UDC 664.865 : 542.943.8 : 547.473

290. 赤木満洲雄, 青木 勇: 食品添加物に関する研究 (第4報¹⁾)

含硫脂肪酸の油脂抗酸化効力について*

Masuo Akagi and Isamu Aoki: Studies on Food Adjuncts. IV.
Antioxidative Effect of Sulfur-containing Fatty Acid on Fats and Oils.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Hokkaido**)

Antioxidation effect was examined with 14 kinds of α -thio derivatives of acetic acid, 4 kinds of α -thio derivatives and 14 kinds of β -thio derivatives of propionic acid, 9 kinds of mercaptal, 4 kinds of thiodifatty acid, and six miscellaneous compounds, with methyl oleate as the substrate.

In general, propionic acid derivatives were better than acetic acid derivatives, and the β -thio derivatives of propionic acid were better than the α -thio derivatives. 3-Alkylthiopropionic acids were all effective, the effect decreasing in the order of butyl, octyl, dodecyl, propyl, and ethyl. None of the thiodifatty acids was effective while mercaptal derivatives of vanillin showed fairly strong effect. This latter effect was heightened by the addition of their synergist, phosphoric acid or ascorbic acid stearate. Vanillalacetone was also a strong antioxidant. The effect of 3-arylthiopropionic acid decreased in the order of 3-methoxy-4-hydroxyphenyl, benzyl, *p*-hydroxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, phenyl, *p*-tolyl, *p*-methoxyphenyl, and *p*-methoxybenzyl, and 3-(3-methoxy-4-hydroxyphenylthio)propionic acid was equally effective as the commercial antioxidant. Protocatechualdehyde mercaptal-3,3-dipropionic acid had stronger effect than commercial antioxidant but its toxicity was stronger, minimum lethal dose in mice being 0.11~0.12 g./kg. by subcutaneous injection.

(Received July 18, 1957)

前報¹⁾ でヒドロキノン系及びキノン系化合物について油脂抗酸化効力を試験し, 活性メチレン及びフェノール性水酸基を持った含硫化合物が抗酸化作用の強い事を知った。併しこれら化合物は一般に油脂に難溶で着色し易い欠点があつた。

一方米国では 1948 年から硫化ジプロピオン酸及びその高級アルコールエステルが油脂の抗酸化剤として使用

Table I. Antioxidative Effect of α - or β -Thiopropionic Acids and Thiodifatty

Acids on Methyl Oleate (stored at 40°C)							
No.	Sample	P. F. P. ^{a)}	P. F. I. ^{b)}	No.	Sample	P. F. P.	P. F. I.
1	C ₂ H ₅ SCH ₂ CH ₂ COOH	1.64	1.88	13	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₅ SCH ₂ CH ₂ COOH	3.41	3.87
2	C ₃ H ₇ SCH ₂ CH ₂ COOH	2.39	3.40	14	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₅ SCH(CH ₃)COOH	1.33	1.42
3	C ₄ H ₉ SCH ₂ CH ₂ COOH	4.60	4.19	15	C ₆ H ₅ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ COOH	1.91	2.00
4	C ₄ H ₉ SCH(CH ₃)COOH	1.15	1.24	16	C ₆ H ₅ CH ₂ SCH(CH ₃)COOH	1.03	1.04
5	C ₈ H ₁₇ SCH ₂ CH ₂ COOH	4.35	5.13	17	C ₆ H ₅ SCH ₂ CH ₂ COOH	1.77	1.62
6	C ₁₂ H ₂₅ SCH ₂ CH ₂ COOH	3.20	3.58	18	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ SCH ₂ COOH	2.11	2.13
7	C ₁₂ H ₂₅ SCH(CH ₃)COOH	1.23	1.30	19	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ SCH ₂ COOC ₂ H ₅	1.17	1.29
8	C ₁₆ H ₃₃ CH(SC ₂ H ₅)COOH	1.19	1.19	20	C ₂ H ₅ SCH ₂ COOC ₂ H ₅	1.00	1.01
9	C ₁₆ H ₃₃ CH(SCN)COOH	1.17	1.27	21	S(CH ₂ COOH) ₂	1.80	2.03
10	S{CH(C ₁₆ H ₃₃)COOH} ₂	1.40	1.38	22	S(CH ₂ COOC ₂ H ₅) ₂	1.01	1.05
11	CH ₃ SCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH			23	S(CH ₂ CH ₂ COOH) ₂	2.15	2.57
		1.04	1.39	24	S(CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅) ₂	1.15	1.24
12	hydroquinone	7.70	7.91				

a) Protective factor based on peroxide value. b) Protective factor based on increased weight.

* 第 73 回, 第 74 回日本薬学会年会発表 (1953, 1954).

** Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Sapporo.

1) 本誌 77, 1121 (1957).

が許され, これに関する Gribbins 等の特許^{2,3)} があるが詳細についての文献が見当たらない。

著者等はこの系統の化合物の構造と抗酸化効力の関係を油酸メチルを基質にして検討した。試料化合物は含硫酢酸誘導体 14 種, プロピオン酸の α -チオ誘導体 4 種, β -チオ誘導体 14 種, メルカプタール 9 種, 硫化ジ脂肪酸 4 種, その他 6 種の計 51 種である。試験方法は前報同様である。

Table I に於いてプロピオン酸の β -チオ誘導体は α -チオ誘導体よりも何れの場合も効力が強かつた。アルキルチオプロピオン酸のアルキル基の大小による効力の差は C_4H_9 -, C_8H_{17} - $>$ $C_{12}H_{25}$ - $>$ C_6H_7 - $>$ C_2H_5 -の順となり前報¹⁾ のヒドロキノ誘導体の場合と異なつた結果が得られた。アリルチオプロピオン酸の場合には活性メチレン基を持つ No. 15, フェノール性水酸基を持つ No. 18 は有効であつた。ステアリン酸の α -チオ誘導体は無効であり, メチオニンも油に難溶のためか無効であつた。これら酸をエステル化すると油溶性になるが効力を減じた。

一般にこれら化合物は対照のヒドロキノ (以下 H. Q. と略す) に比しいずれも効力が劣つてゐる。

Table II. Antioxidative Effect of Vanillin Mercaptals and Synergists on Methyl Oleate (stored at 40°C)

No.	R	Sample	Synergist	Increased weight (mg)	Peroxide value (0.01N $Na_2S_2O_3$ cc)
25	$-SCH_2COOH$		none	65.8	48.6
26	"		H_3PO_4	15.4	17.2
27	$-SC_{12}H_{25}$		none	11.3	13.4
28	"		H_3PO_4	-5.6	0.1
29	"		V. C. S. ^{a)}	4.1	7.2
30	$-SCH_2C_6H_5$		none	1.7	3.8
31	"		H_3PO_4	-6.2	0.1
32	"		V. C. S.	-1.6	1.7
33	$-SC_6H_5$		none	41.9	34.5
34	"		H_3PO_4	0.1	3.6
35	$-S-p-C_6H_4CH_3$		none	43.2	35.7
36	"		H_3PO_4	0.7	6.0
37	vanillalacetone		none	0.8	5.9
38	"		H_3PO_4	-3.2	4.0
39	hydroquinone		none	-2.2	2.9
40	control			67.7	49.9

a) Ascorbic acidstearate.

Table II はバニリンメルカプタールと増強剤を添加した場合の抗酸化効力を示す。バニリンは抗酸化効力なく寧ろ酸化促進剤であると報告せられている⁴⁾ が, これにチオールを作用させたメルカプタールの数種の物は有効であつた。特に benzyl (No. 30), lauryl (No. 27) 誘導体は有効で, No. 25, 33, 35 は殆んど無効であつた。vanillalacetone (No. 37) はラードに対して有効である事が報告されている⁵⁾ が, 油酸メチルに対しても優秀な抗酸化効力を示した。これら化合物に前報¹⁾ 同様増強剤として燐酸或いは ascorbic acid stearate (V.C.S.) をそれぞれ添加した物はいずれも効力を増強し, V. C. S. 添加の場合よりも燐酸添加の方が効力を増強した。

Table III. Antioxidative Effect of Sulfur-containing Phenolic Compounds on Methyl Oleate (stored at 50°C)

No.	Sample			Increased weight	
	Acetic acid derivatives			6 days (mg.)	11 days (mg.)
	R_1	R_2	R_3		
41	$-OCH_3$	$-H$	$-SCH_2COOH$	45.9	98.9

2) M. F. Gribbins, F. W. Miller, D. K. O'Leary: U. S. Pat. 2,397,960 (C. A. 40, 3542(1946)).

3) D. K. O'Leary: U. S. Pat. 2,397,976 (C. A. 40, 3626(1946)).

4) R. H. Rosenwald, J. A. Chenicek: J. Am. Oil Chemists' Soc. 28, 185(1951).

5) E. M. Bickoff: Ibid. 28, 65(1951).

42	//	//	-SCH ₂ COOC ₂ H ₅	42.5	95.9
43	//	//	-CH ₂ SCH ₂ COOH	45.9	97.8
44	//	-OCH ₃	-SCH ₂ COOH	41.1	93.4
45	//	//	-SCH ₂ COOC ₂ H ₅	27.6	85.6
46	-OH	//	-SCH ₂ COOH	-1.3	-4.2
47	//	-OH	-CH(SCH ₂ COOH) ₂	-3.4	-7.9
48	-OCH ₃	-OCH ₃	-SCH ₂ C ₆ H ₅	46.6	95.4
49	//	//	-SC ₄ H ₉	41.3	92.9
Propionic acid derivatives				Increased weight	
No.	R ₁	R ₂	R ₃	6 days (mg.)	11 days (mg.)
50	-OCH ₃	-H	-SCH ₂ CH ₂ COOH	39.4	90.1
51	//	//	-SCH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	42.8	96.5
52	//	//	-CH ₂ SCH ₂ CH ₂ COOH	35.1	91.4
53	//	-OCH ₃	-SCH ₂ CH ₂ COOH	30.8	85.6
54	//	//	-SCH ₂ CH ₂ COOCH ₃	25.2	80.2
55	-OH	//	-SCH ₂ CH ₂ COOH	-1.1	-4.0
56	//	//	-CH(SCH ₂ CH ₂ COOH) ₂	-2.3	-5.7
57	//	-OH	//	-4.5	-9.0
58		hydroquinone		-3.7	-5.2
59		control		55.1	104.0

Table III は酢酸及びプロピオン酸のフェノール性アリルチオ誘導体とベタトロール誘導体について試験した成績を示す。試験方法は前報同様であるが、50° の恒温槽の中に放置し、盲検の重量増加 50 mg と 100 mg の時における試料添加基質の重量増加で抗酸化効力を比較した。

酢酸誘導体とプロピオン酸誘導体を比較するに余り判然とした効力の差異は認められなかつたが一般にプロピオン酸誘導体が優れていた。またこれら化合物をエステル化しても余り効力に影響しなかつた。フェノール性水酸基を持つ化合物はいずれも効力強く、特に2個フェノールのカテコール誘導体は効力が優れていた。このフェノール性水酸基をメチル化した化合物はいずれも効力を減退した。

Fig. 1.

Antioxidative Effect of Mercaptals on Methyl Oleate (stored at 50°C)

Fig. 2.

Antioxidative Effect of Guaiacol Derivatives on Methyl Oleate (stored at 50°C)

Fig. 1 及び Fig. 2 は Table III に於いて抗酸化効力の強かつたメルカプタールとグアヤコール誘導体について induction period (以下 I. P. と略す) の長さを重量増加法によつて測定したものである。Fig. 1 に於いて

vallin mercaptal-3,3-dipropionic acid (No. 56) は I.P. 18 日で対照の H.Q. の 27 日に劣り, protocatchualdehyde mercaptal-diacetic acid (No. 47) は I.P. 28 日で H.Q. と大体等しく, protocatchualdehyde mercaptal-3,3-dipropionic acid (No. 57) は I.P. 50 日で最も優秀な抗酸化効力を示した。また Fig. 2 に於いて (3-methoxy-4-hydroxyphenylthio)acetic acid (No. 46) 及び 3-(3-methoxy-4-hydroxyphenylthio)propionic acid (No. 55) は対照の H.Q. と同程度の効力を示し, 酢酸誘導体の No. 46 よりプロピオン酸誘導体の No. 55 の方が I.P. は 5 日長く効力は強かつた。

なおマウスの皮下注射における MLD は No. 57 では 0.11~0.12 g/kg, No. 53 は 1.5 g/kg であつた。

抗酸化試験に供した化合物の中新しく合成した化合物の主な性状は Table IV の通りである。

Table IV.

Compound No.	Yield (%)	Solvent of recrystn.	mp or bp (°C)	Appearance	Formula	Analysis			
						Calcd. (%)		Found (%)	
						C	H	C	H
27	92	ethanol	48~49	無色小針状晶	C ₃₃ H ₃₇ O ₂ S ₂	71.33	10.85	71.11	11.03
30	89	"	99.7~100.5	無色針状晶	C ₂₂ H ₂₂ O ₂ S ₂	69.07	5.80	69.49	5.88
33	80	"	69~69.5	"	C ₂₀ H ₁₈ O ₂ S ₂	67.79	5.12	67.84	5.14
35	98	"	79~79.5	無色柱状晶	C ₂₂ H ₂₂ O ₂ S ₂	69.07	5.80	69.46	6.11
43	"	water	58.5~59.5	無色葉状晶	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ S	56.58	5.70	56.42	5.91
44	"	"	103~104	無色針状晶	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ S	52.62	5.30	52.35	5.45
46	82	benzene	98~99	"	C ₉ H ₁₀ O ₄ S	50.45	4.71	50.67	4.80
48	71		239~240/20 mm	無色透明	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ S	69.21	6.20	69.30	6.44
51	86		191~192/11 mm	"	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ S	59.99	6.71	59.87	6.94
52	98	10% ethanol	75.5~76	無色葉状晶	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ S	58.38	6.24	58.40	6.20
53	99	water	78~79.5	無色針状晶	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ S	54.53	5.82	54.64	5.76
54	59		195~200/12 mm	無色透明	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ S	56.24	6.29	56.64	6.52

本研究は岐阜薬科大学で行つたもので, 研究の一部を担当された元岐阜薬大助手大野孝司氏並びに元素分析を依頼した京都大学薬学科岩田秀子嬢に対し深謝する。なお本研究費の一部は文部省試験研究費を以つてこれに当てた。併せて謹謝する。

実 験 の 部

3-(3-Methoxy-4-hydroxyphenylthio)propionic acid (No. 55) の合成 3-methoxy-4-hydroxybenzene thiol 15.6 g (0.1 mol) を 8% NaOH 溶液 50 cc に溶かし, これに 3-bromopropionic acid 15.3 g (0.1 mol) の NaHCO₃ 中和溶液 80 cc を加え 20 分間加熱還流する。冷後 10% HCl で徐々に中和酸性にすると直ちに葉状結晶を析出する。吸引濾過しリグロインより再結, 収量 2.0 g, 収率 88%, 無色葉状晶 mp 101.5~102.5°. C₁₀H₁₂O₄S 計算値 C 52.62, H 5.30, 実験値 C 52.79, H 5.55。

Protocatechualdehyde mercaptal-3,3-dipropionic acid hydride (No. 57) の合成 Holmberg 法⁶⁾ に従い 3-mercaptopropionic acid 1.06 g (0.01 mol) に protocatchualdehyde 0.69 g (0.005 mol) を懸濁させ conc. HCl 1 滴を加え攪き混ぜると発熱反応を起して aldehyde は溶ける。一夜放置すると固化する。粗結晶 1.8 g を水 10 cc に溶かし硫酸デシケーター中に数日間放置再結する。収量 1.7 g, 収率 98%, 無色柱状晶, mp 102~103°. C₁₃H₁₈O₇S₂ 計算値 C 44.57, H 5.66, 実験値 C 44.93, H 5.35。

Veratryl butyl sulfide (No. 49) の合成 Miller 法⁷⁾ を応用し veratrylmercaptan 5.1 g (0.03 mol) を 10% NaOH 12 cc に溶かし, これに butyl bromide 4.2 g (0.03 mol) をエタノール 10 cc に溶かした液を加え 15 分間加熱還流する。エタノールを出来るだけ留去し残液に水 50 cc を加え析出せる油をエーテル抽出, Na₂SO₄ で脱水し減圧蒸留する。bp₂₈ 190~191°, 収量 7.5 g, 収率 96%, 淡黄色油。C₁₂H₁₈O₄S 計算値 C 63.70, H 8.02, 実験値 C 63.82, H 8.11。

3-Butylthiopropionic acid (No. 3) の合成 Rapoport 等の方法⁸⁾ を応用して butanethiol 8.9 g (0.1 mol) に acrylonitrile 5.4 g (0.1 mol) を加え触媒としてピペリジン 1 滴を加えた。発熱反応を起す。一夜放置後減圧蒸留, nitrile bp₁₄ 126~127°, 収量 14 g, nitrile を conc HCl 40 cc と 2 時間還流し加水分解し析出せる油をエーテル抽出, Na₂SO₄ で脱水し減圧蒸留する。bp₁₂ 155~157°, 収量 13 g, 収率 81%, 無色透明油。C₇H₁₄O₂S 理論値 C 51.84, H 8.70, 計算値 C 52.11, H 9.00。

北海道大学医学部薬学科

6) B. Holmberg: Arkiv. Kemi. Mineral. Geol. 15A. No. 81 (1942) (C.A.37, 85(1943)).

7) E. Miller, R.R. Read: J. Am. Chem. Soc. 55, 1224(1933).

8) L. Rapoport, A. Smith, M. S. Newman: Ibid. 69, 693(1947).