

übliche Markierung solcher Phosphorsäureester mit ^{32}P kann aber deshalb nicht ganz befriedigen, weil, abgesehen von der kurzen Halbwertszeit des ^{32}P nach der Hydrolyse der Ester in die praktisch ungiftigen Alkylphosphorsäuren⁷, das weitere Schicksal der phosphorfreien Spaltstücke nicht mehr an Hand von markiertem Material verfolgt werden kann. Gerade diesem Punkt messen wir aber spezielle Bedeutung zu, um so mehr, als Phosphamidon scheinbar sehr stark in die Physiologie der Pflanze eingreift⁸.

Da für die toxikologische Bewertung möglicher Abbauprodukte speziell das Schicksal des im Phosphamidon enthaltenen Chlors interessierte, versuchten wir vorerst, Chlor-36 durch einen direkten Austausch, wie er im Falle α, α -Dichlorpropionsäure⁹ bereits beschrieben wurde, in das Phosphamidon (III) oder seine Vorstufe, das α, α -Dichloracetessigsäurediäthylamid (II) einzubauen. Die mit Lithiumchlorid-36 in Aceton bei 120° durchgeführte Reaktion verlief beim Phosphamidon negativ und erreichte beim α, α -Dichloracetessigsäurediäthylamid im besten Falle eine Ausbeute von 2,2%.

Für die vorgesehenen Versuche mit markiertem Phosphamidon wurden aber grössere Mengen mit möglichst hoher spezifischer Aktivität benötigt, um auch Spuren von Abbauprodukten erfassen zu können. Deshalb gaben wir der Markierung mit ^{14}C den Vorzug und suchten nach Methoden zur einfachen Einführung von mehreren radioaktiven Zentren. Bei der hydrolytischen Spaltung von Phosphamidon entsteht unter anderem *in vitro* wie auch in der Pflanze² ein substituiertes Acetessigsäurediäthylamid. Bekanntlich neigen solche Verbindungen in alkalischem Medium zur Fragmentierung (Säurespaltung) an der 2,3-C-C-Bindung unter Bildung von Essigsäure und substituierten Essigsäurederivaten. Diesem Umstand trugen wir durch die Wahl des Aufbauprinzips Rechnung, indem wir Phosphamidon an den in Formel III bezeichneten Stellen markierten. Damit ist die Möglichkeit des Erfassens auch von niedermolekularen Abbauprodukten gegeben.

Es gelang uns, ausgehend von ^{14}C -Bariumcarbonat, über 6 Stufen Phosphamidon III¹⁰ in einer Ausbeute von 64% aufzubauen, welches die hohe spezifische Aktivität von 12,1 mC pro g aufwies.

Synthesis and some Pharmacological Properties of α -Methyltryptamine and its 5-Methoxy Derivative

It is well known that β -phenylethylamines containing a methyl group in α -position of the side chain resist oxidation by monoamine oxidase and often function as inhibitors of this enzyme. There is much evidence that in the series of β -(indolyl-3)-ethylamines the same is true^{1,2}.

In order to acquire new data, α -methyltryptamine and 5-methoxy- α -methyltryptamine were synthesized and their ability for deamination in comparison with that of their analogs lacking the methyl group in the side chain, as well as the influence of these amines on the activity of the enzyme, were studied.

α -Methyltryptamine and its 5-methoxy derivative were synthesized by a variation of the excellent method developed by ABRAMOVITCH and SHAPIRO³, which has not been applied so far to the synthesis of tryptamines carrying a substituent in the position mentioned. Ethyl γ -chlorocrotylmalonate⁴ prepared by condensation of ethyl malonate with 1,3-dichlorobutene-2 was converted to

Als Grundlage für die Synthese des Essigsäurediäthylamids dienten uns die Angaben von MURRAY-WILLIAMS¹¹. Eine Modifikation der eleganten Methode von BREDERECK et al.¹² erlaubte die direkte Kondensation des Essigsäurediäthylamids in Gegenwart von Phosphoroxychlorid zum Acetessigsäurediäthylamid (I) in einer Ausbeute von 95%. Das Säureamid I liess sich mit Sulfurylchlorid in α -Stellung zum α, α -Dichloracetessigsäurediäthylamid (II) chlorieren, welches in siedendem Chlorbenzol mit Trimethylphosphit umgesetzt unter Abspaltung von Methylchlorid Phosphamidon (III) bildete. Durch Verteilung des destillierten Präparates in den Systemen Wasser-Hexan und Wasser-Methylenchlorid und durch nochmalige Destillation im Hochvakuum wurde analysenreines Phosphamidon (III) erhalten. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 120 bis 122°, 10^{-4} Torr, $n_D^{25} = 1,4718$, $d_4^{25} = 1,2132$. Das IR-Spektrum der Verbindung erwies sich mit demjenigen eines authentischen Präparates² als identisch. Banden für $\text{P}=\text{O}$ 1286, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3$ 1218, $>\text{C}=\text{C}<$ 1671 und $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 1640 cm^{-1} . Im Papierchromatogramm³ zeigte die Verbindung eine Reinheit von 99,9%. Rf = 0,39; Fließmittel: 250 ml Benzin (Sdp. 90–95°), 250 ml Toluol, 350 ml Methanol und 150 ml Wasser (obere Phase); Papier: Whatman Nr. 1.

Summary. The synthesis of C^{14} -labeled phosphamidon, a new systemic insecticide, is described.

R. ANLIKER, E. BERIGER und K. SCHMID

CIBA A.G., Basel (Schweiz), 25. Juli 1961.

⁷ A. LEHMANN, Assoc. Food and Drug Officials U.S., Quart. Bull. 16, 47 (1952).

⁸ Über die Vegetationsbeeinflussung von Phosphamidon wird an anderer Stelle berichtet werden.

⁹ C. T. REDEMANN und R. W. MEIKLE, Advances in Pest Control Research 2, 183 (1958).

¹⁰ Über experimentelle Einzelheiten der Synthese vgl. ².

¹¹ H. A. MURRAY und D. L. WILLIAMS, Organic Synthesis with Isotopes, Part I (New York 1958).

¹² H. BREDERECK, R. GOMPPER und K. KLEMM, Chem. Ber. 92, 1456 (1959).

ethyl γ -ketobutylmalonate⁵ by treatment with concentrated sulphuric acid. Catalytic hydrogenation of the derived oxime in the presence of nickel on chromoxide at 100° and 100 atm gave 2-oxo-3-carbethoxy-6-methylpiperidine (I) (yield 44.5%; m.p. 60–62°. Anal. Found: C 58.31, H 8.05, N 7.32. Calc. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$: C 58.36, H 8.18, N 7.56). Along with (I), a considerable amount of by-products were formed, among which predominantly 6-methylpiperidone-2 arising from decarboxylation.

The structure of I was confirmed by alkaline hydrolysis and decarboxylation to 6-methylpiperidone-2⁶ and sub-

¹ J. R. VANE, Brit. J. Pharmacol. Chemother. 14, 87 (1959).

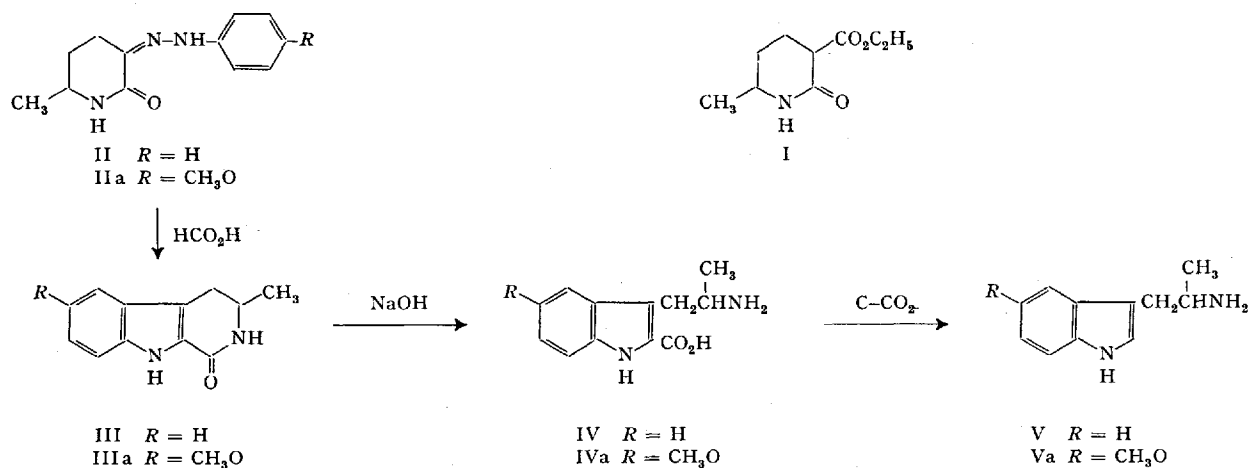
² E. I. KUZNETZ, V. S. SHASHKOV, L. S. TER-VARTANIAN, M. N. PREOBRAZHENSKAYA, N. N. SUVOROV, T. P. SICHOVA, and M. N. SHCHUKINA, Proc. Acad. Sci. USSR 136, 1231 (1961).

³ R. A. ABRAMOVITCH and D. SHAPIRO, J. chem. Soc. 1956, 4589.

⁴ O. WICHTERLE, Chem. Listy 37, 180 (1943).

⁵ C. MANNICH und J. P. FOURNEAU, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2090 (1938).

⁶ R. KUHN und D. JERCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 413 (1943).



sequent lithium aluminium hydride reduction of the latter to *dl*- α -pipecoline⁷.

By condensation of I with benzenediazonium chloride and *p*-methoxybenzenediazonium chloride at pH 5 the phenylhydrazones (II) (yield 77.5%; m.p. 220–221°. Anal. Found: C 66.05, H 7.20, N 19.24. Calc. for C₁₂H₁₅ON₃: C 66.35, H 6.91, N 19.35) and (IIa) (yield 53.5%; m.p. 205°. Anal. Found: C 63.52, H 6.88, N 17.16. Calc. for C₁₃H₁₇O₂N₃: C 63.13, H 6.88, N 17.00) were obtained. These were cyclized by boiling with 80% formic acid to 3-oxo-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-carboline (III) (yield 79.7%; m.p. 218–219°. Anal. Found: C 72.22, H 6.00, N 14.27. Calc. for C₁₂H₁₂ON₂: C 72.00, H 6.00, N 14.00) and its 10-methoxy derivative (IIIa) (yield 86.8%; m.p. 263°. Anal. Found: C 67.95, H 6.33, N 12.13. Calc. for C₁₃H₁₄O₂N₂: C 67.82, H 6.09, N 12.17). Hydrolysis by methanolic potassium hydroxide to the amino-acids (IV) (yield 81.6%; m.p. 256° (decomp.). Anal. Found: C 66.43, H 6.44, N 12.58. Calc. for C₁₂H₁₄O₂N₂: C 66.04, H 6.42, N 12.84) and (IVa) (yield 69.7%; m.p. 252–254° (decomp.). Anal. Found: C 62.82, H 6.52, N 10.95. Calc. for C₁₃H₁₆O₃N₂: C 62.90, H 6.45, N 11.28) and subsequent decarboxylation effected by boiling with 10% hydrochloric acid yielded the desired α -methyltryptamine⁸ (V) (yield 69.1%; m.p. 98–99°; hydrochloride, m.p. 203–204°; picrate, m.p. 220–221°) and 5-methoxy- α -methyltryptamine⁹ (Va) (yield 68.1%; m.p. 100–101°; hydrochloride, m.p. 210°; picrate, m.p. 197°).

The deamination of these compounds by rat brain monoamine oxidase *in vitro* and their action on enzyme activity in mice *in vivo* have been studied.

Brain homogenates have been prepared in 0.15M phosphate buffer (pH 7.23) centrifugated and supernatant layer was incubated with substrate for 1 h at 37°.

The deamination was compared with that of tryptamine. In the *in vivo* experiments in mice the drugs were injected subcutaneously (10 and 50 mg/kg) 20 min before sacrificing. For comparison tryptamine was taken as substrate.

As a measure of deamination nitrogen was determined by Conway's method photoelectrocolorimetrically.

The results obtained are listed in the Table.

α -Methyltryptamine and its 5-methoxy derivative are not deaminated by rat brain monoamine oxidase (the first column of figures in the Table). These data are in agreement with those received by other investigators².

In vivo α -methyltryptamine did not inhibit the activity of monoamine oxidase of mice brain. It is interesting, on

Compound	Amount of N ₂ in γ^a	Amount of N ₂ in γ^b	
		10 mg/kg	50 mg/kg
Tryptamine	1.8 $\pm$ 0.02		
α -Methyltryptamine V	1.1 $\pm$ 0.035	2.0 ^d	2.2 ^d
5-Methoxytryptamine	1.93 $\pm$ 0.035		
α -Methyl-5-methoxytryptamine Va	1.07 $\pm$ 0.09	2.75 $\pm$ 0.05 ^c	2.9 ^c
0.05 ml distilled water	1.1 $\pm$ 0.2		
Saline 0.1 ml/10 g		2.2 $\pm$ 0.1 ^c	

^a Mean value of 3 experiments. ^b Drugs were injected in doses of 10 and 50 mg/kg 20 min before sacrificing. 5 mice for each experiment.

^c 2 experiments. ^d 1 experiment.

the other hand, that the brain homogenates of mice receiving 5-methoxy- α -methyltryptamine exceed the deaminating activity of the control groups (the second column of figures in the Table). Whether this effect is due to enzyme activation requires further investigation.

Résumé. L' α -méthyltryptamine et le 5-méthoxy dérivé ont été synthétisés en utilisant une variante de la méthode d'ABRAMOVITCH et SHAPIRO.

Des expériences *in vitro* ont montré que ces deux amines ne subissent pas de désamination par la monoaminoxidase du cerveau des rats blancs. La 5-méthoxy- α -methyltryptamine injectée aux souris blanches en dose de 10 mg/kg semble accroître l'activité de la monoaminoxidase du cerveau.

A. G. TERZIAN, R. R. SAFRASBEKIAN,
R. S. SUKASIAN, and G. T. TATEVOSIAN

Institute of Fine Organic Chemistry, Armenian Academy of Sciences, Yerevan (USSR), June 5, 1961.

⁷ W. H. TALLENT, V. L. STROMBERG, and E. C. HORNING, J. Amer. chem. Soc. 77, 6361 (1955).

⁸ A. S. F. ASH and W. R. WRAGG, J. chem. Soc. 1958, 3887.

⁹ S. PIETRA and G. TACCONI, Farmaco (Pavia), Ed. sci. 13, 893 (1958).