

**Univerzita Pardubice**  
**Fakulta chemicko-technologická**  
**Ústav organické chemie a technologie**

**Příprava (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

2017

AUTOR PRÁCE: Lenka Havránková

VEDOUCÍ PRÁCE: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

**University of Pardubice**  
**Faculty of Chemical Technology**  
**Institute of Organic Chemistry and Technology**

**Synthesis of**  
**(1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyclohexane-1,2-diamine**

**BACHELOR THESIS**

2017

AUTHOR: Lenka Havránková

SUPERVISOR: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2016/2017

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lenka Havránková**  
Osobní číslo: **C14421**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Příprava (1*R*, 2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši týkající přípravy a charakterizace cyklohexan-1,2-diaminů.
2. Zaměřte se na katalytické využití nikelnatých komplexů opticky čistých substituovaných cyklohexan-1,2-diaminů.
3. Zhodnoťte známé metody přípravy (1*R*, 2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu.
4. Vhodnou metodou připravte a charakterizujte (1*R*, 2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diamin.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 26. 6. 2017

.....  
Lenka Havránková

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především prof. Ing. Miloši Sedlákovi, DrSc. za odborné vedení a pomoc při vypracování bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala Ing. Janu Bartáčkovi za cenné rady a postřehy. Na závěr bych chtěla poděkovat svým rodičům a přátelům za podporu během studia.

## Souhrn

Byla provedena literární rešerše týkající se přípravy a charakterizace cyklohexan-1,2-diaminů dále zaměřená na katalytické využití nikelnatých komplexů opticky čistých substituovaných cyklohexan-1,2-diaminů. Byly shrnuty a zhodnoceny známé metody přípravy (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu. Přímou benzylací a následnou redukcí kyanborohydridem sodným byl připraven racemický *trans-N*-benzylcyklohexan-1,2-diamin z *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu a (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diamin z opticky čistého (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu. Byla také prověřena metoda přípravy, kde byl výchozí opticky čistý (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin ochráněn ftaloyl skupinou, benzylován a následně podroben odchránění ftaloyl skupiny. Výsledné produkty byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie, FT-IR spektroskopie nebo hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení.

**Klíčová slova:** cyklohexan-1,2-diamin, reduktivní aminace, nikelnaté komplexy

## Summary

The literary research was carried out on the preparation and characterization of cyclohexane-1,2-diamines further aimed at the catalytic application of nickel complexes of optically pure substituted cyclohexane-1,2-diamines. The known methods for the preparation of (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyclohexane-1,2-diamine were summarized and evaluated. Direct benzylation and subsequent reduction by cyanoborohydride were conducted on racemic *trans*-cyclohexane-1,2-diamine to give *trans-N*-benzylcyclohexane-1,2-diamine and on optically pure (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine to give (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyclohexane-1,2-diamine. The method of preparation whereby the starting optically pure diamine was protected by phthaloyl, benzylated and subsequently deprotected was also tested. Final products were characterized by NMR spectroscopy, FT-IR spectroscopy or matrix-assisted laser desorption/ionization.

**Key words:** cyclohexane-1,2-diamine, reductive amination, nickel complexes



## Seznam zkratk

DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
TEA	triethylamin

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod.....</b>	<b>11</b>
1.1	Stereochemie a význam cyklohexan-1,2-diaminu .....	11
<b>2</b>	<b>Teoretická část.....</b>	<b>13</b>
2.1	Příprava cyklohexan-1,2-diaminů.....	13
2.2	Nikelnaté a mědnaté komplexy opticky čistých cyklohexan-1,2-diaminů a jejich využití v asymetrické syntéze.....	15
<b>3</b>	<b>Cíl bakalářské práce .....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Výsledky a diskuse .....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>Závěr.....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>Experimentální část .....</b>	<b>25</b>
6.1	Hmotností spektrometrie ve vysokém rozlišení.....	25
6.2	Infračervená spektroskopie (FT-IR) .....	25
6.3	Nukleární magnetická rezonance.....	25
6.4	Příprava sloučenin.....	25
6.4.1	<i>trans-N</i> -Benzylcyklohexan-1,2-diamin .....	26
6.4.2	( <i>1R,2R</i> )- <i>N</i> -Benzylcyklohexan-1,2-diamin.....	27
6.4.3	( <i>1R,2R</i> )- <i>N</i> -Ftaloylcyklohexan-1,2-diamin.....	27
6.4.4	( <i>1R,2R</i> )- <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -ftaloylcyklohexan-1,2-diamin.....	28
6.4.5	Příprava ( <i>1R,2R</i> )- <i>N</i> -Benzyl-1,2-diamincyklohexanu .....	29
<b>7</b>	<b>Přehled použité literatury .....</b>	<b>30</b>
<b>8</b>	<b>Přílohy .....</b>	<b>34</b>

# 1 Úvod

## 1.1 Stereochemie a význam cyklohexan-1,2-diaminu

Cyklohexan-1,2-diamin obsahuje dvě asymetrická centra na atomech uhlíku 1 a 2. Z tohoto důvodu je teoretický počet stereoisomerů roven čtyřem ( $2^2$ ), což odpovídá kombinaci konfigurací  $1R, 2R$ ;  $1S, 2S$ ;  $1R, 2S$  a  $1S, 2R$ . První dva konfigurační isomery ( $1R, 2R$  a  $1S, 2S$ ) představují *trans*-isomery a tvoří dvojici enantiomérů, které se navzájem liší svou specifickou otáčivostí ( $1R, 2R$ :  $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$  (c 5, 1 mol·l<sup>-1</sup> HCl) a  $1S, 2S$ :  $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$  (c 5, 1 mol·l<sup>-1</sup> HCl)). Isomery s konfigurací  $1R, 2S$  a  $1S, 2R$  představují jeden totožný opticky inaktivní isomer *cis* který je diastereoisomerem k předchozím *trans* izomerům (schéma 1).

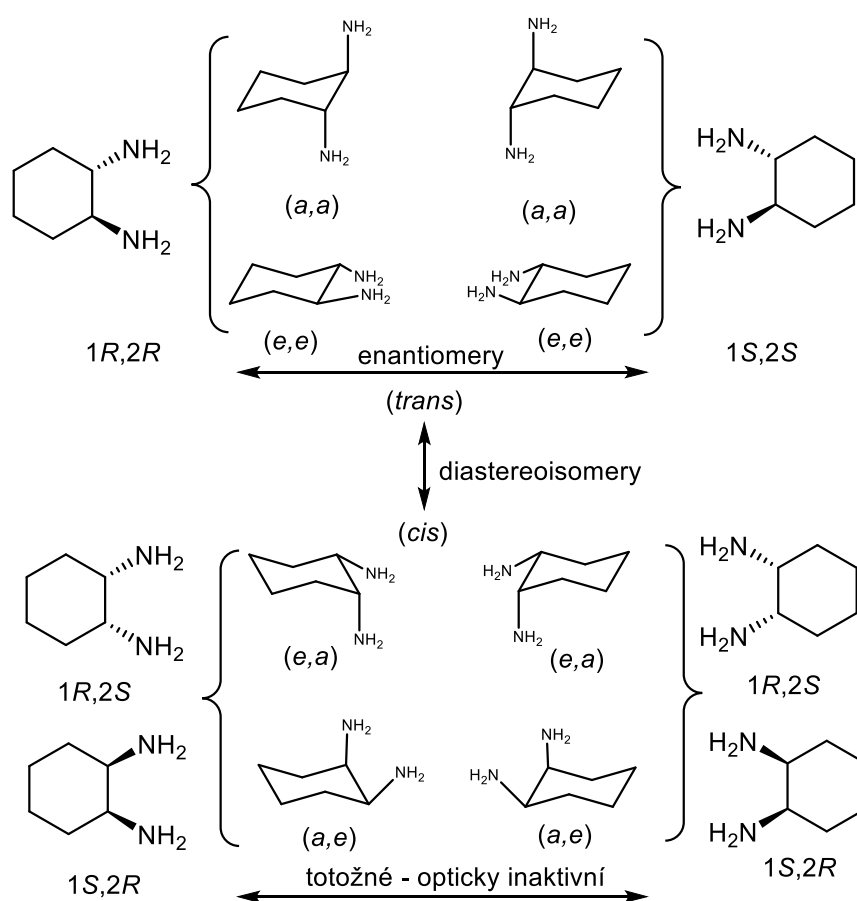


Schéma 1. Stereochemické vztahy mezi konfiguračními isomery cyklohexan-1,2-diaminu.

Prostorová uspořádání jednotlivých cyklohexan-1,2-diaminů se pro jednoduchost často vyjadřují pomocí klínkových nebo Haworthových vzorců. Při vyjadřování struktur pomocí konformačních prostorových vzorců je však nutno respektovat konfiguraci při obsazování axiálních (*a*) a ekvatoriálních (*e*) vazeb na jednotlivých atomech uhlíku cyklohexanu.

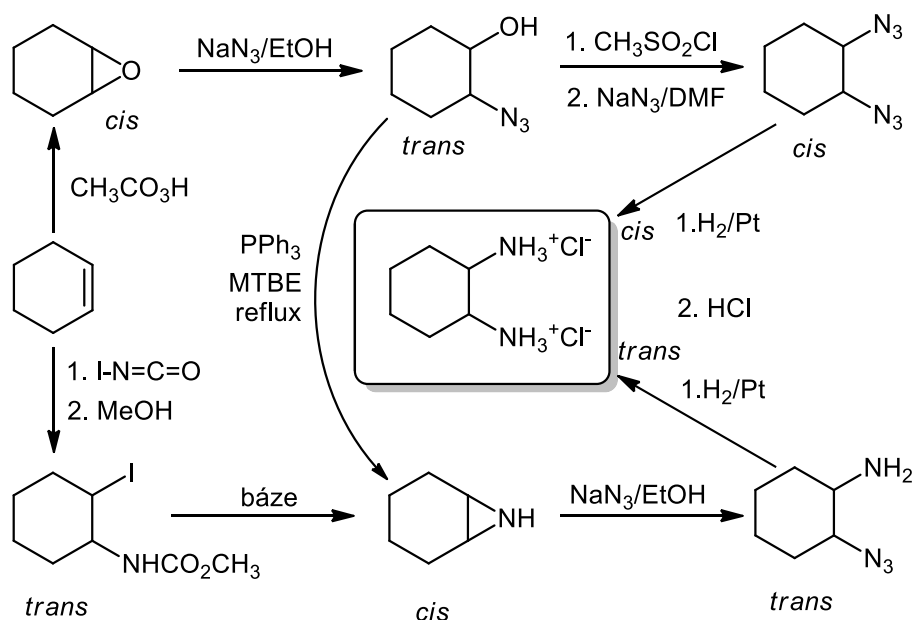
V případě termodynamicky stabilnější židličkové konformace cyklohexanu jsou u *trans*-stereoisomerů aminoskupiny v polohách *a*, *a* a v polohách *e*, *e*; u *cis*-stereoisomeru v polohách *a*, *e* a *e*, *a* (schéma 1). Tyto vicinální diaminy s chirální  $C_2$ -symetrií představují účinné nástroje pro přípravu dalších optických sloučenin. Jejich konkrétní použití je možné doložit mnoha příklady, které lze podle aplikací rozdělit následovně:

1. Použití v chirální separaci (resolving reagent); např. separace racemických 1,1'-binaftolů (BINOL)<sup>[1,2]</sup> a dalších atropoisomerních fenolů<sup>[3]</sup>.
2. Použití jako chirální pomocné sloučeniny (chiral auxiliaries)<sup>[4]</sup>, kdy byla popsána řada strategií v enantioselektivních syntézách založených na dočasném zavedení chirálních center cyklohexan-1,2-diaminu, která indukují vznik dalšího definovaného chirálního centra v nových molekulách; např. syntézy  $\alpha$ -hydrazino aldehydů, (-)-lasubinu, opticky čistých 2-benzyl-propan-1-olů atd<sup>[5]</sup>.
3. Použití jako chirální činidla (chiral reagents) při reakcích vedoucích k opticky čistým sloučeninám, a to zejména ve formě komplexů s přechodnými kovy, které budou podrobněji diskutovány v dalších kapitolách<sup>[5-7]</sup>.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Příprava cyklohexan-1,2-diaminů

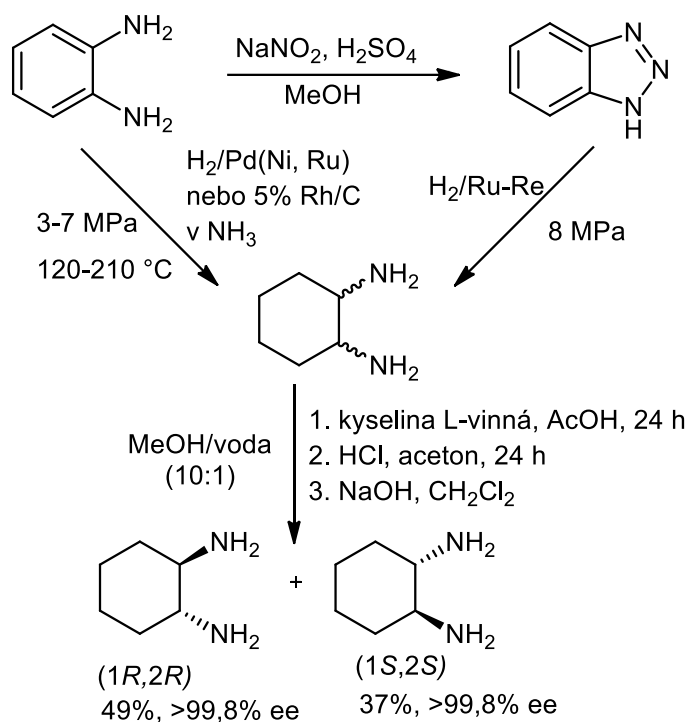
Mezi první popsané syntézy *cis*- a *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu patří syntézy vycházející z cyklohexenu. V případě mesoformy *cis*-cyklohexan-1,2-diaminu byl cyklohexen nejprve epoxidován peroxyoctovou kyselinou na *cis*-mesoformu cyklohexenoxidu (7-oxabicyklo[4.1.0]heptan), která byla následně podrobena regioselektivní anti adici azidu, jako nukleofilu. Připravený *trans*-2-azidocyklohexanol byl dále aktivován methansulfonylchloridem a poté byla methansulfonyl skupina substituována azidem ( $S_N^2$ ) za vzniku *cis*-cyklohexan-1,2-diazidu, který byl redukován na opticky neaktivní *cis*-cyklohexan-1,2-diamin (Schéma 2)<sup>[8]</sup>.



**Schéma 2.** Metody syntézy racemického *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu a mesoformy *cis*-cyklohexan-1,2-diaminu z cyklohexenu<sup>[8]</sup>.

Při přípravě racemického *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu byla provedena adice jodisokyanátu, který lze získat reakcí jodu s kyanatanem stříbrným<sup>[9]</sup>, a následně adice methanolu poskytující *trans*-methyl-*N*-2-jodcyklohexylkarbamát, který působením báze cyklizoval na *cis*-cyklohexenimin (7-azabicyklo[4.1.0]heptan) (Schéma 2)<sup>[8]</sup>. *Cis*-cyklohexenimin je možný také připravit z *trans*-2-azidocyklohexanolu působením trifenylofosfinu pod zpětným chladičem v methyl-*t*-butyletheru (MTBE) (schéma 2)<sup>[10]</sup>. Nakonec adicí azidu vznikl *trans*-2-azidocyklohexanamin, který byl redukován na racemický *trans*-cyklohexan-1,2-diamin<sup>[8]</sup>.

Další možností přípravy racemického cyklohexan-1,2-diaminu je přímá katalytická hydrogenace benzen-1,2-diaminu (*o*-fenylendiaminu) s různými katalyzátory např. Pd(Ni-Ru)<sup>[11,12]</sup> za odlišných podmínek (teploty a tlaku), nebo nepřímá z 1*H*-benzotriazolu připraveného diazotací *o*-fenylendiaminu v methanolu (Schéma 3)<sup>[13]</sup>, který byl následně redukován vodíkem na Ru-Re katalyzátoru<sup>[11]</sup>.

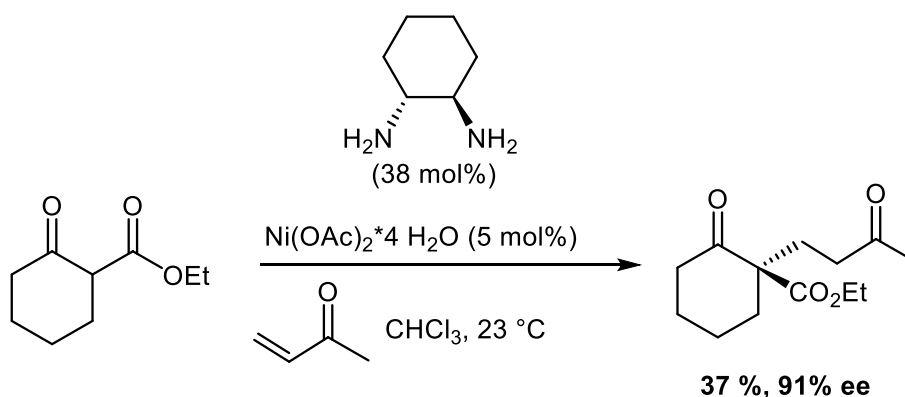


**Schéma 3.** Syntéza racemického *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu a *cis*-cyklohexan-1,2-diaminu z 1,2-fenylendiaminu hydrogenací za použití různých katalyzátorů<sup>[11,12]</sup> zahrnující následnou separaci na jednotlivé enantiomery krystalizací s kyselinou L-vinnou<sup>[2]</sup>.

Pro obdržení obou enantiomerů v čisté podobě je nutné podrobit racemickou směs rozdělení, např. krystalizací s kyselinou L-vinnou<sup>[13,14]</sup>. Ve výše uvedeném schématu 3 byla nejprve připravena sůl ( $\pm$ )-cyklohexan-1,2-diaminu s kyselinou L-vinnou. Vzniklé diastereoizomerní soli byly podrobeny krystalizaci, kdy přednostně krystalizoval *R,R*-tartrát (49%, 99,8% ee) a *S,S*-izomer (37%, 99,8% ee) byl získán až z dodatečně upraveného matečného louhu. Následně byly oba izomery převedeny na hydrochlorid a reakcí s NaOH byly získány volné báze opticky čistých diaminů (Schéma 3)<sup>[2]</sup>.

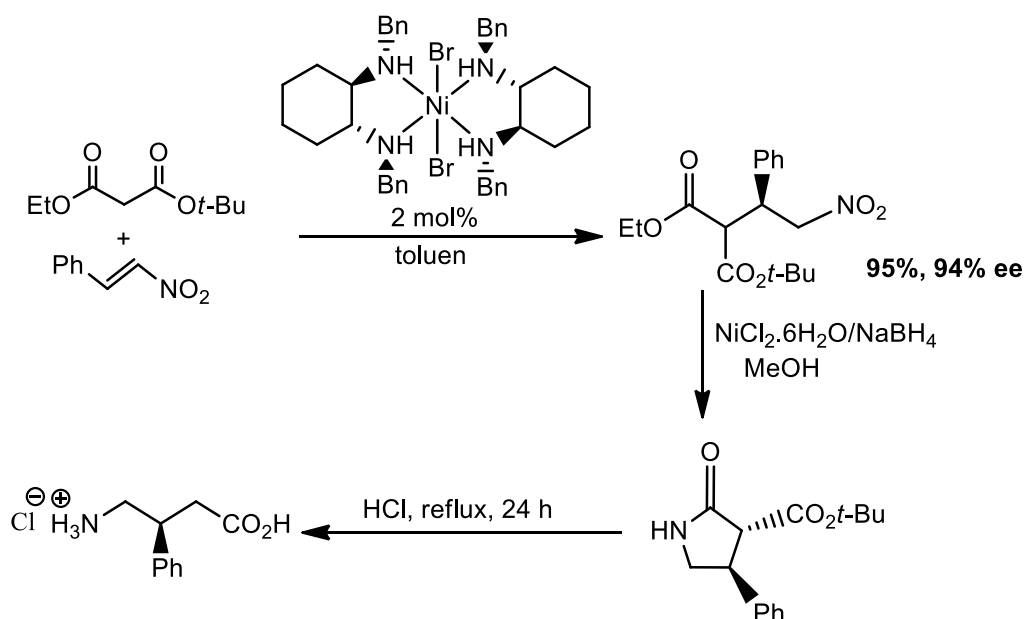
## 2.2 Nikelnaté a mědnaté komplexy opticky čistých cyklohexan-1,2-diaminů a jejich využití v asymetrické syntéze

Mezi první práce, ve kterých byly použity nikelnaté komplexy opticky čistých cyklohexan-1,2-diaminů, lze zařadit některé typy Michaelových adicí. Jako příklad je možné uvést enantioselektivní Michaelovu adici ethyl-cyklohexanon-2-karboxylátu na but-3-en-2-on, katalyzovanou nikelnatým komplexem (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu, která poskytuje (*S*)-produkt s výtěžkem 37% a s vysokou enantioselektivitou 91% ee (schéma 4)<sup>[5,15]</sup>.



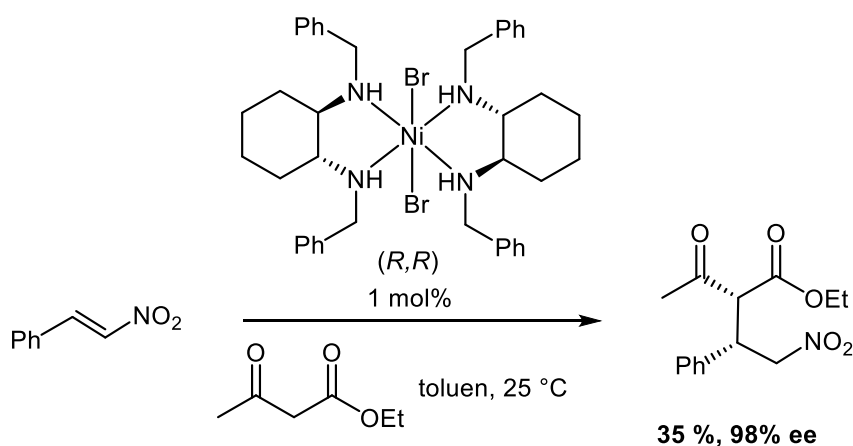
**Schéma 4.** Enantioselektivní Michaelova adice ethyl-cyklohexanon-2-karboxylátu na but-3-en-2-on katalyzovaná komplexem (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu s  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ <sup>[5,15]</sup>.

Mezi další velmi užitečné substráty pro Michaelovy adice patří substituované nitroalkeny<sup>[16]</sup>. U produktů těchto reakcí lze redukovat nitroskupinu na aminoskupinu a dále ji chemicky transformovat. Významným příkladem je zde enantioselektivní syntéza  $\beta$ -fenyl- $\gamma$ -aminobutanové kyseliny, která byla připravena Michaelovou adicí malonátu na  $\omega$ -nitrostyren, po níž následovala redukce a samovolná cyklizace, kdy vznikl termodynamicky stabilnější trans- $\gamma$ -laktam jako jediný diastereoizomer, který byl v posledním kroku podroben hydrolyze (Schéma 5)<sup>[16]</sup>. Tímto postupem lze připravit různé deriváty GABA, důležité  $\gamma$ -aminokyseliny pro biologické studie<sup>[17,18]</sup>.



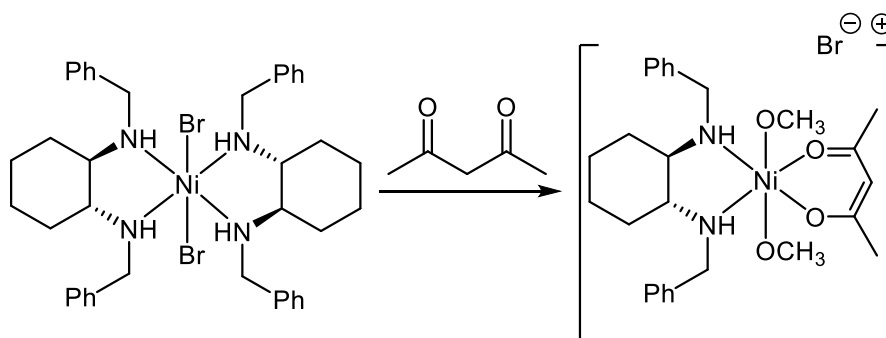
**Schéma 5.** Syntéza  $\beta$ -fenyl- $\gamma$ -aminobutanové kyseliny katalyzovaná komplexem  $\text{NiBr}_2$  s  $(1R,2R)$ - $N,N'$ -dibenzylcyklohexan-1,2-diaminem<sup>[16]</sup>.

Při aktivaci 1,3-dikarbonylových sloučenin (3-oxoestery, malonáty a 1,3-diketony) chirálními opticky čistými nikelnatými komplexy  $N,N'$ -dibenzyl-cyklohexan-1,2-diaminu je předpokládán vznik reaktivního nikelnatého enolátového komplexu 1,3-dioxosloučeniny s diaminem (Schéma 7), který se se následně stereoselektivně nukleofilně aduje na 2-fenylnitroethen (Schéma 6). Komplex byl připraven v krystalické formě a jeho struktura potvrzená pomocí rentgenové difrakce podporuje navržený mechanismus průběhu stereoselektivní adice<sup>[16,19]</sup>.



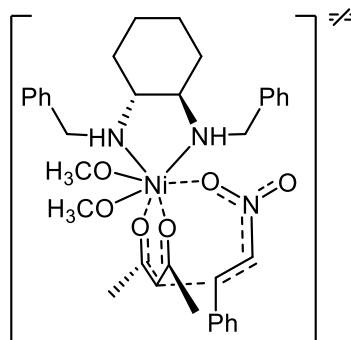
**Schéma 6.** Enantioselectivní Michaelova adice ethyl-3-oxobutanoátu na 2-fenylnitroethen katalyzovaná komplexem  $\text{NiBr}_2$  s  $(1R,2R)$ - $N,N'$ -dibenzylcyklohexan-1,2-diaminem<sup>[16]</sup>.





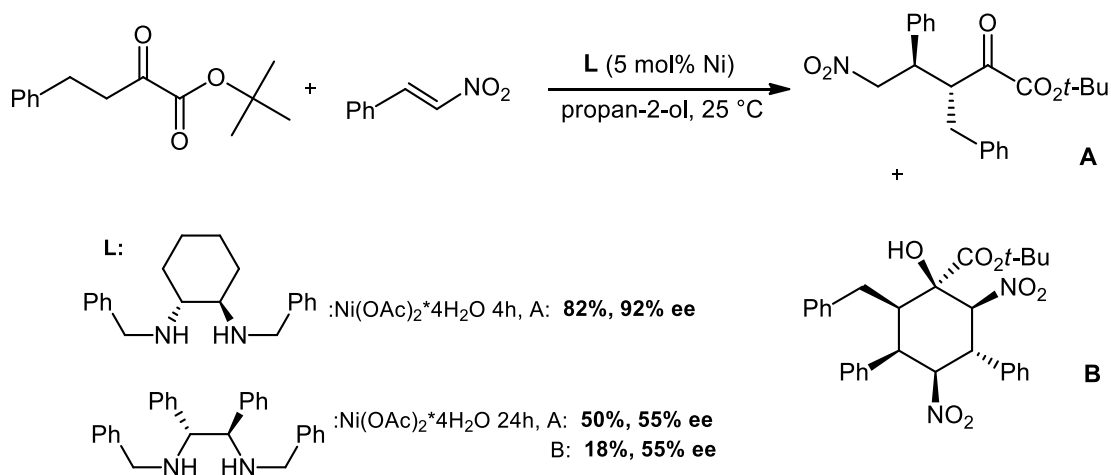
**Schéma 7** Reaktivní nikelnatý komplex 1,3-dikarboxylové sloučeniny s diaminem připravený reakcí s nikelnatým katalyzátorem<sup>[16]</sup>.

Pravděpodobná struktura tranzitního stavu Michaelovy adice aktivovaného pentan-2,4-dionu na 2-fenylnitroethen poskytující preferovaný enantiomer produktu je znázorněna ve schématu 8<sup>[16]</sup>.

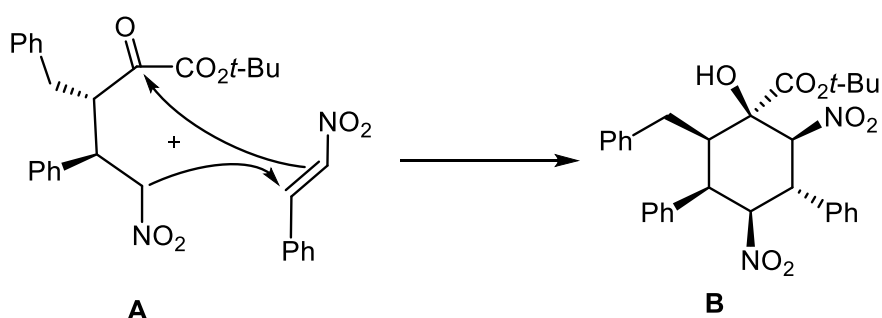


**Schéma 8** Znázornění tranzitního stavu Michaelovy adice aktivované 1,3-dioxosloučeniny na 2-fenylnitroethen vedoucí k preferovanému enantiomeru (pro přehlednost není uvedeno rozložení parciálních nábojů)<sup>[16]</sup>.

Dalšími C-nukleofily, které podléhají selektivní adici na substituované nitroalkeny mohou být také  $\alpha$ -ketoestery, jak bylo demonstrováno v případě adice *tert*-butyl-2-oxofenylbutanoátu (schéma 9)<sup>[20]</sup>. Při použití katalytického systému založeném na komplexu octanu nikelnatého s (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminem vzniká (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-3-benzyl-5-nitro-2-oxo-4-fenylpentanoát ve vysokém výtěžku 82% a s vysokou enantioselektivitou 92% ee. Při analogickém použití komplexu octanu nikelnatého s (1*R*,2*R*)-1,2-difenylethan-1,2-diaminem vzniká směs (3*R*, 4*R*)-*tert*-butyl-3-benzyl-5-nitro-2-oxo-4-fenylpentanoátu (**A**) (50%, 55% ee) a (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*tert*-butyl-2-benzyl-1-hydroxy-4,6-dinitro-3,5-difenylcyklohexankarboxylátu (**B**) (18%, 55% ee) (schéma 9)<sup>[20]</sup>.



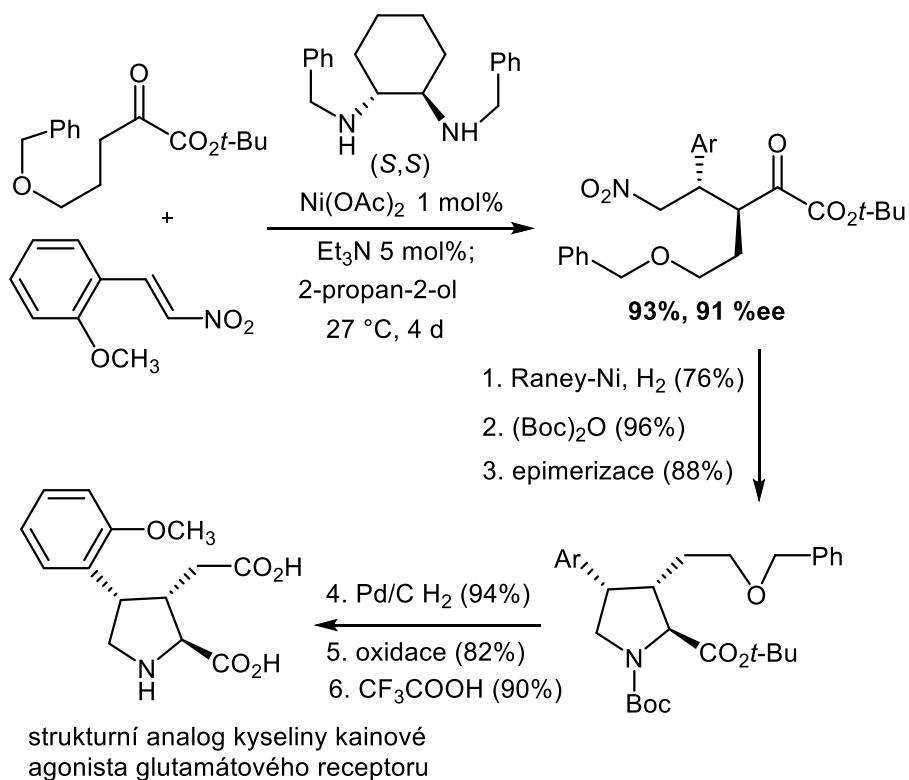
**Schéma 9** Adice *tert*-butyl-2-oxofenylbutanoátu na 2-fenylnitroethen katalyzovaná nikelnatými komplexy s rozdílnými diaminy<sup>[20]</sup>.



**Schéma 10** Následná reakce (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-3-benzyl-5-nitro-2-oxo-4-fenylpentanoátu vedoucí ke vzniku (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*tert*-butyl-2-benzyl-1-hydroxy-4,6-dinitro-3,5-difenylcyklohexankarboxylátu (**B**)<sup>[20]</sup>.

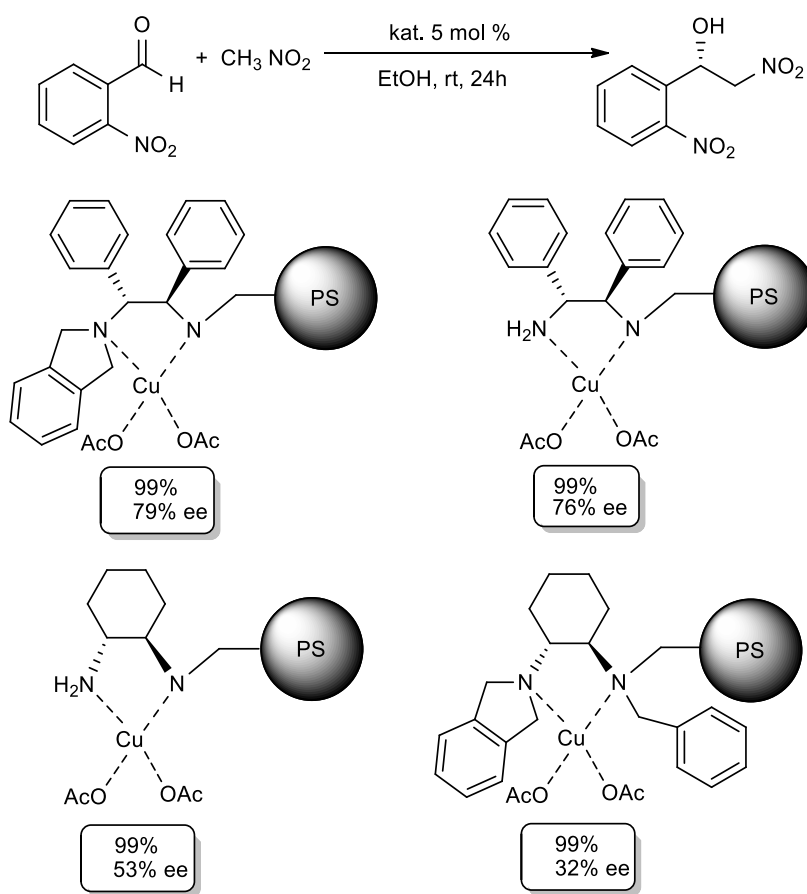
Vznik (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*tert*-butyl-2-benzyl-1-hydroxy-4,6-dinitro-3,5-difenylcyklohexankarboxylátu (**B**) lze vysvětlit následnou adicí (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-3-benzyl-5-nitro-2-oxo-4-fenylpentanoátu (**A**) na výchozí 2-fenylnitroethen (Schéma 10)<sup>[20]</sup>.

Ve schématu 11 je uvedena syntéza (2*S*,3*S*,4*S*)-3-(karboxymethyl)-4-(2-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny pomocí katalyzátoru, nikelnatého komplexu (*S,S*)-cyklohexan-1,2-diaminu. Připravená kyselina představuje strukturální analog kyseliny kainové, který působí jako agonista glutamátových receptorů (schéma 11)<sup>[20]</sup>. V současnosti jsou tyto agonisté využívány při studiu komunikace mezi nervovými buňkami v mozku a představují tím terapeutický potenciál pro léčbu onemocnění vykazující jak akutní, tak chronické formy neurodegenerace včetně Alzheimerovy choroby<sup>[20]</sup>.



**Schéma 11** Syntéza (2*S*,3*S*,4*S*)-3-(karboxymethyl)-4-(2-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny<sup>[20]</sup>.

Do tohoto tématu lze zařadit i práci provedenou na tomto pracovišti, kdy byl na botnavý perlový kopolymer styren-4-vinylbenzylchlorid zesítěný tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etherem (2%) (200-800  $\mu\text{m}$ ) kovalentně zakotven (1*R*, 2*R*)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yl)-1,2-difenylethan-1,2-diamin. Následnou komplexací s octanem měďnatým byl připraven heterogenní katalyzátor, který byl testován pro reakce substituovaných aldehydů s nitromethanem v ethanolu (25 °C)<sup>[21]</sup>. Nitroaldolizační reakce probíhaly v polymerní matici botnavého katalyzátoru srovnatelnou rychlostí jako při použití analogického homogenního katalyzátoru<sup>[22]</sup>. Odpovídající substituované (*S*)-2-nitroethanoly vznikaly kvantitativně během 24 h s přebytky až 96% ee. Po pětinasobné recyklaci katalyzátoru nedošlo ke snížení výtěžků ani enantioselektivity, byla však pozorována částečná mechanická degradace polymerní matrice<sup>[21]</sup>. Zakotvením komplexů rozdílných diaminů na výše jmenovaný polymer byly také připraveny další heterogenní katalyzátory, jejichž efektivita byla porovnána za stejných podmínek pro reakci 2-nitrobenzaldehydu s nitromethanem (Schéma 12)<sup>[21,23]</sup>.



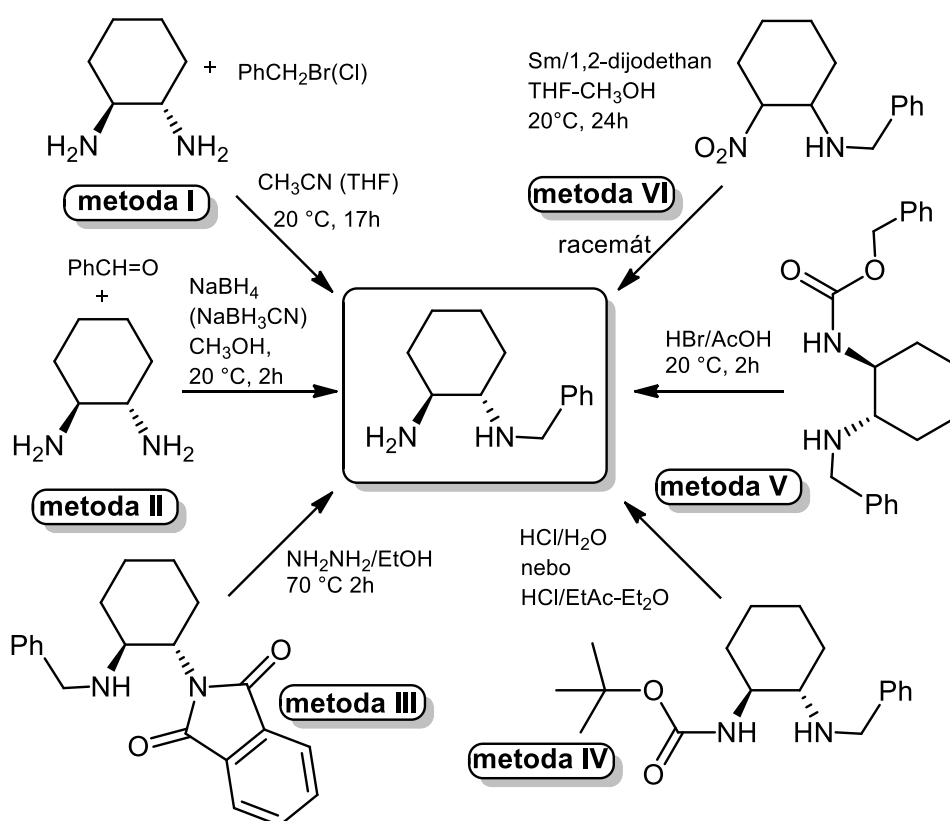
**Schéma 12** Katalytické aktivity heterogenních katalyzátorů založených na měďnatých komplexech rozdílných diaminů zakotvených na polystyrenu pro reakci 2-nitrobenzaldehydu s nitromethanem<sup>[21]</sup>.

### **3 Cíl bakalářské práce**

V souladu se zadáním bylo cílem bakalářské práce provést literární rešerši týkající se přípravy a charakterizace cyklohexan-1,2-diaminů se zaměřením na katalytické využití nikelnatých komplexů opticky čistých substituovaných cyklohexan-1,2-diaminů. Dále zhodnotit známé metody přípravy (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu, vybrat vhodnou metodu a připravit (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diamin.

## 4 Výsledky a diskuse

V literatuře je popsáno šest možností jak připravit (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diamin (schéma 12). První metoda je založena na přímé benzylaci (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu benzylbromidem nebo benzylchloridem<sup>[24–28]</sup>. Druhá metoda spočívá v reaktivní aminaci (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu benzaldehydem, kde bylo jako redukčního činidla využito borohydridu sodného<sup>[29–32]</sup>, nebo kyanborohydridu sodného<sup>[29,33,34]</sup>. Obě tyto metody (I a II) však narážejí na problém chemoselektivity, kdy dochází k benzylaci obou aminoskupin. Z tohoto důvodu je nutné zabránit přealkylaci, to znamená pracovat s přebytkem výchozího (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu a reakční směs poté podrobit chromatografickému čištění.



**Schéma 12** Popsané metody (I-VI) přípravy (1*R*, 2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu<sup>[24–37]</sup>

Metody III až V vycházejí již z parciálně chráněných (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminů, které byly reaktivně benzylovány benzaldehydem a následně podrobeny deprotekcí. V případě metody III byla aminoskupina (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu chráněna skupinou ftaloyl, při metodě IV skupinou *tert*-butyloxykarbonyl (Boc) a při metodě V skupinou karboxybenzyl (Cbz). Problém metod IV a V však opět spočívá v chemoselektivním zavedení chránící skupiny podobně jako v případě benzylace. Z tohoto

hlediska se metoda III jeví jako výhodnější, protože sama chránící skupina je bifunkční a vede jednoznačně na derivát ftalimidu, čímž selektivně dochází k blokaci pouze jedné aminoskupiny<sup>[29,30,33–36]</sup>. Metoda VI spočívá v redukcí nitro skupiny pomocí jodidu samarnatého, při které vzniká racemická směs cyklohexan-1,2-diaminu<sup>[37]</sup>. Nejprve byla ověřena reduktivní benzylace racemického *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu benzaldehydem v přítomnosti kyanborohydridu sodného jako redukčního činidla. Po vyčištění sloupcovou chromatografií AcOEt/hexan/TEA (100:100:5) a vymytí CHCl<sub>3</sub> s 5 % MeOH vznikl požadovaný produkt v akceptovatelném výtěžku (38%) a požadované čistotě. Následně byl stejný postup aplikován na opticky čistý (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin, přičemž surový benzylovaný produkt (57%) byl podroben sloupcové chromatografii. Na rozdíl od racemátu se však v případě opticky čistého výchozího diaminu nepodařilo izolovat produkt v náležité čistotě, ačkoliv byly testovány rozdílné eluční systémy (AcOEt/hexan v poměrech 5:1 až 1:5 s 5 % TEA, AcOEt/MeOH v poměrech 5:1 až 1:5 s 5 % NH<sub>4</sub>OH, CHCl<sub>3</sub> s 5 % MeOH) a stacionární fáze (silikagel, bazický silikagel, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Z tohoto důvodu byla dále testována metoda III, kdy byl nejprve připraven (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloylcyklohexan-1,2-diamin, a to ve výtěžku 95%, což bylo v soulase s literaturou<sup>[33,34]</sup>. V následujícím kroku byl tento meziprodukt reduktivně alkylován benzaldehydem v přítomnosti kyanborohydridu sodného za vzniku (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-*N*-ftaloylcyklohexan-1,2-diaminu (18%). Posledním krokem bylo ochránění ftaloyl skupiny hydrazinolýzou, která proběhla relativně úspěšně s výtěžkem 38%, což vzhledem navázkám výchozího opticky čistého diaminu byl velmi malý praktický výtěžek (15 mg). Z tohoto důvodu bude nutno dále optimalizovat tento poslední stupeň tak, aby byl zvýšen úhrnný výtěžek reakce.

## 5 Závěr

Zadané cíle bakalářské práce byly splněny. Byla provedena literární rešerše týkající se přípravy a charakterizace opticky čistých cyklohexan-1,2-diaminů zejména katalytického využití jejich nikelnatých komplexů. V literatuře nalezené metody přípravy (1*R*,2*R*)-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diaminu byly zhodnoceny a dvě z nich byly experimentálně prověřeny. Nejprve byla ověřena přímá redukční benzylace racemického *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu benzaldehydem, kdy byl připraven *trans*-*N*-benzylcyklohexan-1,2-diamin (38%) ve vysoké čistotě. Tento postup se však nepodařilo úspěšně aplikovat na opticky čistý (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin. V tomto případě byl připraven pouze surový produkt (57%), který byl znečištěn řadou vedlejších látek. Ani optimalizací sloupcové chromatografie se nepodařilo tento surový produkt náležitě vyčistit. Z tohoto důvodu byl benzylován (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloylcyklohexan-1,2-diamin (95%), který poskytl (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-*N*-ftaloylcyklohexan-1,2-diamin (18%) a chránicí ftaloyl skupina byla závěrem odblokována hydrazinolýzou, čímž byl získán (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-*N*-ftaloylcyklohexan-1,2-diamin (38%).



## 6 Experimentální část

### 6.1 Hmotností spektrometrie ve vysokém rozlišení

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením 100 000 při  $m/z = 400$ , výsledné spektrum tvoří průměr ze všech měření. Použitou maticí byla 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

### 6.2 Infračervená spektroskopie (FT-IR)

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  se spektrálním rozlišením  $4 \text{ cm}^{-1}$ .

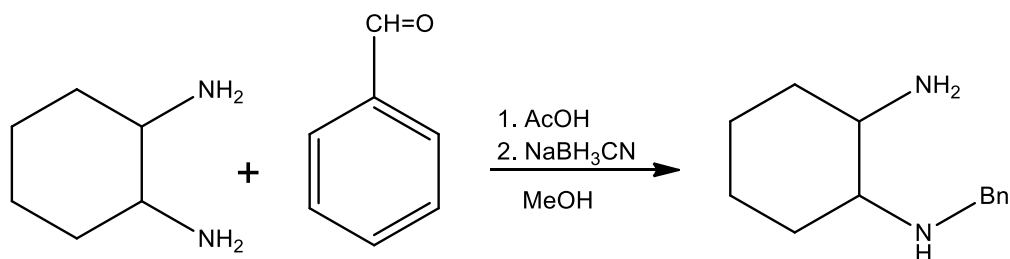
### 6.3 Nukleární magnetická rezonance

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při 400,13 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 100,62 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektra byla pro roztoky látek v  $\text{CDCl}_3$  kalibrována na tetramethylsilan ( $\delta$  0,00 ppm).  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ( $\delta$  76,9 ppm v  $\text{CDCl}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena technikou APT.

### 6.4 Příprava sloučenin

Chemikálie byly pořízeny od společnosti Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu ( $\text{SiO}_2$  60, velikost částic 0,040 – 0,063 mm, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem  $\text{SiO}_2$  s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm).

#### 6.4.1 *trans*-*N*-Benzylcyklohexan-1,2-diamin



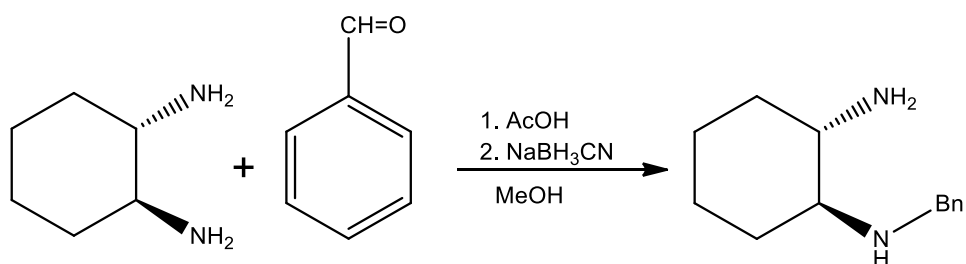
Do 50 ml baňky byl předložen *trans*-cyklohexan-1,2-diamin (583 mg; 5,11 mmol) rozpuštěný v 5 ml methanolu, který byl při laboratorní teplotě smíchán s benzaldehydem (492 mg; 4,64 mmol) rozpuštěným ve 7,5 ml methanolu. Následně byla do roztoku přidána kyselina octová (0,4 ml; 99,8%) a reakční směs míchána. Byl připraven roztok kyanborohydridu sodného (289,7 mg; 4,61 mmol) ve 3 ml methanolu, který byl během 10 minut přidán do reakční směsi. Vzniklá směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Reakční směs byla odpařena a odparek rozpuštěn v dichlormethanu (30 ml). Vzniklý roztok byl extrahován 10% w/w roztokem hydroxidu sodného nasyceného solankou (2 x 25 ml). Organická fáze byla promyta vodou (2 x 25 ml), a spojené vodné fáze ještě extrahovány dichlormethanem (2 x 20 ml). Jednotlivé organické podíly byly spojeny a vysušeny síranem hořečnatým (0,7 g), zfiltrány a odpařeny. Surový odparek (700 mg) byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie AcOEt/hexan/TEA (100:100:5) a po odstranění nečistot byl produkt vymyt pomocí CHCl<sub>3</sub>/MeOH (100:5). Hmotnost čistého produktu byla 400 mg (38% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.37 – 7.18 (m, 5H), 3.93 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 11.0, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.48 (br s, 3H), 1.34 – 0.92 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 141.07, 128.25, 128.05, 126.67, 63.25, 55.32, 51.03, 35.98, 31.33, 25.20.

FT-IR: 3365 cm<sup>-1</sup> (ν N–H), 3302 cm<sup>-1</sup> (ν N–H), 3084–3026 cm<sup>-1</sup> (ν C–H – CH<sub>Ar</sub>), 2922 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>as</sub> C–H – CH<sub>2</sub>), 2852 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>s</sub> C–H – CH<sub>2</sub>), 1448 cm<sup>-1</sup> (δ CH<sub>2</sub>), 696 cm<sup>-1</sup> (δ<sub>oop</sub> – Ph)

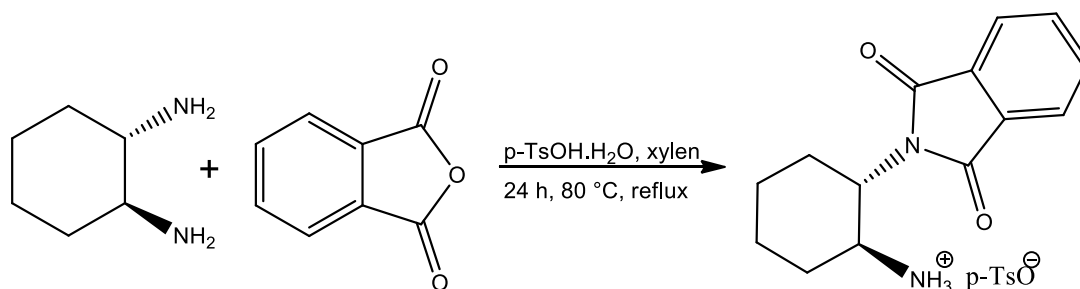
### 6.4.2 (1*R*,2*R*)-*N*-Benzylcyklohexan-1,2-diamin



Do 50 ml baňky byl předložen opticky čistý (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin (419 mg; 3,67 mmol) rozpuštěný v 5 ml methanolu, který byl při laboratorní teplotě smíchán s benzaldehydem (354 mg; 3,34 mmol) rozpuštěným ve 3 ml methanolu. Následně byla do roztoku přidána kyselina octová (0,4 ml; 99,8 %) a reakční směs míchána. Byl připraven roztok kyanborohydridu sodného (210 mg; 3,35 mmol) v 5 ml methanolu, který byl během 10 minut přidán do reakční směsi. Vzniklá směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Reakční směs byla odpařena a odparek rozpuštěn v dichlormethanu (30 ml). Vzniklý roztok byl extrahován 10% w/w roztokem hydroxidu sodného nasyceného solankou (2 x 25 ml). Organická fáze byla promyta vodou (2 x 25 ml), a spojené vodné fáze ještě extrahovány dichlormethanem (2 x 20 ml). Jednotlivé organické podíly byly spojeny a vysušeny síranem hořečnatým (0,5 g), zfiltrány a odpařeny. V surovém odparku (600 mg) byl produkt identifikován pomocí HR-MALDI-MS a poté bylo provedeno několik pokusů o izolaci čistého produktu s různými stacionárními (silikagel, bazický silikagel, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) a mobilními fázemi (směs AcOEt/hexan v poměrech 5:1 až 1:5 s 5 % TEA, směs EA/MeOH v poměrech 5:1 až 1:5 s 5 % NH<sub>4</sub>OH, CHCl<sub>3</sub> s 5 % MeOH).

HRMS *m/z*: Vypočteno: [M+H]<sup>+</sup> 205,16993; Nalezeno: [M+H]<sup>+</sup> 205,16992; Δ=0,05 ppm.

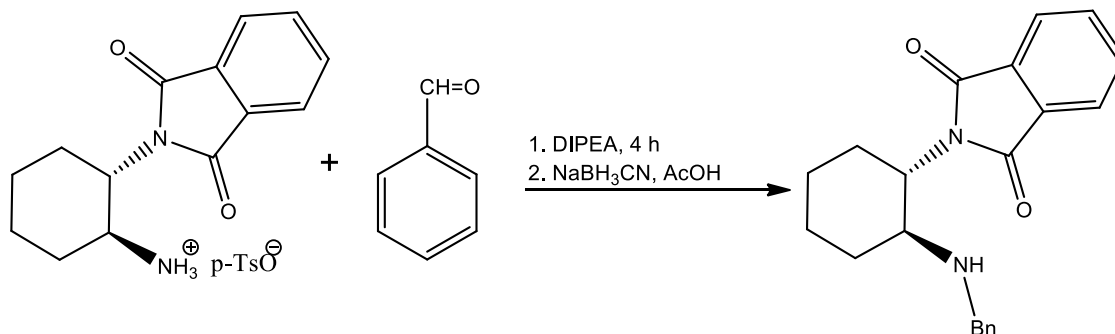
### 6.4.3 (1*R*,2*R*)-*N*-Ftaloylcyklohexan-1,2-diamin



Roztok monohydrátu kyseliny *p*-toluensulfonové (*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O) (298,8 mg; 1,57 mmol) byl v xylenu (20 ml) dehydratován azeotropickou destilací. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán opticky čistý (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin (177 mg; 1,55 mmol) a přisypán

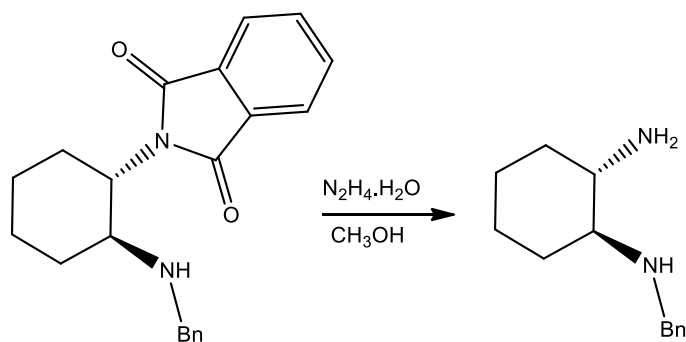
ftalanhydrid (229,7 mg; 1,55 mmol). Vzniklá reakční směs byla zahřívána 24 hodin pod refluxem při teplotě 80 °C. Po ochlazení byl produkt zfiltrován na fritě, několikrát promyt směsí xylenu/hexanu (1:1) a vysušen ve vakuové sušárně. Produkt byl získán ve formě soli p-toluensulfonové kyseliny 359 mg (95% výtěžek).

#### 6.4.4 (1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-*N*-ftaloylcyklohexan-1,2-diamin



*N*-Ftaloyl-1,2-diamincyklohexan\**p*-TsOH (359 mg; 1,47 mmol) byl převeden do 50 ml baňky, k němu byl přidán diisopropyl(ethyl)amin (DIPEA) (0,38 ml) a roztok benzaldehydu (155,5 mg; 1,47 mmol) ve 3 ml methanolu. Reakční směs byla 4 hodiny míchána při laboratorní teplotě a poté do ní byl přidán kyanborohydrid sodný (93,6 mg; 1,49 mmol) a kyselina octová (0,05 ml) a směs byla míchána další 4 hodiny. Vzniklý produkt byl odpařen a tmavě červený olej byl rozpuštěn v dichlormethanu (25 ml) a extrahován 5% roztokem hydroxidu sodného nasyceným solankou. Organická fáze byla promyta vodou (2 x 25 ml). U vodné fáze bylo nejprve upraveno pH na 12 hydroxidem sodným a poté byla extrahována dichlormethanem. Organické podíly byly spojeny a vzniklý roztok byl vysušen síranem hořečnatým, zfiltrován do baňky a odpařen. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/H 1:2). Po odpaření bylo získáno 90 mg produktu (18% výtěžek).

#### 6.4.5 (1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-1,2-diamincyklohexan



(1*R*,2*R*)-*N*-Benzyl-*N*-ftaloyl-1,2-diamincyklohexan (90 mg; 0,27 mmol) byl pod zpětným chladičem zahříván s hydrazinem (0,9 ml) ve 3 ml methanolu po dobu 2 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs zředěna diethyletherem (10 ml) a došlo k vysrážení ftaloylhydrazidu. Vzniklá směs byla zfiltrována přes křemelinu (0,2 g) a filtrát byl okyselen zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (20 ml) a extrahován dichlormethanem pro odstranění nečistot. Vodná fáze byla zneutralizována hydrogenuhličitanem sodným a pH upraveno na 14 hydroxidem sodným. Roztok extrahován dichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Hmotnost vzniklého produktu byla 15 mg (27% výtěžek). Produkt byl identifikován pomocí HR-MALDI-MS.

HRMS *m/z*: Vypočteno: [M+H]<sup>+</sup> 205,16993; Nalezeno: [M+H]<sup>+</sup> 205,17003; Δ=0,49 ppm

## 7 Přehled použité literatury

- (1) Kawashima, M.; Hirata, R. Epimerization-Crystallization Method in Optical Resolution of 2,2-Dihydroxy-1,1-Binaphthyl, and Kinetic Study. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66* (7), 2002–2005.
- (2) Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. Improved Resolution Methods for (*R,R*)- and (*S,S*)-Cyclohexane-1,2-Diamine and (*R*)- and (*S*)-BINOL. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (18), 2763–2769.
- (3) Mukaiama, T.; Takenoshita, H.; Yamada, M.; Soga, T. Efficient Method for the Preparation of (*Z*)- $\alpha$ -Alkoxy- $\beta,\gamma$ -Unsaturated Nitriles Starting from the Corresponding Acetals of (*E*)-Chalcone Derivatives. *Chem. Lett.* **1990**, *19* (2), 229–232.
- (4) Gallo, V.; Giardina-Papa, D.; Mastorilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P.; Wang, Y. Asymmetric Michael Addition Promoted by (*R,R*)-*Trans*-1,2-Diaminocyclohexane in Ionic Liquids. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (15), 3535–3539.
- (5) Paquette, L. A. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*. Chichester: Wiley, 2003. ISBN 9780470856253.
- (6) Bissessar, D.; Achard, T.; Bellemin-Laponnaz, S. Robust and Recyclable Self-Supported Chiral Nickel Catalyst for the Enantioselective Michael Addition. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (12), 1982–1988.
- (7) Chen, W.-Y.; Ouyang, L.; Chen, R.-Y.; Li, X.-S. Enantioselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to 3-Nitro-2H-Chromenes Catalyzed by Chiral Nickel Complexes. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (30), 3972–3974.
- (8) Swift, G.; Swern, D. Stereospecific Syntheses of Cis- and Trans-1,2-Diaminocyclohexanes and Aliphatic Vicinal Diamines. *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (3), 511–517.
- (9) Hassner, A. Iodine Isocyanate. In: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Chichester: Wiley, 2001. ISBN 9780470842898.

- (10) Watson, I. D. G.; Afagh, N.; Yudin, A. K. Cyclohexene Imine. *Org. Synth.*, **2010**, 87, 161-169.
- (11) Amey, R. L. 1,2-Diaminocyclohexane and Chemical Process. US 20100125151 A1. 20. 5. 2010.
- (12) Litvin, E. F.; Freidlin, L. K.; Oparina, G. K.; Kheifets, V. I.; Yakubenok, V. V.; Pivonenkova, L. P.; Bychkova, M. K. Catalytic Hydrogenation of Disubstituted Benzenes and Configurational Isomerization of Corresponding Cyclohexanes. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1973**, 22 (4), 826–829.
- (13) Schnegg, U.; Bormann, U. Process for Preparing Triazoles Fused with Aromatic Systems by Reaction of *O*-Arylendiamines with Nitrites. US 4918195 A. 17. 4. 1990.
- (14) Walsh, P. J.; Smith, D. K.; Castello, C. Resolution of Trans-Cyclohexane-1,2-Diamine and Determination of the Enantiopurity Using Chiral Solid-Phase HPLC Techniques and Polarimetry. *J. Chem. Educ.* **1998**, 75 (11), 1459-1462.
- (15) Christoffers, J.; Röbber, U.; Werner, T. Construction of Quaternary Stereocenters by Nickel-Catalysis of Asymmetric Michael Reactions. *European J. Org. Chem.* **2000**, 2000 (5), 701–705.
- (16) Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. Scope and Mechanism of Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Nickel(II)-Diamine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (37), 11583–11592.
- (17) Ono, N. Conversion of Nitro Compounds into Other Compounds. In *The Nitro Group in Organic Synthesis*. New York: Wiley, 2001. ISBN 9780471316114.
- (18) Andruszkiewicz, R.; Silverman, R. B. A Convenient Synthesis of 3-Alkyl-4-Aminobutanoic Acids. *Synthesis*. **1989**, 12, 953–955.
- (19) Evans, D. A.; Seidel, D. Ni(II)-Bis[(*R,R*)-*N,N'*-Dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]Br<sub>2</sub> Catalyzed Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Conjugated Nitroalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (28), 9958–9959.

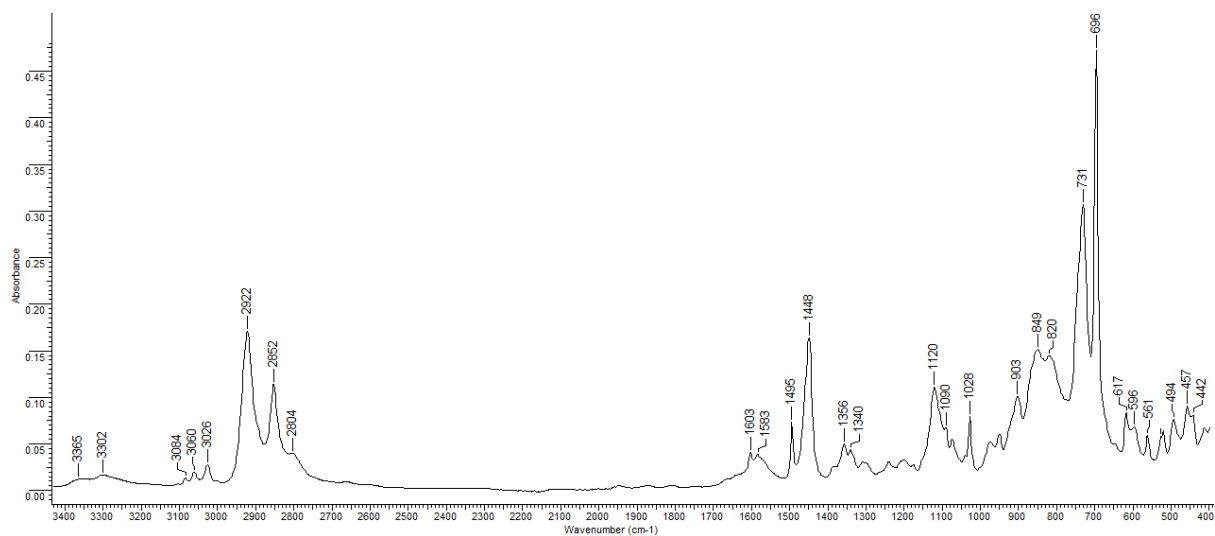
- (20) Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. Diastereo- and Enantioselective Conjugate Addition of Alpha-Ketoesters to Nitroalkenes Catalyzed by a Chiral Ni(OAc)<sub>2</sub> Complex under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036–4037.
- (21) Androvič, L.; Drabina, P.; Panov, I.; Frumarová, B.; Kalendová, A.; Sedlák, M. Polystyrene Copolymer Supported by Substituted (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenylethane-1,2-Diamine-copper(II) Complexes: A Recyclable Catalyst for Asymmetric Henry Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (9), 775–780.
- (22) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. Practical Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by a Chiral Diamine-Cu(OAc)<sub>2</sub> Complex. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3595–3597.
- (23) Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. Direct Monitoring of the Asymmetric Induction of Solid-Phase Catalysis Using Circular Dichroism: Diamine-CuI-Catalyzed Asymmetric Henry Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (36), 5978–5981.
- (24) Caravan, P.; Gale, E. M.; Loving, G. S.; Mukherjee, S.; Zhu, J. Manganese-Based Magnetic Resonance Contrast Agents. PCT/US2014/010486. WO 201410772 A1. 10. 7. 2014.
- (25) Mohamadi, A.; Miller, L. W. Efficient Route to Pre-Organized and Linear Polyaminopolycarboxylates: Cy-TTHA, Cy-DTPA and Mono/di- Reactive, Tert-Butyl Protected TTHA/Cy-TTHA. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (15), 1441-1444.
- (26) Wang, K.; Qian, X.; Cui, J. One Step from Nitro to Oxime: A Convenient Preparation of Unsaturated Oximes by the Reduction of the Corresponding Vinylnitro Compounds. *Tetrahedron* **2009**, *65* (50), 10377–10382.
- (27) Islam, S. M.; Paul, S.; Roy, A. S.; Banerjee, S.; Ghosh, K.; Dey, R. C.; Santra, S. C. Catalytic Activity of an iron(III) Schiff Base Complex Bound in a Polymer Resin. *Transit. Met. Chem.* **2013**, *38* (6), 675–682.
- (28) Gale, E. M.; Atanasova, I. P.; Blasi, F.; Ay, I.; Caravan, P. A Manganese Alternative to Gadolinium for MRI Contrast. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (49), 15548–15557.



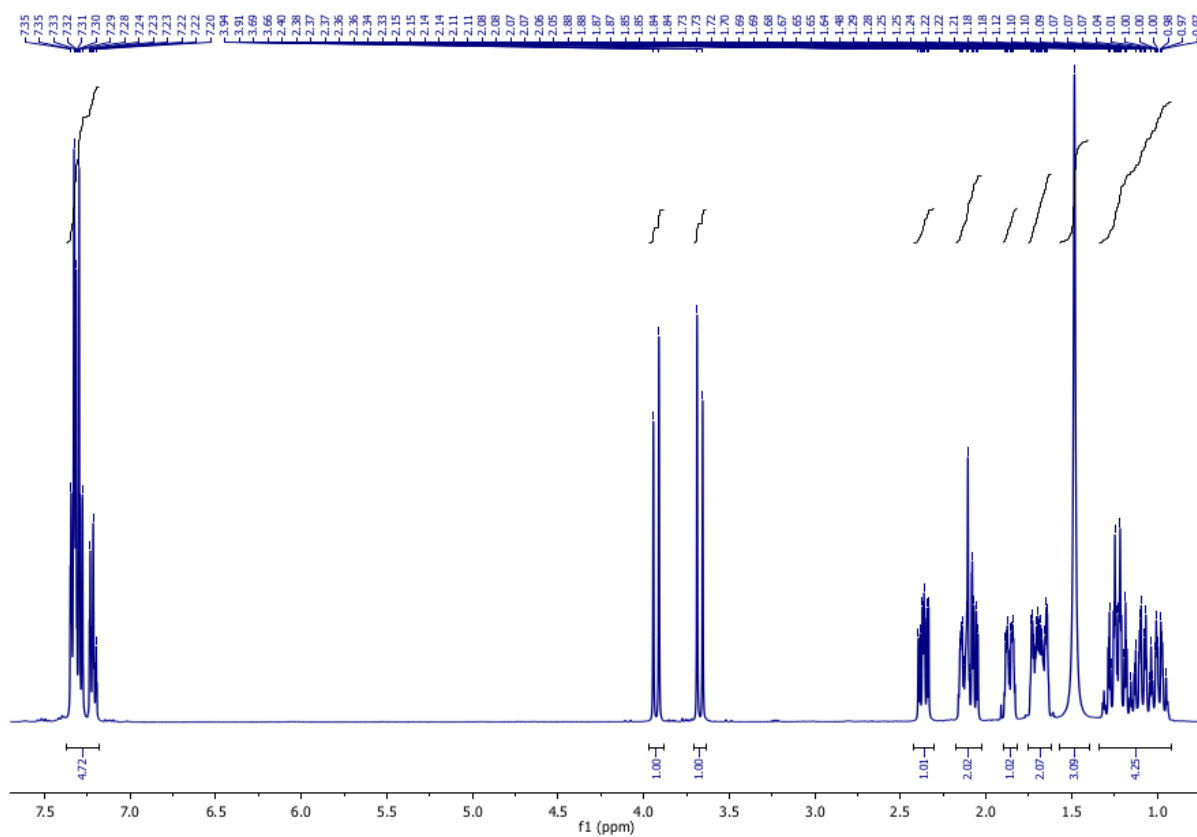
- (29) Xu, B.; Li, L.; Gou, S. A Chiral Primary-Tertiary-1,2-Diamine as an Efficient Catalyst in Asymmetric Aldehyde-Ketone or Ketone-Ketone Aldol Reactions. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24* (24), 1556–1561.
- (30) Yu, H.; Gou, S.; Wang, Z.; Chen, F.; Fang, L. Toward Overcoming Cisplatin Resistance via Sterically Hindered platinum(II) Complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 141–152.
- (31) Ito, N.; Sasaki, H.; Tai, K.; Shinohara, T. Heterocyclic compounds for treating or preventing disorders caused by reduced neurotransmission of serotonin, norephneprine or dopamine. PCT/JP2011/071174. WO 2012036253 A1. 22. 3. 2012
- (32) Shinohara, T.; Sasaki, H.; Tai, K.; Ito, N. Decahydroquinoxaline Derivatives and Analogs Thereof. PCT/JP2013/057923. WO 2013137479 A1. 19. 9. 2013.
- (33) Kaik, M.; Gawroński, J. Facile Monoprotection of Trans-1,2-Diaminocyclohexane. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (11), 1559–1563.
- (34) Zong, H.; Huang, H.; Bian, G.; Song, L. Fine-Tuning the Structures of Chiral Diamine Ligands in the Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Trifluoromethyl Aromatic Ketones with Linear Aliphatic Ketones. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (23), 11768–11773.
- (35) Beena; Joshi, S.; Kumar, N.; Kidwai, S.; Singh, R.; Rawat, D. S. Synthesis and Antitubercular Activity Evaluation of Novel Unsymmetrical Cyclohexane-1,2-Diamine Derivatives. *Arch. Pharm.* **2012**, *345* (11), 896–901.
- (36) Minarini, A.; Marucci, G.; Bellucci, C.; Giorgi, G.; Tumiatti, V.; Bolognesi, M. L.; Matera, R.; Rosini, M.; Melchiorre, C. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pirenzepine Analogs Bearing a 1,2-Cyclohexanediamine and Perhydroquinoxaline Units in Exchange for the Piperazine Ring as Antimuscarinics. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (15), 7311–7320.
- (37) Sturgess, M. A.; Yarberry, D. J. Rapid Stereoselective Reduction of Thermally Labile 2-Aminonitroalkanes. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (30), 4743–4746.

## 8 Přílohy

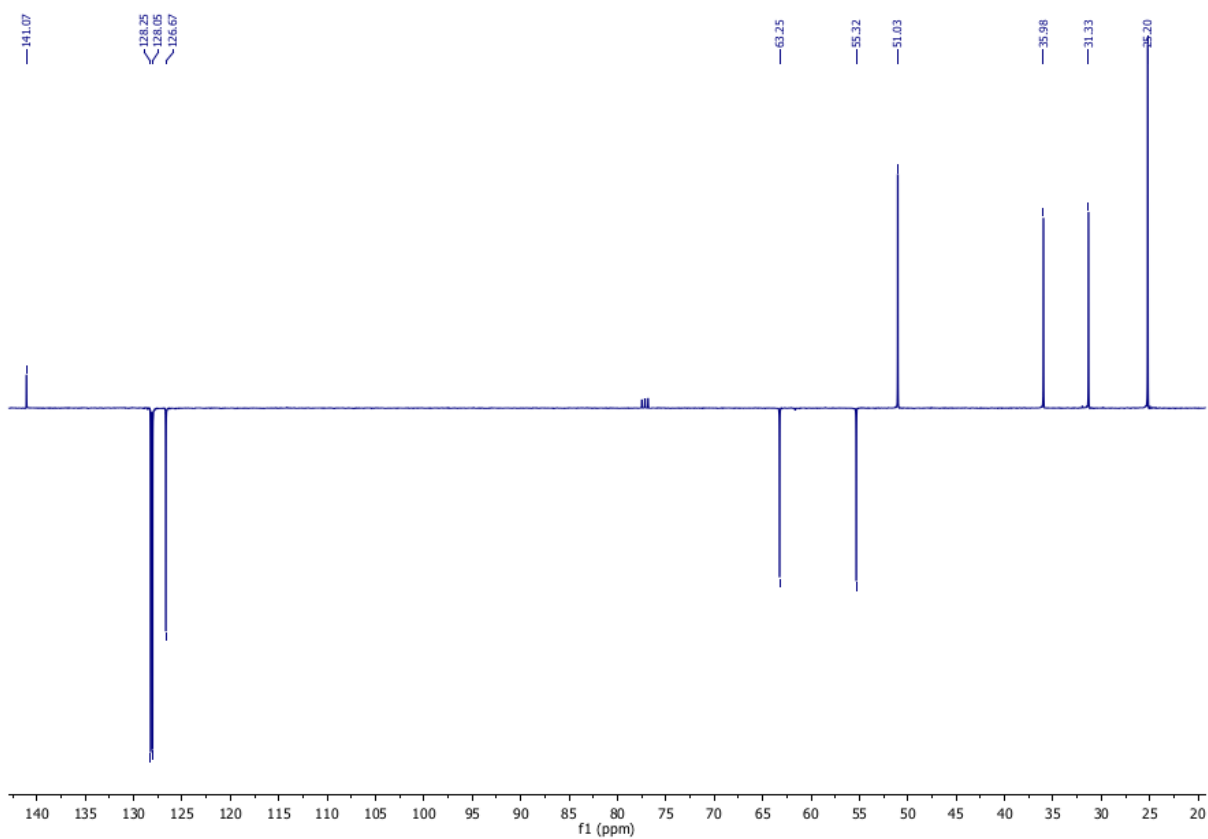
### FT-IR spektrum *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu



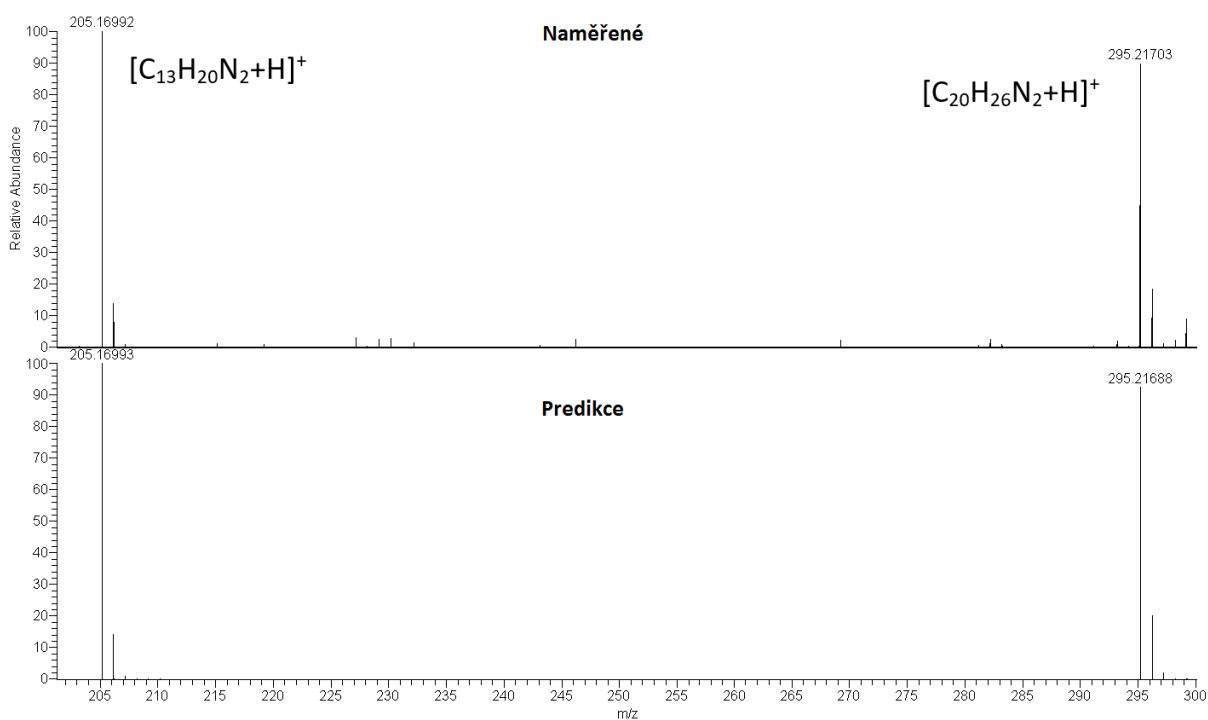
### <sup>1</sup>H NMR spektrum *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu



## $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrum *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu



### 1. Metoda přímé benzylace (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu



## 2. Metoda ochrání (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu ftaloyl skupinou, benzylace a odchrání hydrazinolýzou

