



## Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

<http://dergipark.gov.tr/yyufbed>



Araştırma Makalesi

### Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Etkili Cyclo(Phe-Phe) Dipeptidinin Konformasyon Analizi

Sefa ÇELİK <sup>\*1</sup>, Sevim AKYÜZ<sup>2</sup>, Ayşen ERBÖLÜKBAŞ ÖZEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, 34134, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Kültür Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, 34156, İstanbul, Türkiye

Sefa ÇELİK, ORCID No: 0000-0001-6216-1297, Sevim AKYÜZ, ORCID No: 0000-0003-3313-6927,  
Ayşen ERBÖLÜKBAŞ ÖZEL, ORCID No: 0000-0002-8680-8830

\*Sorumlu yazar e-posta: scelik@istanbul.edu.tr

#### Makale Bilgileri

Geliş: 23.05.2021  
Kabul: 03.07.2021  
Online Aralık 2021  
DOI: 10.53433/yyufbed.941445

#### Anahtar Kelimeler

Cyclo(Phe-Phe),  
Dipeptit,  
Konformasyon Analizi,  
Moleküler Modelleme

**Öz:** Cyclo(Phe-Phe) dipeptidi Alzheimer hastalığı tedavisinde etkili bir dipeptittir. Bu çalışmada Cyclo(Phe-Phe) dipeptidinin 3-Boyutlu yapısı teorik konformasyon analizi (TKA) metodu ile belirlenmiştir. Konformasyon analizinde, Ramachandran haritalarından yararlanılarak ve yan-zincir dihedral açıları ( $\chi$ ) yardımıyla tüm olası konformasyonlar belirlenmiştir. Bu haritalar kullanılarak programa girilen başlangıç dihedral açıları, konformasyon analizi sonunda hesaplanan dihedral açıları karşılaştırmalı olarak verilerek tablolaştırılmıştır. Hesaplama sonucunda dipeptidin en kararlı beş konformasyonunun toplam enerjileri ve toplam enerjilerine katkı sağlayan van der Waals, elektrostatik, hidrojen bağ ve torsiyon enerjileri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Ek olarak, en minimum enerjili konformasyon Gaussian03 programı ile DFT metodu kullanılarak optimize edilmiştir. Belirlenen optimize geometri ile konformasyon analizi sonrasında elde edilen geometri karşılaştırılmıştır.

### Conformational Analysis of Cyclo (Phe-Phe) Dipeptide Effective in the Treatment of Alzheimer's Disease

#### Article Info

Received: 23.05.2021  
Accepted: 03.07.2021  
Online December 2021  
DOI: 10.53433/yyufbed.941445

#### Keywords

Cyclo(Phe-Phe),  
Dipeptide,  
Conformational analysis,  
Molecular modeling

**Abstract:** Cyclo (Phe-Phe) dipeptide is an effective dipeptide in the treatment of Alzheimer's disease. In this study, the 3-dimensional structure of the Cyclo (Phe-Phe) dipeptide was determined using the theoretical conformation analysis method. All possible conformations were calculated by conformation analysis, using Ramachandran maps and with the aid of side-chain dihedral angles ( $\chi$ ). By using these maps, the initial dihedral angles entered into the program and the dihedral angles calculated as a result of conformational analysis are given comparatively and tabulated. As a result of the calculation, the total energies of the five most stable conformations of the dipeptide and van der Waals, electrostatic, hydrogen and torsion energies contributing to the total energies were calculated separately. In addition, the lowest energy conformation was optimized by using DFT method with Gaussian03 program. The determined optimized geometry was compared with the geometry obtained after conformational analysis.

## 1. Giriş

Amino asitlerden türetilen 2-5-Diketopiperazinler (DKP) ayrıca çeşitli gıda ve organizmalarda bulunan bileşiklerin bir sınıfıdır (Kelley ve ark., 2017). Lineer amino asitlerden yapısal olarak daha kararlı olmaları nedeniyle DKP içeren materyaller çok daha gelişmiş özelliklere sahip olabilmektedir (Gao, 2013). Ayrıca biyo-uyumlulukları sayesinde DKP' ler, ilaç taşıma ve diğer tıbbi amaçlar için farmakoloji endüstrisinde başarıyla kullanılmıştır (Kelley ve ark., 2017; Gao, 2013; Sun ve ark., 2017; Gellerman ve ark., 2008; Zhang & Wang, 2018). DKP' lerin çeşitli yiyeceklerin tadına katkıda bulunabilecek bir dizi kimyasal etki sergilediği bulunmuştur. Bu en küçük halka peptidler, antibakteriyel ve antifungal etkilere kadar çeşitli biyoaktiviteler sergiledikleri ve yeni fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde kullanılma potansiyeline sahip oldukları bulunmuştur (Borthwick & Da Costa, 2017). Kaur ve ark. (2020) tarafından bazı doğrusal ve halka peptitler üzerine antienflamatuar aktivite çalışmaları yapılmıştır. Analiz sonucunda incelenen halka peptitlerin, doğrusal peptitlere göre daha yüksek antienflamatuar aktivite gösterdiği bulunmuştur. Yüksek kararlılık, düşük sentez maliyeti, düşük toksisite ve yüksek aktivite, yeni ilaçlar tasarlamak ve geliştirmek için halka peptitleri daha çekici hale getirmektedir. Mikroorganizmalara karşı yüksek özgüllük ve ökaryotik hücreler için minimum toksisiteye sahip halka antimikrobiyal peptidleri tasarlamak mümkündür. Yapılacak çalışmalar antibiyotige dirençli enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olacak yeni ilaçların geliştirilmesine sağlayacaktır (Falanga ve ark., 2017). Doğal kaynaklardan izole edilen halka peptitler, çok çeşitli biyolojik profiller göstermektedir. Bu peptitler, özel uzaysal veya konformasyonel yapıları ve çeşitli amino asitleri içermesi nedeniyle biyokimyasal etkileşimleri incelemek için önemli ilaç adaylarıdır. Bu moleküllerin biyolojik yeterliliği, kanser, bakteriyel, mantar ve viral hastalıklar gibi çeşitli tıbbi hastalıkları kapsamaktadır (Rahman, 2019). Cyclo(phe-phe) dipeptidi üzerine yapılan bir çalışmada antelmintik aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır (Walchshofer ve ark., 1997).

Yapılan hayvan testlerinde, tavuk özlü bazı gıdalarda bol miktarda bulunan cyclo(phe-phe)' in depresyonun başlangıcını ortadan kaldırdığı ve böylece Alzheimer hastalığının gelişimini önlemeye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Tsuruoka ve ark., 2012). HT-29 and Caco-2 hücre kültürleri üzerine yapılan çalışmada Cyclo(phe-phe) dipeptidinin karsinomun büyümesini engellediği ve bu nedenle kanser tedavisi sunan bir ajan olarak kullanılabilirliği raporlanmıştır (Graz ve ark., 2000).

Cyclo(phe-phe) dipeptidinin sahip olduğu bu aktiviteleri açıklayabilmek için yapı-aktivite ilişkisi kapsamında bu dipeptidin aktivite gösterdiği en düşük enerjili konformasyonun belirlenmesi kilit öneme sahiptir. En olası konformasyonlar, aminoasitlerin  $\phi$ ,  $\psi$  ve  $\chi$  dihedral açıları ile belirlenen Ramachandran haritalarından (Mills ve ark., 1988) yararlanarak moleküler mekanik yaklaşıma dayalı hesaplama yapan teorik konformasyon analizi programıyla belirlenmiştir.

Konformasyon analizi sonrasında cyclo(phe-phe) dipeptidinin olası en kararlı beş konformasyonu belirlenmiştir. Bu beş konformere ait moleküler geometri, fenilalanin aminoasitinin yan zincirine ait dihedral açıdaki değişim ve her konformerin enerjisi Maksumov vd. tarafından yazılan teorik konformasyon analizi programı kullanılarak hesaplanmıştır (Maksumov ve ark., 1983). Ayrıca toplam enerjiye katkı sağlayan van der Waals, elektrostatik ve torsiyon enerjileri hesaplanmıştır. Cyclo(Phe-Phe) dipeptidi, kuantum kimyasal ab-initio hesaplama ile optimize edilmiştir. Optimize geometri, konformasyon analizi ile bulunan geometri ile karşılaştırılmıştır.

## 2. Materyal ve Yöntem

Teorik konformasyon analizi (TKA) hesaplamaları van der Waals etkileşimleri, elektrostatik etkileşimleri, hidrojen bağları ve tekli bağlar etrafında sınırlı dönü hareketlerini kapsamaktadır. İlk terim Scott ve Scheraga tarafından belirlenen parametrelerle Lennard-Jones 6-12 potansiyeli ile tanımlanmıştır (Popov, 1985).

Elektrostatik enerji, Scott ve Scheraga tarafından önerilen kısmi yükler ile Coulomb yasasına karşılık gelen monopol yaklaşımla hesaplanmıştır (Popov, 1985). Momany ve arkadaşları tarafından verilen iç rotasyon bariyerlerinin değeri kullanılarak torsiyon enerjisi hesaplanmıştır (Mills ve ark., 1988).

Hidrojen bağ enerjisi, Morse potansiyeline dayalı olarak hesaplanmıştır. Bağ uzunlukları ve açılar için Corey ve Pauling tarafından belirlenen değerler kullanılmıştır ve sabit tutulmuştur (Popov, 1979).

Dihedral dönü açıları IUPAC-IUB' a göre belirlenmiştir (Mills ve ark., 1988). Toplam enerji, Maksumov ve ark. (1983) tarafından yazılan program kullanılarak hesaplanmıştır. Konformasyon analizi ile  $\chi$  yan zincir dihedral açılara bağlı olarak olası kararlı beş konformasyon belirlenmiştir. Belirlenen en düşük enerjili konformer Gaussian03 programı (Frisch ve ark., 2003), DFT metodu (Becke, 1993), B3LYP fonksiyoneli ve 6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak optimize edilerek mulliken yükleri hesaplanmıştır. Ayrıca optimize geometri ile en düşük enerjili konformasyon karşılaştırılmıştır.

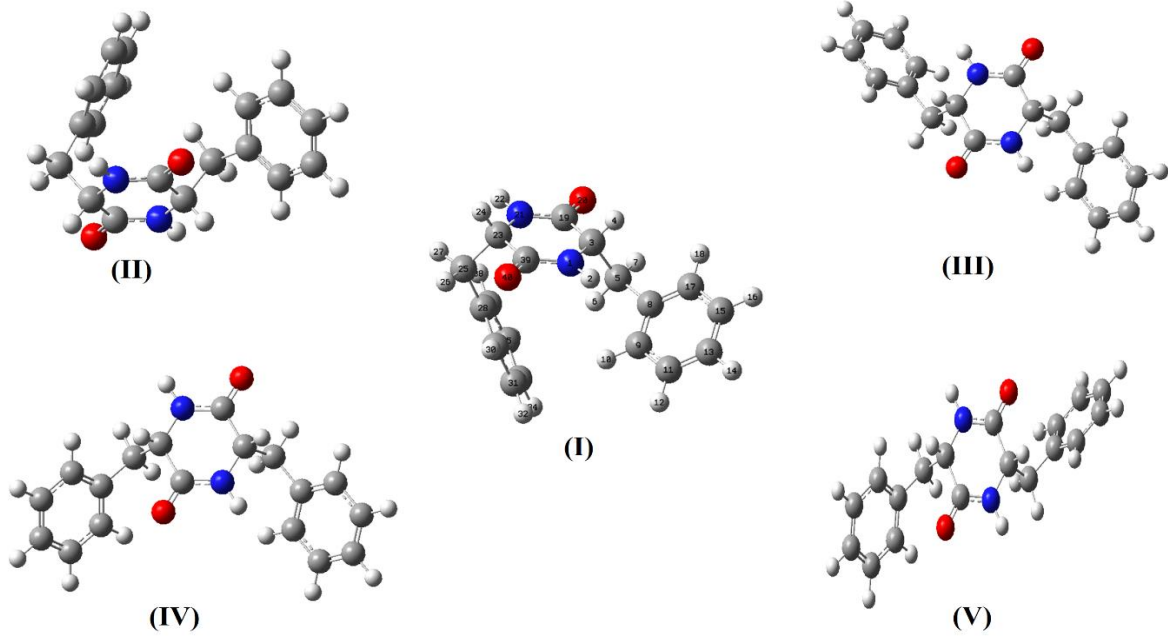
### 3. Bulgular

Diketopiperazinin (DKP) kristal yapısı üzerine yapılan çalışmalarda halka yapının düzlemsel olduğu belirlenmiştir (Corey, 1938; Degeilh & Marsh, 1959; Dorset, 2010). Bu nedenle çalışma da cyclo(phe-phe) dipeptidine ait halka yapının düzlemsel olduğu varsayılmıştır ve konformasyonların toplam enerjisi  $\chi_{11}$ ,  $\chi_{12}$ ,  $\chi_{21}$  ve  $\chi_{22}$  dihedral açılara bağlı olarak hesaplanmıştır.

Beş konformasyona ait konformasyon analizi öncesi ve sonrası dihedral açıları, toplam enerjileri ve van der Waals, elektrostatik, torsiyon enerji katkıları Çizelge 1 ve 2' de gösterilmiştir. Kararlı beş konformasyona ait moleküler geometriler Şekil 1 de verilmiştir. DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde dipeptide ait optimize geometri,  $\chi_{11}$ ,  $\chi_{12}$ ,  $\chi_{21}$  ve  $\chi_{22}$  dihedral açıların gösterimi ve yük dağılımları Şekil 2 ve Şekil 3' de gösterilmiştir. Konformasyon analizi ve optimizasyon sonrası yan zincir dihedral açılarındaki değişim Çizelge 3' de verilmiştir.

Cyclo(phe-phe) dipeptidinin konformasyon analizi sonucunda belirlenen en kararlı beş konformasyona ait toplam enerjiler sırasıyla -6.56, -4.77, -3.99, -2.45 ve -0.90 kcal/mol hesaplanmıştır. Bu beş konformasyonda toplam enerjiye olan en yüksek katkının van der Waals enerjisinden olduğu bulunmuştur. Literatürde peptitler üzerine yapılan çalışmalarla bu sonuç son derece uyumludur (Demir & Godjaev, 2002; Alieva ve ark., 2006; Çelik & Kecel-Gunduz, 2017). En kararlı konformasyona (I) van der Waals enerjisinden olan katkı -6.49 kcal/mol' dür. TKA ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi kullanılarak belirlenen konformasyonlar incelendiğinde (Şekil 4), fenilalanin amino asitine ait halka kısımlarının birbirlerine yaklaştığı ve katlanmış formda olduğu belirlenmiştir. Çizelge 3' de TKA ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde hesaplanan yanzincire ait dihedral açı değerleri karşılaştırıldığında birbirlerine oldukça yakın sonuçlar hesaplandığı bulunmuştur. Ancak TKA analizinde düzlemsel olarak kabul edilen DKP halkasının, DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi hesabı sonucunda DKP halkası üzerindeki  $w_1(N1-C39)$ ,  $w_2(C19-N21)$ ,  $\phi_1(N1-C3)$ ,  $\phi_2(N21-C23)$ ,  $\Psi_1(C3-C19)$  ve  $\Psi_2(C23-C39)$  dihedral açıların sırasıyla  $-6.9^\circ$ ,  $-5.3^\circ$ ,  $13.8^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $-7.3^\circ$  ve  $-5.9^\circ$  hesaplanarak bu halkanın gaz fazında yapılan hesaplamalarda tamamen düzlemsel olmadığı ancak düzlemsel olarak kabul edildiği bulunmuştur (Şekil 5). Cyclo(His-Phe) dipeptidinin optimize geometrisi üzerine DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde yapılan hesaplamalarda bu dihedral açıları sırasıyla  $-4.31^\circ$ ,  $-9.86^\circ$ ,  $12.40^\circ$ ,  $7.05^\circ$ ,  $-4.82^\circ$  ve  $-0.11^\circ$  hesaplanmıştır (Çelik ve ark., 2012). c[L-Pip-Gly] üzerine yapılan optimize geometri hesabında bu açıları sırasıyla  $-3.25^\circ$ ,  $-1.1^\circ$ ,  $5^\circ$ ,  $7.1^\circ$ ,  $-2.8^\circ$  ve  $-4.7^\circ$  hesaplanmıştır (Budesinsky ve ark., 2017).

Sonuçlar, daha kısa zamanda ve daha az kapsamlı bilgisayar olanakları ile hesap yapılmasına olanak sağladığı için TKA' nin bir ilk yaklaşıklık olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca TKA sonuçları üzerinden yapılan DFT hesaplamalarında, en uygun ilk giriş verisi kullanıldığı için daha kısa zamanda sonuç alınabilmektedir.



Şekil 1. Cyclo(Phe-Phe) dipeptidinin konformasyon analizi sonrasında elde edilen en düşük enerjili beş konformasyon.

Çizelge 1. Cyclo(Phe-Phe) en düşük enerjili beş konformasyonuna ait  $\chi_{11}$ ,  $\chi_{12}$ ,  $\chi_{21}$  ve  $\chi_{22}$  dihedral açıları ( $^{\circ}$ )

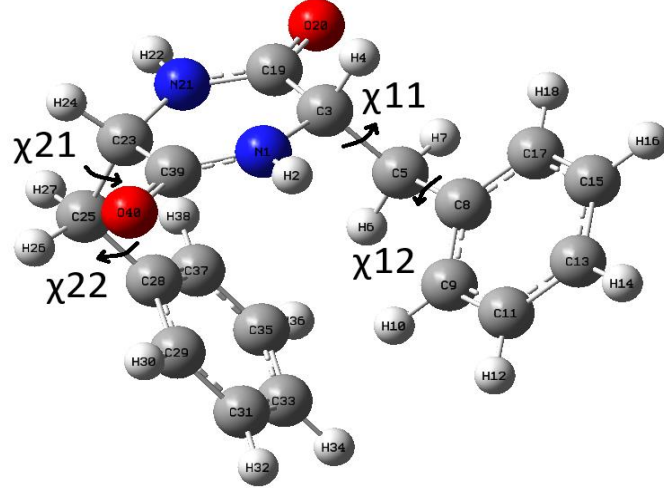
Konformer	$E_{\text{bağlı}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{toplam}}$ (kcal/mol)		$\chi_{11}$	$\chi_{12}$	$\chi_{21}$	$\chi_{22}$
(I)	0	-6.56	GİRİŞ	-60.0	90.0	60.0	90.0
			ÇIKIŞ	-53.6	97.5	62.3	91.9
(II)	1.79	-4.77	GİRİŞ	180.0	90.0	60.0	90.0
			ÇIKIŞ	195.8	65.5	61.6	93.2
(III)	2.57	-3.99	GİRİŞ	-60.0	90.0	-60.0	90.0
			ÇIKIŞ	-57.0	99.4	-57.0	99.4
(IV)	4.11	-2.45	GİRİŞ	-60.0	90.0	180.0	90.0
			ÇIKIŞ	-56.5	96.2	197.6	65.5
(V)	5.66	-0.90	GİRİŞ	180.0	90.0	180.0	90.0
			ÇIKIŞ	198.0	63.9	198.0	63.9

Çizelge 2. Cyclo(Phe-Phe) dipeptidinin konformerlerine ait toplam enerji ve van der Walls, elektrostatik, torsiyon enerji katkıları (kcal/mol)

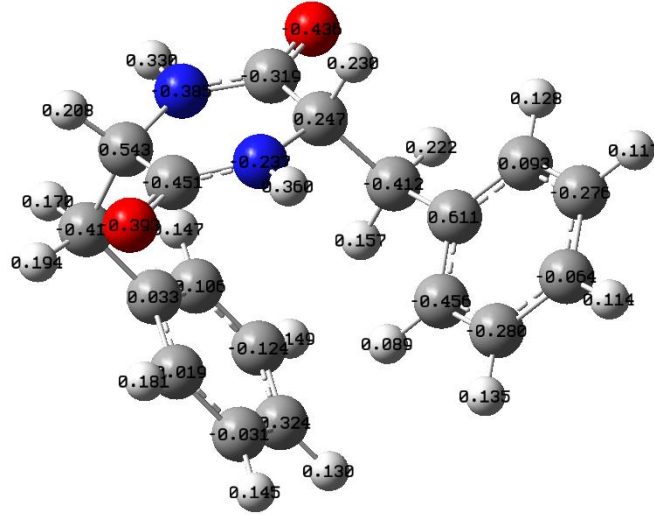
Konformer	$E_{\text{bağlı}}$	$E_{\text{toplam}}$	$E_{\text{van der Walls}}$	$E_{\text{elektrostatik}}$	$E_{\text{torsiyon}}$
(I)	0	-6.56	-6.49	-0.16	0.09
(II)	1.79	-4.77	-5.13	-0.13	0.49
(III)	2.57	-3.99	-3.87	-0.16	0.04
(IV)	4.11	-2.45	-2.94	-0.13	0.62
(V)	5.66	-0.90	-2.03	-0.10	1.24

Çizelge 3. Cyclo(Phe-Phe) dipeptidinin  $\chi_{11}$ ,  $\chi_{12}$ ,  $\chi_{21}$  ve  $\chi_{22}$  dihedral açılarındaki ( $^{\circ}$ ) değişim

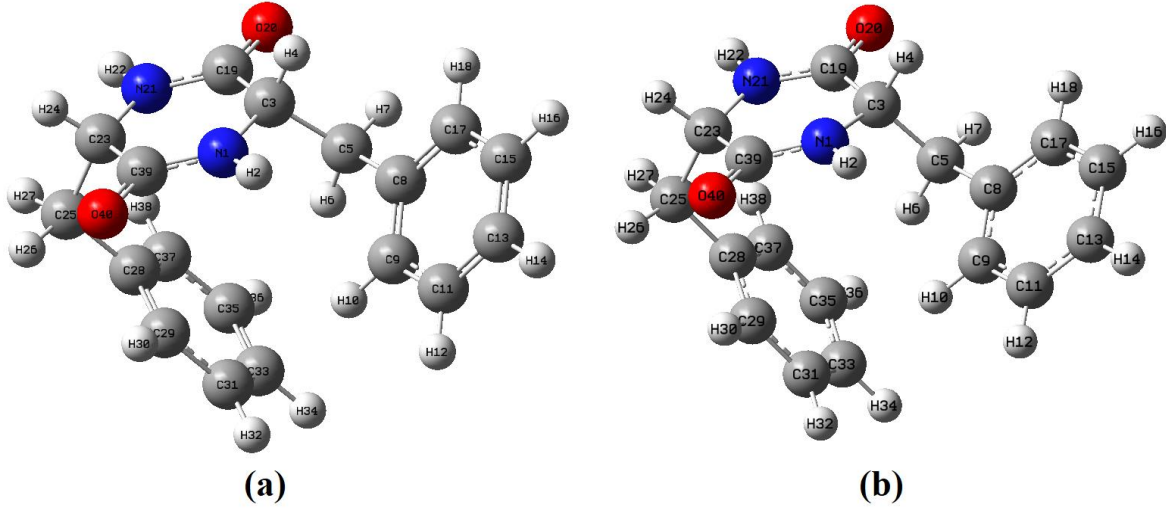
Cyclo(Phe-Phe)	$\chi_{11}$	$\chi_{12}$	$\chi_{21}$	$\chi_{22}$
TKA	-53.6	97.5	62.3	91.9
DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)	-62.1	98.5	66.0	91.3



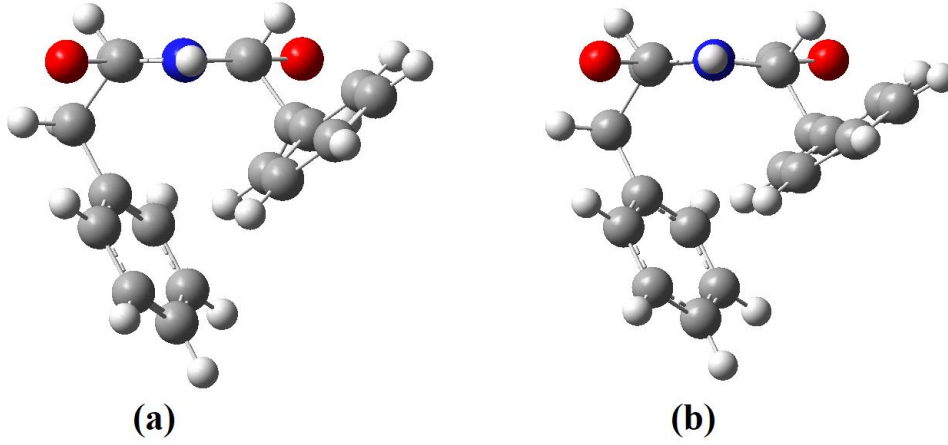
Şekil 2. Cyclo(Phe-Phe) dipeptidinin DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde hesaplanan optimize geometrisi.



Şekil 3. DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde belirlenen optimize geometriye ait yük dağılımı.



Şekil 4. Cyclo(Phe-Phe) diptidinin TKA (a) ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi (b) kullanılarak hesaplanan moleküler geometrisi.



Şekil 5. Cyclo(Phe-Phe) diptidinin TKA (a) ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi (b) kullanılarak hesaplanan moleküler geometrisinde DKP halkasındaki değişim.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, Cyclo(Phe-Phe) diptidinin konformasyon analizi ile bulunan en kararlı konformasyonu DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde incelenmiştir. Şekil 4 ve Şekil 5' de TKA ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde belirlenen moleküler geometriler karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Optimizasyon sonucunda DKP halkasının düzlemsel yakın olduğu bulunmuştur. Cyclo(Gly-Gly) diptidi üzerine yapılan deneysel ve teorik çalışmalarda bu diptidin DKP halkasının da düzlemsel/düzlemsel yakın olduğu bulunmuştur (Mendam ve ark., 2009; Cheam & Krimm, 1984). Bu çalışmada Cyclo(Phe-Phe) diptidinde fenilalanin amino asitine ait halka kısımlarının birbirlerine yaklaştığı ve bu diptidin katlanmış formda olduğu saptanmıştır. DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde yan zincire ait dihedral açılar sırasıyla  $-62.1^\circ$ ,  $98.5^\circ$ ,  $66.0^\circ$ ,  $91.3^\circ$  hesaplanmıştır. Cyclo(Trp-Trp) diptidi üzerine aynı teori seviyesinde yapılan hesaplamalarda yan zincire ait dihedral açılar  $-65.9^\circ$ ,  $-90.3^\circ$ ,  $64.2^\circ$  ve  $-86.4^\circ$  hesaplanmıştır (Çelik ve ark., 2021). Cyclo(Phe-Phe) diptidinin en kararlı konformasyonlarının belirlenmesi, ilaç aktivitesinin anlaşılabilmesi bakımından önemlidir. Halka peptitlerin sentez sürecinde de bu belirlenen konformasyonlardan yararlanılabilir.

## Teşekkür

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin ÖNAP-2423 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## Kaynakça

- Alieva, I. N., Mustafayeva, N. N., & Gojayev, N. M. (2006). Conformational analysis of the N-terminal sequence Met1–Val60 of the tyrosine hydroxylase. *Journal of Molecular Structure*, 785(1-3), 76-84. doi: 10.1016/j.molstruc.2005.09.026
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry, III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. doi: 10.1063/1.464913
- Borthwick, A. D., & Da Costa, N. C. (2017). 2, 5-diketopiperazines in food and beverages: Taste and bioactivity. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(4), 718-742. doi: 10.1080/10408398.2014.911142
- Budesinsky, M., Cisarova, I., Borremans, F., Martins, J. C., & Pauwels, E. (2017). Solid-state structure of cyclic dipeptides: an X-ray and computational study of cis-and trans-diketopiperazines of N-methyl-phenylalanine with the thia-pipecolic acids and thia-prolines. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 73(6), 1179-1193. doi: 10.1107/S2052520617014731
- Celik, S., Ozel, A.E., Kecel, S., & Akyuz, S. (2012). Structural and IR and Raman spectral analysis of cyclo(His-Phe) dipeptide. *Vibrational Spectroscopy*, 61, 54-65. doi:10.1016/j.vibspec.2012.01.014
- Celik, S., & Kecel-Gunduz, S. (2017). Conformational Analysis of Cyclo (Tyr-Cys) and Cyclo (Phe-Cys) Dipeptides. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21(2), 306-310.
- Cheam, T. C., & Krimm, S. (1984). Vibrational analysis of crystalline diketopiperazine—I. Raman and ir spectra. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 40(6), 481-501.
- Corey, R. B. (1938). The crystal structure of diketopiperazine. *Journal of the American Chemical Society*, 60(7), 1598-1604. doi: 10.1021/ja01274a023
- Çelik, S., Akyüz, S., & Özel, A.E. (2021). Antimikrobiyal ve Antikanser Aktiviteye Sahip Cyclo (Trp-Trp) Dipeptidinin 3-Boyutlu Moleküler Yapısı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(2), 80-87. doi: 10.53433/yyufbed.908710
- Degeilh, R., & Marsh, R. E. (1959). A refinement of the crystal structure of diketopiperazine (2, 5-piperazinedione). *Acta Crystallographica*, 12(12), 1007-1014. doi: 10.1107/S0365110X59002845
- Demir, L., & Godjaev, N. M. (2002). Conformational Analysis of Pol-Rfamide II (Glu<sup>1</sup>-Trp<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>-Lys<sup>4</sup>-Gly<sup>5</sup>-Arg<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-NH<sub>2</sub>) Heptapeptide. *Turkish Journal of Chemistry*, 26(6), 825-832.
- Dorset, D. L. (2010). Direct methods and refinement in electron and X-ray crystallography—diketopiperazine revisited. *Zeitschrift für Kristallographie International journal for structural, physical and chemical aspects of crystalline materials*, 225(2-3), 86-93. doi: 10.1524/zkri.2010.1198
- Falanga, A., Nigro, E., De Biasi, M. G., Daniele, A., Morelli, G., Galdiero, S., & Scudiero, O. (2017). Cyclic peptides as novel therapeutic microbicides: Engineering of human defensin mimetics. *Molecules*, 22(7), 1217. doi: 10.3390/molecules22071217
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery Jr., J. A., 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, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Bakken, V., 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. (2004). Gaussian 03, Revision C. 02, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Gao JP. 2013 Urethanes and ureas and processes. WO Patent no. 2013142969.
- Gellerman, G., Hazan, E., Brider, T., Traube, T., Albeck, A., & Shatzmiller, S. (2008). Facile synthesis of orthogonally protected optically pure keto-and diketopiperazine building blocks for combinatorial chemistry. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 14(2), 183-192. doi: 10.1007/s10989-008-9129-0
- Graz, C. J. M., Grant, G. D., Brauns, S. C., Hunt, A., Jamie, H., & Milne, P. J. (2000). Cyclic dipeptides in the induction of maturation for cancer therapy. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 52(1), 75-82. doi: 10.1211/0022357001773535
- Kaur, K., Kaur, S., & Kapoor, V. K. (2020). Chemical synthesis and anti-inflammatory investigations of some cyclic peptide derivatives. *Plant Archives*, 20(2), 3531-3540.
- Kelley, E. W., Norman, S. G., & Scheerer, J. R. (2017). Synthesis of monoalkylidene diketopiperazines and application to the synthesis of baretin. *Organic & biomolecular chemistry*, 15(40), 8634-8640. doi: 10.1039/C7OB02297B
- Maksumov, I. S., Ismailova, L. I., & Godjaev, N. M. (1983). The program for semiempirical calculation of conformations of the molecular complexes. *J. Struc. Chem.(in Russian)*, 24, 147.
- Mendham, A. P., Dines, T. J., Snowden, M. J., Chowdhry, B. Z., & Withnall, R. (2009). Vibrational spectroscopy and DFT calculations of di-amino acid cyclic peptides. Part I: cyclo (Gly-Gly), cyclo (L-Ala-L-Ala) and cyclo (L-Ala-Gly) in the solid state and in aqueous solution. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(11), 1478-1497.
- Mills, I., Cvitas, T., Homann, K., Kallay, N., & Kuchitsu, K. (1988). IUPAC-IUB Quantity. Units and Symbols in Physical Chemistry. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications.
- Popov, E. M. (1985). An approach to the problem of the structuro-functional organization of natural peptides. *Molekuliarnaia biologiya*, 19(4), 1107-1138.
- Popov, E. M. (1979). Quantitative approach to conformations of proteins. *International Journal of Quantum Chemistry*, 16(4), 707-737. doi:10.1002/qua.560160403
- Rahman, A. (2019). Studies in Natural Products Chemistry. Amsterdam: Elsevier.
- Sun, M., Chen, X., Li, W., Lu, C., & Shen, Y. (2017). New diketopiperazine derivatives with cytotoxicity from *Nocardia* sp. YIM M13066. *The Journal of antibiotics*, 70(6), 795-797. doi: 10.1038/ja.2017.46
- Tsuruoka, N., Beppu, Y., Koda, H., Doe, N., Watanabe, H., & Abe, K. (2012). A DKP cyclo (L-Phe-L-Phe) found in chicken essence is a dual inhibitor of the serotonin transporter and acetylcholinesterase. *PLoS One*, 7(11), e50824. doi: 10.1371/journal.pone.0050824
- Walchshofer, N., Sarciron, M. E., Garnier, F., Delatour, P., Petavy, A. F., & Paris, J. (1997). Anthelmintic activity of 3, 6-dibenzyl-2, 5-dioxopiperazine, cyclo (L-Phe-L-Phe). *Amino Acids*, 12(1), 41-47. doi: 10.1007/BF01373425
- Zhang, D., & Wang, W. (2018). A facile synthesis of cysteine-based diketopiperazine from thiol-protected precursor. *Royal Society open science*, 5(6), 180272. doi: 10.1098/rsos.180272