsorbents for the removal of pesticides from water: a review. *Environ Chem Lett.* 2021. **19**: 2425–2463.
13. Dzyazko Y.S., Palchik O.V., Ogenko V.M. et al. Nanoporous biochar for removal of toxic organic compounds from water. *Springer Proceedings in Physics.* 2019. **222**: 209–224.
14. Dzyazko Y.S., Ogenko V.M., Shteinberg L.Y. et al Composite adsorbents including oxidized graphene: effect of composition on mechanical durability and adsorption of pesticides. *Him Fiz TehnolPoverhni.* 2019. **10** (4): 432–445.
15. Cansado I.P.P., Mourão P.A.M., Castanheiro J.E.S.F. Performance of regenerated activated carbons on pesticides removal from the aqueous phase. *Processes.* 2023. **11**(8): 2496.
16. Van der Bruggen B., Everaert K., Wilms D et al. Application of nanofiltration for removal of pesticides, nitrate and hardness from ground water: rejection properties and economic evaluation. *J Membr Sci.* 2001. **193**(2): 239–248.
17. Rodríguez-Alegre R., Pérez Megías L., Sanchis S. et al. Nanofiltration & reverse osmosis technical assessment for pesticides removal. *Discov Environ.* 2024. **2**: 52.
18. Zheng L., Price W.E., McDonald J. et al. New insights into the relationship between draw solution chemistry and trace organic rejection by forward osmosis. *J Membr. Sci.* 2019 **587**: 117184.
19. Zhang Y., Lu H., Wang B. et al. Removal of imidacloprid and acetamiprid from tea infusions by microfiltration membrane. *Int J Food Sci Technol.* 2015. **50**(6): 1397–1404.

20. Vaidyanathan V.K., Kumar P.S., George J. Poly(methyl vinyl ether-alt-maleic acid)-coated poly(ether ether) sulfone ultrafiltration membranes augmented with silver nanoparticles for the removal of proteins and pesticides from aqueous solutions. *Ind Eng Chem Res.* 2024. **63**(1): 275–287.
21. do Nascimento N.N., Paraíso C.M., Molina L.C.A. et al. Innovative trends in modified membranes: A mini review of applications and challenges in the food sector. *Membranes.* 2024. **14**(10): 209.
22. Dzyazko Y., Rozhdestvenska L., Kudelko K. et al. Membranes modified with advanced carbon nanomaterials (review). *Springer Proc Phys.* 2021. **263**: 151–174.
23. Rozhdestvenska L., Kudelko K., Ogenko V. et al. Filtration membranes containing nanoparticles of hydrated zirconium oxide–graphene oxide. *Springer Proc Phys.* 2020. **246**: 757–771.
24. Trivedi P., Axe L. Modeling Cd and Zn sorption to hydrous metal oxides. *Environ Sci Technol.* 2000. **34**: 2215–2223.
25. Maltseva T.V., Palchik A.V., Kudelko E.O. et al. Impact of surface properties of hydrated compounds based on ZrO_2 on the value of ionic conduction. *J Water Chem Technol.* 2015. **37**: 18–24.
26. Zmievskii Y., Dzyazko Y., Myronchuk V. et al. Fouling of polymer and organic-inorganic membranes during filtration of corn distillery. *Ukrainian Food Journal.* 2016. **5**(4): 739–747.
27. Rozhdestvenskaya L.M., Dzyazko Y.S., Kudelko E.O. et al. Desalination of glycerol-water solutions by electrodialysis using the organo-inorganic membranes. *J. Water Chem. Technol.* 2017. **39**(1): 26–32.
28. Dzyazko Y.S., Rozhdestvenska L.M., Kudelko K.O. et al. Polymer-inorganic membranes for removal of pesticides from water using pressure-driven technique. *Him. Fiz. Tehnol. Povirhni.* 2024. **15**(4): 534–551.
29. Mulder M. Basic principle of membrane technology. Springer, Dordrecht. 1996.
30. Krentsel L.B., Kudryavtsev Y.V., Rebrov A.I., Litmanovich A.D., Plate N.A. Acidic hydrolysis of polyacrylonitrile: effect of neighboring groups. *Macromolecules.* 2001. **34**(16): 5607–5610.
31. Lee J.Y., Kim K.-J. MEG effects on hydrolysis of polyamide 66/glass fiber composites and mechanical property changes. *Molecules.* 2019. **24**(4): 755.
32. Dzyazko Y., Volkovich Y., Perlova O. et al. Effect of porosity on ion transport through polymers and polymer-based composites containing inorganic nanoparticles (review). *Springer Proc Phys.* 2019. **222**: 235–253.
33. Manickam S.S., Gelb J., McCutcheon J.R. Pore structure characterization of asymmetric membranes: non-destructive characterization of porosity and tortuosity. *J. Membr. Sci.* 2014. **454**: 549–554.
34. Ho C.C., Zydney A.L. A combined pore blockage and cake filtration model for protein fouling during microfiltration. *J. Colloid Interface Sci.* 2000. **232**: 389–399.

Стаття надійшла 19.05.2024.

СОРБЦІЙНЕ ВИЛУЧЕННЯ ФАРМПРЕПАРАТІВ ІЗ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ЗА ДОПОМОГОЮ Ni(II),Fe(III)-ШАРУВАТИХ ПОДВІЙНИХ ГІДРОКСИДІВ ТА ЇХНІХ ФЕРОМАГНІТНИХ ОКСИДІВ

Т. С. Губецька ¹, О. А. Хайнакова ², Н. Г. Кобилінська ^{1*}

¹Інститут колоїдної хімії та хімії води ім. А. В. Думанського НАН України, бульв. Акад. Вернадського, 42, Київ 03142, Україна;

²Університет Ов'єдо, вул. Х. Клаверія, 8, Ов'єдо 33006, Іспанія
e-mail: kobilinskaya@univ.kiev.ua

Вивчено особливості одержання та структуроутворення гомогенних фаз нітратних форм шаруватих подвійних гідроксидів Ni²⁺ та Fe³⁺(NiFe-LDHs) із різним співвідношенням компонентів у реакційній суміші, а також їхніх оксидних похідних. Проведено порівняльну оцінку їхньої адсорбційної здатності відносно аніонного органічного токсиканта – диклофенаку натрію. Показано, що запропонований метод синтезу шляхом осадження з водного розчину за гідротермальних умов дозволяє отримувати гомогенні фази шаруватих подвійних гідроксидів та їхні магніто-керовані похідні зі структурою шпінелі. Згідно з даними рентгенофазового аналізу, умови одержання зразків забезпечують необхідний рівень кристалічності та характеристичних структурних особливостей синтетичних шаруватих подвійних гідроксидів типу природнього гідроталькиту та фериту нікелю. Показано, що на ефективність сорбційного вилучення одержаними сорбційними матеріалами суттєво впливають умови синтезу. Визначено кінетичні параметри сорбції. Встановлено, що сорбція диклофенаку натрію на одержаних зразках протікає в змішаному дифузійному режимі. Проаналізовано ізотерми адсорбції, показано, що у дослідженому концентраційному інтервалі їх задовільно описує модель Ленгмюра.

Ключові слова: шаруваті подвійні гідроксиди, фармацевтичні препарати, водочисні технології, органічні забруднювачі.

ВСТУП. В останні роки результатом впливу хімічного та біологічного забруднення річкових стоків та підземних водоносних горизонтів, незадовільної водогосподарської діяльності стала низька якість джерел питного водопостачання в світі [1,

2], а також в Україні [3]. Це підвищує ризик впливу канцерогенних та мутагенних факторів на процеси життєдіяльності біологічних систем, у тому числі й на здоров'я людини [4]. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), споживан-

ня недоброякісної питної води є причиною захворювань більшості жителів планети, навіть у розвинених країнах [5], що спричиняє низький показник середньої тривалості життя людства. Це твердження повною мірою стосується сучасної екологічної ситуації в Україні і, насамперед, ситуації з питною водою. Більшість басейнів річок і водоймищ, з яких переважно забезпечують потреби населення у воді, не можна вважати екологічно безпечними. Якщо врахувати нинішні реалії воєнних дій на території України та пов'язаних із цим екологічні та техногенні катастрофи, то антропогенне навантаження на водні ресурси нашої країни зберігатиметься найближчими десятиліттями.

Інтенсивне використання фармацевтичних препаратів у медицині та у ветеринарії призвело до накопичення їх у водних басейнах та ґрунтах [6]. Появу фармацевтичних препаратів у водному середовищі широко обговорюють у літературі останнього десятиріччя [7]. Основними джерелами потрапляння фармацевтичних препаратів у поверхневі природні води є очищені та неочищені муніципальні стічні води, стоки підприємств, неправильно утилізовані фармацевтичні відходи, каналізаційні зливи медичних і ветеринарних установ [8]. Повідомляється, що концентрації фармацевтичних препаратів у поверхневих водах, підземних водах і частково очищеній воді зазвичай менше 0,1 мкг/л, а концентрації в очищеній воді, як правило, нижче 0,05 мкг/л (або 50 нг/л) [9, 10].

Водоочисні споруди ніколи не розробляли для сорбційного вилучення фармацевтичних препаратів і тому вони не можуть видаляти їх повністю. Ефективність вилу-

чення може становити менше 10% у випадку таких фармацевтичних препаратів, як карбамазепін, атенолол, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, мефенамінова кислота, пропранолол, тетрациклін, клофібринова кислота та лінкоміцин [11, 12]. Крім цього, очисні станції не можуть повністю розкладати фармацевтичні препарати [13], оскільки їх, як правило, розроблено для роботи з органічними сполуками, що легко та помірно розкладаються у діапазоні мг/л, а також мають незначну фармацевтичну та біологічну активність. Однак фармацевтична розчинність, здатність до всмоктування, летючість, здатність до біологічного розкладання, полярність і стабільність варіюються в широкому діапазоні, і при цьому присутні фармпрепарати можуть зберігати фармацевтичну активність за дуже низьких (нг/л – мкг/л) концентрацій [14]. Тобто, гранично допустимі концентрації лікарських засобів все ще не є регульованими в навколишньому водному середовищі. Лише передові інструментальні методи, такі як газова та рідинна хроматографії з різними типами мас-аналізаторів, наприклад, із потрійним квадруполом або високої роздільної здатності з різними принципами її реалізації дозволяють їх виявляти, ідентифікувати та визначити у наявних діапазонах концентрацій без додаткової стадії концентрування [14].

Для очищення вод від лікарських засобів та фармпрепаратів запропоновано багато різноманітних методів, які загалом можна розділити на деструктивні та недеструктивні [15, 16]. Серед них можна виділити традиційні методи, а саме біологічне оброблення, мембранні та фільтраційні, у т. ч. й нанофільтрація та обернений осмос [17], а

також ті, що ґрунтуються на різних підходах, що призводять до осадження: коагуляція, флокуляція, седиментація тощо. Звісно, описано й більш сучасні методи очищення вод: електрохімічні, окиснювальні та каталітичні, наприклад, фотокаталітичне окиснення [16]. Перспективними для вирішення проблеми стійкого забруднення води фармацевтичними препаратами є адсорбційні технології, а саме – нові, економічно вигідні адсорбенти [18], які здатні до специфічної взаємодії з ними та мають високі технологічні параметри, що можуть забезпечити високі показники їхнього вилучення з об'єктів навколишнього середовища [19, 20].

Шаруваті подвійні гідроксиди (ШПГ або LDHs) або «аніонні глини» – це гідроталькітоподібні сполуки зі специфічною

шаруватою структурою (*Схема 1*) [21, 22]. Загальна формула цього класу сполук – $[(M(II))_{1-x}(M(III))_x(OH)_2]^{x+} \cdot [A^{n-}]_{x/n} \cdot nH_2O$, де M^{2+} та M^{3+} – іони металів, що знаходяться в октаедричних позиціях бруситоподібних шарів, A^{n-} – аніони, які компенсують позитивний заряд бруситоподібних шарів [22]. Але ці загальні правила для ШПГ не є обмеженнями. Зокрема, відомі шаруваті подвійні гідроксиди, які одержані з використанням одновалентного катіона ($LiAl_2(OH)_6 \cdot nH_2O$), а також із можливістю включення до їхнього складу чотиривалентних металів (Ti, Zr, Sn) [23]. Крім цього, їхній склад не обмежується бінарним поєднанням катіонів й за певних умов кристалічна ґратка змішаних гідроксидів може містити три та навіть чотири різновиди іонів металів [23].

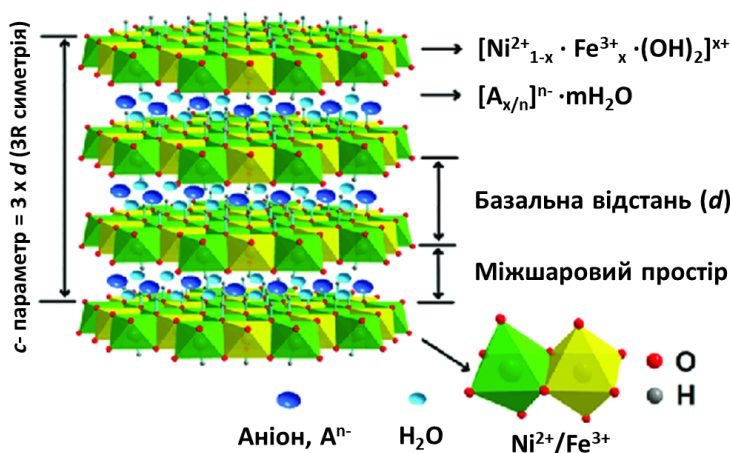


Схема 1. Схематичне зображення будови шаруватих подвійних гідроксидів та їхніх основних характеристик [21]

Особливості структури гідроталькітоподібних сполук та різноманітність катіонів, які можуть входити до їхнього складу, забезпечують специфічні іонообмінні [24], сорбційні [20], електричні [25] та каталітичні [26] властивості шаруватих матеріалів, а також продуктів їхньої термічної деструк-

ції – шаруватих подвійних оксидів [27]. Широко вивченою областю застосування «аніонних глини» стало іонообмінне та сорбційне очищення води [28]. Специфіка полягає в тому, що аніони, що вільно розташовуються в міжшаровому просторі, легко піддаються обміну, тоді як поглинанню органічних

катионів перешкоджає позитивний заряд бруситоподібних шарів. Доведено можливість іонного обміну введених при синтезі аніонів шаруватих матеріалів на практично будь-який неорганічний та численні органічні аніони; єдиним обмеженням є розмір аніона. Загальновизнана точка зору на механізм поглинання аніонів шаруватими гідроксидами полягає у розгляді цього процесу як складного, що включає не тільки іонний обмін, а й сорбцію за рахунок електростатичного тяжіння аніонів позитивно зарядженими бруситоподібними шарами [29]. Встановлено, що природа аніонів міжшарового простору впливає їхню здатність до іонного обміну, найменш схильні до обмінних реакцій – карбонати [30]. Так, у роботі [31] продемонстровано, що Mg , AlNO_3 (у нітратній формі) мають більшу, ніж Mg , AlCO_3 (у карбонатній формі) сорбційну здатність відносно азобарвника амаранту. При цьому, на думку авторів, у разі Mg , Al-NO_3 поглинання органічного барвника зумовлено переважно іонним обміном, а для Mg , Al-CO_3 – азобарвник, ймовірно, бере участь у процесі сорбції з поверхневими групами сорбенту. На адсорбційну поведінку шаруватих матеріалів впливала присутність неорганічних міжшарових аніонів у порядку $\text{HPO}_4^{2-} > \text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{Cl}^-$. До того ж, результати адсорбції показали, що MgAl 500 (кальцинована форма за 500°C) має більшу адсорбційну здатність (1,6 ммоль/г), ніж некальциновані зразки (0,8 і 0,2 ммоль/г для MgAlNO_3 і MgAlCO_3 відповідно).

Водночас до недоліків порошкових матеріалів, у т. ч. шаруватих подвійних гідроксидів, при їхньому застосуванні в сорбційних технологіях водоочищення за статичних умов (коли адсорбент вносять до водного

розчину, що містить аналіт) слід віднести незадовільний поділ фаз. Із метою покращення кінетичних характеристик сорбції в аналітичній практиці останніх років стали використовувати нанорозмірні матеріали, які кількісно відокремити від розчину декантацією неможливо, тому останнім часом особливу увагу приділяють розробленню сорбентів, які можуть бути видалені магнітною сепарацією [32]. Привертає увагу можливість отримання шаруватих подвійних гідроксидів різного складу, які мають магнітні властивості [33, 34]. Так, Накахіра та співавтори у праці [35] повідомляють про отримання методом співосадження сорбентів із магнітним відгуком на основі шаруватих подвійних гідроксидів іонів Mg(II) та Fe(III) , а також іонів Ni(II) та Fe(III) , хоча подібний ефект для зразків Mg , Al-LDH , одержаних за аналогічних умов, був відсутнім. Авторами [36] синтезовано та охарактеризовано Mg , Co(II)/Al , Fe(III)-LDHs , що володіють магнітними властивостями, причому ці властивості виявлялися тільки за одночасного введення до складу зразка катионів заліза та кобальту у значних кількостях. Автори пояснюють цей ефект специфічними феромагнітними взаємодіями $\text{Co}^{2+}\text{-O}^{2-}\text{-Co}^{2+}$ у феромагнетизмі бруситоподібних шарів, а антиферомагнітний зв'язок $\text{Co}^{2+}\text{-O}^{2-}\text{-Fe}^{3+}$ посилює магнетизм прошарків. Загалом такий магнітний ефект спостерігається при введенні до складу сорбентів катионів Fe(II) , Fe(III) , Co(II) та Ni(II) [32]. Однак публікації з ефективного «*one-pot*» синтезу магнітних сорбентів на основі шаруватих подвійних гідроксидів є поки що поодинокими.

Метою цієї роботи було визначити особливості процесів синтезу поліфункціональних матеріалів на основі нітратних форм

шаруватих подвійних гідроксидів катіонів Ni(II) та Fe(III) (*NiFe-LDHs*) із різним вмістом компонентів у реакційній суміші, а також перевірка їхнього потенціалу при сорбційному вилученні фармацевтичних препаратів аніонної природи як найбільш небезпечних органічних токсикантів [37]. Було очікуваним, що підвищення вмісту катіонів Ni(II) позитивно вплине на формування магнітних властивостей одержаних матеріалів, а також їхніх кристалографічних параметрів. Із метою оптимізації властивостей матеріалів для подальшого застосування досліджували вплив гідротермального оброблення на структуру нікель-залізних зразків, варіюючи температуру та час старіння; прагнули встановити, як ці параметри впливають на кристалічність, пористість та структуроутворення отриманих сорбційних матеріалів. Оскільки ці характеристики мають вирішальне значення для сорбційних властивостей, розуміння їхнього взаємозв'язку з умовами синтезу є ключовим для розроблення матеріалів із бажаними властивостями.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. *Реагенти.* Як вихідні реагенти для синтезу сорбентів використовували солі $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ та $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ фірми Sigma-Aldrich (Німеччина) зі вмістом основної речовини $\geq 98,5\%$. $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ та цитрат натрію ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, Na_3Cit) марки VWR Chemicals (Іспанія) зі вмістом $\geq 96,0\%$ та $\geq 97,0\%$ відповідно.

Субстанцію та стандарт диклофенаку натрію ([2-(2,6-дихлоро-анілін)-феніл] ацетат натрію, DFS) отримано від Центру контролю якості лікарських засобів України (Харків, Україна). Стоковий розчин стандарту реагенту готували шляхом роз-

чинення відповідної кількості диклофенаку натрію в бідистильованій воді.

Синтез сорбентів. Синтез зразків на основі *NiFe-LDHs* із різним співвідношенням структуроутворюючих іонів металів проводили методом гідротермального синтезу з використанням сечовини за спільного осадження з водних розчинів солей металів: нітратів заліза (III) і нікелю (II). Розраховані кількості $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, Na_3Cit та сечовини розчиняли в 40 мл дистильованої води та перемішували протягом 10 хв магнітною мішалкою до повного розчинення компонентів. Розчин поміщали в автоклав на 200 мл із тефлоновим вкладишем. Автоклав витримували без перемішування за температури 160 °C або 180 °C упродовж 2–3 днів, а потім охолоджували на повітрі до кімнатної температури. Після охолодження супернатант декантували, до осаду додавали 1 М розчин NaNO_3 для завершення обміну залишкових карбонат-аніонів на NO_3^- іони. Одержаний продукт кілька разів ретельно промивали дистильованою водою та етанолом (70 %). Зразки сушили спочатку за кімнатної температури, а потім за 80 °C упродовж 12 год.

Було синтезовано серію зразків із різним співвідношенням компонентів у реакційній суміші, часом синтезу за сталого pH середовища (**Табл. 1**). Катіонний склад синтезованих зразків скорочено позначали у форматі $\text{Ni}_x\text{Fe}_y\text{-LDHs}$, де x та y – ступені заміщення катіонів Ni(II) та Fe(III) у структурі гідроталькиту, що відповідають співвідношенню катіонів у реакційній суміші під час їхнього синтезу. Особливості умов одержання зразків позначали у форматі $\text{NiFe-LDHs}_{n/m}$, де n та m – температура та тривалість синтезу зразків відповідно (**Табл. 1**).

Склад реакційної суміші та умови синтезу матеріалів

Табл. 1

Table 1.

Composition of the reaction mixture and conditions for the synthesis of materials.

Зразок	$\nu(\text{Ni}^{2+})$, моль	$\nu(\text{Fe}^{3+})$, моль	$\nu((\text{NH}_4)_2\text{CO}_3)$, моль	$\nu(\text{Na}_3\text{Cit})$, моль	$V(\text{H}_2\text{O})$, мл	$T, ^\circ\text{C}$	t , доба
$\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$	0,6	0,3	0,20	2,9	40,0	180	3
$\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/3}$	0,6	0,3	0,20	2,9	40,0	160	3
$\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$	0,6	0,3	0,16	3,0	40,0	160	2
$\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$	0,9	0,3	0,16	3,0	40,0	160	2
$\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$	1,2	0,3	0,16	3,0	40,0	160	2

Термічне оброблення синтезованих матеріалів здійснювали в муфельній печі при доступі повітря за температур 200 та 600 °С. Швидкість нагрівання становила 20 °С/хв, час витримки за заданої температури – 1 год.

Методи дослідження. Ідентифікацію структури та фаз одержаних зразків проводили методом рентгенофазового аналізу на дифрактометрі PANalytical X'PertPro (CuK_α -випромінювання, $\lambda_{\text{Cu}} = 1,54184 \text{ \AA}$) у діапазоні кутів $2\theta = 5\text{--}80^\circ$ із кроком сканування по 2θ 0.02°. Ідентифікацію фаз синтезованих зразків проводили за каталогом ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database*, USA).

Морфологію та мікроструктуру синтезованих матеріалів аналізували скануючою електронною мікроскопією (SEM) за допомогою JSM-6100 (JEOL), а оцінку вмісту цільових та домішкових елементів – енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (EDX) із використанням приставки Microanalysis INCA Energy 200 за робочої напруги 20 кВ.

Термічну поведінку зразків досліджували за допомогою аналізатора TGA/SDTA851

(Mettler Toledo) в інтервалі температур 20–600 °С зі швидкістю нагрівання 10 °С/хв. Максимальний рівень вологості оцінювали шляхом термічного оброблення одержаних зразків за 150°C, попередньо витриманих в умовах 100% вологості за 20 °С до досягнення рівноважного стану.

ІЧ-спектри синтезованих зразків та їхніх похідних було отримано з використанням ІЧ-Фур'є-спектрометра Spectrum Two (Perkin Elmer, USA) шляхом таблетування зразка з KBr в інтервалі 4000–400 cm^{-1} із роздільною здатністю 1,0 cm^{-1} .

Електронні спектри поглинання досліджуваних розчинів реєстрували з використанням спектрофотометра SPECORD® 250 PLUS (Analytik Jena, Німеччина). Вимірювання проводили в кварцових кюветах з оптичним шляхом 1 см у діапазоні довжин хвиль УФ-діапазону відносно бідистильованої води. Температура вимірювань становила $25,0 \pm 0,5$ °С.

Методи визначення концентрації компонентів у розчині. Вихідний розчин диклофенаку натрію готували розчиненням точної наважки субстанції в бідистильованій

воді. Робочі розчини готували розведенням вихідних розчинів безпосередньо перед експериментом. Необхідне значення рН створювали додаванням розчину лугу за постійного контролю рН розчину. Рів-

новажну концентрацію диклофенаку натрію в розчині визначали спектрофотометрично за його власним поглинанням при $\lambda_{\max} = 199 \text{ нм}$ або 276 нм (рН $\geq 5,7$) (Рис. 1).

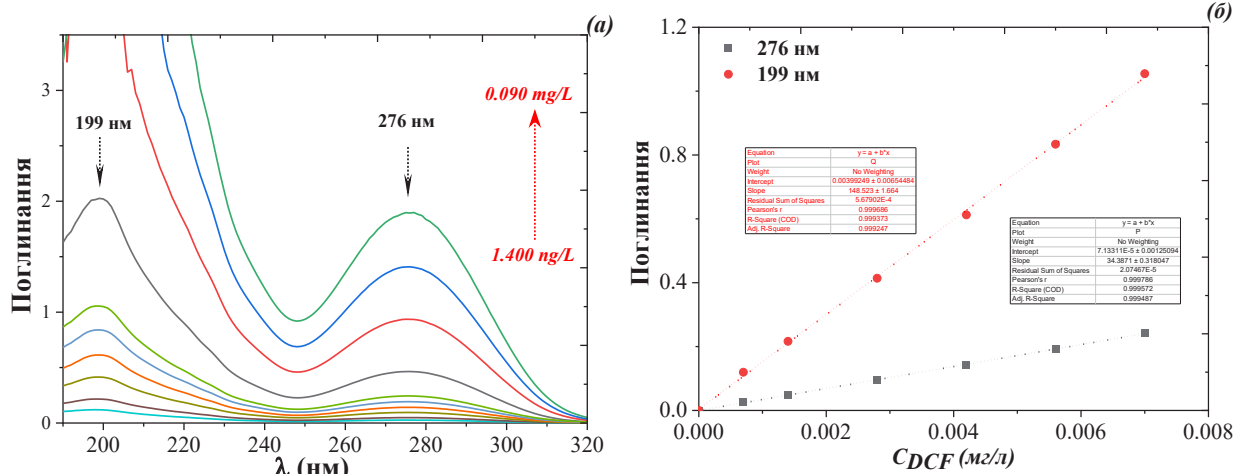


Рис. 1. Електронні спектри поглинання (а) та градувальні залежності (б) для розчинів диклофенаку натрію

Fig. 1. UV-Vis spectra (a) and calibration curves (b) used for the quantitative determination of sodium diclofenac.

Дослідження рівноважної сорбції DFS в ізотермічних умовах. Для отримання ізотерми сорбції застосовували метод окремих наважок із постійним відношенням маси сорбенту/об'єму розчину та рН. При дослідженні сорбції цільового аналіту за ізотермічних умов використовували модельні водні розчини з діапазоном їхньої концентрацій 0,005–0,100 ммоль/л. Отриману суспензію механічно перемішували на орбітальному шейкері (150–250 об/хв) протягом часу, необхідного для встановлення сорбційної рівноваги за кімнатної температури (12 год). Після сорбції водну фазу відокремлювали центрифугуванням при 3500 об/хв (або магнітною сепарацією).

Концентрацію цільового аналіту в розчинах супернатантів контролювали спектрофотометрично за його власним поглинанням при $\lambda_{\max} = 276 \text{ нм}$.

Розрахунок ступеня сорбції аналіту (R , %) та величину сорбції (q_e , мг/г) проводили за формулами:

$$R = (C_0 - C_e) / C_0 \cdot 100\% \text{ та,}$$

$$q_e = (C_0 - C_e) \cdot V / m,$$

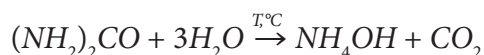
де C_0 і C_e – вихідна та рівноважна концентрації досліджуваної речовини у розчині, мг/л; V – об'єм досліджуваного розчину, л; m – маса сорбенту, г.

Вплив тривалості вилучення DFS із водних розчинів (кінетичні дослідження). Для вивчення кінетики сорбції аналіту на досліджуваних сорбентах проводили серію експериментів у статичному режимі. Зразки сорбентів масою 0,1 г контактували з аліквотами вихідного розчину об'ємом 30 мл. Через задані проміжки часу відбирали аліквоти рідкої фази та визначали в них концентрацію диклофенаку натрію спектрофотометричним методом за максимальної довжини хвилі поглинання 276 нм. Експерименти тривали до повного насичення сорбентів адсорбатом зі встановленою адсорбційною рівновагою у системі.

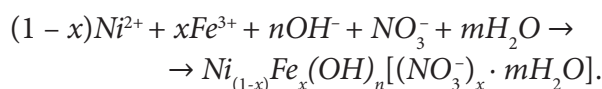
Регенерації зразків після сорбції. Для дослідження регенерації та багаторазового використання сорбційних матеріалів після адсорбційних досліджень зразки піддавали термічному обробленню за температури 400–600 °C у трубчастій печі при доступі повітря зі швидкістю нагрівання 20 °C/хв, час витримки 30 хв за 400 °C.

Синтез та характеристика одержаних сорбентів. У попередніх дослідженнях [38] при синтезі *NiFe-LDHs* як розчин-осаджувач ми використовували суміш гідроксиду і гідрокарбонату натрію, що призводить до появи шаруватих матеріалів винятково в карбонатній формі. Останні експерименти показали, що осадження гідрокарбонатом натрію призводить до низького прояву іонообмінних властивостей шаруватих матеріалів [31]. У зазначеній роботі використовували гідротермальне осадження гідроксидів металів за «м'яких» умов із використанням сечовини як осаджувача. Високе рН реакційної суміші ґрунтується на поступовому виділенні гідроксил-іонів у водне середовище шляхом термічного

розкладання сечовини за хімічною реакцією:



Із наступним осадженням компонентів реакційної суміші за гідротермальних умов:



Фазовий склад та ступінь кристалічності всіх синтезованих зразків ідентифікували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції (**Рис. 2**). Дифрактограми одержаних зразків із різним співвідношенням Ni(II)/Fe(III) у реакційній суміші мають характерний для цього класу сполук набір рефлексів у порядку зростання кута дифракції 2θ при 11,41°, 22,97°, 34,43°, 38,99°, 45,99°, 59,94°, 61,25° та 65,13°, які відповідають базальним відображенням (003), (006), (012), (015), (018), (110), (113) та (116), що вказують на формування шаруватої структури гідроталькиту $(Ni_{0.75}Fe_{0.25}(CO_3)_{0.125}(OH)_2 \cdot 0.38H_2O)$, JCPDS Card № 40–0215). За великих кутів ($2\theta > 50^\circ$) на дифрактограмах *Ni₃Fe-LDHs* є дублет рефлексів, що відповідає базальним відображенням з індексами Міллера (110) та (113), наявність якого свідчить про високий ступінь кристалічності одержаних зразків.

У рентгенівських дифрактограмах (**Рис. 3**) зразків зі збільшенням часу синтезу зразків спостерігаємо появу нових дифракційних піків при $2\theta = 30,1^\circ, 35,5^\circ, 43,1^\circ, 53,4^\circ, 57^\circ, 63,1^\circ$ та $74,9^\circ$, що пов'язано з відповідними індексами Міллера (220), (311), (222), (400), (422), (511), (440) і (533) відповідно, що добре узгоджуються з ICSD Card № 73676 для фериту нікелю (Fd-3m) із гранецентрованою кубічною шпінелевою кристалічною структурою (**Рис. 4a**).

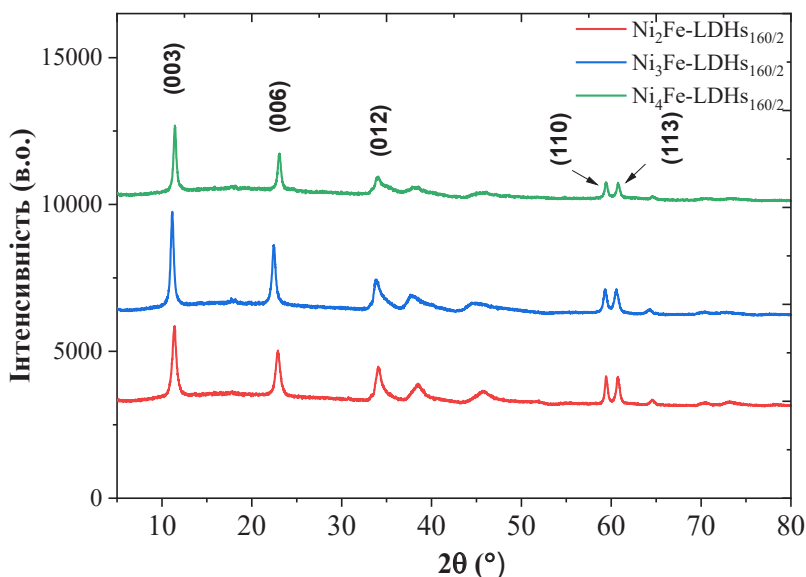


Рис. 2. Порошкові дифрактограми зразків із різним співвідношенням $\text{Ni}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ у реакційній суміші: $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$, $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ та $\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$.

Fig. 2. Powder X-ray diffraction patterns of samples with different $\text{Ni}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ratios in the reaction mixture: $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$, $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ and $\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$.

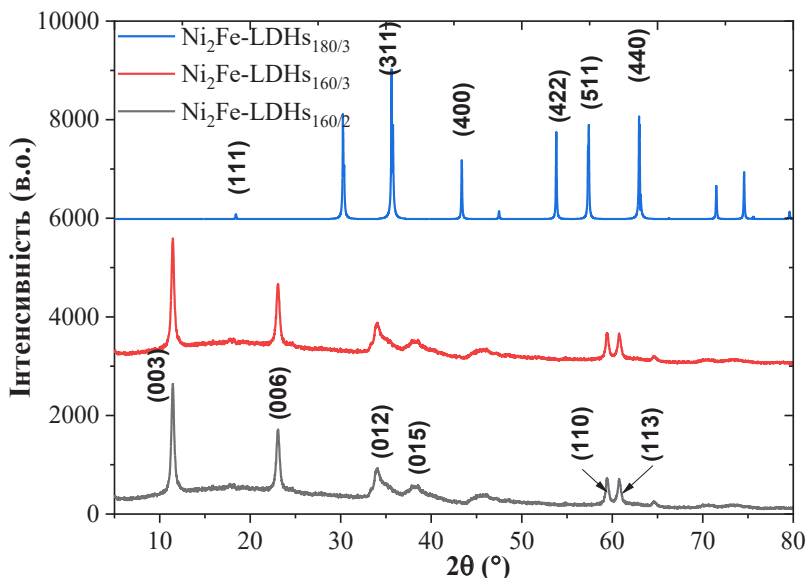


Рис. 3. Порошкові дифрактограми зразків зі співвідношенням $\text{Ni}^{2+}/\text{Fe}^{3+} = 2$, одержаних за різних умов синтезу: $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$, $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/3}$ та $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$.

Fig. 3. Powder X-ray diffraction patterns of samples with a ratio $\text{Ni}^{2+}/\text{Fe}^{3+} = 2$, synthesized under different conditions: $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$, $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/3}$ та $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$.

З іншого боку, – дифрактограми вказують на те, що фаза фериту виявляється на дифрактограмах лише одного зразка – $Ni_2Fe-LDHs_{180/3}$. Дифрактограма для зразка з меншим вмістом заліза $Ni_2Fe-LDHs_{160/3}$ має незначне «гало» при $2\theta = 20-30^\circ$, що, як правило, було пов'язано з наявністю аморфної фази. Ймовірно, це явище було пов'я-

зано з незначною кількістю некристалічної фази у складі зразка. Таким чином у цьому випадку отримано модифікований шаруватий матеріал ($Ni_2Fe-LDHs/Cit$), тому правомірним є припущення, що органічні молекули включені до його міжплощинного простору (Рис. 4б).

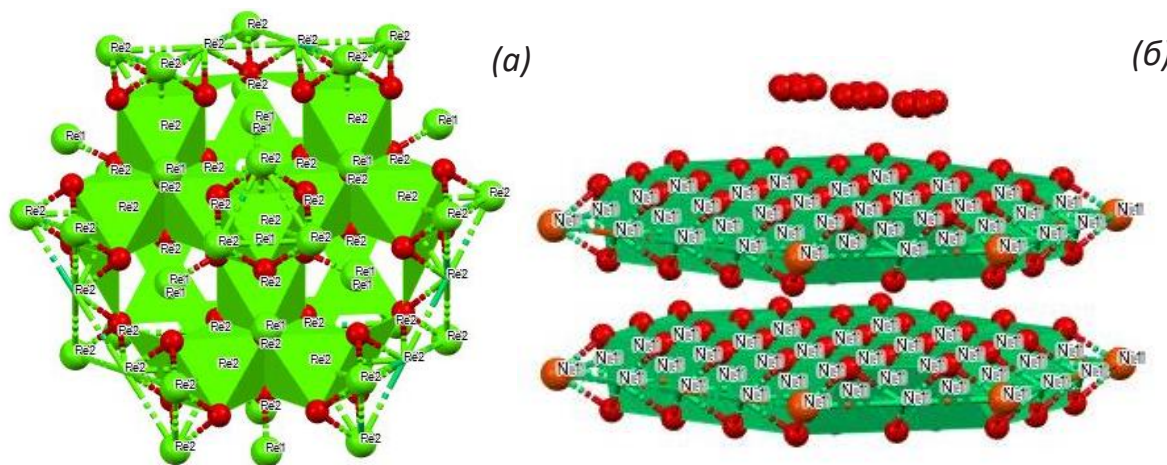


Рис. 4. 3D-кристалічна структури $NiFe_2O_4$ (а) та $Ni_{0.75}Fe_{0.25}(CO_3)_{0.125}(OH)_2 \cdot 0.38H_2O$ (б), візуалізовані за допомогою Mercury 3.8 software

Fig. 4. 3D-crystal structures of $NiFe_2O_4$ (a) and $Ni_{0.75}Fe_{0.25}(CO_3)_{0.125}(OH)_2 \cdot 0.38H_2O$ (b) visualized using Mercury 3.8 software.

Крім цього, з даних дифракційних досліджень зразків розраховано параметри кристалічної ґратки (3R-політип) зі структурою гідроталькиту та шпінелі (Табл. 2). Очікувано параметри кристалічної комірки $NiFe-LDHs$ суттєво змінюються зі збільшенням співвідношення $Ni(II)/Fe(III)$. При цьому спостерігаємо градієнтну послідовну зміну кольору зразків $Ni_2Fe-LDHs_{160/2}$, $Ni_3Fe-LDHs_{160/2}$ та $Ni_4Fe-LDHs_{160/2}$ зі світло-коричневого на гірчично-коричневий, що також вказує структурні зміни у зразках $NiFe-LDHs$. Міжплощинна відстані ($d_{(003)}$)

для зразків $Ni_2Fe-LDHs_{160/2}$, $Ni_3Fe-LDHs_{160/2}$ та $Ni_4Fe-LDHs_{160/2}$ згідно дифракційних досліджень становить 7,55 Å, 7,63 Å і 7,71 Å відповідно. Параметр решітки (а), що відповідає мінімальній відстані катіон – катіон у бруситовому шарі корелює з положенням піку площини (110), а заміна двовалентного катіона $Ni(II)$ на менший тривалентний катіон $Fe(III)$ в решітці призводить до зменшення об'єму комірки, отже, значення параметра комірки зменшується зі збільшенням вмісту Fe^{3+} [39].

Табл. 2

Кристалографічні параметри та розмір кристалітів одержаних матеріалів за даними порошкової рентгенівської дифракції

Table 2.

Crystallographic parameters and crystallite size of the obtained materials according to powder XRD data.

Зразок	просторова група Fd3m			FWHM ₃₁₁	D, нм
	d ₃₁₁ , Å	a=b=c, Å	V, нм ³		
Ni ₂ Fe-LDHs _{180/3}	2,752	8,3471	0,5815	0,34	5,7
просторова група R $\bar{3}$ m(3R політип)					
Зразок	d ₀₀₃ , Å	a=b, Å	c, Å	FWHM ₁₁₃	D, нм
Ni ₂ Fe-LDHs _{160/3}	7,9375	3,2144	23,6021	0,92	11,2
Ni ₂ Fe-LDHs _{160/2}	7,8718	3,2131	23,4131	0,34	38,5
Ni ₃ Fe-LDHs _{160/2}	7,8772	3,2106	23,4295	0,381	33,5
Ni ₄ Fe-LDHs _{160/2}	7,9384	3,2133	23,6131	0,511	22,7

Примітка. FWHM – повна ширина на напіввисоті дифракційного піку; D – розмір кристаліту.

Розмір кристалітів одержаних матеріалів розраховували за допомогою формули Дебая – Шеррера [40], він знаходився в діапазоні від 11,2 до 38,5 нм (Табл. 2). При цьому відбувається зменшення розмірів кристалітів зі зростанням M²⁺/M³⁺-співвідношення, що може бути пов'язано зі зменшенням зв'язку між шарами [41].

Слід відмітити, що кристалічні порошки зі структурою шпінелі, що синтезовані одностадійно в результаті тривалого оброблення реакційної суміші, є нанорозмірними. Наночастки характеризуються наявністю магнітних властивостей, що проявляються навіть за дії NdFeB-магніту.

Хімічний склад матеріалів було оцінено за допомогою локальної енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії, що дозволило отримати як вміст основних елементів такий їхній розподіл у поверхневому шарі матері-

алів (Рис. 5а). Типовий EDX-спектр досліджуваного матеріалу (Рис. 5б) демонструє наявність характерних піків, що відповідають елементам, що входять до його складу: нікель, залізо, вуглець та азот. Аналізуючи отримані спектри, ідентифікували присутні елементи та визначити їхню відносну кількість, у т. ч. співвідношення Ni²⁺/Fe³ (Табл. 3). Адаже енергія піку прямо пропорційна атомному номеру елемента, а висота піку – кількості відповідного елемента в зразку.

(б)Таким чином, у результаті синтезу переважаючим міжшаровим аніоном у зразках NiFe-LDHs є аніон NO₃⁻, адже результати локальної енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії на наявність азоту в зразках підтверджується даними елементного аналізу, хоча присутність карбонатів, джерелом яких є діоксид вуглецю з повітря, також не можна виключати.

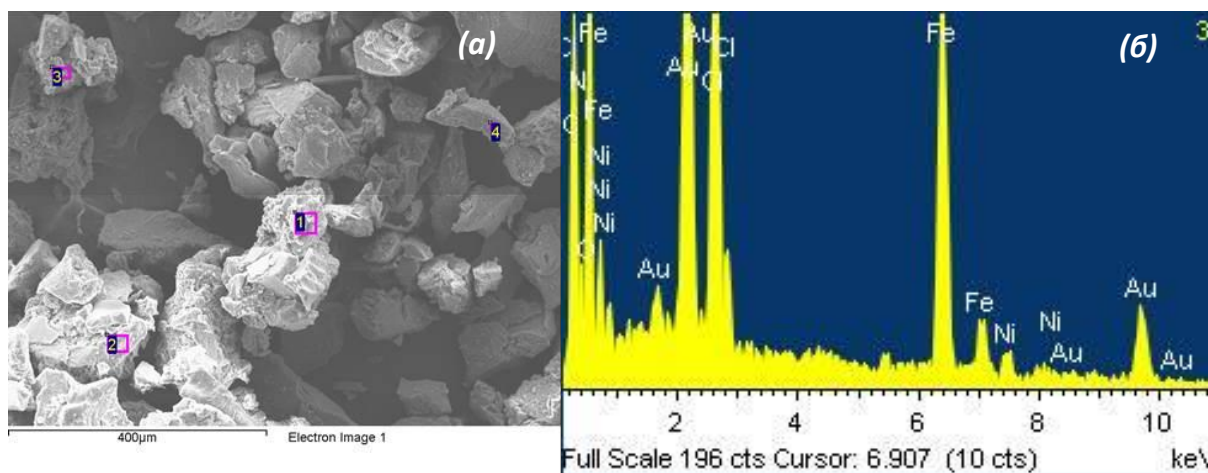


Рис. 5. СЕМ-мікрофотографія з розподілом точок аналізу (а) та відповідний спектр (б) енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії зразка $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$

Fig. 5. SEM-image with analysis point distribution (a) and the corresponding EDX spectrum (b) of the $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ sample.

Табл. 3

Хімічний склад одержаних матеріалів на основі елементного аналізу та даних аналізу поверхні методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії

Table 3.

Chemical composition of the obtained materials base don elemental analysis and EDX data.

Зразок	EDX-аналіз (ат. %)				Елементний аналіз (ваг. %)		$\text{Ni}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$
	Ni	Fe	$\text{N}(\text{NO}_3^-)$	C	C	$\text{N}(\text{NO}_3^-)$	
$\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$	35,55	57,25	—	2,52	2,11	—	1,1/1,9
$\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/3}$	63,77	31,55	0,93	4,68	3,89	1,77	2.02/1.0
$\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$	63,23	29,42	0,95	0,47	4,17	1,11	2.2/1.0
$\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$	73,91	25,07	0,64	0,36	4,35	2,45	3.2/1.08
$\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$	79,81	19,41	0,70	0,08	4,58	1,48	3.9/0.95

На СЕМ-мікрофотографіях одержаних матеріалів спостерігаємо частки від кількох нанометрів до кількох сотень мікрометрів у межах одного зразка (Рис. 6). Тобто, деякі частки агрегують у більш великі структури або утворюють конгломерати під час вису-

шування, хоча зазвичай у водних розчинах вони зберігають пластинчасту форму часток на межі нанорозмірної області [24]. В окремих випадках одиничні частки мають локальні дефекти або неспівмірності в розмірі, які могли виникнути під час їхнього

синтезу за гідротермального оброблення порошків (**Рис. 6а'-г'**). Важливим аспектом є наявність шаруватої структури зразків, що важливо для функціональності шаруватих адсорбентів, зокрема для їхньої здатно-

сті до адсорбції чи обміну іонами [22]. Крім цього, встановлено, що отримано слабко-агломеровані наночастки фериту нікелю ($\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$) з вузьким розподілом пор за розміром (**Рис. 6 г, г'**).

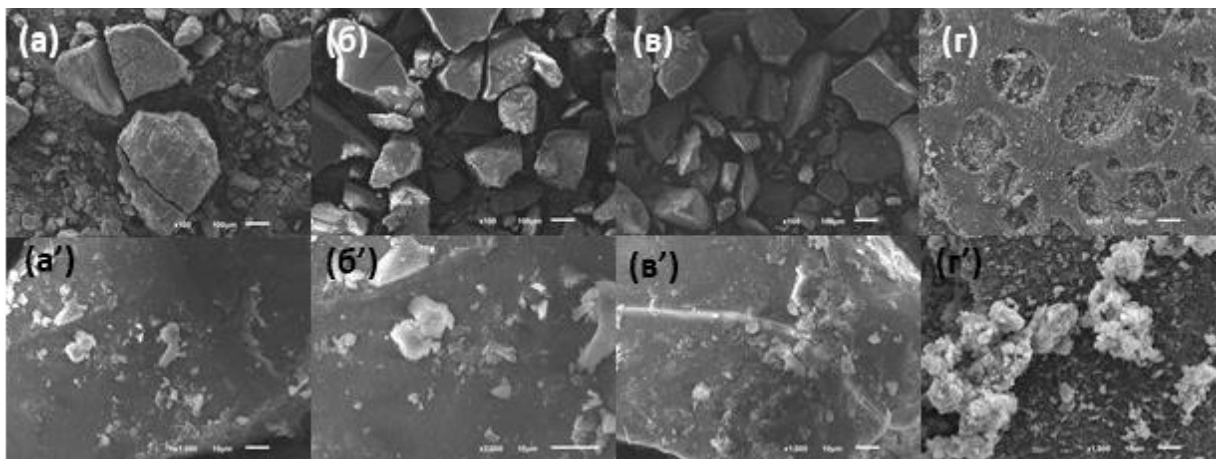


Рис. 6. Мікрофотографії скануючої електронної мікроскопії одержаних зразків із різною магніфікацією: $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (а, а'), $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (б, б'), $\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (в, в') та $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$ (г, г') після висушування за 120 °С протягом 2 год

Fig. 6. SEM images of the obtained samples at different magnifications: $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (a, a'), $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (b, b'), $\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (c, c'), and $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$ (d, d') after drying at 120 °C for 2 hours.

На ІЧ-спектрах синтезованих зразків (**рис. 7**) виявлено смуги, які характерні для гідроталькітоподібних сполук [27]. Смуга поглинання в області 3300–3550 cm^{-1} , максимум якої спостерігається при 3440 cm^{-1} , відповідає валентним коливанням Н-зв'язаних ОН-груп бруситоподібних шарів і молекул води, що розташовуються в міжшаровому просторі. Плече при 2850–3100 cm^{-1} відповідає валентним коливанням груп молекул води, пов'язаних водневими зв'язками з міжшаровими аніонами. Смугу при 1630 cm^{-1} відносять до деформаційних коливань води ($\delta(\text{O-H})$) у міжшаровому просторі порошків. В області 1300–1600 cm^{-1} спостерігаємо смуги, що відповідають валентним коливан-

ням міжшарових аніонів. У зразках із переважачою шаруватою структурою смуга поглинання, що проявляється у спектрі при 1438 cm^{-1} , пов'язана з наявністю NO_3^- -аніонів у міжшаровому проміжку [42]. Зміну характерного положення смуги 1450 cm^{-1} для вільних іонів CO_3^{2-} зумовлено зниженням симетрії аніонів, що знаходяться в міжшаровому просторі [43], що проявляється в ІЧ-спектрах одержаних шаруватих матеріалів. Валентні коливання Fe-O та Ni-O у бруситоподібних шарах реєструються смугами поглинання у діапазоні нижче 1000 cm^{-1} [42]. У діапазоні 457–668 cm^{-1} спостерігали набір інтенсивних смуг коливань решітки M-O, M-O-M і O-M-O (де M = Ni або Fe).

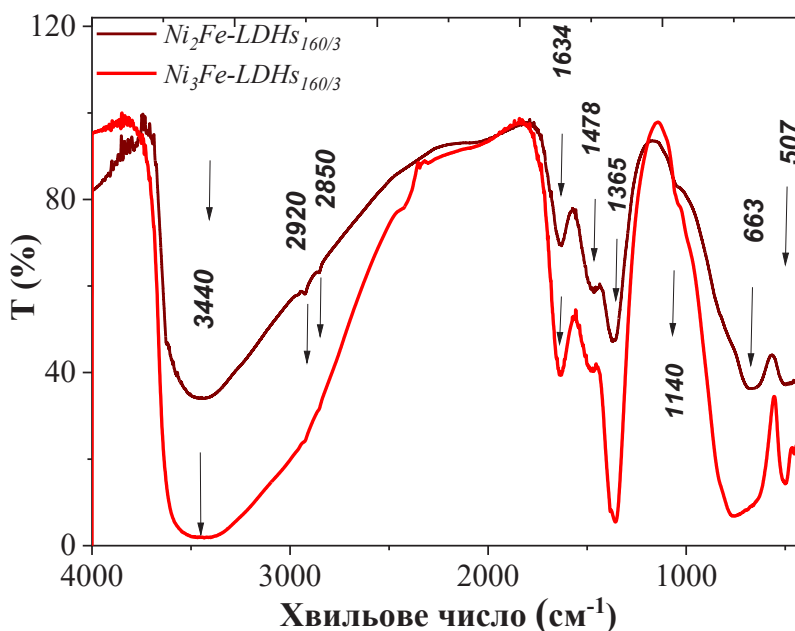


Рис. 7. ІЧ-спектри поглинання одержаних зразків зі структурою гідроталькиту
Fig. 7. FTIR-spectra of the synthesized hydrotalcite-like materials.

Термічне оброблення зразків за 400–500 °С призводить до видалення молекул води з міжшарового простору шаруватих подвійних гідроксидів, що свідчить про те, що на ІЧ-спектрах спостерігається зниження інтенсивності смуг при 1630 cm^{-1} і 3440 cm^{-1} . Підвищення температури оброблення призводить до дегідроксилювання металгідроксидних шарів, що проявляється у зменшенні інтенсивності смуг поглинання, які відповідають коливанням ОН-груп. Подібно до більшості шаруватих гідроксидів продукти кальцинування зразків $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ та $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ при $\geq 500\text{--}900$ °С викликає утворення структур типу шпінелей (Схема 2а). Раніше було показано, що продукти термічного оброблення Mg,Al-LDHs при контакті з водою або водними розчинами солей здатні відновлювати ша-

рувату структуру [31]. Можна відзначити, що $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ та $\text{Ni}_4\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ у циклі «дегідратації – регідратації» відновлюють шарувату структуру значно повніше, ніж $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ за аналогічних умов.

Термічну поведінку синтезованих зразків досліджували за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА) в температурному діапазоні 25–600 °С (Рис. 8), а ключові стадії їхнього температурного розкладання узагальнено в Табл. 4.

Згідно з даними ТГА, перша стадія втрати маси, де шаруваті матеріали втрачають фізично адсорбовану воду, має однаковий прояв для всіх зразків і лежить у діапазоні температур до 140 °С, а втрата маси коливається від 1,2 до 6,5% відповідно до рівня структурованості за даними рентгенівської дифракції (Рис. 2).

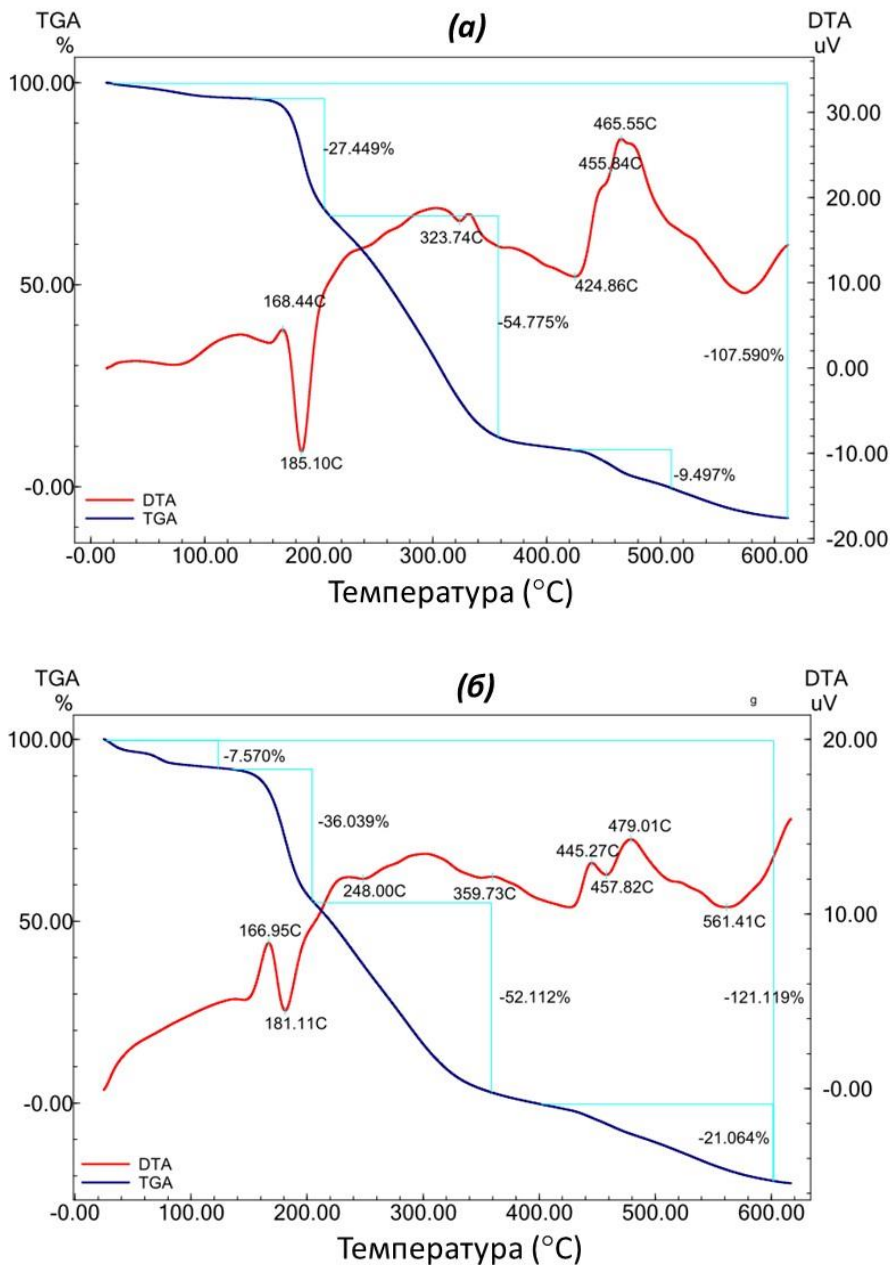


Рис. 8. Термогравіметричні криві синтезованих зразків:
 $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (а) та $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (б)

Fig. 8. Thermogravimetric curves of the synthesized samples:
 $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (a) and $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ (b).

Табл. 4

Дані термогравіметричного аналізу синтезованих зразків

Table 4.

Thermogravimetric analysis results for the synthesized samples.

Зразки	Стадія I		Стадія II		Стадія III		Стадія IV		$m_{\text{заг}}$ (%)
	ΔT_1 (°C)	Δm_1 (%)	ΔT_2 (°C)	Δm_2 (%)	ΔT_3 (°C)	Δm_3 (%)	ΔT_4 (°C)	Δm_4 (%)	
$Ni_2Fe-LDHs_{180/3}$	25–135	1,2	140–205	15,4	200–350	8,8	450–600	3,2	71,2
$Ni_2Fe-LDHs_{160/3}$	25–140	3,1	150–230	12,4	205–345	10,8	445–595	4,6	57,6
$Ni_2Fe-LDHs_{160/2}$	25–145	6,5	145–200	10,3	200–340	6,7	440–595	3,2	63,3
$Ni_3Fe-LDHs_{160/2}$	25–150	4,4	135–200	11,2	205–345	10,0	445–595	3,8	60,2
$Ni_4Fe-LDHs_{160/2}$	25–145	6,5	145–200	10,3	200–340	6,7	440–595	3,2	63,3

Загалом на дериватограмах, одержаних у результаті термогравіметричних досліджень одержаних зразків, можна виділити чотири температурних інтервали: 25–150 °C, 150–200 °C, 200–350 °C та 350–600 °C (**Рис. 8**). Якщо на першому етапі відбувається десорбція фізично адсорбованих молекул води на поверхні $NiFe-LDHs$, то на другому етапі – розташованої у міжшаровому просторі зразків. На третьому етапі втрата маси переважно зумовлена реакціями дегідроксилування гідроксидів металів бруситоподібних шарів, а також видаленням аніонів із міжшарового простору (у цьому випадку видаляються карбонати та нітрати). У четвертому інтервалі втрата маси відповідає повному дегідроксилуванню зразків і руйнуванню шаруватої структури матеріалу з вивільненням залишкових аніонів міжшарового простору [31]. Найбільша втрата маси відбувається у інтерва-

лі температур 190–300 °C. Зі збільшенням вмісту $Ni(II)$ у зразку втрата маси збільшується. Що більше $Ni(II)$ у зразках, то менша густина заряду, і тим менше компенсуючих аніонів знаходиться у міжшаровому просторі шаруватих подвійних гідроксидів. Невелика втрата маси є й в інтервалі ≥ 600 –950 °C і приписується видаленню залишкових карбонатів та води [22]. Ендотермічні піки за 160–200 °C та 300–450 °C на кривих ДТА відповідають видаленню молекул води та руйнуванню шаруватої структури гідроксидів.

Вплив параметрів сорбції на очищення водних розчинів від фармпрепаратів за допомогою одержаних сорбційних матеріалів

Вплив рН середовища. Вплив величини рН розчину на ступінь вилучення аналіту досліджено в широкому діапазоні, що відповідає області стабільності фаз сорбентів [22] (**Рис. 9**). Як видно з рисунка,

максимум величин сорбції знаходиться в інтервалі $\text{pH}_0 7,5-9,0$, що відповідає $\text{pH}_e 7,0-8,0$. При зниженні pH у результаті конкуренції між протонами (H_3O^+) і диклофенаку сорбція останнього знижується. У цій області pH середовища аналіт знаходиться у повністю депротонованій аніонній формі ($\text{pK}_a = 4,21$ [37]). Вочевидь сорбція токсичних фармпредпаратів зумовлена, в основному, взаємодією їхніх аніонних форм із поверхневими гідроксильними групами одержаних матеріалів, у т. ч. й з метал-гідроксильного шару. Показано, що органічні аніони вилучають останніми з водних розчинів та величини сорбції для досліджених сорбентів становлять до 95 мг/г.

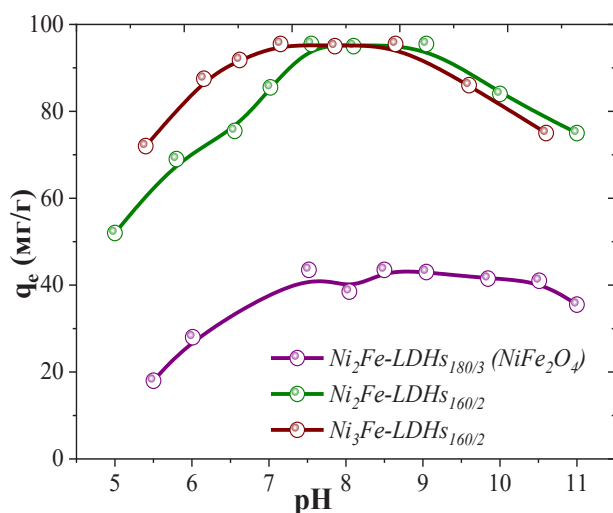


Рис. 9. Вплив pH на сорбцію DFS одержаними зразками (умови: $C_0(\text{DFS}) = 100$ мг/г, наважка 0,050 г, об'єм 50,0 мл за кімнатної температури)

Fig. 9. Effect of pH on the sorption of DFS onto the prepared samples (Experimental conditions: initial DFS concentration 100 mg/g, adsorbent dosage 0.050 g, solution volume 50.0 mL, room temperature).

Вплив тривалості вилучення. Дослідження впливу тривалості сорбції DFS із модельних розчинів на прикладі $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{180/3}$, $\text{Ni}_2\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ та $\text{Ni}_3\text{Fe-LDHs}_{160/2}$ -зразками проведено впродовж 4 годин за оптимального значення pH середовища (Рис. 10).

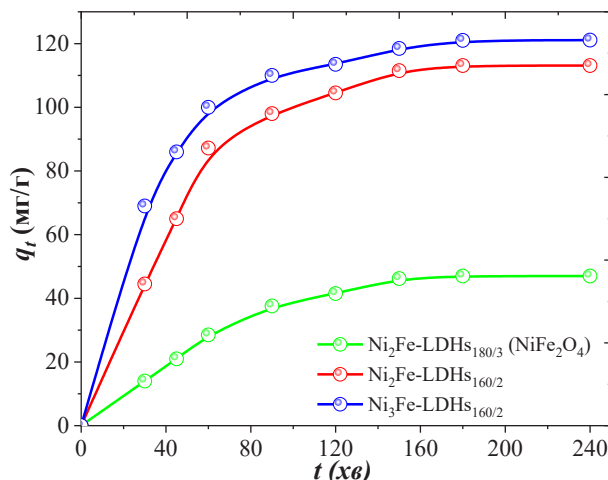


Рис. 10. Кінетика сорбції диклофенаку натрію з водного розчину на одержаних зразках (умови: $C_0(\text{DFS}) = 125$ мг/г, $\text{pH} = 7,5$, $m = 0,050$ г, $V = 50,0$ мл за кімнатної температури)

Fig. 10. Kinetic adsorption data for diclofenac sodium onto the obtained samples from aqueous solutions (Experimental conditions: $C_0(\text{DFS}) = 125$ mg/g, $\text{pH} = 7,5$, sample weight 0.050 g, volume 50 mL, room temperature).

При очищенні водних розчинів від DFS сорбційна здатність одержаних зразків різко збільшується впродовж 60 хв. та зі зростанням часу вилучення поступово підвищується. Загалом у системі водний розчин «сорбат – сорбент» високі значення величин сорбції досягають через 90 хв. Проте сорбційна рівновага на кожному зі зразків встановлюється впродовж 180 хв. Як впливає з наведених даних, швидкість сорбції практично не залежить від катіонного

складу зразка та істотно залежить від умов їхнього синтезу, тобто фазового складу.

Слід зазначити, що кінетичні криві сорбції досліджуваного фармацевтичного препарату на одержаних сорбентах за кімнатної температури та постійному перемішуванні не залежать від інтенсивності перемішування суспензії при встановленні сорбційної рівноваги.

Отримані кінетичні криві сорбції аніонів диклофенаку шаруватими подвійними гідроксидами та їхніми похідними у зазначених координатах за малих часів контакту фаз є близькими до лінійних, потім при збільшенні часу контакту – через злам пе-

реходять до іншої лінійної функції. Відрізок від початку координат до початку зламу відносять до дифузії сорбату з розчину до поверхні сорбенту через плівку (зовнішня дифузійна кінетика), друга ділянка – відповідає дифузії в фазі сорбенту. Це означає, що процес протікає в змішанодифузійному режимі, тобто контролюється дифузією в плівці розчину та дифузією в фазі сорбенту.

Для опису експериментальних даних було використано кінетичні моделі псевдопершого та псевдодругого порядків. Значення констант k_1 та k_2 було отримано з графіків залежностей $\ln(q_e - q_t)$ від t та t/q_t від t , відповідно (Рис. 11).

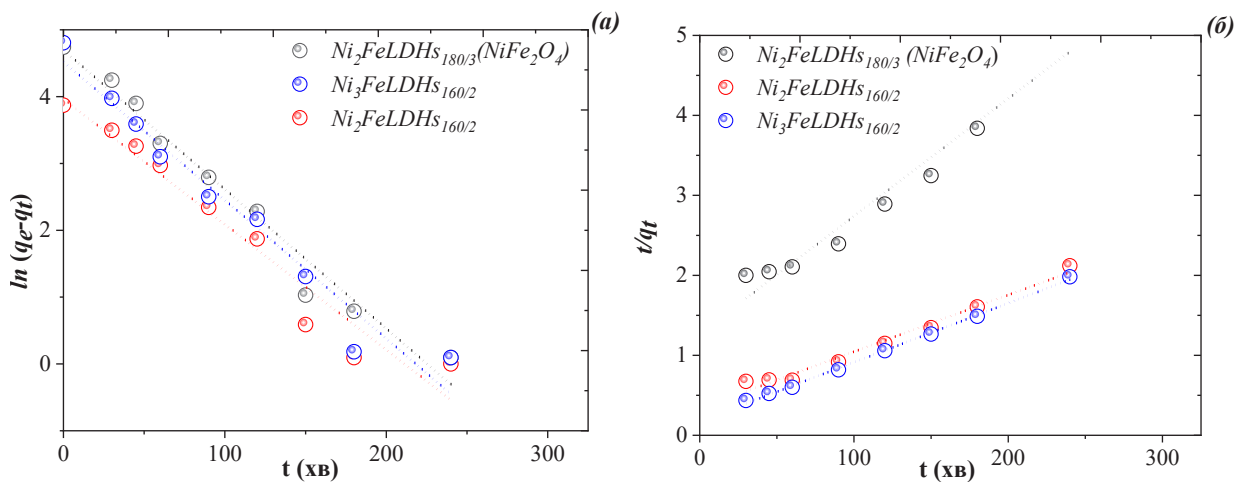


Рис. 11. Лінеаризація експериментальних даних кінетики сорбції DFS на одержаних сорбентах у координатах кінетичних моделей псевдопершого (а) та псевдодругого (б) порядку

Fig. 11. Linearization of kinetic sorption data for DFS on the obtained sorbents in the coordinates of the pseudo-first-order (a) and pseudo-second-order (b) kinetic models.

Розраховані константи швидкості та коефіцієнти кореляції свідчать (Табл. 5), що кінетичні залежності краще лінеаризуються в координатах рівняння псевдодругого порядку (коефіцієнти кореляції становлять від 0,9122 до 0,9913).

Таким чином, оброблення експериментальних даних формальними кінетичними рівняннями показала, що в процесі сорбції спостерігається сумарний ефект дифузії та хімічної реакції.

Табл. 5.

Експериментальні та розраховані кінетичні параметри сорбції DFS із водних розчинів на отриманих зразках

Table 5.

Experimental and calculated kinetic parameters of DFS sorption from aqueous solutions onto the obtained samples.

Зразки	q_e^{exp} , (мг/г)	Модель псевдопершого порядку			Модель псевдодругого порядку		
		q_e^{cal} (мг/г)	K_1 (хв ⁻¹)	R^2	q_e^{cal} (мг/г)	K_2 (г/мгхв)	R^2
$Ni_2Fe-LDHs_{180/3}$	47.0	52.55	0.0188	0.9482	57.4	0.000352	0.9122
$Ni_2Fe-LDHs_{160/2}$	113.0	2.22	0.0162	0.8612	128.1	0,000266	0.9627
$Ni_3Fe-LDHs_{160/2}$	120.0	1.13	0.0127	0.9829	128.1	0.000508	0.9913

Примітка. q_e^{exp} та q_e^{cal} – експериментальні та розраховані величини сорбції відповідно; K_1 і K_2 є константами швидкості моделей псевдопершого та псевдодругого порядку відповідно.

Ізотерми адсорбції. З метою визначення сорбційних характеристик одержаних сорбентів різного складу були експериментально отримані ізотерми сорбції цільово-

го фармацевтичного препарату в статистичних умовах. Загальний час сорбції органічного забруднювача з модельного розчину становив одну ніч (Рис. 12).

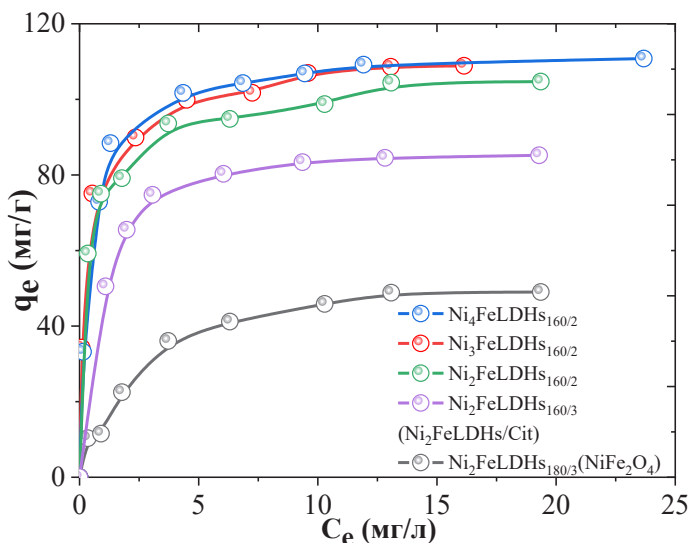


Рис. 12. Ізотерми сорбції DFS із водних розчинів на одержаних сорбентах (Умови: C_0 (DFS) = 125 мг/л; pH_0 = 7,5–7,6, V = 50 мл, m = 0.05 г, за кімнатної температури)

Fig. 12. Adsorption isotherms of DFS from aqueous solutions onto the synthesized adsorbents (Experimental conditions: C_0 (DFS) = 125 mg/L; pH_0 = 7.5–7.6; V = 50 mL; m = 0.05 g; room temperature).

Як видно з **Рис. 11**, ізотерми сорбції DFS на всіх досліджуваних сорбентах мають схожий характер, який відносять до *L*-типу. За низьких концентрацій DFS сорбенти демонструють високу ефективність вилучення, практично повністю поглинаючи забруднювач із розчину. Однак за подальшого збільшення концентрації DFS спостерігаємо поступове насичення активних центрів сорбентів, що призводить до зменшення ефективності сорбції. Слід зазначити, що в процесі сорбції DFS із водних розчинів переходу матричних іонів із одержаних сорбентів не відбувається.

Моделі адсорбції Ленгмюра [44] і Фрейндліха [45] використовували для оброблення даних ізотерм сорбції. Розраховані параметри ізотерм сорбції DFS на одержаних сорбентах у межах моделей Фрейндліха та Ленгмюра узагальнено у **Табл. 6**. Використання моделі Ленгмюра краще описує експериментальні дані у всій області досліджуваних концентрацій досліджуваного аналіту, а великі коефіцієнти кореляції вказують на прийнятну математичну від-

повідність ($R^2 > 0,9924$), що свідчать про участь у поглинанні аніонів DFS рівноцінних сорбційних центрів (енергетично еквівалентних і незалежних), тобто поверхня сорбентів є близькою до гомогенної, яка призводить до мономолекулярної сорбції. Однак реальна поверхня сорбенту як твердої фази скоріше неоднорідна, і залежність енергії взаємодії від ступеня заповнення поверхні аналітом зазвичай являє собою незначно, але спадаючу функцію. Взаємодія ж адсорбованих іонів DFS між собою існує на будь-якій поверхні і стає більш помітною зі збільшенням ступеня заповнення. Внесок цієї взаємодії в адсорбцію повинен збільшуватися зі збільшенням ступеня заповнення. Ці протилежні ефекти в багатьох випадках компенсують один одного, так що спостережувані значення величин сорбції в широкому інтервалі ступенів заповнення поверхні шаруватих подвійних гідроксидів можуть залишатися практично постійними, що відображено в значеннях параметрів, одержаних за моделлю Ленгмюра.

Таблиця 6

Параметри лінеаризованих форм ізотерм сорбції DFS на одержаних адсорбентах у рамках моделей Фрейндліха та Ленгмюра

Table 6.

Parameters of linearized forms of the DFS sorption isotherms on the obtained adsorbents within the Freundlich and Langmuir models.

Сорбент	pH ₀	Рівняння Фрейндліха			Рівняння Ленгмюра		
		K_F , мг ^{1-1/n} л ^{1/n} /г	1/n	R ²	K_L , л/мг	q_{∞} , мг/г	R ²
Ni ₂ Fe-LDHs _{180/3}	7,6	15,97	0,4441	0,9329	0,42	55,87	0,9924
Ni ₂ Fe-LDHs _{160/3}	7,5	57,77	0,1416	0,7880	1,77	86,96	0,9998
Ni ₂ Fe-LDHs _{160/2}	7,5	72,88	0,1391	0,9519	1,92	106,38	0,9990
Ni ₃ Fe-LDHs _{160/2}	7,6	68,31	0,2058	0,8874	2,50	111,11	0,9993
Ni ₄ Fe-LDHs _{160/2}	7,5	72,88	0,2229	0,8334	2,93	112,36	0,9999

Примітка: K_F та K_L – константи Фрейндліха та Ленгмюра, відповідно; q_{∞} – ємність моношару; R – коефіцієнт кореляції.

Таким чином, результати розрахунків свідчать, що процес сорбції аніонів диклофенаку натрію на всіх досліджених адсорбентах краще описують моделлю Ленгмюра у вивченому інтервалі концентрацій.

Регенерація адсорбентів. Було проведено оцінку можливості повторного використання та регенерації одержаних адсорбентів. Проведені дослідження показали, що сорбенти на основі $NiFe-LDHs$ можуть бути успішно регенеровані шляхом термічного оброблення за температури до $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ без суттєвих втрат сорбційної здатності щодо диклофенаку. Зміна умов термічного оброблення, таких як температура та тривалість, впливає на здатність отриманих змішаних оксидів відновлювати шарувату структуру за подальшої гідратації. Було проведено гідратацію змішаних оксидів шляхом їхнього суспендування у воді протягом 24-годинного перемішування. Встановлено, що підвищення температури оброблення та збільшення вмісту іонів $Ni(II)$ у початкових зразках сприяє утворенню більшої кількості гідроксиду нікелю $Ni(OH)_2$ в регенованих матеріалах, що підтверджено даними рентгенівської дифракції. Отримані результати свідчать про перспективність повторного використання адсорбентів $NiFe-LDHs$ для очищення води від органічних забруднень.

ВИСНОВКИ. У роботі досліджено особливості синтезу та структурно-сорбційні характеристики шаруватих подвійних гідроксидів $Ni(II)$ та $Fe(III)$ з різним співвідношенням компонентів. Встановлено, що зміна умов синтезу суттєво впливає на фазовий склад та морфологію отриманих матеріалів. Зокрема, збільшення часу та температури синтезу сприяє утворенню

магнітної фази фериту нікелю, що надає матеріалу властивостей феромагнетика. Запропонований гідротермальний метод дозволив отримати гомогенні фази шаруватих подвійних гідроксидів та їхніх оксидних сполук із контрольованою структурою гідроталькиту та шпінелі відповідно. Проведені дослідження сорбційних властивостей одержаних матеріалів щодо органічних забруднювачів фармацевтичного походження на прикладі диклофенаку натрію показали, що шаруваті подвійні гідроксиди $Ni(II)$ та $Fe(III)$ з різним співвідношенням компонентів проявляють вищу сорбційну здатність, ніж їхні оксидні похідні. Кінетика сорбції псевдодругого порядку передбачає, що хімічна реакція лімітує процес сорбції. Ізотерми сорбції добре описано моделлю Ленгмюра, що вказує на однорідність сорбційних центрів. Наявність магнітних властивостей спрощує процес сепарації сорбенту після використання, проте зменшує його ефективність майже вдвічі. Отже, отримані адсорбенти зі структурою гідроталькиту є перспективними матеріалами для видалення органічних забруднень, таких як диклофенак натрію, з водних розчинів.



Дослідження проведено за фінансової підтримки Національної академії наук України (д/б теми «Поліфункціональні сорбенти та їхні композити для видалення радіонуклідів та важких металів із різноманітних водних середовищ» (р/н 0118U003018)) та гранту Міністерства економіки та конкурентоспроможності Іспанії MINECO (MCI-21-PID2020-113558RB-C41).

SORPTIVE REMOVAL OF PHARMACEUTICALS FROM AQUEOUS SOLUTIONS USING Ni(II),Fe(III)-LAYERED DOUBLE HYDROXIDES AND THEIR FERROMAGNETIC OXIDES.

**T.S. Hubetska¹, O.A. Khainakova²,
N.G. Kobylinska^{1*}**

¹A.V. Dumansky Institute of Colloid and Water Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,

42 Akad. Vernadsky Blvd, 03142 Kyiv, Ukraine;

²University of Oviedo, 8 Av. Julian Claveria, 33006 Oviedo, Spain

*e-mail: kobilinskaya@univ.kiev.ua

The features of obtaining and structure formation of homogeneous phases of nitrate forms of layered double hydroxides of Ni(II) and Fe(III) (NiFe-LDHs) with different ratios of components in the reaction mixture, as well as their oxide derivatives, were studied. The synthesis was carried out by hydrothermal precipitation from aqueous solutions, allowing the controlled production of homogeneous NiFe-LDHs phases and their subsequent conversion into magnetically separable oxide derivatives. According to the data of X-ray diffraction analysis, the conditions for obtaining the samples provide the required level of crystallinity and characteristic structural features of synthetic layered double hydroxides of the type of natural hydrotalcite and nickel ferrite. A comparative assessment of their adsorption performance with respect to the organic toxicant was carried out. The adsorption capacity of the synthesized materials was evaluated using diclofenac sodium as a model anionic organic pollutant. The influence of various

parameters, such as pH, initial diclofenac concentration, and contact time, on the adsorption capacity was systematically investigated. The results demonstrated that the synthesis conditions significantly influenced the adsorption performance. Kinetic studies revealed a mixed diffusion mechanism for diclofenac sorption onto the layered double hydroxides. Furthermore, the adsorption isotherms were successfully fitted to the Langmuir model, indicating a homogeneous distribution of adsorption sites. Although the presence of competing anions somewhat reduced the adsorption capacity for diclofenac, the adsorbent demonstrated good reusability, allowing for multiple adsorption-desorption cycles. These findings highlight the potential of hydrothermally synthesized NiFe-LDHs effective adsorbents for the removal of anionic pollutants from aqueous solution.

Keywords: layered double hydroxides, pharmaceuticals, water purification technologies, organic pollutants.

ЛІТЕРАТУРА

1. Singh B.J., Chakraborty A., Sehgal R. A systematic review of industrial waste water management: Evaluating challenges and enablers. *J. Environ. Manage.* 2023. **348**. P. 119230. doi: 10.1016/j.jenvman.2023.119230
2. Vystavna Yu., Huneau F., Grynenko V., et al. Pharmaceuticals in Rivers of Two Regions with Contrasted Socio-Economic Conditions: Occurrence, Accumulation, and Comparison for Ukraine and France. *Water Air Soil Pollut.* 2012. **223** (5). P. 2111–2124. doi: 10.1007/s11270-011-1008-1
3. Vystavna Y., Frkova Z., Celle-Jeanton H., et al. Priority substances and emerging pollutants in urban rivers in Ukraine: Occurrence, fluxes and loading to transboundary European Union

- watersheds. *Sci. Total Environ.* 2018. **637–638**. P. 1358–1362.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.095
4. Babuji P., Thirumalaisamy S., Duraisamy K., Periyasamy G. Human Health Risks due to Exposure to Water Pollution: A Review. *Water*. 2023. **15**(14). P. 2532.
doi: 10.3390/w15142532
 5. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2017. 541 p.
 6. Patel M., Kumar R., Kishor K., Mlsna T., Pittman Jr. C.U., Mohan D. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal. *Methods. Chem. Rev.* 2019. **119**. P. 3510–3673.
doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00299.
 7. Houtman C. J. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. *J. Integr. Environ. Sci.* 2010. **7**(4). P. 271–295.
doi: 10.1080/1943815X.2010.511648.
 8. Jurado A., Vázquez-Suñé E., Pujades E. Urban groundwater contamination by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Water*. 2021. **13**(5). P. 720.
doi: 10.3390/w13050720.
 9. WHO (World Health Organization). Pharmaceuticals in Drinking-Water. Geneva: WHO. 2012. Available:
<https://ahpsr.who.int/publications/i/item/9789241502085>
 10. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Approaches to Screening for Risk from Pharmaceuticals in Drinking Water and Prioritization for Further Evaluation. Washington, DC: U.S. EPA, Office of Water. 2008.
 11. Fatta-Kassinos D., Meric S., Nikolaou A. Pharmaceutical Residues in Environmental Waters and Wastewater: Current State of Knowledge and Future Research. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. **399**. P. 251–275.
doi: 10.1007/s00216-010-4300-9.
 12. Jones O. A., Lester J. N., Voulvoulis N. Pharmaceuticals: A Threat to Drinking Water? *Trends Biotechnol.* 2005. **23**. P. 163–167.
 13. Gonzalez-Gil L., Mauricio-Iglesias M., Carballa M., Lema J. M. Why are organic micropollutants not fully biotransformed? A mechanistic modelling approach to anaerobic systems. *Water Res.* 2018. **142**. P. 115–128.
doi: 10.1016/j.watres.2018.05.032.
 14. Le-Minh N., Khan S., Drewes J., Stuetz R. Fate of Antibiotics During Municipal Water Recycling Treatment Processes. *Water Res.* 2010. **44**. P. 4295–4323.
doi: 10.1016/j.watres.2010.06.020.
 15. Watkinson A., Murby E., Costanzo S. Removal of Antibiotics in Conventional and Advanced Wastewater Treatment: Implications for Environmental Discharge and Wastewater Recycling. *Water Res.* 2007. **41** (18). P. 4164–4176.
doi: 10.1016/j.watres.2007.04.005.
 16. Mendez-Arriaga F., Esplugas S., Gimenez J. Degradation of the Emerging Contaminant Ibuprofen in Water by Photo-Fenton. *Water Res.* 2010. **44**(2). P. 589–595. doi: 10.1016/j.watres.2009.07.009
 17. Radjenović J., Petrović M., Ventura F., Barceló D. Rejection of Pharmaceuticals in Nanofiltration and Reverse Osmosis Membrane Drinking Water Treatment. *Water Res.* 2008. **42**(14). P. 3601–3610.
doi: 10.1016/j.watres.2008.05.020.
 18. Osman A.I., Ayati A., Farghali M. et al. Advanced adsorbents for ibuprofen removal from aquatic environments: a review. *Environ Chem Lett.* 2024. **22**. P. 373–418.
doi: 10.1007/s10311-023-01647-6
 19. Lins P.V.S., Henrique D.C., Ide A.H., et al. Adsorption of a non-steroidal anti-inflammatory drug onto MgAl/LDH-activated carbon composite – experimental investigation and statistical physics modeling. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2020. 586. 124217.
doi: 10.1016/j.colsurfa.2019.124217.
 20. Oba S.N., Ighalo J.O., Aniagor Ch.O., Igwegbe Ch.A. Removal of ibuprofen from aqueous media by adsorption: A comprehensive review. *Sci. Total Environ.* 2021. **780**. P. 146608.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146608.
 21. Li T., Miras H.N., Song Yu. Polyoxometalate (POM)-Layered Double Hydroxides (LDH)

- Composite Materials: Design and Catalytic Applications. *Catalysts*. 2017. 7(9). P. 260.
<https://doi.org/10.3390/catal7090260>
22. Rives V. (ed.) Layered double hydroxides: present and future. New York: Nova Science Publishers, Incorporated. 2001. P. 493.
23. Forano C., Costantino U., Prévot V., Gueho C.T. Developments in Clay Science (Eds. B. Faiza and L. Gerhard). *Amsterdam: Elsevier*. 2013. 5. P. 745.
24. Wang Y., Gao H. Compositional and structural control on anion sorption capability of layered double hydroxides (LDHs). *J. Colloid Interf. Sci*. 2006. **301**. P. 19–26.
doi: 10.1016/j.jcis.2006.04.061.
25. Wang W., Zhang N., Shi Z., et al. Preparation of Ni-Al Layered Double Hydroxide Hollow Microspheres for Supercapacitor Electrode. *Chem. Eng. J*. 2018. **338**. P. 55–61.
doi: 10.1016/j.cej.2018.01.024
26. Fan G., Li F., Evans D.G., Duan X. Catalytic Applications of Layered Double Hydroxides: Recent Advances and Perspectives. *Chem. Soc. Rev*. 2014. **43**. P. 7040–7066.
doi: 10.1039/C4CS00160E
27. Yang Q, Wang S, Chen F, et al. Enhanced visible-light-driven photocatalytic removal of refractory pollutants by Zn/Fe mixed metal oxide derived from layered double hydroxide. *Catal. Commun*. 2017. **99**. P. 15–19.
doi: 10.1016/j.catcom.2017.05.010.
28. Zhang R., Ai Y., Lu Zh. Application of Multifunctional Layered Double Hydroxides for Removing Environmental Pollutants: Recent Experimental and Theoretical Progress. *J. Environ. Chem. Eng*. 2020. **8**. P. 103908.
doi: 10.1016/j.jece.2020.103908.
29. Hubetska T., Demchenko V., Kobylinska N. Chemical Design of Mg(II)/Fe(III)-Layered Double Hydroxides and Their Sorption Properties toward Ibuprofen. *Theor. Exp. Chem*. 2024. **60**(1). P. 56–66.
doi: 10.1007/s11237-024-09810-y.
30. Barriga C., Gaitan M., I. Pavlovic I., et al. Hydrotalcites as sorbent for 2,4,6-trinitrophenol: influence of the layer composition and interlayer anion. *J. Mater. Chem*. 2002. **12**. P. 1027–1034.
<https://doi.org/10.1039/B107979B>
31. Abdellaoui K., Pavlovic I., Bouhent M., Benhamou A. et. al. A comparative study of the amaranth azo dye adsorption/desorption from aqueous solutions by layered double hydroxides. *Appl. Clay Sci*. 2017. **143**. 142–150.
doi: 10.1016/j.clay.2017.03.019.
32. Ambashta R.D., Sillanpää M. Water purification using magnetic assistance: A review. *J. Hazard. Mater*. 2010. **180**(1–3). P. 38–49.
doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.04.105
33. Li S., Bai H., Wang J., Jing X., Liu Q., Zhang M., Chen R., Liu L., Jiao C. In situ grown of nano-hydroxyapatite on magnetic CaAl-layered double hydroxides and its application in uranium removal. *Chem. Eng. J*. 2012. **193**. 372–380.
doi: 10.1016/j.cej.2012.04.025
34. Yang D., Wang X., Wang N. et al. In-situ growth of hierarchical layered double hydroxide on polydopamine-encapsulated hollow Fe₃O₄ microspheres for efficient removal and recovery of U(VI). *J. Clean. Prod*. 2017. **172**. P. 2033–2044.
35. Nakahira A., Kubo T., Murase H. Synthesis of LDH-type clay substituted with Fe and Ni ion for arsenic removal and its application to magnetic separation. *IEEE Trans. Magn*. 2007. **43**(6). P. 2442–2444.
doi: 10.1109/TMAG.2007.894359.
36. Li Q., Xing L., Lu X., Li N., Xu M. Magnetic properties of Mg/Co(II)–Al/Fe(III) layered double hydroxides. *Inorg. Chem. Commun*. 2015. **52**. P. 46–49.
doi: 10.1016/j.inoche.2014.12.014
37. Sousa J.C.G., Ribeiro, A. R., Barbosa M. O. et al. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. *J. Hazard. Mater*. 2018. **1**. P. 146–162.
doi: 10.1016/j.jhazmat.2017.09.058.
38. Hubetska T., Demchenko V., Kobylinska N. Sorbents based on the Ni,Fe-layered double hydroxides and its magnetic nanocomposites for deactivation and preconcentration of Cs(I) and Sr(II) ions from aqueous solutions. *Ukrain. Chem. J*. 2023. **89**(10). P. 100–123.
doi: 10.33609/2708-129X.89.10.2023.100-123
39. Zhao Y., Li F., Zhang R., Evans D.G., Duan X.

- Preparation of layered double-hydroxide nano-materials with a uniform crystallite size using a new method involving separate nucleation and aging steps. *Chem. Mater.* 2002. **14**(10). P. 4286–4291.
doi: 10.1021/cm020370h.
40. Patterson A. The Scherrer Formula for X-Ray Particle Size Determination. *Phys. Rev.* 1939. **56**(10). P. 978–982.
 41. Ahmed M., Gasser M.S. Adsorption study of anionic reactive dye from aqueous solution to Mg-Fe-CO₃ layered double hydroxide (LDH). *Appl. Surf. Sci.* 2012. **259**. P. 650–656.
doi: 10.1016/j.apsusc.2012.07.092.
 42. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part A. Theory and Applications in Inorganic Chemistry, Fifth ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997.
 43. Kim I. T., Nummery G. A., Jacob K., et al. Synthesis, Characterization, and Alignment of Magnetic Carbon Nanotubes Tethered with Maghemite Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C.* 2010. **114**. P. 6944–6951.
 44. Langmuir I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *J. Am. Chem. Soc.* 1918. **40**(9). P. 1361.
doi: 10.1021/ja02242a004
 45. Freundlich H.M.F. Über die Adsorption in Lösungen. *Z. Phys. Chem.* 1906. **57**. P. 385.
- ### REFERENCES
1. Singh B.J., Chakraborty A., Sehgal R. A systematic review of industrial waste water management: Evaluating challenges and enablers. *J. Environ. Manage.* 2023. **348**: 119230.
doi: 10.1016/j.jenvman.2023.119230
 2. Vystavna Yu., Huneau F., Grynenko V., et al. Pharmaceuticals in Rivers of Two Regions with Contrasted Socio-Economic Conditions: Occurrence, Accumulation, and Comparison for Ukraine and France. *Water Air Soil Pollut.* 2012. **223** (5): 2111–2124.
doi: 10.1007/s11270-011-1008-1
 3. Vystavna Y., Frkova Z., Celle-Jeanton H., et al. Priority substances and emerging pollutants in urban rivers in Ukraine: Occurrence, fluxes and loading to transboundary European Union watersheds. *Sci. Total Environ.* 2018. **637–638**: 1358–1362.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.095
 4. Babuji P., Thirumalaisamy S., Duraisamy K., Periyasamy G. Human Health Risks due to Exposure to Water Pollution: A Review. *Water.* 2023. **15**(14): 2532.
doi: 10.3390/w15142532
 5. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2017. 541 p.
 6. Patel M., Kumar R., Kishor K., Mlsna T., Pittman Jr. C.U., Mohan D. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal. *Methods. Chem. Rev.* 2019. **119**: 3510–3673.
doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00299.
 7. Houtman C. J. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. *J. Integr. Environ. Sci.* 2010. **7**(4): 271–295.
doi: 10.1080/1943815X.2010.511648.
 8. Jurado A., Vázquez-Suñé E., Pujades E. Urban groundwater contamination by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Water.* 2021. **13**(5): 720.
doi: 10.3390/w13050720.
 9. WHO (World Health Organization). Pharmaceuticals in Drinking-Water. Geneva: WHO. 2012. Available:
<https://ahpsr.who.int/publications/i/item/9789241502085>.
 10. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Approaches to Screening for Risk from Pharmaceuticals in Drinking Water and Prioritization for Further Evaluation. Washington, DC: U.S. EPA, Office of Water. 2008.
 11. Fatta-Kassinos D., Meric S., Nikolaou A. Pharmaceutical Residues in Environmental Waters and Wastewater: Current State of Knowledge and Future Research. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. **399**: 251–275.
doi: 10.1007/s00216-010-4300-9.
 12. Jones O. A., Lester J. N., Voulvoulis N. Pharmaceuticals: A Threat to Drinking Water? *Trends*

- Biotechnol.* 2005. **23**: 163–167.
13. Gonzalez-Gil L., Mauricio-Iglesias M., Carballa M., Lema J. M. Why are organic micropollutants not fully biotransformed? A mechanistic modelling approach to anaerobic systems. *Water Res.* 2018. **142**: 115–128. doi: 10.1016/j.watres.2018.05.032.
 14. Le-Minh N., Khan S., Drewes J., Stuetz R. Fate of Antibiotics During Municipal Water Recycling Treatment Processes. *Water Res.* 2010. **44**: 4295–4323. doi: 10.1016/j.watres.2010.06.020.
 15. Watkinson A., Murby E., Costanzo S. Removal of Antibiotics in Conventional and Advanced Wastewater Treatment: Implications for Environmental Discharge and Wastewater Recycling. *Water Res.* 2007. **41** (18): 4164–4176. doi: 10.1016/j.watres.2007.04.005.
 16. Mendez-Arriaga F., Esplugas S., Gimenez J. Degradation of the Emerging Contaminant Ibuprofen in Water by Photo-Fenton. *Water Res.* 2010. **44**(2): 589–595. doi: 10.1016/j.watres.2009.07.009.
 17. Radjenović J., Petrović M., Ventura F., Barceló D. Rejection of Pharmaceuticals in Nanofiltration and Reverse Osmosis Membrane Drinking Water Treatment. *Water Res.* 2008. **42**(14): 3601–3610. doi: 10.1016/j.watres.2008.05.020.
 18. Osman A.I., Ayati A., Farghali M. et al. Advanced adsorbents for ibuprofen removal from aquatic environments: a review. *Environ Chem Lett.* 2024. **22**: 373–418. doi: 10.1007/s10311-023-01647-6.
 19. Lins P.V.S., Henrique D.C., Ide A.H., et al. Adsorption of a non-steroidal anti-inflammatory drug onto MgAl/LDH-activated carbon composite – experimental investigation and statistical physics modeling. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2020. **586**: 124217. doi: 10.1016/j.colsurfa.2019.124217.
 20. Oba S.N., Ighalo J.O., Aniagor Ch.O., Igwegbe Ch.A. Removal of ibuprofen from aqueous media by adsorption: A comprehensive review. *Sci. Total Environ.* 2021. **780**: 146608. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146608.
 21. Li T., Miras H.N., Song Yu. Polyoxometalate (POM)-Layered Double Hydroxides (LDH) Composite Materials: Design and Catalytic Applications. *Catalysts.* 2017. **7**(9): 260. <https://doi.org/10.3390/catal7090260>
 22. Rives V. (ed.) Layered double hydroxides: present and future. New York: Nova Science Publishers, Incorporated. 2001. 493.
 23. Forano C., Costantino U., Prévot V., Gueho C.T. Developments in Clay Science (Eds. B. Faiza and L. Gerhard). *Amsterdam: Elsevier.* 2013. **5**: 745.
 24. Wang Y., Gao H. Compositional and structural control on anion sorption capability of layered double hydroxides (LDHs). *J. Colloid Interf. Sci.* 2006. **301**: 19–26. doi: 10.1016/j.jcis.2006.04.061.
 25. Wang W., Zhang N., Shi Z., et al. Preparation of Ni-Al Layered Double Hydroxide Hollow Microspheres for Supercapacitor Electrode. *Chem. Eng. J.* 2018. **338**: 55–61. doi: 10.1016/j.cej.2018.01.024.
 26. Fan G., Li F., Evans D.G., Duan X. Catalytic Applications of Layered Double Hydroxides: Recent Advances and Perspectives. *Chem. Soc. Rev.* 2014. **43**: 7040–7066. doi: 10.1039/C4CS00160E.
 27. Yang Q., Wang S., Chen F., et al. Enhanced visible-light-driven photocatalytic removal of refractory pollutants by Zn/Fe mixed metal oxide derived from layered double hydroxide. *Catal. Commun.* 2017. **99**: 15–19. doi: 10.1016/j.catcom.2017.05.010.
 28. Zhang R., Ai Y., Lu Zh. Application of Multifunctional Layered Double Hydroxides for Removing Environmental Pollutants: Recent Experimental and Theoretical Progress. *J. Environ. Chem. Eng.* 2020. **8**: 103908. doi: 10.1016/j.jece.2020.103908.
 29. Hubetska T., Demchenko V., Kobylinska N. Chemical Design of Mg(II)/Fe(III)-Layered Double Hydroxides and Their Sorption Properties toward Ibuprofen. *Theor. Exp. Chem.* 2024. **60**(1): 56–66. doi: 10.1007/s11237-024-09810-y.
 30. Barriga C., Gaitan M., I. Pavlovic I., et al. Hydrotalcites as sorbent for 2,4,6-trinitrophenol: influence of the layer composition and interlayer anion. *J. Mater. Chem.* 2002. **12**: 1027–1034.

- <https://doi.org/10.1039/B107979B>.
31. Abdellaoui K., Pavlovic I., Bouhent M., Benhamou A. et al. A comparative study of the amaranth azo dye adsorption/desorption from aqueous solutions by layered double hydroxides. *Appl. Clay Sci.* 2017. **143**: 142–150. doi: 10.1016/j.clay.2017.03.019.
 32. Ambashta R.D., Sillanpää M. Water purification using magnetic assistance: A review. *J. Hazard. Mater.* 2010. **180**(1–3): 38–49. doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.04.105
 33. Li S., Bai H., Wang J., Jing X., Liu Q., Zhang M., Chen R., Liu L., Jiao C. In situ grown of nano-hydroxyapatite on magnetic CaAl-layered double hydroxides and its application in uranium removal. *Chem. Eng. J.* 2012. **193**: 372–380. doi: 10.1016/j.cej.2012.04.025
 34. Yang D., Wang X., Wang N. et al. In-situ growth of hierarchical layered double hydroxide on polydopamine-encapsulated hollow Fe₃O₄ microspheres for efficient removal and recovery of U(VI). *J. Clean. Prod.* 2017. **172**: 2033–2044.
 35. Nakahira A., Kubo T., Murase H. Synthesis of LDH-type clay substituted with Fe and Ni ion for arsenic removal and its application to magnetic separation. *IEEE Trans. Magn.* 2007. **43**(6): 2442–2444. doi: 10.1109/TMAG.2007.894359.
 36. Li Q., Xing L., Lu X., Li N., Xu M. Magnetic properties of Mg/Co(II)–Al/Fe(III) layered double hydroxides. *Inorg. Chem. Commun.* 2015. **52**: 46–49. doi: 10.1016/j.inoche.2014.12.014
 37. Sousa J.C.G., Ribeiro A. R., Barbosa M. O. et al. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. *J. Hazard. Mater.* 2018. **1**: 146–162. doi: 10.1016/j.jhazmat.2017.09.058.
 38. Hubetska T., Demchenko V., Kobylinska N. Sorbents based on the Ni,Fe-layered double hydroxides and its magnetic nanocomposites for deactivation and preconcentration of Cs(I) and Sr(II) ions from aqueous solutions. *Ukrain. Chem. J.* 2023. **89**(10): 100–123. doi: 10.33609/2708-129X.89.10.2023.100-123
 39. Zhao Y., Li F., Zhang R., Evans D.G., Duan X. Preparation of layered double-hydroxide nanomaterials with a uniform crystallite size using a new method involving separate nucleation and aging steps. *Chem. Mater.* 2002. **14**(10): 4286–4291. doi: 10.1021/cm020370h
 40. Patterson A. The Scherrer Formula for X-Ray Particle Size Determination. *Phys. Rev.* 1939. **56**(10): 978–982.
 41. Ahmed M., Gasser M.S. Adsorption study of anionic reactive dye from aqueous solution to Mg-Fe-CO₃ layered double hydroxide (LDH). *Appl. Surf. Sci.* 2012. **259**: 650–656. doi: 10.1016/j.apsusc.2012.07.092
 42. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part A. Theory and Applications in Inorganic Chemistry, Fifth ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997.
 43. Kim I. T., Nummery G. A., Jacob K., et al. Synthesis, Characterization, and Alignment of Magnetic Carbon Nanotubes Tethered with Maghemite Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C.* 2010. **114**: 6944–6951.
 44. Langmuir I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *J. Am. Chem. Soc.* 1918. **40**(9): 1361. doi: 10.1021/ja02242a004
 45. Freundlich H.M.F. Über die Adsorption in Lösungen. *Z. Phys. Chem.* 1906. **57**: 385.

Стаття надійшла 25.06.2024.

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF CHI-CONSTRAINED GLUTAMIC ACIDS AND RELATED COMPOUNDS VIA MICHAEL ADDITION REACTIONS

Alicja Wzorek¹, Alexander E. Sorochinsky², Karel D. Klika³,
Taizo Ono⁴, Jianlin Han^{5*}, Vadim A. Soloshonok^{6,7*}

¹ Institute of Chemistry, Jan Kochanowski University in Kielce, Uniwersytecka 7, 25–406 Kielce, Poland;

² Department of Fine Organic Synthesis, V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, The National Academy of Sciences of Ukraine, 1 Murmanska str., Kyiv 02094, Ukraine;

³ Molecular Structure Analysis, German Cancer Research Center (DKFZ), ImNeuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany;

⁴ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 463–8560, Nagoya, Japan;

⁵ Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China;

⁶ Department of Organic Chemistry I, Faculty of Chemistry, University of the Basque Country UPV/EHU, Paseo Manuel Lardizábal 3, 20018 San Sebastián, Spain;

⁷ IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, María Díaz de Haro 3, Plaza Bizkaia, 48013 Bilbao, Spain.

e-mail: vadimsoloshonok@gmail.com

Michael addition reactions involving nucleophilic glycine equivalents and α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives offer a concise and generalized methodological approach to synthesizing a family of χ -constrained five-carbon-atom amino acids. These amino acids play a crucial role in de novo peptide design and the elucidation of peptide/protein three-dimensional structures and their biological functions/activities. This review encapsulates the significant synthetic and methodological advancements in the field to date. Each method discussed includes an evaluation of synthetic opportunities and limitations, practicality and efficiency of the procedures, and mechanistic rationale behind the observed stereochemical preferences.

Keywords: Asymmetric synthesis, Michael additions, glycine equivalents, metal complexes, Schiff bases, conformations, steric constrain. Glutamic acid, pyroglutamic acid, proline.

INTRODUCTION. Amino acids (AAs) are fundamental to the fabric of life, acting as the building blocks of proteins that drive countless biological processes [1]. In general sciences, their study has provided crucial insights into the mechanisms of life, from understanding metabolic pathways to uncovering the genetic code. Researchers delve into amino acid sequences to elucidate protein structure and function, enabling advances in fields like biochemistry, molecular biology, and genetics. The versatility and functionality of AAs make them indispensable for exploring the intricacies of cellular functions and organismal development [2–6].

In the pharmaceutical industry, amino acids hold a pivotal role in the development of drugs and therapeutic agents [7–10]. Many medications are designed to mimic or modulate the activity of naturally occurring AAs and their derivatives, targeting specific pathways to treat a variety of diseases. For instance, amino acid derivatives are used in the synthesis of antiviral drugs, antibiotics, and treatments for metabolic disorders [11–13]. Additionally, the role of AAs in protein synthesis is harnessed to develop biologics, such as monoclonal antibodies and vaccines, which are essential for modern medicine. The continuous exploration of AAs and their properties drives innovation, leading to more effective and targeted therapies that improve human health and well-being [14–20].

Glutamic acid and its cyclic derivative, pyroglutamic acid, play pivotal roles in peptides and drug design [21]. Glutamic acid, an essential amino acid, contributes to protein structure and function through its side chain, which can participate in ionic interactions and hydrogen bonding. This property is critical in stabilizing protein structures and facilitating enzyme ca-

talysis [22]. Pyroglutamic acid, formed by the cyclization of glutamic acid, introduces rigidity into peptide chains, thereby reducing conformational flexibility. This structural constraint is advantageous in drug design, as it enhances binding specificity and stability, improving the efficacy of peptide-based therapeutics [23]. Both glutamic and pyroglutamic acids are integral in designing peptides with optimized pharmacological properties, making them invaluable in the development of novel drugs and therapeutic agents [24].

In this review article, we will discuss the synthesis of a specialized class of glutamic acid and related compounds: stereochemically constrained glutamic/pyroglutamic acids formed via the Michael addition reaction of nucleophilic glycine equivalents. These amino acids (AAs) adopt a relatively limited number of conformations and play a crucial role in the *de novo* design of peptides with predetermined 3D structures and enhanced peptide-receptor interactions.

*Role of $\chi(chi)$ -constrained amino acids in the *de novo* design of peptides and peptidomimetics.*

Reducing the number of amino acid (AA) conformations is crucial for optimizing peptide-receptor interactions, which play a vital role in various biological processes and therapeutic applications [25]. By limiting the conformational flexibility of peptides, researchers can design more specific and stable interactions between peptides and their target receptors. This precision enhances binding affinity and selectivity, leading to improved efficacy and reduced off-target effects in drug development. Tailoring peptide structures to adopt fewer conformations not only streamlines the identification of potent therapeutic candi-

dates but also contributes to the stability and bioavailability of the peptides in physiological environments. Ultimately, this approach holds promise for developing highly effective and targeted treatments for a wide range of diseases [26].

The 3D structure of peptides is determined by three key components: peptide sequence (primary structure), conformation (secondary structure), and the topographical positioning of side-chain functional groups. While the importance of peptide sequence and conformation in biological activity has been widely acknowledged, the third factor – the spatial arrangement of side chains on the peptide backbone (referred to as χ -space) – has only recently gained attention [26]. The importance of the torsional angles ϕ (phi), ψ (psi), and ω (omega) (Figure 1, **A**) in determining the 3D structure of the peptide backbone [27–30], as well as the χ (chi) torsional angles (Figure 1, **B**) in defining the position of side-chain functional groups, for elucidating peptide biological activity, has been demonstrated [31–37]. While ϕ , ψ , and ω angles are generally influenced by the nature of amino acid residues and the peptide's secondary structure (e.g., cyclization or global constraints), controlling χ angles is much more challenging.

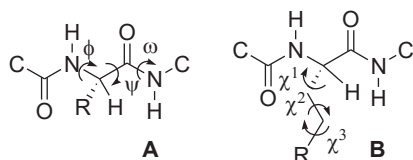


Fig. 1. Dihedral angles ϕ (phi), ψ (psi), ω (omega) (**A**), and χ (chi) (**B**), leading to numerous conformations of amino acid residues in peptides.

It was demonstrated that, in contrast to α -substitution in amino acids, which has little

effect on the χ angles, the introduction of a methyl group in the β -position substantially enhances the population of one out of three [gauche-(+), trans, and gauche-(-)] χ 1-rotamers. For instance, as illustrated for methyl-phenylalanines **1** (Figure 2), unfavorable steric interactions between the vicinal substituents (β -methyl and amino/carboxylic groups) resulted in a strong preference for the corresponding trans rotamer over the two gauche conformations [38, 39]. Considering β -substituted prolines **2**, as proline-phenylalanine chimeras, one could expect that rotational freedom in these derivatives might be much more limited for χ 1, compared to that of β -methyl substituted phenylalanine **1** [40–42]. Indeed, it was shown that in both cis and trans diastereomers of **2**, the corresponding (-)-gauche conformers are physically inaccessible. Moreover, molecular calculations of proline-tyrosine chimeras of type **2** revealed that the trans rotamer is preferred by up to 2 kcal/mol over the corresponding (-)-gauche conformer [43–64].

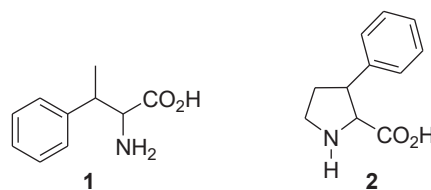


Fig. 2. β -Substitution and proline chimera with limited rotational freedom around the χ 1 (chi) torsional angle.

The challenge associated with the asymmetric synthesis of χ -constrained amino acids stems from their sterically congested nature, the presence of at least two stereogenic centers, and the necessity of preparing all (in most cases four) stereoisomers for SAR studies. The

unique potential of χ -constrained amino acids in the rational design of peptides and peptide mimetics has generated significant research efforts aimed at developing various synthetic methods to prepare these amino acids in stereochemically defined forms.

Asymmetric Michael addition reactions of glycine equivalents.

The ever-growing demand for proteinogenic and tailor-made amino acids has spurred extensive research in the field of asymmetric synthesis of amino acids [55–64]. Chiral glycine equivalents have garnered significant attention, as nucleophilic or electrophilic homologation of glycine offers a generalized approach to synthesizing various α -amino acids. The primary challenge in designing chiral nucleophilic glycine equivalents lies in controlling enolate face selectivity, i.e., the configuration of the α -stereogenic center in the resulting amino acids. Conversely, the Michael addition reactions of glycine equivalents with β -substituted acrylic acid derivatives present an issue with Michael acceptor face selectivity, crucial for determining the configuration of the β -carbon stereogenic center.

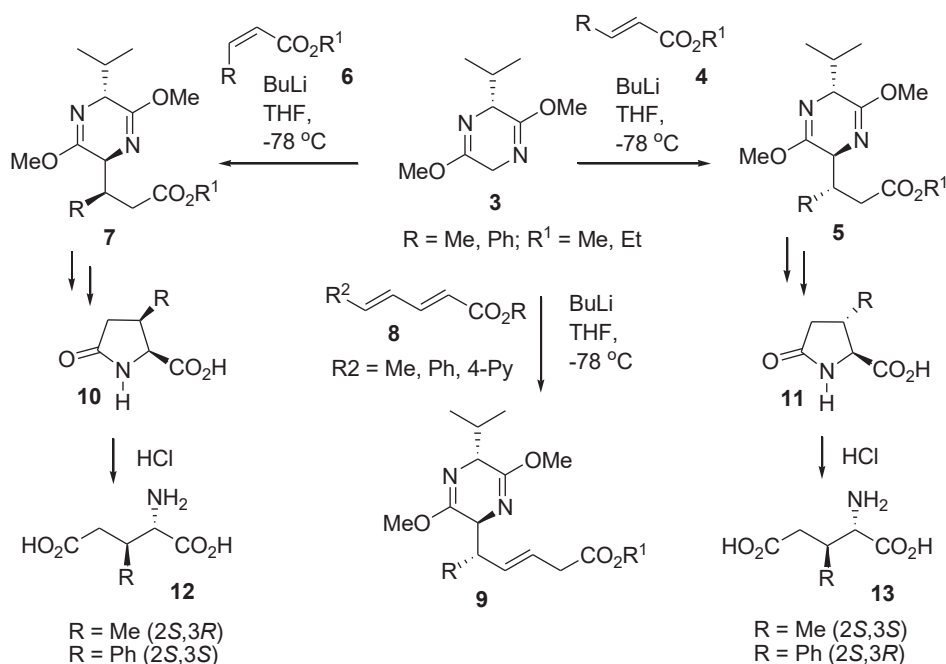
Most well-designed chiral glycine equivalents achieve high levels of stereocontrol at the α -stereogenic carbon when reacting with β -substituted acrylic acid derivatives, but they are less effective in controlling the absolute configuration at the β -position. However, in certain cases, the stereochemical requirements of both the chiral glycine derivative and the Michael acceptor can align, resulting in a synthetically valuable stereochemical outcome.

Bis-lactim ether methodology (Scheme 1) [65] has been widely used for preparing var-

ious α -amino acids. The corresponding anion is typically generated by treating the bis-lactim ether of cyclo-(R)-Val-Gly **3** with BuLi at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Electrophilic attack on the in situ generated anion by alkyl halides, carbonyl compounds, or acrylic acid derivatives occurs almost exclusively from the least hindered face, away from the bulky iso-Pr group, giving rise to the corresponding derivatives of α -amino acids with an α -(S) absolute configuration and very high enantiomeric excess (ee) [65].

In the original protocol [66], the Michael addition of alkyl crotonates **4** to (R)-**3** produced a mixture of two diastereomeric products, (2S, 3R) and (2S, 3S) **5**, in a ratio of 3 to 1. However, another report on the same reaction claimed much higher stereoselectivity, with no other diastereomers identified among the by-products [67]. The reactions of **3** with alkyl trans-cinnamates led to the formation of the corresponding derivatives of (2S, 3R)-3-phenylglutamic acid [68] in synthetically useful chemical yields (>75%) and with high diastereoselectivity (>90% de). In this case, there is no discrepancy between the original report [66] and the following reports reproducing these additions on a relatively large scale (>25 g) [69].

The bis-lactim ether method also provides access to cis-diastereomers of glutamic/pyroglutamic acids **10** as illustrated in Scheme 1, through additions of **3** with cis-configured Michael acceptors. Thus, the reactions of **3** with alkyl cis-crotonates and -cinnamates gave rise to the corresponding addition products **7** as the major product, along with three other diastereomeric products [65–67, 69]. The stereochemical outcome in this case is slightly lower compared to the additions with trans-configured Michael acceptors.

Scheme 1. *bis*-Lactim ether methodology for Machiel addition reactions.

The additions between (S)-3 and methyl 2,4-pentadienoates **8** (Scheme 1) were reported to proceed with virtually complete diastereoselectivity [70]. The reaction conducted under standard conditions for this method resulted in only one detectable diastereomer by NMR, with spectral characteristics consistent with the corresponding 1,6-addition product **9**. Unfortunately, the stereochemistry of the β -stereogenic center of the newly formed amino acid residue was not determined, while the configuration of the α -carbon atom was found to be (R) [70].

In principle, the *bis*-lactim ether method allows for generalized access to various β -alkyl and β -aryl substituted glutamic/pyroglutamic acids, including both *cis* and *trans*-diastereomeric forms. However, this method has several inherent drawbacks that make it less attractive from a synthetic standpoint. Be-

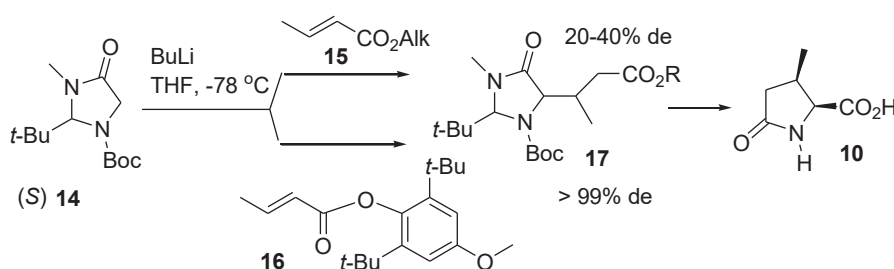
sides usually moderate chemical yields and, in most cases, incomplete stereoselectivity at the β -stereogenic carbon of the target glutamic/pyroglutamic acids, hydrolysis of the addition products **7**, **5**, **9** to the target amino acids involves painstaking separations, usually by distillation, of the resultant amino acid esters from methyl valinate coming from the starting chiral auxiliary. Since this type of separation depends on the physical properties of the compounds, it necessitates the development of a work-up procedure for each particular case.

Another highly diastereoselective approach to β -substituted glutamic/pyroglutamic acids is based on Michael addition reactions of the enolate of (S)-imidazolidinone **14** (Scheme 2). These reactions were studied using conventional alkyl esters (Me, Et) of β -substituted acrylic acids **15** as well as specially designed «sterically protected but electronically effective»

2,6-di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl esters **16** [71, 72]. The stereochemical outcome of the additions between anion (S)-**14** and alkyl esters **15** was rather disappointing. The addition products **17** were isolated in moderate chemical yields [68% (Me), 78% (Et)] and with low diastereoselectivity (20–40% de).

In contrast, the reactions of (S)-**14** with 2,6-di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl esters **16** oc-

curred at higher reaction rates, resulting in sole diastereomeric products **17** with good chemical yields (78–96%) and complete (>99% de) diastereoselectivity. The stereochemical outcome in these addition reactions is assumed to be kinetically controlled. It is important to emphasize that this approach offers *cis*-pyroglutamic acids, which are hardly attainable by the *bis*-lactim ether method.



Scheme 2. Imidazolidinone-derived chiral glycine equivalent in Michael addition reactions.

The mechanistic rationale for the very high stereoselectivity at the α -stereogenic center of the newly formed amino acids is rather straightforward, as the Michael acceptor attacks the corresponding anion generated from **14** almost exclusively from the side opposite the bulky *t*-butyl group. On the other hand, explaining the virtually complete face- and diastereoselectivity observed in the additions of (S)-**14** with bulky aryl esters **16** was not straightforward. Molecular mechanics calculations revealed that the energy difference between two conformers, *s*-cis **18** and *s*-trans **19** (Fig. 3), of the Michael acceptor is minimal. However, the calculations suggested that the *s*-cis **18** conformer should be substantially more reactive than the *s*-trans **19** because the reactive β -carbon atom in the former is shielded by bulky *t*-butyl groups. This rationale seems reasonable and, most importantly, emphasizes for the first time the relevance

of *s*-cis and *s*-trans conformers of the Michael acceptor to the stereochemical outcome in these addition reactions.

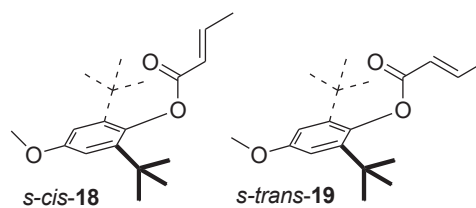


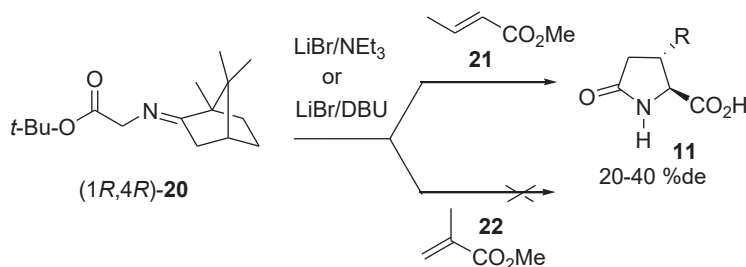
Fig. 3. *s*-cis and *s*-trans Conformers of 2,6-di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl esters **16**.

Considering the substrate generality (alkyl, *i*-Pr, Bn, aryl groups), high chemical yields, and virtually complete diastereoselectivity, the imidazolidinone method could be regarded as nearly perfect for preparing *cis*-configured pyroglutamic/glutamic acids and their derivatives. However, from the standpoint of synthetic efficiency and practicality, this method is hardly at-

tractive for multigram preparation of the target compounds. Besides the general disadvantages of the Seebach method, such as the generation of the enolate of **14** at -78°C with BuLi and the relatively drastic reaction conditions required to remove the chiral auxiliary (0.75 N HCl for 16 h at 105°C), the multistage (3–4 stages) preparation of the aryl esters **16**, as well as the oxidative deprotection of the ester moiety with Ce(IV) [73–77], render the whole procedure problematic for large-scale preparations.

The application of chiral equivalents of nucleophilic glycine, characterized by the high CH acidity of the glycine methylene group, offers a significant synthetic advantage. In this approach, the corresponding enolate can be generated under mild reaction conditions,

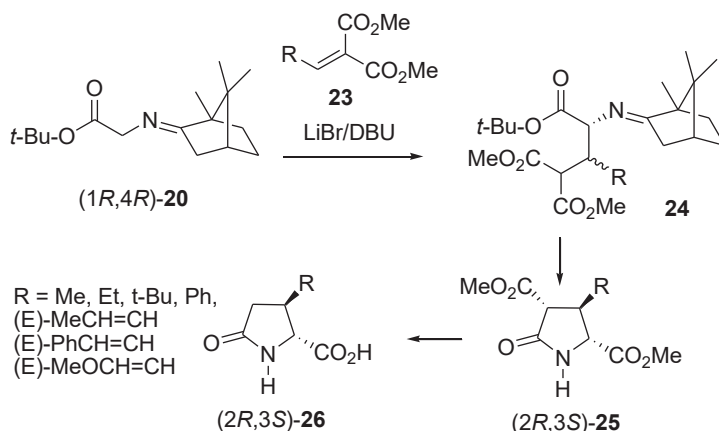
which are much easier to control and more practical than using highly reactive and hygroscopic BuLi at -78°C . It was demonstrated that the generation of the corresponding enolate from Schiff base **20** (Scheme 3) could be easily achieved by treating **20**, derived from t-butyl glycinate and natural (1R, 4R)-camphor, with a mixture of LiBr and triethylamine in THF [78]. The enolate thus generated readily reacted at room temperature with methyl acrylate **21**, furnishing a mixture of two b-(R)- and b-(S)-diastereomers in a ratio of up to 84/16, respectively, indicating relatively poor face-diastereoselectivity in the addition. The Michael addition of **20** with methyl crotonate **22** completely failed, presumably due to the greater steric bulkiness and lower electrophilicity of the latter.



Scheme 3. Michael addition reactions of Schiff base **20** derived from t-butyl glycinate and (1R, 4R)-camphor.

It was found that the application of α -methoxycarbonyl-substituted derivatives **23** (Scheme 4) led to a significant increase in the diastereoselectivity of the additions. Except for the reaction of **20** with dimethyl ethylidenemalonate **23** (R = Me), which furnished a mixture of two diastereomeric products (ratio 86/15), all other studied additions yielded only a single diastereomer in the reaction mixture. The remarkable difference in the stereochemical outcomes between the reactions of ethylidenemalonate **23** (R = Me) (72% de) and

propylidenemalonate **23** (R = Et) (over 99% de) with enolate of **20** was attributed by the authors to the simple difference in steric bulk between the Me and Et groups. To the best of our knowledge, this is a rare example of such dramatic stereochemical consequences resulting from the difference in steric bulk between methyl and ethyl groups [79]. The transformation of the addition products **24** to the final amino acids **26** involves simple hydrolytic removal of the chiral auxiliary and decarboxylation of the intermediate **25**.



Scheme 4. Michael addition reactions of Schiff base **20** with α -methoxycarbonyl-substituted acrylic acids **23**.

This method appears to be quite general for preparing various β -substituted pyroglutamic/glutamic acid derivatives. Of particular importance is the successful reaction of 2,2-dimethylpropylidenemalonate **23** ($\text{R} = \text{t-Bu}$) with **20**, which ultimately leads to sterically constrained β -t-butyl derivatives of the target amino acids **26**. Notably, in contrast to the *bis*-lactim ether methodology (Scheme 1), the reactions between **20** and derivatives **23** containing conjugated C,C double bonds featured only 1,4-addition. This allowed for the preparation of the corresponding pyroglutamic/glutamic acids bearing potentially useful unsaturated functionality. However, the general applicability of this method is greatly limited by the use of naturally occurring camphor as a chiral auxiliary, as its (1S, 4S) enantiomeric form is scarcely available.

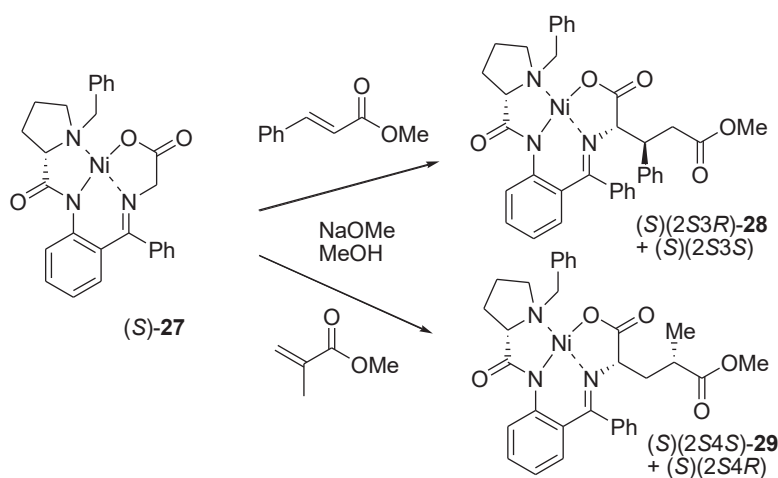
Another example of Michael addition reactions between chiral Schiff bases of glycine and α , β -unsaturated carboxylic acid derivatives was developed based on Ni(II) complex **27** shown in Scheme 5 [80–83]. The Ni(II) complex **27** was found to react easily in MeOH and in the presence of NaOMe as a base, with me-

thyl cinnamate and methacrylate, giving rise to the corresponding diastereomeric products **28** and **29**. In both cases, the enolate face-diastereoselectivity was very high as α -(R)-configured products were not detected in noticeable amounts. However, diastereoselectivity at C-3 and C-4 positions was disappointingly low, furnishing the products in approximately a 2/1 and 1/1 ratio respectively. It is interesting to note that in this case the stereochemical outcome is kinetically controlled, these reactions are highly reversible and thus the ratios of diastereomeric products are thermodynamically controlled.

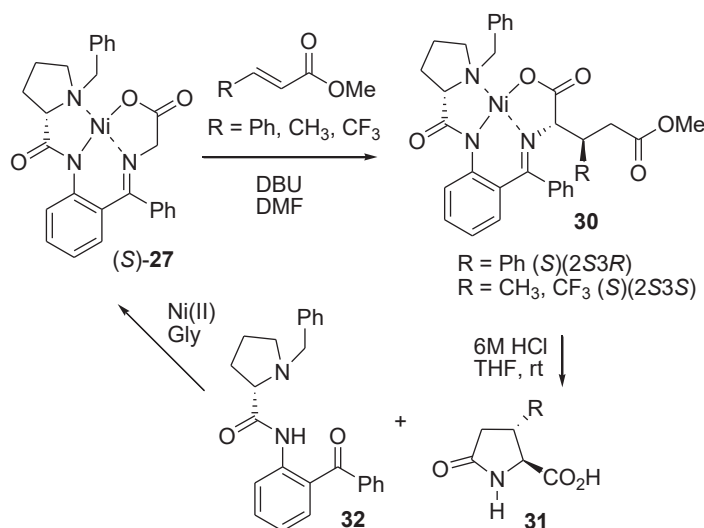
Taking advantage of high C-H acidity of the glycine methylene group in **27**, it was found that the corresponding Michael addition reactions with ethyl crotonate, 4,4,4-trifluorocrotonate and cinnamate [84,85] can be conducted in DMF in the presence of DBU as a base. The stereochemical outcome of the reactions was found to be kinetically controlled. The diastereoselectivity in the additions of (S)-**27** with ethyl crotonate and cinnamate was found to be noticeably better compared to the outcomes observed under the thermodynamically con-

trolled conditions (Scheme 5). The major products **30** (R = Me, Ph) were obtained in a ratio of 4/1, respectively. The stereochemical outcome of the reaction between (S)-**27** and ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate was slightly higher, with a diastereomeric ratio of up to 5.6/1. This can be attributed to the more sterically demanding nature of the trifluoromethyl group

[86–88]. The major diastereomers **30** were purified by crystallization of the reaction mixture and disassembled to afford the target pyroglutamic acids **31**, along with the recovery of the chiral ligand (S)-**32**. The ability to recycle the chiral ligand (S)-**32**, which can be reused for preparation of new batches of Ni(II) complex **27** is a significant advantage of this method.



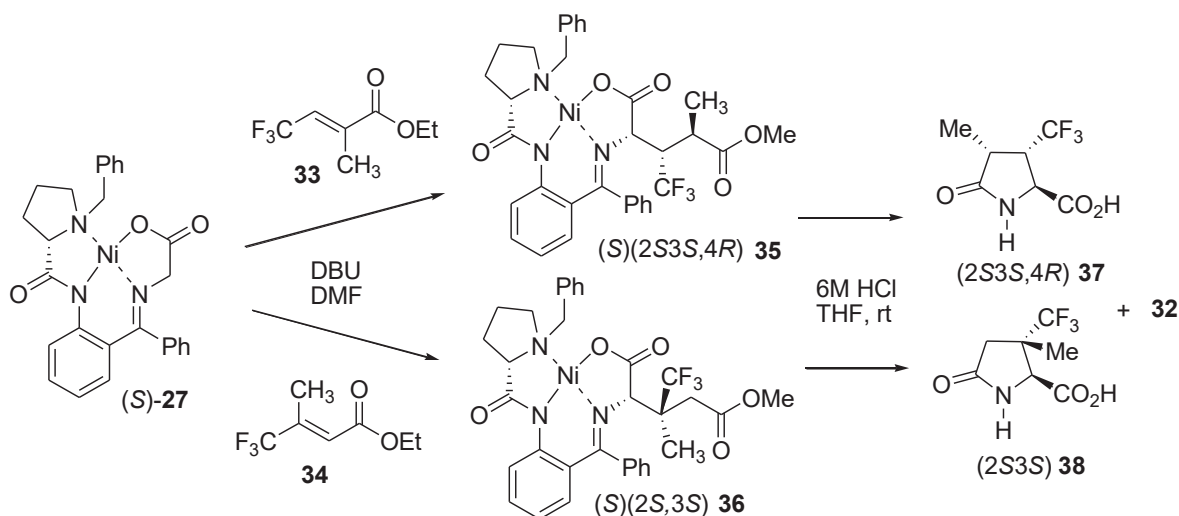
Scheme 5. Michael addition reactions of chiral Ni(II) complex **27**.



Scheme 6. DBU-catalysed Michael addition reactions of chiral Ni(II) complex **27**.

Of particular interest are the reactions between the Ni complex (S)-**27** and bis-substituted Michael acceptors **33** and **34** (Scheme 7) [89]. For instance, the simultaneous formation of α -, β -, and γ -stereogenic centers (eight theoretically possible stereoisomers) in the reaction of complex (S)-**27** with ester **33** represents a challenging stereochemical problem. The Michael addition between (S)-**27** and **33**, conducted in DMF in the presence of DBU, resulted in only two diastereomers (major **35**), in a synthetically useful ratio of 17/1, respectively. The reaction of complex (S)-**27** with

ester **36**, conducted under the same reaction conditions, proceeded with virtually complete diastereoselectivity, furnishing a sole reaction product **36**. Diastereomerically pure products **35** and **36** were disassembled to release interesting bis-substituted pyroglutamic acids **37** and **38**. The high diastereoselectivity in these reactions, particularly the complete stereochemical discrimination between the methyl and trifluoromethyl groups in the addition of (S)-**27**, can be attributed to the steric and electronic effects of the trifluoromethyl group [90, 91].



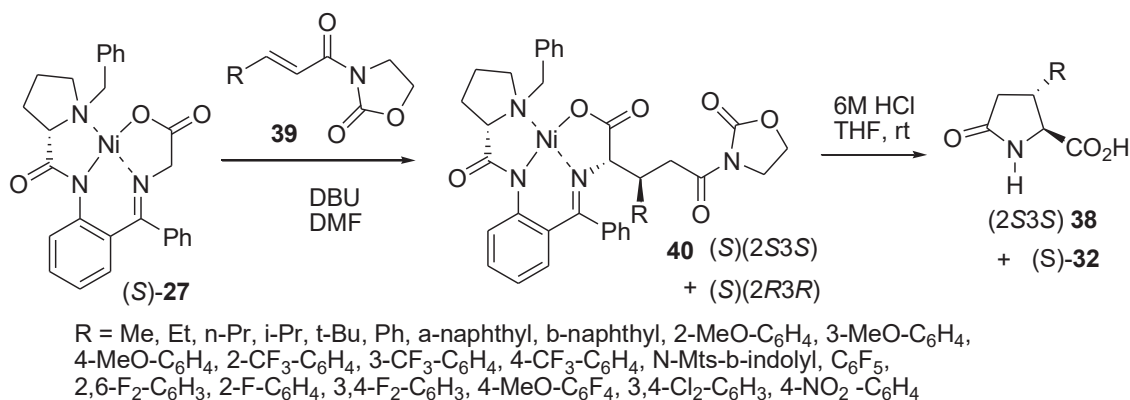
Scheme 7. Michael addition reactions of complex **27** with fluorinated derivatives **33** and **34**.

Interesting results were obtained in the reactions of chiral Ni-complex (S)-**27** [92–94] with oxazolinin-2-one derived Michael acceptors **39** (Scheme 8). These additions were studied using DMF as a solvent and DBU as a base. The reactions were found to occur at high reaction rates with perfect simple diastereoselectivity. On the other hand, the glycine complex enolate *re/si*-face-selectivity was rather poor resulting

generally in mixtures of two diastereomeric products **40**. The highest diastereoselectivity, 5.2/1 ratio of (S)(2S3S) and (S)(2R3R) diastereomers **40**, in the aliphatic series was obtained in the reaction of (S)-**27** with *i*-Pr-containing **39**. Rather interesting and unexpected results were observed in the reactions of (S)-**27** with Michael acceptors bearing aromatic substituents. Thus, the addition between (S)-**27** and

phenyl-containing **39** furnished a mixture of diastereomers **40** in a ratio of 4/1, respectively. In sharp contrast, the reaction between (S)-**27** and pentafluorophenyl-containing **39** occurred almost instantly (<2 min) giving rise to product **40** with excellent diastereoselectivity (ratio > 26/1). Further detailed study of the electronic and steric effects of the substituents on stereochemical outcome in these reactions revealed a general trend that presence of the electron withdrawing substituents on starting **39** led to higher reaction rates and diastereoselectivity, while the

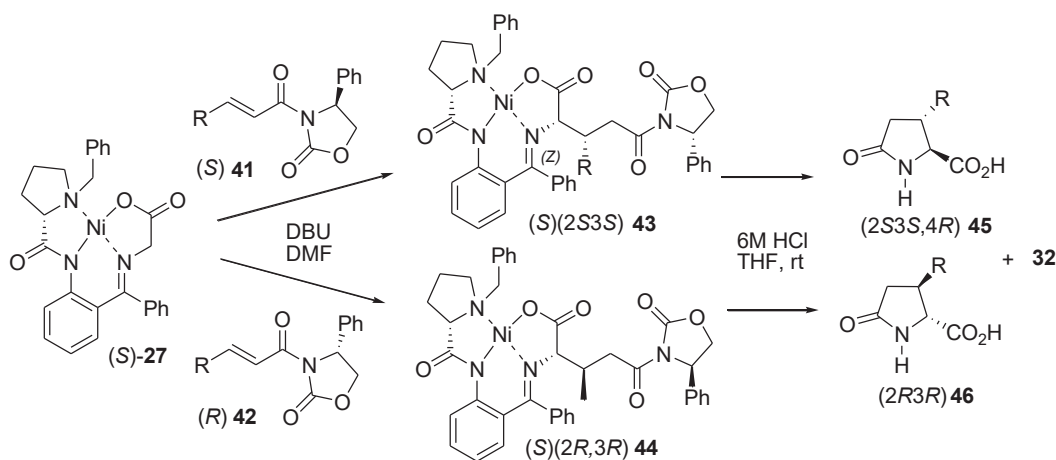
presence of the electron-releasing substituents resulted in low rates and moderate selectivity. To account for these electronic effects dramatically influencing the stereochemical outcome, one can consider electron donor-acceptor attractive interactions between electron deficient aromatic rings, such as pentafluorophenyl [95–97] in particular, and the ketimine phenyl of the starting Ni-complex **27**. The target pyroglutamic acids **38** were obtained after standard disassembly procedure along with the recovery of chiral auxiliary (S)-**32**.



Scheme 8. Michael addition reactions of chiral N(II) complex **27** with oxazolin-2-one derived Michael acceptors **39**.

Considering the strong stereocontrolling effect of oxazolin-2-one chiral auxiliaries [98–100], it was interesting to investigate the corresponding Michael addition reactions using chiral Michael acceptors **41** and **42** (Scheme 9) with the chiral Ni(II) complex **27** [101–103]. The addition reaction between (S)-**27** and crotonyl-derived (S)-**41**, conducted in DMF/DBU at ambient temperature, proceeded to completion at a high rate, furnishing a sole reaction product **43** with the (2S, 3S) configuration of the glutamic acid residue in quantitative chemical yield. This outcome was considered a match case, as both

chiral auxiliaries showed a preference for the α-(S) configuration of the addition product. The reaction of (S)-**27** with crotonyl-derived (R)-**42** was expected to be a mismatch case. The addition was conducted under the same conditions and occurred at a slightly slower rate, giving rise to a sole diastereomerically pure product **44**. The absolute configuration of the glutamic residue in **44** was found to be (2R, 3R). This result was quite unexpected, suggesting that the stereochemical preferences of the chiral Michael acceptor **42** completely overwhelmed those of the chiral Ni-complex (S)-**27**.



Scheme 9. Michael addition reactions between chiral Ni(II) complex **27** and Michael acceptors **41** and **42**.

The same pattern of reactivity and stereochemical preferences was observed in the reactions of (S)-**27** with various Michael acceptors **41** and **42**, bearing, in principle, any alkyl or aromatic substituents (Scheme 9). Of particular interest was the addition between (S)-**27** and the bulky i-Pr-containing **41/42**. When (S)-**41** (R = i-Pr) was used, the reaction proceeded to completion in 30 minutes, affording the product (2S, 3R)-**43** in quantitative chemical yield. In the mismatch case, the addition between (S)-**27** and (R)-**42** (R = i-Pr) was considerably slower and accompanied by the formation of some by-products. Nevertheless, within 4 hours the reaction was completed, and the target product (2R, 3S)-**44** was isolated in 67% yield [101–103]. The results obtained clearly indicated that the steric and electronic nature of the substituents on the starting Michael acceptors **41/42** do not influence the stereochemical outcome of reactions with (S)-**27**, suggesting that the substituents on the C,C double bond of **41/42** are not involved in the stereocontrolling step of the additions.

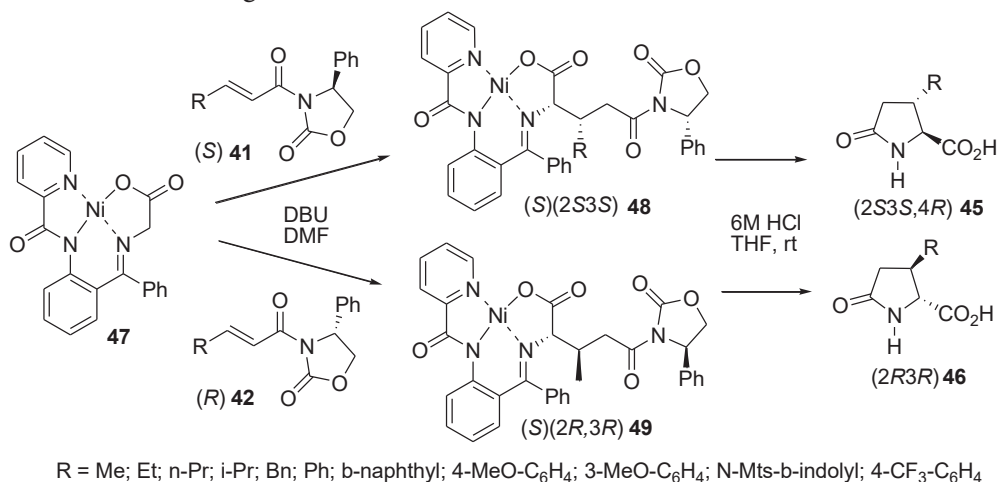
This observation highlighted the generality of the method and underscored the intriguing stereocontrolling power of the chiral oxazolidine-2-one-derived Michael acceptors **41/42** [101–103]. The final amino acids **45** and **46** were prepared by acidic disassembly of the addition products, along with the recovery and reuse of the chiral ligand **32**.

To take advantage of this discovery, the reactions of achiral Ni(II) complex **47** (Scheme 10) with chiral Michael acceptors **41/42** were investigated [104–106]. Picolinic acid-derived achiral complex **47** [107] was reacted with Michael acceptor **42** in DMF at room temperature in the presence of 15 mole % DBU. The addition occurred at a high rate, affording a sole reaction product **48** in quantitative chemical yield. Application of (S)-configured **41** mirrored the result obtained for (R)-**42**, affording individual product **48** containing the (2S, 3S)-enantiomer of β -methyl glutamic acid. The same excellent stereochemical outcome was observed in the reaction of all alkyl-containing **41/42** (R = Et, n-Pr, Bn), except for the addition between

complex **47** and bulky *i*-Pr-containing **41/42**. In this case, the reaction proceeded very slowly, allowing for about 30% conversion of the starting compounds in 4 hours. Though the corresponding products **48** and **49** were isolated in 15% yield, these results suggested that the present method could not be extended to substrates containing tertiary alkyl groups.

To examine the applicability of the method to an aromatic series, which would lead to the synthesis of the corresponding 3-aryl substituted amino acids, the reactions of complex **47** with (*S*)- and (*R*)-configured Michael ac-

ceptors **41/42** containing classical phenyl and naphthyl groups, as well as derivatives bearing a phenyl ring with electron-withdrawing and electron-donating substituents, were studied. In all cases, regardless of the steric or electronic nature of the substituent on the starting **41/42**, major products **48** or **49** were obtained with at least 95% de and excellent chemical yields. In both aliphatic and aromatic series, the stereochemical outcome was shown to be kinetically controlled, affording products with relative topicity like.



Scheme 10. Michael additions between achiral Ni(II) complex **47** and chiral acceptors **41** and **42**.

To demonstrate the synthetic efficiency of this method, >25 g of enantiomerically pure β -phenyl pyroglutamic acid (2*S*, 3*R*)-**45** was prepared in >85% total yield in less than 14 hours. In this case, the crystalline product **49** of the addition between **47** and (*R*)-**42** was isolated simply by filtration after pouring the reaction mixture into water. Without additional purification, product **49** was disassembled to afford the target amino acid **46**.

The relatively broad substrate generality, excellent chemical yields and diastereoselectivity,

combined with the simplicity of the experimental procedures, render the present method synthetically superior to the literature method for preparing various 3-substituted pyroglutamic acids and related amino acids.

Apparent success of these Ni(II) complexes in the asymmetric Michael addition reactions stimulated interest in the developing of new types of chiral as well as achiral Ni(II) complexes [108–111]. Figure 4 presents just a few most prospective types.

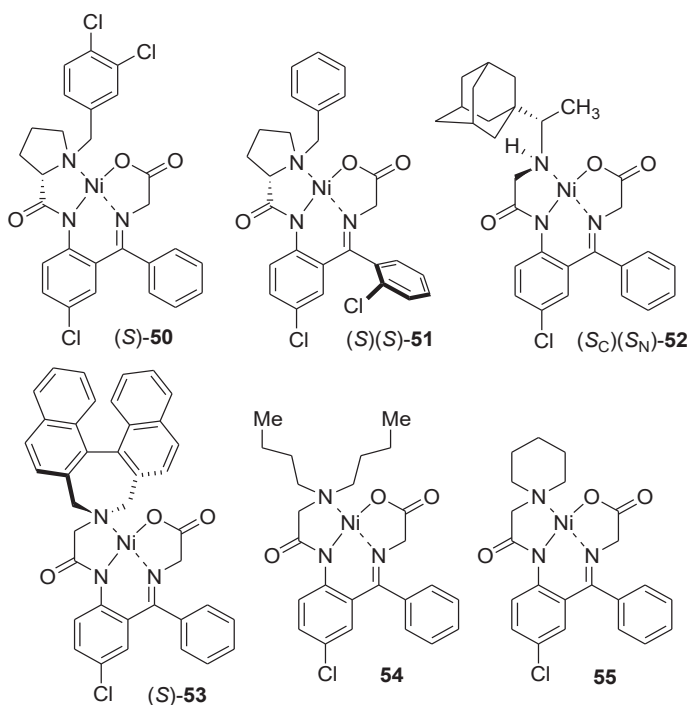


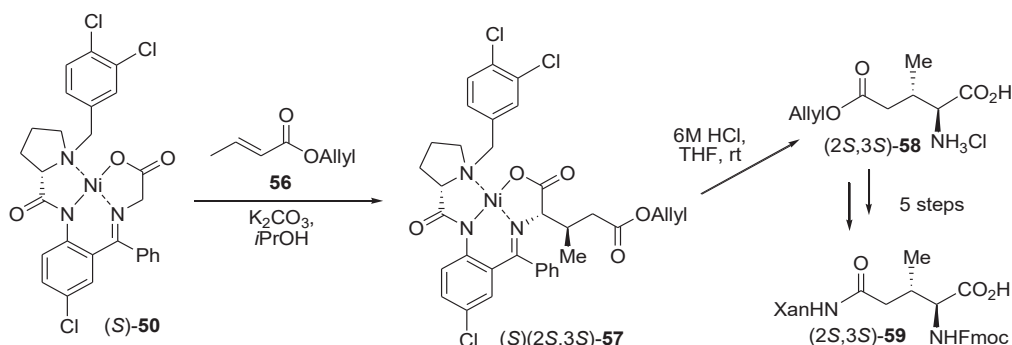
Fig. 4. New generation of chiral and achiral Ni(II) complexes.

For example, chlorinated Ni(II) complex **50**, available in both enantiomeric forms [112] possesses exceptional stereocontrolling properties [113,114] due to electrostatic interactions between electron-rich benzophenone phenyl and electron-deficient chlorine-containing rings [115]. Thus, complex (S)-**50** was successfully used in Michael addition for the synthesis of (2S, 3S)-3-methylglutamine, the key compound used in the total synthesis of cytotoxic marine peptides callipeltin O and Q [116]. As presented in Scheme 11, glycine Ni(II) complex **50** was reacted with Michael acceptor **51** under specially designed conditions to keep intact the allyl ester moiety [117].

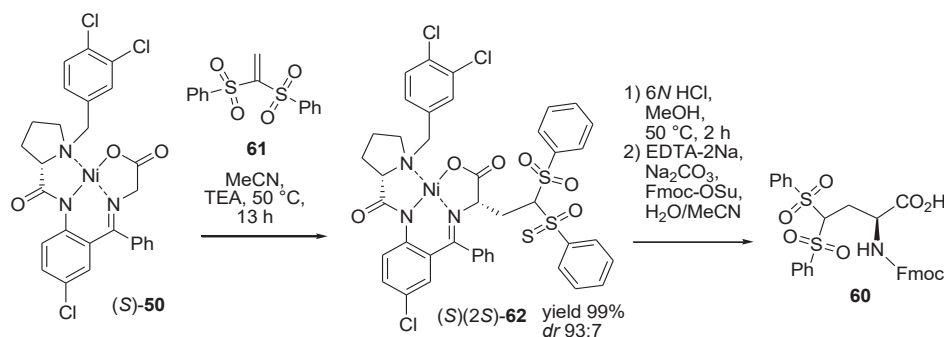
The acidic disassembly of the major diastereomeric product (S)(2S3S)-**57** was also performed under strictly controlled conditions using THF as a solvent. Allyl ester hydrochloride **58** was subsequently transformed into the target properly protected for peptide

synthesis glutamine derivative **59** in five steps.

It was demonstrated that the substitution of phenylalanine in endogenous peptides with a bulkier and more lipophilic β -phenylphenylalanine (diphenylalanine, DPA) usually leads to improved binding to the apolar site of the targeted receptors. In particular, DPA-modified peptides were found to possess enhanced biological profiles in the series of thrombin inhibitors [118], angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors [119], HIV protease inhibitors [120], pain-related norepinephrine transporter inhibitors [121], μ and δ opioid receptors [122]. In this regard, 2-amino-4,4-bis-(phenylsulfonyl)butanoic acid **60** (Scheme 12) is one of the promising structures featuring enhanced steric bulk and lipophilicity. Chiral Schiff base complex **50** was selected for preparation of this amino acids via Michael addition using specially designed vinyl-disulfonyl Michael acceptor **61** [123, 124].



Scheme 11. Synthesis of properly protected (2S,3S)-3-methylglutamine **59** using rationally designed chlorinated Ni(II)-complex (S)-**50**.

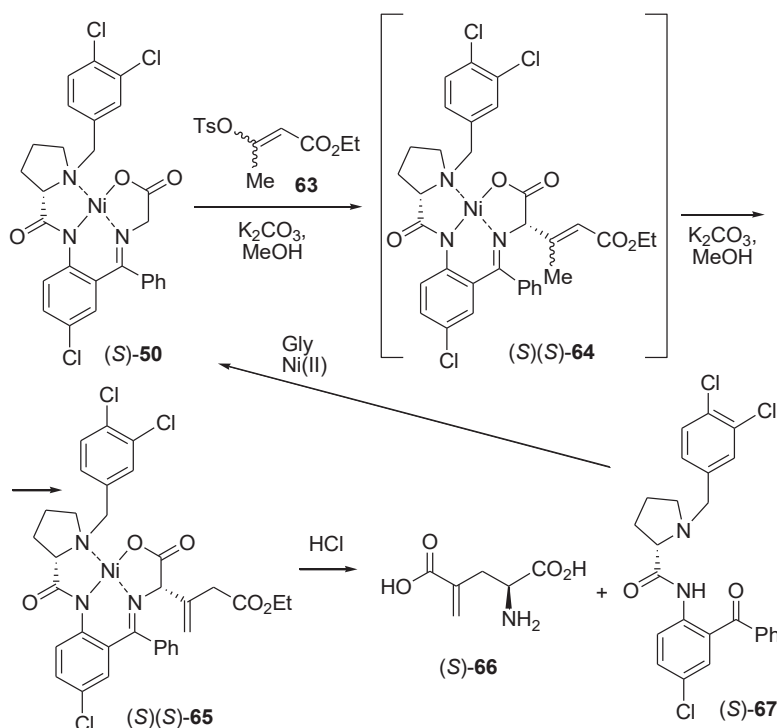


Scheme 12. Asymmetric synthesis of sterically bulky and lipophilic 2-amino-4,4-bis-(phenylsulfonyl)butanoic acid (S)-**60**.

It was found that due to the high electrophilicity of reagent **61**, the corresponding Michael addition with chiral glycine complex **50** can be efficiently conducted using triethylamine as base. Optimization of the reaction conditions allowed for preparation of the diastereomeric products with an excellent yield (99%) and excellent diastereoselectivity (93/7). The major product **62** was transformed into the corresponding Fmoc derivative of 2-amino-4,4-bis-(phenylsulfonyl)butanoic acid **60** under standard conditions.

Rather unexpected results were reported for the Michael addition between chiral glycine Ni(II) complex **50** and Michael acceptor **63** bearing a tosylate leaving group (Scheme 13)

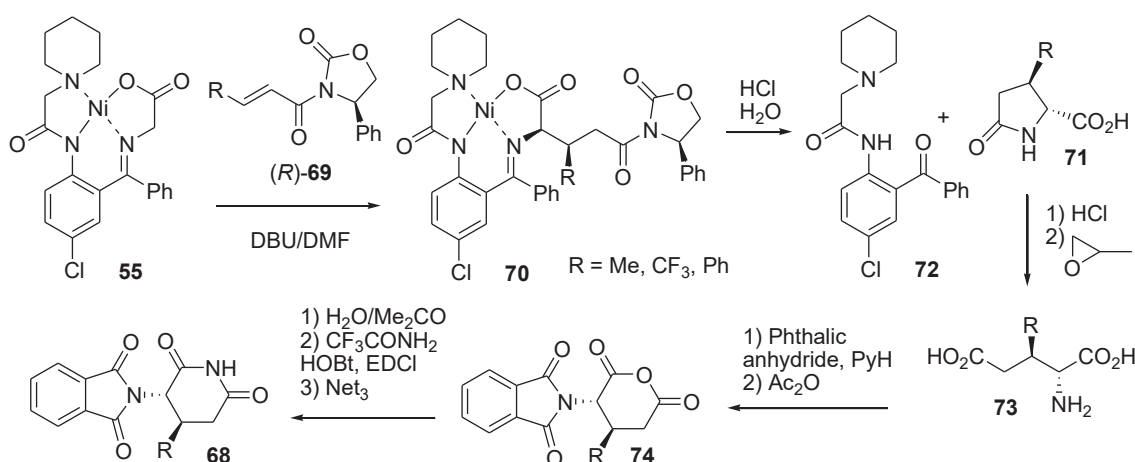
[125]. The original goal of this research was preparation of addition product **64** containing the corresponding β -methyl-unsaturated amino acid moiety. However, quite surprisingly, compound **65** was isolated as the major reaction product. (S)-3-Methyleneglutamic acid **66** was previously unknown in enantiomerically pure form. One can assume that the target addition product **64** underwent base-catalyzed isomerization to **65**. Major product (S) (S)-**65** was isolated in diastereomerically pure form and disassembled to release the unsaturated amino acid (S)-**66** along with the chiral ligand (S)-**67**, which was recycled and reused for preparation of new portions of starting chiral glycine Schiff base Ni(II) complex (S)-**50**.



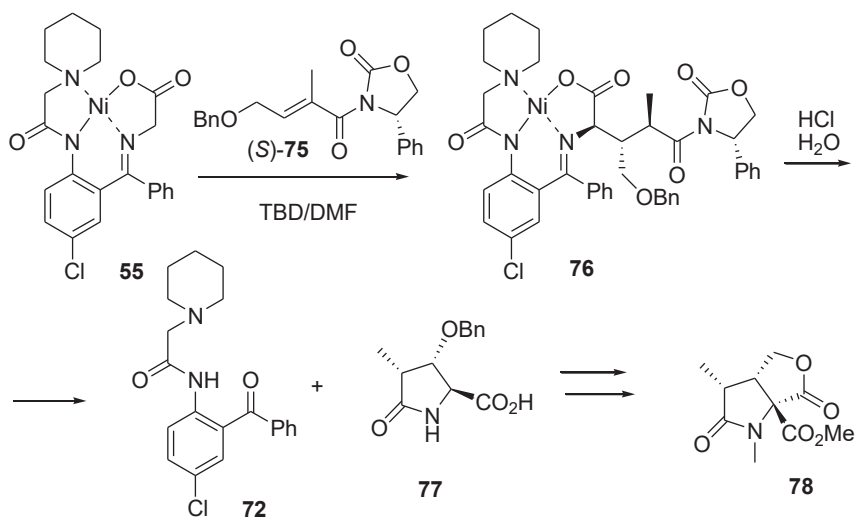
Scheme 13. Asymmetric synthesis of (S)-3-methyleneglutamic acid **66** via Michael addition reaction.

Achiral complex **55** was selected for preparation of 4-substituted configurationally stable thalidomide derivatives **68** (Scheme 14) [126,127]. As illustrated in Scheme 14, key step in the multistep synthesis of the thalidomide derivatives is Michael addition reaction of achiral glycine Schiff base derivatives **55** with chiral (*R*)- or (*S*)-*N*-(*E*-enoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-2-one **69** were conducted in DMF using DBU as a base. The resultant addition products **70** were isolated as individual diastereoisomers in quantitative chemical yields. Products **70** can be easily hydrolyzed under mild conditions and, upon a workup procedure, transformed to the pyroglutamic acids **71** along with recovery of ligand **72** which can be used for preparation of the starting complex **55**. Hydrolysis of pyroglutamic acids **71** with 3N HCl at reflux afforded 3-substituted glutamic acids **73** in high chemical yield.

The next step, transformation of acid **73** to *N*-phthaloyl anhydrides **74**, was an important step as it was expected that during this process the corresponding alpha-stereogenic carbon would undergo epimerization setting up the trans-configuration in the final products **74** [128]. Indeed the transformation of acids **73** to *N*-phthaloyl anhydrides **74**, occurred as expected furnishing a single diastereomers **74** in up to 70% (two steps) yield. The final transformation of enantio- and diastereomerically pure **74** to the target 4-substituted thalidomides **68**, was conducted in two major steps under the standard conditions [129]. After hydrolysis of anhydride **74** with water in acetone, the corresponding intermediates were smoothly transformed to **68** using trifluoroacetamide as a source of nitrogen. The target products **68** were isolated in good yields (~70% for two steps) as single diastereomers.



Scheme 14. Asymmetric synthesis of 4-substituted thalidomide derivatives via Michael addition reactions.



Scheme 15. Asymmetric synthesis of 3,4-disubstituted pyroglutamic acid **77** via Michael addition reaction of achiral Ni(II) complex **55**.

With the goal of developing a new approach for preparing analogs of oxazolomycin family products **78** (Scheme 15), the reaction of achiral Ni(II) complex **55** with disubstituted chiral Michael acceptor **75** was considered a key step, allowing the formation of the structural frame as well as the three required stereogenic centers. Interestingly, the reaction of

55 with **75** conducted in DMF/DBU did not proceed at all, resulting in complete recovery of the starting material. Eventually, after numerous attempts to find the right conditions, 1,5,7-triazabicyclo [4.4.0] dec-5-ene (TBD), slightly more basic than DBU, was found to catalyze the reaction, affording a mixture of the Michael addition products. It was determined

that the reaction mixture consisted of six diastereomers obtained in a ratio of 68:8:7:7:7:3. The major product was separated by silica gel column chromatography to give **76** in 62% isolated yield [130].

Under standard acidic conditions, the major diastereomer **76** was disassembled to release the target pyroglutamic acid **77** along with the reusable tridentate ligand **72**. Key amino acid **77** was then transformed into oxazolomycin analog **78** using literature procedures.

Application of this Ni(II) complex methodology is not limited to glutamic acids and can be extended to preparing various other derivatives using, to mention just a few, alkyl halide alkylations [131–133], aldol [134–136], Mannich [113, 137] addition reactions and DKR [138, 139].

CONCLUSIONS. This review has sought to emphasize the key synthetic and methodological concepts developed to control both simple and facial stereoselectivity in Michael addition reactions involving nucleophilic glycine equivalents and α , β -unsaturated carboxylic acid derivatives. While some methods discussed hold historical significance, others present practical, generalized, and synthetically efficient solutions. However, various synthetic and stereochemical challenges remain, particularly in reactions involving α -, α , β -bis-, and β , β -bis-substituted α , β -unsaturated carboxylic acid derivatives. As the importance of sterically constrained glutamic/pyroglutamic acids and related amino acids continues to grow, Michael addition reactions—offering the most straightforward and generalized approach to this family of amino acids—will remain a fascinating and challenging area in the field of asymmetric synthesis.



We gratefully acknowledge the financial support from the National Natural Science Foundation of China (No. 21761132021) and the Qing-Lan Project of Jiangsu Province (for Han) and IKERBASQUE, Basque Foundation for Science (for Soloshonok).

АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ ХІРО-ОБМЕЖЕНИХ ГЛУТАМІНОВИХ КИСЛОТ І СПОРІДНЕНИХ СПЛУК ЗА ДОПОМОГОЮ РЕАКЦІЙ МІХАЕЛЯ

*Аліція Взорек, Олександр Е. Сорочинський,
Карел Д. Кліка, Тайзо Оно, Цзяньлін Хань,
Вадим А. Солошонок*

¹Інститут хімії, Університет імені Яна Кохановського в Кельце,

вул. Університетська 7, 25–406 Кельце, Польща;

²Відділ тонкого органічного синтезу, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря, Національна академія наук України,

вул. Мурманська 1, Київ 02094, Україна;

³Аналіз молекулярних структур, Німецький центр дослідження раку (DKFZ), Ім-Нойенгеймер-Фельд 280, 69120 Гайдельберг, Німеччина;

⁴Національний інститут передових промислових наук і технологій, 463–8560, Нагоя, Японія;

⁵Цзянсуський центр спільних інновацій з ефективного оброблення та використання лісових ресурсів, Коледж хімічної інженерії, Нанкінський лісотехнічний університет, Нанкін 210037, Китай;

⁶Кафедра органічної хімії I, Хімічний факультет, Університет Країни Басків UPV/EHU, проспект Мануеля Лардисабала 3, 20018 Сан-Себастьян, Іспанія;

⁷IKERBASQUE, Баскський фонд науки, вул. Марії Діасде Харо 3, площа Бізкайя, 48013 Більбао, Іспанія.

email: vadimsoloshonok@gmail.com

Реакції Міхаеля, що включають нуклеофільні еквіваленти гліцину та α , β -ненасичені похідні карбонових кислот, пропонують короткий та узагальнений методологічний підхід до синтезу сімейства амінокислот з α -обмеженням, що містять п'ять атомів вуглецю. Ці амінокислоти відіграють вирішальну роль у дизайні нових пептидів та в з'ясуванні тривимірної структури пептидів/білків та їхніх біологічних функцій/активності. У цьому огляді узагальнено значні синтетичні та методологічні досягнення у зазначеній галузі на сьогодні. Кожен розглянутий метод включає оцінку синтетичних можливостей і обмежень, практичності та ефективності процедур і механістичне обґрунтування спостережуваних стереохімічних переваг.

Ключові слова: асиметричний синтез, реакції Міхаеля, еквіваленти гліцину, металлокомплекси, шіфові основи, конформації, стеричне обмеження, глутамінова кислота, піроглутамінова кислота, пролін.

REFERENCES

- Vickery H. B., Schmidt C. L. A. The history of the discovery of the amino acids. *Chem. Rev.* 1931. **9**: 169–318.
- Fioulaine S., Boularot A., Artaud I., *et al.* Trapping Conformational States Along Ligand-Binding Dynamics of Peptide Deformylase: The Impact of Induced Fit on Enzyme Catalysis. *PLOS Biology*. 2011. **9**: e1001066.
- Kaiser A., Coin I. Capturing Peptide-GPCR Interactions and Their Dynamics. *Molecules*. 2020. **25**: 4724.
- Rosenblum D., Joshi N., Tao W. *et al.* Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nature Communications*. 2018. **9**: 1410.
- Mitchell M. J., Billingsley M. M., Haley R. M. *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021. **20**: 101–124.
- Muttenthaler M., King G. F., Adams D. J., Alewood, P. F. Trends in peptide drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021. **20**: 309–325.
- Han J., Konno H., Sato T. *et al.* Tailor-made amino acids in the design of small-molecule blockbuster drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. **220**: 113448. doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113448.
- Liu J., Han J., Izawa K. *et al.* Cyclic tailor-made amino acids in the design of modern pharmaceuticals. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. **208**: 112736. Doi:10.1016/j.ejmech.2020.112736.
- Mei H., Han J., White S. *et al.* Tailor-made amino acids and fluorinated motifs as prominent traits in modern pharmaceuticals. *Chem.–Eur. J.* 2020. **26**: 11349–11390. https://doi.org/10.1002/chem.202000617.
- Ma J.S. Unnatural amino acids in drug discovery. *Chim Oggi-Chem Today*. 2003 **21**: 65–68.
- Fosgerau K., Hoffmann T. Peptide therapeutics: Current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015. **20**: 122–128.
- Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids. ACS Symposium Series #1009, Soloshonok V.A., Izawa K. Eds. Oxford University Press. 2009.
- Hodgson D.R.W., Sanderson J.M. The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids. *Chem. Soc. Rev.* 2004. **33**: 422–430.
- Henninot A., Collins J. C., Nuss J. M. The current state of peptide drug discovery: Back to the future? *J. Med. Chem.* 2018. **61**: 1382–1414.
- Mei H., Han J., Klika K. D. *et al.* Applications of fluorine containing amino acids for drug design. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. **186**: 111826. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111826.
- Craik D. J., Fairlie D. P., Liras S., Price D. The future of peptide based drugs. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2013. **81**: 136–147.
- Han J., Sorochinsky A. E., Ono T. *et al.* Biomimetic Transamination – a Metal-Free Alternative to the Reductive Amination. Application

- for Generalized Preparation of Fluorine-Containing Amines and Amino Acids. *Cur. Org. Synthesis* 2011. **8**: 281–294.
18. Stevenazzi A., Marchini M., Sandrone G. *et al.* Amino acidic scaffolds bearing unnatural side chains: An old idea generates new and versatile tools for the life sciences. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. **24**: 5349–5356.
19. Han J., Konno H., Sato T. *et al.* Peptidomimetics and Peptide-Based Blockbuster Drugs. *Curr. Org. Chem.* 2021. **25**: 1627–1658. DOI: 10.2174/1385272825666210610155047
20. Han J., Wzorek A., Dhawan G. *et al.* New drugs appearing on the market in 2023: molecules containing fluorine and fragments of tailor-made amino acids. *Ukr. Bioorg. Acta* 2024. **19** (1): 3–20. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2024.01.003>
21. Pagire S. H., Lee E., Pagire H. S. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of glutamic acid derivatives as anti-oxidant and anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. **28**: 5290–5321.
22. Panday S. K. Pyroglutamic Acid and its Derivatives: The Privileged Precursors for the Asymmetric Synthesis of Bioactive Natural Products. Bentham Science. 2020. **17**(6): 626–6462.
23. Sun M., Han L., Li A. *et al.* Design, synthesis, and evaluation of novel L-pyroglutamic acid derivatives as potent antifungal agents. *Chemistry of Natural Compounds*. 2021. **57**(6): 10814.
24. Meldrum B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *Journal of Nutrition*. 2000. **130**: 1007S–1015S.
25. Luo W., Fang X., Wang C. *et al.* Terminus-immobilization effect on peptide conformations and peptide-peptide interactions. *Nano Research*. 2023. **16**: 13498–13508.
26. Hruby V. J. Conformational restrictions of biologically active peptides via amino acid side chain groups *Life Sci.* 1982. **31**: 189–199.
27. Balaram P., Ramaseshan S., Eds. Molecular Conformation and Biological Interactions. Indian Academy of Science, Bangalore. 1991.
28. Ramachandran G.N., Sasisekharan V. Conformation of polypeptides and proteins. *Adv Protein Chem.* 1968. **23**: 283–438. doi: 10.1016/s0065-3233(08)60402-7.
29. Scheraga H.A. Theoretical and experimental studies of conformations of polypeptides. *Chem. Rev.* 1971. **71**: 195–217. doi: 10.1021/cr60270a003.
30. Bloom S. M., Fasman G. D., deLoze C., Blout E. R. The Effect of Amino Acid Composition on the Conformations of Synthetic Polypeptides, Polymers and Copolymers of L-Methionine S-Methyl-L-cysteine and L-Valine. *J. Am. Chem. Soc.* 1962. **84**: 458–463. DOI: 10.1021/ja00862a027.
31. Gibson S. E., Guillo N., Tozer M. J. Towards Control of χ -Space: Conformationally Constrained Analogues of Phe, Tyr, Trp, and His. *Tetrahedron*. 1999. **55**: 585–601. DOI: 10.1002/CHIN.199923302
32. Ellis T. K., Martin C. H., Tsai G. M. *et al.* Efficient Synthesis of Sterically Constrained Symmetrically α,α -Disubstituted α -Amino Acids under Operationally Convenient Conditions. *J. Org. Chem.* 2003. **68**: 6208–6214.
33. Soloshonok V. A., Sorochinsky A. E. Practical Methods for the Synthesis of Symmetrically α,α -Disubstituted- α -Amino Acids, *Synthesis* 2010. **14**: 2319–2344.
34. Ellis T. K., Martin C. H., Ueki H., Soloshonok V. A. Efficient, Practical Synthesis of Symmetrically α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* 2003. **44**: 1063–1066.
35. Sato T., Izawa K., Aceña J. L. *et al.* Tailor-Made α -Amino Acids in Pharmaceutical Industry: Synthetic Approaches to (1R,2S)-1-Amino-2-vinylcyclopropane-1-carboxylic Acid (Vinyl-ACCA). *Eur. J. Org. Chem.* 2016. 2757–2774. DOI: 10.1002/ejoc.201600112.
36. Taylor S. M., Yamada T., Ueki H., Soloshonok V. A. Asymmetric Synthesis of Enantiomerically Pure 4-Aminoglutaric Acids via Methylene-dimerization of Chiral Glycine Equivalents with Dichloromethane under Operationally Convenient Conditions. *Tetrahedron Lett.* 2004. **45**: 9159–9162.

37. Ellis T. K., Hochla V. M., Soloshonok V. A. Efficient Synthesis of 2-Aminoindane-2-Carboxylic Acid via Dialkylation of Nucleophilic Glycine Equivalent. *J. Org. Chem.* 2003. **68**: 4973–4976.
38. Hruby V. J., Li G., Haskell-Luevano C., Shenderovich M. D. Design of peptides, proteins, and peptidomimetics in chi space. *Biopolymers*. 1997. **43**: 219–266.
doi: 10.1002/bip.10970282.
39. Qiu W., Gu X., Soloshonok V. A. *et al.* Stereoselective synthesis of conformationally constrained reverse turn dipeptide mimetics. *Tetrahedron Lett.* 2001. **42**: 145–148.
40. Hruby V.J. Conformational and topographical considerations in the design of biologically active peptides. *Biopolymers*. 1993. **33**: 1073–1082.
doi: 10.1002/bip.360330709.
41. Cai M., Cai C., Mayorov A. V. *et al.* Biological and conformational study of β -substituted prolines in MT-II template: steric effects leading to human MC5 receptor selectivity. *J. Pept. Res.* 2004. **63**: 116–131.
42. Hruby V. J., Al-Obeidi F., Kazmierski W. M. Emerging approaches in the molecular design of receptor-selective peptide ligands: conformational, topographical and dynamic considerations. *Biochemical J.* 1990. **268**: 249–262.
doi: 10.1042/bj2680249.
43. O'Donnell M. J., Bennett W. D. Wu S. The stereoselective synthesis of α -amino acids using phase-transfer catalysis. *Tetrahedron*. 2013. **69**(2): 123–130.
44. Kim Y., Park J., Kim M.J. Dynamic kinetic resolution of amines and amino acids by enzyme-metal cocatalysis. *Chem. Cat. Chem.* 2011. **3**: 271–277.
45. Takeda R., Kawamura A., Kawashima A. *et al.* Chemical Dynamic Kinetic Resolution and (S)/(R)-Interconversion of Unprotected α -Amino Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014.
DOI: 10.1002/anie.201407944.
46. So S.M., Kim H., Mui L., Chin J. Mimicking nature to make unnatural amino acids and chiral diamines. *Eur. J. Org. Chem.* 2012. 229–241.
47. D'Arrigo P., Servi S. *et al.* Synergy between catalysts: enzymes and bases. *Catal. Sci. Technol.* 2012. **2**: 1606–1616.
48. Bera K., Namboothiri I. Asymmetric synthesis of quaternary α -amino acids and their phosphonate analogues. *Asian J. Organ. Chem.* 2014. **3**: 1234–1260.
49. He G., Wang B., Nack W.A., Chen, G. Syntheses and transformations of α -amino acids via palladium-catalyzed auxiliary-directed sp^3 C-H functionalization. *Acc. Chem. Res.* 2016. **49**: 635–645.
50. Wang Y., Song X., Wang J. *et al.* Recent approaches for asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes. *Amino Acids*. 2017. **49**: 1487–1520.
DOI: 10.1007/s00726-017-2458-6.
51. Sorochinsky A. E., Aceña J. L., Moriwaki H. *et al.* Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases; Part 1: Alkyl halide alkylations. *Amino Acids*. 2013. **45**: 691–718.
DOI: 10.1007/s00726-013-1539-4.
52. Sorochinsky A. E., Aceña J. L., Moriwaki H. *et al.* Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases. Part 2: Aldol, Mannich addition reactions, deracemization and (S) to (R) interconversion of α -amino acids. *Amino Acids*. 2013. **45**: 1017–1033.
DOI 10.1007/s00726-013-1580-3.
53. O'Donnell M. J., Boniece J. M. Enantioselective synthesis of α -amino acids via phase-transfer catalysis. *Tetrahedron*. 2015. **71**(4): 456–462.
54. Nian Y., Wang J., Zhou S. *et al.* Recyclable Ligands for the Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Challenging α -Amino Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015. **54**: 12918–12922.
DOI: 10.1002/anie.201507273.
55. O'Donnell M. J., Earp S. E. Advances in the asymmetric synthesis of α -amino acids. *Tetrahedron* 2017. **73**(5): 567–575.
56. Soloshonok V. A., Kirilenko A. G., Fokina N. A. *et al.* Chemo-Enzymatic Approach to the Synthesis of Each of the Four Isomers of α -Alkyl- β -Fluoroalkyl-Substituted β -Amino Acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**: 1225–1228.

57. O'Donnell M. J., Wu S. Phase-transfer catalysis in the synthesis of α -amino acids: Recent developments. *Tetrahedron*. 2019. **75**(3): 432–440.
58. O'Donnell M. J., Bennett W. D. Stereocontrolled synthesis of α -amino acids using phase-transfer catalysis. *Tetrahedron*. 2021. **77**(2): 289–297.
59. Soloshonok V. A., Ono T., Soloshonok I. V. Enantioselective Biomimetic Transamination of β -Keto Carboxylic Acid Derivatives. An Efficient Asymmetric Synthesis of β -Fluoroalkyl- β -Amino Acids. *J. Org. Chem.* 1997. **62**: 7538–7539.
60. Shioiri T., Hamada, U. Efficient Syntheses of Biologically Active Peptides of Aquatic Origin Involving Unusual Amino Acids, *Synlett*. 2001. 184–201.
DOI: 10.1055/s-2001-10758.
61. Han J., Sorochinsky A. E., Ono T. *et al.* Biomimetic Transamination – a Metal-Free Alternative to the Reductive Amination. Application for Generalized Preparation of Fluorine-Containing Amines and Amino Acids. *Cur. Org. Synthesis*. 2011. **8**: 281–294.
62. Cativiela C., Diaz-de-Villegas M. D. Stereoselective Synthesis of Quaternary Alpha-Amino Acids. Part 2: Cyclic Compounds. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2000. **11**: 645–698.
DOI 10.1016/j.tetasy.2000.11.001.
63. Abellan T., Chinchilla R., Galindo N. *et al.* New Oxazinone and Pyrazinone Derivatives as Chiral Reagents for the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* 2000. 2689–2698.
DOI:10.1002/CHIN.200039248.
64. Shibata N., Nishimine T., Shibata N., *et al.* Organic base-catalyzed stereodivergent synthesis of (R)- and (S)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoic acids. *Chem. Commun.* 2012. **48**: 4124–4126.
DOI: 10.1039/C2CC30627A.
65. Schöllkopf U., Grioth U., Deng C. Enantioselective Synthesis of (R)- α -Vinylamino Acids. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981. **20**: 798–803.
<https://doi.org/10.1002/anie.198109771>.
66. Schöllkopf U., Pettig D., Busse U. Asymmetric Synthesis via Heterocyclic Intermediates; XXXI: Asymmetric Synthesis of Glutamic Acids and Derivatives thereof by the Bislactim-Ether Method. *Synthesis* 1986. 737–740.
DOI 10.1055/s-1986-31760.
67. Hartzoulakis B., Gani D. J. Syntheses of (2S,3R)- and (2S,3S)-3-methylglutamic Acid. *Chem. Soc. Perkin Trans.* 1994. 2525–2529.
DOI 10.1039/CT994122525.
68. Cahn R. S., Ingold C. K., Prelog V. Specification of Molecular Chirality. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1966. **5**: 385–415.
69. Hartwig W., Born L. Diastereoselective and enantioselective total synthesis of the hepatoprotective agent clausenamidine. *J. Org. Chem.* 1987. **52**: 4352–4358.
70. Pettig D., Schöllkopf U. Asymmetric Synthesis via Heterocyclic Intermediates; XXXVIII: Asymmetric Synthesis of Dimethyl (R)-2-Amino-(E)-hept-4-enedioates by the Bislactim Ether Method. *Synthesis*. 1988. 173–175.
71. Suzuki K., Seebach D. threo-3-Alkyl-and-Arylglutamic Acid Derivatives by Michael Additions of Boc-BMI Li-Enolates to 2, 6-Di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl Alkenoates on the Diastereoselectivity of the Coupling of Trigonal Centers Involving Heterocyclic Li-Enolates. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1992. **13**(1): 51–61.
72. Schlecker R., Seebach D., Lubosch W. CH-acidity in the α -position to the N-atom in N,N-dialkylamides with a sterically protected carbonyl group for nucleophilic aminoalkylation. *Helv. Chim. Acta*. 1978. **61**(1): 512–526.
73. Seebach D., Locher R. α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Sterically Protected Carbonyl Groups–Enforced a_3 versus a_1 Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979. **18**(12): 957–958.
74. Seebach D., Häner R., Vettiger T. Nucleophilic ring opening of α -nitrocyclopropanecarboxylic acid-arylesterns with sterically protected but electronically active carbonyl and nitro groups. A new principle of α -amino acid synthesis (2-aminobutanoic acid a_4 -synthon). *Helv. Chim. Acta*. 1987. **70**(6): 1507–1515.
75. Seebach D., Vettiger T., Müller H.M. *et al.* Stereoselective hydroxyalkylations of (S)-2-azeti-

- dinecarboxylic acid. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1990. 7: 687–95.
76. Seebach D., Ertas M., Locher R., Bernd Schweizer W. Trityl ketone and trityl enone. Contributions to sterically enforced Michael addition and diastereoselective aldol addition. *Helv. Chim. Acta*. 1985. **68** (1): 264–82.
77. Cooke Jr MP. Sterically directed conjugate addition reactions of unsaturated esters. *J. Org. Chem.* 1986. **51**(9): 1637–1638.
78. Kanemasa S., Tatsukawa A., Wada E. Highly diastereoselective Michael addition of lithiated camphor imines of glycine esters to. Alpha-, beta-unsaturated esters. Synthesis of optically pure 5-oxo-2, 4-pyrrolidinedicarboxylates of unnatural stereochemistry. *J. Org. Chem.* 1991. **56**(8): 2875–83.
79. Soloshonok V. A., Kacharov A. D., Avilov D. V., *et al.* Transition Metal/Base-Catalyzed Aldol Reactions of Methyl α -Isocyanoacetate with Prochiral Ketones, a Straightforward Approach to Stereochemically Defined β , β -Disubstituted- β -Hydroxy- α -Amino Acids. Scope and Limitations. *J. Org. Chem.* 1997. **62**: 3470–3479.
80. Belokon Y. N., Bulychev A. G., Ryzhov M. G. *et al.* General method of diastereo- and enantioselective synthesis of β -hydroxy- α -amino acids by condensation of aldehydes and ketones with glycine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1986. 1865–1877.
DOI:10.1021/ja00300a030.
81. Belokon Y. (s)-2-[N-(N'-Benzylpropyl) Amino] Benzophenone (BPB)-A Reagent for the Synthesis of Optically Pure α -Amino Acids. *Janssen Chim. Acta*. 1992. **10**: 4–15.
82. Belokon YN. Chiral complexes of Ni (II) Cu (II), and Cu (I) as reagents, catalysts and receptors for asymmetric synthesis and chiral recognition of amino acids. *Pure and applied chemistry*. 1992. **64**(12): 1917–24.
83. Ueki H., Ellis T. K., Martin C. H. *et al.* Improved Synthesis of Proline Derived Ni(II)-Complexes of Glycine, a Versatile Chiral Equivalents of Nucleophilic Glycine for General Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *J. Org. Chem.* 2003. **68**: 7104–7107.
- DOI: 10.1021/jo0301494.
84. Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V. P., *et al.* An Efficient Asymmetric Synthesis of (2S, 3S)-3-Trifluoromethylpyroglutamic Acid. *Tetrahedron Lett.* 1997. **38**: 4903–4904.
85. Soloshonok V. A., Cai C., Hruby V. J. *et al.* Stereochemically Defined C-Substituted Glutamic Acids and their Derivatives. 1. An Efficient Asymmetric Synthesis of (2S, 3S)-3-Methyl- and -3-Trifluoromethylpyroglutamic Acids. *Tetrahedron* 1999. **55**: 12031–12044.
86. Soloshonok V. A., Kirilenko A. G., Kukhar V. P., Resnati G. Transamination of Fluorinated β -Keto Carboxylic Esters. A Biomimetic Approach to β -Polyfluoroalkyl- β -Amino Acids, *Tetrahedron Lett.* 1993. **34**: 3621–3624.
87. Soloshonok V. A., Kirilenko A. G., Galushko S. V., Kukhar V. P. Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Fluoroalkyl- β -Amino Acids via Biomimetic [1,3]-Proton Shift Reaction. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35**: 5063–5064.
88. Bravo P., Capelli S., Meille S. V. *et al.* Synthesis of Optically Pure (R)- and (S)- α -Trifluoromethyl-Alanine. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994. **5**: 2009–2018.
89. Soloshonok V. A., Cai C., Hruby V. J., Meervelt L. V. Asymmetric Synthesis of Novel Highly Sterically Constrained (2S, 3S)-3-Methyl-3-Trifluoromethyl- and (2S, 3S, 4R)-3-Trifluoromethyl-4-Methylpyroglutamic Acids, *Tetrahedron*. 1999. **55**: 12045–12058.
90. Soloshonok V. A., Kukhar V. P., Galushko S. V., *et al.* General method for the synthesis of enantiomerically pure β -hydroxy- α -amino acids, containing fluorine atoms in the side chains. Case of stereochemical distinction between methyl and trifluoromethyl groups. X-ray crystal and molecular structure of the Nickel(II) complex of (2S,3S)-2-(trifluoromethyl) threonine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. 1993. 3143–3155.
91. Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V. P. Highly Diastereoselective Asymmetric Aldol Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Trifluoromethyl Ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1996. **7**: 1547–1550.

92. Cai C., Soloshonok V. A., Hraby V. J. Michael Addition Reactions Between Chiral Ni(II) Complex of Glycine and 3-(trans-enoyl)oxazolidin-2-ones. A Case of Electron Donor-Acceptor Attractive Interactions-Controlled Face Diastereoselectivity. *J. Org. Chem.* 2001. **66**: 1339–1350.
93. Soloshonok V. A., Cai C., Hraby V. J. Asymmetric Michael Addition Reactions of Chiral Ni(II) Complex of Glycine with N-(Enoyl)oxazolidinones: Improved Reactivity and Stereochemical Outcome. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1999. **10**: 4265–4269.
94. Soloshonok V. A., Cai C., Hraby V. J. Toward Design of a Practical Methodology for Stereocontrolled Synthesis of χ -Constrained Pyroglutamic Acids and Related Compounds. Virtually Complete Control of Simple Diastereoselectivity in the Michael Addition Reactions of Glycine Ni(II) Complexes with N-(Enoyl)oxazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2000. **41**: 135–139.
95. Soloshonok V. A., Hayashi T., Ishikawa K., Nagashima N. Highly Diastereoselective Aldol Reaction of Fluoroalkyl Aryl Ketones with Methyl Isocyanoacetate Catalyzed by Silver(I)/Triethylamine. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35**: 1055–1058.
96. Soloshonok V. A., Hayashi T. Gold(I)-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of Fluorinated Benzaldehydes with α -Isocyanoacetamide. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994. **5**: 1091–1094.
97. Soloshonok V. A., Kacharov A. D., Hayashi T. Gold(I)-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions of Isocyanoacetic Acid Derivatives with Fluoroaryl Aldehydes. *Tetrahedron*. 1996. **52**: 245–254.
98. Evans D.A., Chapman K.T., Bisaha J. Asymmetric Diels-Alder cycloaddition reactions with chiral. α ., β -unsaturated N-acyloxazolidinones. *J. Am. Chem. Soc.* 1988. **110**(4):1238–56.
99. Bordwell F.G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Acc. Chem. Res.* 1988. **21**(12): 456–63.
100. Evans D.A., Anderson J.C., Taylor M.K. Studies directed toward the design of chiral acylating agents. The utility of chiral N-benzoylimides in enantioselective alcohol acylation. *Tetrahedron letters*. 1993. **34**: 5563–6.
101. Soloshonok V. A., Cai C., Hraby V. J. A Practical Asymmetric Synthesis of Enantiomerically Pure 3-Substituted Pyroglutamic Acids and Related Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000. **39**: 2172–2175.
102. Soloshonok V. A., Cai C., Yamada T., *et al.* Michael Addition Reactions Between Chiral Equivalents of a Nucleophilic Glycine and (S)- or (R)-3-(E-Enoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones as a General Method for Efficient Preparation of β -Substituted Pyroglutamic Acids. Case of Topographically Controlled Stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* 2005. **127**: 15296–15303.
103. Soloshonok V. A., Cai C., Hraby V. J. *et al.* Rational Design of Highly Diastereoselective, Organic Base-Catalyzed, Room Temperature Michael Addition Reactions, *J. Org. Chem.* 2000. **65**: 6688–6696.
104. Soloshonok V. A., Ueki H., Tiwari R., *et al.* Virtually Complete Control of Simple and Face Diastereoselectivity in the Michael Addition Reactions between Achiral Equivalents of a Nucleophilic Glycine and (S)- or (R)-3-(E-Enoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones: Practical Method for Preparation of β -Substituted Pyroglutamic Acids and Prolines. *J. Org. Chem.* 2004. **69**: 4984–4990.
105. Soloshonok V. A., Cai C., Hraby V. J. A Unique Case of Face Diastereoselectivity in the Michael Addition Reactions Between Ni(II)-Complexes of Glycine and Chiral 3-(E-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.* 2000. **41**: 9645–9649.
106. Soloshonok V. A., Cai C., Hraby V. J. (S)- or (R)-N-(E-enoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones: Ideal Michael Acceptors to Afford a Virtually Complete Control of Simple and Face Diastereoselectivity in Addition Reactions with Glycine Derivatives. *Org. Lett.* 2000. **2**: 747–750.
107. Ueki H., Ellis T. K., Martin C. H., Soloshonok V. A. Efficient Large-Scale Synthesis of Pico-

- linic Acid Derived Ni(II)-Complexes of Glycine. *Eur. J. Org. Chem.* 2003. 1954–1957. DOI: 10.1002/ejoc.200200688
108. Soloshonok V. A., Ueki H., Ellis T. K. *et al.* Application of Modular Nucleophilic Glycine Equivalents for Truly Practical Asymmetric Synthesis of β -Substituted Pyroglutamic Acids. *Tetrahedron Lett.* 2005. **46**: 1107–1110.
109. Ellis T. K., Ueki H., Yamada T. *et al.* The Design, Synthesis and Evaluation of a New Generation of Modular Nucleophilic Glycine Equivalents for the Efficient Synthesis of Sterically Constrained α -Amino Acids. *J. Org. Chem.* 2006. **71**: 8572–8578.
110. Zou Y., Han J., Saghyan A. S. *et al.* Asymmetric Synthesis of Tailor-Made Amino Acids Using Chiral Ni(II)-Complexes of Schiff Bases; An Update of the Recent Literature. *Molecules*. 2020. **25**: 2739. doi:10.3390/molecules25122739.
111. Soloshonok V. A., Ueki H., Ellis T. K. New Generation of Nucleophilic Glycine Equivalents, *Tetrahedron Lett.* 2005. **46**: 941–944.
112. Romoff T. T., Palmer A. B., Mansour N. *et al.* Scale-up Synthesis of (R)- and (S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl) pyrrolidine-2-carboxamide Hydrochloride, a Versatile Reagent for Preparation of Tailor-made α - and β -Amino Acids in Enantiomerically Pure Form. *Org. Process Res. Dev.* 2017. **21**: 732–739. DOI: 10.1021/acs.oprd.7b00055.
113. Kawamura A., Moriwaki H., Röscenthaler G.-V., *et al.* Synthesis of (2S,3S)- β -(trifluoromethyl)- α,β -diamino acid by Mannich addition of glycine Schiff base Ni(II) complexes to N-tert-butylsulfinyl-3,3,3-trifluoroacetaldehyde. *J. Fluor. Chem.* 2015. **171**: 67–72. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.09.013.
114. Li T., Zhou S., Wang J., *et al.* Asymmetric synthesis of α -(1-oxoisindolin-3-yl)glycine: synthetic and mechanistic challenges. *Chem. Commun.* 2015. **51**: 1624–1626. DOI: 10.1039/C4CC05659K.
115. Nian Y., Wang J., Moriwaki H. *et al.* Analysis of crystallographic structures of Ni(II) complexes of α -amino acid Schiff bases; Elucidation of the substituents effect on stereochemical preferences. *Dalton Trans.* 2017. **46**: 4191–4198. DOI: 10.1039/C7DT00014F.
116. Stierhof M., Hansen K. Ø., Sharma M. *et al.* New cytotoxic callipeltins from the Solomon Island marine sponge *Asteropus* sp. *Tetrahedron*. 2016. **72**: 6929–6934.
117. Tokairin Y., Soloshonok V. A., Moriwaki H., Konno H. Asymmetric synthesis of (2S,3S)-3-Me-glutamine and (R)-allo-threonine derivatives proper for solid phase peptide coupling. *Amino Acids*. 2019. **51**: 419–432. https://doi.org/10.1007/s00726-018-2677-5.
118. Cheng L., Goodwin C. A., Schully M. F. *et al.* Synthesis and biological activity of ketomethylene pseudopeptide analogs as thrombin inhibitors. *J. Med. Chem.* 1992. **35**: 3364–3369.
119. Pavar M. C., Hanif K., Azam A. *et al.* Structure–activity relationship study between ornithyl-proline and lysyl-proline based tripeptidomimics as angiotensin converting enzyme inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. **16**: 2117–2121.
120. Stranix B. R., Lavallée J.-F., Sévigny G., *et al.* Lysine sulfonamides as novel HIV-protease inhibitors: N ϵ -acyl aromatic α -amino acids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. **16**: 3459–3462.
121. Brust A., Palant E., Croker D. E., *et al.* x-Conopeptide pharmacophore development: toward a novel class of norepinephrine transporter inhibitor (Xen2174) for pain. *J. Med. Chem.* 2009. **52**: 6991–7002.
122. Lee Y. S., Nyberg J., Moye S., *et al.* Understanding the structural requirements of 4-anilidopiperidine analogues for biological activities at m and s opioid receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. **17**: 2161–2165.
123. Zhu Y., Zhang W., Mei H., *et al.* Catalytic enantioselective Michael addition reactions of tertiary enolates generated by detrifluoroacetylation. *Chem.–Eur. J.* 2017. **23**: 11221–11225. DOI: 10.1002/chem.201702091.
124. Nagaoka K., Mei H., Guo Y., *et al.* Michael addition reactions of chiral glycine Schiff base Ni

- (II)-complex with 1-(1-phenylsulfonyl)benzene. *Chirality* 2020. **32**: 885–893.
<https://doi.org/10.1002/chir.23203>.
125. Shigeno Y., Han J., Soloshonok V. A., *et al.* Asymmetric synthesis of (S)-3-methylene-glutamic acid and its N-Fmoc derivative via Michael addition of chiral glycine Schiff base Ni(II) complex with enol tosylates. *Chirality* 2021. **33**: 115–123.
126. Yamada T., Okada T., Sakaguchi K., *et al.* Efficient Asymmetric Synthesis of Novel 4-Substituted and Configurationally Stable Analogs of Thalidomide. *Org. Lett.* 2006. **8**: 5625–5628.
127. Soloshonok V. A., Yamada T., Sakaguchi K., Ohfuné Y. Concise Asymmetric Synthesis of Configurationally Stable 4-trifluoromethyl Thalidomide. *Future Med. Chem.* 2009. **1**: 897–908. doi.org/10.4155/fmc.09.63.
128. King F. E., Kidd D. A. Novel Method for the Synthesis of γ -L-Glutamyl Dipeptides Based on a Complexing Co-protection Strategy. *J. Org. Chem.* 1949. **14**: 3315–3321.
129. Flaih N., Pham-Huy C., Galons H. An expeditious synthesis of cyclic imides. *Tetrahedron Lett.* 1999. **40**: 3697–3869.
130. Yamada T., Sakaguchi K., Shinada T., *et al.* Efficient asymmetric synthesis of the functionalized pyroglutamate core unit common to oxazolomycin and neooxazolomycin using Michael reaction of nucleophilic glycine Schiff base with α,β -disubstituted acrylate. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2008. **19**: 2789–2795. doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00779-0.
131. Jörres M., Aceña J. L., Soloshonok V. A., Bolm C. Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formations under Solvent-Less Conditions in Ball Mills, *Chem. Cat. Chem.* 2015. **7**: 1265–1269; DOI: 10.1002/cctc.201500102.
132. Bergagnini M., Fukushi K., Han J. *et al.* NH-type of chiral Ni(II) complexes of glycine Schiff base: design, structural evaluation, reactivity and synthetic applications. *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**: 1278–1291. DOI: 10.1039/C3OB41959B.
133. Wang J., Lin D., Zhou S. *et al.* Asymmetric Synthesis of Sterically Constrained Linear Trifluoromethyl Containing Amino Acids via Alkylation of Chiral Equivalents of Nucleophilic Glycine and Alanine. *J. Org. Chem.* 2011. **76**: 684–687.
134. Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V. P. Asymmetric Aldol Reactions of Trifluoromethyl Ketones with a Chiral Ni(II) Complex of Glycine: Stereocontrolling Effect of the Trifluoromethyl Group. *Tetrahedron*. 1996. **52**: 12433–12442.
135. Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V. P. Asymmetric Aldol Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Aldehydes. Stereodivergent Synthesis of syn-(2S)- and syn-(2R)- β -Alkylserines, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995. **6**: 1741–1756.
136. Jörres M., Chen X., Aceña J. L. *et al.* Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids under Operationally Convenient Conditions, *Adv. Synth. Catal.* 2014. **356**: 2203–2208. DOI: 10.1002/adsc.201400405.
137. Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V. P., *et al.* Highly Diastereoselective aza-Aldol Reactions of a Chiral Ni(II) Complex of Glycine with Imines. An Efficient Asymmetric Approach to 3-Perfluoroalkyl-2,3-Diamino Acids. *Tetrahedron Lett.* 1997. **38**: 4671–4674.
138. Sorochinsky A. E., Ueki H., Aceña J. L. *et al.* Chemical approach for interconversion of (S)- and (R)- α -amino acids. *Org. Biomol. Chem.* 2013. **11**: 4503–4507. DOI:10.1039/C3OB40541A.
139. Zhou S., Wang J., Chen X. *et al.* Chemical Kinetic Resolution of Unprotected β -Substituted- β -Amino Acids Using Recyclable Chiral Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. **53**: 7883–7886. DOI: 10.1002/anie.201403556.

Стаття надійшла 25.05.2024.