



(21) 申请号 202310472550.2

(22) 申请日 2023.04.27

(71) 申请人 湖北葛店人福药业有限责任公司

地址 436032 湖北省鄂州市葛店经济技术  
开发区聚贤路25号

(72) 发明人 艾勇泉 何鑫 汪声晨 刘明欣  
刘林 赵静 李琦欣

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283  
专利代理师 余化鹏

(51) Int. Cl.

C12P 33/06 (2006.01)

C12P 33/12 (2006.01)

C12N 1/14 (2006.01)

C12R 1/645 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种制备 $7\alpha, 15\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备 $7\alpha, 15\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法。 $7\alpha, 15\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的制备方法包括如下步骤：在含亚麻刺盘孢 Colletotrichum lini 的液体培养基体系中，将去氢表雄酮 DHEA 进行投料转化得到 $7\alpha, 15\alpha$ -二羟基去氢表雄酮；其中，所述亚麻刺盘孢液体培养基体系中还含有环糊精及其衍生物和吐温。所述的投料转化的步骤包括：先进行低温转化，之后再进行中温转化；所述低温转化的条件为：转化温度 $15\sim 20^{\circ}\text{C}$ ，较佳地为 $16^{\circ}\text{C}$ ；所述中温转化条件为转化温度 $28^{\circ}\text{C}$ 。进一步地，本发明中 $7\alpha, 15\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的制备方法通过添加环糊精及其衍生物和吐温，可以将投料量从 $15\text{g/L}$ 提高到 $30\text{g/L}$ ，且相对转化率能够达到90%。

1. 一种制备7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法,其特征在于,包括如下步骤:在含亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*的液体培养基体系中,将去氢表雄酮DHEA进行投料转化得到7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮;其中,所述亚麻刺盘孢液体培养基体系中还含有环糊精及其衍生物和吐温。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述的投料转化的步骤包括:先进行低温转化,之后再进行中温转化;所述低温转化的条件为:转化温度15~20℃,较佳地为16℃;所述中温转化条件为转化温度28℃;其中,较佳地,所述低温转化的转化时间为20h-48h,例如24h;所述中温转化的转化时间为24-72h;较佳地,所述低温转化与所述中温转化的温度实现条件为在0.5-1h小时内达到目标温度即可。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述环糊精及其衍生物为 $\beta$ 环糊精、 $\alpha$ 环糊精、 $\gamma$ 环糊精、羧甲基 $\beta$ 环糊精、甲基 $\beta$ 环糊精和羟丙基 $\beta$ 环糊精中的一种或多种,优选为 $\beta$ 环糊精;所述吐温为吐温60和/或吐温80,优选为吐温80;较佳地,所述去氢表雄酮DHEA的质量分数为2-3%,所述环糊精及其衍生物的质量分数为3-5%,所述吐温的体积分数为1-2%,所述去氢表雄酮DHEA投料前亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*湿菌重计40-50g/L;更佳地,所述去氢表雄酮DHEA质量分数为3%、所述环糊精及其衍生物为 $\beta$ 环糊精、质量分数为3%,和所述吐温为吐温80、体积分数为1.5%。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述投料转化的控制溶氧30 $\pm$ 2%,所述投料转化的转速为200-500rpm,例如,300-500rpm或200-350rpm;所述投料转化的通气量为1.5-2vvm,优选为1.5vvm。

5. 如权利要求1所述的制备7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法,其特征在于,所述亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*为市售菌株,CGMCC,N0.3.4486。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述液体培养基包括:葡萄糖30-50g/L、玉米浆10-30g/L、磷酸二氢钾1-5g/L、磷酸氢二钾1-5g/L、硫酸镁0.1-0.3g/L、硝酸钠1-5g/L, pH5.5-5.8。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述含亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*的液体培养基通过如下工艺制得:将亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*菌种依次经过斜面培养、种子培养和发酵培养得到。

8. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,所述斜面培养包括将亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*的市售菌种在PDA试管斜面培养;所述种子培养为一级种子培养、或者依次进行一级种子培养和二级种子培养;其中,所述一级种子培养步骤包括:将所述斜面培养得到的菌种经液体摇瓶培养基培养;其中,所述二级种子培养步骤包括:将所述一级种子培养得到的菌种接种到二级种子摇瓶或种子罐培养;所述发酵培养:将所述种子培养基培养得到的菌种接入发酵培养基中培养。

9. 如权利要求8所述的方法,其特征在于,所述斜面培养的条件为斜面划线28℃培养6-7d;所述一级种子培养的条件为28℃培养40-48h,摇床转速200rpm,接种量为1%,其中真菌孢子浓度个数浓度10<sup>8</sup>个/ml;所述二级种子培养的条件为28℃培养20-24h,转速200-500rpm,例如,300-500rpm,接种量为5%-10%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L,通气量1.5vvm;所述发酵培养的条件为28℃培养16-24h,例如,20-24h或16-22h,溶氧联动转速,溶氧30%,转速200-500rpm,例如,300-500rpm或200-350rpm,接种量5%-10%,菌浓度为湿菌

重计20-30g/L,通气量1.5vvm;较佳地,PDA固体培养基为马铃薯200g/L、葡萄糖20g/L、琼脂15~20g/L,pH6-8;所述种子培养和发酵培养的液体培养基为如权利要求6中所述液体培养基。

10.如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述投料转化之后还包括后处理步骤;所述后处理步骤包括(1)将所述投料转化得到的转化液过滤得到菌渣和发酵上清;(2)将所述菌渣萃取,合并萃取液浓缩、浓缩到无液体残留;(3)加入甲基异丁基甲酮打浆浓缩,过滤,重复两次得到固体,收集滤液;(4)将所述固体加入纯水打浆,过滤,得到目标产品;(5)合并(3)中的滤液,浓缩,降温到10℃析出,过滤,得母液物;(6)将母液物加入纯水打浆,过滤,得固体,烘干用于返投;重复步骤(1)-(4)得到返投后的目标产品。

## 一种制备7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法。

### 背景技术

[0002] 屈螺酮是新一代甾体类避孕药,具有副作用小、毒性低、耐受性好等特点,是目前最好的口服避孕药之一,传统的合成屈螺酮方法需要18步反应,此合成路线反应条件苛刻,立体选择性差,产物收率较低,并且会产生大量的污染物。

[0003] 随着细胞转化在甾体药物中的深入研究,现已建立了生物-化学法合成屈螺酮的新工艺,通过细胞转化代替传统化学转化中的某一步,相比传统的化学合成,甾体生物转化法具有较高的立体选择性,转化条件温和、环境友好等优势。

[0004] 7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮是屈螺酮的关键中间体,现已有多种真菌能在DHEA的C-7和C-15的 $\alpha$ 位进行羟化反应,形成7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮,但现有的双羟化工艺普遍存在投料量(10-15g/L)和转化效率偏低的问题。

[0005] 中国专利CN105543320B公开了一种促进还原力再生提高微生物羟化DHEA转化效率的方法,在5L发酵罐中,通过分批投料、补糖方法的同时,控制转化过程中温度在25-40℃,pH6.5,通过调节罐压在0.05MPa,通气量0.8-1.2vvm,转速300-450r/min下,控制溶氧在20-30%,在转化30-48h后,DHEA终浓度在15g/L的情况下,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的得率为66.6%。即根据该专利公开数据,在转化产物中7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的得率仅为66.6%,DHEA的投料浓度也仅为15g/L。

[0006] 中国专利CN104561216B公开了一种采用亚麻刺盘孢霉(保藏编号为CGMCC No.6051)将DHEA转化为7 $\alpha$ -羟基-去氢表雄酮和7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的转化方法,通过在亚麻刺盘孢的菌液中加入31.5-36g/L的羧甲基油酰壳聚糖,在28~30℃,200~220r/min的转速下转化36~60h后,在DHEA最大浓度为12g/L情况下,其转化率在93%左右。即根据该专利公开数据,在转化产物中DHEA的投料浓度仅为10g/L。

[0007] 因此,在采用亚麻刺盘孢将DHEA转化为7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的过程中,如何提高投料浓度和底物的转化率是现有技术中亟待解决的问题。

### 发明内容

[0008] 为解决上述技术问题,本发明的目的是提供一种改进的利用亚麻刺盘孢高投料和高转化合成7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法。通过添加环糊精及其衍生物和吐温,降低转化温度,达到底物高投料浓度、底物高转化率的要求。

[0009] 为了实现上述目的,本发明提供以下技术方案:

[0010] 提供一种制备7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮的方法,其包括如下步骤:在含亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*的液体培养基体系中,将去氢表雄酮DHEA进行投料转化得到7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮;其中,所述亚麻刺盘孢液体培养基体系中还含有环糊精及其衍生物和吐温。

- [0011] 本发明中,所述的投料转化的步骤包括:先进行低温转化,之后再进行中温转化;
- [0012] 所述低温转化的条件为:转化温度15~20℃,较佳地为16℃;
- [0013] 所述中温转化条件为转化温度28℃;
- [0014] 其中,较佳地,所述低温转化的转化时间为20h-48h,例如24h;所述中温转化的转化时间为24-72h;
- [0015] 较佳地,所述低温转化与所述中温转化的温度实现条件为在0.5-1h小时内达到目标温度即可。
- [0016] 本发明中,所述环糊精及其衍生物和吐温为本领域常规的,所述环糊精及其衍生物为β环糊精、α环糊精、γ环糊精,羧甲基β环糊精、甲基β环糊精和羟丙基β环糊精中的一种或多种,优选为β环糊精;
- [0017] 所述吐温为吐温60和/或吐温80,优选为吐温80。
- [0018] 本发明中,所述去氢表雄酮DHEA的质量分数为2-3%,所述环糊精及其衍生物的质量分数为3-5%,所述吐温的体积分数为1-2%,所述去氢表雄酮DHEA投料前亚麻刺盘孢 *Colletotrichum lini* 湿菌重计40-50g/L;
- [0019] 更佳地,所述去氢表雄酮DHEA质量分数为3%、所述环糊精及其衍生物为β环糊精、质量分数为3%,和所述吐温为吐温80、体积分数为1.5%。
- [0020] 其中,所述去氢表雄酮DHEA的浓度为30g/L,β环糊精的浓度为30g/L和吐温80的浓度为15g/L。
- [0021] 本发明中,所述投料转化的控制溶氧 $30 \pm 2\%$ ,所述投料转化的转速为200-500rpm,例如,300-500rpm或200-350rpm;所述投料转化的通气量为1.5-2vvm,优选为1.5vvm。
- [0022] 所述亚麻刺盘孢 *Colletotrichum lini* 为市售菌株,CGMCC,N0.3.4486。
- [0023] 本发明中,所述液体培养基包括:葡萄糖30-50g/L、玉米浆10-30g/L、磷酸二氢钾1-5g/L、磷酸氢二钾1-5g/L、硫酸镁0.1-0.3g/L、硝酸钠1-5g/L,pH5.5-5.8。
- [0024] 所述含亚麻刺盘孢 *Colletotrichum lini* 的液体培养基通过如下工艺制得:将亚麻刺盘孢 *Colletotrichum lini* 菌种依次经过斜面培养、种子培养和发酵培养得到。
- [0025] 所述斜面培养包括将亚麻刺盘孢 *Colletotrichum lini* 的市售菌种在PDA试管斜面培养;
- [0026] 所述种子培养为一级种子培养、或者依次进行一级种子培养和二级种子培养;
- [0027] 其中,所述一级种子培养步骤包括:将所述斜面培养得到的菌种经液体摇瓶培养基培养;
- [0028] 其中,所述二级种子培养步骤包括:将所述一级种子培养得到的菌种接种到二级种子摇瓶或种子罐培养;
- [0029] 所述发酵培养:将所述种子培养基培养得到的菌种接入发酵培养基中培养。
- [0030] 所述斜面培养的条件为斜面划线28℃培养6-7d;
- [0031] 所述一级种子培养的条件为28℃培养40-48h,摇床转速200rpm,接种量为1%,其中真菌孢子浓度个数浓度 $10^8$ 个/ml;
- [0032] 所述二级种子培养的条件为28℃培养20-24h,转速200-500rpm,例如,300-500rpm;接种量为5%-10%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L,通气量1.5vvm;

[0033] 所述发酵培养的条件为28℃培养16-24h,溶氧联动转速,溶氧30%,转速200-500rpm,例如,300-500rpm或200-350rpm;接种量5%-10%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L,通气量1.5vvm;

[0034] 本发明中,PDA固体培养基为马铃薯200g/L、葡萄糖20g/L、琼脂15~20g/L,pH6-8;

[0035] 所述种子培养和发酵培养的液体培养基为如上述所述的液体培养基。

[0036] 本发明中,所述投料转化之后还包括后处理步骤;

[0037] 所述后处理步骤包括(1)将所述投料转化得到的转化液过滤得到菌渣和发酵上清;(2)将所述菌渣萃取,合并萃取液浓缩、浓缩到无液体残留;(3)加入甲基异丁基甲酮打浆浓缩,过滤,重复两次得到固体,收集滤液;(4)将所述固体加入纯水打浆,过滤,得到目标产品;(5)合并(3)中的滤液,浓缩,降温到10℃析出,过滤,得母液物;(6)将母液物加入纯水打浆,过滤,得固体,烘干用于返投;重复步骤(1)-(4)得到返投后的目标产品。

[0038] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0039] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0040] 本发明的积极进步效果在于:本发明通过同时添加环糊精及其衍生物和吐温,可以将投料量从15g/L提高到30g/L,同时,本发明在投料后降低转化温度到15~20℃,后再升温到28℃转化,更利于底物向产物转化,其相对转化率能够达到90%。

## 具体实施方式

[0041] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

### [0042] 实施例1

[0043] (1)斜面培养:将装有市售号为CGMCC NO.3.4486的亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*甘油管从-80℃冰箱取出解冻,用接种针蘸取后于PDA试管斜面划线,28℃培养6-7d。(PDA固体培养基:马铃薯200g/L、葡萄糖20g/L、琼脂15~20g/L,pH6-8)

[0044] (2)一级种子摇瓶培养:取PDA试管斜面,加入20ml无菌水,用接种针刮下孢子制作成孢子悬浮液,转接至20ml液体摇瓶培养基培养40-48h,培养温度28℃,摇床转速200rpm,接种量1%,其中真菌孢子浓度个数浓度 $10^8$ 个/ml。(一级、二级种子和发酵培养基:葡萄糖30-50g/L、玉米浆10-30g/L、磷酸二氢钾1-5g/L、磷酸氢二钾1-5g/L、硫酸镁0.1-0.3g/L、硝酸钠1-5g/L,pH5.5-5.8)

[0045] (3)发酵摇瓶培养:取一级摇瓶种子接种到200ml发酵摇瓶中培养20-24h,培养温度28℃,200rpm,接种量10%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L。

[0046] (4)投料转化:20ml菌液体系,准确称量0.6g DHEA、0.6g $\beta$ -CD、0.3g吐温80于锥形瓶中,后加入20ml菌液中,放入摇床进行转化,转速200rpm,投料后将温度降低到16℃转化24h,后续升温到28℃转化24-72h,所述转化的温度实现条件为在0.5-1h小时内达到目标温度即可,所述去氢表雄酮DHEA投料前亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*湿菌重计40-50g/L,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率90.541%,不进行后处理。

[0047] 重复上述工艺步骤(1)~(4),7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率还可达到

91.235%或90.562%。

[0048] 实施例2

[0049] (1) 斜面培养:将装有市售号为CGMCC NO.3.4486的亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*甘油管从-80℃冰箱取出解冻,用接种针蘸取后于PDA试管斜面划线,28℃培养6-7d。

[0050] (2) 一级种子摇瓶培养:取PDA试管斜面,加入20ml无菌水,用接种针刮下孢子制作成孢子悬浮液,转接至60ml液体摇瓶培养基培养40-48h,培养温度28℃,摇床转速200rpm,接种量1%,其中真菌孢子浓度个数浓度 $10^8$ 个/ml。

[0051] (3) 二级种子摇瓶培养:取一级摇瓶种子接种到600ml二级种子摇瓶中培养20-24h,培养温度28℃,转速200rpm,接种量10%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L。

[0052] (4) 20L发酵罐培养:取2级种子摇瓶,接种到20L发酵罐中培养20-24h,培养温度28℃,溶氧联动转速,溶氧30%,转速300-500rpm,接种量5%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L,通气量1.5vvm。

[0053] (5) 投料转化:12L液体培养基,准确称量360g DHEA、360g $\beta$ -CD用1L无菌水打浆后投入发酵罐,再加入180ml吐温80,投料后将温度降低到16℃转化24h,后续24-72h,升温到28℃转化,所述转化的温度实现条件为在0.5-1h小时内达到目标温度即可,溶氧联动转速,溶氧30%,转速300-500rpm,所述去氢表雄酮DHEA投料前亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*湿菌重计40-50g/L,通气量1.5vvm。

[0054] (6) 产物提取:

[0055] 6.1确认反应终点后,过滤,分别得到菌渣(1W)和发酵上清(舍弃);

[0056] 6.2菌渣使用10V丙酮50℃萃取3次,每次1h;

[0057] 6.3合并萃取液,浓缩,浓缩到无液体残留;

[0058] 6.4加入30V甲基异丁基甲酮70℃打浆1h后浓缩,到甲基异丁基甲酮残留3V,过滤,固体重复2次,滤液收集;

[0059] 6.5精制3次后固体加入10V纯水30℃打浆1h,过滤,得成品,滤液舍弃;

[0060] 6.6合并6.4滤液,浓缩,到无液体浓出,降温到10℃析晶1h,过滤,得母液物,滤液舍弃;

[0061] 6.7母液物加入10V纯水30℃打浆1h,过滤,得固体,烘干后即可用于返投,滤液舍弃;

[0062] 6.8返投:重复步骤(1)-(6)即可;

[0063] 6.9精品纯度:98.530%,返投粗品精制纯度:98.674%,平均收率80.164%。

[0064] 实施例3

[0065] (1) 斜面培养:将装有市售号为CGMCC NO.3.4486的亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*甘油管从-80℃冰箱取出解冻,用接种针蘸取后于PDA试管斜面划线,28℃培养6-7d。

[0066] (2) 一级种子摇瓶培养:取PDA试管斜面,加入20ml无菌水,用接种针刮下孢子后制作成孢子悬浮液,转接至600ml液体摇瓶培养基培养40-48h,培养温度28℃,摇床转速200rpm,接种量1%,其中真菌孢子浓度个数浓度 $10^8$ 个/ml。

[0067] (3) 20L种子罐培养:取1级种子摇瓶,接种到20L种子罐培养20-24h,培养温度28℃,溶氧联动转速,溶氧30%,转速300-500rpm,接种量5%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L,通气量1.5vvm。

[0068] (4) 200L发酵罐培养:移种前,20L种子罐菌体镜检无杂菌,菌体生长良好即可移种到200L发酵罐,培养温度28℃,溶氧联动转速,溶氧30%,转速200-350rpm,接种量10%,菌浓度为湿菌重计20-30g/L,通气量1.5vvm,培养16-22h。

[0069] (5) 投料转化:120L液体培养基,准确称量3.6kg DHEA、3.6kg $\beta$ -CD用10L无菌水打浆后投入发酵罐后再加入1.8L吐温80,投料后将温度降低到16℃转化24h,后续24-72h,升温到28℃转化,所述转化的温度实现条件为在0.5-1h小时内达到目标温度即可,溶氧联动转速,溶氧30%,转速200-350rpm,所述去氢表雄酮DHEA投料前亚麻刺盘孢*Colletotrichum lini*湿菌重计40-50g/L,通气量1.5vvm。

[0070] (6) 产物提取:

[0071] 6.1确认反应终点后,过滤,分别得到菌渣(1W)和发酵上清(舍弃);

[0072] 6.2菌渣使用10V丙酮50℃萃取3次,每次1h;

[0073] 6.3合并萃取液,浓缩,浓缩到无液体残留;

[0074] 6.4加入30V甲基异丁基甲酮70℃打浆1h后浓缩,到甲基异丁基甲酮残留3V,过滤,固体重复2次,滤液收集;

[0075] 6.5第三次精制后固体加入10V纯水30℃打浆1h,过滤,得成品,滤液舍弃;

[0076] 6.6合并6.4滤液,浓缩,到无液体浓出,降温到10℃析晶1h,过滤,得母液物,滤液舍弃;

[0077] 6.7母液物加入10V纯水30℃打浆1h,过滤,得固体,烘干后即可用于返投,滤液舍弃;

[0078] 6.8返投:重复步骤(1)-(6)即可;

[0079] 6.9精品纯度:98.665%,返投粗品精制纯度:98.545%,平均收率81.254%。

[0080] 对比例1

[0081] 本对比例重复了实施例1的技术方案,唯一改动的条件在于投料后的温度全程为28℃进行转化,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率82.507%,不进行后处理。

[0082] 对比例2

[0083] 本对比例重复了实施例1的技术方案,唯一改动的条件在于投料后将温度降低到全程16℃转化,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率75.403%,不进行后处理。

[0084] 对比例3

[0085] 本对比例重复了实施例1的技术方案,唯一改动的条件在于投料转化时不加 $\beta$ -CD,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率69.343%,不进行后处理。

[0086] 对比例4

[0087] 本对比例重复了实施例1的技术方案,唯一改动的条件在于投料转化时不添加吐温80,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率60.693%,不进行后处理。

[0088] 对比例5

[0089] 本对比例重复了实施例1的技术方案,唯一改动的条件在于投料转化时不添加 $\beta$ -CD也不加入吐温80,7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -二羟基去氢表雄酮相对转化率38.403%,不进行后处理。