Agr. Biol. Chem., **40** (4), 791~799, 1976

Synthese von 2-(1′-Amino-1′-substituiertem alkyl)-benzimidazol aus Aminosäuren und Ihre Biologische Aktivität

Kazuyuki MAEKAWA und Jiro OHTANI

Institut für Pflanzenschutz-Chemie, Landwirt. Fak., Kyushu Universität Fukuoka

Eingegangen December 1, 1975

N-Blocked amino acids were condensed with *o*-phenylene diamine in the presence of DCC at 0°C to give derivatives of monoacyl-*o*-phenylene diamine. The ring closure of monoacyl derivatives thus obtained was then carried out by refluxing them for 10~200 min in toluene, xylene or acetic acid. The dehydrating cyclization by triphenylphosphine was suitable for glutamine, asparagine, and threonine. By these methods, the carboxyl group of naturally occurring amino acids was all cyclized to benzimidazole-ring.

Among these new compounds, there are some biological active compounds as regulators for growth of plants or fungi.

Es finden sich bemerkenswerte Verbindungen unter den von alters her bekannten Benzimidazol-Derivaten,[1] die verschiedene physiologische Wirkungen von z.B. antiviraler,[2,3] anthelmintischer,[4] cytostatischer Art[5] besitzen. Die Verfasser beschäftigten sich mit Synthesen von Benzimidazol-Derivaten aus Aminosäuren, um weitere wirksame Verbindungen zu suchen.

Da der Benzimidazolring ziemlich beständig gegen Hydrolyse, Oxydation und Reduktion ist,[6] mag dieses Verknüpfungsverfahren sich andererseits eignen, um Carboxy-Gruppen von Peptiden zu modifizieren,[7] wenn die Reaktion bis zu genügendem Umfang an der Carboxylgruppe jeder Aminosäuren verläuft.

Die bekannte Phillips'sche Kondensationsreaktion,[8] die mittels Verknüpfung von Carbonsäuren und *o*-Phenylendiamin in Gegenwart von konz. Salzsäure durchgeführt wird, ist bei Aminosäuren wegen ihrer drastischen Bedingung nicht anwendbar. Andere vorgeschlagene Methoden sind nicht nur gering in der Ausbeute,[9~12] sondern sie verursachen ausserdem Racemisierung.[13]

Hinsichtlich der Synthese des die α-Carboxylgruppe der Aminosäuren einschliessenden Benzimidazols gibt es daher bisher keinen Bericht,[14~16] abgesehen von einigen aliphatischen Aminosäuren und Phenylalanin.[7,9,13]

Um diese Verknüpfung möglicherweise unter milden Bedingungen und doch mit guter Ausbeute durchzuführen, wurden einige Versuche durchgeführt. Schliesslich lassen sich N-blockierte Aminosäuren (mit Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Acetyl-) zuerst mit *o*-ϕ-$(NH_2)_2$ bei Raumtemperatur(gelegentlich unter Eiskühlung) in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid zur Reaktion bringen.

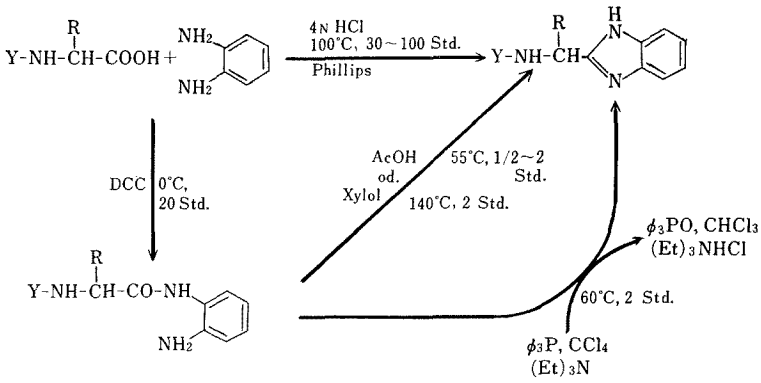
Dabei wurden zunächst Monoacyl-*o*-Phenylendiamin-Derivate erhalten. Diese intermediären Derivate wurden abgetrennt und gereinigt, oder unmittelbar einer weiteren Stufe von Ringschlüssen unterworfen (Schema 1).

Die Ringschluss-Reaktion wurde infolge Siedens mit Toluol, Xylol oder Erhitzung mit Essigsäure erfolgreich durchgeführt. Benzimidazol-Derivate wurden auf diese Weise aus den meisten Aminosäuren mit befriedigender Ausbeute dargestellt, abgesehen von einigen Ausnahmen.

Bei Monoacyl-*o*-Phenylendiamin-Derivaten von zerbrechlichen Aminosäuren wie Z-Asn, Z-Gln, Z-Thr, Z-Ser und Z-Cys war die zweite Stufe, den Ring zu schliessen, sehr schwer, oder verlief höchstens nur in geringer

---

Abkürzungen; B, Benzoyl; Z, Benzyloxycarbonyl; DCC, Dicyclohexylcarbodiimid; DCU, Dicyclohexylharnstoff; *o*-ϕ-$(NH_2)_2$, *o*-Phenylendiamin.



SCHEMA 1, Verschiedener Einbau-Weg zur Benzimidazol.

Y: Acetyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl, usw.
R: Aminosäurenrest – (NH–CH–CO).
ϕ: Phenyl-.

Ausbeute.

Daher ist es wünschenswert, eine besonders milden Bedingung zum Ringschluss zu finden. Zuletzt wurde dieser Ringschluss unter Anwendung von Triphenylphosphin nach Appel *et al.*[17] oder durch Erwärmung bei 55~60°C in Eisessig 2 Stunden lang erreicht.

Es wird dabei vermutet, dass Nitril bei entwässertem Ringschlusse von Z-Gln, und Z-Asn- mittels Triphenylphosphin entstehen mag. Die IR Spektren und Analysenwerte zeigten jedoch keine Nitril-Bildung.

Um Carboxylgruppe von Cystein zu Benzimidazolring einzuschliessen, waren jedoch einige Umwege wegen der leichten Oxydierbarkeit der SH-Gruppe unvermeidbar. Die Ergebnisse werden in Tafel 1 gezeigt.

Ein Versuch, den letzten Ringschluss mittels DCC nur in einem Schritte durchzuführen, zeigte keinen Erfolg. Erhitzen der Komponenten in der Polyphosphorsäure-Lösung unmittelbar ohne Zusatz von DCC war für zerbrechliche Aminosäuren wie Tryptophan, Methionin usw. nicht anwendbar.

Die Gruppe, die zum Schutze von Aminogruppen angewendet wurden, wurde letzten Endes leicht durch Behandlung mit HBr oder Hydrierung mittels Pd-Schwarz beseitigt. Die dabei erhaltenen Benzimidazol-Derivate werden in Tafel 2 zusammengefasst.

Diese Verbindungen wurden zur Prüfung der biologischen Aktivität unterworfen. Als Erfolge wurden einige fungizidisch und zuwachshemmende Verbindungen gegen Pflanzen, wie Phe*-[B], Z/2-Lys*-[B], Z-Asp*-[B] gefunden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

I. Reaktion von N-blockierten Aminosäuren mit o-Phenylendiamin (mittelbares Verfahren)

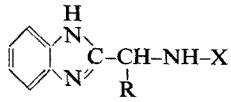
A) Isolierung der intermediären Monoacyl-o-Phenylendiamin-Derivate. (i), Zur Lösung, die je 1 g N-Acetylglycin und *o*-ϕ-$(NH_2)_2$ in 100 ml THF enthielt, wurde 1 g DCC langsam unter Rühren zugesetzt. Nach Umrühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde der abgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und mit Essigester extrahiert. Ausbeute, 1.6 g (94%).

Die Umkristallisierung wurde aus Essigester vollzogen. Auch bei Verlängerung der Reaktionsdauer fand kein Ringschluss statt.

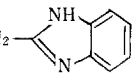
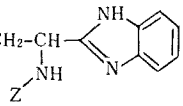
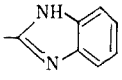
(ii), Aus den anderen N-blockierten Aminosäuren wurden die entsprechenden Verbindungen in kristalliner Form gewonnen.

(iii), Die SH Gruppe des Cysteins wurde durch eine Benzylgruppe geschützt. In anderen Versuchen wurde N-blockiertes Cystin mit *o*-ϕ-$(NH_2)_2$ kondensiert, und dann das Produkt reduziert, um freies, SH enthaltendes Derivat zu gewinnen. Das mit *tert.*-Butyl-Gruppe OH-geschützte Serin bzw. Threonin wurde angewendet.

TAFEL 1. 2-(1′-CARBOBENZOXYAMIDE-1′-SUBSTITUIERTE ALKYL)-BENZIMIDAZOL



R=	X=	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ in MeOH	Formeln	Analysenwert C	H	N Ber. / Gef.	Ref.
-H	-CO-CH_3	85	198		$C_{10}H_{11}O\,N_3$	63.49 63.58	5.82 6.00	22.22 22.06	
-H	-CO-C_6H_5	75	225		$C_{15}H_{13}O\,N_3$	71.69 71.00	5.21 5.15	16.72 16.51	10, 7
-CH_2CH_2S-CH_3	-C(=O)-O-CH_2-ϕ	75	158	−0.9°	$C_{19}H_{21}O_2N_3S$	64.21 64.28	5.96 6.18	11.83 11.85	
-CH(CH_3)$_2$	"	46	223	−8.8	$C_{19}H_{21}O_2N_3$	70.56 70.70	6.55 6.56	13.00 13.00	
-CH_2-C_6H_5	"	70	184	+26.7	$C_{23}H_{21}O_2N_3$	74.37 74.35	5.70 5.89	11.31 10.92	7
-CH_2-CH_2-CH_2-(-H)	"	50	186	+35.0	$C_{19}H_{19}O_2N_3$	71.01 71.05	5.96 5.99	13.08 12.97	
-CH_2-(N-H-indol)	"	45	197	−4.2	$C_{25}H_{22}O_2N_4$	73.15 73.06	5.40 5.46	13.65 13.39	
-CH_3	"	72	198	−1.0	$C_{17}H_{17}O_2N_3$	69.13 69.28	5.80 5.81	14.23 14.16	7
-CH_2-CH(CH_3)$_2$	"	74	171	−25.0	$C_{20}H_{23}O_2N_3$	71.19 71.09	6.87 6.86	12.45 12.75	
-CH_2OH	"	36	178	−53.3	$C_{17}H_{17}O_3N_3$	65.58 65.85	5.50 5.56	13.50 13.54	
-CH(CH_3)-CH_2CH_3	"	80	196	−20.5	$C_{20}H_{23}O_2N_3$	71.19 71.39	6.87 6.86	12.45 12.75	
-$(CH_2)_4$NH-Z	"	58	153	−2.4	$C_{25}H_{30}O_4N_4$	69.12 69.28	6.22 6.24	13.15 13.15	
-CH(OH)CH_3	"	89	126		$C_{18}H_{19}O_3N_2$	66.44 66.41	5.89 5.91	12.99 12.97	a)
-CH_2S-CH_2-ϕ	"	65	164	−2.2	$C_{24}H_{23}O_2N_3S$	69.05 61.89	5.55 6.06	10.07 10.27	
-CH_2-C_6H_4-O-Z	"	45	169	−1.2	$C_{31}H_{27}O_5N_3$	71.39 71.46	5.22 5.07	8.06 7.89	
-$(CH_2)_3$NH-C(=NH)-NH-NO_2	"	75	108	−2.6	$C_{20}H_{23}O_4N_7$	56.47 56.29	5.41 5.61	23.06 22.45	
-CH_2-(NH-benzimidazol)	"	47	224		$C_{24}H_{21}O_2N_5$	70.05 69.92	5.14 5.14	17.02 16.92	

$-CH_2CH_2-$ 	〃	48	178	+1.1	$C_{26}H_{28}O_2N_5$	70.57 70.76	5.44 5.37	16.46 16.12	
$-CH_2-$	〃	60	204		$C_{20}H_{19}O_2N_5$	66.47 66.35	5.30 5.42	19.38 19.29	
$-CH_2S-SCH_2-CH-$ 	〃	34	107～109		$C_{34}H_{32}O_4N_6S_2$	62.57 62.73	4.94 5.02	12.88 12.76	a)
$-CH_2-COOH$	〃	30	232		$C_{18}H_{17}O_4N_3$	63.71 63.82	5.05 5.09	12.38 12.25	
$-CH_2CH_2CO-NH_2$	〃	58	144～145		$C_{19}H_{20}O_3N_4$	64.76 64.69	5.72 5.66	15.90 15.65	a)
$-CH_2CO-NH_2$	〃	27	255		$C_{18}H_{18}O_3N_4$	63.89 63.78	5.36 5.48	16.54 16.11	a)
$-CH_2-$, $-CH(NH-Z)-CH_2-CH(CH_3)_2$		35	166	−35.4	$C_{29}H_{32}O_3N_4$	71.87 71.66	6.66 6.68	11.56 11.39	
$-CH_2-$  , $-CH(NH-Z)-CH_2-CH(CH_3)_2$		43	>300		$C_{30}H_{32}O_3N_6$	68.70 68.30	6.11 6.08	16.03 15.96	

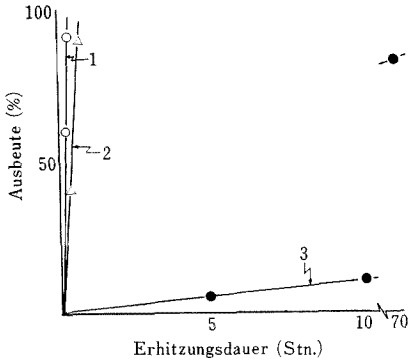
a) Es wurde unter sehr milden Bedingungen (55～57°C, 2 Stn. in Eisessig) dargestellt. Bn: Benzyl-.

B-i) Synthese von Benzimidazol aus Monoacyl-o-Phenylendiamin. Die oben erwähnten Monoacyl-Derivate von *o*-ϕ-$(NH_2)_2$ (1 g) wurden in 20 ml Eisessig oder Xylol 15～60 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit konz. NH_4OH-Lösung alkalisiert. Der dabei abgeschiedene farblose Kristall wurde aus warmem DMF oder AcOEt umkristallisiert. Wenn DCU an vorhergehender Stufe enfernt wurde, war das Reinigungsverfahren einfach, so dass in meisten Fällen eine einmalige Umkristallisierung aus Essigester oder THF genügte.

B-ii) Ringschluss von Monoacyl-Derivaten mittels Triphenylphosphins. Die Monoacyl-Derivate von Z-Aminosäuren (1 mMol) wurden jede für sich in 2 ml getrocknetem Chloroform mit 1.2 m Mol Triphenylphosphin, 1 mMol Tetrachlorkohlenstoff und 2 mMol Triäthylamin gemischt, dann auf 60°C 2 Stdn. lang erwärmt. Man zog das Lösungsmittel bei Raumtemp. weitgehend ab und extrahiert den festen Rückstand mehrmal mit Essigester. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

II. Unmittelbares Verfahren

Sechs g (0.02 Mole) Z-Phenylalanin und 2.16 g (0.02 Mole) *o*-ϕ-$(NH_2)_2$ wurden in 100 ml Äthanol aufgelöst. Der äthanolischen Lösung wurden 4.12 g (0.02 Mole) DCC unter Rühren und Abkühlen langsam zugesetzt. Dabei musste eine Erhöhung der Temperatur vermieden werden. Das Umrühren wurde noch 1 oder 2 Stunden lang unter Eiskühlung und dann über Nacht bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionslösung, die gewisse Mengen von Niederschlag enthielt, wurde i.Vak. eingeengt, und der Rückstand wurde mit 50 ml Eisessig 15～200 Min. lang unter



ABBILD. 1. Ringschluss-Reaktion.
○, Essigsäure; △, Xylol; ●, Toluol.

Rückfluss erhitzt (Abbild. 1). Danach wurde zur Reaktionslösung konz. NH_4OH unter Abkühlung zugesetzt. Der dabei erhaltene Niederschlag wurde gesammelt und mit Essigester extrahiert. Der Auszug wurde weiter mittels Säulenchromatographie gereinigt, um beigemischten DCU zu entfernen. Benzimidazol-Derivate kristallisierten sich im allgemeinen bei Abdampfung von Lösungsmittel. Die Umkristallisation wurde zuletzt aus Essigester durchgeführt.

III. Dünnschichtchromatographie (TLC) und Säulenchromatographie

In beiden Fällen wurde Kieselgel als Träger verwendet. Bei der TLC wurden AcOEt: Py: BuOH: EtOH[13]=3: 16: 1: 2 und BuOH: AcOH: H_2O=12: 3: 5 (v/v) als Lösungsmittel benutzt. Der Nachweis der Flecken erfolgte durch Behandlung mit Jod-Dampf oder $KMnO_4$ Lösung.

Bei der Säulenchromatographie (5×10 cm) wurde zuerst mit AcOEt und dann stufenweise mit AcOEt-AcOH Gemischen eluiert.

IV. IR-Spektren[18,20] und UV-Spektren[18,19]

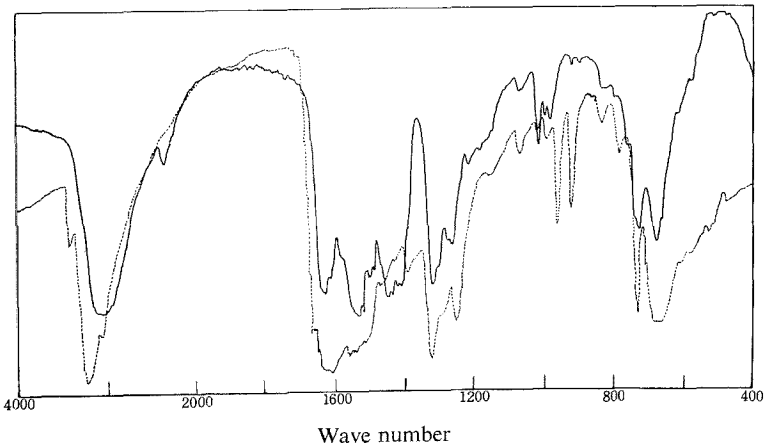
Abbildung 2 gibt beide IR-Spektren von Benzimidazol-Derivaten und Monoacyl-*o*-Phenylendiamin-Derivaten wieder. Wie man daraus entnehmen kann, zeigen die Ringschluss-Verbindungen alle Absorption bei etwa 1400～1460 cm^{-1} und 1010 cm^{-1}, was vermutlich auf den Benzimidazolring zurückführen ist, während Monoacyl-Verbindungen die Absorption bei etwa 1330 cm^{-1}, 960 cm^{-1} zeigen.

Abbild. 3–4 geben weitere IR-Spektren wieder.

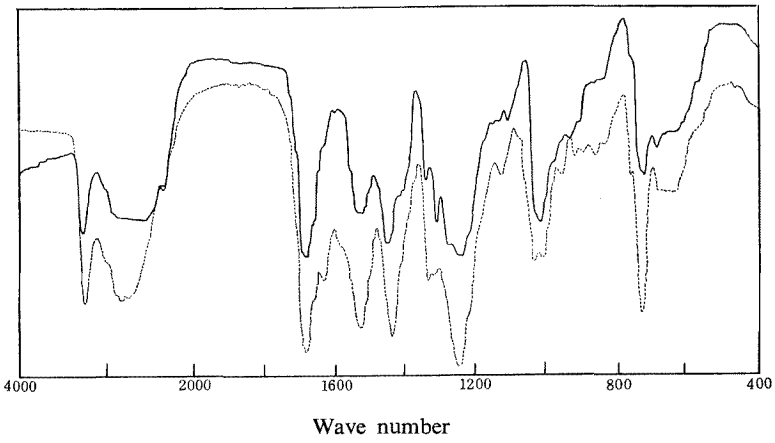
Abbild. 5 zeigt die beiden UV-Spektren von Benzimidazol- und Monoacyl-Derivaten. Das Maximum der UV-Absorption von Benzimidazol liegt bei 280, 274 und 244 nm.[18,19] Unter Berücksichtigung des Unterschieds in beider Absorption kann man den Verlauf des Ringschlusses verfolgen.

V. Biologische Aktivität

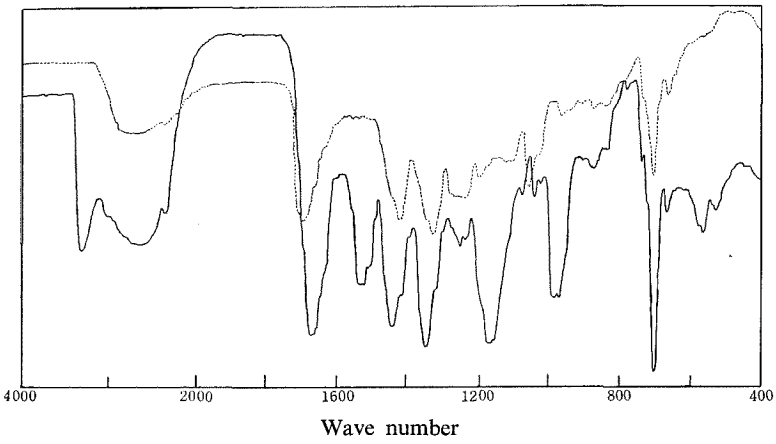
A) Prüfungsverfahren. i), Die Prüfung von voraufläuflicher Wirksamkeit wurde nach der von S. Tamura *et al.*[21] beschriebenen Weise durchgeführt. Die Proben wurden jede



ABBILD. 2. N-(2′-Aminophenyl)-2-benzoylaminoacetamid (------) und 2-(1-Benzoylaminomethyl)-benzimidazol (——) (aus Z-Gly).



ABBILD. 3. 2-(1-Benzyloxycarbonylamino-1-isobutyl)-benzimidazol (aus Z-Val) (——), und 2-(1-Benzyloxycarbonylamino-3-thiomethylpropyl)-benzimidazol (aus Z-Met) (------).



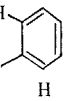
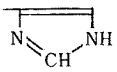
ABBILD. 4. 2-[1-Benzyloxycarbonylamino-2-(3′-indolyl)ethyl]-benzimidazol (aus Z-Trp) (——), und 2′-N-Benzyloxycarbonyl-2, 2′-pyrrolidinyl-benzimidazol (aus Z-Pro) (------).

für sich in 1 ~ 2 ml Wasser aufgelöst und die Lösungen wurden in Petri-Schalen (9 cm im Durchmesser) gegossen, welche einen Blatt von Filtrierpapier belegt wurden. Nach der spontanen Verflüchtigung von Lösungsmittel bei Raumtemperatur wurde 10 ml Wasser in die Schüssel gegossen. In jede Petri-Schüssel wurden 20 Samen von Rettig (*Raphanus sativus*), von Hühnerhirse (*Echinochloa crus galli* var. *oryzicola*) oder von Reis (*Oryza sativa*) gelegt und in einem Dunkelraum bei 30°C bewahrt. Die Schätzung von Aktivität wurde nach 5 Tagen vorgenommen, indem man die Verhältnisse der Wuchstumshemmung von Wurzeln und Stämme mass.

ii), Prüfung von fungizidischer Wirkung wurde folgendermassen durchgeführt. Beinahe 0.5 mg von Proben wurde in wenig Aceton aufgelöst und die Acetonlösung wurde auf einem Filtrierpapier von 6 mm in Durchmesser gefleckt. Nach der spontanen Verdampfung des Lösungsmittels bei Raumtemperatur wurde das Papier auf die Oberfläche vom Agar-Medium in der Petri-Schüssel gelegt. In jeder Schüssel wurden 5 Proben und 1 Kontrol gelegt. Auf die Platte wurde Sporen von Fungus gespritzt, die in keimfreiem Wasser suspendiert wurde. Als Fungus wurden *Aspergillus niger* und *Colletotrichum lagenarium* angewendet. Nach 24-stündiger Inkubierung

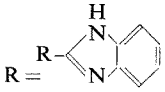
TAFEL II. 2-(1′-AMINO-1′-SUBSTITUIERTE ALKYL)-BENZIMIDAZOL

R=	X=	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	IR (KBr-Pressling) cm^{-1}	Analysenwert (%) C	H	N	Ber. / Gef.	Formeln	Ref.
-H	H	90	176~178	1390, 1222, 1124	29.36 29.65	3.98 4.00	12.84 12.75		$C_8H_9N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$	9, 13
$-CH_3$	H	79	127~129	1373, 1222, 1108	31.67 31.62	4.40 4.37	12.32 12.37		$C_9H_{11}N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$	9, 13
$-CH(CH_3)_2$	H	85	179~180	1428, 1271,	69.81 69.95	7.99 8.02	22.20 22.16		$C_{11}H_{15}N_3$	13
$-CH(CH_3)C_2H_5$	H	83	147~152	1453, 1269,	70.90 70.77	8.43 8.33	20.67 20.27		$C_{12}H_{17}N_3$	13
$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	86	127~128	1447, 1265,	70.90 70.70	8.43 8.43	20.67 20.29		$C_{12}H_{17}N_3$	13
$-CH_2-C_6H_5$	H	70	164~166	1454, 1271	75.92 76.22	6.37 6.41	17.71 17.71		$C_{15}H_{15}N_3$	13
$-CH_2-C_6H_4-OH$	H	75	176~177	1431, 1243, 1106	71.12 71.48	5.97 6.17	16.59 16.09		$C_{15}H_{15}N_3O$	
$-CH_2-CH_2-S-CH_3$	H	87	72~73		59.71 60.23	6.83 7.02	18.99 18.57		$C_{11}H_{15}N_3S$	
$-CH_2-S-CH_2-C_6H_5$	H	71	117~120d	1455, 1203	41.83 41.29	4.49 4.09	9.18 9.03		$C_{16}H_{17}N_3S \cdot 2HBr$	
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	H	86	159~161		70.56 70.72	7.00 7.05	22.44 22.35		$C_{11}H_{13}N_3$	
$-CH_2-C_8H_5N_2$	H	55	153~154		73.89 73.96	5.84 5.90	20.28 20.19		$C_{17}H_{16}N_4$	
$-CH_2OH$	H	30	131~132	1465, 1237	61.00 60.98	6.26 6.33	23.72 23.64		$C_9H_{11}ON_3$	
$-CH(OH)CH_3$	H	92	152~153	1422, 1269, 1107	62.80 62.95	6.85 6.52	21.98 21.67		$C_{10}H_{13}ON_3$	
$-(CH_2)_4-NH-Z$	H	80	74~76		68.16 68.00	6.86 7.05	15.90 15.80		$C_{20}H_{24}O_2N_4$	9
$-CH_2-C_7H_4N_2$	H	74	215 (dec)		69.29 69.33	5.45 5.57	25.26 25.15		$C_{16}H_{15}N_5$	9
$-CH_2-CH_2-C_7H_4N_2$	H	63	123~125	1429, 1276,	70.08 70.17	5.88 5.93	24.04 23.97		$C_{17}H_{17}N_5$	

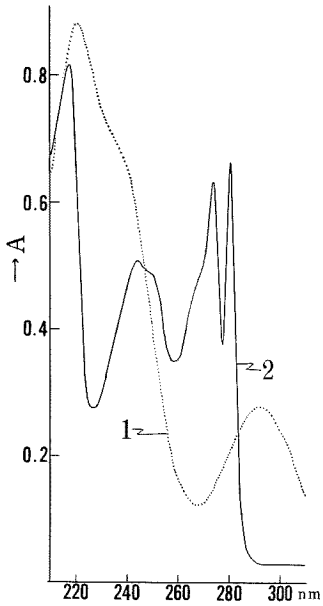
$-(CH_2)_3NH-C(=NH)(NH_2)(NO_2)$	H	73	155~158		30.57 31.14	4.46 4.56	20.81 20.41	$C_{12}H_{17}O_2N_7 \cdot 2HBr \cdot H_2O$
$-CH_2SSCH_2-CH(NH_2)-$ 	H	78	183~5 d.	1476, 1221, 1141	29.03 28.76	3.76 3.81	11.29 11.03	$C_{18}H_{24}N_6S_2 \cdot 4HBr \cdot 2H_2O$
$-CH_2-$ 	H	70	165~163		63.42 63.85	5.77 5.96	30.82 29.90	$C_{12}H_{13}N_5$
$-CH_2CO-NH_2$	H	78	168~170	1387, 1213, 1129	32.21 32.08	3.76 3.84	14.70 14.60	$C_{10}H_{12}ON_4 \cdot 2HBr \cdot H_2O$
$-CH_2CH_2CO-NH_2$	H	44	159~161		33.17 33.41	4.52 4.65	14.07 13.88	$C_{11}H_{14}ON_4 \cdot 2HBr \cdot H_2O$

TAFEL. III. HEMMUNGSVERHÄLTNISSE VON DEN ZUWACHS

(%) (konz. 300 ppm)
kursiv, 50 ppm

R = 	Pflanzen			Andere biologische Aktivität
	Rettig	Hühnerhirse	Reis	
Z-Ala*-	20	0		
Z-β-Ala*-	40	20		
Z-Arg*-	80	75	befördert	
A-Asp-	100	95	80 (w)	
Z-Cys(S)*-	befördert	befördert	0	
Z-Gln*-	60	0	0	
Z-Glu*-	80	80	70	
Z-Glu(γ-OOMe)*-	90	0	0	
Z-Gly*-	0	0	0	
Z-Ile*-	0	0		
Z-Leu*-	0	0		
Z-Lys*-	0	30		
Z/2-Lys*-	0	100		
Z-Met*-	0	0		
Z-Phe*-	60	0		
Z-Pro*-	0	0		
Z-Ser*-	25	0		
Z-Thr*-	60	90	30	
Z-Thr(OBzl)*-	60	90	0	
Z-Trp*-	70	70	befördert	
Z-Tyr*-	0	0		
Z-Val*-	0	0		
Z-Ala-Ala*-	100	30	30	
Z-Gly-Gly*-	0	30	0	
Z-Gly-Phe*-	0	0	30	
Z-Leu-Ala*-	100	75	50	
Z-Leu-Phe*-	0	0		
Z-Phe-Gly*-	0	30	0	
Z-Phe-Phe*-	0	0		
CH_3	0	60		
G-Glu*-	85	90	100	fungizidisch (8)†
H-Ile*-	70	70	100	〃 (10)†
H-Leu*-	80	90	100	
H-Phe*-	*30*		*65*	〃 (12)†, antivirale**
H-Val*-	80	60	85	fungizidisch (10)†
H-Leu-Phe*-	90	85	100	〃 (8)†

* : Entcarboxylierter Aminosäure-Rest (z.B. -Gly*- : $-NH-CH_2-$)
w : Wurzel † : Diameter (mm) von der Hemmungszone ** : Unveröffentlichtes Resultat



ABBILD. 5. N-(2′-Aminophenyl)-2-benzoylaminopropionamid (------) und 2-(1-Benzyloxycarbonylamino-1-phenethyl)-benzimidazol (——) aus Z-Phe). (Gleiche Konzentration in MeOH)

bei 35°C wurden die Diameter von der Hemmungszone gemessen.

B) *Resultat.* Die Pflanzengiftigkeit bei dem Sprossen und dem Zuwachs des Sämling wurde in Tafel III zusammengestellt. Unter Benzimidazol-Derivaten von Aminosäuren und Peptiden hemmten nur die hydrophilischen Hälfte besitzenden Derivate (wie zum Beispiel Z-Asp*-, Z-Glu*-, Z/2-Lys*-, Z-Arg*-) den Zuwachs von den Pflanzen. Durch Entfernung von der Schütz-Gruppe erhöhte überhaupt die Aktivität sehr. Ferner trat fungizidische Aktivität bei einigen Fälle auf (Val*-[B], Ile*-[B], Glu*-[B] usw). H-Phe*-[B] zeigte antivirale Aktivität gegen Tabak Mosaik Virus in 100 ppm. Z-Trp*-[B], Z-Arg*-[B] beförderten den Zuwachs von Reis-Sämling, während sie den Zuwachs der Hühnerhirse beträchtlich hemmten.

Die Verfasser erlauben sich hiermit Herrn Professor Dr. M. Shirakawa für seine wertvolle Ratschläge ihren besten Dank auszusprechen. Besten Dank schulden wir Herren M. Kuramoto und O. Yahiro, die uns unermüdliche Hilfe in diesr Untersuchung geleistet hatten.

REFERENZEN

1) F. Hobrecker, *Ber.*, **5**, 920 (1872).
2) D. G. O'Sullivan und A. K. Wallis, *J. Med. Chem.*, **15**, 103 (1972).
3) I. Tamm, H.J. Eggers, R. Bablanian, A.F. Wagner und K. Folkers, *Nature*, **223**, 785 (1969).
4) Monsanto Chem. (Australia) Ltd. Brit. 1,159,789 [*C.A.*, **71**, 124433d (1969)].
5) H. J. Robinson, R. H. Silber und O. E. Craessle, *Tex. Rep. Biol. Med.*, **27**, suppl. **2**, 537 (1969).
6) J. B. Wright, *Chem. Rev.*, **48**, 397 (1951).
7) R. Crawford und J. T. Edward, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 673.
8) M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1928**, 2393; **1929**, 2820.
9) L. A. Cescon und A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **27**, 581 (1962).
10) G. K. Hughes und F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, **71**, 209 (1938) [*C.A.* **32**, 5830 (1938)].
11) H. Lettré, W. Fritsch und J. Porath, *Chem. Ber.*, **84**, 719 (1951).
12) Y. Ogata und F. Sugiura, *Kagaku no Ryoiki*, **23**, 39 (1969).
13) Y. Kanaoka, K. Tanizawa und O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2381 (1969).
14) F. H. Rodd, "Chemistry of Carbon Compounds," Vol. IV–A, Elsevier Pub. Co., Amsterdam, London, New York, Princeton, 1957, S. 321.
15) E. S. Schipper und A. R. Day, "Heterocyclic Compounds," Vol. 5, ed. by R. C. Elderfield, N. Y. John Wiley and Sons Inc., New York, N.Y., 1957, S. 194.
16) M. R. Grimmett, Advances in Imidazole Chemistry, S. 103, Verf. von A. R. Katritzky und A. J. Boulton, Adv. in Heterocyclic Chemistry, **12**, 103 (1970).
17) R. Appel, R. Kleinstück und K.-D. Ziehn, *Chem. Ber.*, **104**, 1030; 1335 (1971).
18) H. Baganz und J. Pflug, *ibid.*, **89**, 692 (1956).
19) E. A. Steck, F. C. Nachod, G. W. Ewing und N. H. Gorman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 3406 (1948).
20) K. J. Morgan, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2343.
21) S. Tamura und T. Jojima, *Agr. Biol. Chem.*, **27**, 728 (1963).