



Спектры, снятые в вазелиновом масле или в виде таблеток с бромистым калием, отличаются сдвигом поглощения от  $3450$  до  $3330 \text{ см}^{-1}$  и новым пиком в области  $1640 \text{ см}^{-1}$ , что объясняется наличием межмолекулярных водородных связей.

При определении констант ионизации в системе  $50,1\%$  этанол—вода (табл. 4) было установлено, что  $pK_a$  бензойной кислоты  $5,77$  [2], а у *p*-метоксибензойной кислоты  $6,04$ . От этокси- до изоамилоксибензойных кислот изменения  $pK_a$  незначительны, т. е. от  $6,12$  до  $6,16$ .

При переходе к *n*-алкоксигиппуровым кислотам наблюдается повышение кислотности. Например,  $pK_a$  *n*-метоксигиппуровой кислоты равняется  $4,92$  (в  $50,1\%$  растворе этанол—вода). Еще большее снижение  $pK_a$  отмечается в случае *n*-алкоксибензоилглицилглицинов, для метоксипроизводного  $pK_a=4,73$ . При увеличении количества спирта до  $70\%$  зависимость константы ионизации от концентрации спирта возрастает прямолинейно, а при переходе от  $70$  до  $100\%$  прямолинейность нарушается (табл. 4 рис.). В прямолинейной части соответственно параллельные пары составляют бензойная с *p*-метоксибензойной кислотой, а *n*-метоксигиппуровая кислота с *n*-метоксибензоилглицилглицином.

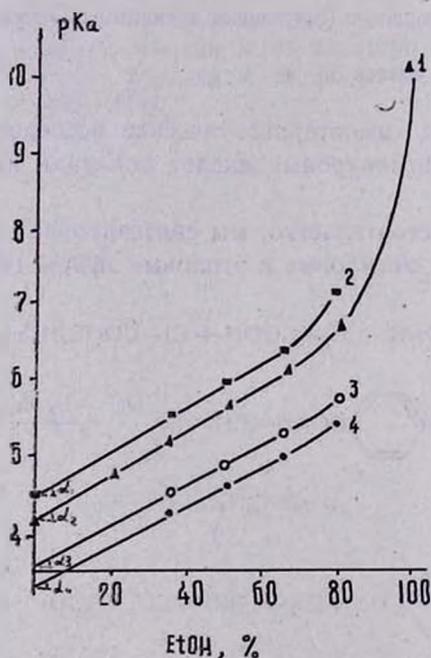


Рис.

Исходя из значения тангенса наклона прямых ( $tg_{1,2} = 0,03$ ,  $tg_{3,4} = 0,025$ ) можно сказать, что изменение полярности растворителя больше влияет на изменение кислотности бензойной и *p*-метоксибензойной кислот, чем *n*-метоксигиппуровой кислоты и *n*-метоксибензоилглицилглицина.

### Экспериментальная часть

Очистка едкого кали и приготовление стандартного раствора описаны в [3]. Единственное различие в том, что вместо амберлитовой смолы UR-120 применяли отечественную катионообменную смолу КУ-2. Для очистки азота от двуокиси углерода применяли конц. раствор едкого кали и воду. Кислоты перекристаллизовывались из системы спирт—вода (1:1) и сушились в вакууме 12—16 час. над пятиокисью фосфора.

#### Определение константы ионизации

Константы ионизации кислот (табл. 4) определены потенциометрически, лабораторным рН-метром ЛПУ-01.

Кислоты взяты в такой навеске, чтобы при растворении в 47,5 мл системы спирт—вода и при последующем добавлении 2,5 мл титранта (0,1 *n* КОН), т. е. в точке полунейтрализации концентрация кислоты стала 0,01 *n*, а количество спирта—50,1% (весовой процент), или в других опытах 35,0, 65,1 и 79,9%, соответственно. Титрант прибавлялся порциями, равными 0,5 мл до полной нейтрализации титруемого раствора. После добавления каждой порции регистрировались значения рН и рассчитывались рК по формуле  $pK_A = pH + \lg [HA] - \lg [A^-]$ .

*Этиловые эфиры *n*-алкоксибензоилглицилглицина.* К раствору 0,1 моля *n*-алкоксигиппуровой кислоты и 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина в 100 мл тетрагидрофурана прибавляют при—10° 13,71 г (0,11 моля) *изо*-бутилового эфира хлоругольной кислоты. Смесь перемешивают 15—20 мин., прибавляют раствор 13,9 г (0,1 моля) гидрохлорида этилового эфира глицина в 50 мл тетрагидрофурана, 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина и перемешивают еще 4—5 час. при 20°. Тетрагидрофуран отгоняют, добавляют 50 мл 2 *n* раствора едкого натра. Водный раствор экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Этилацетатный раствор промывают по 3 раза 1 *n* соляной кислотой, водой, 5% раствором двууглекислого натрия, водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя полученные эфиры несколько раз обрабатывают абс. эфиром путем его добавления и отгонки. Полученные вещества протирают абс. эфиром, отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата и абс. эфира (табл. 1).

Этиловый эфир ацилглицилглицина получают аналогично.

**n*-Алкоксибензоилглицилглицины.* а) К раствору 0,1 моля этилового эфира *n*-алкоксибензоилглицилглицина в 250 мл этанола при 40—50° прикапывают 30 мл 2 *n* раствора едкого натра. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре 20—24 часа. Отгоняют метанол, добавляют 30 мл 0,1 *n* раствора едкого натра и экстрагируют этилацетатом. При охлаждении до 0—5° водный слой подкисляют 1 *n* соляной кислотой до рН 3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой. После кристаллизации из 50% спирта получают хроматографически чистые пептиды VI—IX (табл. 2).

Таблица 1

## Этиловые эфиры N-п-алкоксибензоилглицилглицинов IV

| R  | Выход, %<br>метод сме-<br>шанных ан-<br>гидридов | Т. пл.,<br>°C | R <sub>T</sub> ** | А н а л и з, % |                |              |                |              |                |
|--|--|---------------|-------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|  |  |               |                   | С              |                | Н            |                | N            |                |
|  |  |               |                   | найде-<br>но   | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено |
| CH <sub>3</sub> **                         | 53,3   | масло         | 0,57              | 47,30          | 47,52          | 6,87         | 6,93           | 13,70        | 13,86          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ***          | 60,5   | 127—128       | 0,60              | 59,30          | 59,09          | 6,36         | 6,06           | 10,46        | 10,60          |
| CH <sub>3</sub>                            | 44,3   | 111           | 0,71              | 57,01          | 57,14          | 5,89         | 6,12           | 9,10         | 9,52           |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>              | 65,5   | 98—99         | 0,75              | 58,50          | 58,44          | 6,81         | 6,49           | 9,00         | 9,09           |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>              | 60,5   | масло         | 0,73              | 59,31          | 59,62          | 6,49         | 6,83           | 8,50         | 8,69           |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 80,4   | 93—94         | 0,76              | 59,25          | 59,62          | 6,51         | 6,83           | 8,82         | 8,69           |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>              | 69,0   | 108—109       | 0,87              | 60,52          | 60,71          | 7,01         | 7,14           | 8,40         | 8,33           |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 86,9   | 141—143       | 0,9               | 60,89          | 60,71          | 7,19         | 7,14           | 8,66         | 8,33           |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>             | 91,3   | 115—116       | 0,9               | 61,80          | 61,71          | 7,03         | 7,42           | 8,35         | 8,00           |
| <i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 74   | 143—144       | 0,88              | 61,65          | 61,71          | 7,40         | 7,42           | 8,21         | 8,00           |

\* Закрепленный слой—силикагель—гипс; растворитель—пропанол—вода, 7:3; проявитель — пары йода.

\*\* Этиловый эфир N-ацетилглицилглицина.

\*\*\* Этиловый эфир бензоилглицилглицина.

Таблица 2

## N-п-Алкоксибензоилглицилглицины V

| R  | Выход, %                           |                                | Т. пл.,<br>°C | R <sub>T</sub> * | А н а л и з, % |                |              |                |              |                |
|--|------------------------------------|--------------------------------|---------------|------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|  | метод сме-<br>шанных<br>ангидридов | метод гид-<br>ролиза<br>эфиров |               |                  | С              |                | Н            |                | N            |                |
|  |                                    |                                |               |                  | найде-<br>но   | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> **           | 60,1                               | 57,3                           | 180—181       | 0,47             | 55,30          | 55,50          | 5,30         | 5,08           | 11,60        | 11,85          |
| CH <sub>3</sub>                            | 78,7                               |                                | 210—211       | 0,53             | 54,63          | 54,13          | 5,39         | 5,26           | 10,32        | 10,52          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>              | 93,1                               |                                | 230—231       | 0,64             | 55,57          | 55,71          | 5,63         | 5,71           | 10,17        | 10,00          |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>              | 40,4                               | 47,1                           | 189—190       | 0,75             | 57,53          | 57,14          | 6,30         | 6,12           | 9,33         | 9,53           |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 89,1                               |                                | 166—169       | 0,65             | 57,23          | 57,14          | 6,47         | 6,12           | 9,03         | 9,53           |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>              | 42,7                               |                                | 167—169       | 0,67             | 59,30          | 58,14          | 6,51         | 6,49           | 9,00         | 9,09           |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 78,7                               | 46,1                           | 112—114       | 0,69             | 58,64          | 58,44          | 5,99         | 6,49           | 9,12         | 9,09           |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>             | 46,1                               |                                | 92—94         | 0,65             | 59,45          | 59,62          | 6,39         | 6,83           | 8,50         | 8,69           |
| <i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 46,1                               |                                | 196—198       | 0,45             | 59,50          | 59,62          | 6,50         | 6,83           | 8,45         | 8,69           |

\* Закрепленный слой—силикагель—гипс; растворитель—пропанол—вода, 7:3; проявитель — пары йода.

\*\* Бензоилглицилглицин.

Таблица 3

Метилловые эфиры *N*-*l*-алкоксибензоилглицилглицинов IV

| R  | Выход, %<br>метод смес-<br>шайных ал-<br>теридов | R <sub>f</sub> | А н а л и з, % |                |              |                |              |                |
|--|--|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|  |  |                | C              |                | H            |                | N            |                |
|  |  |                | найде-<br>но   | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено | найде-<br>но | вычис-<br>лено |
| CH <sub>3</sub> **                         | 47,8   | 0,77           | 55,76          | 55,71          | 5,83         | 5,71           | 9,87         | 10,00          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>              | 54,4   | 0,87           | 57,33          | 57,14          | 6,05         | 6,12           | 9,49         | 9,52           |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>              | 54,4   | 0,72           | 58,60          | 58,44          | 6,30         | 6,49           | 9,10         | 9,09           |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 62,9   | 0,87           | 58,70          | 58,44          | 6,65         | 6,49           | 9,30         | 9,09           |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>              | 50,7   | 0,81           | 59,52          | 59,62          | 6,70         | 6,83           | 8,50         | 8,69           |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 81,3   | 0,77           | 59,83          | 59,62          | 6,77         | 6,83           | 8,90         | 8,69           |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>             | 52,9   | 0,80           | 61,10          | 60,71          | 7,50         | 7,14           | 8,17         | 8,33           |
| <i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 58,5   | 0,84           | 60,35          | 60,71          | 7,60         | 7,14           | 8,13         | 8,33           |

\* Закрепленный слой—силикагель—гипс; растворитель — пропанол—вода, 7:3; проявитель — пары йода.

\*\* Т. пл. 55—57°.

б) К смеси 0,1 моля *n*-алкоксигиппуровой кислоты, 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина в 250 мл тетрагидрофурана при  $-10^{\circ}$  прикапывают 13,71 г (0,11 моля) изобутилового эфира хлоругольной кислоты. Смесь перемешивают при этой температуре 15—20 мин., прикапывают при  $-5^{\circ}$  раствор 0,1 моля глицина в 1 *n* растворе едкого натра и перемешивают еще 6 час. при  $20^{\circ}$ . Тетрагидрофуран отгоняют в вакууме. К остатку добавляют 50 мл воды, подкисляют 2 *n* соляной кислотой до pH 3 и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Этилацетатный раствор промывают 3 раза водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя полученные продукты перекристаллизовывают из 50% спирта (табл. 2).

Метилловые эфиры *n*-алкоксибензоилглицилглицинов. Раствор 0,1 моля *n*-алкоксигиппуровой кислоты в 100 мл тетрагидрофурана охлаждают до  $-10^{\circ}$  и добавляют 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина. При этой температуре прикапывают 13,7 г (0,11 моля) изобутилового эфира хлоругольной кислоты и через 15 мин. раствор 12,5 г (0,11 моля) гидрохлорида метилового эфира глицина и 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина в 20 мл воды. Перемешивают еще 3—4 часа при  $20^{\circ}$ . Отгоняют тетрагидрофуран, к остатку добавляют 30 мл 2 *n* раствора едкого натра. Водный раствор экстрагируют этилацетатом (3×50 мл), этилацетатный раствор промывают по 3 раза 1 *n* соляной кислотой, водой, 5% раствором двууглекислого натрия, водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя получается маслообразный эфир. Остаток в колбе несколько раз обрабатывают абс. эфиром путем его добавления и отгонки (табл. 3).

Таблица 4\*

Константы ионизации *п*-алкоксибензойных, *п*-алкоксигиппуриновых кислот и V. Температура опыта  $25 \pm 0,5^\circ$ , титрат 0,1 *н* KOH, в точке полунейтрализации объем раствора 50 мл, концентрация кислоты 0,01 *н*, а этанола — 50,1%.

| Кислоты                               | Р а д и к а л ы   |                                 |                                 |   |                                 |   |                                  |  |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|---|----------------------------------|--|
|                                       | CH <sub>3</sub> O | C <sub>1</sub> H <sub>3</sub> O | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O | <i>и</i> зо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O | <i>и</i> зо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O | <i>и</i> зо-C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O |
| <i>п</i> -Алкоксибензойные кислоты    | 6,04              | 6,13                            | 6,12                            | 6,12  | 6,16                            | 6,12  | 6,13                             | 6,14   |
| <i>п</i> -Алкоксигиппуриновые кислоты | 4,92              | 4,96                            | 4,83                            | 4,99  | 5,02                            | 4,93  | 5,03                             | 5,05   |
| <i>п</i> -Алкоксибензоилглицилглицины | 4,73              | 4,79                            | 4,73                            | 4,63  | 4,80                            | 4,78  | 4,80                             | 4,70   |

Константы ионизации в растворителях разных концентраций

| Кислота   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>35% | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>50,1% | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>65,1% | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>79,9% |
|---|---|---|---|---|
| <i>п</i> -Метоксибензойная кислота                  | 5,56                                    | 6,04                                      | 6,46                                      | 7,22                                      |
| <i>п</i> -Метоксигиппуриновая кислота               | 4,49                                    | 4,92                                      | 5,21                                      | 5,77                                      |
| <i>п</i> -Метоксибензоилглицилглицин                | 4,29                                    | 4,71                                      | 5,07                                      | 5,56                                      |
| Гиппуриновая кислота                                | —                                       | 4,76                                      | —   | —   |
| Бензоилглицилглицин                                 | —                                       | —   | —   | 5,37                                      |
| <i>п</i> -Амилоксигиппуриновая кислота              | —                                       | —   | —   | 5,80                                      |
| <i>п</i> -Амилоксибензоилглицилглицин               | —                                       | —   | 5,18                                      | —   |
| <i>п</i> - <i>и</i> зо-Амилоксигиппуриновая кислота | —                                       | —   | —   | 5,82                                      |
| <i>п</i> - <i>и</i> зо-Амилоксибензоилглицилглицин  | —                                       | —   | 5,08                                      | —   |

\* Величины рКа, приведенные нами, являются классическими.

### ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆՆԵՐ

#### X. ԱԿՈՔՍԻԲԵՆԶՈՒՂԻԿՏԻՂԻԿՆԵՐ, ՆՐԱՆՑ ՄԵԹՈՒ ԵՎ ԷԹՈՒ ԷՍԹԵՐՆԵՐԸ

#### 2. 1. ՄԵՋՈՅԱՆ, Ս. 2. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Ղ. Պ. 2ԱԼԵՔՅԱՆ, Ն. 1. ԼՈՒԿՏԱՆԵՆԿՈ և Ա. 2. ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ

Օգտվելով պեպտիդային կապ առաջացնելու խառն անհիդրիդային եղանակից սինթեզված են պարա-ալկոքսիբենզոիլգլիցիլգլիցիններ, նրանց մեթիլ և էթիլ էսթերները: Ի՛չ սպեկտրալ մեթոդով ցույց է տրվել, որ պարա-ալկոքսիբենզոիլգլիցիլգլիցինների էսթերները ուր հոյուլյուն ունեն միջմուկուլային ջրածնական կապեր:

Որոշված է պարա-ալկոքսիբենզոիլգլիցիլգլիցինների իոնիզացման հաստատունները: Պարզված է, որ պարա-ալկոքսիբենզոիլգլիցիլգլիցինները հանդիսանում են ավելի ուժեղ թթուներ, քան պարա-ալկոքսիբենզոական և պարա-ալկոքսիհիպուրաթթուները:

## AMINOACIDS AND PEPTIDES

X. *p*-ALKOXYBENZOYLGLYCYLGLYCINES, THEIR METHYL  
AND ETHYL ESTERSH. L. MNJOYAN, S. H. KAZARIAN, Gh. P. HALEBIAN,  
N. L. LUKIANENKO, and A. H. MOVSESSIAN

The synthesis of *p*-alkoxybenzylglycylglycines and their methyl and ethyl esters has been performed. The ionization constants of *p*-alkoxybenzoic and *p*-alkoxyhippuric acids and *p*-alkoxybenzoylglycylglycines have been determined.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Л. Мнджоян, Дж. А. Далогланиян, Арм. хим. ж., 26, 675 (1973).
2. E. I. Grunwald, B. J. Berkowitz, J. Am. Chem. Soc., 73, 4939 (1951).
3. А. Альберт, Е. Сергент, Константы ионизации кислот и оснований, Изд., «Химия», М.—Л., 1964, стр. 9, 116.