

- [15] *M. Tagawa*, «The Japanese Pteridophyta». *Hoikusah*, Osaka 1963.
- [16] *A. Fomin*, «Übersicht der *Dryopteris*-Arten im Kaukasus», *Moniteur du Jardin Botanique de Tiflis*, livr. 20, 20–70 u. zwei Tafeln (1911); vgl. *N. Kusnezow*, *N. Busch* & *A. Fomin*, «Flora caucasica critica», *Pteridophyta* 47 (1911–1913).
- [17] a) *W. Rothmaler*, *Boissiera* 7, 166 (1943); b) *idem*, *Candollea* 10, 91 (1945).
- [18] *D. M. Henderson* in *P. H. Davis* ed., «Flora of Turkey», vol. 1, p. 58, University Press, Edinburgh 1965.
- [19] *A. Löve* & *D. Löve*, *Amer. Fern J.* 51, 127 (1961).
- [20] *T. Reichstein*, *Bauhinia* 2, (1) 79 (1962).
- [21] *H. Hess*, *E. Landolt* & *R. Hirzel*, «Flora der Schweiz», Bd. 1, S. 117, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1967.
- [22] *G. Vida*, «Tetraploid *Dryopteris villarii* (Bellardi) Woynar Romániabán», *Bot. Közlem.* 56, (1) 11–15 (1969).
- [23] *H. Knoche*, «Flora balearica», vol. 1, p. 252, Montpellier 1921.
- [24] *J. Milde*, *Botan. Ztg.* 26, (13) 360 (1868) u. frühere Lit. daselbst.
- [25] *M. Willkomm* & *J. Lange*, *Prodr. «Flora Hispanica»*, vol. 1, p. 9, E. Schweizerbart, Stuttgart 1870; *M. Willkomm*, «Grundzüge der Pflanzenverbreitung auf der Iberischen Halbinsel», p. 241, Leipzig 1896.
- [26] *Rosenstock*, *Mém. de l'herbier Boissier*, Nr. 9, 1 (1900).
- [27] a) *N. Polunin*, «Circumpolar Arctic Flora», Clarendon Press, Oxford 1959; b) *E. Hultén*, «The Circumpolar Plants», vol. 1, p. 34, map 27, Almquist & Wiksell, Stockholm 1964.
- [28] a) *R. Kalliola*, *Ann. bot. Soc. Zool.-Bot. Fennicae Vananio* 9, (4) III–V, 1 (1937); b) *N. Hylander*, «Nordisk Kärnväxtflora», p. 43, Almquist & Wiksell, Stockholm 1953.
- [29] *M. Ackermann* & *W. Mühlemann*, *Pharmaceut. Acta Helv.* 21, 157 (1946).
- [30] *E. Stahl*, *Chemie-Ing. Techn.* 36, 941 (1964).
- [31] a) *R. Boehm*, *Liebigs Ann. Chem.* 318, 230 (1901); b) *idem*, *ibid.* 329, 310 (1903).
- [32] *A. Becherer* & *F. v. Tavel*, *Verhandl. Schweiz. Naturforsch. Ges.* 118, 153 (1937).
- [33] *W. Döpp*, *W. Gätzi* & *E. Oberholzer*, *Ber. dtsh. bot. Ges.* 76, (4) 99 (1963).
- [34] *W. Riedl* & *R. Mitteldorf*, *Chem. Ber.* 89, 2595 (1956).
- [35] *G. C. Druce*, «List of British plants», p. 87, Clarendon Press, Oxford, Jan. 1908.
- [36] *A. v. Hayek*, «Flora von Steiermark», Bd. 1, S. 36, Juni 1908.
- [37] *W. Gätzi*, *Ber. St. Gall. Naturforsch. Ges.* 77, 3 (1960).
- [38] *R. W. Scova* & *W. H. Wagner, Jr.*, *Amer. Fern J.* 54, 105 (1964); Weitere Lit. vgl. *F. Ehrendorfer*, «Systematik und Evolution der Samenpflanzen» in *Fortschritte der Botanik*, Bd. 31, S. 228–274, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969.

306. Die Massenspektren von dreikernigen pflanzlichen Phlorogluciden

von **M. Lounasmaa**^{a)}, **C.-J. Widén**^{b)} und **T. Reichstein**^{c)}

a) Abteilung für Chemie der Universität Oulu (Finnland), z. Z. Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91-Gif-sur-Yvette (France). b) Abteilung für Pharmakognosie der Universität Helsinki.

c) Organisch-chemisches Institut der Universität Basel

(11. X. 71)

Summary. The mass spectra of four naturally occurring tricyclic phloroglucinol derivatives are presented. Molecular ion peaks are visible in all cases and most of the fragments can be understood by assuming that a cleavage of a methylene bridge occurs with the transfer of a hydrogen atom from a hydroxyl group, located *ortho* to the bridge, to the adjacent ring. This fragmentation pattern is analogous to that found earlier in bicyclic phloroglucinol derivatives [2]. Some other important peaks can only be rationalized by assuming that two types of thermal rotterone

rearrangements [3]–[5] are occurring simultaneously: 1. Disproportionation of terminal rings by intermolecular exchange; 2. Elimination of the middle ring, thus forming a bicyclic compound from two terminal rings.

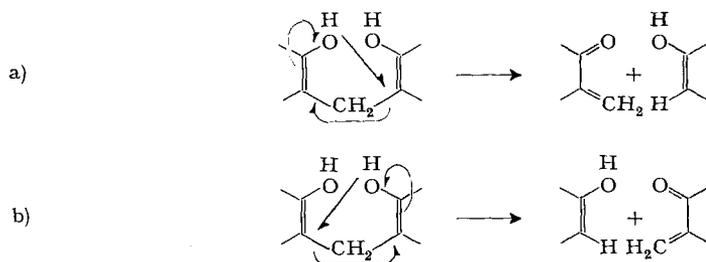
Farnpflanzen der Gattung *Dryopteris* enthalten in ihren Rhizomen meistens verschiedene Phloroglucinderivate (Phloroglucide), die für die einzelnen Arten charakteristisch sind, und die es gelegentlich auch gestatten, begründete Vermutungen über die mutmassliche Verwandtschaft verschiedener Arten aufzustellen ([1] u. frühere Lit. daselbst). Zu diesem Zweck ist eine möglichst zuverlässige Analyse der in den Pflanzen vorhandenen Gemische und die sichere Identifizierung der einzelnen Phloroglucide erwünscht. Für die Identifizierung, teilweise auch für die Strukturermittlung, ist die Massenspektroskopie heute besonders wertvoll.

Über die Massenspektren der einfacher gebauten ein- und zweikernigen Phloroglucide (wie beispielsweise **11**) ist kürzlich berichtet worden [2]. Hier besprechen wir die Massenspektren von vier dreikernigen Vertretern (**1**, **12**, **19** und **24**) dieser Stoffklasse (vgl. Fig. 1–4). Die Isolierung reiner Filixsäure-BBB (**1**) und Trisflavaspidinsäure-BBB (**12**) ist in vorstehender Mitteilung [1a], diejenige von Trispara-aspidin (**24**) kürzlich [1b] beschrieben worden. Reines Trisdesaspidin (**19**) wurde aus *Dryopteris spinulosa* isoliert [1c].

Auch bei diesen dreikernigen Phlorogluciden geben die Massenspektren höchst wertvolle Informationen. Bei ihrer Interpretation müssen aber (vermutlich thermisch ausgelöste) Reaktionen berücksichtigt werden, die auf den ersten Blick nicht selbstverständlich scheinen. Im folgenden werden die Spektren der vier genannten Stoffe einzeln besprochen und zwar diejenigen von **1** und **12** ausführlich, weil bei diesen die elementare Zusammensetzung der wichtigsten Bruchstücke durch Hochauflösung ermittelt wurde. Das allgemeine Schema der Spaltung wird zunächst am Beispiel der Filixsäure-BBB genauer erläutert.

1. *Massenspektrum der Filixsäure-BBB (1)* (Fig. 1). Dieses Spektrum wurde bei 75 eV (Fig. 1, oben) und bei 12 eV (Fig. 1, unten) aufgenommen. In beiden Fällen, besonders deutlich aber unter milden Bedingungen (12 eV), ist das Molekel-Ion bei m/e 668 sichtbar.

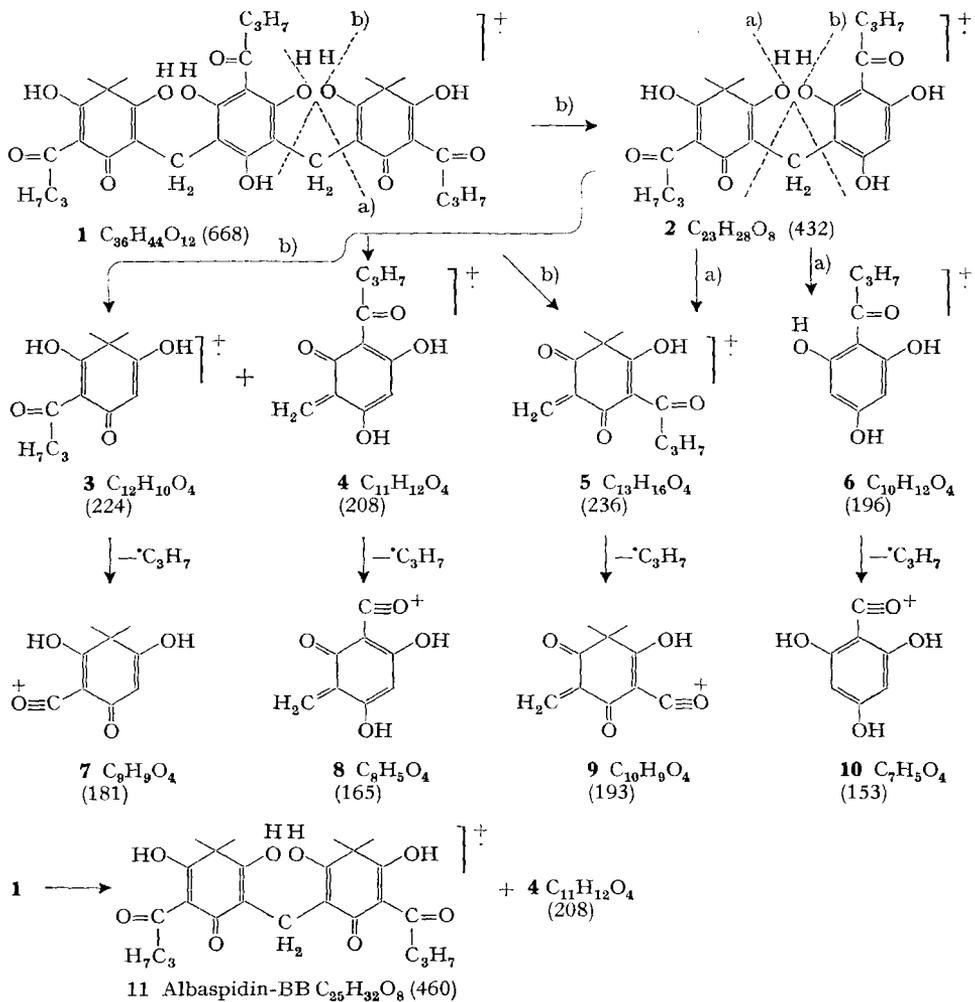
Spaltung nach Schema a) oder b). Die meisten Bruchstücke im Spektrum von **1** lassen sich leicht erklären, wenn man annimmt, dass ähnliche Fragmentierungen stattfinden, wie sie kürzlich für die bicyclischen Phloroglucinderivate formuliert worden sind [2]. Dabei wird vor allem unter Verschiebung eines H-Atoms die Methylenbrücke zwischen den zwei Kernen gebrochen, was jeweils an *zwei* Stellen geschehen kann, entsprechend Schema a) oder b).



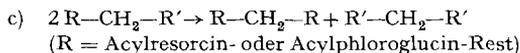
Bei Filixsäure-BBB (**1**) ist die Spaltung nach b) begünstigt (in Formel **1** durch gestrichelte Linie angedeutet), wobei **2** und **5** entstehen. Die Hauptmenge von **5** dürfte aber aus **2** durch Spaltung nach a) entstehen, wobei daneben **6** gebildet wird. Das Zwischenprodukt **2** kann aber auch weiter nach b) zerfallen, also **3** und **4** bilden. Durch Verlust des Propylradikals können schliesslich die Acylium-Ionen **7**, **8**, **9** und **10** entstehen.

Spaltung von **1** nach a) würde zu **3** und einem Fragment $C_{24}H_{30}O_8$ (446) führen. Da im Spektrum bei m/e 446 nur eine sehr schwache Spitze sichtbar ist, glauben wir, dass dieser Zerfall höchstens in untergeordnetem Masse stattfindet.

Rottleron-Umlagerung. Durch die oben erwähnten Reaktionen lässt sich die Spitze bei m/e 460 aber nicht erklären, die bei 12 eV sogar zur stärksten Spitze des ganzen Spektrums wird. Wir vermuten, dass sie durch eine thermische Reaktion zustande kommt, die analog wie die Rottleron-Umlagerung verlaufen dürfte. So wird die



Disproportionierung von Polyhydroxy-diacyl-diphenylmethanen entsprechend Schema c) bezeichnet.

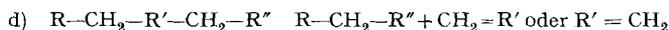


Die Reaktion verläuft am besten beim Erhitzen in wässriger Essigsäure [3a], aber auch in alkalischer Lösung [3b], wobei gezeigt wurde, dass zunächst hydrolytische Spaltung eintritt entspr.



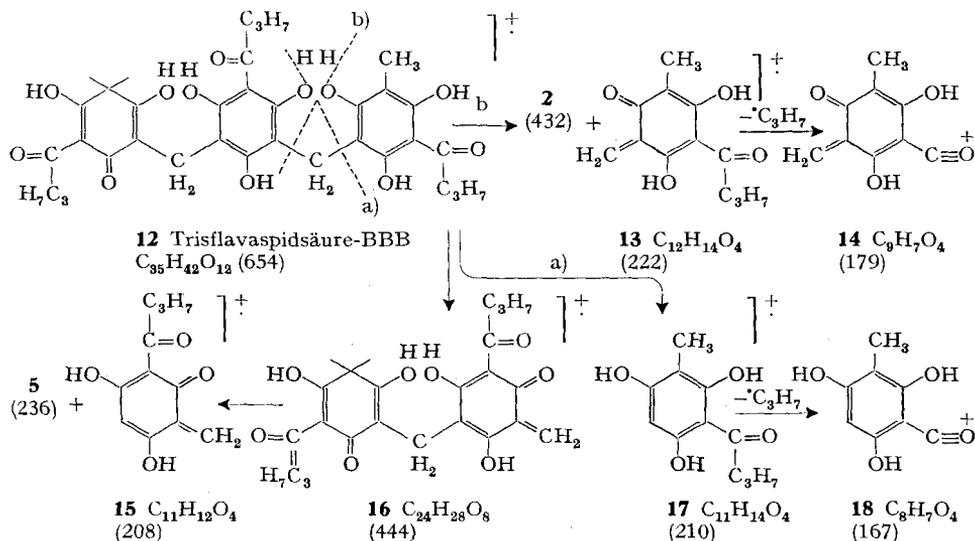
Die gebildeten Spaltstücke treten dann in teilweise umgekehrter Weise wieder zu Diphenylmethanen zusammen. Reaktionen, die dieselben Produkte liefern, lassen sich auch thermisch auslösen [4], doch ist ihr Mechanismus unseres Wissens nicht genau untersucht.

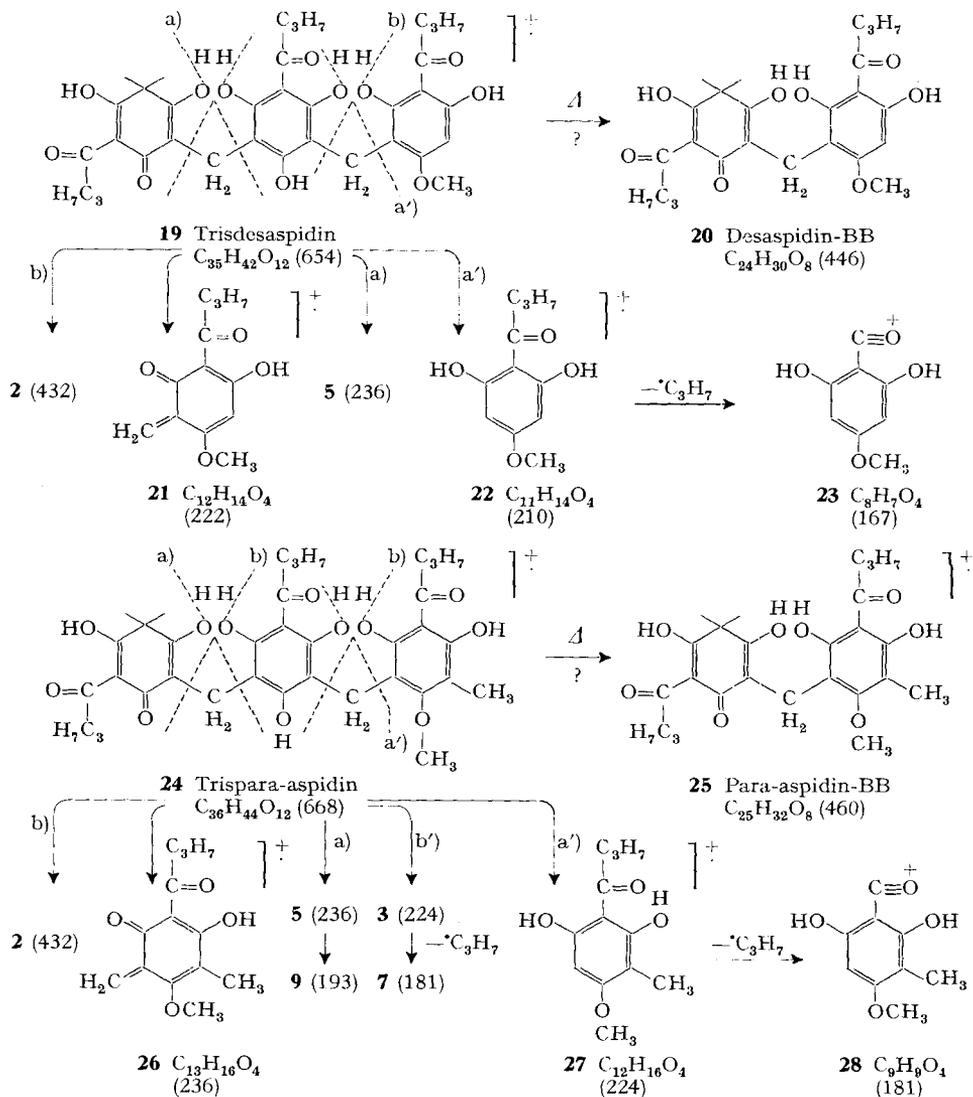
Da Filixsäure symmetrisch gebaut ist, könnte eine eventuell eingetretene einfache Rottleron-Umlagerung nicht beobachtet werden. Wir glauben aber, dass bei der Bildung von **11** aus **1** (siehe unten) eine analoge Reaktion im Spiele ist, bei der beide Methylengruppen beteiligt sind. Die starke Spitze bei *m/e* 460 kann kaum anders als durch Bildung von Albaspidin-BB (**11**) erklärt werden, entsprechend Schema d),



wobei die zwei äusseren Kerne zusammentreten und der mittlere abgespalten wird. Es ist auch schon lange bekannt [5] [4], dass Stoffe vom Filixsäure-Typus (wie **1**) beim Erhitzen Albaspidine (**11** und Analoge) liefern. Analoge Reaktionen müssen bei der Interpretation der Spektren solcher Stoffe immer berücksichtigt werden, können aber diese Interpretation oft stark erschweren.

Das aus **1** gebildete Albaspidin (**11**) kann selbstverständlich in der früher [2] gezeigten Weise weiter zerfallen unter Bildung der Spitzen bei *m/e* 445, 237, 224, 209, 193, 181 und 154, von denen die meisten auch in Fig. 1 sichtbar sind.





2. *Massenspektrum von Trisflavaspidsäure-BBB (12)* (Fig. 2). In diesem Spektrum ist ausser dem Molekel-Ion bei m/e 654 noch eine schwache Spitze bei m/e 668 beobachtet worden, die der Filixsäure BBB (**1**) entspricht. Unser Präparat von Trisflavaspidsäure BBB (**12**) war aber rein und enthielt keine nachweisbaren Mengen von Filixsäure BBB (**1**). **1** und **12** lassen sich im Dünnschichtchromatogramm leicht unterscheiden und voneinander trennen. Die bei m/e 668 beobachtete Spitze muss daher einer kleinen Menge Filixsäure-BBB (**1**) zugeschrieben werden, die sich thermisch, während der Aufnahme des Spektrums, aus **12** gebildet hatte. Wegen des unsymmetrischen Baues von **12** war eine solche Reaktion, entspr. Schema c), hier zu erwarten. Es kann sich aber nur um eine sehr kleine Menge handeln, weil sonst die Spitze bei

m/e 460 viel stärker hätte in Erscheinung treten müssen. Das andere nach Schema c) auch mögliche Produkt hätte m/e 640 zeigen sollen; eine solche Spitze haben wir nicht beobachtet. Auch das bei Spaltung nach Schema d) mögliche zweikernige Produkt mit m/e 446 war nicht in nachweisbarer Menge entstanden.

Deutlich ist bei Trisflavaspidsäure-BBB (**12**) wieder die Spaltung nach b), die zu **2** und **13** führt, wobei letzteres durch Verlust des Propylradikals in **14** übergeht. Spaltung nach a) sollte **16** und **17** liefern, von denen letzteres offenbar die Hauptmenge der Ladung trägt und durch Verlust des Propylradikals zum Ion **18** führt. Die zwei sehr starken Spitzen bei m/e 210 (**17**) und 167 (**18**) sind für das Spektrum der Trisflavaspidsäure-BBB (**12**) charakteristisch. Das Ion **16** (444) ist dagegen im Spektrum kaum sichtbar, möglicherweise trägt es aber nach Protonierung zur Bildung des Ions von m/e 445 bei. Das Ion **16** sollte vorwiegend zu **5** + **15** zerfallen, die diesem Zerfall entsprechenden Spitzen bei m/e 236 und 208 sind deutlich sichtbar. Das Ion **5** könnte aber auch direkt aus **12** entstehen.

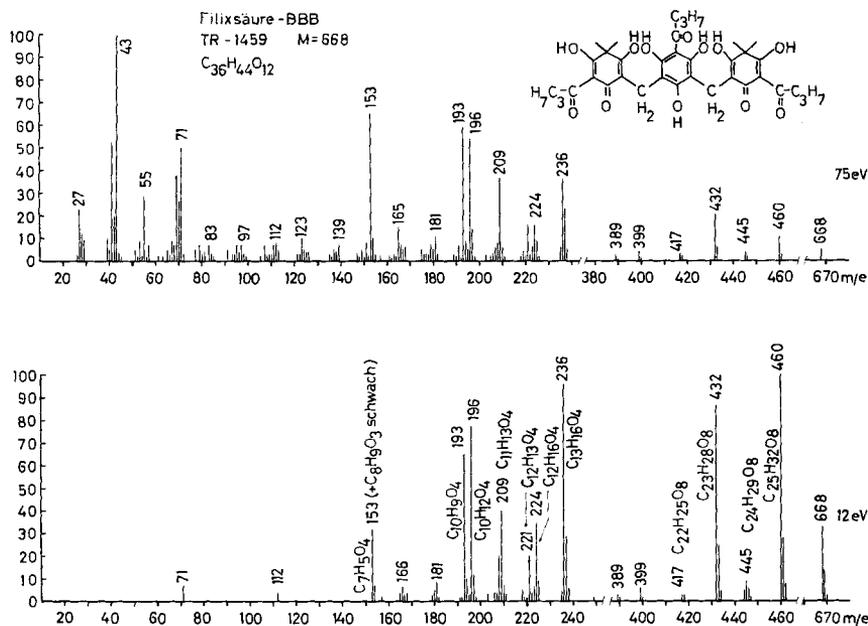


Fig. 1. Massenspektrum von Filixsäure-BBB (**1**), Smp. 170–172°, aus *Dryopteris villarii* subsp. *villarii* [1]

Oberes Spektrum bei 75 eV, unteres Spektrum bei 12 eV. Aufgenommen von A. Karjalainen auf einem Perkin-Elmer RMU-6E double-focussing mass spectrometer. Einlass-System direkt. Temperatur der Ionenquelle 180°. Hochauflösung¹⁾ bei 230°. Versuchswise Zuordnung: 668 = M^+ ; 460 = **11**; 445 = 460- CH_3 ; 432 = **2**; 417 = 432- CH_3 ; 236 = **5**; 237 (evtl. aus **11**, vgl. [2]); 224 = **3**; 221 = 236- CH_3 ; 209 (evtl. aus **11**, vgl. [2]); 196 = **6**; 193 = **9**; 181 = **7**; 165 = **8**; 153 = **10** + wenig $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3$ (= **7**-CO); 71 = $\text{C}_3\text{H}_7\text{C}\equiv\text{O}^+$

1) Von derselben Probe hat Herr Dr. H. Hürzeler im Physikalabor der CIBA-GEIGY AG, Basel, mit einem hochauflösenden Instrument CEC 21-110 ein weiteres Spektrum auf Photoplatte aufgenommen und dessen wichtigste Ionen vermessen. Die so gefundenen Bruttoformeln sind in den Fig. 1 und 2 eingesetzt. Wir danken Herrn Dr. Hürzeler auch hier bestens für seine Mühe.

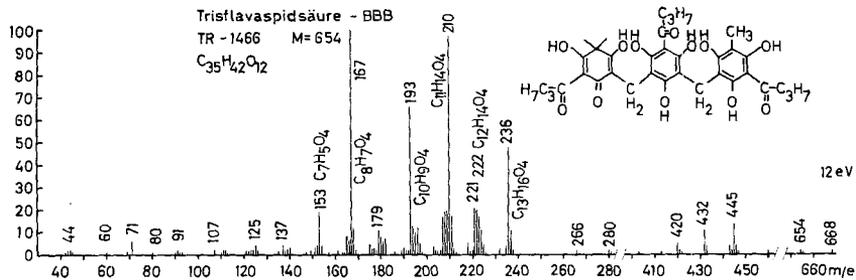


Fig. 2. Massenspektrum von Trisflavaspidic säure-BBB (**12**), Smp. 168–171°, isoliert aus *Dryopteris aitoniiana* [1]

Temperatur der Ionenquelle 145°²⁾. Hoचाуflösung¹⁾ bei ca. 310°. Versuchswise Zuordnung: 668 = **1** aus **12** durch Rottleron-Umlagerung; 654 = M^+ (**12**); 445 = evtl. **16** + H; 432 = **2**; 236 = **5**; 222 = **13**; 221 = 236- CH_3 ; 210 = **17**; 193 = **9**; 179 = **14**; 153 = **10**

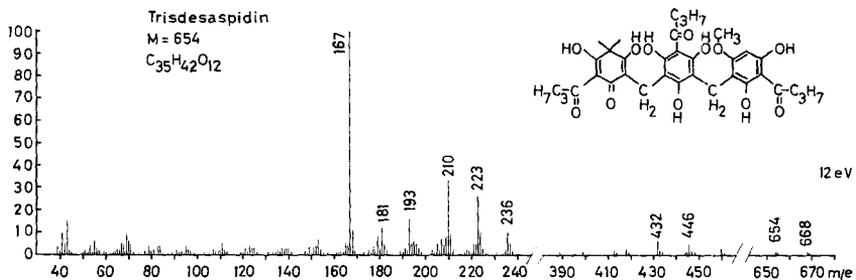


Fig. 3. Massenspektrum von Trisdesaspidin (**19**), Smp. 148–152°, isoliert aus *Dryopteris spinulosa* [1c]

Temperatur der Ionenquelle 145°²⁾. Versuchswise Zuordnung: 668 = **1** aus **19** durch Rottleron-Umlagerung; 654 = M^+ (**19**); 446 = **20**? (thermisch aus **19** nach Schema d)); 432 = **2**; 236 = **5**; 223 = **21** + H; 210 = **22**; 193 = **9**; 181 = **7**; 167 = **23**

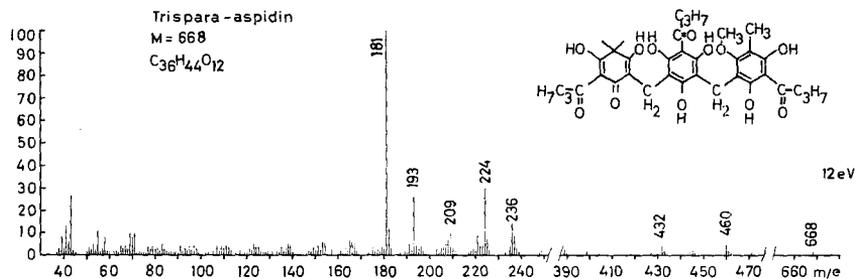


Fig. 4. Massenspektrum von Trispara-aspidin-BBB (**24**), Smp. 157–160°, isoliert aus *Dryopteris remota* [1b]

Temperatur der Ionenquelle 145°²⁾. Versuchswise Zuordnung: 668 = M^+ (**24**) oder teilweise **1** (entstanden aus **24** durch Rottleron-Umlagerung); 460 = **25** (thermisch aus **24** nach Schema d)) oder **11** analog aus **24** (vgl. Text); 432 = **2**; 236 = **5** oder **26**; 224 = **27** oder **3**; 209 = 224- CH_3 ; 193 = **26**- C_3H_7 oder **9**; 181 = **28** oder **7**

²⁾ Wir danken Herrn A. Huhtikangas für die Aufnahme dieses Spektrums. Dazu diente ein Perkin-Elmer 270 Mass Spectrometer mit direktem Einlass-System.

3. *Massenspektrum von Trisdesaspidin (19)* (Fig. 3). Auch in diesem Spektrum tritt eine schwache Spitze bei m/e 668 auf, die auch hier auf thermische Bildung von Filixsäure (**1**) durch Rottleron-Umlagerung (Schema c) deutet. Die Spitze bei m/e 446 könnte von Desaspidin-BB (**20**) herrühren, das sich thermisch nach Schema d) bilden kann. Die weiteren Spitzen sind gut verständlich, wenn man auch hier annimmt, dass vorwiegend die in den Formeln angedeuteten Spaltungen nach Schema a) und b) stattfinden.

4. *Massenspektrum von Trispara-aspidin (24)* (Fig. 4). Die Spitze höchster Masse liegt hier bei m/e 668, was dem Molekel-Ion entspricht. Ob hier daneben auch thermische Rottleron-Umlagerung stattfindet, lässt sich durch Massenspektroskopie nicht entscheiden, weil die Produkte isomer sein würden. Die Spitze bei m/e 460 könnte von **25** herrühren, entstanden nach Schema d). Es könnte sich natürlich auch um Albaspidin-BB (**11**) handeln, das aus **25** durch Rottleron-Umlagerung entstehen kann oder auch direkt aus 2 Molekeln **24** durch Vereinigung der zwei linken Kerne. Die weiteren starken Spitzen sind hier wieder am besten verständlich, wenn man annimmt, dass Spaltungen nach dem Schema a) und b) bevorzugt stattfinden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) C.-J. Widén, G. Vida, J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* 54, 2824 (1971); b) C.-J. Widén, J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* 53, 2176 (1970); c) C.-J. Widén, *Farm. Aikakaust. (Farm. Notisbl.)* 76, 233 (1967).
 [2] M. Lounasmaa, A. Karjalainen, C.-J. Widén & A. Huhtikangas, *Acta chem. scand.*, im Druck.
 [3] a) McGookin, A. Robertson & T. H. Simpson, *J. Chem. Soc.* 1951, 2021; b) *ibidem*, *ibid.* 1953, 1828.
 [4] A. Penttilä & J. Sundman, *Acta chem. scand.* 17, 191 (1963); A. Penttilä, «On the Biosynthesis of *Dryopteris* Acylphloroglucinols», *Diss. Univ. Helsinki* 1967; *Acta polytechnica scandinavica (Chemistry)* 64, 1 (1967), bes. p. 22–23; A. Penttilä & J. Sundman, *Finn. Patent* 36703 (1967); L. Andersen, A. Penttilä & J. Sundman, *Finn. Patent* 36706 (1967).
 [5] R. Boehm, *Liebigs Ann. Chem.* 318, 253 (1901), bes. p. 268; 329, 310 (1903); B. Widén: «Untersuchungen über die Phloroglucinderivate finnischer Farnarten», *Diss. Universität Helsinki*, 1944; *Acta bot. fenn.* 37, 1 (1944).

307. Steroid Total Synthesis, Part IV¹⁾; (+)-13 β -Ethyl-17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-gon-4-en-3-one²⁾

by M. Rosenberger, T. P. Fraher and G. Saucy

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey 07110, USA

(27. IX. 71)

Summary. The title compound (*Norgestrel*), a potent progestational agent, has been prepared by a new total synthesis. The scheme is based on earlier work with BCD-tricyclic intermediates, condensation of 2-ethyl-cyclopentane-1,3-dione with 2-[2-diethylamino-ethyl]-6-[4-*t*-butoxypentyl]-tetrahydropyran-2-ol being the key step. The synthesis features the addition of acetylene to a $\Delta^{5(10)}$ -4-oxa-17-keto intermediate, followed by a novel transformation to the final product.

¹⁾ Part III, see [1].

²⁾ *Norgestrel*; see [2].