

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

AMINODIPHOSPHONSÄUREN UND DIAMINODIPHOSPHONSAUREN—SYNTHESE UND TRANSAMINIERUNGSVERHALTEN

K. Issleib^a; K. -P. Döpfer^a; A. Balszuweit^a

^a Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Weinbergweg, DDR

To cite this Article Issleib, K. , Döpfer, K. -P. and Balszuweit, A.(1983) 'AMINODIPHOSPHONSÄUREN UND DIAMINODIPHOSPHONSAUREN—SYNTHESE UND TRANSAMINIERUNGSVERHALTEN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 14: 2, 171 — 178

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648308075939

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308075939>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

AMINODIPHOSPHONSÄUREN UND DIAMINODIPHOSPHONSAUREN—SYNTHESE UND TRANSAMINIERUNGSVERHALTEN

K. ISSLEIB,* K.-P. DÖPFER und A. BALSZUWEIT

*Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 4020 Halle (Saale),
Weinbergweg, DDR*

(Received June 22 1982)

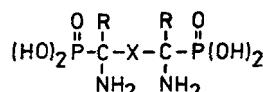
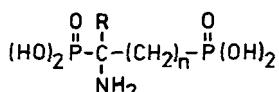
ω-Phosphonocarbonyl compounds and dicarbonyl compounds react with benzhydrylamine to the corresponding Schiff bases. The latter add diethylphosphite under formation of *N*-benzhydryl-alkyl-tetraalkyl-phosphonates. Acidolysis with concentrated hydrobromic acid and following treatment with epoxide or ion exchanger gives the title compounds in high yields. The behavior of aminophosphonis acids under transamination conditions against different substrates and with variable metal ions as catalysts has been investigated.

ω-Phosphonocarbonylverbindungen und Dicarbonylverbindungen reagieren mit Benzhydrylamin unter Bildung entsprechender Schiffbasen. Letztere addieren Diethylphosphit zu *N*-Benzhydryl-alkyl-phosphonsäuretetraalkylestern. Acidolyse mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure und anschließende Behandlung mit Epoxid oder Ionenaustauscher liefert die Titelverbindungen in hohen Ausbeuten. Es wird außerdem das Transaminierungsverhalten der Aminophosphonsäuren gegenüber verschiedenen Substraten und mit unterschiedlichen Metallionen als Katalysator untersucht.

EINFÜHRUNG

Aminophosphonsäuren stellen Phosphonanaloga der als Proteinbausteine fungierenden α -Aminocarbonsäuren dar. Infolge ihrer zu erwartenden bzw. bekannten biologischen Eigenschaften^{1,2,3} sind umfangreiche Bemühungen im Gange, einfache Synthesewege aufzufinden.^{4,5,6,7} Außer den schon in einer vorangegangenen Publikation vorgestellten Monoaminoalkanmonophosphonsäuren⁸ interessierten uns die bis dato unbekannten Monoaminodiphosphonsäuren (**1**) und Diaminodiphosphonsäuren (**2**).

Die Säuren mit R=H stellen die eigentlichen Phosphonanaloga der sauren Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure dar. Sie sollten infolge ihres großen Überschusses an sauren Gruppen interessante Bausteine in Heteropeptiden darstellen. Die Diaminodicarbonsäuren zählen nicht zu den proteinogenen Amino-



1

7

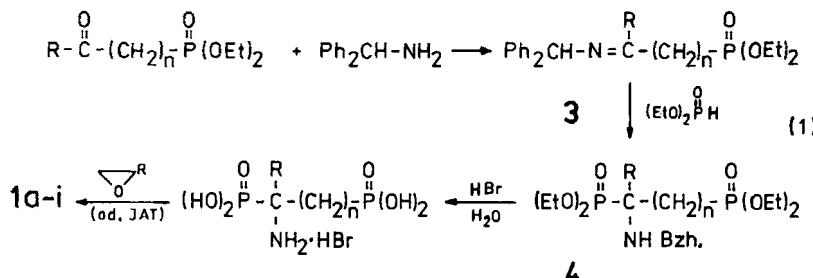
R: H, Me, Ph ; n: 1, 2 ; X: Alkyl, 1,4-Phenylene

* Author to whom all correspondence should be addressed.

säuren, erfüllen aber wichtige Funktionen als Zellwandbausteine in Bakterien (z.B. α , ϵ -Diaminopimelinsäure) bzw. treten als Intermediate der Biosynthese basischer Aminosäuren (z.B. des L-Lysins) auf. Hier bieten sich eine Vielzahl von Ansatzpunkten hinsichtlich einer potentiellen biologischen Wirksamkeit.

SYNTHÈSE

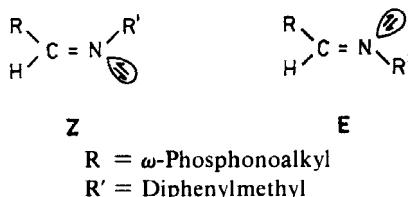
Die Synthese der Titelverbindungen lässt sich nach dem von uns bereits vorgestellten Prinzip⁸ relativ unkompliziert realisieren. ω -Phosphonocarbonylverbindungen bzw. Dialdehyde, Diketone und Ketoaldehyde lassen sich mit Benzhydrylamin zu den entsprechenden Schiffbasen kondensieren. Letztere addieren PH-funktionelle Verbindungen (Diethylphosphit), Wobei die Addition unter relativ milden Bedingungen bei der Temperatur des siedenden Wasserbades in nahezu quantitativen Ausbeuten erfolgt. Die Entalkylierung der Phosphonestergruppen und die Deblockierung des Stickstoffs wird gleichzeitig mittels 60-proz. HBr erreicht. Die Freisetzung der Aminosäuren aus den Hydrobromiden gelingt nach üblichen Verfahren via Epoxid bzw. Ionenaustauscher (vgl. Reaktionsschema 1).



Die ω -phosphonalkylierten Schiffbasen des Benzhydrylamins 3 zeigen ein unerwartetes kernresonanzspektroskopisches Verhalten. Anstatt des einen zwischen 20 und 30 ppm im ^{31}P -NMR-Spektrum zu erwartenden Peaks treten deren zwei im Abstand von ca. 4,5 ppm im o.g. Bereich auf. Verunreinigung mit dem Ausgangsphosphonat sind durch Vergleiche der ^{31}P -Spektren und infrarotspektroskopische Untersuchungen auszuschließen.

So war eine Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} nicht festzustellen, stattdessen wurde im Bereich von 1670 cm^{-1} die für die $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung charakteristische Valenzschwingung beobachtet. Das Auftreten der beiden NMR-Signale ist mit der Existenz von E,Z-Isomeren zu interpretieren, die eine Veränderung der chemischen Umgebung des Phosphors bewirken.

Mit dieser Annahme steht auch die mangelnde Kristallisationsneigung der

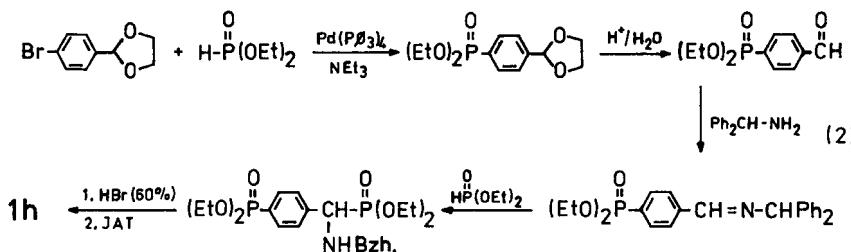


Azomethine in Übereinstimmung. Alle anderen Vertreter dieser Substanzklasse stellen wohlkristallisierte Verbindungen dar. Außerdem entsteht nach erfolgter Addition des Dialkylphosphits nur ein einziges Produkt, nämlich der Tetraethylester der N-benzhydrylgeschützten Aminodiphosphonsäure **4**.

Die freien Aminodiphosphonsäuren **1 a-i** zeigen infolge ihrer Zwitterionenstruktur die üblichen für diese Verbindungsklasse zu erwartenden Eigenschaften wie hohe Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte, gute Wasserlöslichkeit, typische elektrophoretische Eigenschaften, die auf einen isoelektrischen Punkt unter pH 2 hinweisen. Im ^{31}P -NMR-Spektrum werden zwei Signale gefunden, die den zwei unterschiedlich gebundenen Phosphonatgruppierungen entsprechen. Der Peak im Bereich von 25 ppm ist dem ω -Phosphonylrest und derjenige bei ca. 14 ppm dem α -aminoständigen Phosphonsäurerest zuzuordnen. Die chemischen Verschiebungen der Aminophosphonatgruppen differieren auch bei Substitution des α -H-Atoms durch Methyl bzw. Phenyl nur in sehr geringem Maße.

Als Sonderfall in der Reihe von **1** ist die (4-Phosphonophenyl)-1-aminomethanphosphonsäure (**1h**) zu erwähnen. Zwar folgt der letzte Reaktionsschritt für **1h** dem Aufbauprinzip der Alkylhomologen, jedoch ist der für **1h** erforderliche 4-Phosphonobenzaldehyd nicht nach den für ω -Phosphonoaldehyde bzw. -ketone herkömmlichen Synthesemethoden zugänglich.⁹

Die Bedingungen der TAVS-Reaktion (180°C unter NiCl_2 Katalyse) scheinen zu drastisch für eine PC-Bindungsknüpfung zu sein, da nur geringe Ausbeuten resultieren.¹⁰ Als weitere Möglichkeit bot sich die Umsetzung von Diethylphosphorsäurechlorid mit p-Tolylmagnesiumbromid in einer "reversen" Grignardreaktion mit anschließender SeO_2 -Oxydation der Methylgruppe zum Formylrest an. Jedoch erreichen auch hier die Ausbeuten nicht die erforderliche Höhe, um diesen Schritt als tragfähigen Ausgangspunkt der anschließenden Aminosäuresynthese nutzen zu können. Auch die direkte Formylierung eines Phenylphosphonsäuredialkylestes kommt nicht in Betracht, da die Phosphonylgruppe als Substituent 2. Ordnung in meta-Stellung dirigiert.¹² Die bis jetzt mildeste bekannte Methode der Phosphorkohlenstoff-Bindungsknüpfung mit sp^2 -hybridisiertem Kohlenstoff stellt die Arylierung von Diethylphosphit in Gegenwart von Triethylamin und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) dar.¹³ Entsprechende Versuche mit unterschiedlich geschützten 4-Brombenzaldehyden bestätigen die Effizienz dieser Methode. Als optimal erweist sich 2-(4-Bromphenyl)-dioxolan. Die folgenden Syntheseschritte sind in Schema 2 dargestellt.



Im ^{31}P -NMR von **1h** lassen sich die unterschiedlich gebundenen Phosphoratome anhand ihrer chemischen Verschiebungen sehr gut charakterisieren. Ein Peak bei 19.5 ppm repräsentiert den aromatisch gebundenen Phosphonatrest, der andere bei 14 ppm den der α -Aminophosphonsäuregruppe. Auch die Schiffbase des 4-Phos-

phonobenzaldehyds mit Benzhydrylamin zeigt zwei Signale bei 21.3 und 25.5 ppm, die das Vorhandensein von E,Z-Isomeren anzeigen.

Werden nun statt der phosphonylierten Carbonylverbindungen Diketone, Dialdehyde und Ketoaldehyde mit Benzhydrylamin und Phosphiten umgesetzt, resultieren Diaminodiphosphonsäuren **2a-i**. Der Syntheseweg folgt dem bereits für die Monoaminodiphosphonsäuren beschriebenen Schema. Als Phosphorkomponenten fanden Diethyl- bzw. Diphenylphosphit und im Falle des Terephthyliden-bis-benzhydrylamins phosphorige Säure Verwendung. In den ^{31}P -NMR-Spektren der symmetrischen Species von **2** sind trotz gleicher chemischer Umgebung der Phosphoratome zwei Signale im Abstand von 2-3 ppm zu beobachten. Infolge des Vorliegens einer Spiegelebene sind theoretisch drei Stereoisomere möglich (D-, L- und meso-Form). Ein Peak ist der racemischen DL-Form und der andere der meso-Aminosäure zuzuordnen.

Sind dagegen die zu den Phosphonogruppen α -ständigen Kohlenstoffatome unterschiedlich substituiert, so sind im ^{31}P -Spektrum unterschiedliche chemische Verschiebungen zu erwarten. Da außerdem zwei asymmetrische C-Atome vorliegen, sind 4 Isomere möglich (L, L, DD; DL, LD). Beide Racemate liefern jeweils zwei Peaks, so daß insgesamt vier Resonanzsignale im Spektrum erscheinen sollten, die auch für R = Phenyl und R' = H bei 11.8; 13.6; 16.9 und 18.7 ppm im Spektrum auftreten, ein Hinweis, daß im Verlaufe der Synthese alle möglichen diastereomeren Formen gebildet werden. Diese Tatsache trifft für alle synthetisierten Vertreter dieser Substanzklasse zu (NMR-Daten vgl. experimenteller Teil).

TRANSAMINIERUNG

Transaminierungen gehören im Metabolismus der Aminosäuren zu den wichtigsten Reaktionen.¹⁴ Mit Hilfe von Transaminasen (E.C. 2.6.1.1 bis 2.6.1.52) wird die Aminogruppe vorwiegend von Glutaminsäure (bzw. Glutamin), Asparaginsäure (bzw. Asparagin) oder Alanin auf α -Ketoglutarsäure übertragen, wobei die entsprechende α -Ketosäure und Glutaminsäure resultieren. Auf diese Weise wird ein anaerober Abbau der Aminosäuren zu Substanzen realisiert, die im Citratzyklus weiter metabolisiert werden können.

Nach Entdeckung des natürlichen Auftretens von Aminophosphonsäuren setzten intensive Untersuchungen zur Biochemie dieser Verbindungen ein. Besonders war man an Abbau und Umwandlungsreaktionen interessiert, die Aufschlüsse über mögliche Stoffwechselwege bzw. inhibitorische Wirkungen auf Schlüsselreaktionen im metabolischen Gefüge geben könnten. Die Transaminierungen nehmen dabei neben oxydativen Desaminierungsreaktionen eine zentrale Stellung ein. Die Fähigkeit von Aminoalkanphosphonsäuren, ihre primären Aminogruppen auf α -Ketosäuren zu übertragen, sind durch Untersuchungen an dialysierten Homogenaten von *E. coli*, *Tetrahymena pyriformis*, *Anthopleura elegantissima*, Mäuseleber¹⁵ und *Bacillus cereus*,¹⁶ also an noch intakten enzymatischen Systemen nachgewiesen worden. Folgerichtig schlossen sich in-vitro-Studien modellartiger Substanzen mit simulierter enzymatischer Aktivität an.^{17,18} Pyridoxal bzw. sein Phosphat und Metallionen, wie Cu²⁺ und Al³⁺, wirken beschleunigend. Der vorgeschlagene Mechanismus über eine Azomethinbildung mit Freisetzung von Ketophosphonat und Pyridoxamin zeigt starke Analogien zu der in vivo ablaufenden Reaktion.

MARTELL beobachtete im Falle der 2-Amino-3-phosphonopropionsäure außer der Transaminierung auch eine Dephosphylyierung.¹⁹

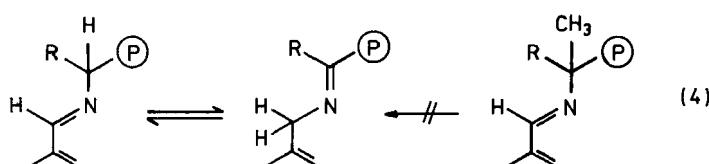
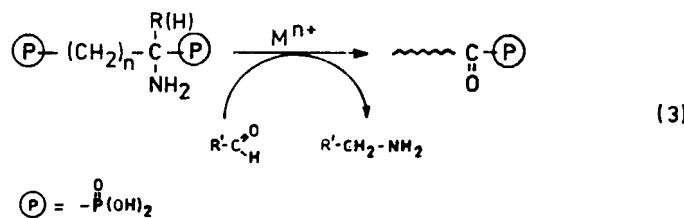
Uns interessierte das Verhalten der Monoaminodiphosphonsäuren und Diaminodiphosphonsäuren unter den Bedingungen der *in vitro* simulierten Transaminierung. Die Wahl des Reaktionsmilieus zielte darauf ab (a) möglichst nahe an physiologische pH-Werte heranzukommen, und (b) mittels Metallkatalyse und natürlichen bzw. artifiziellen Cosubstraten strukturelle Einflüsse auf den Ablauf der Reaktion kennen zu lernen. Der Verlauf der Aminübertragung läßt sich je nach Substrat photometrisch²⁰ oder dünnsschichtchromatographisch verfolgen. Als Aminogruppenacceptoren fanden außer der prosthetischen Gruppe der natürlichen Transaminasen, dem Pyridoxal bzw. seinem Phosphat, Brenztraubensäure, *o*-Formylbenzoësäure und Glyoxylsäure Verwendung. Die Metallionen, die in Mengen von einem bis fünf Molprozent als Katalysatoren zugegeben wurden, sind insbesondere solche, die von biochemischem Interesse sind, z.B. als Bestandteile von Metalloenzymen, (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+}/^{3+}$). Bei den Monoaminodiphosphonsäuren und Diaminodiphosphonsäuren sind die Phosphonanalogen der Asparagin und Glutaminsäure (**1a** und **1b**), die 1,5-Diaminopentan-1,5-diphosphonsäure (**2b**), die 1,4-Diaminobutan-1,4-diphosphonsäure (**2a**), sowie die 2,3-Diamino-butan-2,3-diphosphonsäure (**2c**). Im allgemeinen verläuft die Transaminierungsreaktion in der erwarteten Weise unter Bildung der eingesetzten Ketosäure zugehörigen Aminosäure und dem entsprechenden Oxophosphonaten (Schema 3).

Die für **1** auftretenden α -Ketophosphonsäuren sind unter den vorgegebenen Bedingungen nicht Endprodukte, sondern werden in wäßrigem Medium in phosphorige Säure und dem Kohlenstoffskelett entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert. Die C_2 -Aminodiphosphonsäure (**1a**) zeigt zusätzlich für das Monocarbonanaloge

O
 \parallel

schon beschriebene Dephosphonylierung,¹⁹ so daß hier zunächst $\text{CH}_3\text{C}=\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ und nach Hydrolyse schließlich $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ und H_3PO_3 resultieren.

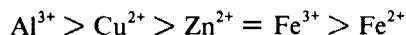
Die Diaminodiphosphonsäuren **2** reagieren in analoger Weise. Die Endprodukte sind hier Dicarbonsäuren, die anhand ihrer R_f -Werte auf der DC-Platte leicht identifiziert werden können. Mit Hilfe des Spektralphotometers läßt sich der postulierte Reaktionsablauf gut verfolgen. Die primäre Bildung des Aldimins aus Aminophosphonsäure und Pyridoxal erzeugt ein Absorptionsmaximum bei 382 nm, während gleichzeitig der Peak des Pyridinaldehyds abnimmt (317 nm). Über einen Zeitraum von 20 bis 30 Stunden verschwindet der Aldiminpeak zugunsten der Ab-



sorption des Pyridoxamins bei 326 nm. Mit dem Nachweis der Pyridoxaminbildung kann die Transaminierung als gesichert angesehen werden. Die Wechselwirkung zwischen **2c** und Pyridoxal führte nur bis zur Stufe des Aldimins, da infolge der Substitution des Wasserstoffs am α -C-Atom durch Methyl eine Isomerisierung zum Ketimin des Oxophosphonats nicht möglich ist und demzufolge eine Transaminierung nicht stattfinden kann (Schema 4).

Ordnet man die Cosubstrate und Metallionen nach ihrer Wirksamkeit, so erhält man für $R\ C(O)H$ und M^{n+} folgende Sequenzen:

Pyridoxal > Glyoxylsäure = Brenztraubensäure > o-Formylbenzoat



Die dem Pyridoxamin analogen Produkte der nichtenzymatischen Cosubstrate sind Glycin und Alanin (aus beiden Ketosäuren entstanden) sowie o-Aminomethylbenzoësäure. Die Entstehung dieser Substanzen sind eindeutig durch ihre R_f -Werte auf dem Dünnschichtchromatogramm nachzuweisen.

Die Transaminierung von Aminodiphosphonsäuren und Diaminodiphosphonsäuren ist nach den vorliegenden Resultaten in erster Näherung mit der in vivo ablaufenden Übertragung von primären Aminogruppen vergleichbar. Durch die Instabilität der α -Ketophosphonate resultieren aber andere Endprodukte, die die Reaktion irreversibel werden lassen. Die dabei gebildeten Substanzen gehören bio-gegenwärtig anderen Stoffwechselwegen an, als die der "normalen Transaminierung".

EXPERIMENTELLER TEIL

Die ^{31}P -NMR-Spektren werden auf einem HA-100 (Fa. Varian) bzw. auf einem WP-200 PFT-Spektrometer (Fa. Bruker) aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind auf 85-proz. Phosphorsäure bezogen. Positive Werte entsprechen einer Verschiebung nach niedrigem Feld. Zur Aufnahme der Infrarotspektren dient ein Spektrometer UR 20 (VEB Carl Zeiss Jena). Die Transaminierungen werden auf dem Sektralphotometer "Spekol" der gleichen Firma verfolgt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der α -Aminoalkandiphosphonsäuren (1) und Diaminoalkandiphosphonsäuren (2): 20 m Mol Phosphonocarbonylverbindung (Oxoester bzw. Phosphonylaldehyde) bzw. 10 m Mol Dicarbonylverbindung werden mit der äquivalenten Menge Benzhydrylamin in Benz. so lange am Wasserabscheider erhitzt, bis sich die zu erwartende Menge Reaktionswasser abgeschieden hat. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird die Schiffbase sofort weiter umgesetzt. Zum Azomethin gibt man 20 m Mol Diethyl-(Diphenyl)-phosphit und erhitzt 4 Std auf dem Wasserbad. Anschließend wird mit 60 proz. HBr (100 ml) versetzt und am Wasserabscheider so lange auf 100°C erwärmt, bis kein Ethylbromid mehr entsteht. Die ölige Schicht auf der Reaktionsmischung besteht aus Benzhydrylbromid, das durch Extraktion mit Ether entfernt wird und mittels Aminolyse wieder ins Benzhydrylamin überführt werden kann. Man dampft bis zur Trockene ein und nimmt das Aminosäurehydrobromid in siedendem abs. Ethanol auf. Durch Zugabe von Propylenoxid (oder einem anderen geeigneten Epoxid) bis pH-Wert 6 wird die freie Aminosäure ausgefällt, die durch Umkristallisation aus Wasser/Ethanol in reiner Form erhalten wird.

1-Aminomethan-1,2-diphosphonsäure (1a): $C_2H_9NO_6P_2$; $M = 205.0$; P(ber.): 30.21%; P(gef.): 30.10%. Ausbeute: 3.75 g = 91% d.Th. Schmp.: 233–235°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 13.7, 27.6 ppm. IR(KBr): 930 cm^{-1} ($P—O^-$); 1240 cm^{-1} ($P=$); 3090 (NH; OH); 3300 (b) (NH).

1-Aminopropan-1,3-diphosphonsäure (1b): $C_3H_{11}NO_6P_2$; $M = 219.7$; P(ber.): 28.28%; P(gef.): 28.45%. Ausbeute: 3.95 g = 90% d.Th. Schmp.: 237–239°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 13.9, 27.9 ppm. IR(KBr): 935 cm^{-1} ($P—O^-$); 1240 ($P=O$); 3100 (NH; OH); 3300 (NH^+) cm^{-1} .

1-Aminobutan-1,3-diphosphonsäure (1c): $C_4H_{13}NO_6P_2$; $M = 233.1$; P(ber.): 26.58%; P(gef.): 26.50%. Ausbeute: 4.1 g = 88% d.Th. Schmp.: 230–232°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 12.5, 13.8, 26.4, 27.8 ppm. IR(KBr): 935 ($P—O^-$); 1240 ($P=O$); 3100 (NH; OH); 3300 (NH^+) cm^{-1} .

1-Methyl-1-aminoethan-1,2-diphosphonsäure (1d): $C_3H_{11}NO_6P_2$; $M = 219.7$; P(ber.): 28.28%; P(gef.): 28.15%. Ausbeute: 3.5 g = 80% d.Th. Schmp.: 228–233°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 14.2, 27.9 ppm. IR(KBr): 930 ($P—O^-$); 1220 ($P=O$); 1600 ($\text{>C=C<} \text{arom.}$), 3070 (NH; OH); 3300 (NH^+) cm^{-1} .

1-Methyl-3-phenyl-1-aminopropan-1,3-diphosphonsäure (1e): $C_{10}H_{12}NO_6P_2$; $M = 309.2$; P(ber.): 20.03%; P(gef.): 19.75%. Ausbeute: 4.8 g = 78% d.Th. Schmp.: 235–238°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 12.8, 14.1, 26.1, 27 ppm. IR(KBr): 940 (P—O[—]); 1235 (P=O); 1590 (C=C arom.); 3080 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1-Methyl-1-aminobutan-1,3-diphosphonsäure (1f): $C_5H_{15}NO_6P_2$; $M = 247.7$; P(ber.): 25.07%; P(gef.): 25.10%. Ausbeute: 4.75 g = 95% d.Th. Schmp.: 238–240°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 13.5, 15.1, 26.9, 27.4 ppm. IR(KBr): 935 (P—O[—]); 1240 (P=O); 3090 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1-Phenyl-1-aminopropan-1,3-diphosphonsäure (1g): $C_9H_{15}NO_6P_2$; $M = 295.7$; P(ber.): 20.99%; P(gef.): 21.11%. Ausbeute: 5.25 g = 89% d.Th. Schmp.: 240–234°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 13.1, 27.9 ppm. IR(KBr): 940 (P—O[—]); 1235 (P=O); 3090 (NH, OH); 1605 (C=C arom.); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1-(4-Phosphonophenyl)-1-aminomethan-1-phosphonsäure (1h): $C_7H_{11}NO_6P_2$; $M = 268.7$; P(ber.): 23.11%; P(gef.): 23.88%. Ausbeute: 4.55 g = 85% d.Th. Schmp.: 272–275°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 14, 19.5 ppm. IR(KBr): 930 (P—O[—]); 1220 (P=O); 1600 (C=C arom.); 3070 NH; OH; 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1-Phenyl-1-aminomethan-1,2-diphosphonsäure (1i): $C_6H_{13}NO_6P_2$; $M = 281.7$; P(ber.): 22.04%; P(gef.): 22.15%. Ausbeute: 4.95 g = 88% d.Th. Schmp.: 244–247°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 13.1, 26.9 ppm. IR(KBr): 930 (P—O[—]); 1235 (P=O); 1605 (C=C arom.); 3090 NH; OH; 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1,4-Diaminobutan-1,4-diphosphonsäure (2a): $C_4H_{14}N_2O_6P_2$; $M = 248.1$; P(ber.): 24.97%; P(gef.): 24.80%. Ausbeute: 2.2 g = 90% d.Th. Schmp.: 242–244°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 14.6, 16.5 ppm. IR(KBr): 935 (P—O[—]); 1240 (P=O); 3070 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1,5-Diaminopentan-1,5-diphosphonsäure (2b): $C_5H_{16}N_2O_6P_2$; $M = 262.1$; P(ber.): 23.62%; P(gef.): 24.00%. Ausbeute: 2.3 g = 89% d.Th. Schmp.: 248–250°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 14.5, 16.3 ppm. IR(KBr): 935 (P—O[—]); 1240 (P=O); 3070 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

2,3-Diaminobutan-2,3-diphosphonsäure (2c): $C_4H_{14}N_2O_6P_2$; $M = 248.1$; P(ber.): 24.97%; P(gef.): 25.05%. Ausbeute: 2.2 g = 90% d.Th. Schmp.: 221–225°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 16.5, 17.9 ppm. IR(KBr): 935 (P—O[—]); 1250 (P=O); 3060 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1,2-Diaminoethan-1-phenyl-1,2-diphosphonsäure (2d): $C_8H_{14}N_2O_6P_2$; $M = 296.2$; P(ber.): 20.92%; P(gef.): 21.20%. Ausbeute: 1.7 g = 58% d.Th. Schmp.: 236–240°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 11.8, 13.6, 16.9, 18.7 ppm. IR(KBr): 940 (P—O[—]); 1240 (P=O); 1595 (C=C arom.); 3070 (OH, NH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1,4-Phenylen-bis-aminomethanphosphonsäure (2e): $C_8H_{14}N_2O_6P_2$; $M = 296.2$; P(ber.): 20.92%; P(gef.): 21.00%. Ausbeute: 2.5 g = 85% d.Th. Schmp.: 262–265°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 14, 15.5 ppm. IR(KBr): 940 (P—O[—]); 1235 (P=O); 1605 (C=C arom.); 3070 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

2,5-Diaminohexan-2,5-diphosphonsäure (2f): $C_6H_{18}N_2O_6P_2$; $M = 276.0$; P(ber.): 22.44%; P(gef.): 22.60%. Ausbeute: 2.35 g = 85% d.Th. Schmp.: 253–256°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 15, 16.7 ppm. IR(KBr): 940 (P—O[—]); 1240 (P=O); 3090 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1,4-Diaminobutan-1,4-diphenyl-1,4-diphosphonsäure (2g): $C_{16}H_{22}N_2O_6P_2$; $M = 400.2$; P(ber.): 15.48%; P(gef.): 15.55%. Ausbeute: 3.5 g = 87.5% d.Th. Schmp.: 273–276°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 12.9, 14.5 ppm. IR(KBr): 940 (P—O[—]); 1235 (P=O); 1605 (C=C arom.); 3090 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

2,6-Diaminopentan-2,6-diphosphonsäure (2h): $C_7H_{20}N_2O_6P_2$; $M = 290.0$; P(ber.): 21.35%; P(gef.): = 21.10%. Ausbeute: 2.5 g = 85% d.Th. Schmp.: 259–261°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 14.9, 16.5 ppm. IR(KBr): 935 (P—O[—]); 1235 (P=O); 3085 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

1,5-Diaminopentan-1,5-diphenyl-1,5-diphosphonsäure (2i): $C_{17}H_{24}N_2O_6P_2$; $M = 414.2$; P(ber.): 14.96%; P(gef.): 15.05%. Ausbeute: 3.3 g = 80% d.Th. Schmp.: 280–285°C (Z.). ^{31}P -NMR (H_2O): 13.0, 14.5 ppm. IR(KBr): 930 (P—O[—]); 1240 (P=O); 1605 (C=C arom.); 3090 (NH, OH); 3300 (NH⁺) cm^{-1} .

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Transaminierung: 1 m Mol Monoaminodiphosphonsäure bzw. Diaminodiphosphonsäure, 1 m Mol Cosubstrat und 1–5 Mol % Metallhalogenid oder Sulfat werden mit Acetatpuffer pH 3.8–5.6 nach WALPOLE auf 1 ml aufgefüllt und im Spektralphotometer "Spekol" vermessen (gegen Wasser als Standard). Anschließend wird im Wasserbad auf 40–60°C erwärmt und ständig photometrisch die Lage der Absorptionsbanden bestimmt (Dauer 10 Stunden). Die nächste Messung erfolgt nach 24 Stunden. Nach 30 Stunden wird der letzte Wert ermittelt. Von dieser Lösung nimmt man mit einer Kapillare für die Dünnschichtchromatographie einen Tropfen ab und läßt auf der Folie laufen (tert. Butanol-Ameisensäure-Wasser 14:3:3 oder n-Butanol-Benzoesäuremethylester-Ameisensäure 1:1:0.2. Die Detektion der Dicarbonsäuren erfolgt mit Bromkresolgrün (0.4 g/l 95% Ethanol)).

LITERATUR

1. P. Mastalerz, *Arch. Immunol. Exp. Ter.*, **7**, 201 (1959).
2. D. Dus, J. Salva und P. Mastalerz, *Arch. Immunol. Exp. Ter.*, **28**, 433 (1980).
3. F. Geike, *Naturw. Rdsch.*, **24**, 335 (1971).
4. R. Tyka, *Tetrahedron Lett.*, 677 (1970).
5. J. Oleksyszyn, R. Tyka und P. Mastalerz, *Synthesis*, 479 (1978).
6. Z. H. Kudzin und W. J. Stec, *Synthesis*, 469 (1978).

7. J. W. Huber III und M. Middlebrooks, *Synthesis*, 883 (1977).
8. K. Issleib, K.-P. Döpfer und A. Balszuweit, *Z. Naturforsch.*, **36b**, 1392 (1981).
9. J. M. Varlet, G. Fabre, F. Sauveur, N. Collignon und Ph. Savignac, *Tetrahedron*, **37**, 1377 (1981).
10. T. M. Balthazor und R. M. Grabiak, *J. Org. Chem.*, **45**, 5425 (1980).
11. G. M. Kosolapoff, *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 2982 (1942).
12. G. P. Schiemenz und H. Kaack, *Liebigs Ann. Chem.* 1480 und 1494 (1973).
13. T. Hirao, T. Masunaya, Y. Ohshiro und T. Agawa, *Synthesis*, 56 (1981).
14. P. Karlson, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Naturwissenschaftler und Mediziner*, 9. Aufl. (Georg Thieme, Stuttgart 1974).
15. M. Horiguchi und J. S. Kittredge, *Science*, **159**, 886 (1968).
16. J. M. LaNauze und H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, **165**, 438 (1968).
17. A. Cassaigne, A.-M. Lacoste und E. Neuzil, *C. R. Acad. Sci., Ser. D*, **270**, 2724 (1970).
18. A. Cassaigne, A.-M. Lacoste und E. Neuzil, *Biochim. Biophys. Acta*, **252**, 506 (1971).
19. A. E. Martell, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 342 (1977).
20. O. Warburg und E. Negelein, *Biochem. Z.*, **214**, 64 (1929).