

Aminosäureantagonisten. IV

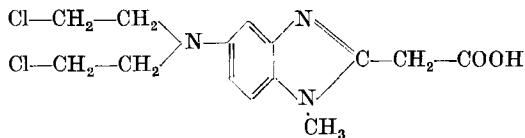
Versuche zur Darstellung von [1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure

Von WERNER OZEGOWSKI und DIETRICH KREBS

Inhaltsübersicht

Es wird über Versuche zur Darstellung von [1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure berichtet. Der als Zwischenprodukt eingesetzte [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester wird auf dem Weg einer Umsetzung nach WILL-GERODT-KINDLER aus 1-Methyl-2-acetylbenzimidazol, zum anderen aus 1-Methyl-2-cyan-methyl-benzimidazol dargestellt.

Nachdem in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ die Synthese von ω -[Bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion- bzw. -buttersäuren beschrieben wurde, befaßten wir uns mit der Synthese der [1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure



zur späteren Prüfung ihrer cytostatischen Eigenschaften.

Der als Zwischenprodukt der Synthese erforderliche [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (I) wurde von uns auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert.

Bei dem ersten Weg gingen wir vom o-Phenyldiamin aus, das wir nach der Methode von PHILLIPS²⁾ mit Milchsäure zum 2-(α -Hydroxyäthyl)-benzimidazol (II) cyclisierten. Durch Oxydation von II mit Chromsäureanhydrid in essigsaurer Lösung bei einer Temperatur von 65–70° gewannen wir das 2-Acetylbenzimidazol (III). Auf die gleiche Weise erhielten wir aus 4-Nitro-phenyldiamin-(1, 2) das 5(6)-Nitro-2-acetyl-benzimidazol (IV) bzw. aus 4-Nitro-1-methyl-phenyldiamin-(1, 2) das 5-Nitro-1-methyl-2-acetyl-benz-

¹⁾ W. OZEGOWSKI u. D. KREBS, J. prakt. Chem. (4) **20**, 178 (1964).

²⁾ M. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2393.

imidazol (V). III wurde mit Dimethylsulfat zum 1-Methyl-2-acetyl-benzimidazol (VI) methyliert.

Der nächste Reaktionsschritt bestand in einer Umsetzung nach WILLGERODT-KINDLER³⁾. VI ließ sich mit Schwefel und Morpholin zum Thioacetmorpholid (VII) umsetzen. Es wurde isoliert und durch Elementaranalyse identifiziert. Dagegen gelang es nicht, III, IV und V nach WILLGERODT-KINDLER in gleicher Weise zur Reaktion zu bringen. Das Thioacetmorpholid VII wurde alkalisch verseift und in alkoholischer Schwefelsäure zu I verestert. Bei einer sauren Verseifung von I gelang es uns infolge einer Decarboxylierung der intermediär gebildeten [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure nicht, die Säure selbst zu isolieren. Das Reaktionsprodukt bestand aus dem 1,2-Dimethylbenzimidazol. Es war identisch mit einem Produkt, das auf einem anderen eindeutigen Wege gewonnen war. Bei der alkalischen Verseifung und anschließendem Ansäuern der Lösung in der Kälte konnten wir [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure isolieren.

Der zweite Weg zur Darstellung von I bestand in der Herstellung von 2-Cyanmethyl-benzimidazol (VIII) aus o-Phenyldiamin und Cyanessigester nach der Methode von R. A. B. COPELAND und A. R. DAY⁴⁾. VIII wurde mit Dimethylsulfat in der 1-Stellung methyliert. Das Reaktionsprodukt, 1-Methyl-2-cyanmethylbenzimidazol, wurde mit alkoholischer Salzsäure zu I umgesetzt. Die auf den beiden Wegen erhaltenen Produkte erwiesen sich als identisch.

Von S. TAKAHASHI und H. KANO⁵⁾ ist in der letzten Zeit ein dritter Weg zur Darstellung der [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure bzw. ihrer Ester beschrieben worden. Durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition von Acetylendicarbonsäuredimethylester bzw. Acetylenmonocarbonsäuremethylester werden über eine intermediäre Bildung von Cycloaddukten mit anschließender Ringöffnung [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-oxalessigsäuredimethylester bzw. -formylessigsäuremethylester gebildet, die bei der Hydrolyse die [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure ergeben, die wiederum außerordentlich leicht zu 1,2-Dimethylbenzimidazol decarboxyliert, wie letzteres auch von uns beobachtet wurde.

Die Nitrierung von I wurde mit Nitriersäure bei einer Temperatur, die 25° nicht übersteigen durfte, vorgenommen. Sie führte zu einem Gemisch, das aus dem 5-Nitro- und 6-Nitro-1-methyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäureäthylester bestand. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgte durch eine fraktionierte Kristallisation aus Benzol/Alkohol. Für die Weiterverarbeitung

³⁾ Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 8, 667. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.

⁴⁾ R. A. B. COPELAND u. A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1072 (1943).

⁵⁾ S. TAKAHASHI u. H. KANO, Tetrahedron Letters **25**, 1687 (1963).

verwendeten wir nur das 5-Isomere. Der Beweis, daß es sich bei der von uns als 5-Isomeres angesehenen Verbindung um den [5-Nitro-1-methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (IX) handelte, wurde dadurch erbracht, daß IX zur Säure verseift und die Säure anschließend decarboxyliert wurde. Das erhaltene Produkt, 1,2-Dimethyl-5-nitro-benzimidazol, erwies sich mit der Substanz identisch, die aus 1-Methyl-4-nitro-phenylen-diamin-(1,2) beim Umsatz mit Essigsäureanhydrid nach K. FRIES⁶⁾ entstanden war. IX wurde katalytisch zum [5-Amino-1-methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (X) hydriert. Die weiteren Umsetzungen bestanden in einer Weiterverarbeitung zum [5-Bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-1-methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester, der anschließend mit Thionylchlorid chloriert und mit Salzsäure gekocht wurde. Statt der erwarteten [5-Bis-(β -chloräthyl)-amino-1-methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure erhielten wir jedoch das 5-Bis-(β -chloräthyl)-amino-1,2-dimethyl-benzimidazol (XI), das in der letzten Stufe beim Verseifen des Äthylesters der Stickstofflostverbindung durch gleichzeitiges Decarboxylieren der freien Säure gebildet worden war. Der Beweis für die letzterfolgte Reaktion wurde dadurch erbracht, daß aus 5-Nitro-1,2-dimethyl-benzimidazol durch Reduktion das 5-Amino-1,2-dimethyl-benzimidazol hergestellt und zur Lostverbindung XI weiterverarbeitet wurde. Beide Produkte erwiesen sich als identisch.

Über die cytostatische Wirksamkeit der Verbindung XI am EHRLICH-schen Ascitescarcinom der weißen Maus wird zu einem späteren Zeitpunkt an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

5(6)-Nitro-2-(α -hydroxyäthyl)-benzimidazol

Darstellung nach M. PHILLIPS²⁾ aus 4-Nitro-phenylen-diamin-(1,2) und Milchsäure.

Ausbeute: 85% d. Th., schwach gelbliche Kristalle aus verdünntem Alkohol, Schmp. 208–210 °C [Lit. 7): 204–205 °C].

$C_9H_9N_3O_3$ (207,2) ber.: C 52,17; H 4,38; N 20,28;
gef.: C 52,23; H 4,55; N 20,34.

1-Methyl-5-nitro-2-(α -hydroxyäthyl)-benzimidazol

Darstellung nach M. PHILLIPS²⁾ aus 4-Nitro-1-methyl-phenylen-diamin-(1,2) und Milchsäure.

Ausbeute: 58% d. Th., schwach gelbliche Kristalle aus verdünntem Alkohol, Schmp. 145–155 °C.

$C_{10}H_{11}N_3O_3$ (221,2) ber.: C 54,29; H 5,01; N 19,00;
gef.: C 54,20; H 4,95; N 19,18.

⁶⁾ K. FRIES, Liebigs Ann. Chem. 454, 219 (1927).

2-Acetyl-benzimidazol (III)

14,4 g 2-(α -Hydroxyäthyl)-benzimidazol (0,089 Mol) werden in 250 ml Eisessig gelöst und bei 65—70 °C mit einer Lösung von 6 g Chromsäureanhydrid in 30 ml Eisessig und 6 ml Wasser versetzt. Die Zugabe erfolgt im Verlauf von 1,5 Stunden. Man erwärmt 1 Stunde im siedenden Wasserbad. Die Farbe der Lösung schlägt während dieser Zeit von rot nach grün um. Es wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der erhaltene feste Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt, wobei die anorganischen Salze in Lösung gehen. Der ungelöste Anteil wird abfiltriert und getrocknet. Farbloses Kristallpulver, sublimiert in Form farbloser Nadeln. (Umkristallisiert aus Alkohol—Wasser (1:1).)

Ausbeute: 10,8 g (75,7% d. Th.), Schmp. 189—190,5 °C.

$C_9H_8N_2O$ (160,2) ber.: C 67,48; H 5,03; N 17,49;
gef.: C 67,39; H 5,16; N 17,44.

2,4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 322—323 °C.

$C_{15}H_{12}N_6O_4$ (340,3) ber.: C 52,94; H 3,56; N 24,40;
gef.: C 52,90; H 4,09; N 24,25.

5(6)-Nitro-2-acetyl-benzimidazol (IV)

Darstellung wie III, Zugabezeit 4 Stunden bei 80 °C und Nachrührzeit 1 Stunde bei siedendem Wasserbad.

Ausbeute: 90,6% d. Th., Schmp. 215—216 °C aus Wasser. Schwach gelbes Kristallpulver.

$C_9H_7N_3O_3$ (205,2) ber.: C 52,68; H 3,44; N 20,48;
gef.: C 52,69; H 3,49; N 20,69.

2,4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 314—315 °C.

$C_{15}H_{11}N_6O_6$ (385,3) ber.: C 46,75; H 2,88; N 25,45;
gef.: C 46,86; H 3,09; N 25,41.

1-Methyl-5-nitro-2-acetyl-benzimidazol (V)

Darstellung wie III mit gleichen Zugabezeiten und Nachrührzeiten wie IV.

Ausbeute: 63,4% d. Th., Schmp. 210—211 °C (aus Alkohol). Schwach gelbes Kristallpulver.

$C_{10}H_9N_3O_3$ (219,2) ber.: C 54,79; H 4,14; N 19,17;
gef.: C 54,70; H 4,17; N 19,21.

2,4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 297—298 °C.

$C_{16}H_{13}N_7O_6$ (399,3) ber.: C 48,11; H 3,28; N 24,55;
gef.: C 48,40; H 3,38; N 24,50.

1-Methyl-2-acetyl-benzimidazol (VI)

16,02 g (0,1 Mol) 2-Acetyl-benzimidazol werden in 100 ml n/1 Natronlauge gelöst und auf 30° erwärmt. Anschließend werden 16 g Dimethylsulfat (0,127 Mol) im Verlauf von 10 Minuten zugetropft, wobei die Temperatur bis auf 70 °C ansteigt. Man erhitzt weitere 15 Minuten im Wasserbad auf 80 °C und alkaliert bis zur schwach alkalischen Reaktion.

Nach 10 Minuten Nachröhren gießt man in Wasser, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, getrocknet und aus 30proz. Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 13,6 g (78,1% d. Th.), Schmp. 70—71°C. Farbloses Kristallpulver.

$C_{10}H_{10}N_2O$ (174,2) ber.: C 68,94; H 5,79; N 16,08;
gef.: C 68,83; H 5,85; N 16,09.

2,4-Dinitrophenylhydrazone, Schmp. 301—303°C (Zers.).

$C_{16}H_{14}N_6O_4$ (354,3) ber.: C 54,23; H 3,99; N 23,71;
gef.: C 54,45; H 4,09; N 23,68.

2-Cyanmethyl-benzimidazol (VIII)

Darstellung nach R. A. B. COPELAND und A. R. DAY⁴).

Ausbeute: 69% d. Th., Schmp. 210—212°C (Lit.: 209,7—210,7°C).

1-Methyl-2-cyanmethyl-benzimidazol

15,7 g (0,1 Mol) 2-Cyanmethyl-benzimidazol (VIII) werden in 300 ml 0,33 n-Natronlauge gelöst und bei Zimmertemperatur mit 16 g Dimethylsulfat (0,127 Mol) im Verlauf von 30 Minuten versetzt. Gegen Ende der Zugabe flockt ein farbloses Produkt aus. Man röhrt weitere 30 Minuten bei Zimmertemperatur nach und gibt dann 2 n-Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion zu. Nach weiteren 10 Minuten Nachröhren wird das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 12,8 g (75% d. Th.), Schmp. 132—134°C, farblose Nadeln aus Wasser.

$C_{10}H_9N_3$ (171,2) ber.: C 70,15; H 5,30; N 24,55;
gef.: C 70,24; H 5,39; N 24,69.

[1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (I)

a) 26,1 g (0,15 Mol) 1-Methyl-2-acetyl-benzimidazol (VI) werden mit 6,40 g (0,2 g-Atom) Schwefel und 19,5 g Morpholin (0,224 Mol) 14 Stunden auf 140°C im Ölbad (Ölbadtemperatur 160°C) erwärmt. Das Reaktionsgemisch färbt sich dunkel, und es tritt eine starke Entwicklung von Schwefelwasserstoff auf. Das sirupöse Produkt wird auf etwa 50°C abgekühlt und mit 30 ml Methanol versetzt. Das gebildete Thioacetmorpholid (VII) kristallisiert beim Stehen im Eisschrank. Die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 28 g (67,8% d. Th.) gelbliche Kristalle aus Methanol, Schmp. 198—199°C.

$C_{14}H_{17}N_3OS$ (275,4) ber.: C 61,05; H 6,22; N 15,26; S 11,64;
gef.: C 61,00; H 6,24; N 16,15; S 11,62.

22 g Thioacetmorpholid (VII) (0,08 Mol) werden mit 160 ml 10proz. Natronlauge 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird zur Entfernung des Morpholins mit Äther ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit Salzsäure angesäuert. Es tritt eine starke Entwicklung von Schwefelwasserstoff ein. Die Lösung wird bis zur Trockne eingeeigt und der verbleibende Sirup mit 170 ml absolutem Alkohol und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man gießt in Wasser und neutralisiert mit Natriumcarbonat. Den gebildeten Ester extrahiert man durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform. Beim Einengen des Chloroformextrakts verbleiben 7 g eines Sirups, der beim Anreiben kristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g (24,1% d. Th.), Schmp. 60—62°C, farblose derbe Kristalle aus wenig absolutem Alkohol.

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,3) ber.: C 66,02; H 6,46; N 12,83;
gef.: C 66,09; H 6,53; N 12,83.

b) 55,5 g 1-Methyl-2-cyanmethyl-benzimidazol (0,32 Mol) werden in 750 ml alkoholischer Salzsäure (10 g HCl in 100 ml Lösung) suspendiert und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das während der Reaktion gebildete Ammonchlorid wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Sirup wird mit Natriumhydrogen-carbonat neutralisiert. Der Ester wird aus der wäßrigen Lösung mit Chloroform extrahiert. Nach Vertreiben des Lösungsmittels erhält man 46,9 g (67,4% d. Th.) Ester. Schmp. 60–62 °C.

Die nach Verfahren a) und b) hergestellten Verbindungen zeigten beim Mischschmelzpunkt keine Depression.

[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (IX) und [1-Methyl-6-nitro-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester

100 g [1-Methyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (0,46 Mol) werden in 340 g konzentrierter Schwefelsäure bei einer Temperatur, die 25 °C nicht übersteigt, gelöst. In diese Lösung tropft man eine Nitriersäure, die aus 54 g konzentrierter Salpetersäure (D 1,42) und 100 g konzentrierter Schwefelsäure besteht, zu. Während der Zugabe soll die Temperatur 25 °C nicht übersteigen. Man röhrt zuerst 45 Minuten bei Zimmertemperatur und gießt anschließend auf Eis. Durch Zugabe von Ammoniak wird auf pH 5 eingestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und zur Entfernung des eingeschlossenen Ammonsulfats mit Wasser ausgekocht. Der Rückstand wird getrocknet.

Ausbeute: 105 g (87,5% d. Th.) Schmp. 135–160 °C (uncharakteristisch).

Zur Trennung der 5- und 6-Isomeren wird das Rohprodukt in Benzol gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert zuerst die 5-Verbindung in farblosen Nadeln aus. Die Mutterlauge wird eingeengt, der erhaltene Rückstand besteht vorwiegend aus der 6-Verbindung. Man wiederholt mit den Einzelfraktionen noch mehrere Male die fraktionierte Kristallisation. Die auf diese Weise erhaltenen Fraktionen der 5- und 6-Verbindung werden jede für sich aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute an 5-Isomeren 25 g (20,7% d. Th.), Schmp. 158–162 °C. Farblose Nadeln.

$C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263,3) ber.: C 54,74; H 4,98; N 15,97;
gef.: C 54,71; H 4,95; N 15,96.

Zum Beweis, daß es sich bei der Verbindung um das 5-Isomere handelt, wurde der Ester zur Säure verseift und die Säure anschließend decarboxyliert. Das erhaltene Produkt 1,2-Dimethyl-5-nitro-benzimidazol besaß einen Schmp. von 229–230 °C. Ein Mischschmp. mit dem Produkt, das aus 1-Methyl-4-nitro-phenyldiamin-1,2 beim Umsatz mit Essigsäureanhydrid nach K. FRIES⁶⁾ erhalten wurde, zeigte keine Depression.

Ausbeute an 6-Isomeren 31,6 g (26,1% d. Th.), Schmp. 170–172 °C. Farblose Blättchen.

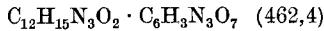
$C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263,3) ber.: C 54,74; H 4,98; N 15,97;
gef.: C 54,70; H 4,89; N 15,98.

[1-Methyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (X)

2,63 g [1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (0,01 Mol) werden in 50 ml Essigester/Methanol (1:1) gelöst und unter Zusatz von RANEY-Nickel bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der erforderlichen Wasserstoffmenge wird der Katalysator

abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Es verbleibt ein schwer kristallisierender Sirup.

Ausbeute: 1,7 g (73% d. Th.). Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt. Schmp. 216—217 °C, gelbe Kristalle aus Wasser.



ber.: C 46,75; H 3,93; N 18,17;

gef.: C 46,89; H 3,92; N 18,12.

[1-Methyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure-äthylester

3,5 g [1-Methyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (0,015 Mol) werden in 30 ml Eisessig und 30 ml Wasser gelöst und bei 0 °C mit 7,5 ml Äthylenoxyd (etwa 0,15 Mol) versetzt. Nach 48stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Lösung in 240 ml Wasser eingegossen. Man neutralisiert die wässrige Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren im Vakuum verbleibt ein brauner Sirup.

Ausbeute: 4,5 g (93,2% d. Th.). Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt, gelbe Kristalle aus Wasser, Schmp. 187—191 °C.



ber.: C 47,99; H 4,77; N 15,27;

gef.: C 48,19; H 4,78; N 15,52.

1,2-Dimethyl-5-bis-(β -chloräthyl)-benzimidazol-hydrochlorid (XI)

a) 8,7 g [1-Methyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureäthylester (0,027 Mol) werden in 250 ml Chloroform gelöst und bei —5 °C mit 25,7 g Thionylchlorid (0,216 Mol) tropfenweise versetzt. Es wird 1 Stunde in Eiswasser und 3 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Beim Zutropfen des Thionylchlorids scheidet sich ein Produkt ab, das beim Erwärmen auf Zimmertemperatur allmählich wieder in Lösung geht. Die braune Lösung engt man im Vakuum ein. Der zurückgebliebene Sirup wird in 250 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und zur Verseifung 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. — Beim Einengen der Lösung im Vakuum bleibt ein Sirup zurück, der langsam kristallisiert.

Ausbeute: 7,5 g (81,4% d. Th.). Farblose Kristalle aus Wasser, Schmp. 178—180 °C.



ber.: C 45,83; H 5,91; Cl 31,22; N 12,33; H₂O 5,3;

gef.: C 46,16; H 5,85; Cl 31,32; N 12,21; H₂O 5,0.

UV-Spektrum in Wasser:

λ_{max} (m μ)	log ϵ
330	3,79
260	3,91

Pikrat: rote Kristalle aus Dimethylformamid, Schmp. 238—240 °C.



ber.: C 44,28; H 3,91; N 16,31; Cl 13,76;

gef.: C 44,55; H 3,97; N 16,00; Cl 13,45.

b) 6,45 g 1,2-Dimethyl-5-amino-benzimidazol (0,04 Mol) werden in 80 ml Eisessig und 80 ml Wasser gelöst und bei 0 °C mit 20 ml Äthylenoxyd (~0,4 Mol) versetzt. Nach 48stün-

digem Rühren bei Zimmertemperatur gießt man die Lösung in 320 ml Wasser und äthert die durch überschüssiges Äthylenoxyd entstandenen Polymerisationsprodukte aus. Anschließend wird die wäßrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die neutrale Lösung wird einige Tage im Kühlschrank stehen gelassen. Die abgeschiedene Substanz wird abgesaugt und getrocknet (Schmp. 132—133 °C). Die so erhaltene 5-Bis-(β -hydroxyäthyl)-Verbindung löst man in 60 ml Chloroform und versetzt die Lösung bei —5 °C mit 11,5 g Thionylchlorid (0,092 Mol). Es wird $\frac{1}{2}$ Stunde im Eisbad gerührt. Danach wird $\frac{1}{2}$ Stunde im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit entsteht eine hellbraune Lösung. Das Chloroform wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und zur Bildung des Hydrochlorids zum Sieden erhitzt. Die salzsäure Lösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit Aktivkohle kurz gekocht und abermals im Vakuum bis fast zur Trockne eingeengt. Beim Abkühlen fällt das Hydrochlorid als helles Kristallpulver aus. Schmp. 178—180 °C.

UV-Spektrum in Wasser:

λ_{max} (m μ)	log ϵ
327	3,83
260	3,91

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

Herrn U. HELMKE sei für die experimentelle Mithilfe gedankt. Die Elementaranalysen sowie die Aufnahme der UV-Spektren wurden von der Abt. Organische Analyse unseres Instituts (Leitung Dr. W. HERB) ausgeführt, der wir zu Dank verpflichtet sind.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 22. Mai 1964