



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210016

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
G 01 N 3/70

3 1/10

/22/ Přihlášeno 28 05 79
/21/ /PV 3673-79/

(40) Zveřejněno 31 10 80

(45) Vydáno 15 07 82

(75)

Autor vynálezu

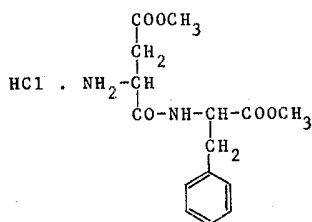
JANČIK FEDIR RNDr. CSc., KÖRBL JIŘÍ ing. a JAKEŠOVÁ LUDMILA ing., PRAHA

(54) Způsob stanovení α -L-aspartyl-L-fenyl-alanindimethylesteru v přítomnosti α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru

Vynález se týká způsobu stanovení α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru v přítomnosti α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru a popřípadě dalších vedlejších produktů, a to úpravou pH vodného nebo vodně-alkoholického roztoku vzorku na hodnotu 5 až 7, extrakcí uvolněné báze α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla a analytickým zpracováním extraktu, například acidimetrickou titrací v nevodném prostředí.

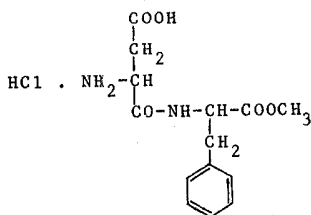
Způsob podle vynálezu se používá ke kontrole vedlejších produktů vznikajících při výrobě umělého sladidla hydrochloridu α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru.

Vynález se týká způsobu stanovení α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru vzorce II



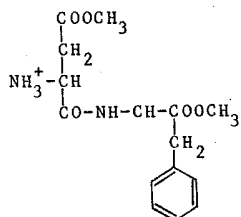
/II/

v přítomnosti α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru vzorce I,



/I/

který se ve formě hydrochloridu používá jako umělé sladidlo. Při jeho výrobě vznikají různé vedlejší produkty, kromě jiných také hydrochlorid látky vzorce II, jehož obsah musí být limitován jak v jednotlivých výrobních fázích, tak v konečném produktu. Analytická metoda pro jeho stanovení je tudíž technicky významná a nebyla dosud vypracována.



/IV/

je ještě natolik posunuta doprava, že vytřepání báze vzorce V je analyticky reálné a prostředí není natolik alkalické, aby analyticky neúnosně probíhalo zymělnění.

Takové podmínky se podařilo nalézt při způsobu podle tohoto vynálezu, a to úpravou pH analyzovaného roztoku vzorku na hodnotu 5,0 až 5,5 pufrům o dostatečné kapacitě, s výhodou roztokem citranu sodného. K vytřepání uvolněné báze vzorce II jsou použitelná netečná organická rozpouštědla nemísitelná s vodou, například chlorované alkyly, například chloroform nebo dichlormethan, popřípadě jejich směsi v libovolném poměru. Analytické zpracování, tj. zakončení analýzy, je možno realizovat různými způsoby, s výhodou acidimetrickou titrací v kyselině octové, nejlépe po zředění výtřepku octovou kyselinou, i když jsou samozřejmě použitelné jiné cesty vedoucí k cíli.

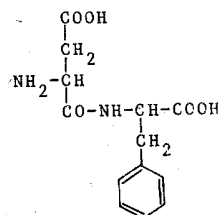
V následujících příkladech provedení je způsob podle vynálezu blíže ilustrován, aniž je však omezen pouze na podmínky v nich uvedené.

Příklad 1

Stanovení α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru v reakční směsi po hydroge-

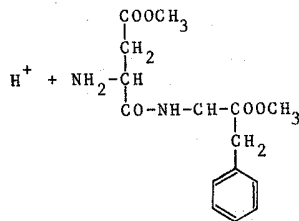
Byly zkoumány různé potenciální možnosti stanovení, ze kterých vyplynul způsob podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve pH vodného nebo vodně-alkoholického roztoku vzorku upraví na hodnotu 5 až 7, báze α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru se vytřepe do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla typu halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například chloroformu nebo dichlormethanu nebo do směsi těchto rozpouštědel v libovolném poměru a výtřepok se dále analyticky zpracuje, například acidimetrickou titrací v nevodném prostředí.

Bylo nutno vycházet z možnosti selektivní separace látky vzorce II, adaptované jak na reakční směsi, tak na konečnou látku vzorce I a z ní vyrobené aplikační formy, například tablety. Při vypracování tohoto postupu bylo nutno vzít v úvahu, že jak konečná látka vzorce I, tak i báze vzorce II v alkalickém prostředí podléhají velmi rychle zymělnění, v obou případech za vzniku α -L-aspartyl-L-fenylalaninu vzorce III.



/III/

Bylo zapotřebí najít takové podmínky, kdy rovnováha mezi formou kationtu α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru /vzorec IV/ a formou jeho volné báze /vzorec V/



/V/

naci N-benzyloxykarbonyl- α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru.

20 ml reakčního roztoku /odpovídajícího asi 1 g hydrochloridu α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru/ se ve 100 ml dělicí nálevce smísí se směsí 10 ml 0,5 M dinatriumhydrogencitrátu, 2 ml 2 N hydroxidu sodného a 48 ml vody a roztok se vytřepe 3 x po 10 ml chloroformu. Spojené chloroformové podíly se vytřepou 2 x po 10 ml vody, převedou kvantitativně do titrační nádoby, přidá se 30 ml octové kyseliny a roztok se titruje potenciograficky 0,05 N kyselinou chloristou na wolframovou a grafitovou elektrodu.

1 ml 0,05 N kyseliny chloristé odpovídá 15,416 mg α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru, popřípadě 17,240 mg hydrochloridu α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru.

Příklad 2

Kinetická studie vzniku α -L-fenylalanindimethylesteru varem reakční směsi po hydrogenaci pod zpětným chladičem /jakožto příklad optimalizace izolace hydrochloridu α -L-aspartyl-L-fenylalanindimethylesteru/.

200 ml simulovaného roztoku po hydrogenaci, který byl ponechán 2 dny za teploty

místnosti, bylo vařeno pod zpětným chladičem a byly odebírány 20 ml podíly před vařením /0 h/ a poté po 0,5, 1, 2 a 3 h, které byly dále zpracovány jako v příkladu 1. Byly nalezeny tyto hodnoty /v přepočtu na výchozí hydrochlorid α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru/:

Doba v h	Hydrochlorid α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru v %
0	2,0
0,5	4,0
1	5,7
2	9,0
3	12,1

Příklad 3

Stanovení hydrochloridu α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru, popřípadě báze v substanci hydrochloridu α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru.

1 g vzorku se ve 100 ml dělicí nálevce rozpustí v 5 ml methanolu, přidá se směs 10 ml 0,5 M dinatriumhydrogencitrátu, 2 ml 2 N hydroxidu sodného a 48 ml vody a dále se postupuje jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob stanovení α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru v přítomnosti α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru, popřípadě dalších nedefinovatelných vedlejších reakčních produktů, vyznačující se tím, že se nejprve pH vodného nebo vodně-alkoholického roztoku vzorku upraví na hodnotu 5 až 7, báze α -L-aspartyl-L-fenylalaninmethylesteru se vytřepe do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla typu halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například chloroformu nebo dichlormethanu nebo do směsi těchto rozpouštědel v libovolném poměru, a výtřepok se dále analyticky zpracuje, například acidimetrickou titrací v nevodném prostředí.

esteru se vytřepe do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla typu halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například chloroformu nebo dichlormethanu nebo do směsi těchto rozpouštědel v libovolném poměru, a výtřepok se dále analyticky zpracuje, například acidimetrickou titrací v nevodném prostředí.