

111. Hans Lettré, Werner Fritsch und Jerker Porath: Synthesen von Benzimidazolyl-äthylaminen und -alaninen

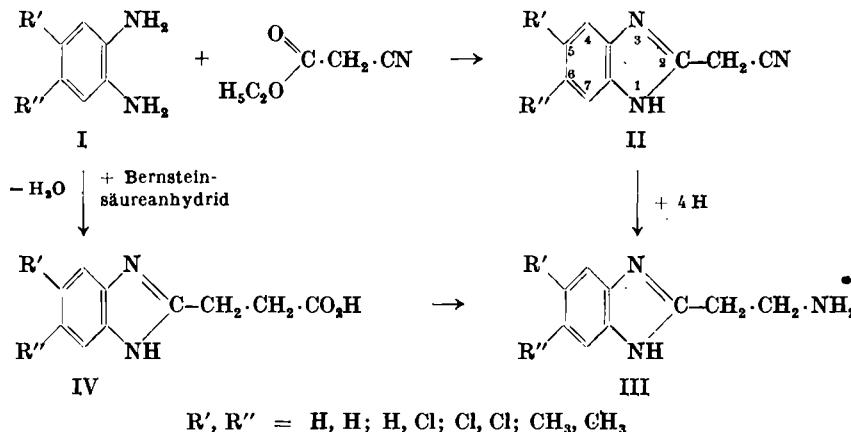
[Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg]
(Eingegangen am 18. Juni 1951)

Es wird die Darstellung des β -Benzimidazolyl-(2)-äthylamins und der 5-Chlor-, 5,6-Dichlor- und 5,6-Dimethyl-Derivate beschrieben. Weiterhin wurde das Benzimidazolyl-(2)-alanin und die entsprechenden Derivate dargestellt.

Zur Bearbeitung der Stoffklasse der Benzimidazolyl-(2)-äthylamine veranlaßte uns die Beobachtung, daß Tryptamin eine synergistische Wirkung zu der des Colchicins an *in vitro* gezüchteten Fibroblasten hat¹). Wir haben diesen synergistischen Effekt inzwischen bei weiteren biogenen Aminen untersucht und den Kreis dieser Stoffe durch synthetische Verbindungen erweitert. In diesem Zusammenhang haben wir auch die entsprechenden *racem.* α -Aminosäuren dargestellt, die sich zum Benzimidazolyl-(2)-äthylamin verhalten wie das Tryptophan zum Tryptamin. Nachdem im Vitamin B₁₂ die Anwesenheit des 5,6-Dimethyl-benzimidazol-Systems nachgewiesen ist²), erscheint diese Stoffklasse vielleicht auch von allgemeinerem physiologischem Interesse.

β -Benzimidazolyl-(2)-äthylamine

R. A. B. Copeland und A. R. Day³) gelang 1943 die Synthese des 2-Cyanmethyl-benzimidazols (II, R' = R'' = H) durch Kondensation von *o*-Phenylen-diamin (I) mit Cyanessigester, die mit 70-proz. Ausbeute verläuft. Das Nitril wurde von uns mit Natriumamalgam zum β -Benzimidazolyl-(2)-äthylamin (III, -R' = R'' = H) reduziert, welches über sein Pikrat in 32-proz. Ausbeute isoliert wurde.



Versuche, das 5,6-Dimethyl-2-cyanmethyl-benzimidazol (II, R' = R'' = CH₃) analog der Synthese von Copeland darzustellen, führten trotz weitgehender

¹) H. Lettré, R. Lettré u. Ch. Pflanz, Naturwiss. 37, 378 [1950].

²) K. Folkers, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 1866 [1950].

³) Journ. Amer. chem. Soc. 65, 1072 [1943].

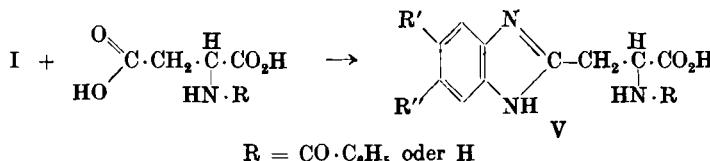
Variation der Versuchsbedingungen nur in maximal 12-proz. Ausbeute zum Ziel. Die Ausbeuten bei der Reduktion des Nitrils mit Natriumamalgam zum β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-äthylamin (III, $R' = R'' = CH_3$) waren ebenfalls schlechter als bei der Darstellung des Benzimidazolyl-äthylamins.

B. Chatterjee⁴⁾ gelang schon 1928 die Synthese des β -Benzimidazolyl-(2)-äthylamins, indem er von der β -Benzimidazolyl-(2)-propionsäure (IV, $R' = R'' = H$) ausging, die über den entsprechenden Methylester durch kurzes Kochen mit wäßr. Ammoniak leicht in das Säureamid übergeführt werden konnte, welches dann mit Natriumhypochlorit dem Hofmannschen Abbau unterworfen wurde. Dieser Weg konnte auf die β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (IV, $R' = R'' = CH_3$) übertragen werden. Das Säureamid konnte hier nur durch Behandeln des entsprechenden Esters mit methanolischem Ammoniak in der Kälte in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Ausbeute, bezogen auf das Säureamid, betrug 25%. β -[5-Chlor-benzimidazolyl-(2)]-äthylamin (III, $R' = Cl$, $R'' = H$) und das entsprechende 5.6-Dichlor-Derivat (III, $R' = R'' = Cl$) wurden in etwa 35-proz. Ausbeute auf die gleiche Art und Weise synthetisiert. Nur die Aufarbeitung der Rohprodukte war infolge der etwas ungleichen Basizität ein wenig verschieden. Das Dichlor-Derivat ist am schwächsten basisch.

Zur Darstellung der hierzu benötigten β -[5-Chlor-benzimidazolyl-(2)]- und β -[5,6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure wurden 1 Mol. 4-Chlor-1,2-diamino- bzw. 4,5-Dichlor-1,2-diamino-benzol mit 1 Mol. Bernsteinsäureanhydrid in Dioxan bei 100° kondensiert. Wir erzielten hierdurch bei bequemeren Arbeiten bessere Ausbeuten, als es nach Chatterjee⁴⁾ der Fall ist, der *o*-Phenyldiamin mit 2 Moll. Bernsteinsäureanhydrid in siedendem Xylol zur Benzimidazolyl-propionsäure kondensierte.

Benzimidazolyl-(2)-alanine

J. Mayer⁵⁾ gelangte durch Kondensation von *o*-Phenyldiamin mit Bernsteinsäure in der Schmelze (150–180°) zur Benzimidazolyl-propionsäure. Wir versuchten analog aus Benzoylasparaginsäure und *o*-Phenyldiamin zur β -Benzimidazolyl-(2)- α -benzoylamino-propionsäure (V, R = CO-C₆H₅, R' = R'' = H) zu gelangen. Die Kondensation wurde unter weitgehender Variation der Versuchsbedingungen durchgeführt, doch konnte in keinem Fall die maximale Ausbeute von 6% überschritten werden. Versuche, das *N*-Benzoyl-Derivat zur freien Aminosäure zu hydrolysieren, verliefen unbefriedigend. Versuche, unmittelbar durch Kondensation von *o*-Phenyldiamin mit Asparaginsäure zum Ziel zu kommen, schlugen fehl.



Es wurde nun geprüft, ob die Verwendung eines geeigneten Säureanhydrides zu besseren Ergebnissen führen würde. Wir wählten das *N*-Carboxybenzoyl-asparaginsäureanhydrid (VI), das nach M. Bergmann leicht zugänglich ist⁶). Die Kondensation mit *o*-Phe-

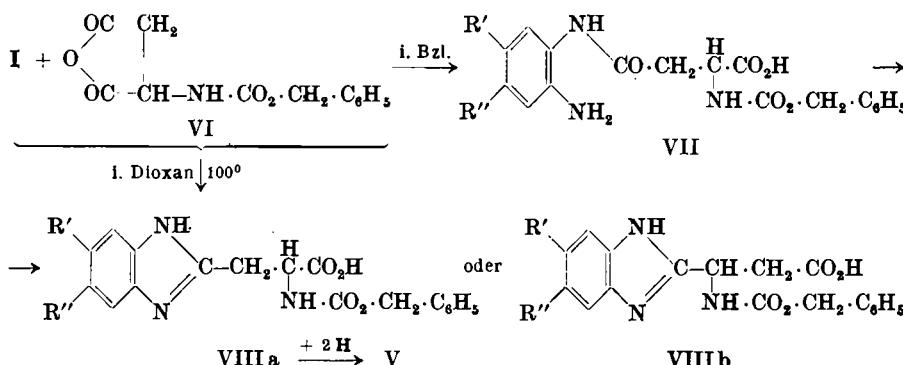
⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1928, 2967.

⁵⁾ A. 827, 21 [1903].

⁶⁾ B. 65, 1197 [1932].

nylendiamin in siedendem Xylool analog der Methode von Chatterjee⁴⁾ zur Darstellung der Benzimidazolylpropionsäure führte nur zu einem äußerst unreinen Endprodukt in einer maximalen Ausbeute von etwa 3%. Besser verlief die Kondensation, wenn man die heißen Lösungen der beiden Komponenten in Benzol vermischt. Anscheinend tritt hier zunächst Kondensation mit nur einer Aminogruppe des Diamins zur Säure VII ein. Es fiel nämlich sofort nach dem Zusammengesetzen ein reichlicher ölicher Niederschlag aus, der in Alkohol noch leicht löslich ist. Erst nach längerem Kochen in absolutem Äthanol trat der Ringschluß zum Benzimidazol-System ein und die β -Benzimidazolyl-(2)- α -(bzw. β)-carbobenzoxyamino-propionsäure (VIIIa bzw. VIIIb, $R' = R'' = H$) fiel als unlöslicher kristalliner Niederschlag in etwa 15-proz. Ausbeute aus. Der Ringschluß konnte auch durch Einwirkung von wasserfreiem Natriumacetat auf eine Lösung des Zwischenproduktes in Eisessig in etwas besserer Ausbeute erzwungen werden.

Führte man jedoch die Kondensation von *o*-Phenyldiamin mit dem *N*-Carbobenzoxy-asparaginsäureanhydrid (VI) in absolutem Dioxan bei 100° durch, so konnte das Benzimidazol-Derivat VIII in einer Stufe mit 24-proz. Ausbeute gewonnen werden. Die gereinigten Endprodukte kristallisierten



einheitlich und hatten einen scharfen Schmelzpunkt. Leider überschritten die sehr wechselnden Ausbeuten bei der Übertragung dieser Synthese auf die Darstellung der β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-carbobenzoxy-amino-propionsäure 10% nicht.

Durch hydrierende Abspaltung der Carbobenzoxy-Gruppe mittels Palladium-Tierkohle wurde die freie Aminosäure V erhalten. Sie zeigte positive Ninhydrin-Reaktion und verhielt sich im Papierchromatogramm einheitlich. Außerdem wurde das Monopikrat, welches gute Kristallisationsfähigkeit und einen scharfen Schmelzpunkt besitzt, zur Identifizierung dargestellt.

Um nun die Stellung der Aminogruppe in der Aminosäure festzulegen, aber auch um zu besseren Ausbeuten bei der Darstellung von 5- und 5,6-Derivaten des Benzimidazolyl-(2)-alanins (V) zu kommen, mußte eine generell anwendbare Totalsynthese des Benzimidazolyl-(2)-alanins versucht werden.

A. Bistrzycky⁷⁾ stellte durch Zusammenschmelzen von *o*-Phenyldiamin mit Glykolsäure das 2-Oxymethyl-benzimidazol (IX, $R' = R'' = H$, $R = OH$) dar. Wir übertrugen diese Methode auf die Synthese des 5,6-Dimethyl- (IX, $R' = R'' = CH_3$, $R = OH$), 5-Chlor- (IX, $R' = Cl$, $R'' = H$, $R = OH$) und 5,6-Di-

⁷⁾ B. 45, 3488 [1912].

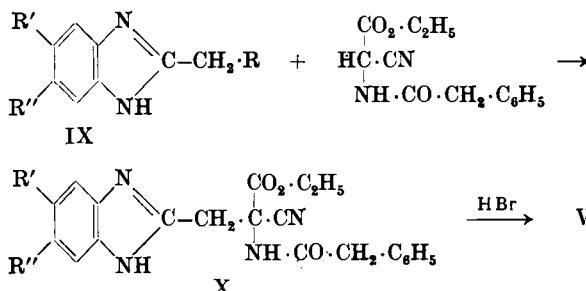
chlor-2-oxymethyl-benzimidazols (IX, $R' = R'' = Cl$, $R = OH$). Die Ausbeuten wechselten von Verbindung zu Verbindung, waren aber durchweg ausreichend. Aus den Oxymethyl-Derivaten, die wir hier zur Vermeidung eines zu heftigen Reaktionsverlaufes und zur Erzielung reinerer Produkte zweckmäßig zuerst in die Hydrochloride überführten, wurden durch Behandeln mit Thionylchlorid die Hydrochloride der entsprechenden 2-Chlormethyl-benzimidazol-Derivate gewonnen. Durch Abstumpfen ihrer wässr. Lösung mit Natriumacetat wurden daraus die Basen in Freiheit gesetzt. Das 2-Chlormethyl-benzimidazol (IX, $R' = R'' = H$, $R = Cl$) selbst ist bereits von H. Skolnik⁸⁾ beschrieben worden.

In diesen Verbindungen zeigt das Halogen eine noch stärkere Reaktionsfähigkeit als in den Allylhalogeniden, mit denen sie strukturelle Ähnlichkeit besitzen. Es gelang Skolnik durch Umsatz mit Kaliumcyanid nicht zum entsprechenden Nitril zu kommen. Eigene Versuche, das Chlormethyl-Derivat mit Natriumcyanid in Aceton unter Zusatz von wenig Natriumjodid umzusetzen, führten nur in verschwindender Ausbeute zum gewünschten Nitril. Zur Darstellung der oben beschriebenen Benzimidazolyl-äthylamine sind die Chlormethyl-Derivate also nicht verwendbar.

Im 5,6-Dimethyl-2-chlormethyl-benzimidazol scheint die Reaktivität des Halogens noch erhöht zu sein, denn beim Versuch, diese Verbindung aus heißem Äthanol umzu-kristallisieren, tritt bereits Zersetzung ein, während das 2-Chlormethyl-benzimidazol unter denselben Bedingungen unverändert bleibt.

Wir versuchten nun zunächst die Methode von R. Pyman⁹⁾ der Darstellung des Histidins zu verwenden. Doch verlief bereits die erste Stufe der Synthese, die Kondensation des Chlorides mit der Natriumverbindung des Chlormalonsäureesters in so schlechter Ausbeute, daß wir von der weiteren Durchführung Abstand nehmen mußten.

G. Ehrhart¹⁰⁾ gelang die Synthese einiger natürlich vorkommender Aminosäuren auf folgendem Weg: Durch Kondensation eines entsprechenden aliphatischen oder fettaromatischen Chlorides mit der alkoholischen Lösung von Natrium-phenylacetylarnino-cyanessigester in der Siedehitze wird zunächst der entsprechende in 2-Stellung substituierte Phenylacetylarnino-cyanessigester (entspr. X) gewonnen, der in kristallinem Zustand jeweils isoliert werden kann. Schließlich wird mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure zur Aminosäure verseift.



Diese Synthese wurde von uns mit Erfolg zur Darstellung der Aminosäuren auf das Chlormethylbenzimidazol übertragen. Bei der Kondensation mit Natrium-phenylacetylarnino-cyanessigester genügten, wie nicht anders zu

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **65**, 1854 [1943].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 1916, 196. ¹⁰⁾ B. 82, 60 [1949].

erwarten, mildere Reaktionsbedingungen. Wir arbeiteten bei Zimmertemperatur und erwärmen nur zum Schluß kurze Zeit auf 60–70°. Das so erhaltene Reaktionsprodukt, das durch Anwesenheit von viel Verunreinigungen nicht zur Kristallisation zu bringen war, wurde gleich als Rohprodukt zu der freien Aminosäure gespalten.

Diese Methode wurde auch zur Darstellung des 5,6-Dimethyl-, 5-Chlor- und 5,6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)-alanins verwendet. Infolge der verschiedenen Lage des isoelektrischen Punktes der beschriebenen Aminosäuren war die Reinigung der Rohprodukte von Fall zu Fall etwas verschieden. Am meisten zum alkalischen Gebiet der pH-Skala hin verschoben liegen die isoelektrischen Punkte der disubstituierten Derivate, dann des monosubstituierten Chlor-Derivates, während der isoelektrische Punkt des nicht substituierten Derivates am weitesten in das saure Gebiet hineinreicht. Die Ausbeuten lagen größtenteils zwischen 20 und 40%.

Die Zersetzungspunkte des so durch Totalsynthese dargestellten Benzimidazolyl-(2)-alanins, sowie seines Hydrobromides und Pikrates stimmen mit den Zersetzungspunkten der entsprechenden Verbindungen der durch hydrierende Abspaltung der Carbobenzoxygruppe aus VIIIa (bzw. VIIIb) gewonnenen Präparate überein. Die Pikrate geben beim Misch-Schmelzpunkt keine Erniedrigung. Auch die R_F-Werte, die sich aus der papierchromatographischen Untersuchung der beiden zu vergleichenden Aminosäuren ergaben, stimmen überein. Dadurch ist gesichert, daß die carbobenzoxylierte Aminogruppe der Verbindung VIII in α -Stellung zur Carboxygruppe steht (entspr. VIIIa).

Es eröffnet sich also bei der Anwendung der Synthese über die optisch aktive Carbobenzoxy-Verbindung (VIIIa, R' = R'' = H) aus *d*- oder *l*-Carbobenzoxy-asparaginsäureanhydrid (VI) die Möglichkeit, auch das optisch aktive Benzimidazolyl-(2)-alanin derselben sterischen Reihe darzustellen, da unter den milden Bedingungen der hydrierenden Abspaltung der Carbobenzoxygruppe keine Racemisierung oder Waldensche Umkehr anzunehmen ist.

Über die Zellwirkungen dieser Verbindungen, allein und in Kombination mit Colchicin, wird zu gegebener Zeit (in Ztschr. physiol. Chem.) berichtet werden.

Der Stiftung für Krebs- und Scharlachforschung an der Universität Heidelberg danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

β -Benzimidazolyl-(2)-äthylamin (III, R' = R'' = H) aus 2-Cyanmethyl-benzimidazol: 1.5 g 2-Cyanmethyl-benzimidazol (II, R' = R'' = H)³ wurden in 120 ccm 2.5-proz. Salzsäure gelöst. Hierzu wurden 400 g Natriumamalgam (2.5-proz.) in kleinen Anteilen gegeben. Durch entsprechende Zugabe von 5-proz. Salzsäure wurde dafür gesorgt, daß das ständig gut zu schüttelnde Reaktionsgemisch stets neutrale Reaktion zeigte. Nach einigen Stunden war die Reaktion beendet, das Quecksilber wurde abgetrennt und die Lösung mit einem Überschuß an kalter, gesätt., wäbr. Pikrinsäure versetzt. Das sofort entstehende Pikrat wurde aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 4 g (76% d.Th.).

$C_9H_{11}N_3 \cdot 2 C_6H_3O_3N_3$ (619.1) Ber. N 20.36 Gef. N 20.77

2 g des Pikrates wurden mit einem Überschuß von 2n NaOH behandelt und die Lösung 10 mal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden die zurückgebliebenen rotgelben Kristalle in Äther gelöst und die Lösung mit Tierkohle entfärbt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurden 0.5 g Kristalle

erhalten (Schmp. 90–100°); sie wurden 3 mal aus Äther + Petroläther umkristallisiert. Zum Schluß wurden 0.25 g des freien Amins vom Schmp. 101.5° erhalten (Gesamtausb. bez. auf Cyanmethyl-benzimidazol 32%).

$C_9H_{11}N_3$ (161.1) Ber. N 26.09 Gef. N 25.95

5.6-Dimethyl-2-cyanmethyl-benzimidazol (II, $R' = R'' = CH_3$): 1.8 g 1.2-Diamino-4.5-dimethyl-benzol wurden mit 2.2 g Cyanessigsäuremethylester 9 Min. auf 165–167° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde mit 3 ccm Äthanol versetzt und kurze Zeit auf 60–70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und der Filterrückstand aus etwa 10 ccm Äthanol umkristallisiert. Es wurden 210 mg des reinen Nitrils vom Schmp. 183.5–185° erhalten. Aus der Mutterlauge des Rohproduktes konnten durch vorsichtigen Zusatz von Äther noch weitere 20 mg isoliert werden. Beim Einengen der restlichen Mutterlauge kristallisierten noch 500 mg unverändertes Diaminodimethylbenzol aus (Gesamtausb. bez. auf umgesetztes Diaminodimethylbenzol 12%). Schon kleine Veränderungen von Temperatur und Reaktionsdauer führten zu noch wesentlich geringeren Ausbeuten.

Pikrat des β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-äthylamins: 0.4 g 5.6-Dimethyl-2-cyanmethyl-benzimidazol wurden in 30 ccm 2.7-proz. Salzsäure gelöst. Unter ständigem gutem Umschütteln wurden nach und nach in kleinen Anteilen 106 g Natriumamalgam hinzugefügt. Sobald hierbei ein Niederschlag auszuflocken begann, wurde durch vorsichtige Zugabe von 10-proz. Salzsäure dafür gesorgt, daß alles wieder in Lösung ging. Nach etwa 3 Stdn. war die Hydrierung beendet, was daran zu erkennen war, daß bei pH 6 nichts mehr ausflockte. Nach dem Filtrieren wurde die währ. Phase mit einem Überschuß an kalter, währ., gesätt. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen im Eisschrank wurde abgenutscht und der Filterrückstand mehrfach aus Alkohol umkristallisiert (Methanol-Äthanol-Mischung). Das reine Pikrat kristallisierte in kleinen Nadelchen in einer Ausbeute von 0.55 g (39% d.Th.) vom Schmp. 207 bis 209°.

β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (IV, $R' = R'' = CH_3$): 10.7 g Bernsteinsäureanhydrid wurden mit 7.2 g 1.2-Diamino-4.5-dimethyl-benzol (i. Vak. bei 65° getrocknet) gut verrieben, dann in 32 ccm Xylol suspendiert und 3 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde abdekantiert und das gut zerkleinerte Reaktionsprodukt bei 115° getrocknet, gepulvert und in 75 ccm 2.7-proz. Salzsäure kurz aufgekocht. Das Filtrat der abgekühlten Suspension wurde mit Natriumacetat gesättigt; dabei flockte ein reichlicher Niederschlag aus, der nach 3 stdg. Stehenlassen abgenutscht wurde. Der Filterrückstand wurde aus heißem Wasser und schließlich aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.5 g (30% d.Th.); Schmp. 222–224° (Zers.).

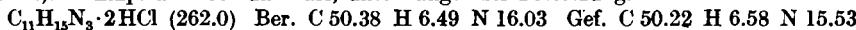
β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-propionsäuremethylester: 3.5 g Dimethyl-benzimidazolyl-propionsäure wurden in 35 ccm absol. Methanol suspendiert und dann Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 3 stdg. Einleiten wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat behandelt, bis der größte Teil des Säureüberschusses neutralisiert war. Es wurde mit 100 ccm Wasser versetzt und mit konz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu Ende neutralisiert. Der ausgefallene Ester wurde abfiltriert und aus Methanol + Wasser umkristallisiert; Ausb. 2.8 g (75% d.Th.), Schmp. 168.5–170°.

β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureamid: 2.8 g des Propionsäureesters wurden in 80 ccm absol. Methanol gelöst und bei 0° mit trockenem Ammoniak gesättigt. Die Lösung wurde 4 Tage im Eisschrank sich selbst überlassen. Dann wurden die ausgefallenen Nadeln abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. auf etwa 25 ccm wurden weitere Kristalle erhalten, die ebenfalls umkristallisiert wurden. Gesamtausb. 2.2 g (80% d.Th.); Schmp. 231–233° (Zers.).

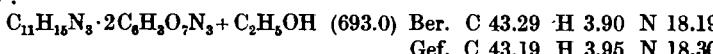
$C_{12}H_{16}ON_3$ (217.1) Ber. C 66.36 H 6.91 N 19.35 Gef. C 66.37 H 7.03 N 19.35

β -[5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]-äthylamin (III, $R' = R'' = CH_3$) wurde durch Hofmannschen Abbau des Dimethylbenzimidazolyl-propionsäureamids gewonnen. 1.1 g dieser Verbindung wurden sehr fein gepulvert und bei 30° langsam in kleinen Anteilen unter ständigem Rühren in 10 ccm einer bei 0° frisch bereiteten Natriumhyp-

chlorit-Lösung (hergestellt durch Einleiten von Chlor aus Salzsäure und 1.4 g Kaliumpermanganat in 50 ccm einer 10-proz. Natronlauge) eingetragen. Das Säureamid ging nach und nach in Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf unter weiterem Röhren 1½ Stdn. auf 60–70° erwärmt. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde nach Zugabe von 3 g Kaliumhydroxyd noch 1 Stde. unter lebhaftem Röhren auf 60–70° erwärmt. Hierauf wurde das Ganze 3 mal mit je 15 ccm Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff das Dihydrochlorid ausgefällt. Aus Äthanol glänzende Blättchen; Ausb. 330 mg (25% d.Th.). Schmp. um 200° unscharf, unter langsamer Zersetzung.



Pikrat: 30 mg des Dihydrochlorids wurden in wenig Wasser gelöst und zu 14 ccm einer bei Zimmertemperatur gesätt. wäbr. Pikrinsäure-Lösung gegeben. Es fiel sofort ein kristallinischer gelber Niederschlag aus. Mehrmals aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 207–209°.

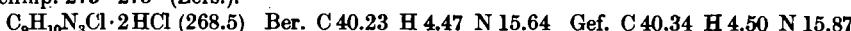


β -[5-Chlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (IV, R' = Cl, R'' = H): Die gesätt. heißen Lösungen von 5.7 g (0.04 Mol) 5-Chlor-1,2-diamino-benzol und von 4 g (0.04 Mol) Bernsteinsäureanhydrid in absol. Dioxan wurden zusammengegossen und über Nacht auf dem Wasserbad erwärmt. Durch Zusatz von Äther wurde dann eine Fällung erzielt. Diese wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und der Filterrückstand in 10 ccm 16-proz. heißer Salzsäure gelöst. Nach einem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde von etwas auskristallisierter Bernsteinsäure abfiltriert und mit gesätt. Natriumacetat-Lösung abgestumpft. Der reichlich entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5 g (55% d.Th.); Schmp. 193–194.5°.

β -[5-Chlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäuremethylester: Die Darstellung erfolgte analog wie beim Dimethylbenzimidazolyl-propionsäureester beschrieben. Ausb. 73% d. Theorie; Schmp. 182–183° nach Umkristallisieren aus Methanol.

β -[5-Chlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureamid: Die Darstellung erfolgte analog wie beim Dimethyl-Derivat beschrieben. Nur mußte hier infolge der größeren Löslichkeit des entstehenden Säureamids zum Schluß das Reaktionsgemisch bis auf etwa 5 ccm eingeeengt werden. Nach dem Filtrieren wurde der Rückstand in wenig heißem Äthanol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Wasser das Amid in kristalliner Form ausgefällt. Ausb. 80% d.Th.; Schmp. 204–208°.

β -[5-Chlor-benzimidazolyl-(2)]-äthylamin (III, R' = Cl, R'' = H): Die Darstellung erfolgte durch Hofmannschen Abbau des vorstehenden Amids, wie beim entsprechenden Dimethyl-Derivat beschrieben. Kurz nachdem sich alles Säureamid in der Natriumhypochlorit-Lösung aufgelöst hatte, begann sich ein kristalliner Niederschlag auszuscheiden (anscheinend das Isocyanat). Der entstandene dicke Kristallbrei ging erst beim Behandeln mit Kaliumhydroxyd vollständig in Lösung. Das rohe Dihydrochlorid des Amins mußte hier in alkohol. Lösung mit Aktivkohle entfärbt werden. Nach öfterem Umkristallisieren aus Äthanol und schließlich vorsichtigen Fällen mit Äther wurde das reine Dihydrochlorid in Gestalt glänzender Blättchen in 33-proz. Ausbeute erhalten; Schmp. 273–275° (Zers.).



β -[5,6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (IV, R' = R'' = Cl): Die Darstellung verläuft analog, wie oben für das Monochlor-Derivat beschrieben. Nur begann hier das Kondensationsprodukt infolge seiner schwereren Löslichkeit in Dioxan nach etwa 1½ stdg. Reaktionsdauer langsam auszukristallisieren. Nach 7 Stdn. wurde abgekühlt und abgenutscht und der Filterrückstand mit Äther gewaschen. Durch Einengen der Dioxan-Mutterlauge konnte die Ausbeute noch etwas erhöht werden; Gesamtausb. 47% d.Theorie.

β -[5,6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäuremethylester: Die Darstellung verlief analog wie bei den entsprechenden anderen Derivaten beschrieben worden ist.

Das Rohprodukt wurde aus absol. Methanol umkristallisiert. Ausb. 87%; Schmp. 211.5 bis 212.5°.

β -[5.6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureamid: Die Darstellung war ähnlich, wie beim Monochlor-Derivat beschrieben. Nur wurde hier das Methanol i. Vak. vollständig abgedampft, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert und durch vorsichtiges Zusetzen von Wasser zur Mutterlauge der Rest des Amids zur Kristallisation gebracht. Ausb. 78% d.Th.; Schmp. 230–232°.

β -[5.6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)]-äthylamin (III, $R' = R'' = Cl$): Der Hofmannsche Abbau des vorstehenden Amids verläuft analog, wie beim Monochlor-Derivat beschrieben worden ist. Das aus der Essigesterlösung gefällte Dihydrochlorid wurde in 10 ccm 0.4-proz. Salzsäure gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat auf etwa 3 ccm i. Vak. eingengegt. Dann wurde mit 35 ccm absol. Äthanol versetzt und zur Vervollständigung der Ausfällung nochmals Chlorwasserstoff eingeleitet, filtriert und der Filterrückstand mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 34% d.Th.; Schmp. 277–280° (Zers.).

$C_9H_9N_3Cl_2 \cdot 2HCl$ (302.9) Ber. C 35.65 H 3.63 N 13.86 Gef. C 35.84 H 3.64 N 13.57

β -[Benzimidazolyl-(2)]- α -benzoylamino-propionsäure (V, $R' = R'' = H$, $R = CO \cdot C_6H_4$): Eine feingepulverte Mischung von 2.4 g Benzoylasparaginsäure und 1.3 g *o*-Phenylendiamin wurden in einem Paraffinbad erhitzt. Bei 150° setzte die Reaktion ein und die Schmelze färbte sich blaugrün. Nachdem die Temperatur 20 Min. bei 160° gehalten worden war, wurde abgekühlt und die erstarrte Schmelze in kochendem Alkohol gelöst. In der Kälte kristallisierte aus der Lösung langsam grünlich verfärbte Substanz aus, die abfiltriert wurde. Aus der Mutterlauge konnten nur noch Harze isoliert werden. Der Filterrückstand wurde in der gerade ausreichenden Menge Eisessig gelöst und mit Aktivkohle kurz aufgekocht. Nachdem mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt worden war, wurden die ausgefallenen farblosen Nadelchen nach mehrstdg. Stehenlassen abgenutscht und über Natriumhydroxyd getrocknet. Ausb. 200 mg (5.5% d.Th.); Schmp. um 250° (Zers.).

$C_{17}H_{15}O_3N_3$ (309.2) Ber. C 66.04 H 4.88 N 13.59 Gef. C 66.24 H 4.92 N 13.31

β -[Benzimidazolyl-(2)]- α -carbobenzoxyamino-propionsäure (VIIIa, $R' = R'' = H$): a) Beim Zusammengießen der Lösungen von 1.25 g (1 Mol) Carbobenzoxy-asparaginsäureanhydrid (VI)* und 0.54 g (1 Mol) *o*-Phenylendiamin in heißem Benzol fiel sofort ein öliger Niederschlag aus. Nach kurzem Digerieren in der Wärme und nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank wurde abdekantiert. Im Vak.-Exsiccator erstarrte das Öl nach kurzer Zeit zu einer glasigen Masse; Ausb. etwa 1 g. Hierauf wurde in 10 ccm absol. Äthanol gelöst und die Lösung auf dem Wasserbad zum Sieden erwärmt. Nach kurzer Zeit begann ein farbloser Niederschlag auszukristallisieren. Es wurde noch 3 Stdn. gekocht und dann nach einiger Zeit in der Kälte abfiltriert. Nach dem Waschen mit wenig Äthanol wurde der Filterrückstand in wenig heißem Eisessig gelöst, mit wenig Tierkohle rasch aufgekocht und mit 3 Tln. Wasser verdünnt. Nach einigem Stehen im Eisschrank begann das Carbobenzoxy-Derivat in schönen Nadelchen auszukristallisieren. Es wurde scharf abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Vak.-Exsiccator über Natriumhydroxyd getrocknet. Ausb. 220 mg (14.5% d.Th.); Schmp. 228–230° (Zers.).

b) Das nach der Kondensation erhaltenen glasige Zwischenprodukt (siehe a) wurde in 3 ccm Eisessig gelöst und hierzu eine Lösung von 800 mg wasserfreiem Natriumacetat in 4 ccm Eisessig gegeben. Es wurde dann 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen mit 30 ccm Wasser versetzt. Nach Ausschütteln mit 30 ccm Äther schied sich nach Stehen über Nacht im Eisschrank ein farbloser Niederschlag ab. Er wurde, wie oben beschrieben, aus Eisessig + Wasser umkristallisiert; Ausb. 18% d. Theorie.

c) Eine Lösung von 0.95 g Carbobenzoxy-asparaginsäureanhydrid und 0.4 g *o*-Phenylendiamin in wenig heißem absol. Dioxan wurde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach etwa 14 Min. begann sich ein kristalliner Niederschlag zu bilden. Nach 3 stdg. Erwärmen wurde nach einiger Zeit kalt abgenutscht und der Filterrückstand mit wenig Dioxan und Äther gewaschen. Es wurde aus Eisessig + Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.31 g (24% d.Th.); Schmp. 229–230° (Zers.).

$C_{18}H_{17}O_4N_3$ (339.2) Ber. C 63.73 H 5.02 N 12.39 Gef. C 63.56 H 5.08 N 12.48

β -[5,6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)]- α -carbobenzoxyamino-propionsäure (VIIIa, $R' = R'' = \text{CH}_3$): Die Darstellung erfolgte analog, wie vorstehend beschrieben wurde (in Dioxan). Ausb. 8%; Schmp. 215–218° (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$ (367.2) Ber. C 65.39 H 5.72 Gef. C 65.51 H 5.97

Darstellung von β -[Benzimidazolyl-(2)]-alanin (V, $R = R' = R'' = \text{H}$). a) durch katalyt. Reduktion des Carbobenzoxy-Derivates: 120 mg Benzimidazolyl-carbobenzoxyamino-propionsäure (VIIIa, $R' = R'' = \text{H}$) wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 30 mg Pd-Tierkohle (10-proz.) versetzt. Dann wurde ein Strom von trockenem Wasserstoff eingeleitet; nach etwa 20–25 Min. war keine Bildung von Kohlendioxyd mehr nachzuweisen. Es wurde dann noch weitere 5 Min. Wasserstoff eingeleitet, scharf abgesaugt und der Katalysator mit wenig Essigsäure gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden bei 35–40° i. Vak. weitgehend eingedampft. Der Rückstand wurde zur Überführung in das Hydrobromid (das zum Vergleich mit dem Hydrobromid, welches auf anderem Wege synthetisiert wurde, diente) mit wenig Wasser versetzt und vorsichtig bis zur Lösung mit Bromwasserstoffsäure angesäuert. Dann wurde bei Zimmertemperatur i. Vak. weitgehend eingeengt und schließlich im Exsiccator über Kaliumhydroxyd vollständig zur Trockne gebracht. Der Rückstand, in 1–1.5 ccm Wasser gelöst, wurde mit Natriumacetat auf pH 3–3.5 eingestellt, wobei ab pH 2 ein kristalliner Niederschlag auszufallen begann. Es wurde abgenutscht, mit Alkohol und Äther gewaschen und aus 1 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 80 mg (80% d.Th.); langsame Zersetzung unter Sintern und Verköhlen ab 236°.

Zur Darstellung der freien Aminosäure wurde ein wenig Hydrobromid in Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht, i. Vak. bei Zimmertemperatur weitgehend eingeengt und im Exsiccator über Schwefelsäure vollständig getrocknet. Es wurde aus wenig Wasser umkristallisiert. Die Aminosäure kristallisiert in schönen, langen Nadeln, die sich ab 199–200° unter Sintern und Verköhlen zersetzen. Die Substanz zeigt positive Ninhydrin-Reaktion.

Zur Darstellung des Pikrates wurde eine Lösung des Hydrobromides zu einer übersch., gesätt., wäbr. Pikrinsäure-Lösung gegeben. Das ausgefallene Pikrat, aus Äthanol umkristallisiert, wurde so in Gestalt schöner Nadelchen erhalten; Schmp. 182–184° (Zers. unter Bläschenbildung und Braufärbung).

b) aus Phenylacetylarnino-cyanessigester und 2-Chlormethyl-benzimidazol: Die Synthese des für die Darstellung des Chlormethyl-benzimidazols benötigten 2-Oxymethyl-benzimidazols⁷⁾ (IX, $R = \text{OH}$, $R' = R'' = \text{H}$) wurde, wie von Bistrzycki beschrieben, durchgeführt, jedoch genügte $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen auf 125–130°. Ein Ansatz mit 9.3 g o-Phenyldiamin ergab 10.5 g Oxymethyl-benzimidazol.

2-Chlormethyl-benzimidazol (IX, $R = \text{Cl}$, $R' = R'' = \text{H}$): Zur Darstellung des Hydrochlorides wurde in eine gesätt., heiße, alkohol. Lösung des 2-Oxymethyl-benzimidazols Chlorwasserstoff bis zur Einstellung von $\text{pH} 1$ eingeleitet. Nach dem Abkühlen wurde vom auskristallisierten Hydrochlorid abfiltriert. Durch Einengen der Mutterlauge und Versetzen mit Äther wurde der Rest des Hydrochlorides isoliert; Schmp. 249–252° (Zers.). 7.2 g Oxymethyl-benzimidazol-hydrochlorid wurden mit 20 ccm Thionylchlorid versetzt und 2 Stdn. im gelinden Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurde scharf abgesaugt und der Rückstand gut mit Äther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol wurde über Calciumchlorid und Natriumhydroxyd getrocknet. Ausb. 7.8 g (98% d.Th.); Schmp. 224–227° (Zers.).

Eine Lösung des so gewonnenen Hydrochlorids in wenig Wasser wurde bis zur neutralen Reaktion in konz. Natriumacetat-Lösung versetzt. Der entstandene kristalline Niederschlag wurde nach scharfem Absaugen mit viel Wasser gewaschen und über Calciumchlorid gut getrocknet. Ausb. 1.6 g (100% d.Th.); Schmp. 155.5–156.5°. Eine kleine Probe wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert; Schmp. 155.5–156.5°.

Benzimidazolyl-(2)-alanin (V, $R = R' = R'' = \text{H}$): Zu einer abgekühlten Lösung von 112 mg Natrium in 3.5 ccm absol. Äthanol wurden 1.18 g Phenylacetylarnino-cyanessigester⁸⁾ gegeben. Durch kurzes Umschwenken ging bei Zimmertemperatur alles in Lösung. Nach dem Eintragen von 0.81 g fein gepulvertem 2-Chlormethyl-

benzimidazol (IX, R = Cl, R' = R'' = H) trat unter deutlicher Erwärmung beim Um-schwenken die Reaktion ein. Nachdem das Chlormethyl-benzimidazol in Lösung gegangen war, wurde noch etwa 1 Min. auf 60–70° erwärmt. Danach zeigte das Reaktionsgemisch neutrale Reaktion (pH 7–7.5). Es wurde vom unlöslichen (zum größten Teil Natrium-chlorid) scharf abgesaugt und mit 1 ccm absol. Alkohol nachgewaschen. Nach Zugabe von 80 ccm Wasser fiel ein Öl aus, welches sich nach längerem Stehen im Eisschrank vollständig absetzte. Nach dem Abdankieren und Verreiben mit Wasser erstarrte es langsam. Die feste Substanz wurde dann mit 10 ccm 48-proz. Bromwasserstoff-säure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit war alles unter Aufschäumen in Lösung gegangen. Nach dem Verdünnen mit 30 ccm Wasser wurde dreimal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt und schließlich die wässr. Phase i. Vak. zur Trockne eingeengt. Die Lösung des Rückstandes in 3 ccm Wasser wurde mit Natriumacetat auf pH 3–3.5 eingestellt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden mit 8 ccm Äthanol ausgekocht, heiß filtriert und in 15 ccm heißem Wasser gelöst. Nach dem Aufkochen mit Aktivkohle wurde i. Vak. eingedampft und der farblose Rückstand aus 5 ccm Wasser umkristallisiert. Das Mono-hydrobromid wurde so in Gestalt kugelförmig angeordneter Nadelbüschel in einer Ausbeute von 0.5 g (35% d.Th.) erhalten; Schmp. ab 237° (Sintern und langsames Verkohlen).

$C_{10}H_{11}O_2N_3 \cdot HBr$ (286.0) Ber. N 14.69 Gef. N 14.93

Die Darstellung des Pikrates war analog, wie bereits beschrieben (s. Darstellung der Aminosäure aus dem Carbobenzoxy-Derivat). Es kristallisierte ebenfalls in Nadelchen vom Schmp. 182–184° (Zers. unter Bläschenbildung und Braufärbung). Der Misch-Schmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Pikrat zeigte keine Erniedrigung. Die Darstellung der freien Aminosäure wurde, wie bereits oben beschrieben, durchgeführt. Das gereinigte Endprodukt kristallisierte ebenfalls in schönen Nadeln, die sich ab 200° langsam unter Sintern und Verkohlen zersetzen; die Ninhydrin-Reaktion war positiv.

$C_{10}H_{11}O_2N_3$ (205.1) Ber. N 20.49 Gef. N 20.18

Papierchromatographie des Benzimidazolyl-(2)-alanins: Die Hydrochloride des auf den 2 verschiedenen beschriebenen Wegen hergestellten Benzimidazolyl-(2)-alanins wurden der Papierchromatographie unterworfen. Als Papier verwendeten wir „Schleicher & Schüll“ Nr. 243b. Das Lösungsmittel bestand aus einer Mischung von 400 ccm Isobutanol, 77 ccm 2n $CH_3 \cdot CO_2H$ und 23 ccm Glykol. Zur Entwicklung des Chromatogramms wurde das lufttrockene Papier im Trockenschrank 3 Min. auf 200° erhitzt. Die Flecken wurden im UV-Licht durch eine blaue Fluoreszenz gleicher Farbtönung sichtbar; der R_F -Wert betrug bei beiden Proben übereinstimmend 0.054.

2-Oxymethyl-5.6-dimethyl-benzimidazol (IX, R = OH, R' = R'' = CH_3): Die Darstellung gelang analog, wie beim Oxymethyl-benzimidazol beschrieben, in 70-proz. Ausbeute; Schmp. 242–245° (Zers.). Dieses Derivat ist in heißem Wasser nur wenig und auch in heißem Äthanol nur mäßig löslich. Das Hydrochlorid scheidet sich hier erst nach Zusatz von viel Äther aus der alkohol. Lösung aus; Schmp. 278–281° (Zers.).

2-Chlormethyl-5.6-dimethyl-benzimidazol: Ausb. 80% d.Th., Schmp. 165 bis 168° (Zers.). Beim Versuch, aus Äthanol umzukristallisieren, tritt Zersetzung ein.

5.6-Dimethyl-benzimidazolyl-(2)-alanin (V, R = H, R' = R'' = CH_3): Die Darstellung (aus 1.18 g Phenylacetylamino-cyanessigester und 0.97 g Chlormethyl-dimethyl-benzimidazol) verlief bis zum Abdampfen der Bromwasserstoff-säure analog, wie oben beim Benzimidazolyl-alanin beschrieben wurde. Das danach erhaltene rohe Dihydrobromid wurde zur weiteren Reinigung in 5 ccm Wasser gelöst. Beim Einstellen von pH 9 mittels konz. Ammoniak-Lösung wurde ein gelblicher Niederschlag erzielt. Er wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, dann mit 20 ccm Äthanol kurz ausgekocht und heiß abgenutscht. Der Filterrückstand besteht aus der noch verunreinigten freien Aminosäure; Schmp. 189–192° (Zers. unter Aufschäumen). Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv; Ausb. 0.72 g.

Überführung in das Mono-hydrochlorid: Es wurde mit 2 ccm Wasser und 0.5 ccm konz. Salzsäure (2 Moll.) alles gelöst. Die Lösung wurde mit 10 ccm absol. Äthanol ver-

setzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde der langsam auskristallisierte Niederschlag abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Nach dem Lösen in heißem Wasser wurde mit Aktivkohle entfärbt, i.Vak. zur Trockne eingeengt und schließlich 2 mal aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (26% d.Th.); Zers. ab 245°. Bei schnellem Erhitzen schmilzt die Substanz bei 258–260°.

$C_{12}H_{14}O_2N_3 \cdot HCl$ (269.5) Ber. C 53.43 H 5.94 N 15.58 Gef. C 53.14 H 6.02 N 15.21

5-Chlor-2-oxymethyl-benzimidazol (IX, R=OH, R'=Cl, R''=H): Die Darstellung erfolgt analog der bei den anderen Derivaten beschriebenen. Ausb. 65% d.Th.; Schmp. 207–209°. Die Verbindung ist sehr gut in heißem Alkohol löslich. Hydrochlorid: Schmp. 243–245° (Zers.).

5-Chlor-2-chlormethyl-benzimidazol (IX, R=R'=Cl, R''=H): Die Umsetzung des vorstehend beschriebenen Hydrochlorides mit Thionylchlorid verläuft hier sehr lebhaft. Langsames Erwärmen auf maximal 60° und etwa 20 Min. Reaktionsdauer genügen zur vollständigen Umsetzung. Bei höherer Temperatur und längerer Einwirkungsduer tritt leicht Zersetzung ein; Ausb. 80%. Hydrochlorid: Schmp. 211–213° (Zers.); Schmp. der freien Base 143.5–144.5° (Zers.).

5-Chlor-benzimidazolyl-(2)-alanin (V, R=R''=H, R'=Cl): Die Synthese unterschied sich ebenfalls nur in der Aufarbeitung des rohen Dihydrobromides von der Darstellung der bereits beschriebenen Aminosäuren. Es wurde hier in 20 ccm Wasser gelöst und mit Ammoniak auf pH 10 eingestellt; hierbei fielen Schmieren aus. Es wurde abdekantiert und die wässr. Phase i.Vak. bei Zimmertemperatur weitgehend eingeengt. Zum Schluß wurde im Exsiccator über Schwefelsäure vollständig getrocknet. Dann wurde 3 mal mit wenig Wasser gewaschen, 2 mal aus viel Alkohol und zum Schluß 1 mal aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 180 mg (20% d.Th.); Schmp. 184–186° (Zers. unter Aufschäumen). Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

$C_{10}H_{10}O_2N_3Cl$ (239.5) Ber. C 50.11 H 4.18 N 17.54 Gef. C 50.09 H 4.54 N 17.20

5,6-Dichlor-2-oxymethyl-benzimidazol (IX, R=OH, R'=R''=Cl): Die Darstellung verlief analog der bei den anderen Derivaten bereits beschriebenen; Ausb. 56% d.Th., Schmp. 256–259° (Zers.). Hydrochlorid: Schmp. 270–275° (Zers.).

5,6-Dichlor-2-chlormethyl-benzimidazol (IX, R=R'=R''=Cl): Die Darstellung verläuft analog der beim Chlormethyl-dimethylbenzimidazol beschriebenen. Hydrochlorid: Ausb. 65% d.Th.; langsame Zersetzung ab etwa 280°. Die Verbindung ist nur in verd. Salzsäure löslich, in Wasser tritt Hydrolyse zur freien Base ein. Die freie Base wurde durch Zugabe von konz. Natrufumacettat-Lösung bis zum Einstellen von pH 6–7 zu einer salzauren Lösung des Hydrochlorides ausgefällt; langsames Verkohlen ab etwa 250°.

5,6-Dichlor-benzimidazolyl-(2)-alanin (V, R=H, R'=R''=Cl): Zur Aufarbeitung wurde hier das rohe Dihydrobromid in wenig Wasser gelöst und mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt.

Der ausfallende schmierige Niederschlag erstarrte beim Verreiben mit der Mutterlauge nach einiger Zeit kristallinisch. Nach dem Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wurde abfiltriert, der Filterrückstand mit 10 ccm Äthanol ausgekocht und heiß abgenutscht. Nach dem Waschen mit wenig Wasser wurde der Rückstand in 0.3 ccm konz. Salzsäure und 2 ccm Wasser gelöst und von wenig Ungelöstem abfiltriert. Die Lösung wurde mit 20 ccm absol. Äthanol versetzt und bis zur bleibenden Trübung Äther hinzugegeben. Nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank war das Hydrochlorid der Aminosäure in schönen Nadeln auskristallisiert. Es wurde abfiltriert, unter gelindem Erwärmen in der gerade ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit konz. Ammoniak-Lösung auf pH 8 eingestellt. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wurde 2 mal aus siedendem Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.24 g (18% d.Th.), Schmp. 200–203° (Zers. unter Aufschäumen); Ninhydrin-Reaktion positiv.

$C_{10}H_9O_2N_3Cl_2$ (274.0) Ber. C 43.79 H 3.28 N 15.33 Gef. C 43.40 H 3.56 N 15.55