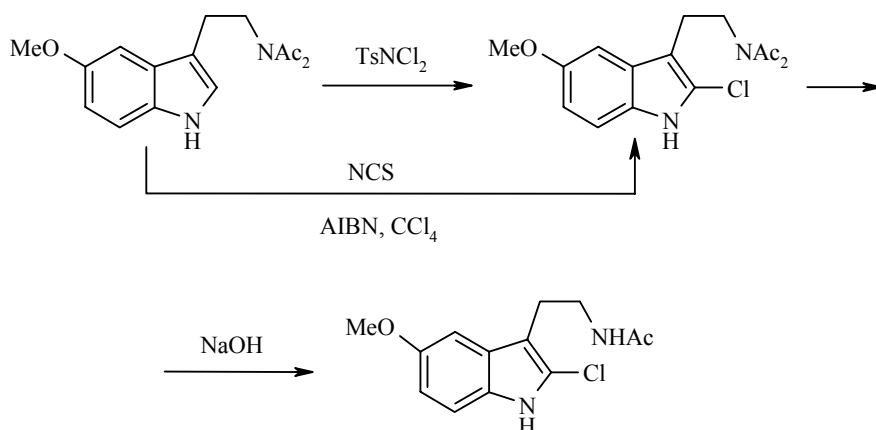


ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

НЕОБЫЧНОЕ ВЛИЯНИЕ УДАЛЕННОГО ЗАМЕСТИТЕЛЯ
НА ПРОЦЕСС ХЛОРИРОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА

Ключевые слова: N-ацетилмелатонин, дихлорамином-Т, 2-хлормелатонин, N-хлорсукцинимид, радикальное хлорирование, электрофильное хлорирование.

В литературе отсутствуют сведения о методах получения 2-хлор-N-ацетилтриптаминов, хотя есть упоминание о существовании 2-хлормелатонина [1]. Необходимость разработки методов синтеза производных 2-галогентриптаминов диктуется их высокой активностью по отношению к мелатониновым рецепторам [2–4]. Мы установили, что электрофильное хлорирование мелатонина NCS (N-хлорсукцинимид) в ТГФ при низких температурах, а также дихлорамином-Т (TsNCl_2) (при различных соотношениях субстрат – реагент) в смеси AcOH –ТГФ при $20\text{ }^\circ\text{C}$ и $-15\text{ }^\circ\text{C}$ не приводит к образованию 2-хлорпроизводного и реакционные смеси в основном содержат непрореагировавший мелатонин и смолообразные побочные продукты. Неожиданно оказалось, что использование в качестве субстрата N-ацетилмелатонина (N,N-диацетил-5-метокситриптамина) позволяет успешно осуществить процесс электрофильного хлорирования по положению 2 дихлорамином-Т в ТГФ при $-50\text{ }^\circ\text{C}$.



Введение второй защитной ацетильной группы позволяет провести не

только электрофильное, но и радикальное хлорирование мелатонина по положению 2. Действительно, мы показали, что хлорирование N-ацетилмелатонина NCS в условиях, благоприятствующих течению свободнорадикальных процессов: в CCl_4 в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN), также приводит к получению 2-хлорпроизводного. Известные в литературе попытки свободнорадикального галогенирования N-ацетилтриптаминов (бromирование мелатонина [2], хлорирование и бромирование метилового эфира N-ацетилтриптофана [5]) были неудачны. Известно лишь несколько примеров успешного свободнорадикального галогенирования производных триптамина (бромирование и хлорирование N-трифторацетилтриптофана) [5]. Причины этого явления пока не известны, но в этом литературном примере обращает на себя внимание уменьшение электронной плотности на атоме азота боковой цепи за счет введения электроноакцепторной трифторацетильной группировки. Видимо, в нашем случае аналогичную роль выполняет вторая ацетильная группа у атома азота.

Таким образом, полученные результаты позволяют нам рекомендовать в качестве защитной группы, обеспечивающей успех и электрофильного и радикального хлорирования производных N-ацетилтриптаминов, вторую ацетильную группу, тем более, что она легко вводится в молекулу (кипячение триптаминов и моноацетильных производных в уксусном ангидриде) и легко удаляется (при обработке реакционной смеси щелочью). Особенно удобно то, что получение целевых N-ацетил-2-хлортриптаминов можно проводить без выделения промежуточных N,N-диацетил-2-хлорпроизводных.

N-Ацетилмелатонин получают по методике работы [6].

Свободнорадикальное хлорирование N-ацетилмелатонина. Растворяют при перемешивании 150 мг (0.55 ммоль) N-ацетилмелатонина в минимальном количестве кипящего тетраоксида углерода (около 40 мл). Добавляют несколько капель раствора нескольких мг AIBN в 2 мл тетраоксида углерода, и сразу вносят маленькими порциями 80 мг (0.60 ммоль) NCS. Кипятят смесь 5 мин, затем охлаждают и отгоняют растворитель в вакууме. К остатку при охлаждении льдом добавляют 20 мл охлажденного 10% водно-спиртового (1:1) раствора NaOH и перемешивают 30 мин. Спирт отгоняют на ротонном испарителе, к раствору добавляют 20 мл воды и экстрагируют хлороформом (2×40 мл). Раствор упаривают досуха и остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа. После хроматографии (силикагель Silica gel 60 (0.0040–0.063 мм) Merck, элюент CHCl_3 –этанол, 50:1) выделяют 30 мг 2-хлормелатонина, т. пл. 124 °C (30% в пересчете на прореагировавший мелатонин) и 40 мг (27%) мелатонина. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CCl_4 – CD_3CN , 2:1, стандарт TMS), δ , м. д. (J , Гц): 1.77 (3H, с, CH_3CO); 2.74 (2H, т, $J = 7.15$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.45 (2H, к, $J = 7.15$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.71 (3H, с, OCH_3); 6.51 (1H, уш. с, NHCO); 6.64 (1H, д. д, $J_{76} = 9.0$, $J_{74} = 2.3$, H-7); 6.88 (1H, д, $J_{47} = 2.3$, H-4); 7.07 (1H, д, $J_{67} = 9.0$, H-6); 9.24 (1H, уш. с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$). Масс-спектр: m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 266* [M]⁺* (21), 230 [$\text{M}-\text{HCl}$] (12), 207* [$\text{M}-\text{AcNH}_2$] (100), 194* [$\text{M}-\text{AcNHCH}_2$] (95), 188 (4), 187 [$\text{M}-\text{HCl}-\text{CH}_2\text{CO}$] (7), 179* (20), 151* (17). Найдено, %: C 58.53; H 5.63; N 10.28. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.54; H 5.67; N 10.50.

Электрофильное хлорирование N-ацетилмелатонина. Раствор 100 мг (0.37 ммоль) N-ацетилмелатонина в 3 мл абсолютного ТГФ охлаждают до –50 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 40 мг (0.17 ммоль) дихлорамина-Т [7] в 4 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь выдерживают 20 мин при –50 °C, затем в течение 1 ч

* Содержат изотоп ^{35}Cl .

нагревают до –30 °C и 2 ч до комнатной температуры. Через 30 мин реакционную смесь вливают в 20 мл 10% водно-спиртового (1:2) раствора гидроксида натрия, перемешивают

30 мин и далее выделяют аналогично предыдущему. Получают 30 мг (0.11 ммоль) 2-хлормелатонина, идентичного полученному по методу радикального хлорирования (42% в пересчете на прореагировавший мелатонин) и 30 мг мелатотонина (30%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Sugden, *J. Endocrinol.*, **120**, R1-3 (1989).
2. E. Duranti, B. Stankov, G. Spadoni, A. Duranti, L. Vucini, C. Sapsoni, G. Biella, F. Frashini, *Life Sci.*, **51**, 479 (1992).
3. O. Vakkuri, J. Leppaluoto, O. Vuolteenaho, *Acta Endocrinol.*, **106**, 152 (1984).
4. O. Vakkuri, E. Lamsa, E. Rahkamaa, H. Ruotsalainen, J. Leppaluoto, *Anal. Biochem.*, **142**, 284 (1984).
5. R. S. Phillips, L. A. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5555 (1983).
6. S. Masanori, F. Yoshikazu, H. Masakazu, O. Naoki, H. Toshikatsu, *Heterocycles*, **53**, 1725 (2000).
7. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, Longman, London, 3rd ed., 1956, p. 824.

Т. И. Бидыло, М. А. Юровская

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Москва 119234, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 10.06.2004