

ISSN 1561-8331 (Print)
 ISSN 2524-2342 (Online)
 УДК 547.466
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-64-68>

Поступила в редакцию 12.06.2018
 Received 12.06.2018

В. А. Гайдукевич¹, И. В. Руденкова², Л. А. Попова¹, З. П. Зубрейчук¹,
 Л. Н. Николаевич², В. А. Книжников¹

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

²Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ 3-ИЗОБУТИЛГЕКСАГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИН-1,4-ДИОНА

Аннотация. 3-Изобутилгексагидропирроло[1,2-*a*]пирозин-1,4-дион, [цикло(пролил-лейцил)], обладающий широким спектром биологического действия, получен термоллизом как метилового эфира L-пролил-L-лейцина, так и метилового эфира L-лейцил-L-пролина, для синтеза которых были использованы удаление *tert*-бутилоксикарбонильных аминоксипролинных групп в *tert*-бутилоксикарбонилпролилметокси-лейцине и *tert*-бутилоксикарбониллейцилметокси-пролине под действием метанольного раствора хлористого водорода и обработка образующихся при этом гидрохлоридов метиловых эфиров L-пролил-L-лейцина и L-лейцил-L-пролина эквимольным количеством триэтиламина. Исходный *tert*-бутилоксикарбониллейцилметокси-пролин был получен, как и синтезированный ранее *tert*-бутилоксикарбонилпролилметокси-лейцин, карбодимидным методом. Установлено, что циклизация метилового эфира L-лейцил-L-пролина в целевой дикетопиперазин протекает при более низкой температуре, чем циклизация метилового эфира L-пролил-L-лейцина.

Ключевые слова: цикло(пролил-лейцил), 2,5-дикетопиперазины, метиловые эфиры дипептидов, *tert*-бутилоксикарбонильные производные дипептидов

Для цитирования. Синтез 3-изобутилгексагидропирроло[1,2-*a*]пирозин-1,4-диона / В. А. Гайдукевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 1. – С. 64–68. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-64-68>

V. A. Haidukevich¹, I. V. Rudziankova², L. A. Popova¹, Z. P. Zubreichuk¹, L. N. Nikalayevich², V. A. Knizhnikov¹

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF 3-ISOBUTYLHEXAHYDROPYRROLO[1,2-*a*]PYRAZINE-1,4-DIONE

Abstract. 3-Isobutylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione, [cyclo(prolyl-leucyl)], which has a wide range of biological effects, was obtained by thermolysis both the L-prolyl-L-leucine methyl ester and the methyl ester L-leucyl-L-proline, for the synthesis of which the removal of *tert*-butyloxycarbonyl amino protecting groups in *tert*-butyloxycarbonylprolyl-leucine methyl ester and *tert*-butyloxycarbonylleucyl-proline methyl ester under the action of a methanolic solution of hydrogen chloride and the treatment of the resulting of methyl esters hydrochlorides L-prolyl-L-leucine and L-leucyl-L-proline with an equimolar amount of triethylamine were used. The starting *tert*-butyloxycarbonylleucyl-proline methyl ester was prepared like the previously synthesized *tert*-butyloxycarbonylprolyl-leucine methyl ester by the carbodiimide method. It was found that the cyclization of the methyl ester of L-leucyl-L-proline into the desired diketopiperazine proceeds at a lower temperature than the cyclization of the methyl ester of L-prolyl-L-leucine.

Keywords: cyclo(prolyl-leucyl), 2,5-diketopiperazines, methyl esters of dipeptides, *tert*-butyloxycarbonyl derivatives of dipeptides

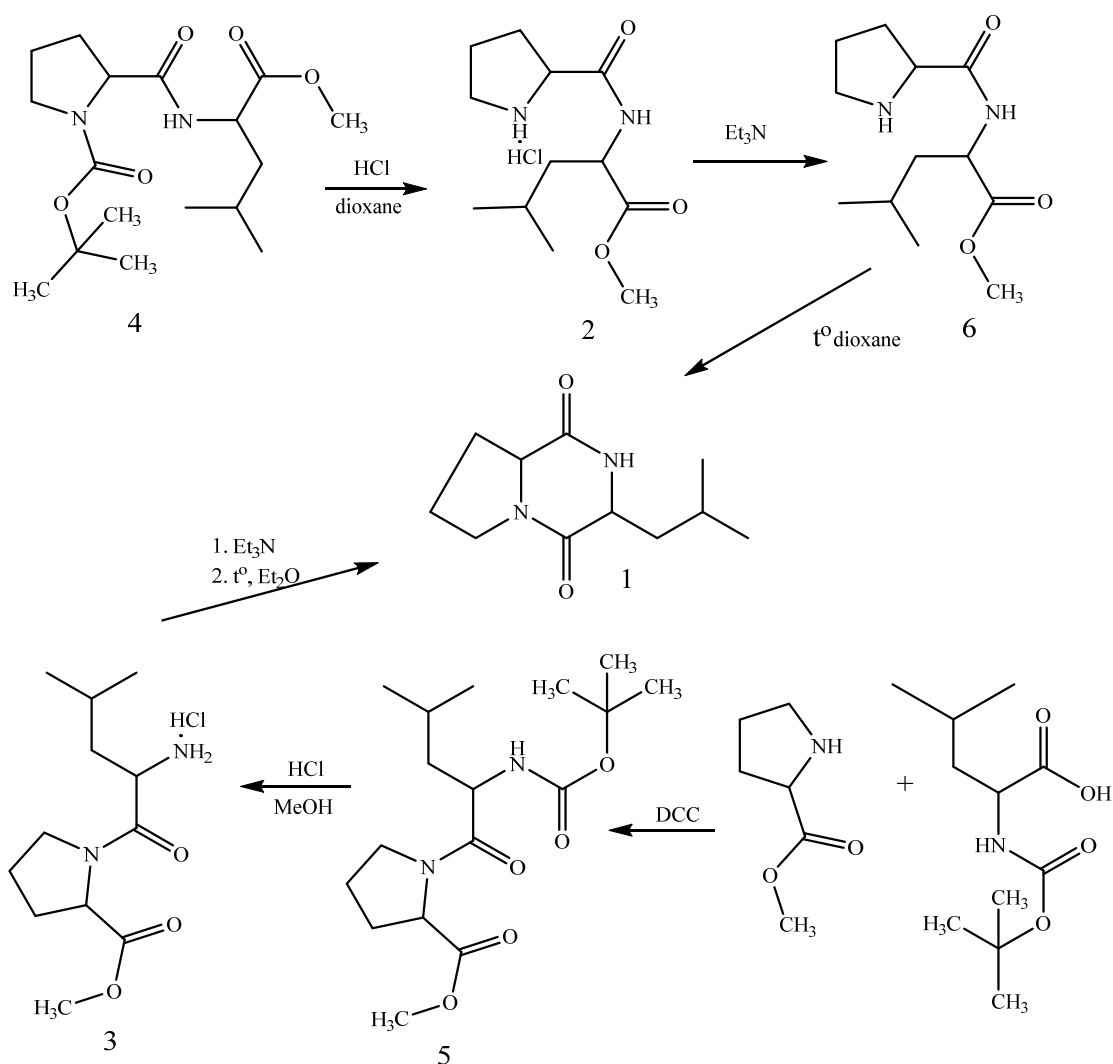
For citation. Haidukevich V. A., Rudziankova I. V., Popova L. A., Zubreichuk Z. P., Nikalayevich L. N., Knizhnikov V. A. Synthesis of 3-isobutylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol.55, no. 1, pp. 64–68 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-64-68>

Циклические дипептиды (также известные как 2,5-дикетопиперазины) являются низкомолекулярными соединениями, проявляющими разнообразную биологическую активность, в том числе противоопухолевую, противовирусную и антигипергликемическую, действуют как ингибиторы гликозидазы, нейропротективные и нейромодуляционные агенты, противогрибковые и антибактериальные соединения и могут быть использованы для создания новых лекарственных средств [1, 2]. Известно, что 3-изобутилгексагидропирроло[1,2-*a*]пирозин-1,4-дион [цикло(L-Pro-L-Leu)] заметно ингибирует выработку высокотоксичных канцерогенных и тератогенных афлотоксинов грибами *Aspergillus parasiticus* [3], выступает как противогрибковый агент против

рисового гриба *P. oryzae* и ряда других грибов [4], является потенциальным антилейкемическим агентом, активен против 12 штаммов ванкомицин-резистентных энтерококков [5] и может найти применение в медицине и сельском хозяйстве.

В литературе описаны как хроматографическое выделение соединения **1** из природных источников [2], так и его твердофазный химический синтез с использованием бензилоксикарбонильной аминокзащитной группы [6, 7]. Цель данной работы – определение оптимального пути синтеза цикло(L-пролил-L-лейцила) с использованием *tert*-бутилоксикарбонильной аминокзащитной группы.

Одним из методов синтеза 2,5-дикетопиперазинов является термолит эфиров дипептидов. В настоящей работе для синтеза цикло(L-Pro-L-Leu) использовали как гидрохлорид метилового эфира L-пролил-L-лейцина (**2**), так и гидрохлорид метилового эфира L-лейцил-L-пролина (**3**), полученные по приведенной ниже схеме. *N-tert*-бутилоксикарбонил-L-пролил-L-метоксилейцин (**4**) синтезирован по разработанной ранее методике [8], а *N-tert*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-метоксипролин (**5**) получен конденсацией *N-tert*-бутилоксикарбонил-L-лейцина с метиловым эфиром L-пролина под действием дициклогексилкарбодиимида. Удаление *tert*-бутилоксикарбонильных защитных групп в соединениях (**4**) и (**5**) под действием метанольного раствора хлористого водорода привело к образованию гидрохлоридов (**2**) и (**3**). Следует отметить, что при использовании для удаления *tert*-бутилоксикарбонильных защитных групп диоксанового раствора хлористого водорода образцы гидрохлоридов (**2**) и (**3**) содержали незначительное количество диоксана, для полного удаления которого требовалось длительное выдерживание соединений в вакууме при температуре 55±60 °С.



Кипячение диоксанового раствора метилового эфира L-пролил-L-лейцина, полученного обработкой гидрохлорида (**2**) триэтиламино, приводило к целевому циклодипептиду (**1**).

Выделить в индивидуальном виде образующийся при взаимодействии гидрохлорида (**3**) с триэтиламино метиловый эфир L-лейцил-L-пролина не удалось, так как уже при комнатной температуре он медленно превращается в циклодипептид **1**. Для ускорения образования целевого циклодипептида из метилового эфира L-лейцил-L-пролина, вводимого в дальнейшее превращение без дополнительной очистки, достаточно кипячения в растворе диэтилового эфира.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектров и элементного анализа.

Экспериментальная часть. Все операции проведены с использованием безводных органических растворителей. Гидрохлорид метилового эфира L-пролина [9] и *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцин [10] получали по стандартным методикам. ИК-спектры соединений записаны на ИК Фурье спектрофотометре Protégé-460 с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker «Avance-500», химические сдвиги протонов измерены относительно сигналов остаточных протонов растворителей. Оптическая активность соединений измерена на поляриметре АТАГО AP-300.

Метиловый эфир *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-пролина (5**).** К охлажденному до 0 °С раствору 23,13 г (100 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцина в 150 мл тетрагидрофурана при интенсивном перемешивании последовательно добавляли растворы 20,63 г (100 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 200 мл тетрагидрофурана и 12,91 г (100 ммоль) метилового эфира L-пролина в 100 мл тетрагидрофурана. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивание продолжали в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции экстрагировали из остатка ацетоном, полученный раствор фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали гексаном и переосаждали из хлористого метилена гексаном. Выпавший маслообразный продукт отделяли от растворителя и сушили в вакууме до постоянной массы. Получали 29,45 г (86 %) вещества, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56,9^\circ$ ($c = 2,3$, MeOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1749, 1709, 1650 (C=O), 1523 (N–H_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.94–1.93 м (6H); 1.42 с (9H); 1.46–1.53 м (1H); 1.72–1.85 м (2H); 1.91–1.96 м (1H); 1.98–2.08 м (2H); 2.22–2.30 м (1H); 3.59–3.64 м (1H); 3.68 с (3H); 3.83–3.88 м (1H); 4.37–4.42 м (1H); 4.45–4.50 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 22.07 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 23.68 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 25.60 [–CH(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$]; 25.83 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 28.74 [(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3\text{C}$ –]; 29.84 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 41.40 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 47.99 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 51.67 (–CH–CO–); 52.59 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ –O–); 60.14 (–CH–CO–); 80.17 [(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3\text{C}$ –]; 154.87 (–C=O); 157.63 (–C=O); 173.71 (–C=O). Найдено, %: С 59.92; Н 8.64; N 8.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.63; Н 8.83; N 8.18.

Гидрохлорид метилового эфира L-пролил-L-лейцина (2**).** К раствору 20,33 г (59,4 ммоль) метилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-L-пролил-L-лейцина в 50 мл метанола добавляли 45 мл 4,2 н. раствора хлористого водорода в метаноле. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч, фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 30 мл. Выпавший после добавления 150 мл эфира осадок отделяли от маточного раствора, промывали эфиром и сушили в вакууме. После переосаждения из метанола эфиром получали 13,25 г (80 %), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67,7^\circ$ ($c = 2,3$, H_2O). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1746, 1681 (C=O), 1556 (N–H_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 0.92 д (3H, J 6.5 Гц); 0.97 д (3H, J 6.5 Гц); 1.59–1.77 м (3H); 1.97–2.16 м (3H); 2.46–2.55 м (1H); 3.35–3.46 м (2H); 3.71 с (3H); 4.39–4.45 м (1H); 4.45–4.49 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м.д.: 21.68 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 23.28 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 24.88 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 25.84 [–CH(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$]; 31.04 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 40.94 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 47.49 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ –); 52.49 (–CH–CO–); 52.82 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ –O–); 60.76 (–CH–CO–); 169.92 (–C=O); 173.93 (–C=O). Найдено, %: С 51.48; Н 8.59; Cl 12.55; N 9.87. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.70; Н 8.32; Cl 12.72; N 10.05.

Аналогичным образом из 29,45 г (86 ммоль) метилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-пролина и 40 мл 6,3 н. раствора хлористого водорода в метаноле получали 17,74 г (74 %) гидрохлорида метилового эфира L-лейцил-L-пролина **3**, т. пл. 157–160 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77,8^\circ$ ($c = 2,3$, H_2O). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1753, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.01 д (6H, J 6.5 Гц); 1.72–1.81 м (3H); 1.97–2.09 м (3H); 2.32–2.39 м (1H); 3.60–3.67 м (1H); 3.75 с (3H); 3.76–3.82 м (1H); 4.34 т (1H, J 6.8 Гц); 4.53–4.57 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м.д.: 20.80 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 22.42 (–CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

23.86 [$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 24.73($-\text{CH}_2-$); 28.77 ($-\text{CH}_2-$); 39.02 ($-\text{CH}_2-$); 47.74 ($-\text{CH}_2-$); 50.50 ($-\text{CH}-\text{CO}-$); 53.07 ($\text{CH}_3-\text{O}-$); 59.71 ($-\text{CH}-\text{CO}-$); 169.11 ($-\text{C}=\text{O}$); 174.13 ($-\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 51.53; Н 8.61; Cl 12.94; N 9.77. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.70; Н 8.32; Cl 12.72; N 10.05.

Метилловый эфир L-пролил-L-лейцина (6). К раствору 13,94 г (50 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-пролил-L-лейцина в 100 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 5,05 г (50 ммоль) триэтиламина. Выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, маслообразный остаток промывали гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из эфира гексаном получали 9,21 г (76%) соединения **6**, $[\alpha]_D^{20} = -72,1^\circ$ ($c = 2,6$, метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1745, 1664 (C=O), 1516 (N-H_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82 т (6H, J 7.0 Гц); 1.45–1.58 м (3H); 1.59–1.68 м (2H); 1.77–1.84 м (1H); 2.03–2.11 м (1H); 2.83–2.90 м (1H); 2.93–3.01 м (1H); 3.60 с (3H); 3.72–3.80 м (1H); 4.40–4.47 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.70 ($-\text{CHCH}_3$); 22.81 ($-\text{CHCH}_3$); 24.89 [$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 25.89 ($-\text{CH}_2-$); 30.77 ($-\text{CH}_2-$); 41.11 ($-\text{CH}_2-$); 47.14 ($-\text{CH}_2-$); 50.27 ($-\text{CH}-\text{CO}-$); 52.09 ($\text{CH}_3-\text{O}-$); 60.24 ($-\text{CH}-\text{CO}-$); 173.30 ($-\text{C}=\text{O}$); 174.30 ($-\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 59.66; Н 9.36; N 11.27. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.48; Н 9.15; N 11.56.

3-Изобутилгексагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,4-дион (1).

а). Раствор 7,27 г (30 ммоль) метилового эфира L-пролил-L-лейцина в 100 мл диоксана кипятили при интенсивном перемешивании в течение 24 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток последовательно промывали эфиром и гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из метанола эфиром получали 4,48 г (71 %) соединения (**1**), т. пл. 156–158 °С, $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ ($c = 2,3$, CHCl_3) {т. пл. 158–159 °С, $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ$ ($c = 1$, EtOH) [11]}. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.83 д (3H, J 6.5 Гц); 0.87 д (3H, J 6.5 Гц); 1.39–1.46 м (1H); 1.73–1.83 м (2H); 1.86–1.94 м (2H); 1.95–2.03 м (1H); 2.18–2.25 м (1H); 3.39–3.51 м (2H); 3.87–3.93 м (1H); 4.01 т (1H, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.32 ($-\text{CHCH}_3$); 22.67($-\text{CH}_2-$); 23.16 ($-\text{CHCH}_3$); 24.37 [$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 27.94 ($-\text{CH}_2-$); 38.35 ($-\text{CH}_2-$); 45.18 ($-\text{CH}_2-$); 53.39 ($-\text{CH}-\text{CO}-$); 58.88 ($-\text{CH}-\text{CO}-$); 166.41 ($-\text{C}=\text{O}$); 170.76 ($-\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 62.71; Н 8.46; N 13.18. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.83; Н 8.63; N 13.32.

б). К раствору 17,74 г (63,6 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-лейцил-L-пролина в 100 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 6,43 г (63,6 ммоль) триэтиламина. Выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали и кипятили в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, последовательно промывали диэтиловым эфиром и гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из метанола диэтиловым эфиром получали 8,95 г (67 %) вещества, т. пл. 159–161 °С, $[\alpha]_D^{20} = -134^\circ$ ($c = 1,9$, CHCl_3). ЯМР-спектры соединения идентичны описанным выше.

Список использованных источников

1. Quantification of cyclic dipeptides from cultures of *Lactobacillus brevis* R2Δ by HRGC/MS using stable isotope dilution assay / C. Axel [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2014. – Vol. 406, № 9–10. – P. 2433–2444.
2. Isolation of proline-based cyclic dipeptides from *Bacillus* sp. N strain associated with rhabditid entomopathogenic nematode and its antimicrobial properties / N. Kumar [et al.] // *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 355–364.
3. Cyclo(L-leucyl-L-prolyl) produced by *Achromobacter xylosoxidans* inhibits Aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* / P.-S. Yan [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2004. – Vol. 70, № 12. – P. 7466–7473.
4. Rhee, K.-H. Purification and identification of an antifungal agent from *Streptomyces* sp. KH-614 antagonistic to rice blast fungus, *Pyricularia oryzae* / K.-H. Rhee // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2003. – Vol. 13, № 6. – P. 984–988.
5. Rhee, K.-H. Isolation and characterization of *Streptomyces* sp. KH-614 producing anti-VRE (vancomycin-resistant enterococci) antibiotics / K.-H. Rhee // *J. G. Appl. Microbiol.* – 2002. – Vol. 48, № 6. – P. 321–327.
6. Kowalski, J. Solid phase synthesis of a diketopiperazine catalyst containing the unnatural amino acid (S)-norarginine / J. Kowalski, M. A. Lipton // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 33 – P. 5839–5840.
7. 2, 5-diketopiperazines (cyclic dipeptides) in beef: identification, synthesis, and sensory evaluation / M. Z. Chen [et al.] // *J. Food Sci.* – 2009. – Vol. 74, № 2. – P. 100–105.
8. Препаративный синтез пролиллейцилпролина / Д. В. Юшкин [и др.] // *Вест. Нац. акад. навук. Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2014. – № 4. – С. 56–61.

9. Li, J. Convenient synthesis of amino acid methyl esters / J. Li, Y. A. Sha // *Molecules*. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 1111–1119.
10. Гершкович, А. А. Синтез пептидов. Реагенты и методы / А. А. Гершкович, В. К. Кибирев. – Киев: Наук. думка, 1987. – С. 119–120.
11. Blunt, J. W. Dictionary of Marine Natural Products with CD-ROM / J. W. Blunt, H. G. Munro Murray. – United Kingdom: Chapman and Hall/CRC, 2007. – P. 475–476.

References

1. Axel C., Zannini E., Arendt E. K., Waters D. M., Czerny M. Quantification of cyclic dipeptides from cultures of *Lactobacillus brevis* R2Δ by HRGC/MS using stable isotope dilution assay. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2014, vol. 406, no. 9–10, pp. 2433–2444. DOI: 10.1007/s00216-014-7620-3
2. Kumar N., Mohandas C., Nambisan B., Kumar D. R. S., Lankalapalli R. S. Isolation of proline-based cyclic dipeptides from *Bacillus* sp. N strain associated with rhabditid entomopathogenic nematode and its antimicrobial properties. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2013, vol. 29, no. 2, pp. 355–364. DOI: 10.1007/s11274-012-1189-9
3. Yan P.-S., Song Y., Sakuno E., Nakajima H., Nakagawa H., Yabe K. Cyclo(L-leucyl-L-prolyl) produced by *Achromobacter xylosoxidans* inhibits Aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, vol. 70, no. 12, pp. 7466–7473. DOI: 10.1128/AEM.70.12.7466-7473.2004
4. Rhee K.-H. Purification and identification of an antifungal agent from *Streptomyces* sp. KH-614 antagonistic to rice blast fungus, *pyricularia oryzae*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2003, vol. 13, no. 6, pp. 984–988.
5. Rhee K.-H. Isolation and characterization of *Streptomyces* sp. KH-614 producing anti-VRE (vancomycin-resistant enterococci) antibiotics. *The Journal of General and Applied Microbiology*, 2002, vol. 48, no. 6, pp. 321–327. DOI: 10.2323/jgam.48.321
6. Kowalski J., Lipton M. A. Solid phase synthesis of a diketopiperazine catalyst containing the unnatural amino acid (S)-norarginine. *Tetrahedron Letters*, 1996, vol. 37, no. 33, pp. 5839–5840. DOI: 10.1016/0040-4039(96)01239-7
7. Chen M. Z., Dewis M. L., Kraut K., Merritt D., Reiber L., Trinnaman L., Da Costa N. C. 2, 5-diketopiperazines (cyclic dipeptides) in beef: identification, synthesis, and sensory evaluation. *Journal of food Science*, 2009, vol. 74, no. 2, pp. 100–105. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2009.01062.x
8. Yushkin D. V., Bartashevich V. A., Zubreichuk Z. P., Murashova M. Yu., Popova L. A., Knizhnikov V. A. Synthesis of prolylleucylproline. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2014, no. 4, pp. 56–61 (in Russian).
9. Li J., Sha Y. A. Convenient synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules*, 2008, vol. 13, no. 5, pp. 1111–1119. DOI: 10.3390/molecules13051111
10. Gershkovich A. A., Kibirev V. K. *Synthesis of peptides. Reagents and methods*. Kiev, Scientific Thought, 1987, pp. 119–120 (in Russian).
11. Blunt J. W., Munro Murray H. G. *Dictionary of Marine Natural Products with CD-ROM*. United Kingdom, Chapman and Hall/CRC, 2007, pp. 475–476.

Информация об авторах

Гайдукевич Вероника Александровна – мл. науч. сотрудник, аспирант, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: veronika_haidukevich@mail.ru

Руденкова Ирина Владимировна – мл. науч. сотрудник, аспирант, Институт физиологии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Попова Людмила Александровна – ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Зубрейчук Зинаида Петровна – ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Николаевич Лариса Николаевна – канд. биол. наук, доцент, зав. лаборатории клеточных технологий, Институт физиологии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Книжников Валерий Алексеевич – д-р. хим. наук, зав. лаборатории производных аминокислот, Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: knizh@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Veronika A. Haidukevich – Junior Research, Postgraduate student, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: veronika_haidukevich@mail.ru

Iryna V. Rudziankova – Junior Research, Postgraduate student, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus (28, Academic Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Ludmila A. Popova – Senior Research, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Zinaida P. Zubreichuk – Senior Research, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Larysa N. Nikalayevich – Ph. D. (Biological), Assistant Professor, Head of the Laboratory of Cell Technology, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus (28, Academic Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Valeriy A. Knizhnikov – D. Sc. (Chemistry), Head of the Laboratory of Amino Acid Derivatives, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: knizh@ifoch.bas-net.by