

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.037>

УДК 547.783

**А.О. Колодяжна**, <https://orcid.org/0000-0002-7990-7830>

**О. Фаїзів**

**О.І. Колодяжний**, <https://orcid.org/0000-0002-7693-5369>

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В.П. Кухаря, Київ

E-mail: oikol123@bpci.kiev.ua

## Ферментативна кінетична дерацемізація фторовмісних 3-арилалканових кислот

*Енантімерно чисті фторовмісні 3-арилалканові кислоти отримано ферментативним гідролізом рацемічних естерів цих кислот. Оптимізацію процесу дерацемізації було досягнуто підбором біокатализаторів, ацилювальних реагентів, розчинників, температури. Також було досліджено вплив умов процесу дерацемізації на ефективність і енантіоселективність біокаталітичного розділення. В результаті були одержані фторовмісні 3-арилалканові кислоти, що мають (S)- та (R)-абсолютну конфігурацію, високої стереохімічної чистоти. Після процесу кінетичного розділення енантіомерна чистота продуктів досягла 99 % ee.*

**Ключові слова:** біокатализ, *Burholderia seracida*, *Candida antarctica* В, фторовані карбонові кислоти, хіральна високоефективна рідинна хроматографія.

Фторовмісні карбонові кислоти мають велике значення в органічній хімії та промисловості. Через специфічні фізичні характеристики (кислотність, полярність, властивості поверхні) їх часто використовують для створення нових біоактивних речовин: агрохімікатів, харчових добавок, косметичних інгредієнтів, дезінфікувальних продуктів та інших промислових хімікатів [1, 2]. Енантімерно чисті фторовмісні 3-арилбутанові кислоти та їх похідні, такі як хіральні 3-арилбутаноли, є важливими вихідними і проміжними речовинами для синтезу ароматичних сесквітерпенів та корисними будівельними блоками в органічному синтезі [3–6].

Розроблення ефективного і зручного методу синтезу фторорганічних сполук має першорядне значення, зважаючи на їх важливість у галузі медичної хімії [6]. Були розроблені численні способи селективного включення фторовмісних груп до органічних молекул. Се-

---

Цит у в а н н я: Колодяжна А.О., Фаїзів О., Колодяжний О.І. Ферментативна кінетична дерацемізація фторовмісних 3-арилалканових кислот. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 5. С. 37–46. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.037>

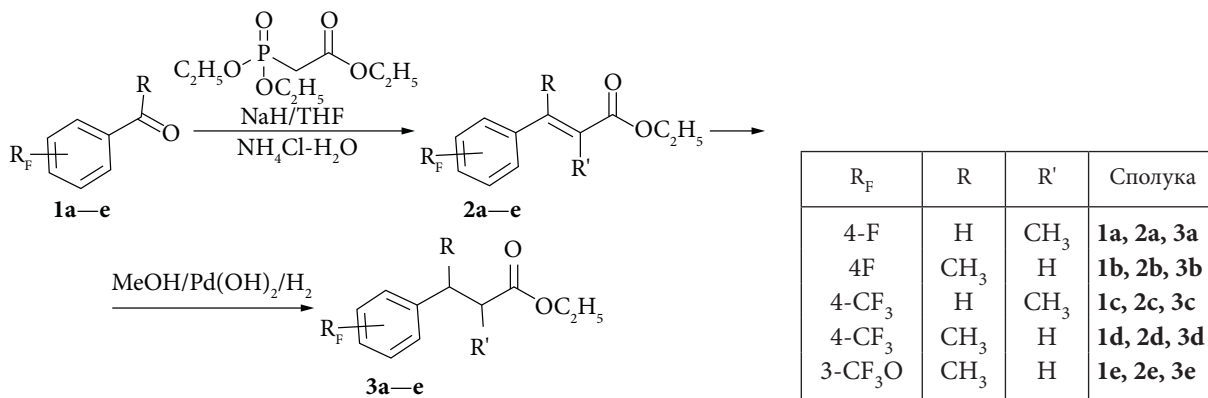
© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ред них велику увагу привертають трифторметилзаміщені похідні через їх високу метаболічну стабільність. Оскільки фторовмісні сполуки виявляють різноманітну корисну фармакологічну активність, вони широко використовуються фармацевтичною промисловістю в багатьох лікарських препаратах [7]. Наприклад, силодозин використовують для симптоматичного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Флекаїнід застосовують для профілактики і лікування тахіаритмій, лансопразол — як інгібітор протонної помпи [8—11]. Енантімерно чисті 3-арилалканові кислоти використовують як хіральні будівельні блоки в синтезі антибактеріальних засобів, таких як (–)-малінголід, куркумен і куркуфенол, біологічно важливі бісаболенові сесквітерпени, а також у синтезі амінокислот. Надзвичайні переваги цього структурного фрагмента у фармацевтичних агентах ініціювало інтенсивне розроблення методів синтезу фторетилариллових естерів, які широко використовуються в процесі створення нових лікарських препаратів [13]. Для їх синтезу були розроблені такі цікаві методи [14—16], як нуклеофільне приєднання фенолу до трифторетиліодиду або трифторетилмезилату в розчинниках, зокрема диметилсульфоксид (ДМСО) або гексаметилфосфорамід (ГМФА), за підвищених температур, а також методи металокомплексного каталізу.

Нами для отримання енантімерно чистих фторованих карбонових кислот було застосовано біокаталітичну дерацемізацію. Як біокаталізатори були вибрані деякі ефективні естерази і гідролази, що поєднують широку субстратну специфічність з високою регіо- та енантіоселективністю, що дає змогу розділяти органічні субстрати з високою ефективністю та селективністю. Завдяки таким властивостям ці каталізатори становлять особливий інтерес для фармацевтичної та агрохімічної промисловості як енантімерно чисті функціоналізовані сполуки. Традиційний водний гідроліз естерів у присутності ліпаз був описаний для дерацемізації деяких 3-арилбутанових кислот, проте цей напрямок досліджень не був розширений належним чином через включення фторовмісних субстратів.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  записані в розчиннику  $\text{CDCl}_3$  на спектрометрі “Avance III” 500 МГц (“Bruker”, Німеччина) за температури навколишнього середовища. Значення хімічного зсуву ( $\delta$ ) наведено у мільйонних частках щодо тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього стандарту. Кратність сигналу показано як с (синглет), д (дублет) дд (дублет дублету), т (триплет), м (мультиплет), ш (широкий сигнал), кв (квартет). Константи спин-спінової взаємодії ( $J$ ) вказані у герцах. Хіральний ВЕРХ-аналіз проводили в хроматографічній системі “Agilent 1100”, оснащених колонкою Chiralpak OD-3 або аналітичними колонками Chiracel (“Chiral Technologies”) зі стаціонарною фазою на основі целюлози. Всі реагенти і розчинники використовували без спеціального очищення. Колонкову хроматографію виконували на силікагелі 60 (70—230 меш). Оптичне обертання вимірювали на поляриметрі “Perkin-Elmer” типу 241 (лінія натрію D за температури 20 °C). Температури топлення не коригували. Всі реакції проводили в скляному посуді, висушеному на вогні або в сушильній камері. Використовували ліпазу *Burkholderia ceracia* (Amano PS) виробництва “Amano Pharmaceutical” (Японія). За ходом реакцій стежили за допомогою аналітичної тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластині силікагелю 60<sub>F254</sub> (“Merck”, Німеччина), продукти візуалізували, використовуючи анісальдегід або УФ. Чистоту всіх сполук визначали за допомогою ТШХ та ЯМР-вимірювань.

Рацемічні 3-арилкарбонові кислоти **3a—e** синтезували за наведеною нижче двостадійною схемою 1. На першій стадії методом реакції Хорнера—Віттіга отримували естери ненасичених арилкарбонових кислот **2a—e**. На наступній стадії сполуки **2a—e** гідрогенізували воднем у метанолі в присутності паладієвого каталізатора (див. схему 1).

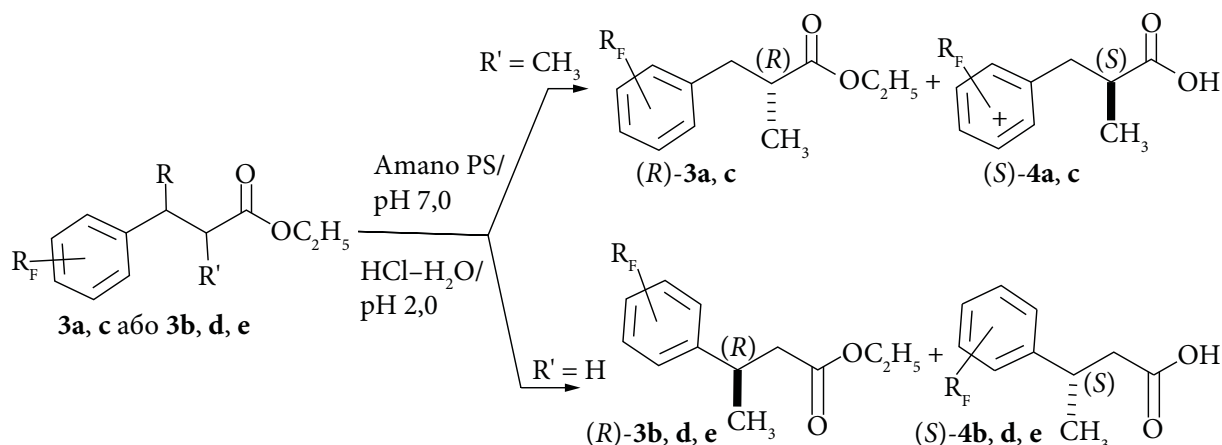


**Схема 1.** Синтез рацемічних етил 3-арил-2-метилпропаноатів

А. До 2,0 моль гідриду натрію в 1200 мл абсолютного тетрагідрофурану (ТГФ) у процесі охолодження до 0 °С і перемішування магнітною мішалкою по краплях додали 223,9 г (0,998 моль) етил 2-(діетоксифосфорил)ацетату. Суміш перемішували 30 хв за цієї температури, після чого додали 0,832 моль фторовмісного ароматичного альдегіду **1a,c** або ацетофенону **1b,d,e**. Реакційну суміш перемішували 16 год за температури 60 °С і після цього нейтралізували насиченим розчином хлориду амонію. Суміш тричі екстрагували метил-*трет*-бутиловим етером (МТБЕ) (3 × 250 мл). Об'єднані органічні екстракти тричі промили 0,2 М розчином поташу, висушили над безводним сульфатом натрію і упарили. Отримали з виходом 88—90 % етил (*E*)-3-арил-бут-2-еноат, який використали на наступній стадії.

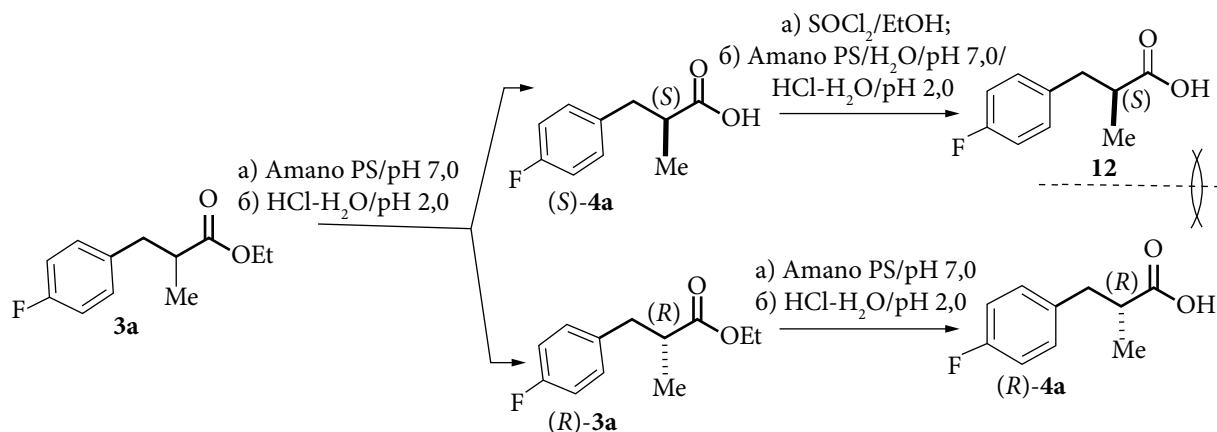
Б. До отриманого розчину етил (*E*)-3-феніл-бут-2-еноат **2a-c** (0,8 моль) в 1000 мл метанолу додали 5,0 г гідроксиду паладію. Суміш вакуумували і підключили до джерела водню 1 атм. Суміш перемішували 16 год за кімнатної температури і відфільтровували в атмосфері аргону, осад промили метанолом. Фільтрат упарили у вакуумі. Отримали з виходом 90 % етил 3-арилбутаноати **3a—e**, які використовували в подальшому перетворенні без додаткового очищення. Структуру і хімічну чистоту продуктів підтвердили ЯМР-спектрами, ВЕРХ та LC-MS (схема 2).

**Ферментативна кінетична дерацемізація арилкарбонових кислот. Загальна схема ферментативного розділення рацематів арилкарбонових кислот **3a—e** на енантиомери.** До 0,25 моль рацемічного естеру арилкарбонової кислоти **3a—e** в 1500 мл фосфатного буферу рН 7,0 додали 20 г ліпази Аmano PS. Суміш перемішували 16 год за кімнатної температури, після чого відфільтрували, фільтрат підкислили 2 М НСІ до рН 2 і екстрагували МТБЕ (3 × 300 мл). Органічний екстракт промили 0,2 М водним розчином поташу (2 × 300 мл), висушили сульфатом натрію та упарили у вакуумі. Отримали естери карбонової кислоти **3a,c** або **3b,d,e**. Вихід 50—80 %; 93—100 % *ee*. Водний розчин після екстракції органічним розчинником підкислили 2 М НСІ до рН 2 і екстрагували МТБЕ (3 × 500 мл).



Естер, що не прореагував			Кислота, що утворилася	
Сполука	Вихід, %	ee, %	Вихід, %	ee, %
<b>3a</b>	50	93	54	77
<b>3b</b>	80	95	60	99
<b>3c</b>	40	100	60	70
<b>3d</b>	71	98	52	92,5
<b>3e</b>	77	99	60	99

**Схема 2.** Ферментативне розділення на енантіомери рацемічних арилкарбонових кислот **3a—e**



**Схема 3.** Додаткова дерацемізація скалемічної бета-метил арилкарбонової кислоти **3a**

Об'єднаний екстракт промили насиченим розчином хлористого натрію, висушили сульфатом натрію і упарили у вакуумі. Отримали арилкарбонову кислоту **4a,c** або **4b,d,e** (див. схему 2). Вихід 52—60 %; 77—99 % *ee*.

**Додаткова дерацемізація бета-метил арилкарбонової кислоти 3a.** Для підвищення енантіомерної чистоти скалемічних (енантіомерно збагачених) арилкарбонових кислот їх піддавали додатковій (повторній) ферментативній дерацемізації (схема 3).

До розчину 46 г (0,278 моль) метил арилкарбонової кислоти **3a** в 500 мл етанолу за температури 0 °С у процесі перемішування протягом 10 хв додали по краплях 24,2 мл (0,445 моль; 1,6 екв.) тіонілхлориду. Після цього суміш перемішували 16 год за кімнатної температури, потім упарили *in vacuo*. Залишок розчинили в 500 мл води і нейтралізували поташем до рН > 9. Водний шар тричі промили МТБЕ (3 × 250 мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином хлористого натрію, висушили безводним сульфатом натрію і упарили у вакуумі. Отриманий естер додали в суспензію 5 г Amano PS, 500 мл МТБЕ і 25 мл води (1,39 моль; 5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год за температури 40 °С, після чого відфільтрували, двічі промили МТБЕ (2 × 300 мл), фільтрат упарили у вакуумі. Залишок розчинили за умов нагрівання у 250 мл МТБЕ, потім повільно охолодили і залишили в холодильнику на 10 год. Осад, що утворився, відфільтрували, промили МТБЕ, перенесли у колбу і витримали у вакуумі. Отримали 33 г (0,2 моль) продукту у вигляді кристалічної речовини. Вихід 71,7 %; 99 % *ee*.

(*R*)-3-(4-Фторфеніл)-2-метилпропанова кислота ((*R*)-**4a**). Жовтувата олія. Вихід 97 %.  $[\alpha]_D^{20} = -27,1$  ( $c = 0,5$ , CH<sub>3</sub>OH), 95 % *ee*. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., *J*, Гц): 1,19 (д, *J* = 10, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,02 (1H, CHCH<sub>3</sub>); 6,97—7,14 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч.): 117,24. LC-MS: *m/z* 182,19 (M 182,09).

(*S*)-3-(4-Фторфеніл)-2-метилпропанова кислота ((*S*)-**4a**). Жовтувата олія. Вихід 97 %.  $[\alpha]_D^{21} = +27,2$  ( $c = 0,5$ , CH<sub>3</sub>OH); 94 % *ee*. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., *J*, Гц): 1,19 (д, *J* = 10, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,02 (1H, CHCH<sub>3</sub>); 6,97—7,14 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч.): 117,67. LC-MS: *m/z* 182,19 (M 182,09).

(*R*)-3-(4-Фторфеніл)бутанова кислота ((*R*)-**4b**). Гідроліз (±)-етил 3-(4-фторфеніл)бутаноату (±)-**3i** здійснили відповідно до процедури, описаної для (±)-**1a**, з ліпазою Amano PS і етил-3-(4-фторфеніл)бутаноатом (±)-**3i**.  $[\alpha]_D^{20} = 24 : 3$  ( $c = 1,0$ , CHCl<sub>3</sub>), 99% *ee*; кислота (*S*)-**1i** у вигляді олії  $[\alpha]_D^{20} = 30,5$  ( $c = 1,0$ , CHCl<sub>3</sub>), 97 % *ee*. Спектри ЯМР були ідентичні раніше описаному продукту [10].

(*S*)-3-(4-Фторфеніл)бутанова кислота ((*S*)-**4b**). Жовтувата рідина. Вихід 97 %.  $[\alpha]_D^{21} = +30,0$  ( $c = 0,5$ , CH<sub>3</sub>OH), 94 % *ee*;  $[\alpha]_D^{25} = +35,8$  ( $c = 0,7$ , CH<sub>3</sub>Cl), 95 % *ee*. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., *J*, Гц): 1,29 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H); 2,51—2,66 (м, 2H); 3,25—3,29 (м, 1H); 6,95—7,02 (м, 2H); 7,15—7,20 (м, 2H); 11,05 (ш, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч.): 117,1.

(*S*)-2-Метил-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанова кислота ((*S*)-**4c**). Т. топл. 61 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +22,5$  ( $c = 0,5$ , CHCl<sub>3</sub>); *ee* 99 %. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., *J*, Гц): 1,04 (д, *J* = 10, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,70 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) 2,93 (1H, CHCH<sub>3</sub>); 7,40—7,63 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 12,19 (ш, 1H, OH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., *J*, Гц): 21,75 (с); 35,96 (с); 42,06 (с); 125,55 (кв, *J*<sub>CF</sub> = 127,8); 143,35 (с); 177,96 (с). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч.): 61,23.

(*R*)-2-Метил-3-(4-(трифторметил)феніл)пропанова кислота ((*R*)-**4c**). Безбарвні кристали. Т. топл. 61 °С. Вихід 97 %.  $[\alpha]_D^{20} = -24,1$  ( $c = 0,5$ , EtOH); 99 % *ee*. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., *J*, Гц): 1,04 (д, *J* = 10, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,68 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,91 (1H, CHCH<sub>3</sub>); 7,40—7,63 (м, 4H,

$C_6H_4$ ); 12,19 (ш, 1H, OH).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 16,07 (с); 38,41 (с); 40,45 (с); 124,85 (кв,  $J_{CF} = 127,8$ ); 142,57 (с); 181,58 (с).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.): 61,23. LC-MS:  $m/z$  232,2 (M 232,09).

(*S*)-3-(4-(Трифторметил)феніл)бутанова кислота ((*S*)-**4d**). Т. топл. 56 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +35,0$  ( $c = 0,5$ ,  $CHCl_3$ ); 99 % *ee*,  $[\alpha]_D^{23} = +18,2^\circ$  ( $c = 0,49$ ,  $CHCl_3$ ) [14].  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 1,03 (д,  $J = 5$ , 3H,  $CH_3$ ); 2,71 (м, 2H,  $CH_2$ ); 2,91 (1H,  $CHCH_3$ ); 7,40—7,63 (м, 4H,  $C_6H_4$ ); 12,19 (ш, 1H, OH).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 16,07 (с); 39,44 (с); 42,06 (с); 124,8 (кв,  $J_{CF} = 127,8$ ); 142,57 (с); 181,58 (с).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.): 62,94. LC-MS:  $m/z$  232,2 (M 232,09).

(*R*)-3-(4-(Трифторметил)феніл)бутанова кислота ((*R*)-**4d**). Безбарвні кристали. Т. топл. 56. Вихід 97 %.  $[\alpha]_D^{20} = -23,7$  ( $c = 0,5$ , EtOH), 99 % *ee*.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 1,33 (д,  $J = 8$ , 3H,  $CH_3$ ); 2,66 (м, 2H,  $CH_2$ ); 3,31 (1H,  $CHCH_3$ ); 7,32—7,56 (м, 4H,  $C_6H_4$ ); 10,78 (ш, 1H).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 21,75 (с); 35,96 (с); 42,06 (с); 125,55 (кв,  $J_{CF} = 127,8$ ); 143,35 (с); 177,96 (с).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.): 61,23. LC-MS:  $m/z$  232,2 (M 232,09).

(*S*)-3-(3-(Трифторметокси)феніл)бутанова кислота ((*S*)-**3e**). Жовтувата рідина  $[\alpha]_D^{20} = +32$  ( $c = 0,5$ ,  $CHCl_3$ ), 96 % *ee*.  $[\alpha]_D^{25} = +29,1$  ( $c = 1,1$ ,  $CH_3Cl$ ), 98 % *ee* [15].  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 1,31 (д,  $J = 10$  Гц, 3H,  $CH_3$ ); 2,63 (м, 2H,  $CH_2$ ); 3,32 (1H,  $CHCH_3$ ); 7,07—7,32 (м, 4H,  $C_6H_4$ ).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.): 58,27. LC-MS:  $m/z$  232,2 (M 232,09).

(*R*)-3-(3-(Трифторметокси)феніл)бутанова кислота ((*R*)-**3e**). Жовтуватарідина,  $[\alpha]_D^{20} = -20$  ( $c = 0,5$ ,  $CHCl_3$ ), 96 % *ee*.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ , Гц): 1,31 (д,  $J = 10$ , 3H,  $CH_3$ ); 2,64 (м, 2H,  $CH_2$ ); 3,32 (1H,  $CHCH_3$ ); 7,32—7,54 (м, 4H,  $C_6H_4$ ).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. ч.): 58,27. LC-MS:  $m/z$  232,19 (M 232,09).

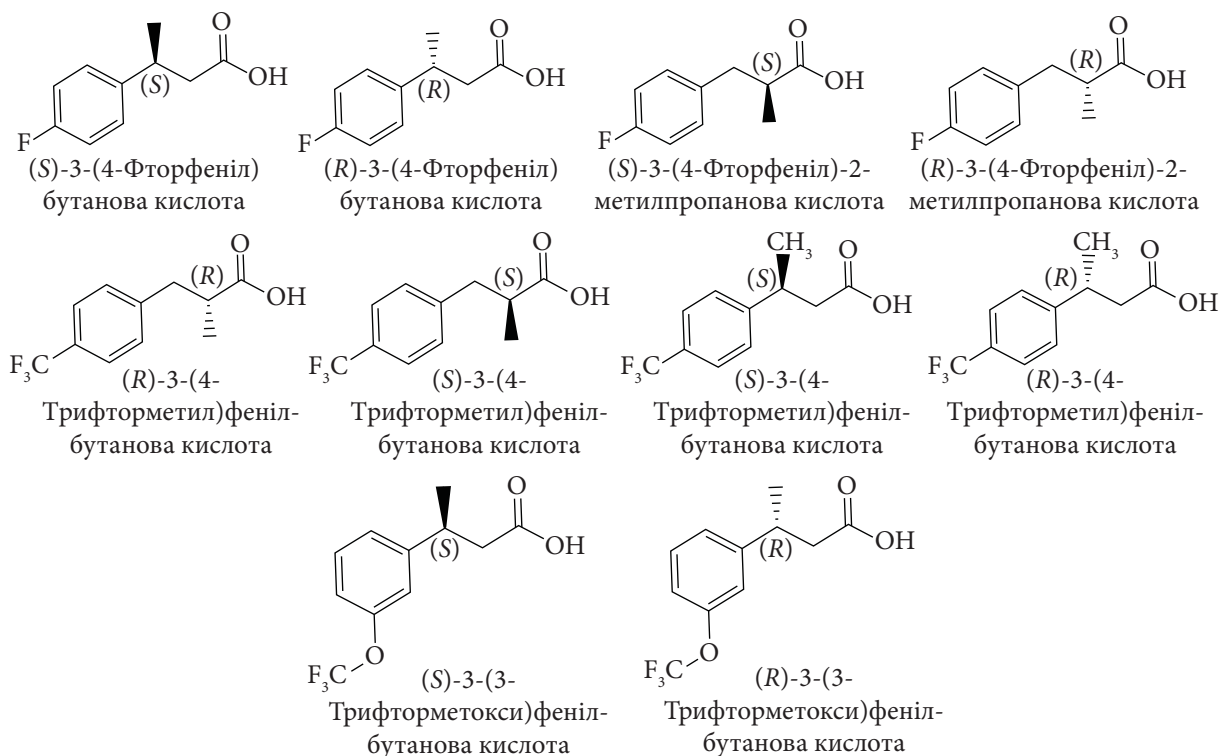
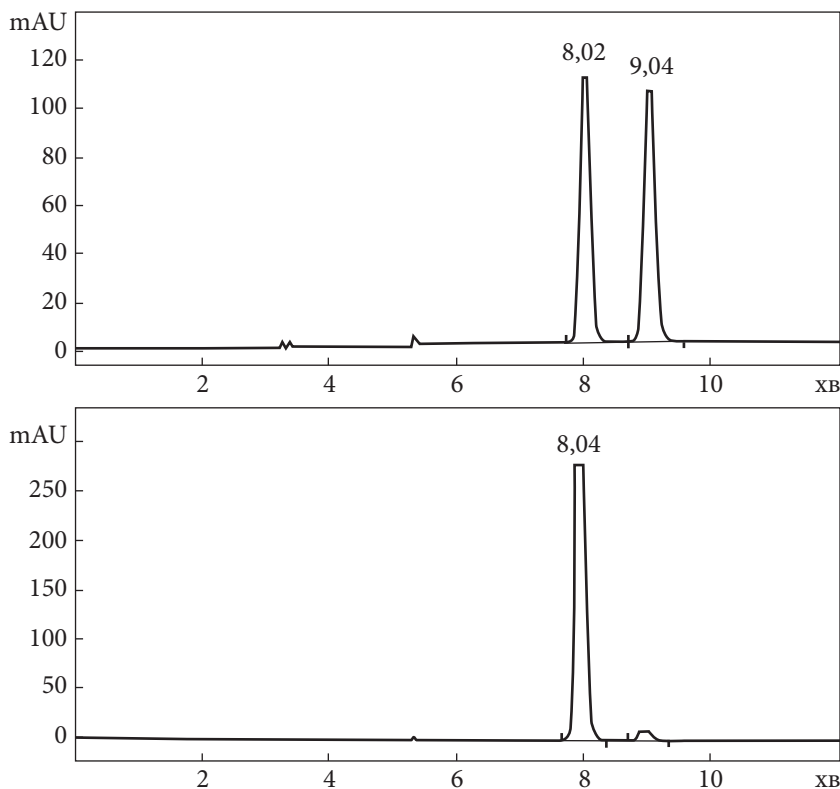


Схема 4. Приклади розділених арилкарбонових кислот



Приклад аналізу 3-(4-фтор-феніл)-2-метилпропанової кислоти методом хіральної ВЕРХ: *a* — рацемат; *b* — (*R*)-11 (хіральна колонка Chiralcel OJ-H (250 × 4,6 мм, із селектором трис(4-метилбензоат)целюлози, який нанесено на силікагель 5 мкм)

Продукти (схема 4) аналізували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР для визначення молярної конверсії, енантіомерний надлишок оцінювали за результатами аналізу хіральною ВЕРХ, а абсолютну конфігурацію встановлювали, застосовуючи правило Казлаускаса та хіральну ВЕРХ (рисунк).

Таким чином, нам вдалося розробити ефективні методи одержання хіральних фторованих синтетичних блоків високої енантіомерної чистоти, придатних для синтезу низки важливих біологічно активних речовин. У більшості випадків одноразова біокаталітична процедура призводила до утворення продуктів поділу з оптичною чистотою 96—99,9 % *ee*. Серед вивчених біокаталізаторів (*Candida antarctica* B, *Burholderia cepacia*, *Pseudomonas cepacia* та ін.) найефективнішими виявилися Novozim 435 як гідролаза та Атапо PS як естераза. У тих поодиноких випадках, коли після ферментативного розділення значення *ee* продуктів було помірним (75—86 %), ми вдавалися до подвійного кінетичного поділу, що давало змогу підвищити оптичну чистоту продуктів реакції до 96—98 % *ee*.

Будову отриманих сполук було доведено методами  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії, хроматомаслідженнями, а також із застосуванням хіральної ВЕРХ.

У результаті гідролізу метилового ефіру ( $\pm$ )-**3a** з ліпазою *Burholderia cepacia* було отримано кислоту (*S*)-**4a** з 89 % *ee*. Оптична чистота (*R*)-**3a**, що не прореагував, становила 98 % *ee*, що забезпечує доступ до обох енантіомерів. Виявлено, що біокаталітичний гідроліз естерів альфа- і бета-заміщених карбонових кислот відбувається переважно з гідролізом (*S*)-енантіомерів субстрату, забезпечуючи доступ до енантіомерів (*R*)-ефірів

та (S)-кислот. Доведено, що в разі використання хіральної колонки Chiralcell OJ-H (S)-арилкарбонові кислоти сильніше утримуються хіральною стаціонарною фазою, і тому кислота, що має (R)-конфігурацію, елююється першою. Це пов'язано з тим, що (S)-вторинний енантіомер утворює міцний водневий зв'язок з хіральним цукром, що міститься в нерухомій фазі.

**Висновок.** Ряд рацемічних арилалканових кислот був успішно розділений на енантіомери у присутності гідролаз за допомогою кінетично контрольованого гідролізу відповідних етилових естерів. Оптимізацію процесу дерацемізації було досягнуто підбором біокатализаторів, ацилювальних реагентів, розчинників, температури. Також було досліджено вплив умов процесу дерацемізації на ефективність і енантіоселективність біокаталітичного розділення. В результаті були одержані фторвмісні 3-арилалканові кислоти, що мають (S)-та (R)-абсолютну конфігурацію високої стереохімічної чистоти. Після процесу кінетичного розділення енантіомерна чистота продуктів досягала 99 % ee.

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Liang T., Neumann C.N., Ritter T. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. **52**. P. 8214—8264. <https://doi.org/10.1002/anie.201206566>
- Beset T., Schneider C., Cahard D. Tamed arene and heteroarene trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. **51**. P. 5048—5050. <https://doi.org/10.1002/anie.201201012>
- Jin Z., Hammond G.B., Xu B. Transition-metal-mediated fluorination, difluoromethylation, and trifluoromethylation. *Aldrichimica Acta.* 2012. **45**. P. 67—83.
- Ye Y., Sanford M.S. Investigations into transition-metal-catalyzed arene trifluoromethylation reactions. *Synlett.* 2012. **23**. P. 2005—2013. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316988>
- Manteau B., Pazenok S., Vors J.-P., Leroux F.R. New trends in the chemistry of  $\alpha$ -fluorinated ethers, thioethers, amines and phosphines. *J. Fluorine Chem.* 2010. **131**. P. 140—158. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.09.009>
- Irurre J., Jr., Casas J., Messeguer A. Resistance of the 2, 2, 2-trifluoroethoxy aryl moiety to the cytochrome P-450 metabolism in rat liver microsomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993. **3**. P. 179—182. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80872-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80872-6)
- Reddy M.R., Shibata N., Kondo Y., Nakamura S., Toru T. Design, synthesis, and spectroscopic investigation of zinc dodecakis(trifluoroethoxy)phthalocyanines conjugated with deoxyribonucleosides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. **45**. P. 8163—8166. <https://doi.org/10.1002/anie.200603590>
- Yoshiyama H., Shibata N., Sato T., Nakamura S., Toru T. Synthesis and properties of trifluoroethoxy-coated binuclear phthalocyanine. *Chem. Commun.* 2008. **17**. P. 1977—1979. <https://doi.org/10.1039/b800918j>
- Legros J., Dehli J.R., Bolm C. Applications of catalytic asymmetric sulfide oxidations to the syntheses of biologically active sulfoxides. *Adv. Synth. Catal.* 2005. **347**. P. 19—31. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404206>
- Marcantoni E., Roselli G., Lucarelli L., Renzi G., Filippi A., Trionfetti A.F.C., Speranza M. Crucial role of elusive isomeric  $\eta$ -complexes in gas-phase electrophilic aromatic alkylations. *J. Org. Chem.* 2005. **70**. P. 4133—4141. <https://doi.org/10.1021/jo050019q>
- Fuganti C., Serra S. Baker's yeast-mediated enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes (+)-curcuphenol, (+)-xanthorrhizol, (–)-curcuquinone and (–)-curcuhydroquinone. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 2000. P. 3758—3764. <https://doi.org/10.1039/b006141g>
- Szpera R., Isenegger P.G., Ghosez M., Straathof N.J.W., Cookson R., Blakemore D.C., Richardson P., Gouverneur V. Synthesis of fluorinated alkyl aryl ethers by palladium-catalyzed C–O cross-coupling. *Org. Lett.* 2020. **22**. P. 6573—6577. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02347>
- Sun X., Zhou L., Wang C.-J., Zhang X. Rh-Catalyzed highly enantioselective synthesis of 3-arylbutanoic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. **46**. P. 2623—2626. <https://doi.org/10.1002/anie.200604810>
- Guo S., Wang X., Zhou J.S. Asymmetric umpolung hydrogenation and deuteration of alkenes catalyzed by nickel. *Org. Lett.* 2020. **22**, № 3. P. 1204—1207. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00112>



15. Margolin A.L. Enzymes in the synthesis of chiral drugs. *Enzyme Microb. Technol.* 1993. **15**. P. 266—280. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(93\)90149-v](https://doi.org/10.1016/0141-0229(93)90149-v)
16. Deasy R.E., Brossat M., Moody T.S., Maguire A R. Lipase catalysed kinetic resolutions of 3-aryl alkanolic acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2011. **22**. P. 47—61. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.12.019>

Надійшло до редакції 08.03.2023

## REFERENCES

1. Liang, T., Neumann, C. N. & Ritter, T. (2013). Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, pp. 8214-8264. <https://doi.org/10.1002/anie.201206566>
2. Besset, T., Schneider, C. & Cahard, D. (2012). Tamed arene and heteroarene trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, pp. 5048-5050. <https://doi.org/10.1002/anie.201201012>
3. Jin, Z., Hammond, G. B. & Xu, B. (2012). Transition-metal-mediated fluorination, difluoromethylation, and trifluoromethylation. *Aldrichimica Acta*, 45, pp. 67-83.
4. Ye, Y. & Sanford, M. S. (2012). Investigations into transition-metal-catalyzed arene trifluoromethylation reactions. *Synlett*, 23, pp. 2005–2013. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316988>
5. Manteau, B., Pazenok, S., Vors, J. -P. & Leroux, F. R. (2010). New trends in the chemistry of  $\alpha$ -fluorinated ethers, thioethers, amines and phosphines. *J. Fluorine Chem.*, 131, pp. 140-158. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.09.009>
6. Irurre, J., Jr., Casas, J. & Messegueur, A. (1993). Resistance of the 2, 2, 2-trifluoroethoxy aryl moiety to the cytochrome P-450 metabolism in rat liver microsomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3, pp. 179-182. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80872-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80872-6)
7. Reddy, M. R., Shibata, N., Kondo, Y., Nakamura, S. & Toru, T. (2006). Design, synthesis, and spectroscopic investigation of zinc dodecakis (trifluoroethoxy) phthalocyanines conjugated with deoxyribonucleosides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, pp. 8163-8166. <https://doi.org/10.1002/anie.200603590>
8. Yoshiyama, H., Shibata, N., Sato, T., Nakamura, S. & Toru, T. (2008). Synthesis and properties of trifluoroethoxy-coated binuclear phthalocyanine. *Chem. Commun.*, 17, pp. 1977-979. <https://doi.org/10.1039/b800918j>
9. Legros, J., Dehli, J. R. & Bolm, C. (2005). Applications of catalytic asymmetric sulfide oxidations to the syntheses of biologically active sulfoxides. *Adv. Synth. Catal.*, 347, pp. 19-31. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404206>
10. Marcantoni, E., Roselli, G., Lucarelli, L., Renzi, G., Filippi, A., Trionfetti, A. F. C. & Speranza, M. (2005). Crucial role of elusive isomeric  $\eta$ -complexes in gas-phase electrophilic aromatic alkylations. *J. Org. Chem.*, 70, pp. 4133-4141. <https://doi.org/10.1021/jo050019q>
11. Fuganti, C. & Serra, S. (2000). Baker's yeast-mediated enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes (+)-curcuphenol, (+)-xanthorrhizol, (-)-curcuquinone and (-)-curcuhydroquinone. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, pp. 3758-3764. <https://doi.org/10.1039/b006141g>
12. Szpera, R., Isenegger, P. G., Ghosez, M., Straathof, N. J. W., Cookson, R., Blakemore, D. C., Richardson, P. & Gouverneur, V. (2020). Synthesis of fluorinated alkyl aryl ethers by palladium-catalyzed C–O cross-coupling. *Org. Lett.*, 22, pp. 6573-6577. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02347>
13. Sun, X., Zhou, L., Wang, C. -J. & Zhang, X. (2007). Rh-Catalyzed highly enantioselective synthesis of 3-arylbutanoic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, pp. 2623-2626. <https://doi.org/10.1002/anie.200604810>
14. Guo, S., Wang, X. & Zhou, J. S. (2020). Asymmetric umpolung hydrogenation and deuteration of alkenes catalyzed by nickel. *Org. Lett.*, 22, pp. 1204–1207. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00112>
15. Margolin, A. L. (1993). Enzymes in the synthesis of chiral drugs. *Enzyme Microb. Technol.*, 15, pp. 266-280. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(93\)90149-v](https://doi.org/10.1016/0141-0229(93)90149-v)
16. Deasy, R. E., Brossat, M., Moody, T. S. & Maguire, A R. (2011). Lipase catalysed kinetic resolutions of 3-aryl alkanolic acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22, pp. 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.12.019>

Received 08.03.2023

A.O. Kolodiazhna, <https://orcid.org/0000-0002-7990-7830>

O. Faiziev

O.I. Kolodiazhnyi, <https://orcid.org/0000-0002-7693-5369>

V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: oikol123@bpcci.kiev.ua

#### ENZYMATIC KINETIC DERACEMIZATION OF FLUORINE-CONTAINING 3-ARYLALKANOIC ACIDS

Enantiomerically pure fluorine-containing 3-arylalkanoic acids were obtained by enzymatic hydrolysis of racemic esters of these acids. Optimization of the deracemization process was achieved by the selection of biocatalysts, acylating reagents, and temperature. The influence of the conditions of the deracemization process and the structure of the substrates on the efficiency of the biocatalytic resolution was also studied. As a result, fluorine-containing 3-arylalkanoic acids of (S)- and (R)-absolute configuration of high stereochemical purity were obtained. After the kinetic resolution the enantiomeric purity of the products attained 99 % *ee*.

**Keywords:** *biocatalysis, Burkholderia cepacia, Candida antarctica B, fluorinated carboxylic acids, chiral high-performance liquid chromatography.*