

## ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

DOI: 10.26730/1999-4125-2020-1-61-67

УДК 54.057, 547.466.3

### СИНТЕЗ 6-АМИНОГЕКСАНОВОЙ КИСЛОТЫ СЕРНОКИСЛОТНЫМ ГИДРОЛИЗОМ КАПРОЛАКТАМА

### SYNTHESIS OF 6-AMINOHEXOANOIC ACID BY SULFURIC ACID HYDROLYSIS OF CAPROLACTAM

**Аринушкина Мария Михайловна<sup>1,2</sup>**,  
студент магистратуры, rin.oxotnik@yandex.ru  
**Maria M. Arinushkina**, graduate student

**Крылов Виктор Юрьевич<sup>1</sup>**,  
студент магистратуры, vik010398@mail.ru  
**Victor Y. Krylov**, graduate student

**Котельникова Татьяна Сергеевна<sup>1</sup>**,  
канд. хим. наук, доцент, kotelnikovats@kuzstu.ru  
**Tatiana S. Kotelnikova**, C. Sc. in Chemistry

**Герасимов Сергей Владимирович<sup>2</sup>**,  
канд. хим. наук, ведущий инженер центральной лаборатории, gsv4@azot.kuzbass.net  
**Sergey V. Gerasimov**, C. Sc. in Chemistry, lead engineer of the central laboratory,

<sup>1</sup>Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева, 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Весенняя, 28

T.F. Gorbachev Kuzbass State Technical University, 28, Vesennaya street, Kemerovo, 650000, Russian Federation

<sup>2</sup>Кемеровское акционерное общество «Азот», 650021, Россия, г. Кемерово, ул. Грузовая, стр. 1  
Kemerovo Joint-Stock Company "Azot", Gruzovaya str., bld. 1, Kemerovo, 650021, Russian Federation

#### **Аннотация:**

*В работе осуществлен синтез 6-аминогексановой кислоты кислотным гидролизом капролактама – товарного продукта, выпускаемого КАО «Азот». Изучено влияние условий проведения гидролиза на выход продукта, подобраны оптимальные параметры процесса получения соли 6-аминогексановой кислоты. Показано, что гидролиз целесообразно проводить в присутствии концентрированной серной кислоты при температуре около 160°C при использовании 1,7 моль воды и 2,8 моль серной кислоты на 1 моль капролактама. При этих условиях время гидролиза составляет 2,5 часа. Определение содержания 6-аминогексановой кислоты в синтезированном продукте проводилось методом формольного титрования. Из кристаллического сульфата 6-аминогексановой кислоты после обработки суспензией гидроксида кальция выделена аминокислота в свободной форме; при этом необходимо 1,2 моль гидроксида и 70 моль воды на 1 моль соли. Выход технической 6-аминогексановой кислоты составил 98,1% от теоретического.*

**Ключевые слова:** капролактама, гидролиз, 6-аминогексановая кислота, синтез, анализ, выход продукта, фильтрование, кристаллизация, гидроксид кальция, нагревание, осаждение, формольное титрование.

#### **Abstract:**

*In this research work synthesis of 6-aminohexanoic acid was implemented with the method of acid hydrolysis of caprolactam – a trade product produced by JSC "AZOT". The effect of hydrolysis conditions on the yield of the product was studied; the optimal parameters of the process for producing 6-aminohexanoic acid salt were*

*selected. It was shown that hydrolysis is advisable to carry out in concentrations of sulfuric acid at a temperature of about 160 °C using 1.7 mol of water and 2.8 mol of sulfuric acid per 1 mol of caprolactam. Under these conditions, the hydrolysis time is 2.5 hours. The content of 6-aminohexanoic acid in the synthesized product was determined by the method of formol titration.*

*After treatment with a suspension of calcium hydroxide, crystalline free form of aminoacid was isolated from crystalline sulfate of 6-aminohexanoic acid; in this case, 1.2 mol of hydroxide and 70 mol of water per 1 mol of salt are needed. The yield of technical 6-aminohexanoic acid was 98.1% of the theoretical one.*

**Key words:** caprolactam, hydrolysis, 6-aminohexanoic acid, synthesis, analysis, product yield, filtration, crystallizing, calcium hydroxide, heating, sedimentation, formol titration.

## Введение

Ежегодно в мире производится более 200 тыс. тонн аминокислот, которые используются в основном как пищевые добавки и компоненты кормов для скота. Применение аминокислот в качестве пищевых добавок обусловлено проявлением их лечебных свойств, а также повышением питательной ценности продуктов и придания им оптимальных вкусовых свойств. В сельском хозяйстве аминокислоты применяются также для защиты растений от различных болезней [1]. Аминокислоты широко применяются в медицинской практике. В первую очередь это относится к таким аминокислотам, как глицин, метионин, гистидин, цистеин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты. Из полиаминокислот получают материалы для хирургии [2, 3]. Применение аминокислот постоянно расширяется и лимитируется только необходимой степенью очистки и высокой стоимостью производства [4].

6-Аминогексановая кислота широко применяется в медицине как лекарственное гемостатическое средство. Она обладает противоаллергической активностью, улучшает антиоксидантную функцию печени [2, 3]. 6-Аминогексановая кислота представляет собой белое кристаллическое вещество; в фармацевтической промышленности выпускается в виде 5%-го раствора в изотоническом растворе хлорида натрия. Известно также направление использования 6-аминогексановой кислоты в качестве инициатора процесса полимеризации капролактама с получением ценного полимера, что позволяет проводить процесс в расплаве (при отсутствии воды), избежать затрат времени на индукционный период. Получают 6-аминогексановую кислоту реакцией кислотного или щелочного гидролиза  $\epsilon$ -капролактама [5-9]. Однако способность хорошо растворяться в воде совместно с неорганическими солями усложняет процесс очистки целевого продукта. Кроме того, условия синтеза должны быть достаточно мягкими, чтобы избежать ненужной полимеризации.

Цель работы состояла в подборе оптимальных условий для получения 6-аминокапроновой кислоты, а именно температуры, времени реакции, мольного соотношения исходных веществ, при

которых достигается наибольший выход продукта.

## Экспериментальная часть

В качестве исходных веществ использовали вещества, получаемые на КАО «Азот»: капролактама ГОСТ 7850-2013 – кристаллическое вещество белого цвета с темп. плавл. 68,8°C; серную кислоту техническую ГОСТ 2184-2013 – бесцветная жидкость с масс. долей моногидрата 93,7%, плотность 1,83 г/см<sup>3</sup>; циклогексан ГОСТ 14198-78 – бесцветная жидкость с темп. кип. 81°C, плотность 0,779 г/см<sup>3</sup>, образует азеотропную смесь с водой [10]. Кристаллические оксид кальция и гидроксид бария использовали в виде водных суспензий; карбонат натрия безводный, квалификации ч.д.а.; диметилсульфоксид – бесцветная жидкость с темп. кип. 189°C, плотность 1,10 г/см<sup>3</sup> [10] – применяли в качестве растворителя. Для анализа использовали формалин – 37%-й водный раствор формальдегида, стабилизированный метанолом, плотность 1,1 г/см<sup>3</sup>; индикаторы – 1%-ный спиртовой раствор фенолфталеина, 0,1%-ный раствор метилового красного.

Синтез 6-аминогексановой кислоты проводили в два этапа. На первом этапе гидролизом капролактама в присутствии серной кислоты получали сульфат 6-аминогексановой кислоты.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой с гидрозатвором, обратным холодильником и водяной баней, помещали 53,6 г капролактама (0,5 моль) и различное количество молей серной кислоты и воды. При постоянном перемешивании нагревали от 120 до 160°C и выдерживали в течение 4-5 часов. В ходе синтеза проводили анализ проб реакционной массы на содержание свободной 6-аминогексановой кислоты методом формольного титрования [11]. Для анализа в каждом опыте использовали свежеприготовленную формольную смесь путем добавления к 50 мл формалина 2 мл 1%-ного раствора фенолфталеина и титрования 0,1М раствором едкого натра до слабо-розового окрашивания.

Полученную сернокислотную соль 6-аминогексановой кислоты анализировали на содержание свободной аминокислоты и серной кислоты методом Серенсена. Для этого навеску

соли 0,5 г с точностью до 0,0001 г количественно переносили в мерную колбу на 100 см<sup>3</sup>, растворяли в дистиллированной воде, доводили до отметки, перемешивали. Для приготовления холостой пробы в мерную колбу на 100 см<sup>3</sup> вносили 0,25 г (около 0,13-0,15 мл) серной кислоты с точностью до 0,0001 г, растворяли в дистиллированной воде, доводили до отметки, перемешивали. Далее в колбу для титрования емкостью около 100 см<sup>3</sup> вносили пипеткой 10 мл приготовленного раствора соли аминокислоты, разбавляли 20 мл дистиллированной воды, добавляли 2-3 капли 0,1%-ного метилового красного и титровали 0,1 М раствором едкого натра до светло-желтого окрашивания. Аналогично поступают с холостой пробой. Объем раствора щелочи, использованного для первичного титрования холостой пробы, не учитывается. Затем к растворам рабочей и холостой проб после титрования добавляли по 10 мл формольной смеси и выдерживали 5 минут, после чего вначале титровали раствором щелочи холостую пробу до появления малинового окрашивания, а затем опытную пробу до оттенка, полученного в холостой пробе.

Для определения содержания серной кислоты в пробе использовали формулу (% масс.):

$$C_{СК} = \frac{V_b \cdot M_э \cdot 0,1 \cdot V_{mk} \cdot k}{V_a \cdot m \cdot 1000} \cdot 100,$$

где  $V_b$  – объем щелочи, пошедшей на первичное титрование опытной пробы, см<sup>3</sup>;

$M_э$  – молярная масса эквивалента серной кислоты, г-экв/моль;

$V_{mk}$  – объем мерной колбы, см<sup>3</sup> (100 см<sup>3</sup>);

$V_a$  – объем аликвоты раствора, взятой для титрования, см<sup>3</sup> (10 см<sup>3</sup>);

$k$  – поправочный коэффициент титровального раствора щелочи;

$m$  – навеска соли, г.

После преобразований формула вычисления содержания серной кислоты имеет вид:

$$C_{СК} = \frac{V_b \cdot 4,9 \cdot k}{m}.$$

За результат анализа принимали среднее арифметическое трех параллельных определений.

Содержание 6-аминогексановой кислоты в пробе вычисляли по формуле (% масс.):

$$C_{АК} = \frac{\Delta V_b \cdot 131,2 \cdot 0,1 \cdot V_{mk} \cdot k}{V_a \cdot m \cdot 1000} \cdot 100,$$

где  $\Delta V_b$  – разница объемов щелочи, пошедшей на вторичное титрование опытной и холостой проб, см<sup>3</sup>;

$V_{mk}$  – объем мерной колбы, см<sup>3</sup> (100 см<sup>3</sup>);

$V_a$  – объем аликвоты раствора, взятой для титрования, см<sup>3</sup> (10 см<sup>3</sup>);

$m$  – навеска соли, г.

После преобразований формула вычисления содержания аминокислоты имеет вид:

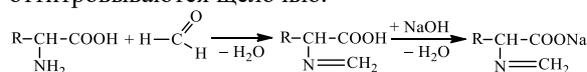
$$C_{АК} = \frac{\Delta V_b \cdot 13,12 \cdot k}{m}.$$

За результат анализа принимали среднее арифметическое трех параллельных определений.

На втором этапе из сульфата 6-аминогексановой кислоты выделяли свободную аминокислоту при действии подводящего основания. Для этого в двугорлую колбу на 500 мл, снабженную мешалкой и термометром, небольшими порциями приливали водную суспензию гидроксида бария или кальция и выдерживали в течение 30 мин. Далее смесь фильтровали под вакуумом на воронке Бюхнера. Фильтрат, представляющий собой водный раствор 6-аминогексановой кислоты, очищали от растворенных в воде оснований пропусканием углекислого газа в течение 30 мин. Углекислый газ получали в отдельной плоскодонной конической колбе с резиновой пробкой с газоотводной трубкой при добавлении с помощью капельной воронки насыщенного раствора карбоната кальция к концентрированной серной кислоте. Образующийся осадок карбонатов отделяли на воронке Бюхнера.

Водный раствор 6-аминогексановой кислоты смешивали с циклогексаном в объемном соотношении 1:1, вносили в трехгорлую колбу на 500 мл, снабженную термометром, мешалкой с электромотором и насадкой Дина-Старка, и нагревали на водяной бане. Таким образом проводили отгонку воды в виде азеотропной смеси с циклогексаном при температуре 84-86°C. Выпавшие кристаллы 6-аминогексановой кислоты сушили на воздухе и анализировали методом формольного титрования.

Метод формольного титрования основан на определении азота аминогрупп в карбоновых кислотах. Аминогруппы вступают в реакцию с формальдегидом с образованием метиленовых соединений (метиленаминокислот), которые обладают более сильными кислотными свойствами, чем те же аминокислоты, и легко оттитровываются щелочью.



По количеству раствора щелочи, израсходованному на титрование, рассчитывается содержание азота аминогрупп. При этом принимают, что количественно карбоксильных групп, оттитрованных щелочью, эквивалентно количеству аминогрупп, прореагировавших с формальдегидом. Этот метод справедлив лишь для моноаминомонокарбоновых кислот. Достоинством метода является быстрота и удобство определения, что является основной причиной его широкого применения на практике [11].

При внедрении этого метода предварительно проводили эксперименты способом «введенной найденности» при использовании в качестве стандартного образца фармацевтического препарата «Аминокапроновая кислота», представляющего собой раствор 6-

Таблица 1. Результаты экспериментов гидролиза капролактама в присутствии серной кислоты  
 Table 1. The results of experiments on the hydrolysis of sulfuric acid

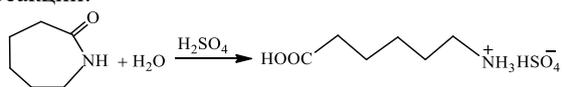
№ опыта	Состав исходной смеси, г			Температура, °С	Время опыта, мин	Содержание 6-аминогексановой кислоты в гидролизате, %	Выход продукта, %
	Капролактама	Серная кислота	Вода				
1	56,5	29	25	120–128	240	47,8	68
2		58	25	130–140	210	48,0	78
3		96	25	155–160	150	51,4	98
4		86	18	155–160	240	48,5	75
5		86	25	145–150	240	39,2	75
6		86	45	140–150	180	35,5	81

аминогексановой кислоты в изотоническом растворе хлорида натрия концентрации 50 мг/мл, как нейтрального, так и с добавками серной кислоты, моделирующими свойства реакционной массы в процессе гидролиза капролактама. Относительная ошибка при титровании в присутствии фенолфталеина составляла 2,8-4,2%. Погрешность при титровании можно объяснить неточностью цветопередачи. Поскольку аминокислоты обладают амфотерными свойствами, что является причиной образования буферного раствора, нет явного скачка титрования и идет плавный переход окраски индикаторного раствора [12].

Температуру плавления образцов синтезированной 6-аминогексановой кислоты определяли капиллярным методом на приборе с электрическим обогревом типа ПТП-М [13].

### Результаты и их обсуждение

Кислотный гидролиз капролактама идет с образованием соли 6-аминогексановой кислоты по реакции:



Синтез осуществляли с использованием серной кислоты как наиболее доступного реагента. К тому же ранее опытным путем было установлено, что при гидролизе с соляной кислотой затрудняется кристаллизация получаемой соли из-за высокого содержания в реакционной массе воды и требуется ее предварительная отгонка.

Гидролиз капролактама проводили при температурах от 120 до 160°C с различным избытком кислоты и воды (табл. 1). Через определенные промежутки времени отбирали пробы по 0,5 мл для определения 6-аминогексановой кислоты в реакционной массе методом формольного титрования. При этом для холостой пробы отбирали 0,5 мл раствора серной кислоты из колбы до внесения в нее капролактама. В табл. 1 указано, за какое время после начала опыта концентрация аминокислоты в колбе достигала наибольшего значения и далее уже не

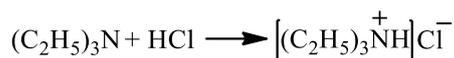
возрастала.

Из табл. 1 видно, что с увеличением исходного количества серной кислоты выход аминокислоты увеличивается; при температуре процесса менее 150 °С увеличивается время гидролиза до 4 часов и более. Максимальный выход продукта достигается через 2,5 часа после начала процесса при использовании 1,7 моль воды и 2,8 моль серной кислоты на 1 моль капролактама.

Кристаллический сульфат 6-аминогексановой кислоты выделяется из гидролизата после его охлаждения примерно до 5°C. При действии на 1 моль капролактама и 2 моль воды (опыт 4) соль кристаллизуется даже при комнатной температуре после выдерживания в течение 24 ч.

Сульфат 6-аминогексановой кислоты выделяли из гидролизата в виде бесцветных кристаллов фильтрованием под вакуумом. Полученный продукт анализировали на содержание серной кислоты и аминокислоты титрованием по методу Серенсена. Определение процентной концентрации 6-аминогексановой кислоты проводили в той же пробе после определения серной кислоты. Анализ трех определений показал, что в среднем в составе полученного в опыте 3 образца содержится: 6-аминогексановой кислоты – 52,7% (масс.); серной кислоты – 46,0 % (масс.); воды – 1,3% (масс.). Теоретически для сульфата 6-аминогексановой кислоты, содержащего 1 моль серной кислоты на 1 моль капролактама, выход аминокислоты составляет 57,2% (масс.), серной кислоты – 42,8% (масс.) [7]. Различия в значениях можно объяснить тем, что в составе соли аминокислоты остаются избыточные примеси серной кислоты и воды, поскольку серная кислота гигроскопична.

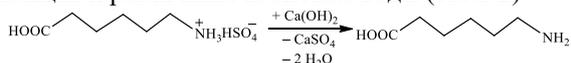
Получение из соли 6-аминогексановой кислоты свободной аминокислоты осуществляется путем обработки ее основанием. В одной из работ предлагается в качестве основания использовать триэтиламин [14]. Как сильное органическое основание ( $pK_b = 3,28$ ) он образует кристаллические триэтиламмонийные соли с органическими и минеральными кислотами [12]:



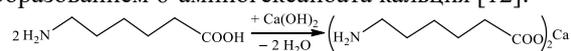
Нейтрализация гидрохлорида 6-аминогексановой кислоты триэтиламинем в среде метанола позволяет получить аминогексановую кислоту с выходом около 83% от теоретического чистотой 99,8%. Однако нейтрализацию соли двухосновной кислоты триэтиламинем провести не удалось. К тому же триэтиламин – коррозионно-активная, токсичная жидкость, пары которой взрывоопасны. Поэтому более выгодным представляется способ выделения 6-аминогексановой кислоты из ее сернокислотной соли путем обработки гидроксидами кальция или бария [7, 8].

При обработке водного раствора сульфата аминогексановой кислоты гидроксидом бария (на 1 моль сернокислотной соли брали 1,2 моль гидроксида бария и 45 моль воды) образуется суспензия, трудно поддающаяся разделению фильтрованием под вакуумом. К тому же из-за более высокой стоимости и меньшей доступности выгоднее проводить синтез с гидроксидом кальция. Опытным путем установлено, что применение того или иного основания не влияет на выход 6-аминогексановой кислоты (табл. 2).

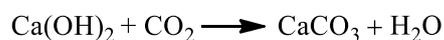
Обработка сернокислотной соли 6-аминогексановой кислоты суспензией гидроксида кальция проводилась при температуре 50°C и постоянном перемешивании с использованием избытка гидроксида кальция сверх стехиометрического количества для более полного осаждения серной кислоты в виде сульфата кальция и различным избытком воды (табл. 2).



При этом аминокислота вступает в реакцию с образованием 6-аминогексаноата кальция [12]:



Полученная суспензия легко разделяется фильтрованием под вакуумом. Сульфат кальция хорошо адсорбирует 6-аминогексановую кислоту, поэтому для более полного извлечения продукта проводили трехкратную промывку осадка на фильтре горячей водой. По индикатору фильтрат имеет сильнощелочную реакцию. Чтобы разрушить кальциевую соль 6-аминогексановой кислоты и удалить остатки гидроксида кальция в виде осадка карбоната кальция, через водный раствор 6-аминогексановой кислоты пропускали углекислый газ. Для полного осаждения достаточно действия углекислым газом в течение 20 мин.



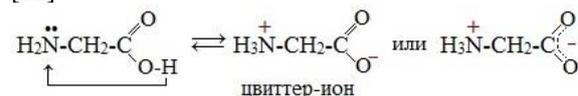
При этом помимо нерастворимого в воде карбоната кальция образуется и растворимый в воде гидрокарбонат [15]. Его разрушению

способствует нагревание, поэтому фильтрат дополнительно нагревали на водяной бане при температуре 70-80°C в течение 30 мин.



Образующийся осадок карбоната кальция отделяли фильтрованием под вакуумом. Раствор фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат анализировали на отсутствие ионов кальция (по реакции с разбавленной серной кислотой), сульфат-ионов (по реакции с хлоридом бария) [15]. Среда по индикатору приобретает нейтральную реакцию.

Водные растворы аминокислот с одной карбоксильной группой и одной аминогруппой имеют нейтральную реакцию (pH≈7). Карбоксильная группа аминокислоты отщепляет ион водорода, который затем присоединяется к аминогруппе той же молекулы по месту неподеленной электронной пары азота. В результате действие функциональных групп нейтрализуется, образуется так называемая внутренняя соль, или биполярный цвиттер-ион [12].



Следующий этап синтеза – отгонка воды с получением кристаллической 6-аминогексановой кислоты. При отгонке воды в виде азеотропной смеси с циклогексаном образуется густая белая масса, которая кристаллизуется на воздухе и становится трудно извлекаемой из реакционной колбы. Поэтому на стадии нейтрализации в реакционную смесь вводили растворитель – диметилсульфоксид (ДМСО) в количестве 1,5 г на 1 г сульфата 6-аминогексановой кислоты (опыт 3, табл. 2). Из-за высокой температуры кипения диметилсульфоксид крайне медленно испаряется при атмосферном давлении. Это делает его очень удобным растворителем для проведения реакций при нагревании [12]. В этом случае после отгонки воды в ДМСО выпадают белые кристаллы 6-аминогексановой кислоты, которые легко отделяются фильтрованием.

Тем не менее, процесс отгонки воды занимает достаточно много времени: для отгонки 65 мл воды требуется более 24 часов. Поэтому в опыте 4 проводили упаривание фильтрата при температуре 80-85°C. Упаривание 150 мл раствора до объема 20 мл протекает за 2,5 часа. Выпавшие кристаллы аминокислоты отделяли и сушили на воздухе при комнатной температуре. Результаты синтеза технической 6-аминогексановой кислоты приведены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что в опыте с упариванием воды потери продукта наименьшие и выход, соответственно, выше.

Анализ полученных образцов на содержание 6-аминогексановой кислоты методом формольного

титрования показал, что концентрация аминокислоты в полученных образцах составляет  $89,5 \pm 1,5\%$  и для получения фармацевтически чистой кислоты требуется ее дополнительная

очистка. Температура плавления полученных образцов 6-аминогексановой кислоты составляет  $200-202^\circ\text{C}$ . Литературные данные: Т. пл.  $202-3^\circ\text{C}$  [10].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комов, В.П. Биохимия: учеб. для вузов / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – Москва : Дрофа, 2004. – 638 с.
2. Вартанян, Р.С. Синтез основных лекарственных средств. – Москва : МИА, 2004. – С. 457-458.
3. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного производства [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_350.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_350.htm)
4. Иозеп, А.А. Химическая технология лекарственных веществ. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ: учеб. пособие / А.А. Иозеп, Б.В. Пассет, В.Я. Самаренко, О.Б. Щенникова. – Москва : Лань, 2016. – 356 с.
5. Organic Syntheses, Coll. Vol. 2, 1943. P. 28.
6. Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 1963. P. 39.
7. Patent № 3113966. Dec. 10, 1963. Process of Hydrolyzing caprolactams / Robert L. Formalni, Elvin K. Brakebill. Filed March 18, 1960.
8. Patent № 3655748. Apr. 11, 1972. Synthesis of 6-aminocaproic acid from  $\epsilon$ -caprolactam / M. Tandara. Filed Apr. 29, 1969.
9. Patent № 8809581. August 3, 2012. Method of making 6-aminocaproic acid active pharmaceutical ingredient / Jien-Heh Tien, Chu-yi Pang. etc. Filed Oct. 25, 2012.
10. Свойства органических соединений. Справочник / под ред. А.А. Потехина. – Ленинград : Химия, 1984. – 520 с.
11. Шапиро, Д. К. Практикум по биологической химии. – Минск : Высшая школа, 1976. – 288 с.
12. Травень, В.Ф. Органическая химия: в 3 т. Т.3. – Москва : Бином, 2015. – 391 с.
13. Общая фармакопейная статья. Температура плавления ОФС.1.2.1.0011.15. Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0034-07 [Электронный ресурс]: Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0011-15-temperatura-plavleniya/>
14. Patent № 9776953B2; August 06, 2015. Isolation and purification of 6-aminocaproic acid / M. Magnani, E. Brunoldi, etc. Filed Aug. 4, 2016.
15. Стась, Н.Ф. Химия растворов / Н.Ф. Стась, Л.Д. Свинцова. – Томск: Изд-во ТПУ, 2006. – 155 с.

## REFERENCES

1. Komov, V.P. Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov / V.P. Komov, V.N. Shvedova. – Moscow : Drofa, 2004. – 638 p.
2. Vartanyan, R.S. Sintez osnovnykh lekarstvennykh sredstv. – Moscow : MIA, 2004. – P. 457-458.
3. Entsiklopediya lekarstv i tovarov apotechnogo proizvodstva [Elektronnyy resurs]: Rezhim dostupa: URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_350.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_350.htm)
4. Iozep, A.A. Khimicheskaya tekhnologiya lekarstvennykh veshchestv. Osnovnye protsessy khimicheskogo sinteza biologicheskii aktivnykh veshchestv: ucheb. posobie / A.A. Iozep, B.V. Passet, V.Ya. Samarenko, O.B. Shchennikova. – Moscow : Lan', 2016. – 356 p.
5. Organic Syntheses, Coll. Vol. 2, 1943. P. 28.
6. Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 1963. P. 39.
7. Patent 3113966. Dec. 10, 1963. Process of Hydrolyzing caprolactams / Robert L. Formalni, Elvin K. Brakebill. Filed March 18, 1960.
8. Patent 3655748. Apr. 11, 1972. Synthesis of 6-aminocaproic acid from  $\epsilon$ -caprolactam / M. Tandara. Filed Apr. 29, 1969.
9. Patent 8809581. August 3, 2012. Method of making 6-aminocaproic acid active pharmaceutical ingredient / Jien-Heh Tien, Chu-yi Pang. etc. Filed Oct. 25, 2012.
10. Svoystva organicheskikh soedineniy. Spravochnik / pod red. A.A. Potekhina. – Leningrad : Khimiya, 1984. – 520 p.

11. Shapiro, D. K. Praktikum po biologicheskoy khimii. – Minsk : Vysshaya shkola, 1976. – 288 p.
12. Traven', V.F. Organicheskaya khimiya: v 3 t. T.3. – Moscow : Binom, 2015. – 391 p.
13. Obshchaya farmakopeynaya stat'ya. Temperatura plavleniya OFS.1.2.1.0011.15. Vzamen GF XII, ch.1, OFS 42-0034-07 [Elektronnyy resurs]: Rezhim dostupa: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0011-15-temperatura-plavleniya/>
14. Patent 9776953V2; August 06, 2015. Isolation and purification of 6-aminocaproic acid / M. Magnani, E. Brunoldi, etc. Filed Aug. 4, 2016.
15. Stas', N.F. Khimiya rastvorov / N.F. Stas', L.D. Svintsova. – Tomsk : Izd-vo TPU, 2006. – 155 p.

Поступило в редакцию 25.02.2020

Received 25 February 2020