

Aminosäureantagonisten. II¹⁾

β -[5(6)-Bis-(β '-chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin und Derivate als potentielle Cytostatika

VON WERNER OZEGOWSKI, DIETRICH KREBS UND MANFRED WUNDERWALD

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von β -[Benzimidazolyl-(2)]-DL-alaninen beschrieben, die in 5-Stellung eine Bis-(β -chloräthyl)-amino-Gruppe tragen und in 1-Stellung unsubstituiert oder mit einer Methyl-, Äthyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe substituiert sind.

In der ersten Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Herstellung von β -(2-Chinolyl)-DL-alanin und β -(2-Chinolyl-1-oxyd)-DL-alanin. Wir hofften damals, daß diese Substanzen als unnatürliche Aminosäuren eine Beeinflussung des Krebswachstums bewirken würden. Bei der Prüfung am EHRlichSchen Ascites-Carcinom der weißen Maus in der chemotherapeutischen Testabteilung unseres Institutes hat sich jedoch gezeigt, daß diese Substanzen nicht in der Lage sind, das Krebswachstum zu beeinflussen.

Wir gingen aus diesem Grunde dazu über, das β -[Benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin zu prüfen. Diese Verbindung ist bereits gleichzeitig und auf die gleiche Weise von H. LETTRÉ, W. FRITSCH und J. PORATH²⁾ sowie von S. TATSUOKA und H. HITOMI³⁾ dargestellt worden. H. LETTRÉ beabsichtigte, die physiologische Wirkung dieser Substanz zu prüfen. Bei einer Untersuchung der cytotatischen Wirkung dieser Substanz am EHRlichSchen Ascites-Carcinom der weißen Maus in unserem Institut erwies sie sich als negativ.

Benzimidazolverbindungen sind in letzter Zeit mehrfach auf ihre cytotatischen Eigenschaften untersucht worden. Vorwiegend handelt es sich

¹⁾ W. OZEGOWSKI, M. WUNDERWALD u. D. KREBS, J. prakt. Chem. [4], **9**, 54 (1959).

²⁾ H. LETTRÉ, W. FRITSCH u. J. PORATH, Chem. Ber. **84**, 719 (1951).

³⁾ S. TATSUOKA u. H. HITOMI, J. pharmac. Soc. Japan **71**, 871 (1951).

Zur Darstellung des β -[5(6)-Bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanins versuchten wir zuerst so vorzugehen, daß wir 5(6)-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazol mit Natriumacetaminomalonester (Natrium-AAM) umsetzten. 5(6)-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazol gewannen wir einerseits nach M. A. PHILLIPS¹³⁾ durch Umsetzung von 4-Nitro-phenylen-diamin-(1.2) mit Chloressigsäure und 3n Salzsäure, bzw. durch Umsetzen von 4-Nitro-phenylen-diamin-(1.2) mit Chloressigsäureanhydrid zum Dichloracetyl-Derivat und anschließender Cyclisierung in alkoholischer salzsaurer Lösung zur Benzimidazolverbindung. Andererseits stellten wir 5(6)-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazol durch Nitrierung von 2-Chlormethylbenzimidazol mit Nitriersäure her¹⁴⁾.

Das Benzimidazol und seine 2-substituierten Derivate gehen, wie schon mehrfach festgestellt wurde¹⁴⁾¹⁵⁾, sehr leicht die Nitrierungsreaktion ein, wobei die Nitrogruppe ausschließlich in die Stellungen 5 oder 6 des Benzimidazolringes eintritt, die sich in para-Stellungen bezüglich der Stickstoffatome des Heteroringes befinden.

Die weitere Umsetzung dieser Verbindung mit Na-AAM führte jedoch nicht zu dem gewünschten [5(6)-Nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-AAM. Die Acidität des Wasserstoffatoms in 1-Stellung des 5(6)-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazols ist stärker als die des betreffenden Wasserstoffatoms im AAM. Die in 5(6)-Stellung befindliche Nitrogruppe ruft diese Verstärkung der Acidität hervor. Unsubstituiertes 2-Chlormethylbenzimidazol, sowie 5-Nitro-1-substituierte-2-chlormethyl-benzimidazole reagierten mit Na-AAM in der gewünschten Weise. In unserem Falle reagierte die gebildete Natriumverbindung des 5(6)-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazols mit sich selbst. Wir erhielten aus den Ansätzen neben Polykondensationsprodukten unveränderten AAM wieder zurück. Da wir auf diesem Wege nicht zum Ziel kamen, gingen wir so vor, daß wir 2-Chlormethyl-benzimidazol mit Na-AAM umsetzten und den gebildeten [Benzimidazolyl-(2)]-methyl-AAM nitrierten. Der erhaltene [5(6)-Nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-AAM wurde mit Raney-Nickel bei Atmosphärendruck zur Aminoverbindung reduziert. Die Kondensation der letztgenannten Verbindung mit Äthylenoxyd führte zum [5(6)-Bis-(β -hydroxy-äthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-AAM. Diese Verbindung wurde mit Thionylchlorid in Chloroform chloriert und mit konz. Salzsäure zum β -[5(6)-Bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin verseift.

Die Herstellung der 1-substituierten-5-Stickstofflost-benzimidazolyl-alanine geschah in ähnlicher Weise. Die in 1-Stellung mit der Methyl-, Äthyl-,

¹³⁾ M. A. PHILLIPS, J. chem. Soc. (London), **1928**, 2393.

¹⁴⁾ L. S. EFROS, J. allg. Chem. (russ.) **22**, 1008 (1952).

¹⁵⁾ E. BAMBERGER u. B. BERLÉ, Liebigs Ann. Chem. **273**, 340 (1893).

Phenyl- oder Benzylgruppe substituierten 4-Nitro-phenylendiamine-(1.2) wurden mit Chloressigsäureanhydrid in die Chloracetaminoverbindungen übergeführt und durch Kochen mit einem Gemisch von Alkohol und 3n Salzsäure im Verhältnis 1:1 cyclisiert. Das von M. A. PHILLIPS¹³⁾ angegebene Verfahren führte in diesen Fällen nicht zum Erfolg. Die hergestellten in 1-Stellung substituierten 5-Nitro-2-chlormethylbenzimidazolverbindungen wurden mit Na-AAM umgesetzt. Die AAM-Verbindungen wurden in der gleichen Weise weiterverarbeitet, wie es bei der unsubstituierten Verbindung beschrieben worden ist.

Über die Testergebnisse der synthetisierten Substanzen am EHRlich-schen Ascites- Carcinom der weißen Maus wird an anderer Stelle berichtet werden.

Für die experimentelle Unterstützung bei der Durchführung der Synthesearbeiten sind wir Frau CHRISTEL HARTMANN und Herrn KLAUS-DIETER WAGNER zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Abteilung Organische Analyse unseres Institutes (Leitung: Dr. W. HERB) danken wir für die Durchführung der organischen Elementaranalysen sowie für ihre vielfache Unterstützung.

Experimenteller Teil

N¹-Methyl-2,4-dinitroanilin (I)

32,2 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (0,16 Mol) werden mit 10,75 g Methylaminhydrochlorid (0,16 Mol) und 43,5 g Natriumacetat (0,32 Mol) in 80 ml Dimethylformamid suspendiert und 3 Stunden unter Rühren auf 90° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird danach in 150 ml Wasser eingegossen und das sich dabei abgeschiedene gelbe Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 28,8 g (93% d. Th.), gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 178–179° (Lit. 178°).¹⁶⁾

N¹-Äthyl-2,4-dinitroanilin (II)

Die Herstellung erfolgte wie bei I, Ausbeute 92% d. Th., F. 113–114° (Lit. 113–114°).¹⁷⁾

N¹-Phenyl-2,4-dinitroanilin (III)

Die Verbindung wurde nach F. ULLMANN¹⁸⁾ hergestellt. Ausbeute: theoretisch, F. 158° (Lit. 159°).¹⁹⁾

N¹-Benzyl-2,4-dinitroanilin (IV)

Die Herstellung erfolgte wie bei I, Ausbeute: theoretisch, F. 116–117° (Lit. 115–116°).²⁰⁾

¹⁶⁾ H. LEYMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 1234 (1882).

¹⁷⁾ P. VAN ROMBURGH, Recueil Trav. chim. Pais-Bas **2**, 104 (1883).

¹⁸⁾ F. ULLMANN, Liebigs Ann. Chem. **332**, 98 (1904).

¹⁹⁾ F. ULLMANN u. G. NÁDAI, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1873 (1908).

²⁰⁾ H. MULDER, Recueil Trav. chim. Pais-Bas **25**, 111 (1906).

N¹-Methyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (V)

Die Verbindung wurde bereits von K. BRAND und E. WILD²¹⁾ hergestellt. Wir stellten die Substanz auf folgende etwas abgeänderte Weise her:

19,7 g N¹-Methyl-2,4-dinitroanilin (0,1 Mol) werden in 360 ml Methanol gelöst und auf 50° erwärmt. Zu dieser Lösung gibt man eine Lösung von 64 g Natriumsulfid · 9 H₂O (0,266 Mol) und 22,4 g Natriumhydrogencarbonat (0,266 Mol) in 100 ml Wasser. Die Temperatur steigt bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels und wird nach der Zugabe durch ein Dampfbad noch 4 Stunden gehalten. Die Lösung färbt sich dabei tiefrot. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und über Nacht stehengelassen. Die roten Nadeln werden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 15,6 g (93,5% d. Th.).

Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus Alkohol umkristallisiert, F. 178–180° (Lit. 177–178°).²²⁾

Die Darstellung der folgenden Verbindungen VI–VIII erfolgte nach der gleichen Methode.

N¹-Äthyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (VI)

Ausbeute: 87,5% d. Th., F. 138–140° (Lit. 138–140°)²³⁾.

N¹-Phenyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (VII)

Ausbeute: 72,5% d. Th., F. 125–127° (Lit. 130–131°)²⁴⁾.

N¹-Benzyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (VIII)

Ausbeute: 54,7% d. Th., F. 150° (Lit. 148°)²⁵⁾.

N¹-Methyl-N²-chloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (IX)

3 g N¹-Methyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,0179 Mol) werden mit 4,3 g Chloressigsäureanhydrid (0,025 Mol) in 45 ml Benzol 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Die dunkelrote Lösung färbt sich orange und erstarrt zu einem dicken Brei. Dieser wird abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,0 g (46% d. Th.).

Zur Reinigung wird das Produkt aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe verfilzte Nadeln. F. 175,5–176,5°.

C₉H₁₀ClN₂O₃ (243,7) ber.: C 44,37; H 4,13; Cl 14,55; N 17,25;
gef.: C 44,43; H 4,19; Cl 14,60; N 17,14.

N¹-Äthyl-N²-chloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (X)

Ausbeute: 84,4% d. Th. Das Produkt wird aus Alkohol-Dimethylformamid (7:1) umkristallisiert. F. 186–188°.

C₁₀H₁₂ClN₂O₃ (257,7) ber.: C 46,61; H 4,69; Cl 16,31; N 13,76;
gef.: C 46,93; H 4,79; Cl 16,84; N 13,51.

²¹⁾ K. BRAND u. E. WILD, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 115 (1923).

²²⁾ F. KEHRMANN u. J. MESSINGER, J. prakt. Chem. [2] **46**, 573 (1892).

²³⁾ DRP 489459, I. G. Farb. (1929).

²⁴⁾ R. v. WALTHER u. A. KESSLER, J. prakt. Chem. [2] **69**, 41 (1904).

²⁵⁾ N. V. SUBBA RAO u. C. V. RATNAM, Proc. Indian Acad. Sci. **47A**, 81 (1958).

N¹-Phenyl-N²-chloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (XI)

Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei Siedetemperatur nachgerührt. Ausbeute: 89% d. Th.

Zur Reinigung wird das Produkt aus Alkohol umkristallisiert. F. 182–183,5°.

$C_{14}H_{12}ClN_3O_3$ (305,7) ber.: C 55,00; H 3,96; Cl 11,60; N 13,74;
gef.: C 54,94; H 4,00; Cl 11,56; N 13,75.

N¹-Benzyl-N²-chloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (XII)

Zur Vervollständigung der Reaktion wird 30 Minuten bei Siedetemperatur gerührt. Ausbeute: 80% d. Th.

Das Produkt wird aus Alkohol-Dimethylformamid (10:1) umkristallisiert. F. 176–177°.

$C_{15}H_{14}ClN_3O_3$ (319,8) ber.: C 56,34; H 4,41; Cl 11,09; N 13,15;
gef.: C 56,28; H 4,54; Cl 10,72; N 13,41.

N¹-Benzyl-N²-acetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (XIII)

30 g N¹-Benzyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,123 Mol) werden in 450 ml Benzol suspendiert. Unter Rühren gibt man bei Zimmertemperatur 20,1 g Essigsäureanhydrid (0,196 Mol) zu. Nach kurzer Zeit erstarrt der Kolbeninhalt. Man erhitzt zur Vervollständigung der Reaktion noch 30 Minuten auf dem Wasserbad und kühlt anschließend auf Zimmertemperatur ab. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln. Ausbeute: 30,1 g (theor.) F. 190–191°.

$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285,3) ber.: C 63,14; H 5,30;
gef.: C 63,00; H 5,30.

N¹,N²-Dichloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (XIV)

5,1 g 4-Nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,33 Mol) werden mit 14,25 g Chloressigsäureanhydrid (0,0835 Mol) in 60 ml Benzol 15 Minuten auf einem Dampfbad zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt aus.

Ausbeute: 9,2 g (90% d. Th.), hellgelbe Kristalle aus Alkohol. F. 142,5–143,5°.

$C_{10}H_9Cl_2N_3O_4$ (306,1) ber.: C 39,23; H 2,96; Cl 23,16; N 13,73;
gef.: C 39,68; H 2,92; Cl 23,03; N 13,80.

5(6)-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazol (XV)

a) nach M. A. PHILLIPS¹³⁾

37 g 4-Nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,3 Mol) werden mit 68,5 g Monochloressigsäure (0,78 Mol) in 450 ml 3n Salzsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in 2l heißes Wasser, behandelt mit Aktivkohle und engt die wäßrige Lösung weitestgehend im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, und das entstandene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 43,4 g (65% d. Th.). Zur Reinigung kristallisiert man aus verd. Alkohol um. F. 169–170°.

$C_8H_6ClN_3O_2$ (211,6) ber.: C 45,41; H 2,86; Cl 16,72; N 19,85;
gef.: C 45,30; H 3,04; Cl 16,47; N 19,82.

b) durch Cyclisierung von N¹,N²-Dichloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (XIV)

12,5 g N¹,N²-Dichloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,041 Mol) werden mit 140 ml 3n Salzsäure 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wird mit Ammoniak neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 8,3 g (96,5% d. Th.), F. 169–171°.

c) durch Nitrierung von 2-Chlormethylbenzimidazol

16,7 g 2-Chlormethylbenzimidazol (0,1 Mol) werden in 40 ml konz. Schwefelsäure gelöst und bei 0° mit einem Gemisch von 7 ml konz. Salpetersäure und 14 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird 30 Minuten bei 0° nachgerührt und in Eiswasser gegossen. Die saure Lösung wird mit Ammoniak neutralisiert und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Ausbeute: 13,2 g (65% d. Th.), F. 168–169°.

Die Mischschmelzpunkte zeigten untereinander keine Depression.

N¹-Methyl-2-chlormethyl-5-nitro-benzimidazol (XVI)

4,9 g N¹-Methyl-N²-chloracetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,02 Mol) werden in 50 ml 96%igem Alkohol und 50 ml 3n Salzsäure gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die warme Lösung wird abgekühlt und in 500 ml Eiswasser gegossen. Hierbei fällt ein Teil des Produkts bereits aus. Um eine vollständige Fällung zu erreichen, wird unter Kühlung Ammoniak bis pH 7–8 zugesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Das Produkt kristallisiert in gelben Nadeln aus.

Ausbeute: 3,7 g (82% d. Th.), F. 191–192°.

C₉H₈ClN₃O₂ (225,6) ber.: C 47,91; H 3,57; Cl 15,71; N 18,63;
gef.: C 47,52; H 3,76; Cl 15,50; N 18,52.

Die Chlormethylverbindungen sind hautreizend.

N¹-Äthyl-2-chlormethyl-5-nitro-benzimidazol (XVII)

Darstellung wie XVI.

Ausbeute: 94% d. Th., F. 150–151°.

C₁₀H₁₀ClN₃O₂ (239,7) ber.: C 50,12; H 4,21; Cl 14,79; N 17,53;
gef.: C 50,03; H 4,24; Cl 15,14; N 17,76.

N¹-Phenyl-2-chlormethyl-5-nitro-benzimidazol (XVIII)

Darstellung wie XVI.

Ausbeute: 65% d. Th., F. 120–121°.

C₁₄H₁₀ClN₃O₂ (287,7) ber.: C 58,44; H 3,50; Cl 12,32; N 14,61;
gef.: C 58,38; H 3,59; Cl 12,47; N 14,83.

N¹-Benzyl-2-chlormethyl-5-nitro-benzimidazol (XIX)

Darstellung wie XVI.

Ausbeute: 95% d. Th., F. 108–109°.

C₁₅H₁₂ClN₃O₂ (301,8) ber.: C 59,70; H 4,01; Cl 11,75; N 13,93;
gef.: C 59,70; H 4,03; Cl 11,33; N 14,34.

N¹-Benzyl-2-methyl-5-nitro-benzimidazol (XX)

5 g N¹-Benzyl-2-acetyl-4-nitro-phenylendiamin-(1,2) (0,175 Mol), 2 g Eisessig sowie 50 ml 3n Salzsäure werden 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man erhält hellgelbe Blättchen aus Alkohol. Ausbeute: 4,6 g (98% d. Th.), F. 180—181°.

C₁₅H₁₃N₃O₂ (267,3) ber.: C 67,39; H 4,90; N 15,72;
gef.: C 67,44; H 4,87; N 15,73.

[Benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXI)

17,6 g Natrium (0,765 g Atom) werden in 1250 ml abs. Alkohol gelöst und anschließend mit 166 g Acetaminomalonester versetzt (0,765 Mol). Zur vollständigen Bildung der Natriumverbindung des Acetaminomalonesters läßt man etwa 1 Std. bei Zimmertemperatur nachrühren. Zu dieser Lösung gibt man portionsweise 127,5 g 2-Chlormethylbenzimidazol (0,765 Mol). Bei der Zugabe tritt eine leichte Temperatursteigerung auf. Man läßt das Gemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur rühren und erwärmt dann so lange unter Rückfluß, bis ein Tropfen der Lösung auf angefeuchtetes Indikatorpapier gebracht, eine neutrale Reaktion ergibt. Die Reaktionslösung wird dann in die fünffache Menge einer 15proz. Kochsalzlösung eingegossen, wobei sich zuerst ein schmieriges, später fest werdendes Produkt absetzt. Es wird abgesaugt und aus viel Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Das umkristallisierte, reine Produkt besteht aus farblosen glänzenden Blättchen. F. 76,5—77,5°. Es enthält Kristallwasser, das beim Erwärmen abgegeben wird. Die kristallwasserfreie Substanz schmilzt bei 146,5—147°. Ausbeute: 80,9 g (30,5% d. Th.).

C₁₇H₂₁N₃O₅ (347,4) ber.: C 58,78; H 6,09; N 12,10;
gef.: C 58,15; H 5,95; N 12,21.

[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXII)

Darstellung wie XXI.

Die Reaktionslösung wird bei 50° nachgerührt und in Wasser gegossen. Ausbeute: 84% d. Th., farblose Kristalle aus Alkohol und Benzol, F. 227—229°.

C₁₈H₂₂N₄O₇ (406,4) ber.: C 53,20; H 5,45; N 13,79;
gef.: C 53,43; H 5,42; N 14,06.

[1-Äthyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXIII)

Darstellung wie XXI.

Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur nachgerührt und in Wasser gegossen.

Ausbeute: 89,3% d. Th., farblose Nadeln aus Alkohol, F. 141—142°.

C₁₉H₂₄N₄O₇ (420,4) ber.: C 54,28; H 5,75; N 13,33;
gef.: C 54,28; H 5,69; N 13,54.

[1-Phenyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXIV)

Darstellung wie XXI.

Das Reaktionsgemisch wird bei Siedetemperatur nachgerührt und in Wasser gegossen. Die Verbindung wird mit Chloroform aus der wäßrigen Lösung extrahiert.

Ausbeute: 60% d. Th., farblose Kristalle aus Alkohol, F. 156—156,5°.

C₂₃H₂₄N₄O₇ (468,5) ber.: C 58,96; H 5,17; N 11,96;
gef.: C 58,96; H 5,07; N 12,05.

[1-Benzyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXV)

Darstellung wie XXI.

Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur nachgerührt und in Wasser gegossen. Die Verbindung wird mit Chloroform extrahiert.

Ausbeute: 98% d. Th., farblose Kristalle aus Alkohol. F. 166–166,5°.

$C_{24}H_{26}N_4O_7$ (482,5) ber.: C 59,74; H 5,43; N 11,61;
gef.: C 59,71; H 5,38; N 12,01.

[5(6)-Nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXVI)

24,5 g [Benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (0,07 Mol) werden in 57 ml konz. Schwefelsäure eingerührt, wobei die Temperatur zwischen 15 und 25° gehalten wird. Zu der klaren roten Lösung wird im Verlaufe von 15 Minuten bei einer Temperatur von 25–30° ein Nitriergemisch aus 5,7 ml konz. Salpetersäure und 8,5 ml konz. Schwefelsäure getropft. Man rührt bei 50° nach und gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser. Die entstandene gelbrote Lösung wird mit gesättigter Natriumacetatlösung auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Es scheidet sich ein feinflockiger Niederschlag ab. Man extrahiert ihn mit Chloroform, um ihn von dem mitausgefallenen Natriumsulfat abzutrennen. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein gelber Rückstand. Die Substanz wird zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert. Sie kristallisiert mit $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser. Ausbeute: 23,3 g (80% d. Th.). F. 164–165°.

$C_{17}H_{20}N_4O_7 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (401,4)
ber.: C 50,87; H 5,27; N 13,96; H_2O 2,2;
gef.: C 50,55; H 5,21; N 14,04; H_2O 2,1.

[5(6)-Amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXVII)

7,85 g [5(6)-Nitro-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (0,02 Mol) werden in 100 ml eines Gemisches Essigester-Methanol (1:1) gelöst und unter Verwendung von RANEY-Nickel als Katalysator bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es verbleibt ein schmieriger Rückstand, der beim Verreiben mit Alkohol kristallisiert. Das erhaltene Produkt wird aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser. Ausbeute: 6,5 g (85% d. Th.) F. 90–92°.

$C_{17}H_{22}N_4O_5 \cdot H_2O$ (380,4)
ber.: C 53,68; H 6,36; N 14,73; H_2O 4,7;
gef.: C 53,74; H 6,56; N 14,78; H_2O 4,8.

[1-Methyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXVIII)

Darstellung wie XXVII.

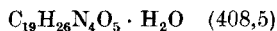
Ausbeute: 80% d. Th. Das Produkt wird aus Wasser umkristallisiert. F. 156,5–157,5°.

$C_{18}H_{24}N_4O_5$ (376,4) ber.: C 57,44; H 6,43; N 14,88;
gef.: C 57,36; H 6,47; N 14,64.

[1-Äthyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXIX)

Darstellung wie XXVII.

Ausbeute: 93% d. Th., weiße Kristalle aus Essigester. F. 92–95°.



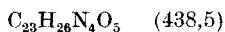
ber.: C 55,85; H 6,91; N 13,72; H₂O 4,4;

gef.: C 55,76; H 7,01; N 13,82; H₂O 4,2.

[1-Phenyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXX)

Darstellung wie XXVII.

Ausbeute: 87% d. Th., lichtempfindliches rosa Pulver. Die Substanz wird in 2n Salzsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt. F. 176–178° (gibt bei etwa 78° 1/2 Mol Kristallwasser ab).



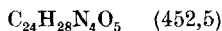
ber.: C 63,00; H 5,98; N 12,78;

gef.: C 62,77; H 5,92; N 12,44.

[1-Benzyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXXI)

Darstellung wie XXVII.

Ausbeute: 91,5% d. Th., sandfarbene Kristalle aus Alkohol. F. 160–161°.



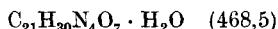
ber.: C 63,70; H 6,24; N 12,38;

gef.: C 63,73; H 6,28; N 12,51.

[5(6)-Bis-(β-hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXXII)

5,2 g [5(6)-Amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (0,0137 Mol) werden in 35 ml Wasser suspendiert und durch Zutropfen von Eisessig gelöst. Die entstandene Lösung wird auf 0° abgekühlt und mit 11 ml Äthylenoxyd tropfenweise versetzt. Man überläßt die Lösung 50 Stunden sich selbst. Dann gießt man in 180 ml Wasser und neutralisiert durch Zugabe von Natriumhydrogenkarbonatlösung. Anschließend wird mit Essigester erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat vertreibt man den Essigester. Als Rückstand verbleibt ein farbloses Produkt, das 1 Mol Kristallwasser enthält.

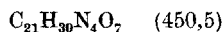
Ausbeute: 1,8 g (29,3% d. Th.), F. 136–137°. Es kann zur Reinigung aus Wasser umkristallisiert werden.



ber.: C 53,84; H 6,89; N 11,96; H₂O 3,8;

gef.: C 53,68; H 6,92; N 12,26; H₂O 3,3.

Nimmt man das Produkt in Chloroform auf und destilliert anschließend das Lösungsmittel wieder ab und wiederholt dieses Verfahren mehrere Male, so daß das Wasser azeotrop mit destilliert wird, erhält man als Endprodukt ein kristallwasserfreies Präparat. F. 166°.



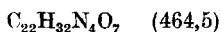
ber.: C 55,99; H 6,71; N 12,44;

gef.: C 55,93; H 6,68; N 12,62.

[1-Methyl-5-bis-(β-hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (XXXIII)

Darstellung wie XXXII.

Ausbeute 75% d. Th., gelbliche Blättchen aus Alkohol, F. 152–153°.



ber.: C 56,88; H 6,99; N 12,06;

gef.: C 56,80; H 7,09; N 12,04.

[1-Äthyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acet-aminomalonester (XXXIV)

Darstellung wie XXXII.

Ausbeute: 65% d. Th., weiße Kristalle aus Wasser, F. 144–146°.

$C_{13}H_{34}N_4O_7$ (478,6) ber.: C 57,73; H 7,16; N 11,71;
gef.: C 57,67; H 7,16; N 12,10.

[1-Phenyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acet-aminomalonester (XXXV)

Darstellung wie XXXII.

Ausbeute: 57,5%, farbloses Kristallpulver aus Alkohol, kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser, F. 136–138°.

$C_{27}H_{34}N_4O_7 \cdot H_2O$ (544,6)
ber.: C 59,55; H 6,66; N 10,29; H_2O 3,32;
gef.: C 59,38; H 6,30; N 10,40; H_2O 3,38.

[1-Benzyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acet-aminomalonester (XXXVI)

Darstellung wie XXXII.

Ausbeute: 97% d. Th., farblose Kristalle aus verd. Alkohol, F. 142–143°.

$C_{28}H_{36}N_4O_7$ (540,6) ber.: C 62,20; H 6,71; N 10,37;
gef.: C 62,08; H 6,86; N 10,73.

β -[5(6)-Bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin (XXXVII)

10 g [5(6)-Bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-methyl-acetaminomalonester (0,02 Mol) werden in 165 ml Chloroform gelöst und auf -5° abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 13,5 ml Thionylchlorid tropfenweise zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei Zimmertemperatur nach und erhitzt anschließend zum Sieden. Danach wird die Reaktionslösung zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird unter gleichzeitigem Einleiten eines starken Chlorwasserstoffstromes 3 Stunden mit 135 ml konz. Salzsäure gekocht. Die Lösung engt man zur Trockne ein. Der glasig erstarrte Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und die Aminosäure durch Zugabe von Natriumacetatlösung ausgefällt. Zur Reinigung löst man sie erneut in Salzsäure und fällt sie mit Natriumacetat aus.

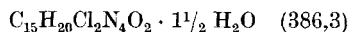
Ausbeute: 5,15 g (67,2% d. Th.), F. uncharakteristisch. Die Substanz enthält $1\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser.

$C_{14}H_{18}Cl_2N_4O_2 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (372,6)
ber.: C 45,13; H 5,68; N 15,04; H_2O 7,25;
gef.: C 44,61; H 5,36; N 14,79; H_2O 7,38.

β -[1-Methyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin (XXXVIII)

Darstellung wie XXXVII.

Ausbeute: 52,5% d. Th., F. 170–175° (uncharakteristisch). Die Substanz enthält $1\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser.



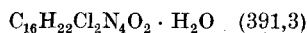
ber.: C 46,63; H 6,00; N 14,51; H₂O 7,24;

gef.: C 46,43; H 5,88; N 14,22; H₂O 7,90.

**β -[1-Äthyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin
(XXXIX)**

Darstellung wie XXXVII.

Ausbeute: 64,5% d. Th., F. 182–187° (Z.) (uncharakteristisch)



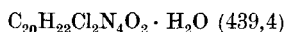
ber.: C 49,11; H 6,18; N 14,32; H₂O 4,6;

gef.: C 49,11; H 6,09; N 14,19; H₂O 4,8.

β -[1-Phenyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin (XL)

Darstellung wie XXXVII.

Ausbeute: 62,5% d. Th., F. 164–166° (Z.) (uncharakteristisch). Die Substanz kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser.



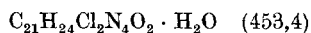
ber.: C 54,67; H 5,50; N 12,75; H₂O 4,10;

gef.: C 55,01; H 5,76; N 12,99; H₂O 4,11.

β -[1-Benzyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alanin (XLI)

Darstellung wie XXXVII.

Ausbeute: 82% d. Th., F. 195–200° (Z.) (uncharakteristisch)



ber.: C 55,63; H 5,78; N 12,36; H₂O 4,0;

gef.: C 55,02; H 5,86; N 12,33; H₂O 4,1.

Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikro-Schmelzpunktapparat „Boetius“ bestimmt und stellen korrigierte Werte dar. Die Durchführung der Wasserbestimmungen erfolgte nach KARL FISCHER.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Oktober 1962.