

Carl-Heinz Brieskorn und Herbert Otteneder<sup>1)</sup>

## Chemismus der Farbreaktion zwischen höheren Alkoholen und aromatischen Aldehyden in schwefelsaurem Medium

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 11. Juni 1969)

■  
Höhere Alkohole reagieren mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd oder Salicylaldehyd in Gegenwart von konz. Schwefelsäure unabhängig von ihrem Bau zu den Trimethin-Farbstoffen 2 bzw. 9. Als Restbruchstücke werden Carbonylverbindungen nachgewiesen.

### Nature of the Colour Reaction of Higher Alcohols with Aromatic Aldehydes in Sulfuric Acid Medium

In the presence of conc. sulfuric acid higher alcohols react with *p*-dimethylaminobenzaldehyde or salicylic aldehyde to give, independently of their structure, the trimethin compounds 2 or 9, respectively. Carbonyl compounds are identified as the residual fragments.

■  
Einige höhere Alkohole lassen sich mit aromatischen Aldehyden, wie *p*-Dimethylamino-benzaldehyd oder Salicylaldehyd, in Gegenwart von konz. Schwefelsäure noch in geringer Konzentration qualitativ nachweisen und quantitativ bestimmen. Durch Komarowsky<sup>2,3)</sup> hat diese Reaktion zum Nachweis von Fuselölen in Äthanol Bedeutung erlangt und bis heute behalten. Mit dem Chemismus dieser Reaktion haben sich Duke<sup>4)</sup> und Täufel<sup>5)</sup> beschäftigt. Beide Ergebnisse überzeugen jedoch nicht, da sie unseren Beobachtungen nicht gerecht werden, wonach, gleichgültig von welchem höheren Alkohol ausgegangen wird, das Reaktionsprodukt immer ein Maximum um 500 nm aufweist. Äthanol, in gleich geringer Konzentration eingesetzt, ergibt keine Farbreaktion.

Zur Darstellung des Reaktionsproduktes setzten wir wegen der besseren Aussichten auf Isolierung *p*-Dimethylamino-benzaldehyd ein. Wie vorauszusehen war, lief die Reaktion mit den den höheren Alkoholen zugehörigen Olefinen – entstanden aus den Alkoholen durch die Schwefelsäure – rascher ab. Durch Säulenchromatographie des bei pH 5 aus der Reaktionslösung mit Chloroform ausgeschüttelten Produktes wurden ein gelber und winzige Mengen eines blauen Farbstoffes erhalten. Nur das blaue Produkt liefert beim Ansäuern eine rote Lösung, deren Maximum mit dem der Farbreaktion übereinstimmt. Seine saure Lösung gab mit Ba<sup>2+</sup> einen Niederschlag von BaSO<sub>4</sub>; auf Zusatz von Lauge wurde es entfärbt. Seine Farbigkeit ist damit durch eine kationoide Struktur bedingt. Im IR-Spektrum ist bei 1325/cm

<sup>1)</sup> Teil der Dissertat. H. Otteneder, Univ. Würzburg 1969.

<sup>2)</sup> A. Komarowsky, Chemiker-Ztg. **27**, 807 (1903).

<sup>3)</sup> A. Komarowsky, Z. Unters. Nahr.- und Genußmittel **7**, 568 (1904).

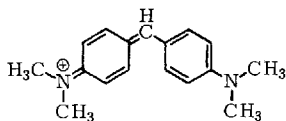
<sup>4)</sup> F. R. Duke, Analytic. Chem. **19**, 661 (1947).

<sup>5)</sup> H. Täufel, H. Thaler und O. Bauer, Z. Unters. Nahr.- und Genußmittel **69**, 26 (1935).

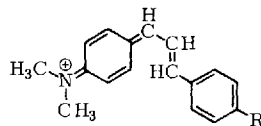
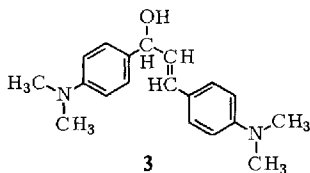
die Bande der Dimethylaminogruppe erkennbar. Laut Analyse haben 2 Aldehydmolekeln mit dem Olefin reagiert. Dies und das Absorptionsmaximum bei 695 nm ordnen den blauen Farbstoff in die Gruppe der Cyanine ein.

Michlers Hydrolblau (1) ist das erste Glied einer homologen Reihe von Cyaninfarbstoffen. Auf Grund des Wellenlängenunterschiedes (87 nm) der Absorptionsbanden von 1 und der von uns isolierten Verbindung könnte letztere zwei  $\pi$ -Elektronen mehr besitzen. Als Struktur zogen wir 2 in Erwägung. Die Darstellung der zugehörigen Farbbase 3 kann durch Reduktion von 4,4'-Bis-dimethylamino-chalkon (4) erfolgen, wenn zuvor die N-Atome der beiden Dimethylaminogruppen durch Methylierung quartärisiert worden sind. Nach Umsetzen mit  $\text{CH}_3\text{J}$  in Dimethylformamid ließ sich das Reaktionsprodukt jedoch nicht mit  $\text{NaBH}_4$  reduzieren. Im NMR-Spektrum der quartären Verbindung von 4 trat neben den beiden N-Methylprotonen-Signalen ( $\delta$  3.77 und 3.73 ppm) eine Methoxylgruppe als Singulett mit der Intensität 3 bei 3.50 ppm auf. Demnach muß die Methylierung zu 5 geführt haben.

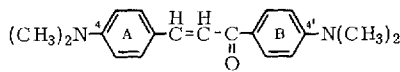
Die Quartärisierung von 4 zur Hexamethyl-Verbindung 6 gelang mit Trimethyl-oxonium-tetrafluoroborat in Methylenchlorid<sup>6)</sup>.



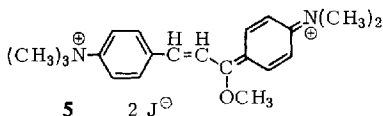
1

2: R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>2a: R = NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>⊕</sup>

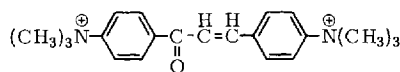
3



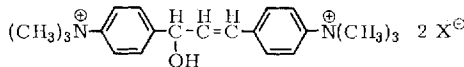
4



5

2 J<sup>⊖</sup>

6

7: X<sup>⊖</sup> = BF<sub>4</sub><sup>⊖</sup>7a: X<sup>⊖</sup> = J<sup>⊖</sup>

6 wurde mit  $\text{NaBH}_4$  zu 7 reduziert. Um 3 zu erhalten, wurden die beiden  $\text{CH}_3$ -Gruppen mit Äthanolamin<sup>7)</sup> wieder abgespalten. Die freie, farblose Base ist sehr unbeständig und färbt sich mit Essigsäure spontan intensiv blau.

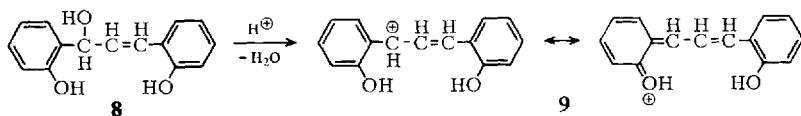
<sup>6)</sup> H. Meerwein, J. prakt. Chem. **154**, 83 (1940).

<sup>7)</sup> S. Hünig und W. Baron, Chem. Ber. **90**, 395 (1957).

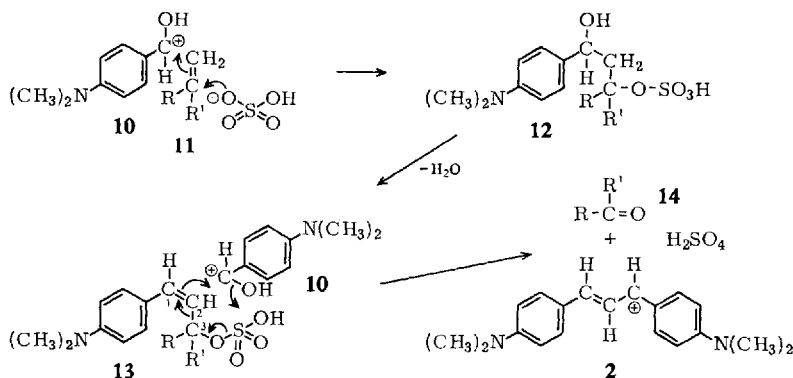
Eine weitere Synthese von **3** gelang aus *p*-Dimethylamino-phenyllithium und *p*-Dimethylamino-zimtaldehyd. Ein kristallines Produkt wurde auch hier erst nach Quartärisierung mit CH<sub>3</sub>J erhalten. Die nach beiden Verfahren hergestellten Verbindungen **7a** zeigten das gleiche IR-Spektrum.

Die aus der synthetischen Farbbase mit Essigsäure entstehende blaue Cyaninform **2** hat das gleiche Extinktionsmaximum (bei 695 nm) wie das isolierte Produkt. Auch in konz. Schwefelsäure zeigen die isolierte und die synthetische Farbbase ein übereinstimmendes Maximum (500 nm); vermutlich liegt **2a** vor.

Mit Salicylaldehyd als Aldehyd-Komponente ist aus dem Produkt der Farbreaktion keine definierte Verbindung isolierbar. Die Leukoverbindung sollte, entsprechend den Ergebnissen mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, die 2,2'-Dihydroxy-Verbindung **8** sein. Bei der NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von 2,2'-Dihydroxy-chalkon<sup>8)</sup> konnte eine Verbindung, der wir Struktur **8** zuschreiben, durch präparative Schichtchromatographie abgetrennt werden. Ihr Farbmaximum in schwefelsaurer Lösung (550 nm) stimmt mit dem der Komarowsky-Reaktion überein. Diesem Farbprodukt ordnen wir die Struktur **9** zu.



Für das Entstehen des Farbproduktes im Reagenzgemisch nehmen wir den Mechanismus nach Prins<sup>9, 10)</sup> an. Nach Franzen und Krauch<sup>11)</sup> wird der Aldehyd **10** (*p*-Dimethylamino-benzaldehyd, Salicylaldehyd) elektrophil an das Olefin **11** (entstanden aus dem höheren Alkohol durch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) addiert. Das Zwischenprodukt **12** wird zu **13** dehydratisiert, welches eine weitere Molekel Aldehyd addiert.



Nach unseren Beobachtungen weisen fast sämtliche Absorptionskurven mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd unabhängig von der Kettenlänge des Alkohols ein Maximum oder eine Schulter bei 500 nm auf (Tab. 1).

<sup>8)</sup> T. A. Geissmann und R. O. Clinton, J. Amer. chem. Soc. **68**, 697 (1946).

<sup>9)</sup> H. J. Prins, Chem. Weekbl. **14**, 627, 933 (1917).

<sup>10)</sup> H. J. Prins, Chem. Weekbl. **16**, 64, 1027, 1520 (1919).

<sup>11)</sup> V. Franzen und H. Krauch, Chemiker-Ztg. **79**, 335 (1955).

Tab. 1. Absorptionsmaxima der Farbprodukte aus *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, höherem Alkohol und konz. Schwefelsäure

Alkohol	$\lambda_{\max}$ in nm
1,1-Diphenyl-äthanol-(1)	500
1-Phenyl-äthanol-(1)	500
Propanol-(1)	495
Butanol-(1)	500
Pentanol-(1)	500 *
Hexanol-(1)	500
Heptanol-(1)	500

\* Schulter, Hauptmaximum bei 485 nm.

Ein jeweils gleichgebautes Farbprodukt würde anfallen, wenn bei der Reaktion zwischen **13** und **10 2** und ein aliphatisches Keton **14** entstünde<sup>12)</sup>. Tatsächlich ließen sich in der roten Reaktionsmischung gaschromatographisch Carbonylverbindungen nachweisen. Aus Isobutylalkohol und tert.-Butylalkohol entstand Aceton, aus Pentyl-, Isopentyl- und tert.-Pentylalkohol bildete sich Methyläthylketon. Die im Falle von Pentyl- und Isopentylalkohol beobachteten Gerüstumlagerungen mit konz. Schwefelsäure sind wohlbekannt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung unserer Arbeit, Herrn Professor Dr. S. Hünig, Organisch-Chemisches Institut der Universität Würzburg, für eine Diskussion des Reaktionsmechanismus.

### Beschreibung der Versuche

1. *Isolierung von Bis-[4-dimethylamino-benzol]-trimethincyanin-hydrogensulfat (2, Anion HSO<sub>4</sub><sup>⊖</sup>):* 20 g (130 mMol) *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, 8.2 g (90 mMol) *Isopentylalkohol* und 130 ccm 30proz. Äthanol (aldehydfrei) werden unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 80 ccm konz. *Schwefelsäure* versetzt. Die Mischung wird 90 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten fügt man zunächst 40proz. Natronlauge, dann festes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hinzu, bis ein pH von 5 erreicht ist. Das ausgefallene und einen Teil des Farbproduktes einschließende Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird abfiltriert und der Farbstoff dem Filtrat und dem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit Chloroform entzogen. Nach Abdestillieren des Chloroforms wird das Farbstoffgemisch über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Säule 50 × 4 cm, Belastung 1 : 40) mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CHCl<sub>3</sub> (4 : 1) chromatographiert. Sobald der gelbe Anteil eluiert ist, wird dem Fließmittel Methanol, von 1–10% ansteigend, zugesetzt. Das rein blaue Eluat wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand in Äthanol aufgenommen. Auf Zusatz von Äther scheiden sich 4 mg dunkle Kristalle ab, Schmp. 300° (Zers.).



2. *Synthese des 4,4'-Bis-dimethylamino-chalkons (4):* In eine mit Eis/Kochsalz gekühlte Lösung von 8.0 g (54 mMol) *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und 8.6 g (53 mMol) *p*-Dimethylamino-acetophenon in 130 ccm 99proz. Äthanol wird 10 Stdn. mit mäßiger Geschwindigkeit ein trockener HCl-Strom geleitet. Nach 12 Stdn. im Methanolbad bei –30° wird einige Stdn. im offenen Gefäß auf dem Dampfbad erwärmt, um die Hauptmenge HCl zu vertreiben. Der Verlust an Äthanol ist auszugleichen, damit die Lösung nicht eintrocknet. Beim lang-

<sup>12)</sup> Hierbei wird in **13** die Bindung zwischen C-2 und C-3 gespalten. Untersuchungen über die Reaktionsfolge der Ketonabspaltung sind noch im Gange.

samen Verdünnen der abgekühlten Lösung mit der 2--3fachen Menge Wasser scheidet sich das Reaktionsprodukt ab, ohne harzige Produkte einzuschließen. Man filtriert und chromatographiert über Kieselgel „fein“ (Belastung 1 : 60) mit  $C_6H_6$ /Äthylacetat (8 : 1).

Aus der roten Chalkon-Fraktion erhält man 5.4 g goldgelbe Kristalle, Schmp. 184.0°.

$C_{19}H_{22}N_2O$  (294.3) Ber. C 77.52 H 7.53 N 9.52 Gef. C 77.04 H 7.57 N 9.83

3. Umsetzung des Chalkons **4** mit Methyljodid zu 3-Methoxy-1-[4-trimethylammonio-phenyl]-3-[4-dimethylimonio-cyclohexadien-(2.5)-yliden]-propen-(1)-dijodid (**5**): 1.0 g (3.5 mMol) **4** und 5.0 g (35 mMol)  $CH_3J$  in Dimethylformamid läßt man 2 Tage aufeinander einwirken. Das Methojodid wird mit Äthylacetat gefällt. 1.5 g gelbe Nadeln, Schmp. 145.5° (mehrmals aus Methanol).

$C_{21}H_{28}N_2O$  2J (578.2) Ber. C 43.61 H 4.38 N 4.84 Gef. C 43.02 H 4.97 N 4.76

4. 4,4'-Bis-trimethylammonio-chalkon-bis-tetrafluorborat (**6**): Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 3.0 g **4** (10 mMol) in 50 ccm Methylenchlorid und 3.2 g Trimethyloxoniumtetrafluorborat (20 mMol) 12 Stdn. gerührt. Aus der anfänglich grünen Lösung fällt ein farblosler Niederschlag aus. Aus Wasser 5.2 g Kristalle, Schmp. 242.5°.

$C_{21}H_{28}N_2O$  2BF<sub>4</sub> (498.1) Ber. C 50.63 H 5.67 N 5.63 Gef. C 49.90 H 5.78 N 5.53

5. 1.3-Bis-[4-trimethylammonio-phenyl]-propen-(1)-ol-(3)-bis-tetrafluorborat (**7**): Zu 400 mg (0.8 mMol) **6** in 30 ccm Methanol wird unter Rühren wäbr.  $NaBH_4$ -Lösung (100 mg/30 ccm  $H_2O$ ) getropft. Nach 1 Stde. unter Rückfluß im  $N_2$ -Strom wird überschüss.  $NaBH_4$  mit Aceton zerstört, nach 1 Stde. abdestilliert, der Rückstand mehrmals in Äthanol aufgenommen und eingedampft. 300 mg hellgelbe Mikrokristalle, Schmp. 86°.

6. 1.3-Bis-[4-dimethylamino-phenyl]-propen-(1)-ol-(3) (**3**)

a) Aus **7**: 100 mg **7** werden in 10 ccm Äthanolamin 20 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Zufügen von 30 ccm Wasser wird ein gelbes Öl ausgeäthert, das noch Dihydrochalkon enthält. Lösen in Äthanol (aldehydfrei) und Zugabe von konz. Schwefelsäure oder Essigsäure ergibt sofort farbige Lösungen.

b) Weitere Synthese: 1 g Li (140 mg-Atom) und 7.1 g *p*-Dimethylamino-brombenzol (40 mMol) werden in 100 ccm Äther unter  $N_2$  durch 5stdg. Rühren bei Raumtemp. zu *p*-Dimethylamino-phenyllithium umgesetzt. Nichtverbrauchtes Li wird unter  $N_2$  abfiltriert. Zum Filtrat gibt man unter Rühren portionsweise eine Suspension von 5 g *p*-Dimethylamino-zimtaldehyd (30 mMol) in Äther. Nach 3stdg. Sieden wird der farblose, flockige Niederschlag vom Äther getrennt und mit Wasser zur öligen Carbinolbase **3** umgesetzt. Mittels  $CH_3J$  ergibt sie das kristalline Methojodid **7a**.

$C_{21}H_{30}N_2O$  2J (580.4) Ber. C 43.60 H 5.22 N 4.82 Gef. C 44.21 H 5.31 N 4.90

7. Synthese von 1.3-Bis-[2-hydroxy-phenyl]-propen-(1)-ol-(3) (**8**): 1.3 g (5.4 mMol) 2,2'-Dihydroxy-chalkon<sup>8)</sup> werden mit 1.3 g (35 mMol)  $NaBH_4$  in Wasser, wie unter 5. beschrieben, reduziert. Die Mischung wird in das dreifache Volumen einer gesätt.  $NaHCO_3$ -Lösung gegossen, dann ausgeäthert, der Äther getrocknet und i. Vak. entfernt. Im Rückstand sind laut Dünnschichtchromatogramm ( $SiO_2$ ;  $C_6H_6$ /Äthylacetat 8 : 1) noch Dihydrochalkol und Dihydrochalkon enthalten. 30 mg des Rohproduktes, gelöst in  $CHCl_3$ , werden an einer Kieselgel H-Schicht (2 mm Dicke) präparativ getrennt. Zum Entwickeln dient Benzol und anschließend zweimal Benzol/Äthylacetat (8 : 1), zur Kennzeichnung der Reaktionsprodukte diazotierte Benzidinlösung. Die zu erwartenden Zonen für Dihydrochalkon und Dihydrochalkol wurden mit authent. Substanz identifiziert. Die verbleibende dritte Zone mußte dann **8** enthalten. Sie besaß erwartungsgemäß den kleinsten  $R_F$ -Wert. Nach dem Auskratzen wurde **8** mit  $CHCl_3$  extrahiert.

8. *Nachweis der Carbonylsplaltprodukte:* 1.5 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und 1.5 g *C*<sub>4</sub>-Alkohol bzw. 1.8 g *C*<sub>5</sub>-Alkohol werden langsam unter Eiskühlung mit 30 ccm konz. Schwefelsäure umgesetzt. Anschließend wird 20 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Unter Kühlung wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und aus der Mischung bei Normaldruck die Hälfte abdestilliert. Die Destillation muß möglichst langsam und mit Eiskühlung der Vorlage erfolgen. Der Inhalt der Vorlage wird noch 3 mal in gleicher Weise destilliert und der Rückstand stets verworfen. Das zuletzt erhaltene Destillat (ca. 12–15 ccm) wird mit 3–4 ccm Äther ausgeschüttelt. Von dem mit 10proz. Natronlauge und Wasser gewaschenen sowie getrockneten Äther werden 2–3 µl gaschromatographiert (Säule Golay R (Perkin-Elmer) 50 m; Polypropenylglykol; Säulentemp. 30°, Einspritzblocktemp. 200°, Trägergas 10 ccm N<sub>2</sub>/Min.).

Zur Identifizierung dienen authent. Substanzen.

9. Die Farbreaktion zur Bestimmung der Extinktionsmaxima wurde nach *Komarowsky* (Salicylaldehyd) bzw. nach *Boruff* (*p*-Dimethylamino-benzaldehyd)<sup>13)</sup> ausgeführt.

<sup>13)</sup> *J. Koch* und *D. Hess*, *Z. Lebensmittel-Unters. u. -Forsch.* **129**, 277 (1965).