

113. Massenspektren neuer Phloroglucide, insbesondere solcher mit Valerylseitenketten

von **M. Lounasmaa**, **C.-J. Widén** und **T. Reichstein**

State Institute for Technical Research (VTT), SF-02150 Otaniemi, Finland

Department of Pharmacognosy, University of Helsinki

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(21. II. 73)

Summary. Mass spectra of phloroglucinol derivatives recently isolated from African *Dryopteris* species are presented. Phloroglucides with *n*-valeryl side chain were found in these ferns for the first time. In the mass spectra they show strong peaks corresponding to loss of propene (C_3H_6) produced by *McLafferty* rearrangement, as shown in model compounds. Aside of the rottleron change (discussed formerly) this must be considered in order to avoid wrong interpretation, particularly when mass spectra are used to analyse mixtures of homologues, as usually present in the plants. If valeryl side chains are present other methods must be used therefore to measure the amount or show the absence of lower homologues with acetyl side chains.

Massenspektren haben sich für die Charakterisierung und Strukturermittlung natürlicher Phloroglucide (Lit. und Strukturen vgl. [1] [2]) als sehr nützlich erwiesen [3]. Sehr wertvoll sind sie auch zur Untersuchung von Mischkristallisaten, die aus mehreren schwer trennbaren Homologen bestehen, wie sie aus den Pflanzen sehr häufig erhalten werden. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, muss aber berücksichtigt werden, dass im Massenspektrometer gelegentlich auch unerwünschte thermische Reaktionen eintreten können; so ist bei zwei- und mehrkernigen Vertretern immer mit dem Eintreten der Rottleron-Umlagerung [3d] zu rechnen.

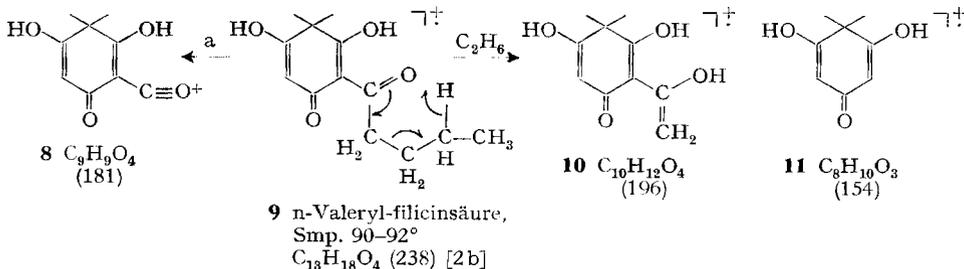
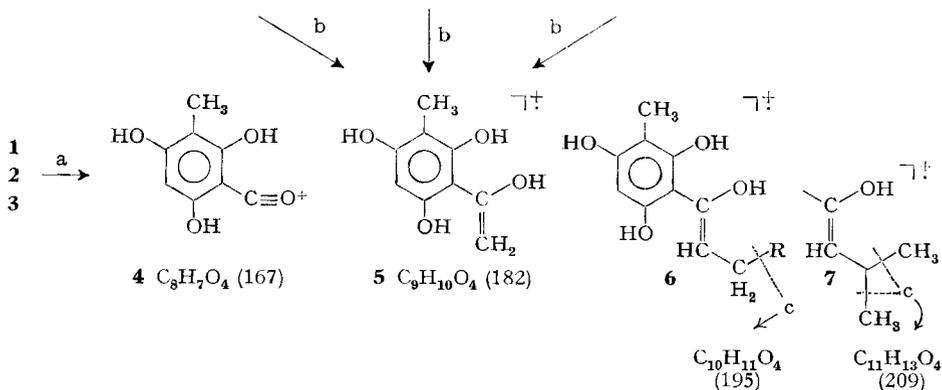
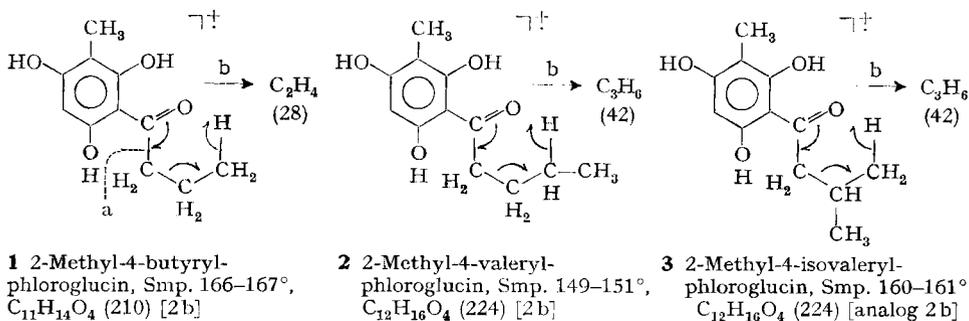
Kürzlich wurden in einer afrikanischen *Dryopteris*-Art erstmals auch natürliche Phloroglucide mit Valerylseitenketten (V)¹⁾ beobachtet [2b], z.B. **12** und **21**. Sie zeigen im Massenspektrum ebenfalls eine Besonderheit. Es tritt bei ihnen in merklichem Ausmass *McLafferty*-Spaltung [4, p. 155] ein (vgl. Fig. 2, 4, 5 und 6), die bei den «normalen» B-Derivaten¹⁾ kaum in Erscheinung tritt ([3e] sowie Fig. 1) und bei den P- und A-Derivaten gar nicht eintreten kann.

Zur Illustration geben wir in den Fig. 1, 2, 3 und 4 die Spektren von vier einfachen Modellen, nämlich der Stoffe **1**, **2** und **3**, die nur einen Ring enthalten²⁾ und die sich lediglich durch die Seitenkette voneinander unterscheiden, sowie der *n*-Valerylfilicinsäure (**9**). Alles sind synthetische, sicher einheitliche Präparate.

In den 3 Stoffen **1**, **2** und **3** ist, in Übereinstimmung mit früheren Befunden [3], die α -Spaltung (s. Schema, Fragmentierung a) die bevorzugte Reaktion und führt in

¹⁾ Es ist üblich, die bisher bekannten Homologen nach der Länge ihrer Seitenkette als B = Butyryl-, P = Propionyl-, A = Acetyl-Derivate zu bezeichnen. Dementsprechend werden die *n*-Valerylderivate hier als V-Derivate bezeichnet.

²⁾ Solche Phloroglucide mit nur einem Ring kommen in den Pflanzen nicht vor, sie stellen aber Bausteine der zwei- und mehrkernigen Phloroglucide dar und werden aus ihnen bei Abbaureaktionen erhalten.



allen drei Fällen zum Ion **4**, das die stärkste Spitze liefert. Bei **9** ist das entsprechende Ion **8** merklich schwächer.

McLafferty-Umlagerung (s. Schema, Fragmentierung b), die bei **1** unter Verlust von Äthylen, bei **2** und **3** unter Verlust von Propen zu demselben Ion **5** (m/e 182) führt, ist nur bei **2** deutlich. Dies steht im Einklang mit früheren Befunden [4, p. 157] [3e], wonach diese Reaktion viel leichter eintritt, wenn ein sekundäres und nicht ein primäres H-Atom wandern muss. Durch diese Reaktion kann bei Valerylderivaten die Anwesenheit von Acetylderivaten vorgetäuscht werden. Dies ist besonders bei der Untersuchung von Mischpräparaten zu beachten. Auf die An- oder Abwesenheit von A-Derivaten ist dann mit Hilfe anderer Methoden (NMR.-Spektren, reduktive Spaltung) noch besonders zu prüfen.

Schliesslich zeigt das *n*-Valerylderivat **2** auch noch recht deutliche allylische Spaltung (s. Schema, Fragmentierung bei c) der Enolform **6** unter Bildung des Ions

m/e 195 (= 2-29). Beim Butyrylderivat **1** ist diese Spitze bei m/e 195 (= 1-15) merklich schwächer. Beim Isovalerylderivat **3** (bzw. der Enolform **7**), bei dem nach der Fragmentierung c zwei verschiedene Methylgruppen unter Bildung des Ions m/e 209

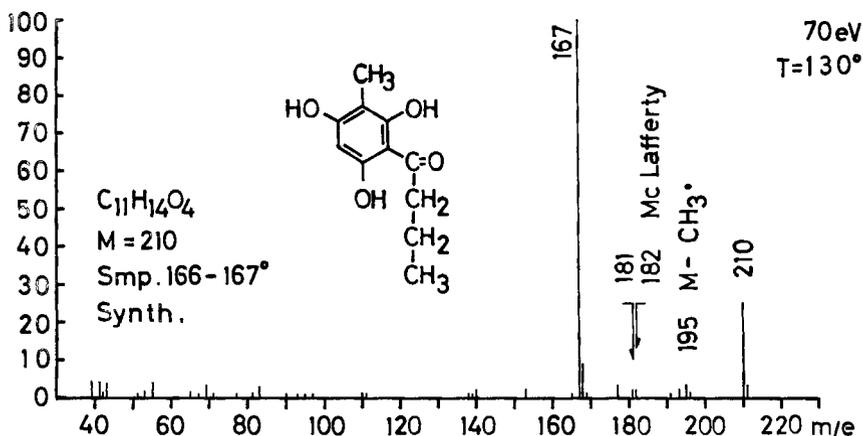


Fig. 1. Massenspektrum³⁾ von 2-Methyl-4-butyryl-phloroglucin (**1**), Smp. 166–167° (synthetisch [2b]), bei 70 eV, Temp. der Ionenquelle 130°. Versuchswise Zuordnung: 210 = M ; 195 = $M - \text{CH}_3$; 182 = 5, 167 = 4.

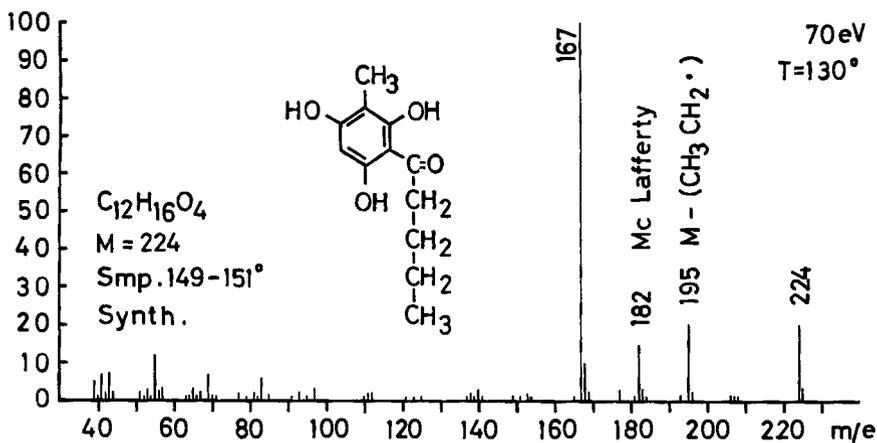


Fig. 2. Massenspektrum³⁾ von 2-Methyl-4-valeryl-phloroglucin (**2**), Smp. 149–151° (synthetisch [2b]), bei 70 eV, Temp. der Ionenquelle 130°. Versuchswise Zuordnung: 224 = M ; 195 = $M - \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2$; 182 = 5; 167 = 4.

(3-15) abgespalten werden können, ist sie wieder deutlicher, aber immer noch schwach. Bei der V-Filicinsäure **9** (Fig. 4) liefern die Ionen $M - \text{CH}_3$ und $M - \text{C}_2\text{H}_5$ (Fragmentierung c) die stärksten Spitzen, das aus der *McLafferty*-Umlagerung stammende Ion **10** ist aber auch noch sehr stark vertreten.

³⁾ Aufgenommen von A. Huhtikangas auf einem Perkin-Elmer 270 double focussing mass-spectrometer. Einlass-System direkt.

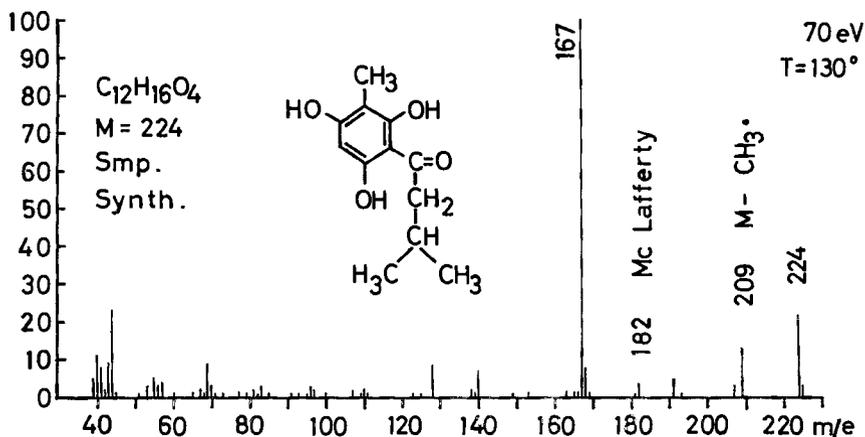


Fig. 3. Massenspektrum³⁾ von 2-Methyl-4-isovaleryl-phloroglucin (3), Smp. 160–161° (synthetisch [2b]), bei 70 eV, Temp. der Ionenquelle 130°. Versuchsweise Zuordnung: 224 = M ; 209 = $M - \cdot CH_3$; 182 = 5^b ; 167 = 4.

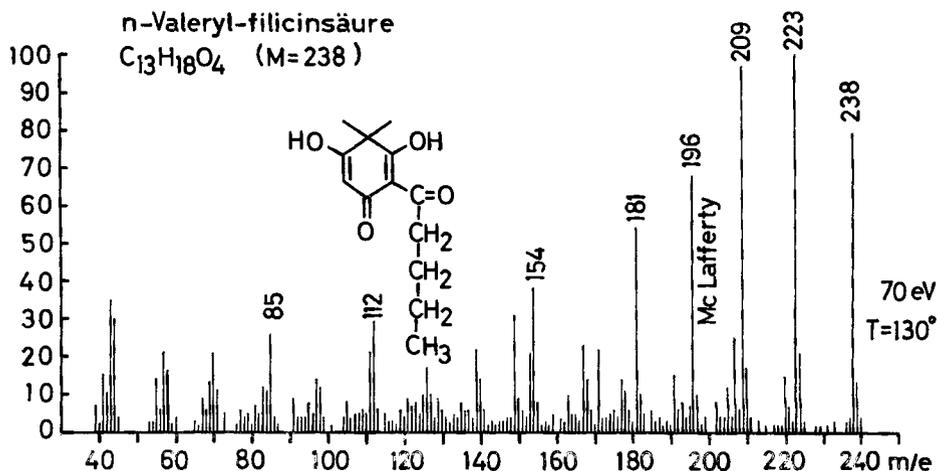
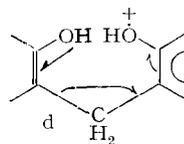
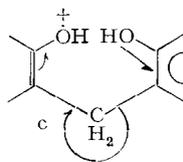
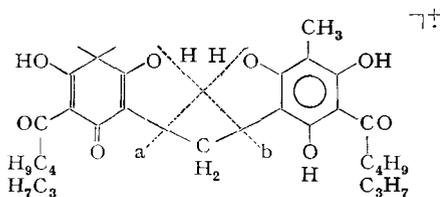


Fig. 4. Massenspektrum³⁾ von n-Valeryl-filicinsäure (9), Smp. 90–92°, synthetisch [2b] bei 70 eV, Temp. der Ionenquelle 130°. Versuchsweise Zuordnung: 238 = M ; 223 = $M - \cdot CH_3$; 209 = $M - \cdot C_2H_5$; 196 = **10**; 181 = **8** und **10**· CH_3 ; 171 = $M - 67$ [3e]; 168 = $M - C_4H_8O$ [3e]; 154 = **11**; 149 = $167 - H_2O$; 139 = **11**· CH_3 ; 126 = **11**-CO [3e]; 112 = $C_6H_8O_2$ [3e]; 111 = $C_6H_7O_2$ [3e]; 97 = $C_6H_5O_2$ [3e]; 85 = n-Valerylium-ion $C_5H_9O^+$; 70 = $C_4H_8O = (CH_3)_2C=CO^+$ [3e].

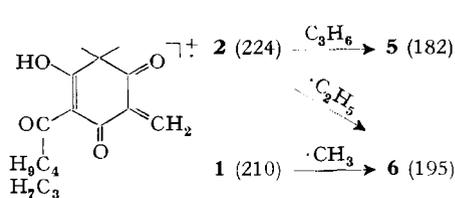
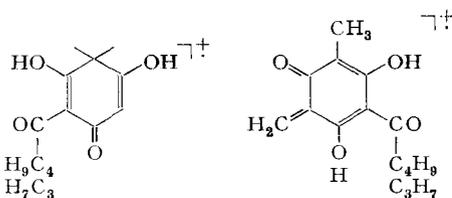
In den Fig. 5 und 6 geben wir die Massenspektren von Flavaspidsäure (12) und Filixsäure (21) aus *Dryopteris schimperana* TR-3248 isoliert. In beiden Fällen handelt es sich um Mischungen von Homologen, die viel Valerylseitenketten enthalten. Durch reduktive Spaltung wurde festgestellt, dass höchstens Spuren von Acetylgruppen anwesend sind [2b]; auch in den NMR.-Spektren waren keine entsprechenden Signale sichtbar.

Das Spektrum der Flavaspidsäure (12) (Fig. 5) lässt sich gut deuten, wenn man annimmt, dass Zerfall nach den früher vorgeschlagenen [3] Fragmentierungen



12 Flavaspidsäure, Gemisch der Homologen¹⁾
 VV = C₂₆H₃₄O₈ (474) = M1
 PV und (VB) = C₂₆H₃₂O₈ (460) = M2
 BB = C₂₄H₃₀O₈ (446) = M3

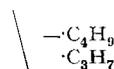
c) und d) = Fragmentierung ohne H-Wanderung führt vorwiegend zu den Ionen 17 und 20, 18 und 19 werden nicht sicher beobachtet.



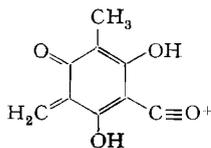
9 V = C₁₃H₁₆O₄ (238)
 B = C₁₂H₁₆O₄ (224)

13 V = C₁₃H₁₆O₄ (236)
 B = C₁₂H₁₄O₄ (222)

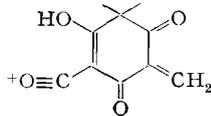
14 V = C₁₄H₁₈O₄ (250)
 B = C₁₃H₁₆O₄ (236)



8 C₉H₉O₄ (181)

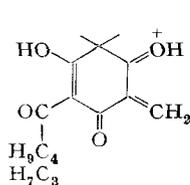
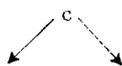


15 C₉H₇O₄ (179)

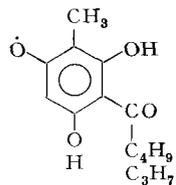


16 C₁₀H₉O₄ (193)

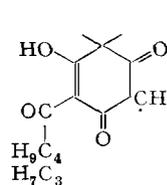
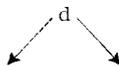
4 C₈H₇O₄ (167)



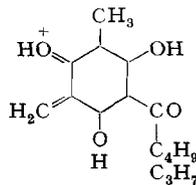
17 V = C₁₄H₁₉O₄ (251)
 B = C₁₃H₁₇O₄ (237)



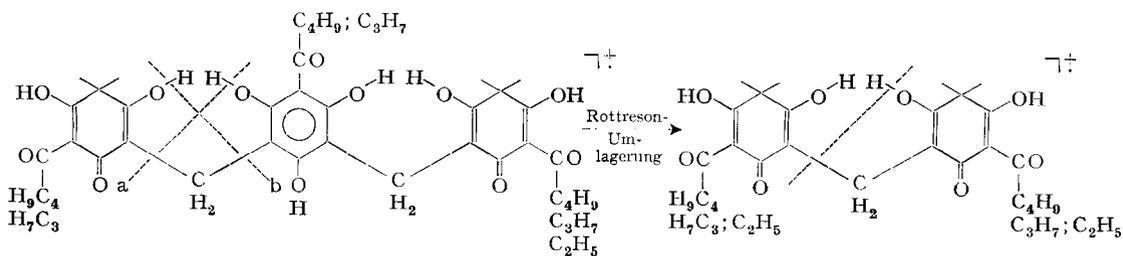
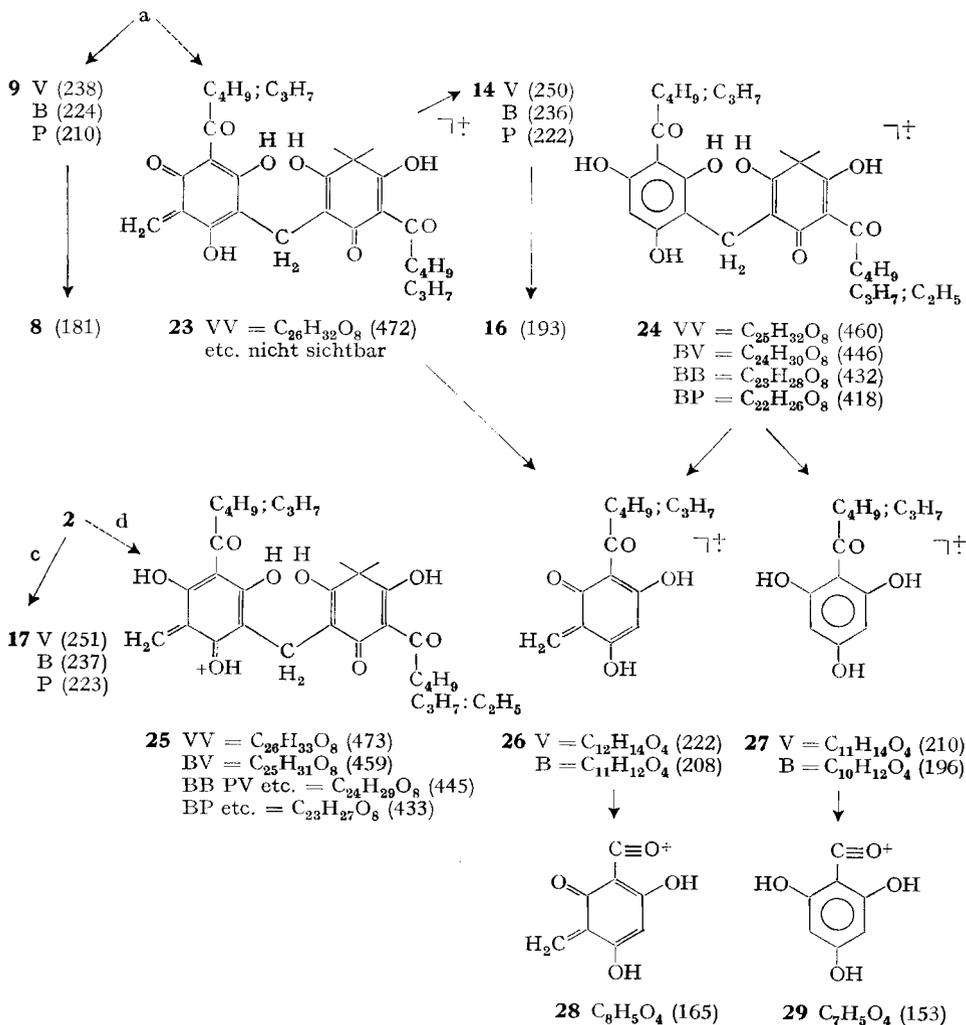
18 V = C₁₂H₁₅O₄ (223)
 B = C₁₁H₁₃O (209)

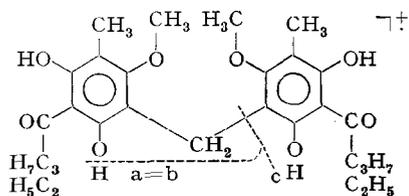


19 V = C₁₃H₁₇O₄ (237)
 B = C₁₂H₁₅O₄ (223)



20 V = C₁₃H₁₇O₄ (237)
 B = C₁₂H₁₅O₄ (223)

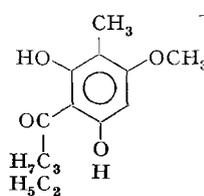
**21** Filixsäure, Gemisch der Homologen¹⁾VVV = C₃₉H₅₀O₁₂ (710) = *M* 1VBV = C₃₈H₄₈O₁₂ (696) = *M* 2BBV = C₃₇H₄₆O₁₂ (682) = *M* 3BBB = C₃₆H₄₄O₁₂ (668) = *M* 4BBP = C₃₅H₄₂O₁₂ (654) = *M* 5**22** Albaspidin, Gemisch der Homologen¹⁾VV = C₂₇H₃₆O₈ (488)BV = C₂₆H₃₄O₈ (474)BB = C₂₅H₃₂O₈ (460)PB = C₂₄H₃₀O₈ (446)PP = C₂₃H₂₈O₈ (432)



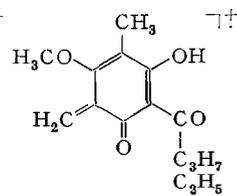
30 Methylen-bis-aspidinol
Gemisch der Homologen

BB = C₂₅H₃₂O₈ (460) = M 1
 BI⁺ = C₂₄H₃₀O₈ (446) = M 2
 PP = C₂₃H₂₈O₈ (432) = M 3

a=b

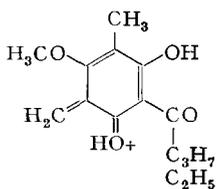


31 B = C₁₂H₁₆O₄ (224)
 P = C₁₁H₁₄O₄ (210)

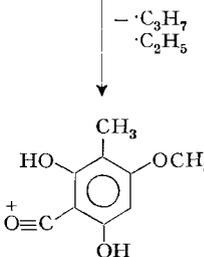


32 B = C₁₃H₁₈O₄ (236)
 P = C₁₂H₁₄O₄ (222)

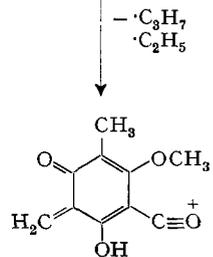
c



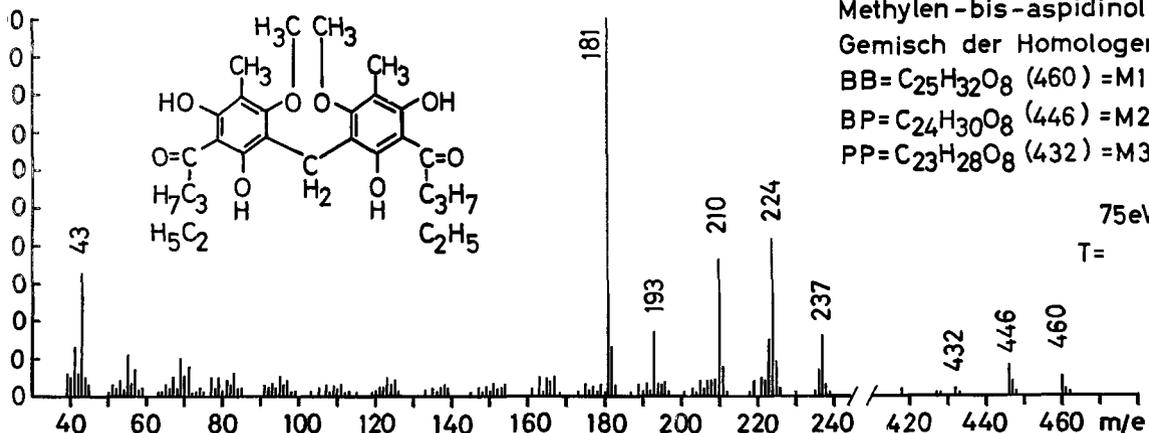
33 B = C₁₃H₁₇O₄ (237)
 P = C₁₂H₁₃O₄ (223)



34 C₉H₉O₄ (181)



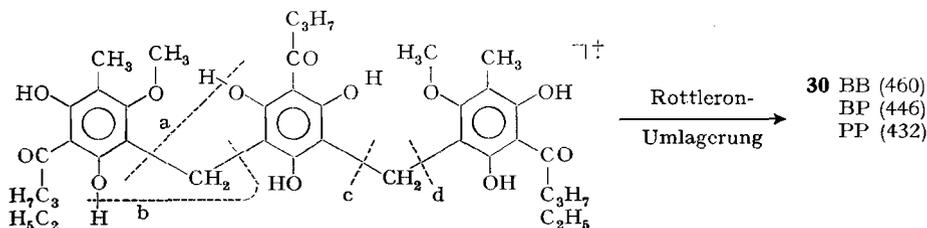
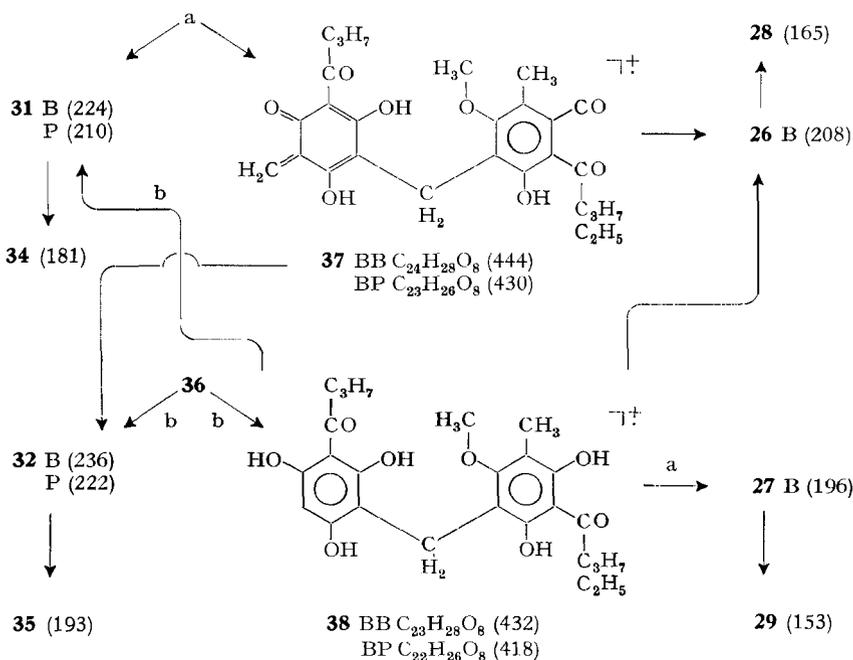
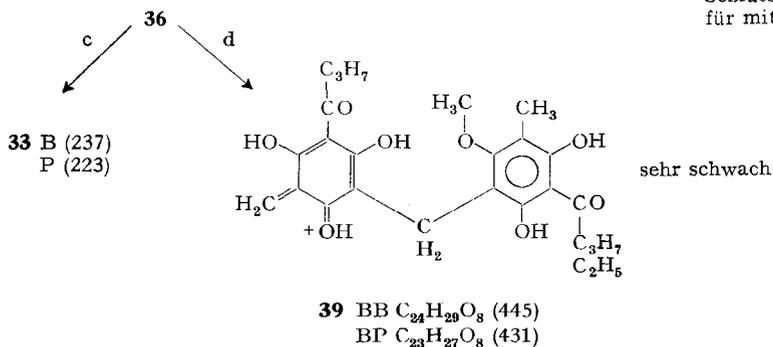
35 C₁₀H₉O₄ (193)



Methylen-bis-aspidinol
 Gemisch der Homologen
 BB = C₂₅H₃₂O₈ (460) = M1
 BP = C₂₄H₃₀O₈ (446) = M2
 PP = C₂₃H₂₈O₈ (432) = M3

75eV
 T =

Fig. 7. Massenspektrum³⁾ von Methylen-bis-aspidinol (30) aus *Dryopteris inaequalis* TR-3247, Smp. 187–190° [2b], enthaltend die Homologen BB, BP und PP bei 75 eV, Temp. der Ionenquelle 140°. Versuchswise Zuordnung: 460 = M 1; 446 = M 2; 432 = M 3; 237 = 33 B; 236 = 32 B; 224 = 31 B; 223 = 33 P; 222 = 32 P; 221 = 236 - ·CH₃; 210 = 31 P; 193 = 35; 181 = 34. Die Abwesenheit einer starken Spitze bei m/e 167 (Ion 4) zeigt, dass die Gruppe 1 nicht anwesend ist.

**36** Trisäspidinol Gemisch der HomologenBBB = C₃₆H₄₄O₁₂ (668)BBP = C₃₅H₄₂O₁₂ (654)PBP = C₃₄H₄₀O₁₂ (640)Schlüsselbruchstücke
für mittleren Ring

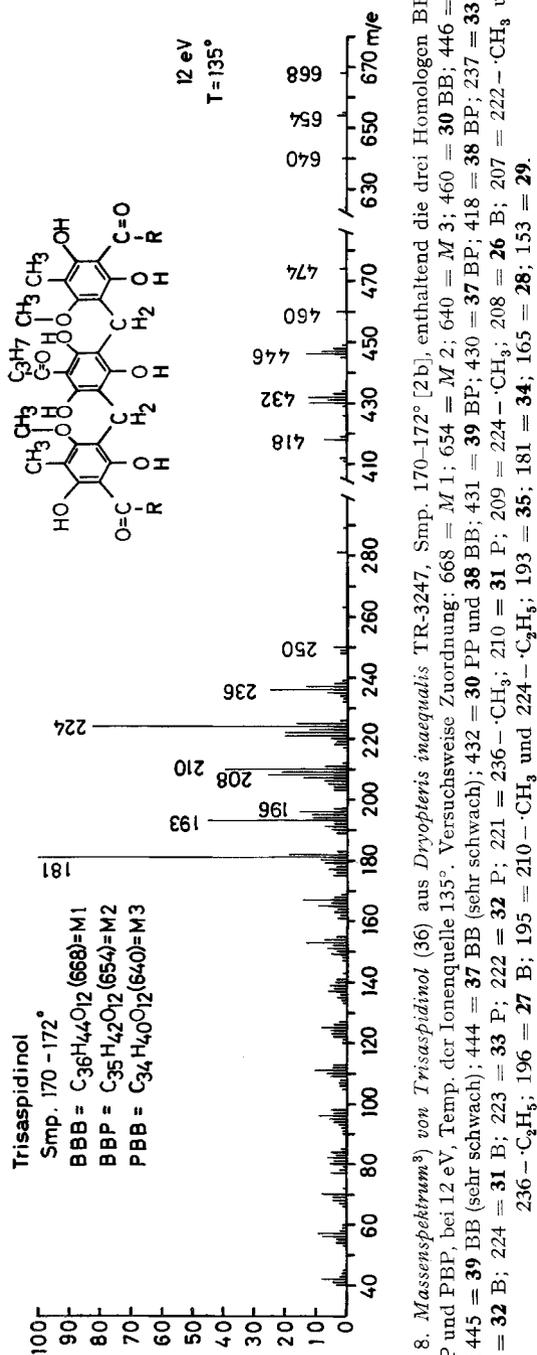


Fig. 8. Massenspektrum³⁾ von *Trisaspidinol* (36) aus *Dryopteris inaequalis* TR-3247, Smp. 170-172° [2b], enthaltend die drei Homologen BBB, BBP und BBP, bei 12 eV, Temp. der Ionenquelle 135°. Versuchsweise Zuordnung: 668 = M 1; 654 = M 2; 640 = M 3; 460 = M 3; 446 = 30 BP; 445 = 39 BB (sehr schwach); 432 = 30 PP und 38 BB; 431 = 39 BP; 430 = 37 BP; 418 = 38 BP; 237 = 33 B; 236 = 32 B; 224 = 31 B; 223 = 33 P; 222 = 32 P; 221 = 236-·CH₃; 210 = 31 P; 209 = 224-·CH₃; 208 = 222-·CH₃ und 236-·C₂H₅; 196 = 27 B; 195 = 210-·CH₃ und 224-·C₂H₅; 193 = 35; 181 = 34; 165 = 28; 153 = 29.

a) b) c) und d) erfolgt, wobei b) und d) stark überwiegen. Bei a) und b) tritt jeweils H-Verschiebung ein, während c) und d) ohne solche erfolgen. Bei den letzteren lassen sich jeweils nur die Bruchstücke **17** und **20** sicher feststellen⁵⁾. Das Spektrum ist auch mit den Resultaten der reduktiven Spaltung [2b] verträglich, wonach im Gemisch vorwiegend die Homologen VV und BV, neben wenig VB und BB vorhanden sein müssen. Dies zeigt sich im Spektrum vor allem beim Vergleich der Intensitäten der homologen Bruchstücke, die der linken und derjenigen, die der rechten Molekelhälfte entsprechen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Intensität der Spitzen, die vom aromatischen Anteil stammen, immer stärker ist als diejenigen der alicyclischen Ringe [3c]. Unter den angewandten Aufnahmebedingungen sind Spitzen, die der *McLafferty*-Umlagerung der ganzen Molekel entsprechen (m/e 432, 418), nur sehr schwach sichtbar, sehr deutlich sind sie bei den Bruchstücken **20 V** (237 → 195) und **2** (224 → 182). Auch hier sind analoge Spitzen der niederen Homologen (m/e 181 bzw. 168) erwartungsgemäss höchstens sehr schwach.

Für das Spektrum der Fig. 6 kann das früher aufgenommene Spektrum des reinen Filixsäure-BBB (Fig. 1 in [3d]) zum Vergleich dienen. Die fünf Spitzen im Bereich der höchsten Massen können den fünf Homologen VVV, VBV, VBB, BBB und BBP (inkl. BPB) zugeordnet werden. Die reduktive Spaltung des verwendeten Präparates konnte wegen Materialmangel zwar nicht durchgeführt werden. Sie wurde aber mit dem gesamten Rohfilicin aus der genannten *Dryopteris*-Art durchgeführt [2a]. Dabei zeigte sich, dass höchstens Spuren von Acetylgruppen und nur wenig Propionylgruppen anwesend waren. Die im Massenspektrum beobachtete kleine Spitze bei m/e 654 stammt somit grösstenteils nicht aus einem niederen Homologen (A oder P), sondern entspricht vorwiegend der *McLafferty*-Umlagerung des VBV-Derivats. Auch die Spitze bei 668 kann teilweise aus der analogen Spaltung des VVV-Homologen stammen. Sehr deutlich ist wieder die Bildung Albaspidin (**22**) durch Rottleron-Umlagerung zu erkennen.

In den Fig. 7 und 8 geben wir die Spektren von Methylen-bis-aspidinol (**30**) und Trispidinol (**36**), die beide aus *Dryopteris inaequalis* isoliert wurden. Das erstere war schon früher aus *D. marginalis* erhalten worden, während Trispidinol einen neuen Stoff darstellt. Das Massenspektrum war neben dem Abbau [2b] für die Strukturabklärung massgebend. In beiden Fällen handelt es sich um Gemische der Homologen mit B- und P-Seitenketten (sowie teilweise einer Spur A).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Penttilä & J. Sundmann, J. Pharm. Pharmacol. 22, 393–404 (1970).
 [2] a) C.-J. Widén, G. Vida, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 54, 2824 (1971); b) C.-J. Widén, R. B. Faden, M. Lounasmaa, G. Vida, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. 56, (1973); in Vorbereitung.
 [3] a) M. Lounasmaa, A. Karjalainen, C.-J. Widén & A. Huhtikangas, Acta chem. scand. 25, 3428 (1971); b) *idem*, *ibid.* 25, 3441 (1971); c) *idem*, *ibid.* 26, 89 (1972); d) M. Lounasmaa, C.-J. Widén & T. Reichstein, Helv. 54, 2850 (1971); e) M. Lounasmaa, Planta med. (im Druck).
 [4] H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D. W. Williams, «Mass Spectrometry of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco 1967.

⁵⁾ Die zwei anderen zu erwartenden Bruchstücke (hier als **18** (223) und **19** (237) formuliert) tragen entweder keine Ladung oder treten als Anionen auf oder ihre Anwesenheit wird durch isomere Ionen (**20B** und **20V**) verdeckt.