

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

УКРАЇНСЬКИЙ ХІМІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6

Том 91 / Vol. 91

2025

<https://ucj.org.ua>

UKRAINIAN
CHEMISTRY
JOURNAL

Зміст

НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Володимир Михайленко, Олексій Антонов

МЕХАНІЗМ НАКОПИЧЕННЯ СПОЛУК ФЕРУМУ У ВИСОКОМІНЕРАЛІЗОВАНИХ
ШАХТНИХ ТА КАР'ЄРНИХ ВОДАХ ТА ОЧИЩЕННЯ ЇХ ЕЛЕКТРОЛІЗОМ 3

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Дзяньлінь Хань, Аліція Взорек, Карел Д. Кліка, Таїзо Оно, Вадим А. Солошенок

СУЧАСНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ АЛІФАТИЧНІ
ФТОРВМІСНІ ГРУПИ 15

ХРОНІКА

О. Б. Веліченко, В. С. Проценко

З НАГОДИ 85-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

Д. Х. Н., ПРОФ. Ф. Й. ДАНИЛОВА 55

Лариса Коваль

КОРИФЕЙ КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ АКАДЕМІК АНТОН ДУМАНСЬКИЙ

(до 145-річчя від дня народження) 58

Contents

INORGANIC CHEMISTRY

Volodymyr Mykhaylenko, Oleksii Antonov

THE MECHANISM OF ACCUMULATION OF FERRUM COMPOUNDS
IN HIGHLY MINERALIZED MINE AND QUARRY WATERS
AND THEIR PURIFICATION BY ELECTROLYSIS. 3

ORGANIC CHEMISTRY

Jianlin Han, Alicja Wzorek, Taizo Ono, Karel D. Klika, Vadim A. Soloshonok

MODERN PHARMACEUTICAL DRUGS FEATURING ALIPHATIC
FLUORINE-CONTAINING GROUPS.. 15

CHRONICLE

O.B. Velichenko, V.S. Protsenko

ON THE 85TH ANNIVERSARY OF DR. CHEM. SCI., PROF. F.I. DANILOV. 55

Larysa Koval

THE LUMINARY OF COLLOIDAL CHEMISTRY ACADEMICIAN ANTON DUMANSKY
(to the 145th anniversary of his birth). 58

THE MECHANISM OF ACCUMULATION OF FERRUM COMPOUNDS IN HIGHLY MINERALIZED MINE AND QUARRY WATERS AND THEIR PURIFICATION BY ELECTROLYSIS.

Volodymyr Mykhaylenko, Oleksii Antonov

*¹A.M. Pidhorny Institute of Mechanical Engineering Problems, NAS of Ukraine,
2/10 Pozharsky St., 61046 Kharkiv, Ukraine
e-mail: port342017@gmail.com*

The mechanism of accumulation of dissolved iron compounds in groundwater and brines under the influence of sulfate reduction and the resulting decrease in the redox potential is considered. The mechanism under consideration has been experimentally confirmed. A method of extraction of sulfides and ferrum-containing compounds by electrochemical oxidation using an inert anode is proposed. The technology for obtaining an inert anode based on manganese and lead oxides, stable in most natural waters and brines, which does not contain noble metals and their compounds, is described. The specified technology involves the deposition of manganese dioxide on a titanium base by thermal decomposition of manganese nitrate. After that, the base is covered with a thin layer of PbO_2 by electrodeposition from an alkaline complex electrolyte, and then with a thick layer of the same oxide by electrodeposition from a nitrate electrolyte. It has been established that the contact of an alkaline complex electrolyte with the active surface of metallic lead can significantly reduce the formation of bottom deposits during electrodeposition. It is shown how interruption of the current during the electrodeposition of such an anode can reduce its porosity and increase its stability. The process of iron removal and sulfide extraction from highly mineralized mine and quarry waters has been studied. It has been theoretically calculated and experimentally confirmed that the electricity consumption for the iron removal process of such waters does not exceed $1 \text{ kW}\cdot\text{h}/\text{m}^3$. An example of the application of the method of electrochemical iron removal and sulfide extraction from highly mineralized brines with their subsequent resource-saving processing and obtaining water for power supply of energy facilities and commodity mineral salts is given.

Keywords: Sulfate reduction, ferrum removal, sulfide removal, electrolysis, mine waters and brines.

INTRODUCTION. Almost all mining and industrial regions of Ukraine are water-deficient. For the needs of industry, in particular, thermal power engineering, a significant amount of drinking water is used in these regions. At the same time, large amounts of water are pumped out of mines, including closed ones, and quarries. But these waters are contaminated with mineral impurities and cannot be used for technical needs without deep purification, in particular demineralization. The calculation of possible environmental damage from the discharge of only brines from quarries and tailings ponds of the Kalush mining and industrial region into surface water bodies, carried out according to the methodology (Methodology, 2009), shows that such damage exceeds 3 billion UAH.

There is a method for purifying highly mineralized waters and brines with the production of impurities in the form of marketable by-products (Tarelin A.O., 2018). However, in most cases, such waters contain quantitatively small, but quite dangerous impurities of soluble iron and sulfide compounds. When attempting to subject these waters to mem-

brane demineralization without prior removal of iron and sulfides, the latter are deposited on the surface of the membranes, irreversibly disabling them. When attempting to demineralize such waters thermally, sulfides and iron (III) hydroxide are deposited on the heating surfaces in the form of a rocky scale, which can only be removed mechanically. Therefore, preliminary deep extraction of these compounds is necessary.

The mechanism of accumulation of soluble ferrum compounds and sulfides in groundwater and brines is currently not sufficiently studied. There are separate publications describing the mechanism of dissolution of pyrite and chalcopyrite when groundwater flows through restored rocks (Xinfeng Wang, 2021). However, insufficient attention is paid to the processes of dissolution of ferrum compounds from oxidized rocks. These rocks make up the majority of the surface of the earth's crust. They contain trivalent ferrum oxide, which is almost insoluble at pH above 5.0. At the same time, it is in the waters flowing through such rocks that the concentrations of the specified element are relatively high (Table 1).

Table 1.

Main indicators of highly mineralized waters and brines.

Name of water	Indicators, mg/dm ³		
	Ferrous soluble	Sulfides	Total mineralization
Water from the Batkivshchyna mine of the Kryvyi Rih iron ore basin	30,3	17,2	83920
Brine from the Dombrovsky quarry	30,7	15,6	350000
Formation water from oil production wells of the Poltava region	270	18,0	220000

The mechanism of accumulation of soluble ferrum compounds in low-mineralized groundwater in the Netherlands flowing through oxidized clays has been described (van Beek, G.G.E.M., 2021). However, the main focus of this article is on the dissolution and accumulation of FeCO_3 siderite in waters under the influence of low pH, and insufficient emphasis is placed on the role of redox processes.

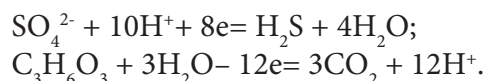
The aim of the work is the theoretical and experimental study of the causes and mechanism of accumulation of ferrum compounds in mine waters and brines, as well as the development of methods and equipment for their removal.

EXPERIMENT AND DISCUSSION OF RESULTS. Calculations of the potentials of redox reactions that occur in salt solutions under anaerobic conditions were carried out using the well-known Nernst formula. The materials for the research were brine taken from the Dombrovsky quarry at a depth of 42 m, a water sample from the Rodina mine of the Kryvyi Rih iron ore basin, and model solutions of a composition similar to the brine composition and groundwater of the Buchach horizon (mineralization 2.5 g/dm^3). The concentrations of the solution components were measured using standard analytical methods.

Manganese nitrate and known nitrate and alkaline complex electrolytes for lead dioxide electrodeposition were used to manufacture inert anode samples (Mykhailenko V.G., 2022).

As a result of the vital activity of bacteria of the genus *Desulfovibrio* and *Desulfotomaculum* (de Rezende J.R, 2013, Osturk M, 2021), in sulfate-containing solutions under anaerobic conditions, in the presence of organic substances, microbiological sulfate reduction

occurs and hydrogen sulfide and free carbonic acid accumulate (Basen M, 2011):



At the same time, a significant decrease in pH and Eh of solutions occurs. Since in a weakly acidic environment hydrogen sulfide is extremely poorly dissociated, the content of S^{2-} ions is small, the solubility product of FeS and FeS_2 is not achieved, and the indicated sparingly soluble compounds cannot be formed (Bozo-Hurtado L, 2013)

Therefore, it was necessary to establish and experimentally substantiate the mechanism of accumulation of iron compounds and sulfides in highly mineralized waters, and then develop a method for extracting these compounds, which, when present together, interfere with the low-waste processing of such waters to obtain purified water for the energy industry and related commercial products. Known technologies for purifying water from such compounds by interaction with air oxygen or ozone (Duranceau S J, 2010 Leszczyński J., 2019) do not work at high mineralization due to poor solubility of gases. There is a known method for extracting iron compounds and sulfides from highly mineralized formation waters by electrocoagulation using iron anodes (Shamsiyev Sh.D, 2019). However, this method is associated with high consumption of anodes, which are products from commercial metal sheets. In addition, it does not allow for deep extraction of dissolved iron compounds, and is generally unsuitable for brines with high mineralization.

Simultaneous removal of sulfides and ferrum compounds from highly mineralized

waters is possible using electrotreatment with inert anodes, but at present this method is too expensive, since it is necessary to use noble metals or titanium coated with a layer of such metals or their compounds as such anodes (Liu L., 2024). The use of graphite as an inert anode for the purification of highly mineralized waters is impractical, since this material is unstable during anodic polarization in the O₂ release mode (Sanches-Sanches T J., 2020). Thus, the next task of the research was to develop a stable inert anode that would not contain noble metals and their compounds. When implementing it, the authors paid attention to low-wear anodes based on manganese and lead dioxides.

Titanium-based anodes coated with a layer of manganese dioxide (MnO₂) do not require a noble metal sublayer (Mohammadi M.). During the thermal decomposition of manganese nitrate, a metallothermal reaction occurs on the titanium surface, and the metallic manganese released as a result dissolves in titanium, forming a penetration solution. Therefore, manganese dioxide obtained by thermal decomposition of manganese nitrate has good adhesion to the titanium base and, at the same time, creates a relief necessary to improve the adhesion to the base of other coatings. Therefore, before applying such a coating to titanium, it is possible not to apply a relief by mechanical treatment, as in other cases. However, manganese dioxide itself is not sufficiently stable during anodic polarization in chloride-sulfate solutions and gradually collapses. Eventually, the active coating becomes porous, the titanium base begins to be covered with a semiconducting film of titanium dioxide, and after that, electrolysis stops due to a significant increase in the anode voltage.

A more stable anode material is lead dioxide (Mukimin A., 2013). However, when it is applied directly to a titanium substrate, during anodic polarization, a relatively rapid diffusion of atomic oxygen to the titanium surface occurs and the substrate is subsequently passivated by a TiO₂ film with increasing voltage and termination of electrolysis (Olesia B., 2017). To significantly increase the service life of such anodes, a thin coating of platinum, iridium or other noble metals and their compounds is applied under the layer of the main oxide coating (Devilliers D., 2003).

Solutions for electrodeposition of lead dioxide of various compositions are known. The most common is an acidic nitrate electrolyte, which is characterized by high stability, allows high current densities (up to 1000 A/m²) and is easy to prepare and use (Mykhailenko V.H., 2022).

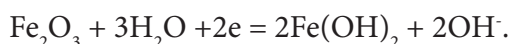
The second group of electrolytes is alkaline plumbite (Mukimin A., 2013) and complex (Mykhailenko V.H., 2022) solutions, which give compact shiny deposits, but only at low current densities (100–200 A/m²). In addition, these electrolytes are kinetically unstable, since after passing a certain amount of electricity (4–5 A·h/dm³ for plumbite electrolyte and 5–6 A·h/dm³ for complex) brick-red bottom deposits fall out of them. Thus, it was necessary to develop a method for obtaining inert anodes and, on their basis, develop a technology for extracting iron compounds and sulfides from highly mineralized wastewater.

The selected water sample from the Rodina mine has a redox potential relative to the hydrogen electrode of 230 mV and pH 5.5, the brine of the Dombrovsky quarry – 270 mV and 5.7, respectively, and the formation water sample – 250 mV and 5.4. At this pH, trivalent

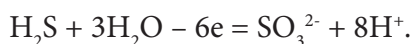
ferric compounds will not dissolve. However, the analysis shows that significant concentrations of divalent ferric compounds in ionic form are present in the solution. According to the Pourbe diagram for ferric compounds, under these conditions, divalent ferric ions are stable.

The following mechanism for the dissolution of oxidized iron-containing rocks was proposed.

When a solution with a low redox potential comes into contact with iron-containing rocks, hydration of trivalent ferric oxide occurs and its reduction occurs according to the reaction:



The equilibrium potential of this reaction is +581 mV. At the same time, hydrogen sulfide is oxidized by the reaction:



This reaction has a potential of (-500) mV. Thus, the potential difference between the oxidation and reduction reactions exceeds 1 V, which is quite sufficient for their spontaneous occurrence.

The formed sulfite ion SO_3^{2-} is used by sulfate-reducing bacteria to oxidize a new amount of organic matter

The formed iron (II) hydroxide interacts with carbon dioxide to form soluble iron bicarbonate $\text{Fe}(\text{HCO}_3)_2$. This mechanism is similar to that described in the literature (van Beek, G.G.E.M., 2021), however, it clearly links the accumulation of ferrum bicarbonate (and not siderite, which is poorly soluble) not only with pH, but also with the low redox potential of the system.

The described mechanism of dissolution of Fe_2O_3 was experimentally confirmed during laboratory studies.

The experiments were performed on three model solutions, the composition of which simulated brackish water with a mineralization of 2.5 g/dm^3 (solutions 1 and 2) and brine with a mineralization of 305 g/dm^3 (solution 3). Sodium sulfide and sodium bicarbonate were added to solutions 2 and 3 and then neutralized with hydrochloric acid to pH 5.7, thus reproducing the conditions in groundwater. Solution 1 was treated in the same way, but instead of sodium sulfide, a similar amount of sodium bicarbonate was added. The solutions were brought into contact with an ferrum-containing substance, in this experiment with freshly deposited trivalent ferric hydroxide. The results of the studies (Fig. 1) show that in the absence of a reducing medium, the accumulation of iron compounds in the solution does not occur. If a strong reducing agent (H_2S) appears in the solution, dissolution of iron compounds and their accumulation occur, and in a highly mineralized environment this process proceeds much slower than in low-mineralized solutions.

The dissolution of trivalent iron compounds occurs approximately ten times slower upon contact of the solution with ground Kryvyi Rih red hematite (Fig. 2). After 5 days of contact with the iron-containing substance, the concentration of soluble iron compounds increased from 0 to 0.4 mg/dm^3 , which, however, is a sufficient rate for geological processes. Thus, the mechanism of accumulation of iron compounds in natural waters and brines with the participation of the sulfate reduction process has been experimentally proven.

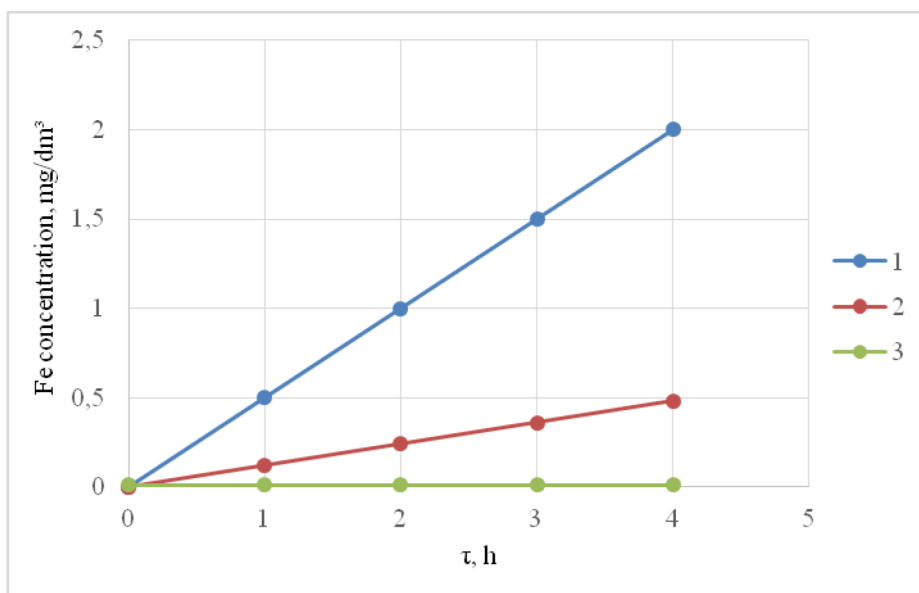


Fig. 1. Accumulation of ferrum compounds in model solutions upon contact with freshly deposited $\text{Fe}(\text{OH})_3$. 1 – low-mineralized water with an admixture of hydrogen sulfide 15 mg/l; 2 – high-mineralized water with an admixture of hydrogen sulfide 15 mg/l; 3 – low-mineralized water without the addition of sulfides.

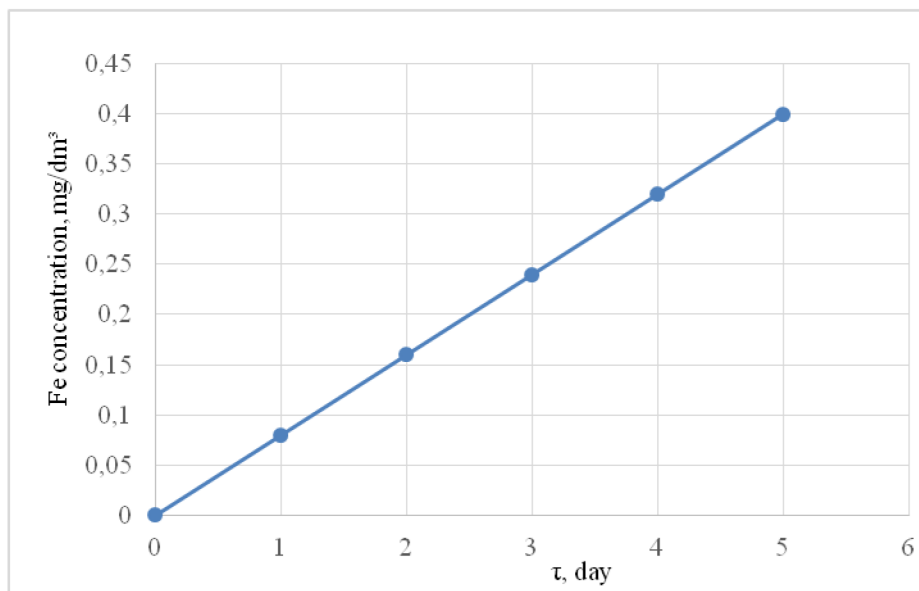


Fig. 2. Accumulation of ferrum compounds in a highly mineralized solution containing 15 mg/l hydrogen sulfide upon contact with hematite.

The task of the next experiment was to determine the rate of accumulation of soluble ferum compounds upon contact of sulfide-containing solutions with brown clay (Fig. 3).

From the data presented, it can be seen that upon contact with clay, the dissolution of ferum compounds occurs even more slowly, but in geological time it is still quite fast.

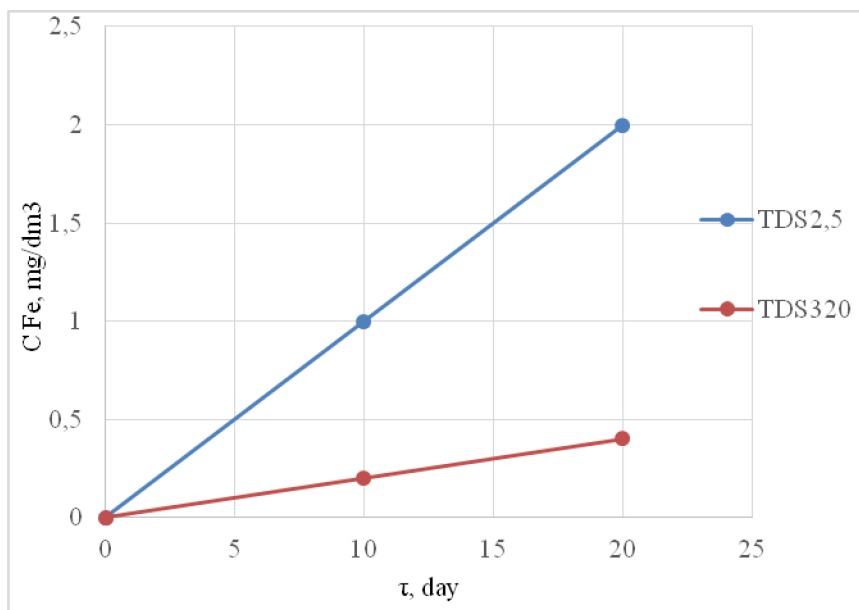


Fig. 3. Accumulation of iron compounds in solutions upon contact with brown clay.

1 – concentration of iron compounds in low-mineralized water;

2 – the same in highly mineralized brine.

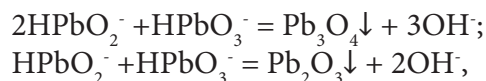
The next task was to develop a technology for producing an inert metal oxide anode that would be stable in alkaline, neutral and acidic environments and, at the same time, would not contain noble metals and their compounds. The method for producing such anodes is based on the idea of combining the advantages of MnO_2 and PbO_2 . It was necessary to apply a thin layer of MnO_2 to the titanium base, the purpose of which was to prevent passivation of the anode by titanium dioxide, and then cover the electrode with a thick layer of active PbO_2 coating.

Since alkaline electrolytes for electrodeposition of PbO_2 are kinetically unstable, a nitrate

electrolyte was taken as the basic option. However, it was found that PbO_2 deposition does not occur on the MnO_2 surface even at high current densities. This is explained by the greater positivity of the electrode potential of the PbO_2 deposition process (+1.288 V) compared to the oxygen evolution potential (+1.053 V). Instead, PbO_2 begins to be released from the alkaline complex electrolyte before reaching the oxygen evolution potential (+0.22 V and +0.41 V, respectively). Thus, at low current densities, PbO_2 is deposited on the manganese dioxide surface without oxygen evolution. Therefore, it is necessary to cover the manganese dioxide surface with a lead dioxide deposit deposited

from the alkaline complex solution, and then apply a base layer of PbO_2 coating from the nitrate electrolyte.

The reasons for the kinetic instability of alkaline electrolytes were established. In an alkaline complex electrolyte containing a high concentration of the complexing agent EDTA, during the oxidation of plumbite ions to HPbO_3^- plumbate at the anode, the latter partially dissolves in the electrolyte. At the same time, the concentration of plumbates in the solution increases, and when it reaches saturation, which we experimentally established at $75 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$, plumbates interact with plumbites according to the reactions:



forming bottom sediments.

The study of the kinetics of plumbates accumulation during electrolysis in a conventional cell and in a cell with a catholyte separated from the main solution by a cation-exchange membrane showed that upon contact with the cathode and cathode lead (which is released during

electrolysis), the accumulation of plumbates in the electrolyte occurs several times slower. The process of plumbates recovery upon contact of the electrolyte with the active surface of metallic lead was investigated (Fig. 4), the experimental results were processed according to the kinetic equation of the first order and the criterion of kinetic stability of the alkaline complex electrolyte during electrodeposition of PbO_2 was derived:

$$\frac{S_{pb}}{S_A} = \frac{K_i}{K'C}, \quad (1)$$

where and is the electrolysis current density, A/m^2 ,

C is the concentration of plumbates in the electrolyte, mol/dm^3 .

This criterion is actually the ratio of the areas of the anode and the metallic lead immersed in the solution, and under normal deposition conditions ($i = 100 \text{ A/m}^2$, $C = 37.5 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$) it is equal to 5.99. Therefore, if the surface of the metallic lead immersed in the electrolyte during the electrodeposition of PbO_2 is 6 times larger than the area of the anode, the formation of bottom deposits will not occur.

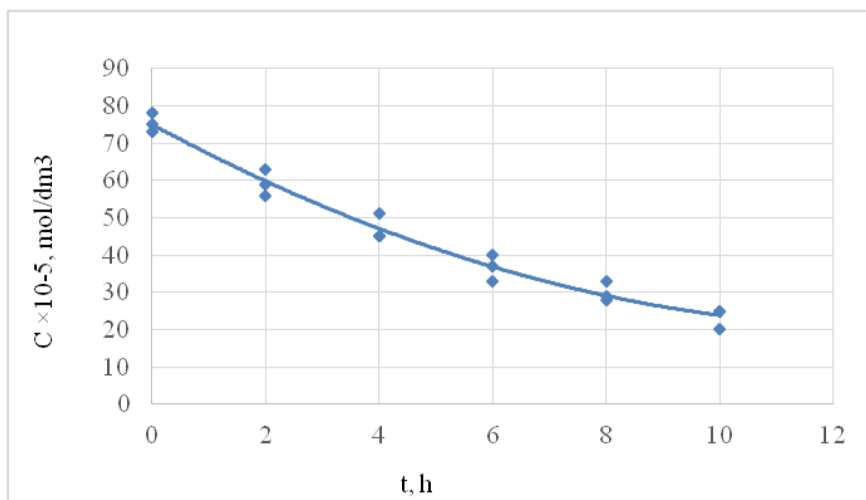


Fig. 4. Kinetics of plumbates reduction on the active surface of metallic lead.

After the MnO_2 sublayer deposited on titanium by thermal decomposition of manganese nitrate is completely covered with a thin PbO_2 layer, further lead dioxide deposition can be carried out at high current densities from a nitrate electrolyte.

Interruption of the PbO_2 electrodeposition process for more than 10 minutes leads to passivation of the oxide surface. Therefore, the next electrodeposition cycle begins with the appearance of new nuclei of lead dioxide crystals, and thus, the pores of the first coating layer are partially covered by another layer. This increases the stability of the anode and its service life.

Samples of bench anodes with an area of 2 dm^2 were obtained, and the extraction of

sulfides and iron compounds from the brine of the Dombrovsky quarry was performed on these anodes (Fig. 4). The electrolysis voltage was 4.5 V, at a current density of 1000 A/m^2 . The indicated graphs show that during electrolysis, sulfides are first oxidized to sulfates and the pH of the brine decreases from 5.8 to 5.3. After that, when more positive potentials are reached, the ferric compounds are oxidized to form trivalent ferric hydroxide in the form of flakes, which are easily separated from the brine when it is clarified by filtration. The estimated electricity consumption for the oxidation of ferric and sulfides in the brine with a mineralization of 350 g/dm^3 does not exceed 1 kWh/m^3 .

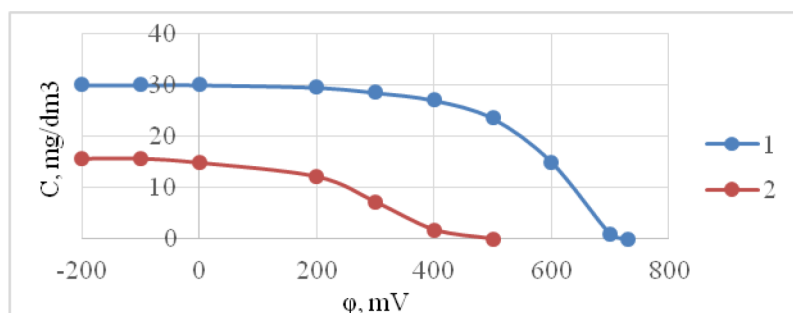


Fig. 5. Dependence of the residual concentration of ferrum compounds (row 1) and sulfides (row 2) on the redox potential of the solution during the electrolysis of the brine of the Dombrovsky quarry.

After the extraction of ferrum compounds and sulfides, the brine was subjected to galur-gic separation, during which technical sodium chloride, valuable potassium fertilizer, crystalline magnesium chloride and purified water with an electrical conductivity of $3\text{--}5 \text{ μS/cm}$ (residual mineralization $1.5\text{--}2.5 \text{ mg/dm}^3$) were obtained, which after further purification is suitable for use as feed water for power boilers. The further purification of water by electro-

deionization on a laboratory electrodeionizer allowed to obtain deionized water with a residual electrical conductivity of 0.2 μS/cm at an additional electricity consumption of 0.1 kWh/m^3 .

CONCLUSIONS. A mechanism for the accumulation of soluble iron compounds during the flow of water and brines through oxidized iron-bearing rocks has been proposed and experimentally proven. Based on this mechanism, a method for the extraction of iron compounds

from brines and highly mineralized waters by electrolysis with an inert anode has been developed. A technology for obtaining inert metal oxide anodes that do not contain noble metals or their compounds has been developed. Such anodes can also be used for water treatment and wastewater treatment, including in the production of composite fuels, for the removal of sulfides from municipal wastewater, which will improve their further treatment, the creation of closed technological cycles by hydrolysis of salt solutions and other needs. These anodes are used to remove sulfides and iron compounds from highly mineralized waters before their demineralization to obtain purified water

for the needs of the energy industry (electrical conductivity 2.5–5 $\mu\text{S}/\text{cm}$) and salt commodity products. The use of electrodeionization allows the obtained water to be further purified to a residual mineralization of 0.2 $\mu\text{S}/\text{cm}$, which meets the standards for feed water for power boilers. The additional electricity consumption in this case does not exceed 0.1 kWh/m^3 .



ACKNOWLEDGMENT. The described research was carried out and summarized within the framework of topic No. III-22-23 «Improvement of the method for obtaining feed water from brines and mine waters.»

МЕХАНІЗМ НАКОПИЧЕННЯ СПЛУК ФЕРУМУ У ВИСОКОМІНЕРАЛІЗОВАНИХ ШАХТНИХ ТА КАР'ЄРНИХ ВОДАХ ТА ОЧИЩЕННЯ ЇХ ЕЛЕКТРОЛІЗОМ

Володимир Михайленко, Олексій Антонов

*¹Інститут проблем машинобудування
ім. А. М. Підгорного НАН України,
вул. Пожарського, 2/10, Харків 61046,
Україна
e-mail: port342017@gmail.com*

Розглянуто механізм накопичення у підземних водах та розсолах розчинених сполук феруму під впливом сульфатредукції та викликаного нею зниження окисно-відновного потенціалу. Розглянутий механізм експериментально підтверджено. Запропоновано спосіб вилучення сульфідів та ферумвмісних сполук електрохімічним окисненням із використанням інертного аноду.

Описано технологію одержання інертного аноду на основі оксидів мангану та плюмбуму, стійкого у більшості природних вод та розсолів, який не містить благородних металів та їхніх сполук. Зазначена технологія включає осадження на титанову основу манган діоксиду шляхом термічного розкладання манган нітрату. Після цього основа покривається тонким шаром PbO_2 шляхом електроосадження з лужного комплексного електроліту, а потім – товстим шаром того ж оксиду шляхом електроосадження з нітратного електроліту. Встановлено, що контакт лужного комплексного електроліту з активною поверхнею металевого плюмбуму дозволяє істотно зменшити утворення донних відкладень при електроосадженні. Показано, як переривання струму при електроосадженні такого аноду може зменшити його пористість та збільшити стійкість. Досліджено процес знезалізнення та вилучення сульфідів із високомінералізованих шахтних та кар'єрних вод. Теоретич-

но розраховано та експериментально підтверджено, що витрати електроенергії на процес знезалізнення таких вод не перевищують 1 кВт*год/м³. Наведено приклад застосування способу електрохімічного знезалізнення та вилучення сульфідів із високомінералізованих розсолів із подальшим їхнім ресурсозберігаючим переробленням та одержанням води для живлення об'єктів енергетики та товарних мінеральних солей.

Ключові слова: сульфатредукція, знезалізнення, очищення від сульфідів, електроліз, шахтні води та розсоли.

REFERENCES

1. Basen M., Krüger M., Milucka J., Kuever J., Kahnt J., Grundmann O., Meyerdierks A., Widdel F., Shima S. Bacterial enzymes for dissimilatory sulfate reduction in a marine microbial mat (Black Sea) mediating anaerobic oxidation of methane. *Environmental Microbiology*. 2011. **13**(5): 1370–1379.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02443.x>
2. van Beek C.G.E.M., Cirkel D.G., de Longe M.J., Hartog N. Concentration of iron (II) in fresh groundwater controlled by siderite, field evidence. *Aquatic Geochemistry*. 2021. **27**: 49–61.
<https://doi.org/10.1007/s10498-020-09390-y>
3. Bozo-Hurtado L., García-Amado M. A., Chistoserdov A., Varela R., Narvaez J., Colwell, Suárez P. Identification of bacteria in enrichment cultures of sulfate reducers in the Cariaco Basin water column employing Denaturing Gradient Gel Electrophoresis of 16S ribosomal RNA gene fragments. *Aquatic Biosystems*. 2013. **9**(1): 17.
<https://doi.org/10.1186/2046-9063-9-17>.
4. D. Devilliers M.T. Dinh Thi E. Mahé Q. Le Xuan Preparation and Use of Ti/PbO₂ Anodes for the Oxidation of Cr(III). 2003.
<https://www.researchgate.net/publication/282194263>.
5. Duranceau S.J., Trupiano V.M., Lowenstein M., Whidden S., Hopp J. Innovative Hydrogen Sulfide Treatment Methods: Moving Beyond Packed Tower Aeration. *Florida Water Resources Journal*. 2010. **7**: 4–14.
6. Liu L., Dong T., Xin Y., Ye Z., Zhao P., Gao W., Tang H., Yin T., Ren Z. and Zhu Y. Improvement of chlorine evolution stability and activity of a RuO₂-TiO₂/IrO₂-Ta₂O₅ electrode with low iridium content through an alternate coating and thermal decomposition method. *New Journal of Chemistry*. 2024. **48**(41): 17969–17977.
<https://doi.org/10.1039/D4NJ02895C>.
7. Leszczyński J. Color Removal from Groundwater by Coagulation and Oxidation Processes. *Journal of Ecological Engineering*. 2019. **20**(9): 138–144.
<https://doi.org/10.12911/22998993/112497>
8. Methodology for calculating compensation for damages caused to the state as a result of violation of legislation on the protection and rational use of water resources: approved by the Ministry of Environmental Protection of Ukraine. 2009. 34 p.
9. Mohammadi M., Alfantazi A. Anodic Behavior and Corrosion Resistance of the Pb-MnO₂ Composite Anodes for Metal Electrowinning. *Journal of the Electrochemical Society*. 2013. **160**(6): C253–C261.
<https://doi.org/10.1149/2.090306jes>

10. Mukimin Aris, Wijaya Karna, Kuncaka Agus. Electrodeposition of PbO₂ on Ti Substrate in Alkaline Solution: Influence of Fluoride Ions Addition. *Asian Journal of Chemistry*. 2013. **25**(7): 3961–3965. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2013.13858> (16)
11. Mykhailenko V. H., Antonov O. V., Lukianova O. I., Lukianov Ye. F., Khinieievich O. Ye., & Vitkovska T. S. Method of Obtaining of Metal Oxide Anodes That Do Not Contain Noble Metals. *Problemy mashynobuduvannia*. 2022. **25**(4): 46–57. <https://doi.org/10.15407/pmach2022.04.046>
12. Olesia B. Shmychkova, Tatiana V. Luk'yanenko, Rossano Amadelli, Alexander B. Velichenko. The Electrochemical Oxidation of 4-Nitroaniline and 4-Nitrophenol on Modified PbO₂-Electrodes. *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry*. 2017. **25**(1): 27–35. <https://doi.org/10.15421/081705>
13. Osturk M., Midilli A., Dincer J. Effective use of hydrogen sulfide and natural gas resources available in the Black Sea for hydrogen economy. *International Journal of Hydrogen Energy*. 2017. **46**(18): 10697–10707. <https://doi.org/j.ijhydene.2020.12.186>
14. de Rezende J. R., Kjeldsen K. U., Hubert C. R., Finster K., Loy A., Jørgensen B. B. Dispersal of thermophilic Desulfotomaculum endospores into Baltic Sea sediments over thousands of years. *ISME Journal: Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology*. 2013. **7**(1): 72–84. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.83>
15. Sanches-Sanches T. J., Nájera-Aguilar H.A., Gutiérrez-Hernández R.F., García-Lara C.M., Araiza-Aguilar J.A., Bautista-Ramírez J.A., Castañón-González J.H. Application of Anodic Oxidation with Graphite Electrodes in Pretreated Leachates. *Open Journal of Applied Sciences*. 2020. **10**(3): 69–77. <https://doi.org/10.4236/ojapps.2020.103006>
16. Shamsiev Sh. D., Yusupov F.M., Guro V. P. Technological solutions for the treatment of formation waters of gas field in Uzbekistan from hydrogen sulfide. *Universum: Chemistry and biology: electron. scientific magazine*. №10 (64), 1 – 5.
17. Tarelin A. O., Mykhaylenko V. G., Antonov O. V., Tarelin A.A. Resource-saving complex for mine water demineralization. *Journal of mechanical engineering*. 2018. **21**(1): 55–58. <https://doi.org/10.15407/pmach2018.01.055>
18. Xinfeng Wang, Yuhao Gao, Xiaojun Jiang, Qiao Zhang, Wengang Liu Analysis on the Characteristics of Water Pollution Caused by Underground Mining and Research Progress of Treatment Technology. *Advances in Civil Engineering*. 2021. **2021**(1): Article ID 9984147. <https://doi.org/10.1155/2021/9984147>

Стаття надійшла 15.05.2025.

MODERN PHARMACEUTICAL DRUGS FEATURING ALIPHATIC FLUORINE-CONTAINING GROUPS.

Jianlin Han¹, Alicja Wzorek², Taizo Ono³, Karel D. Klika⁴, Vadim A. Soloshonok^{5,6*}

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

⁴ Research & Development Center, Archer Daniels Midland, 1001 N Brush College Rd., Decatur, IL 62521, USA;

⁵ Department of Organic Chemistry I, Faculty of Chemistry, University of the Basque Country UPV/EHU,

Paseo Manuel Lardizábal 3, 20018 San Sebastián, Spain;

⁶ IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, María Díaz de Haro 3, Plaza Bizkaia, 48013 Bilbao, Spain.
e-mail: vadimsoloshonok@gmail.com

This review profiles ten marketed pharmaceuticals approved by the US Food and Drug Agency within the last five years that feature aliphatic fluorination – a key structural feature pivotal to their biological activity. These include ivosidenib, developed for the treatment of acute myeloid leukemia and cholangiocarcinoma (bile duct cancer); ubrogepant, approved for the acute treatment of migraines; asciminib, prescribed for the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase; omaveloxolone, used in the treatment of Friedreich's ataxia, a rare genetic disorder causing progressive damage to the spinal cord, peripheral nerves, and brain; flurpiridaz (¹⁸F), a radioactive diagnostic agent for myocardial perfusion imaging by positron emission tomography; upadacitinib, designed to address several inflammatory and autoimmune conditions, including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, and non-radiographic axial spondyloarthritis; tezacaftor, approved for the treatment of cystic fibrosis as an effective remedy; alpelisib, prescribed for the treatment of breast cancer, effectively inhibiting tumor growth and abnormal cell proliferation; pretomanid, used in combination therapies for the treatment of extensively drug-resistant and multi-drug-resistant tuberculosis; and atogepant, approved for the preventive treatment of migraines in adults, targeting both episodic and chronic

migraines. Molecules featuring aliphatic fluorination present challenges due to higher production costs and the complexity of predicting their biological profiles. However, the undeniable medicinal benefits of aliphatic fluorination invigorate this area of research, paving the way for the development of more innovative drugs to enter the pharmaceutical market. Beyond the incorporation of aliphatic fluorine atoms, six of the pharmaceuticals discussed in this review feature residues of amino acids or their derivatives as pivotal structural design elements. Another characteristic shared by all these drugs is their chirality, with each molecule possessing between one and six stereogenic carbons. Special attention should be directed toward the phenomenon of self-disproportionation of enantiomers (SDE), a behavior observed in enantiomerically enriched compounds. The SDE properties of chiral drugs, particularly those containing fluorine and/or amino acid residues, represent a vital public safety concern, necessitating rigorous evaluation of enantiomeric purity. Additionally, caution should be exercised in light of growing public concerns over the potential harmful effects of fluorine on human health. Since fluoride is recognized as the final metabolite of organic fluorinated compounds, patients prescribed fluorine-containing drugs should consult their physicians about non-fluorinated alternatives where available or take steps to limit fluoride exposure from other sources, such as fluoridated water and industrially produced foods treated with fluorinated agrochemicals. Despite these concerns, it remains an undeniable fact that fluorine-containing drugs are indispensable in modern medicine. They provide life-saving treatments, improve quality of life, and drive medical innovation addressing urgent health challenges and laying the foundation for future advancements in healthcare.

Key words: Fluorine, Aliphatic Fluorination, Pharmaceutical Drugs, Drug Design, Synthesis, Chirality, Bioactivity, Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE), Public Health Concerns, Human and Environmental Overload with Fluorine.

INTRODUCTION. Pharmaceutical drugs are indispensable components of modern civilization, significantly shaping public health and quality of life. Their impact is multifaceted, beginning with their fundamental role in treating and managing a vast spectrum of diseases, both acute and chronic [1, 2]. Antibiotics, for instance, have revolutionized the management of bacterial infections, saving countless lives, while medications for chronic conditions like diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases enable individuals to maintain productivity and longevity [3]. Similarly, advancements

in cancer therapies, including chemotherapy and targeted treatments, have drastically improved survival rates [4]. The widespread availability of pharmaceuticals has also contributed to a substantial increase in life expectancy with vaccines eradicating or significantly reducing the incidence of formerly devastating infectious diseases. Beyond disease management, pharmaceuticals enhance quality of life by alleviating pain, controlling symptoms, and improving overall well-being. Medications for mental health disorders, such as depression and anxiety, allow individuals to function ef-

fectively within society, and pain management drugs enable participation in daily activities [5]. Furthermore, pharmaceuticals are essential for modern medical procedures, including surgery, organ transplantation, and intensive care where anesthesia, immunosuppressants, and other drugs are critical. They are also vital for public health initiatives, such as vaccination campaigns and disease control programs, playing a crucial role in preventing the spread of infectious diseases [6]. The pharmaceutical industry's continuous investment in research and development drives the discovery of new drugs and therapies ensuring ongoing progress in addressing emerging health challenges.

Fluorine plays a pivotal role in the design of modern pharmaceuticals, revolutionizing drug development and enhancing therapeutic efficacy. Its unique properties make it an invaluable element in medicinal chemistry [7–11]. Fluorine atoms can block metabolic oxidation sites, preventing drugs from being broken down too quickly in the body, which increases the drug's half-life and ensures sustained therapeutic effects [7, 10, 11]. Its high electronegativity can modulate the electronic properties of a molecule, improving its interaction with biological targets like enzymes or receptors, leading to greater potency and selectivity. Incorporating fluorine can improve a drug's solubility, membrane permeability, and bioavailability ensuring it reaches its intended site of action more effectively. By fine-tuning a molecule's properties, fluorine can help minimize off-target interactions and reduce the likelihood of adverse effects [7–11]. Fluorine isotopes, such as fluorine-18, are widely used in positron emission tomography (PET) imaging aiding in early disease detection and monitoring [12–17]. Fluorine's versatility has made

it a cornerstone in the development of life-saving drugs, from cholesterol-lowering agents to cancer therapies, and its continued exploration in pharmaceutical research promises even greater advancements in medicine [18, 19].

The pharmaceutical industry favors aromatic fluorination over aliphatic fluorination due to several key factors that impact drug design and development. Aromatic fluorinated compounds often exhibit enhanced metabolic stability, increased lipophilicity, and improved binding affinity to target proteins, all critical properties for drug candidates. The aromatic ring provides a rigid scaffold that allows for predictable structure–activity relationships, facilitating the optimization of drug properties [20–22]. In contrast, aliphatic fluorination can introduce significant conformational flexibility, making it challenging to predict and control drug–target interactions. Furthermore, the direct introduction of fluorine into aliphatic chains can lead to unpredictable metabolic pathways and potential toxicity issues [23, 24]. The relative ease of synthesizing diverse aromatic fluorinated compounds, coupled with the well-established understanding of their impact on drug properties, makes them more attractive for pharmaceutical applications. Additionally, the ability to fine-tune the electronic and steric properties of aromatic rings through strategic fluorination allows for the optimization of drug–receptor interactions. Finally, the relative stability of aromatic fluorinated compounds compared to their aliphatic counterparts contributes to their suitability for pharmaceutical development where long shelf life and consistent performance are essential.

According to comprehensive surveys spanning the last 25 years [7, 25–32], over 450 fluorine-containing pharmaceuticals have received

US Food and Drug Agency (FDA) approval. This comprehensive data analysis demonstrates that the structural and functional characteristics of fluorinated drugs align closely with those of non-fluorinated pharmaceuticals. Heterocyclic compounds, integral to medicinal chemistry, are present in over 85% of approved drugs. Their diverse biological activities and structural versatility make them indispensable as backbones in drug design [33–40]. Similarly, amino acid-derived compounds play a crucial role in drug development. Data reveal that over 30% of small-molecule drugs incorporate amino acid residues or their derivatives such as amino-alcohols and diamines. Amino acid residues enhance structural diversity and, by introducing chirality, facilitate three-dimensional designs that optimize biological activity [41–54]. Chirality is a critical aspect of drug design with more than 70% of pharmaceutical drugs on the market being chiral [55–60]. One metric unique to fluorinated drugs is the relative proportion of aromatic versus aliphatic fluorination. Surveys indicate a ratio of approximately one aliphatic to five aromatic substitutions in such drugs. As previously mentioned, the incorporation of aliphatic fluorine poses significant synthetic challenges and introduces complexities related to reactivity, chirality, electrostatic effects, steric hindrance, and the chemical properties of the resultant structural modifications [61–65]. Nevertheless, the biological advantages conferred by aliphatic fluorination frequently outstrip these obstacles, solidifying its importance as a strategic and valuable method in drug development.

In this review, we profile ten recently approved pharmaceutical drugs featuring aliphatic fluorination. These include ivosidenib **1** (Fig. 1), marketed under the brand name

Tibsovo, which is primarily used for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and cholangiocarcinoma (bile duct cancer). It is specifically effective for patients with a susceptible mutation in the IDH1 gene which is involved in cancer cell growth. Ubrogepant **2**, marketed under the brand name UbrelvyTM, is used for the acute treatment of migraines in adults, with or without aura. It belongs to the class of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists which work by blocking CGRP, a protein involved in migraine pain. Asciminib **3**, marketed under the brand name Scemblix[®], is used for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase. It is particularly effective for patients who have resistance or intolerance to at least two prior tyrosine kinase inhibitors or those with the T315I mutation. Asciminib **3** is a first-in-class allosteric inhibitor that specifically targets the myristoyl pocket of the BCR-ABL1 protein offering a novel mechanism of action in CML therapy. Omaveloxolone **4**, marketed under the brand name SkyclarysTM, is used for the treatment of Friedreich's ataxia. This rare genetic disorder causes progressive damage to the spinal cord, peripheral nerves, and brain, leading to uncoordinated muscle movement, difficulty walking, and other complications. Omaveloxolone **4** works by activating the Nrf2 pathway, which helps mitigate oxidative stress and improve mitochondrial function thereby addressing key aspects of the disease. Flurpiridaz (¹⁸F) **5**, marketed under the brand name Flyrcado[®], is a radioactive diagnostic agent used for PET myocardial perfusion imaging. It is indicated for adults with known or suspected coronary artery disease to evaluate myocardial ischemia and infarction. This imaging process helps assess blood flow through the heart mus-

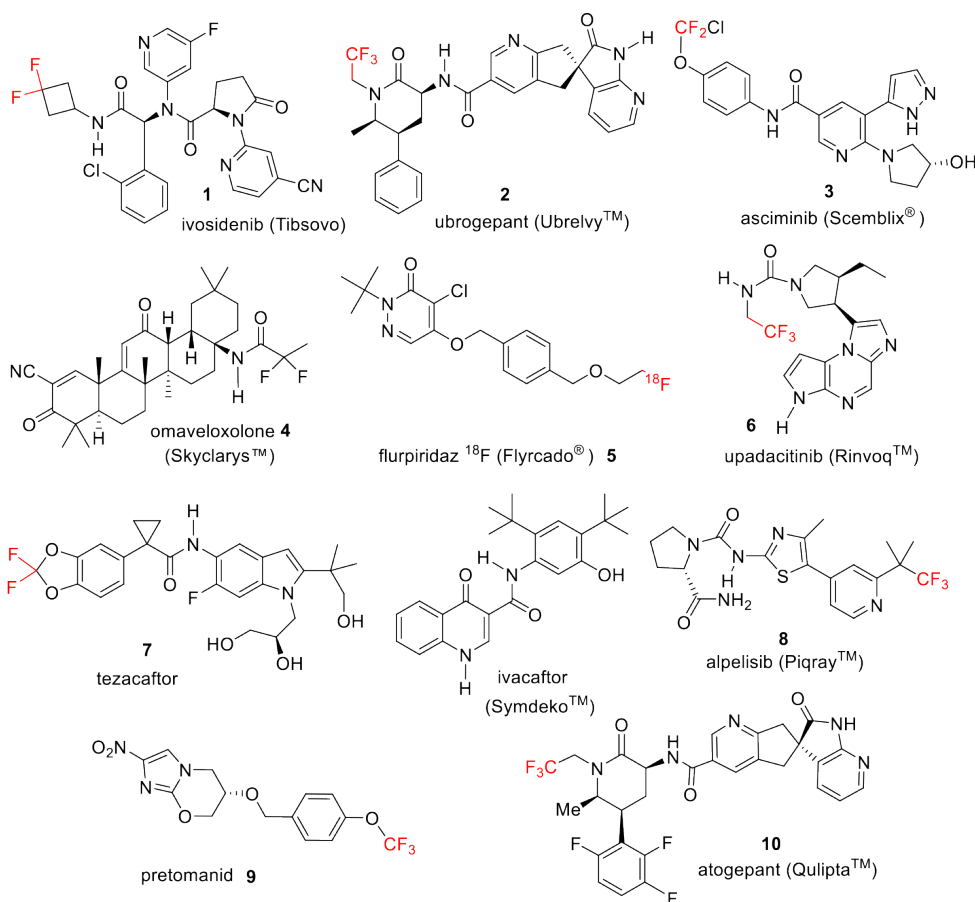


Fig. 1. The structures of marketed pharmaceutical drugs highlighted in this review with aliphatic fluorination as a key structural feature.

cle under rest or stress conditions (pharmacologic or exercise). Upadacitinib **6**, marketed under the brand name Rinvoq™, is used to treat several inflammatory and autoimmune conditions, including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, and non-radiographic axial spondyloarthritis. Tezacaftor **7** is used in the treatment of cystic fibrosis CF. It is often combined with other drugs, such as ivacaftor (brand name Symdeko™) or elexacaftor and ivacaftor (brand name Trikafta), to improve the function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

(CFTR) protein in patients with specific gene mutations such as the F508del mutation. Tezacaftor **7** acts as a corrector helping the CFTR protein fold properly and reach the cell surface thereby enhancing its activity. Alpelisib **8**, marketed under the brand names Piqray™ and Viojoice, is used in the treatment of breast cancer and PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). Alpelisib **8** is a PI3K- α inhibitor targeting the PIK3CA mutation to inhibit tumor growth or abnormal cell proliferation. Pretomanid **9** is used in combination with other medications, such as bedaquiline and linezolid, for the treatment of extensively

drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) or multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) of the lungs. It is specifically indicated for patients who cannot tolerate or do not respond to other TB treatments. Pretomanid **9** works by inhibiting the growth of the tuberculosis bacteria. Atogepant **10**, marketed under the brand name QuliptaTM, is used for the preventive treatment of migraines in adults, including both episodic and chronic migraines. It belongs to the class of CGRP receptor antagonists, which work by blocking CGRP, a protein involved in migraine pain and inflammation. For each drug, we discuss its discovery, mode of biological activity, and detailed synthesis. Whenever possible, we examine the impact of fluorination on the biological profile of the drug.

Ivosidenib (Tibsovo) 1.

Ivosidenib was approved as an inhibitor of mutated cytosolic isocitrate dehydrogenase (IDH1) for the treatment of patients with relapsed or refractory AML. Following FDA approval, ivosidenib received orphan drug status for glioma in the United States. The drug was developed and licensed by Agios Pharmaceuticals in collaboration with Celgene Corporation and CStone Pharmaceuticals. Ivosidenib **1** has also shown promising potential for the treatment of cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation [66].

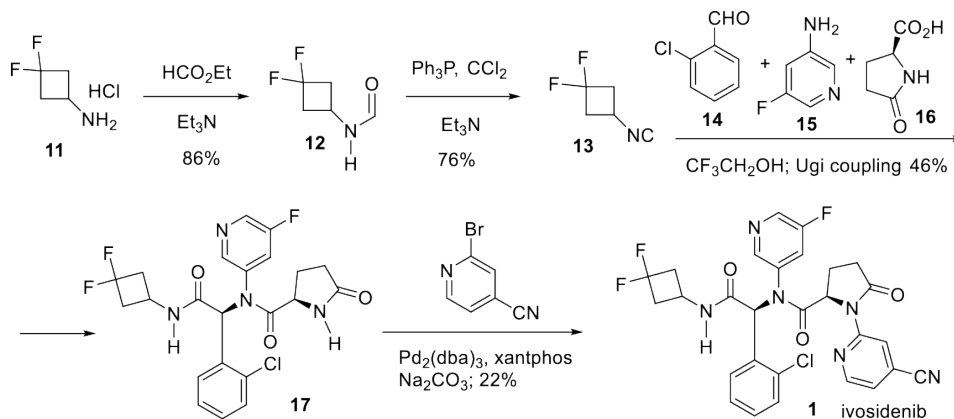
Fluorine plays a fundamental role in the bioactivity of ivosidenib as substitution of fluorine at the 5-position of the pyridine ring imparts nanomolar potency in enzyme and cell-based assays while also enhancing metabolic stability. The introduction of a difluorocyclobutyl moiety contributes to metabolic stability, albeit causing a slight reduction in potency [67].

A multihundred gram-scale synthesis [67, 68] of **1** starts with the preparation of isocyanide **13** from commercially available 3,3-difluorocyclobutan-1-amine hydrochloride (**11**) (Scheme 1). This two-step process starts with the reaction of **11**, trimethylamine, and an excess of ethyl formate at 85 °C. After extraction with ethyl acetate and trituration with hexane, *N*-(3,3-difluorocyclobutyl)formamide (**12**) is isolated in 86% yield. In the second step, formamide **12** is treated with triphenylphosphine and triethylamine under nitrogen at 45 °C. Subsequent purification by chromatography over silica gel provides isocyanide **13** in 76% yield. Alternatively, a synthesis developed by Agios Pharmaceuticals uses the same strategy but derives amine **11** from 3-oxocyclobutanecarboxylic acid. Here, the amino group replaces the carboxylic acid through a Curtius rearrangement of the corresponding acyl azide while fluorine is introduced via the reaction of the keto group with diethylaminosulfur trifluoride. Two protocols were employed differing in the sequence of functionalization [69].

A four-component Ugi coupling reaction [70] involving isocyanide **13**, benzaldehyde **14**, 5-fluoropyridin-amine **15**, and (*S*)-pyroglutamic acid **16** yielded a diastereomeric mixture of the phenyl glycine intermediate **17** in 46% yield after purification by chromatography over silica gel. The final step involved a Buchwald–Hartwig Pd-mediated coupling reaction [71, 72] of compound **17** with 2-bromoisonicotinonitrile resulting in a diastereomeric mixture of compound **1**. Chiral resolution through crystallization provided ivosidenib **1** in 22% isolated yield. While chromatographic purification facilitates isolated yield, it significantly increases the overall cost. In this regard it is worth highlighting the recently developed in-

tegrated simulated moving bed and self-disproportionation of enantiomers (SDE) tech-

niques as a potentially highly efficient method for enantiomer purification [73, 74].



Scheme 1. Synthesis of ivosidenib **1**.

Ubrogapant (Ubrelvy™) **2**.

Ubrogapant **2** (Fig. 2), developed by Allergan and licensed from Merck, has received FDA approval for the acute treatment of migraines. Employing a similar structural design of cyclic α,δ -diamino acid and a chiral spirotricyclic moiety, Merck successfully synthesized several non-fluorinated compounds, e.g. **18**, **19**, as piperidinone carboxamide azaindane CGRP receptor antagonists [75]. The treatment of migraines and CGRP receptor antagonists target the CGRP pathway which plays a crucial role in migraine pathophysiology. CGRP is a neu-

ropeptide involved in vasodilation and pain transmission and its overactivity is associated with migraine attacks. CGRP receptor antagonists, such as piperidinone carboxamide azaindane derivatives, work by blocking the CGRP receptor thereby preventing the peptide's effects and alleviating migraine symptoms. This mechanism aligns with the bioactivity of other migraine treatments that target the CGRP pathway, including monoclonal antibodies and small-molecule antagonists like ubrogapant **2** and atogepant **10** [76–78].

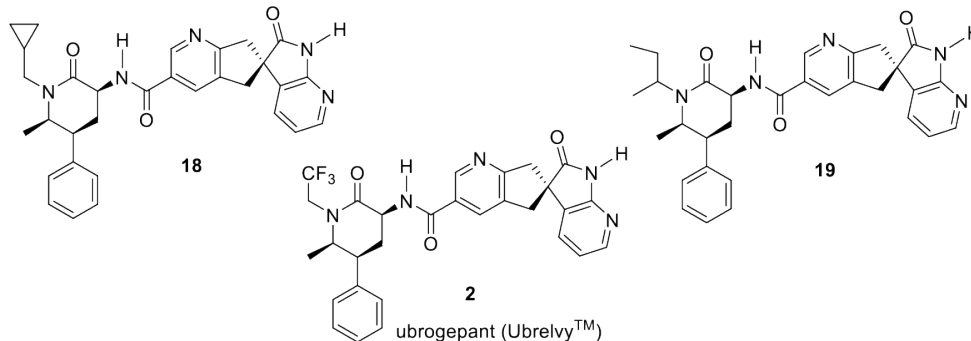
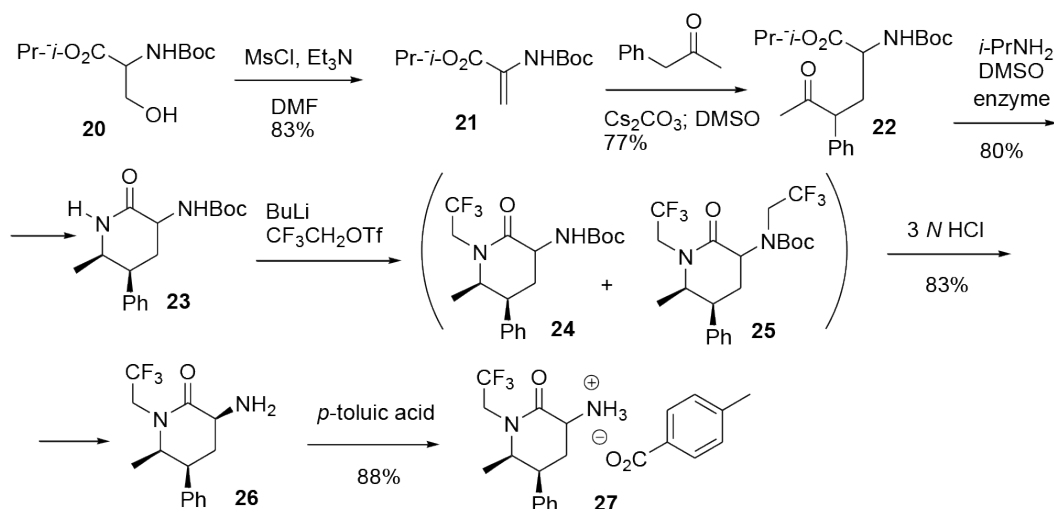


Fig. 2. The structures of ubrogapant **2** and its non-fluorinated analogs **18** and **19**.

The structure and preparation of ubrogepant **2** and its related molecules were initially detailed in a patent filed by Merck [79]. The synthesis involved separately preparing the two key components of ubrogepant—a spirocyclic carboxylic acid and an aminopiperidinone molecule—before utilizing a coupling agent to form the amide bond between them. Subsequent Merck patents [80, 81] introduced slight modifications to the original synthesis.

A comprehensive description of these synthetic advancements, including yields, was later published in an academic article [82]. In the improved synthesis, the N-protected racemic serine ester **20** (Scheme 2) underwent dehydration to yield compound **21** which was then subjected to a Michael addition to produce keto amino ester **22**. Compound **22** was cyclized into product **23**, comprising a mixture of C-3 epimers, through dynamic kinetic

transamination with an enzyme tailored specifically for this reaction. Under basic conditions, the C-3 stereogenic center inverts favoring the desired configuration. N-alkylation of the diastereomeric mixture **23** was then performed requiring the highly reactive reagent $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTf}$. Careful optimization was crucial to minimize alkylation on both nitrogen atoms. The crude products **24** and **25** were subjected to selective Boc deprotection whereby unreacted compound **23** was initially deprotected and removed followed by the deprotection and separation of **24** from the double alkylated byproduct **25**. The mixture of diastereomeric amines **26** was treated with *p*-toluic acid to form a crystalline salt and a 3,5-dichlorosalicylaldehyde catalyst for C-3 epimerization via reversible imine formation inducing a diastereoselective transformation.



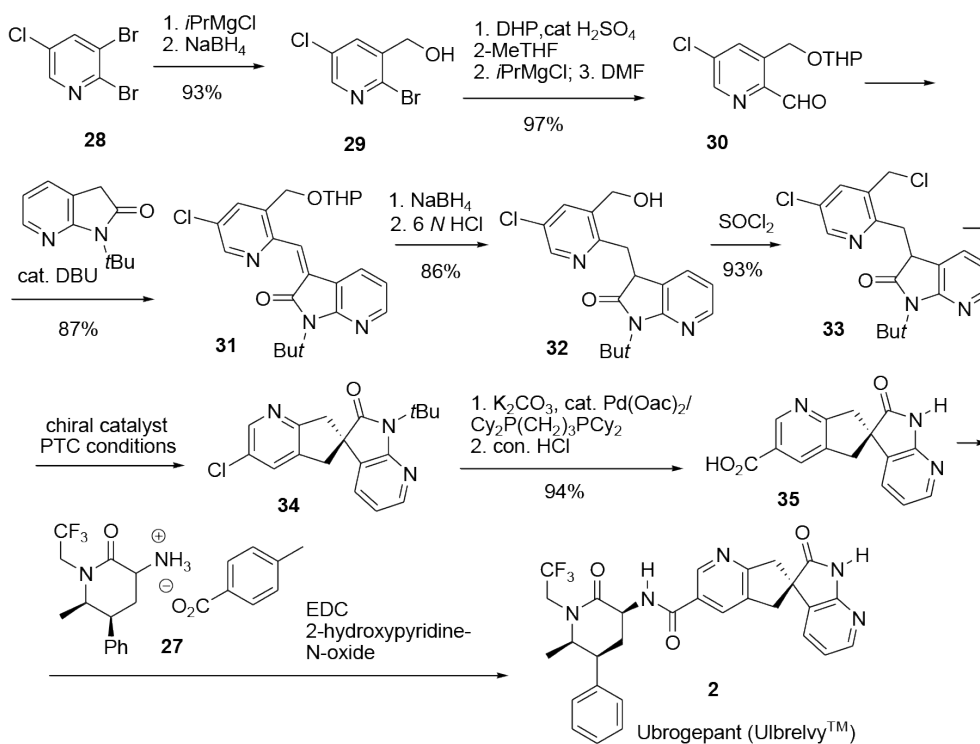
Scheme 2. Preparation of fluorinated aminopiperidinone **27**.

The preparation of spirocyclic carboxylic acid **35** began with 2,3-dibromo-5-chloropyridine **28** (Scheme 3). Selective halogen–lithium

exchange was followed by the introduction of a formyl group at the C-3 position and its immediate reduction using NaBH₄. The resulting

compound **29** was O-protected with 3,4-dihydro-2*H*-pyran (DHP). A second selective halogen–lithium exchange facilitated the addition of a formyl group at the C-2 position. Condensation of aldehyde **30** with *N*-(*tert*-butyl)-azaindolone yielded alkene **31** with a *Z* configuration for the double bond. Subsequent reduction of the newly formed C=C double bond and O-deprotection produced racemic alcohol **32**. The hydroxyl group was replaced with chlorine by reaction with SOCl₂,

yielding **33**. Enantioselective spirocyclization of compound **33** was achieved using a cinchona-derived chiral phase-transfer catalyst forming product **34**. The final steps included carbonylation and removal of the *N*-*tert*-butyl group to yield spirocyclic carboxylic acid **35**. This compound was then coupled with aminopiperidinone salt **27** in the presence of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) ultimately leading to the formation of ubrogepant **2**.



Scheme 3. Synthesis of ubrogepant 2.

Asciminib (Scemblix®) 3.

Asciminib **3** is a potent, small-molecule, orally bioavailable, and selective allosteric inhibitor developed by Novartis for the treatment of hematologic malignancies, including Philadelphia chromosome-positive (Ph+)

CML [83, 84]. It received FDA approval for two distinct indications in CML [83]. *In vitro* anticancer activity tests against leukemia cell lines MV411 (ATCC) and K562 (ATCC) demonstrated that asciminib **3** exhibits significant inhibitory activity with cellular IC₅₀ values

of 8.65 $\mu\text{mol/L}$ and 0.32 $\mu\text{mol/L}$ for K562 and MV411, respectively. In contrast, its structurally similar analog **36** (Fig. 3) displayed only moderate activity against these cell lines (K562, $\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{mol/L}$ and MV411, $\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{mol/L}$). These findings highlight the importance of the chlorodifluoro group in asciminib **3** which plays a crucial role in inducing inactive target conformations. Additionally, the pyrazole ring in asciminib **3**'s structure helps mitigate human ether-a-go-go-related gene (hERG) toxicity [84, 85]. As an allosteric inhibitor, asciminib **3** targets ABL1 by binding to its myristoyl pocket, thereby inhibiting BCR-ABL1 ac-

tivity. This mechanism distinguishes it from competitive inhibitors like imatinib, dasatinib, and nilotinib which act at the ATP binding site [86–89]. Due to its unique allosteric regulatory mechanism, asciminib **3** not only inhibits wild-type ABL1 kinase but also demonstrates potent activity against the T315I-mutated ABL1 significantly minimizing the off-target effects associated with ATP-binding site inhibitors. The FDA granted accelerated approval to asciminib **3** for the treatment of newly diagnosed adult patients with Philadelphia chromosome-positive CML in the chronic phase (Ph+ CML-CP) [83].

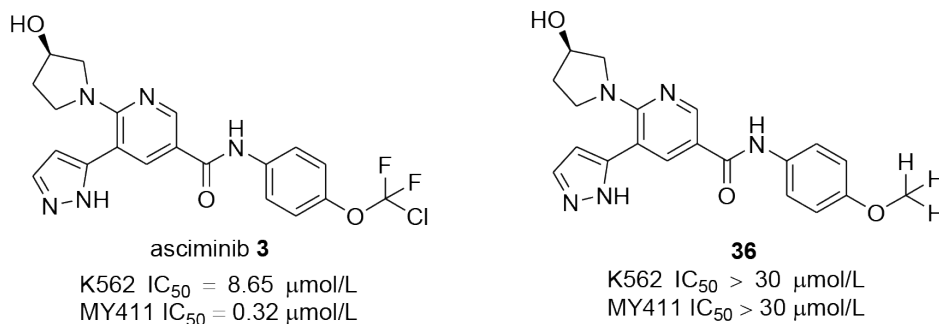
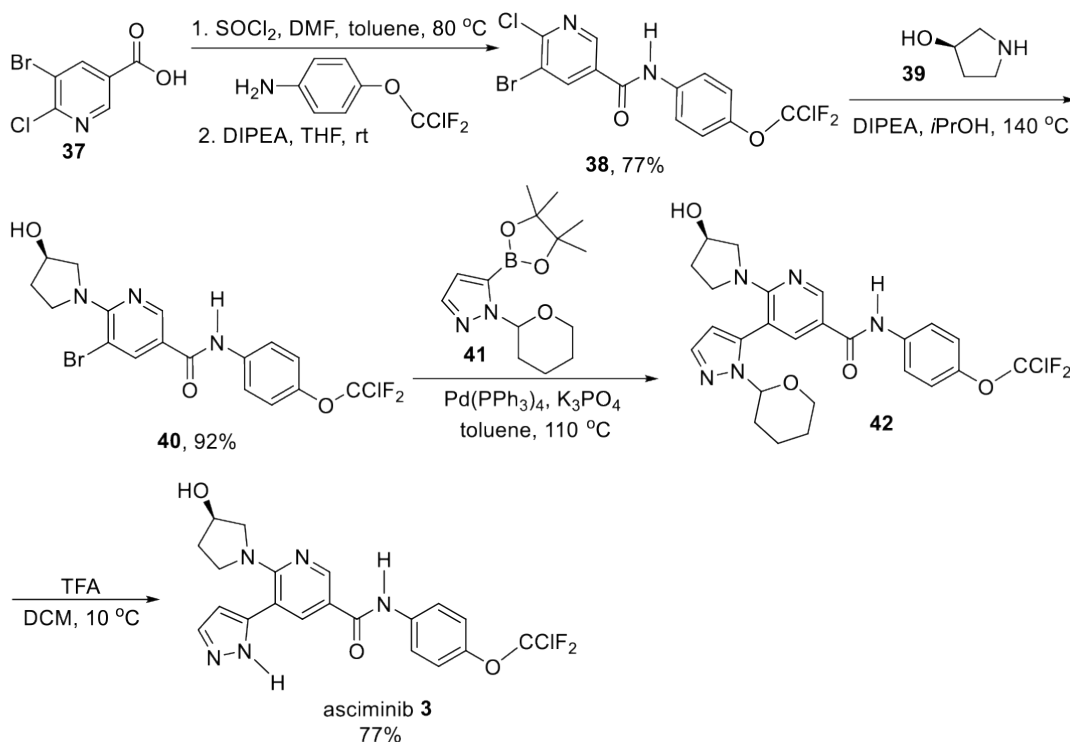


Fig. 3. The structures and bioactivity data for asciminib **3** and its fluorine-free analog **36**.

Several research groups [84, 90, 91] have detailed the synthesis of asciminib **3**. One streamlined approach (Scheme 4) utilizes 5-bromo-6-chloronicotinic acid (**37**) as the starting material [84] which is reacted with SOCl_2 in the presence of dimethyl formamide (DMF) to yield the acyl chloride intermediate. The acid chloride is then treated with 4-(chlorodifluoromethoxy)aniline and diisopropylethylamine (DIPEA) as the base in tetrahydrofuran (THF) at room temperature producing amide **38** in 77% yield. Next, amide **38** undergoes substitution by (*R*)-pyrrolidin-3-ol (**39**) under basic

conditions [92] at elevated temperatures forming intermediate **40**. A Suzuki–Miyaura coupling reaction in which compound **40** reacts with (1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)boronic acid pinacol ester (**41**) creates intermediate **42**. The final step involves treating intermediate **42** with trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane (DCM) providing asciminib **3** in an impressive 77% yield. This method showcases efficient synthetic strategies with significant yields highlighting the precision required for the development of such a complex molecule.

Scheme 4. Synthesis of asciminib **3**.

Omaveloxolone (Skyclarys™) **4**.

Omaveloxolone **4**, an orally active small molecule developed by Reata Pharmaceuticals Inc., stands out as a powerful activator of the transcription factor Nrf2 (Fig. 4) [93]. Nrf2 serves as the primary regulator of phase II cellular antioxidant responses playing a critical role in neuroprotection and detoxification [94]. Under normal conditions, Nrf2 remains bound to the protein KEAP1 in the cytosol where it is ubiquitinated and degraded [95]. However, during oxidative stress, ubiquitination is inhibited allowing Nrf2 to translocate to the nucleus and activate genes that contain antioxidant response elements (ARE).

Omaveloxolone **4**, along with related triterpenoids bardoxolone methyl **44** and 2-cyano-

3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid (CDDO) **43**, features a cyanoenone moiety that enables covalent and reversible binding to KEAP1. This binding blocks ubiquitination and proteasomal degradation of Nrf2 thereby stimulating the intracellular antioxidative pathway [95, 96]. Among these triterpenoids, omaveloxolone **4**, modified with a 1,1-difluoroethylamide moiety, has been identified as one of the most potent activators of ARE activity exhibiting over a 16-fold increase at 62.5 nM in an Nrf2-GST-ARE luciferase reporter assay [97].

Omaveloxolone **4** has also earned FDA approval as the first therapeutic for Friedrich's ataxia, a rare inherited degenerative disorder that impacts the nervous system. This condition manifests through symptoms such as

impaired muscle coordination, difficulty walking, poor balance, and changes in speech and swallowing [98]. The unique mechanism and

therapeutic efficacy of omaveloxolone highlight its significant contribution to modern medicine.

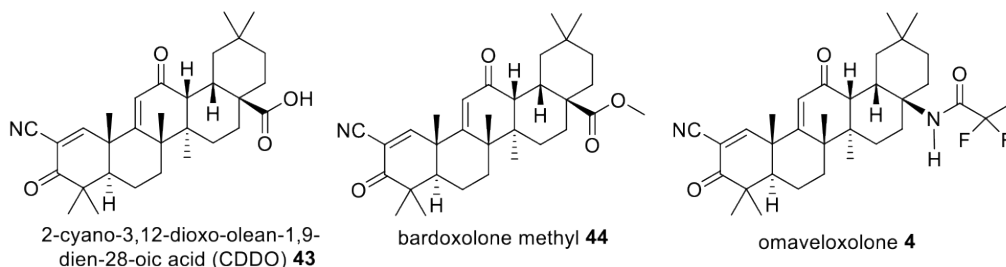
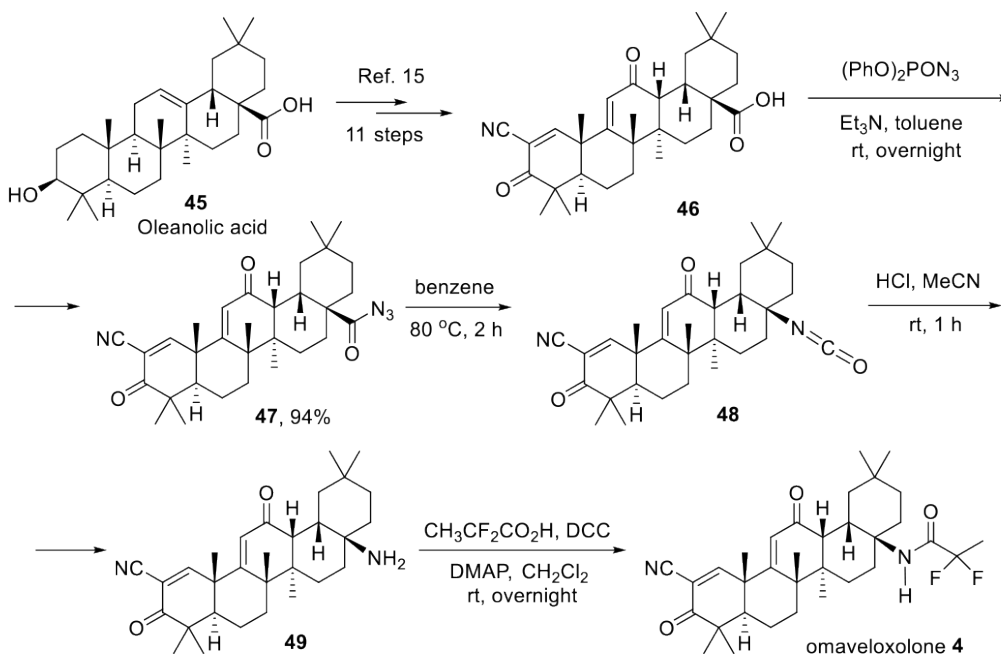


Fig. 4. The structures of compounds 43, 44, and omaveloxolone 4.

The synthesis of omaveloxolone 4, developed by Reata Pharmaceuticals Inc., begins with compound 46 as the starting material (Scheme 5) [99]. The precursor, diketo acid CDDO 46, is derived in 11 steps from the naturally occurring oleanolic acid 45 in an overall yield of 29% [100]. To transform compound 46

into azide derivative 47, diphenylphosphoryl azide is used in the presence of triethylamine with toluene as the solvent at room temperature. After purification by chromatography over silica gel, acyl azide 47 is obtained in an impressive 94% yield.



Scheme 5. Synthesis of omaveloxolone 4.

The acyl azide **47** then undergoes a Curtius rearrangement through heating in anhydrous benzene forming isocyanate **48**. Without requiring isolation, isocyanate **48** is hydrolyzed by treatment with HCl in acetonitrile at room temperature yielding amine **49** with preservation of its configuration. Omaveloxolone **4** is finally obtained through peptide-like coupling reactions between amine **49** and 2,2-difluoropropanoic acid. The carboxylic group of 2,2-difluoropropanoic acid is pre-activated using dicyclohexylcarbodiimide (DCC), enabling the formation of the desired product. After purification by chromatography over silica gel, omaveloxolone **4** is obtained in a commendable 73% yield from compound **46** over 4 steps. This synthesis reflects the precision and efficiency required to produce such a complex molecule demonstrating innovative approaches in modern medicinal chemistry.

Flurpiridaz (^{18}F) (Flyrcado®) **5.**

Flurpiridaz (^{18}F) **5** has received FDA approval as a radioactive drug for myocardial perfusion imaging, a critical tool in diagnosing coronary artery disease [101]. Labeled with the radioisotope fluorine-18 (β^+ decay), this diagnostic agent serves as a tracer for PET. PET-MPI using flurpiridaz (^{18}F) **5** has demonstrated superiority over the more widely used single photon emission computed tomography (SPECT) which typically employs technetium-99m [102, 103].

The efficacy of flurpiridaz (^{18}F) **5** in PET imaging is made possible by radiofluoroalkylation, leveraging the unique properties of fluorine-18. This isotope offers distinct advantages, including a clinically practical half-life of 109.8 minutes compared to other PET radiotracers such as nitrogen-13 (~10 minutes), oxygen-15

(~2 minutes), and rubidium-82 (~76 seconds), or the SPECT radiotracer technetium-99m (6 hours) [104]. The extended half-life of fluorine-18 eliminates the need for on-site cyclotron facilities as transportation from an off-site facility becomes feasible [105]. Moreover, radiofluorination provides additional benefits, such as reduced positron energy, which enhances image resolution [106]. This improvement translates into superior diagnostic and prognostic capabilities enabling the detection of even subtle circulatory abnormalities [107]. Flurpiridaz (^{18}F) **5** exemplifies how cutting-edge radiotracer technology can revolutionize medical imaging and disease detection.

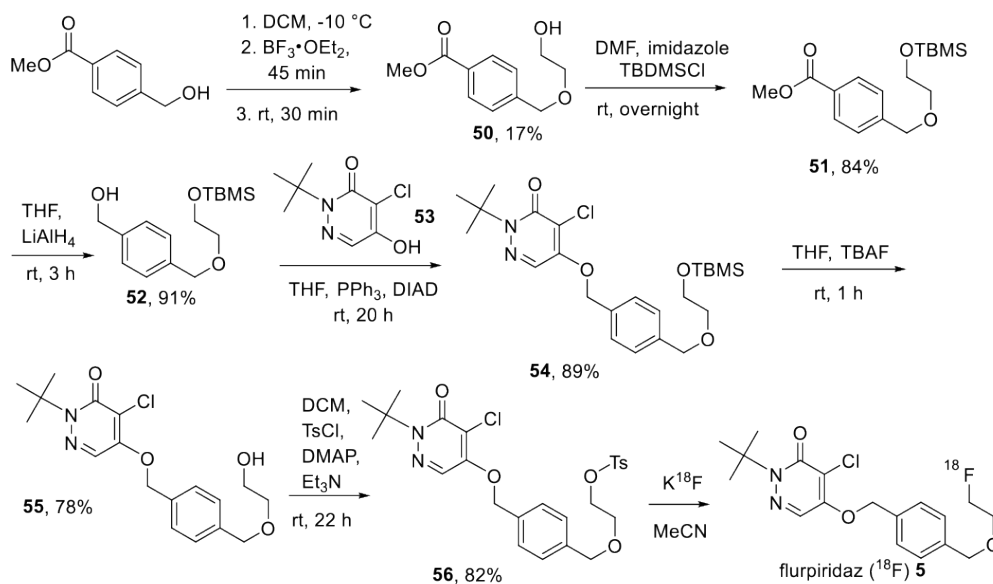
Flurpiridaz (^{18}F) **5** exhibits rapid uptake and slow excretion by myocardial cells ensuring effective imaging while being well tolerated and demonstrating a high myocardial extraction fraction [104, 108]. Pharmacologically, its mechanism of action involves binding to and inhibiting mitochondrial complex 1 (MC1) in the heart [104]. Structure–activity studies have revealed that introducing fluorine into the alkyl side chain significantly enhances MC1 binding affinity compared to its incorporation into the pyridazinone core [109].

From a chemical perspective, flurpiridaz (^{18}F) **5** is a derivative of the pesticide pyridaben due to its *tert*-butyl-substituted pyridazinone moiety [108]. Its molecular architecture is composed of two main components: a lipophilic heterocyclic headpiece (the *tert*-butyl-substituted pyridazinone) and an alkylated phenyl sidechain. These two units are bridged by a linker containing an ether group which contributes to the molecule's unique properties [109].

The synthesis of flurpiridaz (^{18}F) **5** begins with 4-hydroxymethyl benzoate as the

starting material (Scheme 6) [109]. The first step is the ring-opening of ethylene oxide by 4-hydroxymethyl benzoate in DCM facilitated by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ to provide methyl-4-(2-hydroxyethoxymethyl)benzoate (**50**) in 17% yield. Subsequently, the alcohol functionality is

protected at room temperature using *tert*-butyldimethylsilyl chloride (TBDMSCl) yielding 4-[2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)ethoxymethyl]benzoic acid methyl ester (**51**). Reduction of **51** with LiAlH_4 provides alcohol **52** in an impressive 91% yield.



Scheme 6. Synthesis of flurpiridaz (^{18}F) **5**.

The next critical step employs a Mitsunobu-like reaction in which alcohol **52** reacts with 4-chloro-5-hydroxy-2-*tert*-butyl-(2*H*)-pyridazin-3-one (**53**) using PPh_3 and DIAD as reagents to produce intermediate **54** [110]. The synthesis of pyridazinone derivative **53** has been well-documented in the literature [111]. Removal of the TBDMS protecting group from ether **54** is achieved with tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF) in THF yielding alcohol **55** [112]. This intermediate is then converted into the sulfonate ester **56**. Finally, the sulfonate ester **56** undergoes substitution by potassium fluoride (K^{18}F) in the presence of

Kryptofix222 [113] (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan) at 90 °C for 10 minutes, culminating in the formation of the desired flurpiridaz (^{18}F) **5**. This method elegantly showcases the precision and optimization required to create such a sophisticated molecule.

The aforementioned synthesis faced significant challenges, primarily due to its inefficiency and reliance on hazardous reagents. The overall yield falls below 10% with the first step—forming ether **50**—achieving a meager yield of just 17%. Compounding the issue, this step involved the use of ethylene oxide, a volatile and

carcinogenic gas known to cause respiratory irritation [114, 115]. Handling this reagent proved problematic, not only due to its toxicity, but also because of its high volatility posing risks in both safety and practicality. To address these limitations, Ahmed and co-workers devised an alternative synthesis pathway that entirely circumvented the risky alkylation process. Instead, they employed a silver oxide-promoted reaction between methyl 4-(bromomethyl)benzoate and 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethanol to produce intermediate **50**. This innovative approach not only enhanced safety but also significantly improved efficiency, boosting the overall yield approximately five-fold [107]. Their work stands as a testament to the potential of optimized synthesis routes in overcoming challenges while achieving superior results.

Upadacitinib (*Rinvoq*TM) **6**.

Upadacitinib **6**, a remarkable innovation first discovered by Abbott Laboratories and further refined by its spin-off AbbVie Inc., achieved a major breakthrough with FDA approval. This approval was granted for the treatment of adults with moderate to severe rheumatoid arthritis who had an inadequate response or were intolerant to methotrexate (Fig. 5). The journey to upadacitinib's creation involved a thorough and meticulous structural investigation centered on its critical tricyclic core. By systematically varying the heterocyclic cores, the side chain, and the amido moiety, researchers fine-tuned the molecule's design. This effort ultimately led to the development of upadacitinib **6**, distinguished by a 2,2,2-trifluoroethyl substitution on the nitrogen atom—an essential feature that enhances its therapeutic effectiveness [116, 117].

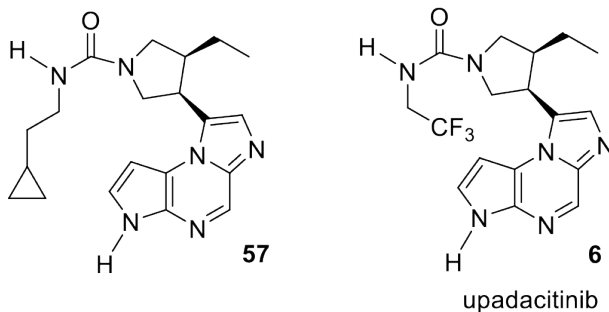


Fig. 5. Structure of upadacitinib **6** and its non-fluorinated analog **57**.

Rheumatoid arthritis is a complex systemic autoimmune disorder marked by chronic inflammatory synovitis and the relentless destruction of joints. At its core, these pathological processes are driven by inflammatory cytokines and autoreactive T cells. A critical player in this cascade is the family of Janus kinases (JAKs), which serve as pivotal mediators in cytokine-activated cell signaling pathways. Their

phosphorylation triggers a chain of events that exacerbate rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. The JAK family comprises four members—JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2—each with unique and highly specialized roles in regulating immune responses. Recognizing this, researchers have developed a spectrum of JAK inhibitors with varying selectivities, many of which have progressed to clinical trials

including upadacitinib **6** [116]. Upadacitinib **6**, a selective JAK1 inhibitor, boasts impressive specificity with an IC_{50} of 0.043 mmol/L for JAK1 compared to 0.2 mmol/L for JAK2, 2.3 mmol/L for JAK3, and 4.7 mmol/L for TYK2. This targeted selectivity has translated into demonstrated efficacy, safety, and tolerability during clinical trials in patients with various autoimmune conditions showcasing its potential as a transformative treatment option.

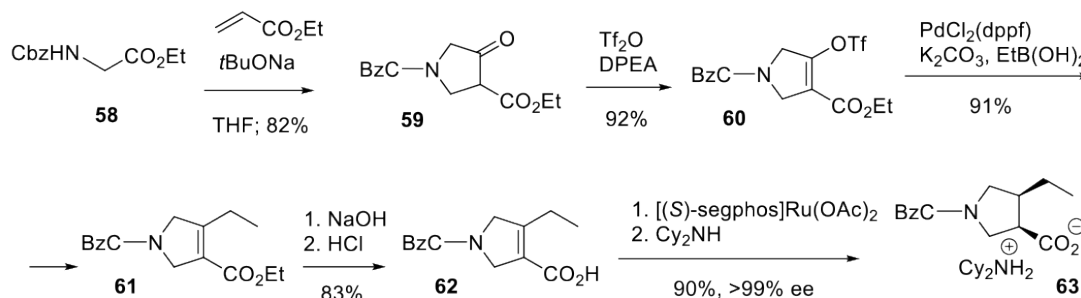
For rheumatoid arthritis, following the success of Phase II trials, multiple Phase III trials were conducted on patients who had either an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or were refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs [118–120]. Across all trials, upadacitinib **6** demonstrated both safety and efficacy, though higher doses were associated with a slight increase in infection risk. Notably, an additional Phase III trial revealed that upadacitinib **6** outperformed adalimumab in terms of efficacy [121]. In patients with moderate to severely active Crohn's disease who had not responded well to or could not tolerate immunomodulators or anti-TNF therapy, a Phase II trial demonstrated both symptomatic and endoscopic remission [122]. The safety profile observed was consistent with other studies of upadacitinib **6** and Phase III trials are currently underway [123]. Similarly, a Phase II study evaluating upadacitinib **6** in patients with ulcerative colitis revealed a clear dose-response relationship [124]. For individuals with active ankylosing spondylitis who failed to respond adequately to or could not tolerate non-steroidal anti-inflammatory drugs, the Phase II/III SELECT-AXIS 1 trial established that a 15 mg dose of upadacitinib **6** was both effective and welltolerated. Notably, no cases of serious in-

fections, herpes zoster, malignancy, venous thromboembolic events, or deaths were reported. Recruitment for a Phase III study is currently ongoing. In the case of moderate to severe atopic dermatitis, upadacitinib **6** demonstrated strong efficacy and maintained a favorable benefit–risk profile. While infections were more common among upadacitinib-treated patients compared to those receiving a placebo, serious infections were rare [125]. Additionally, Phase III trials are advancing for psoriatic arthritis and giant cell arteritis further expanding the therapeutic potential of upadacitinib **6**.

Synthetic pathways leading to upadacitinib **6** are documented exclusively within patents. The initial patent from Abbott Laboratories, which first disclosed the structure of upadacitinib **6**, includes details of its synthesis. However, the fragmented presentation of substeps scattered throughout the document renders the reconstruction of the complete synthetic pathway particularly challenging [126]. A subsequent patent filed by AbbVie is comparatively more accessible, but its vague procedural descriptions introduce ambiguity complicating the reproducibility of the synthesis [127]. In contrast, a 2017 AbbVie patent provides a detailed and coherent synthetic pathway offering greater clarity and precision in the step-by-step process. The synthesis begins with the construction of the pyrrolidine-containing segment derived from a Cbz-protected glycine ester **58** (Scheme 7). This compound undergoes a reaction with ethyl acrylate through conjugate addition followed by an intramolecular Claisen condensation leading to the formation of ester intermediate **59**. Subsequently, intermediate **59** undergoes O-sulfonylation to prepare **60** for use in the next step where an

ethyl group is introduced via a Suzuki cross-coupling reaction producing compound **61**. The ester functionality in **61** is then hydrolyzed to afford acid **62** followed by enantioselective hydrogenation to give cyclic β -amino acid [**128**] isolated as a salt with dicyclohexylamine

63. While it has been reported that [(*S*)-segphos]Ru(OAc)₂-catalyzed enantioselective hydrogenation proceeded with >99% enantioselectivity, this claim is not supported by ruling out enantiomeric enrichment via SDE [129, 130] during the isolation procedure.



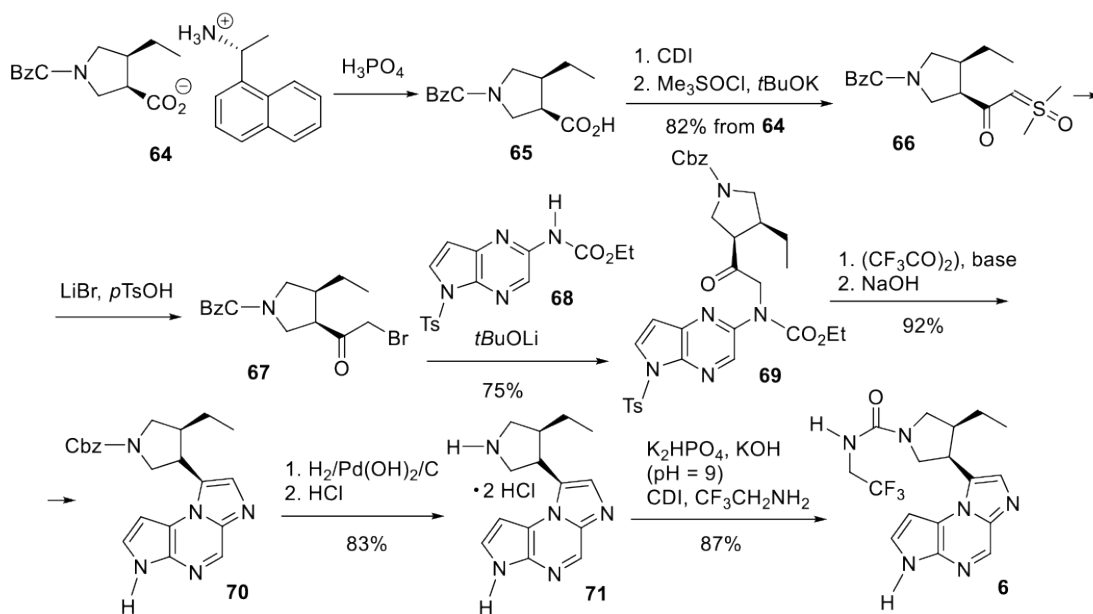
Scheme 7. Asymmetric synthesis of cyclic amino acid **63** from glycine **58**.

Following purification, salt **63** was converted into (*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine salt **64** (Scheme 8) which was subsequently transformed into pyrrolidine carboxylic acid **65**. The carboxylic acid group of **65** was modified into a COCH₂Br group, compound **67**, using sulfoxonium ylide **66**. This reactive intermediate, compound **67**, was then employed in the N-alkylation of the carbamate moiety within heterocyclic compound **68**.

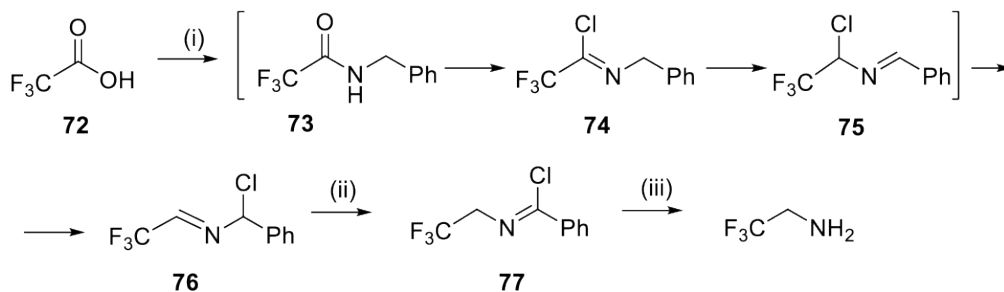
The resulting intermediate, compound **69**, underwent cyclization with trifluoroacetic anhydride to form compound **70**. This was followed by hydrogenolytic deprotection of the Cbz group yielding compound **71**. In the final step, carbonyldiimidazole (CDI) and 2,2,2-trifluoroethylamine were utilized to establish the carbamide functionality to complete the synthesis of the target molecule upadacitinib **6** [131, 132].

2,2,2-Trifluoroethylamine, along with other trifluoromethyl amines and amino acids, can

be synthesized through biomimetic transamination of corresponding carbonyl compounds using benzylamine or its derivatives [133–136]. Particularly noteworthy, as shown in Scheme 9, is the preparation of 2,2,2-trifluoroethylamine from TFA (**72**) through a ‘double’ biomimetic transamination involving a single molecule of benzylamine. This innovative approach begins with the *in situ* formation of amide **73** which is subsequently transformed into imidoyl chloride **74**. Following this, the first biomimetic 1,3-proton transfer generates imine **75**. A chlorotropic shift then converts imine **75** into imine **76** which undergoes a second biomimetic 1,3-proton transfer yielding imidoyl chloride **77**. This intermediate **77** can be isolated and, through two hydrolytic steps, transformed into the desired 2,2,2-trifluoroethylamine. Remarkably, despite involving a seven-step process, this method achieves an exceptional isolated yield of over 90% underscoring its efficiency and practicality [137].



Scheme 8. Synthesis of upadacitinib 6.



Key: (i) BnNH_2 (1 eq), Ph_3P (4 eq)/ CCl_4 (4 eq), TEA (1.5 eq), CHCl_3 reflux, 40 min.; (ii) TEA (3 eq)/ H_2O ; (iii) MeOH/HCl (conc), reflux, 24 hr

Scheme 9. Synthesis of 2,2,2-trifluoroethylamine via 'double' biomimetic transamination.

Tezacaftor (*Symdeko*TM) 7.

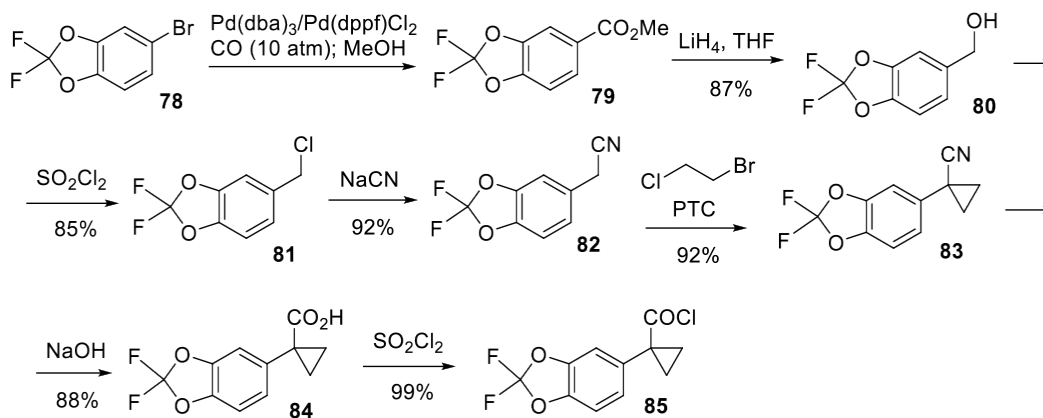
*Symdeko*TM, a coformulation of tezacaftor 7 and ivacaftor (Fig. 1) developed by Vertex Pharmaceuticals, represents a significant advancement in the treatment of cystic fibrosis. Approved by the FDA, it addresses this debilitating condition marked by the buildup of thick, sticky mucus in the lungs, pancreas,

gastrointestinal tract, and reproductive system [138]. The root cause lies in mutations of the CFTR gene with the F508del mutation being one of the most prevalent [139]. Tezacaftor 7 and ivacaftor function in a complementary manner to combat the effects of this mutation. Tezacaftor 7 acts as a corrector, enhancing the transport of functional CFTR protein to the

cell membrane. Meanwhile, ivacaftor serves as a potentiator helping to open the chloride channel within the CFTR protein. This dual mechanism promotes water movement out of the cells effectively reducing mucus viscosity and alleviating symptoms associated with cystic fibrosis.

The synthesis of tezacaftor 7, developed by Auspex Pharmaceuticals, is a sophisticated process involving the preparation of two key intermediates [140]. The process begins with the carbonylation of aryl bromide **78** (Scheme 10) where palladium catalysts and an atmosphere of carbon monoxide in methanol are employed to produce methyl ester **79**. This intermediate is then reduced using LiAlH_4 to yield primary alcohol **80**. To further func-

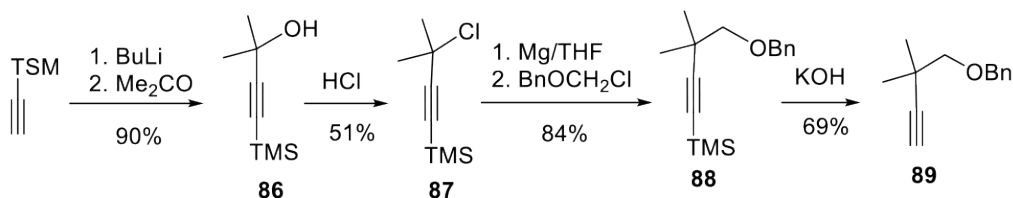
nalize the molecule, the alcohol group in compound **80** is replaced with a chloride forming compound **81**. A nucleophilic substitution with sodium cyanide transforms **81** into nitrile derivative **82**. The cyclopropane ring is then introduced via phase-transfer catalysis utilizing 1-bromo-2-chloroethane, to produce cyclopropane derivative **83**. In the next step, compound **83** undergoes nitrile hydrolysis with aqueous hydroxide yielding free acid **84**. Finally, the carboxylic acid group of **84** is converted into the reactive chloroanhydride **85** through treatment with thionyl chloride. This meticulously designed, high yielding synthetic pathway highlights the precision and strategic optimization integral to the development of tezacaftor 7.



Scheme 10. Synthesis of key compound **85**.

The synthesis of the second key intermediate began with the preparation of terminal alkyne **89** (Scheme 11). This process involved a precise four-step sequence. First, ethynyl-trimethylsilane was added to acetone in the presence of butyllithium resulting in the formation of alcohol **86**. Next, alcohol **86** was

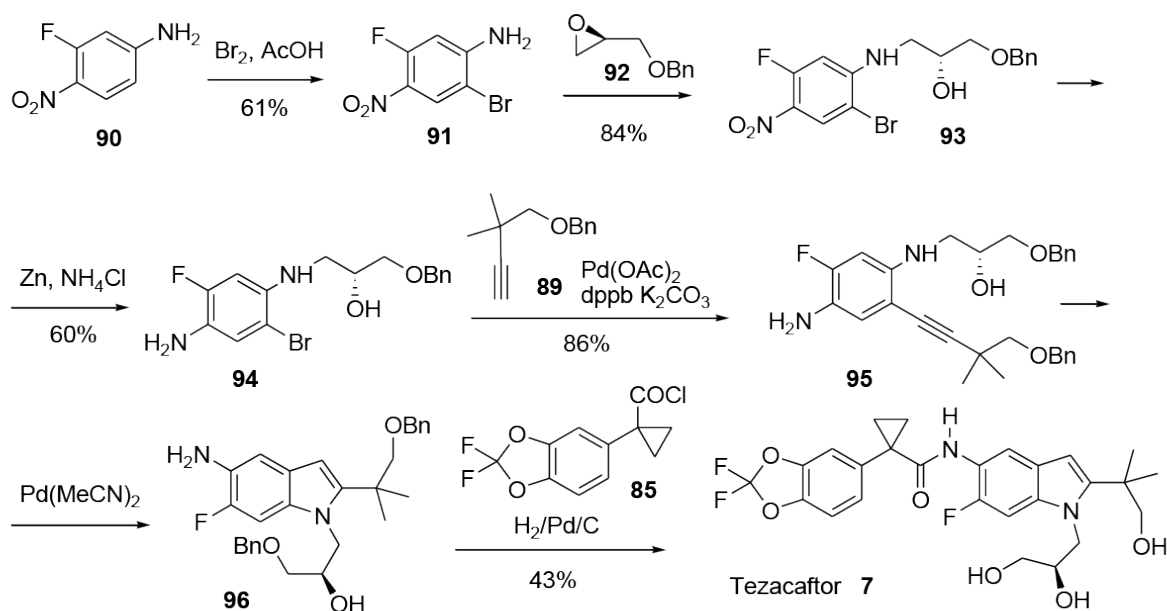
transformed into alkyl chloride **87**. In the third step, the corresponding Grignard reagent was generated and reacted with compound **87** yielding benzyl ether **88**. Finally, the trimethylsilane protecting group was removed through a potassium hydroxide-mediated methanolysis producing the target alkyne ether **89**.

Scheme 11. Synthesis of intermediate **89**.

The synthesis of the second key intermediate and the assembly of tezacaftor **7** began with the bromination of 3-fluoro-4-nitroaniline (**90**) (Scheme 12) yielding aryl bromide **91**. This was followed by alkylation of the amino group using optically pure epoxide **92** producing amino alcohol **93**. The nitro group in **93** was then reduced using a combination of zinc and ammonium chloride in ethanol resulting in aniline derivative **94**. Aniline **94** was subsequently subjected to a palladium-catalyzed coupling reaction with acetylene derivative **89** (Scheme 11) forming product **95**. The next step

involved a palladium-catalyzed intramolecular cyclization of **95** which generated the second key intermediate indole **96**.

The synthesis of tezacaftor **7** was accomplished by coupling indole derivative **96** with acyl chloride **85** (Scheme 10) by straightforward amide bond formation where the amino group of **96** reacts with the acyl chloride group of **85** in the presence of triethylamine. A hydrogenation step completes the process yielding tezacaftor **7** in moderate yield. This synthesis showcases a logical and efficient sequence of transformations to achieve the desired molecule.

Scheme 12. Synthesis of tezacaftor **7**.

Alpelisib (Piqray™) 8.

Alpelisib **8**, a highly potent phosphatidylinositol-3 kinase α (PI3K α) inhibitor, was developed by Novartis for the treatment of breast cancer [141–143]. The 2-aminothiazole scaffold has proven to be an exceptional template for designing selective PI3K inhibitors, particularly when paired with a urea-linked, sterically constrained (S)-pyrrolidine carboxamide unit (an amide of pyroglutamic acid) attached to the 2-amino group of **97** (Fig. 6) [144].

Alpelisib **8** stands out as a chiral 2-aminothiazole derivative, optimized with an (S)-pyrrolidine carboxamide moiety linked via a urea bond, making it the most effective candidate within this PI3K inhibitor class. The inclusion of a trifluoromethyl group significantly enhanced its potency delivering robust double-digit nanomolar inhibition of PI3K α -dependent Akt activation. In comparison, compound **98** (Fig. 6), which featured a *tert*-butyl group instead of a trifluoromethyl group, displayed noticeably reduced activity.

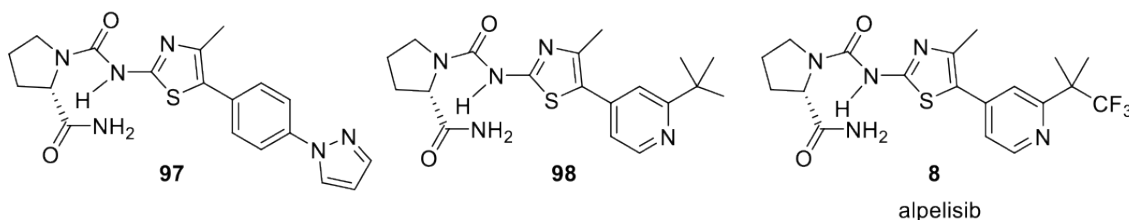


Fig. 6. The structures of alpelisib **8** and its fluorine-free analogs **97** and **98**.

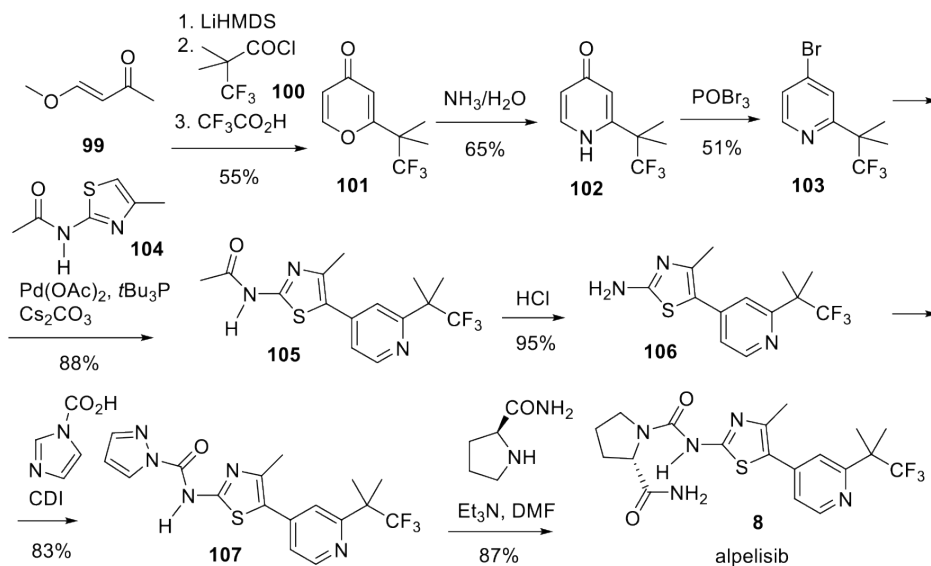
In an assay for the inhibition of p110 α , p110 β , p110 δ , and p110 γ activity, alpelisib **8** achieved impressive IC_{50} values of 0.005, 1.2, 0.29, and 0.25 mmol/L, respectively, while fluorine-free **98** exhibited weaker IC_{50} values of 0.014, 4.4, 0.33, and 0.43 mmol/L, respectively. Additionally, metabolic stability assessments using rat liver microsomes showed that alpelisib **8**, with a $-CF_3$ group, demonstrated dramatically reduced *in vitro* clearance compared to **98**. Despite its excellent activity against wild-type PI3K α , alpelisib **8** displayed relatively lower efficacy against PI3K β , PI3K δ , and PI3K γ [141, 142]. Approved by the FDA under the trade name Piqray™ for the treatment of HR+, HER2-negative, and PIK3CA-mutated advanced or metastatic breast cancer, alpelisib **8** is administered in combination with fulves-

trant, offering new hope for patients battling this challenging disease [145].

The synthesis of alpelisib **8** (Scheme 13) [141] hinges on a pivotal Pd-catalyzed coupling between 4-methyl-2-acetaminothiazole (**104**) and 4-bromopyridine intermediate **103**. The process begins with chloride **100** prepared from 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoic acid and oxalyl chloride. Chloride **100** is then reacted with 4-methoxybut-3-en-2-one **99** in the presence of lithium bis(trimethylsilyl) amide (LiHMDS) at $-78^\circ C$. The reaction progresses through enolization of **99**, substitution of the chlorine in **100**, a secondary enolization of the resulting 1,3-diketone, and a TFA-mediated cyclization which substitutes the methoxy group to yield 4*H*-pyran-4-one intermediate **101**. The next step involves amination of

4*H*-pyran-4-one intermediate **101** with ammonia at 65 °C, producing pyridin-4(1*H*)-one **102**. Treatment of **102** with POBr₃ affords bromide intermediate **103**, albeit in only 51% yield. The Pd-catalyzed coupling between intermediate **103** and 4-methyl-2-acetaminothiazole (**104**) produces compound **105** which is then hydro-

lyzed in the presence of 6 M HCl. The resulting amine **106** undergoes condensation with 1*H*-imidazole-1-carboxylic acid to form imidazole intermediate **107**. Finally, intermediate **107** is reacted with (*S*)-pyroglutamic acid at room temperature culminating in the formation of the target compound alpelisib **8**.



Scheme 13. Synthesis of alpelisib **8**.

Pretomanid **9**.

Pretomanid **9**, developed by the Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance), has emerged as one of the most promising antituberculosis drug candidates [146–149]. This compound possesses two key structural features: a bicyclic nitroimidazole scaffold and a trifluoromethoxy-substituted benzyl ether with *S* absolute configuration at the stereogenic carbon. Related compounds, such as metronidazole **109** (Fig. 7) and OPC-67683, have also been identified as potential nitroimidazole-based drugs for tuberculosis. Pretomanid **9** demonstrated significant anti-TB activity, with IC₅₀ values ranging from 0.015–0.25 mmol/L

[148]. The *in vitro* evaluation of pretomanid **9** against H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* in GAST and 7H12 media yielded IC₅₀ values of 0.12 mmol/L and 0.09 mmol/L, respectively [149]. Notably, pretomanid **9** exhibited strong antibacterial efficacy against *M. tuberculosis in vitro* and underwent clinical trials for tuberculosis treatment. In sharp contrast, its *R* enantiomer, compound **108**, showed no activity against *M. tuberculosis* [147]. Pretomanid **9** received FDA approval under the trade name Pretomanid for the treatment of adults with drug-resistant tuberculosis. Its approval marks a significant step forward in combating this challenging disease [150].

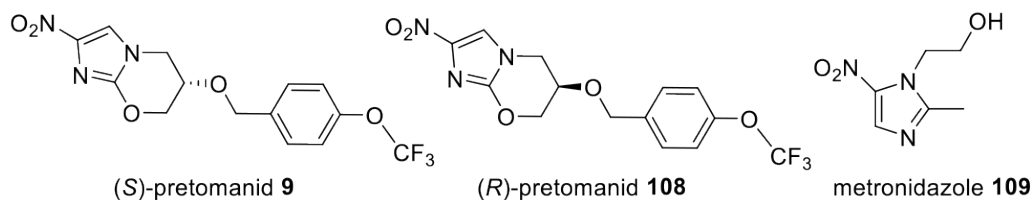
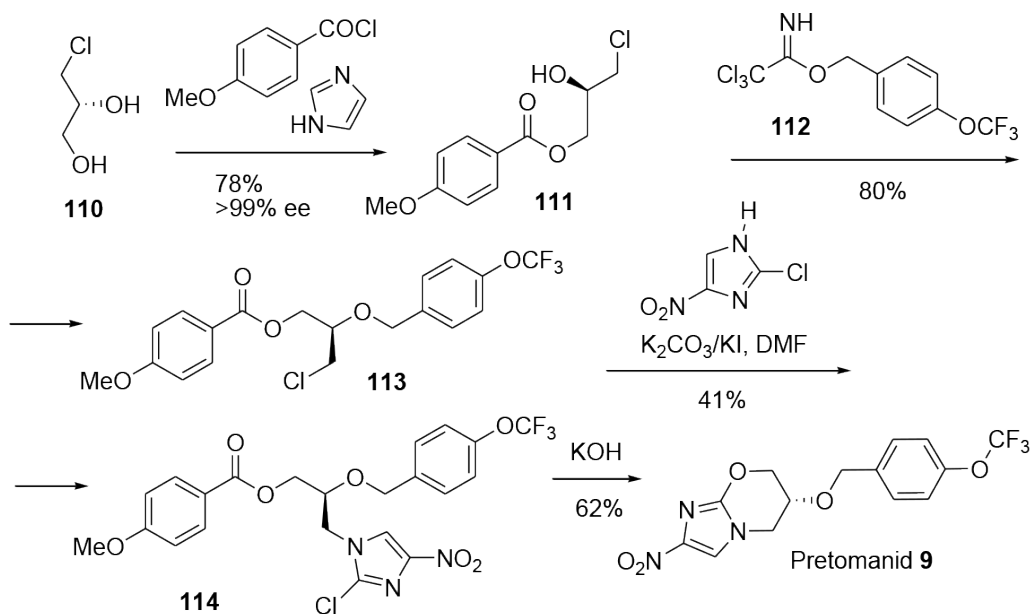


Fig. 7. The structures of pretomanid **9**, its *R* enantiomer **108**, and the related compound metronidazole **109**.

A four-step synthesis of pretomanid **9** [148] (Scheme 14) begins with the esterification of (*R*)-3-chloro-1,2-propanediol (**110**) with *p*-methoxybenzoyl chloride in DCM using imidazole as the base to provide ester **111** in 78% yield and >99% enantiomeric excess (ee). Next, 4-(trifluoromethoxy)benzyl trichloroacetimidate (**112**), derived from 4-(trifluoromethoxy)benzyl alcohol, reacts with ester **111** in the presence of a stoichiometric amount of *p*-toluenesulfonic acid (TsOH) providing

glycidol-derived alkyl chloride **113** in 80% yield. Intermediate **113** next undergoes substitution with 2-chloro-4-nitroimidazole in the presence of sodium iodide and potassium carbonate in DMF at 120 °C to form intermediate **114**. The final step involves deprotection of the *p*-methoxybenzoyl group and an intramolecular cyclization under basic conditions to afford pretomanid **9** in 62% yield. Recrystallization from isopropanol–hexane provides pretomanid **9** with 99.9% ee.



Scheme 14. Synthesis of pretomanid **9**.

This method represents a significant improvement over the original synthesis which utilized 2,4-dinitroimidazole as the starting material [151] and it is also suitable for large-scale production. Notably, the synthesis of (*S*)-configured pretomanid **9** begins with (*R*)-3-chloro-1,2-propanediol (**110**). The apparent change in absolute configuration from *R* to *S* following the substitution step from **113** to **114** is not due to inversion of the stereogenic carbon but is a consequence of CIP priority rules [152, 153].

Atogepant (QuliptaTM) 10.

CGRP is a powerful, naturally occurring 37-amino acid neuromodulatory peptide found in the central and peripheral nervous systems. It plays a crucial role in various biological processes, including vasodilation. Research shows that CGRP receptors are prominently expressed in brain regions linked to migraine pathophysiology and CGRP levels are elevated during migraine episodes. This peptide exerts its biological effects by binding to specific cell surface receptors which activate the adenylyl cyclase enzyme [154–156].

Clinical trials have demonstrated the effectiveness of CGRP antagonists in treating acute migraine attacks as well as neurogenic inflammation and inflammatory pain [157, 158]. Furthermore, multiple studies have reported that the vascular effects of CGRP can be diminished or reversed with CGRP antagonists [159–164]. Among these breakthroughs, Merck conducted a structure–activity relationship study, leading to the development of atogepant **10**, a potent and selective CGRP antagonist. This compound is noteworthy as the first orally administered CGRP antagonist to receive FDA approval for the pre-

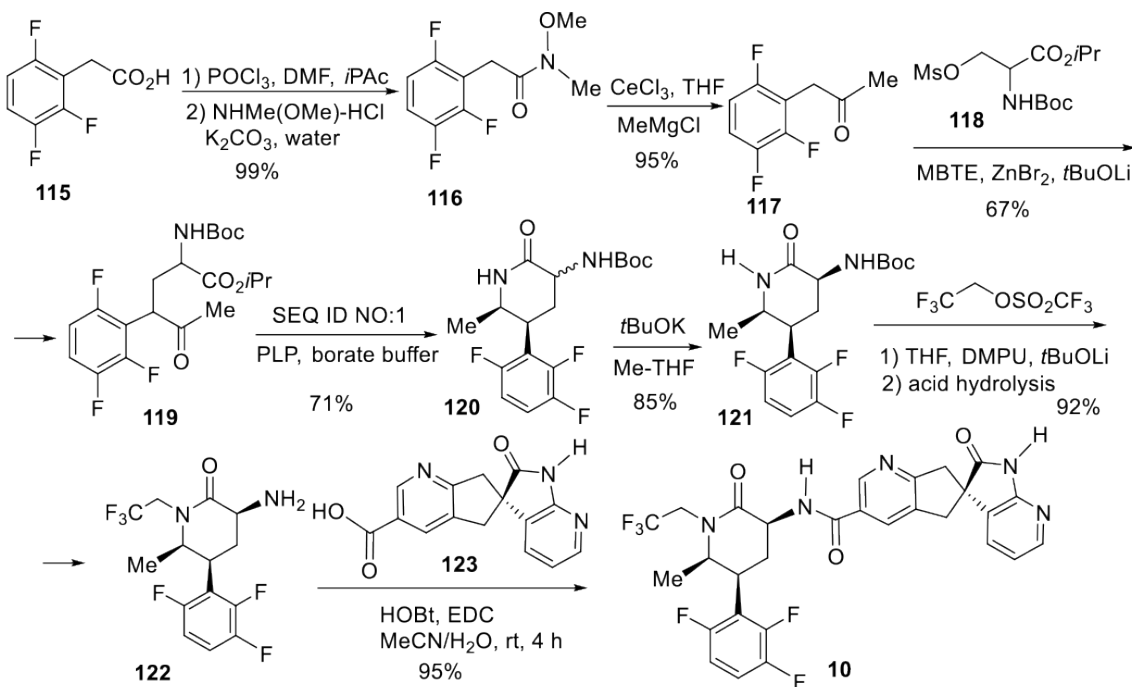
vention of episodic migraines and cluster headaches.

As illustrated in Fig. 1, atogepant **10** bears a close structural resemblance to ubrogepant **2**. Both feature a chiral spiro-tetracyclic moiety, a cyclic α,δ -diamino acid core [165–167], and a trifluoroethylamine residue. However, the key distinction lies in atogepant's incorporation of three additional aromatic fluorine atoms as part of the cyclic amino acid fragment. While seemingly minor, this structural variation results in differences in bioactivity and chemical synthesis. Ubrogepant **2** and atogepant **10**, though both CGRP receptor antagonists, differ in their clinical applications. Ubrogepant **2** is designed for the acute treatment of migraines; it is taken as needed during a migraine episode to provide rapid relief by blocking CGRP activity which contributes to migraine symptoms. In contrast, atogepant **10** was developed for the preventive treatment of episodic migraines. Administered regularly, it reduces the frequency of migraine attacks over time. While both drugs share the mechanism of blocking CGRP activity, their bioactivity is tailored to align with their specific purposes—ubrogepant **2** for immediate relief and atogepant **10** for long-term management. In summary, both medications have proven effective in their respective roles offering valuable options for individuals affected by migraines.

Scheme 15 outlines the synthesis of atogepant **10**. Starting with fluorinated 2-phenylacetic acid **115** [168, 169], the substrate was converted to its acid chloride by reacting with POCl₃ in DMF and isopropyl acetate (*i*Pac) at 0 °C for 30 minutes. The resulting mixture was added to a solution of K₂CO₃ and NHMe(OMe)·HCl in water below 8 °C providing compound **116** in an excellent 99% yield.

The synthesis continued with a CeCl_3 -promoted reaction between intermediate **116** and MeMgCl in THF. This was followed by treatment with 2 *N* hydrochloric acid and methyl *tert*-butyl ether (MTBE) at 5–10 °C to produce 1-(2,3,6-trifluorophenyl)propan-2-one (**117**) in 95% yield. Intermediate **117** then undergoes substitution with isopropyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-(methylsulfonyl)serinate (**118**) in the presence of ZnBr_2 and *t*BuOLi, affording intermediate **119** in 67% yield after 24 hours. The asymmetric cyclization of intermediate **119** was achieved by treating it with sodium tetraborate decahydrate, isopropylamine, pyridoxal-5-phosphate (PLP), and SEQ ID NO: 1 in borate buffer at 55 °C for 24 hours. This step resulted in the carbamate intermediate **120** as a mixture of *cis*- and *trans*-isomers in 71% yield. The crude mixture of **120** in Me-THF was treated with *t*BuOK at room temperature

for 2 hours and subsequently crystallized from *i*Pac/heptane at 60 °C providing crystalline *cis*-**121** in 85% yield. This transformation involved α epimerization of the cyclic α,δ -diamino acid, a mechanism akin to dynamic kinetic resolutions commonly employed for preparing enantiomerically pure α -amino acids [170–172]. To introduce a trifluoroethyl group, trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate was utilized followed by removal of the Boc group generating the free amine **122** in 92% yield. Finally, compound **122** was coupled with carboxylic acid **123** in the presence of hydroxybenzotriazole (HOBt) monohydrate and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) hydrochloride at room temperature for 4 hours resulting in atogepant **10** as a monohydrate in 95% yield. This optimized synthesis demonstrates efficient and high yielding steps suitable for the large-scale preparation of atogepant **10**.

Scheme 15. Synthesis of atogepant **10**.

CONCLUSIONS. In this review we have profiled ten marketed pharmaceuticals approved by the FDA within the last five years that feature aliphatic fluorination—a key structural feature pivotal to their biological activity. These include ivosidenib **1**, developed for the treatment of AML and cholangiocarcinoma (bile duct cancer); ubrogepant **2**, approved for the acute treatment of migraines; asciminib **3**, prescribed for the treatment of CML in the chronic phase; omaveloxolone **4**, used in the treatment of Friedreich's ataxia, a rare genetic disorder causing progressive damage to the spinal cord, peripheral nerves, and brain, leading to uncoordinated movement, difficulty walking, and other complications; flurpiridaz (^{18}F) **5**, a radioactive diagnostic agent for PET myocardial perfusion imaging; upadacitinib **6**, designed to address several inflammatory and autoimmune conditions, including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, and non-radiographic axial spondyloarthritis; tezacaftor **7**, approved for the treatment of cystic fibrosis as an effective remedy; alpelisib **8**, prescribed for the treatment of breast cancer, effectively inhibiting tumor growth and abnormal cell proliferation; pretomanid **9**, used in combination therapies for the treatment of extensively drug-resistant and multi-drug-resistant tuberculosis; and atogepant **10**, approved for the preventive treatment of migraines in adults, targeting both episodic and chronic migraines. As highlighted in the discussion, molecules featuring aliphatic fluorination present challenges due to higher production costs and the complexity of predicting their biological profiles. However, the undeniable medicinal benefits of aliphatic fluorination are likely to invigorate this area of

research paving the way for the development of more innovative drugs to enter the pharmaceutical market.

Beyond the incorporation of aliphatic fluorine atoms, six of the pharmaceuticals discussed in this review feature residues of amino acids or their derivatives as pivotal structural design elements. As noted in the discussion, the significance of asymmetric synthesis in producing tailor-made amino acids [173–175] and its profound impact on the modern pharmaceutical industry cannot be overstated. Another noteworthy characteristic shared by all these drugs is their chirality with each molecule possessing between one and six stereogenic carbons. In light of the FDA requirements for chiral drugs [176–178], continuous advancements in the asymmetric synthesis and characterization of chiral fluorine-containing compounds are critically important. Special attention should be directed towards the SDE phenomenon, a behavior observed in enantiomerically enriched compounds [179–181]. The SDE properties of chiral drugs, particularly those containing fluorine [182–184] and/or amino acid residues [185–187], represent a vital public safety concern necessitating rigorous evaluation of enantiomeric purity [188–191]. Monitoring the enantiomeric integrity of pharmaceutical drugs throughout synthesis [192, 193], production, and even storage is essential as SDE via sublimation poses a specific challenge for fluorine-containing drugs [194–196].

Additionally, caution should be exercised in light of growing public concerns over the potential harmful effects of fluorine on human health [197–199]. Since fluoride is recognized as the final metabolite of organic fluorinated compounds [197–201], patients prescribed

fluorine-containing drugs should consult their physicians about non-fluorinated alternatives where available or take steps to limit fluoride exposure from other sources such as fluoridated water and industrially produced foods treated with fluorinated agrochemicals [202]. Sadly, fluoride and the recent rise of perfluorinated “forever chemicals” (PFAS) [203] are notorious contributors to the persistent commercial-driven degradation of both the environment and human health [197] in addition to other contributions such as microplastics [204].

Despite these concerns, it remains an undeniable truth that pharmaceutical drugs are indispensable in modern medicine. They provide life-saving treatments, improve quality of life, and drive medical innovation addressing urgent health challenges and laying the foundation for future advancements in healthcare.



ACKNOWLEDGMENTS:

We gratefully acknowledge the financial support from the National Natural Science Foundation of China (No. 21761132021) and the Qing-Lan Project of Jiangsu Province (for Han) and IKERBASQUE, Basque Foundation for Science (for Soloshonok). The authors acknowledge the assistance of Microsoft Copilot and Google Gemini for their support with Ukrainian translation.

СУЧАСНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ АЛІФАТИЧНІ ФТОРВМІСНІ ГРУПИ

**Дзяньлінь Хань,¹ Аліція Взорек,²
Карел Д. Кліка,³ Тайзо Оно,⁴
Вадим А. Солошонок^{5,6*}**

¹ Цзянсу, Центр співінновацій ефективного оброблення та використання лісових ресурсів, Хімічний факультет, Лісотехнічний університет Нанкіна, Нанкін 210037, Китай;

² Хімічний інститут, Університет Яна Кохановського в Кельці, вул. Університетська 7, 25–406 Кельце, Польща;

³ Центр досліджень і розробок, Archer Daniels Midland, 1001 N Brush College Rd., Декатур, IL 62521, США;

⁴ Національний інститут передової науки та технологій (AIST), 2266–98, Анагахора, Шімоїдамі, район Моріяма, Нагоя, 463–8560, Японія;

⁵ Відділ органічної хімії I, Хімічний факультет, Університет Країни Басків UPV/EHU, Paseo Manuel Lardizábal 3, 20018 Сан-Себастьян, Іспанія;

⁶ ІКЕРБАСКЕ, Баскська наукова фундація, вул. Марія Діас де Харо 3, Площа Бізкая, 48013 Більбао, Іспанія, e-mail: vadimsoloshonok@gmail.com

У статті представлено десять лікарських засобів, що надійшли в продаж та були схвалені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (US FDA) протягом останніх п'яти років, які містять аліфатичне фторування – ключову структурну характеристику,

що має вирішальне значення для їхньої біологічної активності. Серед них: івосиденіб, розроблений для лікування гострого мієлоїдного лейкозу та холангіокарциноми (раку жовчних проток); уброгепант, схвалений для гострого лікування мігрені; аскімініб, що призначається для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу в хронічній фазі; омавелоксолон, який використовують для лікування атаксії Фрідрайха, рідкісного генетичного розладу, що спричиняє прогресуюче ураження спинного мозку, периферичних нервів та головного мозку; флурпіридаз – радіоактивний діагностичний засіб для позитронно-емісійної томографії перфузії міокарда; упадацитиніб, розроблений для лікування кількох запальних та аутоімунних станів, включаючи ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, atopічний дерматит, виразковий коліт, хворобу Крона, анкілозуючий спондиліт та нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит; тезакафтор, схвалений для лікування муковісцидозу як ефективний засіб; алпелісіб, що призначається для лікування раку молочної залози, ефективно інгібуючи ріст пухлини та аномальну проліферацію клітин; претоманід, який використовують у комбінованих терапіях для лікування туберкульозу з широкою та множинною лікарською стійкістю; атогепант, схвалений для профілактичного лікування мігрені у дорослих, спрямований як на епізодичну, так і на хронічну мігрень. Молекули, що містять аліфатичне фторування, становлять труднощі через вищі виробничі витрати та складність прогнозування їхніх біологічних профілів. Однак незаперечні медичні переваги аліфатичного фторування, ймовірно, активізують цю галузь дослі-

джень, відкриваючи шлях для розроблення більш інноваційних лікарських засобів, що вийдуть на фармацевтичний ринок. Крім включення аліфатичних атомів фтору, шість із лікарських засобів, розглянутих у цій статті, містять залишки амінокислот або їхні похідні як ключові елементи структурного дизайну. Ще однією характеристикою, спільною для всіх цих препаратів, є їхня хіральність, причому кожна молекула має від одного до шести стереогенних атомів вуглецю. Особливу увагу слід приділити явищу самодиспропорціонування енантіомерів (SDE), нелінійній поведінці, що спостерігається в енантіомерно збагачених сполуках. SDE-властивості хіральних лікарських засобів, особливо тих, що містять фтор та/або залишки амінокислот, є важливою проблемою громадської безпеки, що вимагає ретельної оцінки енантіомерної чистоти. Крім цього, слід проявляти обережність у світлі зростаючої громадської стурбованості щодо потенційно шкідливого впливу фтору на здоров'я людини. Оскільки фторид визнано кінцевим метаболітом органічних фторованих сполук, то пацієнтам, яким призначено фторвмісні препарати, слід проконсультуватися зі своїми лікарями щодо нефторованих альтернатив, якщо такі є, або вжити заходів для обмеження впливу фториду з інших джерел, таких як фторована вода та промислово вироблені продукти харчування, оброблені фторованими агрохімікатами. Незважаючи на ці занепокоєння, залишається незаперечною істиною те, що фармацевтичні препарати є незамінними в сучасній медицині. Вони забезпечують життєво важливе лікування, покращують якість життя та стимулюють медичні інновації, вирішуючи нагальні

проблеми зі здоров'ям та закладаючи основу для майбутніх досягнень у сфері охорони здоров'я.

Ключові слова: фтор, аліфатичне фторування, фармацевтичні препарати, дизайн лікарських засобів, синтез, хіральність, біологічна активність, самодиспропорціонування енантіомерів (SDE), проблеми громадського здоров'я, перевантаження фтором організму людини та навколишнього середовища.

REFERENCES

- [1] Mohammed M.A., Moles R.J., Chen T.F. Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Pharmacother.* 2016. **50**(10): 862–881. doi:10.1177/1060028016656016.
- [2] Lichtenberg F.R., Virabhak S. Pharmaceutical-embodied technical progress, longevity, and quality of life: drugs as 'Equipment for Your Health'. *Manag. Decis. Econ.* 2007 **28**(4–5): 371–392. doi.org/10.1002/mde.1347.
- [3] Cook M.A., Wright G.D. The past, present, and future of antibiotics. *Sci. Transl. Med.* 2022. **14**(657): 7793. doi: 10.1126/scitranslmed.abo77.
- [4] Barot S., Patel H., Yadav A., Ban I. Recent advancement in targeted therapy and role of emerging technologies to treat cancer. *Med. Oncol.* 2023. **40**(11): 324. doi.org/10.1007/s12032-023-02184-6.
- [5] Zuvekas S.H. Prescription drugs and the changing patterns of treatment for mental disorders, 1996–2001. *Health Affairs.* 2005. **24**(1): 195–205. doi.org/10.1377/hlthaff.24.1.195.
- [6] Lee E.K., Maheshwary S., Mason J., Glisson W. Decision support system for mass dispensing of medications for infectious disease outbreaks and bioterrorist attacks. *Ann. Operat. Res.* 2006. **148**: 25–53. doi.org/10.1007/s10479-006-0087-7.
- [7] 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.org/10.1021/cr4002879.
- [8] Shah P., Westwell A.D. The role of fluorine in medicinal chemistry. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* 2007. **22**(5): 527–540. doi.org/10.1080/14756360701425014.
- [9] Swallow S. Fluorine in medicinal chemistry. *Prog. Med. Chem.* 2015. **54**: 65–133. doi.org/10.1016/bs.pmch.2014.11.001.
- [10] Filler R., Saha R. Fluorine in medicinal chemistry: a century of progress and a 60-year retrospective of selected highlights. *Future Med. Chem.* 2009. **1**(5): 777–791. doi.org/10.4155/fmc.09.65.
- [11] O'Hagan D., Young R.J. Future challenges and opportunities with fluorine in drugs? *Med. Chem. Res.* 2023. **32**(7): 1231–1234. doi.org/10.1007/s00044-023-03094-y.
- [12] Shukla A.K., Kumar U. Positron emission tomography: An overview. *J. Med. Phys.* 2006. **31**(1): 13–21. doi: 10.4103/0971-6203.25665.
- [13] Couturier O., Luxen A., Chatal J.F. *et al.* Fluorinated tracers for imaging cancer with positron emission tomography. *Eur. J. Nuc. Med. Molec. Imag.* 2004. **31**: 1182–1206. doi.org/10.1007/s00259-004-1607-9.
- [14] Avril N., Rose C.A., Schelling M. *et al.* Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J. Clin. Oncol.* 2000. **18**(20): 3495–3502. doi.org/10.1200/JCO.2000.18.20.3495.
- [15] Makarem A., Klika K.D., Litau G. *et al.* HBED-NN: A bifunctional chelator for constructing radiopharmaceuticals. *J. Org. Chem.* 2019. **84**(11): 7501–7508. doi.org/10.1021/acs.joc.9b00832.

- [16] Da Pieve C., Makarem A., Turnock S. *et al.* Thiol-Reactive PODS-Bearing Bifunctional Chelators for the Development of EGFR-Targeting [^{18}F]AlF-Affibody Conjugates. *Molecules*. 2020. **25**(7): 1562. doi.org/10.3390/molecules25071562.
- [17] Klika K.D., Da Pieve C., Kopka K. *et al.* Synthesis and application of a thiol-reactive HBED-type chelator for development of easy-to-produce Ga-radiopharmaceutical kits and imaging probes. *Org. Biomol. Chem.* 2021. **19**(8): 1722–1726. doi.org/10.1039/D0OB02513E.
- [18] 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.
- [19] Han J., Remete A.M., Dobson L.S. *et al.* Next generation organofluorine containing blockbuster drugs. *J. Fluor. Chem.* 2020. **239**: 109639. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109639.
- [20] Xu P., Zhu L., Zhang D. *et al.* Design and synthesis of fluorine aromatic scaffolds containing drugs approved by the US FDA from 2002 to 2022. *Results Chem.* 2024. **7**: 101446. doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101446.
- [21] Imeni S., Makarem A., Javahershenas R. Recent Advances in Multicomponent Electro-Organic (Electrochemical) Synthesis of Heterocycles. *Asian J. Org. Chem.* 2023. **12**(8): e202300303. doi.org/10.1002/ajoc.202300303.
- [22] Javahershenas R., Makarem A., Klika K.D. Recent advances in microwave-assisted multicomponent synthesis of spiro heterocycles. *RSC Adv.* 2024. **14**(8): 5547–5565. doi: 10.1039/D4RA00056K.
- [23] Qiu X.-L., Yue X., Qing F.-L. Fluorine-Containing Chiral Drugs. In: *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*. Lin G.-Q., You Q.-D., Cheng J.-F. Eds., 2011. **26**: 195–251. https://doi.org/10.1002/9781118075647.ch5.
- [24] Han J., Wzorek A., Dhawan G. *et al.* Chiral fluorine-containing pharmaceuticals, *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(2): 55–90. doi: 10.33609/2708-129X.91.2.2025.55-90.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Du Y., Bian Y., Baecker D. *et al.* Fluorine in the Pharmaceutical Industry: FDA-Approved Fluorine-Containing Drugs in 2024. *Chem.–Eur. J.* 2025. e202500662. doi.org/10.1002/chem.202500662.
- [32] Zhu W., Wang J., Wang S. *et al.* Recent advances in the trifluoromethylation methodology and new CF_3 -containing drugs. *J. Fluor. Chem.* 2014. **167**: 37–54. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.06.026.
- [33] Rizzo C., Amata S., Pibiri I. *et al.* FDA-approved fluorinated heterocyclic drugs from 2016 to 2022. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. **24**(9): 7728.

- doi.org/10.3390/ijms24097728.
- [34] He J., Wang C., Mei H. *et al.* Visible-light-promoted cyclization of 3-indolylallylamides enabling synthesis of tetrahydrocarbolinones. *Tetrahedron*. 2024. **150**: 133776. doi.org/10.1016/j.tet.2023.133776.
- [35] Du Y., Mei H., Makarem A. *et al.* Copper-catalyzed multicomponent reaction of β -trifluoromethyl β -diazo esters enabling the synthesis of β -trifluoromethyl *N,N*-diacyl- β -amino esters. *Beilstein J. Org. Chem.* 2024. **20**(1): 212–219. doi.org/10.3762/bjoc.20.21.
- [36] Javahershenas R., Mei H., Koley M. *et al.* Recent advances in the multicomponent synthesis of heterocycles using 5-aminotetrazole. *Synthesis*. 2024. **56**(16): 2445–2461. doi: 10.1055/s-0042-1751526.
- [37] Abbas A.A., Farghaly T.A., Dawood K.M. Recent progress in therapeutic applications of fluorinated five-membered heterocycles and their benzo-fused systems. *RSC Adv.* 2024. **14**(46): 33864–33905. doi: 10.1039/D4RA05697C.
- [38] Lyutenko N.V., Han J., Wzorek A. *et al.* Carbon nanotubes-catalyzed synthesis of fluorine-containing heterocycles, *Ukr. Chem. J.* 2024. **90**(6): 71–86. doi: 10.33609/2708-129X.90.6.2024.71-86.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Han J., Wzorek A., Dhawan G. *et al.* New drugs on the pharmaceutical market containing fluorine and residues of tailor-made amino acids. *Ukr. Chem. J.* 2024. **90**(9): 31–56. doi: 10.33609/2708-129X.90.9.2024.31-56.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Ellis T.K., Hochla V.M., Soloshonok V.A. Efficient synthesis of 2-aminoindane-2-carboxylic acid via dialkylation of nucleophilic glycine equivalent. *J. Org. Chem.* 2003. **68**(12): 4973–4976. doi.org/10.1021/jo030065v.
- [46] 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.
- [47] Han J., Konno H., Sato T., Soloshonok V.A., Izawa K. 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Soloshonok V.A., Ohkura H., Yasumoto M. Operationally convenient asymmetric synthesis of (S)- and (R)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoic acid: Part II. Enantioselective biomimetic transamination of 4,4,4-trifluoro-3-oxo-N-[(R)-1-phenylethyl]butanamide. *J. Fluor. Chem.* 2006. **127**(7): 930–935.
doi: 10.1016/j.jfluchem.2006.04.004.
- [53] Wzorek A., Sorochinsky A.E., Klika K.D. *et al.* Asymmetric synthesis of chi-constrained glutamic acids and related compounds via Michael addition reactions. *Ukr. Chem. J.* 2024. **90**(8): 83–108.
doi: 10.33609/2708-129X.90.8.2024.83-108.
- [54] Han J., Liu H., Wang J. *et al.* Hamari's contribution to the asymmetric synthesis of tailor-made amino acids. *Ukr. Chem. J.* 2024. **90**(10): 88–134.
doi: 10.33609/2708-129X.90.10.2024.88-134.
- [55] Hutt A.J., Tan S.C. Drug Chirality and its Clinical Significance. *Drugs*. 1996. **52**(5): 1–12.
doi.org/10.2165/00003495-199600525-00003.
- [56] Lin G.Q., You Q.D., Cheng J.F. Chiral drugs. In: *Chemistry and Biological Action*. Wiley, 2011.
doi:10.1002/9781118075647.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] Crossley R.J. Chirality and biological activity of drugs. *CRC Press*, 1995.
- [60] 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.
- [61] Cai C., Soloshonok V.A., Hruby 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.
- [62] Soloshonok V.A., Hayashi T. Gold(I)-catalyzed asymmetric aldol reaction of methyl isocyanoacetate with fluorinated benzaldehydes. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35**(17): 2713–2716.
doi: 10.1016/S0040-4039(00)77013-4.
- [63] Bravo P., Guidetti M., Viani F. *et al.* Chiral sulfoxide controlled asymmetric additions to C N double bond. An efficient approach to stereochemically defined α -fluoroalkyl amino compounds. *Tetrahedron*. 1998. **54**(42): 12789–12806.
doi: 10.1016/S0040-4020(98)00779-0.
- [64] Bravo P., Farina A., Kukhar V.P. *et al.* Stereoselective additions of α -lithiated alkyl-p-tolylsulfoxides to N-PMP fluoroalkyl aldimines. An efficient approach to enantiomerically pure fluoro amino compounds. *J. Org. Chem.* 1997. **62**(11): 3424–3425.
doi: 10.1021/jo970004v.
- [65] 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.
- [66] Dhillon S. Ivosidenib: first global approval.

- Drugs*. 2018. **78**(14): 1509–1516
doi.org/10.1007/s40265-018-0978-3.
- [67] Buskes M.J., Coffin A., Troast D.M. *et al.* Accelerating drug discovery: synthesis of complex chemotypes via multicomponent reactions. *ACS Med. Chem. Lett.* 2023. **14**(4): 376–385.
doi.org/10.1021/acsmchemlett.3c00012.
- [68] Wang X., Wang Q.-G., Luo Q.-L. Synthesis of Isonitriles from *N*-Substituted Formamides Using Triphenylphosphine and Iodine. *Synthesis*. 2015. **47**: 49–54.
doi: 10.1055/s-0034-1379111.
- [69] Lemieux R.M., Popovici-Muller J., Travins J.Z. *et al.* WO 2013/107291 A1, 2013.
- [70] Patel D.B., Parmar J.A., Patel S.S. *et al.* Recent advances in ester synthesis by multi-component reactions (MCRs): A review. *Curr. Org. Chem.* 2021. **25**(5): 539–553.
doi.org/10.2174/1385272825666210111111805.
- [71] Guram A.S., Rennels R.A., Buchwald S.L. A simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1995. **34**(12): 1348–1350.
doi.org/10.1002/anie.199513481.
- [72] Hartwig J.F. Palladium-catalyzed amination of aryl halides: Mechanism and rational catalyst design. *Synlett*. 1997:329–340
doi: 10.1055/s-1997-789.
- [73] Marek W.K., Lee J.W., Seidel-Morgenstern A., Antos D. Separation of nonracemic mixtures of enantiomers by achiral simulated moving bed chromatography. *Separat. Purif. Technol.* 2025. **361**: 131497.
doi.org/10.1016/j.seppur.2025.131497.
- [74] Wzorek A., Klika K.D., Han J. *et al.* Enantiomer Purification Through Achiral Chromatography: Integrating Simulated Moving Bed and Self-Disproportionation of Enantiomers. *Ukr. Chem. J.*, 2025. **91**(3): 34–48.
doi.org/10.33609/2708-129X.91.3.2025.34-48.
- [75] Bell I.M., Fraley M.E., Gallicchio S.N. *et al.* US2010/0122899, 2012.
- [76] Holland P.R., Goadsby P.J. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*. 2018. **15**(2): 304–312.
doi.org/10.1007/s13311-018-0617-4.
- [77] Martelletti P., Giamberardino M.A. Advances in orally administered pharmacotherapy for the treatment of migraine. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2019. **20**(2): 209–218.
doi.org/10.1080/14656566.2018.1549223.
- [78] Lipton R.B., Dodick D.W., Ailani J. *et al.* Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019. **322**(19): 1887–1898.
doi: 10.1001/jama.2019.16711.
- [79] Bell I.M., Fraley M.E., Gallicchio S.N. *et al.* PCT/US2011/060081, 2012.
- [80] Chen F., Molinaro C., Wuelfing W.P. *et al.* PCT/US2013/030692, 2013.
- [81] Belyk K.M., Cleator E., Kuo S.C. *et al.* PCT/US2013/030696, 2013.
- [82] Yasuda N., Cleator E., Kosjek B. *et al.* Practical asymmetric synthesis of a calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist ubrogepant. *Org. Proc. Res. Devel.* 2017. **21**(11): 1851–1858.
doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00293.
- [83] Deeks E.D. Asciminib: first approval. *Drugs*. 2022. **82**(2): 219–226.
doi.org/10.1007/s40265-021-01662-3.
- [84] 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.
- [85] Vaz R.J., Li Y., Rampe D. Human ether-a-go-go related gene (HERG): a chemist's perspective. *Prog. Med. Chem.* 2005. **43**: 1–8.
doi.org/10.1016/S0079-6468(05)43001-5.
- [86] Kurzrock R., Gutterman J.U., Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Eng. J. Med.* 1988. **319**(15): 990–998.

- doi: 10.1056/NEJM198810133191506.
- [87] Schuld P., Grzesiek S., Schlotte J. *et al.* Structural and biochemical studies confirming the mechanism of action of asciminib, an agent specifically targeting the ABL myristoyl pocket (STAMP). *Blood*. 2020. **136**: 34–35. doi.org/10.1182/blood-2020-140968.
- [88] Wylie A.A., Schoepfer J., Jahnke W. *et al.* The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR–ABL1. *Nature*. 2017. **543**(7647): 733–737. doi.org/10.1038/nature21702.
- [89] Milojkovic D., Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res*. 2009. **15**(24): 7519–727. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1068.
- [90] Blank J., Koecher C., Pachinger W.H. *et al.* WO 2020230100 A1, 2020.
- [91] Dodd S.K., Furet P., Grotzfeld R.M. *et al.* PT WO 2013171639 A1, 2013.
- [92] 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. **6**(iv): 287–292. doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.624.
- [93] Cuadrado A., Manda G., Hassan A. *et al.* Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach. *Pharmacolog. Rev*. 2018. **70**(2): 348–383. doi.org/10.1124/pr.117.014753.
- [94] Saha S., Buttari B., Panieri E. *et al.* An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules*. 2020. **25**(22): 5474. doi.org/10.3390/molecules25225474.
- [95] Borella R., Forti L., Gibellini L. *et al.* Synthesis and Anticancer Activity of CDDO and CDDO-Me, Two Derivatives of Natural Triterpenoids. *Molecules*. 2019. **24**(22): 4097. doi.org/10.3390/molecules24224097.
- [96] Shekh-Ahmad T., Eckel R., Dayalan Naidu S. *et al.* KEAP1 inhibition is neuroprotective and suppresses the development of epilepsy. *Brain*. 2018. **141**(5): 1390–1403. doi.org/10.1093/brain/awy071.
- [97] Sun H., Zhu J., Lin H. *et al.* Recent progress in the development of small molecule Nrf2 modulators: a patent review (2012–2016). *Exp. Opin. Therap. Pat.* 2017. **27**(7): 763–785. doi.org/10.1080/13543776.2017.1325464.
- [98] Profeta V., McIntyre K., Wells M. *et al.* Omaveloxolone: an activator of Nrf2 for the treatment of Friedreich ataxia. *Exp. Opin. Investig. Drugs*. 2023. **32**(1): 5–16. doi.org/10.1080/13543784.2023.2173063.
- [99] Anderson E., Decker A., Liu, X. PT WO 2013163344 A1, 2013.
- [100] Sporn M.B., Liby K.T., Yore M.M. *et al.* New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *J. Nat. Prod.* 2011. **74**(3): 537–545. doi.org/10.1021/np100826q.
- [101] Maddahi J., Lazewatsky J., Udelson J.E. *et al.* Phase-III clinical trial of fluorine-18 flurpiridaz positron emission tomography for evaluation of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. **76**(4): 391–401. doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.063.
- [102] Berman D.S., Maddahi J., Tamarappoo B.K. *et al.* Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. **61**(4): 469–77. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.022.
- [103] Stendahl J.C., Kwan J.M., Pucar D., Sadeghi M.M. Radiotracers to address unmet clinical needs in cardiovascular imaging, part 1: technical considerations and perfusion and neuronal imaging. *J. Nuc. Med.* 2022. **63**(5): 649–658. doi.org/10.2967/jnumed.121.263506.
- [104] Patel K.K., Singh A., Bateman T.M. The potential of F-18 flurpiridaz PET/CT myocardial perfusion imaging for precision imaging.

- Curr. Cardiol. Rep.* 2022. **24**(8): 987–994.
doi.org/10.1007/s11886-022-01713-5.
- [105] Poitrasson-Rivière A., Moody J.B., Renaud J.M. *et al.* Impact of residual subtraction on myocardial blood flow and reserve estimates from rapid dynamic PET protocols. *J. Nuc. Cardiol.* 2022. **29**(5): 2262–2270.
doi.org/10.1007/s12350-021-02837-x.
- [106] Wang Y., Lin Q., Shi H., Cheng D. Fluorine-18: radiochemistry and target-specific PET molecular probes design. *Front. Chem.* 2022. **10**: 884517.
doi.org/10.3389/fchem.2022.884517.
- [107] Ahmed H., Haider A., Gisler L. *et al.* [18F] Flurpiridaz: Facile and Improved Precursor Synthesis for this Next-Generation Cardiac Positron Emission Tomography Imaging Agent. *ChemMedChem.* 2020. **15**(12): 1040–1043.
doi.org/10.1002/cmdc.202000085.
- [108] Yalamanchili P., Wexler E., Hayes M. *et al.* Mechanism of uptake and retention of F-18 BMS-747 158-02 in cardiomyocytes: a novel PET myocardial imaging agent. *J. Nuc. Cardiol.* 2007. **14**: 782–788.
doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.07.009.
- [109] Purohit A., Radeke H., Azure M. *et al.* Synthesis and biological evaluation of pyridazine analogues as potential cardiac positron emission tomography tracers. *J. Med. Chem.* 2008. **51**(10): 2954–2970.
doi.org/10.1021/jm701443n.
- [110] Swamy K.K., Kumar N.B., Balaraman E., Kumar K.P. Mitsunobu and related reactions: advances and applications. *Chem. Rev.* 2009. **109**(6): 2551–651.
doi.org/10.1021/cr800278z.
- [111] Suzuki H., Kawamura Y., Ogura T. *et al.* EP 0169375 B1, 1989.
- [112] Nelson T.D., Crouch R.D. Selective deprotection of silyl ethers. *Synthesis.* 1996. **9**: 1031–1069.
doi: 10.1055/s-1996-4350.
- [113] Roeda D., Dolle F. Aliphatic Nucleophilic Radio-fluorination. *Curr. Radiopharm.* 2010. **3**(2): 81–108.
doi.org/10.2174/1874471011003020081.
- [114] Vandebriel R., Cransveld C.C., Crommelin D. *et al.* Respiratory sensitization: Advances in assessing the risk of respiratory inflammation and irritation. *Toxicol. In Vitro.* 2011. **25**(7): 1251–1258.
doi.org/10.1016/j.tiv.2011.04.027.
- [115] O’Kelley L., Swanson B., Bishop-Royse J.C. Integrative literature review: Ethylene oxide exposure signs and symptoms. *Pub. Health Nurs.* 2023. **40**(5): 790–809.
doi.org/10.1111/phn.13216.
- [116] Wishart N., Argiriadi M.A., Calderwood D.J. *et al.* WO2011068881, 2011.
- [117] Soloshonok V.A., Mikami K., Yamazaki T., Welch J.T., Honek J.F. Eds. Current fluoro-organic chemistry: new synthetic directions, technologies, materials, and biological applications. ACS Symposium Series #949; Oxford University Press, 2007.
doi: 10.1021/bk-2007-0949.
- [118] Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018. **391**(10139): 2503–2512.
doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2.
- [119] Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018. **391**(10139): 2513–2524.
doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.
- [120] Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P. *et al.* Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet.*

2019. **393**(10188): 2303–2311.
doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2.
- [121] Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H. *et al.* Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019. **71**(11): 1788–800.
doi.org/10.1002/art.41032.
- [122] D'Amico F., Fiorino G., Furfaro F. *et al.* Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials. *Exp. Opin. Investig. Drugs.* 2018. **27**(7): 595–599.
org/10.1080/13543784.2018.1492547.
- [123] Pérez-Jeldres T., Tyler C.J., Boyer J.D. *et al.* Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front. Pharmacol.* 2019. **10**: 212.
doi.org/10.3389/fphar.2019.00212.
- [124] Ananthakrishnan A.N., Kaplan G.G., Bernstein C.N. *et al.* Lifestyle, behaviour, and environmental modification for the management of patients with inflammatory bowel diseases: an International Organization for Study of Inflammatory Bowel Diseases consensus. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022. **7**(7): 666–678.
doi: 10.1016/S2468-1253(22)00021-8.
- [125] Bakker D., de Bruin-Weller M., Drylewicz J. *et al.* Biomarkers in atopic dermatitis. *J. Aller. Clin. Immunol.* 2023. **151**(5): 1163–1168.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.019.
- [126] Wishart N., Argiriadi M.A., Calderwood D.J. PCT/US2010/058572, 2011.
- [127] Voss J.W., Camp H.S., Padley R.J. PCT/US2014/062145, 2015.
- [128] 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.
- [129] 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.org/10.1016/j.tet.2012.03.054.
- [130] 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.
- [131] Allian A., Jayanth J., Mohamed M.E. *et al.* PCT/US2016/057372, 2017.
- [132] Oruganti S., Kandagatla B., Sen S. *et al.* PCT/IB2018/055368, 2019.
- [133] 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.
- [134] 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: 10.1016/0040-4020(96)00920-9.
- [135] Soloshonok V.A., Yasumoto M. Catalytic asymmetric synthesis of α -(trifluoromethyl) benzylamine via cinchonidine derived base-catalyzed biomimetic 1,3-proton shift reaction. *J. Fluor. Chem.* 2007. **128**(3): 170–173.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.11.011.
- [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., Ohkura H., Uneyama K. Biomimetic reductive amination of perfluoroalkylcarboxylic acids to α,α -dihydroperfluoroalkylamines. *Tetrahedron Lett.* 2002.

- 43(31): 5449–5452.
doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01104-8.
- [138] Mospan C., Mospan G., Byland E. *et al.* Drug updates and approvals: 2018 in review. *Nurse Pract.* 2018. **43**(12): 23–32.
doi: 10.1097/01.NPR.0000547548.63764.6b.
- [139] Donaldson S.H., Pilewski J.M., Griesse M. *et al.* Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2018. **197**(2): 214–224.
doi.org/10.1164/rccm.201704-0717OC.
- [140] Zhang C., Chakma J. WO 2016/109362, 2016.
- [141] Furet P., Guagnano V., Fairhurst R.A. *et al.* Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. **23**(13): 3741–3748.
doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.007.
- [142] Gerspacher M., Fairhurst R.A., Mah R. *et al.* Discovery of a novel tricyclic 4*H*-thiazolo [5',4':4,5] pyrano[2,3-*c*]pyridine-2-amino scaffold and its application in a PI3Kα inhibitor with high PI3K isoform selectivity and potent cellular activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. **25**(17): 3582–3584.
doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.077.
- [143] André F., Ciruelos E., Rubovszky G. *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *New Eng. J. Med.* 2019. **380**(20): 1929–1940.
doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
- [144] Qiu W., Gu X., Soloshonok V.A. *et al.* Stereoselective synthesis of conformationally constrained reverse turn dipeptide mimetics. *Tetrahedron Lett.* 2001. **42**(2): 145–148.
doi: 10.1016/S0040-4039(00)01864-5.
- [145] Markham A. Alpelisib: first global approval. *Drugs.* 2019. **79**(11): 1249–1253.
doi.org/10.1007/s40265-019-01161-6.
- [146] Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I. *et al.* PA-824 Kills Nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by Intracellular NO Release. *Science.* 2008. **322**(5906): 1392–1395.
doi: 10.1126/science.1164571.
- [147] Patterson S., Wyllie S., Stojanovski L. *et al.* The R enantiomer of the antitubercular drug PA-824 as a potential oral treatment for visceral Leishmaniasis. *Antimic. Agents Chemother.* 2013. **57**(10): 4699–4706.
doi.org/10.1128/aac.00722-13.
- [148] Marsini M.A., Reider P.J., Sorensen E.J. A concise and convergent synthesis of PA-824. *J. Org. Chem.* 2010. **75**(21): 7479–7482.
doi.org/10.1021/jo1015807.
- [149] Moraski G.C., Oliver A.G., Markley L.D. *et al.* Scaffold-switching: an exploration of 5,6-fused bicyclic heteroaromatics systems to afford antituberculosis activity akin to the imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. **24**(15): 3493–3498.
doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.062.
- [150] Keam S.J. Pretomanid: first approval. *Drugs.* 2019. **79**(16): 1797–1803.
doi.org/10.1007/s40265-019-01207-9.
- [151] Baker W.R., Shaopei C., Keeler E.L. US 6087358, 2000.
- [152] Prelog V., Helmchen G. Basic principles of the CIP-system and proposals for a revision. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1982. **21**(8): 567–583.
doi.org/10.1002/anie.198205671.
- [153] Klika K.D., Wzorek A., Soloshonok V.A. Internal chirality descriptors *iR* and *iS* and *ire* and *isi*. A proposed notation to extend the usefulness of the *R/S* system by retaining the sense of stereochemistry in cases of ligand ranking changes. *Chirality.* 2018. **30**(9): 1054–1066.
doi: 10.1002/chir.22982.
- [154] Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 1990. **28**(2): 183–187.
doi.org/10.1002/ana.410280213.
- [155] Bellamy J.L., Cady R.K., Durham P.L. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache: J. Head Face Pain.* 2006. **46**(1): 24–33.
doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00294.x.

- [156] Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B. *et al.* CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002. **22**(1): 54–61. doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x.
- [157] Olesen J., Diener H., Husstedt I.W. *et al.* Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *New Eng. J. Med.* 2004. **350**(11): 1104–1111. doi.org/10.1007/s00415-017-8434-y10.
- [158] Petersen K.A., Lassen L.H., Birk S. *et al.* BIBN4096BS Antagonizes Human α -calcitonin Gene Related Peptide-induced Headache and Extracerebral Artery Dilatation. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2005. **77**(3): 202–213. doi.org/10.1016/j.clpt.2004.10.001.
- [159] Doods H., Hallermayer G., Wu D. *et al.* Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Brit. J. Pharmacol.* 2000. **129**(3): 420–423. doi.org/10.1038/sj.bjp.0703110.
- [160] Edvinsson L., Goadsby P.J. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1994. **14**(5): 320–327. doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1405320.x.
- [161] Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. *et al.* Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology*. 2000. **55**(9): 1335–1340. doi.org/10.1212/WNL.55.9.1335.
- [162] Holzer P. Local effector function of capsaicin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience*. 1998. **24**: 739–768. doi.org/10.1111/j.1440-1681.1996.tb02579.x.
- [163] Salmon A.M., Damaj M.I., Marubio L.M. *et al.* Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in α CGRP-deficient mice. *Nat. Neurosci.* 2001. **4**(4): 357–358. doi.org/10.1038/86001.
- [164] May A., Gamulescu M.A., Bogdahn U., Lohmann C.P. Intractable eye pain: indication for triptans. *Cephalalgia*. 2002. **22**(3): 195–196. doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00342.x.
- [165] «Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids.» ACS Symposium Series #1009; Soloshonok V.A., Izawa K. Eds., Oxford University Press, 2009. doi: 10.1021/bk-2009-1009.
- [166] *Fluorine-Containing Amino Acids. Synthesis and Properties*, Kukhar V.P., Soloshonok V.A. Eds., John Wiley & Sons Ltd., 1994. ISBN-10: 0471952036.
- [167] Wang Y., Song X., Wang J. *et al.* Recent approaches for asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes. *Amino Acids*. 2017. **49**(9): 1487–1520. doi: 10.1007/s00726-017-2458-6.
- [168] Chen F., Molinaro C., Wuelfing W.P. *et al.* WO2013169348, 2013.
- [169] Bell I.M., Fraley M.E., Gallicchio S.N. *et al.* WO2012064910A1, 2012.
- [170] Takeda R., Kawamura A., Kawashima A. *et al.* Chemical dynamic kinetic resolution and S/R interconversion of unprotected α -amino acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014. **53**(45): 12214–12217. doi.org/10.1002/anie.201407944.
- [171] Nian Y., Wang J., Zhou S. *et al.* Recyclable ligands for the non-enzymatic dynamic kinetic resolution of challenging α -amino acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015. **54**(44): 12918–12922. doi.org/10.1002/anie.201507273.
- [172] Sorochinsky A.E., Ueki H., Aceña J.L. *et al.* Chemical approach for interconversion of (S)- and (R)- α -amino acids. *Org. Biomol. Chem.* 2013. **11**(27): 4503–4507. doi:10.1039/C3OB40541A.
- [173] Zou Y., Han J., Saghyan A.S. *et al.* Asymmetric Synthesis of Tailor-Made Amino Acids Using Chiral Ni(II) Complexes of Schiff Bases. An Update of the Recent Literature. *Molecules*. 2020. **25**(12): 2739. doi.org/10.3390/molecules25122739.
- [174] Han J., Sorochinsky A.E., Ono T., Soloshonok V.A. Biomimetic Transamination – a Metal-Free Alternative to the Reductive Amination.

- Application for Generalized Preparation of Fluorine-Containing Amines and Amino Acids. *Curr. Org. Syn.* 2011. **8**(2): 281–294. doi.org/10.2174/157017911794697277.
- [175] Soloshonok V.A., Sorochinsky A.E. Practical methods for the synthesis of symmetrically α,α -disubstituted α -amino acids. *Synthesis*. 2010. **14**: 2319–2344. doi: 10.1055/s-0029-1220013.
- [176] De Camp W.H. Chiral drugs: The FDA perspective on manufacturing and control. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1993. **11**(11–12): 1167–1172. doi.org/10.1016/0731-7085(93)80100-F.
- [177] Daniels J.M., Nestmann E.R., Kerr A. Development of stereoisomers (chiral) drugs: A brief review of scientific and regulatory considerations. *Drug Inf. J.* 1997. **31**(3): 639–646. doi.org/10.1177/009286159703100303.
- [178] De Camp W.H. The FDA perspective on the development of stereoisomers. *Chirality*. 1989. **1**(1): 2–6. doi.org/10.1002/chir.530010103.
- [179] Soloshonok V.A. Remarkable amplification of the self-disproportionation of enantiomers on achiral-phase chromatography columns. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006. **45**(5): 766–769. doi.org/10.1002/anie.200503373.
- [180] Soloshonok V.A., Ueki H., Yasumoto M. *et al.* Phenomenon of optical self-purification of chiral non-racemic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. **129**(40): 12112–12113. doi: 10.1021/ja065603a.
- [181] 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.
- [182] Ueki H., Yasumoto M., Soloshonok V.A. Rational application of self-disproportionation of enantiomers via sublimation—a novel methodological dimension for enantiomeric purifications. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2010. **21**(11–12): 1396–1400. doi: 10.1016/j.tetasy.2010.04.040.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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: 10.1007/s00726-019-02729-y.
- [186] Wzorek A., Sato A., Drabowicz J. *et al.* Remarkable magnitude of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) via achiral chromatography; application to the practical-scale enantiopurification of β -amino acid esters. *Amino Acids*. 2016. **48**(2): 605–613. doi: 10.1007/s00726-015-2152-5.
- [187] Hosaka T., Imai T., Wzorek A. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE) of α -amino acid derivatives; facets of steric and electronic properties. *Amino Acids*. 2019. **51**(2): 283–294. doi: 10.1007/s00726-018-2664-x.
- [188] 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.
- [189] Han J., Soloshonok V.A., Klika K.D. *et al.* Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome. *Chem. Soc. Rev.* 2018. **47**(4): 1307–1350. doi: 10.1039/c6cs00703a.
- [190] Soloshonok V.A., Roussel C., Kitagawa O.,

- Sorochinsky A.E. Self-disproportionation of enantiomers via achiral chromatography: a warning and extra dimension in optical purifications. *Chem. Soc. Rev.* 2012. **41**(11): 4180–4188. doi:10.1039/C2CS35006H.
- [191] 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.
- [192] 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.
- [193] 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.
- [194] 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.
- [195] Albrecht M., Soloshonok V.A., Schrader L. *et al.* Chirality-dependent sublimation of α -(trifluoromethyl)-lactic acid: Relative vapor pressures of racemic, eutectic, and enantiomerically pure forms, and vibrational spectroscopy of isolated (S,S) and (S,R) dimers. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(4): 495–504. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.11.015.
- [196] Yasumoto M., Ueki H., Soloshonok V.A. Self-disproportionation of enantiomers of α -trifluoromethyl lactic acid amides via sublimation. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(4): 540–544. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.11.010.
- [197] 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.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263.
- [198] Kanduti D., Sterbenk P., Artnik B. Fluoride: a review of use and effects on health. *Materia Socio-Med.* 2016. **28**(2): 133. doi: 10.5455/msm.2016.28.133-137.
- [199] 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.
- [200] Ghosh A., Mukherjee K., Ghosh S.K., Saha B. Sources and toxicity of fluoride in the environment. *Res. Chem. Intermed.* 2013. **39**: 2881–2915. doi.org/10.1007/s11164-012-0841-1.
- [201] Holaday D.A., Fiserova-Bergerova V. Fate of fluorinated metabolites of inhalation anesthetics in man. *Drug Metab. Rev.* 1979. **9**(1): 61–78. doi.org/10.3109/03602537909046434.
- [202] Jeschke P. Current trends in the design of fluorine-containing agrochemicals. In: *Organofluorine chemistry: Synthesis, modeling, and applications*. Szabó K., Selander N. Eds., 2021. 363–395. doi.org/10.1002/9783527825158.ch11.
- [203] Brunn H., Arnold G., Körner W. *et al.* PFAS: forever chemicals—persistent, bioaccumulative and mobile. Reviewing the status and the need for their phase out and remediation of contaminated sites. *Environ. Sci. Eur.* 2023. **35**(1): 1–50. doi.org/10.1186/s12302-023-00721-8.
- [204] Han J., Wzorek A., Klika K.D. *et al.* Bioavailable Plastic: From Cognitive Decline in the Old to Hormonal Disruption in the Young. *Ukr. Chem. J.*, 2025, 91(5), 33–62. doi: 10.33609/2708-129X.91.5.2025.33-62.

Стаття надійшла 25.05.2025.



85



З нагоди 85-річчя від дня народження д. х. н., проф. Ф. Й. ДАНИЛОВА

О. Б. Веліченко, В. С. Проценко

ННІ «Український державний хіміко-технологічний університет»,
Український державний університет науки і технологій,
просп. Науки, 8, Дніпро 49005, Україна
email: vprotsenko7@gmail.com

doi: 10.33609/2708-129X.91.6.2025.55-57

4 липня 2025 року відзначив 85-річний ювілей Фелікс Йосипович Данилов – видатний український науковець, енергійний організатор національної школи електрохімії, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії в галузі науки і техніки, доктор хімічних наук, професор фізичної хімії та головний науковий співробітник НДІ гальванохімії Українського державного університету науки і технологій.

Понад півстоліття проф. Данилов поєднує активну наукову діяльність, викладання й управлінську роботу. Ще під час навчання в Дніпропетровському хіміко-технологічному інституті (ДХТІ), де він працював під керівництвом проф. В. В. Стендера,

молодий науковець зробив перші кроки в електрохімічній науці, вивчаючи закономірності електроосадження марганцю. Після закінчення інституту він набув важливого практичного досвіду на інженерних посадах у гальванічному цеху всесвітньовідомого Південного машинобудівного заводу, а з 1964 року продовжив наукову підготовку в аспірантурі ДХТІ під керівництвом проф. М. О. Лошкарьова.

У 1967 році Фелікс Йосипович успішно захистив кандидатську дисертацію, а в 1985 році – докторську, присвячені вивченню кінетики й термодинаміки електроосадження металів за присутності поверхнево-активних речовин. Ці праці, виконані на найвищому теоретичному та

експериментальному рівні, здобули високу оцінку провідних електрохіміків того часу.

Наукові результати проф. Данилова лягли в основу сучасних гальванічних процесів: цинкування, кадміювання, хромування, осадження інших різноманітних металів і сплавів, сучасні методики підготовки поверхні та електрохімічне полірування тощо. Він запропонував низку унікальних методик дослідження адсорбції на електродах, ввів температурно-адсорбційний підхід для визначення термодинамічних характеристик адсорбції ПАР і вперше розкрив механізм «компенсаційного ефекту» в таких системах.

У 1975 році за його ініціативою було засновано Проблемну науково-дослідну лабораторію електроосадження металів (нині – НДІ гальванохімії), яку проф. Данилов очолював упродовж багатьох років. Із 1994 до 2023 року він виконував обов'язки директора цього інституту, а в 1986–2013 рр. також був завідувачем кафедри фізичної хімії УДХТУ (з 2023 р. – Український державний університет науки і технологій), гідно продовжуючи наукові традиції Л. В. Писаржевського, А. І. Бродського та М. О. Лошкарьова.

Дослідження проф. Данилова зосереджені на механізмах електроосадження металів за присутності полімерних та поліелектролітних адсорбентів, розробленню нових водних електролітів і використанні іонних рідин, а також на фото- та електрокаталітичних властивостях гальванічних покриттів. Під його науковим керівництвом захистили дисертації понад

60 кандидатів і 6 докторів наук. Загалом у доробку проф. Данилова – понад 550 публікацій і 60 патентів. Станом на початок липня 2025 року в базі Scopus зареєстровано 204 його статті, що вже мають більш ніж 3 680 цитувань, а індекс Хірша дорівнює 32 – це один із найвищих показників цитування серед усіх електрохіміків сучасної України.

Професор Данилов також відіграє ключову роль у науково-організаційній сфері: він очолює спеціалізовану вчену раду з присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.05 «Електрохімія», є членом Міжнародного товариства електрохіміків (ISE), обіймає посади віце-президента Українського електрохімічного товариства та Української асоціації корозіоністів, є членом бюро наукової ради НАН України з проблеми «Електрохімія». Професор Данилов також є головним редактором журналу «Питання хімії та хімічної технології» (фаховий журнал категорії «А», що індексується наукометричною базою Scopus).

У 2019 році Указом Президента України проф. Данилов спільно з колегами з низки провідних університетів та інститутів НАН України отримав Державну премію України в галузі науки і техніки за видатний внесок у розвиток сучасної електрохімії та електрохімічного матеріалознавства.

Його колеги та учні із захопленням і щирою повагою відзначають такі риси Фелікса Йосиповича, як стійкість принципів, висока вимогливість, бездоганна порядність, щирість і непохитна відданість науці.

Ми щиро вітаємо іменинника, бажаємо йому міцного здоров'я, невичерпного творчого ентузіазму, нових значущих наукових досягнень та радісних годин у колі родини і друзів.

Нехай кожен день приносить Вам натхнення для відкриттів і заслужене визнання!

**ON THE 85TH ANNIVERSARY OF DR. CHEM. SCI.,
PROF. F.I. DANILOV.*****O.B. Velichenko, V.S. Protsenko***

*NNI “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Ukrainian State University of Science and Technology,
8 Nauky Ave., 49005 Dnipro, Ukraine
e-mail: vprotsenko7@gmail.com*

On July 4, 2025, Professor Felix Yosypovych Danilov, a prominent Ukrainian scientist and a renowned figure in the field of electrochemistry, celebrated his 85th birthday. Professor Danilov is a Doctor of Chemical Sciences, Honored Scientist of Ukraine, recipient of the State Prize of Ukraine in Science and Technology, Professor of the Department of Physical Chemistry, and Chief Researcher at the Research Institute of Galvanotechnology at the Ukrainian State University of Science and Technologies.

Over the course of more than fifty years, he has skillfully combined scientific research, teaching, and organizational activities. His academic path began with early electrochemical research on manganese deposition during his student years at the Dnipropetrovsk Institute of Chemical Technology. Later, under the supervision of Professor M.O. Loshkarev, he continued his research as a postgraduate student.

Professor Danilov defended his PhD thesis in 1967 and his doctoral dissertation in 1985, both focused on the kinetics and thermodynamics of metal electrodeposition in the presence of surface-active substances. His sci-

entific achievements laid the groundwork for advanced surface engineering technologies, including zinc, cadmium, and chromium electroplating, as well as the deposition of various other metals and alloys.

He developed several original methods for studying electrode adsorption processes, introduced a temperature-adsorption approach for evaluating thermodynamic parameters of surfactant adsorption, and revealed the nature of the so-called compensation effect.

Under his leadership, the Research Institute of Galvanotechnology was established in 1975. He served as its director from 1994 to 2023. From 1986 to 2013, he also chaired the Department of Physical Chemistry. Professor Danilov's scientific output includes more than 550 publications and 60 patents. As of July 2025, the Scopus database lists 204 of his publications, with over 3,680 citations and an h-index of 32 – the highest at his university and among the top in Ukraine.

He is actively involved in the scientific community, serving as chair of a doctoral dissertation defense board, member of the International Society of Electrochemistry (ISE), vice-president of the Ukrainian Electrochemical Society and the Ukrainian Association of Corrosionists, and editor-in-chief of the journal *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii* (Issues of Chemistry and Chemical Technology). His colleagues and students admire his integrity, high standards, and lifelong devotion to science.

Keywords: anniversary; research activities; electrochemistry; electrochemical kinetics; electroplating; metal finishing.

КОРИФЕЙ КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ АКАДЕМІК АНТОН ДУМАНСЬКИЙ (до 145-річчя від дня народження)

Лариса Коваль

*Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України,
просп. Академіка Палладіна, 32/ 34, Київ 03142, Україна
email: lbkova169@gmail.com*

У статті надано огляд життєвого та творчого наукового шляху Антона Думанського – широко відомого у зарубіжжі та визнаного в нашій країні вченого-хіміка в галузі колоїдної хімії, члена-кореспондента АН СРСР, академіка АН УРСР, професора, доктора хімічних наук, заслуженого діяча науки Української РСР, заслуженого діяча науки і техніки Казахської РСР, директора Інституту загальної та неорганічної хімії АН України у 40–50-тих роках минулого століття. Наведено коротку характеристику наукових напрямків та досягнутих результатів виконаних досліджень у галузі колоїдної хімії, визначено роль його досліджень для розвитку вітчизняної хімічної науки та народного господарства.

Антон Думанський – один із засновників колоїдної хімії в нашій країні. Особливо важливими є його роботи із застосуванню методу фізико-хімічного аналізу для дослідження властивостей колоїдних систем. За серію робіт із цього питання Думанському присуджено Велику Менделєєвську премію. Значну увагу він приділяв вивченню основних фізико-хімічних властивостей ліофільних дисперсних систем і чітко обґрунтував уявлення про зв'язану рідину як міру ліофільності. Із групою своїх учнів за короткий час він розв'язав низку теоретичних завдань: визначив загальні закономірності взаємодії високополімерів із різними рідинами і вивчив механізм цього процесу; розробив нові методи кількісного визначення зв'язаної води і загальні принципи ліофілізації дисперсних фаз; з'ясував вплив зв'язаної води на діелектричні властивості дисперсних систем. Особливо плідними є дослідження Думанського, які пов'язані з технологією багатьох галузей харчової промисловості. Він є автором понад 250 наукових праць, у тому числі низки монографій і посібників. За керівництва і за консультування Думанського підготовлено понад 50 кандидатів і близько 20 докторів наук. Мав урядові нагороди – ордени та медалі.

У 1980 році з нагоди відзначення 100-річчя академіка А. В. Думанського його ім'я було присвоєно Інституту колоїдної хімії та хімії води НАН України.

Ключові слова: колоїдна хімія, фізико-хімічний аналіз, колоїдні розчини, наукова школа.

ВСТУП. 20 червня 2025 року виповнюється 145 років від дня народження видатного вченого, відомого спеціаліста в галузі колоїдної хімії академіка АЕ УРСР, заслуженого діяча науки України, заслуженого діяча науки і техніки Казахстану, директора Інституту загальної та неорганічної хімії АН УРСР (1945–1960 рр.) Антона Володимировича Думанського.



Рис. 1. Академік АН України
Антон Володимирович Думанський
(20.06.1880–14.05.1967)

Fig. 1. Academician of the Academy
of Sciences of Ukraine
Anton Volodymyrovych Dumanskyi.

Народився Антон Думанський 20 червня 1880 р. у м. Іваново-Вознесенську (Російська Федерація) в родині вчителя гімназії (родом із Західної України). Середню осві-

ту отримав там же, закінчивши у 1898 році реальне училище й одразу вступив на хіміко-технологічний факультет Київського політехнічного інституту, який успішно закінчив у 1903 році. Ще у студентські роки він відвідував «Хімічний гурток», який очолював М. І. Коновалов, зацікавився запропонованою професором темою про колоїдні розчини і почав працювати в галузі колоїдів. Його перша друкована наукова стаття в журналі «Вісті Київського політехнічного інституту» у 1903 році стосується саме питань хімії колоїдного срібла. Дипломна робота «Колоїдальне срібло» талановитого випускника звернула на себе увагу Д. І. Менделєєва, який був присутнім на випускних іспитах. Відзначаючи цю та деякі інші дипломні роботи, він писав про їхніх авторів: «... вони багато що обіцяють у майбутньому ... закінчивши курс, вони можуть плідно служити благу Батьківщини на обраних теренах...». Ці слова виявилися пророчими – підтвердження тому – усе творче наукове життя Антона Думанського. З того часу і практично на все життя обраним полем діяльності стала для А. В. Думанського молода, яка тільки народжувалася, наука про колоїди.

Після закінчення інституту його залишили лаборантом, потім асистентом кафедри неорганічної хімії, де Антон Володимирович організував лабораторію з колоїдної хімії і проводив дослідження колоїдного стану речовин у різних середовищах. Як і деякі інші талановиті науковці, Антон Думанський стажувався за кордоном, у лабораторії Г. Фрейндліха в Лейпцигу, де вивчав вплив колоїдів на електропровідність електролітів, дифузію електролітів у золях і гелях желатину, завдяки чому

сформулював уявлення про гель як про систему, яка являє собою просторову сітку, що складається зі структурних непровідних елементів, між якими розташовується дисперсійне середовище. Думанський розробив нові методи дослідження золів, згодом широко використані в практиці; ввів у лабораторну практику невідому тоді *колодієву мембрану*, уперше висловив і реалізував ідею застосування центрифуги для визначення розмірів колоїдних часток. Магістерська дисертація і наступні наукові праці також присвячено дисперсності і комплексному вивченню колоїдних розчинів, що значно розширило уявлення про природу колоїдів і згодом було ретельно висвітлено у його книгах і підручниках. У 1912 р. А. В. Думанський прочитав перший курс лекцій з колоїдної хімії у Київському університеті (тоді – Святого Володимира), а у 1913 році – захистив магістерську дисертацію на тему «Про колоїдні розчини» і отримав звання професора.

Впродовж 1913 і до осені 1941, тобто 22 роки наукова і педагогічна діяльність А. В. Думанського були пов'язані з Воронежським сільськогосподарським інститутом (сім років він був ректором), Воронежським хіміко-технологічним інститутом (завідувач кафедри і науково-дослідної лабораторії з колоїдної хімії), Воронежським університетом (декан хімічного факультету), новим Державним науково-дослідним інститутом колоїдної хімії, директором якого зрештою і став А. В. Думанський. Незабаром він, вже будучи професором Воронежського сільськогосподарського інституту, організував велику науково-дослідну лабораторію колоїдної хімії, розширену після революції, до якої почали при-

їжджати для участі у дискусіях, наукових семінарах або для наукових досліджень висококваліфіковані працівники інших навчальних закладів із різних міст країни. А у 1934 році за ініціативи Думанського відбулася перша конференція з колоїдної хімії, у якій взяли участь близько ста наукових працівників – фахівців з колоїдної хімії країни та молодих науковців. Цей період діяльності вважається початком створення наукової школи Антона Володимировича Думанського.

За дослідження фундаментального і прикладного характеру, пов'язані із застосуванням методу фізико-хімічного аналізу колоїдів для харчових продуктів, у 1932 р. Думанський був удостоєний Великої Менделєєвської премії «Фізико-хімічний аналіз колоїдних систем». Серед об'єктів його особливої уваги були дослідження зв'язаної води, ґрунтів, торфу, продуктів харчової промисловості, одержання нового каталізатора у виробництві каучуку зі спирту тощо.

У 1933 р. А. В. Думанського обрано членом-кореспондентом АН СРСР. За його ініціативою у 1935 р. почали видавати «Коллоидный журнал», де він впродовж багатьох років був відповідальним редактором. У 1940 р. вийшла в світ його монографія «Лиофильность дисперсных систем», у якій представлено великий матеріал, що охоплює різні сторони вчення про зв'язану воду і ліофільність дисперсних систем у цілому. Значно перероблене і доповнене новими даними про механізм утворення зв'язаної води, про термодинаміку процесів змочування та ін., друге видання цієї книги було здійснено видавництвом Академії наук УРСР у 1960 році.

А. В. Думанський завжди прагнув у своїх дослідженнях об'єднувати роботи фундаментального характеру з розв'язанням прикладних завдань, тому серед об'єктів дослідження ґрунти, торф, багато продуктів харчової промисловості. У 20-тих роках (1921–22) за завданням Гідроторфу у зв'язку з будівництвом великих електростанцій на торфі Антон Думанський виконав дослідження колоїдохімічних властивостей торфу та процесів його сушіння. Запропоновані Думанським технологічні розробки, особливо метод зневоднювання торфу, згодом були широко використані у торфовидобувній промисловості. Серед численних методів зневоднювання торфу метод Думанського вважається найбільш раціональним. При створенні промислового способу одержання синтетичного каучуку А. В. Думанський запропонував ефективний каталізатор у колоїдно-дисперсному стані для одержання натрійдивінілового каучуку зі спирту. Спосіб також випробували у промисловості. А. В. Думанський зробив істотний науковий внесок у розроблення основ технологічних процесів харчової промисловості, розкрив значення водорозчинних колоїдів у технології хлібопечення, цукроваріння, виноробства, у кондитерському, консервному, пивоварному, дріжджовому, крохмало-паточному виробництвах.

Постановою Вищої атестаційної комісії при ВКВШ у 1935 році А. В. Думанському присуджено науковий ступінь доктора хімічних наук (без захисту).

Перші роки Другої світової війни Антон Думанський перебував в м. Алма-Ата, де завідував кафедрою фізичної і колоїдної хімії Казахського університету. Крім того під час

війни він займався створенням протитанкових засобів із місцевої сировини, в результаті чого на деяких заводах почали виготовляти горючі рідини з відходів виробництва синтетичного каучуку, а також були організовані спецмайстерні, які постачали фронтовиків засобами для спалювання ворожих танків. Під час війни в лабораторії Думанського були розгорнуті й інші роботи, які мали суттєве значення для надання дієвої допомоги фронту та тилу.

За велику наукову роботу, підготовку кадрів і допомогу господарським організаціям Антон Думанський у 1942 році був удостоєний звання заслуженого діяча науки і техніки Казахської СРСР. Наприкінці війни – отримав ще декілька урядових нагород за видатні заслуги у справі підготовки фахівців для народного господарства, культурного будівництва (орден Леніна), за заслуги у розвитку науки і техніки (орден Трудового Червоного Прапора) та інші нагороди.

Повернувшись до Києва у 1945 році, А. В. Думанський був обраний дійсним членом АН УРСР і очолив Інститут загальної та неорганічної хімії АН УРСР. Він перебував на посаді директора упродовж 1945–1960 років. Діяльність свою розпочав з відновлення Інституту, який зазнав значних пошкоджень під час війни: налагодження нормальної роботи Інституту, ремонту майстерень, відновлення рентгеноструктурної лабораторії, у створенні якої свого часу значну роль відіграв В. П. Чалий. Крім того було організовано нову для Інституту лабораторію колоїдної хімії. Водночас у 1946 році Антон Володимирович завідував кафедрою фізичної і колоїдної хімії в Київському державному університеті

ім. Т. Г. Шевченка та кафедрою з такою ж назвою в Київському технологічному інституті харчової промисловості.

У новоствореній лабораторії колоїдної хімії ІЗНХ АН УРСР, яку фактично було організовано у 1946 році, під керівництвом Думанського працювали співробітники – майбутні академік АН УРСР Ф. Д. Овчаренко, член-кореспондент АН УРСР О. Д. Куриленко, доктор хімічних наук Е. М. Натансон та інші науковці. З метою вивчення гідрофільності колоїдних системними були виконані термохімічні експерименти, які дали можливість з'ясувати характер зв'язаної води, та дослідження діелектричних сталей. Основну увагу було зосереджено на термохімічних, адсорбційних і діелектричних дослідженнях гідрофільних колоїдів. З цієї лабораторії потім виділили лабораторію колоїдної хімії дисперсних мінералів (завідувач – Ф. Д. Овчаренко) і лабораторію колоїдних металів (керівник – Е. М. Натансон). Свого часу Е. М. Натансон із співробітниками запропонував оригінальний метод одержання колоїдних металів електролізом із двошарових ванн. Це дало широкі можливості для отримання композиційних покриттів на основі полімерів, металів, неметалів. Усі три лабораторії склали Сектор фізичної хімії дисперсних систем (скорочено – Сектор колоїдної хімії) на чолі з А. В. Думанським. У 1968 році на базі цього Сектору колоїдної хімії і Сектору хімії та технології очищення води ІЗНХ АН УРСР (керівник – Л. А. Кульський, також у майбутньому академік) було створено Інститут колоїдної хімії та хімії води АН УРСР (скорочено – ІКХХВ АН УРСР).

У цей період Антон Думанський став також відповідальним редактором «Укра-

їнського хімічного журналу» (скорочено – «УХЖ»). Починаючи з 1948 року журнал почала видавати Академія наук УРСР на базі Інституту загальної та неорганічної хімії АН УРСР у Києві. Він був об'єднаний з журналом «Записки Інституту хімії АН УРСР» (видавалися з 1934 року) і успадкував його найкращі традиції. Із «Записок» до «Українського хімічного журналу» перейшли працювати представники наукових шкіл академіків АН УРСР В. А. Плотнікова та А. В. Думанського: В. О. Ізбеков, Я. А. Фіалков, А. К. Бабко, Ю. К. Делімарський, Ф. Д. Овчаренко та ін. При А. В. Думанському до складу редколегії «УХЖ» увійшли найвідоміші вчені – члени академії АН УРСР О. І. Бродський, А. І. Кіпріанов, І. М. Францевич, Є. А. Шилов, Є. С. Бурксер. Журнал мав високий рейтинг і як у дзеркалі відображав результати новітніх досліджень хіміків з усіх галузей хімічної науки.

Після переїзду до Києва А. В. Думанський основну увагу зосередив на термохімічних, адсорбційних і діелектричних дослідженнях гідрофільних колоїдів. Так почався новий плідний період діяльності А. В. Думанського, а результати якого підтвердили існування і подальший розвиток колоїдної хімії київської школи вчених-колоїдників. Класичними стали його роботи у галузі ліофільності дисперсних систем. Вчений виявив загальні закономірності взаємодії полімерів з рідинами та вивчав механізм цього процесу. Особливо важливим є цикл робіт зі застосування методу фізико-хімічного аналізу для дослідження властивостей колоїдних систем, за який, як було вже зазначено вище, А. В. Думанському присуджено велику Менделєєвську пре-

мію. Значну увагу він приділяв синтезу колоїдів, вивченню основних фізико-хімічних властивостей ліофільних дисперсних систем та їхньому практичному застосуванню. чітко обґрунтував уявлення про зв'язану рідину як міру ліофільності. Разом із своїми учнями розв'язав низку теоретичних питань по визначенню загальних закономірностей взаємодії високополімерів із різними рідинами; розробив нові методи кількісного визначення зв'язаної води і загальні принципи ліофілізації дисперсних фаз: виконав низку адсорбційних, діелектричних і термохімічних досліджень гідрофільних колоїдів, а також досліджень, пов'язаних із технологією багатьох галузей харчової промисловості.

В останні роки життя Антон Володимирович Думанський керував дослідженням властивостей гідрофільних полімерів, пластичних мастил, бентонітових глин УРСР, поверхнево активних речовин, винайденням нових методів боротьби з фільтрацією води в каналах та водоймищах півдня України, виготовленням високодисперсних порошків металів тощо.

Окрім власне наукової діяльності А. В. Думанський активно займався науково-адміністративною та організаційною роботою, був енергійним, талановитим організатором. Він очолював великі наукові колективи у Києві та Воронежі – директор, декан та завідувач кафедр та наукових лабораторій з фізичної і колоїдної хімії в різних наукових установах; чудовий лектор, талановитий педагог і вихователь наукової молоді; неодноразовий депутат міської та обласної рад депутатів трудящих (у 30-тих роках минулого століття); був засновником і багато років редактором «Колоїдного

журналу». відповідальним редактором «Українського хімічного журналу», організатором наукових конференцій та нарад;

У 1933 році його обрано членом-кореспондентом Академії наук СРСР, а у 1945 – академіком АН УРСР; з 1946 року – він член Бюро Відділення фізико-математичних і хімічних наук АН УРСР. Наукова і громадська діяльність А. В. Думанського в АН УРСР отримала високу оцінку: він був удостоєний почесного звання Заслуженого діяча науки Української РСР. Характерна риса наукової школи А. В. Думанського – особлива атмосфера творчості та високий клас виконаних досліджень. Серед представників цієї наукової школи відомі вчені: академік НАН України Ф. Д. Овчаренко, член-кор. О. Д. Куриленко, професори Р. Є. Нейман, Ю. І. Тарасевич, С. Є. Харін, П. М. Сілін, І. Я. Бень, Є. Ф. Симонов та ін.

Роботи А. В. Думанського в галузі синтезу колоїдів, фізико-хімічного аналізу колоїдних систем, вирішення проблем зв'язаної води і ліофільності дисперсних систем та їхнього практичного використання мають видатне значення в історичному розвитку науки про колоїди. За керівництва і за консультування А. В. Думанського підготовлено понад 50 кандидатів і близько 20 докторів наук. Довголітня активна творча діяльність А. В. Думанського стала джерелом для пошуку і розвитку нових прогресивних фундаментальних наукових ідей та одержання практичних прикладних результатів.

А у 1967 році Антон Думанський відійшов у Вічність...

У 1980 році з нагоди відзначення 100-річчя академіка А. В. Думанського – одного з основоположників колоїдної науки в нашій

країні – його ім'я було присвоєно Інституту колоїдної хімії та хімії води АН УРСР.

Як вже було зазначено вище, ІКХХВ АН УРСР був створений як самостійний науковий заклад у системі Академії наук України у 1968 році на базі Сектору фізичної хімії дисперсних систем та Сектору хімії і технології води ІЗНХ АН УРСР. Першим директором «колоїдного інституту» короткий період був академік АН УРСР Ф. Д. Овчаренко – один з учнів та послідовників А. В. Думанського. Він продовжував й далі розвивати фізичну хімію дисперсних мінералів, вивчав поверхневі властивості дисперсних мінералів та їхній зв'язок із кристалохімічною будовою – іонний обмін, ліофільність, адсорбцію, будову граничних та адсорбційних шарів. Наступним директором впродовж семи років (1968–1975) також став колишній учень і колега Думанського член-кореспондент АН УРСР О. Д. Куриленко, який водночас був завідувачем Відділу електрохімії і термодинаміки дисперсних систем, від 1975 року – завідувачем Відділу колоїдної хімії поліелектролітів та дисперсій ІКХХВ. Його наукові дослідження стосувалися стабільності дисперсних систем, електрохімії поліелектролітів, гідратації високомолекулярних сполук, хімії поверхневих явищ, природи і механізму взаємодії води з гідрофільними сполуками тощо.

У 1991 р. також засновано Інститут біоколоїдної хімії НАНУ. Організатором установи був знову ж таки учень А. В. Думанського академік НАН України Ф. Д. Овчаренко, ім'я якого Інститут носить із 1998 р. Основні напрямки праць учнів і послідовників Ф. Д. Овчаренка – біоколоїдна хімія природних та синтетичних дис-

персних систем і матеріалів; біотехнології збагачення мінеральної сировини та захисту навколишнього середовища; фізична та колоїдна хімія дисперсних матеріалів; принципи, методи та технології їхнього використання в промисловості та інше.

Наукова школа – наукова спадщина Антон Думанського.

Як один з основоположників колоїдної хімії та засновників наукової школи хіміків-колоїдників в Україні, Антон Володимирович Думанський залишив своїм учням, послідовникам та наступним поколінням хіміків значну наукову спадщину. А. В. Думанський, вивчаючи дисперсні, головним чином колоїдні системи, увів у колоїдну хімію фізичні методи дослідження, розробив загальні принципи ліофілізації дисперсних фаз, встановив підвищення концентрації солей при введенні у їхній розчин желатину, що згодом сприяло виявленню ролі води, зв'язаної з колоїдними частками. Йому належить ідея використання потужної центрифуги для вимірювання величини колоїдних часток. Дослідження А. В. Думанського щодо застосування до колоїдних систем фізико-хімічних діаграм, які дозволяють точно описувати умови осадження та утворення колоїдних розчинів, мають велике практичне значення. Праці Антона Володимировича та його учнів із сольватації колоїдних систем додали суттєвих змін в теорію питання і в технологічні процеси виробництва харчових продуктів та інших галузей промисловості. В його науковому доробку понад 250 наукових праць, у тому числі низка монографій і посібників. Студенти, де у навчальних закладах викладають курс колоїдної хімії, й

досі користуються книжковими виданнями і лекційним курсом А. В. Думанського.

Інститут колоїдної хімії та хімії води ім. А. В. Думанського НАН України і на сьогодні продовжує розширювати і розвивати актуальні напрями досліджень сучасної колоїдної хімії, закладені у науковій спадщині академіка Антона Думанського, розробля-

ти на сучасному науковому рівні теорії ліофільності дисперсних систем, розвивати наукові основи та технології виробництва нових фільтруючих матеріалів, сорбентів, каталізаторів та іонообмінників на основі природних мінералів та інших матеріалів, вирішувати проблеми чистої води та охорони навколишнього середовища.



Рис. 2. Колектив провідних науковців Інституту загальної та неорганічної хімії АН УРСР (1954 рік):

сидять: О. А. Шокол, Ю. К. Делімарський, А. В. Думанський, Л. А. Кульський,
А. К. Бабко, Д. П. Зосимович;

стоять (нижній ряд): В. П. Чалий, С. Д. Шаргородський, І. М. Шейко, З. А. Шека,
Г. Ф. Францевич-Заблудовська, М. А. Шевченко, В. С. Коденська, Р. В. Войцеховський,
М. М. Граціанський, Г. П. Майтак, Б. Ф. Марков;

стоять (верхній ряд): ---, Е. М. Натансон, І. А. Шека, П. П. Туров, Ф. Д. Овчаренко.

Fig. 2. A team of leading scientists from the Institute of General and Inorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR (1954):

sitting: O. Shokol, Yu. Delimarskyi, A. Dumanskyi, L. Kulskyi, A. Babko, D. Zosymovych;

standing (bottom row): V. Chaly, S. Shargorodskyi, I. Sheyko, Z. Sheka, G. Frantsevich-Zabludovska, M. Shevchenko, V. Kodenska, R. Voitsechovskyi, M.M. Gratianskyi, G. Maitak, B. Markov;

staning (top row): E. Natanson, I. Sheka, P. Turov, F. Ovcharenko.

**THE LUMINARY OF COLLOIDAL CHEMISTRY
ACADEMICIAN ANTON DUMANSKY
(to the 145th anniversary of his birth).****Larysa Koval**

*Institute of General and Inorganic Chemistry
named after V.I. Vernadsky, NAS of Ukraine
Akademika Palladina Ave.,
32/34, Kyiv 03142, Ukraine
e-mail: lbkoval69@gmail.com*

The article provides an overview of the life and creative scientific path of Anton Dumanskyi – a well-known chemist of our country, who is widely known abroad in the field of colloidal chemistry, a corresponding member of the USSR Academy of Sciences, a member of the Ukrainian SSR Academy of Sciences, professor, doctor of chemistry, an honored scientist of the Ukrainian SSR, an honored scientist of the Kazakh SSR, the director of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the Ukrainian Academy of Sciences in the forties and fifties of the last century. A brief description of the scientific directions and achieved results of the research carried out in the field of colloidal chemistry is given, the role of his research for the development of domestic chemical science and the national economy is determined.

Anton Dumanskyi is one of the founders of colloidal chemistry in our country. Of particular importance are his works on the application of the method of physicochemical analysis to

the study of the properties of colloidal systems. Dumanskyi was awarded the Mendeleev Prize for a series of works on this issue. He paid great attention to the study of the basic physicochemical properties of lyophilic disperse systems and clearly substantiated the idea of a bound liquid as a measure of lyophilicity. With a group of his students, he solved a number of theoretical problems in a short time: he determined the general patterns of interaction of high polymers with various liquids and studied the mechanism of this process; he developed new methods for the quantitative determination of bound water and the general principles of lyophilization of dispersed phases; he found out the influence of bound water on the dielectric properties of disperse systems. Dumanskyi's research, which is related to the technology of many branches of the food industry, is especially fruitful. He is the author of over 250 scientific works, including a number of monographs and manuals. Under the guidance and advice of Dumanskyi, over 50 candidates and about 20 doctors of science were trained. He had government awards – orders and medals.

In 1980, after the 100th birth anniversary of academician A.V. Dumanskyi, his name was assigned to the Institute of Colloid Chemistry and Water Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Keywords: colloidal chemistry, physicochemical analysis, colloidal solutions, scientific school.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2025р.