

ПРИМЕНЕНИЕ *N*-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ ХЛОРИДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОНЬЮГАТОВ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ДИПЕПТИДАМИ

© 2021 г. А. К. Брель, С. В. Лисина*, Ю. Н. Будаева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

*e-mail: svlisina@gmail.com

Поступила в редакцию 13.01.2021 г.

После доработки 18.01.2021 г.

Принята к публикации 21.01.2021 г.

Изучена возможность получения конъюгатов гидроксibenзойных кислот и их функциональных производных с дипептидами на основе 4-аминобутановой кислоты и глицина с применением *N*-гидроксibenзоил и *N*-гидроксibenзоилацил хлоридов аминокислот как ценных полупродуктов. Синтез ацилхлоридов осуществляли при молярном соотношении реагентов кислота:оксалилхлорид:диметилформаид равном 1:1.1:0.07 в кипящем бензоле. Целевые *N*-гидроксibenзоил производные дипептидов получены с высоким выходом и не требовали дополнительной очистки. Оценена биологическая активность синтезированных соединений как потенциальных нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: гидроксibenзойные кислоты, гамма-аминомасляная кислота, глицин, хлорангидриды, пептиды, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221040066

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, среди производных карбоновых кислот галогенангидриды имеют наибольшее значение. Ацилгалогениды, ацилхлориды в частности, используются в качестве промежуточных полупродуктов в органическом синтезе. Применение хлоридов фосфора для синтеза хлорангидридов карбоновых кислот, в частности гидроксibenзойных кислот, сопряжено с рядом технологических трудностей. Взаимодействие ароматических гидроксикислот с хлористым тионилем дает наиболее высокие выходы хлорангидридов до 89% при проведении реакции в присутствии каталитических количеств ДМФА или пиридина. Недостаток этого метода – повышенные требования к качеству хлористого тионила. Хлористый тионил рекомендуется дополнительно очищать. Необходим тщательный контроль температурного режима (около 30°C, мягкое кипение), снижение или повышение

температуры ведет к негативным последствиям. Зачастую избыток тионилхлорида удаляют отгонкой с получением целевого гидроксibenзоилхлорида, который используют без дальнейшей очистки во избежание дополнительного нагрева продукта. Для получения химически чистого гидроксibenзоилхлорида требуется дополнительная многократная очистка, так как синтезированный с помощью тионилхлорида гидроксibenзоилхлорид содержит 1–2% серусодержащих примесей, образующихся вследствие химического взаимодействия хлористого тионила с фенольным гидроксильным гидроксibenзойной кислоты [1–3]. Это приводит не только к загрязнению целевых продуктов, что выступает существенным недостатком в процессах синтеза биологически активных веществ и лекарственных препаратов [4], но и к существенному снижению выхода в многостадийных синтезах и сложному этапу очистки. Перечисленных выше недостатков позволил избежать способ по-

лучения хлорангидридов карбоновых кислот взаимодействием оксалилхлорида с кислотами [5], однако, применение этого метода для получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот и их амидов с аминокислотами в литературных источниках не описано. Нами впервые применен этот способ в синтезе хлорангидридов 2-, 3- и 4-гидроксibenзойных кислот и их функциональных производных [6].

Цель данной работы – синтез *N*-гидроксibenзоил производных дипептидов с использованием *N*-гидроксibenзоил хлоридов. Практическая значимость *N*-гидроксibenзоил производных пептидов, содержащих фармакологически активные аминокислоты, вызывает интерес к синтезу и изучению представителей этого класса соединений. Так, например, было изучено применение конъюгатов салициловой кислоты с глицином, аланином, тирозином, метионином и глицилглицином в качестве комплексообразователей и пролекарств самой 2-гидроксibenзойной кислоты [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

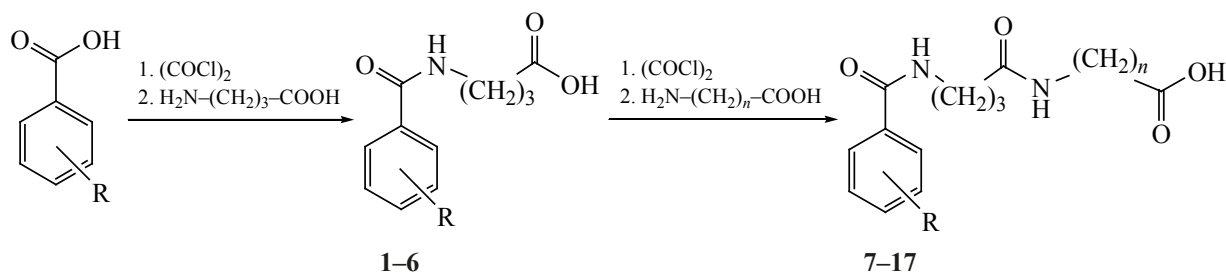
Процесс получения *N*-гидроксibenзоил хлоридов осуществляли при молярном соотношении реагентов гидроксibenзойная кислота–оксалилхлорид–диметилформамида, равном 1:1.1:0.07 в бензоле, при нагревании до температуры кипения растворителя по методике, описанной ранее методике [1]. По предложенному методу хлорангидриды гидроксibenзойных кислот получали с выходами до 91% с высокой степенью чистоты. Высокий выход хлорангидридов гидроксibenзойных кислот, их чистота, использование доступных исходных соединений и легкость оформления про-

цесса обуславливают наибольшую технологичность предлагаемого способа, что позволит получать *N*-гидроксibenзоилацилированных пептидов с разным числом и последовательностью аминокислотных остатков. Синтезированные таким путем гидроксibenзоилхлориды – ценные продукты в химии лекарственных препаратов. Хлорангидриды полученных *N*-гидроксibenзоил аминокислот использовались для синтеза диамидов (схема 1). Синтез диамида проводился модифицированной реакцией Шоттен–Баумана в среде пиридина (метод Айхорна) [9].

Отметим, что хлорангидриды *N*-гидроксibenзоилглицина действием оксалил хлорида, также как и хлористого тионила, получены быть не могут, так как происходит циклизация фрагмента глицина с образованием оксазолон производного. Избежать этого возможно если использовать хлорид фосфора (V) в среде ацетилхлорида, что целесообразно, так как данный способ длителен и даёт низкий выход хлорангидрида, если только нет конкретной цели получить *N*-ацилированный концевой глицин. Как известно, варьирование строения аминокислотных остатков в диамиде (пептиде) существенно влияет на их фармакологическое действие. В настоящее время актуальность все больше приобретает рациональный выбор структуры пептида, как носителя лекарственной составляющей, а также повышающего эффективность, растворимость, длительность и избирательность действия.

В представленной работе нами синтезированы производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина [10, 11]. Участие глицина в

Схема 1



R = 2-OH, $n = 1$ (7); R = 3-OH, $n = 1$ (8); R = 4-OH, $n = 1$ (9); R = 2-OC(O)CH₃, $n = 1$ (10);
 R = 3-OC(O)CH₃, $n = 1$ (11); R = 4-OC(O)CH₃, $n = 1$ (12); R = 2-OH, $n = 3$ (13);
 R = 3-OH, $n = 3$ (14); R = 4-OH, $n = 3$ (15); R = 2-OC(O)CH₃, $n = 3$ (16); R = 4-OC(O)CH₃, $n = 3$ (17).

химических реакциях превращения в организме обеспечивает целый комплекс биологического взаимодействия в органах и тканях. Благодаря своим антиоксидантным и антидепрессивным свойствам, аминокислота входит в состав многих лекарственных препаратов для: нормализации сна и облегчения засыпания; улучшения настроения; повышения умственной работоспособности; оказания успокоительного действия; снижения эмоционально-психологического напряжения и агрессивности; улучшения памяти и внимания; снижения гиперактивности; замедления дегенерации мышечной ткани (источник креатина); уменьшения действия противосудорожных препаратов; препятствия эпилептических судорог и др. Доказано, что аминокислота эффективна также в качестве профилактического препарата после ишемического инфаркта и черепно-мозговых травм, а также при лечении желудочно-кишечных заболеваний [12, 13]. Важная физиологическая роль ГАМК в регуляции функциональной активности ЦНС определяет перспективность создания на ее основе нейропсихотропных лекарственных средств. Однако, в силу ряда физико-химических свойств, ГАМК препараты обладают низкой биодоступностью – причина их невысокой эффективности. Низкая биодоступность незамещенных аминокислот, в том числе линейной ГАМК и лекарственных препаратов на ее основе, объясняется высокой полярностью – при физиологических значениях pH такие вещества существуют в виде биполярных ионов, вследствие чего плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Повышение терапевтической эффективности ГАМК стало возможно путем химической модификации. Так, соединение-лидер, синтезированное на основе предложенной методики (схема 1), 4-[(4-салицилоил-амино)бутаноиламино]бутановая кислота (**13**) *in vivo* проявляет нейропротекторную активность при недостаточности мозгового кровообращения, вызванного в эксперименте необратимой двусторонней окклюзией общих сонных артерий (ОСА) у животных. Это соединение достоверно повышало (в среднем на 20–50%) выживаемость крыс после перевязки ОСА по сравнению с группой контроля (контроль – ишемия), а оказываемое им нейропротекторное действие превосходило таковое у широко применяемого в медицине парацетама [10].

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 4 2021

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные оксалил хлорид (99%, CAS 79-37-8) производства фирмы «Fluka», ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), бензол (98%, CAS 71-43-2), 2-Гидроксибензойная кислота (99%, CAS 69-72-7), 3-Гидроксибензойная кислота (ReagentPlus®, 99%, CAS 99-06-9), 4-Гидроксибензойная кислота (99%, CAS 99-96-7), ацетилсалициловая кислота ($\geq 99.0\%$, CAS 50-78-2), ГАМК (99%, CAS 56-12-2), глицин (ReagentPlus®, $\geq 99\%$, CAS 56-40-6) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Ацилхлориды гидроксибензойных кислот, их функциональных производных и *N*-гидроксибензоиламидов были получены по методике, описанной в работе [1]. *N*-ацилированные пептиды на их основе получены по методике, описанной в [13].

Спектры ЯМР ^1H выполнены на спектрометре Bruker Avance 500 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMSO-}d_6$; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 10 град/мин.

Общая методика получения хлорангидридов *N*-гидроксибензоил производных 4-аминобутановой кислоты 1–6. К раствору 4-(*N*-гидроксибензоиламино)бутановой кислоты (20 ммоль) в 50 мл безводного бензола при перемешивании постепенно прибавляли оксалил хлорида (60 ммоль) и 0.2 мл ДМФА. Смесь кипятили в течение часа. Выпавший после охлаждения смеси до комнатной температуры осадок целевого хлорангидрида отфильтровывали, промывали холодным гексаном и высушивали.

4-(Салицилоиламиноамино)бутирил хлорид (1). Выход 4.35 г (90%). т.пл. 55–56°C. Вычислено, %: Cl 14.67. Найдено, %: Cl 14.67.

4-[(2-Ацетоксибензоил)амино]бутирил хлорид (2). Выход 5.22 г (92%), т.пл. 95–97°C. Вычислено, %: Cl 12.50. Найдено, %: Cl 12.52.

4-[(3-Гидроксибензоил)амино]бутирил хлорид (3). Выход 4.20 г (87%). т.пл. 102–104°C. Вычислено, %: Cl 14.67. Найдено, %: Cl 14.68.

4-[(3-Ацетоксибензоил)амино]бутирил хлорид (4). Выход 4.43 г (78%), т.пл. 90–92°C. Вычислено, %: Cl 12.50. Найдено, %: Cl 12.51.

4-[(4'-Гидроксибензоил)амино]бутирил хлорид (5). Выход 4.06 г (84%), т.пл. 116–118°C. Вычислено, %: Cl 14.67. Найдено, %: Cl 14.66.

4-[(4'-Ацетоксибензоил)амино]бутирил хлорид (6). Выход 4.59 г (81%), т.пл. 137–139°C. Вычислено, %: Cl 12.50. Найдено, %: Cl 12.51.

Общая методика получения *N*-гидроксибензоил производных дипептидов 7–17 из хлорангидридов. К смеси 20 мл воды, аминокислоты (10 ммоль) и NaOH (25 ммоль) при перемешивании и охлаждении добавляли (гидроксибензоиламино)ацил хлорида (10 ммоль) контролируя рН среды (рН > 7). Смесь перемешивали 3 ч, подкисляли HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

[4-(Салицилоиламино)бутаноил]глицин (7). Выход 3.04 г (81%), т.пл. 205–207°C, R_f 0.52 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.87–1.94 м (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 2.28–2.35 м (2H, CH_2 , J 6.3 Гц), 3.31 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 4.08 д (2H, CH_2 , J 4.8 Гц), 6.89 с (1H, NH), 6.92–7.02 м (2H_{аром}, J 9.4 Гц), 7.29–7.33 м (1H_{аром}, J 5.7 Гц), 7.68–7.72 м (1H_{аром}, J 6.2 Гц), 8.06 с (1H, NH), 8.12 с (1H, OH), 8.45 с (1H, COOH). Найдено, %: C 55.70; H 5.78; N 9.99. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

[4-(3-Гидроксибензоилмино)бутаноил]глицин (8). Выход 3.26 г (87%), т.пл. 207–209°C, R_f 0.50 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.67–3.54 м (12H, CH_2), 6.82–7.34 м (4H_{аром}), 8.27–8.34 м (1H, NH), 8.39–8.49 м (1H, NH), 10.97 с (1H, OH). Найдено, %: C 55.71; H 5.76; N 9.99. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

[4-(4-Гидроксибензоиламино)бутаноил]глицин (9). Выход 3.00 г (80%), т.пл. 200–201°C, R_f 0.48 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–2.89 м (8H, CH_2), 6.65–7.68 м (4H_{аром}), 8.23–8.38 м (1H, NH), 8.58–8.65 м (1H, NH), 11.14 с (1H, OH). Найдено, %: C 55.69; H 5.78; N 10.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

[4-(2-Ацетоксибензоиламино)бутаноил]глицин (10). Выход 3.0 г (82%), т.пл. 223–224°C, R_f 0.45 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32–3.87 м (8H, CH_2), 2.18 с (3H, CH_3), 6.98–7.78 м (4H_{аром}), 8.25–8.28 м (1H, NH), 8.45–8.58 м (1H, NH). Найдено, %: C 55.91; H 5.66; N 8.67. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.90; H 5.63; N 8.69.

[4-(3-Ацетоксибензоиламино)бутаноил]глицин (11). Выход 2.89 г (80%), т.пл. 220–221°C, R_f 0.43 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–3.56 м (8H, CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 6.98–7.65 м (4H_{аром}), 8.23–8.31 м (1H, NH), 8.34–8.56 м (1H, NH). Найдено, %: C 55.89; H 5.63; N 8.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.90; H 5.63; N 8.69.

[4-(4-Ацетоксибензоиламино)бутаноил]глицин (12). Выход 2.71 г (75%), т.пл. 218–221°C, R_f 0.41 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.75–1.89 м (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.20–2.30 м (5H, CH_2 , CH_3 , J 6.8 Гц), 3.21 д (2H, CH_2 , J 6.2 Гц), 4.01 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 6.89 с (1H, NH), 7.18–7.25 м (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.80–7.87 м (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 8.06 с (1H, NH), 8.39 с (1H, COOH). Найдено, %: C 55.88; H 5.65; N 8.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.90; H 5.63; N 8.69.

[4-(4-Салицилоиламино)бутаноиламино]бутановая кислота (13). Выход 2.34 г (76%), т.пл. 257–258°C, R_f 0.35 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.68–1.89 м (4H, 2 CH_2 , J 7.8 Гц), 2.13–2.32 м (4H, 2 CH_2 , J 9.6 Гц), 3.16–3.32 м (4H, 2 CH_2 , J 12.7 Гц), 4.69 с (1H, NH), 6.93 д (1H_{аром}), 7.25 с (1H, NH), 7.27–7.35 м (2H_{аром}, J 6.3 Гц), 7.62 д (1H, Ph), 8.35 с (1H, COOH), 9.84 с (1H, OH). Найдено, %: C 58.40, H 6.53, N 9.1. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43, H 6.54, N 9.09.

4-[4-(3-Гидроксибензоиламино)бутаноиламино]бутановая кислота (14). Выход 2.50 г (78%), т.пл. 256°C, R_f 0.37 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45–3.23 м (12H, CH_2), 6.74–7.27 м (4H_{аром}), 7.61–7.69 м (1H, NH), 8.23–8.36 м (1H, NH), 9.87 с (1H, OH). Найдено, %: C 58.42; H 6.53; N 9.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54; N 9.09.

4-[4-(4-Гидроксибензоиламино)бутаноиламино]бутановая кислота (15). Выход 2.41 г

(77%), т.пл. 254–255°C, R_f 0.39 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43–3.12 (12H, CH_2), 6.65–7.74 м (4H_{аром}), 7.43–7.67 м (1H, NH), 7.98–8.12 м (1H, NH), 10.65 с (1H, OH). Найдено, %: С 58.42; Н 6.56; N 9.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 58.43; Н 6.54; N 9.09.

4-[4-(2-Ацетоксибензоиламино)бутаноил-амино]бутановая кислота (16). Выход 2.20 г (63%), т.пл. 217–218°C, R_f 0.35 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45–2.21 м (8H, CH_2), 2.37 с (3H, CH_3), 2.76–3.19 м (4H, CH_2), 7.56–7.68 м (1H, NH), 7.28–7.83 м (4H_{аром}), 8.29–8.36 м (1H, NH). Найдено, %: С 58.30; Н 6.31; N 8.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 58.28; Н 6.33; N 8.00.

4-[4-(4-Ацетоксибензоиламино)бутаноил-амино]бутановая кислота (17). Выход 2.91 г (83%), т.пл. 182–183°C, R_f 0.37 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–3.15 м (12H, CH_2), 2.29 с (3H, CH_3), 6.98–7.69 м (4H_{аром}), 7.38–7.65 м (1H, NH), 7.98–8.21 м (1H, NH). Найдено, %: С 58.27; Н 6.35; N 8.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено %: С 58.28; Н 6.33; N 8.00.

ВЫВОДЫ

Предложенный нами метод поэтапного введения аминокислот путем взаимодействия хлорангидрида пептида со следующей молекулой аминокислоты позволяет не только синтезировать полипептид целевого состава, но также при этом избежать использования часто труднодоступных низкомолекулярных пептидов. Целевые *N*-гидроксибензоил производные дипептидов получены с высоким выходом и не требовали дополнительной очистки. Повышение терапевтической эффективности новых синтезированных *N*-гидроксибензамидов стало возможно именно путем предложенной методики. Среди синтезированных новых *N*-гидроксиацилированных пептидов выявлен лидер, нейропротекторное действие которого превосходило таковое у широко применяемого в медицине парацетама.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С. Пат. 2601309 (2016). РФ.
2. Betebenner D.A., DeGoey D.A., Maring C.J., Krueger A.C., Iwasaki N., Rockway T.W., Cooper C.S., Anderson D.D., Donner P.L., Green B.E., Kempf D.J., Liu D., McDaniel K.F., Madigan D.L., Motter C.E., Pratt J.K., Shanley J.P., Tufano M.D., Wagner R., Zhang R., Molla A., Mo H., Pilot-Matias T.J., Masse S.V.L., Carrick R.J., He W., Lu L., Grampovnik D.J. Пат. 7910595 (2011). США.
3. Нгуйен Т.Т. Пат. 2174985 (2001). РФ.
4. Брель А.К., Лисина С.В., Саломатина Ю.Н., Ковалев Д.Г. *Хим. фарм. ж.* **2013**, *47*, 16–21. [Brel A.K., Lisina S.V., Salomatina J.N., Kovalev D.G. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *47*, 521–523.] doi 10.1007/s11094-014-0995-9
5. Bruckner R. *Organic Mechanism: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*. Heidelberg: Springer, **2010**.
6. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Сияшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А. С., Березин Д. Б., Стужин П. А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., I.I., V.A., Zakharova L.Ya., E.L., Sinyashin O.G., I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsa-

- dze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaïdenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimov V.D., E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., R.S., A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., A.S., G.P., Aksenov A.V., Akse-
nov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Korotev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 153–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
7. Nakamura J., Asai K., Nishida K., Sasaki H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, *44*, 713–716. doi 10.1111/j.2042-7158.1992.tb05505.x
8. Xu L.-Q., Lu L.-P., Zhu M.-L. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2013**, *69*, 376–379. doi 10.1107/S0108270113006367
9. Брель А.К., Лисина С.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 682–688. [Brel' A.K., Lisina S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 592–597.] doi 10.1134/s1070428019050026
10. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В. Пат. 2641102 (2018). РФ.
11. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В. Пат. 2657820 (2018). РФ.
12. Иванова А.Л., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Савенко И.А. *Международ. ж. Эксперимент. Образ.* **2015**, *2*, 37–39.
13. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Назарян И.М., Акобян А.Г., Пароникян Р.Г., Минасян Н.С. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 896–900. [Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Nazaryan A.G., Hakobyan A.G., Paronikyan R.G., Minasyan N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 796–799.] doi 10.1134/S1070428019060095
14. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С., Будаева Ю.Н. Пат. 2633769 (2017). РФ.
15. Габов И.С., Хамидуллина Л.А., Пузырев И.С., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Пестов А.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1852–1861. [Gabov I.S., Khamidullina L.A., Puzyrev I.S., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Pestov A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2079–2086.] doi 10.1134/S1070428020120052

Application of *N*-Hydroxybenzoyl Chlorides in the Synthesis of Conjugates with Biologically Active Dipeptides

A. K. Brel, S. V. Lisina*, and J. N. Budaeva

Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, 400131 Russia

**e-mail: svlisina@gmail.com*

Received January 13, 2021; revised January 18, 2021; accepted January 21, 2021

An ability of the synthesis of hydroxybenzoic acids conjugates with dipeptides based on 4-aminobutyric acid and glycine using *N*-hydroxybenzoyl and *N*-hydroxybenzoylacyl chlorides of the aminoacids as important semi-products has been studied. The synthesis has been carried out at molar ratio acid–oxalyl chloride–dimethylformamide as 1:1.1:0.07 refluxed in benzene. Novel *N*-hydroxybenzoyl derivatives of dipeptides have been prepared in high yield and have not required additional purification. Biological activity of synthesized compounds as potential neuroprotective medicines has been valued.

Keywords: hydroxybenzoic acids, gamma-aminobutyric acid, Glycine, acyl halides, peptides, biological activity