



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU 206 847

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 15 05 79  
(21) PV 3328-79

(11) (B 1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> G 01 N 31/00  
C 07 C 103/52

(40) Zveřejněno 15 09 80  
(45) Vydáno 15 02 84

(75)

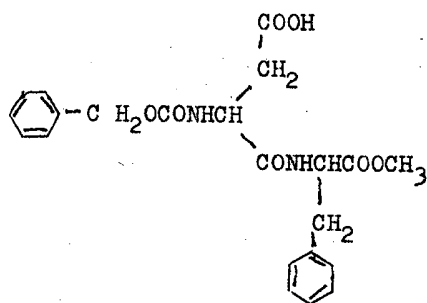
Autor vynálezu JANČIK FEDIR RNDr.CSc., KÖRBL JIŘÍ ing., JAKEŠOVÁ LUDMILA ing., PRAHA a  
SVOBODOVÁ LJUBA RNDr., OLOMOUČ

(54) Způsob stanovení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru

1

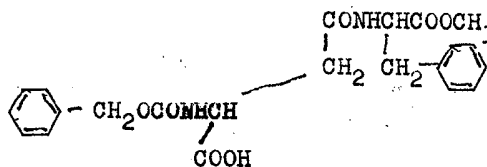
Vynález se týká způsobu stanovení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru, obsaženého ve směsi s L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesterem, například v reakční směsi po hydrogenolytickém štěpení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru, v substanci báze nebo hydrochloridu L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru nebo v dosovaných tuhých formách těchto látek, například v tabletách.

Vynález se z ejména týká stanovení sumy  $\alpha$ - a  $\beta$ -derivátů N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru vzorků I a II



/I/

$\alpha$  - derivát

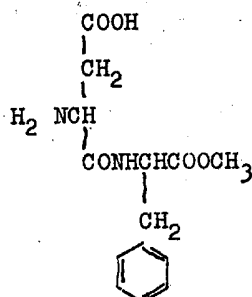


/II/

$\beta$  - derivát

přítomných ve směsi s L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesterem

/ převážně *L*-derivátem / vzorce III



/ III /

kterého se používá jako umělého sladidla.

Taková směs vzniká v reakčním prostředí, obsahujícím obvykle vodu, metanol a chlorovodíkovou kyselinu, když se *L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylester vyrábí z *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru odštěpením chráničí skupiny hydrogenací. Stanovení zbytkového výchozího produktu v průběhu štěpení je důležité pro optimální vedení procesu. V izolovaném produktu může být podle technologických podmínek kolísavé množství *N*-benzyloxykarbonylderivátu, které je nutno stanovit, aby nebyl překročen povolený limit. Možnost izolace *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru ze směsi po hydrogenaci může být významná pro dosažení požadovaného limitu.

Zjištění, že z reakčního prostředí buď po oddestilování větší části metanolu nebo po zředění vodou, ovšem za zachování kyselé reakce, je možno *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylester kvantitativně vytřepat do rozpouštědel nemísitelných s vodou, dalo základ k vypracování způsobu stanovení *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru, obsaženého ve směsi s *L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesterem, například v reakční směsi po hydrogenolytickém štěpení *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru, v substanci báze nebo hydrochloridu-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru nebo v dosovaných tuhých formách těchto látek, například v tabletách, podle vynálezu.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se z kyselé vodného roztoku zkoumaného vzorku nejprve vytřepe *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylester do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, ze skupiny chloroformu nebo dichlormetanu, načež se po oddělení fází *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylester obsažený v organickém rozpouštědle analyticky zpracuje, například alkalimetricky titrací odměrným roztokem hydroxidu sodného.

Vodnou fázi po oddělení extraktu je možno zpracovat na *L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylester nebo výhodně jeho hydrochlorid.

Termínem "analyticky se zpracuje" je míněno kvantitativní zjištění obsahu *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru, tj. stanovení jakoukoliv vyhovující metodou, kromě uvedené alkalimetrie například spektrofotometrií apod. V tomto případě se dává přednost alkalimetrii / po zředění vzorku metanolem, etanolem nebo acetonem /, například titrací 0,1 *N*-hydroxidem sodným za potenciometrické nebo vizuální indikace.

Následující příklady provedení ilustrují možnosti tohoto vynálezu, aniž by je však vyčerpávaly.

#### Příklad 1

Stanovení *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru v reakční směsi v průběhu hydrogenace a po jejím ukončení 10 ml hydrogenační směsi se odpipetuje do 50 ml dělicí nálevky, k roztoku se přidá 25 ml vody a roztok se vytřepe 2x po 10 ml chloroformu. Chloroformové podíly se spojí, vytřepou 5 ml vody, převedou do 100 ml titrační kádinky, přidá se 30 ml etanolu a roztok se titruje 0,1 *N*-hydroxidem sodným potenciograficky na skleněnou s nasycenou kalomelovou elektrodu nebo vizuálně na indikátor s barevným přechodem při pH 8 až 10 / například fenolftalein /.

1 ml 0,1 *N* hydroxidu sodného odpovídá 42,845 mg *N*-benzyloxykarbonyl-*L*-aspartyl-*L*-fenylalaninmetylesteru.

## Příklad 2

Stanovení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru v substanci báze nebo hydrochloridu L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru 0,5 až 1,0 g substance báze nebo hydrochloridu L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru se rozpustí ve 25 ml vody, v případě báze se přidá 1 ml 20 % vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, s dále se postupuje jako v příkladu 1.

## Příklad 3

Stanovení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru v tabletách hydrochloridu L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru / 20 mg / tabl. / Určí se průměrná hmotnost tablety / p / zvážením 60 tablet. Tablety se rozetřou na prášek a tohoto prášku se odváží množství odpovídající přibližně 50 tabletám /  $\underline{n}$  / a dále se postupuje jako v příkladu 2. Obsah N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru  $\underline{x}$  / mg / tabl. / se vypočítá podle vzta-  
hu

$$\underline{x} = \frac{a \cdot 42.845 \cdot p}{n}, \text{ kde}$$

$\underline{a}$  je spotřeba 0,1 N hydroxidu sodného v ml a  $p$  a  $\underline{n}$  mají výše uvedený význam.

## Příklad 4

Izolace a stanovení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru z reakční směsi po hydrogenaci, před izolací hydrochloridu L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru Za 100 ml reakční směsi po hydrogenaci se oddestiluje asi 65 ml těkavých podílů / převážně metanolu / a zbytek se vytřepe 1 až 2x po 35 ml dichlormetynu. Po oddělení fází se extrakt některou z popsaných alternativ analyticky zpracuje a z vodné fáze se izoluje hydrochlorid L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru, například způsobem zmíněným v úvodu.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob stanovení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru, obsaženého ve směsi s L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesterem, například v reakční směsi po hydrogenolytickém štěpení N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru, v substanci báze nebo hydrochloridu L-aspartyl-L-fenylalaninmetylesteru nebo v dosovaných tuhých formách těchto látek, například v tabletách, vyznačující se tím, že se z kyselého vodného roztoku zkoumaného vzorku nejprve vytřepe N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylester do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, ze skupiny chloroformu nebo dichlormetanu, načež se po oddělení fází N-benzyloxykarbonyl-L-aspartyl-L-fenylalaninmetylester obsažený v organickém rozpouštědle analyticky zpracuje, například alkalimetricky titrací odměrným roztokem hydroxidu sodného.