

färbten Niederschlag saugte man ab, wusch ihn mit Wasser, wässrigem Methanol, reinem Methanol und Äther nach und krystallisierte ihn aus wässrigem Methanol um. Das gelbe, sandige Produkt zeigte einen Zersp. von 207—209°.

1,230 mg Subst. gaben 0,130 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C₂₆H₃₄O₅N₄ Ber. N 11,62 Gef. N 11,95%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

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

154. Über Steroide.

(28. Mitteilung¹⁾).

Homologe der Keimdrüsenhormone IV.

Höhere Homologe des Pregnenolons und Progesterons²⁾

von A. Wettstein.

(17. IX. 40.)

Nachdem sich gezeigt hatte³⁾, dass beim Übergang von Progesteron zu seinem nächst niederen Homologen, dem 20-Norprogesteron, schon ein erheblicher Abfall der Wirkung eintritt, interessierte die Frage nach dem Verhalten der höheren Homologen, die in 21-Stellung des Pregnangerüstes zusätzlich einen Kohlenwasserstoffrest tragen. Ihre Synthese führt über die entsprechenden homologen Pregnenolone. Zur Darstellung der letzteren wurden zwei Wege benutzt. Beide gehen vom Δ^5 -3*t*-Acetoxy-ätiocolensäure-chlorid⁴⁾ (I) aus.

Der erste Weg bedient sich der Malonestersynthese und wurde zunächst am Beispiel des Δ^5 -Pregnen-3*t*-ol-20-on's selbst versucht. Durch Kondensation des obigen Säurechlorids mit Natrium-malonester, sowie anschließende Verseifung und Decarboxylierung liess sich denn auch glatt das genannte Oxyketon IIa bzw. sein Acetat IIIa erhalten. Zu den Homologen übergehend, wurde das Säurechlorid in analoger Weise mit Natrium-methyl-, Natrium-äthyl-, und Natrium-isoamyl-malonester umgesetzt und so das Δ^5 -21-Methyl- bzw. Δ^5 -21-Äthyl- bzw. Δ^5 -21-Isoamyl-pregnen-3*t*-ol-20-on

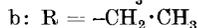
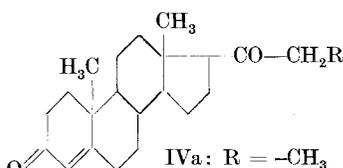
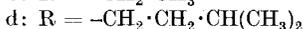
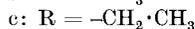
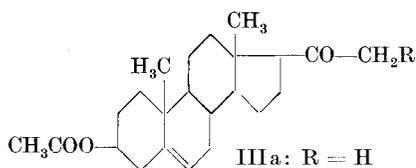
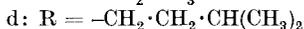
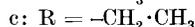
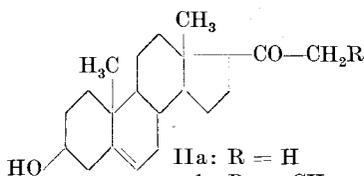
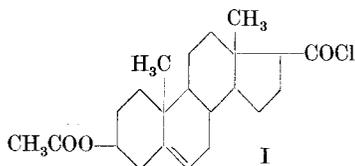
¹⁾ 27. Mitteilung s. *Helv.* **23**, 1367 (1940).

²⁾ Teil eines Vortrages vom 28. II. 40 vor der *Basler Chemischen Gesellschaft*. S. a. *Helv.* **23**, 388 (1940).

³⁾ *K. Miescher, F. Hunziker* und *A. Wettstein*, *Helv.* **23**, 400, 1367 (1940).

⁴⁾ *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1040, 1164 (1937).

(IIb, c, d) dargestellt. Die letzte Verbindung, die sich auch als Δ^5 -20-Nor-cholesten-3*t*-ol-20-on¹⁾ auffassen lässt, ist als mutmassliches Nebenprodukt der technischen Oxydation von Cholesterin-acetat-dibromid mit Chromsäure von Interesse. Sie wurde durch ihr Acetat (III d) charakterisiert.



Da sich beim Arbeiten mit Natrium-malonester und Natrium-methyl-malonester ihre Schwerlöslichkeit in Benzol unangenehm bemerkbar machte, wurde das Säurechlorid I in einem orientierenden Versuch auch mit Magnesium-methyl-malonester umgesetzt. Die Verwendung der in Benzol leicht löslichen Magnesium-malonester²⁾ anstelle der Alkali-malonester bietet bekanntlich die Möglichkeit des Arbeitens in homogener Phase statt in Suspension. Unter den angewandten Bedingungen wurde allerdings neben dem gewünschten Keton eine grössere Menge einer ketonfreien Verbindung erhalten, nämlich Δ^5 -3*t*-Oxy-ätio-cholensäure-methylester³⁾, der durch Überführung in das 3-Acetat charakterisiert wurde.

Der zweite Weg zur Bereitung der Oxyketone der Formel II bedient sich der Umsetzung des Säurechlorids I mit metallorganischen Verbindungen und ist bereits früher⁴⁾ zur Synthese des Pregnenolons vorgeschlagen worden. Er kann aber ebensogut zur Darstellung der höheren Homologen dienen. So erhielt ich bei Verwendung von Diäthylzink bzw. n.-Propyl-zink-jodid das Δ^5 -21-Methyl- bzw. Δ^5 -21-Äthyl-pregnen-3*t*-ol-20-on-acetat (IIIb bzw. IIIc). Diese Acetate

¹⁾ Zur Nomenklatur siehe K. Miescher, F. Hunziker und A. Wettstein, Helv. **23**, 400 (1940).

²⁾ H. Lund, B. **67**, 935 (1934).

³⁾ S. M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1049 (1937).

⁴⁾ F. P. 820 537, I. G. Farbenindustrie Akt. Ges.

wurden alkalisch zu den bereits durch Malonestersynthese gewonnenen freien Oxyketonen IIb und IIc verseift.

Aus den letzteren liessen sich schliesslich nach der Methode des Austausches der Oxydationsstufen die entsprechenden Diketone gewinnen, das 21-Methyl-progesteron (IVa) vom Smp. 151—152⁰ und das 21-Äthyl-progesteron (IVb), das bei 118—120⁰ schmilzt.

Diese beiden höheren Homologen des Corpus luteum-Hormons wurden durch Herrn Dr. *Tschopp* an juvenilen, kastrierten, mit Follikelhormon vorbehandelten Kaninchen geprüft. Dabei zeigte das Methyl-progesteron bei subkutaner Verabreichung von 3 mg eine schwache, von 5 mg eine ausgesprochen positive Wirkung. Das Äthyl-progesteron hingegen erwies sich auch mit einer 40 mg-Dosis als wirkungslos. Bei peroraler Verabreichung waren beide Homologen, wie schon das genuine Hormon, mit je 40 mg ohne Wirkung. Somit sinkt die Wirkung innert der homologen Reihe zu beiden Seiten des Progesterons mehr oder weniger rasch ab. Immerhin erweist sich das nächst höhere Homologe als bedeutend wirksamer als das nächst niedere und darf mit zu der kleinen Zahl bisher bekannter Verbindungen mit erheblicher Corpus luteum-Hormon-Wirkung¹⁾ gezählt werden.

Experimenteller Teil²⁾.

Δ^5 -Pregnen-3 t -ol-20-on (IIa) durch Malonestersynthese.

2,3 g Natrium wurden durch Schütteln unter siedendem Toluol gekörnt, dann das Toluol abgegossen und 100 cm³ absolutes Benzol zugegeben. Nun liess man 16 g reinen Malonester zufließen und hielt unter gelegentlichem, heftigem Schütteln im siedenden Wasserbad. Nach 3½ Stunden war das Ganze eine gallertige Masse, die kaum noch unverbrauchtes Natrium enthielt.

Von dieser Masse gab man 11,2 g in ein trockenes Kölbchen und liess dazu unter Kühlung die Lösung von aus 3 g Δ^5 -3 t -Acetoxy-ätio-cholensäure dargestelltem Chlorid in 20 cm³ absolutem Benzol zulaufen. Nach ¾-stündigem Kochen des Reaktionsgemisches wurde dieses von den Spuren metallischen Natriums abgegossen, gekühlt und mit Wasser und Äther versetzt. Die Schichten trennte man und ätherte die wässrige Phase nach Ansäuern noch weiter aus. Die vereinigten benzolisch-ätherischen Lösungen wurden mit verdünnter Säure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

¹⁾ Progesteron, 6-Dehydro-progesteron, Anhydro-oxy-progesteron und Desoxycorticosteron-acetat. Zur Wirkungsstärke der letzten Verbindung im Progesteron-Test siehe neuerdings *W. Hohweg*, Zentr. Gynäkol. **63**, 1143 (1939); *Fr. Hoffmann* und *P. Treite*, Zentr. Gynäkol. **64**, 1609 (1940).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Zur Verseifung kochte man den Rückstand mit 50 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss. Dann wurden 40 cm³ 2-n. Schwefelsäure, 20 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol zugegeben, das Ganze weitere 3 Stunden zum Sieden erhitzt und dann in 500 cm³ Wasser gegossen. Man ätherte erschöpfend aus, wusch die Ätherlösungen mit viel Wasser, n. Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der gelbliche, krystalline Rückstand wurde bei 200⁰ und 0,01 mm destilliert und das Destillat aus Aceton umkrystallisiert. Das so erhaltene Δ^5 -Pregnen-3*t*-ol-20-on (IIa) schmolz bei 192—194⁰ 1). $[\alpha]_D^{18} = + 30^0 \pm 2^0$ in Alkohol.

Zur Analyse sublimierte man bei 180⁰ unter 0,001 mm Druck und schmolz im Vakuum ein.

4,879 mg Subst. gaben 14,23 mg CO₂ und 4,36 mg H₂O

$C_{21}H_{32}O_2$	Ber. C	79,68	H	10,20%
(M.G. 316,26)	Gef. „	79,54	„	10,00%

Das daraus in üblicher Weise erhaltene Acetat IIIa schmolz bei 149—150⁰ 1). $[\alpha]_D^{20} = + 22^0 \pm 2^0$ in Alkohol.

Δ^5 -21-Methyl-pregnen-3*t*-ol-20-on (IIb).

a) Mittels Natrium-methyl-malonester.

4,85 g reiner Methyl-malonester wurden zu 640 mg gekörntem Natrium in 85 cm³ absolutem Xylol zulaufen gelassen. Durch Erhitzen im siedenden Wasserbade unter gelegentlichem heftigem Schütteln wurde das Natrium weitgehend umgesetzt und am Schlusse zur völligen Umsetzung noch kurz unter Stickstoff in einem Ölbad von 150⁰ gehalten.

Zu dem von der schwerlöslichen Natriumverbindung durchsetzten Reaktionsgemisch gab man unter Köhlen die Lösung von aus 5 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-ätio-cholensäure dargestelltem Säurechlorid in 30 cm³ Xylol. Nach kurzem Umschwenken wurde das Reaktionsgemisch, immer unter Stickstoff, in ein Ölbad von 100⁰ gestellt, die Temperatur bis 150⁰ gesteigert und nun 12 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Dann kühlte man ab, versetzte mit Wasser, etwas Äther und bis zur sauren Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure. Die Schichten wurden getrennt, die obere mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das erhaltene Produkt wurde zur Verseifung während 2 Stunden mit 150 cm³ einer 6-proz. Kaliumhydroxyd-Lösung in 80-proz. Methanol unter Rückfluss gekocht, dann mit 120 cm³ 2-n. Schwefelsäure und 60 cm³ Methanol versetzt und zur Decarboxylierung noch weitere 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Jetzt goss man das Reaktionsgemisch in 500 cm³ Wasser, entfernte den Grossteil des Methanols im Vakuum und ätherte den Rückstand aus. Die Ätherlösung wurde mit n. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und

1) Vgl. A. Butenandt, U. Westphal und H. Cobler, B. **67**, 1616 (1934).

eingedampft. Dem fast farblosen Krystallisat wurde durch wiederholte Behandlung nach *Girard*¹⁾ der ketonhaltige Anteil entzogen und dieser aus verdünntem Aceton umkrystallisiert. Das erhaltene reine Oxy-keton IIb schmolz bei 170—171°.

Es wurde zur Analyse bei 145° unter 0,01 mm Druck sublimiert und das Sublimat im Vakuum eingeschmolzen.

3,203 mg Subst. gaben 9,40 mg CO₂ und 2,95 mg H₂O

C₂₂H₃₄O₂ Ber. C 79,93 H 10,38%
(M.G. 330,27) Gef. „ 80,04 „ 10,31%

b) Mittels Magnesium-methyl-malonester.

In einem Kölbchen mit Tropftrichter und Rückfluss erhitzte man 0,37 g Magnesiumspäne, 2,67 g Methyl-malonester, 5 cm³ absoluten Alkohol und 0,1 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zusammen. Bald begann die unter starkem Schäumen erfolgende Reaktion, so dass man nicht mehr zu wärmen brauchte. Nach beinahe völliger Umsetzung gab man noch 5 cm³ absolutes Benzol zu und kochte dann, bis auch die letzten Flitter von Magnesium verschwunden waren. Jetzt wurden die Lösungsmittel bei 70° im Vakuum abgedampft. Das zurückbleibende viscose Öl nahm man in 10 cm³ absolutem Benzol auf. Zu dieser Lösung gab man in der Kälte 25 cm³ einer benzolischen Lösung des Säurechlorids I, dargestellt aus 5 g *Δ*⁵-3*t*-Acetoxy-ätio-cholensäure. Das Reaktionsgemisch wurde ½ Stunde unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt, mit 50 cm³ Wasser und 10 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Die benzolisch-ätherischen Auszüge lieferten beim Eindampfen ein gelbes dünnflüssiges Öl, das als solches verseift wurde.

Dazu erhitzte man es während 1½ Stunden mit 70 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss zum Sieden, setzte dann 50 cm³ 2-n. Schwefelsäure zu und kochte, nun kongosauer, noch 4 Stunden zur Decarboxylierung. Das gesamte Reaktionsgemisch wurde hierauf in Wasser gegossen und erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösungen wusch man mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein.

Der Rückstand, enthaltend den noch uneinheitlichen Neutralteil, wurde nach *Girard* in eine ketonhaltige und in eine Nichtketon-Fraktion getrennt. Der ketonische Anteil stellte ein farbloses Krystallisat dar, das schon durch einmalige Umkrystallisation aus verdünntem Aceton ein mit dem oben beschriebenen identisches, reines *Δ*⁵-21-Methyl-pregnen-3*t*-ol-20-on ergab.

Die anfallende erhebliche Nichtketon-Fraktion wurde in benzolischer Lösung an Floridin XS nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die Hauptmenge liess sich durch eine Mischung von Benzol und Äther 3: 1 eluieren und wurde bei Zimmertemperatur

¹⁾ Helv. **19**, 1095 (1936); Org. Synth. **18**, 10 (1938).

mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Beim Umkrystallisieren aus Hexan erhielt man schliesslich ein einheitliches Produkt vom Smp. 158—160°, das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Δ^5 -3*t*-Acetoxy-ätio-cholensäure-methylester¹⁾ identifiziert wurde. Er verdankt seine Entstehung offenbar der Anwesenheit nicht umgesetzten Säurechlorids bei der Aufarbeitung. Bei einer Wiederholung der Synthese dürften sich deshalb energischere Umsetzungsbedingungen, eventuell ein grösserer Überschuss von Magnesiummethyl-malonester empfehlen.

Der Acetoxy-Ester wurde durch 1-stündiges Kochen mit einer 5-proz. Lösung von Pottasche in 80-proz. Methanol in den Δ^5 -3*t*-Oxy-ätio-cholensäure-methylester¹⁾ vom Smp. 181—182°, durch energische 2-stündige Verseifung mit einer 10-proz. Lösung von Natriumhydroxyd in 90-proz. Alkohol in die Δ^5 -3*t*-Oxy-ätio-cholensäure vom Smp. 284—286°¹⁾ übergeführt.

c) Mittels Diäthylzink.

In ein Kölbchen mit Calciumchlorid-Verschluss und Gaseinleitungsrohr wurden unter Kohlendioxyd 2 g Diäthylzink gegeben. Hiezu liess man unter Eiskühlung eine Lösung von aus 2 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-ätio-cholensäure dargestelltem Säurechlorid in 10 cm³ absolutem Benzol tropfen. Nach ½-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung unter Kühlen und anfangs recht vorsichtig mit Wasser, dann mit Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wusch man mit gesättigter wässriger Ammoniumsulfatlösung, Wasser, n. Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand, ein fast farbloses Krystallisat, wurde durch Sublimation bei 150° unter 0,01 mm Druck sowie durch anschliessende Umkrystallisation aus Hexan gereinigt. Man erhielt so das Δ^5 -21-Methyl-pregnen-3*t*-ol-20-on-acetat (IIIb) in Form feiner Nadeln, die bei 175,5—176,5° schmolzen.

Zur Analyse wurde 72 Stunden bei 110° und 0,1 mm getrocknet.

4,544 mg Subst. gaben 12,88 mg CO₂ und 3,90 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₆ O ₃	Ber. C 77,36	H 9,75%
(M.G. 372,29)	Gef. „ 77,31	„ 9,60%

490 mg dieses Acetats wurden zusammen mit 400 mg Kaliumcarbonat in einem Gemisch von 1,6 cm³ Wasser und 6,4 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Nach kurzer Zeit trat dabei völlige Lösung ein. Nach 1½ Stunden goss man in 100 cm³ Wasser, saugte das ausgeflockte Reaktionsprodukt ab, wusch es mit Wasser und krystallisierte es aus verdünntem Aceton um. Es wurde so ein mit dem vorne beschriebenen Δ^5 -21-Methyl-pregnen-3*t*-ol-20-on (IIb) nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisches Produkt erhalten.

¹⁾ S. M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1049 (1937).

21-Methyl-progesteron (IVa).

200 mg Δ^5 -21-Methyl-pregnen-3 β -ol-20-on (IIIa), 200 mg Aluminium-isopropylat, 1 cm³ Cyclohexanon und 6 cm³ Toluol wurden zusammen 1½ Stunden unter Calciumchlorid-Verschluss am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde 3 Stunden mit Wasserdampf destilliert, mit Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert und abgesaugt. Man wusch es hierauf mit Wasser nach, trocknete es im Vakuum-Exsikkator und liess es in Benzol-Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen. Weiteres Eluieren mit Benzol lieferte das 21-Methyl-progesteron als farbloses Kristallinat, das bei 151—152° schmolz. Es liess sich im Hochvakuum nicht ohne Zersetzung sublimieren.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 110° unter 0,01 mm Druck getrocknet.

3,761 mg Subst. gaben 11,08 mg CO₂ und 3,30 mg H₂O

$C_{22}H_{32}O_2$ Ber. C 80,42 H 9,83%
(M.G. 328,26) Gef. „ 80,35 „ 9,82%

Ergebnis der pharmakologischen Prüfung siehe theoretischer Teil.

Δ^5 -21-Äthyl-pregnen-3 β -ol-20-on (IIc).

a) Mittels Natrium-äthyl-malonester.

667 mg Natrium, 85 cm³ Xylol und 5,43 g reiner Äthyl-malonester wurden in der beim Methyl-Homologen beschriebenen Weise umgesetzt.

Die hier in Xylol gelöste Natriumverbindung setzte man ebenso wie angegeben mit dem Säurechlorid I um, verseifte und decarboxylierte. Die Ketonfraktion wurde aus verdünntem Aceton umkristallisiert und so das im Titel genannte Oxy-keton IIc vom Smp. 125—127° erhalten.

Zur Analyse trocknete man 15 Stunden bei 100° unter 0,001 mm Druck.

4,112 mg Subst. gaben 12,05 mg CO₂ und 3,84 mg H₂O

$C_{23}H_{36}O_2$ Ber. C 80,16 H 10,54%
(M.G. 344,29) Gef. „ 79,92 „ 10,45%

In völlig analoger Weise wie das Methyl-Homologe wurde das Äthyl-pregnen-olon ferner durch Umsetzung von Acetoxy-ätiolcholsäure-chlorid mit Magnesium-äthyl-malonester, Verseifung und Decarboxylierung erhalten. Auch hier trennte man als Nebenprodukt Δ^5 -Oxy-ätiolcholsäure-methylester ab.

b) Mittels n-Propyl-zink-jodid.

Man stellte aus 10,8 g zerriebenem Zink und 1,2 g Kupferpulver aktives Zink her. Dieses wurde nach *Blaise*¹⁾ mit 13,6 g alkoholfreiem n-Propyljodid, 2 cm³ reinem Essigester und 5 cm³ absolutem Toluol umgesetzt. Dazu hielt man unter Rückfluss und Calciumchlorid-Verschluss nach Zugabe von etwas Jod im Ölbad von 100°

¹⁾ Bl. [4] 9, 1 (1911).

und, nachdem die heftigste Reaktion vorbei war, bis insgesamt $\frac{1}{2}$ Stunde bei 110° . Jetzt war kaum mehr ein Sieden von unverbrauchtem Essigester wahrnehmbar. Man verdünnte mit 5 cm^3 Toluol, dekantierte die rauchende Lösung vom unverbrauchten Zink-Kupfer-Paar und kühlte sie.

Zu dieser Lösung liess man 20 cm^3 einer benzolischen Lösung von aus 10 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-ätio-cholensäure dargestelltem Säurechlorid I zutropfen. Nach 20-minutigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung zuerst vorsichtig mit Wasser, dann mit Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Man ätherte erschöpfend aus, wusch die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser, gesättigter wässriger Ammoniumsulfatlösung, Wasser, n. Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein.

Aus dem erhaltenen leicht schmierigen Krystallinat wurde nach *Girard* der Ketonanteil abgetrennt und dieser aus Hexan umkrystallisiert. Das reine Δ^5 -21-Äthyl-pregnen-3*t*-ol-20-on-acetat (IIIc) schmolz bei 114 — 115° und liess sich auch im Hochvakuum nicht sublimieren.

Man trocknete 16 Stunden bei 90° und $0,005 \text{ mm}$

$3,552 \text{ mg}$ Subst. gaben $10,15 \text{ mg}$ CO_2 und $3,18 \text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$	Ber. C	77,66	H	9,91%
(M.G. 386,3)	Gef. „	77,93	„	10,02%

$2,7 \text{ g}$ des obigen Acetats sowie 2 g Pottasche wurden $1\frac{1}{2}$ Stunden mit 40 cm^3 80-proz. Methanol unter Rückfluss gekocht. Dann goss man in 400 cm^3 Wasser, saugte das ausgeflockte Verseifungsprodukt ab, wusch es mit Wasser und krystallisierte es aus verdünntem Aceton um. Das erhaltene Krystallinat war nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Δ^5 -21-Äthyl-pregnen-3*t*-ol-20-on (IIc) identisch.

21-Äthyl-progesteron (IVb).

750 mg Δ^5 -21-Äthyl-pregnen-3*t*-ol-20-on wurden $1\frac{1}{4}$ Stunden mit 300 mg Aluminium-isopropylat, $4,5 \text{ cm}^3$ Cyclohexanon und 24 cm^3 Toluol unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Hierauf destillierte man $2\frac{1}{2}$ Stunden mit Wasserdampf, säuerte den Rückstand mit Schwefelsäure an und ätherte erschöpfend aus. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wurde das Produkt mit 1 g Bernsteinsäure-anhydrid und 5 cm^3 absolutem Pyridin 3 Stunden gekocht und die Reaktionslösung mit Äther und 2-n. Sodalösung versetzt. Nach Schichten-trennung wusch man die ätherische Phase mit viel verdünnter Säure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde aus Hexan umkrystallisiert und lieferte so reines 21-Äthyl-progesteron vom Smp. 118 — 120° .

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 90° unter 0,005 mm Druck getrocknet.

4,071 mg Subst. gaben 12,05 mg CO₂ und 3,64 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₂ Ber. C 80,64 H 10,01%
(M.G. 342,27) Gef. „ 80,73 „ 10,01%

Ergebnis der pharmakologischen Prüfung siehe theoretischer Teil.

Δ⁵-21-Isoamyl-pregnen-3*t*-ol-20-on (IID).

Der Isoamyl-malonester wurde nach der *Conrad*'schen Methode hergestellt¹⁾. 4 g dieses Esters wurden zu 0,4 g durch Schütteln in siedendem Toluol gekörntem und dann unter 50 cm³ Benzol gehaltenem Natrium gegeben. Das Ganze hielt man nun unter Calciumchlorid-Verschluss im Sieden, wobei gelegentlich energisch durchgeschüttelt wurde. Nach 4 Stunden war nur noch eine Spur Natriummetall vorhanden.

Die klare Lösung wurde völlig analog der für den Natrium-malonester gegebenen Vorschrift mit dem Säurechlorid I umgesetzt, das Reaktionsprodukt verseift, durch Säurebehandlung decarboxyliert und mit *Girard*-Reagens umgesetzt. Der ketonhaltige Anteil wurde aus Aceton umkrystallisiert. Das Δ⁵-20-Nor-cholesten-3*t*-ol-20-on (IID) schmolz dann bei 136—138°.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 85° unter 0,005 mm Druck getrocknet.

4,140 mg Subst. gaben 12,23 mg CO₂ und 4,00 mg H₂O

C₂₆H₄₂O₂ Ber. C 80,76 H 10,96%
(M.G. 386,34) Gef. „ 80,57 „ 10,81%

Acetat: 160 mg des obigen Oxy-ketons wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann goss man die Reaktionslösung in 50 cm³ Wasser, saugte das ausgefallene Produkt ab, wusch es mit Wasser und trocknete es im Vakuum-Exsikkator. Aus Hexan umkrystallisiert, bildete das Δ⁵-21-Isoamyl-pregnen-3*t*-ol-20-on-acetat (III_d) schöne Nadelchen vom Smp. 142—143°.

Nach 16-stündigem Trocknen bei 90° unter 0,001 mm Druck wurde analysiert.

4,333 mg Subst. gaben 12,49 mg CO₂ und 3,99 mg H₂O

C₂₈H₄₄O₃ Ber. C 78,44 H 10,35%
(M.G. 428,35) Gef. „ 78,61 „ 10,30%

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

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

¹⁾ Analog der Vorschrift für n-Butyl-malonester in Org. Synth. IV, 11.