

# SYNTHÈSES D'ACIDES AMINO BUTYRIQUES

## 1. ACIDES ALKYLAMINO-2 AMINO-4 BUTYRIQUES<sup>1</sup>

RÉAL LALIBERTÉ ET LOUIS BERLINGUET

### ABSTRACT

The syntheses of eight 2-alkylamino-4-aminobutyric acids are described. The starting material is 4-butyrolactone, which is opened with potassium phthalimide to give 4-phthalimidobutyric acid. After bromination the 2-bromo-4-phthalimidobutyric acid, obtained in excellent yield, is treated with aliphatic amines in alcoholic medium to give the desired substituted 2,4-diaminobutyric acids, which were characterized as the monohydrochlorides and the di(phenylcarbamates). Three of them cyclized easily to give the corresponding hydantoins. In the course of the reaction, substituted diamides of phthalic acid were isolated and characterized.

### INTRODUCTION

Les dérivés aminés de l'acide *n*-butyrique retiennent l'attention depuis quelques années. En particulier, on connaît maintenant le rôle très important de l'acide amino-4 butyrique (GABA) (1, 2) dans le système nerveux central des mammifères et sa distribution généralisée chez tous les êtres vivants: levures (3), plantes et protéines animales (4). Des études ont aussi été faites sur les propriétés physiques et le rôle biologique de l'acide amino-2 butyrique ainsi que des acides amino-2 hydroxy-4 butyrique (5) et diamino-2,4 butyrique (6). Ces substances sont des intermédiaires normaux dans le métabolisme de quelques acides aminés. L'acide diamino-2,4 butyrique est absorbé très rapidement par la cellule intacte (7).

Vu l'importance biologique de ces composés, nous avons voulu préparer une série de dérivés N-alkylés de l'acide diamino-2,4 butyrique pour les soumettre à des essais biologiques.

La synthèse de ces dérivés présente des difficultés. Si l'on désire obtenir l'acide diamino-2,4 butyrique symétriquement substitué, on peut, en théorie, utiliser un acide butyrique dihalogéné. Mais des essais récents (8, 9, 10) montrent qu'une amination directe en position 4 est difficile à cause de réactions secondaires.

Si l'on veut obtenir l'acide diamino-2,4 butyrique substitué sur l'un des azotes, il faut, lors de la synthèse, bloquer l'atome d'azote qui doit rester exempt de substituants. Ainsi Christensen (7), en partant de dérivés *p*-toluène-sulfonyles de l'acide diamino-2,4 butyrique, a préparé quelques dérivés méthylés, soit en position 2, soit en position 4.

Nous avons voulu utiliser comme produit de départ une substance facilement accessible: la butyrolactone-4. Talbot, Gaudry et Berlinguet (11), Frankel (6) ainsi que Zaoral (12) ont préparé avec de bons rendements l'acide phthalimido-4 butyrique. Nous avons bromé cet acide (Zaoral) (12) en position 2, puis nous avons remplacé l'halogène par réaction avec les amines aliphatiques voulues.

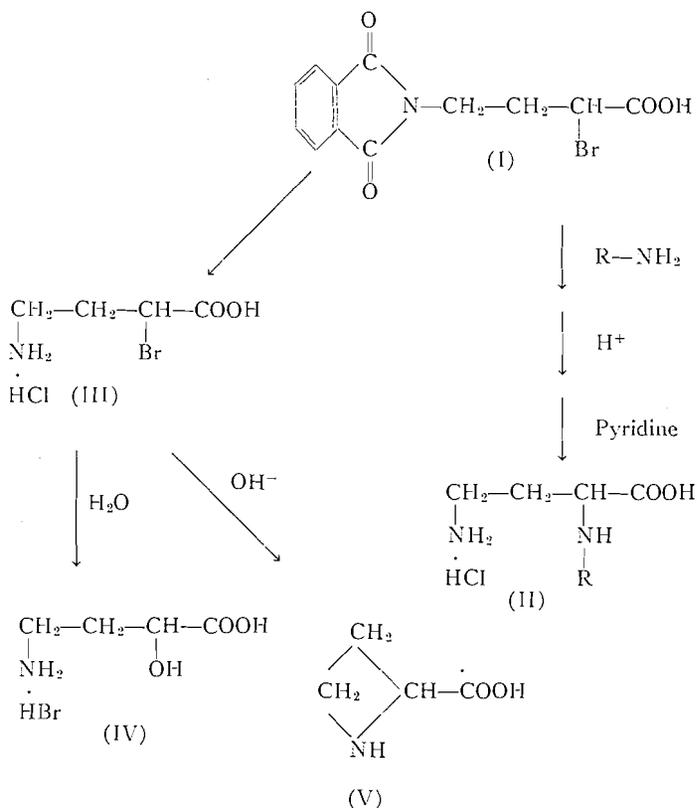
La fonction amine primaire en position 4 se trouve protégée par le radical phthalimidé, lequel peut être hydrolysé une fois la réaction terminée ou peut être scindé par aminolyse lors de la réaction pour donner le diamide de l'acide phthalique.

Théoriquement, dans cette synthèse à partir de l'acide bromo-2 phthalimido-4 butyrique (I), plusieurs réactions sont possibles. Il peut y avoir amination, hydroxylation si la réaction se fait en milieu aqueux ou encore cyclisation si le groupe phthalimide est scindé.

<sup>1</sup>Manuscrit reçu le 26 mai 1960.

Contribution du Département de Biochimie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Qué.

En plus de l'acide diamino-2,4 butyrique substitué désiré (II) on peut donc avoir, comme produit de la réaction, l'acide hydroxy-2 amino-4 butyrique (IV), l'acide bromo-2 amino-4 butyrique inchangé (III) et l'acide azétidine-carboxylique-2 (V) (9).



Dans les synthèses rapportées ici, la chromatographie et l'électrophorèse sur papier nous ont permis de constater la présence, après hydrolyse des produits d'amination, d'une faible quantité d'acide hydroxy-2 amino-4 butyrique en plus de l'acide diamino-2,4 butyrique voulu. La purification de ce dernier produit se fait facilement par cristallisation dans l'éthanol.

Zaoral (12) n'a pas réussi à substituer l'atome de brome de l'acide bromo-2 phthalimido-4 butyrique par de l'ammoniaque. Nous avons repris cette réaction et, à l'aide de la chromatographie sur papier, nous avons pu mettre en évidence la présence dans ces conditions d'une grande quantité d'acide hydroxy-2 amino-4 butyrique ainsi qu'un peu des acides bromo-2 amino-4 butyrique et diamino-2,4 butyrique. Il semble qu'avec l'ammoniaque il y ait hydrolyse du groupe phthalimidé et hydroxylation en position 2 plutôt que substitution comme dans le cas des amines.

Pour favoriser l'amination nous avons condensé les amines en milieu alcoolique. Sauf dans le cas de la méthylamine et de l'éthylamine, les rendements sont meilleurs en solution alcoolique qu'en solution aqueuse.

Certaines amines sont des bases assez fortes pour couper le radical phthalimidé en milieu alcoolique. Dans ces cas on recueille, après la réaction, les diamides correspondants de l'acide phthalique. Nous avons caractérisé les diamides suivants: N,N'-dibutyl phthalamide, N,N'-dicyclohexyl phthalamide et N,N'-diisopropyl phthalamide.

La température optimum pour les substitutions semble être 20° C. Les rendements sont sensiblement les mêmes, que l'on utilise l'acide halogéné ou son ester méthylique.

Nous avons caractérisé huit nouveaux acides amino-4 butyriques portant en position 2 une fonction amine secondaire ou tertiaire. Nous en avons fait les di(phénylcarbammates) et nous avons noté que trois d'entre eux se cyclisent très facilement pour donner les hydantoïnes correspondantes.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

##### *Acide phtalimido-4 butyrique*

On peut faire la réaction dans la diméthylformamide (Talbot, Gaudry et Berlinguet) (11) ou sans solvant (Zaoral) (12). Dans ce cas, on ajoute lentement (30 minutes) à de la butyrolactone-4 (70.0 g, 0.81 mole) maintenue entre 180° et 200° de la phtalimide de potassium (150.0 g, 0.81 mole). On chauffe le mélange pendant 30 minutes, puis on dissout la masse dans 1 litre d'eau. On ajoute alors 200 ml d'éthanol et on refroidit. L'addition lente d'acide chlorhydrique concentré accompagnée d'une forte agitation précipite l'acide phtalimido-4 butyrique. Rendement brut: 160 g (85%). Il n'est pas nécessaire de recristalliser le produit pour les manipulations suivantes, p.f. 112°–115°\* (lit. p.f. 117°–118°) (13). Anal. Calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N: N, 6.00%. Trouvé: N, 6.31%.

##### *Acide bromo-2 phtalimido-4 butyrique*

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on place 62 g (0.27 mole) d'acide phtalimido-4 butyrique, 1 g de tribromure de phosphore, 1 g de phosphore rouge amorphe et 250 g (1.55 moles) de brome dissous dans 200 ml de CCl<sub>4</sub>. On chauffe à reflux pendant 18 heures. Après avoir évaporé le solvant et l'excès de brome, on lave le solide avec du benzène. Le résidu est dissous à chaud dans l'éthanol. L'addition d'eau permet la cristallisation de l'acide bromo-2 phtalimido-4 butyrique. Rendement: 80 g (96%), p.f. 150–152°. Une seconde cristallisation dans l'acétate d'éthyle donne un point de fusion de 157° (lit. 157–158°) (12). Anal. Calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrO<sub>4</sub>N: N, 4.5; Br, 25.6%. Trouvé: N, 4.5; Br, 25.7%.

##### *Acides alkylamino-2 amino-4 butyriques*

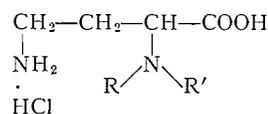
On place dans une fiole conique 40 g (0.125 mole) d'acide bromo-2 phtalimido-4 butyrique et 200 ml d'éthanol. À la suspension refroidie, on ajoute en agitant un excès d'amine (environ 1.0 mole). La méthylamine, l'éthylamine et la diméthylamine sont en solution aqueuse de sorte que le mélange réactionnel est un mélange eau-alcool. Les autres amines réagissent en milieu alcoolique. On laisse en contact en agitant de temps à autre. Après 5 jours, les solutions sont évaporées à sec sous vide. On hydrolyse à reflux le résidu avec 500 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant 12 heures. En refroidissant, l'acide phtalique cristallise. Après l'avoir filtré (21 g) on évapore à sec sous vide. On dissout le dichlorhydrate de l'acide diaminé dans l'éthanol chaud. On précipite le monochlorhydrate par addition de 9 ml de pyridine. Le monochlorhydrate obtenu est recristallisé deux fois par dissolution dans 75 ml d'eau chaude et addition de 400 ml d'éthanol. Le Tableau I contient la liste des acides alkylamino-2 amino-4 butyriques préparés. Dans le cas de la diméthylamine, il faut substituer la triéthylamine à la pyridine pour isoler l'acide diméthylamino-2 amino-4 butyrique libre.

##### *Di(phénylcarbammates) des acides alkylamino-2 amino-4 butyriques*

On peut caractériser les acides diaminés en les transformant en di(phénylcarbammates). Dans 5 ml de NaOH 4 N (0.02 mole), on dissout 1.68 g (0.01 mole) du monochlorhydrate

\*Les points de fusion ne sont pas corrigés.

TABLEAU I  
Acides alkylamino-2 amino-4 butyriques



R	R'	Rendement, %	$R_f$ †	P.f., °C	N %		Cl %	
					Trouvé	Théorie	Trouvé	Théorie
—CH <sub>3</sub>	—H	60	0.11	262–263	16.3	(16.6)	20.8	(21.0)
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	55	0.20	277	15.2	(15.3)	19.6	(19.4)
<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—H	55	0.27	280–282	14.1	(14.2)	17.9	(18.0)
<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—H	25	0.28	246–248	14.1	(14.2)	18.1	(18.0)
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—H	55	0.35	286	13.1	(13.2)	17.1	(16.8)
—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—H	80	0.36	259	11.7	(11.8)	15.0	(14.9)
—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub> *	70	0.16	231–233	19.1	(19.1)	Base libre	
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> †	30	0.28	205–206	11.3	(11.5)	28.6	(28.6)

\*Le monochlorhydrate a été préparé par Christensen (6), p.f. 213–215° C.

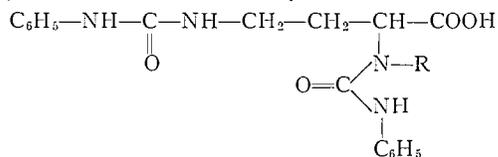
†Le dichlorhydrate cristallise lentement dans l'alcool anhydre.

‡Dans la pyridine à 80%.

de l'acide méthylamino-2 amino-4 butyrique puis on ajoute en agitant à froid 2.39 g (0.02 mole) d'isocyanate de phényle. Après avoir agité et filtré, on précipite le di(phénylcarbamate) par un excès d'acide chlorhydrique. On recristallise le produit dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole. Rendement: 70%.

En procédant de façon identique, on obtient les di(phénylcarbamates) des autres acides diamino-2,4 butyriques dont les constantes sont données au Tableau II. Dans

TABLEAU II  
Di(phénylcarbamates) des acides alkylamino-2 amino-4 butyriques



R	P.f., °C	N %	
		Trouvé	Théorie
—CH <sub>3</sub>	56–57	14.8	15.0
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	103	14.1	14.5
<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	149–150	14.0	14.0
<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	102–103	13.9	14.0
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	118–119	13.5	13.5
—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	115	12.5	12.7

le cas des acides diamino-2,4 butyriques portant en position 2 un groupe méthyle, éthyle ou cyclohexyle, le chauffage du di(phénylcarbamate) dans l'acétone lors de la recristallisation provoque une cyclisation. On obtient alors les alkyl-1 phényl-3 hydantoïnes-5 correspondantes. Les constantes physiques de ces hydantoïnes sont données dans le Tableau III.



sur papier à pH 8.6. Ils donnent une coloration pourpre à la ninhydrine. Les distances de migration ( $R_f$ ) pour un mélange pyridine et eau (80:20) sont données au Tableau I.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Conseil National de Recherches pour une bourse accordée à l'un d'eux (R. L.) ainsi que l'Institut National du Cancer pour aide financière.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. F. BRÜCKE (*Editeur*). Comptes rendus des travaux du Quatrième Congrès International de Biochimie. Symposium III. Biochimie du système nerveux central. Pergamon Press, London. 1958. pp. 213-278.
2. R. A. SALVADOR et W. R. ALBERS. *J. Biol. Chem.* **234**, 923 (1959).
3. L. J. REED. *J. Biol. Chem.* **183**, 451 (1950).
4. A. I. VIRTANEN et J. K. MIETTINEN. *Biochim. et Biophys. Acta*, **12**, 181 (1953).
5. H. S. MUDD. *J. Biol. Chem.* **234**, 1784 (1959).
6. D. H. PETERSON et L. M. REINEKE. *J. Biol. Chem.* **181**, 95 (1949).
7. H. N. CHRISTENSEN et R. RIGGS. *J. Biol. Chem.* **220**, 265 (1956).
8. M. FRANKEL, Y. KNOBLER et T. SHERADSKY. *Bull. Research Council Israel, A*, **7**, 173 (1958).
9. L. FOWDEN. *Biochem. J.* **64**, 323 (1956).
10. L. BERLINGUET et R. LALIBERTÉ. *Ann. Acfas*, **25**, 84 (1959).
11. G. TALBOT, R. GAUDRY et L. BERLINGUET. *Can. J. Chem.* **36**, 593 (1958).
12. M. ZAORAL. *Chem. listy*, **52**, 2338 (1958).
13. S. GABRIEL et J. COLMAN. *Ber.* **41**, 513 (1908).