



# McMurry-reakció funkciós csoport toleranciájának vizsgálata szelektíven továbbalakítható Tamoxifen analógok szintézisén keresztül

DURÓ Cintia<sup>1</sup>, JERNEI Tamás<sup>1</sup>, CSÁMPAI Antal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kémiai Intézet, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest Pázmány Péter sétány 1/A, H-1117, Magyarország

## Bevezetés

A Tamoxifen napjainkban az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszerhatóanyag bármely stádiumban lévő ER-pozitív emlődaganat megelőzésére és kezelésére, leginkább menopauza utáni nők esetében. Alkalmazhatóságát behatárolja, hogy számos mellékhatással rendelkezik, amely mellékhatások kiküszöbölhetőek azáltal, ha irányító molekulákhoz, például peptidekhez konjugáljuk őket, egy szelektíven továbbalakítható funkciós-csoporton keresztül.<sup>1</sup> A különböző funkciós csoportokkal rendelkező Tamoxifen-analógokat McMurry-reakció segítségével állítottam elő, amelynek során lehetőségem nyílt a reakció funkciós-csoport toleranciájának vizsgálatára, ami egy viszonylag kevésbé körüljárt terület. A reakció során számos olyan speciesz van jelen, amely káros mellékreakciókat produkálhat.<sup>2</sup>

## Eredmények

A szintézisek első lépésében különböző oldalláncokkal rendelkező tetralon-származékokat állítottam elő oly módon, hogy a kiindulási anyag hidroxil-, illetve amino-csoportjához propargil-, és észter-részletet kapcsoltam alkilezési-, illetve acilezési-reakciókkal. Az ezekhez szükséges kiindulási anyagokat, reakciókörülményeket, illetve a kapott kitermeléseket az **1. táblázatban** foglaltam össze.

1. táblázat

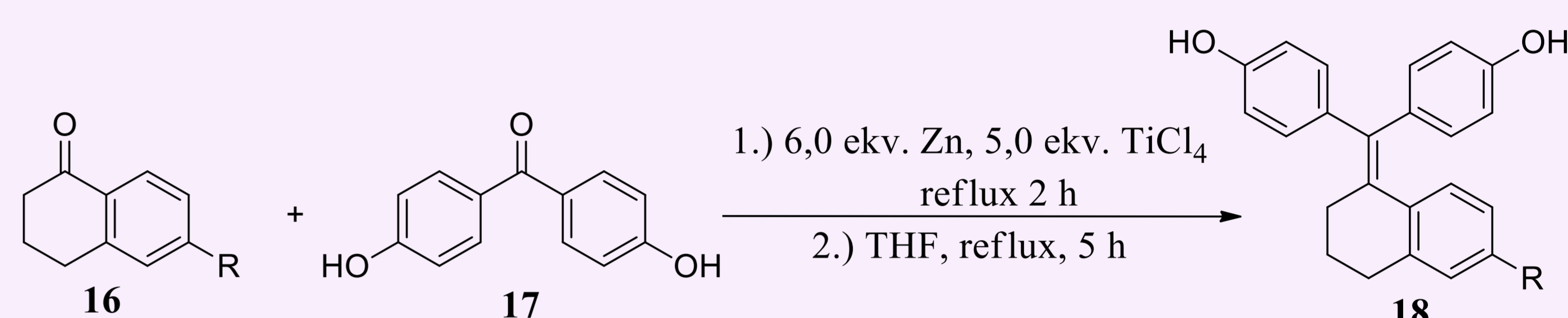
Kiindulási anyag	Reakciókörülmények	Termék	Kitermelés (%)
	1,0 ekv. <b>6</b> Br-CH <sub>2</sub> -C≡CH 1,0 ekv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 50°C, 12 h		72
	1,0 ekv. <b>7</b> Br-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et 1,0 ekv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 100°C, 3 h		48
	1,0 ekv. <b>8</b> Br-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et 1,2 ekv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2,5 ekv. NaI, CH <sub>3</sub> CN, reflux, 18 h, Ar		26
	1,0 ekv. <b>9</b> O=C-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me PhCH <sub>3</sub> , reflux, 3 h CH <sub>3</sub> OH		52
	1,0 ekv. <b>10</b> Br-CH <sub>2</sub> -C≡CH 1,0 ekv. DIPEA PhCH <sub>3</sub> , 90°C, 18 h		35

## Felhasznált irodalom

<sup>1</sup>Dhingra, K. **1999**. "Anti-estrogens--Tamoxifen, SERMs and Beyond." *INVEST NEW DRUG* 17(3): 285–311.

<sup>2</sup>Mc Murry, J., et al. **1974**. "Oo-M 3 4 95." *J AM CHEM SOC* 96(14): 4708–9.

A második lépésben előállítottam a funkcionizált Tamoxifen-származékokat McMurry-reakcióval. Referenciaként az oldallánc nélküli tetralont alkalmaztam, ehhez hasonlítottam a többi vegyület kitermelését. A termékek észter-, illetve propargil-csoportokon keresztül peptidekhez konjugálhatók. A reakciók során keletkezett termékeket, kitermeléseket és tapasztalatokat a **2. táblázatban** foglaltam össze.



1. ábra

2. táblázat

Vegyület R=	Kitermelés (%)	Relatív kitermelés (%)
<b>19</b> —H	44	100
<b>20</b> —NH <sub>2</sub>	20	45
<b>21</b> 	A termék nyomokban keletkezett	>1
<b>22</b> 	21	48
<b>23</b> 	A termék nyomokban keletkezett	>1
<b>24</b> 	17	39
<b>25</b> 	Sikertelen	-

## Összefoglalás

A vizsgált funkciós-csoportok mindegyike jelentősen csökkentette a kitermelést a referenciaként használt oldallánc nélküli tetralonhoz képest. Ennek okai egy későbbi kutatás tárgyát képezik majd.

## Köszönetnyilvánítás

A dolgozat elkészüléséhez anyagi támogatást nyújtott az Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NVKP\_16-1-2016-0036)