RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **239320**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **432099**

(51) Int.Cl.
C07C 227/18 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **06.12.2019**

(54) **Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
14.06.2021 BUP 12/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
22.11.2021 WUP 34/21

(73) Uprawniony z patentu:
ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE, Szczecin, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
PAULA OSSOWICZ, Szczecin, PL
EWA JANUS, Goleniów, PL
JOANNA KLEBEKO, Szczecin, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Monika Wielecka

PL 239320 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny na drodze estryfikacji aminokwasu odpowiednim alkoholem, w obecności chlorotrimetylosilanu. Chlorowodorki estrów alkilowych aminokwasów mają ogromne znaczenie w chemii, syntezie organicznej, technologii żywności, technologii polimerów i farmacji. Związki te znalazły zastosowanie, m.in. jako składniki suplementów diety dla ludzi i zwierząt, w syntezie peptydów, słodzików, w produkcji tworzyw sztucznych, w chromatografii cieczowej, jako chiralne odczynniki, w katalizie organicznej a także jako substraty i półprodukty w syntezie środków o działaniu leczniczym, w tym analogów znanych środków terapeutycznych i leczniczych tzw. proleków o zwiększonej biodostępności.

W literaturze naukowej i patentowej opisano wiele sposobów otrzymywania chlorowodorków estrów alkilowych aminokwasów, w których estryfikację aminokwasów prowadzi się odpowiednim alkoholem, w obecności różnych czynników chlorujących. Do tej pory znane jest zastosowanie gazowego chlorowodoru, wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego (36%), chlorku tionylu czy fosgenu, jako czynników chlorujących. Wśród znanych czynników chlorujących znane jest użycie gazowego chlorowodoru w reakcji estryfikacji izoleucyny, waliny, seryny czy tryptofanu alkoholem metylowym [B. White, J. Mallen, K. Arnold, *The Journal of Organic Chemistry* 54 (1989) 937–947]. Reakcję prowadzono przepuszczając gazowy chlorowodór przez mieszaninę aminokwasu i alkoholu w temperaturze 0–5°C. Estry etylowe L-proliny otrzymano przy użyciu gazowego chlorowodoru, który przepuszczano przez mieszaninę L-proliny i etanolu w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę [Y. Takeuchi, A. Yamada, T. Suzuki, T. Koizumi, *Tetrahedron* 52 (1996) 225–232]. Ten czynnik chlorujący wykorzystano również w reakcji aminokwasu (cysteiny, glicyny, izoleucyny, metioniny, fenyloalaniny, seryny, tryptofanu, tyrozyny, waliny, lizyny, cystyny, kwasu glutaminowego, treoniny, histydyny, alaniny, argininy, proliny) z etanolem. Gazowy chlorowodór otrzymywany był w wyniku działania kwasem siarkowym(VI) na stężony kwas solny [C.L. Borders, D.M. Blech, K.D. McElvany, *Journal of Chemical Education* 61 (1984) 814–815]. Do otrzymywania estrów izopropylowych waliny, izoleucyny, seryny, metioniny i tryptofanu zastosowano gazowy chlorowodór wytwarzany *in situ* w wyniku reakcji chlorku acetylu z izopropanolem [H. Frank, D. Bomboes, G. J. Nocholson, *Chromatographia* 12 (1979) 168–170].

Ponadto znane jest użycie 36% wodnego roztworu kwasu solnego i 2,2-dimetoksypropanu w reakcji glicyny, L-metioniny, L-leucyny i L-tyrozyny z alkoholem metylowym. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 18 godzin [J.R. Rachele, *The Journal of Organic Chemistry*, 10 (1963) 2898–2898]. Analogicznie otrzymano chlorowodorki estrów metylowych L-lizyny, kwasu L-glutaminowego, z tą różnicą, że reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 2–5 godzin, a następnie 18 godzin w temperaturze pokojowej, a jako rozpuszczalnik zastosowano mieszaninę 2,2-dimetoksypropanu i metanolu.

Znane jest również zastosowanie, jako czynnika chlorującego, chlorku tionylu do otrzymywania chlorowodorków estrów izopropylowych i izobutylowych glicyny, kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-waliny oraz L-proliny. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0°C, a do oczyszczania stosuje się mieszaninę metanol/heksan [T. Trivedi, K. Rao, T. Singh, S.K. Mandal, *ChemSusChem* 5 (2011) 604-608]. Chlorek tionylu zastosowano do otrzymania chlorowodorków estrów etylowych L-proliny, prowadząc reakcję w temperaturze 0°C przez 6 godzin [R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* 18 (2007) 2828–2840]. Opisana została metoda otrzymywania chlorowodorków estrów metylowych glicyny, L-tryptofanu, L-alaniny, L-proliny, D- i L-fenyloalaniny oraz estrów etylowych D- i L-fenyloalaniny z użyciem trifosgenu. Reakcję prowadzono w temperaturze 55–60°C [A. Rivero, S. Heredia, A. Ochoa, *Synthetic Communications* 31 (2001) 2169–2175].

Z artykułu J. Li, Y. Sha w Molecules 13 (2008) 1111–1119 znany jest sposób otrzymywania chlorowodorków estrów metylowych aminokwasów, takich jak: glicyna, alanina, leucyna, fenyloalanina, metionina, tryptofan, lizyna, arginina, asparagina, cysteina, przy użyciu chlorotrimetylosilanu (TMSCl). Zgodnie z metodyką, TMSCl stosuje się w ilości 2 moli na 1 grupę karboksylową aminokwasu i dodaje do aminokwasu podczas mieszania. Następnie wprowadza się metanol i uzyskaną suspensję miesza się w temperaturze pokojowej przez 12–24 godzin, po czym oddestylowuje się alkohol uzyskując czysty produkt. Metodykę zastosowano do otrzymywania wyłącznie chlorowodorków estrów metylowych aminokwasów. Z kolei w polskim zgłoszeniu patentowym PL427720 opisano otrzymywanie chlorowodorków estrów C1-C4 L-alaniny, L,D-alaniny, L-waliny, L-leucyny, L-metioniny i L-fenyloalaniny przy użyciu chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzono w temperaturze 25–70°C w czasie od 4 do 168 godzin.

Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny, według wynalazku, polegający na estryfikacji L-waliny alkoholem w obecności chlorotrimetylosilanu jako katalizatora i czynnika wiążącego wodę, charakteryzuje się tym, że estryfikację prowadzi się w polu ultradźwięków, w temperaturze od 60°C do 75°C, w czasie od 4 godzin do 24 godzin, przy czym na 1 mol L-waliny stosuje się od 2 do 4 moli chlorotrimetylosilanu i od 6,6 do 19,1 moli alkoholu. Warunki (temperatura oraz ilość zastosowanego alkoholu lub TMSCl do syntez) zależą od struktury alkoholu użytego w reakcji.

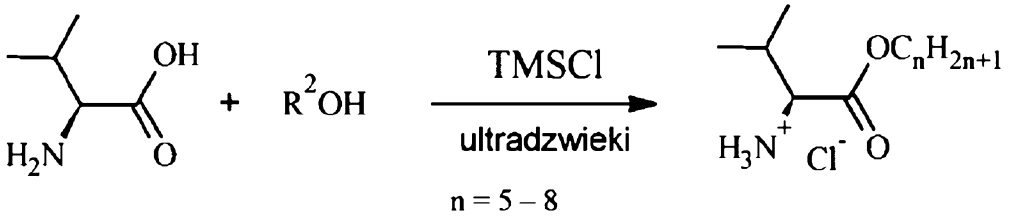
Jako alkohol stosuje się alkohol pentylowy lub heksylowy lub heptylowy lub oktylowy. Korzystnie reakcję estryfikacji prowadzi się w łaźni ultradźwiękowej o częstotliwości 35 kHz i mocy 180 W.

Po zakończeniu estryfikacji produkt oczyszcza się (z lotnych składników) przez oddestylowanie nadmiaru użytego alkoholu, nieprzereagowany TMSCl i powstający ubocznie eter alkilowotrimetylosililowy (TMSOR) oraz tlenek trimetylosililowy $(TMS)_2O$ oddestylowuje się w temperaturze 60–90°C pod obniżonym ciśnieniem. Następnie przemywa pierwszym rozpuszczalnikiem (w celu oczyszczenia z nieprzereagowanego chlorotrimetylosilanu, oraz powstającego ubocznie hydroksytrimetylosilanu), po czym rozpuszcza się w drugim rozpuszczalniku. Uzyskany roztwór przesącza się (pod obniżonym ciśnieniem, w celu oddzielenia nierozpuszczonej pozostałości, którą stanowi nieprzereagowana L-walina i/lub chlorowodorek nie zestryfikowanej L-waliny), oddzielając nierozpuszczoną L-walinę i jej chlorowodorek. Następnie z przesączu oddestylowuje się drugi rozpuszczalnik, po czym produkt (chlorowodorek estru alkilowego L-waliny) suszy się (w celu usunięcia pozostałości drugiego rozpuszczalnika) w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem przez czas od 12 do 48 godzin.

Jako pierwszy rozpuszczalnik stosuje się eter dietylowy lub octan etylu.

Jako drugi rozpuszczalnik stosuje się chloroform lub chlorek metylenu.

Proces otrzymywania chlorowodorków estrów alkilowych L-waliny według wynalazku przebiega zgodnie z równaniem reakcji:



$n = 5 - 8$

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest to, że uzyskuje się chlorowodorki estrów alkilowych (od metylowego do oktylowego) L-waliny z wysoką wydajnością i o wysokiej czystości, a proces wykorzystujący ultradźwięki nie wymaga stosowania mieszania mechanicznego ze względu na odpowiednią wymianę masy i ciepła, co stanowi znaczące uproszczenie procedury. Zastosowanie ultradźwięków umożliwia obniżenie temperatury prowadzenia reakcji oraz skrócenie czasu reakcji w porównaniu do klasycznego ogrzewania. W wyniku reakcji prowadzonej przy użyciu ultradźwięków nie zaobserwowano procesów destrukcji składników mieszanin reakcyjnych oraz zmiany kierunku reakcji.

Rozwiązanie jest przedstawione bliżej w poniższych przykładach wykonania.

Przykład 1

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml umieszcza się 4,627 g (0,0395 mola) L-waliny w 50 cm^3 alkoholu n-pentylowego. Następnie wprowadza się do kolby 12,5 cm^3 (10,7282 g, 0,0988 mol) chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzi się przez 12 godzin w temperaturze 65°C w łaźni ultradźwiękowej (35 kHz, 180 W), po czym mieszaninę zatęża w temperaturze 70°C na wyparce pod obniżonym ciśnieniem, a następnie przemywa eterem dietylowym. Następnie produkt rozpuszcza się 20 cm^3 chloroformu, sączy pod obniżonym ciśnieniem w celu wydzielenia nieprzereagowanego aminokwasu. Przesącz zatęża na wyparce rotacyjnej w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem. Oczyszczony produkt suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 24 godziny. **Chlorowodorek estru pentylowego L-waliny** otrzymuje się z wydajnością 80%. Temperatura topnienia w zakresie 55,1–68,3°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = +14,189$ (c = 0,5% (m/v) w EtOH).

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR, FT-IR potwierdzają strukturę chlorowodorku estru pentylowego L-waliny.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 8,82 (s, 3H); 4,14-4,27 (m, 2H); 3,95 (d, *J = 3,8* Hz, 1H); 2,47-2,50 (m, 1H); 1,65-1,70 (m, 2H); 1,31-1,35 (m, 4H) 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H); 0,89 (t, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 168,43; 66,40; 58,53; 29,90; 28,06; 27,88; 22,20; 18,40; 18,25; 13,92;

FT-IR: ν (ATR): 2954,89; 2920,38; 2859,73; 2636,99; 2040,78; 1733,22; 1593,24; 1572,98; 1510,29; 1466,47; 1417,90; 1400,14; 1376,85; 1354,53; 1324,01; 1289,18; 1257,06; 1169,55; 1135,25; 1121,94; 1106,95; 1071,21; 1043,85; 1017,90; 964,60; 940,93; 897,64; 870,56; 851,29; 807; 771,43; 759,83; 669,35; 528,65; 419,25 cm^{-1};

Skręcalność właściwa (EtOH) $[\alpha]_D^{20}$ = +14,189

Temperatura topnienia **Tt** = 55,1–68,3°C

UV-Vis (EtOH): λ_{max} = 202,2 nm

Przykład 2

Do szklanego reaktora o pojemności 100 ml wprowadza się 5,155 g (0,044 mola) L-waliny i 50 cm^3 bezwodnego n-pentanolu. Następnie wkrapla się 11,2 cm^3 (9,560 g, 0,088 mol) chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzi się przez 48 godziny w temperaturze 70°C w łaźni ultradźwiękowej (35 kHz, 180 W). Następnie oddestylowuje nadmiar pentanolu przy użyciu wyparki rotacyjnej w temperaturze 70°C pod obniżonym ciśnieniem. Produkt w postaci ciała stałego przemywa dwukrotnie porcjami 20 cm^3 octanu etylu. Następnie produkt rozpuszcza się w chlorku metylenu w celu oczyszczenia z nieprzereagowanego aminokwasu i jego chlorowodorku, które odsącza się pod obniżonym ciśnieniem. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem (60°C, 10 mbar) i pozostałość suszy w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 24 godziny. Wydajność chlorowodorku estru pentylowego L-waliny wynosi 75%. Produkt posiada temperaturę topnienia w zakresie 55,1–68,3°C, a jego skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ = +14,189 (c = 1% (m/v) w EtOH).

Przykład 3

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml, zaopatrzonej w mieszadło umieszcza się 3,6889 g (0,0315 mola) L-waliny w 50 cm^3 alkoholu n-heksylowego. Następnie wprowadza się do kolby 10,0 cm^3 (8,552 g, 0,078 mol) chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzi się przez 12 godzin w temperaturze 65°C w łaźni ultradźwiękowej (35 kHz, 180 W), po czym mieszaninę zatęża w temperaturze 70°C na wyparce pod obniżonym ciśnieniem, a następnie przemywa eterem dietylowym. Następnie produkt rozpuszcza się 20 cm^3 chloroformu, sączy pod obniżonym ciśnieniem w celu wydzielenia nieprzereagowanego aminokwasu. Przesącz zatęża na wyparce rotacyjnej w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem. Oczyszczony produkt suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 24 godziny. **Chlorowodorek estru heksylowego L-waliny** otrzymuje się z wydajnością 77%. Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ = +11,446 (c = 0,5% (m/v) w EtOH).

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR, FT-IR potwierdzają strukturę chlorowodorku estru heksylowego L-waliny.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 8,81 (s, 3H); 4,14-4,27 (m 2H); 3,96 (d, J = *4,8* Hz, 1H); 2,44-2, 52 (m, 1H); 1,25-1,39 (m, 6H); 1,14 (dt, 6H); 0,87 (t, 3H, H1, J = *7,1* Hz);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 168,50; 66,43; 58,53; 31,29; 29,87; 28,32; 25,43; 22,47; 18,43; 18,22; 13,96;

FT-IR: ν (ATR): 2957,03; 2927,00; 2858,11; 2634,98; 2043,600; 1733,47; 1589,38; 1505,99; 1465,92; 1417,20; 1397,32; 1377,32; 1350,26; 1287,72; 1219,03; 1170,11; 1106,52; 1069,11; 1041,61; 1010,18; 979,83; 931,03; 901,13; 857,56; 807,02; 769,34; 732,30; 702,88; 666,61; 519,17; 471,91; 416,04 cm^{-1};

Skręcalność właściwa (EtOH) $[\alpha]_D^{20}$ = +11,446

UV-Vis (EtOH): λ_{max} = 207,6 nm

Przykład 4

W naczyniu reakcyjnym o pojemności 100 ml umieszcza się 5,975 g (0,051 mola) L-waliny do którego dodano 50 cm^3 n-hekan-1-olu. Następnie wprowadza się do kolby 19,42 cm^3 (16,622 g, 0,153 mol) chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzi się przez 24 godziny w temperaturze 65°C w łaźni ultradźwiękowej (35 kHz, 180 W), po czym mieszaninę zatęża w temperaturze 80°C na wyparce pod obniżonym ciśnieniem, a następnie kilkakrotnie przemywa eterem dietylowym. Następnie produkt rozpuszcza się w chlorku metylenu, sączy pod obniżonym ciśnieniem w celu wydzielenia nieprzereagowanego aminokwasu. Przesącz zatęża na wyparce rotacyjnej w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem. Oczyszczony produkt suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 48 godzin. **Chlorowodorek estru etylowego L-waliny** otrzymuje się z wydajnością 81% o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20}$ = +11,446 (c = 1% (m/v) w EtOH).

Przykład 5

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml, zaopatrzonej w mieszadło umieszcza się 2,143 g (0,0183 mola) L-waliny w 50 cm^3 alkoholu n-heptylowego. Następnie wprowadza się do kolby 5,8 cm^3 (4,970 g, 0,0458 mol) chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzi się przez 12 godzin w temperaturze 65°C w łaźni ultradźwiękowej (35 kHz, 180 W), po czym mieszaninę zatęża w temperaturze 70°C na wyparce pod obniżonym ciśnieniem, a następnie przemywa eterem dietylowym. Następnie produkt rozpuszcza się 20 cm^3 chloroformu, sączy pod obniżonym ciśnieniem w celu wydzielenia nieprzereagowanego aminokwasu. Przesącz zatęża na wyparce rotacyjnej w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem. Oczyszczony produkt suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 24 godziny. **Chlorowodorek estru heptylowego L-waliny** otrzymuje się z wydajnością 67%. Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ = +9,993 (c = 0,5% (m/v) w EtOH).

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR, FT-IR potwierdzają strukturę chlorowodorku estru heptylowego L-waliny.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 8,76 (s, 3H); 4,13-4,27 (m, 2H); 3,96 (d, J = *3,9* Hz, 1H); 2,44-2,52 (m, 1H); 1,60-1,71 (m, 2H); 1,28-1,38 (m, 8H); 1,15 (dt, 6H); 0,88 (t, J = *6,9* Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 168,50; 66,42; 58,52; 31,65; 29,88; 28,81; 28,38; 25,73; 22,54; 18,41; 18,23; 14,02;

FT-IR: ν (ATR): 2951,98; 2924,97; 2897,56; 2855,91; 2703,46; 2674,63; 2611,11; 2576,99; 2037,66; 1731,32; 1695,26; 1586; 1573,66; 1508,39; 1465,26; 1417,98; 1397,20; 1377,60; 1352,21; 1340,38; 1325,22; 1287,73; 1273,86; 1252,17; 1232,36; 1209,10; 1170,39; 1106,85; 1041,72; 995,82; 985,07; 963,87; 927,72; 904,13; 863,91; 843,87; 808,05; 760,38; 721,84; 702,73; 664,77; 535,90; 513,86; 472,90; 435,84; 411,27 cm^{-1}

Skręcalność właściwa (EtOH) $[\alpha]_D^{20}$ = +9,933

UV-Vis (EtOH): λ_{max}= 204,9 nm

Przykład 6

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 cm^3 umieszcza się 6,209 g (0,053 mola) L-waliny, oraz 50 cm^3 n-heptanolu. Intensywnie mieszając dodaje się 20,153 g (0,186 mol, 23,5 cm^3) chlorotrimetylosilanu. Kolbę zamyka się korkiem i reakcję prowadzi się przez 8 godziny w temperaturze 70°C w łaźni ultradźwiękowej (35 kHz, 180 W). Następnie z roztworu oddestylowuje się nieprzereagowany heptanol w temperaturze 70°C pod obniżonym ciśnieniem. Do pozostałego w kolbie produktu wprowadza się 40 cm^3 eteru dietylowego i intensywnie miesza się przez 1 godzinę, a następnie produkt odsącza. Operację przemywania powtarza się kilkakrotnie aż w produkcie nie stwierdza się chlorotrimetylosilanu. Następnie produkt rozpuszcza się w chloroformie, odsącza pod obniżonym ciśnieniem, z przesączu oddestylowuje się chloroform na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, w postaci białego ciała stałego suszy się w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 24 godziny. Chlorowodorek estru heptylowego L-waliny otrzymuje się z wydajnością 68%. Ma on postać ciała stałego o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20}$ = +9,933 (c = 1% (m/v) w EtOH).

Przykład 7

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml, zaopatrzonej w mieszadło umieszcza się 3,185 g (0,0272 mola) L-waliny w 50 cm^3 alkoholu oktylowego. Następnie wprowadza się do kolby 8,6 cm^3 (7,3848 g, 0,0678 mol) chlorotrimetylosilanu. Reakcję prowadzi się przez 12 godzin w temperaturze 65°C w łaźni ultradźwiękowej (25 kHz, 180 W), po czym mieszaninę zatęża w temperaturze 70°C na wyparce pod obniżonym ciśnieniem, a następnie przemywa eterem dietylowym. Następnie produkt rozpuszcza się 20 cm^3 chloroformu, sączy pod obniżonym ciśnieniem w celu wydzielenia nieprzereagowanego aminokwasu. Przesącz zatęża na wyparce rotacyjnej w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem. Oczyszczony produkt suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 24 godziny. **Chlorowodorek estru oktylowego L-waliny** otrzymuje się z wydajnością 69%. Temperatura topnienia wynosi 70,9–80,4°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$= +12,035 (c = 0,5% (m/v) w EtOH).

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR, FT-IR potwierdzają strukturę chlorowodorku estru oktylowego L-waliny.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 8,42 (s, 3H); 4,13-4,27 (m, 2H); 3,95 (d, J=3,9 Hz, 1H); 2,46-2,52 (m, 1H); 1,64-1,71 (m, 2H); 1,27-1,36 (m, 10H); 1,15 (dt, 6H); 0,88 (t, J=6,9 Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ w ppm: 168,53; 66,41; 58,53; 31,74; 29,90; 29,13; 29,10; 28,38; 25,78; 22,60; 18,41; 18,25; 14,07;

FT-IR: ν (ATR): 2951,53; 2924,48; 2853,41; 2637,91; 2042,38; 1732,54; 1697,12; 1587,09; 1572,59; 1512,08; 1465,96; 1417,43; 1396,94; 1353,47; 1287,33; 1225,35; 1206,71; 1171,34; 1134,92; 1106,73; 1071,34; 1040,53; 990,24; 957,55; 938,92; 910,88; 877,72; 808,69; 776,99; 723,21; 666,12; 536,85; 518,90; 472,75; 442,54; 422,23; 411,20 cm^{-1};

Skręcalność właściwa (EtOH) $[\alpha]_D^{20}$ = +12,035

Temperatura topnienia **Tt** = 70,9-80,4°C

UV-Vis (EtOH): λmax = 211,8 nm

Przykład 8

W szklanym reaktorze umieszcza się 4,1003 g (0,035 mola) L-waliny oraz 50 cm^3 n-oktanolu. Do intensywnie mieszanego roztworu wprowadza się 15,2096 g (0,14 mol, 17,8 cm^3) chlorotrimetylosilanu. Reakcję estryfikacji grupy karboksylowej i jednoczesnego protonowania grupy aminowej aminokwasu prowadzi się przez 4 godziny w temperaturze 65°C. Następnie z układu reakcyjnego oddestylowuje pod obniżonym ciśnieniem się alkohol, produkt w postaci białego ciała stałego przemywa dwukrotnie eterem dietylowym, a następnie rozpuszcza w chloroformie i sączy pod obniżonym ciśnieniem. Z przesączu pozbywa się rozpuszczalnik przez destylację pod obniżonym ciśnieniem, następnie suszy w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 24 godziny. **Chlorowodorek estru oktylowego L-waliny** otrzymuje się z wydajnością 52%. Produkt topi się w zakresie temperatur temperaturę 70,9–80,4°C i ma skręcalność właściwą topnienia $[\alpha]_D^{20}$ = +12,035.

Tabela

Stosunek molowy AA:TMSCl:ROH	Temperatura [°C]	Czas reakcji [h]	Ilość aminokwasu [g]	Objętość TMSCl [cm^3]	Objętość alkoholu [cm^3]	Wydajność [%]
CHLOROWODOREK ESTRU PENTYLOWEGO L-WALINY						
1:2,5:11,62	65	12	6,300	12,53 (10,7341 g)	50	80
1:2:10,55	70	48	5,155	11,20 (9,560 g)	50	75
CHLOROWODOREK ESTRU HEKSYLOWEGO L-WALINY						
1:2,5:12,65	65	12	3,6889	10,00 8,5600 g)	50	77
1:3:7,81	65	24	5,975	19,42 (16,622 g)	50	81
CHLOROWODOREK ESTRU HEPTYLOWEGO L-WALINY						
1:2,5:19,1	65	12	2,1508	5,82 (4,9864 g)	50	67
1:3,5:6,61	70	8	6,209	23,50 (20,153 g)	50	68
CHLOROWODOREK ESTRU OKTYLOWEGO L-WALINY						
1:2,5:11,72	65	12	3,1853	8,62 (7,3847 g)	50	69
1:4:9,11	65	4	4,100	17,8 (15,2096 g)	50	52

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny polegający na estryfikacji L-waliny alkoholem w obecności chlorotrimetylosilanu jako katalizatora i czynnika wiążącego wodę, **znamienny tym**, że estryfikację prowadzi się w polu ultradźwięków, w temperaturze od 60°C do 75°C, w czasie od 4 godzin do 24 godzin, przy czym na 1 mol L-waliny stosuje się od 2 do 4 moli chlorotrimetylosilanu i od 6,6 do 19,1 moli alkoholu.
2. Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się alkohol pentylowy lub heksylowy lub heptylowy lub oktylowy.

3. Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję estryfikacji prowadzi się w łaźni ultradźwiękowej o częstotliwości 35 kHz i mocy 180 W.
4. Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że po zakończeniu estryfikacji produkt oczyszcza się przez oddestylowanie nadmiaru użytego alkoholu, następnie przemywa pierwszym rozpuszczalnikiem, po czym rozpuszcza się w drugim rozpuszczalniku, a uzyskany roztwór przesącza się, oddzielając nierozpuszczoną L-walinę i jej chlorowodorek, a następnie z przesączu oddestylowuje się drugi rozpuszczalnik, po czym produkt suszy się w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem przez czas od 12 do 48 godzin.
5. Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako pierwszy rozpuszczalnik stosuje się eter dietylowy lub octan etylu.
6. Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako drugi rozpuszczalnik stosuje się chloroform lub chlorek metylenu.