

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

УКРАЇНСЬКИЙ ХІМІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 8

Том 91 / Vol. 91

2025

<https://ucj.org.ua>

UKRAINIAN
CHEMISTRY
JOURNAL

Зміст

НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ

А. В. Демчук, К. К. Видиневичус, Б. Т. Зай, С. В. Топоров,
О. М. Жуковецька, Д. В. Снігур
КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ФЕРУМУ (II) ТА ФЕРУМУ (III) З ДЕЯКИМИ
ПОХІДНИМИ СОЛЕЙ 6,7-ДИГІДРОКСИБЕНЗОПІРИЛІЮ В РОЗЧИНАХ 3

ФІЗИЧНА ХІМІЯ

І. Л. Єфіміш, Г. С. Бубела, О. А. Сиволожський, Н. Г. Стрижакова,
Ю. А. Малетін, І. В. Лісовський
ПОЛІМЕРНИЙ КОМПОЗИТНИЙ ЕЛЕКТРОЛІТ НА ОСНОВІ NASICON
ДЛЯ ТВЕРДОТІЛЬНИХ Li-ІОННИХ АКУМУЛЯТОРІВ..... 13

Катерина Першина, Катерина Несміян, Тетяна Лісничка,
Олег Рябокін, Радислав Пантелеймонов
ЗМІНА ФАЗОВОГО СКЛАДУ, МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТА
ПОКАЗНИКІВ НЕФАРАДЕЇВСЬКОЇ ЄМНОСТІ ОКСИДУ ЦИНКУ ПІСЛЯ
ТЕРМІЧНОГО ОБРОБЛЕННЯ В СЕРЕДОВИЩІ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ..... 23

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Аліція Взорек, Цзяньлін Хань, Тайзо Оно, Карел Д. Кліка, Даніель Беккер,
Вей Чжан, Вадим А. Солошонюк
СИНТЕЗ СПЕЦІАЛЬНО РОЗРОБЛЕНИХ АМІНОКИСЛОТ,
ЩО МІСТЯТЬ ЗВ'ЯЗКИ C(sp²)-F..... 36

Contents

INORGANIC CHEMISTRY

A.V. Demchuk, K.K. Vidinevicius, B.T. Zay, S.V. Toporov, O.M. Zhukovetska, D. V. Snigur
COMPLEXATION OF IRON (II) AND IRON (III) WITH SOME DERIVATIVES
OF 6,7-DIHYDROXYBENZOPYRYLIUM SALTS IN SOLUTIONS..... 3

PHISICAL CHEMISTRY

**I. L. Yefimishch, H. S. Bubela, O. A. Syvolozhsky, N. G. Stryzhakova,
Y. A. Maletin, I. V. Lisovskyi**
POLYMERIC COMPOSITE ELECTROLYTE BASED ON NASICON FOR SOLID-STATE
LITHIUM BATTERIES. 13

**Katherine Pershina, Kateryna Nesmiian, Tetyana Lisnych,
Oleg Riabokin, Radyslav Panteleimonov**
CHANGE IN PHASE COMPOSITION, MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS,
AND NON-FARADAY CAPACITY INDICATORS OF ZINC OXIDE AFTER
HEAT TREATMENT IN A CITRIC ACID ENVIRONMENT..... 23

ORGANIC CHEMISTRY

**Alicja Wzorek, Jianlin Han, Taizo Ono, Karel D. Klika, Daniel Baecker,
Wei Zhang, Vadim A. Soloshonok**
SYNTHESIS OF TAILOR-MADE AMINO ACIDS CONTAINING C(sp²)-F BONDS..... 36

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ФЕРУМУ (II) ТА ФЕРУМУ (III) З ДЕЯКИМИ ПОХІДНИМИ СОЛЕЙ 6,7-ДИГІДРОКСИБЕНЗОПІРИЛІЮ В РОЗЧИНАХ

*А. В. Демчук, К. К. Видиневичус, Б. Т. Зай, С. В. Топоров,
О. М. Жуковецька, Д. В. Снігур*

*Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Всеволода Змієнка, 2, Одеса 65082, Україна
e-mail: snigur@onu.edu.ua*

Зазначену роботу присвячено дослідженню комплексоутворення феруму (II) та феруму (III) з низкою алкіл- та феніл- похідних солей 6,7-дигідроксибензопірилію. Встановлено оптимальні умови взаємодії в досліджених хімічних системах: рН 3–7; $\lambda = 550\text{--}580$ нм. Методом молярних відношень та Бента – Френча встановлено, що за оптимальних умов ступінчасто утворюються комплекси зі співвідношенням компонентів 1 : 3. Молярний коефіцієнт світлопоглинання та логарифм константи стійкості ($\lg\beta$) для продукту складу 1:3 визначали методом Комаря. Вивчено інтервали лінійності калібрувального графіка, межі кількісного виявлення та визначення. З використанням солей 6,7-дигідрокси-2,4-дифенілбензопірилію розроблено методику прямого спектрофотометричного визначення феруму (III), яку апробовано за аналізу зразків водопровідної води, а її правильність було підтверджено методом ІЗП–ОЕС.

Ключові слова: солі 6,7-дигідроксибензопірилію, ферум(II), ферум (III) комплексоутворення, спектрофотометрія.

ВСТУП. Ферум є важливим елементом у життєдіяльності людини, нестача якого призводить до захворювань кровотворної системи та порушення розвитку дітей. Однак за підвищеного вмісту проявляється токсичність: при надходженні понад 200 мг феруму на добу настає гіпотичний сидероз. До того ж Fe(II, III) часто присутній у високих концентраціях у ґрунтових водах [1], що призводить до появи неприємного присмаку та червоного відтінку кольору води.

Використання водопровідної води з високим вмістом Fe(II, III) негативно впливає на промислове та побутове обладнання. Тому аналітичний контроль за вмістом феруму(II, III) в об'єктах навколишнього середовища, зокрема у природних та стічних водах потрібно проводити достатньо надійними методами.

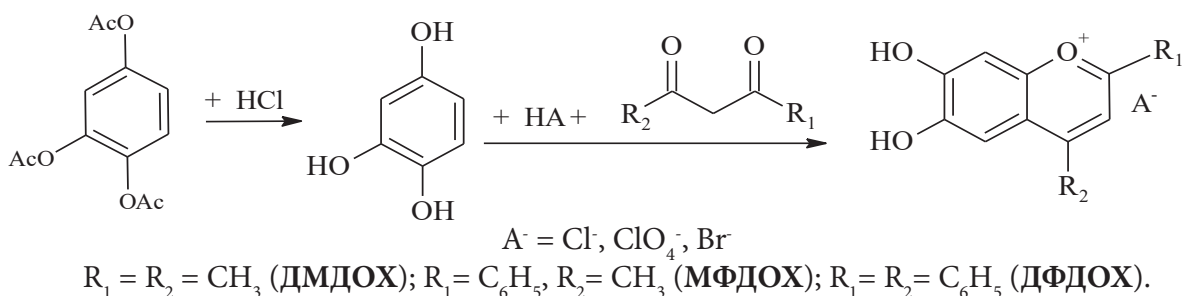
Хоча для визначення феруму запропоновано методи атомної спектроскопії: атомно-абсорбційна [2], оптико-емісійна з

індуктивно-зв'язаною плазмою (ІЗП-ОЕС) [3], мас-спектрометрія з індуктивно-зв'язаною плазмою [4] та інші [5–6], вони обтяжені низкою проблем та, зокрема, вимагають коштовного обладнання та висококваліфікованого персоналу. Отже, спектрофотометрія залишається найбільш простим та доступним аналітичним методом визначення форм феруму. Вибірковими реагентами на Fe(III) є сполуки, що містять фенольні OH-групи та/або донорні атоми азоту, тому такі реагенти вважають найбільш раціональними для визначення вмісту феруму. До подібних реагентів можна віднести похідні 6,7 та 7,8-дигідроксибензопірилію (ДОХ), які легко одержати методами препаративного синтезу і, насамперед, конденсацією тригідроксибензенів із β -дикарбонільними сполуками [7–10]. Похідні ДОХ зарекомендували себе як високочутливі аналітичні реагенти в прямих та комбінованих спектрофотометричних методах аналізу [8]. Цікавим є не тільки комплексоутворення різних форм феруму з новими реагентами, а й вивчення впливу замісників в органічних

молекулах барвників бензопірилієвого ряду на процеси комплексоутворення [11].

Мета цієї роботи – це дослідження і оптимізація умов комплексоутворення феруму (II) та феруму (III) з деякими похідними солей бензопірилію, встановлення хімізму реакції, стехіометрії продуктів взаємодії, хіміко-аналітичних характеристик нових аналітичних форм та їхнє застосування у спектрофотометричному аналізі.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Похідні 6,7-дигідроксибензопірилію було синтезовано шляхом конденсації еквівалентних кількостей пірогалолу А та ацетилацетону (ДМДОХ), бензоїлацетону (МФДОХ) або дибензоїлметану (ДФДОХ) у крижаній оцтовій кислоті за наявності бромідної кислоти. Суміш реагентів кип'ятили протягом 30–40 хвилин, охолоджували, після чого фільтрували осад. Отримані реагенти – похідні 6,7-дигідрокси-бензопірилію – спочатку промивали крижаною оцтовою кислотою, а потім диізопропіловим етером, після чого висушували на повітрі. Вихід становив 50–70%.



Визначення чистоти продуктів виконували методом вискоєфективної рідинної хроматографії на нержавіючій сталевій колонці розміром 10 см $\times$ 4,6 мм, наповненій октадецилсилільним силікагелем із розміром частинок 3,5 мкм; рухома фаза: аце-

тонітрил-0,01% водний розчин мурашиної кислоти, співвідношення 50:50; швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв; температура колонки в термостаті 35°C; об'єм інжекції 1 мкл; час аналізу 10 хв; детекція при $\lambda = 260$ нм. Чистота синтезованих реагентів за вну-

трішнім нормуванням становила щонайменше 99,0%.

Спектрофотометричні вимірювання проводили з використанням спектрофотометрів СФ-2000 та Specord 200 (діапазон довжин хвиль 200–1100 нм) у кюветах із товщиною поглинаючого шару 1, 2, 3 та 5 см.

Вимірювання рН розчинів проводили із використанням йономіру ЕВ-74, укомплектованого скляним індикаторним (ЭСЛ-63-07) та хлоридсрібним електродом порівняння (ЭВЛ-1М3), які перед початком вимірювань калібрували відносно стандартних буферних розчинів.

Для визначення вмісту феруму методом ІЗП-ОЕС використовували спектрометр Perkin-Elmer Optima 2100DV із кварцовим пальником. Вимірювання аналітичного сигналу проводили за наступних операційних параметрів: потужність плазми 1300 Вт, витрати аргону (подача проби – 0,8 л/хв, допоміжний потік – 0,2 л/хв, плазмоутворюючий потік – 15 л/хв), аксіальне спостереження плазми, швидкість введення аналізованого розчину – 1,5 мл/хв, час розпилення досліджуваного розчину – 45 с, аналітична лінія Fe 248,33 нм.

Вихідні розчини солей бензопірилію з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-3}$ М готували розчиненням точних наважок у воді (ДМДОХ) та ізопропанолі (МФДОХ, ДФДОХ).

Основний стандартний розчин Fe(II), в якому міститься його $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, готували розчиненням точної наважки солі Мора в дистильованій воді, після охолодження до кімнатної температури доводять об'єм до 1 л. Основний стандартний розчин Fe(III), в якому міститься його $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, готують розчиненням точної наважки хлориду заліза (III) гексагідрату в дистильова-

ній воді, після охолодження до кімнатної температури доводять об'єм до 1 л. Розчини Fe(II) та Fe(III) стандартизували титрометрично.

Використовували реактиви не нижче ч. д. а., необхідну кислотність середовища створювали розчинами сульфатної кислоти і натрій гідроксиду. Для стабілізації аналітичних форм у розчинах використовували 1%-ий розчин полівінілового спирту (ПВС).

Для оптимізації умов проведення реакції комплексоутворення розчини Fe(II, III) і ДОХ із концентрацією $1 \cdot 10^{-5} \div 1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³ змішували у різних мольних співвідношеннях в інтервалі рН 1 ÷ 10 (Δ рН = 0,5) та реєстрували інтенсивність світлопоглинання відносно розчину холостого досліді. Стехіометрію продуктів взаємодії встановлювали методами молярних відношень та Бента – Френча; молярні коефіцієнти світлопоглинання та константи стійкості розраховували за методом Комаря.

Зміни в електронних спектрах світлопоглинання продуктів взаємодії феруму(II, III) з ДОХ загалом подібні. Для прикладу на рис.1 наведено спектри світлопоглинання в системах «Ферум(II, III) – ДФДОХ».

Як видно з рис. 1, реагент має одну широку смугу світлопоглинання з максимумом при 460 нм, а утворення комплексів призводить до появи нових смуг із максимумами при 550 нм та 555 нм у випадку Fe(II) та Fe(III) відповідно.

За оптимізації умов взаємодії феруму(II) та феруму (III) з ДОХ вивчено вплив кислотності середовища на комплексоутворення в досліджуваних системах. Як приклад (рис. 2) представлено результати, отримані при дослідженні систем «Fe(II)-ДФДОХ» та «Fe(III)-ДФДОХ».

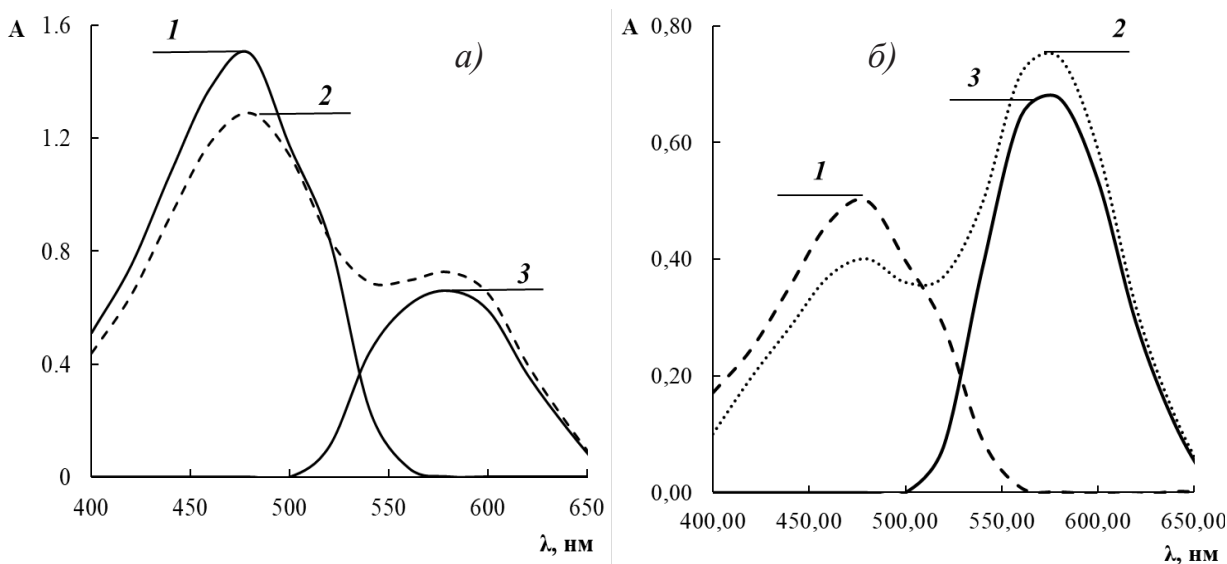


Рис. 1 Спектри світлопоглинання а) ДФДОХ (1) та його комплексу з Fe(II) (2; 3 – диференційний спектр); б) ДФДОХ (1) та його комплексу з Fe(III) (2, 3 – диференційний спектр), рН 3, $C_{\text{Fe(II)}} = 1,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C_{\text{Fe(III)}} = 1,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C_R = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $l = 1$ см.

Fig. 1. Absorbance spectra of a) R (1) and its complex with Fe(II) (2; 3 – differential spectrum); b) R (1) and its complex with Fe(III) (2; 3 – differential spectrum), pH 3, $C_{\text{Fe(II)}} = 1,2 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_{\text{Fe(III)}} = 1,2 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_R = 4 \cdot 10^{-4}$ mol/L, $l = 1$ cm.

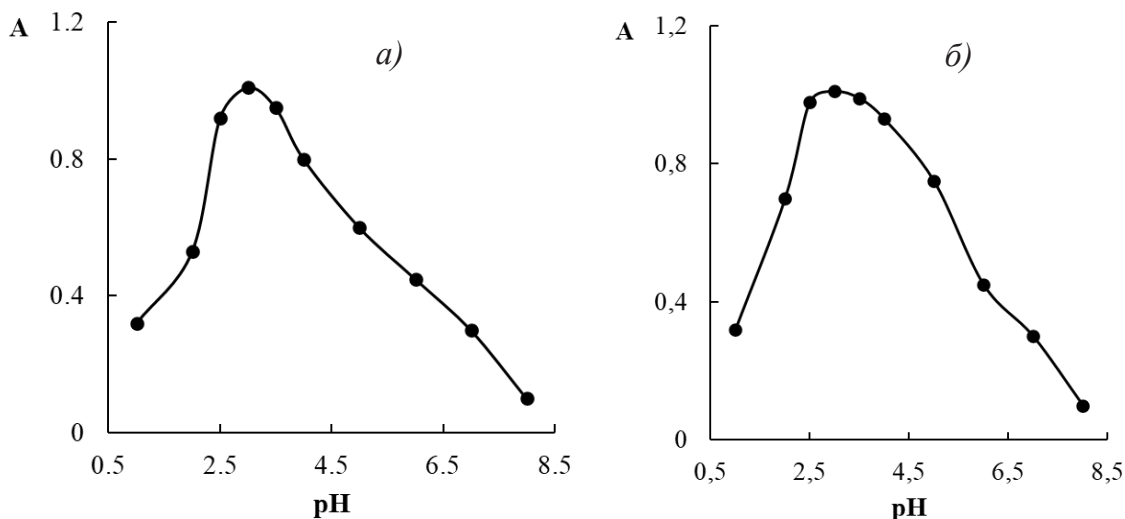


Рис. 2. Вплив рН на комплексоутворення а) феруму(II) (λ=550 нм), б) феруму(III) (λ=555 нм), із ДФДОХ, $C_{\text{Fe(II)}} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C_{\text{Fe(III)}} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C_R = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $l = 1$ см

Fig. 2. Effect of pH on complexation of a) Iron(II) (λ=550 nm), b) Iron(III) (λ=555 nm) with R, $C_{\text{Fe(II)}} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_{\text{Fe(III)}} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_R = 4 \cdot 10^{-4}$ mol/L, $l = 1$ cm.

Із рис. 2а та 2б видно, що максимальний вихід комплексів із ДФДОХ спостерігаємо при рН 3. Встановлено, що порядок зливання реагентів не впливає на оптичну густину комплексів, забарвлення розвивається впродовж 25 хвилин та залишається сталим щонайменше протягом 2 годин, а для

стабілізації комплексів у розчині необхідно вводити в систему 5 мл ПВС із концентрацією 1%.

Склад комплексів феруму (II, III) з ДОХ встановлювали методом молярних відношень в оптимальних умовах їхнього утворення.

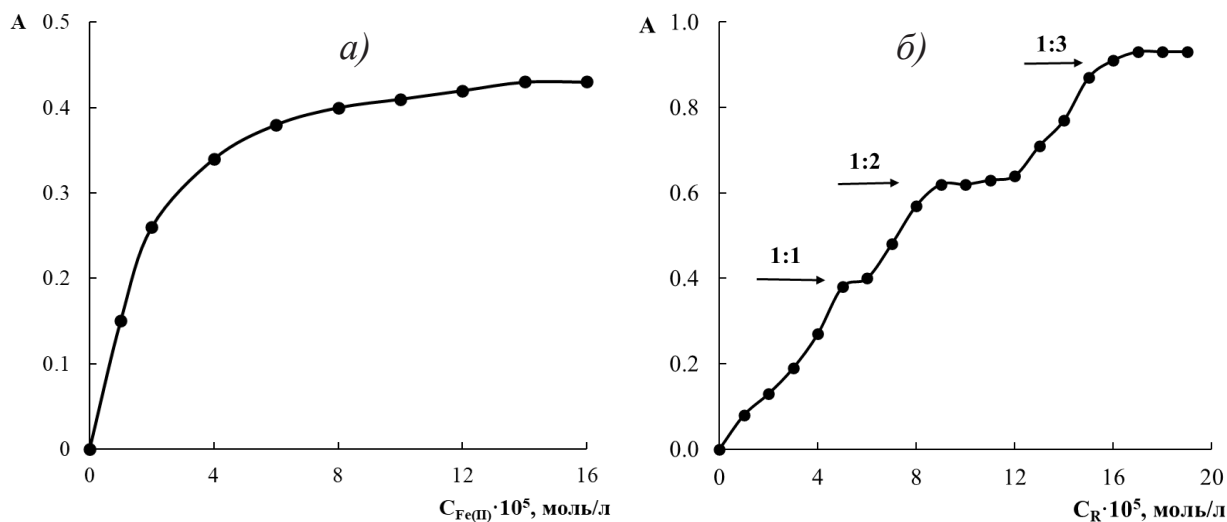


Рис. 3. Визначення стехіометрії продуктів комплексоутворення феруму(II) з ДФДОХ методом насичення за металом а): $C_R = 15 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $l = 1$ см та за лігандом б): $C_{Fe(II)} = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $l = 2$ см; $\lambda = 550$ нм

Fig. 3. Determination of the stoichiometry of the complexation products of Iron(II) with R by the saturation method for the metal а): $C_R = 15 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $l = 1$ cm and for the ligand б): $C_{Fe(II)} = 5 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $l = 2$ cm; $\lambda = 550$ nm.

Аналіз даних, наведених на рис. 3а та 3б, дозволяє дійти висновку, що у досліджуваних системах до складу комплексу входить 1 йон феруму(II), а комплексоутворення відбувається ступінчасто з утворенням продуктів складу 1:1, 1:2 та 1:3. У випадку Fe(III) та інших лігандів (ДМДОХ, МФДОХ) взаємодія відбувається аналогічно. Додатково криву насичення за лігандом для кожної «сходинки»

опрацьовували методом Бента – Френча. На кожному етапі ступінчастого комплексоутворення відбувається приєднання по одній молекулі ліганду. Молярні коефіцієнти світлопоглинання та логарифм константи стійкості ($\lg \beta$) для продуктів складу 1:3 визначали методом Комаря, а основні хіміко-аналітичні характеристики комплексів узагальнено в Таблиці 1.

Табл. 1

Хіміко-аналітичні характеристики комплексів Fe(II) та Fe(III) з похідними солей 6,7-дигідроксибензопірилію

Table 1.

Analytical characteristics of Fe(II) and Fe(III) complexes with derivatives of 6,7-dihydroxybenzopyrylium salts.

Реагент		Метал	pH _{опт}	M:R	log β	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$\epsilon \cdot 10^{-4}$	LOD, мкг/л	LOQ, мкг/л
R ₁	R ₂								
CH ₃	CH ₃	Fe(II)	7	1:3	8,3	475	1,3	50	150
CH ₃	CH ₃	Fe(III)	6,5	1:3	10	500	1,7	43	124
CH ₃	C ₆ H ₅	Fe(II)	3,5	1:3	12,7	550	1,8	26	73
CH ₃	C ₆ H ₅	Fe(III)	3,5	1:3	15,1	555	2,4	18	65
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Fe(II)	3	1:3	24,4	550	2,6	6	20
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Fe(III)	3	1:3	26,5	555	2,75	1,8	6

Згідно наведених у таблиці даних, слід констатувати, що введення фенільних замісників у положення 2 та 4 безопірилієвого циклу призводить до зсуву оптимального pH комплексоутворення від pH 7 до pH 3 при переході від ДМДОХ до ДФДОХ. До того ж, при переході від ДМДОХ до ДФДОХ спостерігаємо збільшення молярних коефіцієнтів світлопоглинання і контрастності реакції, а також відбувається утворення більш стійких комплексів. Комплекси феруму(II, III) з ДОХ є електронейтральними, що може бути використано для розроблення відповідних екстракційно-фотометричних методик їхнього визначення.

Найбільш інтенсивно забарвленими є комплекси феруму (II, III) з ДФДОХ, а відповідні аналітичні форми на їхній основі видаються ефективними для розроблення методик прямого спектрофотометричного

та екстракційно-спектрофотометричного визначення феруму. Використовуючи аналітичну форму з ДФДОХ, розроблено методику визначення вмісту загального феруму в водопровідній воді в інтервалі лінійності калібрувального графіку 6–900 мкг/л.

Визначено вплив деяких іонів, які можуть заважати визначенню Fe(III). Встановлено, що визначенню не заважають іони лужних та лужноземельних металів, а низка інших не заважають у таких молярних співвідношеннях 1:750 (Cd²⁺, Pb²⁺, Co²⁺); 1:500 (Zn²⁺, Cu²⁺, Al³⁺, Cr³⁺, Ni²⁺), а також 1000-кратні кількості сульфатів, нітратів, хлоридів, 300-кратні кількості фосфатів.

Для побудови калібрувального графіку попередньо визначали оптимальний надлишок ДФДОХ для одержання максимального аналітичного сигналу. В мірну колбу на 25 мл вносили аліквоти Fe(III) так, щоб

концентрація була в інтервалі 6–900 мкг/л, додавали 10 мл розчину реагенту ДФДОХ із концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, створювали рН 3, вносили 2 мл 1% розчину ПВС та доводили до мітки. Вимірювали оптичну густину розчинів при 555 нм відносно розчину холостого досліджу.

Для визначення феруму водопровідну воду попередньо спускали з крану протягом 5–7 хвилин для уникнення застійних домішок. Потім відбирали 5 мл попередньо зібраної водопровідної води та проводили визначення аналогічно побудові калібрувального графіка. Результати опрацювали методами математичної статистики.

Встановлений вміст складає $17,8 \pm \pm 0,84$ мкг/л (RSD 4,5%). Для перевірки правильності розробленої методики вміст феруму у воді визначали методом ІЗП–ОЕС, який складає $17,3 \pm 0,71$ мкг/л (RSD 3,9%). Із використанням методів математичної статистики ($F_{\text{експ}} = 1,39$; $F_{0,95;2;2} = 19,0$; $t_{\text{експ}} = 1,96$; $t_{0,95;4} = 2,776$; $P = 0,95$; $n_1 = n_2 = 3$) можна констатувати, що результати аналізу, одержані різними методами, значуще не відрізняються між собою, що свідчить про відсутність систематичних похибок та вказує на правильність розробленої методики.

ВИСНОВКИ. У цій роботі вивчено комплексоутворення феруму (II) та феруму (III) з низкою алкіл- та фенілпохідних солей 6,7-дигідроксибензопірилію. Встановлено оптимальні умови взаємодії в досліджених хімічних системах. Методом молярних відношень та Бента – Френча встановлено склад утворених комплексів, а за методом Комаря обчислено молярні коефіцієнти світлопоглинання та логарифми констант стійкості ($\lg \beta$) для продуктів складу 1:3. Вивчено інтервали лінійності калібрувально-

го графіку, межі кількісного виявлення та визначення. Розроблено методику прямого спектрофотометричного визначення вмісту загального феруму у водопровідній воді.



Роботу виконано в межах науково-дослідної теми «Нові "зелені" комбіновані спектроскопічні методи аналізу та їхнє аналітичне застосування», державний реєстраційний номер: 0125U000871.

COMPLEXATION OF IRON (II) AND IRON (III) WITH SOME DERIVATIVES OF 6,7-DIHYDROXYBENZOPYRYLIUM SALTS IN SOLUTIONS.

A.V. Demchuk, K.K. Vidinevicius, B.T. Zay, S.V. Toporov, O.M. Zhukovetska, D. V. Snigur

*Odesa National I.I. Mechnikov University,
2 Vsevoloda Zmiyenka str., Odesa 65082,
Ukraine
e-mail: snigur@onu.edu.ua*

This work is devoted to a detailed study of the complex formation of iron(II) and iron(III) ions with a series of alkyl- and phenyl-substituted salts of 6,7-dihydroxybenzopyrylium (R). Such complexes are of interest due to their potential application as analytical reagents for photometric determination of trace amounts of metals in aqueous systems, particularly in drinking water. The optimal conditions for the reactions in the studied chemical systems have been established: pH range of 3–7 and the analytical signal observed at $\lambda = 550\text{--}580$ nm. Under these conditions, the maximum color

intensity of the complexes is achieved, which indicates their stability and reproducibility.

Using the methods of molar ratios and Bent – French analysis, it was shown that under optimal conditions the complex formation proceeds stepwise with the formation of stable compounds with a metal-to-ligand ratio of 1:3. This confirms the ability of iron cations to form polynuclear and multicoordinated structures with R. To characterize the spectrophotometric properties of the complexes, the molar absorption coefficient was determined, and the logarithm of the stability constant ($\lg\beta$) was calculated using the Komar method, which allowed a quantitative evaluation of the stability level of the obtained complexes.

Special attention was given to the study of the metrological characteristics of the proposed technique: the linearity intervals of the calibration curves, as well as the limits of detection and quantification of iron ions, were established. The practical application of the method was demonstrated on samples of tap water. The obtained results showed that the iron content complies with hygienic standards according to DSANPIN 2.2.4–171.10 and statistically agrees with the results obtained by an independent ICP-OES method, which confirms the reliability and reproducibility of the developed approach.

Thus, the conducted research not only expands the understanding of the complex formation of iron with 6,7-dihydroxybenzopyrylium derivatives but also demonstrates the practical applicability of these systems in drinking water quality control and environmental monitoring.

Keywords: 6,7-dihydroxybenzopyrylium salts; iron (II); iron (III) complex formation; spectrophotometry.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cheng Q., Nengzi L., Bao L., Huang Y., Liu S., Cheng X., Zhang J. Distribution and genetic diversity of microbial populations in the pilot-scale biofilter for simultaneous removal of ammonia, iron and manganese from real groundwater. *Chemosphere*. 2017. **182**. P. 450–457.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.075>
2. Almeida J. S., Souza O.C.C.O., Teixeira L.S.G. Determination of Pb, Cu and Fe in ethanol fuel samples by high-resolution continuum source electrothermal atomic absorption spectrometry by exploring a combination of sequential and simultaneous strategies. *Microchemical Journal*. 2018. **137**. P. 22–26.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.09.012>
3. Pohl P., Welna M., Szymczycha-Madeja A., Greda K., Jamroz P., Dzimitrowicz A. Response surface methodology assisted development of a simplified sample preparation procedure for the multielement (Ba, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Sr and Zn) analysis of different coffee brews by means of inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Talanta*. 2022. **241**. 123215.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123215>
4. Xu L., Yang J., Xie L., Wang H., Yang Y., Huang C., Wu S. Evaluation of plasma condition, concentration effect, position effect, and nickel-doping method on non-matrix-matched Fe isotopic analysis by femtosecond laser ablation multi-collector inductively coupled plasma mass spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B*:

- Atomic Spectroscopy*. 2022. **189**. 106374.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2022.106374>
5. Zhang Y., Zhang J., Chen H. Study on X-ray fluorescence measurement method for Fe content in secondary circuit sampling filter membranes of nuclear power plants. *International Journal of Advanced Nuclear Reactor Design and Technology*. 2025. **7**. P. 341–350.
<https://doi.org/10.1016/j.jandt.2025.08.001>
 6. Sales T.N.S., Bosch-Santos B., Saiki M., Burimova A., Pereira L.F.D., Saxena R.N., Carbonari A.W. Low temperature synthesis of pure and Fe-doped HfSiO₄: Determination of Si and Fe fractions by neutron activation analysis. *Radiation Physics and Chemistry*. 2019. **155**. P. 287–290.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.06.040>
 7. Снігур Д. В., Чеботарьов О. М., Барбалат Д. О., Щербакова Т. М. Синтез і хіміко-аналітичні характеристики фторовмісних похідних хлориду 6,7-дигідроксибензопірилію. *Укр. хім. журн.* 2018. **84**. С. 50–55.
 8. Чеботарьов О. М., Топоров С. В., Снігур Д. В., Барбалат Д. О. Похідні 6,7- та 7,8-дигідроксибензопірилію: синтез, властивості та аналітичне застосування (огляд). *Вісник Одеського національного університету. Хімія*. 2021. **26**. С. 73–88.
 9. Жуковецька О. М., Гузенко О. М., Марійчук Р. Т., Снігур Д. В. Complexation of Ge(IV) with 6,7-dihydroxybenzopyryllium derivatives and their analytical application. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2023. **31**. С. 460–467.
<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i3.287489>
 10. Chebotarev A.N., Dubovyi V.P., Demchuk A.V., Barbalat D.A., Snigur D.V. Extraction-Spectrophotometric Determination of Cu(II) with 6,7-Dihydroxy-4-Methyl-2-Phenylbenzopyryllium Chloride in Waters of Various Categories. *J. Water Chem. Technol.* 2019. **41**. P. 170–174.
<http://dx.doi.org/10.3103/S1063455X19030068>
 11. Galangashi M. A., Kojidi S. F. M., Pendashteh A., Souraki B. A., Mirroshandel A. A. Removing iron, manganese and ammonium ions from water using greensand in fluidized bed process. *Journal of Water Process Engineering*. 2021. **39**. P. 101714.
<https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101714>

REFERENCES

1. Cheng Q., Nengzi L., Bao L., Huang Y., Liu S., Cheng X., Zhang J. Distribution and genetic diversity of microbial populations in the pilot-scale biofilter for simultaneous removal of ammonia, iron and manganese from real groundwater. *Chemosphere*. 2017. **182**: 450–457.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.075>
2. Almeida J. S., Souza O.C.C.O., Teixeira L.S.G. Determination of Pb, Cu and Fe in ethanol fuel samples by high-resolution continuum source electrothermal atomic absorption spectrometry by exploring a combination of sequential and simultaneous strategies. *Microchemical Journal*. 2018. **137**: 22–26.
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.09.012>
3. Pohl P., Welna M., Szymczycha-Madeja A., Greda K., Jamroz P., Dzimitrowicz A.

- Response surface methodology assisted development of a simplified sample preparation procedure for the multielement (Ba, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Sr and Zn) analysis of different coffee brews by means of inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Talanta*. 2022. 241: 123215.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123215>
4. Xu L., Yang J., Xie L., Wang H., Yang Y., Huang C., Wu S. Evaluation of plasma condition, concentration effect, position effect, and nickel-doping method on non-matrix-matched Fe isotopic analysis by femtosecond laser ablation multi-collector inductively coupled plasma mass spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2022. 189: 106374.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2022.106374>
 5. Zhang Y., Zhang J., Chen H. Study on X-ray fluorescence measurement method for Fe content in secondary circuit sampling filter membranes of nuclear power plants. *International Journal of Advanced Nuclear Reactor Design and Technology*. 2025. 7: 341–350.
<https://doi.org/10.1016/j.jandt.2025.08.001>
 6. Sales T.N.S., Bosch-Santos B., Saiki M., Burimova A., Pereira L.F.D., Saxena R.N., Carbonari A.W. Low temperature synthesis of pure and Fe-doped HfSiO₄: Determination of Si and Fe fractions by neutron activation analysis. *Radiation Physics and Chemistry*. 2019. 155: 287–290.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.06.040>
 7. Snigur D.V., Chebotaryov O.M., Barbalat D.O., Shcherbakova T.M. Synthesis and chemical and analytical characteristics of fluorine-containing derivatives of 6,7-dihydroxybenzopyrylium chloride. *Ukr. khym. zhurn.* 2018. 84: 50–55. (in Ukrainian)
 8. Chebotaryov O. M., Toporov S. V., Snigur D. V., Barbalat D. O. Derivatives of 6,7- and 7,8-dihydroxybenzopyrylium: synthesis, properties and analytical application (review). *Bulletin of the Odessa National University. Chemistry*. 2021. 26: 73–88. (in Ukrainian)
 9. Zhukovetska O.M., Guzenko O.M., Mariychuk R.T., Snigur D.V. Complexation of Ge (IV) with 6,7-dihydroxybenzopyrylium derivatives and their analytical application. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2023. 31: 460–467. (in Ukrainian)
<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i3.287489>
 10. Chebotarev A.N., Dubovyi V.P., Demchuk A.V., Barbalat D.A., Snigur D.V. Extraction-Spectrophotometric Determination of Cu(II) with 6,7-Dihydroxy-4-Methyl-2-Phenylbenzopyrylium Chloride in Waters of Various Categories. *J. Water Chem. Technol.* 2019. 41: 170–174.
<http://dx.doi.org/10.3103/S1063455X19030068>
 11. Galangashi M. A., Kojidi S. F. M., Pendashteh A., Souraki B. A., Mirroshandel A. A. Removing iron, manganese and ammonium ions from water using greensand in fluidized bed process. *Journal of Water Process Engineering*. 2021. 39: 101714.
<https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101714>

Стаття надійшла 20.05.2025.

ПОЛІМЕРНИЙ КОМПОЗИТНИЙ ЕЛЕКТРОЛІТ НА ОСНОВІ NASICON ДЛЯ ТВЕРДОТІЛЬНИХ ЛІТІЙ-ІОННИХ АКУМУЛЯТОРІВ

І. Л. Єфіміш¹, Г. С. Бубела¹, О. А. Сиволожський¹, Н. Г. Стрижакова¹,
Ю. А. Малетін¹, І. В. Лісовський²

¹ Інститут сорбції та проблем ендоекології НАН України,
вул. Олега Мудрака, 13, м. Київ 03164, Україна;

² Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України,
просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ 03142, Україна
e-mail: irinaefimich@gmail.com

Розроблено та досліджено композитний твердий електроліт на основі фторполімеру Neoflon VT-475, іонної рідини PYR14-TFSI та солі LiTFSI, який призначено для використання в твердотільних літій-іонних акумуляторах. Як літій-провідну добавку в склад електроліту вводили наночастинки $\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ti}_{1.7}(\text{PO}_4)_3$ (LATP) зі структурою NASICON, яка забезпечує тривимірні канали для ефективної міграції іонів літію. LATP було синтезовано золь-гель-методом, що дозволило отримати частинки з високою іонною провідністю та стабільною кристалічною структурою. Описано методику виготовлення електроліту, який одержували у вигляді плівки, та його характеристики, у тому числі електрохімічні властивості, які досліджували в лабораторних прототипах акумуляторів із катодом на основі LiFePO_4 (LFP) та анодом $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ (LTO), модифікованим LATP. Для покращення міжфазного контакту між твердим електролітом і електродами застосовано рідкофазну терапію. Для цього поверхню електродів додатково просочували полімерним розчином для покращення адгезії та міжфазного контакту. Це дозволило зменшити міжфазний опір, покращити іонний транспорт та забезпечити стабільну роботу за тривалого циклування. Дослідження показали, що розроблені прототипи з композитним твердим електролітом демонструють питому ємність, близьку до ємності зразків із рідким електролітом за струмових навантажень до 4С. Статистика тривалого циклування вказує на високий рівень стабільності, оскільки зменшення питомої ємності не перевищувало 6% після 130 повних циклів заряд – розряд. Розроблений електроліт є перспективним для використання в твердотільних літій-іонних акумуляторах із поліпшеними характеристиками ефективності, безпеки та довговічності, оскільки його структура та склад сприяють зменшенню ризику утворення дендритів, покращенню стабільності міжфазного шару та забезпечують високу іонну провідність навіть за високих навантажень.

Ключові слова: твердотільні літій-іонні акумулятори, полімерний електроліт, LATP.

ВСТУП. Сучасні літій-іонні акумулятори (ЛІА) є основою багатьох технологій енергозабезпечення, зокрема в електротранспорті, портативній електроніці та системах зберігання енергії. Зазвичай ЛІА містять два пористих електроди (анод і катод), розділені сепаратором, із рідким електролітом на основі апротонних органічних розчинників із літій-провідною сіллю [1]. Незважаючи на значні технічні досягнення у цій галузі, наявність рідкого електроліту зумовлює низку критичних проблем, оскільки органічні розчинники, які входять до складу електроліту, є легкозаймистими, токсичними та нестабільними за високих температур. Зокрема, взаємодія рідкого електроліту з активними матеріалами електродів призводить до формування так званої *плівки SEI* (solid-electrolyte interface), що спричиняє деградацію системи та втрату ємності в процесі циклування, бо супроводжується споживанням електроліту та активного літію, що спричиняє незворотні втрати ємності та зростання внутрішнього опору, особливо на початкових циклах [2, 3]. Крім того, присутність рідкого електроліту ускладнює виробничий процес через необхідність ретельного заповнення та герметизації комірок у сухій інертній атмосфері [4].

Альтернативою цій технології є твердотільні акумулятори (ТТА), в яких рідкий електроліт замінено на твердий іонний провідник [5]. Така конструкція забезпечує вищу безпеку, підвищену термічну стабільність, а також твердий електроліт виконує роль фізичного бар'єру для дендритів, знижуючи ризик короткого замикання [3]. Більш того, архітектура ТТА сприяє реалізації біполярного укладання одиничних

елементів у батарею, що спрощує її дизайн та зменшує масу і об'єм [6].

Тверді електроліти, які використовують у таких системах, поділяють на три основні типи: неорганічні, полімерні та композитні [7]. Неорганічні тверді електроліти зазвичай мають кристалічну або склоподібну структуру, завдяки якій забезпечують високу іонну провідність навіть за кімнатної температури (до 10^{-2} См/см) [8]. Вони характеризуються високою механічною міцністю, стабільністю за високих температур та агресивних хімічних умов. Серед відомих на сьогодні неорганічних літій-іонних провідників увагу привертають матеріали зі структурами NASICON, перовськіту та гранату. Найвищою іонною провідністю в рамках кожного з наведених класів володіють хімічні сполуки $\text{Li}_{1-x}\text{Al}_x\text{Ti}_{2-x}(\text{PO}_4)_3$ (LATP), $\text{Li}_x\text{La}_{2/3-x/3}\text{TiO}_3$ (LLTO) та $\text{Li}_7\text{La}_3\text{Zr}_2\text{O}_{12}$ (LLZO) відповідно [9, 10]. Очевидною перевагою літій-провідних матеріалів зі структурою NASICON є відсутність у їхньому складі рідкісноземельних елементів, що зменшує їхню собівартість порівняно з гранатами та перовськітами. Водночас крихкість неорганічних електролітів, а також високий опір на межі контакту з електродами обмежує їхнє використання в реальних пристроях.

Полімерні тверді електроліти, на відміну від неорганічних, демонструють добру еластичність, гнучкість і здатність формувати стабільний інтерфейс з електродами. Вони містять солі літію, що забезпечує іонну провідність у полімерній матриці [11]. Найчастіше використовують поліетиленоксид, фторовані полімери, полікарбонати, поліестери, полінітрили та біополімери. Головним недоліком полімерних електро-

літів є їхня низька іонна провідність за кімнатної температури, яка потребує підвищення температури для досягнення прийняттого рівня роботи.

Для поєднання переваг обох класів матеріалів – високої провідності неорганічних твердих електролітів та гнучкості полімерних – було розроблено композитні полімерні електроліти, в яких неорганічні частинки вводять у полімерну матрицю для покращення іонної провідності, механічної стабільності та електрохімічної сумісності [12]. Такий підхід дозволяє зменшити кристалічність полімеру, збільшити кількість шляхів для переносу іонів і водночас зберегти гнучкість та оброблюваність. Наповнювачі можуть бути інертними, такими як оксиди алюмінію чи кремнію, або активними – такими як LLZO, LLTO чи LATP [13]. Останні не лише підсилюють механічні властивості, а й самі беруть участь у процесі іонної провідності.

У цій статті розглядаємо спосіб одержання композитного полімерного електроліту, що містить Li-провідні компоненти, а також шляхи покращення його контакту з електродними шарами. Метою роботи було розроблення і дослідження ефективного композитного твердого електроліту на основі фторполімеру Neoflon VT-475, іонної рідини PYR14-TFSI та солі LiTFSI із додаванням $\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ti}_{1.7}(\text{PO}_4)_3$ як провідної добавки. Запропонована комбінація дозволяє забезпечити стабільність і високу провідність і є важливим кроком до створення ефективних, безпечних та масштабованих твердотільних акумуляторів нового покоління. Згідно з літературними даними, електроліти на основі полівініліденфториду (PVDF) і LATP демонструють хорошу

електрохімічну стабільність та придатність до довготривалого циклування. Наприклад, у роботі [14] показано, що композит PVDF із 90% LATP забезпечив ємність 107 мА·год/г при збереженні 91.4% після 200 циклів у LMO-системі. В іншому дослідженні [15] плівка PVDF-HFP/LATP (10%) демонструвала вікно стабільності до 4,94 В, стабільну роботу з літєвим анодом протягом >300 годин, а в коміріці з NCM622 досягала 152 мА·год/г після 50 циклів при 100% кулонівській ефективності.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Композитна полімерна плівка на основі фторполімеру Neoflon VT-475 (Daikin Chemical) включала біс(трифторметилсульфоніл)імід літію (LiTFSI) (Solvionic, Франція), іонну рідину 1-бутил-1-метилпіролідінію (PYR14) з аніоном TFSI (Proionic, Франція) та LATP зі структурою NASICON LATP одержували золь-гель-методом [16]. Результати РФА свідчать, що синтезовані зразки характеризуються ромбоєдричною структурою, при цьому кристалічні наночастинки є слабкоагломерованими, а їхній середній розмір становить 35 нм. Вибір фторполімеру Neoflon VT-475 був зумовлений його характеристиками при виготовленні електродів для літій-іонних акумуляторів, а саме: хімічна стійкість, покращена гнучкість, крім того, його використання підвищує стабільність суспензії. Іонну рідину PYR14-TFSI додавали як «розчинник» для солі LiTFSI у складі полімерної композиції. Розчин містив VT-475, LiTFSI і PYR14-TFSI зі співвідношенням компонентів по масі 4:3:3 в ацетонітрилі. Після повного розчинення компонентів додавали суспензію LATP в ацетонітрилі із вмістом LATP 10 мас.%. Гомогенізацію

здійснювали за допомогою швидкісної мішалки (10 тис. об/хв).

Отриману суспензію наносили на скляну пластину за допомогою аплікатора в атмосфері аргону. Для видалення ацетонітрилу пластину з нанесеною суспензією вакуумували упродовж однієї години за кімнатної температури, а потім обережно знімали утворену плівку (рис. 1). Всі роботи з приготування розчинів і зі збирання прототипів літій-іонних акумуляторів із полімерною плівкою проводили в боксі Vigor Technologies Co (Suzhou, China), заповненому сухим аргоном. Вміст вологи і кисню в боксі не перевищував 2 ppm.

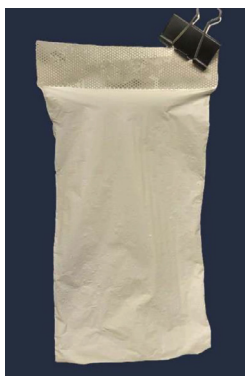


Рис. 1. Фото полімерної плівки, виготовленої з VT-475, LiTFSI, PYR14-TFSI та LATP

Fig. 1. Photo of polymer film made of VT-475, LiTFSI, PYR14-TFSI and LATP.

Для електрохімічних досліджень було виготовлено лабораторні прототипи ЛІА, які склалися з пари електродів, розділених сепаратором і герметично упакованих в ламіновану алюмінієву фольгу. Для виготовлення електродів готували суспензію змішуванням вихідного електродного матеріалу із сажею та активованим вугіллям у розчині полівініліденфториду в N-ме-

тил-2-піролідоні; масове співвідношення компонентів 85:4,4:4,8:6. Як катодний матеріал використовували LiFePO_4 (LFP), як анодний – $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ (LTO), модифікований LATP. Суспензію активного матеріалу наносили на попередньо підготовлений колектор струму методом «doctor blade». Як колектор струму використовували модифіковану частинками графіту алюмінієву фольгу з тонким шаром (до 5 мкм) праймеру – сажа зі зв'язуючим-адгезивом PVDF.

Як твердий електроліт і водночас сепаратор було використано синтезовану полімерну плівку на основі LiTFSI та PYR14-TFSI, наповнену літій-провідними частинками LATP. Для порівняння були виготовлені також зразки з комерційним полімерним сепаратором Solupore 3P07A (компанія Lidal) товщиною 20 мкм.

Варто зазначити, що у твердотільних ЛІА контакт між полімерним електролітом і електродами може бути неефективним через неконформну морфологію. Обмежений і нерівномірний міжфазний контакт «полімерний електроліт – твердий електрод» призводить до низького рівня міграції іонів і можливого у низці випадків утворення дендритів літію на аноді [17, 18]. Проблеми міжфазної поверхні можуть впливати на практичну густину енергії та стабільність роботи ЛІА за тривалого циклування. Для покращення міжфазного контакту між твердотільним електролітом та електродами запропоновано застосовувати «рідкофазну терапію» [19, 20], що передбачає введення невеликої кількості рідкого електроліту.

У наших експериментах було проведено рідкофазову терапію за допомогою розчину 1 М LiTFSI у пропіленкарбонаті. Вміст рідкого електроліту в зразках ЛІА з площею

електродів $35,7 \text{ см}^2$ складав $0,5 \text{ мл}$. Більш того, для покращення міжфазового контакту між поверхнею електрода і плівкою-сепаратором поверхню електродів додатково просочували полімерним розчином Neoflon VT-475, LiTFSI і PYR14-TFSI в ацетонітрилі з таким самим співвідношенням компонентів по масі 4:3:3. Для видалення залишків ацетонітрилу електроди після просочування витримували у вакуумі за кімнатної температури упродовж 1 год. Схематичну

конструкцію досліджуваних систем показано на рис. 2.

Для встановлення надійності одержаних результатів було досліджено серію з 3-х комірок з однаковим складом електродного матеріалу. Заряд/розрядні характеристики прототипів літій-іонних акумуляторів було одержано з використанням багатоканального вимірювального стенду ARBIN (MITS Pro Software of MSTAT 32, Arbin Corporation, США).

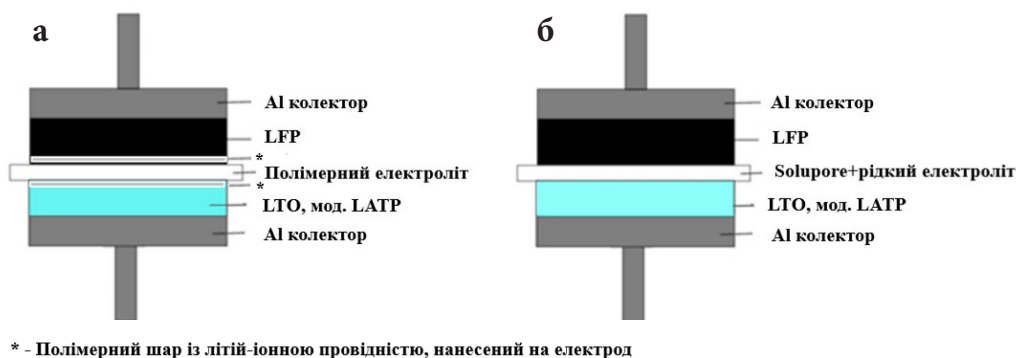


Рис. 2. Схематична конструкція лабораторних елементів із катодом LFP й анодом LTO, модифікованим LATP: а – з твердим електролітом, виготовленим із використанням Neoflon VT-475, LiTFSI, PYR14-TFSI та LATP; б – із рідким електролітом і комерційним сепаратором Solupore 3P07A

Fig. 2. Schematic design of laboratory cells with LFP cathode and LTO anode modified with LATP: а – with a solid electrolyte prepared using Neoflon VT-475, LiTFSI, PYR14-TFSI, and LATP; б – with a liquid electrolyte and a commercial separator Solupore 3P07A.

На рис. 3 показано результати гальваностатичного циклування за різного струмового навантаження. Із результатів експерименту можна зробити висновок про те, що зразки із полімерним електролітом характеризуються значеннями питомої ємності, подібними до значень ємності зразків із рідким електролітом за невисоких струмових навантажень: при струмі 4С ємність ТТА становила $120 \text{ мА} \cdot \text{год/г}$ порівня-

но із $124 \text{ мА} \cdot \text{год/г}$ для прототипу із рідким електролітом, однак при струмі 16С значення ємності ТТА становило лише 50 % ємності прототипу із рідким електролітом. При розрахунку на зазначені виробником $160 \text{ мА} \cdot \text{год/г}$ (LTO) відносна початкова розрядна ємність експериментального зразка ТТА становила 92 % від теоретичної, що все ще залишається високим показником.

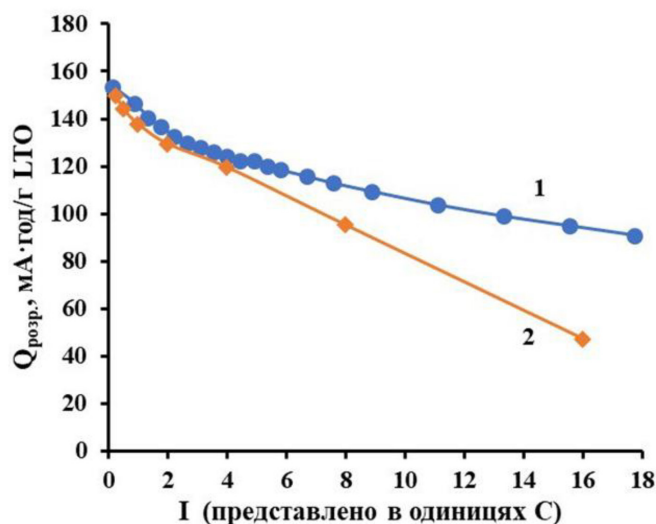


Рис. 3. Зміна питомої ємності лабораторних елементів із рідким і полімерним електролітом при різному струмовому навантаженні: 1 - рідкий електроліт; 2 - полімерний електроліт

Fig. 3. Change in the specific capacity of laboratory cells with liquid and polymer electrolyte material at different current loads: 1 – liquid electrolyte; 2 – polymer electrolyte.

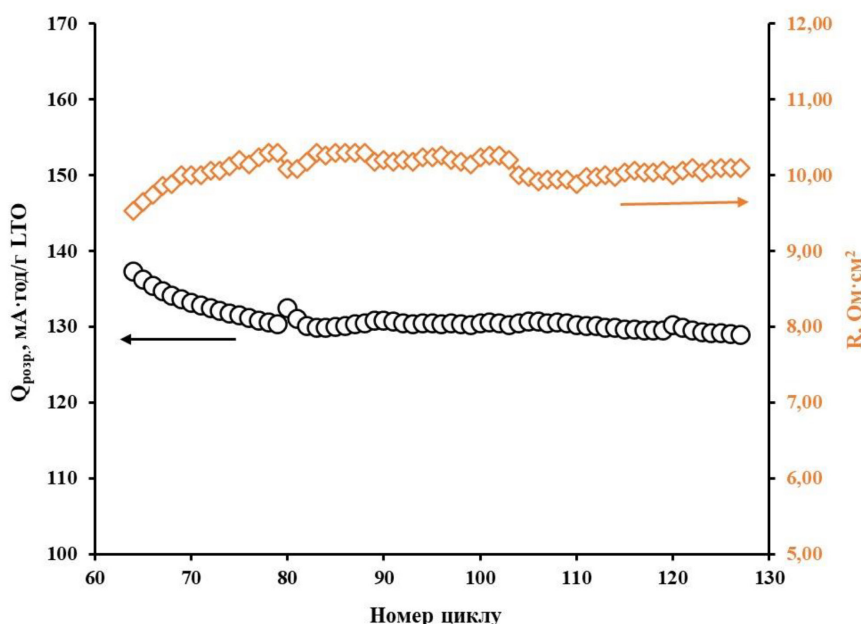


Рис. 4. Зміна питомої ємності лабораторних прототипів із плівкою, виготовленою із використанням LiTFSI, PYR14-TFSI та LATP при тривалому гальваностатичному циклуванні

Fig. 4. Changes in the specific capacitance of laboratory prototypes with film made using LiTFSI, PYR14-TFSI and LATP during prolonged galvanostatic cycling.

Щоб дослідити стабільність роботи твердотільних прототипів, було проведено гальваностатичне циклування за різних струмів (0,3–16С). Заклучне циклування проводили при 0,9С і при проходженні загальних 130 циклів заряд/розряд, як видно із одержаних даних (рис. 4), значення питомої ємності знижується на 6 %, а значення опору підвищується на 6 %, що свідчить про стабільність роботи комірок із полімерною плівкою з включенням LATP.

ВИСНОВКИ. Розроблено методику одержання композитного твердого електроліту на основі фторполімеру Neoflon VT-475 і $\text{Li}_{1,3}\text{Al}_{0,3}\text{Ti}_{1,7}(\text{PO}_4)_3$, який водночас виконував функцію і сепаратора, у лабораторних прототипах твердотільних акумуляторів з LFP/LTO електродами. Для покращення міжфазного контакту між електродами і твердим електролітом реалізовано метод рідкофазної терапії, що передбачав змочування електродів полімерним розчином із літій-іонною провідністю, а також додавання невеликої кількості рідкого електроліту. Це дозволило зменшити опір на межі поділу фаз та покращити транспорт іонів літію.

Прототип ТТА демонструє високу початкову розрядну ємність (146 мА·год/г), що становить 92 % від ємності зразка з рідким електролітом. Результати тривалого гальваностатичного циклування при 0,9С підтверджують стабільність електрохімічних параметрів системи із розробленим твердим електролітом, оскільки значення питомої ємності знижується на 6 %, при цьому збільшення опору становить менше 6 % після проходження 130 циклів заряд/розряд.

Отже, розроблений композитний полімерний електроліт є перспективним мате-

ріалом для використання в твердотільних літійових джерелах струму завдяки стабільності та ефективності.



Роботу виконано за підтримки Національної академії наук України в рамках проєкту «Розробка плівкових композиційних літій- та натрій-провідних електролітів і електродних матеріалів для твердотільних акумуляторів» (реєстраційний № 0125U000641 та реєстраційний № 0125U001106)

POLYMERIC COMPOSITE ELECTROLYTE BASED ON NASICON FOR SOLID-STATE LITHIUM BATTERIES.

**I. L. Yefimishch¹, H. S. Bubela¹,
O. A. Syvolozhsky¹, N. G. Stryzhakova¹,
Y. A. Maletin¹, I. V. Lisovskyi²**

¹ *Institute for Sorption and Problems of Endoecology of the National Academy of Sciences of Ukraine,
13 Oleg Mudrak str., 03164 Kyiv, Ukraine;*

² *V.I. Vernadskyi Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine,
32/34 Akademika Palladina Ave., 03142 Kyiv, Ukraine
e-mail: irinaefimich@gmail.com*

A composite solid electrolyte based on the fluoropolymer Neoflon VT-475, the ionic liquid PYR14-TFSI, and the lithium salt LiTFSI has been developed and studied for use in solid-state lithium-ion batteries. As a lithium-conductive additive, nanoparticles of

$\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ti}_{1.7}(\text{PO}_4)_3$ (LATP) with a NASICON-type structure were introduced into the electrolyte composition, providing three-dimensional channels for efficient lithium-ion migration. LATP was synthesized using a sol-gel method, which enabled the production of particles with high ionic conductivity and a stable crystalline structure. The methodology for fabricating the electrolyte in the form of a film is described, along with its characteristics, including electrochemical properties, which were investigated in laboratory battery prototypes with a LiFePO_4 (LFP) cathode and a $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ (LTO) anode modified with LATP. To improve interfacial contact between the solid electrolyte and the electrodes, a liquid-phase treatment was applied. The electrode surfaces were additionally impregnated with a polymer solution to enhance adhesion and interfacial contact. This approach reduced interfacial resistance, improved ion transport, and ensured stable performance during long-term cycling. The study showed that the developed prototypes with the composite solid electrolyte demonstrated specific capacities comparable to those of samples with liquid electrolytes under current loads up to 4C. Long-term cycling statistics indicated a high level of stability, with capacity degradation not exceeding 6% after 130 full charge-discharge cycles. The developed electrolyte is promising for use in solid-state lithium-ion batteries with improved performance, safety, and durability, as its structure and composition help reduce dendrite formation risk, enhance interfacial layer stability, and maintain high ionic conductivity even under high loads.

Key words: solid-state LIB, polymeric electrolyte, LATP.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nasajpour-Esfahani N., Garmestani H., Bagheritabar M., Jasim D.J., Toghraie D., Dadkhah S., Firoozeh H. Comprehensive review of lithium-ion battery materials and development challenges. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2024. **203**. P.114783.
2. Rufino Júnior C.A., Sanseverino E.R., Gallo P., Amaral M.M., Koch D., Kotak Y., Diel S., Walter G., Schweiger H.-G., Zanin H. Unraveling the degradation mechanisms of lithium-ion batteries. *Energies*. 2024. **17** (14). P. 3372.
3. Lin Y.-X., Liu Z., Leung K., Chen L.-Q., Lu P., Qi Y. Connecting the irreversible capacity loss in Li-ion batteries with the electronic insulating properties of solid electrolyte interphase (SEI) components. *J. Power Sources*. 2016. **309**. P. 221–230.
4. Machín A. Advancements and challenges in solid-state battery technology: an in-depth review of solid electrolytes and anode innovations. *Batteries*. 2024. **10** (1). P. 29.
5. Moradi Z., Lanjan A., Tyagi R., Srinivasan S. Review on current state, challenges, and potential solutions in solid-state batteries research. *Journal of Energy Storage*. 2023. **73** (C). P. 109048.
6. Sung J., Heo J., Kim D.-H., Jo S., Ha Y.-C., Kim D., Ahn S., Park J.-W. Recent advances in all-solid-state batteries for commercialization. *Materials Chemistry Frontiers*. 2024. **8**. P. 1861–1887.
7. Joshi A., Mishra D.K., Singh R., Zhang J., Ding Y. A comprehensive review of solid-state batteries. *Applied Energy*. 2025. **386**. P. 125546.
8. Sarfraz N., Kanwal N., Ali M., Ali K., Hasnain A., Ashraf M., Ayaz M., Ifthikar J., Ali S., Hendi A., Baig N., Ehsan M.F., Shah S.S., Khan R., Khan I. Materials advancements in solid-state inorganic electrolytes for highly anticipated all solid Li-ion batteries. *Energy Storage Materials*. 2024. **71**. P. 103619.
9. Bachman J. C., Muy S., Grimaud A., Chang H.

- H., Pour N., Lux S. F., Paschos. O., Maglia F., Lupart S., Lamp P., Giordano L., Shao-Horn, Y. Inorganic solid-state electrolytes for lithium batteries: mechanisms and properties governing ion conduction. *Chemical reviews*, 2016. **116**(1). P. 140.
10. Hou M., Liang F., Chen K., Dai Y., Xue D. Challenges and perspectives of NASICON-type solid electrolytes for all-solid-state lithium batteries. *Nanotechnology*. 2020. **31** (13). P. 132003.
11. Song Z., Chen F., Martinez-Ibañez M., Feng W., Forsyth M., Zhou Z., Armand M., Zhang H. A reflection on polymer electrolytes for solid-state lithium metal batteries. *Nature Communications*. 2023. **14**. P. 4884.
12. Li S., Li L., Yang H., Zhao Y., Shan Y. A review of composite polymer electrolytes for solid-state lithium-sulfur batteries: Synthesis methods, optimal design, and critical challenges. *Chemical Engineering Journal*. 2024. **484**. P. 149433.
13. Jian S., Cao Y., Feng W., Yin G., Zhao Y., Lai Y., Zhang T., Ling X., Wu H., Bi H., Dong Y. Recent progress in solid polymer electrolytes with various dimensional fillers: a review. *Materials Today Sustainability*. 2022. **20**. P. 100224.
14. Liang X., Han D., Wang Y., Lan L., Mao J. Preparation and performance study of a PVDF-LATP ceramic composite polymer electrolyte membrane for solid-state batteries. *RSC Adv*. 2018. **8**. P. 40498–40504.
15. Yao Z., Qi F., Ye L., Sun Q., Gu X., Yang X., Zhu K. Composite polymer electrolyte based on poly(vinylidene fluoride-hexafluoropropylene) (PVDF-HFP) for solid-state batteries. *Heliyon*. 2024. **10** (6). P. e28097.
16. Lisovskyi I., Solopan S., Belous A., Khomenko V., Barsukov V. An effective modification of $\text{LiNi}_{0.6}\text{Co}_{0.2}\text{Mn}_{0.2}\text{O}_2$ with $\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ti}_{1.7}(\text{PO}_4)_3$ as a high-performance cathode material for Li-ion batteries. *Journal of Applied Electrochemistry*. 2022. **52**. P. 1701–1713.
17. Yan, C.; Yao, Y.-X.; Chen, X.; Cheng, X.-B.; Zhang, X.-Q.; Huang, J.-Q.; Zhang, Q. Lithium nitrate solvation chemistry in carbonate electrolytes sustains high-voltage lithium metal batteries. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018. **130**. P. 14251–14255.
18. Kerman K., Luntz A., Viswanathan V., Chiang Y.-M., Chen Z. Review – practical challenges hindering the developments of solid-state Li ion batteries. *Journal of The Electrochemical Society*. 2017. **164**. P. A1731–A1744.
19. Keller M., Varzi A., Passerini S. Hybrid electrolytes for lithium metal batteries. *Journal of Power Sources*. 2018. **392**. P. 206–225.
20. Zhao C.-Z., Zhao B.-C., Yan C., Zhang X.-Q., Huang J.-Q., Mo Y., Xu X., Li H., Zhang Q. Liquid phase therapy to solid electrolyte-electrode interface in solid-state Li metal batteries: A review. *Energy Storage Mater*. 2020. **24**. P. 75–84.

REFERENCES

1. Nasajpour-Esfahani N., Garmestani H., Bagheritabar M., Jasim D.J., Toghraie D., Dadkhah S., Firoozeh H. Comprehensive review of lithium-ion battery materials and development challenges. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2024. **203**: 114783.
2. Rufino Júnior C.A., Sanseverino E.R., Gallo P., Amaral M.M., Koch D., Kotak Y., Diel S., Walter G., Schweiger H.-G., Zanin H. Unraveling the degradation mechanisms of lithium-ion batteries. *Energies*. 2024. **17** (14): 3372.
3. Lin Y.-X., Liu Z., Leung K., Chen L.-Q., Lu P., Qi Y. Connecting the irreversible capacity loss in Li-ion batteries with the electronic insulating properties of solid electrolyte interphase (SEI) components. *J. Power Sources*. 2016. **309**: 221–230.
4. Machín A. Advancements and challenges in solid-state battery technology: an in-depth review of solid electrolytes and anode innovations.

- Batteries*. 2024. **10** (1): 29.
5. Moradi Z., Lanjan A., Tyagi R., Srinivasan S. Review on current state, challenges, and potential solutions in solid-state batteries research. *Journal of Energy Storage*. 2023. **73** (C): 109048.
 6. Sung J., Heo J., Kim D.-H., Jo S., Ha Y.-C., Kim D., Ahn S., Park J.-W. Recent advances in all-solid-state batteries for commercialization. *Materials Chemistry Frontiers*. 2024. **8**: 1861–1887.
 7. Joshi A., Mishra D.K., Singh R., Zhang J., Ding Y. A comprehensive review of solid-state batteries. *Applied Energy*. 2025. **386**: 125546.
 8. Sarfraz N., Kanwal N., Ali M., Ali K., Hasnain A., Ashraf M., Ayaz M., Ifthikar J., Ali S., Hendi A., Baig N., Ehsan M.F., Shah S.S., Khan R., Khan I. Materials advancements in solid-state inorganic electrolytes for highly anticipated all solid Li-ion batteries. *Energy Storage Materials*. 2024. **71**: 103619.
 9. Bachman J. C., Muy S., Grimaud A., Chang H. H., Pour N., Lux S. F., Paschos. O., Maglia F., Lupart S., Lamp P., Giordano L., Shao-Horn, Y. Inorganic solid-state electrolytes for lithium batteries: mechanisms and properties governing ion conduction. *Chemical reviews*, 2016. **116**(1): 140.
 10. Hou M., Liang F., Chen K., Dai Y., Xue D. Challenges and perspectives of NASICON-type solid electrolytes for all-solid-state lithium batteries. *Nanotechnology*. 2020. **31** (13): 132003.
 11. Song Z., Chen F., Martinez-Ibañez M., Feng W., Forsyth M., Zhou Z., Armand M., Zhang H. A reflection on polymer electrolytes for solid-state lithium metal batteries. *Nature Communications*. 2023. **14**: 4884.
 12. Li S., Li L., Yang H., Zhao Y., Shan Y. A review of composite polymer electrolytes for solid-state lithium-sulfur batteries: Synthesis methods, optimal design, and critical challenges. *Chemical Engineering Journal*. 2024. **484**: 149433.
 13. Jian S., Cao Y., Feng W., Yin G., Zhao Y., Lai Y., Zhang T., Ling X., Wu H., Bi H., Dong Y. Recent progress in solid polymer electrolytes with various dimensional fillers: a review. *Materials Today Sustainability*. 2022. **20**: 100224.
 14. Liang X., Han D., Wang Y., Lan L., Mao J. Preparation and performance study of a PVDF–LATP ceramic composite polymer electrolyte membrane for solid-state batteries. *RSC Adv*. 2018. **8**: 40498–40504.
 15. Yao Z., Qi F., Ye L., Sun Q., Gu X., Yang X., Zhu K. Composite polymer electrolyte based on poly(vinylidene fluoride-hexafluoropropylene) (PVDF-HFP) for solid-state batteries. *Heliyon*. 2024. **10** (6): e28097.
 16. Lisovskyi I., Solopan S., Belous A., Khomenko V., Barsukov V. An effective modification of $\text{LiNi}_{0.6}\text{Co}_{0.2}\text{Mn}_{0.2}\text{O}_2$ with $\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ti}_{1.7}(\text{PO}_4)_3$ as a high-performance cathode material for Li-ion batteries. *Journal of Applied Electrochemistry*. 2022. **52**: 1701–1713.
 17. Yan, C.; Yao, Y.-X.; Chen, X.; Cheng, X.-B.; Zhang, X.-Q.; Huang, J.-Q.; Zhang, Q. Lithium nitrate solvation chemistry in carbonate electrolytes sustains high-voltage lithium metal batteries. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018. **130**: 14251–14255.
 18. Kerman, K.; Luntz, A.; Viswanathan, V.; Chiang, Y.-M.; Chen, Z. Review – practical challenges hindering the developments of solid-state Li ion batteries. *Journal of The Electrochemical Society*. 2017. **164**: A1731–A1744.
 19. Keller M., Varzi A., Passerini S. Hybrid electrolytes for lithium metal batteries. *Journal of Power Sources*. 2018. **392**: 206–225.
 20. Zhao C.-Z., Zhao B.-C., Yan C., Zhang X.-Q., Huang J.-Q., Mo Y., Xu X., Li H., Zhang Q. Liquid phase therapy to solid electrolyte–electrode interface in solid-state Li metal batteries: A review. *Energy Storage Mater.* 2020. **24**: 75–84.

Стаття надійшла 21.08.2025.

ЗМІНА ФАЗОВОГО СКЛАДУ, МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТА ПОКАЗНИКІВ НЕФАРАДЕЇВСЬКОЇ ЄМНОСТІ ОКСИДУ ЦИНКУ ПІСЛЯ ТЕРМІЧНОГО ОБРОБЛЕННЯ В СЕРЕДОВИЩІ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ

Катерина Першина^{1,2}, Катерина Несміян^{1,3}, Тетяна Лісничка¹, Олег Рябокін¹, Радислав Пантелеймонов¹

¹Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України, просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ 03142, Україна;

²Національний технічний університет «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, корпус № 4, Київ 03056, Україна;

³Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 60, Київ 01033, Україна.

e-mail: Pershina@ionc.kiev.ua

Методами рентгенофазового аналізу, порометрії, скануючої електронної мікроскопії та спектроскопії електрохімічного імпедансу встановлено умови зміни фазового складу та нефарадеївської ємності в зразках оксидів цинку з різною морфологією поверхні після плавлення в середовищі лимонної кислоти. Встановлено вплив масового співвідношення оксиду цинку та лимонної кислоти на швидкість росту певних орієнтацій вюрциту та появи анізотропних фаз, які призводять до зменшення питомої поверхні зразків. Підвищення концентрації лимонної кислоти призводить до появи двох видів частинок: великих конгломератів із субмікронними розмірами та маленьких часточок розміром менше 100 нм, що агрегуються на поверхні більших часточок. Термічне оброблення в середовищі лимонної кислоти ZnO призводить до підвищення активного опору у 10 разів за втрати нефарадеївської ємності у 10^7 разів. Доведено, що зменшення значень нефарадеївської ємності корелює з масовим співвідношенням $\text{ZnO}:\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$. При масовому співвідношенні 1:2 відносно 1:1 нефарадеївська ємність зменшується на 2 порядки.

Ключові слова: оксид цинку, лимонна кислота, анізотропна фаза, пористість, нефарадеївська ємність.

ВСТУП. Напівпровідникові оксиди металів (МО) мають більший потенціал для підвищення продуктивності хімічних джерел струму та суперконденсаторів через

їхній високий рівень теоретичної ємності та безпеки, ніж у традиційних матеріалів, таких як вуглецеві матеріали. За останні десять років кількість досліджень у цьому

напрямку різко зросла, що є очікуваною тенденцією. Серед МО оксид цинку (ZnO , $978 \text{ mA} \cdot \text{год} \cdot \text{г}^{-1}$) має відмінну теоретичну ємність, яка незначною мірою поступається оксиду заліза(III) (Fe_2O_3). Іншими перевагами ZnO є невисока вартість, легкість використання, різні методи синтезу, хімічна стабільність та наявність різних морфологічних модифікацій [1]. Недоліком можна вважати виснаження електродів із цинку/оксиду цинку від електрохімічного перерозподілу матеріалу під час перезарядження, що призводить до виходу з ладу елемента через коротке замикання або порушення транспортних шляхів. У значній кількості робіт було показано, що підтримка однорідності в густині струму є основним фактором, що впливає на затримку втрати ємності під час циклування. Доведено, що стабілізація цих властивостей залежить від мікроструктури, яка може забезпечити більш рівномірну густину струму всередині електроду та пом'якшити механізми втрат, пов'язаних із перерозподілом матеріалу, завдяки топологічним характеристикам поверхні електроду. Особливо перспективними вважають структури, що мають циліндричні пори. Вважається, що вони здатні підтримувати кращу зв'язність іонів і більш рівномірний розподіл густини струму протягом одного повного циклу заряд – розряд. Такі структури за 40 гальваностатичних циклів заряд – розряд зберігають понад 90% своєї початкової ємності протягом того самого циклічного навантаження та демонструють значне покращення терміну служби, приблизно до 100 циклів. Спостереження ex-situ СЕМ показують, що перерозподіл матеріалу фактично затри-

мується в порах електроду завдяки використанню мікроструктурного дизайну, що призводить до рівномірної густини струму під час циклування [2]. Отже, формування властивостей пористого електроду на основі оксиду цинку залежить від морфології та фазового складу оксидів [3–5]. Першою чергою ці параметри впливають на формування фарадеївської ємності, яка є чинником, що регулює транспорт заряду та дифузію йонів у поруватому середовищі. Нефарадеївська ємність, яка формується внаслідок адсорбції йонів на поверхні, впливає на формування діапазону потенціалів електрохімічної стійкості електродів. Тому вона є залежною від питомої площі поверхні та її морфології. Отже, кожна з різних фаз оксиду цинку має різний внесок у зберігання заряду подвійного шару та адсорбції йонів. Тому виявлення основних морфологічних факторів, що впливають на формування нефарадеївської ємності в оксидах цинку, є завданням, яке може допомогти вирішити питання стійкості діапазону робочих потенціалів залежно від робочих температур та струмових навантажень в електрохімічних системах із композиційними електродами на їхній основі – є метою цієї роботи.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Підготовка зразків проходила за твердофазним методом, заздалегідь підготовану шихту було поміщено у муфельну піч та спечено у кілька етапів, згідно з таблицею 1. Між кожним етапом зразок ретельно перетирали. У процесі синтезу було використано такі матеріали, як лимонна кислота, 99% Sigma-Aldrich та порошок оксиду цинку, 99,9% Sigma-Aldrich.

Умови синтезу зразка

Sample synthesis conditions.

Таблиця 1

Table 1.

№ зразка	Співвідношення лимонної кислоти	?	Температура оброблення на 1 етапі, °	Тривалість оброблення на 1 етапі, годин	Температура оброблення на 2 етапі, °	Тривалість оброблення на 2 етапі, годин
1	1:0		–	–	–	–
2	1:1		240	3	540	2
3	1:2		240	3	540	2

Отримані зразки було досліджено методом рентгенофазового аналізу, який виконували на випромінюванні (Cu-K α) ($\lambda = 0,15418$ нм) та конфігурації Бреґґа 2θ . Інтенсивності рентгенівського відбиття вимірювали в діапазоні $2\theta=10^\circ-80^\circ$ із кроком $0,02^\circ$, площа рентгенівського променя становила 50 мм^2 . Оцінку вмісту фаз та розмірів кристалітів виконували автоматично за допомогою програмного забезпечення Match 3.0.

Питомі площі поверхні та розподіл пор за розмірами в зразках оксидів цинку розраховували з кривих адсорбції/десорбції азоту (NOVA 2200e, Quantachrome, США) з використанням програмного забезпечення Nova Win 2.0. Перед вимірами зразки піддавали вакуумному обробленню протягом 12 годин за температури 120°C . Загальну площу поверхні матеріалів S_{total} розраховували за методом Брунауера – Еммета – Теллера (БЕТ). Загальний об'єм пор (V_{total}) розраховували з обсягу адсорбованого азоту, перетвореного в рідину за тиску, близькому до $P/P_0 = 1$. Для отримання об'єму і радіусів мезопор (V_{meso} , R_{meso}) використовували метод Барретта – Джойнера – Халенди (БДХ). Середній радіус пор (R_{pore}) визначали із загального обсягу пор (V_{total}) матеріалів та їхньої питомої площі поверх-

ні (S_{total}) за рівнянням $R_{\text{pore}} = 2V_{\text{total}}/S_{\text{total}}$. Об'єм мікропор (V_{micro}) розраховували шляхом віднімання значення V_{meso} з V_{total} . Розподіли радіусів пор було отримано з ізотерм у термінах теорії функціоналу щільності (DFT). Розподіл пор було розраховано за допомогою програмного забезпечення NOVA з математичним апаратом на основі DFT. Із використанням цієї теорії обсяги пор визначали за їхнім діаметром (Φ). Об'єм мікропор ($\Phi \leq 2$ нм) було отримано за методом DR ($V_{\text{micro}}(N_2)$). Обсяг мезопор ($2 < \Phi \leq 50$ нм) було розраховано шляхом абстрагування кількості N_2 адсорбованого при $p/p_0=0,3$, від кількості, адсорбованого при $p/p_0=0,8$ ($V_{\text{meso}}(N_2)$), а загальний обсяг ($V_{\text{Total}}(N_2)$) розглядали як кількість N_2 адсорбованого при $p/p_0=0,95$. Густини рідин адсорбатів було отримано з літератури ($0,808 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$ для N_2). Розподіл пористості було визначено відповідно до теорії функціоналу щільності (DFT) із використанням програмного забезпечення NOVA та застосуванням моделі «2D-NLDFT гетерогенної поверхні» для адсорбції N_2 . Середні розміри пор було визначено шляхом застосування методу Барретта – Джойнера – Халенди (БДХ) до кривих десорбції з використанням поправки Крука – Яронця – Саярі.

Мікротекстуру зразків досліджували з використанням скануючого електронного мікроскопа з високою роздільною здатністю Mira 3 FESEM Tescan USA Inc. на катоді з польовою емісією типу Шоткі та автоматичним вимірюванням на зображенні.

Значення псевдоємності оксидів отримували з даних спектрів електрохімічного імпедансу. Вимірювання CEI проводили в двоелектродний комірці на електрохімічному модулі Autolab 30 PGSTAT301N Metrohm Autolab у діапазоні частот $10^{-1} \div 10^5$ ГЦ. Результати, а саме розрахунок нефарадеївської та дисперсної ємності, отримано з використанням програмного забезпечення ZView2.

Оксид цинку є унікальним матеріалом із прямою забороненою зоною (3,37 eV) і великою енергією зв'язку екситонів 60 meV [4, 6]. Отриманий зразок має структуру вюрциту. Однак через відсутність центру інверсії вздовж його осі с, тобто в напрямку (002), він містить у своїй структурі некомпенсовані заряди [6]. Як результат цього кристал зазвичай є поляризованим і тому виявляє п'єзоелектричний ефект.

Типову РФА для початкового зразка ZnO показано на рис. 1 і основні дифракційні піки відповідають наявності вюрциту з просторовою групою P6₃mc [7]. Піки, що з'являються на 31,83°, 34°, 34,48°, 36,31°, 47,60° і 56,65°, 62,91°, 66,43°, 68,01°, 69,14°, 72,62° та 77,015° (табл. 2), відповідають (100), (002), (101), (102), (110), (103), (112), (202), (200), (004) та (112) орієнтації відповідно. Ці піки узгоджуються з картками JCPDS № 36–1451. Зміщення дифракційних піків є дуже малими і цілком відповідають даним JCPDS (табл. 2).

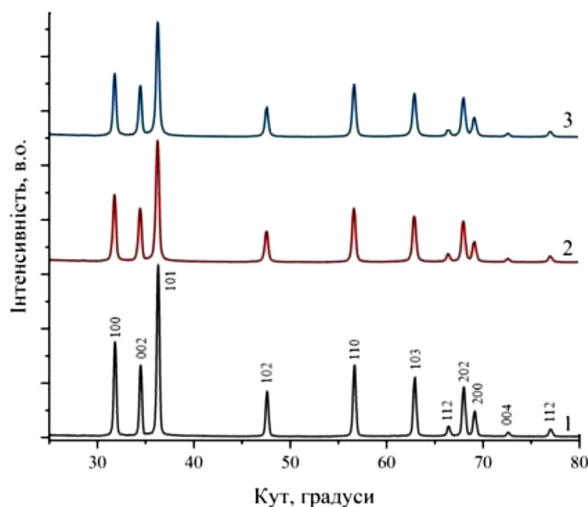


Рис.1. РФА дані зразків: 1 – ZnO до оброблення; 2 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:1; 3 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:2

Fig. 1. XRD data of samples: 1 – ZnO before treatment; 2 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:1; 3 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:2.

За подальших досліджень було виявлено, що інтенсивності різних дифракційних піків різні залежно від масового співвідношення лимонної кислоти (рис.1). Це відповідає відомим даним, у яких темпи росту певних орієнтацій вюрциту відрізняються за швидкістю росту та призводять до появи певних анізотропних фаз. Мінімальну інтенсивність спостерігаємо в зразках, що були оброблені в середовищі лимонної кислоти з масовим вмістом компонентів 1:2 і це може бути пов'язано зі збільшенням швидкості росту анізотропних фаз вюрциту [8]. Ця анізотропія росту характеризується параметром, відомим як ступінь орієнтації, що може призводити до зменшення інтенсивності відгуку, а також зменшення питомої поверхні зразків [9].

Результати РФА аналізу зразку ZnO до оброблення

Таблиця 2

Results of X-ray analysis of ZnO sample before treatment.

Table 2.

ZnO						
№	Кут, гр.	Інт., імп.	Інт., %	d(Å)	ППШВ, гр.	Площа
1.	31.831	15390.6	55.0	2,8114	0.450	6925.8
2.	34.479	11304.9	40.4	2,6013	0.450	5087.2
3.	36.308	27962.9	100.0	2,4743	0.400	11185.1
4.	47.599	7396.6	26,5	1,9105	0.400	2958.6
5.	56.655	11792.8	42,2	1,6247	0.450	5306.8
6.	62.915	9710.3	34,7	1,4773	0.450	4369.7
7.	66.430	1533.6	5,5	1,4074	0.450	690.1
8.	68.005	8129.5	29,1	1,3786	0.500	4064.7
9.	69.142	4073.6	14,6	1,3587	0.500	2036.8
10.	72.626	636.8	2,3	1,3018	0.450	286.6
11.	77.015	1252.8	4,5	1,2382	0.550	689.1

Результати РФА аналізу зразку ZnO після оброблення

Таблиця 3

Results of X-ray analysis of ZnO sample after treatment.

Table 3.

№	Кут, гр.	Інт., імп.	Інт., %	d(Å)	ППШВ, гр.	Площа
ZnO: лимонна кислота 1:1						
1.	31,769	1095,1	54,9	2,8167	0.450	6925.8
2.	34,415	8481,3	42,5	2,6060	0.450	5087.2
3.	36,250	19963,1	100,0	2,4782	0,500	11185.1
4.	47,539	5243,2	26,3	1,9127	0,500	2958.6
5.	56,599	9148,7	45,8	1,6262	0,500	5306.8
6.	62,860	7882,7	39,5	1,4784	0,550	4369.7
7.	66,389	1175,7	5,9	1,4082	0,500	690.1
8.	67,955	6541,7	32,8	1,3795	0,500	4064.7
9.	69,095	6541,7	14,3	1,3595	0,500	2036.8
10.	72,569	409,5	2,1	1,3027	0,450	286.6
11.	76,973	1012,2	5,1	1,2388	0,550	689.1
ZnO: лимонна кислота 1:2						
1.	31,788	1024,10243,6	55,1	2,8150	0.450	4609,60
2.	34,435	7992,4	43,0	2,6046	0.450	3596,6

Таблиця 3
Table 3.

№	Кут, гр.	Інт., імп.	Інт., %	d(A)	ПШПВ, гр.	Площа
3.	36,266	18599,0	100,0	2,4771	0,450	8369,5
4.	47,555	4919,9	26,5	1,9121	0,500	2460
5.	56,614	8874,4	47,7	1,6258	0,500	4437,2
6.	62,875	7298,6	39,2	1,4781	0,550	4014,2
7.	66,397	1109,6	6,0	1,4080	0,500	554,8
8.	67,967	6401,5	34,4	1,3793	0,550	3520,8
9.	69,098	3115,0	16,7	1,3594	0,550	1713,3
10.	72,585	511,0	2,7	1,3025	0,550	281
11.	76,978	928,1	5,0	1,2387	0,550	510,4

За даними СЕМ (рис. 2, 3 (а, б, в)) зі збільшенням концентрації лимонної кислоти спостерігаємо зміну форм і розмірів частинок, а також наявність агрегатів, появу яких може бути зумовлено впливом температури та наявністю відновника (рис. 2, 3 б, в). В оригінальному зразку частинки мають стрижневу форму та діапазон розмірів від 100 до 500 нм (рис. 2,3 а). Після оброблення зразок зі співвідношенням 1:1 має тенден-

цію до агрегування субмікронних розмірів (рис. 2,3 б). Підвищення концентрації лимонної кислоти призводить до появи двох видів частинок: великих конгломератів із субмікронними розмірами та маленьких часточок розміром менше 100 нм (рис. 2, 3 в), що агрегуються на поверхні більших часточок. Причиною нових утворень зі збільшенням концентрації можна вважати наслідком відповідних змін у глибшій мікроструктурі.

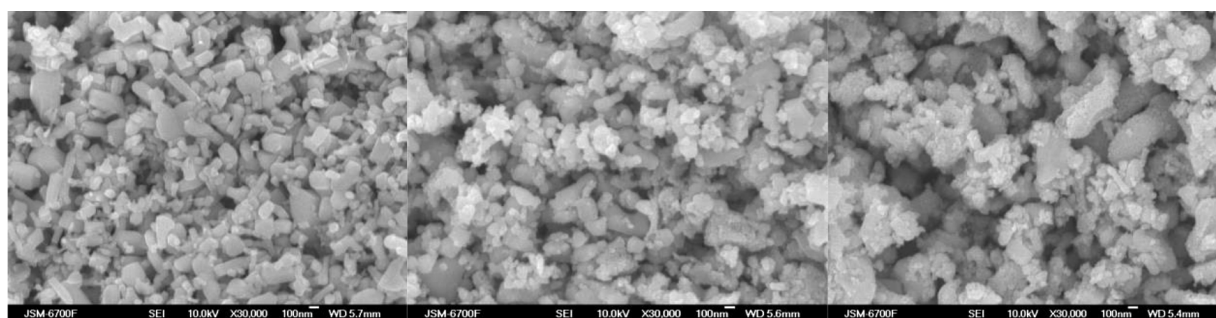


Рис. 2. СЕМ-мікрофотографії зразків оксиду Цинку: а – зразок до оброблення; б – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:1; в – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:2

Fig. 2. SEM micrographs of Zinc oxide samples: а – sample before treatment; б – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:1; в – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:2.

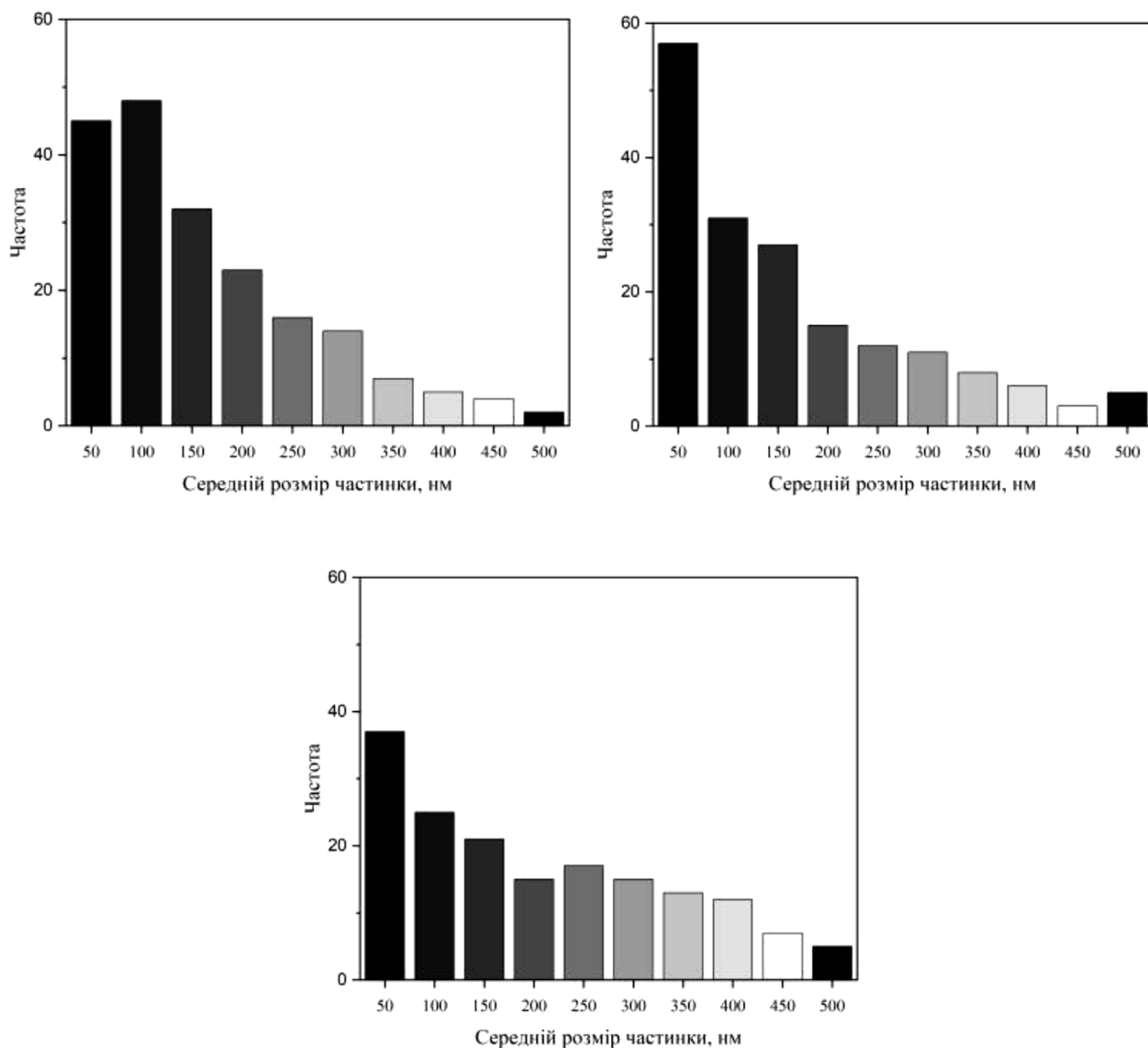


Рис. 3. Розподіл часточок за розміром у досліджуваних зразках: а – зразок до оброблення; б – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:1; в – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:2

Fig. 3. Particle size distribution in the studied samples: a – sample before treatment; b – after treatment in a citric acid medium in a mass ratio of 1:1; c – after treatment in a citric acid medium in a mass ratio of 1:2.

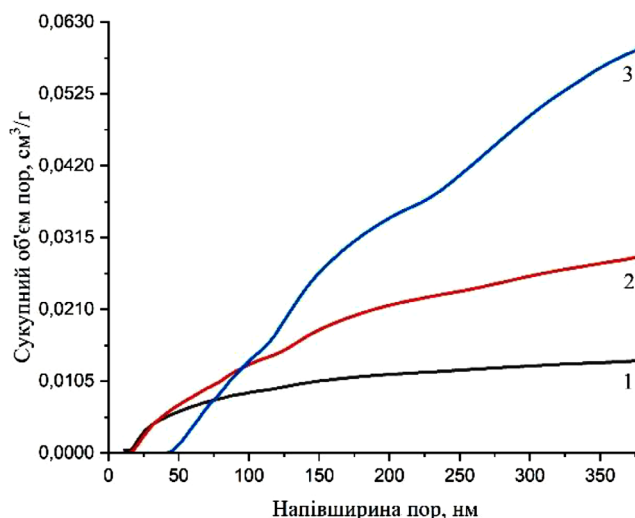


Рис. 4. Залежність об'єму пор досліджуваних зразків від напівширини пор; 1 – зразок до оброблення; 2 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:1; 3 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:2

Fig. 4. Dependence of the pore volume of the studied samples on the half-width of the pores; 1 – sample before treatment; 2 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:1; 3 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:2.

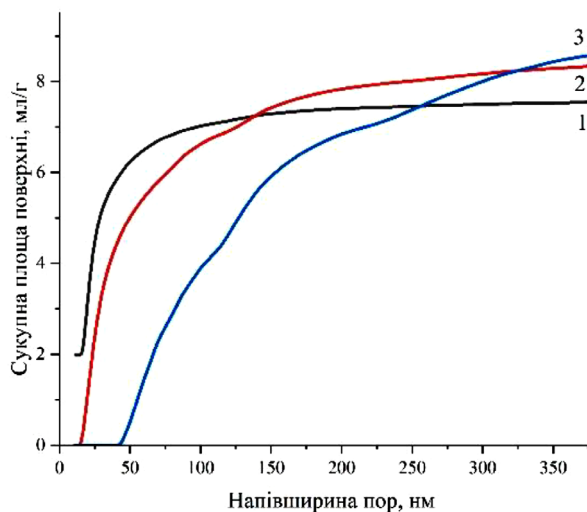


Рис. 5. Залежність площі поверхні досліджуваних зразків від напівширини пор; 1 – зразок до оброблення; 2 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:1; 3 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:2

Fig. 5. Dependence of the surface area of the studied samples on the half-width of the pores; 1 – sample before treatment; 2 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:1; 3 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:2.

За даними порометричного аналізу за термічного оброблення з різним масовим співвідношенням кислоти відбувається зміна сукупного об'єму пор та радіусу пор. Із підвищенням концентрації лимонної кислоти спостерігаємо сімбатне збільшення сукупного об'єму та радіусу пор (рис. 4). При цьому сукупна площа поверхні зменшується за термічного оброблення (рис. 5) і має більш стійку кореляцію з даними РФА та СЕМ.

Дослідження СЕІ довели вплив зміни морфології поверхні зразків на показники активного опору (рис. 6, 7) та нефарадеївської ємності зразків оксиду цинку (рис. 8). СЕІ зразків мають всі ознаки блокованого пористого електроду, в якому відсутній фарадеївський струм [10], але спектр початкового зразка ZnO має більш складний вигляд, який характерний для полікриста-

лічних структур оксиду цинку [11]. Таким чином, наявність великої кількості кристалітів може зменшувати активний опір та збільшувати показники нефарадеївської ємності завдяки утворенню великої кількості локальних ПЕШ (рис. 8). У початковому зразку активний опір на порядок менший за показники опору в оброблених зразках та його ємність на 7–9 порядків є вищою за оброблені зразки. З підвищенням концентрації лимонної кислоти у 2 рази нефарадеївська ємність оксидів зменшується на 2 порядки. Ці ефекти можуть бути пов'язаними із втратою поверхневих структур здатності до дифузії дефектів, що зумовлені присутністю полікристалів. Зміна виду еквівалентної електрохімічної схеми (рис. 6) є додатковим підтвердженням цього припущення.

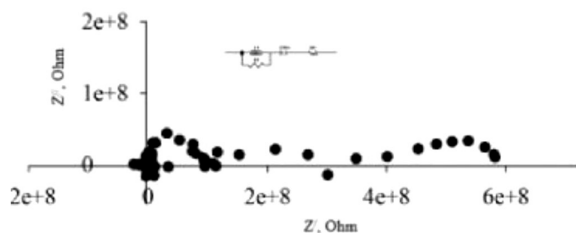


Рис. 6. Спектр імпедансу та еквівалентна електрохімічна схема зразка ZnO до оброблення

Fig. 6. Impedance spectrum and equivalent electrochemical circuit of the ZnO sample before treatment.

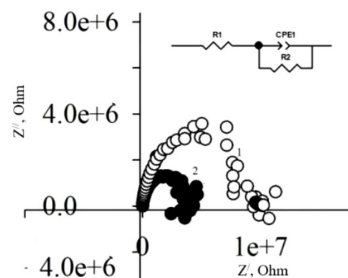


Рис. 7. Спектри імпедансу та еквівалентна електрохімічна схема зразка ZnO після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні: 1 – 1:1; 2 – 1:2

Fig. 7. Impedance spectra and equivalent electrochemical diagram of the ZnO sample after treatment in a citric acid environment in the mass ratio: 1 – 1:1; 2 – 1:2.

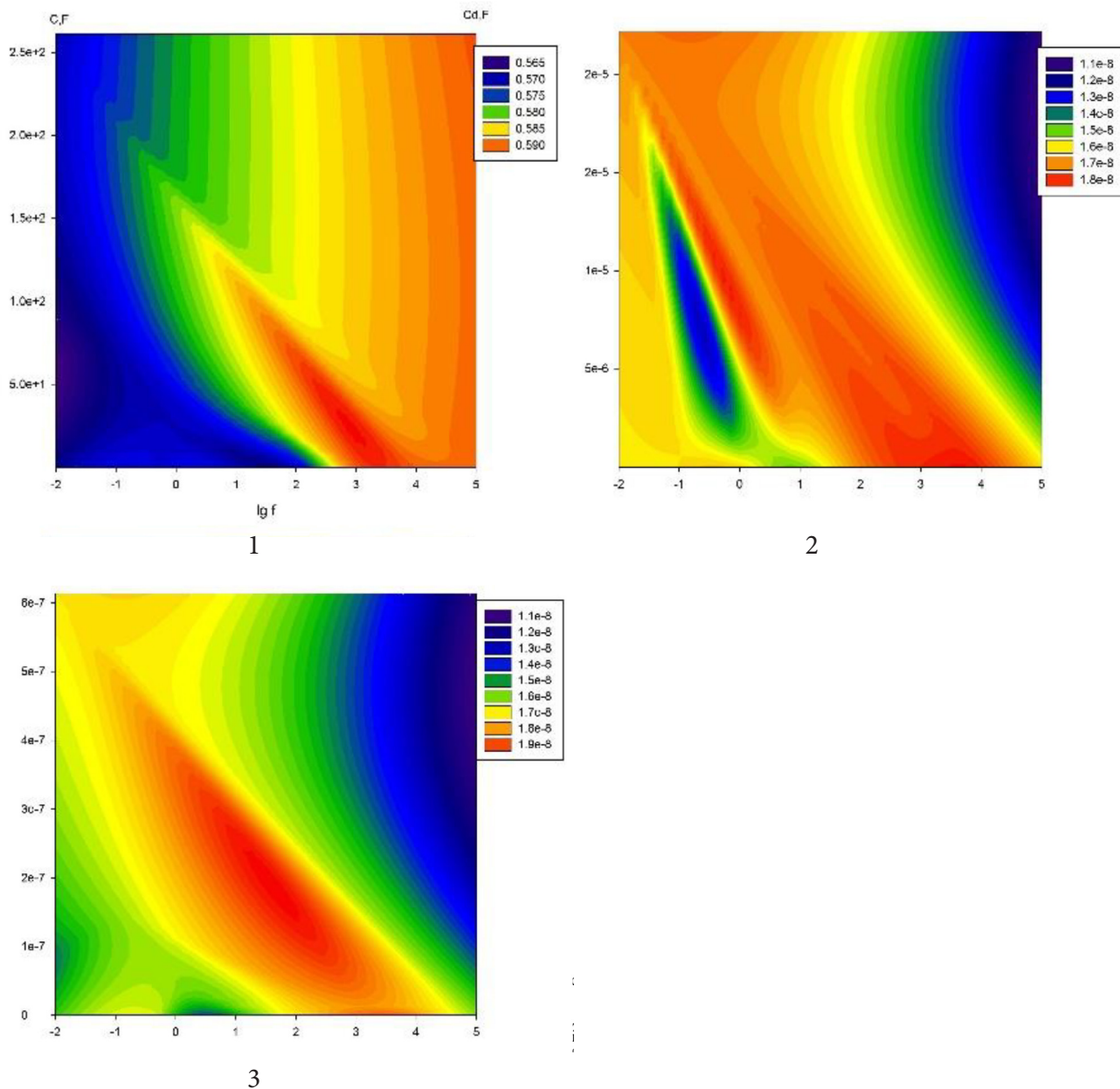


Рис. 8. Зміна частотного розподілу ємності та дисперсії ємності; 1 – зразок до оброблення; 2 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:1; 3 – після оброблення в середовищі лимонної кислоти в масовому співвідношенні 1:2

Fig. 8. Change in the frequency distribution of capacitance and capacitance dispersion; 1 – sample before treatment; 2 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:1; 3 – after treatment in a citric acid environment in a mass ratio of 1:2.

ВИСНОВКИ. З використанням методів РФА-аналізу, порометрії, скануючої електронної мікроскопії та спектроскопії електрохімічного імпедансу (CEI) встановлено умови утворення нефарадеївської ємності в зразках оксидів цинку, що мають різну морфологію поверхні. Показано вплив термічного оброблення в середовищі лимонної кислоти на зміну їхнього фазового складу та морфологію поверхні. Встановлено, що темпи росту певних орієнтацій вурциту відрізняються за швидкістю росту та призводить до появи певних анізотропних фаз. Підвищення концентрації лимонної кислоти призводить до появи двох видів частинок: великих конгломератів із субмікронними розмірами та маленьких часточок розміром менше 100 нм, що агрегуються на поверхні більших часточок. Причиною нових утворень зі збільшенням концентрації можна вважати наслідком відповідних змін у глибшій мікроструктурі. Дослідження CEI довели взаємозв'язок між зміною морфології поверхні зразків, показниками активного опору та нефарадеївської ємності зразків оксиду цинку. Спектри електрохімічного імпедансу зразків мають всі ознаки блокованого пористого електроду, в якому відсутній фарадеївський струм. Показано, що наявність полікристалічних структур призводить до появи додаткового напівкола в області 10^8 Гц та зміни еквівалентної електрохімічної схеми, що є ознакою здатності поверхневих структур до дифузії дефектів на поверхні полікристалів.



Роботу виконано в рамках бюджетної теми «Стратегія створення електродних матеріалів для літій- та натрій-іонних джерел струму з використанням розтоплених флюсових композицій». Державний реєстраційний номер: 0122U200365.

CHANGE IN PHASE COMPOSITION, MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS, AND NON-FARADAY CAPACITY INDICATORS OF ZINC OXIDE AFTER HEAT TREATMENT IN A CITRIC ACID ENVIRONMENT.

Katherine Pershina^{1,2}, Kateryna Nesmiiian^{1,3}, Tetyana Lisnycha¹, Oleg Riabokin¹, Radyslav Panteleimonov¹

¹Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry, NAS of Ukraine, 32/34 Akademika Palladina Prospekt, 03142 Kyiv, Ukraine;

²Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, 37 Beresteysky Prospekt, No. 4 Building, 03056 Kyiv, Ukraine;

³Taras Shevchenko Kyiv National University, 60 Volodymyrska St., 01033 Kyiv, Ukraine.
E-mail: Pershina@ionc.kiev.ua

The conditions for changing the phase composition and non-Faraday capacitance in zinc oxide samples with different surface morphology after melting in a citric acid environment were established using X-ray phase analysis, porometry, scanning electron microscopy, and electrochemical impedance spectroscopy methods. The effect of the mass ratio of zinc oxide and citric acid on the growth rate of certain wurtzite orientations and the appearance of anisotropic phases, which lead to a decrease in the specific surface area of the samples, was established. An increase in the concentration of citric acid leads to the appearance of two types of particles: large conglomerates with submicron sizes and small particles less than 100 nm in size, which aggregate on the surface of larger particles. Heat treatment in a citric acid environment of ZnO leads to a 10-fold

increase in active resistance with a 10^7 -fold loss of non-Faraday capacitance. It is proven that the decrease in the values of non-Faraday capacitance correlates with the mass ratio of ZnO: $C_6H_8O_7$. At a mass ratio of 1:2 relative to 1:1, the non-Faraday capacitance decreases by 2 orders of magnitude. The reason for the new formations with increasing concentration can be considered as a consequence of corresponding changes in the deeper microstructure. SEI studies have proven the relationship between the change in the surface morphology of the samples, the indicators of active resistance and non-Faraday capacitance of zinc oxide samples. The electrochemical impedance spectra of the samples have all the features of a blocked porous electrode, in which there is no Faraday current. It is shown that the presence of polycrystalline structures leads to the appearance of an additional semicircle in the region of 108 Hz and a change in the equivalent electrochemical scheme, which is a sign of the ability of surface structures to diffuse defects on the surface of polycrystals.

Key words: zinc oxide, citric acid, anisotropic phase, conglomerates, porosity, non-faradaic capacitance

ЛІТЕРАТУРА

1. Bui V. K. H., Pham T. N., Hur J., & Lee Y. C. Review of ZnO binary and ternary composite anodes for lithium-ion batteries. *Nanomaterials*. 2021. **11**(8). P. 2001.
2. Yan B., Zheng J., Wang F., Zhao L., Zhang Q., Xu W., & He S. Review on porous carbon materials engineered by ZnO templates: Design, synthesis and capacitance performance. *Materials & Design*. 2021. **201**. P. 109518.
3. Liu H., Piret G., Sieber B., Laureyns J., Rousel P., Xu W., ... & Szunerits S. Electrochemical

impedance spectroscopy of ZnO nanostructures. *Electrochemistry Communications*. 2009. **11**(5). P. 945–949.

4. Liu Z., Yuan X., Zhang S., Wang J., Huang Q., Yu N., ... & Wu Y. Three-dimensional ordered porous electrode materials for electrochemical energy storage. *NPG Asia Materials*. 2019. **11**(1). P. 12.
5. Shen X., Mu D., Chen S., Wu B., & Wu F. Enhanced electrochemical performance of ZnO-loaded/porous carbon composite as anode materials for lithium ion batteries. *ACS applied materials & interfaces*. 2013. **5**(8). P. 3118–3125.
6. Madathil A. N. P., Vanaja K. A., & Jayaraj M. K. Synthesis of ZnO nanoparticles by hydrothermal method. In *Nanophotonic materials IV*. 2007. **6639**. P. 47–55.
7. SPIE., Meulenkamp E. A. Synthesis and growth of ZnO nanoparticles. *The journal of physical chemistry B*. 1998. **102**(29). P. 5566–5572.
8. Schmidt-Mende L., & MacManus-Driscoll J. L. ZnO-nanostructures, defects, and devices. *Materials today*. 2007. **10**(5). P. 40–48.
9. Sahu S., & Samanta P. K. Peak profile analysis of X-ray diffraction pattern of zinc oxide nanostructure. *Journal of Nano-and Electronic Physics*. 2021. **13**(5). P. 05001-1– 05001-4
10. Huang J., & Zhang J. Theory of impedance response of porous electrodes: simplifications, inhomogeneities, non-stationarities and applications. *Journal of the Electrochemical Society*. 2016. **163**(9). P. A1983.
11. Shao R., Kalinin S. V., & Bonnell D. A. Local impedance imaging and spectroscopy of polycrystalline ZnO using contact atomic force microscopy. *Applied Physics Letters*. 2003. **82**(12). P. 1869–1871.

REFERENCES

1. Bui V. K. H., Pham T. N., Hur J., & Lee Y. C. Review of ZnO binary and ternary composite anodes for lithium-ion batteries. *Nanomaterials*. 2021. **11**(8): 2001.

2. Yan B., Zheng J., Wang F., Zhao L., Zhang Q., Xu W., & He S. Review on porous carbon materials engineered by ZnO templates: Design, synthesis and capacitance performance. *Materials & Design*. 2021. **201**: 109518.
3. Liu H., Piret G., Sieber B., Laureyns J., Rousset P., Xu W., ... & Szunerits S. Electrochemical impedance spectroscopy of ZnO nanostructures. *Electrochemistry Communications*. 2009. **11**(5): 945–949.
4. Liu Z., Yuan X., Zhang S., Wang J., Huang Q., Yu N., ... & Wu Y. Three-dimensional ordered porous electrode materials for electrochemical energy storage. *NPG Asia Materials*. 2019. **11**(1): 12.
5. Shen X., Mu D., Chen S., Wu B., & Wu F. Enhanced electrochemical performance of ZnO-loaded/porous carbon composite as anode materials for lithium ion batteries. *ACS applied materials & interfaces*. 2013. **5**(8): 3118–3125.
6. Madathil A. N. P., Vanaja K. A., & Jayaraj M. K. Synthesis of ZnO nanoparticles by hydrothermal method. In *Nanophotonic materials IV*. 2007. **6639**: 47–55.
7. SPIE., Meulenkaamp E. A. Synthesis and growth of ZnO nanoparticles. *The journal of physical chemistry B*. 1998. **102**(29): 5566–5572.
8. Schmidt-Mende L., & MacManus-Driscoll J. L. ZnO–nanostructures, defects, and devices. *Materials today*. 2007. **10**(5): 40–48.
9. Sahu S., & Samanta P. K. Peak profile analysis of X-ray diffraction pattern of zinc oxide nanostructure. *Journal of Nano-and Electronic Physics*. 2021. **13**(5): 05001-1– 05001-4.
10. Huang J., & Zhang J. Theory of impedance response of porous electrodes: simplifications, inhomogeneities, non-stationarities and applications. *Journal of the Electrochemical Society*. 2016. **163**(9): A1983.
11. Shao R., Kalinin S. V., & Bonnell D. A. Local impedance imaging and spectroscopy of polycrystalline ZnO using contact atomic force microscopy. *Applied Physics Letters*. 2003. **82**(12): 1869–1871.

Стаття надійшла 15.06.2025.

SYNTHESIS OF TAILOR-MADE AMINO ACIDS CONTAINING C(sp²)-F BONDS.

**Alicja Wzorek¹, Jianlin Han², Taizo Ono³, Karel D. Klika⁴,
Daniel Baecker⁵, Wei Zhang⁶, Vadim A. Soloshonok^{7,8*}**

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

² Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources,
College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China;

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

⁶ Department of Chemistry, University of Massachusetts Boston, Boston MA 02125, USA;

⁷ Department of Organic Chemistry I, Faculty of Chemistry, University of the Basque Country UPV/EHU,
Paseo Manuel Lardizábal 3, 20018 San Sebastián, Spain;

⁸ IKERBASQUE, Basque Foundation for Science,
María Díaz de Haro 3, Plaza Bizkaia, 48013 Bilbao, Spain.
e-mail: vadimsoloshonok@gmail.com

Amino acids are fundamental to virtually every aspect of biological science and healthcare serving as the cornerstone of molecular structure and function. Research has now expanded beyond naturally occurring amino acids to tailor-made derivatives enabling precise control over biological processes and unlocking new functionalities unattainable with standard amino acids and peptides. One of the most exciting advancements is the development of fluorine-containing amino acids which integrate the powerful pharmacological effects of fluorine with the structural adaptability of amino acid frameworks. This review explores the synthesis of fluorinated amino acids bearing unsaturated residues—a highly valuable and distinct subgroup within the broader class of fluorinated amino acids. These specialized molecules feature fluorine directly bonded to sp²-hybridized carbon atoms, effectively replicating the electronic properties of aromatic substitution without relying on an aromatic system. The olefinic placement of fluorine enhances molecular stability and imparts specific steric, geometric, chemical, and biological characteristics critical for drug design and bioactive compound development. The synthetic strategies presented herein are organized around key transformations, including α alkylation of amino acids, side chain elaboration, introduction of amino and/or carboxylic functionalities, and the generation of unsaturation within fluoro-amino acid cores. By compiling these methodologies we aim to provide a comprehensive resource and a source of inspiration for researchers engaged in synthetic and medicinal chemistry, drug discovery, and organofluorine chemistry.

Key words: Fluorine, Amino Acids, Fluorinated Pharmaceuticals, Unsaturated/Olefinic Groups, Synthesis, Nucleophilic and Electrophilic Glycine Equivalents.

INTRODUCTION. Amino acids, the fundamental building blocks of proteins, have played a crucial role in medicine and drug development for centuries. Their significance was first recognized in the 19th century when scientists began isolating and identifying individual amino acids from natural sources. The discovery of essential amino acids, those that the human body cannot synthesize, highlighted their importance in nutrition and metabolic health [1–5].

Early pharmaceutical applications of amino acids revolved around dietary supplements and medical nutrition therapy for conditions such as malnutrition and metabolic disorders. As biochemical research advanced in the 20th century, amino acids became central to developing hormonal therapies, such as insulin synthesis, which revolutionized diabetes treatment. Additionally, peptide-based drugs derived from amino acids, such as exenatide for diabetes, enfuvirtide for AIDS, and goserelin for breast cancer among many others, have paved the way for new antibiotics, enzyme inhibitors, and vaccines [6–9].

In modern pharmaceutical science, amino acids play a pivotal role in biotechnologically produced drugs (biopharmaceuticals), targeted therapies, and synthetic medicinal compounds (small molecule pharmaceuticals). A significant breakthrough—a paradigm shift in drug design – has emerged with the strategic use of modified tailor-made amino acids [10–17] instead of their natural counterparts. These custom engineered amino acids can be rationally designed to enhance drug stability, solubility, and absorption thereby optimizing biological efficacy and enabling more precise targeted delivery [18–22].

The unique combination of fluorine's beneficial properties [23–30] with the inherent

structural versatility of amino acids [31–36] underscores the significant value of fluorine-containing amino acids in drug design. These tailor-made amino acid derivatives allow for the precise fine tuning of drug activity and pharmacokinetic profiles leading to the development of more targeted and efficient treatments. As a result, the selective synthesis of fluorinated α [37–46] and β amino acids [47–56] has been an area of intense research activity in the past two decades [57–77]. The strategic introduction of fluorine into bioactive molecules has evolved into a well-established strategy in drug development culminating in the approval of numerous fluorinated pharmaceuticals by the US Food and Drug Administration (FDA) [78–80]. Ultimately, the combined incorporation of fluorine and amino acid scaffolds into drug design represents a substantial advancement in medicinal chemistry opening new possibilities for the development of more effective and safer therapeutic interventions.

This review covers the synthesis of tailor-made amino acids bearing fluorine-containing unsaturated residues, a distinct and valuable subgroup within the broader class of fluorinated amino acids. These unique amino acids feature fluorine directly bonded to sp^2 -hybridized carbon atoms mimicking the electronic effects of aromatic substitution but without the aromatic framework. The olefinic positioning of fluorine enhances its stability and imparts specific steric, geometric, chemical, and biological properties. The synthetic strategies discussed herein are organized by key transformations: α -alkylation of amino acids, elaboration of amino acid side chains, introduction of amino and/or carboxylic functionalities, and the generation of unsaturation on pre-existing fluoro-amino acid cores. We

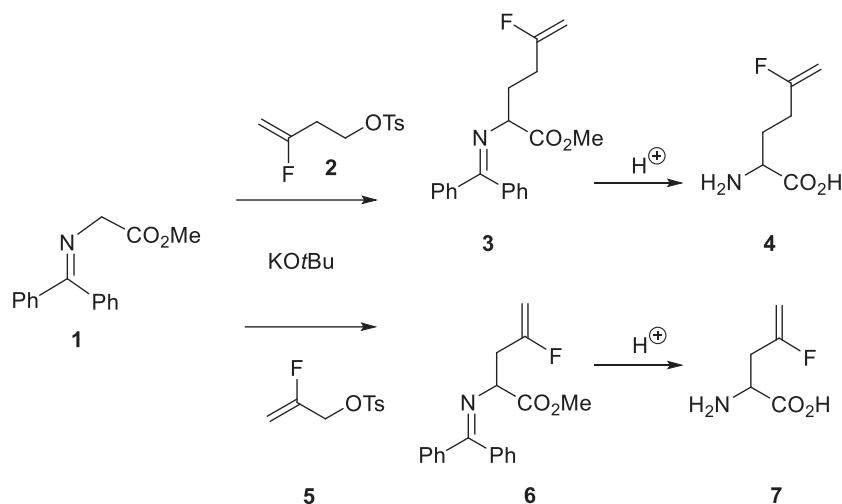
anticipate that this compilation will serve as a valuable resource and source of inspiration for researchers and practitioners across synthetic and medicinal chemistry, drug design, and the wider field of organofluorine chemistry.

EXPERIMENT AND DISCUSSION OF THE RESULTS.

α -Alkylation of glycine and higher α amino acids.

The alkylation of nucleophilic glycine, alanine, and other α amino acids represents one

of the most versatile and widely employed methods for synthesizing tailor-made amino acids with novel side chains [81–83]. This approach, applied to the synthesis of fluoro-olefinic amino acids is illustrated in Scheme 1. The benzophenone Schiff base of glycine ester **1**, introduced by G. Stork [84] and further refined by M. O'Donnell [85], was alkylated with 2-fluorobut-1-ene **2** yielding product **3** in moderate yield. Hydrolysis of intermediate **3** produced 2-amino-5-fluorohex-5-enoic acid (**4**) in an overall yield of ca. 20% [86].

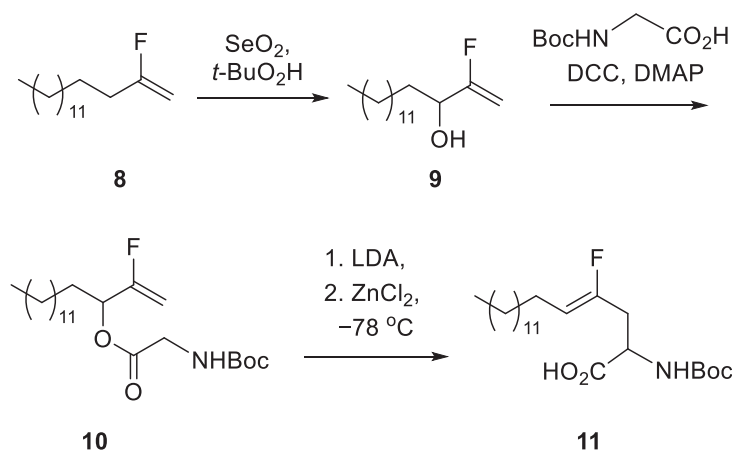


Scheme 1. Synthesis of unsaturated fluoro-amino acids **4** and **7** via alkyl halide alkylation.

Under identical conditions, the 2-fluoro-allyl alkylating reagent fluoro-allyl tosylate **5** (Scheme 1) was employed to synthesize 2-amino-4-fluoropent-4-enoic acid (**7**) in a significantly improved yield of 80–90% [86].

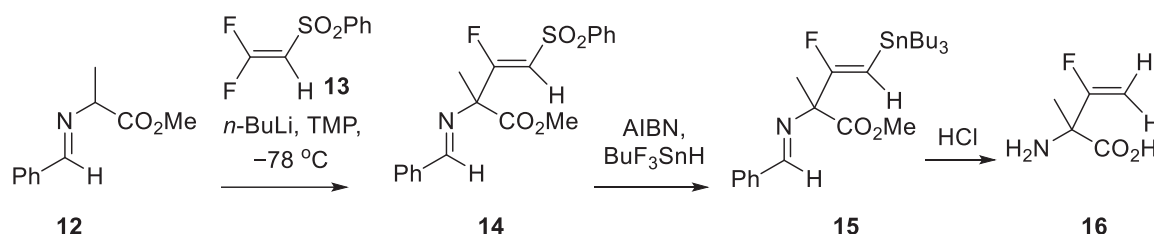
The same research group led by G. Haufe [87] reported the synthesis of lipophilic amino acid **11** (Scheme 2) featuring a fluorovinyl group as part of a C₁₆ side chain. The reaction sequence begins with commercially available fluoro-olefin **8**, which is hydroxylated to alco-

hol **9** under oxidative conditions using SeO₂ and *tert*-butyl hydroperoxide. Subsequently, alcohol **9** is coupled with N-Boc glycine forming ester **10** using condensation reagents *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and 4-dimethylaminophenol (DMAP). Finally, ester **10** undergoes treatment with lithium diisopropylamide (LDA) to initiate the Claisen rearrangement yielding amino acid **11** in an impressive 86% yield.

Scheme 2. Synthesis of fluorovinyl amino acid **11** via Claisen rearrangement.

It is worth noting that fluorovinyl-containing amino acids **4**, **7**, and **11** could serve as suitable substrates for dynamic kinetic resolution (DKR) through the direct formation of chiral Ni(II) complexes [88–90] enabling their preparation in both enantiomeric forms.

The synthesis of quaternary amino acids through the alkylation of alanine or higher amino acids presents a significantly greater challenge compared to the alkylation of their glycine derivatives.

Scheme 3. Synthesis of α -(1'-fluoro)vinyl amino acid **16**.

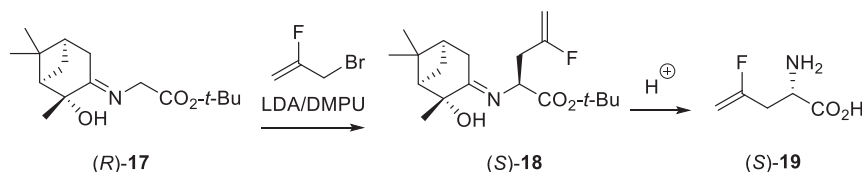
This is due to the combined impact of steric and electronic factors which necessitate much more rigorous reaction conditions [91–93]. The vinylation variant of this process closely parallels alkylation, similarly requiring strong bases and highly controlled reaction environments [94]. For instance, the benzophenone-derived Schiff base of glycine ester **1** (Scheme 1) is unsuitable for the synthesis of quaternary amino acids due to its significant steric bulk. Instead,

the less sterically demanding benzaldehyde-derived Schiff base **12** (Scheme 3) is typically employed for quaternization of alanine and higher amino acids. The process begins with aldimine **12** which is treated with *n*-BuLi and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) to generate the corresponding enolate. This enolate is then reacted with 1-(2,2-difluorovinylsulfonyl)benzene (**13**) yielding the vinylated product **14** in up to 91% yield. Subsequently, the sulfonyl group in

14 is displaced using Bu₃SnH in the presence of azobisisobutyronitrile (AIBN) producing tributylstannane **15** in an excellent yield exceeding >90%. Finally, intermediate **15** is treated with HCl to remove the SnBu₃ group and to hydrolyze both the Schiff base and ester functional groups resulting in α-(1'-fluoro)vinyl amino acid **16**. This method demonstrates high generality as alanine can be substituted by various other amino acids featuring aliphatic, aromatic, or side chains containing appropriately protected carboxylic or amino functionalities [95].

The asymmetric synthesis of (S)-2-amino-

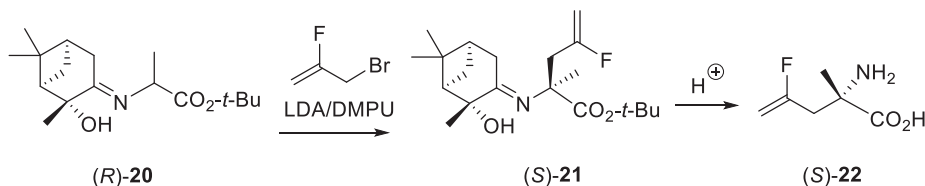
4-fluoropent-4-enoic acid (**19**) is achieved through the fluoro-allylation of the chiral Schiff base (R)-**17** (Scheme 4) [96]. The chiral nucleophilic glycine equivalent (R)-**17**, derived from 2-hydroxy-3-pinanone, is reacted with 3-bromo-2-fluoropropene at -78 °C in the presence of LDA and N,N'-dimethylpropyleneurea (DMPU) yielding the fluoro-allylated product (S)-**18** in 73% yield and diastereoselectivity exceeding 97%. Subsequent acidic hydrolysis of the Schiff base and deprotection of the carboxylic group results in the formation of amino acid (S)-**19**.



Scheme 4. Asymmetric synthesis of amino acid (S)-**19**.

As shown in Scheme 5, this approach can be employed for the synthesis of the fluorinated quaternary amino acid (S)-**22**. The necessary Schiff base **20** is derived from (R,R,R)-2-hydroxy-3-pinanone and racemic alanine or either of its enantiomers. Since the fluoro-allylation reaction proceeds via the formation of the corresponding enolate, the initial configuration of the alanine residue does not influence the stereochemical outcome. Under strongly basic conditions, Schiff base (R)-**20** undergoes

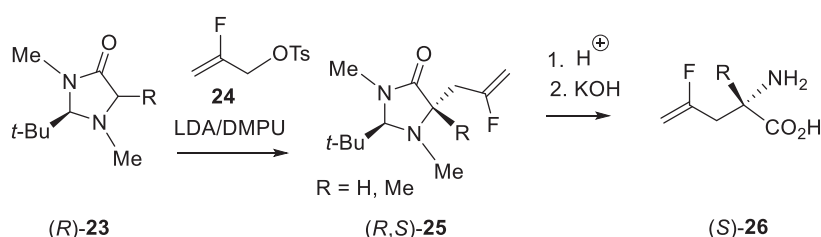
allylation to yield the product (S)-**21** in a moderate yield of 64% but with high diastereoselectivity that exceeds 97%. Subsequent hydrolytic deprotection of both the amino and carboxylic functional groups results in the formation of the fluorinated quaternary amino acid (S)-**22** [97]. It should be noted that the sense of asymmetric induction observed was consistent with that seen in similar transformations of glycine-derived compounds (Scheme 4).



Scheme 5. Asymmetric synthesis of quaternary amino acid (S)-**22**.

The same research group led by G. Haufe [98] investigated the application of the chiral glycine equivalent imidazolidinone (*R*)-Boc-BMI **23**, introduced by D. Seebach [99], for the asymmetric synthesis of fluoro-amino acids **26** (Scheme 6). The fluoro-allylation of imidazolidinone (*R*)-**23**, derived from glycine (*R* = H) or alanine (*R* = Me), was carried out using fluoro-vinyl tosylate **24** in the presence of LDA/DMPU. This reaction yielded products **25** in 89% and

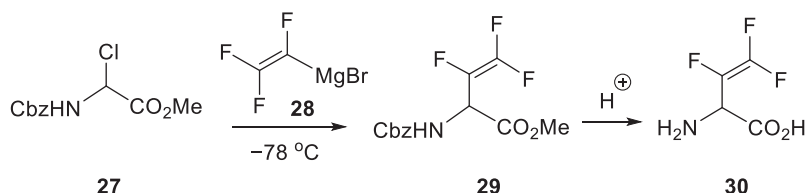
84% yields for *R* = H and Me, respectively, along with excellent diastereoselectivities exceeding >97%. Functional group deprotection was performed in two stages: first, the *tert*-butyl group was removed under acidic conditions and then subsequently the *N*-methyl amide group was cleaved using KOH. However, the latter step caused partial racemization in the case of glycine-derived products due to the presence of a relatively acidic α hydrogen.



Scheme 6. Asymmetric synthesis of fluoro-amino acid **26**.

In all the methods reported above for the asymmetric synthesis of fluoro-allyl amino acids, the fluorine atom on the allylating reagents was found to exert virtually no influence on the chemical or stereochemical outcome of the reactions. It can be postulated that utilizing these reagents for the fluoro-allylation of other, more effective and practical nucleophilic glycine and alanine equivalents [100–105] may offer a significantly improved pathway for the efficient synthesis of this class of fluoro-olefinic amino acids.

Finally, application of the electrophilic glycine equivalent **27** (Scheme 7) to the synthesis of trifluorovinyl amino acid **30** [106] leverages the unique reactivity of electrophilic reagent **27** enabling efficient nucleophilic substitution of the chlorine with various Grignard reagents. Specifically, the reaction of **27** with the Mg-trifluorovinyl reagent **28** proceeds cleanly in tetrahydrofuran (THF) at -78°C providing product **29** in good yield. Subsequent acidic hydrolysis of **29** yields trifluorovinyl amino acid **30**.



Scheme 7. Synthesis of trifluorovinyl amino acid **30**.

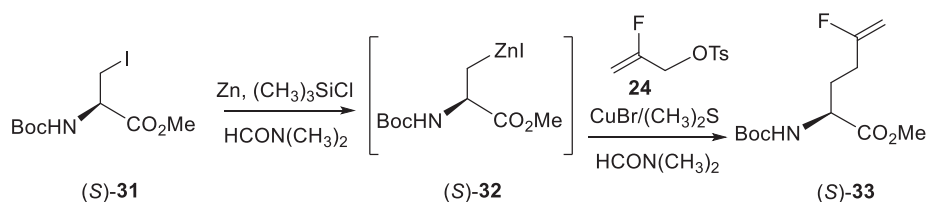
Elaboration of amino acid side chains.

The elaboration of amino acid side chains

involves modifying their structures to introduce new groups or functional groups, thereby

expanding their chemical versatility and functionality. The process typically starts with protecting reactive groups such as amino or carboxylic groups to prevent unwanted reactions. The side chain can then be selectively transformed using techniques such as alkylation, acylation, or coupling reactions. These modifications can introduce fluorine atoms, aromatic

groups, hydroxyls, or other functionalities enabling the synthesis of tailor-made amino acids. Such elaboration is crucial for designing bioactive molecules, catalysts, or advanced materials as it allows fine tuning of structural and functional properties for specific applications. A representative transformation of this type is illustrated in Scheme 8.

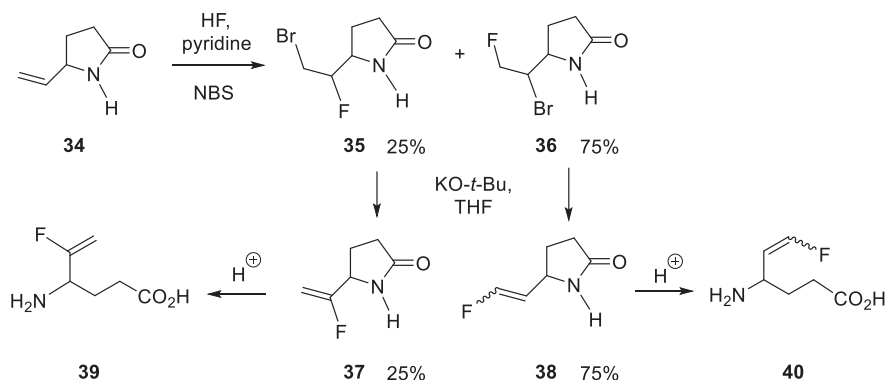


Scheme 8. Synthesis of amino acid (S)-33.

Methyl *N*-Boc-(S)-2-amino-5-fluorohex-5-enoate {(S)-33} was synthesized starting from the alanine iododerivative (S)-31. The reaction, carried out in the presence of activated zinc, results in the formation of intermediate (S)-32. Subsequent treatment of intermediate (S)-32 with CuBr, followed by allylation using tosylate **24**, yielded product (S)-33 in 61% yield [107]. Notably, the optical integrity of the compound remains intact throughout this process enabling the preparation of enantiopure (S)-33.

The preparation of fluorinated γ amino

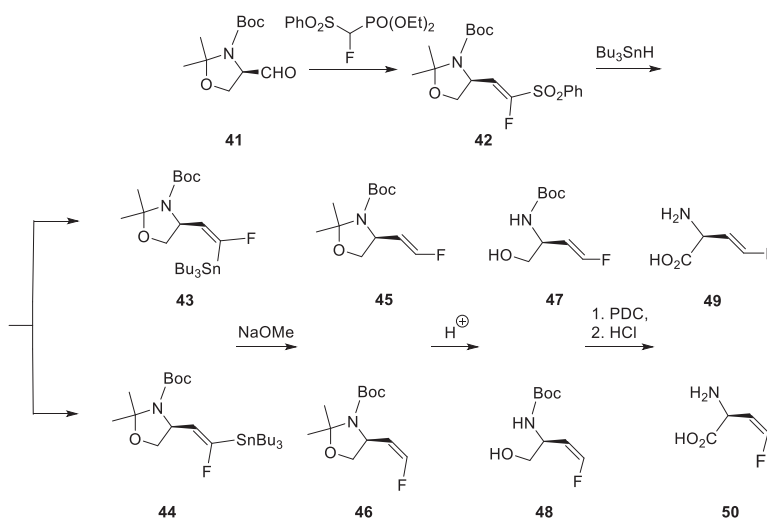
acids **39** and **40** is illustrated in Scheme 9 [108, 109]. The synthesis begins with vinyl pyrrolidone **34** which undergoes fluorination–bromination of the double bond using a combination of HF/pyridine and *N*-bromosuccinimide (NBS) yielding a mixture of products **35** and **36** in a 25:75 ratio, respectively. The elimination of HBr under strongly basic conditions produces the unsaturated compounds **37** and **38**. Following the separation of isomers **37** and **38**, hydrolysis of the amide bond results in γ -fluorovinyl- γ -amino acids **39** and **40**.



Scheme 9. Preparation of γ amino acids **39** and **40**.

Enantiopure 4-formyl-oxazolidine **41** (Scheme 10), derived from natural serine, is extensively used in organic synthesis as a masked equivalent of generic amino acids featuring an α formyl group ready for functional elaboration [110]. Compound **41** has been successfully applied in the preparation of isomeric fluorovinyl amino acids **49** and **50**. In the initial step, the formyl group in **41** reacts with diethyl fluoro(phenylsulfonyl)methylphosphonate yielding the corresponding vinyl sulfone **42**. Vinyl sulfone **42** is then treated with

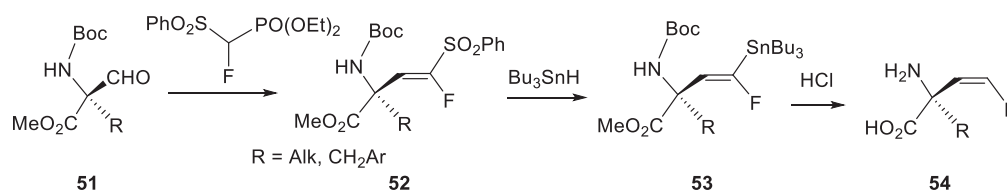
Bu_3SnH resulting in the formation of isomeric products **43** and **44**. Following separation via column chromatography, each isomer is treated with strong base to produce the respective fluorovinyl derivatives **45** and **46**. Subsequent hydrolytic opening of the oxazolidine ring in **45** and **46**, combined with oxidation of the alcohol functionality in **47** and **48** using pyridinium dichromate (PDC), and final N-Boc deprotection yields the fluorovinyl amino acids **49** and **50** in overall yields of ca. 10% [111].



Scheme 10. Synthesis of amino acids **49** and **50**.

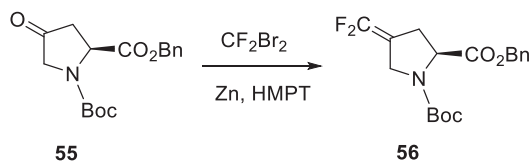
The reaction sequence described in Scheme 10 can be effectively utilized for the preparation of fluorovinyl quaternary amino acids [112]. The process begins with compounds **51** (Scheme 11), which feature appropriately protected amino and carboxyl groups. Compounds **51** react with α -fluoro- α -(phenylsulfonyl)methyl phosphonate to yield α -fluorovinyl sulfones **52**. These reactions are performed in the presence of lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS) as a strong base at -78°C depending on the nature of the side chains. Moreover, each

compound **52** is obtained as a single *E* geometric isomer. The sulfone group in compounds **52** is subsequently converted to stannane derivative **53**. In the final step, acidic hydrolysis leads to the formation of (*Z*)- α -(2'-fluoro)vinyl amino acids **54** in yields ranging from 52–93%. This method demonstrates broad tolerance for diverse substituents, accommodating both natural and tailor-made amino acids including simple alkyl or benzyl-type groups as well as substituents containing appropriately protected functional groups.

Scheme 11. Synthesis of (Z)-α-(2'fluoro)vinyl amino acids **54**.

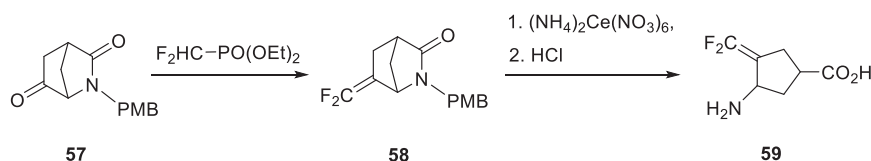
Sterically constrained prolines are highly valued by chemical biologists, molecular biophysicists, and medicinal chemists for their ability to modulate the conformational landscape of peptides and drug candidates during the discovery stage [113–116]. An example of the synthesis of such conformationally constrained prolines is presented in Scheme 12. The procedure involves the addition of CF₂Br₂

to the carbonyl group of keto derivative **55**, facilitated by zinc and hexamethylphosphoramide (HMPT), to yield 4-difluoromethyleneproline **56** in 48% yield. Compound **56** was subsequently utilized for the preparation of the corresponding saturated 4-difluoromethyl-L-proline or, with orthogonal protection, employed in peptide synthesis [117].

Scheme 12. Synthesis of conformationally constrained 4-difluoromethyleneproline **56**.

Considering the remarkable biological significance of γ aminobutyric acid (GABA) and its derivatives, conformationally constrained GABA analogs are highly sought after in biochemistry and drug design [118–120]. For instance, amino acid **59** (Scheme 13) features two distinct steric/conformational constraints: a five-membered ring and a C=C double bond. The addition of two fluorine atoms to the double bond introduces particular effects such as enhanced polarity and increased lipophilicity,

both of which are crucial for interactions with biological receptors. The synthesis of amino acid **59** begins with the reaction of cyclic amidoketone **57** with diethyl difluoromethylphosphonate, yielding difluoromethylene derivative **58** [121]. Subsequent deprotection of the amide nitrogen in **58**, followed by hydrolytic cleavage of the amide bond, completes the reaction sequence producing the cyclic difluoromethylene GABA analog **59**.

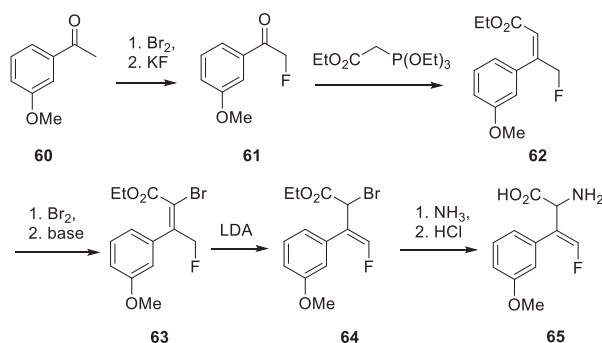
Scheme 13. Preparation of conformationally constrained cyclic γ amino acid **59**.

The introduction of carboxyl and/or amino groups onto a fluoro-olefinic framework.

The incorporation of carboxyl or amino functionalities onto an existing organic framework combines standard and well established approaches from organofluorine and amino acid chemistry. Due to the stability of the C(sp²)-F bond, fluoro-olefinic organic compounds typically exhibit resistance to nucleophilic substitution reactions which are commonly employed to introduce carboxyl or amino groups [122].

A representative example of this approach (Scheme 14) is the synthesis of (*E*)-β-(fluoromethylene)-*m*-tyrosine (**65**) [123, 124] which begins with the bromination of commercially available methoxy-substituted acetophenone **60** followed by substitution of the bromine with fluorine using potassium fluoride to yield

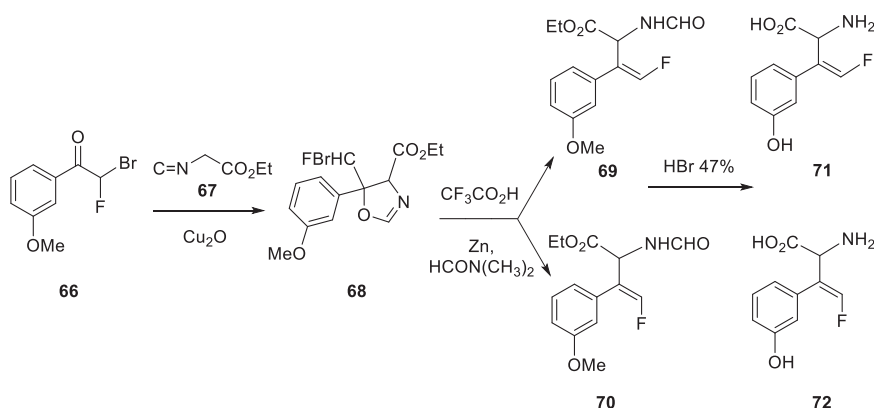
fluoro-acyl **61** in 54% yield. Compound **61** is then treated with triethyl phosphonoacetate in the presence of NaH producing the unsaturated intermediate **62** as a mixture of *Z* and *E* isomers in a ratio of 8:1 in 80% yield. Subsequent bromination of intermediate **62** followed by the elimination of HBr using piperidine generates the bromo derivative **63**. The key step in this synthesis is the LDA-assisted isomerization of **63** into the thermodynamically more stable compound **64** which possesses a more acidic hydrogen at the α position relative to the ester group. The final steps include the introduction of an amino group through treatment of **64** with ammonia, neutralization, and hydrolytic deprotection of the carboxylic group ultimately affording compound (*E*)-β-(fluoromethylene)-*m*-tyrosine (**65**).



Scheme 14. Synthesis of (*E*)-β-(fluoromethylene)-*m*-tyrosine (**65**).

The reactions of isocyanoacetates with fluorinated carbonyl compounds represent a well established method for the preparation of fluorinated α-amino-β-hydroxy acids [125–127]. An intriguing application of this approach for the synthesis of unsaturated derivatives is outlined in Scheme 15 [123, 124]. The cyclization of bromofluoroacetophenone **66** with isocyanoacetate **67** catalyzed by Cu₂O efficiently produces oxazoline intermediate **68**

in an excellent 90% yield. Subsequent treatment of the heterocyclic product **68** with trifluoroacetic acid and activated zinc results in oxazoline ring opening forming a mixture of geometric isomers **69** and **70** which are separable by column chromatography. Finally, refluxing **69** and **70** in 47% aqueous HBr removes all protecting groups yielding the geometric isomers **71** (*Z*) and **72** (*E*) of β-(fluoromethylene)-*m*-tyrosine in ca. overall yields of 25%.

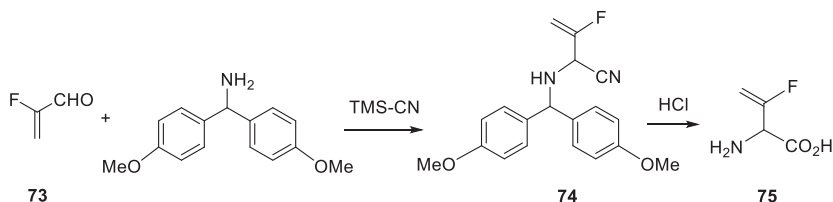


Scheme 15. Synthesis of the geometric isomers **71** (*Z*) and **72** (*E*) of β -(fluoromethylene)-*m*-tyrosine.

During the enzymatic enantioresolution of the geometric isomers **71** (*Z*) and **72** (*E*) of β -(fluoromethylene)-*m*-tyrosine, it was found [128] that only the *E* isomer **72** exhibited biological activity undergoing reactions with α -chymotrypsin, facilitating the preparation of the *R* and *S* enantiomers of (*E*)- β -(fluoromethylene)-*m*-tyrosine (**72**). While it is surprising that the enantiomers of **71** were unreactive, as a result, enzymatic treatment provides a useful method for separating both the geometric and optical isomers [128]. Additionally, a compelling avenue for further investigation would involve chemical deracemization via DKR processes [129–131] to examine the influence of

geometric configuration on the stereochemical outcome.

The Strecker synthesis of amino acids is one of the oldest and most classical chemical reactions [132]. An example of its application in the synthesis of fluoro-olefinic amino acids is depicted in Scheme 16 [133]. In this process, 2-fluoroacrolein (**73**) reacts with *bis*(4-methoxyphenyl)methanamine as the amino group source and trimethylsilylcyanide (TMS-CN) as the carboxylic group source to form intermediate **74**. This intermediate is subsequently hydrolyzed to yield 2-amino-3-fluorobutenoic acid (monofluorovinyl glycine, **75**) in an overall yield of ca. 30%.



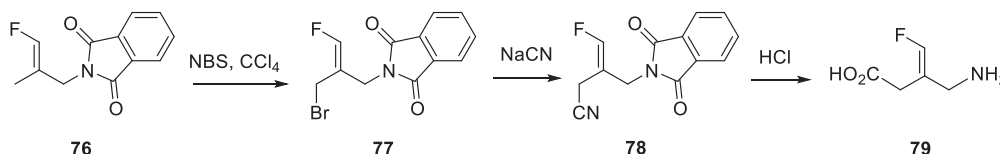
Scheme 16. Synthesis of 2-amino-3-fluorobutenoic acid (**75**).

In addition to α amino acids, the introduction of amino acid functionalities can also be applied to the preparation of fluoro-olefinic

GABA derivatives which not only imparts fluorine effects, but also strategically restricts the number of accessible conformations. As

illustrated in Scheme 17 [123, 124], phthalimide **76** undergoes bromination at the methyl group to yield bromo derivative **77** in high yield. The bromide in **77** is subsequently substituted with a cyanide group via reaction with sodium cyanide in dimethyl sulfoxide produc-

ing nitrile **78**. Finally, treatment of compound **78** with 6 *N* hydrochloric acid under reflux conditions results in the hydrolysis of the nitrile group and the removal of the phthalimide protection leading to the formation of γ amino acid **79**.



Scheme 17. Preparation of fluoromethylene GABA derivative **79**.

Glutamic acid is a crucial amino acid involved in protein synthesis and nitrogen metabolism. It supports immune function, provides energy for immune cells, and serves as a precursor to amino acids such as glutamine. Additionally, as glutamate it acts as the primary excitatory neurotransmitter in the brain playing an essential role in synaptic transmission, learning, and memory [134–138]. The remarkable biological versatility of glutamic acid and its derivatives has inspired significant synthetic efforts to develop various tailor-made derivatives [139–142].

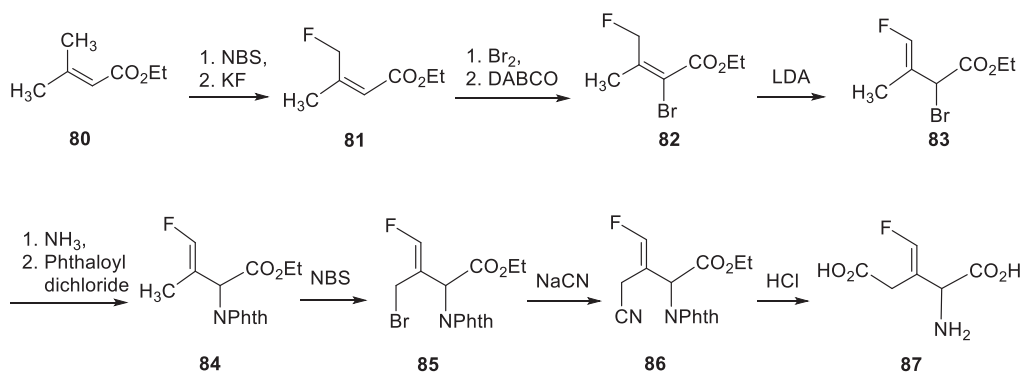
The synthesis of glutamic acid **87** featuring a fluorine-containing unsaturated moiety is illustrated in Scheme 18 [123, 124]. The procedure begins with the electrophilic bromination of inexpensive and commercially available ethyl 3,3-dimethylacrylate (**80**) using NBS followed by substitution of the bromine with fluorine via potassium fluoride yielding fluoro-acrylate **81**. Compound **81** is then subjected to radical bromination with bromine followed by dehydrobromination using 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) producing α -bromofluoro-acrylate **82**. The subsequent

isomerization of **82** to **83**, facilitated by LDA, is driven by the greater thermodynamic stability of **83** due to the higher acidity of the proton at the α position relative to the ester functional group. The bromine in **83** is replaced by an amino group through treatment with ammonia and the amino group is then protected using phthaloyl dichloride yielding protected amino acid **84**. A second carboxylic function is introduced via electrophilic bromination of **84** with NBS producing bromo derivative **85**. Substitution of bromine with a CN group is achieved using sodium cyanide generating nitrile **86**. The final step involves hydrolysis and deprotection of compound **86** under acidic conditions to yield (*E*)- β -fluoromethyleneglutamic acid (**87**).

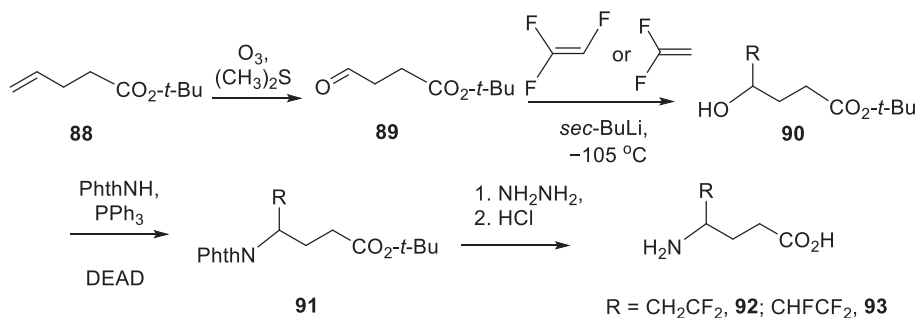
The general method for preparing GABA derivatives featuring di- and trifluorovinyl groups is outlined in Scheme 19 [108]. The process begins with the oxidation of unsaturated ester **88** to aldehyde **89** via standard ozonolysis. The addition of 1,1-difluoroethene or 1,1,2-trifluoroethene to the carbonyl group of **89** is conducted under strictly controlled conditions at -105°C using *sec*-BuLi as base. The resulting

alcohols **90** are then reacted with phthalimide in the presence of PPh₃ and diethyl azodicarboxylate (DEAD) yielding protected amino acids **91**. The final steps involve deprotection of the amino group using hydrazine followed by acidic hydrolysis of the ester group. This proce-

dures yields 4-amino-6,6-difluoro-5-hexenoic acid (**92**) and 4-amino-5,6,6-trifluoro-5-hexenoic acid (**93**), both of which are GABA analogs presenting a wide range of opportunities for exploration in biochemistry and medicinal chemistry.



Scheme 18. Synthesis of (E)-β-fluoromethyleneglutamic acid (**87**).



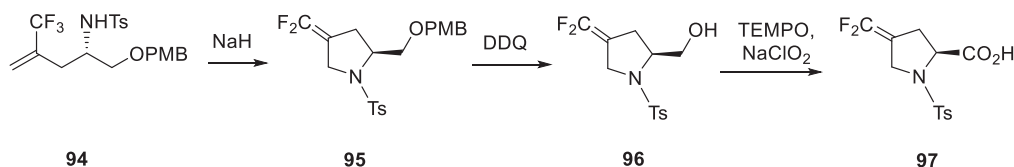
Scheme 19. Synthesis of GABA analogs 4-amino-6,6-difluoro-5-hexenoic acid (**92**) and 4-amino-5,6,6-trifluoro-5-hexenoic acid (**93**).

As shown in Scheme 12, (S)-3-(difluoromethylene)proline can be synthesized from (S)-3-oxoproline **55** using CF₂Br₂/Zn [117]. An alternative method for preparing this highly intriguing conformationally constrained and fluorine-containing proline analog is outlined in Scheme 20 [143]. This approach begins with the cyclization of a trifluoromethyl-containing and appropriately protected

amino alcohol **94**. The reaction requires strong base to deprotonate the NH group and is conducted in dimethylformamide at 120 °C for 4 hours. Cyclic compound **95** is then treated with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) to remove the *p*-methoxybenzyl (PMB) protecting group. This reaction occurs in a CH₂Cl₂-MeOH solvent mixture at ambient temperature but requires ca. two days to

complete. The deprotected alcohol **96** is oxidized to a carboxylic acid using 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)/NaClO₂ under mild conditions in acetonitrile at ambient temperature. However, this step progresses only slowly, taking ca. seven days. Despite

the extended reaction times, the mild conditions result in excellent yields exceeding 90% at every step of the process. This method ultimately provides NTs-protected (S)-3-(difluoromethylene)proline (**97**) making it a synthetically appealing approach.

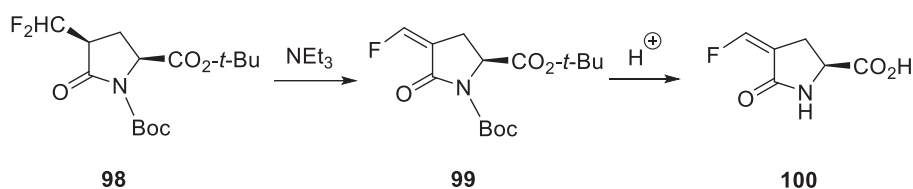


Scheme 20. Synthesis of (S)-3-(difluoromethylene)proline **97**.

Generation of unsaturation on pre-existing fluoro-amino acid cores.

Sterically and conformationally constrained pyroglutamic acids are vital in medicinal chemistry due to their distinct ability to modulate protein structure and function. These derivatives enable the targeted restriction of peptide backbone flexibility, stabilizing specific conformations that enhance binding affinity and selectivity for biological targets. Consequently, the synthesis of substituted pyroglutamic acids has garnered considerable attention [144–146]. The synthesis of (S)-4-mono-

fluoromethylenylpyroglutamic acid (**100**) is outlined in Scheme 21 [147]. The process begins with 4-difluoromethylpyroglutamate (**98**), derived from naturally occurring 4-hydroxyproline [123, 124]. Treatment of **98** with triethylamine in acetonitrile induces dehydrofluorination providing compound **99** in yields of up to 90%. The final step involves standard acidic deprotection of the N-Boc and *tert*-butyl ester groups under mild conditions affording free (S)-4-monofluoromethylenylpyroglutamic acid (**100**).



Scheme 21. Preparation of (S)-4-monofluoromethylenylpyroglutamic acid (**100**).

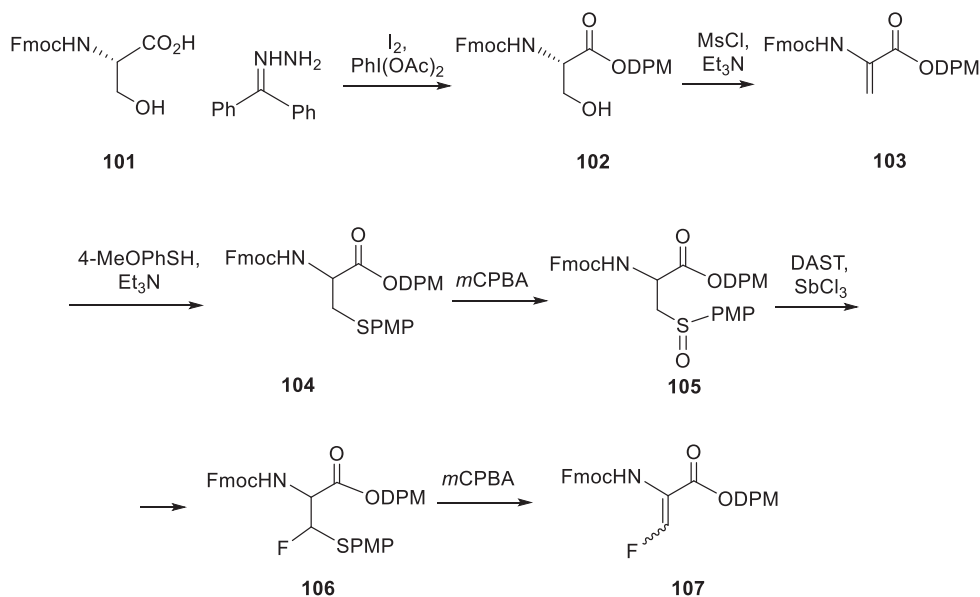
The fluoro-Pummerer rearrangement is a variant of the classic Pummerer rearrangement [148] in which sulfur-containing compounds undergo structural reorganization via an electrophilic activation process. In this modified

reaction, the introduction of fluorine enhances the electrophilicity of the sulfonium intermediate leading to regioselective rearrangement and functionalization of adjacent carbon centers [149, 150]. The reaction is valuable in

synthetic chemistry, particularly for constructing fluorinated heterocycles and bioactive molecules with tailored electronic and steric properties.

An example of the application of the fluoro-Pummerer rearrangement as a key step in the synthesis of β -fluorodehydroalanine **107** is illustrated in Scheme 22 [151]. The process begins with the reaction of N-Fmoc-protected serine **101** with 1-(diphenylmethylene)hydrazine in the presence of iodine and (diacetoxy)benzene yielding compound **102** in 90% yield while installing the ester protective group. Compound **102** is then converted into the corresponding ester via reaction with mesyl chloride followed by elimination of

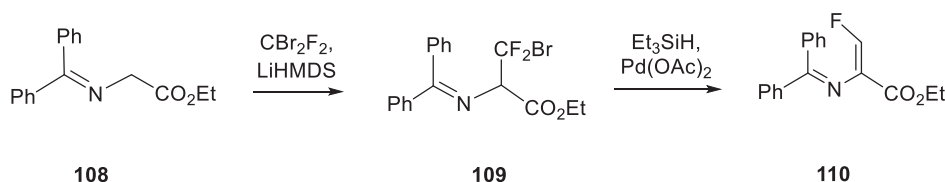
methanesulfonic acid using triethylamine affording dehydroalanine **103** in 82% yield. Addition of 4-methoxybenzenethiol to the double bond in **103** produces derivative **104** in 70% yield which is subsequently oxidized to sulfoxide **105** using *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA) in 95% yield. The key fluoro-Pummerer rearrangement step is performed by treating **105** with diethylaminosulfur trifluoride (DAST) in the presence of SbCl₃ resulting in fluoro derivative **106** in 70% yield. The final two steps involve oxidation of the sulfur atom in **106** followed by thermal elimination to regenerate the double bond ultimately producing fluorodehydroalanine **107** as a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers in 47% combined yield.



Scheme 22. Synthesis of β -fluorodehydroalanine **107**.

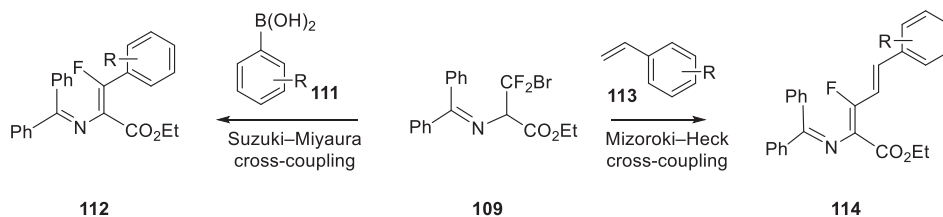
An improved strategy for the preparation of (*Z*)- β -fluorodehydroalanine (**110**) is outlined in Scheme 23 [152]. The synthesis begins with the alkylation of glycine Schiff base **108** using CBr_2F_2 and LiHMDS as base yielding bromo-

difluoro alanine **109**. Compound **109** is then subjected to selective reduction with Et_3SiH in the presence of $Pd(OAc)_2$ resulting in the stereoselective formation of (*Z*)- β -fluorodehydroalanine (**110**) in 60% yield from **108**.

Scheme 23. Synthesis of (Z)-β-fluorodehydroalanine (**110**).

Bromodifluoro alanine **109** has proven to be a highly versatile starting material for the generalized synthesis of various β-substituted derivatives of β-fluorodehydroalanine via Suzuki–Miyaura and Mizoroki–Heck cross-coupling reactions (Scheme 24) [152]. For instance, Schiff base **109** undergoes cross-coupling with *p*-methoxyphenylboronic acid (**111**) in the presence of potassium carbonate, water (150 μL), PdCl_2 (5 mol%), and PPh_3 (10 mol%) in 1,4-dioxane at 100 °C for 2 hours yielding fluorinated dehydroamino acid **112** in 65%

yield. Alternative phosphine ligands, such as 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)-biphenyl (Davephos), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf), or 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe), as well as bases such as K_3PO_4 , KHCO_3 , KOH, Et_3N , or Cs_2CO_3 , can be used to optimize the reaction conditions for different substituents R on boronic acid **111**. Using this method, over 50 distinct derivatives of **112** have been synthesized in yields ranging from 49–93%.

Scheme 24. Synthesis of β-substituted (Z)-β-fluorodehydroalanine derivatives **112** and **114** via Suzuki–Miyaura and Mizoroki–Heck cross-coupling reactions.

In the Mizoroki–Heck cross-coupling reaction, Schiff base **109** and styrene **113** are treated in THF at 100 °C with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (5 mol%), NaI (3 eq.), and Et_3N (5 eq.) yielding diene amino acids **114**. Styrenes bearing both electron-donating and electron-withdrawing substituents were well tolerated (12 examples) affording the desired products in moderate-to-good yields of 45–82%. Notably, the stereoselectivity was excellent, consistently favoring

the (2*Z*,4*E*)-isomer irrespective of the substituents [152].

CONCLUSIONS. As discussed, the current wealth of synthetic methodologies enables access to a diverse range of tailor-made amino acids featuring mono-, di-, and trifluorovinyl groups as well as mono- and difluoromethylene functionalities. These fluorinated substituents can be introduced into both linear and cyclic α amino acids as well as their γ amino

acid counterparts. While some approaches in this review are of primarily historical significance, others represent cutting-edge advancements in modern synthetic methodology. Despite these developments, fluorine-containing olefinic amino acids remain comparatively underexplored, particularly when contrasted with amino acids bearing aromatic or fully aliphatic fluorination. This underdevelopment likely stems from the inherent challenges of aliphatic fluorination which often results in highly polar fluorinated unsaturated bonds prone to unwanted addition and isomerization reactions. Consequently, aliphatic fluorination is largely absent in approved pharmaceutical drugs and agrochemicals. However, this landscape is poised to change with the growing scientific recognition of dehydroalanine's role in naturally occurring peptides. Post-translational modifications of peptides and proteins not only drive new therapeutic discoveries, but also serve as a catalyst for innovations in synthetic organic chemistry and chemical biology. Notably, in the past five years, remarkable progress has been achieved in visible light-driven radical conjugate addition to dehydroalanine enabling site-selective functionalization of peptides and proteins. These advancements have significantly expanded the scope of tailor-made amino acid synthesis while furthering the frontiers of bioconjugation and bioorthogonal chemistry [153–157]. As a result, renewed interest in fluorinated derivatives of dehydroalanine and other fluoro-olefinic amino acids is expected. Beyond their promising biological activities, fluorine-containing olefinic amino acids also offer unique opportunities for investigating the self-disproportionation of enantiomers (SDE) phenomenon [158–160]. Amino acids are known to exhibit a strong

tendency for SDE in achiral chromatography, and due to their elevated volatility conferred by fluorinated unsaturated groups, these derivatives are particularly well suited for SDE via sublimation studies [161–163]. Given the regulatory significance of chiral drug characterization, examining SDE behavior in biologically active compounds [164–167] plays a crucial role in fulfilling US FDA requirements for chiral drug submissions [168–170]. With fluorinated compounds continuing to serve as essential tools across the pharmaceutical, agrochemical, and materials industries, and with increasing recognition of the benefits of unsaturated fluorine-containing motifs, research in this field is expected to grow substantially in the coming years.



ACKNOWLEDGMENTS. We gratefully acknowledge the financial support from IKERBASQUE, Basque Foundation for Science (for Soloshonok). The authors acknowledge the assistance of Microsoft Copilot and Google Gemini with Ukrainian translation.

СИНТЕЗ СПЕЦІАЛЬНО РОЗРОБЛЕНИХ АМІНОКИСЛОТ, ЩО МІСТЯТЬ ЗВ'ЯЗКИ C(sp²)-F

*Аліція Взорек¹, Цзяньлін Хань²,
Тайзо Оно³, Карел Д. Кліка⁴,
Даніель Беккер⁵, Вей Чжан⁶,
Вадим А. Солошонюк^{7,8*}*

¹ Інститут хімії, Університет імені Яна Кохановського в Кельцях, вул. Університецька 7, 25–406 Кельце, Польща;

² Цзянсуський центр спільного інноваційного ефективного перероблення та використання лісових ресурсів, Хіміко-технологічний коледж, Нанкінський лісотехнічний університет, Нанкін 210037, Китай;

³ Національний інститут передових промислових наук і технологій (AIST), 2266–98, Анагахора, Шимошідамі, Моріяма-ку, Нагоя, 463–8560, Японія;

⁴ Науково-дослідний центр, Archer Daniels Midland, 1001 N Brush College Rd., Декейтер, Іллінойс 62521, США;

⁵ Відділ фармацевтичної та лікарської хімії, Фармацевтичний інститут, Вільний університет Берліна, Кьонігін-Луїзе-Штраسه 2+4, 14195 Берлін, Німеччина;

⁶ Хімічний факультет, Університет Масачусетса в Бостоні, Бостон, Массачусетс 02125, Сполучені Штати Америки;

⁷ Відділ органічної хімії I, Хімічний факультет, Університет Країни Басків UPV/EHU, Пасео Мануель Лардізабаль 3, 20018 Сан-Себастьян, Іспанія;

⁸ ІКЕРБАСКЕ, Баскська наукова фундація, вул. Марія Діас де Харо 3, Площа Бізкая, 48013 Більбао, Іспанія.

email: vadimsoloshonok@gmail.com

Амінокислоти є фундаментальними практично для кожного аспекту біологічної науки та охорони здоров'я, слугуючи наріжним каменем молекулярної структури та функції. Дослідження тепер розширилися за межі природних амінокислот до спеціально розроблених похідних, що дало змогу точно контролювати біологічні процеси та відкривати нові функціональні можливості, недосяжні зі стандартними амінокислотами та пептидами. Одним

із найцікавіших досягнень є розроблення фторвмісних амінокислот, які поєднують потужні фармакологічні ефекти фтору зі структурною адаптивністю амінокислотних каркасів. Цей огляд досліджує синтез фторованих амінокислот, що містять ненасичені залишки – надзвичайно цінну та окрему підгрупу в ширшому класі фторованих амінокислот. Ці спеціалізовані молекули характеризуються безпосереднім зв'язком фтору з sp^2 -гібридизованими атомами вуглецю, ефективно відтворюючи електронні властивості ароматичного заміщення без використання ароматичної системи. Олефінове розташування фтору підвищує стабільність молекули та надає специфічних стеричних, геометричних, хімічних і біологічних характеристик, критично важливих для розроблення лікарських засобів та біологічно активних сполук. Представлені тут стратегії синтезу організовано навколо ключових перетворень, включаючи α -алкілювання амінокислот, нарощування бічних ланцюгів, введення аміно- та/або карбоксильних функціональних груп і створення ненасиченості в межах фтороамінокислотних ядер. Збираючи ці методології, ми прагнемо надати вичерпний ресурс та джерело натхнення для дослідників, які працюють у галузях синтетичної та медичної хімії, розроблення лікарських засобів та органофторної хімії.

Ключові слова: фтор, амінокислоти, фторовані фармацевтичні препарати, ненасичені/олефінові групи, синтез, нуклеофільні та електрофільні еквіваленти гліцину.

REFERENCES

- [1] Vickery H.B., Schmidt C.L.A. The history of the discovery of the amino acids. *Chem. Rev.* 1931. **9**(2): 169–318. doi: 10.1021/cr60033a001.
- [2] Wong J.T.-F. A Co-Evolution Theory of the Genetic Code. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975. **72**(5): 1909–1912. doi: 10.1073/pnas.72.5.1909.
- [3] Trifonov E.N. Consensus temporal order of amino acids and evolution of the triplet code. *Gene.* 2000. **261**(1): 139–151. doi: 10.1016/S0378-1119(00)00476-5.
- [4] Higgs P.G., Pudritz R.E. A thermodynamic basis for prebiotic amino acid synthesis and the nature of the first genetic code. *Astrobiology.* 2009. **9**(5): 483–490. doi: 10.1089/ast.2008.0280.
- [5] *Asymmetric Synthesis and Application of alpha-Amino Acids.* ACS Symposium Series #1009. Soloshonok V.A., Izawa K. Eds. Oxford University Press. 2009. doi: 10.1021/bk-2009-1009.
- [6] Meierhenrich U. *Amino acids and the asymmetry of life.* Berlin: Springer. 2008. doi: 10.1007/978-3-540-76886-9.
- [7] McCoy R.H., Meyer C.E., Rose W.C. Feeding experiments with mixtures of highly purified amino acids. VIII. Isolation and identification of a new essential amino acid. *J. Biol. Chem.* 1935. **112**(1): 283–302. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)74985-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)74985-5).
- [8] Sakami W., Harrington H. Amino acid metabolism. *Ann. Rev. Biochem.* 1963. **32**(1): 355–398. doi: 10.1146/annurev.bi.32.070163.002035.
- [9] Marasco D., Perretta G., Sabatella M., Ruvo M. Past and future perspectives of synthetic peptide libraries. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2008. **9**(5): 447–467. doi: 10.2174/138920308785915209.
- [10] Soloshonok V.A., Cai C., Hruba V.J., Meervelt L.V. Asymmetric synthesis of novel highly sterically constrained (2S,3S)-3-methyl-3-trifluoromethyl- and (2S,3S,4R)-3-trifluoromethyl-4-methylpyroglutamic acids. *Tetrahedron.* 1999. **55**(41): 12045–12058. doi: 10.1016/S0040-4020(99)00711-5.
- [11] Blaskovich M.A.T. Unusual amino acids in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2016. **59**(24): 10807–10836. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00319.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Stevenazzi A., Marchini M., Sandrone G. *et al.* Amino acidic scaffolds bearing unnatural side chains: An old idea generates new and versatile tools for the life sciences. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. **24**(23): 5349–5356. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.10.016.
- [15] Han J., Konno H., Sato T. *et al.* Tailor-made amino acids in the design of small-molecule blockbuster drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. **220**: 113448. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113448.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Han J., Wzorek A., Dhawan G. *et al.* Chiral, fluorine-containing pharmaceuticals. *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(2): 55–90.
doi.org/10.33609/2708-129X.91.2.2025.55-90.
- [24] Han J., Wzorek A., Ono T., Klika K.D., Soloshonok V.A. Aliphatic fluorine substitution in the design of modern pharmaceutical drugs. *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(X), ??–??.
- [25] Lyutenko N., 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.
- [26] *Current fluoroorganic chemistry: new synthetic directions, technologies, materials, and biological applications*. ACS Symposium Series #949. Soloshonok V.A., Mikami K., Yamazaki T., Welch J.T., Honek J.F. Eds. Oxford University Press. 2007.
doi: 10.1021/bk-2007-0949.
- [27] 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.
- [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.ccllet.2024.109780.
- [29] Koley M., Han J., Soloshonok V.A. *et al.* Latest developments in coumarin-based anticancer agents: mechanism of action and structure–activity relationship studies. *RSC Med. Chem.* 2024. **15**(1): 10–54.
doi: 10.1039/d3md00511a.
- [30] Monnie C.M., Hernández I., Meléndez-Pacheco R. *et al.* Synthesis of 4,6-Difluoro-Tryptophan as a Probe for Protein ¹⁹F NMR. *Adv. Synth. Cat.* 2024. **366**(16): 3417–3422.
doi.org/10.1002/adsc.202400031.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Soloshonok V.A., Cai C., Hraby V.J. Asymmetric Michael addition reactions of chiral Ni(II)-complex of glycine with (*N*-trans-enoyl) oxazolidinones: improved reactivity and stereochemical outcome. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1999. **10**(22): 4265–4269.
doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00483-8.
- [36] Soloshonok V.A., Cai C., Hraby V.J. A unique case of face diastereoselectivity in the Michael addition reactions between Ni(II)-complexes of glycine and chiral 3-(*E*-enoyl)-1, 3-oxazolidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.* 2000. **41**(49): 9645–9649.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01737-8.
- [37] Krause H.W., Kreuzfeld H.J., Döbler C. Unusual amino acids: II. Asymmetric synthesis of fluorine containing phenylalanines. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1992. **3**(4): 555–566.
doi: 10.1016/S0957-4166(00)80262-1.
- [38] Soloshonok V.A., Avilov D.V., Kukhar V.P. *et al.* An efficient asymmetric synthesis of (2*S*,3*S*)-3-trifluoromethylpyroglutamic acid. *Tetrahedron Lett.* 1997. **38**(27): 4903–4904.
doi: 10.1016/S0040-4039(97)01054-X.
- [39] Bravo P., Capelli S., Meille S.V. *et al.* Synthesis of optically pure (*R*)- and (*S*)- α -trifluoromethyl-alanine. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**(10): 2009–2018.
doi: 10.1016/S0957-4166(00)86276-X.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Tsushima T., Kawada K., Nishikawa J. *et al.* Fluorine-containing amino acids and their derivatives. 3. Stereoselective synthesis and unusual conformational features of *threo*- and *erythro*-3-fluorophenylalanine. *J. Org. Chem.* 1984. **49**(7): 1163–1169.
doi: 10.1021/jo00181a003.
- [43] Soloshonok V.A., Kacharov A.D., Avilov D.V. *et al.* Transition Metal/Base-Catalyzed Aldol Reactions of Isocyanoacetic Acid Derivatives with Prochiral Ketones, a Straightforward Approach to Stereochemically Defined β,β -Disubstituted- β -hydroxy- α -amino Acids. 1 Scope and Limitations. *J. Org. Chem.* 1997. **62**(11): 3470–3479.
doi.org/10.1021/jo9623402.
- [44] Vine W.H., Hsieh K.H., Marshall G.R. Synthesis of fluorine-containing peptides. Analogs of angiotensin II containing hexafluorovaline. *J. Med. Chem.* 1981. **24**(9): 1043–1047.
doi: 10.1021/jm00141a005.
- [45] Smits R., Cadicamo C.D., Burger K., Koks B. Synthetic strategies to α -trifluoromethyl and α -difluoromethyl substituted α -amino acids. *Chem. Soc. Rev.* 2008. **37**(8): 1727–1739.
doi: 10.1039/B800310F.
- [46] Gutiérrez-Bonet Á., Liu W. Synthesis of alkyl fluorides and fluorinated unnatural amino acids via photochemical decarboxylation of α -fluorinated carboxylic acids. *Org. Lett.* 2023. **25**(3): 483–487.
doi: 10.1021/acs.orglett.2c04144.
- [47] 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.
- [48] Soloshonok V.A., Kirilenko A.G., Kukhar V.P., Resnati G. Transamination of fluorinated β -keto carboxylic esters. A biomimetic approach to

- β -polyfluoroalkyl- β -amino acids. *Tetrahedron Lett.* 1993. **34**(22): 3621–3624.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73652-5.
- [49] Brittain W.D., Lloyd C.M., Cobb S.L. Synthesis of complex unnatural fluorine-containing amino acids. *J. Fluor. Chem.* 2020. **239**: 109630.
doi: 10.1016/j.jfluchem.2020.109630.
- [50] 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.
- [51] Ouchakour L., Ábrahám R.A., Forró E. *et al.* Stereocontrolled Synthesis of Fluorine-Containing Piperidine γ -Amino Acid Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2019. **2019**(12): 2202–2211.
doi: 10.1002/ejoc.201801540.
- [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] Turcheniuk K.V., Poliashko K.O., Kukhar V.P. *et al.* Efficient asymmetric synthesis of trifluoromethylated β -aminophosphonates and their incorporation into dipeptides. *Chem. Commun.* 2012. **48**(94): 11519–11521.
doi: 10.1039/C2CC36702E.
- [54] Zhang X.-X., Gao Y., Hu X.-S. *et al.* Recent advances in catalytic enantioselective synthesis of fluorinated α - and β -amino acids. *Adv. Synth. Catal.* 2020. **362**(22): 4763–4793.
doi: 10.1002/adsc.202000966.
- [55] Tolman V. Syntheses of fluorinated amino acids: from the classical to the modern concept. *Amino Acids.* 1996. **11**(1): 15–36.
doi: 10.1007/BF00805718.
- [56] Vera-Ayoso Y., Borrachero P., Cabrera-Escribano F. *et al.* Towards cyclic, conformationally constrained, fluorine-containing β -amino acid derivatives from D-glucose. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2001. **12**(14): 2031–2041.
doi: 10.1016/S0957-4166(01)00354-8.
- [57] Kukhar V.P. Fluorine-containing amino acids. *J. Fluor. Chem.* 1994. **69**(3): 199–205.
doi: 10.1016/0022-1139(94)03131-2.
- [58] Qiu X.-L., Qing F.-L. Recent advances in the synthesis of fluorinated amino acids. *Eur. J. Org. Chem.* 2011. **2011**(18): 3261–3278.
doi: 10.1002/ejoc.201100032.
- [59] Qiu X.-L., Meng W.-D., Qing F.-L. Synthesis of fluorinated amino acids. *Tetrahedron.* 2004. **60**(32): 6711–6745.
doi: 10.1016/j.tet.2004.05.051.
- [60] Sutherland A., Willis C.L. Synthesis of fluorinated amino acids. *Nat. Prod. Rep.* 2000. **17**(6): 621–631.
doi: 10.1039/A707503K.
- [61] Kiss L., Fülöp F. Selective synthesis of fluorine-containing cyclic β -amino acid scaffolds. *Chem. Rec.* 2018. **18**(3): 266–281.
doi: 10.1002/tcr.201700038.
- [62] Zhou M., Feng Z., Zhang X. Recent advances in the synthesis of fluorinated amino acids and peptides. *Chem. Commun.* 2023. **59**(11): 1434–1448.
doi: 10.1039/D2CC06787K.
- [63] Moschner J., Stulberg V., Fernandes R. *et al.* Approaches to obtaining fluorinated α -amino acids. *Chem. Rev.* 2019. **119**(18): 10718–10801.
doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00024.
- [64] Mykhailiuk P.K. Fluorine-containing prolines: Synthetic strategies, applications, and opportunities. *J. Org. Chem.* 2022. **87**(11): 6961–7005.
doi: 10.1021/acs.joc.1c02956.
- [65] Otaka A., Mitsuyama E., Watanabe J. *et al.* Synthesis of fluorine-containing bioisosteres corresponding to phosphoamino acids and dipeptide units. *Pept. Sci.* 2004. **76**(2): 140–149.
doi: 10.1002/bip.10570.
- [66] Tarui A., Sato K., Omote M. *et al.* Stereoselective synthesis of α -fluorinated amino acid derivatives. *Adv. Synth. Catal.* 2010. **352**(16):

- 2733–2744. doi: 10.1002/adsc.201000506.
- [67] Soloshonok V.A. Highly diastereoselective Michael addition reactions between nucleophilic glycine equivalents and β -substituted- α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives; a general approach to the stereochemically defined and sterically χ -constrained α -amino acids. *Curr. Org. Chem.* 2002. **6**(4): 341–364. doi: 10.2174/1385272024605014.
- [68] 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. Synth.* 2011. **8**(2): 281–294. doi: 10.2174/157017911794697277.
- [69] Soloshonok V.A., Sorochinsky A.E. Practical methods for the synthesis of symmetrically α,α -disubstituted α -amino acids. *Synthesis*. 2010. **2010**(14): 2319–2344. doi: 10.1055/s-0029-1220013.
- [70] Mikami K., Fustero S., Sánchez-Roselló M. *et al.* Synthesis of fluorinated β -amino acids. *Synthesis*. 2011. **2011**(19): 3045–3079. doi: 10.1055/s-0030-1260173.
- [71] Sorochinsky A.E., Soloshonok V.A. Asymmetric synthesis of fluorine-containing amines, amino alcohols, α - and β -amino acids mediated by chiral sulfinyl group. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(2): 127–139. doi: 10.1016/j.jfluchem.2009.09.015.
- [72] Sorochinsky A.E., Aceña J.L., Moriwaki H. *et al.* Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases; Part 1: alkyl halide alkylations. *Amino Acids*. 2013. **45**(4): 691–718. doi: 10.1007/s00726-013-1539-4.
- [73] Aceña J.L., Sorochinsky A.E., Soloshonok V.A. Recent advances in asymmetric synthesis of α -(trifluoromethyl)-containing α -amino acids. *Synthesis*. 2012. **44**(11): 1591–1602. doi: 10.1055/s-0031-1289756.
- [74] Sorochinsky A.E., Aceña J.L., Moriwaki H. *et al.* Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases. Part 2: Aldol, Mannich addition reactions, deracemization and (*S*) to (*R*) interconversion of α -amino acids. *Amino Acids*. 2013. **45**(5): 1017–1033. doi: 10.1007/s00726-013-1580-3.
- [75] Aceña J.L., Sorochinsky A.E., Moriwaki H. *et al.* Synthesis of fluorine-containing α -amino acids in enantiomerically pure form via homologation of Ni(II) complexes of glycine and alanine Schiff bases. *J. Fluor. Chem.* 2013. **155**: 21–38. doi: 10.1016/j.jfluchem.2013.06.004.
- [76] Aceña J.L., Sorochinsky A.E., Soloshonok V.A. Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases. Part 3: Michael addition reactions and miscellaneous transformations. *Amino Acids*. 2014. **46**(9): 2047–2073. doi: 10.1007/s00726-014-1764-5.
- [77] Kukhar V.P., Sorochinsky A.E., Soloshonok V.A. Practical synthesis of fluorine-containing α - and β -amino acids: recipes from Kiev, Ukraine. *Future Med. Chem.* 2009. **1**(5): 793–819. doi: 10.4155/fmc.09.70.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Wzorek A., Sorochinsky A.E., Klika K.D. *et al.* Asymmetric synthesis of χ -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.
- [83] 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.
- [84] Stork G., Leong A.Y., Touzin A.M. Alkylation and Michael additions of glycine ethyl ester. Use in α -amino acid synthesis and as acyl carbanion equivalent. *J. Org. Chem.* 1976. **41**(21): 3491–3493.
doi: 10.1021/jo00883a044.
- [85] O'Donnell M.J. Benzophenone Schiff bases of glycine derivatives: Versatile starting materials for the synthesis of amino acids and their derivatives. *Tetrahedron.* 2019. **75**(27): 3667–3696.
doi.org/10.1016/j.tet.2019.03.029.
- [86] Lübke M., Jung M., Haufe G. New histone deacetylase inhibitors based on 4-fluoro-2-amino acid esters: Synthesis and activity. *J. Fluor. Chem.* 2013. **152**: 144–156.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2013.03.011.
- [87] Schilson S.S., Keul P., Shaikh R.S. *et al.* Synthesis of new ligands for targeting the S1P₁ receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2015. **23**(5): 1011–1026.
doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.014.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] Soloshonok V.A., Tang X., Hruby V.J., Meervelt L.V. Asymmetric synthesis of α , β -di-alkyl- α -phenylalanines via direct alkylation of a chiral alanine derivative with racemic α -alkylbenzyl bromides. A case of high enantiomer differentiation at room temperature. *Org. Lett.* 2001. **3**(3): 341–343.
doi.org/10.1021/ol000330o.
- [92] Ellis T.K., Martin C.H., Tsai G.M. *et al.* Efficient synthesis of sterically constrained symmetrically α,α -disubstituted α -amino acids under operationally convenient conditions. *J. Org. Chem.* 2003. **68**(16): 6208–6214.
doi.org/10.1021/jo030075w.
- [93] Soloshonok V.A., Tang X., Hruby V.J. Large-scale asymmetric synthesis of novel sterically constrained 2',6'-dimethyl- and $\alpha,2',6'$ -trimethyltyrosine and -phenylalanine derivatives via alkylation of chiral equivalents of nucleophilic glycine and alanine. *Tetrahedron.* 2001. **57**(30): 6375–6382.
doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00504-X.
- [94] Berkowitz D.B., Charette B.D., Karukurichi K.R., McFadden J.M. α -Vinyl amino acids: occurrence, asymmetric synthesis, and biochemical mechanisms. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2006. **17**(6): 869–882.
doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.02.026.
- [95] McCune C.D., Beio M.L., Sturdivant J.M. *et al.* Synthesis and Deployment of an Elusive Fluorovinyl Cation Equivalent: Access to Quaternary α -(1'-Fluoro)vinyl Amino Acids as Potential PLP Enzyme Inactivators. *J. Am. Chem. Soc.* 2017. **139**(40): 14077–14089.
doi.org/10.1021/jacs.7b04690.
- [96] Laue K.W., Kröger S., Wegelius E., Haufe G. Stereoselective Synthesis of γ -Fluorinated

- α -Amino Acids Using 2-Hydroxy-3-pinanone as an Auxiliary. *Eur. J. Org. Chem.* 2000. **2000**(22): 3737–3743. doi.org/10.1002/1099-0690(200011)2000:22<3737::AID-EJOC3737>3.0.CO;2-A.
- [97] Laue K.W., Mück-Lichtenfeld C., Haufe G. Enantioselective syntheses of 2-amino-4-fluoropent-4-enoic acids. Isosteres of asparagine. *Tetrahedron*. 1999. **55**(34): 10413–10424. doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00581-5.
- [98] Shendage D.M., Fröhlich R., Bergander K., Haufe G. Asymmetric Synthesis of γ -Fluorinated α -Amino Acid Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2005. **2005**(4): 719–727. doi.org/10.1002/ejoc.200400665.
- [99] Polt R., Seebach D. Stereoselective alkylation of glycine units in dipeptide derivatives. "Chirality transfer" via a pivalaldehyde *N,N*-acetal center. *J. Am. Chem. Soc.* 1989. **111**(7): 2622–2632. doi.org/10.1021/ja00189a042.
- [100] 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.org/10.1007/s00726-017-2458-6.
- [101] 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.
- [102] Wang J., Lin D., Zhou S. *et al.* Asymmetric synthesis of sterically and electronically demanding linear ω -trifluoromethyl containing amino acids via alkylation of chiral equivalents of nucleophilic glycine and alanine. *J. Org. Chem.* 2011. **76**(2): 684–687. doi.org/10.1021/jo102031b.
- [103] Sato T., Izawa K., Aceña J.L. *et al.* Tailor-made α -amino acids in the pharmaceutical industry: synthetic approaches to (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropane-1-carboxylic acid (vinyl-ACCA). *Eur. J. Org. Chem.* 2016. **2016**(16): 2757–2774. doi.org/10.1002/ejoc.201600112.
- [104] Ellis T.K., Martin C.H., Ueki H., Soloshonok V.A. Efficient, practical synthesis of symmetrically α,α -disubstituted α -amino acids. *Tetrahedron Lett.* 2003. **44**(5): 1063–1066. doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02719-3.
- [105] Joerres M., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Bolm C. Asymmetric carbon-carbon bond formation under solventless conditions in ball mills. *ChemCatChem*. 2015. **7**(8): 1265–1269. doi.org/10.1002/cctc.201500102.
- [106] Castelhana A.L., Horne S., Taylor G.J. *et al.* Synthesis of α -amino acids with β,γ -unsaturated side chains. *Tetrahedron*. 1988. **44**(17): 5451–5466. doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86051-8.
- [107] Dunn M.J., Jackson R.F.W., Pietruszka J., Turner D. Synthesis of Enantiomerically Pure Unsaturated α -Amino Acids Using Serine-Derived Zinc/Copper Reagents. *J. Org. Chem.* 1995. **60**(7): 2210–2215. doi.org/10.1021/jo00112a048.
- [108] Kolb M., Barth J., Heydt J.G., Jung M.J. Synthesis and evaluation of mono-, di-, and trifluoroethenyl-GABA derivatives as GABA-T inhibitors. *J. Med. Chem.* 1987. **30**(2): 267–272. doi.org/10.1021/jm00385a007.
- [109] Silverman R.B., Bichler K.A., Leon A.J. Mechanisms of Inactivation of γ -Aminobutyric Acid Aminotransferase by 4-Amino-5-fluoro-5-hexenoic acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1996. **118**(6): 1241–1252. doi.org/10.1021/ja9527885.
- [110] Bera S., Mondal D., Singh M., Kale R.K. Advances in serinals for asymmetric synthesis. *Tetrahedron*. 2013. **69**(3): 969–1011. doi.org/10.1016/j.tet.2012.11.054.
- [111] McCarthy J.R., Huber E.W., Le T. *et al.* Stereospecific synthesis of 1-fluoro olefins *via* (fluorovinyl)stannanes and an unequivocal NMR method for the assignment of fluoro olefin geometry. *Tetrahedron*. 1996. **52**(1):

- 45–58.
doi.org/10.1016/0040-4020(95)00911-Q.
- [112] Berkowitz D.B., De La Salud-Bea R., Jahng W. Synthesis of Quaternary Amino Acids Bearing a (2'Z)-Fluorovinyl α -Branch: Potential PLP Enzyme Inactivators. *Org. Lett.* 2004. **6**(11): 1821–1824.
doi.org/10.1021/ol049422u.
- [113] Kubyshkin V., Rubini M. Proline Analogues. *Chem. Rev.* 2024. **124**(13): 8130–8232.
doi.org/10.1021/acs.chemrev.4c00007.
- [114] 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.
- [115] Cai M., Cai C., Mayorov A.V. *et al.* Biological and conformational study of β -substituted prolines in MT-II template: steric effects leading to human MC5 receptor selectivity. *J. Pept. Res.* 2004. **63**(2): 116–131.
doi.org/10.1111/j.1399-3011.2003.00105.x.
- [116] Watanabe K., Suzuki Y. Protein thermostabilization by proline substitutions. *J. Mol. Cat. B Enzym.* 1998. **4**(4): 167–180.
doi.org/10.1016/S1381-1177(97)00031-3.
- [117] Qiu X.-L., Qing F.-L. Practical Synthesis of Boc-Protected *cis*-4-Trifluoromethyl and *cis*-4-Difluoromethyl-L-prolines. *J. Org. Chem.* 2002. **67**(20): 7162–7164.
doi.org/10.1021/jo0257400.
- [118] Han J., Escorihuela J., Fustero S. *et al.* Asymmetric Michael Addition in Synthesis of β -Substituted GABA Derivatives. *Molecules.* 2022. **27**(12): 3797.
doi.org/10.3390/molecules27123797.
- [119] Galeazzi R., Mobbili G., Orena M. Modeling and synthesis of conformationally restricted amino acids. *Curr. Org. Chem.* 2004. **8**(18): 1799–1829.
doi.org/10.2174/1385272043369430.
- [120] Krall J., Balle T., Krosgaard-Larsen N. *et al.* GABAA receptor partial agonists and antagonists: structure, binding mode, and pharmacology. *Adv. Pharmacol.* 2015. **72**: 201–227.
doi.org/10.1016/bs.apha.2014.10.003.
- [121] Pan Y., Qiu J., Silverman R.B. Design, Synthesis, and Biological Activity of a Difluoro-Substituted, Conformationally Rigid Vigabatrin Analogue as a Potent γ -Aminobutyric Acid Aminotransferase Inhibitor. *J. Med. Chem.* 2003. **46**(25): 5292–5293.
doi.org/10.1021/jm034162s.
- [122] *Fluorine-Containing Synthons*. ACS Symposium Series #911. Soloshonok, V.A. Ed. Oxford University Press. 2005.
doi: 10.1021/bk-2005-0911.
- [123] McDonald I.A., Palfreyman M.G., Jung M., Bey P. Synthesis of (*E*)- β -fluoromethylene-glutamic acid. *Tetrahedron Lett.* 1985. **26**(34): 4091–4092.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89300-4.
- [124] McDonald I.A., Bey P. A general preparation of fluoroalkylamine enzyme inhibitors incorporating a β -substituted heteroatom. *Tetrahedron Lett.* 1985. **26**(32): 3807–3810.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89256-4.
- [125] Soloshonok V.A., Hayashi T. Gold(I)-catalyzed asymmetric aldol reactions of fluorinated benzaldehydes with an α -isocyanoacetamide. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1994. **5**(6): 1091–1094.
doi.org/10.1016/0957-4166(94)80059-6.
- [126] 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.org/10.1016/S0040-4039(00)77013-4.
- [127] Soloshonok V.A., Hayashi T., Ishikawa K., Nagashima N. Highly diastereoselective aldol reaction of fluoroalkyl aryl ketones with methyl isocyanoacetate catalyzed by silver(I)/triethylamine. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35**(7): 1055–1058.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)79964-3.
- [128] Laćan G., Satyamurthy N., Barrio J.R. (*E*) and (*Z*)- β -fluoromethylene-*m*-tyrosines: Resolu-

- tion and determination of configuration. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1995. **6**(2): 525–536. doi.org/10.1016/0957-4166(95)00036-O.
- [129] Soloshonok V.A., Kirilenko A.G., Fokina N.A. *et al.* Biocatalytic resolution of β -fluoroalkyl- β -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**(6): 1119–1126. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80063-4.
- [130] Soloshonok V.A., Kirilenko A.G., Fokina N.A. *et al.* Chemo-enzymatic approach to the synthesis of each of the four isomers of α -alkyl- β -fluoroalkyl-substituted β -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5**(7): 1225–1228. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80163-0.
- [131] Sorochinsky A.E., Ueki H., Aceña J.L. *et al.* Chemical deracemization and (S) to (R) interconversion of some fluorine-containing α -amino acids. *J. Fluor. Chem.* 2013. **152**: 114–118. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2013.02.022.
- [132] Harada K. Asymmetric Synthesis of α -Amino-acids by the Strecker Synthesis. *Nature*. 1963. **200**(4912): 1201. doi.org/10.1038/2001201a0.
- [133] Thornberry N.A., Bull H.G., Taub D. *et al.* 3-Halovinylglycines. Efficient Irreversible Inhibitors of *E. coli* Alanine Racemase. *J. Am. Chem. Soc.* 1987. **109**(24): 7543–7544. doi.org/10.1021/ja00258a056.
- [134] Garattini S. Glutamic acid, twenty years later. *J. Nutr.* 2000. **130**(4): 901–909. doi.org/10.1093/jn/130.4.901S.
- [135] Weil-Malherbe H. Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. *Physiol. Rev.* 1950. **30**(4): 549–568. doi.org/10.1152/physrev.1950.30.4.549.
- [136] Ali I., Wani W.A., Haque A., Saleem K. Glutamic acid and its derivatives: candidates for rational design of anticancer drugs. *Future Med. Chem.* 2013. **5**(8): 961–978. doi.org/10.4155/fmc.13.62.
- [137] Zieglgänsberger W., Puil E.A. Actions of glutamic acid on spinal neurones. *Exp. Brain Res.* 1973. **17**(1): 35–49. doi.org/10.1007/BF00234562.
- [138] Town B.W. Glutamic acid of proteins. *Nature*. 1940. **145**(3669): 312–313. doi.org/10.1038/145312b0.
- [139] Soloshonok V.A., Ueki H., Tiwari R. *et al.* Virtually complete control of simple and face diastereoselectivity in the Michael addition reactions between achiral equivalents of a nucleophilic glycine and (S)- or (R)-3-(*E*-enoyl)-4-phenyl-1, 3-oxazolidin-2-ones: practical method for preparation of β -substituted pyroglutamic acids and prolines. *J. Org. Chem.* 2004. **69**(15): 4984–4990. doi.org/10.1021/jo0495438.
- [140] Soloshonok V.A., Ueki H., Ellis T.K. *et al.* Application of modular nucleophilic glycine equivalents for truly practical asymmetric synthesis of β -substituted pyroglutamic acids. *Tetrahedron Lett.* 2005. **46**(7): 1107–1110. doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.12.093.
- [141] Ellis T.K., Ueki H., Yamada T. *et al.* Design, synthesis, and evaluation of a new generation of modular nucleophilic glycine equivalents for the efficient synthesis of sterically constrained α -amino acids. *J. Org. Chem.* 2006. **71**(22): 8572–8578. doi.org/10.1021/jo0616198.
- [142] Taylor S.M., Yamada T., Ueki H., Soloshonok V.A. Asymmetric synthesis of enantiomerically pure 4-aminoglutamic acids via methylenedimerization of chiral glycine equivalents with dichloromethane under operationally convenient conditions. *Tetrahedron Lett.* 2004. **45**(50): 9159–9162. doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.111.
- [143] Nadano R., Iwai Y., Mori T., Ichikawa J. Divergent Chemical Synthesis of Prolines Bearing Fluorinated One-Carbon Units at the 4-Position via Nucleophilic 5-*Endo-Trig* Cyclizations. *J. Org. Chem.* 2006. **71**(23): 8748–8754. doi.org/10.1021/jo061421n.
- [144] Soloshonok V.A., Cai C., Hrubby V.J. (S)- or (R)-3-(*E*-Enoyl)-4-phenyl-1, 3-oxazolidin-2-ones:

- ideal Michael acceptors to afford a virtually complete control of simple and face diastereoselectivity in addition reactions with glycine derivatives. *Org. Lett.* 2000. **2**(6): 747–750. doi.org/10.1021/ol990402f.
- [145] Soloshonok V.A., Cai C., Hraby V.J. A Practical Asymmetric Synthesis of Enantiomerically Pure 3-Substituted Pyroglutamic Acids and Related Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000. **39**(12): 2172–2175. doi.org/10.1002/1521-3773(20000616)39:12<2172::AID-ANIE2172>3.0.CO;2-0.
- [146] Soloshonok V.A., Cai C., Hraby V.J. *et al.* Rational Design of Highly Diastereoselective, Organic Base-Catalyzed, Room-Temperature Michael Addition Reactions. *J. Org. Chem.* 2000. **65**(20): 6688–6696. doi.org/10.1021/jo0008791.
- [147] Qiu X.-L., Meng W.-D., Qing F.-L. Synthesis of 4-monofluoromethylenyl- and *cis*-4-monofluoromethyl-L-pyroglutamic acids via a novel dehydrofluorination. *Tetrahedron.* 2004. **60**(24): 5201–5206. doi.org/10.1016/j.tet.2004.04.044.
- [148] Feldman K.S. Modern Pummerer-type reactions. *Tetrahedron.* 2006. **62**(21): 5003–5034. doi.org/10.1016/j.tet.2006.03.004.
- [149] Hugenberg V., Haufe G. Fluoro-Pummerer rearrangement and analogous reactions. *J. Fluor. Chem.* 2012. **143**: 238–262. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.06.015.
- [150] Bravo P., Capelli S., Crucianelli M. *et al.* Asymmetric synthesis of α -arylglycinols via additions of lithium methyl *p*-tolyl sulfoxide to *N*-(PMP) arylaldehydes followed by “non oxidative” Pummerer reaction. *Tetrahedron.* 1999. **55**(10): 3025–3040. doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00064-2.
- [151] Zhou H., Van Der Donk W.A. Synthesis of 2-amino-3-fluoroacrylic acid containing peptides. *Org. Lett.* 2001. **3**(4): 593–596. doi.org/10.1021/ol006997s.
- [152] Liu C., Song Y., Ju W. *et al.* A highly efficient approach to *Z*-monofluoroolefin-dehydro-amino acid derivatives from *gem*-difluoroalkenes. *Chin. Chem. Lett.* 2025. In press. 111167. doi.org/10.1016/j.cclet.2025.111167.
- [153] De Jesus I.S., Vélez J.A., Pissinatti E.F. *et al.* Recent Advances in Photoinduced Modification of Amino Acids, Peptides, and Proteins. *Chem. Rec.* 2024. **24**(3): e202300322. doi.org/10.1002/tcr.202300322.
- [154] Toyobe M., Yakushiji F. Synthetic modifications of histones and their functional evaluation. *Chem.—Asian J.* 2022. **17**(13): e202200197. doi.org/10.1002/asia.202200197.
- [155] Wang S., Wu K., Tang Y.J., Deng H. Dehydroamino acid residues in bioactive natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2024. **41**(2): 273–297. doi: 10.1039/D3NP00041A.
- [156] Peng X., Xu K., Zhang Q. *et al.* Dehydroalanine modification sees the light: a photochemical conjugate addition strategy. *Trends Chem.* 2022. **4**(7): 643–657. doi: 10.1016/j.trechm.2022.04.008.
- [157] Mori T., Sumida S., Sakata K., Shirakawa S. Efficient synthetic methods for α,β -dehydroamino acids as useful and environmentally benign building blocks in biological and materials science. *Org. Biomol. Chem.* 2024. **22**(23): 4625–4636. doi.org/10.1039/D4OB00507D.
- [158] 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.
- [159] Nakamura T., Tateishi K., Tsukagoshi, S. *et al.* Self-disproportionation of enantiomers of non-racemic chiral amine derivatives through achiral chromatography. *Tetrahedron.* 2012. **68**(21): 4013–4017. doi:10.1016/j.tet.2012.03.054.

- [160] Suzuki Y., Han J., Kitagawa O. *et al.* A comprehensive examination of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) of chiral amides via achiral, laboratory-routine, gravity-driven column chromatography. *RSC Adv.* 2015. **5**(4): 2988–2993. doi: 10.1039/C4RA13928C.
- [161] 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.org/10.1016/j.tetasy.2010.04.040.
- [162] 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.
- [163] Yasumoto M., Ueki H., Soloshonok V.A. Self-disproportionation of enantiomers of trifluoro lactic acid amides via sublimation. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(2): 266–269. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.10.002.
- [164] 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.
- [165] Soloshonok V.A., Klika K.D. Terminology Related to the Phenomenon ‘Self-Disproportionation of Enantiomers’ (SDE). *Helv. Chim. Acta.* 2014. **97**(11): 1583–1589. doi: 10.1002/hlca.201400122.
- [166] 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.
- [167] 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 Enantioenriched Samples. *Molecules.* 2021. **26**(13): 3994. doi.org/10.3390/molecules26133994.
- [168] De Camp W.H. Chiral drugs: the FDA perspective on manufacturing and control. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 1993. **11**(11–12): 1167–1172. doi.org/10.1016/0731-7085(93)80100-F.
- [169] Daniels J.M., Nestmann E.R., Kerr A. Development of Stereoisomers (Chiral) Drugs: A Brief Review Of Scientific and Regulatory Considerations. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 1997. **31**: 639–646. doi.org/10.1177/009286159703100303.
- [170] Ceramella J., Iacopetta D., Franchini A. *et al.* A look at the importance of chirality in drug activity: Some significative examples. *App. Sci.* 2022. **12**(21): 10909. doi.org/10.3390/app122110909.

Стаття надійшла 09.05.2025.