

rungscharakters der Methode nicht immer mit Sicherheit festgelegt werden kann. Wir versuchen daher gegenwärtig, solche Bestimmungen auf anderem Weg durch Messung der Dispersion des *Kerr*-Effektes vorzunehmen. Für die Zwecke der Farbstoffchemie kann jedoch schon die Kenntnis der gegenseitigen Lage von \bar{q}_0 und den \bar{q}_1 von Nutzen sein.

Ich danke Herrn Prof. J. R. Platt, Chicago, sehr dafür, dass er mich in verschiedenen Diskussionen zu dieser Art der Betrachtung angeregt hat. Herrn Dr. W. Jenny und Herrn Dr. H. Bosshard, CIBA, bin ich für die Überlassung der vielen Anthrachinonderivate sehr verpflichtet. Frä. V. Fretz und Herr W. Hügin haben durch Aufnahme der Spektren und numerische Rechnungen viel zu dieser Arbeit beigetragen. Auch ihnen gilt mein bester Dank.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, wie man ein System von Parametern finden kann, mit dessen Hilfe es möglich ist, bei Kenntnis der Spektren einiger Derivate einer Grundsubstanz die Absorptionswellenlängen und Intensitäten anderer Derivate mit guter Genauigkeit zu extrapolieren. Bei der Anwendung auf disubstituierte Anthrachinonderivate ergab sich eine Genauigkeit zwischen experimentellem und berechnetem Wert von $\pm 8 \text{ m}\mu$ in der Wellenlänge des langwelligsten π -Elektronenüberganges. Der Einfluss intramolekularer H-Brücken auf die Absorption scheint gering. Die Polarisationsrichtung des behandelten Überganges liegt sehr wahrscheinlich parallel der Querachse der Anthrachinonmolekel.

CIBA, Basel, Physikalische Abteilung.

153. Zur Konstitution des Limonins I. Über den Verlauf der alkalischen Hydrolyse von Limonin und Limonol

von A. Melera, K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

Limonin, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (I), ist ein neutraler, in Zitronen sowie in verschiedenen anderen Rutaceen vorkommender alicyclischer Bitterstoff¹⁾). Es stellt den typischen Vertreter einer neuen, bisher nur spärlich untersuchten Gruppe von Naturstoffen dar, zu welcher wahrscheinlich noch andere Verbindungen, wie Nomilin, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_9$ ³⁾, Oba-

¹⁾ Eine ausführliche Zusammenstellung der früheren Literatur findet man bei L. Brachvogel, Arch. Pharmaz. **285**, 57 (1952).

²⁾ Die Identität des Limonins mit Evodin, Dictamnolacton und Obakulacton wurde von M. S. Schechter & H. L. Haller, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1307 (1940), festgestellt.

³⁾ O. H. Emerson, J. Amer. chem. Soc. **70**, 545 (1948).

kunon, $C_{26}H_{30}O_7$ ⁴⁾ und Casimirolid, $C_{28}H_{32}O_8$ ⁵⁾, sowie „Substanz X“ von O. H. Emerson⁴⁾ eingereiht werden können. Im Laufe der letzten 20 Jahre war das Limonin Gegenstand chemischer Untersuchungen in verschiedenen Laboratorien¹⁻³⁾⁶⁻¹⁹⁾. Die dabei erhaltenen Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Von den 8 Sauerstofffunktionen des Limonins sind, wie aus Titrationsversuchen hervorgeht, 4 in zwei Lactongruppen enthalten. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, die bei der Hydrolyse anfallende Dihydroxy-disäure zu fassen, da sie ausserordentlich leicht lactonisiert und dabei Limonin zurückliefert. Die beiden freien Carboxylgruppen — nachfolgend als Carboxyl 1 und Carboxyl 2 bezeichnet — lassen sich anhand ihrer stark verschiedenen pK_A -Werte (2,7 bzw. 4,7 in Wasser) unterscheiden¹⁷⁾.

Die fünfte Sauerstofffunktion liegt als Ketogruppe vor, die durch Bildung eines Oxims und eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons nachgewiesen werden kann¹⁵⁾.

Obwohl das Limonin bei der Bestimmung aktiver Wasserstoffatome nach Zerewitinoff wechselnde Mengen Methan liefert¹⁾⁷⁾, ergibt sich aus der Diskussion seiner IR.-Absorptionsspektren, dass freie Hydroxylgruppen fehlen¹²⁾¹⁴⁾. Für die drei letzten, nicht charakterisierten Sauerstofffunktionen muss man daher intramolekulare, ätherartige Bindungen postulieren. Nach T. A. Geissman & V. Tulagin¹⁰⁾ könnten zwei dieser Sauerstoffatome in Form eines intramolekularen Acetals vorliegen. Schliesslich sei noch erwähnt, dass A. Fujita & M. Akatsuka auf Grund von Farbreaktionen des Limonins das Vorhandensein eines Furanringes vermuteten¹¹⁾, später jedoch eine solche Annahme selber bezweifelten¹⁹⁾.

Lückenhaft sind auch die Auskünfte über das Kohlenstoffgerüst, welches zwei hydrierbare Doppelbindungen enthält¹⁾⁷⁾¹²⁾¹⁷⁾. In erster Linie ist der Nachweis von 1,2,5-Trimethyl-naphthalin bei der Zinkstaub-Destillation und anschliessenden Selen-Dehydrierung des Limonins zu erwähnen¹⁾⁷⁾ sowie die Isolierung von Aceton¹⁾, o-Kresol¹⁾, Isophtalsäure⁷⁾ und eines „Lactons $C_{13}H_{14}O_2$ “¹⁾ aus den Produkten der Kaliumhydroxyd-Schmelze. Von den zahlreichen Versuchen eines energischen oxydativen Abbaus führte lediglich die Behandlung mit Mangandioxyd-Schwefelsäure zu einem gut definierten Produkt, der Benzol-pentacarbonsäure⁷⁾.

Auf Grund der Bruttoformel, der Charakterisierung der funktionellen Gruppen und des Nachweises von zwei Doppelbindungen ergibt sich für das Limonin ein bicyclisches

⁴⁾ Vgl. O. H. Emerson, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2621 (1951), wo auch die ältere Literatur zu finden ist.

⁵⁾ F. B. Power & T. Callan, J. chem. Soc. **1911**, 1993; für die Revision der Bruttoformel vgl. F. A. Kincl, J. Romo, G. Rosenkranz & F. Sondheimer, J. chem. Soc. **1956**, 4163.

⁶⁾ K. Feist & L. Schulte, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 1322 (1936).

⁷⁾ G. Koller & H. Czerny, Mh. Chem. **67**, 248 (1936).

⁸⁾ G. Koller & H. Czerny, Mh. Chem. **70**, 26 (1937).

⁹⁾ M. S. Schechter & H. L. Haller, J. org. Chemistry **8**, 194 (1943).

¹⁰⁾ T. A. Geissman & V. Tulagin, J. org. Chemistry **11**, 760 (1946).

¹¹⁾ A. Fujita & M. Akatsuka, J. pharm. Soc. Japan **69**, 322 (1949), und frühere Arbeiten.

¹²⁾ R. S. Rosenfeld & K. Hofmann, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2491 (1951).

¹³⁾ B. V. Chandler & J. F. Kefford, Austr. J. Sci. **13**, 112 (1951).

¹⁴⁾ B. V. Chandler & J. F. Kefford, Austr. J. Sci. **14**, 24 (1951).

¹⁵⁾ J. F. Kefford & B. V. Chandler, Austr. J. Sci. **14**, 55 (1951).

¹⁶⁾ B. V. Chandler & J. F. Kefford, Austr. J. Sci. **16**, 28 (1953).

¹⁷⁾ O. H. Emerson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 688 (1952).

¹⁸⁾ A. Fujita & Y. Hirose, J. pharm. Soc. Japan **74**, 365 (1954).

¹⁹⁾ A. Fujita & Y. Hirose, J. pharm. Soc. Japan **76**, 129 (1956).

Kohlenstoffgerüst. Der Bestimmung nach *Kuhn-Roth* zufolge enthält dieses Gerüst mindestens 3 endständige Methylgruppen¹⁷⁾).

Wir beschreiben zunächst Versuche, die zur eindeutigen Ermittlung einer der drei bisher nicht näher charakterisierten Sauerstofffunktionen führten. Es war bereits bekannt, dass die Reduktion des Limonins (I) nach *Meerwein-Ponndorff* den sekundären Alkohol Limonol, $C_{26}H_{32}O_8$ (II), liefert¹⁴⁾. In der vorliegenden Arbeit konnten wir diese Versuche bestätigen; es gelang uns aber auch ein Nebenprodukt dieser Reduktion, das isomere epi-Limonol, $C_{26}H_{32}O_8$ (III), zu isolieren. Beide Alkohole lassen sich mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur zu den Monoacetaten IIa bzw. IIIa acetylieren, welche im Gegensatz zu ihren freien Alkoholen im IR. keine für Hydroxylgruppen typischen Banden mehr zeigen. Da bei der Reduktion einer derart komplexen Molekel auch weitgehende Umwandlungen der übrigen Sauerstofffunktionen hätten auftreten können, schien es angebracht, die Beziehungen zwischen I und II bzw. III durch zusätzliche Versuche zu überprüfen²⁰⁾. Tatsächlich konnte bei der Oxydation der Isomeren II und III mit Chrom(VI)-oxyd in mässiger Ausbeute²¹⁾ das Limonin zurückgewonnen werden, woraus nun geschlossen werden darf, dass die beiden Alkohole ein Epimerenpaar darstellen, bei dessen Bildung lediglich die Ketogruppe des Naturstoffes reduziert worden ist. Das epi-Limonol entsteht übrigens als Hauptprodukt bei der Reduktion mit Natriumborhydrid²²⁾ und ist mit dem bei der Reduktion des Limonins mit Natriumamalgam gewonnenen Dihydro-limonin¹⁸⁾¹⁹⁾ identisch.

Augenfällig ist das verschiedenartige Verhalten der beiden epimeren Limonole bei der Hydrolyse mit verdünnten Alkalien. Während das epi-Limonol (III) nach ca. zweistündigem Kochen mit 5-proz. wässriger Natronlauge teilweise unverändert zurückgewonnen wird, führt, wie schon *B. V. Chandler & J. F. Kefford* bemerkten¹⁴⁾, eine unter gleichen Bedingungen ausgeführte Hydrolyse des Limonols (II) zum tiefgreifenden Abbau der Molekel. Beim Ansäuern der dabei entstehenden braunen Lösung scheidet sich ein harziger Niederschlag aus. Aus dem Filtrat liess sich eine neue, neutrale Verbindung $C_{21}H_{28}O_6$ isolieren, welche nachfolgend als Merolimonol (IV) bezeichnet wird. Als leichtflüchtiges Produkt der Hydrolyse konnte Ameisensäure papierchromatographisch nachgewiesen werden.

Ohne zunächst auf die Struktur des Merolimonols (IV) näher einzugehen, möchten wir hervorheben, dass es keine Farbreaktion nach *Molisch* gibt und unter Bedingungen, bei welchen sowohl Limonin (I) als auch Limonol (II) Tetrahydro-Derivate liefern, kata-

²⁰⁾ Dies um so mehr, als sowohl II und III sowie deren Acetate bei der Analyse stets niedrige C-Werte lieferten.

²¹⁾ Die relativ niedrige Ausbeute wird verständlich, wenn man berücksichtigt, dass Limonin selbst vom Chrom(VI)-oxyd langsam angegriffen wird.

²²⁾ Privatmitteilung von Prof. *A. J. Birch*.

lytisch nicht hydriert werden kann. Diese Feststellungen, sowie der geringe Wasserstoffgehalt des nicht gefassten niedermolekularen Spaltstückes ($C_5H_4O_2$) liessen vermuten, dass die alkalische Hydrolyse des Limonols mit der Abspaltung eines im Limonin vorhandenen Furanringes verbunden ist.

Zur Überprüfung dieser Annahme wurde das Limonin zu dem bereits bekannten gesättigten, neutralen Tetrahydro-limonin (V)¹⁾¹²⁾¹⁷⁾ katalytisch hydriert und dieses nach *Meerwein-Ponndorff* in das Tetrahydro-limonol (VI) umgewandelt. In VI besitzt das Hydroxyl wohl die gleiche Konfiguration wie im Limonol (II). Dies lässt sich auch durch die Beobachtung stützen, dass bei der Reduktion von V mit Natriumborhydrid wiederum ein epimerer Alkohol, das Tetrahydro-epi-limonol (VII) entsteht.

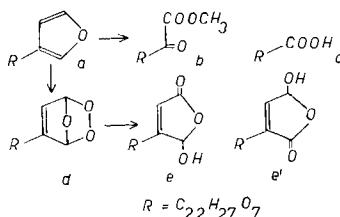
Behandelt man nun das Tetrahydro-limonol (VI) mit wässriger Lauge, so erhält man eine farblose Lösung, aus welcher nach dem Ansäuern in guter Ausbeute das Merolimonol (IV) isoliert werden kann. Durch diesen Versuch wird bewiesen, dass das nicht gefasste, niedermolekulare Spaltstück der Hydrolyse demjenigen Teil des Limonins entspricht, welcher die beiden hydrierbaren Doppelbindungen trägt²³⁾. Dass dieser Teil der Molekel als β -substituierter Furankern vorliegt, konnte durch weitere Umsetzungen belegt werden.

Bei der Ozonisation des Limonins in Eisessig entstand in kleiner Ausbeute eine amorphe Säure, die in Form ihres schön kristallisierenden Methylesters $C_{25}H_{30}O_{10}$ (IX) analysiert wurde. Ihre Bildung lässt sich durch die Teilformeln $a \rightarrow b$ erklären und weist auf das Vorliegen eines in β -Stellung monosubstituierten Furanringes hin²⁴⁾. In Zusammenhang damit sei erwähnt, dass der von *A. Fujita* und Mit-

²³⁾ Merolimonol lässt sich auch aus der alkalischen Verseifung eines neutralen Hexahydro-limondiols (?), $C_{26}H_{38}O_8$ (VIII), isolieren, welches durch Hydrierung des Limonins (I) oder des Limonols (II) in Gegenwart von Platindioxyd-Katalysator zugänglich ist. Dieses Diol ist verschieden von dem von *L. Brachvogel*¹⁾ unter analogen Bedingungen der Hydrierung erhaltenen Hexahydro-limonin. Seine Bildung lässt sich am besten dadurch erklären, dass in unserem Fall nebst der Absättigung der zwei Doppelbindungen und der Reduktion der Ketogruppe auch noch die hydrogenolytische Öffnung eines Ätherringes stattgefunden hat. Solche Öffnungen wurden übrigens bei der Hydrierung von Furanderivaten schon öfters beobachtet; vgl. z. B. *W. E. Kaufmann & R. Adams*, *J. Amer. chem. Soc.* **45**, 3029 (1923).

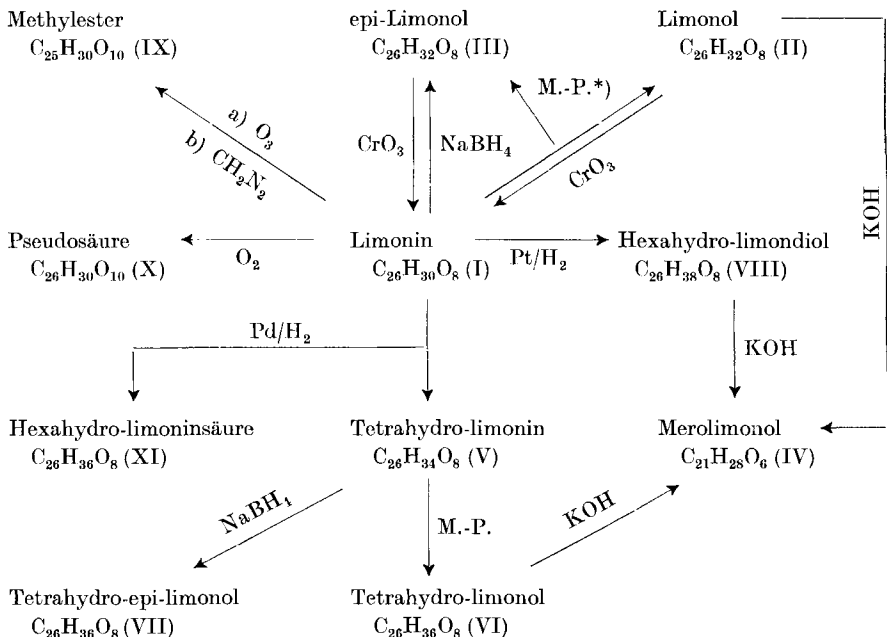
²⁴⁾ Mit dem Vorliegen eines Furanringes im Limonin stehen auch die UV.- und IR.-spektroskopischen Eigenschaften dieser Verbindung im Einklang. Besonders charakteristisch scheint eine Bande bei 1514 cm^{-1} zu sein, die im Spektrum des Tetrahydro-limonins nicht mehr auftritt (vgl. dazu die ausführliche Diskussion von IR.-Absorptionsspektren der Furane von *W. Cocker*, *B. E. Cross*, *S. R. Duff*, *J. T. Edward & T. F. Holley*, *J. chem. Soc.* **1953**, 2540). Wir haben nun festgestellt, dass die gleiche Bande auch im IR.-Absorptionsspektrum eines weiteren als Nebenprodukt der Gewinnung von Limonin anfallenden Bitterstoffes, des Nomilins³⁾, auftritt. Da das Nomilin sowohl mit Obakunon⁴⁾ wie auch mit Casimirolid⁵⁾ in Beziehung gebracht worden ist⁴⁾, kann daraus mit grosser Wahrscheinlichkeit das Vorliegen von Furankernen in allen diesen Naturstoffen abgeleitet werden.

arb.¹¹⁾¹⁹⁾ beschriebenen Ätiolimoninsäure, $C_{23}H_{28}O_9$, welche von den Autoren unter anderen Bedingungen der Ozonisation erhalten wurde, wohl die Teilformel c zukommt.



In Übereinstimmung mit den zu erwartenden dienophilen Eigenschaften des Furankernes ist es in der Folge auch gelungen, unter Belichtung und Zusatz katalytischer Mengen von Eosin in neutraler wässriger Lösung ein Mol Sauerstoff an das Limonin anzulagern. In guter Ausbeute entstand dabei ein einbasisches Trisäure-dilacton X.

Reaktionsschema 1.



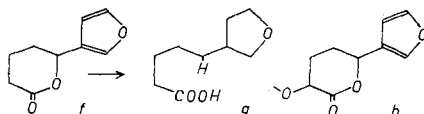
*) M.-P.: Reduktion nach Meerwein-Ponndorff.

Die Bildung der Verbindung X, welche in Form ihres Hemihydrates $C_{26}H_{30}O_{10} \cdot \frac{1}{2} H_2O$ analysiert wurde, lässt sich durch die Teilformeln a \rightarrow d \rightarrow e bzw. e' deuten²⁵⁾. Im Einklang mit dieser Formulierung

²⁵⁾ Für ähnliche Additionen von Sauerstoff an Furan und dessen Abkömmlinge vgl. G. O. Schenk, Angew. Chem. **60 A**, 244 (1948).

von X als ein maskierter Säurealdehyd steht der ungewöhnlich hohe pK_A -Wert von 7,69 (Methylcellosolve), die positive *Tollens*-Reaktion sowie das Ausbleiben einer Färbung mit dem *Molisch*-Reagens. Auf Grund ihrer physikalischen Konstanten dürfte diese Pseudosäure identisch sein mit einem „Oxydationsprodukt $C_{25}H_{30}O_{10}$ “ des Limonins, welches *B. V. Chandler & J. F. Kefford*^{13) 16)} mit Perameisensäure oder Kaliumpermanganat erhalten hatten, und somit auch mit der von *Emerson* aus Orangenkernen isolierten „Substanz X“^{3) 26)} übereinstimmen.

Im Hinblick auf eine Erweiterung der Partialformel a soll daran erinnert werden, dass bei der katalytischen Hydrierung des Limonins mit Palladium-Kohle neben dem bereits erwähnten Tetrahydrolimonin (V) unter Absättigung des Furanringes und hydrogenolytischer Spaltung eines der beiden Lactonringe die Hexahydrolimoninsäure, $C_{26}H_{36}O_8$ (XI), entsteht^{11) 7) 12) 17)}. Um diese hydrogenolytische Spaltung zu begründen, muss man postulieren²⁷⁾, dass der Äthersauerstoff der Lactongruppe Teil eines Allylsystems ist; die Grösse dieses Lactonringes (δ -Lacton) ergibt sich aus IR.-spektroskopischen Befunden²⁸⁾. Diese Tatsachen sind in der Teilformel f berücksichtigt²⁹⁾. Der sehr tiefe pK_A -Wert des freien Carboxyls der Verbindung XI (2,7 in Wasser), der auf Grund der Partialformel f des Limonins die Teilformel g zugeordnet werden kann, ist nur bei Anwesenheit eines elektronegativen Substituenten in α -Stellung zu diesem Carboxyl verständlich. Somit käme man zur arbeitshypothetischen Erweiterung der Teilformel f zur Teilformel h.



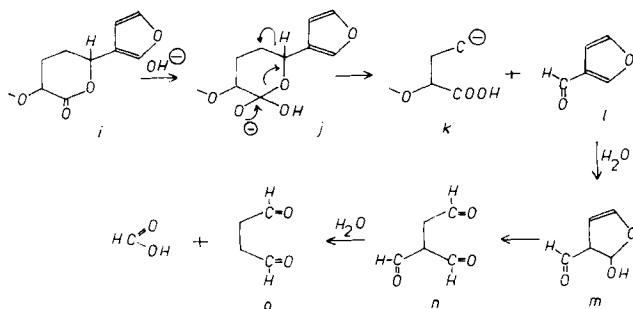
²⁶⁾ Das gemeinsame Vorkommen von „Substanz X“ und Limonin^{3) 13) 16)} ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse und könnte auf eine leichte Autoxydation des Limonins zurückgeführt werden. Ähnliche Verhältnisse wurden bereits beim Menthofuran (vgl. *R. B. Woodward & R. H. Eastman*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 399 (1950)) beobachtet.

²⁷⁾ Vgl. auch Fussnote¹⁷⁾. Die zweite mögliche Variante eines Enol-Lactons glauben wir ausschliessen zu dürfen, weil die bei der Hydrolyse des Limonins anfallende Disäure ausserordentlich schnell und spontan lactonisiert.

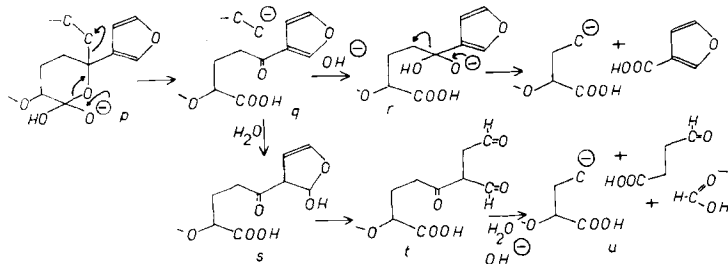
²⁸⁾ Beim Limonin selbst tritt die Lactonbande bei 1760 cm^{-1} (Nujol), einer für δ -Lactone ungewöhnlich hohen Lage, auf (vgl. jedoch eine ähnliche Bande im IR.-Absorptionsspektrum des Columbins²⁹⁾). Zahlreiche Abkömmlinge des Limonins, die diesen Lactonring enthalten, vgl. z. B. Tetrahydrolimonin (V), weisen dagegen normale Werte um ca. 1740 cm^{-1} auf.

²⁹⁾ Auffallend ist, dass die gleiche Teilstruktur f bei einem weiteren Bitterstoff, dem Columbin, vorkommt, dessen Konstitution in jüngster Zeit von *D. H. R. Barton & D. Elad*, *J. chem. Soc.* **1956**, 2085, aufgeklärt wurde (vgl. auch *M. P. Cava & E. J. Soboczenski*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 5317 (1956)). Eine Ähnlichkeit zwischen Limonin und Columbin wurde bereits vor mehreren Jahren von *K. Feist*⁶⁾ vermutet.

Wir gehen jetzt dazu über, die Spaltung Limonol (II) \rightarrow Mero-limonol (IV) zu deuten. Berücksichtigen wir zunächst, dass bei diesem Übergang der Furanring und ein zusätzliches Kohlenstoffatom abgespalten wird, und erinnern wir uns daran, dass bei der Spaltung des Limonols, nicht aber der hydrierten Verbindungen Tetrahydrolimonol (VI) und Hexahydro-limondiol (VIII), eine starke Verfärbung der Reaktionslösung unter Bildung von Harzen stattfindet. Unserer Meinung nach kann diesen Beobachtungen durch das Reaktionsschema $i \rightarrow j \rightarrow k \rightarrow l \rightarrow m \rightarrow n \rightarrow o$ Rechnung getragen werden. Dass sich der primär entstehende β -Furfurylaldehyd **l** einem direkten Nachweis entzieht, ist nicht unerwartet, haben doch bereits *T. Reichstein & H. Zschokke*³⁰⁾ auf die Labilität dieser Verbindung hingewiesen. Der Nachweis von Ameisensäure als einziges leichtflüchtiges Spaltprodukt der Hydrolyse steht im Einklang mit den weiteren Umsetzungen des β -Furfurylaldehyds im Sinne der Reaktionsfolge $l \rightarrow m \rightarrow n \rightarrow o$, wobei der Succindialdehyd **o** verharzt³¹⁾.



Die alternative Formulierung $p \rightarrow u$, welche 2 Kohlenstoff-Substituenten an dem den Ätherstoff der Lactongruppe tragenden Schlüsselatom voraussetzt und die zur Bildung von Furan- β -carbonsäure über die Zwischenstufen $p \rightarrow q \rightarrow r$ oder von Ameisensäure über $p \rightarrow q \rightarrow t \rightarrow u$ führen könnte, scheint uns *a priori* weniger wahrscheinlich zu sein und fällt wegen der in dieser Arbeit auf Grund zahlreicher Analysen bevorzugten Bruttoformel des Merolimonols ausser Betracht³²⁾.



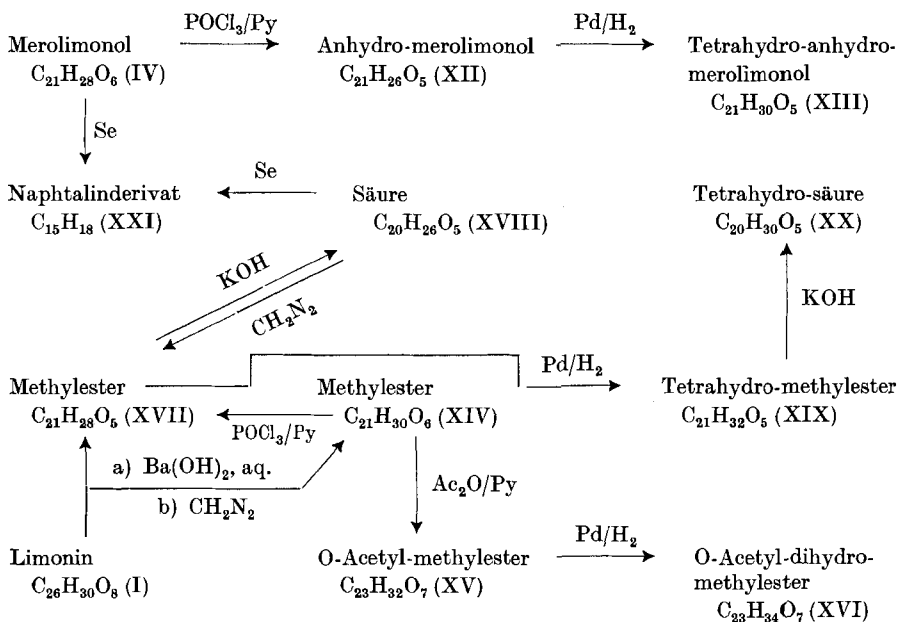
³⁰⁾ *T. Reichstein & H. Zschokke, Helv.* **15**, 1105 (1932).

³¹⁾ Vgl. *C. Harries, Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 1488 (1901); *J. Marcusson, ibid.* **54**, 542 (1921).

³²⁾ Schon eine einfache stöchiometrische Betrachtung zeigt, dass in diesem Fall dem Merolimonol die um 2 H reichere Bruttoformel $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$ zukommen müsste, die wir auf Grund zahlreicher Analysen von IV und dessen Umwandlungsprodukten nicht annehmen können.

Eine Aussage über das Schicksal des Anions k, das 21 Kohlenstoffatome des Limonins enthält und eine Zwischenstufe bei der Bildung des Merolimonols darstellt, setzt eine genauere Kenntnis der Struktur der letzteren Verbindung voraus. Wir wollen hier lediglich feststellen, dass das gegen Tetranitromethan ungesättigte, jedoch katalytisch nicht hydrierbare Merolimonol 2 Lactongruppen und mindestens eine zur Acetatbildung befähigte Hydroxylgruppe enthält. Merolimonol gab bei der Bestimmung nach *Kuhn-Roth* 7% C-Methyl. Behandlung von IV mit Phosphoroxychlorid-Pyridin liefert ein nicht acetylierbares Anhydro-merolimonol $C_{21}H_{26}O_5$ (XII), welches im UV. ein kräftiges Absorptionsmaximum bei $277\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,08$ (in Alkohol), aufweist und bei der katalytischen Hydrierung in ein nunmehr gegen Tetranitromethan gesättigtes Tetrahydro-anhydro-merolimonol, $C_{21}H_{30}O_5$ (XIII), übergeht.

Reaktionsschema 2.



Durch den ausserordentlich glatten Zerfall Limonol \rightarrow Merolimonol angeregt, haben wir geprüft, ob auch beim Limonin eine analoge Spaltung erzwungen werden kann. Es war schon früher bekannt, dass bei milder alkalischer Behandlung das Limonin lediglich eine reversible Öffnung der beiden Lactonringe erleidet, währenddem drastische Einwirkung von geschmolzenem Kaliumhydroxyd zum weitgehenden Abbau der Molekel führt. Wir haben nun gefunden, dass bei der Behandlung des Limonins mit wässrigem Bariumhydroxyd bei $150-200^\circ$ neben beträchtlichen Mengen (ca. 20 Gewichtsprozent)

eines bräunlichen, unlöslichen Rückstandes saure Produkte entstehen, aus denen nach Veresterung mit Diazomethan und chromatographischer Reinigung des Estergemisches bisher 3 einheitliche, kristalline Spaltprodukte isoliert werden konnten:

1. Ein Methylester, $C_{21}H_{30}O_6$ (XIV), welcher neben der Carbo-methoxygruppe eine Lactongruppe (Verseifungsäquivalent: ber. 189, gef. 179), eine freie, acetylierbare Hydroxylgruppe sowie eine inerte, mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin nicht reagierende Sauerstofffunktion enthält. Die Verbindung XIV weist ferner eine mit Tetranitromethan nachweisbare Doppelbindung auf, die bei dem entsprechenden O-Acetat, $C_{23}H_{32}O_7$ (XV), katalytisch hydriert werden konnte unter Bildung eines gesättigten Dihydro-O-acetyl-methylesters, $C_{23}H_{34}O_7$ (XVI).

2. Ein Methylester, $C_{21}H_{28}O_5$ (XVII), welcher auch aus dem Monomethylester XIV durch Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin entsteht und somit dessen Anhydro-Verbindung darstellt. Die Verbindung XVII gab bei der Bestimmung nach *Kuhn-Roth* 9% C-Methyl; sie liess sich erwartungsgemäss nicht acetylieren. Die alkalische Hydrolyse von XVII lieferte eine Säure $C_{20}H_{26}O_5$ (XVIII). Im UV.-Absorptionsspektrum zeigt XVII ein Maximum bei $276\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,13$ (in Alkohol), was auf das Vorliegen von zwei mit einer Carboxylgruppe konjugierten Doppelbindungen hinweist. Diese beiden Doppelbindungen konnten glatt mit Palladium-Katalysator in Äthanol hydriert werden, wobei das gesättigte Tetrahydro-Derivat, $C_{21}H_{32}O_5$ (XIX), entsteht, welches wir zur entsprechenden freien Säure, $C_{20}H_{30}O_5$ (XX), verseift haben.

3. Ein Monomethylester mit 64,6% C, 7,3% H und 8,2% OCH_3 . Diese Verbindung konnte nur in kleiner Menge isoliert werden und wurde bisher nicht weiter untersucht.

Die nahen strukturellen Beziehungen zwischen dem Mero-limonol (IV) und der Säure $C_{20}H_{26}O_5$ (XVIII) gehen aus der Isolierung eines identischen flüssigen Kohlenwasserstoffes $C_{15}H_{18}$ (XXI) bei der Dehydrierung beider Abbauprodukte mit Selen hervor. Dieser Kohlenwasserstoff, welcher in Form seines bei $122-123^\circ$ schmelzenden Trinitrobenzolates charakterisiert werden konnte, scheint uns mit keinem der in der Literatur beschriebenen Kohlenwasserstoffe $C_{15}H_{18}$ identisch zu sein. An Hand seiner UV.-, IR.- sowie magnetischen Kernresonanz-Spektren handelt es sich um ein Naphtalin-Derivat, das mit grosser Wahrscheinlichkeit 2 Methyl- und eine Isopropylgruppe als Seitenketten enthält*).

Beim Versuch, die Ergebnisse der alkalischen Hydrolyse von Limonin und Merolimonol zusammenfassend auszuwerten, wird man folgende Punkte beachten müssen:

*) Herrn Prof. *Hs. H. Günthard* sowie Herrn *H. Primas* danken wir für die Aufnahme und Diskussion dieser Spektren bestens.

Die in Form ihres Methylesters XIV gefasste C₂₀-Säure enthält keinen Furanring mehr, wie aus dem Ergebnis der katalytischen Hydrierung, dem Fehlen der für Furane typischen Banden im IR.-Spektrum sowie aus dem negativen *Molisch*-Test deutlich hervorgeht. Der alkalischen Spaltung des Limonins liegt daher ein analoger Vorgang zugrunde wie derjenige, der für die Bildung des Merolimonols abgeleitet wurde, womit auch die beobachtete Bildung von beträchtlichen Mengen Harze im Einklang steht³³). Dass die Spaltung des Limonins nicht durch eine vorangehende Reduktion zu Limonol eingeleitet wird, ergibt sich aus der Tatsache, dass das Merolimonol, welches im Falle einer solchen Reduktion als Zwischenprodukt der Barytspaltung auftreten müsste, die Behandlung mit wässrigem Bariumhydroxyd bei 200° aushält. Die bei der Hydrolyse des Limonins freiwerdende Carboxylgruppe (entsprechend dem Lactonring 1) ist nicht mehr fähig, einen Lactonring zu schliessen, wodurch sie sich in augenfälliger Weise vom entsprechenden Carboxyl des Merolimonols unterscheidet. Dies kann mit der Abspaltung des zusätzlichen (sechsten) Kohlenstoffatoms zusammenhängen, welches im Limonin Träger einer Sauerstofffunktion sein muss und bei der alkalischen Hydrolyse in Form von Ameisensäure verloren geht³⁴).

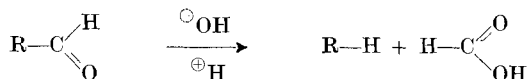
Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁵).

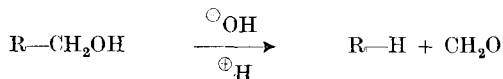
Limonin (I). Limonin wurde in Anlehnung an die Vorschrift von *L. Brachvogel*¹) aus entfetteten Zitronenkernen isoliert. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Methylenchlorid-Isopropanol oder aus Eisessig resultierten die entsprechenden Solvate. Zur Analyse wurde eine Probe bei 240° sublimiert, wonach das vom Lösungsmittel befreite

³³) Auf die fördernde, jedoch für das Einleiten einer Spaltung nicht wesentliche Rolle des sekundären Hydroxyls des Limonols soll später eingegangen werden.

³⁴) Nachdem eine intermediäre Reduktion zu Limonol im Laufe des Spaltvorganges ausgeschlossen werden konnte, lässt sich auf Grund der Bruttoformel von XIV leicht zeigen, dass unter Zugrundelegung des Schemas $i \rightarrow j \rightarrow k$ die Abspaltung des sechsten Kohlenstoffatoms mit einer Abnahme der Oxydationsstufe um 2 H-Atome und der Entfernung einer einzigen O-Funktion verbunden sein muss. Dies trifft wohl bei einem Übergang vom Typus:

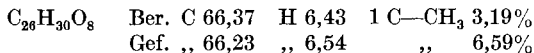


zu, nicht aber bei einer Retroaldolreaktion vom Typus:

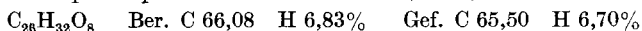


³⁵) Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, sofern nicht anders angegeben, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

Präparat bei 293—294° schmolz. $[\alpha]_D = -128^\circ$ ($c = 1,21$; 0,60 in Aceton). Im IR.-Absorptionsspektrum (Nujol) treten Banden bei 1514, 1542, 1608, 1710 und 1760 cm^{-1} auf.

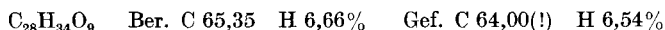


*Limonol (II)*³⁶. Einer Aufschlammung von 4 g Aluminiumisopropylat in 150 cm^3 absolutem Isopropanol wurden 2 g Limonin, in 50 cm^3 Dioxan gelöst, zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde so erwärmt, dass sich in einem vorgelegten Kühler in der Minute ca. 10 Tropfen Destillat kondensierten. Nach 4—5 Std. konnte im Destillat kein Aceton mehr nachgewiesen werden, und das Flüssigkeitsvolumen wurde im Wasserstrahlvakuum stark eingengt. Der Rückstand wurde in eine Lösung von 30 g *Seignette*-Salz in 400 cm^3 Wasser gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Rohprodukt lieferte nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Aceton 1,158 g Prismen vom Smp. 315—317°; zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 250° sublimiert; $[\alpha]_D = -58^\circ$ ($c = 0,3$ in Aceton). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1510, 1598, 1730 und 3455 cm^{-1} (Nujol).



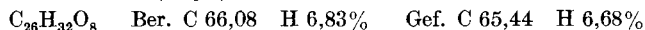
Durch Einengen der ersten Mutterlaugen und darauffolgende fraktionierte Kristallisation liessen sich weitere 550 mg Substanz isolieren, welche an Hand von Smp., Mischprobe, spez. Drehungsvermögen und Überführung in das entsprechende Acetat als *epi-Limonol (III)* identifiziert wurde.

Limonyl-acetat (IIa). 150 mg Limonol (II) wurden in der Wärme mit Acetanhydrid-Pyridin verestert und das erhaltene Rohprodukt in Chloroform durch eine kleine Säule aus neutralem Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. Das so bereitete Acetat kristallisierte aus Benzol in Prismen, welche einen doppelten Smp. zeigten. Die Substanz erweichte bei ca. 180°, kristallisierte dann wieder, um schliesslich scharf bei 255—256° zu schmelzen. Das Analysenpräparat wurde 7 Tage bei 120° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D = -67^\circ$ ($c = 0,66$).



Überführung von Limonol (II) in Limonin (I). 125 mg Limonol wurden in 30 cm^3 Eisessig gelöst und mit 60 mg Chrom(VI)-oxyd in 6 cm^3 Eisessig versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit wenig Methanol zerstört und die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Chloroform lieferte 77 mg Öl, aus dem in Methylenchlorid-Methanol 36 mg Kristalle anfielen, die bei 289° schmolzen und, mit Limonin gemischt, keine Erniedrigung des Smp. zeigten. Auch hinsichtlich der spez. Drehung stimmten die beiden Präparate überein; $[\alpha]_D = -117^\circ$ ($c = 0,98$ in Aceton).

epi-Limonol (III). a) Durch Reduktion mit Natriumborhydrid³³): Eine Lösung von 1 g Limonin in 50 cm^3 Dioxan wurde mit 300 mg Natriumborhydrid versetzt und 1 1/2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reduktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert, wonach 1 g Substanz isoliert werden konnte. Aus Aceton erhielt man Nadeln vom Smp. 268—269°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 255° sublimiert wurden; $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 0,98$ in Aceton). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1505, 1715 und 3380 cm^{-1} (Nujol).



b) Durch Reduktion mit Natriumamalgam³⁷): 1 g Limonin wurde in 20 cm^3 0,1-n. Natronlauge bis zur vollständigen Lösung erwärmt, dann mit 30 g 3-proz. Natriumamalgam versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die abdekantierte wässrige Schicht wurde mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und der dabei ausfallende

³⁶) Vgl. B. V. Chandler & J. F. Kefford¹⁴); die Autoren haben für Limonol folgende physikal. Konstanten gefunden: Smp. 318—320°, $[\alpha]_D = -45^\circ$ ($c = 0,4$ in Aceton), IR.-Absorptionsspektrum: 1736 und 3460 cm^{-1} ¹⁵).

³⁷) Vgl. A. Fujita & Y. Hirose¹⁸); die Autoren erwähnen für *epi-Limonol* folgende physikal. Daten: Smp. 273—274°, $[\alpha]_D = +25^\circ$.

Niederschlag in Chloroform aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 858 mg Neutralteile, aus welchen durch einmaliges Umlösen aus Aceton 400 mg Limonin regeneriert werden konnten. Aus der Mutterlauge schieden sich nach längerem Stehen 300 mg Kristalle aus, welche nach Smp., Mischprobe und spezifischer Drehung als epi-Limonol (III) identifiziert wurden.

epi-Limonyl-acetat (IIIa). Das Acetat des epi-Limonols wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid-Pyridin in der Wärme hergestellt und aus Methanol kristallisiert. Zur Analyse gelangten Plättchen vom Smp. 300–302°, die 3 Tage im Hochvakuum bei 120° getrocknet worden waren; $[\alpha]_D = +12^\circ$ ($c = 1,01$).

$C_{28}H_{34}O_2$ Ber. C 65,35 H 6,66% Gef. C 64,65 H 6,90%

Oxydation von epi-Limonol (III) zu Limonin (I). 125 mg Substanz, in 30 cm³ stabilisiertem Eisessig gelöst, wurden mit 6 cm³ einer 1-proz. Lösung von Chrom(VI)-oxyd in Eisessig über Nacht stehengelassen. Nach der Zerstörung des überschüssigen Oxydationsmittels mit wenig Methanol wurde die Lösung eingengt und auf Wasser gegossen. Die übliche Aufarbeitung mit Chloroform ergab 30 mg Neutralteile, die aus Methylenchlorid-Äthanol in Plättchen kristallisierten. An Hand der physikalischen Daten (Smp. 288–291°, $[\alpha]_D = -135^\circ$, $c = 1,05$ in Aceton) sowie des Misch-Smp. mit authentischem Material wurde dieses Produkt als Limonin identifiziert.

Hydrierung von Limonin (I)³⁸⁾. a) Mit Palladium-Kohle: 3 g des essigsäuren Solvates von Limonin wurden in fein verteilter Form in 200 cm³ Eisessig suspendiert und in Gegenwart von 1 g eines vorhydrierten 5-proz. Palladium-Kohle-Katalysators in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Das Limonin ging allmählich in Lösung, und nach 17 Std. waren insgesamt 375 cm³ Wasserstoff (ber. für 3 Mol: 403 cm³) aufgenommen worden³⁸⁾. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung in neutrale und saure Teile getrennt. Die Aufarbeitung lieferte 0,60 g eines Neutralteiles, aus welchem nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol Prismen vom konstanten Smp. 286–288° erhalten wurden. Zur Analyse sublimierte man das Präparat im Hochvakuum bei 230°; $[\alpha]_D = -164^\circ$ ($c = 0,78$). Im IR.-Absorptionsspektrum treten bei 1740 und 1710 cm⁻¹ Banden auf (in KBr).

$C_{26}H_{34}O_8$ Ber. C 65,80 H 7,22% Gef. C 65,55 H 7,56%

Es liegt Tetrahydro-limonin (V) vor⁴⁰⁾.

Die sauren Anteile der Hydrierung (2,34 g) wurden aus Aceton-Wasser umkristallisiert, wobei Nadeln vom Smp. 169–171° (unter Zers.) resultierten. Zur Analyse gelangte eine 5 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknete Probe. $[\alpha]_D = -6,5^\circ$ ($c = 0,77$ in Aceton), $pK_A = 2,7$. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1704 und 1745 cm⁻¹ (Nujol).

$C_{26}H_{36}O_8, \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 64,50 H 7,43% Gef. C 64,66 H 7,79%

Es handelt sich um Hexahydro-limoninsäure (XI)⁴¹⁾.

b) Mit Platindioxyd: Eine Lösung von 400 mg des essigsäuren Limoninsolvates in 30 cm³ Dioxan und 20 cm³ Eisessig wurde mit 150 mg vorhydriertem Platindioxyd-Katalysator hydriert, wobei im Laufe von 48 Std. 74 cm³ Wasserstoff aufgenommen wur-

³⁸⁾ Vgl. dazu die Vorschriften von *L. Brachvogel*¹⁾, *R. S. Rosenfeld & K. Hofmann*¹²⁾ und *O. H. Emerson*¹⁷⁾.

³⁹⁾ Der Verlauf der Hydrierung ist sowohl von der Reinheit des Limonins wie auch von der Aktivität des Katalysators stark abhängig. Bei einzelnen Ansätzen erfolgte die Wasserstoffaufnahme bedeutend langsamer und kam erst nach mehreren Tagen zum Stillstand.

⁴⁰⁾ Für Tetrahydro-limonin werden folgende physikal. Konstanten erwähnt: *L. Brachvogel*¹⁾, Smp. 320°; *R. S. Rosenfeld & K. Hofmann*¹²⁾, Smp. 279–280°; *G. Koller & H. Czerny*⁷⁾, Smp. 282°; *O. H. Emerson*¹⁷⁾, Smp. 307–309°.

⁴¹⁾ Für Hexahydro-limoninsäure wurden folgende physikal. Daten gefunden: *R. S. Rosenfeld & K. Hofmann*¹²⁾, Smp. 163–165°; *O. H. Emerson*¹⁷⁾, Smp. 165–170°.

den (ber. für 4 Mol: 76 cm³). Die vom Katalysator befreite Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 358 mg Neutralteile, welche aus Methylenchlorid-Methanol in Würfeln vom Smp. 302—303° kristallisierten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 250° sublimiert; $[\alpha]_D = -57^{\circ}$ ($c = 0,75$ in Pyridin). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1725 und 1740 cm⁻¹ (Nujol).

C₂₆H₃₈O₈ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 64,98 H 7,76%

Es liegt Hexahydro-limondiol (VIII) vor⁴²⁾.

Dasselbe Produkt wurde nach der folgenden Vorschrift auch durch Reduktion von Limonol (II) erhalten:

In 30 cm³ Dioxan und 30 cm³ Eisessig wurden während 4 Tagen 800 mg Limonol mit 150 mg vorhydriertem Platindioxyd-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre gerührt, wobei eine Aufnahme von 150 cm³ Wasserstoff erfolgte (ber. für 3 Mol: 127,5 cm³). Die vom Katalysator befreite Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet; es resultierten 700 mg Neutralteile, welche beim Bespritzen mit Methanol kristallisierten. Aus Methylenchlorid-Methanol wurden Kristalle vom Smp. 298—300° erhalten, die gegen Tetranitromethan gesättigt waren und einen negativen *Molisch*-Furan-Test zeigten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 250° sublimiert.

C₂₆H₃₈O₈ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,14 H 7,71%

Tetrahydro-limonol (VI). 390 mg Tetrahydro-limonin (V) in 40 cm³ Dioxan wurden in einer Suspension von 1 g Aluminiumisopropylat in 50 cm³ absolutem Isopropanol 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung mit *Seignette*-Salz und Chloroform (vgl. die analoge Reduktion des Limonins) ergab 370 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol einen Smp. von 310—312° aufwiesen. Das Analysenpräparat wurde bei 250° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D = -35^{\circ}$ ($c = 0,55$ in Pyridin), IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1725, 1741 und 3390 cm⁻¹ (KBr).

C₂₆H₃₆O₈ Ber. C 65,53 H 7,61% Gef. C 65,42 H 7,56%

Tetrahydro-epi-limonol (VII). 160 mg Tetrahydro-limonin (V) wurden in 20 cm³ Dioxan gelöst und mit 100 mg Natriumborhydrid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf 80 cm³ Wasser gegossen, mit 10 cm³ verdünnter Schwefelsäure versetzt und mit Chloroform extrahiert, wonach 150 mg Kristalle isoliert werden konnten, die, aus Methylenchlorid-Methanol umgelöst, bei 333—335° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde bei 300° im Hochvakuum sublimiert; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1725 und 3345 cm⁻¹ (Nujol).

C₂₆H₃₆O₈ Ber. C 65,53 H 7,61% Gef. C 65,52 H 7,68%

Merolimonol (IV). a) Aus Limonol (II)⁴³⁾: 1 g Substanz wurde 2 Std. mit 50 cm³ 5-proz. wässriger Natronlauge unter Rückfluss gekocht, wobei sich die Lösung allmählich dunkelbraun färbte. Aus dem Destillat der darauffolgenden Wasserdampfdestillation konnten keine leichtflüchtigen Spaltstücke gefasst werden. Die zurückbleibende Lösung wurde mit Schwefelsäure versetzt und erneut einer Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei sich dunkel gefärbte Niederschläge bildeten. 30 cm³ des Destillates verbrauchten bei der Titration 2,5 cm³ 0,1-n. Natriumhydroxydlösung. Diese alkalische Lösung wurde nun stark eingengt und auf organische Säuren untersucht. An Hand der positiven Chromotropsäure-Farbreaktion und der papierchromatographischen Untersuchung konnte Aneisensäure nachgewiesen werden. Der wässrige Rückstand der Destillation wurde

⁴²⁾ Vgl. auch ²³⁾.

⁴³⁾ Vgl. B. V. Chandler & J. F. Kefford¹⁴⁾; die Autoren beschreiben lediglich die Isolierung von Kristallen vom Smp. 242°. Laut Privatmitteilung von Prof. A. J. Birch ist ihnen inzwischen eine Charakterisierung des Spaltproduktes gelungen.

vom festen Niederschlag befreit und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es konnten 427 mg Neutralteile isoliert werden, die aus Methylenchlorid-Methanol-Isopropyläther in Nadeln vom Smp. 258–260° (u. Zers.) kristallisierten. Das Analysenpräparat wurde durch Sublimation im Hochvakuum bei 230° bereitet; $[\alpha]_D = -38^\circ$ ($c = 1,23$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1740 und 3500 cm^{-1} (Nujol); Äquivalentgewicht: ber. 188, gef. 166,15.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$	Ber. C 67,00	H 7,50	1 C—CH ₃ 3,99%
	Gef. „ 66,85	„ 7,54	„ 7,17%

b) *Aus Hexahydro-limondiol (VIII)*. 59 mg Substanz wurden mit 10 cm^3 10-proz. Kaliumhydroxydlösung unter Rückfluss gekocht. Die Lösung blieb dabei farblos, auch fielen beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure keine Harze aus. Die Aufarbeitung mit Chloroform lieferte 50 mg Kristalle, die sich nach Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol bei 262° zersetzten und in der Mischprobe mit Merolimonol keine Smp.-Erniedrigung zeigten. Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Präparate waren ebenfalls identisch.

c) *Aus Tetrahydro-limonol (VI)*. 60 mg Substanz wurden 1½ Std. mit 10 cm^3 5-proz. wässriger Kaliumhydroxydlösung am Rückfluss erhitzt und darauf mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die Lösung blieb klar und farblos. Die Extraktion mit Chloroform lieferte 45 mg Substanz, die, aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert, bei 260–262° schmolz und nach Mischprobe mit Merolimonol identisch war.

Beim Versuch, das epi-Limonol (III) unter den Bedingungen, die eine vollständige Spaltung des Limonols (II) zum Merolimonol (IV) hervorrufen, alkalisch zu hydrolysieren, liessen sich aus 320 mg epi-Limonol 180 mg Kristalle isolieren, welche nach Smp. und Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial identifiziert wurden.

Di(?) -O-acetyl-merolimonol (IVa). 100 mg Merolimonol (IV) wurden während 2 Std. mit je 4 cm^3 Pyridin und Acetanhydrid auf dem Wasserbad acetyliert. Nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan schmolz das 3 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat bei 248–250°. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1745 bis 1765 und 1237 cm^{-1} (in KBr); $[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c = 0,69$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$	Ber. C 65,20	H 7,00	2-COCH ₃ 18,7 %
	Gef. „ 65,31	„ 7,30	„ 16,82%

150 mg Di-O-acetyl-merolimonol (IVa) wurden 1,5 Std. mit 15 cm^3 5-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Aus Methylenchlorid-Isopropyläther erhielt man Kristalle, die an Hand des Zersetzungspunktes von 252° und der Mischprobe als Merolimonol (IV) identifiziert werden konnten.

Anhydro-merolimonol (XII). 300 mg Merolimonol (IV), gelöst in 30 cm^3 Pyridin, wurden mit 4,5 cm^3 Phosphoroxychlorid während 2 Std. auf 90° erwärmt. Nach der Aufarbeitung resultierten 158 mg Rohprodukt, die aus Methanol kristallisierten. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und die erhaltenen Nadeln bei 210° im Hochvakuum sublimiert; Smp. 242–243°; schwach gelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan; $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 0,64$). UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,08$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1605, 1640, 1705 und 1740 cm^{-1} (in KBr).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$	Ber. C 70,37	H 7,31	1 H _{akt} 0,28%
	Gef. „ 70,43	„ 7,27	„ 0,29%

Tetrahydro-anhydro-merolimonol (XIII). 60 mg Anhydro-merolimonol (XII) wurden in 20 cm^3 Essigester gelöst und mit 100 mg 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator, der in 5 cm^3 Essigester vorhydriert worden war, hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nach 125 Min. 8,2 cm^3 (ber. für 2 Mol: 8,4 cm^3). Aus Methylenchlorid-Methanol wurden feine Nadeln erhalten, die nach der Sublimation im Hochvakuum bei 244–245° schmolzen. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1730 und 1750 cm^{-1} (KBr).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$	Ber. C 69,58	H 8,34%	Gef. C 69,43	H 8,37%
--	--------------	---------	--------------	---------

Hydrolyse von Limonin (I) mit wässrigem Bariumhydroxyd. a) Eine Aufschlammung von 5 g des essigsäuren Solvates des Limonins (Smp. 293—294° u. Zers.) in 80 cm³ einer 20-proz. wässrigen Bariumhydroxyd-Lösung wurde 17 Std. im Einschlussrohr auf 150° erhitzt. Danach hatte sich aus dem Reaktionsgemisch eine braune Masse (ca. 1 g) ausgeschieden, die abfiltriert und mit heissem Wasser ausgewaschen wurde. Das Filtrat wurde in der Kälte mit verdünnter Salzsäure versetzt, von einem geringen Niederschlag (100 mg) befreit und darauf mit Äther und anschliessend mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die ätherischen Auszüge lieferten 2,5 g eines Rohproduktes, aus dem 1,2 g Kristalle vom Zersetzungspunkt 225—230° abgetrennt werden konnten. Diese wurden mit den Kristallen aus der Chloroformextraktion (840 mg) vereinigt, mit ätherischer Diazomethanolanlösung verestert und die erhaltenen Ester an 80 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen und Benzol liessen sich nur Spuren Material eluieren. Chloroform lieferte 1,2 g einer in Prismen kristallisierenden Substanz, die nach wiederholtem Umlösen aus Methylenchlorid-Isopropyläther und Methylenchlorid-Hexan bei 189—190° schmolz und eine positive Tetranitromethanprobe gab. Das Analysenpräparat wurde bei 120° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D^{20} = +27^{\circ}$ ($c = 0,62$ in Aceton). Im IR.-Absorptionsspektrum treten Banden auf bei 1730, 1740 und 3520 cm⁻¹ (Nujol).

$C_{21}H_{30}O_6$	Ber. C 66,64	H 7,99	O 25,37	1 H _{akt} 0,30	1 OCH ₃ 8,17%
	Gef. „ 66,38	„ 7,78	„ 25,53	„ 0,27	„ 8,67%

Es liegt die Verbindung XIV vor.

Die amorphen sauren Teile der Extraktion konnten auch nach Veresterung mit Diazomethan und anschliessender chromatographischer Reinigung nicht zur Kristallisation gebracht werden. Durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin und Filtration des Rohgemisches in Benzol-Lösung durch neutrales Aluminiumoxyd (Akt. II) erhielt man 390 mg Kristalle, welche nach wiederholtem Kristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol einen konstanten Smp. von 195—196° zeigten. Das Analysenpräparat wurde bei 185° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D^{20} = +33^{\circ}$ ($c = 0,76$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1230, 1745 und 1767 cm⁻¹ (in Nujol).

$C_{23}H_{32}O_7$	Ber. C 65,69	H 7,67%	Gef. C 65,57	H 7,73%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

Es liegt der O-Acetyl-methylester XV vor, welcher auch durch Acetylierung des reinen Hydroxy-methylesters XIV zugänglich ist.

O-Acetyl-dihydro-methylester XVI. 150 mg der Verbindung XV wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und über Nacht mit 100 mg vorhydrierter 10-proz. Palladium-Kohle als Katalysator hydriert, wobei eine Aufnahme von 8,5 cm³ Wasserstoff stattfand (ber. für 1 Mol 8,8 cm³). Das Hydrierungsprodukt kristallisierte aus Methanol in Prismen vom Smp. 209—210°; Tetranitromethanprobe negativ. Zur Analyse gelangte eine 3 Tage im Hochvakuum bei 120° getrocknete Probe. $[\alpha]_D^{20} = +65^{\circ}$ ($c = 0,80$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1225, 1730, 1754 und 1770 cm⁻¹ (Nujol).

$C_{23}H_{34}O_7$	Ber. C 65,38	H 8,11%	Gef. C 65,29	H 8,16%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

b) 22,25 g Limonin-Essigsäuresolvat wurden in Portionen von 4,5 g mit einer wässrigen 20-proz. Lösung von Bariumhydroxyd, wie unter a) beschrieben, behandelt. Das von den Harzen befreite Reaktionsprodukt wurde mit 25-proz. Salzsäure versetzt und 2 Std. mit Wasserdampf destilliert (ca. 700 cm³ Destillat). Durch Ausschütteln mit Äther wurden 8,6 g Substanz isoliert und nach Sättigung der wässrigen Lösung mit Kochsalz und erschöpfender Extraktion mit Chloroform weitere 5,4 g. Die aus beiden Extrakten kristallisierenden Säuren (8,9 g) wurden mit ätherischer Diazomethanolanlösung verestert und das Estergemisch an einer Säule aus 200 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert, wobei man Fraktionen von 150 cm³ sammelte.

Mit 750 cm³ Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch wurden 1,37 g Kristalle eluiert, die nach Umlösen aus Essigester-Petroläther 950 mg Nadeln vom Smp. 181—182° lieferten. Das Analysenpräparat wurde durch Sublimation bei 160° im Hochvakuum bereitet;

$[\alpha]_D = +162^0$ ($c = 1,19$). UV.-Absorptionsspektrum: λ_{\max} 276 m μ , $\log \epsilon = 4,13$. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1595, 1630, 1705, 1730 und 1740 cm^{-1} (in Nujol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$	Ber. C 69,97	H 7,83	1 OCH_3 8,72	1 $\text{C}-\text{CH}_3$ 3,26%
	Gef. „ 70,03	„ 7,88	„ 8,74	„ 8,98%

Es liegt der Methylester XVII vor.

Die Benzol- und Chloroform-Fractionen des Chromatogramms kristallisierten nur teilweise beim Bespritzen mit Äther. Sie wurden daher vereinigt und nochmals an 150 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Aus den Benzoleluaten konnten nun durch Bespritzen mit Äther und Kristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol in sehr kleiner Menge Plättchen vom Smp. 213—214° isoliert werden, die in Mischproben sowohl mit dem Methylester XIV als auch mit XVII deutliche Depressionen gaben. Nach der Sublimation bei 190° im Hochvakuum zeigte das IR.-Absorptionsspektrum dieses Präparates eine einzelne Bande bei 1730 cm^{-1} (in KBr).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7(?)$	Ber. C 64,27	H 7,19	1 OCH_3 7,91%
	Gef. „ 64,63	„ 7,36	„ 8,16%

Die öligen Anteile der obigen Fraktion wurden acetyliert und ergaben nach chromatographischer Reinigung 650 mg des O-Acetyl-methylesters XV.

Alkalische Hydrolyse des Methylesters XVII. 100 mg des Methylesters XVII wurden 2 Std. in 10 cm^3 5-proz. methanolischer Natronlauge verseift, dann mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die mit Ammonsulfat gesättigte Lösung mit Chloroform ausgezogen. Es resultierten 91 mg Kristalle, die, aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert und bei 200° im Hochvakuum sublimiert, bei 232—233° schmolzen. UV.-Absorptionsspektrum (in Äthanol und 0,01-n äthanolischer Natronlauge identisch): λ_{\max} 276 m μ , $\log \epsilon = 4,12$. Im IR.-Absorptionsspektrum treten bei 1606, 1639, 1709 und 1743 cm^{-1} Banden auf (KBr).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$	Ber. C 69,34	H 7,57	O 23,09%
	Gef. „ 69,64	„ 7,90	„ 22,64%

Es liegt die Verbindung XVIII vor.

Eine kleine Probe der Säure XVIII wurde in Chloroform gelöst und wieder mit Diazomethanolung verestert. Die resultierenden Kristalle waren nach Smp. und Misch-Smp. mit XVII identisch.

Überführung des Methylesters XIV in XVII. 57 mg XIV wurden in 5 cm^3 Pyridin gelöst, mit 1,5 cm^3 Phosphoroxychlorid versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad bei 90° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde unter Eiskühlung auf verdünnte Schwefelsäure gegossen. Die Aufarbeitung mit Chloroform lieferte 30 mg eines Produktes, das aus Essigester-Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 180—181° kristallisierte und als Verbindung XVII identifiziert werden konnte.

Tetrahydro-methylester XIX. 133 mg der Verbindung XVII, in 20 cm^3 Äthanol gelöst, wurden in Gegenwart von 100 mg vorhydrierter 10-proz. Palladium-Kohle während 10 Std. hydriert, wonach die Wasserstoffaufnahme 17,1 cm^3 betrug (berechnet für 2 Mol: 17,1 cm^3). Aus Äthanol kristallisierten Prismen, die nach fünfmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei 165° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 3 Tage bei 100° getrocknetes Präparat; $[\alpha]_D = +39^0$ ($c = 1,27$); IR.-Spektrum: eine breite Bande bei 1725—1740 cm^{-1} (KBr).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$	Ber. C 69,20	H 8,85%	Gef. C 69,21	H 8,90%
--	--------------	---------	--------------	---------

Durch Verseifung dieses Esters mit 5-proz. äthanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung resultierten saure Produkte, die aus Aceton-Wasser in Form von Prismen kristallisierten. Die Substanz sublimierte im Hochvakuum bei 225°; Smp. 244—245°; $[\alpha]_D = +42^0$ ($c = 1,16$).

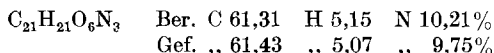
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$	Ber. C 68,54	H 8,63%	Gef. C 68,59	H 8,58%
--	--------------	---------	--------------	---------

Es liegt die Verbindung XX vor.

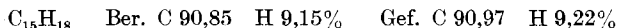
Dehydrierung von Merolimonol (IV) mit Selen. In 4 Ansätzen wurden je 900 mg Substanz mit 2,1 g Selen 20 Std. bei 310—330° dehydriert. Nach der Aufarbeitung resultierten 1,057 g rohes Dehydrierungsprodukt, die, in Pentan gelöst, über eine Säule aus 32 g alkalischem Aluminiumoxyd (Akt. I) filtriert wurden. Die praktisch farblosen Pentanfraktionen (222 mg) wurden nochmals über eine Säule aus 43 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert, wobei man Fraktionen von je 12 bzw. 25 cm³ sammelte.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat	UV.	TNM
1—4	Pentan 48 cm ³	7 mg	leer	hellgelb
5—14	Pentan 120 cm ³	50 mg	λ_{\max} 217 m μ , log ϵ = 3,89	dunkelgelb
15—57	Pentan 724 cm ³	139 mg	λ_{\max} 230 m μ , log ϵ = 4,84 284 m μ , log ϵ = 3,68 326 m μ , log ϵ = 2,89	braun
58—68	Pentan 275 cm ³	12 mg		braun

Die *Fraktionen 1—14* wurden nicht weiter untersucht. Die *Fraktionen 15—57* lieferten 91 mg eines im Kragenkölbehen bei 158—168° (Badtemperatur, 10 Torr) destillierenden Öls, das über ein aus Äthanol umkristallisiertes, bei 122—123°⁴⁴⁾ schmelzendes Trinitrobenzolat gereinigt wurde. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknetes Präparat.

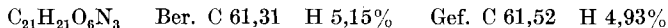


Der über das Trinitrobenzolat gereinigte Kohlenwasserstoff wurde zur Analyse nochmals im Wasserstrahlvakuum destilliert; Sdp. 160—165° (Badtemperatur)/10 Torr.

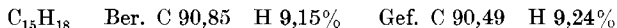


Es liegt der Kohlenwasserstoff XXI vor, dessen in Pentanlösung aufgenommenes UV.-Absorptionsspektrum folgende Extreme aufweist: Maxima bei: 230 m μ (log ϵ = 4,84), 258 m μ (log ϵ = 3,24, Schulter), 284 m μ (log ϵ = 3,68), 311 m μ (log ϵ = 2,95, Schulter), 326 m μ (log ϵ = 2,89); Minima bei: 248 m μ (log ϵ = 2,96), 321 m μ (log ϵ = 2,69).

Dehydrierung der Säure C₂₀H₂₆O₅ (XVIII) mit Selen. 1,12 g des Methylsters C₂₁H₂₈O (XVII) wurden mit 60 cm³ 5-proz. methanolischer Natronlauge während 2 Std. unter Rückfluss verseift. Anschliessend wurde das Reaktionsprodukt mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig angesäuert und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die so erhaltene rohe Säure XVIII wurde nun mit 2,7 g Selen 20 Std. auf 320—340° erhitzt. Nach der gleichen Aufarbeitung, wie oben bei der Dehydrierung des Merolimonols beschrieben, resultierten 76 mg einer mittleren, bei 160—170° (Badtemperatur)/10 Torr siedenden Kohlenwasserstoff-Fraktion, die wiederum über das bei 122°⁴⁴⁾ schmelzende Trinitrobenzolat gereinigt wurde.



Der aus dem Trinitrobenzolat freigesetzte Kohlenwasserstoff gab folgende Analysenwerte:



Der Misch-Smp. der beiden aus XVIII und Merolimonol (IV) gewonnenen Trinitrobenzolate zeigte keine Erniedrigung.

Ozonisation von Limonin (I). Eine Aufschlammung von 1 g Limonin (I) in 50 cm³ Eisessig wurde 30 Min. bei Zimmertemperatur mit einem ozonhaltigen Sauerstoffstrom (28 mg O₃/Min.) behandelt, wobei die Substanz allmählich in Lösung ging. Nach einer Wasserdampfdestillation wurde der wässrige Rückstand mit Chloroform ausgeschüttelt; nach der Aufarbeitung mit Sodalösung konnten 135 mg amorphe, saure Anteile isoliert werden. Diese wurden ohne weitere Reinigung in wenig Aceton gelöst und mit ätherischer Diazomethanolösung verestert. Nach einiger Zeit schieden sich aus dem Gemisch Kristalle

⁴⁴⁾ Offene Kapillare.

aus, die gegen Tetranitromethan gesättigt waren und nach Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol bei 314–315° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein 2 Tage bei 120° im Hochvakuum getrocknetes Präparat; $[\alpha]_D = -135^\circ$ ($c = 0,64$). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1714, 1740–1760 cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$	Ber. C 61,21	H 6,17	1 OCH_3 6,32%
	Gef. „ 61,16	„ 6,60	„ 5,93%

Es liegt der Methylester IX vor.

Oxydation von Limonin (I) mit Luftsauerstoff. 2 g Substanz wurden in einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd in 20 cm^3 Wasser und 40 cm^3 Äthanol kurz aufgekocht. Die so erhaltene Lösung verdünnte man mit Wasser auf 500 cm^3 und stellte sie mittels verdünnter Schwefelsäure auf pH 7 ein. Die Oxydation wurde in Gegenwart von 20 mg Eosin als Sensibilisator unter Belichtung mit einer 100-Watt-Lampe ausgeführt. Während 14 Std. wurde Sauerstoff durch eine Fritte eingeleitet; die Temperatur der Lösung hielt man dabei konstant bei 25°. Nach beendigter Operation wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum auf 200 cm^3 eingengt, durch Aktivkohle filtriert und das farblose Filtrat mit 20 cm^3 50-proz. Schwefelsäure angesäuert. Nach einigem Stehen wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, in 20 cm^3 2-n. Sodalösung in der Kälte gelöst und nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure schliesslich aufgearbeitet, wonach 900 mg Kristalle resultierten, die bei 285–287° unter starker Zersetzung schmolzen. Durch Umlösen aus Aceton-Wasser wurde ein Präparat vom konstanten Zersetzungspunkt 291–292° erhalten, welches einen negativen Furantest nach *Molisch* zeigte, dagegen ammoniakalische Silbernitratlösung momentan reduzierte. $[\alpha]_D = -124^\circ$ ($c = 0,43$ in Aceton); Äquivalentgewicht: ber. 511, gef. 526. IR.-Absorptionsspektrum: es treten Banden auf bei 1715, 1730, 1748, 1768, 1824 und 3320 cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{10} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 61,04	H 6,10%	Gef. C 61,00	H 6,12%
---	--------------	---------	--------------	---------

Es handelt sich um das Trisäure-dilacton X.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Hrn. R. Dohner mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

SUMMARY.

The ketonic bitter principle limonin and the corresponding secondary alcohol limonol have been shown to undergo a deep-seated hydrolytic cleavage in the presence of alkali. The course of these cleavages which lead to a new series of compounds with 20 and 21 carbon atoms respectively, involves the splitting of a β -substituted furan nucleus. These as well as previous findings are interpreted in terms of the partial formula.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.