

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235168**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **427399**

(22) Data zgłoszenia: **15.10.2018**

(51) Int.Cl.

C07D 241/38 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

(54) **Chiralne podstawione iminy bicykliczne oparte na trans-1,2-diaminocykloheksanie
oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
03.06.2019 BUP 12/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
01.06.2020 WUP 06/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

ELŻBIETA WOJACZYŃSKA, Wrocław, PL
JAKUB IWANEJKO, Kędzierzyn-Koźle, PL

(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Anna Meissner

PL 235168 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są chiralne podstawione iminy bicykliczne oparte na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie znajdujące zastosowanie w medycynie zwłaszcza w terapii przeciwnowotworowej.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania chiralnych podstawionych imin bicyklicznych opartych na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie.

W literaturze opisano syntezy cyklicznych imin z enonów (S. Amigoni, C. Penverne, C. Nugier-chauvin, Y. Le Floc'h, *JChemEd*, **1999**, *76*, 1247–1250), z nitronów (P. Cividino, M.-L. Dheu-Andries, J. Ou, A. Milet, S. Py, P. Toy, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 7038–7042), z laktamów czy bisamin (Y. Ahn, I. Cardenas, J. Yang, D. Romo, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 751–754). Chiralne połączenia zawierające atom azotu występują w naturze, w postaci związków o istotnym znaczeniu biologicznym. Obecność atomu azotu odgrywa tutaj kluczową rolę. Związki te są przeznaczone do stosowania w chemii farmaceutycznej oraz w syntezie asymetrycznej jako prekursorzy leków. Pochodne oparte na pierścieniu heterocyklicznym, odgrywają ogromną rolę jako związki aktywne biologicznie wykazując m.in. właściwości przeciwbakteryjne, przeciwcukrzycowe, przeciwwirusowe. W publikacji (J. Iwanejko, E. Wojaczyńska, J. Trynda, M. Maciejewska, J. Wietrzyk, A. Kochel, J. Wojaczyński, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 2276–2282) opisano aktywność biologiczną pochodnych zawierających szkielet bicykliczny z dwoma atomami azotu w badaniach antyproliferacyjnych. Z publikacji (M. Minakawa, H.-M. Guo, F. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8669–8672) znany jest sposób wytwarzania pokrewnych oktahydro-2(1H)-chinoksalinonów. Sposób otrzymywania nowych heksahydrochinoksalinonów o wzorze ogólnym **1**, zawierających w pozycji 3 podstawnik R oznaczający grupę mezytylową, 4-nitrylofenylową, 4-etoksyfenylową, -etylofenylową, indolową, tiofenową polega na tym, że (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan lub (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocykloheksan o wzorze **2**, poddaje się reakcji z wybranymi ketoestrami w temperaturze 293 K, w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub wody.

Korzystnie jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się izopropanol. Reakcje można również prowadzić bez rozpuszczalnika. Synteza chiralnych imin występujących w roli elektrofilii wydaje się być najwygodniejszą i obiecującą drogą w kierunku związków N-heterocyklicznych. (a. E.F. Kleinman, *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, F., 1991; Vol. 2, Chapter 4, p 893. b. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, Chapter 1). Synteza cyklicznych imin jako użytecznych prekursorów innych przekształceń została min. opisana w artykułach naukowych: (a. M. Gao, Y. Li, L. Xie, R. Chauvin, X. Cui, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 2846–2849, b. J. Iwanejko E. Wojaczyńska, J. Trynda, M. Maciejewska, J. Wietrzyk, A. Kochel, J. Wojaczyński, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 2276–2282, c. Y.-Y. Ren, Y.-Q. Wang, S. Liu, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 11759–11767). W pracy przeglądowej (Kobayashi S, Mori Y, Fossey J S, Salter M M., *Chem Rev*, **2011**, *111*: 2626) opisano różne metody katalitycznego, enancjoselektywnego podstawienia do imin, którego konsekwencją jest synteza N-podstawionych pochodnych z dodatkowym centrum stereogenicznym w pozycji α . Iminocukry należące do grupy imin cyklicznych wykazują udowodnioną zdolność inhibicji enzymów transformujących cukry, które następnie mogą być wykorzystane w syntezie farmaceutyków. (S. Takayama, R. Martin, J. Wu, K. Laslo, G. Siuzdak, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8146–8151). W publikacji Jacobsena opisano zastosowanie cyklicznych imin w roli użytecznych substratów w reakcjach chemicznych, takich jak reakcja Mannicha czy aza-Dielsa-Aldera. (M. Lalonde, M. McGowan, N. Rajapaksa, E. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 1891–1894). Z kolei w pracy naukowej (G. Roman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 743–816) opisano zastosowanie zasad Mannicha w chemii medycznej, pod kątem projektowania nowych leków.

W publikacji naukowej (Chalier, F.; Tordo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **2002**, 2110) opisano syntezę cyklicznych α -aminofosfonianów w wyniku nukleofilowego podstawienia dialkylfosfonianów do cyklicznych imin. W publikacji dotyczącej omawianego w zgłoszeniu zagadnienia (J. Iwanejko, E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, J. Bąkiewicz, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 6619–6622), wykazaliśmy że obecność asymetrycznych atomów węgla w syntezowanych molekułach stanowi doskonałe i wystarczające wewnętrzne źródło indukcji chiralności. Reakcje addycji do podwójnego wiązania węgiel-azot mogą przebiegać w pełni stereoselektywnie. Otrzymane na tej drodze chiralne pochodne β -amino-karbonylowe stanowią bardzo użyteczne związki, które min. występują w naturalnych produktach biologicznie aktywnych, prekursorzy farmaceutyków czy do indukcji chiralności w syntezie organicznej. Z syntezowane przez nas iminy nie wymagały szczególnego oczyszczania np. na drodze chromatografii kolumnowej, czy krystalizacji, mogły być następczo użyte w reakcjach z różnymi nukleofilami, co czyni je dodatkowo atrakcyjną grupą pochodnych.

Istotą rozwiązania według wynalazku są chiralne podstawione iminy bicyklicznych opartych na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupy: mezytylową, 4-nitrylofenylową, 4-etoksyfenylową, -etylofenylową, indolową, tiofenową.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest również sposób wytwarzania chiralnych podstawionych imin bicyklicznych opartych na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupy: mezytylową, 4-nitrylofenylową, 4-etoksyfenylową, -etylofenylową, indolową, tiofenową polegający na tym, że (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan lub (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocykloheksan, poddaje się reakcji z wybranymi ketoestrami o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza mezytyl, 4CN-C₆H₅, 4-OEt-C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅, indol, tiofen, w temperaturze 293 K, przez czas 24 h.

Korzystnie reakcję addycji prowadzi się w obecności rozpuszczalnika w postaci izopropanolu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej z użyciem żelu krzemionkowego lub na drodze krystalizacji.

Korzystnie reakcję addycji prowadzi się w wodzie.

Zaletą opisywanego sposobu jest również możliwość otrzymania pochodnych podstawionych cyklicznych imin w postaci dwóch form enancjomerycznych, co może mieć istotne znaczenie w przypadku oddziaływania tych związków z medium chiralnym. Przedmiotem zgłoszenia jest synteza nowych, podstawionych, cyklicznych imin zawierających podstawniki zarówno elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe, co może istotnie wpływać na ich zachowanie w reakcjach z różnymi nukleofilami. Podstawienie alkilowe, aryłowe, czy heterocykliczne również może odgrywać określoną rolę w cząsteczce. *Trans*-bisaminę używaną w roli czynnika indukującego chiralność, w postaci enancjomerycznie czystej możemy uzyskiwać z rozdzielania racemicznej *trans*-bisaminy z użyciem czystego optycznie kwasu winowego.

Zaletą sposobu według wynalazku jest stosunkowo niedługi czas reakcji, brak konieczności stosowania katalizatora oraz możliwość użycia handlowo dostępnych reagentów.

Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość prowadzenia reakcji bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnej. Nie jest konieczne stosowanie osuszanego, bezwodnego rozpuszczalnika.

Sposób według wynalazku umożliwia wytworzenie chiralnych heksahydrochinoksalinonów z wysoką wydajnością i czystością, posiadających określoną konfigurację na wszystkich centrach stereogenicznych.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach jego wykonania, wzorami oraz na podstawie schematu reakcji.

Ogólna procedura syntezy cyklicznych imin w izopropanolu

(1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan lub (1*S*,2*S*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (2.0 ekwiwalenta) rozpuszczono w izopropanolu (10 ml na 2 mmole aminy). Do mieszaney z użyciem mieszadła magnetycznego bisaminy dodano odpowiedni ketoester (1.0 ekwiwalenta). Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazalem (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 v/v).

Ogólna procedura syntezy cyklicznych imin w wodzie

(1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan lub (1*S*,2*S*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (2.0 ekwiwalenta) rozpuszczono w wodzie (1 ml na 1 mmol bisaminy). Do mieszaney z użyciem mieszadła magnetycznego bisaminy dodano odpowiedni ketoester (1.0 ekwiwalenta). Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano CH₂Cl₂ (10 ml na 1 mmol bisaminy), przemyto wodą (3 X 5 ml na 1 mmol bisaminy). Fazę organiczną suszono przy użyciu Na₂SO₄. Następnie zdekantowano z nad środka suszącego, usunięto rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej, wysuszono produkt przy użyciu pompki wodnej.

Ogólna procedura syntezy cyklicznych imin bez rozpuszczalnika

(1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan lub (1*S*,2*S*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (2.0 ekwiwalenta) zmieszano z odpowiednim ketoestrem (1.0 ekwiwalenta). Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano CH₂Cl₂ (10 ml na 1 mmol bisaminy), przemyto wodą (3 X 5 ml na 1 mmol bisaminy). Fazę organiczną suszono przy użyciu Na₂SO₄. Następnie zdekantowano z nad środka suszącego, usunięto rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej i wysuszono produkt przy użyciu pompki wodnej.

Przykład 1

W celu wytworzenia związku o wzorze 1 (**4aR,8aR**)-3-mezytylo-4a,5,6,7,8,8a-heksahydrochinoksalino-2(1H)-onu, (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan (2.0 równ.) rozpuszczono w izopropanolu. Do bisaminy mieszanej z użyciem mieszczałki magnetycznej dodano odpowiedni ketoester (1 równ.) Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikażelem (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 v/v). Wyd. = 65%, żółte ciało stałe; t.t. 155–157°C; [α]_D²⁰ -73 (c 0.30, CH₂Cl₂); IR (KBr): 732, 851, 1358, 1449, 1620, 1683, 2858, 2932, 3236 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.86 (br. s, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 6.39 (br. s, 1H), 3.24–3.34 (m, 2H), 2.40–2.42 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.80–1.94 (m, 3H), 1.32–1.53 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.6, 158.0, 138.3, 136.4, 134.7, 132.6, 128.7, 128.2, 63.1, 54.6, 31.8, 31.2, 25.3, 23.8, 21.2, 19.7, 19.6; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₇H₂₃N₂O [$M+H$]⁺ m/z : 271.1810, zmierzone: 271.1823.

Przykład 2

W celu wytworzenia związku o wzorze 2 **4-((4aR,8aR)-3-okso-3,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydrochinoksalino-2-ylo)benzonitrylu**, (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan (2.0 równ.) rozpuszczono w izopropanolu. Do bisaminy mieszanej z użyciem mieszczałki magnetycznej dodano odpowiedni ketoester (1 równ.) Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikażelem (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 v/v). Wyd. = 89%; bezbarwne ciało stałe; t.t. 184–186°C; [α]_D²⁰ -333 (c 0.48, CH₂Cl₂); IR(KBr): 848, 854, 1254, 1363, 1586, 1673, 2229, 2857, 2940, 3066, 3080, 3185 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04–8.07 (m, 2H), 7.65–7.68 (m, 2H), 6.66 (br. s, 1H), 3.19–3.29 (m, 2H), 2.24–2.45 (m, 1H), 1.81–2.00 (m, 3H), 1.24–1.49 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.9, 157.6, 139.1, 131.9 (2C nałożone), 129.7 (2C nałożone), 118.7, 113.7, 63.6, 54.2, 31.7, 31.0, 25.3, 23.7; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₅H₁₆N₃O [$M+H$]⁺ m/z : 254.1293, zmierzone: 254.1299.

Przykład 3

W celu wytworzenia związku o wzorze 3 (**4aR,8aR**)-3-(4-etoksyfenylo)-4a,5,6,7,8,8a-heksahydrochinoksalino-2(1H)-onu (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan (2.0 równ.) rozpuszczono w izopropanolu. Do bisaminy mieszanej z użyciem mieszczałki magnetycznej dodano odpowiedni ketoester (1 równ.) Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikażelem (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 v/v). Wyd. = 96%, bezbarwne ciało stałe; t.t. 155–158°C; [α]_D²⁰ -291 (c 0.34, CH₂Cl₂); IR(KBr): 542, 847, 1044, 1178, 1245, 1511, 1563, 1587, 1678, 2856, 2921, 3085, 3194 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90–7.94 (m, 2H), 6.86–6.90 (m, 2H), 6.57 (br. s, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16–3.18 (m, 2H), 2.40–2.43 (m, 1H), 1.78–1.97 (m, 3H), 1.30–1.51 (m, 7H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.9, 160.5, 158.6, 130.7 (2C nałożone), 127.6, 114.1 (2C nałożone), 63.6, 62.9, 54.1, 32.0, 31.1, 25.3, 23.8, 14.8; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₆H₂₁N₂O₂ [$M+H$]⁺ m/z : 273.1603, zmierzone: 273.1611.

Przykład 4

W celu wytworzenia związku o wzorze 4 (**4aR,8aR**)-3-fenylloetylo-4a,5,6,7,8,8a-heksahydrochinoksalino-2(1H)-onu (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan (2.0 równ.) rozpuszczono w izopropanolu. Do bisaminy mieszanej z użyciem mieszczałki magnetycznej dodano odpowiedni ketoester (1 równ.) Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikażelem (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 v/v). Wyd. = 70%; żółte ciało stałe; t.t. 127–128°C; [α]_D²⁰ -110 (c 0.55, CH₂Cl₂); IR (KBr): 499, 711, 756, 1358, 1624, 1678, 2863, 2934, 3064, 3188 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14–7.28 (m, 5H), 6.52 (br. s, 1H), 2.82–3.03 (m, 6H), 2.29–2.32 (m, 1H), 1.76–1.90 (m, 3H), 1.25–1.41 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.9, 158.6, 141.5, 128.7 (2C nałożone), 128.4 (2C nałożone), 126.0, 62.6, 54.4, 35.4, 32.7, 31.2, 31.1, 25.3, 23.8; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₆H₂₁N₂O [$M+H$]⁺ m/z : 257.1654, zmierzone: 257.1647.

Przykład 5

W celu wytworzenia związku o wzorze 5 (**4aR,8aR**)-3-(1H-indol-3-ylo)-4a,5,6,7,8,8a-heksahydrochinoksalino-2(1H)-onu (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan (2.0 równ.) rozpuszczono w izopropanolu. Do bisaminy mieszanej z użyciem mieszczałki magnetycznej dodano odpowiedni ketoester (1 równ.) Mieszanie kontynuowano przez 1 h w temperaturze wrzenia izopropanolu (355 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikażelem (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 v/v). Wyd. = 68%; beżowe ciało stałe;

t.t. 229–231°C; $[\alpha]_D^{20}$ -342 (c 0.33, MeOH); IR (KBr): 526, 744, 1106, 1401, 1585, 1675, 2861, 2926, 3051, 3174, 3351 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (br. s, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 1.65-1.90 (m, 3H), 1.18-1.44 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN , 333K): δ 158.6, 157.0, 136.5, 131.6, 126.4, 122.9, 122.5, 120.7, 111.8, 111.3, 62.5, 54.1, 32.4, 30.7, 25.1, 23.7; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[M+H]^+$ m/z : 268.1450, zmierzone: 268.1451.

Przykład 6

W celu wytworzenia związku o wzorze 6 (**4aR,8aR**)-3-(tiofeno-2-ylo)-**4a,5,6,7,8,8a**-heksahydrochinoksalino-2(**1H**)-onu (**1R,2R**)-1,2-diaminocykloheksan (2.0 równ.) rozpuszczono w izopropanolu. Do bisaminy mieszanej z użyciem mieszadła magnetycznego dodano odpowiedni ketoester (1 równ.) Mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej (293 K). Rozpuszczalnik usunięto przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazalem (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3 v/v). Wyd. = 75%; żółte ciało stałe; t.t. 177–180°C; $[\alpha]_D^{20}$ -288 (c 0.43, CH_2Cl_2); IR (KBr): 544, 717, 846, 1252, 1357, 1577, 1674, 1686, 2859, 2933, 3077, 3184 cm^{-1} ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 6.81 (br. s, 1H), 3.14-3.27 (m, 2H), 2.39-2.41 (m, 1H), 1.79-2.00 (m, 3H), 1.23-1.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 155.2, 139.2, 131.7, 130.4, 127.8, 62.9, 54.1, 31.8, 31.0, 25.3, 23.8; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[M+H]^+$ m/z : 235.0905, zmierzone: 235.0919.

Zastrzeżenia patentowe

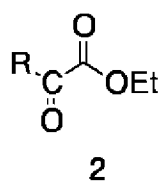
1. Chiralne podstawione iminy bicyklicznych opartych na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupy: mezytylową, 4-nitrylofenylową, 4-etoksyfenylową, -etylofenylową, indolową, tiofenową.
2. Sposób wytwarzania chiralnych podstawionych imin bicyklicznych opartych na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupy: mezytylową, 4-nitrylofenylową, 4-etoksyfenylową, -etylofenylową, indolową, tiofenową **znamienny tym**, że (**1R,2R**)-1,2-diaminocykloheksan lub (**1S,2S**)-1,2-diaminocykloheksan, poddaje się reakcji z wybranymi ketoestrami o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza mezytyl, 4CN- C_6H_5 , 4-OEt- C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, indol, tiofen, w temperaturze 293 K, przez czas 24 h.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję addycji prowadzi się w obecności rozpuszczalnika w postaci izopropanolu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej z użyciem żelu krzemionkowego lub na drodze krystalizacji.
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję addycji prowadzi się w wodzie.

Rysunki



R: mezytyl, 4-CN-C₆H₄, 4-OEt-C₆H₄, -CH₂CH₂C₆H₅, indol, tiofen

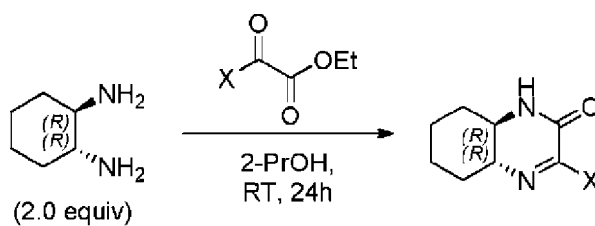
Wzór ogólny 1



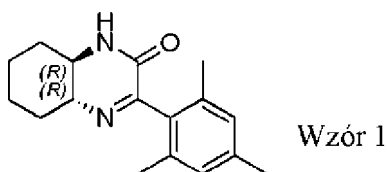
2

R: mezytyl, 4CN-C₆H₅, 4-OEt-C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅, indol, tiofen

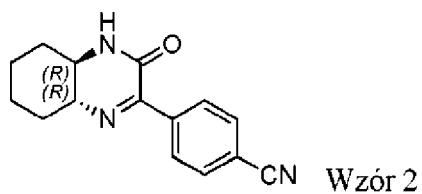
Wzór ogólny 2



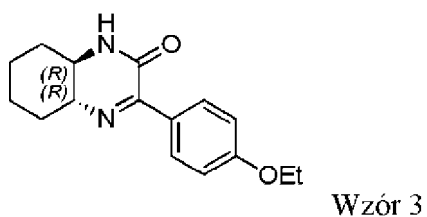
Schemat reakcji



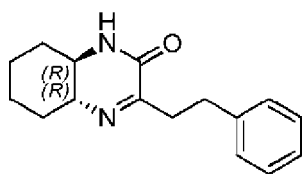
Wzór 1



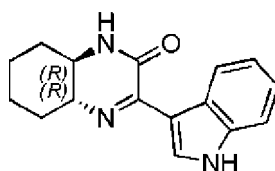
Wzór 2



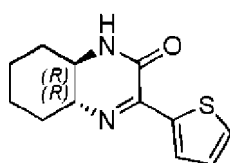
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6