

УДК 547.86

КИНЕТИКА ЦИКЛИЗАЦИИ ДИПЕПТИДА ГЛИЦИЛ-ГЛИЦИН В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ

© 2022 г. Р. А. Ларионов^{а, *}, Ш. Р. Ахметшин^а, А. В. Герасимов^а, А. С. Морозова^б,
С. А. Зиганшина^б, Х. Р. Хаяров^а, В. В. Горбачук^а, М. А. Зиганшин^а

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова,
Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^б Казанский физико-технический институт им. Е. К. Завойского – обособленное структурное подразделение
Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН»,
Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 10/7

*e-mail: radik.larionov@gmail.com

Поступила в редакцию 27.04.2022 г.

После доработки 10.05.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

Проведено изучение реакции циклизации дипептида глицил-глицин в твердой фазе при нагревании с образованием 2,5-дикетопиперазина и определен ее температурный диапазон. Продемонстрирована возможность применения подходов изоконверсионной кинетики для определения кинетических параметров реакции, включая энергию активации и множитель Аррениуса. Установлено, что наилучшим кинетическим уравнением, описывающим процесс твердофазной циклизации глицил-глицина, является уравнение реакции с автокатализом. Методом атомно-силовой микроскопии изучена самосборка глицил-глицина и цикло(глицил-глицила) из раствора в гексафторизопропанол на поверхности высокоориентированного пиролитического графита.

Ключевые слова: глицил-глицин, 2,5-дикетопиперазин, твердофазная циклизация, кинетика реакции, самосборка дипептидов

DOI: 10.31857/S051474922208002X, **EDN:** DAOWCC

ВВЕДЕНИЕ

Циклические дипептиды, также известные как 2,5-дикетопиперазины (ДКП) и ангидриды дипептидов, в настоящее время являются объектами интенсивного исследования в литературе [1]. Эти соединения обладают широким спектром биологической активности [2], могут быть использованы в качестве противораковых [3], противогрибковых [4], противомикробных [5], антибактериальных [6] и противовирусных [7] препаратов. ДКП проявляют противодиабетическую [8] и нейропротекторную активность [9], а также способны переносить биологически активные молекулы через гематоэнцефалический барьер [10].

Помимо отдельных молекул ДКП, большой интерес представляют материалы, полученные в результате их самосборки [11]. Такие материалы могут быть использованы при разработке биосовместимых наногенераторов, способных осуществлять биомеханический сбор энергии [12, 13], фоточувствительных самовосстанавливающихся гидрогелей, которые могут высвобождать лекарственные препараты или ДНК под действием света [14]. Агрегаты на основе ДКП могут быть использованы в химиотерапии рака [15].

В связи с тем, что циклические дипептиды имеют огромный потенциал применения в различных областях, активно разрабатываются методы их получения. Известно, что эти соединения могут быть

выделены из тканей кожи [16], бактерий [17] и губок [18]. Наиболее распространенными методами получения циклических дипептидов являются их синтез в растворах из различных прекурсоров [19], циклизация линейных дипептидов в водном растворе под действием микроволнового излучения [20] и синтез на поверхности твердой фазы (резины) [21]. Недостатками перечисленных методов, как правило, являются сложные многостадийные процессы, необходимость в применении растворителей и защитных групп, возможная рацемизация продуктов реакции, необходимость очистки конечного продукта. Вместе с тем существует альтернативный способ получения ДКП – внутримолекулярная циклизация дипептидов в твердой фазе при нагревании [22–24]. Данный метод позволяет получать циклические дипептиды в одну стадию без образования побочных продуктов [22, 25, 26, 27].

В результате проведенных в литературе исследований были определены некоторые специфические особенности твердофазной циклизации дипептидов. Установлено, что гидрофильные фрагменты в боковых заместителях линейных дипептидов препятствуют их циклизации [28], а уменьшение размера заместителя в боковой цепи приводит к увеличению температуры начала реакции [26], циклизация дипептидов в твердой фазе хорошо описывается кинетическими моделями, соответствующих реакциям с автокатализом [22, 25, 26]. Тем не менее, из-за ряда факторов этот тип реакций к настоящему времени остается мало изученным. Так, при нагревании порошков дипептидов их циклизация может сопровождаться термической деструкцией [23, 29], сублимацией [30] или испарением воды [26]. Такие процессы затрудняют изучение реакций циклизации и определение их кинетических параметров.

Исследование термических свойств линейных дипептидов в твердом состоянии при нагревании позволит установить влияние их химической структуры на кинетику циклизации, а также продвинуться в разработке эффективных и дешевых способов получения циклических дипептидов.

В настоящей работе впервые проведено исследование процесса твердофазной циклизации дипептида глицил-глицина (GlyGly) в рамках неизотермической кинетики. Ранее для этого дипептида

было установлено, что при нагревании его порошка выше температуры 219°C [23] или 230°C [29] образуется циклический дипептид, энтальпия реакции циклизации составляет 63.7 кДж/моль [23]. В ходе настоящего исследования методами неизотермической кинетики были определены кинетические параметры процесса циклизации GlyGly, установлена кинетическая модель, описывающая эту реакцию. Образование *цикло*GlyGly было подтверждено методом ЯМР ¹H и ¹³C. Самосборка линейного и циклического дипептида из раствора на твердой подложке была изучена с помощью атомно-силовой микроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Термический анализ. Термические свойства порошка GlyGly в температурном диапазоне от 30°C до 300°C были изучены совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом газообразных продуктов (ТГ/ДСК/МС) (рис. 1). Обнаружено, что при температурах выше 228°C на ТГ кривой присутствует ступень потери массы. На масс-спектрометрических кривых присутствуют сигналы, соответствующие воде (m/z 17.18) и оксиду углерода (IV) (m/z 44). В диапазоне температур 228–266°C, соответствующем наблюдаемым масс-спектрометрическим сигналам, образец теряет 18.3% от исходной массы. Согласно данным работы [23] потеря массы обусловлена реакцией циклизации линейного дипептида и его частичной термической деструкцией. При этом потеря массы образца, связанная с циклизацией GlyGly, составляет 13.6%.

Эндотермический эффект, наблюдаемый на кривой ДСК выше температуры 228°C и соответствующий процессам циклизации и деструкции дипептида, равен 462 Дж/г, что хорошо согласуется с ранее определенным значением 482 Дж/г [23]. Нагрев дипептида выше 266°C приводит к дальнейшей потере массы, связанной с сублимацией продуктов реакции [23]. В результате нагрева до 300°C образец чернеет.

Отметим, что лиофилизированный образец *цикло*GlyGly стабилен до температуры 295°C (рис. 2), что может быть следствием формирования межмолекулярных водородных связей в про-

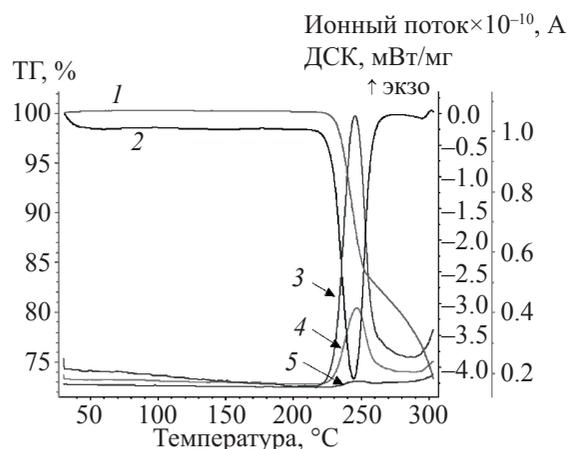


Рис. 1. Данные ТГ/ДСК/МС анализа образца GlyGly: 1 – термогравиметрическая кривая, 2 – ДСК кривая, 3, 4, 5 – масс-спектрометрические кривые с m/z 18 (H_2O), 17 (H_2O) и 44 (CO_2), соответственно. Скорость нагрева 10 К/мин

цессе самоорганизации дипептида в растворе, используемом для лиофильной сушки.

Данные ЯМР-спектроскопии. Продукт реакции, образующийся в ходе нагрева порошка GlyGly до 300°C, и коммерчески доступный *цикло*GlyGly были охарактеризованы методом ЯМР ^1H и ^{13}C . Согласно полученным данным спектры изученных дипептидов идентичны: ^1H , δ 3.70 (с, 4H), δ 8.02 (с, 2H); ^{13}C , δ 44.4, 166.3. Таким образом, было подтверждено образование *цикло*GlyGly в ходе реакции, отсутствие других пиков в спектре образца после нагревания свидетельствует о нерастворимости побочных продуктов реакции в используемом растворителе.

Кинетический анализ твердофазной реакции циклизации. В настоящей работе была проведена оценка эффективных кинетических параметров реакции циклизации дипептида GlyGly в твердой фазе (схема 1).

Данные для кинетического анализа были получены из ТГ кривых, измеренных при различных

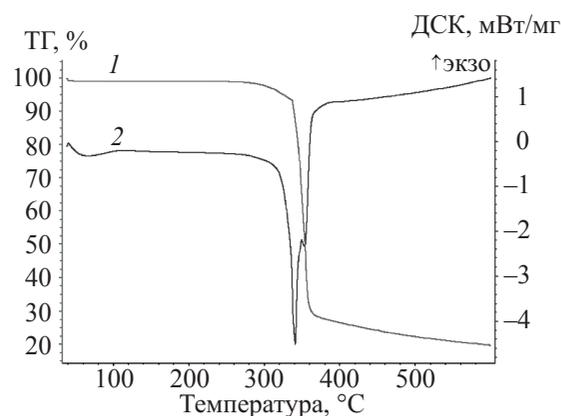
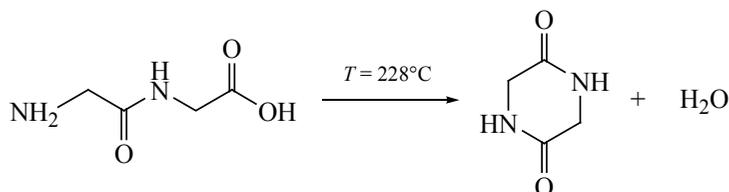


Рис. 2. Данные ТГ/ДСК анализа лиофилизированного образца *цикло*GlyGly: 1 – термогравиметрическая кривая, 2 – ДСК кривая. Скорость нагрева 10 К/мин

скоростях нагрева: 2, 5, 10 и 15 К/мин. Расчеты энергий активации проводились для выбранных температурных интервалов: от 193.0°C до 244.9°C при скорости нагрева 2 К/мин, от 205.5°C до 256.4°C при скорости нагрева 5 К/мин, от 210.1°C. С до 266.4°C при скорости нагрева 10 К/мин и от 217.0°C до 269.2°C при скорости нагрева 15 К/мин (рис. 3). Следует отметить, что изменение массы связано с уходом воды, образующейся в ходе циклизации дипептида, и летучих продуктов его термической деструкции [23].

Результаты кинетического анализа реакции циклизации GlyGly, выполненные с использованием модельнезависимых методов Фридмана и Озавы–Флинн–Уолла, показаны на рис. 4. Следует отметить, что больший наклон экспериментальных данных по сравнению с линиями изоконверсии в начале реакции (рис. 4, а), свидетельствует об автокаталитическом процессе. Аналогичные выводы ранее были сделаны при изучении твердофазных реакций циклизации дипептидов LeuLeu [22, 27] и IleAla [26]. Изменение энергии активации и константы Аррениуса с изменением степени конверсии (рис. 4, б), свидетельствует о сложном

Схема 1



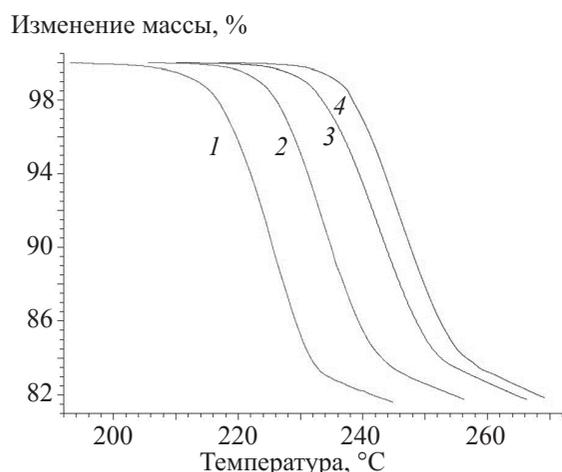


Рис. 3. Кривые ТГ образца GlyGly в области реакции циклизации, полученные при скоростях нагрева: 1 – 2 К/мин, 2 – 5 К/мин, 3 – 10 К/мин, 4 – 15 К/мин

механизме процесса, что согласуется с результатами работы [23].

Согласно проведенным расчетам лучшей кинетической моделью описывающей процесс циклизации GlyGly в твердой фазе является модель Вна. В классической кинетике данная модель применяется для описания автокаталитических процессов цепного разветвленного зародышеобразования. Уравнение Вна:

$$\frac{dx}{dt} = A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) C_0^n C_f^m,$$

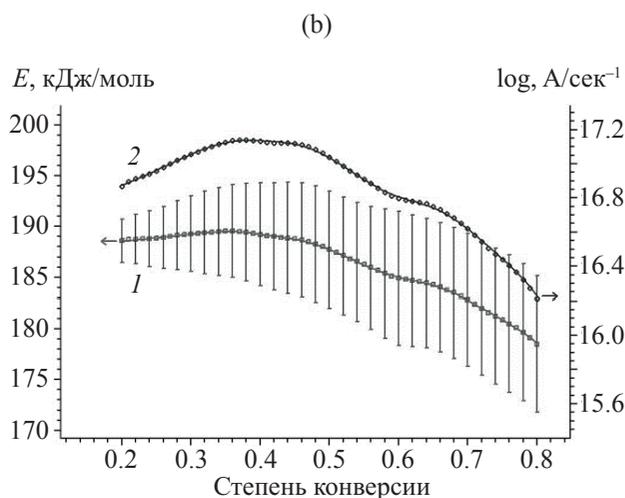
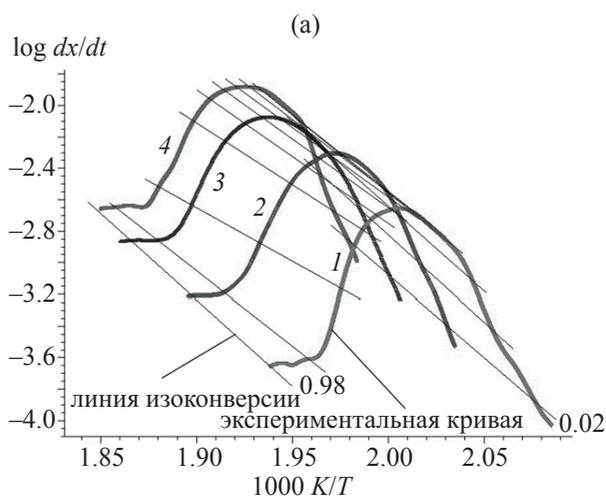


Рис. 4. (а) – Результаты модельнезависимого метода Фридмана: зависимость скорости конверсии от обратной температуры (экспериментальные кривые получены при скоростях нагрева 1 – 2 К/мин, 2 – 5 К/мин, 3 – 10 К/мин, 4 – 15 К/мин); (б) – результаты модельнезависимого метода Озавы–Флинн–Уолла: зависимость энергии активации 1 циклизации GlyGly и логарифма константы Аррениуса 2 от степени конверсии

где dx/dt – скорость реакции, A – константа Аррениуса, E_a – энергия активации, R – универсальная газовая постоянная, T – температура, C_0 – концентрация реагента, C_f – концентрация продукта, n – порядок реакции, m – показатель степени.

На рис. 5 представлена корреляция экспериментальных данных, полученных методом термogravиметрии, и теоретических кривых, рассчитанных по уравнению Вна. Полученные результаты свидетельствуют о хорошем соответствии кинетической модели реакции с автокатализом и экспериментальных данных.

Эффективные кинетические параметры реакции циклизации дипептида GlyGly в твердой фазе, рассчитанные в рамках безмодельных методов и модели Вна, включая энергию активации E_a и константу Аррениуса $\log A$, приведены в таблице.

Полученные результаты кинетического анализа свидетельствуют о хорошем соответствии значений кинетических параметров, полученных при использовании модельнезависимых и модельных методов, что позволяет использовать их при оптимизации метода синтеза циклоGlyGly в твердой фазе.

Соотношение энергий активации прямой и обратной реакций. Оцененная в настоящей работе эффективная величина энергии активации реакции E_a циклизации GlyGly в твердой фазе, позво-

ляет рассчитать эффективную энергию активации обратной реакции E_a' (рис. 6), согласно следующему уравнению:

$$E_a' = E_a - \Delta H,$$

где величина энтальпии реакции циклизации в твердой фазе ΔH согласно работе [23] оценивается как 63.7 кДж/моль. Таким образом, величина $E_a' \approx 185 - 64 = 121$ кДж/моль.

Можно предположить, что относительно низкое значение энергии активации реакции гидролиза *цикло*GlyGly может стать причиной низкой кинетической стабильности этого дипептида. Этот факт следует учитывать при использовании *цикло*GlyGly в качестве реагента в жидкофазных реакциях или строительных блоков при получении супрамолекулярных структур в растворах.

Самосборка линейного и циклического дипептидов по данным АСМ. Методом атомно-силовой микроскопии была изучена самосборка дипептидов GlyGly и *цикло*GlyGly из их растворов в гексафторизопропанол на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (ВОПГ) (рис. 7).

Было установлено, что линейный дипептид образует гладкую аморфную пленку (рис. 7, а). Ранее аналогичные результаты были получены при изучении самосборки GlyGly из раствора вода/метанол на поверхности ВОПГ [31]. В результате самосборки циклического дипептида на поверхности пленки сформировались пластинчатые структуры длиной 200–800 нм и шириной 90–110 нм. Следует отметить, что подобные структуры являются весьма характерными для циклических дипептидов при их самосборке в растворах и твердой фазе [22, 26]. Основной движущей силой этого процесса считается образование водородных связей – до четырех на каждую молекулу [22]. Данный факт хорошо согласуется с повышенной термической стабильностью *цикло*GlyGly, полу-

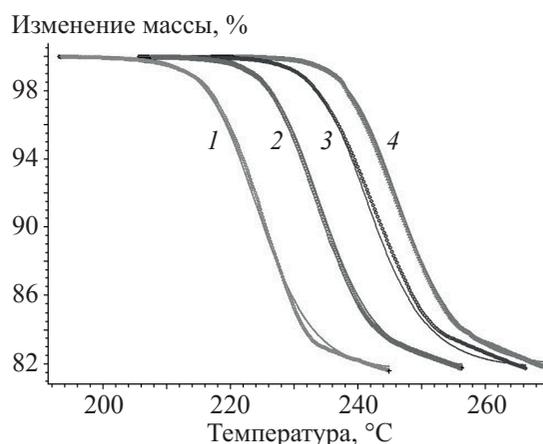


Рис. 5. Корреляция между экспериментальными ТГ кривыми и кривыми, рассчитанными по уравнению Вна. Скорости нагрева 1 – 2 К/мин, 2 – 5 К/мин, 3 – 10 К/мин, 4 – 15 К/мин

ченного в результате лиофилизации (рис. 2), по сравнению с *цикло*GlyGly, синтезированного в твердой фазе (рис. 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дипептид глицил-глицин (Chem-Impex Int'l, Inc, Lot: N7421606), *цикло*(глицил-глицил) (Acros Organics, Lot: A0295611) и DMSO- d_6 (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Lot: PR-26585/06125DM1) были использованы без дополнительной очистки.

Термический анализ. Совмещенный метод термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с масс-спектрометрическим (МС) анализом выделяющегося газа проводили с использованием термоанализатора STA 449 C Jupiter (Netzsch) в сочетании с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403C Aeolos (Netzsch). Анализ проводился в алюминиевом тигле (40 мкл) с крышкой, имеющей три отверстия диаметром по 0.5 мм, при постоянных скоростях нагрева 2, 5, 10, 15 К/мин в динамической атмосфере аргона при скорости потока 75 мл/мин в диапазоне температур 30–300°C. Перед проведением

Кинетические параметры твердофазной реакции циклизации GlyGly в диапазоне степени конверсии 0.2–0.8

Метод Фридмана		Метод Озавы–Флинн–Уолла		Модель Вна	
E_a , кДж/моль	$\log A$	E_a , кДж/моль	$\log A$	E_a , кДж/моль	$\log A$
150–190	13.5–17.5	179–189	16.2–17.2	185	17

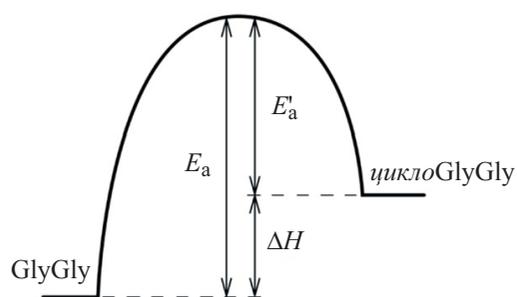


Рис. 6. Энергетический профиль прямой и обратной реакции

измерений была получена базовая линия для каждого набора условий измерения. Все вычисления потери массы, температур и энтальпий были выполнены при помощи программного обеспечения Netzsch Proteus Thermal Analysis 5.2.1. Ошибка определения температуры не превышала 0.1 К.

^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 400 (Германия). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 25°C). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.6 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 25°C). Использовали растворы *цикло*(GlyGly) и продуктов нагревания линейного GlyGly с концентрацией 6 мг/мл.

Кинетический анализ циклизации GlyGly. В соответствии с рекомендациями Международной конфедерации термического анализа и калориметрии (ИСТАС), требующие использования как ми-

нимум двух различных кинетических методов расчета [32, 33], были использованы два «безмодельных» метода: Озавы–Флинн–Уолла и Фридмана [34–38]. Тот же набор экспериментальных данных использовался в дальнейшем для поиска топохимического уравнения, как описано ранее [25, 38]. Для кинетического анализа были использованы данные ТГ, измеренные при различных скоростях нагрева: 2, 5, 10 и 15 К/мин. Расчеты всех кинетических параметров и статистическую оценку результатов проводили с помощью программного обеспечения NETZSCH Thermokinetics 3.1.

Методика получения изображений с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ). Для получения пленок дипептидов на поверхность предварительно очищенного высокоориентированного пиролитического графита наносили 2 мкл свежеприготовленного раствора дипептида в гексафторизопропанол с концентрацией 1 мг/мл. После испарения растворителя поверхность пленки дополнительно осушалась потоком теплого воздуха ($\sim 45^\circ\text{C}$) в течение 2 мин.

Морфология поверхности пленок дипептидов исследовалась методом атомно-силовой микроскопии. Изображения АСМ регистрировались с помощью атомно-силового микроскопа Solver P47 Pro (НТ-МДТ, Россия). Измерения проводились на воздухе в полуконтактном режиме с частотой

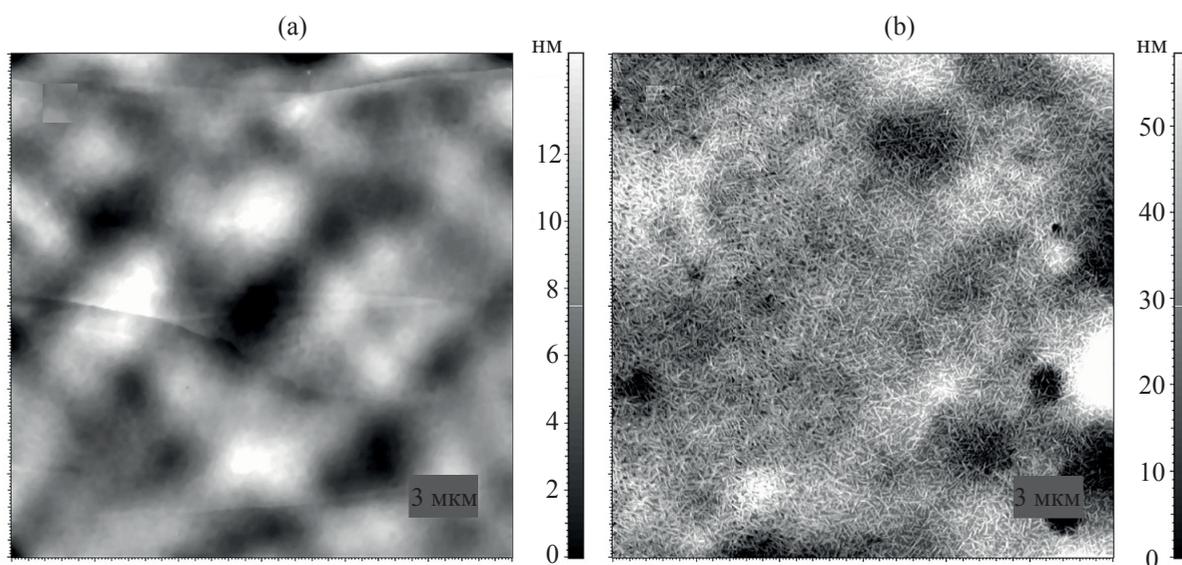


Рис. 7. АСМ изображения пленок (а) – GlyGly и (б) – *цикло*GlyGly, полученных из растворов дипептидов в гексафторизопропанол на поверхности ВОПГ

от 114 до 259 кГц и разрешением 512 точек на линию.

Использовались стандартные кремниевые кантилеверы NSG-11 (НТ-МДТ, Россия). Для управления микроскопом использовалось программное обеспечение Nova (НТ-МДТ, Россия). Все изображения АСМ были получены при комнатной температуре. Температуру контролировали внешним термометром. Перед визуализацией микроскоп подвергали термическому уравниванию не менее 1 ч. Изображения обрабатывали и анализировали с помощью программы Image Analysis (НТ-МДТ, Россия). Все изображения представлены в виде необработанных данных, за исключением 1D и/или 2D коррекции. Погрешность определения составляет 5% по латеральному размеру и менее 1 нм по высоте. Измерения начинались через 15–20 мин после установки образцов в измерительную камеру. Время измерения образца варьировалось от 1 до 3 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено кинетическое исследование реакции циклизации дипептида глицил-глицина в твердой фазе при нагревании. Продемонстрированы возможности методов неизотермической кинетики для изучения твердофазных реакций. Определены температурные интервалы стабильности линейного и циклического дипептидов. Показано, что циклический дипептид обладает более высокой термической стабильностью по сравнению с линейным аналогом. Сделано предположение, что причиной повышенной термостабильности могут быть межмолекулярные водородные связи, формирующиеся между молекулами *цикло*(глицил-глицила) в результате его самоорганизации. Впервые оценены эффективные кинетические параметры твердофазной циклизации GlyGly: энергия активации E_a 185 кДж/моль и логарифм константы Аррениуса $\log A$ 17. Дана оценка энергии активации обратной реакции: гидролиза *цикло*(глицил-глицила) в твердой фазе. Показано, что линейный дипептид в результате самоорганизации из раствора в гексафторизопропанол образует аморфную пленку, в то время как *цикло*(глицил-глицил) формирует пластинчатые структуры. Полученные результаты будут полезны при разработке дешевых и эффективных методов

синтеза производных 2,5-дикетопиперазинов, обладающих практически полезными свойствами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ларионов Радик Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8015-6520>

Ахметшин Шамиль Рамилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-0120>

Герасимов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-9724>

Морозова Анна Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9274-7958>

Зиганшина Суфия Асхатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-2297>

Хаяров Хасан Рафаелевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2913-5120>

Горбачук Валерий Виленович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2066>

Зиганшин Марат Ахмедович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-6774>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao K., Xing R., Yan X. *Peptide Sci.* **2021**, *113*, e24202. doi 10.1002/pep2.24202
2. Ortiz A., Sansinenea E. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 2773–2780. doi 10.2174/0929867324666170623092818
3. Farhadian S., Shareghi B., Tirgiri F., Reisi S., Dehkor-di N.G., Momeni L., Heidari E. *J. Mol. Liq.* **2019**, *294*, 1–13. doi 10.1016/j.molliq.2019.111585
4. Musetti R., Polizzotto R., Vecchione A., Borselli S., Zulini L., D'Ambrosio M., Toppi L.S., Pertot I. *Micron.* **2007**, *38*, 643–650. doi 10.1016/j.micron.2006.09.001
5. Kwak M.-K., Liu R., Kang S.-O. *Food Control.* **2018**, *85*, 223–234. doi 10.1016/j.foodcont.2017.10.001
6. Wattana-Amorn P., Charoenwongsa W., Williams C., Crump M.P., Apichaisataienchote B. *Nat.*

- Prod. Res.* **2016**, *30*, 1980–1983. doi 10.1080/14786419.2015.1095747
7. Tomassini J.E., Davies M.E., Hastings J.C., Lingham R., Mojena M., Raghoobar S.L., Singh S.B., Tkacz J.S., Goetz M.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1189–1193. doi 10.1128/AAC.40.5.1189
 8. Lozano-González M., Ovalle-Magallanes B., Rangel-Grimaldo M., De La Torre-Zavala S., Noriega L.G., Tovar-Palacio C., Tovar A.R., Mata R. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 7756–7762. doi 10.1039/C9NJ00645A
 9. Turkez H., Cacciatore I., Arslan M.E., Fornasari E., Marinelli L., Di Stefano A., Mardinoglu A. *Biomolecules.* **2020**, *10*, 737. doi 10.3390/biom10050737
 10. Mishra A.K., Choi J., Choi S.-J., Baek K.-H. *Molecules.* **2017**, *22*, 1796. doi 10.3390/molecules22101796
 11. Manchineella S., Govindaraju T. *ChemPlusChem.* **2017**, *82*, 88–106. doi 10.1002/cplu.201600450
 12. Tao K., Xue B., Li Q., Hu W., Shimon L.J.W., Makam P., Si M., Yan X., Zhang M., Cao Y., Yang R., Li J., Gazit E. *Mater. Today.* **2019**, *30*, 10–16. doi 10.1016/j.mattod.2019.04.002
 13. Wang Y.-M., Zeng Q., He L., Yin P., Sun Y., Hu W., Yang R. *iScience.* **2021**, *24*, 102274. doi 10.1016/j.isci.2021.102274
 14. Pianowski Z.L., Karcher J., Schneider K. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3143–314. doi 10.1039/c5cc09633b
 15. Yang M., Yuan C., Shen G., Chang R., Xing R., Yan X. *J. Coll. Interface Sci.* **2019**, *557*, 458–464. doi 10.1016/j.jcis.2019.09.049
 16. Ienaga K., Nakamura K., Goto T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1285–1286. doi 10.1016/S0040-4039(00)95347-4
 17. De Rosa S., Mitova M., Tommonaro M. *Biomol. Eng.* **2003**, *20*, 311–316. doi 10.1016/S1389-0344(03)00038-8
 18. Adamczeski M., Reed A.R., Crews P. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 201–208. doi 10.1021/np50116a007
 19. Rhoden C.R., Rivera D.G., Kreye O., Bauer A. K., Westermann B., Wessjohann L.A. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1078–1082. doi 10.1021/cc900106u
 20. Kurbasic M., Semeraro S., Garcia A.M., Kralj S., Parisi E., Deganutti C., De Zorzi R., Marchesan S. *Synthesis.* **2019**, *51*, 2839–2844. doi 10.1055/s-0037-1612376
 21. Borthwick D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716. doi 10.1021/cr200398y
 22. Ziganshin M.A., Safiullina A.S., Gerasimov A.V., Ziganshina S.A., Klimovitskii A.E., Khayarov K.R., Gorbachuk V.V. *J Phys Chem B.* **2017**, *121*, 8603–8610. doi 10.1021/acs.jpbc.7b06759
 23. Smith J., Ali F.I., Soldatov D.V. *CrstEngComm.* **2014**, *16*, 7196–7208. doi 10.1039/c4ce00630e
 24. Pérez-Mellor A., Le Barbu-Debus K., Zehnacker A. *Chirality.* **2020**, *32*, 693–703. doi 10.1002/chir.23195
 25. Ziganshin M.A., Gerasimov A.V., Ziganshina S.A., Gubina N.S., Abdullina G.R., Klimovitskii A.E. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2016**, *125*, 905–912. doi 10.1007/s10973-016-5458-y
 26. Ziganshin M.A., Larionov R.A., Gerasimov A.V., Ziganshina S.A., Klimovitskii A.E., Khayarov K.R., Mukhametzhanov T.A., Gorbachuk V.V. *J. Pept. Sci.* **2019**, *25*, e3177. doi 10.1002/psc.3177
 27. Safiullina A.S., Buzyurov A.V., Ziganshina S.A., Gerasimov A.V., Schick C., Gorbachuk V.V., Ziganshin M.A. *Thermochim. Acta.* **2020**, *692*, 178748. doi 10.1016/j.tca.2020.178748
 28. Hendricker A.D., Voorhees K.J. *J. Anal. Appl. Pyrolysis.* **1996**, *36*, 51–70. doi 10.1016/0165-2370(95)00920-5
 29. Ziganshin M.A., Ziganshina S.A., Gubina N.S., Gerasimov A.V., Gorbachuk V.V., Bukharaev A.A. *Orient J. Chem.* **2015**, *31*, 1977–1984. doi 10.13005/ojc/31041
 30. Do H.T., Chua Y.Z., Habicht J., Klinksiek M., Hallermann M., Zaitsau D., Schick C., Held C. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 32722–32734. doi 10.1039/C9RA05730G
 31. Ziganshin M.A., Morozova A.S., Ziganshina S.A., Vorobev V.V., Suwińska K., Bukharaev A.A., Gorbachuk V.V. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2019**, *690*, 67–83.
 32. Vyazovkin S., Burnham A.K., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A., Popescu C., Sbirrazzuoli N. *Thermochim. Acta.* **2011**, *520*, 1–19. doi 10.1016/j.tca.2011.03.034
 33. Vyazovkin S., Chrissafis K., Di Lorenzo M.R., Koga N., Pijolat M., Roduit B., Sbirrazzuoli N., Suñol J.J. *Thermochim. Acta.* **2014**, *590*, 1–23. doi 10.1016/j.tca.2014.05.036
 34. Friedman H.L. *J. Polym. Sci. A.* **1964**, *6*, 183–195. doi 10.1002/polc.5070060121
 35. Ozawa T. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1881–1886. doi 10.1246/bcsj.38.1881
 36. Ozawa T. *Thermochim. Acta.* **1992**, *203*, 159–165. doi 10.1016/0040-6031(92)85192-X
 37. Flynn J.H., Wall L.A. *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1966**, *70*, 478–523. doi 10.6028/jres.070A.043
 38. Logvinenko V.A., Dybtsev D.N., Bolotov V.A., Fedin V.P. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2015**, *121*, 491–497. doi 10.1007/s10973-015-4430-6

Kinetics of Cyclization of Glycyl-Glycine Dipeptide in the Solid State

R. A. Larionov^{a, *}, Sh. R. Akhmetshin^a, A. V. Gerasimov^a, A. S. Morozova^b, S. A. Ziganshina^b,
Kh. R. Khayarov^a, V. V. Gorbachuk^a, and M. A. Ziganshin^a

^a Kazan (Volga Region) Federal University, A. M. Butlerov Institute of Chemistry,
ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Zavoisky Physical-Technical Institute of FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Sibirsky tract 10/7, Kazan, 420029 Russia

*e-mail: radik.larionov@gmail.com

Received April 27, 2022; revised May 10, 2022; accepted June 23, 2022

The cyclization of glycyl-glycine dipeptide in the solid state under heating with the formation of 2,5-diketopiperazine was studied and its temperature range was determined. The possibility of using the approaches of the isoconversion kinetics to determine the kinetic parameters of the reaction, including the activation energy and the Arrhenius constant, is demonstrated. The best kinetic equation describing the process of solid-state cyclization of glycyl-glycine is the equation for the reaction with autocatalysis. Self-assembly of glycyl-glycine and *cyclo*(glycyl-glycyl) from the solution in hexafluoroisopropanol on the surface of highly oriented pyrolytic graphite was studied by atomic force microscopy.

Keywords: glycyl-glycine, 2,5-diketopiperazine, solid state cyclization, reaction kinetics, self-assembly of dipeptides