

Synthèse de l'analogue sélénié de la sérotonine

Léopold Laitem (1), Philippe Thibaut et Léon Christiaens

Université de Liège, Institut de Chimie Organique 1 Bis, quai Roosevelt, 4000 Liège, Belgique

Reçu le 22 Decembre 1975

Nous décrivons une synthèse univoque du β -aminoéthyl-3 hydroxy-5 benzo[*b*]séléno-phène (sélénosérotonine). L'application de la réaction de Wittig à des sélénoindoxyles convenablement substitués s'est avérée une voie rapide et rentable d'accès à des amines de ce type.

J. Heterocyclic Chem., 13, 469 (1976).

Dans un travail récent (2), nous avons décrit la synthèse des analogues séléniés de la gramine, de la tryptamine et du tryptophane. Poursuivant notre étude d'analogues benzo[*b*]séléno-phéniques de dérivés indoliques naturels, nous avons réalisé la synthèse du β -aminoéthyl-3 hydroxy-5 benzo[*b*]séléno-phène (sélénosérotonine) (10c).

Les acétophénones **1a** (X = Cl) et **1b** (X = Br) sont obtenues par synthèse malonique à partir des chlorures d'acides correspondants et subissent aisément la substitution nucléophile (3) par l'anion méthaneséléno-late pour conduire aux dérivés **2a** et **2b**. La condensation (4) du bromoacétate d'éthyle et de l'acétophénone nitrée **2a** donne l'ester **4**. Celui-ci peut être successivement cyclisé par l'éthylate sodique, hydrolysé et enfin décarboxylé (5) en méthyl-3 nitro-5 benzo[*b*]séléno-phène (**7a**). La réduction de **7a** suivie de diazotation fournit le phénol attendu **7c** mais avec de très faibles rendements. D'autre

part, l'action de la *N*-bromosuccinimide ou de la dibromantine sur **7a** fournit exclusivement le bromo-2 méthyl-3 nitro-5 benzo[*b*]séléno-phène, interdisant ainsi tout allongement ultérieur de la chaîne carbonée en position 3.

Les succès enregistrés précédemment (2) lors de la réaction de Wittig avec le sélénoindoxyle, nous ont alors incités à étendre cette méthode au nitro-5 sélénoindoxyle (**11a**) pour obtenir directement le groupement carboxyméthylé en position 3. Le brome réagit avec l'acétophénone **2a** pour donner d'excellents rendements en bromure de sélényl **3a**. Ce dernier, dissous dans la pyridine, se cyclise aisément en nitro-5 sélénoindoxyle (**11a**). La condensation avec l'éthoxycarbonylméthyl-étriphenylphosphorane donne, après hydrolyse basique, un rendement de 74% en acide nitro-5 benzo[*b*]séléniényl-3 acétique (**5a**). Néanmoins, si nous avons pu transformer

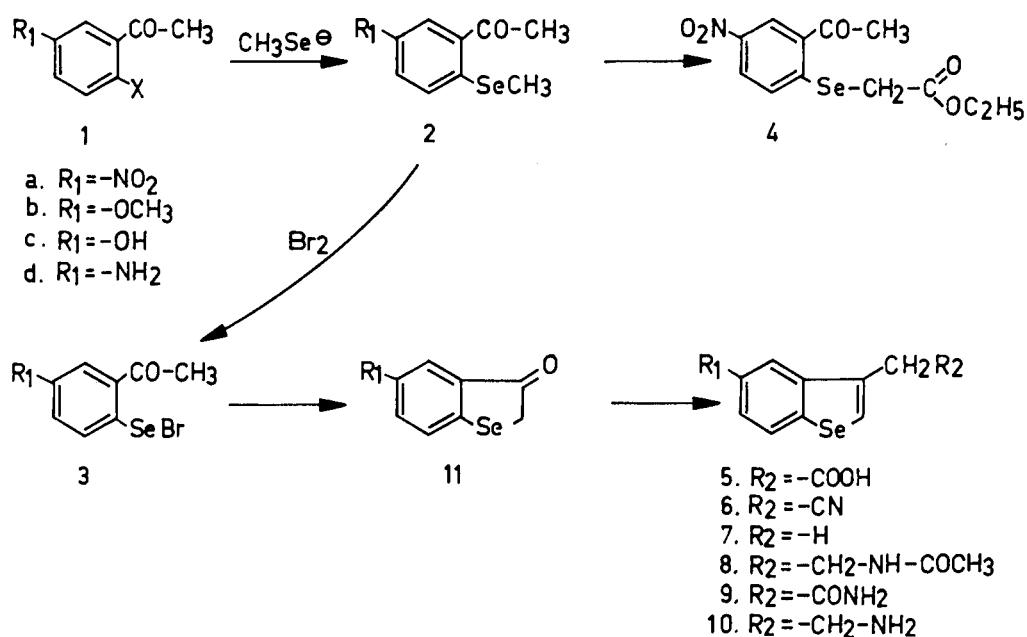


Tableau I

Caractéristiques des acétophénonnes substituées

Composé	ν C=O KBr cm ⁻¹	RMN (deutériorchloroforme)						autres protons	formules brutes	Analyses %				
		δ ppm H ₆	H ₄	H ₃	H ₃ -H ₄	H ₄ -H ₆	J Hz ⁷⁷ Se-H			C	H	N		
2a	1660	8,63	8,13	7,49	8,5	2,21	8,5	2,0	15,0	C ₉ H ₉ NO ₃ Se	calc. trouvé	41,86 42,2	3,49 3,4	5,42 5,4
2b	1660	7,35	6,96	7,26	8,5	2,10	8,5	2,8	15,0	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ Se	calc. trouvé	49,38 49,4	4,94 4,9	
3b		7,39	7,21	8,10	8,8	2,26	8,8	2,6		C ₉ H ₉ BrO ₂ Se	calc. trouvé	35,06 35,2	2,92 3,0	
4	1660 1735	8,68	8,20	7,88	9	SeCH ₂ 3,53	9	2,0	17,0	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅ Se	calc. trouvé	43,63 43,9	3,94 3,9	4,24 4,4

Tableau II

Caractéristiques des méthyl-3 benzo[*b*]sélénophènes

Composé	RMN						solvant	Analyses %				
	δ ppm H ₄	H ₆	H ₇	CH ₃	autres	H ₄ -H ₆ H ₆ -H ₇		autres	C	H	N	
7a	8,40	7,84	8,02	2,34	H ₂ : 7,40	2,0	9,0	deutériorchloroforme	calc. trouvé	45,00 45,3	2,92 2,8	5,83 5,4
Br-2 NO ₂ -5	8,46	8,10	8,30	2,38		2,0	9,0	DMSO-d ₆	calc. trouvé	33,86 34,3	1,89 1,9	4,39 4,4
7d	6,87	6,58	7,50	2,17	NH ₂ : 3,50 H ₂ : 7,37	2,4	8,4	deutériorchloroforme	calc. trouvé	51,49 51,4	4,28 4,3	6,66 6,6
7c	7,08	6,80	7,58	2,16	OH: 5,18 H ₂ : 7,44	2,3	8,5	deutériorchloroforme	calc. trouvé	51,18 51,2	3,79 3,7	

Tableau III
Caractéristiques des dérivés du benzo[*b*]sélénoéphène substitués en 3

Composé	δ ppm							J Hz		autres	solvant	formules brutes	Analyses %		H	N
	H ₂	H ₄	H ₆	H ₇	ArCH ₂	CH ₂ -N	autres	H ₄ -H ₆	H ₆ -H ₇				C	N		
5a	8,48	8,75	8,25	8,50	4,17			2,2	8,5		DMSO-d ₆	C ₁₀ H ₇ NO ₄ Se	calc. 42,25 trouvé 41,9	2,46 2,4	4,93 5,0	
5b	8,22	7,47	7,17	8,08	4,00		OCH ₃ : 4,05	2,4	8,8		DMSO-d ₆	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ Se	calc. 49,07 trouvé 49,0	3,72 3,7		
5c	7,94	7,70	7,04	7,68	3,83		OH: 9,73	2,0	8,0		pyridine d ₅	C ₁₀ H ₈ O ₃ Se	calc. 47,05 trouvé 47,0	3,13 3,4		
6c	7,99	7,17	6,90	7,71	3,83			2,4	8,8	CH ₂ -H ₂ : 1,2	acetone d ₆	C ₁₀ H ₇ NOSe	calc. 50,85 trouvé 51,0	2,97 3,1	5,93 5,9	
6b	7,88	6,96	6,88	7,66	3,60		OCH ₃ : 3,76	2,4	8,8	CH ₂ -H ₂ : 1,2	deutériochloroforme	C ₁₁ H ₉ NOSe	calc. 49,22 trouvé 49,4	3,38 3,5	5,26 5,4	
10b HCl	7,79	7,09	6,88	7,73	3,35	3,12	OCH ₃ : 3,83	2,6	8,8	CH ₂ -Cl ₂ : 5,4	eau lourde réf. ext.	C ₁₁ H ₁₄ ClNOSe	calc. 45,44 trouvé 45,1	4,82 4,9	4,82 4,7	
8b	7,59	7,42	6,89	7,67	3,82	2,90	NH: 3,42 OCH ₃ : 3,82 COCH ₃ : 2,23	2,5	8,8	CH ₂ -CH ₂ : 6,0 CH ₂ -H ₂ : 0,8	deutériochloroforme	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ Se	calc. 52,70 trouvé 52,8	5,07 5,3	4,73 4,8	
10c HCl	7,80	de 7,70 à 6,80			3,25	3,10					eau lourde réf. ext.	C ₁₀ H ₁₂ ClNOSe	calc. 43,40 trouvé 43,4	4,34 4,3	5,06 4,8	

successivement la fonction nitrée en amine **5d** puis en phénol **5c**, les rendements enregistrés sont très faibles et rendent difficile la terminaison de la synthèse à partir de l'acide hydroxylé obtenu par cette méthode. Pour cette raison, nous avons préféré entreprendre la synthèse de la sélénosérotinine par une méthode parallèle à la précédente mais au départ d'une cétone méthoxylée au lieu de nitrée. Comme précédemment, l'acétophénone **2b** a été traitée par le brome pour donner quantitativement **3b**. Ce bromure de sélényl a pu être cyclisé quantitativement, par la triéthylamine au sein du diméthylformamide, en méthoxy-5 sélénoindoxyle (**11b**).

La réaction de Wittig entre **11b** et l'éthoxycarbonylméthylentriphénylphosphorane donne après hydrolyse 62% en acide **5b**. La transformation du groupement -CH₂COOH en groupement -CH₂-CH₂NH₂ a pu être réalisée par l'amidification de cet acide, suivie de réduction par un mélange d'hydrure de lithium aluminium et de chlorure d'aluminium (1:1). On obtient ainsi le méthoxy-5 β-aminoéthyl-3 benzo[*b*]sélénoéphène (**10b**). L'acétylation de cette amine permet d'accéder à la "séléno-mélatonine" (**8b**) ou β-*N*-acétylaminoéthyl-3 méthoxy-5 benzo[*b*]sélénoéphène.

Pour accéder à la sélénosérotinine (**10c**), correspondant à l'amine **10b** déméthylée, nous avons essayé de déméthyliser l'acide **5b**. Par action du chlorhydrate de pyridine, on isole uniquement (70%) l'hydroxy-5 méthyl-3 benzo[*b*]sélénoéphène (**7c**), produit de décarboxylation de **5c**, identique à celui déjà isolé plus haut.

Pour éviter cette décarboxylation, nous avons réalisé la condensation selon Wittig du sélénoindoxyle **11b** avec le cyanométhylentriphénylphosphorane. Dans ce cas, on isole avec 64% de rendement le nitrile **6b** qui peut être réduit par un mélange d'hydrure de lithium aluminium et de chlorure d'aluminium (1:1) en amine **10b** identique à celle obtenue précédemment. La déméthylation par le chlorhydrate de pyridine du nitrile **6b** permet d'isoler l'hydroxy-5 benzo[*b*]séléniényl-3 acétonitrile (**6c**). La réduction de la fonction nitrile par un mélange d'hydrure de lithium aluminium et de chlorure d'aluminium (1:1) conduit enfin à la sélénosérotinine, isolée sous forme de chlorhydrate. Il faut souligner ici l'originalité de la synthèse de Wittig qui, appliquée au méthoxy-5 sélénoindoxyle, permet d'obtenir un rendement d'environ 25% en sélénosérotinine à partir de l'acétophénone **1b**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les spectres de RMN ont été déterminés à 60 MHz avec l'hexaméthylsiloxane comme référence interne.

A. Substances non cycliques (2,3,4).

1. Méthylséléno-2 nitro-5 acétophénone (**2a**)

A 19,9 g (0,1 mole) de chloro-2 nitro-5 acétophénone dissoute

dans 100 ml de pyridine contenant 15 ml de triéthylamine, on ajoute à 0° 6,3 ml (9,6 g, 0,1 mole) de méthanesélénol. Après repos de 2 heures, on purifie de la façon habituelle. On obtient 19,4 g (75%) F:137° (méthanol) de **2a**.

2. Méthoxy-5 méthylséléno-2 acétophénone (**2b**)

Un mélange de 6,3 ml (0,1 mole) de méthanesélénol, 5,4 g (0,1 mole) de méthylate sodique et 30 g (0,1 mole) de bromo-2 méthoxy-5 acétophénone dans 100 ml de diméthylformamide sont chauffés à 100° pendant 8 heures. Après hydrolyse, on isole de la façon habituelle 19,5 g (80%) du composé **2b** Eb/lmm:150° F:57° (hexane).

3. Acétyl-2 nitro-4 phénylsélénoacétate d'éthyle (**4**)

Une solution toluénique (200 ml) contenant 25,8 g (0,1 mole) de **2a** et 14 ml de bromoacétate d'éthyle est chauffée à reflux pendant 8 heures. Après concentration sous vide, le résidu recristallisé, fournit 26,5 g (80%) F:118° (méthanol) d'ester **4**.

4. Bromoséléno-2 nitro-5 (ou méthoxy-5) acétophénone (**3a**) ou (**3b**).

A 0,1 mole de cétone **2** est dissoute dans le minimum de chloroforme (ou de tétrachlorure de carbone) on ajoute ensuite à 0° 5,4 ml (0,1 mole) de brome dissous dans le même solvant. Le solide obtenu est filtré. **3a**: 27,8 g (86%) F:174° (méthanol). **3b** s'obtient en faisant refluer pendant 1 heure le dérivé de quaternisation, initialement précipité, dans 100 ml d'éthanol. 24,6 g (80%) F:115° (méthanol).

B. Benzo[b]sélénophènes méthylés en 3.

5. Carboxy-2 méthyl-3 nitro-5 benzo[b]sélénophène

A une solution alcoolique de 33 g (0,1 mole) de **4**, on ajoute 100 ml d'éthanol absolu contenant 2,3 g (0,1 at g) de sodium. Après hydrolyse acide et saponification, on isole 26,8 g (94%) F:311° (toluène-éthanol).

6. Méthyl-3 nitro-5 benzo[b]sélénophène

La décarboxylation (5) de 0,1 mole d'acide précédent fournit 10,8 g (45%) du dérivé attendu F:137° (toluène).

7. Bromo-2 méthyl-3 nitro-5 benzo[b]sélénophène

On ajoute à 150° et par portions 1,8 g (0,01 mole) de N-bromosuccinimide contenant 0,1 g de peroxyde de benzoyle à 2,4 g (0,01 mole) du dérivé nitré précédent. La recristallisation (toluène-éthanol) du mélange réactionnel donne 25,5 g (80%) du dérivé bromé en position-2 F:206°.

8. Amino-5 méthyl-3 benzo[b]sélénophène

Vingt quatre g (0,1 mole) du dérivé nitré correspondant sont réduits (6) en présence de NiRaney. Après l'isolement habituel, on obtient 15,5 g (74%) de l'amine recherchée F:53° (hexane) qui forme un chlorhydrate F:245°.

9. Hydroxy-5 méthyl-3 benzo[b]sélénophène

La diazotation de 0,1 mole de l'amine précédente donne après réchauffement 1 g (5%) de phénol attendu F:83° (hexane).

C. Sélénoindoxyles **11**.

10. Nitro-5 sélénoindoxyle (**11a**).

On ajoute par portions 32 g (0,1 mole) de **3a** à 250 ml de pyridine. On chauffe ensuite deux heures au bain d'eau. L'hydrolyse acide suivie de recristallisation fournit 18,1 g (75%) de **11a** F:180° (éthanol). IR ν C=O (bromure de potassium):1685 cm^{-1} . RMN (deutériorchloroforme) δ : H₄ 8,47; H₆ 8,23; H₇

7,63; CH₂ 3,97; J: H₄-H₆ 2,4; H₄-H₇ 0,6; H₆-H₇ 8,8; ⁷⁷Se-H 14,0 Hz.

Analyse C₈H₅NO₃Se: Calculé: C, 39,66; H, 2,06; N, 5,78. Trouvé: C, 39,8; H, 2,0; N, 5,6.

11. Méthoxy-5 sélénoindoxyle (**11b**).

Trente g (0,1 mole) de **3b** sont dissous dans 120 ml de diméthylformamide. On y ajoute ensuite goutte à goutte 16 ml de triéthylamine et on porte à 100° pendant quatre heures. L'hydrolyse acide suivie de recristallisation donne 20,7 g (98%) en **11b** F:108° (hexane-benzène). IR ν C=O (bromure de potassium):-1675 cm^{-1} . RMN (DMSO-d₆) δ : H₄ 7,13; H₆ 7,22; H₇ 7,58; CH₂ 4,00; J: H₄-H₆ 2,3; H₄-H₇ 0,9; H₆-H₇ 7,5; ⁷⁷Se-H 13,0.

Analyse C₉H₈O₂Se: Calculé: C, 47,58; H, 3,52. Trouvé: C, 47,7; H, 3,6.

Les spectres RMN de **11a** et **11b** ont été enregistrés sur des solutions fraîchement préparées.

D. Benzo[b]sélénophènes substitués sur le -CH₃ en 3.

12. Acide nitro-5 benzo[b]séléniényl-3 acétique (**5a**).

On chauffe à reflux pendant huit heures et sous atmosphère inerte 24,2 g (0,1 mole) de **11a** et 34,8 g (0,1 mole) d'éthoxy-carbonylméthylénetriphénylphosphorane dissous dans 250 ml de toluène sec. Après concentration sous vide, le résidu est repris par 100 ml d'éthanol. On ajoute 100 ml d'eau contenant 10 g de soude et on porte à reflux quatre heures. Après les purifications habituelles, on isole 21 g (74%) d'acide F:254° (éthanol-acide acétique).

L'acide méthoxy-5 benzo[b]séléniényl-3 acétique s'obtient de la même façon avec un rendement de 62% à partir de **11b** F:174° (toluène-acide acétique). Amide F:202° (éthanol).

Traité par le chlorhydrate de pyridine (point 16), cet acide donne un rendement de 70% en hydroxy-5 méthyl-3 benzo[b]sélénophène (point 9).

13. Acide acétylamino-5 benzo[b]séléniényl-3 acétique

La réduction (6) de **5a** donne avec de faibles rendements l'acide aminé **5d** F:257° qui a été acétylé directement. Le produit obtenu fond à 113° (toluène-acide acétique).

14. Acide hydroxy-5 benzo[b]séléniényl-3 acétique (**5c**)

Par diazotation de l'acide aminé **5d** et traitement habituel, on isole 10% de **5c** F:203° (benzène-éthanol).

15. Méthoxy-5 benzo[b]séléniényl-3 acétonitrile (**6b**)

La réaction est conduite comme au point 12 à partir de 0,1 mole de cyanométhylénetriphénylphosphorane. Le résidu est ensuite chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange (20/80) d'acétate d'éthyle-benzène. On isole ainsi 17 g (64%) de **6b** F:120° (hexane-benzène).

16. Hydroxy-5 benzo[b]séléniényl-3 acétonitrile (**6c**)

On chauffe 2,7 g (0,01 mole) de **6b** et 10 g de chlorhydrate de pyridine à 200° sous atmosphère inerte et pendant 6 heures. Après les purifications habituelles, on isole 1,4 g (59%) de nitrile recherché F:182° (toluène-acide acétique).

17. β -Aminoéthyl-3 méthoxy-5 benzo[b]sélénophène (**10b**)

La réduction par un mélange d'hydrure de lithium aluminium et de chlorure d'aluminium (1:1) (2) de **6b** ou de **9b** donne respectivement 60% et 50% en **10b** isolé sous forme de chlorhydrate F:250° (déc).

18. Sélénomélatonine **8b**

Un g du chlorhydrate de **10b** est agité dans 10 ml d'eau avec 1,5 ml d'anhydride acétique. Après addition de 1,5 g d'acétate de sodium dissous dans 5 ml d'eau, on verse sur de la glace et filtre le solide. Rdt. 0,8 g (80%) F:105° (toluène).

19. Sélénosérotonine **10c**

La réduction (2) de **6c** donne 50% d'hydroxy-5 β -amino-éthyl-3 benzo[*b*]sélénophène isolé sous forme de chlorhydrate. F:215° (déc).

Remerciements.

L'un de nous (Léopold Laitem) remercie le Fonds National de la Recherche Scientifique pour l'octroi d'un mandat d'Aspirant.

BIBLIOGRAPHIE

(1) A l'époque où ce travail fut réalisé, Aspirant du Fonds National de la Recherche Scientifique.

(2) L. Laitem et L. Christiaens, *Bull. Soc. Chim. France*, 2294 (1975).

(3) L. Laitem, L. Christiaens et M. Renson, *C. R. Acad. Sc. Paris*, 278 C, 275 (1974).

(4) L. Christiaens et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 77, 153 (1968).

(5) G. Maréchal, A. Ruwet, M. Renson et N. P. Buu-Hoï, *ibid.*, 79, 601 (1970).

(6) N. B. Chapman, K. Clarke et S. N. Sawhney, *J. Chem. Soc. (C)*, 518 (1968).

English Summary.

Starting from 2-bromo-5-methoxyacetophenone, an unambiguous synthesis of the selenium analog of serotonin is described with a 25% overall yield. Application of the Wittig reaction to selenoindoxyls appears to be a successful pathway to products of this nature.