

215. Der Stoffwechsel von Verbindungen mit Dreifachbindung. VI. Stoffwechselverhalten von Alkincarbonsäuren und Alkindicarbonsäuren

von Peter Graf¹⁾, Ekkehard Kaempf²⁾, Klaus Reichlmeier³⁾ und Karl Bernhard

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Basel

(12. V. 77)

Metabolism of Acetylenic Monocarboxylic and Dicarboxylic Acids

Summary

Feeding of acetylenic monoacids with chain length of 11 to 18 C-atoms to rats led to excretion of dicarboxylic acids with retained triple bonds. 10-Octadecynoic acid led to the formation of metabolites with even and odd number of C-atoms, suggesting in addition to established ω - and β -oxidation an α -oxidative pathway.

In früheren Arbeiten [1] zeigten wir, dass nach Gaben von Alkensäuren an Ratten Dicarbonsäuren mit erhaltener Dreifachbindung entstehen. Die Ausscheidung von Metaboliten ist wesentlich erhöht, wenn Mono- oder Dicarbonsäuren mit zwei Dreifachbindungen verabreicht werden. Damit ist eine Hemmung der Reaktionsfolge der β -Oxydation durch die Dreifachbindung bewiesen, während bekanntlich Doppelbindungen den β -oxydativen Abbau fördern und Polyenfettsäuren leicht abgebaut werden.

Wir haben weitere Alkensäuren oral verabreicht und dabei in einigen Fällen nicht nur einen, sondern mehrere Metabolite aufgefunden. Die Resultate sind in einer Tabelle zusammengefasst.

Die Metabolite entstehen durch ω -Oxydation und nachfolgende β -Oxydation. Die ungeradzahigen Metabolite der 10-Octadecinsäure bedingen die Abspaltung einer ungeraden Anzahl C-Atome. Am wahrscheinlichsten erscheint uns die Abspaltung eines einzelnen C-Atoms; das bedeutet eine α -Oxydation am Methylende, wie von Lippel & Mead [2] für die α -Oxydation der 2-Hydroxystearinsäure beschrieben.

Dass die ω -Oxydation im Falle der 10,12-Pentadecadiinsäure auf der Stufe der Hydroxylverbindung zum Stillstand kommt, beweist die Schwierigkeit der Bildung

1) University of Connecticut, Health Center, Department of Physiology, Farmington, Conn. 06032, USA.

2) Max-Planck-Institut für Physiologische und Klinische Forschung, W. G. Kerckhoff-Institut, D-6350 Bad Nauheim.

3) Medizinische Grundlagenforschung, Sandoz AG, 4002 Basel.

Tabelle. *Metabolite verfütterter Alkinsäuren an der Ratte*

Verabreichte Säure	Metabolit	Mol-%	Bezeichnung
1) 2-Undecinsäure	2-Heptindisäure	36	A1
	2-Nonindisäure	5	A2
	2-Undecindisäure	2	A3
2) 2-Dodecindisäure	2-Hexindisäure	16	B1
	2-Octindisäure	18	B2
3) 2,10-Dodecadiindisäure	unveränderte Säure	11	
4) 10,12-Pentadecadiinsäure	9-OH-Nona-4,6-diinsäure	16,5	C
5) 8-Heptadecinsäure	4-Nonindisäure	12,5	D
6) 10-Heptadecinsäure	4-Nonindisäure	15	E
7) 10-Octadecinsäure	4-Octindisäure	7,3	F1
	4-Nonindisäure	2,1	F2
	4-Decindisäure	1,1	F3
	4-Undecindisäure	0,3	F4
	4-Dodecindisäure	0,5	F5
8) 12-Octadecinsäure	4-Octindisäure	8	G1
	4-Decindisäure	25	G2
	4-Decen-6-indisäure	2	G3
9) 10-Nonadecinsäure	4-Nonindisäure	22	H

einer Carboxylgruppe in β -Stellung zu einer Dreifachbindung. In Übereinstimmung damit steht, dass wir bei keiner der untersuchten Verbindungen 3-In-dicarbonensäuren als Metabolite auffinden konnten.

Experimenteller Teil [3]

Synthesen. - 1. *2-Undecinsäure* wurde aus 1-Decin durch Umsetzen des *Grignard*-Derivates mit CO_2 erhalten [4]. Sdp. 110–113°/0,8 Torr (Lit. Sdp. 103°/0,3 Torr [4]).

2. Die *2-Dodecindisäure* wurde aus 10-Undecinsäure durch Umsetzen mit LiNH_2 in flüssigem Ammoniak und anschließende Kondensation mit CO_2 dargestellt [5]. Smp. 109–110° (Lit. Smp. 110–112° [5]).

3. Die Synthese der *2,10-Dodecadiindisäure* erfolgte nach einer Vorschrift von *Lauer & Gensler* [5], abgeändert für Lithium. Smp. 147,5–149° (Lit. Smp. 148,5–149,5° [5]).

4. *10,12-Pentadecadiinsäure* wurde analog der Vorschrift von *Black & Weedon* [6] für Heptadeca-10,12-diinsäure aus 1-Butin und 10-Undecinsäure synthetisiert. Ausbeute 85%. Smp. 46–47°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234,33) Ber. C 76,88 H 9,46% H_2/mol^4) 4 Gef. C 76,72 H 9,43% H_2/mol 3,93

⁴⁾ Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Microhydrierung.

5. *8-Heptadecinsäure* wurde durch *Barbier-Wieland-Abbau* von 9-Octadecinsäure analog der Vorschrift von *Black & Weedon* [6] für den Abbau der 10-Undecinsäure gewonnen. Smp. 33,5–34° (Lit. Smp. 34–34,8° [7]).

6. *10-Heptadecinsäure*: 10-Undecinsäure wurde mit LiNH_2 in flüssigem Ammoniak umgesetzt und anschliessend mit Hexylbromid kondensiert [5]. Smp. 33,5–34°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (266,41) Ber. C 76,64 H 11,35% H_2/mol^4) 2 Gef. C 76,44 H 11,48% H_2/mol 1,95

7. *10-Octadecinsäure* wurde analog der 10-Heptadecinsäure dargestellt. Ausbeute 55%. Smp. 46–47° (Lit. Smp. 45,5–46,5° [8]).

8. *12-Octadecinsäure* erhielten wir nach *Ames & Covell* [9] durch Kondensation von 11-Bromundecansäure mit Li-Heptin in flüssigem Ammoniak/Tetrahydrofuran. Smp. 46–47° (Lit. Smp. 46–47° [9]).

9. *10-Nonadecinsäure* ergab sich aus Stearolalkohol durch Kettenverlängerung um ein C-Atom über Bromid und Nitril. Smp. 43,5–44° (Lit. Smp. 43–44° [10]).

Stoffwechselfersuche. - Die Stoffwechselfersuche und die Aufarbeitung der Harn wurden wie früher beschrieben [1] durchgeführt. Das gleiche gilt für das Tiermaterial. Die Methylester der Metabolitegemische trennten wir durch präparative Gas-Chromatographie [3].

Die Struktur der Metabolite wurde durch Hydrierung, oxydative Spaltung und gas-chromatographische Analyse ermittelt. Die stets durch Analyse der Faeces kontrollierte Resorption der verabreichten Substanzen betrug immer mehr als 95%.

Die Metabolite wurden zum Teil in Form der Dimethylester analysiert.

1. *2-Undecinsäure*, Dosis 0,35 g/kg/Tag. Dimethylester der Metabolite:

A₁: 2-Heptindisäure-dimethylester, $n_D^{25} = 1,460$.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184,19) Ber. C 58,69 H 6,57% H_2/mol^4) 2 Gef. C 58,64 H 6,66% H_2/mol 2,10

A₂: 2-Nonindisäure-dimethylester, $n_D^{25} = 1,457$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (212,14) Ber. C 62,25 H 7,60% H_2/mol^4) 2 Gef. C 62,52 H 7,42% H_2/mol 2,05

A₃: 2-Undecindisäure-dimethylester. Die oxydative Spaltung ergab Azelainsäure, die Hydrierung Undecandisäure-dimethylester.

2. *2-Dodecindisäure*, Dosis 0,14 g/kg/Tag. Dimethylester der Metabolite:

B₁: 2-Hexindisäure-dimethylester.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (170,17) Ber. C 56,46 H 5,92% Gef. C 56,46 H 6,15%

B₂: 2-Octindisäure-dimethylester

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (198,22) Ber. C 60,59 H 7,12% Gef. C 60,45 H 7,14%

3. *2,10-Dodecadiindisäure*, Dosis 0,36 g/kg/Tag. Es wurden keine Metabolite im Harn gefunden, jedoch wurden 11% der verfütterten Säure unverändert ausgeschieden.

4. *10,12-Pentadecadiindisäure*, Dosis 0,25 g/kg/Tag. Metabolit:

C: 9-Hydroxy-nona-4,6-diinsäure, Smp. 107–108°.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ (166,17) Ber. C 65,05 H 6,07% H_2/mol^4) 4 Gef. C 64,96 H 6,06% H_2/mol 3,95

Die oxydative Spaltung ergab Bernsteinsäure. Hydrierung und anschliessende Oxydation ergab Azelainsäure.

5. *8-Heptadecinsäure*, Dosis 0,61 g/kg/Tag. Metabolit:

D: 4-Nonindisäure, Smp. 110–112°.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184,19) Ber. C 58,69 H_2/mol^4) 2 Gef. C 58,50 H 6,62% H_2/mol 2,02

6. *10-Heptadecinsäure*, Dosis 0,68 g/kg/Tag. Metabolit:

E: 4-Nonindisäure, Smp. 110-112°.

$C_9H_{12}O_4$ (184,19) Ber. C 58,69 H 6,57% H_2/mol^4) 2 Gef. C 58,50 H 6,62% H_2/mol 1,83

7. *10-Octadecinsäure*, Dosis 1,57 g/kg/Tag. Metabolite:

F₁: 4-Octindisäure.

$C_8H_{10}O_4$ (170,17) Ber. C 56,46 H 5,92% H_2/mol^4) 2 Gef. C 56,53 H 5,88% H_2/mol 2,05

F₂: 4-Nonindisäure, identisch mit E.

F₃: 4-Decindisäure, identisch mit G₂.

F₄: 4-Undecindisäure, Smp. 103-104°. Die Hydrierung ergab Undecandisäure, die oxydative Spaltung Bernsteinsäure und Pimelinsäure.

F₅: 4-Dodecindisäure, Smp. 123-124°. Die oxydative Spaltung ergab Bernsteinsäure und Korksäure, die Hydrierung Dodecandisäure.

8. *12-Octadecinsäure*, Dosis 0,83 g/kg/Tag. Metabolite:

G₁: 4-Octindisäure-dimethylester, Smp. 30-31°.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,21) Ber. C 60,59 H 7,12% H_2/mol^4) 2 Gef. C 60,80 H 7,08% H_2/mol 2,02

G₂: 4-Decindisäure, Smp. 139-141° (Lit. Smp. 134-136° [11]).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,21) Ber. C 60,59 H 7,12% H_2/mol^4) 2 Gef. C 60,59 H 7,19% H_2/mol 1,94

G₃: 4-Decen-6-indisäure, Smp. 85-86° (Lit. Smp. 85-85,5° [12]). Die Hydrierung ergab Sebacinsäure, die Spaltung Bernsteinsäure. Vergleich mit authentischer Substanz (Massen-Spektrum, Misch-Smp.) bestätigt die Identität.

9. *10-Nonadecinsäure*, Dosis 0,29 g/kg/Tag. Metabolit:

H: 4-Nonindisäure, identisch mit E.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Bernhard & E. Kaempf, *Helv.* 53, 1833 (1970).
- [2] K. Lippel & J. F. Mead, *Biochim. biophys. Acta* 152, 669 (1968).
- [3] P. Graf, Dissertation Basel 1974.
- [4] S. A. Baker, A. B. Forster & D. C. Lamb, *Tetrahedron* 18, 177 (1962).
- [5] W. M. Lauer & W. J. Gensler, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 1171 (1945).
- [6] H. K. Black & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* 1953, 1785.
- [7] G. Grimmer & J. Kracht, *Chem. Ber.* 96, 3370 (1963).
- [8] F. D. Gunstone & I. A. Ismail, *Chem. Physics. Lipids* 1, 209 (1967).
- [9] D. E. Ames & A. N. Covell, *J. chem. Soc.* 1963, 775.
- [10] D. E. Ames & P. J. Islip, *J. chem. Soc.* 1961, 351.
- [11] K. Bernhard & E. Kaempf, *Helv.* 52, 1742 (1969).
- [12] K. Bernhard, K. Yekundi & E. Kaempf, *Helv.* 51, 373 (1968).