

b) 0,5 g (1,4 mmol) 3a werden in 100 ml Äther suspendiert und mit 30 ml ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 310–312° (subl.). Ausb.: 0,4 g (74 % d. Th.) 3b.

c) 1,9 g (0,01 mol) 1b<sup>1)</sup> werden in 30 ml Eisessig gelöst und zu dieser Lösung 0,8 g (5 mmol) Brom zugegeben und der Ansatz unter Rückfluß 20 min erhitzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 310–312° (subl.). Ausb.: 1,3 g (70 % d. Th.) 3b.

### 3) 5,5-Diphenyl-5,5'-bi(2-thiohydantoin) (3c)

1,9 g (0,01 mol) 5-Phenyl-2-thiohydantoin<sup>9)</sup> werden in 50 ml N NaOH gelöst und dieser Ansatz bei Raumtemp. unter Einleitung von gereinigtem Sauerstoff mehrere Std. gerührt. Der auftretende Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 257–260° (Zers.). Ausb.: 0,5 g (27 % d. Th.) 3c. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (382,5) Ber.: C 56,52 H 3,69 N 14,65; Gef.: C 56,15 H 3,68 N 14,73. <sup>1</sup>H-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 7.2–7.8 (m, 10H, arom.), 11,3 (s, 2H, = N-H), 12.3 (s, 2H, = N-H).

(Eingegangen am 16. September 1976)

9 W. B. Whalley, E. L. Anderson, F. DuGan, J. W. Wilson und G. E. Ulyot, J. Am Chem. Soc. 77, 745 (1955).

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte, Hittorfstr. 58–62, Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, 44 Münster/W. [KPh 88]

Kang-Chien Liu und Liang-Chu Lee

## Zur stereo-kontrollierten Darstellung von 4-Thia-geraniumsäure-äthylester

Zur Darstellung der Thia-analogen der Retinylverbindungen und Prüfung ihrer Wundheilwirkung nach Lee<sup>1,2)</sup> benötigen wir die Titelverbindung (trans-4-Thia-3,7-dimethyl-2,6-octadiensäure-äthylester) (7). Nach einer bekannten Methode<sup>3)</sup> entsteht diese Verbindung als Mischung von cis- und trans-Isomeren in 76proz. Ausbeute aus 1-Brom-3-methyl-2-buten (2) und Thioacetessigsäure-äthylester unter Einwirkung von Natri-

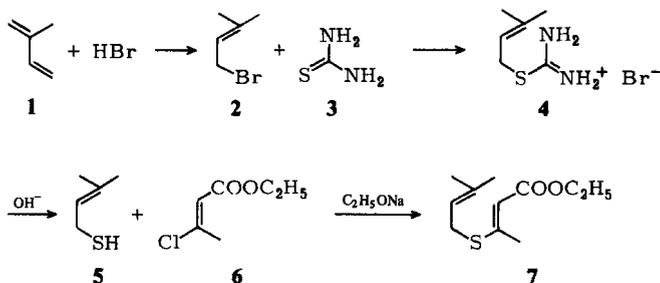
1 K. H. Lee und T. G. Tong, J. Pharm. Sci. 59, 851, 1159 (1970).

2 K. H. Lee, C. C. Fu, M. R. Spencer, T. G. Tong und R. Poon, J. Pharm. Sci. 62, 895 (1973).

3 J. L. Baas, A. Davies-Fidder und H. O. Huisman, Tetrahedron 22, 259 (1966).

umäthylat in Äthanol. Dieses Isomerengemisch läßt sich nicht trennen, außer durch 17stdg. Erhitzen mit Alkali, Verseifen und mühsame fraktionierte Kristallisation des Säuregemisches aus Petroläther und dann aus Äther. Zur Synthese von 4-Thia- $\beta$ -jonon mußte die freie Säure wieder verestert und dann zum entsprechenden Alkohol reduziert werden; der Alkohol in der cis-Form erleidet bekanntlich gewöhnlich eine Umlagerung<sup>3)</sup> und stört die folgende Cyclisierung. Dieses Verfahren ist deswegen nicht günstig für präparative Zwecke. Es ist klar, daß diese Schwierigkeit nur aus dem Ausgangsmaterial Thio-acetessigsäure-äthylester herrührt, der, dargestellt nach der allgemeinen Methode<sup>4,5)</sup>, immer in Form einer Mischung von Thio-keto- und cis- und trans-Thio-enol-Isomeren vorliegt<sup>6)</sup>. Und aus diesem Isomerengemisch kann man 7 nicht einheitlich gewinnen.

Wir haben gefunden, daß, wenn 2 zuerst intermediär über das Pseudo-thiuroniumsalz 4 durch alkalische Hydrolyse in das Thiol 5 überführt und dann mit 3-Chlor-*iso*-crotonsäure-äthylester (6) umgesetzt wird, 7 stereo-spezifisch frei vom cis-Isomer 4-Thia-nerolisäure-äthylester, in 75proz. Ausbeute entsteht. 6 gewinnt man ohne weiteres aus Acetessigsäure-äthylester durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid in Benzol<sup>7-9)</sup> und Veresterung der entstandenen Säure nach Abtrennung einer geringen Menge 3-Chlor-crotonsäure durch Wasserdampfdestillation.



Wie berichtet<sup>9,10)</sup> findet die nucleophile Substitution des Chlors in *cis*- oder *trans*-3-Chlor-crotonsäureester durch Thiol-Ion stereo-spezifisch statt und das daraus erhaltene Produkt besitzt unveränderte geometrische Konfiguration; hieraus können wir annehmen, daß unser Produkt einheitlich nur aus dem *trans*-Isomer besteht. Diese Tatsache belegen die analytischen Daten. Die UV- und IR-Spektren erweisen 7 als

4 S. K. Mitra, J. Indian Chem. Soc. 10, 71 (1933).

5 R. Mayer, I. Morgenstern und J. Fabian, Angew. Chem. 76, 157 (1964).

6 Z. Reyes und R. M. Silverstein, J. Am. Chem. Soc. 80, 6367 (1958).

7 L. F. Hatch und R. H. Perry Jr., J. Am. Chem. Soc. 77, 1136 (1955).

8 J. A. Barltrop, R. M. Acheson, P. G. Philpott, K. E. MacPhee und J. S. Hunt, J. Chem. Soc. 1956, 2928.

9 D. E. Jones, R. O. Morris, C. A. Vernon und R. F. M. White, J. Chem. Soc. 1960, 2349.

10 L. Dalgaard und S.-O. Lawesson, Tetrahedron 28, 2051 (1972).

einen ungesättigten Thia-carbonsäureester. Der Siedepunkt von 140–141° bei 3 Torr zeigt auch die Reinheit gegenüber dem Sdp.<sub>0,5</sub> 75–123° von cis- und trans-Gemisch<sup>3)</sup>. Die trans-Konfiguration von 7 wurde besonders durch das NMR-Spektrum gesichert, in dem die chemische Verschiebung der Methyl- und Vinyl-Protonen bei 2,34 bzw. 5,44 ppm zu erkennen ist. Diese Daten sind mit denen des trans-Methylesters identisch und deutlich von den bei 2,20 bzw. 5,68 ppm auftretenden Signalen des cis-Methylesters<sup>3)</sup> zu unterscheiden. Im Vergleich mit den anderen Homologen, deren Konfigurationen bekannt sind, z. B. dem sogenannten cis- und trans-3-Allyl- und 3-Crotylthio-crotonsäure-äthylester<sup>10)</sup> stimmen diese Werte überein.

Die Überführung von 7 über 4-Thia-β-jonon in die 4-Thia-retinylverbindungen ist noch im Gange und soll demnächst mitgeteilt werden.

## Experimenteller Teil

### 1-Brom-3-methyl-2-buten (2)

Der aus 310 ml Brom und 220 ml Tetralin hergestellte und getrocknete Bromwasserstoff wurde bei –12 bis –15° in 136 g (2,0 Mol) Isopren (1) geleitet. Dann wurde das Gemisch unter vermindertem Druck destilliert. Sdp.<sub>4</sub> 31–35°. Ausb.: 161 g (54 % d. Th.).

### 3-Methyl-2-buten-1-thiol (5)

Eine Lösung von 74,5 g (0,5 Mol) 2 und 38 g (0,5 Mol) Thioharnstoff (3) in 250 ml 95proz. Äthanol wurde 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Zwischenprodukt 4 wurde ohne Isolierung mit 300 ml 10proz. Natriumhydroxid durch 3stdg. Erhitzen hydrolysiert. Das ausgeschiedene Öl wurde abgetrennt und die wäbr. Lösung angesäuert und mit Benzol ausgeschüttelt. Das Öl wurde zusammen mit den Extrakten mit Wasser gewaschen und nach Trocknen und Befreien vom Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert. Sdp.<sub>30</sub> 41–42°. Ausb.: 42 g (82 % d. Th.).

### 3-Chlor-isocrotonsäure-äthylester (6)

Die 3-Chlor-isocrotonsäure wurde aus 163 g (1,25 Mol) Acetessigsäure-äthylester unter der Einwirkung von 520 g (2,5 Mol) Phosphorpentachlorid in 200 g Benzol nach bekannten Verfahren<sup>7–9)</sup> dargestellt und durch Wasserdampfdestillation gereinigt. Schmp. 58,5–60°. Ausb.: 62 g (41 % d. Th.).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  221 nm (log  $\epsilon$  2,87). 60 g (0,5 Mol) freie Säure wurden mit 100 ml absol. Äthanol in 120 ml Benzol in Gegenwart von 3 ml konz. Schwefelsäure azeotrop verestert. Sdp.<sub>10</sub> 48–48,5°. Ausb.: 38,6 g (52 % d. Th.).

### trans-4-Thia-3,7-dimethyl-2,6-octadiensäure-äthylester (7)

Zu einer Lösung von 13,6 g (0,2 Mol) Natriumäthylat in 60 ml Äthanol wurden 22 g (0,2 Mol) 5 zugefügt und das Gemisch in 30 g (0,2 Mol) 6 unter Rühren bei Raumtemp. eingetropf. Danach fiel Natriumchlorid aus, das nach Stehen über Nacht und Abdampfen von Äthanol mit 200 ml Wasser aufgenommen wurde. Die Ölschicht wurde abgetrennt und die wäbr. Lösung mit Benzol extrahiert; das Öl und die Auszüge wurden mit verd. Salzsäure und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sdp.<sub>3</sub> 140–141°. Ausb.: 32 g (75 % d. Th.). C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S (214,3). Ber.: C 61,65 H 8,47 S 14,95; Gef.: C 61,84 H 8,45 S 14,84.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Cyclohexan}}$  212 nm (log  $\epsilon$  3,20). IR (KBr): 1750 (C=O), 1575 (C=C), 655 (C-S) cm<sup>-1</sup>.

NMR $_{\text{TMS}}^{\text{CCl}_4}$   $\delta$  (ppm): 2,34 (s, CH<sub>3</sub>), 5,44 (s, 1H vinyl).

Dem "National Science Council" der Republik China danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

(Eingegangen am 28. September 1976)

Anschrift: Prof. Dr. K.-C. Liu, Pharmazeutisches Institut der Nationaldefensiv-Medizinakademie, P. O. Box 7432, Taipeh, Republik China. [K-Ph 89]

## Buchbesprechungen

**Fortschritte der Massenspektrometrie, Vol. 3: Alkaloide – außer Indol-, Triterpen- und Steroidalkaloiden**, von M. Hesse und H. O. Bernhard, herausgeg. von H. Budzikiewicz, 112 Abb., 83 Tab., XX, 372 S., Preis DM 148,-, Verlag Chemie, Weinheim 1975.

Die Massenspektrometrie ist als Methode bei der Strukturaufklärung von Naturstoffen nicht mehr wegzudenken. Mit dem 3. Band dieser Reihe „Fortschritte der Massenspektrometrie“ legen *M. Hesse* und *H. O. Bernhard* eine weitere ausgezeichnete und kritische Zusammenfassung der Massenspektrometrie auf dem Gebiet der Alkaloide (außer Indol-, Triterpen- und Steroidalkaloiden) vor, die in kürzester Zeit für jeden auf diesem Gebiet tätigen Alkaloidchemiker unentbehrlich sein dürfte. Das mit Ringgerüstformeln unterstützte übersichtliche Inhaltsverzeichnis führt auch den weniger versierten Leser schnell zu der gesuchten Stoffklasse. Charakteristische Spektren, diskutierte Fragmentierungsschemata und teilweise recht umfangreiche Tabellen über die einzelnen Alkaloide jeden Typs ermöglichen den Zugang auch zu den nur in Versuchsteilen von Originalarbeiten versteckten MS-Daten. Die vorliegende Literatur ist bis 1973, in einzelnen Fällen bis 1974 erfaßt. Ein leistungsfähiges Molekülionen- und Sachregister hilft die in der Naturstoffchemie unvermeidlichen Mehrfachbenennungen identischer Substanzen aufzudecken, wobei im Molekülionenregister ein zusätzlicher Seitenhinweis den Vergleich noch erleichtern würde.

P. Pachaly, Bonn [B 785]

**Lehrbuch der organischen Chemie**, 18. Aufl., von H. Beyer, 128 Abb., 19 Tab., XX, 860 S., Preis DM 52,-, S. Hirzel Verlag, Stuttgart 1976.

Das vielfach bewährte Lehrbuch der Organischen Chemie, neubearbeitet von *W. Walter*, Hamburg, ist nun in der 18. Auflage erschienen. Gegenüber der 17. Aufl., deren Erscheinen noch keine 3 Jahre zurückliegt, ist eine beachtliche Reihe von Ergänzungen und Verbesserungen vorgenommen worden. Neu aufgenommen wurden mehrere Syntheseverfahren und Abschnitte über stereochemische Probleme. Der ebenfalls neue Abschnitt über Prostaglandine ist angesichts der Bedeutung dieser Naturstoffgruppe leider allzu kurz. Die Schreibweise der Strukturformeln wurde modernisiert; sie wirkt manchmal noch etwas heterogen, ist aber klar und übersichtlich. Druckfehler (Beispiel: Scopolamin) sind sehr selten. Nach wie vor charakteristisch für dieses Lehrbuch ist – speziell im Vergleich mit der Mehrzahl der anderen heute üblichen Lehrbücher – daß zwar mechanistische Probleme durchaus zu ihrem Recht kommen, aber auch das noch ausführlich besprochen wird, was man als „Stoffchemie“ bezeichnen kann. Daher kann dieses Buch geradezu als kleines Handbuch der Organischen Chemie und der Naturstoffchemie angesprochen werden. Dies ist sicherlich eine erfreuliche Eigenschaft dieses Buches, ebenso wie die auf neuem Stand befindlichen Angaben über Originalliteratur oder der Abschnitt über physi-