

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2026.02.075>

УДК 547.326 +547.304.2

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

О.О. Файзієв, <https://orcid.org/0009-0008-1417-6046>

Д.В. Присяжнюк, <https://orcid.org/0000-0003-3286-4316>

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

E-mail: anastask82@gmail.com

Синтез енантіомерів β -метилфеніламінів та їх гомологів із застосуванням методу кінетичного ензиматичного розділення

Представлена членом-кореспондентом НАН України М.В. Вовком

Запропоновано біокаталітичний підхід до синтезу енантіомерно чистих β -метилфеніламінів та їх гомологів, розроблений на основі методу кінетичного ензиматичного розділення. Ключовою стадією синтезу є ферментативне розділення рацемічних естерів 3-арилбутанових кислот за участю ліпази *Burkholderia serasia* (Атапо PS), що забезпечує високу енантіоселективність. Отримані (R)- та (S)-арилкарбонові кислоти використано як хіральні прекурсоры для синтезу оптично чистих β -метилфеніламінів, а також їх гомологів — (R)- та (S)-3-фенілбутан-1-амінів і (R)- та (S)-4-фенілпентан-1-амінів. Усі стадії синтезу відбувалися без рацемізації та зі збереженням абсолютної конфігурації, що підтверджено фізико-хімічними методами аналізу. Стереоізомери фенілпентаннітрилів та 4-фенілпентан-1-амінів синтезовано й охарактеризовано вперше.

Ключові слова: біокаталіз, арилкарбонові кислоти, хіральні метилфеніламіни, ліпаза, ферментативне розділення, оптична активність.

Вступ. Хіральні аміни є добре відомими та важливими структурними елементами як природних біологічно активних сполук, так і широкого спектра сучасних фармацевтичних препаратів [1—3]. Завдяки наявності хірального центру такі сполуки здатні вибірково взаємодіяти з біологічними мішенями, що зумовлює їх високу фармакологічну активність і специфічність дії. Особливу увагу привертають аміни, що містять стереогенний β -метильний центр, оскільки саме такі структурні мотиви характерні для біоактивних речовин та лікарських засобів із вираженою нейротропною і метаболічною активністю

Цит у в а н н я: Колодяжна А.О., Файзієв О.О., Присяжнюк Д.В. Синтез енантіомерів β -метилфеніламінів та їх гомологів із застосуванням методу кінетичного ензиматичного розділення. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2026. № 2. С. 75—88. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2026.02.075>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2026. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

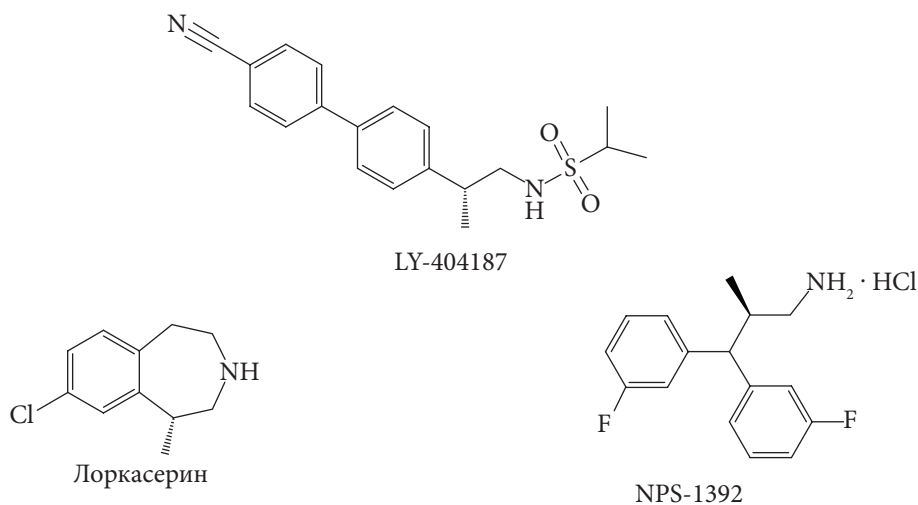


Рис. 1. Приклади фармацевтичних препаратів та фізіологічно активних сполук, що містять β-метилетиламіновий фрагмент

[4—6]. Представниками цього класу є фармацевтичні препарати, зокрема лоркасерин — комерційно доступний лікарський засіб для лікування ожиріння. Крім того, до цього переліку належать біарилпропілсульфонаміди LY-404187 та NPS-1392 — біоактивні молекули, що відіграють важливу роль у дослідженнях і терапії розладів центральної нервової системи, зокрема шизофренії, аутизму, епілепсії, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера та бічного аміотрофічного склерозу (рис. 1) [4—6]. Отже, хіральні аміни є не лише об'єктом фундаментальних хімічних і біомедичних досліджень, але й ключовими молекулярними платформами для розроблення нових лікарських засобів і терапевтичних стратегій.

У більшості відомих підходів оптично активні будівельні блоки β-метилфеніламінів одержують методами асиметричного гідрювання за участю Ru- та Rh-вмісних хіральних каталізаторів [7, 8]. Попри високу стереоселективність, такі методи мають низку істотних недоліків, зокрема високу вартість каталізаторів, доступність вихідних металокомплексів, а також неможливість ефективного отримання обох енантіомерів цільової сполуки в межах одного синтетичного підходу. Крім того, асиметричне гідрювання часто реалізується лише в лабораторному масштабі, що обмежує практичне застосування таких методів через невеликі виходи продуктів, зазвичай на рівні міліграмових кількостей. До альтернативних стратегій синтезу β-метилфеніламінів належать хіральне колонкове розділення, фракційна кристалізація діастереомерних солей, використання органокаталізаторів, а також біокаталітичні підходи. Проте для більшості з цих методів характерні помірні показники енантіоселективності та хімічного виходу, що ускладнює їх застосування для цілеспрямованого одержання енантіомерно чистих амінів [9—12].

Біокаталітичні реакції синтезу є одними з найбільш економічно та екологічно доцільних перетворень у сучасній синтетичній органічній хімії. Це зумовлено тим, що вихідні субстрати для таких реакцій зазвичай наявні у великих масштабах, отримуються з недорогих джерел або є комерційно доступними. Додатковою перевагою біокаталітичних процесів є використання води як основного реакційного середовища, що відповідає принципам сталої хімії, оскільки вода є екологічно безпечним, дешевим і широкодоступним розчин-

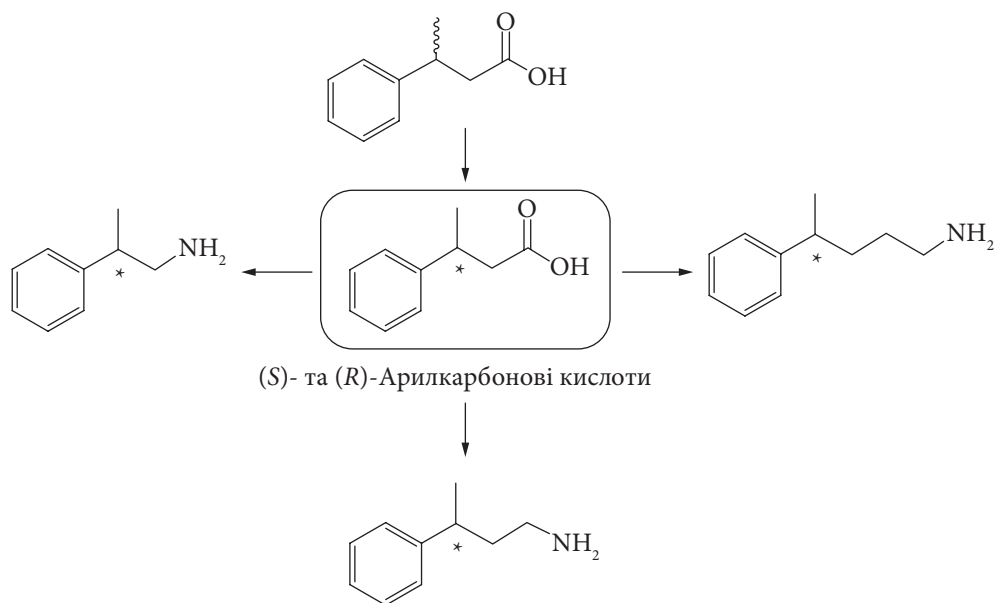


Рис. 2. Ретросинтез оптичних ізомерів β-метилфеніламінів та їх гомологів

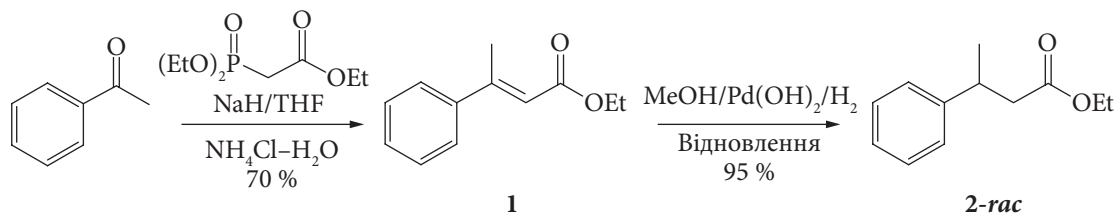


Рис. 3. Отримання рацемічного етилового естеру 3-арилбутанової кислоти

ником. Важливим аспектом є й біологічне походження самих біокаталізаторів (ензимів), які отримують із бактерій, грибів або клітинних систем. Ферментативні реакції здебільшого відбуваються за м'яких умов — помірних температур і нейтрального рівня рН, що мінімізує утворення побічних продуктів і ставить біокаталіз у ряд ключових інструментів реалізації концепції “зеленої хімії” [13].

У цій роботі описано синтетичний підхід для отримання стереохімічно чистих β-метилфеніламінів та їх гомологів, ключовою стадією якого є ензиматичне кінетичне розділення (рис. 2).

Метою дослідження було розроблення ефективного та універсального біокаталітичного підходу до синтезу енантіомерно чистих β-метилфеніламінів та їх гомологів із застосуванням методу кінетичного ензиматичного розділення.

Результати та їх обговорення. Рацемічні естери 3-арилбутанових кислот 2, які є ключовими проміжними речовинами, було синтезовано за допомогою описаного раніше методу [14] з дотриманням двоетапної процедури, показаної на рис. 3.

На першому етапі для синтезу естер ненасиченої арилкарбонової кислоти проводили реакцію Горнера—Віттіга з використанням комерційно доступного ацетофенону та етил-2-(діетоксифосфорил)ацетату з подальшим гідруванням за участю гідроксиду паладію. У

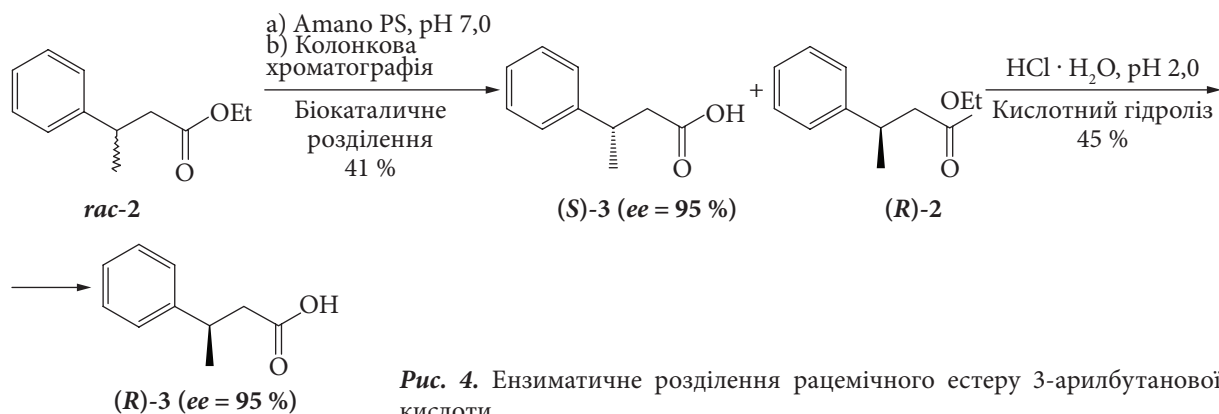


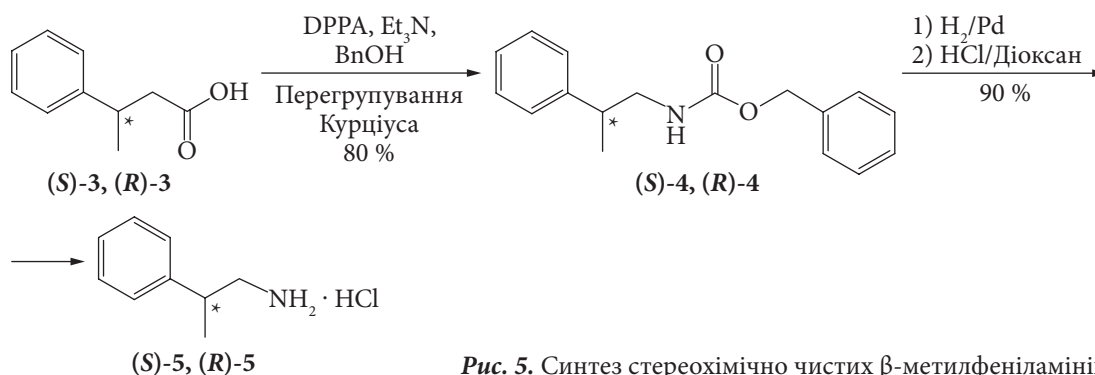
Рис. 4. Ензиматичне розділення рацемічного естеру 3-арилбутанової кислоти

результаті отримали етил-3-арилбутаноат **2** з виходом 95 %, який використовували в подальших перетвореннях без додаткового очищення.

Рацемічну суміш естерів, що утворилася, піддавали ферментативному кінетичному розділенню. Як біокаталізатори використовували деякі з найефективніших естераз та гідролаз, зокрема ліпази з *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas cepacia* та *Candida antarctica* В, які поєднують широку субстратну специфічність з високою регіо- та енантіоселективністю. Після серії дослідів найефективнішою ліпазою для цього класу сполук виявилася ліпаза з *Burkholderia cepacia* (Amano PS). Ферментативний гідроліз рацемічного естеру арилкарбонної кислоти проводили у фосфатному буфері з показником рН 7,0 за наявності ліпази Amano PS [14—16]. Розділення проводили за кімнатної температури з інтенсивним перемішуванням. Конверсію розділення контролювали за допомогою спектрів ЯМР ^1H і після досягнення гідролізу рівня 50 % реакцію припиняли фільтруванням ліпази. Отриману суміш (R)-естеру **2** та (S)-кислоти **3** розділяли і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Потім (R)-естер **2** фенілкарбонної кислоти гідролізували шляхом кислотного гідролізу у водній хлористоводневій кислоті. У результаті було отримано (R)- та (S)-арилкарбонні кислоти **3** з виходом 41–45 % та енантіомерною чистотою 95 %. Абсолютну конфігурацію визначали за допомогою емпіричного правила Казлаускаса, а також порівнюючи значення кутів оптичного обертання з даними, наведеними в літературі (рис. 4).

Отримані енантіомерно чисті (R)- та (S)-арилкарбонні кислоти **3** перетворювали на стереохімічно чисті β -метилфеніламіни шляхом перегрупування Курціуса з подальшим гідруванням проміжних Cbz-захисчених амінів **4**. До розчину кислот **3** у сухому толуолі додавали дифенілфосфорилазид (DPPA) та триетиламін, після чого реакційну суміш перемішували упродовж ночі за кімнатної температури, а потім нагрівали за наявності надлишку бензилового спирту за температури 110 °С. Після завершення реакції та стандартного оброблення реакційної суміші одержано відповідні (R)- та (S)-Cbz- β -метилфеніламіни **4** без ознак рацемізації, зі збереженням абсолютної конфігурації та з високими хімічними виходами (рис. 5). Надалі утворені сполуки використовували без додаткового очищення.

На наступному етапі (R)- та (S)-Cbz-захисчені аміни **4** піддавали каталітичному гідруванню за участю 5 % Pd/C. Утворені вільні аміни переводили на відповідні гідрохлориди **5** з подальшим очищенням шляхом перекристалізації. Реакція характеризувалася високими виходами продуктів без рацемізації. Структуру та оптичну чистоту одержаних амінів підтверджували комплексом фізико-хімічних методів аналізу, таких як ^1H ЯМР-

Рис. 5. Синтез стереохімічно чистих β -метилфеніламінів

спектроскопія, рідинна хроматографія—маспектрометрія (LC-MS) та хірально високо-ефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Абсолютну конфігурацію сполук підтверджували, порівнюючи значення кутів оптичного обертання з даними, наведеними в літературі. У результаті синтезовано (*R*)- та (*S*)- β -метилфеніламіни у хімічно та енантимерно чистому вигляді (див. рис. 5).

Одержані (*R*)- та (*S*)-арилкарбонові кислоти є перспективними хіральними прекурсорами для синтезу широкого кола оптично активних сполук із потенційною біологічною активністю. Завдяки високій енантимерній чистоті та збереженню абсолютної конфігурації на всіх стадіях синтезу, такі сполуки можуть ефективно використовуватися як універсальні будівельні блоки в асиметричному синтезі. У виконаному дослідженні зазначені кислоти застосовано для одержання не лише енантимерно чистих β -метилфеніламінів, а й їх гомологів — (*R*)- та (*S*)-3-фенілбутан-1-амінів і (*R*)- та (*S*)-4-фенілпентан-1-амінів. Отримані результати узагальнюють запропонований синтетичний підхід і свідчать про його придатність для цілеспрямованого синтезу хіральних аліфатично-арильних амінів, які є важливими структурними мотивами у фармацевтичній і медичній хімії.

Сtereохімічно чисті (*R*)- та (*S*)-3-фенілбутан-1-аміни було синтезовано на основі відповідних енантиомерів 3-фенілбутанових кислот. Карбонові кислоти перетворювали у відповідні аміді **6** шляхом активації за допомогою CDI (*N,N*-карбонілдімідазолу) з подальшим обробленням водним розчином амоніаку. Одержані (*R*)- та (*S*)-3-фенілбутанаміді **6** відновлювали борандиметилсульфідним комплексом у тетрагідрофурані, нагріваючи до температури кипіння. Після завершення реакції та стандартного оброблення одержано енантимерно чисті (*R*)- та (*S*)-3-фенілбутан-1-аміни зі збереженням абсолютної конфігурації та без ознак рацемізації (рис. 6).

Отримані (*R*)- та (*S*)-арилкарбонові кислоти **3** також були використані як вихідні сполуки для синтезу оптичних ізомерів (*R*)- та (*S*)-4-фенілпентан-1-амінів **11**. Синтетичний підхід (рис. 7) передбачав відновлення енантимерно чистих кислот **3** до відповідних (*R*)- та (*S*)-3-фенілбутанолів **8** дією надлишку борандиметилсульфідного комплексу. Одержані спирти піддавали мезилуванню з подальшою нуклеофільною заміною мезильної групи на нітрильний фрагмент. Реакцію проводили в сухому диметилсульфоксиді в присутності півторакратного надлишку ціаніду калію за кімнатної температури з перемішуванням протягом ночі. Після стандартного оброблення реакційної суміші (*R*)- та (*S*)-фенілпентаннітрили **10** було очищено методом колонкової хроматографії та виділено з кількісними хімічними виходами і високим ступенем оптичної чистоти.

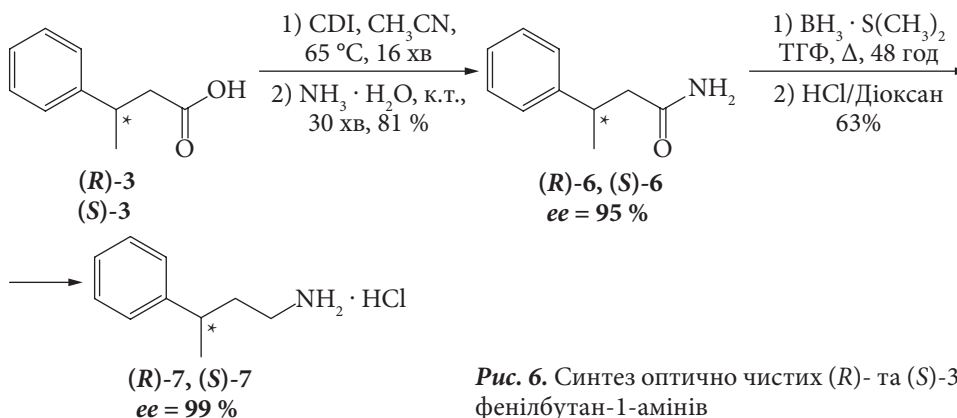


Рис. 6. Синтез оптично чистих (R)- та (S)-фенілбутан-1-амінів

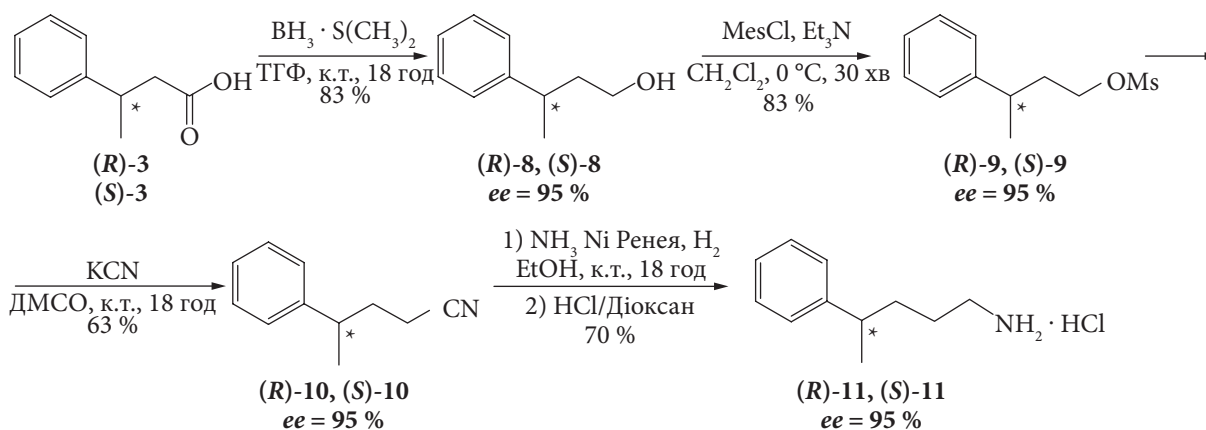


Рис. 7. Синтез (R)- та (S)-4-фенілпентан-1-амінів 11

Фенілпентаннітрили **10** далі відновлювали шляхом каталітичного гідрювання газоподібним воднем на нікелі Ренея в етанолі, у результаті чого утворювалися відповідні (R)- та (S)-4-фенілпентан-1-аміни **11**. Після завершення реакції каталізатор відфільтровували, розчинник упарювали, а залишок розчиняли в сухому метил-трет-бутиловому етері (МТБЕ) та обробляли розчином хлористоводневої кислоти в діюксані. Утворений білий кристалічний осад відфільтровували і промивали кілька разів МТБЕ. У результаті було одержано (R)- та (S)-4-фенілпентан-1-аміни **11** у вигляді відповідних гідрохлоридних солей (рис. 7). Синтезовані сполуки охарактеризовано комплексом фізико-хімічних методів аналізу, зокрема ¹H ЯМР-спектроскопією, LC-MS, хіральною ВЕРХ та вимірюванням кутів оптичного обертання. Встановлено, що всі стадії синтезу характеризувалися високими хімічними та оптичними виходами продуктів, без ознак рацемізації та зі збереженням абсолютної конфігурації. Слід зазначити, що (R)- та (S)-стереоізомери 3-фенілбутилметансульфонатів **9**, фенілпентаннітрилів **10** та 4-фенілпентан-1-амінів було синтезовано та охарактеризовано вперше.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C записані в розчиннику CDCl₃ на спектрометрі "Avance III" 500 МГц ("Bruker", Німеччина) за температури навколишнього середовища. Значення хімічного зсуву (δ) подано у мільйонних частках щодо тетраметилси-

лану (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. Усі реактиви та розчинники комерційно доступні і використовувалися без додаткового очищення, якщо не зазначено інше. 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 з *Burkholderia cepacia* (Amano PS) виробництва "Amano Pharmaceutical" (Японія). За ходом реакцій стежили за допомогою аналітичної тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластині силікагелю 60F254 ("Merck", Німеччина), продукти візуалізували, використовуючи анісовий альдегід або УФ. Чистоту всіх сполук визначали за допомогою ТШХ та ЯМР-вимірювань. Спектри ЯМР виміряні на спектрометрі "Bruker Avance DRX-500" (робоча частота 500 МГц для реєстрації ЯМР ^1H , внутрішній стандарт ТМС). Роботу з нікелем Ренея проводили з дотриманням стандартних правил хімічної безпеки.

Етил 3-фенілбут-2-еноат (1). До 2,0 моль гідриду натрію в 1200 мл абсолютного тетрагідрофурану (ТГФ) у процесі охолодження до 0 °C і перемішування магнітною мішалкою по краплях додавали 223,9 г (0,998 моль) етил 2-(діетоксифосфорил)ацетату. Суміш перемішували 30 хв за цієї температури, після чого додавали 0,832 моль бензальдегіду. Реакційну суміш перемішували 16 год за температури 60 °C і після цього нейтралізували насиченим розчином хлориду амонію. Суміш тричі екстрагували МТБЕ (3 \times 250 мл). Об'єднані органічні екстракти тричі промивали 0,2 М розчином поташу, висушували над безводним сульфатом натрію і упарювали. Жовтувата олія. Вихід 70 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,32 (т, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,581 (с, 3H, CH_3); 4,226 (м, 1H, CH); 6,138 (с, 1H, CH); 7,377 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 191,0 (M 190,24).

Етил-3-фенілбутаноат (2). До отриманого розчину етил (*E*)-3-феніл-бут-2-еноат 2а—с (0,8 моль) в 1000 мл метанолу додавали 5,0 г гідроксиду паладію. Суміш вакуумували і підключили до джерела водню 1 атм. Після цього суміш перемішували 16 год за кімнатної температури і відфільтровували в атмосфері аргону, осад промивали метанолом. Фільтрат упарювали у вакуумі. Жовтувата олія. Вихід 95 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,21 (т, $J = 8$, 3H, CH_3); 1,33 (д, $J = 8,5$, 3H, CH_3); 2,6 (м, 2H, CH_2); 3,31 (м, 1H, CH), 4,10 (к, 2H, CH_2), 7,19—7,36 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 193,0 (M 192,11).

Ферментативна кінетична дерацемізація етил-3-фенілбутаноату. Етил-3-фенілбутаноат 2 (120 г, 0,78 моль) додавали до суспензії Amano PS (24 г, 20 мас. %) в 1,5 л фосфатного буферу (0,05 М, рН = 7,0). Суміш перемішували 16 год за температури 30 °C, після чого суміш відфільтровували, фільтрат підкисляли до рН 2 за допомогою 2 М HCl і екстрагували МТБЕ (3 \times 500 мл). Органічний шар промивали двічі 0,5 М розчином поташу, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали на вакуумі. Отримали (3*S*)-3-фенілбутанову кислоту (3-(*S*)). Далі водний шар підкисляли до рН 2 за допомогою 2М HCl і екстрагували тричі МТБЕ (3 \times 750 мл). Органічний шар промивали двічі насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію і упарювали на вакуумі. У результаті отримали (3*R*)-3-фенілбутанову кислоту (3-(*R*)).

(3*S*)-3-Фенілбутанова кислота (3-(*S*)). Жовтувата олія. Вихід 41 %. $[\alpha]_D^{20} = +43,48$ ($c = 0,5$, CHCl_3), 95 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,327 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,622 (м, 2H, CH_2); 3,276 (м, 1H, CH), 7,238 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 164,1 (M 164,2). Енантіомерна чистота: 95 %, t_S 8,48; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralcel OJ-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — OJ_DCB_prep2—14. Мобільна фаза: гексан : IPA, 90 : 10. Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

(3*R*)-3-Фенілбутанова кислота (3-(*R*)). Жовтувата олія. Вихід 45 %. $[\alpha]_D^{20} = -43,85$ ($c = 0,5$, CHCl_3), 95 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,327 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,622 (м, 2H, CH_2); 3,276 (м, 1H, CH), 7,238 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 164,1 (M 164,2). Енантіомерна чистота: 95 %, t_R 11,75; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralcel OJ-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — OJ_DCB_prep2—14. Мобільна фаза: гексан : IPA, 90 : 10. Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Отримання енантіомерно чистих (*R*)- та (*S*)- β -метилфеніламінів 5. До (*R*)- або (*S*)-кислоти **3** (0,033 моль, 1 екв.) у толуолі (150 мл) додавали DPPA (0,0396 моль, 1,2 екв.) та триетиламін (0,0396 моль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Потім додавали бензиловий спирт (0,164 моль, 5 екв.) і суміш нагрівали до 110 °С 3 год. Після цього толуол випарювали у вакуумі за допомогою ротаційного випарювача. Залишок розчиняли в етилацетаті, і цей розчин промивали насиченим водним розчином карбонату калію (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, а розчинник випарювали у вакуумі. Надлишок бензинового спирту відігнали. Отримані (*R*)- та (*S*)-Cbz-аміни **4** використовували в подальших реакціях без додаткового очищення.

(*S*)-Бензил-2-фенілпропілкарбамат (4-(*S*)). Жовтувате масло. Вихід 80 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,24 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,9—3,2 (м, 2H, CH_2); 3,46 (м, 1H, CH); 4,67 (ш, 1H, NH); 5,04 (с, 2H, CH_2); 7,15—7,36 (м, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

(*R*)-Бензил-2-фенілпропілкарбамат (4-(*R*)). Жовтувате масло. Вихід 80 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,24 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,9—3,2 (м, 2H, CH_2); 3,46 (м, 1H, CH); 4,67 (ш, 1H, NH); 5,04 (с, 2H, CH_2); 7,15—7,36 (м, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

(*R*)- або (*S*)-Cbz-аміни **4** розчиняли в метанолі (100 мл) та додавали 5 % Pd/C (10 мол. %). Колбу, оснащену вакуумним адаптером та клапаном, підключали до камери гідрування. Суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури у присутності водню. Потім реакційну суміш фільтрували через силікагель, промивали 2—3 рази метанолом (30 мл), а об'єднані метанольні фракції випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в МТБЕ (100 мл) і додавали по краплях розчин хлористоводневої кислоти в діоксані, перемішуючи на магнітній мішалці, до досягнення кислої реакції. Утворений осад відфільтрували та кілька разів промивали МТБЕ на фільтрі та висушували.

(2*S*)-2-Фенілпропан-1-аміну гідрохлорид (5-(*S*)). Білий порошок. Вихід 90 %. $[\alpha]_D^{20} = -19,15$ ($c = 0,5$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 98,5 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,239 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,951 (м, 2H, CH_2); 3,045 (м, 1H, CH), 7,281 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 135,13 (M 171,67). Енантіомерна чистота: 98,5 %, t_S 3,163; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak AD-H (150 × 4,6 мм, 5 мкм) — ADH0CD-RJ022—SFC-4. Мобільна фаза: CO_2 : MeOH (1,0 % NH_3), 90 : 10. Швидкість потоку: 2,0 мл/хв.

(2*R*)-2-Фенілпропан-1-аміну гідрохлорид (5-(*R*)). Білий порошок. Вихід 90 %. $[\alpha]_D^{20} = +20,3$ ($c = 0,5$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 99 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,239 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,951 (м, 2H, CH_2); 3,045 (м, 1H, CH), 7,281 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 135,13 (M 171,67). Енантіомерна чистота: 99 %, t_R 2,689; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak AD-H (150 × 4,6 мм,

5 мкм) — ADH0CD-RJ022—SFC-4. Мобільна фаза: CO₂ : MeOH (1,0 % NH₃), 90 : 10. Швидкість потоку: 2,0 мл/хв.

Отримання енантіомерно чистих (R)- та (S)-3-фенілбутан-1-амінів 7. До розчину (R)- або (S)-кислоти **3** (48 г, 0,29 моль, 1 екв.) в ацетонітрилі (500 мл) додавали *N,N'*-карбонілдіімідазол (CDI) 56 г (0,35 моль, 1,2 екв.) порціями протягом 10 хв за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували 15 хв за температури 65 °С. Після цього до суміші додали 200 мл 25 % водного розчину аміаку. Суміш перемішували додатково 30 хв. Реакційну суміш упарювали за низького тиску, розчиняли у 500 мл води та екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари додатково промивали водою, сушили над сульфатом натрію і упарювали. На наступній стадії (R)- або (S)-аміди **6** використовували без додаткового очищення.

(S)-3-Фенілбутирамід (**6**-(S)). Жовтуватий порошок. Вихід 81 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. ч., *J*, Гц): 1,24 (д, *J* = 7, 3H, CH₃); 2,9—3,2 (м, 2H, CH₂); 3,46 (м, 1H, CH); 4,67 (ш, 1H, NH); 5,04 (с, 2H, CH₂); 7,15—7,36 (м, 10H, 2C₆H₅).

(R)-3-Фенілбутирамід (**6**-(R)). Жовтуватий порошок. Вихід 80 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. ч., *J*, Гц): 1,24 (д, *J* = 7, 3H, CH₃); 2,9—3,2 (м, 2H, CH₂); 3,46 (м, 1H, CH); 4,67 (ш, 1H, NH); 5,04 (с, 2H, CH₂); 7,15—7,36 (м, 10H, 2C₆H₅).

До розчину (R)- або (S)-аміду **6** (16 г 0,098 моль, 1 екв.) в 500 мл ТГФ за температури 0 °С додавали по краплях 46 мл (0,46 моль, 10 М розчин в ТГФ) борандиметилсульфідного комплексу. Суміш перемішували і кип'ятили протягом 48 год. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до температури 0 °С і повільно по краплях додавали 90 мл метанолу. Суміш додатково перемішували 30 хв за кімнатної температури, потім розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у МТБЕ (300 мл) і воді (300 мл). Органічний шар відділяли і промивали додатково 500 мл 5 % NaHCO₃. До органічного шару додавали по краплях 50 мл 4 М соляної кислоти в діоксані. Утворений осад відфільтровували, промивали 100 мл МТБЕ та висушували у вакуумі. Отримали гідрохлорид аміну **7** у вигляді білого порошку.

(3S)-3-Фенілбутан-1-аміну гідрохлорид (**7**-(S)). Білий порошок. Вихід 63 %. $[\alpha]_D^{20} = +13,88$ (*c* = 0,5, C₂H₅OH), 99 % *ee*. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. ч., *J*, Гц): 1,188 (д, *J* = 7, 3H, CH₃); 1,814 (м, 2H, CH₂); 2,5—2,65 (м, 2H, CH₂); 2,789 (м, 1H, CH); 7,23 (м, 5H, C₆H₅); 7,998 (ш, 3H, NH₃). LC-MS: *m/z* 149,15 (M 185,690). Енантіомерна чистота: 99 %, *t*S 4,912; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak OJ-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — OJH0CE-AV066—SFC-4. Мобільна фаза: CO₂ : MeOH (1,0 % NH₃), 95 : 5. Швидкість потоку: 1,0 мл/хв

(3R)-3-Фенілбутан-1-аміну гідрохлорид (**7**-(R)). Білий порошок. Вихід 65 %. $[\alpha]_D^{20} = -14,05$ (*c* = 0,5, C₂H₅OH), 99 % *ee*. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. ч., *J*, Гц): 1,188 (д, *J* = 7, 3H, CH₃); 1,814 (м, 2H, CH₂); 2,5—2,65 (м, 2H, CH₂); 2,789 (м, 1H, CH); 7,23 (м, 5H, C₆H₅); 7,998 (ш, 3H, NH₃). LC-MS: *m/z* 149,15 (M 185,690). Енантіомерна чистота: 99 %, *t*S 5,915; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak OJ-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — OJH0CE-AV066—SFC-4. Мобільна фаза: CO₂ : MeOH (1,0 % NH₃), 95 : 5. Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Отримання енантіомерно чистих (R)- та (S)-4-фенілпентан-1-амінів 11. До розчину (R)- або (S)-кислоти **3** (160 г, 0,97 моль, 1 екв.) у 2 л ТГФ за температури 0 °С додавали по краплях борандиметилсульфідний комплекс (10 М розчин у ТГФ, 111 мл, 1,17 моль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Після цього суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали до неї по краплях 178 мл метанолу та додатково перемішували 30 хв за кімнатної температури. Отриману суміш концентрували у вакуумі і розчиняли у 1500 мл етилацетату та 1500 мл води. Органічну фазу відділяли,

додатково промивали двічі 5 % водним розчином соди, сушили над сульфатом натрію і упарювали у вакуумі. Отримали спирт **8**.

(3S)-3-Фенілбутан-1-ол (**8**-(S)). Жовтувате масло. Вихід 80 %. $[\alpha]_D^{20} = +27,49$ ($c = 0,5$, CHCl_3), 98 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,281 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 1,862 (м, 2H, CH_2); 2,89 (м, 1H, CH); 3,564 (м, 2H, CH_2); 7,221 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 150,13 (M 150,22). Енантіомерна чистота: 98 %, t_S 13,039; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak OJ-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — 173WE001-DC191—7. Мобільна фаза: Нехане : МеОН : ІРА, 90 : 5 : 5. Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

(3R)-3-Фенілбутан-1-ол (**8**-(R)). Жовтувате масло. Вихід 83 %. $[\alpha]_D^{20} = -24,23$ ($c = 0,5$, CHCl_3), 98 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,281 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 1,862 (м, 2H, CH_2); 2,89 (м, 1H, CH); 3,564 (м, 2H, CH_2); 7,221 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 150,13 (M 150,22). Енантіомерна чистота: 98 %, t_R 12,759; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak OJ-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — 173WE001-DC191—7. Мобільна фаза: Нехане : МеОН : ІРА, 90 : 5 : 5. Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

До розчину (R)- або (S)-спирту **8** (126 г, 0,83 моль, 1 екв.) і триетиламіну (350 мл 2,5 моль, 3 екв.) у 1500 мл сухого дихлорметану за температури -10°C додавали по краплях метилсульфохлорид (85 мл, 1,1 моль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Після завершення реакції додавали 2 л води, органічний шар відділяли та промивали 1000 мл 1 М водного розчину NaHSO_4 . Органічний шар сушили над сульфатом натрію, розчинник упарювали у вакуумі. Отриманий (R)- та (S)-фенілбутилметансульфонат використовували в подальшому синтезі без додаткового очищення.

(3S)-Фенілбутилметансульфонат (**9**-(S)). Жовтувате масло. Вихід 95 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,317 (д, $J = 7$, 3H, CH_3), 2,048 (м, 2H, CH_2); 2,921 (м, 1H, CH); 2,928 (с, 1H, CH); 4,065 (м, 2H, CH_2); 7,238 (м, 5H, C_6H_5).

(3R)-Фенілбутилметансульфонат (**9**-(R)). Жовтувате масло. Вихід 95 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,317 (д, $J = 7$, 3H, CH_3), 2,048 (м, 2H, CH_2); 2,921 (м, 1H, CH); 2,928 (с, 1H, CH); 4,065 (м, 2H, CH_2); 7,238 (м, 5H, C_6H_5).

До розчину (R)- або (S)-мезилату **9** (180 г, 0,79 моль, 1 екв.) у 2 л ДМСО порційно додавали ціанід калію (77 г, 1,18 моль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Після завершення реакції суміш виливали у 3 л води та екстрагували тричі по 2 л етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали п'ять разів насиченим розчином NaCl , сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали на вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (елюент гексан : МТБЕ у співвідношенні від 50 : 1 до 4 : 1). Отримано нітрил **10**.

(4S)-4-Фенілпентанітрил (**10**-(S)). Жовтувате масло. Вихід 63 %. $[\alpha]_D^{20} = +86,80$ ($c = 0,5$, CH_3OH), 98 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,313 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 1,925 (м, 2H, CH_2); 2,161 (м, 2H, CH_2); 2,856 (м, 1H, CH); 7,238 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 159,13 (M 159,23). Енантіомерна чистота: 98 %, t_S 9,592; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak AS-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — ASH0CE-AV041—12. Мобільна фаза: гексан : ІРА : МеОН, 90 : 5 : 5. Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

(4R)-4-Фенілпентанітрил (**10**-(R)). Жовтувате масло. Вихід 60 %. $[\alpha]_D^{20} = -88,58$ ($c = 0,5$, CH_3OH), 98 % *ee*. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. ч., J , Гц): 1,313 (д, $J = 7$, 3H, CH_3); 1,925 (м, 2H, CH_2); 2,161 (м, 2H, CH_2); 2,856 (м, 1H, CH); 7,238 (м, 5H, C_6H_5). LC-MS: m/z 159,13 (M 159,23). Енантіомерна чистота: 98 %, t_R 11,345; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak AS-H

(250 × 4,6 мм, 5 мкм) — ASH0CE-AV041—12. Мобільна фаза: гексан : IPA : MeOH, 90 : 5 : 5. Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

До розчину (*R*)- або (*S*)-нітрилу **10** (35 г, 0,21 моль, 1 екв.) у 500 мл етанолу додавали 100 мл концентрованого водного аміаку і 3 г нікелю Ренея. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і через неї пропускали газоподібний аміак впродовж 10 хв. Далі суміш вакуумували і під'єднували до камери з воднем за тиску 1 атм. Реакцію відновлення проводили за умов перемішування протягом 24 год за кімнатної температури, після чого нікель Ренея обережно відфільтровували під потоком аргону. Фільтрат упарювали, залишок розчиняли у 500 мл МТБЕ та промивали тричі по 500 мл води. До органічного шару додавали по краплях 50 мл 4М розчину HCl в діоксані. Утворений осад відфільтровували, промивали МТБЕ і сушили у вакуумі. Отримано гідрохлорид аміну **12**.

(4*S*)-4-Фенілпентан-1-аміну гідрохлорид (**11**-(*S*)). Білий порошок. Вихід 70 %. $[\alpha]_D^{20} = +26,56$ ($c = 0,5$, CH₃OH), 99 % *ee*. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. ч., *J*, Гц): 1,169 (д, *J* = 7, 3H, CH₃); 1,34—1,44 (м, 2H, CH₂); 1,55 (м, 2H, CH₂); 2,675 (м, 3H, CH₂-CH); 7,208 (м, 5H, C₆H₅); 7,877 (ш, 3H, NH₃). LC-MS: *m/z* 163,17 (M 199,72). Енантіомерна чистота: 99 %, *t*S 11,524; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak OD-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — ODH0CE-VC059—1. Мобільна фаза: гексан (0,1% EDA) : IPA (0,1 % EDA), 90 : 10. Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

(4*R*)-4-Фенілпентан-1-аміну гідрохлорид (**11**-(*R*)). Білий порошок. Вихід 70 %. $[\alpha]_D^{20} = -25,90$ ($c = 0,5$, CH₃OH), 98 % *ee*. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. ч., *J*, Гц): 1,169 (д, *J* = 7, 3H, CH₃); 1,34—1,44 (м, 2H, CH₂); 1,55 (м, 2H, CH₂); 2,675 (м, 3H, CH₂-CH); 7,208 (м, 5H, C₆H₅); 7,877 (ш, 3H, NH₃). LC-MS: *m/z* 163,17 (M 199,72). Енантіомерна чистота: 99 %, *t*R 12,870; визначено хіральною ВЕРХ: колонка Chiralpak OD-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм) — ODH0CE-VC059—1. Мобільна фаза: гексан (0,1 % EDA) : IPA (0,1 % EDA), 90 : 10. Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

Висновки. У результаті дослідження розроблено ефективний та універсальний синтетичний підхід до одержання енантіомерно чистих β -метилфеніламінів і їх гомологів на основі методу кінетичного ензиматичного розділення рацемічних естерів 3-арилбутанових кислот. Ключовою стадією синтезу є ферментативне розділення за участю ліпази із *Burkholderia cepacia* (Amano PS), яке забезпечує високу енантіоселективність та відтворюваність процесу. Запропонований біокаталітичний підхід дає змогу ефективно отримувати енантіомерно чисті (*R*)- та (*S*)-арилкарбонові кислоти з високими хімічними виходами та енантіомерною чистотою понад 90 %. Подальше використання цих кислот як хіральних прекурсорів забезпечує синтез оптично чистих β -метилфеніламінів, а також їх гомологів — (*R*)- та (*S*)-3-фенілбутан-1-амінів і (*R*)- та (*S*)-4-фенілпентан-1-амінів. Усі стадії синтетичних перетворень не мали ознак рацемізації і відбувалися зі збереженням абсолютної конфігурації, що підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу. Слід зазначити, що (*R*)- та (*S*)-стереоізомери 3-фенілбутилметансульфонатів, фенілпентаннітрилів та 4-фенілпентан-1-амінів синтезовано та охарактеризовано вперше.

Отримані результати свідчать про широкий спектр застосування і високу методологічну цінність запропонованого підходу та відкривають перспективи його використання для цілеспрямованого синтезу численних хіральних аліфатично-арильних амінів, що є важливими структурними мотивами у фармацевтичній та медичній хімії.

Дослідження виконано в рамках відомчої тематики НАН України з виконання наукової роботи № 2.1.10.28-23 “Розробка методів синтезу та вивчення стереохімічної будови і властивостей потенційно біологічно активних сполук”, номер державної реєстрації № 0123U100681.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Cabré A., Verdaguer X., Riera A. Enantioselective synthesis of β -methyl amines *via* iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of *N*-sulfonyl allyl amines. *Adv. Synth. Catal.* 2019. **361**, № 18. P. 4196—4200. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900748>
2. Lin G.-Q., Zhang J.-G., Cheng J.-F. Overview of chirality and chiral drugs. *Chiral drugs: Chemistry and biological action*. John Wiley & Sons, Inc., 2011. P. 3—28. <https://doi.org/10.1002/9781118075647.ch1>
3. Ramesh P., Suman D., Reddy K.S.N. Asymmetric synthetic strategies of (*R*)-(-)-baclofen: An antispastic drug. *Synthesis*. 2018. **50**. P. 211—226. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590938>
4. Smilovic I. G., Cluzeau J., Richter F., Nerdinger S., Schreiner E., Laus G., Schottenberger H. Synthesis of enantiopure antiobesity drug lorcaserin. *Bioorg. Med. Chem.* 2018. **26**, № 9. P. 2686—2690. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.038>
5. Ornstein P.L., Zimmerman D. M., Arnold M. B., Bleisch T. J., Cantrell B., Simon R., Zarrinmayeh H., Baker S. R., Gates M., Tizzano J. P., Bleakman D., Mandelzys A., Jarvie K. R., Ho K., Deverill M., Kamboj R. K. Biarylpropylsulfonamides as novel, potent potentiators of 2-amino-3-(5-methyl-3-hydroxyisoxazol-4-yl)-propanoic acid (AMPA) receptors. *J. Med. Chem.* 2000. **43**, № 23. P. 4354—4358. <https://doi.org/10.1021/jm0002836>
6. Moe S.T., Shimizu S.M., Smith D.L., Van Wagenen B.C., DelMar E.G., Balandrin M.F., Chien Y.(E.), Raszkiewicz J.L., Artman L.D., Mueller A.L., Lobkovsky E., Clardy J. Synthesis, biological activity, and absolute stereochemical assignment of NPS 1392: a potent and stereoselective NMDA receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. **9**, № 14. P. 1915—1920. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00317-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00317-0)
7. Zhang J., Liu Ch., Wang X., Chen J., Zhang Z., Zhang W. Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -branched enamides for the synthesis of β -stereogenic amines. *Chem. Commun.* 2018. **54**. P. 6024—6027. <https://doi.org/10.1039/C8CC02798F>
8. Meng J., Li X.-H., Han Zh.-Y. 2017. Enantioselective hydroaminomethylation of olefins enabled by Rh/Brønsted acid relay catalysis. *Org. Lett.* **19**, № 5. P. 1076—1079. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00100>
9. Yilmaz H., Topal G., Cakmak R., Hosgoren H. Resolution of (\pm)- β -methylphenylethylamine by a novel chiral stationary phase for Pirkle-type column chromatography. *Chirality*. 2010. **22**, № 2. P. 252—257. <https://doi.org/10.1002/chir.20736>
10. Ma M., Feng W., Guo F., Yang Ch., Xia W. Photochemical studies on acyclic alkyl aromatic ketones in the solid state: asymmetric induction and increased chemoselectivity. *Tetrahedron*. 2012. **68**, № 43. P. 8875—8879. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.040>
11. Hebeisen P., Weiss U., Alker A., Staempfli A. Ring opening of cyclic sulfamidates with bromophenyl metal reagents: complementarity of sulfamidates and aziridines. *Tetrahedron Lett.* 2011. **52**, № 41. P. 5229—5233. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.123>
12. Fuchs C. S., Hollauf M., Meissner M., Simon R.C., Besset T., Reek J. N.H. Riethorst W., Zepeck F., Kroutilb W. Dynamic kinetic resolution of 2-phenylpropanal derivatives to yield β -chiral primary amines *via* bioamination. *Adv. Synth. Catal.* 2014. **356**, №10. P. 2257—2265. <https://doi.org/10.1002/adsc.201400217>
13. Deasy R.E., Brossat M., Moody T.S., Maguire A.R. Lipase catalysed kinetic resolutions of 3-aryl alkanolic acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2011. **22**, № 1. P. 47—61. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.12.019>
14. Kolodiazhnyi O.I., Kolodiazhna A.O., Faiziev O., Gurova Y. Enzymatic deracemization of fluorinated arylcarboxylic acids: Chiral enzymatic analysis and absolute stereochemistry using chiral HPLC. *Symmetry*. 2024. **16**, № 9. 1150. <https://doi.org/10.3390/sym16091150>
15. Колодяжна А.О., Фаїзієв 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>
16. Колодяжна А.О., Фаїзієв О.О. Фторовмісні 3-арилалканові кислоти. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали*: Вовк А.І. (ред.). Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 66—72.

Надійшла до редакції 16.02.2026

REFERENCES

1. Cabré, A., Verdaguer, X. & Riera, A. (2019). Enantioselective synthesis of β-methyl amines *via* iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of *N*-sulfonyl allyl amines. *Adv. Synth. Catal.*, 361, No. 18, pp. 4196-4200. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900748>
2. Lin, G.-Q., Zhang, J.-G. & Cheng, J.-F. (2011). Overview of chirality and chiral drugs. In: *Chiral drugs: Chemistry and biological action* (pp. 3-28). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118075647.ch1>
3. Ramesh, P., Suman, D. & Reddy, K. S. N. (2018). Asymmetric synthetic strategies of (*R*)-(-)-baclofen: An antispastic drug. *Synthesis*, 50, pp. 211-226. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590938>
4. Smilovic, I. G., Cluzeau, J., Richter, F., Nerdinger, S., Schreiner, E., Laus, G. & Schottenberger, H. (2018). Synthesis of enantiopure antiobesity drug lorcaserin. *Bioorg. Med. Chem.*, 26, No. 9, pp. 2686-2690. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.038>
5. Ornstein, P. L., Zimmerman, D. M., Arnold, M. B., Bleisch, T. J., Cantrell, B., Simon, R., Zarrinmayeh, H., Baker, S. R., Gates, M., Tizzano, J. P., Bleakman, D., Mandelzys, A., Jarvie, K. R., Ho, K., Deverill, M. & Kamboj, R. K. (2000). Biarylpropylsulfonamides as novel, potent potentiators of 2-amino-3-(5-methyl-3-hydroxyisoxazol-4-yl)-propanoic acid (AMPA) receptors. *J. Med. Chem.*, 43, No. 23, pp. 4354-4358. <https://doi.org/10.1021/jm0002836>
6. Moe, S. T., Shimizu, S. M., Smith, D. L., Van Wagenen, B. C., DelMar, E. G., Balandrin, M. F., Chien, Y.(E.), Raszkievicz, J. L., Artman L. D., Mueller, A. L., Lobkovsky, E. & Clardy, J. (1999). Synthesis, biological activity, and absolute stereochemical assignment of NPS 1392: a potent and stereoselective NMDA receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, No. 14, pp. 1915-1920. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00317-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00317-0)
7. Zhang, J., Liu, Ch., Wang, X., Chen, J., Zhang, Z. & Zhang, W. (2018). Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-branched enamides for the synthesis of β-stereogenic amines. *Chem. Commun.*, 54, pp. 6024-6027. <https://doi.org/10.1039/C8CC02798F>
8. Meng, J., Li, X.-H. & Han, Zh.-Y. (2017). Enantioselective hydroaminomethylation of olefins enabled by Rh/Brønsted acid relay catalysis. *Org. Lett.*, 19, No. 5, pp. 1076-1079. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00100>
9. Yilmaz, H., Topal, G., Cakmak, R. & Hosgoren, H. (2010). Resolution of (±)-β-methylphenylethylamine by a novel chiral stationary phase for Pirkle-type column chromatography. *Chirality*, 22, No. 2, pp. 252-257. <https://doi.org/10.1002/chir.20736>
10. Ma, M., Feng, W., Guo, F., Yang, Ch. & Xia, W. (2012). Photochemical studies on acyclic alkyl aromatic ketones in the solid state: asymmetric induction and increased chemoselectivity. *Tetrahedron*, 68, No. 43, pp. 8875-8879. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.040>
11. Hebeisen, P., Weiss, U., Alker, A. & Staempfli, A. (2011). Ring opening of cyclic sulfamidates with bromophenyl metal reagents: complementarity of sulfamidates and aziridines. *Tetrahedron Lett.*, 52, No. 41, pp. 5229-5233. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.123>
12. Fuchs, C. S., Hollauf, M., Meissner, M., Simon, R. C., Besset, T., Reek, J. N. H. Riethorst, W., Zepeck, F. & Kroutilb, W. (2014). Dynamic kinetic resolution of 2-phenylpropanal derivatives to yield β-chiral primary amines *via* bioamination. *Adv. Synth. Catal.*, 356, No. 10, pp. 2257-2265. <https://doi.org/10.1002/adsc.201400217>
13. Deasy, R. E., Brossat, M., Moody, T. S. & Maguire, A. R. (2011). Lipase catalysed kinetic resolutions of 3-aryl alkanolic acids. *Tetrahedron Asymmetry*, 22, No. 1, pp. 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.12.019>
14. Kolodiazhnyi, O. I., Kolodiazhna, A. O., Faiziiev, O. & Gurova, Y. (2024). Enzymatic deracemization of fluorinated arylcarboxylic acids: Chiral enzymatic analysis and absolute stereochemistry using chiral HPLC. *Symmetry*, 16, No. 9, 1150. <https://doi.org/10.3390/sym16091150>
15. Kolodiazhna, A. O., Faiziiev, O. & Kolodiazhnyi, O. I. (2023). Enzymatic kinetic deracemization of fluorine-containing 3-arylalkanoic acids. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No. 5, pp. 37-46 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.037>
16. Kolodiazhna, A. O. & Faiziiev, O. O. (2023). Fluorine-containing 3-arylalkanoic acids. In: Vovk A. I. (Ed.). *Bioactive compounds, new substances and materials* (pp. 66-72). Kyiv: Interservis (in Ukrainian).

Received 16.02.2026

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

O.O. Faiziev, <https://orcid.org/0009-0008-1417-6046>

D.V. Prisyazhnyuk, <https://orcid.org/0000-0003-3286-4316>

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

E-mail: anastask82@gmail.com

SYNTHESIS OF β -METHYLPHENYLAMINES ENANTIOMERS AND THEIR HOMOLOGUES USING KINETIC ENZYMATIC SEPARATION METHOD

The work developed a biocatalytic approach to the synthesis of enantiomerically pure β -methylphenylamines and their homologues based on the kinetic enzymatic resolution method. The key stage in the synthesis is the enzymatic resolution of racemic 3-arylbutanoic acid esters using *Burkholderia cepacia* lipase (Amano PS), which ensures high enantioselectivity. The obtained (*R*)- and (*S*)-arylcarboxylic acids were used as chiral precursors for the synthesis of optically pure β -methylphenylamines, as well as their homologues — (*R*)- and (*S*)-3-phenylbutan-1-amines and (*R*)- and (*S*)-4-phenylpentan-1-amines. All stages of the synthesis proceeded without racemization and with retention of the absolute configuration, as confirmed by physicochemical analytical methods. For the first time, stereoisomers of phenylpentanenitriles and 4-phenylpentan-1-amines were synthesized and characterized.

Keywords: *biocatalysis, arylcarboxylic acids, chiral methylphenylamines, lipase, enzymatic resolution, optical activity.*