

K. W. GOPINATH, T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI
und N. VISWANATHAN

Konstitution von Reticulin, einem neuen Alkaloid aus *Anona reticulata* Linn.

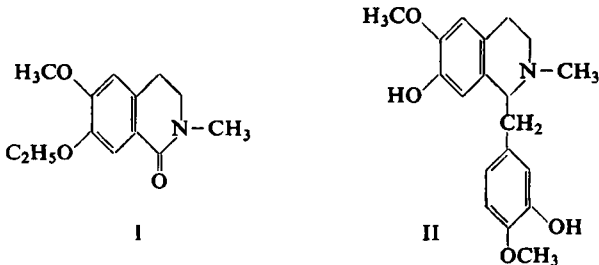
Aus dem Department of Chemistry, Presidency College, Madras-5, Indien
(Eingegangen am 28. Oktober 1958)

Aus *Anona reticulata* Linn. wurde ein neues Alkaloid, Reticulin, isoliert. Reticulin ist ein 2-Methyl-7-hydroxy-6-methoxy-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, wie durch oxydativen Abbau gezeigt werden konnte.

Aus der Rinde von *Anona reticulata* Linn. isolierte A. C. SANTOS¹⁾ das Alkaloid Anonain, das, wie G. BARGER und G. WEITNAUER²⁾ durch Abbau und Synthese beweisen konnten, die Struktur eines 5.6-Methylenedioxy-nor-aporphins besitzt. Wir konnten aus den Wurzelrinden von *Anona reticulata* Linn. neben Anonain drei weitere Basen isolieren. Einmal das phenolische Alkaloid Reticulin und weiterhin zwei nichtphenolische Substanzen, die durch Chromatographie getrennt und als kristalline Hydrochloride isoliert wurden. Aus Substanzmangel konnten an den zuletzt genannten Basen keine Abbauprobe durchgeführt werden.

Weder Reticulin noch eines seiner Derivate, mit Ausnahme des Perchlorats, wurden kristallisiert erhalten. Aus den Analysendaten des Perchlorats ergibt sich für Reticulin die Summenformel $C_{19}H_{23}NO_4$. Reticulin ist eine tertiäre Base und enthält zwei Methoxylgruppen. Methylierung mit Diazomethan führt zu einer Base mit gleichem Schmp. und gleicher spezif. Drehung wie *d*-Laudanosin. Da weiterhin durch Hofmann-Abbau des Reticulin-dimethyläthers dasselbe Methin wie aus *dl*-Laudanosin erhalten wird, ist jener mit *d*-Laudanosin identisch. Die Stellung der beiden phenolischen Hydroxyle im Reticulin konnte durch oxydativen Abbau aufgeklärt werden.

Kräftige Oxydation des Reticulin-diäthyläthers führt zu einem Gemisch aus 4-Methoxy-3-äthoxy-benzoesäure, 5-Methoxy-4-äthoxy-phthalsäure und *N*-Methyl-



¹⁾ Philippine J. Sci. 43, 561 [1930]; C. A. 25, 705 [1931].

²⁾ Helv. chim. Acta 22, 1036 [1939].

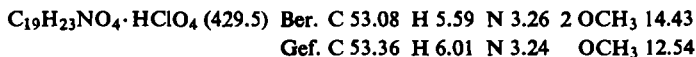
5-methoxy-4-äthoxy-phthalimid. Bei milder Oxydation bleibt der Abbau auf der Stufe des 2-Methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins (I) stehen. Damit ergibt sich für das Reticulin die Konstitution eines 2-Methyl-7-hydroxy-6-methoxy-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins (II).

Reticulin ist somit nach Coclanolin³⁾ das zweite Beispiel eines Alkaloids vom Laudanosin-Typus, das zwei phenolische Hydroxylgruppen enthält.

Wir danken dem COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH für die Unterstützung dieser Arbeit, der REGIERUNG VON INDIEN für eine National Research Fellowship (K. W. G.) und Herrn S. SELVAVINAYAKAM für die Durchführung der Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Extraktion von Anona reticulata und Isolierung der Alkaloide: 7 kg lufttrockene und gepulverte Wurzelrinde wurden nach Entfetten mit Petroläther (40–60°) mit 1% Essigsäure enthaltendem Äthanol in der Kälte versetzt. Nach mehreren Tagen wurde der Äthanolextrakt abgossen und zunächst auf dem Wasserbad, dann i. Vak. eingedampft. Der dicke sirupöse Rückstand wurde mit 1-proz. Salzsäure digeriert, über Nacht stehengelassen, die salzsaure Lösung dekantiert und dies so oft wiederholt, bis der Überstand mit Meyers Reagenz keinen Niederschlag mehr gab. Die vereinigten sauren Extrakte engte man dann i. Vak. auf etwa 1 l ein, filtrierte und schüttelte das Filtrat einmal mit Äther aus. Die saure Lösung machte man mit Ammoniak alkalisch und extrahierte mehrmals mit Chloroform. Die mit Wasser gewaschenen Chloroformauszüge wurden auf ein kleines Vol. eingeengt und 3 mal mit 1 n NaOH ausgeschüttelt. Nach Extraktion mit Äther wurden aus den vereinigten alkalischen Lösungen (500 ccm) durch Einleiten von CO₂ die phenolischen Basen freigesetzt und in Chloroform aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Chloroformlösung wurde nun eingedampft, der zähe, gummiartige Rückstand (2.5–3 g) in 20 ccm absol. Äthanol aufgenommen, mit 5 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt und das Wasser durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisierten 1.8 g *Reticulin-perchlorat* in fast farblosen Prismen aus, Schmp. 200–202°. Das reine, farblose Perchlorat schmilzt bei 203–204° (aus Äthanol). λ_{max} 285 m μ ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 87.54° (in Äthanol).



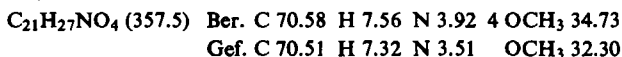
Mit konz. Schwefelsäure gibt das Perchlorat in der Kälte eine grünlichblaue, in Dunkelblau übergehende Farbe, die beim Erwärmen auf 130° in Violett umschlägt.

Der Chloroformextrakt wurde nach Entfernen des Reticulins mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2–3 g) wurde erneut in Chloroform gelöst und über Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit den ersten Fraktionen wurde ein Öl eluiert, das nach dem Schmp. des Hydrochlorids – 273–274° (aus Äthanol), farblose Blättchen – und dem der freien Base – 120–121° (aus Äther), farblose Nadeln – mit *Anonain* identisch ist; G. BARGER und G. WEITNAUER²⁾ geben 122–123° für Anonain und 277.5° für das Hydrochlorid an. Weitere Elution mit Chloroform ergab ein rotgefärbtes Öl, das mehrmals mit warmem Äther gewaschen, in wenig Äthanol gelöst und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt wurde. Durch Umkristallisieren des ausgefallenen *Hydrochlorids* aus Äthanol wurden 25–30 mg tiefrote Nadeln vom Zers.-P. 268–269° erhalten. Anschließend wurde mit 1% Äthanol enthaltendem Chloroform ein hellgelbes Öl eluiert, das ebenfalls in Äthanol auf-

³⁾ F. KUSUDA, Pharm. Bull. Japan 1, 189 [1953].

genommen und in das *Hydrochlorid* übergeführt wurde. Umkristallisieren aus Äthanol ergab 30 mg farblose Nadeln, Zers.-P. 265°. Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte *Base* kristallisiert aus Äthanol in schwach gelbbraun gefärbten Nadeln vom Schmp. 202—204°.

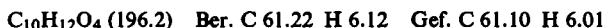
Methylierung von Reticulin: Aus einer wäbr., mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemachten Lösung von 100 mg Reticulin-perchlorat wurde die *freie Base* mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der zurückbleibende amorphe Rückstand (70 mg) getrocknet und, nach Lösen in 10 ccm Methanol, mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Am anderen Morgen wurde der Äther entfernt und der Rückstand bei 0.01 Torr/150—160° sublimiert. Ausb. 42 mg *Reticulin-dimethyläther*, Schmp. 88—89° (aus Äther/Petroläther (40—60)), farblose Nadeln. λ_{\max} 285 m μ ; $[\alpha]_D^{25}$: +102.3° (in Äthanol).



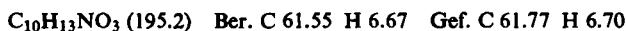
Mit konz. Schwefelsäure gibt der Dimethyläther eine rosarote Farbe, die beim Erwärmen auf 150° in tief Rötlichviolett übergeht.

Hofmann-Abbau des Reticulin-dimethyläthers: 70 mg *Reticulin-dimethyläther* wurden mit 0.3 ccm säurefreiem *Dimethylsulfat* versetzt. Nach 5 Min. wurde eine Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 2 ccm Wasser zugegeben und das Gemisch 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das sich abscheidende Öl wurde in Äther aufgenommen, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther (40—60°) 10 mg der *Methinbase*. Schmp. 93—94°, gefiederte Nadeln. Misch-Schmp. mit einer aus *dl-Laudanosin*⁴⁾ in gleicher Weise bereiteten Probe ergab keine Depression.

Oxydation von Reticulin-diäthyläther: 70 mg der *phenolischen Base* (aus 100 mg Perchlorat) wurden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit einer äther. *Diazoäthan*-Lösung (aus 4 g Nitrosoäthylurethan) versetzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 70 mg *Reticulin-diäthyläther* als Öl. Dieses wurde in verd. Schwefelsäure aufgenommen und die Lösung mit 2 n NaOH alkalisch gemacht. Der entstandenen Emulsion ließ man unter Schütteln so viel einer 1-proz. *Kaliumpermanganat-Lösung* zutropfen, bis keine Entfärbung mehr eintrat (etwa 45 ccm). Nach 2 Stdn. wurde abfiltriert und der anorganische Rückstand sorgfältig mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate brachte man i. Vak. zur Trockene, nahm den Rückstand in 20 ccm Wasser auf, filtrierte und säuerte die Lösung mit konz. Salzsäure an. Nach Aufbewahren über Nacht wurden die ausgefallenen schwach gelben Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei 0.01 Torr sublimiert. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhielt man 10 mg farblose Kristalle vom Schmp. 166—167°. Misch-Schmp. mit authent. *4-Methoxy-3-äthoxybenzoesäure*⁵⁾ ergab keine Depression.



Amid: Farblose Kristalle, Schmp. und Misch-Schmp.⁵⁾ 196—197° (aus wäbr. Äthanol).



Die nach Entfernen der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzoesäure erhaltene Mutterlauge wurde 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers blieb eine zähe Masse zurück, die mehrmals mit wenig heißem Wasser digeriert und so in eine wasserlösliche (A) und eine in Wasser unlösliche (B) Fraktion aufgetrennt wurde. *Fraktion B* ergab nach Sublimation bei 0.01 Torr und Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp.

⁴⁾ T. KONDO und N. MORI, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 51, 615 [1931].

⁵⁾ E. SPÄTH und E. BERHAUER, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 200 [1925].

191–192°. Misch-Schmp. mit einer wie unten beschrieben dargestellten Probe *N-Methyl-5-methoxy-4-äthoxy-phthalimid* ergab keine Depression.

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.2) Ber. C 61.28 H 5.53 Gef. C 61.60 H 5.33

Fraktion A wurde nach Entfernen der beim Abkühlen noch ausfallenden 4-Methoxy-3-äthoxy-benzoesäure zur Trockene gebracht, der Rückstand in Äthanol gelöst und mit 2 ccm Äthylamin versetzt. Die Lösung wurde dann erneut eingedampft, der zähe Rückstand getrocknet, 5 Min. auf 180° erhitzt und schließlich bei 0.01 Torr sublimiert. Schmp. 201–202° (aus Äthanol), farblose Nadeln. Misch-Schmp. mit authent. *N-Äthyl-5-methoxy-4-äthoxy-phthalimid*⁶⁾ ergab keine Depression.

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.3) Ber. C 62.65 H 6.02 Gef. C 62.50 H 6.01

N-Methyl-5-methoxy-4-äthoxy-phthalimid: Eine Suspension von 100 mg *5-Methoxy-4-äthoxy-phthalsäure*⁶⁾ in Äthanol wurde mit 2 ccm einer 25-proz. äthanol. Methylamin-Lösung versetzt und die Lösung zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde 5 Min. auf 180° erhitzt und nach dem Abkühlen bei 0.01 Torr sublimiert. Schmp. 191–192° (aus Äthanol), farblose Nadeln.

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.2) Ber. C 61.28 H 5.53 Gef. C 61.61 H 5.70

Milde Oxydation des Reticulin-diäthyläthers: Eine Lösung von 160 mg *Reticulin-diäthyläther* in verd. Schwefelsäure wurde mit Alkali auf ein schwach basisches pH gebracht und die entstandene Emulsion unter Eiskühlung tropfenweise mit 13.2 ccm einer 1-proz. wäbr. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Das ausgefallene Mangandioxyd wurde durch Einleiten von SO_2 in Lösung gebracht und die klare gelbe Lösung mit Äther extrahiert. Man dampfte den mit verd. Alkali und Wasser gewaschenen Ätherextrakt ein, sublimierte den Rückstand bei 0.01 Torr und chromatographierte das Sublimat in Benzol über Aluminiumoxyd. Durch Elution mit 0.5% Äthanol enthaltendem Benzol und mehrfaches Umkristallisieren aus Äther wurde *2-Methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin*⁷⁾ in farblosen Kristallen erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. 120–121°.

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.37 H 7.23 Gef. C 66.40 H 7.41

⁶⁾ E. SPÄTH und A. DOBROWSKY, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1280 [1925].

⁷⁾ E. SPÄTH und H. EPSTEIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 2798 [1926].