

З. И. Куваева, Д. В. Лопатик, О. М. Бондарева, В. В. Сивчик*Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь***СИНТЕЗ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТ**

Аннотация: Разработан процесс получения фосфорилированных аминокислот, представляющих интерес для использования в качестве фармацевтических субстанций нового класса эффективных лекарственных средств различного терапевтического действия. Процесс включает 3 стадии: N-ацетилирование аминокислот, получение аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот и фосфорилирование синтезированных эфиров путем присоединения диметилфосфита по двойной связи аллиловых групп. В результате образуются целевые соединения – 3-диалкоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетилированных аминокислот. При осуществлении указанного процесса синтезированы и выделены фосфорилированные производные следующих аминокислот: глицина, β-аланина, γ-аминомасляной, L-аспарагиновой и L-глутаминовой кислот. Установлено, что полнота конверсии аллилового эфира при действии диметилфосфита зависит от природы применяемой N-ацетиламино кислоты. Реакция фосфорилирования легко протекает при использовании аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных монокарбоновых аминокислот – глицина, β-аланина и γ-аминомасляной кислоты. Диаллиловые эфиры вступают в реакцию значительно труднее, что, вероятно, связано с пространственными затруднениями при фосфорилировании двойных связей. Полученные фосфорилированные производные представляют интерес для использования в качестве потенциальных фармацевтических субстанций для нового класса эффективных лекарственных средств антигипоксического и кардиоваскулярного действия, а также корректоров патологий центральной нервной системы.

Ключевые слова: аминокислоты, глицин, β-аланин, γ-аминомасляная, L-аспарагиновая, N-ацетилпроизводные, аллиловые эфиры, фосфорилирование, фармацевтические субстанции

Для цитирования: Синтез фосфорилированных аминокислот / З. И. Куваева [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2017. – № 3. – С. 58–62.

Z. I. Kuvayeva, D. V. Lopatik, O. M. Bondareva, V. V. Sivchik*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***SYNTHESIS OF PHOSPHORYLATED AMINO ACIDS**

Abstract: Phosphorylated derivatives of amino acids: glycine, β-alanine, γ-aminobutyric, L-aspartic and L-glutamic acid have been synthesized. Phosphorylation reaction is carried out using dimethylphosphite on allyl ethers of N-acetyl derivatives of amino acids. Obtained phosphorylated amino acids are of interest for potential use as pharmaceutical substances for a new class of effective drugs.

Keywords: amino acids, L-aspartic acid, β-alanine, glycine, γ-aminobutyric acid, L-glutamic acid, N-acetyl derivatives, allyl ethers, phosphorylation, pharmaceutical substances

For citation: Kuvayeva Z. I., Lopatik D.V., Bondareva O. M., Sivchik V. V. Synthesis of phosphorylated amino acids. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk*. [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, chemical series], 2017, no. 3, pp. 58–62 (In Russian).

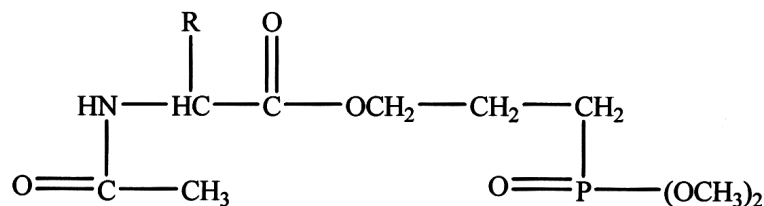
Перспективным направлением современной фармакологии является разработка новых лекарственных препаратов на основе аминокислот. Исследования в области синтеза производных аминокислот представляют большой практический интерес, так как открывают возможности получения новых эффективных лекарственных средств широкого профиля терапевтического действия.

Фосфорилирование является методом органического синтеза, применяемого для целенаправленного получения фосфорсодержащих производных аминокислот, обладающих ценными свойствами. Процессы фосфорилирования в живых клетках – одна из наиболее распространенных и важнейших биохимических реакций, регулирующих активность молекул белка.

Известен ряд патентов на получение и использование N-фосфорилированных производных α-аминокислот [1–3]. Так, например, описан способ синтеза N-фосфонометилглицина, пригодного для использования в качестве гербицидного средства [1]. Запатентованы композиции и соли на основе N-(фосфоацетил)-L-аспарагиновой кислоты, обладающие широким спектром антивирусного действия [2, 3].

Производные аминокислот, содержащие фосфорилированные фрагменты при карбоксильной группе, привлекли внимание исследователей лишь в конце XX века [4]. Выяснилось, что эти соединения сочетают повышенную липофильность с хорошей растворимостью в воде, облегчающие их способность к проникновению через гистогематические барьеры. Они обладают высокой биологической активностью и являются потенциальными фармацевтическими субстанциями нового класса эффективных средств кардиоваскулярного, антигипоксического и психостимулирующего действия [4–11].

Фосфорилированные аминокислоты представляют собой 3-ди-алкоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетилпроизводных аминокислот следующей структурной формулы:



Терапевтическая активность соединений зависит от строения аминокислотного радикала R и количества содержащихся в молекуле фосфорилированных фрагментов. Установлено, что фосфорилированное производное β-аланина обладает высокой антигипоксической активностью по сравнению с антигипоксическим препаратом сравнения пикамилоном. Это свойство позволяет рекомендовать средство на основе указанного производного β-аланина для профилактических целей при гипоксических состояниях организма, связанных с воздействием факторов, приводящих к тканевой гипоксии [8].

Введение в молекулу глицина фосфорилированного фрагмента приводит к повышению антигипоксической активности этой аминокислоты [5, 9, 10]. Фосфорилированные производные глицина и γ-аминомасляной кислоты вызывают длительное и значительное понижение уровня артериального давления, а ди-3-диметоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетилпроизводных возбуждающих аминокислот L- и DL-глутаминовой проявляют прессорные эффекты [6, 7].

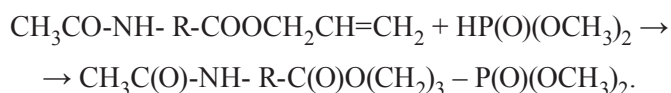
Сложные эфиры тормозных и возбуждающих аминокислот, содержащие диалкоксифосфорил-алкильный заместитель непосредственно при карбоксильной группе, проявляют психостимулирующие свойства, наиболее выраженные у производных дикарбоновых аминокислот [6].

Цель работы – разработка условий синтеза и получение экспериментальных образцов фосфорилированных производных аминокислот – глицина, β-аланина, γ-аминомасляной, L-аспарагиновой и L-глутаминовой кислот. Эти соединения представляют интерес для получения на их основе субстанций лекарственных средств широкого профиля терапевтического действия.

Несмотря на имеющиеся сведения об исследованиях терапевтического действия фосфорилированных аминокислот, в литературе практически отсутствуют описания условий их синтеза за исключением авторского свидетельства [6].

Нами был разработан процесс синтеза O-фосфорилированных аминокислот, включающий следующие основные стадии [12]: 1-я – получение N-ацетилпроизводных исходных аминокислот; 2-я – синтез аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот; 3-я – фосфорилирование аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот действием диметилфосфита.

Получение N-ацетилпроизводных аминокислот не вызывает трудностей. Отработаны препаративные методики их синтеза. Они уже нашли практическое применение для фармацевтических целей [13, 14]. Синтез аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных указанных аминокислот был описан нами ранее [15]. При разработке процесса фосфорилирования была использована известная реакция присоединения диалкилфосфита по двойной связи непредельного соединения в присутствии пероксидов [16]. Эта реакция может быть представлена в следующем виде:



В результате образуются 3-диметоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетилпроизводных аминокислот с радикалом R.

В качестве исходных веществ были использованы следующие соединения: аллиловый эфир N-ацетилглицина (**I**), аллиловый эфир N-ацетил- β -аланина (**II**), аллиловый эфир N-ацетил- γ -аминомасляной кислоты (**III**), диаллиловый эфир N-ацетил-L-глутаминовой кислоты (**IV**) и диаллиловый эфир N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты (**V**). Их характеристики описаны в работе [15].

Реакцию осуществляли в запаянной ампуле в атмосфере азота при нагревании смеси аллилового эфира с избытком диметилфосфита (мольное соотношение 1:10) при температуре 135–140 °С. Для инициирования реакции присоединения использовали *трет*-бутилпероксид в количестве 5 мол.% от исходного аллилового эфира. По окончании реакции избыток диметилфосфита отгоняли в вакууме при нагревании реакционной смеси на кипящей водяной бане. Остаток растворяли в хлороформе, перемешивали при комнатной температуре с активированным углем, уголь отфильтровывали и удаляли хлороформ в вакууме при температуре бани 100 °С. Продукт реакции вакуумировали до постоянной массы. Попытки перегонки полученных соединений в вакууме с целью их очистки не привели к успеху, так как происходила их деструкция.

Синтезированные 3-диметоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетил-производных аминокислот представляют собой вязкие жидкости желтого цвета со специфическим запахом, легко растворимые в воде, низших спиртах и хлороформе. Физико-химические показатели синтезированных 3-диметоксипропиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот приведены в таблице.

Физико-химические показатели 3-диметоксифосфорил-1-пропиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот

Physico-chemical characteristics of N-acetyl amino acids' 3-dimethoxyphosphoryl-1-propyl esters

Исходный аллиловый эфир	n_D^{20}	Брутто-формула	Элементный состав продукта								Выход, %
			вычислено, %				найдено, %				
			С	Н	Н	Р	С	Н	Н	Р	
I	1,4725	C ₉ H ₁₈ NO ₆ P	40,45	6,74	5,24	11,61	41,62	6,78	5,17	10,55	82,3
II	1,4730	C ₁₀ H ₂₀ NO ₆ P	42,70	7,12	4,98	11,03	42,72	8,12	4,93	10,81	80,7
III	1,4660	C ₁₁ H ₂₂ NO ₆ P	44,74	7,43	4,74	10,51	44,46	8,28	4,82	10,36	78,0
IV	1,4765	C ₁₇ H ₃₃ NO ₁₁ P ₂	41,72	6,74	2,86	12,67	41,32	7,01	2,76	13,06	45,4
V	1,4796	C ₁₆ H ₃₁ NO ₁₁ P ₂	40,42	6,52	2,94	13,05	39,80	6,74	2,89	13,40	72,2

На основании полученных экспериментальных результатов было установлено, что полнота конверсии аллилового эфира зависит от природы применяемой N-ацетиламинокислоты. Фосфорилирование моноаллиловых эфиров **I–III** в условиях продолжительности нагревания реакционной смеси 8–10 ч протекает с выходом целевого продукта ~ 80%. Фосфорилирование диаллиловых эфиров **IV** и **V** за указанное время достигает не выше 30%. Увеличение продолжительности нагревания до 28–30 ч привело к повышению выхода целевых продуктов. Пониженная реакционная способность при фосфорилировании аллиловых связей может быть вызвана пространственными затруднениями применяемых эфиров. Аналогичная картина наблюдается и при реакции этерификации N-ацетилпроизводных дикарбоновых аминокислот, в результате которой выход диаллиловых эфиров L-глутаминовой кислоты не превышал 60%, а L-аспарагиновой – 30%.

С нашей точки зрения, 3-диметоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетилглицина, N-ацетил- β -аланина и N-ацетил- γ -аминомасляной кислот являются наиболее перспективными для применения вследствие технологичности процесса их производства. Все три стадии процесса протекают с достаточно высоким выходом, полученные продукты легко подвергаются очистке и стабильны при хранении. Эти вещества терапевтически активны и представляют интерес для получения на их основе нового класса лекарственных средств антигипоксического действия и препаратов для регулирования системного артериального давления.

ИК-спектры фосфорилированных аминокислот содержат интенсивные полосы поглощения в области 1738–1720 см⁻¹, что соответствует характеристическому поглощению сложноэфирной группы 1750–1735 см⁻¹. Полосы в области 1665–1642 см⁻¹ относятся к поглощению амидных

груп. Поглощения при 1050–995 cm^{-1} могут служить подтверждением присутствия в алифатическом соединении группы P–O–C, а полосы при 1190–1170 cm^{-1} свидетельствуют о присутствии алкилфосфита P–O–CH₃ при наличии полосы 1030 cm^{-1} [17].

Заклучение. Разработаны препаративные методы синтеза фосфорилированных аминокислот. Осуществлена реакция фосфорилирования аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот путем присоединения диметилфосфита по двойной связи аллильной группы в присутствии пероксида *трет*-бутила. Синтезированы и охарактеризованы 3-диметоксифосфорил-1-пропиловые эфиры N-ацетилпроизводных глицина, β -аланина, γ -аминомасляной, L-аспарагиновой и L-глутаминовой кислот.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки технологий производства фармацевтических субстанций, перспективных для расширения ассортимента лекарственных средств антигипоксического и кардиоваскулярного действия, а также корректоров патологий центральной нервной системы.

Список использованных источников

1. Пат. 3969398 США, МКИ C07F 9/38. Process for producing N-phosphonomethyl glycine / Hershmann Arnold (США); Monsanto Com. – № 465976; Заявл. 01.05.1974; Оpubл. 13.07.1976.
2. Пат. 4348522 США. N-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid salts with piperazine, cyclohexylamine and calcium / Schultz Robert J.(США), Starks Fred W.(США) Stark Associates, Inc. – № 06/261915; Заявл. 08.05.1981; Оpubл. 07.09.1982.
3. Пат. 5491135 А США. Compositions of N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid and methods of their use as broad spectrum antivirals / Blough Herbert A. (США). U.S. Bioscience, Inc. – № 08/032234; Заявл. 17.03.1993; Оpubл. 13.02.1996.
4. Синтез и фармакологическая активность 2-диметоксифосфинилэтиловых эфиров N-ацетилированных нейрореактивных аминокислот / А. А.Озеров [и др.] // Хим. фарм. журн. – 1993. – Т. 27. – № 5. – С. 39–42.
5. Петров, В. И. Новые подходы к коррекции поведенческих и мнестических расстройств при фармакотерапии артериальной гипертензии пропранололом / В. И. Петров, М. Ю. Соломин // Южно-рос. мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 2–5.
6. Ди-(3-диметоксифосфорил)пропиловый эфир N-ацетил-DL-аспарагиновой кислоты, обладающий ноотропной активностью: а.с. 1658619 А1 СССР, МКИ 5 C07F 9/40. Заявл. 1989; опубл. 1996.
7. Ди-(3-диэтоксифосфорил)пропиловый эфир N-ацетил-DL-глутаминовой кислоты, обладающий гипертензивной активностью: а.с. 1658618 СССР, МКИ 5 C07F 9/40. Заявл. 1988; опубл. 1996.
8. Оценка антигипоксической активности нового фосфорилированного производного нейромедиаторной аминокислоты β -аланина / Н. Е. Слюнькова [и др.] // Токсикологич. вестн. – 2003. – № 5. – С. 13–16.
9. Макарова, Л. М. Изучение нейропротекторного действия производного аспарагиновой кислоты при реперфузионных повреждениях мозга / Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2004. – Т. 67. – № 5. – С. 13–16.
10. Макарова, Л. М. Изучение противогипоксической активности глицина и его фосфорилированного производного / Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 71–73.
11. Погорелый, В. Е. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга / В. Е. Погорелый, Л. М. Макарова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 24–26.
12. Михей, И. В. Синтез фосфорилированных аминокислот / И. В. Михей, В. В. Сивчик // Химические проблемы современности: тез. докл. 9-й Укр. науч. конф. молодых ученых. – Винница, 2016. – С. 51.
13. Получение и применение N-ацетил- α -аминокислот / З. И. Куваева [и др.] // Хим. фарм. журн. – 2010. – Т. 44. – № 6. – С. 22–23.
14. Производные N-ацетил аминокислот / М. М. Маркович [и др.] // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Сб. науч. тр. – Минск: Беларус. навука, 2013. – С. 289–295.
15. Синтез аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот / З. И. Куваева [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім.навук. – 2016. – № 1. – С. 52–56.
16. Рахимов, А. И. Синтез фосфорорганических соединений. Гомолитические реакции / А. И. Рахимов. – М., 1985. – С. 149, 163–165.
17. Беллами, А. Инфракрасные спектры сложных молекул / А. Беллами. – М., 1963. – С. 430.

References

1. Hershman A., Monsanto Company, Process for producing N-phosphonomethyl glycine, US, Pat. № 3969398 A, 1976.
2. Schultz R. J., Starks Fred W. Stark Associates, N-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid salts with piperazine, cyclohexylamine and calcium, US, Pat. № 4348522, 1982.
3. Blough H. A., U.S. Bioscience, Compositions of N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid and methods of their use as broad spectrum antivirals, US, Pat. № 5491135 A, 1996.

4. Ozerov A. A., Brel' A. K., Petrov V. I., Grigor'ev I. A., Gaevaia L. M., Gunger A. A., "Synthesis and pharmacological activity of neuroactive N-acetyl amino acid 2-dimethoxyphosphinylolethyl esters", *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 1993, vol. 27, no. 5, pp. 39–42.

5. Petrov V. I., Solomin M. Iu., "New approaches for correction of behavioral and mnestic disorders in pharmacotherapy of arterial hypertension with propranolol", *Iuzhno-Rossiiskii Meditsinskii zhurnal* [Medical Journal of South Russia], 1998, no. 2, pp. 2–5.

6. Kovalev G. V., Rakhimov A. I., Petrov V. I., Ozerov A. A., Sazhin V. A., Buzinova O. P., Ianitskaia A. V., *Volgogradskii politekhnicheskii institut, Volgogradskii meditsinskii institut, Di-(3-dimetoksisfosforil)propilovyi efir N-atsetil-DL-asparaginoi kisloty, obladaiushchii nootropnoi aktivnost'iu* [N-acetyl-DL-aspartic acid di-(3-dimethoxyphosphoryl)propyl ester with nootropic activity], USSR, Pat. 1658619, 1996.

7. Kovalev G. V., Rakhimov A. I., Petrov V. I., Ozerov A. A., Sazhin V. A., Buzinova O. P., Novikov M. S., Grigor'ev I. A., *Volgogradskii politekhnicheskii institut, Volgogradskii gosudarstvennyi meditsinskii institut, Di-(3-dietoksisfosforil)propilovyi efir N-atsetil-DL-gliutaminovoi kisloty, obladaiushchii gipertenzivnoi aktivnost'iu* [N-acetyl-DL-glutamic acid di-(3-diethoxyphosphoryl)propyl ester with hypertension activity], USSR, Pat. 1658618, 1996.

8. Sliun'kova N. E., Pogorelyi V. E., Makarova L. M., Sliun'kova T. E., "The evaluation of antihypoxic activity for a novel phosphorylated derivative of β -alanine, a neuromediator amino acid", *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Bulletin], 2003, no. 5, pp. 13–16.

9. Makarova L. M., Pogorelyi V. E., "A study of neuroprotective action of an aspartic acid derivative in treatment of reperfusion brain damage", *Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakologiiia* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2004, vol. 67, no. 5, pp. 13–16.

10. Makarova L. M., Pogorelyi V. E., "The study of the antihypoxic activity of glycine and its phosphorylated derivative", *Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakologiiia* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2006, vol. 69, no. 3, pp. 71–73.

11. Pogorelyi V. E., Makarova L. M., "Experimental efficiency evaluation for glycine and its phosphorylated derivative in treatment of ischemic brain damage", *Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakologiiia* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2006, vol. 69, no. 6, pp. 24–26.

12. Mikhei I. V., Sivchik V. V., "Synthesis of phosphorylated amino acids", *Zb.tez 9-toi Ukraïns'koï naukovoi konferentsii studentiv, aspirantiv i molodikh uchenikh z mizhnarodnoiu uchastiu «Khimichni problemi s'ogodennia» (29–30 bereznia 2016 roku, m. Vinnitsia)* [Collection of abstracts 9-th Ukrainian conference of students and young scientists with international participation "Chemical problems of today" (29-30 March 2016, m. Vinnytsya)], Vinnytsia, UA, 2016, p. 51.

13. Kuvaeva Z. I., Lopatik D. V., Nikolaeva T. A., Knizhnikova A. N., Naidenov V. E., Markovich M. M., "Preparation and use of N-acetyl α -amino acids", *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2010, vol. 44, no. 6, pp. 22–23.

14. Markovich M. M., Nikolaeva T. A., Knizhnikova A. N., Naidenov V. E., Lopatik D. V., "N-acetyl amino acid derivatives", *Khimicheskie reaktivy, reagenty i protsessy malotonnazhnoi khimii: Sbornik nauchnykh trudov* [Chemical reagents and processes of small-scale chemistry. Collection of scientific papers], Belaruskaia navuka, Minsk, BY, 2013, pp. 289–295.

15. Kuvaeva Z. I., Lopatik D. V., Bondareva O. M., Markovich M. M., Mikhei I. V., "Synthesis of N-acetyl amino acids allyl esters", *Vesti Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemistry Series], 2016, no. 1, pp. 52–56.

16. Rakhimov A. I., *Sintez fosfororganicheskikh soedinenii. Gomoliticheskie reaktsii* [Synthesis of organophosphorus compounds. Homolytic reactions], Nauka, Moscow, RU, 1985.

17. Bellamy L. J., *Infrakrasnye spektry slozhnykh molekul* [The infra-red spectra of complex molecules], Translated by Akimov V. M., Pentin Iu. A., Teterin E. G., in Pentin Iu. A. (ed.), *Izdatel'stvo inostrannoi literatury*, Moscow, RU, 1963.

Информация об авторах

Кuvaева Зоя Ивановна – д-р хим. наук, зав. лаб., Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by.

Лопатик Дина Владимировна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by.

Бондарева Ольга Михайловна – науч. сотрудник, Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by.

Сивчик Виктория Викторовна – мл. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by.

Information about the authors

Zoja I. Kuvaeva – Dr. Sc. (Chemistry), Head of laboratory, Institute Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by.

Dina V. Lopatic – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher, Institute Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by.

Olga M. Bondareva – Researcher, Institute Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by.

Viktorija V. Sivchik – Junior Researcher, Institute Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by.