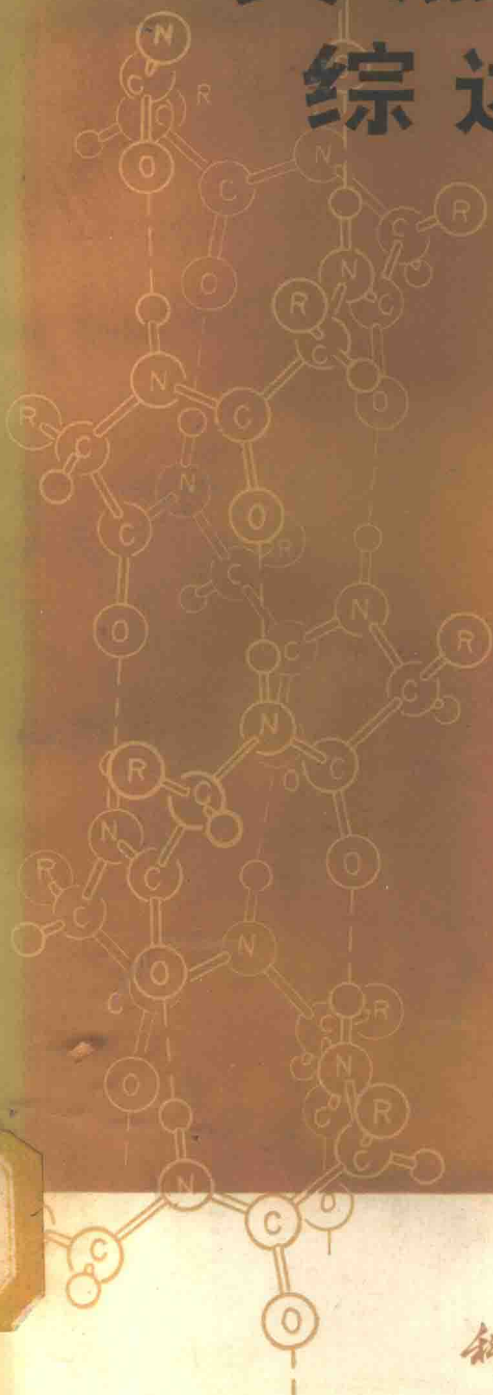


天然有机化学 综述论文集



科学出版社

天然有机化学綜述論文集

中国科学院有机化学研究所編輯

科学出版社

1966

内 容 简 介

本集汇集了1963年8月科学技术委员会化学组和中国科学院数理化学部在上海联合召开的天然有机化学会议上的综述性论文。主要论述天然有机化学中下列各个分支的近年来进展:甾族激素合成化学、单萜和倍半萜化学、碳水化合物化学、生物碱化学、多肽化学、天然黄酮类化学、抗菌素化学、高等植物的系统发育与其化学成分关系的研究,以及X射线结构分析的应用等。

天然有机化学综述论文集

中国科学院 编辑
有机化学研究所

*

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

北京市书刊出版业营业许可出字第061号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1966年2月第一版 开本:787×1092 1/16
1966年2月第一次印刷 印张:18 3/4 插页:2
印数:0001—2,000 字数:433,000

统一书号:13031·2207

本社书号:3355·13—4

定价:[科七] 2.70 元

序

天然有机化学是研究生物的机体和代谢产物的组成、性质、利用的有机化学。因此它密切关系着人类的吃、穿、用,直接或间接地与生命、健康有关。整个天然有机化学史明显地反映了部分农业、工业、医学的历史发展。天然有机化学已有二百年左右的历史,由于它在人类同自然的斗争中的重要性,又由于人们在研究中广泛地应用了现代物理学、化学和生物学的方法以及现代工程技术的成就,近十年来显示了更迅速、蓬勃的发展。它的发展趋势可以概括为:(1)由易于得到的、或含量大的天然有机物质的研究发展到难以得到的或含量小的;(2)由低分子的、简单的发展到大分子或复杂的天然有机物质的研究;(3)由使用经典的分离和结构测定方法发展到采用新技术的综合性新方法,从而大大地减少了用量,并缩短了研究周期;(4)从生物资源中大力寻找有重要生理意义或有重要经济意义的物质,探讨它们的结构与性能的关系,研究合成方法,以便大量生产更经济、功效更大、性质更优良的代替物质。

由于天然有机化学的重要性和进展的迅速,国际上近年来常单独举行有关天然有机化学的学术会议,如1960年在墨尔本、1962年在布拉格、1964年在京都先后举行了天然有机化学会议,此外还召开过更为专门的讨论会,如关于多肽、蛋白质、碳水化合物、酶、甾族化学等讨论会曾分别在伦敦、布鲁塞尔、维也纳等地举行。

1963年8月我国曾由科学技术委员会化学组和中国科学院数理化学部在上海联合召开了天然有机化学会议。会上除宣读研究论文外,还邀请了部分专家就天然有机化学各方面的最近进展情况,作了十一篇综述性报告,内容如下:

“甾族激素合成化学的进展”主要总结了可能作为制备甾族激素原料用的甾族皂素配基的化学、近年来在甾族化合物的羟化、脱氢等反应中广为应用的微生物氧化方法、以及一些用于改变甾族激素结构的主要化学反应和方法。

“单萜和倍半萜化学的进展”叙述了近十五年中新发现的各种类型单萜和倍半萜的结构,包括它们的立体化学的进展,也提到一些单萜的主要反应和在合成工业中的应用。

“近十年来天然有机物中碳水化合物化学的进展”一文则回顾了最近有关氨基糖、支链糖、脱羧糖、动植物与微生物性聚糖以及聚糖脂、聚糖甾、聚糖脂甾类化学的发展。

“近年来生物碱化学的进展”告诉我们近年来各类型生物碱的研究现况、不少有重要药理作用的生物碱的发现、它们的复杂结构的阐明和合成的解决、以及新技术和理论有机化学在这方面作出的贡献。

“多肽化学的进展”综述了近年来这一门新兴学科的成就,包括了有重要生理作用的天然多肽的合成、多肽的结构与其功能的关系、以及多肽化学在蛋白质化学研究中的应用问题,特别是关于酶的活性中心与酶的活力碎片的合成及其重组合的研究结果。

“天然黄酮类化学最近研究的进展”概述了新发现的黄酮和其类型、结构与生理作用的关系、以及生物合成的主要成就。

“抗菌素化学的进展”扼要地介绍了这类重要的、但在自然界中含量微少的抗生物质的提取方法,它们的结构和结构的改造,以及它们的半合成与全合成的各个方面的进展。

“近十余年来有机天然产物合成的发展”则扼要地总结了用新反应、新方法到一些重要天然有机化物的合成的成就。

“一些新技术在天然有机化学研究中的应用”简要地举例说明如何以旋光色散、圆二色曲线、核磁共振、气相层析和质谱分析等五种新技术成功地解决复杂的天然有机化合物的结构。

“单晶体X射线结构分析及其在研究天然有机物中的应用”一文评述了各种X射线分析法的优缺点,并略述了在某些蛋白质、抗生素、生物碱和维生素B₁₂的晶体结构分析上的应用结果。

“高等植物的系统发育与其化学成分的关系研究的进展”叙述了这方面的发展历史、各家学说、以及植物的系统发育和各类主要化学成分的关系。

这些综述性报告已引起各有关方面的科学工作者的兴趣。为了满足各方要求,特将其汇编成集,以供有关科学工作者参考。因时隔一年,而这几方面的科学研究又不断有新的进展,故在付梓前又请原作者对原稿稍加修改,以便将这一年间的重要发展亦尽可能地搜集入文。由于篇幅所限,各文亦只能有选择地介绍,但从此集可以窥见现代天然有机化学的发展趋势。

本集论文曾分别蒙黄耀曾、黄维垣、沈昭文、张滂、周太炎、唐有祺、谢毓元、裴鉴等教授、蔡汝彪总工程师提出宝贵意见,特此誌谢。

参加本集编辑的尚有高怡生、刘铸晋、屠传忠、周维善、陆仁荣等教授,由倪大男、李文玲和叶清泉等同志大力协助,并予细心校对。

汪 猷

1964年11月28日于上海

目 錄

序.....	(iii)
--------	---------

甾族激素合成化学的进展.....	黄鸣龙、周維善(1)
------------------	--------------

一、甾族皂甙配基.....	2	(六)引入 16 α -羟基.....	13
二、微生物转化.....	4	(七)引入 16 α -甲基及次甲基.....	16
三、甾族激素结构的改变.....	7	(八)A 环芳构化.....	20
(一)引入 1,2-双键.....	7	(九)19-失碳化合物.....	22
(二)引入 2 α -甲基.....	8	(十)D 环变为内酯环.....	25
(三)引入 6 α -甲基及 6-次甲基.....	9	(十一)D 环上加入螺旋内酯.....	25
(四)引入 6 α -卤素.....	11	(十二)加入 12 α -卤素.....	26
(五)引入 9 α -卤素.....	12	(十三)利用碘氢化反应加入羟基.....	26

单萜和倍半萜化学的进展.....	刘鑄晉(32)
------------------	-----------

一、引言.....	32	(二)单环倍半萜.....	68
二、单萜化学.....	32	(三)二环倍半萜.....	69
(一)结构和立体化学的进展.....	32	(四)三环倍半萜.....	73
(二)单萜化学中一些有兴趣的反应.....	41	(五)四环倍半萜.....	75
(三)单萜化学在工业合成中的应用.....	57	(六)倍半萜内酯.....	75
三、倍半萜化学.....	65	(七)其他类型的倍半萜.....	77
(一)无环倍半萜.....	67	四、展望.....	78

近十年来天然有机物中碳水化合物化学的进展.....	汪 猷、屠传忠(93)
---------------------------	---------------

一、引言.....	93	七、聚糖类的结构测定.....	117
二、氨基糖、脱羟糖和支链糖.....	94	八、糖化学的构象分析.....	120
三、聚糖.....	103	九、土壤中的碳水化合物.....	121
四、聚糖酐.....	113	十、碳水化合物的辐射降解.....	121
五、聚糖脂.....	114	十一、今后的展望.....	122
六、聚糖脂肽.....	115		

近年来生物碱化学的进展.....	高怡生(129)
------------------	----------

一、引言.....	129	(四)甾体生物碱.....	139
二、近年来的进展.....	130	(五)其他新型的生物碱.....	141
(一)吲哚类生物碱.....	132	(六)生物碱的合成.....	143
(二)石蒜科植物中的生物碱.....	136	(七)生物碱的生物合成.....	144
(三)二萜类生物碱.....	138	三、未来展望.....	145

多肽化学的进展..... 钮经义(149)

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 一、多肽的合成..... 151 | (五)多肽类抗菌素..... 163 |
| 二、多肽的结构与功能..... 158 | 三、在蛋白质化学研究中的应用..... 165 |
| (一)催产素和加压素..... 159 | (一)活性中心和模拟酶..... 165 |
| (二)促黑激素和促肾上腺皮质激素..... 161 | (二)专一性降解及改变..... 166 |
| (三)增血压素..... 161 | (三)活力碎片的合成及其重组..... 167 |
| (四)运动徐缓素及舒血管素..... 163 | 四、结语..... 168 |

天然黄酮类化学最近研究的进展..... 曾广方(172)

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 一、最近研究进展的概况..... 172 | (一)黄酮..... 181 |
| 二、基本结构的分类..... 174 | (二)黄酮醇..... 183 |
| 三、新型黄酮类的发现..... 175 | (三)双氢黄酮..... 184 |
| (一)噢啡..... 176 | (四)双氢黄酮醇..... 186 |
| (二)呋喃黄酮..... 177 | (五)异黄酮..... 187 |
| (三)双黄酮..... 178 | 五、黄酮类的结构与生理作用..... 188 |
| (四)苯色酮..... 180 | 六、黄酮类的生物合成..... 189 |
| (五)双氢异黄酮..... 180 | 七、今后天然黄酮类研究的方向..... 193 |
| (六)呋喃双氢异黄酮..... 181 | 八、结语..... 194 |
| 四、最近发现的黄酮类..... 181 | |

抗菌素化学的进展..... 张为申(198)

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| 一、抗菌素的提取..... 198 | (九)含氧杂环类抗菌素..... 211 |
| (一)抗菌素提取的特点..... 198 | (十)含氮杂环抗菌素..... 212 |
| (二)抗菌素的提炼方法..... 198 | (十一)羧酸缩氨基酸类抗菌素..... 213 |
| 二、抗菌素的化学结构及其研究概况..... 199 | (十二)紫放线菌素族抗菌素..... 214 |
| (一)青霉素族抗菌素..... 199 | (十三)脂环类抗菌素..... 214 |
| (二)碱性低聚糖族抗菌素..... 200 | (十四)醌类抗菌素..... 215 |
| (三)四环素族抗菌素..... 203 | (十五)其他抗菌素..... 215 |
| (四)大环状酯类抗菌素..... 204 | 三、抗菌素的化学合成及其结构改造..... 216 |
| (五)多肽类抗菌素..... 206 | (一)抗菌素的全合成..... 217 |
| (六)放线菌素族抗菌素..... 208 | (二)抗菌素的半合成与结构改造..... 220 |
| (七)非环类抗菌素..... 210 | 四、抗菌素化学的展望..... 223 |
| (八)芳香族抗菌素..... 211 | |

近十余年来有机天然产物合成的发展..... 邢其毅(229)

一些新技术在天然有机化学研究中的应用..... 梁晓天(243)

单晶体X射线结构分析及其在研究天然有机物中的应用..... 范海福、林政燏、梁栋材(250)

- | | |
|-----------------|--------------------------|
| 一、引言..... 250 | (二) Patterson 法..... 253 |
| 二、方法略述..... 251 | (三)重原子法..... 254 |
| (一)嚐试法..... 253 | (四)同晶型置换法..... 255 |

(五)反常散射法.....	256	构象等问题.....	260
(六)直接法.....	258	(二)通过简单物质的精密测定以获	
三、应用简介.....	259	得有关大分子结构的立体化学	
(一)直接解决天然有机物分子的化		资料及经验规律.....	270
学结构、相对构型、绝对构型、		四、结语.....	274

高等植物的系统发育与其化学成分的关系研究的进展..... 王宗训(278)

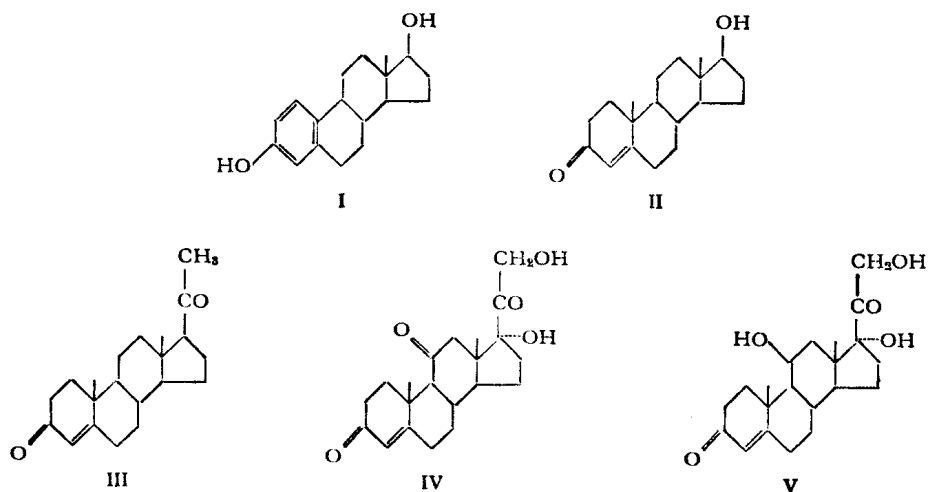
一、引言.....	278	(二)脂肪油.....	283
二、植物的系统发育与所含化学成分演		(三)蛋白质.....	284
变关系的规律.....	279	(四)黄酮类及甙类成分.....	286
三、植物的系统发育与其各类化学成分		(五)淀粉及糖类.....	287
的关系的主要研究工作.....	281	(六)生物碱.....	287
(一)挥发油及其他萜类物质.....	281	四、今后的展望.....	289

甾族激素合成化学的进展

黄鸣龙 周维善

(中国科学院有机化学研究所)

自从1929—1935年发现了性激素及1935—1938年发现了副肾皮质激素以后,甾族化学得到了很大的发展^[1]。生理活性最强的天然性激素是雌甾酚醇(oestradiol)(I)、睾丸素(testosterone)(II)及黄体酮(progesterone)(III)。生理活性最强的天然副肾皮质激素是可的松(cortisone)(IV)及可的唑(cortisol)(V)。



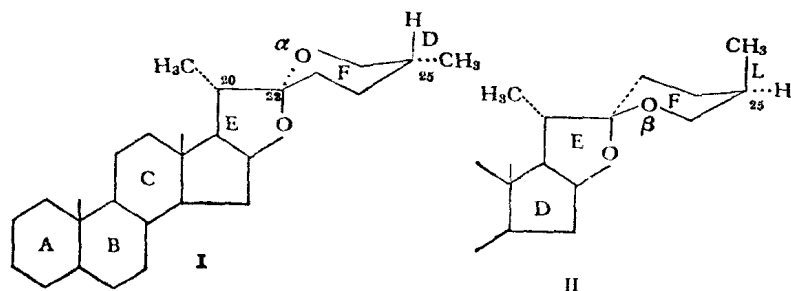
在1949年,因为发现可的松对风湿性关节炎具有突出的疗效以后,甾族化学的研究又再度进入了一个高潮。在此后的七、八年间,人们合成了许多甾族激素,如完成了副肾皮质激素及性激素的半合成及若干甾族化合物的全合成。同时甾族微生物氧化的发展,大大简化了半合成的步骤。为了提供激素半合成的原料,必须寻找合宜的天然植物性甾族化合物,因此也促进了天然甾族产物的研究,特别是甾族皂甙的研究^[2]。

最近几年来,在甾族激素方面,发现分子结构的某些改变可以大大增加疗效、减少副作用,并能改变作用的专一性。这些改变了结构的甾族激素在医疗上应用的范围也逐渐扩大^[3]。在改变甾族结构的工作中,往往发现许多有价值的化学反应,并且由于各种新技术如核磁共振、旋光色散及质谱等的应用,更加速了甾族化学的进展。

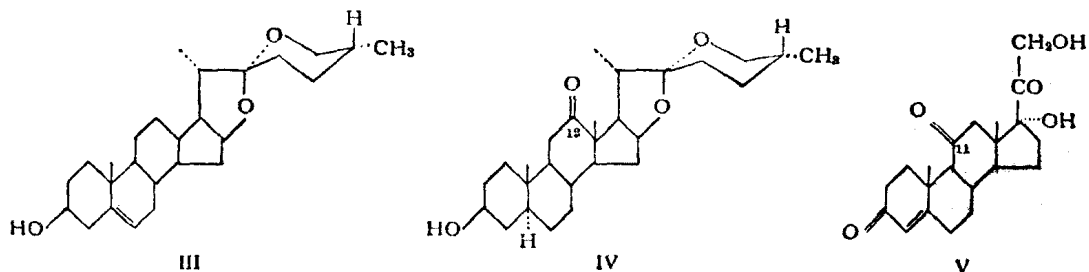
甾族皂甙配基是甾族激素半合成最好的原料,近年来经各国不断的研究,发现了许多新的甾族皂甙配基。微生物氧化在甾族激素合成中有了新的进展,其应用范围也日渐扩大。甾族激素的半合成既与甾族皂甙配基及微生物的氧化密切有关,故在开始评述以前,先约略地叙述甾族皂甙配基化学及微生物氧化的最近进展。对于甾族激素的合成,因限于篇幅,只综述在甾族结构中加入各种基团的一般方法。至于新化合物合成的详细步骤不再一一叙述。

一、甾族皂甙配基

甾族皂甙配基的基本结构,可以式 I 或 II 表示,并称其为螺甾*:



Marker 在 1939—1949 的十年间,先后从墨西哥及南美洲所采集的 400—500 种有关的植物中,发现了十余种新的甾族皂甙配基^[6]。1950 年以后,Wall 等又从 6000 种有关的植物中发现了 4 种新的甾族皂甙配基^[7]。日本在 1904 年即已从事薯蓣皂甙的分离工作^[8]。1952 年以后,塚本及武田等对日本产的薯蓣科植物进行了系统的研究^[8]。近年来,日本工作者又陆续发现了不少种新的甾族皂甙配基。从 Marker 及 Wall 所获得的十几种甾族皂甙配基中,有若干种在植物中含量甚高,并且分布亦广,如含有薯蓣配基(diosgenin)(III)的薯蓣科(*Dioscorea*)植物大量存在于墨西哥及南美各地,据称最高的含量有 13.1%(*Dioscorea composita*)^[7f]。我国这类植物亦广泛存在^[9]。薯蓣配基是合成各种甾族激素最好的原料,工业上均已大量应用。其次如剑麻(*Agave sisalana* Perr.)及龙舌兰(*Agave americana* L.)植物中所含的甾族皂甙配基 3 β -羟基-5 α -12-酮螺甾(hecogenin)(IV)亦是合成甾族激素、特别是副肾皮质激素[如可的松(V)]的原料,因其 C₁₂ 有一个羰基可以用化学方法移位至 C₁₁。剑麻或龙舌兰在美洲及非洲均大量生产,英国合成副肾皮质激素所用的 3 β -羟基-5 α -12-酮螺甾(IV)就是取自非洲所产的。我国亦盛产这种植物。剑麻或龙舌兰叶内的纤维可作航海用的绳索和大缆,配基(IV)是存在于叶的发酵废液中,可称是废物利用。表 1 是 1959 年以前所发现的数十种主要的皂甙配基^[5],这些化合物的基本骨架都是螺甾(spirostane)(I)或(II)。



* C₂₅ 的构型通常是用 D 及 L 或异(iso-)及新(neo-)来表示。D 或异是表示甲基在横键的位置,如 I 中的 C₂₅ 甲基,至若 L 或新则表示甲基在竖键的位置,如 II 中的 C₂₅ 甲基。L 或新是不稳定的构象,可以用酸转变成稳定的 D 或异的构象^[9]。

表 1 甾族皂甙配基^[5]

皂 甙 配 基	C ₂₅	C ₃	取 代 基	熔点, °C	[α] _D
Sarsasapogenin (25L)	新	β	3 β -OH	200	-75°
Smilagenin (25D)	异	β	3 β -OH	183	-66°
Markogenin	新	β	2 β , 3 β -(OH) ₂	257	-70°
Samogenin	异	β	2 β , 3 β -(OH) ₂	202	-74°
Rhodeasapogenin	新	β	1 β , 3 β -(OH) ₂	295	-72°
Isorhodeasapogenin	异	β	1 β , 3 β -(OH) ₂	243	-71°
Yanogenin	异	β	2 β , 3 α -(OH) ₂	243	-53°
Willagenin	新	β	3 β -OH, 12-CO	168	+ 5°
Tokorogenin	异	β	1 β , 2 β , 3 α -(OH) ₃	268	-50°
Metagenin	异	β	2 β , 3 β , 11(?)-(OH) ₃	274	-82°
Kogagenin	异	β	1 β , 2 β , 3 α , 5 β -(OH) ₄	322	-26°
Mexogenin	异	β	2 β , 3 β -(OH) ₂ -12-CO	238	- 6°
Neotigogenin	新	α	3 β -OH	203	-65°
Tigogenin	异	α	3 β -OH	204	-67°
Gitogenin	异	α	2 α , 3 β -(OH) ₂	272	-75°
Neochlorogenin	新	α	3 β , 6 α -(OH) ₂	270	—
Chlorogenin	异	α	3 β , 6 α -(OH) ₂	276	-45°
Neohecogenin	新	α	3 β -OH, 12-CO	246	- 4°
Hecogenin	异	α	3 β -OH, 12-CO	268	+10°
9-Dehydrohecogenin	异	α	Δ^9 , 3 β -OH, 12-CO	235	-11° (Di)
Rockogenin	异	α	3 β , 12 β -(OH) ₂	220	-64°
Neodigitogenin	新	α	2 α , 3 β , 15 β -(OH) ₃	279	-82° (Py)
Digitogenin	异	α	2 α , 3 β , 15 β -(OH) ₃	296	-61° (Py)
Agapanthagenin	异	α	2 α , 3 β , 5 α -(OH) ₃	285	—
Agavogenin	异	α	2 α , 3 β , 12-(OH) ₃	242	-62° (Di)
Cacogenin	异	α	2, 3 β , 6-(OH) ₃ , 12-CO	278	—
Manogenin	异	α	2 α , 3 β -(OH) ₂ -12-CO	246	- 5°
9-Dehydromanogenin	异	α	Δ^9 , 2 α , 3 β -(OH) ₃ , 12-CO	240	-16° (Di)
Yamogenin	新	Δ^5	3 β -OH	201	-123°
Diosgenin	异	Δ^5	3 β -OH	208	-121°
Neoruscogenin	新	Δ^5	1 β , 3 β (OH) ₂	—	—
Ruscogenin	异	Δ^5	1 β , 3 β (OH) ₂	210	-127°
Lilagenin	新	Δ^5	2 α , 3 β -(OH) ₂	246	—
Yuccagenin	异	Δ^5	2 α , 3 β -(OH) ₂	243	-120°
Neobotogenin	新	Δ^5	3 β -OH, 12-CO	211	- 69°
Botogenin	异	Δ^5	3 β -OH, 12-CO	216	- 57°
Kammogenin	异	Δ^5	2 α , 3 β -(OH) ₂ , 12-CO	245	- 53°

Di = 二氧六环(dioxane);

Py = 吡啶(pyridine).

自 1960 年以来,陆续发现的甾族皂甙配基中,超出上述的结构范围者有如表 2 所载。我国在近几年来经各地对甾族皂甙植物调查以后,已发现有许多种含甾族皂甙配基成分的植物^[22a-i]。就目前已经调查的结果,似以含薯蓣配基的植物为最多^[22b, c, e, g, h, i]。

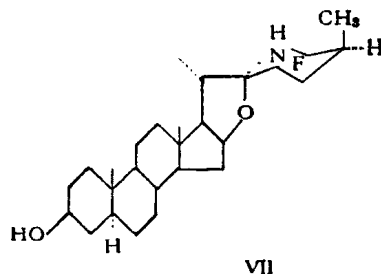
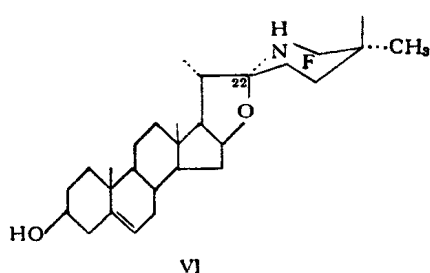
此外,与薯蓣配基结构十分相似的化合物是某一种茄科植物果实中所含的甾族生物碱, solasodine (VI),此物与薯蓣配基不同之处,仅是 F 环中与 C₂₂ 相连的不是氧原子而是

表 2

皂 甙 配 基	C ₂₅	C ₃	取 代 基	熔点, °C	[α] _D	文献
Convallamarogenin		β	$\Delta^{25}, 1\beta, 3\beta-(OH)_2$	258—263	-78°	10
Isoreineckigenin	异	β	$1\beta, 3\beta, 25\beta-(OH)_3$	240—242	-65.7°(Di)	11
Reineckigenin	新	β	$1\beta, 3\beta, 25\alpha-(OH)_3$	278—280	-70.6°(Di)	11
Isocarneagenin	异	β	$1\beta, 3\beta, 27-(OH)_3$	242—244	-63.4°	11
Kitigenin	异	β	$1\beta, 3\beta, 4\beta, 5-(OH)_4$	300(D)		12, 13
Pentologenin	异		$1\xi, 2\xi, 3\xi, 4\xi, 5\xi-(OH)_5$	320(D)	-54.5°	13
Nogiragenin	异	β	$3\beta, 11\alpha-(OH)_2$	200—201	-70.6°	14
Metagenin	异	β	$2\beta, 3\beta, 11\alpha-(OH)_3$	271—272	-86.3°	15
Neonogiragenin	新	β	$3\beta, 11\alpha-(OH)_2$	128—131	-75°	17
Laxogenin	异	α	$3\beta-(OH), 6-CO$	210—212		16
Narthogenin	新	Δ^5	$3\beta, 27(OH)_2$	214—216	-112.3°	17
Isonarthogenin	异	Δ^5	$3\beta, 27(OH)_2$	240—242	-110.2°	17
Chiapagenin	新	Δ^5	$3\beta, 12\beta-(OH)_2$	257—259	-130°	18
Isochiapagenin	异	Δ^5	$3\beta, 12\beta-(OH)_2$	236—237	-121°	18
Heloniogenin	异	Δ^5	$3\beta, 12\alpha-(OH)_2$	212—223		19
Meteogenin	异		$\Delta^{1,8,5(10)}-1-甲基-19-失碳-11\alpha-羟基$	177—178		20
Luvigenin	异		$\Delta^{1,8,5(10)}-4-甲基-19-失碳$	183—184	-34.9°	21

氮原子。这种植物在我国也有生长^[23]。

这种植物的优点就是繁殖快,不象薯蓣科植物是多年生的,而且生物碱不仅在果实中有,在叶中亦有存在,故用作合成的原料颇有经济价值,苏联已用于合成甾族激素化合物^[24]。另一种甾族生物碱 tomatidine (VII),在番茄植物的叶及茎中大量存在。意大利^[25]及匈牙利^[26]均已用其合成黄体酮。

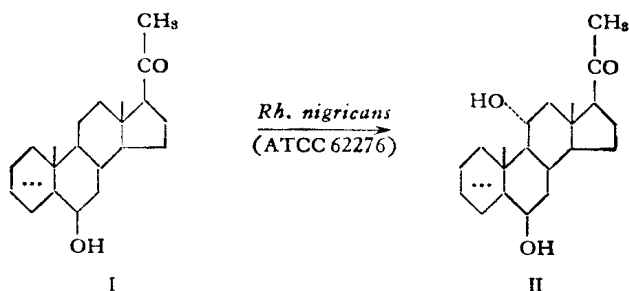
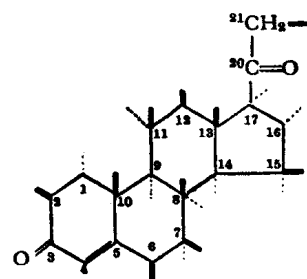


二、微生物转化^[27]

微生物转化反应的种类甚多,包括有氧化、还原、脱羧、脱胺、甙化、水解、甲基化、酯化、脱水、歧化、缩合、胺基化、酰化、酰胺化以及碳键的断裂等^[28]。现今常用的微生物,在真菌中包括霉菌、酵母及放线菌,有 *Phycomycetes* 如 *Cunninghamella*, *Mucor*, *Rhizopus* 等, *Ascomycetes* 如 *Aspergillus*, *Curvularia*, *Penicillium* 等, *Actinomycetes* 如 *Nocardia*, *Streptomyces* 等;在细菌中有 *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas* 等。

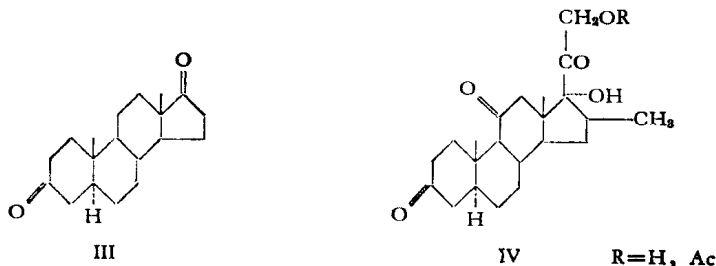
微生物的转化反应大量应用于甾族化合物的合成,历史还不算长,不过由于此种转化反应十分专一,并且产物的得率往往不差,故其应用性日益扩大。微生物转化,在甾族化学方面用得最多的是 C₁₁ 羟基化及加入 C₁ 双键,因为几乎所有疗效极佳的甾族副肾皮

激素都是在 C_{11} 有酮基或羟基及 C_1 有双键的。微生物几乎能在甾族分子中各个位置(除 C_4 及 C_{18} 外)上引入羟基, 如 1α , 2β , 6β , 7α , 7β , 8β , 8α , 9α , 11α , 11β , 12β , 14α , 15α , 15β , 16α , 17α , 19 及 21 。在 19-失碳甾族化合物中可以引入 10β -羟基, 在心甾内酯(cardenolide)中可以引入 1β -及 5β -羟基。肾上腺中的酶能在 6α , 6β , 11β , 16α , 17α , 18 , 19 及 21 位上加入羟基。引入 11α -羟基的微生物主要是 *Rhizopus* 及 *Aspergillus* 两属, 这种转化反应的产率甚佳。如用 *Rhizopus nigricans* 几乎可定量地使黄体酮引进 11α -羟基。加入 11β -羟基的微生物较少, 一般是用 *Cunninghamella* 及 *Curvularia* 两属。 *Absidia* 则往往同时加入 α -及 β -羟基。微生物在甾族化合物中引入羟基不一定要 C_3 是 α, β -不饱和酮, 如在 $3\alpha: 5\alpha$ -环孕甾 20-酮(I)中也可加入羟基^[29]。

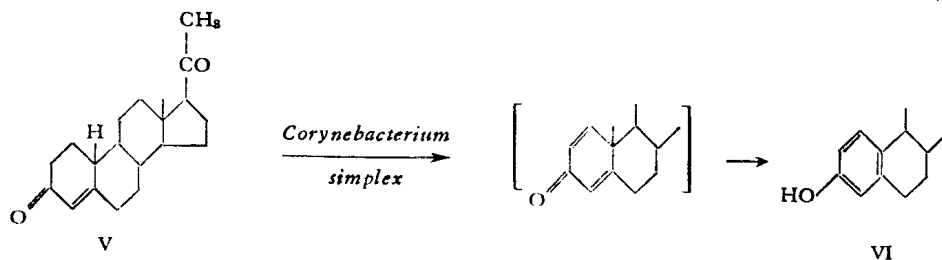


得率为 82%。

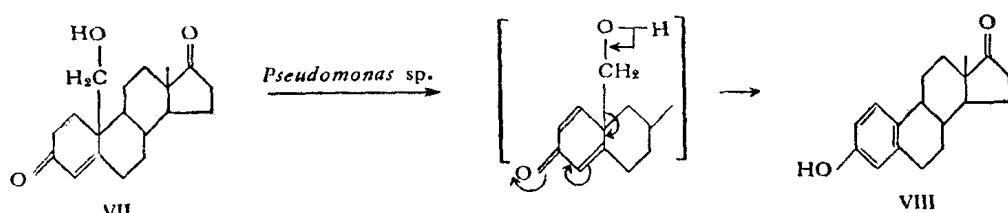
加入 C_1 双键的微生物一般是 *Fusarium*^[30], *Corynebacterium*^[31] 及 *Mycobacterium*^[32]。在用微生物脱去 C_1 , C_2 两个氢原子时, 不可避免地使少量的 C_{20} 酮还原成羟基, 但此物甚易用分步结晶法从混合物中除去^[33]。有人报告这种微生物亦可在 C_3 酮类, 如 III 或 IV 中, 同时引进 $1:2$, $4:5$ 双键^[34, 35]。



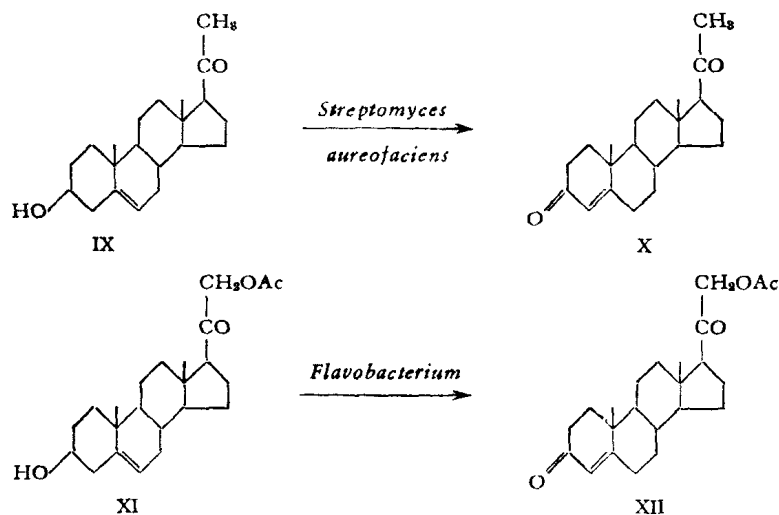
19-失碳甾族化合物用 *Corynebacterium simplex* 在 C_1 去氢时, 同时使 A 环芳构化:



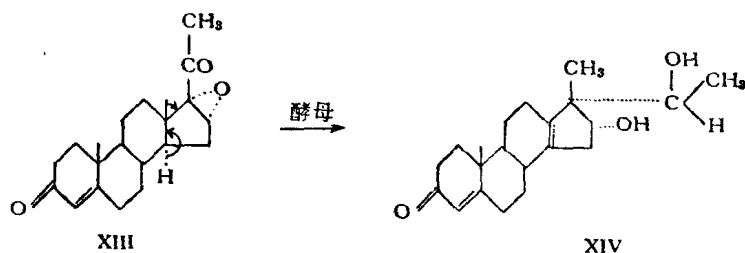
得率 60%^[36]。19-羟基甾族化合物用微生物在 C_1 去氢时也可转变成 A 环芳香化的化合物, 如 19-羟基 Δ^4 -雄甾烯-3, 17-双酮(VII)经 *Pseudomonas* 的作用成为雌甾酚酮(VIII)^[37]。



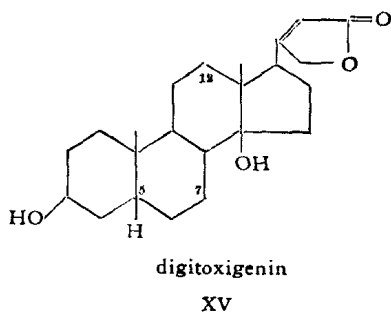
微生物还能氧化羟基成酮，例如使孕甾烯醇酮(IX)变成黄体酮(X)^[38]。捷克斯洛伐克工作者报告用 *Flavobacterium* 氧化 Δ^5 -3 β -羟基化合物(XI)成 Δ^4 -3-酮(XII)时，C₂₁ 上的酯不被水解^[39]。此种微生物也不能使 C₃ 羟基的酯包括比较不稳定的甲酸酯水解。



酵母在使 16 α :17 α -环氧黄体酮(XIII)破断氧环及还原 C₂₀ 酮时引起了 Wagner-Meerwein 的重排^[40]：

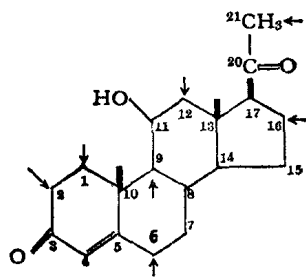


最近报导微生物羟基化亦可应用于心甾内酯中，例如 digitoxigenin (XV) 经 *Fusarium lini*^[41]作用可引入 12 β -羟基而成 digoxigenin，经 *Mucor parasiticus* 作用^[42]可加入 5 β -羟基而成 periplogenin，经 *Aspergillus oryzae* 作用^[43]则生成新的化合物 7 β -羟基 digitoxigenin。



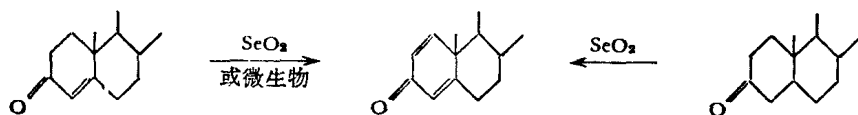
三、甾族激素结构的改变^[4]

一般这类结构的改变,大都在官能团的邻位,例如,在4-烯-3-酮基旁边引入1-烯或2 α -甲基、6 α -甲基、6-次甲基、6 α -卤素;在11 β -羟基旁边引入9 α -卤素、12 α -卤素;在17-侧链旁边 C₁₆ 位上加入甲基、次甲基、羟基或卤素;在20 酮基旁边 C₂₁ 上引入卤素等等。若干化合物并非只改变母体一处,而是在分子中若干处均有改变。因此这类化合物为数极多,例如,效力最佳而极著名的化合物“dexamethasone”是16 α -甲基-9 α -氟-1-脱氢可的唑;“triamcinolone”是16 α -羟基-9 α -氟-1-脱氢可的唑。它们的合成步骤远较母体甾族激素可的松及可的唑为多。

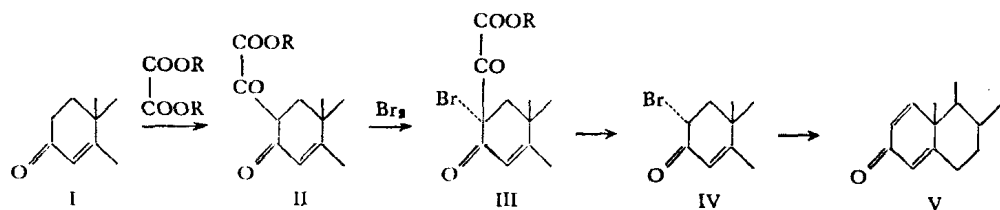


关于甾族激素中其他结构的变更,可参考甾体化学专著^[4]。

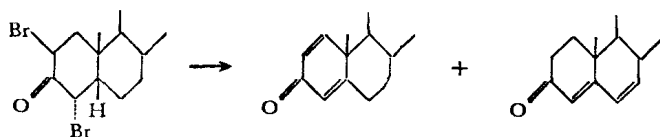
(一) 引入1,2-双键 在A环加入1,2-双键大都是在最后利用二氧化硒或微生物脱氢。



A环上无4-烯而只有酮基(A/B顺式或逆式)在C₃位置上时,亦可用二氧化硒脱氢^[45,46]。这种用二氧化硒脱氢法,手续简单,得率往往不劣;不过粗产品中往往含有少许的硒,需再精制方能除去。最近有人报告,如在用二氧化硒的反应混合物中加入少许吡啶,得率似乎较佳^[47]。4-烯-3-酮化合物用微生物脱氢引入1-烯的得量也往往甚佳。最近的报告,用2,3-双氯-5,6-双氧苯醌(简称DDQ)甚易将4-烯-及4,6-双烯-3-酮转变成相应的1,4-双烯及1,4,6-三烯-3-酮,据称得率似乎较用二氧化硒及微生物的为佳^[48]。



1位双键的引入,亦可经过草酸酯的缩合反应先得2 α -溴化物(IV),再用常法脱去溴化氢而获得目的物(V),但得率不甚佳^[49]。比较老的方法系将A环饱和的5 α -酮体先溴化成2,4-双溴化合物,再用三甲基吡啶(collidine)脱去两分子溴化氢,即得1,4-双烯及少量4,6-双烯的混合物^[50]。



Holysz^[51]使2,4-双溴酮在甲酰胺二甲胺(DMF)中用氯化锂脱去两分子溴化氢,获得得率甚佳的1,4-双烯酮。此法后经Joly等^[52]改良,即在反应混合物中除加氯化锂外,再加

入碳酸锂, 据称可得 80% 的 1,4-双烯酮。但最近 Pelc 等^[53] 用极谱证明在应用 Joly 等改良法的产物中, 几乎含有与 1,4-双烯等量的 4,6-双烯酮。兹再用表 3 总结如下:

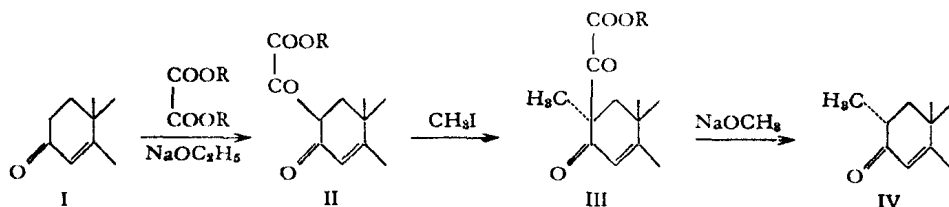
表 3

反 应 物	试 剂	结 果		文 献
		得 率	副 产 物	
4-烯-3-酮	微生物氧化	甚 佳	C ₂₀ 酮还原成羟基	30—33
	SeO ₂	不 甚 佳*		45
	SeO ₂ -吡啶	较 佳		47
	DDQ**	较 佳		48
	(CO ₂ R) ₂ ; Br ₂ ; 三甲基吡啶	不 甚 佳		49
3-酮	微生物氧化	不 甚 佳	4,6-双烯-3-酮	34, 35
	2Br ₂ ; 三甲基吡啶	不 甚 佳		50
	2Br ₂ ; LiCl-DMF	甚 佳		51
	2Br ₂ ; LiCl-Li ₂ CO ₃ /DMF	80%		52, 53

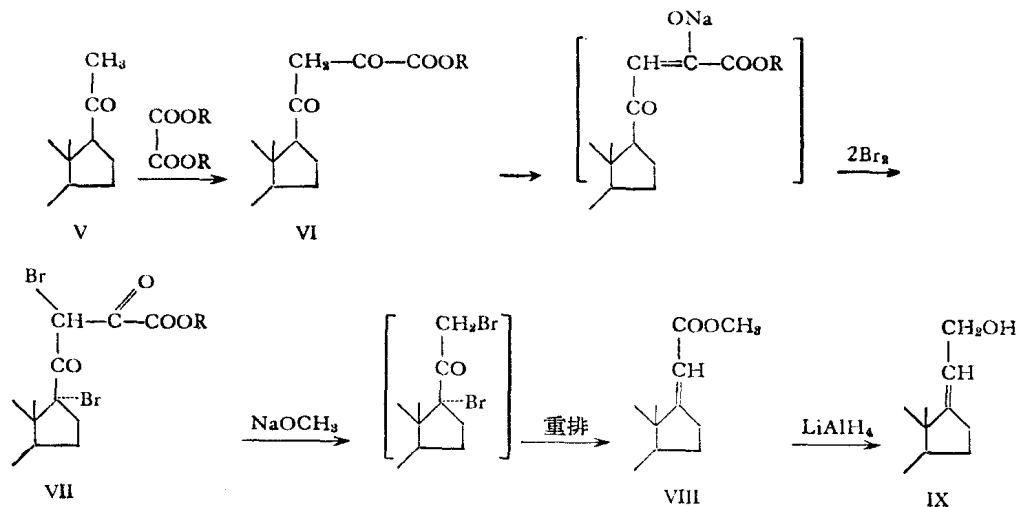
* 产物中含有微量的硒不易除去。

** 亦可应用于 $\Delta^4,6$ -双烯-3-酮。

(二) 引入 2 α -甲基 在 4-烯-3 酮的 C₂ 上引入 2 α -甲基, 最适宜的方法是通过草酸酯的缩合反应^[54] 如下式所示 (I—IV)。不过如原料 D 环 C₁₇ 上的侧链是甲基 20-酮 (—COCH₃), 则须先将此侧链改造, 否则 C₂₀-酮基邻位的甲基上也将通过缩合而加入甲基。改造侧链的方法最好用 Фаворский 重排反应, 使其变为不饱和酸酯。即先溴化成 17,21-



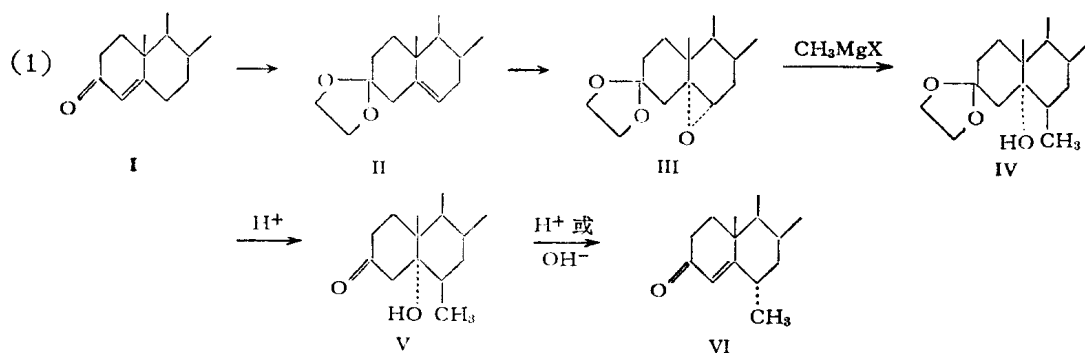
双溴化合物, 或最好先与一克分子草酸酯缩合, 再用两分子溴使成 17,21-双溴化合物, 然后用甲醇钠处理使其发生 Фаворский 重排而成不饱和酸酯的侧链。再用氢化锂铝还原成



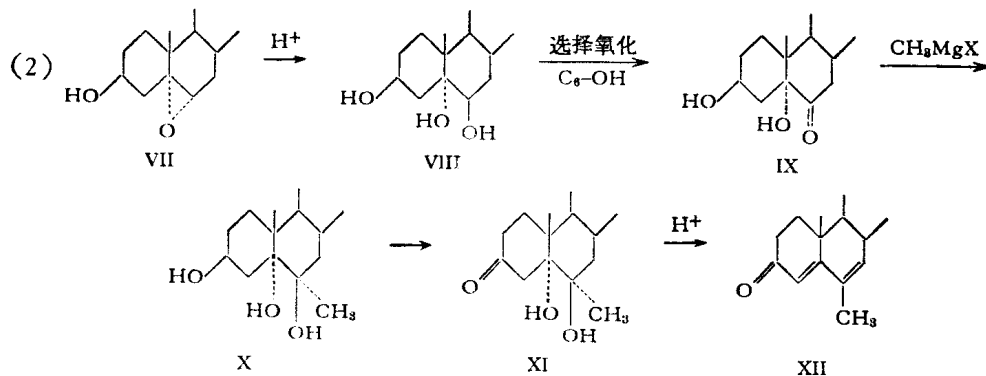
为不饱和的伯醇基团, 如上式所示 (V—IX)。将含有这种不饱和伯醇基团侧链的 4-烯-3-

酮(IX)(最好将 C_{21} -羟基先乙酰化)再照上述方法引入 2α -甲基, 然后再用过氧化氢及痕迹的四氧化锇^[55]或用二乙酰氧碘基苯[Phenyliodosodiacetate, $C_6H_5IO(OCOCH_3)_2$]及痕迹四氧化锇^[49][还可利用四氧化锇及 N-甲基吗啉环氧过氧化物(N-methyl morpholine-oxide-peroxide)]^[56]加入两个羟基于 C_{17} 及 C_{20} , 同时氧化 C_{20} 羟基, 则易得具有 17-羟基-20-酮侧链的化合物。用此法合成的实例是 2α -甲基可的唑^[54], 及 2α -甲基 9α -氟可的唑^[54, 57]。

(三) 引入 6α -甲基及 6α -次甲基 引入 6α -甲基的方法, 最好是利用 5-烯化合物, 先成 5,6-氧环或成 6-酮, 再用 Grignard 反应引入甲基^[58a-g]:



9α -氟可的唑及 9α -氟-1-脱氢可的唑的疗效虽均较母体可的唑及 1-脱氢可的唑为大, 但对钠有强烈储留的副作用。不过如在 9α -氟可的唑及 9α -氟-1-脱氢可的唑分子中引入 6α -甲基, 则不但可以增加效力, 而且消除了钠储留的作用^[58h](详后)。



6-脱氢-6-甲基可的松经动物试验证明其效力比母体 6α -甲基可的松为大, 而且有利尿作用^[58i]。又 6-脱氢-6-甲基-17 α -乙酰氧基黄体酮*的效力比母体 6α -甲基-17 α -乙酰氧基黄体酮为大^[58c, j]。6-脱氢-6-甲基化合物还可利用四氯对苯醌(chloranil)作用于 6α -甲基-4-烯-3-酮化合物一步引入 C_6 -双键, 得率不劣^[58c, g, k]。如下式所示:



最近有人报告 6-脱氢-6-甲基化合物可用 DDQ 在含有微量矿酸的条件下, 脱去

* 此物现证明具有口服避孕的功效(商品名叫 Volidan, 内含少量的乙炔雌甾酚醇甲醚化合物, 系 "British Drug Houses Ltd." 的产品)。