

## キトールの構造に関する研究：(Ⅰ)キトールの単離 と機器分析

矢野, 友紀  
九州大学農学部水産化学第一教室

<https://doi.org/10.15017/23222>

---

出版情報：九州大学農学部学藝雑誌. 31 (1), pp.41-47, 1976-09. 九州大学農学部  
バージョン：  
権利関係：

## キトールの構造に関する研究

### (I) キトールの単離と機器分析

矢野友紀

九州大学農学部水産化学第一教室

(1976年6月25日受理)

### On the Structure of Kitol

#### (I) Isolation and Instrumental Analysis of Kitol

TOMOKI YANO

Laboratory of Fishery Chemistry, Faculty of Agriculture,  
Kyushu University, Fukuoka 812

#### 緒言

キトールはクジラ (Embree and Shantz, 1943 b; Clough *et al.*, 1947), サメ (Clough *et al.*, 1947), マグロ (土屋・田中, 1957), イシナギ (土屋・田中, 1957) などの海産魚類の肝油不飽和化合物中に多く含まれるビタミンA 2量体であるが, 海産魚類のほか, 雄牛, 羊 (Hickmann, 1943) などの陸上動物の肝油中にも少量ながら見出されている。その生理的意義は未だ不明であるが, キトールはビタミンAを多く摂取する動物に見られ, しかもビタミンA効力を全く示さない (Embree and Shantz, 1943 a; 東ら, 1951), ビタミンA過剰障害を抑えるための一種のポストビタミンAではないかと言われている (Hickmann, 1943)。

Embree and Shantz (1943 b) はキトールはビタミンAの2量体で分子式  $C_{40}H_{60}O_2$ , 2重結合8個, アルコール基2個をもち, UVスペクトルの  $\lambda_{max}$  290 nm,  $E_{1\%}^{1cm}$  290 nm = 580 であることおよび熱分解によつてキトール1分子からビタミンA約1分子が生ずることを明らかにした。その後, 金子 (1959, 1962) と表 (1959, 1963) がキトールの構造式としてシクロブタン環構造式を提案したが, Burger *et al.* (1965) と Giannotti *et al.* (1966 a, b) はこれを否定し, シクロヘキセン環構造式を提案している。

著者はこれらの研究者の実験を追試した結果, キト

ールの構造は上記いずれでもなく, ビタミンA 2分子が C-11 と C-13' および C-12 と C-15' の間で架橋したシクロペンタン環構造であることを明らかにし得たのでここに報告する。

本研究の遂行にあたり, 終始ご指導とご鞭撻をいただいた富山哲夫先生に, また実験材料の提供と有益なご助言をいただいた理研ビタミン油工業株式会社・渡辺泰男氏に心から感謝の意を表す。九州大学理学部・神田慶也教授, 農学部・石尾真弥教授, 富田義一教授, 小林邦男助教授には有益なご助言とご指導を賜った。厚くお礼申し上げます。

#### 実験方法

1. キトールの単離 鯨肝油不飽和化合物 10.9 kg (理研ビタミン油K. K. 提供) を俵・深沢 (1951) の溶剤分別法 (n-ヘキサン—90%メタノール) によつて分け, n-ヘキサン層から濃縮キトール油 4.96 kg を得た。この濃縮キトール油 200 g を 60°C に加温した90%メタノール 500 ml で6回抽出し, 抽出液を合わせて -20°C に1夜放置し, 析出ステリンを除去した。メタノールを留去後, 残留物を n-ヘキサン 1 ℓ に溶解し, 弱活性アルミナ (8%含水, 500 g) を充てんしたカラム 5 本に流し込んでクロマトグラフィーを行なった。最初 n-ヘキサン, ついで n-ヘキサンに少量のエーテルを加えた混液を流して展開し, しだいにエーテルの混合比をあげて溶出した。キトールはビ

タミンA, ステリン類のつきに溶出してきた。同様のカラムクロマトグラフィーを繰り返して粗キトール 21 g を得た。なおカラム中の吸着帯の識別にはUVランプを使用した。つきに粗キトール 21 g をアセトン 200 ml に溶解し、強活性アルミナ(無水, 500 g)を使用したカラムクロマトグラフィーによつて精製し、キトール 17.5 g を得た。このときの吸着帯の展開はアセトンで、溶出は 2.5%メタノールアセトン溶液で行なつた。得られたキトールの Carr-Price 呈色(三塩化アンチモン)はバラ色で、UVスペクトルは  $\lambda_{\max}$  293 nm,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  293 nm = 696,  $\epsilon = 39,800$  であつた。

2. ペルヒドロキトールジアセタート キトール 169 mg を n-ヘキサン 1.5 ml に溶かして氷冷し、これにピリジン 0.5 ml と 10%アセチルクロライド-n-ヘキサン溶液 1 ml を加え、室温で攪拌しながら 3 時間反応させた。反応物を分液漏斗に移し、n-ヘキサン 30 ml を追加し、3% HCl 溶液と 3% KOH 溶液でそれぞれ 3 回ずつ洗浄、芒硝で脱水後アルミナカラムクロマトグラフィーによつて精製した。溶媒は n-ヘキサナーエテル混液を使用した。得られたキトールジアセタート 112 mg は Carr-Price 試薬(三塩化アンチモン)で紫色を呈した。

キトールジアセタート 75.1 mg を 2 ml の氷酢酸に溶かし、酸化白金 39 mg を加えて水素気流中で 5 時間反応させた。n-ヘキサン 30 ml を追加し、3% HCl 溶液と 3% KOH 溶液でそれぞれ 3 回ずつ洗浄し、水洗後芒硝で脱水して減圧下に n-ヘキサンを留去した。得られたペルヒドロキトールジアセタート 73.8 mg は無色透明の水あめ状物質であつた。収率を計算すると 95.3%となる。

3. キトールのアルコール基の級数測定 キトールおよび級数既知の 7 種のアルコール、すなわち n-ヘキシルアルコール(1級), n-オクチルアルコール(1級), ゲラニオール(1級), セチルアルコール(1級), シクロヘキサノール(2級), 1,4-シクロヘキサンジオール(2級), コレステロール(2級)を 30~60 mg ずつ小型ガラス管に秤量し、当量のフェニル酢酸を加えて管内の空気を窒素ガスで置換後熔融密封し、水蒸気中で 100°C, 4 時間加熱した。放冷後ガラス管を 100 ml 容三角フラスコ中で破り、内容物を 5 ml のイソプロパノールに溶かして 1/100 N NaOH 溶液で残存フェニル酢酸量を滴定した。

エステル化初速度(%)

$$= \frac{\text{秤量した酸 (mg)} - \text{不変の酸 (mg)}}{\text{秤量したアルコールに当量の酸 (mg)}} \times 100$$

測定は 1 試料につき 5 回ずつ行なつた。

4. UV スペクトルの測定 使用機器は日立分光光度計 EPU-2 A 型、溶媒にはイソプロパノールを使用した。

5. IR スペクトルの測定 使用機器は日立赤外分光光度計 EPI-S 型、溶媒にはクロロホルムを使用した。

6. マススペクトルの測定 日立製作所那珂工場応用開発課に依頼した。使用機器は日立質量分析計 RMU-6 型、加速電圧は 75 eV である。

7. NMR スペクトルの測定 使用機器は日本電子 JNM-3 H-60 型、溶媒には四塩化炭素、内部標準には TMS (テトラメチルシラン)を使用した。

## 実験結果および考察

### 1. ペルヒドロキトールジアセタートのマススペクトル

キトールの構造式としては Fig. 1 の I~IV が考えられるが、このうち I は金子(1959, 1962)と表(1959, 1963)によつて提案されたシクロブタン環構造式、II は Burger *et al.* (1965) と Giannotti *et al.* (1966a, b)によつて提案されたシクロヘキセン環構造式である。

ペルヒドロキトールジアセタート ( $C_{44}H_{80}O_4$ ;  $m_w$  672) の IR スペクトルとマススペクトルを Fig. 2 と Fig. 3 に示す。Fig. 3 にみられる  $m/e$  478,  $m/e$  449 および  $m/e$  458 は Giannotti *et al.* の指摘通り、キトールの分子構造を決める上で重要である。すなわち  $m/e$  478 (M-194) と  $m/e$  449 (M-223) のピークの存在はキトールの分子中に  $R_1-$  基と  $R_1-CH=CH-$  基が各 1 個ずつ存在することを、また  $m/e$  458 のピークの存在はビタミンA 2 分子が C-11 と C-13' の間で架橋していることを意味する (Fig. 4)。したがつて構造式 I および II は適当でない。

$m/e$  672,  $m/e$  478,  $m/e$  449 から酢酸 2 分子が離脱して生じた  $m/e$  552,  $m/e$  358,  $m/e$  329 のピークはいづれも大きい。これからさらに質量 28, 42, 125, 153, 181, 194, 223 が離脱したフラグメント群を Fig. 5 と Table 1 に示す。

つきにやはり  $m/e$  552,  $m/e$  358,  $m/e$  329 から質量 55, 68, 82 が離脱したフラグメント群がみられるが (Table 1), これらの解析は構造式 III からは困難で、構造式 IV によつてのみ可能である (Fig. 6)。したがつてキトールの構造式は IV (シクロペンタン環構造式) が妥当である。

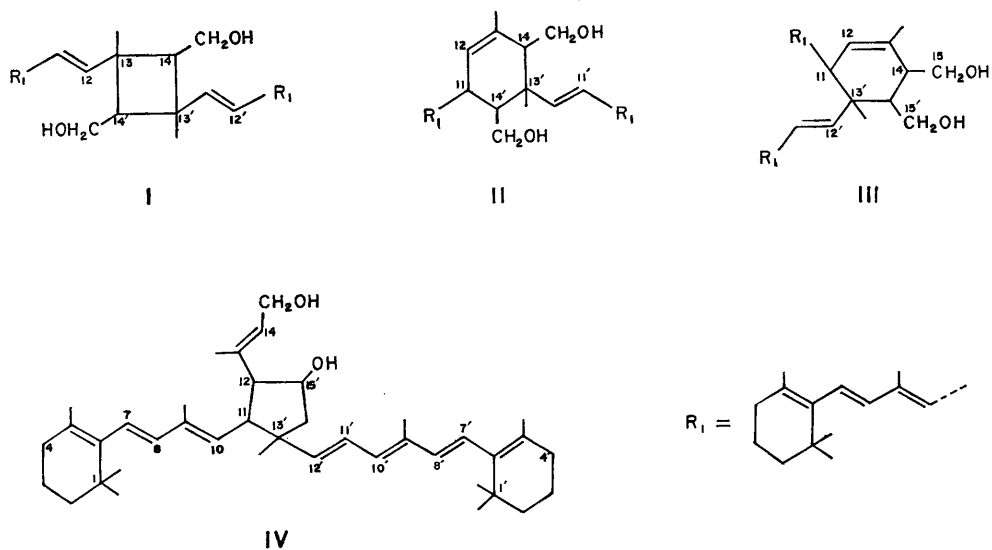


Fig. 1. Proposed structures of kitol. I: "cyclobutane ring" structure of Kaneko (1959) and Omote (1959). III: "cyclohexene ring" structure of Burger *et al.* (1965) and Giannotti *et al.* (1966 a, b). IV: "cyclopentane ring" structure of the present author.

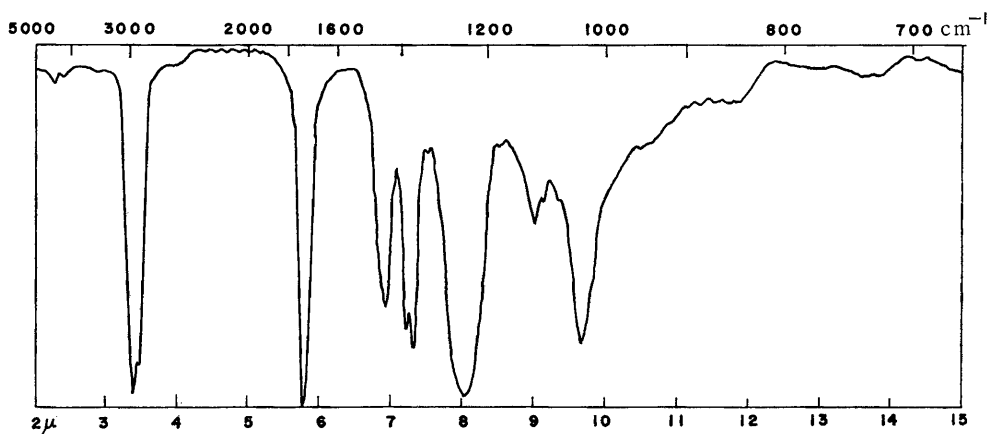


Fig. 2. IR absorption spectrum of perhydrokitol diacetate. IR absorption spectrum was recorded with Hitachi EPI-S, using chloroform as solvent.

## 2. キトールの NMR スペクトル

キトールの NMR スペクトル (Fig. 7) 測定後、積分器を使つて各シグナルのH数を数えたところ、 $\tau$  8.99 に 15 H の吸収がみられた。これは構造式IVの飽和炭素に結合した C-1, C-1', C-13' のメチル基 (5個) の吸収と考えられる。また  $\tau$  8.34 (C-5, C-5'),  $\tau$  8.20 (C-13, C-9),  $\tau$  8.04 (C-9') の吸収はいずれも不飽和炭素に結合したメチル基に帰属できる (Kofler and Rubin, 1960)。これらの結果はキトール分子が非対称形であることを示している。つぎに  $\tau$  5.00~7.00 の間には 7 H が存在するが、こ

の領域に吸収を示すものとして、1) ハイドロキシメチレン基、2) ハイドロキシメチン基、3) 水酸基、4) メチン基が考えられる。このうち、水酸基 (2 H) のシグナルは温度の変化によつて移動するので [ $\tau$  5.20 ( $-20^{\circ}\text{C}$ )~ $\tau$  6.20 ( $57^{\circ}\text{C}$ )] 容易に検出できるが、残り 5 H は多重線となっているため帰属が困難であつた。 $\tau$  4.01 と  $\tau$  4.08 に見られる吸収 (4H) は C-7, 7', 8, 8' の H に帰属できる。

## 3. キトールのアルコール基の級数

Omote (1951) はキトールに水素添加して、2個のアルコール基の級数を村橋法 (村橋, 1936) によつて

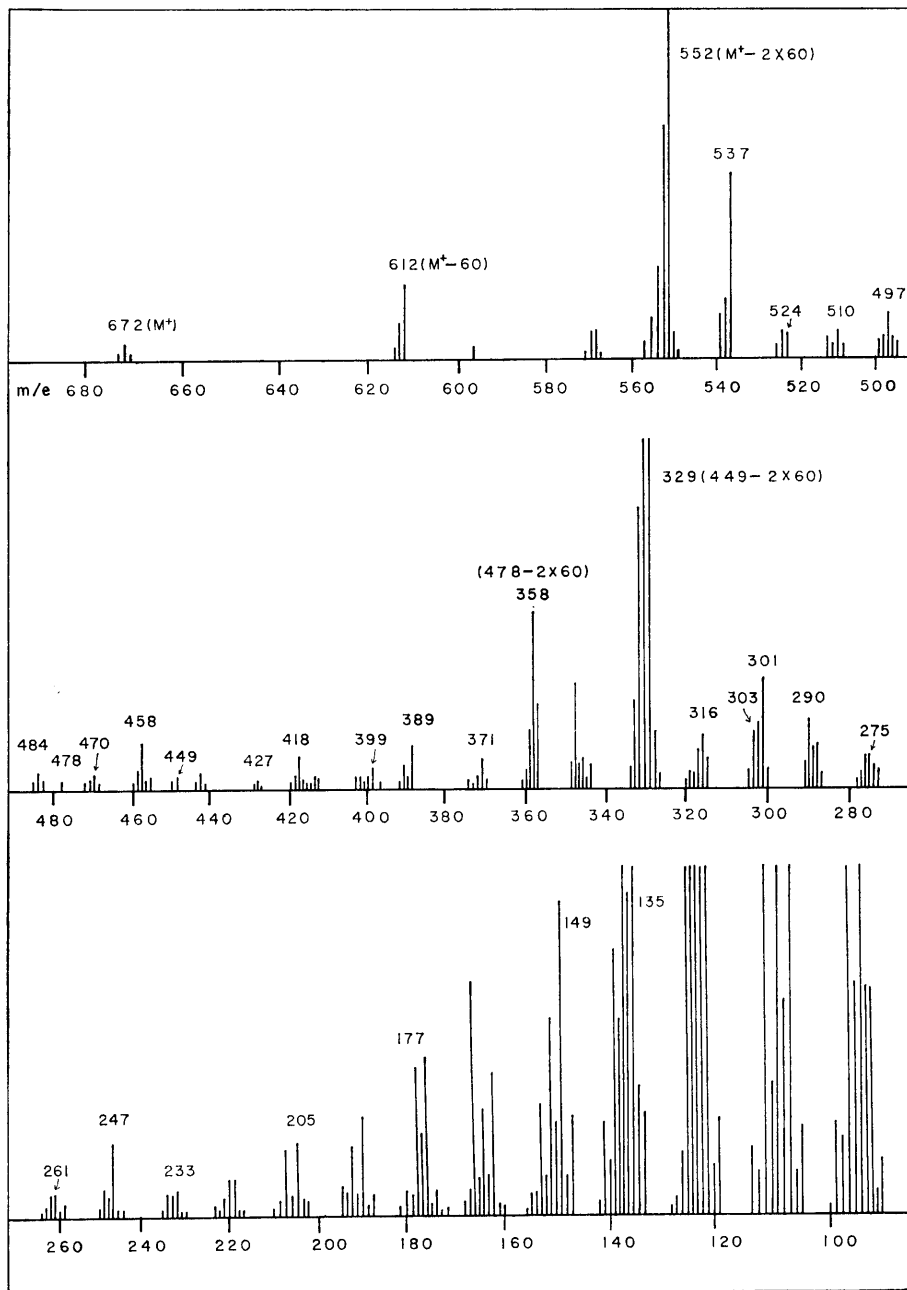


Fig. 3. Mass spectrum of perhydrokitol diacetate. Mass spectrum was recorded with Hitachi RMU-6.

測定している。キトールは村橋法の加熱条件（フェニル酢酸中，156°C，1時間）では極めて不安定で，簡単に解重合されてビタミンAを生ずる。著者はこの架橋部分の開裂は水素添加によつては防ぎ得ないと考え，加熱条件を変改すべく種々検討した。その結果，

100°C，4時間であればキトールは全く熱分解を受けず，またアルコール類のエステル化初速度測定に何ら支障のないことを見出した（Table 2）。よつて，この条件下でキトールのアルコール基の級数決定を行なつた（Table 3）。

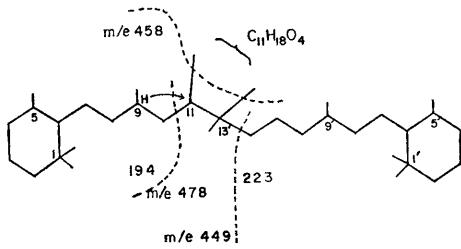


Fig. 4. Mass cleavage of m/e 478, 449 and 458 from perhydrokitol diacetate suggests a dimerization site of two molecules of vitamin A being at C-11 and C-13'.

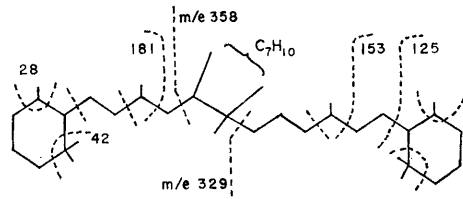


Fig. 5. Possible smaller fragments which may arise from mass cleavage of perhydrokitol diacetate.

Table 1. Expected fragments which may result from splitting smaller fragments from main peaks. All these fragments were found as shown in Fig. 3.

main peak	m/e 552	m/e 358	m/e 329
-fragment			
28	m/e 524	m/e 330	m/e 301
42	510	316	287
125	427	233	204
153	399	205	176
181	371	177	148
194	358	—	135
223	329	135	—
55	497	303	274
68	484	290	261
82	470	276	247

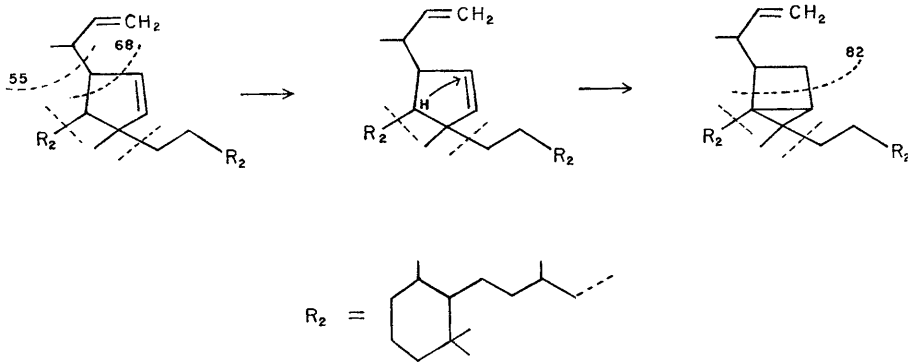


Fig. 6. Splitting out of 55, 68 and 82 from main peaks (m/e 552, 358, 329) suggests "cyclopentane ring" structure (IV) for kitol.

比較のために測定した 1 級アルコール類が 29.7~35.7%, 2 級アルコール類が 14.5~17.8%のエステル化初速度を示したのに対し, キトールのそれは 22.1~23.2%であった。これはキトール分子中に 1 級アルコール基と 2 級アルコール基が各 1 個ずつ存在するためと考えられる。

摘 要

1. 鯨肝油不飽和物から溶剤分別法とアルミナカラ

ムクロマトグラフィーによつてキトールを単離した。

2. パルヒドロキトールジアセタートのマススペクトルを測定し, キトールの構造はビタミン A 2 分子が C-11 と C-13' および C-12 と C-15' の間で架橋したシクロペンタン環構造 (IV) であることを明らかにした。

3. キトールの NMR スペクトルを測定し, キトール分子中に飽和炭素に結合したメチル基 5 個, 不飽和炭素に結合したメチル基 5 個が存在することを確認

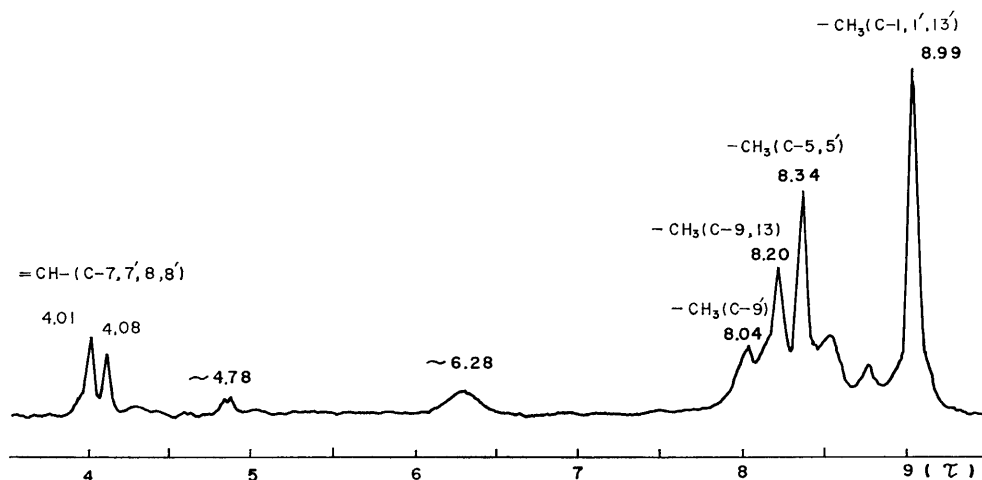


Fig. 7. NMR spectrum of kitol, NMR spectrum was recorded with Nippon-densi JNM-3H-60, using carbontetrachloride as solvent and tetramethylsilane as internal standard.

Table 2. Increase in per cent of esterification (x) of primary and secondary alcohols at 100°C, and the calculated second-order reaction velocity constant (k).

t (hrs.)	n-hexyl alc.		n-octyl alc.		cyclohexane 1,4-diol	
	x(%)	k×10 <sup>4</sup>	x(%)	k×10 <sup>4</sup>	x(%)	k×10 <sup>4</sup>
2	20.8	13.1	21.0	13.3	9.3	5.1
4	34.7	13.3	34.1	12.9	17.4	5.3
6	43.5	12.8	42.6	12.4	22.6	4.9
8	50.7	12.9	49.2	12.1	29.6	5.3
10	53.2	11.4	51.4	10.6	32.2	4.8

$$\frac{dx}{dt} = k(100-x)^2$$

$$k = \frac{1}{t} \times \frac{x}{100(100-x)}$$

Table 3. Esterification-rate of kitol and those of primary and secondary alcohols.

alcohol	condition	156°C, 1 hr.		100°C, 4 hrs.	
n-Hexyl alc. (C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> OH)		59.2	— 62.2%	33.4	— 35.7%
n-Octyl alc. (C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> OH)		56.2	— 61.0	33.0	— 34.7
Geraniol (C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> OH)				29.7	— 31.9
Cetyl alc. (C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> OH)		56.7	— 58.9	31.3	— 35.7
Cyclohexanol (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> OH)		35.4	— 36.9	16.2	— 16.8
Cyclohexane 1,4-diol (C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH) <sub>2</sub> )		40.7	— 41.6	17.1	— 17.8
Cholesterol (C <sub>27</sub> H <sub>45</sub> OH)				14.5	— 16.0
Kitol (C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> (OH) <sub>2</sub> )		50.2	— 51.6	22.1	— 23.2

した。このことはキトール分子が非対称形であることを意味する。

4. 村橋(1936)のエステル化初速度測定法の加熱条件を100°C, 4時間に變改してキトールのエステル化初速度を測定したところ, 比較のために測定した1級アルコール類と2級アルコール類の中間のエステル化初速度を示した。これはキトール分子中に1級と2級のアルコール基が各1個ずつ存在するためと考えら

れる。

## 文 献

- Burger, B. V., C. F. Garbers, K. Pachler, R. Bonnett and B. C. L. Weedon 1965 The structure of kitol, *Chem. Comm.*, 1965: 588-589
- Clough, F. B., H. M. Kasher, C. D. Robeson and J. G. Baxter 1947 Crystalline kitol

- Science*, **105**: 436
- Embree, D. E. and E. M. Shantz 1943a A possible new member of the vitamin A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> group. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**: 906-909
- Embree, D. E. and E. M. Shantz 1943b Kitol, a new provitamin A. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**: 910-913
- Giannotti, C., B. C. Das and E. Lederer 1966a The structure of kitol. *Chem. Comm.*, **1966**: 28-29
- Giannotti, C., B. C. Das et E. Lederer 1966b Sur la constitution chimique du kitol, diemer de la vitamin A. *Bull. Soci. Chim. Fr.*, **1966**: 3299-3303
- Hickmann, K. 1943 Fat-soluble vitamins. *Ann. Rev. Biochem.*, **12**: 353-396
- 東 秀雄・金田尚志・新開弥一郎・山本富子 1951 キトール及びその加熱物の生理的効果. 日水誌, **17**: 19-23
- 金子良平 1959 キトールについて (第1報) キトールの化学構造について. 日化, **80**: 177-180
- 金子良平 1962 キトールに関する研究 (第1報) キトールの化学構造について. 東工試, **57**: 194-202
- Kofler, M. and S. H. Rubin 1960 Physicochemical assay of vitamin A and related compounds. *Vitamins and Hormones*, **18**: 315-339
- 村橋俊介 1936 一価アルコールの級数決定方法の微量化について. 理研彙報, **15**: 1197-1201
- Omote, Y. 1951 Chemical structure of kitol (I) Double bonds and hydroxyl groups. *Sci. Rep. Whales Res. Inst.*, **6**: 193-198
- 表 美守 1959 キトールに関する研究 (第3報) キトールの化学構造と熱分解反応. 日化, **80**: 191-197
- 表 美守 1963 キトールの研究. ビタミン, **28**: 267-274
- 俵 正・深沢龍介 1951 キトールの研究第四報, クロマトグラフ法に依るキトールの精製. 日水誌, **16**: 375-376
- 土屋知太郎・田中章夫 1957 いしなぎおよび鮪肝油の不飽和物について. 東工試, **52**: 269-274

### Summary

Kitol was isolated from unsaponifiable matter of whale liver oil by Tawara and Fukazawa's method (1951) utilizing a difference in the distribution coefficient between n-hexane and 90% methanol, and by further purification on aluminum oxide columns. UV and IR absorption spectra of the isolated kitol were identical with those of pure kitol reported in literatures.

In the mass spectrum of perhydrokitol diacetate, the peaks of m/e 478, 449 and 458 were noted as reported by Giannotti *et al.* (1966a). The presence of these fragments suggests that kitol is composed of two molecules of vitamin A binding between C-11 and C-13' (Fig. 4). The splitting out of 55, 68 and 82 from main peaks (m/e 552, 358, 329) also indicates the presence of another bond between C-12 and C-15'. These results suggest that kitol must be of "cyclopentane ring" structure (Fig. 1-IV).

The NMR spectrum of kitol showed that kitol possesses five methyl groups ( $\tau$  8.99) attached to saturated carbons in addition to five methyl groups ( $\tau$  8.34, 8.20, 8.04) attached to unsaturated ones.

Although Omote (1959) has determined the grade of alcohol groups of kitol by Murahashi's method (1936), it was found that kitol (or perhydrokitol) partially decomposes under the condition of the esterification, namely 156°C for 1 hour. The value for the esterification rate of kitol at 100°C for 4 hours was found to be median between those of primary and secondary alcohols (Table 3). This result suggests that one of two alcohol groups in kitol is a primary alcohol and the other, a secondary one.