

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

УКРАЇНСЬКИЙ ХІМІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 12

Том 91 / Vol. 91

2025

<https://ucj.org.ua>

UKRAINIAN
CHEMISTRY
JOURNAL

Зміст

НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Д. М. Печінка, О. Е. Марцинко

СИНТЕЗ ТА КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕТЕРОЯДЕРНИХ Ge(IV) –
3d-МЕТАЛОКОМПЛЕКСІВ З ЕТИЛЕНДІАМІНТЕТРАОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ
ТА 2,2'-БІПІРИДИНОМ3

ФІЗИЧНА ХІМІЯ

О. Ю. Кичкирук, Е. С. Яновська, І. О. Савченко, Д. Стернік

СИНТЕЗ ТА СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ЩОДО ІОНІВ Cu(II), Cd(II) ТА Pb(II)
ГІБРИДНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ БЕНТОНІТУ З *IN SITU* ІММОБІЛІЗО-
ВАНІМ ПОЛІ[5-(4-НІТРОФЕНІЛАЗО)-8-МЕТАКРИЛОКСИХІНОЛІНОМ]
ТА АДСОРБОВАНИМ КОПОЛІМЕРОМ НА ЙОГО ОСНОВІ14

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Аліція Взорек, Таїзо Оно, Даніель Беккер, Вей Чжан, Вадим А. Солошонок

ЕНАНТІОСЕЛЕКТИВНИЙ КАТАЛІЗ ДЛЯ СИНТЕЗУ
1-ЗАМІЩЕНИХ-2,2,2-ТРИФТОРЕТИЛАМІНІВ (огляд)33

Contents

INORGANIC CHEMISTRY

D.M. Pechinka, O.E. Martsynko

SYNTHESIS AND COMPREHENSIVE STUDY OF HETERONUCLEAR Ge(IV) –
3d METAL COMPLEXES WITH ETHYLENEDIAMINETETRAACETIC ACID
AND 2,2'-BIPYRIDINE.3

PHISICAL CHEMISTRY

O. Yu. Kychkyruk, E. S. Yanovska, I. O. Savchenko, D. Sternik

SYNTHESIS AND SORPTION PROPERTIES FOR CU (II), Cd (II) AND Pb (II) IONS
OF BENTONITE-BASED HYBRID MATERIALS WITH *in situ* IMMOBILIZED
POLY[5-(4 NITROPHENYLAZO)-8-METHACRYLOXYQUINOLINE]
AND ADSORBED COPOLYMER BASED ON IT.14

ORGANIC CHEMISTRY

Alicja Wzorek, Taizo Ono, Daniel Baecker, Wei Zhang, Vadim A. Soloshonok

ENANTIOSELECTIVE CATALYSIS FOR THE SYNTHESIS
OF 1-SUBSTITUTED-2,2,2-TRIFLUOROETHYLAMINES (review).....33

SYNTHESIS AND COMPREHENSIVE STUDY OF HETERONUCLEAR Ge(IV) – 3d METAL COMPLEXES WITH ETHYLENEDIAMINE-TETRAACETIC ACID AND 2,2'-BIPYRIDINE.

D.M. Pechinka, O.E. Martsynko

*Odesa I.I. Mechnikov National University,
2 Vsevolod Zmienko St., 65082 Odesa, Ukraine
e-mail: lborn@ukr.net*

Synthetic approach have been developed, and different-metal coordination compounds $[M(\text{bipy})_2\{\text{Ge}(\text{OH})(\mu\text{-Edta})\}_2] \times n\text{H}_2\text{O}$ (H_4Edta is ethylenediaminetetraacetic acid, bipy is 2,2'-bipyridine, $M = \text{Mn}(\text{II})$, $n=5$ (**1**); $\text{Co}(\text{II})$, $n=7$ (**2**); $\text{Ni}(\text{II})$, $n=7$ (**3**); $\text{Cu}(\text{II})$, $n=4$ (**4**); $\text{Zn}(\text{II})$, $n=5$ (**5**)) have been prepared, their comprehensive characterization has been carried out using modern physicochemical methods (elemental analysis, IR spectroscopy, mass spectrometry, and thermogravimetry), and structural features of new complexes have been determined. The synthesised complexes were found to be heteronuclear. The coordination polyhedron of the germanium(IV) remains analogous to that in the structurally characterized ethylenediaminetetraacetatogermanic acid, $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{HEdta})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, adopting a distorted octahedral geometry formed by coordination to one hydroxyl group, three carboxylate oxygen atoms, and two nitrogen atoms of the Edta-ligand. The 3d metal center exhibits a coordination number of six, and it is bonded to two oxygen atoms of the carboxylate groups from two germanium-containing complex anions and four nitrogen atoms from two bipyridine molecules.

Keywords: germanium(IV), ethylenediaminetetraacetic acid, heterocyclic amines, coordination compounds, IR spectroscopy, thermogravimetry, mass spectrometry.

INTRODUCTION. Metal compounds with aminopolycarboxylate complexones have long been the subject of intensive research and practical application in agriculture, analytical chemistry, materials science, and environmental chemistry due to their unique structural, spectroscopic, catalytic, and biological properties [1, 2]. The most extensively studied systems are complexes based on ethylenediaminetetraacetic acid (H_4Edta) and its structural analogues, including heterometallic comp-

lexes [3–9]. Significant attention has been paid to the widespread application of such coordination compounds in crop production. In particular, soil amendment or foliar fertilization with solutions of ethylenediaminetetraacetates of 3d metals has been shown to increase the yield of grain crops (buckwheat, oats, barley, rye, flax) and to accelerate seed germination and vegetative growth processes [1].

Anions of polyaminopolycarboxylic acids, acting as bridging ligands, can form one-, two-,

and three-dimensional polymeric chains and networks, in some cases featuring large cavities. Such structures are classified as metal-organic frameworks (MOFs) and are characterized by high thermal stability and durability. An illustrative example is the mesoporous three-dimensional polymeric complex $\{[\text{Zr}^{\text{IV}}\text{O}-\mu_3-(\text{Edta})\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH}]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ [5]. The incorporation of heteroaromatic amines, such as 2,2'-bipyridine (bipy), into carboxylate complexes contributes to their stabilization through noncovalent interactions, including hydrogen bonding, π - π stacking, and C-H \cdots π interactions [10].

It has been demonstrated that Cu(II) complexes with amino acids and 2,2'-bipyridine can promote the generation of reactive oxygen species and induce DNA and RNA degradation. The heterocyclic amine intercalates into the DNA helix, while copper ions catalyze the in situ formation of hydroxyl radicals, which subsequently cause oxidative DNA damage. This property is of interest for therapeutic and biotechnological research [10]. Moreover, copper(II)-bipyridine complexes with amino acids exhibit cytotoxic activity even against cisplatin-resistant tumor cell lines [11].

Among the least studied systems are heterometallic multiligand complexes of p- and d-block metals. Representative examples include Co(II)–Bi(III) cation–anion compounds such as $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{NCS}][\text{Bi}(\text{Edta})]_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{NO}_2)_2][\text{Bi}(\text{Edta})(\text{H}_2\text{O})]_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{CO}_3)][\text{Bi}(\text{Edta})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [6], and $[\text{Co}(\text{N}_x\text{H})_2(\text{An})_2]_2[\text{Bi}(\text{Edta})(\text{H}_2\text{O})]_2\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{N}_x\text{H})_2(p\text{-Tol})_2][\text{Bi}(\text{Edta})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (where An is aniline, *p*-Tol is *p*-toluidine, N_xH is 1,2-cyclohexanedione dioximate) [7].

Aminopolycarboxylate complexes of germanium(IV) have attracted considerable in-

terest due to their intriguing structural features and plant growth-stimulating properties. These compounds have been systematically investigated for many years at the Faculty of Chemistry and Pharmacy of Odesa I.I. Mechnikov National University within the scientific school led by I.I. Seifullina [12–14]. The complex acid $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{HEdta})]\times\text{H}_2\text{O}$ was synthesized, and heteronuclear complexes with various 3d metals were obtained using this compound as a structural building block. It was shown that, in the presence of Cu^{2+} ions, a heteronuclear complex $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4\{\text{Ge}(\text{OH})(\mu\text{-Edta})\}_2]$ is formed, in which the copper ion is coordinated by two nitrogen atoms of the fully deprotonated ligand and four water molecules [12]. A polymeric heteronuclear Ge(IV)-Cu(II) compound based on the H_4Edta derivative 3-diamino-2-hydroxypropanetetraacetic acid (H_5Hpdt) and 2,2'-bipyridine, $\{[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu_3\text{-hpdt})_2\text{Cu}_2(\text{bipy})_2]\times 2\text{H}_2\text{O}\}_n$, was also obtained [15]. However, mixed-ligand complexes of Ge(IV) – 3d metals with H_4Edta and heterocyclic amines have not yet been systematically investigated.

The aim of this work is to develop synthetic approaches for coordination compounds of Ge(IV)–Mn(II)/Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) with ethylenediaminetetraacetic acid and 2,2'-bipyridine, to perform their comprehensive characterization using modern physicochemical methods, and to establish their structural features.

EXPERIMENT AND DISCUSSION OF THE RESULTS. As starting reagents for the synthesis of new complexes, were used ready-made reagents (Sigma-Aldrich) without additional purification: germanium(IV) oxide (GeO_2 , 99.99%), ethylenediaminetetraacetic acid (H_4Edta , CAS 60-00-4, 98%), 2,2'-bipyridine

(bipy, CAS 366-18-7, 99.5%), and metal salts $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (98-99%).

Synthesis of compounds 1–5. An equimolar amount of GeO_2 (0.05 mol, 5.23 g) was added to an aqueous solution of H_4Edta (0.05 mol, 14.6 g in 1 L of water at 100°C), and the mixture was evaporated for 2 hours at 80°C to a volume of 500 mL and cooled at room temperature $20\text{--}25^\circ\text{C}$ (working solution). The working solution was divided into 5 parts. Solutions containing 0.005 mol of the corresponding metal salt and bipy, in a 1:2 ratio, were separately prepared in 10 mL of 95% ethanol. These solutions were added to part of the working solution and mixed. After 24 h, crystalline precipitates of light pink (complexes 1 – with Mn, 5 – with Zn), yellow (complex 2 – with Co), burgundy (complex 3 – with Ni), and blue (complex 4 – with Cu) were formed in the reaction medium. Yields ranged between 63–70%.

Elemental analysis was performed on C,N,H-analyzer Elemental Analyzer CE-440. The metal content in the complexes was measured by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy using a PerkinElmer Optima 8000.

Thermogravimetric analysis (TGA) was performed on a Q-1500D device at a heating rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$ in air, over the temperature range $20\text{--}1000^\circ\text{C}$.

The IR spectra in the range of $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ were recorded as potassium bromide pellets on a Frontier spectrometer (PerkinElmer). IR spectra were interpreted based on literature data on the characteristic absorption bands of organic molecules and complex compounds of germanium(IV) and other metals [12, 16, 17].

ESI-mass spectra were taken on a TSQ

Fortis Triple Quadrupole Mass Spectrometer (ThermoFisher Scientific, USA). The sample was infused with a Chemyx Fusion 100T2 syringe pump at a flow rate of 20 mL/min. Water-methanol solutions of the complexes (at about $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$) were introduced using a 500 μL Hamilton gas-tight syringe. The electric potential used to initiate ESI was 3.0 to 3.5 kV in positive ionization mode and 2.0 to 2.5 kV in negative ionization mode. Mass spectra were collected in centroid mode over the m/z range of 50–1500 Da.

The main results of the study of complexes are presented below.

Elem. Anal. Calculated (%) for

$\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{Ge}_2\text{MnN}_8\text{O}_{23}$ (**1**, $M_r = 1212$): C 39.60, H 4.29, Ge 11.96, Mn 4.54, N 9.24; found (%): C 39.37, H 4.20, Ge 11.87, Mn 4.48, N 9.16. **IR spectrum** (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3422 $\nu(\text{OH})$, 3058 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 2996 $\nu(\text{C-H})$, 1712 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1592, 1173 $\nu(\text{C-C}_{\text{bipy}})$, 1472 $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 1437 $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$, 1402 $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$, 1312 $\nu(\text{C-N}_{\text{bipy}})$, 1079 $\nu(\text{C-N})$, 1012 $\nu(\text{C-O})$, 934, 873 $\delta(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 773, 736 $\gamma(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 818 $\delta(\text{GeOH})$, 652 $\nu(\text{Ge-O})$, 509 $\nu(\text{Mn-N})$, 428 $\nu(\text{Mn-O})$. **TGA data** (weight losses): $50\text{--}170^\circ\text{C}$ (7.5%); $170\text{--}320^\circ\text{C}$ (25.5%); $320\text{--}700^\circ\text{C}$ (46.0%); residue 21.0%. **ESI-mass spectrum** ESI(-): $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]^-$ ($m/z = 375.16, 376.88, 379.08$); ESI(+): Hbipy^+ ($m/z = 157.10$), $[\text{Mn}(\text{bipy})_2]^{2+}$ ($m/z = 183.61$).

Elem. Anal. Calculated (%) for

$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{CoGe}_2\text{N}_8\text{O}_{25}$ (**2**, $M_r = 1252$): C 38.34, H 4.47, Co 4.71, Ge 11.58, N 8.85; found (%): C 38.21, H 4.30, Co 4.58, Ge 11.45, N 8.72. **IR spectrum** (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3421 $\nu(\text{OH})$, 3079 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 2990 $\nu(\text{C-H})$, 1713 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1598, 1158 $\nu(\text{C-C}_{\text{bipy}})$, 1473 $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 1442 $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$, 1399 $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$, 1314 $\nu(\text{C-N}_{\text{bipy}})$, 1078 $\nu(\text{C-N})$, 1018 $\nu(\text{C-O})$, 935, 872 $\delta(\text{C-H}_{\text{bipy}})$,

776, 737 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 816 $\delta(\text{GeOH})$, 652 $\nu(\text{Ge-O})$, 510 $\nu(\text{Co-N})$, 419 $\nu(\text{Co-O})$. *TGA data* (weight losses): 50-190 °C (10.0%); 190-340 °C (24.0%); 340-550 °C (44.0%); residue 22.0%. *ESI-mass spectrum* ESI(-): $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]^-$ ($m/z = 375.23, 376.87, 379.07$), other fragments ($m/z = 393.36, 403.39$); ESI(+): Hbipy^+ ($m/z = 157.10$), $[\text{Co}(\text{bipy})_2]^{2+}$ ($m/z = 185.59, 186.33$).

Elem. Anal. Calculated (%) for $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{Ge}_2\text{N}_8\text{NiO}_{25}$ (**3**, $M_r = 1252$): C 38.34, H 4.47, Ge 11.58, N 8.85, Ni 4.71; found (%): C 38.09, H 4.36, Ge 11.50, N 8.79, Ni 4.67. *IR spectrum* (KBr, ν, cm^{-1}): 3416 $\nu(\text{OH})$, 3076 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 2986 $\nu(\text{C-H})$, 1711 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1599, 1159 $\nu(\text{C-C}_{\text{bipy}})$, 1473 $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 1444 $\nu_s(\text{COO})$, 1396 $\delta_s(\text{CH}_2)$, 1312 $\nu(\text{C-N}_{\text{bipy}})$, 1078 $\nu(\text{C-N})$, 1021 $\nu(\text{C-O})$, 933, 871 $\delta(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 776, 738 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 818 $\delta(\text{GeOH})$, 654 $\nu(\text{Ge-O})$, 536 $\nu(\text{Ni-N})$, 427 $\nu(\text{Ni-O})$. *TGA data* (weight losses): 50-180 °C (10.0%); 180-340 °C (24.0%); 340-550 °C (47.5%); residue 18.5%. *ESI-mass spectrum* ESI(-): $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]^-$ ($m/z = 375.00, 376.97, 378.95$); ESI(+): Hbipy^+ ($m/z = 157.09$), $[\text{Ni}(\text{bipy})_2]^{2+}$ ($m/z = 185.08, 186.03$).

Elem. Anal. Calculated (%) for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{CuGe}_2\text{N}_8\text{O}_{22}$ (**4**, $M_r = 1203$): C 39.90, H 4.16, Cu 5.32, Ge 12.05, N 9.31; found (%): C 39.81, H 4.10, Cu 5.24, Ge 12.15, N 9.26. *IR spectrum* (KBr, ν, cm^{-1}): 3415 $\nu(\text{OH})$, 3095 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 2993 $\nu(\text{C-H})$, 1714 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1600, 1159 $\nu(\text{C-C}_{\text{bipy}})$, 1473 $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 1444 $\nu_s(\text{COO})$, 1394 $\delta_s(\text{CH}_2)$, 1312 $\nu(\text{C-N}_{\text{bipy}})$, 1079 $\nu(\text{C-N})$, 1014 $\nu(\text{C-O})$, 964, 872 $\delta(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 773, 732 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 816 $\delta(\text{GeOH})$, 658 $\nu(\text{Ge-O})$, 512 $\nu(\text{Cu-N})$, 425 $\nu(\text{Cu-O})$. *TGA data* (weight losses): 50-170 °C (6.0%); 170-280 °C (26.0%); 280-550 °C (46.0%); residue 22.0%. *ESI-mass spectrum* ESI(-): $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]^-$ ($m/z = 375.19, 376.76, 379.12$), other fragments

($m/z = 393.42, 403.43$); ESI(+): Hbipy^+ ($m/z = 157.14$), $[\text{Cu}(\text{bipy})_2]^{2+}$ ($m/z = 187.63, 188.55$).

Elem. Anal. Calculated (%) for $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{Ge}_2\text{N}_8\text{O}_{23}\text{Zn}$ (**5**, $M_r = 1222$): C 39.28, H 4.26, Ge 11.87, N 9.17, Zn 5.32; found (%): C 39.19, H 4.30, Ge 11.78, N 9.10, Zn 5.37. *IR spectrum* (KBr, ν, cm^{-1}): 3420 $\nu(\text{OH})$, 3075 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 2994 $\nu(\text{C-H})$, 1711 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1589, 1160 $\nu(\text{C-C}_{\text{bipy}})$, 1472 $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 1440 $\nu_s(\text{COO})$, 1395 $\delta_s(\text{CH}_2)$, 1313 $\nu(\text{C-N}_{\text{bipy}})$, 1078 $\nu(\text{C-N})$, 1020 $\nu(\text{C-O})$, 932, 873 $\delta(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 775, 736 $\nu(\text{C-H}_{\text{bipy}})$, 814 $\delta(\text{GeOH})$, 651 $\nu(\text{Ge-O})$, 515 $\nu(\text{Zn-N})$, 434 $\nu(\text{Zn-O})$. *TGA data* (weight losses): 60-190 °C (7.0%); 190-330 °C (26.0%); 330-800 °C (46.0%); residue 21.0%. *ESI-mass spectrum* ESI(-): $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]^-$ ($m/z = 375.05, 376.76, 379.01$), other fragment ($m/z = 393.33$); ESI(+): Hbipy^+ ($m/z = 157.09$), $[\text{Zn}(\text{bipy})_2]^{2+}$ ($m/z = 188.56, 189.09$).

IR spectra of **1-5** are similar in the region of vibrational bands (as an example, fig. 1 shows the spectra of complexes Co(II), and Ni(II)) characteristic of the coordination polyhedron of germanium. The presence of asymmetric and symmetric stretching vibrations of the carboxylate groups $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ and $\nu_s(\text{COO})$, clearly indicates coordination of the carboxylate moieties to the Ge(IV) center. The value of the Deacon-Phillips criterion $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}) - \nu_s(\text{COO}) \sim 267-275 \text{ cm}^{-1}$ indicates monodentate coordination of all carboxylate groups of the ligand. In addition, bands assigned to Ge-O and Ge-N stretching vibrations, as well as deformation vibrations $\delta(\text{GeOH})$, are observed. The absence of bands in the region around 1730 cm^{-1} confirms that protonated carboxylic groups are not present. In general, the spectra **1-5** in this region are similar to the spectrum of complex ethylenediaminetetraacetategermanic acid.

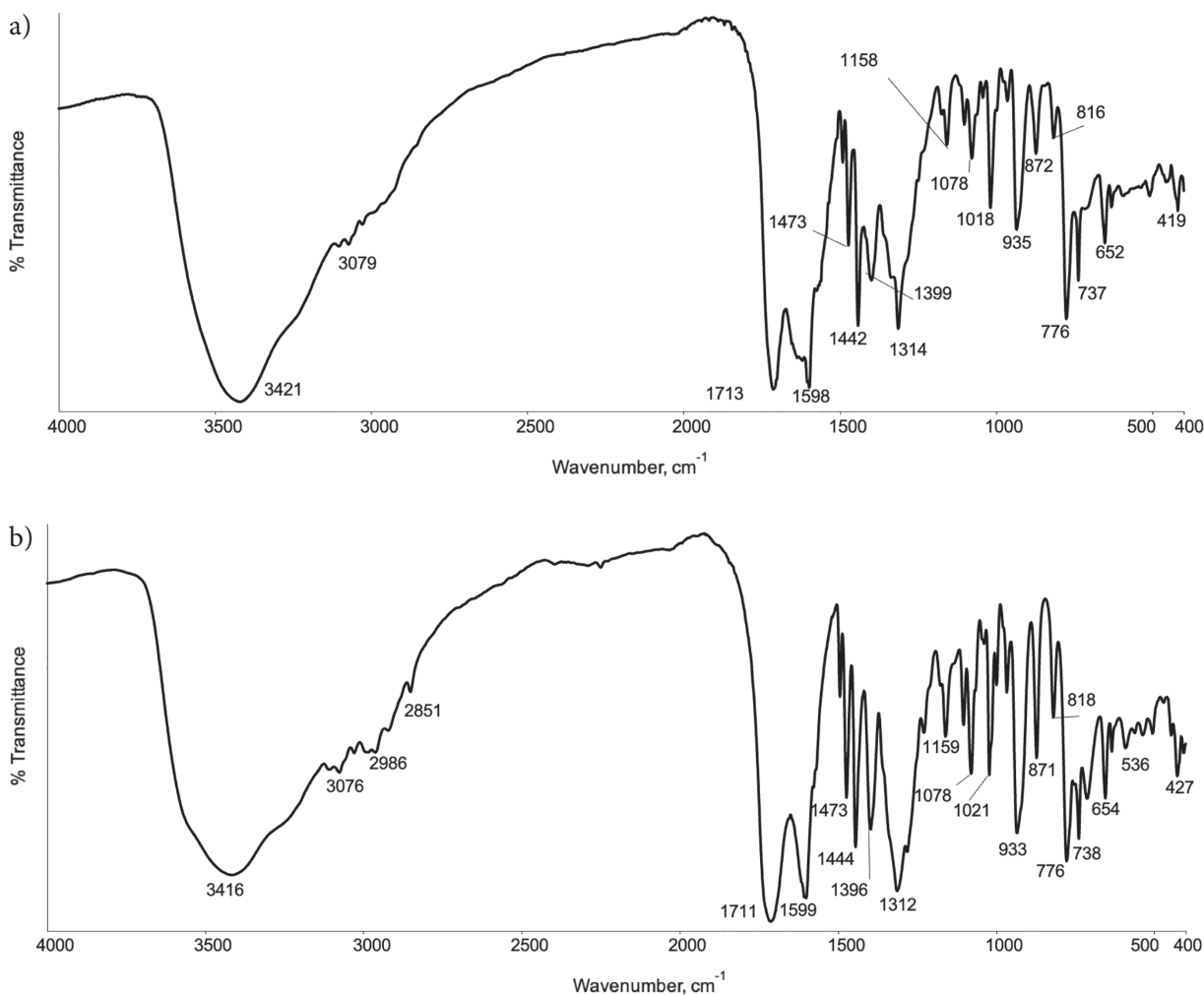


Fig. 1. IR spectra of the complexes 2 (a) and 3 (b).

Overall, the spectra of complexes 1–5 in this region closely resemble that of ethylenediaminetetraacetogermanic acid. This indicates that the coordination environment of germanium remains analogous to that in $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{HEdta})] \times \text{H}_2\text{O}$ [12], adopting a distorted octahedral polyhedron. The coordination number of six is achieved through coordination with one hydroxyl group, three oxygen atoms of three carboxylate groups, and two nitrogen atoms of the Edta-ligand.

A set of characteristic bands assigned to $\nu(\text{C}-\text{H}_{\text{bipy}})$, $\nu(\text{C}-\text{N}_{\text{bipy}})$, $\delta(\text{C}-\text{H}_{\text{bipy}})$, $\gamma(\text{C}-\text{H}_{\text{bipy}})$ confirms the presence of 2,2'-bipyridine in the complexes and its coordination to the 3d metal ions. This is further supported by the appearance of a band corresponding to M–N stretching vibrations. The absorption band attributed to $\nu(\text{M}-\text{O})$ stretching vibrations indicates the coordination of the fourth carboxylate group of Edta to the 3d metal ion. Based on the IR spectral data and considering the +2 oxidation

state of the 3d metal ions, an octahedral coordination polyhedron can be proposed for these metal centers. It is formed due to valence bonds with oxygen atoms of two carboxylate groups of two fragments [Ge(OH)(Edta)] and four coordination bonds with nitrogen atoms of two bipyridine molecules.

Broad and intense absorption bands observed at approximately $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ in the IR spectra of complexes **1–5** are assigned to O–H stretching vibrations of crystallization water molecules, which is consistent with the thermogravimetric analysis data (fig. 2).

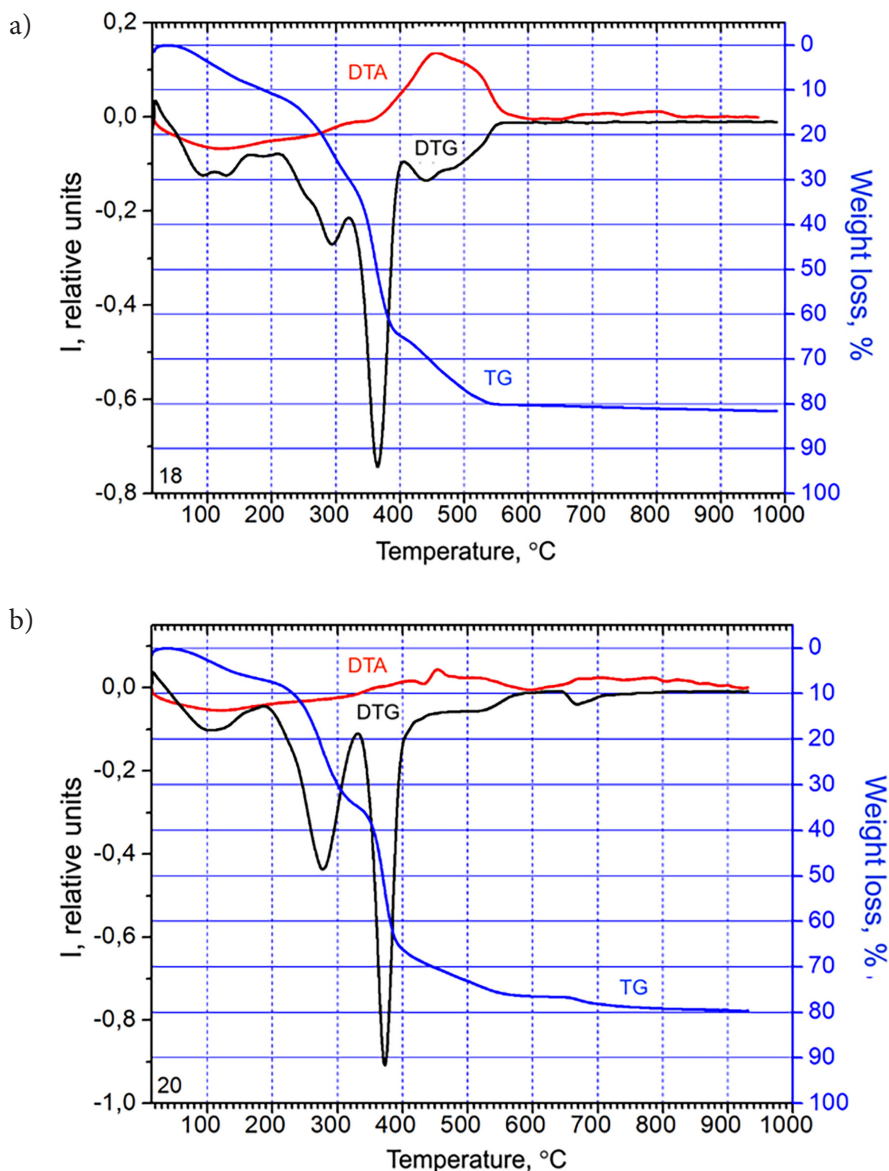


Fig. 2. Thermogravigrams of the complexes **2** (a) and **5** (b).

The thermal decomposition behavior of the studied compounds is generally similar (as an example, fig. 2 shows the thermogravimetric curves of complexes Co(II), and Zn(II)). Thermogravimetric analysis confirms that they are crystalline hydrates. In the temperature range of 50–180 °C, the corresponding number of crystallization water molecules is released into the gas phase (5 for complexes 1 and 5, 7 for complexes 2 and 3, and 4 for complex 4). Upon further heating, in the interval of 180–340 °C, the removal of two bipyridine molecules occurs, as evidenced by the mass losses calculated from the TG curves. Evaluation of the mass loss from the thermogravimetric data at 800 °C

confirms that the final decomposition product of compounds 1–5 is a mixture of GeO_2 and the oxide of the corresponding 3d metal.

Analysis of the mass spectra of the newly synthesized complexes revealed that the ESI(+) mass spectra recorded in positive ion mode exhibit a low-intensity signal corresponding to protonated 2,2'-bipyridine Hbipy^+ , along with signals attributable to doubly charged cations $[\text{M}(\text{bipy})_2]^{2+}$ (where M denotes a 3d metal ion). The presence of multiple peaks in this region arises from the natural isotopic distribution of the constituent elements that form these cations (as an example, fig. 3 shows the spectra of heterometallic complexes Co(II), Cu(II)).

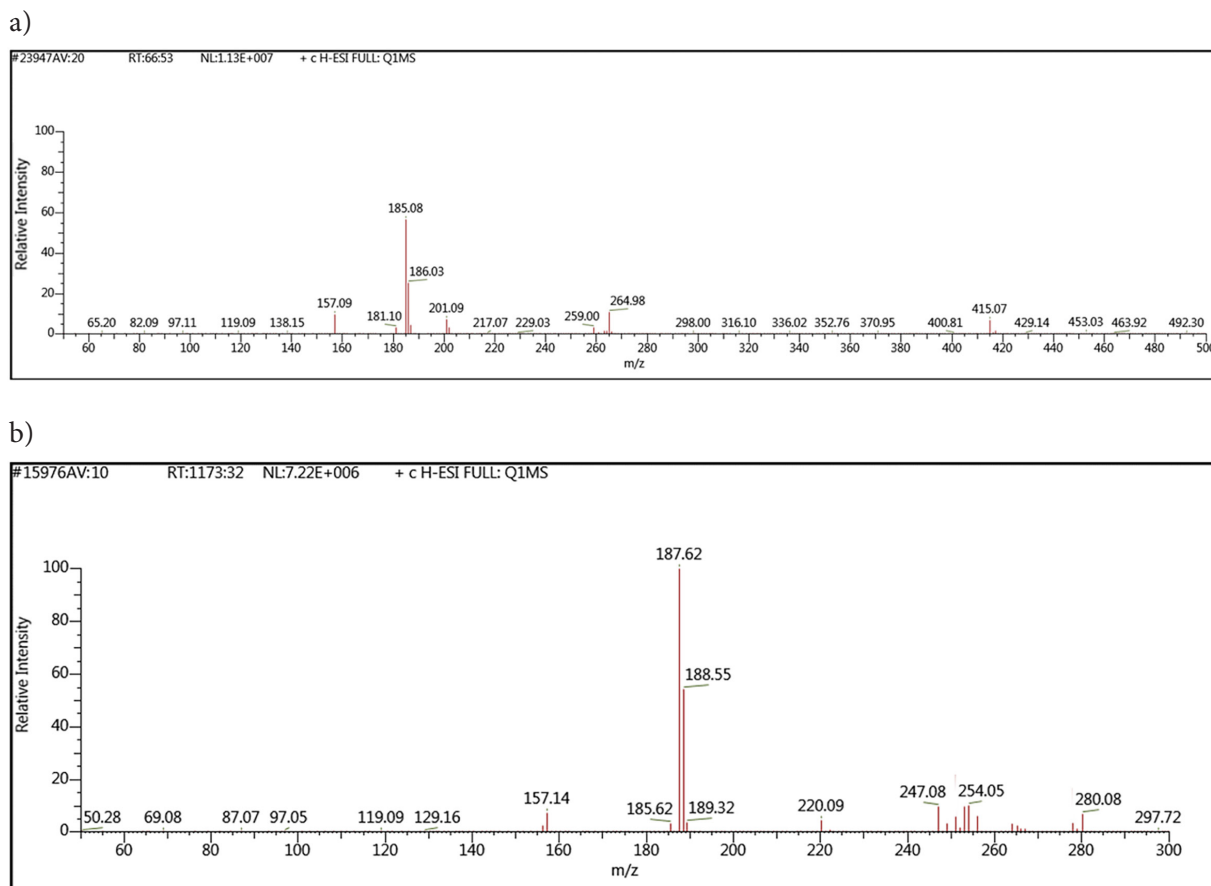


Fig. 3. ESI(+) mass spectra of a water-methanol solution of complex 2 (a) and 4 (b).

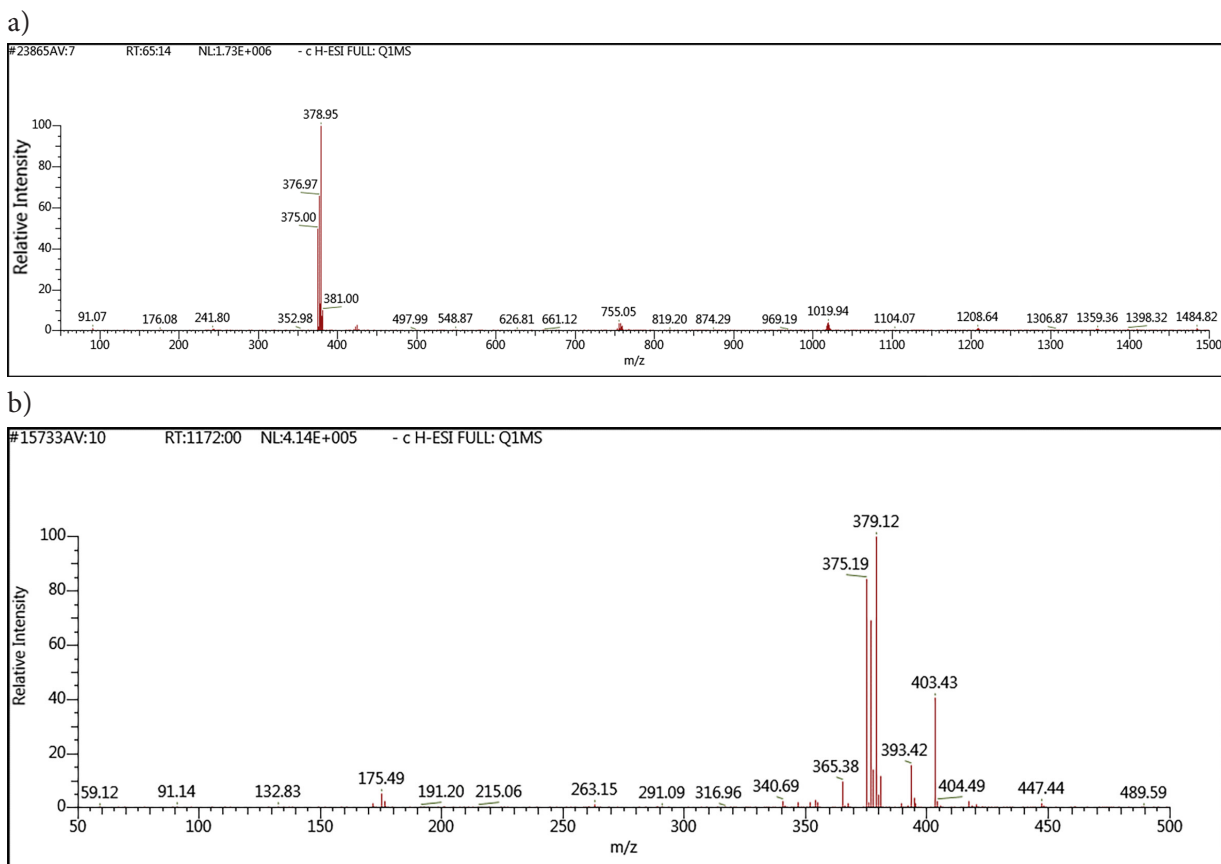


Fig. 4. ESI(-) mass spectra of a water-methanol solution of complex **2** (a) and **4** (b).

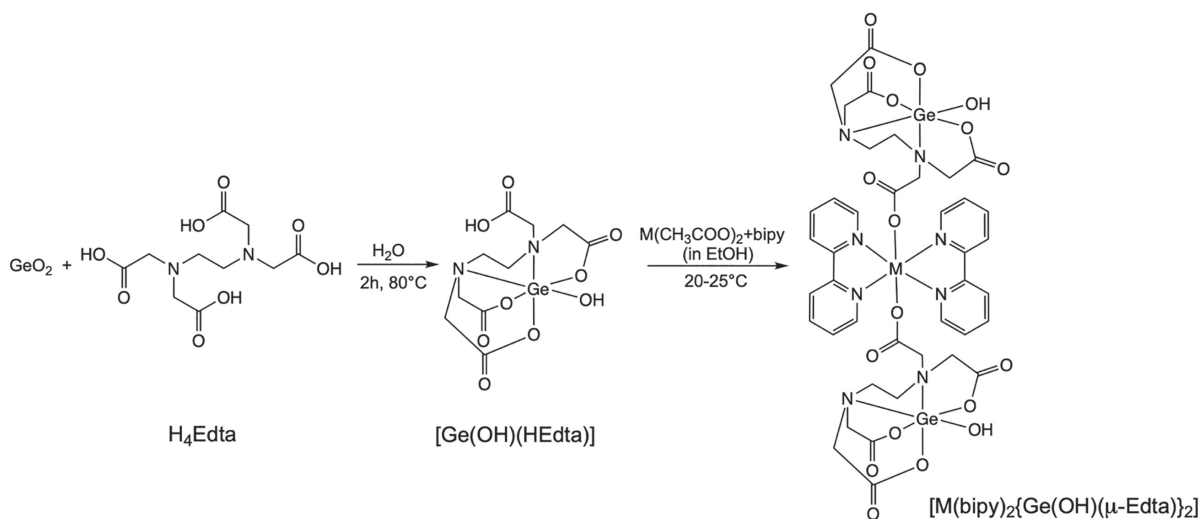


Fig. 5. The synthesis scheme and the supposed structure of the compounds **1**–**5** (M = Mn, Co, Ni, Cu, Zn).

In the negative ion mode (fig. 4), the mass spectra display an intense signal at $m/z \sim 379$, belonging to anion $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]^-$, along with several additional, unassigned signals that are likely formed as a result of fragmentation processes occurring for complexes **4**, and **5**.

On the basis of a comprehensive analysis of the elemental composition, thermogravimetric data, infrared spectral features, and mass spectrometric results, together with consideration of the characteristic coordination number of six for Ge(IV) and comparison with previously structurally characterized germanium compounds, formulas for the synthesized complexes were proposed: $[\text{M}(\text{bipy})_2\{\text{Ge}(\text{OH})(\mu\text{-Edta})\}_2] \times n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mn}(\text{II})$, $n=5$ (**1**); $\text{Co}(\text{II})$, $n=7$ (**2**); $\text{Ni}(\text{II})$, $n=7$ (**3**); $\text{Cu}(\text{II})$, $n=4$ (**4**); $\text{Zn}(\text{II})$, $n=5$ (**5**)).

The synthesis scheme and the supposed structure of the compounds, excluding crystallization water molecules, can be presented as follows (fig. 5).

СИНТЕЗ ТА КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕТЕРОЯДЕРНИХ Ge(IV) – 3d-МЕТАЛОКОМПЛЕКСІВ З ЕТИЛЕНДІАМІНТЕТРАОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА 2,2'-БІПІРИДИНОМ

Д. М. Печінка, О. Е. Марцинко

Одеський національний університет імені

І. І. Мечникова,

вул. Всеволода Змієнка, 2, Одеса 65082,

Україна

e-mail: lborn@ukr.net

Розроблено синтетичний підхід та отримано різнометальні координаційні сполуки $[\text{M}(\text{bipy})_2\{\text{Ge}(\text{OH})(\mu\text{-Edta})\}_2] \times n\text{H}_2\text{O}$ (H_4Edta – етилендіамінтетраоцтова кисло-

CONCLUSIONS. Thus, five new different-metall mixed-ligand coordination compounds were synthesized. It was shown that the ligand-complexon is a bridge between the Ge and Cu atoms. The octahedral coordination polyhedron of Ge(IV) is formed through coordination with one hydroxyl group, three oxygen atoms of three carboxylate groups, and two nitrogen atoms of the Edta. An octahedral polyhedron of 3d-metal is realized due to two bonds with oxygen atoms of carboxylate groups of two fragments $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Edta})]$ and four bonds with nitrogen atoms of two 2,2'-bipyridine molecules.



This work was performed within the theme “Chemical construction of organo-inorganic ensembles of coordinating, supramolecular, polymeric nature for use as new materials and pharmaceuticals”, state registration number: 0122U201403.

та, bipy – 2,2'-біпіридин, $\text{M} = \text{Mn}(\text{II})$, $n=5$ (**1**); $\text{Co}(\text{II})$, $n=7$ (**2**); $\text{Ni}(\text{II})$, $n=7$ (**3**); $\text{Cu}(\text{II})$, $n=4$ (**4**); $\text{Zn}(\text{II})$, $n=5$ (**5**)). Проведено їхнє комплексне дослідження з використанням сучасних фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ГЧ-спектрометрія, мас-спектрометрія, термогравіметрія) та встановлено структурні особливості. Показано, що всі синтезовані комплекси є гетероядерними. Координаційний поліедр германію(IV) є аналогічним до такого в раніше структурно охарактеризованій етилендіамінтетраацетатогерманатній кислоті $[\text{Ge}(\text{OH})(\text{H}_4\text{Edta})] \cdot \text{H}_2\text{O}$: несиметричний октаедр, що утворений в результаті координації гідроксильної групи, трьох атомів Оксигену трьох карбоксилатних груп та

двома атомами Нітрогену Edta-ліганду. Координаційне число 3d-металу дорівнює шести та реалізується за рахунок двох зв'язків з Оксигенами карбоксилатних груп двох германієвмісних комплексних аніонів та чотирьох зв'язків з атомами Нітрогену двох молекул 2,2'-біпіридину.

Ключові слова: германій(IV), етилендіамінтетраоцтова кислота, гетероциклічний амін, координаційні сполуки, ІЧ-спектроскопія, термогравіметрія, мас-спектроскопія.

REFERENCES

1. Trunova O. The role of chelate coordination compounds of biogenic metals in the vital activity of plants. *Ukr. Chem. J.* 2022. **88**(12): 91–138.
DOI: 10.33609/2708-129x.88.12.2022.91-138
2. Nowack B. Environmental Chemistry of Aminopolycarboxylate Chelating Agents. *Environ. Sci. Technol.* 2002. **36**(19): 4009–4016.
DOI: 10.1021/es025683s
3. Ćendić M., Deeth R. J., Meetsma A., Garribba E., Sanna D., Matović Z. D. Chelating properties of EDTA-type ligands containing six-membered backbone ring toward copper ion: Structure, EPR and TD-DFT evaluation. *Polyhedron.* 2017. **124**: 215–228.
DOI: 10.1016/j.poly.2016.12.025
4. Foreman M. M., Alessio M., Krylov A. I., Weber J. M. Influence of Transition Metal Electron Configuration on the Structure of Metal-EDTA Complexes. *J. Phys. Chem. A.* 2023. **127**(10): 2258–2264.
DOI: 10.1021/acs.jpca.2c07996
5. Mudsainiyan R. K., Jassal A. K., Chawla S. K. New water soluble heterometallic complex showing unpredicted coordination modes of EDTA. *J. Solid State Chem.* 2015. **230**: 61–69.
DOI: 10.1016/j.jssc.2015.04.001
6. Stavila V., Wignacourt J.-P., Holt E. M., Conflant P., Drache M., Gulea A. Synthesis and structure of some Co(III)-Bi(III) heterometallic complexes: $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{NCS}][\text{Bi}(\text{Edta})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{trans-}[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{NO}_2)_2][\text{Bi}(\text{Edta})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, and $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{CO}_3)][\text{Bi}(\text{Edta})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. *Inorg. Chim. Acta.* 2003. **353**: 43–50.
DOI: 10.1016/s0020-1693(03)00225-1
7. Stavila V., Gulea A., Shova S., Simonov Y. A., Petrenko P., Lipkowski J., Riblet F., Helm L. An unexpected influence of the nature of the amine on the crystal structure of some Co(III)-Bi(III) heterobimetallic complexes. *Inorg. Chim. Acta.* 2004. **357**(7): 2060–2068.
DOI: 10.1016/j.ica.2004.01.025
8. Trunova E., Mishchenko A., Makotryk T. Synthesis and spectral characteristics of heterometallic complexes of Pr(III) with Zn(II), Co(II) based on ethylenediaminetetraacetic and ethylenediaminedisuccinic acids. *Ukr. Chem. J.* 2021. **87**(3): 3–17.
DOI: 10.33609/2708-129x.87.03.2021.3-17 (in Ukrainian).
9. Smerigan A., Biswas S., Vila F. D., Hong J., Perez-Aguilar J., Hoffman A. S., Greenlee L., Getman R. B., Bare S. R. Aqueous Structure of Lanthanide-EDTA Coordination Complexes Determined by a Combined DFT/EXAFS Approach. *Inorg. Chem.* 2023. **62**(36): 14523–14532.
DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c01334
10. Loubalová I., Kopel P. Coordination Compounds of Cu, Zn, and Ni with Dicarboxylic Acids and N Donor Ligands, and Their Biological Activity: A Review. *Molecules.* 2023. **28**(3): 1445.
DOI: 10.3390/molecules28031445
11. Valdéz-Camacho J. R., Ramírez-Solís A., Escalante J., Ruiz-Azuara L., Hò M. Theoretical determination of half-wave potentials for phenanthroline-, bipyridine-, acetylacetonate-, and glycinate-containing copper (II) complexes. *J. Mol. Model.* 2020. **26**(7): 191.
DOI: 10.1007/s00894-020-04453-x

12. Seifullina I. I., Martsynko E. E. *Homo- and heterometallic complexonates of germanium(IV)*. 2011. Odesa. Feniks. (in Russian).
13. Seifullina I. I., Martsynko O. E., Chebanenko O. A., Pesaroglo A. G., Pozharitsky O. P. *Ammonium ethylenediaminetetraacetategermanate(IV) with growth-stimulating activity* (UA Patent No. 121794). Ukraine. 2020. (in Ukrainian).
14. Pechinka D. M., Finik O. A., Pesaroglo O. G., Fadiev Y. M., Seifullina I. I., Martsynko O. E. Onium diaminotetracarboxylates of Germanium(IV): synthesis, structure, applications. *Visn. Odes. nac. univ., Him.* 2024. **29**(2): 37–49. DOI: 10.18524/2304-0947.2024.2(88).322128
15. Seifullina I. I., Martsynko E. E., Chebanenko O. A., Dyakonenko V. V., Shishkina S. V., Pesaroglo A. G. Synthesis, molecular and crystal structure of a heterometallic Cu(II)–Ge(IV) complex with 2-hydroxy-1,3-diaminopropane-N,N,N',N'-tetracetic acid and 2,2'-bipyridine. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2020. (6): 159–164. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-133-6-159-164 (in Ukrainian).
16. Bellamy L. J. *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Springer, Netherlands, Dordrecht, 1975. DOI: 10.1007/978-94-011-6017-9
17. Nakamoto K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B, Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley, New York, 2009.

Стаття надійшла 15.11.2025.

СИНТЕЗ ТА СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ЩОДО ІОНІВ Cu(II), Cd(II) ТА Pb(II) ГІБРИДНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ БЕНТОНІТУ З *IN SITU* ІММОБІЛІЗОВАНИМ ПОЛІ[5-(4-НІТРОФЕНІЛАЗО)-8-МЕТАКРИЛОКСИХІНОЛІНОМ] ТА АДСОРБОВАНИМ КОПОЛІМЕРОМ НА ЙОГО ОСНОВІ

О. Ю. Кичкирук^{1*}, Е. С. Яновська², І. О. Савченко², Д. Стернік³

¹ Житомирський державний університет імені Івана Франка, вул. Університетська, 42, Житомир 10008, Україна;

² Національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ 01601, Україна;

³ Університет Марії Кюрі-Склодовської, площа Марії Кюрі-Склодовської, 2, 20-031, Люблін, Польща

*e-mail: ranova_o_yu@ukr.net

На основі бентоніту з Тульчинського району Вінницької області синтезовано композитні матеріали з *in situ* іммобілізованим на поверхні полі[5-(4-нітрофенілазо)-8-метакрилоксихіноліном] (Bent)-AzoQN (*in situ*) та адсорбованим кополімером 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну та метилметакрилату з вихідним молярним співвідношенням 1:3 (Bent)-AzoQN-MMA (*adsorb*)).

Термогравіметричний аналіз підтвердив масову частку модифікаторів 20–23 мас.%, причому *in situ* полімер виявився термічно стійкішим. Методом термогравіметричного аналізу з'ясовано закономірності термічної деструкції полімерних модифікаторів поверхні бентоніту та зафіксовано їхню масову частку у складі синтезованих матеріалів. Методами низькотемпературної адсорбції – десорбції азоту та скануючої електронної мікроскопії, проведено аналіз морфологічних змін поверхні одержаних композитів. Встановлено, що модифікація призводить до зменшення питомої поверхні, об'єму пор та збільшення середнього діаметру пор, що підтверджує формування полімерних на шарувань на поверхні мінералу.

Процеси адсорбції ефективно апроксимуються ізотермою Ленгмюра, що дозволило визначити максимальну сорбційну ємність композитів. У результаті вивчення сорбційних властивостей синтезованих композитів щодо катіонів Cu(II), Cd(II) та Pb(II) встановлено, що модифікація бентоніту цими полімерами підвищує сорбційну єм-

ність вихідного мінералу тільки щодо іонів Cu(II) . Виявлену високу селективність до цих іонів пояснюють утворенням стійких хелатних комплексів між атомом Нітрогену та Оксигену хінолінової структури і катіонами міді. Натомість щодо катіонів Cd(II) та Pb(II) сорбційна ємність або не змінюється, або навіть знижується (у випадку адсорбованого кополімеру), що пояснюється блокуванням пор мінералу щільним полімерним шаром.

Одержані композитні матеріали демонструють значний потенціал для використання їх як селективних сорбентів для очищення промислових стічних вод від іонів Cu(II) . Результати свідчать про обмежену ефективність синтезованих композитів для комплексного очищення від Cd(II) та Pb(II) .

Ключові слова: бентоніт, модифікація поверхні, полі[5-(4-нітрофеніазо)-8-метакрилоксихінолін], гібридний матеріал, сорбція, іони токсичних металів.

ВСТУП. Стрімке погіршення якості поверхневих і підземних вод в Україні стало однією з актуальних екологічних проблем, особливо в контексті інтенсивних військових дій під час триваючої російсько-української війни. У результаті масштабного застосування різних видів озброєння поширюється забруднення природних вод України іонами таких токсичних металів, як залізо, хром, свинець, марганець тощо. Ці забруднювачі є дуже стійкими у навколишньому середовищі та становлять серйозну небезпеку для екосистем, сільськогосподарських ґрунтів і здоров'я людей через їхню біоаккумуляцію та токсичність. Тому розроблення ефективних, економічно доцільних та екологічно безпечних технологій видалення іонів токсичних металів із водних середовищ залишається актуальним завданням сучасної хімії.

Існує широкий спектр методів очищення з видалення іонів металів і пов'язаних із ними забруднювачів зі стічних вод [1, 2], але адсорбція залишається одним із най-

привабливіших методів, що поєднує високу ефективність, простоту експлуатації, низьку вартість, можливість регенерації та повторного використання сорбентів [3]. Останні тенденції у світовій науковій спільноті свідчать про посилення інтересу до сталих рішень, що відповідають концепції зеленої хімії, де пріоритетом є використання природних, відновлюваних і нетоксичних матеріалів замість синтетичних аналогів [4].

Алюмосилікатні мінерали з розвинутою пористою структурою становлять значний науковий і практичний інтерес серед природних сорбентів завдяки високій питомій поверхні, здатності до адсорбції та іонообміну, а також економічній доступності та екологічній безпеці. У зв'язку з цим природні алюмосилікатні глини, зокрема бентоніти, активно розглядають як перспективні сорбенти для очищення водних середовищ і видалення забруднювачів [5–7].

В Україні одним із перспективних джерел такої сировини є бентонітові родовища

Вінницької області. На відміну від натрієвих бентонітів цей природний алюмосилікатний матеріал – монтморилонітового типу з переважанням кальцієвої форми. Основними складовими є монтморилоніт, кварц та польові шпати. Оксидний склад характеризується високим вмістом SiO_2 та Al_2O_3 , що зумовлює розвинену поверхню та здатність до хімічної модифікації, володіє меншою здатністю до набухання та вищою механічною та структурною стабільністю. Водночас природні мінерали характеризуються обмеженою сорбційною здатністю, що зумовлено відносно невеликою площею поверхні та браком специфічних функціональних груп, необхідних для селективної взаємодії з цільовими забруднювачами.

Для підвищення сорбційних властивостей природних алюмосилікатів активно застосовують стратегії їхньої модифікації функціональними полімерами та органічними лігандами. У результаті такого модифікування зменшується час встановлення адсорбційної рівноваги між сорбентом та розчином, підвищується сорбційна ємність мінералів щодо іонів та органічних молекул [8–10].

Імобілізація гомо- та кополімерів, що містять функціональні групи, здатні до іонного обміну та участі у процесах комплексоутворення, є ефективним підходом для підвищення селективності та афінності сорбентів щодо іонів токсичних металів. Зокрема, введення нітрогено-, сульфуро- і оксигеновмісних функціональних фрагментів у гібридні композити на основі бентоніту повинно забезпечити створення матеріалів із розширеними сорбційними властивостями, придатних для очищення стічних вод від органічних молекул орга-

нічних забруднювачів, подібних до фенолу, і контролю забруднення навколишнього середовища [11].

Відомо, що введення хітозану на поверхню бентоніту значно покращує сорбцію іонів важких металів (зокрема Cu(II), Cr(VI) за рахунок появи аміногруп. Такі композити можна використовувати як економічно ефективні та екологічно чисті адсорбенти для видалення аніонів зі стічних вод [12–13].

У працях [14–15] нами показано, що *in situ* іммобілізація та адсорбція полі[8-оксихінолінметакрилату] на поверхні закарпатського клиноптилоліту Тушинського родовища (Україна) призводить до зростання сорбційної ємності щодо йонів Pb(II), Cu(II) та Fe(III) порівняно з вихідним мінералом, *in situ* іммобілізація полі[8-оксихінолінметакрилату] на поверхні сапоніту Ташківського родовища (Україна) і вермикуліту дозволяє значно підвищити адсорбційну ємність цього мінералу щодо іонів Pb(II), а адсорбція полі[8-оксихінолінметакрилату] – щодо йонів Cu(II) та Fe(III). Сорбційна ємність синтезованого нами композиту [14–15] на основі адсорбованого кополімеру 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну:ММА порівняно з вихідним сапонітом щодо іонів Cu(II) збільшується у майже 3,5 рази, щодо іонів Pb(II) – у 1,5 рази, щодо іонів Fe(III) – у 6 разів, а щодо іонів Cd(II) – у 10 разів.

Тому цю статтю присвячено синтезу, дослідженню будови поверхневого прошарку та адсорбційним властивостям щодо іонів Cd(II), Pb(II), Cu(II) та Fe(III) гібридних матеріалів на основі бентоніту з іммобілізованими на поверхні різними методами полі[5-(4-нітрофенілазо)-8-метакрилокси-

хіноліном] і кополімером 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну та метилметакрилату з вихідним молярним співвідношенням 1:3.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Синтез композитів на основі бентоніту та методи дослідження параметрів і властивостей їхньої поверхні

Як мінеральний носій для синтезу нових композитних матеріалів використовували мінерал бентоніт Тульчинського району Вінницької області з розміром гранул 1,25–5 мм.

У роботі для закріплення полімеру на поверхні бентоніту було застосовано *in situ* іммобілізацію полі[5-(4-нітрофенілазо)-8-

метакрилоксихіноліну] та адсорбцію заздалегідь синтезованого кополімеру 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну та метилметакрилату з вихідним молярним співвідношенням 1:3.

In situ іммобілізацію полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] на поверхні бентоніту було здійснено аналогічно методиці, описаній у роботі [14]. У результаті було одержано новий композитний матеріал зі скороченою назвою Bent]–AzoQN (*in situ*). Схему реакції полімеризації 5-(4-нітро)фенілазо-8-оксихіноліну в ході *in situ* іммобілізації полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] на поверхні бентоніту зображено на рис. 1.

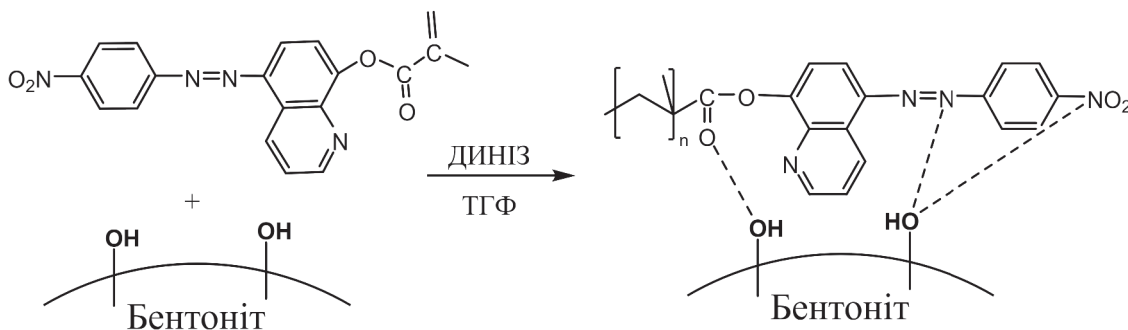


Рис. 1. Схема реакції полімеризації 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну в ході *in situ* іммобілізації полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] на поверхні бентоніту

Fig. 1. Scheme of the polymerization of 5-(4-nitro)phenylazo-8-methacryloxyquinoline during *in situ* immobilization of poly[5-(4-nitro)phenylazo-8-methacryloxyquinoline] on the surface of bentonite.

Також шляхом адсорбції кополімеру 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну:ММА (1:3) на поверхні бентоніту за методикою, наведеною у [15], було одержано композитний матеріал зі скороче-

ною назвою Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*). Процес адсорбції кополімеру 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну:ММА на поверхні бентоніту схематично описано на рис. 2.

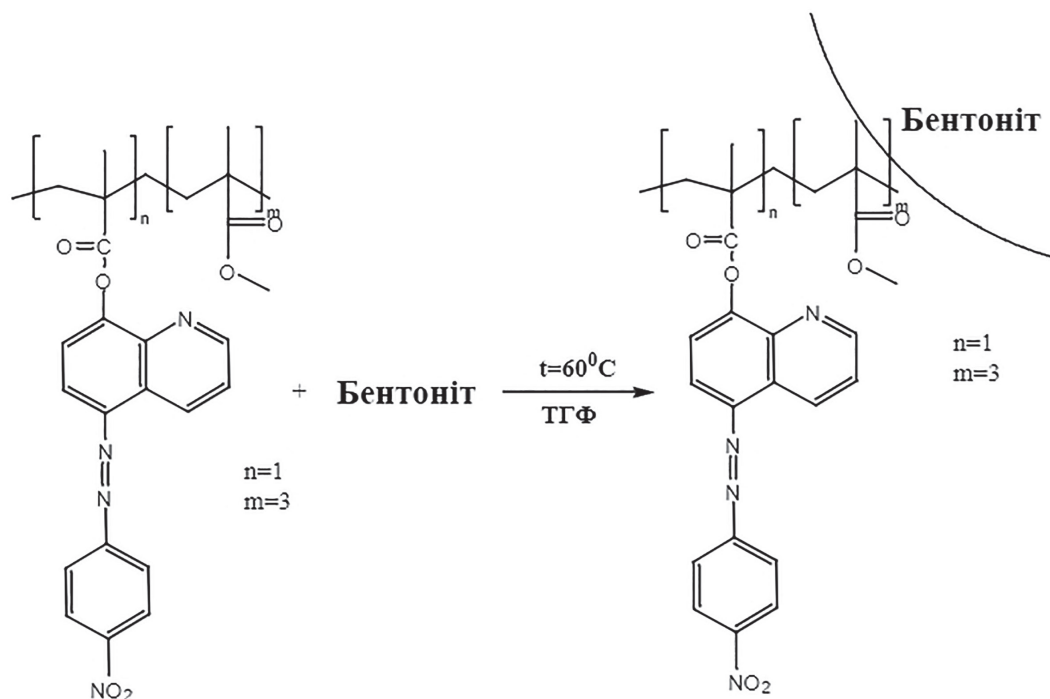


Рис. 2. Схема адсорбції кополімеру 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну з метилметакрилатом на поверхні бентоніту

Fig. 2. Scheme of adsorption of the copolymer of 5-(4-nitro)phenylazo-8-methacryloxyquinoline with methyl methacrylate on the surface of bentonite.

Факт іммобілізації полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] та кополімеру 5-(*n*-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну:ММА на поверхні бентоніту встановлювали шляхом порівняння ІЧ-спектрів вихідного мінералу та синтезованих композитів, спектри яких було одержано з використанням ІЧ-спектрометра Spectrum BX (Perkin Elmer, Німеччина) в області $500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ у таблетках KBr.

Для вивчення закономірностей термічної деструкції полі[5-(4-нітрофенілазо)-8-метакрилоксихіноліну] та кополімеру з 5-(*n*-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліном і метилметакрилатом, іммобілізо-

ваних на поверхні бентоніту, а також для визначення їхніх масових часток у складі синтезованих композитів було проведено термогравіметричний аналіз вихідного мінералу та одержаних гібридних матеріалів. Аналіз виконували з використанням термогравіметричного аналізатора STA 449 Jupiter F1 (Netzsch, Німеччина) за наступних робочих умов: швидкість нагріву 10 K/хв , динамічна атмосфера синтетичного повітря з витратою 50 мл/хв , діапазон температур $30\text{--}1000^{\circ}\text{C}$, маса зразка 14 мг , сенсорна термопара типу S. Як еталон використовували порожній тигель з Al_2O_3 .

Для дослідження параметрів поверхні

синтезованих композитів застосовували метод низькотемпературної адсорбції – десорбції азоту. Ізотерми адсорбції – десорбції азоту бентоніту та отриманих гібридних матеріалів реєстрували за допомогою сорбтометра ASAP 2420 V1.01 (Micromeritics, США). Перед вимірюванням зразки дегазували за 100 °С упродовж 24 годин.

Зміни у морфології поверхні бентоніту після іммобілізації полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] та кополімеру 5-(*n*-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну прослідкували за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) із використанням електронного мікроскопу SEM LEO 1430 VP (Carl Zeiss, Німеччина).

Адсорбційні властивості вихідного бентоніту та синтезованих композитів щодо обраних іонів досліджували у статичному режимі. При цьому 0,1 г мінералу чи композиту на його основі протягом доби контактував з 25 мл робочих розчинів нітратів відповідних металів різних концентрацій за постійного механічного струшування.

Робочі розчини нітратів обраних металів для проведення адсорбційних досліджень готували з наборів «Стандартних зразків розчинів» цих солей (виробництва ФХІ ім. А. В. Богатського, м. Одеса) на фоні 1 М HNO_3 з концентраціями 1 та 10 мг/мл.

Для вимірювання концентрації іонів у розчині використовували атомно-абсорбційний метод аналізу із застосуванням полум'яного атомно-абсорбційного спектрофотометра «С-115 ПК» (Selmi, м. Суми) у полум'ї суміші «повітря – ацетилен». Довжини хвиль вимірів становили: для купруму – 324,7 нм, кадмію – 228,8 нм, плюмбуму – 283,3 нм, а ширина щілини дорівнювала 0,5 см. Розрахунки концентрацій

металів проводили методом порівняння інтенсивностей їхніх ліній у спектрі з інтенсивністю ліній стандартних розчинів. Для цього готували стандартні розчини з концентраціями металів 0,1–1,5 мкг/мл.

Аналіз ІЧ-спектрів вихідного бентоніту та синтезованих композитів на його основі показав, що найбільш інформативною щодо підтвердження присутності у поверхневому шарі мінералу полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] є область спектру від 1200 до 1800 cm^{-1} , смуги поглинання якої можна інтерпретувати наступним чином:

- коливання при 1280 cm^{-1} та 1300 cm^{-1} відповідають валентним та деформаційним коливанням зв'язків С–Н;
- смуги поглинання в інтервалі від 1394 до 1503 cm^{-1} відповідають скелетним коливанням зв'язків С–С хінолінової ароматичної системи;
- валентні коливання $\nu(\text{C}-\text{N})$ спостерігаються при 1590 cm^{-1} ;
- смуга поглинання при 1650 cm^{-1} – асиметричним коливанням NO_2 -груп;
- смуга поглинання при 1760 cm^{-1} – валентним коливанням COO -груп.

Термограми вихідного бентоніту (а) і композитів Bent]–AzoQN (*in situ*) (б), Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (в) зображено на рисунку 3.

На рис. 4 зображено тривимірні термограми процесу термічної деградації композитів Bent]–AzoQN (*in situ*) (а) та Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (б), об'єднані з ІЧ-спектрами продуктів термодеструкції.

Результати аналізу одержаних термограм синтезованих гібридних матеріалів зібрано у таблиці 1.

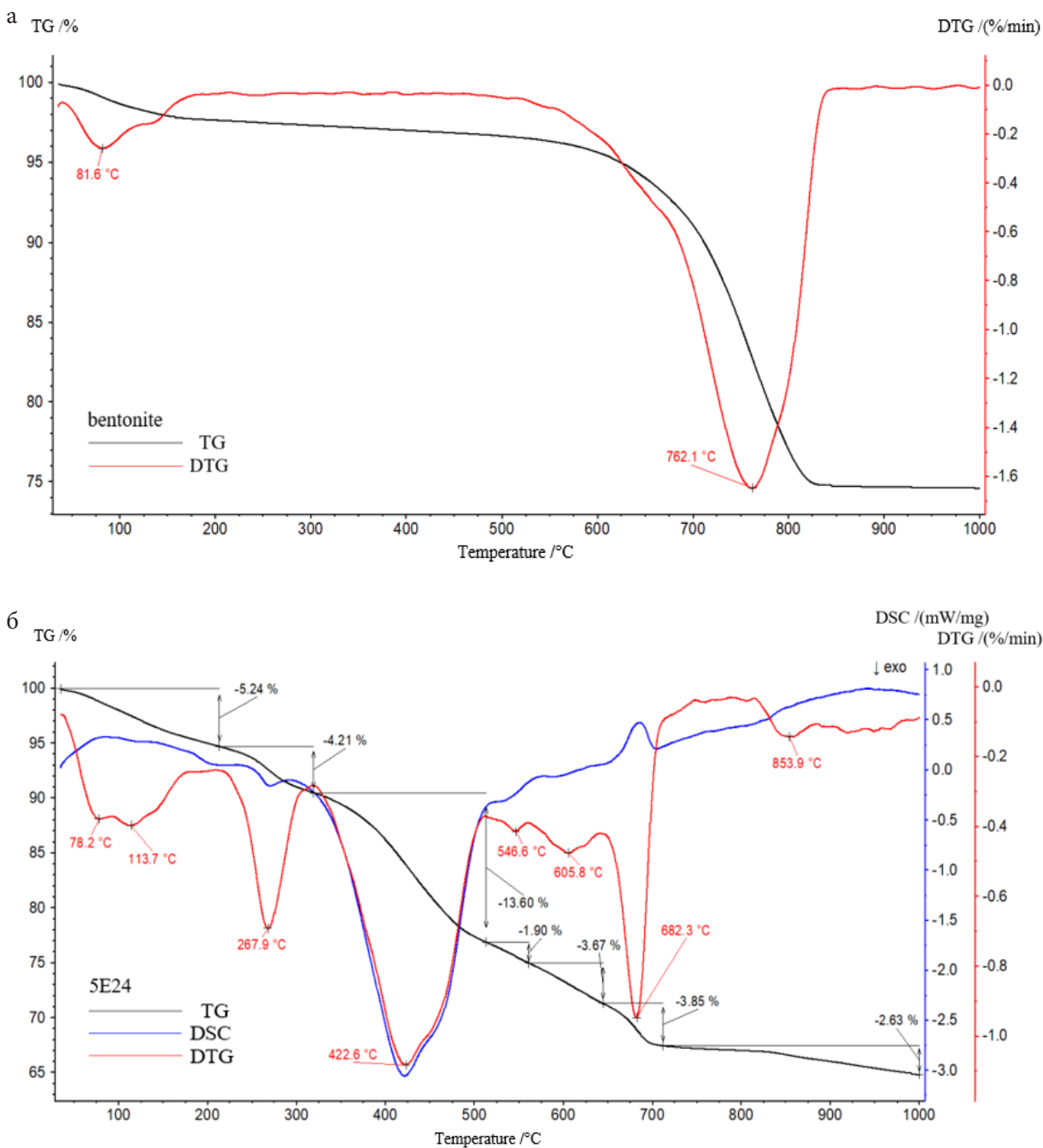


Рис. 3. Термограми вихідного бентоніту (а) і композитів Bent]–AzoQN (*in situ*) (б), Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (в)

Fig. 3. Thermograms of the original bentonite (a) and composites Bent]–AzoQN (*in situ*) (b), Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (c).

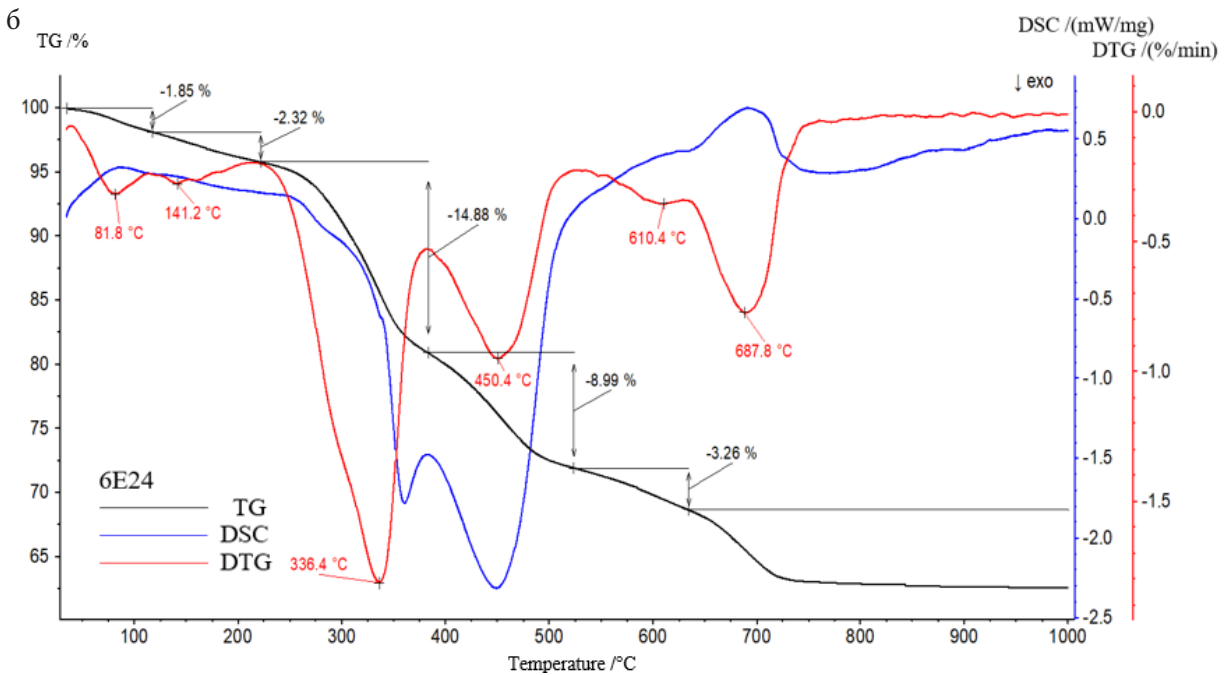


Рис. 3. Термограми вихідного бентоніту (а) і композитів Bent]–AzoQN (*in situ*) (б), Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (в)

Fig. 3. Thermograms of the original bentonite (a) and composites Bent]–AzoQN (*in situ*) (b), Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (c).

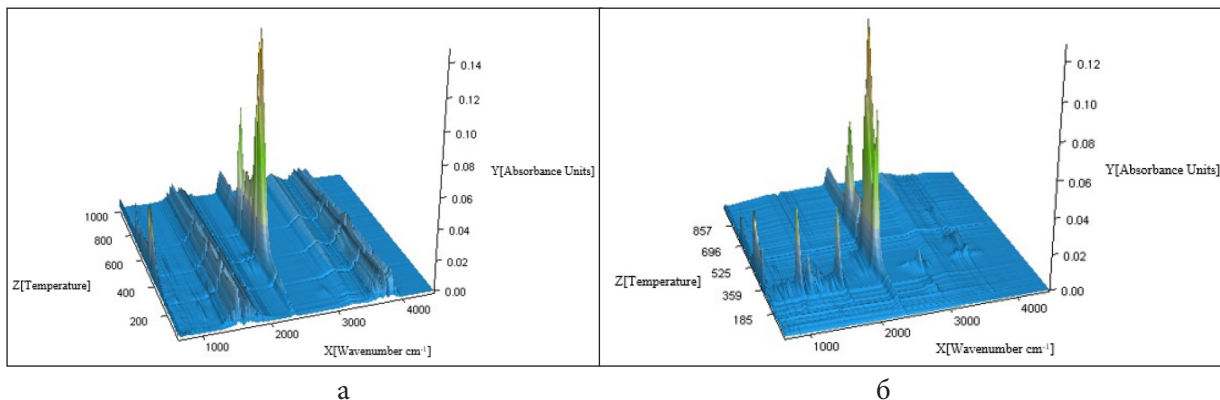


Рис. 4. 3D-представлення термогравіметричного аналізу об'єднаного з ІЧ-спектрами продуктів термодеструкції композитних матеріалів Bent]–AzoQN (*in situ*) (а) та Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (б)

Fig. 4. 3D representation of thermogravimetric analysis combined with IR spectra of thermal degradation products of composites Bent]–AzoQN (*in situ*) (a) and Bent]–AzoQN-MMA (*adsorb*) (b).

Табл. 1

Результати аналізу термограм синтезованих гібридних матеріалів

Table 1.

Results of analysis of thermograms of synthesized hybrid materials.

Композит	Температурний інтервал термодеструкції іммобілізованого полімеру, °C	Температури головних екзотермічних піків термодеструкції іммобілізованого полімеру, °C	Втрата маси композиту у результаті повної термодеструкції іммобілізованого полімеру, мас. %	Масова частка іммобілізованого полімеру у складі композиту, мас. %
Bent]-AzoQN (<i>in situ</i>)	200–854	268, 423 (max) 546, 605, 854 (min)	24 ± 0,5	20 ± 0,5
Bent]-AzoQN-MMA (<i>adsorb</i>)	200–688	336 (max), 450, 610 (min)	27 ± 0,5	23 ± 0,5

Масові частки іммобілізованих полімерів, які наведено у таблиці, визначали як різницю між втратою маси композитів у температурних інтервалах деструкції полімерів та відповідною втратою маси вихідного мінералу у тих самих температурних проміжках. Втрата маси бентоніту у температурному інтервалі 200–650°C становить 4 ± 0,5 мас. % .

З аналізу даних таблиці 1 випливає, що термічна деструкція адсорбованого кополімеру з 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну і метилметакрилатом, іммобілізованого на поверхні бентоніту, відбувається у діапазоні 200–687,8 °C, тоді як остаточна термодеструкція *in situ* іммобілізованого полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] продовжується до 853,9 °C, що свідчить про підвищену термічну стійкість полімеру, отриманого методом *in situ* іммобілізації порівняно з його адсорбованим аналогом. При цьому масова частка *in situ* закріпленого полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] є трохи меншою порівняно з такою у адсорбованого кополімеру. Отримані дані засвідчують

відмінності у ефективності застосованих методів модифікації поверхні природних мінералів полімерами при формуванні гібридних матеріалів.

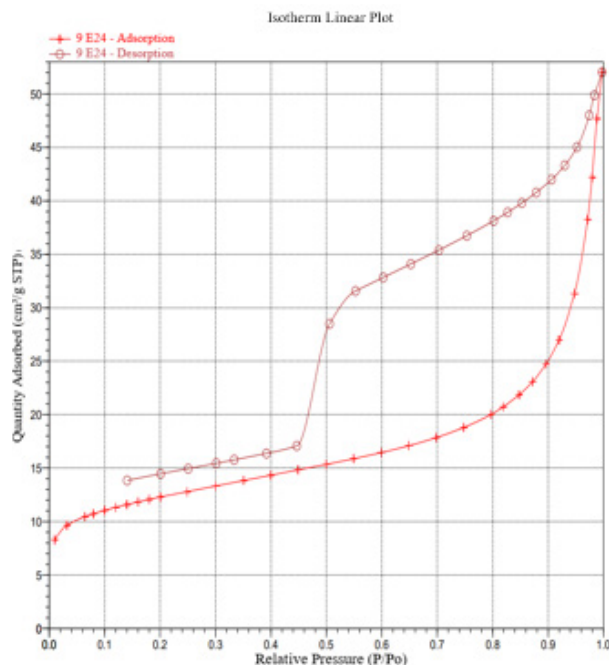


Рис. 5. Ізотерми низькотемпературної адсорбції – десорбції вихідного бентоніту

Fig. 5. Low-temperature adsorption-desorption isotherms of the original bentonite.

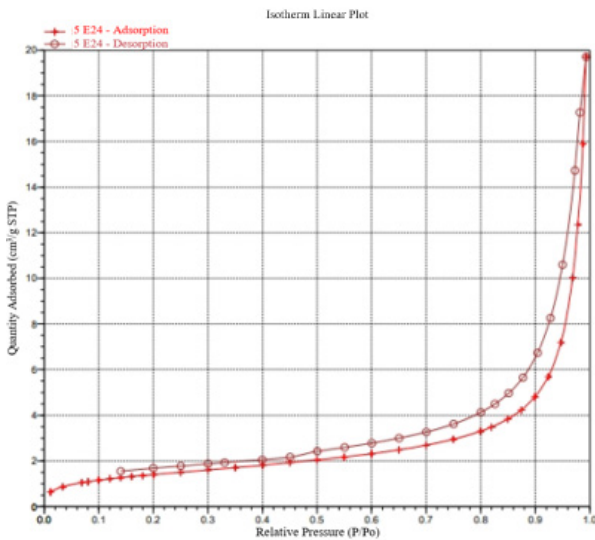


Рис. 6. Ізотерми низькотемпературної адсорбції – десорбції композиту Bent]-AzoQN (*in situ*)

Fig 6. Low-temperature adsorption-desorption isotherms of the Bent]-AzoQN composite (*in situ*).

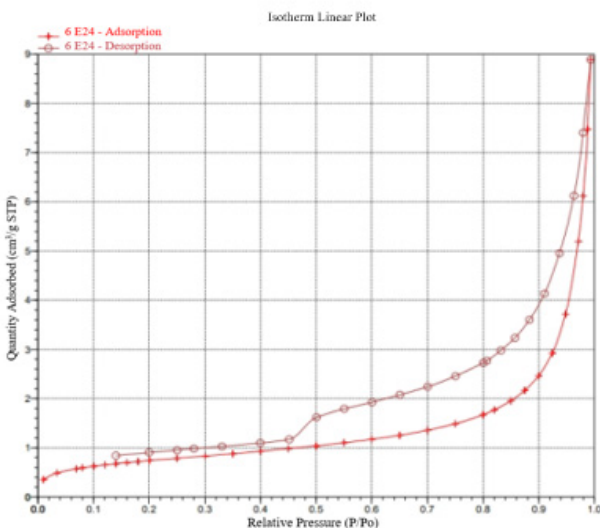


Рис. 7. Ізотерми низькотемпературної адсорбції – десорбції композиту Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*)

Fig 7. Low-temperature adsorption-desorption isotherms of the Bent]-AzoQN-MMA composite (*adsorb*).

Ізотерми низькотемпературної адсорбції – десорбції азоту для вихідного бентоніту та композитів Bent]-AzoQN (*in situ*), Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) зображено на рисунках 5–7.

Значення параметрів поверхні синтезованих композитів, отримані шляхом комп'ютерного оброблення ізоTERM різними методами з використанням програмного забезпечення сорбтометра, наведено у таблиці 2. Параметри поверхні, включаючи питому поверхню (S_{BET}), об'єм пор (V_p) та середній діаметр пор (D_p), визначали на основі одержаних ізоTERM із застосуванням методів Брунауера – Емметта – Теллера (BET) та Ленгмюра. Такий підхід дозволяє оцінити зміни текстурних характеристик мінералу після іммобілізації полімерів і порівняти адсорбційні властивості вихідного бентоніту та синтезованих гібридних композитів. За результатами низькотемпературної адсорбції азоту встановлено, що всі досліджувані зразки характеризуються переважно мезопористою структурою. Середній діаметр пор перебуває в межах 7,4–23,6 нм, що відповідає класифікації мезопор (2–50 нм за IUPAC). Загальний об'єм пор практично повністю формується мезопорами і становить 0,08 cm^3/g для вихідного бентоніту, 0,03 cm^3/g для зразка Bent]-AzoQN (*in situ*) та 0,014 cm^3/g для Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*). Внесок мікропор ($d < 2$ нм) є незначним і перебуває в межах чутливості методу BET, що свідчить про відсутність розвиненої мікропористості в досліджуваних матеріалах.

Табл. 2

Порівняння параметрів поверхні мінералів та синтезованих на їхній основі композитів

Table 2.

Comparison of surface parameters of minerals and synthesized composites.

Зразок	S, м ² /г			V _p , см ³ /г	D _p , нм
	За ізотермою	BET	Langmuir		
Вихідний бентоніт	42,8	43,3	60,2	0,08	7,4
Bent]-AzoQN (<i>in situ</i>)	4,9	5,1	7,8	0,03	23,6
Bent]-AzoQN-MMA (<i>adsorb</i>)	2,5	2,6	3,9	0,014	20,7

V_p відповідає об'єму мезопор; об'єм мікропор для всіх зразків не перевищує межі визначення методу BET.

Аналіз даних таблиці 2 засвідчує, що іммобілізація полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] та кополімеру 5-(*n*-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну з метилметакрилатом на поверхні мінералу викликає наступні зміни поруватості його поверхні:

- питома площа поверхні бентоніту після *in situ* іммобілізації зменшилася приблизно у 8 разів, тоді як після модифікування шляхом адсорбції кополімеру зменшення відбулося приблизно у 17 разів;
- середній об'єм пор зменшився у результаті обох способів модифікування поверхні бентоніту: після *in situ* іммобілізації – у 2,6 разів, після модифікування шляхом адсорбції – у 5,7 разів;
- середній діаметр пор збільшується порівняно із немодифікованим бентонітом у Bent]-AzoQN (*in situ*) майже у 3,2 рази, а у Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) майже у 2,8 рази.

Встановлені зміни параметрів поруватості поверхні вихідного мінералу є логічними наслідками її модифікації непоруватими

полімерами, у результаті якої початкові вузькі і глибокі пори після покриття полімером стають більш мілкими та розширюються у діаметрі. Отже, результати методу низькотемпературної адсорбції – десорбції азоту водночас слугують додатковим підтвердженням модифікації полімерів на поверхні бентоніту.

СЕМ-фото поверхні вихідного бентоніту та синтезованих композитів показано на рисунках 8–10.

Аналіз СЕМ-фотографій рисунків 8–10 дозволяє стверджувати наступне:

- *in situ* іммобілізація полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] на поверхні бентоніту призводить до формування полімеру у вигляді переважно голчастих формувань та окремих утворень опуклої форми в порах та над поверхнею мінералу. Причому усі фото демонструють, як іммобілізований полімер «проростає» в порах, зменшуючи їхній об'єм;
- адсорбований кополімер 5-(4-нітрофенілазо)-8-метакрилоксихіноліну з метилметакрилатом вкриває порувату поверхню бентоніту більш рівномірно тонким прошарком, зменшуючи поруватість поверхні мінералу більш суттєво.

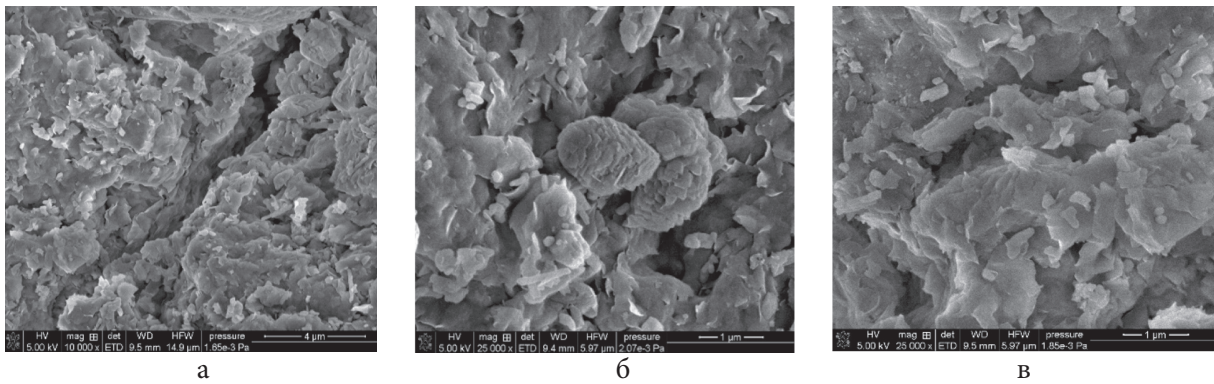


Рис. 8. SEM-фото поверхні вихідного бентоніту за збільшення:
 а – у 10 000 разів, б – у 25 000 разів, в – у 50 000 разів
 Fig 8. SEM photo of the original bentonite surface at magnification:
 а – 10,000 times, б – 25,000 times, с – 50,000 times.

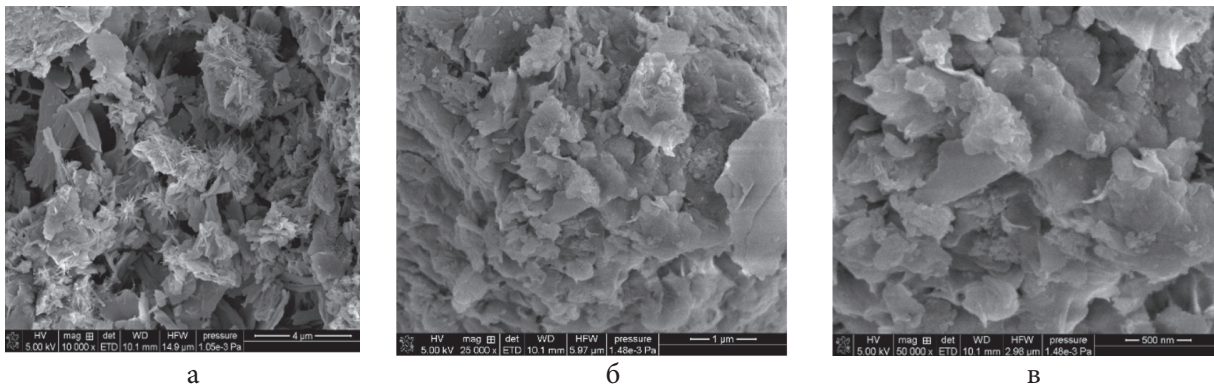


Рис. 9. SEM-фото поверхні композиту Bent]-AzoQN (*in situ*) за збільшення:
 а – у 10 000 разів, б – у 25 000 разів, в – у 50 000 разів
 Fig 9. SEM photo of the surface of the Bent]-AzoQN (*in situ*) composite at magnification:
 а – 10,000 times, б – 25,000 times, с – 50,000 times.

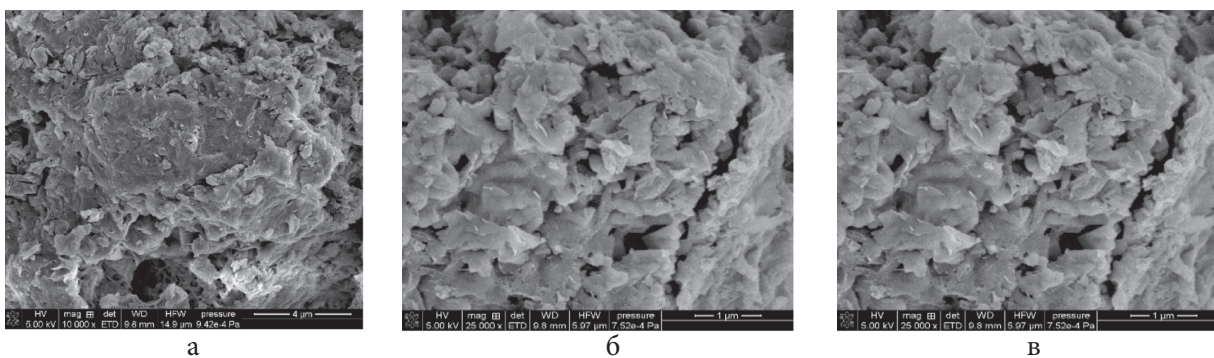


Рис. 10. SEM-фото поверхні композиту Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) за збільшення:
 а – у 10 000 разів, б – у 25 000 разів, в – у 50 000 разів
 Fig 10. SEM photo of the surface of the Bent]-AzoQN-MMA composite (*adsorb*) at magnification:
 а – 10,000 times, б – 25,000 times, с – 50,000 times.

Таким чином, результати дослідження поверхні синтезованих композитів методом низькотемпературної адсорбції – десорбції азоту та шляхом скануючої електронної мікроскопії добре узгоджуються між собою і доповнюють один одного.

Встановлені геометричні форми розташування іммобілізованих полімерів є досить вдалимими щодо участі їхніх макромолекул у процесах комплексоутворення, оскільки переважна більшість активних центрів комплексоутворення у складі макромолекул залишаються стерично доступними для взаємодії з аквакомплексами іонів металів.

Модифікація поруватої поверхні бентоніту макромолекулами полімерів, що містять у своїх структурних ланках нітрогено-, оксигено- чи сульфуровмісні функціональні групи, відкриває можливість формування на поверхні синтезованих матеріалів стабільних комплексів з іонами перехідних металів. Це має сприяти додатковому вилученню забруднювачів із розчинів за механізмом хемосорбції, що, своєю чергою, зумовлює підвищення адсорбційної ємності синтезованих композитів порівняно з немодифікованим мінералом. Таким чином, полімер-неорганічні гібридні матеріали здатні вилучати іони металів завдяки одночасній дії двох механізмів – фізичної адсорбції у пори на поверхні мінералу та хемосорбції шляхом комплексоутворення з функціональними групами полімерних ланцюгів, іммобілізованих на поверхні мінералу. При цьому просторове розташування полімерних макромолекул повинно забезпечувати збереження доступності пор для фізичної адсорбції та водночас створювати максимальну кількість відкритих

активних центрів, здатних до координації іонів металів.

Іммобілізовані на поверхні бентоніту полімери мають у своїй структурі азо-, нітрогрупи та оксихінолінові цикли. Наявність цих функціональних груп визначає їхню високу донорно-акцепторну активність і здатність виступати в ролі лігандів, що координуються з іонами перехідних металів з утворенням стійких комплексних сполук на поверхні мінеральної матриці. Таке поєднання природної поруватості бентоніту та специфічних хімічних властивостей іммобілізованих на його поверхні обраних полімерних ланцюгів має створити умови для посиленої селективності та підвищеної сорбційної здатності щодо іонів металів, які утворюють стійкі комплекси з азосполуками та оксихіноліном у розчинах. Для перевірки цих міркувань ми дослідили на поверхні синтезованих композитів адсорбцію іонів Cu(II), Cd(II) та Pb(II).

Для визначення сорбційної ємності синтезованих композитів та вихідного бентоніту було побудовано ізотерми адсорбції обраних металоіонів, які зображено на рис. 11–13.

Порівняння адсорбційної ємності бентоніту та композитів на його основі щодо іонів Cu (II), Cd (II), Pb (II) з водних розчинів нітратів наведено у таблиці 3, з якої можна зробити наступні висновки:

– іммобілізація обраних полімерів на поверхні бентоніту призводить до незначного зростання (близько 10%) адсорбційної ємності щодо іонів Cu(II) порівняно з вихідним мінералом, що можна пояснити проходження процесів комплексоутворення, адже з усіх досліджених іонів саме іони купрум(II) утворюють

- найстійкіші комплекси з оксихіноліном та азосполуками у розчинах;
- *in situ* іммобілізація полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] на поверхні бентоніту не призводить до збільшення адсорбційної ємності порівняно з вихідним бентонітом щодо катіонів Cd(II) та Pb(II);
 - адсорбція кополімеру 5-(*n*-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну з метилметакрилатом на поверхні бентоніту викликає зменшення адсорбційної ємності щодо катіонів Cd(II) та Pb(II) на 28% та 14% відповідно порівняно з вихідним мінералом, що можна пояснити досить щільним покриттям поверхні бентоніту іммобілізованим кополімером, що призводить до зменшення адсорбції цих іонів у пори мінералу.

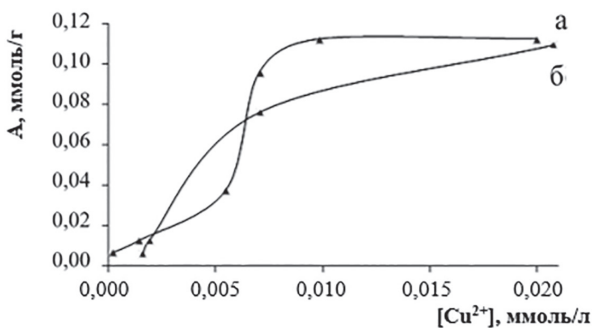


Рис. 11. Ізотерми адсорбції іонів Cu(II) композитом Bent]-AzoQN (*in situ*) (а) та композитом Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) (б) із водних розчинів нітратів (без додавання буферних розчинів) у статичному режимі, час сорбції – 1 доба

Fig 11. Adsorption isotherms of Cu(II) ions by the Bent]-AzoQN (*in situ*) composite (a) and the Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) composite (b) from aqueous solutions of nitrates (without the addition of buffer solutions) in static mode, sorption time – 1 day.

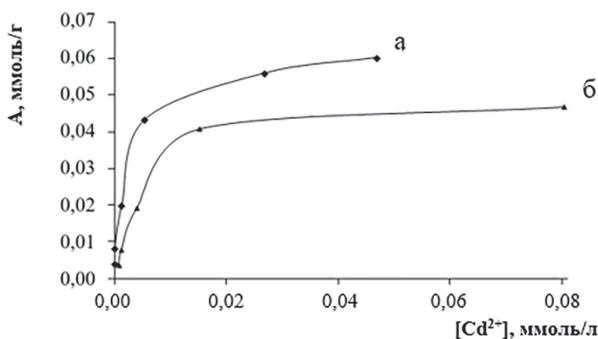


Рис. 12. Ізотерми адсорбції іонів Cd(II) композитом Bent]-AzoQN (*in situ*) (а) та композитом Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) (б) із водних розчинів нітратів (без додавання буферних розчинів) у статичному режимі, час сорбції – 1 доба

Fig 12. Adsorption isotherms of Cd(II) ions by Bent]-AzoQN composite (*in situ*) (a) and Bent]-AzoQN-MMA composite (*adsorb*) (b) from aqueous nitrate solutions (without adding buffer solutions) in static mode, sorption time – 1 day.

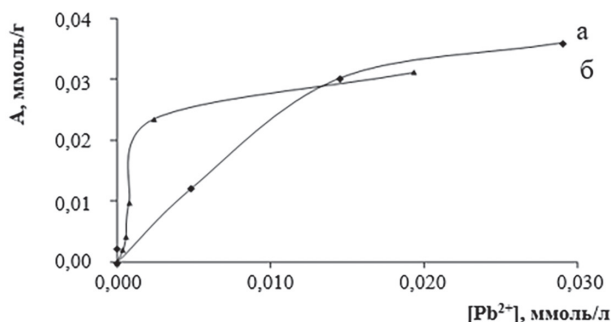


Рис. 13. Ізотерми адсорбції іонів Pb(II) композитом Bent]-AzoQN (*in situ*) (а) та композитом Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) (б) із водних розчинів нітратів (без додавання буферних розчинів) у статичному режимі, час сорбції – 1 доба

Fig 13. Adsorption isotherms of Pb(II) ions by Bent]-AzoQN (*in situ*) composite (a) and Bent]-AzoQN-MMA (*adsorb*) composite (b) from aqueous nitrate solutions (without adding buffer solutions) in static mode, sorption time – 1 day.

Табл. 3

Порівняння адсорбційної ємності бентоніту та синтезованих композитів на його основі щодо іонів Cu (II), Cd (II), Pb (II) з водних розчинів нітратів без додавання буферів

Table 3.

Comparison of the adsorption capacity of bentonite and synthesized composites for Cu (II), Cd (II), Pb (II) ions from aqueous nitrate solutions without the addition of buffers.

Адсорбент	Адсорбційна ємність щодо аквакомплексів Cu (II), Cd (II), Pb (II), ммоль/г		
	Cu(II)	Cd(II)	Pb(II)
Вихідний бентоніт	0,101	0,060	0,036
Bent]-AzoQN (<i>in situ</i>)	0,112	0,060	0,036
Bent]-AzoQN-ММА (<i>adsorb</i>)	0,110	0,047	0,031

ВИСНОВКИ. Шляхом *in situ* іммобілізації полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] і адсорбції кополімеру 5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну та метилметакрилату з вихідним молярним співвідношенням 1:3 на поверхні бентоніту отримано два нових полімер-неорганічні композити.

За результатами термогравіметричного аналізу знайдено, що *in situ* іммобілізований полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихінолін] є термічно стійкішим за адсорбований кополімер. А його масова частка є дещо меншою (близько 20 мас.%) порівняно з останнім (23 мас.%).

Методом низькотемпературної адсорбції – десорбції азоту встановлено, що закріплення обраних полімерів на поверхні бентоніту змінює його текстурні характеристики: призводить до зменшення площі поверхні, об'єму пор та зростання діаметру пор вихідного мінералу.

Аналіз СЕМ-фотографій синтезованих композитів засвідчив, що *in situ* іммобілі-

зований полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихінолін] знаходиться на поверхні бентоніту переважно у вигляді голчастих формувань та окремих утворень опуклої форми у порах та над поверхнею мінералу. Тоді як адсорбований кополімер 5-(4-нітрофенілазо)-8-метакрилоксихіноліну з метилметакрилатом вкриває пору вату поверхню бентоніту рівномірним тонким прошарком.

На основі оброблення ізотерм сорбції іонів Cu (II), Cd (II), Pb (II) на поверхні синтезованих гібридних матеріалів встановлено, що іммобілізація обраних полімерів на поверхні бентоніту призводить до незначного зростання (близько 10%) адсорбційної ємності щодо іонів Cu(II) порівняно з вихідним мінералом. А щодо катіонів Cd (II) та Pb(II) синтезовані сорбенти поведуть себе по-різному: адсорбційна ємність бентоніту щодо цих іонів після *in situ* іммобілізації полі[5-(4-нітро)фенілазо-8-метакрилоксихіноліну] не змінюється, а у результаті адсорбції кополімеру 5-(4-нітро)

фенілазо-8-метакрилоксихіноліну з метил-метакрилатом навіть дещо знижується, що можна пояснити досить щільним покриттям поверхні бентоніту іммобілізованим кополімером, що призводить до зменшення адсорбції цих іонів у пори мінералу.



Роботу виконано в межах держбюджетної теми «Синтез та дослідження нанокompозитних і біологічно активних матеріалів» (Номер державної реєстрації теми: 0122U002265).

SYNTHESIS AND SORPTION PROPERTIES FOR CU (II), Cd (II) AND Pb (II) IONS OF BENTONITE-BASED HYBRID MATERIALS WITH *in situ* IMMOBILIZED POLY[5-(4 NITROPHENYLAZO)-8-METHACRYLOXYQUINOLINE] AND ADSORBED COPOLYMER BASED ON IT.

**O. Yu. Kychkyruk^{1*}, E. S. Yanovska²,
I. O. Savchenko², D. Sternik³**

¹Ivan Franko Zhytomyr State University, 42 University Str., 10008 Zhytomyr, Ukraine;

²Taras Shevchenko National University of Kyiv, 64/13 Volodymyrska Str., 01601 Kyiv, Ukraine;

³Maria Curie-Sklodowska University, 2 Maria Curie-Sklodowska Square, 20-031 Lublin, Poland

*e-mail: panova_o_yu@ukr.net

Composite materials were synthesized based on bentonite from the Tulchyn district of the Vinnytsia region with *in situ* immobilized on the surface poly[5-(4-nitrophenylazo)-8-methacryloxyquinoline] (Bent)-AzoQN

(*in situ*)) and adsorbed copolymer of 5-(4-nitro)phenylazo-8-methacryloxyquinoline and methyl methacrylate with an initial molar ratio of 1:3 (Bent)-AzoQN-MMA (adsorb)). Thermogravimetric analysis confirmed the mass fraction of modifiers to be 20–23 wt.%, with the *in situ* polymer proving to be more thermally stable. Thermogravimetric analysis was used to determine the patterns of thermal destruction of polymer modifiers of bentonite surfaces and to record their mass fraction in the composition of synthesised materials. The morphological changes in the surface of the obtained composites were analysed using low-temperature adsorption desorption of nitrogen and scanning electron microscopy. It has been established that modification leads to a decrease in specific surface area, pore volume and an increase in average pore diameter, which confirms the formation of polymer layers on the surface of the mineral.

The adsorption processes are effectively approximated by the Langmuir isotherm, which made it possible to determine the maximum sorption capacity of the composites. As a result of studying the sorption properties of synthesized composites with respect to Cu(II), Cd(II) and Pb(II) cations, it was found that modification of bentonite with these polymers increases the sorption capacity of the initial mineral only with respect to Cu(II) ions. The high selectivity to these ions is explained by the formation of stable chelate complexes between the nitrogen and oxygen atoms of the quinoline structure and copper cations. In contrast, for Cd(II) and Pb(II) cations, the sorption capacity either remains unchanged or even decreases (in the case of adsorbed copolymer), which is explained by the blocking of the mineral pores by a dense polymer layer.

The composite materials obtained demonstrate significant potential for use as selective sorbents for the purification of industrial wastewater from Cu(II) ions. The results indicate limited effectiveness of the synthesized composites for complex purification from Cd(II) and Pb(II).

Key words: bentonite, surface modification, poly[5-(4 nitrophenazo)-8 methacryloxyquinoline], hybrid material, sorption, toxic metal ions.

ЛІТЕРАТУРА

- Jia J., Liu Y., Sun S., Hua M. Preparation and Characterization of Chitosan/Bentonite Composites for Cr(VI) Removal from Aqueous Solutions. *Adsorption Science & Technology*. 2021. 2021.
- Ansam Qays Jasim, Sata Kathum Ahmed Ajjam. Heavy Metal Removal Technologies with Details of Ion Exchange: Review study. *Journal of University of Babylon for Engineering Sciences*. 2024. 32(4). P. 116–132.
- Zhumagaliyeva S. N., Iminova R. S., Kairalapov G. Z., Kudaybergenova B. M., Abilo Z. A. Sorption of Heavy Metal Ions by Composite Materials Based on Polycarboxylic Acids and Bentonite Clay. *Eurasian Chemico-Technological Journal*. 2021. 23(1). P. 19–27.
- Ковальчук І.А., Тобілко В.Ю., Бондарєва А.І., Холодько Ю.М., Корнілович Б.Ю. Очищення вод від іонів важких металів із використанням нанорозмірних FeO/каоолініт композитів. *Доповіді Національної академії наук України*. 2020. 11. С. 96–103.
- Bohdan L., Hutsul K., Kurylenko V., Yanushavska O., Dontsova, T. Natural Aluminosilicates in Water Purification Technologies: A Short Review. *Water and Water Purification Technologies. Scientific and Technical News*. 2024. 40(3). P. 43–55.
<https://doi.org/10.20535/2218-930032024324430>
- Чупринов Є. В., Журавльов Ф. М., Лялюк В. П., Кассім Д. О., Василенко І. А. Речовинний склад і характеристики бентонітових глин Черкаського родовища для використання в якості сполучних при виробництві залізородних окатишів. *Вісник Приазовського Державного Технічного Університету. Серія: Технічні науки*. 2019. 39. С. 7–17.
- Крошко Ю.В., Ковальчук М.С. Структурно-літологічна модель Великогадоминецького родовища елювіальних каоолінів. *Мінеральні ресурси України*. 2024. 3. С. 21–28.
- Кравець Н. М. Аналіз результатів дослідження ступеня адсорбції іонів хрому(III) залежно від кількості бентоніту. *Вісник Вінницького політехнічного інституту*. 2022. 5. С. 22–32.
- Chokri M., Azougagh O., Bojaddayni I. El et al. Progress in bentonite clay modification and enhancing properties to industrial applications: A review. *Materials Chemistry and Physics*. 2025. 337. P.130486.
<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2025.130486>
- Wang Y., Jiang Q., Cheng J., Pan Y., Yang G., Liu Y., Wang L., Leng Y., Tuo X. Synthesis and characterization of CTAB-modified Bentonite composites for the removal of Cs⁺. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2021. 329. P. 451–461.
<https://doi.org/10.1007/s10967-021-07797-7>
- Haijie H., Erpei Xu., Zhanhong Qiu., Tao Wu., Shifang Wang, Yuhua Lu. Guannian Chen. Phenol Adsorption Mechanism of Organically Modified Bentonite and Its Microstructural Changes. *Sustainability*. 2022. 14(3). P.1318.
<https://doi.org/10.3390/su14031318>
- Budishevskaya O., Kochubei V., Chekailo M.,

- Yurynets I. Modification of bentonite from the Ilnitsky deposit with chitosan. *Chemistry & Chemical Technology*. 2024. **18**(4). P. 485–492. <https://doi.org/10.23939/chcht18.04.485>
13. Yang J., Huang B., Lin M. Adsorption of Hexavalent Chromium from Aqueous Solution by a Chitosan/Bentonite Composite: Isotherm, Kinetics, and Thermodynamics Studies. *J. Chem. Eng.* 2020. **65**. P. 2751–2763. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jced.0c00085>
14. Savchenko I., Yanovska E., Sternik D., Kychkyruk O. Sorption properties of porous aluminosilicate minerals of Ukraine, *in situ* modified by poly[5-(p-nitrophenylazo)-8-methacryloxyquinoline] of toxic metal ions. *Applied Nanoscience*. 2023. **12**. P. 7555–7567.
15. Savchenko I., Yanovska E., Sternik D., Kychkyruk O. Synthesis and sorption properties of hybrid composite materials based on saponite and copolymer 5-(4'-nitro)-phenylazo-8-methacryloxyquinoline: MMA. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2024. **768**(14). P. 682–692.
- ### REFERENCES
1. Jia J., Liu Y., Sun S., Hua M. Preparation and Characterization of Chitosan/Bentonite Composites for Cr(VI) Removal from Aqueous Solutions. *Adsorption Science & Technology*. 2021. 2021.
2. Ansam Qays Jasim, Sata Kathum Ahmed Ajjam. Heavy Metal Removal Technologies with Details of Ion Exchange: Review study. *Journal of University of Babylon for Engineering Sciences* 2024. **32**(4): 116–132.
3. Zhumagaliyeva S. N., Iminova R. S., Kairalopov G. Z., Kudaybergenova B. M., Abilo Z. A. Sorption of Heavy Metal Ions by Composite Materials Based on Polycarboxylic Acids and Bentonite Clay. *Eurasian Chemico-Technological Journal*. 2021. **23**(1): 19–27.
4. Kovalchuk I. A., Tobilko V. Yu., Bondareva A. I., Kholodko Yu. M., Kornilovych B. Yu. Water purification from heavy metal ions using nanosized FeO/kaolinite composites. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2020. **11**: 96–103. (in Ukrainian).
5. Bohdan L., Hutsul K., Kurylenko V., Yanushevska O., Dontsova, T. Natural Alumino-silicates in Water Purification Technologies: A Short Review. *Water and Water Purification Technologies. Scientific and Technical News*. 2024. **40**(3): 43–55. <https://doi.org/10.20535/2218-930032024324430>
6. Chuprinov E.V., Zhuravlyov F.M., Lyaluk V.P., Kassim D.O., Vasylenko I.A. Chemical composition and characteristics of bentonite clays of the Cherkasy deposit for use as binders in the production of iron ore pellets. *Bulletin of the Azov State Technical University. Series: Technical sciences*. 2019. **39**: 7–17. (in Ukrainian).
7. Kroshko Yu. V., Kovalchuk M. S. The structural and lithological model of the Eluvial kaolin deposit of Veliky Gadominetskyi. *Mineral resources of Ukraine*. 2024. **3**: 21–28. (in Ukrainian).
8. Kravets N. M. Analysis of the results of the study of the degree of adsorption of chromium(III) ions depending on the amount of bentonite. *Bulletin of the Vinnytsia Polytechnic Institute*. 2022. **5**: 22–32. (in Ukrainian).
9. Chokri M., Azougagh O., Bojaddayni I. El et al. Progress in bentonite clay modification and enhancing properties to industrial applications: A review. *Materials Chemistry and Physics*. 2025. **337**: 130486 <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2025.130486>
10. Wang Y., Jiang Q., Cheng J., Pan Y., Yang G., Liu Y., Wang L., Leng Y., Tuo X. Synthesis and Characterization of CTAB-modified Bentonite Composites for the Removal of Cs⁺. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2021. **329**: 451–461. <https://doi.org/10.1007/s10967-021-07797-7>

11. Haijie H, Erpei Xu, Zhanhong Qiu, Tao Wu, Shifang Wang, Yuhua Lu. Guannian Chen. Phenol Adsorption Mechanism of Organically Modified Bentonite and Its Microstructural Changes. *Sustainability*. 2022. **14**(3): 1318. <https://doi.org/10.3390/su14031318>
12. Budishevska O., Kochubei V., Chekailo M., Yurynets I. Modification of bentonite from the Ilnitsky deposit with chitosan. *Chemistry & Chemical Technology*. 2024. **18**(4): 485–492. <https://doi.org/10.23939/chcht18.04.485>
13. Yang J., Huang B., Lin M. Adsorption of Hexavalent Chromium from Aqueous Solution by a Chitosan/Bentonite Composite: Isotherm, Kinetics, and Thermodynamics Studies. *J. Chem. Eng.* 2020. **65**: 2751–2763. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jced.0c00085>
14. Savchenko I., Yanovska E., Sternik D., Kychkyruk O. Sorption properties of porous aluminosilicate minerals of Ukraine, *in situ* modified by poly[5-(p-nitrophenylazo)-8-methacryloxyquinoline] of toxic metal ions. *Applied Nanoscience*. 2023. **12**: 7555–7567.
15. Savchenko I., Yanovska E., Sternik D., Kychkyruk O. Synthesis and sorption properties of hybrid composite materials based on saponite and copolymer 5-(4'-nitro)-phenylazo-8-methacryloxyquinoline: MMA. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2024. **768**(14): 682–692.

Стаття надійшла 15.10.2025.

ENANTIOSELECTIVE CATALYSIS FOR THE SYNTHESIS OF 1-SUBSTITUTED-2,2,2-TRIFLUOROETHYLAMINES (review).

Alicja Wzorek¹, Taizo Ono², Daniel Baecker³, Wei Zhang⁴, Vadim A. Soloshonok^{5*}

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

² National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2266-98, Anagahora, Shimoshidami, Moriyama-ku, Nagoya, 463-8560, Japan;

³ Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 14195 Berlin, Germany;

⁴ Department of Chemistry, University of Massachusetts Boston, Boston MA 02125, Unites States;

⁵ IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, María Díaz de Haro 3, Plaza Bizkaia, 48013 Bilbao, Spain
e-mail: vadimsoloshonok@gmail.com

1-Substituted-2,2,2-trifluoroethylamines have emerged as structurally distinct and pharmacologically potent motifs in modern drug design, contributing to enhanced metabolic stability, target selectivity, and bioactivity across various therapeutic classes. This review provides a comprehensive account of their catalytic enantioselective synthesis, encompassing chiral auxiliary-based methods and a wide array of asymmetric catalytic strategies — including hydrogenation, [1,3]-proton shift reactions, nucleophilic additions, and cycloadditions. Emphasis is placed on the stereochemical outcomes achieved with ruthenium, palladium, phosphoric acid, borane, and squaramide-based catalysts, many of which routinely deliver an enantiomeric excess (ee) exceeding 90–99%. Despite these advances, the phenomenon of self-disproportionation of enantiomers (SDE) remains critically underreported, casting doubt on the veracity of ee values in the literature. This review highlights the pronounced SDE behavior of fluorinated amines and underscores the need for rigorous stereochemical validation. By integrating synthetic innovation with epistemic scrutiny, this work aims to guide future research toward more reliable, efficient, and stereochemically sound methodologies for the synthesis of fluorinated amine derivatives.

Keywords: fluorinated amines, catalytic enantioselective synthesis, medicinal chemistry, self-disproportionation of enantiomers, epistemic scrutiny.

INTRODUCTION.

Amino compounds, such as amines and amino acids, are foundational to both natural biochemistry and modern drug design [1–4]. Amines are ubiquitous in nature — from neurotransmitters such as dopamine and serotonin to alkaloids in plants and signaling molecules in animals. Their basicity, hydrogen-bonding capacity, and structural versatility make them essential for molecular recognition and biological activity. Amino acids, the building blocks of proteins, are a specialized class of amines that orchestrate nearly every cellular function, from enzymatic catalysis to structural support and immune signaling. Beyond their role in protein biosynthesis, amino acids serve as precursors for hormones, metabolic intermediates, and redox regulators. Most endogenous amines in biological systems are derived from amino acids through enzymatic decarboxylation or other transformations [5].

In drug design, amino compounds are prized for their ability to engage biological targets through ionic and hydrogen-bonding interactions. Many small-molecule drugs incorporate primary, secondary, or tertiary amines, as well as amino acids and derivatives such as 2-hydroxyamines and 1,2-diamines, to enhance solubility, receptor binding, and pharmacokinetics [6–9]. Amino acid derivatives, including peptidomimetics and β -amino acids, offer tunable scaffolds for modulating bioavailability and selectivity. The strategic incorporation of amine and amino acid motifs continues to drive innovation in medicinal chemistry, enabling the design of therapeutics that mimic, modulate, or disrupt biological processes with precision [10–13].

Besides natural and tailor-made amino compounds, modern drug design is characterized

by strategic fluorination to achieve enhanced pharmacokinetic profiles, metabolic stability, and target selectivity [14–16]. The introduction of fluorine atoms or fluorinated groups into bioactive molecules profoundly influences their physicochemical properties — modulating lipophilicity, acidity, and membrane permeability [17]. The high electronegativity of fluorine and its small size allow it to mimic hydrogen while altering electronic distribution, often improving binding affinity through dipolar interactions or conformational control. In metabolic terms, C–F bonds resist oxidative degradation, extending drug half-life and reducing off-target effects [18, 19]. Fluorination can also block metabolic hotspots or redirect biotransformation pathways, contributing to safer and more efficacious therapeutics [20, 21]. Notably, fluorinated motifs such as trifluoromethyl, difluoromethylene, and aryl fluorides [22–24] are now commonplace in approved drugs across oncology, neurology, and infectious diseases. The precision with which fluorine modulates molecular behavior makes it indispensable in lead optimization, enabling medicinal chemists to fine-tune activity and ADME properties without compromising scaffold integrity. As synthetic methodologies advance [25–38], the role of fluorine continues to expand, driving innovation at the interface of chemistry and biology.

Fluorine-containing amino compounds represent a powerful class of molecular tools in contemporary drug design. Incorporation of fluorine into amine-bearing scaffolds — such as trifluoroethylamines, difluoromethylamines, and fluorinated anilines — can modulate basicity, enhance metabolic stability, and improve target engagement through altered hydrogen-bonding profiles and dipolar inte-

reactions. Fluorinated amino acids, including α -trifluoromethylated and β -fluorinated analogs, offer conformational rigidity and proteolytic resistance, making them valuable in peptidomimetics and protein–protein interaction inhibitors [39–41]. These modifications often lead to improved pharmacokinetic properties, such as increased membrane permeability and reduced clearance. Strategically placed fluorine atoms can also influence stereoelectronic effects, guiding molecular recognition and selectivity. As synthetic access to fluorinated building blocks expands, their integration into drug candidates enables fine-tuning of bioactivity without compromising scaffold integrity. Fluorine-containing amines and amino acids thus serve as versatile elements in lead optimization, bridging structural innovation with functional precision across therapeutic areas [42–44].

Building on our long-standing interest in the asymmetric synthesis of fluorine-containing amines [45–48] and amino acids [49–54], we have focused this review on the catalytic enantioselective synthesis of 1-substituted-2,2,2-trifluoroethylamines — a structurally distinct class of compounds with growing relevance in modern drug design. The article encompasses: (i) an overview of marketed pharmaceuticals and bioactive molecules featuring the 2,2,2-trifluoroethylamine motif; (ii) a detailed account of catalytic asymmetric methodologies for their synthesis; and (iii) a discussion of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) phenomenon [55], which is particularly pertinent to fluorinated amines and their derivatives.

We anticipate that this compilation will serve not only as a practical reference for researchers working with fluorine-containing

amino compounds, but also as a conceptual springboard for innovation in synthetic and medicinal chemistry. In particular, it aims to support those exploring the strategic role of fluorine in the design and optimization of pharmaceutical agents.

Recent advances in 2,2,2-trifluoroethylamine-containing pharmaceuticals.

In recent years, the incorporation of 2,2,2-trifluoroethylamine residues into bioactive compounds has garnered significant attention for its ability to modulate biological activity, pharmacokinetics, and other drug-like properties. These efforts have culminated in the approval of two drugs approved by the US-American Food and Drug Administration (FDA) and the identification of two additional compounds that have served as indispensable structural leads in drug development.

The most recent FDA-approved drug in this class is Vorasidenib **1** (Fig. 1), marketed under the brand name Voranigo. Developed by Servier Pharmaceuticals, Vorasidenib is a brain-penetrant, dual inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) and IDH2. It received FDA approval on August 6, 2024, becoming the first systemic therapy for Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma harboring a susceptible IDH1 or IDH2 mutation.

The drug emerged from efforts to target metabolic vulnerabilities in gliomas, where IDH mutations lead to the accumulation of 2-hydroxyglutarate (2-HG) — an oncometabolite that disrupts cellular differentiation and promotes tumorigenesis. Vorasidenib works by selectively inhibiting mutant IDH enzymes, thereby reducing 2-HG levels and slowing tumor progression. Its efficacy was demonstrated in the Phase III INDIGO trial, where it

significantly extended progression-free survival and delayed the need for further intervention.

Interestingly, although racemic Vorasidenib exhibits comparable nanomolar-level bioactivity, the enantiomer with *R,R* absolute configuration demonstrates approximately ten-fold greater potency in cellular assays [56].

The therapeutic profile of Vorasidenib is notable for its oral bioavailability, central nervous system penetration, and targeted mechanism, making it particularly suited for low-grade gliomas post-surgery. It is administered once daily, with dosing adjusted for pediatric patients based on body weight [57–60].

While the full particularities have not been publicly disclosed in detail, fluorinated motifs—such as trifluoroethylamine or related groups — are often employed in IDH inhibitors to enhance lipophilicity, metabolic stability, and binding affinity to the mutant enzyme pocket. The electron-withdrawing properties of fluorine can fine-tune the pharmacodynamics and improve central nervous system (CNS) penetration, which is critical for brain tumor therapeutics. In general, Vorasidenib represents a paradigm shift in glioma treatment, combining precision oncology with strategic fluorine chemistry to address a previously underserved patient population.

Another notable drug incorporating a 2,2,2-trifluoroethylamine residue is Pirtobrutinib **2** (Fig. 1), marketed as Jaypirca. Developed by Loxo Oncology, a subsidiary of Eli Lilly and Company, Pirtobrutinib is a next-generation, non-covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK). It received accelerated FDA approval on January 27, 2023, for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) following at least two prior lines of

systemic therapy, including a BTK inhibitor. A subsequent approval in December 2023 expanded its indication to chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL) in patients previously treated with both a BTK and a Bcl-2 inhibitor [61, 62].

The therapeutic profile of Pirtobrutinib is distinguished by its reversible binding to BTK, unlike earlier covalent inhibitors such as Ibrutinib. This allows it to re-establish BTK inhibition in patients who have developed resistance to covalent BTK inhibitors. It is administered orally at 200 mg once daily, offering a convenient and targeted approach to B-cell malignancies.

Mechanistically, Pirtobrutinib binds to the ATP-binding site of BTK, blocking downstream signaling that promotes B-cell proliferation and survival. Its non-covalent interaction enables sustained inhibition even in the presence of BTK mutations that impair covalent binding [63–65].

While the full details are proprietary, fluorinated motifs—particularly trifluoroethylamine or trifluoromethyl groups — are commonly employed in kinase inhibitors to enhance lipophilicity, metabolic stability, and selectivity. In Pirtobrutinib, fluorine likely contributes to CNS penetration, binding affinity, and pharmacokinetic optimization, reinforcing its efficacy in hematologic malignancies. Pirtobrutinib represents a significant advance in precision oncology, offering renewed therapeutic options for patients with limited alternatives.

Another notable fluorinated drug is Inavolisib **3** (Fig. 1), a PI3K α -selective inhibitor developed by Genentech, a member of the Roche Group. The approved molecule incorporates a 2,2-difluoroethylamine residue. Interestingly, a related drug candidate—compound **4**, fea-

turing a 2,2,2-trifluoroethylamine fragment—played a pivotal role in optimizing the pharmacological profile of Inavolisib. Substitution with a trifluoromethyl group in compound **4** yielded a α isoform of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K α) IC₅₀ of 0.095 nM and a PI3K δ /PI3K α selectivity ratio of 171, indicating reduced isoform selectivity. In contrast, Inavolisib, bearing a difluoromethyl group, achieved a PI3K α IC₅₀ of 0.034 nM and a PI3K δ /PI3K α ratio of 361, demonstrating markedly enhanced selectivity for the α isoform.

Marketed under the brand name Itovebi, Inavolisib received FDA approval in May 2024 for use in combination with Fulvestrant \pm Palbociclib in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative, PIK3CA-mutated advanced or metastatic breast cancer who have progressed following prior endocrine therapy. The therapeutic profile of Inavolisib is defined by its high selectivity for the PI3K α , a frequently mutated oncogenic driver in breast cancer [66]. Unlike earlier pan-PI3K inhibitors, Inavolisib exhibits improved tolerability and reduced off-target toxicity, owing in part to its rational design and physicochemical optimization [67–70].

Mechanistically, Inavolisib binds to the ATP-binding pocket of PI3K α , inhibiting downstream protein kinase B and mammalian target of rapamycin (AKT/mTOR) signaling and promoting degradation of mutant p110 α protein. This dual action not only suppresses tumor cell proliferation but also enhances sensitivity to endocrine therapy, particularly in tumors harboring PIK3CA mutations [70–73].

Structurally, Inavolisib incorporates a difluoroethylamine, a fluorinated motif that contributes to its metabolic stability, target selectivity, and oral bioavailability. The role of fluo-

rine in modulating lipophilicity and binding kinetics is well-established in kinase inhibitor design, and in Inavolisib, it likely enhances CNS penetration and pharmacokinetic performance.

Administered orally at 30 mg once daily, Inavolisib offers a convenient and targeted approach to overcoming endocrine resistance in breast cancer. Common adverse effects include hyperglycemia, rash, diarrhea, and stomatitis, consistent with PI3K pathway inhibition [74–76].

Inavolisib represents a refined evolution in PI3K-targeted therapy, balancing potency with precision and reaffirming the value of fluorinated scaffolds in modern oncology.

Finally, we would like to mention Odanacatib **5** (MK-0822) featuring 2,2,2-trifluoroethylamine residue. It was a promising investigational drug developed by Merck & Co., discovered at Merck Frosst in Montreal in the early 2000s. It was designed as a selective inhibitor of cathepsin K (CTSK), a cysteine protease critical for osteoclastic bone resorption. By targeting CTSK, Odanacatib aimed to treat osteoporosis and bone metastases by reducing bone degradation while preserving bone formation — an advantage over traditional bisphosphonates.

Merck advanced Odanacatib into Phase III clinical trials, and by 2014, the company announced plans to seek FDA approval based on strong efficacy and a favorable safety profile. However, in 2016, Merck discontinued its development after post-trial analysis revealed an increased risk of stroke, halting its regulatory submission [77, 78].

The fluorinated motif, 2,2,2-trifluoroethylamine, plays a pivotal role in enhancing metabolic stability, lipophilicity, and target

binding affinity. The CF_3 group contributes strong electron-withdrawing effects, which modulate the basicity of the adjacent amine and improve pharmacokinetic properties. Additionally, the trifluoroethylamine unit helps fine-tune the interaction of the molecule with the cathepsin K active site, contributing to its selectivity and potency. Furthermore, Odanacatib features residues of fluoroleucine

and nitrile of aminocyclopropane carboxylic acid, underscoring the role of tailor-made amino acids in modern drug design [79–81].

Though never approved, Odanacatib remains a notable example of how fluorinated amine motifs can be leveraged in drug design to achieve precise biological effects and favorable drug-like properties.

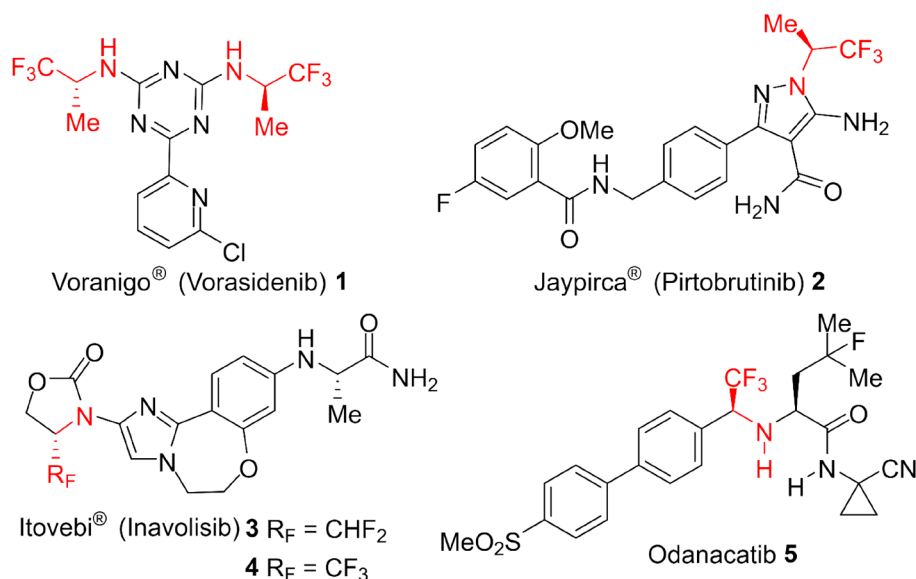


Fig. 1. Representative examples of fluorinated drug scaffolds containing the $\text{CF}_3\text{-CH}(\text{NR}_2)$ moiety.

Brief Overview of Chiral Auxiliary-Based Approaches for the Synthesis of the 2,2,2-Trifluoroethylamine Moiety.

Considering the critical role of enantiomeric purity in the development of chiral pharmaceuticals [82–84], chiral auxiliary-assisted asymmetric synthesis of 2,2,2-trifluoroethylamines has garnered significant attention. Most research in this area centers on the use of chiral derivatives of industrially available trifluoroacetaldimines **6** and **7** (Fig. 2). *p*-Toluenesulfinimine **6**, derived from Davis' *p*-toluenesulfinamide [85–88], is

a cost-effective, readily accessible, and operationally reliable reagent. It exhibits high reactivity toward nucleophilic additions, furnishing 1-substituted 2,2,2-trifluoroethylamines **8** in chemical yields and diastereoselectivities exceeding 90% [89–92]. Ellman's *tert*-butanesulfinamide-derived imine **7** has proven even more prolific, inspiring a substantial body of research [93–102]. It enables the synthesis of target trifluoroethylamines **8** with excellent yields (>95%) and virtually complete diastereoselective control (>98%) [103–109].

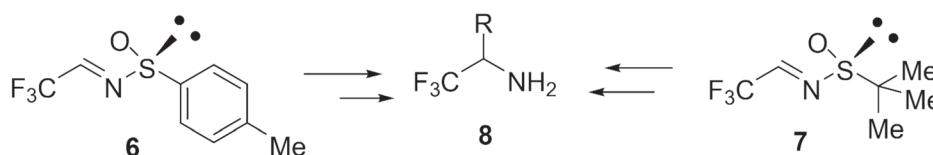


Fig. 2. Chiral auxiliary-based approaches to trifluoroethylamines.

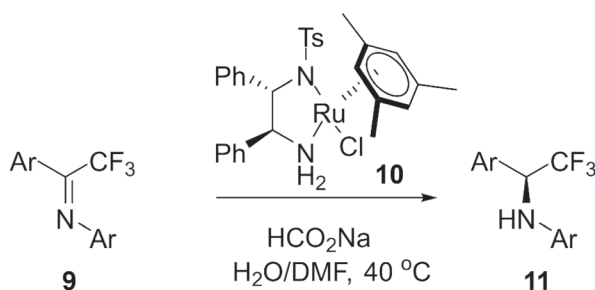
Enzymatic resolution of racemic 2,2,2-trifluoroethylamines **8** remains relatively under-explored. Nonetheless, the use of penicillin acylase (penicillin amidase, EC 3.5.1.11) [110] offers a practical and efficient route to both enantiomers, delivering products of exceptionally high enantiomeric purity (>99% ee) [111–113].

Catalytic enantioselective Approaches for the Synthesis of the 2,2,2-Trifluoroethylamine Moiety Reduction of C=N Bond.

Catalytic enantioselective hydrogenation of imines is a well-established methodology, supported by a rich arsenal of chiral catalysts, optimized reaction conditions, and broad substrate scope. Its application to the reduction of fluorinated imines is generally straightforward, albeit with occasional complications. The key distinction of fluorine-containing imines lies in their heightened reactivity, which can in-

fluence both selectivity and reaction kinetics. Nonetheless, the enantioselective reduction of fluoroimines remains a robust and extensively studied domain of synthetic chemistry [114].

A representative example is the work by Wu *et al.* (Scheme 1) [115], who achieved the enantioselective transformation of α -trifluoromethylimines **9** into α -trifluoromethylamines **11** via asymmetric transfer hydrogenation. The reaction employed a ruthenium catalyst **10** (2 mol%) derived from (1*S*,2*S*)-1,2-diphenyl-ethane-1,2-diamine, with sodium formate serving as the hydrogen source and a water–dimethylformamide mixture as the cosolvent. Conducted at 40 °C, the process afforded the desired amines in excellent chemical yields (>90%) and high enantioselectivity (>95% ee), highlighting the efficiency and practicality of this catalytic system.



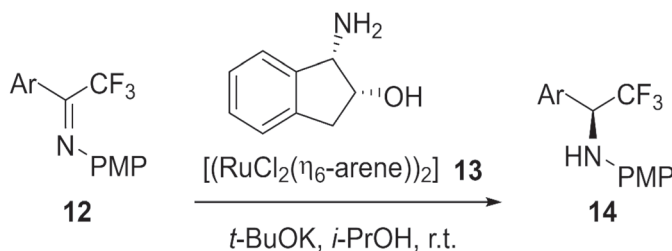
Scheme 1. Hydrogenation of *N*-aryl aryl/ CF_3 -ketimines using Ru(II) catalyst **10**.

Dai and Cahard (Scheme 2) [116] reported the in situ generation of catalyst **13** (2 mol%), derived from dichloro(*para*-cymene)rutheni-

um(II) dimer $[(\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arene}))_2]$ and (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, in the presence of isopropyl alcohol. This protocol

enables the formation of a bifunctional chiral catalyst directly in the reaction medium, which efficiently promotes the asymmetric transfer hydrogenation of trifluoromethyl ketimines **12**, affording the corresponding amines **14** in excellent yields (>95%) and high enantioselectivities

(up to 93% ee). The reactions are performed under ambient temperature conditions in the presence of a base (*t*-BuOK), highlighting the operational simplicity and stereochemical efficiency of this catalytic system.



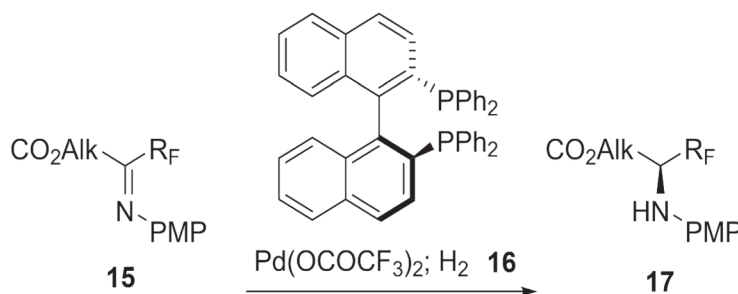
Scheme 2. Hydrogenation of *N*-PMP aryl/ CF_3 -ketimines using Ru(II) catalyst **13**.

While the methods outlined in Schemes 1 and 2 yield excellent results for trifluoromethyl and aryl imines, their application to alkyl ketimines proves ineffective, often resulting in low reactivity and/or poor enantioselectivity. This diminished performance may be attributed to imine–enamine tautomerism via a 1,3-proton shift reaction (*vide infra*) [117], and/or the presence of a mixture of *Z/E* imine geometric isomers.

Abe *et al.* (Scheme 3) [118] demonstrated that under hydrogen pressure, a catalytic system comprising palladium(II) trifluoroacetate and 2,2'-*bis*(diphenylphosphino)-1,1'-binaph-

thyl (BINAP) **16** (2 mol%) effectively promotes the asymmetric hydrogenation of α -fluorinated iminoesters **15**, yielding highly enantioenriched β -fluorinated α -amino esters **17**. Both yield and enantioselectivity were significantly enhanced by employing fluorinated alcohols — notably 2,2,2-trifluoroethanol, which enabled enantioselectivities of up to 91% ee.

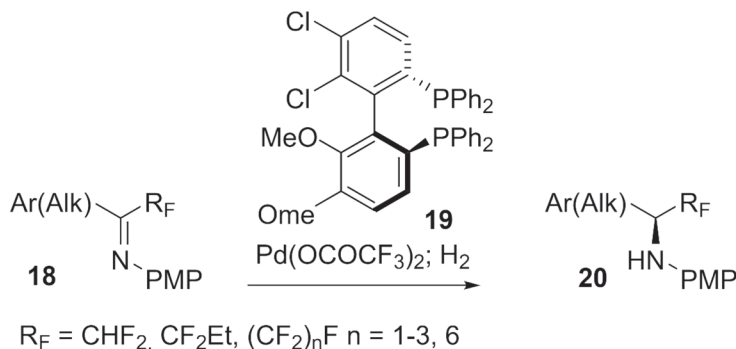
It is noteworthy that imines derived from trifluoropyruvic acid, serving as versatile synthons for the general synthesis of α -trifluoromethyl amino acids, were first introduced in 1986 by the Kukhar – Yagupolskii group [119–122].



Scheme 3. Hydrogenation of fluoroalkyl-substituted α -iminoesters.

Chen *et al.* (Scheme 4) [123] demonstrated that the use of Cl-MeO-BIPHEP **19** (2 mol %) as a catalyst effectively generalizes the previously discussed approach to the hydrogenation of aryl- and alkyl-substituted imines **18**, afford-

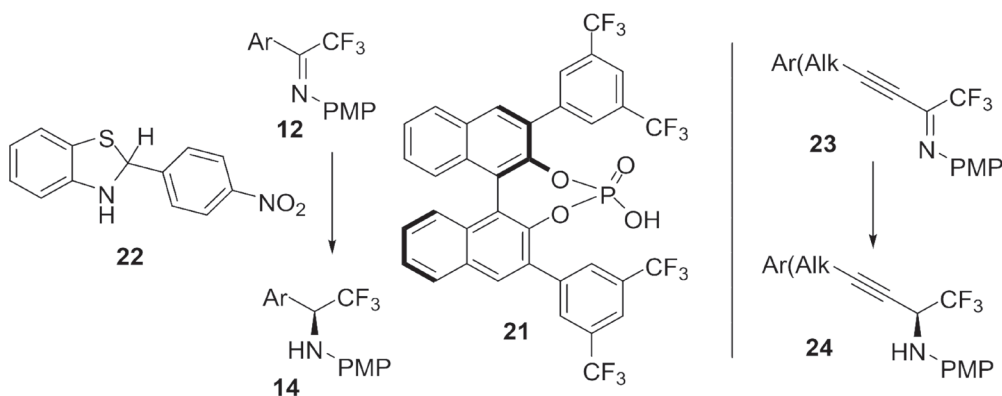
ing the corresponding amines **20** in excellent chemical yields (>95%) and with enantioselectivities of up to 94% ee. Notably, the presence of 2,2,2-trifluoroethanol was found to be crucial for achieving high stereochemical fidelity.



Scheme 4. Hydrogenation of alkyl- and aryl-substituted CF_3 -imines.

It is important to recognize that while certain perfluorinated compounds have valuable applications in life sciences and materials chemistry, many members of this class — collectively known as per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) — pose significant environmental risks due to their persistence and bioaccumulative potential [124–126]. Consequently, the synthesis and use of such substances should be subject to strict regulatory oversight and pursued only when no suitable alternatives are available.

Henseler *et al.* (Scheme 5) [127] reported the metal-free synthesis of optically active $\alpha\text{-CF}_3$ amines **14** under mild catalytic conditions. The reactions were carried out in refluxing dichloromethane for 24 hours, employing chiral phosphoric acid **21** (10 mol %) as the catalyst and benzothiazoline **22** (1.2 equiv.) as the reducing agent. The method afforded the desired amines in yields ranging from 70% to 90%, with enantioselectivities exceeding 95% ee.

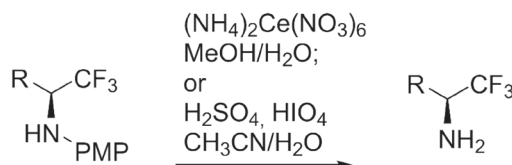


Scheme 5. Hydrogenation of aryl-substituted CF_3 -imines using chiral phosphoric acid **21**.

Chen *et al.* (Scheme 5) [128] applied the same catalytic protocol to the reduction of trifluoromethyl alkynyl ketimines **23**, affording the corresponding amines **24** with yields and enantioselectivities reaching up to 98% and 98% ee, respectively. Notably, the alkyne moiety remained intact, with no reduction of the triple bond observed under the reaction conditions.

In the methods discussed above for hydrogenation of trifluoromethyl-substituted imines, application of *N*-PMP is a common feature of the starting compounds. Stereoelectronic properties of the PNP group provides for

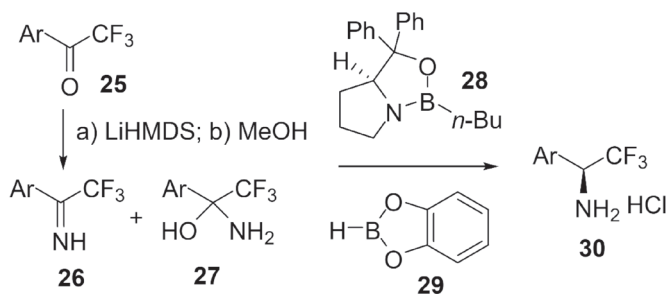
proper reactivity of the C=N bond and its more stable geometric configuration. Furthermore, this group can be conveniently removed under the standard conditions shown in Scheme 6. Its cleavage via oxidative hydrolysis — commonly using harsh oxidants such as ceric ammonium nitrate (CAN), as illustrated in Scheme 6 — enables access to the free amine. Alternative strategies for PMP deprotection similarly rely on strongly acidic and oxidizing conditions to unveil the primary amine functionality. The conditions outlined in Scheme 6 preserve the enantiomeric integrity of the compounds and afford consistently high yields (>70%).



Scheme 6. Deprotection of PMP group.

Gosselin *et al.* (Scheme 7) [129] developed a catalytic enantioselective strategy for the direct synthesis of trifluoromethylated amines **30**. The sequence begins with the addition of lithium bis(trimethylsilyl)amide to trifluoromethyl/aryl ketones **25**, generating (*E*)-*N*-TMS-ketimines. Subsequent treatment with methanol induces solvolysis of the N–Si bond, yielding bench-stable, isolable *N*-H imines **26** as *Z/E* isomer mixtures, along with a side product, aminoalcohol **27**. These three-com-

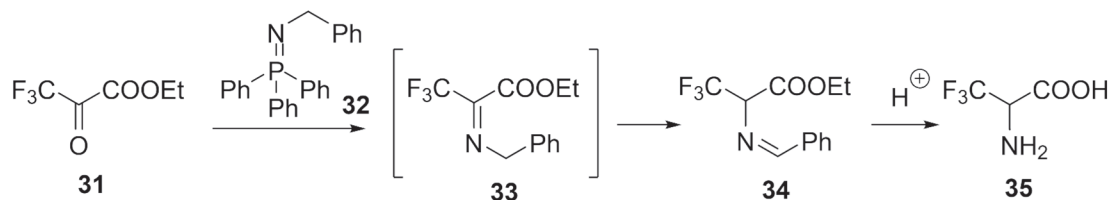
ponent mixtures are then subjected to enantioselective reduction using catalyst **28** (2 mol%) and catecholborane **29** as the reducing agent, affording the desired CF₃-amines **30** in 72–95% yields and with enantioselectivities ranging from 75% to 98% ee. The reactions are conducted in toluene at –15 °C for 18 hours, and upon completion, the mixtures are quenched with 2.0 M HCl in diethyl ether, furnishing the products as hydrophilic acid salts.



Scheme 7. Chiral borane-catalyzed reductions of NH imines.

[1,3]-Proton Shift Reaction.

The discovery of biomimetic reductive amination of fluorinated carbonyl compounds dates back to 1986 [119, 130], when the Kukhar – Yagupolskii group attempted a Staudinger reaction between keto-ester **31** (Scheme 8) and phosphazene **32**. Unexpectedly, the reaction

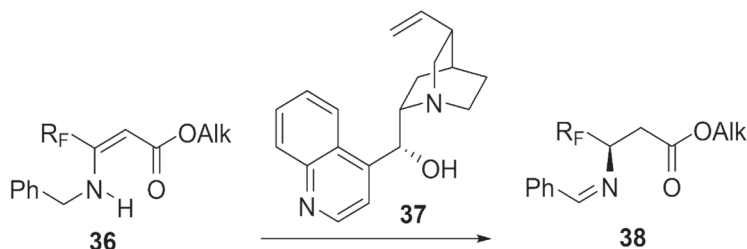


Scheme 8. Staudinger reaction followed by the irreversible [1,3]-proton shift.

The [1,3]-proton shift reaction has emerged as a synthetically versatile and broadly applicable transformation [131], enabling the efficient and practical conversion of various fluorinated carbonyl substrates — including CF₃-aldehydes [132, 133], CF₃-ketones [134, 135], as well as α -[136] and β -ketoacids [137, 138] — into their corresponding biologically relevant amino derivatives under a wide range of reaction conditions [139–141]. Notably, the reaction can proceed through two consecutive [1,3]-proton shift steps, further expanding its synthetic utility and enabling access to more complex molecular architectures [142, 143]. While the transformation is typically base-catalyzed [144], it can also occur under thermal conditions [145], underscoring its operational flexibility.

Moreover, the use of chiral phenylethylamine introduces a stereochemical dimension to the process, allowing for asymmetric [1,3]-proton shift transfer and affording enantiomerically enriched CF₃-amino compounds with enantiomeric excesses reaching up to 90% ee [146–149].

The first catalytic enantioselective [1,3]-proton shift reaction, reported in 1994, is illustrated in Scheme 9 [150]. In this pioneering study, *N*-benzylamines **36**, prepared from β -polyfluoroalkyl- β -ketocarboxylic esters and benzylamine, underwent a [1,3]-proton shift catalyzed by (–)-cinchonidine **37** (5–13 mol%). The transformation afforded *N*-benzylidene derivatives **38** in good yields (67–89%) and with moderate enantioselectivity — up to 36% ee.

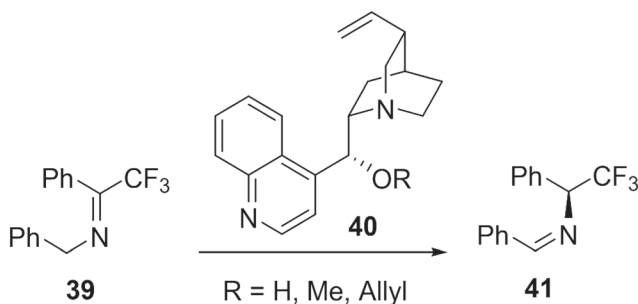


Scheme 9. Cinchonidine-catalyzed [1,3]-proton shift reaction.

Subsequent hydrolysis of the products **38** proceeded smoothly, delivering the corresponding optically active (*R*)- β -polyfluoroalkyl- β -amino acids in excellent yields (87–93%). This work represents a foundational example of asymmetric proton shift catalysis and laid the groundwork for future developments in enantioselective synthesis of fluorinated amino acid derivatives.

Scheme 10 [151] illustrates the catalytic enantioselective synthesis of α -(trifluoromethyl)benzylamine Schiff base **41** employing

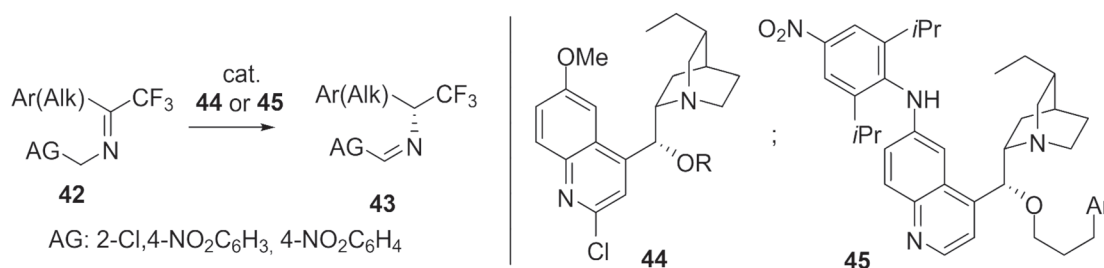
chiral base **40**. In this transformation, imine **39** undergoes isomerization to form Schiff base **41**, catalyzed by 50 mol% of cinchonidine derivatives **40** in various solvents, including chloroform, methanol, and acetonitrile. When cinchonidine **40** ($R = H$) was used as the catalyst in chloroform, the reaction achieved 79% conversion of imine **39**, yielding Schiff base **41** with (*R*)-absolute configuration and 35% ee. Remarkably, the product was obtained as a single compound, free from detectable byproducts.



Scheme 10. Catalytic enantioselective synthesis of α -(trifluoromethyl)benzylamine Schiff base.

This transformative line of research — centered on chiral base-catalyzed [1,3]-proton shift transfer—was originally pioneered by Ukrainian chemists, whose foundational contributions have since inspired widespread optimization efforts and the development of more efficient catalytic systems. Building on this groundwork, Wu and Deng introduced several key modifications, including the use of synthetically tailored cinchona alkaloid **44** and benzylamine derivatives **42** bearing electron-withdrawing substituents on the aromatic ring (Scheme 11). The latter strategy was a direct extension of earlier findings [139–141], which demonstrated that the electrophilic na-

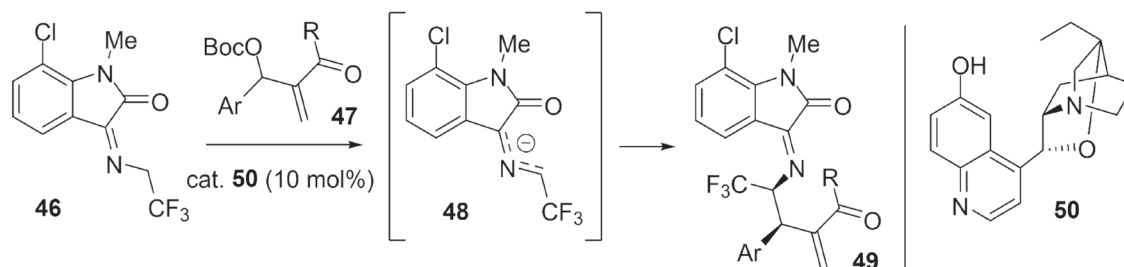
ture of the benzene ring significantly facilitates the [1,3]-proton shift, enabling isomerization under milder conditions. Equally important, their work [152, 153] underscored the critical role of catalyst structure in achieving high levels of stereocontrol, with enantiomeric excesses of products **43** reaching up to 90% ee. In a parallel development, Liu *et al.* [154] reported comparable results using an even more structurally elaborate designer catalyst **45** (Scheme 11). Notably, both catalytic systems are effective at low loadings (as little as 10 mol%), highlighting their practical utility in asymmetric synthesis.



Scheme 11. Synthetic cinchona derivatives as catalysts for enantioselective [1,3]-proton shift.

Since the pioneering work of the Kukhar – Yagupolskii group in 1986 [119, 130], a fundamentally new dimension has emerged in the chemistry of the [1,3]-proton shift reaction—specifically involving the trapping of the intermediate 1,3-azaallylic anion by various electrophiles. For instance, Li *et al.* [155] (Scheme 12) demonstrated that β -isocupreidine **50**, a cinchonine-derived alkaloid used at 10 mol% loading, effectively catalyzes an asymmetric S_N2'-S_N2' reaction between *N*-2,2,2-trifluoroethylisatin ketimines **46** and

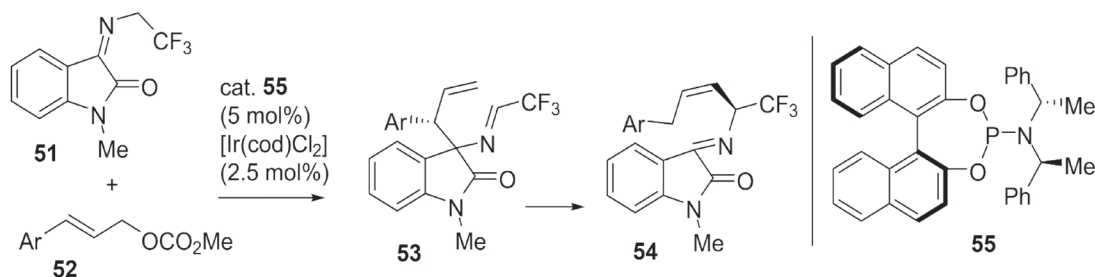
Morita – Baylis – Hillman (MBH) type carbonates **47**. This transformation proceeds via selective trapping of the intermediate anion **48**, affording synthetically valuable CF₃-substituted amino compounds **49** with high enantioselectivity and efficiency. A series of chiral α -trifluoromethylamines were obtained in excellent yields (70–90%) and ee (~90%). Notably, despite the presence of two potentially reactive sites on anion **48**, the reaction occurs exclusively at the α -position relative to the CF₃ group.

Scheme 12. Coupling of CF₃-imines with Morita–Baylis–Hillman allylic carbonates.

Shi *et al.* (Scheme 13) [156] reported an Ir/phosphoramidite **55**-catalyzed enantioselective cascade transformation involving a [1,3]-proton shift, allylation, and subsequent aza-Cope rearrangement of trifluoroethylisatin-derived imines **51** with allylic carbonates **52**, ultimately furnishing CF₃-substituted amino derivatives **54**. Notably, the initial product

53 arises from allylation of the [1,3]-proton shift intermediate, despite the steric hindrance associated with the corresponding anion. This intermediate **53** then undergoes a spontaneous aza-Cope rearrangement, delivering the net γ -allylation product **54**. The rearrangement is driven by steric relief from the adjacent tetra- and trisubstituted stereogenic centers, and

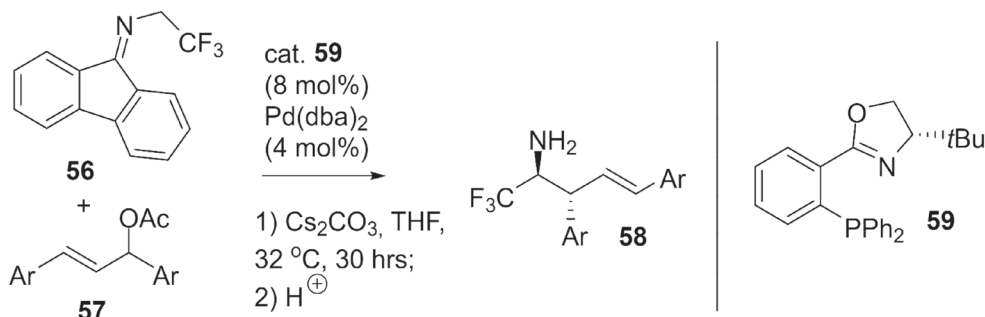
is likely further facilitated by conjugation of the resulting olefin with the aromatic system. A broad array of derivatives bearing various (hetero)aryl substituents can be accessed, with most examples exhibiting excellent yields (up to 95%) and high enantioselectivity (~90% ee).



Scheme 13. Ir – phosphoramidite-catalyzed cascade reactions of CF_3 -imines.

Wang *et al.* (Scheme 14) [157] reported the Pd-catalyzed trapping of 1,3-azaallyl anions derived from fluorenyl imine **56** with allylic acetates **57**. The transformation employs a $\text{Pd}(\text{dba})_2$ complex in conjunction with a PHOX ligand **59**, using Cs_2CO_3 as the base in THF. The reaction proceeds with high enantioselectivity (~90% ee) and modest to good diastereoselectivity (up to 8:1 dr). Although conceptual-

ly related to the Ir-catalyzed cascade described in Scheme 13, this process diverges mechanistically: it involves direct allylation at the least sterically hindered site of the azaallyl anion, rather than proceeding through a rearrangement pathway. This distinction underscores the complementary nature of Pd and Ir catalysis in accessing structurally and stereochemically diverse azaallyl-derived products.



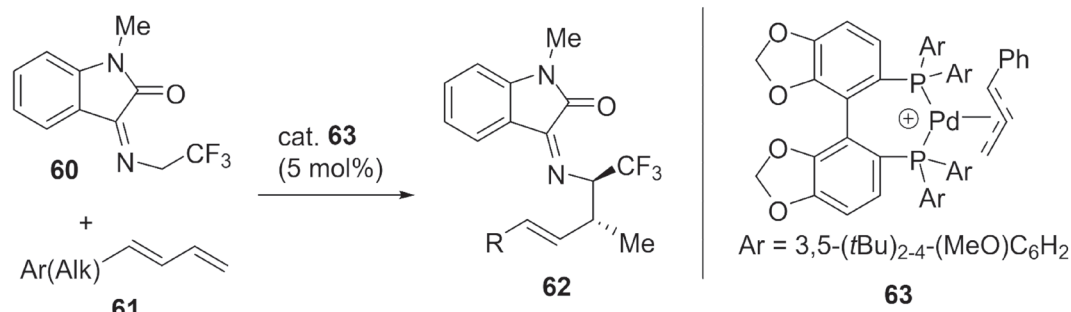
Scheme 14. Pd-catalyzed trapping of 1,3-azaallyl anions derived from fluorenyl imine.

Onyeagusi *et al.* (Scheme 15) [158] introduced an alternative strategy for the enantioselective allylation of CF_3 -substituted imines **60**, catalyzed by a chiral Pd complex. In this protocol, imines **60** react with terminal dienes **61** in the presence of 5 mol% Pd-DTBM-SEGPHOS

catalyst **63**. The reaction is carried out in 1,4-dioxane using 2.0 equivalents of triethylamine to generate the corresponding 1,3-azaallyl anion under mild heating over 12 hours. The intermediate anion undergoes selective allylation at the least sterically hindered site, affording

products **62** in yields of up to 86%, with excellent enantioselectivity (~95% ee) and good diastereoselectivity (up to 10:1 dr). This method highlights the versatility of Pd catalysis

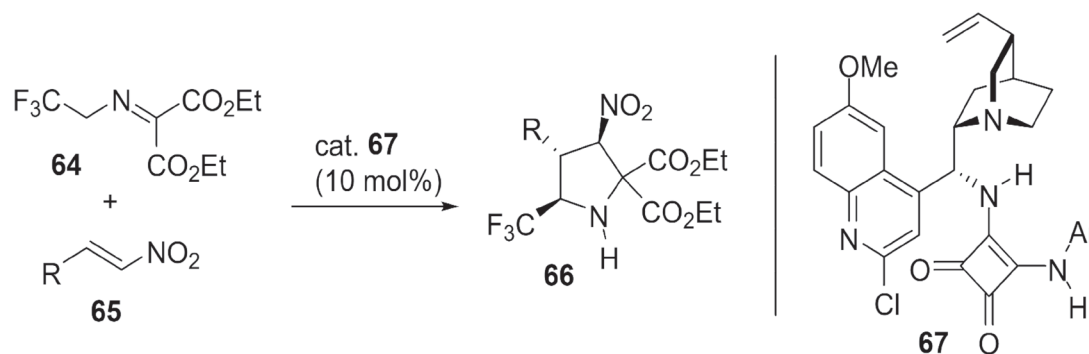
in accessing highly enantioenriched CF₃-containing amines through direct functionalization of azaallyl intermediates.



Scheme 15. Pd-DTBM-SEGPHOS-catalyzed reactions with dienes.

Liu *et al.* (Scheme 16) [159] described an enantioselective Michael/aza-Henry cycloaddition between trifluoromethyl-substituted iminomalonate **64** and nitroalkenes **65**, catalyzed by 10 mol% of a quinine-derived squaramide catalyst **67**. This transformation enables the efficient synthesis of highly functionalized pyrrolidine derivatives **66** bearing 5-trifluoromethyl and 3-nitro substituents, along with three contiguous stereogenic centers. The reaction proceeds with excellent stereoselectivity (>20:1 dr, 99% ee) and very good yields (up to 82%).

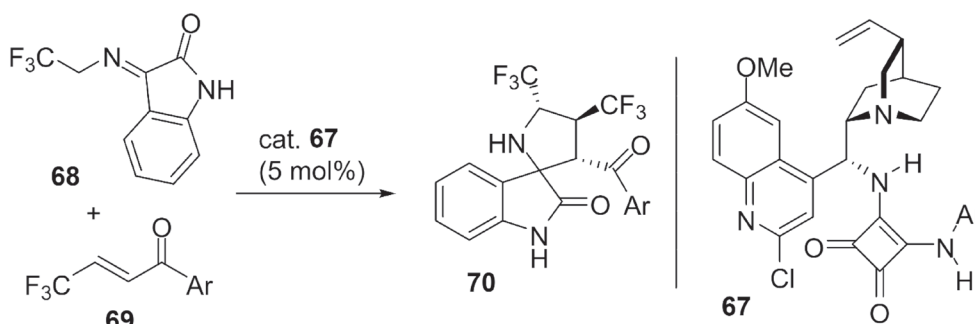
Mechanistically, the corresponding 1,3-azaallylic anion undergoes regioselective attack at the α -position relative to the trifluoromethyl group, followed by nucleophilic addition of the nitro-stabilized anion to the C=N double bond. Analogous to amino malonate chemistry, one of the carboxyl groups in products **66** can be selectively removed via decarboxylation, granting access to polysubstituted, CF₃-containing proline derivatives — a class of tailor-made amino acids with significant biomedical relevance [160].



Scheme 16. Enantioselective Michael/aza-Henry cycloaddition reactions.

You *et al.* (Scheme 17) [161] reported an enantioselective [3+2]-cycloaddition between *N*-2,2,2-trifluoroethylisatin ketimines **68** and β -trifluoromethyl enones **69**, catalyzed by chiral bifunctional squaramide–tertiary amine organocatalysts. This transformation affords a diverse array of 3,2'-pyrrolidiny spirooxindoles **70** featuring a vicinal bis(trifluoromethyl)-sub-

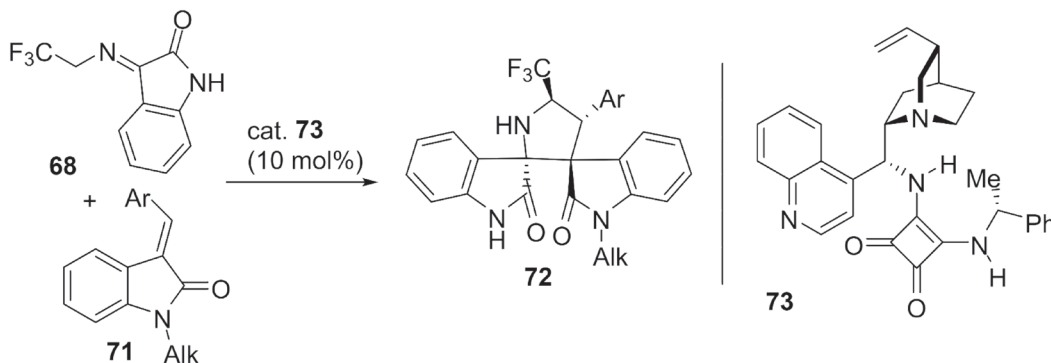
stituted pyrrolidine core and up to four contiguous stereocenters. The protocol is notable for its exceptional efficiency in constructing structurally complex spirocyclic oxindoles, delivering products in high yields (75–99%) and excellent enantioselectivities (92–99% ee). Reactions are performed in dichloromethane at 0 °C using only 5 mol% of organocatalyst **67**.



Scheme 17. Reactions of CF₃-imines catalyzed by bifunctional squaramide.

Huang *et al.* (Scheme 18) [162] reported an enantioselective, *exo'*-selective [3+2]-cycloaddition between CF₃-containing isatin-derived azomethines **68** and methyleneindolinones **71**. Catalyzed by 10 mol% of a cinchona-derived bifunctional squaramide organocatalyst **73**, this transformation efficiently delivers a series of trifluoromethylated 3,3'-pyrrolidiny-dispirooxindoles **72** — compounds of potential biological relevance—with excellent

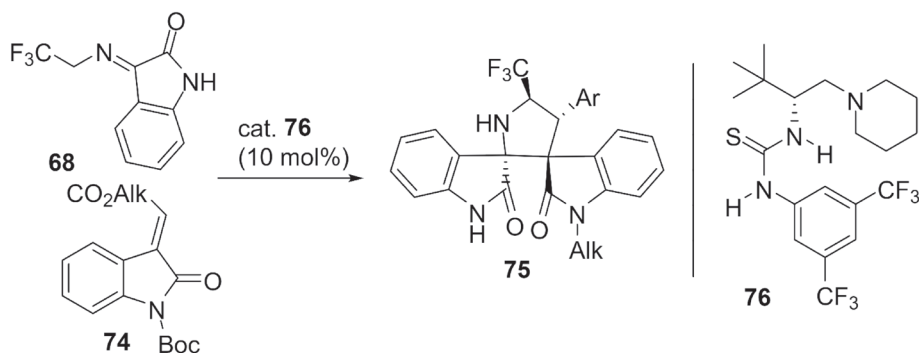
stereocontrol (84–99% yields, >20:1 dr, and >99% ee). The reaction proceeds at room temperature in chloroform and constructs four contiguous stereogenic centers, including two adjacent spiro quaternary stereocenters. Notably, the catalytic performance closely parallels that observed in Scheme 17, indicating that minor structural variations in the organocatalyst framework exert negligible influence on the reaction outcome.



Scheme 18. *Exo'*-selective [3+2] cycloaddition reactions of CF₃-imines.

Zhi *et al.* (Scheme 19) [163] reported the use of a distinct class of catalysts **76** to promote reactions virtually identical to those previously described. Specifically, a domino Michael – Mannich [3+2]-cycloaddition proceeds efficiently between isatin ketimines **68** and Boc-protected isatin-derived enoates **74**, affording spiro-compounds **75** of potential medicinal relevance. The transformation de-

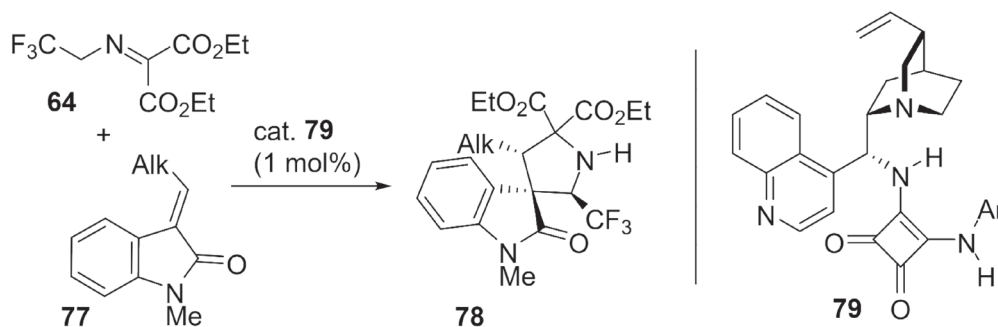
livers products in good yields (60–92%) and with excellent stereoselectivity (72–93% ee). Reactions are typically carried out in mildly polar solvents at ambient temperature using 10 mol% of catalyst **76**. Notably, this protocol offers a direct and practical route to structurally complex spirooxindoles bearing multiple stereocenters, reinforcing the versatility of this catalytic strategy.



Scheme 19. Bifunctional thiourea-catalyzed domino Michael–Mannich [3+2]-cycloadditions.

Su *et al.* (Scheme 20) [164] reported the enantioselective introduction of a trifluoromethyl group at the 2'-position of spiro-pyrrolidine-3,3'-oxindoles **78** using 1 mol% of a quinine-derived squaramide catalyst **79**. Under ambient conditions in toluene, the 2,2,2-trifluoroethylamine-derived ketimine **64** under-

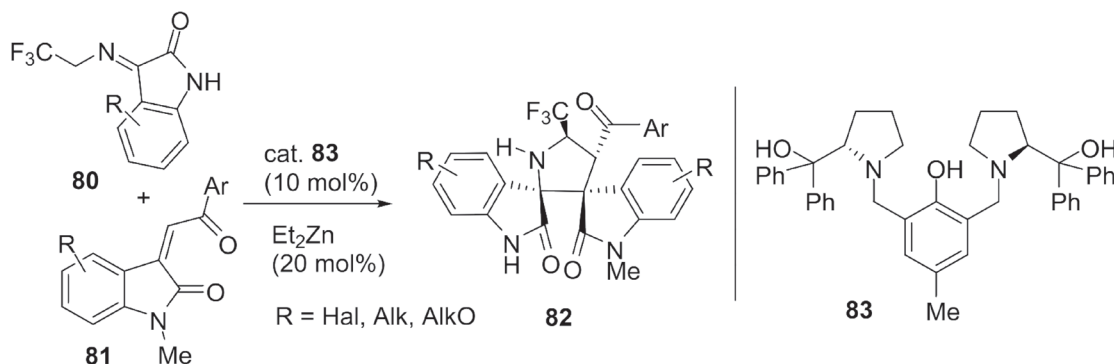
went a base-catalyzed [1,3]-proton shift to generate the corresponding trifluoromethylimine intermediate. This species then participated in a 1,3-dipolar cycloaddition with dipolarophile **77**, affording pharmaceutically relevant spirocyclic products in excellent yields (>80%) and outstanding enantioselectivities (up to 99% ee).



Scheme 20. Enantioselective synthesis of spiro CF₃-compounds catalyzed by quinine-derived squaramide catalyst.

Yi *et al.* (Scheme 21) [165] reported a cooperative Brønsted base–Lewis acid catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition employing chiral dinuclear zinc catalyst **83**. This system enables an asymmetric, *exo'*-selective [3+2]-cycloaddition of CF₃-containing, *N*-unprotected isatin-derived azomethine ylides. In the presence of 10 mol% catalyst, ylides **80** react efficiently with methyleneindolinones **81** to afford a series

of trifluoromethyl-substituted 2,3-pyrrolidinyl dispirooxindoles **82**, exhibiting excellent enantioselectivity (up to 99% ee) and *exo'*-diastereoselectivity (>20:1 dr). Remarkably, up to four contiguous stereogenic centers—including two adjacent spiro quaternary stereocenters — are constructed in a single step. The use of a bifunctional, metal-based catalyst stands out in a domain largely dominated by organocatalysts.

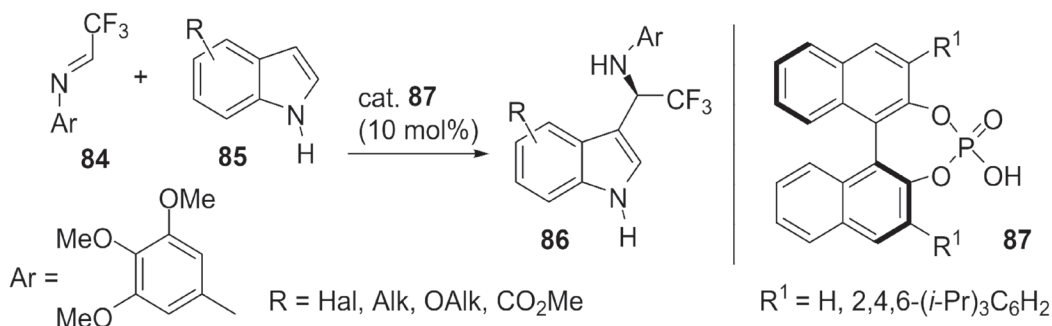


Scheme 21. Zn/chiral ligand catalyzed reaction of isatin-derived ylides with oxindoles.

Nucleophilic additions to C=N bond.

Zhang *et al.* (Scheme 22) [166] reported a highly enantioselective organocatalytic Friedel–Crafts aminoalkylation of indoles **85** with imines **84**, achieved by chiral phosphoric acid **87** catalysis. This approach enabled the synthesis of novel chiral trifluoromethyl-containing compounds **86** in high yields and with excellent enantioselectivities. The

methodology was further extended to the corresponding imines derived from difluoroacetaldehyde, demonstrating a broad substrate scope. Reactions were typically carried out in dichloromethane with 4 Å molecular sieves at ambient temperature over one to three days. Reported yields approached quantitative levels (up to 99%), with enantioselectivities consistently exceeding 95% ee.

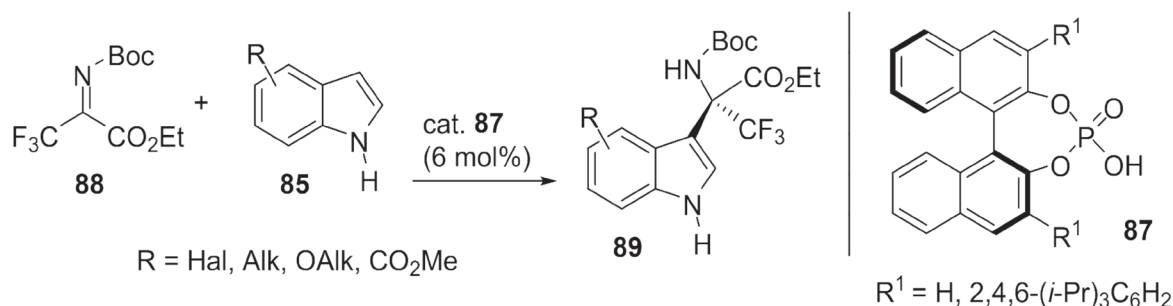


Scheme 22. Organocatalytic enantioselective Friedel–Crafts aminoalkylation of indoles.

Husmann *et al.* (Scheme 23) [167] reported a highly enantioselective Friedel–Crafts reaction catalyzed by chiral phosphoric acid **87**. In this transformation, *N*-Boc-protected ethyl trifluoropyruvate imine **88** was activated by 6 mol% of catalyst and reacted with a broad range of indole derivatives **85** to furnish quaternary α -amino acids **89** in excellent yields (up to 99%) and high enantioselectivities (up

to 98:2 er). The reactions were typically conducted in toluene at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for approximately 3 hours.

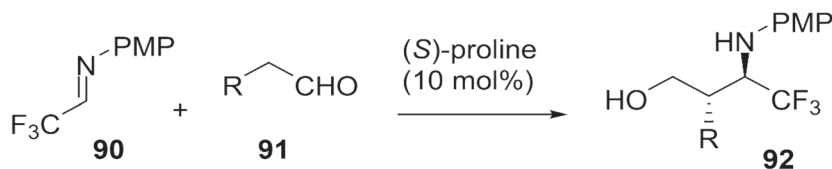
It is worth noting that *N*-activated imines of trifluoropyruvic acid were first developed by the Yagupolskii group in 1986 [119,121,122,168]. Their work pioneered the use of these intermediates in the general synthesis of α -trifluoromethyl amino acids [169,170].



Scheme 23. Friedel–Crafts reactions of *N*-Boc-protected ethyl trifluoropyruvate imines.

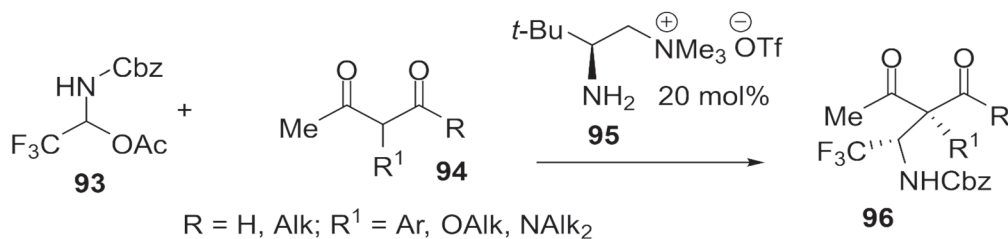
Mannich addition reactions involving fluorinated imines and diverse nucleophiles represent one of the most reliable strategies for synthesizing fluorine-containing amines and amino acids [171–173]. The strong electron-withdrawing effect of fluorine enhances the electrophilicity of the imine moiety, enabling these reactions to proceed under mild conditions with excellent stereocontrol over the resulting amino compounds [174–176]. A catalytic enantioselective variant of the Mannich reaction was reported by Fustero *et al.* (Scheme 24) [177],

who described a concise two-step synthesis of optically pure fluorinated β -alkyl γ -amino alcohols **92**. This method employs proline catalysis and utilizes inexpensive, readily available starting materials, such as imine **90** and aldehydes **91**. However, closer examination of the reaction conditions reveals significant limitations: the process requires three days to complete, yields of **92** are modest (approximately 40%), and the protocol is labor-intensive, involving incremental temperature increases of $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ per day starting from $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Scheme 24. Proline-catalyzed Mannich reactions of CF_3 -imines.

You and Luo (Scheme 25) [178] reported a Mannich-type addition of malonyl-derived nucleophiles **94** to *N*-Cbz trifluoromethyl aldimines, which were generated in situ from *N,O*-acetals **93**. This transformation affords dicarbonyl trifluoromethylamines **96** as the final products. The reaction employs a chiral diamine catalyst **95** in its triflic acid salt form,

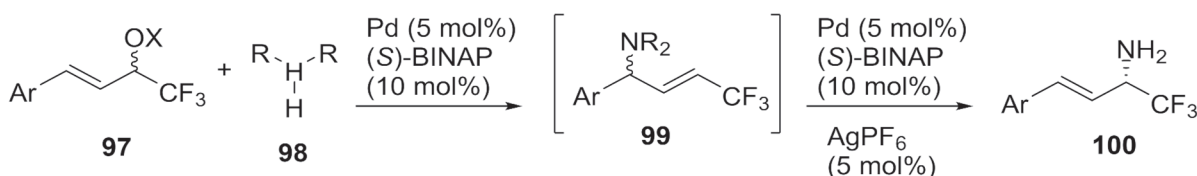


Scheme 25. Chiral amine-catalyzed Mannich addition reactions.

Amination.

Kawatsura *et al.* (Scheme 26) [179] reported a palladium-catalyzed, regio- and enantioselective allylic amination of trifluoromethyl-substituted, racemic, and unsymmetrical 1,3-disubstituted allylic esters **97** using secondary amines **98**. The transformation proceeds via a two-step sequence. In the first step, a conventional allylic substitution occurs, affording racemic allylic amines **99**. Subsequent

treatment of these intermediates with the same palladium catalyst in the presence of AgPF₆ triggers a dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT), furnishing the target allylic amines bearing a trifluoromethyl group at the α-position relative to the amino moiety. The reactions are typically carried out in dioxane at 60 °C for up to 96 hours, delivering the desired products in yields exceeding 80% and with ee of approximately 90%.

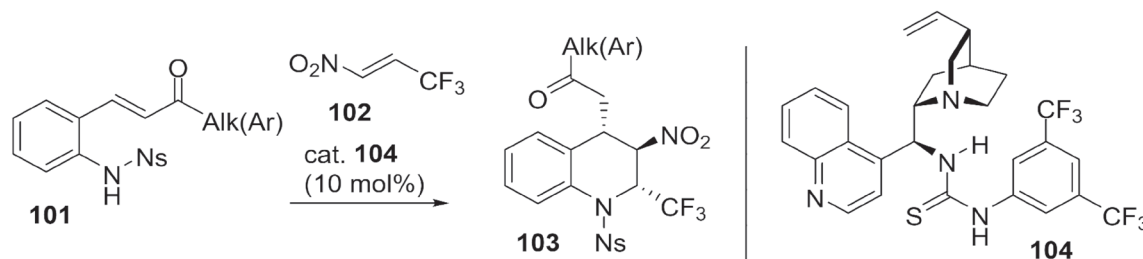


Scheme 26. Allylic amination and dynamic kinetic asymmetric transformation.

Zhu *et al.* (Scheme 27) [180] developed an organocatalytic asymmetric strategy for synthesizing 2-trifluoromethyl-substituted tetrahydroquinolines **103** via an addition–cycliza-

tion cascade between 2-aminochalcones **101** and trifluoromethyl-containing nitroalkenes **102**. The transformation is catalyzed by thiourea **104**, employed at a 10 mol% loading.

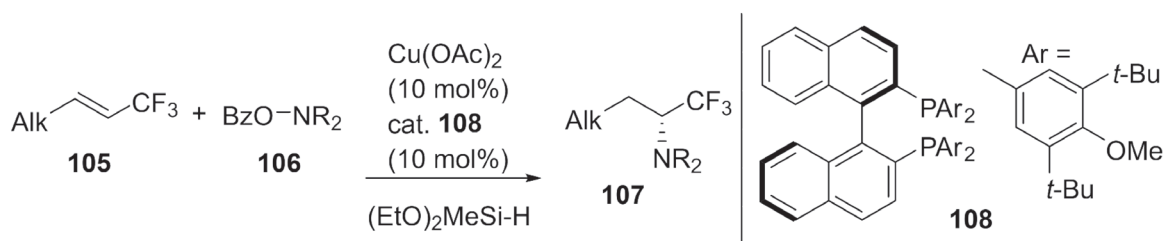
Reactions are carried out in toluene at 0 °C over approximately 24 hours. This cascade process efficiently furnishes tetrahydroquinolines **103** bearing three contiguous stereogenic centers, with excellent yields (~90%), high diastereoselectivity (>20:1), and notable enantioselectivity (~90% ee).



Scheme 27. Chiral thiourea-catalyzed additions to CF_3 -nitroalkenes.

Takata *et al.* (Scheme 28) [181] introduced a copper-catalyzed electrophilic amination strategy as a general approach for synthesizing α -trifluoromethylamines. Their method involves a regioselective net hydroamination of 1-trifluoromethylalkenes **105** using hydrosilanes and hydroxylamines **106**. A carefully optimized combination of ligand and additive was critical to suppress the otherwise prevalent β -fluoride elimination from the α - CF_3 -substituted organocopper intermediate, thereby

enabling efficient formation of the desired α -trifluoromethylamines. The reaction proceeds in good yields (>70%) with excellent regioselectivity. Furthermore, by employing a chiral bisphosphine ligand **108**, the transformation can be rendered enantioselective, affording optically pure α -trifluoromethylamines with ee exceeding 98%. These fluorinated amines hold significant promise for applications in medicinal and pharmaceutical chemistry.



Scheme 28. Electrophilic amination of 1-trifluoromethylalkenes.

Self-disproportionation of enantiomers and its impact on assessing the stereochemical outcome of enantioselective reactions.

SDE is a stereochemical phenomenon in which a non-racemic mixture of enantiomers spontaneously separates into fractions with

differing ee when subjected to achiral physical processes such as distillation, sublimation, or chromatography [182–184]. Remarkably, even in the absence of a chiral selector, a scalemic mixture can yield one fraction enriched in a single enantiomer and another closer to

racemic composition. This behavior has far-reaching implications for enantiopurity assessment, enantiomer separation strategies, and even hypotheses concerning the origin of biological homochirality. Among the various theories proposed to explain the emergence and persistence of enantiomerically pure or highly enriched samples, SDE remains the only mechanism that has been experimentally validated [185–187].

Mechanistically, SDE arises from subtle differences in intermolecular interactions that favor either homochiral or heterochiral aggregation. These aggregation preferences lead to distinct physicochemical properties—such as solubility, volatility, and retention behavior—enabling spontaneous enantiomeric enrichment or depletion under entirely achiral conditions. Given that intermolecular interactions are intrinsic to all chemical compounds, it follows that SDE is a fundamental property of all chiral substances.

Although recognized conceptually earlier, systematic investigation into SDE began only about two decades ago, yielding a rich body of data across diverse chemical scaffolds and all major types of chirality. These include helical, axial [188–194], central chirality on carbon [195–197] and sulfur [198–201], as well as compounds featuring multiple stereogenic centers and C_2 symmetry [202]. The phenomenon has been observed across a broad spectrum of separation techniques, including crystallization [203,204], sublimation [205–208], distillation [209–211], density gradient ultracentrifugation [212], suspension precipitation [213], and various chromatographic methods—ranging from gravity-driven columns [214–216] and flash chromatography to medium pressure liquid chromatography (MPLC) [217–

219], high pressure / high performance liquid chromatography (HPLC) [188], size-exclusion chromatography (SEC) [211], and even gas chromatography (GC) [220].

The pervasive nature of spontaneous dera-cemization events carries significant implications for the accurate reporting of enantiomeric purity in chiral compounds, whether derived from natural sources or synthesized in the laboratory [221–223]. As a phenomenon deeply intertwined with chirality and asymmetric synthesis, SDE demands careful scrutiny. A thorough understanding of its mechanisms is essential for reliably characterizing the stereochemical outcomes of enantioselective reactions. Despite its relevance, fewer than 5% of published studies in catalytic asymmetric synthesis explicitly verify ee using SDE control experiments, relying instead on standard chiral analysis that may overlook subtle but consequential artifacts. These underreporting risks compromising reproducibility and mechanistic interpretation. Far from being a mere complication, SDE represents both a challenge and an opportunity — one that calls for deliberate methodological control to prevent misinterpretation and ensure the integrity of experimental data [224–226].

For example, compounds **109–112** (Fig. 3) exhibited pronounced SDE under routine gravity-driven column chromatography — an everyday method used in laboratories for product purification and isolation. Starting from moderately enriched samples (60–70% ee), the ee varied dramatically across collected fractions, ranging from 99% to as low as 10% ee. This highlights that a randomly selected fraction could misleadingly report the enantioselectivity of the reaction anywhere between 99% and 10% ee.

The data reported to date on the SDE behavior of various chiral compounds strongly suggest that derivatives of amines, amino acids, amides, esters, ketones — and especially fluorinated analogs — exhibit pronounced SDE effects [227–238]. This casts a shadow of doubt over literature reports of ee that lack spe-

cific SDE controls. Accordingly, the ee values cited in the papers reviewed here should be interpreted with caution. It is highly plausible that some reported data deviate substantially from the true enantioselectivities and warrant a healthy degree of skepticism.

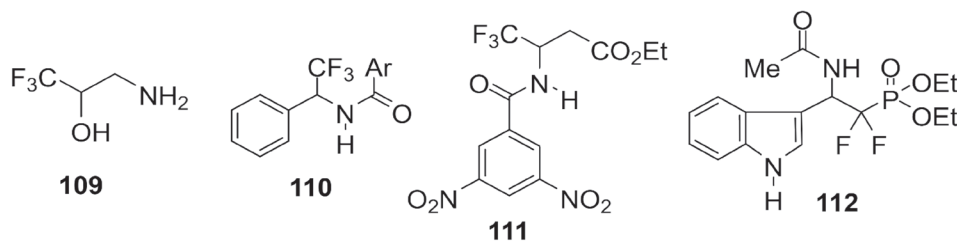


Fig. 3. Routine CF_3 -amines with pronounced SDE.

CONCLUSIONS.

1-Substituted-2,2,2-trifluoroethylamines represent a structurally distinct and pharmacologically potent class of fluorinated amines, increasingly recognized for their role in modulating bioactivity, metabolic stability, and molecular recognition. Their incorporation into drug scaffolds — whether in kinase inhibitors, metabolic modulators, or protein–protein interaction disruptors — has yielded clinically validated therapeutics and inspired new directions in medicinal chemistry.

Synthetic access to these motifs has expanded considerably, with catalytic enantioselective methods now complementing traditional chiral auxiliary-based approaches. Among the most broadly adopted strategies are asymmetric hydrogenation and transfer hydrogenation of trifluoromethyl imines, often employing ruthenium, palladium, or organocatalytic systems. Chiral phosphoric acids and borane-based catalysts have also demonstrated high stereochemical fidelity, enabling reductions with enantiomeric excesses routinely exceeding 90–

95%. Despite the diversity of reaction types — ranging from metal-catalyzed hydrogenation to [1,3]-proton shift transformations — the stereochemical outcomes are generally robust, provided that substrate geometry and tautomeric equilibria are properly managed.

However, the widespread neglect of self-disproportionation of enantiomers (SDE) in stereochemical reporting casts a troubling shadow over the veracity of published enantiomeric excess (ee) values. Numerous studies have demonstrated that routine purification methods, such as gravity-driven column chromatography, can induce pronounced SDE effects — especially in fluorinated amines — leading to misleading ee values across collected fractions. Yet, fewer than 5% of papers in the field explicitly account for this phenomenon, raising concerns about reproducibility and mechanistic interpretation.

Moving forward, the field must embrace SDE-aware methodologies as a standard component of stereochemical analysis. This includes implementing control experiments, validating

ee across multiple fractions, and critically re-assessing legacy data. As synthetic access to CF₃-amines continues to evolve, so too must our epistemic rigor. The convergence of catalytic innovation, fluorine chemistry, and stereochemical integrity offers fertile ground for future breakthroughs — provided that we remain vigilant against the subtle distortions that SDE can introduce.



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 for their support in translating to Ukrainian.

ЕНАНТІОСЕЛЕКТИВНИЙ КАТАЛІЗ ДЛЯ СИНТЕЗУ 1-ЗАМІЩЕНИХ-2,2,2- ТРИФТОРЕТИЛАМІНІВ (огляд)

**Аліція Взорек,¹ Тайзо Оно,² Даніель Беккер,³
Вей Чжан,⁴ Вадим А. Солошонок,^{5*}**

¹ Хімічний інститут,
Університет Яна Кохановського в Кельці,
вул. Університетська 7, 25–406 Кельце,
Польща;

² Національний інститут передової науки
та технологій (AIST),
2266–98, Анагахора, Шімошідамі, район
Моріяма, Нагоя, 463–8560, Японія;

³ Відділ фармацевтичної та медичної хімії,
Фармацевтичний інститут,
Вільний університет Берліна,
Кьонігін-Луїзе-Штрассе 2+4, 14195 Берлін,
Німеччина;

⁴ Хімічний факультет,
Університет Массачусетса в Бостоні,
Бостон, Массачусетс 02125,
Сполучені Штати Америки;

⁵ IKERBASQUE, Баскська наукова фундація,
вул. Марія Діас де Харо 3, Площа Бізкая,
48013 Більбао, Іспанія
e-mail: vadimsoloshonok@gmail.com

1-Заміщені-2,2,2-трифторетиламіни за-рекомендували себе як структурно унікальні та фармакологічно потужні мотиви в сучасному дизайні ліків, що сприяють підвищенню метаболічної стабільності, селективності до мішеней та біоактивності в різних терапевтичних класах. У цьому огляді представлено вичерпний опис їхнього каталітичного енантіоселективного синтезу, що охоплює методи на основі хіральних ауксиліаріїв та широкий спектр стратегій асиметричного каталізу, включаючи гідрування, реакції [1,3]-протонного зсуву, нуклеофільне приєднання та циклоприєднання. Особливу увагу приділено стереохімічним результатам, отриманим за допомогою каталізаторів на основі рутенію, паладію, фосфорної кислоти, борану та скварамідів, багато з яких стабільно забезпечують енантіомерний надлишок (ee), що перевищує 90–99%. Незважаючи на ці досягнення, явище самодиспропорціонування енантіомерів (СДЕ) залишається критично недостатньо висвітленим, що ставить під сумнів достовірність наведених у літературі значень ee. Цей огляд підкреслює виражену схильність фторованих амінів до СДЕ та наголошує на необхідності ретельної стереохімічної валідації. Поєд-

нуючи синтетичні інновації з епістемічним аналізом, ця робота має на меті спрямувати майбутні дослідження на розроблення більш надійних, ефективних та стереохімічно обґрунтованих методологій синтезу похідних фторованих амінів.

Ключові слова: фторовані аміни, каталітичний енантіоселективний синтез, медична хімія, самодиспропорціонування енантіомерів, епістемологічна перевірка.

REFERENCES

- [1] Blaskovich M.A. Unusual amino acids in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2016. **59**(24): 10807–10836. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00319.
- [2] Vale N., Ferreira A., Matos J. *et al.* Amino acids in the development of prodrugs. *Molecules.* 2018. **23**(9): 2318. doi.org/10.3390/molecules23092318.
- [3] Angeli A., Berrino E., Carradori S. *et al.* Amine- and amino acid-based compounds as carbonic anhydrase activators. *Molecules.* 2021. **26**(23): 7331. doi.org/10.3390/molecules26237331.
- [4] Zawodny W., Montgomery S.L. Evolving new chemistry: biocatalysis for the synthesis of amine-containing pharmaceuticals. *Catalysts.* 2022. **12**(6): 595. doi.org/10.3390/catal12060595.
- [5] Costa V.M., Grando L.G., Milandri E. *et al.* Oeonom. Natural sympathomimetic drugs: from pharmacology to toxicology. *Biomolecules.* 2022. **12**(12): 1793. doi.org/10.3390/biom12121793.
- [6] 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
- [7] Han J., Konno H., Sato T., Soloshonok V.A., Izawa K. Tailor-made amino acids in the design of small-molecule blockbuster drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. **220**: 113448. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113448
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Wzorek A., Sorochinsky A.E., Klika K.D. *et al.* Asymmetric synthesis of chi-constrained glutamic acids and related compounds via Michael addition reactions. *Ukr. Chem. J.* 2024. **90**(8): 83–108. doi: 10.33609/2708-129X.90.8.2024.83-108
- [12] 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
- [13] Qiu W., Gu X., Soloshonok V.A. *et al.* Stereoselective synthesis of conformationally constrained reverse turn dipeptide mimetics. *Tetrahedron Lett.* 2001. **42**(2): 145–8. doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01864-5.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Park B.K., Kitteringham N.R. Effects of fluorine substitution on drug metabolism:

- pharmacological and toxicological implications. *Drug Metab. Rev.* 1994. **26**(3): 605–643. doi.org/10.3109/03602539408998319
- [17] Gupta S.P. Roles of fluorine in drug design and drug action. *Lett. Drug Design Discovery.* 2019. **16**(10): 1089–1109. doi.org/10.2174/157018081666619013015472.
- [18] Vulpetti A., Dalvit C. Fluorine local environment: from screening to drug design. *Drug Discov. Today.* 2012. **17**(15–16): 890–897. doi.org/10.1016/j.drudis.2012.03.014.
- [19] 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.
- [20] Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L. *et al.* Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011). *Chem. Rev.* 2014. **114**(4): 2432–2506. doi.org/10.1021/cr4002879.
- [21] Zhou Y., Wang J., Gu Z. *et al.* Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas. *Chem. Rev.* 2016. **116**(2): 422–518. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00392.
- [22] Lyutenko N.V., Han J., Wzorek A. *et al.* Carbon nanotubes-catalyzed synthesis of fluorine-containing heterocycles. *Ukr. Chem. J.* 2024. **90**(6): 71–86. doi: 10.33609/2708-129X.90.6.2024.71-86.
- [23] Han J., Wzorek A., Ono T. *et al.* Mechanochemical Synthesis of Fluorine-Containing Heterocycles via Ball Milling. *Ukr. Chem. J.* 2025, **91**(7), 35–55. doi: 10.33609/2708-129X.91.7.2025.35-55.
- [24] Wzorek A., Ono T., Baecker D. *et al.* Electrochemical Synthesis of Fluorinated Heterocyclic Compounds. *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(11), 35–62. doi: 10.33609/2708-129X.91.11.2025.35-62.
- [25] Han J., Wzorek A., Ono T. *et al.* Modern pharmaceutical drugs featuring aliphatic fluorine-containing groups. *Ukr. Chem. J.*, 2025, **91**(6), 15–54. doi: 10.33609/2708-129X.91.6.2025.15-54.
- [26] Nie J., Guo H.C., Cahard D., Ma J.A. Asymmetric construction of stereogenic carbon centers featuring a trifluoromethyl group from prochiral trifluoromethylated substrates. *Chem. Rev.* 2011. **111**(2): 455–529. doi.org/10.1021/cr100166a.
- [27] 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.
- [28] Fioravanti S. Trifluoromethyl aldimines: an overview in the last ten years. *Tetrahedron.* 2016. **72**(30): 4449–4489. doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.015.
- [29] 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.
- [30] Cheng G.L., Wang H., Lin X.F., Wu Q. Asymmetric Synthesis of Trifluoromethylated Amines and Their Derivatives. *Curr. Org. Synth.* 2016. **13**(4): 514–543. DOI: 10.2174/1570179413999160201151542.
- [31] Moschner J., Stulberg V., Fernandes R. *et al.* Approaches to obtaining fluorinated α -amino acids. *Chem. Rev.* 2019. **119**(18): 10718–10801. doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00024.
- [32] Soloshonok V.A., Hayashi T. Gold (I)-catalyzed asymmetric aldol reactions of fluorinated benzaldehydes with an α -isocyanoacetamide. *Tetrahedron: Asymm.* 1994. **5**(6): 1091–1094. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80059-6.
- [33] Soloshonok V.A., Avilov D.V., Kukhar V.P. *et al.* An Efficient Asymmetric Synthesis of (2S,3S)-3-Trifluoromethylpyroglutamic Acid, *Tetrahedron Lett.* 1997. **38**: 4903–4904. doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01054-X.
- [34] 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.
- [35] Morisaki K., Morimoto H., Ohshima T. Recent progress on catalytic addition reactions to N-unsubstituted imines. *ACS Cat.* 2020. **10**(12): 6924–6951.
doi.org/10.1021/acscatal.0c01212.
- [36] Soloshonok V.A., Kacharov A.D., Avilov D.V. *et al.* Transition Metal/Base-Catalyzed Aldol Reactions of Isocyanodiacetic 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.
- [37] 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.
- [38] Wzorek A., Han J., Ono T. *et al.* Synthesis of Tailor-Made Amino Acids Containing C(sp²)-F bonds. *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(8): 36–64.
doi: 10.33609/2708-129X.91.8.2025.36-64.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Wang Q., Han J., Sorochinsky A. *et al.* The Latest FDA-Approved Pharmaceuticals Containing Fragments of Tailor-Made Amino Acids and Fluorine. *Pharmaceuticals.* 2022. **15**(8): 999.
doi.org/10.3390/ph150809991847558.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.org/10.2174/1385272024605014.
- [45] 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.org/10.1021/jo970004v.
- [46] 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: 10.1002/cctc.201500102.
- [47] 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.org/10.1016/S0040-4020(98)00779-0.
- [48] 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.
- [49] Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V.J. Asymmetric Michael addition reactions of chiral Ni (II)-complex of glycine with (*N*-trans-enoyl) oxazolidinones: improved reactivity and stereochemical outcome. *Tetrahedron: Asymm.* 1999. **10**(22): 4265–4269.
doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00483-8
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V.J. Toward design of a practical methodology for stereocontrolled synthesis of χ -constrained pyroglutamic acids and related compounds. Virtually complete control of simple diastereoselectivity in the Michael addition reactions of glycine Ni (II) complexes with *N*-(enoyl) oxazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2000. **41**(2): 135–139.
doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02018-3.
- [54] 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.
- [55] Han J., Kitagawa O., Wzorek A. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE): a menace or an opportunity? *Chem. Sci.* 2018. **9**(7): 1718–1739.
DOI: 10.1039/C7SC05138G
- [56] Liu S., Abboud M., Mikhailov V. *et al.* Differentiating Inhibition Selectivity and Binding Affinity of Isocitrate Dehydrogenase 1 Variant Inhibitors. *J. Med. Chem.* 223, **66**(7): 5279–5288.
doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00203
- [57] Lamb Y. N. Vorasidenib: First Approval. *Drugs.* 2024. **84**(10): 1325–1331.
doi.org/10.1007/s40265-024-02097-2.
- [58] Mellinghoff I. K., Van Den Bent M. J., Blumenthal D. T. *et al.* Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *New Eng. J. Med.* 2023. **389**(7): 589–601.
doi: 10.1056/NEJMoa2304194.
- [59] Mellinghoff I. K., Penas-Prado M., Peters K. B. *et al.* Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human phase I trial. *Clin. Cancer Res.* 2021. **27**(16): 4491–4499.
doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0611.
- [60] Bombino A., Magnani M., Conti A. A Promising Breakthrough: The Potential of Vorasidenib in the Treatment of Low-grade Glioma. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2024. **17**(1): e187614 29290327.
doi.org/10.2174/011876142929032724022206 1812.
- [61] Aslan B., Kismali G., Iles L. R. *et al.* Pirtobrutinib inhibits wild-type and mutant Bruton's tyrosine kinase-mediated signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2022. **12**(5): 80.
doi.org/10.1038/s41408-022-00675-9.
- [62] Gomez E. B., Ebata K., Randeria H. S. *et al.* Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood.* 2023. **142**(1): 62–72.
doi.org/10.1182/blood.2022018674
- [63] Thompson P. A., Tam C. S. Pirtobrutinib: a

- new hope for patients with BTK inhibitor–refractory lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2023. **141**(26): 3137–3142.
doi.org/10.1182/blood.2023020240
- [64] Telaraja D., Kasamon Y. L., Collazo J. S. *et al.* FDA approval summary: pirtobrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2024. **30**(1): 17–22.
doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1272
- [65] Keam S. J. Pirtobrutinib: First Approval. *Drugs*. 2023. **83**(6): 547–553.
doi.org/10.1007/s40265-023-01860-1
- [66] Hanan E. J., Braun M.-G., Heald R. A. *et al.* Discovery of GDC-0077 (Inavolisib), a Highly Selective Inhibitor and Degradator of Mutant PI3K α . *J. Med. Chem.* 2022, **65**(24): 16589–16621.
doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01422
- [67] Turner N. C., Im S.-A., Saura C. *et al.* Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *New Engl. J. Med.* 2024. **391**(17): 1584–1596.
doi: 10.1056/NEJMoa2404625.
- [68] Bartsch R. Next generation of drugs in breast cancer. memo – Mag. *Eur. Med. Oncol.* 2024. **17**(4): 280–286.
doi: 10.1007/s12254-024-00999-1.
- [69] Singh S., Bradford D., Li X. *et al.* FDA approval summary: Alpelisib for PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Clin. Cancer Res.* 2024. **30**(1): 23–28.
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1270.
- [70] Sirico M., D’Angelo A., Gianni C. *et al.* Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. *Cancers*. 2023. **15**(3): 703.
doi: 10.3390/cancers15030703.
- [71] Salphati L., Pang J., Plise E. G. *et al.* Preclinical assessment of the PI3K α selective inhibitor inavolisib and prediction of its pharmacokinetics and efficacious dose in human. *Xenobiotica*. 2024. **54**(10): 808–820.
doi: 10.1080/00498254.2024.2415103.
- [72] Shan K. S., Bonano-Rios A., Theik N. W. Y. *et al.* Molecular targeting of the phosphoinositide-3-protein kinase (PI3K) pathway across various cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. **25**(4): 1973.
doi: 10.3390/ijms25041973.
- [73] Belli C., Repetto M., Anand S. *et al.* The emerging role of PI3K inhibitors for solid tumour treatment and beyond. *Br. J. Cancer*. 2023. **128**(12): 2150–2162.
doi: 10.1038/s41416-023-02221-1.
- [74] Yu M., Chen J., Xu Z. *et al.* Development and safety of PI3K inhibitors in cancer. *Arch. Toxicol.* 2023. **97**(3): 635–650.
doi: 10.1007/s00204-023-03440-4.
- [75] Vanhaesebroeck B., Perry M. W. D., Brown J. R. *et al.* PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021. **20**(10): 741–769.
doi: 10.1038/s41573-021-00209-1.
- [76] Song K. W., Edgar K. A., Hanan E. J. *et al.* RTK-dependent inducible degradation of mutant PI3K α drives GDC-0077 (Inavolisib) efficacy. *Cancer Discov.* 2022. **12**(1): 204–219.
doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0072.
- [77] Gauthier J.Y., Chauret N., Cromlish W. *et al.* The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. **18**(3): 923–928.
doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.047.
- [78] Le Gall C., Bonnelye E., Clézardin P. Cathepsin K inhibitors as treatment of bone metastasis. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2008. **2**(3): 218–222.
DOI: 10.1097/SPC.0b013e32830baea9.
- [79] Wzorek A., Han J., Ono T. *et al.* Cutting-Edge Strategies in the Asymmetric Synthesis of α -Aminocyclopropyl Carboxylic Acids: Essential Scaffolds for Drug Discovery. *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(10): 27–71.
doi: 10.33609/2708-129X.91.10.2025.27-71
- [80] Sato T., Izawa K., Aceña J.L. *et al.* Tailor-made α -amino acids in the pharmaceutical industry: synthetic approaches to (1R,2S)-1-amino-2-vinylcyclopropane-1-carboxylic acid (vinyl-ACCA). *Eur. J. Org. Chem.* 2016. (16): 2757–2774.
DOI: 10.1002/ejoc.201600112.

- [81] Kawashima A., Shu S., Takeda R. *et al.* Advanced asymmetric synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid by alkylation/cyclization of newly designed axially chiral Ni (II) complex of glycine Schiff base. *Amino Acids*. 2016. **48**(4): 973–986. DOI: 10.1007/s00726-015-2138-3.
- [82] 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.
- [83] Wzorek A., Klika K., Han J. *et al.* Enantiomer Purification Through Achiral Chromatography: Integrating Simulated Moving Bed and Self-Disproportionation of Enantiomers. *Ukr. Chem. J.* 2025. **91**(3):34–48. doi.org/10.33609/2708-129X.91.3.2025.34-48.
- [84] Soloshonok V.A., Mikami K., Yamazaki T., Welch J.T., Honek J.F. Eds. „Current fluororganic chemistry: new synthetic directions, technologies, materials, and biological applications“. ACS Symposium Series #949; Oxford University Press, 2007. doi: 10.1021/bk-2007-0949.
- [85] Davis F.A., Reddy R.E. Synthesis of (2*R*, 3*S*)-methyl-2-fluoro-3-(*N*-benzoylamino)-3-phenylpropanoate: modified side chain of taxol. *Tetrahedron: Asymm.* 1994. **5**(6): 955–960. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80045-6.
- [86] Davis F.A., Reddy R.E., Szewczyk J.M. Asymmetric Synthesis of (*R*)-(+)-. beta.-Phenylalanine from (*S*)-(+)-Benzylidene-*p*-toluenesulfonamide. Regeneration of the Sulfinimine Precursor. *J. Org. Chem.* 1995. **60**(21): 7037–7039. doi.org/10.1021/jo00126a070.
- [87] Davis F.A., Szewczyk J.M., Reddy R.E. An Efficient Synthesis of (*S*)-(+)-Ethyl β -Amino-3-pyridinepropanoate Using Enantiopure Sulfinimines. *J. Org. Chem.* 1996. **61**(6): 2222–2225. doi.org/10.1021/jo951917x.
- [88] Davis F.A., Szewczyk J.M. Synthesis and applications of nonracemic β -amino aldehydes to the asymmetric synthesis of piperdines:(+)-dihydropinidine. *Tetrahedron Lett.* 1998. **39**(33): 5951–5954. doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01223-4.
- [89] 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.org/10.1002/chem.202000617.
- [90] 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.org/10.1016/j.jfluchem.2009.09.015.
- [91] Lyutenko N.V., Sorochinsky A.E., Soloshonok V.A. Applications of chiral sulfinyl auxiliaries in the asymmetric synthesis of fluorinated amines and amino acids. *Ukr. Bioorgan. Acta.* 2023. **18**(1): 10–21. doi.org/10.15407/bioorganica2023.01.010.
- [92] Bravo P., Capelli S., Meille S.V. *et al.* Synthesis of optically pure (*R*)- and (*S*)- α -trifluoromethyl-alanine. *Tetrahedron: Asymm.* 1994. **5**(10): 2009–2018. doi.org/10.1016/S0957-4166(00)86276-X.
- [93] Mei H., Xie C., Han J. *et al.* *N*-tert-Butylsulfinyl-3,3,3-trifluoroacetalimine: Versatile Reagent for Asymmetric Synthesis of Trifluoromethyl-Containing Amines and Amino Acids of Pharmaceutical Importance. *Eur. J. Org. Chem.* 2016. (36): 5917–5932. doi.org/10.1002/ejoc.201600578.
- [94] Huguenot F., Brigaud T. Concise synthesis of enantiopure α -trifluoromethyl alanines, diamines, and amino alcohols via the Strecker-type reaction. *J. Org. Chem.* 2006. **71**(18): 7075–7078. doi.org/10.1021/jo0607717.
- [95] 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.
- [96] Truong V.L., Ménard M.S., Dion I. Asymmetric Syntheses of 1-Aryl-2,2,2-trifluoroethyl-

- amines via Diastereoselective 1,2-Addition of Arylmetals to 2-Methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethylidene) propane-2-sulfonamide. *Org. Lett.* 2007. **9**(4): 683–685.
doi.org/10.1021/ol063001q.
- [97] 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.
- [98] Röschenthaler, G.-V.; Kukhar, V. P.; Kulik, I. B.; Belik, M. Y.; Sorochinsky, A. E.; Rusanov, E. B.; Soloshonok, V. A. Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine and its derivatives using *N*-*tert*-butanesulfinyl imine derived from fluoral, *Tetrahedron Lett.* 2012. **53**: 539–542;
doi:10.1016/j.tetlet.2011.11.096.
- [99] Xiao H., Huang Y., Qing F.L. Highly diastereoselective synthesis of α -trifluoromethylated α -propargylamines by acetylide addition to chiral CF₃-substituted *N*-*tert*-butanesulfinyl ketimines. *Tetrahedron: Asymm.* 2010. **21**(24): 2949–2955.
doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.11.028.
- [100] Xie C., Wu L., Mei H. *et al.* Generalized access to fluorinated β -keto amino compounds through asymmetric additions of α,α -difluoroenolates to CF₃-sulfinylimine. *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**(39): 7836–7843.
doi: 10.1039/C4OB01575D.
- [101] Kawamura A., Moriwaki H., Röschenthaler G.-V. *et al.* Synthesis of (2*S*,3*S*)- β -(trifluoromethyl)- α,β -diamino acid by Mannich addition of glycine Schiff base Ni(II) complexes to *N*-*tert*-butylsulfinyl-3,3,3-trifluoroacetalimine, *J. Fluor. Chem.* 2015. **171**: 67–72.
DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.09.013.
- [102] Mei H., Xiong Y., Han J. *et al.* A facile process for the asymmetric synthesis of β -trifluoromethylated β -amino ketones via addition of ketone enolates to sulfinylimine. *Org. Biomol. Chem.* 2011. **9**(5): 1402–1406.
doi.org/10.1039/C0OB00586J.
- [103] Mei H., Xie C., Wu L. *et al.* Asymmetric Mannich reactions of imidazo [2,1-*b*] thiazole-derived nucleophiles with (*S*₃)-*N*-*tert*-butanesulfinyl (3,3,3)-trifluoroacetalimine. *Org. Biomol. Chem.* 2013. **11**(46): 8018–8021.
DOI: 10.1039/c3ob41785a.
- [104] Guo T., Song R., Yuan B.H. *et al.* Highly efficient asymmetric construction of quaternary carbon-containing homoallylic and homopropargylic amines. *Chem. Commun.* 2013. **49**(47): 5402–5404.
doi.org/10.1039/C3CC42481B.
- [105] Xie C., Mei H., Wu L. *et al.* LDA-promoted asymmetric synthesis of β -trifluoromethyl- β -amino indanone derivatives with virtually complete stereochemical outcome. *RSC Adv.* 2014. **4**(9): 4763–4768.
DOI: 10.1039/C3RA45773G.
- [106] Shibata N., Nishimine T., Shibata N. *et al.* Asymmetric Mannich reaction between (*S*)-*N*-(*tert*butanesulfinyl)-3,3,3-trifluoroacetalimine and malonic acid derivatives. Stereodivergent synthesis of (*R*)- and (*S*)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoic acids, *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**: 1454–1462.
DOI:10.1039/C3OB42425A.
- [107] Wang L., Shen Q., Lu L. A general and highly selective method for the asymmetric synthesis of trifluoromethyl-substituted α - and β -aminophosphonates. *Chin. J. Chem.* 2013. **31**(7): 892–900.
doi.org/10.1002/cjoc.201300344.
- [108] Mei H., Xiong Y., Xie C. *et al.* Concise and scalable asymmetric synthesis of 5-(1-amino-2,2,2-trifluoroethyl)thiazolo[3,2-*b*][1,2,4] triazoles. *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**: 2108–2113.
DOI: 10.1039/C3OB42348D.
- [109] Wu L., Xie C., Mei H. *et al.* Synthesis of trifluoromethyl-containing vicinal diamines by asymmetric decarboxylative Mannich addition reactions. *J. Org. Chem.* 2015. **80**(6): 3187–3194.

- doi.org/10.1021/acs.joc.5b00124.
- [110] Soloshonok V.A., Fokina N.A., Rybakova A.V. *et al.* Biocatalytic approach to enantiomerically pure β -amino acids. *Tetrahedron: Asymm.* 1995. **6**(7): 1601–1610. doi.org/10.1016/0957-4166(95)00204-3.
- [111] Soloshonok V.A., Kirilenko A.G., Fokina N.A. *et al.* Biocatalytic Resolution of β -Fluoroalkyl- β -Amino Acids, *Tetrahedron: Asymm.* 1994. **5**(6): 1119–1126. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80063-4.
- [112] 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: Asymm.* 1994. **5**(7): 1225–1228. doi.org/10.1016/0957-4166(94)80163-0.
- [113] Wzorek A., Han J., Lyutenko N.V. *et al.* Enzymatic approaches for preparation of α -aminophosphonic acids and fluorine-containing β -amino acids. *Ukr. Bioorgan. Acta.* 2024. **19**(1): 21–29. doi.org/10.15407/bioorganica2024.01.021.
- [114] Barrios-Rivera J., Xu Y., Wills M. *et al.* A diversity of recently reported methodology for asymmetric imine reduction. *Org. Chem. Front.* 2020. **7**(20): 3312–3342. DOI: 10.1039/D0QO00794C.
- [115] Wu M., Cheng T., Ji M., Liu G. Ru-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of α -trifluoromethylamines. *J. Org. Chem.* 2015. **80**(7): 3708–13. doi.org/10.1021/acs.joc.5b00177.
- [116] Dai X., Cahard D. Enantioselective Synthesis of α -Trifluoromethyl Arylmethylamines by Ruthenium-Catalyzed Transfer Hydrogenation Reaction. *Adv. Syn. Cat.* 2014. **356**(6): 1317–1328. doi.org/10.1002/adsc.201301115.
- [117] Berbasov D.O., Ojemaye I.D., Soloshonok V.A. Synthesis of highly 1,3-proton shift transferable *N*-benzyl imines of trifluoroacetophenone under the “low-basicity” reaction conditions. *J. Fluor. Chem.* 2004. **125**(4): 603–607. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2003.11.032.
- [118] Abe H., Amii H., Uneyama K. Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -fluorinated iminoesters in fluorinated alcohol: A new and catalytic enantioselective synthesis of fluoro α -amino acid derivatives. *Org. Lett.* 2001. **3**(3): 313–315. doi.org/10.1021/ol0002471.
- [119] Soloshonok V.A., Gerus I.I., Yagupolskii Y.L. *N*-(Methoxycarbonyl)imine of Trifluoropyruvic Acid, *Zh. Org. Khim.* 1986. **22**: 1335–1337.
- [120] Yagupolskii Y.L., Soloshonok V.A., Kukhar V.P. Fluorine-Containing Amino Acids. I. An Efficient Synthesis of D,L-b,b-b-Trifluoroalanine, *Zh. Org. Khim.* 1986. **22**: 517–521.
- [121] Soloshonok V.A., Gerus I.I., Yagupolskii Y.L., Kukhar V.P. Fluorine-containing amino acids. III. α -Trifluoromethyl- α -amino acids. *Zh. Org. Khim.* 1987. **23**: 2308–2313.
- [122] Soloshonok V.A., Yagupolskii Y.L., Kukhar V.P. Fluorine-Containing Amino Acids. V. Imines of Trifluoropyruvic Acid in the Synthesis of *N*-Substituted Trifluoroalanines, *Zh. Org. Khim.* 1988. **24**: 1638–1644.
- [123] Chen M.W., Duan Y., Chen Q.A. *et al.* Enantioselective Pd-catalyzed hydrogenation of fluorinated imines: facile access to chiral fluorinated amines. *Org. Lett.* 2010. **12**(21): 5075–5077. doi.org/10.1021/ol1020256.
- [124] Sonne C., Bank M.S., Jenssen B.M. *et al.* PFAS pollution threatens ecosystems worldwide. *Science.* 2023. **379**(6635): 887–888. DOI: 10.1126/science.adh093.
- [125] Renfrew D., Pearson T.W. The social life of the “forever chemical”: PFAS pollution legacies and toxic events. *Environ. Soc.* 2021. **12**(1): 146–163. doi.org/10.3167/ares.2021.120109
- [126] Han J., Kiss L., Mei H. *et al.* Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine. *Chem. Rev.* 2021. **121**(8): 4678–4742.

- doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263
- [127] Henseler A., Kato M., Mori K., Akiyama T. Chiral phosphoric acid catalyzed transfer hydrogenation: facile synthetic access to highly optically active trifluoromethylated amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. **50**(35): 8180–8183. doi.org/10.1002/anie.201103240.
- [128] Chen M.W., Yang Q., Deng Z. *et al.* Organocatalytic asymmetric reduction of fluorinated alkynyl ketimines. *J. Org. Chem.* 2018. **83**(15): 8688–8694. doi.org/10.1021/acs.joc.8b00873.
- [129] Gosselin F., O'Shea P.D., Roy S. *et al.* Unprecedented Catalytic Asymmetric Reduction of N–H Imines. *Org. Lett.* 2005. **7**(2): 355–358. doi.org/10.1021/ol047431x.
- [130] Soloshonok V.A., Gerus I.I., Yagupolskii Y.L., Kukhar V.P. Azomethine-Azomethine isomerization of fluorinated *N*-Benzylimines. *Zh. Org. Khim.* 1988. **24**: 993–997.
- [131] Han J., Sorochinsky A.E., Ono T., Soloshonok V.A. Biomimetic transamination—a metal-free alternative to the reductive amination. Application for generalized preparation of fluorine-containing amines and amino acids. *Curr. Org. Syn.* 2011. **8**(2): 281–294. doi.org/10.2174/157017911794697277.
- [132] Ono T., Kukhar V.P., Soloshonok V.A. Biomimetic reductive amination of fluoro aldehydes and ketones via [1,3]-proton shift reaction. I scope and limitations. *J. Org. Chem.* 1996. **61**(19): 6563–6569. doi.org/10.1021/jo960503g.
- [133] Soloshonok V.A., Yasumoto M. Simple and convenient synthesis of 3,5-*bis*-(trifluoromethyl) benzylamine via biomimetic 1,3-proton shift reaction. *J. Fluor. Chem.* 2006. **127**(7): 889–893. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.03.013.
- [134] Wzorek A., Lyutenko N.V., Klika K.D. *et al.* New developments in asymmetric biomimetic transamination for preparation of tetrafluoroethylene-containing amines. *J. Mol. Chem.* 2025. **5**(2): 1216. doi.org/10.62110/sciencein.jmc.2025.1216.
- [135] Soloshonok V.A., Kirilenko A.G., Kukhar V.P., Resnati G. A practical route to fluoroalkyl- and fluoroarylamines by base-catalyzed [1,3]-proton shift reaction. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35**(19): 3119–3122. doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76845-6.
- [136] 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.org/10.1016/S0040-4020(97)00517-6.
- [137] Soloshonok V.A., Kukhar V.P. Biomimetic base-catalyzed [1, 3]-proton shift reaction. A practical synthesis of β -fluoroalkyl- β -amino acids. *Tetrahedron.* 1996. **52**(20): 6953–6964. doi.org/10.1016/0040-4020(96)00300-6.
- [138] 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.
- [139] Soloshonok V.A., Ono T. The effect of substituents on the feasibility of azomethine-azomethine isomerization: New synthetic opportunities for biomimetic transamination. *Tetrahedron.* 1996. **52**(47): 14701–14712. doi.org/10.1016/0040-4020(96)00920-9.
- [140] Berbasov D.O., Ojemaye I.D., Soloshonok V.A. Synthesis of highly 1,3-proton shift transferable *N*-benzyl imines of trifluoroacetophenone under the “low-basicity” reaction conditions. *J. Fluor. Chem.* 2004. **125**(4): 603–607. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2003.11.032.
- [141] Soloshonok V.A., Ono T. The effect of substituents on the feasibility of [1,3]-Proton shift reaction: new synthetic opportunities. *Synlett.* 1996. (9): 919–921. DOI: 10.1055/s-1996-5621.
- [142] Soloshonok V.A., Ohkura H., Yasumoto M. Novel sequence of two base-catalyzed 1,3

- proton shifts and [1,2] Wittig rearrangement in the synthesis of 2,4-bis-(trifluoromethyl)-6-phenylpyridine. *J. Fluor. Chem.* 2006. **127**(6): 708–711.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.01.010.
- [143] Soloshonok V.A., Ohkura H., Uneyama K. Biomimetic reductive amination of perfluoroalkylcarboxylic acids to α,α -dihydroperfluoroalkylamines. *Tetrahedron Lett.* 2002. **43**(31): 5449–5452.
doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01104-8.
- [144] Nagy P., Ueki H., Berbasov D.O., Soloshonok V.A. Kinetics and mechanism of triethylamine-catalyzed 1,3-proton shift: Optimized and substantially improved reaction conditions for biomimetic reductive amination of fluorine-containing carbonyl compounds. *J. Fluor. Chem.* 2008. **129**(5): 409–415.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.02.001.
- [145] Yasumoto M., Ueki H., Soloshonok V.A. Thermal 1,3-proton shift reaction and its application for operationally convenient and improved synthesis of α -(trifluoromethyl) benzylamine. *J. Fluor. Chem.* 2007. **128**(7): 736–739.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.02.008.
- [146] Soloshonok V.A., Ono T. Highly enantioselective transfer of chirality from a less to a more configurationally unstable stereogenic center. A practical asymmetric synthesis of (fluoroalkyl) amines via biomimetic transamination. *J. Org. Chem.* 1997. **62**(10): 3030–3031.
DOI: 10.1021/jo970425c.
- [147] 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.
- [148] Soloshonok V.A., Soloshonok I.V., Kukhar V.P., Svedas V.K. Biomimetic transamination of α -alkyl β -keto carboxylic esters. Chemo-enzymatic approach to the stereochemically defined α -alkyl β -fluoroalkyl β -amino acids. *J. Org. Chem.* 1998. **63**(6): 1878–1884.
doi.org/10.1021/jo971777m.
- [149] Soloshonok V.A., Ono T., Soloshonok I.V. Enantioselective biomimetic transamination of β -keto carboxylic acid derivatives. an efficient asymmetric synthesis of β -(fluoroalkyl) β -amino acids. *J. Org. Chem.* 1997. **62**(22): 7538–7539.
doi.org/10.1021/jo9710238.
- [150] Soloshonok V.A., Kirilenko A.G., Galushko S.V., Kukhar V.P. Catalytic asymmetric synthesis of β -fluoroalkyl- β -amino acids via biomimetic [1,3]-proton shift reaction. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35**(28): 5063–5064.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73320-X.
- [151] Soloshonok V.A., Yasumoto M. Catalytic asymmetric synthesis of α -(trifluoromethyl) benzylamine via cinchonidine derived base-catalyzed biomimetic 1,3-proton shift reaction. *J. Fluor. Chem.* 2007. **128**(3): 170–173.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.11.011
- [152] Wu Y., Deng L. Asymmetric synthesis of trifluoromethylated amines via catalytic enantioselective isomerization of imines. *J. Am. Chem. Soc.* 2012. **134**(35): 14334–1437.
doi.org/10.1021/ja306771n.
- [153] Zhou X., Wu Y., Deng L. Cinchonium betaines as efficient catalysts for asymmetric proton transfer catalysis: the development of a practical enantioselective isomerization of trifluoromethyl imines. *J. Am. Chem. Soc.* 2016. **138**(37): 12297–12302.
doi.org/10.1021/jacs.6b08727.
- [154] Liu M., Li J., Xiao X. *et al.* An efficient synthesis of optically active trifluoromethyl aldimines via asymmetric biomimetic transamination. *Chem. Commun.* 2013. **49**(14): 1404–1406.
doi.org/10.1039/C2CC37423D.
- [155] Li X., Su J., Liu Z. *et al.* Synthesis of chiral α -trifluoromethylamines with 2,2, 2-trifluoroethylamine as a “building block”. *Org. Lett.*

2016. **18**(5): 956–959.
doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03566.
- [156] Shi L.M., Sun X.S., Shen C. *et al.* Catalytic asymmetric synthesis of α -trifluoromethyl homoallylic amines via umpolung allylation/2-Aza-Cope rearrangement: Stereoselectivity and mechanistic insight. *Org. Lett.* 2019. **21**(12): 4842–4848.
doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01738.
- [157] Wang W., Xiong Q., Gong L. *et al.* Regio- and Enantioselective Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation of *N*-Fluorenyl Trifluoromethyl Imine. *Org. Lett.* 2020. **22**(14): 5479–5485.
doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01836.
- [158] Onyeagusi C.I., Shao X., Malcolmson S.J. Enantio- and diastereoselective synthesis of homoallylic α -trifluoromethyl amines by catalytic hydroalkylation of dienes. *Org. Lett.* 2020. **22**(4): 1681–1685.
doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00342.
- [159] Liu Q., Zhao K., Zhi Y. *et al.* Squaramide-catalyzed domino Michael/aza-Henry [3+2] cycloaddition: asymmetric synthesis of functionalized 5-trifluoromethyl and 3-nitro substituted pyrrolidines. *Org. Chem. Front.* 2017. **4**(7): 1416–1419.
doi.org/10.1039/C7QO00161D.
- [160] 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. Pep. Res.* 2004. **63**(2): 116–131.
doi.org/10.1111/j.1399-3011.2003.00105.x.
- [161] You Y., Lu W.Y., Wang Z.H. *et al.* Organocatalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of *N*-2,2,2-trifluoroethylisatin ketimines with β -trifluoromethyl electron-deficient alkenes: Access to vicinally bis (trifluoromethyl)-substituted 3,2'-pyrrolidinyl spirooxindoles. *Org. Lett.* 2018. **20**(15): 4453–4457.
doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01730.
- [162] Huang W.J., Chen Q., Lin N. *et al.* Asymmetric synthesis of trifluoromethyl-substituted 3,3'-pyrrolidinyl-dispirooxindoles through organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Org. Chem. Front.* 2017. **4**(3): 472–482.
doi.org/10.1039/C6QO00723F.
- [163] Zhi Y., Zhao K., Essen C. *et al.* Thiourea-catalyzed domino Michael–Mannich [3+2] cycloadditions: A strategy for the asymmetric synthesis of 3,3'-pyrrolidinyl-dispirooxindoles. *Synlett.* 2017. **28**(20): 2876–2880.
DOI: 10.1055/s-0036-1589070.
- [164] Su J., Ma Z., Li X. *et al.* Asymmetric Synthesis of 2'-Trifluoromethylated Spiro-pyrrolidine-3,3'-oxindoles via Squaramide-Catalyzed Umpolung and 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Adv. Synth. Cat.* 2016. **358**(23): 3777–3785.
doi.org/10.1002/adsc.201600688.
- [165] Yi Y., Hua Y.Z., Lu H.J. *et al.* Brønsted base and Lewis acid cooperatively catalyzed asymmetric *exo'*-selective [3+2] cycloaddition of trifluoromethylated azomethine ylides and methyleneindolinones. *Org. Lett.* 2020. **22**(7): 2527–2531.
doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00283.
- [166] Zhang G.W., Wang L., Nie J., Ma J.A. Chiral Brønsted Acid-Mediated Enantioselective Organocatalytic Three-Component Reaction for the Construction of Trifluoromethyl-Containing Molecules. *Adv. Synth. Cat.* 2008. **350**(10): 1457–1463.
doi.org/10.1002/adsc.200800239.
- [167] Husmann R., Sugiono E., Mersmann S. *et al.* Enantioselective organocatalytic synthesis of quaternary α -amino acids bearing a CF₃ moiety. *Org. Lett.* 2011. **13**(5): 1044–1047.
doi.org/10.1021/ol103093r.
- [168] Soloshonok V.A., Kukhar V.P. Reactions of Methyl Trifluoropyruvate and its *N*-(Methoxycarbonyl)imine with *p*-Rich Heterocycles and Dipolar Compounds, *Zh. Org. Khim.* 1990. **26**: 419–425.
- [169] Kukhar V. P., Soloshonok V. A. Fluorine-Containing Amino Acids. Synthesis and Properties. Eds., John Wiley & Sons Ltd., 1994.
- [170] Aceña J.L., Sorochinsky A.E., Soloshonok

- V.A. Recent advances in the asymmetric synthesis of α -(trifluoromethyl)-containing α -amino acids. *Synthesis*. 2012. **44**(11): 1591–1602.
DOI: 10.1055/s-0031-1289756.
- [171] Qian P., Dai Y., Mei H. *et al.* Ni-catalyzed asymmetric decarboxylative Mannich reaction for the synthesis of β -trifluoromethyl- β -amino ketones. *RSC Advan.* 2015. **5**(34): 26811–26814.
DOI: 10.1039/c5ra02653a.
- [172] Wu L., Xie C., Mei H. *et al.* Synthesis of trifluoromethyl-containing vicinal diamines by asymmetric decarboxylative Mannich addition reactions. *J. Org. Chem.* 2015. **80**(6): 3187–3194.
DOI: 10.1021/acs.joc.5b00124.
- [173] Xie C., Dai Y., Mei H. *et al.* Asymmetric synthesis of quaternary α -fluoro- β -keto-amines via detrifluoroacetylative Mannich reactions. *Chem. Commun.* 2015. **51**(44): 9149–9152.
DOI: 10.1039/c5cc02256h.
- [174] Xie C., Zhang L., Sha W. *et al.* Detrifluoroacetylative in situ generation of free 3-fluoroindolin-2-one-derived tertiary enolates: design, synthesis, and assessment of reactivity toward asymmetric Mannich reactions. *Org. Lett.* 2016. **18**(13): 3270–3273.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01516.
- [175] Xie C., Mei H., Wu L. *et al.* Large-scale Mannich-type reactions of (SS)-*N*-tert-butanesulfinyl-(3,3,3)-trifluoroacetalimine with C-nucleophiles. *J. Fluor. Chem.* 2014. **165**: 67–75.
doi: 10.1016/j.jfluchem.2014.06.015.
- [176] Aceña J.L., Sorochinsky A.E., Soloshonok V. 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.org/10.1007/s00726-014-1764-5.
- [177] Fustero S., Jiménez D., Sanz-Cervera J.F. *et al.* Highly enantioselective synthesis of fluorinated γ -amino alcohols through proline-catalyzed cross-Mannich reaction. *Org. Lett.* 2005. **7**(16): 3433–3436.
doi.org/10.1021/ol050791f.
- [178] You Y.E., Luo S. Catalytic asymmetric mannich type reaction with tri-/difluoro- or trichloroacetalimine precursors. *Org. Lett.* 2018. **20**(22): 7137–7140.
doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03083.
- [179] Kawatsura M., Terasaki S., Minakawa M. *et al.* Enantioselective allylic amination of trifluoromethyl group substituted racemic and unsymmetrical 1,3-disubstituted allylic esters by palladium catalysts. *Org. Lett.* 2014. **16**(9): 2442–2445.
doi.org/10.1021/ol5008229.
- [180] Zhu Y., Li B., Wang C. *et al.* Asymmetric synthesis of CF₃-containing tetrahydroquinoline via a thiourea-catalyzed cascade reaction. *Org. Biomol. Chem.* 2017. **15**(21): 4544–4547.
doi.org/10.1039/C7OB01013C.
- [181] Takata T., Hirano K., Miura M. Synthesis of α -trifluoromethylamines by Cu-catalyzed regio- and enantioselective hydroamination of 1-trifluoromethylalkenes. *Org. Lett.* 2019. **21**(11): 4284–4288.
doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01471.
- [182] Soloshonok V.A. Remarkable amplification of the self-disproportionation of enantiomers on achiral-phase chromatography columns. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. **45**(5): 766–769.
doi.org/10.1002/anie.200503373.
- [183] Soloshonok V.A., Berbasov D.O. Self-disproportionation of enantiomers on achiral phase chromatography. One more example of fluorine's magic powers. *Chim. Oggi Chem. Today*. 2006. **24**: 44–47.
- [184] Soloshonok V.A., Roussel C., Kitagawa O., Sorochinsky A.E. Self-Disproportionation of Enantiomers via Achiral Chromatography: a Warning and Extra Dimension in Optical Purifications, *Chem. Soc. Rev.* 2012. **41**: 4180–4188.
DOI:10.1039/C2CS35006H.
- [185] Yun Y., Gellman A.J. Adsorption-induced

- auto-amplification of enantiomeric excess on an achiral surface. *Nature Chem.* 2015. **7**(6): 520–525.
doi.org/10.1038/nchem.2250.
- [186] Soai K., Kawasaki T., Matsumoto A. Role of asymmetric autocatalysis in the elucidation of origins of homochirality of organic compounds. *Symmetry.* 2019. **11**(5): 694.
doi.org/10.3390/sym11050694.
- [187] Cintas P., Viedma C. On the physical basis of asymmetry and homochirality. *Chirality.* 2012. **24**(11): 894–908.
doi.org/10.1002/chir.22028.
- [188] Matusch R., Coors C. Chromatographic separation of the excess enantiomer under achiral conditions. *Angew. Chem. In. Ed.* 1989. **28**(5): 626–627.
doi.org/10.1002/anie.198906261.
- [189] Nicoud R.M., Jaubert J.N., Rupprecht I., Kinkel J. Enantiomeric enrichment of non-racemic mixtures of binaphthol with non-chiral packings. *Chirality.* 1996. **8**(3): 234–243.
doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1996)8:3<234::AID-CHIR2>3.0.CO;2-H.
- [190] Baciocchi R., Zenoni G., Mazzotti M., Morbidelli M. Separation of binaphthol enantiomers through achiral chromatography. *J. Chrom. A.* 2002. **944**(1–2): 225–240.
doi.org/10.1016/S0021-9673(01)01366-8.
- [191] Baciocchi R., Mazzotti M., Morbidelli M. General model for the achiral chromatography of enantiomers forming dimers: application to binaphthol. *J. Chrom. A.* 2004. **1024**(1–2): 15–20.
doi.org/10.1016/j.chroma.2003.10.071.
- [192] Nakajima M., Kanayama K., Miyoshi I., Hashimoto S.I. Catalytic asymmetric synthesis of binaphthol derivatives by aerobic oxidative coupling of 3-hydroxy-2-naphthoates with chiral diamine-copper complex. *Tetrahedron Lett.* 1995. **36**(52): 9519–9520.
doi.org/10.1016/0040-4039(95)02063-2.
- [193] Nakajima M., Miyoshi I., Kanayama K. *et al.* Enantioselective Synthesis of Binaphthol Derivatives by Oxidative Coupling of Naphthol Derivatives Catalyzed by Chiral Diamine-Copper Complexes. *J. Org. Chem.* 1999. **64**(7): 2264–71.
doi.org/10.1021/jo981808t.
- [194] Takahashi M., Tanabe H., Nakamura T. *et al.* Atropisomeric lactam chemistry: catalytic enantioselective synthesis, application to asymmetric enolate chemistry and synthesis of key intermediates for NET inhibitors. *Tetrahedron.* 2010. **66**(1): 288–96.
doi.org/10.1016/j.tet.2009.10.095.
- [195] Cundy K.C., Crooks P.A. Unexpected phenomenon in the high-performance liquid chromatographic analysis of racemic ¹⁴C-labelled nicotine: Separation of enantiomers in a totally achiral system. *J. Chrom. A.* 1983. **281**: 17–33.
https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)87863-8.
- [196] Charles R., Gil-Av E. Self-amplification of optical activity by chromatography on an achiral adsorbent. *J. Chrom. A.* 1984. **298**: 516–20.
doi.org/10.1016/S0021-9673(01)92750-5.
- [197] Soloshonok V.A., Berbasov D.O. Self-disproportionation of enantiomers of (*R*)-ethyl 3-(3,5-dinitrobenzamido)-4,4,4-trifluorobutanoate on achiral silica gel stationary phase. *J. Fluor. Chem.* 2006. **127**(4–5): 597–603.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.11.004.
- [198] Diter P., Taudien S., Samuel O., Kagan H.B. Enantiomeric enrichment of sulfoxides by preparative flash chromatography on an achiral phase. *J. Org. Chem.* 1994. **59**(2): 370–373.
doi.org/10.1021/jo00081a015.
- [199] Wzorek A., Klika K.D., Drabowicz J. *et al.* The self-disproportionation of the enantiomers (SDE) of methyl *n*-pentyl sulfoxide via achiral, gravity-driven column chromatography: a case study, *Org. Biomol. Chem.* 2014. **12**: 4738–4746.
DOI: 10.1039/c4ob00831f.
- [200] Drabowicz J., Jasiak A., Wzorek A. *et al.* Self-disproportionation of enantiomers

- (SDE) of chiral sulfoxides, amides and thioamides via achiral chromatography, *Arkivoc* 2017. 557–578.
DOI: 10.3998/ark.5550190.0018.200.
- [201] Han J., Soloshonok V.A., Klika K. D. *et al.* Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome, *Chem. Soc. Rev.* 2018. **47**: 1307–1350.
DOI: 10.1039/c6cs00703a.
- [202] Takahata H., Takahashi S., Kouno S.I., Momose T. Symmetry-Assisted Synthesis of C 2-Symmetric trans- α,α' -Bis (hydroxymethyl) pyrrolidine and-piperidine Derivatives via Double Sharpless Asymmetric Dihydroxylation of α, ω -Terminal Dienes. *J. Org. Chem.* 1998. **63**(7): 2224–2231.
doi.org/10.1021/jo971995f.
- [203] Secor R.M. Resolution of Optical Isomers by Crystallization Procedures. *Chem. Rev.* 1963. **63**(3): 297–309.
doi.org/10.1021/cr60223a006.
- [204] Fogassy E., Nógrádi M., Kozma D. *et al.* Optical resolution methods. *Org. Biomol. Chem.* 2006. **4**(16): 3011–3030.
doi.org/10.1039/B603058K.
- [205] Soloshonok V.A., Ueki H., Yasumoto M. *et al.* Phenomenon of optical self-purification of chiral non-racemic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. **129**(40): 12112–12113.
doi.org/10.1021/ja065603a.
- [206] Pracejus G. Optical Activation of *N*-Phthalyl- α -Amino Acid Derivatives by Tertiary Base Catalysis. *Lieb. Ann. Chem.* 1959. **622**(1): 10–22.
doi.org/10.1002/jlac.19596220104.
- [207] Kwart H., Hoster D.P. Separation of an enantiomorph and its racemate by sublimation. *J. Org. Chem.* 1967. **32**(6): 1867–1870.
doi.org/10.1021/jo01281a037.
- [208] Garin D.L., Greco D.J., Kelley L. Enhancement of optical activity by fractional sublimation. An alternative to fractional crystallization and a warning. *J. Org. Chem.* 1977. **42**(7): 1249–1251.
doi.org/10.1021/jo00427a033.
- [209] Katagiri T., Yoda C., Furuhashi K. *et al.* Separation of an enantiomorph and its racemate by distillation: strong chiral recognizing ability of trifluorolactates. *Chem. Lett.* 1996. **25**(2): 115–116.
doi.org/10.1246/cl.1996.115.
- [210] Katagiri T., Takahashi S., Tsuboi A. *et al.* Discrimination of enantiomeric excess of optically active trifluorolactate by distillation: Evidence for a multi-center hydrogen bonding network in the liquid state. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(4): 517–520.
doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.12.007.
- [211] Aceña J.L., Sorochinsky A.E., Katagiri T., Soloshonok V.A. Unconventional preparation of racemic crystals of isopropyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate and their unusual crystallographic structure: the ultimate preference for homochiral intermolecular interactions, *Chem. Commun.*, 2013. **49**: 373–375.
DOI: 10.1039/c2cc37491a.
- [212] Mastai Y., Völkel A., Cölfen H. Separation of racemate from excess enantiomer of chiral nonracemic compounds via density gradient ultracentrifugation. *J. Am. Chem. Soc.* 2008. **130**(8): 2426–2427.
doi.org/10.1021/ja067905i.
- [213] Kozma D., Kassai C., Fogassy E. Enantiomeric enrichment by the use of density differences between racemic compounds and optically active enantiomers. *Tetrahedron Lett.* 1995. **36**(18): 3245–3246.
doi.org/10.1016/0040-4039(95)00454-K.
- [214] 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.
- [215] Wzorek A., Sato A., Drabowicz J. *et al.* Enantiomeric enrichments via the self-disproportionation of enantiomers (SDE) by achiral,

- gravity-driven column chromatography: a case study using *N*-acetyl-1-(phenyl)ethylamine for optimizing the enantiopure yield and magnitude of the SDE, *Helv. Chem. Acta*, 2015. **98**: 1147–1159.
DOI: 10.1002/hlca.201500041.
- [216] Wzorek A., Sato A., Drabowicz J., Soloshonok V. A. Self-Disproportionation of Enantiomers via achiral gravity-driven column chromatography: a case study of *N*-Acyl- α -Phenylethylamines, *J. Chrom. A*. 2016. **1467**: 270–278.
DOI: 10.1016/j.chroma.2016.05.044.
- [217] 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.
- [218] Tateishi K., Tsukagoshi S., Nakamura T. *et al.* Chiral initiator-induces self-disproportionation of enantiomers via achiral chromatography: application to enantiomer separation of racemate, *Tetrahedron Lett.* 2013. **54**: 5220–5223.
DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.07.061.
- [219] Goto M., Tateishi K., Ebine K. *et al.* Chiral additive induced self-disproportionation of enantiomers under MPLC conditions: Preparation of enantiomerically pure samples of 1-(aryl)ethylamines from racemates, *Tetrahedron: Asymm.* 2016. **27**: 317–321.
DOI: 10.1016/j.tetasy.2016.03.004.
- [220] Wzorek A., Soloshonok V.A., Klika K.D. The Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE) of α -Pinene via Evaporation off Silica Gel and Foam Fractionation — Validation of the Plausibility of SDE via Gas Chromatography (GC) for α -Pinene, *Separations* 2023. **10**: 382.
doi.org/10.3390/separations10070382.
- [221] Han J., Wzorek A., Soloshonok V.A., Klika K.D. The self-disproportionation of enantiomers (SDE): the effect of scaling down, potential problems versus prospective applications, possible new occurrences, and unrealized opportunities? *Electrophoresis*, 2019. **40**: 1869–1880.
DOI: 10.1002/elps.201800414.
- [222] Kwiatkowska M., Wzorek A., Kolbus A. *et al.* Flurbiprofen: A Study of the Behavior of the Scalemate by Chromatography, Sublimation, and NMR. *Symmetry*. 2021. **13**: 543.
doi.org/10.3390/sym13040543.
- [223] 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: Asymm.* 2017. **28**(10): 1430–1434.
doi: 10.1016/j.tetasy.2017.08.020.
- [224] Han J., Dembinski R., Soloshonok V. A., Klika K. D. A call for a change in policy regarding the necessity for SDE tests to validate the veracity of the outcome of enantioselective syntheses, the inherent chiral state of natural products, and other cases involving enantio-enriched samples. *Molecules*. 2021. **26**(13): 3994.
doi.org/10.3390/molecules26133994.
- [225] 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
- [226] Han J., Wzorek A., Kwiatkowska M. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE) of amino acids and their derivatives. *Amino Acids*. 2019. **51**: 865–889.
DOI: 10.1007/s00726-019-02729-y.
- [227] Sorochinsky A.E., Aceña J.L. Soloshonok V.A. Self-Disproportionation of Enantiomers of Chiral, Non-Racemic Fluoroorganic Compounds: Role of Fluorine as Enabling Element. *Synthesis*. 2013. **45**: 141–152.
DOI: 10.1055/s-0032-1316812.
- [228] Yasumoto M., Ueki H., Soloshonok V.A. Self-Disproportionation of Enantiomers of

- Trifluoro Lactic Acid Amides via Sublimation. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**: 266–269. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.10.002.
- [229] Yasumoto M., Ueki H., Ono T. *et al.* Self-Disproportionation of Enantiomers via Sublimation: Isopropyl 3,3,3-(Trifluoro)-Lactate, *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**: 535–539. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.11.026.
- [230] Yasumoto M., Ueki H., Soloshonok V.A. Self-disproportionation of enantiomers of α -trifluoromethyl lactic acid amides via sublimation. *J. Fluor. Chem.* 2010. **131**(4): 540–544. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.11.010.
- [231] Ueki H., Yasumoto M., Soloshonok V.A. Rational application of self-disproportionation of enantiomers via sublimation — a novel methodological dimension for enantiomeric purifications. *Tetrahedron: Asymm.* 2010. **21**(11–12): 1396–1400. doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.04.040.
- [232] Han J., Nelson D.J., Sorochinsky A.E., Soloshonok V.A. Self-Disproportionation of Enantiomers via Sublimation; New and Truly Green Dimension in Optical Purification, *Curr. Org. Synthesis.* 2011. **8**: 310–317. doi.org/10.2174/157017911794697303.
- [233] 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**: 365–368. DOI: 10.1002/chir.22180.
- [234] Wzorek A., Sato A., Drabowicz J., Soloshonok V.A. Self-disproportionation of enantiomers (SDE) of chiral non-racemic amides via achiral chromatography, *Isr. J. Chem.* 2016. **56**: 977–989. DOI: 10.1002/ijch.201600077.
- [235] Wzorek A., Kamizela A., Sato A., Soloshonok, V.A. Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE) via achiral gravity-driven column chromatography of *N*-fluoroacyl-1-phenylethylamines. *J. Fluor. Chem.* 2017. **196**: 37–43. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.07.016.
- [236] Hosaka T., Imai T., Wzorek A. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE) of α -amino acid derivatives; facets of steric and electronic properties, *Amino Acids*, 2019. **51**: 283–294. doi.org/10.1007/s00726-018-2664-x.
- [237] Wzorek A., Sato A., Drabowicz J. *et al.* Remarkable magnitude of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) via achiral chromatography; application to the practical-scale enantiopurification of β -amino acid esters, *Amino Acids*, 2016. **48**: 605–613. DOI: 10.1007/s00726-015-2152-5
- [238] Kwiatkowska M., Marcinkowska M., Wzorek A. *et al.* The self-disproportionation of enantiomers (SDE) via column chromatography of β -amino- α,α -difluorophosphonic acid derivatives, *Amino Acids*, 2019. **51**: 1377–1385. DOI: 10.1007/s00726-019-02774-7.

Стаття надійшла 20.10.2025.