

# バチルス スペリクスによる男性ホルモン $\Delta^5$ -デヒドロ エピアンドロステロンの酸化\*

1961年9月1日 受付

\*\*\*  
黒 沢 雄 一 郎

## 緒 言

最近に於ける著しいホルモン学の発展と共に、殊にステロイドホルモンの各方面への応用分野（医学的には皮膚、精神科等に、その他畜産方面に）が拡大されるにつれ、その生産が急激に増加され、それがこの数年間に微生物利用工業としての発展を見たことは將に驚くべき事実であり、即ち1949年 Hench<sup>1)</sup> 等がコーチゾン Cortisone、ハイドロコーチゾン hydrocortisone がリウマチ性疾患に俾効を有することを発見し、更にRobinson, Woodward 等の有機化学者が、合成に成功したわけであるが、この Cortisone 及び hydrocortisone は構造から明らかである様にステロイド核の 11 位に酸素原子を有して居り、この位置に酸素原子を化学的に導入することは極めて困難で、牛の胆汁を原料としたデソキシコール酸 desoxycholic acid から出発してcortisone迄37工程中10工程は12位の酸素を11位に転位に要し、従ってその当時はcortisone は非常に高価で医薬品中最も困難な合成品として取扱われて居ったのであるが1959年米国アップジョン UpjohnCo の Peterson<sup>2)</sup> 等が或る種の微生物ムコール属 *Mucor*、リゾープス属 *Rhizopus*、アスペルギルス属 *Aspergillus*、ストレプトマイセス属 *Streptomyces* の菌株を高価な原料である黄体ホルモンプロゲステロン progesterone（このホルモンは卵巣黄体から生産されるもので卵胞ホルモンであるエストラジオール estradiol と協力して女性ホルモンとしての機能を発揮するもので特に子宮粘膜に対して分泌期変化を起し受精した卵を子宮に着床させ妊娠を継続させる作用を有している。従って若しこの黄体ホルモンが不足すると流産、子宮出血

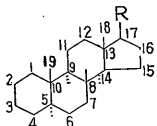
月経過多の様な症状を示す。)とか Compound S に作用せしめ11位に高収率で酸素を導入することに成功したため容易に cortisone が生産される様になり、俄かに衆目を引きこの方面の業績の多数が発表される様になり、現在ではステロイド核の3,4,5,の位置を除く他の位置に微生物を利用して容易に酸素が導入される様になった。著者もこの方面の研究を数年前より行って居り、男性ホルモンデヒドロエピアンドロステロン dehydroe piandrosterone（このホルモンは最初尿から分離され同じ男性ホルモンであるアンドロステロン androsteroneと比較して二重結合がある点が異っていたので単にデヒドロアンドロステロンとも呼ばれたが、3の位置の水酸基の配置がアンドロステロンと逆であるということが判明され、デヒドロエピアンドロステロンと呼ばれる様になった。男性ホルモン作用はアンドロステロンの約1/2で、アンドロステロンは天然に存在する最も強い男性ホルモンであるテストステロン testosterone の約1/2である。)に細菌バチルス スペリクス *Bacillus Sphaericus* を作用せしめた結果この化合物の17位の水酸基が酸化され、且つ5,6の二重結合が4,5に転位し第1図の如く  $\Delta^4$  アンドロステロン-3, 17-ジオン $\Delta^4$ -androstene-3, 17-dione に酸化されることを認めた。従来著者の知る範囲ではこの *Bacillus sphaericus* はステロイド核の中 1, 2の水素を脱水素する微生物として報告されて居り、例えば Gould<sup>3)</sup>, Stoudt<sup>4)</sup> 等の行った研究は第2図に示す如く 1,2間に脱水素の起った化合物を生成するが、この様な結果は得られず $\Delta^4$ -androstene-3, 17-dione を単離したのでその結果を報告したい。

この様に同じ菌株を用いても作用される化合物(基質)が異なれば生産されるものも異って来ることは当然予想され得ることであり、又同属内でも種が異ればたとえ同一の基質を用いても生産される化合物が異って来るだろうことも当然考えられる。

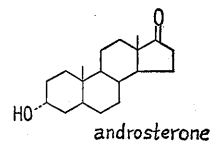
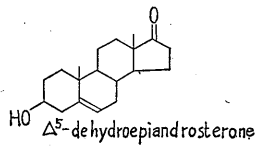
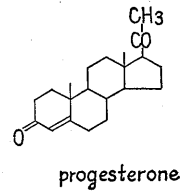
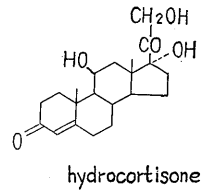
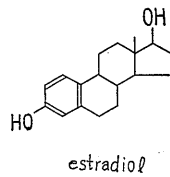
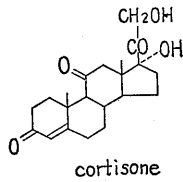
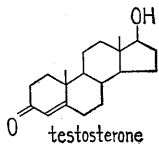
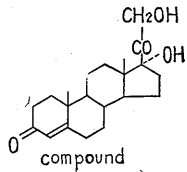
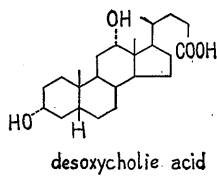
\* Oxidation of  $\Delta^5$ -dihydroepiandrosterone  
by *Bacillus sphaericus*

\* Yuichiro Kurosawa

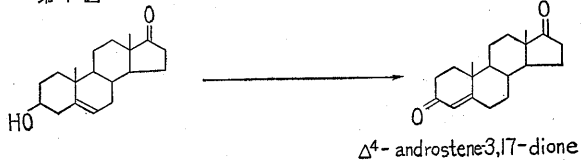
ステロイドホルモン核



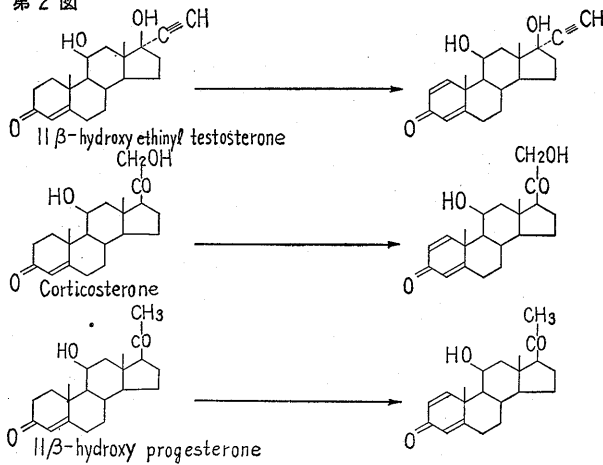
R = H : アンドロスタン  
R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : アロプレグナン



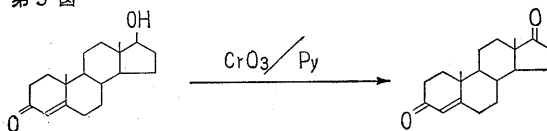
第1図



第2図



第3図

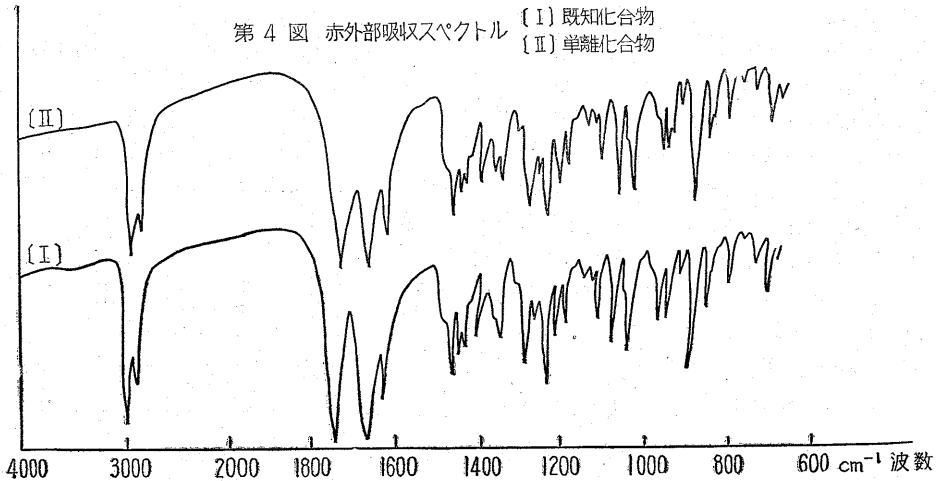


実験の部

デヒドロエピアンドロステロンの酸化。

使用した菌株 *Bacillus sphaericus* は財団法人長尾研究所から分譲を受けたものである。培養基は普通ブイヨン (ペプトン1%, 肉エキス1%, pH = 7.2 に補正) 150cc を内容 1l の振盪フラスコに入れ, 100°C, 50分間3回, 滅菌。別に本菌株を同培地に48時間 33°C 斜面培養を行ったものに無菌水10c を加え菌体を充分浮遊せしめたものを上記滅菌培地に接種し, 培養温度 33°C, 振幅 6 cm 振盪回数 125r, p, m, の往復式振盪機で24時間振盪し, 24時間後にホルモン50mgを 1 cc のエタノールに僅かに加温溶解したものを添加し, 同温度で24時間振盪し, 後同量のクロロホルムで抽出を行い, 次に約 $1/10$ 量の2%重曹水で洗条, 水洗, 無水硫酸, ソーグで脱水し, 溶媒を溜去し, 蒸発残渣油状物として 50mg を得る。之を市販ク

ロマト用シリカゲル 2g を用いてカラムクロマトグラフィーにかけ精製する。先ずベンゼン, 5% 醋酸エチルベンゼン (容量%), 10%, 15%, 30%, 80%, 醋酸エチルの順で溶出を行い, その結果醋酸15%エチルベンゼン溶出部から酸化生成物が結晶として得られる。之をアセトンヘキサン混合溶媒から再結すると m. P. 164~6°C の結晶 10mg を得る。之を既知の  $\Delta^4$ -androstene 3, 17dione (この化合物<sup>5,6</sup>) の合成はデヒドロエピアンドロステロンから3工程で出来るがテストステロンからはピリジン中無水クロム酸酸化で容易に得られる。第3図) と混融して融点の降下なく, 又第4図の如く赤外部吸収スペクトルも一致した。17-ケトン ( $174\text{ cm}^{-1}$ ),  $\Delta^4$ -20-ケトン基 ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ,  $1620\text{ cm}^{-1}$ )。紫外外部吸収スペクトルは  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $240\text{ m}\mu$  ( $\epsilon=18,800$ ) (第5図), 元素分析の果は  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$  として計算値 C: 79, 68% H: 9, 15%, 実験値 C: 79, 61% H: 9, 31%)。



要約

男性ホルモン $\Delta^5$ -デヒドロエピアンドロステロンにパチルス スペリクスを作用せしめ, 融点  $164\sim 6^\circ\text{C}$  の化合物を単離し, 之を既知の $\Delta^4$ -アンドロステン 3, 17-ジオンと比較した結果, 之と同一化合物であることを確認した。

引用文献

- (1) P. S. Hench et al ; Proc. Staff Meetings Mayo Clin., 24, 181 (1949)
- (2) D. H. Peterson and C. H. Murray ; J. Am. Chem Soc., 74, 1871 (1952)
- (3) D. H. Gould et al ; U. S. Patent 2,816,121
- (4) T. H. Stoudt et al ; Arch. Biochem and Biophys. 59, 304 (1955)
- (5) P. L. Tulian et al ; J. Am. Chem Soc., 67, 1728 (1945)
- (6) L. Ruzicka and A. Wettstein ; Helv., 18, 993 (1935)

