



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 144 546

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 144 546 (44) 22.10.80 Int. Cl.³ 3(51) C 07 F 9/06
(21) WP C 07 F / 213 902 (22) 27.06.79

-
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD
(72) Neels, Jochen, Dr. Dipl.-Chem.; Grunze, Herbert, Prof. Dr. Dipl.-Chem., DD
(73) siehe (72)
(74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für anorganische Chemie, Patentbüro, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5
-

- (54) Herstellung einwertiger kristalliner Salze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren
-

(57) Erfindungsbetreff ist ein Herstellungsverfahren für kristalline Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren, die für biologische Prozesse und biochemische Synthesen einsetzbar sind. Erfindungsziel ist die Herstellung kristalliner NH_4^- , Na^- und K^- Salze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren in hohen Ausbeuten und in technisch einfach durchführbarer Weise. Erfindungsaufgabe ist die Entwicklung eines technisch einfachen und generell anwendbaren Verfahrens zur Herstellung der kristallinen NH_4^- , Na^- und K^- Salze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren. Es wird 1. ein NH_4^- , Na^- oder K^- dihydrogenmono- oder -oligophosphat mit Acetanhydrid umgesetzt und das NH_4^- , Na^- oder K^- Diacetylmono- oder -oligophosphat abgetrennt und/oder ausgefällt, 2. das NH_4^- , Na^- oder K^- Diacetylmono- oder -oligophosphat mit Äthanol umgesetzt und das saure Salz der Monoacetylmonophosphorsäure oder das NH_4^- , Na^- oder K^- Monoacetyloligophosphat abgetrennt und/oder ausgefällt, 3. das NH_4^- , Na^- oder K^- Diacetylmonophosphat mit NH_3 -Methanol-Lösung oder Methanol-NaOH- oder -KOH-Lösung umgesetzt und das neutrale NH_4^- , Na^- oder K^- Salz der Monoacetylmonophosphorsäure abgetrennt und/oder ausgefällt.

Erfinder:

Berlin, den 26.06.1979
253/3406/111

Dr. Jochen Neels

Prof. Dr. Herbert Grunze

- 1 -

Herstellung einwertiger kristalliner Salze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kristallinen neutralen Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalzen der Monoacetylmonophosphorsäure ($M_2 [PO_4(COCH_3)]$), Diacetylmonophosphorsäure ($M [PO_4(COCH_3)_2]$), Mono- und Diacetyloligophosphorsäuren ($M_{n+1} [P_n O_{3n+1}(COCH_3)]$ und $M_n [P_n O_{3n+1}(COCH_3)_2]$; $n = 1$ bis 5) und kristallinen sauren Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalzen der Monoacetylmonophosphorsäure ($M [HPO_4(COCH_3)]$), die als sogenannte "energiereiche Phosphate" für biologische Prozesse und für biochemische Synthesen, beispielsweise Peptidsynthesen oder für die Herstellung von Nucleotiden wie Adenosintriphosphat, einsetzbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Ammonium- und Alkalisalze der Diacetylmonophosphorsäure sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind bisher nicht bekannt.

Bekannt ist lediglich die Herstellung des Calciumsalzes der Diacetylmonophosphorsäure (KAMMERER und CARIUS, A. 131, 153 (1864)). Es wurde Silberphosphat, $Ag_3 PO_4$, mit Acetylchlorid zum Triacetylphosphat, $PO_4(COCH_3)_3$, umgesetzt und die nach anschließender partieller Hydrolyse entstandene Diacetylmonophosphorsäure als Calciumsalz abgeschieden und charakterisiert.

Von LYNEN (Chem. Ber. 73, 367 (1940)) wird die Existenz eines schwerlöslichen Bleisalzes der Diacetylmonophosphorsäure erwähnt.

Von den neutralen Salzen der Monoacetylmonophosphorsäure sind Verfahren zur Herstellung des Disilber-, Dilithium- und Diammoniumsalzes bekannt.

Schwerlösliches neutrales Disilbersalz der Monoacetylmonophosphorsäure, $\text{Ag}_2 [\text{PO}_4(\text{COCH}_3)]$, wurde nach LYNEN (Chem. Ber. 73 367 (1940)) hergestellt durch Umsetzung von Silberdibenzylphosphat, $\text{Ag} [\text{PO}_4(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2]$, mit Acetylchlorid unter Bildung von Acetyldibenzylphosphat,

$\text{PO}_4(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{COCH}_3)$, dessen Benzylgruppen durch katalytisch aktivierten Wasserstoff als Toluol abgespalten wurden, und die so entstandene Monoacetylmonophosphorsäure als schwerlösliches neutrales Disilbersalz isoliert wurde.

Eine Reihe weiterer Verfahren zur Herstellung von neutralem Disilber- und Dilithiumsalz der Monoacetylmonophosphorsäure gehen von der Phosphorsäure aus, wobei stets Gemische von Mono- und Diacetylmonophosphorsäure und zum Teil Triacetylmonophosphat entstehen. LIPMANN und TUTTLE (J. Biol. Chem. 153, 571 (1944)) setzten Phosphorsäure mit Acetylchlorid, LIPMANN und STADTMAN (J. Biol. Chem. 185, 549 (1950)) mit Isopropenylacetat und BENTLEY (J. Am. Chem. Soc. 70, 2181 (1948)) mit Keten um. Nach der Hydrolyse wurde in allen Fällen das neutrale Disilber- oder Dilithiumsalz der Monoacetylmonophosphorsäure aus den wäßrigen Lösungen isoliert. AVISON (J. Chem. Soc. 1955, 732) führte eine Acetylierung von K_2HPO_4 in Gegenwart von KHCO_3 oder Na_2HPO_4 in Gegenwart von NaHCO_3 in wäßriger Lösung im pH-Bereich von 7 bis 8 mit Acetanhydrid durch; das Dilithiummonoacetylmonophosphat wurde bei anschließender Zugabe von Lithiumacetat als schwerlösliches Salz in einer Reinheit von 63 % ausgefällt. Daraus wurde in 40%iger Ausbeute 96 %iges Disilbermonoacetylmonophosphat hergestellt.

Die Herstellung des neutralen Diammoniumsalzes der Monoacetylmonophosphorsäure ist aus der US-Patentschrift 4.088.675 bekannt. Hiernach wird Phosphorsäure mit Keten umgesetzt, das

dabei entstehende Gemisch aus Mono- und Diacetylmonophosphorsäure sowie Triacetylphosphat bei -10°C mit Methanol und gasförmigem Ammoniak versetzt, wobei in 91 %iger Ausbeute kristallines Diammoniummonoacetylmonophosphat, $(\text{NH}_4)_2[\text{PO}_4(\text{COCH}_3)]$, entsteht. Diese hohe Ausbeute ist allerdings an die Verwendung wasserfreier Phosphorsäure gebunden.

Saure Salze der Monoacetylmonophosphorsäure, $\text{M}[\text{HPO}_4(\text{COCH}_3)]$, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind bisher nicht bekannt.

Ebenfalls sind bisher nicht bekannt reine kristalline Salze kondensierter Mono- und Diacetylphosphorsäure sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Lediglich VERDIER, DORÉMIEUX-MORIN und BOULLÉ (C. R. Acad. Sc. 259, 3773 (1964)) beschreiben die Herstellung eines kristallinen Gemisches von Kaliumdiacetyldiphosphat und Kaliummonoacetyldiphosphat, das sie bei der Umsetzung von K_2HPO_4 mit Acetanhydrid bei 60°C im Autoklaven erhielten. Sie geben dafür die Formel $\text{K}_2\text{H}_{0,33}(\text{COCH}_3)_{1,66}\text{P}_2\text{O}_7$ an.

Die Nachteile der bekannten Verfahren sind insbesondere darin zu sehen, daß mit diesen entweder für biologische Prozesse und für bio-chemische Synthesen kaum einsetzbare Silbersalze oder die kostengünstigen Lithiumsalze hergestellt werden oder ein relativ hoher Aufwand verbunden ist.

Für saure Monoacetylmono- und -oligophosphate, für Diacetylmono- und -oligophosphate einwertiger Kationen sowie für neutrale Alkalimonoacetylmonophosphate gibt es keine Herstellungsverfahren.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung kristalliner Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren, insbesondere der bisher noch nicht hergestellten, für biologische Prozesse und biochemische Synthesen, in hohen Ausbeuten und in technisch relativ einfach durchführbarer Weise.

Die technische Aufgabe, die durch die Erfindung gelöst wird

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technisch einfaches und generell anwendbares Verfahren zu entwickeln, mit dem die Herstellung kristalliner Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalze der Acetylmono- und -oligophosphorsäuren möglich ist.

Merkmale der Erfindung

Es wurde gefunden, daß man kristalline neutrale Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalze der Monoacetylmonophosphorsäure, $(M_2 [PO_4(COCH_3)])$, Diacetylmonophosphorsäure $(M [PO_4(COCH_3)_2])$, Mono- und Diacetyloligophosphorsäuren $(M_{n+1} [P_n O_{3n+1}(COCH_3)])$ und $M_n [P_n O_{3n+1}(COCH_3)_2]$; $n = 1$ bis 5) und kristalline saure Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalze der Monoacetylmonophosphorsäure $(M [HPO_4(COCH_3)])$ in hohen Ausbeuten und in technisch einfach durchführbarer Weise herstellen kann, wenn man

- a. ein Ammonium-, Natrium- oder Kaliumdihydrogenmono- oder -oligophosphat mit Acetanhydrid oder einem Acetanhydrid-Essigsäure-Gemisch im Molverhältnis Phosphat : Acetanhydrid zwischen 1 : 2 und 1 : 4 bei einer Temperatur zwischen 20°C und 40°C während einer Zeit zwischen 2 und 7 Tagen unter ständiger Bewegung umgesetzt und das Ammonium-, Natrium- oder Kaliumdiacetylmono- oder -oligophosphat abtrennt und/oder mit einem organischen Lösungsmittel ausfällt,
- b. das Ammonium-, Natrium- oder Kaliumdiacetylmono- oder -oligophosphat mit Äthanol oder Essigsäure im Molverhältnis zwischen 1 : 2 und 1 : 4 bei einer Temperatur zwischen 20°C und 30°C während einer Zeit zwischen 2 und 6 Tagen umgesetzt und das saure Ammonium-, Natrium- oder Kaliumsalz der Monoacetylmonophosphorsäure oder das Ammonium-, Natrium- oder Kaliummonoacetyloligophosphat abtrennt und/oder mit einem organischen Lösungsmittel ausfällt,
- c. das Ammonium-, Natrium- oder Kaliumdiacetylmonophosphat mit einer Ammoniak-Methanol-Lösung oder einer Methanol-

Natriumhydroxid-Lösung oder -Kaliumhydroxid-Lösung im Molverhältnis zwischen 1 : 2,2 und 1 : 2,6 bei einer Temperatur zwischen - 20°C und + 10°C während einer Zeit zwischen 1 und 4 Stunden umgesetzt und das neutrale Ammonium-, Natrium- oder Kaliumsalz der Monoacetylmonophosphorsäure abtrennt oder mit einem organischen Lösungsmittel ausfällt.

Die Herstellung der Acetylphosphate sollte bei möglichst tiefen Temperaturen erfolgen, da mit steigender Temperatur zunehmend eine Weiterreaktion stattfindet. Bei diesen niedrigen Umsetzungstemperaturen ist es zur Erzielung einer hinreichend großen Umsetzungsgeschwindigkeit vorteilhaft, das eingesetzte Phosphat in großer Feinheit vorzulegen. Nach Beendigung der Umsetzung sollten die erhaltenen Acetylphosphate gut gewaschen - als vorteilhaft haben sich Ether und Dioxan erwiesen - und möglichst bei Temperaturen unterhalb von + 5°C gelagert werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele noch näher erläutert, wobei die Erfindung aber nicht auf diese Beispiele beschränkt ist.

Beispiel 1:

Ammoniumdiacetylmonophosphat, $\text{NH}_4 [\text{PO}_4(\text{COCH}_3)_2]$

50 g Ammoniumdihydrogenmonophosphat werden bei 20°C mit 150 ml Acetanhydrid 3 Tage geschüttelt, der gebildete kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Aus der Lösung wird mit 100 ml Ether eine zweite Fraktion gewonnen. Gesamtausbeute: 79,7 g (92 % d. Theorie)

Analyse:

	% P	% N	N : P
ber.:	15,56	7,04	1,00
gef.:	15,73	7,28	1,02

Beispiel 2:

Kaliumdiacetylmonophosphat, $K [PO_4(COCH_3)_2]$

20 g Kaliumdihydrogenmonophosphat werden mit einem Gemisch aus 80 ml Acetanhydrid und 20 ml Essigsäure 3 Tage bei 30°C geschüttelt. Das gebildete Kaliumdiacetylmonophosphat wird aus der filtrierten Lösung mit 250 ml Ether kristallin ausgefällt.

Ausbeute: 17,1 g (53 % d. Theorie)

<u>Analyse:</u>	% P	% K	K : P
ber.:	14,07	17,76	1,00
gef.:	14,18	18,84	1,05

Beispiel 3:

Triammoniumdiacetyltriposphat, $(NH_4)_3 [P_3O_{10}(COCH_3)_2]$

1,0 g Triammoniumdihydrogentriphosphat, $(NH_4)_3 H_2P_3O_{10}$, werden mit einem Gemisch von 10 ml Acetanhydrid und 3 ml Essigsäure 6 Tage bei 30°C geschüttelt, die Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: 0,8 g (63 % d. Theorie)

<u>Analyse:</u>	% P	% N	N : P
ber.:	23,64	10,68	1,00
gef.:	23,23	10,17	0,97

Beispiel 4:

Diammoniummonoacetylmonophosphat, $(NH_4)_2 [PO_4(COCH_3)]$

51,5 g Ammoniumdiacetylmonophosphat $NH_4 PO_4(COCH_3)_2$ werden in 250 ml Methanol gelöst. In diese Lösung wird bei -10°C trockenes Ammoniak eingeleitet, das auskristallisierte Diammoniummonoacetylmonophosphat, $(NH_4)_2 PO_4(COCH_3)$, abgesaugt und mit Methanol gründlich gewaschen.

Ausbeute: 42,4 g (95 % d. Theorie)

<u>Analyse:</u>	% P	% N	N : P
ber.:	17,79	16,09	2,00

Beispiel 5:

Ammoniumhydrogenmonoacetylmonophosphat, $\text{NH}_4 [\text{HPO}_4(\text{COCH}_3)]$

10 g Ammoniumdiacetylmonophosphat, $\text{NH}_4 \text{PO}_4(\text{COCH}_3)_2$,
werden in 15 ml Essigsäure gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Abtrennen des Niederschlags wird durch Zugabe von 25 ml Ether eine zweite Fraktion gewonnen.
Gesamtausbeute: 4,1 g (52 % d. Theorie)

Analyse:

	% P	% N	N : P
ber.:	19,72	8,92	1,00
gef.:	19,48	9,07	1,03

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von kristallinen neutralen Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalzen der Monoacetylmonophosphorsäure ($M_2 [PO_4(COCH_3)]$), Diacetylmonophosphorsäure ($M [PO_4(COCH_3)_2]$), Mono- und Diacetyloligophosphorsäuren ($M_{n+1} [P_n O_{3n+1}(COCH_3)]$) und $M_n [P_n O_{3n+1}(COCH_3)_2]$; $n = 1$ bis 5) und kristallinen sauren Ammonium-, Natrium- und Kaliumsalze der Monoacetylmonophosphorsäure ($M [H PO_4(COCH_3)]$) gekennzeichnet dadurch, daß man

- a. ein Ammonium-, Natrium- oder Kaliumdihydrogenmono- oder -oligophosphat mit Acetanhydrid oder einem Acetanhydrid-Essigsäure-Gemisch im Molverhältnis Phosphat : Acetanhydrid zwischen 1 : 2 und 1 : 4 bei einer Temperatur zwischen 20°C und 40°C während einer Zeit zwischen 2 und 7 Tagen unter ständiger Bewegung umgesetzt und das Ammonium-, Natrium- oder Kalium-Diacetylmono- oder -oligophosphat abtrennt und/oder mit einem organischen Lösungsmittel ausfällt,
- b. das Ammonium-, Natrium- oder Kalium-Diacetylmono- oder -oligophosphat mit Äthanol der Essigsäure im Molverhältnis zwischen 1 : 2 und 1 : 4 bei einer Temperatur zwischen 20°C und 30°C während einer Zeit zwischen 2 und 6 Tagen umgesetzt und das saure Ammonium-, Natrium- oder Kaliumsalz der Monoacetylmonophosphorsäure oder das Ammonium-, Natrium- oder Kalium-Monoacetyloligophosphat abtrennt und/oder mit einem organischen Lösungsmittel ausfällt,
- c. das Ammonium-, Natrium- oder Kalium-Diacetylmonophosphat mit einer Ammoniak-Methanol-Lösung oder einer Methanol-Natriumhydroxid-Lösung oder -Kaliumhydroxid-Lösung im Molverhältnis zwischen 1 : 1,2 und 1 : 2,6 bei einer

Temperatur zwischen -20°C und $+10^{\circ}\text{C}$ während einer Zeit zwischen 1 und 4 Stunden umgesetzt und das neutrale Ammonium-, Natrium- oder Kaliumsalz der Monoacetylmonophosphorsäure abtrennt und/oder mit einem organischen Lösungsmittel ausfällt.