

FUNKCIONALIZÁLT KINURÉNSAV-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE

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

Témavezető: **Dr. SZATMÁRI István** egyetemi adjunktus

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

A 4-hidroxi-kinolin-2-karbonsav (kinurénsav, KYNA) hatása az agyi demenciával összefüggésben lévő egészségügyi problémákra jól ismert. Fő célunk a vegyület szerkezetének olyan jellegű módosítása volt, melynek segítségével növelhető a kiindulási anyag vér-agy gát penetrációja.

Célkitűzésünk szerint 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 kísérlet sorozatot 4-hidroxianilinből kiindulva kezdtük. A próbálkozások során fény derült arra, hogy nagy jelentősége van az első lépésben szintetizált énamin köztitermék tisztításának, melyet oszlopkromatográfiával valósítottunk meg. Az így nyert intermedier regio szelektív gyűrűzárása a várt 4,6-dihidroxi-kinolin-2-karbonsavat eredményezte, jó hozammal. Abban az esetben, amikor kiindulási vegyületünk a 3-hidroxianilin volt, a köztitermék tisztítását követő gyűrűzárás már regioizomer termékek keverékét eredményezte. A két vegyület (4,5-, illetve 4,7-dihidroxi-kinolin-2-karbonsav) képződési aránya csaknem azonos volt, szétválasztásukat pedig oszlopkromatográfiával valósítottuk meg.

A hidroxil-csoportot 2-helyzetben tartalmazó anilinből történő szintézis egy nem várt problémát hozott. A gyűrűzárás során a hidroxil-csoport reakcióba lépett a karboxil-csoporttal egy héttagú gyűrűs észtert képezve. A problémát kiküszöbölendő az eljárást megismételtük 2-metoxianilinből kiindulva, melynek során a 4-hidroxi-8-metoxi-kinolin-2-karbonsavat izoláltuk. A metoxi-védőcsoport átalakítása hidroxil-csoporttá még folyamatban van.

A reakciókat vékonyréteggromatográfiával (VRK) követtük, az izolált közti-, illetve végtermékek szerkezetét pedig NMR-spektroszkópia segítségével igazoltuk.

Kulcsszavak: **kinurénsav, Conrad-Limpach szintézis, hidroxianilin**

THE SYNTHESIS OF FUNCTIONALISED KYNURENIC ACID DERIVATIVES

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

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

Institution: University of Szeged, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmacy, Szeged

The effects of 4-hydroxyquinoline-2-carboxylic acid (kynurenic acid, KYNA) on medical conditions connected with the dementia of the brain are well known. Our original goal was to alternate the structure of KYNA in order to increase its penetration through the blood-brain barrier.

Our first aim was to insert a hydroxy-group to the KYNA skeleton on the 5-, 6-, 7- and 8-positions. For this we have 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 enamine formation with diethyl acetylenedicarboxylate (DEAD), followed by the cyclization of the intermediate on high temperature.

We started the experiments with the 4-hydroxyaniline. During our attempts it could be concluded that the purity of the enamine intermediate synthesized in the first step has great significance, which was achieved using column chromatography. The regioselective cyclization of the intermediate resulted in the 4, 6-dihydroxyquinoline-2-carboxylic acid. When we started our synthesis from 3-hydroxyaniline, the cyclization of the intermediate led to the formation of two regioisomers. The ratios of the two products (4, 5- and 4, 7-dihydroxyquinoline-2-carboxylic acid) were found to be almost equal and their separation was achieved using column chromatography.

The synthesis starting from 2-hydroxyaniline brought an unexpected problem. During the cyclization the hydroxy-group reacted with the carboxy-group resulting in a seven-membered cyclic ester. In order to eliminate the problem we repeated the process using 2-methoxyaniline as an initial substance.

The reaction resulted in the substance 4-hydroxy-8-methoxyquinoline-2-carboxylic acid. The transformation of the methoxy-protecting group to hydroxy-group is still in progress. The reactions were followed using thin layer chromatography (TLC), while the structures of the isolated intermediates and products were proved using NMR spectroscopy.

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