

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

УКРАЇНСЬКИЙ ХІМІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

Том 91 / Vol. 91

2025

<https://ucj.org.ua>

UKRAINIAN
CHEMISTRY
JOURNAL

Зміст

ФІЗИЧНА ХІМІЯ

Є. В. Заболотній, В. О. Зажигалов

МОДИФІКАЦІЯ ОКСИДНОЇ КОМПОЗИЦІЇ TiO_2/WO_3 ТА ЇЇ ВЛАСТИВОСТІ
В ПРОЦЕСАХ ФОТОДЕСТРУКЦІЇ МЕДИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ..... 39

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Ц. Хань, А. Взорек, Г. Дхаван, В. Зханг, О. Є. Сорочинський, Д. Бекер,

Т. Оно, К. Д. Клика, В. А. Солошонок

ХІРАЛЬНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ ФТОР 55

ХРОНІКА

Л. Б. Коваль

НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ У ДЗЕРКАЛІ СЬОГОДЕННЯ

(за матеріалами XXI Міжнародної конференції

з неорганічної хімії України (XXI ICICU)) 91

Contents

PHISICAL CHEMISTRY

E.V. Zabolotnii, V.O. Zazhigalov

MODIFICATION OF OXIDE COMPOSITION TiO_2/WO_3 AND ITS PROPERTIES
IN PROCESSES OF PHOTODEGRADATION DRUGS IN WATER MEDIUM. 39

ORGANIC CHEMISTRY

**Jianlin Han, Alicja Wzorek, Gagan Dhawan, Wei Zhang, Alexander E. Sorochinsky,
Daniel Baecker, Taizo Ono, Karel D. Klika, Vadim A. Soloshonok**

CHIRAL, FLUORINE-CONTAINING PHARMACEUTICALS. 55

CHRONICLE

Larysa Koval

INORGANIC CHEMISTRY IN THE MIRROR OF TODAY
(according to the materials of the 21st International Conference
of Inorganic Chemistry of Ukraine (XXI ICICU))..... 91

МОДИФІКАЦІЯ ОКСИДНОЇ КОМПОЗИЦІЇ TiO_2/WO_3 ТА ЇЇ ВЛАСТИВОСТІ В ПРОЦЕСАХ ФОТОДЕСТРУКЦІЇ МЕДИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Є. В. Заболотний, В. О. Зажигалов

Інститут сорбції та проблем ендоекології НАН України,
вул. Олега Мудрака, 13, Київ 03164
e-mail: vazazh@ukr.net

Показано, що механохімічне (МХО) та сонохімічне (УЗО) оброблення суміші оксидів TiO_2 та WO_3 не впливають на її фазовий склад, однак призводять до зменшення розміру частинок оксидів. При цьому найбільший вплив спричиняє оброблення у воді та етанолі. Водночас спостерігаємо збільшення питомої поверхні композиту за аналогічного впливу середовища оброблення. Встановлено, що механохімічне та сонохімічне оброблення суміші TiO_2 та WO_3 збільшують її активність (константу швидкості реакції та ступінь деградації) в фотокаталітичних реакціях окислювальної деградації медпрепаратів: метронідазолу, анальгіну та новокаїну у водному середовищі. Показано, що фотокаталітична активність зразків $\text{TiO}_2\text{-WO}_3$ збільшується зі зменшенням значення ширини забороненої зони в результаті оброблення порівняно з вихідним оксидом TiO_2 . Водночас константа швидкості та ступінь деградації медпрепаратів зростають зі збільшенням питомої поверхні композиту, яке відбувається в результаті МХО та УЗО. Аналіз значень ефективної константи швидкості фотореакцій (константи швидкості віднесеної до вагової кількості оксиду TiO_2 та WO_3 в суміші) дозволив висловити припущення про наявність гетеросполучення в зазначеній системі, особливо після її МХО та УЗО, що визначає підвищення фотоактивності зразків у реакціях окислювальної фотодеградації медпрепаратів.

Ключові слова: оксидна композиція TiO_2/WO_3 , механохімія, сонохімія, фотокаталіз, деградація медпрепаратів.

ВСТУП. Розвиток медичної індустрії супроводжується збільшенням як кількості, так і номенклатури препаратів, включаючи антибіотики, що, своєю чергою, призводить до підвищення їхніх викидів у навколишнє середовище, в тому числі і у

водну акваторію. Окремо стоїть проблема утилізації медичних препаратів (МП), термін придатності яких закінчився, і вони потрапляють на сміттєзвалище, а звідти завдяки атмосферним опадам – у стічні води.

Серед різних методів нейтралізації (переведення в оксиди вуглецю) медичних препаратів та інших органічних сполук у водному середовищі одним із перспективних вважають фотокаталіз [1–3]. Найбільш популярними відомими фотокаталізаторами є оксиди титану та цинку [1–4], однак вони також мають свої недоліки, пов'язані інколи з недостатньо високою швидкістю процесу, великим проміжком часу досягнення 95–100 % ступеня деградації забруднювача та утворенням проміжних сполук, які можуть бути більш токсичними, ніж вихідні речовини. Тому існує значна кількість досліджень з модифікації цих двох оксидів оксидами чи сполуками інших металів або неметалів [4–12] та навіть введено такий термін як *гетеросполучення* (heterojunction) [11–17]. Ця операція в низці випадків [1, 3, 6–15] дозволяє підвищити ефективність дії фотокаталізаторів. Однак і при цьому виникає низка запитань, чи це підвищення активності, власне, пов'язано із впливом другого елемента (сполуки) та зміною фізико-хімічних властивостей, чи визначається зміною структурних параметрів, наприклад, питомої поверхні (при цьому не відомо, яка частина з неї доступна для опромінення); збільшення радіусу пор, що призводить до збільшення, власне, поверхні, яка доступна для опромінення, чи утворення нанорозмірних частинок, для яких характерним є проява квантово-розмірного ефекту [1–3].

Однією з цікавих сполук, які використовують як фотокаталізатор індивідуально, а також і в суміші з TiO_2 та ZnO , є оксид вольфраму WO_3 [3, 8, 9, 18–24], який, згідно з літературними даними, у сумішах дозволяє підвищити фотоактивність, хоча існу-

ють і протилежні дані [24, 25]. Відомо, що WO_3 має меншу ширину забороненої зони (2,8 eV) порівняно з TiO_2 (3,2 eV), (відповідно, і ZnO (3,2 eV) і при цьому енергія валентної зони та зони провідності має нижчий рівень, ніж у TiO_2 [8, 19]. Електрон валентної зони TiO_2 може бути легко переданий WO_3 та надалі переданий кисню, адсорбованому на TiO_2 , результатом чого є підвищення фотокаталітичної активності оксиду титану в процесах окислювальної деградації органічних сполук [23, 24, 26, 27]. Із цього приводу слід відмітити результати, наведені в [9], які показують, що константа швидкості фотодеградації та ступінь деградації метронідазолу при УВ-опроміненні для TiO_2/WO_3 -зразків займають проміжне значення між даними для TiO_2 та WO_3 . Вони більші, ніж для TiO_2 , але менші, ніж для WO_3 . Детально причини цього явища не обговорюються, окрім міркування, що введення WO_3 в TiO_2 збільшує швидкість розділення зарядів e^- та h^+ та зменшує імовірність їхньої рекомбінації.

У цій роботі було проведено дослідження властивостей TiO_2/WO_3 -зразків, при цьому, враховуючи позитивний вплив переходу до нанодисперсного стану [2–4, 11–12, 19, 28, 29], було реалізовано механохімічне та сонохімічне оброблення суміші, яка дозволяє одержати нанодисперсні частинки [11, 12, 30–34]. Досліджено фотокаталітичну активність цих зразків в реакціях окислювальної деструкції деяких медпрепаратів у водному середовищі.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Зразки TiO_2/WO_3 було синтезовано шляхом змішування TiO_2 (чда, анатаз) та WO_3 (чда). Після змішування оксидів при екві-

молекулярному співвідношенні їх ретельно перемішували в агатовій ступці.

Механохімічне оброблення (МХО) суміші оксидів проводили в планетарному кульовому млині Pullverisette-6 (Fritsch) при відношенні маси куль до маси суміші оксидів (BPR) 10:1 та кількості обертів млина 500 об/хв. протягом 1 години в середовищі повітря, води та етанолу. При обробленні було використано ємність (250 мл) та кулі ($d=5$ мм) з ZrO_2 . Оброблення проводили в режимі: 30 хв оброблення – 30 хв охолодження – 30 хв оброблення з реверсом – 30 хв охолодження.

Сонохімічне оброблення суміші оксидів (УЗО) реалізували в ультразвуковому генераторі Titan ultrasonic з робочою частотою 20 кГц та потужністю 80 Вт у середовищі води та етанолу протягом 30 хв. Після ультразвукового оброблення одержані суспензії було висушено в атмосфері повітря.

Рентгенофазовий аналіз зразків здійснювали на дифрактометрі D8 ADVANCE (Bruker) при $CuK\alpha$ -випромінненні з Ni -фільтром у відбитому пучку і геометрії фокусування за Бреґом – Брентано. Сканування проводили при $2\Theta = 10-90^\circ$ із кроком сканування $0,05^\circ$. Середній розмір кристалітів (L) розраховували за рівнянням Дебая – Шеррера.

Дослідження морфології поверхні зразків скануючою електронною мікроскопією (SEM) було проведено з використанням електронного мікроскопу Tescan Vega3 LMU, який оснащений двома детекторами SEI (режим «вторинних електронів») та BSE (режим «відбитих вторинних електронів»).

Оптичні властивості зразків досліджено на спектрофотометрі Perkin-Elmer Lambda Bio 35 UV-Vis з інтегруючою сфе-

рою Labsphere RSA-PR-20 у діапазоні довжин хвиль 190–1100 нм. Край поглинання визначали екстраполяцією спрямленої ділянки краю смуги поглинання до вісі абсцис у координатах $\alpha^{1/r}=f(h\nu)$ (де α – коефіцієнт поглинання матеріалу, $h\nu$ – енергія, $1/r$ – позначає природу переходу). Цей метод дозволяє визначити ШЗЗ із точністю $\pm 0,02$ еВ. При цьому кожний зразок знімали декілька разів, ретельно перемішуючи. Відносна похибка в цих вимірюваннях складала 0,01 еВ.

Спектри поглинання було одержано із відповідних спектрів відбиття за формулою Кубелки – Мунка (1):

$$F(R_\infty) = \frac{(1 - R/R_\infty)^2}{2(R/R_\infty)} = \alpha/S, \quad (1)$$

Визначення фотокаталітичної активності досліджуваних порошків проводили у скляному фотокаталітичному реакторі власного виробництва. Як джерело випромінювання використано ртутну лампу високого тиску (Optima) потужністю 125 Вт, яка випромінює лише в УФ-частині спектра ($\lambda=365$ нм).

Фотокаталітичну окислювальну деградацію медпрепаратів (рис. 1) у воді за присутності досліджуваних зразків каталізаторів проводили (до 5 годин) у скляному реакторі за кімнатної температури. Під час випромінювання розчини інтенсивно перемішували за допомогою електромагнітної мішалки для встановлення адсорбційної рівноваги (1 год.) у системі фотокаталізатор/сорбат. Реакційні суспензії було приготовано шляхом додавання фотокаталізатора (0,5 г/л) до 300 мл розчину метронідазолу (15 мг/л), анальгину (25 мг/л)

або новокаїну (12,5 мг/л). Для контролю за ходом процесу спектри поглинання відібраних проб реєстрували через кожну годину. Фотокаталізатори відокремлювали від розчину за допомогою центрифуги чи простим відстоюванням, а одержані розчини аналізували на спектрометрі UV-2450 Shimadzu. Ефективність реакції оцінено за зміною максимуму оптичної густини розчину діючої речовини – метронідазолу ($\lambda=320$ нм), анальгін ($\lambda=240$ нм) та новокаїну ($\lambda=260$ нм). З одержаних даних було розраховано константу швидкості деградації (k_d) псевдопершого порядку, яку було

визначено для кожного досліджуваного каталізатора з кривих залежності $\ln D/D_0$ від часу за формулою (2):

$$k_d = \ln(D/D_0)/\Delta t, \quad (2)$$

де D_0 і D – оптичні густини вихідного розчину та після його опромінення за певний проміжок часу Δt .

Ступінь фотокаталітичної деградації (G) контролювали за зміною його концентрації за певної довжини хвилі згідно з формулою (3):

$$G = \frac{D_0 - D}{D_0} \times 100 \%, \quad (3)$$

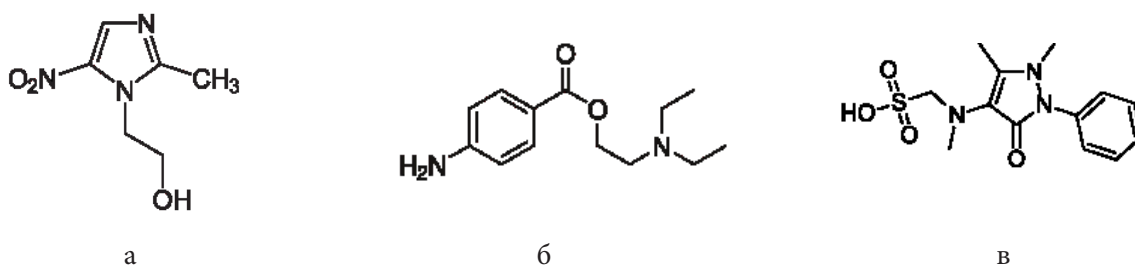


Рис. 1. Медпрепарати: а – метронідазол, б – новокаїн, в – анальгін
Fig. 1. Drugs: a – metronidazole, b – analgin, c – novocaine.

У таблиці 1 наведено дані з фотокаталітичної деградації медпрепаратів: метронідазолу, новокаїну та анальгін на синтезованих зразках при УФ-опроміненні. Як можна пересвідчитися, активність зразків у процесі фотокаталітичної деградації (константа швидкості та ступінь деградації) змінюється залежно від природи реагенту: найбільш високі показники спостерігаємо для метронідазолу, а найменші – для новокаїну. Якщо найбільша швидкість деградації метронідазолу може бути пов'язана з відсутністю в його структурі шестичленного кільця, то значно складні-

ше пояснити різницю між новокаїном та анальгіном.

Як можна побачити з даних табл. 1, оксид вольфраму є дещо активнішим фотокаталізатором, ніж оксид титану в усіх трьох реакціях. Активність суміші двох оксидів знаходиться на рівні активності TiO_2 . Водночас можна зазначити, що механохімічне та ультразвукове оброблення суттєвим чином впливає на фотоактивність зразків у досліджених процесах, при цьому найменшим чином МХО суміші в повітрі (хоча деяке підвищення показників порівняно з вихідною сумішшю все ж таки спостерігає-

мо), але в обох випадках оброблення у воді та етанолі різко підвищують як константу швидкості фотопроцесу, так і ступінь перетворення реагентів.

Для визначення причин такої зміни в фотокаталітичних властивостях зразків нами було проведено дослідження їхніх деяких фізико-хімічних характеристик. Одержані дані представлено в табл. 2 та на рис. 2.

Дані РФА показують, що рефлекси вихідних оксидів відповідають наявності в них кристалічних фаз: анатаз TiO_2 (JCPDS 21-1272) та моноклінна WO_3 (JCPDS 024-0747). Для вихідної суміші оксидів зафіксовано наявність всіх рефлексів обох фаз вихідних оксидів, при зниженні інтенсивності рефлексів, що пояснюється зменшенням кількості кожного оксиду при утворенні їхньої суміші та узгоджується з літературними даними для подібних зразків, синтезова-

них іншими методами [35–39]. МХО суміші оксидів призводить до змін у дифрактограмі: а) нові рефлекси, які б свідчили про зміну фазового складу оксидів, як це було відмічено, наприклад, у [20], чи формування складної сполуки – відсутні; б) незалежно від середовища оброблення відбувається зменшення інтенсивності рефлексів оксидів, при цьому спостерігається деяке їхнє поширення, яке свідчить про зменшення розміру кристалітів вихідних оксидів; в) максимальне поширення відмічається при обробленні у воді та етанолі. Зміни в розмірі кристалітів оксидів при цьому обробленні демонструють результати розрахунку розміру частинок, наведені в табл. 2. УЗО у воді та етанолі призводить до аналогічних змін і, власне, до зменшення інтенсивності та поширення рефлексів обох оксидів, що відбивається і на розмірі кристалітів (табл. 2).

Табл. 1

Фотокаталітичні властивості зразків в окислювальній деградації медичних препаратів*

Table 1.

Photocatalytic properties of the samples in oxidative degradation of the drugs*.

Зразок	Метронідазол		Анальгін		Новокаїн	
	k 10 ²	G, %	k 10 ²	G, %	k 10 ²	G, %
TiO_2	1,6	52	1,0	24	0,6	14
WO_3	2,1	61	1,4	32	0,8	22
TiO_2/WO_3 – вихідний	1,5	59	0,9	25	0,7	18
TiO_2/WO_3 – МХО, повітря	1,7	61	1,3	33	Н.в.	Н.в.
TiO_2/WO_3 – МХО, вода	2,8	80	1,9	43	1,2	25
TiO_2/WO_3 – МХО, етанол	3,0	89	2,1	47	1,3	38
TiO_2/WO_3 – УЗО, вода	2,8	79	2,2	57	1,2	31
TiO_2/WO_3 – УЗО, етанол	3,3	92	2,4	60	1,3	42

*k – константа швидкості реакції, хв^{-1} , G – ступінь перетворення препарату за 3 год, Н. в. – не визначено

Табл. 2

Деякі фізико-хімічні характеристики синтезованих зразків*

Table 2.

Some physical-chemical properties of the synthesized samples*.

Зразок	L, нм		S, м ² /г	R, нм	E _g , eВ
	TiO ₂	WO ₃			
TiO ₂	90	–	9	27	3,18
WO ₃	–	52	12	28	2,82
TiO ₂ /WO ₃ – вихідний	89	48	10	24	3,16
TiO ₂ /WO ₃ – МХО, повітря	48	45	13	15	3,12
TiO ₂ /WO ₃ – МХО, вода	31	15	17	10	3,02
TiO ₂ /WO ₃ – МХО, етанол	28	12	20	9	3,00
TiO ₂ /WO ₃ – УЗО, вода	34	15	17	10	3,00
TiO ₂ /WO ₃ – УЗО, етанол	27	12	22	8	2,95

* L – розмір кристалітів, S – питома поверхня, R – середній радіус пор, E_g – ширина забороненої зони

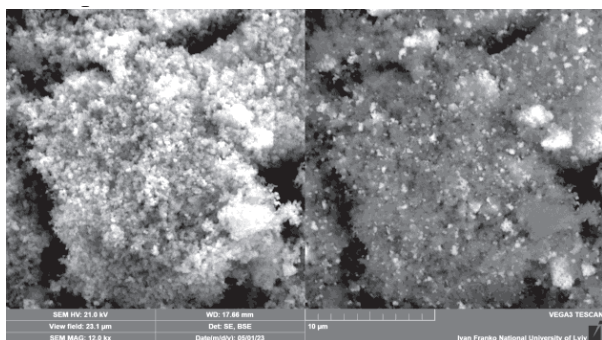
Зміни в розмірі частинок оксидів показують також дані дослідження зразків методом СЕМ, які представлено на рис. 2. Як можна побачити з рис. 2, а, на поверхні суміші оксидів присутні достатньо значні за розмірами агломерати та більш дрібні частинки, які відсвічуються білим кольором. Останні належать до WO₃, а більш значні агломерати – до TiO₂, що, власне, узгоджується з літературним даними [37–40]. МХО суміші оксидів на повітрі призводить до зменшення агломератів TiO₂ та незначної зміни розмірів WO₃ (рис. 2, б, табл. 2). МХО суміші у воді та етанолі призводить до значно більшого зменшення розмірів частинок обох оксидів та їхнього гомогенного перемішування (рис. 2, в, г та табл. 2). УЗО суміші оксидів у воді та етанолі призводить до практично таких самих змін розміру частинок та їхньої гомогенізації, як і МХО

(рис. 2, д, е та табл. 2). Можна відмітити, що ці результати значною мірою збігаються з даними [36, 39, 41], одержаними за сонохімічного синтезу зразків із суміші оксидів.

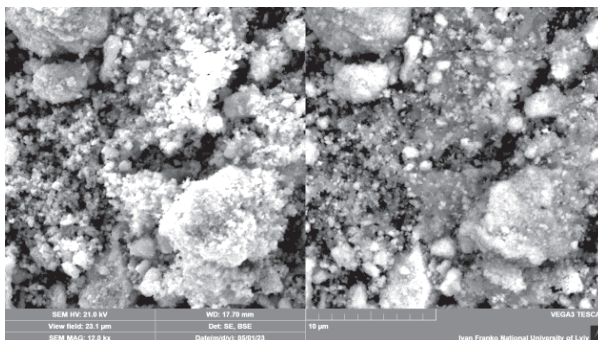
Зміни в розмірі частинок оксидів у результаті оброблення їхньої суміші відбиваються також на значеннях питомої поверхні та середнього діаметру пор (табл. 2). Питома поверхня вихідної суміші займає проміжне значення між даними, характерними для вихідних оксидів, що не є дивним та відповідає літературним даним [36–39, 41]. Як можна побачити з даних табл. 2, після МХО та УЗО питома поверхня зразків збільшується, а радіус пор – зменшується в результаті оброблення, що також відповідає загальній тенденції їхніх змін за цих оброблень [11, 30–32, 42]. Найбільше зростання значення питомої поверхні зразків та зменшення розміру пор спосте-

рігаємо при МХО у воді, етанолі та УЗО. Такі зміни достатньо добре корелюють зі змінами в розмірах частинок суміші при її обробленні та можуть бути пов'язані з тим,

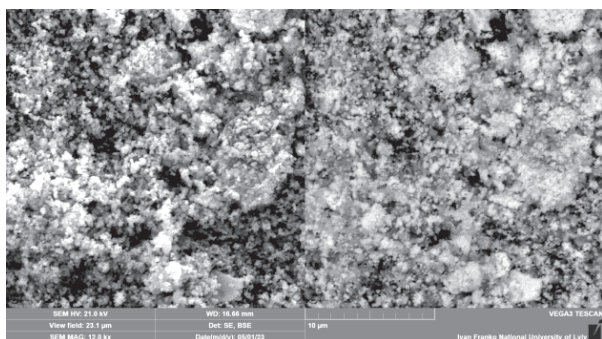
що руйнування кристалітів відбувається у порах із найбільшим діаметром та зменшенням розміру їхніх частинок, що було показано вище.



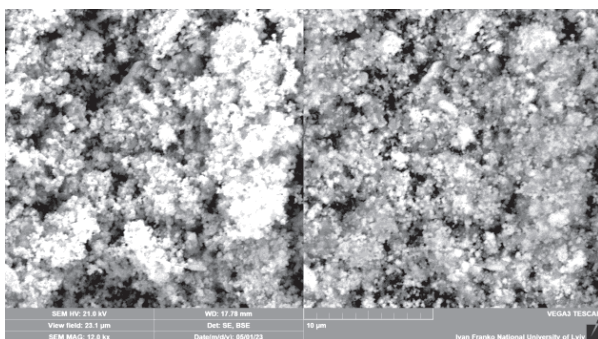
а



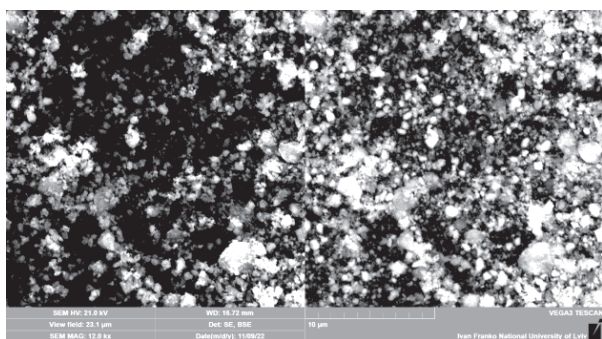
б



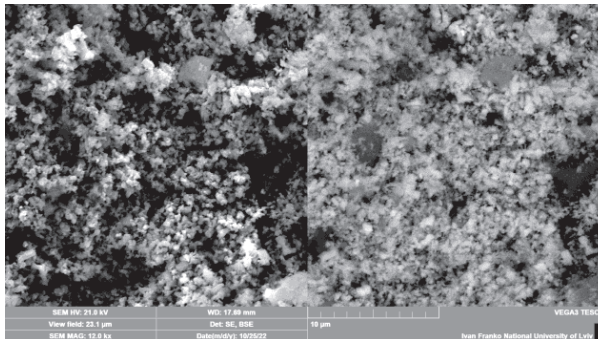
в



г



д



е

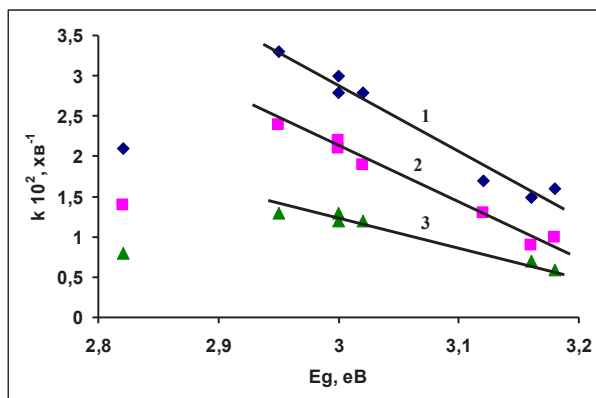
Рис. 2. СЕМ-мікрофотографії поверхні зразків TiO_2/WO_3 : а – вихідний, б – МХО на повітрі, в – МХО у воді, г – МХО в етанолі, д – УЗО у воді, е – УЗО в етанолі [зліва фото в режимі вторинного електронного випромінювання (SEI), справа – в режимі пружно відбитих електронів (BSE)]

Fig. 2. SEM microphotos of TiO_2/WO_3 samples surface: а – initial, б – MChT in air, в – MChT in water, д – MChT in ethanol, е – UST in water, ф – UST in ethanol [left – photos in second electron emission (SEI), right – photos in back scattering electron emission (BSE)].

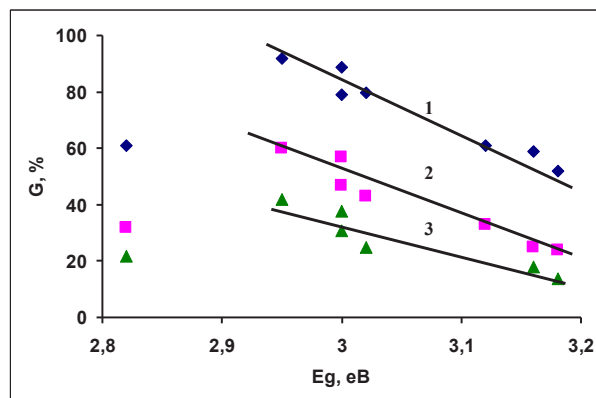
Визначення значення ширини забороненої зони (табл. 2) показує, що МХО та УЗО суміші призводять до зменшення її величини порівняно з TiO_2 , але не досягають значення, характерного для WO_3 , що загалом характерно для цієї композиції за наявності щільного контакту між частинками оксидів [36–39] та утворення можливості переходу електронів зони провідності TiO_2 в зону провідності WO_3 [8, 21, 40, 41, 43].

Співставлення даних із фотокаталітичної активності зразків в реакції окислю-

вальної фотодеградації медпрепаратів зі значенням ширини забороненої зони представлено на рис. 3 а, б. Як можна побачити, константа швидкості реакції, як і значення досягнутого ступеня перетворення реагенту для всіх медпрепаратів збільшуються зі зменшенням ширини забороненої зони зразків, що взагалі-то є характерним для фотокаталізу [1–3]. Винятком є зразок WO_3 , для якого за найменшого значення E_g спостерігаємо не дуже високу активність у цих процесах.



а



б

Рис. 3. Залежність константи швидкості деградації медпрепаратів (а) та ступеня їхнього перетворення (б) від ширини забороненої зони: 1 – метронідазол, 2 – анальгін, 3 – новокаїн

Fig. 3. Dependence of rate constant drugs degradation (a) and degree of their transformation (b) from bang gap of the samples: 1 – metronidazole, 2 – analgine, 3 – novocaine.

З іншого боку, дані, які представлено на рис. 4 а, б, показують, що константа швидкості реакції деградації досліджених медпрепаратів та ступінь їхнього перетворення збільшуються зі збільшенням значення питомої поверхні зразків, яке відбувається в результаті оброблення суміші оксидів обома методами. При цьому зразок WO_3

також вкладається в загальну кореляцію. Принципово ця залежність не є чимось новим, бо зрозуміло, що збільшення питомої поверхні зразків призводить до збільшення тієї частини поверхні, яка підпадає під дію опромінення і таким чином збільшується кількість центрів, які активують фотопроцес.

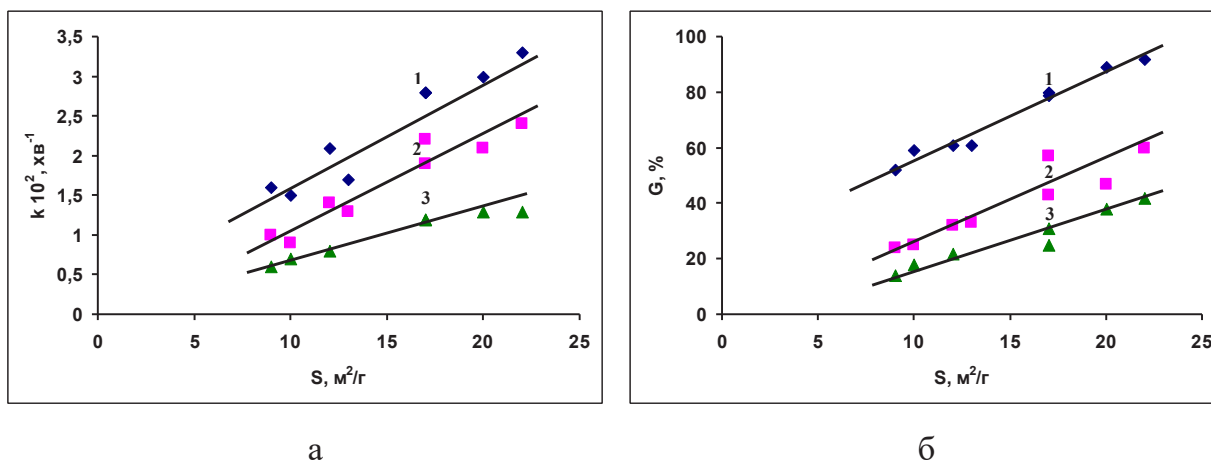


Рис. 4. Залежність константи швидкості деградації медпрепаратів (а) та ступеня їхнього перетворення (б) від значення питомої поверхні зразків: 1 – метронідазол, 2 – анальгін, 3 – новокаїн

Fig. 4. Dependence of rate constant drugs degradation (a) and degree of their transformation (b) from specific surface area of the samples: 1 – metronidazole, 2 – analgin, 3 – novocaine.

Табл. 3

Залежність ефективної константи швидкості окислювальної деградації медпрепаратів від використаного фотокаталізатора

Table 3.

The dependence of effective rate constant of the drugs oxidative degradation from used photocatalyst.

Зразок	Ефективна константа швидкості реакції окислювальної деградації медпрепаратів, $k_{\text{ef}} \cdot 10^2$, h^{-1}					
	метронідазол		анальгін		новокаїн	
	k_{TiO_2}	k_{WO_3}	k_{TiO_2}	k_{WO_3}	k_{TiO_2}	k_{WO_3}
TiO_2	1,6	–	1,0	–	0,6	–
WO_3	–	2,1	–	1,4	–	0,8
TiO_2/WO_3 – вихідний	5,9	2,0	3,5	1,2	2,8	0,9
TiO_2/WO_3 – МХО, повітря	6,6	2,3	5,0	1,8	Н. в.	Н. в.
TiO_2/WO_3 – МХО, вода	10,9	3,8	7,4	2,6	4,7	1,6
TiO_2/WO_3 – МХО, етанол	11,7	3,9	8,2	2,7	5,0	1,8
TiO_2/WO_3 – УЗО, вода	10,9	3,8	7,4	2,6	4,7	1,6
TiO_2/WO_3 – УЗО, етанол	12,8	4,4	9,3	3,2	5,0	1,8

У праці [44] було показано, що для сумішей ZnO та TiO_2 з фотокаталітично інертними оксидами (SiO_2 , Al_2O_3 , MgO) константа швидкості деградації метронідазолу зменшується та висловлено думку, що це пов'язано зі зменшенням кількості фотоактивного компонента (його розбавленням) при утворенні суміші. Було введено поняття «ефективної константи швидкості – k_{ef} », тобто константи, віднесеної до вагової кількості активного компонента та показано, що, власне, її значення залишається постійним незалежно від природи введеної інертної домішки. У зв'язку з тим, що WO_3 не є фотокаталітично інертним, було цікаво дослідити, як у цьому випадку відбувається зміна цього параметра, тому нами було проведено розрахунки ефективної константи швидкості деградації медпрепаратів на вміст у суміші кожного з оксидів (k_{TiO_2} , k_{WO_3}). Результати цього розрахунку представлено в табл. 3.

Як можна побачити з даних табл. 3, ефективна константа швидкості віднесена до кількості WO_3 при утворенні суміші оксидів та її МХО у повітрі залишається практично постійною і лише після МХО у воді і етанолі та УЗО, коли спостерігаємо суттєве зменшення розміру частинок – зростає в два рази. Іншу картину спостерігаємо для ефективної константи, віднесеної до кількості TiO_2 в суміші. У цьому випадку, навіть при утворенні початкової суміші, спостерігаємо збільшення k_{ef} більш, ніж втричі, а подальше оброблення (МХО та УЗО) супроводжується її збільшенням ще вдвічі. Можна зауважити, що значення k_{ef} для TiO_2 порівняно з вихідним оксидом TiO_2 збільшуються практично на порядок величини. Таким чином, можна припустити,

що введення WO_3 в TiO_2 суттєво впливає на фотокаталітичні властивості останнього, особливо у випадку оброблення суміші оксидів, яка призводить до наноподрібнення оксидів та утворення щільного контакту між ними і так званого «гетеросполучення», а за рахунок цього полегшується трансфер електрона від TiO_2 до адсорбованого кисню [23, 24, 26, 27], який і активує процес деградації медпрепаратів.

ВИСНОВКИ. Показано, що механохімічне та сонохімічне оброблення суміші оксидів TiO_2 та WO_3 не впливає на її фазовий склад, однак призводить до зменшення розміру частинок оксидів, при цьому найбільший вплив спричиняє оброблення у воді та етанолі. Водночас спостерігаємо збільшення питомої поверхні композиту за такого самого впливу середовища оброблення.

Встановлено, що механохімічне та сонохімічне оброблення суміші TiO_2 та WO_3 збільшують її активність (константу швидкості реакції та ступінь деградації) у фотокаталітичних реакціях окислювальної деградації медпрепаратів: метронідазолу, анальгіну та новокаїну у водному середовищі.

Фотокаталітична активність зразків $\text{TiO}_2\text{-WO}_3$ збільшується зі зменшенням значення ширини забороненої зони в результаті оброблення порівняно з вихідними оксидами. Водночас константа швидкості та ступінь деградації медпрепаратів зростають зі збільшенням питомої поверхні композиту, яке відбувається в результаті МХО та УЗО.

Аналіз значень ефективної константи швидкості фотореакцій (константи швидкості віднесеної до вагової кількості оксиду

TiO₂ та WO₃ в суміші) дозволив висловити припущення про наявність гетеросполучення в зазначеній системі, особливо після її МХО та УЗО, що визначає підвищення фотоактивності зразків у реакціях окислювальної фотодеградації медпрепаратів.



Роботу виконано в межах держбюджетних тем «Розвиток альтернативних методів одержання нанорозмірних оксидних каталізаторів і композитів на основі Mo, Ti, Zr, Nb та Sn», державний реєстраційний номер 0118U003420 та «Нанодисперсні складні оксидні каталізатори та композити: синтез та їхнє застосування в екологічному та продуктивному каталізі», державний реєстраційний номер 0123U100427.

MODIFICATION OF OXIDE COMPOSITION TiO₂/WO₃ AND ITS PROPERTIES IN PROCESSES OF PHOTODEGRADATION DRUGS IN WATER MEDIUM.

E.V. Zabolotnii, V.O. Zazhigalov

*Institute of Sorption and Problems
of Endoecology NAS Ukraine,
13 Oleg Mudrak str., 03164 Kyiv, Ukraine
e-mail: vazazh@ukr.net*

The influence of mechanochemical (MChT) and sonochemical (UST) treatments of TiO₂ and WO₃ oxide mixture (molar ratio 1:1) on its properties was studied. By XRD method it was shown that both treatments have not influence on phase composition of the mixture, the reflexes of initial oxides were observed only, but the treatment leads to the change of intensity

of the reflexes and their widths. The calculations from XRD data and SEM results of the samples investigations show that both treatments led to a decrease of the particles sizes of both oxides. The influence of the treatment medium nature (air, water, ethanol) on the dimensions of the formed particles was shown. The maximal decrease of the particles sizes was observed at MChT and UST in water and ethanol which god accordance XTD and SEM data confirmed. The particles sizes decrease accompanied by an increase of the samples specific surface area. The photocatalytic properties of TiO₂/WO₃ samples in the reactions of drugs (metronidazole, analgine, novocaine) decomposition in water solution were studied. It was established that activity of the samples (rate constant and degree of drug decomposition) dependences from drug nature and changes in next order: metronidazole > analgine > novocaine. The treatment of the sample TiO₂/WO₃ permits to an increase its activity in all studied drugs photodecomposition in comparison with initial mixture and individual oxides. The highest activity was observed for the samples after their MChT and UST in ethanol medium. It was established that for all studied drugs the rate constant and degree of drug decomposition increase with a decrease of band gap value of sample in comparison with initial TiO₂ which proceeds in result of MChT and UST treatments. Simultaneously it was shown that between the values of rate constant and degree of drug decomposition and specific surface of the samples the god correlation observed for all drugs: an increase of activity with specific surface area increase, last proceeds as result of samples treatment. The values of effective rate constant (rate constant determined to weight quantity of TiO₂ or WO₃ oxide in mixture) were

analyzed. An essential increase of effective rate constant determined to quantity of TiO_2 in mixture (practically in ten times) after mixture oxides treatment was established. It has been suggested that the presence of heterojunction in this system after its treatment determines an increase of photoactivity of the sample in the grugs decomposition in water solution.

Key words: oxide composition TiO_2/WO_3 , mechanochemistry, sonochemistry, photocatalysis, drugs degradation.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kaneko M., Okura I. Photocatalysis: science and technology. Heidelberg: Springer, 2002. 356 p.
2. Kandavelu V., Kastien H., Thampi K.R. Photocatalytic degradation of isothiazolin-3-ones in water and emulsion paints containing nanocrystalline TiO_2 and ZnO catalysts. *Appl. Catal. B: Environ.* 2004. **48** (2). P. 101–111
3. Крюков А. И., Строук А. Л., Кучмий С. Я., Походенко В. Д. Нанофотокатализ. Київ: Академперіодика, 2013. 617 с.
4. Ayanda O. S., Adeleye B.O., Aremu O.H, Ojobola F.B., Lawal O.S., Amodu O.S. Oke-tayo O.O., Klink M.J., Nelana S.M. Photocatalytic degradation of metronidazole using zinc oxide nanoparticles supported on acha waste. *Indones. J. Chem.* 2023. **23** (1). P. 158–169.
5. Giocondi J.L., Rohrer G.S. The influence of the dipolar field effect on the photochemical reactivity of $\text{Sr}_2\text{Nb}_2\text{O}_7$ and BaTiO_3 microcrystals. *Top. Catal.* 2008. **49** (1). P. 18–23.
6. Ding C., Fu K., Pan Y., Liu J., Deng H., Shi J. Comparison of Ag and AgI-modified ZnO as heterogeneous photocatalysts for simulated sunlight driven photodegradation of metronidazole. *Catalysts*. 2020. **10** (9). 1097–1122.
7. Kubiak A. Comparative study of $\text{TiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ photocatalysts synthesized by conventional and microwave methods for metronidazole removal. *Sci. Rep.* 2023; **13**. Article N 12075.
8. Daghrir R., Drogui P., Robert D. Modified TiO_2 for environmental photocatalytic applications : A review. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2013. **52** (10). P. 3581–3599.
9. Stando K., Kasprzyk P., Felis E., Bajkacz S. Heterogeneous photocatalysis of metronidazole in aquatic samples. *Molecules*. 2021. **26** (24). Article N 7612.
10. Shokri M., Jodat A., Modirshahla N., Rehna-jady M.A. Photocatalytic degradation of clo-ramphenicol in an aqueous suspension of silver-doped TiO_2 nanoparticles. *Envir. Techn.* 2013. **34** (9). 1161–1166.
11. Zazhigalov V.O., Sachuk O.V., Kiziun O.V., Di-yuk O.A., Bacherikova I.V. Mechanochemical and sonochemical obtaining of nanosized oxides materials and catalysts: A review. *Theor. Exper. Chem.* 2024. **59** (6). P. 377–396.
12. Sachuk O.V., Zazhigalov V.A., Kiziun O.V., Hes N.L., Mylin A.M., Kotynska L.Yo., Kuznetsova L.S., Shcherbakov S.M., Kordan V.M. Influence of mechanochemical and sonochemical methods of preparation of $\text{TiO}_2/\text{ZrO}_2$ composites on photocatalytic performance in prometrine decomposition. *Theor. Experim. Chem.* 2022. **58** (3). P. 190–197.
13. He Y., Yang Z., Yu J., Xu D., Liu C., Pan Y., Macyk W., Xu P. Selective conversion of CO_2 to CH_4 enhanced by $\text{WO}_3/\text{In}_2\text{O}_3$ S-scheme heterojunction photocatalysts with efficient CO_2 activation. *J. Mater. Chem. A*. 2023. **11** (27). 14860–14869.
14. Couto-Pessanha E., Paiva V.M., Mori T.J.A., Soler L., Canabarro B., Jardim P., D'Elia E., Liorca J., Marincovic B.A. Mechanochemical approach towards optimized Ni-spin configuration in NiO/TiO_2 heterojunction with enhanced solar-driven H_2 photoproduction. *Int. J. Hydrog. Energy*. 2024. **80**. P. 528–541.
15. Liu C., Zhu X., Wang L., Feng C., Rong J., Li Z., Xu S. Construction of $\text{NiTiO}_3/\text{gC}_3\text{N}_4$ heterojunction with preferable photocatalytic

- performance for tetracycline degradation. *J. Solid State Chem.* 2024. **339**. Article N 124953.
16. Gu X., Li C., Jiang H., Li C., Hu Y. Synthesis of Z-scheme amorphous WO_3 -loaded TiO_2 photocatalyst for enhanced photocatalytic degradation of dichloromethane: Internal electric field and mechanism exploration. *J. Environ. Chem. Eng.* 2024. **12** (5). Article N 113827.
17. Jiang J., Zhao S., Zhang C., Chen F., Song Y., Tang Y. Construction of S-scheme heterojunction of $\text{WO}_3/\text{Bi}_2\text{O}_4$ with significantly enhanced visible-light-driven activity for degradation of tetracycline. *J. Environm. Chem. Eng.* 2023. **11** (5). Article N 110685.
18. Ren G., Gao Y., Yin J., Xing A., Liu H. Synthesis of high-activity TiO_2/WO_3 photocatalyst via environmentally friendly and microwave assisted hydrothermal process. *J. Chem. Soc. Pakistan.* 2011. **33** (5). P. 666–670.
19. Gupta S.M., Tripathi M. A review of TiO_2 nanoparticles. *Chin. Sci. Bull.* 2011. **56** (16). 1639–1657.
20. Youssef A.B., Laamari M., Bousselmi L. TiO_2 and WO_3/TiO_2 thin films for photocatalytic waster water treatment. *Int. J. Environm. Waste Manag.* 2019. **24** (2). P. 151–160.
21. Prabhu S., Nithya A., Chandra Mohan S., Jothivenkatachalam K. Synthesis, surface acidity and photocatalytic activity of WO_3/TiO_2 nanocomposites. An overview. *Mater. Sci. Forum.* 2014. **781**. P. 63–78.
22. Lin C.F., Wu C.H., Onn Z.N., Degradation of 4-chlorophenol in TiO_2 , WO_3 , SnO_2 , TiO_2/WO_3 , $\text{TiO}_2/\text{SnO}_2$ systems. *J. Hazard. Mater.* 2008. **154** (17). P. 1033–1039.
23. Tae Kwon Y., Yong Song K., In Lee W., Jin Coi G., Rag Do Y. Photocatalytic behavior of WO_3 -loaded TiO_2 in an oxidation reaction. *J. Catal.* 2000. **191** (1). P. 192–199.
24. Do Y.R., Lee W., Dwight K., Wold A. The effect of WO_3 the photocatalytic activity of TiO_2 . *J. Solid State Chem.* 1994. **108** (1). P. 198–201.
25. Tada H., Kukubu A., Iwasaki M., Ito S. Deactivation of TiO_2 photocatalyst by coupling with WO_3 and electrochemically assisted high photocatalytic activity of WO_3 . *Langmuir.* 2004. **20** (11). 4665–4670.
26. Keller V., Bernhard P., Garin F. Photocatalytic oxidation of butyl acetate in vapor phase on TiO_2 , Pt/TiO_2 , and WO_3/TiO_2 catalysts. *J. Catal.* 2003. **215**. P. 129–138.
27. Papp J., Soled S., Dwight K., Wold A. Surface acidity and photocatalytic activity of TiO_2 , WO_3/TiO_2 and $\text{MoO}_3/\text{TiO}_2$ photocatalysts. *Chem. Mater.* 1994. **6** (4). P. 496–500.
28. Okhovat N., Hashemi M., Golpayegani A.A. Photocatalytic decomposition of metronidazole in aqueous solutions using titanium dioxide nanoparticles. *J. Mater. Environ.* 2015. **6** (3). P. 792–799.
29. Farzadkia M., Bazrafshan E., Esrafil A., Yang J.K., Shirzad-Siboni M. Photocatalytic degradation of metronidazole with illuminated TiO_2 nanoparticles. *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2015. **13**. Article N 35.
30. Avvakumov E.G., Senna M., Kosova N.V. Soft mechanochemical synthesis: A basis for new chemical technologies. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2001. 216 p.
31. Balaz P. Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering. Berlin: Springer, 2008. 413 p.
32. Gedanken A., Perelstein I. Power ultrasound for the production of nanomaterials. *Power Ultrasonics* (Eds. by J.A.Gallego-Juarez, K.F. Graff). Amsterdam: Elsevier, 2015. P. 543–576.
33. Qiao S.Z., Liu J., Max Lu G.Q.. Synthetic chemistry of nanomaterials. *Modern Inorganic Synthetic Chemistry* (Eds. by R.Xu, Y.Xu). Amsterdam: Elsevier, 2017. P. 613–640.
34. Зажигалов В. О. Розвиток окислювального гетерогенного каталізу в Інституті сорбції та проблем ендоекології Національної академії наук України. *Каталіз та нафтохімія*. 2023. **34**. P. 1.
35. Ernawati L., Wahyuono R.A., Muhammad A.A., Nurislam Sutanto A.R., Maharsih I.R., Widiastuti N., Widiyandari H. Mesoporous

- WO_3/TiO_2 nanocomposites photocatalyst for rapid degradation of methylene blue in aqueous medium. *Int. J. Engin. Transactions A: Basics*. 2019. **32** (10). P. 1345–1352.
36. Jawad T.M., Ahmed L.M. Synthesis of WO_3/TiO_2 nanocomposites for use as photocatalysts for eosin yellow dye degradation. *IOP Conf. Series: Mater. Sci. Engin.* 2021. **1067**. Article N 012153.
 37. Hai G., Zhang H. The photocatalytic applications of TiO_2 - WO_3 heterostructure in methylene blue. *Am. Sci. Res. J. Engin. Techn. Sci.* 2019. **61** (1). P. 135–142.
 38. Tryba B., Piszcz M., Morawski A.W. Photocatalytic activity of TiO_2 - WO_3 composites. *Int. J. Photoenergy*. 2009. **2009**. Article 297319.
 39. Moghni N., Boutoumi H., Khalaf H., Makaoui N., Colon G. Enhanced photocatalytic activity of TiO_2/WO_3 nanocomposite from sonochemical-microwave assisted synthesis for photodegradation of ciprofloxacin and oxytetracycline antibiotics under UV and sunlight. *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.* 2022. **428**. Article 113848.
 40. Li S., Li Z., Li L., Dai X., Chen M., Zhu W. TiO_2 - WO_3 loaded onto wood surface for photocatalytic degradation of formaldehyde. *Forests*. 2023. **14** (3). Article 503.
 41. Jawad T.M., Ahmed L.M. Direct ultrasonic synthesis of WO_3/TiO_2 nanocomposites and applying them in the photodecolorization of eosin yellow dye. *Periodico Tche Quimica*. 2020. **17** (34). P. 621–633.
 42. Sachuk O.V., Zazhigalov V.A., Diyuk O.A., Dulian P., Starchevskyy V.L., Kuznetsova L.S., Kiziun O.V. Properties of $\text{Ca}(\text{OH})_2/\text{TiO}_2$ composites modified by mechanochemical and ultrasonic methods. *Mater. Sci.* 2022. **57** (6). P. 873–881.
 43. Habtamu A., Ujihara M. The mechanism of water pollutant photodegradation by mixed and core-shell WO_3/TiO_2 nanocomposites. *RCS Advances*. 2023. **13** (19). P. 12926–12940.
 44. Zazhigalov V.O., Zabolotnii E.V., Kordan V.M., Kurmach M.M. Influence of particle sizes of zinc and titanium oxides on their activity in metronidazole photocatalytic oxidative degradation in water. *Theoret. Experim. Chem.* 2024. **60** (2). P. 125–132.

REFERENCES

1. Kaneko M., Okura I. Photocatalysis: science and technology. Heidelberg: Springer. 2002. 356 p.
2. Kandavelu V., Kastien H., Thampi K.R. Photocatalytic degradation of isothiazolin-3-ones in water and emulsion paints containing nanocrystalline TiO_2 and ZnO catalysts. *Appl. Catal. B: Environ.* 2004. **48** (2): 101–111.
3. Kryukov A.I., Stroyuk A.L., Kuchmii S.Ya., Pokhodenko V.D. Nanofotokataliz. K.: Akaemperioika, 2013. 617 p. (in Ukrainian).
4. Ayanda O. S., Adeleye B.O., Aremu O.H., Ojobola F.B., Lawal O.S., Amodu O.S. Oke-tayo O.O., Klink M.J., Nelana S.M. Photocatalytic degradation of metronidazole using zinc oxide nanoparticles supported on acha waste. *Indones. J. Chem.* 2023. **23** (1): 158–169.
5. Giocondi J.L., Rohrer G.S. The influence of the dipolar field effect on the photochemical reactivity of $\text{Sr}_2\text{Nb}_2\text{O}_7$ and BaTiO_3 microcrystals. *Top. Catal.* 2008. **49** (1): 18–23.
6. Ding C., Fu K., Pan Y., Liu J., Deng H., Shi J. Comparison of Ag and AgI-modified ZnO as heterogeneous photocatalysts for simulated sunlight driven photodegradation of metronidazole. *Catalysts*. 2020. **10** (9): 1097–1122.
7. Kubiak A. Comparative study of TiO_2 - Fe_3O_4 photocatalysts synthesized by conventional and microwave methods for metronidazole removal. *Sci. Rep.* 2023. **13**: Article N 12075.
8. Daghrir R., Drogui P., Robert D. Modified TiO_2 for environmental photocatalytic applications : A review. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2013. **52** (10) : 3581–3599.
9. Stando K., Kasprzyk P., Felis E., Bajkacz S. Heterogeneous photocatalysis of metronidazole

- in aquatic samples. *Molecules*. 2021. **26** (24): Article N 7612.
10. Shokri M., Jodat A., Modirshahla N., Rehnajady M.A. Photocatalytic degradation of clo-ramphenicol in an aqueous suspension of silver-doped TiO_2 nanoparticles. *Envir. Techn.* 2013. **34** (9): 1161–1166.
 11. Zazhigalov V.O., Sachuk O.V., Kiziun O.V., Diyuk O.A., Bacherikova I.V. Mechanochemical and sonochemical obtaining of nanosized oxides materials and catalysts: A review. *Theor. Exper. Chem.* 2024. **59** (6): 377–396.
 12. Sachuk O.V., Zazhigalov V.A., Kiziun O.V., Hes N.L., Mylin A.M., Kotynska L.Yo., Kuznetsova L.S., Shcherbakov S.M., Kordan V.M. Influence of mechanochemical and sonochemical methods of preparation of $\text{TiO}_2/\text{ZrO}_2$ composites on photocatalytic performance in prometrine decomposition. *Theor. Experim. Chem.* 2022. **58** (3): 190–197.
 13. He Y., Yang Z., Yu J., Xu D., Liu C., Pan Y., Macyk W., Xu P. Selective conversion of CO_2 to CH_4 enhanced by $\text{WO}_3/\text{In}_2\text{O}_3$ S-scheme heterojunction photocatalysts with efficient CO_2 activation. *J. Mater. Chem., A*. 2023. **11** (27): 14860–14869.
 14. Couto-Pessanha E., Paiva V.M., Mori T.J.A., Soler L., Canabarro B., Jardim P., D'Elia E., Liorca J., Marincovic B.A. Mechanochemical approach towards optimized Ni-spin configuration in NiO/TiO_2 heterojunction with enhanced solar-driven H_2 photoproduction. *Int. J. Hydrog. Energy*. 2024. **80**: 528–541.
 15. Liu C., Zhu X., Wang L., Feng C., Rong J., Li Z., Xu S. Construction of $\text{NiTiO}_3/\text{gC}_3\text{N}_4$ heterojunction with preferable photocatalytic performance for tetracycline degradation. *J. Solid State Chem.* 2024. **339**: Article N 124953.
 16. Gu X., Li C., Jiang H., Li C., Hu Y. Synthesis of Z-scheme amorphous WO_3 -loaded TiO_2 photocatalyst for enhanced photocatalytic degradation of dichloromethane: Internal electric field and mechanism exploration. *J. Environ. Chem. Eng.* 2024. **12** (5): Article N 113827.
 17. Jiang J., Zhao S., Zhang C., Chen F., Song Y., Tang Y. Construction of S-scheme heterojunction of $\text{WO}_3/\text{Bi}_2\text{O}_4$ with significantly enhanced visible-light-driven activity for degradation of tetracycline. *J. Environm. Chem. Eng.* 2023. **11** (5): Article N 110685.
 18. Ren G., Gao Y., Yin J., Xing A., Liu H. Synthesis of high-activity TiO_2/WO_3 photocatalyst via environmentally friendly and microwave assisted hydrothermal process. *J. Chem. Soc. Pakistan*. 2011. **33** (5) 666–670.
 19. Gupta S.M., Tripathi M. A review of TiO_2 nanoparticles. *Chin. Sci. Bull.* 2011. **56** (16): 1639–1657.
 20. Youssef A.B., Laamari M., Bousselmi L. TiO_2 and WO_3/TiO_2 thin films for photocatalytic waster water treatment. *Int. J. Environm. Waste Manag.* 2019. **24** (2): 151–160.
 21. Prabhu S., Nithya A., Chandra Mohan S., Jothivenkatachalam K. Synthesis, surface acidity and photocatalytic activity of WO_3/TiO_2 nanocomposites. – An overview. *Mater. Sci. Forum*. 2014. **781**: 63–78.
 22. Lin C.F., Wu C.H., Onn Z.N., Degradation of 4-chlorphenol in TiO_2 , WO_3 , SnO_2 , TiO_2/WO_3 , $\text{TiO}_2/\text{SnO}_2$ systems. *J. Hazard. Mater.* 2008. **154** (17): 1033–1039.
 23. Tae Kwon Y., Yong Song K., In Lee W., Jin Coi G., Rag Do Y. Photocatalytic behavior of WO_3 -loaded TiO_2 in an oxidation reaction. *J. Catal.* 2000. **191** (1): 192–199.
 24. Do Y.R., Lee W., Dwight K., Wold A. The effect of WO_3 the photocatalytic activity of TiO_2 . *J. Solid State Chem.* 1994. **108** (1): 198–201.
 25. Tada H., Kukubu A., Iwasaki M., Ito S. Deactivation of TiO_2 photocatalyst by coupling with WO_3 and electrochemically assisted high photocatalytic activity of WO_3 . *Langmuir*. 2004. **20** (11): 4665–4670.
 26. Keller V., Bernhard P., Garin F. Photocatalytic oxidation of butyl acetate in vapor phase on TiO_2 , Pt/TiO_2 , and WO_3/TiO_2 catalysts. *J. Catal.* 2003. **215**: 129–138.
 27. Papp J., Soled S., Dwight K., Wold A. Surface

- acidity and photocatalytic activity of TiO_2 , WO_3/TiO_2 and $\text{MoO}_3/\text{TiO}_2$ photocatalysts. *Chem. Mater.* 1994. **6** (4): 496–500.
28. Okhovat N., Hashemi M., Golpayegani A.A. Photocatalytic decomposition of metronidazole in aqueous solutions using titanium dioxide nanoparticles. *J. Mater. Environ.* 2015. **6** (3): 792–799.
 29. Farzadkia M., Bazrafshan E., Esrafil A., Yang J.K., Shirzad-Siboni M. Photocatalytic degradation of metronidazole with illuminated TiO_2 nanoparticles. *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2015; **13**: Article N 35.
 30. Avvakumov E.G., Senna M., Kosova N.V. Soft mechanochemical synthesis: A basis for new chemical technologies. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2001. 216 p.
 31. Balaz P. Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering. Berlin: Springer, 2008. 413 p.
 32. Gedanken A., Perelstein I. Power ultrasound for the production of nanomaterials. *Power Ultrasonics* (Eds. by J.A.Gallego-Juarez, K.F. Graff). Amsterdam: Elsevier. 2015. 543–576 p.
 33. Qiao S.Z., Liu J., Max Lu G.Q. Synthetic chemistry of nanomaterials. *Modern Inorganic Synthetic Chemistry* (Eds. by R.Xu, Y.Xu –). Amsterdam: Elsevier. 2017. 613–640p.
 34. Zazhigalov V. O. Rozvytok okislyuval'nogo heterohennogo katalizu v Instytutu sorbcii ta problem endoekolohii Nacionalnoi akademii nauk Ukrainy. *Kataliz ta naftokhimiya*. 2023. **34**: 1–30.
 35. Ernawati L., Wahyuono R.A., Muhammad A.A., Nurislam Sutanto A.R., Maharsih I.R., Widiastuti N., Widiyandari H. Mesoporous WO_3/TiO_2 nanocomposites photocatalyst for rapid degradation of methylene blue in aqueous medium. *Int. J. Engin. Transactions A: Basics*. 2019. **32** (10): 1345–1352.
 36. Jawad T.M., Ahmed L.M. Synthesis of WO_3/TiO_2 nanocomposites for use as photocatalysts for eosin yellow dye degradation. *IOP Conf. Series: Mater. Sci. Engin.* 2021. **1067**: Article N 012153.
 37. Hai G., Zhang H. The photocatalytic applications of TiO_2 - WO_3 heterostructure in methylene blue. *Am. Sci. Res. J. Engin. Techn. Sci.* 2019. **61** (1): 135–142.
 38. Tryba B., Piszcz M., Morawski A.W. Photocatalytic activity of TiO_2 - WO_3 composites. *Int. J. Photoenergy*. 2009. **2009**: Article 297319.
 39. Moghni N., Boutoumi H., Khalaf H., Makaoui N., Colon G. Enhanced photocatalytic activity of TiO_2/WO_3 nanocomposite from sonochemical-microwave assisted synthesis for photodegradation of ciprofloxacin and oxytetracycline antibiotics under UV and sunlight. *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.* 2022. **428**: Article 113848.
 40. Li S., Li Z., Li L., Dai X., Chen M., Zhu W. TiO_2 - WO_3 loaded onto wood surface for photocatalytic degradation of formaldehyde. *Forests*. 2023. **14** (3): Article 503.
 41. Jawad T.M., Ahmed L.M. Direct ultrasonic synthesis of WO_3/TiO_2 nanocomposites and applying them in the photodecolorization of eosin yellow dye. *Periodico Tche Quimica*. 2020. **17** (34): 621–633.
 42. Sachuk O.V., Zazhigalov V.A., Diyuk O.A., Dulian P., Starchevskyy V.L., Kuznetsova L.S., Kiziun O.V. Properties of $\text{Ca}(\text{OH})_2/\text{TiO}_2$ composites modified by mechanochemical and ultrasonic methods. *Mater. Sci.* 2022. **57** (6): 873–881.
 43. Habtamu A., Ujihara M. The mechanism of water pollutant photodegradation by mixed and core-shell WO_3/TiO_2 nanocomposites. *RCS Advances*. 2023. **13** (19): 12926–12940.
 44. Zazhigalov V.O., Zabolotnii E.V., Kordan V.M., Kurmach M.M. Influence of particle sizes of zinc and titanium oxides on their activity in metronidazole photocatalytic oxidative degradation in water. *Theoret. Experim. Chem.* 2024. **60** (2): 125–132.

Стаття надійшла 12.01.2025.

CHIRAL, FLUORINE-CONTAINING PHARMACEUTICALS

Jianlin Han^{1*}, Alicja Wzorek,² Gagan Dhawan^{3,4*}, Wei Zhang^{5,*}, Alexander E. Sorochinsky^{6,*}, Daniel Baecker^{7*}, Taizo Ono⁸, Karel D. Klika⁹, Vadim A. Soloshonok^{10,11*}

¹ Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China;

² Institute of Chemistry, Jan Kochanowski University in Kielce, Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce, Poland

³ School of Allied Medical Sciences, Delhi Skill and Entrepreneurship University, Dwarka, New Delhi-110077, India;

⁴ Department of Biomedical Science, Acharya Narendra Dev College, University of Delhi, Kalkaji, New Delhi-110019, India;

⁵ Department of Chemistry, University of Massachusetts Boston, Boston MA 02125, United States;

⁶ V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, The National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv 02094, Ukraine;

⁷ Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 14195 Berlin, Germany;

⁸ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2266-98, Anagahora, Shimoshidami, Moriyama-ku, Nagoya, 463-8560, Japan;

⁹ Research and Development Center, Archer Daniels Midland, 1001 N Brush College Rd., Decatur, IL 62521, USA;

¹⁰ Department of Organic Chemistry I, Faculty of Chemistry, University of the Basque Country UPV/EHU, Paseo Manuel Lardizábal 3, 20018 San Sebastián, Spain;

¹¹ IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, María Díaz de Haro 3, Plaza Bizkaia, 48013 Bilbao, Spain
email: vadimsoloshonok@gmail.com

Fluorine is a key element in drug design due to its ability to enhance metabolic stability, binding affinity, and bioavailability. Fluorine's properties lead to more stable drugs with longer half-lives, reducing dosing frequency and improving patient compliance. Its small size and high electronegativity also improve binding affinity, resulting in more effective treatments with lower doses. For example, fluorine increases a compound's ability to cross cell membranes. This article highlights advancements in chiral, fluorine-containing pharmaceuticals introduced over the past five years, focusing on their synthesis, therapeutic benefits, mechanisms of action, and the impact of fluorine on efficacy and safety. Chiral molecules, essential in drug development, exist in two enantiomeric forms with distinct biological activities. Synthesizing chiral, fluorine-containing drugs involves techniques like asymmetric synthesis to produce pure enantiomers, resulting in drugs with increased potency, selectivity, and reduced side effects. Understanding their mechanisms of action provides valuable insights into efficacy and safety. Reviewing recently FDA-approved chiral drugs offers insights into fluorine

chemistry in drug development and future therapeutic innovations. Recent FDA approvals highlight the significance of chiral, fluorine-containing drugs in various therapeutic areas, enabling targeted and effective treatments. Analyzing these approvals reveals trends shaping drug development's future. The article also addresses the need for more research into self-disproportionation of enantiomers (SDE) in chiral, fluorinated compounds and concerns about excessive fluorine levels. SDE can affect pharmaceutical product purity. Research into SDE in fluorinated compounds ensures drug quality. Additionally, fluorine's widespread use raises environmental and health concerns, necessitating studies on long-term effects and mitigation strategies.

Keywords: Fluorine, chirality, drug design, pharmaceuticals, self-disproportionation of enantiomers, bioactivity.

INTRODUCTION. Pharmaceuticals play a crucial role in modern medicine, significantly enhancing the quality of life for millions of people worldwide. They are essential for treating a wide range of diseases and conditions, from chronic illnesses to acute infections, and have revolutionized healthcare by providing effective and targeted therapies [1–5].

One of the key factors in drug design and development is chirality. The importance of chirality cannot be overstated as the spatial arrangement of atoms in a molecule can drastically affect a drug's efficacy and safety. Enantiomers can have different biological activities, often with one being therapeutically active while the other may be inactive or even harmful. Therefore, understanding and controlling chirality is vital for developing safe and effective pharmaceuticals. It comes as no surprise that over 70% of small-molecule drugs on the market today are chiral [6–11].

Fluorine has emerged as a critical element in drug design and development [12–14]. Its unique chemical properties, such as high electronegativity and small size, allow it to form strong bonds with carbon, enhancing the me-

tabolic stability and binding affinity of drugs. Fluorine can also improve the bioavailability and pharmacokinetic profiles of pharmaceuticals rendering them more effective [15–19].

However, the synthesis of fluorine-containing compounds presents significant challenges, particularly in asymmetric synthesis. Achieving the desired chirality in fluorine-containing molecules requires sophisticated techniques and precise control over reaction conditions. The difficulties associated with these syntheses can complicate the drug development process and result in increased production costs [20–31].

Fluorine is also one of the most prominent self-disproportionation of enantiomers (SDE)-phoric groups [32–34] *i.e.*, the ability to express strongly the SDE phenomenon [35–37]. The SDE phenomenon leads to the enrichment of one enantiomer over the other during synthesis when fractionation is involved, which is crucial for producing enantiomerically pure drugs [38–40]. Thus, SDE tests are essential during the production of chiral, fluorine-containing drugs to ensure the desired enantiomeric purity and consequent therapeutic efficacy [41, 42].

Despite its benefits, fluorine-containing drugs have a dark side. Fluoride, a common form of fluorine, is a poison that can accumulate in the body over time. Chronic exposure to high levels of fluoride can lead to adverse health effects, including dental and skeletal fluorosis. Therefore, the use of fluorine in pharmaceuticals must be carefully managed to balance its therapeutic advantages against potential risks [43–49].

According to surveys published up to 2020

[12, 13, 50, 51], around 400 fluorine-containing pharmaceuticals have been approved by the FDA. Reviews from 2020–2024 profiled 50 new fluorine-containing, small-molecule pharmaceuticals [52–56]. Unsurprisingly, most of these drugs (~75%) are chiral and have been approved as specific enantiomers. For example, highly grossing drugs such as Asciminib (Scemblix™) **1** [57], Melflufen (Pepaxto™) **2** [58], and Krazati™ (Adagrasib) **3** [59] are all chiral (Fig. 1).

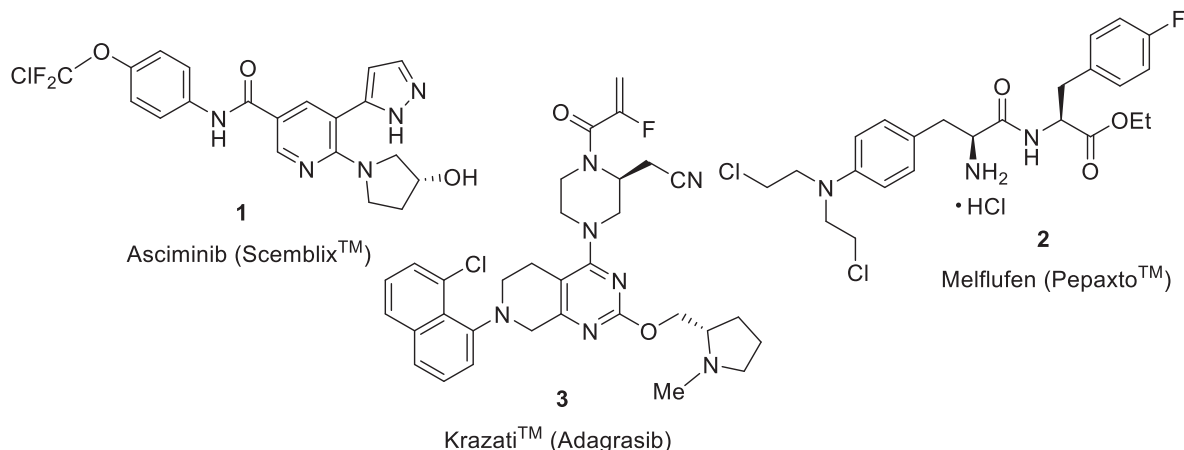


Figure 1. Examples of chiral, fluorine-containing compounds displaying stereogenic centers on residues of tailor-made amino acids or related amino alcohols and diamines.

However, the fluorine atom in these molecules is situated quite far from the stereogenic centers, consequently having minimal effects on their synthesis and chiral properties. Since most approved chiral compounds are based on amino acids or related amino alcohols and diamines, modern pharmaceuticals derived from tailor-made amino acids [60–65] and featuring fluorine constitute a unique and rapidly growing segment of the small-molecule pharmaceutical market [56, 66–68].

In this review, we profile compounds ap-

proved by the FDA during the period 2020–2024 that display fluorine or fluoroalkyl groups directly bonded to stereogenic centers. These structural features highlight the great impact fluorine can have on the asymmetric synthesis, chiro-optic, physical, and biological properties of these molecules. This group of compounds (Fig. 2) include: Fluoroestradiol F-18 (Cerianna™) **4**, a radioactive diagnostic agent used in positron emission tomography (PET) imaging to detect estrogen receptor-positive lesions in patients with recurrent or metastatic

breast cancer; Inqovi™ **5**, a combination of a nucleoside metabolic inhibitor and a cytidine deaminase inhibitor approved to treat adults with myelodysplastic syndromes including chronic myelomonocytic leukemia; Belzutifan (Welireg™) **6**, used to treat adults with von Hippel–Lindau (VHL) disease who require therapy for associated renal cell carcinoma, central nervous system hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumors that do not need immediate surgery; Voranigo® (Vorasidenib) **7**, an isocitrate dehydrogenase-1 and isocitrate dehydrogenase-2 inhibitor prescribed to treat adults and pediatric patients aged 12 years or older with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma following surgery that have a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 or isocitrate dehydrogenase-2 mutation; Vivjoa™ (Oteseconazole) **8**, an antifungal medication used to reduce the risk of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) in females with a history of RVVC who are not potentially reproductive; Sunlenca™ (Lenacapavir) **9**, developed and administered in combination with other antiretroviral medicines to treat adults with HIV-1 infection who have received multiple HIV-1 medicines in the past and have the HIV-1 virus that is resistant to many HIV-1 medicines; Voydeya® (Danicopan) **10**, which inhibits complement Factor D that plays a key role in the immune system's alternative pathway and approved as an add-on therapy for adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who experience ongoing anemia due to extravascular hemolysis despite treatment with Ravulizumab (Ultomiris) or Eculizumab (Soliris); Jaypirca® (Pirtobrutinib) **11**, used to treat adults with relapsed or refractory mantle cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and small lymphocytic lymphoma

who have received at least two prior lines of therapy, including a Bruton's tyrosine kinase inhibitor and a BCL-2 inhibitor; and finally, Itovebi® (Inavolisib) **12** prescribed in combination with Palbociclib and Fulvestrant to treat adults with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer that has an abnormal phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha gene, and has spread to nearby tissue or lymph nodes (locally advanced), or to other parts of the body (metastatic), and has returned after hormone (endocrine) therapy.

Fluoroestradiol F-18 (Cerianna™) 4.

Estrogen receptors serve as crucial prognostic biomarkers enabling the visualization of tumor progression/regression or facilitating targeted hormone therapy. Molecules labeled with radioactive ¹⁸F can accumulate in cancerous tissues expressing estrogen receptors, providing powerful contrast agents for diagnosis. These agents also allow for the assessment of estrogen receptor expression heterogeneity without the need for biopsy [69, 70]. Numerous ¹⁸F-labeled radiopharmaceuticals have been documented in the literature for PET imaging [71–74]. Incorporating a small, highly electronegative fluorine atom as a hydrogen mimic can enhance pharmacokinetic and physicochemical properties, including binding affinity, metabolic stability, and bioavailability. The goal of developing high-affinity, estrogen receptor-targeted diagnostic agents capable of crossing the blood–brain barrier led to the synthesis of radioactive fluoroestradiols. These molecules exhibit high binding affinity for estrogen receptors and exceptional tissue permeability, including the blood–brain barrier [75, 76].

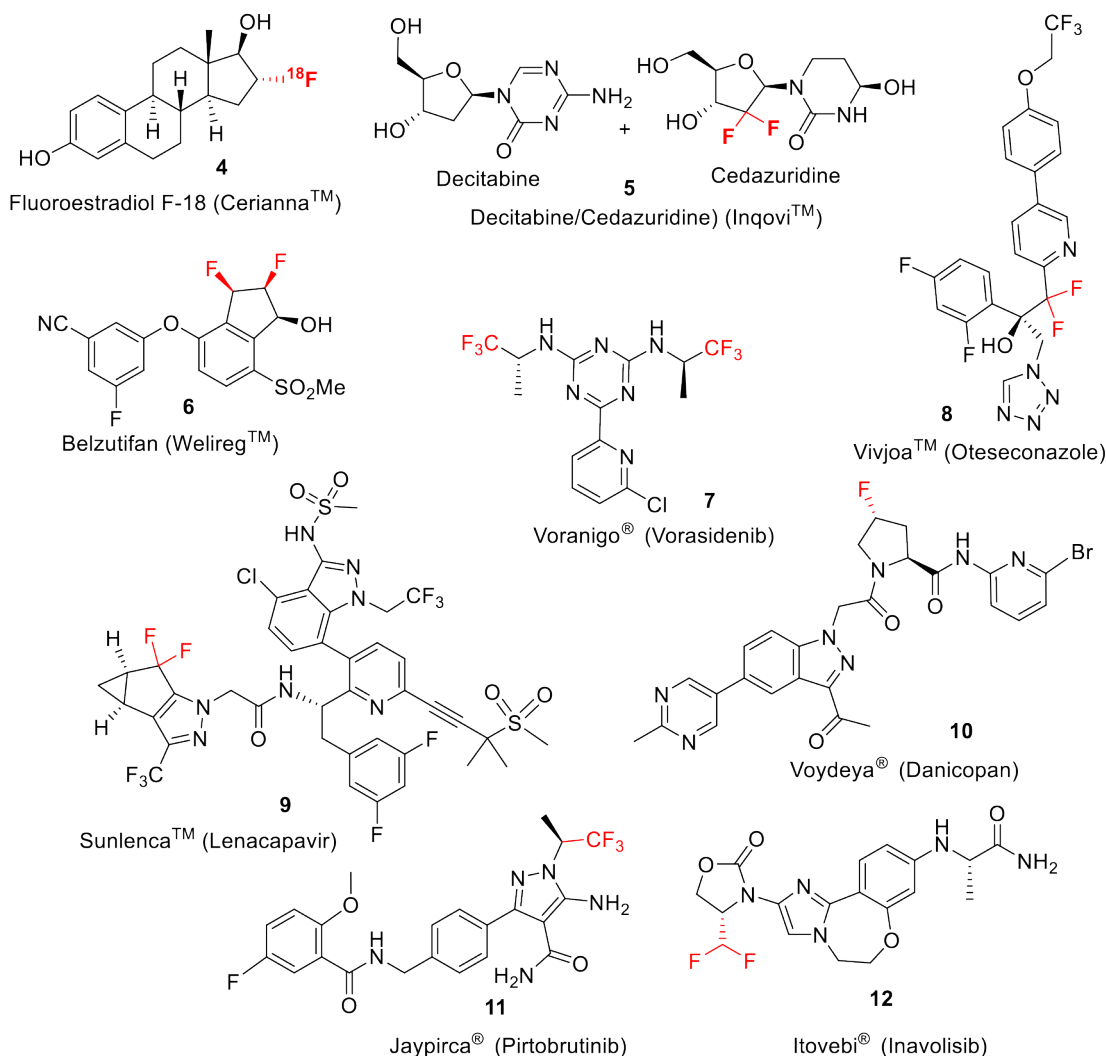


Figure 2. The structures of pharmaceuticals featuring fluorine or fluoroalkyl groups directly bonded to stereogenic centers.

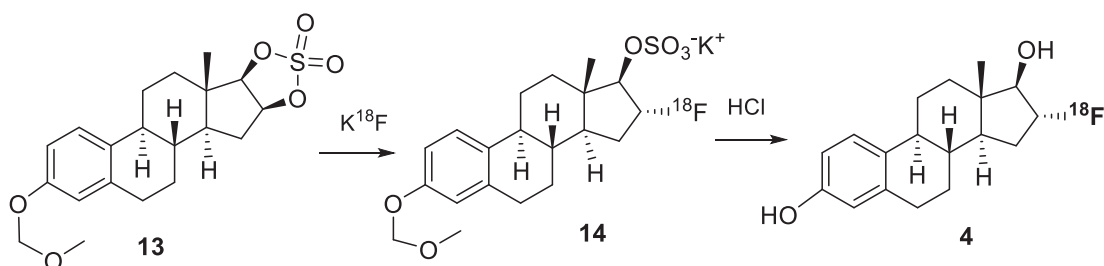
Fluoroestradiol F-18 **4** (also known as [^{18}F]16 α -fluoroestradiol) was developed by Zionexa USA and brought to market by Petnet Solutions, Zionexa USA's manufacturing arm and exclusive distributor in the USA. On May 20th, 2020, the FDA approved Fluoroestradiol F-18 **4** as a radioactive diagnostic agent for the non-invasive monitoring of es-

trogen receptor-positive lesions during PET scans in patients with recurrent or metastatic breast cancer. Fluoroestradiol F-18 **4** enables the detection of multiple tumor sites without causing patient discomfort. FDA's approval was primarily based on data from two published clinical trials [77, 78]. In these trials, all patients with recurrent or metastatic estrogen

receptor-positive breast cancer received Fluoroestradiol F-18 **4** prior to their PET scans and the results compared to tissue biopsy data.

Kiesewetter *et al.* pioneered synthetic procedures for preparing ^{18}F -labeled estrogens [78] and subsequently other research groups [79, 80] successfully synthesized fluoroestradiols. The ^{18}F radioisotope used in these syntheses is generated from $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ [79]. The synthesis of Fluoroestradiol F-18 **4** begins with

compound **13** (Scheme 1), activated for nucleophilic substitution, which is reacted with K^{18}F in anhydrous acetonitrile at $110\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 minutes to yield intermediate **14**. Following ^{18}F fluorination, the solution is then treated with 2 N HCl followed by neutralization with aqueous NaHCO_3 . The crude product **4** is purified by semi-preparative HPLC using 50% aqueous ethanol as eluent [81]. The radiochemical yield can be as high as 43%.



Scheme 1. The synthesis of Fluoroestradiol F-18 **4**.

Decitabine/Cedazuridine (Inqovi™) 5.

Inqovi **5**, a fixed-dose combination of Decitabine **15** and Cedazuridine **17**, was developed by Astex Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Otsuka Pharmaceuticals. The FDA approved it on July 7th, 2020 for treating myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Decitabine **15** (Fig. 3), a hypomethylat-

ing nucleoside metabolic inhibitor also known as a cytidine antimetabolite, incorporates itself into DNA after metabolism, inhibiting DNA methyltransferase in proliferating cancer cells. This leads to the reactivation of silenced tumor suppressor genes and apoptosis of cancerous cells, restoring normal cellular differentiation and proliferation [82–84].

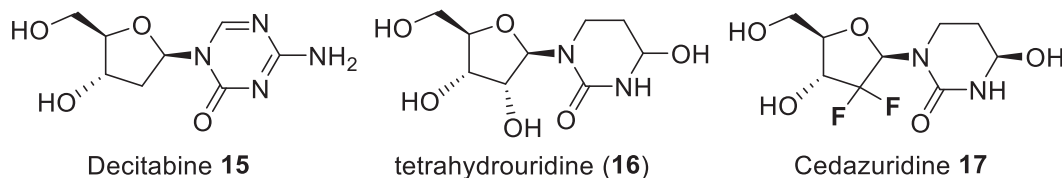


Figure 3. The structures of Decitabine **15**, tetrahyrouridine (**16**), and Cedazuridine **17**.

However, its oral bioavailability is limited due to first-pass metabolism by cytidine

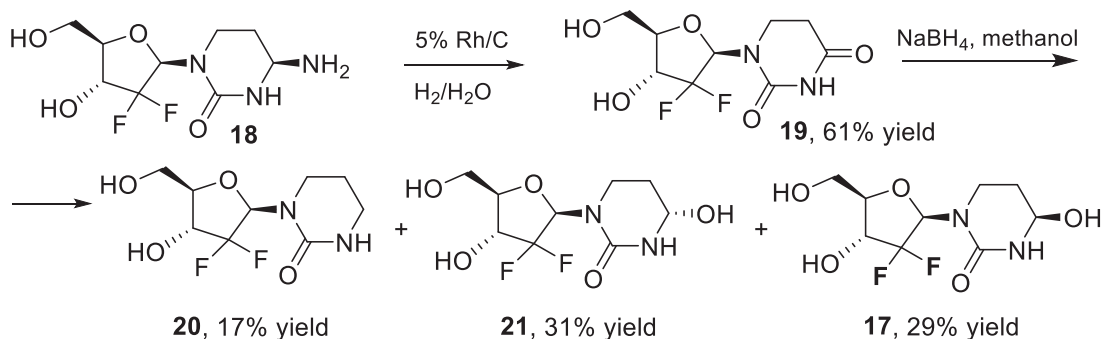
deaminase in the gut, kidney, and liver. To enhance oral bioavailability and reduce gastro-

intestinal toxicity associated with high-dose Decitabine **15**, the cytidine deaminase inhibitor tetrahydrouridine (**16**) is co-administered. This approach was patented by Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd [85].

Cytidine and deoxycytidine are both substrates for CDA, demonstrating that the 2'-hydroxy group of cytidine does not play a specific role in binding [86, 87]. This was further confirmed by the co-crystal structure of mouse CDA with tetrahydrouridine (**16**), which revealed that only the 3'-OH and 5'-OH groups of the sugar form critical hydrogen bonds with specific amino acid residues in the active site [88]. Later studies showed that 2'-deoxytetrahydrouridine is more potent than tetrahydrouridine (**16**) [89]. To enhance acid stability and systemic exposure, Ferraris *et al.* developed 2'-fluorinated tetrahydrouridine derivatives, such as Cedazuridine **17**, as next-generation CDA inhibitors that prevent the breakdown and enhance the efficacy of Decitabine **15** in primates [90]. The acid-stable CDA inhibitor Cedazuridine **17** demonstrated improved stability in acidic environments and better oral bioavailability in rhesus monkeys compared to tetrahydrouridine (**16**) and its analogs. Co-administration with the CDA sub-

strate Decitabine **15** resulted in increased plasma levels of Decitabine **15** in primates [90–93]. The orientation of the 4-hydroxyl group in **16** is crucial for CDA inhibition, explaining the difference in potency between its isomers. A similar binding mode and interaction with the active-site zinc atom were observed for fluorinated analogs. The FDA approved Cedazuridine **17** for combination with Decitabine **15**, marketed by Astex Pharmaceuticals Inc. under the name Inqovi™ **5**. This approval was based on phase III studies evaluating systemic exposure to Decitabine **15** from Inqovi™ **5** as well as its safety and efficacy [94].

The fluorinated analog of **16**, Cedazuridine **17**, is prepared using the procedures reported by the Sturla group [90] for the synthesis of 2'-deoxytetrahydrouridine. As illustrated in Scheme 2, gemcitabine **18** served as starting material. The first step is rhodium-catalyzed hydrogenation of **18** to form 2'-deoxy-2',2'-difluorodihydrouridine (**19**). This is followed by reduction of **19** with NaBH₄ to give a mixture of difluorinated tetrahydrouridine **17** along with diastereomer **21** as well as the 4-deoxy byproduct **20**. Preparative HPLC is used to isolate enantiomerically pure Cedazuridine **17** in less than 30% yield.



Scheme 2. The synthesis of Cedazuridine **17**.

Belzutifan (Welireg™) 6.

VHL disease is a rare genetic disorder that significantly increases the risk of developing multiple organ cancers [96, 97]. Renal cell carcinoma is often linked to the inactivation of the VHL protein, a crucial component of an E3 ubiquitin ligase complex responsible for protein degradation. The VHL protein primarily regulates hypoxia-inducible factors (HIF). HIF-2 α , in particular, plays a vital role in renal cell carcinoma. Oxygen-dependent HIF prolyl-hydroxylase enzymes control the activity of HIF-2 α by hydroxylating specific proline residues, creating a recognition site for VHL protein and targeting it for rapid proteasomal deg-

radation. In patients with renal cell carcinoma, defective or absent VHL protein leads to the accumulation and transcriptional activation of HIF-2 α [98, 99].

Several research groups have demonstrated that small molecules can allosterically inhibit the inner pocket of HIF-2 α , reducing its protein-protein interaction with ARNT and thereby inhibiting transcriptional activity [100–103]. The first-generation HIF-2 α inhibitor **22** (Fig. 4) developed through structure-guided studies showed clinical activity in advanced renal cell carcinoma patients [104]. However, its use was limited due to extensive phase 2 metabolism *via* glucuronide conjugation [105–107].

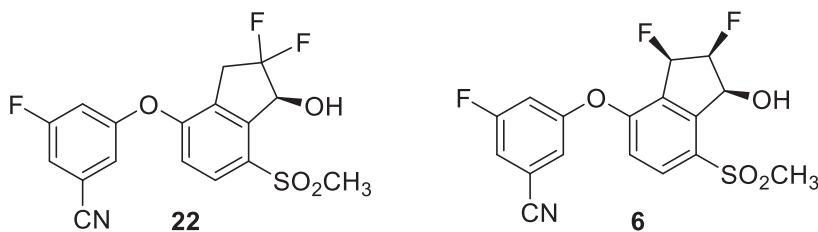


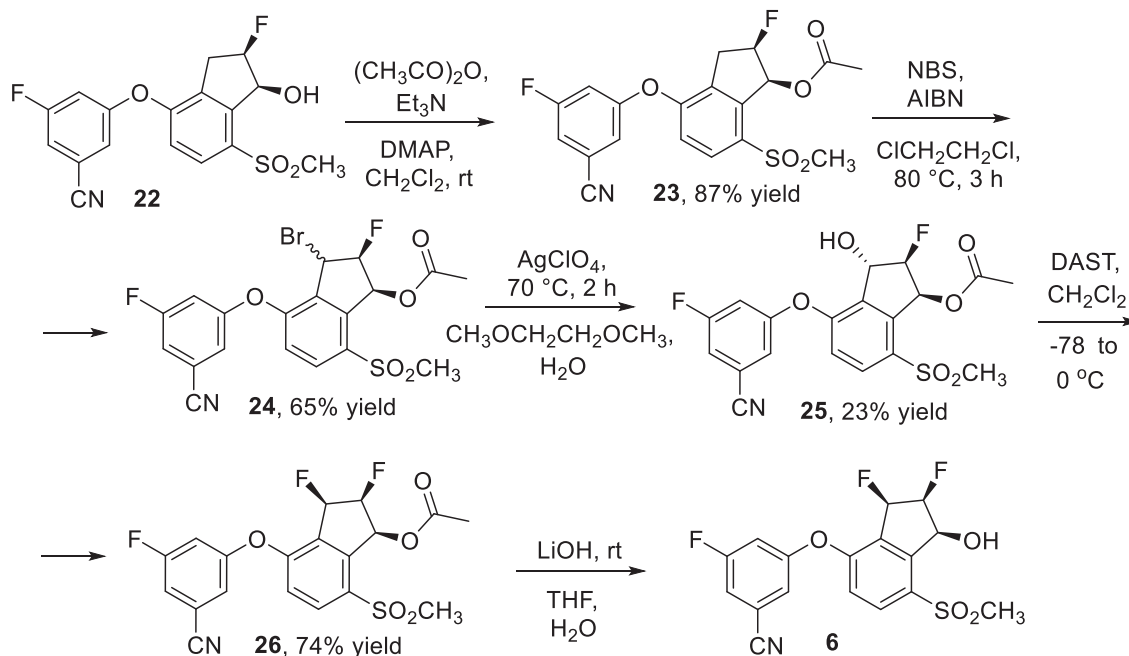
Figure 4. The structures of Belzutifan **6** and its structural precursor **22**.

Structural modification of compound **22** to Belzutifan **6**, achieved by altering its geminal difluoro group to a vicinal difluoro moiety, resulted in enhanced potency, reduced lipophilicity, and an improved ADME profile with decreased glucuronide conjugate formation. The FDA has approved Belzutifan (Welireg™) **6**, a hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) inhibitor developed by Merck, for treating cancers associated with VHL disease that do not require immediate surgery. As shown in Figure 4, Belzutifan **6** is a chiral compound with three adjacent stereogenic carbon atoms and three fluorine substitutions consisting of two C(sp³)-F bonds and one C(sp²)-F bond.

The synthesis of Belzutifan **6** (Scheme 3) begins with enantiomerically pure fluorinated alcohol **22** as starting material [108–110]. Compound **22** is converted into ester **23** in 87% yield by reaction with acetic anhydride in the presence of 4-(dimethylamino)pyridine and triethylamine. Ester **23** is then brominated by a radical reaction initiated by azodiisobutyronitrile with the use of *N*-bromosuccinimide at 80 °C for 3 hours giving rise to compound **24** in 65% yield. The treatment of **24** with AgClO₄ at 70 °C for 2 hours allows for the substitution of bromine by a hydroxy group furnishing alcohol **25** in low 23% yield but with the required configuration of the stereogenic

centers. Subsequently, stereoselective fluorination reaction of **25** with (diethylamino)sulfur trifluoride at -78°C provides the vicinal difluo-

ro compound **26** in 74% yield. Finally, the ester group in compound **26** is hydrolyzed by 0.5 *N* LiOH solution at 0°C to afford Belzutifan **6**.



Scheme 3. The synthesis of Belzutifan **6**. Legend: AIBN, azodiisobutyronitrile; DAST, (diethylamino)sulfur trifluoride; DMAP, 4-(dimethylamino)pyridine; NBS, *N*-bromosuccinimide; THF, tetrahydrofuran.

Voranigo® (Vorasicidenib) **7**.

Gliomas are the most common malignant brain tumors in adults [111, 112]. A subset of these tumors harbor mutations in the genes encoding the metabolic enzymes IDH1 or IDH2 [112–118]. Gliomas with IDH1 or IDH2 mutations and an unbalanced translocation (1p/19q codeletion) are classified as oligodendrogliomas, while IDH-mutant gliomas without 1p/19q codeletion are defined as astrocytomas [119, 120]. These tumors are notorious for infiltrating normal brain tissue and, over time, progressing into more aggressive forms characterized by features such as neovascularization [121, 122]. Vorasicidenib **7**, an orally

administered, brain-penetrant drug with potential antineoplastic activity, acts as a dual inhibitor of the enzymes IDH1 and IDH2. By inhibiting the activity of mutant IDH1 and IDH2 enzymes in cancer cells, Vorasicidenib **7** effectively slows the progression of brain tumors. In August 2024, Vorasicidenib **7** received FDA approval for the treatment of Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with susceptible IDH1 or IDH2 mutations [123].

Vorasicidenib **7** demonstrates superior brain penetration and higher drug exposure compared to Enasidenib **28** (Fig. 5), a known trifluoromethyl-containing achiral drug [124–126]. In contrast to **28**, Vorasicidenib **7** is a chiral

triazine derivative with two chiral centers both of *R* configuration. Structure–activity relationship studies revealed that introducing two trifluoromethyl groups led to excellent inhibition in the neurosphere TS603 cell assay using IDH1-R132H/IDH1-wild type cells with an IC_{50} of 0.6 nmol/L [124]. Replacing the trifluoromethyl groups with cyclopropyl groups (*i.e.*, compound **27**) resulted in a loss of inhibitory po-

tency. While the racemate, **29**, displayed nanomolar potency, Vorasidenib **7** with *R,R* absolute configuration exhibited approximately ten-fold greater potency in cell assays [124]. Treatment with Vorasidenib **7** reduced the concentration of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate which is linked to the reversal of gene expression and epigenetic alterations commonly observed in gliomas with IDH mutations [127–129].

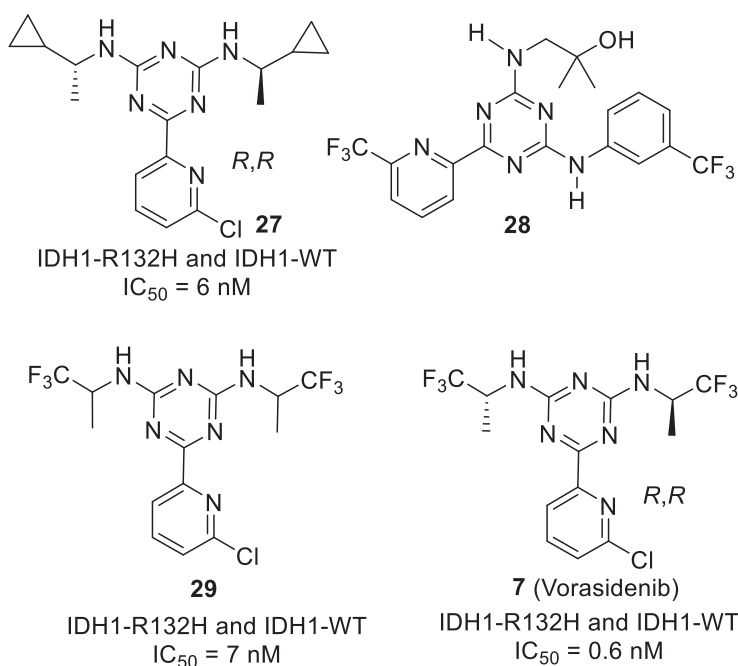


Figure 5. The structures of Vorasidenib **7** and its structural **27** and **28** and optical **29** analogs.

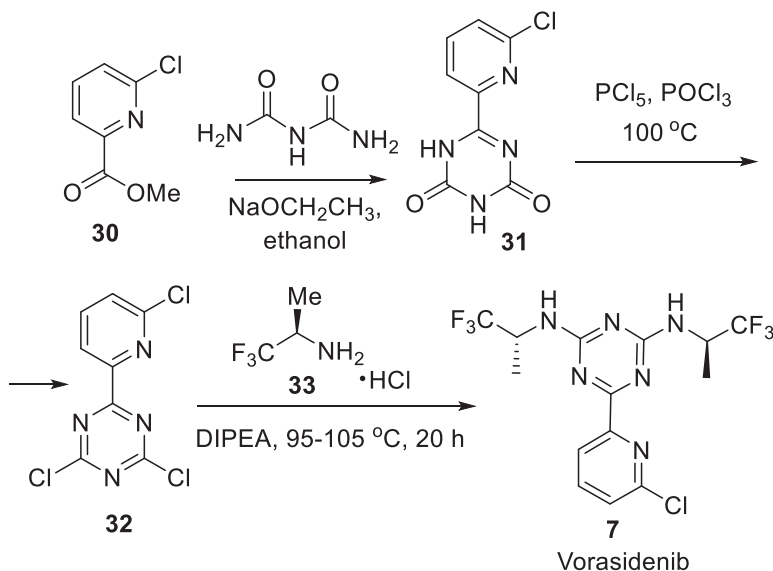
Vorasidenib **7** works by reducing the production of 2-hydroxyglutarate, which inhibits 2-hydroxyglutarate-mediated signaling. This action restores cellular differentiation and inhibits cellular proliferation in mIDH-mutant tumor cells. As a result, Vorasidenib **7** effectively treats certain forms of glioma by slowing tumor growth and delaying relapse [130–132].

The synthesis of Vorasidenib **7** (Scheme 4) [133] begins with the cyclization of bi-urea with

methyl 6-chloropicolinate **30** using NaOEt as a base to furnish the 1,3,5-triazine intermediate **31**. Compound **31** is then treated with $POCl_3$ and PCl_5 to yield the 2,4-dichloro-1,3,5-triazine compound **32**. The reaction of **32** with (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amine HCl salt (**33**) in the presence of diisopropylethylamine [134] at 95–100 °C for 20 hours resulted in the formation of Vorasidenib **7** as an off-white solid after purification by crystallization. It

should be noted that the key chiral, fluorinated compound in this synthesis, (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amine [135–137] and related compounds featuring a trifluoromethyl group

in the α position relative to the amino group, are readily available *via* biomimetic transamination of the corresponding keto compounds [138–141].



Scheme 4. The synthesis of Vorasidenib 7. Legend: DIPEA, diisopropylethylamine.

*Vivjoa*TM (Oteseconazole) 8.

Oteseconazole **8**, a potent oral antifungal agent developed by Mycovia Pharmaceuticals, belongs to the class of tetrazole antifungal agents [142]. It inhibits cytochrome P450 (CYP51) by disrupting the formation and integrity of the fungal cell membrane. In studies on *Candida albicans* cells, **8**'s binding strength to CYP51 was found to be similar to other azole antifungal agents, including Fluconazole, demonstrating tight binding inhibition. However, unlike other azole antibacterial agents, Oteseconazole **8** does not bind to human CYP51 or inhibit its activity [143, 144]. Research confirmed **8**'s effectiveness in treating initial episodes of VVC and highlighted its superior efficacy and safety in treating RVVC compared to the cur-

rent standard care drug, Fluconazole, for VVC [145]. Oteseconazole **8** is a chiral compound featuring a difluoromethyl pyridine unit bonded to the stereogenic carbon, a tetrazole heterocyclic moiety, a difluorophenyl group at the chiral carbinol center, and a trifluoroethoxy group representing the third case of fluorination in this molecule. Structure–activity relationship studies by Viamet Pharmaceuticals Inc. revealed that replacing the trifluoroethyl ether with a chloro group in compound **34** (Fig. 6) led to a decrease in inhibitory activity against *Trichophyton rubrum* with the MIC increasing from < 0.001 to 0.004 μ M. Additionally, Oteseconazole **8** demonstrated high selectivity for CYP3A4 *vs.* *T. rubrum* [146].

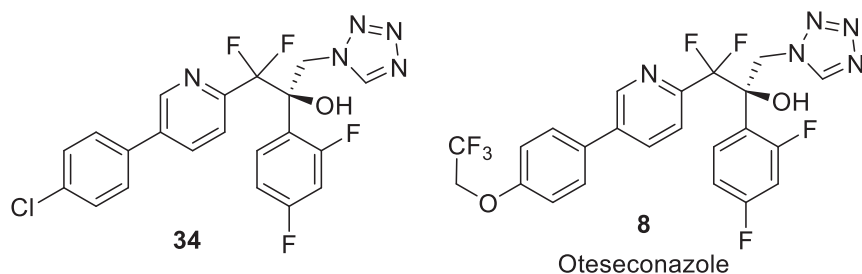
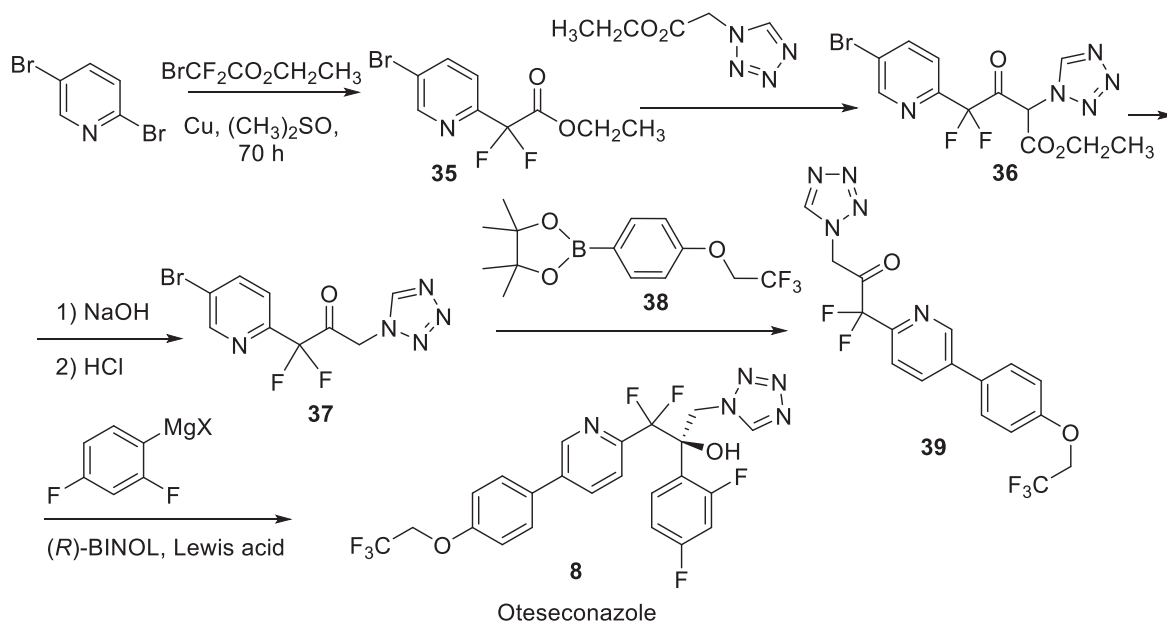


Figure 6. The structures of Oteseconazole **8** and its non-fluorinated analog **34**.

On April 26th, 2022 the FDA approved Vivjoa[™] (Oteseconazole) **8** as an oral antifungal drug to reduce the incidence of recurrent RVVC in women with a history of RVVC who are not potentially reproductive. This makes it the first and only drug approved by the FDA specifically for RVVC [142].

The synthesis of Oteseconazole **8** is presented in Scheme 5. 2,5-Dibromopyridine is reacted with difluorobromoethyl acetate in the presence of Cu to yield the coupling product **35**. Com-

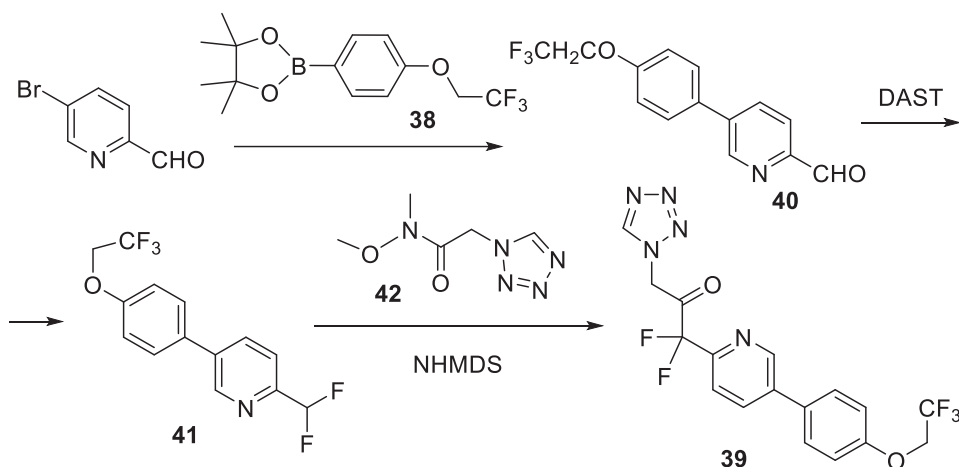
pound **35** is next reacted with tetrazol-1-ethyl acetate to furnish the Claisen reaction product keto ester **36**. The next step involves the hydrolysis of the ester function followed by the decarboxylation of the carboxylic group to give ketone **37**. The *p*-ethoxy phenyl group is incorporated by Suzuki coupling of **37** with dioxaborolane **38**. Finally, compound **39** is reacted with the Grignard reagent derived from 2,4-difluorobromobenzene in the presence of chiral ligand (*R*)-BINOL to yield Oteseconazole **8** [147].



Scheme 5. The synthesis of Oteseconazole **8** starting from 2,5-dibromopyridine.

Compound **39** can also be prepared starting from 5-bromo-2-pyridinealdehyde (Scheme 6). Suzuki coupling reaction of 5-bromo-2-pyridinealdehyde with dioxaborolane **38** yields trifluoroethoxy aldehyde **40**. Subse-

quently, intermediate **40** is converted to difluoromethyl derivative **41** by reaction with (diethylamino)sulfur trifluoride. Finally, **41**, in the presence of strong base, is reacted with reagent **42** to yield **39** [147].



Scheme 6. The synthesis of the key difluoro ketone **39**. Legend: DAST, (diethylamino)sulfur trifluoride; NHMDS, sodium bis(trimethylsilyl)amide.

Oteseconazole **8** can be obtained enantiomerically pure by chiral HPLC [148]. In this regard, it is interesting to note a very recent breakthrough development in chiral purifications, *viz.* achiral simulated moving bed chromatography [149] leveraging the SDE phenomenon [150–152].

*Sunlenca*TM (Lenacapavir) **9**.

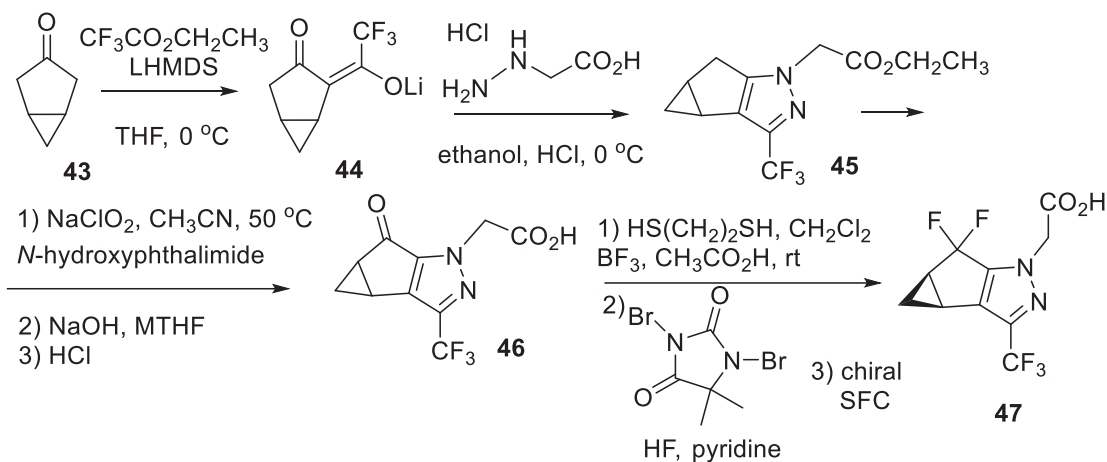
HIV/AIDS continues to be a major concern due to the rise of multidrug resistance and the challenges patients face in sticking to their treatment regimens [153]. There is currently no cure for HIV or AIDS. The HIV-1 capsid protein plays a crucial role in the viral replication cycle by protecting the virus's genetic material and other enzymes [154, 155]. Unlike earlier antiretroviral drugs that target protease, reverse transcriptase, and integrase,

the capsid protein functions through protein–protein interactions making it a key target for novel drug design [156]. The capsid protein, along with Gag and Gag-Pol polyproteins, facilitates crucial interactions required for virion assembly [157]. The self-assembly of the capsid protein in the virion, which is responsible for the virus's infectivity, is initiated by cleavage mediated by HIV-1 protease [157, 158]. Additionally, the infection of a new cell is regulated by interactions with various host factors that support reverse transcription and proviral DNA integration [159–161]. Lenacapavir **9** is a groundbreaking HIV medication known as a capsid inhibitor. Developed by Gilead Sciences, Lenacapavir **9** can be used in conjunction with other antiretroviral drugs as a biannual treatment regimen. In December 2022, the FDA approved Lenacapavir **9** for HIV-1

treatment in adults with multidrug-resistant HIV infection. It works by preventing the virus from replicating and consequently reducing the levels of viral particles in the body [162]. This compound features a difluorobenzyl ring that fits into the same phenylalanine–glycine binding pocket as polyadenylation specificity factor subunit 6 (CPSF6) and nucleoporin 153 (Nup153). This binding establishes strong hydrophobic and hydrogen bonding interactions, thereby disrupting the interactions of capsid protein with Nup153 and CPSF6 [163–167]. By any measure, Lenacapavir **9** is a structurally unique pharmaceutical as it contains 10 fluorine atoms, representing four types of fluorine

nation, and features three stereogenic centers.

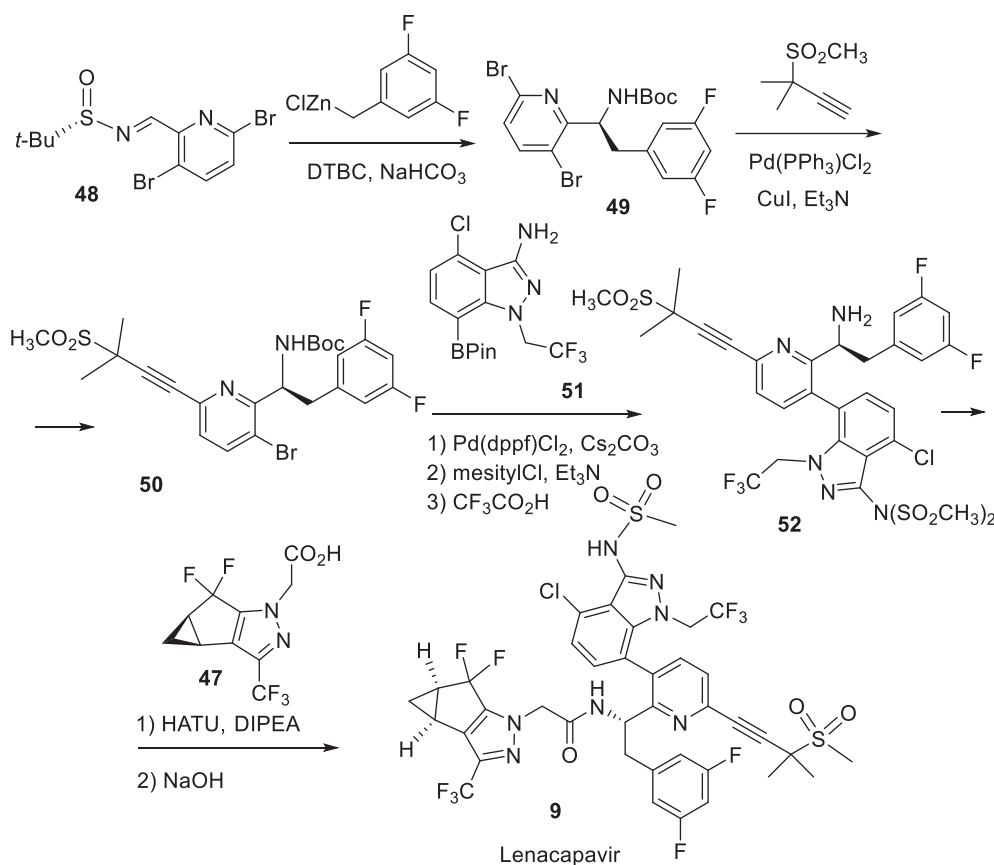
The synthesis of the key intermediate **47** for the preparation of Lenacapavir **9** is presented in Scheme 7 [168]. The bicyclic ketone **43** is treated with lithium bis(trimethylsilyl)amide and ethyl trifluoroacetate to generate enolate **44**. The reaction of **44** with *N*-aminoglycine under Knorr pyrazole synthesis conditions affords **45**. The heterocyclic compound **45** is oxidized with *N*-hydroxyphthalimide and NaClO₂ to yield ketone **46**. Compound **46** is subjected to deoxyfluorination to afford the target **47**. Enantiomerically pure **47** is then obtained by chiral supercritical fluid chromatography.



Scheme 7. The synthesis of key compound **47**. Legend: LHMDS, lithium bis(trimethylsilyl)amide; MTHF, 2-methyl tetrahydrofuran; SFC, supercritical fluid chromatography.

The synthesis of Lenacapavir **9** is illustrated in Scheme 8. Enantiomerically pure imine **48**, bearing an Ellman chiral auxiliary [169–172], undergoes reaction with the corresponding difluorobenzyl zinc reagent to provide amine **49**. Compound **49** is then subjected to Sonogashi-

ra coupling to afford product **50**. Next, Suzuki coupling is used to transform **50** to **52** using reagent **51**. The key intermediate, compound **47**, bearing a free carboxylic group, and amino compound **52** are reacted under peptide bond forming conditions to produce Lenacapavir **9**.



Scheme 8. The synthesis of Lenacapavir **9**. Legend: DIPEA, diisopropylethylamine; DTBC, di-*tert*-butyl decarbonate; HATU, hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uranium.

Voydeya® (Danicopan) **10**.

Voydeya® **10**, marketed under the name Danicopan, is structurally derived from γ -fluorine-substituted proline with the fluorine atom directly bonded to the stereogenic carbon. Approved by the FDA on March 29th, 2024 it was developed by Alexion Pharmaceuticals, a subsidiary of AstraZeneca. Voydeya® **10** is specifically designed to address rare diseases, aligning with Alexion's specialization in orphan drug development [173]. Cyclic amino acids, such as proline and its derivatives used in the design of Voydeya® **10**, play a crucial role in drug development due to their increased steric con-

straints compared to linear analogs [174, 175]. Incorporating a fluorine atom or $-\text{CF}_3$ groups into five-membered rings [176–178] further limits conformational flexibility, allowing precise modulation of biological properties. Specifically, introducing a fluorine atom into the pyrrolidine-2-carboxamide framework, in contrast to non-fluorinated analogs like compounds **53** and **54** (Fig. 7), significantly enhances activity, *e.g.* achieving an impressive IC_{50} of 0.027 μM . This modification highlights exceptional potency and positions the compound as a leading candidate within its class [179, 180].

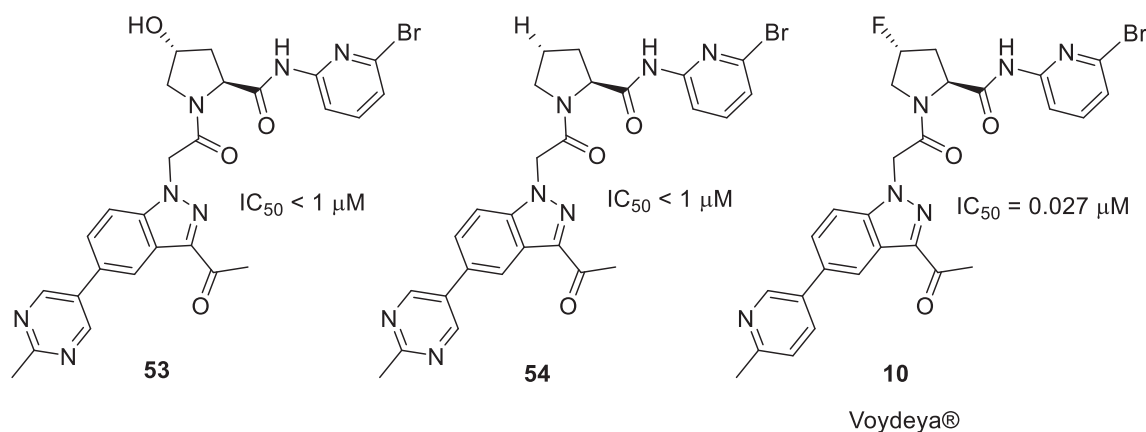
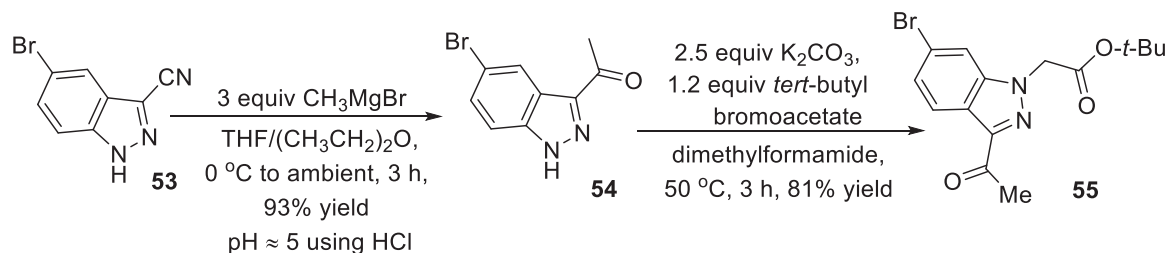


Figure 7. The structures of Voydeya® **10** and its fluorine-free analogs.

Voydeya® **10**, an oral complement Factor D inhibitor, is used as an add-on therapy to the complementary C5 inhibitors Ravulizumab and Eculizumab for treating extravascular hemolysis in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [181, 182]. PNH is a rare disorder in which the immune system's complement pathway attacks red and white blood cells as well as platelets, causing intravascular hemolysis and increasing the risk of thrombosis and organ damage. While C5 inhibitors are the standard treatment, some patients continue to experience residual extravascular hemolysis and anemia [183]. Voydeya® **10** was first approved in Japan on January 18th, 2024 for use in combination with C5 inhibitors

to treat adults with PNH [184]. On February 23rd, 2024 the European Medicines Agency also recommended its use for patients with residual hemolytic anemia despite undergoing C5 inhibition therapy [185].

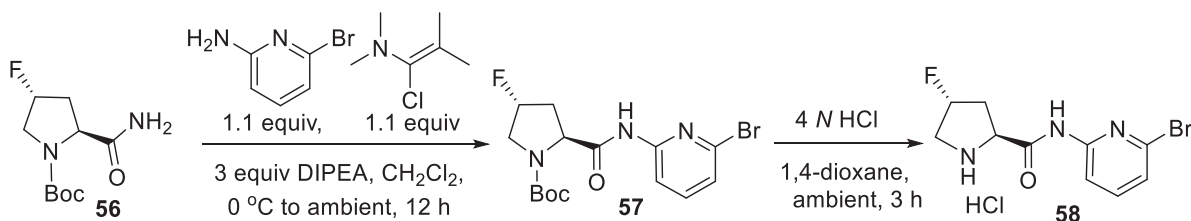
The synthesis of Voydeya® **10** [186–188] begins with the formation of several key intermediates. As depicted in Scheme 9, 5-bromo-1H-indazole-3-carbonitrile **53** undergoes reaction with methylmagnesium bromide generating an imine magnesium salt intermediate. Subsequent acid treatment at pH 5 hydrolyzes this intermediate yielding ketone **54**. The process continues with a Michael addition, resulting in ester **55** in 81% yield.



Scheme 9. The synthesis of intermediate **55**. Legend: THF, tetrahydrofuran.

The synthesis of another key intermediate, compound **58**, is depicted in Scheme 10. Boc-protected fluoropyrrolidine **56** undergoes amide alkylation using the Ghosez reagent and

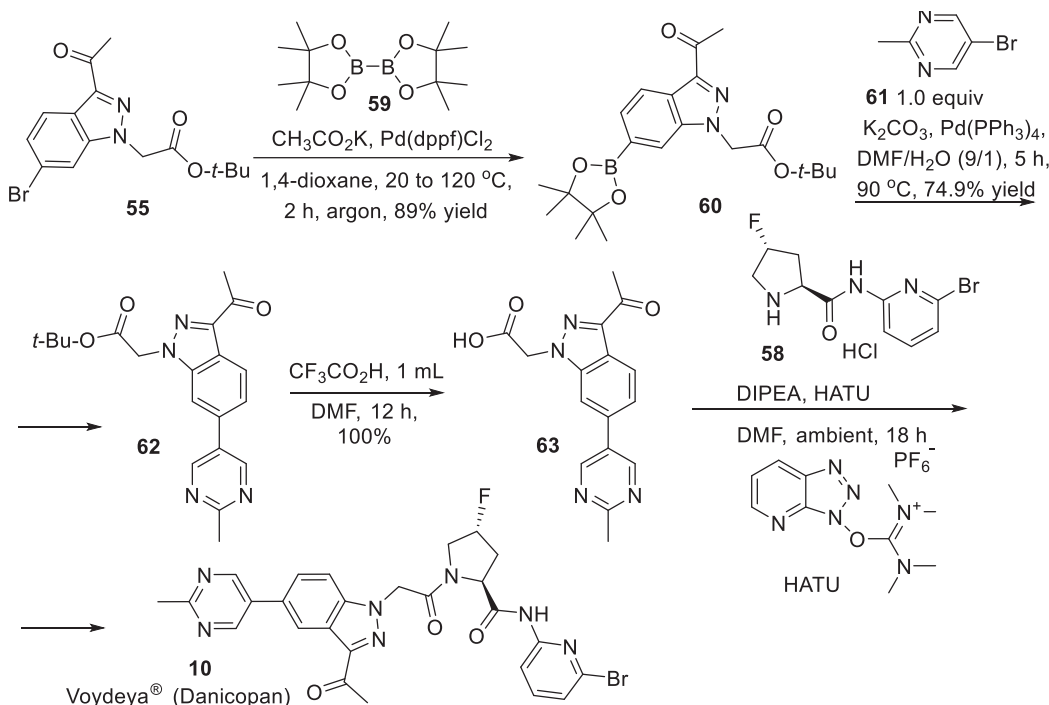
diisopropylethylamine [134] followed by deprotection of the amino group in **57** to afford precursor **58**.



Scheme 10. The synthesis of intermediate **58**. Legend: Boc, *tert*-butoxycarbonyl; DIPEA, diisopropylethylamine.

The final assembly of Voydeya® using the key intermediates **55** and **58** is illustrated in Scheme 11. Bromide **55** is reacted with boronate **59** to yield diester **60**. The second step involves palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling resulting in bis-aryl derivative **62**.

Hydrolysis of the ester function using trifluoroacetic acid yields the free carboxylic acid **63**. The closing peptide coupling reaction using previously prepared fluoro proline derivative **58** affords Voydeya® **10**.



Scheme 11. The synthesis of Voydeya® **10**. Legend: DIPEA, diisopropylethylamine; DMF, dimethylformamide; HATU, hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uranium.

Jaypirca[®] (Pirtobrutinib) **11**.

Eli Lilly's Pirtobrutinib **11** is a highly selective and reversible Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor that can be administered orally [189]. BTK is crucial for the growth, activation, and survival of B cells, a type of white blood cell responsible for antibody production. However, uncontrolled B cell growth can lead to cancer [189]. Unlike the previously

approved BTK inhibitor Ibrutinib **64** (Fig. 8), which binds irreversibly to the C481 residue in the kinase domain of BTK, Pirtobrutinib **11** offers a non-covalent, reversible inhibition method [190]. This unique mechanism makes Pirtobrutinib **11** effective in treating ibrutinib-resistant chronic lymphocytic leukemia that arises due to mutations in the C481 kinase domain [191].

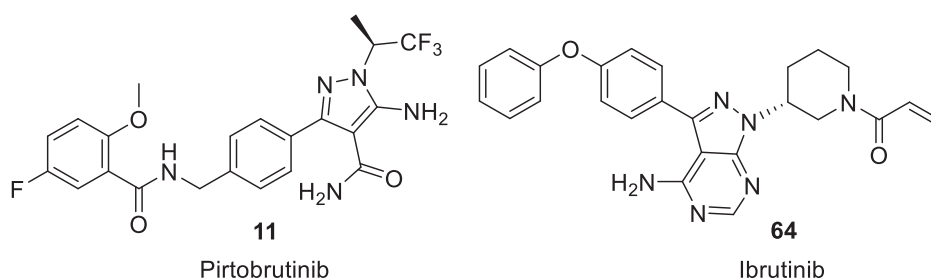


Figure 8. The structures of the clinically approved BTK inhibitors Pirtobrutinib **11** and Ibrutinib **64**.

Pirtobrutinib **11** features an aminopyrazole carboxamide ring, replacing the 4-aminopyrazolopyrimidine core of Ibrutinib **64**. The pyrazole ring acts as an ATP analog, binding competitively to the ATP binding site of BTK and ensuring the proper conformation for effective inhibition. Additionally, the covalent binding region of Ibrutinib **64** has been modified to a non-covalently bonded CF_3 -substituted ethyl group.

In January 2023, the FDA approved Pirtobrutinib **11** for treating adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma following at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor [192, 193].

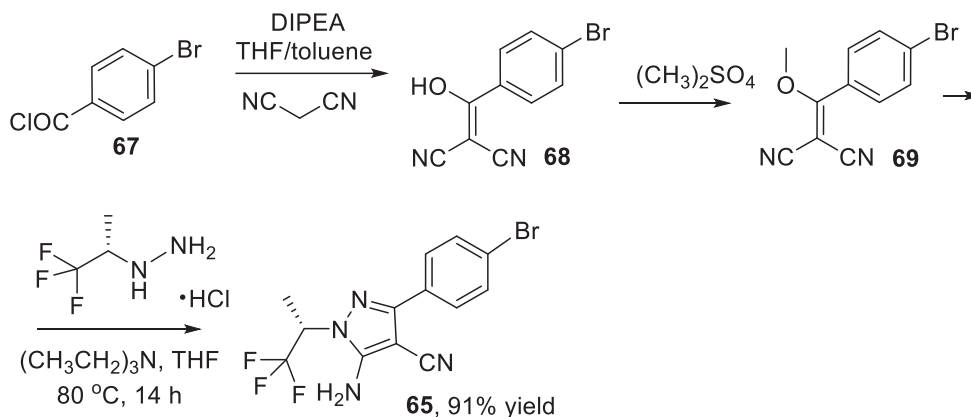
Eli Lilly's approach to synthesize Pirtobrutinib **11**, guided by Loxo Oncology, involves the preparation of two key intermediates: aminopyrazole derivative **65** (Scheme 12) and potassium trifluoroborate salt **66** (Scheme 13)

[194, 195]. The meticulous process requires the synthesis of aminopyrazole derivative **65** and begins with the reaction between acid chloride **67** and malononitrile catalyzed by diisopropylethylamine. This is followed by O-methylation of the resulting 2-(hydroxymethylene)malononitrile derivative **68** using dimethyl sulfate, forming the 2-(methoxymethylene)malononitrile derivative **69**. Subsequent cyclization with (S)-(2,2,2-trifluoro-1-methyl)ethylhydrazine hydrochloride in the presence of triethylamine in ethanol at 80 °C yields aminopyrazole derivative **65** in an impressive 91% yield.

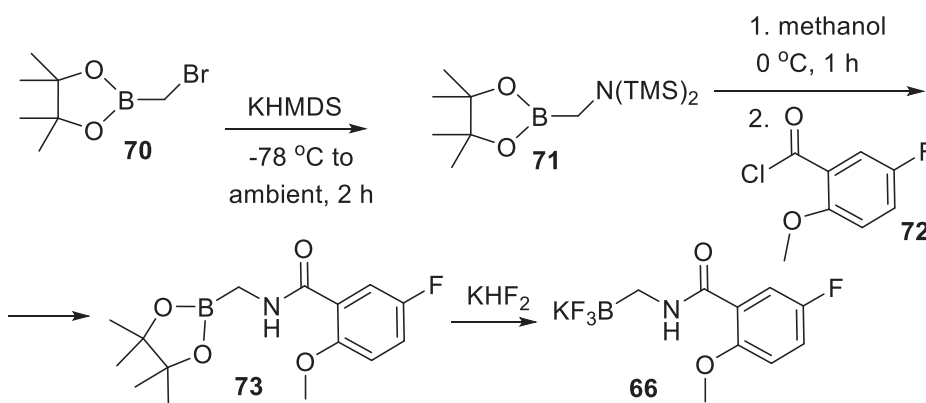
The synthesis of potassium trifluoroborate salt **66** (Scheme 13) starts with the reaction of pinacol bromomethyl boronic ester **70** with the sterically hindered potassium bis(trimethylsilyl)amide, resulting in silylated amino boronic ester **71**. This compound is then desilylated under mild conditions using methanol,

followed by acylation with acid chloride **72** to yield the amido boronic ester **73**. The cleavage of this pinacol boronic ester **73** using potassi-

um bifluoride in a methanol/H₂O mixture at room temperature yields the desired potassium trifluoroborate salt **66**.



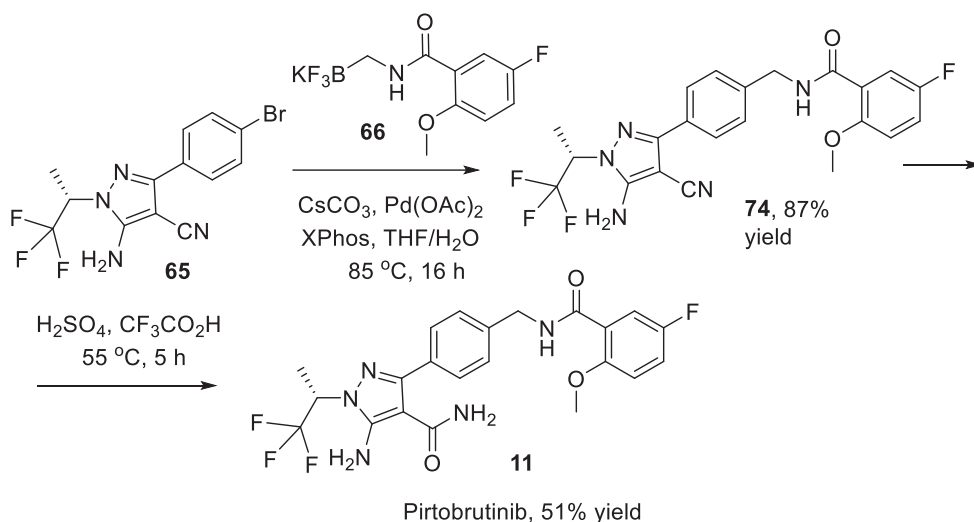
Scheme 12. The synthesis of compound **65**. Legend: DIPEA, diisopropylethylamine; THF, tetrahydrofuran.



Scheme 13. The synthesis of compound **66**. Legend: KHMDS, potassium bis(trimethylsilyl)amide; TMS, trimethylsilyl.

The culmination of these efforts is the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of aryl bromide **65** with potassium trifluoroborate salt **66** (Scheme 14). This reaction, facilitated by Pd(OAc)₂ as the precatalyst, Xphos as the ligand, and Cs₂CO₃ as the base in a tetrahydrofuran/H₂O mixture at 85 °C, yields the tar-

get 5-aminopyrazole-4-carbonitrile **74** in 87% yield after flash column chromatography over silica gel. The final step involves the hydrolysis of **74** using a solution of sulfuric acid and trifluoroacetic acid at 55 °C followed by flash column chromatography over silica gel, yielding Pirtobrutinib **11** as a white solid in 51% yield.



Scheme 14. The synthesis of Pirtobrutinib **11** by combining intermediates **65** and **66**. Legend: DIPEA, diisopropylethylamine; THF, tetrahydrofuran.

Itovebi® (Inavolisib) 12.

Inavolisib **12**, known commercially as Itovebi®, has received FDA approval for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer [196]. This innovative drug acts as an inhibitor of the phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) pathway, marking a new era of cancer therapeutics. It boasts an enhanced toxicity profile, surpassing that of its predecessor, alpelisib [197, 198].

PI3K enzymes are vital players in the orchestration of cell growth and differentiation, comprising both regulatory and catalytic subunits [199]. These enzymes come in four distinct isoforms: PI3K α , PI3K β , PI3K γ , and PI3K δ . Of these, PI3K α stands out as the most closely tied to cancer development thanks to mutations in the PIK3CA gene that encodes the p110 α unit [200, 201]. Remarkably, nearly one third of breast cancer cases display such pathway anomalies [202], often marking a bleak prognosis [203].

The pursuit of selective PI3K α inhibitors

which circumvent the side effects associated with blocking other PI3K isoforms is a top priority [201–203]. Inavolisib **12** is a true virtuoso in this regard with an IC₅₀ of only 0.034 nM for PI3K α in comparison to 100 nM for PI3K β , 18 nM for PI3K γ , and 12 nM for PI3K δ . Inavolisib **12** thus exhibits an impressive 350-fold selectivity for PI3K α [204]. Moreover, Inavolisib **12** also promotes the degradation of the mutated p110 α subunit [205]. **12**'s precise targeting and high selectivity underscore a significant leap forward in the fight against breast cancer, offering hope and potential for more effective treatments.

It is intriguing to note that introducing a trifluoromethyl group in compound **75** (Fig. 9) leads to a PI3K α IC₅₀ of 0.095 nM and a PI3K δ /PI3K α ratio of 171, showing reduced selectivity for the α isoform. By contrast, with a difluoromethyl group, Inavolisib **12** exhibits a PI3K α IC₅₀ of 0.034 nM and a PI3K δ /PI3K α ratio of 361, highlighting a much higher selectivity for PI3K α [206].

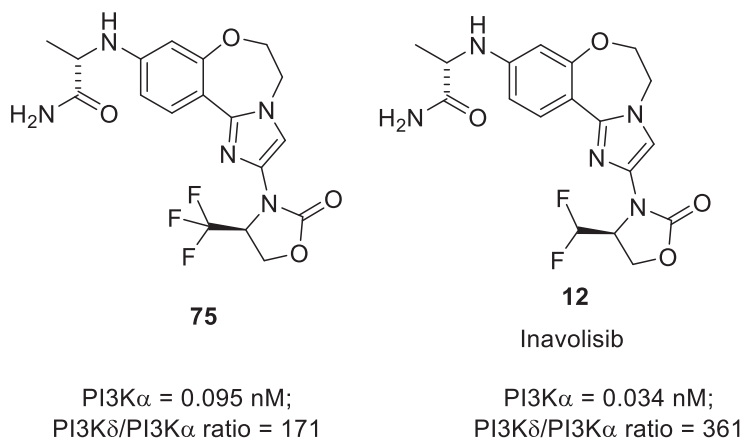


Figure 9. The structures of Inavolisib **12** and its CF₃-containing analog **75**.

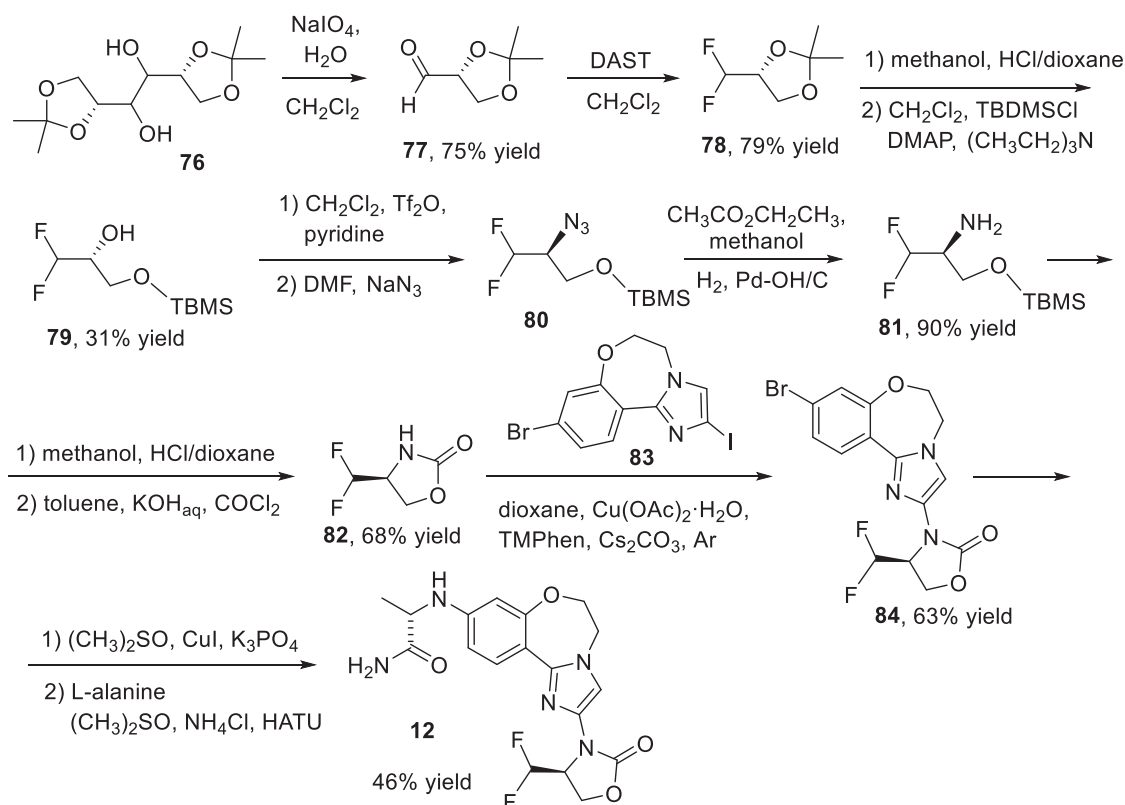
From a chemical perspective, Inavolisib **12** is comprised of a benzoxazepine oxazolidinone core adorned with an alanine amide moiety and an amino alcohol derived from difluoroalanine. This particular difluoroalanine derivative is highly attractive to PI3K α , significantly boosting the drug's selectivity for this isoform. The efficacy of **12**'s interactions with its target is enhanced by hydrogen bonds formed between the amide and amino groups of the alanine fragment. Furthermore, the difluoromethyl group of Inavolisib **12** engages with the hydroxyl group of Ser774 within the p110 α pocket [204]. Hence, strategic fluorination is the key to the high potency of this PI3K α inhibitor.

The synthesis of Inavolisib **12** (Scheme 15) begins with 1,2:5,6-*bis*-*O*-(1-methylethylidene)-*D*-mannitol (**76**) to provide the desired stereochemical configuration [206]. The process begins with sodium periodate in hot water which is added to silica to form a powder that is combined with compound **30** dissolved in dichloromethane. After stirring at room temperature for an hour, carbaldehyde **77** is pro-

duced. As the reaction cools, diethylaminosulfur trifluoride is gradually added to the carbaldehyde **77** solution in dichloromethane, which is then stirred at room temperature for three hours to produce (*R*)-4-difluoromethyl-2,2-dimethyl[1,3]dioxolane (**78**). Intermediate **78** is dissolved in methanol and hydrochloric acid in dioxane is added followed by stirring at room temperature for 30 minutes. The acetal is cleaved to form the respective diol. Following work up, the residue is dissolved in dichloromethane followed by the addition of *tert*-butyldimethylsilyl chloride, triethylamine, and a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine. After stirring for an hour at room temperature, compound **79** is obtained. The next step involves adding trifluoromethanesulfonic anhydride dropwise to a solution of **79** and pyridine in dichloromethane. The temperature is maintained at -20 °C for 20 minutes then brought to 0 °C for an hour while stirring. After extraction and work up, the residue is dissolved in dimethyl formamide and sodium azide is added followed by stirring for two hours at room temperature to produce intermediate **80**. Azide **80** is then reduced using

palladium hydroxide on carbon under hydrogen by stirring for 16 hours in ethyl acetate and methanol, yielding primary amine **81**. This product is dissolved in methanol and stirred in a solution of HCl in dioxane for two hours at room temperature to remove the protecting group. After work up, the crude product is dissolved in toluene and aqueous potassium hydroxide at 0 °C. Phosgene is added gradually, followed by stirring for an hour to obtain (S)-4-difluoromethylloxazolidin-2-one (**82**). This is then combined with 9-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]-oxazepane (**83**), copper acetate monohydrate, 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline, and cesium carbonate in dioxane. The mixture is heated to 100 °C for 18 hours under an argon atmosphere resulting in compound **84** [206].

Compound **84** is then suspended in dimethyl sulfoxide with L-alanine, cuprous iodide, and potassium phosphate tribasic with heating at 100 °C for two hours. Once cooled to ambient temperature, dimethyl sulfoxide, ammonium chloride, and triethylamine are added. To this suspension, hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uranium is added dropwise and stirred at room temperature for an hour to finally obtain Inavolisib **12** [206].



Scheme 15. The synthesis of Inavolisib **12**. Legend: DAST, (diethylamino)sulfur trifluoride; DMAP, 4-(dimethylamino)pyridine; DMF, dimethylformamide; HATU, hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uranium; TBDMSCl, *tert*-butyl dimethyl silyl chloride; Tf₂O, trifluoromethanesulfonic anhydride; THF, tetrahydrofuran; TMPhen, 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline.

Conclusions. Each of the nine compounds profiled in this review features a unique structural arrangement of fluorine with respect to the chirality of the molecule. Fluoroestradiol F-18 (Cerianna™) **4** has a single fluorine atom on the stereogenic carbon β to a hydroxy group. This unit is part of a five-membered ring, which is itself part of a polycyclic system possessing five consecutive stereogenic centers. Cedazuridine **17** features a difluoromethylene group as part of a tetrahydrofuran heterocyclic moiety bearing three additional amino, hydroxy, and hydroxymethyl substitutions on three stereogenic carbons. The molecule contains four centers of chirality overall. Belzutifan (Welireg™) **6** possesses a 1,2-difluoroethylene group as part of a dihydroindene system with a hydroxy group and a stereogenic center vicinal to one of the fluorine atoms. Each fluorine atom is directly bonded to a stereogenic carbon thus there are three consecutive chiral centers within the five-membered ring. Voranigo® (Vorasidenib) **7** has two trifluoromethyl groups as fragments of chiral trifluoro-isopropylamine moieties, which sterically and electronically influence the properties of the amino groups. Vivjoa™ (Oteseconazole) **8** features an acyclic difluoromethylene group bonded directly to a quaternary stereogenic carbon. Additionally, the molecule includes two aromatic fluorine substitutions and a trifluoroethoxy group. In Sunlenca™ (Lenacapavir) **9**, the difluoromethylene group is bonded to a stereogenic center as part of a highly sterically constrained tricyclic system composed of one three-membered and two five-membered rings. The molecule possesses two aromatic fluorines, one aromatic trifluoromethyl, and one trifluoroethyl substitution and has three centers of chirality overall. Voydeya® (Danicopan) **10** features a monofluoroproline residue as a centerpiece of its structure and is the fluorinated analog

of natural occurring hydroxyproline, a compound which is essential for collagen structure and function. The molecule has two stereogenic centers within the glycine-fluoroproline dipeptide unit. Jaypirca® (Pirtobrutinib) **11** includes a trifluoromethyl group bonded to the stereogenic center of a trifluoropropanylhydrazine structural fragment. Finally, Itovebi® (Inavolisib) **12** possesses a chiral oxazolidinone ring with a difluoromethyl group bonded to the stereogenic carbon. The second stereogenic center in the molecule is associated with an alanine residue.

This diverse array of chiral, fluorine substitutions shows that there is currently no established structurally favored pattern in the design of modern drugs. Consequently, there remains a need for the synthesis of a variety of chiral, fluorine molecules for data collection, analysis, and theoretical predictions. It is well established that incorporating elements of chirality, particularly a stereogenic center, in compounds under development enhances their success rate as they progress from discovery to marketing approval. For example, approximately 65% of approved drugs have at least one element of chirality, compared to about 50% of candidates in the discovery phase [207]. Therefore, it is anticipated that chiral, fluorine-containing compounds will continue to play an indispensable role in modern medicinal chemistry, becoming even more prominent in the drug candidates being designed, developed, and submitted for approval.



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

**ХІРАЛЬНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ,
ЩО МІСТЯТЬ ФТОР**

**Ц. Хань,¹ А. Взорек,² Г. Дхаван,^{3,4} В. Зханг,⁵
О. Є. Сорочинський,⁶ Д. Бекер,⁷ Т. Оно,⁸
К. Д. Клика,⁹ В. А. Солошонок^{10,11*}**

¹Спільний інноваційний центр Цзянсу з ефективного оброблення та використання лісових ресурсів, Коледж хімічної інженерії, Нанкінський лісотехнічний університет, Нанкін 210037, Китай;

²Інститут хімії, Університет імені Яна Кохановського в Кельцях, Кельці, Польща;

³Школа медичних наук, Університет підприємництва Делі, Нью-Делі-110077, Індія;

⁴Коледж Ачарія Нарендра Дев, Університет Делі, Нью-Делі 110019, Індія;

⁵Департамент хімії, Массачусетський університет, Бостон, Массачусетс 02125, США;

⁶Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ, Україна;
Адреса!

⁷Департамент фармацевтичної та медичної хімії, Інститут фармації, Вільний університет Берліна, 14195 Берлін, Німеччина;

⁸Національний інститут передових промислових наук і технологій, 463–8560, Нагоя, Японія;

⁹Центр досліджень і розробок, Archer Daniels Midland, 1001 N Brush College Rd., Декейтер, Іллінойс 62521, США;

¹⁰Хімічний факультет, Університет Країни Басків, 20018 Сан-Себастьян, Іспанія;

¹¹ІКЕРБАСК, Баскський фонд науки, 48013 Більбао, Іспанія

*email: vadimsoloshonok@gmail.com

Фтор, відомий своїми унікальними хімічними властивостями, став ключовим елементом у розробленні лікарських засобів завдяки його здатності підвищувати метаболічну стабільність, покращувати спорідненість зв'язування та збільшувати біодоступність. Ця стаття досліджує останні досягнення у сфері хіральных фармацевтичних препаратів, що містять фтор, які було введено на ринок за останні п'ять років, зосереджуючись на їхньому синтезі, терапевтичних перевагах, механізмах дії та впливу фтору на їхню ефективність та профіль безпеки. Через огляд хіральных препаратів, нещодавно схвалених FDA, ми прагнемо надати уявлення про розвиток хімії фтору у розробленні лікарських засобів та її значення для майбутніх терапевтичних інновацій. Наголошено на необхідності більшого дослідження явища самодиспропорціонування енантіомерів (SDE) у хіральных фторвмісних сполуках. Зазначено надмірний рівень фтору як у навколишньому середовищі, так і у життєдіяльності людей.

Ключові слова: фтор, хіральність, фармацевтичні препарати, розроблення лікарських засобів, синтез, SDE, біоактивність.

REFERENCES

- [1] Malerba F, Orsenigo L. The evolution of the pharmaceutical industry. *Bus. Hist.* 2015. 57(5): 664–687. doi.org/10.1080/00076791.2014.975119.
- [2] Goodman J. *Pharmaceutical industry*. In *Medicine in the twentieth century*. Taylor & Francis. 2020. pp. 141–154. ISBN 9781003078456.
- [3] Horrobin D. F. Innovation in the pharmaceutical industry. *J. Roy. Soc. Med.* 2000. 93(7): 341–345.

- doi.org/10.1177/014107680009300.
- [4] Cockburn I. M. The changing structure of the pharmaceutical industry. *Health Affair.* 2004. **23**(1): 10–22.
doi.org/10.1377/hlthaff.23.1.10.
- [5] Comanor W. S. The political economy of the pharmaceutical industry. *J. Econ Lit.* 1986. **24**(3): 1178–217.
<https://www.jstor.org/stable/2725866>.
- [6] Hutt A. J., Tan S. C. Drug Chirality and its Clinical Significance. *Drugs.* 1996. **52** (Suppl 5): 1–12.
doi.org/10.2165/00003495-199600525-00003.
- [7] Lin G. Q., You Q. D., Cheng J. F. *Chiral drugs.* In *Chemistry and Biological Action.* Wiley, 2011.
doi:10.1002/9781118075647.
- [8] Brooks W. H., Guida W. C., Daniel K. G. The significance of chirality in drug design and development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. **11**(7): 760–770.
doi: 10.2174/156802611795165098.
- [9] Ceramella J., Iacopetta D., Franchini A. *et al.* A look at the importance of chirality in drug activity: Some significative examples. *Appl. Sci.* 2022. **12**(21): 10909.
doi.org/10.3390/app122110909.
- [10] Crossley R. J. *Chirality and biological activity of drugs.* CRC Press, 1995.
- [11] Calcaterra A., D'Acquarica I. The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 2018. **147**: 323–340.
doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.008.
- [12] Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J. L. *et al.* Fluorine in pharmaceutical industry: Fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011). *Chem. Rev.* 2014. **114**(4): 2432–2506.
doi: 10.1021/cr4002879.
- [13] Zhou Y., Wang J., Gu Z. *et al.* Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chem. Rev.* 2016. **116**(2): 422–518.
doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00392.
- [14] Han J., Remete A. M., Dobson L. S. *et al.* Next generation organofluorine containing blockbuster drugs. *J. Fluor. Chem.* 2020. **239**: 109639.
doi: 10.1016/j.jfluchem.2020.109639.
- [15] O'Hagan D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(11): 1071–1081.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.03.003.
- [16] Strunecká A., Patočka J., Connett P. Fluorine in medicine. *J Appl Biomed.* 2004. **2**: 141–150. ISSN 1214 0287.
- [17] 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. *TetrahedronLett.* 1993. **34**(22): 3621–3624.
doi: 10.1016/S0040-4039(00)73652-5.
- [18] Hagmann W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2008. **51**(15): 4359–4369.
doi.org/10.1021/jm800219f.
- [19] Gupta S. P. Roles of fluorine in drug design and drug action. *Lett. Drug Des. Discov.* 2019. **16**(10): 1089–1109.
doi: 10.2174/1570180816666190130154726.
- [20] Ye Z., Zhao G. Asymmetric Synthesis of Fluorine-containing Compounds Using Organocatalysts. *Chimia.* 2011. **65**: 902.
doi: 10.2533/chimia.2011.902.
- [21] Cahard D., Bizet V. The influence of fluorine in asymmetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.* 2014. **43**(1):135–147.
- [22] Bizet V., Cahard D. Fluorine as a control element in asymmetric synthesis. *Chimia.* 2014. **68**: 378.
doi: 10.2533/chimia.2014.378.
- [23] Yamada T., Okada T., Sakaguchi K. *et al.* Efficient asymmetric synthesis of novel 4-substituted and configurationally stable analogues of thalidomide. *Org. Lett.* 2006. **8**(24): 5625–5628.
doi: 10.1021/ol0623668.

- [24] 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**(34): 4124–4126.
doi: 10.1039/C2CC30627A.
- [25] Soloshonok V. A., Hayashi T. Gold(I)-catalyzed asymmetric aldol reaction of fluorinated benzaldehydes with α -isocyanoacetamide. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**(6): 1091–1094.
doi: 10.1016/0957-4166(94)80059-6.
- [26] Ma J. A., Cahard D. Asymmetric fluorination, trifluoromethylation, and perfluoroalkylation reactions. *Chem. Rev.* 2004. **104**(12): 6119–6146.
doi: 10.1021/cr030143e.
- [27] Soloshonok V. A., Kirilenko A. G., Fokina N. A. *et al.* Biocatalytic resolution of β -fluoroalkyl- β -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**(6): 1119–1126.
doi: 10.1016/0957-4166(94)80063-4.
- [28] Turcheniuk K. V., Poliashko K. O., Kukhar V. P. *et al.* Efficient asymmetric synthesis of trifluoromethylated β -aminophosphonates and their incorporation into dipeptides. *Chem. Commun.* 2012. **48**(94): 11519–11521.
doi: 10.1039/C2CC36702E.
- [29] Welch J. T., Araki K., Kawecky R., Wichtowski J. A. Stereocontrol by the carbon-fluorine bond and its application to asymmetric synthesis of 3-fluoro- β -lactams. *J. Org. Chem.* 1993. **58**(9): 2454–2462.
doi.org/10.1021/jo00061a019.
- [30] Zhu Y., Han J. L., Wang J. *et al.* Modern Approaches for Asymmetric Construction of Carbon–Fluorine Quaternary Stereogenic Centers: Synthetic Challenges and Pharmaceutical Needs. *Chem. Rev.* 2018. **118**(7): 3887–3964.
doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00778.
- [31] Bravo P., Capelli S., Meille S. V. *et al.* Synthesis of optically pure (*R*)- and (*S*)- α -trifluoromethyl-alanine. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**(10): 2009–2018.
doi: 10.1016/S0957-4166(00)86276-X.
- [32] Sorochinsky A. E., Aceña J. L., Soloshonok V. A. Self-disproportionation of enantiomers of chiral, non-racemic fluoroorganic compounds: Role of fluorine as enabling element. *Synthesis*. 2013. **45**(2): 141–152.
doi: 10.1055/s-0032-1316812.
- [33] Sorochinsky A. E., Katagiri T., Ono T. *et al.* Optical purifications via self-disproportionation of enantiomers by achiral chromatography; Case study of a series of α -CF₃-containing secondary alcohols. *Chirality*. 2013. **25**(6): 365–368.
doi: 10.1002/chir.22180.
- [34] Soloshonok V. A., Berbasov D. O. Self-Disproportionation of Enantiomers on Achiral Phase Chromatography. One More Example of Fluorine's Magic Powers. *Chim. Oggi/Chem. Today*. 2006. **24**: 44–47.
- [35] Nakamura T., Tateishi K., Tsukagoshi S. *et al.* Self-disproportionation of enantiomers of non-racemic chiral amine derivatives through achiral chromatography. *Tetrahedron*. 2012. **68**(21): 4013–4017.
doi:10.1016/j.tet.2012.03.054.
- [36] Yasumoto M., Ueki H., Ono T. *et al.* Self-disproportionation of enantiomers of isopropyl 3,3,3-(trifluoro)lactate via sublimation: Sublimation rates vs. enantiomeric composition. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(4): 535–539.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.11.026.
- [37] Suzuki Y., Han J., Kitagawa O. *et al.* A comprehensive examination of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) of chiral amides *via* achiral, laboratory-routine, gravity-driven column chromatography. *RSC Adv.* 2015. **5**(4): 2988–2993.
doi: 10.1039/C4RA13928C.
- [38] Soloshonok V. A., Wzorek A., Klika K. D. A question of policy: should tests for the self-disproportionation of enantiomers (SDE) be mandatory for reports involving scalemates? *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017. **28**(10): 1430–1434.
doi: 10.1016/j.tetasy.2017.08.020.

- [39] Han J., Kitagawa O., Wzorek A. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE): a menace or an opportunity? *Chem. Sci.* 2018. **9**(7): 1718–1739. doi: 10.1039/C7SC05138G.
- [40] Soloshonok V. A., Klika K. D. Terminology related to the phenomenon ‘self-disproportionation of enantiomers’ (SDE). *Helv. Chem. Acta.* 2014. **97**(11): 1583–1589. doi: 10.1002/hlca.201400122.
- [41] Han J., Dembinski R., Soloshonok V. A., Klika K. D. A call for a change in policy regarding the necessity for SDE tests to validate the veracity of the outcome of enantioselective syntheses, the inherent chiral state of natural products, and other cases involving enantio-enriched samples. *Molecules.* 2021. **26**(13): 3994. doi.org/10.3390/molecules26133994.
- [42] Han J., Wzorek A., Klika K. D., Soloshonok V. A. Recommended tests for the self-disproportionation of enantiomers (SDE) to ensure accurate reporting of the stereochemical outcome of enantioselective reactions. *Molecules.* 2021. **26**(9): 2757. doi.org/10.3390/molecules26092757.
- [43] Han J., Kiss L., Mei H. *et al.* Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine. *Chem. Rev.* 2021. **121**(8): 4678–4742. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01263.
- [44] Kabir H., Gupta A. K., Tripathy S. Fluoride and human health: Systematic appraisal of sources, exposures, metabolism, and toxicity. *Crit. Rev. Env. Sci. Tec.* 2020. **50**(11): 1116–1193. doi.org/10.1080/10643389.2019.1647028.
- [45] Zuo H., Chen L., Kong M. *et al.* Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci.* 2018. **198**: 18–24. doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.001.
- [46] Ozsvath D. L. Fluoride and environmental health: a review. *Rev. Env. Sci. Bio.* 2009. **8**:59–79. doi: 10.1016/B978-0-444-53086-8.00012-6.
- [47] Peckham S., Awofeso N. Water Fluoridation: A Critical Review of the Physiological Effects of Ingested Fluoride as a Public Health Intervention. *Sci. World J.* 2014. 293019. doi.org/10.1155/2014/293019.
- [48] Smith G. E. Fluoride, the environment, and human health. *Perspect. Biol. Med.* 1986. **29**(4): 560–572. doi: 10.1353/pbm.1986.0028.
- [49] Srivastava S., Flora S. J. Fluoride in Drinking Water and Skeletal Fluorosis: a Review of the Global Impact. *Curr. Env. Health Rep.* 2020. **7**(2):140–146. doi.org/10.1007/s40572-020-00270-9.
- [50] Mei H., Han J., Fustero S. *et al.* Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018. *Chem.—Eur. J.* 2019. **25**(51): 11797–11819. doi: 10.1002/chem.201901840.
- [51] Mei H., Remete A. M., Zou Y. *et al.* Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2019. *Chin. Chem. Lett.* 2020. **31**(9): 2401–2413. doi: 10.1016/j.cclet.2020.03.050.
- [52] Wang Q., Bian Y., Dhawan, G. *et al.* FDA approved fluorine-containing drugs in 2023. *Chin. Chem. Lett.* 2024. **35**(11): 109780. doi: 10.1016/j.cclet.2024.109780.
- [53] Han J., Wzorek A., Dhawan G. *et al.* New drugs on the pharmaceutical market containing fluorine and residues of tailor-made amino acids. *Ukr. Chim. J.* 2024. **90**(9): 31–56.
- [54] Yu Y., Liu A., Dhawan G. *et al.* Fluorine-containing pharmaceuticals approved by the FDA in 2020: Synthesis and biological activity. *Chin. Chem. Lett.* 2021. **32**(11): 3342–3354. doi: 10.1016/j.cclet.2021.05.042.
- [55] He J., Li Z., Dhawan G. *et al.* Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2021. *Chin. Chem. Lett.* 2023. **34**(1): 107578. doi: 10.1016/j.cclet.2022.06.001.
- [56] Wang Q., Han J., Sorochinsky A. *et al.* The Latest FDA-Approved Pharmaceuticals Containing Fragments of Tailor-Made Amino Acids and Fluorine. *Pharmaceuticals.* 2022. **15**(8): 999. doi.org/10.3390/ph150809991847558.
- [57] Schoepfer J., Jahnke, W., Berellini G. *et al.*,

- Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. *J. Med. Chem.* 2018. **61**(18): 8120–8135. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01040.
- [58] Dhillon S., Melfhalan flufenamide (Melflu-fen): first approval. *Drugs*. 2021. **81**(8): 963–969. doi.org/10.6084/m9.figshare.14390954.
- [59] Blair H. A. Sotorasib: first approval. *Drugs*. 2021. **81**(13): 1573–1579. doi.org/10.6084/m9.figshare.15078999.
- [60] Yin Z., Hu W., Zhang W. *et al.* Tailor-made amino acid-derived pharmaceuticals approved by the FDA in 2019. *Amino Acids*. 2020. **52**(9): 1227–1261. doi: 10.1007/s00726-020-02887-4.
- [61] 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**(50): 11349–11390. doi:10.1002/chem.202000617.
- [62] 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.
- [63] Han J., Konno H., Sato T., *et al.* Peptidomimetics and Peptide-Based Blockbuster Drugs. *Curr. Org. Chem.* 2021. **25**(14):1627–1658. doi: 10.2174/1385272825666210610155047.
- [64] 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: 10.1016/j.ejmech.2021.113448.
- [65] Liu A., Han J., Nakano A., *et al.* New pharmaceuticals approved by FDA in 2020: Small-molecule drugs derived from amino acids and related compounds. *Chirality*. 2022. **34**(1): 86–103. doi: 10.1002/chir.23376.
- [66] Wang N., Mei H., Dhawan G. *et al.* New Approved Drugs Appearing in the Pharmaceutical Market in 2022, Featuring Fragments of Tailor-Made Amino Acids and Fluorine. *Molecules*. 2023. **28**(9): 3651. doi:10.3390/molecules28093651.
- [67] 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. doi: 10.15407/bioorganica2024.01.003.
- [68] Han J., Lyutenko N. V., Sorochinsky A. E., *et al.* Tailor-Made Amino Acids in Pharmaceutical Industry: Synthetic Approaches to Aza-Tryptophan Derivatives. *Chem.—Eur. J.* 2021. **27**(70): 17510–17528. doi: 10.1002/chem.202102485.
- [69] Park B. K., Kitteringham N. R., O'Neill P. M. Metabolism of fluorine-containing drugs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. **41**: 443–470. doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.443.
- [70] Liao G. J., Clark A. S., Schubert E. K., Mankoff D. A. ¹⁸F-Fluoroestradiol PET: Current Status and Potential Future Clinical Applications. *J. Nucl. Med.* 2016. **57**(8): 1269–1275. doi.org/10.2967/jnumed.116.175596.
- [71] Wiebe L. I. *PET radiopharmaceuticals for metabolic imaging in oncology*. In *International Congress Series*. Elsevier, 2004. 1264: 53–76. doi.org/10.1016/j.ics.2003.12.102.
- [72] Glasspool R. M., Evans T. R. Clinical imaging of cancer metastasis. *Eur. J. Cancer*. 2000. **36**(13): 1661–1670. doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00154-4.
- [73] Varagnolo L., Stokkel M. P., Mazzi U., Pauwels E. K. ¹⁸F-labeled radiopharmaceuticals for PET in oncology, excluding FDG. *Nucl. Med. Biol.* 2000. **27**(2): 103–112. doi.org/10.1016/S0969-8051(99)00109-2.
- [74] Adam M. J., Wilbur D. S. Radiohalogens for imaging and therapy. *Chem. Soc. Rev.* 2005. **34**(2): 153–163. doi.org/10.1039/B313872K.
- [75] Peterson L. M., Mankoff D. A., Lawton T. *et al.* Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and

- 18F-fluoroestradiol. *J. Nucl. Med.* 2008. **49**(3): 367–374.
doi.org/10.2967/jnumed.107.047506.
- [76] Paquette M., Lavallée É., Phoenix S. *et al.* Improved estrogen receptor assessment by PET using the novel radiotracer 18F-4FMFES in estrogen receptor-positive breast cancer patients: an ongoing phase II clinical trial. *J. Nucl. Med.* 2018. **59**(2): 197–203.
doi.org/10.2967/jnumed.117.194654.
- [77] Chae S. Y., Ahn S. H., Kim S. B. *et al.* Diagnostic accuracy and safety of 16 α -[¹⁸F] fluoro-17 β -oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019. **20**(4): 546–555.
doi: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7.
- [XX] Peterson L. M., Kurland B. F., Schubert E. K. *et al.* A Phase 2 Study of 16 α -[¹⁸F]-fluoro-17 β -estradiol Positron Emission Tomography (FES-PET) as a Marker of Hormone Sensitivity in Metastatic Breast Cancer (MBC). *Mol. Imaging Biol.* 2014. **16**(3): 431–440.
doi.org/10.1007/s11307-013-0699-7.
- [78] Kiesewetter D. O., Kilbourn M. R., Landvatter S. W. *et al.* Preparation of four fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. *J. Nucl. Med.* 1984. **25**(11): 1212–1221.
- [79] Kumar P., Mercer J., Doerkson C. *et al.* Clinical production, stability studies and PET imaging with 16- α -[18F]fluoroestradiol ([18F] FES) in ER positive breast cancer patients. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2007. **10**(2): 256s–265s.
- [80] Lim J. L., Zheng L., Berridge M. S., Tewson T. J. The use of 3-methoxymethyl-16 β , 17 β -epi-estriol-O-cyclic sulfone as the precursor in the synthesis of F-18 16 α -fluoroestradiol. *Nucl. Med. Biol.* 1996. **23**(7): 911–915.
doi.org/10.1016/S0969-8051(96)00126-6.
- [81] Dixit M., Shi J., Wei L. *et al.* Synthesis of Clinical-Grade [¹⁸F]-Fluoroestradiol as a Surrogate PET Biomarker for the Evaluation of Estrogen Receptor-Targeting Therapeutic Drug. *Int. J. Mol. Imaging.* 2013. **2013**: 278607.
doi.org/10.1155/2013/278607.
- [82] Jabbour E., Issa J. P., Garcia-Manero G., Kantarjian H. Evolution of decitabine development: accomplishments, ongoing investigations, and future strategies. *Cancer: Interdis. Int. J. Am. Cancer Soc.* 2008. **112**(11): 2341–2351.
doi.org/10.1002/cncr.23463.
- [83] Ueda K., Masuda A., Fukuda M. *et al.* Monophosphorylation by deoxycytidine kinase affects apparent cellular uptake of decitabine in HCT116 colon cancer cells. *Drug Metab. Pharmacok.* 2017. **32**(6): 301–310.
doi.org/10.1016/j.dmpk.2017.10.001.
- [84] Duchmann M., Itzykson R. Clinical update on hypomethylating agents. *Int. J. Hematol.* 2019. **110**(2): 161–169.
doi.org/10.1007/s12185-019-02651-9.
- [85] Belyakov S., Hamilton G. S., Duvall B. *et al.* AU2016213880B2, 2016.
- [86] Camiener G. W. Studies of the enzymatic deamination of cytosine arabinoside—III: Substrate requirements and inhibitors of the deaminase of human liver. *Biochem. Pharmacol.* 1967. **16**(9): 1691–1702.
doi.org/10.1016/0006-2952(67)90244-4.
- [87] Hosono H., Kuno S. The purification and properties of cytidine deaminase from *Escherichia coli*. *J. Biochem.* 1973. **74**(4): 797–803.
doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a130305.
- [88] Teh A. H., Kimura M., Yamamoto M. *et al.* The 1.48 Å resolution crystal structure of the homotetrameric cytidine deaminase from mouse. *Biochemistry.* 2006. **45**(25): 7825–7833.
doi.org/10.1021/bi060345f.
- [89] Costanzi S., Vilar S., Micozzi D. *et al.* Delineation of the molecular mechanisms of nucleoside recognition by cytidine deaminase through virtual screening. *ChemMedChem.* 2011. **6**(8): 1452–1458.
doi.org/10.1002/cmdc.201100139.
- [90] Ferraris D., Duvall B., Delahanty G. *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of fluorinated tetrahydrouridine

- derivatives as inhibitors of cytidine deaminase. *J. Med. Chem.* 2014. **57**(6): 2582–2588. doi.org/10.1021/jm401856k.
- [91] Oganessian A., Redkar S., Taverna P. Preclinical data in cynomolgus (cyn) monkeys of ASTX727, a novel oral hypomethylating agent (HMA) composed of low-dose oral decitabine combined with a novel cytidine deaminase inhibitor (CDAi). *Blood*. 2013. **122**(21): 2526. doi.org/10.1182/blood.V122.21.2526.2526.
- [92] Savona M. R., Odenike O., Amrein P. C. *et al.* An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol.* 2019. **6**(4): e194–e203. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30030-4.
- [93] Garcia-Manero G., Griffiths E. A., Steensma D. P. *et al.* Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020. **136**(6): 674–683. doi.org/10.1182/blood.2019004143.
- [94] Dhillon S. Decitabine/cedazuridine: first approval. *Drugs*. 2020. **80**(13): 1373–1378. doi.org/10.1007/s40265-020-01389-7.
- [95] Norton J., Matsuo H., Sturla S. J. Synthesis of deoxytetrahydrouridine. *J. Org. Chem.* 2009. **74**(5): 2221–2223. doi.org/10.1021/jo802599v.
- [96] Deeks E. D. Belzutifan: first approval. *Drugs*. 2021. **81**(16): 1921–1927. doi.org/10.1007/s40265-021-01606-x.
- [97] Choueiri T. K., Bauer T. M., Papadopoulos K. P. *et al.* Inhibition of hypoxia-inducible factor-2 α in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis. *Nat. Med.* 2021. **27**(5): 802–805. doi.org/10.1038/s41591-021-01324-7.
- [98] Jaakkola P., Mole D. R., Tian Y.-M. *et al.* Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation. *Science*. 2001. **292**(5516): 468–472. doi: 10.1126/science.105979.
- [99] Bruick R. K., McKnight S. L. A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF. *Science*. 2001. **294**(5545): 1337–1340. doi: 10.1126/science.1066373.
- [100] Scheuermann T. H., Tomchick D. R., Machius M. *et al.* Artificial ligand binding within the HIF2 α PAS-B domain of the HIF2 transcription factor. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* 2009. **106**(2): 450–455. doi.org/10.1073/pnas.0808092106.
- [101] Scheuermann T. H., Li Q., Ma H. W. *et al.* Allosteric inhibition of hypoxia inducible factor-2 with small molecules. *Nat. Chem. Biol.* 2013. **9**(4): 271–276. doi.org/10.1038/nchembio.1185.
- [102] Rogers J. L., Bayeh L., Scheuermann T. H., *et al.* Development of Inhibitors of the PAS-B Domain of the HIF-2 α Transcription Factor. *J. Med. Chem.* 2013. **56**(4): 1739–1747. doi.org/10.1021/jm301847z.
- [103] Scheuermann T. H., Stroud D., Sleet C. E. *et al.* Isoform-Selective and Stereoselective Inhibition of Hypoxia Inducible Factor-2. *J. Med. Chem.* 2015. **58**(15): 5930–5941. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00529.
- [104] Wehn P. M., Rizzi J. P., Dixon D. D. *et al.* Design and Activity of Specific Hypoxia-Inducible Factor-2 α (HIF-2 α) Inhibitors for the Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Discovery of Clinical Candidate (S)-3-((2,2-Difluoro-1-hydroxy-7-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)-5-fluorobenzonitrile (PT2385). *J. Med. Chem.* 2018. **61**(21): 9691–9721. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01196.
- [105] Wallace E. M., Rizzi J. P., Han G. *et al.* A small-molecule antagonist of HIF2 α is efficacious in preclinical models of renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2016. **76**(18): 5491–5500. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0473.
- [106] Cho H., Du X., Rizzi J. P. *et al.* On-target efficacy of a HIF-2 α antagonist in preclinical kidney cancer models. *Nature*. 2016. **539**(7627): 107–111.

- doi.org/10.1038/nature19795.
- [107] Chen W., Hill H., Christie A. *et al.* Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature*. 2016. **539**(7627): 112–117. doi.org/10.1038/nature19796.
- [108] Xu R., Wang K., Rizzi J. P. *et al.* 3-[(1S,2S,3R)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonylindan-4-yl] oxy-5-fluorobenzonitrile (PT2977), a Hypoxia-Inducible Factor 2 α (HIF-2 α) Inhibitor for the Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J. Med. Chem.* 2019. **62**(15): 6876–6893. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00719.
- [109] Choueiri T. K., Motzer R. J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *New Eng. J. Med.* 2017. **376**(4): 354–366. doi: 10.1056/NEJMra1601333.
- [110] Josey J. A., Shrimali R., Wallace E. M., Wong T. WO 2019191227, 2019.
- [111] Louis D. N., Perry A., Wesseling P. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*. 2021. **23**(8): 1231–1251. doi.org/10.1093/neuonc/noab106.
- [112] Schaff L. R., Mellinghoff I. K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review. *JAMA*. 2023. **329**(7): 574–587. doi:10.1001/jama.2023.0023.
- [113] Parsons D. W., Jones S., Zhang X. *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008. **321**(5897): 1807–1812. doi: 10.1126/science.1164382.
- [114] Yan H., Parsons D. W., Jin G. *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New Eng. J. Med.* 2009. **360**(8): 765–773. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
- [115] Hartmann C., Meyer J., Balss J. *et al.* Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009. **118**: 469–474. doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9.
- [116] Solomou G., Finch A., Asghar A. *et al.* Mutant IDH in gliomas: Role in cancer and treatment options. *Cancers*. 2023. **15**(11): 2883. doi.org/10.3390/cancers15112883.
- [117] Lu C., Ward P. S., Kapoor G. S. *et al.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*. 2012. **483**(7390): 474–478. doi.org/10.1038/nature10860.
- [118] Xu W., Yang H., Liu Y. *et al.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*. 2011. **19**(1): 17–30. doi: 10.1016/j.ccr.2010.12.014.
- [119] Cancer Genome Atlas Research Network, Brat D. J., Verhaak R. G., Aldape K. D. *et al.* Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *New Engl. J. Med.* 2015. **372**(26): 2481–2498. doi: 10.1056/NEJMoa1402121.
- [120] Eckel-Passow J. E., Lachance D. H., Molinaro A. M. *et al.* Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *New Eng. J. Med.* 2015. **372**(26): 2499–2508. doi: 10.1056/NEJMoa1407279.
- [121] Mandonnet E., Delattre J. Y., Tanguy M. L. *et al.* Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann. Neurol.* 2003. **53**(4): 524–528. doi.org/10.1002/ana.10528.
- [122] Rees J., Watt H., Jäger H. R. *et al.* Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur. J. Radiol.* 2009. **72**(1): 54–64. doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.013.
- [123] Lamb Y. N. Vorasidenib: First Approval. *Drugs*. 2024. **84**(10): 1325–1331. doi.org/10.1007/s40265-024-02097-2.
- [124] Liu S., Abboud M., Mikhailov V. *et al.* Differentiating Inhibition Selectivity and Binding Affinity of Isocitrate Dehydrogenase 1 Variant Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2023. **66**(7): 5279–5288.

- doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00203.
- [125] Popovici-Muller J., Lemieux R. M., Artin E. *et al.* Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. *ACS Med. Chem. Lett.* 2018. **9**(4): 300–305. doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00421.
- [126] Yen K., Travins J., Wang F. *et al.* AG-221, a first-in-class therapy targeting acute myeloid leukemia harboring oncogenic IDH2 mutations. *Cancer Discov.* 2017. **7**(5): 478–493. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1034.
- [127] Mellingshoff I. K., Van Den Bent M. J., Blumenthal D. T. *et al.* Vorasidenib in IDH1-or IDH2-Mutant Low-Grade Gglioma. *New Eng. J. Med.* 2023. **389**(7): 589–601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194.
- [128] Dang L., White D. W., Gross S. *et al.* Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature.* 2009. **462**(7274): 739–744. doi.org/10.1038/nature08617.
- [129] Ward P. S., Patel J., Wise D. R. *et al.* The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010. **17**(3): 225–234. doi: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
- [130] Mellingshoff I. K., Penas-Prado M., Peters K. B. *et al.* Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human phase I trial. *Clin. Cancer Res.* 2021. **27**(16): 4491–4499. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0611.
- [131] Rudà R., Horbinski C., van den Bent M. *et al.* IDH inhibition in gliomas: from preclinical models to clinical trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2024. **20**(7): 395–407. doi: 10.1038/s41582-024-00967-7.
- [132] Bombino A., Magnani M., Conti A. A Promising Breakthrough: The Potential of VORASIDENIB in the Treatment of Low-grade Glioma. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2024. **17**(1): e18761429290327. doi.org/10.2174/0118761429290327240222061812.
- [133] Konteatis Z. D., Popovici-Muller J., Travins J. M. *et al.* PT WO 2015003640 A1, 2015.
- [134] Moore J. L., Taylor S. M., Soloshonok V. A. An efficient and operationally convenient general synthesis of tertiary amines by direct alkylation of secondary amines with alkyl halides in the presence of Huenig's base. *Arkivoc.* 2005. **2005**(vi): 287–292. doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.624.
- [135] Soloshonok V. A., Ono T. The effect of substituents on the feasibility of azomethine-azomethine isomerization: new synthetic opportunities for biomimetic transamination. *Tetrahedron.* 1996. **52**(47): 14701–14712. doi.org/10.1016/0040-4020(96)00920-9.
- [136] Ohkura H., Berbasov D. O., Soloshonok V. A. Chemo-and regioselectivity in the reactions between highly electrophilic fluorine containing dicarbonyl compounds and amines. Improved synthesis of the corresponding imines/enamines. *Tetrahedron.* 2003. **59**(10): 1647–1656. doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00138-8.
- [137] 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**(22): 3621–3624. doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73652-5.
- [138] 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**(7): 1225–1228. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80163-0.
- [139] 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**(28): 5063–5064.

- doi: 10.1016/S0040-4039(00)73320-X.
- [140] 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**(22): 7538–7539.
doi: 10.1021/jo9710238.
- [141] Soloshonok V. A., Kukhar V. P. Biomimetic transamination of α -keto perfluorocarboxylic esters. An efficient preparative synthesis of β,β,β -trifluoroalanine. *Tetrahedron.* 1997. **53**(25): 8307–8314.
doi: 10.1016/S0040-4020(97)00517-6.
- [142] Hoy S. M. Oteseconazole: First Approval. *Drugs.* 2022. **82**: 1017–1023.
doi: 10.6084/m9.figshare.19896604.
- [143] Warrilow A. G., Hull C. M., Parker J. E. *et al.* The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of *Candida albicans* CYP51 but fails to bind the human enzyme. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. **58**(12): 7121–7127.
doi.org/10.1128/aac.03707-14.
- [144] Garvey E. P., Hoekstra W. J., Moore W. R. *et al.* VT-1161 dosed once daily or once weekly exhibits potent efficacy in treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. **59**(4): 1992–1997.
doi.org/10.1128/aac.04902-14.
- [145] Martens M. G., Maximos B., Degenhardt T. *et al.* Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022. **227**(6): 880-e1.
doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.023.
- [146] Hoekstra W. J., Garvey E. P., Moore W. R. *et al.* Design and optimization of highly-selective fungal CYP51 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. **24**(15): 3455–3458.
doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.068.
- [147] Hoekstra W. J., Yates C. M. Antifungal compound process. WO 2015143142 A1, 2015.
- [148] Ali I., Alam S. D., Al-Othman Z. A., Farooqi J. A. Recent advances in SPE–chiral-HPLC methods for enantiomeric separation of chiral drugs in biological samples. *J. Chromatogr. Sci.* 2013. **51**(7): 645–654.
doi.org/10.1093/chromsci/bms262.
- [149] Marek W. K., Lee J. W., Seidel-Morgenstern A., Antos D. Separation of nonracemic mixtures of enantiomers by achiral simulated moving bed chromatography. *Sep. Purif. Technol.* 2025. **361**(3): 131497.
doi.org/10.1016/j.seppur.2025.131497.
- [150] Yasumoto M., Ueki H., Soloshonok V. A. Self-disproportionation of enantiomers of 3,3,3-trifluorolactic acid amides via sublimation. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(2): 266–269.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.10.002.
- [151] Han J., Wzorek A., Kwiatkowska M. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE) of amino acids and their derivatives. *Amino Acids.* 2019. **51**(6): 865–889.
doi.org/10.1007/s00726-019-02729-y.
- [152] Wzorek A., Klika K. D., Drabowicz J. *et al.* The self-disproportionation of the enantiomers (SDE) of methyl *n*-pentyl sulfoxide via achiral, gravity-driven column chromatography: a case study. *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**(26): 4738–4746.
doi: 10.1039/c4ob00831f.
- [153] Segal-Maurer S., DeJesus E., Stellbrink H. J. *et al.* Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *New Eng. J. Med.* 2022. **386**(19): 1793–1803.
doi: 10.1056/NEJ Moa2115542.
- [154] Thenin-Houssier S., Valente S. HIV-1 capsid inhibitors as antiretroviral agents. *Curr. HIV Res.* 2016. **14**(3): 270–282.
doi: 10.2174/1570162x14999160224103555.
- [155] Carnes S. K., Sheehan J. H., Aiken C. Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2018. **13**(4): 359–365.
doi: 10.1097/COH.0000000000000472.
- [156] Scott D. E., Bayly A. R., Abell C., Skidmore J. Small molecules, big targets: drug discovery

- faces the protein–protein interaction challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. **15**(8): 533–550.
doi.org/10.1038/nrd.2016.29.
- [157] Freed E. O. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. **13**(8): 484–496. doi.org/10.1038/nrmicro3490.
- [158] Ganser B. K., Li S., Klishko V. Y. *et al.* Assembly and analysis of conical models for the HIV-1 core. *Science*. 1999. **283**(5398): 80–83.
doi: 10.1126/science.283.5398.
- [159] Yamashita M., Engelman A. N. Capsid-dependent host factors in HIV-1 infection. *Trends Microbiol.* 2017. **25**(9): 741–755.
doi: 10.1016/j.tim.2017.04.004.
- [160] Huang P. T., Summers B. J., Xu C. *et al.* FEZ1 is recruited to a conserved cofactor site on capsid to promote HIV-1 trafficking. *Cell Rep.* 2019. **28**(9): 2373–2385.
doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.079.
- [161] Fernandez J., Machado A. K., Lyounnais S. *et al.* Transportin-1 binds to the HIV-1 capsid via a nuclear localization signal and triggers uncoating. *Nat. Microbiol.* 2019. **4**(11): 1840–1850.
doi.org/10.1038/s41564-019-0575-6.
- [162] US Food and Drug Administration. FDA approves new HIV drug for adults with limited treatment options. 2023.
- [163] Zhou L., Sokolskaja E., Jolly C. *et al.* Transportin 3 promotes a nuclear maturation step required for efficient HIV-1 integration. *PLoS Pathog.* 2011. **7**(8): e1002194.
doi.org/10.1371/journal.ppat.1002194.
- [164] Link J. O., Rhee M. S., Tse W. C. *et al.* Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature*. 2020. **584**(7822): 614–618.
doi.org/10.1038/s41586-020-2443-1.
- [165] Bester S. M., Wei G., Zhao H. *et al.* Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science*. 2020. **370**(6514): 360–364.
doi: 10.1126/science.abb4808.
- [166] Singh K., Gallazzi F., Hill K. J. GS-CA Compounds: First-In-Class HIV-1 Capsid Inhibitors Covering Multiple Grounds. *Front. Microbiol.* 2019. **10**: 1227.
doi.org/10.3389/fmicb.2019.01227.
- [167] Margot N., Ram R., Rhee M., Callebaut C. Absence of lenacapavir (GS-6207) phenotypic resistance in HIV gag cleavage site mutants and in isolates with resistance to existing drug classes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021. **65**(3): 10–128.
doi.org/10.1128/aac.02057-20.
- [168] Bekerman E., Blari W. S., Chiu A. *et al.* Capsid inhibitors for prevention of HIV. US2021188815A1, 2021.
- [169] Ellman J. A. Applications of tert-butanefinamide in the asymmetric synthesis of amines. *Pure Appl. Chem.* 2003. **75**(1): 39–46.
doi.org/10.1351/pac200375010039.
- [170] Robak M. T., Herbage M. A., Ellman J. A. Synthesis and Applications of tert-Butanesulfonamide. *Chem. Rev.* 2010. **110**(6): 3600–3740.
doi.org/10.1021/cr900382t.
- [171] Xie C., Wu L., Mei H. *et al.* Generalized access to fluorinated β -keto amino compounds through asymmetric additions of α,α -difluoroenolates to CF_3 -sulfinylimine. *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**(39): 7836–7843.
doi: 10.1039/C4OB01575D.
- [172] Xie C., Dai, Y., Mei H. *et al.* Asymmetric synthesis of quaternary α -fluoro- β -keto-amines via detrifluoroacetylative Mannich reactions. *Chem. Commun.* 2015. **51**(44): 9149–9152.
doi: 10.1039/c5cc02256h.
- [173] Drug Trials Snapshots: VOYDEYA. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-voydeya>.
- [174] Hao J., Milcent T., Retailleau P. *et al.* Asymmetric Synthesis of Cyclic Fluorinated Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* 2018. **2018**(27–28): 3688–3692.
doi: 10.1002/ejoc.201800255.
- [175] Sato T., Izaw K., Aceña J. L. *et al.* Tai-

- lor-Made α -Amino Acids in the Pharmaceutical Industry: Synthetic Approaches to (1R,2S)-1-Amino-2-vinylcyclopropane-1-carboxylic Acid (Vinyl-ACCA). *Eur. J. Org. Chem.* 2016. **2016**(16): 2757–2774. doi: 10.1002/ejoc.201600112.
- [176] Cai C., Soloshonok V. A., Hruba 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 Interaction-Controlled Face Diastereoselectivity. *J. Org. Chem.* 2001. **66**(4): 1339–1350. doi: 10.1021/jo0014865.
- [177] 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**(15): 4984–4990. doi: 10.1021/jo0495438.
- [178] 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**(7): 1107–1110. doi: 10.1016/j.tetlet.2004.12.093.
- [179] Wiles J. A., Phadke A. S., Deshpande M. *et al.* Achillion Pharmaceuticals Inc. Aryl, heteroaryl, and heterocyclic compounds for treatment of medical disorders. U.S. Patent Application 2018305375 A1, 2018.
- [180] Wiles J. A., Phadke A. S., Deshpande M., Agarwal A., Chen D., Gadhachanda V. R., Hashimoto A., Pais G., Wang Q., Wang X. Achillion Pharmaceuticals Inc. Aryl, heteroaryl, and heterocyclic compounds for treatment of medical disorders. U.S. Patent 10822352 B2, 2020.
- [181] Kang C. Danicopan: First Approval. *Drugs*. 2024. **84**(5): 613–618. doi:10.1007/s40265-024-02023-6.
- [182] Verdin P. FDA new drug approvals in Q1 2024. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2024. **23**(5): 331. doi:10.1038/d41573-024-00063-x.
- [183] Kulasekararaj A. G., Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going. *Am. J. Hematol.* 2023. **98**(S5): S33–S43. doi:10.1002/ajh.26882.
- [184] Voydeya (Danicopan) granted first-ever regulatory approval in Japan for adults with PNH to be used in combination with C5 inhibitor therapy. Available at <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/voydeya-danicopan-granted-first-ever-regulatory-approval-in-japan-for-adults-with-pnh-to-be-used-in-combination-with-c5-inhibitor-therapy.html>.
- [185] First oral treatment against residual haemolytic anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-against-residual-haemolytic-anaemia-patients-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>.
- [186] Wiles J. A., Phadke A. S., Deshpande M. *et al.* Achillion Pharmaceuticals Inc. Aryl, heteroaryl, and heterocyclic compounds for treatment of medical disorders. WO 2017035353A1, 2017.
- [187] Phadke A., Hashimoto A., Andres M., Achillion Pharmaceuticals Inc. Morphic forms of complement factor D inhibitors. WO 2020069024A1, 2020.
- [188] Phadke A. Achillion Pharmaceuticals Inc. Morphic forms of complement factor D inhibitors. WO 2020051538A1, 2020.
- [189] Aslan B., Kismali G., Iles L. R. *et al.* Pirtobrutinib inhibits wild-type and mutant Bruton's tyrosine kinase-mediated signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2022. **12**(5): 80. doi.org/10.1038/s41408-022-00675-9.
- [190] Gomez E. B., Ebata K., Randeria H. S. *et al.*

- Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood*. 2023. **142**(1): 62–72. doi.org/10.1182/blood.2022018674.
- [191] Thompson P. A., Tam C. S. Pirtobrutinib: a new hope for patients with BTK inhibitor-refractory lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2023. **141**(26): 3137–3142. doi.org/10.1182/blood.2023020240.
- [192] Telaraja D., Kasamon Y. L., Collazo J. S. *et al.* FDA approval summary: pirtobrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2024. **30**(1): 17–22. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1272.
- [193] Kean S. J. Pirtobrutinib: First Approval. *Drugs*. 2023. **83**(6): 547–553. doi.org/10.1007/s40265-023-01860-1.
- [194] Arguelles D., Alonso J., Eary C. T. *et al.* PT WO 2022056100 A1, 2022.
- [195] Guisot N. PT US 2021093611 A1, 2021.
- [196] Turner N. C., Im S.-A., Saura C. *et al.* Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *New Engl. J. Med.* 2024. **391**(17): 1584–1596. doi: 10.1056/NEJMoa2404625.
- [197] Bartsch R. Next generation of drugs in breast cancer. *memo – Mag. Eur. Med. Oncol.* 2024. **17**(4): 280–286. doi: 10.1007/s12254-024-00999-1.
- [198] Singh S., Bradford D., Li X. *et al.* FDA approval summary: Alpelisib for PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Clin. Cancer Res.* 2024. **30**(1): 23–28. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1270.
- [199] Sirico M., D'Angelo A., Gianni C. *et al.* Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. *Cancers*. 2023. **15**(3): 703. doi: 10.3390/cancers15030703.
- [200] Salphati L., Pang J., Plise E. G. *et al.* Preclinical assessment of the PI3K α selective inhibitor inavolisib and prediction of its pharmacokinetics and efficacious dose in human. *Xenobiotica*. 2024. **54**(10): 808–820. doi: 10.1080/00498254.2024.2415103.
- [201] Shan K. S., Bonano-Rios A., Theik N. W. Y. *et al.* Molecular targeting of the phosphoinositide-3-protein kinase (PI3K) pathway across various cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. **25**(4): 1973. doi: 10.3390/ijms25041973.
- [202] Belli C., Repetto M., Anand S. *et al.* The emerging role of PI3K inhibitors for solid tumour treatment and beyond. *Br. J. Cancer*. 2023. **128**(12): 2150–2162. doi: 10.1038/s41416-023-02221-1.
- [203] Yu M., Chen J., Xu Z. *et al.* Development and safety of PI3K inhibitors in cancer. *Arch. Toxicol.* 2023. **97**(3): 635–650. doi: 10.1007/s00204-023-03440-4.
- [204] Vanhaesebroeck B., Perry M. W. D., Brown J. R. *et al.* PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021. **20**(10): 741–769. doi: 10.1038/s41573-021-00209-1.
- [205] Song K. W., Edgar K. A., Hanan E. J. *et al.* RTK-dependent inducible degradation of mutant PI3K α drives GDC-0077 (Inavolisib) efficacy. *Cancer Discov.* 2022. **12**(1): 204–219. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0072.
- [206] Hanan E. J., Braun M.-G., Heald R. A. *et al.* Discovery of GDC-0077 (Inavolisib), a Highly Selective Inhibitor and Degradator of Mutant PI3K α . *J. Med. Chem.* 2022. **65**(24): 16589–16621. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01422.
- [207] Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* 2009. **52**(21): 6752–6756. doi.org/10.1021/jm901241e.

Стаття надійшла 27.01.2025.

НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ У ДЗЕРКАЛІ СЬОГОДЕННЯ

(за матеріалами XXI Міжнародної конференції з неорганічної хімії України (XXI ICICU))

Л. Б. Коваль

*Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України,
просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ 03142, Україна
email: koval@ionc.kiev.ua*

Стаття містить огляд запрошених, пленарних, усних та інших доповідей сучасних досліджень у галузі неорганічної хімії, представлених на XXI Міжнародній конференції з неорганічної хімії України (XXI ICICU), яка відбулася 3–6 червня 2024 року в м. Ужгород на базі ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Дослідження згруповано у чотири напрями: хімія неорганічних і координаційних сполук, у тому числі медична та фармацевтична хімія; характеристика та властивості нових неорганічних речовин, кристалохімія; фізико-неорганічна хімія та нанохімія; матеріали подвійного призначення, альтернативні джерела енергії, «зелена» хімія. Прийнято постанову з рекомендаціями актуальних хімічних досліджень на майбутнє та низку інших доцільних заходів.

Ключові слова: неорганічна хімія, хімія координаційних сполук, кристалохімія, твердотільні речовини, наноматеріали.

«Сьогодні головна проблема для нас – підтримати науковців, які залишилися працювати в Україні».

*Анатолій Загородній,
президент НАН України*

Неорганічна хімія є невід’ємною складовою частиною сучасної хімічної науки з вагомим капіталом накопичених як фундаментальних знань і досліджень, так і прикладних результатів, розробок, нових методів, які використовуються або сприяють покращенню діючих технологій у промис-

ловості, сільському господарстві, медицині, екологічному навантаженні.

З 3 по 6 червня 2024 року в м. Ужгороді відбулася XXI Міжнародна конференція з неорганічної хімії України (XXI ICICU). До Ужгородського національного університету з’їхалися відомі хіміки майже зі всієї

України та із-за кордону. Організатори і партнери конференції: Міністерство освіти і науки України, Національна академія наук України, Ужгородський національний університет, Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського, Наукова рада з проблеми «Неорганічна хімія», Університет гуманітарних та природничих наук ім. Яна Длугоша, Пряшівський університет.

Метою організаторів міжнародної конференції було створити спільний майданчик для обміну останніми результатами досліджень та інформацією про передові методи досліджень у цій галузі України та країн європейських сусідів, обговорити сучасні проблеми хімії неорганічних речовин і матеріалів для вирішення важливих завдань сьогодення.

Конференція проходила у відповідальний, складний для України час у змішаному режимі – очному та дистанційному, але все ж таки зібрала понад 150 учасників – відомих науковців-хіміків із різних міст і країн, у тому числі з України (Київ, Львів, Одеса, Харків, Полтава, Ужгород, Чернівці, Луцьк, Вінниця), Польщі (Длугош, Ченстохова, Вроцлав, Краків), Словаччини (Пряшів, Кошице), Німеччини (Мюнхен, Дрезден, Карлсруе).

Серед учасників – члени Національної академії наук України, науковці закордонних установ, професори, доктори наук, кандидати наук і доктори філософії, працівники академічних інститутів і закладів вищої освіти, докторанти, аспіранти, студенти. На сайті конференції зареєстровано 125 осіб. Більшість учасників мали змогу дистанційно, але досить активно брати участь у конференції. У збірнику опубліковано тези 115

доповідей за матеріалами оригінальних досліджень, виконаних в останні роки в академічних інститутах, на хімічних кафедрах вищої освіти та в інших установах, у тому числі 23 спільні доповіді українських та іноземних учасників. На стендовій секції представлено 83 постери. Збірник тез розміщено за ел. адресою: <https://www.xxi-icisu.online>.

Найактивнішу участь у конференції взяли співробітники вищих навчальних закладів і наукових установ, які є провідними в країні за напрямками неорганічної хімії – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського, Львівський національний університет імені Івана Франка, Ужгородський національний університет (УжНУ), Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України.

Привітав учасників конференції ректор УжНУ Володимир Смоланка: «Упродовж трьох років організаторам не вдавалося провести цю конференцію. Тому мені вдвічі приємніше вітати всіх в Ужгородському національному університеті – це честь для нас. Завдяки нашим ЗСУ ми можемо проводити важливі наукові події в очному форматі. Адже ніщо не замінить задоволення живого спілкування та обміну думок. Я впевнений, що протягом цих трьох днів пролунає багато цікавих доповідей про ваші напрацювання. Тож бажаю плідних дискусій».

Академік НАН України, професор, голова наукової ради НАН України з проблеми «Неорганічна хімія» Анатолій Білоус відзначив: «Передусім хочу висловити вдяч-

ність керівництву УжНУ за гостинність та всім співорганізаторам, завдяки яким ми отримали можливість бути сьогодні тут. Неорганічна хімія займає дуже важливе місце в сучасному житті. Зокрема, одним із стратегічних напрямів розвитку науки є альтернативна енергетика, системи зберігання та накопичення енергії. Їхні параметри та властивості визначаються якістю електродних матеріалів, які повністю неорганічні. Надзвичайно актуальними у воєнний час є системи зв'язку – це очі і вуха на полі бою. Також неорганічна хімія тісно пов'язана з медициною. Доповіді нашої конференції згруповані в чотири напрями, які охоплюють всі важливі аспекти неорганічної хімії сьогодні».

Академік НАН України, професор, ректор з наукової роботи Львівського національного університету ім. Івана Франка Роман Гладішевський додав: «Сьогодні в Україні вирішується доля майбутнього – національного, європейського, світового. Наші воїни дають гідну відсіч на фронті. А ми працюємо і готуємо відновлення країни. Це все вимагає іновативних підходів та технологій. Після руйнівного вторгнення агресора нам необхідно буде відновлювати міста, екосистему, закріплювати енергетичну систему України. І тут роль неорганічної хімії є дуже важливою».

Із вітальними словами до учасників звернулися також директор Науково-дослідного інституту фізики і хімії твердого тіла (НДІ ФХТТ) Ужгородського національного університету академік НАН України, професор Юліан Височанський, в. о. директора Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ Василь Лендел. На завершення привітань голова оргкомітету Ігор

Барчій – професор, завідувач кафедри неорганічної хімії УжНУ, висловив надію, щоб ніщо не завадило проведенню конференції, побажав плідної роботи, гарного настрою і гарного відпочинку.

Впродовж трьох днів роботи конференції науковці обговорювали заявлені доповіді, згруповані у 4 секції: характеристики та властивості нових неорганічних речовин і твердотільних матеріалів, кристалохімії, хімії неорганічних і координаційних сполук, у тому числі синтез нових сполук для сучасної медицини та фармацевтичної хімії, хімії та фізики наноматеріалів, «зеленої» хімії тощо. Всього на конференції було заслухано 32 пленарні і усні доповіді, у тому числі представлено одинадцять запрошених доповідей учених. Крім згаданих вище А. Білоуса, Р. Гладішевського, Ю. Височанського та І. Барчія, представили доповіді академік НАН України Петро Стрижак (Інститут фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України), член-кореспондент НАН України, професор Ігор Фрицький (Київський національний університет імені Тараса Шевченка); професори Віктор Глухий (Технічний університет Мюнхена, Німеччина), Олександр Голуб (Національний університет «Києво-Могилянська академія», Руслан Марійчук (Пряшівський університет, Словаччина), Олена Марцинко (Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова), Міхал П'ясецький (Університет імені Яна Длугоша в Ченстохові, Польща).

Конференцію розпочато виступом академіка **Анатолія Білоуса** – відомого фахівця в галузі хімії твердого тіла, керівника відділу хімії твердого тіла Інституту загальної та неорганічної хімії імені В. І. Вернадського НАН України. Основні наукові

напрямки його школи стосуються синтезу і дослідження наночасток і неорганічних матеріалів на основі складних оксидних систем, всебічного вивчення структури і функціональних властивостей оксидних сполук, нанокристалічних феромагнітних матеріалів, розроблення елементів і пристроїв на основі досліджених функціональних речовин з метою їхнього подальшого застосування в сучасних системах зв'язку, машинобудуванні, медицині тощо. У доповіді Білоуса йшлося про дослідження синтезу слабкоагломерованих феромагнітних наночастинок, які можуть знайти використання при розробленні систем магнітного запису, у НВЧ-системах, властивості яких можна змінювати зовнішнім магнітним полем, в електрохімічних системах, для використання в медицині (МРТ, гіпертермія, доставка ліків) тощо. Метою дослідження був саме пошук шляхів синтезу слабкоагломерованих феромагнітних наночастинок із різними структурами (шпінелі, перовськіту і гексафериту барію). У підсумку розроблено оптимізовані методи синтезу і на основі синтезованих магнітних наночастинок автор зі своїми співробітниками створив магнітокеровані пристрої, зокрема, нелінійні резонансні мікрохвильові елементи. Одержані результати також перспективні і для створення резонансних НВЧ-структур різного призначення. Розроблено і досліджено багаточастотні системи на основі сегнетоелектричних і феромагнітних фаз, в яких електричним полем можна впливати на магнітні властивості.

Виступ академіка **Романа Гладишевського**, відомого вченого-дослідника в галузі кристалохімії неорганічних сполук, керівника Львівської наукової школи

„Кристалохімія інтерметалічних сполук”, синтетика і аналітика інтерметалідів, чия наукова діяльність й на сьогодні спрямована на вивчення кристалічної структури інтерметалічних сполук та взаємодії компонентів у металічних системах, присвячено саме кристалохімії та її можливостям бути визначальним зв'язком між будовою і властивостями інтерметалідів. Кристалохімія інтерметалічних та інших неорганічних сполук має давні традиції у Львівському національному університеті імені Івана Франка МОН України. Вчені вивчають взаємозв'язок між хімічним складом, кристалічною структурою, стабільністю та різними хімічними і фізичними властивостями. Такий цілісний підхід дуже важливий для розумного пошуку нових функціональних матеріалів із покращеними властивостями, які можна використовувати для зберігання водню, термоелектрики, постійних магнітів, надпровідників, квантових матеріалів тощо. У доповіді продемонстровано приклади останніх досліджень, виконаних на кафедрі неорганічної хімії, яку очолює Р. Є. Гладишевський. Розроблено підходи до “цілісного погляду” на кристалічні неорганічні речовини, які застосовують у науковій базі даних PAULING FILE (Inorganic Materials Database), яка об'єднує кристалографічні дані (376'000 введень), діаграми стану (54'500 введень) та фізичні властивості (174'000 введень) неорганічних сполук в одному комплексі; файл Pauling, що групує експериментальні дані про кристалічні структури, фазові діаграми та внутрішні фізичні властивості, може бути використаним як вихідна точка для отримання кристалохімічних зв'язків для розуміння особливостей та прогнозуван-

ня утворення сполук із певним складом і структурою.

Від імені колективу авторів, які є представниками чотирьох вищих наукових закладів України і Ченстоховського університету Польщі, доповідь «Системи $\text{Ag(Tl)}\text{--Sb(In)}\text{--P--Se}$: проміжні сполуки та їхні властивості» виголосив професор, завідувач кафедри неорганічної хімії Ужгородського національного університету **Ігор Барчій**. Він є фахівцем у галузі напівпровідникового матеріалознавства, а головним напрямком досліджень кафедри є фізико-хімічний аналіз взаємодії в багатокомпонентних системах, вивчення умов фазоутворення складних двокатіонних та двоаніонних халькогенідних сполук, комплексне дослідження властивостей одержаних нових напівпровідникових речовин, вибір оптимальних умов та вирощування монокристалів. Саме ці завдання було поставлено при вивченні вищезазначеної системи. Досліджено фазові рівноваги в системах $\text{Ag(Tl)}\text{--Sb(In)}\text{--P--Se}$ класичними методами фізико-хімічного аналізу ДТА та рентгенографії. Основною особливістю фізико-хімічної взаємодії цих систем є утворення складних гексаселенодифосфатів $\text{Ag(Tl)}\text{Sb(In)}\text{P}_2\text{Se}_6$. Срібло (талій)- та стибій (індій)-вмісні сполуки є представниками типу сполук, які володіють феромагнітними та п'єзоелектричними властивостями. Для сполук $\text{AgSbP}_2\text{Se}_6$ і $\text{TlInP}_2\text{Se}_6$ вирощено монокристали. Досліджено їхній фазовий склад, проведено кристалохімічний аналіз структур, який показує їхню шарувату структуру, що має створювати високоанізотропні оптичні властивості.

За напрямком «*Характеристика та властивості нових неорганічних речовин,*

кристалохімія» було представлено найбільшу кількість пленарних, усних доповідей та постерів, в яких йшлося про результати досліджень твердотільних матеріалів, інтерметалідів, феромагнітних часток, нових кристалохімічних сполук і матеріалів, перспективних для технологічного використання завдяки їхнім цінним фізико-хімічним властивостям (оптичним, магнітним, сенсорним, люмінесцентним, напівпровідниковим тощо). У збірнику тез представлено 36 стендових доповідей.

Академік НАН України, професор, доктор фізико-математичних наук **Юліан Вишочанський**, директор НДІ фізики і хімії твердого тіла, завідувач кафедри фізики напівпровідників Ужгородського національного університету є відомим науковій спільноті спеціалістом у галузі фізики напівпровідників, сегнетоелектриків, структурних фазових переходів, нелінійно-оптичних халькогенідних матеріалів. Разом із колегами пленарну доповідь він присвятив потрійним фосфорним халькогенідам $\text{M}_2\text{P}_2\text{S}(\text{Se})_6$ (де M – Sn , Pb) із 3D-кристалічною решіткою, які демонструють широкий спектр потенційних застосувань для сегнетоелектричних напівпровідників. Дослідження 2D-ван-дер-ваальсових кристалів CuInP_2S_6 показало, що ці матеріали можуть зберігати своє сегнетоелектричне впорядкування, навіть якщо їхню товщину зменшено до кількох структурних шарів, що відкрило нові можливості для використання фероїдних матеріалів на нанорозмірному рівні.

У колі наукових досліджень професора Мюнхенського технічного університету **Віктора Глухого** – високотемпературний синтез нових полярних інтерметалічних

сполук із перехідними металами. Потрійні силіциди та германіди перехідних металів становлять інтерес не тільки для фундаментальної хімії інтерметалічних сполук, а й завдяки своїм фізико-хімічним властивостям: термоелектричним, надпровідним, а також каталітичній активності. У виголошеній на конференції доповіді в центрі його уваги були потрійні інтерметалеві тертреліди нікелю та їхні структурні особливості. Завдяки наповненій d10-конфігурації нікель є структурно універсальним елементом у хімії твердого тіла: він припускає різноманітні схеми координації і, як наслідок, у системах Ae-Ni-E утворюється величезна кількість інтерметалічних сполук (Ae = лужноземельний метал), (E = Si, Ge) з різними структурами. Однією з найцікавіших сполук є $\text{BaNi}_{16}\text{Si}_{12}$ – інтерметалічна сполука з найменшою кількістю лужноземельних металів і найвищим на сьогодні координаційним числом серед інтерметалідів (CN = 32). Кристалічна структура $\text{BaNi}_{16}\text{Si}_{12}$ – пакування W-типу багатогранників $\text{BaNi}_{20}\text{Si}_{12}$, що складаються з ікосаедра плавненого кремнію та додекаедра нікелевого п'ятикутника.

У пленарній доповіді професора **Міхала П'ясецького** (Університет імені Яна Длугоша в Ченстохові) представлено найважливіші досягнення, зосереджені на дослідженнях потрійних і четверних халькоген-галоїдних кристалів, їхніх структурних, електронних та інших властивостей, що є результатом співпраці між українськими (Ужгород, Львів, Луцьк і Київ) і польськими університетами та інститутами. Потрійні та четверні сполуки (кристали, монокристали або тверді розчини), до складу яких входять такі елементи, як S, Se і

Te, завдяки своїм цінним фізичним властивостям широко застосовують у пристроях електронної та оптоелектронної промисловості. Багато монокристалів халькогенідів є негігроскопічними та мають гарну хімічну стійкість, що також важливо для практичного застосування. Матеріали на основі сірки демонструють високі показники заломлення, великі нелінійності Керра тощо. Матеріали на основі селену застосовують у випрямлячах, сонячних елементах, фотографічних експонетрах, ксерографії та протиракових агентах, для візуалізації та біомедичних застосувань. У кристалічній формі їхню комбінацію з іншими матеріалами, такими як Tl, Pb, Cu та In, широко використовують для фотоелектричних пристроїв і фотодетекторів. Деякі кристали халькогенідів виявляють несподівані властивості: вони ізоляційні зсередини та провідні зовні, тому їх можна віднести до групи топологічних ізоляторів із надзвичайними можливостями для електронних застосувань, таких як транзистори з наднизькими енергіями, лазери для сканування раку та вільний космічний зв'язок за межами 5G.

Доповідь стосовно досліджень потрійних боросиліцидних сполук рідкісноземельних металів представив **Володимир Бабіжецький** – представник кафедри неорганічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, і **Жан-Франсуа Халет** з Університету Ренна (Франція). Синтез таких сполук і дослідження їхніх властивостей можуть бути дуже цікавими для, наприклад, кристалохімії та застосування термоелектрики. Але повні дослідження фазових відносин у системах R-Si-B (де R – рідкісноземельний метал) є вкрай бідними. Раніше ці автори

дослідили ізотермічні розрізи потрійних систем R-Si-B (де R = Y, Nd, Gd, Dy, Ho, Er) за температури 1270 К. Загалом у кожній системі, окрім Nd, виявлено три потрійні фази: стехіометрична сполука $R_5Si_2B_8$ (структурний тип $Gd_5Si_2B_8$), фаза Новотного із введенням бору $R_5Si_3B_x$ (структура типу Mn_5Si_3) і твердий розчин $RB_{2-x}Si_x$ (структура типу AlB_2). У системі Ce-Si-B встановлено стабілізовану бором сполуку $CeSi_{1.5}B_{0.5}$ структури типу AlB_2 . Для системи Nd-Si-B знайдено лише $Nd_5Si_3B_x$. Використовуючи методи металевого флюсу, авторами синтезовано нову серію бінарних силіцидів та отримано у вигляді монокристалів бінарні силіциди $RSi_{1.7}$ (R = Dy, Ho) і потрійного Ho_2Si_3B , які демонструють упорядковані структури, похідні від структурного типу AlB_2 . Теоретичні розрахунки показують істотну ковалентну взаємодію між атомами металу та неметалу. Невеликий відсоток атомів кремнію, який часто відсутній у цих нестехіометричних сполуках, ймовірно, дозволяє зміцнити зв'язок бор – метал і бор – кремній.

За напрямком «*Хімія неорганічних і координаційних сполук, у тому числі медична та фармацевтична хімія*» запрошені доповіді виголосили професорка Олена Марцинко та професор Олександр Голуб; усні – науковці ІЗНХ НАН України – доктори хімічних наук Світлана Орисик, Олена Трунова, Віктор Черній. Крім цього, було представлено 25 стендових доповідей, які стосувалися проблем синтезу і всебічного вивчення координаційних сполук (гетерометалічних, поліадерних комплексів, полімерів і макроциклічних сполук), їхньої будови, властивостей і функціонального призначення, особливо можливостей за-

стосування у медицині та фармацевтиці як потенційних лікарських агентів антиоксидантної дії, біологічно активних речовин тощо.

Запрошену пленарну доповідь виголосила професорка Одеського національного університету імені І. І. Мечникова **Олена Марцинко** – представниця відомої в Україні та за її межами наукової школи «Координаційна хімія р-, d-, f-металів з органічними нітроген-, оксиген-, сульфур- та фосфоровмісними молекулами» (керівник – професорка, заслужений діяч науки і техніки України Інна Сейфулліна). Автори реалізували новий підхід щодо розвитку біокоординаційної хімії германію (IV) як самостійного наукового напрямку, встановлено суттєві переваги біокомплексів порівняно з органічним германієм: вони малотоксичні, водорозчинні, їхній синтез є більш екологічним. Показано, що їхні фармакологічні властивості забезпечуються синергізмом дії германію та біолігандів. Найбільш яскраво унікальність германію як комплексоутворювача і біогенного елемента продемонстровано на прикладі 1-гідроксиетан-1,1-дифосфонової (етідронової) кислоти (H_4hedp) – відомого багатофункціонального комплексону фосфонового типу, що володіє різноманітними і цінними для практики властивостями, застосовується у фармації та косметології. Проведено синтези і дослідження структури низки різнометалічних та змішанолігандних 1-гідроксиетан-1,1-дифосфонатогерманатів, для деяких з одержаних комплексів рекомендовано клінічні випробування.

Член-кореспондент НАН України, професор **Ігор Фрицький** – завідувач кафедри фізичної хімії Київського національного

університету імені Тараса Шевченка, свою доповідь присвятив питанню біохімічних процесів у живих системах, що відбуваються за участю ферментів, зокрема за участю ензимів, які містять у складі своїх активних центрів іони металів. Для вивчення особливостей будови та функціонування металоферментів використовують низькомолекулярні моделі. Створення таких синтетичних сполук на основі комплексів металів поліпшує розуміння механізмів ферментативного каталізу та дає змогу розв'язувати багато практичних завдань: від створення нових фармацевтичних засобів (інгібіторів функції металоферментів) до розроблення біоміметичних каталізаторів. Автор проаналізував основні причини низької ефективності сучасних біоміметичних каталізаторів порівняно з їхніми природними прототипами та запропонував шляхи її покращення. Обговорено перспективи застосування біоміметичних каталізаторів у різних процесах, зокрема фіксації азоту, фотокаталітичного розщеплення води та отримання «зеленого» водню («штучного фотосинтезу»), гідролітичного знешкодження фосфорорганічних екотоксикантів та аналогів бойових отруюючих речовин тощо.

Сучасна українська хімічна термінологія та номенклатура неорганічної та координаційної хімії були темою пленарної доповіді професора, доктора хімічних наук, декана факультету природничих наук Національного університету «Києво-Могилянська академія» **Олександра Голуба** – фахівця в галузі координаційної та фармацевтичної хімії. А крім цього Олександр Голуб є хіміком-термінологом, послідовником справи свого батька – професора Андрія Голуба – одного з творців української хімічної тер-

мінології та номенклатури в неорганічній хімії. Олександр Андрійович надав у доповіді коротку історичну довідку про розвиток систематики і української термінології в неорганічній та координаційній хімії, згадав фахівців української наукової термінології Івана Горбачевського, Олени Курило, Анатолія Вовка, Андрія Голуба, який створив підвалини сучасної хімічної термінології і номенклатури неорганічної хімії; Михайла Корнілова, Миколу Василюгу-Дерипаса – також послідовника Андрія Голуба. Науковий внесок самого автора доповіді – він запропонував основні засади впровадження міжнародної хімічної термінології та номенклатури IUPAC в українську термінологію та номенклатуру в неорганічній хімії, навів багато прикладів більш вдалих, з його точки зору, українських хімічних термінів. Українська хімічна термінологія та номенклатура потребують постійної уваги та вдосконалення, що, безперечно, є важливим завданням в плані точності і ясності термінів, інтеграції з міжнародними стандартами для забезпечення ефективного обміну інформацією та співпраці, для ефективного навчання та засвоєння знань у галузі хімії, зокрема для навчального процесу школярів і студентів.

Доповідь **Світлани Орисик** – доктора хімічних наук, провідного наукового співробітника Відділу хімії комплексних сполук ІЗНХ НАН України присвячено п,п-хелатним комплексам Pd(II), Pt(II), Ag(I) та Cu(I) на основі N-алілзаміщених тіосечовин: їхнім спектральним характеристикам та біологічній активності. Такі сполуки є актуальними для розроблення протипухлинних і антибактеріальних агентів нового покоління, а також у препаратив-

ній хімії як каталізатори гідрування або окиснення олефінів. π -Комплекси Pd(II) і Pt(II) привернули її увагу як потенційні протипухлинні агенти, оскільки вони структурно подібні до широко відомого протипухлинного препарату *цисплатину*, стабільні в широкому діапазоні pH і розчинні у фізіологічному розчині за низьких концентрацій. На відміну від *цисплатину*, донорними атомами-носіями в синтезованих комплексах є «м'які» атоми сірки карботіоамідної групи і ще «м'якші» атоми вуглецю алільного фрагмента. Така структура забезпечує реалізацію «ефекту антисимбіозу в *транс*-впливі» Пірсона та перешкоджає зв'язуванню таких сполук із «м'якими» атомами інших тіолвмісних речовин, які присутні в цитоплазмі крові (глутатіон, цистеїн та ін.), що, як наслідок, дозволить їм досягти ДНК – основної фармацевтичної мішені. За результатами біотестів *in vitro* та *in vivo* отримані авторами комплекси виявилися більш ефективними, ніж *цисплатин*, як за показниками IC₅₀, так і за дією на клітини Hela (карциноми шийки матки), мікросфероїди молочної залози MCF7, карциноми легенів Льюїса, лейкемії мишей та клітини раку легенів лінії NCI-H69/CPR, до яких *цисплатин* резистентний. Найкращими цитостатиками виявилися комплекси, що містять донорний центр, не залучений до координації, який може утворювати додаткові водневі (або інші нековалентні) зв'язки з молекулами ДНК, що зумовлює більшу стабільність таких сполук. Це може зменшити розпізнавання таких адуктів системами репарації ДНК і уникнути перехресної резистентності з існуючими препаратами платини. Такі сполуки мають значний потенціал для

їхніх подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*, а також перспективу стати основним компонентом у розробленні протипухлинного препарату нового покоління.

Доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник, керівник Відділу хімії комплексних сполук ІЗНХ НАН України **Віктор Черній** – відомий спеціаліст у галузі координаційної хімії макроциклічних сполук і гібридних структур на основі фталоціанінових комплексів, споріднених до біологічно активних порфіринів та тривимірних каркасних клатрохелатних комплексів. Його доповідь на конференції від колективу дослідників із вищезазначеного інституту, а також Київського національного університету імені Тараса Шевченка та Інституту низьких температур і структурних досліджень Польської академії наук (Вроцлав, Польща) стосувалася саме синтезу та біологічної активності фталоціанінових комплексів металів, які знаходять широке застосування у найрізноманітніших галузях науки та техніки. Галузі їхнього застосування залежать від багатьох факторів. Основними з них є природа центральних атомів металів, наявність певних заміників, анельованих кілець, гетероатомів у складі макроциклу та інших. Фталоціаніновий макроцикл і його центральний атом металу є зручною синтетичною платформою для створення дуже широкого кола сполук із наперед заданими властивостями. Автор зосередив увагу на можливості використання хімічних властивостей центральних атомів металів фталоціанінового макроциклу для їхнього застосування в біологічних дослідженнях та медицині. Продемонстровано, що фталоціанінові комплекси цирконію та гафнію з координованими

гальною, сульфосаліциловою та хромотроповою кислотами проявляють високу протипухлинну активність.

У сучасній координаційній хімії нового тисячоліття, як свідчить аналіз наукової літератури, увагу дослідників дещо переміщено від класичних мономерних комплексів до гетероядерних та багатолігандних сполук, що пов'язано, насамперед, з інтенсивним пошуком нових функціональних матеріалів: оптичних та магнітних, біологічно активних речовин, хімічних сенсорів, каталізаторів технологічних та біохімічних процесів. Також заслуговують на увагу синтезовані змішанолігандні комплекси Co(II), які інтенсивно вивчають в останні десятиліття як потенційні протигрибкові та антибактеріальні засоби, оскільки гетеролігандні структури відіграють важливу роль у біологічних процесах. Викликають інтерес і гетерометалеві комплекси 3-d і 4-f-металів із карбоновими кислотами та нейтральними N-донорними лігандами як прекурсори для отримання складних оксидів. Саме через актуальність цих досліджень у тезах доктора хімічних наук, завідувачки Відділу гетерофазного синтезу неорганічних сполук і матеріалів ІЗНХ НАН України **Олени Трункової** зі співавторами йде мова про синтез і всебічне дослідження структури нових мультілігандних /гетерометалевих комплексів Co(II) та Nd(III) з бурштиноюватою кислотою, піридином і фенатроліном: $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \cdot 2\text{Py}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I); $[\text{Co}(\text{Phen})_3\text{Nd}_2(\text{NO}_3)_{11}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II). Комплекси було синтезовано вперше методом самозбірки і повністю охарактеризовано за допомогою елементного аналізу, UV-VIS та ІЧ-спектроскопії, рентгенівської кристалографії та термічного аналізу.

Упродовж останніх років **Олександра Козачкова**, кандидат хімічних наук, старша наукова співробітниця разом із колегами з ІЗНХ НАН України та інших наукових закладів приділяють значну увагу дослідженням взаємодії комплексів Паладію(II), а саме K_2PdCl_4 , $\text{cis-Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2$ з дифосфоновими та аміно-дифосфоновими кислотами, вивченню їхнього складу, будови та біологічної активності. Увагу зумовлено тим, що Паладій є одним із перспективних металів платинової групи, сполуки якого поряд із високою протипухлинною активністю проявляють нижчу за *цис*платин токсичність. Синтез та дослідження комплексних сполук металів з амінополіфосфонатами (APPs) також викликають інтерес завдяки їхньому широкому застосуванню в промисловості, сільському господарстві та медицині. В роботі Олександри Козачкової, представлений на конференції, методами рН-потенціометрії, електронної та ЯМР³¹P-спектроскопії досліджено комплексоутворення K_2PdCl_4 з етилендіамінтетра-(метиленфосфонову) кислотою (*edtmp*, H_8L), яка завдяки спорідненості до кісткового матриксу проявляє здатність накопичуватися в місцях ураження кісткової тканини злоякісною пухлиною або метастазами. Встановлено, що в системах $\text{Pd}(\text{II})$ -*edtmp*=1:1 утворюються комплекси еквімолярного складу $[\text{PdH}_4\text{LCl}_2]^{4-}$, $[\text{PdH}_3\text{LCl}]^{4-}$, $[\text{PdH}_2\text{LCl}]^{5-}$, $[\text{PdHLCl}]^{6-}$ та $[\text{PdLCl}]^{7-}$, для яких розраховано константи утворення, визначено склад внутрішньої координаційної сфери та побудовано діаграми розподілу рівноважних концентрацій залежно від рН розчину.

Вивчення структури місткового комплексу ванадію (V) із N фенілацетогідрокса-

мовою кислотою – тема дослідження групи співробітників Відділу хімії комплексних сполук ІЗНХ НАН України на чолі з канд. хім. наук **Людмилою Коваль**. Ванадій належить до біологічно значимих елементів, що зумовлює перспективність застосування його сполук для лікування таких складних захворювань, як рак, діабет, різні інфекційні та інвазійні ураження. За численними експериментальними даними комплекси ванадію з органічними лігандами є більш ефективними порівняно з неорганічними сполуками. У зв'язку з цим синтез та дослідження металохелатів V(V) із гідроксамовими кислотами, що потенційно можуть проявляти гіпоглікемічну активність, є актуальним завданням. У тезах Людмили Коваль із співавторами описано будову нового місткового біядерного комплексу оксованадію із N-фенілацетогідроксамовою кислотою. За даними РСА, координаційні поліедри атомів металу являють собою викривлені октаедри, які утворені за рахунок чотирьох атомів кисню від двох депротонованих фрагментів гідроксамової кислоти, одного атома кисню від оксогрупи та місткового атома кисню. Останній зв'язує між собою в молекулі два симетричні фрагменти $[\text{VO}(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2)_2]$. У кристалі молекули утворюють тривимірну сітку, в якій сусідні молекули з'єднано С-Н...п взаємодіями між фенільними замісниками.

За напрямком «**Фізико-неорганічна хімія, нанохімія**» запрошену пленарну доповідь виголосив академік НАН України Петро Стрижак, представлено доповіді докторів хімічних наук Катерини Тереміленко, Наталії Русакової, доповіді інших учасників форуму стосувалися синтезу нових сполук, потенційних функціональних матеріалів

із прогнозованими властивостями, люмінесцентних матеріалів, дослідження нанодисперсних оксидних сполук, нанобіотехнологій і біокомпозитних систем. У збірнику матеріалів конференції представлено 12 тез стендових доповідей.

Своїми поглядами на роль неорганічних наноматеріалів для вирішення важливих завдань гетерогенного каталізу поділився з учасниками і слухачами конференції академік **Петро Стрижак** – керівник Відділу каталітичних синтезів на основі одновуглецевих молекул Інституту фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України. Петро Стрижак є добре відомим вченим у галузі фізичної хімії. Його наукові праці спрямовано саме на розвиток сучасних уявлень про зв'язок між фізико-хімічними та розмірними характеристиками різних наноматеріалів: нанопоруватих систем, вуглецевих нанотрубок, графену і графеноподібних структур, композитних матеріалів із метою створення нових гетерогенно-каталітичних процесів і катализаторів. У доповіді продемонстровано, що використання різноманітних неорганічних наноматеріалів і координаційних сполук у каталізі призводить до виготовлення вискоєфективних каталітичних систем, які сприяють вирішенню проблем великомасштабної хімії, отриманню цінних органічних сполук із біомаси, створенню катализаторів спалювання вуглеводневого палива, використанню та розвитку водневої енергетики тощо.

Доповідь професорки, доктора хімічних наук **Катерини Тереміленко** та члена-кореспондента НАН України **Миколи Слободяника** (Київський національний університет імені Тараса Шевченка) «Досягнення та перспективи використання в розробленні

люмінофорів на основі шаруватих фосфато-молібдатів та фосфато-вольфраматів» присвячено отриманню мікро- та монокристалічних порошків люмінофорів на основі фосфато-молібдатів рідкісноземельних та лужних елементів, стекол та композитів на їхній основі як перспективних люмінесцентних покриттів для світлодіодів. За допомогою ІЧ- та КР-спектроскопії встановлено координаційне оточення склаутворюючого агента та модифікаторів. Для розглянутих стекол встановлено оптимальну концентрацію європію(III) як активатора та вивчено вплив вмісту європій(III)-оксиду на стабільність утворених стекол. Під час доповіді показано вплив співвідношення вихідних компонентів на формування кристалічних або рентгеноаморфних матеріалів на люмінесцентні властивості. Вперше показано якісну кореляцію між абсолютним квантовим виходом люмінесценції та ступенем деформації координаційного оточення європію(III) для твердих розчинів на основі фосфат-молібдату європію та показано найвище значення абсолютного квантового виходу 99 %.

У тезах доповіді провідної наукової співробітниці Відділу хімії лантанідів Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України **Наталії Русакової** зі співавторами мова йде про нові люмінесцентні матеріали ближнього інфрачервоного діапазону на основі комплексів лантаніду (III). Сучасні технології широко використовують магнітні та спектроскопічні властивості іонів лантанодів, зокрема, їхню здатність генерувати інтенсивну люмінесценцію в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIR), що активно використовують у будь-якій сучасній галузі волокон-

но-оптичних телекомунікацій. Метою дослідження був синтез гібридних матеріалів на основі органічних полімерів (поліметилметакрилат) або неорганічних полімерів (SiO_2) у поєднанні з різними типами їхніх зв'язків, легованих комплексами лантанодів, та встановлення зв'язку між їхньою структурою, емісійними та біологічними характеристиками. Як результат – розроблено методи отримання нових фотостабільних люмінесцентних матеріалів на основі тетрапірольних і лантанід-тетрапірольних сполук, а також матеріалів, що містять амінополікарбоксилати лантанодів із високою інтенсивністю 4f-люмінесценції. У матеріалах, що містять Nd(III) та Yb(III), люмінесценцію 4f було виявлено в ІЧ-області. Досліджувані зразки гібридного матеріалу характеризують досить високим рівнем антибактеріальної активності щодо пригнічення росту *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*.

Доповідь представниці наукової школи Анатолія Білоуса «Хімія твердого тіла», кандидата хімічних наук **Юлії Шлапи** (ІЗНХ НАН України), колег з Інституту експериментальної фізики Академії наук Словаччини та Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України «Біосумісні композити C@CeO_2 : синтез, характеристика, оцінка біоактивності» охоплювала результати комплексних досліджень нанокompозитів C@CeO_2 , які проявляють водночас сорбційний потенціал та біоактивність на прикладі антиоксидантної та радіопротекторної дії. В доповіді продемонстровано результати детальної фізико-хімічної характеристики композитів, показано залежності між фізико-хімічними параметрами

та біоактивністю таких композитів. Було зазначено, що поєднання двох компонентів у композиті забезпечує підвищену антиоксидантну та радіопротекторну дію запропонованих композитів порівняно з індивідуальними частинками за рахунок синергії властивостей вуглецю та церій-діоксиду у композиті.

Виступ молодого дослідника **Артема Бабенка** представлено від групи науковців Відділу хімії функціональних неорганічних сполук Фізико-хімічного інституту імені О. В. Богатського НАН України. Завідувач і співавтор доповіді – **Віктор Зінченко**, доктор хімічних наук, відомий фахівець досліджень у галузі неорганічної і фізичної хімії халькогенідів металів, оксидів та інших сполук рідкісноземельних металів, оптичних матеріалів, створення та впровадження плівкоутворюючих матеріалів для інфрачервоної оптики. В доповіді розглянуто проведені авторами дослідження наноструктурування в системах $\text{SiO} - \text{GeO}_2 - \text{B}_2\text{O}_3$ та $\text{SiO} - \text{ZnO}$ та характер впливу добавки B_2O_3 на процеси, що відбуваються при взаємодії в цих системах. Моноксид кремнію SiO є цікавим об'єктом і він має практичне застосування. Для ідентифікації продуктів взаємодії використовували методи рентгенівської дифракції, електронної спектроскопії дифузного відбиття в діапазоні 400–2500 нм та ІЧ-спектроскопії (4000–200 cm^{-1}). Систему $\text{SiO} - \text{GeO}_2$ розглянуто як перспективний матеріал для оптики ІЧ-діапазону спектра.

За напрямком *«Матеріали подвійного призначення, альтернативні джерела енергії, зелена хімія»* запрошені пленарні доповіді виголосили академік НАН України Анатолій Білоус (про неї йшлося вище),

професор Руслан Марійчук. Крім цього, було представлено усні та стендові доповіді, в яких йшлося про синтез речовин для сучасних енергоекологічних технологій, методів або досліджень стосовно захисту довкілля, ґрунтових вод тощо. На сьогодні розвиток відновлювальних джерел енергії набирає обертів, у зв'язку з чим пошук економічно ефективних і екологічно безпечних відновлювальних джерел енергії залишається надзвичайно важливим завданням.

Професор **Руслан Марійчук**, завідувач кафедри екології Пряшівського університету (Словаччина), у виголошеній доповіді представив літературні та власні останні дослідження в зеленому синтезі плазмонних наночастинок (НЧ), які привернули увагу наукового співтовариства своїми унікальними фізичними та хімічними властивостями через нанорозміри, велику площу поверхні, можливостями різноманітних застосувань, у тому числі у наномедицині як агенти доставки ліків або активні терапевтичні системи для різних захворювань. Синтетична хімія НЧ рухається в напрямку розроблення екологічних процедур з метою зменшення утворення відходів і підвищення їхньої безпеки та біосумісності. «Зелені» маршрути є більш економічними, екологічно чистими, не вимагають дорогого обладнання, оскільки відновники та блокуючі агенти отримують із біологічних джерел, наприклад, рослин, грибів та мікроорганізмів. Основні наночастинок, що утворюються за допомогою зеленого підходу, – це наночастинок металів, зокрема благородних металів, таких як Au , Pt та Ag , отримуються шляхом відновлення солей металів з позитивного ступеня окиснення до

нуля у водних розчинах із використанням фітосполук (рослинних екстрактів). Морфологію НЧ Au та Ag, отриманих таким чином, а також виділені з рослин поліфеноли, обговорено в рамках синтезу НЧ із відгукми в інфрачервоному діапазоні. Результати їхніх характеристик, виконані за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії, енерго-дисперсійної рентгенівської спектроскопії та фототермічних експериментів, автор представив як основу для використання НЧ у наномедицині як фототермічних агентів і систем доставки ліків.

Доповідь **Григорія Дмитріва** від імені колег зі Львівського національного університету ім. Івана Франка, Технологічного інституту Карлсруе, Інституту прикладних матеріалів (Німеччина) та Університету Альберта (Канада) присвячено аналізу оптичних властивостей інтерметалідів у системах Li-{Cu, Ag, Zn}-{Al, Ga, In} із метою пошуку нових сполук, які мають цінні властивості, зокрема, кольорові забарвлення, але отримані з використанням менш дорогих компонентів. Автори дослідили взаємозв'язок між кольоровим забарвленням сплавів інтерметалідів та їхнім хімічним складом і структурними особливостями. Встановлено загальну тенденцію зміни кольору сплавів на прикладі твердих розчинів $\text{Li}_x(\text{Ag}_{0.5}\text{In}_{0.5})_{1-x}$, $\text{Li}_x(\text{Ag}_{0.25}\text{In}_{0.75})_{1-x}$, $\text{Li}_x\text{In}_{1-x}$ та $\text{Li}_{0.5}(\text{Ag}_{1-x}\text{In}_x)_{0.5}$ від жовтого через червоний, фіолетові і сині тони до сірого зі зростанням значення концентрації валентних електронів (VEC). Також зміна кольору сплавів відбувається в областях гомогенності суцільних твердих розчинів у системах Li-Zn-(Al,Ga). В результаті запропоновано кольорові інтерметаліди, які можна отримати без дорогоцінних металів і які були б

привабливими для використання: LiCu_2Al (червоний), LiCu_2Ga (жовтий), Li_2ZnGa (фіолетовий) та Li_2ZnIn (світло-блакитний).

Колектив дослідників у складі **Дмитра Софронова** з Інституту монокристалів НАН України та його колег з інших наукових закладів НАН України та Німеччини представили у вигляді тез на обговорення доповідь на дуже актуальну тему – розроблення нетрадиційних джерел електроенергії, а саме синтезу сполук для сонячних батарей. Пряме перетворення сонячної енергії в електрику є однією з найважливіших і найперспективніших альтернатив невідновлюваним видам палива (газу та вугілля) і, на думку багатьох експертів, стане одним із найбільших постачальників електроенергії до кінця століття. Найкращими прикладами, відомими з літератури, є тонкоплівкові сонячні батареї на основі CdTe і CuIn(Ga)Se_2 . Шпінелі складу AB_2X_4 (A – Mg, Ca, Zn, Cd, Pb, Hg; B – Sc, Y, Ga, In; X – S, Se, Te) також розглядають як перспективні матеріали для виготовлення фотоелектричних перетворювачів. Основним обмежувальним фактором у їхньому дослідженні та застосуванні є безпосередня підготовка матеріалів. Нині основним методом синтезу є взаємодія елементів у запаяних під вакуумом кварцових ампулах за 800–1100°C. Автори доповіді успішно синтезували халькогенідні шпінелі з формулою ZnB_2X_4 (де B – Ga або In, а X – S або Se). Процес синтезу проводили в запаяних кварцових ампулах за температури 800–950°C у вакуумі протягом чотирьох діб. Таким чином синтезували темно-червоний ZnIn_2Se_4 , оранжевий ZnGa_2Se_4 , жовтий ZnIn_2S_4 і білий ZnGa_2S_4 та дослідили їхні оптичні властивості, які підтверджують їхню перспективність.

Важливим завданням сучасної хімії і хімічного матеріалознавства є розроблення нових речовин для створення елементів для перетворення сонячної енергії в електричну. В цьому аспекті перспективними є орґано-неорґанічні перовськіти. Науковий співробітник Відділу хімії твердого тіла ІЗНХ НАН України, доктор філософії **Павло Торчинюк** від імені свого та колег по «цеху» зробив усне повідомлення, присвячене саме синтезу та дослідженням властивостей орґано-неорґанічних перовськітів з ахіральними та хіральними катіонами різної просторової будови. Авторами доведено, що незалежно від співвідношення вихідних реагентів PbI_2 та $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{I}$, у розчиннику DMSO утворення перовськіту $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ зі структурою 3D відбувається через утворення та розкладання 4-х проміжних сполук за подібними схемами. Зі збільшенням співвідношення вихідних реагентів зростає температура утворення однофазного перовськіту. Встановлено, що умови синтезу суттєво впливають на мікроструктуру, структурні та електрофізичні характеристики. Показано можливість підвищення стійкості орґано-неорґанічного перовськіту до дії зовнішніх чинників (вологи, кисню). На основі фізичних характеристик хіральних молекул розроблено методику передбачення можливості утворення хіральних перовськітів різної структури. Отримано хіральний перовськіт DABCO- PbI_3 з 1D-структурою та визначено його структурні характеристики.

Доповідь молодого спеціаліста, доктора філософії, наукового співробітника **Івана Лісовського** та його колег також із Відділу хімії твердого тіла ІЗНХ НАН України мала назву «Розроблення композитного

твердого електроліту на основі полівініліденфториду та наночастинок NASICON для літієвих акумуляторів». Дослідження присвячено розробленню технології виготовлення літій-провідних плівок на основі полівініліденфториду (PVDF), наповнених LiClO_4 і наночастинами $\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ti}_{1.7}(\text{PO}_4)_3$ зі структурою NASICON та дослідженню їхніх електрохімічних характеристик. Продemonстровано, що мембрани на основі PVDF мають низку переваг, порівняно з комерційними мембранами Celgard 2400 і є перспективними для розроблення ЛІА з високою щільністю енергії, а отримані результати дають підстави для подальших досліджень, спрямованих на оптимізацію складу та технології виготовлення композитного твердого електроліту на основі PVDF та LATP.

Окремо можна виділити дві доповіді, представлені на конференції як матеріали підготовлених до захисту докторських дисертацій.

Темою доповіді доцента кафедри неорґанічної хімії УжНУ **Мар'яна Сабова** було дослідження фазових рівноваг та властивостей сполук у халькогенідних системах Ti , Sn і Pb . Бінарні халькогеніди Ni (I), Sn (II) і Pb (II) викликають значний інтерес завдяки своїм унікальним хімічним і фізичним властивостям, у тому числі напівпровідниковим і оптичним, а також як базові об'єкти фундаментальних досліджень. Бінарні халькогеніди Стануму (II) і Плюмбуму (II) і тверді розчини на їхній основі є одними з основних матеріалів сучасної ІЧ-оптоелектроніки, які використовують для створення інжекційних гетеролазерів, світлодіодів і фотодетекторів, що працюють в середньому і далекому інфрачервоному діапазоні.

Бінарні селеніди і телуриди Tl , Sn і Pb і потрійні халькогеніди Tl_4MeX_3 ($Me - Sn, Pb$; $X - S, Se, Te$) виявляють термоелектричні властивості. Зокрема, телуриди Sn і Pb є класичними термоелектричними матеріалами, тоді як потрійні телуриди $Tl_4Sn(Pb)Se_3(Te_3)$ мають дуже низьку фонову теплопровідність. Крім цього, часто найкращі фізичні параметри спостерігають не в окремих сполуках, а у твердих розчинах. Метою дослідження було вивчення закономірностей взаємодії в халькогенідних системах талію, олова, свинцю та встановлення перспективних за своїми параметрами фаз, що в них реалізуються.

У доповіді кандидата хімічних наук ІЗНХ НАН України **Олександри Бережницької** «Будова та властивості мономерних та полімерних координаційних сполук лантанідів» розглянуто нові підходи до синтезу сполук із комплексом заданих властивостей, що є актуальною проблемою синтетичної хімії сьогодення завдяки широкому використанню координаційних сполук лантанідів як попередників люмінесцентних матеріалів (люмінесцентних сенсорів, емісійних зондів в оптичній спектроскопії та мікроскопії, контрастних речовин у магнітно-резонансній томографії (МРТ), сцинтиляційних матеріалів тощо). Авторка синтезувала низку нових лігандів на основі β -дикетонів, вибір яких зумовлено високою стабільністю β -дикетонатних комплексів, низькою дентатністю лігандів, а також високими емісійними властивостями, та низку полімерних сполук на основі металокомплексів лантанідів – гетеролігандних координаційних сполук $Pr(III)$, $Nd(III)$, $Sm(III)$, $Gd(III)$, $Eu(III)$, $Tb(III)$, $Dy(III)$, $Ho(III)$, $Er(III)$, $Tm(III)$ та метало-

полімерів на їхній основі. Досліджено їхню будову і люмінесцентні властивості, знайдено параметри, варіюючи які можна змінювати фізико-хімічні характеристики люмінесцентних матеріалів. Показано, що для синтезованих комплексів і металополімерів час життя збудженого стану в 2–2,5 рази більший порівняно з насиченими β -дикетонами.

На завершення конференції у загальній дискусії виступили Роман Гладишевський, Анатолій Білоус, Олександр Голуб, Ігор Барчій. Вчені констатували високий рівень виголошеного і представленого у постерах наукового матеріалу, новизну і різноплановість доповідей – суто неорганічні твердотільні об'єкти, металокомплекси, нанохімія, фундаментальний, технологічний, матеріалознавчий і медичний (фармацевтичний) напрям досліджень координаційної хімії. У повному обсязі від заявленої представлено стендову частину доповідей (постери), у тому числі з досить активною участю молодих дослідників.

Оргкомітет підготував сертифікати всім зареєстрованим учасникам конференції, а також нагородив дипломами за високий рівень наукових досягнень 5 молодих вчених – авторів кращих усних і стендових доповідей – Юлію Шлапу (ІЗНХ НАНУ), Артема Погодіна (УжНУ), Андріану Іванушко, Богдана Коротошина та Назара Саїдова (ЛНУ).

На конференції було прийнято за основу постанову, в якій підсумовано, що наукові дослідження в галузі неорганічної хімії, координаційної хімії, кристалохімії, хімії твердого тіла, фізико-неорганічної хімії, нанохімії є актуальними і за можливості спрямованими на підвищення обороно-

здатності України, зокрема через синтез відповідних сполук і розроблення матеріалів на їхній основі, створення екологічних та енергозберігаючих технологій для захисту довкілля від забруднення, соціально-економічний розвиток країни, впровадження інноваційних підходів. А також визначено наступні рекомендації на майбутнє:

- намагатися, за можливості, залучати більшу кількість науковців до участі в різних форумах в очній формі;
- продовжити практику заслуховування наукових доповідей за тематикою докторських дисертаційних досліджень;
- використовувати при представленні наукових результатів у публікаціях та доповідях українську та міжнародну хімічну термінологію, започаткувати створення відповідного навчально-методичного інтернет-ресурсу;
- запровадити практику створення та реалізації спільних освітньо-наукових про-

грам академічних інститутів та закладів вищої освіти;

- посилити співпрацю академічних, освітніх установ України та закордонних партнерів для ефективного використання матеріально-технічної бази;
- затвердити звіт Наукової ради НАН України з проблеми «Неорганічна хімія», роботу визнати задовільною.
- наступну XXII Міжнародну конференцію з неорганічної хімії провести у Луцьку або Івано-Франківську орієнтовно у 2027 році.



Оргкомітет висловив щиру подяку працівникам кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і зокрема професору Ігорю Барчію за успішну організацію і проведення конференції в умовах сьогодення.



Рис.1. Відкриття XXI Міжнародної конференції з неорганічної хімії (XXI ICICU)

Fig.1. Opening of the XXI International Conference on Inorganic Chemistry (XXI ICICU).

INORGANIC CHEMISTRY IN THE MIRROR OF TODAY**(according to the materials of the 21st International Conference of Inorganic Chemistry of Ukraine (XXI ICICU))****Larysa Koval**

*V.I. Vernadskyi Institute of General and Inorganic Chemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Ave. Akademika Palladina, 32/34, Kyiv 03142,
Ukraine
email: koval@ionc.kiev.ua*

The article contains an overview of invited, plenary, oral and other reports of modern research in the field of inorganic chemistry, presented at the XXI International Conference on Inorganic Chemistry of Ukraine (XXI ICICU), which took place on June 3–6, 2024 in the city of Uzhgorod on the basis of the Uzhhorod National university. Research is grouped into four areas: chemistry of inorganic and coordination compounds, including medical and pharmaceutical chemistry; characteristics and properties of new inorganic substances, crystal chemistry; physical-inorganic chemistry and nanochemistry; dual purpose materials, alternative energy sources, «green» chemistry.

Plenary reports at the conference were delivered by: academicians of the National Academy of Sciences of Ukraine, Anatoliy Belous (V.I. Vernadsky Institute of General and In-

organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine), Yulian Vysochanskii (Uzhhorod National University), Roman Gladyshevsky (Ivan Franko National University of Lviv), corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine Ihor Fritsky (Taras Shevchenko National University of Kyiv), professors: Ihor Barchiy (Uzhhorod National University), Viktor Hlukhyy (Technical University of Munich, Germany), Oleksandr Golub (National University of Kyiv-Mohyla Academy), Ruslan Mariychuk (Pryashov University, Slovakia), Olena Martsynko (I.I. Mechnikov National University of Odessa), Michal Piasecky (Jan Dlugosz University in Częstochowa, Poland) and others.

The conference materials (ISBN 978-617-8321-25-3) have published abstracts of 115 reports of the conference participants (<https://www.xxi-icicu.online>).

The general discussion and resolution concluded that scientific research and reports presented in the field of modern inorganic chemistry are relevant and, to the extent possible, aimed at increasing the defense capability and economic development of Ukraine. A resolution was adopted with recommendations for topical chemical research for the future and a number of other expedient measures.

Key words: inorganic chemistry, chemistry of coordination compounds, crystal chemistry, solid-state substances, nanomaterials.

Стаття надійшла 11.01.2025.