

N° 408. — La décarboxylation thermique des acides α -aminés. I,

par Georges CHATELUS.

(École Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand.)

(Manuscrit reçu le 18.4.64.)

La décarboxylation thermique des acides α -aminés en milieu inerte est notablement accélérée par l'emploi de peroxydes organiques. Elle conduit toujours à l'amine de même structure carbonée que l'acide de départ.

En présence de cétones (ou d'aldéhydes), la décarboxylation se fait à vitesse plus ou moins grande, avec formation intermédiaire d'une base de Schiff, en donnant dans la plupart des cas l'amine de même structure carbonée que l'acide de départ. Seuls certains acides α quaternaire en α donnent lieu à transamination totale.

L'allure de la réaction est fonction de la nature de l'acide aminé et non de la cétone mise en jeu.

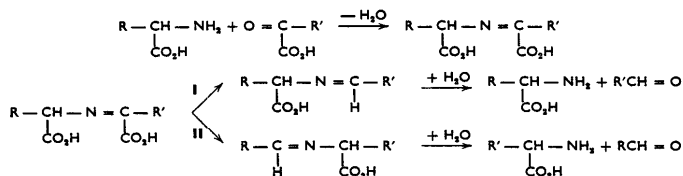
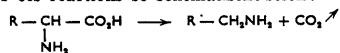
Introduction.

La décarboxylation des acides α -aminés en vue de leur transformation en amines revêt essentiellement deux aspects :

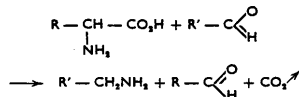
a) *La décarboxylation thermique*: L'acide aminé porté dans un milieu inerte à une température supérieure à 100°, se décarboxyle plus ou moins aisément, donnant éventuellement des produits de réactions secondaires [GRAZIANI, JOHNSON (1)].

KANAO et Col. (2), plus récemment, ont utilisé la tétraline au sein de laquelle l'effet thermique se complète par une action catalytique liée à la présence du peroxyde de tétraline.

Toutes ces réactions se schématisent selon :



à l'amine issue d'une transamination ainsi schématisée :



ERLENMEYER propose déjà un mécanisme réactionnel mettant en jeu une base de Schiff, formée à partir de l'acide aminé et de l'aldéhyde. HERBST (5) a montré qu'en présence d'acides cétoniques, les acides aminés donnaient naissance soit au seul aldéhyde issu de la décarboxylation de l'acide cétonique, soit à un mélange de l'acide de même structure que l'acide cétonique et de l'aldéhyde formé par désamination et décarboxylation simultanées de l'acide aminé :

b) *La décarboxylation catalytique*: Pratiquée depuis longtemps par des auteurs comme CURTIUS (3), ERLÉNMEYER (4) la décarboxylation en présence d'un composé à fonction carbonyle peut donner naissance à l'amine de même structure que l'acide aminé de départ ou bien

HAMMICK (6) à partir d'observations analogues a démontré qu'il y avait passage par un anion mésomère issu de l'acide azométhine carboxylique intermédiairement formé entre acide α -aminé et aldéhyde. Il y a soit décarboxylation normale soit décarboxylation avec transami-

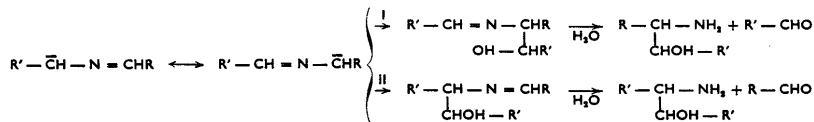


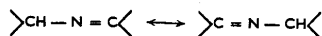
TABLEAU A-I

Décarboxylation de la Leucine dans les Hydrocarbures.

Milieu	Catalyseur	Temp. °C	Durée h	Taux %	Résultat
Tétraline distillée	(2 % POT)	170	6	80	Formation d'isoamylamine
Tétraline pure traitée	(0,2 % POT)	160	5	10	
Tétraline traitée	1 % POT.	170	6	95	
Tétraline distillée	1 % SO ₄ Fe	160	7	28	
Décaldine	—	180	5	3	
Décaldine	1 % POT.	180	5	40	
HC saturé	1 % POT.	185	7	50	
HC saturé	2 % BABN.	150	8	10	
Squalane	—	190	8	22	
Squalane	1 % POT.	190	8	45	
Dodécène	—	190	5	20	
Dodécène	0,5 % POT.	190	5	40	
Alcoylbenzène	—	190	4	35	
Alcoylbenzène	1 % POT.	190	4	85	
α-méthyl-naphtalène	1 % POT.	180	5	90	

HC = hydrocarbure, POT. = peroxyde de tétraline, BABN. = bis azoisobutyronitrile.

nation, selon que l'un ou l'autre des C voisins de N, dans l'anion mésomère, attaque le carbone du groupe CO. INGOLD (7) et par la suite BADDAR (8) ont étudié la mobilité du système azométhine



formé au cours des réactions entre acides α-aminés et composés carbonyles. Ces azométhines peuvent se tautomériser en cours de décarboxylation, donnant lieu à transamination. — Les milieux nucléophiles favoriseraient la dégradation des acides α-aminés : ainsi la décarboxylation est de nature ionique, tout comme la prototropie. SCHENKEL (9) la range d'ailleurs parmi les réactions de scission hétérolytique et de substitution électrophile.

Ces décarboxylations jouent un rôle important dans le métabolisme des acides α-aminés [SNELL (10), WERLE (11), METZLER (12), etc.].

Notre but étant, à l'origine, d'obtenir des amines de même structure que les acides aminés mis en œuvre, nous avons utilisé tout d'abord un procédé thermique analogue à celui de KANAO (2), éliminant les risques de transamination.

Compte tenu des premiers résultats, nous avons approfondi l'étude des effets catalytiques des cétones, les modalités des réactions observées et l'influence du milieu sur l'allure des réactions.

Dans ce premier mémoire nous étudions la décarboxylation des acides aminés d'une part par effet thermique, de l'autre par catalyse au moyen de cétones, cette dernière partie comprenant la décarboxylation d'un acide déterminé dans différentes cétones et celle de différents acides dans l'acétophénone.

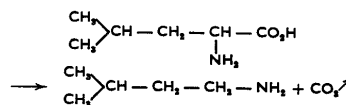
Résultats.

A. — Décarboxylation des acides aminés par effet thermique et catalytique.

Si la décarboxylation en milieu inerte (hydrocarbure par exemple) est connue depuis longtemps, l'effet catalytique des peroxydes, signalé par KANAO (2) a été à nouveau mis en évidence, de même qu'un effet inhibiteur de for-

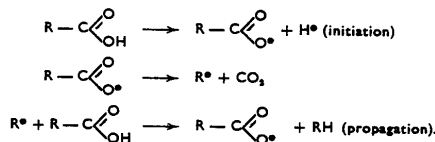
mation des radicaux libres au sein du milieu de décarboxylation.

Globalement, la réaction appliquée au cas de la leucine produit uniquement de l'isoamylamine, selon :



Nous nous sommes seulement attaché à préciser quelques points de ce type de décarboxylation radicalaire dont l'étude théorique s'écartait de notre but.

Rappelons que la décarboxylation thermique d'un acide se réalise vraisemblablement selon un processus homolytique que l'on peut représenter par :



La réaction est en effet nettement catalysée par les peroxydes comme le montrent les résultats de décarboxylation de la leucine dans divers hydrocarbures à caractère aliphatique, cyclanique ou aromatique (tableau A-I).

Cette amélioration du taux de décarboxylation, défini par le rapport $\frac{\text{CO}_2 \text{ recueilli}}{\text{CO}_2 \text{ théorique}}$ en un temps donné, est plus marquée dans le cas des hydrocarbures aromatiques ou cyclaniques (type tétraline) que dans celui des hydrocarbures saturés (squalane par exemple). Les premiers sont donc d'un emploi plus avantageux.

L'addition à l'hydrocarbure de peroxyde de tétraline à la dose de 1 à 2 % est toutefois nécessaire. (Sauf dans le cas de la tétraline commerciale qui en contient déjà une quantité suffisante.)

Un effet inhibiteur de décarboxylation peut être observé lorsqu'on ajoute à l'hydrocarbure des substances réductrices (SO₄Fe) ou destructrices de peroxydes telles le bisazoisobutyronitrile. Quel que soit le mode opératoire, ce type de décarboxylation ne peut se réaliser qu'à des températures au moins égales à 150-160°.

TABLEAU A-II
 Décarboxylation de la Leucine dans les milieux autres que les Hydrocarbures.

	Catalyseur	Temp. °C	Durée h	Taux %	Résultat
Polyéthylène-glycol « 300 »		180	8	80	→ d'isoamylamine
Dodécyl. P.E.G.		180	8	84	—
Carbitol		180	6	65	—
Glycol		160	4	6	?
Vératrole		180	3	4	→ d'isoamylamine
Vératrole	P.O.T.	180	3	90	—
Trichlorobenzène		190	8	55	—
α-Chloronaphtalène	P.O.T.	180	8	85	—
Nitrobenzène	P.O.T.	190	8	50	—
Diméthylsulfoxyde		180	5	82	(isolée en oxalate)
Méthylformanilide	P.O.T.	170	7	85	→ d'isoamylamine,
Quinoléine		160	3	75	isolée en oxalate
Benzoate } d'éthyle	P.O.T.	160	6	85	→ d'isoamylamine, isolée en oxalate
Phtalate }					→ d'isoamylamine (avec risques de réactions secondaires)

Des milieux autres que les hydrocarbures ont été utilisés dans le cas de la leucine. Certains se montrent favorables sans addition de peroxyde (polyéthylène-glycols : PEG, et alcoyl-polyéthylène-glycols) ; d'autres nécessitent une addition de peroxyde (méthylformanilide et vératrole) (tableau A-II).

Il n'a pas été possible de tirer de ces essais une conclusion générale, mis à part la nécessité d'employer, sauf exception, des peroxydes pour accélérer la réaction.

Les résultats des décarboxylations dans la tétraline figurent au tableau A-I. L'action des peroxydes quoique significative est difficile à préciser, ainsi que les températures optima de décarboxylation.

Par ailleurs, il semble qu'il faille tenir compte d'un effet possible de paroi, qui pourrait expliquer certaines irrégularités imprévues et importantes des taux de décarboxylation. Ce phénomène a été étudié par LEEUWEN (13).

Les résultats ainsi obtenus montrent qu'en pratique la leucine peut avantageusement se décarboxyler dans la tétraline, à condition :

d'utiliser une tétraline commerciale (contenant déjà des peroxydes) à laquelle on ajoute une solution concentrée de ce même peroxyde jusqu'à une teneur de 1 % minimum en peroxyde (dosé par iodométrie),

de mettre en œuvre une quantité de leucine au plus égale à 10 ou 15 % du poids de la tétraline (rapport moléculaire : $\frac{\text{Acide aminé}}{\text{hydrocarbure}} = 0,1 \text{ à } 0,15$),

de porter le mélange à une température supérieure ou égale à 170°, afin d'avoir une vitesse de réaction suffisamment élevée.

Nous avons comparé l'effet du peroxyde de tétraline à celui de la décaline.

Ce dernier se montre moins bon catalyseur que le premier, l'efficacité de ces peroxydes étant fonction, en partie du moins, de leur stabilité thermique.

Enfin, nous avons pu constater que les substances susceptibles de détruire les peroxydes ou d'inhiber la formation de radicaux libres, permettraient, dans un temps donné, d'abaisser sensiblement les taux de décarboxylation.

C'est ainsi que le sulfate ferreux qui peut détruire les peroxydes et le bis azoisobutyronitrile qui détruit les radicaux libres, ralentissent sensiblement la décarboxylation de la leucine, les rendements diminuant de 90 à 10-25 %, dans le même temps.

Résultats obtenus dans d'autres hydrocarbures.

Outre la tétraline, on a utilisé d'autres hydrocarbures
 soc. CHIM., 5^e SÉRIE, 1964. — Mémoires

choisis pour leur point d'ébullition élevé, et la variété de leurs structures.

Le tableau A-I résume les résultats les plus intéressants et montre que les hydrocarbures saturés, les alcènes et les naphthènes (hydroaromatiques), la tétraline mise à part, ne constituent pas, utilisés tels quels des milieux très favorables aux décarboxylations.

Il semble bien qu'une structure aromatique soit nécessaire pour obtenir des taux de décarboxylation intéressants : c'est le cas du dodécylbenzène et de l'α-méthyl-naphtalène où les rendements sont élevés (≥ 85 %). Ceci est vraisemblablement dû à une augmentation de la stabilité du peroxyde dans ces milieux et confirme le fait que la tétraline de structure partiellement aromatique est un milieu très favorable.

Décarboxylations dans d'autres milieux.

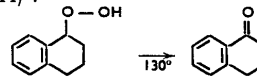
Les taux de décarboxylation les plus élevés ont été obtenus avec les esters d'acides aromatiques, avec le chloronaphtalène et les P.E.G., avec addition de peroxyde de tétraline pour les deux premiers (tableau A-II). Il convient cependant de faire des réserves sur l'emploi des esters, étant donné leur réactivité avec les amines qui peuvent être transformées en amides.

Les températures de décarboxylation sont habituellement supérieures à celles nécessitées par l'emploi de la tétraline : pour l'ensemble des milieux, une température de 170 à 180° permet de réaliser une réaction se faisant à vitesse convenable.

Les décarboxylations réalisées au sein des P.E.G. sont aisées à conduire et leurs produits à traiter : la masse réactionnelle est distillable sans formation de mousse, contrairement au cas des hydrocarbures et on peut en extraire directement l'isoamylamine.

B. — Décarboxylation de la leucine en milieu d'hydrocarbure et en présence de cétone.

Tenant compte du fait que le peroxyde de tétraline peut, à 130°, donner naissance à la tétralone, selon HARTMANN (14) :



nous avons tenté de décarboxyler la leucine en milieu d'hydrocarbure, en présence de cette cétone.

TABLEAU A-III

Décarboxylation de la Leucine en milieu inerte, en présence d'un dérivé CO =

Milieu	Cétone	Rap. Mol. (*)	Temp. °C	Durée h	Taux %	Résultat
Tétralone	Tétralone	1,5	160	7	95	→ d'isoamylamine
Tétralone	Cyclohexanone	1,5	165	6	94	—
Squalane	Cyclohexanone	1,5	180	8	60	—
Squalane	Tétralone	1,5	180	8	75	—
Squalane	Acétophénone	1	175	5	84	—
Polyéthylène glycol	Tétralone	2	165	6	80	—

(*) Rap. mol. = $\frac{\text{Mol. Acide Aminé}}{\text{Mol. Cétone}}$

Opérant dans le squalane avec un rapport moléculaire de 1,6 (1 mol. acide aminé pour 0,6 mol. de tétralone) nous obtenons en 8 h un taux élevé de décarboxylation, alors que ce taux est faible au sein du squalane seul (Tableaux A-I et A-III).

Si l'on utilise une quantité stœchiométrique, équivalente à l'acide aminé mis en œuvre, on observe des taux encore meilleurs. Cet effet favorable se manifeste non seulement au sein d'hydrocarbures variés mais aussi en présence de polyéthylène glycol et d'autres solvants (diméthyl-sulfoxyde par exemple).

Ces résultats nous ont incité à étudier l'influence des cétones sur la décarboxylation des acides aminés. Ils montrent clairement l'influence favorable des cétones, même en petite quantité, sur cette dégradation. Cette étude fait l'objet de la deuxième partie du travail.

C. — Décarboxylation des acides aminés en présence de cétones.

1. Généralités : étude du comportement d'un acide aminé en présence d'une cétone.

1-1. Cas de la leucine.

La *d.l.* leucine (acide amino-1 méthyl-4 pentanoïque) nous a permis de préciser les conditions de décarboxylation les plus avantageuses. Elle a été traitée dans les cétones suivantes :

aliphatiques : diméthyl-2,6 heptanone-4 (diisobutylcétone), diamylcétone ;

cycliques : cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, méthylcyclohexanone(s), camphre ;

arylaliphatiques : acétophénone, benzylméthylcétone, *p*-méthylacétophénone ;

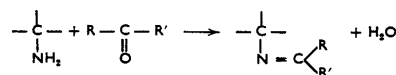
aromatiques : benzophénone.

Selon la cétone choisie comme milieu réactionnel, la leucine se décarboxyle dans des proportions variables.

Le taux de décarboxylation de la leucine : $\frac{\text{CO}_2 \text{ recueilli}}{\text{CO}_2 \text{ théorique}}$ varie de 40 à 70 %, dans le même temps, en présence de cétones aliphatiques (Tableau B-I).

En présence de cétones cyclaniques, il varie de 30 à 98 %, avec les cétones aromatiques, c'est en moyenne 85 % de l'acide mis en œuvre qui se décarboxyle, et, avec les cétones mixtes, les taux varient de 85 à 100 % de l'acide. Ces décarboxylations sont volontairement limitées à une durée de 4 à 6 h, au bout de laquelle le dégagement de CO₂ se ralentit au point qu'il n'est pratiquement plus utile de poursuivre l'essai. Il est vraisemblable que la

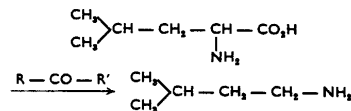
réaction s'arrête du fait de la formation d'eau au cours de la condensation entre amine et cétone, selon le schéma :



Si l'on établit le bilan de l'opération en tenant compte d'une part du CO₂ dégagé, de l'autre de l'acide non transformé, récupéré en fin de réaction, on constate que ce bilan est toujours très voisin de 100 %. Ainsi les rendements seraient quantitatifs dans un procédé continu de décarboxylation (17).

La réaction se produit généralement entre 130 et 150°, sauf pour certaines cétones dont le point d'ébullition est inférieur à 130° (cyclopentanone) et pour lesquelles la vitesse de décarboxylation est faible (elle correspond, par exemple, à moins de 30 % de l'acide transformé en 5 h).

Toutes ces décarboxylations sont normales, c'est-à-dire conduisent à l'isoamylamine :



La leucine non transformée est isolée par simple filtration après refroidissement du produit de réaction. La plus grande partie de la cétone se retrouve inchangée. Le reste est combiné avec l'amine sous forme d'une base de Schiff.

Cette solution dans la cétone de la base de Schiff et d'une petite quantité d'amine libre, est hydrolysée par HCl 3N ; on en retire le chlorhydrate d'isoamylamine qui se sépare aisément de la cétone régénérée. Les amines sont généralement laissées sous forme de chlorhydrate.

Ainsi la décarboxylation de la leucine conduit à l'amine correspondante quand on opère dans une cétone en proportions convenables ; ces décarboxylations sont surtout avantageuses dans les cétones arylaliphatiques ou cyclaniques à point d'ébullition suffisamment élevé (tableau B-I).

Nous avons pu constater que cette observation s'étend à la plupart des acides α-aminés. Ceux-ci se décarboxylent généralement en donnant l'amine normalement attendue quelle que soit la cétone au sein de laquelle s'effectue la réaction :

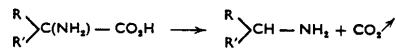


TABLEAU B-I

Décarboxylations des acides α aminés en présence de cétones (et aldéhydes).

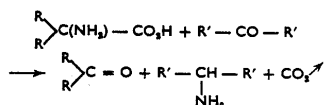
Acides aliphatiques	Cétones	Rap. mol.	Temp. °C	Taux %	Résultats (*)
Leucine $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \dots$ NH_2	<i>Aliph.</i> diamylcétone	0,32	150	71	N \rightarrow isoamylamine
	diméthylheptanone	0,28	150-130	44	—
	<i>Cycl.</i> cyclopentanone	0,20	130	29	—
	cyclohexanone	0,10	150-130	50	—
	cycloheptanone	0,20	130	97	—
	Me. cyclohexanone	0,13	160-145	98	—
	camphre	0,38	180-130	85	—
	<i>Arylaliph.</i> acétophénone	moy. 0,20	150	99	—
	benzylméthylcétone	0,26	150-120	> 80	—
	<i>Arom.</i> benzophénone	0,40	170-130	90 \sim 6 h	—
<i>Ald.</i> (anisaldéhyde)	0,27	130	100	—	
Valine $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \dots$ NH_2	acétophénone	0,26	140-125	85-6 h	N \rightarrow isobutylamine
α -amino isobutyrique $\text{CH}_3 - \text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \\ \text{CH}_3 \end{array} \dots$	acétophénone	0,25	155	27-6 h	T \rightarrow α -phényléthylamine
Isovaline $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,26	155	40 à 50	—
	propionophénone	0,27	150-130	30	T \rightarrow α -phénylpropylamine
	benzophénone	0,21	180-140	35-6 h	T \rightarrow α, α -diphénylméthylamine
	nonanone	0,20	165	4	T (faible) \rightarrow nonylamine
	cyclohexanone	0,28	155	< 20	T (faible) \rightarrow α -phényléthylamine
	<i>p</i> -Me. acétophénone	0,24	130	32	T \rightarrow <i>p</i> -méthyl α -phényléthylamine
	<i>Ald.</i> (anisaldéhyde)	0,23	120	100-3,5 h	T \rightarrow anisylamine
Norvaline $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,21	165	80-5 h	N \rightarrow butylamine
Thréonine $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,15	130	99	N \rightarrow isopropanolamine
Lysine $\text{NH}_2 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,11	140	6	N \rightarrow cadavérine
Méthionine $\text{CH}_3\text{S} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,20	120	100-3,5 h	N \rightarrow méthyl thio-3 aminopropane
<i>Acides α N-substitués</i>					
N-méthylamino isocaproïque $\text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{NH} - \text{CH}_3 \dots$ $\text{CH}_3 \quad \text{CO}_2\text{H}$	acétophénone	0,18	155	92-2 h	N \rightarrow N-méthyl-isoamylamine
N-phénylamino-acétique $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{H}$	acétophénone	0,15	150	98-3 h	N \rightarrow N-méthylaniline
<i>Acides α substituant phénylé</i>					
β -phénylalanine $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,20	130	100-3 h	N \rightarrow β -phényléthylamine
α -amino α -phénylacétique $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \dots$	acétophénone	0,15	135	100	N \rightarrow benzylamine

TABLEAU B-I (suite)

Acides aliphatiques	Cétones	Rap. mol.	Temp. °C	Taux %	Résultats (*)
α -phénylalanine <chem>NC(Cc1ccccc1)C(=O)O</chem>	acétophénone	0,13	140	81	N + T → α -phényléthylamine
	propionophénone	0,16	150	91	N + T → α -phényléthylamine
	méthylbenzyl cétone	0,17	125	≥ 93	+ α -phénylpropylamine
	nonanone	0,17	165	72-14 h	N + T → α -phényléthylamine
	cyclohexanone	0,10	110	100	+ α -amino- β -phénylpropylamine
	p-Me-acétophénone	0,15	150	96	N + T → α -phényléthylamine + diméthylheptylamine + cyclohexylamine + p-tolyl-éthylamine
Diphényl-1,1 glycine <chem>NC(Cc1ccccc1)(C(=O)O)c2ccccc2</chem>	acétophénone	0,15	130	90	N → diphénylméthylamine
Tyrosine <chem>NC(Cc1ccc(O)cc1)C(=O)O</chem>	acétophénone	0,17	145	80-5 h	N → hydroxyphényl-éthylamine
<i>Acides à hétérocycle</i>					
Tryptophane <chem>NC(Cc1c[nH]c2ccccc12)C(=O)O</chem>	acétophénone	0,15	130	100	N → tryptamine
Proline <chem>C1CCNC1C(=O)O</chem>	acétophénone	0,20	120	70	N → pyrrolidine
<i>Acides cyclaniques</i>					
Amino cyclopentane <chem>NC1CCCC1C(=O)O</chem>	acétophénone	0,14	145	60	T → α -phényl-éthylamine
Amino cyclohexane carboxylique <chem>NC1CCCCC1C(=O)O</chem>	acétophénone	0,15	160	60	T → α -phényl-éthylamine
	nonanone	0,18	160	~ 5	T très faible
	cyclohexanone	0,16	155	~ 5	T → Me-cyclohexylamine
N-diméthyl leucine <chem>NC(C)C(C)C(C)C(=O)O</chem>	acétophénone	0,13	200	0	Pas de Déc.

(*) Décarboxylation : N = normale ; T = transamination.
 N. B. — Durée de Déc. : 4 h, sauf indication contraire.

Cependant un petit nombre d'entre eux se décarboxylent en donnant lieu à une transamination ; l'amine formée présente dans ce cas, le squelette carboné de la cétone dans laquelle on opère (voir *infra*) :



1.2. Relations stœchiométriques entre acide aminé et cétone.

Nous avons étudié la variation du taux de décarboxylation en fonction du rapport moléculaire : $\frac{\text{acide aminé}}{\text{cétone}}$, en un temps donné.

Dans le cas de la leucine et de l'acétophénone, on constate une augmentation régulière de ce taux quand le rapport diminue de 1 à 0,20 par exemple. En 5 h de décar-

boxylation nous avons :

Taux :	70	77	82	88	97	99%
Rap. Mol. :	1	0,61	0,46	0,30	0,23	0,20

Il y a donc augmentation assez régulière de la vitesse de réaction avec un rapport décroissant.

C'est la proportion de 0,20 (1 mol d'acide pour 5 mol de cétone) qui a été généralement adoptée.

Pour les décarboxylations en milieu d'hydrocarbure ou de polyéthylèneglycol et en présence de cétones, ces dernières ont été utilisées dans une proportion comprise entre 2,5 et 1. Dans ces conditions les taux ayant fréquemment dépassé 75 % sont pratiquement intéressants (16, 17).

Au contraire en présence d'une cétone seule, avec un rapport de 1, on se heurte à une impossibilité pratique : l'excès d'acide est tel que le mélange pâteux obtenu ne peut être soumis à la température choisie ; l'homogénéité du milieu, indice favorable de décarboxylation, ne se réalise pas.

Dans ces cas, il est donc nécessaire d'employer un thermophore inerte, qui permet de soumettre le mélange à une chaleur uniforme.

1.3. Tentative d'isolement de la base de Schiff formée lors de la décarboxylation de la leucine.

Lorsque le produit brut de décarboxylation de la leucine dans l'acétophénone est soumis à une distillation fractionnée, on recueille :

des têtes, essentiellement constituées par l'isoamylamine : $Eb_{730} = 90-91^\circ$, et un peu d'eau ; la majeure partie de l'acétophénone $Eb_{11} = 85-90^\circ$; un mélange visqueux à point d'ébullition s'élevant progressivement de 120° sous 12 mm à 190° sous 2 mm.

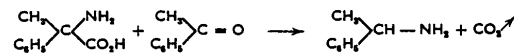
Ce mélange contient une proportion très variable de la base de Schiff, proportion généralement comprise entre 3 et 40 %. Il n'a pas été possible, à partir de cette fraction, d'isoler la base, pas plus par chromatographie en phase gazeuse que par distillation répétée. De même, il n'a pas été possible de séparer la base de Schiff préparée à partir de l'acétophénone et de l'isoamylamine : le mélange obtenu se comporte exactement comme le produit brut de décarboxylation, ci-dessus.

Par contre la préparation de bases de ce type a été réalisée dans le cas de la condensation à 140° , sous pression,

diaire, mais aussi au point d'ébullition de ces cétones, relativement peu élevé (167 et 155°).

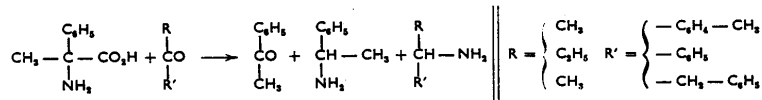
La décarboxylation de l'isovaline se fait avec des vitesses très variables selon les cétones, bien moins élevées que les vitesses de décarboxylation de la leucine dans les mêmes cétones et diminuant quand on passe des cétones mixtes aux cétones aromatiques et aux cétones cyclaniques ou aliphatiques.

L' α -phénylalanine ($R = CH_3$, $R' = C_6H_5$) donne naissance en présence d'acétophénone à l' α -phényléthylamine selon :

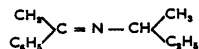


A moins d'utiliser un acide aminé à C marqué, il est impossible de préciser s'il y a eu ou non transamination.

La décarboxylation de l' α -phénylalanine au sein de la propiophénone, de la *p*-méthylacétophénone et de la benzylméthylcétone permet de conclure qu'il se produit simultanément une décarboxylation normale et une décarboxylation avec transamination. On isole dans les trois cas, outre de l'acétophénone née de la transamination, un mélange d' α -phényléthylamine et de l'amine de même structure que la cétone mise en œuvre :

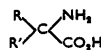


d'acétophénone et de butylamine secondaire, en présence d'une trace du complexe chlorure de zinc-aniline. On obtient un liquide à $Eb_{11} = 110-112^\circ$. Poids moléculaire 179 (Théorie pour $C_{12}H_{18}N$: 175), qui est la base de Schiff de formule :



1.4. Cas des acides aminés à C quaternaire en α .

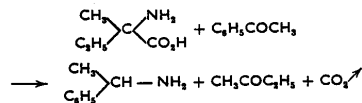
Le comportement des acides aminés de formule générale :



a été étudié dans le cas des acides suivants : isovaline, α -phénylalanine, amino-1 cyclohexane carboxylique et diphenyl-1,1 glycine.

L'isovaline ($R = CH_3$, $R' = C_2H_5$) se décarboxyle à des taux moyens ou assez faibles dans différentes cétones, avec transamination.

Ainsi avec l'acétophénone, on obtient l' α -phényléthylamine accompagnée de méthyléthylcétone :



Une réaction identique est observée en présence de propiophénone, de *p*-méthylacétophénone, de benzophénone. Il se forme respectivement l' α -phénylpropylamine, la *p*-méthyl α -phényléthylamine et la diphenyl-1,1 méthylamine accompagnées de méthyléthylcétone.

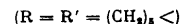
Toutefois, dans les mêmes conditions opératoires au sein de la nonanone et de la cyclohexanone, l'isovaline ne se décarboxyle pratiquement pas, ce qui peut être dû à la difficulté de formation de la base de Schiff intermé-

L'étude de ces mélanges par spectrographie de résonance magnétique montre qu'il se forme 60 % d'amine normale et 40 % d'amine de transamination dans le cas de la propiophénone. (Annexe 1, voir 2^e Mémoire.)

En présence de nonanone (diméthyl-2,6 heptanone-4) ou de cyclohexanone, l' α -phénylalanine se décarboxyle, à des taux assez élevés, en α -phényléthylamine et, respectivement diméthyl-2,6 heptylamine-4 et cyclohexylamine.

Ainsi la décarboxylation des acides à C quaternaire portant un groupe phényle et un groupe alcoyle se produit selon les deux voies possibles : décarboxylation normale et transamination, quelles que soient les cétones utilisées. Ces réactions s'effectuent à des vitesses élevées sauf dans le cas des cétones aliphatiques (tableau B-I).

L'acide amino-1 cyclohexane carboxylique



donne en présence d'acétophénone par suite d'une décarboxylation très incomplète, l' α -phényléthylamine, de transamination et de la cyclohexanone, isolable. Il se forme en outre une certaine quantité d'ammoniac au cours de la réaction.

Comme dans le cas de l'isovaline et pour des raisons analogues, en présence de nonanone ou de cyclohexanone, l'acide amino cyclohexane carboxylique ne subit pratiquement pas de décarboxylation.

Les traces d'amine obtenues peuvent être toutefois identifiées comme amines de transamination.

La diphenyl-1,1 glycine ($R=R'=C_6H_5-$) se décarboxyle incomplètement en présence d'acétophénone en donnant la benzhydrylamine : il n'y a pas transamination.

Conclusions.

Des essais précédents, relatifs à l'influence des cétones sur la décarboxylation de cinq acides aminés choisis pour la diversité de leur structure :

la leucine, acide aliphatique ;

l'isovaline, à deux substituants aliphatiques ;

TABLEAU B-II

Décarboxylation dans l'Acétophénone de divers acides α -aminés.

Acides aminés		Rap. mol.	Temp. °C	Durée h	Taux %	Résultats (*)
Aliphatiques —	Leucine	0,20	150	4	99	N \rightarrow isoamylamine
	Valine	0,26	140-125	6	85	N \rightarrow isobutylamine
	Norvaline	0,21	165	5	80	N \rightarrow butylamine
	α -amino-isobutyrique	0,25	155	6	> 27	T \rightarrow α -phényléthylamine
	Isovaline	0,26	155	4	> 40	T \rightarrow α -phényléthylamine
	Thréonine	0,15	130	4	99	N \rightarrow isopropanolamine
	Lysine (ClH —)	0,11	140	4	6	N \rightarrow cadavérine
	Méthionine	0,20	120	3,5	100	N \rightarrow Me-thio-3 amino-1 propane
	N-substitués —	N-méthyl α -amino isocaproïque	0,18	155	2	92
N-phénylaminoacétique		0,15	150	3	98	N \rightarrow N-méthylaniline
Proline		0,20	120	4	70	N \rightarrow pyrrolidine
N-diméthylleucine		0,13	200	4	0	—
Phényle (α ou β)	α -amino α -phénylacétique	0,15	135	4	100	N \rightarrow benzylamine
	α -Phénylalanine	0,13	140	4	81	N + T \rightarrow α -phényléthylamine
	β -Phénylalanine	0,20	130	3	100	N \rightarrow β -phényléthylamine
	Tyrosine	0,17	145	5	80	N \rightarrow <i>p</i> -hydroxyphényléthylamine
	Diphényl-1,1 glycine	0,15	130	5	90	N \rightarrow diphényl-1,1 méthylamine
Cyclaniques	Amino-1 cyclopentane-	0,14	145	4	50	T \rightarrow α -phényl éthylamine
	Amino-1 cyclohexane-carboxylique	0,15	160	4	60	T \rightarrow α -phényl éthylamine
Hétérocycl.	Tryptophane	0,15	130	4	100	N \rightarrow tryptamine

(*) Décarboxylation : N = normale; avec T = transamination.

l' α -phénylalanine, à un substituant phényle et un substituant aliphatique;

l'acide amino-1 cyclohexane carboxylique, à C en α inclus dans un cycle;

la diphényl-1,1 glycine, à deux substituants phényle sur le C en α , les quatre derniers présentant un atome de carbone quaternaire en α du groupe aminé, nous déduisons les conclusions suivantes :

1) Les cétones constituent à des degrés différents des milieux favorables aux décarboxylations des acides α -aminés ; elles se classent par ordre d'activité décroissante en cétones mixtes (arylaliphatiques), cétones cyclaniques et cétones aliphatiques.

2) Compte tenu des activités respectives des cétones ainsi classées, nous avons confirmé que la réaction de décarboxylation pouvait prendre différents aspects :

soit donner naissance à l'amine de même structure carbonée que l'acide aminé : cas de la leucine et de la diphénylglycine ;

soit donner lieu à transamination, formant d'une part une amine de même structure carbonée que la cétone prise comme milieu, d'autre part la cétone de même

structure que l'acide aminé : cas des acides à C en α quaternaire à substituants aliphatiques ou constituant les chaînons d'un cycle saturé, notamment l'isovaline et l'acide amino-1 cyclohexane carboxylique ;

soit donner simultanément les deux réactions ci-dessus en engendrant un mélange des deux amines : c'est le cas de l' α -phénylalanine.

Le premier et le dernier type de réactions se réalisent avec une vitesse toujours plus élevée que le second, pour une cétone donnée.

2. Influence de la structure des acides aminés sur leur décarboxylation dans l'acétophénone.

Pour étudier le comportement des acides α -aminés, nous nous sommes référés à une seule cétone, la plus réactive, l'acétophénone.

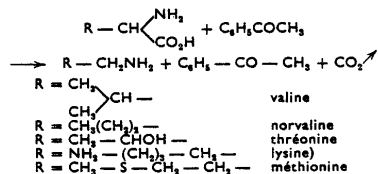
2.1. Acides aliphatiques à fonction amine primaire.

Nous avons vu que la leucine se décarboxylait en donnant uniquement l'isoamylamine, quelle que soit la cétone dans laquelle on opère.

La *valine*, la *norvaline* et la *thréonine* se décarboxylent à des taux élevés en présence d'acétophénone respectivement en isobutylamine, butylamine et isopropanolamine. La *lysine*, mise en œuvre sous forme de chlorure, en présence de baryte, se transforme très partiellement en cadavérine.

La *méthionine* se décarboxyle rapidement et totalement en méthyl thio-3 amino-1 propane.

Ces décarboxylations sont donc normales et se produisent à vitesse élevée selon le schéma :

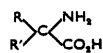


L'acide α -amino isobutyrique se décarboxyle à vitesse réduite, avec transamination et formation d' α -phényléthylamine et d'acétone.

Il se forme en outre une certaine quantité d'ammoniac, combinée à CO_2 , vraisemblablement sous forme de carbonate et carbamate d'ammonium.

L'*isovaline* se décarboxyle (voir plus haut) avec transamination et formation d' α -phényléthylamine et butanone.

Ainsi, au contraire des précédents, les acides de type

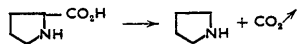


dans lesquels R et $R' = CH_2-$, C_6H_5- , etc., se décarboxylent à faible vitesse et à des températures supérieures à celles que nécessitent les acides du type précédent, en subissant une transamination qui conduit à l' α -phényléthylamine.

2.2. Acides N substitués : acides α -alcoyl et arylaminés.

Les acides *N*-méthyl α -aminoisocaproïque (N-méthyl-leucine) et *N*-phényl α -amino acétique se décarboxylent à 150°, en totalité pour donner respectivement la N-méthyl isoamylamine et la N-méthylaniline.

La proline se transforme à un taux élevé, à 120°, en pyrrolidine, selon :



Par contre un acide dont le groupe amine est tertiaire, tel la *N*-diméthylleucine ne subit pas de décarboxylation, même à 200°, en présence d'acétophénone.

2.3. Acides comportant un groupe phényle en α ou β du groupe aminé.

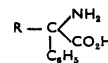
L'acide α -amino α -phénylacétique, la β -phénylalanine et la *tyrosine* se décarboxylent à des taux élevés (quantitatifs pour les deux premiers) en donnant les amines correspondantes soit la benzylamine, la β -phényléthylamine et la *p*-hydroxyphényl-2 éthylamine (tyramine).

Nous avons vu, par ailleurs, que l' α -phénylalanine donne lieu dans l'acétophénone à transamination partielle.

Au contraire la *diphényl-1,1 glycine* se décarboxyle à un taux élevé en donnant la diphényl-1,1 méthylamine, donc sans transamination, ce qui l'oppose à l' α -phénylalanine.

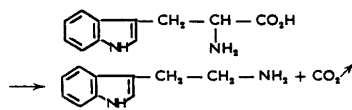
Ainsi la présence d'un groupe phényle sur le carbone en α du groupe aminé n'entraîne la transamination que si le second substituant sur ce même C est un radical alcoyle,

donc dans le cas des acides type :



2.4. Acides comportant un noyau hétérocyclique.

Le *tryptophane* se décarboxyle en totalité pour donner la tryptamine, (β -amino éthyl)-3 indole, selon :



D'autres acides hétérocycliques pourraient vraisemblablement subir une décarboxylation de ce type, dans l'acétophénone.

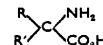
2.5. Acides cyclaniques.

Les acides *amino-1 cyclopentane* et *amino-1 cyclohexane carboxyliques* subissent une transamination au cours de leur décarboxylation (partielle) dans l'acétophénone. Il se forme l' α -phényléthylamine et la cyclopentanone ou la cyclohexanone. Leur comportement est voisin de celui des acides à C quaternaire en α , à 2 substituants alcoyle : il y a parenté de structure entre ces divers acides.

Conclusions :

Du comportement de ces différents acides dans l'acétophénone, milieu réactionnel de choix, on peut conclure que la réaction la plus fréquente est la décarboxylation normale, qui donne naissance à l'amine de même structure que l'acide.

Les acides pouvant donner lieu à transamination sont tous du type :



Dans l'acétophénone, il se formera de l' α -phényléthylamine. Les uns, dans lesquels R et R' sont des alcoyles ou constituent les chaînons d'un cycle saturé, se décarboxylent lentement.

Les autres, dans lesquels R est un phényle et R' un alcoyle se décarboxylent à vitesse élevée en donnant à la fois une transamination et une décarboxylation normale. Si R et R' sont deux groupes phényle il n'y a pas transamination, la décomposition est normale.

Certains de ces résultats diffèrent de ceux de BADDAR (8) qui déclare que tous les amino acides, quelle que soit leur structure, donnent lieu, lors de leur décarboxylation en présence de cétones ou d'aldéhydes aromatiques substitués, à une transamination plus ou moins importante.

Ces divergences résultent probablement des différences de conditions expérimentales : en effet BADDAR opère en présence de pyridine, c'est-à-dire en milieu légèrement basique.

Bien que les taux de décarboxylation ne soient pas systématiquement indiqués dans sa publication, il semble que les transaminations observées soient plus importantes pour les acides à C quaternaire (aminoisobutyrique, amino-1 cyclohexane carboxylique) et pour la phénylglycine, que pour l'alanine.

Nos résultats sont plus proches de ceux obtenus par DOSE (15) que de ceux obtenus par BADDAR. Dans les conditions adoptées par DOSE, voisines des nôtres : milieu réactionnel non basique, températures analogues, et bien

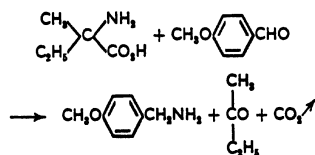
qu'il emploie un tiers solvant, le nitrobenzène, les décarboxylations conduisent essentiellement aux amines de même structure carbonée que les acides aminés de départ. Les amines produites par transamination ne se forment qu'en faible quantité.

3. Décarboxylation en présence d'un aldéhyde aromatique.

Bien que ces essais soient situés en marge des précédents, nous les avons entrepris afin de voir si le comportement de l'aldéhyde *p*-méthoxybenzoïque en présence des mêmes acides aminés pouvait se comparer à celui des cétones.

La *leucine* se transforme totalement en isomylamine par décarboxylation normale.

L'*isovaline* dans l'anisalaldéhyde donne naissance à la *p*-méthoxybenzylamine (anisylamine) et à la cétone de transamination, la butanone. Il y a donc eu transamination tout comme en présence d'acétophénone.



Conclusions.

Il ressort de l'ensemble des décarboxylations étudiées ici que l'allure de celles-ci n'est pas fonction des cétones (ou des aldéhydes) dans lesquelles elles s'effectuent mais bien de la structure de l'acide aminé.

Les acides de nature différente examinés dans ce travail se décarboxyleront généralement en donnant l'amine de même structure qu'eux : c'est le cas de tous ceux qui ne possèdent pas de C quaternaire en α .

Un nombre restreint d'acides se décarboxyleront avec transamination en donnant l'amine de même structure

que la cétone mise en réaction : c'est le cas des acides ayant un C quaternaire en α , exception faite pour ceux qui ont un substituant phényle sur ce C, lesquels se décarboxyleront selon les deux modes en même temps et pour ceux qui en ont deux, lesquels se décarboxyleront sans transamination.

L'auteur adresse ses vifs remerciements à M^{lle} B. TCHOUBAR, Directeur de Recherches au CNRS, pour ses conseils avisés ainsi qu'à M. le Professeur RAMBAUD pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) T. JOHNSON et P. DASCHAVSKI, *J. biol. Chem.*, 1924-1925, 62, 728.
- (2) S. KANAO et SHINOZUKA, *J. pharm. Soc. Jap.*, 1947, 67, 218; — S. KANAO, *Ibid.*, 1947. Brevets japonais 83118, 107864, 111775.
- (3) T. CURTIUS et A. LEDERER, *Ber.*, 1886, 19, 2462.
- (4) ERLLENMEYER Jr., *Ann. Chem.*, 1899, 307, 70; 1904, 337, 210.
- (5) R. HERBST, *J. amer. chem. Soc.*, 1936, 58, 2239; *Adv. in Enzym.*, 1946, p. 76.
- (6) D. HAMMICK et coll., *J. chem. Soc.*, 1953, 3828 (mémoire VII).
- (7) C. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, p. 545 et suiv. 1953; — C. INGOLD et coll., *J. chem. Soc.*, 1926, p. 1477; — 1929, p. 1199.
- (8) F. BADDARD et coll., *J. chem. Soc.*, 1949, S 163; 1950, p. 136; 1954, pp. 203, 209; 1956, p. 4293; *Nature*, 1951, 167, 1069.
- (9) H. SCHENKEL et SHENLEL-RUDIN, *Helv. chim. Acta*, 1945, 28, 1211; 1948, 81, 514.
- (10) E. SNELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1945, 67, 194.
- (11) E. WERLE, *Biochem. Z.*, 1949, 819, 305.
- (12) D. METZLER, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, 74, 979; 1953, 75, 2786; 1954, 76, 639.
- (13) M. VAN LEEUWEN et J. WIBAUT, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1958, 77, 17.
- (14) H. HARTMANN et H. SEIBERTH, *Helv. chim. Acta*, 1932, 15, 1390.
- (15) K. DOSE, *Ber.*, 1951, 90, 1251; *Nature*, 1957, 4562, 734.
- (16) G. CHATELUS, *Thèse de Doctorat d'État*, Clermont-Ferrand, 1962.
- (17) G. CHATELUS et L. BOISSELET, B. F. 1230494 (16 sept. 1960).