総 説

生体触媒によるモノテルペノイドの変換 —植物寄生菌の特異的な生化学反応による 生理活性物質の生産をめざして—

宮 澤 三 雄

近畿大学理工学部応用化学科 (〒577 大阪府東大阪市小若江 3-4-1)

Biotransformation of Monoterpenoids by Biocatalysis —Production of Biologically Active Substances by Using Specific Bioreaction of Plant Parasitic Fungus—

Mitsuo MIYAZAWA

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Kinki University
(3-4-1, Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka-fu, 〒577)

Abstract : Microbial transformation of various monoterpenoids was reviewed. Developmental studies on application of plant parasitic fungus as biocatalysis, techniques for selective transformation and better yields of desired products are highlighted. The reaction types and stereochemistry in the biotransformation are described in 97 monoterpenoids. Various monoterpenoid substrates, their metabolites and the micro-organisms used for the transformations are compiled covering the literature for the period late 1980–1997.

Key words : monoterpenoids, plant parasite, microbial transformation, selective transformation, new microbial reactions, biocatalysis

1 はじめに

植物はいったん根を下ろすと逃れる場所はなく、外敵からのあらゆる厳しい環境から身を守るために頑強な幹や鋭い刺などの物理的防衛とアレロパシーなどの化学物質で応戦してその戦術を発達させてきた。一種類の植物がテルペノイドなどの多様な二次代謝物を生産する主たる理由はここにあると考えられている。一方、敵とも味方ともなる微生物界の菌類は自らの成育に危険となる植物を避け、自分の食糧としうる能力を発達させてきた。

自然界での植物と菌類のかかわりについて調査してみると、精油高含有植物（テルペノイドを多く含有する植物）を宿主として共生または寄生する能力を勝ち得た植物寄生菌がかなり存在することがわかる。これらの多くは宿主範囲が限定される分化寄生菌よりも、むしろどちらかといえば多犯性の未分化寄生菌に多く認められる。また、これらの菌類はファイトアレキシンの分解酵素¹⁾に見られるように抗菌性テルペノイドに対しても高い変換能力を身に付けており、その生体触媒はテルペノイド

を効率よくしかも特異的に変換し、変換生成物は生態系の中で活用されている面も予測される。

生体触媒で得られる天然物由来の生産物は単なる外来物質の酵素的変換物として片付けられるのではなく、各種生物の生理活性物質²⁾として、また、生物間の化学生態機能物質として、さらには人体内で変換されたテルペノイドが各種疾患予防などの生理活性物質として作用しているとも考えられる。これらを裏付ける事実として最近の興味深い報告がある。Gould³⁾は柑橘類からの limonene の生物変換物に発がん予防効果を見だし、著者ら⁴⁾はセスキテルペンアルコールの (+)- β -eudesmol やその生物変換物に強力な抗変異原性効果があることを明らかにした。このように、モノおよびセスキテルペノイド科学の分野では新しい香り物質の創造、芳香療法(アロマセラピー)の科学的解明⁶⁾など香気物質としての役割から生命現象⁵⁾にまつわる研究へと新しいテルペン科学の幕開けを感じる興味深い研究が現在展開されている。

本稿では最近の著者らの植物寄生菌によるモノテルペ

ノイド変換研究で得た知見^{6)~41)}と、生体触媒として微生物を用いた近年のモノテルペノイドの変換の報告^{42)~87)}からモノテルペノイド変換反応の様式と生産物の特徴を概説する。

2 生体触媒とモノテルペノイド

酵素を利用して物質を変換する方法には大きく分けると二種類ある。一つは発酵 (fermentation), もう一つは生体触媒による物質変換すなわち生物変換 (bio-transformation) である。この生物変換は、化学的に一段階、時々二、三段階の変換反応を生体触媒を利用する行方である。生体触媒は生きている生物、たとえば微生物、静止菌体、休止菌体、植物培養細胞、触媒抗体、動物などを意味する。触媒抗体以外はすべて酵素である。生きている微生物を使う場合、菌体内の多くの酵素のうち、基質や条件によっては一種の酵素を作用させることもできる。逆に、一つの基質が無限に近い酵素の袋の中から、どの種の酵素を選択して反応するのか限らない可能性を見いだす方法としても興味がもたれている。特にテルペノイドなど植物二次代謝産物を基質とした場合は化学構造が複雑であるがゆえに単純な構造からなる合成品では見られない興味深い反応が起こることがある。また、得られる変換生成物はテルペノイド由来の植物と生体触媒として用いた生物との間を取り持つ意味深い化合物となる。変換生成物の化学構造が示す化学生態学上の意味は測りしれないものがある。本稿では基質モノテルペノイドの化学構造別に鎖状、単環性、双環性の順に、生体触媒として使用した微生物名、変換反応様式、主要生成物を Table 1, 3, 4 にまとめた。また、Table 中に示した植物寄生菌には貯蔵病害菌として植物とかわりのある *Aspergillus* および *Mucor* sp. も加えた。

3 鎖状モノテルペノイドの変換

3.1 鎖状モノテルペン炭化水素類の変換

β -myrcene (1) は代表的な鎖状モノテルペン炭化水素で、分子内に三種のオレフィン有し、フルーティーな香りを発する化合物である。ホップ精油の約 50% を占め、ビール、フルーツジュースなど嗜好飲料の形で我々の体内にもかなり摂取されている。生体触媒として *Diplodia gossypina*, *Aspergillus niger* を使用した場合、イソプロピリデン部位の三置換オレフィンに対する酸化反応が主に進行し、グリコール (2) を生成するのに対し、*Kuehneromyces mutabilis* では水和反応が進行し、mircenol (3) を優先的に生成する。

citronellene の (3*R*)-体 (4) および (3*S*)-体 (6) もまた *D. gossypina* によってイソプロピリデン部位の三置換オレフィンに対する酸化反応が主に進行し、それぞ

れグリコール (5, 7) を生成する。

3.2 鎖状モノテルペンアルコール類の変換

著者らは tetrahydrogeraniol (8) を植物寄生菌である *Glomerella cingulata* で変換することによって、位置選択的に 7 位に第三級ヒドロキシル基を導入し、hydroxycitronellol (9) を高収率で生成することを見いだした。

また geraniol (10) では *G. cingulata* によって、二重結合の異性化およびイソプロピリデン部位の三置換オレフィンに対する酸化反応が主に進行し、6,7-dihydroxygeraniol (12) など生成するのに対し、*Botrytis cinerea* ではアリル位酸化による 8-hydroxygeraniol (14) を生成する。また、*Mucor circinelloides* では培養中に生成する活性化した酢酸とアシロイン縮合して生成したと考えられる 2 炭素増炭した (2*S*, 3*R*, 4*E*, 8*E*)-5,9-dimethyldecadiene-2,3-diol (15) を生産する。

また、geraniol (10) はエステル誘導体としての反応性も検討されている。まず酢酸エステル体 geranyl acetate (17) では *Pseudomonas incognita* を触媒とした場合、エステルの加水分解反応が進行しフリーのアルコール (10) を生成し、さらに 10 のヒドロキシル基が酸化を受け、geranic acid (18) を生成する。*A. niger* でも同様に加水分解が進行するが、二次的生成物はアリル位のメチル基の酸化による 8-hydroxygeraniol (14) を生成する。geranyl-*N*-phenylcarbamate (19) では加水分解は進行せず、*A. niger* でエナンチオ選択的不斉酸化が起こり、光学純度 (95% ee) 以上の (6*S*)-6,7-dihydroxygeranyl-*N*-phenylcarbamate (20) が得られる。さらに、この系の変換培養条件を検討することによって pH 2 で 6*S*-体 (20) を、pH 6-7 で 6*R*-体 (21) をそれぞれさらに高い光学純度で得る方法を確立している。このように微生物変換においては、pH コントロールのみで簡単に不斉ヒドロキシル化の立体化学を制御できるおもしろさがある。

geraniol (10) の幾何異性体である nerol (11) は *G. cingulata* によって 10 の場合と同様に反応が進行し、6,7-dihydroxyneryl (13) を生成すると共に、二重結合の異性化が起こる。これに対し、*B. cinerea* ではアリル位酸化が進行し、8-hydroxyneryl (22) を生成する。

また、酢酸エステル体 neryl acetate (23) では *P. incognita* によって加水分解され、フリーのアルコール (11) となり、さらにヒドロキシル基が酸化されることによって nerylic acid (24) を得る。neryl-*N*-phenylcarbamate (25) では 19 の場合と同様に *A. niger* で位置特異的不斉酸化が進行し、(6*S*)-6,7-dihydroxyneryl-*N*-phenylcarbamate (26) を生成する。

(±)-citronellol (27) は *G. cingulata* によって、イソプロピリデン部位の三置換オレフィンに対する酸化反

Table 1 Microbial Transformations of Acyclic Monoterpenoids.

Substrates	Microorganisms	Type of main reaction	Main products	Ref.
β -Myrcene (1)	<i>Diplodia gossypina</i> *	glycol formation	6,7-dihydroxymyrcene (2)	42
	<i>Aspergillus niger</i> *	glycol formation	6,7-dihydroxymyrcene (2)	43
	<i>Kuehneromyces mutabilis</i>	hydration	myrcenol (3)	44
Citronellene, (3 <i>R</i>)-, (4)	<i>Diplodia gossypina</i> *	glycol formation	(3 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6,7-dihydroxycitronellene (5)	42
	<i>Diplodia gossypina</i> *	glycol formation	(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6,7-dihydroxycitronellene (7)	42
Tetrahydrogeraniol, ($\pm$)-, (8)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation	hydroxycitronellol (9)	6
Geraniol (10)	<i>Glomerella cingulata</i> *	isomerization, glycol formation	nerol (11), 6,7-dihydroxygeraniol (12), 6,7-dihydroxyneryl (13)	7
	<i>Botrytis cinerea</i> *	hydroxylation	8-hydroxygeraniol (14)	45
	<i>Mucor circinelloides</i> *	acylolin condensation	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>E</i> , 8 <i>E</i> , 9 <i>E</i>)-5,9-dimethyl-4,8-decadiene-2,3-diol (15)	46
(acetate) (17)	<i>Penicillium italicum</i> *	oxidative degradation	6-methyl-5-hepten-2-one (16)	47
	<i>Pseudomonas incognita</i>	hydrolysis, oxidation to carboxylic acid	geraniol (10), (E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienoic acid (18)	48
(<i>N</i> -phenylcarbamate) (19)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydrolysis, hydroxylation	geraniol (10), 8-hydroxygeraniol (14)	49
	<i>Aspergillus niger</i> *(pH 2)	glycol formation	(6 <i>S</i>)-6,7-dihydroxygeranyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (20)	50
	<i>Aspergillus niger</i> *(pH 6-7)	glycol formation	(6 <i>S</i>)-6,7-dihydroxygeranyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (20)	51
	<i>Glomerella cingulata</i> *	glycol formation	(6 <i>R</i>)-6,7-dihydroxygeranyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (21)	51
Nerol (11)	<i>Glomerella cingulata</i> *	isomerization, glycol formation	geraniol (10), 6,7-dihydroxygeraniol (12), 6,7-dihydroxyneryl (13)	7
	<i>Botrytis cinerea</i> *	hydroxylation	8-hydroxyneryl (22)	45
	<i>Penicillium italicum</i> *	oxidative degradation	6-methyl-5-hepten-2-one (16)	47
(acetate) (23)	<i>Pseudomonas incognita</i>	hydrolysis, oxidation	nerol (11), (Z)-3,7-dimethyl-2,6-octadienoic acid (24)	48
(<i>N</i> -phenylcarbamate) (25)	<i>Aspergillus niger</i> *	glycol formation	(6 <i>S</i>)-6,7-dihydroxyneryl- <i>N</i> -phenylcarbamate (26)	50
Citronellol, ($\pm$)-, (27)	<i>Glomerella cingulata</i> *	glycol formation	6,7-dihydroxycitronellol (28)	8
	<i>Botrytis cinerea</i> *	reduction of C-C, hydroxylation	8-hydroxycitronellol (29), 2,6-dimethyl-octane-1,8-diol (30)	52
(acetate) (31)	<i>Pseudomonas incognita</i>	hydrolysis, oxidation to carboxylic acid	citronellol (27), 3,7-dimethyl-6-octenoic acid (32)	48
	<i>Aspergillus niger</i> *	hydrolysis, hydroxylation	citronellol (27), 8-hydroxycitronellol (29)	49
(<i>N</i> -phenylcarbamate), (3 <i>R</i>)-, (33)	<i>Aspergillus niger</i> *(pH 2)	glycol formation	(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-6,7-dihydroxycitronellyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (34)	53
	<i>Aspergillus niger</i> *(pH 6)	glycol formation	(3 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6,7-dihydroxycitronellyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (35)	53
(<i>N</i> -phenylcarbamate), (3 <i>S</i>)-, (36)	<i>Aspergillus niger</i> *(pH 2)	glycol formation	(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6,7-dihydroxycitronellyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (37)	53
	<i>Aspergillus niger</i> *(pH 6)	glycol formation	(3 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-6,7-dihydroxycitronellyl- <i>N</i> -phenylcarbamate (38)	53
Dihydrolinalool (acetate) (39)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydrolysis, oxidation to carboxylic acid	dihydrolinalool (40), dihydrolinalyl acetate-8-carboxylic acid (41)	54
	<i>Pseudomonas incognita</i>	hydrolysis, oxidation to carboxylic acid	dihydrolinalool-8-carboxylic acid (42)	55
Linalool (43)	<i>Botrytis cinerea</i> *	hydroxylation	8-hydroxylinalool (44)	50
(acetate) (45)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydrolysis and hydroxylation	linalool (43), 8-hydroxylinalool (44)	50
Linalool oxide-pyranoid, ($\pm$)-cis-, (46)	<i>Aspergillus niger</i> *	enantio selective esterification	(3 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-cis-linalool oxide-pyranoid-3-yl-malonate (47)	9
($\pm$)-trans-, (48)	<i>Glomerella cingulata</i> *	enantio selective esterification	(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-trans-linalool oxide-pyranoid-3-yl-malonate (49)	9
Rose oxide, ($\pm$)-cis-, (50)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation	(-)-(7 <i>E</i>)-9-hydroxy-cis-rose oxide (51)	10
	<i>Aspergillus niger</i> *	oxidation to carboxylic acid	(-)-(7 <i>E</i>)-cis-rose oxide-8-carboxylic acid (52)	10
(-)-trans-, (53)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	(-)-(7 <i>E</i>)-9-hydroxy-trans-rose oxide (54)	10
	<i>Aspergillus niger</i> *	oxidation to carboxylic acid	(-)-(7 <i>E</i>)-trans-rose oxide-8-carboxylic acid (55)	10
	<i>Aspergillus niger</i> *	oxidation to carboxylic acid	5-hydroxytetrahydrolavandulol (57)	6
Tetrahydrolavandulol, ($\pm$)-, (56)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	(-)-(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-1,5-epoxy-5-methyl-2-(1-methylethenyl)-4-hexanol (59)	11
Lavandulol, ($\pm$)-, (58)	<i>Glomerella cingulata</i> *	ether linkage formation	geraniol (10)	56
Geraniol (60)	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of aldehyde	geraniol (10), nerol (11), 6-methyl-5-hepten-2-one (16)	57
Citral (60-61)	<i>Synechococcus</i>	reduction of aldehyde	geraniol (10), nerol (11), 5,9-dimethyl-4,8-dodecadiene-2,3-diol (15)	46
	<i>Botrytis cinerea</i> *	reduction of aldehyde	geraniol (10), nerol (11)	58
	<i>Mucor circinelloides</i> *	reductions of aldehyde and C=C	geraniol (10), nerol (11), citronellol (27)	59
	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	reduction of aldehyde	citronellol (27), 3,7-dimethyl-1,6,7-octanetriol (28)	12
Citronellal, ($\pm$)-, (62)	<i>Euglena gracilis</i> Z	reduction of aldehyde, glycol formation	citronellol (27)	58
	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of aldehyde		
	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	reduction of aldehyde		

*plant parasitic fungus

Fig. 1

応が主に進行し、グリコール (28) を生成することを著者らは明らかにした。これに対し、*B. cinerea* ではアリル位酸化が進行した 8-hydroxycitronellol (29) や、さらに二重結合が還元された 2,6-dimethyloctane-1,8-diol (30) を主要変換物として生成する。また、酢酸エステルである citronellyl acetate (31) は *P. incognita* によって加水分解され、さらにヒドロキシル基が酸化されることによって 3,7-dimethyl-6-octenoic acid (32) まで容易に変換され、*A. niger* では加水分解

の後、位置選択的不斉酸化が進行して、8-hydroxycitronellol (29) を生成する。

dihydrolinalyl acetate (39) は、*P. incognita* によってこれまでのテルペンエステルの場合と異なり加水分解の後、イソプロピリデン部位のメチル基が酸化を受けてヒドロキシル基となり、さらに酸化されて dihydrolinalool-8-carboxylic acid (42) を生成している。また、この系では dihydrolinalyl acetate (39) がエステル体のまま位置選択的酸化を受けた dihydrolinalyl ac-

etate-8-carboxylic acid(41)も確認している。

linalool (43)は、各種人造花精油の調合原料やフルーツ系フレーバーに広く用いられる鎖状モノテルペンアルコールの代表的化合物で、現在は合成のラセミ体が多く用いられている。*B. cinerea* ではアリル位酸化が進行した 8-hydroxylinalool (44) を生成し, linalyl acetate (45) からは *A. niger* によって 44 を生成する。

著者らは植物寄生菌 *G. cingulata* の一菌株において linalool oxide-pyranoid (racemic *cis* ; 46, racemic *trans* ; 48) が変換培養中に産生するマロン酸と各 3*R*-アルコール体[(3*R*,6*R*)-*cis*-linalool oxide-pyranoid-3-yl-malonate (47), (3*R*, 6*S*)-*trans*-linalooloxide-pyranoid-3-yl-malonate (49)] とのみエナンチオ選択的にハーフエステル化が進行することを見いだした。このマロン酸との微生物ハーフエステル化は Table 2 に示すように 1 回の操作で簡単に、しかも完全に光学分割を行うことが可能であり、現在、各種化合物への応用研究を進めている。また、この生物反応は天然物として知られている各種二塩基酸エステル類の生化学と生理活性との関連においても興味をもたれている。

また、著者らは rose oxide[(*-*)-*cis* ; 50, (*-*)-*trans* ; 53] を基質として、*A. niger* で 9 位のアリル位メチル基への位置選択的酸化を行い、アルコール体 (*-*)-(7*E*)-9-hydroxy-*cis*-rose oxide (51) および (*-*)-(7*E*)-9-hydroxy-*trans*-rose oxide (54) とカルボン酸までさらに酸化された (*-*)-(7*E*)-*cis*-rose oxide-8-carboxylic acid(52) および (*-*)-(7*E*)-*trans*-rose oxide-8-carboxylic acid (55) を効率よく生成することを明らかにした。

著者らはこの他にも tetrahydrolavandulol(56) において、*G. cingulata* の一菌株が基質の分子内にある二つのイソプロピル基の一方の 5 位に位置特異的にヒドロキシル基を効率良く導入し、5-hydroxytetrahydrolavandulol (57) のみを生成することを明らかにした。また、著者らは最近、ラセミ体の lavandulol (58) を *G. cingulata* で処理することによりエナンチオ選択的に分

子内エーテル化反応が進行し、光学純度 (100% *ee*) の新規モノテルペン (*-*)-(2*S*, 4*S*)-1,5-epoxy-5-methyl-2-(1-methylethenyl)-4-hexanol(59)を得ている。

3・3 鎖状モノテルペンアルデヒド類の変換

geranial (60) は *Synechococcus* sp.. で容易に geraniol (10) に還元されている。

citral (60+61) もアルデヒド基が主に還元される。*B. cinerea* ではアルコール体 (10,11) 以外に 6-methyl-5-hepten-2-one(16)も生成している。また、*M. circinnelloides* ではアシロイン縮合による 2 炭素増炭生成物 (15) を得ている。

著者らは植物寄生菌 *G. cingulata* においてラセミ体の citronellal (62) を処理し, citronellol (27) を得、さらに二次変換物として 3,7-dimethyl-1,6,7-octanetriol (28) を生成している。

4 単環性モノテルペノイドの変換

4・1 単環性モノテルペン炭化水素類の変換

limonene は代表的単環性モノテルペン炭化水素で、(*R*)-(+) 体 (63) と (*S*)-(−) 体 (66) の光学異性体があり、光学的不活性体は一般的に dipentene といわれている。天然には (+)-limonene (63) が広く分布し、オレンジ油、シトロネラ油中に存在する。また (−) 体はハッカ油中に存在する。

(+)-(*R*)-limonene (63) は *Diplodia gossypina* および *Armilariella mellea* によって、環内オレフィンに選択的に酸化が進行し、(1*S*,2*S*,4*R*)-*p*-menth-8-ene-1,2-diol(64)を生成する。一方、(−)-(*S*)-limonene (66)では (1*R*,2*R*,4*S*)-*p*-menth-8-ene-1,2-diol(67)を生成する。4 位の立体化学が *S* 配位の時は生成物が (1*R*,2*R*)-diol となり、4 位の立体が *R* 配位の時は (1*S*,2*S*)-diol を生成している。*Aspergillus cellulosa* による (66) の変換ではアリル位メチル基がヒドロキシル化を受けた (−)-perillyl alcohol (68) を主生成物とするのに対し、(*R*)-(+)-(66) では isopiperitenone (65) への酸化が主に進行する。

terpinene は α -体 (72) と γ -体 (74) が広く利用され

Table 2 Rasolution of the Racemic Alcohols by *Glomerella cingulata*.

(±)-Alcohol	Times (h)	Ester (%)	% <i>ee</i> (abs config.)	Alcohol (%)	% <i>ee</i> (abs config.)
46	24	47(50)	100 (3 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)	46(50)	100 (3 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)
48	24	49(33)	100 (3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)	48(67)	75 (3 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)
48	36	49(50)	100 (3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)	48(50)	100 (3 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)
84	24	89(45)	100 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)	84(48)	100 (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)
91	24	94(48)	100 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)	91(47)	100 (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)
95	24	96(50)	100 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)	95(50)	100 (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)
97	24	98(50)	100 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)	97(50)	100 (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)

ている。両者とも *Corynespola cassiicola* によって1位のオレフィンに酸化が進行した (1*R*,2*R*)-diol (73, 75) を生成している。

terpinolene (76) においてもやはり1位のオレフィンへの酸化により (1*R*,2*R*)-diol (77) を *D. gossypina* によって生成している。しかし, *A. niger* では多段階の反応が一気に進行し, 1,8-dihydroxy-*p*-menth-3-en-2-one (78) を主生成物として得ている。

(*R*)-(-)- α -phellandrene (79) は *C. cassiicola* によって (1*S*,2*S*)-diol (80) を生成する。この時の diol の立体化学も limonene の場合と同様, (4*R*)-体から (1*S*, 2*S*)-体を得ている。

(+)-1-*p*-menthene (81) からは *A. mellea* によって (+)-*p*-menthane-1,2-diol (82) を特異的に生成している。

4.2 単環性モノテルペンエーテル類の変換

著者らは 1,4-cineole (83) を *A. niger* で酸化すると (+)-2-*endo* 体 (84) および (+)-3-*endo* hydroxy 体 (85) を主要生成物として, また少量生成物として9位のメチル基がヒドロキシル化された 9-hydroxy-1,4-cineole (86) と8位がヒドロキシル化された 8-hydroxy-1,4-cineole (87) を生成することを明らかにした。また, アメリカの Rasazza のグループはオキソ体 2-oxo-1,4-cineole (88) を得ている。

著者らは 1,8-cineole (90) についても検討を行い, *G. cinglata* によって, (+)-2-*endo*-hydroxy-1,8-cineole (91) を主要生成物として生成することを明らかにした。ヒドロキシル基の絶対立体化学については (+)-(*R*)- α -terpineol と (-)-(*S*)- α -terpineol からそれぞれ両エナンチオマーを合成し, *S*-アルコールであることを明らかにした。また, 著者らはラセミ体の 2-*endo*-hydroxy-1,4-cineole (84) および 2-*endo*-hydroxy-1,8-cineole (91) の *G. cinglata* の一株株による変換においてマロン酸とエナンチオ選択的にエステル化が進行し, 効率良く光学分割できることを確認している (Table 2)。すなわち (±)-2-*endo*-hydroxy-1,4-cineole においては鏡像体の一方の (1*R*,2*R*,4*S*) 体だけがマロン酸ハーフエステル体 (1*R*,2*R*,4*S*)-1,4-cineole-2-yl-malonate (89) となり, (±)-2-*endo*-hydroxy-1,8-cineole においても鏡像体の一方の (1*R*, 2*R*,4*S*)-体だけがエステル化された (1*R*,2*R*,4*S*)-1,8-cineole-2-yl-marionate (94) を生成した。また著者らは, この系の一連の研究の結果, 分子内にエーテル結合を有するモノテルペン化合物 (±)-2,6,6-trimethyl-7-oxabicyclo [3.1.1] octan-2-ol (95) および (±)-1,6,6-trimethyl-7-oxabicyclo [3.1.1] octan-2-ol (97) についても同様なエナンチオ選択的エステル化反応が進行し, 容易に光学分割ができることを明確にした。未反応

基質とマロン酸のハーフエステルの光学純度, 絶対配置および収率を Table 2 に示した。未反応基質の光学純度はキラルカラムを用いた GLC により算出し, マロン酸のハーフエステルはアルカリ条件下において加水分解後, アセチル体として算出している。

limonene-8,9-epoxide の (4*S*, 8*RS*)-体 (137) および (4*R*, 8*RS*)-体 (135) はいずれも *A. niger* によって 8*R*-アルコール生成の方向にエナンチオ選択的あるいはジアステレオ選択的にエポキシドが加水分解されることを明らかにしている。

4.3 単環性モノテルペンアルコール類の変換

α -terpineol のラセミ体 [(±)-99] において *Armillariella mellea* (honey fungus) を用いて反応した場合, エナンチオ選択的に反応が進行し, (-)-*trans*-soreol (101) を生成する。また *P. incognita* で処理すると第三級アルコールの脱水が起こり limonene (63, 66) を生成する系と7位のアリル位メチル基の酸化が進行する反応系が確認されている。

(4*S*)- α -terpineol (99) を *Gibberella cyanea*, *A. mellea* などで処理すると, オレフィンのヒドロキシル化反応は (1*R*,2*R*)-diol (100) を生成している。

(*S*)- α -terpinen-4-ol (105) の場合は *G. cyanea* によってオレフィンのヒドロキシル化は, (1*S*, 2*S*)-diol (106) の方向に導入される。

野間らのグループは carveol 類について, かなり詳細に研究を行っている。その中で, (-)-*cis*-carveol (107) および (+)-*cis*-carveol (110) が *Streptomyces* sp. において, それぞれ, 分子内エーテル結合によって形成された (+)-(2*R*,4*R*,8*R*)-2,8-oxidomenth-6-en-9-ol (109) と (+)-(2*S*,4*S*,8*S*)-2,8-oxidomenth-6-en-9-ol (111) を特異的に生産している。また, *Euglena* sp. ではオレフィンの還元生成物等も検出している。

ラセミの酢酸エステル誘導体においてはエナンチオ選択的加水分解を *Bacillus subtilis* で行い, (±)-*cis* のアセテート体からは (-)-*cis*-carveol (107) を, (±)-*trans* のアセテート体 (114) からは (-)-*trans*-carveol (113) を優先的に得ている。

(±)-neomenthol ではクロロアセテート体としてエナンチオ選択的加水分解が *Trichoderma koningi* を用いて行われ, (-)-(*R*)-neomenthol (117) を優先的に得ている。piperitol については, (+)-*trans* の酢酸エステル体 (118) を *Pseudomonas* sp. で処理して, アリル転移を伴った加水分解が起こり, (+)-*trans*-*p*-menth-2-en-1-ol (119) を生成している。

menthol 類についてはラセミの酢酸エステル体の加水分解がエナンチオ選択的に *Spirodela oligorrhiza* によって, また (+)-menthol (120) は *A. niger* によって位置選択的に7位のメチル基を酸化し, *p*-mentha-

Table 3 Microbial Transformations of Monocyclic Monoterpenoids.

Substrates	Microorganisms	Type of main reaction	Main products	Ref.
Limone, (+)-(4 <i>R</i>)-, (63)	<i>Diplodia gossypina</i> *	glycol formation	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-8-ene-1,2-diol (64)	60
	<i>Armillariella mellea</i> *	glycol formation	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-8-ene-1,2-diol (64)	61
(-)-(4 <i>S</i>)-, (66)	<i>Aspergillus cellulosa</i> *	oxidation	isopropenone (65), (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-8-ene-1,2-diol (64)	62
	<i>Diplodia gossypina</i> *	glycol formation	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>p</i> -menth-8-ene-1,2-diol (67)	60
	<i>Armillariella mellea</i> *	glycol formation	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>p</i> -menth-8-ene-1,2-diol (67)	61
	<i>Aspergillus cellulosa</i> *	hydroxylation	(-)-perillyl alcohol (68)	62
(±)-, (63-66)	<i>Armillariella mellea</i> *	glycol formation	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-8-ene-1,2-diol (64)	63
3,3,5,5-tetramethyl-, (69)	<i>Gibberella cyanogea</i> *	hydroxylation, epoxidation	6-hydroxy-3,3,5,5-tetramethyllimonene (70), 8,9-epoxy-6-hydroxy-3,3,5,5-tetramethyllimonene (71)	64
<i>α</i> -Terpinene (72)	<i>Streptomyces acidresistance</i>	hydroxylation, epoxidation	8,9-epoxy-6-hydroxy-3,3,5,5-tetramethyllimonene (71)	64
7-Terpinene (74)	<i>Corynespora cassicola</i> *	glycol formation	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-3-ene-1,2-diol (73)	60
Terpinolene (76)	<i>Corynespora cassicola</i> *	glycol formation	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-4-ene-1,2-diol (75)	60
	<i>Diplodia gossypina</i> *	glycol formation	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-4(8)-ene-1,2-diol (77)	60
<i>α</i> -Phellandrene, (-)-(4 <i>R</i>)-, (79)	<i>Aspergillus niger</i> *	oxidation	1,8-dihydroxy- <i>p</i> -menth-3-ene-2-one (78)	65
1- <i>p</i> -Menthene, (+)-(4 <i>R</i>)-, (81)	<i>Corynespora cassicola</i> *	glycol formation	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-5-ene-1,2-diol (80)	60
1,4-Cineole (83)	<i>Armillariella mellea</i> *	glycol formation	(+)- <i>p</i> -menthane-1,2-diol (82)	61
	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	2- <i>endo</i> -hydroxy-1,4-cineole (84)	13
	<i>Bacillus cereus</i>	hydroxylation	3- <i>endo</i> -hydroxy-1,4-cineole (85)	14
	<i>Streptomyces griseus</i>	hydroxylation	9-hydroxy-1,4-cineole (86)	15
(±)-2- <i>endo</i> -hydroxy-, (84)	<i>Glomerella angulata</i> *	hydroxylation	8-hydroxy-1,4-cineole (87)	16
1,8-Cineole (90)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	2- <i>oxo</i> -1,4-cineole (88)	66
(±)-2- <i>endo</i> -hydroxy-, (91)	<i>Streptomyces griseus</i>	hydroxylation	2- <i>endo</i> -hydroxy-1,4-cineole (87)	66
(±)-2,6,6-Trimethyl-7-oxabicyclo[3.1.1]octan-2-ol(95)	<i>Glomerella angulata</i> *	enantioselective esterification	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-1,4-cineole-2-yl-malonate (89)	17
(±)-1,6,6-Trimethyl-7-oxabicyclo[3.1.1]octan-2-ol(97)	<i>Glomerella angulata</i> *	enantioselective esterification	(+)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-2- <i>endo</i> -hydroxy-1,8-cineole (91)	18
<i>α</i> -Terpineol, (5 <i>S</i>)-, (99)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	2- <i>exo</i> -hydroxy-1,8-cineole (92), 3- <i>exo</i> -hydroxy-1,8-cineole (93)	67
	<i>Gibberella cyanogea</i> *	glycol formation	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-1- <i>S</i> -1-cineole-2-yl-malonate (94)	17
	<i>Armillariella mellea</i> *	hydroxylation, glycol formation	(2 <i>R</i>)-2,6,6-trimethyl-7-oxabicyclo[3.1.1]octan-2-yl-malonate (96)	19
	<i>Armillariella mellea</i> *	hydroxylation, glycol formation	(2 <i>R</i>)-1,6,6-trimethyl-7-oxabicyclo[3.1.1]octan-2-yl-malonate (98)	19
	<i>Pseudomonas incognita</i>	dehydration, oxidation	(+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>p</i> -menthane-1,2,8-triol (100)	60
(±)-99	<i>Armillariella mellea</i> *	hydroxylation, glycol formation	(+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>p</i> -menthane-1,2,8-triol (100), (-)- <i>trans</i> -sobrerol (101)	61
<i>α</i> -Terpinen-4-ol, (5 <i>S</i>)-, (105)	<i>Streptomyces bototropensis</i>	ether ring formation	(-)- <i>trans</i> -sobrerol (101), (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>p</i> -menthane-1,2,8-triol (100)	63
Carveol, (-)-(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)- <i>cis</i> -, (107)	<i>Gibberella cyanogea</i> *	ether ring formation	limonene (63,66), oleuropeic acid (104)	68
	<i>Streptomyces bototropensis</i>	ether ring formation	(+)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)- <i>p</i> -menthane-1,2,4-triol (106)	60
(+)-(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)- <i>cis</i> -, (110)	<i>Streptomyces bototropensis</i>	ether ring formation	(+)-(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-2,8-oxidomenth-6-en-9-ol (109)	69
	<i>Streptomyces bototropensis</i>	ether ring formation	(+)-(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-2,8-oxidomenth-6-en-9-ol (109)	70
	<i>Streptomyces bototropensis</i>	ether ring formation	(+)-(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-2,8-oxidomenth-6-en-9-ol (109)	70
	<i>Euglena gracilis</i> Z	oxidation reductions of C=C and C=O	(+)-(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)-2,8-oxidomenth-6-en-9-ol (111)	70
	<i>Bacillus subtilis</i>	enantioselective hydrolysis	(-)-isodihydrocarveol (112)	71
(±)- <i>cis</i> -, (acetate) (108)	<i>Euglena gracilis</i> Z	oxidation, reductions of C=C and C=O	(-)- <i>cis</i> -carveol (107)	72
(-)- <i>trans</i> -, (113)	<i>Euglena gracilis</i> Z	oxidation, reductions of C=C and C=O	(+)-neodihydrocarveol (115)	71
(±)- <i>trans</i> -, (acetate) (114)	<i>Pseudomonas</i> sp.	enantioselective hydrolysis	(-)- <i>trans</i> -carveol (113)	73
(±)-Neomenthol, (chloroacetate) (116)	<i>Trichoderma koningi</i> *	enantioselective hydrolysis	(-)-(<i>R</i>)-neomenthol (117)	74
Piperitol, (+)- <i>trans</i> -, (acetate) (118)	<i>Pseudomonas</i> sp.	allyl rearrangement, hydrolysis	(+)- <i>trans</i> - <i>p</i> -menth-2-en-1-ol (119)	73
Menthol, (+)-, (120)	<i>Aspergillus niger</i>	hydroxylation	<i>p</i> -menthane-3,7-diol (121)	65
(-)-, (122)	<i>Aspergillus niger</i>	hydroxylation	<i>p</i> -menthane-3,9-diol (123)	65
(±)-, (acetate) (124)	<i>Spirodela oligorhiza</i> *	enantioselective hydrolysis	(-)-menthol (122)	75
Dihydripinol	<i>Armillariella mellea</i> *	hydroxylation, hydrolysis	8-hydroxy-menthyl acetate (125), <i>p</i> -menthane-3,8-diol (126)	76
(±)- <i>cis</i> -2-acetoxy- <i>trans</i> -, (127)	<i>Spirodela oligorhiza</i>	enantioselective hydrolysis	(-)-(2 <i>R</i>)- <i>cis</i> -2-hydroxy- <i>trans</i> -dihydripinol (128)	75
(±)- <i>trans</i> -2-acetoxy- <i>trans</i> -, (129)	<i>Spirodela oligorhiza</i>	enantioselective hydrolysis	(-)-(2 <i>R</i>)- <i>trans</i> -2-hydroxy- <i>trans</i> -dihydripinol (130)	75
Sobrerol, (-)- <i>trans</i> -, (101)	<i>Armillariella mellea</i> *	oxidation, reduction of C=C	(4 <i>R</i>)-8-hydroxy- <i>p</i> -menth-1-en-6-one (131)	76
(-)- <i>trans</i> -, (acetate) (102)	<i>Armillariella mellea</i> *	hydroxylation and hydrolysis	(4 <i>R</i>)-8-hydroxy- <i>p</i> -menth-6-one (132)	76
Limone-8,9-epoxide, (4 <i>R</i> , 8 <i>RS</i>)-, (135)	<i>Aspergillus niger</i> *	enantioselective hydrolysis	3-hydroxy- <i>trans</i> -sobrerol acetate (133), 3-hydroxy- <i>trans</i> -sobrerol (134)	76

Table 3 Microbial Transformations of Monocyclic Monoterpenoids. (continued from page 1183)

[illegible]

*Plant parasitic fungi

ne-3,7-diol (121) を, また (-)-menthol (122) から, 9 位のメチル酸化による *p*-menthane-3,9-diol (123) を得ている。

dihydropinol は (±)-*trans*-2-acetoxy-*trans*-dihydropinol (129) を *Spirodela oligorrhiza* で処理することによって, エナンチオ選択的に加水分解し, (-)-(2*R*)-*trans*-2-hydroxy 体を得た。一方, (±)-*cis*-2-acetoxy-*trans*-dihydropinol (127) では (-)-(2*R*)-*cis*-2-hydroxy 体を優先的に得ている。

(-)-*trans*-sobrerol (101) は *A. mellea* によってヒドロキシル基が酸化され, (4*R*)-8-hydroxy-*p*-men-

th-1-en-6-one(hydroxycarbotanacetone) (131)となり, 続いてオレフィンが還元されることにより, hydroxycarbomenthone (132) を生成する。

(-)-*trans*-sobrerylacetate (102) は *A. mellea* によってアリル位である 3 位の環内メチレンにヒドロキシル基が導入された 3-hydroxy-*trans*-sobrerylacetate (133) を生成する。またその後, 加水分解が起こり, 3-hydroxy-*trans*-sobrenol (134) を二次的に生産する。

4・4 単環性モノテルペンケトン類の変換

(-)-carvone (139) は *Streptomyces* sp., *Nocardia* sp. によってカルボニル基の還元が進行し *trans*-ca-

Fig. 2

rveol (113)および *cis*-carveol (107) を生成している。

menthone (140) は *Synechococcus* sp. によってやはりカルボニル基の還元が進行する。

(-)-carvotanacetone (141) は浅川らのグループによって研究され、*A. niger* により α , β -不飽和二重結合とカルボニル基の還元、さらに、9位のメチル基に対する位置選択的ヒドロキシル化も起こって、*p*-menthane-2,9-diol (142) を生成している。

(+)-(R)-pulegone (143) は著者らによって検討され、植物寄生菌 *Botrytis allii* で位置特異的ヒドロキシル化が進行した (-)-(1R)-8-hydroxy-4-*p*-menthen

-3-one (144) とヒドロキシル化および脱水反応によると考えられる piperitenone (145) を生成した。*Rhizoctonia solani* でも、同様に piperitenone (145) の生成と、イソプロピリデン部位の四置換オレフィンへのエポキシ化、加水分解、脱水が一気に進行したと考えられる (-)-8-hydroxy-*p*-menth-4-en-3-one (144) および (-)-*p*-mentha-4,8-dien-3-one (146) を生成した。その他、*Asperilla* sp., *Curvularia lunata*, *Rhizopus arrhizus*, *Sporotrichum exile*, *Mucor plumbeus*, *Mortierella isabellina* などによって、1-hydroxypulegone (147) およびその脱水物 piperitenone

Fig. 3

(145)を生成している。

著者らは *R. solani* を用いて, (±)-piperitone(148)についても検討し, 6位のアリル位メチレンに6 *S*-ヒドロキシル基を導入する方向から反応が進み, (4*R*, 6*S*)-*trans*-6-hydroxypiperitone(149)と(4*S*, 6*S*)-*cis*-6-hydroxypiperitone(150)を立体特異的に生成した。

著者らはニホンハッカ (*Mentha arvensis*) の変種である土佐ハッカの精油より(-)-piperitone oxide (155)を単離し, *R. solani* を用いて反応した。その結果エポキシの還元α脱離による(-)-(1*S*)-1-hydroxy-*p*-menthan-3-one (156)の生成, 4位への *re* 面からのヒドロキシル基の導入, 1位のヒドロキシル基の脱水による(-)-(4*R*)-4-hydroxypiperitone (159)の生成が起こる。一方, エポキシ環の立体特異的加水分解による(-)-(1*R*, 2*S*)-1,2-dihydroxy-*p*-menthan-3-one (157)の生成の反応経路も確認している。

著者らは piperitenone (145)を *R. solani* で反応したとき, 5位のメチレンに立体特異的にヒドロキシル化が進行し, (-)-(5*S*)-5-hydroxypiperitenone (160)を生成することを見いだした。その他, アリル位メチル基のヒドロキシル化により 7-hydroxypiperitenone (162), イソプロピリデン部位への立体特異的水和反応と考えられる(+)-(4*S*)-8-hydroxypiperitenone(161)を生成する反応経路も確認している。

著者らはまた, (+)-piperitenone oxide (163)をマルバハッカ (*Mentha rotundifolia*) の精油より単離し, *R. solani* で反応した。その結果, この場合1,2-ジオール体は全く生成せず, エポキシ環の還元α脱離による(-)-(1*S*)-1-hydroxypulegone(147), 1,4還元物と考えられる(-)-(1*R*, 4*S*)-1-hydroxy-*p*-menthan-3-one (164)および, Baeyer-Villiger タイプの酸化による(-)-2,3-*seco-p*-menthalacton-3-en-1-ol(165)が生成することを明らかにした。

著者らはさらに, (+)-*iso*-piperitenone (65)についても同様に処理し, 4位メチンおよび5位メチレンへの立体特異的ヒドロキシル化による(-)-(4*R*)-4-hydroxy-*iso*-piperitenone (166)および(+)-(4*R*, 5*R*)-5-hydroxy-*iso*-piperitenone (167)や, 位置特異的ヒドロキシル化による(+)-7-hydroxy-*iso*-piperitenone (168)を生成する反応経路を見いだしている。

著者らは, 不斉炭素を持たないモノテルペン七員環ケトンである karahanaenone (169)を基質として, 各種植物寄生菌による変換を試み, *G. cingulate*, *Streptomyces aureofaciens*, *Bacillus subtilis* において極めて容易にカルボニル基の不斉還元が起こり, 1回の操作で光学純度(100% *ee*)の(*S*)-karaehanaenol (170)を得る方法を見いだした。また, *Fusarium solani* を用いれば, (*R*)-karaehanaenol(171)を得ることもできる。

4.5 単環性モノテルペンアルデヒド類の変換

(-)-perillaldehyde(172)では *Dunaliella tertiolecta* や *Eurlena gracilis* によって, アルデヒド基の還元が起こり, (-)-perillyl alcohol (68), さらに二重結合の還元も伴って, *trans*-shisool(173)を生成している。

(-)-phellandral (174)でも同様の反応が進行し, それぞれ対応した化合物(175, 176)を得ている。

1,2-dihydroperillaldehyde (177)や cumin aldehyde (179)を基質とした場合もアルデヒドの還元が進行している。

5 双環性モノテルペノイドの変換

5.1 カンファン系モノテルペノイドの変換

著者らは(±)-norcamphor (181)を基質として, *G. cingulata* で変換し, カルボニル基の *si* 面より還元が進行した(+)-*exo*-norborneol (182)を優先的に生成することを明らかにした。*Pseudomonas* sp. においては Baeyer-Villiger 酸化反応生成物も確認されている。

著者らは camphor の(+)-体(185)と(-)-体(187)において, *G. cingulata* で処理するとそれぞれ, 6位の立体特異的ヒドロキシル化が進行し, 6-*endo*-hydroxy 体を經由し, レトロアルドールタイプの分解が生じてケト-カルボン酸(-)-(1*S*, 4*S*)-campholonic acid (186)および(+)-(1*R*, 4*R*)-campholonic acid (188)を生成する。

分子内に二つのカルボニル基を持つ(+)-camphor-quinone (189), (-)-camphorquinone (194)は, 著者らが各種微生物を利用して還元反応の特異性について検討した。*G. cingulata* では(+)-体は3位のカルボニル基に対して, *re* 面からの攻撃による還元が特異的に進行するのに対し, (-)-体では3位のカルボニルの *si* 面から攻撃され, いずれも3-*exo*-hydroxycamphor (191, 196)を特異的に生成することを明らかにしている。また, 長時間の二次的還元においては(+)-体より, (+)-(1*S*, 2*R*, 3*S*)-camphane-2,3-diol (192)を生成するのに対し, (-)-体からは(+)-(1*R*, 2*R*, 3*R*)-camphane-2,3-diol (197)を生成している。

5.2 フェンカン系モノテルペノイドの変換

(+)-fenchone (199)については *A. niger* によって立体特異的にヒドロキシル化が起こり, (+)-5-*endo*-hydroxyfenchone (200)と(+)-6-*endo*-hydroxyfenchone (201)を主生成物として得ることができる。

5.3 ピナン系モノテルペノイドの変換

myrtanol については著者らが詳細に検討を加えた。(-)-*cis*-myrtanol (210)は *G. cingulata* によって3位のメチレンに立体特異的にヒドロキシル化が進行した(-)-(3*S*)-hydroxy-*cis*-myrtanol (211), 4位のメチ

Table 4 Microbial Transformations of Bicyclic Monoterpenoids.

Substrates	Microorganisms	Type of main reaction	Main products	Ref.
Norcamphor, (±)-, (181)	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of C=O	(+)-exo-norborneol (182)	31
Camphor, (+)-, (185)	<i>Pseudomonas</i> sp.	Baeyer-Villiger oxidation	lactones (183, 184)	81
(-)-, (187)	<i>Glomerella cingulata</i> *	retro-aldol type	(-)-(1 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-campholonic acid (186)	32
Camphorquinone, (+)-, (189)	<i>Glomerella cingulata</i> *	retro-aldol type	(+)-(1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-campholonic acid (188)	32
	<i>Aspergillus niger</i> *	reduction of C=O	(+)-(2 <i>R</i>)-exo-hydroxycamphor (190)	33
	<i>Fusarium solani</i> *	reduction of C=O	(-)-(3 <i>S</i>)-exo-hydroxycamphor (191)	33
	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of C=O	(-)-(3 <i>S</i>)-exo-hydroxycamphor (191)	33
	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of C=O	(+)-(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-camphane-2,3-diol (192)	34
	<i>Mucor mucedo</i> *	reduction of C=O	(-)-(3 <i>S</i>)-exo-hydroxycamphor (191)	33
(-)-, (194)	<i>Rhizoctonia solani</i> *	reduction of C=O	(+)-(3 <i>R</i>)-endo-hydroxycamphor (193)	33
	<i>Aspergillus niger</i> *	reduction of C=O	(+)-(2 <i>R</i>)-endo-hydroxycamphor (195)	33
	<i>Fusarium solani</i> *	reduction of C=O	(+)-(3 <i>R</i>)-exo-hydroxycamphor (196)	33
	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of C=O	(+)-(3 <i>R</i>)-exo-hydroxycamphor (196)	33
	<i>Glomerella cingulata</i> *	reduction of C=O	(+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-camphane-2,3-diol (197)	34
	<i>Mucor mucedo</i> *	reduction of C=O	(-)-(3 <i>S</i>)-endo-hydroxycamphor (198)	33
Fenchone, (+)-, (199)	<i>Rhizoctonia solani</i> *	reduction of C=O	(+)-(3 <i>R</i>)-exo-hydroxycamphor (196)	33
	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	(+)-5-endo-hydroxyfenchone (200)	35
	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	(+)-6-endo-hydroxyfenchone (201)	36
Pinan, (3-amide derivative) (202)	<i>Beauveria sulfurescens</i>	hydroxylation	8-hydroxy-3-amide-pinane (203)	82
(10-amide derivative) (204)	<i>Beauveria sulfurescens</i>	hydroxylation	(+)-trans-sobrerol (103)	83
α -Pinene, (+)-, (206)	<i>Armillariella mellea</i> *	splitting pinane ring, hydroxylation	(-)-trans-sobrerol (101)	83
(-)-, (207)	<i>Armillariella mellea</i> *	splitting pinane ring, hydroxylation, oxidation	verbenol (231), verbenone (233)	44
(±)-, (206, 207)	<i>Pholiota squarrosa</i>	hydroxylation, oxidation	(+)-trans-sobrerol (103)	63
	<i>Armillariella mellea</i> *	splitting pinane ring, hydroxylation	verbenol (231), verbenone (233)	84
	<i>Basidiomycetes</i>	allylic oxidation	trans-pinocarveol (209)	83
β -Pinene, (-)-, (208)	<i>Armillariella mellea</i> *	hydroxylation	1,4-cineole (83), 1,8-cineole (90)	44
(±)-208	<i>Pleurotus flabellatus</i>	splitting pinane ring, ether linkage formation	1,4-cineole (83), 1,8-cineole (90)	84
	<i>Basidiomycetes</i>	splitting pinane ring, ether linkage formation	(-)-(3 <i>S</i>)-3-hydroxy-cis-myrtanol (211)	37
Myrtanol, (-)-cis-, (210)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation	(-)-(4 <i>R</i>)-4-hydroxy-cis-myrtanol (212)	
		hydroxylation	(1 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-thujane-7,8-diol (248)	
		skeletal rearrangement	5-hydroxy-cis-myrtanol (213)	
		hydroxylation	(-)-4-oxo-cis-myrtanol (214)	
		hydroxylation, oxidation	(+)-3-oxo-trans-myrtanol (216)	
(+)-trans-, (215)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation, oxidation	(+)-9-hydroxy-trans-myrtanol (217)	37
		hydroxylation	(+)-4-oxo-trans-myrtanic acid (218)	
		oxidation to carboxylic acid	(+)-5-hydroxy-trans-myrtanic acid (219)	

Table 4 Microbial Transformations of Bicyclic Monoterpenoids. (continued from page 1188)

Substrates	Microorganisms	Type of main reaction	Main products	Ref.
Isopinocampheol, (+)-, (220)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 7 R)-pinane-3,7-diol (221)	38
		hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 R)-pinane-3, 9-diol (222)	
	<i>Rhizoctonia solani</i> *	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	38
	<i>Rhizopus arrhizus</i> *	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	85
	<i>Bacillus sphaerius</i>	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	85
	<i>Bacillus megaterium</i>	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	85
	<i>Botryosphaeria rhodina</i>	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	85
	<i>Mortierella isabellina</i>	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	85
	<i>Nocardia</i> sp.	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 S, 5 S)-pinane-3, 5-diol (223)	85
(-)-, (224)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation	(1 R, 2 R, 3 S, 4 S, 5 R)-3,4-pinanediol (225)	38
		hydroxylation	(1 R, 2 R, 3 R, 5 R)-pinane-3,5-diol (226)	
	<i>Rhizoctonia solani</i> *	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 R, 5 S)-pinane-2,3-diol (227)	
	<i>Botryosphaeria rhodina</i>	hydroxylation	(1 R, 2 R, 3 R, 5 R)-pinane-3,5-diol (226)	38
	<i>Nocardia</i> sp.	hydroxylation	(1 R, 2 R, 3 R, 5 R)-pinane-3,5-diol (226)	85
	<i>Mortierella isabellina</i>	hydroxylation	(1 R, 2 R, 3 R, 5 R)-pinane-3,5-diol (226)	85
α -Pinene oxide (229)	<i>Nocardia</i> sp.	hydroxylation	(1 S, 2 S, 3 R, 5 R)-pinane-1,3-diol (228)	85
Verbenol, ($\pm$)-231	<i>Armillariella mella</i> *	splitting pinane ring	2,6-dimethyl-5-methylene-heptanal (230)	86
(acetate), (-)-trans-, (232)	<i>Pseudomonas</i> sp.	oxidation	($\pm$)-verbenone (233)	76
Verbenone, (-)-, (233)	<i>Rhizoctonia solani</i> *	allyl rearrangement, hydrolysis	(-)-trans-verbenol(231), (+)-cis-3-pinen-2-ol(234)	73
		hydroxylation	(-)-10-hydroxy-verbenone (235)	39
		oxidation to aldehyde	(-)-verbenone-10-al (236)	39
	<i>Botrytis allii</i> *	hydroxylation	(-)-10-hydroxy-verbenone (235)	39
	<i>Botrytis tulipea</i> *	hydroxylation	(-)-10-hydroxy-verbenone (235)	39
	<i>Botrytis byssoides</i> *	hydroxylation	(-)-10-hydroxy-verbenone (235)	39
	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	(-)-10-hydroxy-verbenone (235)	39
Nopol, (-)-, (237)	<i>Glomerella cingulata</i> *	hydroxylation	(-)-(4 R)-4-hydroxynopol (238)	40
		oxidation to ketone	4-oxonopol (239)	
		hydroxylation	5-hydroxynopol (240)	
Myrtenal (241)	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	reduction of aldehyde	myrtenol (242)	58
	<i>Euglena gracilis</i> Z	reduction of aldehyde	myrtenol (242)	59
α -Thujone, (-)-, (1R, 2R, 5S)-, (243)	<i>Botrytis allii</i> *	hydroxylation	(1 S, 2 S, 5 S)-2-hydroxy- α -thujone (244)	41
		hydroxylation	(1 R, 2 S, 5 R, 6 R)-2,6-dihydroxy- α -thujone(245)	
β -Thujone (246)	<i>Aspergillus niger</i> *	hydroxylation	(1 S, 2 S, 5 S)-2-hydroxy- α -thujone (244)	87
	<i>Aspergillus ochraceus</i> *	hydroxylation	6-hydroxy- β -thujone (247)	80

*plant parasitic fungus

Fig. 4

レンに立体特異的にヒドロキシル化が進行した(-)-(4*R*)-4-hydroxy-*cis*-myrtanol (212), さらに酸化が進行した4-oxo-*cis*-myrtanol (214) を生成した。また 6 位の第四級炭素へのヒドロキシル基の導入と同時に、1-6 結合が開裂し 1-5 結合ができ上がり三員環を形成する転位反応は、著者らが本研究で初めて見いだした生物

転位反応と考えられる。この反応によって、(1*R*, 4*R*, 5*S*)-thujane-7,8-diol (248) を生成した。

一方、(+)-*trans*-myrtanol (215) では *G. cingulata* によって、全く異なった反応が進行する。3 位のメチレンはオキソ体まで一気に酸化され、(+)-3-oxo-*trans*-myrtanol (216) を生成し、メチル基の酸化について

は、立体特異的に9位の酸化が起こり (+)-9-hydroxy-*trans*-myrtanol (217)を生成する。また、10位のメチル基が酸で酸化を受けるが、化合物(210)で見られた転位反応はの場合確認されていない。

myrtenal (241)は *Dunaliella tertiolecta*, *Euglena gracilis* によってアルデヒド基が還元され、myrtenol (242)を生成する。

著者らは isopinocampheol の (+)-体 (220) を種々の微生物を用いて、変換を検討し、*G. cingulata* においては、7位のメチレンにヒドロキシル基が立体特異的に導入された (7*R*)-hydroxyisopinocampheol [(1*S*, 2*S*, 3*S*, 5*R*, 7*R*)-pinane-3,7-diol (221)] を主生成物として得、*R. solani* においては5位のメチンに位置選択的にヒドロキシル基が導入された (1*S*, 2*S*, 3*S*, 5*S*)-pinane-3,5-diol (223) を優先的に生成した。

一方 (-)-isopinocampheol (224) は *G. cingulata* によって、4位のメチレンに立体特異的にヒドロキシル基が導入され、4*S*-アルコール体 (1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-を高い収率で得ている。*R. solani* では、この場合も5位のメチン炭素に位置選択的にヒドロキシル基が導入され高い収率で (1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-pinane-3,5-diol (226) を生成した。

pinan 類については *Beauveria sulfurescens* を用いて、3-アミド誘導体 (202)、10-アミド誘導体 (204) について検討しており、それぞれ、立体特異的なヒドロキシル化が進行した。8-hydroxy-体 (203)、5-hydroxy-体 (205) を得ている。

α -pinene は *A. mellea* により (+)-体 (206) および (-)-体 (207) においてピナン骨格の開裂を伴ったヒドロキシル酸化反応が特徴的で *sobrerol* 類を生成している。

β -pinene (208) については *Pleurotus flabellatus* や *Basidiomycetes* によってピナン骨格の開裂がおこり、分子内エーテル結合による1,4-および1,8-cineole 類の生成物が特徴的である。

α -pinene oxide (229) については、*Nocardia* sp. で環開裂反応を行っている。

verbenol (231) については *A. mella* で酸化を行い verbenone (233) を得ている。

著者らは α 、 β -不飽和ケトンをもつ (-)-verbenone (233) について *Rhizoctonia solani*, *Botrytis* sp. 等多数の微生物で検討している。多くの微生物は、アリル位メチル基の酸化を伴い、10-hydroxyverbenone (235) と verbenone-10-al (236) を生成する。特に *R. solani* において (235) の生成は著しかった。

nopol (237) は β -pinene (208) から最初に合成された香料であり、天然にはニンジンオイル中に含まれている。生物変換に関しては、著者らの研究があるのみで、

G. cingulata によって4位のメチレンが立体特異的にヒドロキシル化され、(-)-(4*R*)-4-hydroxynopol (238)を生成する。この位置の酸化力は非常に強く、4-oxonopol (239)の生成も伴う。

5・4 ツヤン系モノテルペノイドの変換

著者らは α -thujone の (-)-体 (243) について変換を行っている。すなわち 243 を *B. allii* で作用して (1*S*, 2*S*, 5*S*)-2-hydroxy- α -thujone (244) を高収率で得ている。

β -thujone (246) については *Aspergillus ochraceus* によって立体特異的にヒドロキシル化が進行した 6-hydroxy- β -thujone (247) を生成する。

以上、モノテルペノイドと微生物との組み合わせによる変換反応の特徴を述べた。各微生物はモノテルペノイドに対して興味深い生化学反応で対処する。特に著者が研究している植物寄生菌においては、多数の新しい微生物変換反応を見いだしていることから、さらに広範囲にわたる植物関連微生物での変換研究が必要と考えている。

6 生体触媒のデータベース化

年々、生体触媒を利用する有機合成が盛んに行われるようになり、高い立体選択性を利用し、有用物質を得ようとする試みが積極的に行われている。目的とする光学活性体を得るための実用的な手法として、微生物個体そのものの生体触媒は化学不斉試薬の一つであると認識されてきている。特に最近、トロント大学の Jones 博士らによって生体触媒のデータベース化が行われ、“Biocatalysis ; Enzymes and Micro-organisms in Organic Synthesis” として生物反応数 20,000 件が収録されたものやバービック大学の生物変換クラブが生体触媒にまつわる 40000 の化合物を収録した “Biotransformation abstracts” を出している。これらはもちろん合成品での反応例が多く、天然物の例は少ないが有機合成面での応用には参考になる。

7 おわりに

植物二次代謝産物としてのモノテルペノイドは現在約 850 種ほど知られているが、それらのほとんどは香り物質としてだけ認識されており、これらの生物間相互作用など生命現象にかかわる科学的研究としては、まだ緒に付いたばかりである。

本稿ではたった 97 種の化合物を基質として限られた微生物で作用させた一端を見ているに過ぎない。いまだ全く手のつけられていないテルペノイドや生体触媒が非常に多く存在する。モノテルペノイドは天然物として比較的存在量の少ない化合物群である。著者らは入手可能なモノテルペノイドを基質として、多様な方法で生物変

換を行い多数の新化合物(生物誘導化合物)を創りだしている。ここで示した多数の生化学反応や変換物は有機合成化学分野での微生物を生体触媒とした応用に興味もたれているばかりでなく、今後生物生態の化学的役割解明への利用としても期待されている。また、生産された新しいモノテルペノイドは、人体を含む各種生物に対する生理活性を追跡することが必須であり、バイオアッセイの工夫や開発研究も重要である。

本稿では紙面の関係上モノテルペノイドのみ紹介したが、セスキテルペノイドの生物変換^{88)~104)}についても現在盛んに研究が行われているので、次の機会に紹介したいと考えている次第である。

(受付: 1997年6月19日, 受理: 1997年7月22日)

文 献

- H.D. VanEtten, D.E. Matthews, P.S. Matthews, *Annu. Rev. Phytopathol.*, **27**, 143 (1989).
- Y. Hashidoko, M. Urashima, T. Yoshida, J. Mizutani, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 215 (1993).
- P.L. Crowell, W.S. Kennan, J.D. Haag, S. Ahmad, E. Vedejs, M.N. Gould, *Carcinogenesis*, **13**, 1261 (1992); M.N. Gould, *Symposium on Dietary Factors in Cancer Prevention, Molecular Mechanism and Applications (New Jersey)* (1997).
- M. Miyazawa, H. Shimamura, S. Nakamura, H. Kameoka, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 1647 (1996).
- M. Miyazawa, H. Watanabe, H. Kameoka, *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 677 (1997).
- H. Nankai, M. Miyazawa, H. Kameoka, *J. Nat. Prod.*, **60**, 287 (1997).
- 宮澤三雄, 南海浩一, 亀岡 弘, 日本化学会・第69春季年会講演予稿集Ⅱ(京都) p. 993 (1995).
- M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Nat. Prod. Lett.*, **8**, 303 (1996).
- M. Miyazawa, K. Yokote, H. Kameoka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1067 (1995).
- M. Miyazawa, K. Yokote, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **39**, 85 (1995).
- M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Nat. Prod. Lett.*, **9**, 249 (1997).
- H. Nankai, M. Miyazawa, H. Kameoka, *Nat. Prod. Lett.*, **9**, 53 (1996).
- M. Miyazawa, Y. Noma, K. Yamamoto, H. Kameoka, *Chem. Express*, **6**, 771 (1991).
- M. Miyazawa, Y. Noma, K. Yamamoto, H. Kameoka, *Chem. Express*, **7**, 125 (1992).
- M. Miyazawa, Y. Noma, K. Yamamoto, H. Kameoka, *Chem. Express*, **7**, 305 (1992).
- M. Miyazawa, Y. Noma, K. Yamamoto, H. Kameoka, *Chem. Express*, **7**, 721 (1992).
- 宮澤三雄, 横手克之, 亀岡 弘, 日本化学会, 第39回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(宇都宮) p. 352 (1995).
- M. Miyazawa, H. Nakaoka, M. Hyakumachi, H. Kameoka, *Chem. Express*, **6**, 667 (1991).
- M. Miyazawa, K. Tsuruno, H. Kameoka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2131 (1997).
- M. Miyazawa, H. Huruno, H. Kameoka, *Chem. Express*, **6**, 479 (1991).
- M. Miyazawa, H. Huruno, H. Kameoka, *Chem. Express*, **6**, 873 (1991).
- 宮澤三雄, 垣田晴樹, 百町満朗, 梅本和泰, 亀岡 弘, 日本化学会, 第36回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(西宮) p. 191 (1992).
- M. Miyazawa, H. Kakita, H. Kameoka, *9th Annual Meeting of International Society of Chemical Ecology (Kyoto)* p. 56 (1992).
- M. Miyazawa, H. Kakita, M. Hyakumachi, H. Kameoka, *Chem. Express*, **8**, 61 (1993).
- 宮澤三雄, 垣田晴樹, 百町満朗, 梅本和泰, 亀岡 弘, 日本化学会, 第36回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(西宮) p. 193 (1992).
- M. Miyazawa, H. Kakita, H. Kameoka, *18th IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products (Strasbourg)* p. 250 (1992).
- M. Miyazawa, H. Kakita, M. Hyakumachi, H. Kameoka, *Chem. Express*, **8**, 569 (1993).
- 宮澤三雄, 垣田晴樹, 百町満朗, 梅本和泰, 亀岡 弘, 日本化学会, 第35香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(名古屋) p. 276 (1991).
- 宮澤三雄, 垣田晴樹, 百町満朗, 梅本和泰, 亀岡 弘, 日本化学会, 第63春季年会講演予稿集Ⅱ(東大阪) p. 1809 (1991).
- M. Miyazawa, K. Tsuruno, H. Kameoka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2121 (1995).
- 宮澤三雄, 野畑昌宏, 小倉章宏, 亀岡 弘, 日本化学会, 第37回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(沖縄) p. 308 (1993).
- 宮澤三雄, 中岡弘吏, 百町満朗, 亀岡 弘, 日本化学会, 第34回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(高松) p. 248 (1990).
- M. Miyazawa, M. Nobata, M. Hyakumachi, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **39**, 569 (1995).
- M. Miyazawa, M. Nobata, M. Hyakumachi, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **44**, 79 (1997).
- M. Miyazawa, K. Yamamoto, Y. Noma, H. Kameoka, *Chem. Express*, **5**, 237 (1990).
- M. Miyazawa, K. Yamamoto, Y. Noma, H. Kameoka, *Chem. Express*, **5**, 407 (1990).
- M. Miyazawa, Y. Suzuki, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **45**, 935 (1997).
- M. Miyazawa, Y. Suzuki, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **45**, 945 (1997).
- 宮澤三雄, 古野仁志, 南海浩一, 亀岡 弘, 日本化学会, 第35回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(名古屋) p. 274 (1991).
- M. Miyazawa, Y. Suzuki, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **39**, 337 (1995).
- 宮澤三雄, 古野仁志, 亀岡 弘, 日本化学会, 第36回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集(西宮) p. 197 (1992).
- W.-R. Abraham, B. Stumpf, *Z. Naturforsch.*, **42c**, 559 (1987).
- Y. Yamazaki, Y. Hayashi, N. Hori, Y. Mikami,

- Agric. Biol. Chem.*, **52**, 2921 (1988).
- 44) D. Busmann, R.G. Berger, *Dev. Food Sci.*, **35** (Trends in Flavour Research), 503 (1994).
- 45) G. Bock, I. Benda, P. Schreier, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **27**, 351 (1988).
- 46) B. Stumpf, K. Kieslich, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **34**, 598 (1991).
- 47) J.C.R. Demyttenaere, H.L. De Pooter, *Phytochemistry*, **41**, 1079 (1996).
- 48) K.M. Madyastha, V. Renganathan, *Ind. J. Biochem. Biophys.*, **20**, 136 (1983).
- 49) K.M. Madyastha, K. Murthy, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 579 (1988).
- 50) J.D. Fourneron, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.*, **54**, 4686 (1989).
- 51) X. M. Zhang, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.*, **56**, 3814 (1991).
- 52) P. Brunerie, I. Benda, G. Bock, P. Schreier, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **27**, 6 (1987).
- 53) X.-M. Zhang, A. Archelas, R. Furstoss, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1373 (1992).
- 54) V. Renganathan, K.M. Madyastha, *Can. J. Microbiol.*, **30**, 637 (1984).
- 55) G. Bock, I. Benda, P. Schreier, *J. Food Sci.*, **51**, 659 (1986).
- 56) F. Juttner, R. Hans, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **25**, 52 (1986).
- 57) P. Brunerie, I. Benda, G. Bock, P. Schreier, *Z. Naturforsch.*, **42 c**, 1097 (1987).
- 58) Y. Noma, E. Akehi, N. Miki, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **31**, 515 (1992).
- 59) Y. Noma, H. Takahashi, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **30**, 1147 (1991).
- 60) W. Abraham, B. Stumpf, K. Kieslich, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **24**, 24 (1986).
- 61) B. Draczynska-Lusiak, *J. Basic Microbiol.*, **27**, 191 (1987).
- 62) Y. Noma, S. Yamasaki, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **31**, 2725 (1992).
- 63) B. Draczynska-Lusiak, A. Siewinski, *J. Basic Microbiol.*, **29**, 269 (1989).
- 64) W. Abraham, B. Stumpf, K. Kieslich, S. Reif, H. M. R. Hoffmann, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **24**, 31 (1986).
- 65) Y. Asakawa, H. Takahashi, M. Toyota, Y. Noma, *Phytochemistry*, **30**, 3981 (1991).
- 66) J.P.N. Rosazza, J.J. Steffens, F.S. Sariaslani, A. Goswami, J.M. Beale, Jr., S. Reeg, R. Chapman, *Applied and Environmental Microbiol.*, **53**, 2482 (1987).
- 67) H. Nishimura, Y. Noma, J. Mizutani, *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 2601 (1982).
- 68) K.M. Madyastha, V. Renganathan, *Can. J. Microbiol.*, **30**, 1429 (1984).
- 69) Y. Noma, H. Nishimura, S. Hiramoto, M. Iwami, C. Tatsumi, *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 2871 (1982).
- 70) Y. Noma, H. Nishimura, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 1845 (1987).
- 71) Y. Noma, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **31**, 2009 (1992).
- 72) T. Oritani, K. Yamashita *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 2637 (1980).
- 73) T. Inagaki, H. Ueda, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 2635 (1987).
- 74) T. Oritani, M. Ichimura, Y. Hanyu, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 2613 (1983).
- 75) P. Pawlowicz, K. Piatkowski, A. Siewinski, *Phytochemistry*, **27**, 2809 (1988).
- 76) B. Draczynska, A. Siewinski, *J. Basic Microbiol.*, **31**, 363 (1991).
- 77) X.-J. Chen, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.*, **58**, 5528 (1993).
- 78) Y. Noma, *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 807 (1980).
- 79) M. Ismaili-Alaoui, B. Benjlali, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2349 (1992).
- 80) A. Ilidrissi, M. Berrada, M. Holeman, *Fitoterapia*, **61**, 23 (1990).
- 81) H. Sandey, A. Willetts, *Biotechnol. Lett.*, **11**, 615 (1989).
- 82) A. Archelas, J.D. Fourneron, B. Vigne, R. Furstoss, *Tetrahedron*, **42**, 3863 (1986).
- 83) B. Draczynska, Cz. Cagara, A. Siewinski, A. Rymkiewicz, A. Zabza, A. Leufven, *J. Basic Microbiol.*, **25**, 487 (1985).
- 84) D. Busmann, R.G. Berger, *Z. Naturforsch.*, **49 c**, 545 (1994).
- 85) W.-R. Abraham, *Z. Naturforsch.*, **49 c**, 553 (1994).
- 86) E.T. Griffiths, S.M. Bociek, P.C. Harries, R. Jeffcoat, D.J. Sissons, P.W. Trudgill, *J. Bacteriol.*, **169**, 4972 (1987).
- 87) M. Ismaili-Alaoui, B. Benjlali, *Nat. Prod. Lett.*, **4**, 263 (1994).
- 88) M. Miyazawa, T. Uemura, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **40**, 793 (1995).
- 89) M. Miyazawa, Y. Honjo, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **44**, 433 (1997).
- 90) M. Miyazawa, T. Uemura, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **37**, 1027 (1994).
- 91) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **39**, 1077 (1995).
- 92) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **40**, 69 (1995).
- 93) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **43**, 105 (1996).
- 94) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Phytochemistry*, **40**, 1133 (1995).
- 95) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 1543 (1996).
- 96) M. Miyazawa, Y. Funatsu, H. Kameoka, *Chem. Express*, **5**, 589 (1990).
- 97) M. Miyazawa, Y. Funatsu, H. Kameoka, *Chem. Express*, **7**, 217 (1992).
- 98) M. Miyazawa, Y. Funatsu, H. Kameoka, *Chem. Express*, **7**, 573 (1992).
- 99) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Chem. Express*, **8**, 149 (1993).
- 100) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Chem. Express*, **8**, 401 (1993).
- 101) M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Chem. Express*, **8**, 573 (1993).

- 102) V. Lamare, R. Furstoss, *Tetrahedron*, **46**, 4109 (1990). 59, 251 (1996).
- 103) E.A. Abourashed, C.D. Hufford, *J. Nat. Prod.*, 104) D.P. Piet, R. Schrijvers, M.C.R. Franssen, A. de Groot, *Tetrahedron*, **51**, 6303 (1995).
-

[総説] 生体触媒によるモノテルペノイドの変換
—植物寄生菌の特異的な生化学反応による
生理活性物質の生産をめざして—

宮澤 三雄

近畿大学理工学部応用化学科 (〒577 大阪府東大阪市小若江 3-4-1)

本総説では各種モノテルペノイドの微生物変換について概説する。特に生体触媒としての植物寄生菌の応用、微生物特有の位置選択的変換、立体特異的変換やユニークな新微生物変換反応を取り上げた。本稿で扱った97種のモノテルペノイドを基質とした微生物変換に関する報告は1980～1997年に報告されたものであり、それらの変換反応様式と代謝産物の立体化学および生体触媒としての微生物の新展開について紹介した。

(連絡者: 宮澤 三雄) Vol. 46, No. 10, 1177 (1997)

[総説] 脂質栄養学の最前線
—脂質栄養と動脈硬化—

近藤 和雄・岩本 珠美

国立健康・栄養研究所 臨床栄養部 (〒162 東京都新宿区戸山 1-23-1)

近年著しい発症の増加が懸念されている日本の虚血性心疾患の発症も諸外国からみれば、まだまだ少ないというのが現状である。

この諸外国に比べて日本に心臓病の少ないことの原因には、様々な解答が考えられているが、この説明に脂質栄養学の進歩が密接にかかわっている。

脂質栄養学の進歩により、各種脂肪酸の血清脂質、リポタンパクに及ぼす影響がわかってきて、飽和脂肪酸がコレステロールを上昇させること、また多価不飽和脂肪酸のなかでもn6系はコレステロール低下作用があることなどが判明している。しかし、多価不飽和脂肪酸には血清脂質低下作用は認められるものの不飽和脂肪酸であるために酸化を受けやすい。

今後はリポタンパクの量に加えて、リポタンパクの質に対する影響を十分に考える必要がある。

こうした脂質栄養学における成果は、日本における動脈硬化性疾患の発症を抑制していることを良く説明している。

しかし、この分野における問題は数多く、古典的な吸収から始まって、遺伝素因との関係など、今後検討すべき課題は多い。

(連絡者: 近藤 和雄) Vol. 46, No. 10, 1195 (1997)