

СРАВНИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ В АЦИЛИРОВАНИИ ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ ТИРОЗИНА И ПРОЛИНА

© 2022 г. Т. П. Кустова^{a, *}, Л. Б. Кочетова^a, Д. С. Хачатрян^{b, c}

^a ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Россия, 1530250 Иваново, ул. Ермака, 39

^b НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, Россия, 107076 Москва, Богородский вал, 3

^c НИЦ «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1

*e-mail: kustova_t@mail.ru

Поступила в редакцию: 28.12.2021 г.

После доработки 11.01.2022 г.

Принята к публикации 13.01.2022 г.

Проведен сравнительный анализ реакционной способности дипептида L-Тур-L-Про и его аналога с восстановленной до $-CH_2OH$ карбоксильной группой на основе комплексного исследования, включающего экспериментальное изучение кинетики бензоилирования дипептидов и компьютерного моделирования структуры их молекул. На основе изучения взаимодействия дипептидов с активированными нитрогруппой фенолбензоатами в растворителе вода (40 масс %) – 1,4-диоксан в температурном интервале 298–313 К установлено, что константа скорости реакции с участием L-Тур-L-Про(CH_2OH) в среднем в 5 раз превышает константу скорости реакции с участием L-Тур-L-Про и изменяется в диапазоне k_{298} 0.065–2.219 л·моль⁻¹·с⁻¹. Методом DFT/B3LYP/сс-pVTZ выполнено компьютерное моделирование структуры дипептидов и рассчитаны их геометрические, энергетические и электронные параметры. Установлено, что величины энергии неподеленной пары атома азота концевой аминокислотной группы дипептида и энергии HСМО замещенных фенолбензоатов могут быть использованы в качестве дескрипторов при построении QSPR-моделей для прогнозирования реакционной способности изученных соединений в реакциях ацильного переноса. Компьютерный скрининг биологической активности дипептидов и продуктов их бензоилирования позволяет рекомендовать эти соединения для практического использования в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: дипептид, тирозилпролин, бензоилирование, кинетика, 1,4-диоксан, 2,4- и 2,6-динитрофенолбензоаты, пикрилбензоат

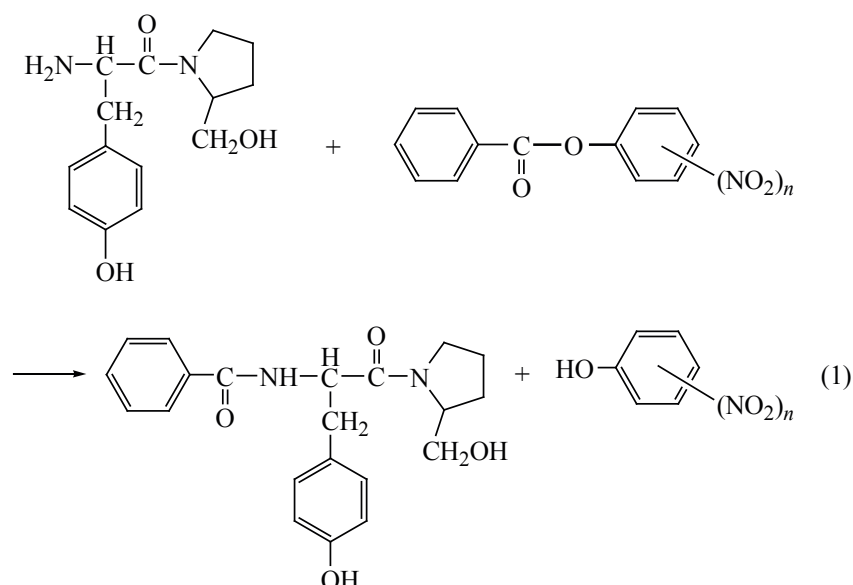
DOI: 10.31857/S0514749222040073, **EDN:** ZEEBTV

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последнего десятилетия отмечается возросший интерес профессионального научного сообщества к синтезу, модификации и исследованию биологической активности дипептидов [1–9]. По запросу «dipeptide» платформа [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com) только за прошедший 2021 г. выдает более 1700 ссылок на оригинальные публикации [4–6]. В нашей предыдущей работе [7] в дипептиде L-Тур-L-Про на основе NBO-анализа распределения электронной плотности был вы-

бран предпочтительный для ацилирования нуклеофильный центр – азот первичной аминокислотной группы, и выполнены кинетические исследования бензоилирования этого дипептида в среде водного 1,4-диоксана. Известно [8, 9], что по сравнению с Тур-Про его аналоги, полученные путем модификации по карбоксильной группе пролина Тур-Про-X, где X = NH₂, OCH₃, OC₂H₅, обладают более сильной анальгетической активностью при раздражении термо-, механо- и хеморецепторов боли у крыс. Модификация этих соединений по аминокислотной группе может привести к усилению имеющейся биоло-

Схема 1



гической активности или возникновению новой, в связи с чем, исследование реакционной способности аналога тирозилпролина с восстановленной до $-\text{CH}_2\text{OH}$ карбоксильной группой в реакции с активированными нитрогруппой фенилбензоатами представляется интересной научной задачей.

Целью настоящей работы является сравнительный анализ реакционной способности в бензоилировании L-Tyr-L-Pro и L-Tyr-L-Pro(CH_2OH) в среде водного 1,4-диоксана и поиск дескрипторов, которые можно использовать при построении QSPR-моделей для прогнозирования реакционной способности изученных дипептидов в реакциях ацильного переноса.

Кинетика реакции L-Tyr-L-Pro(CH_2OH) с 2,4- и 2,6-динитрофениловыми эфирами (ДНФБ) и 2,4,6-тринитрофениловым эфиром (ТНФБ) бензойной кислоты исследована в растворителе вода–1,4-диоксан с содержанием воды 40 масс % в интервале температур 298–313 К (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены экспериментально определенные кинетические характеристики реакции (1).

Данные табл. 1 указывают на рост константы скорости и снижение активационного барьера реакций в ряду 2,6-ДНФБ < 2,4-ДНФБ < 2,4,6-

ТНФБ. Аналогичный ряд реакционной способности сложных эфиров в ацилировании наблюдался нами ранее в реакциях с участием других аминосоединений: алифатических аминов, аммиака, аминокислот и дипептидов [10–13]. Полученная последовательность объясняется тем, что электроноакцепторные нитрогруппы в уходящих группах эфиров ускоряют реакцию, стабилизируя частичный отрицательный заряд, возникающий на карбонильном атоме углерода в переходном состоянии реакции. В молекуле тринитропроизводного этот эффект проявляется сильнее, чем у динитропроизводных. Снижение констант скорости ацилирования 2,6-ДНФБ по сравнению с 2,4-ДНФБ, по-видимому, обусловлено наличием двух заместителей в *орто*-положении, создающих стерические препятствия нуклеофильной атаке на карбонильный центр. Кроме этого, сопоставление результатов выполненных нами в работе [10] квантово-химических расчетов молекул сложных эфиров {метод RHF/6-31G(d), программный пакет Firefly 7.1.G [13]} с кинетическими данными ацилирования L-Tyr-L-Pro(CH_2OH) показало, что константы скорости ацилирования зависят от энергий НСМО ($E_{\text{НСМО}}$) замещенных фенилбензоатов: для молекул 2,6-ДНФБ, 2,4-ДНФБ и 2,4,6-ТНФБ величины $E_{\text{НСМО}}$ составляют, соответственно 1.30, 0.92 и 0.32 эВ. Следует отметить, что линейные зависимости констант скорости ацилирования от энер-

Таблица 1. Кинетические характеристики реакции (1) в растворителе вода (40 масс %)-1,4-диоксан; $c = 1.00002 \cdot 10^{-2}$, моль \cdot л $^{-1}$

T , К	$k \cdot 10$, л \cdot моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$	ΔH_{298}^\ddagger , кДж \cdot моль $^{-1}$	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж \cdot моль $^{-1} \cdot$ К $^{-1}$	k_{298} [L-Тур-L- Pro(CH ₂ OH)]/ k_{298} (L-Тур-L-Pro)
2,4-ДНФБ				
298	1.97 ± 0.12	62 ± 2	48 ± 7	4.10
303	2.97 ± 0.19			
308	4.11 ± 0.20			
313	7.06 ± 0.67			
2,6-ДНФБ				
298	0.65 ± 0.03	65 ± 2	48 ± 6	1.90
303	0.99 ± 0.05			
308	1.31 ± 0.27			
313	1.38 ± 0.14			
2,4,6-ТНФБ				
298	22.2 ± 2.9	47 ± 2	79 ± 7	7.68
303	38.0 ± 6.3			
308	45.7 ± 3.1			
313	60.1 ± 1.4			

гий НСМО сложных эфиров наблюдались нами и в реакциях с участием других аминокислот [10].

Сравнительный анализ реакционной способности L-Тур-L-Pro(CH₂OH) и L-Тур-L-Pro в бензоилировании показывает, что во всех изученных реакциях восстановленный по карбоксильной группе дипептид является более активным: константы скорости реакций с его участием выше в 2–8 раз. Этот экспериментально установленный факт вполне ожидаем, он хорошо согласуется с теоретическими представлениями о передаче электронных эффектов в ряду аминокислот, дипептидов и их производных.

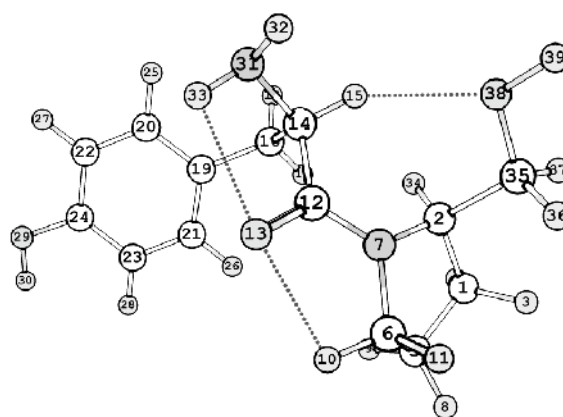
Ранее в нашей работе [7] были представлены результаты компьютерного моделирования Тур-Pro, было показано, что NBO-анализ распределения электронной плотности в дипептиде позволяет оценить нуклеофильные свойства реакционных центров молекулы. В продолжение выполненных исследований с целью поиска дескрипторов для

построения QSPR-моделей реакционной способности изученных дипептидов в реакциях ацильного переноса проведено компьютерное моделирование молекулы L-Тур-L-Pro(CH₂OH) методом DFT/B3LYP/cc-pVTZ с использованием программы Gaussian03 [15]. Основываясь на данных работы [7], для расчета электронных характеристик дипептида был выбран самый устойчивый конформер (см. рисунок). При расчетах выполняли полную оптимизацию геометрических параметров молекулы. Соответствие оптимизированной геометрии минимуму на поверхности потенциальной энергии проверяли расчетом частот колебаний, мнимых частот не обнаружено.

С целью сопоставления электронных характеристик трех возможных нуклеофильных центров – азота первичной аминогруппы, кислорода фенольного гидроксила и кислорода группы CH₂OH – выполнен NBO-анализ [16, 17] распределения электронной плотности, результаты которого сведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, атом кислорода фенольного фрагмента имеет две неподеленные пары: LP_1 ($sp^{1,2}$ гибридизации) с низкой энергией и $LP_2(p_\pi)$ с более высокой энергией, однако, LP_2 -орбиталь кислорода вовлечена в сильное сопряжение с π -системой ароматического кольца [$LP_2 \rightarrow \pi^*(C23-C24)$], за счёт чего её электронодонорные свойства снижаются. Атом азота свободной аминогруппы имеет одну неподеленную пару LP ($sp^{3,6}$ гибридизации) с более высокой энергией по сравнению с LP_2 -орбиталью кислорода. Атом кислорода группы CH_2OH , как и атом кислорода фенольного гидроксила, имеет две неподеленные пары: LP_1 и LP_2 с близкими значениями энергии. На основании проведенных расчетов можно заключить, что среди трех рассмотренных нуклеофильных центров дипептида электронодонорные свойства более выражены у атома азота концевой аминогруппы, поэтому именно он является предпочтительным для атаки ацилирующего агента (например, бензоила).

Сравнение энергетических и электронных характеристик L-Tyr-L-Pro(CH_2OH) (табл. 2) и L-Tyr-L-Pro [7] показало, что изменение структуры C-концевой группы дипептида не оказывает сильного влияния на заселенность LP -орбиталей атома азота NH_2 -группы и энергию донорно-акцепторного взаимодействия, вместе с тем, энергия неподеленной пары атома азота изменяется существенно и составляет -8.21 и -8.51 эВ соответственно, что указывает на усиление нуклеофильных свойств атома азота при переходе от L-Tyr-L-Pro к его аналогу с концевой CH_2OH -группой.



Строение наиболее устойчивого конформера молекулы Tyr-Pro(CH_2OH), пунктиром обозначена внутримолекулярная водородная связь

Известно, что аминокислоты и олигопептиды обладают ярко выраженной биологической активностью. Нами был проведен виртуальный скрининг изученных дипептидов и продуктов их бензоилирования с использованием программы PASSOnline [18], которая позволяет дать количественную оценку вероятности проявления разных видов биологической активности (P_i) по шкале от 0 до 1. Результаты компьютерного прогнозирования представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, у продуктов бензоилирования обоих дипептидов понижается по сравнению с исходными дипептидами способность к ингибированию ряда важных ферментов класса гидролаз – протеинглутаматметилэстеразы (EC 3.1.1.6), которая участвует в передаче сигналов в бактериальных клетках, и пироглута-

Таблица 2. Электронные характеристики возможных нуклеофильных центров дипептида Tyr-Pro- CH_2OH

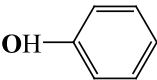
Электронные характеристики			NH_2	CH_2OH	
	$LP_1 \rightarrow \sigma^*(C23-C24)$	$LP_2 \rightarrow \pi^*(C23-C24)$		$LP_1 \rightarrow \sigma^*(C35-H36)$	$LP_2 \rightarrow \sigma^*(C35-H37)$
Энергия неподеленных пар, эВ	-16.40 (LP_1) -8.54 (LP_2)		-8.21	-17.14(LP_1) -8.65 (LP_2)	
Заселенность LP -орбиталей	1.97 (LP_1) 1.88 (LP_2)		1.95	1.98 (LP_1) 1.86 (LP_2)	
Взаимодействующие орбитали (донор \rightarrow акцептор)	$LP_1 \rightarrow \sigma^*(C23-C24)$	$LP_2 \rightarrow \pi^*(C23-C24)$	$LP \rightarrow \sigma^*(C12-C14)$	$LP_1 \rightarrow \sigma^*(C35-H36)$	$LP_2 \rightarrow \sigma^*(C35-H37)$
Энергия донорно-акцепторного взаимодействия, ккал/моль	7.10	27.6	8.91	5.50	7.48

Таблица 3. Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности дипептидов и продуктов их бензоилирования

Виды биологической активности	Вероятность проявления биологической активности (P_i)			
	Tyr-Pro	Bz-Tyr-Pro	Tyr-Pro(CH ₂ OH)	Bz-Tyr-Pro(CH ₂ OH)
Ингибирование пироглутамилпептидазы II	0.898	0.797	0.835	0.634
Ингибирование протеинглутамат-метилэстеразы	0.848	0.700	0.785	0.539
Антагонист нейротрансмиттера	0.749	0.698	0.729	0.674
Фибринолитическая активность	0.752	0.778	0.645	0.678
Аналептическая активность	0.652	0.755	0.607	0.714
Ноотропная активность	0.629	0.768	0.601	0.747

милпептидазы II (ЕС 3.4.19.6), расщепляющей TRH (тиреотропин-релизинг-гормон) и стимулирующей высвобождение тиреотропного гормона (TSH) и пролактина из передней доли гипофиза. Вместе с тем, у бензоилпроизводных дипептидов заметно улучшаются такие полезные виды активности, как ноотропная (усиление когнитивных функций организма), аналептическая (стимуляция жизненно важных функций: дыхания и кровообращения), фибринолитическая (рассасывание кровяного сгустка) и др. Результаты прогнозирования биологической активности изученных дипептидов и продуктов их ацилирования позволяют рекомендовать эти соединения для практического использования в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Кинетику реакций изучали спектрофотометрическим методом (λ 400 нм) при большом избытке дипептида (в 10^2 раз) по сравнению с ацилирующим агентом. За скоростью взаимодействия следили по изменению концентрации продуктов реакции – нитрозамещенных фенолят-ионов. Проведенные ранее [10] кинетические исследования показали, что скорость гидролиза нитрозамещенных фенолбензоатов в среде водного 1,4-диоксана пренебрежимо мала по сравнению со скоростью реакции (1). В таком случае константу скорости реакции (1) можно рассчитать по уравнению (2):

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

где k (л·моль⁻¹·с⁻¹) – константа скорости бензоилирования дипептида; k_H (с⁻¹) – наблюдаемая константа скорости; c (моль·л⁻¹) – начальная концентрация L-Tyr-L-Pro(CH₂OH).

Дипептиды L-Tyr-L-Pro и L-Tyr-L-Pro(CH₂OH) в форме соответствующих гидрохлоридов были синтезированы в ФГУП «Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»» (содержание основного вещества составляло 99.95%). 2,4-, 2,6-динитрофениловые и 2,4,6-тринитрофениловый эфиры бензойной кислоты получали ацилированием соответствующих нитропроизводных фенола бензоилхлоридом. Все реактивы и растворитель были очищены до полного соответствия их физических параметров (температура плавления/кипения и показатель преломления) литературным данным [19]. 1,4-Диоксан квалификации «хч» в течение семи дней выдерживали над гидроксидом калия, 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 дипептида с КОН в бинарном растворителе и рабочий раствор эфира в 1,4-диоксане готовили по точной навеске и термостатировали в течение 30 мин до начала опыта. Начальные концентрации реагентов составляли 10^{-2} и 10^{-4} моль/л соответственно. Изменение пропускания раствора в ходе реакции фиксировали с помощью спектрофотометра.

тра СФ-56, снабженного термостатируемой ячейкой для кювет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена кинетика бензоилирования дипептида L-Тур-L-Про с восстановленной до $-\text{CH}_2\text{OH}$ концевой карбоксильной группой в среде водного 1,4-диоксана, в качестве ацилирующих агентов использованы активированные нитрогруппой фенолбензоаты, определены активационные характеристики реакции. Установлено, что модификация С-концевой карбоксильной группы приводит к росту константы скорости реакции в среднем в 5 раз. Результаты компьютерного моделирования структуры дипептидов L-Тур-L-Про и L-Тур-L-Про(CH_2OH) позволили предложить величины энергии неподеленной пары атома азота концевой аминокислотной группы дипептида и энергии НСМО замещенных фенолбензоатов в качестве дескрипторов при построении QSPR-моделей для прогнозирования реакционной способности изученных соединений в реакциях ацильного переноса. Компьютерный скрининг биологической активности дипептидов и продуктов их бензоилирования показал, что эти соединения могут быть рекомендованы для практического использования в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность профессору Гиричевой Н.И. за помощь в выполнении и обсуждении результатов квантово-химических расчетов, а также АИЦ НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, на оборудовании которого проведены физико-химические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта «Биологически активные дипептиды: исследование реакционной способности в ацилировании и компьютерное моделирование маршрутов реакций» (№ 15-21-Г) при финансовой поддержке Ивановского государственного университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кустова Татьяна Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5683-6470>

Кочетова Людмила Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9609-0757>

Хачатрян Дереник Саркисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-5652>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайдукевич В.А., Попова Л.А., Зубрейчук З.П., Книжников В.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1110–1114. [Gaidukevich V.A., Popova L.A., Zubreichuk Z.P., Knizhnikov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1005–1008.] doi 10.1134/S1070428019070169
2. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 517–523. [Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 540–544.] doi 10.1134/S1070428021040060
3. Сорокина Ю.М., Сладкова А.А., Попова Л.А., Шадуро О.И., Книжников В.А. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 1302–1306. [Sorokina Y.M., Popova L.A., Knizhnikov V.A., Sladkova A.A., Shaduro O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1297–1301.] doi 10.1134/S1070428012100065
4. Li H., Liu L., Yuan X., Wang Y., Zhang C., Dong H., Satoh T. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *228*, 113977.
5. Aronimo B.S., Okoro U.C., Ali R., Ibeji C.U., Ezugwu J.A., Ugwu D.I. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1246*, 131201. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131201
6. Zhang C., Talukder P., Dedkova L.M., Hecht S.M. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *41*, 116210. doi 10.1016/j.bmc.2021.116210
7. Кустова Т.П., Локтева И.И., Кочетова Л.Б., Хачатрян Д.С. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 933–940. [Kustova T.P., Lokteva I.I., Kochetova L.B., Khachatryan D.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1034–1040.] doi 10.31857/S0514749220060117
8. Гузевых Л.С., Воронина Т.А., Емельянова Т.Г., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Середенин С.Б., Мясоедов Н.Ф. *Изв. РАН. Сер. биол.* **2008**, *35*, 61–67. [Guzevatykh L.S., Voronina T.A., Emelyanova T.G., Seredenin S.B., Andreeva L.A., Alfeeva L.Yu., Myasoedov N.F. *Bio. Bull.* **2008**, *35*, 50–55.] doi 10.1134/S1062359008010081
9. Гузевых Л.С. *Биоорг. хим.* **2008**, *34*, 591–609. [Guzevatykh L.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2008**, *34*, 526–543.] doi 10.1134/S1068162008050026
10. Ишкулова Н.Р., Опарина Л.Е., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Калинина Н.В., Курицын Л.В. *ЖОХ*. **2010**, *80*, 794–797. [Ishkulova N.R., Oparina L.E., Kochetova L.B., Kustova T.P., Kalinina N.V., Kuritsyn L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 964–967.] doi 10.1134/S1070363210050178

11. Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2009**, 58, 725–729. [Kochetova L.B., Kalinina N.V., Kustova T.P. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 741–745.] doi 10.1007/s11172-009-0088-1
12. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2009**, 52, 12–15.
13. Соколова Н.Р., Никитина Е.В., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П. *Бутлеров. сообщ.* **2012**, 29, 7–14.
14. Granovsky A.A. Firefly version 7.1.G. <http://www.classic.chem.msu.ru/gran/firefly/index.html>
15. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A. Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene, Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 03*, Revision B 04, Gaussian Inc, Pittsburgh, PA, **2003**.
16. Glendening E.D., Reed A.E., Carpenter J.E., Weinhold F. *QCPE Bull.* **1990**, 10, 58.
17. Weinhold F., Landis C.R. *Valency and Bonding – A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*. Cambridge: Cambridge University Press. **2005**.
18. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroi-kov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 444–457. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
19. Потехин А.А. *Свойства органических соединений: справочник*. Ред. А.А. Потехин. Л.: Химия. **1984**.

Comparative Reactivity in Acylation of Dipeptides Based on Tyrosine and Proline

T. P. Kustova^{a, *}, L. B. Kochetova^a, and D. S. Khachatryan^{b, c}

^a Ivanovo State University, ul. Ermaka, 39, Ivanovo, 1530250 Russia

^b Kurchatov Institute–IREA, Bogorodsky val, 3, Moscow, 107076 Russia

^c Kurchatov Institute, pl. Akad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

*e-mail: kustova_t@mail.ru

Received December 28, 2021; revised January 11, 2022; accepted January 13, 2022

A comparative analysis of the reactivity of the L-Tyr-L-Pro dipeptide and its analogue with the carboxyl group reduced to $-\text{CH}_2\text{OH}$ was carried out on the basis of a comprehensive study, including an experimental study of the dipeptides benzylation kinetics and computer simulation of their molecules structure. Based on the study of the dipeptides interaction with phenyl benzoates activated by the nitro group in the solvent water (40 wt %) – 1,4 dioxane in the temperature range of 298–313 K, it was found that the rate constant of the reaction with L-Tyr-L-Pro(CH_2OH) participation is on average 5 times higher than the rate constant of the reaction with L-Tyr-L-Pro participation and varies in the range $k_{298} = 0.065\text{--}2.219 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. A computer simulation of the dipeptides structure was carried out with DFT/B3LYP/cc-pVTZ method and their geometric, energy and electronic parameters were calculated. It was found that the energy value of the lone pair of the nitrogen atom of the terminal amino group of the dipeptide and the LUMO energies of the substituted phenyl benzoates can be used as descriptors in the construction of QSPR-models to predict the reactivity of the studied compounds in acyl transfer reactions. Computer screening of the biological activity of the dipeptides and their benzylation products makes it possible to recommend them for practical use as potential drugs.

Keywords: dipeptide, tyrosylproline, benzylation, kinetics, 1,4-dioxane, 2,4- and 2,6-dinitro phenyl benzoates, picril benzoate