

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **18668**

(13) **С1**

(46) **2014.10.30**

(51) МПК

*C 07C 227/12* (2006.01)

*C 07C 229/04* (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ  $\gamma$ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ**

(21) Номер заявки: а 20121163

(22) 2012.08.02

(43) 2014.04.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Безбородов Владимир Степанович; Михаленок Сергей Георгиевич; Шевчук Михаил Олегович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(56) ŠORM F. et al. Chem. Listy. - 1953. - V. 47. - No. 8. - P. 1241-1243.

CN 410061451 A, 2004.

DI CAGNO R. et al. Appl. Microbiol. Biotechnol. - 2010. - V. 86. - Is. 2. - P. 731-741.

CRAWFORD L.A. et al. Plant Physiol. - 1994. - V. 104. - Is. 3. - P. 865-871.

(57)

Способ получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, при котором леулиновую кислоту последовательно обрабатывают оксалилхлоридом и водным раствором аммиака, дегидратируют полученный амид 4-оксопентановой кислоты, окисляют полученный нитрил 4-оксопентановой кислоты кислородом в присутствии  $V_2O_5$  и гидрируют полученную 3-цианпропионовую кислоту в присутствии 10 % Pd/C.

Изобретение относится к области органической химии и представляет собой способ получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, которая находит применение в фармацевтической промышленности для получения лекарственных препаратов, например препарата "Аминалон".

Известен способ получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты из  $\alpha$ -пирролидона [1]. Однако многостадийный синтез  $\alpha$ -пирролидона, невысокий выход целевого продукта, большое количество токсичных отходов ограничивают применение данного метода для получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемым результатам является способ получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты из этилового эфира  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты и цианистого калия [2]. Способ включает получение этилового эфира  $\beta$ -цианопропионовой кислоты, гидрирование нитрильной группы на никеле Ренея при высоком давлении (100-110 атм) и затем гидролиз этилового эфира  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Недостатками данного метода являются: использование труднодоступного этилового эфира  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты и ядовитых веществ (цианида калия), многостадийность и низкий выход целевого продукта. Указанные недостатки ограничивают применение данного способа для промышленного производства  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

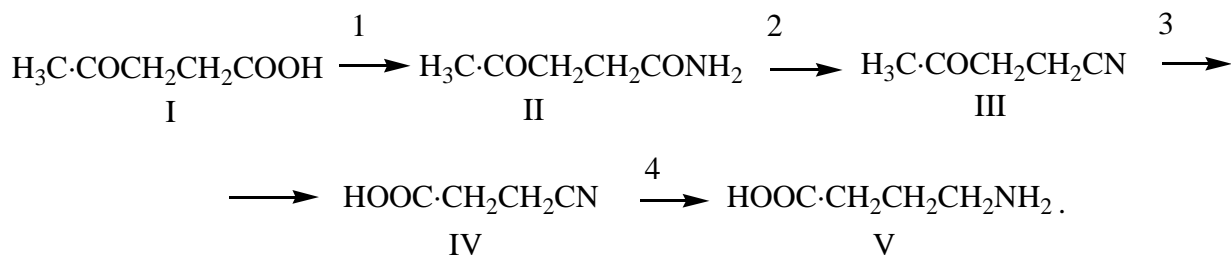
**ВУ 18668 С1 2014.10.30**

Задачей данного изобретения является разработка способа получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты из доступного сырья без использования и образования на стадиях получения ядовитых веществ и токсичных отходов.

Поставленная задача решается способом получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, при котором леулиновую кислоту последовательно обрабатывают оксалилхлоридом и водным раствором аммиака, дегидратируют полученный амид 4-оксопентановой кислоты, окисляют полученный нитрил 4-оксопентановой кислоты кислородом в присутствии  $V_2O_5$  и гидрируют полученную 3-цианопропионовую кислоту в присутствии 10 % Pd/C.

Отличительной особенностью предлагаемого способа является использование в качестве исходного сырья леулиновой кислоты.

Синтез  $\gamma$ -аминомасляной кислоты из леулиновой кислоты представлен на следующей схеме:



1.  $(COCl)_2$ ,  $NH_4OH$ ; 2.  $-H_2O$ ; 3.  $O_2$ ,  $V_2O_5$ , 4.  $H_2$ , Pd/C.

### Пример 1.

Амид леулиновой кислоты (II).

В 250 мл круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 66,4 г (0,57 моль) леулиновой кислоты и 44,5 г (0,35 моль) оксалил хлорида. Смесь выдерживают при температуре 70-75 °С в течение 1,5-2 ч. Избыток оксалил хлорида удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл безводного диоксана, охлаждают и осторожно смешивают с 50 мл 25 % водного раствора аммиака. Органический слой экстрагируют 150 мл диэтилового эфира, промывают разбавленным раствором соды, водой, сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют. Полученный амид леулиновой кислоты (II), 56,5 г (0,49 моль) без тщательной очистки используют в дальнейшем синтезе.

### Пример 2.

Нитрил леулиновой кислоты (III).

В 250 мл круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают амид леулиновой кислоты (II), 56,5 г (0,49 моль) и 37 г (0,29 моль) оксалил хлорида. Смесь выдерживают при температуре 70-75 °С в течение 2,5-3 ч. Избыток оксалил хлорида удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 150 мл диэтилового эфира, промывают разбавленным раствором соды, водой, сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют. Полученный нитрил леулиновой кислоты (III) перегоняют при пониженном давлении. Т. кип. 90-92 °С/1 мм рт. ст.,  $n_D^{20} = 1,4291$ . Выход 37,1 г (0,38 моль), 77 %.

### Пример 3.

3-Цианопропионовая кислота (IV).

Нитрил леулиновой кислоты, 35 г (0,36 моль) помещают в 100 мл сосуд, соединенный с кислородным баллоном и каталитическим реактором, содержащим 25 г 15 %  $V_2O_5$  на пемзе (размер частиц 7-11 mesh). Сосуд нагревают до температуры 125 °С, каталитический реактор - до температуры 300-375 °С, подают кислород. Газообразную смесь кислорода и паров нитрила леулиновой кислоты пропускают через каталитический реактор до прекращения конденсации и кристаллизации продукта окисления в приемнике. Полученную 3-цианопропионовую кислоту очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 27 г (0,27 моль), 75 %.

### Пример 4.

$\gamma$ -Аминомасляная кислота.

# ВУ 18668 С1 2014.10.30

3-Цианопропионовую кислоту, 25 г (0,25 моль) растворяют в 100 мл изопропилового спирта и затем гидрируют в присутствии 1,5 г 10 % Pd/C до прекращения поглощения водорода. Катализатор отделяют, растворитель удаляют. Остаток перекристаллизовывают из смеси вода-этанол (10:1). Т. пл. 201-203 °С, выход 21 г (0,20 моль), 80 %. Лит. данные: Т. пл. 202 °С [1].

Таким образом, использование в качестве исходного материала продукта переработки древесного (растительного) сырья - легкодоступной левулиновой (4-оксопентановой) кислоты, позволяет получать  $\gamma$ -аминомасляную кислоту с высоким выходом, позволяет упростить технологию ее получения, исключить использование ядовитых веществ и образование токсичных отходов.

Предлагаемый способ получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты может быть использован и внедрен на предприятиях фармацевтической промышленности.

Источники информации:

1. Houben-Weyl. Methoden der Organischen Chemie. Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Aminosäuren und Derivaten. 4 th., Bd. XI/2. - P. 507, 1958.

2. Sorm F., Beranek J. A simple synthesis of  $\gamma$ -aminobutyric acid. Chem. Listy. - V. 47. - No. 8. - P. 1241-1243, 1953 (прототип).