

SUMMARY.

The hydrazides of both optical isomers of amino acids and isolysergic acid were tested for effects on amine oxidases. There was little action on monoamine oxidase (MO). However, some of the amino acid hydrazides, such as L-leucylhydrazide, turned out to be very effective inhibitors of diamine oxidase (DO). In every instance there was a significant difference between the action of the two antipodes. In seven pairs of antipodal amino acid derivatives, the L-form was much more effective than the D-form. Some conclusions about the optical configuration of the reactive site of DO have been drawn. The possible relationship between the low efficiency of the D-amino acid isomers as inhibitors and their low toxicity, as reported in the literature, has been discussed.

Department of Biochemistry, Northwestern
University Medical School, Chicago, Ill.

33. Zur Kenntnis des 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolins

von P. R. Brook und P. Karrer.

(29. XII. 56.)

Eine als 1,2-Dihydro-2-methyl-1-phenyl-isochinolin bezeichnete Verbindung wurde zuerst von *Freund & Bode*¹⁾ durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Isochinolin-jodmethylat und später von *Schmid & Karrer*²⁾ durch Reduktion von 1-Phenyl-isochinolin-jodmethylat mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Da das nach letzterer Methode gewonnene Präparat durch Säuren verhältnismässig rasch irreversibel verändert wird und bei der Herstellung des 1,2-Dihydro-2-methyl-1-phenyl-isochinolins nach *Freund & Bode* bei der Aufarbeitung Säure verwendet wurde, war es notwendig, festzustellen, ob das letztere Präparat mit dem durch LiAlH_4 -Reduktion erhaltenen trotzdem identisch ist. Wir haben daher die Substanz nach beiden genannten Verfahren nochmals hergestellt und die Präparate verglichen. Sie erwiesen sich sowohl nach Smp., Misch-Smp. und Spektrum, sowie ihren übrigen Eigenschaften identisch.

Ein Versuch, dieselbe Verbindung durch Reduktion von 1-Phenylisochinolin-jodmethylat mit Natriumdithionit zu gewinnen, ergab nur Spuren eines Dihydroderivates. Die Reduktion des quartären Salzes gelingt also hier mit LiAlH_4 besser als mit Natriumdithionit.

¹⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 1746 (1909)

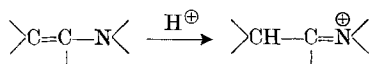
²⁾ Helv. **32**, 960 (1949).

Wir versuchten zunächst das für unsere Versuche notwendige 1-Phenylisochinolin durch Dehydrierung von 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinolin nach der Methode von *Pictet & Kay*³⁾ zu gewinnen, konnten jedoch die gewünschte Verbindung auf diesem Wege nicht erhalten. Daher wurde sie aus ω -Aminoacetophenon, dargestellt nach *Castro et al.*⁴⁾, bereitet. Man reduzierte dieses mit Palladiumkohle und Wasserstoff zum entsprechenden Carbinol, benzoyleierte dieses nach *Schotten-Baumann* zum Benzoylaminomethyl-phenyl-carbinol und führte diese Verbindung nach der Methode von *Whaley & Hartung*⁵⁾ in 1-Phenylisochinolin über.

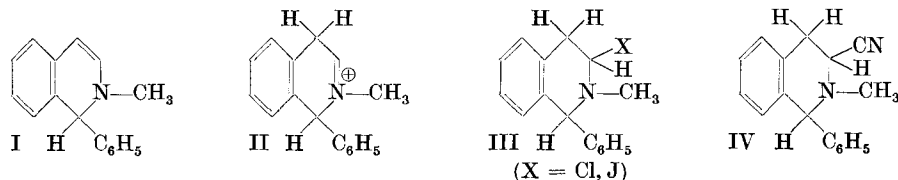
Es wurde früher darauf hingewiesen, dass 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydroisochinolin von Säuren schnell irreversibel verändert wird. Eine genauere Untersuchung dieses Verhaltens zeigte nun, dass hierzu nicht nur Säure, sondern ausserdem Sauerstoff (Luft) notwendig ist. Unter völligem Ausschluss von Sauerstoff kann die Verbindung auch nach längerer Zeit aus der Säure grossenteils unverändert zurückgewonnen werden. Dies erklärt warum die Substanz bei der Synthese von *Freund & Bode*¹⁾, in welcher sie mit Säure in Berührung kommt, erhalten wird, wenn auch in schlechter Ausbeute.

Bei Gegenwart von Sauerstoff ist die Dihydroverbindung in saurer Lösung jedoch sehr unbeständig. Ihr Spektrum verändert sich in Säure in Anwesenheit von Luft so schnell, dass es unter solchen Bedingungen nicht genau gemessen werden kann. Solche saure Lösungen färben sich in Kontakt mit Luft oder Sauerstoff allmählich tief purpurrot, später schlägt die Farbe nach braun um. Es gelang bisher nicht, aus solchen oxydierten Lösungen einheitliche Abbauprodukte zu isolieren.

Vinylamine liegen bekanntlich in saurer Lösung grossenteils als Immoniumsalze vor⁶⁾:



Es ist daher möglich, dass das 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydroisochinolin (I) in saurer Lösung teilweise in der Immoniumsalz-Form II vorhanden ist.



³⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 1973 (1909).

⁴⁾ J. organ. Chemistry **19**, 1444 (1954).

⁵⁾ J. organ. Chemistry **14**, 650 (1949).

⁶⁾ Vgl. z. B. *B. Witkop*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2873 (1956).

Wir haben versucht, das Chlorid und Jodid der Verbindung II zu isolieren, doch gelang es nicht, sie in analysenreinem Zustand darzustellen. Möglicherweise werden solche Salze teilweise in die nicht-ionogene Form III umgelagert. Dagegen war es möglich, mittels Blausäure aus I das nicht-ionogene Pseudocyanid IV in kristallisierter reiner Form herzustellen. Sein UV.-Spektrum stimmt mit demjenigen des 1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins praktisch überein (Fig. 1). Ob eine ganz schwache Absorption bei $340\text{ m}\mu$ darauf zurückzuführen ist, dass das Cyanid IV in Lösung in geringem Masse in die Komponenten (HCN und Dihydroderivat) zerfällt, kann noch nicht beantwortet werden.

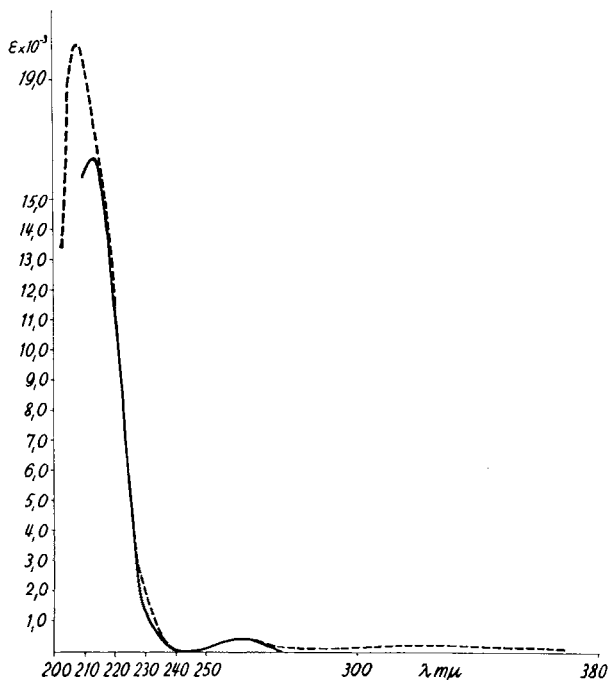


Fig. 1.

- 1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (1,324 mg in 50 ml Äthanol).
 - - - 1-Phenyl-2-methyl-3-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (in Äthanol).

1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin reduziert, wie schon früher beschrieben²), neutrale Silbernitratlösung in der Kälte stark und momentan; dagegen ist es, wie wir feststellten, gegen ammoniakalische Silbernitratlösung beständiger; diese wird nur beim Kochen wenig reduziert. Möglicherweise ist dieser Unterschied darauf zurückzuführen, dass die Form II der Verbindung stark reduzierend wirkt und I gegen Oxydation beständiger ist.

1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin wird in saurer Lösung durch Natriumborhydrid schnell zum 1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin reduziert. Ob sich dieser Reduktionsvorgang an der Form I oder Form II des Dihydroderivates abspielt, ist ungewiss, denn auch in alkalischem Medium (mittels Natrium und Alkohol) ist die Reduktion des Dihydro- zum Tetrahydroderivat *Freund & Bode*¹⁾ gelungen.

Dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Einwirkung von HCl auf 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin unter Sauerstoff-Ausschluss. 1. 339 mg 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydroisochinolin wurden in 10 ml Äthanol gelöst. Durch Zusatz von Salzsäure wurde die Lösung auf pH = 2 gebracht und über Nacht unter Stickstoff aufbewahrt. Hierauf hat man das Äthanol im Vakuum eingedampft, den Rückstand mit 8 ml Wasser, denen 1 Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt worden war, aufgenommen und ausgeäthert. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen ein hell-bräunliches Öl, das in einer Kugelhöhre unter 0,15 mm Druck bei 110–120° Luftbadtemperatur destillierte. Es ergab dieselbe Analyse wie das Ausgangsmaterial (1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin) und stimmte mit diesem auch im UV.-Spektrum praktisch überein.

$C_{16}H_{15}N$ (221,28) Ber. C 86,83 H 6,83% Gef. C 86,70% H 7,30%

Aus der mit $NaHCO_3$ alkalisch gemachten wässrigen Lösung liess sich mit Äther ein braunes Öl extrahieren, das, wie das vorherbeschriebene destillierte Öl, neutrale Silbernitratlösung schon in der Kälte stark reduzierte, dagegen ammoniakalische Silbernitratlösung nur in der Hitze, und auch dann schwächer.

2. Zu einer Lösung von 124 mg 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin in 3 ml Äthanol wurden unter sauerstofffreiem Stickstoff 2 ml konz. Salzsäure gegeben und die Mischung 3 Tage in zugeschmolzener, sauerstofffreier Glasröhre aufbewahrt. Die Lösung nahm hierbei nur eine ganz leicht rötliche Farbe an, während sich gleiche Lösungen in Kontakt mit Luft tief rot färbten. Hierauf kühlte man sie auf –70° ab, machte sie durch Zusatz von konz. alkoholischem Ammoniak alkalisch, filtrierte das ausgeschiedene NH_4Cl ab, wusch es mit Äther aus, brachte die vereinigten Filtrate im Vakuum zur Trockene und extrahierte den Rückstand mit Äther. Das nach dem Verdampfen des Äthers zurückgebliebene Öl wurde unter 0,1 mm Druck destilliert, wobei sich folgende Fraktionen ergaben: Luftbadtemp. 105–110° 9 mg; Luftbadtemp. 110–125° 45 mg; Rückstand 31 mg.

Alle Fraktionen reduzierten neutrale $AgNO_3$ -Lösung stark und das UV.-Spektrum der zweiten stimmt mit demjenigen des Ausgangsmaterials weitgehend überein.

Einwirkung von HCl und Sauerstoff auf 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin. 120 mg des Dihydroderivates wurden in äthylalkoholischer Lösung, die durch Salzsäure auf pH = 1 gebracht worden war, 8 Std. einem Sauerstoffstrom ausgesetzt. Dann blieb die Lösung 2 Tage in Berührung mit Luft stehen. Sie nahm nach kurzer Zeit tief violette Farbe an, die sich aber nach einigen Std. aufhellte und schliesslich in hellbraun überging. Nach dem Verdampfen des Äthanol wurde der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, das pH durch Salzsäurezusatz auf 1 gebracht und die Flüssigkeit ausgeäthert. Der Ätherextrakt enthielt eine mengenmässig geringe, nichtbasische Fraktion, die man durch Chromatographieren an einer Aluminiumoxydsäule (das Aluminiumoxyd war durch 10% H_2O geschwächt) aus Chloroformlösung zu reinigen versuchte. Eine gelbe Zone im Chromatogramm liess sich aus einer Mischung von Chloroform-Ligroin kristallisieren. Die Menge (ca. 1 mg) war zu weiteren Untersuchungen nicht ausreichend.

Aus der sauren Wasserschicht liess sich nach dem Alkalisieren mit NH_4OH mittels Äther eine kleine basische Fraktion ausziehen. Die meiste Substanz blieb indessen im Wasser gelöst und wurde durch Pikrinsäure als Pikrat gefällt. Es gelang indessen nicht, dieses Pikrat oder das aus ihm dargestellte Jodid zu kristallisieren. Letzteres verhielt sich papierchromatographisch verschieden von 1-Phenylisochinolin-jodmethylat und von Isochinolin-jodmethylat.

Die kombinierte Einwirkung von Säure und Sauerstoff baut demnach 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin zu verschiedenen Produkten ab, deren Natur bisher nicht aufgeklärt wurde.

Pseudocyanid-Verbindung aus 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin. Zur Lösung von 163 mg 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin in 1 ml Äthanol, enthaltend 0,25 ml konz. Salzsäure, wurde nach der Verdünnung mit 5 ml Wasser ein Überschuss von KCN in 1 ml Wasser gefügt. Hierauf haben wir die trübe Flüssigkeit mittels Salzsäure auf pH 1—2 gebracht, worauf beim Stehen das Pseudocyanid-Derivat auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol schmolz es bei 124—125,5°. Ausbeute 167 mg.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$	Ber. C 82,21	H 6,49	N 11,30%
(248,3)	Gef. „ 82,39	„ 6,77	„ 10,18%

Aus der Lösung der Verbindung fällt Silbernitrat innerhalb einiger Sekunden eine Mischung von AgCN und Silber.

Das UV.-Spektrum der Verbindung stimmt mit jenem des 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolins weitgehend überein.

Reduktion von 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin durch Natriumborhydrid. Zur Lösung von 123 mg des Dihydro-isochinolin-Derivates in 2 ml Äthanol und 5 ml n. Salzsäure gab man allmählich 175 mg Natriumborhydrid, gelöst in 2 ml Wasser. Unter Gasentwicklung wurde die ursprünglich schwach violette Lösung farblos. Man fügte etwas wässrige Ammoniumhydroxydlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu, worauf allmählich 1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin auskristallisierte. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol bei 72°. Ausbeute 81 mg.

Zusammenfassung.

Die aus Isochinolin-jodmethylat und Phenylmagnesiumbromid einerseits und aus 1-Phenylisochinolin-jodmethylat mittels LiAlH_4 andererseits dargestellten Präparate von 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin sind identisch. Die Verbindung wird in saurer Lösung bei Gegenwart von Sauerstoff schnell verändert, erwies sich aber bei Abwesenheit von Sauerstoff in saurem Medium bedeutend beständiger. Durch Einwirkung von HCN auf 1-Phenyl-2-methyl-1,2-dihydro-isochinolin in saurer Lösung entsteht das Pseudocyanid 1-Phenyl-2-methyl-3-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.