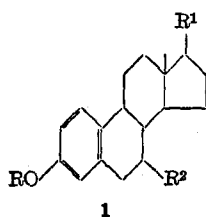


7 α -甲基-19-羟基-睾丸素-17 β -乙酸酯用节杆菌芳构化——7 α -甲基-雌甾酚醇-17 β -乙酸酯和7 α -甲基-雌甾酚酮的合成

倪元 陈文英 周维善*

(中国科学院上海有机化学研究所)

雌甾酚酮(1a)和雌甾酚醇(1b)是治疗妇科病的要药。其17位的乙炔衍生物乙炔雌二醇(1c)及其3-甲醚化合物1d是甾体口服避孕药的组分^[1]。7 α -甲基-雌甾酚酮(1e)的生理活性比1a大2~3倍^[2]。7 α -甲基-乙炔雌二醇(1f)的生理活性比1b大20倍^[3]。文献报道1e或7 α -甲基-雌甾酚醇(1g)是由7 α -甲基- $\Delta^{1,4}$ -3-酮或7 α -甲基- $\Delta^{4,6}$ -3-酮及其相应的19-失碳甾体化合物经高温或经酸重排等方法制得^[3,4,5]；也有用节杆菌转化7 α -甲基-19-失碳睾丸素而制得^[6]。所有这些合成方法不仅步骤多，而且得率往往不佳。本文报道

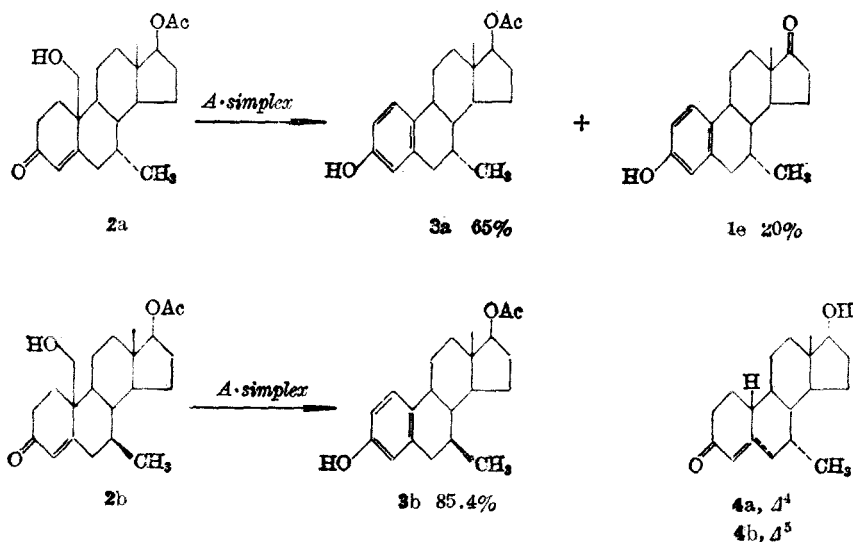
1a R=R²=H, R¹=O1b R=R²=H, R¹= $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ 1c R=R²=H, R¹= $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$ 1d R=CH₃, R¹= $\begin{matrix} \text{HO} \\ | \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$, R²=H1e R=H, R¹=O, R²=CH₃1f R=H, R¹= $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$, R²=CH₃1g R=H, R¹=OH, R²=CH₃

7 α -甲基-19-羟基-睾丸素-17 β -乙酸酯(2a)^[6]用节杆菌(*Arthrobacter simplex*)转化成题目所示的两个化合物。

2a经节杆菌转化得65% 7 α -甲基-雌甾酚醇-17 β -乙酸酯(3a)^[4]和20% 1e^[4]。1e的生成表明C₁₇ β -OAc发生水解然后氧化成酮。因为7 α -甲基-19-失碳-睾丸素(4a)或其 Δ^5 -异构体(4b)^[7]在相同条件下用节杆菌转化也主要得1e。在2a的转化中，C₁₇ β -OAc大部分不被水解，可能是受C₁₈-甲基的位阻或其他原因所致。用节杆菌在相同条件下转化7 β -甲基-19-羟基-睾丸素-17 β -乙酸酯(2b)^[6]只得到7 β -甲基-雌甾酚醇-17 β -乙酸酯(3b)，得率85.4%，而未得7 β -甲基-雌甾酚酮。可见节杆菌是不易使甾体C₁₇ β -OAc水解的。关于C₁₇ β -OAc这种选择性水解的性质，现正在进一步研究中。3b在¹H核

1982年2月25日收到。

* 通讯联系人。



磁共振谱中的 C_1 质子 $\delta 7.08$ 比相应的 **3a** C_1 质子 $\delta 7.18$ 向高场位移 0.1 ppm , 符合雌激素 $7\alpha, 7\beta$ -甲基的核磁共振谱的差异规律^[8]. **3b** 的红外光谱、 ^1H 核磁共振谱、质谱等数据均与结构相符, 其生理活性正在测定中. 化合物 **3a** 和 **1e** 是合成具有更高生理活性的 7α -甲基- $\Delta^{4,9}$ -3-甾酮或 7α -甲基- $\Delta^{4,9,11}$ -3-甾酮类化合物的关键中间体^[9].

实 验

熔点未校正. 旋光用 WZZ 自动指示旋光仪测定. IR 用 UR-10 型仪测定. ^1H NMR 用 Varian XL 200 型仪测定, ODCl_3 为溶剂, TMS 为内标. MS 用 MAT-112 型仪测定.

微生物转化

将节杆菌的菌种接种在经过消毒的培养液 (3g 葡萄糖, 2g 玉米浆, 0.2g NaNO_3 , 0.2g KCl , 0.5g MgSO_4 , 100 mL H_2O , $\text{pH}=7$) 中, 于 28°C 震荡培养 21 h 后加入用乙醇溶解的底物, 投料浓度为 0.1%, 继续在 28°C 震荡 72 h. 分别用醋酸乙酯提取菌渣和上层清液, 合并提取液并通过铺有硅藻土的砂心漏斗, 滤液用水洗, 无水硫酸钠干燥, 薄膜浓缩得粗品.

2a 的转化

200 mg **2a** 溶于 2 mL 乙醇中, 投于 200 mL 的节杆菌培养液中, 按上述条件转化处理, 得 270 mg 粗品. 用 15 g 100~200 目硅胶进行上行柱层析分离, 以 2:98 丙酮-苯洗脱, 每管收集 7 mL, 合并 15~20 流份, 得 130 mg **3a**, 得率 65%, 经甲醇-二氯甲烷重结晶, m. p. $132\sim 135^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} + 40.4^\circ$ (c. 1.1, 乙醇); [文献值^[4]: m. p. $133\sim 136^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} + 43 \pm 2^\circ$ (c. 0.621, 氯仿)].

IR (石蜡油): 3430, 1280, 1700, 1500, 1605, 1040, 1025 cm^{-1} .

^1H NMR δ 值: 0.82 (3H, s, 18-CH_3), 0.83 (3H, d, $J=7 \text{ Hz}$, $C_{7\alpha}\text{-CH}_3$), 2.05 (3H,

s, $C_{17}-OCOCH_3$), 4.66(1H, m, $J=6$ Hz, $C_{17}-H$), 7.18(1H, bd, $J=8$ Hz, C_1-H), 6.60(2H, m, $C_{2,4}-H$).

MS(m/z): 328(M^+).

合并 25~35 流份, 得 31 mg **1e**, 得率 20%, m. p. 220~222°C, 用甲醇-二氯甲烷重结晶两次, m. p. 228~230°C; $[\alpha]_D^{20} + 152.9^\circ$ (c. 1.13, 乙醇)[文献值^[4]: m. p. 231~233°C($CH_2Cl_2-CH_3OH$); $[\alpha]_D^{20} + 149 \pm 1^\circ$ (c. 1.186, 氯仿)].

IR(石蜡油): 3300, 1730, 1620, 1590, 1503, 3030, 1080, 1060, 945, 820 cm^{-1} .

1H NMR δ 值: 0.88(3H, d, $J=6$ Hz, $C_{7\alpha}-CH_3$), 0.91(3H, s, 18- CH_3), 6.64(2H, m, $J=8$ Hz, $C_{2,4}-H$), 7.18(1H, d, $J=8$ Hz, C_1-H).

MS(m/z): 284(M^+).

2b 的转化

500 mg **2b** 溶于 5 mL 乙醇中, 投于 500 mL 的节杆菌的培养液中, 按上述条件转化处理, 得 650 mg **3b**, 经甲醇重结晶后得 210 mg 纯品, m. p. 180~182°C. 母液中又得 190 mg, 甲醇重结晶后得 170 mg, 共得 380 mg. 得率 85.4%. $[\alpha]_D^{20} - 15.6^\circ$ (c. 1.0, 乙醇).

IR(石蜡油): 3430, 1260, 1710, 1495, 1580, 1605, 1040, 1025, 975, 930, 805 cm^{-1} .

1H NMR δ 值: 0.80(3H, s, 18- CH_3), 0.84(3H, d, $J=7$ Hz, $C_{7\beta}-CH_3$), 7.08(1H, bd, $J=8$ Hz, C_1-H), 6.66(2H, m, $C_{2,4}-H$), 4.68(1H, t, $J=8$ Hz, $C_{17}-H$).

MS(m/z): 328(M^+).

参 考 文 献

- [1] R. Deghenghi, M. L. Givner, in "Burger's Medicinal Chemistry", ed. by Manfred E. Wolff, 4th edn. part II, p. 919, New York, Wiley, 1979.
- [2] G. Anner, J. Kalvoda, P. Wieland, U. S. 3, 318, 925(1967); cited in C. A. 67, 117, 075c (1967); P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* 50, 289 (1967).
- [3] J. C. Babcock, J. A. Campbell, U. S. 3, 627, 894 (1967).
- [4] J. Kalvoda, Ch. Krähenbühl, P. A. Desaulles, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* 50, 281(1967).
- [5] CIBA Ltd., Fr. 1, 418, 540 (1965); cited in C. A. 68, 39, 953s (1968).
- [6] 倪元, 郝日英, 周维善, 化学学报 40, 573 (1982).
- [7] J. F. Grunwell, H. D. Benson, J. O'Neal Johnston, V. Petrow, *Steroids* 27, 759(1976); 郝日英, 倪元, 楼惠珍, 过叔林, 有机化学 347(1981).
- [8] M. B. Groen, F. J. Zeelen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 97, 301 (1978).
- [9] G. Anner, J. Kalvoda, P. Wieland, *Chimia* 20, 434(1966).

MICROBIAL AROMATIZATION OF 7 α -METHYL-19-HYDROXY-
TESTOSTERONE-17 β -ACETATE—SYNTHESIS OF
7 α -METHYL-ESTRADIOL-17 β -ACETATE
AND 7 α -METHYL-ESTRONE

NI YUAN CHEN WEN-YING ZHOU WEI-SHAN*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica)

ABSTRACT

7 α -Methyl-19-hydroxy-testosterone-17 β -acetate (**2a**) was transformed by *Arthro-bacter simplex* to 7 α -methyl-estradiol-17 β -acetate (**3a**) in 65% yield and 7 α -methyl-estrone (**1e**) in 20% yield. Apparently **1e** was produced through the hydrolysis of **2a** or **3a** followed by oxidation. Since 7 α -methyl-19-nor-testosterone (**4a**) or its Δ^5 -isomer (**4b**) was transformed by *A. simplex* under the same condition to give mainly **1e** and it is known that *A. simplex* is capable of hydrolyzing the acetate. However, in case of **2a**, the 17 β acetate is probably hindered by C₁₃-methyl group, so it was hydrolysed only to a limited extent. In agreement with this assumption 7 β -methyl-19-hydroxy-testosterone-17 β -acetate (**2b**) was converted to **3b** with the 17 β -acetate group intact. The structure of **3b** was proved by IR, ¹H NMR and MS.