

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*]sélénophène (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*]sélénophéniques de dérivés indoliques naturels, nous avons réalisé la synthèse du β -aminoéthyl-3 hydroxy-5 benzo[*b*]sélénophène (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 méthanesélénolate 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*]sélénophène (**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*]sélénophène, 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 sélénoindoxyde, nous ont alors incités à étendre cette méthode au nitro-5 sélénoindoxyde (**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 sélénényle **3a**. Ce dernier, dissous dans la pyridine, se cyclise aisément en nitro-5 sélénoindoxyde (**11a**). La condensation avec l'éthoxycarbonylméthyl-énetriphénylphosphorane donne, après hydrolyse basique, un rendement de 74% en acide nitro-5 benzo[*b*]sélénényl-3 acétique (**5a**). Néanmoins, si nous avons pu transformer

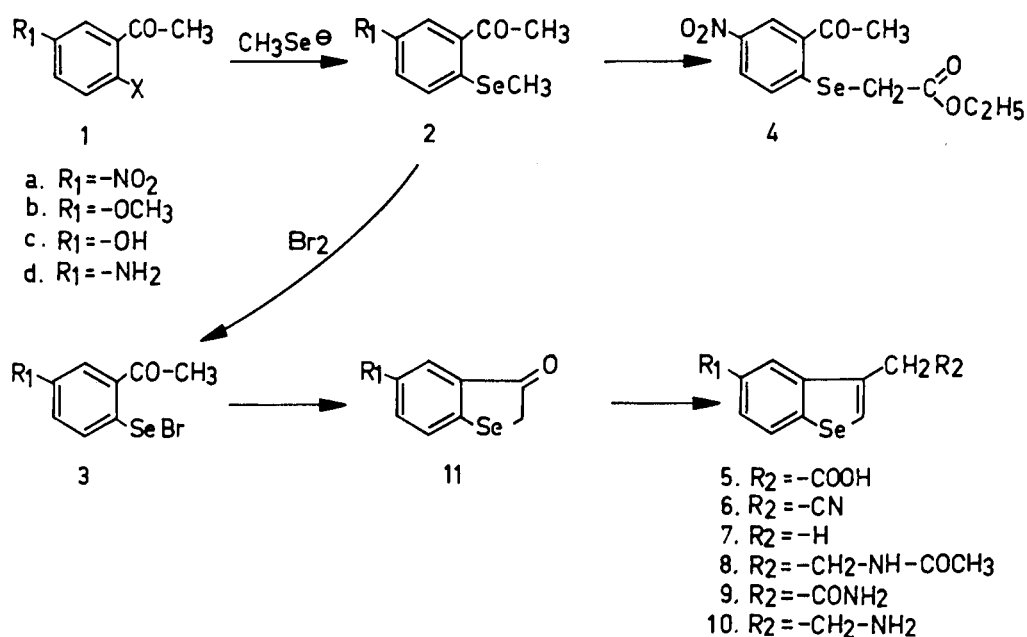


Tableau I

Caractéristiques des acétophénonones substituées

Composé	ν C=O KBr cm ⁻¹	RMN (deutériorchloroforme)					J Hz	77Se-H	autres protons	formules brutes	Analyses %	C	H	N
		δ ppm	H ₆	H ₄	H ₃	H ₄ -H ₃	H ₄ -H ₆							
2a	1660	8,63	8,13	7,49	2,21	2,62	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	2,10	2,50	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	2,26	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	SeCH ₂ 3,53	2,66	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					J Hz	autres	solvant	formules brutes	Analyses %	C	H	N
	H ₄	H ₆	H ₇	δ ppm	CH ₃	H ₄ -H ₆	H ₆ -H ₇						
7a	8,40	7,84	8,02	2,34	2,34	2,0	9,0	deutériorchloroforme	C ₉ H ₇ NO ₂ Se	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	C ₉ H ₆ BrNO ₂ Se	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	C ₉ H ₉ NSe	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	C ₉ H ₈ OSe	calc. trouvé	51,18 51,2	3,79 3,7	

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

Composé	H ₂	H ₄	H ₆	H ₇	δppm ArCH ₂	CH ₂ -N	autres	H ₄ -H ₆	J Hz H ₆ -H ₇	autres	solvant	formules brutes	Analyses %	C	H	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. trouvé	42,25 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. trouvé	49,07 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. trouvé	47,05 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	acétone d ₆	C ₁₀ H ₇ NOSe	calc. trouvé	50,85 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. trouvé	49,22 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 -CH ₂ : 5,4	eau lourde réf. ext.	C ₁₁ H ₁₄ ClNOSe	calc. trouvé	45,44 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. trouvé	52,70 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. trouvé	43,40 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 sélénényle 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'éthoxycarbonylméthylénetriphénylphosphorane 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'hydru de lithium aluminium et de chlorure d'aluminium (1:1). On obtient ainsi le méthoxy-5 β-aminoéthyl-3 benzo[*b*]sélénophène (**10b**). L'acétylation de cette amine permet d'accéder à la "sélénomélatonine" (**8b**) ou β-*N*-acétylaminoéthyl-3 méthoxy-5 benzo[*b*]sélénophène.

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*]sélénophène (**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 cyanométhylénetriphénylphosphorane. Dans ce cas, on isole avec 64% de rendement le nitrile **6b** qui peut être réduit par un mélange d'hydru 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*]sélénienyl-3 acétonitrile (**6c**). La réduction de la fonction nitrile par un mélange d'hydru 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'hexaméthylidisiloxane comme référence interne.

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

1. Méthylsélénio-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 méthylsélénio-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 phénylsélénioacétate 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. Bromosélénio-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 sélénoindoxyde (**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 sélénoindoxyde (**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]sélénienyl-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]sélénienyl-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]sélénienyl-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]sélénienyl-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]sélénienyl-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]sélénienyl-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'hydruide 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. Sélénosérotinine **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.