

Effects of norepinephrine and 4 O-methylated derivatives on α - and β -receptors in various tissues

	Vas deferens			Spleen			Nictitating membrane	Auricle
	Guinea-pig	Rat	Cat	Guinea-pig	Rat	Cat	Cat	Guinea-pig
Norepinephrine	4.8 \pm 0.12	4.9 \pm 0.13	6.1 \pm 0.22	5.1 \pm 0.12	5.1 \pm 0.1	5.2 \pm 0.11	5.3 \pm 0.2	6.3 \pm 0.3
Metanephhrine	< 3.7*	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	5.5 \pm 0.1	< 5.0
Normetanephhrine	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	4.7 \pm 0.2	< 5.0
Iso-metanephhrine	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	4.0 \pm 0.2	< 5.0
Iso-normetanephhrine	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	< 3.7	3.7 \pm 0.2	< 5.0

Mean negative log molar E.D. 50 \pm S.E. Values are derived from at least 4 but in most cases from 6 independent determinations. *No response or less than 20% of maximum obtained with norepinephrine.

The results of this study not only confirm but also extend previous findings and indicate that methylation of the hydroxyl-group in either the 3- or 4-position markedly reduces α - and β -activity of norepinephrine and epinephrine with the exception of the α -receptor of the nictitating membrane of the cat. On this organ all derivatives are active and metanephhrine is perhaps slightly more potent than norepinephrine whereas normetanephhrine

looses some agonistic activity. The mild increase in potency of metanephhrine seems to be due to the presence of the methoxy-group in the 3-position on the benzene-ring since methylation of the hydroxyl group in the 4-position decreases activity. Since this receptor is the only receptor found to respond to the methylated derivatives, it can be assumed that this presents a tissue rather than a species difference.

Etude du métabolisme de mescalines fluorées par *Pieris brassicae* (Insecte, Lépidoptère)

Metabolism of fluorinated mescalins by *Pieris brassicae* (Insect, Lepidoptera)

G. Aranda et M. Vuillaume

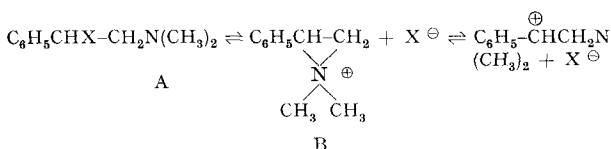
Ecole polytechnique, Laboratoire de Synthèse Organique F-91120 Palaiseau (France), et Ecole Normale Supérieure, Laboratoire de Zoologie, 46, rue d'Ulm, F-75230 Paris (France), 11 mai 1976

Summary. The action of α -fluorinated mescalins on induction of diapause in the cabbage butterfly, *Pieris brassicae*, has been studied. The introduction of fluorine into mescaline has no influence on this activity. This result suggests solvolysis of fluorine and in vivo formation of a common ethylimine intermediate. Activity decreases, however, with substitution of the nitrogen.

Il est couramment admis que l'introduction d'un atome de fluor dans une molécule organique biologiquement active en modifie les propriétés. Un exemple frappant est celui de l'acide monofluoroacétique qui s'insère dans le cycle de Krebs¹. Autrement dit, dans ce cas, le fluor a été intégré à divers composants du cycle avant de se retrouver et d'être identifié sous forme d'acide fluorocitrique.

Dans la stratégie de recherche que nous développons, il nous a paru intéressant de choisir une voie métabolique où, inversement, le site fluoré intervient dès le début. Notre choix s'est porté sur les dérivés de la phényléthylamine, dont un des représentants, la mescaline, est un psychodysléptique puissant². Les travaux de W. et K. Block et Pazig³ indiquent qu'une infime proportion de mescaline atteint le cerveau, la majeure partie étant stockée dans le foie. Ces résultats suggèrent que la mescaline est inactive et qu'elle réagirait in vivo pour donner naissance à un intermédiaire susceptible d'activité sur le système nerveux central⁴.

Par ailleurs, les résultats de Chapman et Triggle⁵, relatifs à la solvolysé d'halogéno-2 amines A antagoniste de l'adrénaline et la noradrénaline, indiquent que l'activité pharmacodynamique est liée à la formation intermédiaire du cycle éthylèneimine B



X = Cl, Br.

En admettant que la première étape du métabolisme traduisant l'action de la mescaline fluorée sur le système nerveux central corresponde à ce schéma, nous devons observer a priori une activité spécifique sensiblement identique, l'intermédiaire formé étant indépendant de la nature du substituant X éliminé. Cette activité sous entend la solvolysé du fluor qui s'est révélée particulièrement difficile en milieu neutre, à l'inverse des autres halogènes. On peut toutefois avancer un mécanisme caractérisé par la substitution interne du fluor par l'azote selon un schéma qui rappellerait la solvolysé acidocatalysée de fluoro-2 alcools aromatiques⁶, conduisant ainsi à la formation in vivo d'une éthylèneimine.

Pour conduire et développer cette analyse, nous avons utilisé un test biologique basé sur un phénomène métabolique récemment mis en valeur. On sait qu'à la température de 20°C une courte photophase de 9 h/24 h fournie pendant la durée de la vie larvaire conduit à la diapause nymphale d'un insecte *Pieris brassicae*. Le LSD et le sulfate de mescaline injectés à des doses bien définies pendant la période larvaire photosensible suppriment

- 1 F. L. M. Pattison, dans: Toxic, aliphatic fluorine compounds. Elsevier Publishing Company, New York 1959.
- 2 J. Soleil et L. Lalloz, *Prod. Probl. Pharmac.* 26, 682 (1971).
- 3 W. Block et H. Pazig, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 290, 230; 297, 119 (1952).
- 4 E. Crockett, R. A. Sandison et A. Walk, dans: Hallucinogenic drugs and their psychotherapeutic use, vol. 17. Ed. H. K. Lewis & Co (1963).
- 5 N. B. Chapman et D. J. Triggle, *J. Chem. Soc.* 4835 (1963).
- 6 G. Aranda, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1967).

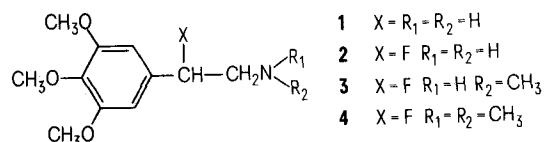
	LD 50 µg/chenille	Nombre de chenilles testées	Nombre de chrysalides vivantes en fin d'expérimentation	% de diapause	LD 50/chenille Poids moléculaire des composés 1-4
1 ^{er} témoin: 9 h/24 h d'éclairement		126	114	94	
2 ^e témoin: 9 h/24 h + 5 µl de Ringer par chenille		109	87	95,7	
9 h/24 h + [5 µl de Ringer avec composé]					
1a	300	40	20	37	0,9708
1b	175	63	37	32,5	0,707
2	180	63	43	30,3	0,678
3	250	50	30	70	0,8944
4	300	37	23	74	1,022

l'induction photopériodique de la diapause: cette action suggère une action physiologique similaire à une longue photophase de 16 h/24 h^{7,8}.

Matériel et méthodes. La synthèse des mescalines fluorées a déjà été décrite⁹.

Les larves de *Pieris brassicae* sont maintenues, de leur éclosion à la diapause nymphale, à la température de 20°C et à la période d'illumination de 9 h/24 h. Nous avons déterminé les LD 50 pour chacun des composés dilués dans 5 µl de Ringer d'insecte. Les injections sont faites le 2^e jour du 5^e stade larvaire⁸.

Les produits suivants ont été testés: sulfate **1a**, chlorhydrate **1b** de mescaline **1** et les chlorhydrates de diverses mescalines fluorées **2**, **3** et **4**.



Résultats et discussion. Les différents résultats sont résumés dans le tableau.

La divergence des trois premières séries de valeurs **1a**, **1b** et **2** étant mesurée par $X^2 = 2,30$ avec un coefficient de sécurité égal à 0,95, nous pouvons conclure que les trois distributions ne diffèrent pas entre elles d'une manière significative. Autrement dit, les composés **1a**, **1b** et **2** ont une action similaire sur le déterminisme de la diapause nymphale de *Pieris brassicae*. Ce résultat est parfaitement compatible avec le mécanisme précédemment proposé qui postule un intermédiaire commun identique et, par suite, la solvolysé in vivo du fluor. Par ailleurs, les modifications structurales apportées lors de la méthylation de l'azote, composés **3** et **4**, laissent entendre que l'activité du cycle éthylèneimine substitué décroît fortement.

En conséquence nous pouvons d'ores et déjà conclure que la mescaline fluorée n'est apparemment pas un anti-métabolite de la mescaline naturelle.

Pour éviter autant que possible tout caractère spéculatif à la discussion des résultats, il s'avère nécessaire de peser soigneusement les arguments suivants:

– Il est couramment admis que l'analogue fluoré d'une molécule douée d'activité biologique voit ses propriétés exaltées, et ce d'autant plus qu'il y a rétention du fluor au cours du métabolisme.

– Bien que la défluoration soit peu fréquente du fait de l'énergie élevée de la liaison C–F, soit 107 kcal · mole⁻¹, il existe différents exemples de systèmes biologiques susceptibles de provoquer la défluoration. Ces cas sont suffisamment nombreux pour ne pas justifier la rétention du fluor comme étant une règle absolue. Bien que la solvolysé du fluor en milieu neutre soit difficile, il n'est pas

évident qu'elle puisse s'effectuer in vivo, avec une vitesse exagérément différente de celle des autres halogènes.

La mescaline et son homologue fluoré présentent une faible stabilité à température ordinaire; elles ne peuvent être conservées que sous forme de chlorhydrates ou de sulfates. Le triméthoxyphényl-2 fluoro-2 éthanol obtenu par la méthode des époxydes et des fluorhydrates d'amines⁹ expulse, lui aussi, rapidement le fluor même à la température de 0°C; les β-haloamines et les halohydrines donnent naissance à la suite d'un mécanisme connu de substitution nucleophile interne, à un hétérocycle, l'éthylèneimine ou l'oxiranne.

Les résultats de Chapman et al.¹⁰ d'une part et ceux de Levins et Papanastassiou¹¹ d'autre part, à propos de la solvolysé de la N,N-diméthyl-α-fluorophényléthylamine et de la fluoroéthylamine indiquent sans ambiguïté possible la formation du cycle éthylèneimine. Bien que celle-ci soit lente, il est important de souligner que les larves de *Pieris brassicae* disposent de 40 h au moins pour métaboliser les composés testés.

En conséquence, si l'on accepte l'interprétation et le schéma des auteurs précédents^{3,5,10,11}, il y a lieu d'admettre que les activités identiques des composés **1a**, **1b** et **2** sont compatibles avec le mécanisme qui sous-entend un intermédiaire commun identique caractérisé par le cycle éthylèneimine.

Il paraît évident que les différents composés qui ont été testés atteignent, le ou les, sites récepteurs dans des proportions qui ne sont pas obligatoirement identiques d'une part, et pour réagir ensuite avec des vitesses plus ou moins différentes d'autre part. En toute rigueur les composés **3** et **4** doivent être comparés à la N-méthyl et à la N,N-diméthylmescaline qui présentent des propriétés psychodysléptiques moindres que celles de la mescaline et par contre une toxicité plus importante. Une exploration des voies métaboliques différentes de celles suggérées ici, reste à définir, étant donné l'importance du problème relatif à la défluoration par les systèmes biologiques.

Nos résultats et ceux acquis antérieurement avec l'acide fluoroacétique définissent clairement la cadre d'une stratégie de recherche relative aux composés fluorés. Dans le cas présent, le site fluoré choisi n'a pratiquement pas d'influence sur l'activité de la mescaline. Il se révèle extrêmement important de choisir le lieu de la fluoration en fonction du métabolisme probable de la molécule et des incidences que l'on veut répercuter sur ce dernier.

7 M. Vuillaume et J. Seugé, Bull. Biol. 56, 285 (1972).

8 M. Vuillaume et A. Berkloff, Nature 257, 314 (1974).

9 G. Aranda, Bull. Chim. théor. 262 (1971).

10 N. B. Chapman, R. M. Scowston et R. Westwood, J. Chem. Soc. C, 528 (1967).

11 K. P. L. Levins et Z. B. Papanastassiou, J. Am. Chem. Soc. 87, 826 (1965).