

**РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ЛЕЙЦИНА  
В БЕНЗОИЛИРОВАНИИ В ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ СРЕДАХ****Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова**

Татьяна Петровна Кустова (ORCID 0000-0001-5683-6470)\*, Людмила Борисовна Кочетова (ORCID 0000-0001-9609-0757)

Кафедра фундаментальной и прикладной химии, Ивановский государственный университет, ул. Ермака, 39, Иваново, Российская Федерация, 153025

E-mail: kustova\_t@mail.ru\*, kochetova\_lb@mail.ru

*На основе экспериментального изучения кинетики взаимодействия этилового эфира D,L-лейцина с 2,4-динитрофениловым и 2,4,6-тринитрофениловым эфирами бензойной кислоты в четырех бинарных водно-органических растворителях в температурном интервале 298–318 К установлен диапазон изменения констант скорости  $k_{298} = 0,011-1,45 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  и определены активационные барьеры реакций:  $\Delta H^\ddagger_{298} = 19-69 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ;  $-\Delta S^\ddagger_{298} = 22-165 \text{ Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$ . Установлено, что этиловый эфир лейцина значительно уступает по реакционной способности в бензоилировании свободным аминокислотам. Изучено влияние на скорость реакций природы и состава растворителей, содержащих в качестве неводного компонента этанол, изопропанол, ацетонитрил и 1,4-диоксан. Показано, что с ростом доли воды в бинарном растворителе от 20 до 80 масс.% константы скорости всех изученных реакций существенно увеличиваются. Сопоставление кинетических характеристик процессов позволило выбрать водно-спиртовые системы как наиболее предпочтительные для проведения бензоилирования этилового эфира лейцина. Для всех реакционных серий обнаружен компенсационный эффект от состава растворителя. Величины изокинетических температур находятся в диапазоне, характерном для реакций нуклеофильного замещения на карбонильном реакционном центре. Результаты виртуального скрининга биологической активности этилового эфира D,L-лейцина и продукта его бензоилирования свидетельствуют о том, что данные объекты проявляют высокую ингибирующую активность в отношении ферментов-гидролаз, которые относятся к подклассу пептидаз. Вместе с тем, заметно уменьшается ингибирующее действие на оксидоредуктазы продукта бензоилирования этилового эфира лейцина по сравнению с лейцином. Модификация лейцина по N- и C-концевым группам приводит к существенному снижению токсичности соединений, что указывает на перспективность дальнейшего изучения Vz-NH- и COOEt-производных лейцина.*

**Ключевые слова:** этиловый эфир D,L-лейцина, кинетика, бензоилирование, 2,4-динитрофенилбензоат, пикрилбензоат, эффекты среды

**LEUCINE ETHYL ESTER REACTIVITY IN BENZOYLATION IN WATER-ORGANIC MEDIA****T.P. Kustova, L.B. Kochetova**

Tatyana P. Kustova (ORCID 0000-0001-5683-6470)\*, Lyudmila B. Kochetova (ORCID 0000-0001-9609-0757)  
Department of Fundamental and Applied Chemistry, Ivanovo State University, Ermak st., 39, Ivanovo, 153025, Russia

E-mail: kustova\_t@mail.ru\*, kochetova\_lb@mail.ru

*On a base of experimental study of the kinetics of D,L-leucine ethyl ester interaction with 2,4-dinitrophenyl and 2,4,6-trinitrophenyl esters of benzoic acid in four binary water-organic solvents in the temperature interval 298–318 K, the range of rate constants change  $k_{298} = 0.011-1.45 \text{ l}\cdot\text{mole}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  was established and the reactions activation barriers were determined:  $\Delta H^{\ddagger}_{298} = 19-69 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $-\Delta S^{\ddagger}_{298} = 22-165 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ . It has been established that leucine ethyl ester is much less reactive in benzylation than the free amino acids. The effect of nature and composition of the solvents containing ethanol, isopropanol, acetonitrile, and 1,4-dioxane as a non-aqueous component on the reaction rate has been studied. It is shown that with an increase in water proportion in the binary solvent from 20 to 80 wt.%, the rate constants of all the studied reactions increase significantly. Comparison of the processes kinetic characteristics made it possible to choose water-alcohol systems as the most preferable for the leucine ethyl ester benzylation. In all reaction series, a compensatory effect on the composition of the solvent was found. The values of isokinetic temperatures are in the range typical for nucleophilic substitution reactions on the carbonyl reaction center. The results of virtual screening of the biological activity of D,L-leucine ethyl ester and its benzylation product indicate that these objects exhibit high inhibitory activity against hydrolase enzymes that belong to the peptidase subclass. At the same time, the inhibitory effect of the leucine ethyl ester benzylation product on oxidoreductases is noticeably reduced compared to leucine. Leucine modification at the N- and C-terminal groups leads to a significant decrease in the compounds toxicity, which indicates the prospects for further study of Bz-NH- and COOEt-derivatives of leucine.*

**Key words:** ethyl ester of D,L-leucine, kinetics, benzylation, 2,4-dinitro phenyl benzoate, picril benzoate, media effects

**Для цитирования:**

Кустова Т.П., Кочетова Л.Б. Реакционная способность этилового эфира лейцина в бензоилировании в водно-органических средах. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 12. С. 41–48. DOI: 10.6060/ivkkt.20236612.6892.

**For citation:**

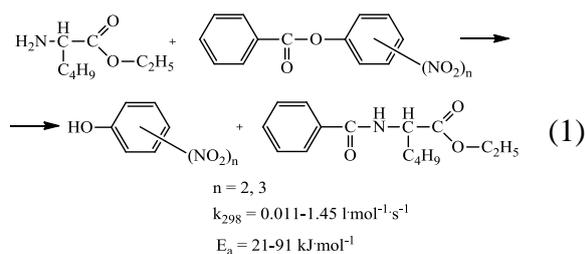
Kustova T.P., Kochetova L.B. Leucine ethyl ester reactivity in benzylation in water-organic media. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 12. P. 41–48. DOI: 10.6060/ivkkt.20236612.6892.

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря своей биологической активности, аминокислоты и их производные являются актуальными объектами исследования на протяжении многих лет [1-5]. Лейцин наряду с валином и изолейцином относится к группе протеиногенных незаменимых аминокислот с разветвленной алифатической боковой цепью – ВСАА (от англ. *branched-chain amino acids*). Будучи гидрофобными аминокислотами, они располагаются внутри глобулярных белков и обеспечивают стабильность их третичной структуры. Содержащие лейцин фармацевтические препараты применяются для лечения заболеваний нервной системы и печени, при мышечной дистрофии и анемии. Производные лейцина, полученные путем модификации концевых амино- и карбоксильной групп, в настоящее время рассматриваются в качестве лекарственных кандидатов и присадок к полимерам [6-16]. В промышленном синтезе N-ацилпроизводных аминокислот широко применяются активированные феноловые эфиры карбоновых кислот, которые являются весьма доступными и сравнительно легко получают в отличие от других ацилирующих агентов –

ангидридов и галогенангидридов кислот [17]. На протяжении ряда лет нашей научной группой проводятся комплексные и систематические исследования кинетики и механизма реакций ацильного переноса с участием аминокислот и дипептидов [18-36]. Вместе с тем, реакционная способность в ацилировании аминокислот, модифицированных по карбоксильной группе, в водно-органических средах до настоящего времени изучена недостаточно, хотя эти данные представляют интерес как с практической точки зрения, так и для исследования общих закономерностей ацильного переноса.

В настоящей работе выполнено исследование влияния природы и состава бинарных водно-органических растворителей на скорость реакции этилового эфира D,L-лейцина с 2,4-динитрофениловым (ДНФБ) и 2,4,6-тринитрофениловым эфирами бензойной кислоты (пикрилбензоат, ПБ) в диапазоне температур 298-318 К. В качестве неводного компонента растворителей были выбраны этанол, изопропанол, ацетонитрил и 1,4-диоксан, содержание воды в бинарном растворителе варьировали от 20 до 80 масс.%. Уравнение реакции (1) представлено ниже.



### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

За скоростью реакции следили по изменению концентрации продукта реакции – ди- или тринитрозамещенного фенолят-иона, используя спектрофотометрический метод при рабочей длине волны  $\lambda = 400$  нм. Реакцию проводили при 100-кратном избытке этилового эфира лейцина по сравнению с ацилирующим агентом. Ранее [18] в наших работах было показано, что скорость гидролиза нитрофенилбензоатов в среде выбранных нами водно-органических растворителей пренебрежимо мала по сравнению со скоростью бензоилирования аминокислот и их производных, поэтому константу скорости можно рассчитать по уравнению (2):

$$k = \frac{k_n}{c} \quad (2)$$

где  $k$  ( $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) – константа скорости бензоилирования этилового эфира лейцина;  $k_n$  ( $\text{с}^{-1}$ ) – наблюдаемая константа скорости;  $c$  ( $\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) – начальная концентрация эфира лейцина. Наблюдаемые константы скорости первого порядка рассчитывали методом Гуггенгейма путем регрессионной обработки кинетических кривых по уравнению (3):

$$-\ln \left[ \ln \frac{A_i}{A_{i+1}} \right] = a + k_n \tau_i, \quad (3)$$

где  $A_i$  – пропускание раствора в момент времени  $\tau_i$ ;  $A_{i+1}$  – пропускание раствора в момент времени  $\tau_{i+1} = \tau_i + \Delta$ , где  $\Delta$  – постоянный интервал времени, кратный  $\Delta\tau$ ;  $a$  – постоянный коэффициент. В качестве примера в табл. 1 представлено изменение ЭСП в ходе реакции этилового эфира лейцина с ПБ в водном 1,4-диоксане.

Этиловый эфир *D,L*-лейцина в форме гидрокорида «ч.» очищали перекристаллизацией из воды. 2,4-Динитрофениловый и 2,4,6-тринитрофениловый эфиры бензойной кислоты получали ацилированием соответствующих нитропроизводных фенола бензоилхлоридом. Все реактивы и растворители были очищены до полного соответствия их физических параметров (температуры плавления/кипения и показателя преломления) литературным данным. 1,4-Диоксан квалификации «х.ч.» в течение 7 сут. выдерживали над гидроксидом ка-

лия, затем осуществляли его перегонку при атмосферном давлении в присутствии металлического натрия с целью удаления органических перекисей. Для приготовления бинарного растворителя использовали деионизованную воду, полученную на деионизаторе воды «ДВ-1». Рабочий раствор этилового эфира лейцина в бинарном растворителе и рабочие растворы нитрофенилбензоатов в соответствующем органическом растворителе готовили по точной навеске и термостатировали в течение 30 мин до начала опыта. Начальные концентрации реагентов составляли  $10^{-2}$  и  $10^{-4}$  моль·л $^{-1}$ , соответственно. Изменение пропускания раствора в ходе реакции фиксировали с помощью спектрофотометра СФ-56, снабженного термостатируемой ячейкой для кювет.

Таблица 1

Значения пропускания рабочего раствора для реакции этилового эфира *D,L*-Leu с ПБ в растворителе вода – 1,4-диоксан,  $\omega(\text{H}_2\text{O}) = 60$  масс. %; 298 К  
 Table 1. Values of the working solution transmission for *D,L*-Leu ethyl ester reaction with PB in the solvent water - 1,4-dioxane,  $\omega(\text{H}_2\text{O}) = 60$  wt. %; 298 K

$\tau$ , с	A	$\tau$ , с	A	$\tau$ , с	A
0	84,285	240	34,396	480	31,755
15	74,954	255	33,977	480	31,713
30	69,879	270	33,604	495	31,676
45	60,873	285	33,305	510	31,632
60	54,409	300	33,066	525	31,593
75	50,710	315	32,869	540	31,553
90	47,155	330	32,694	555	31,512
105	44,352	345	32,542	570	31,857
120	42,272	360	32,412	585	31,477
135	40,608	375	32,292	600	31,450
150	39,161	390	32,188	615	31,427
165	38,011	405	32,086	630	31,383
180	37,038	420	32,010	645	31,360
195	36,165	435	31,925	660	31,332
210	35,472	450	31,857	675	31,303
225	34,884	465	31,792	690	31,281

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментально определенные кинетические характеристики изученных реакций представлены в табл. 2.

Сопоставление данных табл. 2 позволяет сделать вывод о том, что растворитель является мощным инструментом управления скоростью изучаемой реакции. С ростом доли воды в бинарном растворителе константа скорости растет, так, например, при переходе от 20%-го водного этанола к 80%-му в случае бензоилирования этилового эфира лейцина ПБ она увеличивается почти в 4 раза,

при этом активационный барьер реакции понижается в 2,5 раза. Эффекты сольватации реагентов и активированных комплексов наиболее весомо проявляются в водно-спиртовых растворителях, т.к. именно в этих средах нам удалось достичь самой высокой константы скорости реакции. Температурный коэффициент всех изученных реакций в среднем равен 2. Анализ данных табл. 2 указывает на то, что введение дополнительной нитрогруппы в положение 6 молекулы 2,4-ДНФБ увеличивает константу скорости более, чем на порядок.

Для всех реакционных серий нами был обнаружен компенсационный эффект от состава растворителя (табл. 3).

Таблица 2

**Кинетические характеристики бензоилирования этилового эфира *D,L*-Leu при T = 298 K**  
**Table 2. Kinetic characteristics of *D,L*-Leu ethyl ester benzylation at T = 298 K**

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$ , масс. %	$k \cdot 10^4$ , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger_{298}$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger_{298}$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>
2,4-ДНФБ, вода – этанол			
40	0,51 ± 0,04	61 ± 6	111 ± 11
60	0,72 ± 0,05	38 ± 4	140 ± 14
80	1,68 ± 0,09	23 ± 2	165 ± 17
ПБ, вода – этанол			
20	3,79 ± 0,01	50 ± 5	91 ± 9
40	4,33 ± 0,02	41 ± 4	112 ± 11
60	7,88 ± 0,22	36 ± 4	124 ± 12
80	14,5 ± 0,2	19 ± 2	178 ± 18
2,4-ДНФБ, вода – 2-пропанол			
40	0,17 ± 0,05	89 ± 9	22 ± 2
60	0,76 ± 0,02	60 ± 6	63 ± 6
80	1,39 ± 0,03	51 ± 5	87 ± 9
ПБ, вода – 2-пропанол			
20	0,11 ± 0,01	55 ± 6	96 ± 10
40	4,69 ± 0,03	34 ± 3	135 ± 14
60	13,4 ± 0,3	19 ± 2	177 ± 18
ПБ, вода – ацетонитрил			
20	2,63 ± 0,04	69 ± 7	69 ± 5
40	6,59 ± 0,02	37 ± 4	125 ± 11
60	9,33 ± 0,10	32 ± 3	138 ± 12
ПБ, вода – 1,4-диоксан			
40	7,99 ± 0,05	37 ± 4	124 ± 12
60	9,55 ± 0,34	34 ± 3	130 ± 13
80	13,33 ± 0,90	32 ± 3	135 ± 14

Компенсационный эффект выражается уравнением:

$$\Delta H^\ddagger = A + T_{\text{изо}} \Delta S^\ddagger \quad (4)$$

где  $T_{\text{изо}}$  – изокINETическая температура;  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  – изменение энтальпии и энтропии активации реакции, соответственно.

Как видно из данных табл. 3, изокINETические температуры изменяются в интервале от 350 до 597 К. Они близки к температурам кипения компонентов бинарных растворителей или превышают их, поэтому не могут быть проверены экспериментально. Величины  $T_{\text{изо}}$  находятся в диапазоне изокINETических температур, который характерен для реакций нуклеофильного замещения на карбонильном реакционном центре [35]. Наличие компенсационного эффекта дает основание полагать, что механизм изучаемой реакции при смене состава растворителя сохраняется. Ранее нами было выполнено моделирование механизма реакций бензоилирования глицина и глицилглицина и было показано, что реакции протекают по бимолекулярному согласованному механизму нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ). Переходное состояние в процессах – «сжатое», с опережающим образованием новой связи, реакционный центр в активированном комплексе имеет форму искаженного тетраэдра [34].

Таблица 3

**Компенсационный эффект в бензоилировании этилового эфира лейцина**  
**Table 3. Compensatory effect in leucine ethyl ester benzylation**

Ацилирующий агент, растворитель	Уравнение
2,4,6-ТНФБ, вода – 1,4-диоксан	$\Delta H^\ddagger = (93467 \pm 3704) + (456 \pm 29)\Delta S^\ddagger$ ( $r = 0,998$ ; $n = 3$ )
2,4,6-ТНФБ, вода – этанол	$\Delta H^\ddagger = (80670 \pm 2728) + (350 \pm 21)\Delta S^\ddagger$ ( $r = 0,996$ ; $n = 4$ )
2,4,6-ТНФБ, вода – ацетонитрил	$\Delta H^\ddagger = (106505 \pm 3348) + (547 \pm 29)\Delta S^\ddagger$ ( $r = 0,998$ ; $n = 3$ )
2,4,6-ТНФБ, вода – 2-пропанол	$\Delta H^\ddagger = (96292 \pm 7312) + (443 \pm 52)\Delta S^\ddagger$ ( $r = 0,993$ ; $n = 3$ )
2,4-ДНФБ, вода – 2-пропанол	$\Delta H^\ddagger = (100941 \pm 5531) + (597 \pm 87)\Delta S^\ddagger$ ( $r = 0,989$ ; $n = 3$ )

Сравнение величины константы скорости реакции этилового эфира *D,L*-лейцина с пикрилбензоатом в растворителе вода (40 масс.%) – диоксан  $k_{298} = 0,799$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> (табл. 2) с величинами  $k_{298}$  для свободных аминокислот в тех же условиях: *D,L*-серин – 1,67; *L*-триптофан – 2,67; *D,L*-метионин – 3,03; *D,L*-треонин – 3,80; глицин – 12,6 (л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), указывает на существенно более высокую реакционную способность аминокислот по сравнению с эфиром [29]. Для количественной оценки отношения  $k_{298} (D,L\text{-Leu}) / k_{298} (D,L\text{-Leu-Et})$  нами привлечены кинетические данные из работы [18]: в водном изопропанол для реакции с участием 2,4-динитрофенилбензоата эта величина составляет 8,6.

Одним из важных факторов, определяющих активность аминокислот в ацилировании, как показали проведенные нами ранее исследования [18], является их основность. Рассматривая обнаруженный экспериментальный факт с этих позиций, следует сопоставить константы диссоциации протонированной аминогруппы  $\alpha$ -аминокислот и их этиловых эфиров. Ранее нашей научной группой потенциометрическим методом (цепь без переноса) были определены  $pK_a$  этиловых эфиров глицина, *D,L*-серина, *D,L*-аланина и *D,L*-лейцина в растворителе вода (40 масс.%) – изопропанол, установлено, что они меняются в очень узком интервале 6,8 – 7,5 ( $\pm 0,02$ ) и значительно меньше, чем  $pK_a$  соответствующих аминокислот (например,  $pK_a(\text{Leu}) = 10,25$ ) [18]. Основность аминогруппы эфиров, очевидно, снижается за счет электроноакцепторного влияния сложноэфирной связи, это приводит к уменьшению реакционной способности этих производных аминокислот в бензоилировании.

Известно, что при конструировании новых лекарственных препаратов свободные амино- и карбоксильные группы в молекулах-кандидатах в силу ярко выраженных основных и кислотных свойств стараются «закрыть» амидной и эфирной связью. В связи с этим, представляло интерес сопоставить биологическую активность и токсичность лейцина, его этилового эфира и продукта *N*-бензоилирования этого эфира. Виртуальный скрининг молекул проводился с использованием программного пакета PASSOnline [36]. Из полученного перечня активностей и токсичностей нами были выбраны те, которые имеют высокие оценки вероятностей наличия ( $P_a$ ) и низкие оценки вероятностей отсутствия ( $P_i$ ) активности и токсичности. Чем больше для конкретной активности значение  $P_a$  и чем меньше значение  $P_i$ , тем больше шанс обнаружить данную активность в клиническом эксперименте. Величины  $P_a$  и  $P_i$  рассчитываются программой независимо друг от друга, их сумма не равна единице. В табл. 4 приведены результаты расчета  $P_a$ .

Результаты расчета (табл. 4) показали, что лейцин и его *Bz-NH*- и *COOEt*-производные проявляют высокую ингибирующую активность в отношении ферментов-гидролаз, которые относятся к подклассу пептидаз и гидролизуют пептидные связи (химозин, сахаропепсин, кокколизин и др.), причем способность к ингибированию практически не снижается при модификации лейцина по *N*- и *C*-концевым группам. Вместе с тем, заметно уменьшается ингибирующее действие продукта бензоилирова-

ния этилового эфира лейцина по сравнению с лейцином на оксидоредуктазы: каталазу (почти в 3 раза по величине  $P_a$ ) и пероксидазу (более, чем в 2 раза), что может рассматриваться как позитивный эффект, т.к. каталаза ускоряет реакцию разложения токсичной для организма человека перекиси водорода на воду и молекулярный кислород.

Таблица 4

Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности лейцина и его производных  
Table 4. Results of computer prediction of leucine and its derivatives biological activity

Вид биологической активности	Вероятность проявления биологической активности ( $P_a$ )		
	Leu	Leu-Et	Bz-Leu-Et
Лечение фобических расстройств	0,948	0,923	0,931
Ингибитор химозина (ЕС.3.4.23.4)	0,949	0,934	0,923
Ингибитор сахаропепсина (ЕС.3.4.23.25)	0,949	0,934	0,923
Ингибитор кокколизина (ЕС.3.4.24.30)	0,939	0,901	0,656
Ингибитор фрагилизина (ЕС.3.4.24.74)	0,914	0,904	0,812
Ингибитор пероксидазы (ЕС.1.11.1)	0,891	0,716	0,369
Ингибитор энтеропептидазы (ЕС.3.4.21.9)	0,889	0,693	0,701
Ингибитор гаметолизина (ЕС.3.4.24.38)	0,881	0,742	0,337
Лечение мукозита	0,869	0,648	0,383
Ингибитор каталазы (ЕС.1.11.1.6)	0,794	0,516	0,290

Токсические эффекты, оказываемые лейцином и продуктами его модификации, в основном связаны с такими системами человека, как дыхательная (апноэ, нарушение дыхания), мочевыделительная (гематурия, изменение цвета мочи, нефротический синдром) и нервная (эйфория и психозы). Результаты виртуального скрининга этих соединений (табл. 5), показали, что вероятность проявления токсичности у этилового эфира *D,L*-лейцина и продукта его бензоилирования заметно снижается по сравнению с лейцином.

Учитывая вышесказанное, данные соединения можно рекомендовать для дальнейшего изучения и практического использования в качестве лекарственных кандидатов.

Таблица 5

Результаты компьютерного прогнозирования токсичности лейцина и его производных  
**Table 5. Results of computer prediction of leucine and its derivatives toxicity**

Вид токсичности	Вероятность проявления токсичности ( $P_a$ )		
	Leu	Leu-Et	Bz-Leu-Et
Эйфория	0,921	0,817	0,343
Язвы	0,900	0,724	0,458
Сидеробластная анемия	0,880	0,687	0,420
Изменение цвета мочи	0,835	0,807	0,475
Внутренние кровотечения	0,818	0,625	0,569
Рвота с кровью	0,807	0,511	0,480
Дефицит цинка	0,767	0,399	0,154
Гипомагниемия	0,748	0,632	0,414
Нефротический синдром	0,743	0,581	0,512
Гематурия	0,742	0,705	0,550
Психозы	0,739	0,691	0,620
Нарушение дыхания	0,712	0,723	0,454
Метаболический ацидоз	0,708	0,624	0,359
Отеки	0,706	0,666	0,508
Апноэ	0,627	0,776	0,462

## ВЫВОДЫ

Проведенные исследования позволили установить существенно более низкую реакционную способность в бензоилировании этилового эфира лейцина по сравнению со свободной аминокислотой. Показано, что с ростом доли воды во всех изученных водно-органических растворителях скорость реакции возрастает. Самые высокие величины константы скорости бензоилирования этилового эфира лейцина зарегистрированы в среде водно-спиртовых растворителей. Варьируя состав бинарного растворителя, ацилирующий агент и температуру, можно добиться изменения константы скорости реакции более, чем на два порядка. Результаты виртуального скрининга биологической активности и токсичности этилового эфира *D,L*-лейцина и продуктов его бензоилирования дают основания полагать, что данные объекты являются перспективными для дальнейшего изучения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

*The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисян А.Р., Григорян Г.С., Маркарян Ш.А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 2. С. 62-69. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6740.
2. Тюнина Е.Ю., Курицына А.А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 11. С. 78-84. DOI: 10.6060/ivkkt.20196211.6082.
3. Ксенофонтова К.В., Ксенофонтов А.А., Ходов И.А., Румянцев Е.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 5. С. 4-11. DOI: 10.6060/ivkkt.20206305.6101.
4. Makarov S.V., Pokrovskaya E.A., Salnikov D.S., Amanova A.V. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 10. С. 4-10. DOI: 10.6060/ivkkt.20206310.6257.
5. Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 2. С. 36-44. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652.
6. Шейбак В.М. Лейцин, изолейцин, валин: биохимические основы разработки новых лекарственных средств. Гродно: ГрГМУ. 2014. 244 с.
7. Ляпина Л.А., Шубина Т.А., Мясоедов Н.Ф., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Андреева Л.А., Рогозинская Э.Я. // *Росс. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова*. 2019. Т. 105. № 4. С. 492-500. DOI: 10.1134/S0869813919040022.
8. Santos Souza H.F., Marsiccobetre S., Souza R.O.O., Luevano-Martinez L.A., Silber A.M. // *Exp. Parasitol.* 2023. V. 249. 108499. DOI: 10.1016/j.exppara.2023.108499.
9. Wu T., Wang M., Ning F., Zhou S., Hu X., Xin H., Reilly S., Zhang X. // *Pharmacol. Res.* 2023. V. 187. 106604. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106604.
10. Sivanand S., Heiden M.G.V. // *Cancer Cell*. 2020. V. 37. N 2. P. 147-156. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.12.011.

## REFERENCES

1. Sargsyan H.R., Grigoryan G.S., Markarian S.A. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 2. P. 62-69. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6740.
2. Tyunina E.Yu., Kuritsyna A.A. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2019. V. 62. N 11. P. 78-84. DOI: 10.6060/ivkkt.20196211.6082.
3. Ksenofontova K. V., Ksenofontov A. A., Khodov I. A., Rumyantsev E. V. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2020. V. 63. N 5. P. 4-11. DOI: 10.6060/ivkkt.20206305.6101.
4. Makarov S.V., Pokrovskaya E.A., Salnikov D.S., Amanova A.V. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2020. V. 63. N. 10. P. 4-10. DOI: 10.6060/ivkkt.20206310.6257.
5. Khazimullina Y.Z., Gimadieva A.R. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 66. N 2. P. 36-44. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652.
6. Sheibak V.M. Leucine, isoleucine, valine: biochemical basis for the development of new drugs. Grodno: Grod.st. med. Univ. 2014. 244 p. (in Russian).
7. Lyapina L.A., Shubina T.A., Myasoedov N.F., Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Andreeva L.A., Rogozinskaya E.J. // *Ross. Fiziolog. Zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2019. V. 105. N 4. P. 492-500. DOI: 10.1134/S0869813919040022.
8. Santos Souza H.F., Marsiccobetre S., Souza R.O.O., Luevano-Martinez L.A., Silber A.M. // *Exp. Parasitol.* 2023. V. 249. 108499. DOI: 10.1016/j.exppara.2023.108499.
9. Wu T., Wang M., Ning F., Zhou S., Hu X., Xin H., Reilly S., Zhang X. // *Pharmacol. Res.* 2023. V. 187. 106604. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106604.

11. Li J., Zhou X., Takashi M., Todoroki K., Toyo'oka, Shi Q., Jin T., Min J.Z. // *Clinica Chimica Acta*. 2023. V. 545. 117367. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117367.
12. Adade C.M., Figueiredo R.C.B.Q., De Castro S.L., Soares M.J. // *Acta Tropica*. 2007. V. 101. N 1. P. 69-79. DOI: 10.1016/j.actatropica.2006.12.006.
13. Mizuta H., Watanabe S., Sakurai Y., Nishiyama K., Furuta T., Kobayashi Y., Iwamura M. // *Bioorg.Med. Chem*. 2002. V. 10. N 3. P. 675-683. DOI: 10.1016/50968-0896(01)00323-6.
14. Гайдукевич В.А., Хадарович А.А., Попова Л.А., Книжников В.А. // *Журн. общей химии*. 2022. Т. 92. Вып. 6. С. 869-874. DOI: 10.1134/s1070363222060068.
15. Гайдукевич В.А., Попова Л.А., Зубрейчук З.П., Книжников В.А. // *Журн. орг. химии*. 2015. Т. 51. № 5. С. 637-640. DOI: 10.1134/S1070428015050048.
16. Михалкин А.П. // *Усп. химии*. 1995. Т. 64. № 3. С. 275-292. DOI: 10.1070/RC1995v064n03ABEH000149.
17. Курицын Л.В., Кустова Т.П., Садовников А.И., Калинин Н.В., Клюев М.В. Кинетика реакций ацильного переноса. Под ред. Л.В. Курицына. Иваново: изд-во Иван. гос. ун-та. 2006. 260 с.
18. Кочетова Л.Б., Калинин Н.В., Кустова Т.П. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2009. Т. 58. № 4. С. 725-729. DOI: 10.1007/s11172-009-0088-1.
19. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2009. Т. 52. Вып. 5. С. 12-15.
20. Кустова Т.П., Кочетова Л.Б., Калинин Н.В. // *Журн. общей химии*. 2009. Т. 79. Вып. 5. С. 713-718. DOI: 10.1134/S107036320905003X.
21. Калинин Н.В., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. Т. 59. № 5. С. 900-904. DOI: 10.1007/s11172-010-0186-0.
22. Ишкулова Н.Р., Опарина Л.Е., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Калинин Н.В., Курицын Л.В. // *Журн. общей химии*. 2010. Т. 80. Вып. 5. С. 794-797. DOI: 10.1134/S1070363210050178.
23. Кустова Т.П., Щеглова Н.Г., Кочетова Л.Б., Калинин Н.В. // *Журн. общей химии*. 2010. Т. 80. Вып. 5. С. 802-805.
24. Опарина Л. Е., Ишкулова Н. Р., Кочетова Л. Б., Калинин Н. В., Курицын Л.В., Кустова Т.П. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2011. Т. 54. Вып. 2. С. 56-59.
25. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Калинин Н.В., Ишкулова Н.Р., Луцок В.В. // *Теорет. и эксперимент. химия*. 2011. Т. 47. № 1. С. 56-60. DOI: 10.1007/s11237-011-9186-x.
26. Кочетова Л.Б., Калинин Н.В., Грабчилова Ю.Э., Симонova К.А. // *Бутлеровские сообщ.* 2015. Т. 43. № 7. С. 1-11. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-43-7-1.
27. Кочетова Л.Б., Калинин Н.В., Соловьева Д.С., Дитина О.Ю., Курицын Л.В., Кустова Т.П. // *Бутлеровские сообщ.* 2016. Т. 45. № 1. С. 145-151. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-45-1-145.
28. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Курицын Л.В. // *Журн. общей химии*. 2018. Т. 88. Вып. 1. С. 84-89. DOI: 10.1134/S1070363218010127.
29. Кустова Т.П., Кочетова Л.Б. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 68. № 4. С. 809-816. DOI: 10.1007/s11172-019-2489-0.
30. Кустова Т.П., Локтева И.И., Кочетова Л.Б., Хачатрян Д.С. // *Журн. орг. химии*. 2020. Т. 56. № 6. С. 933-940. DOI: 10.1134/S1070428020060111.
10. Sivanand S., Heiden M.G.V. // *Cancer Cell*. 2020. V. 37. N 2. P. 147-156. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.12.011.
11. Li J., Zhou X., Takashi M., Todoroki K., Toyo'oka, Shi Q., Jin T., Min J.Z. // *Clinica Chimica Acta*. 2023. V. 545. 117367. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117367.
12. Adade C.M., Figueiredo R.C.B.Q., De Castro S.L., Soares M.J. // *Acta Tropica*. 2007. V. 101. N 1. P. 69-79. DOI: 10.1016/j.actatropica.2006.12.006.
13. Mizuta H., Watanabe S., Sakurai Y., Nishiyama K., Furuta T., Kobayashi Y., Iwamura M. // *Bioorg.Med. Chem*. 2002. V. 10. N 3. P. 675-683. DOI: 10.1016/50968-0896(01)00323-6.
14. Haidukevich V.A., Khadarovich A.A., Popova L.A., Knizhnikov V.A. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2022. V. 92. N 6. P. 955-959. DOI: 10.1134/s1070363222060068.
15. Haidukevich V.A., Popova L.A., Zubreichuk Z.P., Knizhnikov V.A. // *Russ. J. Org. Chem*. 2015. V. 51. N 5. P. 615-618. DOI: 10.1134/S1070428015050048.
16. Mikhalkin A.P. // *Usp. Khim*. 1995. V. 64. N 3. P. 275-292 (in Russian). DOI: 10.1070/RC1995v064n03ABEH000149.
17. Kuritsyn L.V., Kustova T.P., Sadovnikov A.I., Kalinina N.V., Klyuev M.V. Kinetics of acyl transfer reactions. Ivanovo: Ivan. St. Univ. 2006. 260 p. (in Russian).
18. Kochetova L. B., Kalinina N.V., Kustova T.P. // *Russ. Chem. Bull*. 2009. V. 58. N 4. P. 741-745. DOI: 10.1007/s11172-009-0088-1.
19. Kochetova L.B., Kustova T.P. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2009. V. 52. N 5. P. 12-15 (in Russian).
20. Kustova T.P., Kochetova L.B., Kalinina N.V. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2009. V. 79. N 5. P. 885-890. DOI: 10.1134/S107036320905003X.
21. Kalinina N.V., Kustova T.P., Kochetova L.B. // *Russ. Chem. Bull*. 2010. V. 59. N 5. P. 922-926. DOI: 10.1007/s11172-010-0186-0.
22. Ishkulova N.R., Oparina L.E., Kochetova L.B., Kustova T.P., Kalinina N.V., Kuritsyn L.V. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2010. V. 80. N 5. P. 964-967. DOI: 10.1134/S1070363210050178.
23. Kustova T.P., Shcheglova N.G., Kochetova L.B. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2010. V. 80. N 5. P. 972-975. DOI: 10.1134/S1070363210050191.
24. Oparina L.E., Ishkulova N.R., Kochetova L.B., Kalinina N.V., Kuritsyn L.V., Kustova T.P. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2011. V. 54. N 2. P. 56-59 (in Russian).
25. Kochetova L.B., Kustova T.P., Kalinina N.V., Ishkulova N.R., Lutsuk V.V. // *Theor. Exp. Chem*. 2011. V. 47. N 1. P. 61-66. DOI: 10.1007/s11237-011-9186-x.
26. Kochetova L.B., Kalinina N.V., Grabchilova Yu.E., Simonova K.A., Kustova T.P. // *Butlerov Soobshch*. 2015. V. 43. N 7. P. 1-11 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-43-7-1.
27. Kochetova L.B., Kalinina N.V., Soloviyova D.S., Ditsina O.Yu., Kuritsyn L.V., Kustova T.P. // *Butlerov Soobshch*. 2016. V. 45. N 1. P. 145-151 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-45-1-145.
28. Kochetova L.B., Kustova T.P., Kuritsyn L.V. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2018. V. 88. N 1. P. 80-85. DOI: 10.1134/S1070363218010127.
29. Kustova T.P., Kochetova L.B. // *Izv.AN Ser. Khim*. 2019. V. 68. N 4. P. 809-816 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-019-2489-0.

31. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Троицкая У.В., Васильева Е.В., Моисеева М.В. // *Бутлеровские сообщ.* 2021. Т. 67. № 7. С. 1-11. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-67-7-1.
32. Кустова Т.П., Кочетова Л.Б., Хачатрян Д.С. // *Журн. орг. химии.* 2022. Т. 58. № 4. С. 422-429. DOI: 10.1134/S1070428022040078.
33. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Троицкая У.В., Васильева Е.В., Хачатрян Д.С. // *Бутлеровские сообщ.* 2022. Т. 71. № 7. С. 51-60. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-7-51.
34. Кочетова Л.Б., Пайкова М.Г., Калинина Н.В., Кустова Т.П. // *Бутлеровские сообщ.* 2013. Т. 35. № 9. С. 1-8.
35. Власов В.М. // *Усп. химии.* 2006. Т. 75. № 9. С. 853-883. DOI: 10.1070/RC2006v075n09ABEH003614.
36. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // *Chem. Het. Comp.* 2014. V. 50. N 3. P. 444. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
30. Kustova T.P., Lokteva I.I., Kochetova L.B., Khachatryan D.S. // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. V. 56. N 6. P. 1034-1040. DOI: 10.1134/S1070428020060111.
31. Kochetova L.B., Kustova T.P., Troitskaya U.V., Vasil'eva E.V., Moiseeva M.V. // *Butlerov Soobshch.* 2021. V. 67. N 7. P. 1-11 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-67-7-1.
32. Kustova T.P., Kochetova L.B., Khachatryan D.S. // *Zhurn. Org. Khim.* 2022. V. 58. N 4. P. 422-429 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070428022040078.
33. Kochetova L.B., Kustova T.P., Troitskaya U.V., Vasil'eva E.V., Khachatryan D.S. // *Butlerov Soobshch.* 2022. V. 71. N 7. P. 51-60 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-7-51.
34. Kochetova L.B., Paikova M.G., Kalinina N.V., Kustova T.P. // *Butlerov Soobshch.* 2013. V. 35. N 9. P. 1-8 (in Russian).
35. Vlasov V.M. // *Russ. Chem. Rev.* 2006. V. 75. N 9. P. 765-796. DOI: 10.1070/RC2006v075n09ABEH003614.
36. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // *Chem. Het. Comp.* 2014. V. 50. N 3. P. 444. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.

Поступила в редакцию 10.05.2023  
Принята к опубликованию 30.06.2023

Received 10.05.2023  
Accepted 30.06.2023