

甾 体 化 合 物

LIV. 化合物 S 醋酸酯經

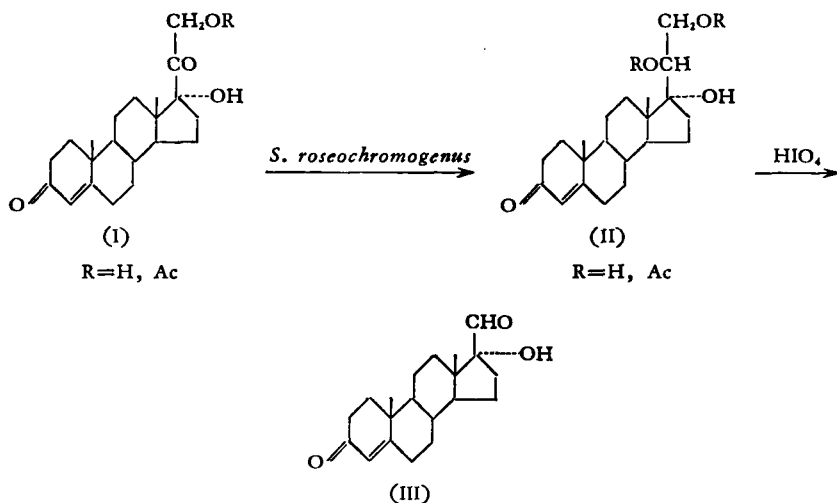
Streptomyces roseochromogenus 的轉化*

周維善 张丽青

(中国科学院有机化学研究所, 上海)

副肾皮质激素的分子中加入 16α -羟基不但可以增加功效, 并且可以消除钠储留的副作用。例如 1-去氢- 9α -氟- 16α -羟基- 16α , 17α -缩丙酮可的唑^[1a], 不仅无钠的储留作用, 而且抗炎功效大为增加。加入 16α -羟基的化学方法甚多^[1b], 但都不如生物羟基化的方法直接, 例如用 9α -氟可的唑为原料, 用微生物 *Streptomyces roseochromogenus* 作用一步即得加入 16α -羟基之物, 得率 50%^[2]。我们企图用此种微生物在化合物 S 醋酸酯(I)的 16 位上加入 α -羟基, 借以合成所述的一类化合物。

先将微生物在培养基中, 28°C 振荡下生长 24 小时, 然后加入底物, 并在相同的条件下作用。90 小时后按常法分离产物并用逆流分溶提纯。所得的主要产物根据其熔点、旋



光、紫外及红外光谱、元素分析以及其乙酰基衍生物的制备, 证明其并非 16α -羟基衍生物, 而系 20 羰基还原成 β -羟基之物 (II, R=H)^[3], 同时 C_{21} 乙酰基被水解。II (R=H) 可用过碘酸氧化断裂成醛 (III)^[4], 因此更进一步证明了此物的结构。

在我们的工作结束后, 见到日本近藤荣二等^[5]也将上述的微生物作用于化合物 S(I, R=H), 他们除得 C_{20} 还原产物 (II, R=H) 外, 还得 1-去氢化合物 S。此外苏联 Koran

本文于 1965 年 7 月 5 日收到。

* 本工作是在 1961 年开始做的, 并已在中国化学会 1963 年年会上报告过(论文摘要集第 171 页)。

等用 *S. bikiniensis* 11062 及 *S. albus* 3006 处理化合物 S 也获得与我们相同的结果^[6]。

实 验 部 分*

Δ^4 -17 α , 20 β , 21-三羟基-孕甾烯-3-酮 (II, R=H) 将微生物 *S. roseochromogenus* (先将其接种于马铃薯-葡萄糖斜面, 在 28°C 培养 5—7 天后, 再接种于培养液内) 在盛有培养液 (培养液成分: 酵母浸出液 1%, 葡萄糖 1%, pH 7—7.2) 的烧瓶 (5 升三角烧瓶, 内盛培养液 1 升, 共 10 瓶) 中, 在 28°C 振荡 (每分钟 110 次) 24 小时, 然后加入底物 (I, R=Ac) (每瓶加 0.3 克, 溶于 20 毫升乙醇中), 继续在相同条件下振荡 90 小时。菌丝和菌液分别用乙酸乙酯提取。浓缩物溶于 120 毫升甲醇后加水 200 毫升及苯 200 毫升, 分溶后, 苯层内主要是有色杂质, 甲醇-水层在蒸去甲醇后, 再用乙酸乙酯提取。粗产物用逆流分溶纯化, 即用苯为流动相, 稀甲醇 (30%)—氯化钠 (10:1) 为固定相, 转移 36 次, 在 16—30 管中为主要产物。从甲醇层得结晶 0.37 克, 熔点 184—186°C; 从苯层得结晶 0.48 克, 熔点 180—184°C。两者合并后用甲醇重结晶得 0.7 克, 熔点 186—188°C, $[\alpha]_D^{25} + 81.1^\circ$ (*c*, 0.97, CHCl₃) [文献值^[4]: 熔点 188—190°C, $[\alpha]_D + 84.3^\circ$ (CHCl₃); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CaH}_5\text{OH}}$ 242 毫微米 (4.25); $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 1610, 1650 厘米⁻¹ (α , β -不饱和酮), 3420, 3510 厘米⁻¹ (羟基)。

分析 C₂₁H₃₂O₄

计算值, % C 72.38; H 9.26

实验值, % C 72.50; H 9.45

Δ^4 -17 α , 20 β , 21-三羟基-孕甾烯-3-酮-20, 21-双醋酸酯 (II, R=Ac) 0.1 克 II (R=H) 加 2 毫升醋酐和 2 毫升吡啶, 按常法处理得粗品 0.11 克, 用稀甲醇重结晶, 熔点 191.5—192°C, $[\alpha]_D^{25} + 148^\circ$ (*c*, 1.25, CHCl₃) [文献值^[4]: 熔点 189—191°C, $[\alpha]_D + 150^\circ$ (CHCl₃); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CaH}_5\text{OH}}$ 240 毫微米 (4.2); $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 1610, 1650 厘米⁻¹ (α , β -不饱和酮); 1730, 1240 厘米⁻¹ (乙酰氧基), 3420 厘米⁻¹ (羟基)。

分析 C₂₅H₃₆O₆

计算值, % C 69.42; H 8.39; CH₃CO 19.88

实验值, % C 69.17; H 8.58; CH₃CO 19.90

Δ^4 -17 β -甲酰基-17 α -羟基-雄甾烯-3-酮 (III) 将 0.13 克 II (R=H) 溶于 11 毫升二氧六环中, 加入 0.13 克过碘酸 (溶于 2 毫升水中), 在 22—24°C 放置 4 小时 45 分钟, 加水后用乙醚提取, 并用 5% NaHCO₃ 水溶液洗涤, 残渣用四氢呋喃与石油醚重结晶二次, 熔点 160—162°C, 得 0.04 克, $[\alpha]_D + 50.5^\circ$ (*c*, 103, 丙酮) [文献值^[5]: 熔点 162—164°C, $[\alpha]_D + 47.7^\circ \pm 2$ (丙酮)]; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CaH}_5\text{OH}}$ 241 毫微米 (4.02); $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 1610, 1650 厘米⁻¹ (α , β -不饱和酮), 1715, 2700 厘米⁻¹ (醛基)。

分析 C₂₀H₂₈O₃

计算值, % C 75.91; H 8.92

实验值, % C 75.93; H 9.27

* 所有熔点均未校正。

参 考 文 献

- [1] a. Applezweig N.: "Steroid Drugs", 360, 1960, McGraw-Hill Book Company Inc.
b. 参考黄鸣龙、周维善: 药学报, 1962, 9, 621.
- [2] Thoma, R. W., Fried, J., Bonnano, S. & Grabowich, P.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 4818.
- [3] Julian, P. L., Meyer, E. W., Karpel, W. J. & Cale, W.: *ibid.*, 1951, **73**, 1982.
- [4] Prim, D. A. & Reichstein, T.: *Helv. Chim. Acta*, 1941, **24**, 945.
- [5] 近藤荣二、三川木隆、增尾荣太郎: *Agr. Biol. Chem.*, 1962, **26**, 16.
- [6] Коган, Л. М., Оранская, М. С., Суворов, Н. М., Скрябин, Г. К. и Торгов, И. В.: Известия АН СССР о. хим. наук., 1962, 302.

Steroids

LIV. Microbiological Transformation of Compound S
Acetate by *Streptomyces roseochromogenus*

CHOW WEI-ZAN AND CHANG LI-CHING

(Institute of Organic Chemistry Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

Microbiological transformation of compound S acetate (I, R = Ac) to the corresponding 20 β -hydroxy derivative (II, R = H), accompanied with hydrolysis of C₂₁-acetate, was carried out by incubation with *Streptomyces roseochromogenus*.