

А. О. Ленкова (асп.), К. В. Гельмель (магистрант), Е. Э. Медникова (магистрант),  
В. В. Иванова (магистрант), А. В. Зорин (к.х.н., в.н.с.),  
В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

## ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ БИОКАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЦЕТИЛИРОВАНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,  
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств  
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347) 2431935, e-mail: chemist.518@mail.ru

A. O. Lenkova, K. V. Gelmel, E. E. Mednikova, V. V. Ivanova, A. V. Zorin, V. V. Zorin

## ENANTIOSELECTIVE BIOCATALYZED ACETYLATION OF RACEMIC AMINES

Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; ph. (347) 2431935, e-mail: chemist.518@mail.ru

Осуществлено энантиоселективное биокатализируемое ацетилирование рацемических аминов (1-циклопропилэтиламина, 4-метилпентан-2-амина, гексан-2-амина, октан-2-амина, 1-фенилэтиламина) этилацетатом в присутствии ферментных препаратов Novozym 435, Porcine Pancreas Lipase и Acylase I. Выход и оптическая чистота образующихся (*R*)-ацетамидов зависят от строения рацемических аминов и вида биокатализатора и лежат в пределах 21–95% при 35–99% *ee*. (*S*)-Энантиомеры остаточных аминов получены с выходами 16–33% и оптической чистотой 75–86% *ee*.

**Ключевые слова:** гексан-2-амин; 4-метилпентан-2-амин; октан-2-амин; парциальное ацетилирование; 1-фенилэтиламин; ферментные препараты; 1-циклопропилэтиламин; Acylase I; Novozym 435; Porcine Pancreas Lipase.

**Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности (№ 4.6451.2017/8.9).**

Энантиомерно чистые амины являются промежуточными продуктами в синтезе фармацевтических препаратов и алкалоидов. Они используются в химической, фармацевтической и агрохимической промышленности<sup>1–3</sup>.

Химические методы синтеза энантиомерно чистых 2-алкиламинов с высокой оптической чистотой связаны с многоступенчатыми превращениями<sup>4,5</sup>, поэтому ферментативно катализируемое кинетическое разделение рацемических аминов является перспективным методом синтеза энантиомерно чистых аминов<sup>6,7</sup>.

Дата поступления 29.05.18

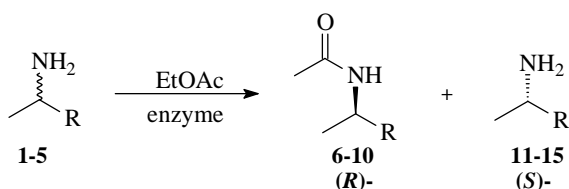
Enantioselective biocatalyzed acetylation of racemic amines (1-cyclopropylethylamine, 4-methylpentan-2-amine, hexane-2-amine, octane-2-amine, 1-phenylethylamine) ethyl acetate in the presence of enzyme preparations Novozym 435, Porcine Pancreas Lipase and Acylase I. The yield and optical purity of the resulting (*R*)-acetamides depend on the structure of racemic amines and the type of biocatalyst and lie between 21–95% at 35–99% *ee*. (*S*)-Enantiomers of residual amines were obtained with yields of 16–33% and an optical purity of 75–86% *ee*.

**Key words:** Acylase I; 1-cyclopropylethylamine; enzyme preparations; hexane-2-amine; 4-methylpentane-2-amine; Novozym 435; partial acetylation; 1-phenylethylamine; Porcine Pancreas Lipase; octane-2-amine.

**The work was supported by the Ministry of Education and Science of Russia within the framework of the basic part of the state task in the field of scientific activity (№4.6451.2017/8.9).**

Известно<sup>8</sup>, что иммобилизованная липаза на основе *Candida antarctica* (CAL-B) является универсальным катализатором ацилирования аминов в неводных средах. С помощью этого биокатализатора под действием различных ацильных доноров в органических растворителях (гексан, триэтиламин, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир) было осуществлено энантиоселективное ацилирование 2-бутиламина, 2-пентиламина, 2-гептиламина, 2-октиламина и 1-фенилэтиламина до соответствующих ацетамидов с выходами 25–75% и энантиомерным избытком до 98% *ee*<sup>2</sup>.

Нами была исследована возможность осуществления парциального ацетилирования рацемических аминов (1-циклопропилэтиламина, 4-метилпентан-2-амин, гексан-2-амин, октан-2-амин, 1-фенилэтиламина) под действием ацетилирующих агентов (этилацетат, винилацетат) в присутствии различных ферментных препаратов: липазы на основе *Candida antarctica* (CAL-B) (Novozym 435), липазы — Porcine Pancreas Lipase (PPL) и аминоксилызы I на основе *Aspergillus sp.* (Acylase I).



R = *cyclo*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> (**1**, **6**, **11**); *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (**2**, **7**, **12**); *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (**3**, **8**, **13**); *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**4**, **9**, **14**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**5**, **10**, **15**).

Установлено, что парциальное ацетилирование рацемических 1-циклопропилэтиламина (**1**), 4-метилпентан-2-амин (**2**), гексан-2-амин (**3**), октан-2-амин (**4**), 1-фенилэтиламина (**5**) этилацетатом в диэтиловом эфире при нормальных условиях (20–25 °C) в течение 120 ч при мольном соотношении реагентов (**1–5**):(EtOAc)=1:4 в присутствии ферментного препарата Novozym 435 приводит к образованию соответствующих (*R*)-ацетамидов (**6–10**) с высокой оптической чистотой. Максимальная оптическая чистота (*R*)-энантиомеров ацетамидов (**6–10**) достигает 88–99 % *ee* при протекании ацетилирования в течении 46 ч (табл. 1). С увеличением продолжительности ацетилирования оптическая чистота ацетамидов несколько снижается.

Смесь энантиомеров остаточных аминов **11–15** не удалось разделить с помощью энантиоселективной колонки Astec CHIRALDEX™ В-PM, поэтому для установления их энантиомерного состава после выделения аминов **11–15** колоночной хроматографией их ацилировали уксусным ангидридом. По данным энантиоселективного ГЖХ анализа полученных ацетамидов установлено, что остаточные (*1S*)-1-циклопропилэтиламин (**11**), (*2S*)-4-метилпентан-2-амин (**12**), (*2S*)-гексан-2-амин, (**13**), (*2S*)-октан-2-амин (**14**), (*1S*)-1-фенилэтиламин (**15**) образуются с оптической чистотой 86, 80, 75, 82 и 86 % *ee*, соответственно. По данным поляриметрических исследований для аминов **11–15** установлены отрицательные углы вращения, что характерно для (*S*)-энантиомеров<sup>9</sup>.

Парциальное ацетилирование соединений **1–5** этилацетатом в присутствии ферментного препарата PPL в аналогичных условиях при 46 ч приводит к образованию соответствующих (*R*)-энантиомеров ацетамидов **6–10** с меньшей оптической чистотой 35–85 % *ee* (табл. 1). Здесь при увеличении продолжительности парциального ацетилирования до 120 ч также наблюдается незначительное уменьшение оптической чистоты (*R*)-энантиомеров ацетамидов.

Энантиоселективное ацетилирование рацемических аминов **1–5** этилацетатом в присутствии ферментного препарата Acylase I удалось осуществить лишь для гексан-2-амин (**3**) и октан-2-амин (**4**). В течение 120 ч образуются *N*-[(1*R*)-1-метилпентил]ацетамид (**8**) и *N*-[(1*R*)-1-метилгептил]ацетамид (**9**) с высокими выходами и достаточно высоким энантиомерным избытком (табл. 1).

Парциальное ацетилирование 1-циклопропилэтиламина (**1**), 4-метилпентан-2-амин (**2**) и 1-фенилэтиламина (**5**) этилацетатом в присутствии ферментного препарата Acylase I при нормальных условиях (20–25 °C) в течение 216 ч не протекает. По-видимому, это связано с тем, что ферментный препарат Acylase I способен катализировать реакции с участием субстратов, имеющих нормальное строение углеводородного скелета.

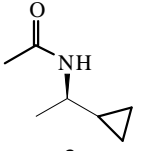
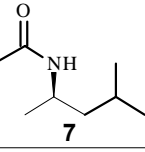
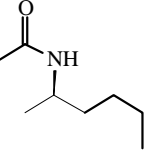
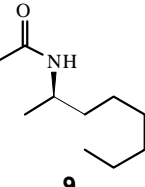
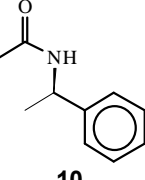
При использовании в качестве ацетилирующего агента винилацетата для ацетилирования аминов **1–5** в присутствии ферментных препаратов Novozym 435, Porcine Pancreas Lipase и Acylase I в аналогичных условиях образуются лишь рацемические смеси амидов **6–10**.

За ходом протекания реакций наблюдали хроматографически, используя заведомо синтезированные образцы рацемических ацетамидов **6–10** с применением энантиоселективной колонки Astec CHIRALDEX™ В-PM (30 м × 0.25 мм × 0.12 мкм), позволяющей разделять эти продукты на индивидуальные *R*- и *S*-энантиомеры.

Структура полученных соединений **1–15** была подтверждена методами ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Таким образом, в результате проведенных исследований показана возможность осуществления кинетического разделения рацемических аминов с применением биокатализаторов Porcine Pancreas Lipase и Acylase I. Выходы продуктов, полученных при энантиоселективном ацетилировании рацемических аминов **1–5** в присутствии Novozym 435 и их оптическая чистота в целом коррелируют с литературными данными<sup>2</sup>.

**Выходы и оптическая чистота ацетамидов 6–10 в реакциях парциального ацетилирования рацемических аминов 1–5 этилацетатом в диэтиловом эфире в присутствии различных ферментных препаратов,**  
 $\tau = 46 \text{ ч}^*$ ,  $\tau = 120 \text{ ч}^{**}$ ,  $t = 20\text{--}25 \text{ }^\circ\text{C}$ , мольное соотношение реагентов (1–5):(EtOAc)=1:4

(R)-Ацетамид	Ферментный препарат					
	Novozym 435, *		Porcine Pancreas Lipase, *		Acylase I, **	
	Выход, %	% ee	Выход, %	% ee <sup>a</sup>	Выход, %	% ee <sup>a</sup>
 <b>6</b>	57	95 <sup>a</sup>	52	73	–	–
 <b>7</b>	52	89 <sup>a</sup>	62	35	–	–
 <b>8</b>	21/71 <sup>b</sup> (48 ч) <sup>b</sup>	88 <sup>a</sup> /94.8 <sup>b</sup> (48 ч) <sup>b</sup>	74	69	86	77
 <b>9</b>	95/99 <sup>b</sup> (48 ч) <sup>b</sup>	97 <sup>a</sup> /96.2 <sup>b</sup> (48 ч) <sup>b</sup>	91	85	92	93
 <b>10</b>	70/71 <sup>b</sup> (48 ч) <sup>b</sup>	99 <sup>a</sup> /94 <sup>b</sup> /81.4 <sup>b</sup> (48 ч) <sup>b</sup>	63	84	–	–

<sup>a</sup> - по данным энантиоселективного ГЖХ анализа  
<sup>b</sup> - по данным поляриметрических исследований  
<sup>c</sup> - Davis. B., Durden D. *Synthetic communications*. –2001. –Vol. 31, № 4. – Pp. 569-578.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны в CDCl<sub>3</sub> на приборе Bruker AM-300 (300.13 МГц (<sup>1</sup>H) и 75.47 МГц (<sup>13</sup>C)) и Bruker AM-500 (600.30 МГц (<sup>1</sup>H) и 159.96 МГц (<sup>13</sup>C)). Химические сдвиги в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – относительно сигнала растворителя (77.0 м.д.). Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 300 °С, температура ионизационной камеры 250 °С. Анализ проводили, используя программированный температурный режим от 50 до 300 °С со скоростью 20 °С/мин, газ-носитель – гелий

(1.1 мл/мин). Хроматографический анализ проводили на аппаратно-программном комплексе на базе газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000.2» с ПИД. Использовали энантиоселективную колонку Astec CHIRALDEX™ В-PM (30 м × 0.25 мм × 0.12 мкм). Поляриметрические исследования осуществляли на автоматическом поляриметре AA-55 Optical Activity Ltd. (λ=589 нм) в этаноле.

Получение соответствующих оксимов и аминов 1–5 осуществляли по методикам <sup>10</sup>, <sup>11</sup>.

**(RS)-1-Циклопропилэтиламин (1).** Выход 23%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.38-0.43 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 0.46-0.52 м (1H, CH), 1.17-0.19 д (3H, CH<sub>3</sub>), 3.40-3.45 к (1H, CH–NH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 71 (4), 70 (85), 57 (9), 56 (14), 44 (100), 43 (25), 42 (24), 41 (19), 40 (5), 39 (14).

**(RS)-4-Метилпентан-2-амин (2).** Выход 48%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.91-0.92 д (6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.99-1.03 м (1H, CH), 1.09-1.11 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.37-1.42 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.98-2.04 м (1H, CH–NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 24.56 (1C, CH<sub>3</sub>), 25.02 (1C, CH<sub>3</sub>), 25.76 (1C, CH), 45.94 (1C, CH–NH<sub>2</sub>), 46.46 (1C, CH<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 101 (1), 86 (2), 69 (2), 58 (2), 57 (1), 45 (3), 43 (3), 44 (100), 43 (5), 42 (5), 39 (3).

**(RS)-Гексан-2-амин (3).** Выход 58%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.88-0.91 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.01-1.04 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.31 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.31-1.44 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.85-2.90 м (1H, CH–NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 14.07 (1C, CH<sub>3</sub>), 19.22 (1C, CH<sub>3</sub>), 24.83 (1C, CH<sub>2</sub>), 30.06 (1C, CH<sub>2</sub>), 42.09 (1C, CH<sub>2</sub>), 48.23 (1C, CH–NH<sub>2</sub>).

**(RS)-Октан-2-амин (4).** Выход 49%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.82-0.84 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.03-1.05 (3H, CH<sub>3</sub>), 1.23-1.43 м (10H, 5CH<sub>2</sub>), 4.06-4.13 м (4H, CH–NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 14.85 (1C, CH<sub>3</sub>), 20.80 (1C, CH<sub>3</sub>), 22.51 (1C, CH<sub>2</sub>), 26.19 (1C, CH<sub>2</sub>), 29.27 (1C, CH<sub>2</sub>), 31.49 (1C, CH<sub>2</sub>), 31.83 (1C, CH<sub>2</sub>), 46.60 (1C, CH–NH<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 128 (2), 113 (15), 71 (7), 59 (12), 58 (37), 44 (21), 43 (58), 42 (3), 41 (9), 40 (8), 39 (4), 32 (100).

**(RS)-1-Фенилэтиламин (5).** Выход 41%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.42-1.43 д (3H, CH<sub>3</sub>), 4.11-4.15 д (1H, CH–NH<sub>2</sub>), 7.17-7.20 т (2H, 2CHAr), 7.24-7.26 т (1H, 1CHAr), 7.32-7.38 м (2H, 2CHAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 25.17 (1C, CH<sub>3</sub>), 51.13 (1C, CH), 125.73 (2C, 2CHAr), 125.90 (1C, CHAr), 126.94 (2C, 2CHAr), 147.00 (1C, CAr). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 107 (8), 106 (100), 79 (34), 78 (6), 77 (20), 53 (9), 51 (11), 44 (20), 43 (8), 42 (16).

**Методика парциального ацетилирования рацемических аминов 1-5 этилацетатом в присутствии различных ферментных препаратов.**

К 0.38 ммоль рацемического амина **1–5** в 2 мл диэтилового эфира при нормальных условиях (20–25 °С) добавляли 1.52 ммоль этилацетата и 10% ферментного препарата Novozym 435 (или PPL, Acylase I) от количества субстрата. Протекание реакции контролировали с использованием энантиоселективной газожидкостной хроматографии. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан-этилацетат, 9:1→2:1). Выходы (1S)-1-циклопропилэтиламина (**11**), (2S)-4-метилпентан-2-амин (**12**), (2S)-гексан-2-амин (**13**), (2S)-октан-2-амин (**14**), (1S)-1-фенилэтиламина (**15**) составили 26, 28, 19, 16 и 33 %, соответственно. Для осуществления энантиоселективного газохроматографического анализа

и установления энантиомерного состава остаточных аминов их ацилировали уксусным ангидридом по методике <sup>12</sup>.

**N-[(1R)-1-Циклопропилэтил]ацетамид (6).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.18-0.25 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 0.41-0.48 м (1H, CH), 0.69-0.73 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.54 с (3H, CH<sub>3</sub>) 3.41-3.48 к (1H, CH–NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 112 (14), 98 (32), 85 (16), 84 (57), 70 (100), 57 (41), 44 (83), 43 (72), 42 (33), 41 (32), 39 (18).

**N-[(1R)-1,3-Диметилбутил]ацетамид (7).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.89-0.93 т (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.10-1.12 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.18-1.33 м (1H, CH), 1.59-1.7 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.94 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.03-4.13 м (1H, CH–NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 19.89 (1C, CH<sub>3</sub>), 22.20 (2C, 2CH<sub>3</sub>), 22.68 (1C, CH<sub>3</sub>), 23.24 (1C, CH), 43.15 (1C, CH–NH), 44.98 (1C, CH<sub>2</sub>), 170.18 (1C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 143 (1), 128 (2), 100 (5), 87 (19), 86 (46), 69 (6), 60 (11), 58 (10), 44 (100), 43 (25), 42 (7), 41 (10).

**N-[(1R)-1-Метилпентил]ацетамид (8).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.85-0.88 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.09-1.13 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.20-1.26 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.21-1.28 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.27-2.30 м (3H, CH<sub>3</sub>), 3.71-3.74 м (1H, CH–NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 14.14 (1C, CH<sub>3</sub>), 20.47 (1C, CH<sub>3</sub>), 22.46 (1C, CH<sub>2</sub>), 22.47 (1C, CH<sub>3</sub>), 28.08 (1C, CH<sub>2</sub>), 36.19 (1C, CH<sub>2</sub>), 46.31 (1C, CH), 171.33 (1C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 114 (2), 87 (5), 86 (30), 60 (7), 58 (6), 55 (4), 44 (100), 43 (43), 42 (14), 41 (15), 39 (9).

**N-[(1R)-1-Метилгептил]ацетамид (9).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.85-0.88 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13-1.14 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.22-1.33 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.44-1.48 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.99 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.04-4.09 (1H, CH–NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 14.06 (1C, CH<sub>3</sub>), 19.63 (1C, CH<sub>3</sub>), 22.49 (1C, CH<sub>2</sub>), 23.36 (1C, CH<sub>3</sub>), 25.35 (1C, CH<sub>2</sub>), 28.75 (1C, CH<sub>2</sub>), 31.83 (1C, CH<sub>2</sub>), 35.55 (1C, CH<sub>2</sub>), 43.90 (1C, CH–NH), 168.15 (1C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 142 (2), 128 (3), 114 (7), 87 (12), 86 (59), 60 (15), 58 (6), 55 (6), 44 (100), 43 (22), 42 (6), 41 (10).

**N-[(1R)-1-Фенилэтил]ацетамид (10).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.47-1.49 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.11-5.14 м (1H, CH–NH), 7.17-7.28 м (2H, 2CHAr), 7.32-7.46 м (3H, 2CHAr, CHAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 20.95 (1C, CH<sub>3</sub>), 21.20 (1C, CH<sub>3</sub>), 48.32 (1C, CH–NH), 127.31 (2C, 2CHAr), 127.58 (1C, CHAr), 127.94 (2C, 2CHAr), 147.27 (1C, CAr), 171.21 (1C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$ , %): 163 (30), 148 (19), 120 (32), 106 (100), 104 (34), 79 (21), 77 (23), 44 (19), 43 (30), 42 (21).

## Литература

1. Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer B., Kessler M., Sturmer R., Zelinski T. Industrial methods for the production of optically active intermediates // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2004.— V.43.— Pp.788-824. DOI:10.1002/anie.200300599.
2. Davis B., Durden D. Resolution of chiral aliphatic and arylalkyl amines using immobilized *Candida Antarctica* lipase and isolation of their *R*- and *S*-enantiomers // *Synthetic communications.*— 2001.— V 31, №4.— Pp.569-578. DOI:10.1081/SCC-100000584.
3. Juaristi E., Leon-Romo J.L., Reyes A., Escalante J. Recent applications of  $\alpha$ -phenylethylamine ( $\alpha$ -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 3:  $\alpha$ -PEA as chiral auxiliary. Part 4:  $\alpha$ -PEA as chiral reagent in the stereo differentiation of prochiral substrates // *Tetrahedron: Asymmetry.*— 1999.— V.10.— Pp. 2441-2495. DOI:10.1016/S0957-4166(99)00242-6.
4. Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* // John Wiley & Sons: New York.— 1994.— 378 p.
5. Acs M., Szili T., Fogassy E. New Method of Optical Activation for Racemic Bases // *Tetrahedron Lett.*— 1991.— V.32, №49.— Pp. 7325-7328. DOI:10.1016/0040-4039(91)80510-D.
6. Juaristi E., Escalante J., Leon-Romo J.L., Reyes A. Recent applications of  $\alpha$ -phenylethylamine ( $\alpha$ -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 1: Incorporation in chiral catalysts. Part 2:  $\alpha$ -PEA and derivatives as resolving agents // *Tetrahedron: Asymmetry.*— 1998.— V.9.— Pp.715-740. DOI:10.1016/S0957-4166(98)00058-5.
7. Torres-Gavilan A., Escalante B., Regla I., Lopez-Munguia A., Castillo E. «Easy-on, easy-off» resolution of chiral 1-phenylethylamine catalyzed by *Candida antarctica* lipase B // *Tetrahedron: Asymmetry.*— 2007.— V.18, №22.— Pp.2621-2624. DOI:10.1016/j.tetasy.2007.10.045.
8. Gonz J., Gotor V., Rebollo F. Kinetic resolution of ( $\pm$ )-*trans*- and ( $\pm$ )-*cis*-2-phenylcyclopentanamine by CAL B-catalyzed aminolysis of esters: the key role of the leaving group // *Tetrahedron: Asymmetry.*— 2004.— V.15, №3.— Pp.481-488. DOI:10.1016/j.tetasy.2003.11.013.
9. Каталог фирмы Sigma-Aldrich, Inc. «(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamine». Электронный ресурс, режим доступа: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/77869>.
10. Campbell K.N., Chaput E. P. The reaction of grignard reagents with oximes. The action of aryl grignard reagents with mixed ketoximes // *J. Org. Chem.*— 1943.— V.8.— Pp.99-102. DOI:10.1021/jo01189a015.
11. Lyle R.E., Troscianiec H.J. The rearrangement of oximes on reduction with lithium aluminum hydride // *J. Org. Chem.*— 1955.— V.12.— Pp.1757. DOI:10.1021/jo01364a025.
12. Препаративная органическая химия / под ред. Вульфсона Н.С.— М.: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1959.— С.389.

## References

1. Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer B., Kessler M., Sturmer R., Zelinski T. [Industrial methods for the production of optically active intermediates]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, vol.43, pp.788-824. DOI:10.1002/anie.200300599.
2. Davis B., Durden D. [Resolution of chiral aliphatic and arylalkyl amines using immobilized *Candida Antarctica* lipase and isolation of their *R*- and *S*-enantiomers]. *Synthetic communications*, 2001, vol.31, no.4, pp.569-578. DOI:10.1081/SCC-100000584.
3. Juaristi E., Leon-Romo J. L., Reyes A., Escalante J. [Recent applications of  $\alpha$ -phenylethylamine ( $\alpha$ -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 3:  $\alpha$ -PEA as chiral auxiliary. Part 4:  $\alpha$ -PEA as chiral reagent in the stereo differentiation of prochiral substrates]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, vol.10, pp.2441-2495. DOI:10.1016/S0957-4166(99)00242-6.
4. Noyori R. [Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis]. New York, John Wiley&Sons, 1994, 378 p.
5. Acs M., Szili T., Fogassy E. [New Method of Optical Activation for Racemic Bases]. *Tetrahedron Lett.*, 1991, vol.32, no.49, pp.7325-7328. DOI:10.1016/0040-4039(91)80510-D.
6. Juaristi E., Escalante J., Leon-Romo J.L., Reyes A. [Recent applications of  $\alpha$ -phenylethylamine ( $\alpha$ -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 1: Incorporation in chiral catalysts. Part 2:  $\alpha$ -PEA and derivatives as resolving agents]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, vol.9, pp.715-740. DOI:10.1016/S0957-4166(98)00058-5.
7. Torres-Gavilan A., Escalante B., Regla I., Lopez-Munguia A. and Castillo E. [«Easy-on, easy-off» resolution of chiral 1-phenylethylamine catalyzed by *Candida antarctica* lipase B]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, vol.18, no.22, pp.2621-2624. DOI:10.1016/j.tetasy.2007.10.045.
8. Gonz J., Gotor V., Rebollo F. [Kinetic resolution of ( $\pm$ )-*trans*- and ( $\pm$ )-*cis*-2-phenylcyclopentanamine by CAL B-catalyzed aminolysis of esters: the key role of the leaving group]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, vol.15, no.3, pp.481-488. DOI:10.1016/j.tetasy.2003.11.013.
9. [The company's catalog Sigma-Aldrich, Inc. «(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamine»] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/77869>.
10. Campbell K.N., Chaput E. P. [The reaction of grignard reagents with oximes. The action of aryl grignard reagents with mixed ketoximes]. *J. Org. Chem.*, 1943, vol.8, pp.99-102. DOI:10.1021/jo01189a015.
11. Lyle R.E., Troscianiec H.J. [The rearrangement of oximes on reduction with lithium aluminum hydride]. *J. Org. Chem.*, 1955, vol.12, pp.1757. DOI:10.1021/jo01364a025.
12. *Preparativnaya organicheskaya khimiya* [Preparative Organic Chemistry]. Ed. Vul'fson N.S. Moscow, Gosudarstvennoe nauchno-tekhnicheskoe izdatel'stvo khimicheskoi literatury Publ., 1959, p.389.