Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 2, Issue 2, 2023 Chemistry of Goods

UDC 547.022 + 547.316.4 + 547.426

RATSEMIK 3-METIL-3-AMINOPENTIN-1 OPTIK FAOL ANTIPODLARINI DIASTEREOMERIZATSIALASH YO'LI BILAN AJRATISH

РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКОГО 3-МЕТИЛ-3-АМИНОПЕНТИНА-1 НА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АНТИПОДЫ, ПУТЕМ ДИАСТЕРЕОМЕРИЗАЦИИ

SEPARATION OF RACEMIC 3-METHYL-3-AMINOPENTINE-1 TO OPTICALLY ACTIVE ANTIPODES BY DIASTEREOMERIZATION

Tohir Xasanboyevich Abdullayev, *V.I.Nikitin nomidagi Tojikiston Milliy Fanlar Akademiyasi Kimyo instituti*
Organik sintez laboratoriyasi yetakchi ilmiy xodimi, kimyo fanlari nomzodi, dotsent
Muzafar Jumaevich Isobayev, *V.I.Nikitin nomidagi Tojikiston Milliy Fanlar Akademiyasi Kimyo instituti*
Organik sintez laboratoriyasi mudiri, kimyo fanlari doktori, professor
Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov, *Andijon davlat universiteti*
Kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O'zbekistonda xizmat ko'rsatgan ixtirochi, O'zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi
Obidjon Shaxabidinovich Abdulloyev, *Andijon davlat universiteti*
kimyo kafedrasi dotsenti, kimyo fanlari doktori (DSc), O'zbekiston Tabobat Akademiyasi a'zosi

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170

Аннотация. *Maqolada ratsemik 3-metil-3-aminopentin-1 ni* L-(+)-tartrat *kislotasi yordamida diastereomerizatsiya yo'li bilan optik faol antipodlarga ajratish bo'yicha tadqiqotlar natijalari keltirilgan. Olingan birikmalarning tuzilishi IQ va YaMR spektroskopiya metodlari yordamida o'rganildi.*

Аннотация. *В статье приведены результаты исследований по разделению рацемического 3-метил-3-аминопентина-1 их производных на оптически активные антиподы путем диастереомеризации, с использованием L–(+)-винной кислоты. Строение полученных соединений изучены методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.*

Annotation. *The article presents the results of studies on the separation of racemic 3-methyl-3-aminopentine-1 of their derivatives into optically active antipodes by diastereomerization using by L–(+)-tartaric acid. The structures of the obtained compounds established by uzing IR and NMR spectroscopy.*

Kalit so'zlar. *Optik faol aminlar, diastereomer tuzi, enantiomerlar, kvant kimyoviy hisoblari, konformatsion analiz, PMR, IQ spektroskopiya.*

Ключевые слова. *Оптически активные амины, диастереомерная соль, энантиомеры, квантовохимические расчеты, конформационный анализ, ПМР, ИК-спектроскопия.*

Keywords. *Optically active amines, diastereomeric salt, enantiomers, quantum chemical calculations, conformational analysis, PMR, IR spectroscopy.*

Kirish. Biologik faol moddalarni sintez qilishda boshlang'ich birikma sifatida asetilen birikmalarining hosilalari katta qiziqish uyg'otadi. Ular asosida qimmatli dori vositalari, o'simliklarning o'sishi, rivojlanishi va himoyasi regulyatorlari olingan [1, 2].

Bir vaqtning o'zida bir nechta reaktsion guruhlarni, masalan, aminoguruhlar va uclamchi bog'larni o'z ichiga olgan bunday turdagi birikmalarga, ayniqsa, ular asosida turli xil potentsial biologik faol birikmalarni sintez qilish imkoniyati yuqoriligi nuqtai nazaridan qiziqish yuqori. Buning

ustiga, olinadigan birikmalar optik faol shaklda bo'lsa ularning ahamiyati yanada yuqori. Ma'lumki, bir xil birikmaning turli optik izomerlarining (o'nga buruvchi va chapga buruvchi) biologik faolligi turlicha namoyon bo'ladi [3, 4]. Oldingi tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, atsetilen aminlarini hosilalarining ko'pchiligi rasemik shaklda keng ko'lamli fiziologik ta'sir ko'rsatadi. Tiazolidintionlar, karbamatlar va asetilen qatori aminoglikollar kabi birikmalar biologik faolligi tekshirilganda keyingi chuqur tadqiqotlar uchun istiqbolli ekanligi ma'lum bo'ldi.

Agar birikmalar molekulasiga assimetrik markaz kiritilgan bo'lsa, bu birikmalarni optik faol shaklda olish mumkin bo'ladi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, ulardan birining faolligining sezilarli darajada oshishi hisobiga rasemik aralashmaga nisbatan enantiomerlarning ta'sir doirasi yuqori bo'lishi kerak. Adabiyotda individual enantiomerlarning farmakologik faolligi rasemat faolligidan sezilarli darajada ustun ekanligini ko'rsatadigan ma'lumotlar ko'p [5].

Asimmetrik uglerod atomi bo'lgan yoki boshqa xiral markazga ega sintetik moddalar, masalan bizning ob'ektimiz bo'lgan modda – 3-metil-3-aminopentin-1, optik faol emas, chunki qutblangan nurni o'nga va chapga buruvchi enantiomerlar bir-birining optik faolligini kompensatsiyalaydi. Shu munosabat bilan, atsetilen aminlarini, xususan, 3-metil-3-aminopentin-1 moddasini optik faol antipodlarga ajratishni biz o'z oldimizga maqsad qilib qo'ydik.

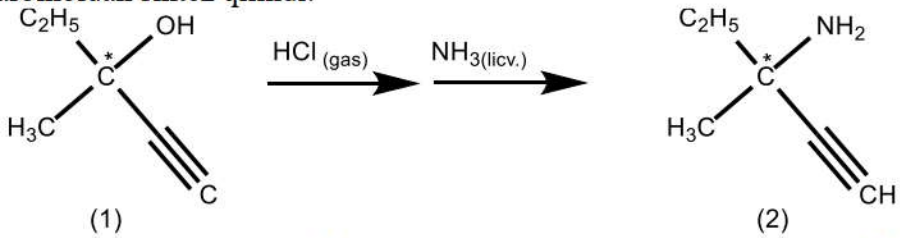
Ratsematlarning sintezi, optik antipodlarga ajratilishi, sintezlangan birikmalarning stereokimyosi bo'yicha olingan ma'lumotlarni to'ldirib, ajratilgan optik faol moddalar asosida dori vositalari yaratish yo'nalishida tadqiq etish maqsadga muvofiq hisoblanadi.

Ratsematlarni optik antipodlarga ajratishning ko'plab usullari mavjud [6-8]. Zamonaviy usullarning ko'pchiligi Lui Pasterning klassik ishlariga asoslangan [9] fizik usullardan (xromatografik usul) boshlanib kimyoviy usullar bilan yakunlanadi.

Kimyoviy amaliyotda eng ko'p sinovdan o'tgan usul bir-biridan fizik va kimyoviy ko'rsatkichlari bo'yicha farq qiluvchi diastereomerlar (diasteremerik tuzlar, efirlar) hosil bo'lishiga asoslangan. Asosli xususiyatlarga ega assimetrik uglerod atomili birikmalarni ajratish uchun ko'pincha optik faol kislotalar, shuningdek: tartarat, olma va boshqa kislotalar ishlatiladi [9]. Bu holda, erituvchilar sifatida ko'pincha aseton, etanol, metanol va suvga beriladi yoki ularning aralashmalari turli nisbatlarda qo'llaniladi.

Natijalar va ularning muhokamasi. Ushbu maqolada asetilen aminlarining optik faol izomerlarga bo'linishi va ular asosida optik faol hosilalarning sintezi haqidagi ma'lumotlar keltirilgan.

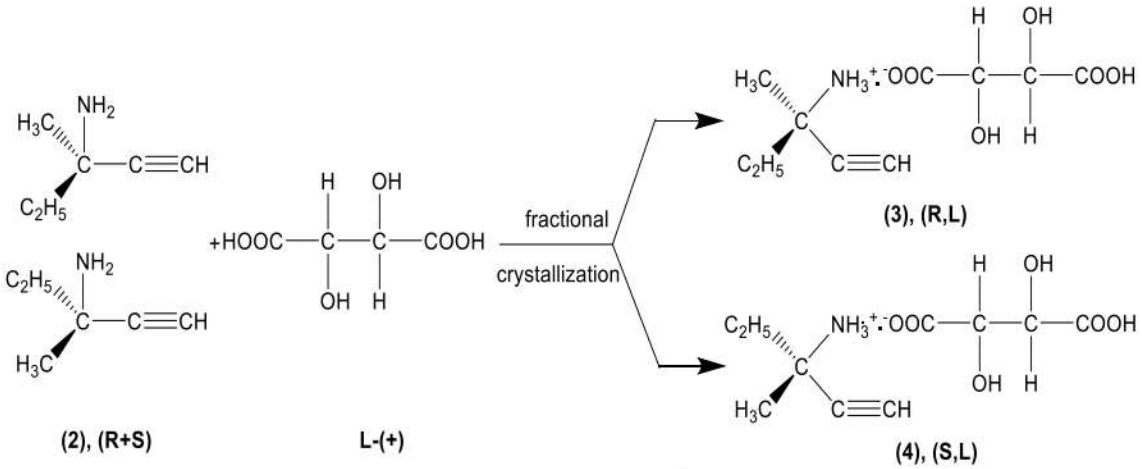
(R)- va (S)-3-metil-3-aminopentin-1 birikmasining optik izomerlarini sintez qilish va ularni bir biridan ajratish va shu asosda bir qator atsetilen hosilalarini olish mazkur ishning maqsadi etib belgilangan. Modellashtirish uchun eng jozibali atsetilen qatori karbamatlari va amidlari xiral bo'lmagan analoglari tanlandi. Misol uchun besh a'zoli geterotsiklik birikmalari asosida tiazolidintionlar sintez qilindi, bu natijalar haqida biz alohida xabar berishni rejalashtirmoqdamiz. Boshlang'ich atsetilenik 3-metil-3-aminopentin-1 (**2**) ratsemik shaklda, ma'lum metodika [10] bo'yicha tegishli karbinoldan sintez qilindi:



(1) (2)

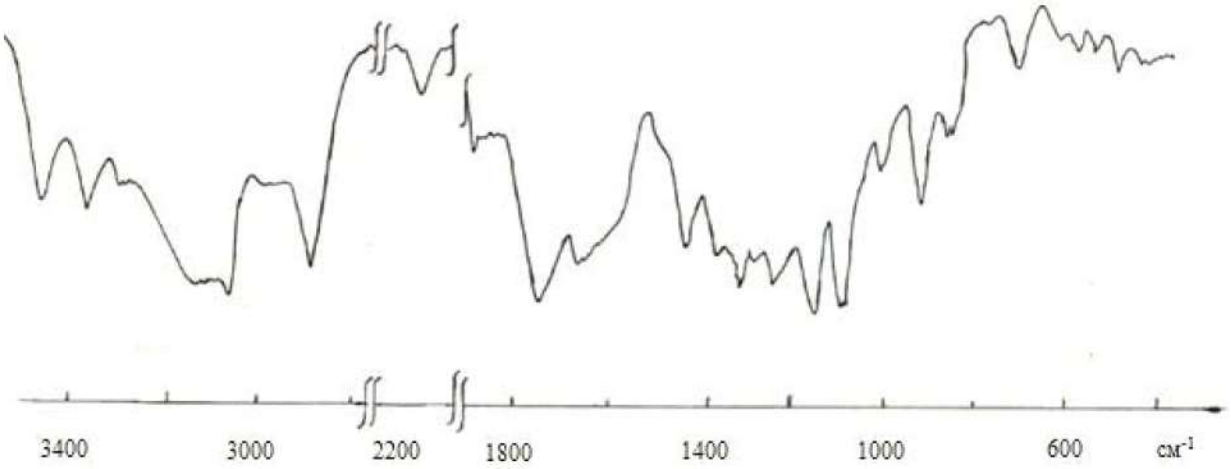
Olingan asosiy xususiyatlarga ega bo'lgan **(2)** ratsewmik aralashmani ajratishi uchun biz mavjud ajratuvchi agent - L-(+)-tartrat kislotadan foydalandik. Bu kislota bilan aminning diastereomer tuzi asetonda (erituvchi sifatida) xona haroratida reagentlarning ekvimolyar nisbatida olingan. Diasteromer tuzlarining umumiy unumi 98% ni tashkil qiladi.

L-(+)-tartrat kislota quyidagi fizik-kimyoviy konstantalarga ega $[\alpha]_D^{25}$=+11,98 °, $T_{suyuq.}$ = 171 °C. Adabiyotda optik faol organik asoslarning tartrat kislota bilan ajratishga misollar mavjud [11, 12].



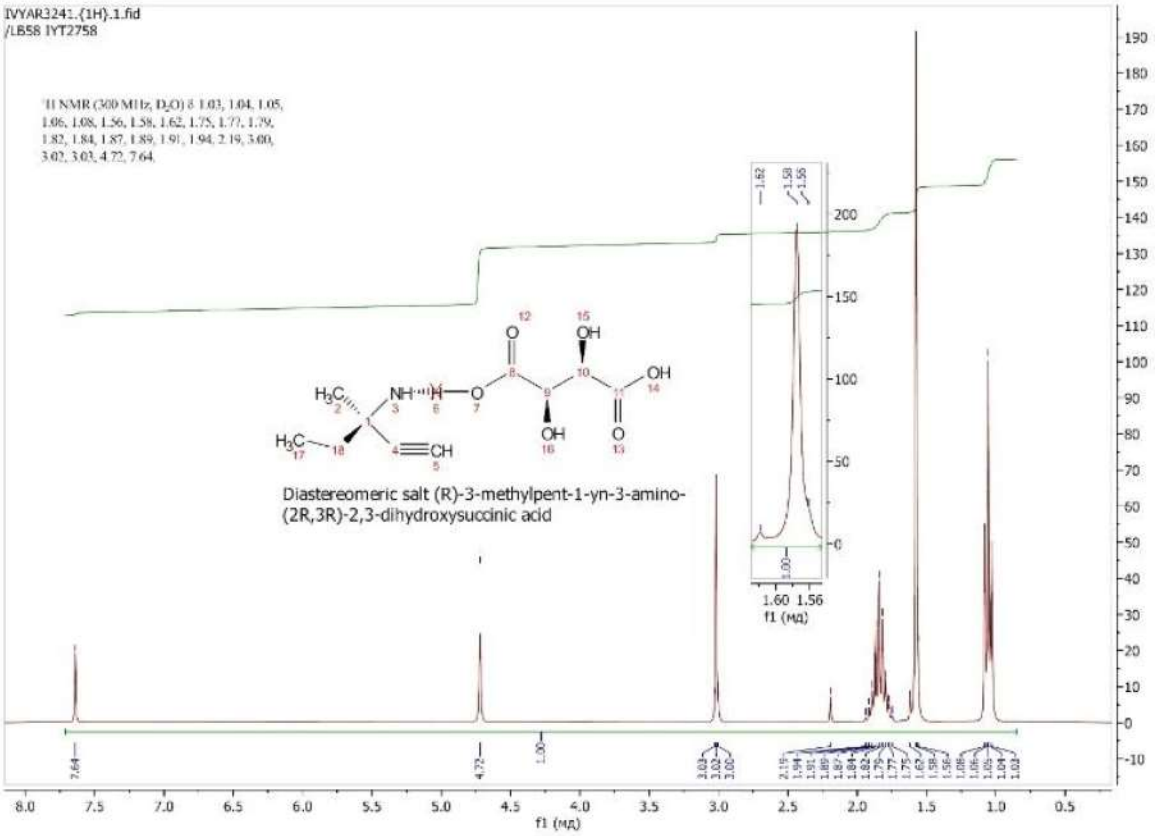
Diastereomer tuzlarning etanolda to'liq erishi 65 °C dan yuqorida kuzatiladi. Fraksiyali kristallash orqali diastereomerik sof amin tuzlarini ajratib olish mumkin. Diastereomer tuzlarning ajralishini nazorat qilish spirt:suv (9:1 sistemada) yupqa qatlamli xromatografiya metodi orqali amalga oshirildi.

Natriy lampali polarimetrda o'lchangan diastreomerlarning solishtirma burish burchaklari mjs ravishda: $[\alpha]_D^{25}$(**2**)= +13,53 ^{O} c. 13,0; H_2O), $[\alpha]_D^{25}$(**3**)= +14,76 ^{O} (c. 7,21; H_2O) va $[\alpha]_D^{25}$(**4**)= +12,30 ^{O} (c. 6,64; H_2O) .



1-Rasm. (**4**) birikmaning IQ spektri

(**2–4**) birikmalarning IQ spektrlarida 1050–1150 sm^{-1} diapazonida (-C=C– tebranishga, 3030–3500 va 3400-3200 sm^{-1} sohalarda (-OH, -COOH, $-NH_2$ guruhlariga tegishli, 860, 1440-1480 va 2800-3000 sm^{-1} sohalarda ($-CH_3$, $-CH_2$- alkil guruhlari) tebranishllariga mos yutilish sohalari kuzatilagi. Ratsematning (**2**) IQ-spektri va diastereomerlar (**3, 4)** spektrlariga deyarli o'xshash.



2-Rasm. Metil guruhlari signallarining integral egri chizig'idan hisoblangan diastereomer tuzining (**3**) YaMR spektri

Aralashmalar (**2-4**) PMR spektrlarining parametrlari bir xil va ko'rsatilgan strukturani to'liq tasdiqlaydi. Diastereomerik tuzlarning -CH_3 guruhlari signallarning kimyoviy siljishida farq bor. Chunonchi, 1,55 m.u. mintaqasida diastereomer (**3**) tuzning metil guruhidan signallar namoyon bo'ladi va diastereomer (**4**) tuzi uchun bunday signallar 1,61 m.u. da kuzatiladi. Metil guruhlari signallai yuza maydoni qiymatidagi farqga asoslanib, birikma (**4**) PMR spektridan foydalangan holda, metil guruhlari signallari maydonini hisoblash hamda taqqoslash asosida ajratilgan mahsulot (**4**) ning diastereomerik tozaligini baholay oldik va bu kamida 95 % ni tashkil qildi.

Keyingi kimyoviy o'zgarishlar xiral markazga ta'sir qilmasligi sababli, enantiomerik aminlar va ularning hosilalarining optik tozaligi (o.t.) ham kamida 95% bo'lishi mumkin deb taxmin qilish mumkin.

Diastereomerik kislota tuzlarining asosiy fizik-kimyoviy konstantalari, shu jumladan burish burchaklari 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

Aralashmaning va ajratilgan diastereomer tuzlarning asosiy fizik-kimyoviy tavsiflari

Birikma №.	$[\alpha]_D^{25}$	$E_{min.} \cdot 10^5$ kJ/mol	Dipol momenti (μ), Debay	$t_{suyuq.}$ ($t_{qayn.}$), °C
(R + S), L (**2**)	+13,53 ° (c.13.00; H_2O)*)	-	-	146-147
(R), L (**3**)	+14,76 ° (c.7,21; H_2O)	-23.235	3.7398	146-147
(S), L (**4**)	+12,30 ° (c.6,64; H_2O)	-23.242	4.5731	146-147

C_2H_5OH erituvchi	-	-4,047	1.6847	78

Izoh: *) Ko'rsatilgan foiz konsentratsiyali suvli eritma uchun.

Diastereomer tuzlarning fraksiyali kristallanishi ularning solvatlanish qobiliyatiga asoslanadi. Erituvchi molekulalar erigan modda bilan bog'langan holatda qancha ko'p bo'lsa, o'rganilayotgan moddaning eruvchanligi shunchalik yuqori bo'ladi. Bunga asoslanib, biz diastereomerlarning energiya o'zgarishi va ularning barqaror eritmalar hosil qilish qobiliyati o'rtasidagi mumkin bo'lgan munosabatni topishga harakat qildik.

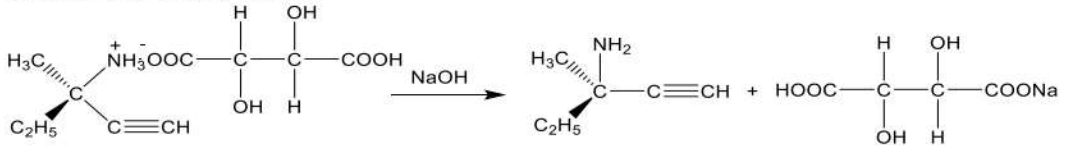
Shunday qilib, kvant kimyoviy hisob-kitoblaridan foydalangan holda biz o'rganilayotgan birikmalar molekulalarining qutbliligi haqida ma'lumot oldik. Bu "o'xshsash o'xshashda eriydi" tamoyili bo'yicha moddalarning eruvchanligini baholash imkonini beradi. 1-jadvalda, shuningdek, birikmalarning dielektrik o'tkazuvchanligi bilan bog'liq diastereomerlarning dipol momentlari (μ), to'g'risidagi ma'lumotlarni taqdim etilgan. Diastereomerlarning eruvchanligiga ma'lum darajada erituvchining o'rganilayotgan birikmaga solvatlanishi ta'sir qiladi. Shunga ko'ra, birikmaning nisbatan yuqori solvatlanish ehtimoli diastereomerning ushbu muhitda nisbatan yuqori eruvchanligini ta'minlaydi [13-15].

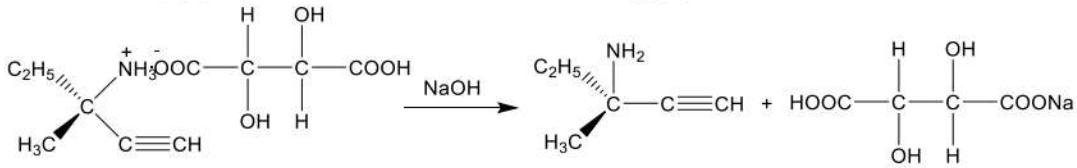
Bu holda kvant kimyoviy hisob-kitoblaridan foydalanish strukturaning "ixcham joylashish" imkoniyatini tahlil qilishga asoslanadi. Bu molekuladagi katta hajmli o'rinbosarlar bir-biridan uzoqda bo'lganda namoyon bo'lishi mumkin. Natijada, molekulaning past barqarorlik energiyasini va strukturaviy qismlarning yuqori konformatsion labilligini kutish kerak.

1-jadvalda keltirilgan kvant-kimyoviy hisoblash natijalarini tahlil qilish energiya jihatidan ham, qutblanish (dielektrik o'tkazuvchanlik) bo'yicha ham diastereomer (**4**) diastereomerdan (**3**) qutbli erituvchida, masalan etanolda, solvatlanish bo'yicha ustunlikka ega ekanligini ko'rsatadi. Shunday qilib, diastereomer (**4**) ko'proq solvatlanish qobiliyatiga ega bo'lgan birikma sifatida fraktsiyali kristallanish sharoitida eritmada qoladi deb aytish mumkin.

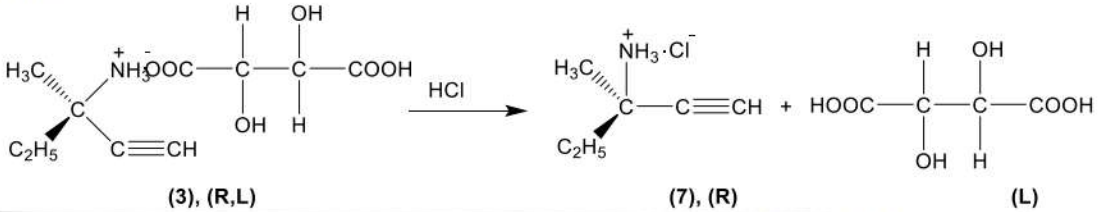
O'rganilayotgan birikmalarning kvant-kimyoviy hisoblashlar "Gaussian 09W" dasturining DFT/B3LYP zichligi funksional nazariyasining gibrid usuli (Bek, Li, Yang, Parr) 3-21G bazisi bilan amalga oshirildi [16].

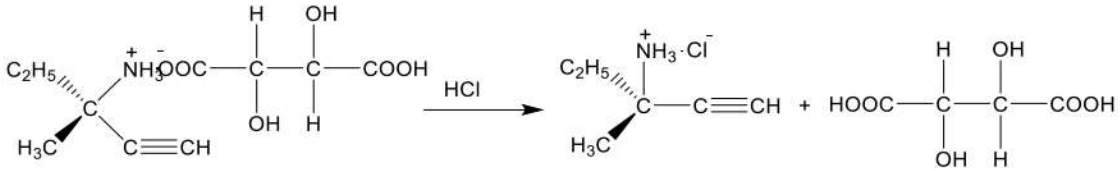
(**3**) va (**4**) moddalarning ishqor ta'sirida parchalanishi natijasida tegishli optik faol (R va S) aminlar (**5**) va (**6**) olindi:





(**3**) va (**4**) diastereomer tuzlarining parchalanishi kislota yo'li bilan ham amalga oshirildi. Bunda mos ravishda optik faol aminlarning gidroxlorid ko'rinishidagi to'rtlamchi tuzlari (**7**) va (**8**) hosil bo'ldi:

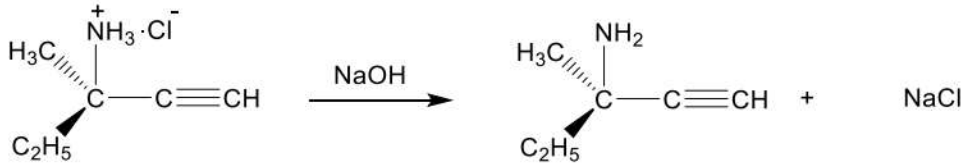




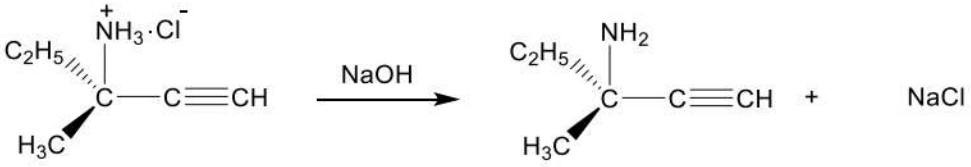
(4), (S,L) (8), (S) (L)

Ushbu usul bilan diastreomer tuzlarni parchalash natijasida ajratiuvchi agent L-(+)-tartrat kislotaning deyarli to'liq regeneratsiya bo'lishiga erishiladi (taxminan 93%).

Ishqor ta'sirida optik faol gidroxloridlardan (**7**) va (**8**) tegishli enantomerlar (**5**) va (**6**) olindi:



(**7**), (R) (**5**),(R)



(**8**), (S) (**6**),(S)

Olingan birikmalarning tarkibi va tuzilishi elementar tahlil va IQ va YaMR spektrlari bilan tasdiqlandi.

Experimental qism. PMR spektrlari "Bruker" firmasining AM300 SF=300,13 MHz {^{1}H} uskunasida (ichki standart TMS) o'lchandi. Erituvchi sifatida D_2O , CCl_4 va CD_3OD ishlatildi.

Olingan birikmalarning tozaligi YuQX usulida Silufol plastinkasida benzol:spirt (40:60), efir:benzol (50:50) sistemalarida nazorat qilindi. Xromatogrammadagi dog'lar yod bug'i bilan ochiltirildi. Moddalarning qutblangan nur tekisligini burish burchagi qiymatlari CM-2 polarimetrida, natriy D-chiziqda, xona haroratida o'lchandi.

Rasemik 3-metil-3-aminopentin-1 aralashmani optik antipodlarga ajratish uchun biz L-(+)-tartrat kislotadan ($T_{suyuq.}$= 171 °C, $[\alpha_D^{25}]$= +11,98 °, (c.20; H_2O) foydalandik.

Diastereomerik (R, S)-3-metil-3-aminopentin-1 L-(+)-tartrat (2) tuzining sintezi

15,1 g (0,1 mol) L -(+)-tartrat kislotasining 50 ml atsetondagi eritmasi mexanik aralashtirgich bilan jihozlangan ikki bo'yinli kolbaga solindi. Aralashtirib, 3-metil-3-aminopentin-1 ning 9,7 g (0,1 mol) aseton eritmasi tomchilab qo'shildi. Bunda aminning diastereomerik tartrat tuzlari aralashmasi cho'kmaga tushadi. Cho'kma Shott filtrida filtrlandi, oz miqdorda aseton bilan yuvildi va quritildi. Unum 23,11 g (96%). $[\alpha]_D^{25}$= +13.53^O, (c.13,0; H_2O), $T_{suyuq.}$=146–147 °S.

Diastereomer tuzlar aralashmasi (2) ni fraksiyali kristallash orqali ajratish.

Ajratish 65 °C harorat atrofida 200 ml etanol eritmasida 24,8 g (0,1 mol) (**2**) mahsulotning eritish va xona haroratiga qadar sekin sovutish orqali amalga oshirildi. Hosil bo'lgan cho'kma Shott shisha filtrida ajratildi.

Ketma-ket kristallash (**4**) cho'kmaning nur tekisligini burish burchagi [α] o'zgarmas qiymatga kelguncha va taxminan 50% ajralishga mos keladigan miqdorga qadar takrorlandi. Cho'kma (**4**) unumi 12,4 g ni tashkil etdi, bu nazariy jihatdan 50 % ga to'g'ri keladi. $[\alpha]_D^{25}$= +12.30 °, (c. 6,64; H_2O), $T_{suyuq.}$=146–147 °S.

Diastereomer tuzi (3) rotor bug`latgichda erituvchini distillyatsiya qilish orqali spirtdagi eruvchan qismdan ajratilgan. Diastereomer tuz (**3**) ning unumi 11,68 g ni tashkil etadi, bu nazariy jihatdan 47% ga to'g'ri keladi. $[\alpha]_D^{25}$= +14,76, (7.21; c. H_2O).

Diastereomer (3 va 4) tuzlarning parchalanishi – 1-variant

(R)-(+)-3-metil-3-aminopentin-1 (5)

12,4 g (0,05 mol) (**3**) diastereomer tuzi 20 ml suvda eritildi va aralashtirish bilan 2,2 g (0,055 mol) natriy gidroksidning to'yingan eritmasidan ortiqcha (1:1,1) nisbatda qo'shildi. Hosil bo'lgan amin 50 ml efir bilan qayta-qayta ekstraksiya qilindi. Efir ekstraktlari kuydirirlgan kaliy karbonat ustida quritildi va vakuumda haydaldi. Modda **(5)** unumi 1,56 g (32%), $[\alpha]_D^{25}$= +2.65°, (c. 3,10; CH_3Cl), $T_{qayn.}$ = 42–44 °C/130 мм.

(S)-(-)-3-metil-3-aminopentin-1 (6)

Modda **(6)** xuddi shunday tarzda diastereomer tuzi **(4)** ni qo'llagan holda olindi. Unum 1,60 g (35%). $[\alpha]_D^{25}$= –2.60°, (c. 2,40; CH_3Cl), $T_{qayn.}$ = 42–44 °C / 130 мм.

Diastereomer (3 va 4) tuzlarning parchalanishi - 2-variant

R)-(+)-3-metil-3-aminopentin-1 gidroxlorid (7)

12,4 g (0,05 mol) diastereomer (**3**) tuzini 25 ml metil spirtidagi eritmasi orqali 10-15 daqiqa davomida gazsimon vodorod xlorid o'tkazildi. To'yintirilgandan (pH<7) so'ng, tartrat kislotaning oq cho'kmasi (unumi 98%) shisha filtrda filtrlanadi. Mahsulot xloroformdan qayta kristallandi. Birikma (**7**) unumi 6,21 g (99%). $[\alpha]_D^{25}$= +2.05 °, (c. 8,06; H_2O), $T_{suyuq.}$= 202–203 °C.

S)-(-)-3-metil-3-aminopentin-1 gidroxlorid (8)

Modda **(8)** xuddi shunday tarzda diastereomer tuzi **(4)** ni qo'llagan holda olindi. Unum 6,1 g (97%), $[\alpha]_D^{25}$=–3.06°, (c. 9,25; H_2O), $T_{suyuq.}$= 202–203 °C.

R)-(+)-3metil-3-aminopentin-1 (5) ni (R) gidroxlorid (7) dan ajratib olish

6,68 g (0,05 mol) gidroxlorid **(7)** 3 ml suvda eritiladi va to'yingan ishqor eritmasidan ortiqcha (1:1,1) miqdorda qo'shildi. Oz miqdordagi efir bilan 5-6 marta ekstraksiya qilindi. Suvsizlantirilgan kaliy karbonat ustida quritilganidan keyin ekstrakt vakuumda haydaladi. Unum 3,39 g (70%). $[\alpha]_D^{25}$= +2.65°, (c. 3,10; CH_3Cl), $T_{qayn.}$ = 42–44 °C/130 мм.

(S)-(-)-3-metil-3-aminopentin-1 (6) ni gidroxloriddan (8) dan ajratib olish

Modda **(6)** aynan shunday tarzda diastereomer tuzi **(8)** dan foydalangan holda olindi. Unum 2,96 g (61%). $[\alpha]_D^{25}$= –3.10°, (c. 9,25; CH_3Cl.), $T_{qayn.}$ = 42–44 °C / 130 мм.

Введение. Производные ацетиленовых соединений представляют интерес в качестве как исходные в синтезе биологически активных субстанций на основе которых получены ценные лекарственные средства, регуляторы роста, развития и защиты растений [1, 2].

Интерес к соединениям такого рода, которые содержат одновременно несколько реакционноспособных групп, как аминогруппа и тройную связь обретает особую привлекательность, с точки зрения возможности синтеза на их основе различных потенциальных биологически активных соединений. Особенно, если эти соединения находятся в оптически активной форме. Известно, что биологическая активность разных оптических изомеров одного и того, же соединения (правовращающая и левовращающая), проявляются по-разному [3, 4]. Результаты проведенных ранее исследований показали, что большинство из производных ацетиленовых аминов, в рацемической форме проявляют широкий спектр физиологического действия. Для таких соединений, как тиазолидинтионы, карбаматы и аминогликоли ацетиленового ряда проведен скрининг на биологическую активность и показали их перспективность для дальнейших углубленных исследований.

В случае введения асимметрического центра в молекулу соединений, возникает возможность получения этих соединений в оптически активной форме, что в соответствии с литературными данными должно привести к значительному повышению активности одного из энантиомеров по отношению к рацемической смеси. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что фармакологичекая активность индивидуальных энантиомеров в значительной мере превосходит активность рацемата [5].

Синтетические вещества с асимметрическим атомом углерода или другим хиральным центром, каковыми является и наш объект – 3-метил-3-аминопентина-1, не являются оптически деятельными, так как право– так и левовращающих энантиомеров, которые

компенсируют оптическую активность друг–друга. В связи с этим, была поставлена цель разделения на оптически активные антиподы ацетиленовые амины, конкретно 3-метил-3-аминопентина-1.

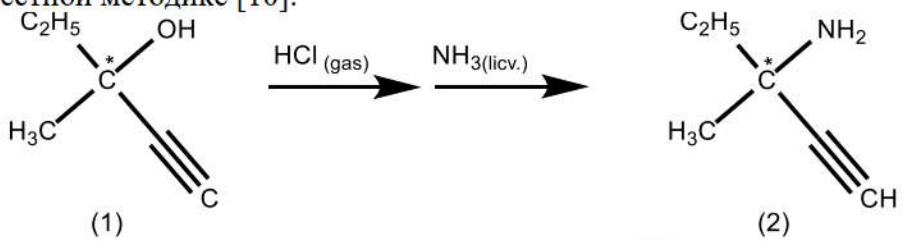
Целесообразно было, на наш взгляд, дополнить полученные данные по синтезу, разделению рацематов на оптические антиподы, стереохимии синтезированных соединений, с целью дальнейшего их исследования в направлении создания лекарственных средств на основе разделенных оптически активных субстанций.

Существуют множество способов разделения рацематов на оптические антиподы [6-8]. В основе большинства современных методов лежат классические работы Луи Пастера [9], физические способы (хроматографический метод) и заканчивая химическим способом.

Наиболее широко в химической практике апробирован способ, основанный на образовании диастереомеров (диастеремерных солей, эфиров), которые различаются между собой по физико-химическим параметрам. Для расщепления соединений с асимметрическим атомом углерода, имеющих основные свойства используются в основном оптически активные кислоты, также как: винная, яблочная и другие [9]. Роль растворителей при этом чаще всего отводится ацетону, этанолу, метанолу и воде или используются их смеси в различных соотношениях.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе приводятся данные по расщеплению ацетиленовых аминов на оптически активные изомеры и синтез на их основе оптически активных производных.

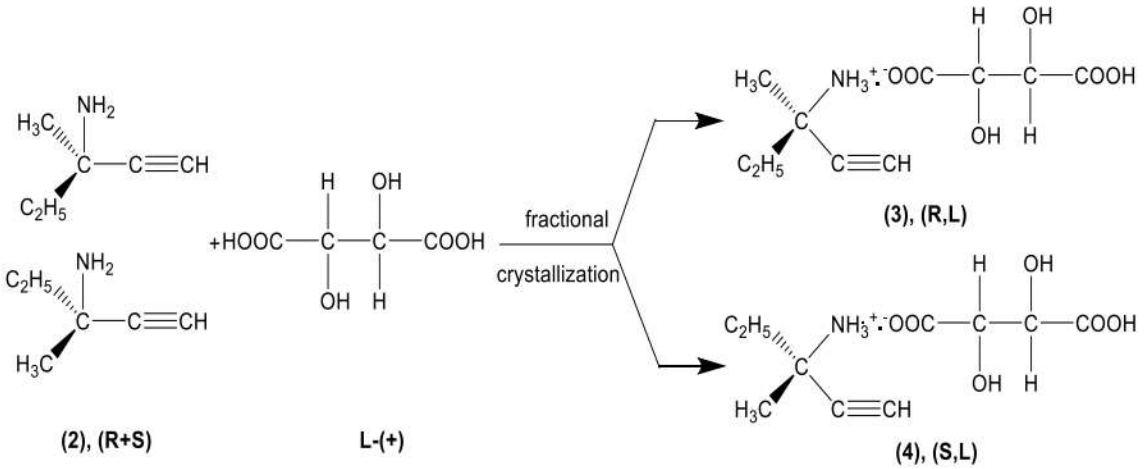
Целью настоящего исследования явилось синтез и разделение на оптические изомеры (R)- и (S)-3-метил-3-аминопентина-1 и в продолжении работ, получение на этой основе ряда ацетиленовых производных. В качестве наиболее привлекательных и моделирующих их ахиральные аналоги, выбраны карбаматы и амиды ацетиленового ряда, а в качестве примера пятичленных гетероциклических соединений синтезированы тиазолидинтионы, о полученных результатах, которых мы планируем сообщить отдельно. Исходный ацетиленовый 3-метил-3-аминопентин-1 (**2**), в рацемической форме был синтезирован исходя из соответствующего карбинола по известной методике [10]:



(1) (2)

Для расщепления полученного рацемического амина (**2**), который имеет основное свойства нами был использован доступный расщепляющий агент – L-(+)-винная кислота. Диастереомерная соль амина с данной кислотой был получен в ацетоне (как растворитель), при комнатной температуре при эквимолярном соотношении реагентов. Суммарный выход диастреомерных солей составляет 98%.

L– (+) винная кислота имеет следующие физико-химические константы $[\alpha]_D^{25}$ =+11.98°, $T_{пл.}$ = 171^{O}C. В литературе имеются примеры расщепления органических оснований с помощью винной кислоты [11, 12].



Полное растворение диастереомерных солей в этиловом спирте происходит выше 65^{O}C. Путем дробной кристаллизация удалось выделить диастереомерно чистые соли аминов. Контроль за разделением диастереомерных солей проводился хроматографией на тонком слое в системе спирт: вода (9:1).

Удельные углы вращения диастреомеров, измерены на поляриметре с натриевой лампой и составляют $[\alpha]_D^{25}$(2)= +13,53^{O} с. 13,0; H_2O), $[\alpha]_D^{25}$(3)= +14,76^{O} (с. 7,21; H_2O), и $[\alpha]_D^{25}$(4)= +12,30 ^{O}(с. 6,64; H_2O) соответственно.

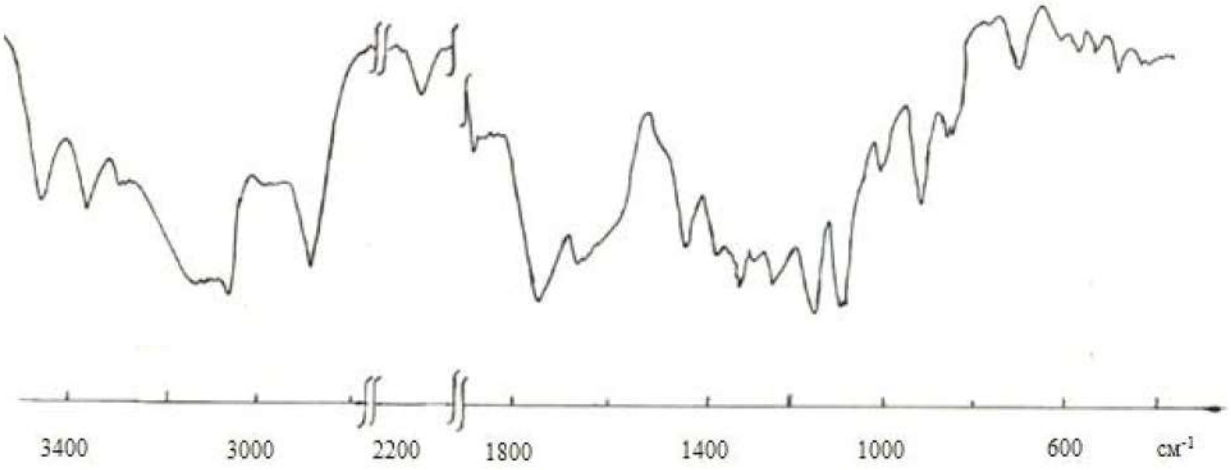


Рис. 1. ИК-спектр соединения (**4**)

В ИК-спектрах соединений (**2–4**) имеются полосы поглощения 1050-1150 см$^{-1}$ (-C=C-), широкие полосы поглощения в областях 3030-3500 см$^{-1}$ и 3400-3200 см$^{-1}$ (-OH, -COOH, -NH_2), полосы в областях 860, 1440-1480 и 2800-3000 см$^{-1}$(-CH_3, -CH_2- алкильных групп). ИК–спектры рацемата (**2**) и диастереомеров (**3, 4**) практически сопадают.

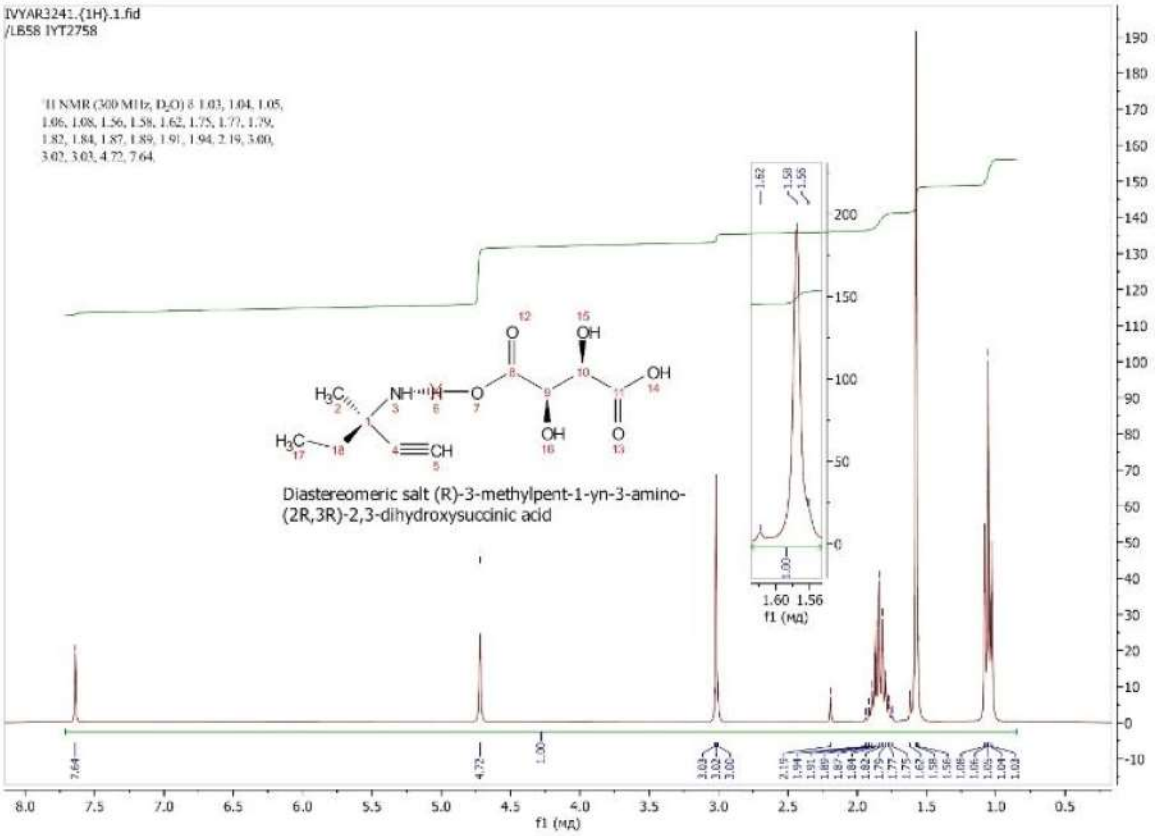


Рис. 2. Спектр ПМР диастереомерной соли (**3**), которое вычислено по интегральной кривой сигналов метильных групп

Параметры спектров ПМР соединений (**2-4**) идентичны и полностью подтверждают указанную структуру. Присутствует различие в химических сдвигах сигналов от -CH_3 групп диастереомерных солей. Так, в области 1,55 м.д. проявляются сигналы от метильной группы диастереомерной соли (**3**), а для диастереомерной соли (**4**) такие сигналы проявляются при 1,61 м.д. Исходя из разницы площади сигналов метильных групп с использованием данных ПМР спектра соединения (**4**), исходя из расчета и сравнения площади сигнала метильных групп, нам удалось оценить диастереомерную чистоту выделенных продуктов, которая составляет не менее 95%.

Поскольку в дальнейшие химические превращения, не затрагивают хиральный центр, можно полагать, что оптическая чистота (о.ч.) энантиомерных аминов и их производных может составить, так же не менее 95%.

Основные физико-химические константы диастереомерных солей кислотой, включая углы вращения представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Основные физико-химические характеристики смеси и разделенных диастереомерных солей

Соед. №	$[\alpha]_D^{25}$	$E_{min.} \cdot 10^5$ кДж/моль	Дипольный момент (μ), Дебай	$t_{пл.}$ ($t_{кип.}$), °C
(R+S), L (**2**)	+13,53 ° (c.13.00; H_2O)*)	-	-	146-147
(R),L (**3**)	+14,76 ° (c.7,21; H_2O)	-23,235	3.7398	146-147

(S),L (**4**)	+12,30 ° (c.6,64; H_2O)	-23,242	4.5731	146-147
C_2H_5OH р-ритель	-	-4,047	1.6847	78

Прим.: *) для водного раствора указанной процентной концентрации.

В основе дробной кристаллизации диастереомерных солей находится их способность к сольватации. Чем больше молекул растворителя находятся связанном с растворенным веществом состоянии, тем больше растворимость исследуемого вещества. Исходя из этого, мы попытались найти возможную связь между с изменением энергии диастереомеров и их способностью к образованию стойких растворов.

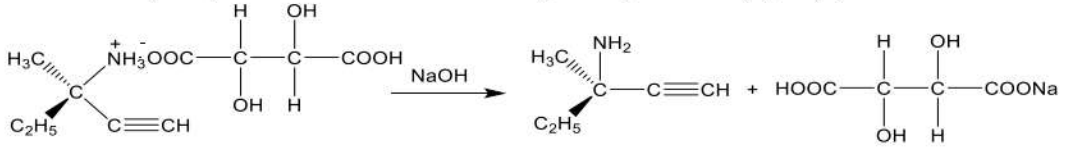
Так, с применением квантово-химических расчетов нами получена информация о полярности молекул, исследуемых соединений, что является еще одним из важных факторов, способствующих образованию растворов по принципу «подобное растворяется в подобном». В табл. 1, также представлены данные по дипольным моментам (μ) диастереомеров, связанные с диэлектрической проницаемостью соединений. На растворимость диастереомеров в определенной мере, влияет доступ растворителя к исследуемому соединению. Соответственно, сравнительно большая вероятность сольватации соединения обеспечит относительно большую растворимость диастереомера в данной среде [13-15].

Использование квантовохимических расчетов в данном случае основано на анализе возможности «компактной упаковки» структуры, которая может появиться в случае, когда объемные заместители в молекуле удалены друг от друга. При этом следует ожидать меньшую энергию стабильности молекулы и большую конформационную лабильности структурных фрагментов.

Анализ квантовохимических расчетов, представленных в табл. 1 показывает, что как в энергетическом плане, так и показателю полярности (диэлектрической проницаемости) диастереомер (**4**) обладает имеет преимущество по сравнению с диастереомером (**3**) в полярном растворителе, в частности этаноле. Таким образом, можно констатировать, что диастереомер (**4**) как соединение, обладающее большей способностью к сольватации, остается в растворе в условиях дробной кристаллизации.

Квантовохимический расчет изучаемых структур проведен с использованием гибридного метода теории функционала плотности DFT/B3LYP (Becke, Lee, Yang, Parr) с базисами 3-21G программы «Gaussian» [16].

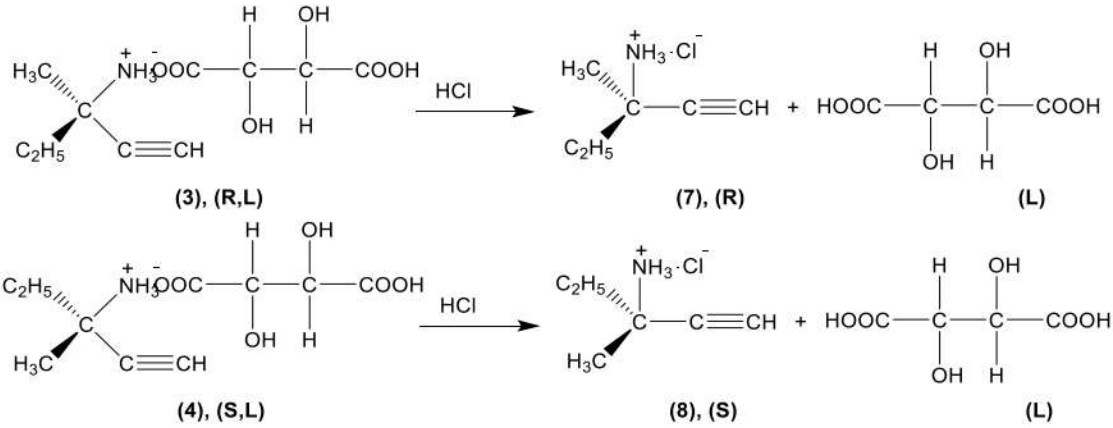
В результате щелочного разложения диастереомерных солей (**3**) и (**4**), были получены соответствующие оптически активные (R и S) амины (**5**) и (**6**):



(**3**), (R,L) (**5**),(R)

(**4**), (S,L) (**6**),(S)

Разложение дастереомерных солей (**3**) и (**4**), также был осуществлен и кислотным путем. При этом были получены оптически активные четвертичные соли о.а. аминов, в виде гидрохлоридов (**7**) и (**8**) соответственно:

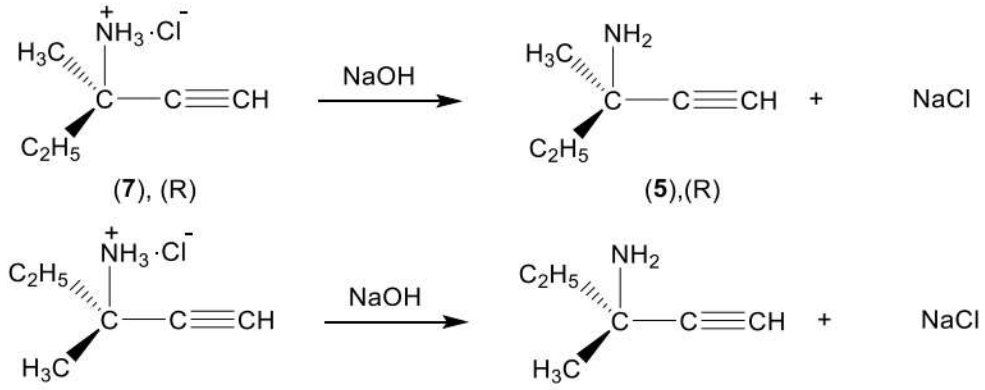


(3), (R,L) (7), (R) (L)

(4), (S,L) (8), (S) (L)

При применении данного метода разложения диастереомерных солей достигается почти полная регенерация расщепляющего агента L-(+)-винной кислоты (примерно 93%).

Под действием щелочи из оптически активных гидрохлоридов (**7**) и (**8**) получаются соответствующие энантомеры (**5**) и (**6**):



(**7**), (R) (**5**),(R)

(**8**), (S) (**6**),(S)

Состав и строение полученных соединений подтверждены по данным элементного анализа и ИК- и ЯМР спектрам.

Экспериментальная часть. Спектры ПМР сняты на приборе фирмы «Bruker» AM 300 SF=300.13 MHz {^{1}H} (внутренний стандарт – ТМС). В качестве растворителей использовались D_2O, CCl_4 и CD_3OD.

Чистоту полученных соединений контролировали ТСХ на, пластинке “Silufol” в системах бензол:спирт (40:60), эфир:бензол (50:50). Хроматограммы проявлялись парами йода. Оптическое вращение измеряли на поляриметре СМ–2, на D–линии натрия, при комнатной температуре.

Для разделения рацемического 3-метил-3-аминопентина-1 на оптические антиподы использовались L-(+)–винная кислота ($T_{пл.}$=171 ºC, $[\alpha_D^{25}]$= +11.98º, (с.20; H_2O).

Синтез диастереомерной L-(+)-виннокислой соли (R, S)-3-метил-3-аминопентина-1 (2)

Раствор 15,1 г (0,1 моль) L-(+)-винной кислоты в 50 мл ацетона помещают в двугорлую колбу, снабженную механической мешалкой. При перемешивании прикапывают ацетоновый раствор 9,7 г (0,1 моль) 3-метил-3-аминопентин-1. При этом выпадает в осадок смесь диастереомерных солей виннокислого амина. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают небольшим количеством ацетона и сушат. Выход 23,11 г (96%).

$[\alpha]_D^{25}$= +13.53^O, (с.13,0; H_2O), $T_{пл.}$ =146–147 ºC.

Разделение смеси диастереомерных солей (2) дробной кристаллизацией

Разделение проводили из раствора этилового спирта последовательным растворением при t=65 °C в 200 мл 24,8 г (0,1 моль) продукта (**2**) и последующим медленным охлаждением до комнатной температуры. Выпадающий при этом осадок отделяли на фильтре Шотта.

Дробную кристаллизацию повторяли до постоянства угла вращения [c] осадка (**4**) и количества соответствующего примерно 50 %–ному разделению. Выход осадка (**4**) составлял 12,4 г, что соответствует 50% от теоретического. $[\alpha]_D^{25}$= +12.30 °, (с. 6,64; H_2O), $T_{пл.}$ =146–147 °C.

Диастереомерная соль (3) из растворимой части в спирте выделяли отгонкой растворителя на роторном испарителе. Выход соединения (**3**) – 11,68 г, что соответствует 47% от теоретического. $[\alpha]_D^{25}$= +14.76 °, (с. 7,21; H_2O).

Разложение диастереомерных солей (3 и 4) – вариант 1

(R)-(+)-3-метил-3-аминопентин-1 (5)

Растворяли 12,4 г (0,05 моль) диастереомерной соли (**3**) в 20 мл воды и при перемешивании добавили избыток в соотношении (1:1,1) насыщенного раствора 2,2 г (0,055 моль) гидроксида натрия. Выделившийся амин многократно экстрагировали по 50 мл эфиром. Эфирные вытяжки сушили над прокаленным поташем и подвергали вакуумной разгонке. Выход 1,56 г (32%), $[\alpha]_D^{25}$= +2.65°, (с. 3,10; хлф.), $T_{кип.}$ = 42–44 °C / 130 мм.

(S)-(-)-3-метил-3-аминопентин-1 (6)

Вещество **(6)** получают аналогичным образом, используя диастереомерную соль (**4**). Выход 1,60 г (35%). $[\alpha]_D^{25}$= –2.60°, (с. 2,40; хлф.), $T_{кип.}$ = 42–44 °C / 130 мм.

Разложение диастереомерных солей (3 и 4) вариант 2

Гидрохлорид (R)-(+)-3-метил-3-аминопентин-1 (7)

Через раствор 12,4 г (0,05 моль) диастереомерной соли (**3**) в 25 мл метилового спирта в течении 10–15 мин. пропускали газообразный хлороводород. После насыщения (pH<7) выпавший белый осадок винной кислоты (выход 98%) отфильтровывали используя стеклянный фильтр Шотта. Продукт перекристаллизовывали из хлороформа. Выход соединения (**7**) 6,21 г (99%). $[\alpha]_D^{25}$= +2.05 °, (с. 8,06; H_2O), $T_{пл.}$ = 202–203 °C.

Гидрохлорид (S)-(-)-3-метил-3-аминопентин-1 (8)

Получают аналогичным путем с использованием диастереомерной соли (**4**). Выход 6,1 г (97%), $[\alpha]_D^{25}$= –3.06°, (с. 9,25; H_2O), $t_{пл.}$ = 202–203 °C.

Выделение (R)-(+)-3метил-3-аминопентин-1 (5) из гидрохлорида (R) (7)

6,68 г (0,05 моль) гидрохлорида **(7)** растворяют в 3 мл воды и добавляют избыток (1:1,1) насыщенного раствора щелочи. Экстрагируют 5–6 раз небольшим количеством эфира. Экстракт после сушки над поташом подвергают вакуумной разгонке. Выход 3,39 г (70%). $[\alpha]_D^{25}$= +2.65°, (с. 3,10; хлф.), $T_{кип.}$ = 42–44 °C / 130 мм.

Выделение (S)-(-)-3-метил-3-аминопентин-1 (6) из гидрохлорида (8)

Вещество **(6)** получается аналогичным путем, с использованием гидрохлорида (**8**). Выход 2,96 г (61%). $[\alpha]_D^{25}$= –3.10°, (с. 9,25; хлф.), $T_{кип.}$ = 42–44 °C / 130 мм.

Introduction. Derivatives of acetylenic compounds are of interest as starting materials in the synthesis of biologically active substances on the basis of which valuable drugs, regulators of plant growth, development, and protection have been obtained [1, 2].

Interest in compounds of this kind, which simultaneously contain several reactive groups, such as an amino group and a triple bond, is particularly attractive in terms of the possibility of synthesizing various potential biologically active compounds on their basis. Especially if these compounds are in an optically active form. It is known that the biological activity of different optical isomers of the same compound (dextrorotatory and levorotatory) manifest themselves differently [3, 4]. The results of previous studies have shown that most of the derivatives of acetylenic amines, in racemic form, exhibit a wide range of physiological effects. For compounds such as thiazolidinthiones, carbamates,

and acetylenic aminoglycols, a screening for biological activity was carried out and showed their promise for further in-depth studies.

In the case of introducing an asymmetric center into the molecule of the compounds, it becomes possible to obtain these compounds in an optically active form, which, in accordance with the literature data, should lead to a significant increase in the activity of one of the enantiomers with respect to the racemic mixture. There are data in the literature indicating that the pharmacological activity of individual enantiomers is significantly superior to the activity of the racemate [5].

Synthetic substances with an asymmetric carbon atom or another chiral center, which is our object – 3-methyl-3-aminopentine-1, are not optically active, since right- and left-handed enantiomers that compensate for the optical activity of each other. In this regard, the goal was to separate acetylenic amines into optically active antipodes, specifically 3-methyl-3-aminopentine-1.

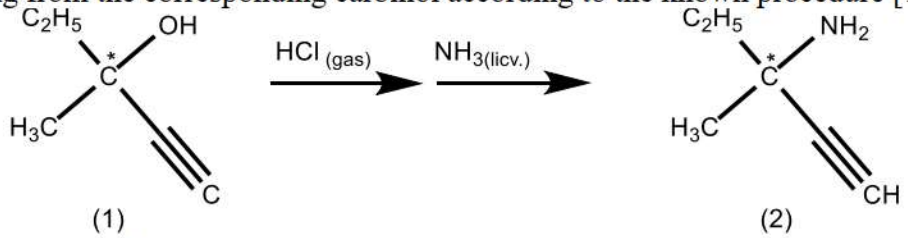
It was expedient, in our opinion, to supplement the obtained data on the synthesis, separation of racemates into optical antipodes, stereochemistry of the synthesized compounds, in order to further study them in the direction of creating drugs based on separated optically active substances.

There are many ways to separate racemates into optical antipodes [6–8]. Most modern methods are based on the classic works of Louis Pasteur [9], physical methods (chromatographic method) and ending with the chemical method.

The most widely tested method in chemical practice is based on the formation of diastereomers (diasteremeric salts, esters), which differ from each other in physicochemical parameters. For the splitting of compounds with an asymmetric carbon atom having basic properties, optically active acids are mainly used, as well as: tartaric, malic and others [9]. In this case, the role of solvents is most often assigned to acetone, ethanol, methanol, and water, or their mixtures are used in various proportions.

Results and discussion. This paper presents data on the cleavage of acetylenic amines into optically active isomers and the synthesis of optically active derivatives based on them.

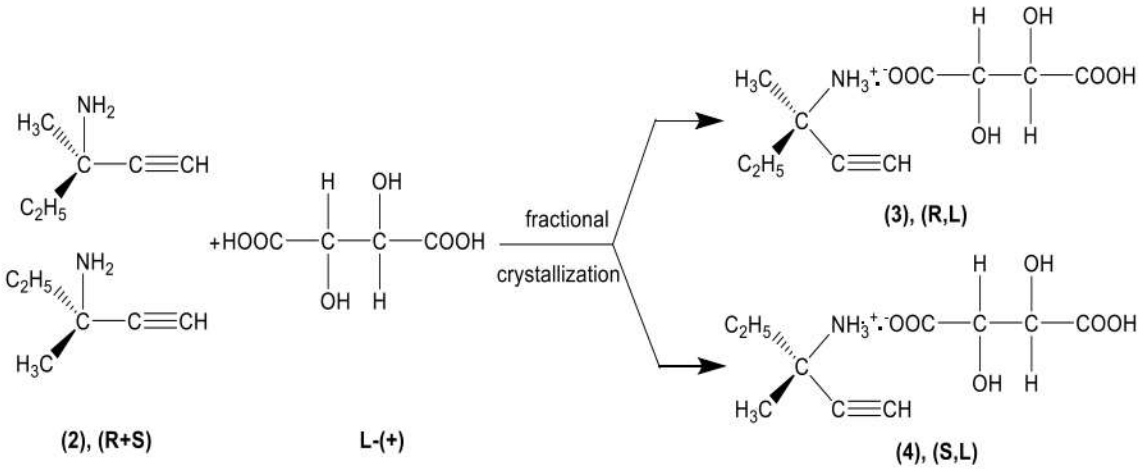
The object of this study was the synthesis and separation of (R)- and (S)-3-methyl-3-aminopentine-1 into optical isomers and, in continuation of the work, the preparation of a number of acetylenic derivatives on this basis. Carbamates and amides of the acetylenic series were selected as the most attractive and modeling their achiral analogs, and thiazolidinthiones were synthesized as an example of five-membered heterocyclic compounds, the results obtained, which we plan to report separately. The starting acetylenic 3-methyl-3-aminopentine-1 (**2**) in the racemic form was synthesized starting from the corresponding carbinol according to the known procedure [10]:



(1) (2)

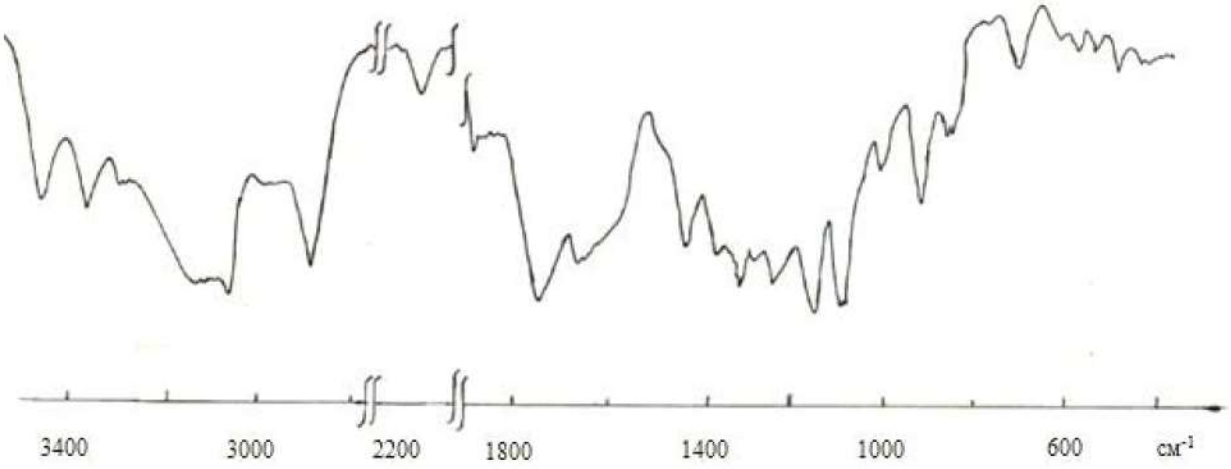
For the separation of the obtained racemic amine (**2**), which has the main properties, we have used an available splitting agent – L-(+)-tartaric acid. The diastereomeric salt of the amine with this acid was obtained in acetone (as a solvent) at room temperature at an equimolar ratios of reagents. The total yield of diasteromeric salts is 98%.

L-(+)-tartaric acid has the following physico-chemical constants $[\alpha]_D^{25}$=+11.98 °, mp = 171 °C. In the literature, there are examples of the cleavage of organic bases with tartaric acid [11, 12].



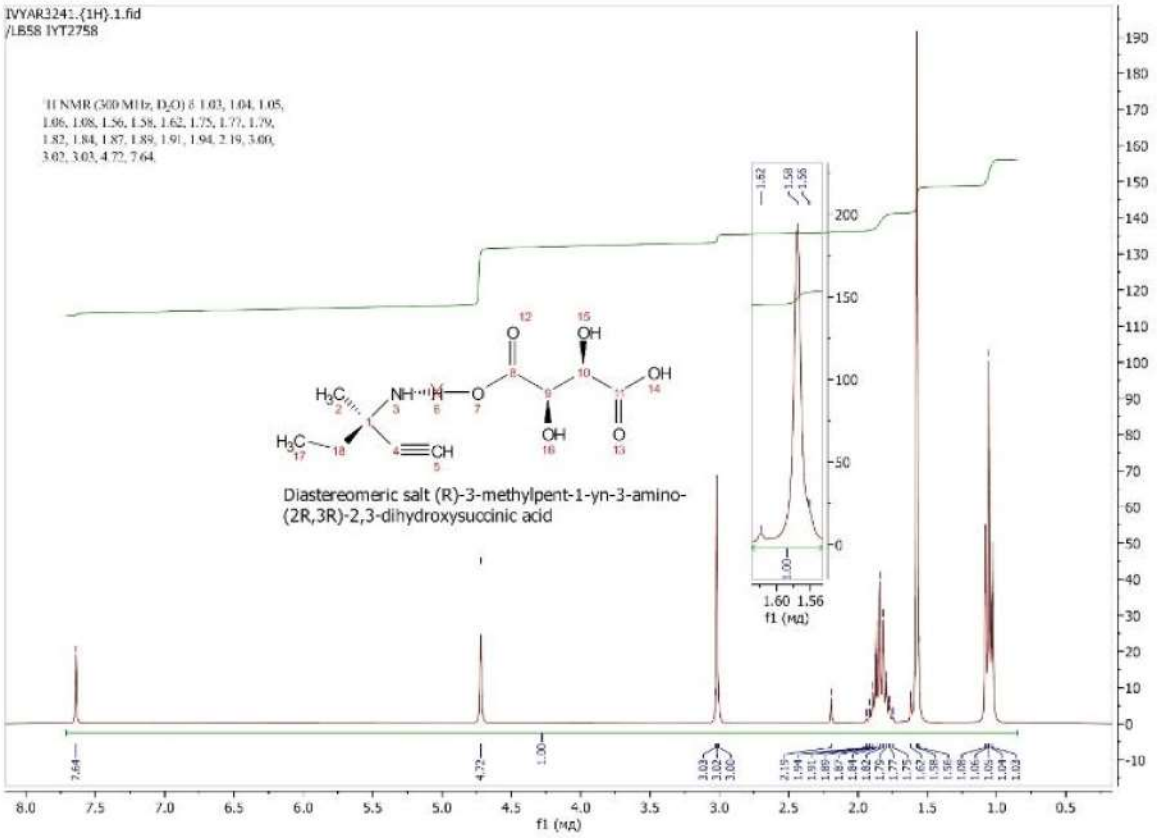
Complete dissolution of diastereomeric salts in ethanol occurs above 65 °C. By fractional crystallization, it was possible to isolate diastereomeric pure amine salts. Control for the separation of diastereomeric salts was carried out by chromatography on a thin layer in the system alcohol: water (9:1).

The specific angles of rotation of diastreomers, measured on a polarimeter with a sodium lamp, are $[\alpha]_D^{25}$(**2**)= +13.53 ° c. 13.0; H_2O), $[\alpha]_D^{25}$(**3**)= +14.76 ° (c. 7.21; H_2O), and $[\alpha]_D^{25}$(**4**)= +12.30 ° (c. 6.64; H_2O) respectively.



Pic. 1. IR spectrum of the compound (**4**)

The IR spectra of compounds (**2–4**) contain absorption bands at 1050–1150 cm $^{-1}$ (-C=C–), broad absorption bands in the regions of 3030–3500 cm $^{-1}$ and 3400–3200 cm $^{-1}$ (-OH , -COOH , -N H $_2$), bands in the regions of 860, 1440-1480 and 2800-3000 cm $^{-1}$ (-CH_3 , -CH_2 - alkyl groups). IR spectra of the racemate (**2**) and diastereomers (**3, 4**) almost coincide.



Pic. 2. NMR spectrum of the diastereomeric salt (**3**), which was calculated from the integral curve of the signals of methyl groups

The parameters of the PMR spectra of compounds (**2-4**) are identical and fully confirm the indicated structure. There is a difference in the chemical shifts of signals from -CH_3 groups of diastereomeric salts. So, in the region of 1.55 ppm signals from the methyl group of the diastereomeric salt (**3**) appear, and for the diastereomeric salt (**4**), such signals appear at 1.61 ppm. Based on the difference in the area of the signals of methyl groups using the data of the PMR spectrum of compound (**4**), based on the calculation and comparison of the area of the signal of methyl groups, we were able to estimate the diastereomeric purity of the isolated products, which is at least 95%.

Since further chemical transformations do not affect the chiral center, it can be assumed that the optical purity (o.p.) of enantiomeric amines and their derivatives can also be at least 95%.

The main physicochemical constants of diastereomeric acid salts, including rotation angles, are presented in Table 1.

Table 1.

Basic physico-chemical characteristics of the mixture and separated diastereomeric salts

Comp. No.	$[\alpha]_D^{25}$	$E_{min.} \cdot 10^5$ kJ/mol	Dipole moment (μ), Debye	$t_{melt.}$ ($t_{vep.}$), ° C
(R+S), L (**2**)	+13.53 ° (c.13.00; H_2O) *)	-	-	146-147
(R),L (**3**)	+14.76 ° (c. 7.21; H_2O)	-23.235	3.7398	146-147
(S),L (**4**)	+12.30 ° (c. 6.64; H_2O)	-23.242	4.5731	146-147

C_2H_5OH solvent	-	-4.047	1.6847	78

Note: *) for an aqueous solution of the specified percentage concentration.

Fractional crystallization of diastereomeric salts is based on their ability to solvate. The more solvent molecules are in the state associated with the solute, the greater the solubility of the substance under study. Based on this, we tried to find a possible relationship between the energy change of diastereomers and their ability to form stable solutions.

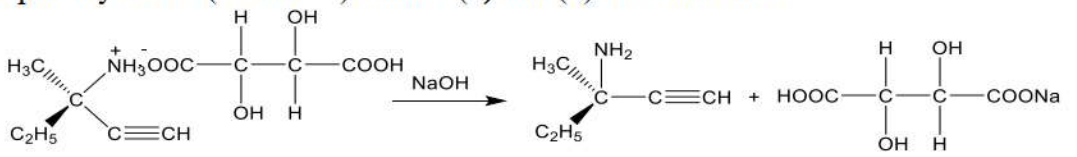
So, with the use of quantum - chemical calculations, we obtained information about the polarity of molecules, compounds under study, which is another important factor contributing to the formation of solutions according to the principle "like dissolves like". In table. 1 also presents data on the dipole moments (μ) of diastereomers associated with the dielectric constant of the compounds. The solubility of diastereomers is to a certain extent affected by the access of the solvent to the compound under study. Accordingly, a relatively high probability of solvation of the compound will provide a relatively high solubility of the diastereomer in this medium [13-15].

The use of quantum chemical calculations in this case is based on the analysis of the possibility of a “compact packing” of the structure, which can appear when the bulky substituents in the molecule are far from each other. In this case, one should expect a lower stability energy of the molecule and a higher conformational lability of structural fragments.

Analysis of quantum chemical calculations presented in Table. 1 shows that both in terms of energy and in terms of polarity (dielectric permittivity), the diastereomer (**4**) has an advantage over the diastereomer (**3**) in a polar solvent, in particular ethanol. Thus, it can be stated that the diastereomer (**4**), as a compound with a greater ability to solvate, remains in solution under the conditions of fractional crystallization.

The quantum chemical calculation of the structures under study was carried out using the DFT/B3LYP hybrid density functional theory method (Becke, Lee, Yang, Parr) with the 3–21G basis sets of the Gaussian program [16].

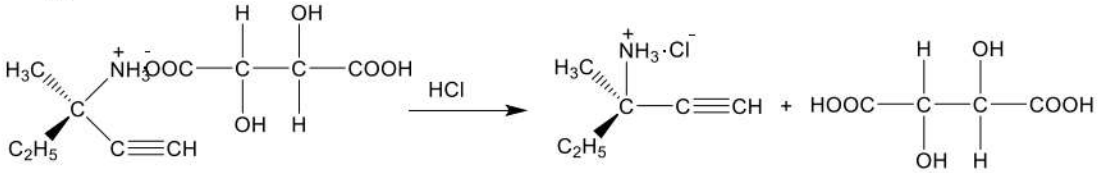
As a result of alkaline decomposition of diastereomeric salts (**3**) and (**4**), the corresponding optically active (R- and S-) amines (**5**) and (**6**) were obtained:



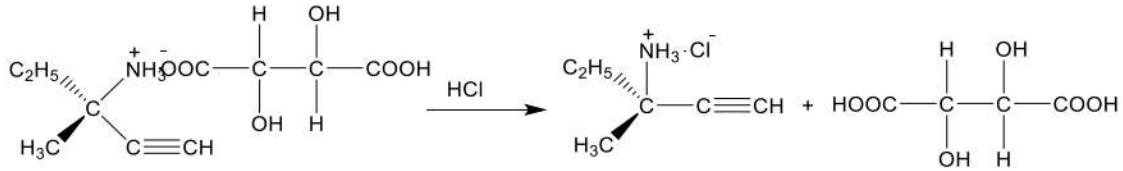
(3), (R,L) (5),(R)

(4), (S,L) (6),(S)

Decomposition of dastereomeric salts (**3**) and (**4**) were also carried out by the acid route. In this case, optically active quaternary salts of o.a. amines, as (R- and S-) hydrochlorides (**7**) and (**8**) respectively, was obtined:



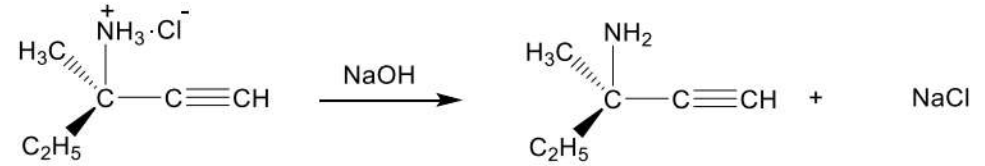
(3), (R,L) (7), (R) (L)



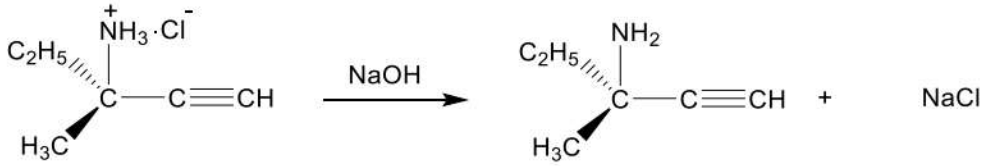
(4), (S,L) (8), (S) (L)

When using this method of decomposition of diastereomeric salts, almost complete regeneration of the splitting agent L-(+)-tartaric acid is achieved (about 93%).

Under the action of alkali from optically active hydrochlorides (**7**) and (**8**) the corresponding enantomers (**5**) and (**6**) are directly obtained:



(**7**), (R) (**5**),(R)



(**8**), (S) (**6**),(S)

The composition and structure of the obtained compounds were confirmed by elemental analysis and IR and NMR spectra.

Experimental part. PMR spectra were taken on a Bruker AM 300 SF =300.13 MHz {^{1}H} instrument (internal standard TMS). D_2O , CCl_4 and CD_3OD were used as solvents .

The purity of the compounds obtained was monitored by TLC on a Silufol plate in the systems benzene:alcohol (40:60), ether:benzene (50:50). The chromatograms were developed with iodine vapor. Optical rotation was measured on a SM-2 polarimeter, on the sodium D-line, at room temperature.

To separate racemic 3-methyl-3-aminopentine-1 into optical antipodes, we used L-(+)–tartaric acid (mp. = 171 °C, $[\alpha_D^{25}]$= +11.98 °, (c. 20; H_2O).

Synthesis of diastereomeric L -(+)-tartaric salt of (R, S)-3-methyl-3-aminopentine-1 (2)

A solution of 15.1 g (0.1 mol) of L -(+)-tartaric acid in 50 ml of acetone is placed in a two-necked flask equipped with a mechanical stirrer. With stirring, an acetone solution of 9.7 g (0.1 mol) of 3-methyl-3-aminopentine-1 is added dropwise. When this precipitates a mixture of diastereomeric salts of tartrate amine. The precipitate is filtered off on a Schott filter, washed with a small amount of acetone and dried. Yield 23.11 g (96%).

$[\alpha]_D^{25}$= +13.53 ° , (c. 13.0; H_2O), mp = 146–147 °C.

Separation of a mixture of diastereomeric salts (2) by fractional crystallization

The separation was carried out from an ethanol solution by sequential dissolution at t = 65 ^{OS} in 200 ml of 24.8 g (0.1 mol) of product (**2**) and subsequent slow cooling to room temperature. The precipitate formed in this case was separated on a Schott filter.

Fractional crystallization was repeated until the rotation angle [α] of the precipitate was constant (**4**) and the amount corresponding to approximately 50% separation. The precipitate yield (**4**) was 12.4 g , which corresponds to 50% of the theoretical value. $[\alpha]_D^{25}$= +12.30 °, (c. 6.64; H_2O), mp = 146–147 ° C.

The diastereomeric salt (**3**) was isolated from the soluble part in alcohol by distilling off the solvent on a rotary evaporator. The yield of compound (**3**) is 11.68 g, which corresponds to 47% of theoretical. $[\alpha]_D^{25}$= +14.76 °, (c. 7.21; H_2O).

Decomposition of diastereomeric salts (3 and 4) - option 1

(R)-(+)-3-methyl-3-aminopentine-1 (5)

12.4 g (0.05 mol) of the diastereomeric salt (**3**) was dissolved in 20 ml of water and an excess in a ratio (1:1.1) of a saturated solution of 2.2 g (0.055 mol) of sodium hydroxide was added with stirring. The liberated amine was repeatedly extracted with 50 ml of ether. The ether extracts were dried over calcined potash and subjected to vacuum distillation. Yield 1.56 g (32%), $[\alpha]_D^{25}$= +2.65 °, (c. 3.10; CH_3Cl), bp.=42–44 °C/130 mm.

(S)-(-)-3-methyl-3-aminopentine-1 (6)

Substance **(6)** is prepared in a similar manner using the diastereomeric salt (**4**). Yield 1.60 g (35%). $[\alpha]_D^{25}$= -2.60 °, (c. 2.40; CH_3Cl), bp. = 42–44 °C/130 mm.

Decomposition of diastereomeric salts (3 and 4) option 2

(R)-(+)-3-methyl-3-aminopentine-1 hydrochloride (7)

Through a solution of 12.4 g (0.05 mol) of the diastereomeric salt (**3**) in 25 ml of methyl alcohol for 10–15 minutes passed gaseous hydrogen chloride. After saturation (pH<7), the precipitated white precipitate of tartaric acid (yield 98%) was filtered on a glass Shott filter. The product was recrystallized from chloroform. Yield of compound (**7**) 6.21 g (99%). $[\alpha]_D^{25}$= +2.05 °, (c. 8.06; H_2O), mp.= 202–203 °C.

(S)-(-)-3-methyl-3-aminopentine-1 hydrochloride (8)

Prepared in a similar way using the diastereomeric salt (**4**). Yield 6.1 g (97%), $[\alpha]_D^{25}$= –3.06 °, (c. 9.25; H_2O), mp. = 202–203 °C.

Isolation of (R)-(+)-3methyl-3-aminopentine-1 (5) from hydrochloride (R) (7)

6.68 g (0.05 mol) of hydrochloride **(7)** are dissolved in 3 ml of water and an excess (1:1.1) of a saturated alkali solution is added. Extract for the 5-6 times with a small amount of ether. The extract after drying over potash is subjected to vacuum distillation. Yield 3.39 g (70%). $[\alpha]_D^{25}$= +2.65 °, (p. 3.10; CH_3Cl), bp.= 42-44 °C/130 mm.

Isolation of (S)-(-)-3-methyl-3-aminopentine-1 (6) from hydrochloride (8)

Substance **(6)** is obtained in a similar way, using hydrochloride (**8**). Yield 2.96 g (61%). $[\alpha]_D^{25}$= -3.10 °, (c. 9.25; CH_3Cl.), bp. = 42-44 °C/130 mm.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S.P. Singh, S.D. Parmar, K. Raman // Chem. Rev. 1981. -V. 81. -P. 175-203.
2. Synthesis and anrimicrobical activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki and et all. // Bioorg. Med. Chem. 2006. -V. 14. -P. 3859-3864.
3. Заявка 0 156 279. ЕПВ. МКИ. с 07 103/30, 263/22. A novel process for preparation of bestatine derivatives thereef / Umezama H., Ohne M. Изобр. стр. м. – 1986. – 57, № 9. –с. 57. Опубл. 02.10.85.
4. Заявка 0 158 102. ЕПВ. МКИ. с 07 с 101/30. New 8(S)–8–flucfoerytromicine derivatives, the process for the preparation thereof and the farmacevtical compesition containing tham / Bianchetti Guiesppe. Изобр. стр. м. – 1986. – 56, № 10. –с.23. Опубл. 23.10.95.
5. Заявка 3 421 123. ФРГ. МКИ. с 07 с 103/34. Optish active Phenoxypropionsature–derivate / Bayer A.G. Изобр. стр. м. – 1986. – 56, № 16. –с. 89. Опубл. 16.01.86.
6. Sharaf El–Din Nabaweya. Resolution of the racemic isoprapanolamine chloramphencical // Egept.J.Chem. – 1968. 6 31, №3. – p. 363–366.
7. Azzolina O., Chislandi V., Vercesi. Optical resolution of benzodiazepine esters by HLPC // Farcaco. – 1990. – 45, №6. – p. 603–615.

8. Iswa Kunisuke, Ineyama Takashi, Fudgio Kasuaki, Suami Testuo// Synthesis and resoluthion of 2,3-diamino-1-siclohexanoles// Carbohydr. Res. – 1990. – 205. –p. 415-421.
9. Биоорганическая химия / Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. – М.: «Медицина». – 1985. с. 77-80.
10. Hennion G.F., Teach E.G. The preparation of some acetylenic primary amines // J. Am. Soc. - 1953. – v. 75, #7. – p. 1653-1658.
11. Исобаев М.Д., Абдуллаев Т.Х., Венгер Э.Ф., Глазунова Е.М. / Синтез и разделение диастеремерных солей ацетиленовых аминов // Тез.докл. междунар. научно-практич. конф. посв. 600-летию М. Улугбека «Достижения науки и техники в производство». – г. Андижан, - 1994 г., с. 94.
12. Исобаев М.Д., Абдуллаев Т.Х., Венгер Э.Ф., Глазунова Е.М. / Оптически активные ацетиленсодержащие соединения I. Использование L-(+)-винной кислоты в качестве расщепляющего агента хиральных ацетиленовых аминов // Докл. АН. Респ. Таджикистан, – 1995. – т.38, № 5-6. – с. 14-17.
13. Исобаев М.Д., Абдуллаев Т.Х. К вопросу о растворимости диастереомерных солей оптически активной винной кислоты и хиральных ацетиленовых аминов // Научный вестник Анд. ГУ Химические науки (Scientific Bulletin. Chemical Research. 2020. 47) Р. Уз. №3(47), 2020, с. 22-29. ISSN 2091-5780, с. 22-29.
14. Абдуллаев Т.Х., Исобаев М. Д., К. Х. Хайдаров, И. Ф. Рахимов Сольватация и энергетическое различие диастереомеров 3-метил-3-аминопентина-1 по данным квантовохимических расчетов // Межд. онлайн-конф. «Инновации в нефтегазовой промышленности, современная энергетика и их актуальные проблемы», г. Ташкент, ТХТИ, 26 мая 2020 г., с 52-53.
15. Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д. Энергетические различия диастереомерных солей 3-метил-3-аминопентина-1 // Сб. статей Респ. научно практ. Конф на тему: “Основы развития и перспективы химич. науки в Респ. Таджикистан”, посв. памяти проф. д.х.н., академика АН РТ, проф. Нуманова И.У., 12-14 сент. 2020 г., ТНУ, г. Душанбе, с. 195-199.
16. Frisch M.J. etc. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009. // researchgate.net/publication/220020584_Gaussian_ CT.

Author Biographies

***Takhir Kh. Abdullaev**, Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin of the National Academy of Sciences of Tajikistan*

Leading Researcher, Laboratory of Organic Synthesis, Ph.D. in Chemical Sciences, Associate Professor

***Muzafar D. Isobaev**, Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin of the National Academy of Sciences of Tajikistan*

Head of the Laboratory of Organic Synthesis, Doctor of Chemistry, Professor

***Ibragim R. Askarov**, Andijan State University*

Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan

***Obidjon Sh. Abdulloev**, Andijan State University*

Associate Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemical Sciences (DSc), Member of the Tabobat Academy Uzbekistan