

# Recherches sur l'homologue inférieur de l'utéramine, la paraoxybenzylamine

Autor(en): **Burmann, James**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Neuchâteloise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **41 (1913-1916)**

PDF erstellt am: **29.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-88587>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# RECHERCHES

SUR

## L'HOMOLOGUE INFÉRIEUR DE L'UTÉRAMINE, LA PARAOXYBENZYLAMINE

PAR LE D<sup>r</sup> JAMES BURMANN

(Laboratoires de chimie et physiologie de la Zyma, Aigle)

---

### INTRODUCTION

En 1893, M. le professeur A. Gautier<sup>1</sup> isolait des produits de putréfaction des foies de morue, trois bases qu'il nomma *tyrosamines* car l'une d'elle représentait la p. oxyphényléthylamine obtenue jadis par Schmitt et Nase<sup>2</sup> en décarboxylant la tyrosine. Par un processus semblable les deux autres ptomaines dériveraient de tyrosines voisines.

La découverte de la p. oxyphényléthylamine dans les extraits d'ergot de seigle comme celle de ses remarquables propriétés physiologiques n'ont pas tardé à orienter toute une série de recherches de ce côté-là.

Tandis que certains auteurs s'appliquaient à obtenir ce corps naturel ou ses congénères par voie synthétique, d'autres s'occupaient plus spécialement de l'influence que pouvait avoir leur structure moléculaire sur l'organisme.

Après l'adrénaline, l'hordénine, la  $\beta$ -imidazolyléthylamine, l'indolyléthylamine firent l'objet de nombreux mémoires.

Cependant jusqu'ici l'étude de la plus simple des tyrosamines, le prototype de tous ces phénols à chaîne latérale aminée a été négligée quoique Tiffeneau s'en soit approché en créant les dérivés inférieurs de l'hordénine et de l'adrénaline.

J'ai pensé qu'il était utile de combler cette lacune en cherchant à préparer synthétiquement la plus simple des tyrosamines, l'homologue inférieur immédiat de l'utéramine, la *paraoxybenzylamine*, pour étudier ensuite ses propriétés.

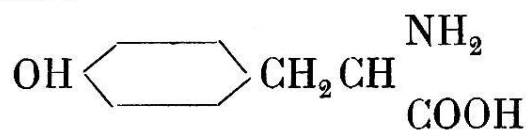
---

## PREMIÈRE PARTIE

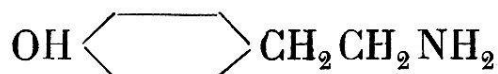
### Etude chimique.

D'une façon générale, on peut faire dériver toutes les amines protéinogènes d'acido-amino-acides. Elles en proviennent par la perte d'une molécule d'acide carbonique.

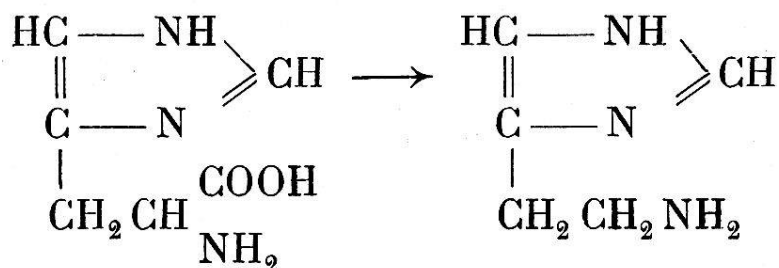
Ainsi la tyrosine :



donne l'utéramine :

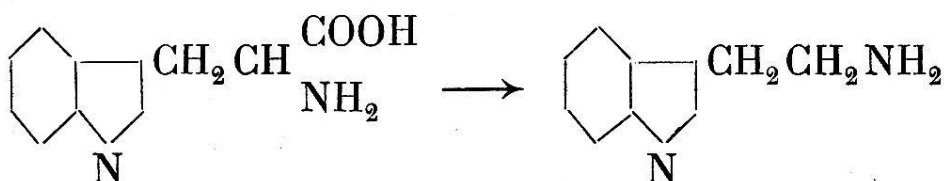


l'histidine, la  $\beta$ . imidazolyléthylamine,



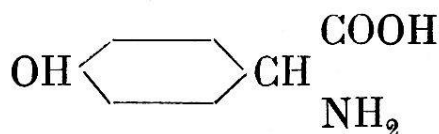
le tryptophan,

l'indolyléthylamine.



Le principe actif des capsules surrénales lui-même proviendrait de l'acide dioxypényl  $\alpha$  méthylamino- $\beta$ -oxypropionique, etc.

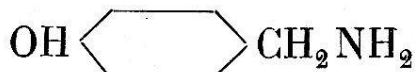
Plusieurs de ces acido-amino-acides générateurs sont connus et quelques-uns d'entre eux servent de point de départ à la préparation de ces amines. A la plus simple des tyrosamines correspond l'homologue inférieur de la tyrosine,



préparé par Rabaut<sup>3</sup> à partir du nitrile de l'acide méthoxyphénylaminoacétique.

Cette tyrosine ne se laisse pas décarboxyler par les méthodes ordinaires car la p. oxybenzylamine qui en résulterait est une base très sensible à l'action de la chaleur et de l'oxygène.

La para-oxybenzylamine



a été obtenue pour la première fois par Salkowski<sup>4</sup> en 1889 en faisant agir l'acide nitreux sur la p. aminobenzylamine.

Quelques années plus tard A. Gautier<sup>1</sup> la découvrait parmi les ptomaines résultant de la fermentation des foies de morue.

C'est une base forte, bleuissant le tournesol et colorant en rouge la phénolphtaléine.

Nous l'avons préparée facilement et avec un très bon rendement au moyen de l'aldéhyde anisique.

Quelques réactions effectuées dans les mêmes conditions permettent de la différencier nettement de son homologue supérieur, l'utéramine.

### Réaction de Millon.

- a) 1 cc. sol. utéramine à 1 % + 10 cc. réactif: coloration après 5 sec.
- b) 1 cc. sol. p. o. benzylamine à 1 % + 10 cc. réactif: coloration après 30 sec.

### Diazoréaction.

(Pauly-Ehrlich.)

- a) 50 cc. chlorhyd. utéramine sol. 1 % + 5 cc. réactif: coloration rouge.
  - b) 50 cc. chlorh. p. oxybenzylamine sol. 1 % + 5 cc. réactif: coloration jaune.
-

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### A) PARAOXYBENZYLAMINE

**Homologue inférieur de l'utéramine.**

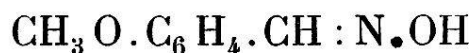


Après avoir cherché à préparer cette base au moyen de la p. oxybenzaldéhyde ou de l'alcool correspondant, j'ai trouvé qu'il était préférable de recourir à l'aldéhyde anisique, corps plus accessible d'ailleurs. D'autre part l'extraction du produit de réduction de la p. benzaldoxime est malaisée et l'action du chlorure de l'alcool p. oxybenzylique sur l'ammoniaque engendre des amines secondaires et tertiaires difficiles à éliminer.

Ci-dessous nous exposerons la préparation des produits intermédiaires qui nous ont permis d'arriver à l'homologue inférieur de l'utéramine.

#### **Anisaldoxime.**

**Para - métoxybenzaldoxime.**

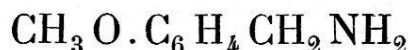


Nous avons obtenu cette oxime en dissolvant 136 gr. (1 M.) d'aldéhyde anisique du commerce préalablement rectifiée dans 300 cc. d'alcool et en ajoutant peu à peu une solution concentrée d'hydroxylamine préparée avec 70 gr. de son chlorhydrate et 150 gr. d'hydrate de sodium à 33 %. Le mélange s'échauffe et après quelques jours on concentre dans le vide pour chasser l'alcool. Le résidu repris par de l'eau et légèrement acidifié est extrait à l'éther. Les solutions éthérées séchées sur du chlorure de calcium laissent après évaporation une masse sirupeuse qui cristallise lentement. Il est inutile de la purifier pour les traitements ultérieurs.

Rendement voisin de la théorie.

## Anisamine.

### Para - métoxybenzylamine.



30 gr. de l'oxime précédente sont dissouts dans 150 cc. d'alcool et 150 cc. d'acide acétique pur.

On refroidit. Tout en agitant mécaniquement et maintenant la température basse (5°-10°), on introduit lentement, par petites portions, 1 1/2 kg. d'amalgame de sodium à 3 %.

Pendant le cours de l'opération il se sépare de l'acétate de sodium qu'on dissout au fur et à mesure avec un peu d'eau.

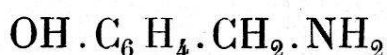
La réduction terminée on dilue le tout par son double volume d'eau et après avoir séparé le mercure à l'entonnoir à robinet, on extrait à l'éther l'oxime non transformée.

La solution aqueuse concentrée à basse pression est additionnée d'un grand excès de soude caustique concentrée. La base qui se sépare sous forme huileuse est extraite à l'éther. On sèche sur de la potasse et rectifie dans le vide.

L'anisamine distille à 128° sous 10 mm. de mercure.

Rendement moyen : 80 %.

### Paraoxybenzylamine.



Dans un ballon de 300 cc. surmonté d'un réfrigérant et d'un tube coudé pour recevoir l'iodure de méthyle, on introduit 10 gr. d'anisamine. On ajoute lentement et en refroidissant 30 gr. d'acide iodhydrique incolore à 50 %\*. L'iodhydrate cristallise.

On chauffe une heure au bain d'huile à 150°-160°, puis on fait le vide pour chasser l'excès d'acide. Le résidu cristallin dissout dans un peu d'eau est mis à digérer avec un excès de chlorure d'argent fraîchement précipité qui le transforme en chlorhydrate destiné aux expériences physiologiques.

On agite pendant une heure et filtre. La solution aqueuse incolore évaporée à sec dans le vide à basse température est

\* Pour décolorer les solutions d'acide iodhydrique du commerce il suffit de les saturer d'hydrogène sulfuré et d'éliminer le soufre par filtration sur asbeste.

reprise par l'alcool absolu. On précipite le chlorhydrate de paraoxybenzylamine par l'éther. On l'essore et le sèche à l'abri de l'humidité.

Analyse : Dosage de Cl. Substance 0.1602 gr. Cl Ag obtenu 0.1438 gr. d'où Cl = 22,20 %; calculé 22,22 %.

## B) UTÉRAMINE



Le chlorhydrate de cette tyrosamine dont nous avons besoin pour nos essais comparatifs provenait de l'usine de produits chimiques Zyma S. A., à Aigle.

---

## SECONDE PARTIE

### Etude physiologique.

Les propriétés hémostatiques des amines sont connues. Les recherches de Dale<sup>5</sup> ont permis d'établir que l'action vasoconstrictive est plus intense pour l'homologue supérieur que l'inférieur, autrement dit qu'elle est fonction de la longueur de la chaîne des atomes de carbone au bout de laquelle est fixé le radical  $\text{NH}_2$ .

D'autre part cette action peut être modifiée par la présence d'un oxhydrile phénolique ou alcoolique, ou encore par la substitution d'un, voir les deux hydrogènes liés à l'azote par un alkyle ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  etc.).

C'est ainsi que l'adjonction en position para d'un oxhydrile à la phényléthylamine suffit pour quintupler son activité.

Tous ces corps sont utilisés comme hémostatiques à cause de la vaso-constriction périphérique qu'ils engendrent.

En examinant la structure moléculaire de ces médicaments on est frappé de la parenté étroite qui les lie, car le groupement qui leur confère leur propriété est identique.

Que ce soit de l'adrénaline, de la cotarnine, de l'hydrastinine, de l'utéramine, nous retrouvons invariablement chez tous la constitution générale :



comme si la nature s'était pluë à créer exclusivement des corps à chaîne éthylique.

En effet, on n'a jamais rencontré les homologues inférieurs de ces bases dont plusieurs sont totalement inconnues comme la  $\beta$ -imidazolylméthylamine, l'indolylméthylamine et toutes les R. méthylamines.

Nous trouvons la seule exception chez les tyrosamines où la paraoxybenzylamine respectivement la p. oxyphénylméthylamine possède la plus courte chaîne latérale aminée; encore est-elle la moins prépondérante parmi ces ptomaines.

Nos recherches physiologiques se sont bornées à l'étude comparative des tyrosamines en C<sub>8</sub> et C<sub>7</sub> sur :

- a) le système cardio-vasculaire,
- b) l'utérus.

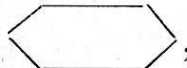
Ce mode de procéder permettait de fixer et de préciser les fonctions chimiques qui confèrent à ces alcaloïdes leurs propriétés vaso-constrictives, cardiotoniques et utéromotrices.

D'après la règle générale établie par Dale<sup>5</sup> on pouvait prévoir une vaso-constriction moins intense pour l'homologue inférieur.

Pour l'utérus le radical cyclique paraît a priori devoir jouer un rôle plus important que le groupement aliphatique aminé.

A ce propos nous ferons remarquer que deux corps ayant la même chaîne latérale, la  $\beta$ -imidazolyléthylamine et la paraoxyphényléthylamine se comportent très différemment vis-à-vis des fibres musculaires.

D'après nos recherches personnelles, le premier est, sous ce rapport, environ trois cents fois plus actif que le second.

Comme les tyrosamines possèdent toutes le radical paraoxyphényl OH , nous avons cherché à déterminer quelle était l'action de ce reste sur l'utérus.

Si pour cette étude spéciale la technique n'offre pas de très grandes difficultés, on enregistre parfois des succès. Nous croyons utile de mentionner à quelles causes ils sont dus. La confection des sérums de Ringer et de Locke doit être minutieusement faite à l'aide de corps chimiquement purs et une eau fraîchement distillée dans un appareil de verre à l'exclusion des alambics de cuivre\*.

\* Sans m'en douter, il m'est arrivé à deux reprises d'employer des eaux distillées dans un appareil industriel. Les traces infinitésimales de cuivre qu'elles contenaient et qui provenaient du serpentín réfrigérant amenèrent en peu de temps la mort de l'organe.



La solution doit être faite peu de temps avant son emploi.

Comme animal de prédilection on prendra le cobaye, encore faut-il qu'il soit adulte\*, ou à la rigueur le lapin et le chat.

Le rat présente une anomalie singulière car son utérus réagit souvent d'une façon inverse à celle que l'on observe généralement. L'influence d'un excitant abolit son rythme normal. L'inhibition qui en résulte est typique.

Sur les animaux non gravides après anesthésie générale à l'éther, on pratique une large laparotomie, puis une hystérectomie bilatérale complète, du col cervical aux ovaires.

On sectionne une des cornes de la matrice pour l'expérience immédiate, tandis que l'autre est plongée dans du sérum de Ringer, refroidi et maintenu à 0°. Elle servira à des essais ultérieurs car dans ces conditions elle survit pendant plusieurs jours.

Un segment d'environ 0,5 à 1 cm., ligaturé à ses extrémités par deux fils de soie, est solidement fixé au tube de l'appareil de Fühner. Un des fils est relié au fléau du myographe enregistreur.

L'organe baigne complètement dans le sérum de Locke à une température constante, (40°) oxygéné ou simplement aéré.

Pour l'introduction de l'oxygène ou de l'air dans le bain, nous préconisons l'emploi d'une petite bougie en biscuit comme celle qu'on utilise en bactériologie pour les filtrations.

Ainsi les gaz pénètrent dans le liquide sous un état de division extrême, ce qu'on ne saurait attendre d'un simple capillaire.

Un siphon évacuera en temps utile le récipient qu'on remplira ensuite avec du sérum pur à 40°.

La substance à analyser est introduite dans le liquide, dont le volume a été préalablement mesuré, à l'aide d'une seringue à injection munie d'une longue aiguille.

---

\* Des femelles vierges de 3 mois et pesant en moyenne 200 gr. ne me donnèrent aucun résultat.

## Résultats des expériences physiologiques.

### a) Cœur.

Comme l'utéramine, la p. oxybenzylamine à doses modérées est cardiotonique. Elle l'est cependant à un degré moindre comme je m'en suis rendu compte avec l'organe isolé.

Sur le cœur de la grenouille on constate nettement les diverses phases caractéristiques engendrées par l'utéramine : augmentation de l'amplitude des battements cardiaques et diminution de leur fréquence (voir tracé 1).

### b) Système vasculaire.

L'injection intraveineuse d'une solution à 1 % du chlorhydrate de l'homologue inférieur de l'utéramine produit une vaso-constriction périphérique. Toutefois l'élévation de la pression artérielle est plus faible (environ de moitié) que celle résultant d'une même dose d'utéramine, ainsi que le témoigne le kymographe ci-dessous :

Lapin 3200 gr.

Trachéotomie. Préparation d'une carotide.

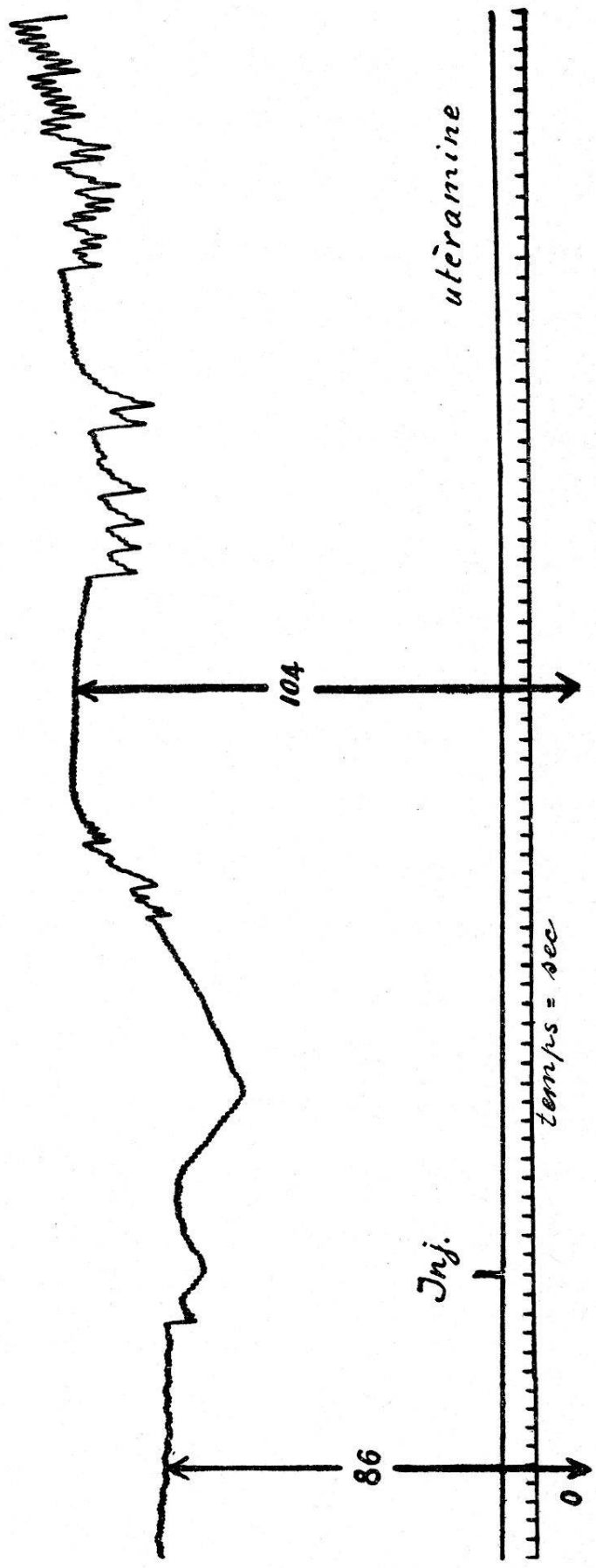
Injections dans la veine auriculaire. Solutions à 1 %.

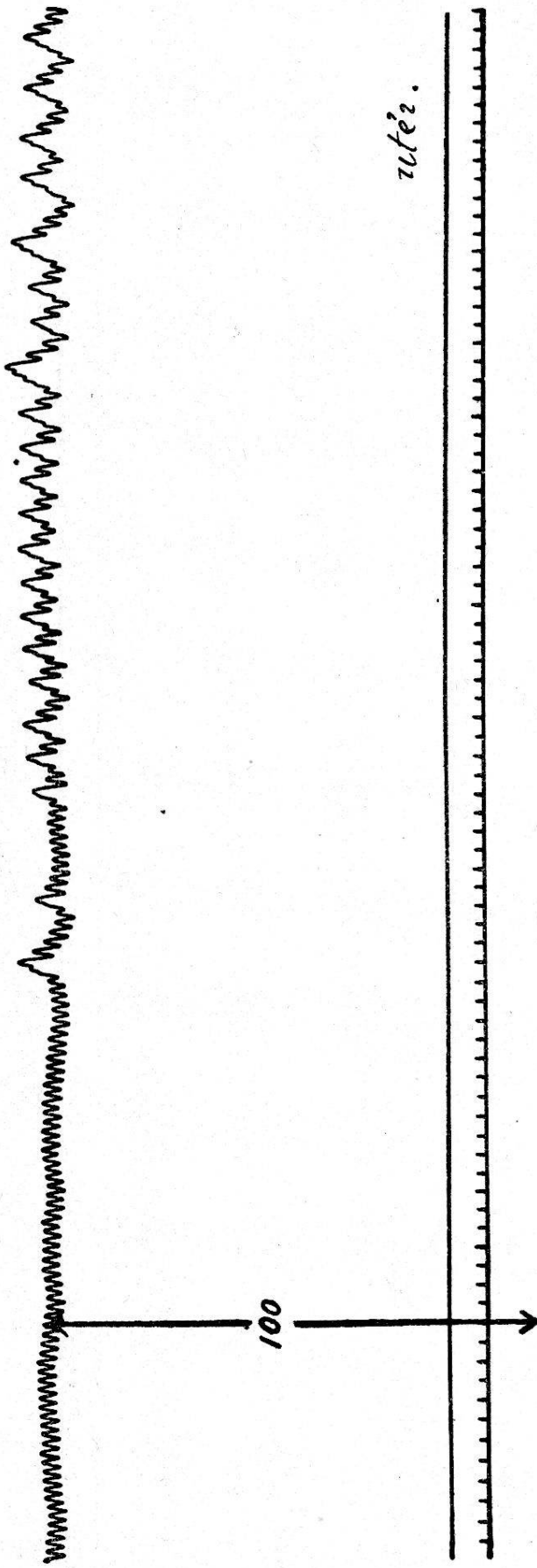
Temps	Injections	Pulsations	Pression sanguine	Différence
2 h. 55'	—	290	88 mm. Hg.	
3 h.	1 cc. p. benzyl.	—	— »	10
3 h. 00' 30"	—	252	98 »	
3 h. 05'	—	132	90 »	
3 h. 10'	1 cc. utéramine	288	86 »	18
3 h. 10' 20"	—	276	104 »	
3 h. 15'	—	144	100 »	
3 h. 20'	—	252	92 »	
3 h. 20' 30"	1 cc. p. benzyl.	—	— »	12
3 h. 21'	—	220	104 »	
3 h. 30'	—	180	94 »	

Tué par section des carotides.

Si l'action vaso-constrictive de la para-oxybenzylamine est moins énergique, les tracés 2, 3, 4, 5, présentent toutefois une grande similitude tenant de l'étroite parenté chimique des deux bases.

PLANCHE I



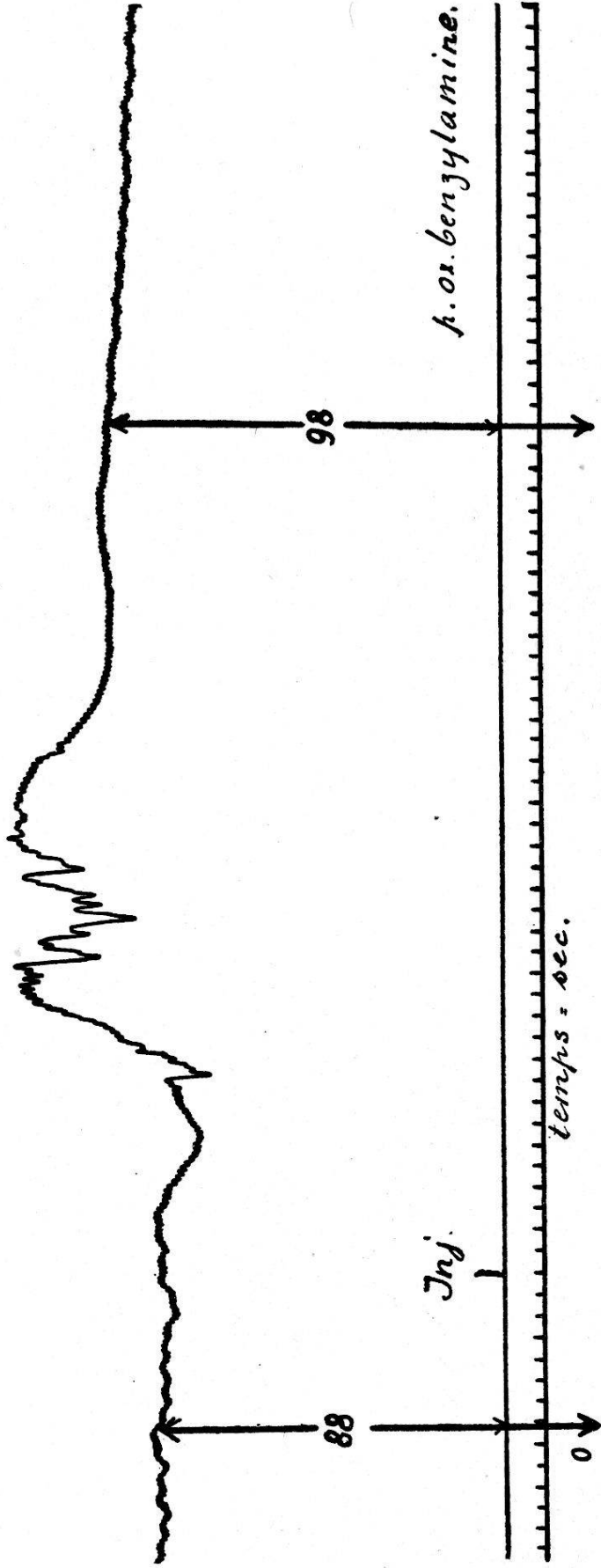


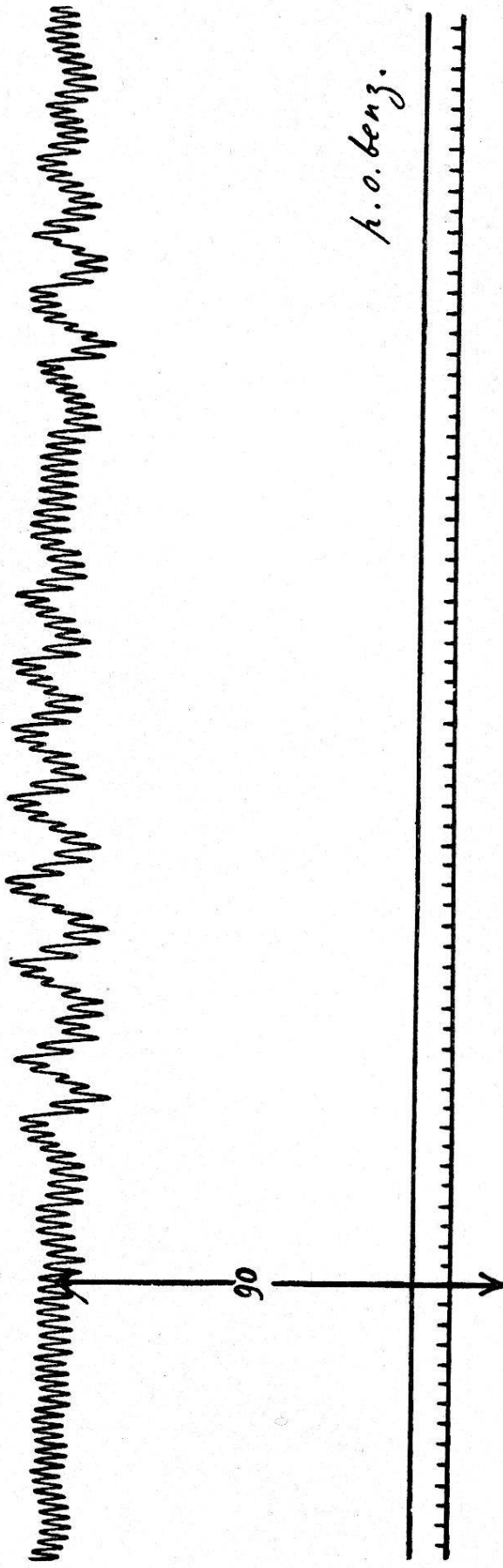
utér.

KYMOGRAPHIE.

Action de 1 cg. d'utéramine sur la pression artérielle.  
Lapin de 3200 g. Injection intraveineuse.

PLANCHE II





*h.o. benz.*

KYMOGRAPHE.

Action de 1 cg. de p. oxybenzylamine sur la pression artérielle.  
Lapin de 3200 g. Injection intraveineuse.

c) **Utérus.**

L'étude comparative de l'utéramine et son homologue inférieur quant à leurs effets respectifs sur cet organe était intéressante car d'après ce qu'on pouvait supposer ils devaient être identiques. L'utérus du rat, très capricieux, ne nous a rien donné de net.

Avec le cobaye nous avons obtenu de meilleurs résultats, et toute une série de recherches effectuées dans des conditions identiques nous permet d'avancer que l'utéramine et son homologue inférieur provoquent des contractions utérines de même intensité (voir tracé 6).

---

**CONCLUSIONS**

La para-oxybenzylamine que nous avons préparée synthétiquement par une nouvelle méthode, a une action pharmacodynamique semblable à celle de l'utéramine (p. oxyphényléthylamine).

Elle est cardiotonique et vaso-constrictive mais à un moindre degré, ce qui confirme la règle de Dale.

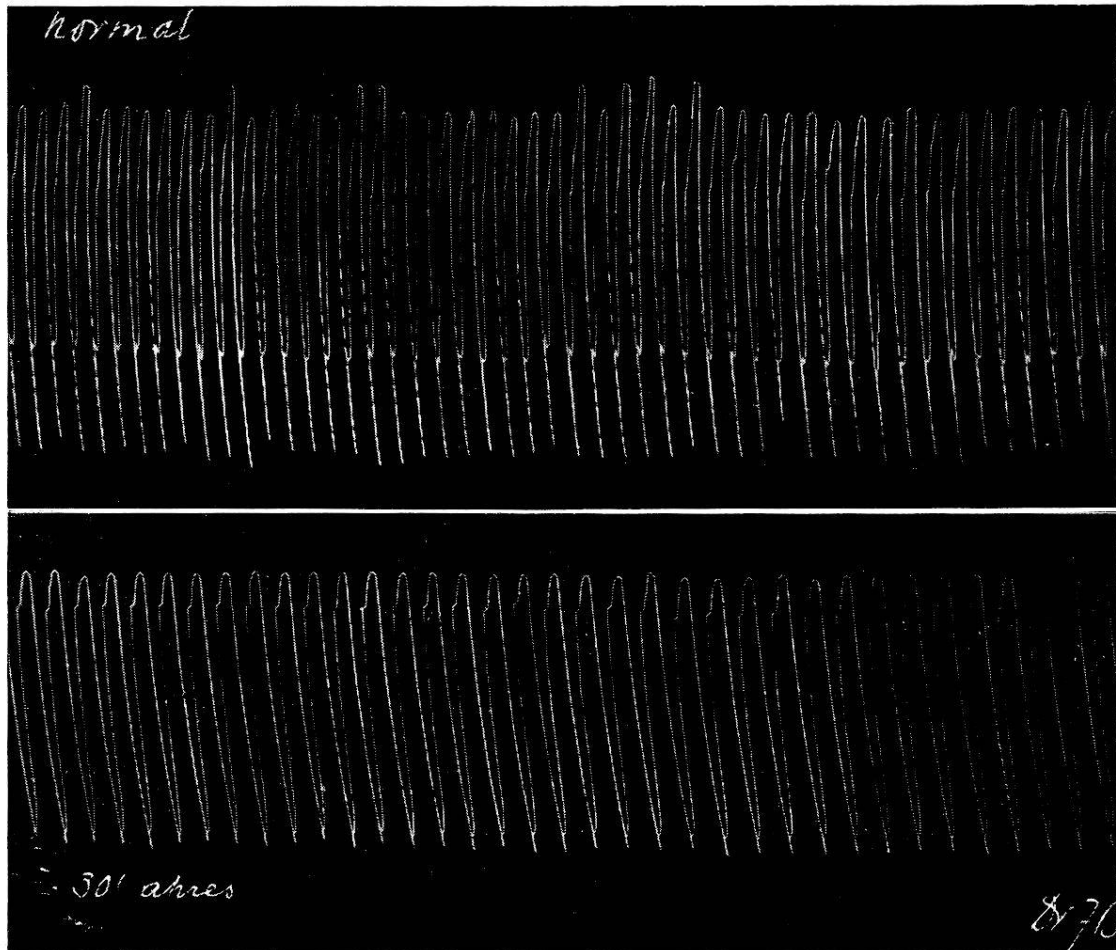
Elle contracte l'utérus comme l'utéramine et aussi énergiquement, ce qui nous permet de dire que, si l'action vasoconstrictive des amines protéinogènes relève surtout de la chaîne latérale aminée, celle sur la matrice dépend exclusivement du radical où cette chaîne est fixée.

---

**BIBLIOGRAPHIE**

1. ARMAND GAUTIER. *Les Toxines microbiennes et animales*, Paris 1896.
2. SCHMITT et NASE. *An.* 1895, 133, 214.
3. RABAUT. Thèse de Toulouse, 1911.
4. SALKOWSKY. *Ber.* 22, 2243.
5. DALE, DIXON. *J. of. Physiology*, n° 1, jul., 1909.
6. H. SALKOWSKY. *Ber. d. deutschen Chem. Ges.*, 22, 2143.

PLANCHE III



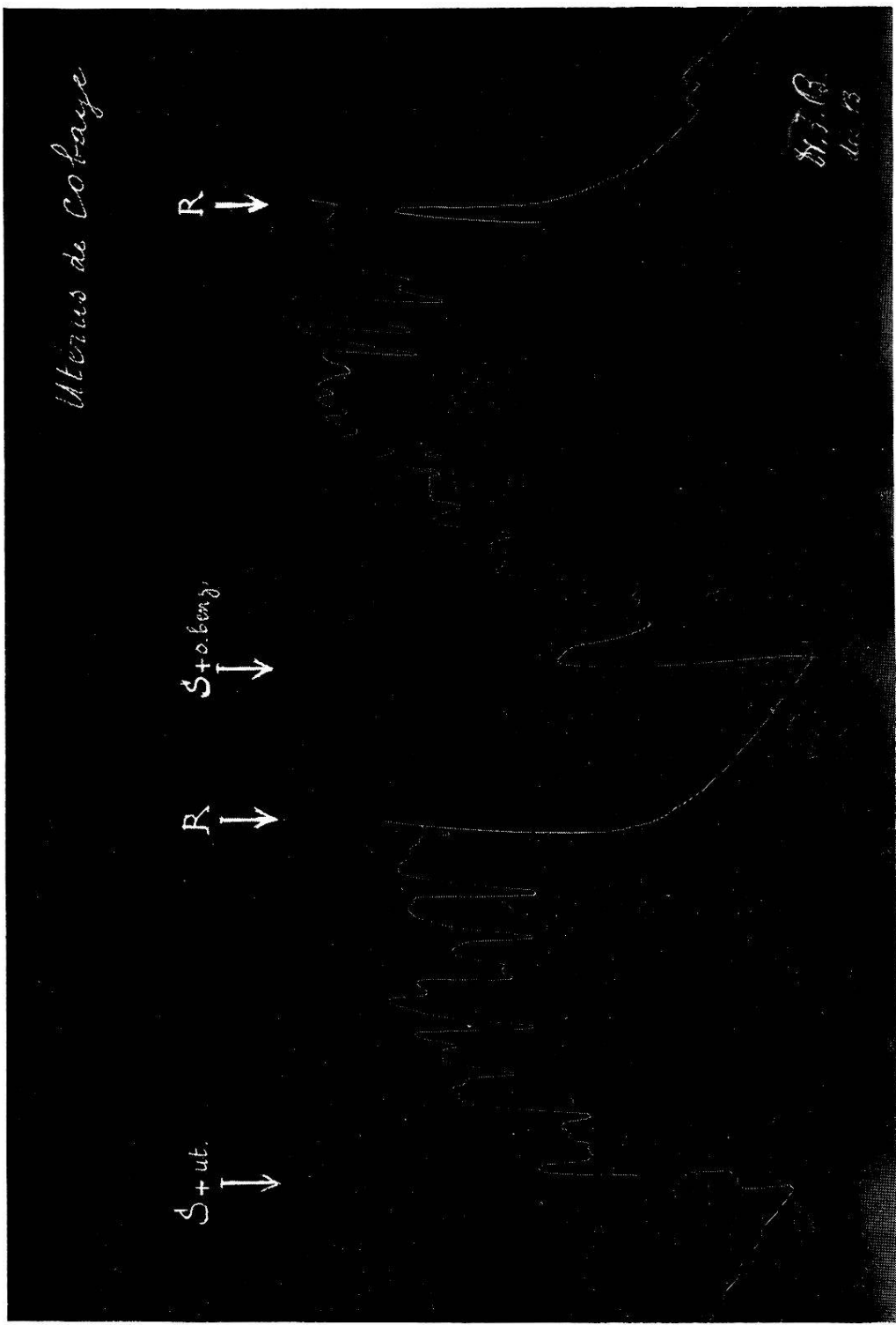
CARDIOGRAMME (grenouille).

Action cardiotonique de la p. oxybenzylamine produite par l'injection de 1 cg. dans les sacs lymphatiques des cuisses.



PLANCHE IV

a b c d



UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE.

Action comparative des tyrosamines etc. C<sub>8</sub> et C<sub>7</sub>.

- a) Contraction produite par 0.01 g. de chlor. d'utéramine dilué dans 250 cc. de sérum Locke.
- b) Lavage et immersion dans le sérum pur (R).
- c) Contraction produite par 0.01 g. de chlor. de p. oxybenzylamine dilué dans 250 cc. de sérum Locke.
- d) Lavage et immersion dans le sérum pur (R).

Vitesse du tambour enregistreur: 1 cm. = 30 secondes.