

## SYSTEMES DE STRECKER ET APPARENTES—IV

### ETUDE COMPARATIVE DE LA REACTIVITE DES $\alpha$ -AMINONITRILES SECONDAIRES ET TERTIAIRES EN SOLUTION AQUEUSE ENTRE pH 10 et 14. HYDROLYSE DES $\alpha$ -AMINONITRILES SECONDAIRES ET SON IMPORTANCE DANS LA FORMATION PREBIOTIQUE DES ACIDES AMINES NATURELS

M. BÉJAUD, L. MION, J. TAILLADES and A. COMMEYRAS\*

Laboratoire Associé au CNRS No 82. "Intermédiaires réactionnels et mécanismes de réactions" Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier, France

(Received in France 22 May 1974, received in the UK for publication 19 July 1974)

**Résumé**—Une étude cinétique de l'hydrolyse des  $\alpha$ -aminonitriles secondaires, a été effectuée. Les résultats comparés à ceux précédemment obtenus pour la décomposition des  $\alpha$ -aminonitriles tertiaires permettent de mettre en évidence au niveau de la réactivité de chacun de ces composés le rôle, et l'importance de la solvation.

Ces résultats confirment le rôle des  $\alpha$ -aminonitriles comme précurseurs prébiotiques des acides  $\alpha$ -aminés naturels.

**Abstract**—A kinetic study of the hydrolysis of secondary  $\alpha$ -aminonitrile has been carried out. The results compared to those previously obtained for the decomposition reaction of tertiary  $\alpha$ -aminonitriles, show the importance of solvation at the reactivity level of each compound.

These results confirm that  $\alpha$ -aminonitrile can act as prebiotic precursors of natural  $\alpha$ -amino-acids.

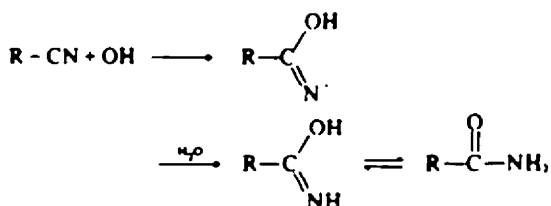
La réaction de Strecker est fort mal connue. Nous avons justifié une telle affirmation dans les mémoires précédents<sup>1,2</sup> de cette série qui traitent de la formation et de la stabilité des  $\alpha$ -aminonitriles, intermédiaires bien identifiés de cette réaction.

Le passage de l' $\alpha$ -aminonitrile à l' $\alpha$ -amino amide, qui en constitue la deuxième étape, n'est pas mieux connu. Les seuls travaux réalisés dans ce domaine n'ont en effet, poursuivi qu'un but synthétique.<sup>3,4</sup> Après Strecker<sup>5</sup> il est communément admis d'effectuer l'hydrolyse de l' $\alpha$ -aminonitrile en milieu fortement acide (10 N),<sup>6</sup> bien que nombre de brevets décrivent plutôt des conditions fortement basiques.<sup>10-11</sup> En fait, aucune étude systématique de cette deuxième étape n'a été réalisée.

Les quelques travaux concernant l'hydrolyse des nitriles non aminés montrent que l'acide est obtenu en deux étapes consécutives, dont l'une ou l'autre, suivant les conditions utilisées, détermine la vitesse globale.



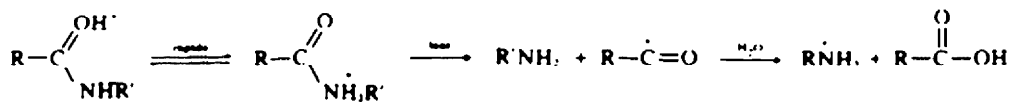
En milieu alcalin, on n'isole pas en général l'amide dont la formation est lente par rapport à celle de l'acide et constitue l'étape cinétique. Des études de l'influence des substituants sur la vitesse de cette première étape<sup>12-15</sup> ont amené à proposer le mécanisme suivant<sup>16</sup>



selon lequel l'attaque de OH<sup>-</sup> est favorisée par une densité électronique minimum sur le carbone du groupe CN. Ainsi, bien que dans les modèles choisis la séparation des différents effets soit difficile, les substituants donneurs, qui accélèrent la réaction, sont considérés comme favorisant la polarisation normale du groupe nitrile. Par contre, la diminution de vitesse observée avec les substituants attracteurs est attribuée à une polarisation inverse qui tendrait à augmenter la densité électronique sur le carbone réactionnel.

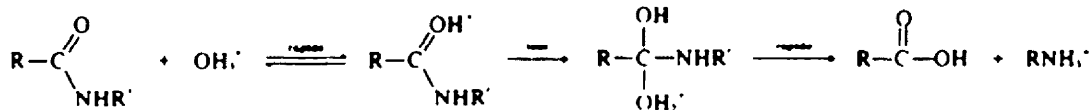
L'étude de l'hydrolyse des amides a donné lieu à beaucoup plus de publications, dont une seule cependant concerne un amide  $\alpha$ -aminé<sup>17</sup> étudié comme point de comparaison dans une étude de catalyse de cette réaction.

De ces nombreux travaux, il apparaît que trois mécanismes différents ont été proposés suivant les conditions opératoires: (a) en milieu très acide (SO<sub>3</sub>H, 70%) un mécanisme unimoléculaire dont l'étape lente est la décomposition de l'amide protoné en ion acylium<sup>18,19</sup>



(b) en milieu moyennement acide, les auteurs font intervenir le prééquilibre de protonation de l'amide <sup>10,11</sup>

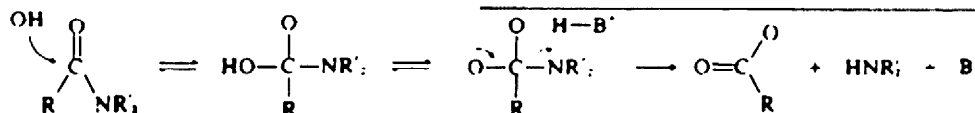
premier ordre par rapport à la concentration en nitrile:  $v = k_{10}$  (nitrile) (On vérifie que  $\log k_{10}$  varie linéairement



l'ordre de la réaction étant alors compris entre 1 et 2 suivant la concentration en  $\text{OH}^-$  et le pK de l'amide;

—enfin, en milieu alcalin, les résultats des nombreux travaux effectués, qui concernent essentiellement les amidés, ont été résumés par Jencks <sup>12</sup> dans le mécanisme suivant:

en fonction de la concentration en  $\text{OH}^-$  avec une pente unité ce qui implique un ordre unité par rapport à la concentration en  $\text{OH}^-$ , la réaction étant donc bimoléculaire, avec une loi de vitesse de la forme:  $v = k_{11} [\text{OH}^-] [\text{nitrile}]$ , ou  $k_{12} [\text{OH}^-] = k_{11}$ . Les valeurs des constantes cinétiques correspondantes sont données dans



Aux faibles concentrations en  $\text{OH}^-$ , l'étape lente est la décomposition de l'intermédiaire tétracoordonné; cependant, la vitesse de cette décomposition croît avec la concentration en  $\text{OH}^-$  et peut devenir aussi ou plus rapide que l'attaque de  $\text{OH}^-$  sur l'amide, la réaction devenant alors globalement d'ordre 2:  $v = k[\text{OH}^-] [\text{amide}]$ . Lors de l'étude de la stabilité des  $\alpha$ -aminonitriles secondaires en milieu aqueux en fonction du pH, <sup>13</sup> nous avons pu constater la facilité de passage en milieu basique des  $\alpha$ -aminonitriles aux  $\alpha$ -aminoacides, et ce en deux étapes nettement distinctes. L'absence de données dans la littérature concernant l'hydrolyse de ce type de produits nous a montré la nécessité de développer les connaissances relatives à cette réaction.

#### RÉSULTATS EXPERIMENTAUX

Nous avons étudié séparément les deux étapes du passage de l' $\alpha$ -aminonitrile à l' $\alpha$ -aminoacide en milieu basique dans le cas de l' $\alpha$ -aminopropionitrile 1 et de ses homologues N-méthylé 2, N-diméthylé 3 et N-phénylé 5, ainsi que du propionitrile 4 lui-même pris comme composé de référence.

Toutes les cinétiques de ces réactions ont été étudiées en RMN, en suivant l'évolution des signaux des radicaux méthyles, du squelette carboné.

#### Etape nitrile-amide

Pour éviter la réaction concurrente de décomposition des  $\alpha$ -aminonitriles, l'hydrolyse en a été étudiée au dessus de pH 10.

Avec l' $\alpha$ -amino propionitrile 1 et son dérivé N-méthylé 2, les réactions ont été effectuées en milieux aqueux, dans des solutions tampons, à force ionique pratiquement constante (0.3).

Dans ces conditions la vitesse suit une loi apparente du

le Tableau 1 pour différentes températures.

Dans ce même tableau, nous donnons les valeurs déterminées pour le dérivé N-diméthylé 3, et le propionitrile 4 qui s'hydrolysent plus difficilement et pour lesquels nous avons utilisé des solutions aqueuses de potasse, de concentration comprise entre 1N, et 2N et des températures plus élevées que précédemment. Il est à noter que, dans ces conditions, le propionitrile conduit directement à l'acide, l'étape cinétique restant la formation de l'amide qui réagit rapidement pour conduire à l'acide, ce que nous avons vérifié indépendamment lors de l'étude de cette deuxième étape. A noter également que le dérivé N-diméthylé subit une réaction compétitive de décomposition semblable à celle des  $\alpha$ -aminonitriles tertiaires.

La faible solubilité du dérivé N-phénylé 5 nous a conduits à utiliser comme solvant le mélange méthanol-eau 90/10 à différentes concentrations en potasse. Dans ce cas, la réaction évolue autrement que celles étudiées précédemment en effet, alors que le signal RMN caractéristique du nitrile disparaît, il apparaît un signal différent de l'amide, lequel ne se forme qu'ultérieurement.

L'étude de l'évolution des concentrations de ces trois espèces nous a permis de montrer qu'il s'établit un équilibre entre le nitrile et un intermédiaire (Y) non identifié, avec une loi de vitesse du second ordre:  $v_1 = k[\text{OH}^-] [\text{nitrile}]$ .

L'intermédiaire (Y) ainsi formé se décompose pour conduire à l'amide, et ce, d'autant plus rapidement que la concentration en eau dans le milieu est élevée.

La formation de cet intermédiaire correspond donc, en fait, à l'étape lente des réactions d'hydrolyse étudiées précédemment. Nous en avons déterminé les constantes de vitesse de formation à différentes températures. Elles sont portées dans le Tableau 2 ainsi que celles obtenues

Tableau 1. Valeur des paramètres d'activation et des constantes de vitesse de la réaction d'hydratation des  $\alpha$ -aminopropionitriles et du propionitrile en solution aqueuse

Composé	T°C	k cinétique (m/l)	Ea Kcal	$\Delta H^\circ$ Kcal M	$\Delta G^\circ$ Kcal M	$\Delta S^\circ$ u e
$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 1	35	14-1	10.4 ± 0.5	9.8 ± 0.5	14.7 ± 0.6	-16 ± 2
	15	4.1 ± 0.3				
	5	2.2 ± 0.2				
$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 2	35	15-1	8.1 ± 0.5	7.5 ± 0.5	14.5 ± 0.6	-23 ± 2
	15	5.7 ± 0.4				
	5	3.6 ± 0.3				
$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 3	43	0.0054 - 0.0005	21 ± 2	20.5 ± 2	20.5 ± 2	0
	32	0.0016 - 0.0002				
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ 4	58	0.0049 - 0.0004	20 ± 1	19.5 ± 1	21 ± 1	-5.0 ± 0.5
	49	0.0021 ± 0.0002				
	39	0.00077 ± 0.00006				

†Etat Standard: une mole par cm<sup>3</sup>.

Tableau 2. Valeur des paramètres d'activation et des constantes de vitesse de la réaction d'hydratation des N-méthyle et N-phényl aminopropionitriles en solution eau-méthanol 10-90

Composé	T°C	k cinétique (m/l)·mn <sup>-1</sup>	Ea Kcal	$\Delta H^\circ$ Kcal M <sup>-1</sup>	$\Delta G^\circ$ Kcal M <sup>-1</sup>	$\Delta S^\circ$ u e <sup>-1</sup>
$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 2	35	0.32 ± 0.02	6.8 ± 0.04	6.2 ± 0.4	17 ± 0.8	-35 ± 3
	15	0.15 ± 0.01				
$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \phi \end{array}$ 5	35	0.063 ± 0.004	11.1 ± 0.6	10.5 ± 0.6	18 ± 0.8	-24 ± 2
	20	0.025 ± 0.002				

\*Etat Standard: une mole par cm<sup>3</sup>.

dans les mêmes conditions de solvant avec le N-méthyle  $\alpha$ -aminopropionitrile dans un but comparatif. Ce dernier cas présente en effet un comportement voisin, l'intermédiaire n'étant cependant apparent en RMN qu'à très faible concentration en eau (5%). Il est à noter que cet intermédiaire n'a jamais été mis en évidence de façon directe. L'étude complexe de sa structure et de sa réactivité feront l'objet d'une publication ultérieure.

#### Etape amide-acide

Elle a été étudiée dans le cas du propionamide 9 et des  $\alpha$ -aminopropionamides non substitué 6 et N-méthyle 7. Les réactions ont été effectuées dans l'eau à des

concentrations de potasse variables. Dans ces conditions, la vitesse de formation de l'acide suit une loi du second ordre:  $v = k[\text{OH}^-][\text{amide}]$ . Les constantes correspondantes sont données dans le Tableau 3.

Le composé N-diméthyle 8 ne s'hydrolyse pas dans les mêmes conditions que les autres dérivés et se dégrade pour des concentrations en base, ou des températures plus élevées.

#### DISCUSSION

##### Etape nitrile-amide

Le groupement amine présente un caractère donneur plus ou moins accentué suivant la nature des substituants

Tableau 3. Valeur des paramètres d'activation et des constantes de vitesse de la réaction d'hydrolyse des  $\alpha$ -amino propionamide et du propionamide

Composé	T°C	k cinétique (m/l) 'min <sup>-1</sup>	Ea Kcal	$\Delta H^\ddagger$ Kcal M <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$ Kcal M <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ u e <sup>-2</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 6	35	0.029 $\pm$ 0.002	13.5 $\pm$ 0.8	12.8 $\pm$ 0.8	18.3 $\pm$ 0.8	-18 $\pm$ 2
	15	0.0063 $\pm$ 0.0005				
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{H} \\   \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$ 7	53	0.014 $\pm$ 0.001	14.1 $\pm$ 0.8	13.5 $\pm$ 0.8	19.8 $\pm$ 0.8	-20 $\pm$ 2
	35	0.0038 $\pm$ 0.0003				
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$ 8		Pas de réaction ou dégradation				
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 9	55	0.027 $\pm$ 0.002	13.7 $\pm$ 0.8	13.1 $\pm$ 0.8	19.3 $\pm$ 0.8	-21 $\pm$ 2
	45	0.014 $\pm$ 0.001				

\*Etat Standard une mole par cm<sup>3</sup>

sur l'azote. Selon les conclusions de Zavoianu *et coll.*,<sup>22</sup> on devrait donc observer pour les  $\alpha$ -aminopropionitriles une accélération de la vitesse d'hydrolyse par rapport au propionitrile lui-même. Or, si on note une telle accélération pour les composés 1 et 2 le dérivé N-diméthylé 3, pour lequel le caractère donneur doit être plus grand, ne montre pas d'accroissement de réactivité.

Cependant, les résultats de Tableau 2 confirment bien l'influence de l'effet donneur sur cette réaction. En passant du dérivé N-méthylé au dérivé N-phénylé 5, on observe une nette diminution de vitesse qui, on admettant que l'encombrement stérique au niveau du groupe CN ne varie pas notablement, peut être attribuée à la diminution du pouvoir donneur de la fonction amine.

Le fait qu'avec le N-diméthylamino propionitrile 3 on observe une réactivité identique à celle du propionitrile 4 pourrait être attribué alors à l'augmentation de l'encombrement stérique.

Il paraît difficile, cependant, d'attribuer à ce seul effet la forte diminution de réactivité observée entre les dérivés monométhylés et diméthylés.

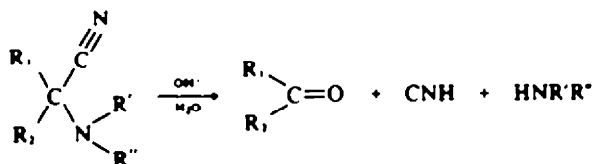
De fait, en examinant les facteurs thermodynamiques de la réaction pour les différents produits étudiés (Tableau 1) il apparaît une nette différence entre d'une part l' $\alpha$ -aminopropionitrile 1 et son dérivé N-méthylé 2 qui présentent une entropie d'activation fortement négative, et d'autre part, le dérivé diméthylé 3 et le propionitrile 4 lui-même qui ont des comportements très voisins avec une entropie d'activation nulle ou faiblement négative.

Ces deux types de composés diffèrent en particulier par la présence ou l'absence en  $\alpha$  du groupe CN d'une fonction amine portant des H sur l'atome d'azote.

Nous avons déjà noté, lors de l'étude de la décomposition des  $\alpha$ -aminonitriles tertiaires en milieu aqueux,<sup>1</sup> l'influence des hydrogènes de la fonction amine sur cet aspect de leur réactivité.

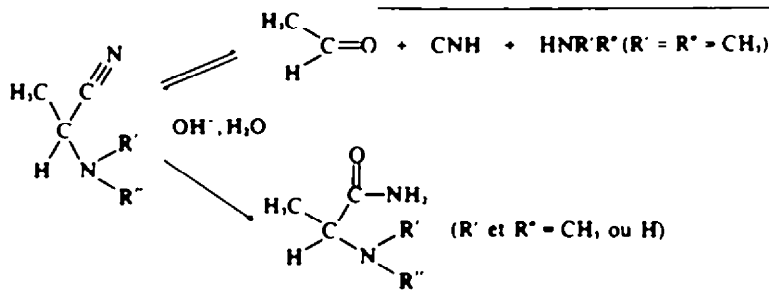
Or si les  $\alpha$ -aminonitriles secondaires et tertiaires présentent certaines similitudes, leur comportement en milieu basique est très différent.

En effet, les derniers, d'une façon générale, se décomposent en cétone et amine et ne s'hydrolysent en amide que dans des conditions très particulières.<sup>24</sup>



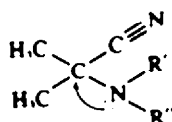
Par contre, avec les  $\alpha$ -aminonitriles secondaires, si pour le dérivé diméthylé 3 on observe les deux réactions, l'hydrolyse devient tout à fait prépondérante lorsque la fonction amine n'est pas totalement substituée :

Or, en milieu aqueux et à un pH basique, l' $\alpha$ -aminonitrile libre se trouve, ainsi que nous l'avons montré précédemment au niveau des dérivés tertiaires, en équilibre avec la forme où ce doublet est solvate par



A ces deux réactions compétitives correspondent des paramètres thermodynamiques d'activation en fonction du degré de substitution de la fonction amine symétriquement inverse (Tableau 4).

Une interprétation de cette inversion des paramètres d'activation peut être proposée en se basant sur les mécanismes mis en jeu dans ces deux réactions. Nous avons montré en effet que la réaction de décomposition des  $\alpha$ -aminonitriles (l'étude ayant porté plus particulièrement sur les tertiaires<sup>1</sup>) s'effectue avec participation du doublet libre de l'azote de la fonction amine au départ du groupe CN :



La réaction compétitive d'hydrolyse de ce même groupement sera donc d'autant plus favorisée que la participation de ce doublet sera rendue difficile, voire impossible, en particulier s'il est bloqué par solvation.

une molécule d'eau. On peut penser que les deux réactions compétitives de décomposition et d'hydrolyse s'effectuent respectivement à partir de l'une et l'autre des deux espèces différemment solvatées de cet équilibre.

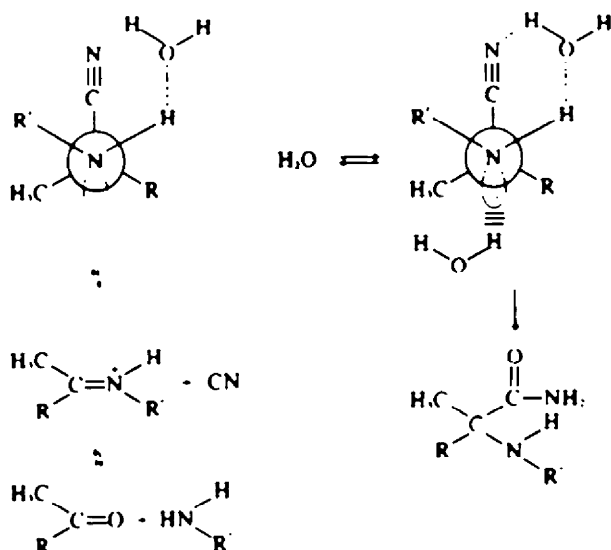
Cet équilibre de solvation, plus ou moins déplacé vers la forme libre ou solvatée, du doublet et des hydrogènes de l'amine, serait le véritable état de base des deux réactions compétitives de décomposition et d'hydrolyse, les espèces réactives au niveau de la décomposition et au niveau de l'hydrolyse étant respectivement la forme la moins solvatée (le doublet libre de l'azote au moins libre) pour la décomposition, et la forme la plus solvatée pour l'hydrolyse, ce qui pourrait être une explication de la symétrie des paramètres thermodynamiques d'activation trouvés pour ces deux réactions.

Au niveau de l'hydrolyse, le piégeage d'une molécule d'eau de solvation entre un hydrogène de la fonction amine et la fonction nitrile doit favoriser la polarisation de la liaison  $\text{C}\equiv\text{N}$  facilitant ainsi l'attaque de  $\text{OH}^-$  et diminuant donc le  $\Delta\text{H}^\circ$  d'environ 10 Kcal/Mole par rapport au composé  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ; où cette solvation n'est pas possible et pour lequel on observe la même réactivité que pour le propionitrile. Par contre, ceci implique, au

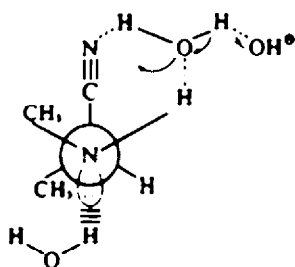
Tableau 4 Paramètres thermodynamiques d'activation des réactions de décomposition<sup>1</sup> et d'hydrolyse des  $\alpha$ -aminonitriles tertiaires et secondaires

$  \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\   \\ \text{C} \equiv \text{N} \\   \\ \text{R} \quad \text{N} \text{---} \text{R}' \\   \\ \text{R}'' \end{array}  $	R = CH <sub>3</sub> , décomposition		R = H, hydrolyse	
	$\Delta\text{S}^\circ$ u.e.	$\Delta\text{H}^\circ$ Kcal	$\Delta\text{S}^\circ$ u.e.	$\Delta\text{H}^\circ$ Kcal M <sup>-1</sup>
R' = R'' = H	4	20.4	-16	9.8
R' = H, R'' = Me	0	19.4	-23	7.5
R' = R'' = Me	-29	10	0	20.5

<sup>1</sup>Etat Standard, une mole par cm<sup>3</sup>



niveau de l'état de transition, une structuration importante ce qui entraîne un facteur entropique fortement négatif (voir figure).



A l'inverse au niveau de la réaction compétitive de décomposition c'est du fait de l'absence de solvation et en raison de l'effet donneur des méthyles que le dérivé  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  présente un  $\Delta H^\circ$  d'environ 10 Kcal/Mole plus faible que les composés à fonction amine non totalement substituée. D'autre part, le développement au niveau de l'état de transition d'une charge plus importante qu'avec les composés portant un hydrogène sur la fonction amine peut être responsable du paramètre entropique très négatif observé avec le  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Il est à noter que la première étape de cette réaction de décomposition, à savoir le départ du groupe CN qui en est l'étape cinétique, est la première étape d'un processus de solvolysé de type  $\text{S}_\text{N}1$  avec assistance anchimérique d'un groupe voisin.

Dans le cas des  $\alpha$ -aminonitriles tertiaires ( $\text{R} = \text{alcoyle}$ ), cette première étape a pour siège un carbone tertiaire qui la favorise et dans le cas de ces composés la seule réaction observée dans de telles conditions non catalysées est

\*Contrairement à l'hydratation de la fonction nitrile où le carbone réactionnel passe d'un état d'hybridation  $\text{sp}$  à un état  $\text{sp}^2$ , au niveau de l'état de transition de la réaction d'hydrolyse de la fonction amide, le carbone fonctionnel passe d'un état  $\text{sp}^2$  à  $\text{sp}^3$  beaucoup plus encombrant.

effectivement la décomposition. Par contre, lorsque  $\text{R} = \text{H}$ , le départ du groupe CN doit se faire au niveau d'un carbone secondaire, ce qui est connu pour être beaucoup moins facile. La réaction compétitive d'hydrolyse se manifeste alors fortement avec les  $\alpha$ -aminonitriles secondaires, d'ailleurs à un degré variable suivant la substitution de la fonction amine. L'irréversibilité de cette réaction, contrairement à celle de décomposition entraîne alors un déplacement total du système vers la forme amide puis acide.

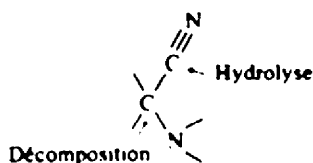
#### Etape amide-acide

D'après les résultats du Tableau 3, l'effet du substituant amine sur la vitesse d'hydrolyse de la fonction amide apparaît moins important que dans l'étape précédente sauf en ce qui concerne le dérivé diméthylé 8. Ce dernier en effet, ne s'hydrolyse pas dans les conditions utilisées. La construction du modèle moléculaire montre un fort encombrement au niveau du centre réactionnel gênant aussi bien l'approche du réactif  $\text{OH}^-$  que la formation du complexe tétracoordonné admis comme intermédiaire dans cette réaction.<sup>†</sup>

L'encombrement stérique du groupe  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  peut donc expliquer l'absence de réactivité observée. L'effet stérique semble donc assez important au niveau de cette réaction et peut également rendre compte de la diminution de réactivité observée entre l' $\alpha$ -aminopropionitrile 6 et son dérivé N-méthylé 7.

#### CONCLUSION

Cette étude a permis de préciser les conditions de passage en milieu basique des  $\alpha$ -aminonitriles secondaires aux  $\alpha$ -amino acides correspondants. L'impossibilité d'une telle réaction au niveau des  $\alpha$ -aminonitriles tertiaires est liée à une délicate balance entre les deux réactions compétitives de décomposition et d'hydrolyse dont les sites réactionnels au niveau d'une même molécule sont uniquement séparés par la distance d'une liaison.



Si l'on accepte que les  $\alpha$ -aminonitriles sont les précurseurs prébiotiques des acides aminés naturels, ces résultats suggèrent que l'absence d' $\alpha$ -aminoacide à Ca tertiaire est due à la difficulté d'hydrolyse des aminonitriles correspondants.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Synthèse des $\alpha$ -aminopropionitriles

Les  $\alpha$ -aminopropionitriles dérivés de la méthylamine ou de la diméthylamine sont obtenus par réaction dans l'eau de quantités équimolaires d'acétaldéhyde, d'amine, et de cyanure alcalin. Le pH du milieu réactionnel est ajusté à 10 dans le cas du dérivé de la méthylamine par addition d'acide chlorhydrique (10 N). La réaction est relativement rapide: après quelques minutes sous une bonne agitation la formation quantitative d' $\alpha$ -aminonitrile est constatée en RMN. On extrait alors avec plusieurs portions d'éther et distille sous pression réduite  $\text{CH}_3\text{-CH(CN)NHCH}_3$ .  $E_{\text{b}} = 56^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH(CN)N(CH}_3\text{)}$ ,  $E_{\text{b}} = 45^\circ\text{C}$ .

L' $\alpha$ -aminopropionitrile dérivé de l'aniline est obtenu de la même façon, le pH du milieu étant ajusté dans ce cas au voisinage de 7. Le solide obtenu est recristallisé dans eau-méthanol  $F = 90^\circ\text{C}$ .

L' $\alpha$ -aminopropionitrile dérivé de l'ammoniac est obtenu par réaction de 10 g de lactonitrile (produit FLUKA) avec 25 cc d'une solution d'ammoniac concentrée (10 N). Après une dizaine de minutes à température ambiante l' $\alpha$ -aminonitrile est extrait avec de nombreuses portions d'éther et distille.  $E_{\text{b}} = 70^\circ\text{C}$ .

##### Synthèse des $\alpha$ -aminopropionamides

L' $\alpha$ -aminopropionamide dérivé de l'ammoniac ainsi que son homologue dérivé de la méthylamine sont obtenus à partir des  $\alpha$ -aminopropionitriles correspondants hydrolysés par des solutions ammoniacales de normalité comprise entre 1N et 3N. La formation de l'amide est suivie en RMN. Après extraction à l'éther les amides sont récupérées dans les eaux qui sont ensuite évaporées, le résidu est repris par de l'éthanol absolu dans lequel on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant quelques minutes. Le chlorhydrate d'amide qui précipite alors est facilement isolé.

L' $\alpha$ -diméthylaminopropionamide est obtenu par hydrolyse acide du nitrile correspondant.

##### Cinétiques d'hydrolyse

Dans ce travail, toutes les cinétiques sont suivies en RMN du proton à l'aide d'un spectrographe Varian T60, à  $35^\circ\text{C}$ , et d'un spectrographe Varian A60, aux autres températures. Les espèces mises en jeu: nitrile, amide, intermédiaire (Y) acide sont dosées par intégration des signaux méthyles. Toutes les réactions étudiées sont quantitatives. En portant le logarithme des diverses concentrations de l'espèce réagissante en fonction du temps nous obtenons une droite dont la pente donne la constante d'hydrolyse expérimentale au pH étudié (en milieu eau-méthanol pour lequel on observe la formation équilibrée de l'intermédiaire (Y)) nous utilisons les vitesses à l'origine pour déterminer  $k_{\text{app}}$ .

Les constantes cinétiques sont atteintes en divisant les constantes expérimentales par la concentration en  $[\text{OH}^-]$  évaluée selon les cas à partir de l'activité  $[\text{OH}^-]$  (déduite de la lecture du pH) ou par dosage du milieu réactionnel. L'énergie  $E_a$  est déterminée graphiquement à partir de l'équation d'Arrhenius. Les énergies et

entropies d'activation sont déterminées par des méthodes bien connues.

##### Passage nitrile amide

Les cinétiques d'hydrolyse de l' $\alpha$ -aminopropionitrile et de son homologue N-méthyle sont effectuées à  $5^\circ\text{C}$ , et  $35^\circ\text{C}$ , à partir de solutions tampon de pH 10 à 12 et de solutions de carbonate de sodium, contenant 0,2 M/l de nitrile.

Nous avons également vérifié l'équation  $k_{\text{app}} = k/[\text{OH}^-]$  aux températures considérées. L' $\alpha$ -diméthylaminopropionamide ne donne pas lieu dans ces milieux à la réaction d'hydrolyse en acide  $\alpha$ -aminopropionique.

**Remerciements**—Une partie des dépenses relatives à ce travail est supportée par la D.G.R.S.T. contrat No 7270471C et l'Alimentation équilibrée de Commentry Bourse Mme Bejaud, que nous remercions.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron*, **30**, 127 (1974)
- 2 J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron*, **30**, 2493 (1974)
- 3 J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron*, **30**, 3407 (1974)
- 4 H. Kurokawa and G. Noyori, *Kogyo Kagaku Zasshi* **70**, 1360 (1967)
- 5 R. E. Moyer et C. N. Matthews, *Experientia* **24**, 658 (1968)
- 6 E. Bousova, T. M. Yushchenko et E. M. Cherkasova, *Zh. Org. Khim.* **7**, 1173, (1971)
- 7 E. Borisova, M. G. Zaitseva et E. M. Cherkasova, *Zh. Org. Khim.* **8**, 559 (1972)
- 8 A. Strecker, *Ann.* **75**, 28 (1850)
- 9 L. Pichat, Phung Nhu Liem et J. P. Guermont, *Bull. Soc. Chim.* **817** (1971)
- 10 J. J. Godfrey (Grace and Co), *S. African* **6800**, 976, 7 Aug 1968 (*Chem. Abs.* **70** 114651 P)
- 11 Katojiro, I. Ryoji, M. Yasuhiko et T. Kazuyuki, (Ajinomoto Co Inc), *Japan* **6829,929** (Cl 16 h 65) 23 Dec 1968 (*Chem. Abs.* **70**, 97187i)
- 12 J. Zundel, *Ger. Offen.* 2,028,220, (cl C07 C) 17 Dec 1970
- 13 Sumitomo Chemical Co. Ltd., *Brit. Amended* 1,092,158 (cl C07 c) 24 Apr 1970 (*Chem. Abs.* **76**, 4162 W)
- 14 G. Mujumdar, K. K. Dole et D. D. Karve, *J. Univ. Bombay* **16A**, 25 (1947)
- 15 Y. Ogata et M. Okano, *J. Chem. Soc. Japan (Pure Chem. Sect.)* **70**, 32 (1949)
- 16 M. Okano et Y. Ogata, *Chem. Res. Japan* **12**, 24 (1948)
- 17 E. Angelescu, G. Vasiliu, D. Zavoianu, et F. Nan, *Studii Cercetari de Chimie Acad. RPR* **9**, 459 (1961)
- 18 E. Angelescu, G. Vasiliu et D. Zavoianu, *Rev. Chim. Acad.* **7**, 655 (1962)
- 19 A. G. Guseinov et V. A. Linet Skiu, *Khim. Prom.* **45**, 264 (1969)
- 20 D. Zavoianu, *Ann. Univ. Bucuresti Ser. Stud. Natur. chim.* **17**, 41 (1968)
- 21 D. Zavoianu, *Chem. oil Gas. Rem.* **3**, 16, (1969)
- 22 D. Zavoianu, A. Mori et F. Cavadia, *Rev. Chem. Bucharest* **21**, 327 (1970)
- 23 D. Zavoianu et F. Cocu, *Ann. Univ. Bucuresti chim.* **18**, 61 (1969)
- 24 D. Zavoianu, *Chem. oil Gas. Rem.* **7**, 25 (1971)
- 25 D. Zavoianu, *Bull. Soc. Chim.* **3483** (1972)
- 26 A. F. Remick, *Electronic Interpretation in Organic Chemistry*, ed. J. Ha, New York, Wiley, 1949, 424
- 27 H. L. Conley et R. B. Martin, *J. Phys. Chem.* **69**, 2923 (1965)
- 28 J. Duffy et A. Lersten, *Nature* **178**, 1242 (1956)
- 29 C. O'Connor, *Quart. Rev.* **24**, 553 (1970)
- 30 M. I. Bender, *Chem. Rev.* **60**, 53 (1960)
- 31 S. Langlois et A. Broche, *Bull. Soc. Chim.* **812** (1964)
- 32 W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Mc Graw-Hill, New York, 1969

<sup>11</sup>M Béjaud, L Mison et A Commeyras, Travail à paraître

<sup>12</sup>R Pascal, J Taillades et A Commeyras, Résultats non publiés

<sup>13</sup>A I Oparn, *The Origin of Life*, Dover Publications Inc, New-York, 1953

<sup>14</sup>B Friedrich, F Helmut et P Pester, *Ann.* **709**, 198 (1971)

<sup>15</sup>M Lasperas, J Taillades et A Commeyras, *Bull. Soc. Chim.*, 1322 (1974)

<sup>16</sup>J C Jungers, *Critique Chimique Appliquée*, 281, Société des Editions technip (1968)