

HIDROXILÁLT KINURÉNSAV-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE ÉS TOVÁBBALAKÍTÁSA

Szerző: **LŐRINCZI Bálint**, V. évfolyam (blint1212@gmail.com)

Témavezető: **Dr. SZATMÁRI István**, egyetemi docens

Intézmény: Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged

A kinurénsav (KYNA) neuroprotektív hatása már igazolt, de terápiásan nem alkalmazható alacsony vér-agy gát penetrációja miatt. A kutatási program, melybe csatlakoztam, főként a KYNA molekula szerkezetének módosításával ennek kiküszöbölését tűzte ki célul.

Elsőként a KYNA-származékba egy hidroxil-csoportot terveztünk bevinni, az 5-, 6-, 7- illetve 8-helyzetbe. Ehhez az eredetileg a KYNA szintézisének alkalmazott Conrad-Limpach-eljárást módosítottuk oly módon, hogy kiindulási anilin-származékként 2-, 3-, valamint 4-hidroxianilint használtunk. A szintézissor első lépése a dietil-acetiléndikarboxilátos (DEAD) énaminképzés, melyet a köztitermék magas hőmérsékleten történő gyűrűzárása követett.

A 4-hidroxianilinből kiindulva fény derült a köztitermék tisztaságának fontosságára így azt oszlopkromatográfiát alkalmazva választottuk el a szennyezésektől. Az intermedier ezt követően sikeresen gyűrűt zárt egyetlen terméket eredményezve. A 3-hidroxianilin esetében, a köztiterméket itt is megtisztítva a gyűrűzárás 2 regioizomer vegyület keletkezéséhez vezetett, melyek keletkezési aránya közel azonos volt. Az 2-hidroxianilinből való kiindulás egy nem várt intramolekuláris reakció következtében egy új szintézisút (régi: recept) kidolgozását vonta maga után, melynek kiindulási anyagaként a 2-metoxianilint használtuk fel.

Az előállított KYNA-származékokat ezt követően 2 olyan amid oldallánccal láttuk el, melyeknek a biológiai hatásosságát a kinurénsav esetében korábbi kísérletek már bizonyították. Ezen reakciókat észterekből kiindulva etanolban refluxáltatva hajtottuk végre, míg karbonsavak esetében az aminnal való direkt kapcsolást alkalmaztuk.

Ezt követően a hidroxilált kinurénsav-származékok hidroxilcsoportjainak továbbalakításába kezdtünk bele, az aromás rendszer reaktivitását befolyásoló további tényezők feltérképezésének céljából.

Kulcsszavak: kinurénsav, Conrad-Limpach szintézis, hidroxikinolin

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

THE SYNTHESIS AND TRANSFORMATION OF HYDROXYLIZED KYNURENIC ACID DERIVATIVES

Author: **Bálint LŐRINCZI**, fifth-year student (blint1212@gmail.com)

Supervisor: **Dr. István SZATMÁRI**, docent

Institution: University of Szeged, Faculty of Pharmacy, Szeged

The neuroprotective effects of kynurenic acid have already been proven; due to its low blood-brain-barrier penetration, however, it cannot be used in therapy. To eliminate this, the research program I joined aims to produce different derivatives of kynurenic acid. Firstly, we wanted to insert a hydroxy-group to the KYNA skeleton on the 5-, 6-, 7- and 8-positions. For this we modified the Conrad-Limpach synthesis originally used for the production of the KYNA, so that as an initial aniline 2-, 3- and 4-hydroxyaniline were used. The first step of the synthesis is the enamine formation with diethyl acetylenedicarboxylate (DEAD), followed by the cyclization of the intermediate at a high temperature.

Starting from the 4-hydroxyaniline, we concluded that the purity of the intermediate holds great importance, which was achieved using column chromatography. Following this, the intermediate was successfully cyclized, resulting in a single product. In the case of the 3-hydroxyaniline, after the purification of the intermediate, the cyclization led to the formation of two regioisomer products; their ratio was found to be almost equal. Starting from 2-hydroxyaniline, we had to work out a new synthetic strategy due to the formation of an unexpected intramolecular reaction. In this case the synthesis started from 2-methoxyaniline.

To the KYNA-derivates produced this way amides that have previously proven to have biological effect in the case of kynurenic acid were then transformed. These reactions in the case of esters were carried out in refluxing ethanol, while the carboxylic acid was directly coupled with the correspondent amine.

After this we started to alternate the hydroxy-groups added previously, in order to map out the effects of additional factors on the reactivity of the aromatic skeleton.

Keywords: **kynurenic acid, Conrad-Limpach synthesis, hydroxyquinoline**