34. 諸江辰男：結核菌に含まる枝鎖脂肪酸類の合成研究（第8報） フチオン酸に関する研究 (VI) 2,11-デメチルドデカン-1,12-ジカルボン酸の合成

Tatsuo Moroe: Synthesis of Branched-Chain Fatty Acids Present in Tubercle Bacilli. VIII. Studies of Phthioic Acid. (6). Synthesis of 2,11-Dimethyldodecane-1,12-dicarboxylic Acid.

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

フチオン酸は結核菌菌体中に見出される極めて旋光度の高い液状の枝鎖脂肪酸 $C_{26}H_{52}O_2$ であり、之を生体に注入すれば定型的な結核症状を呈すると云う甚だ興味ある物質である。

先に浅野、龜田、和田¹⁾²⁾³⁾は Robinson 等⁴⁾の推定したフチオン酸の構造式として最も確からしいエチルデシルドデシル醋酸及類似物質としてメチル-ウンデシルドデシル醋酸、エチル-ノニルドデシル醋酸を合成し、その化学性状に就て調べたが、之等のメチル及エチルエステルは何れも菌体より得られたフチオン酸のエステルに比し甚だしく難鹼化性であつた⁵⁾。又同氏等⁶⁾は山極等と協同でフチオン酸と類似物質であるエチル-ノニルドデシル醋酸を家兎で生物試験を行い、そのものに依る組織の病変像が結核菌体よりのフォスファチドによるものとは全く異なる事を見出した。そして以上の事からフチオン酸の構造はトリアルキル醋酸式を有するかどうかは疑いし事を指摘した。伊沢⁷⁾は浅野等の合成した以上の酸の単分子膜の研究結果から同様な見解を発表した。

戦後得られた文献によれば Robinson⁸⁾⁹⁾等も多数のトリアルキル醋酸を合成し、それらの単分子膜の研究結果からフチオン酸の構造をトリアルキル醋酸式とする不合理を認めるに至つた。次いで Polgar 及 Robinson¹⁰⁾はフチオン酸の単分子膜の安定圧縮面積が $39 \text{ \AA}^2$ と云う相当小さい値であることから多数の $C_{25} \sim C_{26}$ の長鎖状デメチル、トリメチル、テトラメチル枝鎖脂肪酸を合成しそのうち 2,13,17,21-テトラメチルドコサン酸の単分子膜の安定圧縮面積がフチオン酸と同値を示し、かつその 21 位のメチル基はこの値に関与しない事を知つた。そこで先に Spielman 及 Anderson¹¹⁾がフチオン酸を酸化して得られたウンデカン酸が 6-メチルデカン酸と同一物であることを合成的に証明し Wagner-Jauregg¹²⁾がフチオン酸を酸化してアゼライン酸を得たことを併せ考え (I) 式の如き構造式を新たに推定した。そしてこの 3,13,19-トリメチルトリコサン酸を合成したところ

此の化合物の単分子膜の安定圧縮面積及び占有面積が全くフチオン酸のそれと一致し化学性状も同じであり、Ba-塩の X-線測定結果も天然のものとよく一致した。

Wilson¹³⁾は Polgar, Robinson 等とは全く獨立に純有機化学的根拠からフチオン酸の構造式として次の如き二つの可能式 (II), (III) を考え、Polgar 等と同様にフチオン酸を酸化して得られるウンデカン酸が 6-メチル

- 1) 浅野、龜田、和田：本誌 **63**, 538 (1943).
- 2) 浅野、龜田、和田：本誌 **64**, 127 (1944).
- 3) 浅野、龜田、和田：本誌 **65**, 415 (1945).
- 4) Robinson: J. Chem. Soc. **1940**, 505.
- 5) 浅野、龜田、和田：医学総覧 **2**, 54 (1945).
- 6) 山極、莊保、田中、浅野、龜田、和田：医学総覧 **2**, 51 (1945).
- 7) 伊沢：日本化学会 1947 年 9 月 13 日 例会講演 (東京).
- 8) Birch, Robinson: J. Chem. Soc. **1942**, 488.
- 9) Polgar, Robinson: J. Chem. Soc. **1943**, 615.
- 10) Polgar, Robinson: J. Chem. Soc. **1945**, 389.
- 11) Spielman, Anderson: J. Biol. Chem. **112**, 759 (1936).
- 12) Wagner-Jauregg: Z. physiol. Chem. **247**, 135 (1937).
- 13) Wilson: J. Am. Chem. Soc. **67**, 2161 (1945).

デカン酸であることを突止め、 $m=3$, $n=5$ とし、又フチオン酸が高旋光性を有していることよりメチル枝鎖の1箇が酸基の β 位にある(II)が適合することを認め茲に於て Polgar, Robinson 等と同一の結果に到達したのであつた。

この(I)式は以前からフチオン酸は長鎖状の多メチル枝鎖脂肪酸であろうと云う想定を堅持していた Anderson 一派の見解にも一致するがフチオン酸が酸化の結果3乃至4モルの醋酸¹⁴⁾、6-メチルデカン酸¹⁰⁾、アゼエライン酸¹²⁾の得られること又単分子膜の諸性質及 Ba-塩の X-線測定結果から見て天然のものの諸性質を良く説明し得る。其後 Cason 及 Prout¹⁵⁾ は(I)がフチオン酸の高旋光性(+12.56°)を説明するのに不充分だとし既知構造の枝鎖脂肪酸の旋光度を基準として最も可能性の多い式として2,3,21-トリメチルトリコサン酸式を推定したが之は單に旋光度のみを基礎にした推定であり、かつ、この式では酸化の結果6-メチルデカン酸の生ずる説明がつかないので(I)式に対する反証とは認め難く、3,13,19-トリメチルトリコサン酸式は確かなものと思われる。

著者はフチオン酸の性質を検討する為にこの3,13,19-トリメチルトリコサン酸の合成を企図した。Polgar, Robinson⁹⁾等の合成法は下図式Iで表わされる如く12-ケトトリデセン-1(1)を出発物とするものであるがその合成行程に多少の難点がある様に思われる。即ち下図式Iの(3)に存在する二重結合に酸素の存在を避けつつ HI を附加し(4)を得る際若干の括弧内に示す(5)の如きものの副生するを免れない。この(4)と(5)の分離は相當に困難であり最終品へ(5)に由來する酸が混在する恐れがある。

そこで著者は彼等の方法に比して單純で而も合成過程に於て分離し難い夾雜物の生成しない、從て更に純粹な状態の3,13,19-トリメチルトリコサン酸を得る別法を案出し予期の如く極めて純度の高い目的の酸を得ることが出来たのでその合成法に就て本報及び次報で報告する。先に浅野、太田¹⁶⁾は同じく結核菌体に含まれる枝鎖脂

14) Ginger, Anderson : J. Biol. Chem. **156**, 443 (1944).

15) Cason, Prout : J. Am. Chem. Soc. **70**, 879 (1948).

16) 浅野, 太田 : 薬誌 **64**, 125 (1944).

17) 浅野, 太田 : 薬誌 **65**, 10 (1945).

本報及以下第 9, 10, 11 報に亘る研究は恩師故浅野三千三先生の懇篤なる御指導によるものであり茲に謹みて感謝の意を表すると共に其後御指導を賜つた秋谷七郎先生及御教示を頂いた浮田忠之進先生に厚く謝意を表する。又本研究中終始絶大な御支援と御激励を賜つた高砂化学工業株式会社社長平泉貞吉博士に衷心より感謝の意を捧げる。なお、熱心に実験に協力された富木富夫氏、分析を担当された入江さわ子氏、鈴木静江氏に対し深く感謝する。

実験の部

2,11-ドデカンジオン III-(7) (イ)セバシン酸デクロリドより Blaise¹⁹⁾法で得る場合 ヨードメチル 10 g, 10%の銅粉で活性化した粒状亜鉛 4 g, 醋酸エチル 2 g, 乾燥トルエン 4 g の混合物を約 100° で 3 時間加熱し Blaise 試薬をつくり, 次ので之を放冷後氷水で冷却し之にセバシン酸デクロリド bp₅ 128~132° 5 g を滴下する。後室温で約 2 時間攪拌し反応物を 1%塩酸で分解し不溶解物を濾去し上部の油層をエーテルにとり 10%アンモニヤ水次いで 10%ソーダ液で洗滌し更に水洗乾燥エーテル溜去後残留する微黄色の固体を減圧蒸溜するに bp₅ 137° の白色油状物 3.6 g (収率 91%) を得。之は直ちに固化し, 石油エーテルより再結晶, mp 66~67°, そのデセミカルバゾン²⁰⁾は mp 215~216° である。C₁₈H₃₄O₂ 計算値 C 72.70, H 11.10, 実験値 C 72.30, H 11.10。

(ロ)ヘキサンデブロミドとアセト醋酸エステルより得る方法 アデピン酸デエチルを Beavault-Blanc 法で還元して得た 1,6-ヘキサンジオール bp 151~152°, mp 47° (収率 45%) を乾燥ブrom素と熱処理して得られたヘキサンデブロミド bp₁₁ 108~110° (収率 95%) 45 g をアセト醋酸エチル 75 g, 無水酒精 150 cc, 金属ソーダ 8 g の混合物に加え常圧で 8 時間沸騰し更に封管中 2 時間 150° に加熱する。反応物を常法で処理し眞空蒸溜するに (1) bp_{0.07} 100° 以下 5 g, (2) bp_{0.07} 120~122° 16 g, (3) bp_{0.07} 142~152° 10 g を得。(1) 及び (2) は未反応デブロミド及びモノアセト醋酸附加物と思われる。(3) を 80%磷酸と 120°, 3 時間加熱し反応物をエーテルに取り水洗し 10%ソーダ溶液で振りエーテルを飛ばした後残留液を減圧蒸溜するに bp₁₂ 160~166° のもの 6 g を得。直ちに固化し mp 66~67° (収率ヘキサンデブロミドに対し 16%), (イ) にて得たものと混融して確めた。ソーダ溶液を塩酸酸性とし析出する結晶を濾取し之をエーテルにとり重曹飽和液で振ればエーテルに溶存するものより bp₄ 175°, mp 128~129°, セミカルバゾン mp 128~129° のモノカルボン酸を得。重曹液を塩酸酸性とするに mp 128~130° の酸を得。前者は 10-ケトウンデカン酸, 後者はセバシン酸と推定される。

2,11-デメチルドデカン-1,12-ジカルボン酸 III-(X) 前記 2,11-ドデカンジオン 4 g, ヨード醋酸エチル 10 g を乾燥ベンゼン 20 cc に溶かし之に活性亜鉛 4 g を加えグリセリン浴上に攪拌しつつ徐々に反応温度を上げる。80° に至ると激しく反応するが其後 80~100° で 3 時間攪拌を続け冷後 2%硫酸 50 cc を加え反応物を分解する。分解物より不溶亜鉛を濾去後エーテルを加え生成物を抽出し 10%塩酸, 10%アンモニヤ水, 次いで 10%ソーダ溶液で振り, 水洗乾燥後エーテルをとばし残留する油状物に微量のヨードを加え 30 mm の減圧で 200~210° で約 1 時間乾溜すれば脱水が起り水蒸気の発生を認める。水蒸気の発生終了後減圧度を高めて分溜するに次の 2 溜分を得。溜分 (1) bp₅ 170~180° 1.5 g, 溜分 (2) bp₅ 210~222° 4.0 g。(2) を KOH で鹸化して得られる液状酸を減圧で蒸溜すれば bp_{0.3} 210~215° の半固状物 3.2 g を得。収率 47%。このものは 2,11-デメチル-1,11-ドデカデエン-1,12-ジカルボン酸に相当する。C₁₆H₃₀O₄ 計算値 COOH 31.91, 実験値 31.88。茲に得られた不飽和二塩基酸 2.8 g を 20 cc の氷醋に溶解し 0.2 g の酸化白金を加えて水素添加するに水素 44.1 cc (理論 44.8 cc) を 30 分に吸収する。触媒を除いて溶剤をとばし減圧蒸溜するに bp_{0.3} 210~220° の粘稠液 2.6 g を得。一夜放置するに半固化する。C₁₆H₃₀O₄ 計算値 C 67.10, H 10.50, COOH 31.70, 実験値 C 67.20, H 10.70, COOH 31.65。

19) Blaise : Compt. rend. 148, 489 (1909) ; 176, 1148 (1923) 参照。

溜分 (1) bp₅ 170~180° 1.5 g を苛性加里で鹼化するに bp_{0.2} 170~180° の液状酸 1.0 g を得. ブロームを吸収し, ケトン試薬に感じない. アルカリ滴定すれば COOH 18.31 (C₁₄H₂₄O₃ 計算値 COOH 18.75). Pd 炭で水素添加すれば氷醋酸溶液中で水素 1 モル (C₁₄H₂₄O₃, F₁ として理論 11.2 cc) を吸収する. この酸が III-(7) のデケトンが Reformatsky 反應で一つのカルボニルのみヨード醋酸エチルで縮合されたモノケトカルボン酸でない事はその液状であること, ケトン試薬に感じないことより明かである. 最近の文献²⁰⁾ によればこの種デケトンがグリニヤ試薬で大環状のオキシケトンとなる例があるので溜分 (1) は恐らく次式の如くして生成された大環状不飽和オキシ酸*と思われるがこの精査については他の機会に譲つた.

Summary

The constitutional formula of phthioic acid is not the trialkylacetic acid formula presented previously, but is assumed to be 3,13,19-trimethyltricosanoic acid formula reported by Polgar and Robinson. An attempt was made to synthesize the acid by the method different from that of Polgar and his co-workers. In order to get the acid by Kolbe's electrolysis of 6-methyldecoic acid (I) and 2,12-dimethyltridecane-1,13-dicarboxylic acid monoester (II), 2,11-dimethyldodecane-1,12-dicarboxylic acid (III) was synthesized from adipic and sebacic acids, respectively, to determine the synthetic method of (II), and it was found that the yield of the synthesis from sebacic acid was better than that from adipic acid.

(Received March 31, 1950)

20) Stoll : Helv. Chim. Acta, **31**, 543 (1948) ; ibid. **30**, 1837 (1947).