

Báo cáo tổng kết

Đề tài ARC : CA.20.7A

Chủ nhiệm đề tài : TS. Bùi Thái Thanh Thư

1- HÌNH ẢNH CÁC PEPTIT

2-PHỔ ^1H - NMR, ^{13}C -NMR CỦA CÁC PEPTIT

3-HOẠT TÍNH KHÁNG SINH CỦA CÁC PEPTIT

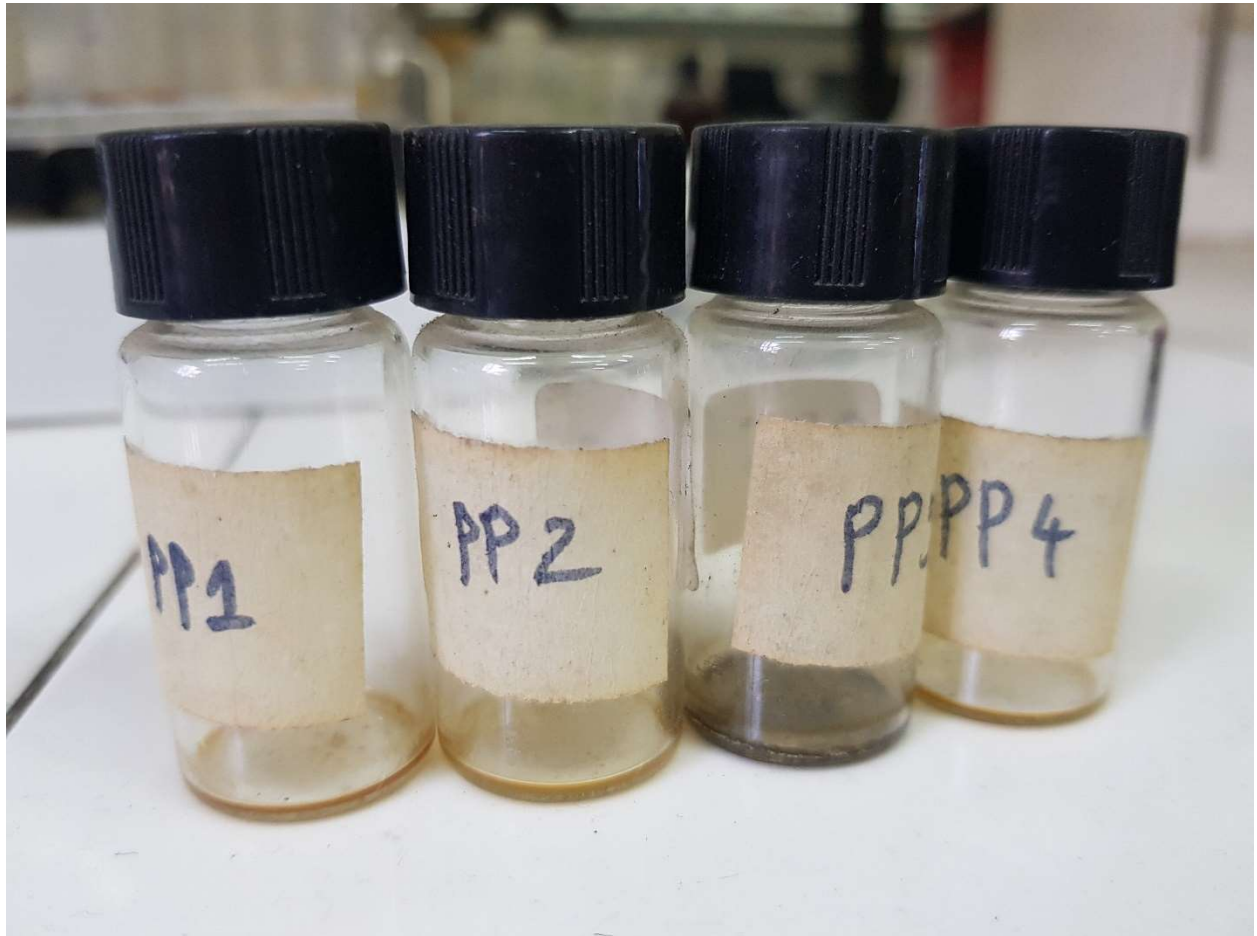
4-DỮ LIỆU CẤU TRÚC TINH THỂ

5-BẢNG DỮ LIỆU VÀ ĐÁNH GIÁ VỀ CÁC TƯƠNG TÁC

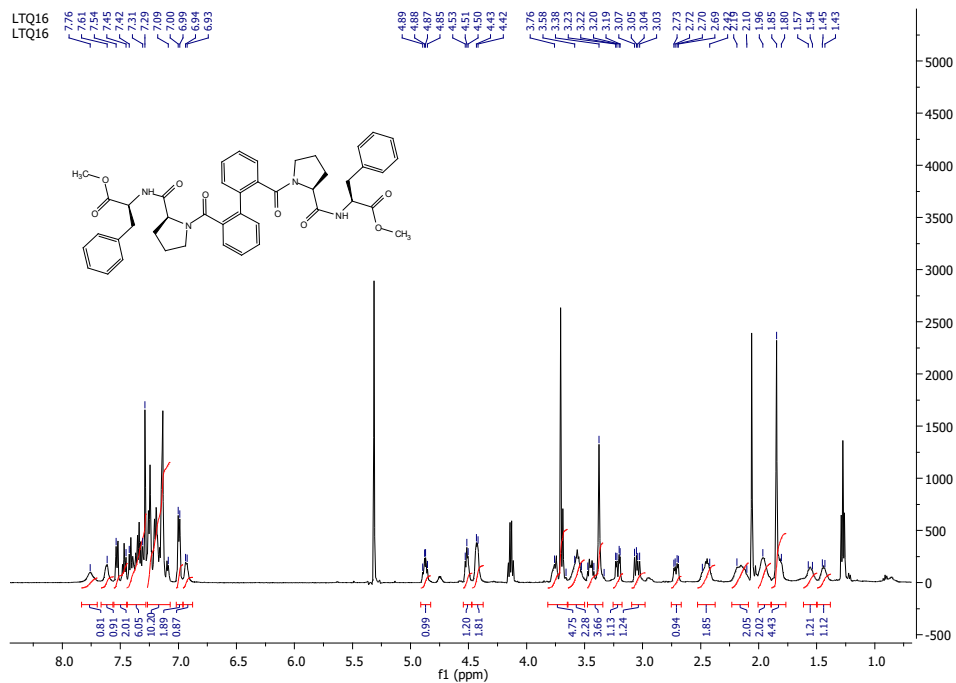
6-KẾT QUẢ CÔNG BỐ

7-KẾT QUẢ ĐÀO TẠO

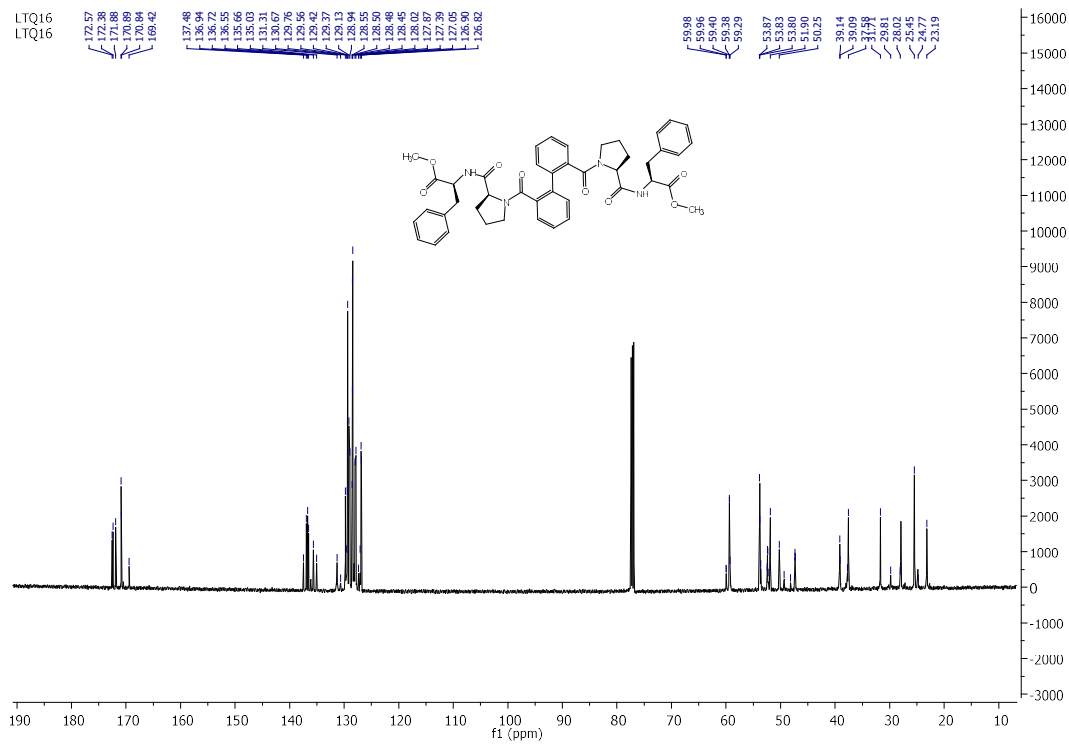
1- HÌNH ẢNH CÁC PEPTIT



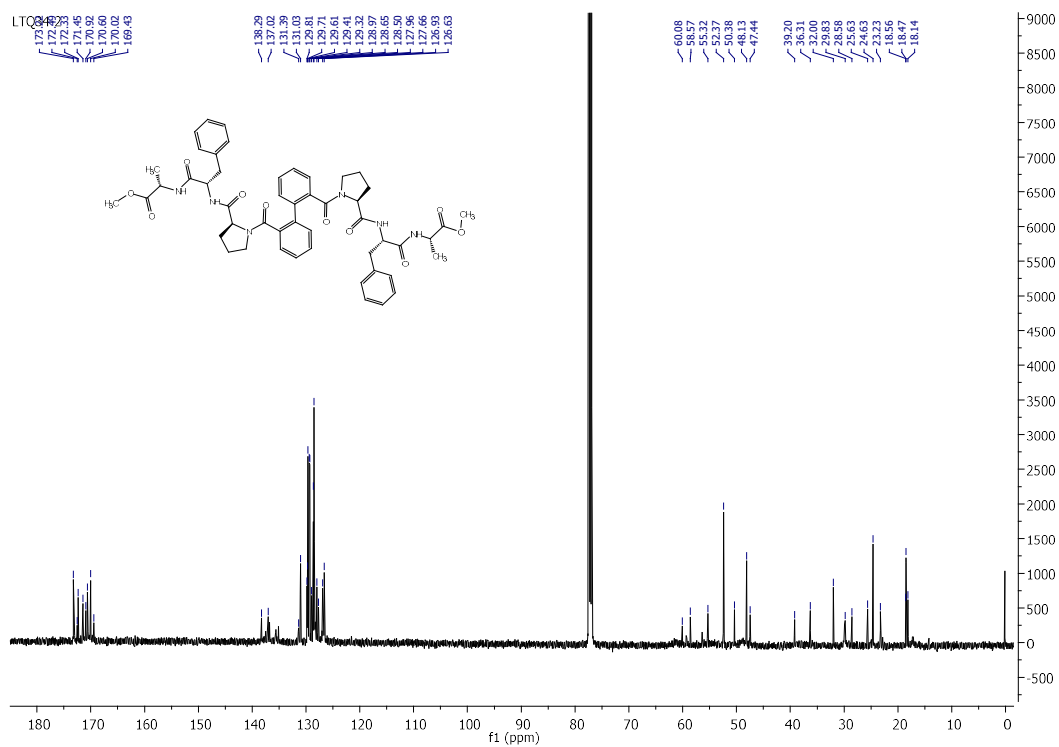
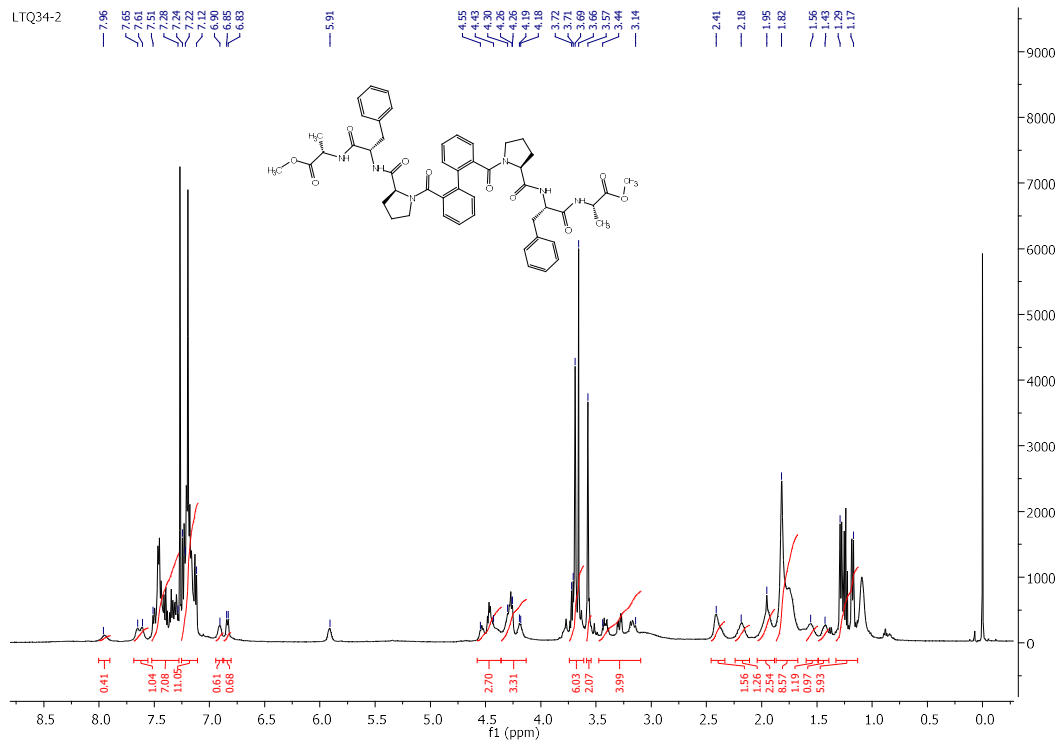
2-PHỔ 1H- NMR, 13C-NMR CỦA CÁC PEPTIT

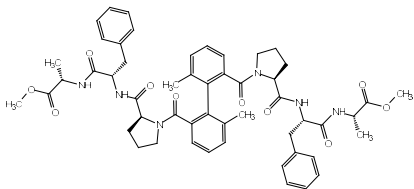


Phổ ¹HNMR của peptit 1

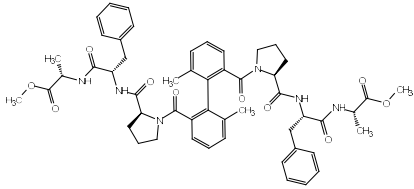


Phổ ¹³CNMR của peptit 1

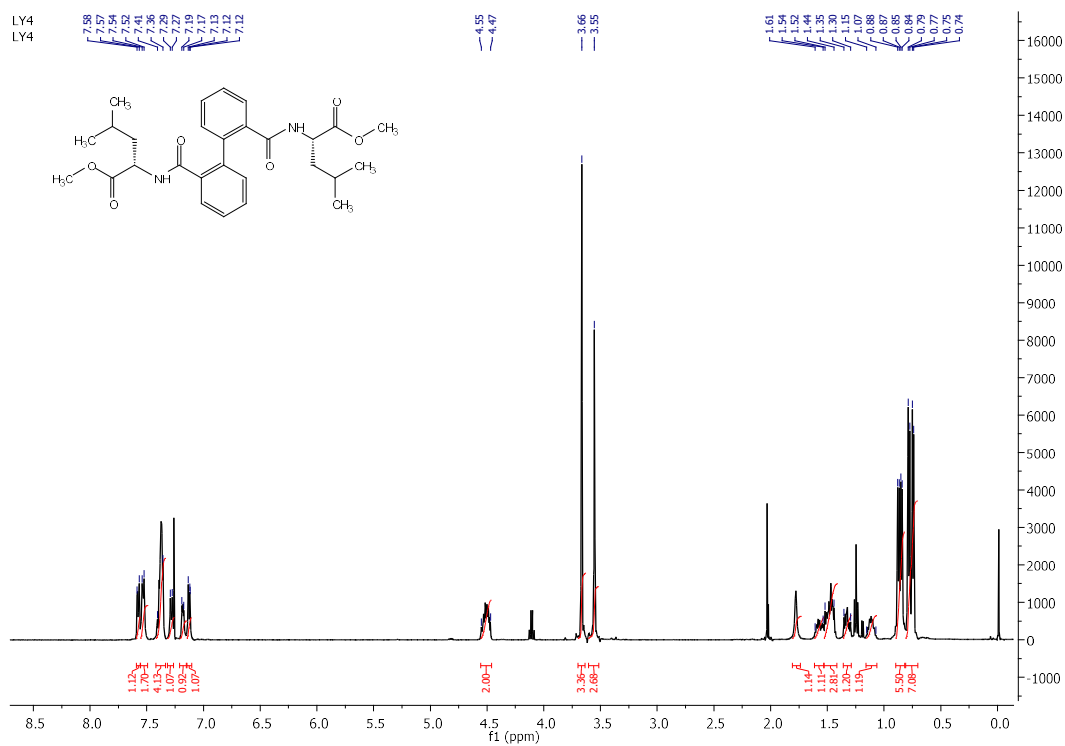




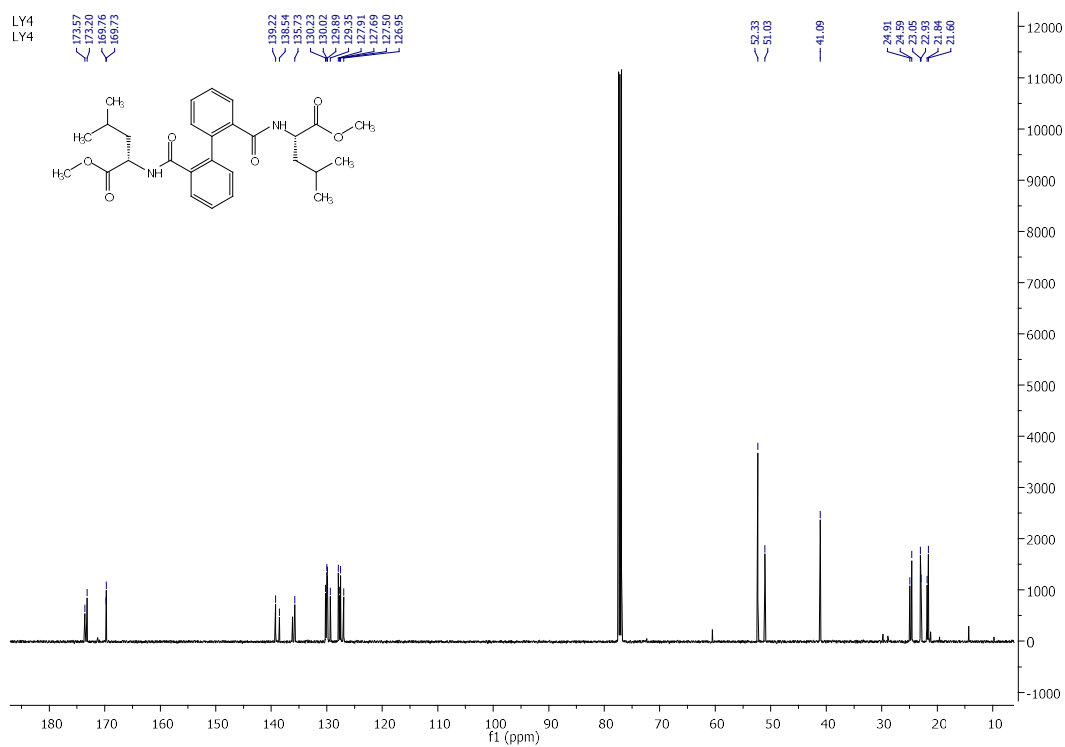
Phổ ^1H NMR của peptit peptit 3



Phổ ^{13}C NMR của peptit 3



Phổ ^1H NMR của peptit biphenyl 4

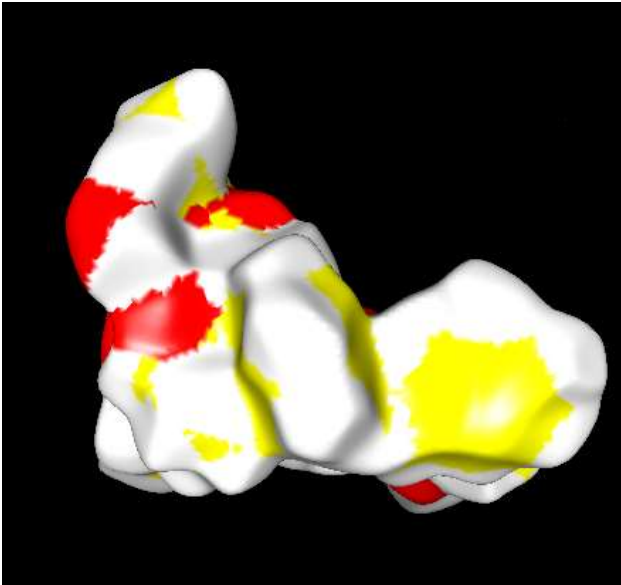


Phổ ^{13}C NMR của peptit 4

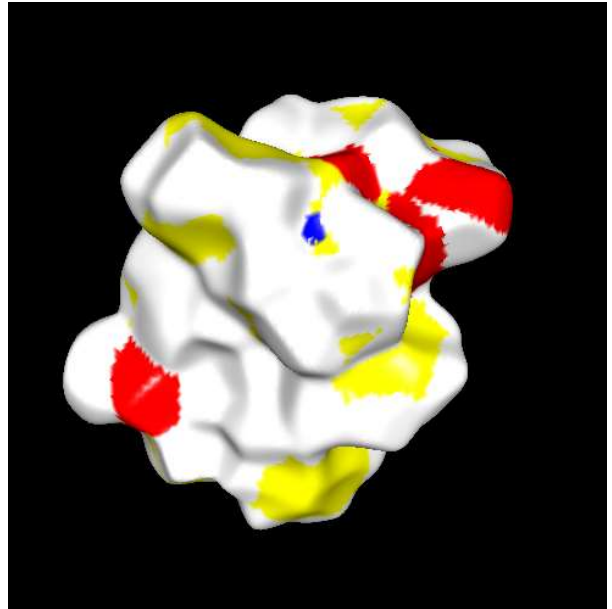
4. HOẠT TÍNH KHÁNG SINH CỦA CÁC PEPTIT

[illegible]

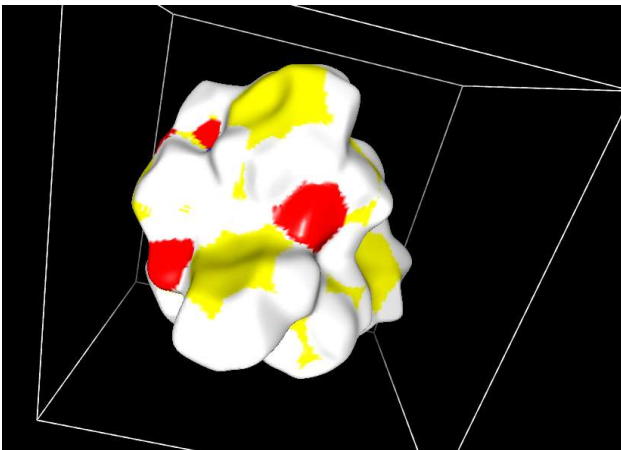
4-Bộ dữ liệu cấu trúc tinh thể



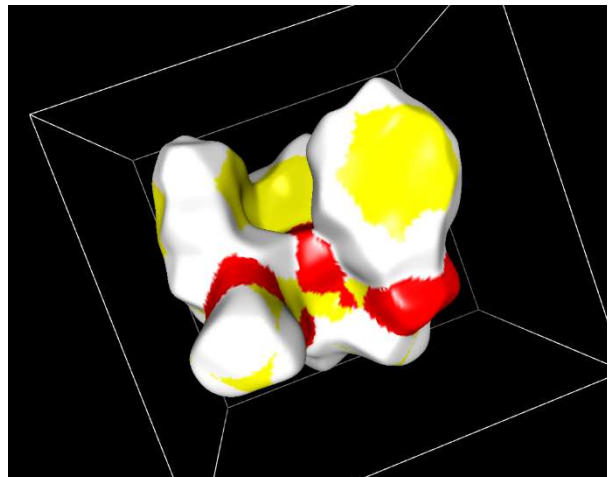
Peptit 1



Peptit 2



Peptit 3



Peptit 4

Hình: Hình ảnh điện tích của các phân tử Peptit

5- Bảng dữ liệu và đánh giá về các tương tác

Bảng 1 : Các tương tác trong cấu trúc tinh thể của Peptit 1

D – H ... A	D (D – H)	d (H...A)	d (D...A)	D – H...A
N ₂ – H ₂ ...O ₃ ⁱ	0.88	2.12	2.873(16)	143
N ₄ – H ₄ ...O ₂	0.88	2.03	2.887(16)	163
N ₄ – H ₄ ...N ₁	0.88	2.47	2.815(17)	104
C ₃₄ – H _{34A} ...O ₈ ⁱⁱ	0.99	2.58	3.21(2)	121
C ₃₅ – H _{35B} ...O ₈ ⁱⁱ	0.99	2.70	3.38(2)	126

Symmetry code : (i) $\frac{-1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, 1 - z$; (ii) $-1 + x, y, z$

Bảng 2 : Các tương tác trong cấu trúc tinh thể của Peptit 2

D – H ... A	d (D – H)	d (H...A)	d (D...A)	D – H...A
O ₁₁ – H _{11B} ...O ₁₀	0.869	2.15	2.899(6)	144
O ₁₁ – H _{11A} ...O ₇	0.872	2.03	2.803(6)	147
C ₂₉ – H ₂₉ ...O ₁₁ ⁱ	0.950	2.56	3.333(7)	139
N ₅ – H ₅ ...O ₅	0.880	2.04	2.891(4)	162
N ₂ – H ₂ ...O ₃ ⁱⁱ	0.879	2.12	2.867(4)	143
C ₆ – H _{6A} ...O ₂ ⁱⁱⁱ	1.000	2.67	3.648(5)	165
C ₄ – H _{4C} ...O ₄ ⁱⁱ	0.980	2.55	3.480(4)	159
C ₂₇ – H ₂₇ ...O ₉ ^{iv}	0.950	2.41	3.327(5)	162
C ₁ – H _{1B} ... O ₇ ^v	0.979	2.58	3.032(5)	108

$C_1 - H_{1C} \cdots O_7^v$	0.981	2.63	3.032(5)	105
-----------------------------	-------	------	----------	-----

Symmetry code : (i) $-x, \frac{1}{2} + y, \frac{3}{2} - z$; (ii) $\frac{-1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, 1 - z$; (iii) $\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, 1 - z$; (iv) $1 - x, \frac{1}{2} + y, \frac{3}{2} - z$; (v) $x, 1 + y, z$

Bảng 3: Các tương tác trong cấu trúc tinh thể của Peptit 3

D – H $\cdots$ A	D – H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D – H $\cdots$ A
$N_5 - H_5 \cdots O_5$	0.88	2.07	2.923(3)	162
$N_6 - H_6 \cdots O_6$	0.88	2.42	3.233(3)	154
$C_9 - H_9 \cdots O_{2B}$	0.95	2.35	3.270(18)	164
$C_{21} - H_2 \cdots O_3$	0.95	2.44	3.352(4)	161
$C_{35} - H_{35A} \cdots O_5$	0.99	2.51	3.171(4)	124
$C_{43} - H_{43} \cdots O_4$	0.95	2.59	3.443(4)	149
$N_1 - H_1 \cdots O_4^i$	0.88	2.01	2.865(3)	163
$C_{1B} - H_{1BB} \cdots O_{10}^{ii}$	0.98	2.46	2.913(16)	108
$C_{30} - H_{30} \cdots O_8^{iii}$	0.95	2.46	3.222(4)	137
$C_{35} - H_{35B} \cdots O_7^{iv}$	0.99	2.39	3.228(4)	142
$C_{52} - H_{52B} \cdots O_{10}^v$	0.98	2.60	3.559(5)	166
$O_{11} - H_{11A} \cdots O_8$	0.87	2.48	3.136(6)	133
$C_{13} - H_{13} \cdots O_{11}^{vi}$	0.95	2.52	3.155(7)	124

Symmetry code (i) $1/2 - x, 1/2 + y, 1 - z$; (ii) $1 - x, y, 1 - z$; (iii) $x, -1 + y, z$; (iv) $1/2 - x, -1/2 + y, -z$; (v) $1 - x, y, -z$; (vi) $1/2 - x, -1/2 + y, 1 - z$

Bảng 4 : Các tương tác trong cấu trúc tinh thể Peptit 4

D – H $\cdots$ A	d (D – H)	d (H $\cdots$ A)	d (D $\cdots$ A)	D – H $\cdots$ A
N ₂ – H ₂ $\cdots$ O ₁	0.86	2.00	2.857(6)	179
N ₁ – H ₁ $\cdots$ O ₄ ⁱ	0.86	2.02	2.870(6)	170
C ₃₄ – H _{34B} $\cdots$ O ₂ ⁱⁱ	0.96	2.71	3.387(2)	128

Symmetry code (i) $-x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$; (ii) $\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, -z$

6-Kết quả công bố

Synthesis and crystal structure of peptide dimethyl biphenyl hybrid $C_{52}H_{60}N_6O_{10} \cdot 0.25H_2O$

Xuan Tu Nguyen, Thuy Quynh Le, Tra My Bui Thi, Dinh Hung Mac and Thai Thanh Thu Bui*

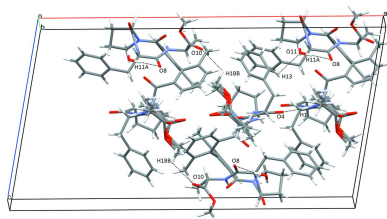
Department of Chemistry, VNU University of science, Vietnam National University, Hanoi, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam. *Correspondence e-mail: thaithanhthubui@gmail.com

The synthesis and crystal structure of peptide 6,6'-dimethyl biphenyl hybrid are described. The title compound was synthesized by reaction between 6,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarbonyl dichloride in CH_2Cl_2 , amine HN-proline-phenylalanine-alanine-COOMe and Et_3N at 273 K under N_2 atmosphere and characterized by single-crystal X-ray diffraction. The asymmetric unit contains one peptide molecule and a quarter of a water molecule. A disorder of a methyl and methoxycarbonyl group of one alanine residue is observed with occupancy ratio 0.502 (6):0.498 (6). The structure is consolidated by intra- and intermolecular hydrogen bonds.

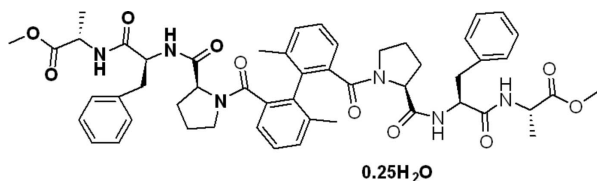
1. Chemical context

Since the first application in 1922 of peptides in the treatment of diabetes with insulin (Banting *et al.*, 1922), the chemistry of peptides has become a very important domain in the search of new therapeutic drugs. From 2011 to 2018, the global market of drugs has increased from US \$ 14.1 to 24.4 billion. With more than 140 peptides in clinical trials, the number of peptide-based drugs is expected to grow significantly (Fosgerau *et al.*, 2015). Despite their tremendous potential, applications of peptides for pharmaceutical purposes are limited by their instability toward enzymatic systems, short half-life, rapid renal clearance, and formulation challenges (Otvos *et al.*, 2014). These problems can be overcome by modifying the linear peptide to enhance the stability and therefore the selectivity and affinity. The biphenyl structure is present in numerous pharmaceuticals and bioactive compounds, as illustrated by the glycopeptide antibiotic vancomycin, the proteasome inhibitor TMC-95A (Kaiser *et al.*, 2004) and arylomycins (Schimana *et al.*, 2002). A statistical analysis of NMR data indicates that compounds containing the biphenyl structure can bind a wide range of proteins with high levels of specificity (Hajduk *et al.*, 2000). Coupling of a small protein chain to the biphenyl structure is a strategy to create a new family of peptidomimetic compounds, which can be used in medicinal chemistry because of its specific conformation and its particular hydrogen-bonding interactions.

The synthesis and biological activity as calpain inhibitor of peptide-biphenyl hybrids type I have been reported by Montero and Mann (Montero *et al.*, 2004a,b; Mann *et al.*, 2002). Amine *et al.* (2002) synthesized a bis amido-copper(II) complex from N-containing tetradentate ligands having two amido groups with a biphenyl skeleton, which is used as a DNA cleaving agent. Recently, we have reported crystal-



lographic studies of a peptide-biphenyl hybrid A (Fig. 1) with tripeptide Pro-Phe-Ala (Le *et al.*, 2020).



We report herein the synthesis and crystallographic study of a peptide-2,2'-biphenyl B (Fig. 1) with the introduction of two methyl groups at the 6,6' positions to prevent free rotation around the central aryl-aryl bond.

2. Structural commentary

The compound dimethyl 2,2'-[(2*S*,2'*S*)-2,2'-[[[(2*S*,2'*S*)-1,1'-(6,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarbonyl)bis(pyrrolidine-1,2-diyl-2-carbonyl)]bis(azanediy)]bis(3-phenylpropanoyl)]bis(azanediy)](2*S*,2'*S*)-dipropionate (Fig. 2) crystallizes in the monoclinic space group *C*2 with one molecule of peptide biphenyl hybrid accompanied by a quarter of a water molecule in the asymmetric unit. Two methyl groups have been introduced to the biphenyl rings at the 6,6' position in order to limit the rotation of the two central phenyl rings in solution. In the solid state, the dihedral angle between biphenyl rings C20–C25 and C27–C32 is 73.8 (3)°. However, this value is similar to that of a previous compound not bearing the methyl groups (C₅₀H₅₆N₆O₁₀·0.5H₂O; Le *et al.*, 2020). A disorder of a methyl and methoxycarbonyl group of alanine is observed in the crystal structure and was refined with an occupancy ratio of 0.502 (6):0.498 (6).

The backbone conformation of the two tripeptide fragments is characterized by the torsion angles ω , φ , ψ (see Table 1). The torsion angles φ and ψ of amino acids Ala1, Ala2, Phe2 correspond with the usual α -helix (right-handed) region of the Ramachandran plot, and only the torsion angles of amino acid Phe1 fall into the corresponding type β -sheet Ramachandran plot region. For both prolines, the related torsion angles lie in the α region of the Ramachandran plot for proline.

There are six intramolecular hydrogen bonds formed in the structure of the title compound (Table 2). Two hydrogen bonds are formed between the NH and CO groups with H...O distances of 2.07 Å for N5–H5...O5 and 2.42 Å for N6–H6...O6. The latter value is noticeably longer than the values observed (from 2.04 to 2.29 Å) in other reported peptides (Ranganathan *et al.*, 1997; Le *et al.*, 2020). Four other intramolecular bonds are formed between CH and CO groups with distances from 2.35 to 2.59 Å.

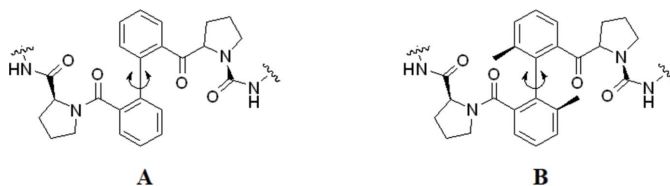


Figure 1
Peptide-biphenyl hybrids A and B.

Table 1

Backbone torsion angles ω , φ , ψ (°) for the two tripeptide fragments.

C20–C19–N3–C15	178.3 (2)	C32–C34–N4–C38	–164.6 (2)
C19–N3–C15–C14	–73.4 (3)	C34–N4–C38–C39	–69.1 (3)
N3–C15–C14–N2	–17.5 (3)	N4–C38–C39–N5	–14.4 (4)
C15–C14–N2–C6	176.5 (2)	C38–C39–N5–C40	–177.2 (2)
C14–N2–C6–C5	–163.0 (2)	C39–N5–C40–C48	–106.8 (3)
N2–C6–C5–N1	171.4 (2)	N5–C40–C48–N6	18.6 (3)
C6–C5–N1–C3	–174.8 (3)	C40–C48–N6–C49	179.1 (2)
C5–N1–C3–C2B	–58.0 (5)	C48–N6–C49–C51	–60.9 (3)
N1–C3–C2B–O2B	–39.6 (13)	N6–C49–C51–O9	–35.0 (4)

3. Supramolecular features

In the crystal, the packing is characterized by N–H...O, O–H...O and C–H...O hydrogen bonding (see Table 2, Fig. 3). The strongest intermolecular interaction is formed between NH and CO groups of two neighboring peptide residues [N1–H1...O4ⁱ, with $d = 2.01$ Å; symmetry code: (i) $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, 1 - z$]. Furthermore, there are six additional hydrogen bonds linking the molecules. Two contacts are established between the water molecule and two tripeptides (O11–H11A...O8; C13–H13...O11). Four C–H...O=C contacts with H...O distances ranging from 2.39 to 2.60 Å further consolidate the crystal packing. In addition, the molecules are linked by two intermolecular C–H... π interactions, one between a proline H atom and the phenyl ring of a phenylalanine residue, the other between a H atom of the disordered methyl group and a phenyl ring of the central biphenyl fragment.

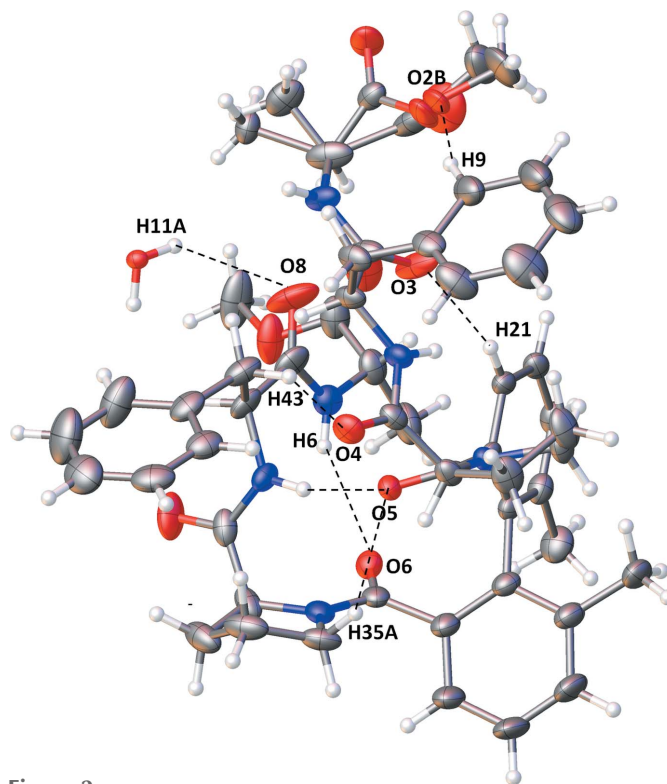


Figure 2
A view of the molecular structure of the title compound showing displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level and hydrogen bonds (dashed lines) within the asymmetric unit. H atoms are shown as small circles of arbitrary radii.

Table 2

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg3 and Cg5 are the centroids of the C8–C13 and C27–C32 rings, respectively.

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N5—H5...O5	0.88	2.07	2.923 (3)	162
N6—H6...O6	0.88	2.42	3.233 (3)	154
C9—H9...O2 <i>B</i>	0.95	2.35	3.270 (18)	164
C21—H21...O3	0.95	2.44	3.352 (4)	161
C35—H35 <i>A</i> ...O5	0.99	2.51	3.171 (4)	124
C43—H43...O4	0.95	2.59	3.443 (4)	149
N1—H1...O4 ⁱ	0.88	2.01	2.865 (3)	163
C1 <i>B</i> —H1 <i>BB</i> ...O10 ⁱⁱ	0.98	2.46	2.913 (16)	108
C30—H30...O8 ⁱⁱⁱ	0.95	2.46	3.222 (4)	137
C35—H35...O7 ^{iv}	0.99	2.39	3.228 (4)	142
C52—H52 <i>B</i> ...O10 ^v	0.98	2.60	3.559 (5)	166
O11—H11 <i>A</i> ...O8	0.87	2.48	3.136 (6)	133
C13—H13...O11 ^{vi}	0.95	2.52	3.155 (7)	124
C36—H36 <i>B</i> ...Cg3 ^{vi}	0.99	2.94	3.845 (4)	152
C4 <i>A</i> —H4 <i>AC</i> ...Cg5 ^{vii}	1.05 (8)	2.93 (7)	3.770 (8)	135 (5)

Symmetry codes: (i) $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, -z + 1$; (ii) $-x + 1, y, -z + 1$; (iii) $x, y - 1, z$; (iv) $-x + \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, -z$; (v) $-x + 1, y, -z$; (vi) $-x + \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, -z + 1$; (vii) $x, y + 1, z$.

4. Database survey

A search of the Cambridge Structural Database (version 5.41 with update of March 2020; Groom *et al.*, 2016) for peptide–dimethyl biphenyl hybrids was conducted. There are seven dimethyl biphenyl hybrid structures with only one amino acid, including JITYET (Linden & Rippert, 2018*a*), JITZEU (Linden & Rippert, 2018*b*), JITYOD (Linden & Rippert, 2018*c*), NOSPUG & NOSQAN (Weigand & Feigel, 1998), PITSUJ (Linden *et al.*, 2018*d*) and NIKJOI (Samadi *et al.*, 2013). For these structures the dihedral angles between the dimethyl biphenyl rings varies from 82.0 to 95.8°, larger than the corresponding angle of the title compound.

5. Synthesis and crystallization

To a round-bottom flask was added 6,6′-dimethyl-[1,1′-biphenyl]-2,2′-dicarboxylic acid (1 eq.) and SOCl₂ (3 eq.) respectively under a nitrogen atmosphere. The mixture was heated under reflux for 4 h and was then evaporated under vacuum. The acid chloride was used in the next step without further purification.

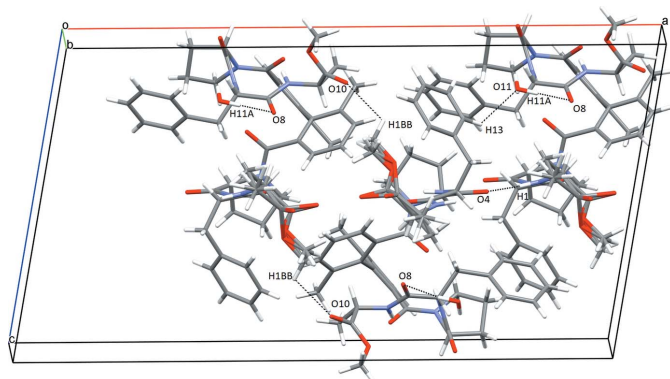


Figure 3

Crystal packing of the title compound, indicating some intermolecular hydrogen bonds (dashed lines).

Table 3

Experimental details.

Crystal data	
Chemical formula	C ₅₂ H ₆₀ N ₆ O ₁₀ ·0.25H ₂ O
<i>M</i> _r	933.56
Crystal system, space group	Monoclinic, C2
Temperature (K)	100
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	27.505 (3), 12.3814 (12), 14.6346 (14)
β (°)	99.999 (3)
<i>V</i> (Å ³)	4908.2 (8)
<i>Z</i>	4
Radiation type	Mo Kα
μ (mm ^{−1})	0.09
Crystal size (mm)	0.3 × 0.2 × 0.1
Data collection	
Diffraction	Bruker D8 Quest CMOS
Absorption correction	Multi-scan (SADABS; Bruker, 2013)
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0.713, 0.745
No. of measured, independent and observed [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] reflections	84318, 9371, 7959
<i>R</i> _{int}	0.062
(sin θ/λ) _{max} (Å ^{−1})	0.611
Refinement	
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.038, 0.086, 1.06
No. of reflections	9371
No. of parameters	693
No. of restraints	4
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ^{−3})	0.28, −0.16
Absolute structure	Flack <i>x</i> determined using 3323 quotients [(<i>I</i> ⁺) − (<i>I</i> [−])]/[(<i>I</i> ⁺) + (<i>I</i> [−])] (Parsons <i>et al.</i> , 2013)
Absolute structure parameter	−0.1 (3)

Computer programs: APEX22 and SAINT (Bruker, 2013), SHELXT (Sheldrick, 2015*a*), SHELXL (Sheldrick, 2015*b*) and OLEX2 (Dolomanov *et al.*, 2009).

To a round-bottom flask was added amine HN–proline–phenylalanine–alanine–COOMe (1 eq.), Et₃N (2 eq.) and anhydrous CH₂Cl₂ (50 mL). To this solution was added a solution of (6,6′-dimethyl-[1,1′-biphenyl]-2,2′-dicarbonyl dichloride in CH₂Cl₂ at 273 K under an N₂ atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was washed with 1 *N* HCl solution, water and a solution of brine, respectively. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography (AcOEt/hexane 3:2) to give a white solid (60% yield). The compound was recrystallized by slow evaporation in methanol to give crystals suitable for X-ray diffraction.

6. Refinement

Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 3. The methyl and methoxycarbonyl groups of alanine show two conformations with refined occupancy factors converging to 0.502 (6) and 0.498 (6). Geometrical restraints were applied to the disordered atoms. H atoms were placed at calculated positions (C–H = 0.95–1.08 Å and N–H = 0.88 Å), with isotropic displacement

parameters $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl H atoms and $1.2U_{\text{eq}}(\text{C,N})$ for all other H atoms. The solvent water molecule is disordered and was refined with a site occupation factor fixed to 0.25. The H atoms of the water molecule were located in difference-Fourier maps and refined in riding-model approximation with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$.

Funding information

TTTB is thankful to the Asia Research Center–Vietnam National University (ARC–VNU) and the Korea Foundation for Advanced Studies (KFAS) for financial support (Project CA.20.7 A).

References

- Amine, A., Atmani, Z., El Hallaoui, A., Giorgi, M., Pierrot, M. & Réglier, M. (2002). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 57–60.
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R. & Fletcher, A. A. (1922). *Can. Med. Assoc. J.* **12**, 141–146.
- Bruker (2013). *APEX2*, *SAINT* and *SADABS*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. & Puschmann, H. (2009). *J. Appl. Cryst.* **42**, 339–341.
- Fosgerau, K. & Hoffmann, T. (2015). *Drug Discovery Today*, **20**, 122–128.
- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. (2016). *Acta Cryst.* **B72**, 171–179.
- Hajduk, P. J., Bures, M., Praestgaard, J. & Fesik, S. W. (2000). *J. Med. Chem.* **43**, 3443–3447.
- Kaiser, M., Groll, M., Siciliano, C., Assfalg-Machleidt, I., Weyher, E., Kohno, J., Milbradt, A. G., Renner, C., Huber, R. & Moroder, L. (2004). *ChemBioChem*, **5**, 1256–1266.
- Le, T. Q., Nguyen, X. T., Nguyen, H. H., Mac, D. H. & Bui, T. T. T. (2020). *Acta Cryst.* **E76**, 257–260.
- Linden, A., Furegati, M. & Rippert, A. J. (2018*d*). Private communication (CCDC refcode 1885480). CCDC, Cambridge, England.
- Linden, A. & Rippert, A. J. (2018*a*). Private communication (CCDC refcode 1884542). CCDC, Cambridge, England.
- Linden, A. & Rippert, A. J. (2018*b*). Private communication (CCDC refcode 1884572). CCDC, Cambridge, England.
- Linden, A. & Rippert, A. J. (2018*c*). Private communication (CCDC refcode 1884549). CCDC, Cambridge, England.
- Mann, E., Montero, A., Maestro, M. & Herradón, B. (2002). *Helv. Chim. Acta*, **85**, 3624–3638.
- Montero, A., Albericio, F., Royo, M. & Herradón, B. (2004*b*). *Org. Lett.* **6**, 4089–4092.
- Montero, A., Mann, E., Chana, A. & Herradón, B. (2004*a*). *Chem. Biodiv.* **1**, 442–457.
- Otvos, L. Jr & Wade, J. D. (2014). *Front. Chem.* **2**, 62.
- Parsons, S., Flack, H. D. & Wagner, T. (2013). *Acta Cryst.* **B69**, 249–259.
- Ranganathan, D., Kurur, S., Madhusudanan, K. P. & Karle, I. L. (1997). *Tetrahedron Lett.* **38**, 4659–4662.
- Samadi, S., Nazari, S., Arvinnezhad, H., Jadidi, K. & Notash, B. (2013). *Tetrahedron*, **69**, 6679–6686.
- Schimana, J., Gebhardt, K., Holtzel, A., Schmid, D. G., Sussmuth, R., Muller, J., Pukall, R. & Fiedler, H.-P. (2002). *J. Antibiot.* **55**, 565–570.
- Sheldrick, G. M. (2015*a*). *Acta Cryst.* **A71**, 3–8.
- Sheldrick, G. M. (2015*b*). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Weigand, C. & Feigel, M. (1998). *Chem. Commun.* pp. 679–680.

supporting information

Acta Cryst. (2020). E76, 1675-1678 [https://doi.org/10.1107/S2056989020012931]

Synthesis and crystal structure of peptide dimethyl biphenyl hybrid

$C_{52}H_{60}N_6O_{10} \cdot 0.25H_2O$

Xuan Tu Nguyen, Thuy Quynh Le, Tra My Bui Thi, Dinh Hung Mac and Thai Thanh Thu Bui

Computing details

Data collection: *APEX2* (Bruker 2013); cell refinement: *SAINT* (Bruker, 2013); data reduction: *SAINT* (Bruker, 2013); program(s) used to solve structure: *ShelXT* (Sheldrick, 2015a); program(s) used to refine structure: *SHELXL* (Sheldrick, 2015b); molecular graphics: *OLEX2* (Dolomanov *et al.*, 2009); software used to prepare material for publication: *OLEX2* (Dolomanov *et al.*, 2009).

Dimethyl 2,2'-[[(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*S*,2'*S*)-1,1'-(6,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarbonyl)bis(pyrrolidine-1,2-diyl-2-carbonyl)]bis(azanediyl)}bis(3-phenylpropanoyl)]bis(azanediyl)](2*S*,2'*S*)-dipropionate

Crystal data

$C_{52}H_{60}N_6O_{10} \cdot 0.25H_2O$

$M_r = 933.56$

Monoclinic, *C*2

$a = 27.505$ (3) Å

$b = 12.3814$ (12) Å

$c = 14.6346$ (14) Å

$\beta = 99.999$ (3)°

$V = 4908.2$ (8) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 1986$

$D_x = 1.263$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 9371 reflections

$\theta = 2.8\text{--}25.8^\circ$

$\mu = 0.09$ mm⁻¹

$T = 100$ K

Needle, clear light colourless

$0.3 \times 0.2 \times 0.1$ mm

Data collection

Bruker D8 Quest CMOS
diffractometer

φ and ω scans

Absorption correction: multi-scan
(SADABS-; Bruker, 2013)

$T_{\min} = 0.713$, $T_{\max} = 0.745$

84318 measured reflections

9371 independent reflections

7959 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.062$

$\theta_{\max} = 25.8^\circ$, $\theta_{\min} = 2.8^\circ$

$h = -33 \rightarrow 33$

$k = -15 \rightarrow 15$

$l = -17 \rightarrow 17$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$

$wR(F^2) = 0.086$

$S = 1.06$

9371 reflections

693 parameters

4 restraints

Primary atom site location: dual

Hydrogen site location: mixed

H atoms treated by a mixture of independent
and constrained refinement

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0359P)^2 + 2.1291P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

$\Delta\rho_{\max} = 0.28$ e Å⁻³

$\Delta\rho_{\min} = -0.16$ e Å⁻³

Absolute structure: Flack x determined using
3323 quotients $[(F^+)-(F^-)]/[(F^+)+(F^-)]$ (Parsons et
al., 2013)
Absolute structure parameter: -0.1 (3)

Special details

Geometry. All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	Occ. (<1)
O5	0.33318 (6)	0.37671 (15)	0.30911 (12)	0.0262 (4)	
O4	0.25033 (7)	0.41245 (17)	0.49754 (15)	0.0367 (5)	
O6	0.37283 (7)	0.35432 (16)	0.07943 (13)	0.0314 (4)	
N3	0.36969 (8)	0.32535 (18)	0.45153 (14)	0.0252 (5)	
N2	0.32176 (8)	0.50351 (19)	0.50273 (15)	0.0291 (5)	
H2	0.3537	0.4960	0.5038	0.035*	
O7	0.25946 (8)	0.5451 (2)	-0.00116 (15)	0.0531 (6)	
O3	0.38550 (8)	0.64671 (17)	0.4803 (2)	0.0552 (7)	
O9	0.40799 (7)	0.7684 (2)	0.02936 (16)	0.0536 (7)	
N1	0.33544 (8)	0.7906 (2)	0.48045 (17)	0.0351 (6)	
H1	0.3070	0.8150	0.4917	0.042*	
N5	0.29721 (8)	0.50901 (18)	0.14594 (15)	0.0277 (5)	
H5	0.3085	0.4583	0.1862	0.033*	
N4	0.29975 (8)	0.2897 (2)	0.10755 (15)	0.0302 (5)	
O2A	0.4152 (8)	0.8404 (16)	0.5865 (9)	0.052 (4)	0.498 (6)
O10	0.47865 (9)	0.8022 (2)	0.12726 (19)	0.0665 (8)	
C19	0.37162 (9)	0.35712 (19)	0.36445 (17)	0.0221 (5)	
O8	0.36763 (10)	0.74704 (19)	0.2248 (2)	0.0667 (8)	
N6	0.38529 (8)	0.6049 (2)	0.14123 (16)	0.0335 (5)	
H6	0.3742	0.5463	0.1106	0.040*	
C20	0.42128 (9)	0.3761 (2)	0.33809 (17)	0.0224 (5)	
C14	0.29481 (10)	0.4139 (2)	0.49355 (18)	0.0277 (6)	
C22	0.49273 (10)	0.4901 (2)	0.34994 (19)	0.0300 (6)	
H22	0.5116	0.5499	0.3769	0.036*	
C21	0.44813 (10)	0.4663 (2)	0.37539 (19)	0.0264 (6)	
H21	0.4355	0.5113	0.4184	0.032*	
C39	0.27589 (10)	0.4803 (3)	0.05996 (19)	0.0336 (7)	
C34	0.34964 (10)	0.2867 (2)	0.11713 (18)	0.0292 (6)	
C25	0.43896 (10)	0.3099 (2)	0.27349 (17)	0.0264 (6)	
C15	0.32173 (10)	0.3090 (2)	0.48016 (18)	0.0290 (6)	
H15	0.3004	0.2638	0.4327	0.035*	
C23	0.50992 (10)	0.4261 (2)	0.2846 (2)	0.0339 (7)	
H23	0.5403	0.4441	0.2659	0.041*	
C32	0.37479 (11)	0.1926 (2)	0.1698 (2)	0.0342 (7)	
C5	0.34545 (10)	0.6858 (2)	0.4894 (2)	0.0362 (7)	

C42	0.22491 (12)	0.6148 (3)	0.2431 (2)	0.0393 (7)
C8	0.32288 (11)	0.5941 (3)	0.6886 (2)	0.0368 (7)
C18	0.41107 (10)	0.2861 (3)	0.52286 (19)	0.0355 (7)
H18A	0.4391	0.3375	0.5316	0.043*
H18B	0.4228	0.2143	0.5062	0.043*
C24	0.48386 (10)	0.3365 (2)	0.24582 (19)	0.0326 (7)
C6	0.30370 (9)	0.6123 (2)	0.5111 (2)	0.0303 (6)
H6A	0.2743	0.6231	0.4612	0.036*
C28	0.43711 (12)	0.1101 (2)	0.2858 (2)	0.0382 (7)
C38	0.27062 (10)	0.3606 (3)	0.03950 (19)	0.0348 (7)
H38	0.2789	0.3459	−0.0232	0.042*
C27	0.41520 (10)	0.2032 (2)	0.2421 (2)	0.0306 (6)
C7	0.28776 (10)	0.6356 (3)	0.6048 (2)	0.0360 (7)
H7A	0.2831 (11)	0.715 (3)	0.610 (2)	0.043*
H7B	0.2561 (12)	0.604 (3)	0.606 (2)	0.043*
C40	0.30215 (11)	0.6212 (2)	0.1744 (2)	0.0344 (7)
H40	0.2820	0.6644	0.1237	0.041*
C48	0.35480 (12)	0.6626 (2)	0.1841 (2)	0.0395 (7)
C51	0.44291 (12)	0.7469 (3)	0.1020 (2)	0.0465 (8)
C41	0.27949 (12)	0.6391 (2)	0.2612 (2)	0.0403 (7)
H41A	0.2962	0.5918	0.3116	0.048*
H41B	0.2848	0.7150	0.2818	0.048*
C49	0.43632 (11)	0.6369 (3)	0.1441 (2)	0.0381 (7)
H49	0.4534	0.6375	0.2103	0.046*
C31	0.35836 (13)	0.0900 (2)	0.1390 (2)	0.0456 (8)
H31	0.3315	0.0830	0.0888	0.055*
C17	0.38721 (11)	0.2796 (3)	0.6093 (2)	0.0461 (8)
H17A	0.3879	0.3506	0.6406	0.055*
H17B	0.4040	0.2256	0.6538	0.055*
C43	0.20546 (13)	0.5304 (3)	0.2867 (2)	0.0406 (8)
H43	0.2267	0.4876	0.3304	0.049*
C26	0.50273 (12)	0.2713 (3)	0.1714 (2)	0.0459 (8)
H26A	0.5078	0.1962	0.1920	0.069*
H26B	0.5341	0.3018	0.1604	0.069*
H26C	0.4785	0.2737	0.1139	0.069*
C35	0.26820 (12)	0.2261 (3)	0.1605 (2)	0.0403 (8)
H35A	0.2818	0.2267	0.2278	0.048*
H35B	0.2648	0.1504	0.1386	0.048*
C9	0.36689 (11)	0.6476 (3)	0.7211 (3)	0.0515 (9)
H9	0.3753	0.7096	0.6890	0.062*
C30	0.38083 (14)	−0.0007 (3)	0.1809 (3)	0.0563 (10)
H30	0.3697	−0.0703	0.1592	0.068*
C36	0.21906 (12)	0.2852 (3)	0.1399 (2)	0.0492 (9)
H36A	0.2182	0.3463	0.1833	0.059*
H36B	0.1912	0.2358	0.1441	0.059*
C44	0.15538 (13)	0.5070 (3)	0.2676 (2)	0.0488 (9)
H44	0.1427	0.4490	0.2990	0.059*
C16	0.33427 (11)	0.2449 (3)	0.5705 (2)	0.0434 (8)

H16A	0.3324	0.1662	0.5584	0.052*	
H16B	0.3117	0.2637	0.6138	0.052*	
C29	0.41922 (14)	0.0090 (3)	0.2539 (2)	0.0520 (9)	
H29	0.4339	−0.0543	0.2834	0.062*	
C33	0.48036 (13)	0.1160 (3)	0.3656 (2)	0.0466 (8)	
H33A	0.5112	0.1201	0.3410	0.070*	
H33B	0.4807	0.0514	0.4044	0.070*	
H33C	0.4771	0.1804	0.4030	0.070*	
C37	0.21720 (11)	0.3253 (3)	0.0408 (2)	0.0492 (9)	
H37A	0.1941	0.3867	0.0268	0.059*	
H37B	0.2070	0.2668	−0.0047	0.059*	
C50	0.46145 (12)	0.5544 (3)	0.0915 (2)	0.0498 (9)	
H50A	0.4560	0.4818	0.1145	0.075*	
H50B	0.4970	0.5693	0.1008	0.075*	
H50C	0.4476	0.5587	0.0252	0.075*	
C13	0.31123 (13)	0.5060 (3)	0.7362 (2)	0.0546 (9)	
H13	0.2811	0.4689	0.7158	0.065*	
C3	0.37093 (12)	0.8660 (3)	0.4522 (3)	0.0506 (9)	
H3A	0.3893	0.8282	0.4082	0.061*	0.498 (6)
H3B	0.3776	0.8469	0.3891	0.061*	0.502 (6)
C45	0.12403 (14)	0.5668 (3)	0.2040 (3)	0.0587 (10)	
H45	0.0898	0.5502	0.1903	0.070*	
C47	0.19287 (15)	0.6750 (4)	0.1803 (3)	0.0668 (12)	
H47	0.2053	0.7342	0.1500	0.080*	
C52	0.41693 (14)	0.8637 (4)	−0.0232 (3)	0.0722 (13)	
H52A	0.3905	0.8713	−0.0770	0.108*	
H52B	0.4487	0.8563	−0.0443	0.108*	
H52C	0.4177	0.9278	0.0163	0.108*	
C11	0.38662 (15)	0.5233 (4)	0.8454 (3)	0.0675 (12)	
H11	0.4085	0.4988	0.8989	0.081*	
C10	0.39836 (14)	0.6128 (4)	0.7984 (3)	0.0665 (12)	
H10	0.4283	0.6505	0.8195	0.080*	
C12	0.34359 (16)	0.4694 (4)	0.8155 (3)	0.0695 (12)	
H12	0.3354	0.4074	0.8480	0.083*	
C46	0.14300 (16)	0.6512 (4)	0.1605 (3)	0.0794 (14)	
H46	0.1217	0.6935	0.1164	0.095*	
O1B	0.46376 (18)	0.8694 (5)	0.5125 (5)	0.082 (2)	0.502 (6)
C1A	0.45777 (7)	0.8657 (13)	0.6565 (10)	0.065 (4)	0.498 (6)
H1AA	0.4865	0.8781	0.6266	0.098*	0.498 (6)
H1AB	0.4645	0.8052	0.7000	0.098*	0.498 (6)
H1AC	0.4510	0.9308	0.6902	0.098*	0.498 (6)
C4A	0.3372 (3)	0.9666 (6)	0.3947 (6)	0.0338 (16)	0.498 (6)
H4AA	0.314 (3)	1.001 (6)	0.437 (5)	0.051*	0.498 (6)
H4AB	0.318 (3)	0.951 (6)	0.348 (5)	0.051*	0.498 (6)
H4AC	0.365 (3)	1.022 (6)	0.380 (5)	0.051*	0.498 (6)
C2B	0.4233 (4)	0.8525 (9)	0.5327 (8)	0.051 (3)	0.502 (6)
O11	0.2727 (2)	0.8908 (5)	0.1778 (4)	0.0166 (14)	0.25
H11A	0.3048	0.8916	0.1906	0.025*	0.25

H11B	0.2657	0.8381	0.1383	0.025*	0.25
C4B	0.3574 (3)	0.9738 (5)	0.4551 (7)	0.049 (2)	0.502 (6)
H4BA	0.3299	0.9887	0.4044	0.074*	0.502 (6)
H4BB	0.3856	1.0197	0.4483	0.074*	0.502 (6)
H4BC	0.3471	0.9891	0.5146	0.074*	0.502 (6)
C2A	0.4049 (2)	0.9141 (6)	0.5214 (4)	0.0317 (15)	0.498 (6)
O2B	0.4184 (6)	0.8407 (16)	0.6190 (9)	0.044 (3)	0.502 (6)
O1A	0.42431 (16)	1.0015 (3)	0.5223 (3)	0.0492 (16)	0.498 (6)
C1B	0.4595 (6)	0.8377 (14)	0.6925 (11)	0.081 (5)	0.502 (6)
H1BA	0.4832	0.7835	0.6788	0.121*	0.502 (6)
H1BB	0.4483	0.8188	0.7504	0.121*	0.502 (6)
H1BC	0.4754	0.9088	0.6989	0.121*	0.502 (6)

Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O5	0.0269 (9)	0.0271 (10)	0.0227 (9)	0.0019 (8)	−0.0009 (8)	−0.0012 (8)
O4	0.0254 (10)	0.0376 (12)	0.0472 (12)	−0.0104 (9)	0.0069 (8)	−0.0008 (10)
O6	0.0302 (10)	0.0322 (11)	0.0318 (10)	0.0050 (9)	0.0054 (8)	−0.0008 (9)
N3	0.0254 (12)	0.0256 (12)	0.0232 (11)	−0.0044 (9)	0.0002 (9)	0.0021 (9)
N2	0.0221 (11)	0.0308 (13)	0.0348 (13)	−0.0061 (10)	0.0056 (9)	−0.0074 (11)
O7	0.0503 (14)	0.0743 (17)	0.0343 (11)	0.0200 (12)	0.0064 (10)	0.0256 (12)
O3	0.0292 (12)	0.0309 (12)	0.114 (2)	−0.0076 (9)	0.0349 (13)	−0.0243 (13)
O9	0.0327 (12)	0.0701 (18)	0.0595 (15)	0.0071 (11)	0.0126 (11)	0.0410 (13)
N1	0.0259 (12)	0.0284 (13)	0.0554 (16)	−0.0076 (10)	0.0196 (11)	−0.0116 (12)
N5	0.0354 (13)	0.0248 (12)	0.0246 (12)	0.0065 (10)	0.0099 (10)	0.0053 (10)
N4	0.0309 (12)	0.0303 (13)	0.0290 (12)	−0.0028 (10)	0.0040 (10)	−0.0103 (10)
O2A	0.041 (5)	0.038 (5)	0.065 (10)	−0.016 (3)	−0.026 (7)	0.003 (8)
O10	0.0492 (15)	0.0653 (18)	0.0834 (19)	−0.0116 (14)	0.0069 (13)	0.0320 (15)
C19	0.0295 (14)	0.0124 (12)	0.0231 (13)	−0.0013 (10)	0.0014 (11)	−0.0028 (10)
O8	0.0794 (18)	0.0229 (12)	0.110 (2)	−0.0139 (12)	0.0500 (16)	−0.0127 (13)
N6	0.0345 (13)	0.0342 (13)	0.0325 (13)	−0.0013 (11)	0.0081 (10)	0.0046 (11)
C20	0.0277 (13)	0.0161 (12)	0.0222 (13)	0.0028 (10)	0.0005 (10)	0.0058 (11)
C14	0.0282 (15)	0.0322 (15)	0.0219 (14)	−0.0075 (12)	0.0020 (11)	0.0003 (12)
C22	0.0305 (15)	0.0233 (15)	0.0342 (15)	−0.0039 (12)	0.0000 (12)	0.0053 (12)
C21	0.0305 (15)	0.0200 (13)	0.0269 (14)	0.0013 (11)	0.0000 (11)	0.0012 (11)
C39	0.0246 (14)	0.052 (2)	0.0257 (15)	0.0092 (13)	0.0095 (12)	0.0095 (14)
C34	0.0337 (15)	0.0254 (14)	0.0272 (14)	0.0013 (12)	0.0019 (12)	−0.0103 (12)
C25	0.0307 (14)	0.0229 (14)	0.0241 (13)	0.0047 (11)	0.0006 (11)	0.0036 (11)
C15	0.0274 (14)	0.0286 (15)	0.0300 (15)	−0.0091 (11)	0.0020 (11)	0.0045 (12)
C23	0.0269 (14)	0.0369 (17)	0.0379 (17)	−0.0005 (13)	0.0057 (12)	0.0097 (14)
C32	0.0427 (17)	0.0248 (15)	0.0337 (16)	0.0039 (13)	0.0028 (13)	−0.0065 (12)
C5	0.0258 (15)	0.0318 (17)	0.054 (2)	−0.0077 (12)	0.0160 (14)	−0.0184 (14)
C42	0.0492 (18)	0.0316 (16)	0.0422 (17)	0.0097 (14)	0.0227 (14)	−0.0042 (14)
C8	0.0328 (15)	0.0426 (18)	0.0371 (16)	0.0007 (13)	0.0116 (13)	−0.0186 (15)
C18	0.0313 (15)	0.0407 (17)	0.0315 (15)	−0.0012 (13)	−0.0032 (12)	0.0135 (14)
C24	0.0320 (15)	0.0343 (17)	0.0319 (15)	0.0077 (13)	0.0070 (12)	0.0033 (13)
C6	0.0210 (13)	0.0302 (15)	0.0406 (16)	−0.0080 (12)	0.0084 (11)	−0.0110 (13)

C28	0.0498 (18)	0.0244 (15)	0.0389 (17)	0.0049 (14)	0.0033 (14)	−0.0024 (14)
C38	0.0255 (14)	0.057 (2)	0.0208 (13)	0.0045 (14)	0.0019 (11)	−0.0098 (14)
C27	0.0378 (16)	0.0226 (14)	0.0316 (15)	0.0033 (12)	0.0069 (12)	−0.0036 (12)
C7	0.0213 (14)	0.043 (2)	0.0457 (18)	−0.0077 (13)	0.0109 (13)	−0.0152 (15)
C40	0.0463 (17)	0.0194 (15)	0.0407 (16)	0.0077 (12)	0.0168 (13)	0.0088 (12)
C48	0.055 (2)	0.0228 (16)	0.0453 (18)	0.0042 (14)	0.0211 (15)	0.0123 (14)
C51	0.0326 (17)	0.057 (2)	0.051 (2)	0.0011 (16)	0.0109 (15)	0.0229 (17)
C41	0.058 (2)	0.0239 (16)	0.0442 (18)	0.0049 (14)	0.0228 (15)	0.0003 (13)
C49	0.0352 (16)	0.0478 (19)	0.0303 (15)	−0.0007 (14)	0.0030 (12)	0.0116 (14)
C31	0.059 (2)	0.0280 (18)	0.0443 (19)	0.0017 (15)	−0.0071 (15)	−0.0127 (14)
C17	0.0407 (17)	0.065 (2)	0.0304 (16)	−0.0062 (16)	−0.0007 (13)	0.0203 (16)
C43	0.056 (2)	0.0351 (18)	0.0337 (16)	0.0022 (15)	0.0160 (14)	−0.0066 (14)
C26	0.0419 (18)	0.052 (2)	0.0469 (19)	0.0102 (16)	0.0174 (15)	−0.0010 (16)
C35	0.0485 (19)	0.0351 (17)	0.0394 (17)	−0.0185 (15)	0.0138 (14)	−0.0148 (14)
C9	0.0289 (17)	0.046 (2)	0.075 (2)	0.0047 (14)	−0.0034 (16)	−0.0197 (18)
C30	0.079 (3)	0.0222 (17)	0.060 (2)	0.0023 (17)	−0.0101 (19)	−0.0131 (16)
C36	0.0418 (18)	0.049 (2)	0.062 (2)	−0.0186 (16)	0.0242 (16)	−0.0270 (18)
C44	0.060 (2)	0.042 (2)	0.051 (2)	−0.0074 (17)	0.0283 (17)	−0.0189 (17)
C16	0.0408 (18)	0.051 (2)	0.0391 (18)	−0.0072 (15)	0.0079 (14)	0.0166 (15)
C29	0.071 (2)	0.0218 (16)	0.058 (2)	0.0099 (16)	−0.0032 (18)	−0.0010 (16)
C33	0.057 (2)	0.0244 (16)	0.052 (2)	0.0060 (15)	−0.0065 (16)	0.0037 (15)
C37	0.0285 (16)	0.066 (2)	0.052 (2)	−0.0036 (15)	0.0053 (14)	−0.0270 (18)
C50	0.0316 (17)	0.073 (2)	0.0423 (19)	0.0083 (17)	0.0006 (14)	0.0043 (18)
C13	0.055 (2)	0.075 (3)	0.0339 (18)	−0.022 (2)	0.0101 (15)	−0.0034 (18)
C3	0.048 (2)	0.0403 (19)	0.073 (2)	−0.0194 (16)	0.0389 (18)	−0.0190 (18)
C45	0.047 (2)	0.069 (3)	0.063 (2)	0.009 (2)	0.0205 (19)	−0.013 (2)
C47	0.060 (2)	0.064 (3)	0.085 (3)	0.023 (2)	0.035 (2)	0.034 (2)
C52	0.047 (2)	0.088 (3)	0.089 (3)	0.017 (2)	0.032 (2)	0.066 (3)
C11	0.059 (3)	0.093 (4)	0.046 (2)	0.008 (2)	−0.0040 (18)	−0.026 (2)
C10	0.042 (2)	0.062 (3)	0.087 (3)	0.0087 (19)	−0.013 (2)	−0.031 (2)
C12	0.079 (3)	0.091 (3)	0.039 (2)	−0.013 (2)	0.013 (2)	0.005 (2)
C46	0.053 (3)	0.095 (4)	0.094 (3)	0.031 (2)	0.022 (2)	0.029 (3)
O1B	0.034 (3)	0.090 (5)	0.129 (6)	−0.012 (3)	0.029 (3)	0.011 (4)
C1A	0.067 (8)	0.054 (7)	0.063 (8)	−0.011 (6)	−0.020 (6)	0.018 (5)
C4A	0.029 (4)	0.035 (4)	0.038 (4)	0.007 (3)	0.007 (3)	0.009 (3)
C2B	0.040 (5)	0.023 (5)	0.095 (9)	−0.004 (4)	0.027 (6)	−0.008 (5)
O11	0.016 (3)	0.015 (3)	0.019 (3)	−0.002 (3)	0.005 (3)	−0.001 (3)
C4B	0.051 (5)	0.035 (4)	0.069 (6)	−0.002 (3)	0.028 (5)	0.012 (4)
C2A	0.024 (3)	0.025 (4)	0.048 (4)	0.000 (3)	0.012 (3)	0.001 (3)
O2B	0.023 (4)	0.034 (4)	0.065 (8)	−0.008 (3)	−0.017 (6)	−0.012 (6)
O1A	0.041 (3)	0.027 (3)	0.074 (3)	−0.017 (2)	−0.006 (2)	0.009 (2)
C1B	0.039 (5)	0.087 (11)	0.101 (12)	−0.018 (6)	−0.031 (7)	−0.012 (9)

Geometric parameters (Å, °)

O5—C19	1.239 (3)	C49—C50	1.517 (5)
O4—C14	1.235 (3)	C31—H31	0.9500
O6—C34	1.239 (3)	C31—C30	1.374 (5)

N3—C19	1.343 (3)	C17—H17A	0.9900
N3—C15	1.466 (3)	C17—H17B	0.9900
N3—C18	1.486 (3)	C17—C16	1.530 (4)
N2—H2	0.8800	C43—H43	0.9500
N2—C14	1.328 (3)	C43—C44	1.388 (5)
N2—C6	1.449 (4)	C26—H26A	0.9800
O7—C39	1.228 (4)	C26—H26B	0.9800
O3—C5	1.232 (3)	C26—H26C	0.9800
O9—C51	1.330 (4)	C35—H35A	0.9900
O9—C52	1.452 (4)	C35—H35B	0.9900
N1—H1	0.8800	C35—C36	1.521 (5)
N1—C5	1.329 (4)	C9—H9	0.9500
N1—C3	1.461 (4)	C9—C10	1.369 (5)
N5—H5	0.8800	C30—H30	0.9500
N5—C39	1.341 (4)	C30—C29	1.371 (5)
N5—C40	1.450 (4)	C36—H36A	0.9900
N4—C34	1.355 (3)	C36—H36B	0.9900
N4—C38	1.459 (4)	C36—C37	1.526 (5)
N4—C35	1.486 (4)	C44—H44	0.9500
O2A—C1A	1.449 (14)	C44—C45	1.371 (5)
O2A—C2A	1.314 (15)	C16—H16A	0.9900
O10—C51	1.203 (4)	C16—H16B	0.9900
C19—C20	1.501 (4)	C29—H29	0.9500
O8—C48	1.225 (4)	C33—H33A	0.9800
N6—H6	0.8800	C33—H33B	0.9800
N6—C48	1.338 (4)	C33—H33C	0.9800
N6—C49	1.452 (4)	C37—H37A	0.9900
C20—C21	1.397 (4)	C37—H37B	0.9900
C20—C25	1.401 (4)	C50—H50A	0.9800
C14—C15	1.524 (4)	C50—H50B	0.9800
C22—H22	0.9500	C50—H50C	0.9800
C22—C21	1.375 (4)	C13—H13	0.9500
C22—C23	1.387 (4)	C13—C12	1.409 (5)
C21—H21	0.9500	C3—H3A	1.0000
C39—C38	1.513 (5)	C3—H3B	1.0000
C34—C32	1.498 (4)	C3—C4A	1.688 (8)
C25—C24	1.404 (4)	C3—C2B	1.704 (13)
C25—C27	1.510 (4)	C3—C4B	1.389 (7)
C15—H15	1.0000	C3—C2A	1.388 (7)
C15—C16	1.529 (4)	C45—H45	0.9500
C23—H23	0.9500	C45—C46	1.373 (6)
C23—C24	1.388 (4)	C47—H47	0.9500
C32—C27	1.402 (4)	C47—C46	1.384 (6)
C32—C31	1.396 (4)	C52—H52A	0.9800
C5—C6	1.540 (4)	C52—H52B	0.9800
C42—C41	1.509 (5)	C52—H52C	0.9800
C42—C43	1.379 (4)	C11—H11	0.9500
C42—C47	1.377 (5)	C11—C10	1.372 (6)

C8—C7	1.513 (4)	C11—C12	1.363 (6)
C8—C9	1.389 (4)	C10—H10	0.9500
C8—C13	1.363 (5)	C12—H12	0.9500
C18—H18A	0.9900	C46—H46	0.9500
C18—H18B	0.9900	O1B—C2B	1.218 (10)
C18—C17	1.526 (4)	C1A—H1AA	0.9800
C24—C26	1.517 (4)	C1A—H1AB	0.9800
C6—H6A	1.0000	C1A—H1AC	0.9800
C6—C7	1.537 (4)	C4A—H4AA	1.05 (7)
C28—C27	1.403 (4)	C4A—H4AB	0.81 (8)
C28—C29	1.395 (5)	C4A—H4AC	1.08 (8)
C28—C33	1.517 (4)	C2B—O2B	1.301 (17)
C38—H38	1.0000	O11—H11A	0.8705
C38—C37	1.537 (4)	O11—H11B	0.8699
C7—H7A	0.99 (4)	C4B—H4BA	0.9800
C7—H7B	0.96 (3)	C4B—H4BB	0.9800
C40—H40	1.0000	C4B—H4BC	0.9800
C40—C48	1.519 (4)	C2A—O1A	1.205 (8)
C40—C41	1.525 (4)	O2B—C1B	1.419 (13)
C51—C49	1.518 (5)	C1B—H1BA	0.9800
C41—H41A	0.9900	C1B—H1BB	0.9800
C41—H41B	0.9900	C1B—H1BC	0.9800
C49—H49	1.0000		
C19—N3—C15	119.8 (2)	C16—C17—H17B	111.2
C19—N3—C18	127.6 (2)	C42—C43—H43	119.4
C15—N3—C18	111.8 (2)	C42—C43—C44	121.1 (3)
C14—N2—H2	116.9	C44—C43—H43	119.4
C14—N2—C6	126.3 (2)	C24—C26—H26A	109.5
C6—N2—H2	116.9	C24—C26—H26B	109.5
C51—O9—C52	114.9 (3)	C24—C26—H26C	109.5
C5—N1—H1	119.5	H26A—C26—H26B	109.5
C5—N1—C3	121.0 (2)	H26A—C26—H26C	109.5
C3—N1—H1	119.5	H26B—C26—H26C	109.5
C39—N5—H5	119.1	N4—C35—H35A	111.2
C39—N5—C40	121.9 (2)	N4—C35—H35B	111.2
C40—N5—H5	119.1	N4—C35—C36	102.8 (3)
C34—N4—C38	120.9 (2)	H35A—C35—H35B	109.1
C34—N4—C35	127.2 (3)	C36—C35—H35A	111.2
C38—N4—C35	112.0 (2)	C36—C35—H35B	111.2
C2A—O2A—C1A	114.1 (14)	C8—C9—H9	119.3
O5—C19—N3	120.5 (2)	C10—C9—C8	121.4 (4)
O5—C19—C20	120.8 (2)	C10—C9—H9	119.3
N3—C19—C20	118.5 (2)	C31—C30—H30	119.9
C48—N6—H6	119.3	C29—C30—C31	120.2 (3)
C48—N6—C49	121.5 (3)	C29—C30—H30	119.9
C49—N6—H6	119.3	C35—C36—H36A	111.1
C21—C20—C19	117.9 (2)	C35—C36—H36B	111.1

C21—C20—C25	120.6 (2)	C35—C36—C37	103.1 (2)
C25—C20—C19	121.3 (2)	H36A—C36—H36B	109.1
O4—C14—N2	123.2 (3)	C37—C36—H36A	111.1
O4—C14—C15	120.1 (2)	C37—C36—H36B	111.1
N2—C14—C15	116.7 (2)	C43—C44—H44	119.7
C21—C22—H22	120.3	C45—C44—C43	120.6 (3)
C21—C22—C23	119.4 (3)	C45—C44—H44	119.7
C23—C22—H22	120.3	C15—C16—C17	103.5 (2)
C20—C21—H21	119.9	C15—C16—H16A	111.1
C22—C21—C20	120.1 (3)	C15—C16—H16B	111.1
C22—C21—H21	119.9	C17—C16—H16A	111.1
O7—C39—N5	123.8 (3)	C17—C16—H16B	111.1
O7—C39—C38	119.0 (3)	H16A—C16—H16B	109.0
N5—C39—C38	117.2 (2)	C28—C29—H29	119.4
O6—C34—N4	121.7 (3)	C30—C29—C28	121.2 (3)
O6—C34—C32	121.8 (2)	C30—C29—H29	119.4
N4—C34—C32	116.3 (3)	C28—C33—H33A	109.5
C20—C25—C24	118.9 (2)	C28—C33—H33B	109.5
C20—C25—C27	122.3 (2)	C28—C33—H33C	109.5
C24—C25—C27	118.3 (2)	H33A—C33—H33B	109.5
N3—C15—C14	113.6 (2)	H33A—C33—H33C	109.5
N3—C15—H15	109.1	H33B—C33—H33C	109.5
N3—C15—C16	103.9 (2)	C38—C37—H37A	111.1
C14—C15—H15	109.1	C38—C37—H37B	111.1
C14—C15—C16	111.9 (2)	C36—C37—C38	103.3 (2)
C16—C15—H15	109.1	C36—C37—H37A	111.1
C22—C23—H23	119.2	C36—C37—H37B	111.1
C22—C23—C24	121.7 (3)	H37A—C37—H37B	109.1
C24—C23—H23	119.2	C49—C50—H50A	109.5
C27—C32—C34	123.4 (2)	C49—C50—H50B	109.5
C31—C32—C34	116.5 (3)	C49—C50—H50C	109.5
C31—C32—C27	120.0 (3)	H50A—C50—H50B	109.5
O3—C5—N1	123.2 (3)	H50A—C50—H50C	109.5
O3—C5—C6	120.2 (3)	H50B—C50—H50C	109.5
N1—C5—C6	116.6 (2)	C8—C13—H13	119.7
C43—C42—C41	121.6 (3)	C8—C13—C12	120.5 (3)
C47—C42—C41	120.7 (3)	C12—C13—H13	119.7
C47—C42—C43	117.7 (3)	N1—C3—H3A	108.7
C9—C8—C7	120.8 (3)	N1—C3—H3B	110.4
C13—C8—C7	120.8 (3)	N1—C3—C4A	106.0 (3)
C13—C8—C9	118.3 (3)	N1—C3—C2B	105.5 (4)
N3—C18—H18A	111.3	C4A—C3—H3A	108.7
N3—C18—H18B	111.3	C2B—C3—H3B	110.4
N3—C18—C17	102.3 (2)	C4B—C3—N1	114.2 (4)
H18A—C18—H18B	109.2	C4B—C3—H3B	110.4
C17—C18—H18A	111.3	C4B—C3—C2B	105.8 (6)
C17—C18—H18B	111.3	C2A—C3—N1	117.8 (4)
C25—C24—C26	120.6 (3)	C2A—C3—H3A	108.7

C23—C24—C25	119.2 (3)	C2A—C3—C4A	106.8 (5)
C23—C24—C26	120.2 (3)	C44—C45—H45	120.6
N2—C6—C5	104.6 (2)	C44—C45—C46	118.8 (4)
N2—C6—H6A	107.9	C46—C45—H45	120.6
N2—C6—C7	113.9 (3)	C42—C47—H47	119.3
C5—C6—H6A	107.9	C42—C47—C46	121.3 (4)
C7—C6—C5	114.3 (2)	C46—C47—H47	119.3
C7—C6—H6A	107.9	O9—C52—H52A	109.5
C27—C28—C33	121.9 (3)	O9—C52—H52B	109.5
C29—C28—C27	119.1 (3)	O9—C52—H52C	109.5
C29—C28—C33	119.0 (3)	H52A—C52—H52B	109.5
N4—C38—C39	115.6 (2)	H52A—C52—H52C	109.5
N4—C38—H38	109.3	H52B—C52—H52C	109.5
N4—C38—C37	103.5 (3)	C10—C11—H11	120.0
C39—C38—H38	109.3	C12—C11—H11	120.0
C39—C38—C37	109.6 (2)	C12—C11—C10	120.1 (4)
C37—C38—H38	109.3	C9—C10—C11	119.9 (4)
C32—C27—C25	123.8 (2)	C9—C10—H10	120.1
C32—C27—C28	119.2 (3)	C11—C10—H10	120.1
C28—C27—C25	116.9 (2)	C13—C12—H12	120.1
C8—C7—C6	114.8 (2)	C11—C12—C13	119.8 (4)
C8—C7—H7A	110.1 (19)	C11—C12—H12	120.1
C8—C7—H7B	107.6 (19)	C45—C46—C47	120.5 (4)
C6—C7—H7A	108.4 (19)	C45—C46—H46	119.7
C6—C7—H7B	109.5 (19)	C47—C46—H46	119.7
H7A—C7—H7B	106 (3)	O2A—C1A—H1AA	109.5
N5—C40—H40	106.6	O2A—C1A—H1AB	109.5
N5—C40—C48	113.0 (2)	O2A—C1A—H1AC	109.5
N5—C40—C41	110.3 (2)	H1AA—C1A—H1AB	109.5
C48—C40—H40	106.6	H1AA—C1A—H1AC	109.5
C48—C40—C41	113.2 (3)	H1AB—C1A—H1AC	109.5
C41—C40—H40	106.6	C3—C4A—H4AA	110 (4)
O8—C48—N6	122.2 (3)	C3—C4A—H4AB	117 (5)
O8—C48—C40	121.5 (3)	C3—C4A—H4AC	102 (4)
N6—C48—C40	116.2 (3)	H4AA—C4A—H4AB	102 (6)
O9—C51—C49	112.6 (3)	H4AA—C4A—H4AC	113 (5)
O10—C51—O9	124.8 (3)	H4AB—C4A—H4AC	112 (7)
O10—C51—C49	122.3 (3)	O1B—C2B—C3	120.9 (9)
C42—C41—C40	111.3 (3)	O1B—C2B—O2B	120.6 (13)
C42—C41—H41A	109.4	O2B—C2B—C3	117.7 (9)
C42—C41—H41B	109.4	H11A—O11—H11B	104.4
C40—C41—H41A	109.4	C3—C4B—H4BA	109.5
C40—C41—H41B	109.4	C3—C4B—H4BB	109.5
H41A—C41—H41B	108.0	C3—C4B—H4BC	109.5
N6—C49—C51	114.6 (2)	H4BA—C4B—H4BB	109.5
N6—C49—H49	108.6	H4BA—C4B—H4BC	109.5
N6—C49—C50	108.9 (3)	H4BB—C4B—H4BC	109.5
C51—C49—H49	108.6	O2A—C2A—C3	105.3 (9)

C50—C49—C51	107.5 (3)	O1A—C2A—O2A	125.2 (10)
C50—C49—H49	108.6	O1A—C2A—C3	129.3 (6)
C32—C31—H31	119.9	C2B—O2B—C1B	122.3 (15)
C30—C31—C32	120.2 (3)	O2B—C1B—H1BA	109.5
C30—C31—H31	119.9	O2B—C1B—H1BB	109.5
C18—C17—H17A	111.2	O2B—C1B—H1BC	109.5
C18—C17—H17B	111.2	H1BA—C1B—H1BB	109.5
C18—C17—C16	103.0 (2)	H1BA—C1B—H1BC	109.5
H17A—C17—H17B	109.1	H1BB—C1B—H1BC	109.5
C16—C17—H17A	111.2		
C20—C19—N3—C15	178.3 (2)	C32—C34—N4—C38	−164.6 (2)
C19—N3—C15—C14	−73.4 (3)	C34—N4—C38—C39	−69.1 (3)
N3—C15—C14—N2	−17.5 (3)	N4—C38—C39—N5	−14.4 (4)
C15—C14—N2—C6	176.5 (2)	C38—C39—N5—C40	−177.2 (2)
C14—N2—C6—C5	−163.0 (2)	C39—N5—C40—C48	−106.8 (3)
N2—C6—C5—N1	171.4 (2)	N5—C40—C48—N6	18.6 (3)
C6—C5—N1—C3	−174.8 (3)	C40—C48—N6—C49	179.1 (2)
C5—N1—C3—C2B	−58.0 (5)	C48—N6—C49—C51	−60.9 (3)
N1—C3—C2B—O2B	−39.6 (13)	N6—C49—C51—O9	−35.0 (4)

Hydrogen-bond geometry ($\text{\AA}$, $^\circ$)

Cg3 and Cg5 are the centroids of the C8—C13 and C27—C32 rings, respectively.

$D\cdots H\cdots A$	$D\cdots H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D\cdots H\cdots A$
N5—H5 $\cdots$ O5	0.88	2.07	2.923 (3)	162
N6—H6 $\cdots$ O6	0.88	2.42	3.233 (3)	154
C9—H9 $\cdots$ O2B	0.95	2.35	3.270 (18)	164
C21—H21 $\cdots$ O3	0.95	2.44	3.352 (4)	161
C35—H35A $\cdots$ O5	0.99	2.51	3.171 (4)	124
C43—H43 $\cdots$ O4	0.95	2.59	3.443 (4)	149
N1—H1 $\cdots$ O4 ⁱ	0.88	2.01	2.865 (3)	163
C1B—H1BB $\cdots$ O10 ⁱⁱ	0.98	2.46	2.913 (16)	108
C30—H30 $\cdots$ O8 ⁱⁱⁱ	0.95	2.46	3.222 (4)	137
C35—H35 $\cdots$ O7 ^{iv}	0.99	2.39	3.228 (4)	142
C52—H52B $\cdots$ O10 ^v	0.98	2.60	3.559 (5)	166
O11—H11A $\cdots$ O8	0.87	2.48	3.136 (6)	133
C13—H13 $\cdots$ O11 ^{vi}	0.95	2.52	3.155 (7)	124
C36—H36B $\cdots$ Cg3 ^{vi}	0.99	2.94	3.845 (4)	152
C4A—H4AC $\cdots$ Cg5 ^{vii}	1.05 (8)	2.93 (7)	3.770 (8)	135 (5)

Symmetry codes: (i) $-x+1/2, y+1/2, -z+1$; (ii) $-x+1, y, -z+1$; (iii) $x, y-1, z$; (iv) $-x+1/2, y-1/2, -z$; (v) $-x+1, y, -z$; (vi) $-x+1/2, y-1/2, -z+1$; (vii) $x, y+1, z$.



HỘI KHOA HỌC KỸ THUẬT PHÂN TÍCH HÓA, LÝ VÀ SINH HỌC VIỆT NAM
VIETNAM ANALYTICAL SCIENCES SOCIETY

ISSN - 0868 - 3224

Tạp chí

PHÂN TÍCH

HÓA , LÝ VÀ SINH HỌC

Journal of Analytical Sciences

T - 26

Số Đặc Biệt

2021

KỶ NIỆM GIAO LƯU NGÀNH HÓA CỦA 3 TRƯỜNG

- * Đại học KH Tự nhiên - ĐHQG Hà Nội
- * Đại học Bách khoa Hà Nội
- * Đại học Sư phạm Hà Nội

HA NOI

- 18 Nghiên cứu phản ứng giữa 5-(acetamidoaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với 2-cloro-n-alkylacetamid 95
Studies on the reaction between 5-(acetamidoaryl) -1,3,4-oxadiazole-2-thiols and 2-chloro-n-alkylacetamide
Nguyễn Thị Sơn, Nguyễn Thị Thuý Hằng, Lưu Văn Bôi
- 19 Phát triển phương pháp HPLC/UV phân tích hàm lượng các alkylphenol và alkylphenol ethoxylat trong sản phẩm dệt may 101
Development of an HPLC/UV method for the analysis of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates in textile products
Nguyễn Thị Ngọc Anh, Lê Văn Hậu, Bùi Thị Thái Nam, Nguyễn Thị Cúc, Tạ Thị Thảo
- 20 Tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc phức chất hỗn hợp phối tử của Pd(II) với salicyloyl (4-phenylthiosemicacbazit) 106
Synthesis and structural characterization of a heteroleptic Pd(II) complex with salicyloyl (4-phenylthiosemicarbazide)
Nguyễn Bá Ngà, Phạm Thị Ngọc Oanh, Vũ Thị Bích Ngọc, Phạm Chiến Thắng, Lê Cảnh Định
- 21 Tổng hợp beta-petit từ các beta-amino acid 112
Synthesis of peptide containing beta-aminoacid
Bùi Thị Trà My, Lương Thị Mỹ Hạnh, Mạc Đình Hùng, Bùi Thái Thanh Thu
- 22 Nghiên cứu chế tạo và đặc trưng tính chất vật liệu điện cực tổ hợp Ni-TiO₂ trên nền graphit 116
Study on synthesis and characterization of composite materials electrodes Ni-TiO₂ on graphite
Nguyễn Văn Thúc, Nguyễn Hữu Thọ, Nguyễn Thị Cẩm Hà
- 23 Vật liệu điện cực tổ hợp Pd-Ni/C cho sự tổng hợp điện hóa hydroperoxide: nghiên cứu chế tạo và đặc trưng tính chất 121
Composite materials electrodes Pd-Ni/C for hydrogen peroxide electrosynthesis: study on synthesis and characterization
Nguyễn Văn Thúc, Đào Thị Thùy An, Nguyễn Thị Cẩm Hà
- 24 Nghiên cứu xác định một số siloxane mạch vòng trong mẫu nước bề mặt thu tại hai hồ ở Hà Nội, Việt Nam 127
Study on determination of cyclic methyl siloxanes in surface water collected in two lakes in Hanoi, Vietnam
Nguyễn Nữ Mỹ Hà, Lê Vũ, Đỗ Quang Trung, Trần Mạnh Trí, Tống Cẩm Lệ, Lê Quang Hường
- 25 Nghiên cứu tổng hợp than sinh học từ vỏ trấu biến tính bởi nhóm chức và ứng dụng trong xử lý xanh methylen 134
Preparation of modified biochar derived from rice husk for methylene blue removal
Hoàng Thu Trang, Nguyễn Minh Phương, Trần Đình Trình
- 26 Nghiên cứu, chế tạo vật liệu điện phân Fe/C và ứng dụng tiền xử lý nước thải dệt nhuộm 140
The research, prepare internal microelectrolysis the Fe/C materials and application for pre-treatment of textile wastewater
Nguyễn Văn Tú, Trương Việt Trinh, Nguyễn Bá Cường
- 27 Nghiên cứu quá trình xử lý Cr(VI) trong môi trường nước bằng vật liệu tổ hợp hai oxit Ti-Fe/GNPs 147
Removal Cr (VI) in aqueous medium by Ti-Fe/GNPs binary oxide composite
Trương Ngọc Tuấn, Nguyễn Thị Hoài Phương, Phùng Xuân Thịnh

TỔNG HỢP BETA-PETIT TỪ CÁC BETA-AMINO ACID

Đến tòa soạn 1-2-2021

Bùi Thị Trà My, Lương Thị Mỹ Hạnh, Mạc Đình Hùng, Bùi Thái Thanh Thu
Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

SUMMARY

SYNTHESIS OF PEPTIDE CONTAINING BETA-AMINOACID

An efficient synthesis of new derivatives beta-peptide from natural amino acids was reported. The non-natural β -amino acid was prepared from natural α -amino acid with high yield. The resulting products mimic the secondary structure of β -peptides, which can be further investigated to synthesize new peptidomimetics with special pharmacological properties.

Keyword(s): peptidomimetic, beta-amino acid, peptide, coupling.

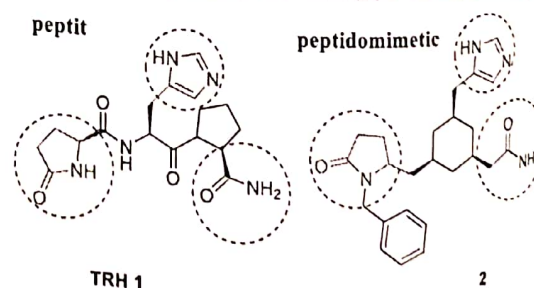
1. MỞ ĐẦU

Peptidomimetic là tên gọi của những hợp chất có cấu trúc hoặc các tính chất sinh học giống một peptit hoặc một protein tự nhiên mà vẫn giữ được khả năng tương tác với các đích sinh học và cho các tác dụng sinh học tương tự [1-3]. Một hợp chất peptidomimetic có thể được định nghĩa như là một chuỗi protein nhỏ mà được thiết kế để bắt chước các peptit tự nhiên cả về các đặc điểm về cấu trúc cũng như hoạt tính sinh học. Ngoài việc có nhiều sự lựa chọn cũng như tránh được các tác dụng phụ không mong muốn, các peptidomimetic còn cho thấy sinh khả dụng đường uống và hoạt tính sinh học cao hơn các peptit tự nhiên do đã giảm được việc bị phân hủy bởi các enzyme trong cơ thể.

Trong những năm gần đây, việc tổng hợp, thiết kế và phát triển các dẫn xuất peptidomimetic đang là một trong những hướng nghiên cứu lớn trong hóa sinh và tổng hợp thuốc. Việc tổng hợp các peptidomimetic có thể được xem xét từ nhiều góc độ, phương pháp và mục đích khác nhau [2,4,5,6] ví dụ như: việc tạo ra các dẫn xuất peptidomimetic cùng tính chất sinh học trong tổng hợp các chất ức chế enzyme HIV-1 [7], tổng hợp pha rắn các dẫn xuất của

pyrrolidin cho việc xác định các chất ức chế ACE mạnh [8], phương pháp sử dụng phản ứng “click” để tạo thành vòng 1,2,3-triazol cho các chất ức chế AChE [9], ức chế HIV [10] và ức chế MMP [11]. Peptidomimetic có thể được chia thành ba nhóm tùy thuộc vào đặc điểm cấu trúc và chức năng của chúng [11]:

- Loại I- bắt chước về cấu trúc: thể hiện sự tương đồng về hình dạng với các chất tự nhiên và mang tất cả các chức năng đáp ứng cho sự tương tác với enzyme hoặc thụ thể trong một sự định hướng không gian nhất định.
- Type II- bắt chước chức năng: tương tự với các chất tự nhiên dựa trên sự tương tác với thụ thể đích hoặc enzyme mà không cần thể hiện sự giống nhau về cấu trúc.
- Loại III- bắt chước cả cấu trúc và chức năng.



Hình 1. Peptidomimetic từ TRH

Một ví dụ về peptidomimetic: hormon giải phóng TRH (1) (thyrotropin-releasing hormone) là một hormone vùng dưới đồi có cấu trúc đơn giản, cấu tạo chỉ bởi 3 acid amin: Glu-His-Pro. Một peptidomimetic được thiết kế bắt chước TRH dựa trên một khung cyclohexan (2, *Hình 1*), ba nhóm chức mang hoạt tính được đặt trên khung với cùng định hướng không gian với mạch bên acid amin được tìm thấy trong hormone TRH.

Chúng tôi trình bày ở đây việc tổng hợp mạch peptid vào sự kết hợp của các β -amino acid bất đối không có trong tự nhiên được tổng hợp từ con đường hóa học. Việc thay đổi các amino acid dẫn đến sự thay đổi mạch peptid và thay đổi các tính chất sinh học. Điều này cho phép đánh giá được mối quan hệ giữa cấu trúc- hoạt tính sinh học, ảnh hưởng của các mạch peptid và đề xuất được khung cấu trúc cơ bản (LEAD) cho việc phát triển các hoạt chất có khả năng phát triển thành các thuốc trong điều trị Alzheimer, Parkinson và các bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

2. THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Điều kiện thực nghiệm chung

Tất cả các phản ứng được thực hiện tại Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Các hóa chất và dung môi đều được nhập từ các công ty hóa chất, khi làm phản ứng không cần tinh chế lại, ngoại trừ n-hexan và ethylacetate dùng cho TLC và sắc ký cột đã được cất lại. Phổ ^1H NMR và phổ ^{13}C NMR được đo bằng máy có tần số 500Hz hoặc 126Hz trong dung môi CDCl_3 hoặc $\text{DMSO}-d_6$. Phản ứng được theo dõi bằng TLC (TLC: 3/1 (v/v) n-hexan/ EtOAc), được quan sát bằng đèn tử ngoại có bước sóng 254nm hoặc 356nm và chất phản ứng được phát hiện bởi dung dịch KMnO_4 .

2.2. Quy trình thực nghiệm

2.2.1. Tổng hợp Boc-Prolinol 1

Cho vào bình cầu chứa prolinol (1 đương lượng) hòa tan trong THF lần lượt Et_3N (1.1 đương lượng), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.05 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy đều tại nhiệt độ phòng trong vòng 2h. Sau khi phản ứng kết thúc, cho thêm 50 ml EtOAc vào hỗn hợp rồi chiết với dung dịch acid HCl 1M. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối bão hòa rồi làm khô bằng

Na_2SO_4 . Pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất thấp để thu được sản phẩm 1.

2.2.2. Tổng hợp Boc-Prolinol Tosylate 2

Sản phẩm 1 thu được từ bước 1 được hòa tan trong 50 mL dichloromethane rồi làm lạnh hỗn hợp về 0°C . Et_3N (1.5 đương lượng) được cho vào hỗn hợp trên, sau đó TsCl (1.2 đương lượng) trong 20mL dichloromethane được nhỏ dần vào hỗn hợp. Phản ứng được tiến hành trong 16h tại nhiệt độ phòng sau đó được chiết bằng dung dịch acid HCl 1M. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối bão hòa rồi làm khô bằng Na_2SO_4 . Pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất thấp để thu được sản phẩm 2.

Sản phẩm 2 được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel ethyl acetate/hexane (4:1).

2.2.3. Tổng hợp cyanide 3

Cho NaCN rắn (3 đương lượng) vào dung dịch *N*-(Boc)-protected β -amino tosylate (1 đương lượng) trong 20mL DMSO tại 45°C . Hỗn hợp được khuấy trong vòng 16h rồi được xử lý bằng cách cho thêm 50mL nước. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl acetate (2x50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối bão hòa rồi làm khô bằng Na_2SO_4 . Pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất thấp để thu được sản phẩm 3. Sản phẩm thu được được dùng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế bằng sắc ký.

2.2.4 Tổng hợp $\square\square$ methyl prolinatate 4

N-(Boc)-protected β -amino cyanide 3 thu được từ bước trên được hòa tan trong 10mL dung dịch MeOH bão hòa HCl (khoảng 14M) tại 0°C . Hỗn hợp này sau đó được khuấy đều tại nhiệt độ phòng trong 12h. Sau khi phản ứng kết thúc cho thêm vào hỗn hợp 0.5mL nước rồi làm bay hơi dung môi dưới áp suất thấp. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch 10% Na_2CO_3 rồi được chiết bằng Et_2O (3x50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối bão hòa rồi làm khô bằng Na_2SO_4 rồi sau đó được acid hóa bằng HCl để thu được muối amoni 4.

2.2.5. Tổng hợp amide 5

Muối amoni 4 được hòa tan trong dichloromethane và cho thêm 3 đương lượng của Et_3N . Sau đó cho vào lần lượt *N*-(CBz)- β -alanine, EDCI (1.2 đương lượng) và HOBt (1.2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong vòng 8h rồi được xử lý bằng dung

dịch acid HCl loãng. Pha nước được chiết bằng dichloromethane rồi tổng pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Pha hữu cơ làm khô bằng Na_2SO_4 rồi làm bay hơi dưới áp suất thấp để thu được sản phẩm 5

2.2.6. Tổng hợp peptidomimetic 7

Ester 5 được hòa tan trong 50mL dung dịch MeOH rồi cho thêm 3 đương lượng dung dịch NaOH 3M. Hỗn hợp được khuấy đều ở 50°C trong vòng 4h rồi làm bay hơi dung môi dưới áp suất thấp. Dung dịch thu được được acid hóa bằng acid HCl 1M tới khi pH của dung dịch bằng 2. Pha nước được chiết bằng dichloromethane ($3 \times 50\text{mL}$), tổng pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch muối bão hòa, nước rồi được làm khô bằng Na_2SO_4 rồi làm bay hơi dưới áp suất thấp để thu được acid 6. Acid 6 được sử dụng cho phản ứng amide hóa tiếp theo mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột.

Áp dụng phản ứng tạo amide như trong bước tổng hợp sản phẩm 5 để thu được sản phẩm mong muốn 7. (Hiệu suất như trong Hình 2 và Hình 3)

2.3. Tổng hợp

Tert-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (1)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 11.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

Tert-butyl 2-((tosyloxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (2)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.13 – 3.81 (m, 3H), 3.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 – 1.71 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 13.0$ Hz, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.58, 145.02, 144.99, 129.99, 127.98, 70.08, 67.33, 46.58, 28.47, 23.94, 22.95, 21.72.

Tert-butyl 2-(cyanomethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.39 (dt, $J = 12.0, 6.1$ Hz, 2H), 2.86 – 2.51 (m, 2H), 2.15 (dt, $J = 13.0, 7.4$ Hz, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 3H), 1.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.62, 80.09, 56.45, 42.08, 30.51, 28.52, 23.75, 22.37.

Methyl 2-(1-(3-

(((benzyloxy)carbonyl)amino) propanonyl pyrrolidin-2-yl)acetate (5)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 (d, $J = 4.2$ Hz, 5H), 5.62 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.40 (tt, $J = 7.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.50 (dd, $J = 11.0, 5.3$ Hz, 3H), 3.35 (q, $J = 9.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 3H), 2.03 (dt, $J = 12.3, 8.1$ Hz, 1H), 1.93 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.78 (ddd, $J = 13.0, 6.5, 3.4$ Hz, 1H).

2-(1-(3-(((benzyloxy) carbonyl) amino) propanonyl pyrrolidin-2-yl)acetate acid (6)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 (t, $J = 4.1$ Hz, 5H), 5.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 15.8, 8.8$ Hz, 3H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.52 – 2.46 (m, 2H), 2.39 (dd, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 3H).

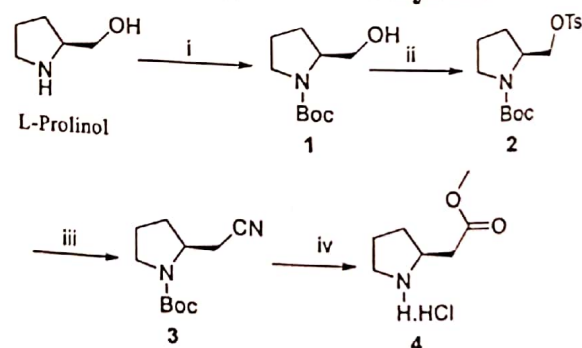
Methyl 3-(2-(1-(3-(((benzyloxy)carbonyl) amino) propanonyl)pyrrolidin-2-yl)acetamido) propanoate (7)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 3.52 – 3.27 (m, 6H), 2.60 – 2.21 (m, 6H), 2.15 – 1.83 (m, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.00, 170.99, 157.07, 156.61, 136.79, 128.62, 128.19, 66.69, 55.34, 51.90, 47.14, 40.83, 36.72, 35.02, 33.99, 30.38, 23.92.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp β -proline methyl ester

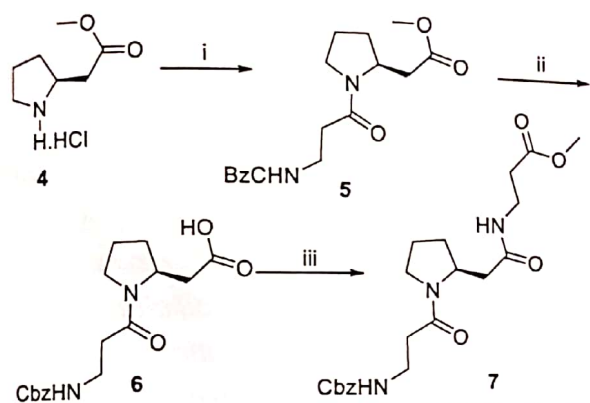


i. THF, Et_3N , $(\text{Boc})_2\text{O}$, 3h, 95% ; ii. DCM, Et_3N , TsCl/DCM , 16h, 90%; iii. NaCN , DMSO, 45°C , 16h, 75%; iv. conc.HCl/MeOH, Et_3N , 4°C , 12h, 65%

Hình 2. Tổng hợp beta-proline

Để tổng hợp được peptidomimetic được tạo thành từ các β -amino acid thì điều cần thiết

phải điều chế được các β -amino acid do ngoại trừ β -glycine thì các β -amino acid không tồn tại trong tự nhiên. Một trong những phương pháp hiệu quả nhất để tổng hợp các hợp chất này là sử dụng các amino acid sẵn có trong tự nhiên làm chất đầu với lợi thế là nguồn cung cấp sẵn có, đặc biệt là có sẵn trung tâm bất đối cần thiết. Từ Prolinol, chúng tôi tiến hành bảo vệ nhóm chức bằng việc sử dụng nhóm Boc carbamate để thu được sản phẩm 1 với hiệu suất 95 % sau đó rượu tạo thành sẽ được chuyển thành nhóm OTs với hiệu suất 90% nhằm chuyển hóa thành nhóm CN 3. Dưới tác dụng của NaCN, nhóm OTs được thay thế bởi CN nhằm tang mạch cacbon thêm 1 đơn vị. Dưới tác dụng của môi trường acid thu được methyl ester 4 như mong muốn.



i. *N*-(Cbz)- β -alanine/DCM, EDCI.HCl, HOBT. H₂O 80%, Et₃N, DCM, 92%; ii. NaOH 2M; iii. methyl 3-aminopropionate hydrochloride, EDCI.HCl, HOBT.H₂O 80%, Et₃N, DCM. 72 % sau 2 bước.

Hình 3. Tổng hợp mạch peptid

Sau khi thu được methyl ester 4, chúng tôi tiến hành ghép cặp với các β -amino acid có sẵn để tạo thành mạch peptide. Phản ứng tạo amide với hệ tác nhân EDCI/HoBt/Et₃N được sử dụng là điều kiện tiêu chuẩn trong các phản ứng amide hóa do hiệu suất cao, quy trình đơn giản. Hợp chất 4 tạo với β -glycine để tạo thành amide 5 với hiệu suất rất tốt. Nhóm ester sau đó được chuyển thành acid 6 qua phản ứng xà phòng hóa để sẵn sàng cho các phản ứng amide hóa tiếp theo. Với sản phẩm 6 thu được, chúng tôi tiếp tục tiến hành ghép thêm một đơn vị β -glycine để tạo thành amide 7 là sản phẩm đích. Hợp chất 7 là một hợp chất được tạo thành từ 3 đơn vị β -amino acid trong đó có một amino acid có trung tâm bất đối. Cấu trúc của sản phẩm được chứng minh bằng các dữ liệu chính xác của phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR. Việc tổng hợp thành công hợp chất này chứng tỏ rằng phương pháp tổng hợp β -amino acid và

các phương pháp tạo mạch amide được lựa chọn là hợp lý, là điều kiện để chúng tôi tiếp tục tổng hợp các β -amino acid khác có chứa các trung tâm bất đối, đồng thời tiến hành tổng hợp các chuỗi β -peptide nhằm tiến hành các nghiên cứu có hệ thống về ảnh hưởng của cấu trúc tới hoạt tính sinh học của các hợp chất này. Các peptide của β -amino acid (hay β -peptide) có tiềm năng làm thuốc, nhờ vào tính bền của nó với các enzyme phân giải protein (và do đó tồn tại lâu hơn), các nghiên cứu của chúng tôi đang được tiếp tục mở rộng về lĩnh vực này.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi quỹ nghiên cứu ARC và KFAS (Project CA.20.7A)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Olson, G. L., Bolin, D. R., Bonner, M. P., Börs, M., Cook, C. M., Fry, D. C., Graves, B. J., Hatada, M., Hill, D. E., M. Kahn, M. Madison, V. S., Rusiecki, V. K., Sarabu, R., Sepinwall, J., Vincent, G. P., Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **36**, 3039, (1993).
- Fix, J. A., *Pharm. Res. Chem.* **13**, 1760, (1996).
- Juaristi E., E. Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids; Wiley-VCH: New York, (1997).
- Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **101**, 3219-3232 (2001).
- Hallam TJ, et al. Antibody conjugates with unnatural amino acids. *Mol Pharm. Chem.* **12**, 1848-1862 (2015).
- Furman JL, et al. A genetically encoded aza-Michael acceptor for covalent cross-linking of protein receptor complex. *J Am Chem Soc. Chem.* **136**, 8411-8417 (2014).
- Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today. Chem.* **20**, 122-128 (2015).
- Harper, J.D. and Lansbury, P.T. *Annu. Rev. Biochem. Chem.* **66**, 385 (1997).
- Craik DJ, et al. *The future of peptide-based drugs. Chem Biol Drug Des. Chem.* **81**, 136-147 (2013).
- Uhlig T, et al. *The emergence of peptides in the pharmaceutical business: from exploration to exploitation. EuPA Open Proteom. Chem.* **4**, 58-69 (2014).
- Fosgerau K, Hoffmann T. *Peptide therapeutics: current status and future directions. Drug Discov Today. Chem.* **20**, 122-128 (2015).
- F. Sanchez-Sancho, E. Mann, B. Herrandon, *Adv. Synth. Catal. Chem.* **343**, 360 (2001).
- R. Caputo, E. Cassano, L. Longobardo, *Tetrahedron. Chem.* **45**, 12337-12350 (1995)

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN
KHOA HÓA HỌC**



TRẦN THỊ THU HÀ – K62A Hóa học

**MÔ HÌNH HÓA CẤU TRÚC TINH THỂ
VÀ MẬT ĐỘ ĐIỆN TÍCH CỦA PHÂN TỬ $C_{14}H_{19}NO_4$**

**Khóa luận tốt nghiệp đại học chính quy
Ngành: Hóa học
(Chương trình đào tạo chuẩn)**

Hà Nội - 2021

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN
KHOA HÓA HỌC

Bùi Thị Trà My

Tổng hợp dẫn xuất Peptidometic

Từ α -Amino acid

Khóa luận tốt nghiệp đại học hệ chính quy
Ngành Hóa học
(Chương trình Cử nhân khoa học tài năng)

Hà Nội - 2020