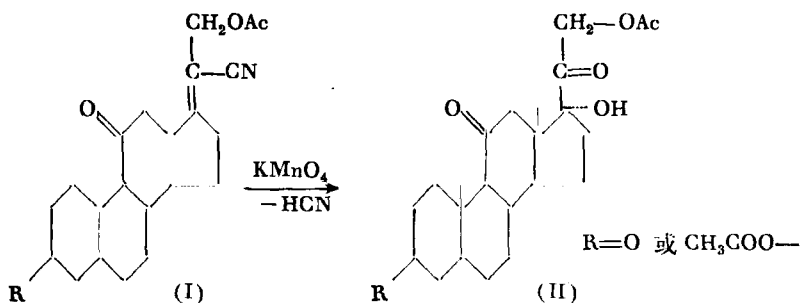
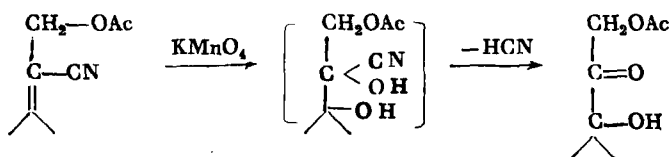


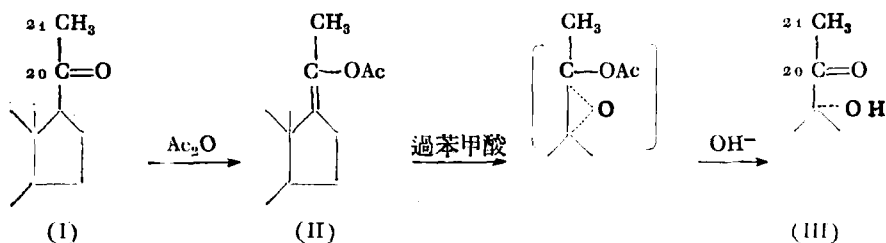
與之化合，結果非凡的順利，此法的優點為所用的高錳酸鉀價廉而易得，不需選



原即得目的物，手續簡便。其中間產物當然是二醇物，羰基及氰基同在一個碳原子上，極易脫去 HCN 而成羰基。此法在我試用成功時，所得 (II) 的產量尙不

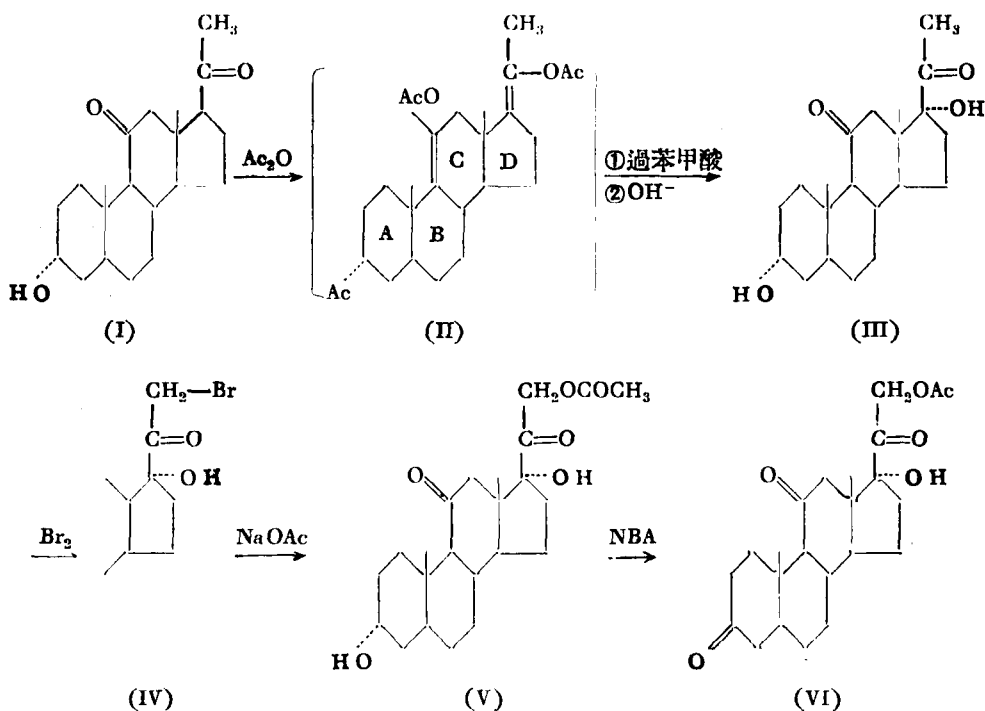


甚佳；但經過一年來詳細研究，其得量已增加到 90% 以上，在經濟上講起來，已非老法所可及。最近 K. Miescher 亦不約而同的應用高錳酸鉀輸送 C₁₇ 羰基法^[2]，但係應用於其他甾醇化合物上，與 Cortisone 無關，故不詳述。最近又有一種輸送 C₁₇ 羰基新法，經研究後知道它也遠較老法為佳，所以使用 OsO₄ 的方法，不久的將來，定歸廢棄。此法係 Gallagher 等所創造^[3]，其經過大致如下：-



即把屬於 C₂₀ 酮基孕烷 (C₂₀ ketopregnane) 一類的甾醇 (I) 與無水醋酸加熱 (加入少許對甲基苯磺酸作觸媒劑) 則得醇式乙酸酯 (enol acetate) (II)，然後使與過苯甲酸相作用，不提出所生成的 epoxide 即加鹼，則得 C₁₇ 羰基化合物 (III)，不過

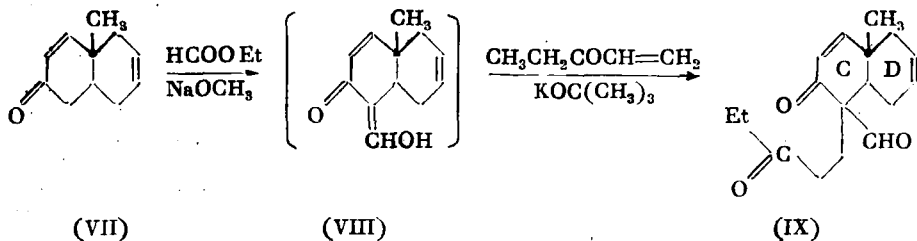
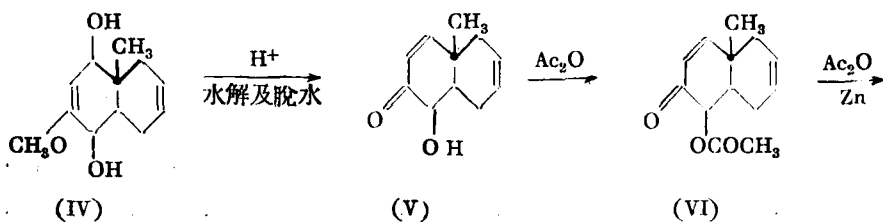
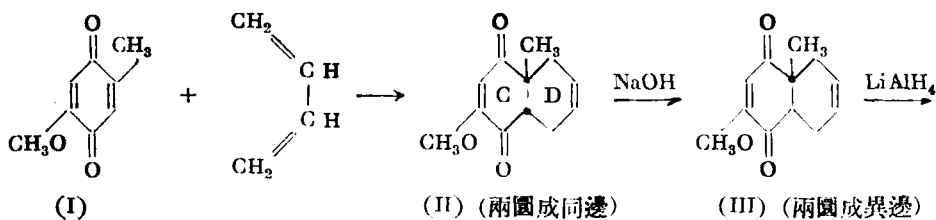
Gallagher 等在起初並未應用此種反應於含有 C_{11} 氧基甾醇化合物上, 且生成物尚須在 C_{21} 上加入羥基, 始能與 Cortisone 分子相近; 其後 Gallagher 等將此反應用於已加入氧原子於 C_{11} 上的甾醇體, 證明也能順利成功^[4]。Gallagher 在此工作未發表時已同默克研究者共同研究, 以謀應用此法以合成 Cortisone, 最近已經完全成功, 且各步得量都已改善, 下面略示方法的經過。(I) 為合成的中間物 (參考前篇^[1]) 與醋酐相作用得二醇式乙酸酯 (dienolacetate) (II) 不必提純, 即可與過苯甲酸 (或

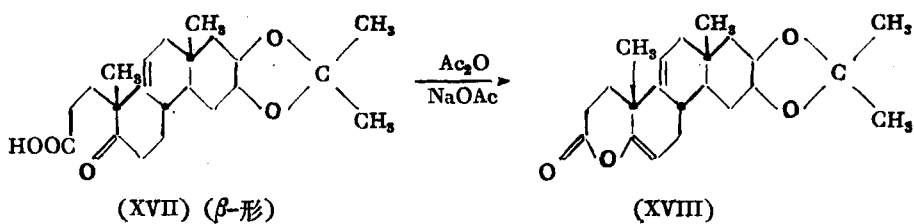
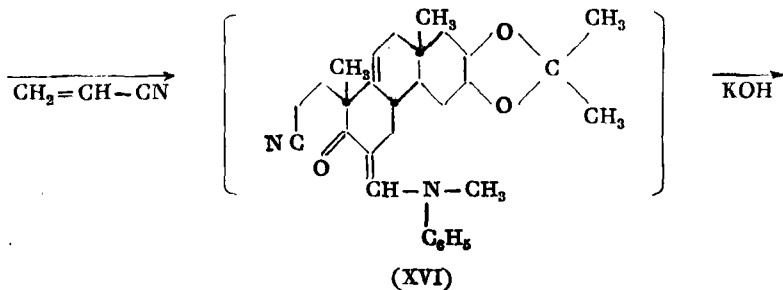
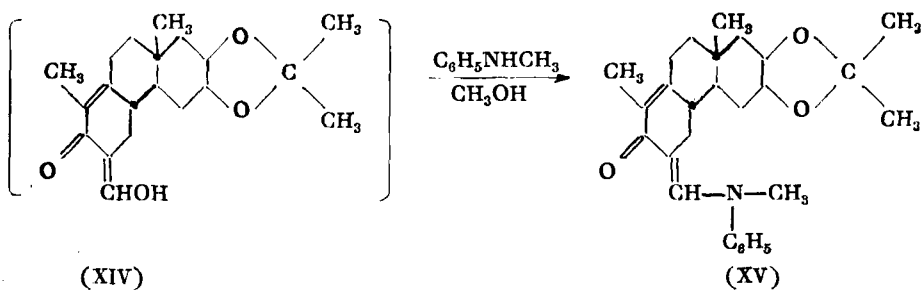
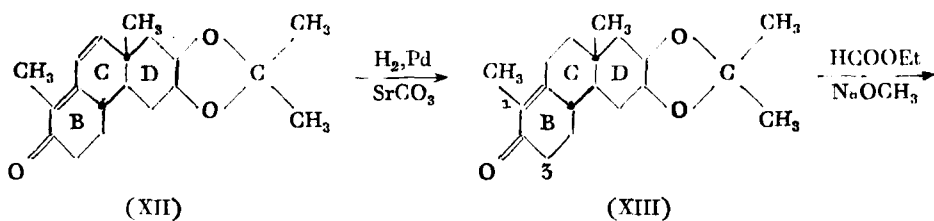
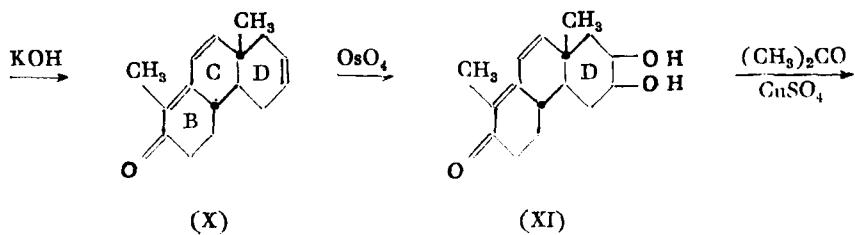


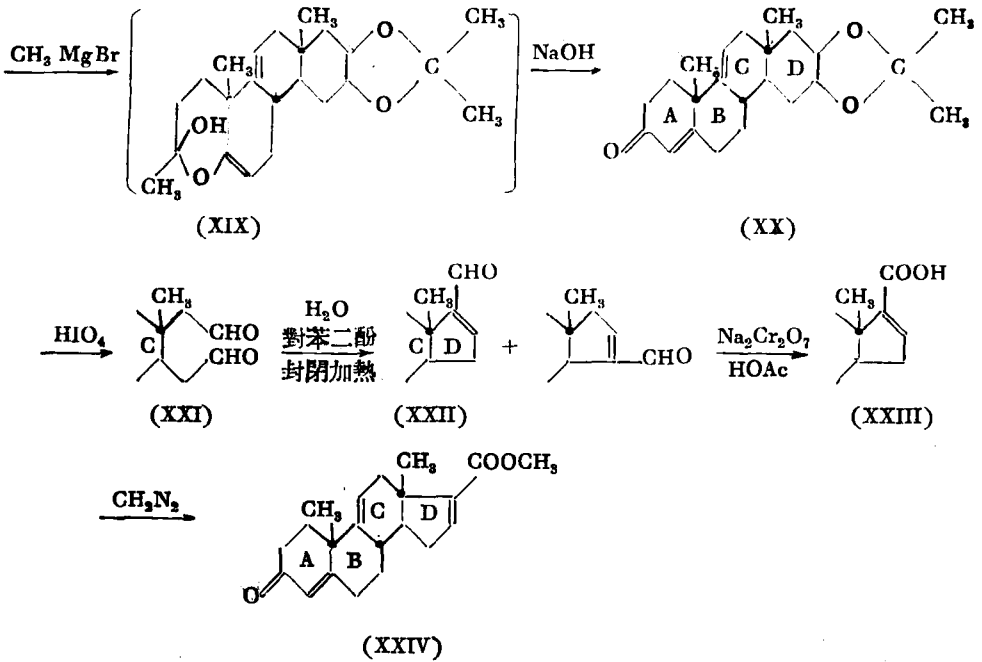
其他過酸類) 相作用, 再用鹼處理則得 (III)。其中間物當然是 epoxide, 已如上述, 此法中最巧妙最幸運的地方就是, (II) 與過酸相作用只有 D 圖上的雙鍵起作用, 而 C 圖上的雙鍵不起作用, 否則經鹼化後在 C 圖上也加入一個羥基, 便與 Cortisone 分子不符, 至於 (III) 到 (V) 也很明顯, C_{21} 上加入乙醯基使與 Cortisone 分子相合, (V) 至 (VI) 係用 N- 溴代乙醯胺 (簡稱 NBA) 使羥基氧化成爲酮基 (根據前人的發現 NBA 或 N- 溴代琥珀醯胺只能氧化 C_3 上的羥基)。本方法上所得的 (VI), 與上述用高錳酸鉀法所得的 (II) ($R=O$) 爲同一物, 係合成 Cortisone 中間物之一^[1], 再經同樣方法送入 C_4 雙鍵, 即得 Cortisone。

(三) 人工合成甾醇體的骨架

這是合成 Cortisone 的第一段工作，也是最值得注意的工作^[5]用反應式示其經過如下（已發表的原文係通訊式，太簡單不易明瞭）讀者最好先看最後一個化學式（XXIV）；先曉得他們要合成怎樣的一個甾醇體骨架，並且先要曉得甾醇體骨架上有若干不均等的碳原子，各圖結構及枝鏈結合處都有一定的方向，如有差誤則絕不能製成天然產品，所以在合成後以及合成時，隨時都須顧及這就是合成困難之處，也是最有趣之處。式中用濃黑點標記之處，即表示該枝鏈或圖架接頭處原子或原子團向平面上突出。5-甲氧基甲對醌（5-methoxytoluquinone）（I）係已知之物，照前人^[6]的方法與丁二烯化合物（II），所成雙圖成同邊（Cis）結合（此兩圖即將來之 C 及 D 圖，參看（XXIV）式），而天然甾醇體骨架各圖是異邊（trans）相結合，故用鹼與之作用使成異邊而得（III），用 LiAlH_4 還元則得（IV），（IV）係烯醇式醚（enol ether）遇酸極易水解成酮，同時其 β 位置的羥基脫水生成（V），此時因（V）之羥基以後並不需要，且其位置將來係接長邊鏈而成 B 圖之作根處，

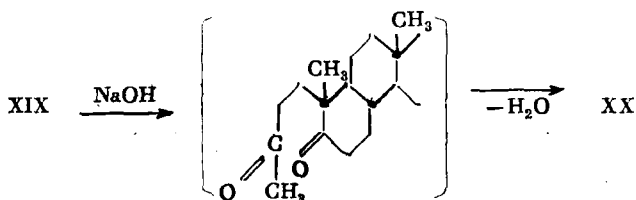




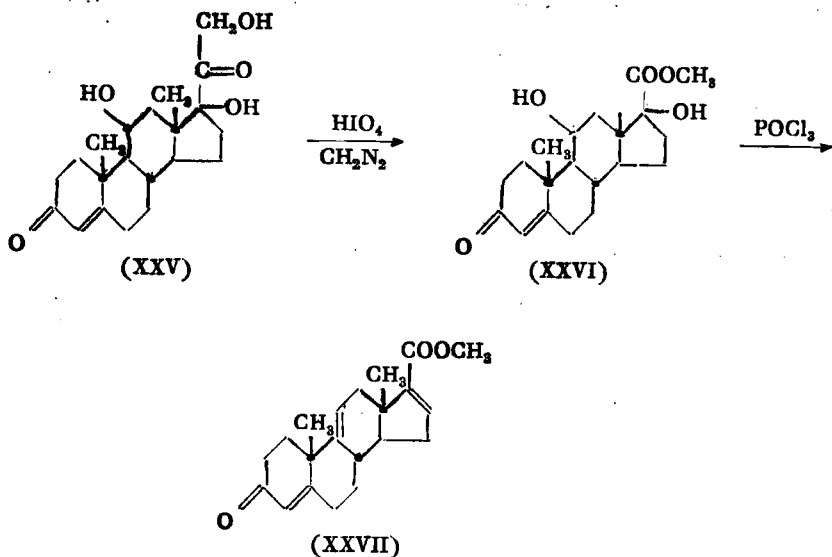


故須設法除去此羥基，取其醋酸酯 (VI)，用醋酐及鋅粉加熱，遂得 (VII)。(此法並非好法，因發熱甚強，大量製造，極不安全，且得量也不甚好，現聞已有改良之法)，再照普通方法製成羥基甲基衍生物 (VIII)，再用乙基乙烯酮 (ethylvinyl ketone) 凝合成 (IX)。此物與鹼相作用其 β 位置上的醛基失去，同時酮基旁的 $-\text{CH}_2-$ 與 C 圖上的酮基凝合脫水而成 (X)。此處須注意者，即 (IX) 在 C 圖又生成一個不均等的碳原子，似應得兩個同質異性體，但因 (VIII) 成 (IX) 時，乙基乙烯酮在 (VIII) 分子平面的後方比較容易侵入，故成單純的 (IX)，遇鹼後又成單純的 (X)。此時因 (X) 的 C 圖上的雙鍵將來無用，須氫化使之飽和 (參看 (XII) \rightarrow (XIII))；但因 D 圖上亦有雙鍵，若此時氫化，又恐 D 圖上雙鍵亦被飽和，而此 D 圖上雙鍵係將來改變 D 圖之作根處，絕不可使之飽和。故先用 OsO_4 加入兩個羥基於此雙鍵上，(共軛雙鍵不易與 OsO_4 起反應)，因而得 (XI)。D 圖上有此兩個羥基將來極易破其圖加以改造，但又因 D 圖上有此二元醇基化性極強，在以下改造其他部份時，此二元醇基易被破壞。故先用丙酮封鎖保護，使成 (XII)，然後氫化除去 C 圖上雙鍵而得 (XIII)。此後之目的，即在 (XIII) 之 B 圖旁架成 A 圖 (參看 XX)。先加入一枝鏈，再環合成圖 (參看 XVII \rightarrow XX)。我們曉得酮基左右的碳原子上，化性極活發 (即 XIII C_1 及 C_3 的位置)，欲造成其

甾醇相同的骨架，必須在 C_1 上作根，加入邊鏈造成 (XVII)，然後使結合成 A 圖得 (XX)，但 (XIII) 之 C_3 處化性亦強，擬行加入枝鏈之反應亦易在此處發生，故在加入枝鏈於 C_1 之前，此 C_3 之活動位置非封鎖不可，其法即先製成羥基甲烯基衍生物 (XIV)，再製成甲苯氨基衍生物 (XV)，然後用丙烯腈 (acrylonitrile) 在 C_1 處接上枝鏈，所得物 (XVI) 不經提出即行鹼化而得 (XVII)，此時須注意者，(XVI) 在鹼化時同時亦失去其為封鎖用之分子團，在 (XV) 加入枝鏈後，又多一個不均等之碳原子，故 (XVII) 有兩個同質異性體 (α 及 β)，其 β 化合物較為固定得量亦較多，用以與醋酐及微量醋酸鈉相作用，則得醇式內酯 (enol lactone) (XVIII)，(此種成圖方法，多少係根據 Turner 之工作^[17])，(XVIII) 用 CH_3MgBr 處理，不提出 (XIX)，即鹼化得 (XX)，此處反應經過似不易解，其實倒也簡單，即 (XIX) 先形成酮，再失水成 (XX)，如下式：



(XX) 在 D 圖上原有兩個羥基，係用丙酮封鎖，此種封鎖產物 (acetone) 遇酸極易失去丙酮而復成二元醇，又因隣位的兩個羥基極易為過碘酸氧化，在兩個羥基當中切斷，故 (XX) 直接用過碘酸先水解成二元醇同時氧化切斷 D 圖成 (XXI)，此物經加熱則凝合成五碳圖 (XXII) (因加熱時極易被氧化而破壞，故加入對苯二酚防制之，事實上此步產量最劣，改用在二氧六圖 (Dioxane) 中加熱亦不見佳，據云如用有機鹼作觸媒，得量增加不少) (XXII) 氧化得 (XXIII)，再使成 (XXIV) 甚為簡單，於是甾醇體的骨架合成完畢，非但與天然甾醇體的骨架有相同的四圖形式，且各圖及枝鏈結構方面亦相同無差，此點當然不能以理論斷定，還必須實驗證明，故彼等取天然甾醇體 (XXV 即 Kendall 氏化合物 F) 製成已知之化合物 (XXVI 即 Methyl 3-keto-11 β , 17 α -dihydro- 1^4 -ctiocholenate) 再脫水成 (XXVII)，不過由天然物製出之物為旋光性化合物，係右旋性，而用完全合成之物為不旋性即 *dl* 化合物，當然理化性質不能相同，但彼等取天然品改造之右旋物及人工合成之不旋物的紅外線光譜互相比較證明完全相同，因此亦證明兩物骨架各部結構方向亦無異，



其後更將 *d, l* (XXIV) 用洋地黃皂甙 (digitonin) 分開為 *d* 及 *l* 化合物，其右旋者與天然改造品完全相同，於是甾醇體骨架第一次用人工完全合成成功，其後又用 (XXIV) (右旋性) 作原料合成胆甾醇 (cholesterol) 及其他甾醇類化合物如 Cortisone 等。(待續)

參 考 文 獻

- [1] 黃鳴龍: 醫藥學, 復刊版, 1951, 4, 247.
- [2] Miescher, *Helv.*, 1951, 34, 559.
- [3] Kritchevsky & Gallagher, *J. Biol. Chem.*, 1949 179, 508.
- [4] Koechlin, Garmaise, Kritchevsky & Gallagher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949 71, 3563.
- [5] Woodward, Sondheimer, Taub, Heusler, Mc Lamore, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951 73, 2403.
- [6] Orchin & Butz, *J. Org. Chem.*, 1945, 8, 509.
- [7] Turner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 579.

THE SYNTHESIS OF CORTISONE (PART II)

HUANG MIN-LONG

(Shanghai Medical Research Institute)

The newer methods of introducing hydroxyl group onto the C₁₇ of the molecule of bile acids and the method of total synthesis of cortisone are discussed.