解 説

ホルモースの合成と利用

その展望と問題点

水 野 卓*

(昭和56年12月17日受理)

Scopes on Synthesis and Utilization of Formose Sugars

Takashi MIZUNO

*Department of Agricultural Chemistry, Shizuoka University
(836, Ohya, Shizuoka 422, Japan)*

まえおき

ホルモース (Formose) とは、塩基存在下、水溶液中で、ホルムアルデヒドから生成する単糖混合物の総称であり、その生成反応をホルモース反応、その関連化学をホルモース化学と定義されている。ホルモース反応は、ホルムアルデヒド (C₁) から one-step であらゆる単糖が化学合成できる注目すべき反応で、将来の糖質原料、食糧問題を考えるとき、光合成 (農業) に匹敵する化学合成 (工業) であるといっても過言ではない。また、学問的にも、地球誕生から分子の化学進化、生命の起源へと連なる基礎段階としての糖の prebiotic synthesis, とくに RNA や DNA 関連の D-リボース、デオキシ-D-リボースの合成にたいへんな興味を寄せられている。

ホルモースの合成と利用についての研究120年を展望¹⁻³⁾し、その問題点を指摘し、今後の研究発展に資したい。

本解説の概要は、昭和56年12月11日、鳥取大学工学部において開催された総合研究(A)「ホルモース糖の合成ならびに利用に関する総合研究」の公開シンポジウムで特別講演した。種々お世話になりました鳥取大学工学部中島路可教授、重政好弘助教授に深謝致します。

1. ホルモース化学120年

今から120年前、ロシヤ人 Butlerow (1861) によって初めてホルムアルデヒドから糖が合成された。彼は、これをメチレニタンと命名したが、その後 Loew (1886) が、これをホルモースと命名し、この名称が今日にまで伝承されている。以後、120年間にわたって多くの研究者によって反応触媒の検索、溶媒効果、反応促進剤、抑制剤、反応機構の追跡、糖組成の分析、ホルモース糖の分別法、ホルモースの誘導体 (糖アルコール、糖酸など)、ホルモースの動物試験、微生物による資化試験、さらに選択的なホルモース合成などについて追究されてきた。以下に、代表的な研究を振り返ってみる。

Butlerow (1861)¹⁾ : 石灰水の存在でホルムアルデヒドから甘味物質を合成し、メチレニタンと呼んだ。ホルモース研究の出発点となった。

Loew (1886)²⁾ : ガス状のホルムアルデヒドから糖様物質を合成し、これをホルモースと初めて命名した。

Fischer ら (1887~1890)³⁾ : アクロレイン二臭化物から α -アクロースを合成し、これはホルモースと類似しており、フェニルオサゾン誘導体として、DL-グルコース、DL-フルクトース、DL-ソルボース、DL-アラビノースの混在を証明した。

Henry (1895)⁴⁾ : ホルモース反応の初期生成物として C₃ 化合物のグリセロアルデヒドとジオキアセトンの存在を指摘した。

* 静岡大学農学部 (422 静岡市大谷 836)

Neuberg (1902)¹⁵⁾: アルドール縮合の初発物質はグリコールアルデヒド (C_2) で、これの生成は非常にゆっくりした反応 (誘導期を指摘) で、以後は自触媒反応で、急速にヘキソース (C_6) が生成するとした。

Orthner ら (1933)¹⁶⁾: ホルモースの水素添加物からグリセロール、テトリール、ペンチール、ヘキシールを見出し、ホルムアルデヒドから C_3 , C_4 , C_5 , C_6 糖が生成することを証明した。

H. O. L. Fischer ら (1935, 1937)¹⁷⁾: ホルモース反応中間産物であるジオキシアセトン (C_{3K}) とグリセロール (C_{3A}) を $Ca(OH)_2$ 存在下で縮合させ、90% の高収率でケトヘキソース (C_{6K}) を得た。

Kusin (1935)¹⁸⁾: ホルムアルデヒドの初期縮合生成物が、エンジオール型となって、ホルモース反応を促進することを見出した。

Utkin ら (1949, 1950)¹⁹⁾: C_{3K} の縮合により初めて分岐糖 (dendroketoze, C_{6KBD}) を得た。

Mariani ら (1953)²⁰⁾: ペーパークロマト法 (PPC) によって、初めてホルモースの糖組成を検索し、4 種のヘキソース (Glc, Man, Gal, Fru), 4 種のアルドペンチース (C_{5A}) および 4 種のケトペンチース (C_{5K}) を確認した。

Pfeil ら (1952)²¹⁾: ホルモース反応において、アルドール縮合反応とともに Cannizzaro 反応が副反応として競争的に進行することを指摘し、その抑制剤 (アルコール, ジオキサン, テトラヒドロフラン) を見出した。

Pfeil ら (1961, 1965)²¹⁾: ホルモース反応における本格的な糖の生成経路を提案した。

Malinowski ら (1960~1963)²²⁾: アルドール縮合触媒としてアルカリ土類金属の水酸化物のほかに、1 価のアルカリ金属水酸化物、重金属の酸化物も有効であることを報告した。

Oró ら (1962)²³⁾: アセトアルデヒド共存下でのホルモース反応によって、2-デオキシ-リボースが生成することを発見した。

伊藤 (1965)²⁴⁾: 薄層クロマト法 (TLC) とホウ酸型アニオン交換樹脂カラムで、ホルモース反応中間生成物を検索した。

Runge ら (1967)²⁵⁾: 無機塩基のほかに有機塩基にもホルモース糖生成能があることを見出した。

Weiss ら (1970~1972)²⁶⁾: ホルモースの糖組成を、初めてガスクロマトグラフ法 (GC) によって検索定量し C_6 糖 55%, C_5 糖 30%, C_4 糖 10%, その他の糖 5% とした。さらに、ホルモース糖生成経路や反応機作研究、

ホルモース糖の工業的な分別法を研究している。また、GC-MS 法によって多くの分岐糖 (C_{4AB} , C_{5AB} , C_{6AB} , C_{6KB} , C_{7KB} , C_{5KB}) の存在を明らかにした。最近彼ら (1980)²⁷⁾ はソ連の化学者と協同で、ホルムアルデヒドからポリオール製造について研究している。

Chermside ら (1970, 1971)²⁸⁾: ホルモースをラットに与えると有害であることを指摘した。

水野 ら (1970~1977)^{4~10)}: ホルモース糖の分別定量は、アルジトールアセテートに誘導し GC, GC-MS 法によるのが良法であるとし、ホルモース反応に伴う糖組成の変化を詳しくしらべ、糖生成経路を提案した。さらに、ホルモース糖の動物による利用試験を行うとともに、カビ、酵母、細菌など多くの微生物から有用なホルモース資化菌をスクリーニングした。

Berlin ら (1971)²⁹⁾: 3 価あるいは 4 価の希土類金属水酸化物が、高温高压下のホルモース生成に有効であることを報告した。

重政 ら (1974~1980)^{3,30)}: ホルモース反応の初期に、 Ca^{2+} を除去する失活剤を加えて反応を中断し、新たに別の塩基を加えることによって選択的なホルモース合成が行えることを指摘した。また、ホルマリンを Na_2CO_3 存在下で紫外線照射すると、分岐糖アルコール (C_{4B} , C_{5B}) が好収率で得られることを見出した。

最近、ホルモースの研究は、アメリカとソ連 (Weiss, Stanford ら), ドイツ (Pfeil, Runge, Decker ら), チェコスロバキア (Macho ら), カナダ, オーストラリア, そして日本で再び急速に発展しようとしている。

合 成

2. C_1 資源とホルモース

ホルモースの合成原料であるホルムアルデヒド (ホルマリン) の合成経路はすでに工業的に確立され、安定した大量供給は可能となっている。石炭や石油など化石資源から→水性ガス→メタノール→ホルムアルデヒド→ホルマリンなる経路が工業的製造法であるが、この他バイオマス (メタン発酵など) や空気中の CO , CO_2 , CH_4 からのホルマリン合成も可能である。

なお、糖の元素組成 $(CH_2O)_n$ はホルムアルデヒドの n 倍という興味深い関係がみられる。

3. ホルモース反応

ホルモース反応は、塩基触媒存在下で、ホルムアルデヒド水溶液を加熱するだけで、各種の単糖混合物が生成する反応である。触媒として使用する塩基は無機および

有機両塩基とも有効であるが、糖収率は、Butlerow によって最初に見出された $\text{Ca}(\text{OH})_2$ が最良で、これを凌ぐものは現在でも発見されていない。ホルモース反応による糖生成機構の解析は、その反応が煩雑な複合共役系であるので、便宜上、以下の 8 段階に分けて考えることにする。

1) 初期反応(誘導期) ホルモース反応の初期に、反応の進行しない、すなわち、ホルムアルデヒドの消費が起らないラグ(誘導期)がある。これは、ホルムアルデヒド(C_{1A})の縮合によってグルコールアルデヒド(C_{2A})が生成するまでのゆっくりした反応のためで、一

度 C_{2A} が生成されると以後は、急速な自触媒反応によって糖生成が進行する。

2) アルドール縮合(AC)および cross-AC ホルモース糖生成の主反応は、 C_{1A} からしだいに C 数を増加する AC、すなわちアルデヒドやケトンの α -H へのカルバニオンの攻撃で $-\text{C}-\text{C}-$ 結合が伸長して各種のアルドースやケトースが生成する反応、ならびに中間生成物(アルドース、ケトース)相互あるいはそれらと C_{1A} との縮合反応いわゆる cross-AC との複合系と考えられる。最終産物は主として直鎖のヘキソースとペントースであるが、これら以外に各種の C 数の直鎖や分岐糖の生

成がみられる。

3) Cannizzaro 反応 (CR) および cross-CR ホルモース反応はアルカリ液中での反応なので、原料の C_{1A} はもちろんのこと、反応によって生成したアルデヒド (アルドース) も

の相互変化と平衡系が考えられる。AC とともにこの CR の進行状況が糖収率や糖組成を大きく左右する。CR 反応の抑制剤としてメタノール、低級アルコール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどが知られている。

使用する塩基の種類によっても CR 反応性が異なり、TIOH のようにほとんど CR 反応性のない塩基もある。さらに、ホルモース反応に伴い生成してくるアルドースと C_{1A} 分子間で cross-CR が起り、糖アルコールと糖酸の生成することが指摘されている。

4) Lobry de Bruyn-Alberda van Eckenstein 転位 (LA, 異性化反応) AC や CR 反応の結果、生成したアルドースやケトースはアルカリ液中でエンジオール体となりケト・エノール互変異性、エビメル化などが多段的に、しかも AC, CR と共役して起り、糖の C 数の増加とともに、多くの種類のアルドースやケトースを生成する結果となる。

5) 分解反応 ホルモース反応の後期では、生成した各種の糖はアルカリによって一部分解して、サッカリン酸、ラクトン、アセタール、ケタール、アルデヒド、酸などに変化することが推定される。ホルモース合成において糖収率を上げるためには糖生成ピーク時 (黄化点⁴⁾) 直後に中和し、微酸性にして分解反応を止める必要がある。

6) 分岐糖の生成 Utkin ら (1949)¹⁹⁾ により、ホルモース反応中間産物 C_{3K} の縮合によって、分岐糖デンドロケトース (C_{6KBD}) が得られているが、ホルモース糖中には C_{4A}, C_{5A}, C_{5K}, C_{6A}, C_{6K}, C_{7K} などの分岐糖 11 種および分岐糖アルコール 6 種が存在することが、おもに Weiss ら²⁶⁾ によって GC-MS 法で同定されている。これらの分岐糖は、cross-AC や cross-CR によって対応するアルドースから生成する。

7) 糖アルコールの生成 AC, cross-AC によって生成した各種 C 数のアルドースから、CR あるいは cross-CR によって、種々の糖アルコールの生成が容易に考えられるが、実際に合成されたホルモース中にはかなりの種類の糖アルコールの存在が知られている。また、前述のように分岐糖からの分岐糖アルコールの生成も考

えられる。

8) 2-デオキシ糖の生成 Oró ら (1962)²³⁾ によって、アセトアルデヒド (C₂) 共存下でのホルモース反応によって 2-デオキシシリボースが生成することが発見され、その後、水野ら (1976)⁹⁾ の追試で、2-デオキシシリボースのほかに 2-デオキシキシロース、2-デオキシグルコースも同時に生成することが確かめられ、prebiotic なデオキシ糖一行程合成反応として興味深い。

9) ホルモース反応における糖生成経路 以上、1~8) に述べてきたホルモース反応の各段階における糖組成の経時変化、ホルモースの糖組成の詳細な分析結果、反応中間産物の相互反応性などの知見から、ホルモース反応における糖の生成経路と反応機作として種々のスキームが提案されている [Pfeil ら (1961)²¹⁾, Weiss ら (1970)²⁶⁾, 水野 (1974)⁷⁾]。

4. ホルモース糖

市販のホルマリンから合成したホルモース (80% シラップ)⁴⁾ は、無色透明の甘味の強い水飴状で、旋光性はなく (DL-ラセミ体)、保水性大で、非結晶性で、凍結乾燥によっても粉末にはできない。その糖組成は、多くの研究者によって PPC, LC, GLC, SLC など各種クロマト法によって検索されてきたが、いまだ確定されていない。Pfeil ら (1961)²¹⁾ は PPC 法によって 27 種を、水野ら (1972)⁵⁾ はアルジトールアセテートに誘導してから GC 法で 33 種を、この他 Weiss ら (1972)²⁶⁾ は GC-MS 法で分岐糖も検出し、結局 35 種の単糖がホルモース糖類として分別定量されている。分別技術の進歩した現在、分子篩、イオン交換、吸着など特殊なカラムを選択する最新の高速液体クロマト法や GC 法によって分析すれば、C 数別のアルドースやケトース、分岐糖、D-糖と L-糖、糖アルコールなど 100 種に達するものと思われる。

5. ホルモース糖の分別

ホルモースの糖組成は、C₂~C₇ 糖の D-, L-等量混合物 (ラセミ体) であり、直鎖糖と分岐糖、さらにそれらのアルドースとケトースなど各種異性体の混合物である。さらに、単糖に対応する糖アルコールや糖酸 (オン酸、ウロン酸、サッカリン酸) の混在も考えられる (cross-CR により生成)。

ホルモースは、C_{1A} から one-step で簡単に収率よく合成できるメリットはあるが、合成されたものは多くの単糖混合物で、しかも L-糖や分岐糖など非天然糖が含

まれるので、これをそのまま糖質原料として、また食糧や飼料に利用しようとするとき多くの問題が出てくる。そこで、分別の必要に迫られる。

研究的な最新の糖分析技術をもってしても、C数による糖のグループ分け、同じC数のアルドースとケトースの分別、DL-ラセミ体の分割、さらに分岐糖や糖アルコール相互の分別、糖の逐一的な分別は至難のわざといえよう。

Weiss ら (1970)²⁶⁾は、食用になる D-ヘキソースだけを連続的に分別する実用的な方法を提案している。Tidwell ら (1970)³¹⁾はヘキシキナーゼの特異性を利用してホルモースからヘキソースを分別する方法を研究している。水野 (1972)¹⁾は、ハロゲン酸化に対するアルドースとケトースの抵抗性の差を利用した分別法の可能性を確かめた。すなわち、アルドースをアルドン酸に酸化してアニオン樹脂に吸着させ、未酸化のケトースだけを分別する方法である。

現在、ホルモースの糖組成分析のための最良の方法は、糖をアルジトールアセテートあるいはトリメチルシリレートに誘導して (α -, β -アノマー、アルドース・ケトース異性が解消されて糖の種類が半減するし、one sugar-one peak となる)、GC あるいは GC-MS 法で同定、定量する方法である^{1,2)}。最近、キラルなアルコールと配糖体たとえば 2-ブチルグリコシド

をつくらせ、そのトリメチルシリル誘導体にしてから、キャピラリーカラム (シリコン系 SE-30, 25 m) を使用する GC 法によって、D-糖と L-糖の分別分析が可能になった^{32,33)}。ホルモース糖の分析にも適用したいものである。

6. 選択的なホルモース合成

ホルモース糖の有効利用ができるか否かは、複雑な糖混合物のままで使用できる用途を開発するか、あるいは所望の糖を高収率で合成できる反応条件を見出すこと、すなわち選択性の高いホルモース反応を開発することにかかっている。まだ、定性的な研究の域を出ていないが、選択的なホルモース合成例を紹介し、今後に期したい。

Gabel ら (1967)³⁴⁾は、N₂ 雰囲気下、100°C で粘土鉱物を触媒としたホルモース反応において、C_{1A} 濃度を 10⁻³M に調節すればグリコールアルデヒド (C_{2A}) だけが生成することを見出した。種々の粘土鉱物 (カオリン、アルミ

ナ、酸性白土、珪藻土、硫酸アルミニウムやマグネシウム、その他) について検討の要がある。

Tambawala ら (1972)²⁶⁾は、Ca(OH)₂ を触媒としたホルモース反応で、C_{1A} の反応率が低い場合は C₃ 生成物が主体であり、反応率 50% 付近では C₄ 糖が主生成物となる。また、反応温度 40°C で直鎖糖、60°C では分岐糖が主となることを報告している。結局、C_{1A} の反応率と反応温度によって、生成糖の種類の方角付けが可能である。

Partridge ら (1977)³⁵⁾は、使用する触媒によって、C₄ 生成物中に占める直鎖糖と分岐糖の割合が異なり、Ca²⁺ で 20%, Sr²⁺ で 65%, Ba²⁺ で 79% が分岐糖であることを確かめている。

Weiss ら (1977)³⁶⁾は、触媒は同じでも、反応条件を変えさえすれば、その生成物に指向性が出てくることを報告している。たとえば、C_{1A} 濃度 1.53 M, Ca(OH)₂ 0.187 M, 反応温度 40°C の条件では生成糖の 89% がグリセロース (C_{3A}) であり、C_{1A} 濃度 1.82 M, Ca(OH)₂ 0.112 M, 反応温度 98°C でホルモース反応を行った場合、反応率 18% のときの生成物の 75.4 wt % がグルコースであったといっている。これらは、C_{1A} 濃度、Ca(OH)₂ 濃度、反応温度をコントロールすれば、かなり方向性のある糖合成が可能であることを示唆している。一方、Weiss ら (1979)³⁶⁾は、ゼオライト系触媒を使用した場合、生成物の分布は、C_{1A} 反応率に大きく左右されるが、Na-モルデナイト触媒では反応率 100% でもグリコールアルデヒドのみが生成することを報告している。粘土鉱物の種類と反応率、生成糖の指向性に興味を持たれ、詳細に検索したいところである。

重政ら (1978)³⁰⁾は、Ca(OH)₂ を触媒とするホルモース反応において、糖生成初期にシュウ酸、リン酸、EDTA、NTA (トリグリシン) などの触媒失活剤を加えて Ca²⁺ を除去 (糖-Ca 錯体の影響を除く) したのち、新たに別の触媒 [Mg(OH)₂, LiOH, Zn(OH)₂, Al₂O₃, Cd(OH)₂ など] を加えて反応を継続すると 2-ハイドロオキシメチルグリセロール (C_{4B})、3-ハイドロオキシメチルペンタンペンツール (C_{6B})、2,4-ビス-ハイドロオキシメチルペンタンペンツール (C_{7B}) など、主として分岐糖アルコールが得られ、失活剤の初期添加を行わないホルモース反応に比較して生成する糖の種類が非常に少ないことを見出し、その影響因子について詳細に検討している。

光照射によるホルモース反応 (光化学ホルモース反応)

鉄塩、ウラン化合物などの存在下、比較的高濃度の C_{1A} 水溶液に太陽光や水銀灯を照射すると糖が生成する

ことが古くから知られている [Moore ら (1919)³⁷⁾]. たとえば, 40%ホルマリソ液に, 14日間の光照射で, グルコース換算 8%の糖が生成し, その糖はペンタエリスリトールと 2-ヒドロキシメチルグリセロールであることが報告されている [Baly ら (1921)³⁸⁾].

重政ら(1977)³⁰⁾も, ホルマリソに紫外線照射するとき, 無機塩とくに Na_2CO_3 の存在が反応を加速し, かなり選択的な生成物 (ペンタエリスリトール38%, 2-ヒドロキシメチルグリセロール12%収率) が得られることを見出しており, この反応スキームを3段階に分けて提案している.

利 用

7. ホルモース糖の資化

ホルモースを糖混合物のままでも利用し資化できないかを, 水野ら(1972~1977)^{1,2,5,6)} は, ネズミ, ブタ精子, 昆虫などについて試験した.

さらに, ホルモースを唯一の炭素源として資化できる微生物のスクリーニングと分離を試みている.

1) シロネズミによる栄養試験 大量のホルモースを合成し, 十分に精製したうえで, 幼若ラットと成熟ラットについて, 天然産の糖 (シュクロース, D-グルコース) との比較栄養試験を行った結果, 標準食餌の糖質を全部あるいは50%をホルモースで代替した試験区では, ラットは激しい下痢を起して死亡した. 解剖してみると小腸, 大腸などが水ぶくれ状になり, 肝臓と脾臓が萎縮, 腎臓と副腎が肥大している所見がみられた. しかし, 25, 10, 5%をホルモースで代替した試験区では死亡したラットはなく, D-グルコース区と遜色ない体重増がみられたが, いずれも腸管に障害が認められ, ホルモース糖の腸管からの吸収, とくにホルモース中に存在する L-糖, 分岐糖, それにヘキソース以外の非天然糖の腸管からの吸収・利用に難点が認められ, 結論的には, 高等動物による直接利用, すなわち食飼料に供するのには問題がある.

2) ブタ精子による利用試験 家畜の精子の冷凍保存には, ふつう, グリセリン, エチレングリコール, 蜂蜜などの炭素源を添加して希釈することが有効であるが, ホルモースが動物の細胞レベルで代謝利用できるかどうかを調べるため, ブタ精子を用いて実験した. すなわち, リン酸塩緩衝液で洗浄した精子にホルモースを代謝基質として与えた場合, 無添加の区と比較して, 呼吸量, 乳酸生成量, 精子活力ともに高い値を示し, その値は天然糖の D-グルコース, D-フルクトース, 蜂蜜を基質とし

たものに匹敵した. ブタ精子はホルモースを代謝利用することが判明し, 人工受精用精子の保存希釈液として十分に使用できることが判明した.

3) 昆虫による利用性 さらに, 天然糖類と比較しつつホルモースに対する昆虫の誘引性, 摂食性, 利用性などについて試験した.

甘いものにアリというが, アリのホルモースへの集合性 (誘引性) は, D-グルコース, シュクロース, マルトースより劣るが, ラクトース, D-マンノース, D-ガラクトース, L-ラムノース, L-アラビノースよりすぐれ, D-フルクトースや D-キシロースと同程度であった. また, ホルモースを与えたスジマダラメイガの生存日数や産卵数の増大は, D-グルコースより劣るが, シュクロース, D-フルクトース, D-キシロース, L-アラビノースと同等の効果がみられた. なお, ホルモースは, ミツバチによっては糖源として利用されないばかりか, 生育阻害がみられ, すべて死亡した. ホルモースは, ミツバチの糖代謝系に致死的な重大影響を与えるようである.

4) 微生物による資化試験 ホルモースを唯一の炭素源として, 微生物を培養する発酵生産の開発や菌体生産が, 石油発酵より有利であるとして (水溶性, 高濃度仕込みが可能などの理由), また, C_1 化学, メチロトロフとの関連で, 再び各国で注目されている.

古く, Fischer ら(1887)¹³⁾ は, アクロースやホルモースのラセミ分割に酵母を使用して, 発酵残糖として L-ヘキソース (L-フルクトース, L-グルコース, L-マンノース) を分別している. ホルモースはパン酵母によっては発酵されにくいといわれているが, Chermiside ら(1971)²⁸⁾ は, その他の酵母 (*Candida*, *Rhodotolula*, *Saccharomyces* など) では, 希薄溶液でかなりの増殖を観察している.

水野ら⁶⁾ も, 1970年以来, ホルモースを唯一の炭素源とする人工培地で, D-グルコースの場合と比較しながら, カビ, 酵母, 細菌など多数の保存菌株からホルモース資化菌のスクリーニングを実施してきたが, 結局, 現在までのところ, 天然の D-グルコースの場合に比べ, ホルモースの資化率, 菌体生産量ともに40~50%どまりで, 常に残糖がみられた. 残糖の旋光性の発現はみられず, Fischer ら¹³⁾ のように, 微生物によるホルモース糖の DL-ラセミ分割は困難なようである. 一方, 静岡県下の海岸, 河川の水, 汚水, ヘドロ, 貯水場などから, ホルモースを資化する酵母約25株を分離し, これらは *Torulopsis*, *Candida*, *Trichospora* 属であることを同定し, これらの優良菌株のホルモース資化試験を行ったが,

1) ホルモース反応過程中的生成

2) ペンタエリスリトールの製造

3) ペンタグリセロールの製造

Cross-Cannizzaro 反応による糖アルコールの生成

やはり資化率50%程度であった。Bokら(1974)³⁹⁾も、水野らが提供した大量のホルモースを使用して、細菌、糸状菌、酵母など89株について、その資化試験を行い、*Aerobacter* 4種、*Penicillium* などを選抜し、また、自然界からもホルモース資化の有望菌株として *Klebsiella aerogenes* を分離し、菌体生産性などを調べている。いずれも、D-グルコース培地での生育に比べて30~50%止まりであった。現在のところ、100%資化菌は見出されていない。

今後は、有用菌の選抜や分離と並行して、資化菌の馴養、突然変異などによる改良、あるいは二種以上の資化菌による混合培養や多段的な資化、さらに培養条件の改善なども考えるべきである。ホルモース発酵工業の開発研究が急がれるところである。

8. ホルミトール

ホルミトール (Formitol) とは、ホルモースを還元し

て得られる糖アルコール混合物の総称である。

還元剤としては、小規模ならば NaBH_4 、大規模では高圧下での Pt, Pd やラネー Ni 触媒による水素添加が考えられる。ホルモースを還元することによって、糖の α -, β -アノマーやアルドース・ケトース異性が消失し、炭素数別や直鎖、分岐別の糖アルコール混合物となり、原糖に比べて糖組成が単純化し、結晶性のものも増加する。ホルミトールにしてからの利用面の開拓も考えるべきであろう。

一方、ホルモース反応の初期過程においては、アルドール縮合によって生成するアルドースが CR によって、またアルドースとホルムアルデヒドとの cross-CR によって直鎖あるいは分岐の糖アルコールに変化する。そのため、ホルモース中にはかなりの種類と量の糖アルコールが存在している。この cross-CR の原理を利用して、ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドあるいはプロピオンアルデヒドからペンタエリスリトール (易結晶性) あ

るいはペンタグリセロールの工業生産が行われている。最近、Weiss ら (1980, 1981)²⁷⁾は、ソ連の研究者と協同で、cross-CR による糖アルコールの生産について報告している。

9. ホルモースの酸化誘導体

ホルモース反応によって生成する糖は、LA 転位と呼ばれるケト・エノール互変異性化反応によって、アルドースとケトースの等量混合体である。アルドースとケトースの酸化に対する反応性の差異を利用して、ホルモース糖の分別を試みたり、ホルモースの酸化誘導体を合成してオキシ有機酸としての用途を開拓することも有意義と思考される。アルドースはケトースより酸化されやすく、酸化剤の選択と反応条件の選定によって、種々の糖酸に誘導することが可能である。たとえば、アルドースをアルカリ性ヨード溶液や臭素水で酸化するとアルドン酸が、KMnO₄ 水溶液で酸化するとウロン酸が、また HNO₃ で強く酸化すると糖酸（アルダール酸）に誘導することができる。また、微生物酸化によってアルドースから 2-ケトあるいは 5-ケトアルドン酸の調製も可能であり、これら酸化誘導体はそれぞれに特殊な用途が考えられる。

10. ホルマン（多糖）の合成

ホルモースから合成される多糖を総称してホルマン [Forman, 水野 (1976)⁸⁾] と呼ぶ。これについては、何の研究もなく、これからの合成領域である。

元素から多糖類たとえば澱粉やセルロースを化学合成することは、糖質化学者の夢であり、また将来の食糧問題解決の一策としても、解決しておくべき合成分野と思われる。

ホルモースは、C₁ 化合物から one-step で合成できる単糖原料という意味で興味がある。

論理的には、ホルムアルデヒドから単糖の合成がアニオン機構の C-C 結合延長反応（アルドール縮合）であるのに反し、単糖から多糖の合成はカチオン機構での C-O-C 結合生成反応（ポリグリコシド化）で、互いに相反する反応条件を必要とするため、ホルムアルデヒドから one-step で多糖を合成することは不可能である。すなわち、ホルムアルデヒドからホルマンの化学合成には、最短コースでもアルドール縮合とポリグリコシド化の two-step が必要となる。

近年、天然糖を出発物質とする多糖の化学合成研究が盛んになり、天然物に近い構造を持つ多糖（デキストラン、セルロース、アミロースなどの合成グルカン）の合

成（単糖のポリグリコシド化）も可能になってきた。その詳細についてはたくさん報告が蓄積されている⁴⁰⁻⁴³⁾。しかし、これらの多糖の合成研究には、いずれも原料の単糖に天然物（多糖、オリゴ糖、配糖体の分解産物）を使用するので、多糖の全合成にはほど遠く、学理的にも面白くない。そこで、水野ら (1976)⁸⁾は、ホルモースを縮合させて多糖類（ホルマン）を合成しようと、初めて試みた。単糖を縮重合させて多糖を合成する方法としては、random polycondensation と selective polymerisation の二つの方法が試みられている。まず、ホルモース中のアルドースを縮合させて多糖として採り出す目的で、亜リン酸を縮合触媒とする熔融法を試み、収率 5% であったが、多糖体（ホルマン）が初めて得られた。さらに、ポリリン酸エステル (PPE 法) を縮合剤とする溶媒法 (DMFA 法) によっても、比較的好収率 (42%) で多糖体-S を合成した。これら合成多糖の構造研究の結果から、ホルマンは、ホルモース糖中の主としてアルドヘキソースが縮重合してできた、分岐の多い多糖であることを示していた。

今後は、ホルモースの分別や選択合成と組合せた多糖の合成法の確立ならびに天然多糖では望めないような特殊な用途のある多糖を合成開発することが急務と考える。

ま と め

以上、ホルモース化学 120 年の概略を展望し、その問題点を指摘した。C₁ 化合物から、簡単な装置で、one-step で、しかも高収率で糖類が合成できるホルモース合成は、基本的には、植物による光合成（農業）にとって代われるほど魅力的な合成工業になりうるはずである。しかし、一面からみれば、ホルモース反応は発見以来 120 年にもなるが、本質的には進歩していないようにもみえる。実際に合成されるホルモース糖は、C₂₋₈ の単糖混合物であり、DL-ラセミ体、アルドースとケトースの異性体、直鎖糖のほかに分岐糖、さらに糖アルコールも含まれる複合体であるために、新しい糖質源としての実用化には多くの問題が残されている。実際にホルモース糖を高等動物によって直接利用することは、一部を除いて困難である。したがって、微生物を介して天然物としてから利用する方法、すなわち、ホルモースを炭素源とする発酵生産、菌体生産などに期待がかけられており、それら利用法に適した有用菌の分離と育成にその成否がかかっている。

一方、選択的なホルモース合成研究⁴⁴⁾は着実に進歩しつつある。主反応であるアルドール縮合 (AC) や cross-

ACならびに Cannizzaro 反応や cross-CR を、新しい触媒(キララル塩基, 粘土鉱物など)の開発, 反応条件の改良などによって自由に制御が可能になる日も近いと思われる。実際に cross-CR を利用して分岐糖アルコールが生産されているし, 光化学ホルモース反応による特殊な糖アルコール生産も可能となっている。また, ホルモース糖の還元や特異酸化によって種々な誘導体生産の可能性も指摘されている。さらに, ホルモースから多糖(ホルマン)の生産もユニークな高分子工業となりうる素地を持っている。新しい技術による糖の分別法を確立することもホルモース化学の発展に望まれるところである。

文 献

- 1) 水野 卓: 化学と生物, **5**, 127 (1967); **10**, 314 (1972); 化学の領域, **26**, 762 (1972); 石油学会誌, **18**, 983 (1975).
- 2) T. MIZUNO *et al.*: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **29**, 137 (1974).
- 3) 重政好弘: 有機合成化学, **36**, 667 (1978).
- 4) 水野 卓ら: 農化, **44**, 324(1970); **45**, 344(1972).
- 5) 水野 卓ら: 農化, **46**, 73 (1972); **47**, 327 (1973).
- 6) 水野 卓ら: 静岡大農研報, **23**, 75 (1973); **27**, 65 (1977).
- 7) 水野 卓: 静岡大農研報, **24**, 49 (1974).
- 8) 水野 卓ら: 静岡大農研報, **26**, 33 (1976).
- 9) 水野 卓ら: 静岡大農研報, **26**, 45 (1976).
- 10) 水野 卓ら: 静岡大農研報, **27**, 91 (1977).
- 11) A. BUTLEROW: *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **120**, 295 (1861).
- 12) O. LOEW: *J. Prakt. Chem.*, **33**, 321 (1886).
- 13) E. FISCHER *et al.*: *Ber. Dtsch. Chem.*, **20**, 1088, 2566, 3384(1887); **21**, 988(1888); **22**, 359(1889); **23**, 370, 2114 (1890).
- 14) M. L. HENRY: *C. R.*, **121**, 210 (1895).
- 15) C. NEUBERG: *Ber. Dtsch. Chem.*, **35**, 2626(1902).
- 16) L. ORTHNER *et al.*: *Biochem. Z.*, **259**, 30 (1933).
- 17) H. O. L. FISCHER *et al.*: *Helv. Chim. Acta*, **19**, 519 (1935); **20**, 1213 (1937).
- 18) A. KUSIN: *Ber. Dtsch. Chem.*, **68**, 619, 1495, 2169 (1935).
- 19) L. M. UTKIN: *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **67**, 301 (1949); *Chem. Abstr.*, **44**, 3910 (1950).
- 20) E. MARIANI *et al.*: *Int. Sugar J.*, **55**, 309 (1953).
- 21) E. PFEIL *et al.*: *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **641**, 121 (1961); *Ber. Dtsch. Chem.*, **85**, 293 (1952); **98**, 2558 (1965).
- 22) S. MALINOWSKI *et al.*: *Rocz. Chem.*, **34**, 391 (1960); **36**, 1039 (1962); *Chem. Abstr.*, **55**, 374h (1961); **59**, 3347f (1963).
- 23) J. ORÓ *et al.*: *Fed. Proc.*, **21**, 80 (1962).
- 24) 伊藤達郎: 農化, **39**, 243 (1965).
- 25) K. RUNGE *et al.*: *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **707**, 161 (1967).
- 26) A. H. WEISS *et al.*: *J. Catal.*, **16**, 332 (1970); *Hydrocarbon Process.*, **49**, 119 (1970); *Carbohydr. Res.*, **24**, 29 (1972); *J. Catal.*, **26**, 388 (1972); *DECHEMA Monogr.*, **68**, 239 (1971).
- 27) A. H. WEISS *et al.*: *Chemtech. October*, **10**, 643 (1980); *J. Catal.*, **67**, 207 (1981).
- 28) H. B. CHERMSIDE *et al.*: *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **13**, 57 (1970); **14**, 112 (1971).
- 29) A. A. BERLIN *et al.*: *Kosm. Biol. Med.*, **5**, 33 (1971).
- 30) Y. SHIGEMASA *et al.*: *Chem. Lett.*, 713 (1974); *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 2099 (1975); **50**, 222, 1527, 2138 (1977); *Origins of Life*, p. 211 (1978); *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1309(1978); *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1091 (1979); *J. Catal.*, **58**, 296 (1979); *Carbohydr. Res.*, **80**, C1 (1980); *J. Catal.*, **62**, 107 (1980); 鳥取大工研報, **9**, 116 (1978).
- 31) L. TIDWELL *et al.*: *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **13**, 30 (1970).
- 32) G. J. GERWIG *et al.*: *Carbohydr. Res.*, **62**, 349 (1978).
- 33) K. LEONTEIN *et al.*: *Carbohydr. Res.*, **62**, 359 (1978).
- 34) N. W. GABEL *et al.*: *Nature*, **216**, 453 (1967).
- 35) R. D. PARTRIDGE *et al.*: *Kinet. Katal.*, **18**, 557 (1977).
- 36) A. H. WEISS *et al.*: *Kinet. Katal.*, **18**, 539(1977); *React. Kinet. Catal. Lett.*, **8**, 155 (1978); *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.*, **18**, 522 (1979).
- 37) B. MOORE *et al.*: *Chem. Zentralbl. Blatt.*, **1919** I, 278.
- 38) E. C. C. BALY *et al.*: *J. Chem. Soc.*, **119**, 1025 (1921); *Ind. Eng. Chem.*, **16**, 1016 (1924).
- 39) S. H. BOK *et al.*: *Biotechnol. Bioeng.*, **16**, 209 (1974).
- 40) I. J. GOLDSTEIN *et al.*: *Adv. Carbohydr. Chem.*, **21**, 431 (1966).
- 41) 水野 卓: 化学と生物, **4**, 52 (1966); 化学の領域, **21**, 57 (1967); 化学と工業, **20**, 451 (1967); 澱粉工誌, **14**, 107 (1967).
- 42) 水野 卓: 「糖類の化学合成」, 関東化学, p. 52~72 (1981).
- 43) 大野泰雄: 高分子, **26**, 110 (1977); 繊維学会誌, **33**, P-87 (1977).
- 44) 重政好弘ら: 第5回糖質シンポジウム講演要旨集, p. 86 (1982).