ホルモース合成研究の新展開

重 政 好 弘*

New Aspects of the Formose Reaction

Yoshihiro SHIGEMASA*

Recent studies concerning the formose reaction which was analyzed by measuring the oxidation-reduction potential (ORP) of the reaction mixture were reviewed. Some appreciable transition points in the ORP curve show satisfactory the occurrence of a phase change, such as the induction period, the formose-forming and the sugar-decomposing stages. The linear relations between the concentration of the dissolved calcium ion species and the induction period ($T_{\min}$) and the formose-forming period ($T_{\max} - T_{\min}$), namely $T_{\min} = a[\text{CaOH}^+] + c$ and $T_{\max} - T_{\min} = a'[\text{CaOH}^+] + b'[\text{Ca}(\text{OH})_2] + c'$, were obtained, suggesting that CaOH^+ is the principle catalytic species in the induction period, while both CaOH^+ and $\text{Ca}(\text{OH})_2$ are effective in the formose-forming step. When the major parts of the dissolved calcium ions were removed as sparingly soluble salts or chelate complexes at the end of the induction period ($T_{\min}$), a selective formose reaction was found to occur giving three kinds of branched sugar alcohols. The effects of other added metal hydroxides on the formose-forming step and the product distributions are also examined.

1. はじめに

ホルムアルデヒドから塩基存在下、糖類似物質を得る方法については古く 1861 年に Butlerow¹⁾ が見出して以来、多くの研究がなされてきた。ホルモースという名称は、Loew²⁾ がホルムアルデヒドを水酸化カルシウムで反応させて得られる縮合物、 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ に対し与えたのが始まりであり、現在ではホルムアルデヒドの縮合によって得られる多くの糖あるいは糖アルコールの混合物の総称となっている。ホルモース生成反応に関する研究としては大別して次の 2 つの観点から進められている。すなわち、生命発生の基礎段階として糖類の prebiotic synthesis に対する興味から検討されているもの^{3~5)} と将来の食料問題解決への寄与を意識した糖類の化学的大規模合成を目的としたもので、NASA 宇宙局^{6, 7)} では宇宙食開発の一環としてもとらえている。いずれにしても、簡単な反応操作で高収率に単糖類を得ることができるという点で有機合成化学の見地からも興味深い反応である。さらに、

原料のホルムアルデヒドは現在メタノールを酸化することにより合成されており、原料面からも有利なホルモース反応が、利用度の高い反応に発展していくことが期待される。

さて、まず初めにホルモース反応について現在までに知られている事実を簡単に概観する。この反応はホルムアルデヒド水溶液を塩基触媒の存在下加熱するという単純な操作によって起こるが、非常に複雑な面をもっている。後述するように、極めて多種の塩基が触媒として有効であるが、最もよく用いられるのは水酸化カルシウムである。ホルモース反応は反応機制的にみて次の 3 段階からなり立っていることがほぼ明らかにされている^{8~12)}。

(1) 誘導期。ホルムアルデヒドの消費がゆっくりと起こり、糖類の生成はほとんど認められない段階であって、図 1 に示したように、ホルムアルデヒドのアシロイン型縮合により少量のグリコールアルデヒドが生成する。誘導期はグリコールアルデヒドやフルクトースなどのエンジオール形成能をもった物質を助触媒としてあらかじめ添加することによって大幅に短縮することができる^{13~15)}。誘導期に起こる副反応はホルムアルデヒドの Cannizzaro 反応(以下 CR と略す)によるギ酸とメタノールの生成であって、CR が起こりやすいかどうか糖収率に大きな

* 鳥取大学工学部 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering Tottori University ()

Fig. 1 Proposed pathways for monosaccharides formation from formaldehyde by base catalysis^{10, 12)}

影響を与える。従ってこの CR は多くの研究対象となっていて⁹⁻¹¹⁾、メタノールなどの簡単なアルコールを添加することによって CR が抑制されることが知られている^{9, 10, 25)}。

(2) 糖生成期。誘導期にグリコールアルデヒドがある程度蓄積されると(あるいは下記の助触媒を加えると)急速な糖生成が起こる。Pfeil ら¹⁰⁾や Weiss ら^{12, 16)}による糖生成機構をまとめると、図 1 のようにグリコールアルデヒドを起点としてアルドール縮合によって C 鎖を延ばしてアルドースを形成する。同時に図 1 の平衡反応で示したように、塩基触媒によるアルドース-ケトース間の異性化(Lobry de Bruyn-Alberda van Eckenstein 転位(LA 転位))がエンジオール中間体を経て起こる。このようにして直鎖糖や分岐糖が多種生成するだけでなく、生成アルドースとホルムアルデヒドの間のクロース-Cannizzaro 反応によって糖アルコールも生成する^{12, 17, 18)}。糖生成期に実際に起こる反応は非常に複雑であって、上記の反応で生じた中間体や生成物が助触媒として作用する自触媒反応と考えられ、短時間の間に約 30 種の糖類が生成する。生成糖は大部分は C₅~C₇ の化合物で天然系の糖類もかなり生成していると考えられるが、これら以上の炭素数の糖類が余り生成していないのは糖の Prebiotic synthesis と関連して興味深い。

(3) 糖分解期。糖の生成がほぼ最高値に達した点で、

反応液は淡黄色を呈する。この点は黄化点 (yellowing point) と呼ばれ、高収率でホルモースを得るための目安としている^{19, 20)}。この点を過ぎると生成糖類は徐々に分解し反応液の色も濃くなっていく。

以上のようにホルモース反応が複雑な混合系であるためその解析には種々の困難がありまた大変な労力を必要とするので、今まで十分な反応の解析がなされているとはいえない。さらにこの反応の利用に関しては種々ところみられているにもかかわらず現在のところ実用化にはいたっていない。これらの原因の 1 つとしてホルモースが 30 余種にもなる糖類の混合物であるため^{21, 22)}、もとめる生成物の単離が非常に困難であることがあげられ、所望の生成物を選択的に得る方法(不斉合成も含めて)の開発が望まれる。すなわちホルモース反応をいかにコントロールするかが重要な課題になっている。

このような観点から筆者らが過去数年来行ってきたホルモース反応の解析と選択性の問題へのアプローチとそれらの結果を中心にホルモース合成研究の新しい展開について紹介したいと思う。ホルモースについては水野らがまとめた総説があるので併せて参照願いたい^{23, 24)}。

2. 生成物の分析と反応の指標

ホルモース反応においてその追跡対象となる物質はまず基質であるホルムアルデヒドと生成物の糖類、CR で生じるギ酸およびアルコール類(メタノール、各種糖アルコール)と用いた触媒であるが、それらがどのように測定されてきたかを概観してみよう。

2.1. ホルムアルデヒドおよびギ酸の定量 ホルムアルデヒドの定性、定量には塩化アンモニウム法^{8, 13, 14)}、フクシン亜硫酸試薬法^{8, 15)}、シアン化カリウム法^{9-11, 26)}、Rimini 反応²⁰⁾、亜硫酸ソーダ法^{27, 28)}、クロモトロープ酸法^{12, 22, 27, 29, 30)} など非常に多くの方法がホルモース反応を解析するにあたって用いられているが、それぞれ一長一短あり、また測定に時間を要するため反応系内での消長を時間的に追跡するにはかなり労力を必要とする。同様なことは、触媒として使用したアルカリに対し過剰の酸を添加し、アルカリで逆滴定するギ酸の定量法^{9, 11, 12, 22, 27-30)}についてもいえる。

2.2. 糖およびアルコールの定量 現在のところ生成したホルモースが 30 余種もの混合物であるため、生成物全体の還元性を利用して比色定量し、グルコースあるいはフルクトースに換算することにより巨視的に生成物の収率を表示する方法^{19, 20, 22, 29, 30, 31)} が主としてとられている。したがってどの定量法によっても生成物の種類とその収率を正確に知ることは難しい。

生成物の正確な収率に基づいて反応を解析するには生成物の簡単な分離定量が望ましいのは当然であるが、一方実用化を考慮した場合、選択的な糖の生成とそれらの収率を高める反応条件の検索が現在の重要な課題の一つである。後述するように最近筆者らは数種の糖アルコールが選択的に生成する反応条件を見出し、それらの消長をガスクロマトグラフィー(GC)により測定している。糖類のGCには生成糖類をトリメチルシリル化物³²⁾あるいはNaBH₄還元後アセチル化してアルディトールアセテート²¹⁾などの誘導体にしなければならないが、GCは迅速性、正確さの点からみて有利な方法である。液体クロマトグラフィー(LC)がホルモース反応の研究に応用された例はまだ見あたらないが、最近その技術の進歩は著しく、分析時間がGCに劣らない方法も開発され、生成物の分離、定量にあたっては今後の有力な方法の一つとなるであろう。

現在までのホルモース研究の中で生成物を単離した報告例は極めて少ない。この理由として生成物が複雑多岐にわたることがあげられる。生成物の同定は主にペーパー(PPC)あるいは薄層(TLC)クロマトグラフィーで標品糖と比較することにより定性的に行われていたが、比較的最近になって、生成物の同定にGCが使用され、前述のように生成物の複雑性が確認された。また、GC-MSも有力な生成物分析手段として用いられ^{17, 22, 33, 34)}、Partridgeら³³⁾はホルモースをNaBH₄で還元後トリメチルシリル化物とし下記の分岐糖アルコールが存在することをTMS化物の分裂ピーク(たとえば生成物に-C(OSiMe₃)(CH₂OSiMe₃)₂構造があれば*m/e* 307の相対強度が大きくなる)から推測している。

水野³⁴⁾は生成物をアルディトールアセテートとしてGC-MSによる生成物の同定を行っている。GC-MSの使用にあたっては生成物の構造の類似性など問題点はいくつかあるがホルモースの研究においては有力な手段となりうる。さらに近年ルーチン化されてきた¹³C-NMRは主成糖あるいはその誘導体が単離できればそれらの構造決定に威力を発揮するであろう。

2.3. 反応の指標 ホルモース反応を解析するにあたって、まず、何を測定すれば反応の進行状態を知ることができるかを決めねばならない。一般的には基質、生成物の経時的な変化をはかる方法がとられるが、ホルモース反応においては目的とする糖あるいは糖アルコールの生成ばかりではなく、それと競争的に進行するホルムアルデヒドのCRによりメタノールやギ酸が生成するため、基質であるホルムアルデヒドを追跡するだけでは充分ではない。そのため同時に生成物である糖あるいはギ酸の定量を行い、ホルムアルデヒドの消費をホルモース反応によるものとCRによるものとに区別する必要がある。

ホルモース反応研究の初期(1900~1950年)においてはホルムアルデヒドの減少の様子を中心に検討がなされ^{13, 14, 25)}、その消費曲線の傾きなどから誘導期、糖生成期などを判断していた。続いて1950~1965年代において、ドイツを中心に行われた研究^{10, 25, 35)}はPPCをたくみに駆使して生成物の消長を検討しているが、定量的な評価という点に問題がある。最近になってホルモース反応を追跡するにあたって多面的な検討が加えられ^{11, 26~31)}、ホルムアルデヒドの減少、ギ酸の生成、生成糖の消長などを同時に測定し、これらを総合した考察がなされている。しかし、このような方法ではその実験操作が人海戦術的な労力を必要とするため、実験回数に制約を受けざるを得ない。ホルモース反応で最もよく用いられる触媒である水酸化カルシウムを使用した場合、前述のように反応混合物は糖生成量が最高になる点付近で淡黄色になることから、この黄化点を反応終点の目安とする簡単な方法^{20, 30)}もとられている。また、反応系のpH変化と糖生成との関係すなわちホルモースの生成にともなうpHの低下が認められていることから^{14, 20, 30)}、反応系のpHを測定することにより反応の経過をたどるのも定性的な方法として用いうる。一方Weissらは連続的に反応を行えるcontinuous stirred tank reactor(CSTR)を用い、経時的にホルムアルデヒド濃度、水酸化カルシウム濃度、生成ギ酸量の測定さらにGCで生成物の定量を行うことにより、ホルモース反応を多角的に解析している。

2.4. 酸化還元電位(ORP)の利用 筆者らは従来のバッチ方式で反応温度を制御しながら、図2に示した装置で白金電極を指示電極とし、対照電極に飽和カロメル電極を用い、反応系の酸化還元電位(ORP)を連続的に測定することにより、ホルモース反応段階すなわち、誘導期、糖生成期、糖分解期、を簡単に見わけること成功した^{29, 30)}。水酸化カルシウムを触媒としたホルモース反応において、反応が起こる場合、ORPはかならず図3で

Fig. 2 Apparatus.

1, Inlet of N_2 ; 2, Outlet of N_2 ; 3, To thermometer; 4, To potentiometer; 5, To pH meter; 6, Outlet of sample; 7, Stirrer; 8, Water bath.

示されるような特異な曲線を与える。これに対しホルモース反応が起こらない場合 CR によるギ酸生成のための pH 低下に伴って ORP はゆっくりと上昇するだけである。ホルムアルデヒドの消費がゆっくりとおこっている誘導期においては、ORP はほぼ一定の値を示すが、誘導期の後半においてはホルムアルデヒド消費曲線、ギ酸および糖生成曲線には特異な挙動は認められないが、ORP は徐々に低下して極小値 ($T_{\min}$) を示す。続いて急速なホルムアルデヒドの消費を伴った糖生成の開始と同時に ORP 曲線は上昇しはじめ反応の終点付近で小さな極大値 ($T_{\max}$) を示す。この時点で反応系は淡黄色となり従来のいわゆる“黄化点”^{19,20)}と良い一致を示す。その後は生成物の分解とともに徐々に ORP は上昇を続ける。従って反応系の ORP を測定することによって ORP 曲線より反応を誘導期 ($T_{\min} - T_0$: 反応開始から ORP 極小までの時間)、糖生成期 ($T_{\max} - T_{\min}$: ORP 極小から ORP 極大までの時間)、糖分解段階 ($T_{\max}$ 以降) とに分けることができ、ホルモース反応の様相を簡単かつ迅速に知ることが可能となった。この特異な ORP の挙動については、ホルモース反応自体が複雑な反応と生成物の混合系であるため、まだ充分な説明づけがなされていないが、反応系の pH の変化も ORP 値に大きな影響を与えている。すなわち反応系の pH を一定に保つと ORP 曲線の起伏が小さくなる。

Fig. 3 Potentiometric and product analyses of the formose reaction.

[$HCHO$] = 1.4 M; [$Ca(OH)_2$] = 0.13 mol/l;
○, Formaldehyde; ●, Total sugars; □, The concentration of the dissolved calcium species;
—, ORP.

3. ORP を用いるとホルモース反応の何がわかるか

筆者らは上記の ORP の変化を利用して、主として水酸化カルシウム触媒を用いるバッチ式ホルモース反応を種々の角度から解析し、いくつかの新しい知見を得るとともに従来不明瞭なまま残されていた種々の推測に対して新しい解釈を加えることができた。これらの成果の概要を従来の文献に現われた結果と対比しながら、述べることにする。

3.1. 誘導期 誘導期 ($T_{\min} - T_0$) にホルムアルデヒドのアシロイン型縮合によってグリコールアルデヒドが生成することは古くから指摘されている^{10,11,14,37,38)}。御園生ら^{39,40)}はホルモース反応におけるグリコールアルデヒド形成の一つのモデルとして次の反応を行っている。すなわちメタノール中でナトリウム、カルシウム、鉛などの塩基性金属アセチルアセトナートを触媒とした場合、それらの金属の塩または酸化物を触媒とした場合に認められる縮合反応の誘導期はなくなり、反応温度 50°C では、グリコールアルデヒドが選択的に生成し、アルドール縮合によるペントース、ヘキソースなどの生成は抑制される。ホルモース反応の誘導期に影響を与える因子としてはこの反応が示すような触媒や溶媒以外にホルムアルデヒド濃度、助触媒、温度などがある。それらについて順次、解説し、最後にグリコールアルデヒドの生成機構について

Table 1 Catalysts for the Formose Reaction.

Temp. (°C)	Inorganic bases	Organic bases	The others
< 40	Ca(OH) ₂ ^{a)} , Mg ^{b)} , Zn ^{b)} , ZnO ^{b)} ZnCO ₃ ^{b)} , KHCO ₃ ^{b)} , NaHCO ₃ ^{b)} , FeCl ₃ ^{b)} Na ₂ CO ₃ ^{b)} , CaCO ₃ ^{b)} , NaOH ^{b)} , Mg(OH) ₂ ^{b)}		Zeolite ^{c)}
40 ~ 80	Pb(OH) ₂ ^{a)} , TiOH, Sr(OH) ₂ Ca(OH) ₂		Na(acac) Ca(acac) ₂ Pb(acac) ₂
80 ~ 100	Tm(OH) ₃ , Dy(OH) ₃ , Er(OH) ₃ Sm(OH) ₃ , Ce(OH) ₄ , Sc(OH) ₃ KOH, NaOH, Ba(OH) ₂ Zn, Pb(OH) ₂ CaCO ₃ , BaCO ₃ Carbonate apatite	Aniline, Morpholine, Acetamide Benzamide, Polyaminostyrene-BzCH ₂ Br Amberlite XE 64-p-H ₂ NBzCH ₂ OH Triethanolamine Pyridine Dimethylaminoethanol Collidine, α-Picoline	Galena, Alumina Calcite The pulp and the dry leaf of Tropaeolum
100 ~ 130	Ho(OH) ₃ , Th(OH) ₄ Hydroxides of La, Gd, Yt	N-methylpiperidine	Benzyl alcohol

a) Co-catalyst were added.

b) Under UV irradiation.

c) under gamma-ray irradiation.

ふれる。また、誘導期における重要な問題の一つとして CR がある。この段階でのホルムアルデヒドの消費は大部分 CR によるもので、反応系の pH は生成してくるギ酸の量に対応して徐々に低下する^{30), 36)}。

3.1.1. 誘導期における活性触媒種 数多くの触媒が検討されている。表 1 にホルモース反応の触媒として用いるものをあげた。有機、無機にかかわらずほとんどの塩基が触媒として有効であることがわかる。

誘導期が比較的短い触媒としてはカルシウム、鉛、タリウムの水酸化物、酸化物があげられる。この中でも酸化カルシウム、水酸化カルシウムがすぐれた触媒能を有するので最もよく用いられている。ところが、水酸化カルシウムが難溶性であるため反応系が不均一となり、反応自体が溶解したカルシウムだけが関与する均一系反応か固体の水酸化カルシウムも関与する不均一系反応かによって反応解析の取扱いを変える必要がある。そこで筆者ら⁴⁾は水溶性カルシウム塩と水酸化カリウムを用いてホルモース反応を均一系で行った。誘導期は $\text{CaCl}_2 < \text{CaBr}_2 < \text{Ca}(\text{HCOO})_2 < \text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 < \text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2$ の順に長くなるが、OPR 法を用いてこれらの反応を追跡すると水酸化カルシウムを用いた不均一系での反応と全く同じ様相を示し、生成物の GC も同じである。これらの結果水酸化カルシウムを触媒とするホルモース

反応は本質的に均一反応であり、不溶に残っている水酸化カルシウムは溶液にたえず Ca^{++} を供与する役割をしていると考えてよい。実際不均一系では触媒の粒径が増大する(つまり溶解速度が小さくなる)につれ誘導期は長くなった³⁰⁾。

触媒濃度と誘導期との関係を定量的に検討した報告は少ないが、触媒として、水酸化タリウム⁹⁾、ジメチルアミノエタノール²⁶⁾を使用した場合、誘導期は触媒濃度の増大とともに減少すると報告されている。筆者ら³⁶⁾が水酸化カルシウムを触媒とする不均一ホルモース反応系で触媒濃度と誘導期との関係を ORP 法を用いて検討した結果を図 4 に示す。ホルムアルデヒド濃度に関係なく、誘導期は触媒濃度の増大とともに短縮し、極小値を経た後、触媒濃度と無関係に一定となっている。また、触媒量が少なくなると ($[\text{Ca}(\text{OH})_2]/[\text{HCHO}] < 0.05$) ホルモース反応は起らない。これらの現象を支配する因子としては、反応系の pH および溶解カルシウム量があげられ、誘導期は pH が高いほどまた溶解カルシウム量が多いほど短縮される。このことは後述する均一系でのホルモース反応の研究から支持されるが、次の事実によっても推察される。すなわち、触媒量の少ないところでは溶解カルシウム量は変化しないが溶液の pH は触媒量の増大とともに高くなり、さらに触媒量が多くなると pH が高くなるにつれ溶解カルシウム量が減少する。触

Fig. 4 Effect of $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ on $T_{\min}$ and $T_{\max} - T_{\min}$.
 $[\text{HCHO}]$: $\square$, 0.1 M; $\bullet$, 0.5 M; $\triangle$, 1.0 M;
 $\circ$, 2.2 M; $\text{Ca}(\text{OH})_2$, 200 mesh.

媒量が一定以上 $[\text{Ca}(\text{OH})_2]/[\text{HCHO}] > 0.3 \sim 0.4$ になると触媒量によって pH, 溶解カルシウム量は左右されなくなる³⁶⁾。

触媒量と ORP 法で求めた誘導期の長さ($T_{\min} - T_0$)との関係をカルシウム塩-水酸化カリウムの均一系で求めると式 1 が得られる⁴¹⁾。ここで f_i は $\text{pH} = i$ のときの $T_{\min} - T_0 = af_i[\text{Ca}] + c$, $f_i[\text{Ca}] = [\text{CaOH}^+]$

$$(60^\circ\text{C}) \dots \dots \dots [1]$$

CaOH^+ の存在割合(これは $\text{Ca}(\text{OH})_2 \rightleftharpoons \text{CaOH}^+ + \text{OH}^-$, $\text{CaOH}^+ \rightleftharpoons \text{Ca}^{2+} + \text{OH}^-$ の平衡定数から計算でき, 実験から得られた値とはほぼ一致する), $[\text{Ca}]$ は溶解している種々のカルシウムイオンの全濃度を示す。a, c は定数であるが用いたカルシウム塩の対アニオンの種類によって異なる。従って誘導期の長さは CaOH^+ の濃度に負の関係があり, それは溶解カルシウム量と反応系の pH によって決まる。ただし, $[\text{Ca}]/[\text{HCHO}] < 0.05$ の領域では式 1 の直線性が成立しない。これらのことから, Weiss²⁸⁾ が指摘した CaOH^+ が触媒活性種であるという結論が実験的にも支持される。

3.1.2. $[\text{HCHO}]$ の誘導期間に対する影響 Pfeil ら⁹⁾ は水酸化タリウムを用いたホルモース反応でホルムアルデヒド濃度の減少と共に誘導期($T_{\min} - T_0$)は短くなり, また $[\text{TIOH}]/[\text{HCHO}]$ 比が一定の時はそれぞれの濃度が大きいほど誘導期が短いことから, 誘導期に及ぼす影響はホルムアルデヒド濃度より水酸化タリウム濃度の方が大きいと説明している。ジメチルアミノエタノールを触媒とした場合²⁶⁾, 水酸化タリウムを触媒としたときと

Fig. 5 Effect of $[\text{HCHO}]$ on $T_{\min}$ and $T_{\max} - T_{\min}$.
 $\text{Ca}(\text{OH})_2$: 200 mesh; $\square$, 0.05 mol/l; $\square$, 0.13 mol/l;
 $\circ$, 0.25 mol/l; $\triangle$, 0.33 mol/l.

は逆に触媒, 基質濃度が大きいほど誘導期は長くなる。

筆者ら³⁶⁾ は, 水酸化カルシウムを触媒とし不均一系で反応を行った場合, 図 5 のようにホルムアルデヒド濃度の増大とともに $T_{\min} - T_0$ は一旦短くなるが極小値を経て逆に長くなり $[\text{Ca}(\text{OH})_2]/[\text{HCHO}]$ 比が約 0.05 以下ではホルモース反応が起こらないことを見出した。なお, ホルムアルデヒド濃度が 0.01 M 以下では 90 分の反応時間においては ORP 曲線には極小値($T_{\min}$)が存在せず, ホルモース反応は起こらない。不均一ホルモース反応系でホルムアルデヒド濃度の増大により $T_{\min} - T_0$ が長くなる原因として, pH の低下^{28, 36)}, ホルムアルデヒド濃度の増大による溶解カルシウム量の減少⁴²⁾ などが考えられるが, 塩化カルシウム-水酸化カリウムの均一系で pH を一定に保持してホルモース反応を行った場合にも, ホルムアルデヒド濃度の増大により $T_{\min} - T_0$ が延長される⁴²⁾ ことから, ホルムアルデヒド自身には何らかの阻害効果があると推定される。

3.1.3. 助触媒の影響 Schmalfuss¹⁵⁾ がホルモース反応における誘導期が単糖類を添加することにより短縮されることを報告して以来助触媒に関して多くの研究^{13, 14)} がなされている。筆者ら⁴³⁾ が水酸化カルシウムを触媒とし, フルクトースの添加効果を検討したところ, 溶媒にメタノールを使用した場合はその効果は認められないが, 水溶液の場合は添加量の増大とともに誘導期は短くなる。また, ホルムアルデヒド溶液調製後, 長時間保存したものはただちに反応に用いた場合よりも誘導期が短縮されるという知見が得られている³⁶⁾。この原因として, ホル

Table 2 Formose reaction in various solvents^{a)}

Solvent	Dielectric constant (at 25°C)	Z value (kcal/mol) (at 25°C)	E _T value (kcal/mol) (at 25°C)	T _i (min)	HCHO consumption rate (mol/l • min) × 10 ²	Suger yield (%)
water	78.5	94.6	63.1	18	23.3	44
ethylene glycol	38.7	85.1	56.3	15.5	17.4	46
glycerol	42.5	82.6 ^{c)}	—	22.2	2.0	—
methanol	31.2	83.6	55.5	22	0.85	43
propylene glycol	32.0	82.2 ^{c)}	—	47	9.8	—
methyl cellosolve	16.0	78.5	52.3	100	0.19	13
1,3-butanediol	—	81.9 ^{c)}	—	120	0.12	—
ethylene chlorohydrin	25.8	79.2 ^{c)}	—	184	0.77	37
1,4-butanediol	32.9	81.0 ^{c)}	—	240	0.68	—
ethanol	25.7	79.6	51.9	b)	—	—
1-propanol	21.8	78.3	50.7	b)	—	—
benzyl alcohol	13.0	78.3 ^{c)}	50.8	b)	—	—
2-propanol	18.6	76.3	48.6	b)	—	—
1-butanol	17.1	77.7	50.2	b)	—	—
<i>t</i> -butylalcohol	11.4	71.3	43.9	b)	—	—
dimethylsulfoxide	48.9	71.1	45.0	b)	—	—
ethylenecarbonate	73.0	79.2 ^{d)}	—	b)	—	—
formamide	109.5	83.3	56.6	b)	—	—
<i>N</i> -methyl formamide	182	79.6 ^{c)}	54.1	b)	—	—
propylene chlorohydrin	—	80.5 ^{c)}	—	b)	—	—

a) [HCHO] = 1.0 M; [CaO] = 0.3 mol/l; Temp., 60°C; Total volume = 300 ml.

b) The formose reaction did not occur for 10 h.

c) The value for the transition energy required to excite 1-ethyl-4-carbomethoxypyridinium iodide⁵⁶⁾ in a solvent was determined at 13°C [d], at 50°C] using a Shimadzu MPS-50 L spectrometer.

ル化合物の錯体が活性触媒であって、これにホルムアルデヒドが付加して活性化されたのちもう 1 分子のホル

ムアルデヒドと縮合するという機構を提出した。また助触媒を加えない場合は、競争的に進行する CR を考慮して金属に配位したホルムアルデヒドがもう 1 分子のホルムアルデヒドと反応する際、式 8 のように縮合と錯体 (1) を経る CR が競争的に起こると考えている。さらにメタノール添加による CR の抑制は中心金属へ 2 分子のホルムアルデヒドが配位することをメタノールが妨げるためであると説明している。

(1)

.....[8]

藤野¹¹⁾も同様な錯体(1)を推定して、二つの錯体からCRとグリコールアルデヒドの生成がおけると考え、その生成の難易は金属イオンの酸性あるいは金属水酸化物の塩基性に関連し、 $\text{Ca} > \text{Sr} > \text{Ba}$ の順であると述べている。

Weiss²⁸⁾は水酸化カルシウムを用いたときの活性触媒種が CaOH^+ であると推測しているが、ホルモース反応とCRとの選択は使用した塩基のカチオン(B)の性質に依存するとし、式9のように水素アニオン移動で生じたイオン対が、式10、11のようにB性質によって異なる場合でCRと縮合を起こすという機構を与えている。

筆者らはすでに述べたように誘導期は CaOH^+ 濃度に逆比例して短縮され、ホルムアルデヒド濃度が高濃度(触媒量に対して)では、ホルムアルデヒド阻害があることを認めたが、これらとカルシウムイオンの配位数が6であること⁴⁶⁾を考え併せ、(2)のような活性カルシウム錯体を推測している。配位するホルムアルデヒドの数により、その数が1~2の錯体がグリコールアルデヒド生成のために有効であろう。このことはカルシウムイオンと安定な錯体を形成するエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ニ

トリトリ酢酸(NTA)を添加することにより誘導期間が延長されること⁴⁷⁾からも支持される。

3.2. 糖生成期 図3からも明らかのように、糖生成期において糖生成は急速なホルムアルデヒドの消費とともに極めて速やかに進行し、ORP曲線で $T_{\min}$ と $T_{\max}$ との間で起こることが容易に観測できる。この糖生成期間($T_{\max} - T_{\min}$)に影響を与える諸因子について概説し、糖生成の反応機構について考察を加える。

3.2.1. 糖生成期の活性触媒種 Weiss²⁷⁾は水酸化カルシウム触媒と助触媒を用いたCSTR実験で、ホルムアルデヒドの種々の反応率段階におけるホルモース反応速度 r_F に対し、式12を導き、 $k_F = 3.5 \text{ min}^{-1}$ なる価を与えている。

$$r_F (\text{ホルモース反応速度}) = k_F [(\text{Ca}(\text{OH})_2) \cdots [12]$$

さらに、低反応率の段階では r_F は中間体の濃度(使用した助触媒も含む)にも依存し、これがホルモース生成反応の自触媒的な挙動を意味していると説明している。Kri-lob⁴⁸⁾もホルモース反応の自触媒的挙動から同様な式13(K , b , b' は定数)を提案している。すなわち、ホルムアルデヒド濃度と助触媒濃度が高いときは式14で表わされ、式12と一致する。また、藤野¹¹⁾は糖生成

$$-d[\text{CH}_2\text{O}]/dt = K[\text{Ca}(\text{OH})_2] \frac{b[\text{CH}_2\text{O}]}{1+b[\text{CH}_2\text{O}]} \cdot \frac{b'[\text{生成糖}]}{1+b'[\text{生成糖}]} \cdots [13]$$

$$-d[\text{CH}_2\text{O}]/dt = K[\text{Ca}(\text{OH})_2], \quad K = 7.2 \text{ min}^{-1} \cdots [14]$$

期における速度式が式15で表わされることを示した。ここで、 $[\text{Ca}]_f$ はホルモース生成反応に有効な錯体濃度であり、 k_f^i は糖の種類によって異なる定数である。

$$-d[\text{CH}_2\text{O}]/dt = k_f^i [\text{Ca}]_f \cdots [15]$$

筆者らは不均一系ホルモース反応においては図4のように、 $T_{\max} - T_{\min}$ はホルムアルデヒド濃度にかかわらず、触媒量の増大とともに短くなり、平衡値に到達することを認めた³⁶⁾。なお、触媒の粒径も $T_{\max} - T_{\min}$ に影響を与え、粒子の小さいほどつまり溶液に溶け込みやすいほど $T_{\max} - T_{\min}$ は短くなる。不均一系および均一系いずれのホルモース反応の場合にも、誘導期における活性種は CaOH^+ であることを明らかにしたが、糖生成期に対しても式1と同じような取扱いをして式16の関係を導いた⁴¹⁾。ここで $[\text{Ca}]$ は溶解しているカルシウムイオン種の全濃度、 $f_1^{\text{CaOH}^+}$, $f_1^{\text{Ca}(\text{OH})_2}$ は $\text{pH} = i$ のときの CaOH^+ および $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の各存在割合を示し、 a , b ,

$$T_{\max} - T_{\min} = af_1^{\text{CaOH}^+}[\text{Ca}] + bf_1^{\text{Ca}(\text{OH})_2}[\text{Ca}] + c \cdots [16]$$

$f_1^{\text{CaOH}^+}[\text{Ca}] = [\text{CaOH}^+]$, $f_1^{\text{Ca(OH)}_2}[\text{Ca}] = [\text{Ca(OH)}_2]$
 c は定数である。式 16 から明らかなように、糖生成期における活性種は CaOH^+ だけでなく Ca(OH)_2 も有効である。さらに、溶解しているカルシウムイオンは pH を上げると一部 Ca(OH)_2 として析出して行くことが知られるが、誘導期の終り ($T_{\min}$) で反応系の pH を上げると糖生成期間は長くなりむしろ短縮される⁴¹⁾。このことは、不均一系反応における糖生成期には不溶で残っている固体の Ca(OH)_2 も触媒作用を有していることを示唆するものである。

3.2.2. ホルムアルデヒド濃度の影響 Pfeil⁹⁾ はホルムアルデヒド濃度の減少とともに、ホルムアルデヒド消費速度が大きくなり、かつ CR によるホルムアルデヒドの消費割合が小さくなると報告している。一方、Weiss²⁷⁾ はホルムアルデヒド濃度の増大とともにその消費速度は減少するが、CR によって失活する触媒量を補正すると、ホルモース生成速度はホルムアルデヒド濃度については 0 次になり、反応終点付近すなわち反応率の高い時点においては、ホルムアルデヒド濃度に依存すると述べている。また藤野¹¹⁾ も急激なホルモース生成速度はホルムアルデヒド濃度について 0 次であると報告している。

筆者³⁶⁾ が検討したところでは、図 5 のように不均一系ホルモース反応でホルムアルデヒド濃度が減少するとともに $T_{\max} - T_{\min}$ は $[\text{Ca(OH)}_2]/[\text{HCHO}]$ 比が低いときは短く、その比が高いところでは長くなっている。ところが均一系においては図 7 に示すように誘導期とホルムアルデヒド濃度との関係は図 5 の不均一系と同様の挙動

Fig. 7 Effect of $[\text{HCHO}]$ on $T_{\min}$ and $T_{\max} - T_{\min}$.
 $[\text{Ca(HCOO)}_2] = 0.15 \text{ M}$; pH = 11.0 (adjusted by KOH); Temp., 60°C .

を示すが、 $T_{\max} - T_{\min}$ はホルムアルデヒドによる影響をほとんど受けていない。一方、メタノールを溶媒とした場合のホルモース反応においては、ホルムアルデヒド消費速度はホルムアルデヒド濃度が高いほど大となり、上述の均一系における水溶液でのホルモース反応と同様な傾向を示している。メタノール溶媒においてはホルムアルデヒドが高濃度であっても CR が抑制されるため、反応系の pH の低下が少ない。そのため均一系で pH を一定に保持する場合と同様の結果を与えると推測される。

3.2.3. 溶媒効果 筆者⁴⁹⁾ は酸化カルシウムを触媒として、メタノール添加効果を検討したところ図 8 の結

Fig. 8 Effect of methanol concentration on the formose reaction.

$[\text{HCHO}] = 1.0 \text{ M}$; $[\text{CaO}] = 0.05 \text{ mol/l}$; Temp., 60°C . /

Total HCHO consumption, $[\text{MeOH}]$ (vol %):

○, 0; □, 25; △, 50; ▤, 75; ○, 100;

HCHO consumption for the Cannizzaro reaction,

$[\text{MeOH}]$ (vol %): ○, 0; ◆, 25; △, 50; □, 75; ●, 100;

果を得た。すなわち、メタノールの添加によって CR が抑制されると同時に、ホルムアルデヒド消費速度に著しい影響を与える。CR で生成したギ酸により反応系の pH が低下するためにホルモース反応が起こらないような条件でも、メタノールを添加することにより CR が抑制されホルモース反応が起こる。しかしながらホルムアルデヒド消費速度はメタノール添加量の増大とともに小さくなる。

種々のアルコールを添加した場合には、アルコールの種類とは無関係にその添加量が増大するにつれて、消費速度は直線的に減少する。また、種々の溶媒中でのホルモース反応におけるホルムアルデヒド消費速度は、水 >

エチレングリコール>プロピレングリコール>グリセロール>メタノール, エチレンクロヒドリン, 1,4-ブタンジオール>メチルセロソルブ, 1,3-ブタンジオールの順であった。この順序は溶媒のZ値と良い一致を示す。また, Z値はイオン錯体(1-ethyl-4-carbomethoxy p-yrindinium iodide)の溶媒和による安定化の尺度であり, 溶媒のイオン化能力を表わすY値(基質RXのS_N1加溶媒分解の速度定数から求める)と平行または直線関係にあることから, イオン錯体の安定化と反応中間体の溶媒和による安定化は類似の現象であると考えられている⁵⁰⁾。したがってホルモース反応は反応中間体の溶媒和による安定化が必要な反応機構が進むであろうと推測される。

3.3. 生成物の収率

3.3.1. 触媒の影響 一般に触媒反応で生成物の収率とその分布(選択性)に最も大きな影響を与えるものは触媒であろう。ホルモース反応においても, 表1のように触媒について多くの検索がなされている。

筆者らが不均一反応系で触媒濃度と糖収率との関係³⁶⁾を調べたところ, 水酸化カルシウム量を増してゆくと糖収率はホルムアルデヒド濃度とは無関係に一旦増大するが, 極大値を経て徐々に減少した。触媒量, 誘導期間(T_{min}-T₀), 糖生成期間(T_{max}-T_{min})との関係を考慮した場合, 糖収率を左右する最も重要な因子はCRであって, この反応で消費されるホルムアルデヒド量の少ないほど糖収率が高くなる。さらに, 生成した糖の分解による糖収率低下も考慮されねばならない⁴¹⁾。メタノール溶媒中では酸化カルシウム量は最高糖収率にほとんど影響を与えない。これはメタノール中ではCRが抑えられるためである。以上糖収率を高めるためには副反応として起こるCRと生成糖の分解を抑制することが重要なポイントになる。

3.3.2. ホルムアルデヒド濃度の影響 不均一系ホルモース反応では触媒濃度にかかわらず, ホルムアルデヒド濃度が低いほど糖収率が高く, [Ca(OH)₂]/[HCHO]比が一定の場合, ホルムアルデヒド濃度が低いほど糖収率は高い³⁶⁾。また, 均一系で反応を行った場合, T_{min}におけるホルムアルデヒドの消費と糖収率との関係を見ると, ホルムアルデヒド濃度の増大とともにホルムアルデヒドの消費率(この消費は主としてCRによる)は増大し, 逆に糖収率は低下している。これらのことから, CRが糖収率に影響を与える重要な因子であることがわかる。

一方, メタノール溶媒中ではホルムアルデヒド濃度の増大とともに糖収率は増加し, 水溶液の場合とはまったく逆の傾向を示す。これは次のように解釈できる。CR

Fig. 9 Effect of the aqueous ratio in the H₂O-methanol solvent on the sugar yield.

Δ, [HCHO]=5.0 M and [CaO]=0.5 mol/l;

○, [HCHO]=1.0 M and [CaO]=0.15 mol/l;

□, [HCHO]=0.5 M and [CaO]=0.15 mol/l.

が余り起こらないメタノール溶媒中では生成物の生成速度と分解速度の釣合いが問題となり, ホルムアルデヒド濃度の低いところではホルモース生成反応の速度がおそいため, 反応に長時間を要し生成物の分解が糖収率の低下をもたらしていると考えられる。上記のことは図9の結果からも支持される。すなわち, 糖収率はメタノール添加量とともに増大して極大値を経て減少するが, この糖収率が最高になる点ではホルムアルデヒド濃度が高いときにはそれに応じた多量のメタノールを添加する必要がある。

この節においては, 水酸化カルシウムを触媒としたホルモース反応における糖収率に及ぼす諸因子について概説したわけであるが, 糖収率の向上をどのようにしてはかれはよいかまとめてみよう。まず, 水溶媒では, (1) 副反応として起こるCRによるホルムアルデヒドの消費をできるだけ少なくすること。そのためには誘導期間を短縮することが必要で, 不均一系においては[Ca(OH)₂]/[HCHO]比を0.1, 均一系においては溶解カルシウム量をできるだけ多くすればよい。(2) 不均一系, 均一系いずれの場合もホルムアルデヒド濃度をできるだけ低くする。しかしながら, 実用上の糖合成という点からは余り低い濃度では効果上好ましくないであろう。(3) 最高糖収率にはpHの影響は余りないが, 最高糖収率を示す時点(T_{max})で正確に反応を停止する必要がある。特に高いpHの場合T_{max}以後の生成糖の分解が早い。メタノール溶媒では(1)ホルムアルデヒド濃度をできる

だけ高くする。(2) 反応系の pH はできるだけ低くする。しかしながらメタノール溶媒では反応が遅く、時間がかかるため、ホルモース合成を経済的な面から検討する場合には、溶媒として水-メタノールの混合系を選ぶことが必要であろう。

3.4. 糖生成段階における反応機構 ホルモース反応における非選択的な糖生成は図1に示した過程を経て起こると考えられているが、多数の中間体がそれぞれアルドール縮合、L-A 転位、クロス CR などを起こし、しかも中間体が助触媒として働くという極めて複雑な様相を示している。従って従来提出された機構も、カルシウム触媒上での一般的なアルドール縮合に限られている。

藤野ら¹¹⁾ はエンジオール錯体の触媒作用を強調している。すなわち、(3)~(5)の3種の錯体を考え、その生じやすさは(3)>(4)であり、ホルモースの生成にともない(4)は(3)に変わり、(5)が生じてくる。グルコ

ースやキシロースを添加した場合に、誘導期がなく、CR が非常に抑制されているのもカルシウム錯体が初期から(5)の構造をとっているため、ただちに式17, 18の反応が優先するからに他ならないと説明している。Weiss ら²⁸⁾ は式19のようなスキームを提案している。すなわち活性化されたアルドースのα位の水素が水素アニオンとしてホルムアルデヒドに移動して、生じたイオンが縮合するというものである。

.....[19]

4. 選択的なホルモース合成

以上述べてきた諸例にみられるように ORP 法はホルモース反応の各段階を容易にかつ的確にとらえて解析できる点に特徴がある。筆者らはこの ORP 法の特徴を生かしてさらに研究を続けていたが、ホルモース反応としては今までほとんど類例のない選択的なホルモース合成に成功した。本章ではそれについて概説する。

前述のように筆者らは糖生成期における触媒種として、誘導期における触媒種である CaOH^+ に加えて、 $\text{Ca}(\text{O}-\text{H})_2$ も有効であることを見出した⁴¹⁾。そこで、糖生成期のはじめ($T_{\min}$)でカルシウムを除去することを試みた。すなわち、 $T_{\min}$ でカルシウムと難溶性の塩をつくるシュウ酸、リン酸あるいはカルシウムと安定なキレート錯体を形成する EDTA, NTA を添加することにより、水酸化カルシウムの触媒活性を去除した後、種々の金属の酸化物、水酸化物をあらたに触媒として加え、pH を12前後に調節してホルモース反応を行った。(本稿では上記の作用をなすシュウ酸, EDTA などをもとめて失活剤と称することにする。)その結果、水酸化マグネシウム、酸化鉄、水酸化カリウムなどを用いたときの生成物は TMS 誘導体のガスクロマトグラム(図10)にみられるように、従来の水酸化カルシウム触媒で得た複雑な生成物(図11)と比較して非常に簡単になることを見出した^{17, 18)}。

これらの主生成物はイオン交換樹脂を用いて分離し、既知物質との同定やスペクトルなどから、それぞれグリセリン(ピーク1)、2-hydroxymethylglycerin (6)(ピーク2)、3-hydroxymethyl pentanepentol (7)の3種のジエステレオマーの混合物(ピーク19)および 2,4-bishydroxymethyl pentanepentol (8)(ピーク26)であることがわかった。(6), (7), (8)は天然系の直鎖の糖に由来する生成物ではないが、このような高度の選択性はホルモース反応の研究上、極めて興味あると考え、

Fig. 10 Gas chromatogram of TMS derivatives. The selective formose reaction starting from $[\text{HCHO}] = 1.0 \text{ M}$ and $[\text{Ca}(\text{OH})_2] = 0.1 \text{ mol/l}$ at 60°C followed by precipitating the dissolved calcium ions by the addition of oxalic acid at the end the induction period.

生成物に影響を与える諸条件¹⁷⁾を詳しく検討した。

4.1. 失活剤の種類とその有効性 失活剤として種々の酸あるいはキレート剤を使用し、生成物との関連を求めたのが表3である。生成物に選択性を与える失活剤はシュウ酸、リン酸二水素カリウム、EDTA、NTAであり、中でもNTAでは糖収率も高い。生成物に選択性

Fig. 11 Gas chromatogram of TMS derivatives. The usual calcium hydroxide-catalyzed formose reaction starting from $[\text{HCHO}] = 1.0 \text{ M}$ and $[\text{Ca}(\text{OH})_2] = 0.1 \text{ mol/l}$ at 60°C

を与える失活剤の条件としては、それが難溶性のカルシウム塩あるいは安定なカルシウムキレート錯体を与えるもので、かつ溶解しているカルシウム塩あるいはキレートしていないカルシウムイオンの有効濃度が 10^{-3} M 以下であることが必要であるといえる。また、沈殿させたカルシウム塩の溶解性が低いと $T_{\max} - T_{\min}$ は長くなっているが、EDTA、NTAの場合はカルシウムキレート

Table 3 Effect of acids added at $\text{ORP}_{\min}^{\text{a)}$.

Acid ^{b)} added	$T_{\max} - T_{\min}$ (min)	Sugar yield	$[\text{Ca}]^{\text{c)}$ (M)	Products ^{d)} (glc %)				
		at $T_{\max}$ (%)		2	18	19	25	26
	1.5	49.0	4.7×10^{-2}	3.8	15.2	6.8	13.0	1.0
$(\text{COOH})_2\text{H}_2\text{O}$	49	29.8	5.2×10^{-4}	24.5	<1.0	22.6	3.0	12.1
KH_2PO_4	61	18.2	1.0×10^{-4}	20.3	<1.0	12.2	<1.0	18.0
EDTA	10	30.0	$1.2 \times 10^{-6\text{e)}$	18.1	<1.0	20.8	<1.0	38.1
NTA	7.0	43.0	$1.6 \times 10^{-4\text{e)}$	15.7	<1.0	19.3	<1.0	25.9
H_2SO_4	2.0	46.2	3.4×10^{-2}	2.5	14.1	9.9	13.3	1.0
HCOOH	1.5	47.3	5.2×10^{-2}	1.5	22.1	7.0	12.3	1.0
HCl	1.5	45.2	$4.7 \times 10^{-2\text{f)}$					
CH_3COOH	1.5	48.8	$4.3 \times 10^{-2\text{f)}$					

a) The starting conditions were the same as Fig. 10.

b) An equivalent to the added $\text{Ca}(\text{OH})_2$ were added at $\text{ORP}_{\min}$. then the pH was immediately adjusted to 12.0 by KOH.

c) $[\text{Ca}]$ is the concentration of the dissolved calcium ion species after the addition of an acid.

d) See Figs. 10 and 11.

e) The reaction solution is homogeneous. The data show the calculated concentration of the free (not chelated) calcium ion species in the absence of formaldehyde⁵⁷⁾.

f) Qualitatively the same distribution as with HCOOH was obtained.

Table 4 Effect of the time adding oxalic acid on the formose reaction^{a)}

T _{add} ^{b)} (min)	HCHO consumption	Sugar yield		T _{max} - T _{min} (min)	Products ^{c)} (glc %)					
	at T _{add} (%)	at T _{add} (%)	at T _{max} (%)		2	18	19	24	25	26
T _{min} - 4	21.6	0.8	10.3	118	—	—	—	—	—	—
T _{min} - 2	29.0	2.3	23.7	58	25.0	1.0	16.8	1.0	1.0	34.6
T _{min}	33.0	5.1	29.8	49	24.5	1.0	22.6	7.7	3.0	12.1
T _{min} + 1	44.5	11.5	40.3	9	26.4	3.4	17.5	1.0	1.0	19.2
T _{min} + 2	59.2	21.4	39.1	4	14.4	4.6	21.5	11.0	6.2	21.0
T _{min} + 4	65.4	23.3	39.3	3.5	16.4	3.9	19.2	13.1	5.3	16.2
T _{min} + 6	90.7	35.3	41.2	1	6.8	8.8	13.3	8.4	11.3	2.1

a) The starting conditions were same as Fig. 10.

b) T_{add} is the time adding oxalic acid (0.1M) followed by adjusting the pH to 12.0 with KOH.

c) See Figs. 10 and 11.

剤としてすぐれた安定性を有することから推測されるよりも、T_{max} - T_{min} ははるかに短い。この原因としてホルムアルデヒドなどの共存物により有効カルシウムイオン濃度が増大することも考えられるが、生成物に選択性を与えることから、これらキレート剤とのカルシウム錯体自身が触媒能を有していることもありうる。

失活剤を添加する時期が遅いほどまた添加時にすでに生成している糖の量が多いほど、T_{max} - T_{min} は短くなる(表4)。しかしながら、生成物の選択性は添加時期が遅いほど悪くなることから、反応性および生成物の分布を併せて考慮すると、失活剤を加えて触媒系を変える時期は T_{min} が最も適当であると結論できる。

4.2. 金属水酸化物および金属酸化物の影響 水酸化マグネシウムは(6)、(7)、(8)の3成分で全体の約70%、水酸化第2鉄は(8)だけで全体の約50%、(6)、(7)、(8)では約90%にも達する。また、アルミナはこれら3成分とピーク25を合せて55%になる。水酸化マグネシウムと同様な生成物分布を与える触媒群としては、KOH、LiOH、Ce(OH)₄ があげられ、水酸化第2鉄と類似の選択性を示すものとしてFeO、Zn(OH)₂、HgCl₂ - KOH、さらにAl₂O₃ 類似の群にはSr(OH)₂、Cd(OH)₂、Mn(OH)₂ がある。水酸化カルシウムと同じく水酸化バリウムは選択性を示さない。

興味あることには、水酸化酸化鉛(Pb₂O(OH)₂)はピーク18を主成分(30%)として与え他の触媒と全く異なる選択性を示す。この生成物の構造は未知であるがホルモース反応に種々の選択性が可能であることを示唆するもので、今後新しい選択性を見出す上で貴重な成果であると考えている。以上のようにホルモース反応に選択性を得るためには、触媒の金属の種類、塩基度およびその

形態を生成物に影響を与える因子として考慮する必要があると思われる。

さらに、筆者らは上記の選択性ホルモース反応においては、溶解カルシウムイオン濃度の少ないことと、T_{min} において生成したホルムアルデヒド縮合物が重要な役割を果たしていることに着目し、微量のカルシウムイオン存在下、種々の有機化合物(単糖類)を加えた場合に生成物分布にどのような効果がみられるかを検討した⁵⁰⁾ のでそれらについて紹介する。水酸化カルシウムが存在するときは生成物の選択性は悪くなるが、(7)に関しては水酸化カルシウムが存在する方がその生成割合は増加する傾向がみられる。しかし、フルクトース、グルコース、キシロース、トリオースレダクトンなどを助触媒として加えた場合には生成物分布の差は極めて少ない。反応系のpH とは無関係に溶解カルシウムが増大すると(6)と(8)の生成割合は減少し、選択性が失われてくる。

以上のように溶解カルシウムの量によって生成物の選択性に大きな影響があることが明らかになったが、T_{min} で生成しているホルムアルデヒド縮合物と生成物との関係については今後の研究に待たねばならない。同時に従来水酸化カルシウム以外の触媒により合成されたホルモースはPPCによる検索の結果、水酸化カルシウムを触媒とした場合と同様の生成物を与えると報告されているが^{9, 25, 26)}、これらの触媒と生成物とについてさらに詳細に検討する余地があると思われる。

4.3. その他の影響因子 普通の不均一系ホルモース反応で糖生成期の初め(T_{min})にカルシウム失活剤を加えてpHを再調整する際、pHをいろいろと変えてみると⁴¹⁾、その生成物の分布はpHが低いほど簡単になってくる。一方、助触媒としてフルクトースを加えた場合に

溶解カルシウム濃度の低い($[Ca] = 5.0 \times 10^{-3} M$)のときには、ホルモース反応が起こる限り、糖収率や生成物の分布は pH が違っていても一定であって選択的な反応が起こる⁵²⁾。一方、メタノールの添加による生成物への影響は添加量が 70 ~ 80 vol-% まではほとんど認められず、それ以上になると添加効果があらわれ非選択的ではあるが $C_5 \sim C_7$ 成分の割合が多くなる。

図 12 に (6), (7), (8) の生成に対して可能ないくつかの経路を示した。これら以外の経路も考えるが、図 1 に示したホルムアルデヒドのアシロイン型縮合に続く

Fig. 12 Possible pathways for the selective formose reaction.

アルドール縮合, L-A 転位, クロス CR を含む機構と矛盾するところはない。さらに他の生成物を選択的に合成する条件の開発と平行してこれらの生成機構を明らかにすることにより、ホルモース反応の制御が可能となることを期待している。

5. 光エネルギーを利用したホルモース合成

Moore ら⁵³⁾は鉄塩またはウラン化合物の存在下、太陽光または水銀灯の光によりホルムアルデヒドから糖類が生成することを見い出した。続いて Baly ら^{54, 55)}はホルムアルデヒド水溶液が紫外線 ($> 290 \text{ nm}$) によって重合し糖を与える、すなわち、40 %ホルマリンからグルコースに換算して 8 %の糖が 14 日間の光照射で得られることを報告した。筆者ら²²⁾はホルマリンを紫外光照射すると

きに無機塩基、特に炭酸ナトリウム、の存在が反応を加速し、かなり選択的な生成物が得られることを見い出した。主生成物はペンタエリスリトール (10) (収率 38 %) と 2-ヒドロキシメチルグリセロール (9) (12 %) である。(10) はアセトアルデヒドとホルムアルデヒドとをアルカリ存在下に反応させて合成されている。しかし、本条件下ではアセトアルデヒドの生成は認められず、ホルムアルデヒドのみから (10) が生成している。さらに、光エネルギーを利用した場合、かなり高濃度のホルムアルデヒドを必要としているし、3 M 以下では反応が進行しない。また、メタノールの添加は反応を抑制する効果をもち、生成物の分布はメタノールの添加により複雑となる。同じ条件下紫外線を照射しない場合、ホルムアルデヒドの消費はほとんどないので、まず紫外線によるグリコールアルデヒドの生成が第 1 段階であると推測される。次にホルムアルデヒドとグリコールアルデヒドを Na_2CO_3 の共存下暗所で反応させるとその主生成物は (9) だけであり、ペンタエリスリトール (10) の生成は認められなかった。さらに (9) とホルムアルデヒドの水溶液に紫外線を照射すると (9) の減少と共に (10) が生成してくる。以上の結果より光ホルモース反応に対して、式 20 ~ 式 30 のスキームを提案した。

第 1 段階

第 2 段階

第3段階

6. おわりに

以上紹介したように、ホルモース反応の歴史はかなり古いにもかかわらず、その実用化までには多くの課題が残されている。その利用にあたっては高等動物、昆虫、微生物などにより複雑な混合物のまま利用、資化することも検討されている^{20, 58, 59)}。ホルモース反応の重要性は筆者らが試みてきたように、この反応により選択的かつ収率の良い反応にすることによって増大していくと考えられる。ホルモース反応における各種の糖や糖アルコールの選択的合成、不斉合成のための触媒の開発、反応条件の探求は有機合成化学的な面からも興味をもたれる。この反応が合成化学、生物化学さらにはPrebioticな研究等学際的な領域の中で発展して行くことにより将来の食料問題解決のための一分野となることを願って筆をおく。最後に、ホルモース反応の研究を通じて多大な協力とご助言をいただき、また、本総説をまとめるに当たり丁寧なご指導をいただいた京都大学松浦輝男教授ならびに鳥取大学の酒沢千嘉弘、中島路可両教授に感謝の意を表わします。

(昭和53年1月23日受理)

文 献

- 1) A. Butlerow, *Ann.*, **120**, 295 (1861)
- 2) O. Loew, *J. Prakt. Chem.*, **33**, 321 (1886)
- 3) N.W. Gabel, C. Ponnampertuma, *Nature*, **216**, 453 (1967)
- 4) C. Leid, L.E. Orgel, *Nature*, **216**, 455 (1967)
- 5) A.G. Cairns-Smith, P. Ingram, G.L. Walker,

- J. Theor. Biol.*, **35**, 601 (1967)
- 6) A.H. Weiss, J. Shapira, *Hydrocarbon Processing*, **49**, 119 (1972)
- 7) A.H. Weiss, *NASA Contract Rep.*, **NASA-CR-146639**, 23 (1975)
- 8) W. Langenbeck, *Angew. Chem.*, **61**, 186 (1949)
- 9) E. Pfeil, G. Schroth, *Chem. Ber.*, **85**, 293 (1952)
- 10) E. Pfeil, H. Rückert, *Ann.*, **641**, 121 (1961)
- 11) 藤野清治, 小林純一, 樋口泉, 日化, **1972**, 2292
- 12) H. Tambawala, A.H. Weiss, *J. Catal.*, **26**, 388 (1972)
- 13) A. Kusin, *Ber.*, **68**, 619, 1494, 2165 (1935)
- 14) W. Langenbeck, *Die Naturwissenschaften*, **30**, 30 (1942)
- 15) H. Schmalfuss, *Biochem. Z.*, **185**, 70 (1927)
- 16) T.I. Khomenko, O.A. Golovena, M.M. Sakharov, O.V. Krylov, R.D. Partridge, A.H. Weiss, *J. Catal.* **45**, 356 (1976)
- 17) Y. Shigemasa, O. Nagae, R. Nakashima, C. Sakazawa, T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- 18) Y. Shigemasa, R. Nakashima, C. Sakazawa, T. Matsuura, The second ISSOL meeting and the fifth international conference on the origin of life, proceeding, in press.
- 19) 水野卓, 森貴好, 汐見直行, 中辻博尊, 農化, **44**, 324 (1970)
- 20) 中井正, 辻ヶ堂紀子, 佐藤志信, 農化, **43**, 300 (1969)
- 21) 水野卓, 浅井正勝, 三崎旭, 藤原喜延, 農化, **45**, 344 (1971)
- 22) Y. Shigemasa, Y. Matsuda, C. Sakazawa, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 222

- (1977)
- 23) 水野卓, 化学の領域, **26**, 58 (1972)
- 24) T. Mizuno, A.H. Weiss, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **29**, 137 (1974)
- 25) R. Mayer, L. Jäschke, *Ann.*, **635**, 145 (1960)
- 26) K. Runge, R. Mayer, *Ann.*, **707**, 161 (1967)
- 27) A. H. Weiss, R. Lapierre, J. Shapira, *J. Catal.*, **16**, 332 (1970)
- 28) A.H. Weiss, T. John, *J. Catal.*, **32**, 216 (1974)
- 29) T. Matsuura, Y. Shigemasa, C. Sakazawa, *Chem. Lett.*, **1974**, 713
- 30) Y. Shigemasa, M. Shimao, C. Sakazawa, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 2099 (1975)
- 31) 伊藤達郎, 農化, **39**, 243 (1965)
- 32) C.C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, W.W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2497 (1963)
- 33) R.D. Partridge, A.H. Weiss, D. Todd, *Carbohydr. Res.*, **24**, 29 (1972)
- 34) 水野卓, 静岡大学農学部研究報告, **24**, 49 (1974)
- 35) H. Rückert, E. Pfeil, G. Scharf, *Ber.*, **98**, 2558 (1965)
- 36) Y. Shigemasa, T. Fujitani, C. Sakazawa, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1527 (1977)
- 37) C. Neuberg, *Ber.*, **35**, 2626 (1902)
- 38) W. Franzen, L. Hauk, *J. Prakt. Chem.*, **91**, 261 (1915)
- 39) 御園生晃, 内田安三, 伊吹興一郎, 金井日出夫, 日本化学会第19年会, 講演要旨集Ⅲ, 30121 (1966)
- 40) 内田安三, 化学と工業, **28**, 77 (1975)
- 41) Y. Shigemasa, M. Shimao, C. Sakazawa, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2138 (1977)
- 42) 重政, 足立; 未発表
- 43) 重政, 酒井; 未発表
- 44) 重政, 柴田; 未発表
- 45) Y. Shigemasa, T. Taji, R. Nakashima, C. Sakazawa, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 46) G. Schwarzenbach, H. Ackermann, *Helv. Chem. Acta*, **31**, 1029 (1948)
- 47) 重政, 村瀬; 未発表
- 48) O.V. Krilov, U.E. Sinyak, A. Berlin, I.L. Schuligine, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, **199**, 643 (1971)
- 49) Y. Shigemasa, Y. Matsuda, C. Sakazawa, R. Nakashima, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 50) E.M. Kosower, *J. Org. Chem.*, **29**, 956 (1964)
- 51) 重政, 田路; 未発表
- 52) 重政好弘, 田路剛, 脇栄一, 中島路可, 日本化学会中四国支部合同松江大会講演予稿集, 53 (1977)
- 53) B. Moore, T.A. Webster, *Chem. Zentrall. Blatt.*, **1919 I**, 278
- 54) E.C.C. Baly, I.M. Heilbron, W.F. Barker, *J. Chem. Soc.*, **119**, 1025 (1921)
- 55) E.C.C. Baly, *Ind. Eng. Chem.*, **16**, 1016 (1924)
- 56) E.M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3253 (1958)
- 57) G. Schwarzenbach, H. Senn, G. Anderegg, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 1886 (1957) (for EDTA); T. Moeller, R. Ferrus, *Inorg. Chem.*, **1**, 55 (1962) (for NTA)
- 58) 水野卓, 川井功一, 村松敬一郎, 番場公雄, 農化, **46**, 73 (1972)
- 59) S.H. Box, A.L. Demain, *Biotechnology and Bioengineering*, **16**, 209 (1974)