

綜 述

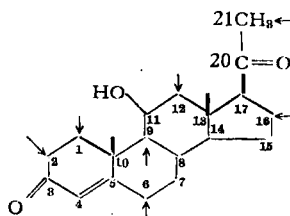
甾体激素结构的改变

黄鸣龙 周维善

(中国科学院有机化学研究所)

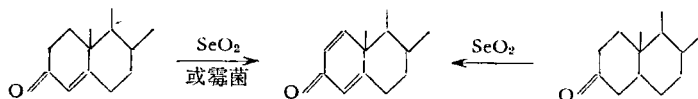
在人类及动物体内含有若干对生理机能具有重要意义的激素如副肾皮质激素，雌性及雄性激素等。这些物质的含量极少，如欲大量生产，自然不能从动物体内提取，而须用化学方法来人工合成。最近几年来在甾体激素方面，发现分子结构的某些改变可以大大增加疗效，减少副作用，并能改变作用的专属性。这些改变了结构的甾体激素，在医疗上应用的范围也逐渐扩大，所以有关的化学进展极为迅速。

一般这类结构的改变，大都在官能团的邻位。例如，在4-烯-3-酮基旁边加入1-烯或2 $\alpha$ -甲基、6 $\alpha$ -甲基、6 $\alpha$ -卤素；在11 $\beta$ -羟基旁边加入9 $\alpha$ -卤素、12 $\alpha$ -卤素；在17-侧链旁边C<sub>16</sub>位上加入甲基、次甲基、羟基或卤素；在20酮基旁边C<sub>21</sub>上加入卤素等等。若干化合物并非只改变母体一处，而是在分子若干处均有改变，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 $\alpha$ -甲基-9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的啉；“triamcinolone”是16 $\alpha$ -羟基-9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的啉。它们的合成步骤远较母体甾体激素可的松(cortisone)及可的啉(cortisol)为多，本文因限于篇幅，只综述各种基团加入的一般方法。至于详细步骤及加入基团时应考虑到的其他基团存在的影响一概从简。欲知详情，可参考附记的文献。



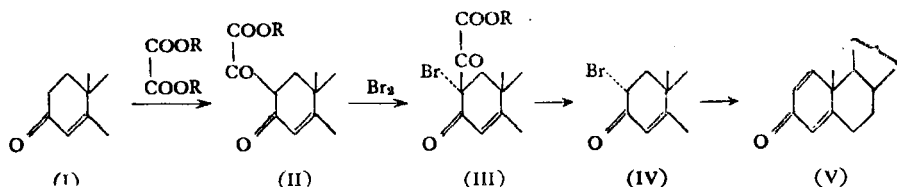
本文内对于若干熟知的甾体激素中具有基团如4-烯-3-酮，17 $\alpha$ -羟基，21-乙酰氧基及11-羟基等等，都不再论述。此外，若干不甚重要的结构变更，亦未列入。关于这方面可参考甾体化学专著<sup>[1]</sup>。

**1. 加入1-烯** 在A环4-烯-3-酮旁加入1-烯大都是在最后利用二氧化硒或霉菌脱氢。

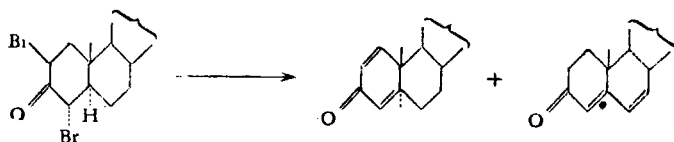


如利用二氧化硒作用于可的松及可的啉脱氢，可以得到得率不劣的1-脱氢可的松(prednisone)及1-脱氢可的啉(prednisolone)<sup>[2]</sup>。A环上无4-烯而只有酮基(A/B顺式或逆式)在C<sub>3</sub>时，亦可用二氧化硒脱氢，如上式所示<sup>[3]</sup>。这种用二氧化硒脱氢法，手续简单，

得率往往不劣；不过粗产品中往往含有少許的硒，須再精制方能除去。最近有人报告，如在使用二氧化硒的反应混合物中，加入少許吡啶，得率似乎較佳<sup>[4]</sup>。4-烯-3-酮化合物用霉菌脫氫加入1-烯的得量也往往甚佳。Vischer 及 Meystre 等<sup>[5]</sup>用 *Didymella lycopersici* Kleb 将黄体酮、物质 S 及可的松等制成相应的1,4-双烯酮化合物。Hershberg 等<sup>[6]</sup>用 *Corynebacterium simplex* 将可的松及可的唑等制成相应的1,4-双烯酮化合物，都能得到极高的产量。最近 Hanč<sup>[7]</sup>应用 *Mycobacterium flavum* 将可的唑制成相应的1,4-双烯酮化合物，得率亦甚佳。在用霉菌脫去 C<sub>13</sub> 两个氫原子时，不可避免地使少量的 C<sub>20</sub> 酮还原成羧基，但此物极易用分步結晶法从混合物中除去<sup>[7,8]</sup>。最近的报告用 2,3-双氯-5,6-双腈苯醌 (2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone) 甚易将 4-烯及 4,6-双烯-3-酮轉变成相应的1,4-双烯及 1,4,6-三烯-3-酮，据称得率似乎較用二氧化硒及霉菌为佳<sup>[9]</sup>。1位双烯的引入，亦可經过草酸酯的縮合反应先得 2 $\alpha$ -溴化物 (IV)，再用常法脫去 HBr 而获得目的物 (V)，但得率不甚佳。比較老的方法系将 A 环饱和的 5 $\alpha$  酮体先溴化成 2,4-双溴化合物

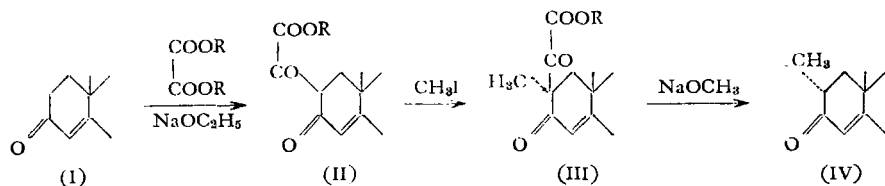


物，再用三甲基吡啶 (collidine) 脫去两分子溴化氫，即得 1,4-双烯及少量 4,6-双烯的混合物<sup>[11]</sup>，如下式所示：

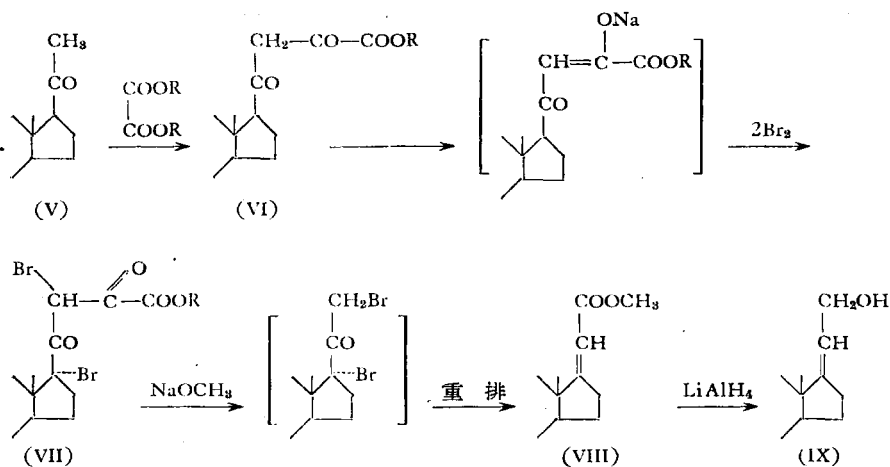


Holysze<sup>[12]</sup>使 2,4-双溴酮在甲酰二甲胺 (dimethyl-formamide) 中用氯化鋰脫去两分子溴化氫，获得产率甚佳的 1,4-双烯酮。Joly 等<sup>[13]</sup>改良了 Holysze 的方法，即在反应混合物中除氯化鋰外，再加入碳酸鋰，据称可得 80% 的 1,4-双烯酮。但最近 Pelc 等<sup>[14]</sup>用极譜証明在应用 Joly 等改良法的产物中，几乎含有与 1,4-双烯等量的 4,6-双烯酮。Pelc 等并把各种去溴化氫的方法进行了比較，結果似以用三甲基吡啶为最佳。

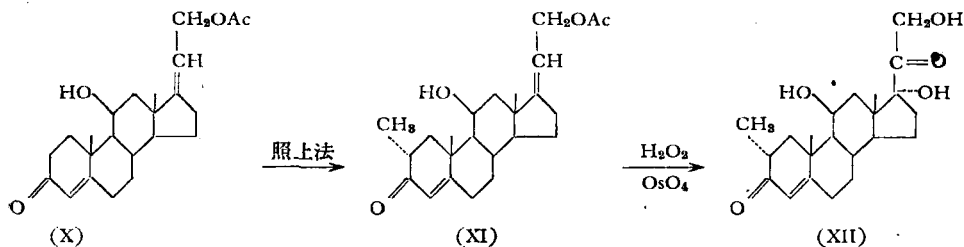
**2. 加入 2- $\alpha$  甲基** 在 4-烯-3-酮的 C<sub>2</sub> 上加入 2- $\alpha$  甲基，最适宜的方法是通过草酸酯的縮合反应<sup>[15]</sup>如下式所示(I—IV)。不过如原料 D 环 C<sub>17</sub> 上的側鏈是甲基 20-酮(—COCH<sub>3</sub>)，則須先将此側鏈改造，否則 C<sub>20</sub>-酮基邻位的甲基上也将通过縮合而加入甲基。改造側鏈的方法最好用 Фаворский 重排反应，使其变为不饱和酸酯。即先溴化成 17,21-



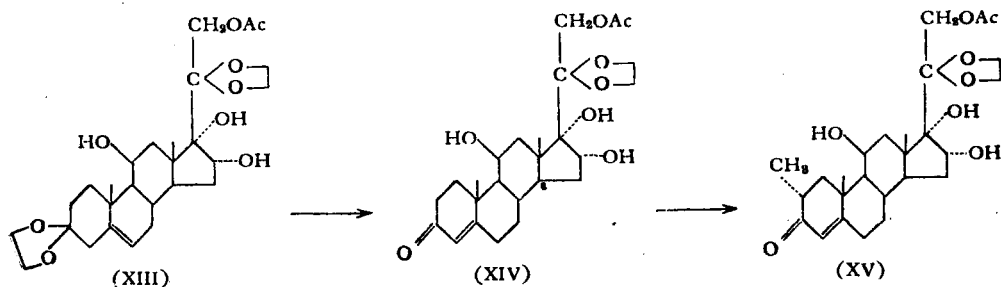
双溴化合物，或最好先与一克分子草酸酯縮合，再用两分子溴使成 17,21-双溴化合物，然后用甲醇鈉处理使其发生 Фаворский 重排而成不饱和酸酯的側鏈，再用鋰鋁氫还原成为



不飽和的伯醇基團，如上式所示(V—IX)。將含有這種不飽和伯醇基團側鏈的4-烯-3-酮(IX)(最好 $\text{C}_{21}$ -羥基先乙酯化)再照上述方法加入2- $\alpha$ -甲基，然後再用過氧化氫及痕跡的四氧化銨<sup>[16]</sup>或用二乙酰氧碘基苯[Phenyliodosodiacetate,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{IO}(\text{OCOCH}_3)_2$ ]及痕跡四氧化銨<sup>[10]</sup>(還可用 $\text{OSO}_4$ 及N-methyl morpholine-oxide-peroxide<sup>[17]</sup>)加入兩個羥基於 $\text{C}_{17}$ 及 $\text{C}_{20}$ ，同時氧化 $\text{C}_{20}$ 羥基，則易得具有17-羥基20-酮側鏈的化合物。以下(X—XII)是合成2 $\alpha$ -甲基可的啉的实例<sup>[15]</sup>，用此物并可合成2 $\alpha$ -甲基9 $\alpha$ -氟可的啉<sup>[15]</sup>。

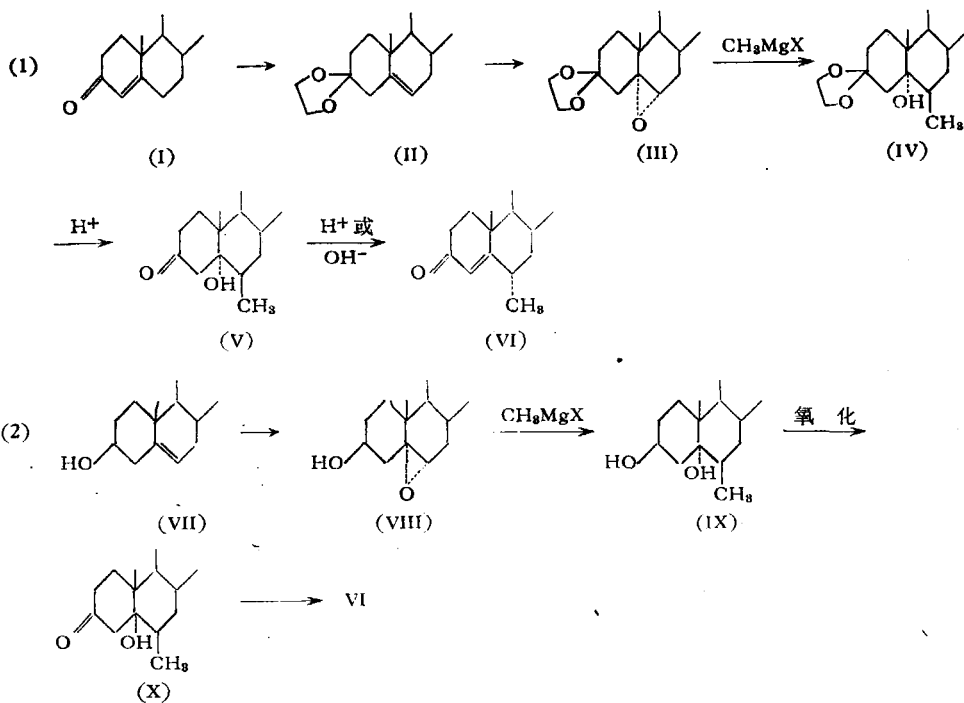


2 $\alpha$ -甲基-16 $\alpha$ -羥基-9 $\alpha$ -氟-1-脫氫可的啉(2 $\alpha$ -methyl-triamcinolone)。可用16 $\alpha$ -羥基可的啉21-乙酸酯的-3-20-雙乙二醇縮酮為原料，先用稀乙酸選擇性水解 $\text{C}_3$ 保護基團，將所得的 $\text{C}_{20}$ -乙二醇縮酮(XIV)通過草酸酯縮合反應加入2 $\alpha$ -甲基得(XV)如下式所示，然後用常法合成目的物<sup>[18]</sup>。

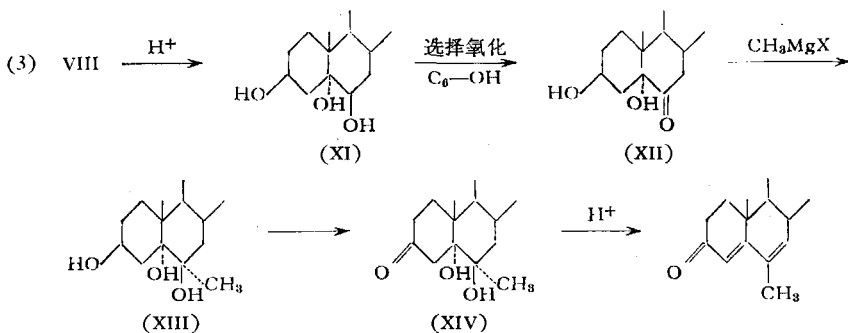


2 $\alpha$ -甲基16 $\alpha$ -羥基-9 $\alpha$ -氟-1-脫氫可的啉的生理作用與母體，即16 $\alpha$ -羥基-9 $\alpha$ -氟脫氫可的啉(triamcinolone)相仿。

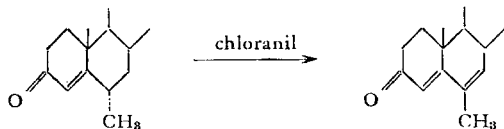
3. 加入 6 $\alpha$ -甲基 加入 6 $\alpha$ -甲基的方法, 最好是利用 5-烯先成 5, 6-氧环或成 6-酮, 再用 Grignard 反应加入甲基<sup>[19a-g]</sup>:



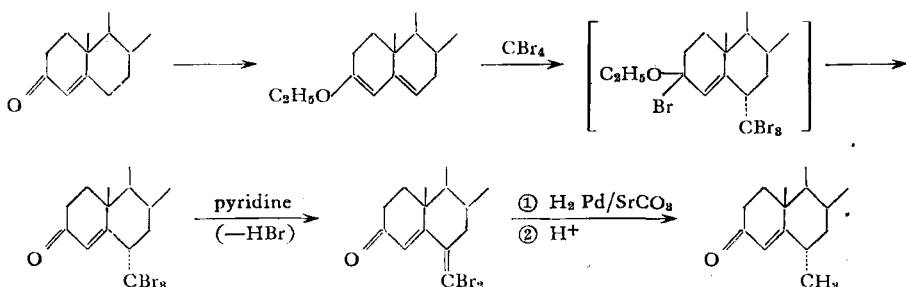
9 $\alpha$ -氟可的唑及 9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的唑的疗效虽均较母体可的唑及 1-脱氢可的唑为大, 但对钠有强烈储留的副作用。不过如在 9 $\alpha$ -氟可的唑及 9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的唑分子中引入 6 $\alpha$ -甲基, 则不但可以增加效力, 而且消除了钠储留的作用<sup>[19h]</sup> (详后)



6-脱氢 6 $\alpha$ -甲基可的松经动物试验证明其效力比母体 6 $\alpha$ -甲基可的松为大, 而且有利尿作用<sup>[19i]</sup>。又 6-脱氢-6-甲基-17 $\alpha$ -乙酰氧基黄体酮的效力比其母体 6 $\alpha$ -甲基-17 $\alpha$ -乙酰氧基黄体酮为大<sup>[19c,j]</sup>。6-脱氢 6-甲基化合物还可用四氯对苯醌 (chloranil) 作用于 6 $\alpha$ -甲基-4-烯-3-酮化合物一步引入 C<sub>6</sub>-双键, 得率不劣<sup>[19c,g,k]</sup>。如下式所示:

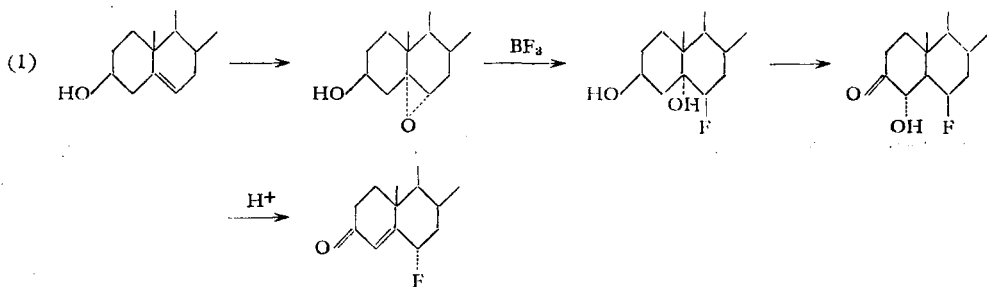


(4) 加入  $6\alpha$ -甲基的新法：以上所述的方法都是用 Grignard 試劑加入甲基的，但用 Grignard 反應非將分子中其他酮簇保護不可。現法是用四溴化碳 ( $\text{CBr}_4$ ) 直接加入甲基，不必保護酮簇，各步得率甚佳，均在 80% 左右<sup>[191]</sup>。

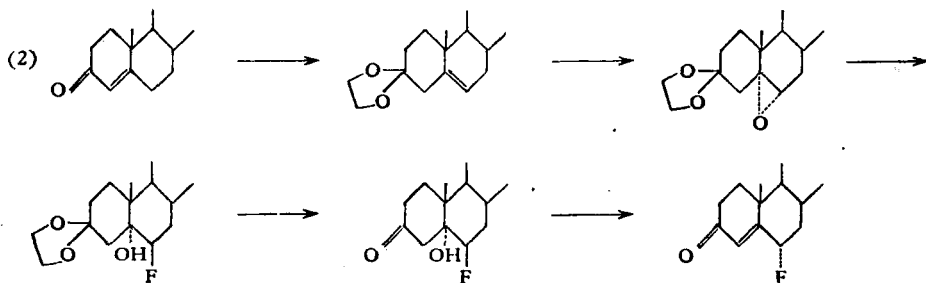


原文中有性激素及副腎皮質激素的实例。

4. 加入  $6\alpha$ -鹵素<sup>[20a-k]</sup> 加入  $6\alpha$ -鹵素與上述  $6\alpha$ -甲基一樣，亦是經過 5, 6-氧環化化合物進行的。拆開氧環而成 6-氟化合物，最初是用氟化氫 ( $\text{HF}$ )，後來改用三氟化硼 ( $\text{BF}_3$ )，如下所示：

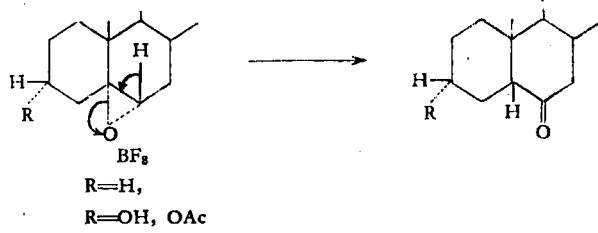


此法用以合成  $6\alpha$ -氟可的啞和  $6\alpha$ -氟-1-脫氫可的啞<sup>[20b]</sup>， $6\alpha$ -氟- $16\alpha$ -羥基-1-脫氫可的啞， $6\alpha$ ， $9\alpha$ -雙氟- $16\alpha$ -羥基-1-脫氫可的啞及其 16, 17-二羥基縮丙酮衍生物<sup>[20g]</sup>。還用以合成  $6\alpha$ -氟- $16\alpha$ -甲基可的啞<sup>[20i, k]</sup> 以及  $6\alpha$ ， $9\alpha$ -雙氟- $16\alpha$ -甲基-1-脫氫可的啞<sup>[20j, l]</sup>。

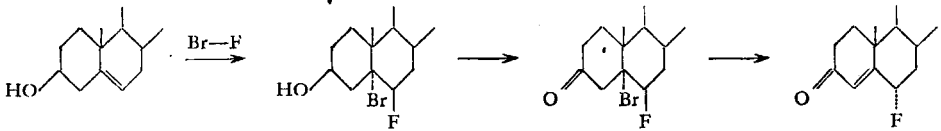


此法是由 4-烯-3-酮出發，曾用以合成  $6\alpha$ -氟可的啞， $6\alpha$ -氟-1-脫氫可的啞及  $6\alpha$ ， $9\alpha$ -雙氟可的啞<sup>[20c]</sup>。並可用以合成上述  $6\alpha$ ， $9\alpha$ -雙氟- $16\alpha$ -甲基-1-脫氫可的啞<sup>[20i, j]</sup>。

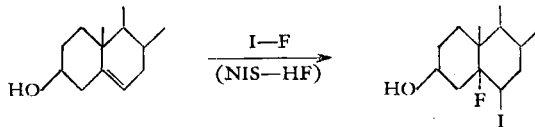
在以上(1)的实例中，我們應該注意的是合成  $6\alpha$ -氟化合物原料的  $\text{C}_3$ -羥基必須是  $\beta$  型的；如  $\text{C}_3$  所帶是  $\alpha$ -羥基或  $\alpha$ -乙酰氧基，或在  $\text{C}_3$ -無取代基團，則用三氟化硼處理時，所得的是  $\text{C}_6$ -酮化合物<sup>[20d]</sup>。



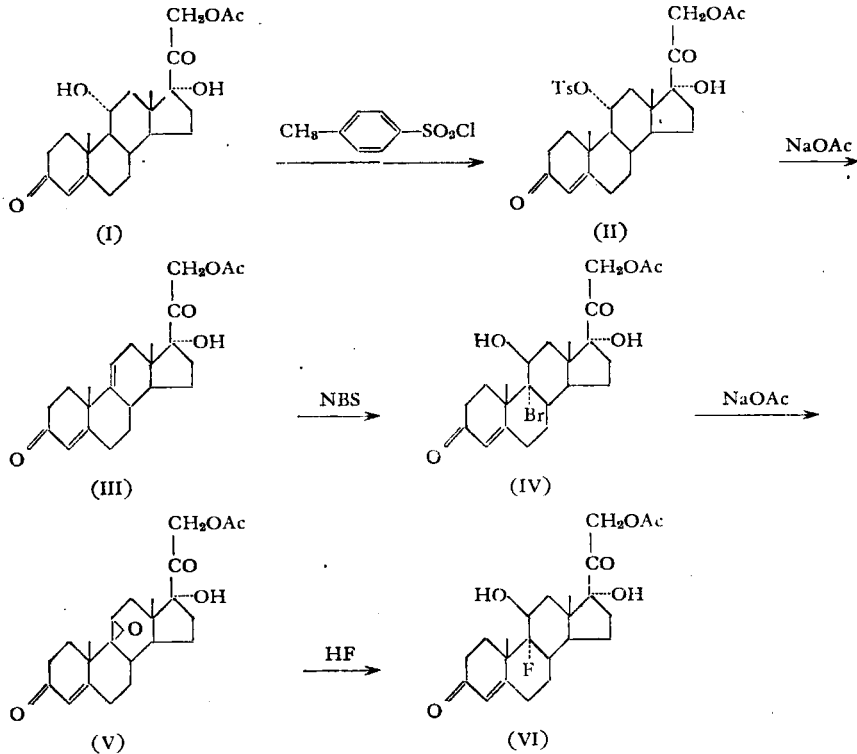
(3) 加入  $6\alpha$ -氟的新法: 上述都是用三氟化硼拆环的方法, 最近有人用一个甚为简便的方法即不必先做成氧桥而用氟化溴 ( $\text{BrF}$ , 即  $N$ -溴代乙酰胺与  $\text{HF}$  共用) 直接加入  $6\alpha$ -氟于  $5, 6$  双键上, 得率甚佳<sup>[21]</sup>:



但如不用  $\text{BrF}$  而用  $\text{IF}$ , 则所得的是  $5$ -氟- $6$ -碘化合物<sup>[22]</sup>:

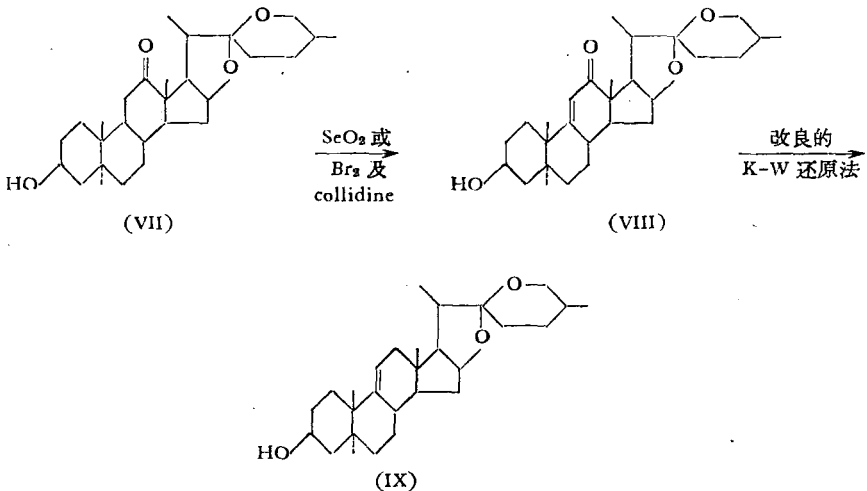


**5. 加入  $9\alpha$ -氟素** Fried 及 Sabo<sup>[23a-d]</sup> 曾企图使“物质 S” (Reichstein S) 的生物氧化产物 (I) 分子中的  $11\alpha$ -羟基转位变成  $11\beta$ -羟基, 使其成为可的唑。为此先制成  $11\alpha$ -对甲



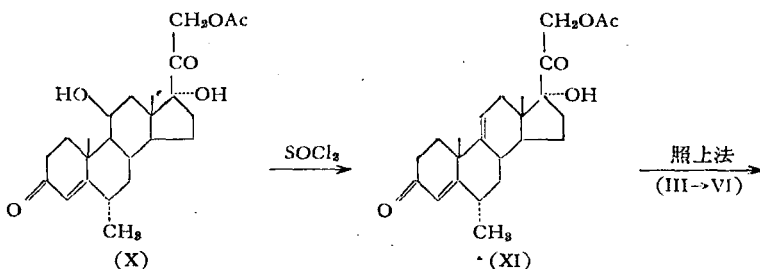
基苯磺酸酯 (II), 然后用乙酸钠处理, 希望发生构型的转变生成  $11\beta$ -乙酰氧基; 不料事与愿违, 产物是  $9(11)$ -不饱和化合物 (III), 并且得量甚好。此物用  $N$ -溴代丁二酰亚胺 (NBS) 处理可以引进  $\text{HOBr}$ , 生成  $9\alpha$ -溴- $11\beta$ -羟基化合物 (IV), 经生物测定发现其效力甚佳, 因此他们更经过  $9, 11\beta$ -氧桥化合物 (V) 进而制成  $9\alpha$ -氟可的唑 (VI), 并发现其肝糖沉积效应比母体可的唑大 10 倍。这种发现对于含氟副肾皮质激素的研究起了迅速的促进作用。现在除  $9\alpha$ -氟衍生物外, 已有  $6\alpha$ -氟 (参看前第 4 节)、 $11\beta$ -氟<sup>[23c, f]</sup>、 $12\alpha$ -氟<sup>[23g]</sup> 及  $21$ -氟<sup>[23h]</sup> 等改良的化合物。

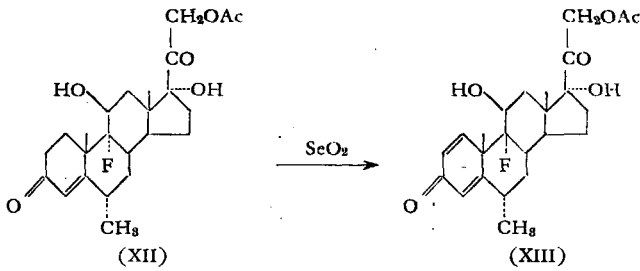
用龙舌兰皂素配基 (hecogenin) (VII) 合成  $9\alpha$ -氟可的唑甚为方便, 即不必应用霉菌氧化, 只须先在  $\text{C}_{12}$  酮旁引入双键, 然后除去  $\text{C}_{12}$  酮即得含  $9(11)$ -双键的化合物 (IX)<sup>[23i, j]</sup> 以下的合成同前。



上述  $\text{I} \rightarrow \text{III}$  是  $11\alpha$ -羟基化合物 (I) 经过对甲基苯磺酸酯变成带  $9(11)$ -双键的化合物 (III)。用此法可得  $9\alpha$ -氟可的唑。其实  $\text{C}_{11}$  上如为  $\beta$ -羟基, 则用同样方法更易使其变为  $9(11)$ -不饱和化合物 (参看下列 X—XIII)。

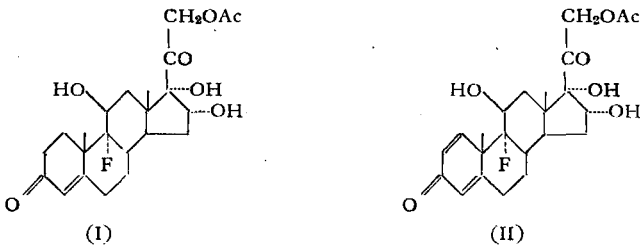
$9\alpha$ -氟衍生物虽然疗效加大, 但滞留钠的副作用亦大为增强。1957 年 Shero 等发现如在  $9\alpha$ -氟衍生物中引入  $6\alpha$ -甲基, 则不但效力增强, 而副作用可以消失, 已述之于前<sup>[19h]</sup>。他们先做成  $6\alpha$ -甲基可的唑, 再将  $11\beta$ -羟基用氯化亚砷 ( $\text{SOCl}_2$ ) 脱去成  $9(11)$ -不饱和化合物, 然后照上述方法加入  $9\alpha$ -氟。如欲做成  $6\alpha$ -甲基- $9\alpha$ -氟-1-脱氢可的唑, 则最后要用二氧化硒或霉菌引进 1 位双键。





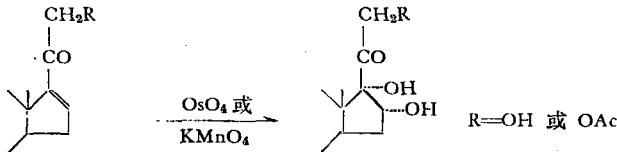
9 $\alpha$ -氟-16 $\alpha$ -羟基副肾皮质激素亦可用相似的方法合成<sup>[23k-m]</sup>。

**6. 加入 16 $\alpha$ -羟基** 副肾皮质激素分子中加入 16 $\alpha$ -羟基时则储留钠的副作用消失。Bernstein 等<sup>[23k-m, 24a-d]</sup>合成了若干此类化合物, 如 9 $\alpha$ -氟-16 $\alpha$ -羟基可的唑 (I), 9 $\alpha$ -氟-16 $\alpha$ -羟基-1-脱氢可的唑 (II) 以及它们的丙酮缩合物。



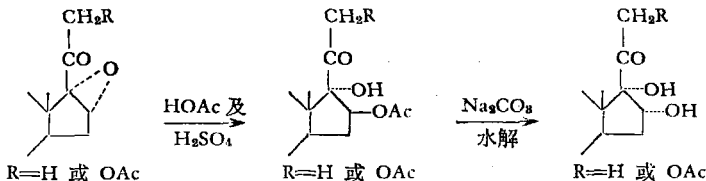
加入 16 $\alpha$ -羟基的方法甚多, 兹分段述之于下:

(1) 在 16, 17-双键上用四氧化锇<sup>[24e]</sup> 或高锰酸钾<sup>[24f]</sup> 加入 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -羟基:

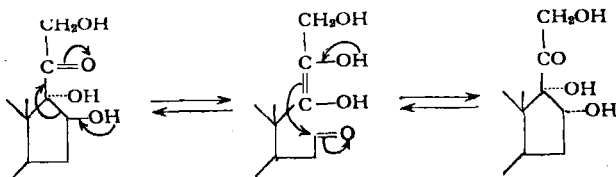


用  $\text{KMnO}_4$  的产率不及用  $\text{OsO}_4$  为好。

(2) 将 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -氧环拆开成 17 $\alpha$ -羟基及 16 $\beta$ -乙酰氧基, 然后水解即可转变 16 $\beta$ -取代基成 16 $\alpha$ -构型的羟基<sup>[24g]</sup>:

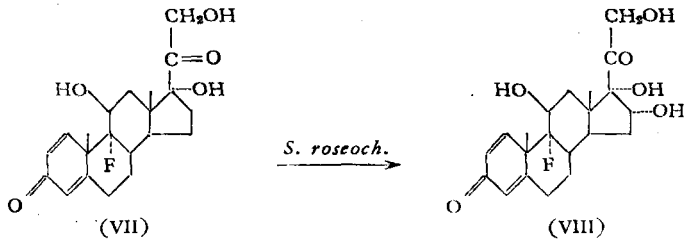


16 $\beta$ -羟基转变成 16 $\alpha$ -羟基的反应机理如下式所示:



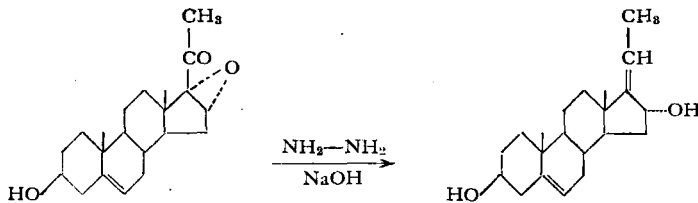






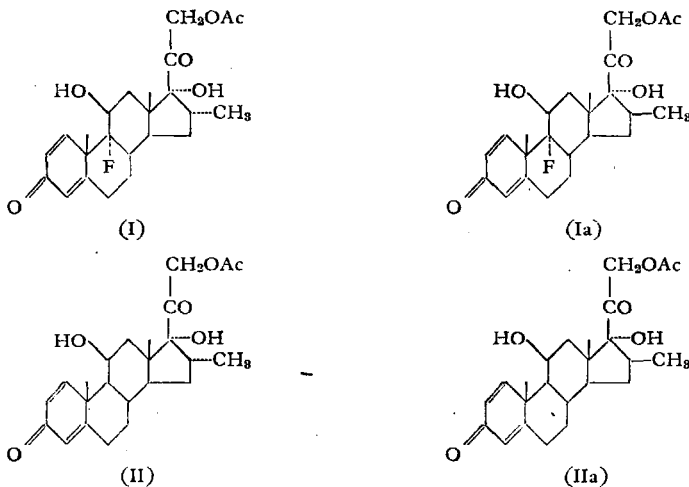
如取 9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的唑 (VII) 为原料, 用同样的微生物引进羟基, 则所得的 9 $\alpha$ -氟-16 $\alpha$ -羟基-1-脱氢可的唑的得率仅有 20%<sup>[24k]</sup>.

(5) 最近作者之一(黄鸣龙等)在用改良的 Кижнер-Wolff 方法还原边链含有 C<sub>16,17 $\alpha$</sub> -氧环的 C<sub>20</sub> 酮时, 得到产量甚佳的 16 $\alpha$ -羟基化合物<sup>[24l]</sup>.



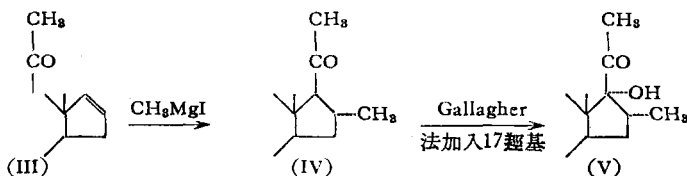
这种不饱和侧链 (C<sub>17,20</sub>), 似易用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 及痕迹的 OsO<sub>4</sub> 形成具有 C<sub>17</sub>-OH 及 C<sub>20</sub> 酮的侧链(参看加入 2 $\alpha$ -甲基项下).

**7. 加入 16-甲基或次甲基** 副肾皮质激素分子中加入 16 $\alpha$ -或 16 $\beta$ -甲基, 也能增高疗效而无钠的储留作用. 最著名的也可以说是最佳的改良副肾皮质激素是 16 $\alpha$ -甲基-9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的唑, 其次是其无氟物 16 $\alpha$ -甲基-1-脱氢可的唑 (II).



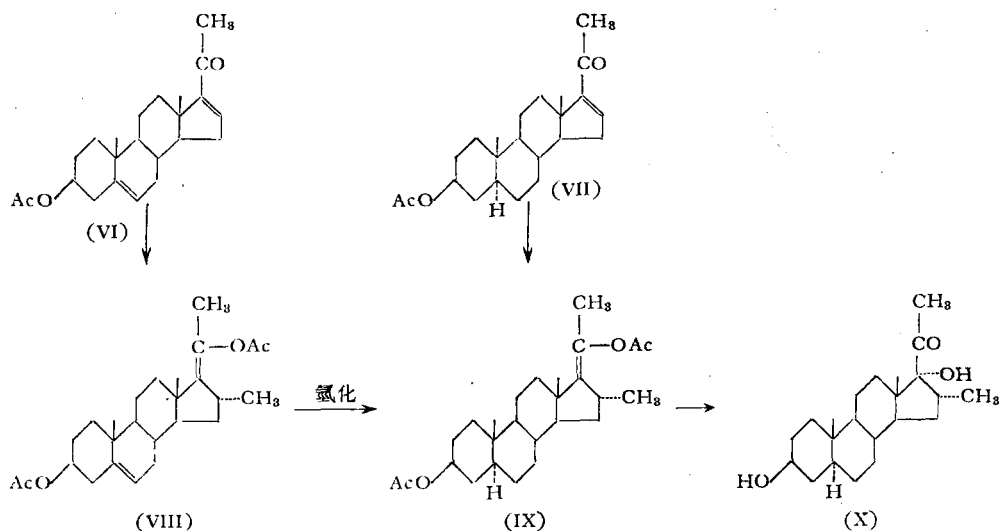
加入 16-甲基于分子中的方法如下:

(1) 利用 16-烯-20-酮的 Grignard 反应, 则经 1,4-加成可得 16 $\alpha$ -甲基化合物<sup>[25]</sup>.

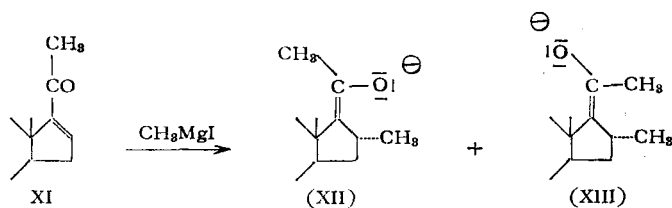


(III) 至 (IV) 是最初 Marker 由  $3\beta$ -羥基 5, 6-孕甾雙烯-20 酮與甲基 Grignard 試劑作用獲得的。方法雖然直接，但 (IV) 的得量根據許多人在最近以前的經驗都只有 30—40%。用此法已合成了  $16\alpha$ -甲基-1-脫氫可的啞 (II)<sup>[26a, b]</sup> 及  $16\beta$ -甲基-1-脫氫可的啞 (IIa)<sup>[26c]</sup> 以及  $16\alpha$ -甲基- $9\alpha$ -氟-1-脫氫可的啞 (I)<sup>[26d-g]</sup> 及  $16\beta$ -甲基- $9\alpha$ -氟-1-脫氫可的啞 (Ia)<sup>[26h]</sup>。

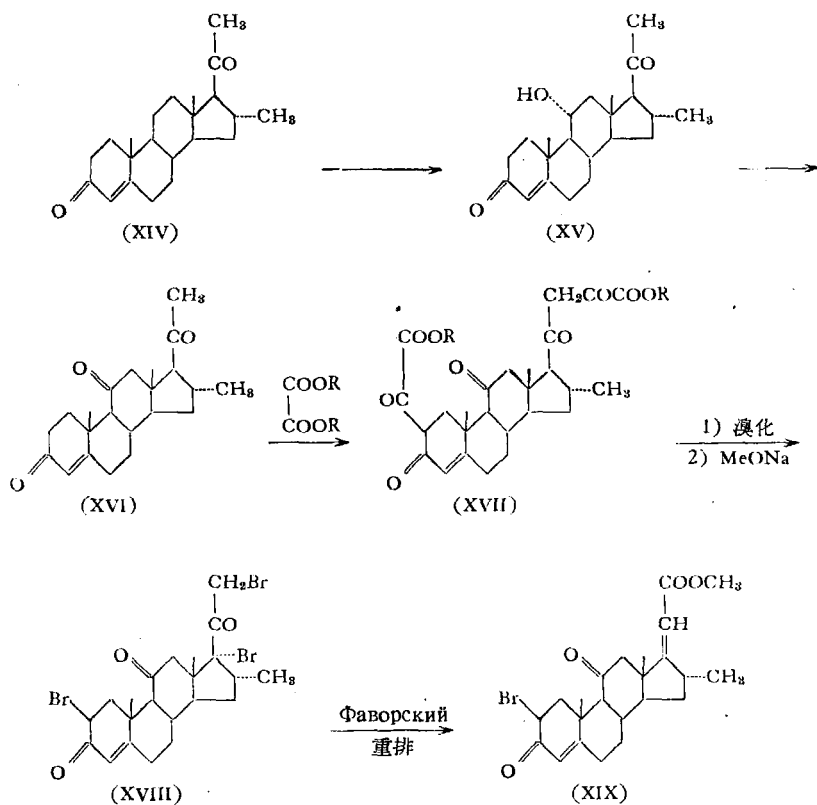
最近瑞士化學家 Heusler 等<sup>[27]</sup> 經努力地研究發現 (III)—(IV) 在一定的反應條件下 (用四氫呋喃作溶劑，氯化亞銅作催化劑) 可以達到 90% 的得率，這真是一個很大的改進。不過他們又發現  $16\alpha$ -甲基加入後對於 Gallagher 反應 (IV—V) 多少產生障礙，並且如在 B 環有  $C_5$  雙鍵存在也不能用 Gallagher 法加入  $17\alpha$ -羥基，否則  $C_5$  雙鍵亦在反應中起變化。他們還發現，如化合物的 B 環有  $C_5$  雙鍵存在，則加入  $16\alpha$  甲基的得率顯著降低，僅有 50%。他們用薯蕷皂素配基的降解物 (VI) 或龍舌蘭皂素配基的降解物 (VII) 行 Grignard 反應時，不先將加入甲基的化合物分離 (參看 IV)，而在 Grignard 試劑加入後立即加入乙酰氯，使起烯醇乙酰化，如此可直接從 (VI) 得 (VIII)，氫化得 (IX) (烯醇的雙鍵因有空間障礙故不被飽和)。(VII) 則直接變為 (IX)。(IX) 易于用 Gallagher 法加入  $C_{17}$ -OH 而得 (X)。(X) 已經前人做成  $16\alpha$ -甲基- $9\alpha$ -氟-1-脫氫可的啞 (I)。



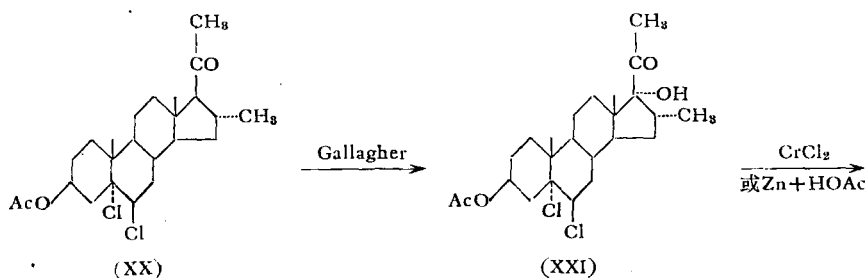
(VI) 及 (VII) 其所以易生成  $16\alpha$ -甲基烯醇乙酸酯者，因加入 Grignard 試劑後的中間體是烯醇形式，如下式所示，此時易生成乙酸酯。如不在此時乙酰化，而將此中間體加酸或氯化銨，則變為 (IV) 的形式，因其上的  $16\alpha$ -甲基的空間障礙，不易再進行烯醇乙酰化。

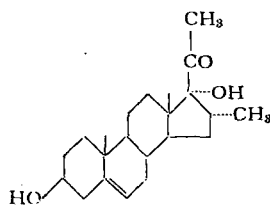


此法經瑞士化学家改善后<sup>[27]</sup>, 当然可认为是加入 16-甲基最好的方法, 不过用 Gallagher 法加入 17-羟基, 須將有用的 C<sub>5</sub> 双键饱和, 已述之于上; 这是可惜之处。最近在合成 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -双氟-16 $\alpha$ -甲基-1-脱氢可的甾的实验[文献見 6 $\alpha$ -卤素項下第 4 节之(1)], 將加入 16-甲基后的化合物, 不用 Gallagher 法加入羟基, 而用先行溴化, 再利用 Фаворский 重排反应使成不饱和酸酯的 17-侧链化合物 (XIX)。此种侧链易于加入 17-羟基已述之于前(参看加入 2 $\alpha$ -甲基一节), 这种方法似乎可供设计合成 16 $\alpha$ -甲基副肾皮质激素改良体的参考; 但可惜步骤较多, 似不经济。



又最近 Edwards 及 Zaffaroni 等<sup>[20]</sup> 想免除上述用 Gallagher 方法加入 17-羟基的缺点, 故在行 Gallagher 反应前先用氯保护 5, 6 双键, 等到加入 C<sub>17</sub> 羟基后, 再用氯化亚铬 (chromous chloride, CrCl<sub>2</sub>) 或用锌及乙酸脱去两个氯原子而得化合物 (XXII)。

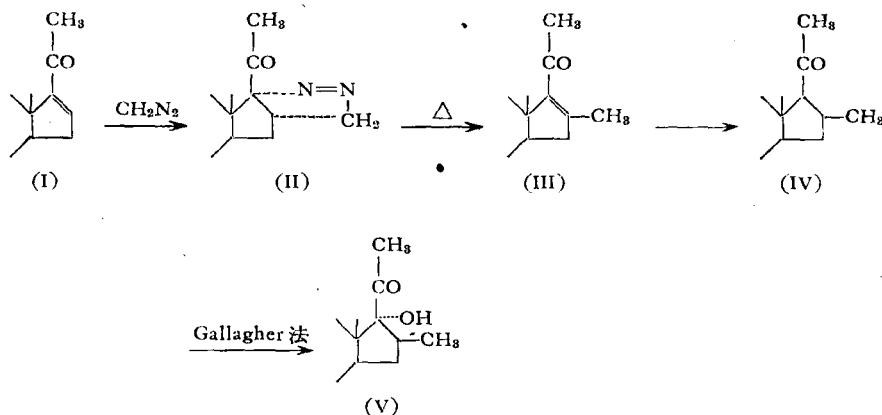




(XXII)

可惜双氯化物用 Gallagher 法加入 17-羟基的得量不佳。

(2) 也是以 16-烯-20-酮为原料, 但不用 Grignard 反应而用重氮甲烷 (diazomethane,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) 附加而得吡唑啉 (pyrazoline) 衍生物 (II), 再加热使成 16-甲基 16-脱氢化合物 (III)<sup>[28]</sup>。

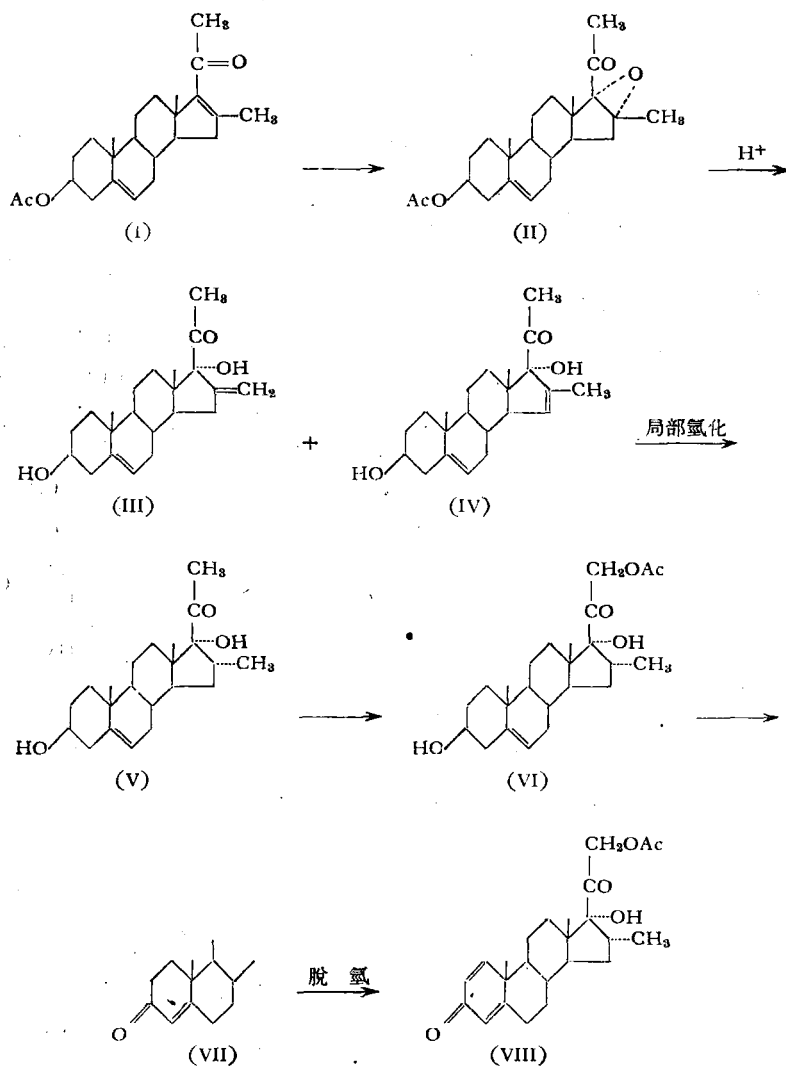


不过用此法所得者是 16 $\beta$ -甲基的化合物而非 16 $\alpha$ -甲基化合物。如果在这里也应用 Gallagher 法加入 17-羟基, 仍必须先将 5, 6 双键饱和, 致使以后在 A 环中加入双键发生困难。

(3) 除了上述的加入 16 $\alpha$ -甲基的方法外, 作者之一(黃鳴龍)及其同工作者发现另一个加入 16 $\alpha$ -甲基的新法。即将已知体 (I) 加  $\text{H}_2\text{O}_2$  使成 (II), 再用酸破断 16, 17-氧环, 所得的 16-次甲基 (III) 及 15 (16) 不饱和甲基化合物 (IV), 行局部氢化得到得量甚佳的 16 $\alpha$ -甲基化合物 (V)<sup>[29a]</sup>。从 (V) 经过 (V) (VII) 得 (VIII)。 (VIII) 为合成 16 $\alpha$ -甲基-9 $\alpha$ -氟-1-脱氢可的唑的中間体已为已知的事实(文献見第 7 节之(1)項中)。

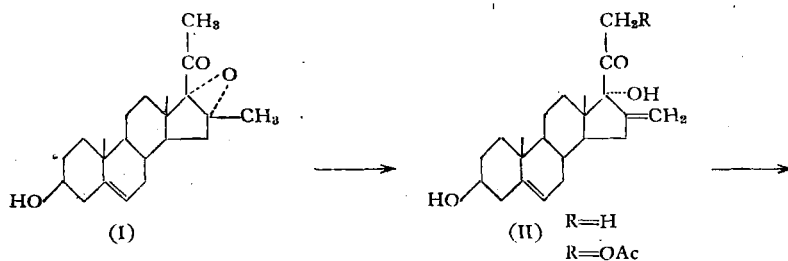
在本工作进行及将完成时, 国外也有局部不约而同的结果出諸文献<sup>[29b-f]</sup>。与本路线最相似者是最近 Djerassi 等的工作<sup>[29g]</sup>, 不同之处仅在他們未将 III, IV 分清, 也未証明其结构以及只做到化合物 VII 而已。

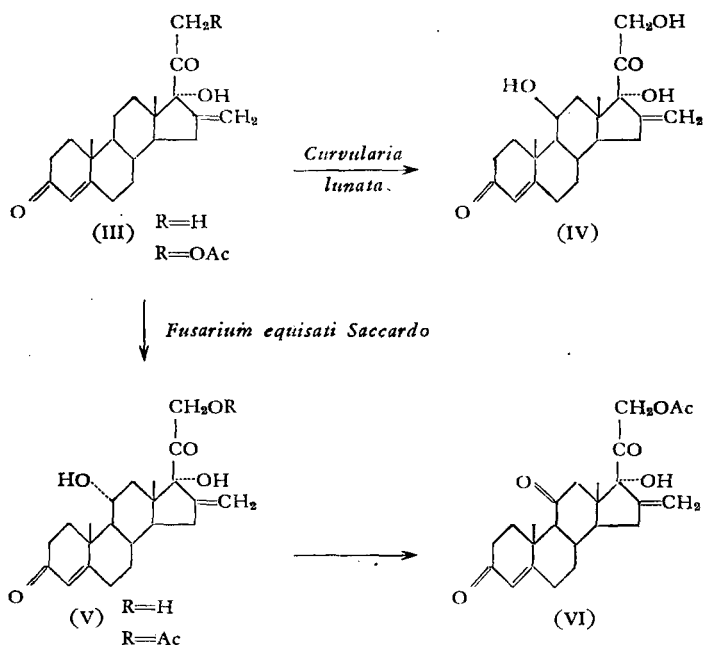
IV 經局部氢化得到 16 $\alpha$ -甲基的结果頗值得注意, 盖通常甾体化合物 D 环上因  $\text{C}_{13}$  上有  $\beta$  位的甲基, 致使分子前面有空间阻碍, 反应通常自分子后方进攻, 这已成为公认的事实。而化合物 (III) 或 (IV) 經氢化生成 16-甲基为  $\alpha$  型, 这是一个特殊的结果。这大約是 17 $\alpha$ -羟基在分子后方产生了空间阻碍, 使得催化氢化很难自分子后方进攻, 因而能生成 16 $\alpha$ -甲基化合物。



又在用酸破断氧桥时，因所用酸的种类不同而所得 (III) 与 (IV) 混合物的比例亦不同。如用对甲苯磺酸，则 (III) 较多；至若用浓盐酸，则 (IV) 较多。

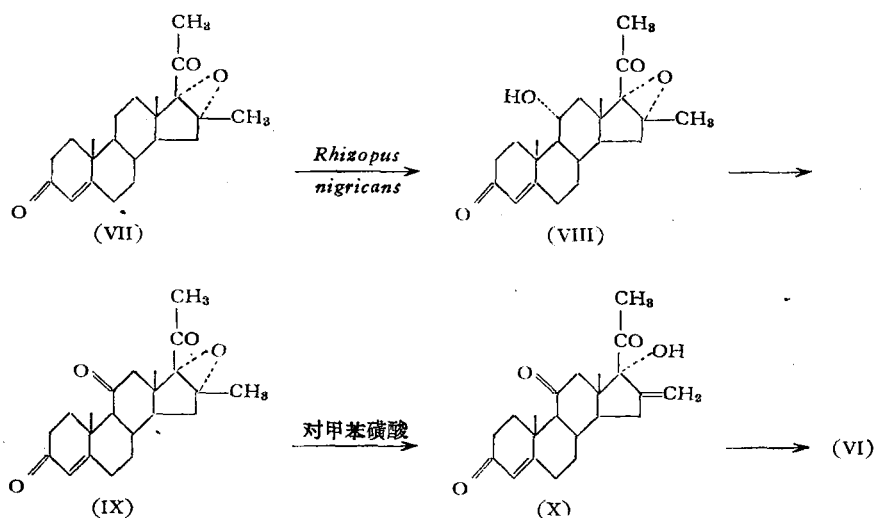
(4) Mannhardt 等<sup>[29c]</sup>利用对甲苯磺酸破坏所得者主要是 16-次甲基化合物，用以合成 16-次甲基副肾皮质激素，如 16-次甲基可的松及 16-次甲基可的啞及其 1-脱氢衍生物。这些化合物的效力经动物试验证明均较母体无次甲基的化合物为强。



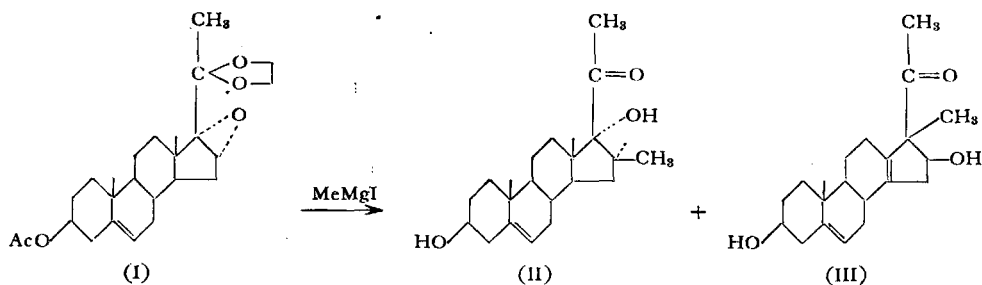


作者之一(黄鸣龙)及其同工作者<sup>[30]</sup>利用霉菌(*Rhizopus nigricans*)先行引入  $C_{11}\alpha$ -羟基于 16-甲基-16(17)-氧环化合物 (VII) 而得 (VIII), (VIII) 氧化后用对甲苯磺酸破氧环,再用 Ringold 及 Stork 引入  $C_{21}$ -OAc 的方法<sup>[31]</sup>即得目的物 (VI).

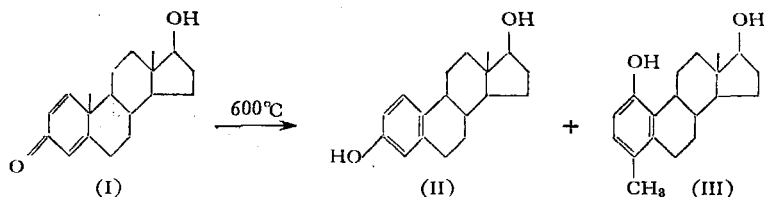
此物合成方法甚为简便,各步得率也不劣.



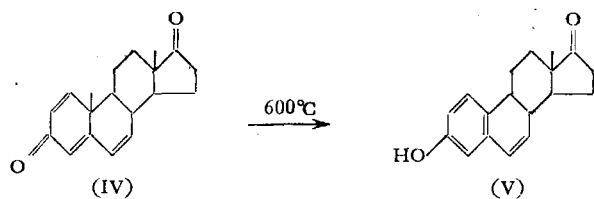
此外,再说明一个加入 16-甲基的方法,即 Suvorov 等<sup>[32]</sup>用 16, 17-氧环-20-乙二醇缩酮化合物 (I) 为原料,行 Grignard 反应,得 16-甲基在  $\beta$  位置的化合物 (II). 此法亦甚简便,但可惜得率欠佳,而所得又系一混合物,即除需要产物 (II) 外,还得一重排化合物 (III).



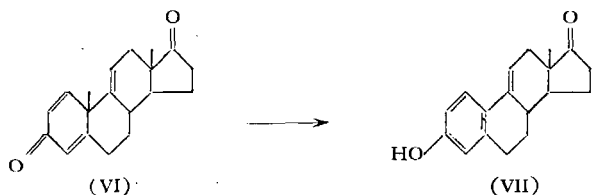
**8. A 环变成芳香核** 迄今为止, A 环变为芳香核的方法还是用双烯酮 (I) 在  $600^{\circ}\text{C}$  高温下脱去 19-甲基, 产物經反复精制約得 20% 的目的物 (II).



Djarassi 等采用 B 环有  $\text{C}_6$  双键双烯酮 (IV) 在与上述相同的条件下除去 19-甲基得 (V), 得率可增至 40%<sup>[33]</sup>. 当然欲得目的物, 尚須氫化.



最近 Tsuda 等<sup>[34]</sup> 发现一个使双烯酮成为芳香核的新法, 此法的反应条件极为平和, 只用鋅粉及含水的吡啶或乙二醇, 在回流下即可脱去甲烷. 以  $\Delta^{1,4,9}$ -雄甾三烯-3, 17-双酮 (VI) 为例, (VII) 的得率可达 75%. 不过此法必須要在 C 环上先制成有  $\Delta^9$  的化合物, 否則得率极低. 如用 B 环有  $\text{C}_6$  双键的三烯酮 (IV), 則得率不佳, 仅有 10—15%.

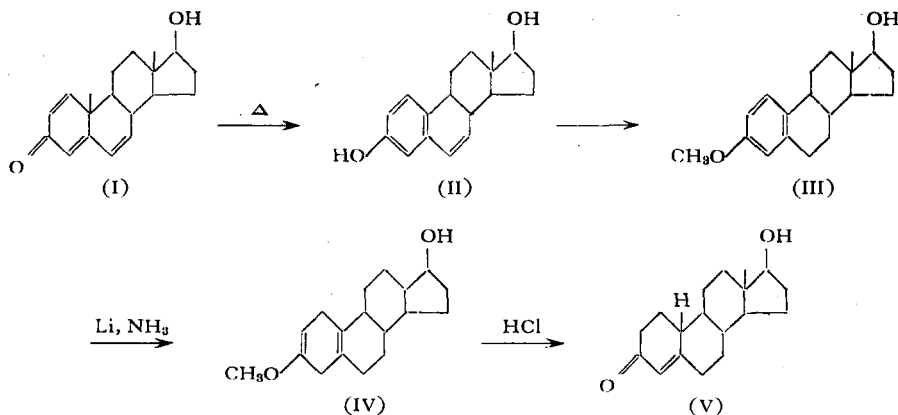


**9. 19-去甲基化合物** 这一类化合物是近十年来才盛行的. 有的甾体激素除去  $\text{C}_{19}$  甲基后其效力增強, 例如 19-去甲基黄体酮, 比黄体酮本身的疗效大 4—8 倍; 有的甾体激素缺少 19-甲基, 則其效力減少而具有另一种疗效, 例如 19-去甲基睾丸素只有睾丸素 1/3 的男性激素效力, 但是有比睾丸素較強的蛋白质促組成功效; 他如  $17\alpha$ -乙基-19-去甲基睾丸素則有更強的蛋白质促組成功效, 而其男性效力只有睾丸素的 1/10.

要将甾体化合物中 19-角甲基除去, 須将本具有 19-甲基的甾体化合物的 A 环先变为

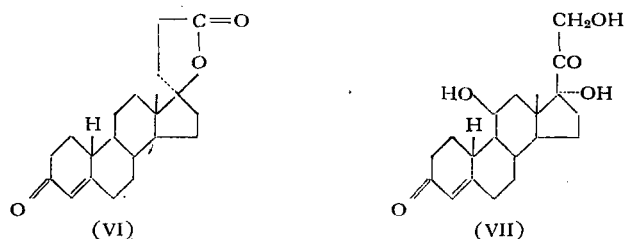


芳香核,然后再还原使成 19-去甲基化合物。例如 19-去甲基睾丸素 (V) 的合成:

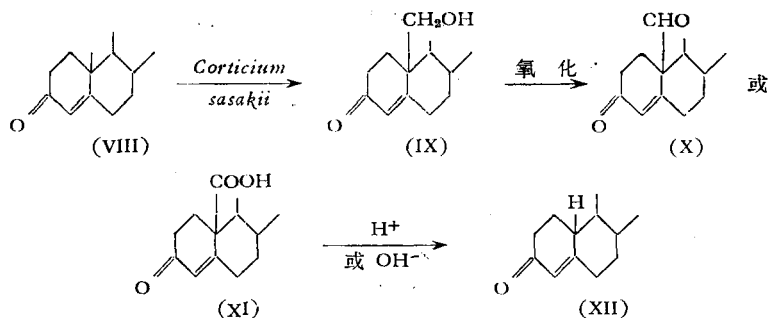


(III)至(IV)的还原法是 Birch 发现的<sup>[35]</sup>, 其后更經 Wilds<sup>[36]</sup>等改良后, 各步的得率都甚好。

此外,尚有若干其他 19-去甲基-甾体激素具有医疗效能。例如, 19-去甲基螺旋甾内酯 (VI)<sup>[37]</sup>有极佳的抑制醛固酮 (aldosterone) 的作用, 能治疗顽固性腹水肿及其他矿物质新陈代谢不佳的病症。其他用 Birch 方法合成 19-去甲基副肾皮质激素的实例是 19-去甲基可的唑 (VII)<sup>[37]</sup>, 当然步骤较多, 此物的效力反较母体为小。

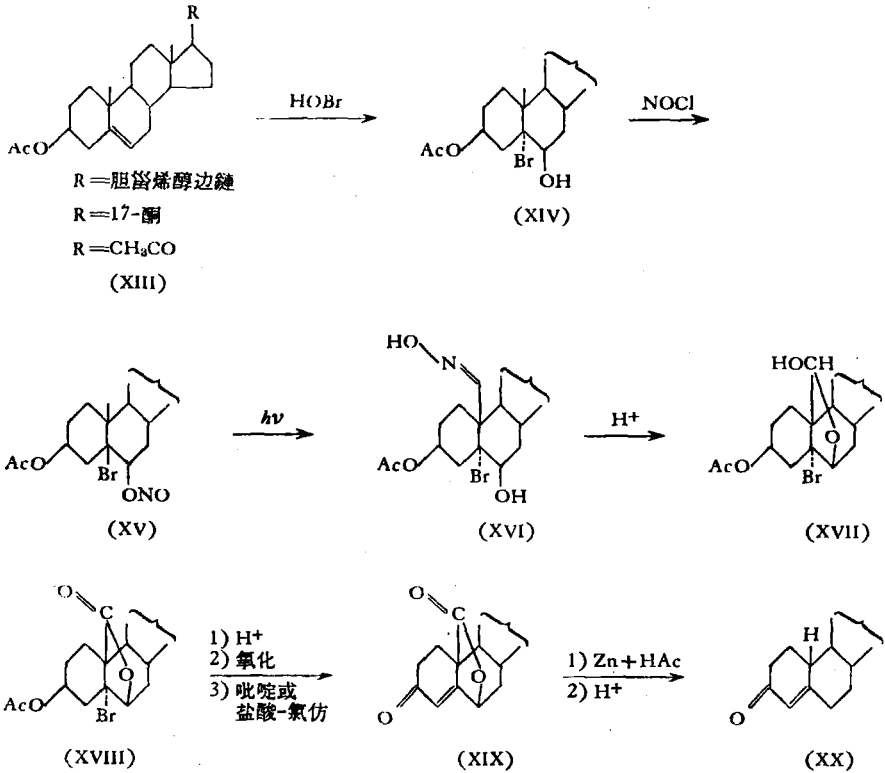


最近有经过生物氧化得 19-去甲基化合物的方法, 据 Nishikawa 等的报告<sup>[39a,b]</sup>, 微生物 *Corticium sasakii* 可以引进羟基于 19-甲基, 因而形成了伯醇化合物 (IX)。此物经过氧化成醛或酸, 再用酸或碱处理, 即得 19-去甲基化合物 (XII):



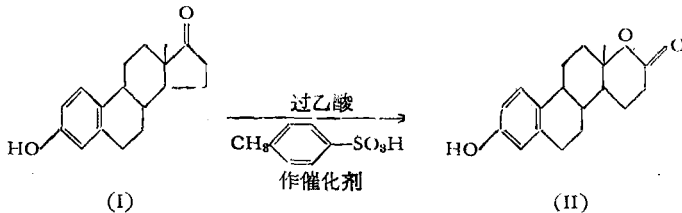
此法较上法先使 A 环成芳香体, 再用 Birch 还原法合成 19-去甲基化合物为简便; 不过现今生物氧化一步得率甚低, 以后如能提高得率或找到更适宜的微生物, 则此法是有希望的。

新法合成 19-去甲基甾体化合物：这是最近 (1962 年) Barton<sup>[39c]</sup> 利用亚硝酸酯光解作用的方法合成的。即将 XIII 用次溴酸处理得 5 $\alpha$ -溴-6 $\beta$ -羟基化合物 (XIV)，此物先用亚硝基酰氯 (nitrosyl chloride) 及吡啶亚硝化作用得 XV，然后在 0°C 及甲苯中并在紫外光

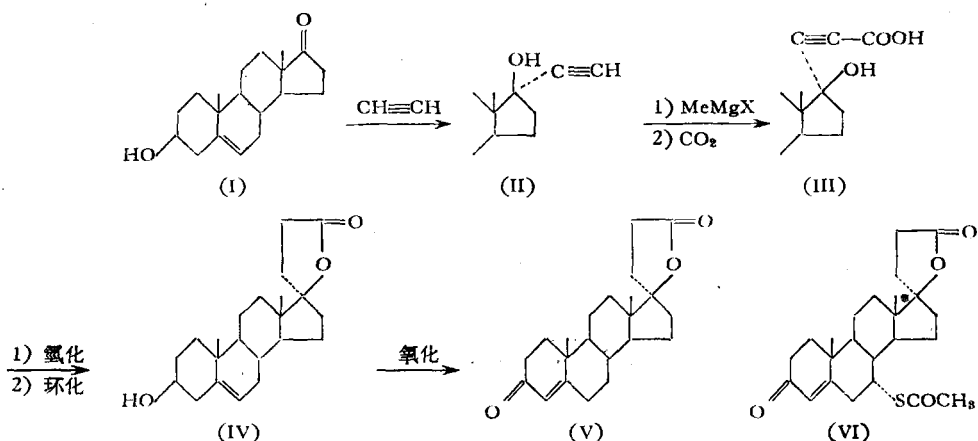


的照射下进行光解作用即得亚硝基二聚体，此物即重排成肟 (XVI)，此 19-肟化合物用酸水解得醛化合物 (XVII) (成半缩醛)，直接用铬酸-丙酮氧化得内酯物 (XVIII)，此物先水解 C<sub>3</sub>-OAc 再用铬酸-丙酮氧化及吡啶或盐酸-氯仿脱去溴化氢即得共轭酮 (XIX)，此共轭酮用锌粉及乙酸回流 15 分钟，再用酸处理即得 19-去甲基化合物 (XX)。

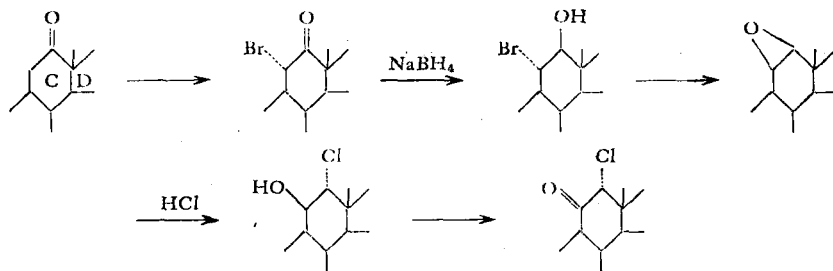
**10. D 环变为内脂环** 若干此类化合物<sup>[40]</sup> 对于抗白血病有效。兹以雌甾内酯酚 (II) 为例，表示其合成极其简单：



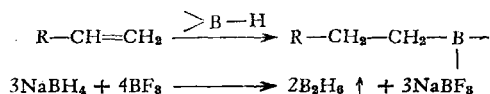
**11. D 环上加入螺旋形内酯** 在第 9 节中，已述及 19-去甲基螺旋甾内酯具有极佳的抵制水肿的作用，兹再举下例述其合成方法<sup>[41]</sup> 如下。此物也具有抗水肿的效力，特别是 7 $\alpha$ -硫代乙酰氧基螺旋内酯甾 (VI)，此物并可以口服。



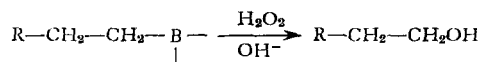
**12. 加入 12-鹵素** 副腎皮質激素化合物中,如加入鹵素于 12 位,亦能增加疗效。欲合成此类化合物,最好利用天然在 12 位上含有酮基的甾体,如龙舌兰皂素配基,用下法<sup>[42]</sup>改为 12 $\alpha$ -鹵素-11-酮基化合物:



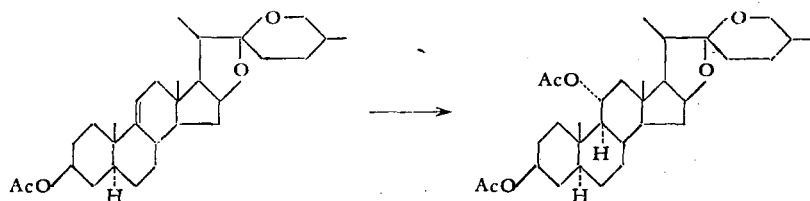
**13. 利用氫硼化 (hydroboration) 反应加入羟基** 氫硼化反应还是最近四、五年来才应用于有机合成中<sup>[43a]</sup>。此反应是二硼氢 ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ) 按反 Марковников 規律加到双键上去,如下式所示:



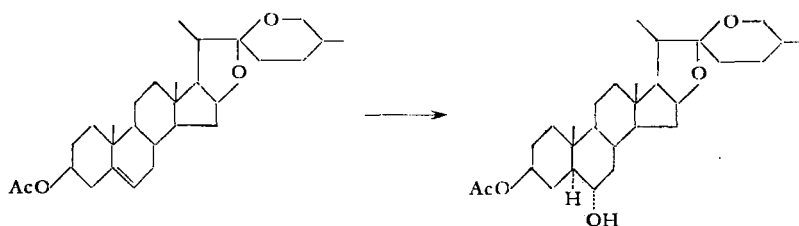
硼不是加到含氫原子較少的碳上,而是加到含氫原子較多的碳上,即正与 Марковников 規律相反。二硼氢是在反应时当场制备的,即用三氟化硼与鈉硼氢或鋰鋁氢制得的,此种硼化合物如用碱性过氧化氢氧化即得羟基化合物:



Sondheimer 及其同工作者<sup>[43b]</sup>用此法从  $\Delta^9(11)$  龙舌兰配基合成 11 $\alpha$ -羟基-5, 10 反式螺形甾:



Kingold 及其同工作者<sup>[43c]</sup>用薯蓣配基合成 6 $\alpha$  羟基 5, 10 反式螺形甾:



氢硼化反应不仅得率甚佳而且反应具有立体专特性——顺式加成。此反应目前用得最多的是在萜类与甾体中,这是一个在有机合成中十分有前途的方法。

### 参 考 文 献

- [1] Fieser, L. F. and Fieser, M., "Steroids", Reinhold Publication Corporation, New York, 1959; 黄鸣龙, 甾体化学, 即将出版。
- [2] Herzog, H. L., Nobile, A., Tolksdorf, S., Charney, W., Hershberg, E. B., Perlman, P. L. and Pechet, M. M., *Science*, 1955, **121**, 176.
- [3] Meystre, Ch., Frey, H., Voser, W. and Wettstein, A., *Helv. Chim. Acta*, 1956, **39**, 734.
- [4] Ringold, H. J. and Rosenkranz, G., U. S. Patent 2,957,895 (Oct. 25, 1960); *C. A.*, 1961, **55**, 4594.
- [5] Vischer, E., Meystre, Ch. and Wettstein, A., *Helv. Chim. Acta*, 1955, **38**, 835, 1502.
- [6] Nobile, A., Charney, W., Perlman, P. L., Herzog, H. L., Payne, C. C., Tully, M. E., Jevnik, M. A. and Hershberg, E. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4184.
- [7] O. Hanč, 私人通讯
- [8] Г. К. Скрябин, 私人通讯
- [9] Burn, D., Kirk, D. N. and Petrow, V., *Proceedings of Chem. Soc.*, 1960, **14**, 2, 3-双氟-5, 6-双腈苯酮的制备见 Braude, E. A., Brook, A. G. and Linstead, R. P., *J. Chem. Soc.*, 1954, 3569, *Chem. and Ind.*, 1954, 1174.
- [10] Hogg, J. A., Lincoln, F. H., Nathan, A. H., Hanze, A. R., Schneider, W. P., Beal, P. F. and Karman, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4438.
- [11] Inhoffen, H. H., Zühlsdorff, G. and 黄鸣龙, *Ber.*, 1940, **73**, 451.
- [12] Holyze, R. P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4432.
- [13] Joly, R., Warnant, J., Nomine, G., Bertin, D., *Bull. Soc. Chim. France*, 1958, 366.
- [14] Pelc, B., Hermanek, S. and Holnberk, J., *Collection Czechoslov. Chim. Commun.*, 1961, **26**, 1852.
- [15] Hogg, J. A., Lincoln, F. H., Jackson, R. W. and Schneider, W. P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6401; *Chem. and Ind. News*, 1955, **33**, 5576.
- [16] Milas, N. A. and Sussman, S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 1302.
- [17] Schneider, W. P. and Hanze, A. R., U. S. Patent 2,769,821 (Nov. 6, 1956); cf. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 3167.
- [18] Bernstein, S., Heller, M., Littel, R., Stolar, S. M., Lenhard, R. H., Allen, W. S. and Kingler, I., *ibid.*, 1959, **81**, 1696.
- [19] a. Spero, G. B., Thompson, J. L., Magerlein, B. J., Hanze, A. R., Murray, H. C., Sebek, O. K. and Hogg, J. A., *ibid.*, 1956, **78**, 6213.  
 b. Cooley, G., Ellis, B., Kirk, D. N. and Petrow, V., *J. Chem. Soc.*, 1957, 4112.  
 c. Ringold, H. J., Ruelas, J. Perez., Batres, E. and Djerassi, C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 3712.  
 d. 黄鸣龙、蔡祖焯、王志勤, 化学学报, 1959, **25**, 308.  
 e. 陈毓琴、黄鸣龙, 同上, 1959, **25**, 424.  
 f. 黄鸣龙、韩广甸、周维善, 同上, 1959, **25**, 427.  
 g. 徐锦文、王志勤, 同上, 1959, **25**, 429.  
 h. Spero, G. B., Thompson, J. L., Lincoln, F. H., Schneider, W. P. and Hogg, J. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1515.
- i. 中国医学科学院药物研究所药理研究室及上海市卫生局药品检验所药理室所做的试验, 未发表。

- j. Bergstrom, C. G., Nicholson, R. T., Elton, R. L., Dodson, R. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4432.
- k. Agnello, E. J. Lanbach, G. D., *ibid.*, 1957, **79**, 1257.
1. Liisberg, S., Godtfredsen, W. O. and Vangedol, S., *Tetrahedron*, 1960, **9**, 149.
- [20] a. Bowers, A. and Ringold, H. J., *ibid.*, 1958, **3**, 14.
- b. Brixner, L. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 4423.
- c. Hogg, J. A., Spero, G. B., Thompson, J. L., Magerlein, B. J., Schenider, W. P., Peterson, D. H., Sebek, O. K., Murray, H. C., Babcock, J. C., Pederson, R. L. and Campbell, J. A., *Chem. and Ind.*, 1958, 1002.
- d. Bowers, A., Ibanez, Cuellar, L. and Ringold, J., *Tetrahedron*, 1959, **7**, 138.
- e. Bowers, A., Ibanez, Cuellar, L. and Ringold, H. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 5991.
- f. Bowers, A., Denot, E., Sanchez, Balnce M. and Ringold, H. J., *Tetradedron*, 1959, **7**, 153.
- g. Mills, J. S., Bowers, A., Campillo, C. C., Djerassi, C. and Ringold, H. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 1264; 1960, **82**, 3399.
- h. Edwards, J. A., Zaffaroni, A., Ringold, H. J. and Djerassi, C., *Proc. Chem. Soc.*, 1959, **87**.
- i. Edwards, J. A., Ringold, H. J. and Djerassi, C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 3156.
- j. Schneider, W. P., Lincoln, F. H., Spero, G. B., Murray, H. C. and Thompson, J. L., *ibid.*, 1959, **81**, 3167.
- k. Karady, S. and Sletzinger, M., *Chem. & Ind.*, 1959, 1159.
- [21] Bowers, A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4107.
- [22] Bowers, A., Denot, E. and Becerra, R., *ibid.*, 1960, **82**, 4007.
- [23] a. Fried, J. and Sabo, E. F., *ibid.*, 1953, **75**, 2273.
- b. Fried, J. and Sabo, E. F., *ibid.*, 1954, **76**, 1455.
- c. Hirschmann, R. F., Miller, R., Wood, J. and Jones, R. E., *ibid.*, 1956, **78**, 4956.
- d. Fried, J. and Sabo, E. F., *ibid.*, 1957, **79**, 1130.
- e. Robinson, C. H., Finckenor, L., Oliveto, E. P. and Gould, D., *ibid.*, 1959, **81**, 2191.
- f. Bowers, A., *ibid.*, 1959, **81**, 4107.
- g. Fried, J., Herz, J. E., Sabo, E. F. and Marrison, M. H., *Chem. & Ind.*, 1956, 1232.
- h. Tannhauser, P., Pratt, R. J. and Jensen, E. V., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 2658; Herz, J. E., Fried, J., Grabowich, P. and Sabo, E. F., *ibid.*, 1956, 4812; *Chem. & Eng. New*, **34**, 1956, 6184.
- i. Callow, R. K. and Jarnes, V. H. J., *J. Chem. Soc.*, 1956, 4739.
- j. Elks, J., Phillips, G. H. and Wall, W. F., *ibid.*, 1958, 4001.
- k. Bernstein, S., Lenhard, R. H., Allen, W. S., Heller, M., Littell, R., Stolar, S. M., Feldman, L. I. and Blank, R. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 1689.
- l. Bernstein, S., Lenhard, R. H., Allen, W. S., Heller, M., Littell, R., Stolar, S. M., Feldman, L. I. and Blank, R. H., *ibid.*, 1956, **78**, 5693.
- m. Thoma, R. W., Fried, J., Bonanno, S. and Grabowish, P., *ibid.*, 1957, **79**, 4818.
- [24] a. Allen, W. S. and Bernstein, S., *ibid.*, 1955, **77**, 1028.
- b. Bernstein, S. and Littell, R., *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 429.
- c. Schaub, R. E., Allen, G. R., Jr. and Neiss, M. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4962.
- d. Allen, W. S., Bernstein, S., Feldman, L. I., Weiss, M. J., *ibid.*, 1960, **82**, 3696.
- e. Bernstein, S., Brown, J. J., Feldmann, L. I. and Rigler, *ibid.*, 1959, **81**, 4956.
- f. Allen, G. R., Jr. and Weiss, M. J., *ibid.*, 1959, **81**, 4963, 4969; Cooley, G., Ellis, B., Hartley, F. and Petrow, V., *J. Chem. Soc.*, 1955, 4373.
- g. Bernstein, S., Heller, M. and Stolar, S. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 1256; Heller, M., Stolar, S. M. and Bernstein, S., *J. Org. Chem.* 1961, **26**, 5036.
- h. Kero, H., Taub, D. and Wenoler, N. L., *Chem. & Ind.*, 1959, 1128.
- i. Romo, J. and de Vilar, A. R., *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 902.
- j. Bernstein, S., Littell, R., Brown, J. J. and Ringler, I., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4573.
- k. Thoma, R. W., Fried, J., Bonanno, S. and Grabowich, P., *ibid.*, 1957, **79**, 4818.
- l. 黃鳴龍、仲同生, *Tetrahedron Letters*, 1961, No. 19, 666.
- [25] Marker, R. E. and Crooks, H. M., Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 1280.
- [26] a. Olineto, E. P., Rausser, R., Nussbaum, A. L., Gebert, W., Hershberg, E. B., Tolksdorf, S., Eisler, M. and Perlman, P. L., *ibid.*, 1958, **80**, 4428.
- b. Arth, G. E., Johnston, D. B. R., Fried, J., Spooner, W. W., Hoff, D. R. and Sarett, L. H., *ibid.*, 1958, **80**, 3160.

- c. Tanb, D., Hoffsommer, R. D., Slates, H. L. and Wendler, N. L., *ibid.*, 1958, **80**, 4435.
- d. Oliveto, E. P., Rausser, R., Weber, L., Nussbaum, A. L., Gebert, W., Coniglio, C. T., Hershberg, E. B., Tolksdorf, S., Eisler, M., Perlman, P. L. and Pechet, M. M., *ibid.*, 1958, **80**, 4431.
- e. Arth, G. E., Fried, J., Johnston, D. B. R., Hoff, D. R., Sarett, L. H., Silber, R. H., Stoerk, H. C. and Winter, C. A., *ibid.*, 1958, **80**, 3161.
- f. Ehmann, L., Mensler, K., Meystre, Ch., Wieland, P., Anner, G. and Wettstein, A., *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 2548.
- g. Wieland, P., Heusler, K. and Wettstein, A., *ibid.*, 1960, **43**, 523.
- h. Oliveto, E. P., Russer, R., Herzog, H. C., Hershberg, E. B., Tolksdorf, S., Eisler, M., Perlman, P. L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6687.
- [27] Hensler, K., Kebrle, J., Meystre, C., Usberwasser, H., Wieland, P., Anner, G. and Wettstein, A., *Helv. Chim. Acta.*, 1959, **42**, 2043.
- [28] Wettstein, A., *ibid.*, 1944, **27**, 1803.
- [29] a. 黄鸣龙、吴照华、金善樟、陈毓羣, 化学学报, 1961, **27**, 89.
- b. Nomine, G., Bertin, D. et Pierdet, A., *Tetrahedron*, 1960, **8**, 217.
- c. Mannhardt, H. J., Werder, F. V., Bork, K. M., *Tetrahedron Letter*, 1960, No. 16, 21.
- d. Syhora, K., *ibid.*, 1960, No. 17; *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 1961, **26**, 1034.
- e. Kirk, D. N., Petrow, V., Stansfield, M. and Williamson, D. M., *J. Chem. Soc.*, 1960, 2385.
- f. Taub, D., Hoffsommer, R. D., Slates, H. L., Kuo, C. H. and Wendler, N. L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4012.
- g. Batres, E., Cardenas, T., Edwards, J. A., Monroy, G., Mancera, O., Djerassi, C. and Ringold, H. J., *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 871.
- [30] 陈毓羣、黄鸣龙, 待发表.
- [31] Ringold, H. J. and Stork, G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 250.
- [32] Suvorov, N. N., Sokolava, L. V. and Makarov, N. V., *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk*, 1960, 2257; *C. A.*, 1961, **55**, 13477.
- [33] Kaufmann, St., Pataki, J., Rosenkranz G., Romo, J. and Djerassi, C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4531.
- [34] Tsuda, K., Ohki, E. and Nozoe, S., *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 2614.
- [35] Birch, A. J., *J. Chem. Soc.*, 1950, 367.
- [36] Wilds, A. L. and Nelson, N. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 5366.
- [37] Cella, J. A., Brown, E. A. and Burtner, R. R., *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 743.
- [38] Zaffaroni, A., Ringold, H. J., Rosenkranz, G., Sondheimer, F., Thomas, G. H. and Djerassi, C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6110.
- [39] a. Nishikawa, M. and Magiwarara, H., *Chem. and Pharm. Bull.*, 1958, **6**, 226.
- b. Hagiwara, H., Naguchi, S. and Nishikawa, M., *ibid.*, 1960, **8**, 84.
- c. Akhtar, C. M. and Barton, D. H. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 1496 (1962).
- [40] *Chem. and Eng. News*, Oct., 12, 1959.
- [41] Cella, J. A., Brown, E. A. and Burtner, R. R., *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 743; Cella, J. A., Tweit, R. C., *ibid.*, 1959, **24**, 1109.
- [42] Walem, H. K. and Wall, M. E., *ibid.*, 1961, **26**, 1243.
- [43] a. Brown, H. C., *Tetrahedron*, **12**, 117 (1961).
- b. Sondheimer, F. and Nussin, M., *Chem. and Ind.*, 400 (1960).
- c. Ringold, H. J., et al., *J. Org. Chem.*, **27**, 1864 (1962).