



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209381

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
G 01 N 31/00

(22) Přihlášeno 28 01 80

(21) (PV 575-80)

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 01 07 83

(75)

Autor vynálezu

KÖRBL JIŘÍ ing., JANČIK FEDIR RNDr. CSc. a
HAVEL KAREL, PRAHA

(54) Způsob stanovení terciárních aminů vedle 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimethylfenoxy)-3-izopropylamino-2-propanolu

Vynález se týká způsobu stanovení terciárních aminů vedle methypranolu, tg. 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimethylfenoxy)-3-izopropylamino-2-propanolu

Methypranol (1-[4-acetoxy-2,3,5-trimethylfenoxy]-3-izopropylamino-2-propanol) je významným klinicky užívaným beta-lytikem. Substance, která přichází z výroby, obsahuje ještě další látky, jejichž vznik je podmíněn syntetickým postupem. Známý je zejména desacetylmethypranol, tj. 1-(4-hydroxy-2,3,5-trimethylfenoxy)-3-izopropylamino-2-propanol, jehož stanovení je předmětem čs. autorského osvědčení č. 172 228. Z dalších možných doprovodných nečistot připadá v úvahu zejména bis-(3-[4-acetoxy-2,3,5-trimethylfenoxy]-2-hydroxypropyl)-isopropylamin (dále jen bis-derivát), který byl prokázán chromatograficky. Jeho analytické stanovení je žádoucí, neboť musí být v substanci methypranolu limitován. Optimalizace syntetického procesu vyžaduje k dosažení podlimitních hodnot v konečném produktu rovněž spolehlivou analytickou kontrolu, která zatím nebyla k dispozici.

Úkolem tohoto vynálezu bylo vypracování exaktního způsobu stanovení terciárních aminů, jímž je i zmíněný bis-derivát. Je zde zmínka obecně o terciárních aminech, i když zatím jediným známým terciárním aminem, který podle všech dosa-

vadních zkušeností může být v methypranolu přítomen, je právě jen bis-derivát. Proto také až na další je vyjádřen obsah terciárních aminů jako obsah bis-derivátu. Principem stanovení je známý fakt, že sekundární aminy, jímž je také methypranol, mohou být acetylovány acetanhydridem, čímž ztrácejí svou bazicitu (i v bezvodém prostředí, například v octové kyselině), kdežto terciární aminy zůstávají intaktní a tudíž i nadále bazické a mohou být titrovány (například v octové kyselině) silnou kyselinou, například kyselinou chloristou. Primární aminy reagují s acetanhydridem v uvedeném systému a s uvedenými následky velmi snadno, obvykle již za chladu, popřípadě i v prostředí octové kyseliny, takže stačí k roztoku zkoumané substance v kyselině octové přidat relativně malý přebytek acetanhydridu a prakticky okamžitě titrovat přítomný terciární amin. U sekundárních aminů jsou podmínky složitější. Obvykle je nutné látku zahřívat se samotným acetanhydridem, popřípadě až k varu, a to nějakou dobu, aby reakce proběhla kvantitativně. Další komplikací, a to jak v případě methypranolu, tak i v případě primárních aminů, je skutečnost, že acetylovaný derivát vykazuje přece jen určitou bazicitu, která se při potenciografické titraci projevuje snížením (zploštěním) inflexu pro terciární amin. Jestliže je přítomen veliký přebytek primárního nebo sekun-

209381

dárního aminu (i když se podaří provést acetylaci kvantitativně) může se inflex malého množství terciárního aminu popřípadě zcela potlačit. V případě methypranolu se vyskytl právě tento jev a dále neočekávaná skutečnost, že s prodlužováním doby zahřívání vzorku substance s acetanhydridem výsledky pro terciární amin postupně vzrůstaly, takže se zdálo, že obecný princip acetylce bude pro stanovení malých množství terciárního aminu vedle methypranolu (řádově desetiny procenta až několik málo procent) zcela nepoužitelný.

Řešení bylo nalezeno ve způsobu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve vzorek zkoumané substance totálně acetyluje známým objemovým přebytkem acetanhydridu se známým obsahem organického terciárního aminu, s výhodou triethylaminu, za teploty nejvýše 60 °C, po zředění reakční směsi organickým rozpouštědlem, s výhodou kyselinou octovou, se titrací odměrným roztokem kyseliny chloristé, s výhodou v bezvodé kyselině octové, například za potenciografické indikace s použitím wolframové a uhlíkové elektrody, stanoví suma obsahu terciárních aminů, načež se za stejných podmínek titruje stejný objem acetanhydridu s přísadou známého množství organického terciárního aminu a z rozdílu spotřeb odměrného roztoku kyseliny chloristé se vypočítá obsah terciárních aminů vedle methypranolu ve výchozím vzorku zkoumané substance.

Způsob podle vynálezu vychází z experimentálních poznatků, že methypranol je možno kvantitativně acetylovat za teploty místnosti, použije-li se přebytek acetanhydridu, přičemž doba acetylce je závislá na použitém přebytku. Bylo zjištěno, že při použití 10 ml acetanhydridu na 1 g methypranolu

je doba 30 minut dostatečně dlouhá. Dále bylo zjištěno, že prodlužováním reakční doby nevznikají ani za 24 hodin artefakty, simulující přítomnost terciárního aminu, jako je tomu při zahřívání reakční směsi. Tím byla vyřešena otázka exaktní eliminace bazicity methypranolu.

Aby se malé množství terciárního aminu neztrácelo v ploché titrační křivce acetylovaného derivátu, bylo již k acetanhydridu dlouhícímu k acetylaci přidáno malé množství terciárního aminu, s výhodou triethylaminu, který vytvořil dobře odečítatelný slepý pokus. Pro slepý pokus i pro vlastní stanovení bylo používáno vždy stejné množství upraveného acetanhydridu a výsledná spotřeba byla počítána jako rozdíl mezi vlastním stanovením a slepým pokusem.

Kombinací těchto principů byla získána metoda dovolující přesné stanovení terciárních aminů v methypranolu.

Příklad provedení

1 g methypranolu byl v titrační nádobce rozpuštěn v 10 ml acetanhydridu s přísadou 1 mg triethylaminu a roztok byl míchán 30 minut za teploty místnosti. Poté bylo přidáno 30 ml kyseliny octové a roztok byl titrován potenciograficky 0,01 M roztokem kyseliny chloristé v kyselině octové na wolframovou a uhlíkovou elektrodu za inflex (spotřeba v inflexu = a). Stejným způsobem bylo titrováno 10 ml acetanhydridu, rovněž s přidávkou 1 mg triethylaminu, ale bez navážky methypranolu (spotřeba = b). Rozdíl obou spotřeb (a - b) udává množství terciárních aminů. Při vyjádření jako bis-derivát methypranolu 1 ml 0,01 M kyseliny chloristé odpovídá 5,744 mg.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob stanovení terciárních aminů vedle 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimethylfenoxy)-3-isopropylamino-2-propanolu, vyznačující se tím, že se nejprve vzorek zkoumané substance totálně acetyluje známým objemovým přebytkem acetanhydridu se známým obsahem organického terciárního aminu, s výhodou triethylaminu, za teploty nejvýše 60 °C, po zředění reakční směsi organickým rozpouštědlem, s výhodou kyselinou octovou, se titrací odměrným roztokem kyseliny chloristé, s výhodou

v bezvodé kyselině octové, například za potenciografické indikace s použitím wolframové a uhlíkové elektrody, stanoví suma obsahu terciárních aminů, načež se za stejných podmínek titruje stejný objem acetanhydridu s přísadou stejného známého množství organického terciárního aminu a z rozdílu spotřeb odměrného roztoku kyseliny chloristé se vypočítá obsah terciárních aminů vedle methypranolu ve výchozím vzorku zkoumané substance.