

Получение, свойства и применение *N*-ацил- α -аминокислот

А.П.Михалкин

Научно-производственное предприятие «Протеин-ПАВ»

140000 Люберцы, Московской обл., Октябрьский просп., 259, факс (095) 554–4163

В обзоре систематизированы и обобщены литературные данные по методам синтеза, физическим и коллоидным свойствам, областям применения ацилпроизводных аминокислот.

Библиография — 369 ссылок.

Оглавление

I. Введение	275
II. Методы ацилирования аминокислот	275
III. Свойства ациламино кислот	280
IV. Области практического применения	284

I. Введение

Производные аминокислот, в частности, *N*-ацил- α -аминокислоты, молекулы которых включают пептидную и карбоксильную группы (или сульфогруппу в случае аminosульфокислот), вызывают постоянный интерес благодаря своему исключительно широкому спектру действия. Наличие в молекуле ацильного фрагмента придает этим соединениям гидрофобные свойства и позволяет проявлять поверхностно-активные свойства. Для производства *N*-ацил- α -аминокислот используются аминокислоты и высшие карбоновые кислоты (ВКК). Особого внимания заслуживает практическое применение в промышленности и жизнедеятельности человека *N*-ацил- α -аминокислот. Они являются биологически «мягкими», легко разлагающимися в природных условиях бактериями, что очень важно в наше время постоянно прогрессирующего загрязнения окружающей среды промышленными и бытовыми отходами.

Химия аминокислот, в том числе практические аспекты химического синтеза пептидов, на основе которых получают ациламино кислоты, достаточно широко представлена в литературе.^{1–11} Однако к настоящему времени имеются лишь отдельные сведения по доступным для промышленной реализации методам получения ациламино кислот, их свойствам и практическому применению.^{12–15} Большое количество постоянно появляющихся публикаций на эту тему вызывает необходимость обобщения накопившейся информации.

В данном обзоре систематизированы и обсуждены методы получения *N*-ацил- α -аминокислот общего строения $R^1C(O)NR^2[CH(R^3)CO]_nOH$, взаимосвязь между их структурой и физико-химическими свойствами, поверхностной и биологической активностью.

А.П.Михалкин. Кандидат химических наук, заведующий лабораторией синтеза и физико-химических свойств ПАВ «Протеин-ПАВ». Область научных интересов: органическая химия, коллоидная химия, физическая химия.

Дата поступления 24 ноября 1994 г.

Поскольку методы ацилирования аминокислот высшими карбоновыми кислотами достаточно подробно описаны в литературе, мы более детально остановимся на рассмотрении некоторых данных по кинетике общих механизмов ацилирования по Шоттену–Бауману и с помощью активированных эфиров, как достаточно широко применяемых для синтеза указанных соединений.

II. Методы ацилирования аминокислот

Детальный анализ образования пептидной связи, приведенный, например, в монографии¹⁶ показал, что, как правило, первоначально происходит активизация карбоксильной группы с целью увеличения электронной плотности на карбонильном углероде высшей карбоновой кислоты, а затем нуклеофильная атака, в данном случае аминогруппой аминокислоты. В настоящее время для образования пептидной связи наиболее широко применяют такие методы, как карбодимидный, азидный, смешанных ангидридов, активированных эфиров, карбоксиангидридный. Однако данные методы не всегда оказываются эффективными при разработке технологии производства ациламино кислот.

Способность аминокислот подвергаться ацилированию во многом определяется нуклеофильностью ($pK_a = 2.23 \div 4.43$) аминогрупп,^{1,7} стерическими факторами и ацилирующей способностью производных карбоновых кислот $RCOX$, которая в свою очередь определяется стабильностью аниона X^- . По реакционной способности основные типы ацилирующих реагентов адекватны рядам кислотности (стабильности аниона X^-), скорости их гидролиза и представляют собой последовательность

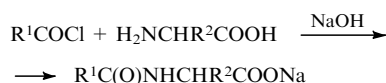


Отсюда видно, что для наиболее эффективного ацилирования аминокислот необходима активация карбоксильной группы карбоновых кислот, например, до хлорангидридов, ангидридов, активированных эфиров и т.д. Общие механизмы реакций ацилирования карбоновыми кислотами и различными их производными изучены достаточно хорошо.^{1–8, 16, 17}

Известные в настоящее время основные методы синтеза ациламино кислот, пригодные для практической реализации, рассматриваются ниже.

1. Ацилирование по Шотену – Бауману

Ацилирование аминокислот хлорангидридами ВКК — один из наиболее распространенных методов для получения ацил-аминокислот. Он был положен в основу промышленного производства целой серии продуктов, например «медиалянов» — производных саркозина.^{18–20} Существуют различные модификации этого метода.



В качестве ацилирующих реагентов используются хлорангидриды ВКК различного строения. Реакцию проводят в водных растворах, водно-органических смесях, содержащих 30–50% инертного водорастворимого органического растворителя и в системах двух несмешивающихся растворителей, одним из которых является вода. Следует отметить, что в последнем случае, например в системе вода – толуол, выход целевого продукта значительно снижается.¹⁵

При исследовании кинетики ацилирования α -аминокислот бензоилхлоридом в водных растворах показано,²¹ что аминогруппа изучаемых аминокислот обладает высокой реакционной способностью, которая определяется формой ее существования в растворе. Наиболее реакционноспособными являются формы, имеющие свободные аминогруппы $\text{H}_2\text{NCHRCOO}^-$ (А) и $\text{H}_2\text{NCHRCOOH}$ (В), при этом активность формы А выше. Скорость изменения концентрации бензоилхлорида с учетом его гидролиза, на примере ацилирования глицина в водно-диоксановом растворе (298 К, $c_{\text{H}^+} = 1.17 \cdot 10^{-7}$ моль · л⁻¹), описывается уравнением

$$\frac{dc_b}{dt} = k_h c_b + \frac{kK_a}{c_{\text{H}^+}} c_b c,$$

где k_h , k — константы скорости гидролиза и ацилирования α -аминокислоты, имеющей форму А, бензоилхлоридом; K_a — константа кислотной ионизации протонированной аминогруппы аминокислоты; c_b , c — концентрации бензоилхлорида и аминокислоты; c_{H^+} — концентрация ионов водорода. При условии $c \gg c_b$ и постоянном рН реакционной среды (использование буфера) наблюдаемую константу скорости (k_o) данной реакции первого порядка рассчитывают по уравнению

$$k_o = k_h + \frac{kK_a}{c_{\text{H}^+}} c.$$

Значения констант, рассчитанные методом наименьших квадратов (табл. 1), свидетельствуют о том, что α -аминокислоты в условиях опыта не катализируют гидролиз бензоилхлорида; это подтверждается близкими значениями констант скорости гидролиза последнего в реакциях с различными α -аминокислотами. Анализ реакционной способности аминогрупп α -аминокислот проводят по величине K_1 , включающей произведение k и K_a . Реакционная способность аминогрупп изученных α -аминокислот примерно одинакова, за исключением L-пролина и L-глутамин. Исследование кинетических закономерностей гидролиза хлорангидрида лауриновой кислоты в условиях ацилирования аминокислот показало,²² что данная реакция протекает в кинетической области с $E_a = 12.8 \pm 0.5$ ккал · моль⁻¹ при температурах ниже 30°C. Полученные в работе²³ значения кинетических параметров ацилирования ряда α -аминокислот бензоилхлоридом в водных растворах удовлетворительно описывают экспериментальные данные (погрешность не превышает 5%). Однако строгая корреляция между реакционной способностью α -аминокислот и их строением отсутствует.

Таблица 1. Константы скорости гидролиза (k_h) бензоилхлорида, ацилирования α -аминокислот (k_1 и k) и константы кислотной диссоциации (K) α -аминокислот при 298 К и $c_{\text{H}^+} = 1.17 \cdot 10^{-7}$ моль · л⁻¹ (см. ²¹)

α -Аминокислота (pK _a) ^a	$k_h \cdot 10^3$, с ⁻¹	$k_1 = (k \cdot K_a) \cdot 10^7$, с ⁻¹	$k \cdot 10^{-4}$, л · моль ⁻¹ · с ⁻¹
Gly (11.28)	1.93 ± 0.18	4.01 ± 0.23	7.64
DL-Ala (11.46)	1.69 ± 0.09	0.817 ± 0.005	2.35
DL-Val (11.25)	1.89 ± 0.05	2.14 ± 0.02	3.81
DL-Leu (11.09)	1.46 ± 0.15	1.74 ± 0.06	2.14
L-Ile (11.26)	1.92 ± 0.19	2.33 ± 0.08	4.24
L-Pro (12.0)	3.80 ± 1.54	23.0 ± 0.7	230
DL-β-Phe (10.83)	1.66 ± 0.23	3.97 ± 0.08	2.68
L-Gln (10.78)	2.41 ± 0.39	6.45 ± 0.25	3.89

^a Значения pK_a приведены с точностью ± 0.02

Метод получения ациламино кислот через хлорангидриды ВКК оказался эффективным не только для природных α -аминокислот, но и для многих других,^{20, 24} например, для α - и ϵ -аминогексановой, α -аминобутановой, α -аминоизобутановой, иминодиуксусной кислот, а также для *N*-этил-, *N*-пропил-, *N*-бутилпроизводных глицина, *N*-метилаланина, β -аланина.

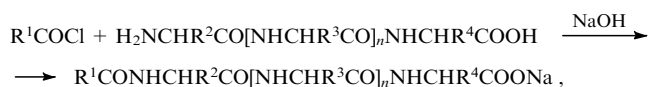
При ацилировании саркозина хлорангидридами ВКК найдено,²⁵ что для повышения качества получаемого продукта необходимо строгое соблюдение ряда технологических параметров ведения процесса (рН 10.5 ± 0.3, температура ниже 30°C, интенсивное перемешивание при прибавлении хлорангидридов). Для выделения чистых веществ реакционную массу экстрагируют эфиром, промывают водой до нейтральной реакции, сушат над безводным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и осадок перекристаллизуют из гексана или петролейного эфир.²⁴ Нейтрализовать ацилсаркозин рекомендуется промыванием горячей водой в течение 3 ч при температуре на 10°C ниже его температуры плавления. Более длительное промывание продукта в этих условиях приводит к гидролизу пептидной связи.

Вопросам очистки *N*-ацил- α -аминокислот уделяется большое внимание. Одним из эффективных путей решения этой задачи является промывание реакционной массы алифатическими спиртами C₁ – C₄ с одновременным снижением рН и фильтрацией выпавшего осадка или использованием смеси спирт – вода на стадии ацилирования.^{26, 27} Эти приемы позволяют получать ациламино кислоты с чистотой 98–99%.²⁸ Дальнейшее развитие промышленных способов получения ациламино кислот по методу Шоттена – Баумана связано с оптимизацией процесса и разработкой непрерывных технологических схем производства.²⁹

Наряду с природными и синтетическими аминокислотами важным источником сырья для промышленного производства ациламино кислот и олигопептидов являются гидролизаты белков.^{1, 18 – 20, 25} Как правило, в качестве белкового сырья используют продукты расщепления отходов кожевенной (при дублении кожи) и пищевой промышленности, продукты растительного происхождения (клеяковина злаковых), биомассу микроорганизмов и т.д. Обычно белок гидролизуют кипячением в избытке концентрированной соляной кислоты или щелочи.

Промышленное производство продуктов на основе гидролизатов белка с торговым наименованием «Ламепоны», «Мейпоны» организовано с использованием хлорангидридов лауриновой, пальмитиновой, стеариновой, олеи-

новой кислот, а также смесей кислот кокосового и таллового масел, липидов, фосфолипидов.^{13, 18, 30} Промышленные способы получения ацилированных гидролизатов белка основаны на реакции Шоттена–Баумана, протекающей по следующей схеме:



где R^1 — алкил ВКК; $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ — фрагменты, содержащиеся в α -аминокислотах белкового сырья различного происхождения.

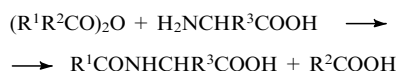
Обычно на практике данную реакцию проводят при постепенном прибавлении и перемешивании хлорангидридов ВКК. При этом поддерживают постоянные значения pH (9.5) и температуры ($20 \pm 5^\circ\text{C}$).^{31, 32} В этих условиях получают товарный продукт следующего содержания (%): ацилпроизводные (25.0), исходный гидролизат (3.5), ВКК (6.0), NaCl (5.0) и вода (60.5). В ряде работ^{29, 33–37} определены оптимальные условия ведения процесса, позволяющие достигать максимальной конверсии хлорангидридов ВКК и получать качественный целевой продукт с высоким выходом.

Аналогично реакциям с аминокислотами протекает ацилирование аминокансульфокислот. Наиболее известными из выпускаемых промышленностью ациламиноалкансульфокислотами являются производные метилтаурина с торговым наименованием «Игепоны», «Метапоны», «Хостапоны» и др. Методы синтеза ацилметилтаурина (в том числе основной промышленный способ его получения) по реакции Шоттена–Баумана достаточно детально описаны в монографии²⁵.

В последние годы исследования в этой области направлены на получение высококонцентрированных ацилтауринов повышенной чистоты. Так, например, многократное выдерживание реакционной массы, содержащей 30–60% влаги, до 50% ацилметилтаурина и 6% NaCl, в нагретом состоянии ($50–90^\circ\text{C}$) с последующим ее охлаждением до $10–30^\circ\text{C}$ (см.³⁸) позволяет удалить из нее до 90% воды. Ацилтаурины высокой степени чистоты с высоким выходом были получены при стехиометрическом взаимодействии хлорангидридов ВКК с таурином в водно-спиртовой среде.³⁹ Продукт, не содержащий примеси NaCl, выделен при нагревании реакционной массы, последующей ее фильтрации от осадка NaCl и кристаллизации.⁴⁰ Разработан непрерывный способ получения ацилтауринов при постоянной дозировке хлорангидридов ВКК, оптимальные параметры технологического процесса (pH 9–10, $T = 40–60^\circ\text{C}$), позволяющие получать высококонцентрированный чистый продукт с содержанием примесей $< 3\%$.^{29, 41–44}

2. Ангидридный метод

Для ацилирования аминокислот применяют симметричные ангидриды органических кислот и смешанные ангидриды неорганических кислот. Несмотря на то, что все они менее реакционноспособны чем, хлорангидриды ВКК, их использование при получении ациламинокислот имеет достаточно большое значение. Образование амидной связи в этом случае протекает по следующей схеме:



Симметричные ангидриды органических кислот предпочтительнее других, поскольку они позволяют избежать протекания разнообразных побочных реакций. Однако не удается избежать образования из ангидридов соответствующих кислот (в стехиометрическом соотношении). По этой при-

чине в данном методе используются в основном ангидриды низших карбоновых кислот. Применение весьма реакционноспособных ангидридов галогенсодержащих кислот с электроакцепторными заместителями, например ангидридов трифторуксусной кислоты, для крупномасштабного производства ациламинокислот экономически нецелесообразно.

Аминокислоты, как правило, ацетилируются уксусным ангидридом в воде или уксусной кислоте. Для глицина и рацемических аминокислот^{45–47} выход целевого продукта составляет 89–92%. Ацетилизацией уксусным ангидридом в среде кипящей ледяной уксусной кислоты были получены производные DL-аланина,⁴⁸ DL-валина,⁴⁹ 4-аминобутановой и 6-аминогексановой кислот.⁵⁰ Аналогичным способом ацетилируют и *N*-алкиламинокислоты.^{51, 52} Для повышения качества получаемых ациламинокислот было предложено ацетилирование уксусным ангидридом в среде этилацетата в присутствии катализатора — катионита К в H^+ -форме.⁵³ Уксусный ангидрид наряду с ацетилхлоридом широко используется для получения ацилпроизводных аминокансульфокислот.^{54, 55} Предложен способ ацетилирования аминокансульфокислот в твердой фазе. Он позволяет получать весьма чистые продукты с высоким выходом.⁵⁶ Методом жидкостной хроматографии показано, что продукт содержит до 97% основного вещества и около 1.5% исходной аминокансульфокислоты.

Ряд ацилпроизводных был получен при ацилировании аспарагиновой кислоты ангидридами алкенил(алкил)янтарной кислоты⁵⁷ и таурина — ангидридами пропановой и бутановой кислот.⁵⁸ В ряде синтезов использовали ангидриды ВКК ($\text{C}_8–\text{C}_{22}$).⁵⁹

К числу эффективных ацилирующих реагентов относятся смешанные ангидриды ВКК с серной и угольной кислотами несмотря на то, что в этом случае возможно протекание побочных реакций. При использовании⁶⁰ смешанных ангидридов ВКК и серной кислоты при $-5 \div 40^\circ\text{C}$ в смеси вода–ацетон получены ацилпроизводные аланина, лизина, глутаминовой кислоты, пептидов. Продуктами ацилирования аминокислот смешанными ангидридами ВКК и алкил-угольных кислот наряду с ациламинокислотами являются соответствующий спирт и углекислота.⁶¹

3. Метод с использованием эфиров

Несмотря на то, что в синтезе пептидов широкое применение нашел только метод активированных эфиров, на практике для получения ациламинокислот используются как эфиры ВКК, так и их активированные формы. Как правило, активированные эфиры получают на основе нитро-, хлор- и фторзамещенных фенолов. Ацилирование аминокислот эфирами ВКК приводит к одновременному образованию ациламинокислот и спиртов по схеме:



Данная реакция обычно катализируется эквивалентным количеством сильного основания, например алкоголята натрия, алюмогидридов натрия и лития и др. При использовании этого способа ацилирования аминокислот или их солей выход целевого продукта доходил до 90–95%.⁶² Выход продукта в значительной степени снижается в присутствии следов влаги. Данным методом были получены ацилпроизводные α -аминокислот,⁶³ олигопептидов,^{64–66} гидролизатов белка,⁶⁷ метилтаурина.^{68, 69}

Для ацилирования α -аминокислот использовали нитрофенилпроизводные.^{63, 70, 71} Пентафторфениловые эфиры успешно применяются для ацилирования иминокислот несмотря на то, что реакция мешает *N*-алкильное замещение и разветвление у α - и β -атомов углерода иминокислот.⁷²

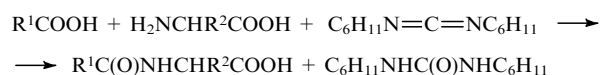
Реагенты, предлагаемые в настоящее время для активации карбоксильной группы и последующего образования пептидной связи по методу активированных эфиров, как правило, обладают устойчивостью при хранении и высокой реакционной способностью, которая например у замещенных феноловых эфиров определяется кислотностью их гидроксильных групп, типом и положением заместителя и может различаться на 2–3 порядка.¹⁶ Наибольшей реакционной способностью обладают пентафторфеноловые и нитрофеноловые эфиры с нитрогруппой, не затрудняющей доступ аминок компонента к электрофильному центру (табл. 2). Для полихлорфеноловых эфиров характерна более низкая скорость ацилирования, что обусловлено пространственным экранированием электрофильного центра атомами хлора в орто-положении.

Таблица 2. Константы скорости (k) и время ацилирования (τ) на 90% различными активированными эфирами¹⁶

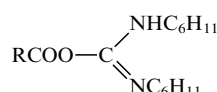
R^2	$k \cdot 10^2$, моль ⁻¹ · с ⁻¹	τ , мин
	40.4 ± 9	2.9
	18.4 ± 3	6.3
	5.4 ± 0.7	21
	1.73 ± 0.2	67
	1.72 ± 0.03	62
	0.3 ± 0.03	385
	0.1 ± 0.01	1088
	0.06 ± 0.002	1856

4. Ацилирование карбоновыми кислотами

Как правило, аминокислоты и их производные при обычных температурах карбоновыми кислотами не ацилируются. Как было сказано выше протекание подобных реакций в относительно мягких условиях возможно лишь после предварительной активации карбоксильной группы, например, с использованием дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК).

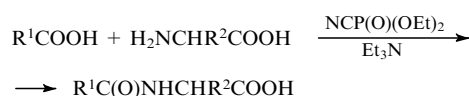


Как предполагают авторы работы⁷³, реакция ацилирования аминокислот в присутствии карбодиимидов протекает по сложной схеме с образованием на первой стадии аддукта ВКК и ДЦГК — *O*-ацилмочевины

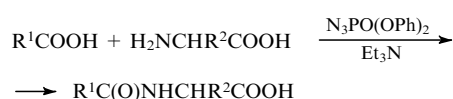


Этот аддукт, в котором карбоксильная группа находится в активированной форме, в последующем реагирует с аминокислотой с образованием ациламино кислоты. Данным методом в присутствии ДЦГК синтезированы ацилпроизводные глицина, аланина, лейцина,⁷⁴ фенилаланина, лизина, метионина, глутаминовой кислоты⁷⁵ и ряда других аминокислот.⁷⁶ Для образования пептидной связи было предложено использовать ацилирование ВКК в инертном растворителе с расчетным количеством карбонилдиимидазола.⁷⁷ В качестве промежуточного продукта реакции образуется имидазolid кислоты, который затем под действием аминогруппы переацилируется в целевые продукты.

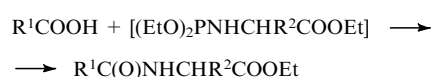
Синтезу пептидов, в частности ациламино кислот, с использованием в качестве ацилирующих реагентов ВКК способствует введение в реакционную систему каталитических добавок различных соединений фосфора: хлористого фосфора,⁷⁸ трифенилфосфита,⁷⁹ ангидридов алканфосфоновых⁸⁰ и диалкилфосфиновых⁸¹ кислот, производных фенилфосфоновой кислоты,⁸² диэтилфосфорилицианида,⁸³ дифенилфосфорилиазида,⁸⁴ тетраэтилпирофосфита.¹ Ацилирование карбоновыми кислотами с диэтилфосфорилицианидом проводится в присутствии триэтиламина.



Прибавление третичных аминов способствует образованию карбоксилатного иона и промотирует реакцию этерификации, повышая при этом выход целевого продукта. Ациламино кислоты или пептиды получены с высоким выходом (83–94%) при использовании карбоновых кислот и дифенилфосфорилиазида.

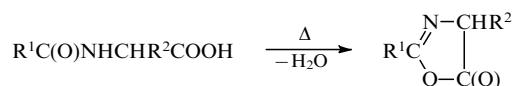


На примере ацилирования эфиров аминокислот с помощью ВКК показана эффективность предварительного активирования аминогруппы тетраэтилпирофосфитом с образованием амида.



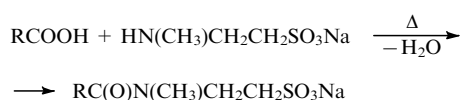
По аналогичной схеме протекает реакция с участием диэтилхлорфосфита.¹

Несмотря на то что реакционная способность карбоновых кислот, как ацилирующих реагентов, без их предварительной активации весьма низка, этот метод нашел достаточно широкое применение в практике при разработке технологических процессов. Указанным способом были получены ацилпроизводные глицина,⁸⁵ α -аминокислот, β -аланина, 6-аминогексановой кислоты, олигопептидов.⁸⁶ Реакцию, как правило, проводят при 160–200°C в атмосфере инертного газа. В зависимости от вида исходного сырья выход целевого продукта может достигать 40–90% от теоретического. Ациламиноокислоты в этих условиях могут подвергаться дегидратации с образованием оксазолонов.



Способ получения ациламиноокислот основного характера, разработанный фирмой «Ajinomoto»,⁸⁷ заключается во взаимодействии аминокислот с ВКК при 100–250°C в органическом растворителе, не смешивающемся с водой и образующим в условиях реакции «азетроп с водой». Высокими технологическими показателями отличается способ получения ациламиноокислот, предложенный фирмой «Dynamit Nobel AG».⁶² В основе опытно-промышленной технологии производства ациламиноокислот лежит ацилирование 6-аминогексановой кислоты, получаемой при щелочном гидролизе ϵ -капролактама,⁸⁸ и ее аминирование и последующее ацилирование акриловой кислотой.^{89,90} Ацилпроизводные олигопептидов с ценными потребительскими свойствами были получены при взаимодействии ВКК при 210–250°C с олигопептидами, представляющими собой гидролизаты белковых материалов, в частности, шкур, щетины, копыт и волос животных, пера птиц, растительных белков, рыбных отходов и таких очищенных протеинов, как коллаген, казеин, эластин.⁹¹

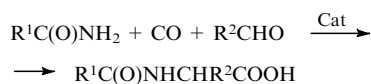
Наряду с традиционным промышленным способом получения ацилтауридов ацилированием по Шоттену–Бауману для коммерческой реализации был предложен способ ацилирования соли метилтаурина карбоновыми кислотами.⁹²



Характерной особенностью данного метода является более высокое содержание в реакционной массе исходных карбоновых кислот. Процесс проводят в вакууме в среде инертных газов. Соответствующие ацилпроизводные на основе ВКК получены и для натриевых солей *N*-циклогексилтаурина,⁹³ *N*-2-гидроксипропилтаурина,^{94,95} метилтаурина.⁹⁶

5. Другие методы

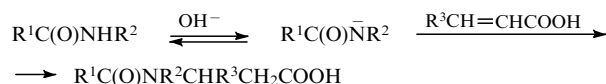
К числу ацилирующих реагентов, редко применяемых в синтезе ациламиноокислот, но представляющих потенциальную практическую ценность, относятся амиды и монооксид углерода. Реакция амида с оксидом углерода и альдегидом или соединением, образующим альдегид, проходит в присутствии катализатора (Cat) по схеме



В качестве катализатора предложены переходные металлы VIII группы (лучше кобальт) в виде карбониллов, карбо-

ксилатов, различных комплексов.^{97–100} Реакцию проводят при 50–150°C, парциальном давлении оксида углерода 50–500 атм, в присутствии растворителей, предпочтительно спиртов, эфиров, этилацетата. Лучшие результаты карбонилирования достигнуты при использовании алифатических альдегидов и первичных амидов.⁹⁹ Амиды, как нуклеофилы, присоединяются к карбонильной группе альдегидов в широком диапазоне pH и первоначальным продуктом обычно является *N*-ацилкарбиноламин $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{NHCR}^2\text{R}^3\text{OH}$ (см. 17). Проведение данной реакции при повышенной температуре облегчает перегруппировку $\text{O} \rightarrow \text{N}$. Кетоны, как правило, в этих условиях менее реакционноспособны.

Предложен видоизмененный вариант указанного способа с заменой альдегида на соединения, содержащие двойные связи.^{101,102} Реакцию проводят в одну стадию, благодаря чему повышается ее селективность и скорость. В качестве растворителей предложены эфиры, кетоны, сульфоксиды. Образующийся в этих условиях при обработке сильным основанием высоконуклеофильный анион амида присоединяется по Михаэлю к замещенному олефину.

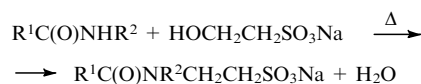


Практически в таких же условиях получают ациламиноокислоты из спиртов и органических галогенидов.^{103–105} Гидроформилирование спирта или галогенида в присутствии амида и катализатора (переходный металл VIII группы) осуществляют при 50–200°C и давлении 10–500 атм (смесь CO и H₂); выход целевого продукта — до 69%.

Значительный интерес представляет способ получения ациламиноокислот реакцией оксиданов с амидами, монооксидом углерода, водородом в присутствии кобальтсодержащих катализаторов и промоторов.^{106–109} В качестве промоторов применяют соединения, содержащие металлы I–V групп. Среди разнообразных методов получения ациламиноокислот упоминаются гидрирование азлактона *N*-ацетиламинокоричной кислотой в присутствии никеля Ренея,¹¹⁰ реакция алифатических нитрилов с глиоксиловой кислотой,¹¹¹ взаимодействие соли аминокислоты с газообразным кетеном,¹¹² ацилирование аминокислоты сукцинимидиновым эфиром ВКК.¹¹³ В последнем случае получены ацилпроизводные глицина, α - и β -аланина, аспарагиновой кислоты.

Постоянный рост числа опубликованных в этом направлении работ свидетельствует о том, что данные методы являются весьма перспективными.^{114–118}

К традиционным методам получения ациламиноалкансульфокислот можно отнести процессы, основанные на взаимодействии амидов с хлор- и гидроксикалкансульфонатами,²⁵ например:



Так были получены производные аминотетан-^{119,120} и аминотансульфокислот.^{121–124} Например, ациламиноэтансульфонаты получают взаимодействием ВКК, мочевины и гидроксизтансульфонатов при избытке последних и температуре 180–240°C.^{95,122} Процесс отличается высокой конверсией исходных веществ (92–98%). Практически в идентичных условиях взаимодействуют ВКК, амины и гидроксикалкансульфонаты.¹²⁵

Вместо амидов при синтезе ациламиноалкансульфонатов предложено использовать их нитрилы.^{126–128} Ациламиноалкансульфокислоты могут быть получены также аминированием оксизтансульфонатов и последующим ацелированием^{129,130} или ацилированием аминспиртов и сульфохлорированием полученных амидспиртов.¹³¹

Одним из возможных путей получения ациламинокислот и их производных является взаимодействие лактамов с ВКК и их производными, такими как хлорангидриды, ангидриды, эфиры и др.²⁰ Ацилирование лактамов, например ϵ -капролактама, карбоновыми кислотами проводят при 240–250°C и давлении 16 атм,¹³² при этом целевой продукт получается с различной степенью олигомеризации 6-аминогексановой кислоты в зависимости от соотношения взятых в реакцию лактама и кислот. Взаимодействие лактамов с эфирами карбоновых кислот приводит к образованию с достаточно высоким выходом (68–71%) к соответствующим ациламинокислотам.¹³³

Из сказанного выше следует, что для промышленного производства ациламинокислот наряду с хлорангидридным методом, на основе которого разработаны технологии получения практически всех выпускаемых зарубежными фирмами видов этой продукции, значительный интерес представляют способы их получения прямой конденсацией аминокислот с ВКК, через ангидриды карбоновых кислот и реакцией амидов, монооксида углерода и олефина (альдегидов, спиртов, органических галогенидов). Недостатки каждого из этих способов отмечены выше.

III. Свойства ациламинокислот

Свойства ациламинокислот определяются наличием у них пептидной и карбоксильной групп и сопряжением неподеленной пары электронов атома азота и π -электронов кар-

бонильной группы, которое приводит к проявлению у пептидной группы свойств двойной связи. Соли этих соединений в сильно разбавленных водных растворах (ниже 10^{-3} моль $\cdot$ л $^{-1}$) склонны к мицеллообразованию. Информация по свойствам ациламинокислот до настоящего времени практически не систематизирована и подчас опубликована в малодоступных источниках. Отдельные свойства и константы некоторых из этих соединений представлены в работах^{11, 14, 15, 24, 25, 68, 134–140}.

Растворимость в воде *N*-ациламинокислот, образующих при низких концентрациях коллоидные растворы, во многом определяются кислотно-основными свойствами и структурными особенностями исходных аминокислот $R^1C(O)NR^2(CH_2)_nX$, такими как количество и соотношение полярных групп (карбоксильной и аминогруппы), полярных и неполярных R^1 -групп. Константы диссоциации и растворимость ряда аминокислот, *N*-ацилпроизводные которых рассматриваются в данной работе, представлены в табл. 3. В ряду аминокислот глицин – α -аланин – валин – лейцин по мере увеличения размера неполярной R^1 -группы, т.е. возрастания их гидрофобности, их растворимость в воде снижается на порядок. Так, лейцин, содержащий относительно большой гидрофобный фрагмент $i\text{-PrCH}_2\text{CH}-$, уже может подвергаться экстракции горячим $n\text{-BuOH}$ из смеси с глицином. Растворимость основных α -аминокислот гораздо выше, чем монокарбоксильных и кислых α -аминокислот. Аналогичные зависимости прослеживаются и для *N*-ацилпроизводных этих же α -аминокислот (табл. 4). Точка Крафта для

Таблица 3. Константы диссоциации (pK') и растворимость (P_c) ряда аминокислот¹

Аминокислота	Химическая формула	pK'_1 ($\alpha\text{-COOH}$)	pK'_2 ($\alpha\text{-NH}_3^+$)	pH_i (см. ^a)	P_c , ^b г
Глицин	$\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{COOH}$	2.34	9.6	5.97	25.0
α -Аланин	$\text{CH}_3(\text{NH}_2)\text{COOH}$	2.34	9.69	6.00	16.6
Валин	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	2.32	9.62	5.96	8.8
Лейцин	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	2.36	9.60	5.98	2.2
Саркозин	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{COOH}$	2.23	10.01	6.12	
Аспарагиновая	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	1.88 ^c	9.60	2.77	0.5
Глутаминовая	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	2.19 ^d	9.67	3.22	0.9
Лизин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	2.18	8.95 ^c	9.59	73.3
β -Аланин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	3.60	10.19	6.90	16.6
γ -Аминomásляная	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	4.02	10.40	7.21	6.7
ϵ -Аминокапроновая	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4.43	10.75	7.60	

^a Концентрация ионов водорода в изоэлектрической точке. ^b Растворимость в 100 г воды при 25°C. ^c $pK'_1 = 3.65$. ^d $pK'_1 = 4.25$. ^e $pK'_2 = 10.53$.

Таблица 4. Растворимость натриевых солей некоторых *N*-ацилпроизводных аминокислот (определялась в точке Крафта)¹⁴⁰

Аминокислота	Ацильный радикал ^a				
	C_{10}	C_{12}	C_{14}	C_{16}	C_{18}
Глицин	(+) (40)	36 (65)	47 (93)	55 (–)	66 (–)
α -Аланин	(+) (154)	18 (666)	32 (523)	45 (301)	56 (–)
Валин	(+) (109)	(+) (372)	(+) (400)	8 (330)	36 (229)
Лейцин	(+) (94)	(+) (299)	(+) (243)	(+) (236)	46 (–)
Саркозин	(+) (109)	(+) (258)	(+) (273)	2 (229)	33 (229)
Аспарагиновая	(+) (47)	(+) (78)	(+) (109)	(+) (169)	46 (154)
Лизин	8 (184)	34 (229)	61 (–)	84 (–)	

ионогенных ПАВ характеризует нижний температурный предел их мицеллообразования, поскольку при более низких температурах растворимость ПАВ недостаточна для образования мицелл. Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что основными факторами, определяющими величину точки Крафта, являются размер ацильного радикала и степень разветвленности аминокислотного фрагмента.

С помощью ИК-спектроскопии исследованы фазовые переходы из твердого состояния в жидкое (320–400 К) ациламинокислот, различающихся величиной ацильного радикала.¹⁴¹ Показано, что с увеличением числа метиленовых фрагментов и появлением боковых цепей в аминокислоте возрастают $\Delta H_{пл}$ и $\Delta S_{пл}$. Так, для производных глицина и L-аланина с появлением каждой дополнительной CH_2 -группы $\Delta H_{пл}$ и $\Delta S_{пл}$ соответственно возрастают на 3–5 и 7 кДж·моль⁻¹ и на 8–10 и 18 Дж·К⁻¹·моль⁻¹. Исследования растворов эфиров ациламинокислот спектральными методами показали, что они существуют в виде димерных комплексов,¹⁴² образующихся при ассоциативном взаимодействии за счет образования водородных связей между NH- и эфирными CO-группами.

1. Спектральные свойства

УФ-спектры ациламинокислот не представляют особого интереса для химиков-органиков, поскольку они, как и УФ-спектры исходных аминокислот и ВКК, имеют слабые полосы поглощения в области ниже 215 нм. Существенного изменения в УФ-спектры ациламинокислот в этой области поглощения не вносит и наличие пептидной группы.¹⁴³

Таблица 5. Характеристические частоты колебаний функциональных групп в ИК-спектрах ациламинокислот^{14, 15, 144–146}

Функциональная группа	Частота, см ⁻¹	Тип колебаний
ОН	3550–3000	Валентное
NH	3460–3350	«
CH ₃ и CH ₂	2940–2870	«
C=O	1730–1710	«
C=O (амид I)	1685–1645	«
NH (амид II)	1550–1530	Деформационное

В ИК-спектрах ациламинокислот имеются характерные полосы поглощения, обусловленные функциональными группами C=O и ОН (карбоксил); C=O и NH (амидные полосы I, II); CH₃–, –CH₂–, =CH– (углеводородный скелет). Диапазон частот поглощения этих соединений определяется рядом факторов (растворитель, суспензионная среда, возможность ассоциации и т.д.), поэтому в табл. 5 приведены их средние значения. Надежные отнесения в высокочастотной области ИК-спектров ациламинокислот проводить трудно, поскольку в ней, как правило, одновременно наблюдаются полосы ν_{NH} и ν_{OH} в свободном и ассоциированном состояниях.

Спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C — один из важнейших методов идентификации для ациламинокислот, являющихся

Таблица 6. Химические сдвиги сигналов в спектрах ПМР (400 МГц) ациламинокислот R¹C(O)NR²(CH₂)_nX

Соединение	R ¹ C(O)–	R ²	n	X	Растворитель	Химический сдвиг, м.д. (отн. ТМС)		
						CH ₂ C(O)	NCH ₂	CH ₂ X
1	C _{18:1}	H	1	COOH	CDCl ₃	2.35 (м)	4.05 ^a (м)	4.05 ^a (м)
1	C _{18:1}	H	1	COOH	CD ₃ OD	2.77 (м)	4.11 ^a (м)	4.11 ^a (м)
2	C ₁₈	CH ₃	1	COOH	CDCl ₃	2.33 (м)	3.88 ^a (с) ^b	3.88 ^a (с)
3	C _{18:1}	H	2	COOH	CDCl ₃	2.15 (м)	3.51 (м)	2.56 (м)
3	C _{18:1}	H	2	COOH	CD ₃ OD	2.15 (м)	3.39 (м)	2.47 (м)
4	C ₁₆	H	3	COOH	CDCl ₃	2.34 (т)	3.38 (уш. т)	2.25 (т)
5	C ₁₁ ^c	H	5	COOH	CDCl ₃	2.32 (м)	3.28 (м)	2.32 (м)
6	C ₁₂	H	5	COOH	CD ₃ OD	2.15 (т)	3.15 (т)	2.28 (т)
7	C _{18:1}	H	5	COOH	CDCl ₃	2.15 (т)	3.15 (т)	2.28 (т)
8	C ₁₂	H	5 ^d	COOH	CD ₃ OD	2.15, 2.17 (т)	3.14, 3.15 (т)	2.28 (т)
9	C _{18:1}	H	5 ^d	COOH	CDCl ₃	2.16	3.17, 3.19 (уш. т)	2.31 (т)
10	C _{18:1}	H	5 ^d	COOH	CDCl ₃	2.16 (уш. м)	3.19 (уш. м)	2.31 (уш. м)
11	C ₁₀	H	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.17 (т)	3.58 (т)	2.95 (т)
12	C ₁₂	H	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.15, 2.17 (т)	3.58 (т)	2.95 (т)
13	C ₁₄	H	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.15, 2.17 (т)	3.57 (т)	2.95 (т)
14	C ₁₆	H	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.15, 2.17 (т)	3.57 (т)	2.95 (т)
15	C ₁₈	H	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.15, 2.17 (т)	3.58 (т)	2.95 (т)
16	C _{18:1}	H	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.15, 2.17 (т)	3.58 (т)	2.95 (т)
17	C ₁₆ –C _{18:1}	CH ₃	2	SO ₃ Na	CD ₃ OD	2.34, 2.44 (т)	3.75 (м)	3.0 (м)

Примечание. Принятые обозначения: м — мультиплет, с — синглет, уш. т — уширенный триплет, уш. м — уширенный мультиплет, т — триплет.

^a Одна и та же метиленовая группа. ^b Химический сдвиг NCH₃-группы 3.02 м.д. (с). ^c Ундеценоил. ^d Для соединений **8**, **9** и **10** R¹C(O)[NR²(CH₂)_n]_mX, m = 2, 2 и 3.

Таблица 7. Химические сдвиги (δ) сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C (20 МГц) ациламинокислот $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_m\text{X}$

Соединение	$\text{R}^1\text{C}(\text{O})-$	R^2	n	X	Растворитель	δ , м.д. (отн. ТМС, в скобках приведены значения $^1J_{\text{CH}}$, Гц)				
						$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$	CH_2X	NCH_2	$\text{C}(\text{O})$	COOH
18	C_{12}	H	1	COOH	CD_3OD	36.8	41.7	41.6	173.1	176.3
19	C_{16}	H	1	COOH	CD_3OD	36.8	41.8 ^a	41.8 ^a	173.2	176.6
20	C_{18}	H	1	COOH	CD_3OD	36.7	41.7 ^a	41.7 ^a	173.1	176.5
2	C_{18}	CH_3^b	1	COOH	CD_3OD	35.1	53.8	53.8 ($J = 146$)	171.0	177.0
21	$\text{C}_{18:1}$	CH_3	1	COOH	CDCl_3	35.4	51.9 ^a	51.9 ^a	176.0	178.0
22	CH_3	$\text{C}_{18:1}$	2	COOH	CD_3OD	7	34.6 ($J = 127$)	36.5, 36.4 ($J = 139$)	173.3 173.4	175.0
3	$\text{C}_{18:1}$	H	2	COOH	CD_3OD	36.5 ^a	35.2 ^a	37.1	175.1	176.1
7	$\text{C}_{18:1}$	H	5	COOH	CD_3OD	37.2	34.8	40.1	176.0	177.3
9	$\text{C}_{18:1}$	H	2 ^c	COOH	$\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1	36.0, 36.4	33.7	38.9, 39.0	—	—
23	см. ^d	H	2	SO_3Na	$\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$	35.6–35.9	50.4–50.9 ($J = 137$)	36.6–36.9 ($J = 146$)	176.0 176.4	
17	$\text{C}_{16}-\text{C}_{18:1}$	CH_3^c	2	SO_3Na	$\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$	33.9	48.6	44.6	175.0	

^a Один и тот же углеродный атом. ^b Химический сдвиг CH_3 -группы 37.2 м.д. ($J = 144$ Гц). ^c Здесь $\text{R}^1\text{C}(\text{O})[\text{NR}^2(\text{CH}_2)_m]\text{X}$, $m = 5$. ^d Приводится диапазон химических сдвигов для индивидуальных соединений. ^e Химический сдвиг NCH_3 -группы 36.5 м.д.

полифункциональными соединениями. В литературе описаны спектры ПМР солей ацилсаркозинатов. Показано, что в водных растворах ацилсаркозинаты существуют в виде *цис*- и *транс*-изомеров.¹⁴⁷ В *транс*-конформере по данным спектров ЯМР установлено наличие внутримолекулярной водородной связи между амидной карбонильной группой и карбоксилком. На основании спектров некоторых ациламинокислот дана общая информация по зависимости химического сдвига амидных протонов от константы диссоциации карбоновой кислоты (ацилирующего реагента)^{148, 149} и α -протонов ациламинокислот от природы растворителя.¹⁵⁰ В последние годы для исследования ациламинокислот, содержащих длинные углеводородные радикалы, более активно привлекается спектроскопия ЯМР ^{13}C . Так, в работе¹⁵¹ приводятся спектры ЯМР ^{13}C пальмитоилпроизводных глицина, аланина, глутаминовой кислоты, а в работах^{152, 153} с использованием дейтеробмена описан способ отнесения атомов углерода, находящихся в α -, β - и γ -положениях к амидному карбонилу. Спектроскопия ЯМР позволила установить природу ассоциатов ациламинокислот в водных системах и показать, что их мицеллообразование сопровождается смещением химического сдвига в области высоких полей в гидрофильной части молекулы за счет конформационных перестроек вокруг связей $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ и $\text{N}-\text{CH}_2$ (см.¹⁵⁴).

Измерение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 20 МГц) ряда ациламинокислот с длинными углеводородными радикалами с привлечением спектрометров со сверхпроводящими магнитами, повышающими разрешение по химическому сдвигу, позволило провести надежное отнесение большинства сигналов функциональных групп индивидуальных соединений и легко идентифицировать их в технических продуктах, представляющих собой многокомпонентные смеси.^{155–165} Типичные величины химических сдвигов некоторых функциональных групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C ациламинокислот приведены в табл. 6 и 7.

2. Хроматографическое разделение

Несмотря на то, что разделение ациламинокислот методом газожидкостной хроматографии весьма затруднительно

из-за их относительно высоких молекулярных масс и весьма низкой летучести, в литературе известно применение данного метода для разделения ацилпроизводных, например, глицина, аланина, α -аминогексановой, α -аминогептановой кислот, β -аланина и смеси α -аминокислот — продуктов гидролиза природных белковых материалов.^{166–172} Для разделения ациламинокислот очень широко применяют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (см., например, работы^{173–177}). Порядок выхода ациламинокислот определяется как природой аминокислот, так и строением ацильного радикала.

3. Поверхностно-активные и объемные свойства

Ациламинокислоты, как и другие анионные ПАВ, за счет дифильного строения своей молекулы образуют мицеллы в узком диапазоне температур, превышающих точку Крафта, т.е. температуру ниже которой мицеллы оказываются нерастворимыми. Ациламинокислоты структурно отличаются от традиционных ПАВ, например мыл ВКК, наличием пептидной группы, которая придает им ряд специфических свойств. В частности, они имеют повышенную устойчивость к кислотам и солям, большую жесткость, более низкие значения pH водных растворов, низкие критические концентрации мицеллообразования (ККМ) и точки Крафта, поверхностной активности (G_m), но более высокие значения минимального поверхностного натяжения ($\sigma_{\min}$).^{25, 140, 178, 179} Некоторые коллоидно-химические свойства ациламинокислот приведены в табл. 8.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что основными факторами, определяющими значения точек Крафта и ККМ, являются размер ацильного радикала и степень разветвленности аминокислотного фрагмента. Соли ациламинокислот являются менее активными соединениями на границе жидкость–газ в сравнении с соответствующими солями ВКК, а природа их мицеллообразования в основном определяется увеличением гидрофобности молекулы за счет бокового разветвления атома C_α аминокислотного фрагмента, что подтверждается значениями минимального поверхностного натяжения и ККМ. У ацилпроизводных в ряду

Таблица 8. Температура плавления ($T_{пл}$), точка Крафта, ККМ и σ_{min} водных растворов натриевых солей ацилпроизводных ряда аминокислот $R^1C(O)NR^2(CHX)_nY$ (см. 13, 20, 25, 140, 156, 178 – 197)

№ соеди- нения	$R^1C(O)$	R^2	X	n	Y	$T_{пл}, ^\circ C^a$	Точка b Крафта, $^\circ C$	σ (60 $^\circ C$), мН · м $^{-1}$	ККМ · 10 $^{-3}$ (30 $^\circ C$), кмоль · м $^{-3}$
24	C ₁₀	H	H	1	COONa	113	+ (40)	34.5	45.72
18	C ₁₂	H	H	1	COONa	117	36 (65)	35.6	12.66
25	C ₁₄	H	H	1	COONa	121	47 (93)	35.6	4.30
19	C ₁₆	H	H	1	COONa	121	55 (—)	35.4	1.25
20	C ₁₈	H	H	1	COONa	127	66 (—)	36.1	0.44
26	C ₁₀	H	CH ₃	1	COONa	97	+ (154)	33.8	38.60
27	C ₁₂	H	CH ₃	1	COONa	104	18 (666)	34.5	11.53
28	C ₁₄	H	CH ₃	1	COONa	109	32 (523)	34.7	3.80
29	C ₁₆	H	CH ₃	1	COONa	114	45 (301)	34.3	1.23
30	C ₁₈	H	CH ₃	1	COONa	116	56 (—)	35.0	0.40
31	C ₁₀	CH ₃	H	1	COONa	36.5	+ (109)	33.8	53.08
32	C ₁₂	CH ₃	H	1	COONa	45.6	+ (258)	34.0	14.57
33	C ₁₄	CH ₃	H	1	COONa	52.0	+ (273)	34.2	3.99
34	C ₁₆	CH ₃	H	1	COONa	60.0	2 (229)	34.2	1.12
2	C ₁₈	CH ₃	H	1	COONa	71.5	33 (229)	34.1	0.32
35	C ₁₀	H	CH(CH ₃) ₂	1	COONa	90	+ (109)	30.0	32.22
36	C ₁₂	H	CH(CH ₃) ₂	1	COONa	92	+ (372)	31.0	9.97
37	C ₁₄	H	CH(CH ₃) ₂	1	COONa	97	+ (400)	33.3	3.24
38	C ₁₆	H	CH(CH ₃) ₂	1	COONa	99	8 (330)	32.1	0.82
39	C ₁₈	H	CH(CH ₃) ₂	1	COONa	100	36 (229)	32.4	0.25
40	C ₁₀	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	COONa	109	+ (94)	28.6	19.09
41	C ₁₂	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	COONa	107	+ (229)	29.0	6.09
42	C ₁₄	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	COONa	101	+ (243)	30.0	2.04
43	C ₁₆	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	COONa	91	+ (236)	30.3	0.67
44	C ₁₈	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	COONa	65	46 (—)	29.9	0.22
45	C ₁₀	H	(CH ₂) ₄ NH ₂	1	COONa	113	8 (184)	21.7	1.74
46	C ₁₂	H	(CH ₂) ₄ NH ₂	1	COONa	117	34 (229)	23.8	0.90
47	C ₁₄	H	(CH ₂) ₄ NH ₂	1	COONa	119	61 (—)	22.5	0.27
48	C ₁₆	H	(CH ₂) ₄ NH ₂	1	COONa	122	84 (—)	23.6	0.17
49	C ₁₀	H	CH ₂ COOH	1	COONa	103	+ (47)	39.6	112.20
50	C ₁₂	H	CH ₂ COOH	1	COONa	109	+ (78)	39.3	33.56
51	C ₁₄	H	CH ₂ COOH	1	COONa	115	+ (109)	40.1	13.02
52	C ₁₆	H	CH ₂ COOH	1	COONa	118	+ (169)	40.6	3.69
53	C ₁₈	H	CH ₂ COOH	1	COONa	119	46 (154)	40.8	1.33
54	C ₁₀	H	H	5	COONa	58–60	18	44.8	13.0
6	C ₁₂	H	H	5	COONa	85–86	29	42.4	6.0
55	C ₁₄	H	H	5	COONa	90–91	39	39.6	2.0
56	C ₁₆	H	H	5	COONa	99–101	49	38.2	0.6
57	C ₁₈	H	H	5	COONa	105–107	61	36.7	0.2
7	C _{18:1}	H	H	5	COONa	—	5	32.0	0.3
58	C ₁₀	CH ₃	H	2	SO ₃ Na	224–225	0	61.0	—
59	C ₁₂	CH ₃	H	2	SO ₃ Na	207–208	1	49.6	8.7
60	C ₁₄	CH ₃	H	2	SO ₃ Na	201–203	23	41.4	1.82
61	C ₁₆	CH ₃	H	2	SO ₃ Na	187–188	43	40.4	0.43
62	C ₁₈	CH ₃	H	2	SO ₃ Na	171–173	58	37.8	—

Таблица 8 (продолжение)

№ соединения	R ¹ C(O)—	R ²	X	n	Y	T _{пл} , °C	Точка Крафта, °C	σ (60°C), мН · м ⁻¹	ККМ · 10 ⁻³ (30°C), кмоль · м ⁻³
63	C _{18:1}	CH ₃	H	2	SO ₃ Na	162–164	0	39.3	0.29
11	C ₁₀	H	H	2	SO ₃ Na	—	0	61.7	33.0
12	C ₁₂	H	H	2	SO ₃ Na	—	14	50.9	10.1
13	C ₁₄	H	H	2	SO ₃ Na	—	29	42.9	2.1
14	C ₁₆	H	H	2	SO ₃ Na	—	46	41.4	0.55
15	C ₁₈	H	H	2	SO ₃ Na	—	60	39.5	—
16	C _{18:1}	H	H	2	SO ₃ Na	—	0	39.1	0.40

^a Значения T_{пл} заимствованы из работ 14, 15, 24, 25, 135, 139, 180, 187, 189, 191, 193.

^b Принятые обозначения: (+) — растворы чистые при 0°C, цифры в скобках — концентрация ионов Ca²⁺ в CaCO₃ · 10⁻⁴, %.

α-аминокислот ККМ снижается по мере увеличения гидрофобности их молекул в следующей последовательности: глицин, α-аланин, валин, лейцин.^{179–181} Гидрофобность резко возрастает для солей ацилпроизводных лизина. Соли ацилпроизводных аспарагиновой (дикарбоксильной) кислоты, наоборот, обладают более высокой гидрофильностью. Вклад в относительную гидрофобность боковых цепей аминокислот был оценен по значениям ККМ солей лауроилпроизводных ряда α-аминокислот при исследовании их мицеллообразования в разных средах^{182, 183} и авторами предложено использовать значения ККМ в качестве характеристики ПАВ, отражающей его гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ).

Мицеллообразование ациламиноокислот сопровождается изменением некоторых физических параметров их молекул, например, смещением химического сдвига ядер гидрофильного фрагмента, что является следствием конформационных перестроек вокруг связей C(O)—N и N—CH₂ (см.¹⁸⁴). Следует отметить, что на механизмы мицеллообразования очень существенное влияние оказывают тип и количество примесей. Так авторами работы¹⁸⁵ показано, что в техническом продукте — олеоилметилтаурате натрия, содержащем в качестве основных примесей NaCl и NaOH, по точке перегиба изотермы и солубилизации красителя выявлены значения ККМ₁—ККМ₄ в диапазоне концентраций 0.026–0.12%. Различные мицеллярные структуры, характеризующиеся четырьмя критическими концентрациями мицеллообразования, отвечают сферическим, несферическим (цилиндрическим) мицеллам и их агрегатам.

Количественная оценка влияния структуры молекулы ациламиноокислот на их поверхностные и объемные свойства была выполнена путем расчета и корреляций значений σ_{min}, полученных на основании экспериментальных изотерм σ (см.¹⁷⁹). Показано, что этот параметр закономерно возрастает с увеличением ацильного радикала, подчиняясь известному правилу Дюкло—Траубе, и снижается с увеличением углеродного скелета молекулы исходной аминокислоты.

Для ациламиноокислот характерна адсорбция в слое с участием карбоксильной и пептидной групп. Это приводит к увеличению площади поверхности, приходящейся на одну молекулу в мономерном слое ПАВ, и снижению их предельной адсорбции.¹⁹⁸ На примере ацилпроизводных глицина и аланина показано,¹⁹⁹ что они образуют конденсированный монослой во всей области изменения поверхностного давления при температурах 283.2–308.2 К, при этом с увеличением размера бокового звена аминокислоты величина площади монослоя возрастает.

4. Гидрофобность

Гидрофобность молекул органических соединений — важнейшее свойство, которое определяет эффективность их действия. В связи с этим разработке методов количественной оценки гидрофобности, или ГЛБ, уделяется постоянное внимание. Гидрофобность молекул определяется их строением (каждая функциональная группа вносит определенный вклад в соответствии со значениями фрагментарных констант).²⁰⁰ Так, введение в молекулу углеводородного радикала повышает ее гидрофобность, а наличие в молекуле двойной или тройной связи, а также неподеленной пары электронов на атомах кислорода и азота придают соединению гидрофильный характер. В последнее время наряду с традиционными методами инструментальной оценки ГЛБ предложено использовать метод обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии.¹⁷⁷ На основании полученных хроматографических коэффициентов емкости для додеканоилпроизводных 17 важнейших аминокислот была оценена гидрофобность их молекул и проведена корреляция с расчетными данными. Показано, что коэффициенты корреляции для структурно близких ациламиноокислот весьма высоки 0.978–0.999.

Найдено, что гидрофобные параметры ациламиноокислот определяют коллоидно-химические свойства данных соединений и их фунгицидную активность. Корреляция гидрофобных и коллоидных параметров для додеканоилпроизводных ряда α-аминокислот¹⁸¹ вполне удовлетворительна, особенно для ККМ и σ_{min}. Результаты испытаний ациламиноокислот *in vitro* по стандартной методике на среде с токсикантами по отношению к возбудителям грибковых заболеваний показали,²⁰¹ что фунгицидное действие этих соединений хорошо коррелирует с их гидрофобными параметрами, особенно в случае структурно подобных производных α-аминокислот.

IV. Области практического применения

В литературе почти отсутствуют данные о практическом применении ациламиноокислот, в частности, об их использовании в качестве биологически и поверхностно-активных веществ. Необходимость такого обобщения вызвана постоянным ростом числа публикаций, посвященных изучению свойств ациламиноокислот и особенно областей их практического применения. Ациламиноокислоты проявляют разнообразную физиологическую и биологическую активность и широко используются при различных исследованиях в биологии и биохимии.²⁰² К числу последних относится изучение сложных мембранных белков, приготовление липосомных систем, кристаллизация и исследование структуры белков и др. Ниже представлены области использования ацил-аминокислот, связанные с жизнедеятельностью человека.

1. Физиологически активные средства

Поиск новых физиологически активных средств в ряду ациламинокислот охватывает широкий круг соединений, например, ацетиленовые²⁰³ и фторсодержащие^{204–206} аминокислоты, фосфорные аналоги аминокислот.²⁰⁷ Последние проявляют заметную биологическую активность.²⁰⁸

Ациламиноокислоты, в частности производные глицина, орнитина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, обнаружены в организме некоторых теплокровных животных и человека.¹ Это обусловлено тем, что они являются конечными продуктами метаболизма белков или промежуточными продуктами взаимных превращений аминокислот и белков. Экспериментально установлено, что некоторые ацилпроизводные подвергаются метаболизму под воздействием кишечной микрофлоры в анаэробных условиях *in vitro*²⁰⁹ и в тканях животных²¹⁰ с протеканием деацилирования.

Медицинская промышленность предъявляет к используемым химическим соединениям очень жесткие требования. В этом отношении ациламиноокислоты являются благоприятными объектами, поскольку обладают весьма низкой токсичностью, например, для некоторых ациламиноокислот $LD_{50} = 5000 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (крысы, внутривенно),²¹¹ или $260\text{--}460 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (мыши, внутривенно).²¹² Экспериментально показано, что ациламиноокислоты способны усваиваться организмом, так как они являются исходными материалами для синтеза собственных липидов и биологически активных метаболитов, например арахидоновой кислоты, основного предшественника простагландинов.²¹³

Среди широкого ассортимента лекарственных средств важное место занимает ацетилцистеин — активное муколитическое средство, которое рекомендуется назначать при заболеваниях органов дыхания, склонности к легочным кровотечениям, бронхиальной астме.^{214–216} Ацетилцистеин наряду с муколитическим обладает и антибиотическим действием.²¹⁷ Известно использование указанного препарата для лечения заболеваний роговицы глаз²¹⁸ и для детоксикации при отравлении метилртутью²¹⁹ в сочетании с гемодиализом.

В ряду ациламиноокислот были выявлены эффективные препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему. Это производные DL-аспарагиновой²²⁰ и 4-аминобутановой²²¹ кислот, аспарагина²²² и амидов ациламиноокислот.²²³ При этом был отмечен эффект их воздействия на центральное кровообращение и системное артериальное давление, содержание ацетилхолина в различных зонах коры и на функциональные расстройства головного мозга.

Значительное место ациламиноокислоты занимают в ряду ревматологических, противовоспалительных и противоязвенных препаратов.^{224–231} Они предназначены для лечения больных, которым противопоказано использование традиционных средств. Ациламиноокислоты, как правило, не вызывают нежелательных побочных эффектов. Ряд ациламиноокислот является действующим началом противогипертензивных^{232–240} и терапевтических^{61, 242} средств, ингибиторов ферментов антиотензивного действия^{235, 243–246} и других препаратов многогранного действия.^{247–252} Основные принципы избирательности и механизма действия лекарственных веществ и в том числе ациламиноокислот изложены в монографии²⁴⁶. Так, некоторые ациламиноокислоты, например бензоилглицин, образуются в качестве метаболита при выводе из почек бензойной кислоты. Ряд бензоилпроизводных аминокислот и олигопептидов был использован в качестве анионов при исследовании модели их транспортировки сквозь мембраны.

Ациламиноокислоты сложного строения, которые являются действующим веществом многих лекарственных средств — ампициллин, оксациллин, карбенциллин, кефлор, фолиевая кислота, сукцинат левомицетина, метотриксат,

пантогам, пикамилон, феноксиметилпенициллин, цефазолин, цефалексин, цефалотин — представлены в справочнике²⁵³. Эти соединения являются антибактериальными, неотропными и противоопухолевыми средствами, составной частью комплекса витаминов группы В и участвуют в углеводном и жировом обмене.

Ациламиноокислоты обладают противомикробным и противогрибковым действием и применяются как дезинфицирующие и антисептические средства в зубных пастах и порошках, туалетных принадлежностях. К ним относятся ацилпроизводные глицина,²⁵⁴ саркозина,¹³ аргинина, гистидина, лизина и диаминомасляной кислот²⁵⁵ и их пептидов.²⁵⁶ Наиболее высокая активность против грамотрицательных бактерий в гомологическом ряду ацилпроизводных глицина выявлена у каприноилглицина²⁵⁷ при величине pH, свойственной поверхности кожи. Ацилпроизводные глутаминовой кислоты и глутамина предложены для ингибирования активности бактериофагов^{13, 258} и используются при получении антибиотиков, ферментов, аминокислот, нуклеотидов. Способность ацилсаркозинатов ингибировать бактериальную гексокиназу и другие кислотообразующие ферменты, защищая тем самым зубную эмаль, широко используется в коммерческих целях при производстве зубных паст.^{20, 259, 260}

В табл. 9 представлен перечень лекарственных препаратов на основе N-ациламиноокислот.

2. Пестициды

Ациламиноокислоты наряду с природными α -аминокислотами и их алкилпроизводными обладают достаточно широким спектром биологического действия.²⁶¹

Ациламиноокислоты проявляют фунгицидную активность,^{254, 262, 263} регулируют процесс образования этилена в растениях, позволяя продлевать срок хранения срезанных цветов.²⁶⁴ Эти продукты эффективны в качестве препаратов против вируса табачной мозаики, грибковых и бактериальных заболеваний растений.^{13, 265–267} К достоинствам указанных соединений можно отнести стимулирование роста центрального стебля и цветения гвоздики,^{265–267} они также способны уничтожать яйца вшей.^{268–270} При этом наиболее высокая биологическая активность отмечена для производных α -аланина.²⁶¹ Эфиры ацилпроизводных аланина нашли применение в качестве гербицидов против овсяга в яровой и озимой пшенице, ячмене, рапсе, бобовых^{271–277} и в качестве фунгицидов против фитофтороза на томатах и картофеле,²⁷⁸ пероноспороза на табаке и хмеле, пильдоу на виноградной лозе, ложной мучнистой росы на луке,²⁷⁹ корневых гнилей на свекле и ложной мучнистой росы на картофеле,²⁸⁰ фитопатогенных грибов класса оомицетов.²⁸¹ Ацилаланины селективно действуют на группы пероноспоровых грибов.²⁷⁹

Большой ряд ацилпроизводных аминокислот, обладающих фунгицидной активностью, синтезирован на основе глицина, саркозина, аланина, фенилаланина, валина, норвалина, лейцина, пролина, треонина, метионина и α -аминомасляной кислоты.^{13, 265–267} Ациламиноокислоты проявляют активность против болезней риса *Piricularia oryzae*,^{12, 282} лучистой росы на огурцах и используются в борьбе с *Bacterium oryzae*, *Diaporthe citri*, *Sphaerothera fuliginosa*.²⁸³ Обладая хорошим защитным действием при испытаниях на растениях *in vivo*, они малотоксичны для теплокровных, нефитотоксичны и ускоряют рост растений. Исследования механизмов действия ацилаланинов на грибковую клетку показали, что в большинстве случаев происходит замедление синтеза нуклеиновой кислоты. Ингибирование синтеза РНК является первичным результатом атаки ацилаланинов, что подтверждается замедлением образования РНК ряда грибов.²⁷⁹ Фунгицидную активность по отношению к возбудителям грибковых заболеваний *Acterharia a Solani*, *Helmintosporium sativum*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium nivale* проявили доде-

Таблица 9. Некоторые лекарственные препараты на основе *N*-ацилпроизводных аминокислот

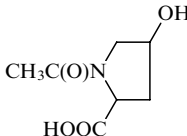
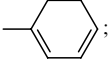
Соединение	Химическая формула	Область применения	Ссылка
Ацетилцистеин	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{COOH}$	Муколитический препарат при заболеваниях органов дыхания, при профилактике для предотвращения послеоперационных осложнений. Препарат, снижающий содержание глутатиона в печени, тормозящий реэпителизацию роговицы. Эффективное средство для детоксикации при отравлении метилртутью	214–217 218 219
Ацетиласпарагиновая кислота	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{COOH}$	Снижает активность мозгового кровотока	220
Ацетиласпарагин	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$	Повышает содержание ацетилхолина, снижает длительность наркоза	222
Ацетилоксипролин		Снижает болевые синдромы, увеличивает подвижность суставов при воспалительных заболеваниях. Ослабляет цитотоксическое действие никотина	224 247
Производные ацетилпролина	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$	Стимулятор регенерации паренхиматозных клеток печени при гепатите или отравлении	241
Ацилглутамин	$\text{ABCC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ R — H, Alk A — Ph, <i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₂ ; B —  ; R — H, CH ₃ , C ₆ H ₅ ; R ¹ — H, M	Противовоспалительное средство и препарат при лечении глазных заболеваний	225
6-(<i>N</i> -ацетил)аминогексановая кислота	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	Стимулятор репаративных процессов заживления ран и сращения костей	248
Zn-соль 6-(<i>N</i> -ацетил)аминогексановой кислоты	$[\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COO}]_2\text{Zn}$	Терапевтический препарат противовоспалительного и противоревматического действия	226
<i>N</i> -ациламинокислоты	$\text{RC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{R}^1)\text{COOH}$ R — Alk (C ₁ –C ₅); R ¹ — (CH ₂) ₄ NH ₂ , –(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	Противоопухолевое, противовирусное средство	249
Производные ациламинокислот	$\text{RC}(\text{O})\text{XC}(\text{O})\text{NR}^1\text{CHR}^2\text{COOR}^3$ R — Ar; R ¹ , R ² , R ³ — H, Alk (C ₁ –C ₄); X — –CH(SR ⁴)CHR ⁵ –; R ⁴ , R ⁵ — H, Ac	Препараты гипертонического действия	232
Серосодержащие ациламинокислоты	$\text{CH}(\text{HOC}_6\text{H}_4)(\text{CH}_2)_2\text{NC}(\text{O})\text{ASR}$ SCH ₂ CHCONHCHR ¹ COR ² R — H, Ac; R ¹ — H, Alk, NH ₂ , COOH, H, S, RS; R ² — OH, OAlk; A — –(CH ₂) _{<i>n</i>} –, <i>n</i> = 1 ÷ 3	Антигипертензивные средства	233
<i>N</i> -(Тиопропаноил)-аминокислоты	$\text{C}(\text{O})\text{R}^1\text{CHCH}_2\text{SR}$ NR ² CR ³ R ⁴ COOH R — Ac; R ¹ , R ² — H, Alk; R ³ , R ⁴ — Alk	Препараты гипертонического действия	234
Амиды <i>N</i> -ациламинокислот	$\text{CH}(\text{YXR}^2)(\text{CH}_2)_n\text{SR}^1$ CONR ³ CHR ⁴ COR ⁵ R ¹ — H, Bz, Ac; R ² — H, Alk, Ac; R ³ –R ⁵ — H, Alk, Ar; R ³ , R ⁴ — (CH ₂) _{<i>m</i>} , <i>m</i> = 3, 4; X — O, S; Y — (CHR)	Противосудорожные и снотворные средства, депрессанты центральной нервной системы	223

Таблица 9 (продолжение)

Соединение	Химическая формула	Область применения	Ссылка
<i>N</i> -(Меркапто)ацил-аминокислоты	$\begin{array}{c} \text{C(O)(CH}_2\text{)}_n\text{SH} \\ \\ \text{N}-\text{CHCOOH} \\ \\ \text{R}-\text{R}^1 \end{array}$ $\text{R, R}^1 - (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4, \text{CH}_2\text{SCH}_2;$ $n = 1-3$	Гипотензивный препарат, в частности, при почечной гипертензии	236
<i>N</i> -Карбоксиацил-аминопроизводные кислоты	$\begin{array}{c} \text{C(O)CH}_2\text{XC(COR}^3\text{)R}^1\text{R}^2 \\ \\ \text{N}-\text{CHCOR}^5 \\ \\ (\text{CH}_2)_m(\text{CH}_2)_n \\ \\ \text{CHR}^4 \end{array}$ $\text{R}^1 - \text{Alk, Ar; R}^2 - \text{H, Alk, Ar;}$ $\text{R}^3, \text{R}^5 - \text{OH, OAlk, OAr, NH}_2$ $\text{R}^4 - \text{OAlk, SAlk; X} - \text{CHR, NR}$ $n, m = 0 \div 3$	Препарат для лечения гипертензии	237
<i>N</i> -Карбоксиацил-аминокислоты	$\begin{array}{c} \text{CHR}^3(\text{CH}_2)_n\text{C(O)R}^4 \\ \\ \text{C(O)NR}^2\text{CHR}^1\text{COOH} \end{array}$ $\text{R}^1 - \text{H, Alk, Ph, HOCH}_2\text{CH}_2, \text{NH}_2, \text{HS;}$ $\text{R}^2, \text{R}^3 - \text{H, Alk; } n = 1, 2;$ $\text{R}^4 - \text{OAlk, OH}$	Ингибиторы ангиотензивного превращения ферментов	239

каноилпроизводные 15 α -аминокислот.²⁰¹ Обычная норма расхода данных препаратов 0.5–10 кг·га⁻¹ (см.²⁸⁴).

Бензоилпроизводные аланина, валина, аспарагиновой кислоты и другие ациламинокислоты относятся к эффективным гербицидам.^{13, 285–287} Эти соединения оказались эффективными против растительных патологических грибов *in vivo*, в то время как фунгицидная активность у них *in vitro* отсутствовала.²⁸⁸

3. Косметико-гигиенические средства

Включение ациламинокислот в состав косметико-гигиенических средств обусловлено их хорошими дерматологическими свойствами, биологической совместимостью, низким уровнем раздражающего и аллергизирующего действия на кожу и проявлением специфических видов биологической активности. Использование ациламинокислот в качестве полифункциональных ПАВ в косметико-гигиенических средствах описано в работах^{12, 25, 211, 289, 290}.

Специфическая биологическая активность ациламинокислот в косметических препаратах проявляется в регулировании кровообращения в коже. Они используются в кремах-гидратантах с целью лечения сухой кожи,²⁹² для удерживания на поверхности кожи биологически активных веществ.²⁹³ Ациламинокислоты обладают антимикробной активностью против грамотрицательных бактерий.²⁵⁷ Ацилпроизводные смеси α -аминокислот предложены в качестве средства, стимулирующего рост волос и способствующего повышению содержания в них растворимого белка.²⁹⁴ Препарат обеспечивает увеличение диаметра растущих волос в 2–3 раза и оказывает положительное воздействие на белковый обмен в коже, приводящий к повышению содержания растворимых белков на 25–50%, что способствует резкому снижению обезжиривающего и раздражающего действия. Биологическая активность оценивалась по общему количеству растворимых белков (метод Бейли) при этом осуществлялся трихометрический контроль волос по методу Хруновой.²⁹⁵

Экспериментально показано,²⁹⁶ что ацилпроизводные эластана способны более глубоко по сравнению с известными средствами проникать в эпидерму кожи человека, улучшая тон и структуру кожи и удаляя мелкие морщины. Введение в состав крема²⁹⁷ ациламинокислот в сочетании с олиго-

пептидами оказывает на волосы и кожу гидратирующее и защитное действие, ограничивает набухаемость волос и снижает уровень раздражающего действия в присутствии ПАВ и щелочей, позволяет восстанавливать поврежденные волосы.

Одним из основных требований к современным косметическим средствам по уходу за кожей является профилактика преждевременного старения кожи. Для решения этой задачи необходимо углубленное исследование механизмов старения и увлажнения кожи, обменных процессов, протекающих в ней. Как правило, в подобные средства для придания им хороших увлажняющих свойств, стимулирования обменных процессов и сохранения нормального водного баланса кожи включают ацилпроизводные гидролизатов белка,^{298–300} глутаминовой кислоты³⁰¹ и ряда других α -аминокислот.^{302, 303} Ациламинокислоты, как вещества, обладающие низкой первичной токсичностью и слабым побочным действием на кожу,³⁰⁴ предложены в рецептуры декоративных³⁰⁵ и очищающих косметических средств.³⁰⁶ Они способствуют тому, чтобы в процессе мытья кожи и волос не происходило полного удаления жировых отложений. Это важно так как продукты выделения сальных желез выполняют защитную функцию, а повышенное обезжиривание волос делает их сухими, ломкими, теряющими блеск и шелковистость.

На рынке средств личной гигиены ведущее место занимают жидкие моющие средства, шампуни и гели. В качестве наиболее ценных добавок эти средства содержат аминокислоты и их производные, в том числе ациламинокислоты.^{13, 307, 308} По комплексу таких показателей, как эффективность моющего действия, степень вымывания аминокислот из кожного покрова при мытье, солюбилизации пережиривателя, ациламинокислоты обладают явным преимуществом в сравнении с такими традиционными ПАВ, как мыла ВКК, алкилсульфаты и алкилсульфонаты.

С использованием ацилглутаминовой кислоты и ацилпроизводных β -аланина разработан ряд рецептур шампуней с низким раздражающим действием и улучшенными моющими и пенообразующими свойствами, жидких и твердых моющих средств и гелей.^{309–326} Мягкие шампуни, почти не раздражающие глаза, кожу головы и улучшающие состояние волос, созданы на основе ацилпроизводных гидролизатов белка.^{327–330} Введение последних в состав рецептур шампуней устраняет жесткость и тусклость волос, вызван-

Таблица 10. Краткие характеристики некоторых рецептур косметико-гигиенических средств на основе *N*-ациламиноокислот

Вид средства	<i>N</i> -ацилпроизводные аминокислоты (масс. %)	Потребительские свойства	Ссылка
Шампунь	Глутаминовой кислоты (1–10)	Средства с низким раздражающим действием, улучшенными моющими и пенообразующими свойствами	309, 317, 318
	(20–25)	Прозрачные, кремообразные моющие средства	310, 320
	β-Аланина (0.5–10)	Средства с улучшенными моющими, пенообразующими и смягчающими свойствами, хорошо отмывающие жировые загрязнения, способствующие питанию и укреплению волос, не раздражающие кожные покровы и слизистые оболочки глаз	325, 338
	(25–35)	Эффективное средство в сочетании с ацилсаркозинатами в виде прозрачного геля	326
	Гидролизатов белка (3–30)	Дерматологически мягкие средства для сухой и чувствительной кожи, улучшающие состояние волос, обладающие превосходными пенообразующими свойствами и повышенной стабильностью при хранении. Указанные средства обладают хорошей субстантивностью к коже и волосам, улучшают состояние волос, делая их приятными на ощупь и препятствуя их запутыванию при высыхании. Они противодействуют отложению на волосах нерастворимых в воде солей, устраняя жесткость и тусклость волос, и образуют на их поврежденных кончиках защитную пленку, благоприятствующую смягчающим и регенерирующим свойствам	327–332
	Саркозина (1–10)	Дерматологически мягкие средства с высокой пенообразующей и моющей способностью	336–338
	(30–50)	Прозрачные гелеобразные средства, не раздражающие кожные покровы и глаза	340
	Смеси аминокислот (5–20)	Средства с высокими пенообразующей и моющей способностью. Лечебно-оздоровительные средства с низким раздражающим действием, содержащие в качестве добавок биологически активные вещества, например, производные α-пиридона	334, 335 333, 345
Крем	Олигопептидов (0.5–8)	Препараты, улучшающие структуру кожи, влияющие на протекание метаболических процессов, способствующие лучшему проникновению через роговой слой кожи и сглаживающие мелкие морщины	296, 300
	Глутаминовой кислоты (0.1–12)	Эффективные препараты с биологической активностью для ухода за стареющей кожей, улучшающие ее влагоудерживающую способность и стимулирующие обменные процессы	301–303
Крем	Аминокислот (0.1–5)	Препараты, способствующие восстановлению поврежденных волос, повышению субстантивности к коже, смягчению и подпитке кожи	297, 305
Средства по уходу за волосами	Олигопептидов (0.1–3)	Эффективные препараты для улучшения состояния волос за счет восстановления в них баланса липидов, придания волосам мягкости, улучшения их укладки, уменьшения повреждения их после крашения и химической завивки	351, 356, 369
	Аминокислот (0.1–10)	Препараты смягчающие кожу и волосы, придающие последним блеск и делающие их послушными, гладкими, пушистыми и эластичными. Указанные средства, эффективно подпитывая волосы, стимулируют протекание в них обменных процессов, оказывают антистатическое действие, улучшают их укладку, способствуют росту волос и предотвращению их выпадения. <i>N</i> -Ациламиноокислоты в этих средствах способствуют удержива-	352, 354–359, 362–366 291, 293

ную отложением CaCO_3 из водопроводной воды.^{331, 332} Дерматологически мягкие моющие средства и шампуни с разнообразными ценными потребительскими свойствами содержат в своем составе ацилпроизводные различных α-аминокислот.^{333–350}

При мытье волос удаляется до 50% естественных липидов, в результате чего волосы становятся сухими, теряют блеск и плохо поддаются дальнейшей укладке. Потеря липидов может быть восполнена с помощью косметических средств, содержащих разнообразные растительные экстрак-

ты, натуральные липиды и ацилпроизводные ряда α-аминокислот.³⁵¹ Косметические средства по уходу за кожей и волосами в виде лосьонов и ополаскивателей, содержащие ацилпроизводные аминокислот и гидролизатов белка, способствуют смягчению волос,^{352–362} их укреплению,^{363, 364} росту,³⁶⁵ подпитке и стимулируют в них обменные процессы,^{366, 367} повышают влагоудерживающие свойства,^{360, 368} снижают повреждения волос и улучшают их структуру.³⁶⁹

N-Ациламиноокислоты являются ценным косметическим сырьем для эффективных средств, обладающих широким

спектром косметического и лечебно-оздоровительного воздействия на кожу и волосы (табл. 10).

Литература

- Д.Гринштейн, М.Виниц. *Химия аминокислот и пептидов*. Мир, Москва, 1965
- Э.Шредер, К.Любке. *Пептиды. Т.1*. Мир, Москва, 1967
- Э.Шредер, К.Любке. *Пептиды. Т.2*. Мир, Москва, 1969
- Amino acids, Peptide and Proteins (Specialist Periodical Reports)*. The Chemical Society, London, 1969
- Химия полипептидов*. (Под ред. П.Катсяниса). Химия, Москва, 1977
- Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptide and Proteins. V.1, 3*. (Ed. B.Weinstein). Marcel Dekker, New York, 1971, 1974
- The Peptides. V.1–3*. (Eds E.Gross, J.Meinhofer). Academic Press, New York, 1979–1981
- Пептиды. Основные методы образования пептидных связей*. (Под ред. Э.Гросса, И.Майенхофера). Мир, Москва, 1983
- Ю.А.Овчинников. *Биоорганическая химия*. Просвещение, Москва, 1987
- N.V.Sidgwick. *The Organic Chemistry of Nitrogen, Ch.6*. (Eds T.Millar, H.D.Springall). Clarendon Press, Oxford, 1966
- Amino Acids and Peptides. V.18. Review of the Literature Published During 1985*. (Ed. J.N.Jones). Royal Society of Chemistry, London, Cambridge, 1987
- М.С.Садовникова, В.М.Беликов. *Успехи химии*, **47**, 357 (1978)
- M.Takehara. *Yukagaku*, **34**, 964 (1985)
- А.А.Акимова, О.И.Галахова. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **30(6)**, 144 (1987)
- Е.А.Смирнова, Ю.А.Давидович, С.В.Рогожин. *Синтез высших N-ацильных производных аминокислот: сравнительная оценка методов*. Деп. в ЦНИИТЭПищепром, Москва, № 75 ПШ-Д (1983)
- А.А.Гершкович, В.К.Кибирев. *Химический синтез пептидов*. Наукова думка, Киев, 1992
- Общая органическая химия. Т.4*. (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса). Химия, Москва, 1983
- Г.Штюпель. *Синтетические моющие и очищающие средства*. Госхимиздат, Москва, 1960
- А.Шварц, Дж.Перри, Дж.Берч. *Поверхностно-активные вещества и моющие средства*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1960
- J.D.Spivack. In *Anionic Surfactants. Part 2*. (Ed. W.M.Linfield). Marcel Dekker, New York, 1976
- Л.В.Курицын, Н.В.Калинина, М.В.Мошкова. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **32**, 30 (1989)
- В.Г.Котлеревский, В.Е.Кубан, Г.П.Нечеснюк, В.А.Кручинин. *Журн. прикл. химии*, **49(10)**, 1558 (1976)
- Э.Ф.Бабаев, Р.Г.Сафаров, М.Ф.Бахманов, О.А.Нариманбеков. *Кинетика и механизм реакции N-ацилирования α-аминокислот в солевой форме бензоилхлоридом*. Баку, 1989; деп. в ВИНТИ № 625, Москва (1989)
- E.Jungermann, J.F.Gevecht, I.J.Krems. *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 172 (1956)
- С.Н.Файнгольд, А.Э.Кууск, Х.Э.Кийк. *Химия анионных и амфолитных азотсодержащих поверхностно-активных веществ*. Валгус, Таллин, 1984
- Заявка 63-45244 Япония; *РЖХим.*, 18Н38П (1989)
- Заявка 54-100317 Япония; *РЖХим.*, 10Н72П (1980)
- Пат. 4293106 США; *РЖХим.*, 17Н162П (1982)
- М.Койл, В.Барановска, В.Сибулска. *Tenside*, **17**, 174 (1980)
- Encyclopedia of Surface-Active Agents. V.1-4*. (Ed. J.P.Sisley). Chem. Publ., New York, 1961-1964
- B.Mitev, G.Khanzada. In *Proc. of the IVth Int. Congr. V.1*. Gordon and Breach, London; New York; Paris, 1967. P.379
- Г.П.Нечеснюк, В.А.Кручинин, Т.Н.Труфанова, В.И.Журавлева, В.Е.Кубан. *Хим. пром-сть*, 587 (1987)
- J.W.B.Methfess. *Acta Biol. Med. Ger. B*, **26**, 1147 (1971)
- Г.П.Нечеснюк, М.И.Волохина, О.Д.Слапыгина, В.А.Кручинин, Ю.В.Логунов. В кн. *V Всесоюз. конф. «Поверхностно-активные вещества и сырье для них»*. (Тез. докл.). ВНИИПАВ, Шебекино, 1979. С.57
- И.А.Крылов, В.И.Панфилов, И.В.Тихонова, М.Н.Манаков. В кн. *VI Всесоюз. конф. по поверхностно-активным веществам и сырью для их производства*. (Тез. докл.). ВНИИПАВ, Волго-донск, 1984. С.79
- А.с. 1006481 СССР; *Бюл. изобрет.*, **11**, 143 (1983)
- Пат. 1639051 СССР; *Бюл. изобрет.*, **47**, 259 (1992)
- Пат. 144406 ГДР; *РЖХим.*, 16Н81П (1981)
- Пат. 4352759 США; *Chem. Abstr.*, **97**, 198573h (1982)
- Пат. 4233229 США; *РЖХим.*, 18Н78П (1981)
- Пат. 131467 ГДР; *РЖХим.*, 4Р494П (1979)
- Пат. 133233 ГДР; *РЖХим.*, 17Р453П (1979)
- Пат. 208800 ГДР; *РЖХим.*, 9Р489П (1985)
- Пат. 255733 ГДР; *РЖХим.*, 1Р2029П (1989)
- Заявка 56-35176 Япония; *РЖХим.*, 5Н63П (1983)
- Заявка 62-178558 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 56621и (1988)
- S.Fisler, D.Oana, G.Musca. *Rev. Chim., Bucharest*, **39**, 128 (1988)
- А.с. 761455 СССР; *Бюл. изобрет.*, **33**, 118 (1980)
- А.с. 753844 СССР; *Бюл. изобрет.*, **29**, 111 (1980)
- Пат. 3796751 США; *РЖХим.*, 1Н76П (1975)
- Пат. 2113231 Франция; *Изобрет. стран мира*, **7**, (1972)
- А.с. 185876 СССР; *Бюл. изобрет.*, **18**, 34 (1966)
- А.с. 1703640 СССР; *Бюл. изобрет.*, **1**, 112 (1992)
- Пат. 4487725 США (1981)
- Заявка 3219651 ФРГ; *РЖХим.*, 2Н151П (1985)
- Пат. 4749523 США; *РЖХим.*, 12Н92П (1989)
- А.с. 436077 СССР; *Бюл. изобрет.*, **26**, 71 (1974)
- Пат. 3074980 США; *РЖХим.*, 22Р354П (1964)
- Пат. 2460295 Франция; *РЖХим.*, 6Н84П (1982)
- Заявка 50-088002 Япония; *Chem. Abstr.*, **83**, 193730h (1975)
- Заявка 1434217 Великобритания; *Изобрет. стран мира*, **11**, (1976)
- Пат. 3003898 ФРГ; *РЖХим.*, 13Н120П (1982)
- Заявка 55-57548 Япония; *РЖХим.*, 17О12П (1981)
- Заявка 2151739 ФРГ; *РЖХим.*, 17Р647П (1978)
- Заявка 2031826 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **74**, 75692р (1971)
- Заявка 254551 ПНР; *Изобрет. стран мира*, **2** (1988)
- Пат. 4406833 США; *РЖХим.*, 14Р486П (1984)
- R.G.Bistline, E.S.Rothman, S.A.Serota, A.J.Stirton, A.N.Wrigley. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **48**, 657 (1971)
- Пат. 3745181 США; *РЖХим.*, 11Р477П (1974)
- А.с. 513025 СССР; *Бюл. изобрет.*, **17**, 80 (1976)
- К.А.Кочетков, Ж.С.Урмамбетова, В.М.Беликов, З.Б.Бакасова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2555 (1990)
- В.В.Ряховский, С.В.Агафонов, Ю.М.Косырев. *Успехи химии*, **60**, 1817 (1991)
- Общая органическая химия. Т.10*. (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса). Химия, Москва, 1986
- G.Ivaldi, L.Arrigo. *Giorn. Biochim.*, **10**, 549 (1961)
- Пат. 9131 Япония; *РЖХим.*, 19Н317П (1968)
- Пат. 694070 СССР; *Бюл. изобрет.*, **39**, 240 (1979)
- R.Paul, G.W.Anderson. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4596 (1960)
- Заявка 47-35900 Япония; *РЖХим.*, 11Н156 (1972)
- А.с. 456804 СССР; *Бюл. изобрет.*, **2**, 46 (1975)
- Пат. 2901843 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **93**, 239946v (1980)
- Заявка 3101427 ФРГ; *РЖХим.*, 18О11П (1983)
- Заявка 57-27103 Япония; *Chem. Abstr.*, **96**, 102790g (1982)
- S.Yamada, Y.Kasai, T.Shioiri. *Tetrahedron Lett.*, 1595 (1973)
- T.Shioiri, K.Ninomiya, S.Yamada. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6203 (1972)
- А.с. 405868 СССР; *Бюл. изобрет.*, **45**, 93 (1973)
- Пат. 2004099 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **74**, 119426d (1971)
- Заявка 1384982 Великобритания; *РЖХим.*, 9О8П (1976)
- А.П.Михалкин, В.Н.Маршалкин, П.П.Гнатюк, В.А.Малий, В.Н.Власов. *Хим. пром-сть*, 651 (1991)
- А.П.Михалкин, В.В.Суднеко, А.Б.Сахинов, И.Г.Рыбалка. В кн. *VIII Конф. «Поверхностно-активные вещества и сырье для их производства»*. (Тез. докл.). ВНИИПАВ, Белгород, 1992. С.4
- А.П.Михалкин, В.В.Суднеко, И.Г.Рыбалка, А.Б.Бахинов. *Хим. пром-сть*, 388 (1992)
- Пат. 4234475 США; *РЖХим.*, 13Р439П (1981)
- L.W.Burnette, M.E.Chiddix. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **39**, 477 (1962)
- E.Ebbel. *Tenside*, **1**, 26 (1964)
- Заявка 2231070 ФРГ; *РЖХим.*, 23Р481 (1974)
- Пат. 3894064 США; *Chem. Abstr.*, **80**, 82080q (1974)

96. Заявка 60-59902 Япония; *Chem. Abstr.*, **98**, 142968и (1983)
97. Заявка 1325102 Великобритания (1973)
98. Пат. 3766266 США; *РЖХим.*, 18Н103П (1974)
99. D.Reffet. Thd, Univ. Paris, 1982. P.133
100. Заявка 2523576 Франция; *РЖХим.*, 16Н48П (1980)
101. Заявка 2395252 Франция; *РЖХим.*, 2Н57П (1980)
102. Пат. 2826676 США (1958)
103. Заявка 55-21737 Япония; *РЖХим.*, 8Н23П (1981)
104. Заявка 54-117403 Япония; *РЖХим.*, 10О9П (1980)
105. Заявка 55-43455 Япония; *РЖХим.*, 13Н72П (1981)
106. Заявка 58-85845 Япония; *РЖХим.*, 16О7П (1984)
107. Пат. 4497964 США
108. Заявка 3242374 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **99**, 105706g (1983)
109. Заявка 2516508 Франция (1983)
110. Пат. 4414404 США; *РЖХим.*, 16О8П (1984)
111. Заявка 1513533 Великобритания
112. Заявка 2741081 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **91**, 108229z (1979)
113. Пат. 4126628 США; *РЖХим.*, 12О12П (1979)
114. A.Paquet. *Can. J. Chem.*, **54**, 733 (1976)
115. Заявка 2111982 Великобритания (1983)
116. I.Ojima. *J. Mol. Catal.*, **37**, 25 (1986)
117. I.Simidzu. *Kagaku to kogy*, **39**, 370 (1986)
118. K.Izawa. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **46**, 218 (1988)
119. M.Debbska, A.Hpofinger. *Przem. Chem.*, **43**, 359 (1964)
120. А.с. 195393 СССР; *Бюл. изобрет.*, **10**, 4 (1967)
121. K.Tegamuga. *Mem. Fac. Ind. Arts Kyoto Tech. Univ. Sci. Technol.*, (8), 53 (1959)
122. Пат. 2537914 ФРГ; *РЖХим.*, 7Р501П (1978)
123. Заявка 1502519 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **87**, 23738o (1977)
124. Заявка 2322133 Франция; *Chem. Abstr.*, **87**, 23788 (1977)
125. Пат. 2537289 ФРГ; *РЖХим.*, 7Р495П (1978)
126. Appl WO 84-00165; *Chem. Abstr.*, **100**, 157172p (1984)
127. Заявка 55-122755 Япония; *РЖХим.*, 4Р515П (1982)
128. Заявка 0112921 Европа; *Chem. Abstr.*, **100**, 157177 (1984)
129. Заявка 1503280 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **86**, 189248 (1977)
130. А.с. 1051069 СССР; *Бюл. изобрет.*, **40**, 92 (1983)
131. Ch.Kimura, K.Kashiwaya, K.Murai. *Jukagaku*, **32**, 692 (1983)
132. Пат. 2956068 США (1960)
133. Пат. 1184769 ФРГ; *РЖХим.*, 17Н69 (1966)
134. T.Suyama, T.Toyoda, S.Kanao. *Jakugaku Zasshi*, **86**, 967 (1966)
135. S.Miyagishi, S.Matsumura, K.Murata, T.Asakawa, M.Nishida. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1019 (1985)
136. M.Naudet. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **17**, 358 (1950)
137. K.Okki, F.Tokiwa. *Yukagaku*, **19**, 897 (1970)
138. T.Shirai, T.Narita, G.Yamaguchi, K.Arai. *Yuki Gorei Kagakushi*, **30**, 68 (1972)
139. V.N.Iyer, G.N.Sheth, V.V.R.Subrahmanyam. *J. Indian. Chem. Soc.*, **59**, 856 (1982)
140. V.N.Iyer, V.V.R.Subrahmanyam. *J. Indian. Chem. Soc.*, **62**, 507 (1985)
141. S.Miyagishi, S.Matsumura, T.Asakawa, M.Nishida. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 557 (1986)
142. S.Hara, A.Dobashi, V.Dobashi. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **44**, 858 (1986)
143. A.I.Scott. *Interpretation of the UV Spectra of Natural Product*. Pergamon Press, New York, 1962
144. Л.Беллами. *Инфракрасные спектры сложных молекул*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1963
145. Ю.К.Наканиси. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*. Мир, Москва, 1965
146. *The Aldrich Library of Infrared Spectra*. (Ed. III). Charles J. Pouchert Aldrich Chem. Co., Milwaukee, USA, 1981
147. H.Takahashi, Y.Nakayama, H.Hori, K.Kihara, H.Okabayashi, M.Okuyama. *J. Colloid Interface Sci.*, **54**, 102 (1976)
148. H.Konig. In *Neue Methoden zur Analyse Von Tensiden*. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg; New York, 1971. P.75
149. Y.Schimohigashi, T.Kato, Sh.Kang, Y.Minematsu, M.Waki, N.Izumiya. *Tetrahedron Lett.*, 1327 (1979)
150. Y.Shimohigashi. *Mem. Fac. Sci. Kyuyshi Univ. C*, **13**, 135 (1981)
151. O.Bouloussa, P.Dizabo. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **19**, 991 (1982)
152. R.A.Newmark, T.R.Hill. *J. Magn. Reson.*, **21**, 1 (1976)
153. P.D.Gunston. *Chem. Phys. Lipids*, **18**, 115 (1977)
154. H.Okabayashi, T.Yoshida, Y.Terada, K.Matsushita. *J. Colloid Interface Sci.*, **87**, 527 (1982)
155. А.А.Фомичев, Л.В.Горшкова, А.П.Михалкин. В кн. VII Все-союз. конф. «Поверхностно-активные вещества и сырье для их производства». (Тез. докл. по секции анализ и методы контроля ПАВ и сырья для их производства). ВНИИПАВ, Шебекино, 1988. С.44
156. А.А.Фомичев, А.П.Михалкин, Л.В.Горшкова, В.Н.Маршалкин. *Идентификация продуктов ацилирования 6-аминогексановой кислоты по спектрам ЯМР*. Деп. в ОНИИТЭХИМ № 509, Черкассы (1990)
157. А.П.Михалкин, В.Н.Маршалкин, А.А.Фомичев, Л.В.Горшкова. *Натриевые соли 2-N-ациламиноэтансульфокислоты*. Черкассы, 1990; деп. в ОНИИТЭХИМ № 229 (1990)
158. Пат. 1602181 Российская Федерация; *Бюл. изобрет.*, **47**, 262 (1992)
159. А.П.Михалкин, Л.В.Горшкова, И.Г.Рыбалка. В кн. VIII Конф. Поверхностно-активные вещества и сырье для их производства. (Тез. докл.). ВНИИПАВ, Белгород, 1992. С.202
160. А.П.Михалкин, Л.В.Горшкова, В.Н.Маршалкин. В кн. VIII Конф. Поверхностно-активные вещества и сырье для их производства. (Тез. докл.). ВНИИПАВ, Белгород, 1992. С.203
161. Пат. 1740075 РФ; *Бюл. изобрет.*, **22**, 33 (1992)
162. Пат. 1796614 РФ; *Бюл. изобрет.*, **7**, 78 (1993)
163. А.П.Михалкин, Л.В.Горшкова. *Спектры ЯМР N-алкил-, N-алканолпроизводных некоторых ω-аминокислот и аминокислот*. (Сер. Актуальные вопросы химической науки и технологии, экологии в химической промышленности). Вып.1. НИИТЭХИМ, Москва, 1993
164. Пат. 2007388 Российская Федерация; *Бюл. изобрет.*, **3**, 65 (1994)
165. А.П.Михалкин, Л.В.Горшкова. *Журн. физ. химии*, **69**, 865 (1995)
166. Е.В.Сунозова, В.Ю.Трубников, К.И.Сакодинский. *Газовая хроматография аминокислот*. Наука, Москва, 1976
167. А.Н.Король. *Успехи химии*, **46**, 2264 (1977)
168. S.C.J.Eu, D.S.H.Mak. *J. Chromatogr.*, **78**, 211 (1973)
169. Л.А.Остерман. *Хроматография белков и нуклеиновых кислот*. Наука, Москва, 1985
170. R.B.O'Neill, T.Gerritsen. *Clin. Chim. Acta*, **62**, 13 (1975)
171. Пат. 2000565 РФ; *Бюл. изобрет.*, **33–36**, 130 (1993)
172. Пат. 2000567 РФ; *Бюл. изобрет.*, **33–36**, 131 (1993)
173. K.G.Wahlund, B.Edlen. *J. Liq. Chromatogr.*, **4**, 309 (1981)
174. E.Busker, J.Martens. *Fresenius Z. Anal. Chem.*, **325**, 559 (1986)
175. Shoji Hara. *Yakugaky Zasshi*, **102**, 107 (1982)
176. J.Vindevogel, J.Dijck, M.Verzele. *J. Chromatogr.*, **447**, 297 (1988)
177. А.П.Михалкин, В.Н.Власов. *Коллоид. журн.*, **55**, 100 (1992)
178. G.N.Sheth, V.V.R.Subrahmanyam. *J. Indian. Chem. Soc.*, **59**, 860 (1982)
179. А.П.Михалкин, А.Д.Коренев, Л.А.Королева. *Коллоид. журн.*, **51**, 706 (1989)
180. J.Beger, R.Neuman, A.Seib. *Tensi de Detergents*, **23**, 156 (1986)
181. А.П.Михалкин, В.Н.Власов. *Коллоид. журн.*, **57(1)**, (1995)
182. Б.Ю.Заславский, А.А.Боровская, Н.Н.Осипов, Ю.А.Давидович, А.Ю.Лисичкин, С.В.Рогожин. *Коллоид. журн.*, **41**, 233 (1979)
183. Б.Ю.Заславский, А.А.Боровская, А.Ю.Лисичкин, Ю.А.Давидович, С.В.Рогожин. *Коллоид. журн.*, **41**, 553 (1979)
184. А.П.Михалкин. *Коллоид. журн.*, **56**, 400 (1994)
185. И.Л.Повх, Р.В.Кучер, И.А.Шевчук, А.И.Сердюк, З.М.Вашунь, В.Г.Львов. *Журн. прикл. химии*, **51**, 1045 (1978)
186. S.Miyagishi, Y.Ishibai, T.Asakawa. *J. Colloid Interface Sci.*, **103**, 164 (1985)
187. R.Yoshida. *Yukagaku*, **24**, 538 (1975)
188. M.Takehara, R.Yoshida. *Yukagaku*, **25**, 789 (1976)
189. T.Suyama, T.Toyoda, S.Kanao. *Jakugaku Zasshi*, **86**, 967 (1966)
190. R.Yoshida. *Yukagaku*, **25**, 404 (1976)
191. M.Takehara, U.Moriyuki, J.Yoshimura. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **49**, 143 (1972)
192. M.Takehara, H.Moriyuki, A.Arakawa. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **50**, 223 (1973)
193. M.Takehara, I.Yoshimura, K.Takizawa. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **49**, 157 (1972)
194. M.Takehara, I.Yoshimura, R.Yoshida. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **51**, 419 (1974)
195. T.Kuwamura, O.Aoki, N.Suto. *Yukagaku*, **34**, 626 (1985)

196. А.П.Михалкин, Л.А.Королева, В.Н.Маршалкин. *Некоторые поверхностно-активные свойства натриевых солей N-ацилпроизводных 6-аминогексановой кислоты-основы флотореагента ААК*. Деп. в ОНИИТЭХИМ № 804, Черкассы (1988)
197. N.Parris, I.K.Weil, M.Linfield. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **49**, 649 (1972)
198. А.П.Михалкин, Л.А.Королева. *Коллоид. журн.*, **54**, 123 (1992)
199. K.Takahashi, F.Tanaka, K.Motomura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 944 (1984)
200. R.Rekker, H.De Kort. *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 479 (1979)
201. В.Н.Власов, А.П.Михалкин, А.Л.Чимишкян. *Журн. физ. химии*, **69**, 833 (1995)
202. J.Neugelaue. *A Guide to the Properties and Uses of Detergents in Biology and Biochemistry*. Calbiochem. Brand Biochemicals, Copyright, Lucerne, 1987
203. С.А.Абдулганеева, К.Б.Ержанов. *Успехи химии*, **60**, 1318 (1991)
204. В.П.Кухарь, Ю.Л.Ягупольский, В.А.Соломонов. *Успехи химии*, **59**, 149 (1990)
205. В.П.Кухарь, В.А.Соломонов. *Успехи химии*, **60**, 1680 (1991)
206. В.П.Кухарь, Ю.Л.Ягупольский, И.И.Герус, М.Т.Колычева. *Успехи химии*, **60**, 2047 (1991)
207. В.П.Кухарь, В.А.Соломонов. *Успехи химии*, **56**, 1504 (1987)
208. К.А.Кочетков, В.М.Беликов. *Успехи химии*, **56**, 1832 (1987)
209. G.E.Smith, L.A.Griffiths. *Xenobiotica*, **4**, 477 (1974)
210. Y.Endo, Y.Ogura. *Jpn. J. Pharmacol.*, **25**, 161 (1975)
211. М.Ю.Плетнев. *Косметико-гигиенические моющие средства*. Химия, Москва, 1990
212. А.Ф.Ахабадзе, Н.Б.Королева, А.Г.Стренковская. *Экспертиза новых косметических средств различного назначения*. ЦНИИТЭИПищепром, Москва, 1975
213. В.Т.Мазаев, Е.С.Петрова, Р.В.Бобылев, Л.Б.Троенкина, А.В.Кузнецова. *Тр. ММИ им. И.М.Сеченова*. Москва, 1986. С.115
214. Я.К.Гауен, Э.К.Платкайс, Я.Я.Путник. В кн. *Физиология и патология беременности и детей*. Вып.1. Зинатне, Рига, 1973. С.59
215. A.Horvath, M.Takeres, Gy.Deak. *Medicamentum*, **30**, 24 (1974)
216. N.Konnadovam Y.Vavrova, J.Sülova. *Folia marphol., Praga*, **31**, 250 (1983)
217. H.Bürge. *Chemotherapy*, **21**, 167 (1975)
218. M.A.Lemp, M.Roddy. *Ann. Ophthalmol.*, **6**, 893 (1974)
219. P.J.Kostyniak, T.V.Clarkson, P.Y.Cestero. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **192**, 260 (1975)
220. Т.Хоаку. *Okayamigakkai Zasshi*, **81**, 411 (1969)
221. Пат. 46707 Европа; *Chem. Abstr.*, **97**, 5820e (1982)
222. G.Cannizzaro, V.La Grutta, M.Palazzoadrino. *Arch. Int. Pharmacodyanet Ther.*, **192**, 220 (1971)
223. Заявка 48-37024 Япония; *РЖХим.*, 20Н311 (1973)
224. P.Grellat. *Phumatologia*, **27**, 67 (1975)
225. Пат. 2618936 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **86**, 43421 (1977)
226. Пат. 2901914 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 192550g (1979)
227. Пат. 78211 СРР; *РЖХим.*, 21О2210 (1983)
228. Заявка 61-1651 Япония; *РЖХим.*, 1О18П (1987)
229. Заявка 0115424 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 25030x (1985)
230. Пат. 2506601 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **84**, 15696o (1976)
231. Пат. 4610983 США; *РЖХим.*, 11О25П (1987)
232. Пат. 4435329 США; *РЖХим.*, 2О10П (1985)
233. Пат. 4425333 США; *РЖХим.*, 3О25П (1985)
234. Пат. 46875 Ирландия; *РЖХим.*, 7О9П (1985)
235. Пат. 2752720 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **89**, 147225y (1978)
236. Пат. 4424228 США; *РЖХим.*, 1О255П (1985)
237. Заявка 0115091 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 25042c (1985)
238. Заявка 2720996 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **88**, 51169m (1978)
239. Пат. 4228184 США; *РЖХим.*, 13О22П (1981)
240. Пат. 21883 Европа; *Chem. Abstr.*, **95**, 98321q (1981)
241. Пат. 4440788 США; *РЖХим.*, 2О12П (1985)
242. Пат. 2923698 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **93**, 47196d (1980)
243. Пат. 4649 Европа; *Chem. Abstr.*, **92**, 181655k (1980)
244. J.T.Suh, J.R.Regan. *Eur. J. Med. Chem.*, **20**, 563 (1985)
245. Т.К.Комори. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2382 (1987)
246. А.Альберт. *Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии*. Т.2. Медицина, Москва, 1982. С.52
247. E.Claney, B.Jacotot, E.C.R.Patois. *Soc. Biol.*, **165**, 1549 (1971)
248. Б.Г.Ясницкий, Е.Б.Дольберг, А.Д.Спивак. *Хим.-фармацевт. журн.*, **13(4)**, 78 (1979)
249. Заявка 0069659 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 155213i (1983)
250. Пат. 2564832 Франция; *РЖХим.*, 1О19П (1987)
251. Заявка 3003898 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **95**, 187672x (1981)
252. Пат. 4681973 США; *РЖХим.*, 11О170П (1989)
253. В.Г.Беликов. *Синтетические и природные лекарственные средства. Краткий справочник*. Высшая школа, Москва, 1993
254. А.с. 325837 СССР; *РЖХим.*, 24О290П (1976)
255. Пат. 3825560 США; *РЖХим.*, 9Р492П (1975)
256. H.Ito. *Yakagaku Zasshi*, **94**, 1010 (1974)
257. A.Alfaloji, J.Fourniat, P.Bourlioux. *Parfums. Cosmet. Arômes*, **53**, 95 (1983)
258. Пат. 3880718 США; *Chem. Abstr.*, **83**, 56726x (1975)
259. S.H.Shapiro. In *Surface-Active Derivatives, Soaps and Detergents*. Ch.5. Marcel Dekker, New York, 1968. P.115
260. J.P.Sisley. In *Index des huiles Sulfonees et Detergents Modernes*. V.3. Teintex, Paris, 1961. P.121
261. Н.Н.Мельников. *Пестициды: химия, технология и применение*. Химия, Москва, 1987. С.149
262. A.Kolbe. *Z. Chem.*, **27**, 215 (1987)
263. B.Rigo, C.Lespagnol, M.Pauly. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 49 (1988)
264. Заявка 3528631 ФРГ; *РЖХим.*, 18О449П (1987)
265. Пат. 3947589 США; *РЖХим.*, 24О289П (1976)
266. Заявка 2096897 Великобритания; *РЖХим.*, 17О304 (1983)
267. Заявка 52-17093 Япония; *РЖХим.*, 4О330 (1978)
268. Пат. 4128662 США; *РЖХим.*, 14О375П (1979)
269. Пат. 55-34124 Япония; *Chem. Abstr.*, **79**, 53049k (1973)
270. Заявка 2422400 Франция; *РЖХим.*, 23О328П (1980)
271. Ю.А.Баскаков. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **29**, 22 (1984)
272. K.J.Kirklan. *Weed Sci.*, **24**, 316 (1976)
273. W.A.Olsow. *Weed Sci.*, **25**, 355 (1977)
274. S.D.Miller. *Weed Sci.*, **27**, 91 (1979)
275. B.Jeffcoad. *Pestic. Sci.*, **6**, 283 (1975)
276. E.Haddack. *Weed Sci.*, **6**, 273 (1975)
277. B.Jordan. *Weed Sci.*, **20**, 21 (1977)
278. Н.М.Голышин. *Журн. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **29**, 74 (1984)
279. Б.А.Хаскин. *Журн. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **33**, 698 (1988)
280. F.Schwinn. *Mit. Biol. Bundesanst.*, **178**, 145 (1977)
281. E.Ammerman. In *Proc. 10th Congr. Plant Protect. Brychton*. V.1, 1983. P.332
282. Заявка 52-42851 Япония; *РЖХим.*, 7О522 (1979)
283. Заявка 52-44369 Япония; *Chem. Abstr.*, **83**, 80008k (1975)
284. Пат. 241350 ГДР; *РЖХим.*, 12О426П (1987)
285. Пат. 357736 Швеция; *РЖХим.*, 9Н429 (1974)
286. Пат. 122188 Норвегия; *РЖХим.*, 8Н662П (1972)
287. Пат. 3840362 США; *РЖХим.*, 16О472П (1975)
288. Пат. 2303228 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **78**, 93629 (1973)
289. A.Domsch, G.Schuster. *Alvztl. Kosmetol., Ser.B*, **6**, 524 (1983)
290. М.Такехара. *Хелми*, **22**, 459 (1984)
291. Заявка 63-159308 Япония; *РЖХим.*, 21Р2077П (1989)
292. Заявка 0408448 Европа (1991)
293. Пат. 1439244 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **86**, 60411v (1977)
294. Заявка 5045347 РФ (1994)
295. А.П.Хрунова, Ю.Н.Кошеченко, В.В.Рубина, К.И.Трухманова. *Вест. дерматологии и венерологии*, **3**, 14 (1985)
296. Пат. 0283601 Европа; *РЖХим.*, 13Р2044П (1989)
297. Пат. 2005469 Российская Федерация; *Бюл. изобрет.*, **1**, 28 (1994)
298. Л.В.Лайне, С.И.Каральник. *Косметические средства по уходу за кожей. Обзор. инф. Парфюмерно-косметическая и эфиромасличная пром-сть*. Вып.2. ЦНИИТЭИПищепром, Москва, 1979
299. Заявка 54-163828 Япония; *РЖХим.*, 7Р526П (1981)
300. Заявка 61-118307 Япония; *РЖХим.*, 18Р607П (1987)
301. Заявка 61-171405 Япония; *РЖХим.*, 18Р626П (1987)
302. Заявка 62-138599 Япония; *РЖХим.*, 24Р847П (1988)
303. Заявка 62-138600 Япония; *РЖХим.*, 24Р846П (1988)
304. Заявка 0102118 Европа; *Chem. Abstr.*, **101**, 9127h (1984)
305. Заявка 61-10503 Япония; *РЖХим.*, 17Р566П (1987)
306. Заявка 61-135714 Япония; *Chem. Abstr.*, **105**, 210065п (1986)

307. С.И.Коральник, Д.А.Габриэлян, Л.В.Лайне. *Производство шампуней за рубежом. (Сер. Парфюмерно-косметическая и эфиромасличная пром-сть). Вып.8. ЦНИИТЭПищепром, Москва, 1983*
308. F.Rabeli. *Cosmet. Toilet.*, **102**, 83 (1987)
309. Заявка 61-69713 Япония; *РЖХим.*, 6Р612П (1987)
310. Заявка 62-297398 Япония; *РЖХим.*, 20Р2020П (1989)
311. Заявка 60-31240 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 63501e (1985)
312. Пат. 4578216 США; *РЖХим.*, 22Р612П (1986)
313. Заявка 61-23959 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 215219e (1986)
314. Заявка 60-39316 Япония; *Chem. Abstr.*, **98**, 217673e (1983)
315. Заявка 51-42603 Япония; *РЖХим.*, 18Н132 (1973)
316. Заявка 52-10457 Япония; *РЖХим.*, 4Р550 (1978)
317. Заявка 61-16997 Япония; *РЖХим.*, 13Р545П (1987)
318. Заявка 61-272294 Япония; *РЖХим.*, 20Р2018П (1989)
319. Заявка 58-35560 Япония; *Chem. Abstr.*, **88**, 172289j (1978)
320. Заявка 59-230099 Япония; *РЖХим.*, 11Р533П (1986)
321. Заявка 60-43495 Япония; *РЖХим.*, 20Р2021П (1989)
322. Пат. 4578218 США; *РЖХим.*, 22Р613П (1986)
323. Пат. 4591498 США; *РЖХим.*, 4Р621П (1987)
324. Заявка 60-132912 Япония; *РЖХим.*, 21Р559П (1986)
325. Заявка 61-283695 Япония; *РЖХим.*, 12Р2031П (1989)
326. Заявка 58-113298 Япония; *РЖХим.*, 22Р512П (1984)
327. Заявка 61-69714 Япония; *РЖХим.*, 7Р634П (1987)
328. Заявка 61-140515 Япония; *РЖХим.*, 18Р647П (1987)
329. Заявка 62-298515 Япония; *РЖХим.*, 11Р2024П (1989)
330. Заявка 63-105000 Япония; *РЖХим.*, 15Р2079П (1989)
331. Пат. 3988438 США; *РЖХим.*, 14Р498П (1977)
332. Заявка 63-150212 Япония; *РЖХим.*, 18Р2064П (1989)
333. Заявка 62-151499 Япония; *РЖХим.*, 6Р2013П (1989)
334. Заявка 62-263297 Япония; *РЖХим.*, 18Р2021П (1989)
335. Заявка 63-75096 Япония; *РЖХим.*, 10Р2011П (1989)
336. Пат. 4726915 США; *РЖХим.*, 6Р2020П (1989)
337. Пат. 4772424 США; *РЖХим.*, 17Р2013П (1989)
338. Заявка 63-183519 Япония; *РЖХим.*, 16Р2012П (1989)
339. Заявка 58-168695 Япония; *РЖХим.*, 22Р520П (1984)
340. Заявка 59-232194 Япония; *РЖХим.*, 15Р649П (1986)
341. Пат. 4478734 США; *РЖХим.*, 14Р453П (1983)
342. Пат. 4147782 США; *Chem. Abstr.*, **90**, 192573s (1970)
343. Заявка 0248297 Европа; *Изобрет. стран мира*, **8** (1988)
344. Заявка 54-38604 Япония; *Chem. Abstr.*, **84**, 137638t (1976)
345. Заявка 58-56399 Япония; *Chem. Abstr.*, **89**, 30593a (1978)
346. Заявка 59-1435 Япония; *РЖХим.*, 3Н59П (1985)
347. Заявка 60-46156 Япония; *Chem. Abstr.*, **102**, 168720h (1985)
348. Заявка 61-2112 Япония; *Chem. Abstr.*, **97**, 217583e (1982)
349. T.Schoenberg. *Soap Cosmet. Chem. Spec.*, **62**, 36 (1986)
350. J.R.Hart, E.F.Levy. *Soap Cosmet., Chem. Spec.*, **53**, 31 (1977)
351. T.Schoenberg. *Manuf. Chem.*, **60**, 27 (1989)
352. Заявка 59-5108 Япония; *РЖХим.*, 6Р621П (1985)
353. Заявка 59-53677 Япония; *РЖХим.*, 22Р690П (1985)
354. Заявка 61-152615 Япония; *РЖХим.*, 15Р629П (1987)
355. Заявка 60-214724 Япония; *РЖХим.*, 6Р614П (1987)
356. Заявка 62-286911 Япония; *РЖХим.*, 4Р2059П (1989)
357. Заявка 59-108708 Япония; *РЖХим.*, 19Р574П (1985)
358. Заявка 59-31706 Япония; *РЖХим.*, 13Р607П (1985)
359. Заявка 61-229812 Япония; *РЖХим.*, 19Р540П (1987)
360. Заявка 63-33317 Япония; *РЖХим.*, 17Р2050П (1989)
361. Заявка 56-12609 Япония; *РЖХим.*, 11Р616П (1982)
362. Заявка 0336265 Европа; *Изобрет. стран мира*, **10**, (1990)
363. Заявка 61-137808 Япония; *РЖХим.*, 18Р649П (1987)
364. Заявка 61-155310 Япония; *РЖХим.*, 17Р579П (1987)
365. Заявка 61-151109 Япония; *РЖХим.*, 16Р568П (1987)
366. Заявка 61-227515 Япония; *РЖХим.*, 3Р566П (1988)
367. Заявка 1388760 Великобритания; *Изобрет. стран мира*, **6** (1975)
368. Заявка 62-28913 Япония; *РЖХим.*, 6Р2062П (1989)
369. Заявка 63-57512 Япония; *РЖХим.*, 8Р2092П (1989)

N-ACYL- α -AMINOACIDS: SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATION

A.P.Mikhalkin

Research and Manufacturing Co.Ltd «Protein Sufactant»

259, Oktyabr'skii Prosp., 140000 Lyubertsy, Moscow Region, Fax +7(095)554-4163

The review has generalized and systematized literature data on methods of synthesis, physical and colloidal properties, the various field of application of the acylaminoacid derivatives.

Bibliography — 369 references.

Received 24th November 1994