

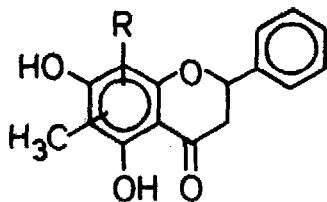
MELANERVIN AUS MELALEUCA QUINQUENERVIA,
EIN FLAVANON MIT TRIPHENYLMETHANSTRUKTUR

Hildebert Wagner, Otto Seligmann^{*)}, Hanns-Peter Hörhammer, Vedantha Mohan Chari und
Julia F. Morton^{**)}

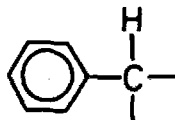
Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

(Received in Germany 24 February 1976; received in UK for publication 15 March 1976)

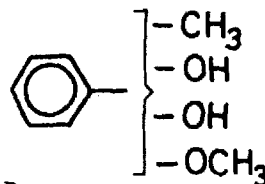
Aus dem Chloroform-Extrakt der Blüten von Melaleuca quinquenervia (S.T. Blake)^{***)} [syn. = *M. leucandra* L., *M. cajuputi* Roxb.¹⁾ (Kajuputbaum)] wurde durch Kieselgel-Chromatographie mit Benzol-Äther-Aceton (1:1:1) neben den Flavanonen Strobopinin (1) (5,7-Dihydroxy-6-C-methyl-flavanon) und Kryptostrobin (2) (5,7-Dihydroxy-8-C-methyl-flavanon) in 0,2%iger Ausbeute ein neues Flavanonderivat (4), (Melanervin) isoliert. [Smp. = 194°; C₃₁H₂₈O₇ (M⁺ = 512); UV in Methanol 298 (log ε = 4,079) 337 nm; [α]_D²³ = -4,8° (c = 0,807 in Pyridin)]. Beim Versuch 4 durch Ausschütteln aus NaOH-alkalischer Lösung über das Phenolat zu isolieren, erhält man eine Isomer-Verbindung 7 vom Smp. = 235-237°. 4 gibt ein Tetraacetat 5 (m/e = 680, Smp. = 125-128°) und mit Dimethylsulfat ein Gemisch aus einem Tetramethyl- und Pentamethyläther. Der hieraus durch präparative DC isolierte Pentamethyläther 10 (m/e = 582, Smp. = 70-75°) hat Chalkonstruktur. Da aus 4 durch Dehydrierung mit J₂/KOAc neben der 2,3-Dehydro-Verbindung 6 (m/e = 510) Strobochrysin (5,7-Dihydroxy-6-methyl-flavon) (3) (m/e = 268) und Strobopinin (1) erhalten wurden, musste dem Flavanon-Grundgerüst von 4 eine Methylpinocembrin-Struktur (m/e 270) zukommen. Im Flavanon 7 sollte demnach das durch Ringisomerisierung über die Chalkonform entstandene Isomelanervin vorliegen. Für den noch verbleibenden Rest C₁₅H₁₅O₃ (m/e 242) ergaben sich aus dem NMR-Spektrum folgende Zuordnungen: Ein nicht substituierter Phenylrest (δ = 7,11, 5 Pr.), eine OCH₃-Gruppe (3,71, 3 Pr.), eine CH₃-Gruppe an einem Aromaten (δ = 2,0, 3 Pr.), zwei CH-Protonen bei δ = 6,62 und 6,13 ppm, von denen das zweite mit CF₃CO₂D austauschbar war und zwei phenolische OH-Gruppen (δ = 8-10 ppm). Nach der MS-Fragmentierung ließ sich dieser Rest in folgende Teilstrukturen auflösen:



m/e 270; m/e 242 = R



m/e 91



R:
und

m/e 154

*) Teil der Dissertation O. Seligmann, München (1976)

**) Dr. Julia F. Morton, Direktor der Morton Collectanea, University of Miami (USA)

***) Das Blütenmaterial stammt von wildwachsenden Bäumen Süd-Floridas

Um den Substitutionstyp des 2. Ringes festzulegen, wurde 4 mit 2 n NaOH abgebaut. Neben Benzoesäure, Zimtsäure und C-Methylphloroglucin wurde ein Methylphloroglucin-monomethyläther (m/e 154) erhalten, der 2 aromatische Protonen in m-Kopplung ($\delta = 5.94$ und 6.06 ppm, $J = 2$ Hz) enthielt.

Seine Identifizierung gelang durch Methylierung zum 2,4,6-Trimethoxy-toluol (m/e 182) und durch NMR- und IR-Vergleich mit synth. 4,6-Dihydroxy-2-methoxy-toluol 11. Beim Alkaliabbau von permethylier-tem Melanervin 10 wurden u.a. 2 Spaltprodukte erhalten, die gaschromatographisch getrennt und durch MS als ein Methyl-trimethoxy-diphenylmethan (m/e 272, 195, 181, 91) bzw. ein Bis-methyl-trimethoxy-triphenylmethan (m/e 452, 375, 270, 193, 91) identifiziert wurden. Spaltung von 4 mit AlCl_3 ergab zusätzlich als Abbauprodukt des Flavanonanteils das C-Methyl-phloracetophenon (12) (m/e 182).

Die richtige Verknüpfung der Teilstrukturen mit m/e = 91 und 154 bzw. 242 und 270 wurde durch Vergleich der NMR-Spektren der Acetyl- und Methyl-derivate 5, 8, 9 und 10 aufgeklärt. Das NMR-Spektrum von Bis-2,4,6-trimethoxy-triphenylmethan zeigt für die OCH_3 -Gruppen in o, o'-Stellung zur Benzylidengruppe eine diamagnetische Verschiebung von 0,3 ppm gegenüber den p-ständigen OCH_3 -Gruppen bei $\delta = 3.78$ ppm. Das Methoxy-Signal von 4 liegt bei 3.71 ppm. Im NMR-Spektrum von 10 sind zwei unbehinderte $-\text{OCH}_3$ -Gruppen bei 3.72 und 3.80 ppm und vier um 0,3 - 0,7 ppm hochfeldverschobene Methoxy-Gruppen zu erkennen. Diese können ebenso den o-Positionen zur Benzylidengruppe in 10 zugeordnet werden. Deshalb muß in 4 der Benzylidenrest mit dem Methylphloroglucin-monomethyläther-Teil in p-Stellung zur Methoxygruppe verknüpft sein. Eine Bestätigung für die Strobopinin-Grundstruktur von 4 mit der Anknüpfung des Diphenylmethan-Restes in Position 8 liefern die drei bei relativ hohem Feld ($\delta = 1.7 - 1.9$ ppm) liegenden OAc-Signale. Der vierte OAc-Peak bei 2,5 ppm, typisch für die OAc-Gruppe in 5-Position, ist im Spektrum von 9 ebenfalls nach $\delta < 2$ verschoben. Hieraus ergibt sich, daß in 5 nur drei OAc-Methylgruppen abgeschirmt, d.h. o-ständig zur Benzylidengruppe angeordnet sind, in 9 jedoch alle vier OAc-Gruppen. Ein Dublett*) bei $\delta = 34.20$ ppm im ^{13}C -Spektrum von 4 liegt in guter Übereinstimmung mit dem bei $\delta = 37.02$ absorbierenden aliphatischen C-Atom im Bis-2,4,6-trimethoxy-triphenylmethan. Die MS-Fragmentierung von 4 (siehe Fragmentierungs-Schema) ist eine weitere Bestätigung für die angegebene Verknüpfungsweise.

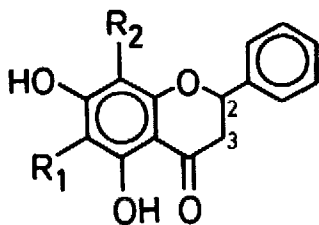
1 H-NMR-Zuordnungs-Tabelle für Melanervin $\left[60 \text{ MHz; } (\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{CDCl}_3, \text{ TMS int.} \right]$
(δ , ppm)

H-2', 3', 4', 5', 6	7.38	s	5 Pr.	$-\text{OCH}_3$ -4''	3.71	s	3 Pr.
H-2''', 3''', 4''', 5''', 6'''	7.11	s br.	5 Pr.	$-\text{CH}_2$ -3	2.81-3.20	m	2 Pr.
H-5''	6.62	s	1 Pr.	$-\text{C}-\text{CH}_3$ -6, 3''	1.97; 1.92	s	6 Pr.
$-\text{CH}$ -9	6.13	s	1 Pr.	$-\text{OH}$ -5	12.2	s	1 Pr.
$-\text{CH}$ -2	5.55	q	1 Pr.	$-\text{OH}$ -7, 2'', 6''	8.0-10.0	br.	3 Pr.

*) im Off-Resonanz-Spektrum

($J = 5$ Hz;
 $J = 10$ Hz)

Daraus kann für das Melanerin die Struktur 4 abgeleitet werden. Es handelt sich demnach um das 8-(2'', 6''-Dihydroxy-4''-methoxy-3''-methyl)-diphenylmethylen-Strobopinin oder (4, 6-Dihydroxy-2-methoxy)-tolyl-3-(5, 7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenyl-methan und damit um die unseres Wissens erste im Pflanzenreich aufgefundene Triphenylmethan-Verbindung.



1: R₁ = CH₃, R₂ = H

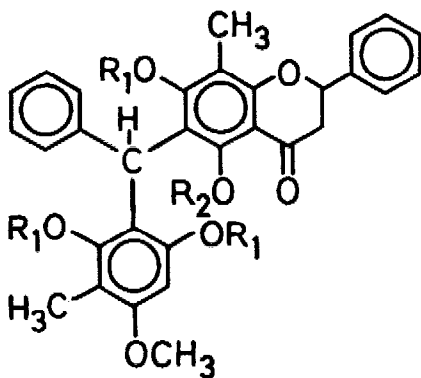
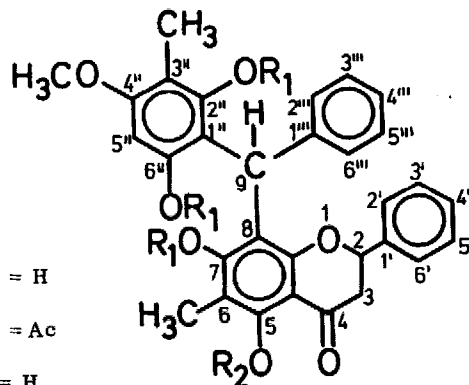
2: R₁ = H; R₂ = CH₃

3: R₁ = CH₃, R₂ = H
2, 3-Dehydro-

4: R₁ = R₂ = H

5: R₁ = R₂ = Ac

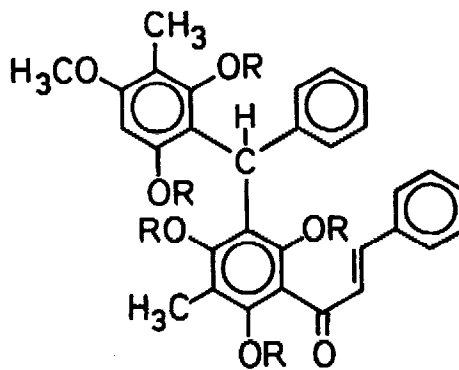
6: R₁, R₂ = H
2, 3-Dehydro-



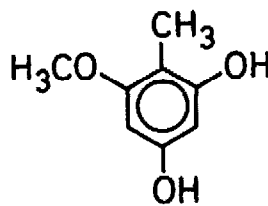
7: R₁ = R₂ = H

8: R₁ = Ac; R₂ = H

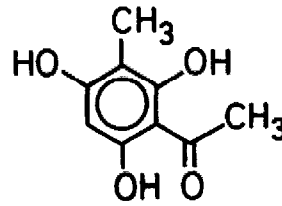
9: R₁ = R₂ = Ac



10: R = CH₃

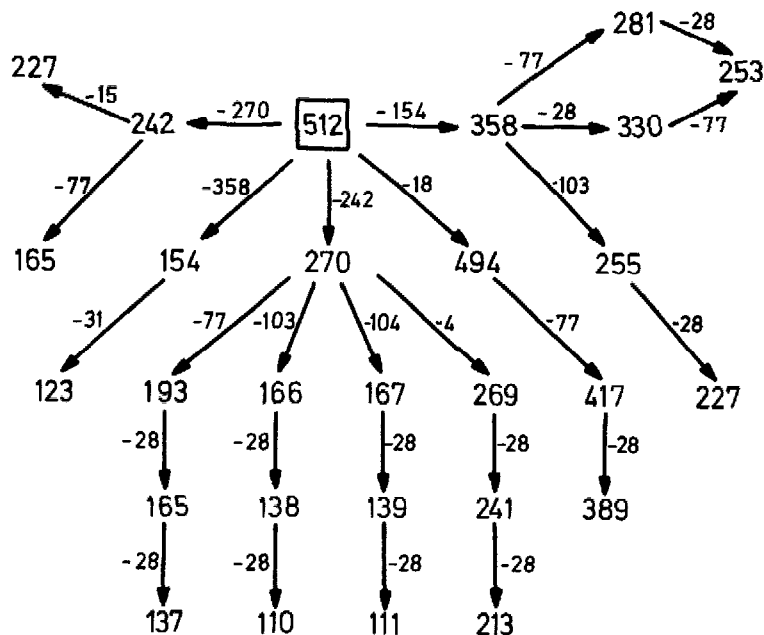


11



12

Fragmentierungs-Schema von Melanervin



Verbindungen, die eine mit 4 verwandte Struktur besitzen, sind das Hymenosporin, ein p-Hydroxyphenyl-(3, 4', 5, 7-tetrahydroxy)-8-flavonyl-methylmethan aus *Hymenosporum flavum*²⁾ und das Obtusifolin, ein Flavanon mit "Diphenylmethan"-Struktur aus *Gnaphalium obtusifolium*³⁾. In beiden Fällen sind die Reste wie in 4 in C₈-Position an das Flavonoid-Molekül geknüpft. Als mögliche biosynthetische Vorstufen für den C₁₅H₁₅O₃-Rest in Melanervin können Benzophenone vom Typ des z.B. in *Leptospermum luehmannii* (Myrtaceae) aufgefundenen 6-Hydroxy-2, 4-dimethoxy-3-methyl-benzophenons bzw. seines 2-Hydroxy-4, 6-dimethoxy-Isomeren⁴⁾ angesehen werden.

Danksagung:

Für das zur Verfügung gestellte synth. 4, 6-Dihydroxy-2-methoxy-toluol danken wir herzlich Herrn Prof. L. Farkas und Herrn Dr. Kallay (Budapest), für die Aufnahme von einigen Massen-Spektren Herrn Privatdozent Dr. W. Schäfer (Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachbeihilfen.

Literatur:

- 1) J.F. Morton, *Econ. Botany* 20, 31 (1966)
- 2) M. Jay, B. Boirin, J. Favre-Bonvin und J. Fr. Gonnet, *Phytochemistry* 13, 1565 (1974)
- 3) R. Hänsel, D. Ohlendorf und A. Pelter, *Z. Naturforsch.* 25b, 989 (1970)
- 4) V.H. Powell und M.D. Sutherland, *Austral. J. Chem.* 16, 282 (1963)