



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

200 063

(11) (B 1)

(51) Int. Cl. <sup>3</sup>C 07 D 233/64

(61)

(23) Výstavná priorita  
(22) Přihlášeno 24 08 78  
(21) PV 5523-78

(40) Zveřejněno 30 11 79  
(45) Vydáno 15 10 82

(75)  
Autor vynálezu **STRAŠÁK MILAN** ing. CSc. a  
**MAJER JAROSLAV** prof. RNDr. PhMr. DrSc.,  
BRATISLAVA

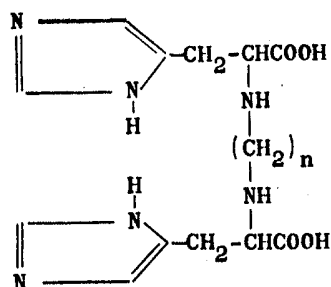
(54) Způsob přípravy alkylen-N,N'-bis-histidinů

1

Vynález se zabývá přípravou nových sloučenin alkylen-N,N'-bis-histidinů.

Tyto sloučeniny jsou novými komplexony na bázi přírodní aminokyseliny histidinu. Jedná se o nově syntetizované látky, které nebyly doposud v literatuře popsány. Samotný histidin je heterocyklická přírodní aminokyselina, která v molekule obsahuje tři dusíkaté atomy, které jsou za určitých podmínek schopné potencionálně vstupovat do kondenzační reakce, která může probíhat jak na atomech dusíku v imidazolovém kruhu /N<sup>π</sup>/, tak i na samotném dusíku α-aminoskupiny. Vynález se týká přípravy alkylen-N,N'-bis-histidinů kondenzací na dusíku α-aminoskupiny. Kondenzace látek tohoto typu s alkylendihalogenidem nebyla doposud popsána.

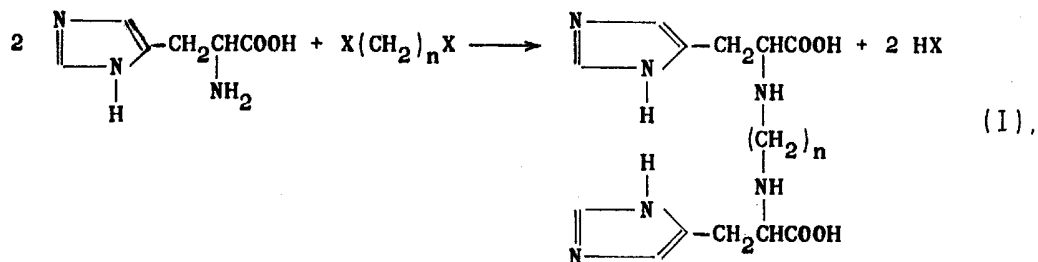
Podstatou vynálezu je příprava nových komplexonů alkylen-N,N'-bis-histidinů obecného vzorca I



(I),

kde  $n$  je celé číslo o hodnotě 2 až 8, kondenzací ve vodném nebo vodně alkoholickém prostředí histidinu s alkyldihalogenidem, v němž alkylenová část má 2 až 8 atomů uhlíku, výhodně s ethylendibromidem, v alkalickém prostředí za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Reakce probíhá v tlakovém rozmezí  $1 \cdot 10^5$  až  $5 \cdot 10^6$  Pa, výhodně  $1 \cdot 10^5$  až  $5 \cdot 10^5$  Pa, v molárním poměru aminokyseliny ku alkyldihalogenidu 2 : 1 až 5 : 1, výhodně 2 : 1.

Kondenzace histidinu s alkyldihalogenidem probíhá podle rovnice:



kde X=halogen a  $n=2$  až 8

Reakcí vzniká alkylen-N,N'-bis-histidin a halogenvodík, který se výhodně váže přidávkem alkálií ve formě příslušného halogenidu alkalického kovu, čímž se reakce posune doprava, co je příznivé pro vznik alkylen-N,N'-bis-histidinu.

Kondenzace ve vodném prostředí se provádí smícháním vodného roztoku histidinu s alkyldihalogenidem a vodným nebo vodně alkoholickým /resp.alkoholickým/ roztokem alkalického hydroxidu, výhodně však s pevným uhlíčitánem nebo hydrouhlíčitánem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. Směs se za míchání varí několik hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení a okyselení anorganickou kyselinou, výhodně HCl, vypadne surový alkylen-N,N'-bis-histidin, který se několikrát překrystalizuje z kyseliny octové a získané krystaly se vakuově vysuší.

Výhodou přípravy alkylen-N,N'-bis-histidinů podle vynálezu je, že kondenzace probíhá dostatečně rychle již za atmosférického tlaku a s vyššími výtěžky než při kondenzaci nižších aminokyselin.

Nové komplexony, alkylen-N,N'-bis-histidiny, by mohly nalézt použití jako činidla v analytické chemii, jako nové typy katalyzátorů a v zdravotnictví jako selektivní detoxikační činidla.

#### Příklad 1

V 250 ml trojhrdlé baňce, opatřené zpětným chladičem, míchadlem a přikapávací nálevkou, se k 77,5 g /0,5 mol/ L-histidinu přidá 20 g /0,5 mol/ NaOH v 40 ml vody. Roztok se zahřeje k varu a současně se přidává 47 g /0,25 mol/ ethylendibromidu a 34,5 g /0,25 mol/  $\text{K}_2\text{CO}_3$  tak, aby pH bylo v rozmezí 10 až 11. Po přidání veškerého ethylendibromidu se roztok za míchání varí ještě 10 hodin. Po ochlazení a okyselení koncentrovanou HCl na pH 6 až 7 se vyloučí bílý produkt, který se třikrát překrystalizuje z kyseliny octové a získané krystaly se vakuově vysuší. Získá se 16 g ethylen-N,N'-bis-L-histidinu v 19% výtěžku. Bod tání 199 až 203 °C. Sumární vzorec  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$ . Molekulová hmotnost 336,35. Elementární analýza:

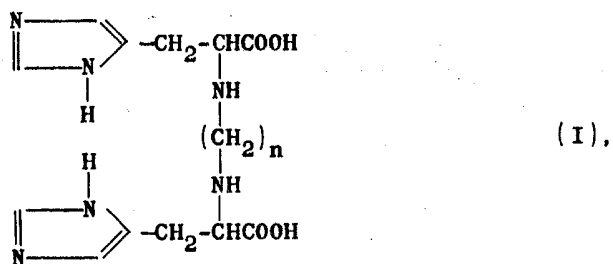
$C_t=49,90\%$ ;  $N_t=25,08\%$ ;  $H_t=6,00\%$ . Nalezeno:  $C=49,21\%$ ;  $N=24,82\%$ ;  $H=5,89\%$ . Získaná látka byla charakterizována IČ spektrem, které vykazovalo charakteristické absorpční pásy vazeb ethylen- $N,N'$ -bis-L-histidinu /tabulka 1/. IČ spektra byly měřené na přístroji Perkin Elmer Model 337, KBr-technikou.

Tabulka 1: Charakteristické absorpční pásy ethylen- $N,N'$ -bis-L-histidinu

| Poloha pásu<br>/cm <sup>-1</sup> / | Charakteristika       | Poznámka           |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| 3350 - 3500                        | $\tilde{\nu}_{NH^+}$  | valenční vibrace   |
| 2840 - 2910                        | $\tilde{\nu}_{CH_2}$  | valenční vibrace   |
| 1700 - 1750                        | $\delta_{NH^+}$       | deformační vibrace |
| 1625                               | $\tilde{\nu}_{COO^-}$ | valenční vibrace   |
| 1230                               | $\tau_{CH_2}$         | twistová vibrace   |
| 1200                               | $\delta_{COH}$        | deformační vibrace |
| 1060                               | $\rho_{NH^+}$         | rocking vibrace    |
| 1025                               | $\tilde{\nu}_{C-N}$   | valenční vibrace   |
| 850 - 875                          | $\tilde{\nu}_{C-C}$   | valenční vibrace   |

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy alkylen- $N,N'$ -bis-histidinů obecného vzorce I



kde  $n$  je celé číslo o hodnotě 2 až 8, vyznačující se tím, že ve vodném nebo vodně alkoholickém prostředí se kondenzuje histidin s alkyldihalogenidem, v němž alkylenová část má 2-8 atomů uhlíku, výhodně s ethylendibromidem, v alkalickém prostředí za varu reakční směsi a při tlakovém rozmezí  $1 \cdot 10^5$  až  $5 \cdot 10^6$  Pa, výhodně  $1 \cdot 10^5$  až  $5 \cdot 10^5$  Pa, v molárním poměru histidinu ku alkyldihalogenidu 2 : 1 až 5 : 1, výhodně 2 : 1, načež se produkt izoluje okyselením vodného roztoku anorganickou kyselinou a čistí překrystalizováním z kyseliny octové.