



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209220

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 27 11 78

(21) (PV 7770-78)

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 01 05 83

(51) Int. Cl.³
G 01 N 31/16

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob stanovení monofenylesteru kyseliny fenylmalonové alkalimetrickou titrací

Vynález se týká způsobu stanovení monofenylesteru kyseliny fenylmalonové, a to alkalimetrickou titrací. Tento ester, který je důležitým meziproduktem výroby polosyntetického antibiotika karfecilinu, lze podle čs. autorského osvědčení č. 203569 stanovit po hydrolýze a po případné dekarboxylaci hydrolýzou vzniklé fenylmalonové kyseliny jako fenol. Uvedený způsob stanovení poskytuje sice dobře reprodukovatelné výsledky, není však specifický. V přítomnosti jiných esterů fenolu, například difenylesteru fenylmalonové kyseliny nebo fenylesteru fenylactové kyseliny, který může vzniknout nežádoucí dekarboxylací výchozího fenylesteru, jsou výsledky stanovení přes fenol zkreslené. Proto byly hledány jiné možnosti stanovení, které by v případné kombinaci s citovanou metodou poskytl přesnější analytický obraz o monofenylesteru kyseliny fenylmalonové.

Nabízela se alkalimetrická titrace, která postihuje volný karboxyl kyseliny fenylmalonové. Při pokusech o titraci látky odměrnými roztoky hydroxidy alkalických kovů vznikly však nečekané potíže.

Monofenylester fenylmalonové kyseliny se nerozpouští ve vodě, proto bylo nutno, jak je to běžné v takových případech, volit organické rozpouštědlo, nejlépe rozpouštědlo mísitelné s vodou, například nižší alkanol s 1 až 3 atomy uhlíku, aceton nebo

jiné nižší ketony, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, pyridin apod., a to buď samotné nebo binární, popřípadě i vícesložkové směsi s přísadou vody. Ve všech jmenovaných rozpouštědlech je monofenylester fenylmalonové kyseliny velmi dobře rozpustný a roztok snese i značné zředění vodou, aniž by se látka z roztoku vyloučila.

S překvapením bylo zjištěno, že při použití kteréhokoli z jmenovaných rozpouštědel se při titraci odměrnými roztoky hydroxidů alkalických kovů dostávají výsledky naprosto různorodé a zcela nesmyslné. V některých případech se na potenciometrických titračních křivkách objevovaly dva inflexy v nestechiometrickém poměru.

Teprve když bylo použito odměrného roztoku hydrogenuhlčitanu alkalického kovu, s výhodou draselného, vznikl při těchto titracích vždy jediný inflex. Výsledky však byly ještě stále nepoužitelné. Závisely na užitém rozpouštědle a pohybovaly se v rozmezí 30 až 85 %. Zlepšení se dosáhlo ochlazením roztoku před titrací na 0 °C i níže nebo zředěním roztoku před titrací vodou.

Tak například při použití různých směsí acetonu a vody: v acetonu s 10 % vody bylo nalezeno 36 % látky, v roztoku se 40 % vody 85 % látky a v roztoku obsahujícím na počátku titrace 70 nebo 80 % vody 97,5 % látky. Obdobné, i když různé závislosti, jeví i ostatní rozpouštědla. Ochlazení vede

209220

vždy ke zvýšení výsledku. Příčina tohoto naprosto neobvyklého jevu nebyla dosud objasněna; ze zjištěných skutečností vyplývá, že obvyklým způsobem není možno látku spolehlivě alkalimetricky stanovit, i když je možno vyhledat podmínky, za kterých se výsledek blíží očekávání. Je to maximální možné zředění roztoku vodou, aniž by se vylučovala látka, nízká teplota a titrace hydrogenuhlíčanem místo hydroxidem alkalického kovu.

Konečné řešení bylo nalezeno v retitraci. Ani zde však nebyly poměry obvyklé. Po rozpuštění látky v minimálním množství organického rozpouštědla, s výhodou ethanolu nebo acetonu, například v 1 ml při navážce 150 mg, bylo přidáno odměřené množství 0,1 N hydroxidu sodného a roztok byl ještě zředěn vodou. Při retitraci silnou minerální kyselinou, s výhodou kyselinou sírovou nebo chlorovodíkovou, byly výsledky vysoké, přes 100 %, například 115 nebo až 130 %, zřejmě v důsledku probíhající hydrolyzy esteru.

Na základě zmíněných poznatků se podařilo vypracovat způsob stanovení monofenylesteru kyseliny fenylmalonové alkalimetrickou titrací podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se ke vzorku roztoku zkoumané látky ve vodném organickém rozpouštědle, například ethanolu nebo acetonu, přidá známý přebytek odměrného roztoku hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, s výhodou draselného, který se retitruje odměrným roztokem anorganické kyseliny, s výhodou sírové nebo chlorovodíkové, například za potenciometrické indikace a z rozdílu spotřeby obou odměr-

ných roztoků se vypočítá obsah monofenylesteru kyseliny fenylmalonové ve zkoumaném roztoku.

Při použití hydrogenuhlíčitanu místo hydroxidu alkalického kovu podle vynálezu hydrolyza neprobíhá a výsledky jsou správné. Celkový objem titrovaného roztoku musí však být poměrně velký, neboť v opačném případě dochází ještě před dosažením inflexu ke zřetelnému vylučování výchozího esteru a následkem toho k mírnému zkreslení výsledku. V konečné úpravě poskytuje způsob podle vynálezu spolehlivě správné výsledky a zejména v kombinaci se způsobem stanovení podle čs. autorského osvědčení č. 203569 umožňuje komplexní hodnocení tohoto důležitého mezi-
produktu.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujícího příkladu provedení.

Příklad provedení

150 mg (n) látky se rozpustí ve 2 ml absolutního ethanolu nebo acetonu a 10 ml 0,1 N hydrogenuhlíčitanu draselného (a), přidá se 50 ml vody (přechodně vzniklý zákal přidáním vody zmizí) a čirý roztok se titruje potenciometricky 0,1 N kyselinou sírovou na skleněnou a nasycenou kalomelovou elektrodu (b).

Výpočet obsahu monofenylesteru kyseliny fenylmalonové v % (x) se provede podle vztahu:

$$x = \frac{(a - b) \cdot 2562,6}{n}$$

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob stanovení monofenylesteru kyseliny fenylmalonové alkalimetrickou titrací, vyznačující se tím, že se ke vzorku roztoku zkoumané látky ve vodném organickém rozpouštědle, například ethanolu nebo acetonu, přidá známý přebytek odměrného roztoku hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, s výhodou draselného, který se retitruje odměr-

ným roztokem anorganické kyseliny, s výhodou sírové nebo chlorovodíkové, například za potenciometrické indikace a z rozdílu spotřeb obou odměrných roztoků se vypočítá obsah monofenylesteru kyseliny fenylmalonové ve zkoumaném vzorku.