

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 127 338

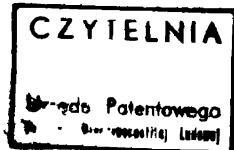
Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 80 10 24 /P.227475/

Pierwszeństwo: 79 10 29 Stany
Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 81 07 10

Opis patentowy opublikowano: 1985 05 31



Int. Cl.³ C07C 103/52

Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork /Stany Zjednoczone Ameryki/

SPOSÓB ODWANIANIA I OCZYSZCZANIA ESTRÓW ALKILOWYCH L-ASPARAGINYLO-L-FENYLOALANINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób odwaniania i oczyszczania estrów alkilowych L-asparaginylo-L-fenyloalaniny. Estry alkilowe L-asparaginylo-L-fenyloalaniny o 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej, zwłaszcza ester metylowy, są użyteczne jako środki słodzące. Jedną z korzystnych metod wytwarzania tych estrów polega na reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego z odpowiednim estrem alkilowym L-fenyloalaniny w środowisku wodnym, np. w sposób opisany ogólnie w J.Org.Chem., 36, 49/1971/. Jednak wadą tej metody jest powstawanie małych ilości różnych zanieczyszczeń, będących produktami ubocznymi lub produktami rozkładu stosowanych reagentów, które nadają otrzymywanemu estrowi L-asparaginylo-L-fenyloalaniny nieprzyjemny zapach. Takie zanieczyszczenia o nieprzyjemnym zapachu nie są usuwane podczas zwykle stosowanego wyodrębnienia i oczyszczania omawianego estru, np. drogą rekrytalizacji lub chromatograficznego usuwania resztek aminokwasów. W takim składniku czystym, krystalicznym produkcie pozostają zanieczyszczenia o nieprzyjemnym zapachu, co jest szczególnie niepożądane ze względu na przeznaczenie estrów alkilowych L-asparaginylo-L-fenyloalaniny jako środków słodzących do produktów żywnościowych i napojów. Dopuszczenie do sprzedaży środków słodzących o wspomnianym przeznaczeniu wymaga usunięcia z nich zanieczyszczeń o nieprzyjemnym zapachu. Zanieczyszczenia te mogą również wpływać ujemnie na właściwości smakowe produktów, w skład których wchodzi te środki słodzące.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku, estry alkilowe L-asparaginylo-L-fenyloalaniny zawierające zanieczyszczenia o nieprzyjemnym zapachu odwaniania się poddają je w środowisku wodnym reakcji z nadjodanem metalu alkalicznego. Dokładniej, przedmiotem wynalazku jest sposób odwaniania estru alkilowego L-asparaginylo-L-fenyloalaniny zawierającego zanieczyszczenia o przykryj woni powstające podczas wytwarzania tego estru w reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego z estrem alkilowym L-fenyloalaniny

o 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej. Sposób polega na tym, że ester alkilowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny poddaje się w środowisku wodnym o wartości pH 2-6, korzystnie 4,5-6 i w temperaturze 0-50°C korzystnie 10-25°C, reakcji ze skuteczną ilością nadjodanu metalu alkalicznego korzystnie 0,5-5% molowych. Korzystnie, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1-25% wagowych węgla aktywnego w stosunku do ilości stosowanego estru alkilowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny zwłaszcza 5-15%. Można też ewentualnie dodawać do mieszaniny reakcyjnej chlorek metalu alkalicznego, w takiej ilości by stosunek chlorku do nadjodanu wynosił od 1:1 do 20:1, korzystnie od 1:1 do 10:1. Sposób według wynalazku jest szczególnie przydatny do odwaniania i oczyszczania estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny.

Estry alkilowe L-asparaginylo-L-fenylalaniny /wzór 3 - ester metylowy/ wytwarza się z łatwością w reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego /wzór 1/ z odpowiednim estrem alkilowym L-fenylalaniny o 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej /wzór 2 - ester metylowy/, zgodnie ze schematem na rysunku.

N-tiokarboksybezwodnik kwasu L-asparaginowego wytwarza się znanymi sposobami, opisanymi w J.Org.Chem., 36, 49/1971/, np. w reakcji kwasu N-alkoksytiokarbonylo-L-asparaginowego z trójhalegenkiem fosforu. Estry alkilowe L-fenylalaniny są produktami handlowymi lub można je otrzymać drogą ogrzewania L-fenylalaniny w odpowiednim alkoholu alifatycznym, w obecności katalitycznej ilości nieorganicznego kwasu, takiego jak chłorowódór.

Reakcję N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego z estrem alkilowym L-fenylalaniny prowadzi się w wodnym roztworze o wartości pH od 8 do 10, korzystnie o pH 9, w temperaturze od około -10°C do około 40°C, korzystnie 0-10°C. Można ewentualnie dodawać obojętny współrozpuszczalnik organiczny, taki jak alkohol o 1-3 atomach węgla, eter, taki jak dioksan lub czterowodorofuran lub podobny. Przejściowy N-tiokarboksyamino-dwupeptyd powstający w tej reakcji przekształca się następnie w pożądaný ester alkilowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny, przez doprowadzenie wartości pH mieszaniny reakcyjnej do 2-6. Przy wartości pH bliskiej punktowi izoelektrycznemu, od 4,5 do 5,5, ester alkilowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny wypada z roztworu i może być wyodrębniany, np. drogą odsączenia.

W powyższym sposobie otrzymywania estru alkilowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny powstają małe ilości niepożądanych zanieczyszczeń o nieprzyjemnym zapachu, w wyniku niepożądanych reakcji ubocznych lub w wyniku degradacji pochodnych aminokwasowych lub peptydowych, obecnych w mieszaninie reakcyjnej. Tożsamość zanieczyszczeń o nieprzyjemnym zapachu nie została dotąd ustalona, ale stwierdzono, że powstają one podczas reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego z estrem alkilowym L-fenylalaniny. Wynalazek dotyczy sposobu odwaniania estrów, niezależnie od dokładnej budowy chemicznej zanieczyszczeń o nieprzyjemnym zapachu, czyli pozwala na otrzymywanie estrów alkilowych L-asparaginylo-L-fenylalaniny w czystej postaci, odpowiedniej dla handlowych środków słodzących. Także mechanizm odwaniania nie został wyjaśniony, w związku z czym sposób według wynalazku nie ogranicza się do jakiegokolwiek mechanizmu reakcji zachodzącej pomiędzy niepożądanymi zanieczyszczeniami o nieprzyjemnym zapachu i nadjodanem metalu alkalicznego.

Niepożądane zapachy związane z obecnością zanieczyszczeń powstających w reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego z estrem alkilowym L-fenylalaniny usuwa się zgodnie ze sposobem według wynalazku drogą działania w roztworze wodnym na ester nadjodanem metalu alkalicznego. Jest zrozumiałe, że zgodnie z jednym aspektem wynalazku nadjodan metalu alkalicznego można dodawać do mieszaniny reakcyjnej po reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu asparaginowego z estrem alkilowym L-fenylalaniny i następnym zakwaszeniu, w wyniku którego powstaje odpowiedni surowy ester, ale przed jego izolacją. Alternatywnie, ester alkilowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny można izo-

lować z mieszaniny reakcyjnej i następnie rozpuszczać w roztworze wodnym i dodawać wtedy nadjodan metalu alkalicznego. Obie metody realizacji sposobu według wynalazku, jak też inne oczywiste dla fachowców, objęte są zakresem wynalazku, zgodnie z tym co podano w opisie i zastrzeżeniach.

Wodny roztwór może ewentualnie zawierać organiczny współrozpuszczalnik, taki jak alkohol o 1-3 atomach węgla, eter, taki jak dioksan lub osterowodorofuran, albo podobny.

Korzystnym nadjodanem metalu alkalicznego jest nadjodan sodowy lub potasowy. Skuteczna ilość nadjodanu metalu alkalicznego dla usunięcia zanieczyszczeń o nieprzyjemnym zapachu wynosi na ogół od około 0,1 do około 20% molowych, korzystnie od około 0,5 do około 5% molowych, w stosunku do ilości estru alkilowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny obecnego w roztworze. W razie potrzeby nadjodan metalu alkalicznego można formować in situ dodając jodan metalu alkalicznego, taki jak jodan potasowy lub sodowy, razem z czynnikiem utleniającym, takim jak chloran metalu alkalicznego, np. chloran sodowy lub potasowy. Zastosowanie jodanów metalu alkalicznego i czynników utleniających do wytworzenia in situ nadjodanu metalu alkalicznego jest integralną częścią wynalazku.

Chloran metalu alkalicznego, korzystnie chloran sodowy lub potasowy, można także ewentualnie dodawać do mieszaniny reakcyjnej zawierającej nadjodan metalu alkalicznego, w takiej ilości by stosunek chloranu do nadjodanu wynosił od około 1:1 do około 20:1, korzystnie od 1:1 do 10:1. Chloran metalu alkalicznego służy do regeneracji nadjodanu ulegającego redukcji podczas reakcji, co ułatwia usuwanie niepożądanych zanieczyszczeń i obniża koszty operacji.

Stwierdzono, że korzystny jest sposób, w którym odwanianie roztworu zawierającego ester alkilowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny prowadzi się w obecności stałego adsorbenta. Szczególnie korzystnym stałym adsorbentem jest węgiel aktywny, dodawany na ogół w ilości 5-15% wagowych, w stosunku do ilości estru alkilowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny. Można również stosować inne adsorbenty, takie jak ziemia krzemkowa, żele krzemkowe i podobne.

Reakcję prowadzi się w wodnym roztworze, ewentualnie zawierającym organiczny współrozpuszczalnik wymieniony uprzednio, przy wartości pH od około 2 do około 6, korzystnie od około 4 do około 6. Rozpuszczalność estrów alkilowych L-asparaginylo-L-fenylalaniny jest największa przy wartości pH pomiędzy około 2 i około 4. Jeśli więc prowadzi się reakcję przy wartości pH 4-6 należy użyć dostateczną ilość rozpuszczalnika dla rozpuszczenia estru. Proces odwaniania prowadzi się na ogół w temperaturze 0-50°C, korzystnie 10-25°C. Reakcję prowadzi się do zaniku zapachu. Czas trwania reakcji zależy od temperatury, ilości dodanego nadjodanu, stężenia zanieczyszczeń i innych czynników, ale na ogół wynosi od 2 do 24 godzin.

Estry alkilowe L-asparaginylo-L-fenylalaniny, odwonione w sposób opisany powyżej i nie zawierające dających się wykryć ilości zanieczyszczeń o przykryj woni, można wyodrębnić z wodnego roztworu, doprowadzając, jeśli jest to potrzebne, wartość pH roztworu do 4,5 - 5,5, korzystnie do 5-5,2 i zatężając roztwór, np. pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do wytrącenia estru z roztworu.

Sposób według wynalazku jest zilustrowany poniższymi przykładami.

Przykład I. Do 50% roztworu 350,9 g /8,58 mola/ wodorotlenku sodowego dodano porcję w temperaturze 0°C i podczas mieszania 571 g /4,29 mola/ kwasu L-asparaginowego, a następnie tak szybko jak to było możliwe 550 g /4,51 mola/ ksantogianu metylu w 405 ml metanolu. Całość ogrzewano w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 45°C, ochłodzono do temperatury pokojowej i przemyto dwiema porcjami chlorku metylenu. Chlorek metylenu odrucono a fazę wodną w temperaturze 0°C zakwaszono stężonym kwasem solnym. Roztwór ekstrahowano trzykrotnie octanem etylu i połączone ekstrakty przemyto solanką i suszono bezwodnym siarczaniem magnezu. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując żółty oleisty produkt krystalizujący po dodaniu chlorku etylenu i n-heksanu. Osad odsączono i otrzymano po przemyciu n-heksanem i wysuszeniu 420 g /47% kwasu

N-metoksytyio-karbonylo-L-asparaginowego o temperaturze topnienia 128-130°C. Widmo NMR /DMSO-d₆/δ: 2,73/d, 2H, J=6Hz/, 3,63 /s, 3H/, 4,43/dt, 1H, J=6Hz i 8Hz/, 6,63/d, 1H, J=8Hz/. Widmo IR /KBr/: 1715, 1515 cm⁻¹.

Do roztworu 207,0 g /1,00 mol/ kwasu N-metoksytyio-karbonylo-L-asparaginowego w 1200 ml octanu etylu dodano jednorazowo w temperaturze 0°C 47 ml /0,50 mola/ trójbromku fosforu. Łażnię chłodzącą usunięto i całość mieszano w ciągu 10 minut, w wyniku czego zaozai tworzyć się osad w postaci białych granulek. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury 0-5°C, produkt odsączono, przemyto małą ilością eteru etylowego i suszono. Otrzymano 157,4 g /90%/ analitycznie czystego N-tio-karboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego o temperaturze topnienia 200-205°C /z rozkładem/ i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{25} = -109,5/0=1$, czterowodorofuran/. Widmo IR /KBr/: 3225, 1739, 1724, 1653, 1399 cm⁻¹. ^D Widmo NMR/DMSO-d₆/ : 2,83 /d, 2H, J=5Hz/, 4,70 /t, 1H, J=5Hz/.

Wartość pH roztworu 108 g /0,50 mola/ chlorowodoru estru metylowego L-fenylalaniny w 1000 ml wody doprowadzono w temperaturze 0-5°C do 9,0 50% roztworem wodorotlenku sodowego. Następnie do roztworu dodano porcjami podczas silnego mieszania 91,9 g /0,525 mola/ N-tio-karboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, utrzymując wartość pH 8,9-9,1 50% roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszanie i dodawanie kontynuowano do ustabilizowania wartości pH na poziomie 9,0 /około 60 minut/, po czym 12 n kwasem solnym wartość pH doprowadzono do 5,0-5,5. Dla ułatwienia mieszania dodano odpowiednią ilość metanolu. Wytrącony osad odsączono, przemyto małą ilością lodowatej zimnej wody, wysuszono i otrzymano 92 g /63%/ surowego estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny. Ester metylowy miał nieprzyjemny zapach.

Przykład II. 1,00 g /3,4 milimola/ surowego estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny o nieprzyjemnym zapachu, otrzymanego z N-tio-karboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, rozpuszczono w 100 ml wody w temperaturze 25°C. Do otrzymanego roztworu dodano 100 mg węgla aktywnego /Darco G-60, 10% wagowych/ oraz 15 mg metanadiodanu sodowego /0,68 milimol, 2% molowe/. Całość mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°C, przesączono, zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńczono izopropanolem. Czysty krystaliczny ester metylowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny odsączono, przemyto eterem etylowym i wysuszono, otrzymując 0,81 g /81%/ produktu. Stwierdzono, że otrzymany produkt był pozbawiony zapachu, nawet po dłuższym przetrzymywaniu w zamkniętej fiolce.

Przykład III. 28,4 g /96,9 milimola/ surowego estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny o nieprzyjemnym zapachu, otrzymanego z N-tio-karboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, zawieszono w temperaturze 0°C w 250 ml wody, po czym dodano 6n kwas solny do pH wprowadzając wartość pH roztworu 2,2, 3,0 g węgla aktywnego /Darco G-60, 10% wagowych/ oraz 0,65 g /3 milimole, 3% molowe/ metanadiodanu sodowego. Całość mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°C, po czym przesączono i wartość pH przesącza doprowadzono do 5,0 wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Objętość roztworu zmniejszono do 150 ml i ochłodzono go w ciągu nocy do temperatury 0-5°C. Osad odsączono, przemyto małą ilością lodowatej zimnej wody i suszono, otrzymując 17,0g /60%/ pozbawionego zapachu estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny o temperaturze topnienia 236-237°C /z rozkładem/ i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{25} = +31,2/0=1$, kwas octowy lodowaty/.

Przykład IV. 2,00 g /6,8 milimola/ surowego estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny o nieprzyjemnym zapachu, otrzymanego z N-tio-karboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, rozpuszczono w 200 ml wody, w temperaturze 25°C. Do powyższego roztworu dodano 0,20 g węgla aktywnego /Darco G-60, 10% wagowych/, 7 mg /0,034 milimola, 0,5% molowe, go/ metanadiodanu sodowego i 29 mg /0,27 milimola, 4% molowe/ chloranu sodowego. Całość mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°C, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano wilgotny osad, który rozcieńczono izopropanolem. Po odsączeniu, przemyciu eterem etylowym i wysuszeniu otrzymano dwie porcje łącznie 1,09 g /54%/ czystego, całkowicie bezwonnego estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylalaniny.

Przykład V. 2,00 /6,8 milimola/ surowego estru metylowego L-asparaginylo-L-fenylala-

laniny o nieprzyjemnym zapachu, otrzymanego z N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, zawieszono w 17 ml wody w temperaturze 0°C i wartość pH roztworu doprowadzono do 2,2 12n kwasem solnym. Następnie dodano 0,20 g węgla aktywnego /Darco G-60, 10% wagowych/, 7 mg /0,034 milimola, 5% molowych/ oraz 29 mg /0,27 milimola, 4% molowe/ chloranu sodowego. Całość mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°C i następnie wartość pH doprowadzono do 5,0 roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozcieńczono izopropanolem. Po odsączeniu, przemyciu eterem etylowym i wysuszeniu otrzymano dwie porcje, łącznie 1,01 g /51%/, bezwonnego estru metylowego L-asparaginylo-L-feniloalaniny.

Przykład VI. 2,00 g /6,8 milimola/ surowego estru metylowego L-asparaginylo-L-feniloalaniny o nieprzyjemnym zapachu, otrzymanego z N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, rozpuszczono w temperaturze 0-5°C w 400 ml wody. Do roztworu dodano 0,20 g węgla aktywnego /Darco G-60, 10% wagowych/, 7 mg /0,034 milimola, 0,5% molowego/ metanad sodu oraz 29 mg /0,27 milimol, 4% molowe/ chloranu sodowego. Całość mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 0-5°C, przesączono, zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozcieńczono izopropanolem. Po odsączeniu, przemycie eterem etylowym i wysuszeniu otrzymano dwie porcje, łącznie 1,03 g /52%/, całkowicie bezwonnego estru metylowego L-asparaginylo-L-feniloalaniny.

Przykład VII. Stosując postępowanie opisane w przykładzie III, 3,0 g /10,2 milimola/ estru metylowego L-asparaginylo-L-feniloalaniny poddano w 100 ml wody w temperaturze 50°C, trwającej trzy godziny reakcji z 80,7 mg /0,41 milimola/ jodanu sodowego i 43,4 mg /0,41 milimola/ chloranu sodowego, w obecności 300 mg węgla aktywnego Darco G-60. Uzyskano z wydajnością 63% bezwonnej estery metylowej L-asparaginylo-L-feniloalaniny.

Przykład VIII. 10,8 g /50 milimoli/ chlorowodoru estru metylowego L-feniloalaniny rozpuszczono w 90 ml wody, w temperaturze 0,5°C i wartość pH roztworu doprowadzono do 9,0 50% roztworem wodorotlenku sodowego. Do otrzymanego roztworu dodano porcjami, podczas silnego mieszania, 9,19 g /52,2 milimola/ N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego, utrzymując wartość pH na poziomie 8,9-9,1 ewentualnym dodawaniem 50% roztworu wodorotlenku sodowego. Po zakończeniu dodawania mieszanie kontynuowano do ustabilizowania się wartości pH na poziomie 9,0 /około 30 minut/. Następnie wartość pH doprowadzono w temperaturze 0°C do 2,0-2,2 i dodano 0,33 g /1,5 milimola/ metanad sodu oraz 1,50 g węgla aktywnego. Całość mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°C, po czym przesączono i w temperaturze 0°C doprowadzono wartość pH do 5,0 6n roztworem wodorotlenku sodowego. Wytrącony osad odsączono, przemycie małą ilością lodowatej zimnej wody i suszono. Otrzymano 11,20 g /76% bezwonnego estru metylowego L-asparaginylo-L-feniloalaniny.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób odwaniania i oczyszczania estrów alkilowych L-asparaginylo-L-feniloalaniny zawierających zanieczyszczenia o przykryj woni powstałe podczas wytwarzania estrów w reakcji N-tiokarboksybezwodnika kwasu L-asparaginowego z estrami alkilowymi L-feniloalaniny o 1-3 atomach węgla w grupie alkilowej, z n a m i e n n y t y m, że na stez alkilowy L-asparaginylo-L-feniloalaniny w roztworze wodnym o wartości pH 2-6 działa się skuteczną ilością nadjodanu metalu alkalicznego, w temperaturze 0-50°C.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces prowadzi się w zakresie temperatur 10-25°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces prowadzi się przy wartości pH roztworu wynoszącej 4,5-6.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako nadjodan metalu alkalicznego stosuje się nadjodan sodowy.

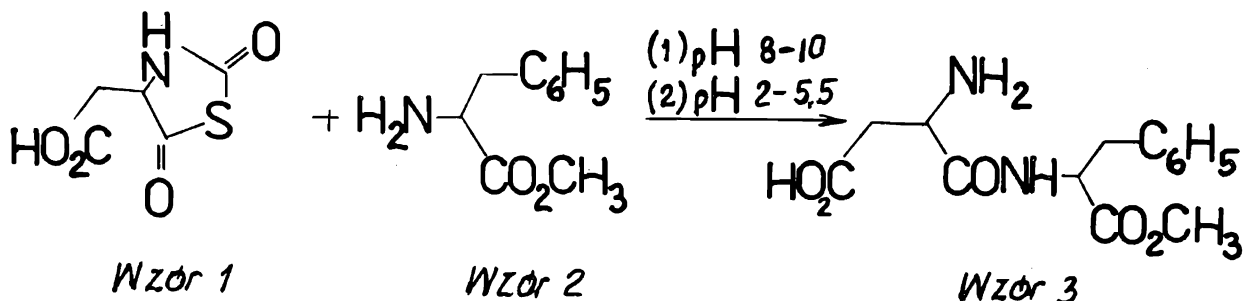
5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się około 0,5-5% molowych nadjodanu sodowego.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w procesie stosuje się roztwór, który dodatkowo zawiera 1-25% wagowych węgla aktywnego.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w procesie stosuje się roztwór, który dodatkowo zawiera chloran metalu alkalicznego.

8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że odwanianym estrem jest ester metylowy L-asparaginylo-L-fenylalaniny.

9. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że proces prowadzi się w zakresie temperatur 10-25°C, przy wartości pH roztworu wynoszącej 4,5-6 stosując roztwór, który dodatkowo zawiera 5-15% węgla aktywnego.



Schemat