

## SYNTHÈSE DE LA (+) SELENOBIOTINE

Sonia Bory et Andrée Marquet

*C.E.R.C.O.A. - Groupe des Laboratoires du C.N.R.S.  
2 à 8, rue Henry Dunant 94320 THIAIS*

(Received in France 1 April 1976; received in UK for publication 3 May 1976)

La toxicité du sélénium est connue depuis longtemps, mais il y a une vingtaine d'années, il a été reconnu qu'il constituait également, à l'état de trace, un élément nutritif essentiel et qu'il était indispensable au fonctionnement de certains systèmes enzymatiques. A la suite de ces observations, les propriétés des analogues séléniés de divers produits naturels soufrés, sélénométhionine, sélénocystéine, bases puriques ou pyrimidiques ... ont été activement étudiées. Parmi les analogues de coenzymes et vitamines contenant du soufre, seuls ceux du coenzyme A ou de produits apparentés ont été préparés et testés. Ceux de la thiamine, de l'acide lipoiqye, de la biotine, n'ont jamais été décrits\* (1,2).

Nous rapportons ici la première synthèse de la sélénobiotine. La voie d'accès la plus sûre consistait à utiliser le schéma d'une des synthèses totales de la biotine (4). Nous avons choisi celle de GOLDBERG et STERNBACH (4a,b) qui apparaissait la mieux adaptée.

La lactone (+) I (5), intermédiaire dans la préparation de la (+) biotine est transformée par réaction avec le diséléniure de bis(méthoxymagnésium), puis réduction par l'acide hypophosphoreux (6) en séléno lactone II [F=126°,  $[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$  (C=1, CHCl<sub>3</sub>), Rdt 50 %]. On pouvait a priori se demander si la suite des réactions appliquées à la thiolactone correspondante (4a,b) était transposable au produit sélénié. L'expérience montre que tel est le cas. L'action de CH<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>MgCl sur cette séléno lactone fournit un alcool III qui a été immédiatement déshydraté en composé IV [liquide,  $[\alpha]_D^{25} = +151^\circ$  (C=1, CHCl<sub>3</sub>), Rdt des deux opérations 95 %]. L'hydrogénation en présence de Ni Raney (40°, 50 Kg) fournit V [liquide, Rdt 93 %]. Ces trois réactions sont hautement stéréosélectives. Un seul isomère est décelable sur les spectres RMN des mélanges réactionnels bruts.

La deméthoxylation, par chauffage avec HBr à 48 % (2 h à 95°) conduit au sel de sélénonium VI [F : 204°,  $[\alpha]_D^{25} = -26,5$  (C=1, CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O 1-1) Rdt 40 %]. Traité par le malonate d'éthyle en présence de CH<sub>3</sub>O Na dans le toluène, ce sel est transformé en diester VII (Rdt 98 %) qui est saponifié et décarboxylé en N,N' dibenzylsélénobiotine VIII (Rdt 97 %). La débenzylation

---

\* Un intermédiaire potentiel pour la préparation de la sélénobiotine a été décrit récemment, mais la synthèse n'a pas encore été menée à son terme (3).

par HBr à 48 % (3 h à 125°) fournit la (+) sélénobiotine IXa [F : 234°,  $[\alpha]_D^{25} = +80^{\circ}5$  (C=1, NaOH 0,1 N)]. Les eaux-mères contiennent le diaminoacide provenant de l'hydrolyse de l'urée. Il est retransformé en sélénobiotine par action d'une solution toluénique de phosgène sur son sel de sodium. Après cette opération, le rendement en sélénobiotine est de 60 %.

Les caractéristiques RMN des principaux intermédiaires et de l'ester méthylique de la sélénobiotine sont indiquées dans le tableau I dans lequel nous avons également rappelé les données précédemment obtenues (7) pour l'ester méthylique de la biotine.

Tableau I  
*Caractéristiques RMN des produits décrits †*

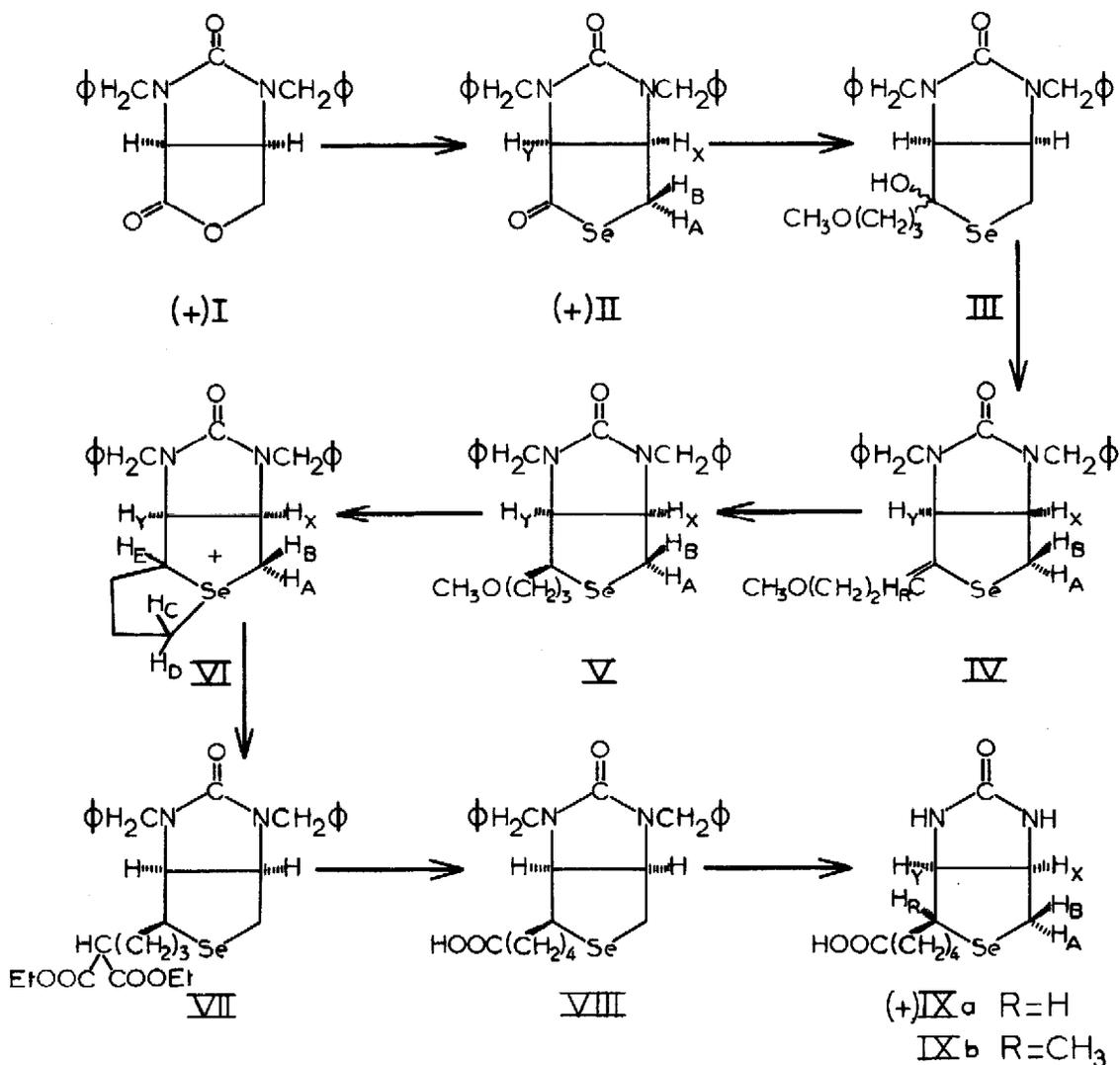
	$H_A, H_B$	$H_X$	$H_Y$	$N \cdot CH_2 - \phi^*$	Autres protons
II	3,4 m	3,95 m	3,7 d J=7,5	4,3 -4,65 4,25-5,0	
IV	3,0 m	4,0 m	4,4 d J=7,5	4,05-5,0 4,15-4,75	3,30, m, $OCH_3, OCH_2$ ; 2,25, m, $C=CH-CH_2$ 5,75, t, J=7, $H_R$
V	2,8 m	3,9 m	3,35 m	3,95-4,7 4,15-5,05	3,35, $OCH_3, OCH_2$
VI	3,6 m	4,65 ou 4,3 m	4,65 ou 4,3 m	4,05-4,85 4,25-4,65	4,65, m, $H_E$ 3,55, m, $H_C, H_D$
IX b	$H_A, 3,0$ $J_{AB}=12$ $J_{AX}=4,5$ $H_B, 2,75$ $J_{BX}=0-1$	4,5 m	4,35 m $J_{XY}=7-8^\dagger$		2,3, t, J=6, $CH_2-COOCH_3$ 3,65, s, $COOCH_3$ 3,5 $H_R$
Biotine (ester Me)	$H_A, 2,9$ $J_{AB}=12,5$ $J_{AX}=4,5$ $H_B, 2,66$ $J_{BX}=0-1$	4,45 m	4,25 m $J_{XY}=8-9^\dagger$		2,3, t, J=6, $CH_2-COOCH_3$ 3,64, $COOCH_3$ 3,16 $H_R$

‡ Spectres enregistrés dans  $CDCl_3$ , spectrographe Varian HA 100,  $\delta$  en ppm/TMS, J en Hz.

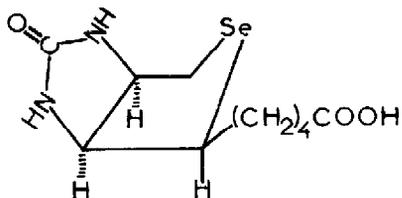
\* Protons apparaissant toujours comme système AB ( $J_{AB}=15$ ).

† Déterminé par double irradiation.

On constate que les constantes de couplage vicinales  $J_{AX}$ ,  $J_{BX}$ ,  $J_{XY}$  sont très voisines dans les deux séries (ceci est également vrai pour les spectres des acides libres enregistrés dans  $D_2O$ ).



La conformation de la sélénobiotine est donc très proche de celle qui a été établie pour la biotine (7) malgré la différence de longueur des liaisons C-S et C-Se, respectivement 1,82 et 1,96 Å (8).



C'est un élément important pour l'interprétation des propriétés biochimiques de ce composé. Des résultats préliminaires montrent que la sélénobiotine possède des propriétés de facteur de croissance très voisines de celles de la biotine pour certains microorganismes exigeants en biotine (9). Nous poursuivons l'étude du comportement biochimique de cet analogue de biotine, à la fois in vivo et in vitro.

*Nous remercions très vivement le Docteur BROSSI et le Docteur MONTAVON, de la Société HOFFMANN-LA ROCHE (Bâle) pour le don de matières premières et la communication de détails expérimentaux. Nous remercions également Madame L. LACOMBE qui a enregistré les spectres de RMN, ainsi que la D.G.R.S.T. pour une aide financière.*

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) T.C. STADTMAN, Science, 1974, 183, 915.
- (2) D.L. KLAYMAN et W.H.H. GUNTHER, Organic Selenium Compounds : Their chemistry and biology, John Wiley & Sons (1973).
- (3) R.L. MARTIN et B.E. NORCROSS, J. Org. Chem., 1975, 40, 523.
- (4) a) M.W. GOLDBERG and L.H. STERNBACH, U.S. Pat. 2489232 (22.11.49) C.A. 45, 184 b (1951) ; U.S. Pat. 2489238 (22.11.49) C.A. 45, 186 a (1951) ; U.S. Pat. 2489235 (22.11.49) C.A. 45, 186 g (1951).  
 b) M. GERECKE et J.P. ZIMMERMANN, Ger. Offen 2058234 (26.11.70) C.A. 75, 98569 p (1971) .  
 c) S. BORY, M.J. LUCHE, B. MOREAU, S. LAVIELLE et A. MARQUET, Tetrahedron Letters, 827 (1975)  
 d) H. CHRUI et S. EMOTO, Tetrahedron Letters, 2765 (1975).  
 e) S.I. ZAV'YALOV et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1643 (1975) C.A. 83, 164075 t (1975).
- (5) M. GERECKE, J.P. ZIMMERMANN et W. ASCHWANDEN, Helv. Chim. Acta, 53, 991 (1970).
- (6) W.H.H. GUNTHER, J. Org. Chem., 32, 3929 (1967).
- (7) R. LETT et A. MARQUET, Tetrahedron, 30, 3365 (1974).
- (8) Ces valeurs sont extraites des données de RX concernant les complexes tétrahydrothiophène, Br<sub>2</sub> : G. ALLEGRA et al., J. Amer. Chem. Soc. 92, 4002 (1970) et tétrahydrosélénophène, I<sub>2</sub> : H. HOPE et J.D. McCULLOUGH, Acta Cryst., 17, 712 (1964). Les angles C-S-C et C-Se-C dans ces deux composés sont respectivement égaux à 94,2 et 93°.
- (9) M. GAUDRY (Résultats non publiés).