

А. О. Ленкова (асп.), А. И. Масленников (магистрант), А. В. Зорин (к.х.н., в.н.с.),
В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

ФЕРМЕНТАТИВНОЕ КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ 2-ГИДРОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ

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, A. I. Maslennikov, A. V. Zorin, V. V. Zorin

ENZYMATIC KINETIC RESOLUTION OF RACEMIC 2-HYDROXYCARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ALKYL ETHERS

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

Исследована возможность осуществления ферментативного кинетического разделения 2-гидроксикарбонных кислот и их алкиловых эфиров методами ферментативно катализируемой этерификации и парциального гидролиза в присутствии ферментных препаратов липаз. Установлено, что ферментативно катализируемая этерификация 2-гидроксипропионовой и гидроксибензилуксусной кислот пропиловым, бутиловым и амиловым спиртами в течение 72 ч при 20–25 °С в присутствии ферментного препарата Novozym 435 приводит к образованию соответствующих алкиловых эфиров *S*(–)-2-гидроксикарбонных кислот с выходами 5–71 % и оптической чистотой 11–68 % *ee*. Ферментативно катализируемая этерификация 2-гидроксимасляной кислоты бутиловым и амиловым спиртами в тех же условиях протекает с большей скоростью, но при этом образуются рацемические алкиловые эфиры 2-гидроксимасляной кислоты с выходами 90 и 98 %. Парциальный гидролиз алкиловых эфиров 2-гидроксипропионовой, 2-гидроксимасляной и гидроксибензилуксусной кислот в течение 72 ч при 65–70 °С приводит к образованию соответствующих 2*R*-гидроксикарбонных кислот с низкими выходами (4–23 %) и оптической чистотой (3–12 % *ee*) и остаточных *S*-энантиомеров алкиловых эфиров 2-гидроксикарбонных кислот с выходами 3–21 % (2–11 % *ee*). Парциальный гидролиз и ферментативно катализируемая этерификация рацемических 2-гидроксикарбонных кислот и их производных в присутствии ферментного препарата Porcine Pancreas Lipase в тех же условиях протекает неселективно и с низкой скоростью.

The possibility of the enzymatic kinetic resolution of 2-hydroxycarboxylic acids and their alkyl esters by the methods of enzymatically catalyzed esterification and partial hydrolysis in the presence of enzyme preparations of lipases was investigated. It was found that enzymatically catalyzed esterification of 2-hydroxypropionic and hydroxyphenylacetic acids with propyl, butyl and amyl alcohols for 72 hours at 20–25 °C in the presence of Novozym 435 enzyme preparation results in the formation of the corresponding alkyl esters *S*(–)-2-hydroxycarboxylic acids with yields of 5–71 % and an optical purity of 11–68 % *ee*. Enzymatically catalyzed esterification of 2-hydroxybutyric acid with butyl and amyl alcohols under the same conditions proceeds at a higher rate, but racemic alkyl esters of 2-hydroxybutyric acid with yields of 90 and 98 % are formed. The partial hydrolysis of 2-hydroxypropionic alkyl esters, 2-hydroxybutyric acid and hydroxyphenylacetic acid for 72 hours at 65–70 °C leads to the formation of the corresponding 2*R*-hydroxycarboxylic acids with low yields (4–23 %) and optical purity (3–12 % *ee*) and residual *S*-enantiomers of alkyl ethers 2-hydroxycarboxylic acids with yields of 3–21 % (2–11 % *ee*). Partial hydrolysis and enzymatically catalyzed esterification of racemic 2-hydroxycarboxylic acids and their derivatives in the presence of the enzyme preparation Porcine Pancreas Lipase under the same conditions proceeds unselectively and at a low rate.

Дата поступления 28.09.18

Ключевые слова: алкиловые эфиры 2-гидроксикарбоновых кислот; 2-гидроксимасляная кислота; 2-гидроксипропионовая кислота; гидроксифенилуксусная кислота; частичный гидролиз; ферментативно катализируемая этерификация; ферментативное кинетическое разделение; ферментные препараты; 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).

Энантимерно чистые 2-гидроксикарбоновые кислоты являются ценными строительными блоками в синтезе биологически активных соединений ^{1–5}.

Оптически чистые *R*- и *S*-производные 2-гидроксипропионовой кислоты используются в производстве лекарственных препаратов и полимолочной кислоты ^{3–5}. *R*-(-)-Гидроксифенилуксусная кислота используется в качестве предшественника для получения пенициллина ⁶, цефалоспорина ⁷ и лекарств против ожирения ⁸. *S*-Энантиомер гидроксифенилуксусной кислоты применяется в синтезе замещенных циклопентенонов и коммерческих лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты ⁹, поэтому разработка эффективных методов синтеза *R*- и *S*-энантиомеров 2-гидроксикарбоновых кислот и их производных является актуальной задачей.

Существует множество методов получения оптически активных 2-гидроксикарбоновых кислот (биокатализ, химический синтез) ^{10–20}.

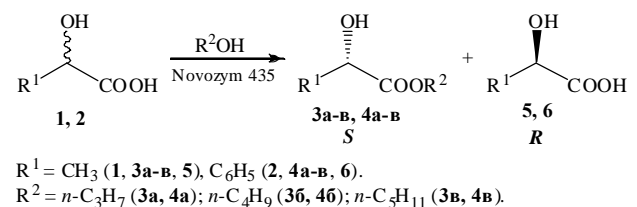
Нами была исследована возможность осуществления реакции энантиоселективной ферментативно катализируемой этерификации рацемических 2-гидроксикарбоновых кислот алкиловыми спиртами в присутствии ферментных препаратов липаз – на основе *Candida Antarctica* lipase B (CAL-B) – Novozym 435 и Porcine Pancreas Lipase (PPL).

Установлено, что ферментативно катализируемая этерификация рацемических 2-гидроксипропионовой **1** и гидроксифенилуксусной **2** кислот при нормальных условиях (20–25 °С) в гексане (или диэтиловом эфире) алкиловыми спиртами (пропиловым, бутиловым и амиловым) в течение 72 ч в присутствии ферментного препарата Novozym 435 приводит к преимущественному образованию соответствующих

Key words: alkyl esters of 2-hydroxycarboxylic acids; enzymatic kinetic resolution; enzymatically catalyzed esterification; enzyme preparations; 2-hydroxybutyric acid; hydroxyphenylacetic acid; 2-hydroxypropionic acid; Novozym 435; partial hydrolysis; Porcine Pancreas Lipase.

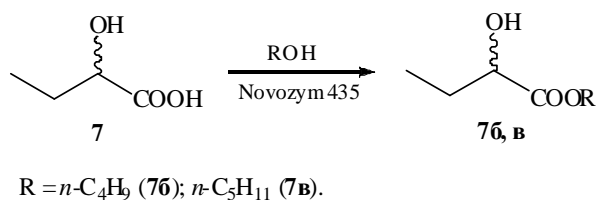
The work was supported by the Ministry of Education and Science of Russia within the framework of the basic part of the state task in the field of scientific activity (№4.6451.2017/8.9).

щих алкиловых эфиров *S*-(-)-2-гидроксипропионовой (**3а-в**) и *S*-(-)-гидроксифенилуксусной кислот (**4а-в**) с выходами 5–71 % и оптической чистотой 11–68 % *ee* (табл. 1).



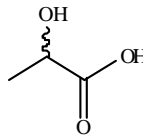
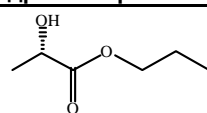
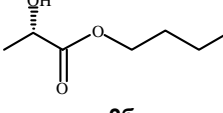
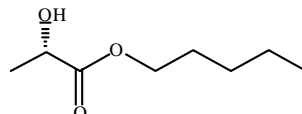
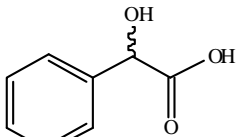
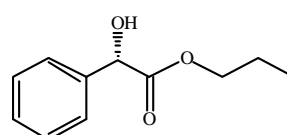
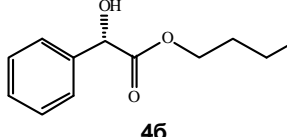
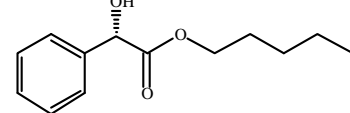
При этом выходы остаточных *R*-энантиомеров 2-гидроксипропионовой и гидроксифенилуксусной кислот составили 5–68 % (9–67 % *ee*).

Однако при этерификации 2-гидроксимасляной кислоты **7** бутиловым и амиловым спиртами в тех же условиях образуются рацемические алкиловые эфиры 2-гидроксимасляной кислоты **7б, в**.



Следует отметить, что в изученных условиях реакция этерификации 2-гидроксимасляной кислоты **7** протекает существенно быстрее, чем 2-гидроксипропионовой **1** и гидроксифенилуксусной **2** кислот. В течение 1 ч реакции выход бутилового эфира 2-гидроксимасляной кислоты **7б** составляет 67%, а через 4 ч – 98% (табл. 2). При этом образование амилового эфира 2-гидроксимасляной кислоты **7в** протекает со сравнительно низкой скоростью и в течение 4 ч его выход составляет лишь 25%, но через 72 ч его выход достигает 90% (табл. 2).

Выходы и оптическая чистота алкиловых эфиров *S*-(-)-2-гидроксикарбоновых кислот (3а-в, 4а-в) в реакциях ферментативно катализируемой этерификации *RS*-2-гидроксикарбоновых кислот (1, 2) пропиловым, бутиловым и амиловым спиртами в гексане или диэтиловом эфире* в присутствии ферментного препарата Novozym 435, $t=20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau=72\text{ ч}$

Субстрат	Алкиловый эфир <i>S</i> -(-)-2-гидроксикарбоновой кислоты	Выход, %	ee ^{а,б} , %
 1	 3а	26	32 ^а /28 ^б
	 3б	63	68 ^а /66 ^б
	 3в	5	16 ^а
 2	 4а	43*	21 ^а
	 4б	71*	32 ^а
	 4в	15*	11 ^а

^а – по данным энантиоселективного ГЖХ анализа

^б – по данным поляризметрических исследований.

Таблица 2

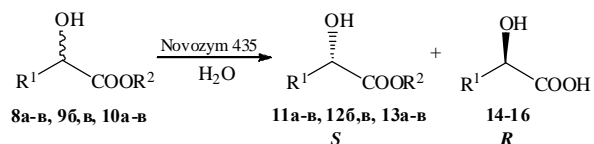
Выход алкиловых эфиров *RS*-2-гидроксимасляной кислоты (7б, в) в реакциях ферментативно катализируемой этерификации *RS*-2-гидроксимасляной кислоты (7) бутиловым и амиловым спиртами в гексане в присутствии ферментного препарата Novozym 435, $t=20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau=72\text{ ч}$

Время, ч	Выход, %	
	7б	7в
1	67	9
2	82	17
4	98	25
6	-	39
24	-	77
48	-	81
72	-	90
96	-	89

В реакциях ферментативно катализируемой этерификации 2-гидроксикарбоновых кислот (1, 2, 7) алкиловыми спиртами в присут-

ствии ферментного препарата PPL, в тех же условиях образуются рацемические алкиловые эфиры 2-гидроксикарбоновых кислот с низкими выходами.

Нами также исследована возможность осуществления ферментативного кинетического разделения рацемических алкиловых эфиров 2-гидроксикарбоновых кислот (8а-в, 9б, в, 10а-в) путем их парциального гидролиза в присутствии ферментных препаратов Novozym 435 и PPL.



R¹ = CH₃ (8а-в, 11а-в, 14), C₂H₅ (9б, в, 12б, в, 15), C₆H₅ (10а-в, 13а-в, 16).
R² = *n*-C₃H₇ (8а, 10а, 11а, 13а); *n*-C₄H₉ (8б-13б); *n*-C₅H₁₁ (8в-13в).

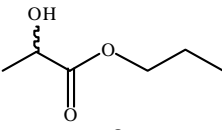
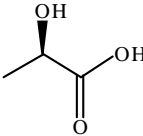
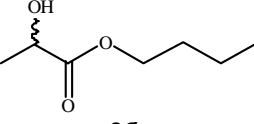
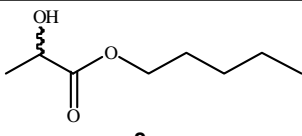
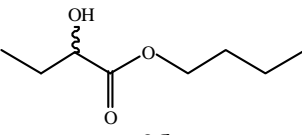
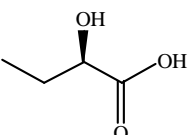
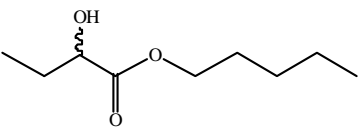
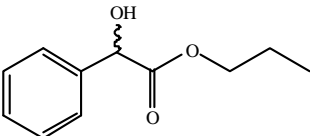
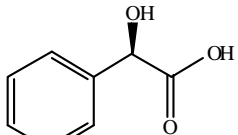
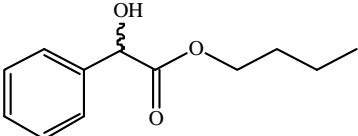
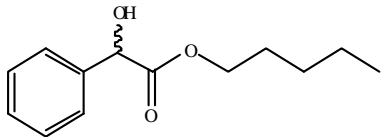
Установлено, что гидролиз рацемических алкиловых эфиров (пропилового, бутилового

и амилового) 2-гидроксикарбоновых кислот (2-гидроксипропионовой (**8а-в**), 2-гидроксимасляной (**9б,в**) и гидроксифенилуксусной (**10а-в**)) при 65–70 °С в смеси ацетонитрила и дистиллированной воды в объемном соотношении 1:3 в течение 72 ч приводит к преимущественному образованию *R*-энантимеров 2-гидроксикарбоновых кислот (2*R*-гидроксипропи-

новой **14**, 2*R*-гидроксимасляной **15** и 2*R*-гидроксифенилуксусной **16**) с низкими выходами и оптической чистотой (табл. 3), и соответствующих остаточных *S*-энантимеров алкиловых эфиров 2-гидроксикарбоновых кислот (**11а-в**, **12б,в**, **13а-в**) с выходами 3–21 % (2–11 % *ee*), соответственно.

Таблица 3

Выходы и оптическая чистота 2*R*-гидроксикарбоновых кислот (14-16) в реакциях парциального гидролиза алкиловых эфиров *RS*-2-гидроксикарбоновых кислот (8а-в, 9б,в, 10а-в) в присутствии ферментного препарата Novozym 435, *t*=65–70 °С, (CH₃CN)/(H₂O)=1:3 (объемн.), *τ*=72 ч

Субстрат	2 <i>R</i> -Гидроксикарбоновая кислота	Выход, %	<i>ee</i> *, %
 8а	 14	16	7
 8б		22	12
 8в		4	5
 9б	 15	23	9
 9в		5	3
 10а	 16	8	6
 10б		18	10
 10в		4	3

* – по данным энантиоселективного ГЖХ анализа.

Как и в случае энантиоселективной ферментативно катализируемой этерификации, при осуществлении гидролиза рацемических алкиловых эфиров 2-гидроксикарбоновых кислот (**8a-в**, **9b**, **10a-в**) в присутствии ферментного препарата PPL реакция протекает неселективно и с низкой скоростью, с образованием рацемических 2-гидроксикарбоновых кислот с низкими выходами (до 4%).

Таким образом, в изученных условиях при осуществлении ферментативно катализируемых реакций парциального гидролиза и этерификации рацемических 2-гидроксикарбоновых кислот и их алкиловых эфиров в присутствии ферментного препарата Novozym 435 удается получить *R*- и *S*-2-гидроксикарбоновые кислоты и их алкиловые эфиры с энантиомерной чистотой до 68% *ee* и выходом до 71%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C записаны в CDCl_3 и D_2O на приборах Bruker AM-300 [300.13 МГц (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] и Bruker AM-500 [600.30 МГц (^1H) и 159.96 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР ^{13}C — относительно сигнала растворителя (77.0 м.д.). Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ). Хроматографический анализ продуктов проводили на программно-аппаратном комплексе Хроматэк-Кристалл 5000.2 с ПИД, газ-носитель — гелий (1.1 мл/мин), энантиоселективная колонка Astec CHIRALDEXTM В-PM (30 м × 0.25 мм × 0.12 мкм). Удельное вращение полученных продуктов измеряли на автоматическом поляриметре AA-55 Optical Activity Ltd. ($\lambda=589$ нм). Стандартная величина удельного вращения бутилового эфира *S*-(-)-2-гидроксипропионовой кислоты $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ ²¹.

Рацемические 2-гидроксипропионовую и 2-гидроксимасляную кислоты **1,2** получали из соответствующих 2-бромкарбоновых кислот по методике²². Синтез рацемической гидроксифенилуксусной кислоты **7** осуществляли из дихлорацетофенона в две стадии по методике²³.

RS-2-Гидроксипропионовая кислота 1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.23 к (1H, CHOH , J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 19.14 (1C, CH_3), 66.28 (1C, CHOH), 178.42 (1C, COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 55 (1), 47 (1), 46 (3), 45 (100), 44 (4), 43 (12), 42 (2), 41 (1), 32 (4), 30 (1).

RS-2-Гидроксимасляная кислота 2. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.68-1.93 м (2H, CH_2), 4.21-4.24 м (1H, CHOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 8.90 (1C, CH_3), 27.09 (1C, CH_2), 71.17 (1C, CHOH), 179.23 (1C, COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 60 (4), 59 (100), 58 (7), 57 (4), 45 (6), 43 (4), 41 (27), 39 (5), 31 (59), 30 (4).

RS-Гидроксифенилуксусная кислота 7. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.27 с (1H, CHOH), 7.35-7.39 м (1H, CHAr), 7.45-7.48 м (2H, 2CHAr), 8.07-8.10 м (2H, 2CHAr). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 72.57 (1C, CHOH), 126.57 (2C, 2CHAr), 128.49 (2C, 2CHAr), 128.72 (1C, CHAr), 128.81 (1C, CAr), 211.40 (1C, COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 152 (7), 108 (9), 107 (100), 105 (8), 79 (75), 78 (8), 77 (56), 51 (19), 50 (7), 39 (6).

Методика ферментативно катализируемой этерификации **RS-2-гидроксикарбоновых кислот 1, 2, 7** алкиловыми спиртами в присутствии Novozym 435. К 0.56 ммоль 2-гидроксикарбоновой кислоты (**1, 2, 7**) в 2 мл гексана (или диэтилового эфира при проведении реакции с гидроксифенилуксусной кислотой) при нормальных условиях (20–25 °С) добавляли 2.5 ммоль пропилового спирта (или бутилового, амилового) и 20 мг ферментного препарата. Протекание реакции контролировали методом энантиоселективной газожидкостной хроматографии.

Пропиловый эфир S-(-)-2-гидроксипропионовой кислоты 3a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.35 д (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.53-1.67 м (2H, CH_2), 4.05-4.09 м (2H, CH_2O), 4.17-4.24 м (1H, CHOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 10.08 (1C, CH_3), 21.83 (1C, CH_3), 25.69 (1C, CH_2), 64.51 (1C, CHOH), 66.89 (1C, CH_2O), 174.68 (1C, COO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 75 (5), 59 (2), 56 (1), 46 (3), 45 (100), 44 (4), 43 (28), 42 (3), 41 (12), 39 (3).

Бутиловый эфир S-(-)-2-гидроксипропионовой кислоты 3b. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.24-1.39 м (2H, CH_2), 1.41 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.43-1.67 м (2H, CH_2), 4.16-4.20 м (1H, CHOH), 4.25 т (2H, CH_2O , J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 13.23 (1C, CH_3), 20.35 (1C, CH_2), 22.37 (1C, CH_3), 32.06 (1C, CH_2), 64.82 (1C, CH_2O), 67.43 (1C, CHOH), 174.83 (1C, COO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 85 (8), 75 (4), 57 (22), 56 (13), 55 (4), 45 (100), 44 (3), 43 (7), 41 (20), 39 (3).

Амиловый эфир S(-)-2-гидроксипропионовой кислоты 3в. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.17-1.65 м (6H, 3CH_2), 1.36 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 4.10-4.15 м (2H, CH_2O), 4.17-4.24 м (1H, CHON). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.24 (1C, CH_3), 21.11 (1C, CH_3), 22.77 (1C, CH_2), 29.35 (1C, CH_2), 30.68 (1C, CH_2), 65.31 (1C, CH_2O), 69.33 (1C, CHON), 175.43 (1C, COO).

Пропиловый эфир S(-)-гидроксифенилуксусной кислоты 4а. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 108 (10), 107 (100), 105 (8), 79 (69), 78 (7), 77 (40), 51 (11), 43 (13), 41 (11), 39 (7).

Бутиловый эфир S(-)-гидроксифенилуксусной кислоты 4б. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.21-1.58 м (4H, 2CH_2), 4.13-4.18 м (2H, CH_2O), 5.14 с (1H, CHON), 7.26-7.66 м (5H, 5CHAr). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 13.58 (1C, CH_3), 18.86 (1C, CH_2), 30.41 (1C, CH_2), 65.91 (1C, CH_2), 72.79 (1C, CH), 126.48 (2C, 2CHAr), 128.27 (1C, CHAr), 128.48 (2C, 2CHAr), 138.47 (1C, CAr), 173.74 (1C, COO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 208 (2), 108 (8), 107 (100), 105 (7), 89 (1), 80 (4), 79 (59), 78 (6), 77 (36), 63 (2).

Амиловый эфир S(-)-гидроксифенилуксусной кислоты 4в. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 222 (3), 108 (9), 107 (100), 105 (4), 79 (34), 77 (16), 51 (3), 43 (13), 41 (6), 39 (3).

Бутиловый эфир RS-2-гидроксимасляной кислоты 7б. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 85 (8), 60 (4), 59 (100), 58 (4), 57 (19), 56 (7), 44 (11), 43 (3), 41 (25), 39 (4).

Амиловый эфир RS-2-гидроксимасляной кислоты 7в. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$, %): 99 (5), 71 (8), 70 (9), 59 (100), 55 (6), 44 (5), 43 (32), 42 (7), 41 (25), 36 (6).

Рацемические алкиловые эфиры 2-гидроксикарбоновых кислот (**8а-в**, **9б,в**, **10а-в**) синтезировали по методике ²⁴.

Методика парциального гидролиза алкиловых эфиров RS-2-гидроксикарбоновых кислот (8а-в, 9б,в, 10а-в) в присутствии Novozym 435. К 3 ммольям алкилового эфира RS-2-гидроксикарбоновой кислоты (**8а-в**, **9б,в**, **10а-в**) при 65–70 °С в смеси ацетонитрила и дистиллированной воды в объемном соотношении 1:3, добавляли 50 мг ферментного препарата. Протекание реакции контролировали методом энантиоселективной газожидкостной хроматографии.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **14-16** удовлетворительно совпадают с описанными выше.

Литература

1. Rodrigues C., Vandenberghe L.P.S., Woiciechowski A.L., Oliveira de J., Letti L.A.J., Soccol C.R. Production and Application of Lactic Acid // Current Developments in Biotechnology and Bioengineering.— 2017.— Ch.24.— Pp.543-556. DOI:10.1016/b978-0-444-63662-1.00024-5.
2. Ghaffar T., Irshad M., Anwar Z., Aqil T., Zulifqar Z., Tariq A., Kamran M., Ehsan N., Mehmood S. Recent trends in lactic acid biotechnology: A brief review on production to purification // Journal of Radiation Research and Applied Sciences.— 2014.— V.7, №2.— Pp.222-229. DOI:10.1016/j.jrras.2014.03.002.
3. Lopes M.S., Jardini A.L., Filho R.M. Poly (lactic acid) production for tissue engineering applications // Procedia Engineering.— 2012.— V.42.— Pp.1530-1542. DOI:10.1016/j.proeng.2012.07.534.
4. Datta R., Tsai S-P., Bonsignore P., Moon S-H., Frank J.R. Technological and economic potential of poly(lactic acid) and lactic acid derivatives // Microbiol. Reviews.— 1995.— V.16.— Pp.221-231. DOI:10.1016/0168-6445(94)00055-4.
5. Magauer T. Chiral pool synthesis: chiral pool synthesis from hydroxy acids: lactic acid, tartaric acid, malic acid, and 2-methyl-3-hydroxypropionic acid // Comprehensive Chirality 1st Edition — Elsevier Ltd.— 2012.—

References

1. Rodrigues C., Vandenberghe L.P.S., Woiciechowski A.L., Oliveira de J., Letti L.A.J., Soccol C.R. [Production and Application of Lactic Acid]. *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*, 2017, Ch.24, pp.543-556. DOI:10.1016/b978-0-444-63662-1.00024-5.
2. Ghaffar T., Irshad M., Anwar Z., Aqil T., Zulifqar Z., Tariq A., Kamran M., Ehsan N., Mehmood S. [Recent trends in lactic acid biotechnology: A brief review on production to purification]. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 2014, vol.7, no.2, pp.222-229. DOI:10.1016/j.jrras.2014.03.002.
3. Lopes M.S., Jardini A.L., Filho R.M. [Poly (lactic acid) production for tissue engineering applications]. *Procedia Engineering*, 2012, vol.42, pp.1530-1542. DOI:10.1016/j.proeng.2012.07.534.
4. Datta R., Tsai S-P., Bonsignore P., Moon S-H., Frank J.R. [Technological and economic potential of poly(lactic acid) and lactic acid derivatives]. *Microbiol. Reviews*, 1995, vol.16, pp.221-231. DOI:10.1016/0168-6445(94)00055-4.
5. Magauer T. [Chiral pool synthesis: chiral pool synthesis from hydroxy acids: lactic acid, tartaric acid, malic acid, and 2-methyl-3-hydroxypropionic acid]. *Comprehensive Chirality*

Pp.268-324. DOI:10.1016/B978-0-08-095167-6.00220-2.

6. Patent 3,957,758. U.S. 6-Acyl derivatives of aminopenicillanic acid / Furlenmeier A., Quitt P., Vogler K., Lanz P. // C. A.— 1976.— №85.— 123909r.
7. Patent 2,514,912. Ger. Offen. / Bickel H., Kocsis K., Peter H. // C. A.— 1975.— №84.— 17399w.
8. Patent 4,391,826. U.S. Phenethanolamines, compositions containing the same, and method for effecting weight control / Mills J., Schmiegel K.K., Shaw W.N. // C. A.— 1983.— №99.— 12353d.
9. a) Blay G., Fernandez I., Molina E., Munoz M.C., Pedro J.R., Vila C. Diastereoselective Michael addition of (*S*)-mandelic acid enolate to 2-arylidene-1,3-diketones: enantioselective diversity-oriented synthesis of densely substituted pyrazoles // *Tetrahedron*.— 2006.— V.62.— Pp. 8069-8076. DOI: 10.1016/j.tet.2006.06.009. b) Blay G., Fernandez I., Monje B., Munoz M.C., Pedro J.R., Vila C. Enantioselective synthesis of 2-substituted-1,4-diketones from (*S*)-mandelic acid enolate and α,β -enones // *Tetrahedron*.— V.62.— Pp.9174-9182. DOI:10.1016/j.tet.2006.07.036.
10. Kaul P., Banerjee A., Mayilraj S., Banerjee U.C. Screening for enantioselective nitrilases: kinetic resolution of racemic mandelonitrile to (*R*)-(-)-mandelic acid by new bacterial isolates // *Tetrahedron: Asymmetry*.— 2004.— V.15.— Pp.207-211. DOI:10.1016/j.tetasy.2003.10.041.
11. Mateo C., Chmura A., Rustler S., Rantwijk van F., Stolz A., Sheldon R.A. Synthesis of enantiomerically pure (*S*)-mandelic acid using an oxynitrilase-nitrilase bienzymatic cascade: a nitrilase surprisingly shows nitrile hydratase activity // *Tetrahedron: Asymmetry*.— 2006.— V.17.— Pp.320-323. DOI:10.1016/j.tetasy.2006.01.020.
12. Oda S., Kikuchi Y., Nanishi Y. Synthesis of Optically Active Mandelic Acid via Microbial Oxidation of Racemic 1-Phenyl-1,2-ethanediol // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*.— 1992.— V.56.— Pp.1216-1220. DOI: 10.1271/bbb.56.1216.
13. Kozma D., Nyeki A., Acs M., Fogassy E. Optical resolution of mandelic acid by cinchonine in different solvents // *Tetrahedron: Asymmetry*.— 1994.— V.5.— №3.— Pp.315-316. DOI:10.1016/s0957-4166(00)86194-7.
14. Chen X., Wu Q., Zhu D. Enzymatic synthesis of chiral 2-hydroxy carboxylic acids // *Process Biochemistry*.— 2015.— V.50 (5).— Pp.759-770. DOI: 10.1016/j.procbio.2015.01.027.
15. Yadav G.P., Sivakumar P. Enzyme-catalysed optical resolution of mandelic acid via *RS*(±)-methyl mandelate in non-aqueous media // *Biochemical Engineering J.*— 2004.— V.19.— Pp.101-107. DOI:10.1016/j.bej.2003.12.004.
16. Файзуллина Г.А., Ленкова А.О., Нигметзянова Д.Р., Зорин А.В., Зорин В.В. Энантиселективное восстановление алкиловых эфиров пировиноградной кислоты // Баш. хим. ж.— 2018.— Т.25, №1.— С.73-76. DOI: 10.17122/bcj-2018-1-5-73-76.
- 1st Edition, Elsevier Ltd., 2012, pp.268-324. DOI:10.1016/B978-0-08-095167-6.00220-2.
6. Furlenmeier A., Quitt P., Vogler K., Lanz P. 6-[Acyl derivatives of aminopenicillanic acid]. Patent U.S., no. 3957758, 1976.
7. Bickel H., Kocsis K., Peter H. Patent Ger. Offen., no.2514912, 1975.
8. Mills J., Schmiegel K.K., Shaw W.N. [Phenethanolamines, compositions containing the same, and method for effecting weight control]. Patent U.S., no 4391826., 1983.
9. a) Blay G., Fernandez I., Molina E., Munoz M.C., Pedro J.R., Vila C. [Diastereoselective Michael addition of (*S*)-mandelic acid enolate to 2-arylidene-1,3-diketones: enantioselective diversity-oriented synthesis of densely substituted pyrazoles]. *Tetrahedron*, 2006, vol.62, pp.8069-8076. DOI: 10.1016/j.tet.2006.06.009. b) Blay G., Fernandez I., Monje B., Munoz M.C., Pedro J.R., Vila C. [Enantioselective synthesis of 2-substituted-1,4-diketones from (*S*)-mandelic acid enolate and α,β -enones]. *Tetrahedron*, vol.62, pp.9174-9182. DOI:10.1016/j.tet.2006.07.036.
10. Kaul P., Banerjee A., Mayilraj S., Banerjee U.C. [Screening for enantioselective nitrilases: kinetic resolution of racemic mandelonitrile to (*R*)-(-)-mandelic acid by new bacterial isolates]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, vol.15, pp.207-211. DOI:10.1016/j.tetasy.2003.10.041.
11. Mateo C., Chmura A., Rustler S., Rantwijk van F., Stolz A., Sheldon R.A. [Synthesis of enantiomerically pure (*S*)-mandelic acid using an oxynitrilase-nitrilase bienzymatic cascade: a nitrilase surprisingly shows nitrile hydratase activity]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, vol.17, pp.320-323. DOI:10.1016/j.tetasy.2006.01.020.
12. Oda S., Kikuchi Y., Nanishi Y. [Synthesis of Optically Active Mandelic Acid via Microbial Oxidation of Racemic 1-Phenyl-1,2-ethanediol]. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 1992, vol.56, pp.1216-1220. DOI: 10.1271/bbb.56.1216.
13. Kozma D., Nyeki A., Acs M., Fogassy E. [Optical resolution of mandelic acid by cinchonine in different solvents]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, vol.5, no.3, pp.315-316. DOI:10.1016/s0957-4166(00)86194-7.
14. Chen X., Wu Q., Zhu D. [Enzymatic synthesis of chiral 2-hydroxy carboxylic acids]. *Process Biochemistry*, 2015, vol.50(5), pp.759-770. DOI: 10.1016/j.procbio.2015.01.027.
15. Yadav G.P., Sivakumar P. [Enzyme-catalysed optical resolution of mandelic acid via *RS*(±)-methyl mandelate in non-aqueous media]. *Biochemical Engineering J.*, 2004, vol.19, pp.101-107. DOI:10.1016/j.bej.2003.12.004.
16. Faizullina G.A., Lenkova A.O., Nigmatzyanova D.R., Zorin A.V., Zorin V.V. *Enantioselektivnoe vosstanovlenie alkilovykh efirov pirovinogradnoj kisloty* [Enantioselective reduction of alkyl esters of pyruvic acid]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2018, vol.25, no.1, pp.73-76. DOI: 10.17122/bcj-2018-1-5-73-76.

17. Файзуллина Г.А., Масленников А.И., Ленкова А.О., Зорин А.В., Зорин В.В. Энантиоселективное восстановление алкиловых эфиров пировиноградной кислоты в присутствии клеток *Hansenula sp.* // Баш. хим. ж.— 2018.— Т.25, №2.— С.46-49. DOI: 10.17122/bcj-2018-2-46-49.
18. Stuhr-Hansen N., Padrah S., Stromgaard K. Facile synthesis of α -hydroxy carboxylic acids from the corresponding α -amino acids // *Tetrahedron letters*.— 2014.— V.55.— Pp.4149-4151. DOI:10.1016/j.tetlet.2014.05.090.
19. Chinthapally K., Baskaran S. A chemoselective oxidation of monosubstituted ethylene glycol: facile synthesis of optically active α -hydroxy acids // *Org. Biomol. Chem.*— 2014.— V.12.— Pp.4305-4309. DOI:10.1039/c4ob00601a.
20. Furukawa K., Shibuya M., Yamamoto Y. Chemoselective Catalytic Oxidation of 1,2-Diols to α -Hydroxy Acids Controlled by TEMPO— ClO_2 Charge-Transfer Complex // *Organic letters*.— 2015.— V.17.— Pp.2282-2285. DOI:10.1021/acs.orglett.5b01003.
21. Каталог фирмы Sigma-Aldrich, Inc. «Butyl (S)-(-)-lactate». Электронный ресурс, режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w220507>.
22. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Пер. с нем. Коваленко Л.В., Заликин А.А. / под ред. Суворова Н.Н.— М.: Химия, 1968.— С.315.
23. Aston J.G., Newkirk J.D., Jenkins D.M., Dorsky J. Mandelic acid // *Org. Synth., Coll.*— 1955.— V.3.— P.538; 1943.— V.23.— P.48. DOI:10.15227/orgsyn.023.0048.
24. Синтезы органических препаратов. Сборник II под ред. Казанского Б.А.— М.: Государственное издательство иностранной литературы, 1949.— С.266-268.
17. Faizullina G.A., Maslennikov A.I., Lenkova A.O., Zorin A.V., Zorin V.V. *Enantioselectivnoe vosstanovlenie alkilovykh efirov pirovinogradnoi kisloty v prisutstvii kletok Hansenula sp.* [Enantioselective reduction of alkyl esters of pyruvic acid in the Presence of *Hansenula sp.*]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2018, vol.25, no.2, pp.46-49. DOI: 10.17122/bcj-2018-2-46-49.
18. Stuhr-Hansen N., Padrah S., Stromgaard K. [Facile synthesis of α -hydroxy carboxylic acids from the corresponding α -amino acids]. *Tetrahedron letters*, 2014, vol.55, pp.4149-4151. DOI:10.1016/j.tetlet.2014.05.090.
19. Chinthapally K., Baskaran S. [A chemoselective oxidation of monosubstituted ethylene glycol: facile synthesis of optically active α -hydroxy acids]. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, vol.12, pp.4305-4309. DOI:10.1039/c4ob00601a.
20. Furukawa K., Shibuya M., Yamamoto Y. [Chemoselective Catalytic Oxidation of 1,2-Diols to α -Hydroxy Acids Controlled by TEMPO— ClO_2 Charge-Transfer Complex]. *Organic letters*, 2015, vol.17, pp.2282-2285. DOI:10.1021/acs.orglett.5b01003.
21. [The company's catalog Sigma-Aldrich, Inc. «Butyl (S)-(-)-lactate»] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w220507> (accessed 06.09.2018).
22. Weygand-Hilgetag. *Metody ehksperimenta v organicheskoi khimii* [Experimental methods in organic chemistry]. Moscow, Khimiya Publ., 1968, p.315.
23. Aston J.G., Newkirk J.D., Jenkins D.M., Dorsky J. [Mandelic acid]. *Org. Synth., Coll*, 1955, vol.3, p.538 ; 1943, vol.23, p.48. DOI:10.15227/orgsyn.023.0048.
24. *Sintezy organicheskikh preparatov* [Synthesis of organic preparations]. Ed. Kazanskii B.A. Moscow, Gosudarstvennoe izdatel'stvo inostrannoi literatury Publ., 1949, pp.266-268.