

Über ein Imidazolium-Analogon des Thiamins mit antagonistischer Wirkung

von *Heinz A. Staab* und *Gerd A. Schwalbach*

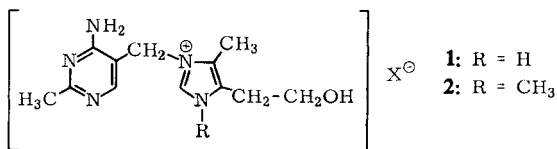
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

Eingegangen am 23. Oktober 1967

Eine Thiamin-analoge Verbindung (**2**), in der der Thiazolium-Teil des Thiamins durch eine entsprechend substituierte *N*-Methyl-imidazolium-Gruppe ersetzt ist, wird dargestellt und erweist sich bei *Lactobacillus fermenti* als Thiamin-Antagonist.

Die Coenzym-Funktion des Thiaminpyrophosphats (TPP) konnte auf die Carbanion-Bildung am C-2 des Thiazolium-Systems zurückgeführt werden¹⁾. Im Anschluß an diese mechanistische Deutung der Thiamin-Wirkung wurde — besonders durch H/D-Austauschversuche — eine ebenso bemerkenswerte C—H-Acidität wie in der 2-Stellung der Thiazolium-Salze auch für die entsprechende Position von Imidazolium- und Oxazolium-Salzen nachgewiesen²⁾. Unter diesem Gesichtspunkt interessierten wir uns für die biologische Wirkung einer Thiamin-analogen Verbindung, in der bei sonst gleicher Struktur der Thiazolium-Anteil durch einen Imidazolium-Rest ersetzt ist.

Erlenmeyer, Waldi und *Sorkin*³⁾ haben durch Reaktion von 4-Amino-5-brommethyl-2-methyl-pyrimidin-hydrobromid mit dem am Stickstoff unsubstituierten 4(oder 5)-[β -Hydroxy-äthyl]-5(oder 4)-methyl-imidazol eine als **1** angesprochene Verbindung dargestellt. Abgesehen von der nicht eindeutig geklärten Stellung der Gruppen in den 4- und 5-Positionen des Imidazols, ist bei dieser Verbindung die Azolium-Struktur, die als das für die Thiamin-Wirkung wichtigste Strukturelement anzusehen ist, nicht fixiert. Ein echtes Imidazolium-Analogon des Thiamins muß also am N-1 des Imidazol-



¹⁾ *R. Breslow*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3719 (1958).

²⁾ Vergleiche z. B. *H. A. Staab, H. Irngartinger, A. Mannschreck* und *M. Th. Wu*, Liebigs Ann. Chem. **695**, 55 (1966); dort weitere Literaturangaben.

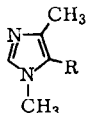
³⁾ *H. Erlenmeyer, D. Waldi* und *E. Sorkin*, Helv. chim. Acta **31**, 32 (1948); vgl. auch *S. W. Fox, H. Sargent* und *E. R. Buchman*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 496 (1945).

Rings substituiert sein. Als Substituent erschien die Methyl-Gruppe am günstigsten, da sie die sterischen Verhältnisse im Vergleich zum Thiamin am wenigsten ändert, was wegen dessen Strukturspezifität wichtig ist⁴⁾.

Synthese und Eigenschaften von 2

Zur Darstellung von 3-[4-Amino-2-methyl-pyrimidyl-(5)-methyl]-5-hydroxyäthyl-1.4-dimethyl-imidazoliumbromid (**2**) kam die Methylierung des nach den Literaturangaben³⁾ nur in mäßiger Ausbeute zugänglichen **1** nicht in Frage. Da außerdem die Stellung der Substituenten in 4- und 5-Stellung des Imidazols gesichert sein sollte, war zunächst 5-[β -Hydroxy-äthyl]-1.4-dimethyl-imidazol (**3**) darzustellen.

Das als Ausgangsmaterial benötigte 5-Hydroxymethyl-1.4-dimethyl-imidazol (**5**) ließ sich — besser als durch Hydroxymethylierung von 1.4-Dimethyl-imidazol⁵⁾ — aus 4(oder 5)-Methyl-imidazol-carbonsäure-(5 bzw. 4)-ester erhalten. Dieser wurde mit Dimethylsulfat selektiv zum 1.4-Dimethyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester (**4**)



3: R = CH₂-CH₂OH

4: R = CO₂C₂H₅

5: R = CH₂OH

6: R = CH₂Cl

7: R = CH₂-CN

8: R = CH₂-CO₂CH₃

methyliert; der isomere 1.5-Dimethyl-imidazol-carbonsäure-(4)-ester war selbst gas-chromatographisch nicht nachzuweisen.

Daß die Methylierung nicht an dem der Methyl-Gruppe benachbarten Stickstoff, sondern neben der Carbonester-Gruppierung stattfindet, scheint mit den bekannten Substituenten-Effekten nicht vereinbar zu sein. Man kann aber diesen Befund, für den in der Imidazol-Reihe Analogien bekannt sind⁶⁾, folgendermaßen deuten: Die entgegengesetzten elektronischen Effekte der 4- und 5-Substituenten bewirken gemeinsam, daß von den beiden Tautomeren der 5-Methyl-imidazol-carbonsäure-(4)-ester begünstigt ist und im kristallisierten Zustand allein vorliegt⁷⁾. Da beim Imidazol der „Aza-Stickstoff“ N-3 das nucleophilere Zentrum ist, erfolgt die Methylierung bevorzugt hier. Eine selektive Reaktion in dem angegebenen Sinne tritt erwartungsgemäß dann ein, wenn man Dimethylsulfat auf das *feste* Imidazol-Derivat einwirken läßt; Reaktionen in Lösung verlaufen dagegen wegen der erleichterten Tautomerisierung weniger einheitlich.

⁴⁾ Nach Abschluß dieser Arbeit wurde uns eine japanische Veröffentlichung [K. Masuda, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **81**, 533 (1961)] bekannt, in der Verbindungen des Typs **2** mit größeren Resten R beschrieben sind. Einzelheiten der Synthese und der Eigenschaften gehen aus dem uns vorliegenden Referat [C. A. **55**, 21132 (1961)] nicht hervor; H/D-Austauschversuche und biologische Tests scheinen nicht durchgeführt worden zu sein.

⁵⁾ F. L. Pyman und R. Grindley, J. chem. Soc. [London] **1927**, 3128.

⁶⁾ W. Huball und F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] **1928**, 21.

⁷⁾ Zur Tautomerie der „4 (oder 5)-substituierten Imidazole“ vgl. H. A. Staab und A. Mannschreck, Angew. Chem. **75**, 300 (1963).

Strukturbeweisend für **4** ist nicht nur die Reduktion zum bekannten⁵⁾ **5**, sondern auch die allerdings in wesentlich geringeren Ausbeuten verlaufende Darstellung der gleichen Verbindung aus 4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5)-ester mit *N*-Methyl-formamid und Methylamin in Analogie zu den Imidazol-Synthesen von *Bredereck* und Mitarbeitern⁸⁾. Auch das ¹H-NMR-Spektrum von **4** stimmt mit der angenommenen Struktur überein (Tab. 1).

Reduktion von **4** mit Lithiumaluminiumhydrid ergab 5-Hydroxymethyl-1.4-dimethyl-imidazol (**5**) in ausgezeichneter Ausbeute. Mit Thionylchlorid in Chloroform wurde daraus das Hydrochlorid des 5-Chlormethyl-1.4-dimethyl-imidazols (**6**) erhalten. Bei der anschließenden Umsetzung mit Kaliumcyanid in Dimethylformamid entstand 1.4-Dimethyl-imidazolyl-(5)-acetonitril (**7**), dessen Methanolyse 1.4-Dimethyl-imidazolyl-(5)-essigsäuremethylester (**8**) ergab. Dieser konnte schließlich mit Lithiumaluminiumhydrid zu **3** reduziert werden.

¹H-NMR-Daten für die Verbindungen **3–8** sind in Tabelle 1 angegeben; sie ergänzen frühere Angaben über die Protonenresonanz von Imidazol und seinen Derivaten⁹⁾, mit denen sie übereinstimmen.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **3–8**

Gerät Varian A 60; D₂O als Lösungsmittel, Acetonitril als interner Standard; τ-Werte umgerechnet auf Tetramethylsilan. — t: Triplett; q: Quartett; alle übrigen Signale erscheinen als Singletts.

Verbindung	H-2	N-1—CH ₃	C-4—CH ₃	Substituenten an C-5
3	2.66	6.40	7.93	CH ₂ —CH ₂ OH: 6.54 (t) CH ₂ —CH ₂ OH: 7.30 (t)
4	2.52	6.42	7.86	CO ₂ —CH ₂ —CH ₃ : 5.02 (q) CO ₂ —CH ₂ —CH ₃ : 8.81 (t)
5	2.59	6.45	7.89	CH ₂ OH: 5.51
6 ^{a)}	1.48	6.27	7.69	CH ₂ Cl: 5.45
7	2.52	6.42	7.90	CH ₂ —CN: 6.15
8	2.53	6.32	7.86	CH ₂ —CO ₂ CH ₃ : 6.32 CH ₂ —CO ₂ CH ₃ : 6.60

^{a)} Als Hydrochlorid.

Umsetzung von **3** in Nitromethan mit 4-Amino-5-brommethyl-2-methyl-pyrimidin-hydrobromid ergab das *Thiamin-Analogon* **2** als Bromid-hydrobromid vom Schmp. 263—264°.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **2** (in D₂O, Acetonitril als innerer Standard) werden die folgenden Absorptionen beobachtet, die sich trotz der zahlreichen Protonen wegen der einfachen Kopplungsverhältnisse zuordnen lassen: Bei niedrigster Feldstärke absorbiert H-2 des Imidazol-Rings (τ = 1.34); es folgen das Singlett von H-6 des Pyrimidin-Teils (τ = 2.16)

⁸⁾ Vgl. *H. Bredereck, R. Gompper und F. Reich*, Chem. Ber. **93**, 723 (1960).

⁹⁾ *A. Mannschreck, W. Seitz und H. A. Staab*, Ber. Bunsenges. physik. Chem. **67**, 470 (1963).

und das Singlett der Intensität 2 der Methylen-Brücke ($\tau = 4.76$). Die beiden Triplets der 5-Hydroxyäthyl-Gruppe liegen bei $\tau = 6.26$ und $\tau = 7.10$; die Singletts der drei Methyl-Gruppen erscheinen bei $\tau = 6.22$ [$N-CH_3$], $\tau = 7.46$ [$C-2-CH_3$, Pyrimidin-Ring] und $\tau = 7.78$ [$C-4-CH_3$]. Die τ -Werte sind sehr ähnlich denen des Thiamin-hydrochlorids¹⁰; die einzige wesentliche Abweichung — außer dem zusätzlichen *N*-Methyl-Signal — betrifft die H^2 -Absorption, die beim Thiamin-hydrochlorid mit $\tau = 0.32$ bei viel niedrigerer Feldstärke liegt. Eine Verschiebung in der gleichen Richtung und in etwa der gleichen Größenordnung ist aber schon beim Vergleich der H^2 -Absorptionen der Grundkörper (*N*-Methyl-imidazol $\tau = 2.59$; Thiazol $\tau = 1.12$) festzustellen.

Auch das *Massenspektrum* von **2** ist weitgehend dem Massenspektrum von Thiamin-hydrochlorid analog: Die Peaks höchster Massenzahl — abgesehen von den zugehörigen ^{13}C -Peaks — sind bei ersterem $m/e = 261$, bei letzterem $m/e = 264$; sie entsprechen den Ionen der nach Abspaltung von HX entstehenden Rumpfmolekeln. Die Fragmentierung beider Verbindungen verläuft ähnlich. Für **2** taucht bei $m/e = 140$ der Peak des 5-[β -Hydroxy-äthyl]-1,4-dimethyl-imidazols auf, dem beim Thiamin der wieder um drei Masseneinheiten — der Differenz zwischen *S* und *N*- CH_3 — höhere Peak des 5-[β -Hydroxy-äthyl]-4-methyl-thiazols ($m/e = 143$) entspricht. Die Basis-Peaks beider Spektren (**2**: $m/e = 109$; Thiamin: $m/e = 112$) gehen aus den letztgenannten Fragment-Ionen durch Abspaltung von [CH_2OH] (31 Masseneinheiten) aus den 5-[β -Hydroxy-äthyl]-Gruppen hervor. Die Abspaltung von [CH_2OH] wird auch aus den Ionen der Massen 261 bzw. 264 beobachtet; sie führt hier zu Fragment-Peaks bei $m/e = 230$ bzw. 233. Ein interessanter Unterschied zwischen beiden Massenspektren besteht insofern, als der dem Pyrimidin-Teil der Molekeln entsprechende Fragment-Peak ($m/e = 122$) beim Thiamin mit einer sehr viel höheren relativen Intensität (65.3%) auftritt als bei **2** (4.7%).

Analog **2** wurde durch Umsetzung von 4-Amino-5-brommethyl-2-methyl-pyrimidin-hydrobromid mit **5** das 5-Hydroxymethyl-Analogen von **2** erhalten. 1H -NMR- und Massenspektren entsprechen weitgehend denen von **2**.

H/D-Austausch, Katalyse der Acetoin-Kondensation und biologische Wirksamkeit von **2**

Über den *H/D-Austausch* in der 2-Position einiger 1,3-Dialkylimidazolium-Salze wurde schon berichtet¹¹. Die Darstellung der bisher nicht beschriebenen Verbindungen ist im Versuchsteil dieser Arbeit angegeben.

Auch **2** gibt in D_2O bei Zusatz von 1 Äquiv. $NaHCO_3$ (zur Neutralisation von 1 Mol abspaltbarer Säure) innerhalb von vier Stunden einen vollständigen *H/D*-Austausch in der 2-Position, was an dem Verschwinden der Absorption bei $\tau = 1.34$ im 1H -NMR-Spektrum verfolgt werden kann. Kinetische Messungen in gepufferten Lösungen, die zum Vergleich mit Thiamin notwendig wären, stehen noch aus.

¹⁰ J. Ullrich und A. Mannschreck, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **115**, 46 (1966).

¹¹ H. A. Staab, M. Th. Wu, A. Mannschreck und G. Schwalbach, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 845; s. auch R. A. Olofson, W. R. Thompson und J. C. Michelman, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1865 (1964).

Beim Acetoin-Kondensations-Test¹²⁾ ergab sich in der Auswertung nach *Westerfeld*¹³⁾ im Gegensatz zu Versuchen mit Thiamin-hydrochlorid keine Wirksamkeit von **2**.

Beim biologischen Test an *Lactobacillus fermenti* wurde eine *kompetitive Hemmung* der Thiamin-Wirkung beobachtet. Im Konzentrationsverhältnis 5:1 bis 10:1 bewirkte **2** eine Wachstumshemmung um 50 %¹⁴⁾.

Beschreibung der Versuche

1,4-Dimethyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester (4). — a) 10 g (65 mMol) *4(oder 5)-Methyl-imidazol-carbonsäure-(5 bzw. 4)-äthylester*¹⁵⁾ wurden mit 4.7 g (37 mMol) *Dimethylsulfat* durch vorsichtiges Erwärmen unter Rühren mit einem Glasstab umgesetzt. Zehn Ansätze wurden vereinigt und 30 Min. auf 100° erwärmt. Man gab 600 ccm Wasser hinzu und neutralisierte mit konz. NaHCO₃-Lösung. Nicht-umgesetzter Ester wurde abfiltriert. Man extrahierte die alkalische Lösung mit Äther, trocknete die Ätherauszüge mit Na₂SO₄ und dampfte i. Vak. ab. Das zurückbleibende Öl destillierte bei 96°/0.1 Torr. Ausbeute 28 g (45 %) **4** bei Rückisolierung von ca. 50 % des eingesetzten Esters¹⁶⁾. — Aus der Lösung von 0.5 g (3 mMol) **4** und 0.7 g (3 mMol) *Pikrinsäure* in 15 ccm heißem Äthanol kristallisierten beim Abkühlen 1.1 g (90 %) **4-Pikrat** als Nadeln vom Schmp. 168–169° (aus Wasser).

C₁₄H₁₅N₅O₉ (397.3) Ber. C 42.32 H 3.81 N 17.63 Gef. C 42.43 H 3.76 N 17.71

b) 5 g (32 mMol) *4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5)-äthylester*¹⁷⁾ wurden in 50 ccm *N-Methyl-formamid* mit 20 g *Methylamin-hydrochlorid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man destillierte *N-Methyl-formamid* i. Vak. ab, machte mit wäßr. Natronlauge alkalisch, extrahierte mit Äther und Chloroform und erhielt nach Aufarbeitung der Extrakte wie bei a) 0.5 g **4**, dessen *Pikrat* nach Schmp. und Misch-Schmp. (168–169°) mit dem nach a) dargestellten **4-Pikrat** identisch war; Ausbeute 1.1 g (9 %).

5-Hydroxymethyl-1,4-dimethyl-imidazol (5). — Zu einer Lösung von 14.4 g (86 mMol) **4** in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden bei –10° im Laufe von 2 Stdn. unter Rühren 2.3 g (60 mMol) *LiAlH₄* in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Man erhitze 20 Min. unter Rückfluß und versetzte im Eisbad — zunächst tropfenweise — mit verd. Natronlauge. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Tetrahydrofuran und Chloroform gewaschen. Aus Filtrat und Waschlösungen erhielt man beim Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. einen kristallinen Rückstand, der zweimal aus Benzol umkristallisiert wurde: 9.8 g (92 %), Schmp. 126°.

C₆H₁₀N₂O (126.7) Ber. C 57.11 H 7.99 N 22.21 Gef. C 57.07 H 8.12 N 22.18

¹²⁾ S. Mizuhara und Th. Handler, J. Amer. chem. Soc. **76**, 571 (1954).

¹³⁾ W. Westerfeld, J. biol. Chemistry **161**, 495 (1945).

¹⁴⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. E. Auhagen, Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, für die Mitteilung dieser Testergebnisse.

¹⁵⁾ H. Böhme und H. Schneider, Chem. Ber. **91**, 992 (1958).

¹⁶⁾ Einsatz einer größeren Menge von Dimethylsulfat führt nicht zu besseren Gesamtausbeuten an **4**.

¹⁷⁾ A. Dornow und H. Hell, Chem. Ber. **94**, 1248 (1961).

5-Chlormethyl-1.4-dimethyl-imidazoliumchlorid (6-Hydrochlorid). — Unter Rühren tropfte man zu einer Lösung von 4.5 g (36 mMol) **5** in 15 ccm Chloroform bei einer Temperatur um +5° innerhalb von 1 Stde. 7 g (60 mMol) *Thionylchlorid*. Nach 1 stdg. Erhitzen unter Rückfluß dampfte man bei 60°/12 Torr ab, löste den krist. Rückstand in 40 ccm Äthanol und versetzte mit Äther bis zur beginnenden Kristallisation. In der Kälte kristallisierten 5.5 g (85.5%) **6-Hydrochlorid** vom Schmp. 183—184°.

$C_6H_{10}Cl_2N_2$ (181.1)	Ber. C 39.79	H 5.56	Cl 39.16	N 15.47
	Gef. 39.97	5.83	38.92	15.24

5-Cyanmethyl-1.4-dimethyl-imidazol (7). — Eine Aufschlammung von 5 g (28 mMol) frisch umkrist. **6-Hydrochlorid** in 25 ccm Dimethylformamid wurde innerhalb von 40 Min. unter Rühren zu 7.2 g (110 mMol) *KCN* und 0.2 g Kaliumjodid in 30 ccm Dimethylformamid gegeben. Nach 15 min. Rühren filtrierte man die rote Lösung und destillierte die Hauptmenge des Dimethylformamids i. Vak. ab. Der Rückstand wurde 3 mal mit je 70 ccm Äther kräftig geschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten äther. Extrakte und dem Abdampfen des Äthers destillierte man aus dem Kugelrohr. Die bei 125—135°/0.01 Torr übergegangene Fraktion erstarrte zu Kristallen vom Schmp. 67—70°; Ausbeute 1.6 g (43%) **7**. — In Äthanol wurde aus **7** mit *Pikrinsäure* das *Pikrat* dargestellt; Schmp. 197—198°.

$C_{13}H_{12}N_6O_7$ (364.3)	Ber. C 42.86	H 3.32	N 23.07	Gef. C 43.09	H 3.34	N 23.30
------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

1.4-Dimethyl-imidazolyl-(5)-essigsäuremethylester (8). — Durch eine Lösung von 1.85 g (13.7 mMol) **7** in 10 ccm Methanol leitete man 30 Min. einen kräftigen *HCl*-Strom und erwärmte 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abdampfen des Methanols i. Vak. löste man in 20 ccm konz. Na_2CO_3 -Lösung und extrahierte 3 mal mit je 20 ccm Chloroform. Nach dem Einengen der Extrakte wurde der ölige Rückstand in wenig heißem Cyclohexan gelöst und von einem unlöslichen Rest abdekantiert. Beim Abkühlen kristallisierten 1.3 g (57%) **8** in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 90—91°.

$C_8H_{12}N_2O_2$ (168.2)	Ber. C 57.13	H 7.19	N 16.66	Gef. C 57.03	H 7.25	N 16.76
---------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

5-[β -Hydroxy-äthyl]-1.4-dimethyl-imidazol (3). — Zu einer Lösung von 1.30 g (7.7 mMol) **8** in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran gab man unter Rühren im Eis/*NaCl*-Bad innerhalb von 15 Min. 0.5 g *LiAlH₄* in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran. Nach 1 stdg. Rühren wurde durch Zusatz von verd. Natronlauge, Abfiltrieren des Niederschlags und Abdampfen des Filtrats i. Vak. aufgearbeitet. Den Rückstand kristallisierte man aus Benzol um; 0.8 g (73.5%) **3** in farblosen Blättchen vom Schmp. 111—112°.

$C_7H_{12}N_2O$ (140.2)	Ber. C 59.97	H 8.63	N 19.99	Gef. C 60.11	H 8.56	N 20.10
-------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

3-[4-Amino-2-methyl-pyrimidyl-(5)-methyl]-5-[β -hydroxy-äthyl]-1.4-dimethyl-imidazolium-bromid-hydrobromid (2·HBr). — Zu 500 mg (3.6 mMol) **8** in 10 ccm Nitromethan wurden in der Hitze 340 mg (1.2 mMol) 4-Amino-5-brommethyl-2-methyl-pyridimin-hydrobromid¹⁸⁾ in 30 ccm Nitromethan gegeben. Man brachte kurz zum Sieden und ließ dann erkalten. Die Lösung wurde abdekantiert und mit Äther bis zur vollständigen Abscheidung eines viskosen Niederschlags versetzt. Diesen löste man in heißem Äthanol, aus dem sich beim Abkühlen ein

¹⁸⁾ Wir danken der Firma *Hoffmann-La Roche*, Basel, für die Überlassung von 4-Amino-5-hydroxymethyl-2-methyl-pyrimidin-hydrobromid, aus dem mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig die entsprechende 5-Brommethyl-Verbindung erhalten wurde.

farbloser Niederschlag ausschied. Erneutes Umfällen mit Äther aus einer Lösung in wenig Methanol ergab 45 mg (9%) **2** als analysenreines Bromid-hydrobromid vom Schmp. 263—264°.

$C_{13}H_{21}Br_2N_5O$ (423.2)	Ber. C 36.89	H 4.97	Br 37.80	N 16.58
	Gef. 36.97	4.90	37.84	16.53

3-[4-Amino-2-methyl-pyrimidyl-(5)-methyl]-5-[β-hydroxy-äthyl]-1,4-dimethyl-imidazolium-chlorid-hydrochlorid ($2 \cdot HCl$). — 20 mg voranstehendes Dibromid wurden in wenig Wasser gelöst und 2 Stdn. mit 1 g *AgCl* bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Abdestillieren des Wassers i. Vak. wurde der Rückstand in Äthanol gelöst und mit Äther ausgefällt; Schmp. 159—161°. Die Analyse zeigte, daß das *Dichlorid-monohydrat* von **2** vorlag.

$C_{13}H_{23}Cl_2N_5O_2$ (352.3)	Ber. C 44.32	H 6.58	Cl 20.13	N 19.88
	Gef. 44.26	6.75	20.23	19.34

1-Äthyl-3-benzyl-imidazoliumjodid. — 5 g (32 mMol) 1-Benzyl-imidazol und 5 g Äthyljodid wurden 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Schütteln mit Äther und mehreren Tagen unter Äther im Eisschrank kristallisierte das Imidazolium-Salz, das aus wenig Äthanol durch Zusatz von Äther kristallin ausgefällt wurde: 7.6 g (77%); Schmp. 84—85°.

$C_{12}H_{15}JN_2$ (314.2)	Ber. C 45.87	H 4.78	J 40.39	N 8.92
	Gef. 46.08	4.72	40.64	8.78

1,3-Dibenzyl-imidazoliumchlorid. — Zu 5.5 g (35 mMol) 1-Benzyl-imidazol in 50 ccm siedendem CCl_4 wurden unter Rühren 5.3 g Benzylchlorid in 30 ccm CCl_4 getropft. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein Sirup erhalten, der bei Feuchtigkeitszutritt teilweise als *Monohydrat* kristallisierte: große farblose Platten vom Schmp. 69—71° (aus CCl_4 .)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (302.8)	Ber. C 67.43	H 6.32	Cl 11.71	N 9.25
	Gef. 67.68	6.30	11.89	9.31

1,3-Dibenzyl-imidazoliumbromid. — 7.9 g (50 mMol) 1-Benzyl-imidazol in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden mit 9 g Benzylbromid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die abgeschiedene und vom Tetrahydrofuran i. Vak. befreite Substanz kristallisierte ohne Wasserzutritt nicht. In Äthanol gelöst und an der Luft stengelassen, begann die Kristallisation des *Monohydrats*, das aus Äthanol mit Äther umgefällt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert werden kann: 11 g (63%) in farblosen Platten vom Schmp. 62—63°.

$C_{12}H_{19}BrN_2O$ (347.3)	Ber. C 58.79	H 5.51	Br 23.01	N 8.06
	Gef. 59.00	5.36	22.94	7.82

Das 1,3-Dibenzyl-imidazoliumbromid-monohydrat konnte in 24 Stdn. bei 60° über P_4O_{10} entwässert werden. Das analysenreine 1,3-Dibenzyl-imidazoliumbromid kristallisierte nicht.

$C_{12}H_{17}BrN_2$ (329.3)	Ber. C 62.01	H 5.20	Br 24.27	N 8.50
	Gef. 61.88	5.41	24.29	8.38