

SYNTHESE VON MELANERVIN AUS MELALEUCA QUINQUENERVIA, DER ERSTEN NATÜRLICH
VORKOMMENDEN VERBINDUNG MIT TRIPHENYLMETHAN-STRUKTUR

Eva Schindlbeck, Saboor Ahmad, Otto Seligmann und Hildebert Wagner
Institut für pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München,
Karlstraße 29, D-8000 München 2, BRD

Sandor Antus

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissen-
schaften, 1521 Budapest, Ungarn

Abstract: Melanervin from *Melaleuca quinquenervia* the first naturally occurring compound with a triphenylmethane structure has been synthesized and thereby confirmed in its structure.

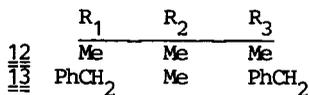
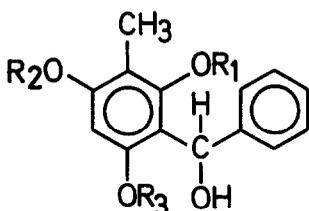
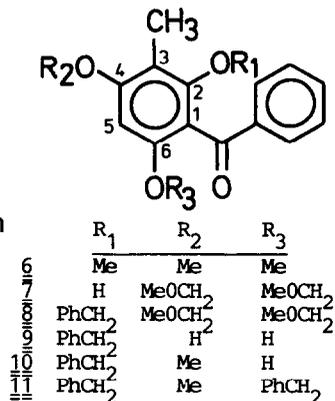
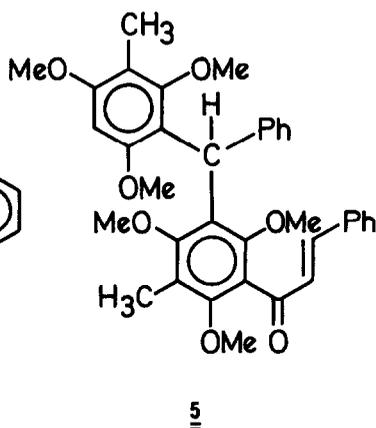
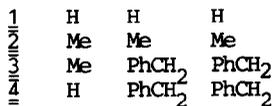
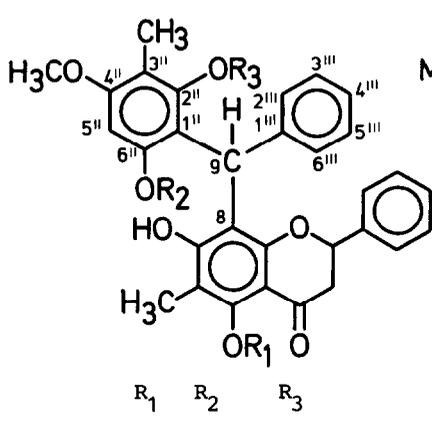
Für ein neues Flavanon-derivat aus *Melaleuca quinquenervia* ist von uns durch GC-MS-Analyse von Abbauprodukten und ^{13}C -NMR-Spektroskopie die Struktur eines 8-(2",6"-Dihydroxy-4"-methoxy-3"-methyl)-diphenylmethyl - Strobopinin (1) abgeleitet worden¹⁾.

Zur Sicherung der Grundstruktur und des Substitutionstypes synthetisierten wir zunächst den (\pm) Melanervinchalkonpermethyläther (5), der von uns bei der Permethylierung von natürlichem Melanervin mit Dimethylsulfat erhalten wurde.

Wir gingen von (\pm) 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon (5-0-Methyl-Strobopinin) aus, das wir nach einer modifizierten Methode von SESHADRI u. Mitarb.²⁾ synthetisiert hatten. Die bisher nie exakt bewiesene Strobopinin-Struktur des Syntheseproduktes (CH_3 -Gruppe in C_6 -Stellung) wurde durch Messung des Overhauser-Effektes gesichert^{*)}. Das 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol (12, Smp. = 94 $^\circ$) synthetisierten wir durch Kondensation von C-Methylphloroglucin mit Benzonitril, Methylierung des 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzophenons zu 6³⁾ und anschließende Reduktion mit LiAlH_4 . Die Kondensation des Carbinols (12) mit (\pm) 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon wurde mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ⁴⁾ in abs. Dioxan durchgeführt. Das in 78 %-iger Ausbeute erhaltene Kondensationsprodukt (2, Smp. = 103 $^\circ\text{C}$) lieferte bei der Methylierung direkt den Melanervinpentamethyläther (5, Smp. = 73 - 75 $^\circ\text{C}$). Schmelzpunkt, IR- und NMR-Spektren waren mit dem aus natürlichem Melanervin erhaltenen Permethyläther identisch. Die Synthese des (\pm)-Melanervins selbst gelang durch Kondensation des Carbinolderivates 13 mit (\pm) 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon in 83 %-iger Ausbeute und nachfolgender Entmethylierung sowie Entbenzylierung.

Das Carbinol 13 erhielten wir in einer 6-stufigen Synthese ausgehend von 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzophenon⁵⁾ in einer Gesamtausbeute von 15,9%. Dieses wurde zunächst mit Chlordimethyläther zu 7 ($M^+ = 332$, 2-OH $\delta = 12.46$ ppm, MeOCH_2OAr $\delta = 4.74$ und 5.24 ppm) alkyliert und anschließend zu 8 (Ph-CH_2 $\delta = 5.01$ ppm) benzyliert. Nach Entfernen der Methoxymethylgruppen von 8 mit 10 %-iger HCl in MeOH wurde die Dihydroxyverbindung 9 (Smp. = 155 $^\circ\text{C}$) erhalten. Erneute

*) Bestimmung durch Dr. A. Neszmelyi (Budapest)



Methylierung von **9** lieferte in 57 %-iger Ausbeute die Verbindung **10** (6-OH, $\delta = 11.50$, 4-OMe $\delta = 3.88$ ppm) und nachfolgende Benzylierung den Äther **11** (Smp. = 146 - 147°C). Die Reduktion zum Carbinol (**13**, Smp. = 119°C) erfolgte wieder mit LiAlH₄ in üblicher Weise. Kondensation von **13** mit (±) 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon ergab das 8-substituierte entsprechende 5-O-Methyl-Strobopinin (**3**, Smp. = 158°C, 9-H $\delta = 6.37$ ppm). Partielle Entmethylierung von **3** nach SESHARDI u. Mitarb.²⁾ führte zu der Verbindung **4** (M⁺ = 692, 5-OH, $\delta = 12.2$ ppm) und dessen katalytische Entbenzylierung zu racemischem Melanervin von Smp. = 182°C (aus Benzol/n-Hexan) (Smp. von natürlichem (-)-Melanervin aus CHCl₃ = 184°C). Die MS-, IR- und NMR-Spektren der synthetischen Verbindung stimmten mit denen der natürlichen Verbindung vollkommen überein. Einzelheiten der Synthese werden an einer anderen Stelle veröffentlicht.

Herr Dr. S. Ahmad ist der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, Herr Dr. Antus der Deutschen Forschungsgemeinschaft für gewährte Stipendien zu Dank verpflichtet.

L I T E R A T U R

- 1) H. WAGNER, O. SELIGMANN, H.P. HÖRHAMMER, V.M. CHARI, J.F. MORTON, *Tetrahedron Letters*, **17**, 1341 (1976)
- 2) S.C. BHRARA, R.N. GOEL, A.C. JAIN, T.R. SESHADRI, *Ind. J. Chem.*, **2**, 399 (1964)
- 3) V.H. POWEL, M.D. SUTHERLAND, *Aust. J. Chem.*, **16**, 282 (1963)
- 4) W.L. LASSWELL Jr., CH.D. HUFFORD, *J. Org. Chem.*, **42**, 1295 (1977)
- 5) MC.GOOKIN, A. ROBERTSON, T.H. SIMPSON, *J. Chem. Soc.*, **3**, 2021 (1951)

(Received in Germany 17 January 1980)