

Tabelle 2.

	Collidin-H ₂ O R _f bei 20°	Butanol-2n. NH ₃ R _{Ph} -P(OH) ₂ **) bei 27°
Phenyl-P(OH) ₂	0,62	1,00
Phenyl-PO(OH) ₂	0,44	sehr klein
(Phenyl) ₂ -POOH	0,72	1,60
p-Tolyl-P(OH) ₂	0,66	1,26
p-Tolyl-PO(OH) ₂	0,49	1,14
(p-Tolyl) ₂ -POOH	0,76	1,90
o-Tolyl-P(OH) ₂	0,64	1,25
p-Äthylphenyl-P(OH) ₂	0,71	1,52
p-Bromphenyl-P(OH) ₂	0,69	1,52
p-Chlorphenyl-PO(OH) ₂	0,59	0,17
m-Nitrophenyl-PO(OH) ₂	0,48	sehr klein
α-Naphtyl-P(OH) ₂	0,66	1,42
β-Naphtyl-P(OH) ₂	0,67	1,44
α-Naphtyl-PO(OH) ₂ *)	0,33	0,15
β-Naphtyl-PO(OH) ₂ *)	0,29	0,13

*) Als Na-Salz.

**) R_{Ph}-P(OH)₂ = Laufstrecke der Substanz/ Laufstrecke Phenyl-P(OH)₂.

SUMMARY.

Phosphonous, phosphinic and phosphinous acids are easily separated by paper chromatography.

Israel Institute of Technology, Department of Chemistry, Haifa (Israel).
Anstalt für anorganische Chemie, Universität Basel.

148. Über β-Cyclopentylserin

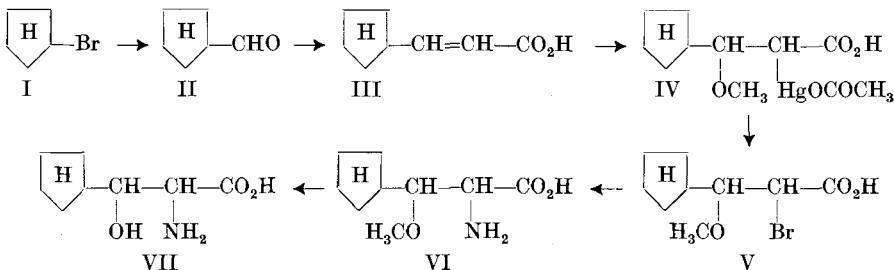
von R. Roth und H. Erlenmeyer.

(29. VI. 55.)

Dass Aminosäuren, die mit einer „unnatürlichen“ Gruppe substituiert sind, als Antimetaboliten wirken können, ist bei verschiedenen Verbindungstypen beobachtet worden¹⁾.

¹⁾ Vgl. H. F. Friedman, Influence of Isosteric Replacement upon Biological Activity. First Symposium of Chem. Biol. Correlation. Nat. Acad. Sci., Washington 1951; J. J. Biesele & J. A. Jacquez, Ann. N.Y. Acad. Sci. **58**, 1276 (1954); V. Du Vigneaud, H. Jr. McKennis, S. Simmonds, K. Dittmer & G. B. Brown, J. biol. Chemistry **159**, 385 (1945); K. Dittmer, G. Ellis, H. Jr. McKennis & V. Du Vigneaud, J. biol. Chemistry **164**, 761 (1946); W. M. Harding & W. Shive, J. biol. Chemistry **206**, 402 (1954); J. A. More, J. R. Dice, E. D. Nicolaides, R. D. Westland & E. J. Wittle, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2884 (1954); F. Bergel & J. A. Stock, J. chem. Soc. **1954**, 2409; Å. Jönsson, Acta chem. scand. **8**, 1203, 1211 (1954); K. T. Potts, J. chem. Soc. **1955**, 1632.

Das besondere Interesse, das Serin als natürliche Aminosäure besitzt, veranlasste uns, das β -Cyclopentyl-DL-serin (VII) herzustellen.



Der für diese Synthese als Ausgangsmaterial benötigte Cyclopentyl-formaldehyd (II) wurde bisher meist aus Cyclohexanderivaten – die ihrerseits nicht leicht zugänglich sind – durch Ringverengungsreaktionen gewonnen¹⁾. Wie wir fanden, lässt sich der Aldehyd aus dem käuflichen Cyclopentylbromid (I) über dessen *Grignard*-Verbindung durch Umsatz mit *o*-Ameisensäure-äthylester darstellen. Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure nach *Doebner*²⁾ führte zur β -Cyclopentyl-acrylsäure (III), die bei der Reaktion mit Quecksilber-(II)-acetat und Methyllalkohol IV ergab³⁾. Letzteres reagierte mit KBr und Br₂ unter Bildung der α -Brom- β -methoxy- β -cyclopentyl-propionsäure (V), deren Bromatom sich durch NH₂ ersetzen liess. Spaltung der Methoxygruppe mit HBr führte schliesslich zum β -Cyclopentyl-DL-serin (VII).

Dass die Anlagerung von Hg-Acetat und Methanol an die Doppelbindung der β -Cyclopentylacrylsäure (III) tatsächlich wie oben formuliert und nicht im umgekehrten Sinne verläuft, beweist die positive – für α -Aminosäuren charakteristische – Ninhydrinreaktion⁴⁾ des Endprodukts VII.

Über die biologischen und komplex-chemischen Eigenschaften der Verbindung wird später berichtet.

Experimenteller Teil.

Cyclopentylformaldehyd⁵⁾ (II). In einem 2-l-Kolben mit Kühler, Rührer und Tropftrichter wird zu 16,3 g gereinigten, gut getrockneten Magnesiumspänen während ca. ½ Std. eine Lösung von 100 g Cyclopentylbromid (I) in 200 cm³ Äther getropft. (Nach Zugabe von ca. 10 cm³ wird die Reaktion durch Zusatz von wenig Jod und leichtes Erwärmen auf dem Wasserbad in Gang gesetzt.) Man erhitzt noch 1 Std. auf dem Wasserbad, kühlt auf 0° und tropft unter Rühren 85 g *o*-Ameisensäureäthylester so zu, dass die Temperatur nicht über 5° steigt. Man lässt das Gemisch Zimmertemperatur erreichen und

¹⁾ Vgl. z. B. *M. Godchot & M. Mousseron*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **198**, 2000 (1934).

²⁾ Vgl. *K. v. Auwers*, Liebigs Ann. Chem. **432**, 46 (1923).

³⁾ Vgl. *Org. Synth.* **20**, 101 (1940).

⁴⁾ *H. Gilman*, Organic Chemistry, New York 1945, p. 1099.

⁵⁾ Vgl. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 323.

erhitzt sodann noch 6 Std. unter ständigem Rühren auf dem Wasserbad. Anschliessend wird der Äther abdestilliert und die zurückbleibende feste Masse auf 0° gekühlt. Durch Zugabe von 360 cm³ eisgekühlter 2-n. HCl wird die Mg-Verbindung zersetzt, wobei sich das Acetal des Cyclopentylformaldehyds als gelbes Öl abscheidet. Man äthert dreimal aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral und dampft ein. In einem Destillierkolben kocht man das Acetal unter Einleiten von Stickstoff mit einer Lösung von 350 cm³ H₂O und 25 cm³ konz. H₂SO₄, wobei der freie Aldehyd überdestilliert. Man nimmt das Destillat in Äther auf und fraktioniert das nach Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl. Sdp. des Aldehyds 135–140°. Höher und tiefer siedende Fraktionen werden verworfen. Ausbeute ca. 20 g. Smp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons 160–162°¹⁾.

β -Cyclopentyl-acrylsäure (III). In einem mit Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr versehenen Kolben gibt man unter Kühlen und Einleiten von Stickstoff zu einer Mischung von 21,3 g Malonsäure, 24,2 g trockenem Pyridin und 2,5 g Piperidin 20 g Cyclopentylformaldehyd (II). Nach ca. 30 Min. setzt Gasentwicklung ein. Man erhitzt im Wasserbad auf 30–40°, bis diese beendet ist, säuert mit H₂SO₄ (1:1) an und äthert aus. Der Ätherrückstand, ein gelbes Öl, kristallisiert beim Stehen in der Kälte. Smp. 48–50°. Reinigen durch Lösen in Soda und Ausfällen mit 2-n. H₂SO₄. Ausbeute 10 g.

C₈H₁₂O₂ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,39 H 8,66%

α -Brom- β -methoxy- β -cyclopentyl-propionsäure²⁾ (V). Zur Lösung von 14 g β -Cyclopentyl-acrylsäure (III) in 150 cm³ Methanol gibt man 32 g Hg^{II}-Acetat und erhitzt auf dem Wasserbad. Zunächst tritt vollständige Lösung ein, sodann bildet sich IV als weisser Niederschlag, welcher nach 48-stündigem Stehen abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen wird. Ausbeute 30 g. Smp. 165–170°.

Die fein gepulverte Hg-Verbindung IV wird zu einer Lösung von 18 g KBr in 100 cm³ H₂O gegeben. Man kühlt im Eisbad und lässt unter Bestrahlung mit UV.-Licht im Laufe von 20–40 Min. unter Rühren eine Lösung von 18 g KBr und 16 g Br₂ in 40 cm³ H₂O zutropfen. Anschliessend rührt man bei Zimmertemperatur, bis alles in Lösung gegangen ist, und entfärbt die Lösung durch Zugabe von Natriumhydrogensulfid. Man filtriert, macht mit Soda alkalisch und äthert aus, wodurch stark zu Tränen reizende, nicht näher untersuchte Nebenprodukte entfernt werden. Nach Ansäuern mit 48-proz. HBr bis auf pH 1 wird erneut ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 9 g rohe α -Brom- β -methoxy- β -cyclopentyl-propionsäure (V) als gelbes, zähes Öl. Zur Reinigung erhitzt man ca. 5 Std. in einem Vakuum-Sublimationsapparat bei 3 mm auf 100°, wobei eine geringe Menge einer weissen Kristallmasse von uneinheitlicher Beschaffenheit heraus-sublimiert. Der Sublimationsrückstand wird im Vakuum destilliert. Sdp. 135–140°/3 mm.

C₉H₁₅O₃ Ber. C 43,04 H 6,02 Br 31,82%
Gef. „ 42,98 „ 6,11 „ 31,92%

α -Amino- β -methoxy- β -cyclopentylpropionsäure (VI). Eine Lösung von 1,2 g α -Brom- β -methoxy-cyclopentylpropionsäure (V) in 20 cm³ konz. NH₃ wird im Bombenrohr 6 Std. auf 90° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und wiederum eingedampft. Der zurückbleibende Kristallbrei wird aus Wasser-Alkohol umkristallisiert. Smp. 244–246°. Positive Ninhydrinreaktion.

C₉H₁₇O₃N Ber. C 57,73 H 9,15 N 7,48%
Gef. „ 57,57 „ 8,89 „ 7,30%

β -Cyclopentylserin (VII). 1 g α -Amino- β -methoxy- β -cyclopentylpropionsäure (VI) wird mit 15 cm³ 66-proz. HBr 6 Std. am Rückfluss erhitzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Zur vollständigen Entfernung von HBr nimmt man den Rückstand wiederholt mit 50-proz. Alkohol auf und dampft jeweils ein. Das erhaltene bräunliche Öl wird mit

¹⁾ Vgl. z. B. A. A. Morton & H. P. Penner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3300 (1951).

²⁾ Vgl. Org. Synth., 1. c.; E. Abderhalden & K. Heyns, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 530 (1934).

konz. NH_3 versetzt und wiederum eingedampft, wobei sich eine gelbliche Kristallmasse abscheidet. Man nimmt mit Wasser auf und dampft wieder am Vakuum ein, bis der NH_3 -Geruch verschwunden ist. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser trennt man vom NH_4Br ab. Smp. $228-232^\circ$. Ausbeute 0,6 g. Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol Wasser.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}, \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 50,05	H 8,80	N 7,32%
	Gef. „ 50,39	„ 8,96	„ 7,29%

Bei der Sublimation des Cyclopentyl-serins (VII) im Vakuum (3 mm bei 160°) erhält man ein Produkt vom Smp. $216-226^\circ$ (Zers.), das nach der Analyse nur noch $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser enthält.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}, \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 52,80	H 8,80	N 7,70%
	Gef. „ 52,60	„ 8,56	„ 7,83%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

Zusammenfassung.

Es wird aus dem Cyclopentyl-formaldehyd das β -Cyclopentyl-DL-serin hergestellt.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

149. Der Einfluss der $-\text{COO}^-$ -Gruppe auf die Acidität aromatischer Säuren

von A. V. Willi und J. F. Stocker.

(30. VI. 55.)

Die Aciditätskonstanten einiger homologer Reihen zweibasischer aliphatischer Säuren sind vom Standpunkt des elektrostatischen Feld-effektes diskutiert worden¹⁻³). Danach schwächt die negative Ladung der $-\text{COO}^-$ -Gruppe die Acidität einer weiteren sauren Gruppe am anderen Ende der Kette. Experimentell gefundene pK-Werte für Dicarbonsäuren⁴⁾⁵⁾ (mit Ausnahme der Oxalsäure) sind sehr gut mit dieser Vorstellung vereinbar.

Für die aromatischen Dicarbonsäuren sind uns keine zuverlässigen Daten bekannt, die entweder thermodynamisch einwandfrei definiert wären oder zumindest einen Vergleich mit dem pK-Wert der Benzoesäure im gleichen Lösungsmittel bei der gleichen Ionenstärke erlauben. Der Einfluss sowohl von $-\text{COOH}$ als auch von $-\text{COO}^-$ auf die

¹⁾ N. Bjerrum, Z. physikal. Chem. **106**, 219 (1923).

²⁾ G. Schwarzenbach, Z. physikal. Chem. **176**, 133 (1936).

³⁾ J. G. Kirkwood & F. H. Westheimer, J. chem. Physics **6**, 506 (1938).

⁴⁾ G. Schwarzenbach & A. Epprecht, Helv. **16**, 522 (1933); **19**, 169, 493 (1936).

⁵⁾ R. Gane & C. K. Ingold, J. chem. Soc. **1931**, 2153.