

ACTION CATALEPSIGÈNE DES ETHERS MÉTHYLIQUES DES MONO -  
ET POLYPHENOLAMINES

R. Michaux et W.G. Verly <sup>x)</sup>

Université de Liège, Département de Biochimie, Laboratoire des Isotopes.

(Received 31 January 1963)

En 1928, De Jong et Baruk (1) ont observé que la bulbo-capnine, administrée par voie intra-musculaire, provoquait l'apparition de signes de catalepsie chez le cobaye; la publication de ce premier exemple de 'catatonie expérimentale' a été suivie de la découverte d'autres substances capables de provoquer les mêmes symptômes. Ces substances sont chimiquement très diverses : mescaline, réserpine, papavérine, halopéridol, insuline, des produits non identifiés de la bile de catatonique, etc... Néanmoins, certains agents cataleptiques ont des structures chimiques voisines de celles des hormones - catécholamines et sérotonine - qui semblent influencer le fonctionnement du système nerveux central.

L'injection intra-carotidienne d'adrénaline et de noradrénaline stimule les activités commandées par le cerveau; l'action tranquillisante de la réserpine est accompagnée d'une diminution des réserves de noradrénaline et de dopamine du tissu cérébral tandis que l'effet analeptique des inhibiteurs de l'amine-oxydase est associé à une augmentation de sa teneur en catécholamines. Il est vrai que ces agents pharmacologiques influencent simultanément et dans le même sens la concentration de la sérotonine, de sorte qu'il est difficile de départager les responsabilités de ces neuro-hormones (2); Ces substances sont d'ailleurs des phénols de structures relativement proches dont la bio-

---

x) Associé du Fonds National Belge de la Recherche Scientifique.

synthèse et le catabolisme sont catalysés par des enzymes très voisins, parfois même identiques. D'autre part, l'encéphale ne peut pas être traité comme une seule unité fonctionnelle : la stimulation de certains groupes de neurones provoque des manifestations d'excitation, tandis que la stimulation d'autres groupes cause de la dépression. L'action de l'hormone semble donc dépendre de sa localisation; de même, l'effet pharmacologique de ses potentialisateurs ou de ses antagonistes doit dépendre des portions du système nerveux central où ils parviennent à pénétrer.

L'analogie de structure maintes fois relevée entre la mescaline et la noradrénaline a été le point de départ de cette étude. La méthylation totale des fonctions phénol dans le cas de la mescaline est particulièrement remarquable.

En suivant le groupe méthyle simultanément avec du  $C^{14}$  et du  $H^3$ , Verly (3) a montré que le groupe méthyle de l'adrénaline provient de la méthionine. Cette transméthylation exige une activation de la méthionine par l'ATP (Cantoni, 4), la noradrénaline est l'accepteur de méthyle et la réaction est catalysée par une méthyl-transférase. Par ailleurs, les travaux d'Axelrod et de ses collaborateurs (5) ont montré que le catabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline se faisait principalement par méthylation de l'OH phénolique en position méta. Ici également, c'est la S-adénosyl-méthionine qui est le donneur de méthyle, tandis que l'enzyme, différent du précédent, est la catéchol-O-méthyltransférase.

Connaissant ces divers types de méthylation, nous nous sommes demandé si une méthylation partielle ou totale des OH phénoliques de l'adrénaline, la noradrénaline ou d'un de leurs précurseurs, ne pourrait former, in vivo, des produits comparables à la mescaline par leur action sur le système nerveux central; ces éthers méthylés pourraient soit apparaître, soit être élaborés en trop grande quantité, dans certaines conditions pathologiques. Pendant que ce travail était en cours, Friedhoff et Van Winkle (6) ont découvert de la 3,4-diméthoxy-phényléthylamine dans l'urine de schizophrènes.

Comme introduction à l'étude de notre problème, nous avons recherché l'ac-

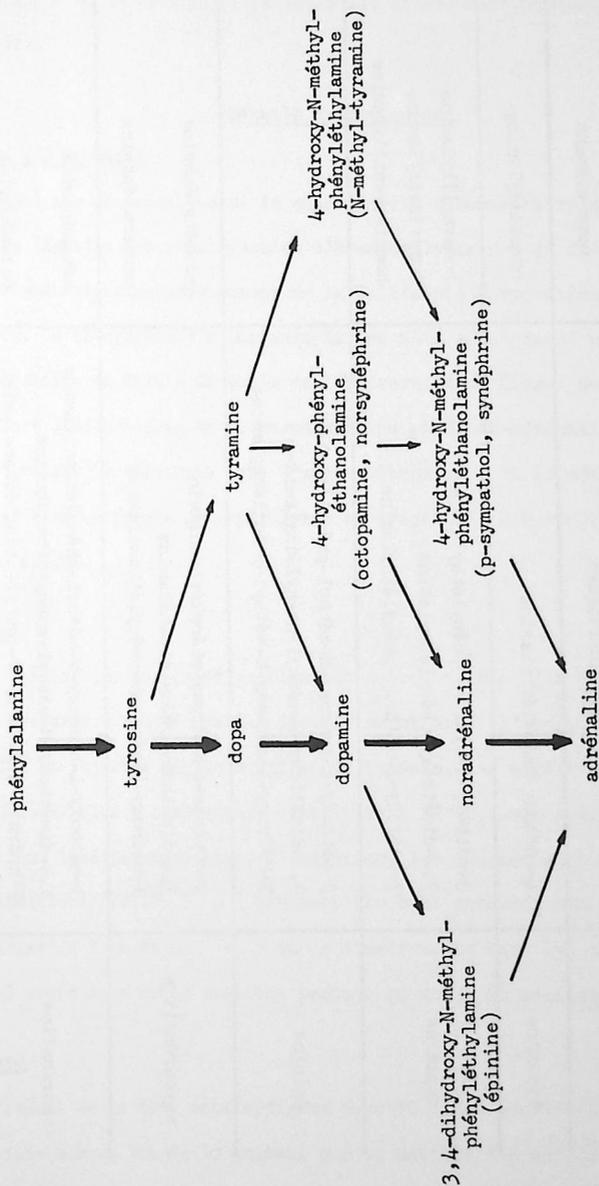


FIG. 1 :

Voies possibles de l'anabolisme de l'adrénaline.

TABLEAU I

phénolamine et catécholamines	éthers méthyliques	
	noms chimiques	noms communs
tyramine	4-méthoxy-phényléthylamine	homoanisylamine
dopamine	3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylamine 3,4-diméthoxy-phényléthylamine 3-hydroxy-4-méthoxy-phényléthylamine	homovanillylamine homovératrylamine homoisovanillylamine
épinine	3-méthoxy-4-hydroxy-N-méthyl-phényléthylamine 3,4-diméthoxy-N-méthyl-phényléthylamine 3-hydroxy-4-méthoxy-N-méthyl-phényléthylamine	
noradrénaline	3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthanolamine 3,4-diméthoxy-phényléthanolamine 3-hydroxy-4-méthoxy-phényléthanolamine	normétanéphrine norparanéphrine
adrénaline	3-méthoxy-4-hydroxy-N-méthyl-phényléthanolamine 3,4-diméthoxy-N-méthyl-phényléthanolamine 3-hydroxy-4-méthoxy-N-méthyl-phényléthanolamine	métanéphrine paranéphrine

tion cataleptique des éthers méthyliques d'un certain nombre de mono- et polyphénolamines. La fig. 1 montre les voies possibles de la biosynthèse de l'adrénaline et le tableau I, la série des éthers méthyliques qui nous intéresse.

#### Détails expérimentaux

##### Origine des produits

Le sulfate de mescaline et le chlorhydrate d'homovératrylamine sont des produits Light's. Les chlorhydrates d'homovanilylamine, de dl-normétanéphrine et de dl-métanéphrine proviennent de la California Corporation for Biochemical Research. Le chlorhydrate d'homoanisylamine nous a été donné par le Dr. Jadot du Laboratoire de Chimie Générale de l'Université de Liège. Nous avons préparé les éthers diméthyliques de dl-noradrénaline et de dl-adrénaline : on fait d'abord réagir le vératrole avec l'aminoacétonitrile ou le méthylaminoacétonitrile; l'imine formée est hydrolysée en cétone qui est réduite catalytiquement en alcool.

##### Technique

On utilise des souris mâles blanches de souche F3A d'un poids moyen de 20 gr. Les produits sont dissous immédiatement avant l'emploi dans l'eau distillée et injectés par voie intra-péritonéale. Les expériences se font dans un local clos à température stabilisée à 22° C, sous éclairage artificiel de 250 lux. Immédiatement après l'injection, les animaux sont placés dans des cages individuelles. De 5 en 5 minutes, ils sont accoudés sur un cylindre en métal léger de 2 cm de haut et 3 cm de diamètre. Le test est positif si l'animal reste dans cette position pendant au moins 60 secondes.

##### Résultats

Le calcul de la dose cataleptique pour 50 % des souris (CD-50) se fait chaque fois sur un lot de 10 animaux par la méthode 'up and down' (7). Les résultats, exprimés en mg par kg, se trouvent dans le tableau II en même temps que les erreurs standards et les temps de latence nécessaires à l'apparition

TABLEAU II

produits	noms communs	CD-50 (mg/kg)	$\sigma$	latence (min)
3,4,5-triméthoxy-phényléthylamine	mescaline	159	4	10
4-méthoxy-phényléthylamine	homoanisylamine	39	1	5
3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylamine	homovanillylamine	235	9	20
dl-3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthanolamine	dl-normétanéphrine	375	15	20
dl-3-méthoxy-4-hydroxy-N-méthyl-phényléthanol- amine	dl-métanéphrine	499	13	20
3,4-diméthoxy-phényléthylamine	homovératrylamine	132	10	10
dl-3,4-diméthoxy-phényléthanolamine		228	18	10
dl-3,4-diméthoxy-N-méthyl-phényléthanolamine		316	24	10

de la catalepsie.

On voit que la relation entre la CD-50 et la structure chimique est particulièrement nette :

A) Chaîne latérale semblable

1°) Quatre des produits sont des phényléthylamines : l'activité décroît lorsque les produits sont placés dans l'ordre suivant : 4-méthoxy, 3,4-diméthoxy-3,4,5-triméthoxy (mescaline) et 3-méthoxy-4-hydroxy.

2°) Deux des produits sont des éthanolamines : le 3,4-diméthoxy est plus actif que le 3-méthoxy-4-hydroxy.

3°) Deux des produits sont des méthyléthanolamines : ici aussi, le 3,4-diméthoxy est plus actif que le 3-méthoxy-4-hydroxy.

B) Chaîne latérale progressivement compliquée

1°) Trois des produits sont des 3-méthoxy-4-hydroxy : l'apparition d'un OH alcoolique dans la chaîne latérale diminue l'activité qui est encore réduite par la méthylation de la fonction amine.

2°) Trois des produits sont des 3,4-diméthoxy : ici aussi, la complication de la chaîne latérale diminue l'activité.

Discussion

On pourrait discuter la question de savoir si le comportement observé est de la catalepsie, de la stupeur ou bien plutôt de l'inertie psycho-motrice. L'étiquette a relativement peu d'importance et ne change rien aux observations qui ont été faites, ni aux conclusions d'ordre pharmacologique que l'on veut en tirer.

Pour réduire l'erreur expérimentale, il est très important de n'utiliser, pour ces expériences, que des animaux de lignée pure, de même âge et de même sexe.

Notre hypothèse est que les éthers méthyliques étudiés agissent sur le système nerveux central à cause d'une analogie de structure avec la noradrénaline et peut-être la sérotonine. Cette action pourrait dépendre d'un effet soit sur les réserves de ces neuro-hormones, soit sur leur biosynthèse ou

leur catabolisme, soit au niveau des récepteurs sensibles des neurones cérébraux. Des études biochimiques permettront de déterminer laquelle de ces causes possibles entre réellement en jeu.

La symptomatologie particulière pourrait dépendre d'un effet localisé sur l'encéphale, aussi y aurait-il intérêt à préciser le lieu de pénétration de ces éthers méthyliques. C'est également dans ces zones de pénétration élective qu'il conviendrait d'étudier l'action sur les réserves de catécholamines et de sérotonine.

Les activités catalepsigènes s'alignent d'une manière remarquable par rapport à la structure chimique. C'est l'éther méthylé de la tyramine qui est le plus actif; il est notablement plus efficace que la mescaline. Toute substitution, soit sur la chaîne, soit dans le noyau, diminue l'activité et l'effet est cumulatif<sup>x)</sup>. Avant d'attribuer une signification biochimique à cette observation et d'en chercher les causes, il conviendrait de préciser si ces substances atteignent les mêmes régions du système nerveux central et si les différences observées ne dépendent pas de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ou de la membrane neuronique qui serait plus grande pour l'éther méthylé de la tyramine que, par exemple, pour la métanéphrine.

Mais le vrai problème, c'est de savoir lesquelles parmi ces substances peuvent être synthétisées par l'organisme du mammifère et tout spécialement par le tissu cérébral. On sait que la métanéphrine et la normétanéphrine sont formées in vivo, mais ces deux molécules sont les moins actives parmi les éthers méthyliques que nous avons étudiés.

#### Summary

The catatonic action of the methyl ethers of some mono- and polyphenolamines injected intraperitoneally to mice has been studied. Of these compounds, 4-méthoxy-phenylethylamine (tyramine methyl ether) is the most active. Any further substitution on the ring or the side chain is associated with a

---

x) Notons que les éthanolamines examinées sont des racémiques. Il serait très intéressant de connaître les CD-50 des formes lévogyres.

cumulative loss of activity. Mescaline is four times less efficient on this test than tyramine methyl ether.

La réalisation de ce travail a été possible grâce à des subsides du Fonds National Belge de la Recherche Scientifique.

Bibliographie

1. H. De Jong et H. Baruk, La catatonie expérimentale par la bulbocapnine Masson, Paris (1930).
2. Adrenergic mechanisms Symposium de la Fondation Ciba, Churchill, Londres (1960).
3. W.G. Verly, Arch.Int.Physiol.Biochim. 64, 309 (1956).
4. G.L. Cantoni, J.Am.Chem.Soc. 74, 2942 (1952).
5. J. Axelrod, Science 126, 400 (1957).
6. J. Friedhoff et E. Van Winkle, Nature 194, 897 (1962).
7. W. Kimball, W.T. Burnett et D.G. Doherty, Radiation Research 7, 1 (1957).