

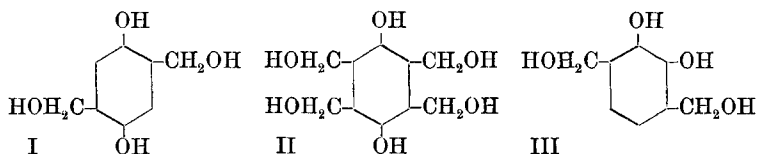
Mitteilung aus dem Institut für organ.-chemische Forschung
der Universität Stockholm

Über Kondensationen des Naphthohydrochinons mit Formaldehyd und mit Xylenolalkohol

Von Hans v. Euler und Suzanne v. Kispéczy

(Eingegangen am 19. März 1942)

In einer Reihe von Untersuchungen dieses Institutes über die Bildung von Phenol-Formaldehydharzen¹⁾ wurde u. a. die Kondensation von Formaldehyd mit Dioxybenzolen²⁾ studiert. Dabei wurden als wohlkristallisierte Substanzen erhalten: Hydrochinon-dialkohol (I), Hydrochinon-tetraalkohol (II) und Brenzcatechin-dialkohol, für welchen bald die Konstitution (III) nachgewiesen werden konnte³⁾:



Kunstmassen aus Naphtholen und Formaldehyd sind in der Patentliteratur mehrfach beschrieben worden. Die Formaldehyd-Kondensationsprodukte des Naphthohydrochinons und des entsprechenden Chinons bilden zunächst Ausgangsstoffe für Dioxy-naphthol-Formaldehydharze.

Blumer hat bereits 1902 α -Naphthol mit Formaldehyd Material für Lack-Bereitung herstellen können (D.R.P. 172877). Nach einer französischen Patentschrift (Fr. P. 653007; 1929)

¹⁾ Mitt. I—XV, Sv. Vet. Akad. Arkiv. f. Kemi Bd. 13—15 (1939—41).

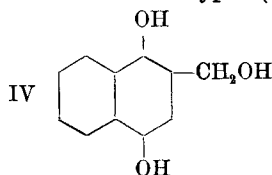
²⁾ v. Euler, Adler u. Gie, ebenda 14B, Nr. 9 (1940).

³⁾ v. Euler, Adler, v. Kispéczy u. Fagerlund, ebenda 14A, Nr. 10 (1940).

sollen Kondensationsprodukte aus β -Naphthol mit Formaldehyd zu besonders harten und elastischen Preßmassen führen. Eine Kondensation mit p-Nitrobenzaldehyd beschrieben Dischendorfer und Nesitka⁴⁾.

Ferner sind die Naphthohydrochinon-Formaldehyd-Kondensationsprodukte von Interesse wegen der Beziehung des Naphthochinons zu physiologisch wichtigen Substanzen, besonders dem von P. Karrer⁵⁾ aus Alpha erstmalig isolierten Vitamin K, dessen Konstitution von Doisy⁶⁾ ermittelt wurde. Eine erhebliche Anzahl von Naphthochinonderivaten hat sich seither im Hühnertest als antihämorrhagisch wirksam erwiesen.

Der Eintritt von Formaldehyd in den Kern substituierter Phenole unter Bildung von Phenolalkoholen ist von der Art und Stellung der Substituenten stark abhängig⁷⁾. Was das 1,4-Dioxy-naphthalin (Naphthohydrochinon) betrifft, so tritt sowohl in alkalischer wie auch in saurer Reaktion eine Harzbildung so schnell ein, daß es nicht gelingt, die zu erwartenden Naphthohydrochinon-alkohole vom Typus (IV) zu isolieren.



Daß der Rest CH_2OH in den Naphtholkern einkondensieren kann, ließ sich durch die Reaktion zwischen Naphthohydrochinon und einem Phenolalkohol (Xylenolalkohol) nachweisen (vgl. unten); dieselbe verläuft in der ersten Stufe analog der mit Hydrochinon von v. Euler, Adler, v. Kispéczy und Fagerlund (a. a. O.) beschriebenen Kondensation.

Beim Phenol setzt eine Methylgruppe in o-Stellung zur Hydroxylgruppe die Geschwindigkeit des Eintrittes des Methylrestes erheblich herab⁸⁾. Derselbe Einfluß scheint sich bei Naphtholen geltend zu machen; außerdem schließt die

⁴⁾ Dischendorfer u. Nesitka, Sitz.-Ber. Wien. Akad. **50**, 16 (1928); vgl. auch Küster u. Schoder, Z. physiol. Chem. **170**, 44 (1927).

⁵⁾ Karrer, Helv. Chim. Acta **22**, 310 (1939).

⁶⁾ Doisy, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1928 u. 2558 (1939).

⁷⁾ v. Euler u. v. Kispéczy, Z. physikal. Chem. (A) **189**, 109 (1941).

⁸⁾ Vgl. v. Euler, Angew. Chem. **54**, 458 (1941).

Methylgruppe in Stellung 2 die Harzbildung aus, und die Kondensation kann nur zu niedrigmolekularen Substanzen führen.

Im Vitamin K ist der Methylsubstituent des Naphthochinonkernes an der physiologischen Wirksamkeit wesentlich beteiligt, und dies trifft wohl auch für die Kondensationsprodukte des hier beschriebenen Typus (V) zu. (Das 1,4-Naphthochinon ist physiologisch ganz oder fast unwirksam.) Setzt man die K-Wirkung des Methylnaphthochinons zu 1000 Einh./mg, so ergibt sich nach Ansbacher, Dam, Doisy, Sjögren u. a. die Wirksamkeit des Vitamins K_1 zu 350—400 Einh./mg.

Nach dem Vorschlag von Thayer und Mitarb.⁹⁾ entspricht der Wert einer Standardeinheit 1γ 2-Methyl-1,4-naphthochinon Dagegen schlagen Ewing und Mitarb.¹⁰⁾ sowie Dam, Glavind und Karrer¹¹⁾ das 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon-diacetat als Standard vor.

Bei der Kondensation des 2-Methyl-naphthohydrochinons mit Formaldehyd in alkalischer Lösung wurden 2 Substanzen erhalten, eine gelbe und eine farblose, welche sich durch wiederholtes Umkrystallisieren trennen ließen. Die farblose Substanz wurde nur in kleinen Mengen erhalten und ist einstweilen nicht weiter bearbeitet worden. Die gelbe Substanz (V) erwies sich nach Zusammensetzung und Eigenschaften als ein 2-Methyl-naphthochinon-derivat $C_{23}H_{16}O_4$. Wie früher²⁾ das Di-oxymethylchinon über das Hydrochinon dargestellt wurde, so ließ sich hier das 2-Methyl-1,4-naphthochinon (intermediär) über das entsprechende Oxymethyl-naphthohydrochinon darstellen.

Die direkte Einführung der Methylolgruppe findet im allgemeinen nur bei freien Phenolen und bei Aminen statt⁷⁾. Indirekt läßt sich die Methylolgruppe auch in Phenoläther einführen, und zwar durch Formaldehyd in stark salzsaurer Lösung (Quelet¹²⁾), wobei zunächst die Gruppe CH_2Cl in den Ring eintritt.

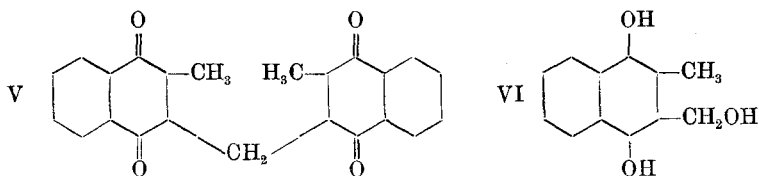
Man kann annehmen, daß sich (V) über den primären Naphthohydrochinonalkohol (VI) durch Kondensation der beiden Methylolgruppen und Oxydation gebildet hat.

⁹⁾ Thayer u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **61**, 2563 (1939).

¹⁰⁾ Ewing u. Mitarb., J. Biol. Chem. **131**, 345 (1939).

¹¹⁾ Dam, Glavind u. Karrer, Helv. chim. Acta **23**, 224 (1940).
Vgl. auch Weidel, Naturwiss. **28**, 137 (1940).

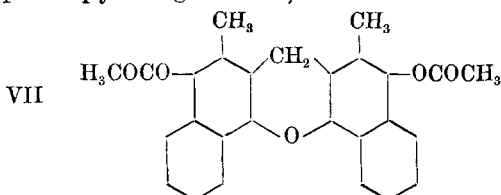
¹²⁾ Quelet, C. r. Acad. Sci. Paris **198**, 102 (1934).



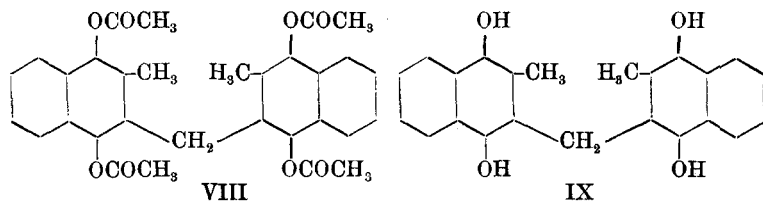
Das entsprechende Naphthohydrochinon wurde durch Kondensation in saurer Lösung dargestellt, allerdings nur in Form des Acetylderivates.

Die Reaktion zwischen 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon und Formaldehyd erfolgt in saurer Lösung sehr rasch, beinahe unmittelbar unter Dunkelfärbung und Selbsterwärmung der Lösung. Da das dabei ausfallende krystallinische Produkt sich bei Umkrystallisationsversuchen als recht unbeständig erwies, wurde es in Form seines Acetylderivates isoliert. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid wurden zwei Säuren erhalten:

1. Lange farblose aus Chloroform umkrystallisierbare Nadeln vom Schmp. 305—306°, deren Zusammensetzung $C_{27}H_{22}O_5$ und Mol.-Gew. zur folgenden Formel (VII) führt. Es hat sich also durch Ringschluß zwischen 2 Naphthohydrochinon-Hydroxylen ein Di-naphthopyran gebildet¹³⁾.



2. Nach Zusatz von Wasser zu der Essigsäureanhydrid enthaltenden Lösung fallen schöne weiße Nadeln vom Schmp. 238°, Zusammensetzung $C_{31}H_{28}O_8$ (VIII).

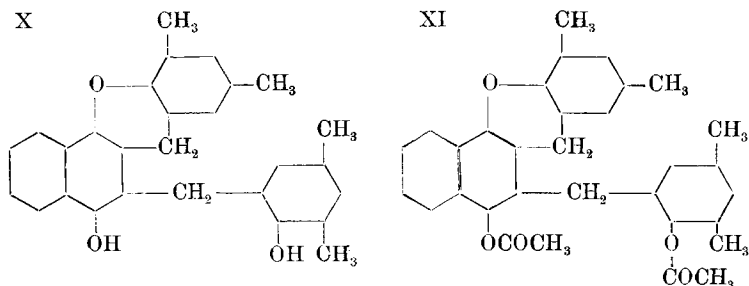


¹³⁾ Chromanringe haben Hultzsch [J. prakt. Chem. 158, 275 (1941)] und Greth [Kunststoffe 31, 345 (1941)] aus Phenolalkoholen und ungesättigten Verbindungen erhalten.

Es wurde versucht, unter den Produkten der sauren Kondensation das Naphthohydrochinonderivat (IX), dessen Acetylverbindung eben erwähnt wurde, nachzuweisen, und zwar sollte es durch geeignete Oxydation in das entsprechende Naphthochinonderivat (V) übergeführt werden. Bei diesem Oxydationsversuch wurde zwar die Bildung gelber Nadeln beobachtet, sie wurden aber nicht so rein erhalten, daß die Identität mit (V) durch Mischschmelzpunkt gezeigt werden konnte.

Kondensation von Naphthohydrochinon mit 1,3,4-Xylenol-alkohol

Durch diese Kondensation wurde, wie oben erwähnt, der Eintritt der Methylolgruppe in das Naphthohydrochinon gezeigt. Aus einer salzsauren Reaktionsmischung, welche auf 1 Mol Xylenolalkohol 2,5 Mol Naphthohydrochinon enthielt, wurde nach kurzem Kochen auf dem Wasserbad eine Krystallmasse erhalten, welche offenbar aus zwei Substanzen bestand. Die eine derselben (X) konnte in mehreren Versuchen in sehr angenähert analysenreinem Zustand erhalten werden und ergab die Zusammensetzung $C_{28}H_{28}O_4$; sie enthielt offenbar noch eine kleine Verunreinigung (vgl. Analyse); nach Umkrystallisieren aus Eisessig zeigte sie den Schmp. $222-224^\circ$, wogegen nach Umkrystallisieren aus Chloroform der Schmp. tiefer ($200-204^\circ$) lag.



Aus dem Naphtho-benzo-Pyran (Substanz X), wie auch aus dem Di-naphtho-pyran (Substanz VII), können in salzsaurer Lösung Naphtho-Pyryliumsalze gewonnen werden, welche noch näher untersucht werden sollen. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid konnte Substanz (X) in ihre Acetylverbindung (XI) übergeführt werden, welche scharf bei $230-231^\circ$ schmilzt. Die Analyse ergab die Zusammensetzung $C_{32}H_{30}O_5$.

Versuchsteil

I. Kondensation des 2-Methyl-naphthohydrochinons mit Formaldehyd

a) In alkalischer Lösung

Versuch 1. Als Ausgangsmaterial wurde zunächst 2-Methyl-naphthochinon-diacetat (1 Mol) verwendet, welches in der Reaktionsmischung verseift und mit Formaldehyd (1,5 Mol) in der 16-%igen wäßrig-alkoholischen Natronlauge kondensiert wurde.

Nachdem in Vorversuchen bei höherer Temperatur wiederholt ein schwarzes Harz erhalten worden war, ließen wir die Reaktion 24 Stunden bei Zimmertemperatur in N_2 verlaufen. Nach Neutralisation des Reaktionsgemisches mit Essigsäure wurde ein hellbraunes Pulver erhalten, welches sich nur teilweise in Alkohol löste. Der darin unlösliche Teil wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert und lieferte schöne gelbe Nadeln vom Schmp. 247—251° (Substanz V).

Versuch 2. Das 2-Methyl-naphthohydrochinon wurde durch Reduktion des entsprechenden Chinons nach der Methode von Doisy¹⁴⁾ rein und in guter Ausbeute erhalten. Reaktionsmischung: 1 Mol Hydrochinon + 1,1 Mol Formaldehyd + 2 Mol NaOH in 10-%iger Lösung. Reaktionszeit 48 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach Neutralisation mit Essigsäure fiel ein rosa gefärbtes Produkt aus, welches filtriert und im Vakuum getrocknet wurde. Der in Alkohol unlösliche Teil wurde abfiltriert, getrocknet und aus Äthylacetat umkrystallisiert. Die dabei erhaltenen schönen gelben Krystalle vom Schmp. 252° bis 256° erwiesen sich bei weiterem Umkrystallisieren aus Dioxan oder Äthylacetat als eine Mischung aus 2 Substanzen, von welchen die eine stark gefärbt war und die gleiche Krystallform besaß wie Substanz V im Versuch 1. Die Begleitsubstanz war farblos, krystallisierte in rhombischen Blättern und schmolz unscharf zwischen 247 und 260°.

Beide Substanzen sind löslich in Äthylacetat, Dioxan und Eisessig, unlöslich in Alkohol, Äther, Hexan, Benzol und in Natronlauge. Ihre Scheidung gelang durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Eisessig, wobei zuerst die gelben Nadeln,

¹⁴⁾ Doisy, J. Amer. chem. Soc. 61, 1613 (1939).

erst später die weißen Krystalle ausfallen. Die im Versuch 1 und 2 erhaltenen gelben Nadeln erwiesen sich durch ihren Mischschmelzpunkt, welcher gegenüber dem der reinen Substanzen nicht verändert war, als identisch.

5,516, 5,006 mg Subst.: 15,655, 14,190 mg CO₂, 2,420, 2,130 mg H₂O.

C ₂₃ H ₁₆ O ₄	Ber. C 77,52	H 4,56
	Gef. „ 77,56, 77,45	„ 4,92, 4,77

b) In saurer Lösung

Reaktionsmischung: 1 Mol Methyl-naphthohydrochinon + 1,1 Mol Formaldehyd + 0,1 Mol konz. HCl. Die fast unmittelbar auftretende Fällung wurde abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 280°. Da das freie Phenolgemisch sich in der Wärme nicht umkrystallisieren ließ, wurde zur Abscheidung einer analysereinen Substanz die Acetylverbindung dargestellt.

Das Reaktionsprodukt wurde in wenig Pyridin gelöst, mit einem großen Überschuß von Essigsäureanhydrid versetzt und auf dem Wasserbad 2 Stunden erwärmt. Die sehr schnell auftretende dicke krystallinische Fällung geht beim Erwärmen teilweise in Lösung, fällt aber bei Zimmertemperatur wieder aus. Die Krystalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Chloroform umkrystallisiert, wodurch Substanz VII in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 305—306° gewonnen wurde. Die Analyse ergab:

5,241 mg Subst.: 14,540 mg CO₂, 2,440 mg H₂O.

C ₂₇ H ₂₂ O ₅	Ber. C 76,04	H 5,20	Gef. C 75,75	H 5,21
--	--------------	--------	--------------	--------

Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, um das Essigsäureanhydrid zu spalten. Dabei fiel ein krystallinischer Niederschlag, welcher, aus Chloroform umkrystallisiert, schöne farblose Nadeln vom Schmp. 238° (Substanz VIII) ergab:

4,422 mg Subst.: 11,385 mg CO₂, 2,140 mg H₂O.

C ₃₁ H ₂₈ O ₈	Ber. C 70,44	H 5,36	Gef. C 70,24	H 5,42
--	--------------	--------	--------------	--------

II. Kondensation zwischen Naphthohydrochinon und Xylenolalkohol

Reaktionsmischung: 1 Mol Xylenolalkohol + 2,5 Mol Naphthohydrochinon in 96 % iger salzsaurer Alkohollösung. Nach 15 Minuten langem Kochen auf dem Wasserbad fällt aus der Reaktionsmischung ein krystallinischer Niederschlag, welcher löslich

ist in Alkohol, Äthylacetat, Aceton und Äther, schwerlöslich in Eisessig und Chloroform, unlöslich in Hexan und Benzol. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und hierauf aus Eisessig wurden lange farblose Nadeln isoliert, welche bei 222—224° u. Zers. schmolzen. Das erhaltene Kondensationsprodukt färbte sich bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Eisessig stark rot, weshalb als Umkrystallisierungsmittel hierauf Chloroform gewählt wurde. Wir erhielten dadurch eine farblose und eine stark grün gefärbte Fraktion. Die farblose Substanz (X) zeigte nach weiterem Umkrystallisieren aus Chloroform den Schmp. 200—204°. Beim Umkrystallisieren aus Eisessig tritt schwache Grünfärbung auf und gleichzeitig Erhöhung des Schmelzpunktes auf 210°. Eine darauf folgende Umkrystallisation aus Chloroform lieferte dann wieder den tieferen Schmp. 204°. Krystallchloroform konnte aber durch Erhitzen der Substanz im Vakuum bei 100° nicht nachgewiesen werden. Der Schmelzpunkt der Substanz war immer unscharf.

Molekulargewichtsbestimmungen der Substanz X nach Rast ergaben folgendes:

Nach Umkrystallisieren aus Chloroform (X a)	Gef.	418
„ „ „ Eisessig (X b)	„	433
$C_{28}H_{26}O_3$	Ber.	410,2
5,003 mg Subst.: 14,945 mg CO_2 , 2,840 mg H_2O .		
$C_{28}H_{26}O_3$	Ber.	C 81,91 H 6,39
	Gef.	„ 81,51, 81,32 „ 6,33, 6,35

Acetylderivat der Substanz (X). Das Ausgangsmaterial wurde in wenig Pyridin gelöst und mit großem Überschuß von Essigsäureanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von Wasser zu der abgekühlten Lösung fiel die Acetylverbindung als weiße krystallinische Masse aus. Sie waren leicht löslich in Äthylacetat, Chloroform, Benzol und Eisessig, schwer in Alkohol, Aceton und Hexan.

Die Acetylverbindung (XI) wurde mehrmals aus Eisessig umkrystallisiert und in Form rhombischer Blättchen erhalten, welche scharf bei 230—231° schmolzen.

Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast: ber. 494, gef. 500.

4,874, 5,472 mg Subst.: 13,850, 15,575 mg CO_2 , 2,670, 3,030 mg H_2O .

$C_{32}H_{30}O_5$	Ber.	C 77,69 H 6,12
	Gef.	„ 77,52, 77,66 „ 6,13, 6,20.