

## 氰基孕烯素系的異構化及置換反應

## Cortisone 21-甲醚的合成\*

黃鳴龍\*\* 巴谷克

本篇所述工作，新近已經由美國默克研究院交美國化學會誌發表<sup>[1]</sup>，但作者之一（黃鳴龍）對該論文中具名人數及所述工作內容多有不能同意之處，故願將其最初寫成之原稿再在國內發表，並加入附註說明一切（見後）。

在大規模合成 Cortisone 過程中，一向係利用 OsO<sub>4</sub> 輸送羥基於 C<sub>17</sub> 上，此種方法雖得量不劣，但因 OsO<sub>4</sub> 毒性甚強，工作不便，加上 Os 為稀少金屬，不易大量獲得，在 Cortisone 需要量日見增加的時期，Os 便有缺貨之虞；因此改用其他氧化劑代替 OsO<sub>4</sub> 來輸送 C<sub>17</sub> 羥基，便成為今日研究的重要目標。

作者在此種研究工作中，曾取 20-cyano-17-pregnene-3 (α), 21-diol-11-one 3, 21-diacetate (Ia) 作原料，利用各種氧化劑如過苯甲酸 (perbenzoic acid) 或過氧化氫，在各種不同工作條件下處置之，希望能送入羥基於 C<sub>17</sub>，但在用氧化劑並繼續用甲醇鹼液處置後，並不能得到所希望的生成物，而常常在反應生成物中提出兩種結晶體，一種的熔點為 233—234° (A)，另一種的熔點為 221—222° (B)，兩者的紫外線光譜及紅外線光譜都表示原料中的不飽和氰簇 (cyano-ethylene system) 仍然存在，並未變更。但根據熔點及混合熔點的測定，證明其絕非未經變動的原料 (Ia) 或其皂化物 (I)；其後更發現上述兩種結晶化合物 A 及 B 亦可從 I 或 Ia 直接用鹼液 (氫氧化鈉的甲醇溶液) 處理而得。至於兩者的收穫量，則視反應時間而有不同。即如將 I 在鹼性甲醇溶液中放置 24 小時或較長久，則 B (熔點 221—222°) 可有 80% 以上的得量，至若 A (熔點 233—234°) 則僅得少量；但如反應時間減少至 3 或 4 小時則所得的反應合成物為一種混合體，其中 A 較 B 為多，除此以外尚夾有未變的原料 (I)。

單根據元素分析的結果 B 或可疑為係原料 I 的異構體或同質異性體，其構造式

\* 1955年3月5日收到。

\*\* 通訊處：上海復興西路34號九樓C。

可能係 II 或 XI, 但以後經實驗證明 B 體用醋酐加熱長時間亦僅能形成一元醋酸酯, (monoacetate) 其熔點為  $158-159^{\circ}$ , 此一元醋酸酯的紅內線光譜上並無羥基吸收線存在, 足見一元醋酸酯分子中不另含有羥基, 然則 B 不可能為 II 或 XI。經過上述的實驗及考慮, 始推想到 B 或係 I 的  $C_{21}$  羥基被甲氧簇 (methoxyl group) 交換的生成物, 換言之 B 或為 21 甲醚化合物(III), 所以只能生成一元醋酸酯, 其分子中當然不會含有羥基, 此種推論其後更經下述若干實驗證明確實無訛。蓋 B 及其一元醋酸酯經活性氫測定, 及甲氧簇定量都符合 III 的構造, 並且將 B (以下稱 III) 用  $O_3$  處置, 得已知體(V)<sup>[3]</sup>, 而用  $OsO_4$  將羥基加入於其  $C_{17}$  則得 pregnane- $3\alpha, 17\alpha, 21$ -triol-11, 20-dione 3-mono acetate 21-methyl ether (VII), 此種反應與在 Cortisone 合成過程中將 I 變為 dihydro-Cortisone (VI) 之經過相似<sup>[3]</sup>。

欲證明 III 中甲氧簇定係來自溶劑甲醇, 故又將 I 不用甲醇而用乙醇的氫氧化鈉溶液處理, 如此則得到一個新的結晶體, 熔點為  $144-145^{\circ}$ , 此外上述的 A 熔點為  $234-235^{\circ}$  亦可得到, 元素分析、紫外線、紅內線光譜檢查結果都表示此種新結晶體定為 21 乙氧簇化合物, (IV, 21 ethoxy 化合物) 此物亦只能生成一元醋酸酯化合物, 其所含乙氧簇更經 Zeisel 檢定法加以證明。

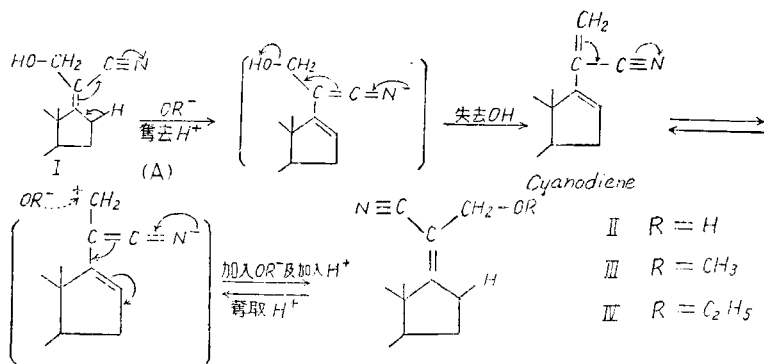
上述化合物 A (即熔點  $234^{\circ}$  者) 經證明為原料 I (兩個羥基的化合物) 的  $\Delta^{17,20}$  異構體, 因此其構造式可認為係 II, (觀察 I 及 II 的構造模型, 可看出 I 的分子中在  $C_{12}$  及  $C_{21}$  之間有原子簇擁擠現象, 並且可看出  $C_{21}$  的原子簇順着  $C_{20}-C_{21}$  結合鍵軸心的自由旋轉可能性, 顯明地受着一定的限制, 至若 II 的分子中因其  $-C\equiv N$  的原子簇係成平直線而結合, 故在該地位看不出有地位上的障礙存在, 因此暫時可推定 II 代表一個比較穩定的幾何異構體, 因此 I 經鹼的作用轉變為 II)。

如雙羥基化合物 I 既不用甲醇又不用乙醇而用氫氧化鈉在水及 dioxone 中的溶液處置, 則祇生成 II 及少許不變的原料 I, II 能生成二元醋酸酯 (diacetate 熔點為  $135^{\circ}C$ ), 其分子中照紅內線光譜檢查知其仍含有不飽和的氰簇 (Cyano ethylene system), 並不復有未結合的羥基存在, II 的構造更因利用  $OsO_4$  及氧化亦如 I 照同樣方法可變為 VI 而得證實<sup>[4]</sup>。

由此可得極具興趣的推論, 就是 II 根據實驗上的結果可以認為係 I 變 III 的中間生成物, 蓋 I 在甲醇鹼液中放置短時間則大部生成 II, 但如放置 24 小時以上則大部生成 III 已如上述, 並且如將 II 提出後再單獨地用甲醇鹼性溶液用相同的條件處理, 則確能成 III, 其得量可達 80%, 兩個異構體 I 及 II 以及 21 甲氧化合物 III, 對於酸都

甚穩定，蓋此種物質用鹽酸在甲醇溶液中煮沸兩小時都可大部分收回原物。

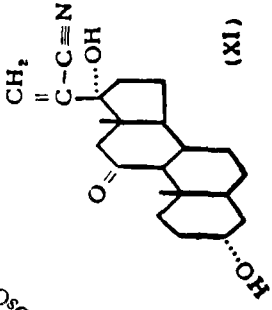
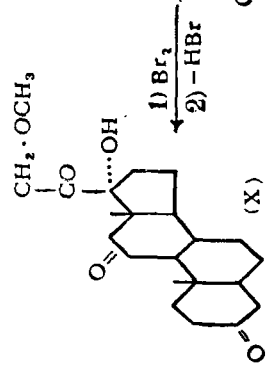
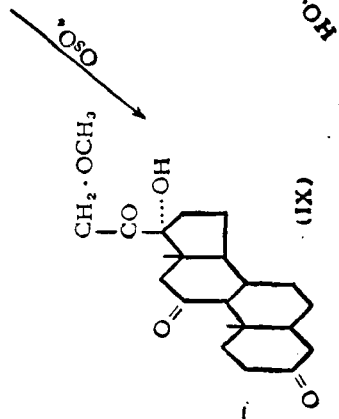
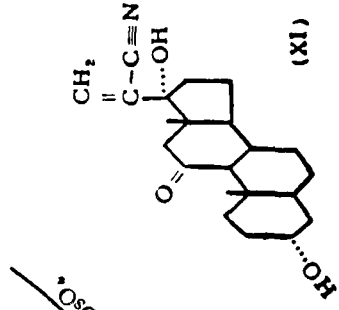
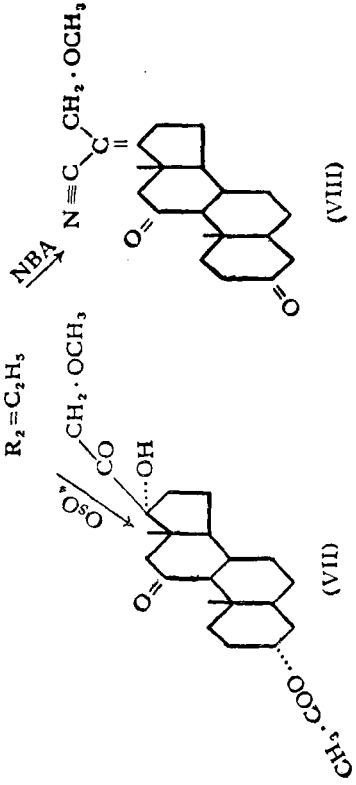
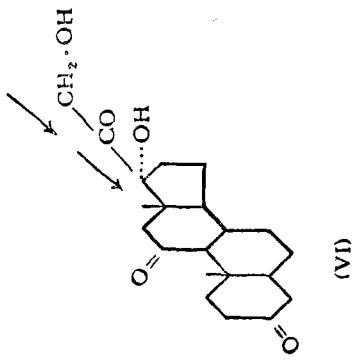
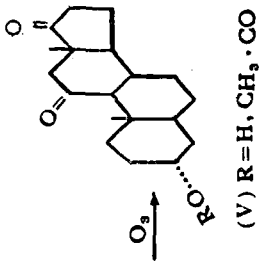
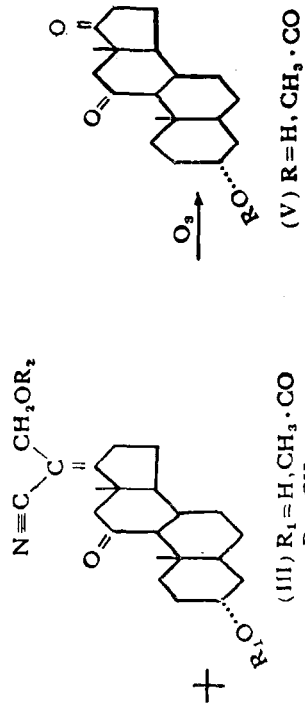
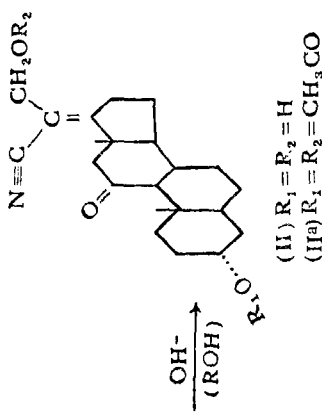
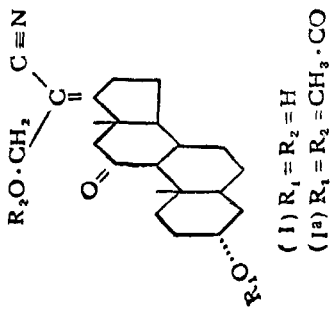
根據種種實驗上的情形，暫時可以推論 I 變 II 並變 III 的機構如下式所示：



即 I 經過一個因鹼性作用而促進的  $\beta$  消除反應 ( $\beta$ -elimination) 而變為一個不飽和氰化物 (Cyanodiene, 上式 A 路表示鹼能奪去  $H^+$  同時因  $-C\equiv N$  存在幫助此種電子移動傾向), 此物變為一個能與  $RO^-$  一起反應的活動形式, 因而生成較為穩定的  $C_{21}$  交換體 (B 路) (加入  $OH^-$  得 II, 加入  $OCH_3^-$  或  $OC_2H_5^-$  則得 III 或 IV)。此新生的  $C_{21}$  交換物既因其無地位上的障礙較為穩定, 故經回還反應復生成的雙重不飽和氰化物, 易向右轉變, 而難向左回還。

上述機構的推論係以若干實驗為根據已如上述, 蓋 I 祇有遇  $OH^-$  發生地位的轉變反應, 至若遇酸則甚堅固。此外交換反應只在  $C_{21}$  上, 從未有在  $C_{17}$  上發生者。其他 II, III 和 IV 以及其各個的乙醯化合物都有相同的旋光方向, 相差不大的旋光度, 至若比之於 I 及其乙醯化物則相差甚遠。

根據上述的實驗及觀察, 當然可以預料將 III 變為 cortisone 21-甲氧交換體 (X) 是不難成功的, 其法即將 III 用 N-bromoacetamide 氧化成 3,11 雙酮 (VIII), 熔點為  $209-210^\circ$ 。此物用  $OsO_4$  加入羥基, 則得酮醇 (IX), 熔點為  $164-166^\circ$ 。如將 IX 用溴處理所得的 4 位溴化物不精製即用 collidine 加熱, 則脫去  $HBr$  得 cortisone-21-methyl ether (X), 熔點為  $253-255^\circ$ , 其構造經元素分析結果、甲氧氮測定及紫外線光譜、紅外線光譜都證明與 X 完全符合 (紫外線光譜所示的),  $\lambda_{max}$  與 cortisone 完全相同, 紅外線光譜所示各部簇的位置亦完全與推定的構造相符合。



## 實 驗

從 I 製得 20-cyano-17-pregnene 3 $\alpha$ , 21-diol-11-one-21-methyl ether (III) 及 20-cyano-diol (II)：取原料 12 克 (I, 熔點 260—262°) 溶於甲醇 500 毫升中，再加入氫氧化鈉的水溶液 90 毫升 (內含 Na OH 18 克) 封塞後在室溫中放置 48 小時，然後加水稀釋至 1200 毫升，則見析出結晶，冰冷若干小時後，過濾，用水洗滌，直至洗液呈中性為止，將此結晶體在水浴上乾燥，得量為 10.8 克，熔點為 210—213°C，取此粗製品溶於極少量的 1:1 的氯仿苯混液中，然後行色層分離，即使其經過用苯浸濕的用酸處理過的氧化鋁柱 (內含 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 160 克)：

淘汰劑 (eluent)	淘汰物 (eluate)	熔 點
苯	無殘餘物	
氯仿	9.35 克結晶	216—221°
丙酮	1.37 克結晶	224—232°

將氯仿淘汰物用氯仿及石油醚 (90—115°C) 重新結晶得 8.65 克 21-甲氧氰化物 (III)，熔點 220—222°C，取此物少許再用同樣的混合溶劑重新結晶若干次，以供分析之用，熔點 221—222°C。

$$[\alpha]_D + 46 \pm 1 \quad (C=1\% \text{ 丙酮})$$

分析：作為 C<sub>23</sub> H<sub>32</sub> O<sub>3</sub> N 計算

$$C, 74.35; H, 8.95; N, 3.77$$

$$\text{得數: } C, 74.34; H, 8.85; N, 3.94$$

活性氫測定照理論應為 1，實得 1.1 (在室溫中試驗)。

III 一元醋酸酯的製備：取 III 6 克溶於 25 毫升吡啶及 25 毫升醋酐中，加熱數分鐘，密封，放置一夜，加水稀釋，放置若干小時後，過濾，用水洗滌，經用稀甲醇重新結晶後，得純一元醋酸酯 6.5 克，熔點為 158—159°C。

$$[\alpha]_D^{24} + 75^\circ \quad (C=1\% \text{ 丙酮})$$

分析：作為 C<sub>25</sub> H<sub>35</sub> O<sub>4</sub> N 計算

$$C, 72.37; H, 8.53; N, 3.39;$$

$$CH_3O, 7.5; CH_3 \cdot CO, 10.4$$

$$\text{得數: } C, 71.97; H, 8.40; N, 3.79$$

$$CH_3O, 6.6; CH_3 \cdot CO, 11.63$$

將上述色層分離所得丙酮淘汰物，用氯仿、石油醚重新結晶得 1.05 克 (II)，熔點為 234—235°C。

$$[\alpha]_D^{24} + 50^\circ \quad (C=1\% \text{ 丙酮})$$

分析：作為  $C_{22}H_{31}O_3N$  計算

$$C, 73.91; H, 8.74; N, 3.92$$

得數：C, 74.16; H, 8.75; N, 4.08

取 II 0.28 克溶於吡啶及醋酐各 1.5 毫升中，放置一夜，加水稀釋後得 II 的二元醋酸酯 (IIa) 0.23 克，經用甲醇結晶後，熔點為 134—135°C。

$$[\alpha]_D^{25} + 80^\circ \quad (C=1\% \text{ 丙酮})$$

分析：作為  $C_{26}H_{35}O_5N$  計算

$$C, 70.72; H, 7.99; N, 3.17$$

得數：C, 70.85; H, 8.06; N, 3.35

從 II 製成 20-cyano-17-pregnene-3 ( $\alpha$ ), 21-diol-11-one-21-methyl ether (III)：將氫氧化鈉 0.6 克溶於水 1.5 毫升及甲醇 1 毫升的混合液，加入於含有 II 0.5 克的甲醇溶液 1.75 毫升中，放置 24 小時(室溫)後，用水 80 毫升稀釋，冰冷後過濾，得粗品 0.45 克，熔點為 209—212°C。取其 0.3 克溶於氯仿中，行色層分離(經過 12 克酸製氧化鋁)。

淘汰劑	淘汰物	熔 點
氯仿	0.269 克結晶	218—221°
丙酮	0.021 克結晶	228—234°

將氯仿淘汰物用氯仿石油醚重結晶得 0.23 克，熔點 221—222.5°C 與 III 混合熔點不降低，將丙酮淘汰物用同樣溶劑重結晶得 0.014 克，熔點為 233—234° 與 II 混合之熔點並不降低。

**Etiocolane-3 $\alpha$ -ol-11-17-dione(V)**：取 III 2 克 ( $R_1=CH_3 \cdot CO \cdot$ ) 溶於乙酸乙酯 100 毫升中，通入含 1.4%  $O_3$  的氣流直至  $O_3$  不再消耗為止，為分解  $O_3$  附加體，加入水 50 毫升在室溫攪拌半小時，再在水浴上加溫攪拌一小時，以除去乙酸乙酯，所餘的水溶液，用乙醚振搖 3 次，醚液用水洗後，再用 5% 的碳酸氫鈉溶液洗(直至鹼液加酸不再發濺為止)，最後更用水洗一次，再乾燥并濃縮，直至析出結晶；得量為 0.85 克。取此粗品用乙醚劃分結晶，初得 0.32 克結晶，此物有內酯的性質，其構造如何未能斷定，大約係內酯，其熔點為 186—187°C，與 V 混和熔點降低。

分析：作為  $C_{21}H_{30}O_5$  計算

C, 69.58; H, 8.34

得數：C, 69.31; H, 8.36

上物母液中析出 0.35 克結晶，熔點為 167—168°C，與 etio-cholane-3 $\alpha$ -ol-11-17-dione 3-acetate (V) 混和後的熔點並不降低。

取上物 82 毫克，用下法水解：即將其放入含 5% HCl 的甲醇 4 毫升中，兩天後再用水沖稀，用碳酸氫鈉中和，在真空中蒸濃，冷後析出結晶，熔點為 188—189°C，與 eti-ocholane-3 $\alpha$ -ol-11-17-dione 混和後，熔點並不降低。

#### 20-cyano-17-pregnene-3 $\alpha$ , 21-diol-11-one-21-ethyl ether (IV):

取 10 克 I 溶於無水酒精 350 毫升中，再加入含有 NaOH 12 克的水溶液 50 毫升，用氮氣排除瓶中空氣，封塞後放置(室溫)24 小時，所得的酒紅色液用 2.5 N 鹽酸中和後，加水 750 毫升，冰冷約 6 小時後，將析出的結晶過濾，用水洗，直至洗液現中性，更在真空中乾燥(50°C)，得量為 10 克，熔點 101—130°C。

將此粗品溶於氯仿、苯混合液中(1:1)，再行色層分離(經過 170 克的酸製氧化鋁)，用氯仿及氯仿與酮混液(1:1)淘汰，得出 6.7 克物質，初為油狀後經加入少許甲醇擦出結晶，熔點為 90—105°C。如繼續再用丙酮淘汰，則可除去 2.5 克油體不能結晶。將上述固體物用丙酮及石油醚(75—115°C)混液重結晶若干次，直至熔點不變(144—145°C)，得量為 3 克。

$[\alpha]_D^{25} + 47^\circ$  (C=1% 丙酮)

分析：作為  $C_{24}H_{35}O_3N$  計算

C, 74.76; H, 9.15; N, 3.63

得數：C, 74.75; H, 9.00; N, 3.92

其一元醋酸酯，係用吡啶及醋酐製成(放置隔夜)，所得粗品經用酒精重結晶，熔點為 139.5—140.5°。

$[\alpha]_D^{25} + 73.5^\circ$  (C=1% 丙酮)

分析：作為  $C_{26}H_{37}O_4N$  計算

C, 73.03; H, 8.72; N, 3.27

$C_2H_5O$ , 10.52

得數：C, 72.94; H, 8.72; N, 3.37

$C_2H_5O$ , 8.20

**Pregnene-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-11, 20-dione 3-acetate 21-methyl ether (VII):**

將 III 1 克溶於吡啶 1 毫升中，再加苯 10 毫升，最後加入 OsO<sub>4</sub> 1 克封塞放置 6 日（室溫），然後加入甲醇 40 毫升及含有亞硫酸鈉 4 克及氫氧化鈉 1.8 克之水溶液 60 毫升。將此混合體攪和一夜，再用氯仿浸出 7 次，取混合氯仿液用水洗成中性後，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中除去溶劑後所得的殘餘物（0.788 克），溶於吡啶 2 毫升及醋酐 2 毫升中放置一夜，加水破壞過量醋酐，再用氯仿浸出，氯仿液用水、稀鹽酸及碳酸氫鈉輪流洗滌，再用硫酸鈉乾燥，更蒸濃至約僅有 5 毫升容積，然後行色層分離（經過用苯浸濕之氧化鋁），用氯仿淘汰，初步獲得約 3 個結晶部分，合併，用甲醇重新結晶（骨炭脫色），得 VII 0.40 克，熔點為 198—202°C。供分析用的樣品，係再用甲醇結晶一次者，熔點為 201—202°C。

分析：作為 C<sub>24</sub> H<sub>36</sub> O<sub>6</sub> 計算

C, 68.54; H, 8.63

得數：C, 68.42; H, 8.49

**20-cyano-17-pregnene-21-ol-3, 11-dione 21-methyl ether (VIII):**

將 III 6 克溶於吡啶 15 毫升及叔丁醇 50 毫升中，加入水 2 毫升後再加入 N-溴化乙醯胺 5.6 克，然後將此混合物在暗處攪和 17 小時（室溫），冰冷後加水 180 毫升（仍繼續攪和）稀釋，再將析出物濾過，用少量水洗滌，將此固形體不待乾燥即溶於冰醋酸中，然後加入鋅粉 1.5 克（在 40°C 分幾次加入），再過濾（骨炭脫色），濾液加水 150 毫升稀釋，則析出 5.6 克（93%）固體物，熔點為 209—210°C。取少許用稀甲醇重結晶以供分析之用，熔點為 209—211°C。

$[\alpha]_D^{24} + 55^\circ$  (C=1% 甲醇)

分析：作為 C<sub>23</sub> H<sub>31</sub> O<sub>3</sub> N 計算

C, 74.76; H, 8.46; N, 3.79

得數：C, 74.83; H, 8.37; N, 4.01

**Pregnene-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 11, 20-trione 21-methyl ether (IX):**

將 VIII 8 克溶於苯 100 毫升及吡啶 8 毫升中，再加入四氧化鉍 (OsO<sub>4</sub>) 9.6 克密封，放置室溫中 5 日，然後加入 CHCl<sub>3</sub> 160 毫升，甲醇 200 毫升及含有 58 克亞硫酸鈉及 58 克碳酸氫鈉之水溶液 280 毫升。將此混合物攪和 24 小時（使 OsO<sub>4</sub> 附加物還原分解），然後過濾（經過“Supercel”）並用 CHCl<sub>3</sub> 洗滌若干次，濾液洗液合併，將水層分開，更用 CHCl<sub>3</sub> 振搖，將所有 CHCl<sub>3</sub> 液合併用碳酸鈉溶液，稀鹽酸碳酸氫鈉依次洗



滌，更用無水硫酸鈉乾燥，過濾後蒸濃，得油體 7.28 克，用丙酮及石油醚(90—115°C)結晶，得粒狀結晶 6.22 克，熔點為 164—166°C。

$$[\alpha]_D^{24} + 76^\circ \quad (C=1\% \text{ 甲醇})$$

分析：作為  $C_{22}H_{32}O_5$  計算

$$C, 70.18; H, 8.57; CH_3O, 8.24$$

$$\text{得數: } C, 70.55; H, 8.51; CH_3O, 7.69$$

**17 $\alpha$ -hydroxydehydrocorticosterone 21-methyl ether, cortisone-21-methyl ether (X):**

將 IX 2 克溶於冰醋酸 40 毫升中，加入 1 N 的 HBr 醋酸溶液 1 毫升，再滴入含有 5.31 毫克分子溴及 5.31 毫克分子醋酸鈉的醋酸溶液 10.4 毫升(溫度保持在 25°C，每次滴入須待其脫色再為滴加)，然後加水 400 毫升，再用  $CHCl_3$  浸出， $CHCl_3$  浸出液用水碳酸氫鈉洗後，更用無水硫酸鈉乾燥，蒸去溶劑得油，取其一部分用  $CHCl_3$  及石油醚(90—115°C)溶解使其析出結晶，熔點為 185—187°。

$$[\alpha]_D^{24} + 114^\circ \quad (C=1\% \text{ Me OH})$$

分析：作為  $C_{22}H_{31}O_5Br$  計算

$$C, 58.02; H, 6.86; Br, 17.56$$

$$\text{得數: } C, 58.32; H, 6.61; Br, 17.46$$

取此溴化物粗品(油)加入少許苯在真空中蒸發，使其乾燥，然後溶於 collidine 中，在氮氣流下煮沸半小時，濾去析出的 collidine 之氫溴酸鹽。濾液在真空中蒸餾，殘餘物溶於  $CHCl_3$  中用水洗後，再用稀鹽酸、復用碳酸氫鈉溶液洗滌，用乾燥劑乾燥後，過濾，濾液在真空中蒸去溶劑得油狀物。此油狀物經用苯在真空中蒸餾乾燥後，再溶於少量  $CHCl_3$  中，再用酸性氧化鋁作色層分離，色層柱用苯、苯與氯仿(10:1; 1:1; 1:9)最後用純氯仿及丙酮淘汰，從淘汰之中間階段提出各結晶部分(即用苯與氯仿 1:1 及 1:9 淘汰之各部提出之結晶)，其熔點為 227—240°C，經數次用甲醇重新結晶(用骨炭脫色)終得純品，熔點為 250—293°C，其紫外線光譜： $\lambda_{max}$  2380 Å,  $E\%$  400, 紅內線光譜：OH 吸收線在 2.84, 20-keto 簇在 5.83, 11-Keto 簇在 5.89, 共軛不飽和的 3-keto 簇在 6.02, 共軛雙鍵在 6.17  $\mu$ 。

分析：作為  $C_{22}H_{30}O_5$  計算

$$C, 70.56; H, 8.08; CH_3O, 8.28$$

$$\text{得數: } C, 70.73; H, 7.80; CH_3O, 8.09$$

## 〔附註〕

本工作係在美國默克化學廠研究院中進行的，在 1950 年已經完成並寫好論文預備發表，但是該廠一直不肯發表。

本文所述的工作內容我已於 1952 年 7 月間在德國 Braunschweig 工業大學 (Technische Hochschule) 有機化學研究所中，以及回國後在 1954 年 6 月間在中國科學院藥物研究所報告過，在去年並將本工作寫成中文擬在國內發表，不料去年 8 月間忽見美國化學雜誌上登載本文<sup>[1]</sup>，具名的是 Huang-minlon, Rogur Tull, and John Babcock，就是在我及我的助理 Babcock 之中加了一個 Roger Tull，他在本文所述的工作中，除掉供給我們研究的原料 I 及 Ia 外，並未參加任何其他工作，並且在所發表的論文中發現有若干違背道義之處，我想我以及與我一同工作者巴谷克都不應當沉默無言，所以我仍希望將此篇當初我們寫成的原稿，用中文在國內發表，並作此附註加以說明：

1) 在實驗部首先增加的是 Ia 的製法，按 Ia 是我們研究工作的原料，早經 L. H. Sarett 合成<sup>[3]</sup>，不應作為本工作的一部分加以說明。

2) 他們又在實驗部增加了 I, II 及 III 對鹽酸不起變化的說明，其實我們在原文的總論中已說明 I, II 及 III 都對酸甚為穩定，用鹽酸煮沸兩小時都大部收回原物，他們在總論中並未將此節省去，然則何必又在實驗部不增不減地又重複說明一次。

3) 我在總論中說明 I 如不在甲醇或乙醇中而在 dioxane 及水的溶液中用鹼作同樣的處理，則不能生成 III 或 IV，而只生 II 及少許不變的原物，當時覺得此種實驗無關緊要不必再在實驗部再詳加報告，他們在實驗部加此一節也許不為太多，但是這不是 R. Tull 的工作，這是我們雖未登載於想要發表的原稿中而是紀錄於工作筆記簿上的工作(我們所有的工作筆記在離職前全部收去)。

4) 他們在實驗部又加入從 II 做成 VI 的工作報告，這又不是 R. Tull 的工作，我在總論中說得清清楚楚，就是 II 的構造最後更經利用 OsO<sub>4</sub> 及繼續氧化亦如 I (經用相同的方法) 使變為 VI 而得證實，並註明這係當時同在一院工作者 Dr. R. E. Jones 的私人報告，既然是人家的工作就不應當加入在我們的工作實驗部中來報告。

總而言之，他們在本工作報告中加入的實驗報告無非是原經我們實行覺得不需加入的工作，或者別人的工作。在我們的工作報告中加入 R. Tull 具名發表已經是虛偽，至於把別人的工作亦列入我們具名的報告中，我覺得更不應沉默無言，否則不但是 R. Tull 冒名並且連我及隨我一同工作者巴谷克都在冒名之列。

黃 鳴 龍

## 參 考 文 獻

- [1] Huang-minlon, Tull, R. & Babcock, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 2398.
- [2] Sarett, *J. Biol. Chem.*, 1946, **162**, 601.
- [3] Sarett, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1454.
- [4] Jones, R. E., 私人通訊.

## ISOMERIZATION AND DISPLACEMENT REACTIONS IN THE CYANOPREGNENE SERIES. SYNTHESIS OF 17-HYDRO- XYDEHYDRO CORTICOSTERONE 21-METHYL ETHER\*

HUANG-MINLON AND JOHN BABCOCK

### ABSTRACT

20-cyano-17-pregnene-3( $\alpha$ ), 21-diol-11-one has been found to undergo geometrical inversion under alkaline conditions accompanied by ether formation at position 21. This discovery has enabled the synthesis of 17-hydroxydehydrocorticosterone 21-methyl ether.

---

\* The present work was originally carried out in Merck's Research Laboratories, U. S. A. by present author and his assistant (John Babcock) and it was written up already in 1950; but publication was withheld by Merck.

The present author (Huang-minlon) was surprised to read the article by late 1954 in *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 2398 with the addition of a third author, Roger Tull.

Following observations concerning the said article are made:

(1) A third author is added although absolutely no contribution can be traced to him.

(2) In the experimental section a few additional experiments are described, but these are either the work of the original two authors (Huang-minlon and J. Babcock), who considered them to be non essential for publication, or were the work of others (L. H. Sarett and R. E. Jones). There is no justification to include these as part of our own work.