152. 山川民夫：動物体内に於ける枝鎖脂肪酸の運命（第4報）

天然炭素数領域に於ける脂肪酸の酸化開裂に就いて

Tamio Yamakawa: The Fate of Branched-chain Fatty Acids in Animal Body. IV. A Contribution to the Biochemical

Breakdown of Fatty Acids in Natural Series.

(Department of Chemistry, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo)

前報¹⁾²⁾³⁾までに著者等は、炭素数 8~10 の領域の枝鎖脂肪酸が、家兎の体内で、所謂 ω -酸化を受けて、末端のメチルが COOH となつた二塩基性酸に變つて尿中へ排出される事を報じた。然し、この ω -酸化なる現象は Verkade⁴⁾ や Flaschenträger⁵⁾ による結果からは直鎖脂肪酸では、 $C_8 \sim C_{11}$ の領域に可成り局限されて起るとされ、又他の理由からも、成書に於ては、脂肪酸の体内分解には、左程大きな役割を演じないと説くものが多い。

第 1 表

人 (Verkade)			犬 (Flaschenträger)		
C ₈	0.1~0.15%	Disäure	C ₈	0.4~0.6 %	Disäure
C ₉	0.4~0.6 %	"	C ₉	0.1~0.12%	"
C ₁₀	0.4~2.0 %	"	C ₁₀	0.05%	"
C ₁₁	1.0~5.8 %	"	C ₁₁	nichts	
C ₁₂	Spur	"	C ₁₂	"	

脂肪酸の体内分解に就ては、Knoop⁶⁾の古典的 β -酸化説は今や、そのまま全面的には承認されては居ないが、依然確固たる地位を占めている。その説は主に Phenyl 脂肪酸の投與実験であつて低級脂肪酸を用いての灌流臓器或は臓器切片、ホモジェネートでの実験、若しくは、アセトン体生成の状況の研究に基礎を置いて居る。然し C_{16} ~ C_{18} を中心とした天然の高級脂肪酸領域に於ては、未だ、これが眞にあてはまるか否かは殆んど実証されて居ない。唯重水素を持つステアリン酸を動物に與えて、その動物の皮下脂肪より重水素を含むパルミチン酸を捕捉したという Schönheimer 及び Rittenberg⁷⁾の実験があつて、2C の Fragment の脱離を証明して居るに過ぎない。斯の如く天然の高級脂肪酸領域での β -酸化の証明の困難は研究者をして、 β -酸化以外の分解経路の探究に向かしめ、 ω -酸化、multiple alternate oxidation 等の諸説はその結果として現われた。

枝鎖脂肪酸を用いて天然領域の脂肪酸の体内分解の様相を追跡せんとする試みは、既に Flaschenträger⁸⁾ や Kuhn⁹⁾ が行つて居り、最近にも、Keil¹⁰⁾ の報告がある。

Flaschenträger⁶⁾ は α -Methylbenzolsulfoaminolaurinsäure (I) を犬に投與し、尿より、 α -Methylbenzolsulfoamino adipinsäure (II) を得、これは、先づ ω -酸化が起り、次いで β -酸化が三度続いて、6C が脱離した結果であると説明した。

- 1) 本誌 **68**, 147 [1948].
- 2) 本誌 **69**, 388 [1949].
- 3) 本誌 **70**, 477 [1950].
- 4) Biochem. J. **28**, 31 [1934]; Z. physiol. Chem. **225**, 230 [1933].
- 5) Z. physiol. Chem. **238**, 221 [1936].
- 6) Beitr. Chem. Physiol. u. Path, **6**, 150 [1905].
- 7) J. Biol. Chem. **120**, 155 [1937].
- 8) Z. physiol. Chem. **225**, 157 [1934].
- 9) Z. physiol. Chem. **242**, 171 [1936].
- 10) Z. physiol. Chem. **274**, 175 [1942], Chem. Abstracts, **37**, 5943; Z. physiol. Chem. **276**, 26 [1942], Chem. Abstracts, **37**, 6728.

Kuhn⁹⁾ もヒルデブランド酸の構造を決定した一聯の研究に於て、 β -Methyl- β -nonylacrylsäure (III) を家兎に投與して、尿より β -Methyl- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -adipinsäure (IV) を得て、Flaschenträger と全く同様な説明を試みた。

この場合は全炭素数は未だ 13 であり、未だ天然の $\text{C}_{16}\sim\text{C}_{18}$ の領域には程遠いので、Kuhn は β -Methylstearin 酸 (C_{19}) を家兎に投與したが、尿より得られたものは、痕跡の油状物であり、更に此の物質の精査をし得なかつた。

著者は今回、 α -Propylmyristinsäure (C_{17}) (V) を合成し、Na 塩として家兎の皮下に注射した。集めた尿を酸性で濃縮し、エーテルで連続抽出せる油状物中の酸性分を精製し、少量の半固状酸を得た。これを仮に C_{17} -Disäure と呼ぶ。このものの *p*-Phenylphenacylester は $\text{Fp } 108^\circ$ の無色粉末状結晶で元素分析からは、第 2 表の如く、 C_8 , C_9 , C_{10} の二塩基性酸の Bis-*p*-phenylphenacylester のいずれにも一致する。然し、前二者の例より推察して、 C_9 の α -Propyladipin 酸と想像されるので、これを合成し、Bis-*p*-phenylphenacylester* を作ると $\text{Fp } 108^\circ$ であり、 C_{17} -Disäure のそれと混融するに降下を認めない。

この結果この例に於ても、Flaschenträger や Kuhn の場合と同様に、先ず ω -酸化が起り、次で β -酸化が 4 度起つて、都合 8 C が脱離したと考えられるが、もう一つの開裂の可能性として、前二者と著者の三例共いずれも尿より得られた二塩基性酸の主鎖は 6 で、即ち Adipin 酸である。それ故、始めから存した COOH から 6 番目の炭素の所で開裂が起るという様式、いわば ξ -酸化ともいうべき仮説が考えられる。この可能性を証明する為には、Knoop の故智に倣つて主鎖の炭素が奇数個だけ異なる酸の投與に依り、尿中より C_{17} -Disäure 即ち α -Propyladipin 酸が得られるか否やを検すべきである。よつて著者は α -Propyltridecansäure (C_{16}) (VI) を合成し、同様に家兎に投與した。全く同様の処理により、少量の溜分 C_{16} -Disäure を得た。

C_{16} -Disäure の *p*-Ph-ph-ester は $\text{Fp } 108\sim 109^\circ$ を示し、元素分析値は同じく $\text{C}_8\sim\text{C}_{10}$ の二塩基性酸の Bis-*p*-ph-ph-ester に一致する。故に C_{16} -Disäure は C_{17} -Disäure と同一かと考え混融せる所、融点は 88° に降下した。之に依り、 C_{16} -Disäure は α -Propyladipin 酸ではなく ξ -酸化の可能性は失われた。

* *p*-Phenylphenacylester を *p*-Ph-ph-ester と略記する。

第 2 表

	Kp	Bis- <i>p</i> -phenylphenacylester		
		Fp	C%	H%
C ₁₇ -Disäure	180~200°/0.4 mm(浴温)	108°	76.82	6.22
C ₁₆ -Disäure	160~164°/0.1 mm	108~109°	76.83	6.30
α-Propylglutar 酸 (C ₈)	166~167°/0.3 mm	139°	76.67 76.86	5.93 6.09
α-Propyladipin 酸 (C ₉)	157~158°/0.1 mm	108°	77.07 77.08	6.69 6.25
α-Propylpimelin 酸 (C ₁₀)	187~188°/0.15 mm	108~108.5°	77.56 77.29	6.77 6.44

ゴシック数字は計算値

然し沸点や元素分析値からは、C₁₆-Disäure は C₈ 又は C₁₀ の二塩基性酸である事が想像される。依つて、C₈ の α-Propylglutar 酸を合成した。

本物質の Bis-*p*-ph-ph-ester は Fp 139° を示し、C₁₆-Disäure のそれとは可成り差異があるが混融点は 120° 附近にある。下降のない事から C₁₆-Disäure 中には、α-Propylglutar 酸も含まれ、C₁₀ の α-Propylpimelin 酸が混在していると想像される。C₁₆-Disäure から混合物を分離するには、余りに少量で不可能と思われたので、α-Propylpimelin 酸を合成した。

本物質の Bis-*p*-ph-ph-ester は Fp 108° を示し、C₁₆-Disäure の同誘導体の融点と一致し、又元素分析値も誤差の範囲内で一致するが混融すると、Fp 98° に下降し、同一物でないことを示す。

この一見不可解な結果は、C₈ の α-Propylglutar 酸と C₁₀ の α-Propylpimelin 酸の夫々 Bis-*p*-ph-ph-ester の混融曲線を描けば首肯される。即ち両者を 10%宛の重量差で混融点を測定すると Fig. 1 の様な曲線が得られる。この曲線上にあつて Fp 108° を示すもう一つの点を求めると、それは C₈, 7 : C₁₀, 3 の重量混合比の物質である。この物質を C₁₆-Disäure の *p*-Ph-ph-ester と混融するに降下がなく、α-Propyltridecan 酸は体内で分解されて α-Propylglutar 酸と α-Propylpimelin 酸が 7 : 3 の比に混つたものが排出される事が判る。

尚、この方法の信頼性を検する為、C₉ の α-Propyladipin 酸と C₈ の α-Propylglutar 酸の Bis-*p*-ph-ph-ester の系で混融曲線を描き (Fig. 2) 曲線上の Fp 108° を示すもう一つの点を求めると、両者が 5 : 5 の混合物である。しかしこれを C₁₆-Disäure の *p*-Ph-ph-ester と混融すると Fp 123° を示して異物であり、先の証明が益々確められた。

これに依り、C₁₆~C₁₇ の所謂天然領域の高級枝鎖脂肪酸では、先づ ω-酸化が起り、β-酸化が続いて起ることが証明された。即ち、ω-酸化は従来考えられた様に中級脂肪酸に止まらず、高級脂肪酸にも起り、又 β-酸化も同じ領域に起ることが実証された。これは枝鎖脂肪酸に就いての成績であつて、そのまま天然の直鎖脂肪酸に当はまるとは言えないが、高級脂肪酸の体内分解に於ける、ω-及 β-酸化の役割は、少からず支持されると信ずる。

終りに、本研究の端緒を與えられた恩師故浅野教授に謹んで感謝と哀悼の意を表すると共に、終始、御鞭撻を賜つた秋谷教授、御助言を賜つた浮田助教授、吉川助教授に深謝する。又元素分析を施行された、鈴木、入江、栗原の三氏に感謝する。

Fig. 1

α -Propylmyristinsäure (C₁₀) Bis-*p*-phenylphenacyl-ester
 α -Propylglutarsäure (C₈) Bis-*p*-phenylphenacyl-ester

Fig. 2

α -Propyladipinsäure (C₉) Bis-*p*-phenylphenacyl-ester
 α -Propylglutarsäure (C₈) Bis-*p*-phenylphenacyl-ester

實 験 の 部

α -Propylmyristin 酸の合成 無水酒精中に, Na 14 g, シアン醋酸エチル 65 g, *n*-Propyljodid 100 g で縮合を行い, 中性分より再三精溜して Kp 230~235° の部分 45 g を得. 無水酒精中にて Na 5.6 g, 上記の Propylcyan 醋酸エチル 33 g, Dodecyljodid 71 g を縮合せしめ, これより Kp_{1.0} 160~165° の中性分 30 g を得. これはアルコール性カリにて鹼化を試みるも不完全なので, 封管中 conc. HCl と 160°, 3 時間保ち, これより Kp_{1.5} 167~169° にて 15.5 g の無色液体を得. $n_D^{25.5}$ 1.4460. 固化して Fp 24.5~26.2° を示す.

p-Toluidid は Fp 96° の無色針状結晶. C₂₄H₄₁ON 計算値 C 80.22, H 11.42, 実験値 C 80.40, H 11.63.

α -Propylmyristin 酸の投與實驗 本物質を既報りの方法に従い, 1 日 1 g 宛, Na 塩水溶液として二度に分けて家兎の皮下に注射し, 前後 10 日間に 9.0 g 投與. 集めた尿を酸性で濃縮, エーテルで連続抽出した酸性分より Kp₁ 130~160° (浴温) 0.1 g, Kp_{0.4} 180~200° (浴温) 0.3 g の二部を得た. 両者共暫時後固化. 後者の溜分より *p*-Phenylphenacyl-ester Fp 108°. 無色粉末状結晶を得. 実験値 C 76.82, H 6.22.

α -Propyladipin 酸の合成 無水酒精中, Na 0.2 g, Propylmalonester 1.5 g, γ -Jod 醋酸エチル 1.7 g を縮合せしめ, これより Kp_{0.1} 130~135° の中性部分 0.4 g を得, 常法で鹼化, 脱炭酸して Kp_{0.3} 166~167° にて 0.11 g の酸 Fp 59° (記載¹¹⁾¹²⁾ は 55~59°) を得. Bis-*p*-phenylphenacyl-ester は無色粉末結晶. Fp 108°. C₃₇H₃₆O₆ 計算値 C 77.08, H 6.25, 実験値 C 77.07, H 6.69.

α -Propyltridecan 酸の合成 無水酒精中, Na 8 g, マロン酸エチル 40 g, *n*-Propyljodid 43 g を反應せしめ, Kp 220~224° の Propylmalonester 35 g を得. 又, Undecylen 酸 Kp₁₈ 167° を, Pt 触媒で還元し, メチル化し, Kp₂₂ 130~135° の Undecan 酸メチルとなす. 本物質 80 g を Copperchromit 7 g, 水素圧 120 Atm, 温度 250~270° で高圧還元し, Undecanol (1) Kp₁₅ 135° 41 g を得. 本物質 30 g, 赤燐 2 g, Jod 23 g にて Kp₁₆ 152° にて 47.3 g の Undecyljodid を得. 無水ブタノール中, Na 23 g, Propylmalonester 20 g, Undecyljodid 28 g を反應せしめ, Kp_{1.5} 198~208° にて, 26 g の中性液体を得. これを常法で鹼化脱炭酸して Kp_{3.5} 180~183° にて 12.3 g の無色酸, n_D^{20} 1.4425 を得. *p*-Toluidid 無色針状結晶. Fp 90°. C₂₃H₃₈ON 計算値 C 80.00, H 11.30, N 4.06, 実験値 C 79.74, H 10.86, N 4.35.

α -Propyltridecan 酸の投與實驗 本物質を同様に二頭の家兎に 1 日 1.0 g 宛 2 度に分けて, 6 日間に 10.0 g

11) Mellor : J. Chem. Soc. 79, 131.

12) Chem. Zentr. 1937, I, 2607

投與す。尿より得た粗物質 4.0 g に Diazomethan を作用せしめ、4.0 g の中性分となし、(1) Kp_{16} 90~100° 0.7 g, (2) Kp_{16} 125~140° 0.4 g, (3) $Kp_{0.5}$ 140~160° 0.9 g の三部に分つ。(1) は鹼化により安息香酸を與ふ。(2) は鹼化すると $Kp_{0.1}$ 160~164° の粘稠油 0.3 g となる。この *p*-Phenylphenacyl ester は無色粉末状晶。Fp 108~109°。実験値 C 76.83, H 6.30。

α -Propylglutar 酸の合成 無水酒精中 Na 0.5 g, Propylmalonester 4 g, β -Brompropion 酸エチル 3.6 g を反應せしめ、 Kp_{16} 182~187° にて 3.3 g の中性分を得。再溜して Kp_{19} 182~184°, $n_D^{25.5}$: 1.4360, 2.8 g となる。この 2.0 g を常法で鹼化脱炭酸して、 $Kp_{0.5}$ 165°, $n_D^{24.5}$: 1.4493 の無色液体となす。これは石油エーテルを混じ氷室に数週間放置すると固化して Fp 68° となつた。(記載¹³⁾ は 66~68°)

Bis-*p*-phenylphenacyl ester 無色針状。Fp 139°。 $C_{36}H_{34}O_6$ 計算値 C 76.86, H 6.09, 実験値 C 76.67, H 5.93。

α -Propylpimelin 酸の合成 1) **6-Ketononan 酸の合成** 無水エーテル 100 cc, 金属 Mg 4.9 g, *n*-Propyljodid 34 g でグリニャー試薬をつくり、 $CaCl_2$ 19.6 g を加え、エーテルを攪拌還流 (15~20 分) 後、エーテルを殆んど溜去、65 cc のベンゾールを加へ、更に 25 cc 溜去。120 cc のベンゾールを加え加熱攪拌下 26 g の Adipin 酸半エステルクロリドを滴下。これより、 Kp_{30} 145~155° にて 13 g の中性液体を分離し、鹼化して 10 g の半固状粗 6-Ketononan 酸となす。Semicarbazon 無色酸子状晶 Fp 150~151°。

$C_{10}H_{19}O_3N_3$ 計算値 C 52.40, H 8.64, 実験値 C 52.52, H 8.45。

2) **6-Oxynonan 酸の合成** Al-Isopropylat 5 g を Isopropylalkohol 50 g にとかし、6-Ketononan 酸エチル 6 g を投入、加熱攪拌下、更に Isopropylalkohol 50 g を滴下しつつ Aceton を溜出す。3 時間後減圧で溶媒を溜去。そのまま鹼化を行い、 $Kp_{0.15}$ 143~147° にて 4.1 g の無色液体酸 n_D^{24} : 1.4519 を得。*p*-Phenylphenacyl ester は無色針状 Fp 79~80°。 $C_{25}H_{28}O_4$ 計算値 C 75.00, H 7.61, 実験値 C 75.44, H 7.81。

3) **6-Bromnonan 酸の合成** 本物質 4.0 g を氷醋 10 cc にとかし、氷冷下 HBr を飽和せしめた後、煮沸水浴上で加温す。これを三度繰返す。これより $Kp_{0.07}$ 132~133° にて無色液体 4.0 g, n_D^{20} : 1.4683 を得。

4) **α -Propylpimelin 酸の合成** 本物質 3.1 g を KCN 5.0 g と水性酒精中 20 時間還流後、分離した粗 6-Cyannonan 酸を conc. HCl と封管中 170° 5 時間保つて鹼化脱炭酸を行い、これより $Kp_{0.15}$ 187~188° にて 0.6 g の無色酸性液体を得。Bis-*p*-phenylphenacyl ester は無色小針状。Fp 108~108.5°。

$C_{38}H_{38}O_6$ 計算値 C 77.29, H 6.44, 実験値 C 77.56, H 6.77。

傳染病研究所、第七研究部（昭和 24 年 12 月 20 日受理）

Summary

In order to understand the oxidation cleavage of fatty acids in which the number of carbon atoms is in the range of those appearing in nature, 2-propylmyristic acid was given to rabbits and 2-propyladipic acid was recovered from their urine. Comparing this result with the works carried out by earlier researchers, a hypothesis of ζ -oxidation was proposed. However, when the rabbits were given 2-propyltridecanoic acid, from their urine was recovered a mixture of acids in 70-30 gravimetric proportions of 2-propylglutaric and 2-propylpimelic acids by which the possibility of ζ -oxidation was completely lost. It was further confirmed that branched-chain fatty acids possessing 16-17 C-atoms underwent ω -oxidation at first, then β -oxidation, finally liberating the two C-atom fragments from the end.

(Received December 20, 1949)

13) Mellor : J. Chem. Soc, 79, 129.