

36. Zur Kenntnis des Monascins

von P. Karrer und A. Geiger.

(13. III. 41.)

Vor längerer Zeit¹⁾ wurde die Isolierung eines gelben Farbstoffs aus sog. „rotem Reis“ beschrieben, den wir Monasin nannten. Er wird offenbar von dem roten Pilz *Monascus purpureus* (*Wentii*) gebildet, dem der Reis seine rote Farbe verdankt.

Über die chemische Natur des Monascins konnten wir damals nur sehr wenige Angaben machen, da viele chemische Eingriffe zu amorphen oder verharzten Reaktionsprodukten führten; als Ergebnis zahlreicher Oxydationsreaktionen wurde Oxalsäure erhalten. Die Schlussfolgerung, die wir daraus zogen, ging dahin, dass der Farbstoff grossenteils aliphatische Struktur besitzen muss.

In der Folgezeit haben wir die Verbindung wiederholt bearbeitet. Genauerer Einblick in die Konstitution des Pigmentes konnten wir auch durch diese Arbeiten noch nicht gewinnen, immerhin führten sie zu verschiedenen Beobachtungen, die wenigstens über Teile der Monasin-Molekel einige Aussagen erlauben.

Die früheren Analysenergebnisse wurden auch an neuen Präparaten bestätigt (C = 69,5, H = 7,2 %). Dagegen muss die früher aufgestellte Molekularformel wahrscheinlich abgeändert werden. Schon in der ersten Mitteilung war auf die Unsicherheit der Molekulargewichtsbestimmungen wegen der Zersetzungsfähigkeit der Verbindung hingewiesen worden. Jetzt haben wir festgestellt, dass die Ergebnisse der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol (z. T. auch in Bromoform) stark von der Konzentration des Monascins beeinflusst werden; das Pigment scheint sehr leicht zu assoziieren und die gefundenen Molekulargewichte steigen daher mit zunehmender Monasinkonzentration schnell an. Die folgenden Ergebnisse, S. 290, lassen dies sehr deutlich erkennen.

Die früher als möglich erachtete Molekularformel C₂₄H₃₀O₆ (Mol.-Gew. 414,2) scheint uns nach diesen neuen Mol.-Gew.-Bestimmungen vermutlich zu gross zu sein; wahrscheinlicher ist die Formel C₂₀H₂₄O₅ (Mol.-Gew. 344,2), wenn auch eine sichere Entscheidung aus den angeführten Gründen noch nicht getroffen werden kann. Gut krystallisierte Derivate des Monascins, welche zur Beurteilung der Molekulargrösse des Monascins dienen könnten, haben wir noch nicht gefunden. Kommt dem Monasin die niedrigere Molekularformel zu, so ist neben C₂₀H₂₄O₅ auch die Bruttoformel C₂₀H₂₆O₅ nicht ganz ausgeschlossen, immerhin aber weniger wahrscheinlich.

¹⁾ H. Salomon und P. Karrer, Helv. 15, 18 (1931).

Substanz in g	Lösungsmittel in g	Δ	Gefundenes Mol.-Gew.
Mol.-Gew.-Bestimmungen in Benzol (kryoskopisch) ¹⁾ :			
0,2153	31,614	0,102°	337
0,3895	31,614	0,180°	348
0,2826	28,646	0,146°	346
0,5075	28,646	0,236°	382
0,3037	30,420	0,135°	376
0,5294	30,420	0,220°	403
Mol.-Gew.-Bestimmung in Bromoform (kryoskopisch)			
0,4536	111,174	0,180°	320

Der Schmelzpunkt des Farbstoffs liegt bei 141—142°. Er ist schwefel- und methoxylfrei und besitzt eine sehr hohe spezifische Drehung $[\alpha]_D^{18} = + 571^{\circ}$. Das Absorptionspektrum wird durch Fig. 1 wiedergegeben²⁾; der Schwerpunkt der Absorptionsbande im Sichtbaren liegt bei 390 m μ .

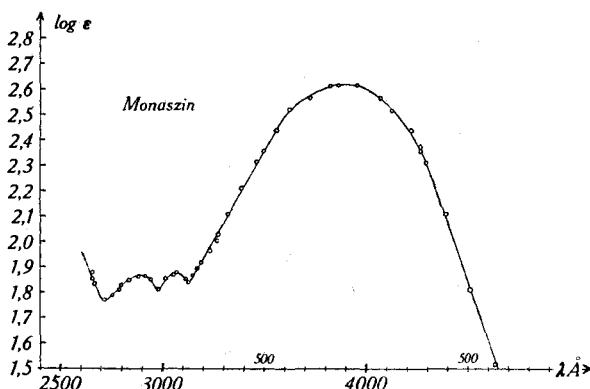
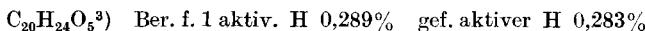


Fig. 1.

Die Zerewitinoff-Bestimmung am Monascin weist auf 1 aktives Wasserstoff-Atom hin:



Es ist aber nicht bewiesen, dass dieses aktive Wasserstoffatom einer Hydroxylgruppe angehört, denn Acetylierungs- und Benzoylierungsversuche blieben ohne Erfolg und lieferten unveränderten Farbstoff zurück.

¹⁾ Alle Molekulargewichtsbestimmungen und Analysen wurden von Fr. Dr. Bussmann ausgeführt.

²⁾ Aufgenommen durch Hrn. E. Würgler.

³⁾ Den Berechnungen der Analysenergebnisse legen wir im folgenden die Bruttotformel $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ für Monascin zu Grunde. Dass die Molekular-Grösse des Monascins noch unsicher ist, wurde bereits oben dargelegt.

Die Bestimmung der an Kohlenstoff gebundenen Methylgruppen mittels Chromsäure-Schwefelsäure ergab 19 bis 24 % $-C \cdot CH_3$ (19,0; 24,4; 22,0 %). Für $C_{14}H_{15}O_5(C \cdot CH_3)_3$ ($= C_{20}H_{24}O_5$) berechnen sich 23,6 % $-C \cdot CH_3$, für $C_{12}H_{12}O_5(C \cdot CH_3)_4$ 31,4 % $-C \cdot CH_3$. Monascin enthält daher mindestens 3 an Kohlenstoff gebundene Methylgruppen. Diese drei Methylgruppen liessen sich in charakteristischen Spaltstücken des Monascins fassen.

Wenn man das Pigment in Tetrachlorkohlenstoff ozonisiert, scheidet sich aus der Lösung das unlösliche Ozonid als harzige Masse aus. Beim Verkochen dieses Ozonids mit Wasser entstehen erhebliche Mengen Acetaldehyd (isoliert als p-Nitrophenyl-hydrazone, Smp. 128°) und Methylglyoxal (isoliert als p-Nitrophenyl-osazon, Zersp. 300°). Diese Spaltstücke zeigen, dass die beiden Atomgruppen



am Aufbau des Monascins teilhaben, von denen die letztere vielleicht einem Isoprenrest angehört.

Ein weiteres Abbauprodukt des Monascins, das die dritte nachgewiesene Kohlenstoff-methylgruppe enthält, ist n-Capronsäure. Diese Verbindung ist sowohl aus Monasein wie aus Perhydro-monasein bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat isoliert worden. Die früher¹⁾ mehrfach erwähnte Säure mit „Buttersäuregeruch“, die bei verschiedenen Abbaureaktionen beobachtet worden war, erfährt so ihre Aufklärung.

Wir haben die n-Capronsäure aus dem Monascinabbau als p-Brom-phenacylderivat $CH_3(CH_2)_4COO \cdot CH_2COC_6H_4Br(p)$ gereinigt und charakterisiert und zum Vergleich auch die bisher noch nicht beschriebenen p-Brom-phenacylderivate der Isocapronsäure, *d,l*-2-Methyl-valeriansäure und *d,l*-3-Methyl-valeriansäure dargestellt. Deren Schmelzpunkte sind folgende:

p-Brom-phenacylester der n-Capronsäure	Smp. 71°
„ Isocapronsäure	77°
„ <i>d,l</i> -2-Methyl-valeriansäure ..	36°
„ <i>d,l</i> -3-Methyl-valeriansäure ..	38°

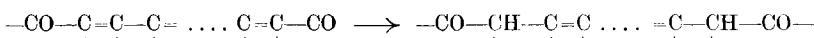
Der p-Brom-phenacylester der Säure aus Monascin schmolz bei 70,5° und gab mit p-Brom-phenacyl-n-capronsäure-ester keine Schmelzpunktserniedrigung.

Durch die Isolierung des Methylglyoxals als Spaltstück des Monascins ist der Beweis erbracht, dass dieser Farbstoff konjugierte Doppelbindungen enthält. Dafür spricht auch dessen gelbe Farbe. Während es bei früheren Versuchen¹⁾ nur gelungen war, ca. 1 Mol Wasserstoff an Monascin anzulagern, haben wir jetzt in Eisessig unter Verwendung von Platinoxyd als Katalysator 4 Mol Wasser-

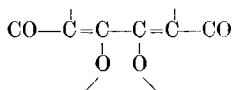
¹⁾ I. c.

stoff (ber. auf $C_{20}H_{24}O_5$) addieren können. Die Reduktion verlief allerdings nicht immer glatt und blieb aus Gründen, die wir nicht angeben können, mehrmals schon nach der Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff stehen. Das Perhydroderivat ist ein Öl, das bisher nicht krystallisierte. Aus Ansätzen, die nur ca. 3 Mol Wasserstoff aufgenommen hatten, konnte mehrmals ein krystallisiertes Reduktionsprodukt vom Smp. 128—129° gefasst werden.

Die Überführung des Monascins in ein farbloses Dihydroprodukt gelingt durch Reduktion mit Zinkstaub und wenig Eisessig in Pyridin. Diese Reduktionsmethode lässt sich allgemein bei solchen Farbstoffen anwenden, in denen ein System konjugierter Doppelbindungen von Carbonylgruppen eingeschlossen wird¹⁾, z. B. beim Bixin, Crocetin und Rhodoxanthin, und führt zu den entsprechenden Dihydroderivaten:



Auch im Monascin muss daher ein analoges chromophores System angenommen werden; diesem gehören aber die beiden ungesättigten Atomgruppen, aus denen beim Ozonabbau des Farbstoffs Acetaldehyd und Methylglyoxal hervorgehen, nicht an, denn beide Verbindungen werden auch bei der Ozonisierung des Dihydro-monascins erhalten. Das im Monascin zwischen den beiden Carbonylgruppen liegende ungesättigte System kann nur kurz sein und umfasst wahrscheinlich nicht mehr als 2 konjugierte Doppelbindungen. Wir haben versucht, durch Abbau des katalytisch hydrierten Monascins mit Kaliumpermanganat eine Dicarbonsäure zu fassen, um so Einblick in diesen Teil der Molekel zu erhalten. Bis jetzt ist uns dies nicht gelungen, und man kann vermuten, dass eine Beladung einzelner, zwischen den CO-Gruppen liegender C-Atome mit Sauerstoff die Ursache des weiteren Abbau's über die Dicarbonsäurestufe ist, z. B.

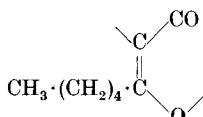


Zur Zeit besteht noch keine völlige Klarheit über die Funktion aller Sauerstoffatome des Monascins. Höchstens eines von ihnen gehört einer Hydroxylgruppe an, da nur ein aktives H-Atom nachweisbar ist. Einige Eigenschaften des Monascins lassen es möglich erscheinen, dass die Verbindung eine Enolgruppierung enthält. So löst sie sich in kalter, wässriger Natronlauge nur allmählich auf; schüttelt man dagegen eine ätherische Monascinlösung mit wässriger Natronlauge durch, so wird das Pigment von dieser sofort aufgenommen. Diese Erscheinungen erinnern z. B. an das analoge Verhalten des Flavonols; hier wie dort erfolgt auch eine Vertiefung der

¹⁾ Kuhn und Winterstein, B. **66**, 209 (1933).

Farbe beim Übergang in das Salz. — Mindestens 2 Sauerstoffatome des Monascins besitzen, wie bereits erwähnt wurde, Carbonylfunktion. Ein Oxim oder ein Semicarbazon konnten wir nicht darstellen, dagegen bilden sich mit p-Nitro-phenylhydrazin und Dinitro-phenylhydrazin bei Zimmertemperatur Monascin-hydrazone. Diese kry-stallisierten indessen nicht und liessen sich auch in anderer Weise nicht genügend reinigen, so dass sie für die weitere Untersuchung des Farbstoffs nur geringe Bedeutung haben. — Die übrigen Monascinsauerstoffatome entzogen sich bisher der Charakterisierung; vermutlich besitzen mindestens 2 von ihnen Ätherfunktion. Eine Lactongruppe konnte weder im Monascin selbst noch in seinem Reduktionsprodukt nachgewiesen werden.

Die bisherigen Ergebnisse des Monascinabbaus erlauben die Ableitung einer Konstitutionsformel noch nicht. Verschiedenes führt zur Vermutung, dass ein kompliziert gebautes Pyronderivat vorliegt. Die n-Capronsäure, die als Abbauprodukt aufgefunden wurde, liegt nicht präformiert in esterartiger Bindung vor, denn sie wird bei alkalischer Verseifung nicht erhalten. Sie verdankt ihre Bildung auch nicht einer Gruppierung $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CH}=\text{C}<$, weil sie in diesem Fall aus hydriertem Monascin nicht entstehen dürfte. Man wird eher an eine Atomanordnung



oder eine ähnliche denken müssen, aus welcher vor und nach der Hydrierung n-Capronsäure durch Permanganat gebildet werden kann.

Experimenteller Teil.

Abbau des Monascins durch Ozon.

1 g Monascin wurde in Tetrachlorkohlenstofflösung mit Ozon behandelt. Nach 3 Stunden war die Flüssigkeit farblos geworden und ein zähflüssiges Ozonid war ausgefallen. Darauf haben wir den Tetrachlorkohlenstoff abgegossen und den ölichen Rückstand des Ozonids durch Kochen mit 15 cm³ Wasser am Rückfluss zersetzt. Nun wurde etwa die Hälfte des Wassers unter gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff in eine sehr gut gekühlte Vorlage abdestilliert. Das Destillat gab beim Zusatz von p-Nitro-phenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung einen dicken, gelben Niederschlag von Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon. Dieses schmolz nach zweimaligem Umkry-stallisieren aus verdünntem Alkohol bei 127°.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$ Ber. C 53,64 H 5,06%
Gef. „ 53,82 „ 5,19%

Die nicht überdestillierte wässrige Lösung wurde der Destillation mit Wasserdampf unterworfen, das Destillat ebenfalls mit p-Nitro-phenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen der Flüssigkeit schied sich ein sehr schwer löslicher, roter Niederschlag aus, der zunächst aus verdünntem Alkohol, hierauf aus wenig Nitrobenzol mit Alkoholzusatz umkristallisiert wurde. Die Verbindung gab sich durch den Zersetzungspunkt (300°), die Analyse und die Blaufärbung, die bei der Auflösung in Natronlauge auftritt, als p-Nitrophenyl-osazon des Methylglyoxals zu erkennen.

$C_{15}H_{14}O_4N_6$ Ber. C 52,62 H 4,12%
Gef. „ 52,65 „ 4,36%

Der mit Wasserdampf nicht flüchtige Anteil aus dem Monascinabbau besteht zum grössten Teil aus noch höher molekularen, stark sauren Verbindungen. Wir haben ihn mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verdünnter wässriger Kalilauge ausgeschüttelt, den alkalischen Extrakt wieder angesäuert und erneut mit Äther ausgezogen. Dieser letztere Ätherauszug hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels den noch höher molekularen, sauren Anteil aus dem Monascinabbau in Form eines viscosen, kaum gefärbten Öles. Versuche, einheitliche, krystallisierte Derivate der Verbindung bzw. der Verbindungen darzustellen, blieben bisher ohne Erfolg. Dieses Produkt wird weiter bearbeitet.

Der Abbau des Dihydro-monascins mit Ozon verlief in allen Punkten wie derjenige des Monascins selbst; wir isolierten Acetaldehyd als p-Nitro-phenylhydrazon und Methylglyoxal als p-Nitrophenylosazon. In wieweit das höher molekulare saure Abbauprodukt von jenem aus Monascin verschieden ist, kann noch nicht beurteilt werden.

Katalytische Hydrierung des Monascins

Mikrohydrierung. Bei der Hydrierung von 9,7 mg Monascin in Eisessig mit Wasserstoff und Platinoxyd wurden innerhalb 1½ Stunden 2,59 cm³ Wasserstoff aufgenommen (umgerechnet auf 0°, 760 mm). Legt man dem Monascin die Bruttoformel $C_{20}H_{24}O_5$ (Mol.-Gew. 344,2) zugrunde, so würden der Aufnahme von 4 Mol H_2 durch 9,7 mg Monascin 2,52 cm³ H_2 entsprechen.

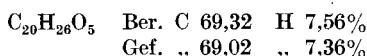
Präparative Hydrierung. Wir reduzierten 0,5 g Monascin in Eisessig mit Platin und Wasserstoff. Aufnahme 148 cm³ H_2 .

Nach dem Abfiltrieren des Platins wurde die Eisessiglösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der ölige Rückstand in Petroläther aufgenommen und diese Lösung wieder im Vakuum völlig verdunstet und das farblose, ölige Perhydro-monascin im Hochvakuum getrocknet.

Ein krystallisiertes p-Nitro-phenylhydrazon oder Dinitro-phenylhydrazon konnten wir aus der Verbindung nicht darstellen.

Dihydro-monascin.

Wir lösten 300 mg reines Monascin in 2 cm³ wasserfreiem Pyridin und gaben eine Messerspitze Zinkstaub und 5 Tropfen Eisessig hinzu. Nach kurzem Schütteln bei Zimmertemperatur hellte sich die dunkelgelbe Lösung auf. Nach Zugabe einiger weiterer Tropfen Eisessig wurde die Mischung bis zur Entfärbung weiter geschüttelt, hierauf filtriert und das Filtrat mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt. Dabei fiel das Reduktionsprodukt als farbloser Niederschlag aus. Es wurde zweimal aus heissem Alkohol umkristallisiert, aus dem es sich in mikrokristalliner Form ausscheidet. Zersetzungspunkt oberhalb 162°.



Das Absorptionsspektrum des Dihydro-monascins zeigt Fig. 2.

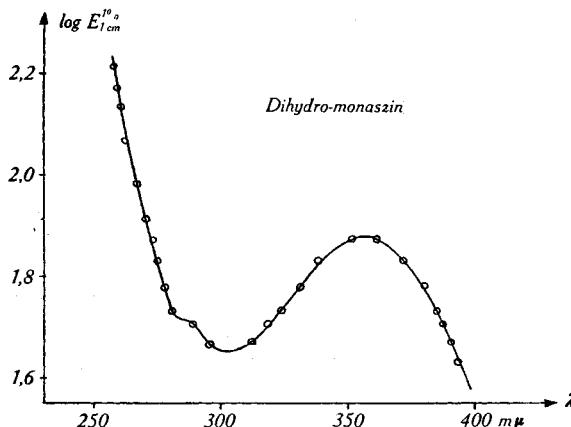


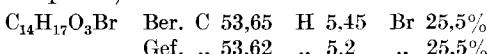
Fig. 2.

Oxydation von Perhydro-monascin mit Kaliumpermanganat.

2 g Perhydro-monascin wurden in 200 cm³ thiophenfreiem Benzol gelöst und mit einer Lösung von 8 g Kaliumpermanganat und 12 g calcinierter Soda in 600 cm³ Wasser auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Nach 6 Stunden war das Kaliumpermanganat verbraucht. Darauf gaben wir weitere 600 cm³ der Kaliumpermanganatlösung hinzu und schüttelten weitere 12 Stunden bei Zimmertemperatur. Schliesslich wurde die Oxydationsflüssigkeit noch 1 Stunde am Rückfluss gekocht, mit Phosphorsäure ($d = 1,7$) schwach sauer gemacht und der Überschuss an Kaliumpermanganat und der ausgefallene Braunstein durch vorsichtiges Zufügen von 30-proz. Wasserstoffperoxyd unter guter Kühlung reduziert. Die entstandene farblose, klare Lösung engten wir im Vakuum auf 400 cm³ ein. Das Destillat besass

starken Fettsäuregeruch. Es wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht, auf 10 cm³ eingeengt, hierauf mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Den Rückstand der Ätherlösung, ca. 1 cm³ einer leicht beweglichen Flüssigkeit, haben wir fraktionierte destilliert. Zwischen 110—120° gingen ca. 400 mg über, die hauptsächlich aus Essigsäure bestanden; dann folgte eine zweite, kleine Fraktion, die bis gegen 170° C destillierte. Den Rückstand haben wir im Vakuum von 15 mm destilliert; er wog ca. 250 mg (Fraktion III) und besass den intensiven Geruch einer mittleren Fettsäure.

Diese Fraktion III wurde zur Charakterisierung in den p-Bromphenacylester übergeführt. Zu diesem Zweck wurde sie nach dem Neutralisieren mit 10-proz. alkoholischer Natriumalkoholatlösung mit der dem Alkoholat entsprechenden Menge p-Brom-phenacylbromid 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht, hierauf das Reaktionsgemisch mit 20% Wasser versetzt und schnell abgekühlt. Dabei schied sich der p-Brom-phenacyl-ester krystallisiert aus und wurde zweimal aus 70-proz., hierauf einmal aus 95-proz. Alkohol umkrystallisiert. Farblose Blättchen, Smp. 70,5°.



Die Verbindung ist der p-Brom-phenacylester der n-Capronsäure. Das aus n-Capronsäure dargestellte p-Brom-phenacylderivat schmolz in Übereinstimmung mit der Literatur bei 71° und ergab in Mischung mit dem Derivat aus dem Monascinabbau keine Schmelzpunktserniedrigung.

In analoger Weise haben wir zum Vergleich auch die p-Bromphenacylester der Isocapronsäure (Smp. 77°), 2-Methyl-valeriansäure (Smp. 36°) und 3-Methyl-valeriansäure (Smp. 38°) hergestellt.

Es sei noch bemerkt, dass die Fettsäurefraktion aus dem Monascinabbau optisch inaktiv war, wie dies ihre Zusammensetzung (Essigsäure und n-Capronsäure) verlangt.

Die in derselben Weise ausgeführte Oxydation des Monascins mit Permanganat verlief sehr ähnlich wie diejenige des Perhydro-monascins; auch hier wurde, ungefähr in derselben Menge, n-Capronsäure erhalten. Von einfachen Dicarbonsäuren konnte bisher auch aus diesem Versuch nur Oxalsäure isoliert werden.

Optische Drehung des Monascins.

0,222 g Monascin, in 100 g Alkohol gelöst, ergaben im 1 dm Rohr die Drehung +1,00°.

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+1,0 \times 100}{0,222 \cdot 0,789 \cdot 1} = +571,5^{\circ}$$

Zürich, Chemisches Institut der Universität.