

問題 18. ホルモース反応

アルデヒドは反応性が高く、さまざまな反応を起こすので有機合成化学には欠かせない化合物である。カルボニル基の炭素原子は親電子反応を起こす。アルドール縮合では、求核的なエノール（またはエノラート）が親電子的なアルデヒド（またはケトン）のカルボニル基を攻撃する。

1. 代表的なアルドール縮合の例である下式の空欄を埋めよ。また、親電子的な反応を受ける原子に **E**、求核的な反応をする原子に **N** をそれぞれ記せ。



カルボニル基 α 位（隣の原子）に水素原子をもたないアルデヒドは一般的にはアルドール反応の求核剤としての役割をすることが出来ないと考えられている。したがって、このようなアルデヒドは、この分子どうしでの自己縮合を起こすことは明らかに不可能である。

2 そのようなアルデヒドはエノール化することができない。その理由は何故か？また、そのようなアルデヒドの例を三つ挙げよ。

ホルムアルデヒドは、そのような（ α 水素を持たない）アルデヒドとして最も代表的なものである。ホルムアルデヒドは著名な有機化学者の一人である、アレキサンダー ブトレロフによって 1859 年に発見された。ホルムアルデヒドの研究をする過程においてブトレロフはホルムアルデヒド水溶液が石灰を混在させておくと糖蜜へと変化していくという非常に興味深い反応を見つけた。

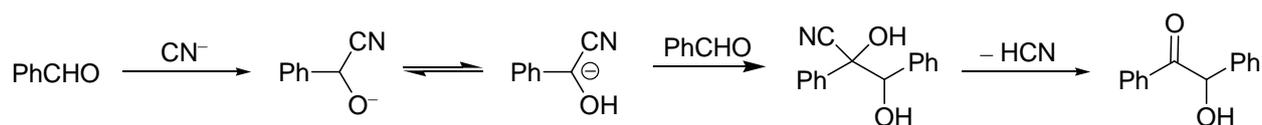


半世紀の後、同じく非常に著名な化学者である エミール フィッシャーが、この反応をさらに詳しく研究し、(ホルムアルデヒドの水溶液から)糖質が(天然の光学活性体と異なり、ラセミ体である多数の混合物ではあるが)実際に合成されることを発見した。この得られた混合物のことをホルモース(ホルムアルデヒドから人工的に作られる糖類という意味)と名付け、このような変換反応のことを「ホルモース反応」と呼ぶようになった。

また、この反応は地球上の生命起源の黎明期に糖類が合成される過程としての可能性からも非常に興味深いものであるとともに、バイオテクノロジーとしても非常に安価な糖類合成のための原料ということから実用的に興味を持たれている。というのは、ホルムアルデヒドが炭素と水から大量かつ容易に供給可能な原材料だからである。

3. 石炭と水から3ステップ以内でホルムアルデヒドを工業的に合成するような方法を考えてみよう。

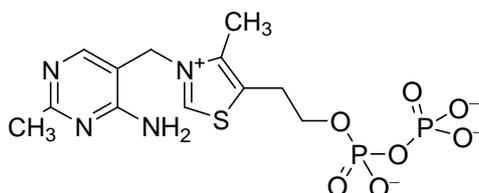
フィッシャーの研究以降、ホルムアルデヒドの縮合反応は長い間、詳細はよくわからない謎とされてきた。この問題を解く可能性のある一つのカギは、**Umpolung** (ドイツ語: ウムポールング%日本語の用語では「極性転換」%)という用語である。この合成化学的に重要な用語の本質は、下式の示すようなベンゾイン縮合という反応により理解することができる。



4. 生成物ベンゾインの構造式中にベンズアルデヒド由来の部分構造を示せ。(ベンズアルデヒドからできている部分をマルで囲んで示せ) また、親電子反応を受けた原子にE, 求核的な反応をした原子をNと記せ。

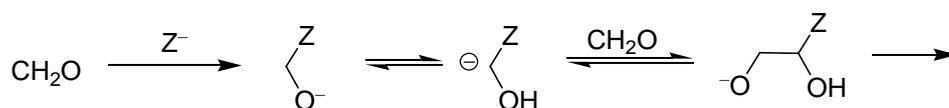
ふつうは親電子剤として作用する化合物から求核剤を発生するようなことを、現代の有機化学では「ウムポールング」と呼んでいる。

猛毒のシアン化物を使わずに同様な効果を得ることが重要であるが、よく似たものとして、同程度のCH酸性度をもっている他の化合物、チアゾリウム塩が用いられる。チアゾリウム塩のひとつとして、ビタミンB₁の誘導体（チアミンニリン酸塩）が自然界では、トランスケトラーゼの補酵素として用いられている。これは、生体内でベンゾイン縮合と非常によく似た働きをするが、カルボン酸基（アシル基）を親電子剤ではなく求核剤として移動させている。



5. チアゾリウム塩の構造式中にHCNの場合と同様に作用している酸性なCH結合を示せ。また、対応するカルバニオン（炭素陰イオン）の構造を描き、そのCH結合の酸性度を増大させることを説明するような共鳴構造式を示せ。
6. アルコール中毒は時に、深刻なビタミンB₁欠乏を起こす。何故か。

ホルモース反応のモデル反応を踏まえ、ホルムアルデヒドを水酸化カルシウム、ビタミンB₁（式中でHZと略記されている）と反応させると最も単純なケトトリオース（ジヒドロキシアセトン，DHA）が良い収率で得られる。



7. この反応式を完成させよ。

ここまで述べてきたことを基に、実際のホルモース反応の謎を解いてみよう。石灰の存在下での純粋なホルムアルデヒド水溶液の反応は自己触媒的な反応であるということが重要である。つまり、この反応は初期には非常に遅い（誘導期がある）が、一旦開始す

るとホルムアルデヒドが完全に消費されるまで、反応速度を増大しつつ進行する。もしも糖類を極微量入れておくか誘導期のうちに添加したりすると、劇的に反応を促進し瞬時に完結する。このプロセスはアルドール縮合 (AC), ケト-エノール互変異性 (KET), 水素イオンの移動によるエノラートの生成 (E), エノラートまたはエノールの異性化 (EI) の素反応からなる触媒サイクルである。

8. 下の単純化されたホルモース反応式の空欄を埋めよ。

9. 誘導期に起こるステップを示せ。

10. 触媒サイクルを示せ。どの化合物が触媒として作用するか (一つだけとは限らない)

