

**207. Identifizierung der als «6 β , 15 α -Dihydroxyprogesteron»,
«11 α , 15 β -Dihydroxyprogesteron» und «12 β , 15 β -
Dihydroxyprogesteron» beschriebenen Steroide mit
12 β , 15 α -Dihydroxyprogesteron¹⁾**

von R. M. Dodson²⁾, G. Langbein³⁾, R. D. Muir⁴⁾, A. Schubert³⁾,
R. Siebert³⁾, Ch. Tamm⁵⁾ und E. Weiss-Berg⁵⁾

(13. X. 65)

Vor einiger Zeit erhielten TAMM *et al.* [4] bei der Umsetzung von Progesteron mit Kulturen von *Fusarium lini* (BOLLEY) neben dem bekannten 15 α -Hydroxyprogesteron ein neues Dihydroxylierungsprodukt vom Smp. 192–203° und $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ (Chloroform), dem sie provisorisch die Konstitution des noch unbekanntes 6 β , 15 α -Dihydroxyprogesterons erteilten. Die beiden neuen Hydroxylgruppen waren leicht acetylierbar. Mit CrO₃ in Eisessig bei 20° lieferte dieses «6 β , 15 α -Dihydroxyprogesteron» ein Monohydroxy-triketon, dessen IR.-Spektrum eine neue Carbonylschwingung eines Fünfringketons aufwies. Da dieses Oxydationsprodukt nicht die Eigenschaften einer β -Dicarbonylverbindung aufwies, konnte für die neue Ketogruppe die 16-Stellung ausgeschlossen werden. Infolgedessen enthält es eine 15-Ketogruppe. Damit war die 15-Stellung der einen Hydroxylgruppe des Dihydroxylierungsproduktes gesichert. Die 15 α -Konfiguration war auf Grund der Tatsache, dass *Fusarium lini* bei Steroiden der Androstan- und Pregnanreihe, deren Ringe C und D *trans*-ständig verknüpft sind, 15 α -Hydroxylierung bewirkt [4], nicht bewiesen, doch sehr wahrscheinlich. Zweifel an der 6 β -Stellung des zweiten Hydroxyls tauchten auf, als SATO *et al.* [5] bei der selektiven Oxydation von 6 β , 15 β -Dihydroxyprogesteron mit CrO₃ 6 β -Hydroxy- Δ^4 -pregnentrion-(3, 15, 20) (4) erhielten, dessen Struktur eindeutig bewiesen war, dessen physikalische Eigenschaften aber von denjenigen unseres Präparates stark abwichen (vgl. Tab. 1). Wir dachten zunächst, dass unsere Verbindung anstelle des 6 β -Hydroxyls eine 6 α -Hydroxygruppe enthält. Auf Grund der folgenden Versuche konnten wir aber die 6 α -Stellung ausschliessen: Die für 6-Hydroxy- Δ^4 -3-keto-Steroide typische Isomerisierung zu 3, 6-Diketo-5 α -Steroiden mit alkoholischem HCl [6] blieb aus. Ferner gelang weder die reduktive Entfernung des fraglichen Hydroxyls mit Zn in Essigsäure [7], noch seine Elimination mit Säuren. Gegen die 6 α -Stellung sprachen auch der molekulare Drehungsbeitrag [4] sowie das NMR.-Spektrum (s. unten).

Nach den physikalischen Daten konnte das mit *F. lini* erhaltene Dihydroxyprogesteron nur noch entweder mit «11 α , 15 β -Dihydroxyprogesteron» vom Doppel-Smp. 202–203°/218° identisch sein, das DODSON & MUIR [8] nach Inkubation von Progesteron mit Kulturen von *Nigrospora oryzae* isoliert hatten, oder mit dem von

1) 14. Mitteilung über Reaktionen mit Mikroorganismen, 13. Mitteilung vgl. [1]; bzw. Microbiological Transformations XIV, für XIII vgl. [2]; bzw. 14. Mitt. über mikrobiologische Reaktionen, 13. Mitt. vgl. [3].

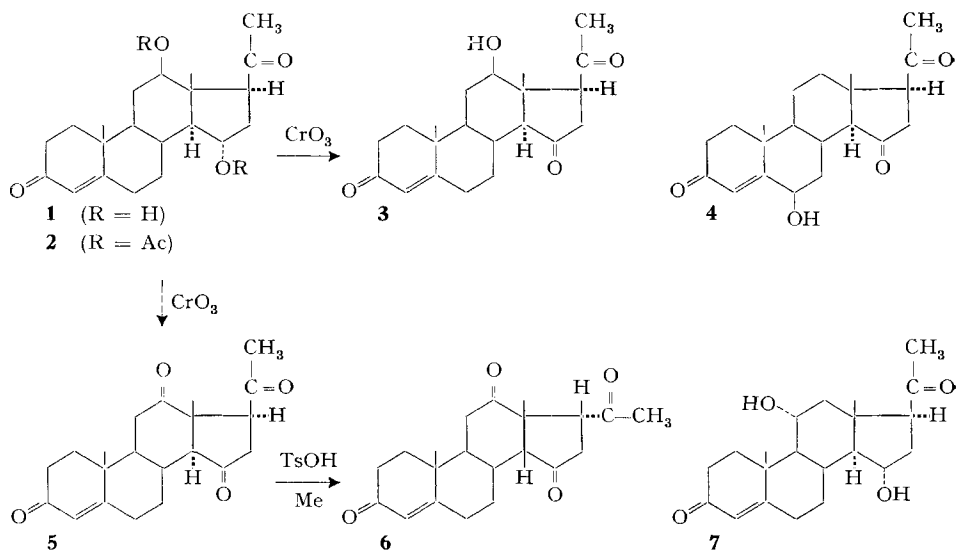
2) Department of Chemistry, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

3) Wissenschaftliche Laboratorien des VEB JENAPHARM, Jena, Deutschland.

4) Biological Research Division, G. D. SEARLE and Co, Chicago, Ill. 60680, USA.

5) Institut für Organische Chemie der Universität Basel, Schweiz.

SCHUBERT *et al.* [9] nach Inkubation von Progesteron mit Kulturen von *Calonectria decora* entstandenen «12 β ,15 β -Dihydroxyprogesteron» vom Smp. 218°. Beim direkten Vergleich der drei Verbindungen stellte sich nun überraschenderweise heraus, dass nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Laufstrecke im Dünnschichtchromatogramm alle identisch sind. Völlige Übereinstimmung zeigten auch die Di-O-acetyl-Derivate und die nach Oxydation mit CrO₃-H₂SO₄ in Aceton [10] erhaltenen Tetraketone. Bei dieser Reaktion entsteht neben dem Tetraketon noch etwas Hydroxytriketon, während mit CrO₃-Pyridin ausschliesslich das Tetraketon erhalten wird (vgl. Exper. Teil). Die Daten sind in Tabelle 1 nochmals zusammengestellt. Wie nachfolgend gezeigt wird, besitzen «6 β ,15 α -Dihydroxyprogesteron» [4], «11 α ,15 β -Dihydroxyprogesteron» [8] und «12 β ,15 β -Dihydroxyprogesteron» [9] die Konstitution des 12 β ,15 α -Dihydroxyprogesterons (**1**).



Es bedeuten: Ac = -COCH₃; TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure; Me = Methanol

Die Erteilung der 15 β -Konfiguration anstelle der korrekten 15 α -Konfiguration im Falle der beiden letzteren Präparate war in Anlehnung an die irrtümliche Zuordnung von VISCHER & WETTSTEIN [11] vorgenommen worden⁶⁾. SCHUBERT & SIEBERT [14] stellten diesen Irrtum bei ihrer Verbindung etwas später richtig.

Für die andere Hydroxylgruppe wäre noch die 11 α -Stellung möglich gewesen. SCHUBERT *et al.* [9] hatten sie ausschliessen können, da 11 α -Hydroxyprogesteron bei der mikrobiellen 15 α -Hydroxylierung mit *Calonectria decora* nicht das gleiche, sondern ein isomeres Dihydroxyprogesteron geliefert hatte. Die gefundenen chemischen Verschiebungen der 18- und 19-Methylgruppe dieses 11 α ,15 α -Dihydroxyprogesterons **7** stimmen mit den nach ZÜRCHER [15] berechneten Werten gut überein (vgl. Tab. 2) und weichen stark von den Werten des 12 β ,15 α -Dihydroxyprogesterons (**1**) ab (siehe unten). So blieb *per exclusionem* nur noch die 12-Stellung für diese Hydroxylgruppe

⁶⁾ Zur Korrektur dieser Konfigurationsbestimmung vgl. [12] [13].

Tabelle 1. Vergleich der physikalischen Daten der Dihydroxyprogesterone und einiger Derivate^a

Substanz	Präparat von	TAMM <i>et al.</i> [4]	DODSON & MUIR [8]	SCHUBERT <i>et al.</i> [9]	SATO <i>et al.</i> [5]
12 β ,15 α -Dihydroxyprogesteron (1)		Smp. 192–203° [+ 130 Chf] λ_{max} = 240 nm (ϵ = 16600)	Smp. 202–203° und 218° ^b) [+ 134 Chf] ^b) λ_{max} = 240 nm (ϵ = 17100)	Smp. 218° [+ 139 Chf] [+ 186 Mc]	
12 β ,15 α -Diacetoxy- Δ^4 -pregnendion-(3,20) (2)		Smp. 181–184° [+ 134 Chf]	Smp. 179–181° [+ 136 Chf]		
12 β -Hydroxy- Δ^4 -pregnentrion-(3,15,20) (3)		Smp. 184–193° [+ 148 Chf] ^b)	Smp. 187–189°		
Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3,12,15,20) (5)		Smp. 178–184° ^c) ^d) λ_{max} = 238 nm (ϵ = 17800)	Smp. 182–185° oder 199–202° ^c) [+ 261 Chf] ^b) λ_{max} = 238,5 nm (ϵ = 15900) ^c)	Smp. 208–212° λ_{max} = 238 nm (ϵ = 15900)	
6 β -Hydroxy- Δ^4 -pregnen-trion-(3,15,20) (4)					Smp. 252–253° [+ 128 Chf] λ_{max} = 236 nm (ϵ = 14700)
11 α ,15 α -Dihydroxyprogesteron (7)				Smp. 182° [+ 180 Me]	
Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3,11,15,20)				Smp. 217–225° [+ 325 Chf]	

^a) Die Zahlen in eckigen Klammern sind die spez. Drehungen für Na-Licht. Chf = Chloroform, Me = Methanol.

^b) Neuer Wert.

^c) Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

^d) Das Präparat dürfte nicht ganz rein gewesen sein.

Tabelle 2. NMR.-Spektren, ausgewählte Daten^{a)}

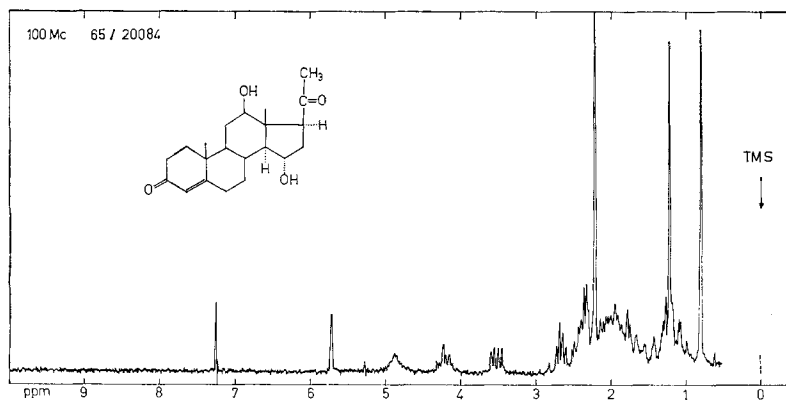
Substanz	4-H	11 β -H	15 β -H	12 α -H	18-H ^{b)} Gef.	Ber.	19-H ^{b)} Gef.	Ber.	21-H ^{b)}
11 α , 15 α -Dihydroxyprogesteron (7)	5,72s	ca. 4,0 m	—	—	0,73	0,74	1,35	1,35	2,12
12 β , 15 α -Dihydroxyprogesteron (1)	5,72s	—	ca. 4,2 m	ca. 3,6 q	0,78	0,78	1,20	1,21	2,20
12 β -Hydroxy- Δ^4 -pregnen-3(15,20) (3)	5,63d (1,5)	—	—	ca. 3,6 q	0,82	0,82	1,19	1,20	2,26 ^{c)}
Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3,12,15,20) (5)	5,63d (1,5)	—	—	—	1,07	1,13	1,28	1,31	2,35 ^{c)}

a) Aufgenommen in CDCl₃-Lösung mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 (60 MHz) im Physikalaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Dr. R. F. ZÜRCHER). Chemische Verschiebungen in ppm (δ -Werte) mit Si(CH₃)₄ (TMS) als internem Standard ($\delta = 0$). s = Singlett; q = Quartett; m = Multipllett. In Klammern Spin-Spin-Kopplungskonstanten.

b) Es liegen Singlette vor.

c) Diese Zuordnung ist nicht völlig gesichert.

übrig. Die Zuordnung der 12β -Konfiguration war auf Grund des molekularen Drehungsbeitrags vorgenommen worden [9]. Damit im Einklang ist auch das IR.-Spektrum von **1**. Die 20-Ketobande zeigt eine durch Assoziation bedingte Rotverschiebung von der normalen Lage bei 1710 nach 1690 cm^{-1} , wie sie für 12β -Hydroxy-20-keto-Steroide typisch ist [9]. Den endgültigen Beweis konnten wir jetzt mit Hilfe der NMR.-Spektren (vgl. Tab. 2) erbringen. Die Lage des Signals der 18- und 19-Methylgruppe von $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (**1**) stimmt mit den nach ZÜRCHER [15] berechneten chemischen Verschiebungen sehr gut überein. Diese Werte wären aber auch mit Vorliegen des isomeren 12α -Hydroxyderivats vereinbar, da die Berechnungen nur sehr geringe Abweichungen ergeben, nämlich $-0,04\text{ ppm}$ ($-2,5\text{ Hz}$) für die 18-Methylgruppe und $-0,016\text{ ppm}$ (-1 Hz) für die 19-Methylgruppe. Ausserdem sind die berechneten Werte mit einem ziemlich grossen Unsicherheitsfaktor belastet, da nur sehr wenige geeignete Vergleichsverbindungen zur Verfügung stehen (vgl. [15]). Für das Vorliegen eines 12β -Hydroxyls spricht auch das NMR.-Spektrum des Hydroxytrions **3**, indem für die beiden angulären Methylgruppen zwischen den gefundenen und berechneten Werten gute Übereinstimmung herrscht. Eine grosse Abweichung hingegen findet man beim Tetraketon **5**, besonders für die 18-Methylgruppe, die wir nicht erklären können. In allen Verbindungen erschienen das C-4-Vinylproton und die 21-Methylgruppe wie erwartet zwischen $\delta = 5,63$ bis $5,72$ bzw. zwischen $\delta = 2,12$ bis $2,35$. Die Analyse der 18- und 19-Methylsignale von **1** und **3** erlaubt somit keine eindeutige Bestimmung der räumlichen Lage der 12-Hydroxygruppe. Die 12β -Konfiguration ergab sich erst eindeutig aus dem 100-MHz-Spektrum von $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (**1**) (vgl. Fig.). Es zeigte bei $\delta = 3,6$ ein aus 4 Linien bestehendes Multiplett, das nach TORI & KONDO [16] für ein 12α -H-Atom charakteristisch ist. Das 12β -Proton müsste als Triplet erscheinen. Das Quartett befindet sich auch in der erwarteten Lage⁷⁾. Die Spin-Spin-Kopplungskonstanten J zwischen den beiden Wasserstoffatomen in 11-Stellung und dem 12α -H-Atom betragen ca. 5 und ca. 10 Hz, vermutlich $J_{11\alpha, 12\alpha} \approx 5\text{ Hz}$ und $J_{11\beta, 12\alpha} \approx 10\text{ Hz}$ [18]. Die Signalkomplexe bei $\delta \approx 4,3$



100-MHz-NMR.-Spektrum von $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (**1**) in CDCl_3 ⁸⁾

⁷⁾ Nach SMITH [17] erscheinen die Signale der 12α -H-Atome zwischen $\delta = 3,39$ bis $3,71$, während diejenigen der 12β -H-Atome zwischen $\delta = 3,88$ und $4,41$ auftreten.

⁸⁾ Aufgenommen mit einem VARIAN-HA-100-Kernresonanzspektrometer im Physikalischen Laboratorium der CIBA, Aktiengesellschaft, Basel (Dr. R. F. ZÜRCHER).

und $\delta \approx 2,7$ ordnen wir mit Vorbehalt dem 15β -H-Atom bzw. 17α -H-Atom zu. Dies stimmt allerdings nicht sehr mit dem von TORI & KONDO [16] angegebenen Bild überein. Das breite Signal bei $\delta = 5,0$ rührt von den Hydroxylgruppen her, wie der Austausch mit D_2O zeigt. Das Vinylproton von C-4 erscheint als Singlett bei $\delta = 5,72$.

Damit ist die Konstitution von $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (**1**) endgültig bewiesen⁹⁾.

Das Vorliegen eines 12β -ständigen Hydroxyls steht in bester Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass *Fusarium lini* Steroide entweder in 15α - oder in 12β -Stellung hydroxyliert [20].

Abschliessend sei noch erwähnt, dass Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3, 12, 15, 20) (**5**) bei der Behandlung mit Toluolsulfonsäure in Methanol sehr leicht in ein Isomeres übergeht, dem wir auf Grund von bekannten Analogien die Konstitution **6** des $14\beta, 17\alpha$ - Δ^4 -Pregnen-tetraons-(3, 12, 15, 20) erteilen. Bei der Oxydation von $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (**1**) mit CrO_3 -Pyridin entstand, wie bereits erwähnt, meist das Tetraketon **5**, gelegentlich aber auch das isomere $14\beta, 17\alpha$ -Tetraketon **6**.

Wir möchten Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER, CIBA, Aktiengesellschaft, Basel, unseren besten Dank für die Diskussion der NMR.-Spektren aussprechen. Herrn Dr. M. OKADA, Tokyo Biochemical Research Institute, Tokyo, Japan, danken wir für die Überlassung eines Präparates von $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron.

Die an der Universität Basel ausgeführten Arbeiten wurden durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2535) unterstützt.

Experimentelles. – *Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block oder im Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Substanzproben wurden zur Messung der Spektren und der spez. Drehungen 1 Std. bei 0,02 Torr/60–70° und zur Mikroanalyse 3 Std. bei 0,01 Torr und 100° getrocknet. Für die Dünnschichtchromatographien nach STAHL [21] diente Kieselgel G als Träger und Methylchlorid-Methanol-(9:1) als Fließmittel. Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe sichtbar gemacht.

1. *$12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (1).* – 1.1. *Isomerisierungsversuch:* Eine Probe wurde mit konz. HCl-Äthanol-(1:50) 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Der nach Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm nur aus Ausgangsmaterial.

1.2. *Wasserabspaltungsversuch:* Eine Probe wurde mit konz. HCl-Methanol-(1:1) 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Eindampfrückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm neben dem Ausgangsmaterial noch einen äusserst schwachen, schneller laufenden Fleck.

1.3. *Reduktionsversuch*¹⁰⁾: Eine Probe wurde mit Eisessig-Wasser-(10:3) und aktiviertem Zn-Staub 10 Min. bei 22° gerührt. Nach Abfiltrieren des Zinks wurde im Vakuum eingedampft, der Eindampfrückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach Waschen der Auszüge mit 2N Na_2CO_3 und H_2O , Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierende Rohprodukt enthielt nach dem Dünnschichtchromatogramm nur Ausgangsmaterial!

2. *12β -Hydroxy- Δ^4 -pregnen-trion-(3, 15, 20) (3) und Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3, 12, 15, 20) (5).* Eine Lösung von 71 mg $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron (**1**) in 5,0 ml Aceton wurde mit 0,11 ml einer 2,67 M-Lösung von CrO_3 in wässriger H_2SO_4 (vgl. [10]) bei 22° stehengelassen. Nachdem sich die Lösung entfärbt hatte und die Chromsalze ausgefallen waren, wurde das Reaktionsgemisch mit

⁹⁾ Bei dem von ISHIDATE & OKADA [19] durch Umsetzung von Progesteron mit *Gibberella saubinetii* erhaltenen $6\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron handelt es sich ebenfalls um $12\beta, 15\alpha$ -Dihydroxyprogesteron. – Die Konstitution der von MUIR & DODSON im erwähnten U.S.-Patent [8] als $15\beta, 17\alpha$ -Dihydroxyprogesteron beschriebenen Verbindung und ihres Oxydationsprodukts sind auch zweifelhaft. Das IR.-Spektrum des letzteren spricht nicht eindeutig für das Vorliegen eines 15-Ketons.

¹⁰⁾ Dieser Versuch wurde erstmals von Dr. M. OKADA, Tokyo, durchgeführt.

Eis und Wasser versetzt und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (70 mg) wurde an 7,0 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Äthylacetat-Benzol-(3:7) eluierten Fraktionen ergaben aus wässrigem Aceton Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Cyclohexan resultierten 21 mg reines Δ^4 -Pregmentetraon-(3,12,15,20) (5) vom Smp. 199–202°; $[\alpha]_D^{25} = +261^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform). $\lambda_{\max} = 238,5 \text{ nm}$; $\epsilon = 15900$ (Methanol). Im IR.-Spektrum (KBr) Banden bei 1735–1737 cm^{-1} (15-Keton), 1706–1708 cm^{-1} (12+20-Keton), 1670 cm^{-1} (3-Keton) und 1612–1614 cm^{-1} (Δ^4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (342,4) Ber. C 73,66 H 7,66 Gef. C 73,54 H 7,74%

Die folgenden mit Äthylacetat-Benzol-(1:1) eluierten Fraktionen ergaben nur Spuren. Die nächsten mit Äthylacetat-Benzol-(3:1) eluierten Fraktionen lieferten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther (Sdp. 60–68°) 7,5 mg reines 12 β -Hydroxy- Δ^4 -pregnentriion-(3,15,20) (3) vom Smp. 192,5–196°. Im IR.-Spektrum (KBr) Banden bei 3413–3414 cm^{-1} (12 β -OH); 1748–1750 cm^{-1} (15-Keton); 1700–1701 cm^{-1} (20-Keton); 1672 cm^{-1} (3-Keton) und 1613 cm^{-1} (Δ^4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (344,4) Ber. C 73,22 H 8,19 Gef. C 73,17 H 8,41%

In einem weiteren Versuch entstanden aus 15 mg 12 β ,15 α -Dihydroxyprogesteron (1) in 6 ml mit 0,06 ml 2,67 M-Lösung von CrO_3 in wässriger H_2SO_4 (vgl. [10]) bei 10° nach 5 Min. 17 mg Tetraketon 5, welches nur Spuren des Hydroxytriketons 3 enthielt. Nach dreimal Umkristallisieren aus Chloroform-Äther 10 mg reines Tetraketon 5 vom Smp. 178–184°.

Oxydation von 1 mit CrO_3 -Pyridin lieferte das gleiche Tetraketon 5 vom Smp. 204–206°; $[\alpha]_D^{25} = +260,5^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform). In einem weiteren Versuch wurde aber das unten beschriebene isomere Tetraketon 6 vom Smp. 218,5–221° erhalten.

3. 14 β , 17 α - Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3,12,15,20) (6). Eine Lösung von 21 mg Δ^4 -Pregnen-tetraon-(3,12,15,20) (5) in 1,0 ml Methanol wurde mit 25 mg *p*-Toluolsulfonsäure 3,5 Std. bei 22° stehen gelassen. Bis zur vollständigen Lösung wurde das Reaktionsgemisch etwas erwärmt. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt. Die nach Stehen über Nacht ausgefallenen Kristalle lieferten nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton 9 mg 14 β ,17 α - Δ^4 -pregnentetraon-(3,12,15,20) (6) vom Smp. 218,5–221°; $[\alpha]_D^{25} = +155^\circ \pm 2^\circ$; $154^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform). Im IR.-Spektrum (KBr) Banden bei 1734 cm^{-1} (15-Keton); 1700 cm^{-1} (12+20-Keton); 1675 cm^{-1} (3-Keton) und 1616 cm^{-1} (Δ^4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (342,4) Ber. C 73,66 H 7,65 Gef. C 73,68 H 7,58%

SUMMARY

The microbial transformation products described as «6 β ,15 α -dihydroxy-progesterone», «11 α ,15 β -dihydroxy-progesterone» and «12 β ,15 β -dihydroxy-progesterone» are shown to be identical and to possess the structure of 12 β ,15 α -dihydroxy-progesterone (1).

Department of Chemistry, University
of Minnesota, Minneapolis,
Minnesota, USA

Wissenschaftliche Laboratorien des
VEB Jenapharm, Jena, Deutschland

Institut für Organische Chemie der
Universität Basel, Schweiz

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. SCHÜPBACH & CH. TAMM, *Helv.* 47, 2226 (1964).
- [2] P. F. GUEHLER, L. PETERSON, H. M. TSUCHIYA & R. M. DODSON, *Arch. Biochemistry Biophysics* 106, 294 (1964).
- [3] A. SCHUBERT, K. HELLER & R. SIEBERT, *Tetrahedron* 18, 993 (1962).
- [4] A. GUBLER & CH. TAMM, *Helv.* 41, 301 (1958); CH. TAMM, A. GUBLER, G. JUHASZ, E. WEISSBERG & W. ZÜRCHER, *Helv.* 46, 889 (1963).

- [5] Y. SATO, T. TANAKA, M. KATO & K. TSUDA, Chem. pharmaceut. Bull. (Jap.) *11*, 1579 (1963).
 [6] P. TH. HERZIG & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry *16*, 1050 (1951); C. P. BALANT & M. EHRENSTEIN, *ibid.* *17*, 1587; L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4377 (1953); A. S. MEYER, J. org. Chemistry *20*, 1240 (1955).
 [7] F. SONDEHEIMER, S. KAUFMANN, J. ROMO, H. MARTINEZ & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4712 (1953).
 [8] R. D. MUIR & R. M. DODSON, US.-Patent 2823170 vom 11. 2. 1958, vgl. Chem. Abstr. *52*, 9234b (1958).
 [9] A. SCHUBERT, G. LANGBEIN & R. SIEBERT, Chem. Ber. *90*, 2576 (1957).
 [10] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. *1946*, 39.
 [11] E. VISCHER & A. WETTSTEIN, Experientia *9*, 371 (1953).
 [12] J. FRIED, R. W. THOMA, D. PERLMAN, J. E. HERZ & A. BORMAN, Recent Progr. Hormone Res. *11*, 149 (1955).
 [13] A. WETTSTEIN, Experientia *11*, 474 (1955).
 [14] A. SCHUBERT & R. SIEBERT, Chem. Ber. *91*, 1856 (1958).
 [15] R. F. ZÜRCHER, Helv. *44*, 1380 (1961); *46*, 2054 (1963).
 [16] K. TORI & E. KONDO, Steroids *4*, 713 (1964).
 [17] L. L. SMITH, Steroids *4*, 395 (1964).
 [18] M. KARPLUS, J. chem. Physics *30*, 11 (1959); J. Amer. chem. Soc. *85*, 2870 (1963).
 [19] M. ISHIDATE & M. OKADA, Japan. Patent 13075 vom 24. 7. 1960, vgl. Chem. Abstr. *59*, 12135a (1963); M. OKADA, A. YAMADA & M. ISHIDATE, J. pharmaceut. Soc. Jap. *85*, Nr. 9 (1965), im Druck.
 [20] E. WEISS-BERG & CH. TAMM, Helv. *46*, 1166 (1963).
 [21] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.

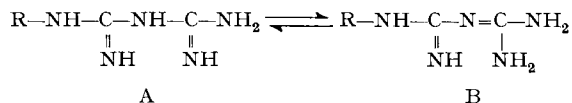
208. Studien über Triazine als eventuelle orale Antidiabetika

von Hans Suter und Hans Zutter

(9. X. 1965)

Die intensive Bearbeitung hypoglykämisch wirkender Sulfonamide während der letzten Jahre hat auch eine neue Bearbeitung von Guanidinverbindungen ausgelöst. Im Anschluss an frühere Arbeiten [1] sind laufend neue Biguanid-Derivate zur klinischen Prüfung gelangt [2]. Einige davon erlangten eine gewisse praktische Bedeutung. Die bis heute verwendeten Guanidinverbindungen (Übersicht s. Tabelle 1) zeigen aber für eine Dauerverabreichung, wie sie diese Indikation erfordert, eine relativ geringe therapeutische Breite.

Die Struktur der Biguanidgruppe wird konventionell als offene Kette dargestellt.



Diese Formulierung repräsentiert die Eigenschaften dieser Molekeln völlig ungenügend. Nach GAGE [7] wird das konjugierte Doppelbindungssystem der tautomeren Form B durch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke unter Bildung eines Sechser-