

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 569–578 (1978)

Byung Zun Ahn, Ulrike Degen, Charoon Lienjayetz, Peter Pachaly und Felix Zymalkowski

Inhaltsstoffe von *Cassia siamea*¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 20. Juli 1977)

Blüten und Blätter von *Cassia siamea* enthalten Anhydrobarakol-Hydrochlorid (**1**) und das verwandte 5-Acetyl-7-hydroxy-2-methylchromon (**4**). Als neue stickstoffhaltige Substanz wurde aus Samen und Blättern Siamin isoliert und seine Struktur als 3-Methyl-6,8-dihydroxy-isoquinolin-(1) (**16**) durch Synthese bewiesen.

Constituents of *Cassia Siamea*

Flowers and Leaves of *Cassia siamea* contain anhydrobarakol hydrochloride (**1**) and the related 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone (**4**). As a new nitrogen-containing substance siamine has been isolated from seeds and leaves. It has been identified as 3-methyl-6,8-dihydroxyisoquinol-1-one (**16**) by means of an independent synthesis.

Nach einer privaten Mitteilung aus Bangkok⁺ sollen die Blüten von *Cassia siamea* Alkaloide enthalten. Das erste sei isoliert und als Hydrochlorid pharmakologisch getestet worden. Man habe dabei dieselben sedativen Effekte beobachtet, deretwegen Aufgüsse aus den Blüten – seltener aus den Blättern – medizinisch umfangreiche Anwendung fanden. Die Strukturaufklärung dieses Alkaloids und die Isolierung weiterer Pflanzenbasen aus *Cassia siamea* war für uns deshalb besonders verlockend, weil Dr. *Lienjayetz*⁺⁺, durch ihre Vorarbeit in Bangkok mit der Droge gut vertraut, sich an diesen Untersuchungen beteiligen und ausreichende Mengen selbst gesammelten Materials zur Verfügung stellen konnte, dessen Provenienz damit zweifelsfrei feststand. Überraschenderweise ergab sich sehr bald, daß unsere Blüten von *Cassia siamea* keine Verbindung enthielten, die irgendwelche Ähnlichkeit mit einem Alkaloid gezeigt hätte (die in Thailand isolierte Pflanzenbase war Dragendorff-positiv). Aus welchen Gründen es Dr. *Lienjayetz* in unserem Laboratorium nicht gelang, die in

1 B. Z. Ahn und F. Zymalkowski, *Tetrahedron Lett.* 11, 821 (1976).

+ Prof. *Ketusinh* und Frau Dr. *Lienjayetz*, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

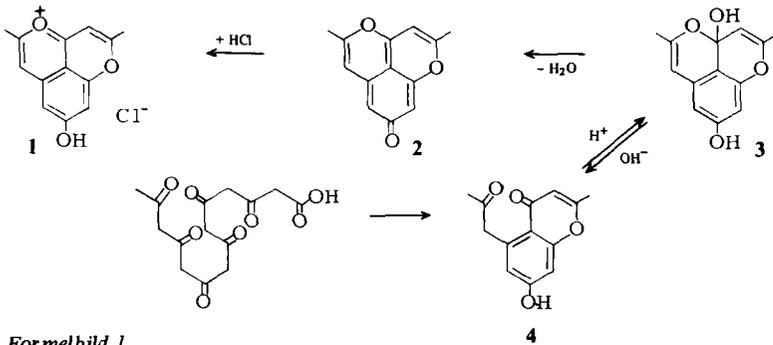
++ Für die Finanzierung dieser Mitarbeiterin danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Bangkok durchgeführte Isolierung zu reproduzieren, haben wir bisher nicht ermitteln können.

Statt dessen fanden wir in den Blättern mehrere Substanzen, die bei einer ganzen Reihe von Alkaloid-Testen, speziell solchen auf Indol-Derivate, positiv reagierten. Durch systematische Anreicherung und Fraktionierung unter schonenden Bedingungen wurden erhalten:

1. Eine oxidationsempfindliche Pflanzenbase 2, Dragendorff-positiv, stabilisiert als gelbes Hydrochlorid 1 vom Schmp. 205–210° (Zers.).
2. Eine weißkristalline, nicht basische Substanz 4 vom Schmp. 218–220°, die nach van Urk, Dragendorff usw. ebenfalls positiv reagiert.

Durch Molekularspektroskopie ließ sich 1 als das Hydrochlorid des Anhydrobarakols (2) identifizieren, 4 als das verwandte 5-Acetyl-7-hydroxy-2-methylchromon. 1 und 4 lassen sich über die Zwischenstufe des Barakols (3) durch Säure- bzw. Basenwirkung ineinander umwandeln^{2,3,4}. Biogenetisch sind die Verbindungen 1 bis 4 offensichtlich aus sieben Einheiten aufgebaute Polyacetate, die durch Säure- oder Baseneinfluß ineinander übergehen.



Formelbild 1

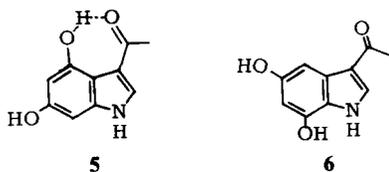
Erst die Aufarbeitung der Samen führte zu einer stickstoffhaltigen Substanz, die bei den erwähnten Indol-Testen ebenfalls positiv reagierte und die später ebenfalls in den Blättern nachgewiesen wurde. Massenspektrum und Elementaranalyse ergaben die Summenformel C₁₀H₉NO₃. Spektroskopisch ließen sich zwei phenolische Gruppen in meta-Stellung, eine NH-Gruppe (Indol?), eine Carbonyl- und eine CH₃-Gruppe

2 A. Hassanali, T. J. King und S. C. Wallwork, Chem. Comm. 1969, 678.

3 B. W. Bycroft, A. Hassanali-Walji, A. W. Johnson und T. J. King, J. Chem. Soc. (C) 1970, 1686.

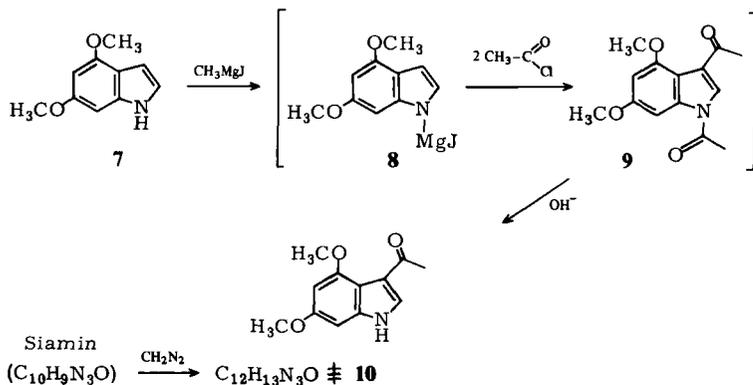
4 S. Arora, H. Deymann, R. D. Tiwari und E. Winterfeldt, Tetrahedron 27, 981 (1971).

nachweisen; nach Massen- und NMR-Spektrum schienen letztere als Acetylgruppe am C-3 des Indols vorzuliegen. Damit kämen für unsere Verbindung die Strukturen 5 oder 6 in Frage:



Formelbild 2

Die starke Chelatisierung der Carbonylgruppe sprach dabei mehr für Verbindung 5. Erschüttert wurde dieses Postulat, sobald ausreichende Mengen für chemische Tests zur Verfügung standen. Es gelangen weder Umsetzungen mit Carbonylreagenzien noch Reduktionen mit komplexen Hydriden, deren Erfolg man im NMR-Spektrum an einer Aufspaltung des Signals der C-Methylgruppe leicht erkannt hätte. Zur Klärung dieser Widersprüche wurde unsere Substanz $C_{10}H_9NO_3$ mit Diazomethan dimethyliert und der laut Spektren vermutete Dimethyläther in einer eindeutigen Synthese hergestellt: 4,6-Dimethoxyindol⁵⁾ (7) wurde über die nicht isolierten Zwischenstufen 8 und 9 zu 3-Acetyl-4,6-dimethoxy-indol (10)⁺⁺⁺ umgesetzt. 10 war nicht identisch mit dem durch Diazomethanbehandlung erhaltenen Dimethylierungsprodukt unserer Verbindung $C_{10}H_9NO_3$; auch die Spektren beider Verbindungen zeigten geringfügige Unterschiede.

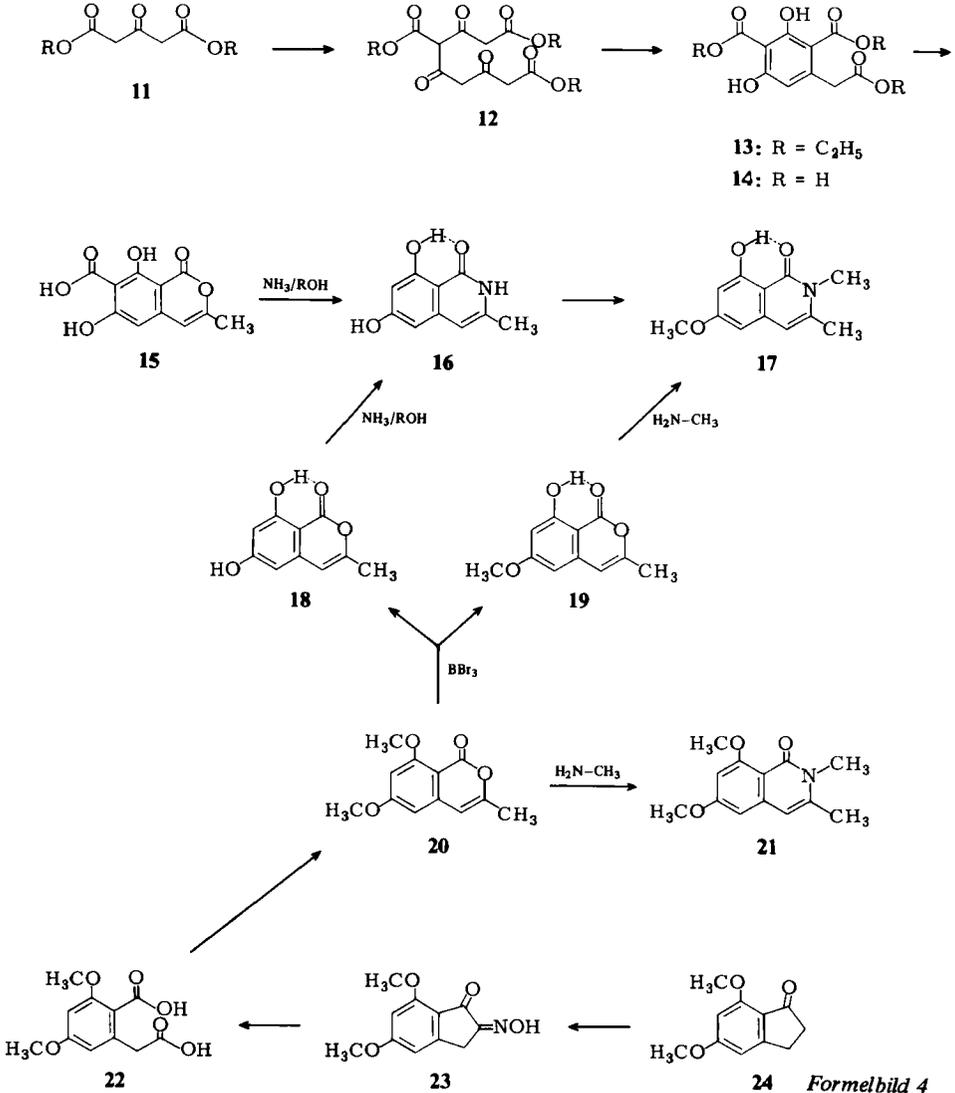


Formelbild 3

5 V. H. Brown, W. A. Skinner und J. I. DeGraw, *J. Heterocycl. Chem.* 1969, 539.

+++ Es wurden keine Versuche zur Optimierung der Ausbeuten unternommen.

Da die eindeutig nachweisbare CO-Gruppe unseres Naturstoffes keine Carbonylreaktionen einging, konnte sie Teil einer Säureamidgruppierung sein (nicht Acetyl, wie die Spektren zunächst vermuten ließen). Eingedenk der Tatsache, daß die stickstofffreien Inhaltsstoffe von *Cassia siamea* (Barakol etc., Formelbild 1) biogenetisch offensichtlich über ein Polyacetat entstehen, suchten wir nun nach einer Struktur,



für die das auch zutreffen konnte. Bei einer Summenformel $C_{10}H_9NO_3$ mußten fünf Acetatreste ausreichen, außerdem mußte es sich um ein Säureamid handeln. Beide Bedingungen erfüllt Verbindung **16**, die im übrigen auch mit allen spektroskopischen Befunden im Einklang steht. Wir überprüften diese neue Hypothese durch eine Vollsynthese, die große Ähnlichkeit mit der vermuteten Biogenese hat (Formelbild 4). Durch Claisen Kondensation vom Acetondicarbonsäureester **11** erhielten wir über den nicht isolierten Trioxocarbon säureester **12** durch Erhitzen das Homophthalsäurederivat **13**⁶⁾, das zu **14** verseift wurde.

Intensive Einwirkung von überschüssigem Acetanhydrid auf **14** führte in einer zwar komplexen, aber methodisch abgesicherten⁷⁾ Reaktion zur Isocumarincarbon säure **15**, welche durch Behandlung mit Ammoniak unter Decarboxylierung in Verbindung **16** überging. **16** ist nun tatsächlich mit unserem Naturstoff Siamin identisch und läßt sich mit Diazomethan in dasselbe Dimethylierungsprodukt **17** umwandeln, das auch in gleicher Weise aus dem Naturstoff entsteht.

Interessanterweise handelt es sich bei **17** um ein O,N-Dimethylderivat von **16**, weil die phenolische Gruppe in 4-Stellung durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert ist. Entsprechend stabil sind Aluminiumkomplexe von **16** und **17**.

Da für die Überprüfung der biologischen Wirkung des Siamins (**16**) dieses weder durch Isolierung aus den Samen von *Cassia siamea* noch mit obiger Synthese (wegen der relativ unergiebigsten Stufe **13** zu **14**) in ausreichender Menge zugänglich ist, haben wir einen 2. Syntheseweg für das Siamin ausgearbeitet, der vom 5,7-Dimethoxyindanon (**24**) über das Oximino-Derivat **23** zur 3,5-Dimethoxy-homophthalsäure **22** analog einer von Matsui et al.⁸⁾ beschriebenen Reaktionsfolge führt. **22** ließ sich glatt mit Acetanhydrid in das 6,8-Dimethoxy-isocumarin **20** überführen. Ätherspaltung mit BBr_3 liefert je nach Reaktionsbedingungen aus **20** das Dihydroxy-isocumarin **18** oder den Monomethyläther **19**. Umsetzung mit Ammoniak ergibt aus **18** das gewünschte Siamin **16**, während **19** durch analoge Reaktion mit Methylamin in das Dimethylsiamin **17** umgewandelt wird. Das Permethylierungsprodukt des Siamins (**21**) erhält man in gleicher Weise ausgehend vom Dimethoxyisocumarin **20**.

Wir haben schon in einer Kurzmitteilung¹⁾ darauf hingewiesen, daß bisher nur drei Isochinolon-derivate aus der Natur bekannt waren (N-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolon (**25**), Doryamin (**26**) und Thalactamin (**27**). Alle drei gelten als Oxidationsprodukte biogenetischer Vorstufen von 1-Benzyl-isochinolin-Alkaloiden^{9,10)}, in deren

6 H. Cornelius und H. v. Pechmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 1446 (1886).

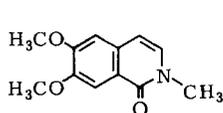
7 J. Y. Lin, Sh. Yoshida und N. Takahashi, Agric. Biol. Chem. 36, 506 (1972).

8 M. Matsui, K. Mori und S. Arasaki, Agric. Biol. Chem. 28, 896 (1964).

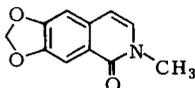
9 M. P. Cava, K. Bessho, B. Douglas, S. Markley und J. A. Weißbach, Tetrahedron Lett. 1966, 4279.

10 S. A. Garbo, J. L. Beal, R. H. Schlessinger, M. P. Cava und O. H. Svoboda, Lloydia 28, 237 (1965).

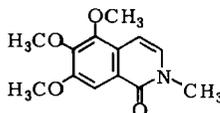
Gesellschaft sie meist angetroffen werden. Sie sind im Gegensatz zu Siamin O,N-peralkyliert. Obwohl sie nicht basisch sind, rechnet man sie zu den Alkaloiden.



25



26



27

Formelbild 5

Weil die Vermutung nahe liegt, daß es sich bei den „Alkaloiden“ aus Cassiablüten und -blättern in Wirklichkeit um Chromon-Verbindungen der Barakol-Gruppe handelt, haben wir zunächst Anhydrobarakol-hydrochlorid 1 auf sedative Wirkung testen lassen. Bei nicht unerheblicher Toxizität zeigte sich eine sehr kurze Exzitationsphase, anschließend waren keinerlei sedierende Effekte festzustellen. Es ist beabsichtigt, ebenso die biologische Wirkung des Siamins zu testen. Zur Zeit ist nach wie vor unklar, welcher Inhaltsstoff von *Cassia siamea* unsere Untersuchungen ausgelöst hat.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit durch Personalmittel, dem Fonds der Chemie für Sachbeihilfen und Prof. Dr. *Domenjoz* für die Durchführung der pharmakologischen Tests.

Experimenteller Teil

Schmp.: (unkorr.): Schmelzpunktmikroskop nach Opfer-Schaum. Analysen: Dr. F. u. E. Pascher, Bonn, und A. Bernhardt, Elbach. IR: Beckman IR 33, NMR: Varian A 60 A, MS: AEI MS 9.

1.) Isolierung der Inhaltsstoffe:

a) Anhydrobarakol-HCl (1)

1 kg getrocknete Blätter von *Cassia siamea* werden zerkleinert und im Perforator mit Petroläther (40/60) entfettet. Anschließend wird mit 80proz. Methanol perkoliert, bis das Perkolat nicht mehr mit Dragendorff's Reagenz positiv reagiert (ca. 50 l Methanol). Der Methanolextrakt wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, in 1 l Methanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat auf ca. 200 ml eingeeengt. Nach Zugabe von 2 l Aceton wird die entstandene Fällung abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Trockenrückstand wird erneut in 150 ml Methanol gelöst mit 2 l CHCl_3 versetzt. Die hierbei auftretende Fällung wird abfiltriert, das Filtrat auf 300 ml eingeeengt und 5 x mit 200 ml N HCl ausgeschüttelt. Die salzsauren vereinigten Phasen werden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mit insgesamt 1,5 l CHCl_3 ausgeschüttelt. Diese CHCl_3 -Phase wird mit 20 ml N HCl versetzt, i. Vak. eingedampft und der erhaltene Trockenrückstand S.C. (Polyamid Woelm, 80 x 2 cm) mit Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Die Dragendorff-positiven Fraktionen werden gesammelt, eingeeengt und aus HCl-gesättigtem Alkohol umkristallisiert.

Ausb. 795 mg; Schmp.: 205–210°; Lit. ³⁾ 205–207°.

$C_{13}H_{11}O_3Cl \cdot H_2O$ (268.7) Ber.: C 58.10 H 4.78 O 23.81; Gef.: C 57.81 H 4.83 O 23.77

IR und NMR stimmen mit den Angaben bei ³⁾ überein. NMR (D_2O), δ (ppm) = 7,01 (H-3 und H-5), 6.83 (H-2 und H-4) 2.70 (3H) und 2.46 (3H).

b) *5-Acetyl-7-hydroxy-2-methylchromon* (4)

100 g Blätter von *Cassia s.* werden analog 1a) entfettet und mit ca. 15 l Methanol perkoliert. Der erhaltene Extrakt wird i. Vak. zur Trockne gebracht, in 200 ml H_2O aufgenommen, das Filtrat mit Ammoniak auf pH 8 gestellt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Der Rückstand der $CHCl_3$ -Phase wird in einer Mischung von Benzol/Aceton (9 : 1) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird anschließend in 3 ml-Portionen s. c. (Kieselgel, Merck, 30 x 1 cm) aufgetrennt. Die Fraktion, die sich mit Salkowski-Reagens gelb und mit van Urk-Reagens violett färbt, wird nochmals auf gleiche Weise s. c. gereinigt und aus Methanol kristallin erhalten.

Ausb. ca. 26 mg; Schmp.: 220°, Lit. ⁴⁾ 210°.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,2) Ber.: C 67.23 H 5.20; Gef.: C 66.69 H 5.23.

NMR ($DMSO-d_6$), δ (ppm) = 2.27 (CH_3 an C-2), 5.93 (H-3), 6.68 (H-6, d, J 2.5), 6.55 (H-8, d, J 2.5), 4.10 (2H-9), 2.18 (Acetyl).

c) *Isolierung des Siamin (16) aus den Samen*

256 g Samen von *Cassia siamea* werden im Multi-Mix zerkleinert und in einer Soxhlet-Apparatur 36 Std. mit 2 l Äther extrahiert. Der Äther wird abgedampft, der Trockenrückstand in 1 l Petroläther suspendiert und über Nacht stehen gelassen. Die Petrolätherphase wird dekantiert, der Rückstand in einer Mischung Benzol/Methanol (8 : 2) aufgenommen, filtriert und das Filtrat s. c. (Kieselgel Woelm, 0.063–0.2, 30 x 5 cm) mit Benzol/MeOH (8 : 2) als Elutionsmittel gereinigt. Dabei wurden eine van-Urk-positive (rotviolett) Fraktion A und eine Dragendorff-positive Fraktion B erhalten. A wird nochmals über eine Kieselgel-Säule (Woelm, 40 x 2 cm) mit Benzol/Aceton (7 : 3) gereinigt und schließlich aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 28 mg Siamin (16), Schmp.: 268°, $C_{10}H_9O_3N$ (191,2) Ber.: C 62.82 H 4.74 O 25.10

N 7.32; Gef.: C 62.45 H 4.61 O 24.91 N 7.46.

NMR: vgl. ¹⁾.

Fraktion B wird nochmals s.c. (Kieselgel Woelm, 40 x 2 cm) mit Benzol/Methanol (8 : 2) gereinigt und aus HCl-gesättigtem Äthanol umkristallisiert. Ausb. 23 mg Anhydrobarakol-HCl (1), Schmp.: 205–210°.

d) *Isolierung des Siamin (16) aus den Blättern*

500 g getrocknete und zerkleinerte Blätter von *Cassia siamea* werden zunächst mit Petroläther durch Perforation entfettet und anschließend mit Äther perforiert. Der Rückstand aus der Ätherphase (12.8g) wird in 30 ml eines Benzol-Methanol-Gemisches (9 : 1) aufgenommen, filtriert und das Filtrat s. c. über Kieselgel Woelm (80 x 2 cm) mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch aufgetrennt.

Die Fraktionen, die sich sowohl mit Eisen(III)-chlorid blaugrünlich als auch mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd rotviolett färben, werden gesammelt und erneut s. c. (30 x 1 cm) mit Benzol/Aceton (8 : 2) als Elutionsmittel getrennt. Die Fraktionen mit gleicher Farbreaktion wie Siamin werden eingeengt und aus Methanol umkristallisiert (30 mg).

Schmp.: 264–267°. IR und NMR der Substanz sind identisch mit denen des Siamins aus den Samen.

2.) *3-Acetyl-4,6-dimethoxy-indol* (10)

100 mg (0.56 mmol) 4,6-Dimethoxy-indol (7) ⁵⁾ werden in einem Gemisch von 8 ml Äther und 12 ml Benzol gelöst, mit Grignard-Reagens (0.12 g Mg + 1 g CH_3J) versetzt und 1 Std. unter

Rückfluß erhitzt. Danach wird auf +5° abgekühlt und 0,5 g Acetylchlorid zugetropft, das Gemisch 3 Std. bei Raumtemp. gerührt, mit 20 g Eis versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die salzsaure, wäßrige Phase zweimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt.

Der Rückstand der vereinten organischen Phasen wird in 20 ml Äthanol gelöst, mit 5 ml N NaOH versetzt, 2 Std. gerührt, anschließend mit verd. HCl neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt: Der Rückstand aus dieser Ätherphase wird s. c. über Kieselgel Woelm (30 x 1 cm) mit Benzol/Methanol (9 : 1) gereinigt, die van-Urk-positive Fraktion gesammelt und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. ⁺⁺⁺ 37 mg (30 % d. Th.) **10**, Schmp. 53° (sehr hygroskopisch), im UV 254 nm hellblaue Fluoreszenz, C₁₂H₁₃NO₃ (219,3) Ber.: C 65.80 H 5.97 N 6.39; Gef.: C 65.35 H 6.00 N 6.38.

IR (KBr): 1613 cm⁻¹ (C=O), 3190 cm⁻¹ (N-H), NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 11.30 (N-H, breites S), 7.71 (H-2, d, J 3), 6.56 (H-5, d J 2.5), 6.28 (H-7, d, J 2.5), 3.86 u. 3.75 (O-CH₃), 2.55



3.) 2,4-Dicarboxy-3,5-dihydroxy-phenyl-essigsäure-mono-Kalium-Salz (**14**)

Zu einer Lösung von 7 g Kaliumhydroxid in 5 ml H₂O werden unter kräftigem Rühren und Erhitzen auf 110° 2 g (6.3 mmol) **13**⁹⁾ zugefügt und ca. 1.5 Min. bei 110° belassen. Anschließend versetzt man mit 30 ml Eiswasser, bringt mit 18 proz. Salzsäure auf pH 1 und läßt zum Auskristallisieren 48 Std. im Kühlschrank stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Methanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Man erhält 620 mg (42 % d. Th.) **13** als Mono-Kaliumsalz. Schmp.: 198°, KC₁₀H₇O₈ (294,27) Ber.: C 40.75 H 2.39 K 13.28; Gef.: C 40.64 H 2.57 K 12.68. NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) = 3.86 (2 H), 6.06 (1H), 9.30 (4H).

4.) 7-Carboxy-6,8-dihydroxy-3-methyl-isocumarin (**15**)

1,0 g (3.9 mmol) 2,4-Dicarboxy-3,5-dihydroxy-phenylessigsäure-mono-Kaliumsalz (**14**) werden mit 50 ml Acetanhydrid 2 Std. auf 140° erhitzt, der Überschuß an Acetanhydrid i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 350 ml H₂O aufgenommen und mit Äthylacetat erschöpfend ca. 72 Std. perforiert, bis in der wäßrigen Phase d. c. auf Cellulose-Platten Eisen(III)-positive Substanz nicht mehr nachweisbar ist. Der Rückstand der Äthylacetat-phase (ca. 720 mg) wird s. c. über Sephadex LH 20 (80 x 2 cm) mit Methanol, anschließend noch einmal s. c. an einer gleichartigen Säule (30 x 1 cm) mit Aceton gereinigt. Man erhält als hellgelben Rückstand 185 mg (20 % d. Th.) **15**. Hellgelbe Nadeln, Schmp.: 232° (Methanol). C₁₁H₈O₆ (236,2) Ber.: C 55.93 H 3.41 Gef.: C 55.85 H 3.51.

UV (Methanol) λ_{max}: 340, 330, 301, 291, 271 (Schulter), 251 nm. IR (KBr) cm⁻¹: 1680, 1660, 1630 (C=O, C=C), 3070 (Phenol-OH) 3000–2600 (COOH)

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) = 7.80 (3 OH), 6.36 (H- 4), 6.23 (H-5) 2.20 (CH₃).

5.) Siamin (**16**) aus **15**

110 mg (0.46 mmol) **15** werden in 10 ml 27 proz. Ammoniak gelöst und im Autoklaven 5 Std. auf 100° erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der schwarzbraune Rückstand in 300 ml H₂O aufgenommen und 72 Std. mit Äther perforiert. Der Rückstand aus der Ätherphase wird s. c. über Sephadex LH 20 (80 x 20 cm) mit Methanol gereinigt, die im UV blau fluoreszierenden Fraktionen gesammelt, erneut über s. c. Sephadex LH 20 (30 x 1 cm) mit Aceton getrennt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 80 mg (91 % d. Th.) **16**, Schmp. 267–268°, identisch mit natürlichem Siamin. C₁₀H₉NO₃ (191,2) Ber.: C 62.82 H 4.74 N 7.33; Gef.: C 62.50 H 4.88 N 7.28.

6.) *N,O-Dimethyl-siamin* (17)

30 mg (0.15 mmol) **16** werden in 5 ml Aceton gelöst, mit 1,5 g K_2CO_3 und 0,75 ml Dimethylsulfat versetzt und das Gemisch 30 Min. unter Rückfluß erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft, mit 10 ml H_2O versetzt und der entstehende Niederschlag aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 11 mg (33 % d. Th.)⁺⁺⁺ **17**, Schmp. 145°.

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,2) Ber.: C 65.74 H 5.92 N 6.38; Gef.: C 65.58 H 5.92 N 6.42.

7.) *5,7-Dimethoxy-isonitroso-indanon* (23)

Zu einer Lösung von 11.9 g (62 mmol) 5,7-Dimethoxy-indanon in einem Gemisch aus 100 ml absol. Äther und 100 ml absol. Tetrahydrofuran werden 12.5 g (0,12 mol) Butylnitrit unter Rühren und gleichzeitigem Einleiten von HCl zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgefäß mit Eiswasser gekühlt und **23** als hellgelber Niederschlag abgetrennt. Die Mutterlauge wird eingeeengt und ergibt weiteres **23**. Beide Fraktionen werden vereinigt und mit Äther gewaschen. Man erhält insgesamt 10,0 g (84 % d. Th.) **23**, d. c. rein, das ohne weitere Reinigung weiter verwendet wird. Schmp.: 239–240° (Zers.) Lit.¹²⁾: 239–240°.

¹H-NMR (DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm) = 3.66 (s, CH_2), 3.87 (s, OCH_3) 3.90 (s, OCH_3) 6.53 (d, J 2, H arom.), 6.71 (d, J 2, H arom.), 12.3 (N-OH).

8.) *3,5-Dimethoxy-homophthalsäure* (22)

Zu einer Lösung von 14.9 g (67.8 mmol) **23** in 137 ml 10 proz. NaOH gibt man portionsweise unter Rühren bei 35–40° 17.3 g (91 mmol) p-Toluolsulfochlorid. Das Reaktionsgemisch läßt man 20 Min. bei dieser Temp. und erhitzt anschließend auf 100°, fügt 24.1 g NaOH zu und erhitzt weitere 5 Std. unter Rückfluß. Man entfärbt mit Aktivkohle, versetzt das Filtrat mit 64 ml konz. HCl und extrahiert mit Äthylacetat. Die Äthylacetatphasen werden mit konz. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 11.5 g (70.5 % d. Th.) **22**. Schmp.: 174–175° (Äthylacetat), Lit.¹²⁾: 174–176°.

¹H-NMR (DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm) = 3.81 (s, 2 OCH_3), 6.53 (d, J 2, H arom.) 6.60 (d, J 2, H arom.).

9.) *6,8-Dimethoxy-isocumarin* (20)

2,1 g (8,7 mmol) **22** werden in 100 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 9 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 20 ml Essigsäureanhydrid aufgenommen und mit 6,5 g (79 mmol) Natriumacetat und weitere 11 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das warme Reaktionsgemisch wird mit 36 ml H_2O versetzt, mit Aktivkohle entfärbt, das Filtrat mit H_2O verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand aus den Ätherphasen wird in Äthylacetat aufgenommen und abgenutscht. Man erhält 0,8 g (41.6 % d. Th.) d. c. reines **20**. Schmp. (139–140°) (Äthylacetat).

$C_{12}H_{12}O_4$ (220,1) Ber.: C 64.45 H 5.45; Gef.: C 64.88 H 5.34.

¹H-NMR (DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm) = 2.20 (s, CH_3), 3.92 (s, 2 OCH_3), 6.38 (m, 1H), 6.60 (m, 2 H arom.).

11 J. Mukherjee, J. N. Chatterjea und S. C. Sengupta, Indian J. Chem. 1974, 57.

12 R. Huisgen, G. Seidl und I. Wummer, Justus Liebigs Ann. Chem. 677, 21 (1964).

10.) *6,8-Dihydroxy-isocumarin (18)*

1 g (4,5 mmol) **20**, gelöst in 30 ml absol. CH_2Cl_2 , wird auf -10° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1,5 ml BBr_3 in 30 ml absol. CH_2Cl_2 versetzt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch 20 Std. bei Raumtemp. gerührt, in Eiswasser gegossen und mit Essigester ausgeschüttelt. Aus den getrockneten Essigesterphasen erhält man 0,75 g (86 % d. Th.) **18**, Schmp.: $239-240^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ (192,1) Ber.: C 62.50 H 4.16; Gef.: C 61.93 H 4.24.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ (ppm) = 2.25 (s, CH_3), 6.42–6.53 (2H arom.), 10.9–11.5 (2 OH).

11.) *8-Hydroxy-6-methoxy-isocumarin (19)*

500 mg (2.27 mmol) **20** werden in 20 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst, auf -60° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0,75 ml BBr_3 in 20 ml absol. CH_2Cl_2 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Std. bei -60° gehalten, anschließend auf Eiswasser gegossen und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Man erhält aus den Ätherphasen 300 mg (64 % d. Th.) **19**. Schmp.: $118-119^\circ$ (Methanol/ H_2O).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (206,1) Ber.: C 64.07 H 4.82; Gef.: C 63.98 H 5.02.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ (ppm) = 2.26 (s, CH_3), 3.89 (s, OCH_3), 6.54 (2H arom.), 11.00 (s, OH).

12.) *Siamin (16) aus 18*

500 mg (2.6 mmol) **18** werden in 50 ml gesättigter NH_3 -Lösung in Methanol 5 Std. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingedampft, in H_2O aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus den getrockneten Ätherphasen erhält man 320 mg (64 % d. Th.) **16**, identisch mit dem natürlichen Siamin. Schmp.: 250° (Zers.).

13.) *O,N-Dimethylsiamin (17) aus 19*

500 mg (2.28 mmol) **19** werden in 50 ml einer 10 proz. Lösung von Methylamin in Methanol gelöst und 5 Std. im Autoklaven auf 100° erhitzt und analog 12.) aufgearbeitet. Man erhält 320 mg (60 % d. Th.) **17**.

Schmp.: $144-145^\circ$ (Methanol/ H_2O), identisch mit dem Dimethylierungsprodukt des Siamins.

14.) *O,O,N-Trimethylsiamin (21)*

500 mg (2.27 mmol) **20** werden in 40 ml einer 10 proz. Lösung von Methylamin in Methanol gelöst und 5 Std. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Man erhält nach Aufarbeitung analog 12.) 300 mg (57 % d. Th.) **21**, Schmp.: 140° (Methanol/ H_2O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233.1) Ber.: C 66.95 H 6.43 N 6.00; Gef.: C 66.91 H 6.37 N 5.96.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ (ppm) = 2.32 (s, CH_3), 3.33 (s, N-CH_3), 3.85 u. 3.82 (s, 2 OCH_3), 6.44 (d, J 2, H arom.), 6.55 (d, J 2, H arom.).