

# Über die wirksamen Bestandteile der echten Cotorinde

## Synthese des Cotoïns

Von

Ernst Späth und Karl Fuchs

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Juni 1921.)

### Allgemeines.

Die Cotorinden haben unter dem Namen echte und Para-Cotorinde als Heilmittel schon lange Verwendung gefunden. Sie werden aus Südamerika eingeführt und sollen von Bäumen der Familie der Lauraceen stammen. Wegen ihrer physiologischen Wirkung waren diese Rinden bald Gegenstand ausgedehnter Arbeiten. J. Jobst und O. Hesse<sup>1</sup> haben die wirksamen Stoffe dieser Drogen isoliert und Ciamician und Silber<sup>2</sup> die Konstitution dieser Verbindungen fast völlig aufgeklärt.

Die echte Cotorinde enthält zwei gut krystallisierende Stoffe, das Cotoïn und das sogenannte Dicotoïn, welches sich als eine Verbindung von Cotoïn und  $\alpha$ -Phenylcumalin erwies.

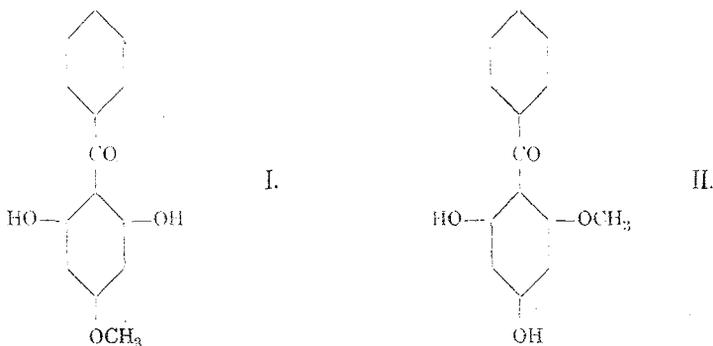
Das Cotoïn wurde von Ciamician und Silber als der Monomethyläther des Benzophloroglucins erkannt und konnte demnach in folgenden beiden Formeln I und II existieren.

---

<sup>1</sup> J. Jobst und O. Hesse, *Ann. der Chemie*, **199**, 17 (1879); Hesse, *Ann. der Chemie*, **282**, 191 (1894); *Ber. der Deutschen chem. Ges.*, **27**, 1182 (1894).

<sup>2</sup> Ciamician und Silber, *Ber. der Deutschen chem. Ges.*, **27**, 409 (1894); **28**, 1549 (1895).

Zwischen diesen beiden Möglichkeiten wurde durch eine interessante Arbeit von J. Pollak<sup>1</sup> die Auswahl zugunsten I getroffen.



Versuche zur Synthese des Cotoïns sind schon öfters vorgenommen worden. W. H. Perkin jun. und R. Robinson<sup>2</sup> haben aus dem Monomethyläther des Phloroglucins, Benzoylchlorid und Zinkchlorid statt Cotoïn unter Eintritt von zwei Benzoylresten 2, 4-Dibenzoxy, 6-methoxy, *m*-phtalophenon erhalten. Kurt Hoesch<sup>3</sup>, der eine gute Synthese des Benzophloroglucins fand, hat durch Behandeln dieser Verbindung mit methylierenden Mitteln in äquimolekularer Menge keine Darstellung des Cotoïns erzielen können. Schließlich hat vor kurzem P. Karrer<sup>4</sup> bei der Einwirkung von Benzonitril und Chlorwasserstoff auf Phloroglucinmonomethyläther statt Cotoïn das isomere Isocotoïn erhalten.

Wir haben nun im Folgenden nach einigen vergeblichen Versuchen durch Methylierung des Benzophloroglucins die Synthese des Cotoïns durchgeführt.

Von den erfolglosen Reaktionen geben wir nur eine an, deren Verlauf einigermaßen überraschend war. Läßt man nämlich methylalkoholische Salzsäure, welche nach W. Will<sup>5</sup> und Pollak<sup>6</sup> Phloroglucin in den Mono- und Dimethyläther umwandelt, auf Benzophloroglucin einwirken, so wird diese Verbindung in der Hauptsache an der CO-Gruppe gesprengt und es entsteht Benzoesäuremethylester und wahrscheinlich ein Gemisch methylierter Phloroglucine.

Wir verwendeten nun Diazomethan als Methylierungsmittel, weil eine Spaltung des Benzophloroglucinmoleküls durch diesen

<sup>1</sup> J. Pollak, Monatshefte für Chemie, 22, 996 (1901).

<sup>2</sup> W. H. Perkin jun. und R. Robinson, Journ. Chem. Soc., 22, 305 (1907).

<sup>3</sup> K. Hoesch, Ber. der Deutschen chem. Ges., 43, 1131 (1915).

<sup>4</sup> P. Karrer, Helv. Chim. Acta, 2, 486 (1919).

<sup>5</sup> W. Will, Ber. der Deutschen chem. Ges., 21, 602 (1888).

<sup>6</sup> J. Pollak, Monatshefte für Chemie, 18, 736 (1897).

Körper ausgeschlossen erschien und wir durch eine quantitative Bestimmung leicht mit der gewünschten Menge arbeiten konnten. Obwohl beim vorgenommenen Versuch auf 1 Mol Benzophloroglucin 1 Mol Diazomethan kam, die Reaktion bei niedriger Temperatur durchgeführt und das Diazomethan portionenweise zugesetzt wurde, entstanden fast alle möglichen Methylierungsprodukte. Ein mühevolleres Umlösen des rohen Reaktionsproduktes war vergeblich, weil die Krystallisationsfreudigkeit des Cotoïns durch Fremdstoffe anscheinend stark herabgedrückt wird. Wir trennten daher zunächst die Mono-, Di- und Trimethylabkömmlinge des Benzophloroglucins durch aufeinanderfolgendes Behandeln mit Kaliumbikarbonat, Kaliumkarbonat und Natronlauge und kochten dann das aus dem zweiten Auszug erhaltene Produkt, welches ein Gemisch vom Ausgangsmaterial, Cotoïn und Isocotoïn vorstellen konnte, mit Benzin aus. Hierbei ging fast nur Cotoïn in Lösung, welches nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser rein war. Wie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt zeigten, war das so erhaltene Produkt mit dem natürlichen Cotoïn identisch. Auch die Dibenzoylverbindung des synthetischen Cotoïns hatte dieselben Eigenschaften wie die des natürlichen. Von Interesse sind auch die Mengenverhältnisse der Produkte, die bei der Methylierung entstehen. Trotz der vorsichtigen Einwirkung von 1 Mol Diazomethan auf 1 Mol Benzophloroglucin erhielten wir etwa 36% Cotoïn, 26% Hydrocotoïn (2, 4-Dimethylätherbenzophloroglucin) und 2% Methylhydrocotoïn (Trimethyläther des Benzophloroglucins). Das Hydrocotoïn und das Methylhydrocotoïn kommen in der Paracotorinde vor. Erstere Verbindung ist von Pollak,<sup>1</sup> letztere von Ciamician und Silber<sup>2</sup> synthetisch erhalten worden.

Durch die vorliegende Synthese ist wohl bestätigt, daß im Cotoïn, gemäß den Arbeiten von Ciamician und Silber ein Monomethyläther des Benzophloroglucins vorliegt. Sie ist aber, obwohl an der Richtigkeit der Formel des Cotoïns nach Pollak nicht zu zweifeln ist, kein Beweis dafür, daß die Methylgruppe an der Stelle 4 und nicht an 2 sitzt, wenn auch erwartet werden kann, daß der zur CO-Gruppe *p*-ständige Hydroxylrest leichter methylierbar ist, als einer der beiden benachbarten.

### Experimentelles.

Zunächst wurde Benzophloroglucin nach K. Hoesch<sup>3</sup> dargestellt. Wir änderten die Vorschrift zur Darstellung dieser Verbindung in der Weise ab, daß wir das rohe Ketimid eine halbe Stunde mit der 20fachen Menge Wasser, welches etwas verdünnte Schwefelsäure enthielt, kochten und dann mit Äther das gebildete

<sup>1</sup> J. Pollak, Monatshefte für Chemie, 18, 738 (1897).

<sup>2</sup> Ciamician und Silber, Ber. der Deutschen chem. Ges., 27, 1497 (1894).

<sup>3</sup> K. Hoesch, l. c.

Benzophloroglucin auszogen. Die wässrige Lösung wurde neuerlich gekocht und mit Äther ausgeschüttelt und dieses Verfahren etwa sechsmal durchgeführt. Das nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende rohe Benzophloroglucin konnte durch Umlösen aus kochendem Toluol und schließlich aus Wasser leicht gereinigt werden. Der Schmelzpunkt lag bei 164 bis 165°, während K. Hoesch 165° angibt.

Wir versuchten zunächst eine Methylierung des Benzophloroglucins mit Methylalkohol und Salzsäure.

0.5 g reines Benzophloroglucin wurden mit 20  $cm^3$  Methylalkohol, der mit Chlorwasserstoff gesättigt war, 24 Stunden stehen gelassen und dann mit Wasser versetzt. Die ätherische Ausschüttlung wurde durch mehrmaliges Behandeln mit 10prozentiger Natronlauge von saueren Bestandteilen befreit. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein in Lauge unlösliches, stark nach Benzoesäuremethylester riechendes Öl, welches beim Verseifen 0.20 g Benzoesäure vom Schmelzpunkt 120 bis 121° gab. Der Mischmelzpunkt dieses Produktes mit reiner Benzoesäure lag bei derselben Temperatur.

Die alkalische Ausschüttelung wurde angesäuert und mit Äther ausgezogen. Die Lösung des nach dem Abdestillieren des Äthers vorhandenen Rückstandes in Kaliumkarbonat wurde klar filtriert, angesäuert und dann mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Abtreiben des Äthers erhaltene Öl erstarrte allmählich, wurde aber nicht weiter verarbeitet. Jedenfalls muß mit Rücksicht auf die große Menge der hierbei entstandenen Benzoesäure angenommen werden, daß im Rückstand ein Gemisch von Phloroglucin und seinen Methyläthern vorlag.

Zur Methylierung des Benzophloroglucins mit Diazomethan wurden aus 8  $cm^3$  Nitrosomethylurethan nach den Angaben von Pechmann<sup>1</sup> eine Lösung von Diazomethan in 170  $cm^3$  wasserfreiem Äther erhalten. Die Titration mit Jod nach Pechmann<sup>1</sup> ergab einen Gehalt von 0.006426 g Diazomethan in 1  $cm^3$  der ätherischen Lösung.

6 g des reinen bei 100° vollkommen entwässerten Benzophloroglucins vom Schmelzpunkt 164 bis 165° wurden in 80  $cm^3$  absolutem Äther gelöst, in einem Eis-Kochsalzgemisch auf -12° abgekühlt und alle 30 Minuten mit je 40  $cm^3$  Diazomethanlösung, welche gleichfalls auf -12° abgekühlt war, unter Umschwenken versetzt, bis 160  $cm^3$ , das ist etwas weniger als 1 Mol Diazomethan auf 1 Mol Benzophloroglucin, verbraucht waren. Nach sechsständigem Stehen im Kältegemisch wurde die ätherische Lösung sechsmal mit 50  $cm^3$  einer zehnpromzentigen Kaliumbicarbonatlösung gut durchgeschüttelt, um einen Teil des unveränderten Ausgangsmaterials zu entfernen. Hierbei wurde 0.40 g, das ist 6.7% Benzophloro-

<sup>1</sup> Pechmann, Ber. der Deutschen chem. Ges., 27, 1888 (1894).

glucin zurückgewonnen. Nach dem Umlösen aus heißem Toluol schmolz es bei 162 bis 163°.

Dann wurde die ätherische Lösung mit je 30  $cm^3$  10prozentiger Kaliumcarbonatlösung etwa 25 mal ausgeschüttelt, die so erhaltenen Lösungen sofort mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und hierauf mit Äther ausgezogen. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende harzige Produkt war durch Behandeln mit den meisten organischen Lösungsmitteln nicht zum Krystallisieren zu bringen. Daher wurde es nochmals in 10prozentigem wässerigen Kaliumcarbonat gelöst und so von mitgerissenen Teilen höher methylierter Produkte, die leicht abfiltriert werden konnten, befreit. Der Ätherauszug der angesäuerten Lösung hinterließ beim Abdestillieren wieder ein hellgelbes nicht krystallisierendes Harz. Auch bei diesem Produkt war ein Umlösen anfangs erfolglos und erst durch Auskochen mit Benzin vom Siedepunkt 70 bis 90°, welches Cotoïn in der Hitze relativ leicht, die begleitenden Verunreinigungen jedoch schwer löst, konnte eine Reinigung erzielt werden. Der harzige Stoff wurde hiebei sechsmal mit je 250  $cm^3$  Benzin einige Zeit erhitzt und die filtrierten Lösungen auf ein kleines Volumen eingeeengt. Das so abgeschiedene, anfangs ölige Produkt krystallisierte bald und schmolz bei 116 bis 121°. Es wog 2·19 g. Wir lösten es in wenig Äthylalkohol und gossen dann diese Lösung in etwa 1500  $cm^3$  siedenden Wassers, wobei noch ein kleiner Teil ungelöst blieb, filtrierten heiß und ließen langsam erkalten. Das Cotoïn schied sich in gut ausgebildeten, kleinen gelben Krystallen vom Schmelzpunkt 125 bis 127° aus. Nach weiterem zweimaligen Umlösen aus Wasser erhielten wir einen bei 129° schmelzenden Körper. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Cotoïn, welches bei 128·5 bis 129·5° schmolz, lag bei 129°.

Die Methoxylbestimmung gab den verlangten Wert.

0·0596 g gaben nach Zeisel 0·0573 g AgJ.

Gef.: 12·71%  $OCH_3$ ;

ber.: für  $C_{13}H_9O_3(OCH_3)$  12·70%  $OCH_3$ .

Das synthetische Cotoïn wurde durch Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge in Dibenzoylcotoïn überführt, welches nach dem Umlösen aus Äthylalkohol bei 135 bis 136° schmolz.

Die Methoxylbestimmung stimmt auf die erwartete Verbindung.

0·0371 g gaben nach Zeisel 0·0198 g AgJ.

Gef.: 7·05%  $OCH_3$ ;

ber.: für  $C_{27}H_{17}O_5(OCH_3)$  6·86%  $OCH_3$ .

Das in gleicher Weise aus dem natürlichen Cotoïn dargestellte Dibenzoylprodukt, das schon von O. Hesse<sup>1</sup> erhalten worden war,

<sup>1</sup> O. Hesse, Ann. der Chemie, 282, 194 (1894).

schmolz bei 135 bis 136° und gab nach dem Vermischen mit dem aus dem synthetischen Cotoïn erhaltenen Körper denselben Schmelzpunkt.

Nach dem Entfernen des Cotoïns aus dem durch Kaliumcarbonat erhaltenen Auszug blieb eine rötlichgelbe harzige Masse. Jedenfalls sind noch beträchtliche Mengen Benzophloroglucin darin enthalten.

Wie vorher beschrieben worden ist, wurden aus dem durch Einwirkung von Diazomethan auf Benzophloroglucin erhaltenen Reaktionsprodukt durch Kaliumbicarbonat und dann durch Kaliumcarbonat unverändertes Ausgangsmaterial und die Monomethyläther dieses Ketons entfernt. In der zurückbleibenden ätherischen Lösung konnten noch die zwei möglichen Dimethyläther und der Trimethyläther des Benzophloroglucins enthalten sein. Zur Abtrennung der Dimethyläther wurde die ätherische Lösung des Gemisches mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten alkalischen Lösungen gaben beim Ansäuern einen fast weißen, krystallinischen Niederschlag, welcher 1·8 g wog und nach dem Umlösen aus Äthylalkohol bei 95·5 bis 97° schmolz. Diese Verbindung ist der 2, 4-Dimethyläther des Benzophloroglucins und identisch mit dem in der Paracotorinde vorkommenden Hydrocotoïn. Der Schmelzpunkt des Hydrocotoïns wird von Hesse zu 98°, von Pollak zu 93 bis 95° angegeben.

0·0587 g gaben nach Zeisel 0·1076 g AgJ.

Gef.: 24·22%  $\text{OCH}_3$ ;

ber.: für  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2(\text{OCH}_3)_2$  24·03%  $\text{OCH}_3$ .

Daß in unserer Verbindung Hydrocotoïn vorlag, wurde auch dadurch bewiesen, daß das daraus dargestellte Benzoylprodukt bei 118·5 bis 119·5° schmolz und nach dem Vermischen mit einem von Herrn Prof. Pollak zur Verfügung gestellten unzweifelhaften Benzoylhydrocotoïn denselben Schmelzpunkt zeigte.

Das auch in Lauge unlösliche Methylierungsprodukt des Benzophloroglucins wurde nach dem Abdestillieren des Äthers aus Alkohol umgelöst, worauf es bei 113 bis 114° schmolz. Es ist der Trimethyläther des Benzophloroglucins, das in der Paracotorinde sich vorfindende Methylhydrocotoïn, für welches der Schmelzpunkt 113°<sup>1</sup> angegeben wird. Die Menge an Trimethyläther betrug etwa 2%.

<sup>1</sup> Jobst und Hesse, Ann. der Chemie, 199, 53 (1879).