

67. Versuche zur Synthese des β -Biotins. (Vitamin H.)

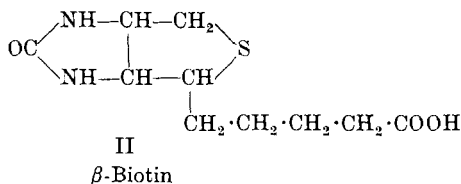
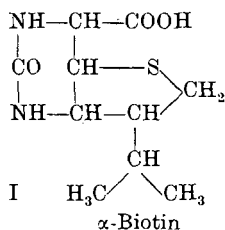
1. Mitteilung.

Synthese des 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans

von O. Schnider, J.-P. Bourquin und A. Grüssner.

(24. III. 45.)

Beim Studium der als Bios II bezeichneten Wuchsstoffe für Mikroorganismen war es Kögl und Mitarbeitern gelungen, aus Eigelb eine krystallisierende Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}O_3N_2S$ zu isolieren¹⁾, welche schon in sehr grosser Verdünnung auf Hefekulturen eine wachstumsfördernde Wirkung ausübte. Auf Grund von Abbaureaktionen²⁾ und Teilsynthesen schrieben sie dieser Verbindung später die Formel I³⁾ zu.



Inzwischen hatten *du Vigneaud*, *P. György* und Mitarbeiter aus Ochsenleber⁴⁾ und Milch⁵⁾ den Vitamin H genannten Wirkstoff isoliert⁶⁾, welcher die bei Eiereiweiss-Überfütterung an Warmblütern auftretenden Nährschäden zu heilen vermag. Sie wiesen nach, dass ihm die gleiche Elementarzusammensetzung und die gleichen biologischen Eigenschaften zukommen wie der von Kögl aus Eigelb isolierten Verbindung und ermittelten für ihn die Formel II⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

¹⁾ *F. Kögl, B. Tönnes, Z. physiol. Ch. 242, 43 (1936); F. Kögl und L. Pons, Z. physiol. Ch. 269, 61 (1941).*

²⁾ *F. Kögl, Th. J. de Man, Z. physiol. Ch. 269, 81 (1941); F. Kögl, H. Erleben, J. H. Verbeek, Z. physiol. Ch. 276, 63 (1942).*

³⁾ *F. Kögl, E. J. ten Ham, Z. physiol. Ch. 279, 141 (1943); Naturwiss. 31, 208 (1943).*

⁴⁾ *V. du Vigneaud, D. B. Melville, K. Hofmann, P. György, C. S. Rose, Sci. 92, 609 (1940).*

⁵⁾ *D. B. Melville, K. Hofmann, E. Hague, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. 142, 615 (1942).*

⁶⁾ *V. du Vigneaud, K. Hofmann, D. B. Melville, P. György, J. Biol. Chem. 140, 643 und 763 (1941).*

⁷⁾ *K. Hofmann, D. B. Melville, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. 141, 207 (1941); Sci. 94, 308 (1941); J. Biol. Chem. 144, 513 (1942); ibid. 145, 101 (1942).*

⁸⁾ *G. W. Kilmer, M. D. Armstrong, G. B. Brown, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. 145, 495, 503 (1942); ibid. 146, 475 (1943).*

⁹⁾ *D. B. Melville, A. W. Moyer, K. Hofmann, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. 146, 487 (1943).*

Bei dem direkten Vergleich¹⁾ der beiden aus Eigelb und Leber isolierten Wirkstoffe stellte *Kögl* einige Unterschiede im physikalisch-chemischen Verhalten fest, welche in den nachstehenden Tabellen angeführt sind.

Tabelle 1.
Vergleich der freien Biotine

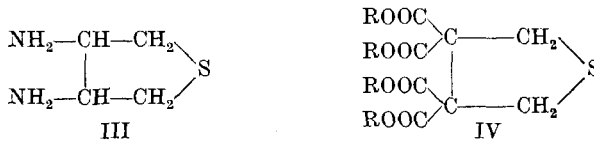
Präparat	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{21}$ für 1-proz. Lsg. in 0,1-n. NaOH
1. α -Biotin (aus Eigelb) . . .	220°	+ 51°
2. β -Biotin (aus Leber). . . .	232—233°	+ 91°
3. β -Biotin <i>du Vigneaud</i> (aus Leber, bzw. Milch)	230—232°	+ 92°

Tabelle 2.
Vergleich der Methylester

Präparat	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{21}$ für 1-proz. Lsg. in Chloroform
1. α -Biotin-methylester	161—162°	+ 47°
2. β -Biotin-methylester	163—164°	+ 39°
3. β -Biotin-methylester <i>du Vigneaud</i>	166—167°	+ 57°

Im Hefetest zeigte das β -Biotin die doppelte Wirksamkeit des α -Biotins. Im Hinblick auf diese Befunde²⁾ wurde das aus Eigelb isolierte Biotin als α -Biotin von dem β -Biotin aus Leber unterschieden.

Du Vigneaud konnte durch Erwärmen des β -Biotins mit Bariumhydroxyd den Harnstoffring unter CO₂-Abspaltung³⁾ öffnen und die daraus isolierte Aminosäure gab mit Phosgen wiederum das biologisch aktive β -Biotin⁴⁾. Denselben Ringschluss konnte *du Vigneaud* auch noch mit dem offenen Diaminosulfon ausführen und erhielt dabei das β -Biotinsulfon⁵⁾. Dagegen wurde aus dem aus Thiophan-3,3,4,4-tetracarbonsäure-äthylester IV dargestellten 3,4-Diaminothiophan III mit Phosgen kein cyclischer Harnstoffring erhalten⁶⁾.



¹⁾ *F. Kögl, J. H. Verbeek, H. Erzleben, W. A. J. Borg, Z. physiol. Ch.* **279**, 121 (1943).

²⁾ *F. Kögl, E. J. ten Ham, Z. physiol. Ch.* **279**, 143 (1943).

³⁾ *K. Hofmann, D. B. Melville und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **141**, 207 (1941).

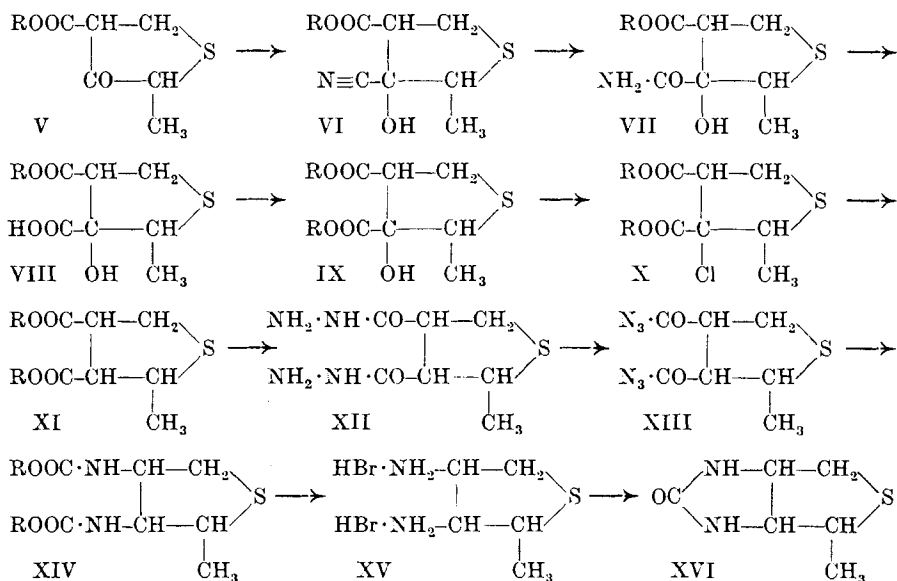
⁴⁾ *D. B. Melville, K. Hofmann und V. du Vigneaud, Sci.* **94**, 308 (1941).

⁵⁾ *K. Hofmann, D. B. Melville und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **145**, 101 (1942).

⁶⁾ *G. W. Külmer, M. D. Armstrong, G. B. Brown und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem.* **145**, 495, 503 (1942).

Aus diesen Tatsachen zog *du Vigneaud* den Schluss, dass in der Verbindung III die Aminogruppen in der *trans*-Form vorliegen, was die Bildung eines Harnstoffringes erschwert, bzw. verunmöglicht, und dass dagegen die aus β -Biotin durch Öffnung des Harnstoffringes erhaltene Diaminoverbindung die *cis*-Form vorstellt. Nach dieser Annahme würde die Angliederung des Imidazolringes nur zum Ziele führen, wenn die Aminogruppen in *cis*-Stellung zum Thiophanring stehen.

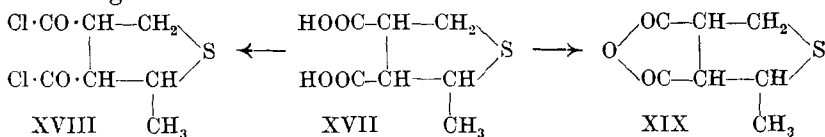
Unsererseits wurden die Möglichkeiten zur Synthese des β -Biotins II zuerst an Hand einer Modells substanz, des 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans XVI studiert. Ausgehend von dem von *P. Karrer*¹⁾ beschriebenen 2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester V wurde nach folgendem Schema vorgegangen:



Der Thiophanon-carbonsäure-ester V wurde mit Kaliumcyanid und Salzsäure in das Cyanhydrin VI übergeführt. Die Verbindung VI konnte durch Kochen mit verdünnter Salzsäure über das Säureamid VII zur Carbonsäure VIII verseift und zum Oxy-dicarbonsäure-diäthylester IX verestert werden. Die Oxygruppe von IX wurde mit Thionylchlorid in Pyridin durch Chlor ersetzt. Das Chlor von Verbindung X konnte mit Zinkstaub in Essigsäure bei Gegenwart von Natriumjodid wegreduziert werden. Aus dem Dicarbonsäure-diäthylester XI und Hydrazinhydrat entsteht das Dihydrazid XII und mittels eines *Curtius*'schen Abbaues über das Diazid XIII das Diurethan XIV, welches durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende

¹⁾ *P. Karrer, H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).*

Diamino-dihydrobromid XV gespalten wurde. Das Diamin XV wurde durch das Diureid-, Dipikrat-, Dibenzoyl- und Diacetylderivat identifiziert. Das Diamin XV gab, mit Phosgen behandelt, die cyclische Verbindung XVI.



Dasselbe Diurethan XIV wurde auch erhalten, als man den Dicarbonsäure-diester XI zur entsprechenden Dicarbonsäure XVII verseifte, mit Thionylchlorid das Disäurechlorid XVIII darstellte und dieses dem von *Naegeli* modifizierten *Curtius*'schen Abbau über das Diazid XIII unterwarf.

Durch Erwärmen der Dicarbonsäure XVII mit Essigsäure-anhydrid wurde das Anhydrid der 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure XIX erhalten.

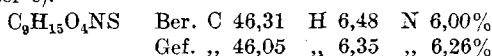
Im Gegensatz zu *du Vigneaud* ist es uns also gelungen, ein synthetisches Diaminothiophanderivat XV darzustellen, welches mit Phosgen den Ringschluss zu XVI eingeht. Ob die Seitenkette, in unserem Falle die Methylgruppe, im Verlauf der Synthese die Lage der Aminogruppen günstig beeinflusst hat, kann vorläufig nicht beantwortet werden.

Auf die Isolierung von Isomeren des 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophans XVI, die sich während der Synthese gebildet haben könnten, wurde verzichtet.

Experimenteller Teil.

- a) 2-Methyl-3-oxo-thiophan-3-carbonsäureamid-4-carbonsäure-äthylester. VII.

Zu 18,8 g 2-Methyl-3-oxo-thiophan-4-carbonsäure-äthylester¹⁾ in 50 cm³ peroxyd-freiem Äther wurden 8 g fein pulverisiertes Kaliumcyanid zugegeben. Unter Rühren und Eiskühlung tropfte man sehr langsam 9 cm³ konz. Salzsäure zu und rührte noch 2 Stunden lang. Man verdampfte den Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur. Der zurückbleibende 2-Methyl-3-oxo-3-cyan-thiophan-4-carbonsäure-ester VI wurde nicht isoliert, sondern sofort mit je 30 cm³ konz. Salzsäure und 30 cm³ Alkohol verdünnt und 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Der Alkohol und das Wasser wurden im Ölbad abdestilliert. Zum Rückstand wurde absoluter Alkohol gegeben, wobei Ammoniumchlorid ausfiel. Man destillierte aus dem Filtrat mehrmals ein Gemisch von absolutem Alkohol mit Benzol ab, um eine möglichst wasserfreie Lösung zu erhalten und veresterte sie durch 2-maliges Kochen mit je 50 cm³ absolutem Alkohol und 50 cm³ Benzol bei Anwesenheit von einigen Tropfen konz. Schwefelsäure. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen und bei 0° mit Natriumhydrogencarbonatlösung schwach alkalisch gestellt. Dabei fielen ca. 3 g des Oxy Säureamids VII vom Smp. 155—157° (aus Äthanol-Wasser) aus, die abgenutzt wurden. Die weitere Aufarbeitung dieses „Benzol-filtrates“ siehe unter c).



¹⁾ P. Karrer, H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).

b) 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3-carbonsäure-4-carbonsäure-äthylester. VIII.

2 g 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3-carbonsäureamid-4-carbonsäure-äthylester wurden mit konz. Salzsäure und Alkohol (1 : 1) am Rückfluss 4 Stunden lang erwärmt. Nach dem Verdampfen des Alkohols nahm man den Rückstand in peroxydfreiem Äther und Soda-lösung auf. Der Sodauszug wurde mit Salzsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers erhielt man den Oxyhalbester VIII. Er schmilzt, aus Wasser umgelöst, bei 114—115°.

$C_7H_{10}O_5S$	Ber. S 13,69	$-OC_2H_5$ 19,23%
	Gef. „ 13,70	„ 19,46%

c) 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester. IX.

Das unter a) erhaltene „Benzolfiltrat“ engte man ein und destillierte den Rückstand. Dabei erhielt man ca. 2 g einer Fraktion vom Sdp._{0,05 mm} 101—102°, deren Analysendaten auf den Oxy-dicarbon-säure-diäthylester IX stimmen.

$C_{11}H_{18}O_5S$	Ber. C 50,34	H 6,91	S 12,23%
	Gef. „ 50,68	„ 6,00	„ 12,06%

d) Direktes Verfahren. Man gelangte aus dem 2-Methyl-3-oxo-thiophan-4-carbon-säure-ester V zum 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester IX, ohne die Zwischenstufen VI, VII und VIII zu isolieren, nach folgendem Verfahren, wobei die Ausbeute verbessert wurde.

Zu 18,8 g des Thiophanons V, in 50 cm³ peroxydfreiem Äther gelöst, wurden unter Eiskühlung und Rühren 8 g fein pulverisiertes Kaliumcyanid zugegeben. Man tropfte langsam 9 cm³ konz. Salzsäure zu und rührte 2 Stunden lang. Nach Abdekantieren der ätherischen Lösung von der Wasserschicht verdampfte man den Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur. Zum Rückstand werden 30 cm³ konz. Salzsäure und 30 cm³ Sprit zugegeben und ca. 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Bei abwärtssteigendem Kühler wurden langsam innerhalb von 6 Stunden Alkohol, dann 20-proz. Salzsäure abdestilliert. Nach dieser Zeit wiederholte man den ganzen Prozess nach Zugabe von je 30 cm³ konz. Salzsäure und Alkohol. Man destillierte wiederum 6 Stunden lang das Alkohol-Salzsäuregemisch langsam ab. Der Destillationsrückstand wurde mehrmals mit Benzol-Alkohol im Vakuum entwässert, wobei Ammoniumchlorid ausfiel und abgenutscht wurde. Man veresterte den wasserfreien Rückstand bei Zimmertemperatur 2mal mit Alkohol und Salzsäuregas. Nach dem Einengen im Vakuum bei 40° wurde der Rückstand in Eiswasser gegossen und in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Man erhielt dabei ca. 12,5 g des Oxy-diesters IX vom Sdp._{0,05 mm} 101—102°. Aus der Natriumhydrogencarbonatlösung können noch ca. 1—2 g des Oxyhalbesters VIII isoliert werden.

2-Methyl-3-chlor-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester. X.

Man löste 50 g 2-Methyl-3-oxy-thiophan-3,4-dicarbon-säure-diäthylester in 100 cm³ Chloroform auf, und unter Eiskühlung wurden sodann 32 g Pyridin und darauf 48 g Thionylchlorid zugetropft. Nach 2-stündigem Stehen unter Eiskühlung erwärmte man langsam auf dem Wasserbad innerhalb 50 Minuten auf 80°. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die mit Calciumchlorid getrocknete Chloroformlösung wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels im Hochvakuum destilliert. Der Chlor-dicarbon-säure-diäthylester X destilliert bei 0,1 mm zwischen 100—103° = 37 g.

$C_{11}H_{17}O_4SCl$	Ber. C 47,04	H 6,10	S 11,43	Cl 12,62%
	Gef. „ 46,84	„ 5,97	„ 12,41; 11,71	„ 10,67; 11,52%

Infolge der Ähnlichkeit der Siedepunkte der Chlorverbindung X und ihres Ausgangsmateriales IX kann kein ganz analysenreines Präparat erhalten werden.

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure-diäthylester. XI.

Zu 16,8 g 2-Methyl-3-chlor-thiophan-3,4-dicarbonsäure-diäthylester, der mit 300 cm³ 80-proz. roher Essigsäure und 15 g Natriumjodid vermischt war, wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur innerhalb von 4 Stunden 90 g Zinkstaub in kleinen Portionen eingetragen. Es wurde über Nacht gerührt. Das ausgefallene Zinkacetat wurde abgenußt und mit 80-proz. Essigsäure nachgewaschen. Nach Verdampfen der Essigsäure im Vakuum bei 40°, wobei noch mehr Zinkacetat ausfiel, wurde der Rückstand in Benzol-Wasser aufgelöst, neutral gewaschen und im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 12 g des Dicarbonsäure-diäthylesters XI vom Sdp._{0,02 mm} 98—101°.

C ₁₁ H ₁₈ O ₄ S	Ber. C 53,61	H 7,36	S 13,02%
	Gef. ,, 53,04	,, 7,42	,, 12,83%

Die Substanz enthält noch Spuren von Chlor.

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure-dihydrazid. XII.

5 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure-diäthylester, gelöst in 20 cm³ absolutem Äthanol, wurden am Rückfluss mit 4 g Hydrazinhydrat während 48 Stunden erwärmt. Beim Abkühlen fielen 1,2 g Dihydrazid aus, das aus Wasser umgelöst, den Smp. 241—242° zeigte.

C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	Ber. N 25,68	S 14,70%
	Gef. ,, 25,83	,, 14,37%

2-Methyl-3,4-diurethano-thiophan. XIV. (Curtius'scher Abbau).

0,44 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure-dihydrazid wurden mit 1,7 cm³ 3-n. Salzsäure und 10 cm³ peroxydfreiem Äther vermischt. Unter Eiskühlung und häufigem Schütteln tropfte man 0,35 g Natriumnitrit, in 2 cm³ Wasser gelöst, zu. Nach einigen Minuten waren die beiden Schichten klar geworden. Man dekantierte den Äther ab, trocknete ihn rasch über Calciumchlorid und verdampfte ihn im Vakuum bei Zimmertemperatur.

Das zurückbleibende Diazid XIII (0,4 g) wurde in 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst und ca. 30 Minuten lang auf 70° erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung nachgelassen hatte. Man verdünnte mit Wasser bis zur beginnenden Krystallisation und kühlte ab. Das ausgefallene Diurethan XIV wurde aus Alkohol-Wasser umgelöst. Smp. 182—183°.

C ₁₁ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	Ber. C 47,79	H 7,29	N 10,15	S 11,60%
	Gef. ,, 47,66	,, 7,06	,, 10,24	,, 11,33%

2-Methyl-3,4-diamino-thiophan-dihydrobromid. XV.

Man erwärmte 2,0 g 2-Methyl-3,4-diurethano-thiophan mit 20 cm³ 45-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stunde lang am Rückfluss auf 110—113° (innere Temperatur), wobei lebhaftere Kohlendioxidentwicklung eintrat. Nach dem Einengen im Vakuum löste man den festen Rückstand aus Wasser-Alkohol um. Das Diamino-dihydrobromid XV schmilzt unter Zersetzung bei 225—227°. Da die erhaltenen Mikroanalysendaten nicht scharf übereinstimmen, wurden zur weiteren Identifizierung folgende 4 Derivate dargestellt:

1. Mit Kaliumcyanat das Diureidderivat. Smp. 262° (Zers.) (aus Wasser).

C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₄ S	Ber. C 38,50	H 6,46	S 14,70%
	Gef. ,, 38,77	,, 6,19	,, 14,96%

2. Mit Pikrinsäure das Dipikrat. Smp. 243° (aus Wasser).

C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₈ S	Ber. N 18,98	S 5,34%
	Gef. ,, 18,66	,, 5,50%

3. Mit Benzoylchlorid das Dibenzoylderivat. Smp. 271—272° (aus Alkohol-Wasser).

C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	Ber. C 67,02	H 5,92	N 8,23%
	Gef. ,, 67,18	,, 6,21	,, 8,30%

4. Mit Essigsäure-anhydrid das Diacetylderivat. Smp. 260—261° (aus Wasser).

C ₉ H ₁₆ O ₂ N ₂ S	Ber. N 12,96	S 14,83%
	Gef. ,, 13,20	,, 14,70%

2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan. XVI.

3,3 g 2-Methyl-3,4-diaminothiophan-dihydrobromid wurden unter Rühren mit 20 cm³ 1-n. Natronlauge versetzt, wobei klare Lösung eintrat. Unter guter Kühlung wurden nun gleichzeitig 24 cm³ 1-n. Natronlauge und 1,10 g Phosgen eingetroppt und zwar so, dass immer schwach phenolphthaleinalkalisches Reaktionsverhältnis herrschte. Man verwendete eine 20-proz. Phosgen-Toluollösung. Man rührte 1 Stunde lang, nutschte den ausgefallenen Bicyclus XVI ab und löste ihn aus Alkohol-Wasser um. Der Schmelzpunkt liegt über 350° C. Die Substanz verkohlt jedoch, wenn man sie längere Zeit bei dieser Temperatur hält. Der Bicyclus XVI ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Eisessig, schwerer in Aceton und Benzol, schwerer in Wasser.

C ₈ H ₁₀ ON ₂ S	Ber. C 45,54	H 6,37	N 17,72	S 20,28%
	Gef. ,, 45,74	,, 6,68	,, 17,43	,, 19,82%

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure. XVII.

Man erwärmte 22,14 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-diäthylester und 42 g Bariumhydroxyd in 120 cm³ Wasser und 120 cm³ Sprit zusammen 2 Stunden lang am Rückfluss. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Lösung mit Schwefelsäure ionenfrei gemacht, vom Bariumsulfat abgenutscht und im Vakuum eingeeengt. Die freie Dicarbonensäure XVII vom Smp. 60° gibt in Benzol eine schön krystallisierende Doppelverbindung, die nur schwer das Benzol verliert.

0,95 g der Dicarbonensäure XVII wurden in 20 cm³ Wasser mit Bariumhydroxyd-lösung genau neutralisiert und darauf im Vakuum bei 50° eingeeengt. Das Bariumsalz ist leicht wasserlöslich. Nach dem Einengen im Vakuum löste man das Bariumsalz aus Wasser-Alkohol um. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 250°.

C ₇ H ₈ O ₄ SBa	Ber. S 9,85	Ba 42,20%
	Gef. ,, 9,78	,, 41,54%

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-dichlorid. XVIII.

Zu 5,7 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure, gelöst in 57 cm³ Benzol, tropfte man am Rückflusskühler 14,28 g Thionylchlorid. Nach ½ Stunde ist die Reaktion beendet. Nach dem Einengen destillierte man im Vakuum und erhielt 3 g des Disäurechlorids vom Sdp._{12 mm} 135—137°.

C ₇ H ₈ O ₂ SCl ₂	Ber. S 14,12	Cl 31,24%
	Gef. ,, 14,42	,, 31,04%

2-Methyl-3,4-diurethano-thiophan. XIV. (*Naegeli-Curtius'scher* Abbau.)

2,7 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-dichlorid löste man in 27 cm³ Benzol. Dazu wurden 1,85 g fein pulverisiertes und mit wenig Hydrazinhydrat aktiviertes Natriumazid gegeben. Man erwärmte langsam am Rückfluss, bis die Reaktion beendet war, filtrierte vom Natriumchlorid und etwas Natriumazid ab und engte im Vakuum ein.

Der ca. 2,2 g wiegende Rückstand des Diazids XIII wurde mit 5 cm³ absolutem Alkohol versetzt und schwach erwärmt, wobei eine lebhaftere Reaktion eintrat. Nachdem die Stickstoffentwicklung beendet war, verdünnte man mit wenig Wasser, wobei das Diurethan XIV ausfiel. Es schmilzt nach dem Umlösen aus Wasser-Alkohol bei 182—183° und gibt mit dem Diurethan, das durch den gewöhnlichen *Curtius'schen* Abbau erhalten wurde, keine Schmelzpunktserniedrigung.

2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure-anhydrid. XIX.

5,7 g 2-Methyl-thiophan-3,4-dicarbonensäure wurden zusammen mit 57 cm³ Essigsäure-anhydrid 1 Stunde lang am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der Essigsäure und des Essigsäure-anhydrids im Vakuum erhielt man im Hochvakuum das Anhydrid XIX als leicht gelbgefärbtes Öl vom Sdp._{0,04 mm} 99—100°. Nach einiger Zeit begann das Anhydrid XIX zu krystallisieren.

C ₇ H ₈ O ₃ S	Ber. C 48,81	H 4,68	S 18,63%
	Gef. ,, 49,05	,, 4,69	,, 18,23%