

Die Apparatur<sup>1)</sup> besteht aus zwei grossen, ineinander gestellten Bechergläsern, von denen das äussere etwas niedriger ist als das innere. In das innere wird die Osramlampe eingesenkt; sie soll die Wände fast berühren. Der Zwischenraum zwischen den Bechergläsern wird mittels eines bis auf den Boden reichenden Glasrohrs fortlaufend mit Wasser gefüllt, dessen Überschuss langsam über den Rand in einen grossen Trichter überläuft, in dem das äussere Becherglas mit einigen Gummistückchen befestigt ist. Die zu belichtenden Reagenzgläser stehen im Kranz um das äussere Becherglas; sie werden oben durch einen Draht ring gehalten und stützen sich unten auf den Trichterrand.

Auf diese Weise sind die Reagenzgläser nur etwa 2 cm von der Lampe entfernt und erhalten fast die volle Lichtintensität, während sie durch die Wasserschicht vor Erwärmung geschützt sind. 41 g 2-Nitro-4-carbäthoxy- $\mu$ -chlor-stilben wurden in 175 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und in 7 Reagenzgläsern<sup>2)</sup> 800 Stunden belichtet. Es schieden sich lange verfilzte Isatogen-Nadeln neben Pyridin-chlorhydrat ab. Nach Verdunsten bis zur Brei-Konsistenz wurde abgesaugt, gewaschen und auf Ton getrocknet; 22 g oder 60% der Theorie Rohausbeute. Nach Umkrystallisieren aus der 70-fachen Menge Alkohol-Pyridin (10:1) erhielt man 18 g reines 2-Phenyl-6-carbäthoxyisatogen in orangefarbenen Nadeln.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

---

### 34. Über Ester der Follikelhormon-Reihe

von K. Miescher und C. Scholz.

(13. II. 37.)

Die systematische Durchprüfung einer grösseren Zahl von Estern des Testosterons sowie auch anderer Verbindungen der männlichen Sexualhormon-Reihe im Tierversuch unter neuartigen Gesichtspunkten führte zu dem interessanten Ergebnis, dass durch passende Wahl der Säurekomponenten die Wirkung insbesondere des Testosterons in ungeahntem Masse erhöht und verlängert werden kann<sup>3)</sup>. Unter Berücksichtigung der Befunde bei verschiedenen Tiertesten zeigte das Testosteron-propionat optimale Eigenschaften.

Dieses Ergebnis veranlasste uns, auch Ester der Follikelhormon-Reihe nach ähnlichen Grundsätzen in systematischer Weise einer biologischen Prüfung zu unterziehen. Es erforderte die Herstellung einer grösseren Anzahl neuer Ester dieser Reihe, wovon ein Teil nachstehend beschrieben werden soll.

<sup>1)</sup> Figur in der handschriftlichen Dissertation *E. Caspar*, Basel 1938.

<sup>2)</sup> Man kann gleichzeitig etwa 15 Reagenzgläser belichten.

<sup>3)</sup> *K. Miescher, A. Wettstein* und *E. Tschopp*, Schweiz. Med. Wochenschr. **66**, 763 (1936); *Biochem. J.* **30**, 1977 (1936); *A. S. Parkes*, *Lancet*, **1936**, II, 674; *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **19**, 1141 (1936).

Bisher wurden folgende Ester der Follikelhormon-Reihe näher charakterisiert:

Östronester	Östradiolester
Acetat <sup>1)</sup>	3-Mono-benzoat <sup>3)5)</sup>
Benzoat <sup>1)</sup>	17-Mono-acetat <sup>4)</sup>
Verschiedene Kohlensäure-ester <sup>2)</sup>	3,17-Di-acetat <sup>4)5)</sup>
	3,17-Di-benzoat <sup>5)</sup>

Von diesen Estern fand einzig das Östradiol-3-benzoat bisher praktisches Interesse. Es wird ihm eine besonders anhaltende Wirkung nachgerühmt.

Die Darstellung der Ester des Östrons bietet keine Schwierigkeiten. Bei den Estern des Östradiols sind viererlei Möglichkeiten zu berücksichtigen:

1. 3,17-Di-ester mit gleichen Säureresten,
2. 3,17-Di-ester mit verschiedenen Säureresten,
3. 3-Mono-ester,
4. 17-Mono-ester.

3,17-Di-ester mit gleichen Säureestern gewinnt man durch direkte Veresterung des Östradiols in bekannter Weise. 3-Mono-ester der aromatischen Reihe lassen sich unschwer aus Östradiol nach der Methode von *Schotten-Baumann* herstellen. So wurde schon früher durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Östradiol das 3-Benzoat bereitet. Bei Verwendung höherer Fettsäurechloride verläuft aber diese Methode unbefriedigend und versagt mit niedrigen Fettsäurechloriden ganz. Naheliegender erschien der Versuch, Ester des Östrons zu 3-Mono-estern des Östradiols zu reduzieren. Allein *Dirscherl*<sup>6)</sup> hatte nachgewiesen, dass bei der Hydrierung verschiedener Ester des Östrons mit Wasserstoff in Gegenwart von Platinoxid in absolutem Alkohol unter Eliminierung des Säurerestes stets freies Östradiol erhalten wird.

Wir vermuteten, dass es sich dabei um einen blossen Umesterungsvorgang handelt, der mit der Reduktion an sich nichts zu tun hat, jedoch mit dem anwesenden Katalysator in Zusammenhang stehen könnte. In der Tat zeigte der Versuch, dass Ester des Östrons durch blosses Schütteln mit reduziertem, nicht aber mit unreduziertem Platinoxid in alkoholischer und selbst absolut alkoholischer Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur glatt gespalten

<sup>1)</sup> *A. Butenandt*, Z. physiol. Ch. **191**, 140 (1930).

<sup>2)</sup> *Dirscherl*, Z. physiol. Ch. **239**, 49 (1936).

<sup>3)</sup> *Schwenk und Hildebrand*, Naturwiss. **21**, 177 (1933).

<sup>4)</sup> *Schering-Kahlbaum A.G.*, Berlin, Engl. Pat. Nr. 428 215 (1935).

<sup>5)</sup> *K. David, S. E. Jongh und E. Laqueur*, Arch. intern. pharmacodyn. thérap. **51**, 137 (1935).

<sup>6)</sup> *Dirscherl*, Z. physiol. Ch. **239**, 61 (1936).

werden. Es schien sich hier um eine durch Platin katalytisch bedingte Umesterung zu handeln. Die Verhinderung des Umesterungsprozesses bei der Hydrierung von Östronestern gelang auch un schwer, wenn Essigester anstelle von Alkohol als Lösungsmittel verwendet wurde.

Später fanden wir, dass nach der Vorreduktion von Platinoxyd in alkoholischem Medium dieses deutlich lackmusalkalisch reagiert. Kocht man hingegen auf übliche Weise hergestelltes Platinoxyd mit Wasser oder Alkohol aus, so bleibt das Lösungsmittel vollkommen neutral. Trägt man aber das noch feuchte Platinoxydpulver direkt auf rotes Lackmuspapier auf, so bildet sich um die feste Substanz herum ein schmaler blauer Ring. Platinoxyd hält offenbar Alkali, sei es adsorptiv oder auch chemisch gebunden, hartnäckig zurück. In der Tat geben schon *Adams* und *Shriner*<sup>1)</sup> an, dass auf übliche Weise durch Behandlung von Platinchlorwasserstoffsäure mit Natriumnitrat hergestelltes Platinoxyd stets etwa 1,7—4,8% Alkali-Salze enthält, die durch blosses Auswaschen nicht entfernt werden können. Damit wurde es aber wahrscheinlich, dass die von uns beobachtete Verseifung bzw. Umesterung auf anwesendes Alkali zurückgeführt werden muss. Wirklich liess sie sich auch verhindern bei Verwendung von alkalihaltigem Platinoxyd, sofern nach dessen Vorreduktion die Lösung genau neutralisiert wurde. Wird, wie oben angegeben, in Essigesterlösung reduziert, so lässt sich auch so die Umesterung trotz Anwesenheit von Alkali vermeiden, indem offenbar das Alkali vorerst das Lösungsmittel angreift.

Die Herstellung der bisher unbekanntenen 17-Mono-ester des Östradiols gelingt in auffallend glatter Weise durch vorsichtige Behandlung der Di-ester mit Alkalien in alkoholischer Lösung. Dabei wird ausschliesslich der am phenolischen Hydroxyl sitzende Acylrest abgespalten. Das Alkali wird nur zum geringeren Teil verbraucht. Im wesentlichen findet somit eine Umesterung statt, die durch das anwesende Alkali beschleunigt wird. Ähnlich wirken auch Säuren.

Nach dem englischen Patent Nr. 428 215 erhält man durch Einwirkung von Eisessig auf Östradiol in Gegenwart von Mineralsäure ein Gemisch von Di-acetat und 17-Mono-acetat, das sich durch fraktionierte Krystallisation aus wässrigem Methylalkohol trennen lässt. Dieses Verfahren ist aber umständlich, auch war das so gewonnene 17-Mono-acetat offenbar nicht ganz rein.

Gemischte Di-ester gewinnt man am besten durch Acylierung von 3- oder 17-Mono-estern mit einem von dem vorhandenen verschiedenen Säurerest.

Über die pharmakologische Wirkung der hier beschriebenen Ester soll ausführlich an anderem Orte berichtet werden. Wie wir

<sup>1)</sup> Am. Soc. 45, 2171 (1923).

vermutet hatten, kann auch in der Follikelhormon-Reihe durch passende Veresterung die Wirkung in hohem Masse verstärkt werden. So zeigte sich, dass einige der neuen Ester, besonders bezüglich ihrer Wirkungsdauer, zu den weitaus aktivsten Verbindungen dieser Reihe gehören<sup>1)</sup>.

### Experimenteller Teil.

#### I. Ester des Östrons.

##### *Östron-propionat.*

1 Teil<sup>2)</sup> Östron wurde in 4 Teilen Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,5 Teilen Propionsäure-anhydrid 1½ Stunden auf 105° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde langsam mit Wasser verdünnt, wobei direkt Krystallisation eintrat. Nach einigem Stehen wurde abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und wiederum mit Wasser gewaschen. Die über Phosphorpentoxyd getrockneten Krystalle wurden aus Hexan umgelöst und schmolzen dann konstant bei 134—135,5<sup>0 3)</sup>.

3,988 mg Subst. gaben 11,33 mg CO<sub>2</sub> und 2,85 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,25	H 8,03%
Gef. „	77,48	„ 8,00%

##### *Östron-n-butyrat.*

Ein Gemisch von 1 Teil Östron, 5 Teilen Pyridin und 2 Teilen Buttersäure-anhydrid wurde 1½ Stunden auf 115° erhitzt, wobei sich die Lösung schwach rot färbte. Durch Verdünnen mit 30 Teilen Wasser bildete sich schon bei der Zugabe der ersten Tropfen ein Öl, das aber durch Impfen bald zur Krystallisation gebracht wurde. Nach Stehen über Nacht sammelte man die fettig aussehenden Krystalle auf einem Filter und wusch gründlich mit Wasser, 10-proz. Sodalösung und Wasser. Hierauf wurde getrocknet und aus Hexan umkrystallisiert. Das Östron-n-butyrat schmolz bei 101—102,5°.

4,982; 4,881 mg Subst. gaben 14,180; 13,890 mg CO<sub>2</sub> und 3,580; 3,550 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,60	H 8,29%
Gef. „	77,65; 77,63	„ 8,04; 8,14%

##### *Östron-valerianat.*

In ganz analoger Weise wie das Östron-butyrat wurde durch 1½stündiges Erwärmen einer Östron-Pyridinlösung mit Valeriansäure-anhydrid der Valeriansäure-ester erhalten. Durch Umlösen aus

<sup>1)</sup> Vergleiche auch den Vortrag von *A. S. Parkes* über die Wirksamkeit verschiedener Ester der Follikelhormon-Reihe anlässlich der Sitzung der Biochemical Society vom 11. Dezember 1936, *Chemistry & Industry*, **55**, 1031 (1936). Anschliessend daran wurde von einem von uns (*M.*) erstmalig über die mit hier beschriebenen Estern erzielten Ergebnisse kurz berichtet.

<sup>2)</sup> Darunter ist überall „Gewichtsteil“ zu verstehen.

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind mit einem kurzen Thermometer bestimmt.

verdünntem Aceton wurde der konstante Schmelzpunkt von 100 bis 101° erreicht.

4,828; 4,765 mg Subst. gaben 13,815; 13,620 mg CO<sub>2</sub> und 3,660; 3,640 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{23}H_{30}O_3$  Ber. C 77,92 H 8,54%  
 Gef. „ 78,05; 77,98 „ 8,48; 8,55%

*Östron-caprinat.*

Eine Lösung von 1 Teil Östron in 5 Teilen Pyridin wurden unter Kühlung mit 1,4 Teilen (entsprechend 2 Molen) Caprinylchlorid versetzt und etwa 15 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Hierauf wurde 1-n. Schwefelsäure zugefügt und das Reaktionsprodukt erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde noch mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Nach erfolgtem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt. Es hinterblieb ein Öl, das mit einigen Tropfen Methanol langsam krystallisierte. Durch Umlösen aus Methanol-Wasser und 96-proz. Alkohol erhielt man den Östron-caprinsäure-ester in fettig aussehenden Krystallnadeln vom Smp. 71—71,5°.

4,026; 4,005 mg Subst. gaben 11,67; 11,60 mg CO<sub>2</sub> und 3,35; 3,38 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{28}H_{40}O_3$  Ber. C 79,18 H 9,50%  
 Gef. „ 79,05; 78,99 „ 9,31; 9,44%

*Östron-palmitat.*

Zu einer Auflösung von 1 Teil Östron in 5 Teilen reinem Pyridin gab man unter Kühlung 1,5 Teile Palmitylchlorid und liess das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde mit verdünnter Schwefelsäure verdünnt, mit Isopropyläther ausgezogen und die ätherische Lösung gründlich mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Ausfallendes Natriumpalmitat wurde jeweils abfiltriert. Die getrocknete ätherische Lösung wurde vom Lösungsmittel befreit; der Rückstand aus Äthylalkohol umkrystallisiert und so das Östron-palmitat in sehr feinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 75,5—76° erhalten.

3,680 mg Subst. gaben 10,810 mg CO<sub>2</sub> und 3,32 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{34}H_{52}O_3$  Ber. C 80,25 H 10,31%  
 Gef. „ 80,13 „ 10,09%

*Verseifung von Östron-acetat zu Östron mit nach Adams hergestelltem Platinkatalysator.*

1 Teil Östron-acetat wurde in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Platinkatalysator, hergestellt durch vorangehende Reduktion von 1 Teil Platinoxid, bis zur beendeten Umsetzung in Kohlendioxyd-atmosphäre bei gewöhnlichem Druck geschüttelt. Nun wurde vom Platin abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so gewonnene Rückstand wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, wobei man reines Östron vom Smp. 257—259°

erhielt. Wird jedoch nach erfolgter Vorreduktion die Katalysator-suspension mit absoluter alkoholischer Salzsäure auf Lackmus genau neutralisiert, so tritt keine Verseifung ein.

## II. Symmetrische Di-ester des Östradiols.

### *Östradiol-3,17-dipropionat.*

2,2 Teile Östradiol wurden in 12 Teilen Pyridin und 9 Teilen Propionsäure-anhydrid 1½ Stunden auf 105° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde langsam unter Schütteln mit 300 Teilen Wasser verdünnt, wobei direkt das Östradiol-dipropionat auskrystallisierte. Nach 5-stündigem Stehen wurden die Krystalle abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat-lösung und Wasser gewaschen. Das Rohkrystallinat wurde aus wässrigem Methanol umgelöst. Hierbei erhielt man das Östradiol-3,17-dipropionat in farblosen, glänzenden Blättchen vom Smp. 104—105°.

4,112; 4,273 mg Subst. gaben 11,335; 11,760 mg CO<sub>2</sub> und 3,11; 3,235 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{24}H_{32}O_4$  Ber. C 74,95 H 8,40%  
 Gef. „ 75,14; 75,06 „ 8,46; 8,47%

### *Östradiol-3,17-di-n-butyrat.*

Ein Gemisch von 2,4 Teilen Östradiol, 12 Teilen Pyridin und 10 Teilen Buttersäure-anhydrid wurde 1 Stunde 20 Minuten auf 115° erhitzt. Hierauf liess man erkalten und versetzte unter Rühren mit 250 Teilen Wasser, wobei sich ein Öl ausschied. Letzteres wurde in Äther aufgenommen und nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wurde vom Lösungsmittel befreit und das restliche Öl im Hochvakuum (0,05 mm) bei einer Badtemperatur von 180—190° destilliert. Durch Umlösen aus verdünntem Methanol erhielt man das Östradiol-di-n-butyrat in farblosen Krystallblättchen vom Smp. 64—65°.

3,622 mg Subst. gaben 10,05 mg CO<sub>2</sub> und 2,85 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{26}H_{36}O_4$  Ber. C 75,68 H 8,80%  
 Gef. „ 75,67 „ 8,81%

### *Östradiol-3,17-divalerianat.*

Diesen Ester stellte man ganz analog dem Östradiol-3,17-dibuttersäure-ester her. Zur Reinigung wurde mehrmals im Hochvakuum (0,05 mm) bei einer Badtemperatur von 220—230° destilliert. Der neue Ester wurde als Öl erhalten, welches bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

3,611 mg Subst. gaben 10,12 mg CO<sub>2</sub> und 2,995 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{28}H_{40}O_4$  Ber. C 76,31 H 9,16%  
 Gef. „ 76,43 „ 9,28%

*Östradiol-3,17-dicaprinat.*

Ein Teil Östradiol wurde in 10 Teilen Pyridin gelöst und unter Schütteln mit 3 Teilen Caprinylchlorid versetzt. Das Gemisch liess man 12 Stunden stehen. Dann wurde mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingeengt und das als Öl zurückbleibende Östradiol-3,17-dicaprinat durch Destillation im Hochvakuum (0,001 mm) bei einer Badtemperatur von 260—265° gereinigt. Das so erhaltene schwach gelbgefärbte Öl konnte bis jetzt nicht krystallisiert werden.

3,471 mg Subst. gaben 10,02 mg CO<sub>2</sub> und 3,25 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>38</sub> H <sub>60</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 78,55	H 10,42%
	Gef. „ 78,73	„ 10,48%

III. Mono-ester des Östradiols.

*Östradiol-3-mono-acetat.*

1 Teil Östron-acetat und 0,25 Teile Platinoxid wurden in 180 Teilen Essigester während 24 Stunden unter 4 Atm. Wasserstoffdruck geschüttelt. Hierauf wurde vom Platin abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abdestilliert. Das verbleibende Östradiol-3-mono-acetat schmolz nach Umkrystallisation aus verdünntem Methanol bei 136,5—137,5°.

4,706; 4,737 mg Subst. gaben 13,215; 13,250 mg CO<sub>2</sub> und 3,470; 3,440 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 76,38	H 8,34%
	Gef. „ 76,60; 76,45	„ 8,25; 8,14%

*Östradiol-3-monopropionat.*

Östron-propionat wurde in Essigester in analoger Weise wie Östron-acetat reduziert. Der nach dem Verdampfen des Essigesters erhaltene krystalline Rückstand wurde aus Hexan und Alkohol-Wasser umgelöst. Das Östradiol-3-monopropionat bildet glänzende Krystallblättchen vom Smp. 124,5—125,5°.

4,338; 3,319 mg Subst. gaben 12,240; 11,055 mg CO<sub>2</sub> und 3,340; 3,020 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 76,78	H 8,60%
	Gef. „ 76,96; 76,96	„ 8,62; 8,62%

*Östradiol-3-monopalmitat.*

Die Reduktion des Östron-palmitats erfolgte wie beim Östron-acetat. Nach beendigter Reduktion zeigte die Lösung eine stark blau-violette Fluoreszenz, die aber beim Verdrängen des Wasserstoffs durch Kohlendioxid sofort verschwand. Es wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Das Östradiol-3-monopalmitat bildet kleine glänzende Blättchen vom Smp. 69—71°.

5,220; 3,908 mg Subst. gaben 15,290; 11,435 mg CO<sub>2</sub> und 4,860; 3,670 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 79,93	H 10,67%
	Gef. „ 79,90; 79,82	„ 10,42; 10,51%

Das gleiche Östradiol-3-monopalmitat entstand auch durch Einwirkung von Palmitylchlorid auf eine Lösung von Östradiol in 1-n. Natronlauge nach der Methode von *Schotten-Baumann*. Das Reaktionsprodukt musste man aber sehr oft umlösen, um es rein zu erhalten.

*Östradiol-17-mono-acetat.*

Eine Mischung von 1 Teil Östradiol-di-acetat, 200 Teilen absolutem Alkohol und wenig frisch reduziertem alkalihaltigem Platin-oxydkatalysator wurde bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang unter Kohlendioxyd geschüttelt. Die Lösung wurde nun filtriert und das Filtrat eingeeengt. Die ausgeschiedenen Krystalle des Östradiol-17-acetats wurden durch Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol gereinigt. Es bildet feine Nadelchen vom Smp. 215—217,5°. In der englischen Patentschrift Nr. 428 215 wird er zu 210—213° angegeben.

*Östradiol-17-monopropionat.*

Östradiol-dipropionat wurde wie das Di-acetat in alkoholischer Lösung mit aus alkalihaltigem Platinoxid hergestelltem Platin behandelt. Hierauf wurde die Reaktionslösung filtriert, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der so erhaltene, bereits krystallisierte Rückstand aus Methanol-Wasser umgelöst. Das Östradiol-17-monopropionat schmolz bei 199—200°.

Zum gleichen Produkt gelangte man, wenn 1 Teil Östradiol-dipropionat 1½ Stunden bei Zimmertemperatur mit 50 Teilen einer 1-proz. Kaliumcarbonatlösung in 90-proz. Methanol verrührt wurde. Die Ausbeute war nahezu quantitativ.

Das Östradiol-17-mono-propionat kann auch erhalten werden, wenn 1 Teil Östradiol-dipropionat bei 20° in 100 Teilen einer 0,5-n. absol. alkoholischen Salzsäure unter Luftabschluss und Rührung während 10 Stunden zur Reaktion gebracht werden. Nach üblicher Aufarbeitung und Reinigung lagen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit einem nach einer der beiden oben genannten Methoden hergestellten Östradiol-17-mono-propionat bei 198—200°.

3,997; 3,920 mg Subst. gaben 11,27; 11,04 mg CO<sub>2</sub> und 3,055; 3,000 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 76,78	H 8,60%
	Gef. „ 76,90; 76,81	„ 8,55; 8,56%

*Östradiol-17-mono-n-butyrat.*

1 Teil Östradiol-di-n-butyrat wurde in 50 Teilen einer 0,5-proz. Kaliumcarbonatlösung in 95-proz. Methylalkohol aufgeschlemmt und 3 Stunden bei 20° gerührt. Das Dibutyrat ging dabei ziemlich rasch in Lösung. Nach der angegebenen Zeit wurde die Einwirkung des Alkalis durch Ansäuern mit 1-n. Salzsäure unterbrochen und das Reaktionsprodukt durch langsames Zufügen von 200 Teilen Wasser



direkt krystallinisch gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen. Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser schmolz das Östradiol-17-monon-butyrat bei 166,5—167°.

5,060 mg Subst. gaben 14,330 mg CO<sub>2</sub> und 3,990 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{30}O_3$  Ber. C 77,14 H 8,84%  
 Gef. „ 77,29 „ 8,82%

#### IV. Gemischte Di-ester des Östradiols.

##### *Östradiol-3-benzoat-17-acetat.*

1,5 Teile Östradiol-3-monobenzoat wurden in 10 Teilen Pyridin gelöst und mit 5 Teilen Essigsäure-anhydrid versetzt. Die so erhaltene Lösung erwärmte man im Ölbad 1¼ Stunden auf 100—105°. Nach dem Erkalten wurde langsam mit Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt direkt in krystallisierter Form erhalten. Die Fällung wurde gründlich ausgewaschen. Durch Umlösen derselben aus Aceton-Alkohol, wobei jeweils das Aceton aus der Lösung vertrieben wurde, erhielt man farblose, sehr feine Krystallnadeln vom Smp. 172—173°.

3,944; 3,950 mg Subst. gaben 11,18; 11,205 mg CO<sub>2</sub> und 2,545; 2,57 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{27}H_{30}O_4$  Ber. C 77,47 H 7,23%  
 Gef. „ 77,31; 77,33 „ 7,22; 7,28%

##### *Östradiol-3-benzoat-17-propionat.*

In analoger Weise wie das Östradiol-3-benzoat-17-acetat wurde das Östradiol-3-benzoat-17-propionat hergestellt, indem man auf das Östradiol-3-monobenzoat in Pyridinlösung Propionsäure-anhydrid einwirken liess. Das so erhaltene Rohkrystallisat löste man aus Aceton-Alkohol um. Der neue Ester schmolz bei 167—167,5°.

3,241 mg Subst. gaben 9,265 mg CO<sub>2</sub> und 2,195 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{28}H_{32}O_4$  Ber. C 77,73 H 7,46%  
 Gef. „ 77,97 „ 7,58%

##### *Östradiol-3-benzoat-17-n-butyrat.*

Man stellte diesen Ester ganz analog dem Östradiol-3-benzoat-17-acetat her. Nach 3maligem Umlösen aus Aceton-Alkohol besass er den Smp. 128,5—129°.

4,058; 3,826 mg Subst. gaben 11,62; 10,95 mg CO<sub>2</sub> und 2,81; 2,625 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{29}H_{34}O_4$  Ber. C 77,98 H 7,68%  
 Gef. C 78,10; 78,05 „ 7,75; 7,68%

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,  
 Pharmazeutische Abteilung.