

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un Lietišķās ķīmijas fakultāte
Bioloģiski aktīvo savienojumu ķīmijas tehnoloģijas katedra

Marina MARTJUGA

Organiskās ķīmijas doktora programmas doktorante

**ENOLĀTU ENANTIOSELEKTĪVĀ
PROTONĒŠANA**

PROMOCIJAS DARBS

Zinātniskais vadītājs

Dr. chem., docents

E. SŪNA

Rīga 2013

Martjuga M. Enolātu enantioselektīvā protonēšana.
Promocijas darbs.-R.:RTU, 2013.-107 lpp.

Iespiests saskaņā ar RTU PO1 2012.gada 27.
novembra lēmumu, protokols Nr.3.

Darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu

Nacionālās programmas „Atbalsts doktorantūras pētījumiem” projektā „Atbalsts RTU
doktorantūras attīstībai” un

projekts Nr. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023



ISBN

**PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS
TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ**

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2013.g. 3. janvārī plkst. 14:00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Āzenes ielā 14/24, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Profesors., *Dr.chem.* M. Turks
Rīgas Tehniskā Universitāte

Profesors, *Dr. habil. chem.* A. Zicmanis
Latvijas Universitāte

Dr.chem. R. Zemrībo
Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē ķīmijas doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Marina Martjuga(Paraksts)

Datums:

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, 2 nodaļas, secinājumus, literatūras sarakstu, 62 attēlus, 23 tabulas, 3 pielikumus, kopā 107 lappuses. Literatūras sarakstā ir 96 nosaukumi.

ANOTĀCIJA

Enolātu asimetriskā protonēšana.

Martjuga M., zinātniskais vadītājs *Dr. chem.*, doc. E. Sūna. Promocijas darbs, 107 lapaspuses, 62 attēli, 23 tabulas, 96 literatūras avoti, 3 pielikumi. Latviešu valodā.

ENANTIOMĒRI TĪRI 1,3-DIAMĪNI, DIASTEREOSELEKTĪVA REDUCĒŠANA, HIRĀLA PALĪGGRUPA, SULFINILGRUPA, SULFINILIMĪNI, *E/Z* IZOMĒRI, *M/P* ATROPIZOMĒRI, AKTIVĀCIJAS BARJERA, GIBSA BRĪVĀ AKTIVĀCIJAS ENERĢIJA, LITIJA ENOLĀTI, ENANTIOSELEKTĪVĀ PROTONĒŠANA

Promocijas darbs veltīts enantiomēri tīru 1,3-diamīnu sintēzei un pielietojumam litija enolātu enantioselektīvās protonēšanas reakcijā. Hirālo 1,3-diamīnu iegūšanai izstrādāta stereoselektīva sintēzes metode, kura balstās uz *tert*-butānsulfinilimīnu diastereoselektīvu reducēšanu. Noskaidrotas likumsakarības starp *tert*-butānsulfinilimīnu uzbūvi (*E/Z* un *M/P* ģeometriju) un reducēšanas reakcijā jaunradītā asimetriskā centra konfigurāciju. *tert*-Butānsulfinilimīnu *E/Z* un *M/P* konfigurācijas pētītas gan kristāliskajā formā (izmantojot rentgenstruktūras analīzes metodi), gan arī THF-*d*₈ šķīdumā (lietojot KMR metodes). Noteiktas imīnu *E/Z* izomerizācijas un *M/P* atropizomerizācijas ātruma konstantes un aprēķinātas izomerizācijas Gibsa brīvās aktivācijas enerģijas.

Sintezētie enantiomēri tīrie 1,3-diamīni izmantoti kā hirāli protonu avoti naproksēnamīda litija enolāta enantioselektīvas protonēšanas reakcijā. Pētītas likumsakarības starp 1,3-diamīnu telpiskām prasībām un protona pārnese enantioselektivitāti. Noskaidrots hirālā protonu avota pamata struktūrelements, kurš nodrošina protona donora spēju atšķirt planārā enolāta enantiotopās puses.

ANNOTATION

Asymmetric protonation of enolates.

Martjuga M., supervisor *Dr. chem.*, docent E. Sūna. Dissertation, 107 pages, 62 figures, 23 tables, 96 literature references, 3 appendices. In Latvian.

ENANTIOMERICALLY PURE 1,3-DIAMINES, DIASTEREOSELECTIVE REDUCTION, CHIRAL AUXILIARY, SULFINYL GROUP, SULFINYLIMINES, *E/Z* ISOMERS, *M/P* ATROPISOMERS, ACTIVATION BARRIER, GIBBS FREE ENERGY OF ACTIVATION, LITHIUM ENOLATES, ENANTIOSELECTIVE PROTONATION

Dissertation is focused on synthesis of enantiomerically pure 1,3-diamines and their application in enantioselective protonation of lithium enolates. A methodology for stereoselective synthesis of chiral non-racemic 1,3-diamines has been developed based on a highly diastereoselective reduction of *N-tert*-butanesulfinylimines. A correlation between structure of *N-tert*-butanesulfinylimines (*E/Z* and *M/P* geometries) and sense of asymmetric induction in their reduction has been established. *E/Z* And *M/P* geometries of *N-tert*-butanesulfinylimines were determined both in crystalline form (by X-ray crystallographic analysis) and in THF-*d*₈ solution (by NMR methods). Rate constants for *E/Z* isomerization and *M/P* atropisomerization as well as the corresponding Gibbs free energies of activation for isomerization were determined.

Synthesized chiral non-racemic 1,3-diamines have been employed as chiral proton sources in enantioselective protonation of naproxen-derived lithium enolates. A relationship between steric hinderance of 1,3-diamines and enantioselectivity of proton transfer was studied. A principal chiral subunit in a 1,3-diamine, which ensures discrimination of enolate enantiotopic faces has been established.

LIETOTIE APZĪMĒJUMI

Å	angstrēms
A*–H	hirāls protonu avots
Ac	acetil-
acac	acetilacetonāts
AEŠH	augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija
Ar	aril-
Bn	benzil-
<i>i</i> -Bu	<i>izo</i> -butil-
<i>n</i> -Bu	butil-
<i>sec</i> -Bu	2-butil-
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butil-
DCM	dihlormetāns
DFT	blīvuma funkcionālā teorija
DIBAL	diizobutilalumīnija hidrīds
DME	dimetoksietāns
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
DOSY	difūzijas sakārtotā spektroskopija (tulkojums no angļu valodas: <i>diffusion-ordered spectroscopy</i>)
dr	diastereomēru attiecība (tulkojums no angļu valodas: <i>diastereomeric ratio</i>)
ee	enantiomērais pārākums (tulkojums no angļu valodas: <i>enantiomeric excess</i>)
Et	etil-
EtOAc	etilacetāts
EXSY	apmaiņas spektroskopija (tulkojums no angļu valodas: <i>exchange spectroscopy</i>)
HMBC	heteronukleāra daudzkārsu saišu korelācijas spektroskopija (tulkojums no angļu valodas: <i>heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>)
HMPA	heksametilfosfora triamīds
HSQC	heteronukleāra viena kvanta korelācijas spektroskopija (tulkojums no angļu valodas: <i>heteronuclear single quantum correlation spectroscopy</i>)

KHMDS	kālija bis(trimetilsilil)amīds
KMR	kodolu magnētiskā rezonanse
LDA	litija diizopropilamīds
LiHMDS	litija bis(trimetilsilil)amīds
M	metāls
Me	metil-
MeO	metoksi-
NaHMDS	nātrija bis(trimetilsilil)amīds
NOE	kodolu Overhauzera efekts
PG	palīggrupa
Ph	fenil-
Piv	pivaloil-
¹ H-KMR	protonu kodolmagnētiskā rezonanse
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -propil-
THF	tetrahidrofurāns
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilēndiamīns
TMTAN	1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciklononāns
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolil-
UV	ultravioletais starojums

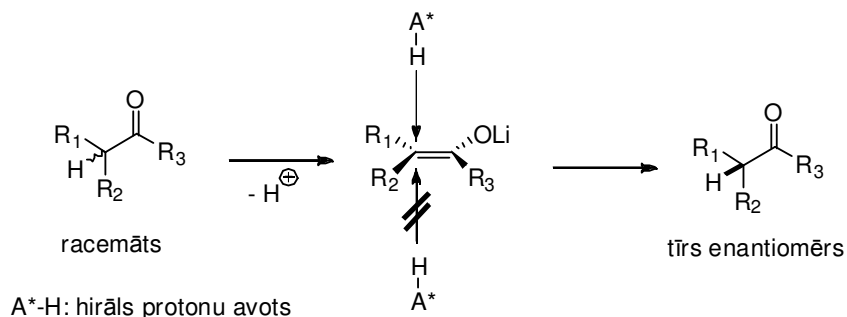
SATURS

Ievads.....	8
1. NODAĻA.....	10
1.1. Literatūras apskats.....	11
1.1.1. <i>Terc</i> -butānsulfinilimīnu diastereoselektīvā reducēšana.....	11
1.1.2. <i>Terc</i> -butānsulfinilimīnu konfigurācija.....	14
1.1.3. Secinājumi no literatūras apskata.....	19
1.2. Rezultātu izvērtējums.....	20
1.2.1. Ievads.....	20
1.2.2. Ketonu iegūšana.....	20
1.2.2.1. Diarilketonu un <i>terc</i> -butilketonu sintēze.....	20
1.2.2.2. 3,4-Dihidro-8-metilamino-2H-naftalenona 1.70 un 2,3-dihidro-7-(metilamino)-1H-indenona 1.71 sintēze.....	22
1.2.2.3. Ketonu 1.72, 1.74 un 1.75 sintēze.....	23
1.2.3. (R_S)- <i>terc</i> -Butilsulfinilimīnu iegūšana.....	24
1.2.3.1. Hirālā (R_S)- <i>terc</i> -butānsulfinilamīda 1.79 sintēze.....	24
1.2.3.2. (R_S)- <i>terc</i> -Butānsulfinilamīdu 1.80–1.95 iegūšana.....	25
1.2.3.3. Benzotiodiazīna 1.96 veidošanās.....	26
1.2.4. Sulfinilimīnu 1.80–1.95 struktūras analīze.....	28
1.2.4.1. Sulfinilimīnu struktūra kristāliskajā formā.....	28
1.2.4.2. Sulfinilimīnu 1.80–1.92 struktūra šķīdumos.....	30
1.2.4.3. Sulfinilimīnu 1.92–1.95 struktūra šķīdumos.....	34
1.2.5. Diastereoselektīvā sulfinilimīnu 1.80–1.95 reducēšana.....	41
1.2.6. Enantiomēri tīru diamīnu 1.112–1.135 iegūšana.....	50
2. NODAĻA.....	53
2.1. Literatūras apskats.....	54
2.1.1. Hirālo protonu donoru uzbūve un īpašības.....	54
2.1.1.1. Protonu donoru struktūras pamatelementi.....	54
2.1.1.2. Pārnesamā protona pKa skābums.....	57
2.1.2. Enolātu struktūras īpašības un analīzes metodes.....	60
2.1.2.1. Enolātu E/Z ģeometrijas ietekme.....	60
2.1.2.2. Litija enolātu struktūra.....	64
2.1.2.2.1. Šķīdinātājs un litija enolātu agregācija.....	64
2.1.2.2.2. Helatējošo piedevu ietekme uz litija enolātu agregāciju.....	66
2.1.2.2.3. Sāļu piedevas un litija enolātu agregācija.....	67
2.1.2.2.3. Litija enolātu agregātu analīzes metodes.....	68
2.1.3. Asimetriskās protonēšanas reakcijas svarīgākie raksturlielumi.....	70
2.1.3.1. Enolāta pretjona ietekme.....	70
2.1.3.2. Enolātu iegūšanai izmantotā bāze.....	71
2.1.3.3. Sāļu piedevas.....	72
2.1.3.4. Šķīdinātājs.....	73
2.1.3.5. Reakcijas temperatūra.....	74
2.1.4. Asimetriskās protonēšanas mehānisms.....	76
2.1.4.1. Enolāta–protonu avota pārejas stāvokļa komplekss.....	76
2.1.4.2. Protona pārnese: O– vai C–protonēšana?.....	78
2.1.5. Secinājumi no literatūras apskata.....	82
2.2. Hirālie benzilamīni litija enolātu asimetriskās protonēšanas reakcijā.....	84
2.3. Svarīgākie secinājumi par protonu donora struktūras un efektivitātes likumsakarībām.....	89

Eksperimentālā daļa	91
Galvenie rezultāti	97
Svarīgākie secinājumi.....	98
Literatūras saraksts.....	100

Ievads

Asimetriskā protonēšana ieņem nozīmīgu vietu stereoselektīvo sintēzes metožu klāstā, galvenokārt pateicoties konceptuālajai vienkāršībai [1–4]. Metode ļauj kvantitatīvi pārvērst racēmisku savienojumu par tīru enantiomēru, un tādēļ to bieži sauc par deracemizācijas reakciju. Lai gan jebkuru prohirālu sp^2 -hibridizētu karbanjonu teorētiski iespējams pārvērst par tīru enantiomēru, asimetriskā protonēšana galvenokārt tiek izmantota dažādu karbonilsavienojumu (ketonu, esteru, amīdu) iegūšanai enantiomēri tīrā formā. Konceptijas pamatā ir hirāla, optiski neaktīva karbonilsavienojuma pārvēršana par enolātu (visbiežāk – litija enolātu) un sekojoša selektīva protona piegāde no vienas enolāta puses. Lai panāktu metāla enolāta enantiotopo pušu stereodiferenciāciju, jāizmanto hirāls protona avots jeb hirāla skābe. Pateicoties kompleksa veidošanai starp hirālo skābi un litija enolātu, protona pārnese norisinās hirālā apkārtņē, kas arī nodrošina protona pārnese enantioselektivitāti.

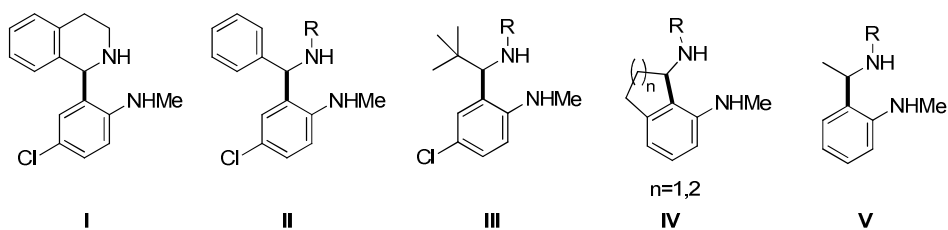


Metode atvieglo un padara lētāku mērķsavienojuma sintēzi, jo zūd nepieciešamība sintēzes gaitā saglabāt asimetriskā centra konfigurāciju un izvairīties no tā racemizācijas turpmākajās pārvērtībās. Tomēr, par spīti plašajiem pētījumiem un vairākiem veiksmīgiem pielietojuma piemēriem [3], metode joprojām izmanto empīrisku pieeju jaunu, agrāk neapraktītu substrātu gadījumā. Tam cēlonis ir ierobežotas zināšanas par asimetriskās protonēšanas norises mehānismu, par litija enolātu – hirālo protona avotu kompleksu īpašībām (agregācijas pakāpi, dažādu jaukto kompleksu stabilitāti) un svarīgākajiem faktoriem, kas ietekmē protona pārnese.

Viena no efektīvākajām hirālajām skābēm ir anilīns **I**, kura izmantošana ļāva iegūt virkni enantiomēri tīru amīdu [5]. Mērķtiecīga pārnese anilīna **I** N–H protona skābuma variēšana ļāva izvirzīt hipotēzi par pK_a faktora ietekmi uz protonēšanas

enantioselektivitāti [6]. Tomēr neatbildēts palika jautājums par hirālā protona protonu telpiskās struktūras ietekmi uz protonēšanas enantioselektivitāti. Tādēļ par promocijas darba mērķi izvirzījām noteikt svarīgāko hirālā protonu avota struktūrelementu 1,3-diamīnā **I**, kas nodrošina protona pārneses enantioselektivitāti.

Izvirzītā mērķa sasniegšanai izvēlējāmies sintetēt anilīna **I** struktūranalogus **II-V**.



R=H, Me

Tā kā diamīnu **II-V** stereoselektīvā sintēze literatūrā nav aprakstīta, par vienu no promocijas darba uzdevumiem izvirzījām izohinolīna **I** struktūranalogu **II-V** stereoselektīvo sintēzi. 1,3-Diamīnu **II-V** sintēze aprakstīta promocijas darba 1. nodaļā. Iegūtos enantiomēri tīros 1,3-diamīnus tālāk izmantojām kā hirālos protonu avotus amīdu enolātu enantioselektīvās protonēšanas reakcijā, un šie pētījumi apkopoti promocijas darba 2. nodaļā. Līdz ar to, promocijas darbu veido 2 savstarpēji saistītas nodaļas. Katrā nodaļā ir literatūras apskats, rezultātu izvērtējums un eksperimentālā daļa.

1. NODAĻA

HIRĀLO 1,3-DIAMĪNU DIASTEREOSELEKTĪVĀ SINTĒZE

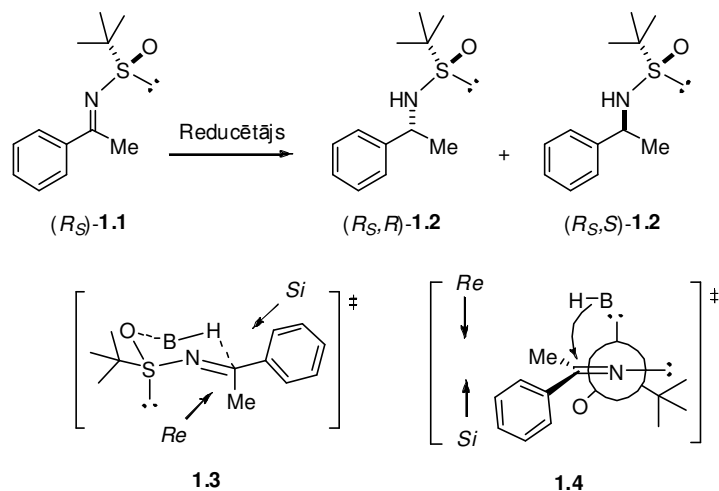
1.1. Literatūras apskats

1.1.1. *Terc*-butānsulfinilimīnu diastereoselektīvā reducēšana

Litija enolātu asimetriskās protonēšanas reakcijas pētījumiem izraudzīto diamīnu **I-IV** stereoselektīvai sintēzei nolēmām izmantot hirālo *terc*-butānsulfinilpalīggrupu, jeb t.s Ellmana (*Jonathan Ellman*) palīggrupu [7]. Izvēli noteica pozitīvā pieredze agrākos, tematiski saistītos pētījumos, kuros hirālā *terc*-butānsulfinil-palīggrupa tika veiksmīgi izmantota benzilamīnu diastereoselektīvajā sintēzē [8].

Ellmana palīggrupa tiek plaši pielietota enantiomēri tīru amīnu stereoselektīvajā sintēzē, un lielākā daļa no metodēm balstās uz dažādu nukleofilu diastereoselektīvu uzbrukumu *terc*-butānsulfinilimīnam [9]. Konceptuāli vienkāršākajā gadījumā nukleofīls ir hidrīda daļiņa, un *terc*-butānsulfinilimīnu reducēšana parasti norisinās ar augstu diastereoselektivitāti. Kā hidrīda avoti izmantoti NaBH₄ vai *L*-Selektrīds [10], [11], LiBHEt₃ [12], kateholborāns [13], DIBAL [14], 9-BBN [15], kā arī hirāls Ru katalizators [16].

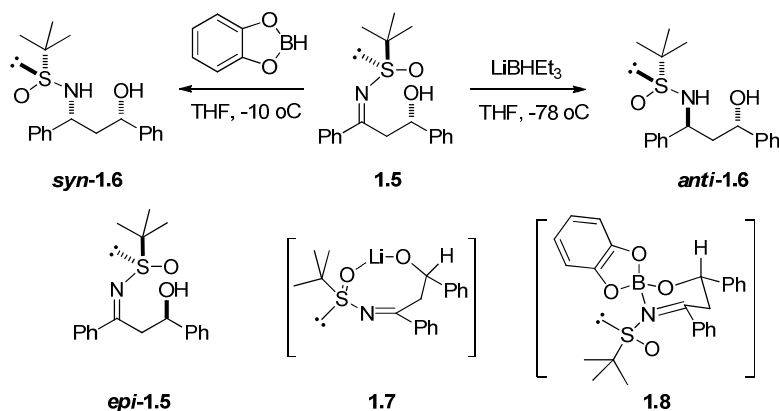
Būtiski, ka dažādu reducētāju izmantošana viena un tā paša substrāta gadījumā ļāva iegūt reducēšanas produktus ar pretēju jaunradītā hirālā centra absolūto konfigurāciju. Piemēram, *terc*-butānsulfinilimīna (*R_S*)-**1.1** reducēšanā ar NaBH₄/Ti(OEt)₄ sulfinilamīda **1.2** diastereomēri veidojās attiecībā (*R_S,R*):(*R_S,S*)=96:4 (1.1. Attēls). Savukārt, kā hidrīda avotu izmantojot *L*-selektrīdu, augstā diastereoselektivitāte saglabājās, tomēr kā pamatprodukts veidojās pretējais diastereomērs (*R_S,R*):(*R_S,S*)=8:92 (1.1. Attēls) [17].



1.1. att. *terc*-Butānsulfinilimīna (*R_S*)-**1.1** reducēšana

Pretējā reducēšanas diastereoselektivitāte imīna (R_S)-**1.1** gadījumā liecina par atšķirīgiem reducēšanas mehānismiem. Tas, ka reducēšana ar $\text{NaBH}_4/\text{Ti}(\text{OEt})_4$ norisinās galvenokārt no imīna Si puses, liecina par *tert*-butānsulfinil-palīggrupas skābekļa atoma iesaistīšanos pārejas stāvoklī. Attiecīgi, autori piedāvāja ciklisku sešlocekļu pārejas stāvokli **1.3**, kurā *tert*-butānsulfinil palīggrupas skābekļa atoms nodrošina hidrīda piegādi no Si puses (1.1. Attēls). Savukārt reducēšana ar L -selektīdu notiek no imīna Re puses, t.i. no palīggrupas skābekļa atomam *pretējas* puses, kas izslēdz cikliska sešlocekļu pārejas stāvokļa veidošanos. Tādēļ tika piedāvāts t.s. „atvērtais” pārejas stāvoklis **1.4**, saskaņā ar kuru L -selektīds uzbrūk imīnam **1.1** no telpiski mazāk traucētās Re puses (1.1. Attēls).

Pretēja reducēšanas diastereoselektivitāte tika novērota arī β -hidroksiimīnu **1.5** gadījumā. Tā, reducējot ar kateholborānu, ar 95:5 d.r. veidojās *syn* reducēšanas produkts *syn*-**1.6**, bet LiBHEt_3 izmantošana ļāva iegūt *anti*-**1.6** ar 99:1 d.r. (1.2. Attēls). [18]

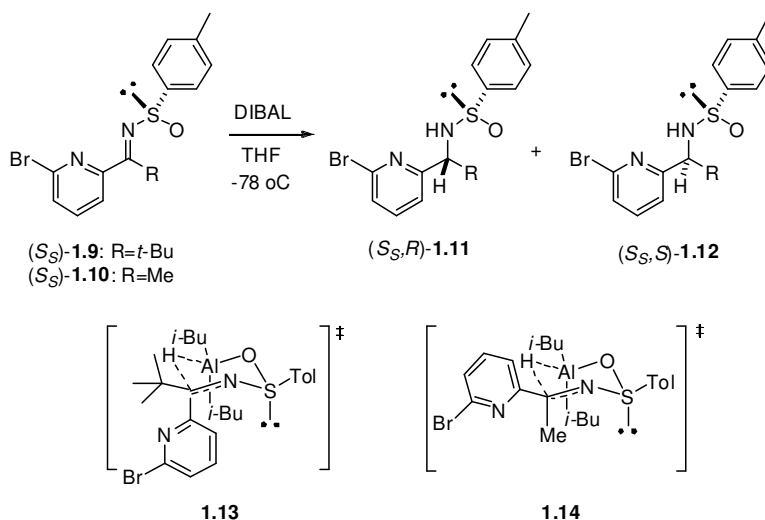


1.2. att. β -Hidroksiimīnu **1.5** diastereoselektīvā reducēšana

Lai noskaidrotu imīna **1.5** β -stereocentra ietekmi uz reducēšanas diastereoselektivitāti, autori ieguva imīna β -stāvokļa epimēru *epi*-**1.5**. Gan imīna **1.5**, gan tā epimēra *epi*-**1.5** reducēšanā veidojās produkts **1.6** ar vienādu absolūtu konfigurāciju, liecinot, ka reducēšanas diastereokontroli nodrošina *tert*-butānsulfinil palīggrupa, nevis β -hidroksigrupa. Lai skaidrotu atšķirīgo reducēšanas diastereoselektivitāti kateholborāna un LiBHEt_3 gadījumos, tika izvirzīta hipotēze par divu alternatīvu ciklisku pārejas stāvokļu veidošanos. Tā, *anti*-**1.6** produkta veidošanās skaidrota ar 8-locekļu pārejas stāvokļa **1.7** palīdzību, kurā reducētāja Li katjons ir koordinēts gan ar β -hidroksigrupas, gan arī ar *tert*-butānsulfinil-palīggrupas skābekļa atomiem. Savukārt *syn*-produkta veidošanās norisinās caur 6-

locekļu pārejas stāvokli **1.8**, kurā catecholborāns veido borāta kompleksu ar β -hidroksigrupu un *tert*-butānsulfinilgrupas slāpekļa atomu (1.2. Attēls). Interesanti, ka pārejas stāvoklī **1.7** *tert*-butānsulfinilimīns **1.5** ir *E*-konfigurācijā, bet pārejas stāvoklī **1.8** attēlotais imīns ir (*Z*) formā. Iespējams, ka (*E*) un (*Z*) imīni Ellmana apstākļos reducējas par pretējiem diastereomēriem.

Imīnu ģeometrijas ietekme uz reducēšanās diastereoselektivitāti postulēta arī heterociklisko sulfinilimīnu gadījumā. Tā, reducējot *p*-toluolsulfinilimīnu (S_S)-**1.9** ar DIBAL, kā pamatprodukts (d.r.=92:8) veidojās *Si* puses reducēšanās produkts (S_S,R)-**1.11**, kamēr struktūranaloga (S_S)-**1.10** gadījumā pārākuma diastereomērs bija *Si* puses reducēšanās produkts (S_S,S)-**1.12** (1.3. attēls) [19]. Reducēšanas norises skaidrojumam tika piedāvāti sešlocekļu cikliskie pārejas stāvokļi **1.13** un **1.14**, kuros sulfinilgrupas skābeklis koordinē Lūisa skābo alumīnija atomu DIBAL reaģentā, tādējādi kontrolējot hidrīda pārnese diastereoselektivitāti (1.3. attēls).



1.3. att. Imīnu ģeometrijas ietekme uz reducēšanās diastereoselektivitāti

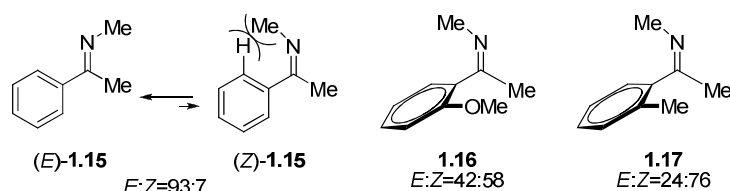
Pārejas stāvoklī **1.14** sulfinilimīns **1.10** attēlots (*E*) konfigurācijā. Aizvietojot metilgrupu ar telpiski ievērojami lielāku *tert*-butilgrupu (imīns **1.9**), stabilāka acīmredzot kļūst (*Z*)-konfigurācija (pārejas stāvoklis **1.13**). Pieņemot, ka hidrīda pārnese kontrolē sulfinilgrupas skābekļa atoms, pretējas konfigurācijas imīniem būtu jāreducējas par sulfinilamīdiem ar pretēju jaunradītā centra absolūto konfigurāciju. Līdzīgas likumsakarības autori novēroja, hirālās *p*-toluolsulfinil palīggrupas vietā izmantojot *tert*-butānsulfinilgrupu [20].

Svarīgi atzīmēt, ka reducēšanas diastereoselektivitātes atkarībai no sulfinilimīnu *E/Z* konfigurācijas trūkt eksperimentālu pierādījumu, un publikācijās šī

sakarība netiek apspriesta. Acīmredzot iemesls ir grūtības ar sulfinilimīnu konfigurācijas noteikšanu reducēšanas apstākļos, kuros imīni pakļauti *E/Z* izomerizācijai.

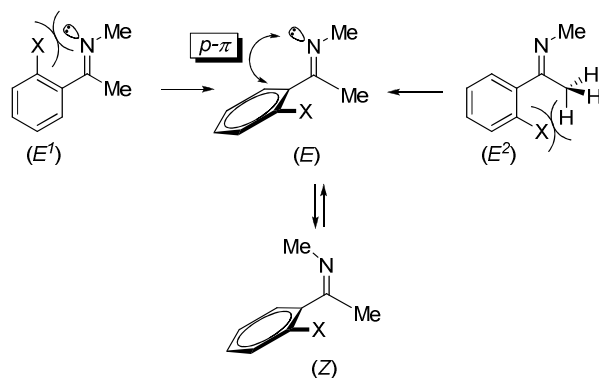
1.1.2. *Terc*-butānsulfinilimīnu konfigurācija

Lai gan *terc*-butānsulfinilketimīnu konfigurācija ir salīdzinoši maz pētīta, krietni vairāk zināms par strukturāli līdzīgu *N*-alkilketimīnu konfigurācijas likumsakarībām. Tā, parādīts, ka alkilarilketimīni hloroforma šķīdumā pārsvarā eksistē *E*-konfigurācijā, kurā arilaizvietotājs un *N*-alkilgrupas savstarpēji ir *trans* stāvoklī. Šāds grupu savstarpējais novietojums samazina destabilizējošo stērisko mijiedarbību starp imīna *N*-aizvietotāju un arilaizvietotāja *ortho*-protonu (imīns **1.15**, 1.4. attēls).



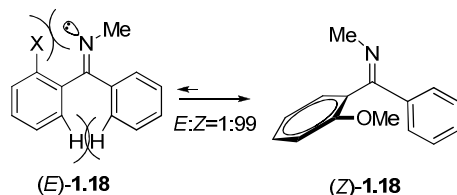
1.4. att. *terc*-Butānsulfinilketimīnu konfigurācija šķīdumā

Savukārt *ortho*-aizvietotāja ievadīšana arilgrupā izraisa imīna konfigurācijas maiņu, ievērojami palielinot *Z*-izomēra īpatsvaru. Tā, *ortho*-OMe aizvietotāja klātbūtne izraisa izomēru attiecības maiņu uz *E:Z=42:58* (imīns **1.16**), bet *ortho*-metilimīnam **1.17** *Z*-izomēra forma ir vēl lielākā pārkumā [21] (1.4. attēls). *Ortho*-aizvietotāja ietekmi uz imīnu konfigurāciju skaidro ar stēriskiem un elektroniskajiem faktoriem. Tā, stēriskā mijiedarbība starp arilgrupas *ortho*-aizvietotāju un imīna slāpekļa atomu, (imīns (E^1), 1.5 attēlā) kā arī starp arilgrupas *ortho*-aizvietotāju un imīna *C*-alkilgrupu (imīns (E^2)) izraisa *ortho*-aizvietotās arilgrupas izgriešanos no imīna plaknes. Izgriešanās rezultātā imīnam (*E*)-konfigurācijā parādās destabilizējošā elektrostatiskā atgrūšanās starp imīna slāpekļa nedalīto elektronu pāri un arilgrupas π -elektroniem, kas arī izraisa imīna *E/Z* izomerizāciju (1.5 attēls) [22]. Jāatzīmē, ka enerģētisko ieguvumu stērisko traucējumu samazināšanās rezultātā ievērojami samazina delokalizācijas enerģijas zaudējums *ortho*-arilgrupas un ketimīna konjugācijas pārtraukšanas dēļ. Šo divu efektu pretdarbība acīmredzot arī nosaka salīdzināmu *E* un *Z* izomēru daudzumu pastāvēšanu imīnu **1.16-1.17** šķīdumos.



1.5. att. *Orto*-Aizvietotāja ietekme uz acetofenona imīnu konfigurāciju

Savukārt *orto*-aizvietotu benzofenonu rindā novērots visaugstākais *Z*-izomēra pārkums. Tā, diarilketimīns **1.18** hloroforma šķīdumā pastāv tikai *Z*-izomēra veidā (1.6. attēls). Benzofenonu imīnos arilgrupu kopplanārs novietojums ir ļoti mazvarbūtīgs destabilizējošās arilgrupu *orto*-protonu atgrūšanās dēļ (imīns (E) -**1.18**, 1.6. attēls). Tādēļ no diviem arilgredzeniem konjugācijā ar ketimīnu paliek *orto*-neaizvietotā fenilgrupa, bet no konjugācijas plaknes ar imīnu tiek izgriezts stēriski “lielākais” *orto*-aizvietotais arilgredzens.



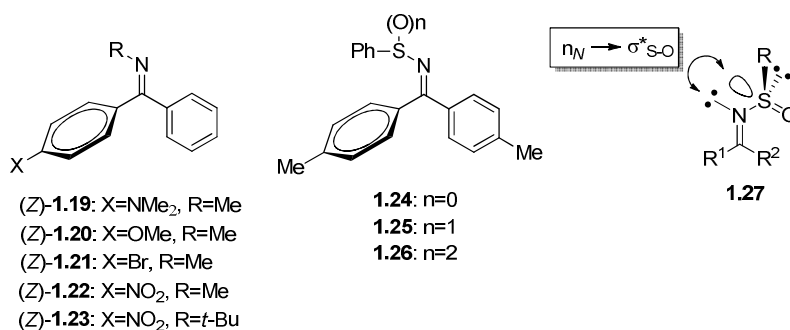
1.6. att. *Orto*-Aizvietotāja ietekme uz benzofenona imīnu konfigurāciju

E/Z Izomerizācijas barjeru noteikšanai *N*-alkilimīnos, kā arī radniecīgajos *N*-sulfonilimīnos visbiežāk izmanto KMR metodes. Noteiktie izomerizācijas lielumi ir atkarīgi no imīna slāpekļa aizvietotāja dabas, un tie svārstās plašās robežās no 108.8 līdz 54.4 kJ/mol (sk. 1.1 Tabulu). Jāatzīmē, ka *N*-alkilimīnu izomerizācijas barjeras atkarīgas no šķīdinātāja [23], un tās ievērojami samazinās Brensteda un Lūisa skābju klātbūtnē [24]. Kā redzams no tabulas 1.1, *N*-metilimīniem **1.19-1.22** (Nr. 1-4) raksturīga augsta *E/Z* izomerizācijas barjera, un tā nav atkarīga no arilgrupas elektroniskajām īpašībām. Vienlaikus *N*-metilaizvietotāja apmaiņa pret telpiski ievērojami lielāku *t*-Bu grupu ((Z) -**1.23**, Nr. 5) būtiski samazina izomerizācijas barjeru, liecinot, ka imīna slāpekļa aizvietotājam ir ievērojami lielāka ietekme uz *E/Z* izomerizāciju. Izomerizācijas barjera (*N*-feniltio)imīna **1.24** gadījumā (Nr. 6) ir vēl nedaudz zemāka, turpretim *N*-sulfonil- un *N*-sulfonilimīni **1.25-1.26** šķīdumos ir

konfiguracionāli diezgan nestabili (Nr. 6-8). *E/Z* Izomerizācijas barjeras samazināšanās, palielinoties sēra oksidācijas pakāpei, tiek skaidrota ar slāpekļa nedalītā elektronu pāra daļēju delokalizāciju S-O saites σ -irdinošajā orbitālē jeb ar t.s. $n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ negatīvo hiperkonjugāciju [25] (sk. imīnu **1.27**).

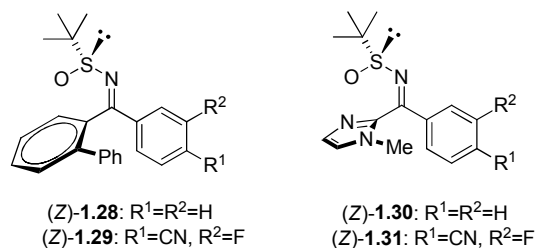
1.1 tabula

Diarilketimīnu *E/Z* izomerizācijas barjeras



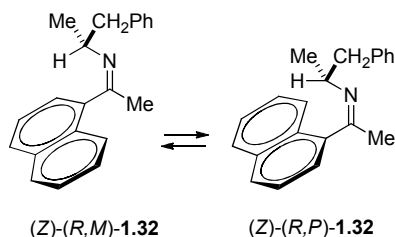
Nr.	Imīns	ΔG^\ddagger kJ/mol	Temp, °C	Šķīdinātājs	Literatūra
1.	(Z)- 1.19	108.8 (Z→E)	35	Ph ₂ O	[26]
2.	(Z)- 1.20	107.5 (Z→E)	35	Ph ₂ O	[26]
3.	(Z)- 1.21	107.9 (Z→E)	35	Ph ₂ O	[26]
4.	(Z)- 1.22	107.3 (Z→E)	35	Ph ₂ O	[26]
5.	(Z)- 1.23	84.1 (Z→E)	-9	PhCH ₃	[26]
6.	1.24	76.9	58	1,2-Cl ₂ -C ₆ H ₄	[27]
7.	1.25	59.0	-10	CHCl ₃	[27]
8.	1.26	54.4	-32	CHCl ₃	[27]

No *N*-aizvietotu imīnu *E/Z* izomerizācijas pētījumiem izriet, ka šķīdumos *N*-sulfinilimīni eksistē līdzsvarā esošu *E* un *Z* izomēru veidā. Patiešām, ātra *N*-sulfinilimīnu **1.28-1.31** *E* un *Z* izomēru savstarpēja pārvēršanās -40 °C temperatūrā tika novērota ar KMR metodēm [28], liecinot par savienojumu salīdzinoši zemo konfiguracionālo stabilitāti šķīdumos (1.7. attēls).



1.7. att. Konfiguracionāli nestabilie *tert*-butānsulfinilimīni

Līdztekus *E/Z* izomerizācijai, (*Z*)-imīniem raksturīga apgrūtināta rotācija ap C-C saiti starp imīna grupu un no C=N konjugācijas plaknes izgriezto arilaizvietotāju. Ja imīna *N*-aizvietotājs kļūst pietiekoši liels, bet imīna C-arilgrupa satur *ortho*-aizvietotāju, rotācijas barjera ievērojami pieaug, un veidojas līdzsvarā esošu rotācijas izomēru pāris (1.8. Attēls) [29].

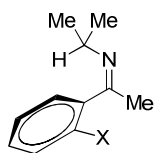


1.8. att. Ketimīnu (*Z*)-**1.32** atropizomerizācija

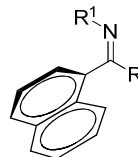
Arilgrupu apgrūtinātā rotācija ir salīdzinoši plaši pētīta *N*-alkilketimīnu rindā. Ar KMR metodēm noteiktās atropizomerizācijas barjeras ketimīnu (*Z*)-**1.32**-(*Z*)-**1.36** gadījumā ir zemākas nekā *E/Z* izomerizācijas barjeras (1.2. Tabula). Savukārt ketimīnos (*Z*)-**1.37**-(*Z*)-**1.40** novērotās rotācijas barjeras atbilst rotamēru dzīves puslaikam līdz pat vairākām stundām istabas temperatūrā, bet imīna (*Z*)-**1.41** rotācijas barjera liecina par stabilu rotamēru eksistenci ar izomerizācijas puslaiku istabas temperatūrā līdz pat vairākām dienām (1.2 Tabula). Istabas temperatūrā ketimīnu (*Z*)-**1.37**-(*Z*)-**1.41** rotamērus iespējams iegūt kā individuālus savienojumus, un tāpēc tie uzskatāmi nevis par *konformacionālajiem*, bet gan par *konfiguracionālajiem* jeb par optiskajiem izomēriem (atropizomēriem). Piemēram, imīna (*Z*)-**1.41** (*M*) un (*R*) enantiomērus iespējams sadalīt, izmantojot hromatogrāfiju uz hirālās stacionārās fāzes.

Cietvielu KMR metodes ļāva novērot ketimīnu arilaizvietotāju apgrūtināto rotāciju arī kristāliskajā formā, tomēr kristālrežģī rotācijas barjeras ir ievērojami augstākas (aptuveni, par 8 līdz 12 kJ/mol) [30]. Līdz ar to sagaidāms, ka individuāls atropizomērs kristāliskajā formā varētu būt pietiekami stabils, lai to varētu izdalīt, noteikt fizikāli-ķīmiskos raksturlielumus un uzglabāt.

Ariļgrupas rotācijas barjeras (Z)-ketimīnos



(Z)-**1.33**: X=Me
 (Z)-**1.34**: X=Ph
 (Z)-**1.35**: X=NO₂
 (Z)-**1.36**: X=MeO



(Z)-**1.37**: R=Me; R¹=*i*-Pr
 (Z)-**1.38**: R=R¹=*i*-Pr
 (Z)-**1.39**: R=*i*-Pr; R¹=Et
 (Z)-**1.40**: R=*i*-Pr; R¹=Me
 (Z)-**1.41**: R=*t*-Bu; R¹=Et

Nr.	Imīns	ΔG^\ddagger kJ/mol	Temp, °C	Šķīdinātājs	Literatūra
1.	(Z)- 1.32	85.8 (<i>M</i> → <i>P</i>)	107	1,2,4-Cl ₃ -C ₆ H ₃ ; 1,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ =7:1	[31]
2.	(Z)- 1.33	76.6	74	toluols	[29]
3.	(Z)- 1.34	74.1	63	toluols	[29]
4.	(Z)- 1.35	74.1	56	toluols	[29]
5.	(Z)- 1.36	60.2	-6	toluols	[29]
6.	(Z)- 1.37	85.8	100	toluols	[32]
7.	(Z)- 1.38	102.9	160	DMSO	[32]
8.	(Z)- 1.39	96.7	145	DMSO	[32]
9.	(Z)- 1.40	95.0	140	dihlorbenzols	[32]
10.	(Z)- 1.41	113.0	180	DMSO	[32]

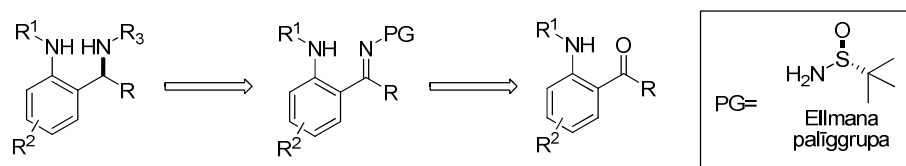
1.1.3. Secinājumi no literatūras apskata

1. Izmantojot atšķirīgus reducētājus, no viena un tā paša *terc*-butānsulfīnīlketimīna iespējams iegūt reducēšanas produktus ar pretēju jaunradītā hirālā centra absolūto konfigurāciju.
2. Literatūrā aprakstīto reducēšanas mehānismu un pārejas stāvokļu analīze ļauj izvirzīt hipotēzi, ka *terc*-butānsulfīnīlketimīnu reducēšanas diastereoselektivitāte atkarīga no substrāta *E/Z* konfigurācijas.
3. *terc*-Butānsulfīnīlketimīnu *E/Z* konfigurācija šķīdumos nav pētīta. Tuvāko struktūranalogu - *orto*-aizvietoto *N*-alkilketimīnu dominējošā konfigurācija šķīdumos ir *Z*-forma, kurā *orto*-arilaizvietotājs ir izgriezts no konjugācijas plaknes ar imīna C=N grupu.
4. Dominējošajā *N*-alkilketimīnu *Z*-forma šķīdumos pastāv rotamēru vai atropizomēru pāra veidā, ko nosaka apgrūtinātā *orto*-aizvietotās arilgrupas rotācija.

1.2. Rezultātu izvērtējums

1.2.1. Ievads

Hirālie protonu avoti **II–V** (sk. attēlu Ievadā) literatūrā nav aprakstīti, un tādēļ svarīgs promocijas darba mērķis bija 1,3–diamīnu **II–V** stereoselektīvās sintēzes metodes izstrāde. Asimetrisko centru 1,3–diamīnos **II–V** izveidojām, diastereoselektīvi reducējot atbilstošos ketimīnus hirālās Ellmana (*Ellman*) *tert*-butānsulfinilpalīggrupas klātbūtnē (1.9. Attēls).



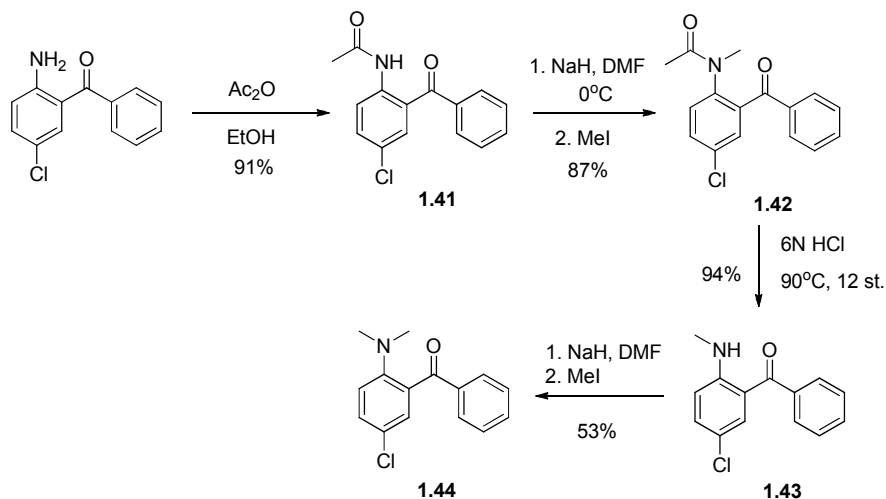
1.9. att. 1,3-Diamīnu iegūšanas retrosintētiskā shēma

Ellmana palīggrupu saturošo sulfinilimīnu iegūšana no atbilstošajiem ketoniem aprakstīta 1.2.3. nodaļā, bet ketonu sintēze—1.2.2. nodaļā. Lai nodrošinātu augstu diastereoselektivitāti sulfinilimīnu reducēšanas reakcijā, veicām sintezēto hirālo ketimīnu struktūras pētījumus cietā formā un šķīdumos (1.2.4. nodaļa). Sulfinilimīnu diastereoselektīvā reducēšana aprakstīta 1.2.5. nodaļā, un to tālākā pārvēršana par mērķsavienojumiem—1,3-diamīniem—1.2.6. nodaļā.

1.2.2. Ketonu iegūšana

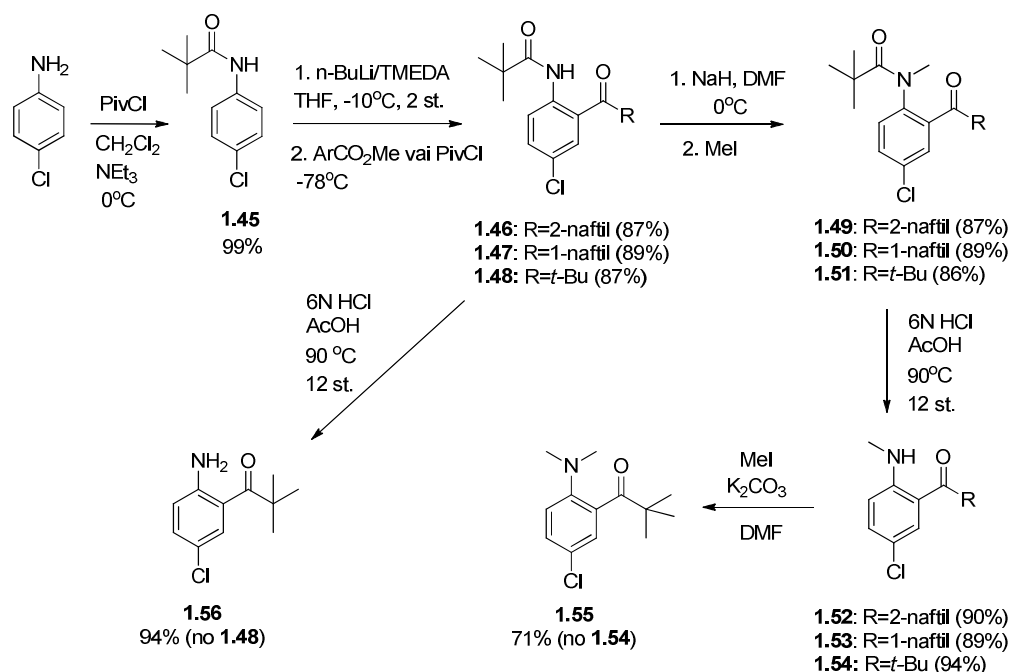
1.2.2.1. Diarilketonu un *tert*-butilketonu sintēze

Diarilketonu **1.43** sintezējām 3 stadijās no komerciāli pieejamā 2-amino-5-hlorbenzofenona. Lai izvairītos no anilīna dialkilēšanas, sākotnēji veicām anilīna acetilēšanu. *N*-Acetilānilīnu **1.41** tālāk deprotonējām ar NaH un alkilējām ar MeI. *N*-Acetilaizsarggrupu anilīnā **1.42** hidrolizējām skābā vidē un ieguvām vēlamo ketonu **1.43**. No ketona **1.43** pagatavojām arī *N,N*-dimetilānilīnu **1.44**, atkārtoti alkilējot nātrija anilīdu **1.43-Na** ar metiljodīdu (1.10 Attēls).



1.10. att. Diarilketonu **1.43** un **1.44** iegūšana

Mērķsavienojumu **1.52–1.56** sintēzi sākām sākām no komerciāli pieejamā 4-hloranilīna. Naftilaizvietotāju ievadīšanai anilīnā nolēmām izmantot *ortho*-litijēšanas metodi [33] [34]. Šim nolūkam pagatavojām *N*-pivaloilanilīnu **1.45**, kuru litijējām ar *n*-BuLi, un iegūto fenillitija starpsavienojumu dzēsām ar 1-naftil- un 2-naftil-karbonskābes metilesteriem kā arī pivaloilhlorīdu. Iegūtos ketonus **1.49–1.51** pārvērtām par *N*-metilatvasinājumiem **1.52–1.54**, tos secīgi deprotonējot un alkilējot (1.11. Attēls). *N*-Metilanilīnus **1.52–1.54** ieguvām, skābā vidē nošķeļot *N*-pivaloilgrupu. *N,N*-Dimetanilīnu **1.54** ieguvām, alkilējot anilīnu **1.54** ar MeI, bet *N*-neaizvietotu anilīnu pagatavojām, hidrolizējot *N*-pivaloilamīdu **1.48** (1.11. Attēls).



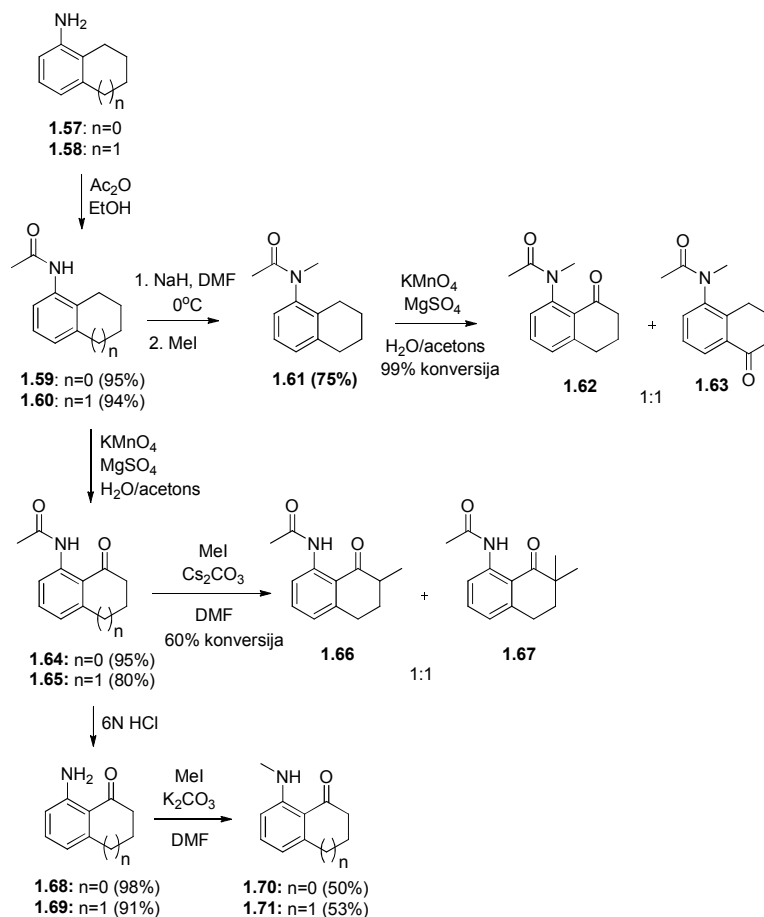
1.11. att. Ketonu **1.52–1.56** sintēzes shēma

1.2.2.2. 3,4-Dihidro-8-metilamino-2H-naftalenona **1.70** un 2,3-dihidro-7-(metilamino)-1H-indenona **1.71** sintēze

Mērķsavienojunu **1.70** un **1.71** sintēzei izmantojām komerciāli pieejamo biciklisko anilīnu **1.57-1.58** reģioselektīvo oksidēšanu benzilstāvoklī ar KMnO_4 , acetona un ūdens šķīdumā [35]. Lai gan oksidēšana aprakstīta *N*-acetilanilīnu **1.59.–1.60** gadījumā, sākotnēji nolēmām veikt *N*-metilacetanilīda **1.61** oksidēšanu, jo sagaidījām, ka *N*-metilgrupas ievadīšana alkilētajos produktos varētu notikt ar *C*-alkilēšanas blakusproduktu veidošanos (sk. zemāk). Oksidēšana norisinājās ar kvantitatīvu konversiju, tomēr reakcijā veidojās oksidēto produktu **1.62** un **1.63** maisījums attiecībā 1:1. Abu reģioizomēru struktūru pierādījām, izmantojot KMR metodes (^1H un ^{13}C KMR, NOE un HSQC). Diemžēl, oksidēšanas reģioizomērus sadalīt ar hromatogrāfijas metodi neizdevās, tāpēc pievērsāmies *N*-acetilanilīnu **1.59.–1.60** oksidēšanai. Abu savienojumu gadījumā oksidēšanas reakcijā veidojās tikai vēlamie ketoni **1.64** un **1.65** liecinot, ka *N*-neaizvietota *N*-acetilamīda grupa nodrošina oksidēšanas reģioselektivitāti.

Amīda **1.65** alkilēšana ar metiljodīdu K_2CO_3 klātbūtnē norisinājās ar ļoti zemu konversiju (<5 %), bet, kā bāzi izmantojot Cs_2CO_3 , ieguvām izejvielas **1.60** un *C*-alkilēšanas produktu **1.67–1.68** maisījumu. Vēlamā *N*-metilatvasinājuma veidošanos

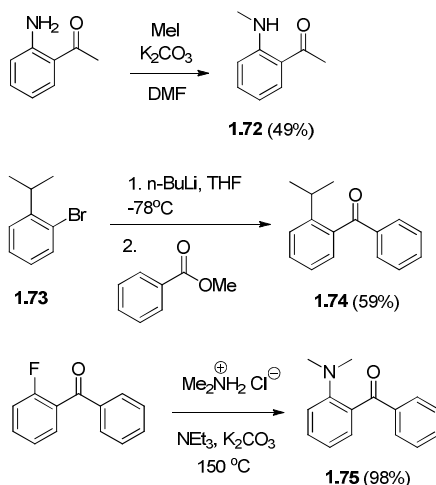
nenovērojām. Ņemot vērā salīdzināmas neūdens vides pKa vērtības acetanilīda N–H protonam ($pK_{a(DMSO)}=21.5$ [36]) un tetralona C–H protonam ($pK_{a(DMSO)}=24.7$ [37]), *N*-alkilēšanas produkta trūkums acīmredzot saistīts ar stēriskajiem traucējumiem amīda apkārtnē. Lai iegūtu vēlamo *N*-metilanilīnu **1.71**, nolēmām izmantot *N*-neaizvietota anilīna nukleofilitāti. *N*-Acetilaizsarggrupu amīdos **1.64–1.65** hidrolizējām skābā vidē, un *N*-neaizvietotus anilīnus **1.68–1.69** pārvērtām par mērķsavienojumiem S_N2 -tipa alkilēšanas reakcijā K_2CO_3 klātbūtnē.



1.12. att. Ketonu **1.70–1.71** iegūšana

1.2.2.3. Ketonu **1.72**, **1.74** un **1.75** sintēze

Ketonu **1.72** ieguvām ar viduvējiem iznākumiem, alkilējot 2-acetilānilīnu ar metiljodīdu K_2CO_3 klātbūtnē. 2-Izopropilbenzofenonu **1.74** sintezējām metilbenzoāta reakcijā ar litijēto brombenzolu **1.73**. Savukārt benzofenonu **1.75** pagatavojām, aizvietojo fluoru ar *N,N*-dimetilamino grupu S_NAr reakcijā (1.13. attēls).

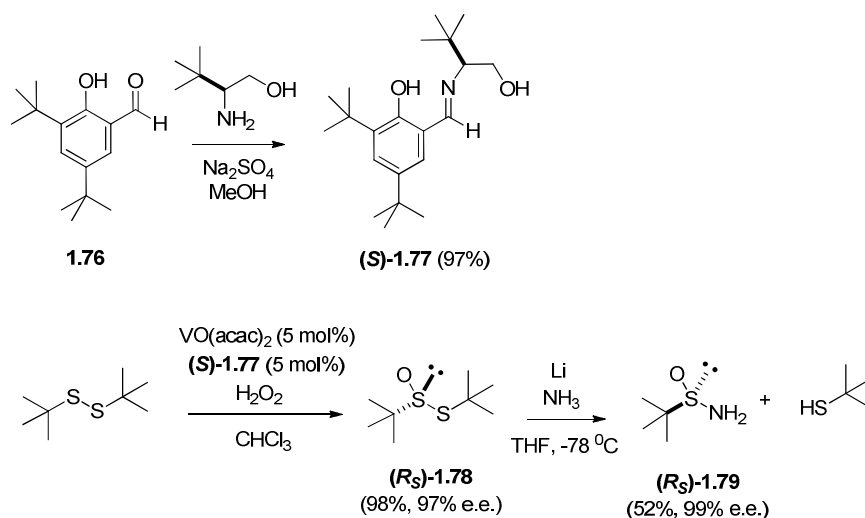


1.13. att. Ketonu **1.72**, **1.74** un **1.75** sintēze

1.2.3. (*R_S*)-*tert*-Butilsulfinilimīnu iegūšana

1.2.3.1. Hirālā (*R_S*)-*tert*-butānsulfinilamīda **1.79** sintēze

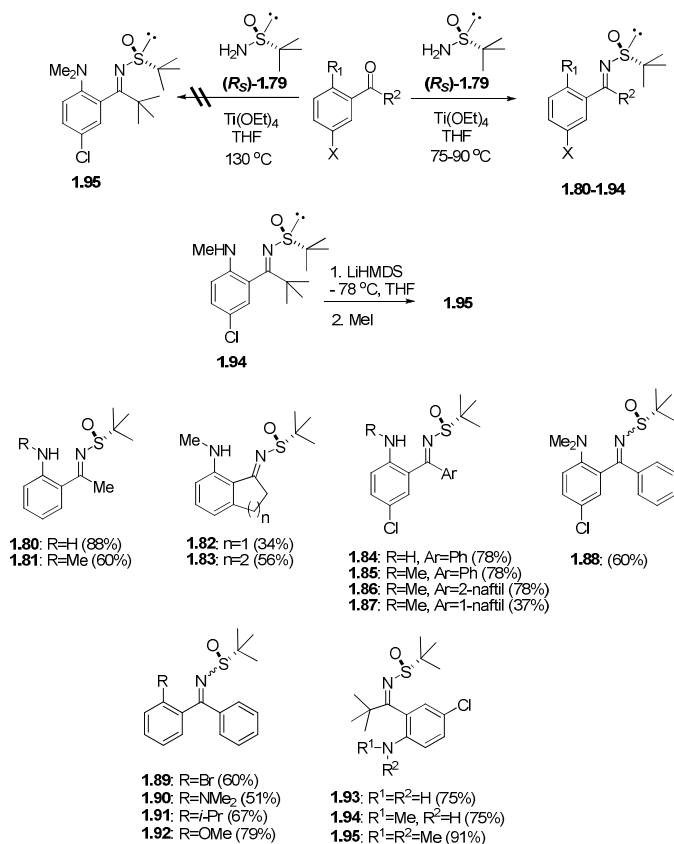
Hirālo (*R_S*)-*tert*-butānsulfinilamīdu **1.79** sintezējām, enantioselektīvi oksidējot komerciāli pieejamo di-*tert*-butildisulfīdu ar VO(acac)₂ hirāla imīna liganda (*S*)-**1.77** klātbūtnē saskaņā ar literatūras metodi [38] (1.14. Attēls). Savukārt hirālo ligandu (*S*)-**1.77** ieguvām aldehīda **1.76** kondensācijā ar (*S*)-*tert*-leicinolu. Asimetriskā oksidēšana norisinājās ar kvantitatīvu konversiju un 97% enantioselektivitāti. Sekojošajā nukleofīlajā aizvietošanās reakcijā ar litija amīdu, kuru *in situ* ģenerējām no metāliskā litija šķīdrajā amonjakā, ar viduvējiem iznākumiem veidojās mērķsavienojums (*R_S*)-**1.79**.



1.14. att. Hirālā (*R_S*)-*tert*-butānsulfinilamīda **1.79** sintēze

1.2.3.2. (*R_S*)-*tert*-Butānsulfinilamīdu 1.80–1.95 iegūšana

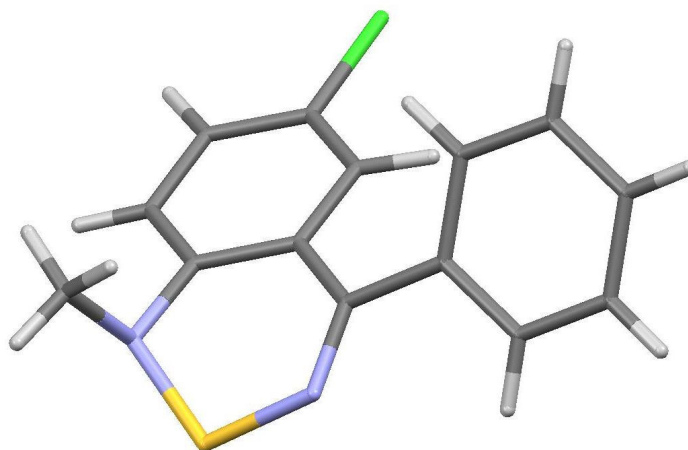
(*R_S*)-*tert*-Butilsulfinilamīnus visbiežāk iegūst, kondensējot *tert*-butānsulfinilamīdu un atbilstošus ketonus vai aldehīdus dažādu ūdeni saistošu reaģentu klātbūtnē. Aldehīdu gadījumā izmanto bezūdens MgSO₄ vai CuSO₄, bet mazāk reaģētspējīgo ketonu gadījumā kondensāciju veic Ti(O-*i*Pr)₄ vai Ti(OEt)₄ [38, 39] klātbūtnē. Līdztekus dehidratēšanai, Ti alkoksīdi kā spēcīgas Lūisa skābes aktīvē ketogrupu reakcijām ar amīniem. Imīnus **1.80–1.94** ieguvām, kondensējot ketonus **1.43**, **1.44**, **1.52–1.54**, **1.56**, **1.70–1.72**, **1.74** un **1.75** ar (*R_S*)-*tert*-butānsulfinilamīdu (*R_S*)-**1.79** 75-90 °C temperatūrā (1.15. Attēls). Jāatzīmē, ka ketons **1.55** ar (*R_S*)-*tert*-butānsulfinilamīdu (*R_S*)-**1.79** nereaģēja pat paaugstinātā temperatūrā (130° C), acīmredzot stērisku traucējumu dēļ. Tādēļ atbilstošo ketimīnu **1.95** ieguvām, deprotonējot strukturāli līdzīgo anilīnu **1.94** ar LiHMDS, un iegūto litija anilīdu alkilējot ar MeI. Visi sintezētie sulfinilamīni **1.80–1.95** ir pietiekoši stabili, lai tos varētu attīrīt ar tiešās fāzes hromatogrāfijas metodi. Mērķsavienojumus **1.80–1.95** ieguvām ar pieņemamiem iznākumiem – no 34% līdz 91% (1.15. Attēls).



1.15. att. (*R_S*)-*tert*-Butānsulfinilamīdu **1.80–1.95** iegūšana

1.2.3.3. Benzotiadiazīna **1.96** veidošanās

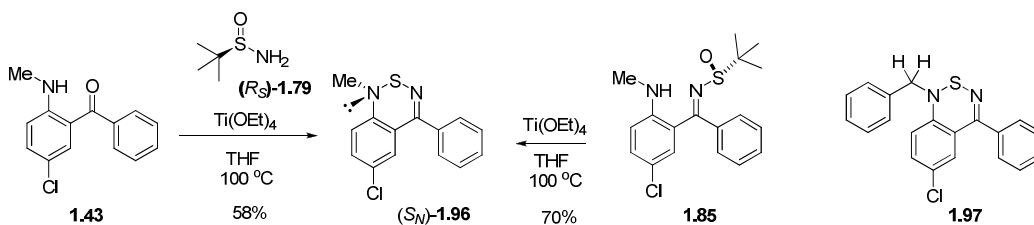
Ketona **1.43** kondensācijas reakcijā ar (*R_S*)-*terc*-butānsulfinilamīdu (*R_S*)-**1.79** 75° C temperatūrā ar 5-10% iznākumu veidojās blakusprodukts. Blakusprodukta iznākums palielinājās līdz 58%, veicot kondensāciju 100° C temperatūrā. Balstoties uz KMR un masspektroskopijas datiem, blakusproduktam piedēvējām benzotiadiazīna **1.96** struktūru (1.16. attēls). Noskaidrotās struktūras pareizību vēlāk pierādījām ar rentgenstaru difrakcijas datiem. Interesanti, ka rentgenstruktūras noskaidrošanai izmantotajam monokristālam aprēķinātā pulvera rentgendifraktogramma nesakrīta ar heterocikla **1.96** parauga pamatmasai uzņemto pulvera rentgendifraktogrammu. Nesakrītība liecina, ka attiecīgais monokristāls ir enantiomēri tīrs, bet paraugs **1.96** kopumā ir racemāts. Tātad benzotiadiazīns veidojas t.s. racēmiskā maisījuma veidā, kurš sastāv no enantiomēri tīru kristālu maisījuma attiecībā 1:1. Arī parauga **1.96** pamatmasas kušanas temperatūra (68.2-70.0° C) ir zemāka, nekā enantiomēri tīrajam kristālam (72.4-72.8° C), kas ir papildus pierādījums racēmiskā maisījuma veidošanai.



1.16. att. Benzotiadiazīna (*S_N*)-**1.96** rentgenstruktūra enantiomēri tīrajā kristālā

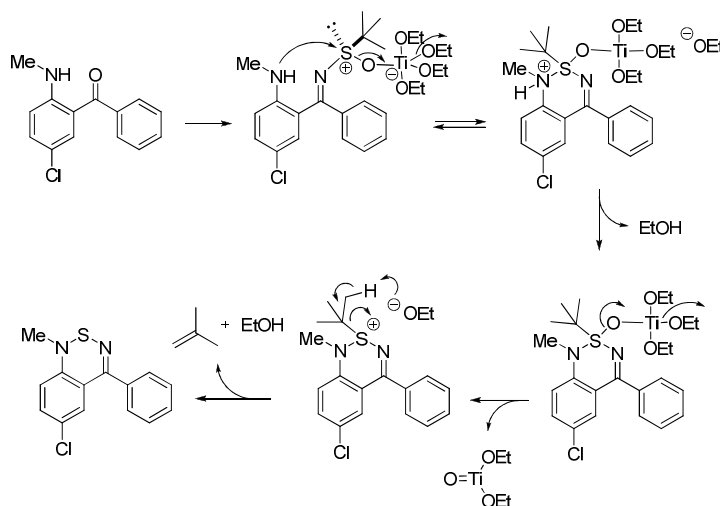
Hiralitāti benzotiadiazīnā **1.96** nosaka asimetriskais anilīna slāpekļa atoms, kuram homohirālajā kristālā ir (*S*) absolūtā konfigurācija. Jāatzīmē, ka konfiguracionāli stabila asimetriska slāpekļa atoma novērošana ir ļoti reta parādība, jo slāpekļa piramidālās *N*-inversijas barjera amīnos ir ārkārtīgi zema. Tā, piemēram, hirālā slāpekļa racemizācijas enerģijas barjera etilmetilizopropilamīnā ir tikai 31.4 kJ/mol (-113° C) [40]. *sp*³-Hibridizētā slāpekļa atoma piramidālā inversija norisinās caur planāru *sp*²-hibridizētu pārejas stāvokli, un *p*-rakstura palielinājums slāpekļa hibridizētajās orbitālēs apgrūtina piramidālās inversijas barjeru [41]. *p*-Rakstura

palielinājumu iespējams panākt, pie slāpekļa atoma ievadot elektronegatīvu aizvietotāju vai heteroatomu, visbiežāk halogēnu (*N*-hloramīni) vai metoksigrupu. Iespējams, ka anilīna slāpekļa piramidālā inversija benzotiadiazīnā (*S_N*)-**1.96** ir apgrūtināta, pateicoties slāpekļa saitei ar elektronegatīvo sēra atomu. Tai pat laikā jāatzīmē, ka strukturāli līdzīgam benzotiadiazīnam **1.97** slāpekļa inversijas barjeru ar KMR metodi (izmantojot diastereotopos *N*-benzilgrupas protonus kā marķierus) neizdevās novērot pat -78°C temperatūrā. Tas liecina par slāpekļa atoma ārkārtīgi zemo konfiguracionālo stabilitāti šķīdumos.



1.17. att. Benzotiadiazīna (*S_N*)-**1.96** veidošanās

Benzotiadiazīns **1.96** veidojas no imīna **1.85** ar 70% iznākumu paaugstinātā temperatūrā (100°C un vairāk). Reakcijai nepieciešama $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ klātbūtne, jo karsējot imīnu **1.85** bez titāna etoksīda, novērojām tikai ketimīna **1.85** termiskās sadalīšanās produktus. Benzotiadiazīns **1.96** acīmredzot veidojas, anilīna slāpekļa atomam iekšmolekulāri pievienojoties sulfonilimīna sēra atomam (1.18. attēls).



1.18. att. Iespējamais benzotiadiazīna **1.96** veidošanās mehānisms

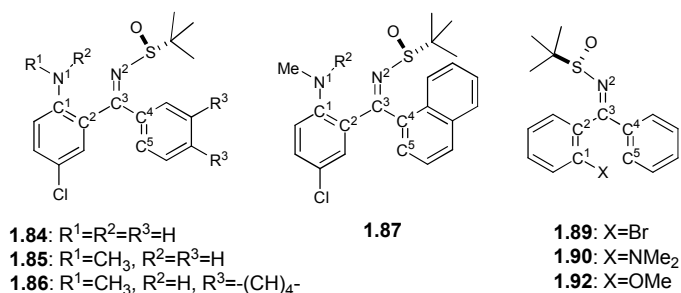
Benzotiadiazīnu blakusproduktu veidošanos novērojām arī citu N–H grupu saturošu imīnu **1.80**, **1.81**, **1.84-1.87** iegūšanas reakcijās, un tādēļ sulfonilimīnu iegūšanas gaitā rūpīgi jākontrolē reakcijas temperatūra, neļaujot tai pārsniegt 70°C .

1.2.4. Sulfinilimīnu 1.80–1.95 struktūras analīze

1.2.4.1. Sulfinilimīnu struktūra kristāliskajā formā

Lielākā daļa sulfinilimīnu **1.80–1.95** tika iegūti kristāliskā veidā, kas ļāva izmantot rentgenstruktūras analīzi imīnu stereoķīmijas noskaidrošanai. Tā, kristālos sulfinilimīni **1.84–1.87** eksistē *E*-izomēru veidā. Interesanti, ka attālums starp anilīna un sulfinilgrupas slāpekļa atomiem kristāliskajā režģī ir no 2.68 līdz 2.72 Å, kas liecina par ūdeņraža saiti starp anilīna N-H un imīna slāpekli [42] (sk.. N1-N2 attālumus, 1.3. tabula, Nr. 1-4).

1.3. Tabula



Nr.	Imīns	N ¹ -N ² (Å)	C ¹ -C ² -C ³ -N ² Torsijas lenķis	C ⁵ -C ⁴ -C ³ -N ² Torsijas lenķis
1	(R _S)-(E)- 1.84	2.676	-12.1	114.3
2	(R _S)-(E)- 1.85	2.676	-7.8	110.8
3	(R _S)-(E)- 1.86^a	2.721	15.5	91.5
4	(R _S)-(E)- 1.87^a	2.678	-8.25	88.0
5	(R _S)-(Z)- 1.89	-	-76.6	-4.0
6	(R _S)-(Z)- 1.90	-	-66.6	3.5
7	(R _S)-(Z)- 1.92	-	-64.5	-8.4

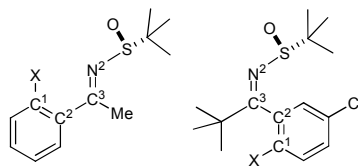
^a Vidēja vērtība no divām molekulām, kas kristalizējušās vienā elementāršūnā.

Iekšmolekulāra ūdeņraža saite nodrošina anilīna cikla un C=N saites *syn*-periplanāru novietojumu imīnos **1.84–1.87** (sk. C1-C2-C3-N2 torsijas lenķus, 1.3. tabula, Nr. 1-4), un novieto sulfoksīda fragmentu *trans* stāvoklī pret anilīna ciklu. Šāda novietojuma rezultātā otrs ketimīna arilaizvietotājs (fenil- vai naftilgrupa) izgriežas no imīna C=N plaknes, tādējādi samazinot stēriskos traucējumus ar telpiski lielo *terc*-butānsulfinilgrupu (sk. C5-C4-C3-N2 torsijas lenķus, 1.3. tabula, Nr. 1-4). Līdz ar to, *E* izomēru pārsvaru imīnos **1.84–1.87** acīmredzot var izskaidrot ar iekšmolekulārās ūdeņraža saites stabilizējošo efektu. Līdzīgi, ūdeņraža saite stabilizē *E*-izomērus arī sulfinilimīnos (*E*)-**1.80** un (*E*)-**1.81** (sk. N1-N2 attālumus, 1.4 Tabula, Nr. 1, 2). Interesanti, ka strukturāli radniecīgos *orto*-aizvietotos acetofenona imīnos,

kuri nespēj veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti, dominē pretēja, t.i. *Z*-ģeometrija. Tā, piemēram, *orto*-aizvietotāja (Me, OMe) ievadīšana acetofenona *N*-metilimīnā izraisa pārākumā esoša *E*-izomēra nomaiņu pret *Z* formu [21]. Jāatzīmē, ka ūdeņraža saites efekts aprakstīts β -hidroksisulfinilketimīnos, kuros *E*-izomērus stabilizējošā iekšmolekulārā ūdeņraža saite veidojās starp β -hidroksi grupu un sulfinilimīna skābekļa atomu [18].

Interesanti, ka imīns **1.90** kristāliskajā formā pastāv kā *Z*-izomērs (1.3 Tabula, Nr. 6). Tā kā imīns (*Z*)-**1.90** nevar veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti, *E* ģeometrija tam ir enerģētiski neizdevīga, ko iespējams nosaka 1) elektrostatiskā atgrūšanās starp anilīna un imīna slāpekļu nedalītajiem elektronu pāriem; un 2) stēriskās mijiedarbības starp *orto*-aizvietotāju un imīna fragmentu. Lai pārbaudītu iekšmolekulārās ūdeņraža saites lomu *E*-izomēru stabilizācijā, papildus sintezējām vairākus *orto*-aizvietotus ketimīnus **1.89** un **1.92**. Kā sagaidījām, kristāliskajā formā imīni **1.89** un **1.92** patiešām pastāv *Z*-izomēru veidā (1.3 Tabula, Nr. 5 un 7). Imīnos (*Z*)-**1.89** un (*Z*)-**1.92** telpiski apjomīgākais *orto*-aizvietotais fenilgredzens izgriežas no C=N plaknes, bet neaizvietotais fenilgredzens novietojas periplanāri imīna C=N saitei (sk. C1-C2-C3-N2 torsijas leņķus, 1.3 Tabula, Nr. 5 un 7). Ketimīnu pastāvēšana *Z*-izomēru veidā ir interesants novērojums, jo parasti stabilāki ir sulfinilimīnu izomēri, kuros sulfoksīda fragments ir novietots *trans*-stāvoklī pret telpiski apjomīgāko C-aizvietotāju ketimīnos [19].

1.4. Tabula



(*E*)-**1.80**: X=NH₂
(*E*)-**1.81**: X=NHMe

(*Z*)-**1.93**: X=NH₂
(*Z*)-**1.94**: X=NHMe
(*Z*)-**1.95**: X=NMe₂

Nr.	Imīns	N ¹ -N ² (Å)	C ¹ -C ² -C ³ -N ² Torsijas leņķis	C ³ -N ² -S-O Torsijas leņķis
1	(<i>R_S</i>)-(<i>E</i>)- 1.80	2.683	10.9	138.9
2	(<i>R_S</i>)-(<i>E</i>)- 1.81	2.658	-6.3	140.6
3	(<i>R_S</i>)-(<i>Z</i>)- 1.93^a	-	77.9	82.5
4	(<i>R_S</i>)-(<i>Z</i>)- 1.94^b	-	-79.7 (<i>P</i>) 84.1 (<i>M</i>)	95.5 (<i>P</i>) 102.0 (<i>M</i>)
5	(<i>R_S</i>)-(<i>Z</i>)- 1.95^a	-	111.2 ^c	93.5 ^c

^a Kristalizēts kā individuāls (*M*)-atropizomērs. ^b Kristalizēts (*M*):(*P*) atropizomēru kā 1:1 maisījums vienā elementāršūnā. ^c Vidējā vērtība divām molekulām, kuras kristalizējušās vienā elementāršūnā.

Lai gan sulfinilimīni **1.93** un **1.94** spēj veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti, kristāliskajā formā tie pastāv *Z*-izomēru veidā. Acīmredzot stēriskā mijiedarbība starp telpiski ļoti apjomīgajām hirālās palīgrupas un imīna *terc*-butilgrupām pārspēj iekšmolekulārās ūdeņraža saites stabilizējošo efektu. Līdz ar to, *terc*-butilgrupas sulfinilimīnos (*Z*)-**1.93–1.95** ir novietotas savstarpēji *trans* attiecībā pret C=N saiti, bet *orto*-aizvietotā fenilgrupa ir izgriezta no C=N plaknes (sk. C1-C2-C3-N2 torsijas leņķus, 1.4. Tabula, Nr. 3–5).

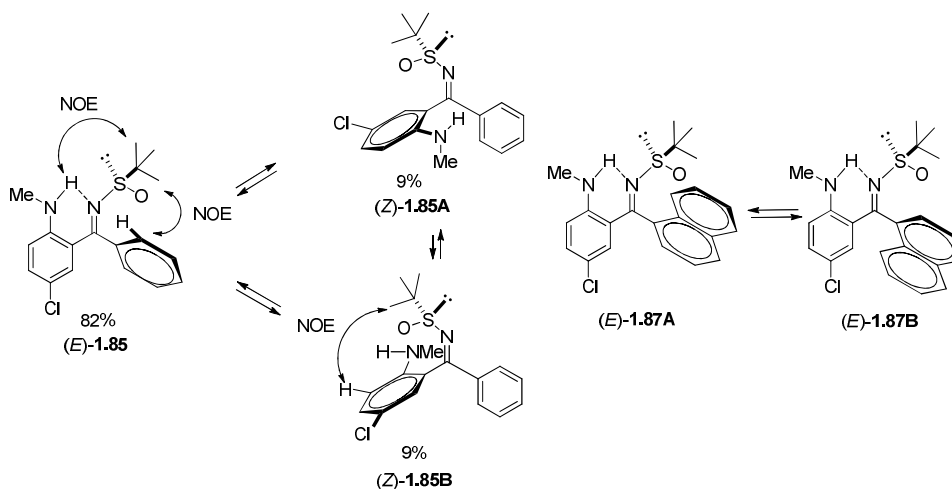
Interesanti, ka kristālrežģīt sulfinilimīns (*Z*)-**1.94** eksistē atropizomēru maisījuma veidā (*M*):(*P*)=1:1. To acīmredzot nosaka kavēta rotācija ap saiti starp arilaizvietotāju un imīna grupu. Savukārt sulfinilimīni (*Z*)-**1.93** un (*Z*)-**1.95** kristālrežģa elementāršūnā pastāv individuālu (*M*)-atropizomēru veidā (1.4. Tabula, Nr. 3–5).

1.2.4.2. Sulfinilimīnu **1.80–1.92** struktūra šķīdumos

Lai gan sulfinilimīnu **1.80–1.95** ģeometriju kristāliskajā formā izdevās viennozīmīgi pierādīt ar rentgenstruktūras analīzes palīdzību, šķīdumos var notikt *E/Z* izomerizācija, un dominējošais izomērs kristāliskajā formā un šķīdumos var atšķirties. Imīnu **1.80–1.95** struktūras novērtēšanai šķīdumos izmantojam KMR metodes.

Noskaidrojām, ka šķīdumos notiek ātra individuālu konformēru **1.84–1.92** *E/Z* izomerizācija, turklāt izomēru attiecību nosaka šķīdinātājs [23]. Piemēram, THF-*d*₈ šķīdumā 10 °C temperatūrā imīns (*E*)-**1.85** izveido *E/Z*-izomēru maisījumu *E*:*Z*=80:20. Savukārt CDCl₃ šķīdumā –15 °C temperatūrā izomerizācija praktiski nenotiek (*E*-izomērs saturs - 96.8%). THF-*d*₈ šķīdumā 10 °C temperatūrā imīna (*E*)-**1.85** anilīna N–H protona signāls ir nobīdīts uz vājiem laukiem ($\delta=9.63$ m.d.), salīdzinot ar *Z*-izomēru, kas liecina par iekšmolekulārās ūdeņraža saites klātbūtni. Temperatūras pazemināšana no +10 °C līdz –15°C veicina tālāku signāli nobīdi uz vājiem laukiem ($\delta=9.67$ m.d.), turklāt N–¹H singlets zemākās temperatūrās sašķēlās kvartetā ($J_{Me,H}=4.8$ Hz), un parādījās ¹⁵N–¹H sadarbība ($J=93$ Hz). Par iekšmolekulārās ūdeņraža saites klātbūtni liecina arī anilīna N–H ķīmiskās nobīdes temperatūras koeficients [43] ($\Delta\sigma_{HN}/\Delta T=-1.6$ ppb/K). THF-*d*₈ šķīdumā –15 °C temperatūrā mazākuma izomēra anilīna N–H protons parādās divu kvartetu veidā attiecībā 1:1 ar ($\delta=4.72$ un 4.69, abiem kvartetiem $J=4.8$ Hz). Divdimensionālie KMR eksperimenti (NOESY, ¹³C–¹H HSQC un ¹³C–¹H HMBC) ļāva noskaidrot, ka

mazākuma izomērs (*Z*)-**1.85** šķīdumos pastāv divu rotamēru veidā (*Z*)-**1.85A** un (*Z*)-**1.85B** ar apgrūtinātu rotāciju ap saiti starp naftilaizvietotāju un imīna grupu (1.19. attēls).

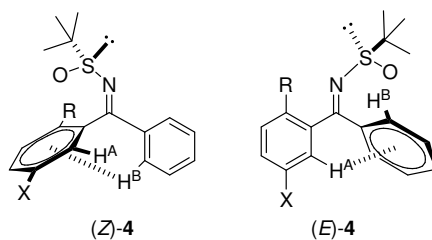


1.19. att. Sulfinilimīnu **1.85** un **1.87** struktūra šķīdumos THF-*d*₈

Arī imīna **1.87** THF-*d*₈ šķīdumā -15°C temperatūrā ¹H-KMR spektros novērojām divus signālu kompleksus attiecībā 54:44, kas norāda uz ģeometrisko izomēru klātbūtni. Būtiski, ka abiem izomēriem anilīna N–H signālu ķīmiskās nobīdes ir vājos laukos ($\delta=9.94$ un 9.89 m.d., abi kvarteti ar $J=4.8$ Hz), liecinot, ka *abos* izomēros anilīna N–H piedalās ūdņraža saites veidošanā. Acīmredzot imīns **1.87** šķīdumos pastāv *E*-izomēra veidā, un *Z* izomēra trūkums liecina par augsto (*E*)-**1.87** konfiguracionālo stabilitāti. Savukārt KMR spektrā novērotos divu signālu kompleksus piedēvējām (*E*)-**1.87** rotācijas izomēriem (*E*)-**1.87A** un (*E*)-**1.87B**, kuros ir apgrūtināta rotācija ap saiti starp naftilgrupu un imīnu (1.19. attēls). Arī sulfinilimīnu **1.80–1.83** gadījumā KMR spektros THF-*d*₈ un CDCl₃ šķīdumos novērojām tikai *E*-izomērus, kas liecina par *E*-izomēru augsto konfiguracionālo stabilitāti šķīdumos.

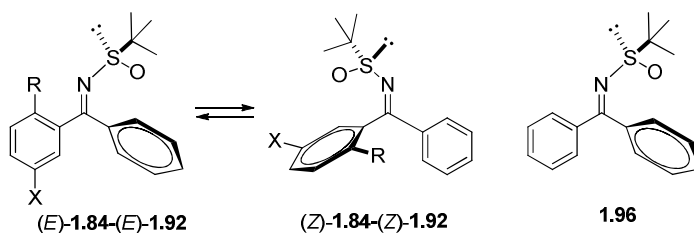
Pārējo imīnu **1.84**, **1.85** un **1.88–1.92** *E* un *Z* izomēru identificēšanai izmantojām H^A protona ķīmiskās nobīdes (1.5. Tabula). Tā, visu pētīto *Z*-izomēru gadījumā H^A protona ķīmiskās nobīdes atrodas vājākos laukos ($\Delta\delta=0.04-0.25$ m.d.) nekā *E*-imīnos. Acīmredzot ketimīnu **1.84**, **1.85** un **1.88–1.92** *E*-konfigurācijā no konjugācijas plaknes izgrieztais neaizvietotais arilgredzens ekranē H^A protonu.

1.5. tabula.



Nr.	Imīns	R	X	$\delta(\text{H}^A)$	
				Z	E
1.	(<i>R</i> _S)- 1.84	NH ₂	Cl	6.89 6.97	6.72
2.	(<i>R</i> _S)- 1.85	NHMe	Cl	6.94 6.90	6.81
3.	(<i>R</i> _S)- 1.88	NMe ₂	Cl	7.14	7.06
4.	(<i>R</i> _S)- 1.89	Br	H	7.32	7.28
5.	(<i>R</i> _S)- 1.91	<i>i</i> -Pr	H	7.18	7.03
6.	(<i>R</i> _S)- 1.92	OMe	H	7.15	7.03

Ar KMR metodēm noteiktās ketimīnu **1.84–1.92** *E* un *Z* izomēru attiecības (sk. 1.6. Tabulu) THF-*d*₈ šķīdumā –15 °C temperatūrā liecina, ka iekšmolekulārā ūdeņraža saite stabilizē imīnu *E*-ģeometriju gan kristāliskajā formā, gan arī šķīdumos. Tā, šķīdumā ketimīni **1.80**, **1.81** un **1.87** pastāv tikai *E* formā. Lai gan, šķīdinot individuālus kristāliskus ketimīnus (*E*)-**1.84**–(*E*)-**1.86** tetrahidrofurānā-*d*₈, notiek daļēja *E/Z* izomerizācija, vairākuma izomēriem ir *E*-ģeometrija. Līdz ar to, imīnu **1.80–1.87** gadījumā vairākuma izomērs THF-*d*₈ šķīdumā un kristāliskajā režģī ir vienāds. Izteiktāka *E/Z* izomerizācija novērojama ketimīnos **1.88–1.92**, kuri neveido iekšmolekulāro ūdeņraža saiti. Tā, individuālu kristālisku ketimīnu (*Z*)-**1.89** un (*Z*)-**1.92** tetrahidrofurānā-*d*₈ šķīdumos mazākuma *E*-izomēra īpatsvars sasniedz 30% (1.6. Tabula). Savukārt kristāliskais ketimīna (*Z*)-**1.88** izomērs THF-*d*₈ šķīdumā izomerizējas par pretēju izomēru (*E*)-**1.88**, kura īpatsvars sasniedz 65% (1.6. tabula).



Nr.	Imīns	Z:E, % ^a	(E)→(Z)		(Z)→(E)		$\Delta(\Delta G^\ddagger_{258})$, kJ/mol
			k, s ⁻¹	ΔG^\ddagger_{258} (kJ/mol)	k ⁻¹ , s ⁻¹	ΔG^\ddagger_{258} (kJ/mol)	
1.	(R _S)- 1.96	-	-	61.7	-	61.7	0
2.	(R _S)- 1.84	20 ^d :80	0.20	66.3	0.78	63.4	2.9
3.	(R _S)- 1.85	19 ^d :81	0.12 ^b 0.04	68.3 ^c 70.7	0.74 0.45	64.4 65.5	3.9 5.2
4.	(R _S)- 1.86	23 ^d :77	-	-	-	-	-
5.	(R _S)- 1.87	1:99 ^e	-	-	-	-	-
6.	(R _S)- 1.88	35:65	0.11	68.5	0.20	67.2	1.3
7.	(R _S)- 1.89	67:33	0.39	65.8	0.20	67.5	1.7
8.	(R _S)- 1.91	39:61	0.13	68.2	0.19	67.3	0.9
9.	(R _S)- 1.92	70:30	0.67	63.7	0.30	65.5	1.8

^a Noteikts THF-*d*₈ -15 °C temperatūrā. ^b Reakcijas ātruma konstantes vērtības noteiktas atsevišķi katram rotamēram (Z)-**1.85A** un (Z)-**1.85B** (1.19. attēls). ^c Gibbsa brīvā aktivācijas enerģija ΔG^\ddagger_{258} aprēķināta atsevišķi konversijai no (E)-**1.85** uz (Z)-**1.85A** un uz (Z)-**1.85B**. ^d Z-izomēra rotamēru summa. ^e Rotamēru (E)-**1.87A** un (E)-**1.87B** summa (1.19. attēls).

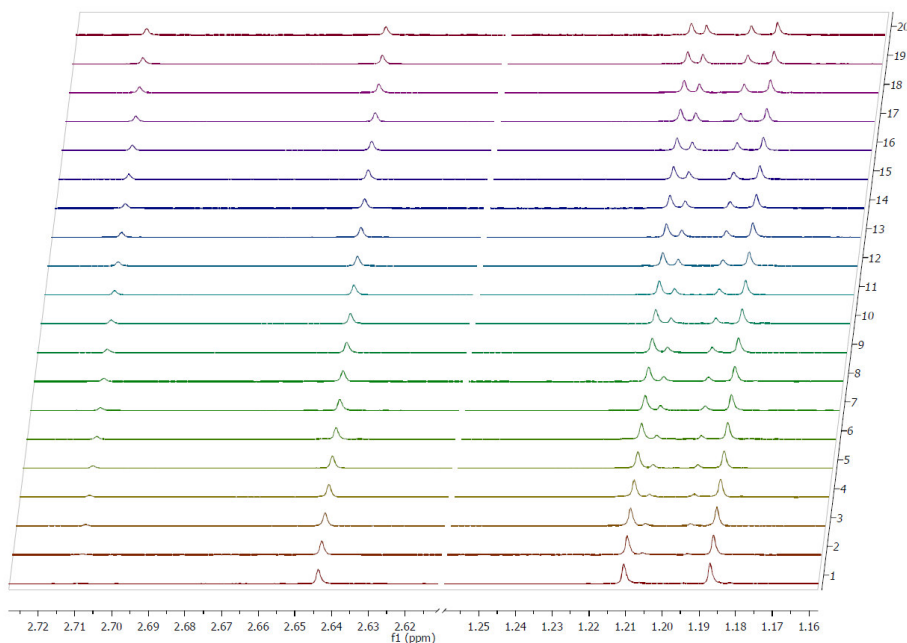
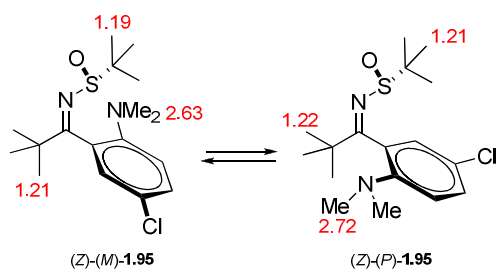
Sulfenilimīnu **1.80–1.92** izomerizācija THF-*d*₈ šķīdumos -15 °C temperatūrā liecina par relatīvi zemām E/Z izomerizācijas barjerām. Lai gan līdzīgi novērojumi par radniecīgu diarilsulfenilketimīnu ātru E/Z interkonversiju šķīdumos -78 °C ir aprakstīti [28], izomerizācijas barjeras sulfenilketimīnu rindā ir noteiktas tikai di(*p*-tolil)toluolsulfenilimīnam (62.8 kJ/mol) [44] un difenilbenzolsulfenilimīnam (59.0 kJ/mol) [27]. Sulfenilketimīnu **1.84–1.92** izomerizācijas Gibbsa brīvo aktivācijas enerģiju un ātruma konstantes THF-*d*₈ šķīdumā noteicām, salīdzinot diagonālo un apmaiņas šķērssignālu (*cross-peaks*) intensitātes NOESY spektros [45–48]. Noteiktās enerģijas barjeras ir robežās no 63.4 līdz 70.7 kJ/mol (sk. 1.6. tabulu), un tās ir par 1.7-9 kJ/mol lielākas nekā aktivācijas barjeras neaizvietotam diarilketimīnam **1.96** (1.6. tabula, Nr. 1). Novēroto starpību acīmredzot nosaka *orto*-aizvietotājs. Tā, (E)-**1.85** izomēra pamatstāvokļa enerģija ir par 3.9-5.2 kJ/mol zemāka nekā (Z)-**1.85** izomēram, un tā ir augstākā enerģiju atšķirība starp visiem imīniem (Nr. 3, 1.6. tabula). Līdzīgi, arī (E)-**1.84** ir stabilāks nekā (Z)-**1.84** par 2.9 kJ/mol (Nr. 2). Augstāku E izomēru stabilitāti sulfenilimīnos **1.84–1.85** acīmredzot nosaka iekšmolekulārā ūdeņraža saite starp anilīna N–H protonu un imīna slāpekļa atomu.

Energiju atšķirība starp *E* un *Z* izomēriem ir mazāk izteikta imīnos **1.88** un **1.91** (Nr. 6 un 8), kuri nevar veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti. Visbeidzot, imīnu **1.89** un **1.92** gadījumā zemāka pamatstāvokļa enerģija ir *Z* konformēriem (Nr. 7, 9). Diemžēl faktorus, kas nosaka *E* vai *Z* izomēru pamatstāvokļu enerģiju atšķirību imīnos **1.88–1.92**, ir grūti izskaidrot. Tai pat laikā, noteiktā sulfinilketimīnu **1.84–1.92** izomēru pamatstāvokļa enerģijas starpība ($\Delta\Delta G_{258}^\ddagger$) labi korelē ar *E* un *Z* izomēru līdzsvara attiecību (1.6. tabula). Tā, zemākā barjera ir imīnam **1.91** (Nr. 8), kas veido *Z*:*E*=2:3 izomēru maisījumu THF-*d*₈ šķīdumā. No otras puses, augstā barjera sulfinilimīna **1.85** gadījumā nosaka *E*:*Z*=81:19 izomēru attiecību.

1.2.4.3. Sulfinilimīnu **1.92–1.95** struktūra šķīdumos

Pateicoties destabilizējošai telpiskai mijiedarbībai starp *terc*-butilgrupām, sulfinilimīni **1.92–1.95** pastāv tikai kā *Z*-izomēri THF-*d*₈ šķīdumā. Līdz ar to, imīnu **1.92–1.95** ģeometrija kristālos un šķīdumos ir vienāda. Būtiski, ka katrs no (*Z*)-**1.92–1.95** sulfinilimīniem pastāv atropizomēru *M* un *P* maisījuma veidā. Tā, kristāliska individuāla atropizomēra (*Z*)-(*M*)-**1.93** ¹H-KMR spektrā THF-*d*₈ šķīdumā istabas temperatūrā novērojām divas signālu sērijas attiecībā 78:22. Līdzīgu rotācijas izomēru attiecību (79:21) novērojām, šķīdinot tetrahidrofurānā-*d*₈ kristālisko (*Z*)-**1.94** atropizomēru 1:1 maisījumu.

Kristāliskajam atropizomēram (*Z*)-(*M*)-**1.95** piemīt augsta konfiguracionālā stabilitāte THF-*d*₈ šķīdumā -15°C temperatūrā, jo pretējā izomēra (*Z*)-(*P*)-**1.95** veidošanos nenovērojām pat pēc 24 stundām. Savukārt istabas temperatūrā atropizomerizācija līdz (*Z*)-(*M*)-**1.95** un (*Z*)-(*P*)-**1.95** 1:1 līdzsvara maisījumam notika 6 stundu laikā (1.20. attēls). Pateicoties stabilitātei zemās temperatūrās, sulfinilimīna (*Z*)-**1.95** atropizomērus ir iespējams hromatogrāfiski atdalīt un iegūt individuālā formā. Kristāliskajā formā -18°C temperatūrā atropizomēri (*Z*)-(*M*)-**1.95** un (*Z*)-(*P*)-**1.95** ir stabili, un tos var uzglabāt vairākas nedēļas. Atropizomēru paaugstinātā stabilitāte kristāliskajā formā skaidrojama ar to, ka cietajā fāzē rotācijas barjeras ir augstākas nekā šķīdumos [30].

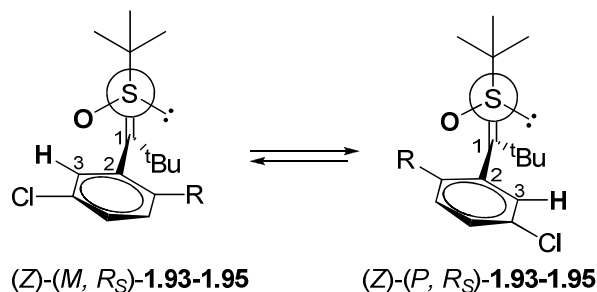


1.20. att. Individuāla $(Z)-(M)-1.95$ atropizomēra pārvēršanās par $M:P=1:1$ atropizomēru maisījumu istabas temperatūrā THF- d_8

Imīnu $(Z)-1.93$ un $(Z)-1.94$ ātrā atropizomerizācija THF- d_8 šķīdumā apgrūtināja novēroto ^1H -KMR signālu attiecināšanu. To paveicām, balstoties uz H-3 un C-3 ķīmisko nobīžu atšķirībām M un P atropizomēru sērijās (1.7. Tabula). Par atskaiti izmantojām attiecīgās ķīmiskās nobīdes salīdzinoši stabilajam atropizomēram $(Z)-(M)-1.95$, kura kristālisko struktūru viennozīmīgi pierādījām ar rentgenstaru difrakcijas metodi. Imīna $(Z)-1.95$ M atropizomēram $^1\text{H}-3$ un $^{13}\text{C}-3$ ķīmiskās nobīdes parādās vājākos laukos nekā P izomēram, acīmredzot, pateicoties sulfīnīlgrupas skābekļa dezekranējošai (*deshielding*) ietekmei (sk. Ņūmena projekcijas 1.7. tabulas attēlā). Šādu pieņēmumu apstiprina arī literatūrā aprakstītā protona nobīde uz vājākiem laukiem cikliskos sulfoksīdos, kuros sulfīnīlgrupa un protons atrodas *syn*-diaksiālā orientācijā [49–51]. Līdzīgas $^1\text{H}-3$ un $^{13}\text{C}-3$ ķīmisko nobīžu atšķirības tika novērotas arī pārējos sulfīnīlīmīnu $(Z)-1.93-1.94$ atropizomēros ($\Delta\delta[^1\text{H}]=0.03-0.05$

m.d., $\Delta\delta[^{13}\text{C}]=1.5\text{--}2.6$ m.d.) (sk. 1.7.tabulu). Novērojām arī, ka $^{13}\text{C}\text{--}1$ un $^{13}\text{C}\text{--}2$ ķīmiskās nobīdes *M* atropizomēru sērijai ir stiprākos laukos nekā *P* sērijai (1.7. tabula), tomēr šīs sakarības ir grūtāk izskaidrot.

1.7. tabula



Imins	R	<i>M:P</i> , %	$\delta(^1\text{H}\text{--}3)$		$\delta(^{13}\text{C}\text{--}3)$		$\delta(^{13}\text{C}\text{--}2)$		$\delta(^{13}\text{C}\text{--}1)$	
			<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
(Z)-1.93	NH ₂	22:78	6.85	6.81	128.0	126.5	123.9	126.7	189.6	193.5
(Z)-1.94	NHMe	21:79	6.86	6.83	127.9	126.4	124.3	127.0	188.0	193.4
(Z)-1.95	NMe ₂	1:1	7.04 ^a	6.89	129.9	127.3	134.7	136.6	191.8	192.6

^a (Z)-(M)-1.95 konfigurācija tika noteikta ar rentgenstaru difrakcijas metodi.

Līdz ar to noskaidrojām, ka imīnu (Z)-1.93 un (Z)-1.94 vairākuma atropizomēram tetrahidrofurāna-*d*₈ šķīdumos ir (*P*) ģeometrija. KMR rezultātu interpretācijas pareizību papildus apstiprinājām ar *ab initio* kvantu ķīmiskajiem DFT aprēķiniem ar B3LYP/6-31G(d,p) kā bāzes funkciju.^A Aprēķini parādīja, ka sulfinilimīna (Z)-1.94 *P* atropizomēram ir par 4.7 kJ/mol zemāka pamatstāvokļa enerģija nekā *M* atropizomēram.

Sulfinilimīnu (Z)-1.93–1.94 atropizomerizācijas aktivācijas enerģijas un ātruma konstantes eksperimentāli noteicām, izmantojot 2D-EXSY eksperimentus tetrahidrofurānā-*d*₈. Ātruma konstantes aprēķiniem izmantojām vienādojumus (1) un (2) [52, 53].

$$k = \frac{1}{t_m} \cdot \ln \frac{r+1}{r-1} \quad (1)$$

$$r = \frac{4X_M X_P (I_{MM} + I_{PP})}{(I_{MP} + I_{PM})} - (X_M - X_P)^2 \quad (2)$$

^A Autors pateicas Artim Kinēnam par veiktajiem DFT *ab initio* kvantu ķīmiskajiem aprēķiniem.

kur

k – atropizomerizācijas ātruma konstante;

t_m – samaisīšanas laiks (*mixing time*)

ar P un M apzīmētas sulfinilimīnu (Z)-**1.93–1.94** atropizomēru savstarpēji nesadarbojošās spinu sistēmas;

X_P un X_M ir attiecīgo spinu sistēmu moldaļas līdzsvara aapstākļos (noteiktas, izmantojot ^1H -KMR spektrus);

I_{MM} un I_{PP} – diagonālo signālu intensitāte;

I_{MP} un I_{PM} – šķērssignālu (*cross-peaks*) intensitātes.

Sākotnēji veicām 2D-EXSY eksperimenta apstākļu optimizāciju, nosakot t.s. samaisīšanas laikus (*mixing time*), kuros šķērssignālu (*cross-peaks*) intensitāte ir relatīvi neliela.^B Noskaidrojām, ka T=258 K temperatūrā piemērotākais samaisīšanas laiks (*mixing time*) ir 1 sekunde. Šajos apstākļos noteicām diagonālo un apmaiņas šķērssignālu (*cross-peaks*) attiecību izmaiņu laikā atropizomēriem (Z)-**1.93–1.94** (1.21. un 1.22 attēli). Eksperimentāli noteiktos lielumus ievietojām vienādojumos (1–2) un aprēķinājām atropizomerizācijas ātruma konstanti [52, 53].

Aprēķinātā ātruma konstante ir tiešās un pretreakcijas ātruma konstanšu summa, kuras līdzsvara apstākļos ir proporcionālas P un M atropizomēru moldaļām X_P un X_M (vienādojums 3).

$$k = k_{M \rightarrow P} + k_{P \rightarrow M} = k \cdot X_P + k \cdot X_M \quad (3)$$

No aprēķinātās atropizomerizācijas ātruma konstantes k vērtības ieguvām ātruma konstanti katram atropizomēram (iegūtie dati apkopoti 1.9. tabulā). Iegūtās atropizomerizācijas ātruma konstantes ievietojot Arrēniusa vienādojumā (4), katram atropizomēram aprēķinājām Gībsa brīvās aktivācijas enerģiju (ΔG^\ddagger_{258}) 258 K temperatūrā (iegūtie dati attēloti 1.9. tabulā).

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (4)$$

kur

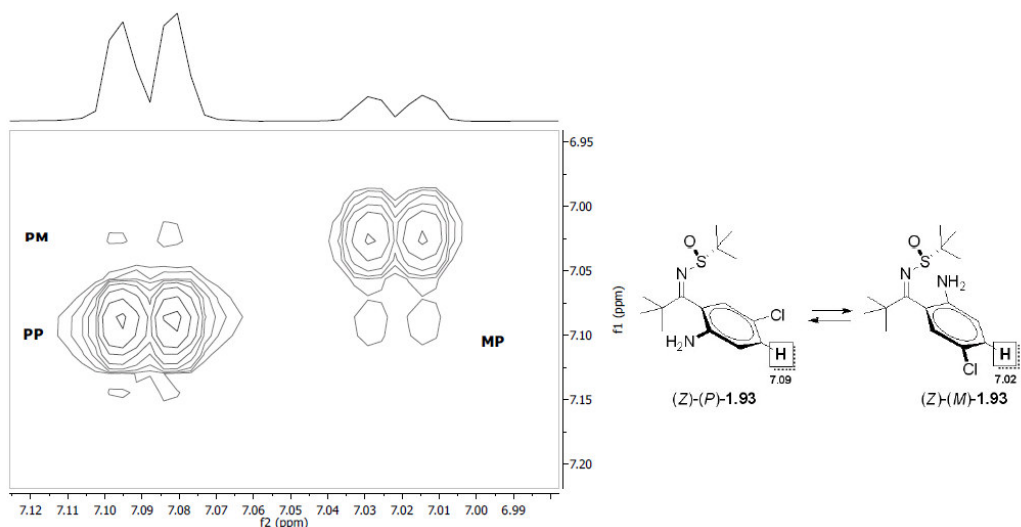
k – atropizomerizācijas ātruma konstante

k_B – Bolcmaņa konstante

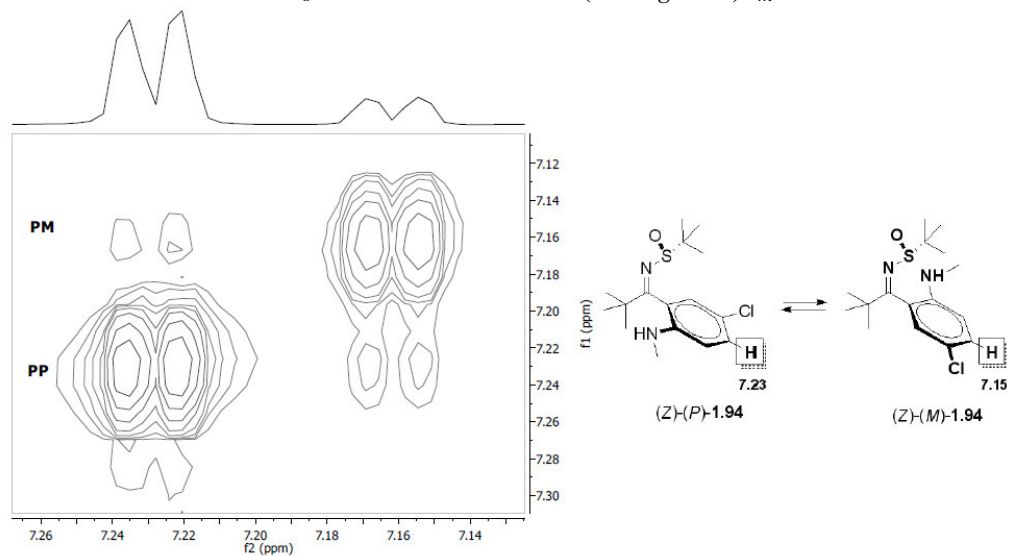
h – Planka konstante

R – universālā gāzu konstante

^B Sadarbībā ar Prof. E. Liepiņu.

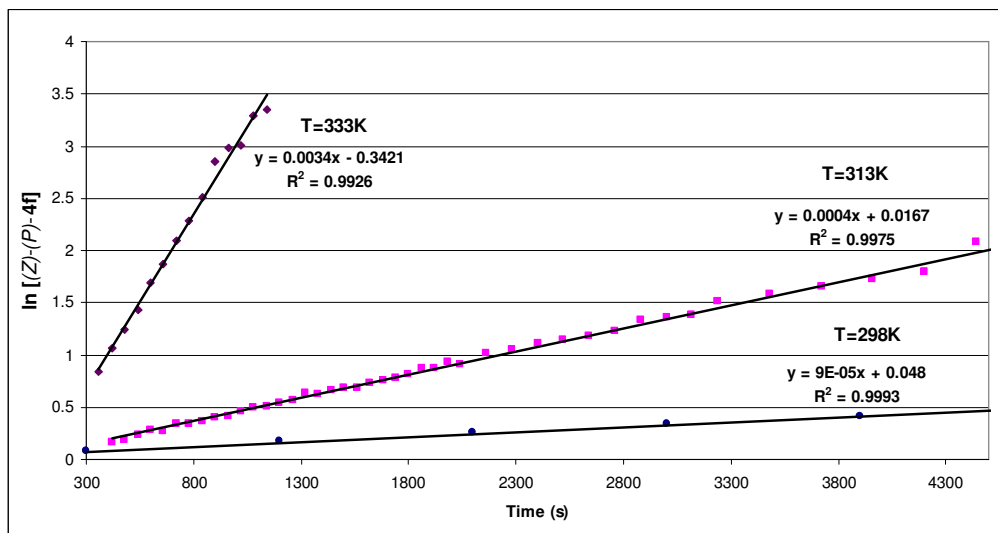


1.21. Att. Sulfinilimīna (Z)-**1.93** 2D-EXSY spektra fragments 258 K temperatūrā THF- d_8 ar samaisīšanas laiku (*mixing time*) $t_m=1$ s



1.21. att. Sulfinilimīna (Z)-**1.94** 2D-EXSY spektra fragments 258 K temperatūrā THF- d_8 ar samaisīšanas laiku (*mixing time*) $t_m=1$ s

Diemžēl 2D-EXSY eksperiments nebija piemērots atropizomerizācijas ātruma konstantes noteikšanai sulfinilimīna (Z)-**1.95** gadījumā, jo atbilstošo atropizomēru savstarpēja apmaiņa ir pārāk lēna 2D-EXSY eksperimenta laika skalā. Tādēļ individuāla tīra atropizomēra (Z)-(P)-**1.95** izomerizācijas reakcijas ātrums tika mērīts trijās dažādās temperatūrās ($T_1=298$ K, $T_2=313$ K, un $T_3=333$ K), izmantojot ^1H -KMR spektrus (1.20. un 1.22. attēls).



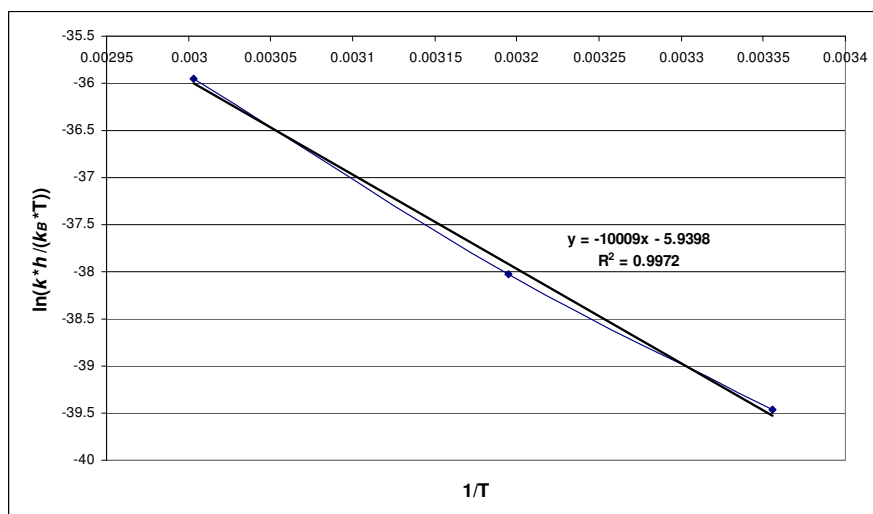
1.22. att. Sulfinilimīna (Z)-(P)-1.95 atropizomerizācijas ātruma konstantes $T_1=298$ K, $T_2=313$ K, un $T_3=333$ K temperatūrās

1.22. Attēlā parādītās ^1H -KMR signālu intensitātes izmaiņas laikā liecina, ka atropizomerizācija ir pirmās kārtas reakcija, kurai taisnes virziena koeficients ir atropizomerizācijas ātruma konstante atbilstošajā temperatūrā (1.9. Tabula).

1.8. tabula

Temperatūra (T, K)	298	313	333
Ātruma konstante (k, s^{-1})	$0.45 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$17 \cdot 10^{-4}$

Iegūtās atropizomerizācijas ātruma konstantes izmantojām, lai konstruētu t.s. Ēringa (Eyring) grafiku Gibbsa brīvās aktivācijas enerģijas noteikšanai attiecīgajā temperatūrā (1.23. attēls).



1.23. att. Ēringa grafiks Gibbsa brīvās aktivācijas enerģijas noteikšanai

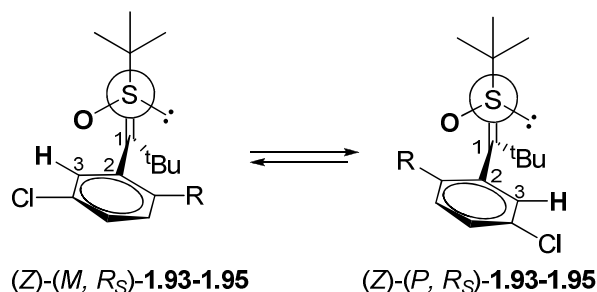
Sulfinilimīna (*Z*)-**1.95** atropizomerizācijas aktivācijas entalpijas ΔH^\ddagger un aktivācijas entropijas ΔS^\ddagger vērtības nolasījām no Ēringa grafika. Ievietojot iegūtos lielumus ($\Delta H^\ddagger=83.2$ kJ/mol un $\Delta S^\ddagger=-49.4$ J/(mol•K)) Gibbsa (*Gibbs-Helmholtz*) vienādojumā (vienādojums 5), aprēķinājām atropizomerizācijas Gibbsa brīvo aktivācijas enerģiju 298 K temperatūrā (1.9. Tabula).

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger \quad (5)$$

Aprēķinātais atropizomerizācijas puslaiks ($t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$) 298 K temperatūrā ir

4.3 stundas, un šis lielums saskan ar eksperimentālajiem novērojumiem.

1.9. tabula.



Nr.	Imīns	R	<i>M:P</i> , %	<i>(P)→(M)</i>		<i>(M)→(P)</i>		$\Delta(\Delta G^\ddagger_{258})$, kJ/mol
				<i>k</i> , s ⁻¹	ΔG^\ddagger_{258} (kJ/mol)	<i>k</i> ⁻¹ , s ⁻¹	ΔG^\ddagger_{258} (kJ/mol)	
1	(<i>Z</i>)- 1.93	NH ₂	22:78 ^a	62•10 ⁻⁴	73.8	221•10 ⁻⁴	71.1	2.7
2	(<i>Z</i>)- 1.94	NHMe	21:79 ^a	66•10 ⁻⁴	73.7	247•10 ⁻⁴	70.8	2.9
3	(<i>Z</i>)- 1.95	NMe ₂	1:1 ^b	0.45•10 ⁻⁴	97.9 ^c	0.45•10 ⁻⁴	97.9 ^c	0

(a) Noteikts 258 K temperatūrā. (b) Noteikts 298 K temperatūrā. (c) ΔG^\ddagger_{298} (kJ/mol)

Noteiktās atropizomerizācijas barjeras sulfinilimīnos (*Z*)-**1.93–1.94** (70.8 līdz 73.8 kJ/mol, sk. 1.9. tabulu) ir salīdzināmas ar attiecīgajiem lielumiem strukturāli radniecīgu arilketimīnu gadījumā. Piemēram, acetofenona imīnu atropizomerizācijas barjeras toluolā-*d*₈ atrodas diapazonā no 60.2 līdz 85.4 kJ/mol [29]. Novērotā atropizomēru pamatstāvokļa enerģiju starpība ($\Delta\Delta G^\ddagger_{258}$) labi korelē ar *M:P* līdzsvara attiecību (1.9. tabula).

Sulfinilimīna (*Z*)-**1.95** atropizomerizācijas barjera ir būtiski augstāka par interkonversijas barjerām sulfinilimīnos (*Z*)-**1.93–1.94**, un tā ir salīdzināma ar izteikti stēriski traucētu ketimīnu, piemēram, *tert*-butilketimīnu izomerizācijas barjerām (102.9 kJ/mol) [32].

1.2.5. Diastereoselektīvā sulfinilimīnu 1.80–1.95 reducēšana

Imīnu **1.80–1.95** reducēšanai izmantojām trīsvērtīgos hidrīda reducēšanas aģentus $\text{BH}_3\text{-THF}$ un DIBAL -78°C temperatūrā THF (1.10. tabula, apstākļi A un B, respektīvi). Papildus, reducēšanai izmantojām arī $\text{NaBH}_4\text{-Ti(OEt)}_4$ [10, 11] un NaBH_4 (1.10. tabula, apstākļi C un D, respektīvi). Trīsvērtīgie hidrīda reducējošie aģenti ļauj panākt visaugstāko reducēšanas diastereoselektivitāti. Lai gan reducēšanas apstākļi C un D ir mazāk efektīvi, jāatzīmē veiksmīga NaBH_4 izmantošana THF vidē, kur reducējošais aģents ir gandrīz nešķīstošs. Iespējams, ka sākotnēji reducēšana notiek heterogēni uz cietā NaBH_4 robežvirsmas, bet tālākā reducēšana jau notiek šķīdumā, no borhidrīda veidojoties borānam vai tā atvasinājumiem. Jāatzīmē, ka mazākuma diastereomērus visos gadījumos bija iespējams viegli atdalīt, izmantojot tiešās fāzes kolonu hromatogrāfiju, un šādi paaugstinot pamata diastereomēru **1.97–1.111** tīrību līdz $> 99:1$ dr.

$\text{BH}_3\text{-THF}$ un DIBAL izmantošana ļāva panākt lielisku diastereoselektivitāti imīnu **1.80–1.82**, **1.84–1.89** un **1.92–1.95** reducēšanā (1.10. tabula, apstākļi A un B). Būtiski, ka iegūto diastereomēru attiecība (d.r.) sulfinilamīdos **1.97–1.111** pārsniedz imīnu sākuma *E/Z* attiecību (1.10. tabula), kas liecina par ātru *E/Z* interkonversiju reducēšanas apstākļos -78°C temperatūrā. Šādu pieņēmumu apstiprināja kontroles eksperiments, kurā tīrs (*E*)-**1.85** izomērs kristāliskā formā tika pievienots atdzēsētam $\text{THF-}d_8$ (-78°C), un iegūtai suspensijai nekavējoties tika uzņemts $^1\text{H-KMR}$ spektrs (-80°C temperatūrā). Izšķīdušai frakcijai novērojām divus signālu komplektus attiecībā 82:18, kuri liecina par imīna (*E*)-**1.85** spontānu *E/Z* līdzsvarošanos $\text{THF-}d_8$ šķīdumā reducēšanas apstākļos.

Jaunizveidotā asimetriskā centra relatīvo konfigurāciju reducēšanas produktiem **1.97–1.99**, **1.101–1.109**, *ent*-**1.110** vai to atvasinājumiem (*S*)-**1.137** (sk. 1.30. att.) noteicām, izmantojot rentgenstruktūras analīzi. Sulfinamīdi **1.97–1.104** veidojās ar *R* absolūto konfigurāciju, bet sulfinamīdus **1.105–1.111** ieguvām ar *S* konfigurāciju jaunveidotajā centrā. Būtiski, ka absolūtā centra konfigurācija lieliski korelē ar imīnu **1.80–1.95** *E* vai *Z* konfigurāciju kristāliskajā formā. Tā, *E* konfigurācijas imīni (*E*)-**1.80–1.87** reducējas par (*R*_S,*R*)-**1.97–1.104** sulfinamīdiem, bet (*Z*)-**1.88–1.95** izomēri pārvēršas par (*R*_S,*S*)-**1.105–1.111** sulfinamīdiem. Lai gan novērotā korelācija ir spēcīgā plašam substrātu klāstam (15 piemēri), tā ir pārsteidzoša,

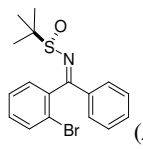
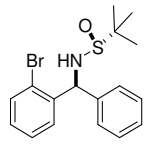
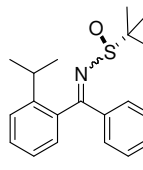
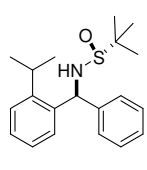
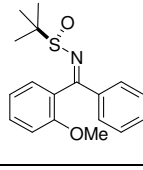
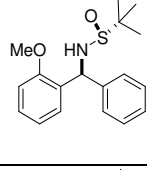
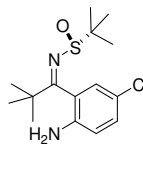
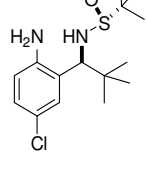
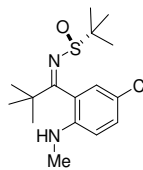
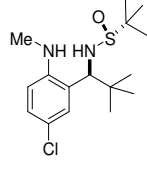
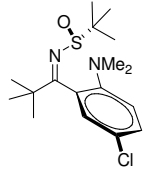
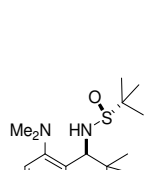
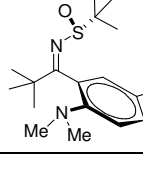
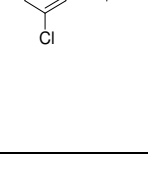
ņemot vērā spontāno individuālo sulfinilimīnu *E* vai *Z* konformēru izomerizāciju reducēšanas apstākļos.

Lai labāk izprastu iespējamās likumsakarības starp produkta absolūto konfigurāciju un izejas sulfinilimīnu *E/Z* konfigurāciju, novērtējām iekšmolekulārās ūdeņraža saites ietekmi uz reducēšanas diastereoselektivitāti. Tā, imīna (*E*)-**1.87** reducēšanu ar NaBH₄ veicām protonos šķīdinātājos, kuri spēj izjaukt iekšmolekulāro ūdeņraža saiti starp anilīna N–H un imīna slāpekļa atomu. Novērojām, ka imīna (*E*)-**1.87** reducēšanas diastereoselektivitāte etanolā (d.r.=70:30) un metanolā (d.r.=67:33) ir ievērojami zemāka nekā THF (d.r.=91:9, sk. 1.10. tabulu, Nr. 24). Rezultāts apstiprina hipotēzi par iekšmolekulārās ūdeņraža saites iesaistīšanos imīnu (*E*)-**1.80–1.87** reducēšanas pārejas stāvokļa stabilizācijā. Tādējādi ūdeņraža saite stabilizē imīnu **1.80–1.87** *E* ģeometriju, un nodrošina *E* ģeometriju arī pārejas stāvoklī.

1.10. Tabula

Nr.	Imīns (R_S) ^a	Z:E ^b (%)	Apstākļi ^c	d.r. ^d	Sulfinilamīds ^e	Iznākums, ^f %
1	2	3	4	5	6	7
1		1:99	A	97:3		(99)
2	(E)-1.80		B	93:7	(R _S ,R)-1.97	88 (99)
3		1:99	A	99:1		(99)
4	(E)-1.81		B	99:1	(R _S ,R)-1.98	97 (99)
5		1:99	A	99:1		(99)
6	(E)-1.82		B	99:1	(R _S ,R)-1.99	94 (99)
7		1:99	A	69:31		(99)
8	(E)-1.83		B	71:29	(R _S ,R)-1.100	68
9		20:80	A	70:30		(99)
10	(E)-1.84		B	91:9		77
11			C	73:27		(99)
12			D	66:34	(R _S ,R)-1.101	(99)
13			19:81	A	89:11	
14	(E)-1.85	B		99:1		95
15		C		80:20		74
16		D		72:28	(R _S ,R)-1.102	(99)
17			23:77	A	81:19	
18	(E)-1.86	B		82:18		73
19		C		79:21		69
20		D		65:35	(R _S ,R)-1.103	(99)
21			1:99	A	99:1	
22	(E)-1.87	B		99:1		94
23		C		97:3		88
24		D		91:9	(R _S ,R)-1.104	(99)
25			35:65	A	1:99	
26	(Z)-1.88	B		1:99		84
27		C		1:99		84
28		D		1:99	(R _S ,S)-1.105	(99)

1.10. Tabulas turpinājums.

1	2	3	4	5	6	7
29	 (Z)-1.89	67:33	A	10:90	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.106	(99)
30			B	2:98		93
31			C	14:86		80
32			D	19:81		(99)
33	 (Z)-1.91 ^g	39:61	A	26:74	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.107	(99)
34			B	47:53		(99)
35			C	8:92		75
36			D	16:84		51
37	 (Z)-1.92	70:30	A	6:94	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.108	80
38			B	24:76		(99)
39			C	20:80		74
40			D	20:80		(99)
41	 (Z)-1.93	99:1	A	99:1	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.109	(99)
42			B	99:1		99
43	 (Z)-1.94	99:1	A	89:11	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.110	90
44			B	99:1		(47) ^h
45	 (Z)-(M)-1.95	99:1	A	-	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.111	0
46			A1	99:1		(47)
47			B	99:1		97 (99)
48			A	-		(0)
49	 (Z)-(P)-1.95	99:1	A1	-	 (<i>R</i> _S , <i>S</i>)-1.111	(0)
50			B	-		(0)

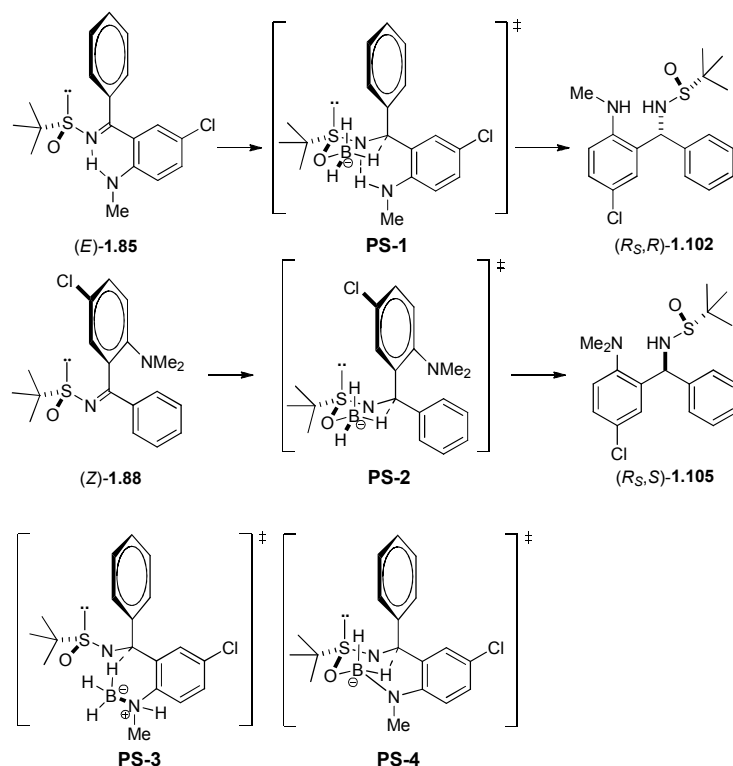
(a) Imīna ģeometrija noteikta ar rentgenstruktūranalīzes metodi. (b) *E/Z* attiecība THF-*d*₈ -15 °C temperatūrā. (c) Apstākļi A: BH₃·THF (1.6 ekviv.), -78 °C, THF, 3 stundas; Apstākļi A1: BH₃·THF (1.6 ekviv.), -15 °C, THF, 3 stundas; Apstākļi B: DIBAL, 3 ekviv., -78 °C, THF, 3 stundas; Apstākļi C: NaBH₄-Ti(OEt)₄, -78 °C līdz istabas temperatūrai; Apstākļi D: NaBH₄, THF, istabas temperatūra, 3 stundas. (d) Noteikts reakcijas maisījumam ar ¹H-KMR un hirālās stacionārās fāzes AESH metodi. (e) Relatīvā konfigurācija vairākuma diastereomēram noteikta ar rentgenstruktūranalīzes metodi. (f) Vairākuma diastereomēra izdalītais iznākums; iekavās-konversija. (g) Imīna ģeometrija vairākuma izomēram noteikta ar KMR. (h) 96% izolētais iznākums un 99:1 dr tika noteikts, reducējot ar DIBAL istabas temperatūrā.

Novērotā reducēšanas diastereoselektivitātes korelācija ar sulfinilimīna *E* vai *Z* ģeometriju norāda uz reducēšanas norisi caur ciklisko pārejas stāvokli un helatēšanas kontrolētu reducēšanas mehānismu. Attiecīgi, borāns vai DIBAL veido "āta" kompleksu ar sulfinilgrupas skābekļa atomu (lādiņu sadalījuma aprēķini sulfinilimīnos liecina par ievērojamu negatīvo lādiņu uz sulfinilgrupas skābekļa atoma) [54]. Tālākā sulfoksīda skābekļa atoma kontrolētā hidrīda piegāde *E* konfigurācijas imīnos **1.80–1.87** norisinās no *Si* puses, bet *E* konfigurācijas imīnos **1.88–1.92** – no *Re* puses (1.24. attēls, PS-1 un PS-2).

Sešlocekļu krēslveida pārejas stāvoklī telpiski lielā *terc*-butānsulfinilgrupa un anilīna aizvietotājs novietojas ekvatoriāli, bet mazākais neaizvietotais fenilgredzens nostājas aksiālā pozīcijā (1.24. attēls, PS-1). Iekšmolekulārā ūdeņraža saite starp anilīna N-H un imīna slāpekļa atomu stabilizē sulfinilimīnu **1.80–1.87** *E* konformāciju pārejas stāvoklī, bet sulfinilgrupas skābekļa atoms nodrošina hidrīda piegādi no *Si* puses. Ja hipotēze par cikliskā pārejas stāvokļa iesaistīšanos ir pareiza, un ja sulfinilgrupas skābekļa atoms kontrolē hidrīda piegādi, izomērajiem *Z* sulfinilimīniem **1.88–1.92** būtu jāreducējas par sulfinilamīdiem ar pretējo, tas ir, *S* absolūto konfigurāciju. Tiešām, (*R_S*,*S*)-**1.105–1.111** veidojās kā vairākuma diastereomēri, kas apstiprina postulēto reducēšanas mehānismu.

Jāatzīmē, ka novērotā reducēšanas diastereoselektivitāte parasti ir augstāka par sulfinilimīnu *E/Z* attiecību šķīdumā, liecinot, ka diastereoselektivitāti nosaka relatīvā sulfinilimīnu **1.80–1.92** *E* un *Z* izomēru reaģētspēja *E/Z* izomēru līdzsvara maisījumā. Interesanti, ka augstāka sulfinilimīnu (*Z*)-**1.88–1.92** reaģētspēja jāskaidro ar ciklisku pārejas stāvokli, kurā lielākā *orto*-aizvietotā arilgrupa novietota neizdevīgā aksiālajā pozīcijā, bet sulfinilgrupas skābekļa atoms nodrošina ūdeņraža piegādi no *Re* puses (1.24. attēls, PS-2). Šāda pārejas stāvokļa izdevīgumu ir grūti izskaidrot ar pieejamo faktu materiālu.

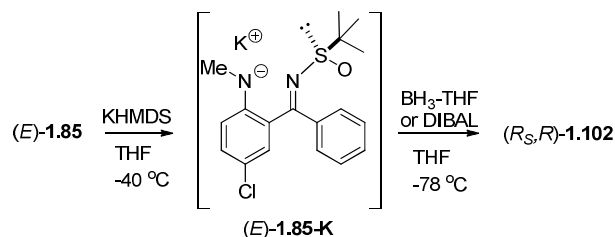
Reducēšanas diastereoselektivitātes skaidrojumam iespējams arī alternatīvs mehānisms, saskaņā ar kuru anilīnos (*E*)-**1.80–1.87** N-H grupa veido kovalento N-B saiti ar BH₃-THF vai N-Al saiti ar DIBAL. Sekojošā iekšmolekulārā hidrīda pārnese amidometalohidrīdos notiek no mazāk stēriski traucētās C=N saites *Si* puses, veidojot (*R_S*,*R*)-**1.97–1.104** sulfīnamīdus (1.24. attēls, PS-3).



1.24. att. Sulfinilimīnu (*E*)-**1.85** un (*Z*)-**1.88** reducēšanas iespējamie pārejas stāvokļi

Lai novērtētu iespējamo anilīna N–H grupas koordinēšanos ar reducētāju, veicām kontroles eksperimentu, kurā pārejas stāvokļa stabilizācija ar ūdeņraža saiti nav iespējama (1.25. attēls). Attiecīgi, sulfinilimīnu (*E*)-**1.85** deprotonējām ar KHMDS un radušos kālija sāli (*E*)-**1.85–K** reducējām standarta apstākļos ar BH_3 –THF (dr=82:18, 99% konversija) un ar DIBAL (dr=82:18, 50% konversija). Kālija sāls (*E*)-**1.85–K** gadījumā reducēšanas diastereoselektivitāte bija zemāka nekā imīnam (*E*)-**1.85** (salīdzinājumam sk. 1.10. tabulu, Nr. 13 un 14), turklāt produkta diastereomēru attiecība labi korelē ar imīna (*E*)-**1.85** *E* un *Z* izomēru attiecību (81:19) THF šķīdumā. Novērotā korelācija ļauj pieņemt, ka anjona (*E*)-**1.85–K** gadījumā *E/Z* interkonversijas barjera ir paaugstināta, un *E/Z* izomerizācijas ātrums ir samazināts. Lādiņu sadalījuma aprēķini sulfinilimīnam (*E*)-**1.85–K** liecina, ka uz anjonā slāpekļa ir lielāks negatīvais lādiņš nekā uz sulfinilgrupas skābekļa atoma. Līdz ar to kontroles eksperiments neizslēdz iespējamo BH_3 vai DIBAL sākotnējo saistīšanos ar anilīna aminogrupu un sekojošu hidrīda pārnesei no amidometalohidrīda. Visbeidzot, iespējama arī sinerģiska anilīna slāpekļa atoma un sulfinilgrupas skābekļa atoma ietekme uz reducēšanas pārejas stāvokli (1.24. attēls, PS-4). Lai gan mehānismi ar

pārejas stāvokļa iesaistīšanos ir iespējami, daudz varbūtīgāka ir reducēšanās norise caur pārejas stāvokļiem PS-1 un PS-2.

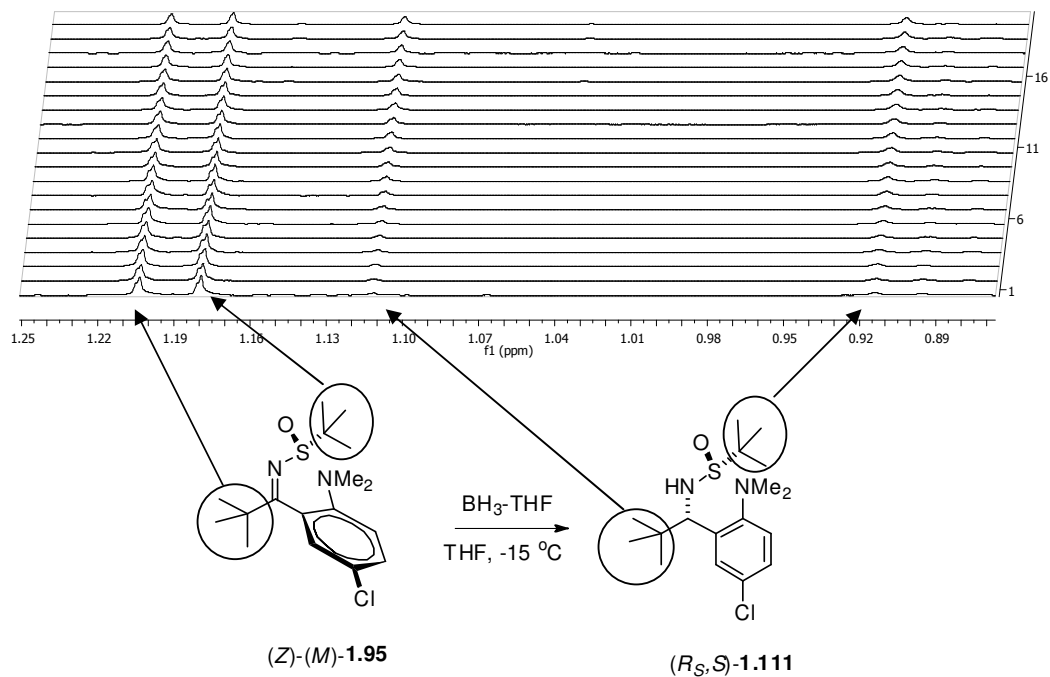


1.25. att. Sulfinilimīna kālija sāls pagatavošana un reducēšana

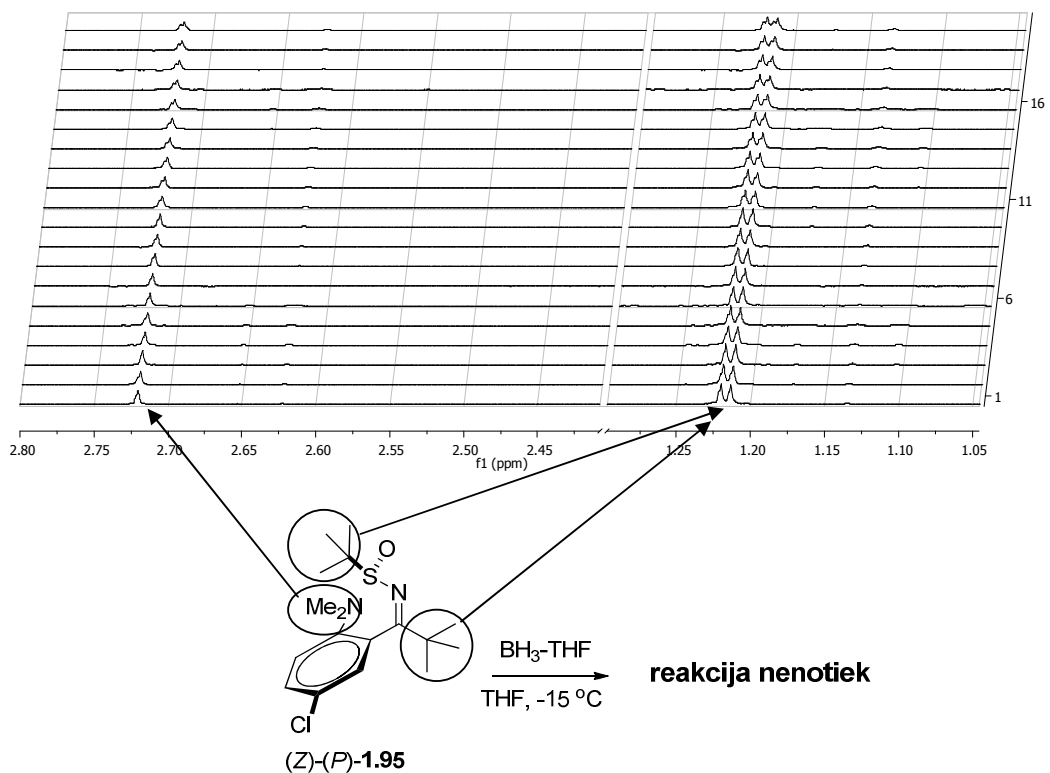
Reducēšana ar borhidrīdiem (Apstākļi C un D, 1.10. tabula) norisinās ar tādu pašu diastereoselektivitāti kā $\text{BH}_3\text{-THF}$ un DIBAL gadījumos (Apstākļi A un B, 1.10. tabula). Tā, (E)-1.84–1.87 reducējas par (R_S,R)-1.101–1.104, kamēr (Z)-1.88–1.92 veido (R_S,S)-1.105–1.108 (1.10. tabula). Tai pat laikā, reducēšanas stereoķīmijas mehānisma izskaidrošana ir grūts uzdevums, jo, piemēram, $\text{NaBH}_4\text{-Ti(OEt)}_4$ reducējošās sistēmas gadījumā (Apstākļi C) nav skaidra “īstās” reducējošās daļiņas uzbūve. Tā, zināms, ka reakcijā starp TiCl_4 un LiBH_4 veidojas divi potenciāli reducēšanas aģenti: $\text{Ti(BH}_4)_3$ un diborāns [55, 56]. Savukārt reducēšanas reakcijās ar NaBH_4 , cikliskais sešlocekļu pārejas stāvoklis acīmredzot nav piemērots modelis diastereoselektivitātes skaidrojumam, jo bora atoms borhidrīda “āta” kompleksā ir četkoordinēts un, līdz ar to, nevar savstarpēji iedarboties ar sulfinilgrupas skābekli. Acīmredzot borhidrīdu gadījumā pēc sākotnējās hidrīda pārnese veidojas citi hidrīda donori, kuri iesaistās reducēšanas reakcijā.

Ievērojami vairāk stēriski apgrūtināto (Z)-1.93–1.95 sulfinilimīnu reducēšana acīmredzot arī norisinās caur sešlocekļu pārejas stāvokli, jo reducēšanās produkti (R_S,S)-1.109–1.111 veidojas ar jaunradītā centra S absolūto konfigurāciju. Tai pat laikā, sulfinilimīnu (Z)-1.93–1.95 atropizomēriem M un P piemīt atšķirīga reaģētspēja. Tā, atropizomērs (Z)-(M)-1.95 reducējas ar kvantitatīvu konversiju (d.r.=99:1), kamēr pretējais atropizomērs (Z)-(P)-1.95 identiskos reakcijas apstākļos nereaģē vispār (1.10. tabula, Nr. 47 un 50). Līdzīgi, $\text{BH}_3\text{-THF}$ -15°C temperatūrā reducē imīna (Z)-1.95 M atropizomēru ar 47% iznākumu (1.26. attēls), bet P atropizomērs šajos apstākļos nereducējas (1.27. attēls; sk. arī 1.10. tabula, Nr. 47 un 50). Pēc 22 stundām -15°C temperatūrā imīna (Z)-(M)-1.95 konversija pieauga līdz 88%, tomēr (Z)-(P)-1.95 joprojām nereducējās. Interesanti, ka neviens no imīna (Z)-

1.95 atropizomēriem nereducējās ar $\text{BH}_3\text{-THF}$ -78°C temperatūrā (apstākļi A, 1.10. tabula, Nr. 45 un 48).

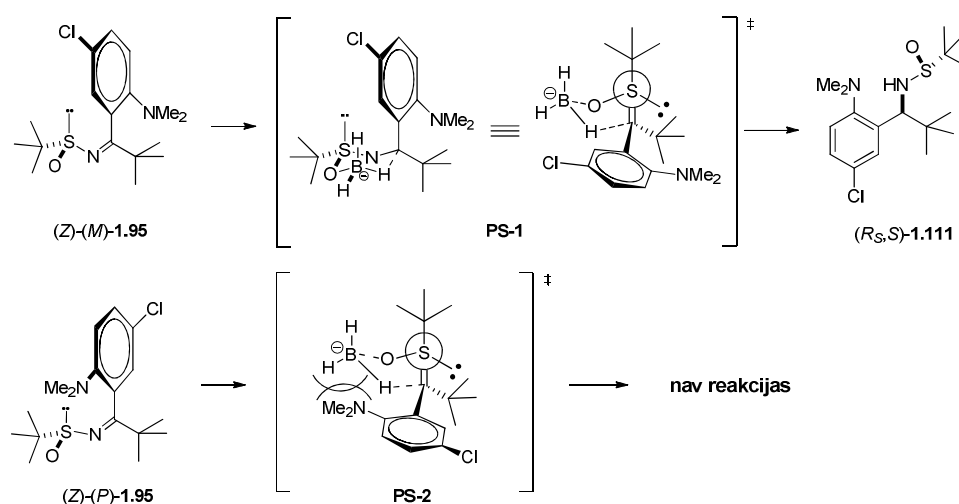


1.26. att. Imīna (Z)-(M)-1.95 reducēšana ar $\text{BH}_3\text{-THF}$ (-15°C , $\text{THF-}d_8$, 3 stundas).



1.27. att. Imīna (Z)-(P)-1.95 reducēšana ar $\text{BH}_3\text{-THF}$ (-15°C , $\text{THF-}d_8$, 3 stundas)

Produktu trūkums atropizomēra (*Z*)-(*P*)-**1.95** reducēšanas reakcijās ar BH_3 -THF vai DIBAL acīmredzot skaidrojams ar *orto*-dimetilamino grupas izraisītajiem stēriskiem traucējumiem sulfinilimīna *Re* pusē (PS-2, 1.28. attēls). Turklāt, pateicoties atropizomēra (*Z*)-(*P*)-**1.95** augstajai konfiguracionālai stabilitātei, *P* un *M* izomēru interkonversija reducēšanas apstākļos (-15°C , THF- d_8 , 3 stundas) nenotiek. To apliecina arī KMR eksperimenti, kuros pētīta imīna (*Z*)-**1.95** individuālo *M* un *P* atropizomēru reducēšanās norise (1.26 un 1.27. attēli). Savukārt imīna (*Z*)-**1.95** *M* atropizomēra gadījumā, reducēšanās var netraucēti notikt caur pārejas stāvokli PS-1 (1.28. attēls).



1.28. att. Imīnu (*Z*)-**1.93–1.95** reducēšanas iespējamie pārejas stāvokļi

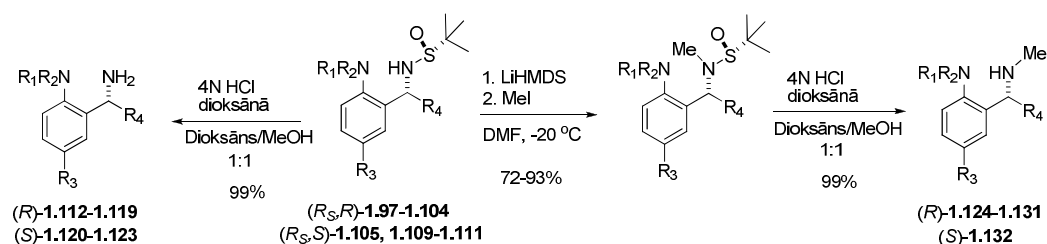
Sulfinilimīna atropizomēru (*Z*)-(*P*)-**1.95** iespējams reducēt ar BH_3 -THF, reakciju veicot istabas temperatūrā (2 stundas, 75% konversija, 99:1 dr). Tomēr, šajos apstākļos, visticamāk, notiek sākotnēja atropizomēra (*Z*)-(*P*)-**1.95** izomerizācija par reaģētspējīgāko (*Z*)-(*M*)-**1.95**, kurš tālāk reducējas. Šo pieņēmumu apstiprina noteiktā atropizomerizācijas barjera (97.9 kJ/mol; sk. 1.9. tabulu), kura atbilst 4,3 stundu izomerizācijas puslaikam 25°C temperatūrā (t.i., tīra atropizomēra (*Z*)-(*P*)-**1.95** konversijai līdz atropizomēru maisījumam *P*:*M*=75:25). Reālais *P*→*M* izomerizācijas ātrums ir vēl augstāks, jo izomerizācijas pretreakcija *M*→*P* praktiski nenorisinās pateicoties tam, ka reaģētspējīgais atropizomērs (*Z*)-(*M*)-**1.95** reducējas tiklīdz ir izveidojies.

Imīna *Re*-puses ekranēšana ar arilgrupas *ortho*-aizvietotāju visticamāk notiek arī strukturāli radniecīgo sulfinilimīnu (*Z*)-(*P*)-**1.93–1.94** gadījumā (1.28. attēls, PS-

2), padarot tos nereagētspējīgus reducēšanas apstākļos. Tomēr, reducēšanas reakcijas ātrumu atšķirību imīnu (*Z*)-**1.93–1.94** atropizomēriem *M* un *P* nav iespējams noteikt, jo reducēšanas apstākļos notiek ātra atropizomerizācija. Kontrolējamā eksperimentā individuāls kristālisks atropizomērs (*Z*)-(*M*)-**1.93** tika pievienots atdzesētām (-78°C) THF- d_8 un iegūtai suspensijai -45°C temperatūrā tika uzņemts ^1H -KMR spektrs. Spektrā izšķīdušai frakcijai novērojām divus signālu komplektus attiecībā 78:22, kas liecina par spontānu atropizomerizāciju THF- d_8 šķīdumā reducēšanas apstākļos. Ātra imīnu (*Z*)-**1.93–1.94** atropizomerizācija acīmredzot nosaka lielisko reducēšanas diastereoselektivitāti. Tā, reducēto produktu 99:1 diastereomēru attiecība ir ievērojami augstāka par sulfinilimīnu (*Z*)-**1.93–1.94** atropizomēru \sim 4:1 līdzvara attiecību THF šķīdumā (1.9. tabula, Nr. 1-2).

1.2.6. Enantiomēri tīru diamīnu **1.112–1.135** iegūšana

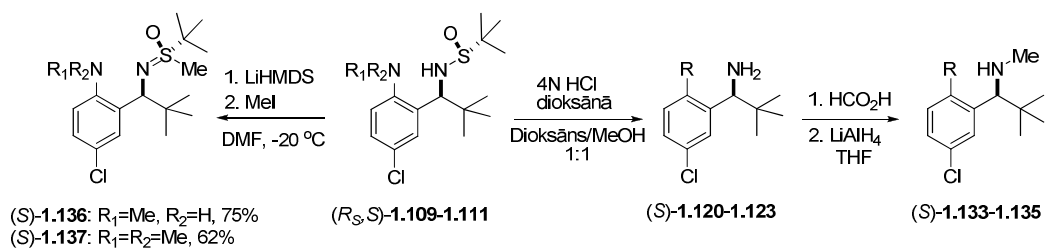
Hirālo *tert*-butānsulfinilpalīggrupu reducētajos produktos **1.97–1.105** un **1.109–1.111** ar gandrīz kvantitatīviem iznākumiem nošķēlām ar 4N HCl dioksānā bezūdens apstākļos, iegūstot *N*-neaizvietotus benzilamīna atvasinājumus **1.112–1.123** (1.29. attēls un 1.11. tabula). Savukārt diamīnus **1.124–1.132** sintezējam divstadiju procesā. Sākumā veicām reģioselektīvu skābākā sulfīnamīda N–H deprotonēšanu ar LiHMDS anilīna N–H protona klātbūtnē, un iegūto litija sāli tālāk alkilējām ar MeI. Ar 72-93% iznākumiem iegūtajos *N*-metilsulfinamīdos hirālo sulfinilpalīggrupu nošķēlām 4N HCl dioksānā bezūdens apstākļos, iegūstot mērķsavienojumus (*R*)-**1.124–1.131** un (*S*)-**1.132** (1.29. attēls).



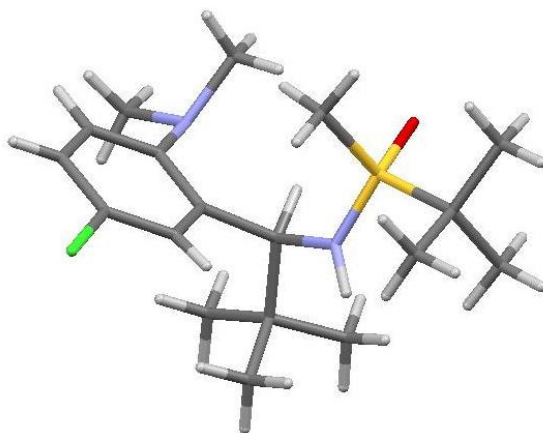
1.29. att. Diamīnu **1.112–1.132** iegūšanas vispārīga shēma

Mēģinājums iegūt diamīnus (*S*)-**1.132–1.135** secīgas deprotonēšanas-alkilēšanas reakcijā bija neveiksmīgs, jo vēlamo *N*-metilsulfinilamīdu vietā ieguvām *S*-metilsulfoksimīnus (*R*)-**1.136–1.137**. Savienojuma (*R*)-**1.137** struktūru viennozīmīgi izdevās pierādīt ar rentgenstaru difrakcijas metodi (1.31. attēls). Alkilēšanas reģioselektivitātes maiņa no *N* uz *S* acīmredzot saistīta ar ievērojamiem stēriskajiem traucējumiem sulfinilimīnu (*R_S*,*S*)-**1.109–1.111** slāpekļa atoma apkārtnē. Tādēļ

mērķsavienojumu (*S*)-**1.132–1.135** sintēzi veicām no diamīniem (*S*)-**1.121–1.123**. Sākumā nukleofīlāko benzilamīnu pārvērtām par *N*-formamīdu, kuru reducējam līdz *N*-metilgrupai ar LiAlH_4 (1.30. attēls).

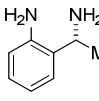
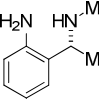
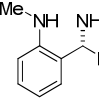
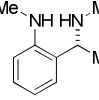


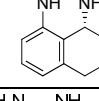
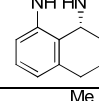
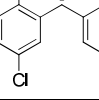
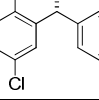
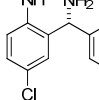
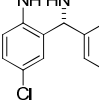
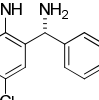
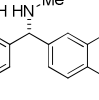
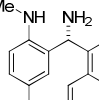
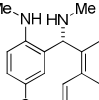
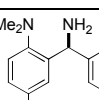
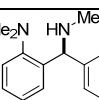
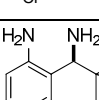
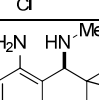
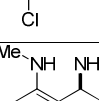
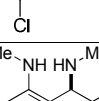
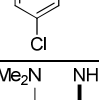
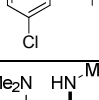


1.30. att. Diamīnu (*S*)-**1.133–1.135** iegūšanas shēma



1.31. att. *S*-Metilsulfoksīmīna (*R*)-**1.137** rentgenstruktūra

1.11. Tabula

Nr.	Sulfinilamīds	NH-diamīns (iznākums,%)	NMe-diamīns (iznākumi,%) ^a
1	(<i>R_S,R</i>)-1.97	 (<i>R</i>)-1.112 (98)	 (<i>R</i>)-1.124 (88, 91)
2	(<i>R_S,R</i>)-1.98	 (<i>R</i>)-1.113 (94)	 (<i>R</i>)-1.125 (72, 93)
3	(<i>R_S,R</i>)-1.99	 (<i>R</i>)-1.114 (95)	 (<i>R</i>)-1.126 (91, 97)
4	(<i>R_S,R</i>)-1.100	 (<i>R</i>)-1.115 (90)	 (<i>R</i>)-1.127 (79,95)
5	(<i>R_S,R</i>)-1.101	 (<i>R</i>)-1.116 (99)	 (<i>R</i>)-1.128 (80, 99)
6	(<i>R_S,R</i>)-1.102	 (<i>R</i>)-1.117 (99)	 (<i>R</i>)-1.129 (93, 99)
7	(<i>R_S,R</i>)-1.103	 (<i>R</i>)-1.118 (99)	 (<i>R</i>)-1.130 (77, 99)
8	(<i>R_S,R</i>)-1.104	 (<i>R</i>)-1.119 (99)	 (<i>R</i>)-1.131 (80, 99)
9	(<i>R_S,S</i>)-1.105	 (<i>S</i>)-1.120 (99)	 (<i>S</i>)-1.132 (80, 99)
10	(<i>R_S,S</i>)-1.109	 (<i>S</i>)-1.121 (89)	 (<i>S</i>)-1.133 (89, 63) ^b
11	(<i>R_S,S</i>)-1.110	 (<i>S</i>)-1.122 (96)	 (<i>S</i>)-1.134 (96, 78) ^b
12	(<i>R_S,S</i>)-1.111	 (<i>S</i>)-1.123 (95)	 (<i>S</i>)-1.135 (95, 65) ^b

(a) Iznākumi NMe-diamīnu sintēzes pirmajai un otrajai stadijai (1.29. attēls). (b) Iznākumi NMe-diamīnu sintēzes pirmajai un otrajai stadijai (1.30. attēls).

2. NODAĻA

LITIJA ENOLĀTU ENANTIOSELEKTĪVĀ PROTONĒŠANA

2.1. Literatūras apskats

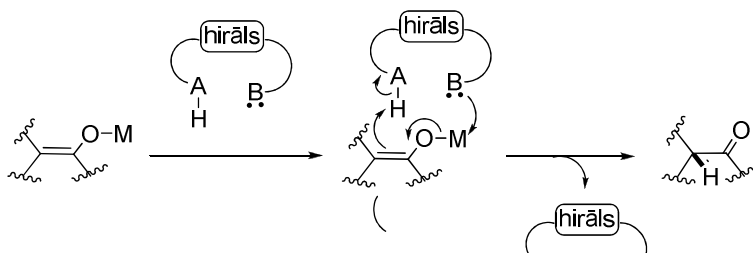
Asimetriskās protonēšanas reakcija pirmo reizi aprakstīta 1978. gadā, kad *N*-aizsargāta glicīna estera enolāta **2.1** reakcijā ar vīnskābes atvasinājumu **2.3** veidojās enantiomēri bagātināts glicīna esteris **2.2** (50% ee) (2.2. attēls).[57] Turpmākajos 20 gados notika intensīvi pētījumi asimetriskās protonēšanas reakcijas likumsakarību noskaidrošanai, kuru rezultātā tika atrasti vairāki būtiski faktori, kuri nosaka reakcijas optiskos iznākus. Starp tiem jāmin pK_a vērtību attiecība starp enolātu un hirālās skābes konjugēto bāzi, enolāta ģeometrijas ietekme, izmantotās bāzes daba u.c. Neskatoties uz iegūtajām atziņām, protonēšanas reakcija joprojām prasa rūpīgu apstākļu optimizāciju katra konkrēta substrāta gadījumā, kas ir nenoliedzams metodes trūkums.

Literatūras apskatā īsumā apskatīti galvenie faktori, kuri ietekmē asimetriskās protonēšanas reakcijas norisi. Tā, 2.1.1. nodaļā analizēta hirālo protonu donoru uzbūve un īpašības. 2.1.2. Nodaļā apskatīta enolātu struktūras īpašības un analīzes metodes. 2.1.3. Nodaļā aplūkoti asimetriskās protonēšanas reakcijas svarīgākie raksturlielumi: 2.1.3.1. enolāta pretjona ietekme; 2.1.3.2. enolātu iegūšanai izmantotā bāze; 2.1.3.3. sāļu piedevas; 2.1.3.4. šķīdinātājs; 2.1.3.5. reakcijas temperatūra. 2.1.4. Nodaļā ir analizēts asimetriskās protonēšanas mehānisms.

2.1.1. Hirālo protonu donoru uzbūve un īpašības

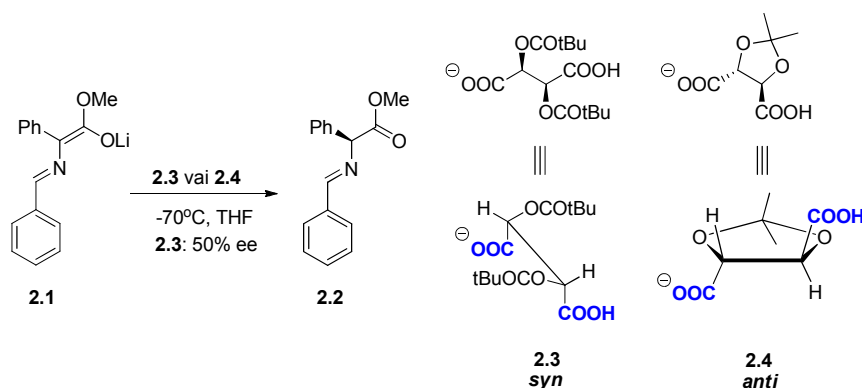
2.1.1.2. Protonu donoru struktūras pamatelementi

Hirālajos protonu donoros pārnesamais protons visbiežāk ir saistīts vai nu ar skābekļa, vai ar slāpekļa atomu. Papildus skābajam protonam lielākā daļa hirālo protonu avotu satur arī vienu vai vairākas Lūisa bāziskus heteroatomus vai funkcionālās grupas, kuras var gan kalpot par protona akceptoru, gan arī nodrošināt enolāta metāla katjona koordinēšanu (2.1. attēls).



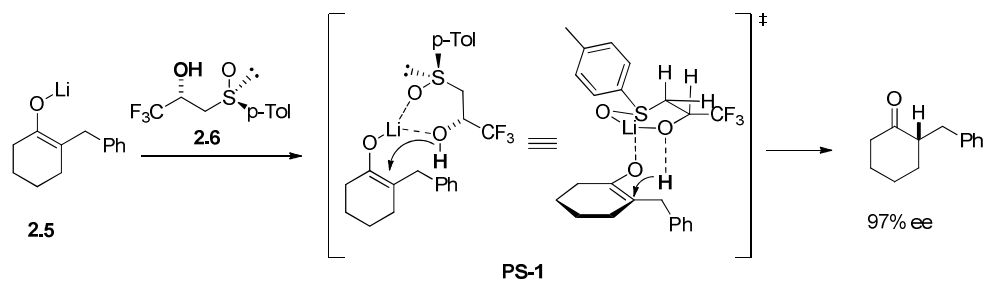
2.1. att. Shematisks hirālā protonu avota attēlojums [1]

Augstas protona pārnese enantioselektivitātes sasniegšanai svarīgi, lai protondonorā grupa A-H un Lūisa baziskā grupa B atrastos savstarpēji *syn* konfigurācijā (2.1. attēls). Piemēram, *O,O*-dipivaloilvīnskābes **2.3** gadījumā dominējošā ir *syn* konfigurācija, kura acīmredzot nodrošina augstāku protonēšanas enantioselektivitāti (50% ee) nekā dioksolāna **2.4** gadījumā, kurā grupu izvietojs ir *anti* (sk. 2.2 attēlu).[1]



2.2. att. Protonu avota konformācijas ietekme uz protonēšanas norisi [1]

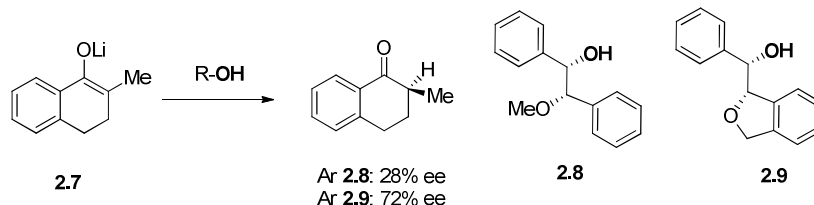
Grupu novietojums *syn* konfigurācija nodrošina enolāta metāla pretjona (visbiežāk-litija) efektīvu helatēšanu un, līdz ar to, stabilizē kompleksu starp enolātu un hirālo protonu avotu. Izveidojies komplekss rada hirālu apkārti, kurā notiek enantioselektīva protona pārnese. Tā, litija enolāta **2.5** protonēšanas gaitā Lūisa baziskais sulfīnīlgrupas skābekļa atoms piedalās litija katjona koordinēšanā, veidojot sešlocekļu pārejas stāvokli **PS-1**. Līdz ar to, gan spirta, gan arī sulfoksīda skābekļa atomi ir nepieciešami protonēšanas enantioselektivitātes nodrošināšanai.[58]



2.3. att. Enolāta **2.5** protonēšana ar hirālu sulfoksīdu **2.6**

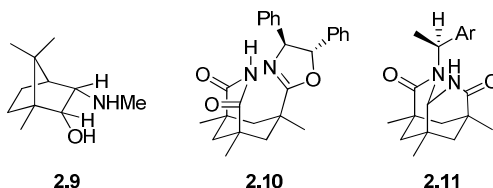
Protonu saturošās un Lūisa bāziskās grupas savstarpējo izvietojs *syn* vai *gauche* konformācijā protonēšanas pārejas stāvoklī var atvieglot, ierobežojot rotāciju ap saitēm protonu donora molekulā. Piemēram, konformacionāli ierobežots cikliskais ēteris **2.9** ir selektīvāks par konformacionāli brīvāku analogu **2.8** litija enolāta **2.7**

enantioselektīvās protonēšanas reakcijā (72% ee pret 28% ee. attiecīgi). Acīmredzot samazinātā rotācijas iespēja ētera fragmentā ne tikai atvieglo *syn* konformācijas sasniegšanu, bet arī palielina ētera skābekļa Lūisa bāziskumu, kam nozīme litija katjona spēcīgākai koordinēšanai (2.4. attēls).



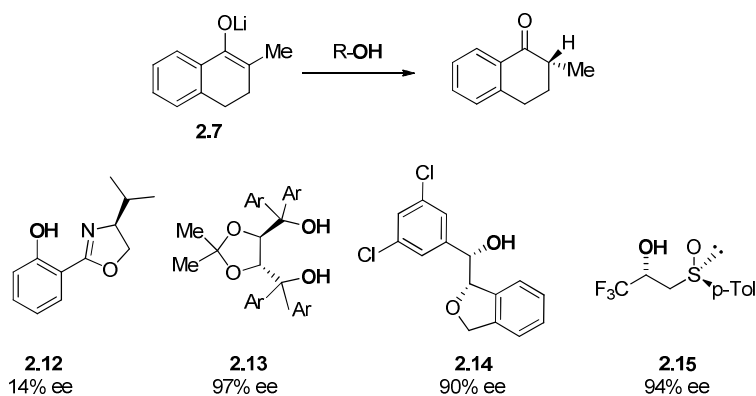
2.4. att. Konformacionālie ierobežojumi protonu avota molekulā

Arī daudzu citu hirālo protonu avotu struktūrā, piemēram, aminospirtā **2.9** [59] un imīdos **2.10** [60] un **2.11** [61], protondonorās grupas A-H un Lūisa bāziskās grupas B ir fiksētas *syn* vai aizkavētajā (*gauche*) konformācija (2.5 attēls). Kā Lūisa bāziskās helatējošās grupas visbiežāk izmanto amīnus, ēterus, sulfinil-, selenoksi-, esterus u.c. funkcionālās grupas.



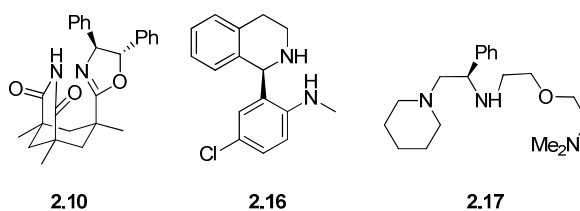
2.5. att. Hirālie protonu avoti ar fiksētu konformāciju

Optiski aktīvie spirti ir starp visbiežāk izmantotajiem hirālajiem protonu avotiem, un tajos pārnesamais protons ir saistīts ar skābekļa atomu. Lai gan valda uzskats, ka protona pārneses stereoselektivitātes nodrošināšanai vēlams, lai OH grupa protonu donora molekulā atrastos pēc iespējas tuvāk asimetriskajam centram, hipotēzes pierādīšanai trūkst sistemātisku pētījumu. Tā, 2-metiltetralona litija enolāta **2.7** protonēšana ar fenolu **2.12**, [62] kurā pārnesamais protons ir attālināts no hirālā centra, notiek ar ievērojami zemāku enantioselektivitāti, salīdzinot ar citiem hirālajiem spirtiem **2.13–2.15** (2.6. attēls). Tai pat laikā, starp fenolu **2.12** un spirtiem **2.13–2.15** ir virkne citu būtisku atšķirību (piemēram, pārnesamā protona skābums), kuras var noteikt atšķirīgu protonēšanas stereoselektivitāti. Par spīti atšķirīgajam attālumam starp pārnesamo protonu un asimetrisko centru, spirti **2.13**, [63] **2.14** [64] un **2.15** [58] ir vienlīdz efektīvi enolāta **2.7** protonēšanas reakcijā.



2.6. att. 2-Metiltetralona litija enolāta **2.7** protonēšana ar hirāliem spirtiem

Arī amīnu rindas hirālajos protonu donoros, piemēram, imīdā **2.10** [60], izohinolīnā **2.16** [65] un amīnā **2.17** [66], kuros kustīgais protons ir saistīts ar slāpekļa atomu, pārnēsamais protons visbiežāk neatrodas tiešā asimetriskā centra tuvumā (2.7 attēls).

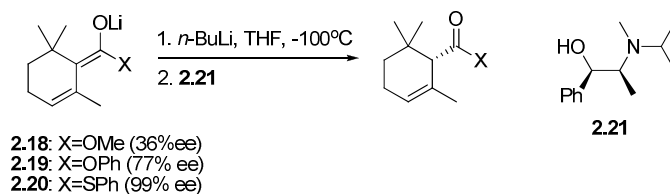


2.7. att. Hirālās N–H skābes

2.1.1.2. Pārnēsamā protona pKa skābums

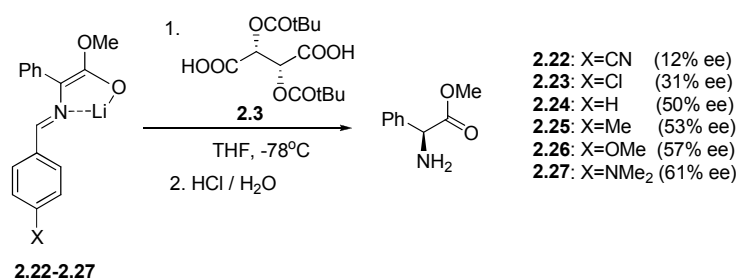
Enantioselektīvā protonēšana ir kinētiski kontrolēta reakcija, jo termodinamiskajos līdzsvaros veidojas racēmiski produkti. Pēdējā gadījumā enolāta protonēšanas (tiešā reakcija) un deprotonēšanas (apgriezeniskā reakcija) ātrumi ir salīdzināmi. Ja pKa starpība starp enolāta konjugēto skābi un protona donoru ir nepietiekama, enolāts un protonētā forma pastāv līdzsvarā, un neatgriezeniskā protonēšana notiek neselektīvi vai ar zemu enantioselektivitāti reakcijas maisījuma neutralizēšanas laikā. Savukārt liela pKa starpība starp substrātu un protonu padara protona pārnēsi neatgriezenisku. Tomēr, pārāk lielas pKa starpības gadījumā var notikt pārmērīgi ātra un tāpēc mazselektīva protona pārnese uz enolātu apstākļos, kad protonu avota-enolāta komplekss vēl nav izveidojies.

pKa Vērtību atšķirība starp enolāta konjugēto skābi un protona donoru ir bijusi vairāku pētījumu mērķis. Piemēram, strukturāli līdzīgu esteru litija enolātu **2.18–2.20** protonēšana ar (-)-*N*-izopropilefedrīnu **2.21** parādīja, ka litija enolāta bāziskuma samazināšana nodrošina augstāku protonēšanas enantioselektivitāti (2.8. attēls). [67]



2.8. att. Strukturāli līdzīgu esteru litija enolātu protonēšana

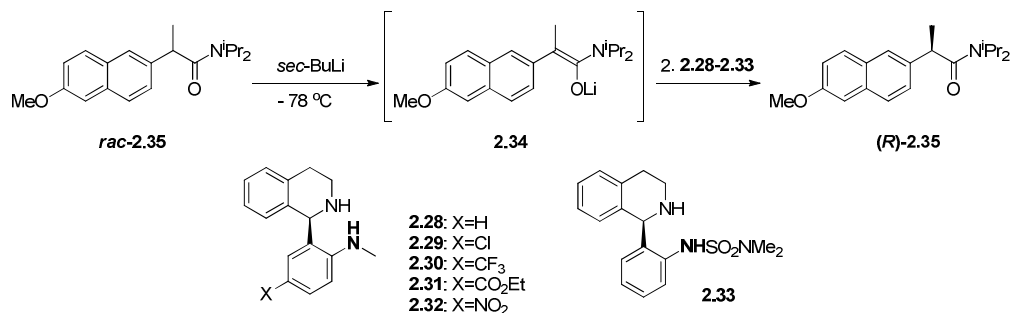
Diemžēl pētījuma autori pKa vērtības nav nedz noteikuši, nedz salīdzinājuši ar literatūrā pieejamajiem datiem. Tomēr, plašam savienojumu klāstam noteiktās pKa vērtības neūdens vidēs (dimetilsulfoksīdā) [68] ļauj aptuveni novērtēt esteru *relatīvās* pKa vērtības. Tā, fenilesteris **2.19** ir par ~4 pKa(DMSO) vienībām skābāks, bet tiofenilesteris **2.20** – par ~5.8 pKa(DMSO) vienībām skābāks nekā metilesteris **2.18**. Šeit gan jāņem vērā, ka arī relatīvās pKa vērtības dažādos šķīdinātājos var atšķirties. Turklāt, datu trūkums par protonu avota **2.21** skābumu neļauj veikt secinājumus par optimālo protona avota-substrāta skābumu attiecību. Strukturāli līdzīgu litija enolātu **2.22–2.27** reakcija ar vīnskābi **2.3** arī liecina par likumsakarībām starp enolāta un protonu avota pKa vērtībām, jo elektroniski atšķirīgu aizvietotāju ievadīšana *N*-benzilidēnaizsarggrupā būtiski ietekmē protonēšanas stereoselektivitāti (2.9. attēls). Tā, elektrondonorās grupas paaugstina protona pārnese enantioselektivitāti (protonu donori **2.25–2.27**) salīdzinot ar neaizvietoto analogu **2.24**, kamēr elektronakceptorie aizvietotāji to samazina (protonu donori **2.22–2.23**, 2.9. attēls).[1] Tai pat laikā, nevar izslēgt, ka aizvietotāji enolātā ietekmē citus faktorus, kuri iespaido protonēšanas norisi, piemēram, stabilizē enolātu *E* konfigurācijā.



2.9. att. Enolāta aizvietotāju elektroniskā ietekme

Sistemātiska hirālo protonu donoru pKa vērtību izmaiņas ļāva kvantitatīvi novērtēt optimālo pKa attiecību starp hirālo protonu avotu un substrātu. Šim nolūkam tika sintezēta rinda strukturāli līdzīgu protonu donoru **2.28–2.33** ar atšķirīgu pārnese anilīna protona skābumu. Kā substrāts šajā pētījumā tika izmantots

naproksēna diizopropilamīda litija enolāts **2.34**, kura konjugētās skābes **2.35** pKa vērtība dimetilsulfoksīdā ir aptuveni ~30-31 (2.9. attēls). [6]



2.9. att. Hirālie anilīni **2.28–2.32** kā asimetriskie protonu avoti

Pētījumā izmantoto anilīnu pKa vērtības svārstījās plašā diapazonā (2.1. tabula). Visaugstākā litija enolāta **2.34** protonēšanas enantioselectivitāte tika sasniegta, izmantojot anilīnu **2.29**, kura pKa vērtība dimetilsulfoksīdā ir 27.7 (2.1. tabula, Nr. 2). Nelielas pKa vērtību svārstības nedaudz samazina enantioselectivitāti (2.1. tabula, Nr. 1 un 3), tomēr tālāka skābuma palielināšana izraisa ievērojamu enantioselectivitātes kritumu (2.1. tabula, Nr. 4 un 5). Balstoties uz šiem rezultātiem, izvirzīts pieņēmums, ka augstas protonēšanas enantioselectivitātes sasniegšanai protonu avotam jābūt apmēram ~3 pKa vienības skābākam nekā substrātam.

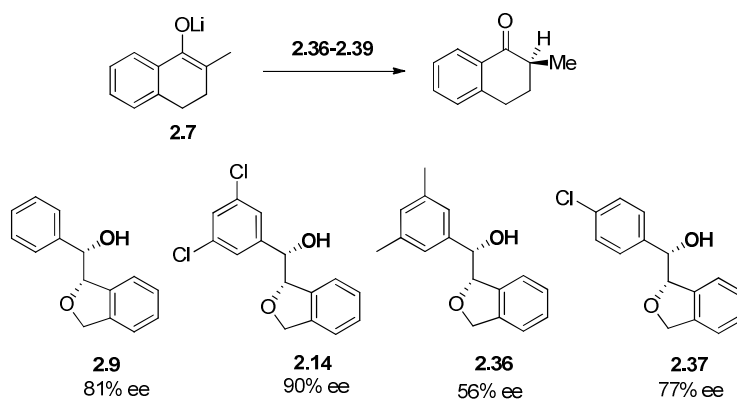
2.1. tabula

Nr.	Protonu avots	pK(DMSO)	(R)- 2.35 (% ee)
1.	2.28	29.0 ^a	90
2.	2.29	27.7	97
3.	2.30	25.3	93
4.	2.31	24.8	40
5.	2.32	19.3	0
6.	2.33	~12	53

(a) Eksperimentāli noteikta pKa(DMSO) vērtība [6].

Tai pat laikā, negaidīti augstā protonēšanas enantioselectivitāte ievērojami skābākā izohinolīna rindas protonu avota **2.33** gadījumā (2.1. tabula, Nr. 6) liecina, ka skābumu attiecībai starp protonu avotu un substrātu ne vienmēr ir izšķirošā nozīme. Acīmredzot papildus litiju helatējošās grupas anilīnā **2.33** stabilizē protona avota-litija enolāta agregātu, kompensējot ātru protona pānesi no salīdzinoši skāba protona avota.

Pārnēsāmā protona skābuma hipotēze izmantota, lai skaidrotu atšķirīgu enantioselectivitāti litija enolāta **2.7** protonēšanā ar strukturāli līdzīgiem hirālajiem spirtiem **2.9**, **2.14**, **2.36**, **2.37** (2.10. attēls). [64]



2.10. attēls Enolāta **2.7** protonēšana ar strukturāli līdzīgiem hirāliem spirtiem

Tā, visaugstākā enantioselectivitātē (90% ee) panākta, izmantojot spirtu **2.14**, bet zemākā (56% ee) – dimetilanalogu **2.36**. Jāatzīmē, ka autoru piedāvātais skaidrojums enantioselectivitātes atkarībai no pārnēsamā protona skābuma ir maz ticams, jo aizvietotāji aromātiskajā gredzenā nespēj būtiski ietekmēt benzilstāvoklī esošu spirta pK_a vērtību, īpaši tāpēc, ka OH grupa nav konjugēta ar aromātisko gredzenu. Turklāt pK_a kritērija gadījumā spirtam **2.37** būtu jābūt selektīvākam nekā neaizvietotajam analogam **2.9**.

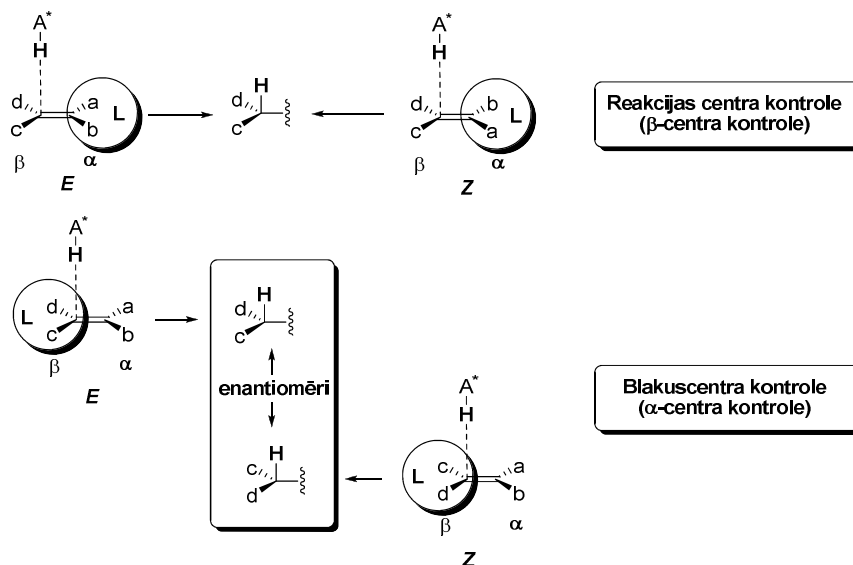
2.1.2. Enolātu struktūras īpašības un analīzes metodes

Asimetriskās protonēšanas reakcijas enantioselectivitāte atkarīga gan no izmantotā enolāta ģeometrijas, gan no enolāta metāla pretjona. Visbiežāk izmanto litija enolātus, retāk - magnija, samārija, vara un cinka enolātus. Litija enolātu uzbūves noskaidrošana ir svarīgs priekšnoteikums asimetriskās protonēšanas likumsakarību izpētei. Diemžēl litija enolātu augstā reaģētspēja un jutība pret mitrumu un skābekļa klātbūtni ievērojami apgrūtina to šķīduma struktūras noskaidrošanu.

2.1.2.1. Enolātu E/Z ģeometrijas ietekme

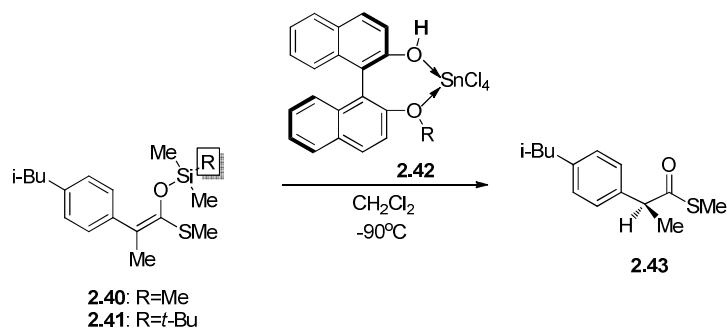
Lai gan protons reakcijā ar enolātu izveido C–H saiti ar β -oglekļa atomu, hirāla protonu avota $H-A^*$ mijiedarbību ar enolātu var kontrolēt gan enolāta α , gan β -oglekļa apkārtni jeb α un β centri. Ja β -centra kontrole pār protonēšanas norisi ir dominējoša, īstenojas t.s. reakcijas centra jeb enolāta β -centra kontrole (*reaction site control*). Saskaņā ar to, protonu avots $H-A^*$ neatšķir α -centra *Re* un *Si* puses (kuras atrodas ar L burtu apzīmēta loka iekšpusē), un aizvietotāju "a" un "b" savstarpēja apmaiņa loka L iekšpusē neietekmē hirālā protonu avota uzbrukuma virzienu

enolātam (to kontrolē β -centrs). Līdz ar to, gan enolāta E , gan Z izomēri reakcijā ar hirālu protonu avotu $H-A^*$ veidos vienu un to pašu enantiomēru (2.11. attēls). [1] Savukārt blakuscentra jeb enolāta α -centra kontroles (*neighboring site control*) gadījumā hirālā protonu avota $H-A^*$ uzbrukuma virzienu enolātam kontrolē α -centrs, bet aizvietotāju "d" un "e" savstarpēja apmaiņa loka L iekšpusē neietekmē hirālā protonu avota uzbrukuma virzienu enolātam. Šādā gadījumā enolāta E -izomērs virzīs hirālā protonu avotu $H-A^*$ uzbrukumu β -centram no vienas, bet Z -izomērs – no pretējās plakanā enolāta puses (2.11 attēls). Rezultātā E un Z izomēri reakcijā ar hirālo protonu avotu $H-A^*$ veidos pretējus enantiomērus. Līdz ar to, α -centra kontroles gadījumā un 100% enantioselektivitātes apstākļos enolāta $E/Z=1:1$ maisījums veidos racēmisku produktu. Jāatzīmē, ka iespējamas arī jaukta tipa reakcijas, kuras daļēji kontrolē gan α , gan β -centri.



2.11. att. Protonēšanas reakcijas stereokontrolē [1]

Reakcijas centra jeb β -centra kontrole acīmredzot dominē sililenolēteru **2.40-2.41** protonēšanas reakcijā ar naftola-alvas kompleksu **2.42**, jo protonēšanas enantioselektivitāte nav atkarīga no sililenolēteru **2.40-2.41** E/Z izomēru attiecības (2.2. Tabula, Nr. 1-3 un Nr. 4-5).[69] Tā, tioesteris **2.43** veidojās ar nemainīgu 64-68% ee enantioselektivitāti no sililenolētera **2.40** ar atšķirīgu E/Z izomēru īpatsvaru.

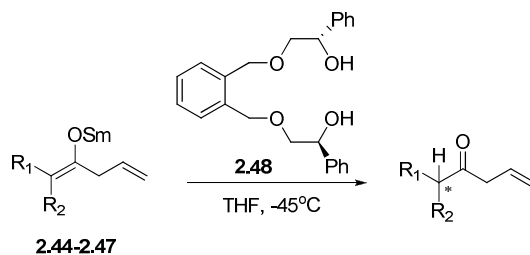


2.2. tabula

Nr.	Enolāts	<i>E/Z</i>	ee (%)
1.	2.40	15/85	64
2.	2.40	32/68	66
3.	2.40	92/8	68
4.	2.41	15/85	76
5.	2.41	48/52	80

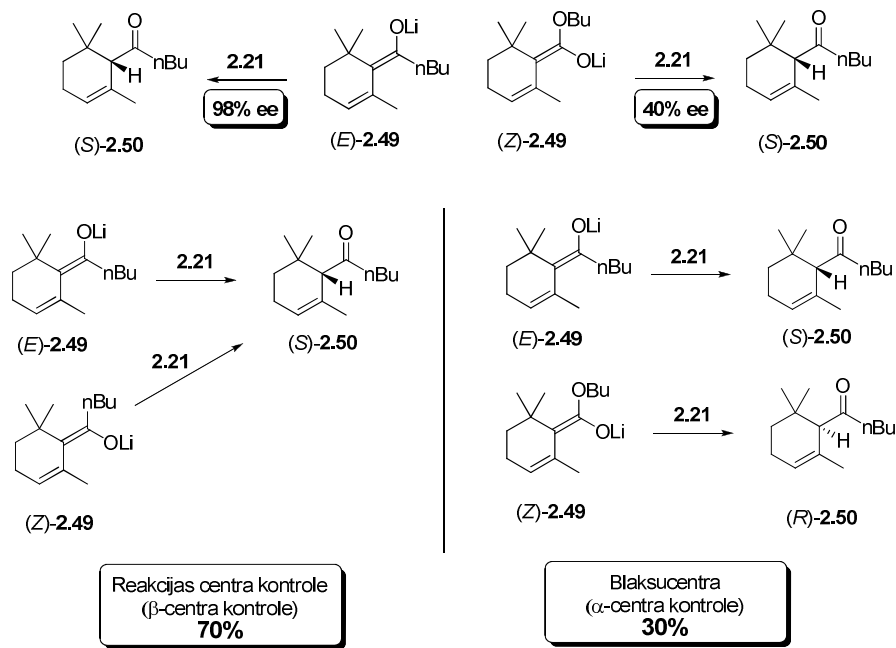
Savukārt, blakuscentra jeb α -centra kontrole acīmredzot īstenojas samārija enolātu **2.44–2.47** asimetriskās protonēšanas reakcijā, kurā parādās lieliska korelācija starp enolāta *E/Z* izomēru attiecību un enantiomēro tīrību (2.3. tabula). Tā enolāta (*Z*)–**2.44** protonēšanā ar diolu **2.48** veidojas ketons ar vairākuma enantiomēra *S* absolūto konfigurāciju (2.3. tabula, Nr. 1), bet enolātu (*E*)–**2.46** un (*E*)–**2.47** gadījumā pamatizomēram ir *R* absolūtā konfigurācija (2.3. tabula, Nr. 3-4). Būtiski, ka gandrīz visos gadījumos *E* un *Z* izomēru attiecība enolātos transformējas par tādu pašu produkta *R* un *S* enantiomēru attiecību, kas liecina par praktiski pilnīgu asimetriskās protonēšanas α -centra kontroli. [70]

2.3. tabula



Nr.	Enolāts	R ₁	R ₂	<i>E/Z</i>	<i>R/S</i>
1.	2.44	Bn	<i>i</i> -Pr	14/86	8/92
2.	2.45	Et	Bn	35/65	35/65
3.	2.46	Ph	Me	96/4	96/4
4.	2.47	Ph	Et	93/7	92/8

Visbiežāk asimetriskās protonēšanas reakcijām ir jaukta α un β -centru kontrole. Piemēram, ketona litija enolāta (*E*)-**2.49** reakcijā ar (-)-*N*-izopropilefedrīnu **2.21** veidojās ketons (*S*)-**2.50** ar 98% ee, bet *Z* izomēra gadījumā (*Z*)-**2.49** protonēšanas enantioselektivitāte bija zemāka, un (*S*)-**2.50** veidojās ar 40% ee. Tā kā enolāta **2.49** *E* un *Z* izomēri veido vienu un to pašu vairākuma *S*-enantiomēru, asimetriskās protonēšanas reakcijā dominē reakcijas centra jeb β -centra kontrole. Tomēr tā nav pilnīga, jo (*Z*)-**2.49** izomērs veido ketonu **2.50** ar enantiomēru attiecību *S*:*R*=70:30. Tātad, 30% (*R*)-**2.50** enantiomēra veidojas blakusgrupas jeb α -centra kontrolētājā reakcijā. Pieņemot, ka α un β -centru kontrole notiek ar 100% enantioselektivitāti, ketona litija enolāta (*E*)-**2.49** reakcija ar (-)-*N*-izopropilefedrīnu ir 70% α -centra un 30% β -centra kontrolēta (2.12. attēls) [3].



2.12. att. Ketona litija enolāta (*E*)-**2.49** reakcija ar (-)-*N*-izopropilefedrīnu **2.21**

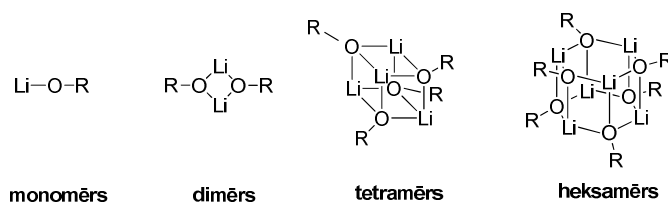
Aplūkotā enolātu *E/Z* ģeometrijas ietekme uz protonēšanas enantioselektivitāti sniedz vairākas atziņas. Tā, ja viens enolāta izomērs reakcijā ar hirālu protonu avotu veido racēmisku produktu vai produktu ar zemu enantioselektivitāti, vēlams šajos reakcijas apstākļos pārbaudīt arī pretējo enolāta ģeometrisko izomēru. Līdz ar to, uzsākot jauna substrāta asimetriskās protonēšanas reakcijas pētījumus, sākotnēji vēlams noskaidrot, vai protonēšana ir α vai β -centra kontrolēta. Turklāt, ja enolāts

nav pieejams kā tīrs *E* vai *Z* izomērs, divu maisījumu pārbaude ar *E/Z* izomēriem dažādās attiecībās ir pietiekoši informatīva.

Tīras reaģējošā centra (β -centra) kontroles apstākļos iespējams izmantot *E/Z* izomēru maisījumus, jo tīrie *E/Z* izomēri protonēšanas reakcijās veido vienu un to pašu enantiomēru. Savukārt pretēja substrāta izomēra iegūšanai nepieciešams izmantot enantiomēru hirālu protonu avotu. Turpretim blakuscentra (α -centra) kontroles apstākļos nepieciešams izmantot tīrus *Z* un *E* izomērus, jo protonēšanas reakcijā tie veido produktus ar vienādu enantioselektivitāti, bet pretēju hirālā centra absolūto konfigurāciju. Jāatzīmē, ka lielākā daļa asimetriskās protonēšanas reakciju ir jauktas kontroles procesi.

2.1.2.2. Litija enolātu struktūra

Litija enolātu uzbūves noskaidrošana ir svarīgs priekšnoteikums asimetriskās protonēšanas likumsakarību izpētei. Litijorganiskie savienojumi, tai skaitā arī litija enolāti, ir ļoti bāziskas, un, līdz ar to, nestabilas un augsti reaģētspējīgas vielas. Agregātu veidošanās veicina litijorganisko savienojumu stabilizāciju, jo agregātos litija katjons vienlaicīgi sadarbojas ar vairākiem negatīvi lādētiem skābekļa atomiem. Litija koordinācijas skaitlis visbiežāk ir 4, tomēr, enolāti var veidot monomērus, dimērus, tetramērus vai heksamērus (2.13. Attēls).



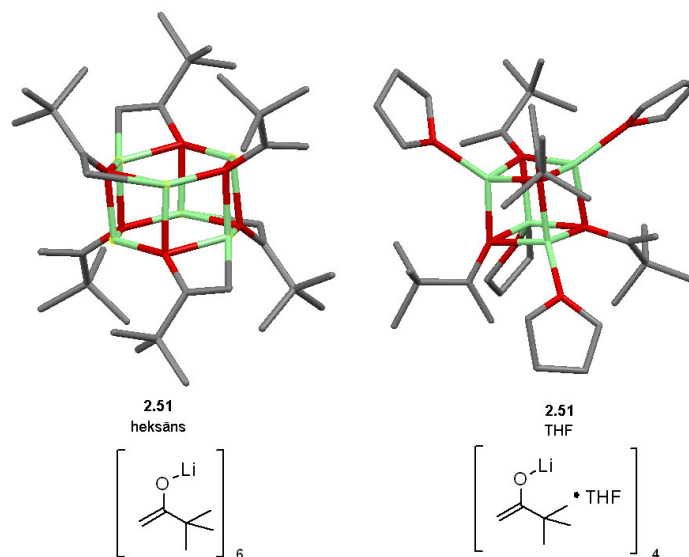
2.13. att. Litija enolātu agregāti

Litija enolātu agregācijas pakāpe ir samēra maz atkarīga no enolāta struktūras, bet lielā mērā atkarīga no šķīdinātāja un helatējošām piedevām.

2.1.2.2.1. Šķīdinātājs un litija enolātu agregācija

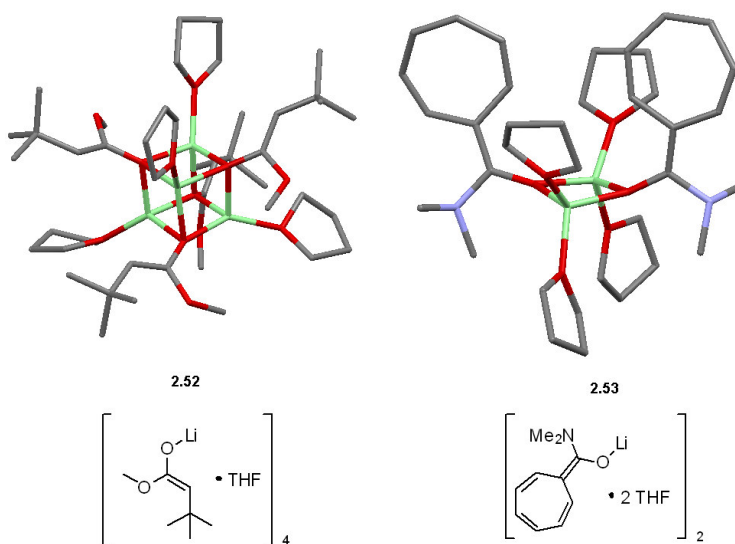
Litija enolātu agregācijas pakāpi lielā mērā nosaka šķīdinātājs. Lūisa bāziskas grupas saturošie šķīdinātāji, piemēram, THF un ēteris samazina agregācijas pakāpi, koordinējot litija atomu. Piemēram, ketona litija enolāts **2.51** no heksāna kristalizējas kā nesolvatēts heksamērs, [71] bet no THF šķīduma tas kristalizējas kā tetramērs (2.14. attēls). [72] Heksamērā litija katjons formāli ir koordinatīvi nepiesātināts, salīdzinot ar tetramēru, kurā litija atoms saistīts ar trīs enolātu skābekļa atomiem un

vienu THF molekulu. Iespējams, ka heksamērā litija katjona stabilizēšanā piedalās enolāta dubultsaites π elektroni, par ko liecina īsāks attālums starp enolāta dubultsaiti un litija atomu heksamēra kristaliskajā režģī, salīdzinot ar tetramēru [71].



2.14. att. Litija enolāta **2.51** agregācijas pakāpe kristālos atkarībā no šķīdinātāja. Ar zaļu krāsu attēlots Li jons, bet ar sarkanu–skābekļa atoms [71, 72]

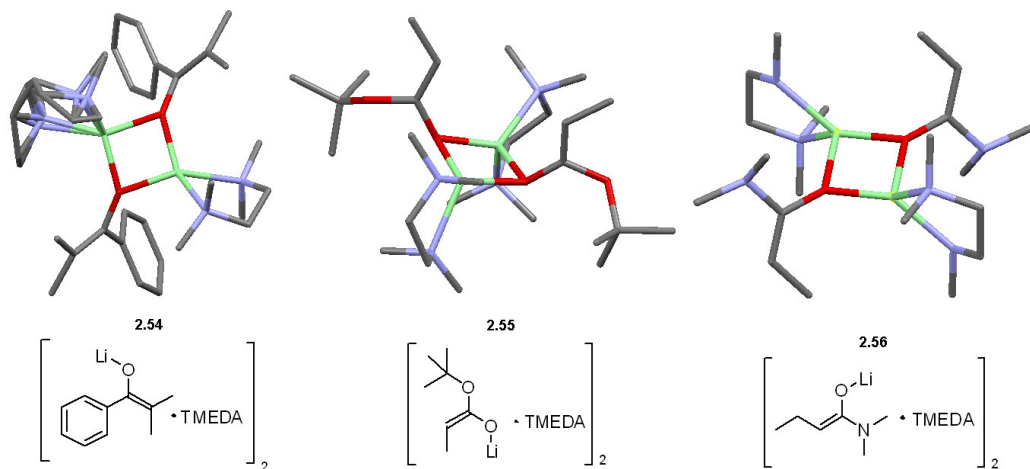
Līdzīgi, arī estera enolāts **2.52** THF šķīdumā veido tetramēru (2.15. attēls) [73]. Savukārt amīda litija enolāts **2.53** no THF šķīduma kristalizējas kā dimērs (2.15. attēls), [74] kurā litija atomi un skābekļa atomi veido četrlocekļu ciklu. Interesanti, ka nedz amīda slāpekļa atoms, nedz arī enolāta C=C dubultsaites π -sistēma nav iesaistīti litija katjona koordinācijā.



2.15. att. Estera litija enolāta **2.52** un amīda enolāta **2.53** struktūra kristālos. Ar zaļu krāsu attēlots Li jons, bet ar sarkanu–skābekļa atoms [73, 74]

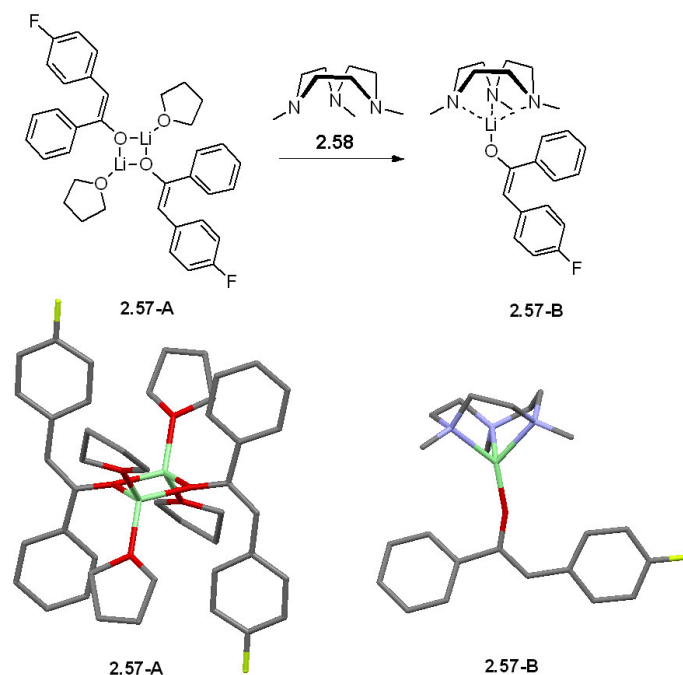
2.1.2.2.2. Helatējošo piedevu ietekme uz litija enolātu agregāciju

Litija enolātu agregācijas pakāpi iespējams samazināt, pievienojot Lūisa bāziskas litiju koordinējošas piedevas, piemēram, trešējos bidentātus vai tridentātus diamīnus. Tā, bidentāta diamīna TMEDA pievienošana nodrošina ketona **2.54** enolāta [75], estera **2.55** un amīda **2.56** litija enolātu [76] pastāvēšanu dimēru veidā. Kristālrežģī enolātu **2.54–2.56** litija katjonu koordinē divi TMEDA slāpekļa atomi un divi enolāta skābekļa atomi, kuri veido četrlocekļu ciklu.



2.16. att. Litija enolātu **2.54–2.56** struktūra kristālos. Ar zaļu krāsu attēlots Li jons, bet ar sarkanu–skābekļa atoms [75, 76]

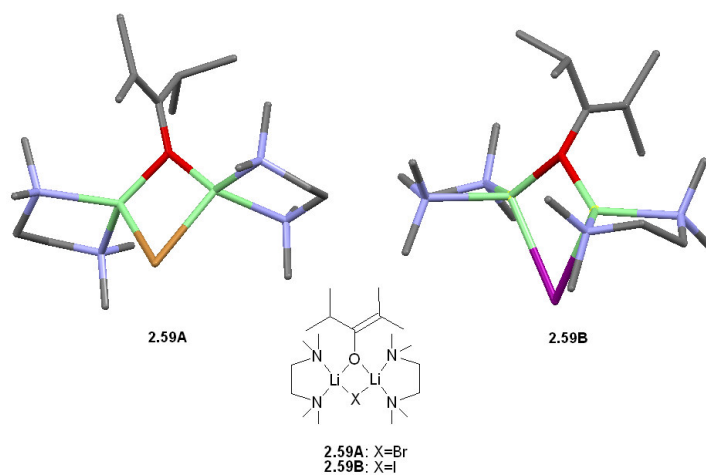
Savukārt tridentātu ligandu, piemēram, TMTAN **2.58** izmantošana ļauj samazināt litija enolāta **2.57** agregācijas pakāpi no dimēra **A** līdz monomēram **B** (2.17. attēls). [77]



2.17. att. Ketona **2.57** litija enolātu struktūras maiņa kristālos. Ar zaļu krāsu attēlots Li jons, bet ar sarkanu–skābekļa atoms [77]

2.1.2.2.3. Sāļu piedevas un litija enolātu agregācija

Litija halogenīdu pievienošana izraisa litija enolātu agregācijas maiņu un jauktu enolātu agregātu veidošanos, kuros halogenīdu pretjoni piedalās litija katjona koordinēšanā. Litija halogenīdu pievienošana visbiežāk izraisa enolātu tetramēru un dimēru pārvēršanos par vienu enolāta molekulu saturošiem jauktiem agregātiem [78]. Piemēram, ketona litija enolāts **2.59** litija sāļu (LiBr un LiI) un TMEDA klātbūtnē ir monomērs, kurā litija katjonu stabilizācijā iesaistīti diamīna ligandi un halogenīda joni (2.18. attēls).



2.18. att. Litija enolāta **2.59** kristāliskā struktūra. Ar zaļu krāsu attēlots Li jons [78]

2.1.2.2.3. Litija enolātu agregātu analīzes metodes

Rentgenstaru difrakcija ir ērta metode kristāliskās struktūras noteikšanai ketonu litija enolātiem. Esteru litija enolāti ir grūtāk analizējami, jo, būdami ievērojami mazāk stabili, tie bieži sadalās par ketēniem un alkoksīdiem pat kristāliskajā formā. [78] Tomēr litija enolātu uzbūve šķīdumos var atšķirties no kristāliskās struktūras, īpaši gadījumos, kad enerģiju starpība starp dažādiem litija agregātiem ir neliela. [79] Litija enolātu uzbūves pētījumi šķīdumos ir sarežģīts uzdevums, ņemot vērā agregātu komplicēto uzbūvi un augsto reaģētspēju. Starp agrīnajām pētīšanas metodēm mināma tvaika spiediena osmometrija [80] un krioskopija [81], [82], tomēr, vairāki trūkumi, piemēram, augstā jutība pret piemaisījumiem, būtiski mazina šo metožu vērtību. Turklāt, ja šķīdumā eksistē vairāki atšķirīgi agregāti, metodes ļauj noskaidrot tikai vidējo agregācijas skaitli. Daudz efektīvāk litija enolātu uzbūvi šķīdumos iespējams analizēt ar UV un KMR metodēm, kā arī, izmantojot *ab initio* kvantu ķīmiskos aprēķinus.

Litija enolātu agregācijas pakāpi un agregātos iesaistīto daļiņu līdzsvara konstantes iespējams noteikt, izmantojot kvantitatīvo UV spektroskopijas metodi. Tā kā UV spektrs dažādiem enolātu agregātiem ir atšķirīgs, agregātos iesaistīto daļiņu līdzsvara konstantes aprēķini balstās uz UV spektra izmaiņām līdz ar koncentrācijas maiņu. Taču šai metodei ir prasības pret substrātu: a) substrātam ir jā satur labs hromofors (pamatā konjugēts arilaizvietotāju α stāvoklī); b) substrāts nedrīkst saturēt funkcionālas grupas, kuras var stāties paškondensācijas reakcijā. Kvantitatīvā UV spektroskopijas metode izmantojama tad, ja līdzsvarā ir vismaz divi dažādi enolātu agregāti.

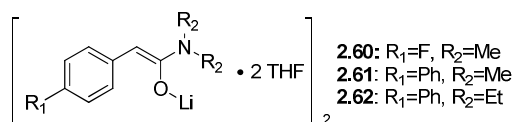
KMR spektroskopija ir visefektīvākā metode litija enolātu uzbūves un agregācijas pakāpes noteikšanai šķīdumos. Lai gan abi litija izotopi – ^6Li un ^7Li ir KMR aktīvi (dabiskā attiecība ir ^6Li -7.42% un ^7Li -92.58%), pateicoties mazākām kvadrupola momentam ^6Li raksturīgas daudz asākas signālu līnijas nekā ^7Li izotopam. Līdz ar to, ^6Li -KMR spektroskopija ir izdevīgākā metode. Jāatzīmē, ka viendimensijas ^6Li -KMR spektrs neļauj noteikt enolātu uzbūvi, bet divdimensiju ^6Li - ^6Li spektri ir grūti interpretējami mazās ^6Li - ^6Li sadarbības konstantes dēļ. Litijorganisko savienojumu analīzei šķīdumos izmanto arī ^{13}C -KMR spektroskopiju, jo ^{13}C ķīmiskā nobīde labi korelē ar oglekļa atoma elektronu blīvumu. Visbiežāk,

tomēr, litijorganisko savienojumu šķīdumu struktūras pētījumos izmanto ${}^6\text{Li}$ – ${}^{15}\text{N}$, ${}^7\text{Li}$ – ${}^{15}\text{N}$ kā arī ${}^6\text{Li}$ – ${}^{13}\text{C}$ un ${}^7\text{Li}$ – ${}^{13}\text{C}$ divdimensiju spektrus.

Litija enolātu struktūras analīzi šķīdumos apgrūtina augstā enolātu agregātu simetrija (sk. 2.14–2.16. attēlus). Tādēļ izstrādāta virkne KMR metožu, kuras balstās uz simetrisko agregātu izjaukšanu un jaukto agregātu veidošanu. Litija enolātu agregātu izjaukšanai izmanto helatējošos ligandus TMEDA, DME vai THF [30]. Jaunizveidoto jaukto litija enolātu agregātu molu frakcijas noteikšanai izmanto ${}^6\text{Li}$ signālus. Savukārt litija helatēšanas pakāpi jauktajos agregātos nosaka ar ${}^{13}\text{C}$ KMR spektroskopiju. Tā, virzienā no monomēriem uz augstākiem agregātiem ${}^{13}\text{C}$ KMR signāli nobīdās uz vājākiem laukiem. Simetrisko litija enolātu agregātu izjaukšanai izmanto arī titrēšanu ar HMPA. HMPA stipri koordinējās pie litija, un sadarbības konstantes $J_{\text{Li-P}}$ ir pietiekoši lielas, lai tās novērotu caur divām saitēm (Li-O-P). Šo apmaiņu novēro ${}^7\text{Li}$, ${}^{13}\text{C}$ un ${}^{31}\text{P}$ KMR spektros zemās temperatūrās (-110°C līdz -150°C).

Litijorganisko savienojumu agregātu analīzei šķīdumos ļoti efektīva ir DOSY metode (*Diffusion Ordered Spectroscopy*) [83]. DOSY ir divdimensiju KMR eksperiments, kurā viena dimensija reprezentē ķīmisko nobīžu datus, bet otrajā dimensijā ir difūzijas koeficients. Difūzijas koeficients ir atkarīgs no tādām molekulas īpašībām kā izmērs, forma, masa un lādiņš, kā arī molekulas apkārtnes šķīdumā, temperatūras un agregācijas pakāpes. ${}^1\text{H}$ DOSY un ${}^{13}\text{C}$ DOSY eksperimenti izmantoti alkil-litija kā arī hirālo litija amīda enolātu agregātu pētījumos.

Litija enolātu agregātu pētījumi THF šķīdumos ar KMR metodēm parādīja, ka ketonu enolāti pastāv tetramēru veidā, [84], [85] kas apstiprina rentgenstaru difrakcijas metodes datus (2.51., 2.14. attēls). Savukārt helatējošas piedevas, piemēram, TMEDA samazina litija enolātu agregātus, veidojoties TMEDA-helatētajiem ketonu litija enolātu dimēriem (2.54, 2.57A). KMR eksperimentu sērijā, uzņemot ${}^7\text{Li}$, ${}^{13}\text{C}$ un ${}^{19}\text{F}$ spektrus, noskaidrots, ka amīdu enolāti 2.60–2.62 THF– Et_2O šķīdumā veido dimērus (2.19. attēls). [77]



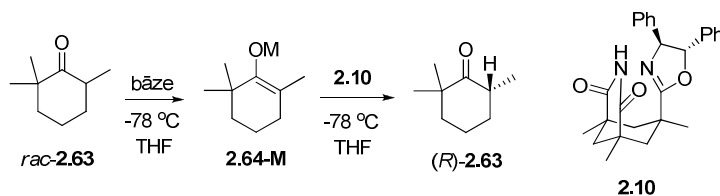
2.19. att. Amīdu litija enolātu 2.60–2.62 struktūra THF šķīdumos

2.1.3. Asimetriskās protonēšanas reakcijas svarīgākie raksturlielumi

2.1.3.1. Enolāta pretjona ietekme

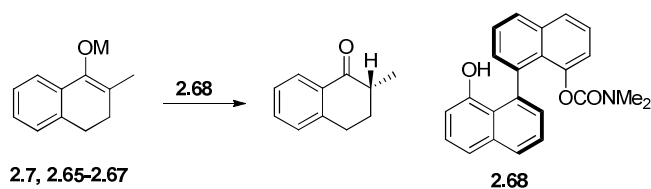
Enolāta struktūru (saišu garumus, leņķus) un agregācijas pakāpi ietekmē enolāta pretjona daba. Likumsakarīgi, ka pretjona izmaiņa var būtiski ietekmēt asimetriskās protonēšanas reakcijas stereoselektivitāti. Tā, ketona litija enolāta **2.64-Li** reakcijā ar hirālu imīdu **2.10** optiski bagātināts ketons **2.63** veidojās ar 82% ee (2.4. tabula, Nr. 1). Savukārt atbilstošo nātrija **2.64-Na** un kālija **2.64-K** enolātu protonēšana norisinājās ar ievērojami zemāku enantioselektivitāti (5% un 42% ee attiecīgi, 2.4. tabula, Nr. 2, 3). Zemāka protonēšanas enantioselektivitāte skaidrota ar samazinātu kālija un nātrija jonu Lūisa skābumu, kas samazina enolāta-protonu avota kompleksa stabilitāti protonēšanas pārejas stāvoklī. [86]

2.4. tabula



Nr.	2.64-M	Bāze	Ketona 2.63 ee (%)
1.	M=Li	LDA	82
2.	M=Na	NaHMDS	5
3.	M=K	KHMDS	42

Enolāta pretjona ietekme uz asimetriskās protonēšanas stereoselektivitāti novērota arī ketona enolātu **2.7-Li** un **2.7-Mg** protonēšanas reakcijā ar naftolu **2.68**. Litija enolāta **2.7-Li** aizvietošana ar magnija enolātu **2.7-Mg** ne tikai uzlaboja protonēšanas enantioselektivitāti, bet arī nodrošināja pretēja enantiomēra veidošanos (Nr. 1 un 2-4, 2.5. tabula). [87] Interesanti, ka MgI^+ kā pretjons ļauj panākt augstāku enantioselektivitāti protonēšanas reakcijā nekā $MgBr^+$ un $MgCl^+$ analogi (Nr. 2-4, 2.5. tabula). Enolāta pretjona efektu acīmredzot izraisa atšķirīga litija un magnija enolātu agregātu uzbūve.

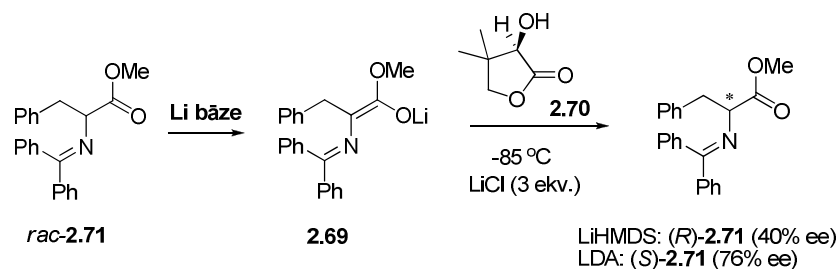


Nr.	Enolāts	M	ee
1.	2.7	Li	<i>ent</i> -10
2.	2.65	MgCl	9
3.	2.66	MgBr	49
4.	2.67	MgI	58

2.1.3.2. Enolātu iegūšanai izmantotā bāze

Metālu enolātus visbiežāk pagatavo, izmantojot metālu amīdus (LDA, LiHMDS, KHMDS) vai litija organiskos savienojumus, piemēram, *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *treš*-BuLi un mezitillitiju. Metālu enolātus var ģenerēt litijorganisko savienojumu reakcijās ar silīcija enolēteriem un enolacetātiem, kā arī litija organisko savienojumu 1,2-pievienošanās reakcijā ketēniem. Ģenerējot enolātus ar litija amīdiem (piemēram, LDA), jāņem vērā, ka līdztekus litija enolātam veidojas arī atbilstošais amīns (diizopropilamīns no LDA), kurš paliek enolāta tiešā tuvumā, veidojot ar to jauktu agregātu. Līdz ar to, šāda enolāta-amīna kompleksa īpašības (ģeometrija un agregācijas pakāpe) atšķirsies no enolāta kompleksa, kura pagatavošanai izmantoti citi deprotonējoši reaģenti, piemēram, alkilīlitija savienojumi. Turklāt ar enolātu kompleksā esošais nehirālais amīns (piemēram, diizopropilamīns) arī var kalpot par protona avotu enolāta protonēšanas reakcijā caur t.s. „*internal proton return*” mehānismu, [88] tādējādi konkurējot ar „ārēju” hirālo protona avotu un samazinot reakcijas enantioselektivitāti. Protona pārnesi no nehirālā amīna var inducēt gan Lūisa skābe, gan protona avots (Brensteda skābe).

Ar litija bāzu dažādo ietekmi uz enolāta agregātu uzbūvi skaidrota atšķirīgā protonēšanas enantioselektivitāte fenilalanīna enolāta **2.69** gadījumā. Tā, enolāta **2.69** ģenerēšanai izmantojot LiHMDS, protonēšanas reakcijā ar hirālo spirtu **2.70** kā pamatprodukts veidojās (*R*)-**2.71** (40% ee). Savukārt LDA izmantošana enolāta **2.69** veidošanai līdzīgos apstākļos nodrošināja pretēja produkta enantiomēra (*S*)-**2.71** veidošanos (76% ee; sk. 2.20. attēlu).

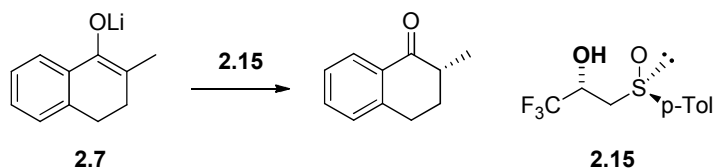


2.20. att. Enolāta **2.69** protonēšanas enantioselektivitātes atkarība no izmantotās bāzes

2.1.3.3. Sāļu piedevas

Novērots, ka daudzos gadījumos metālu sāļu (LiCl, LiBr, litija alkoksīdu) pievienošana uzlabo protonēšanas reakcijas enantioselektivitāti. [1],[89] Visticamāk, sāļu klātbūtnē mainās enolāta agregātu uzbūve, jo pievienotie litija sāļi iesaistās enolāta agregātos, veidojot jauktus kompleksus.

Piemēram, protona pārnese enantioselektivitāti ketona enolāta **2.7** reakcijā ar hirālo spirtu **2.15** izdevās uzlabot, izmantojot LiBr kā piedevu. Jāatzīmē, ka LiCl bija ievērojami mazāk efektīvs (salīdzināt Nr. 2,4 ar Nr. 1,3, 2.6. Tabula). [90]



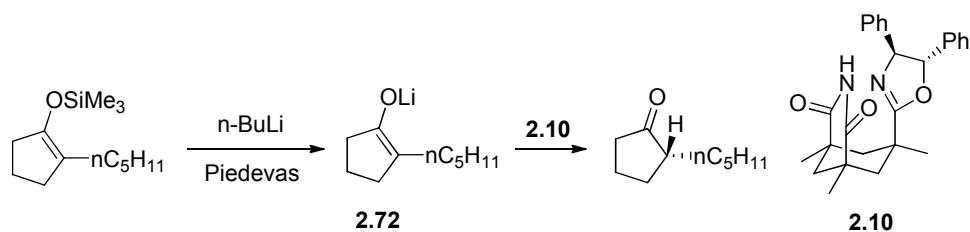
2.6. tabula

Nr.	Piedeve (ekvivalenti)	ee (%)
1.	LiCl (0.07)	59
2.	LiBr (0.7)	80
3.	LiCl, tBuOLi (0.15, 1.0)	59
4.	LiBr, tBuOLi (1.5, 1.0)	92
5.	LiBr ¹ (0.7, 1.2)	67

¹LiBr pievienots enolātam **2.15**

Interesanti, ka LiBr efekts novērojams, ja litija enolāta **2.7** ģenerēšanu veic LiBr klātbūtnē. Savukārt, pievienojot Li sāļus pie jau izveidota enolāta **2.7**, protonēšanas enantioselektivitāte samazinās (Nr. 5). Acīmredzot LiBr nespēj izjaukt jau izveidojušos enolāta-spirta agregātu, un, lai iegūtu LiBr saturošu jauktu agregātu, enolāts **2.7** jāģenerē Li sāļu klātbūtnē.

Litija sāļu ietekme uz protonēšanas reakcijas enantioselektivitāti var būt atkarīga arī no šķīdinātāja Lūisa bāziskuma (2.7. tabula).



2.7. tabula.

Nr.	Piedevas (ekviv.)	Šķīdinātājs	ee (%)
1.	-	THF	63
2.	-	Et ₂ O	74
3.	LiBr (1)	THF	79
4.	LiBr (1)	Et ₂ O	83
5.	LiBr (5)	THF	77
6.	LiBr (5)	Et ₂ O	90

Tā, enolāta **2.72** protonēšanas enantioselektivitāte THF un dietilēterī bez litija sāļu piedevām bija 63% un 74% ee, attiecīgi. Savukārt enolāta **2.72** ģenerēšana ekvimolāra LiBr daudzuma klātbūtnē ļāva uzlabot protonēšanas reakcijas enantioselektivitāti līdz 83% dietilēterī un 79% THF (salīdzin. Nr. 3,4 ar Nr. 1,2; 2.7. Tabula). [38] Tālāka litija sāļu koncentrācijas palielināšana līdz 5 ekvivalentiem bija veiksmīga dietilēterī (90% ee, Nr. 6), kamēr Lūisa bāziskākajā THF enantioselektivitāte vairs nemainījās (77% ee, Nr. 5).

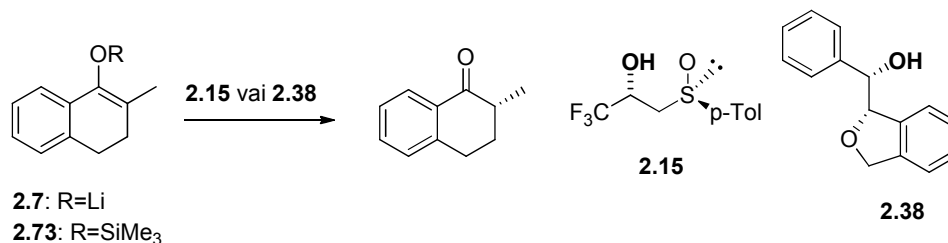
Jāatzīmē, ka literatūrā sastopami arī piemēri, kuros protonēšanas reakcijas enantioselektivitāti neietekmē sāļu klātbūtne.

2.1.3.4. Šķīdinātājs

Protonēšanas reakcijas enantioselektivitāte ir jutīga pret šķīdinātāju, kurš ietekmē gan litija enolāta agregācijas pakāpi (2.1.2.2.1. nodaļa), gan arī agregāta uzbūvi un stabilitāti. Uzskata, ka Lūisa bāziskie šķīdinātāji (THF, DME) konkurē ar hirālo protonu avotu par koordināciju ar enolāta litija katjonu, tādējādi samazinot enolāta-protonu donora kompleksa stabilitāti un, līdz ar to, protonēšanas enantioselektivitāti. Savukārt dietilēteris, būdams vājāka Lūisa bāze, vieglāk aizvietoja enolāta kompleksā pret protonu avotu. Visbeidzot, litiju nekoordinējoši šķīdinātāji, piemēram, toluols un CH₂Cl₂ veicina oligomēro agregātu veidošanos. Acīmredzami, ka dažādas uzbūves un agregācijas pakāpes enolātu kompleksu reakcija ar protonu avotu var norisināties ar atšķirīgu stereoselektivitāti.

Piemēram, augstāka enantioselektivitāte *O*-TMS enolāta **2.73** protonēšanas reakcijā ar spirtu **2.15** novērota polārākā šķīdinātājā (Nr. 2 pret Nr. 1, 2.8. Tabula).

Turpretim atbilstošā litija enolāta **2.7** protonēšanas reakcija ar spirtu **2.38** ar augstāku enantioselektivitāti notika mazāk polārajā CH₂Cl₂ (Nr. 3 pret Nr. 4, 2.8. Tabula). [64]



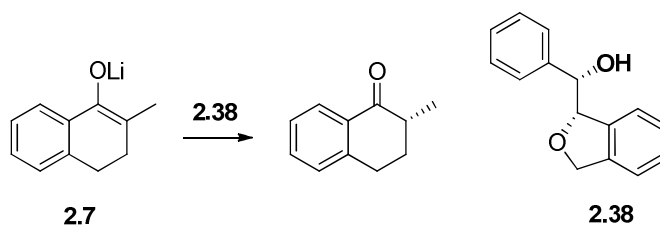
2.8. tabula

Nr.	Enolāts	Šķīdinātājs	ee (%)
1.	2.73	DCM	58
2.	2.73	toluols	36
3.	2.7	DCM	81
4.	2.7	THF	2

Piemēri liecina, ka šķīdinātāja izvēle var būtiski ietekmēt protona pārnese enantioselektivitāti. Tai pat laikā, optimālais šķīdinātājs konkrēta enolāta gadījumā nosakāms empīriski.

2.1.3.5. Reakcijas temperatūra

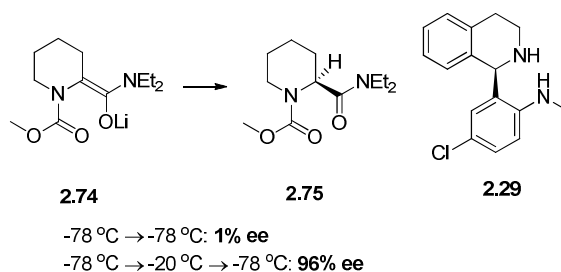
Temperatūra var ietekmēt dažādus protona pārnese reakcijas posmus. Piemēram, enolātu agregātu dinamiskais līdzsvars ir atkarīgs no temperatūras. Turklāt temperatūra nosaka arī protona pārnese ātrumu starp protonu avotu un enolātu. Protona pārnese starp skābi un bāzi ir eksoterma reakcija, un pārāk ātra protona pārnese visbiežāk notiek ar zemu enantioselektivitāti. Likumsakarīgi, ka temperatūras pazemināšana bieži ļauj paaugstināt protona pārnese enantioselektivitāti. Tādēļ protonēšanas reakcijas visbiežāk tiek veiktas zemās temperatūrās (zem -50 °C). Protonēšanas enantioselektivitātes atkarība no temperatūras novērota litija enolāta **2.7** reakcijā ar benzilspirtu **2.38**, kur augstāka enantioselektivitāte novērota -78 °C temperatūrā (salīdzin. Nr. 4 ar Nr.1–3, 2.9. Tabula). Interesanti, vēl zemākās temperatūrās novērota enantioselektivitātes samazināšanās (Nr. 5 pret Nr. 4, 2.9. Tabula), kas, iespējams, saistīta ar pārāk lēnu un tādēļ mazselektīvu protona pārnesei. [90]



2.9. tabula

Nr.	Temperatūra, °C	ee (%)
1.	0	46
2.	-25	67
3.	-42	71
4.	-78	82
5.	-98	56

Lai skaidrotu protonēšanas enantioselektivitātes atkarību no temperatūras, izvirzīts pieņēmums, ka protonu avota pievienošana vispirms izraisa litija enolāta agregāta izjaukšanu un jauna litija enolāta-hirālā protonu avota kompleksa veidošanos. Tālākā protona pārnese norisinās hirālajā vidē, kuru nodrošina komplekss. Jo stabilāks komplekss, jo augstāka ir protonēšanas enantioselektivitāte. Ja protonēšanas temperatūra ir pārāk zema, litija enolāta-hirālā protonu avota komplekss nespēj izveidoties, un protona pārnese notiek neselektīvi reakcijas maisījuma izdalīšanas gaitā. Tā, pievienojot hirālo anilīnu **2.29** litija enolātam **2.74** –78 °C temperatūrā, un pēc 60 min izturēšanas (-78 °C) „dzēšot” reakciju ar ūdeni, veidojās racēmisks amīds **2.75** (2.21. attēls). [91] Savukārt, ja pēc 60 min izturēšanas -78 °C temperatūrā anilīna **2.29** un enolāta **2.74** maisījumu atsildīja līdz -20 °C (30 min. laikā), un pirms „dzēšanas” ar ūdeni atdzesēja atpakaļ līdz -78 °C temperatūrai, amīdu ieguva ar izcilu enantioselektivitāti (96% ee).



2.21. att. Enolāta **2.74** protonēšanas enantioselektivitātes atkarība no temperatūras

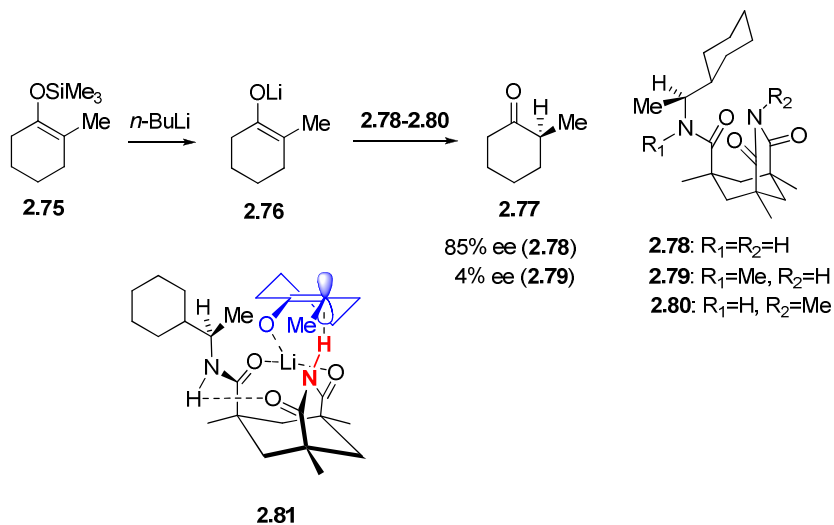
Acīmredzot -78 °C temperatūrā pievienotais anilīns **2.29** nespēj izjaukt enolāta **2.74** agregātu un izveidot jaunu kompleksu, kā rezultātā protonēšana notiek neselektīvi (iespējams, ka protonu avots ir reakcijas „dzēšanai” izmantotais ūdens).

2.1.4. Asimetriskās protonēšanas mehānisms

2.1.4.1. Enolāta–protonu avota pārejas stāvokļa komplekss

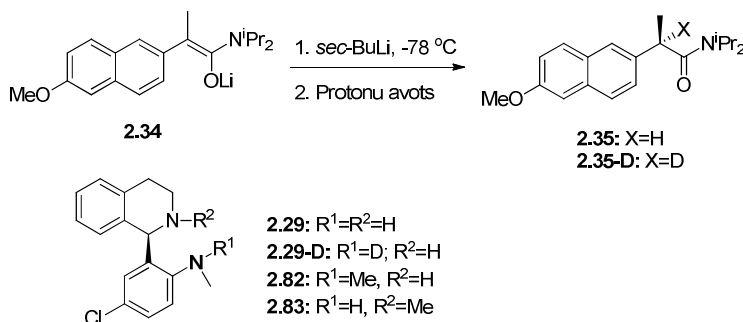
Pieņemot, ka protona pārnesei stereokontroli nodrošina litija enolāta-hirālas skābes komplekss, protonēšanas enantioselectivitātei jābūt atkarīgai no tādām kompleksa īpašībām kā stabilitāte un konformacionālā stingrība. Spēcīgi litiju helatējošie protonu donori nodrošina kompleksa konformacionālo stabilitāti, un līdz ar to, stabilizē protonēšanas reakcijas pārejas stāvokli. Acīmredzami, zināšanas par litija enolāta-hirālā protonu avota kompleksa uzbūvi ļautu izprast protona pārnesei mehānismu un enantioselectivitāti nosakošos faktorus. Diemžēl litija enolāti šķīdumos pastāv sarežģītu agregātu dinamiskā līdzsvara veidā (2.1.2.2. nodaļa), tādēļ pārejas stāvokļu modeļos enolātu struktūra visbiežāk tiek vienkāršota, attēlojot tos monomēru veidā.

Enolāta-hirālā protonu avota kompleksa stabilitāti visbiežāk nodrošina ūdeņraža saites. Piemēram, hirālais imīds **2.78** līdztekus pārnesei skābekļa imīda protonam satur arī amīda N-H protonu, kurš, iespējams, veido iekšmolekulāro ūdeņraža saiti, telpiski orientējot amīda grupas skābekļa atomu tā, lai nodrošinātu efektīvu litija katjona helatēšanu pārejas stāvoklī **2.81** (2.22. attēls). Par amīda N-H grupas nepieciešamību liecina enantioselectivitātes trūkums litija enolāta **2.76** protonēšanas reakcijā ar *N*-metil aizvietoto analogu **2.79** (4% ee). Jāatzīmē, ka, aizvietojošot pārnesei imīda protonu pret *N*-metilgrupu (protonu avots **2.80**), protonēšana nenotiek vispār. Par to liecina kvantitatīva sililēna atgūšana pēc litija enolāta **2.76** un protonu avota **2.80** maisījuma apstrādes ar TMS-Cl.



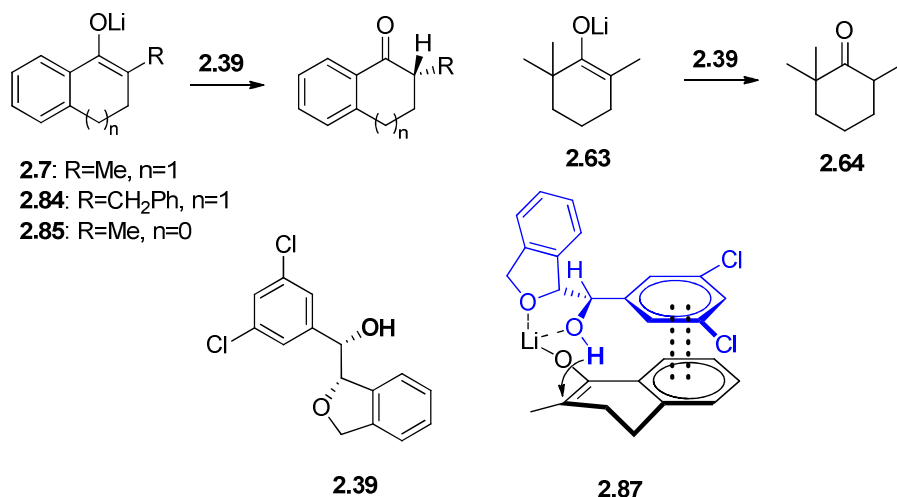
2.22. att. Litija enolāta **2.76** protonēšana

Divas dažāda skābuma N–H grupas atrodamas arī hirālā izohinolīna **2.29** struktūrā. Interesanti, ka jebkura N–H protona nomaiņa pret metilgrupu izraisīja pilnīgi neselektīvu protonēšanu un racēmiska produkta **2.35** veidošanos (0% ee ar **2.82** un 5% ee ar **2.83**). Lai noskaidrotu pārnesamā protona izcelsmi, skābāko anilīna N–H protonu ($pK_a=27.7$; sk. 2.1. tabulu) nomainīja pret deitēriju (anilīns **2.29-D**). Amīda litija enolāta **2.34** protonēšanas reakcijā ieguva deiterētu amīdu **2.35-D**, tātd pārnesamais protons atradās anilīna N–H grupā (2.23. attēls). [5] Enantioselektivitātes kritums (no 97% ee uz 5% ee), nomainot izohinolīna N–H protonu pret metilgrupu (diamīns **2.83**), var būt saistīts ar palielinātiem stēriskajiem traucējumiem izohinolīna slāpekļa apkārtnē, kas var apgrūtināt litija koordinēšanu un, līdz ar to, ietekmēt litija enolāta-diamīna kompleksa ģeometriju vai stabilitāti.



2.23. att. Amīda litija enolāta **2.34** protonēšana

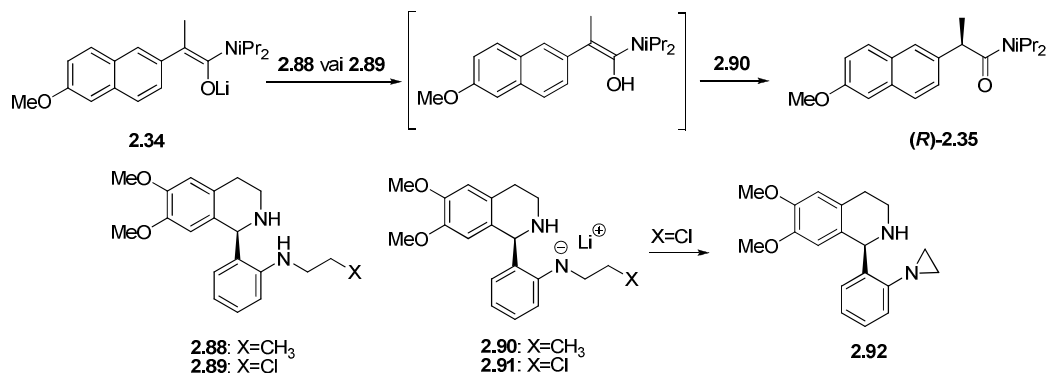
Līdztekus ūdeņraža saitei, enolāta-protonu avota kompleksa stabilitāti var nodrošināt arī divu aromātisko π -sistēmu mijiedarbība (t.s. π - π *stacking*). Tā, ar stabilizējošo π -sistēmu mijiedarbību starp spirta **2.39** un enolātu arilgrupām skaidroti ievērojami augstāki optiskie iznākumi protonēšanas reakcijā aromātisko litija enolātu gadījumā **2.7** (90% ee), **2.84** (87% ee) un **2.85** (79% ee) salīdzinājumā ar alifātisko analogu **2.86** (3% ee) (2.24. attēls). Pārejas stāvoklī **2.87** litija enolāts **2.7** un hirālais spirts **2.39** novietojās tā, lai samazinātu stērisko mijiedarbību starp enolāta metilgrupu un protonu avotu **2.39**. Elektronegatīvie hlora aizvietotāji pazemina aromātiskā cikla ANMO enerģiju protonu avotā **2.39** un nodrošina tā π - π sadarbību ar enolāta arilgrupas AAMO (2.24. attēls). [64]



2.24. att. Pārejas stāvokļa modelis

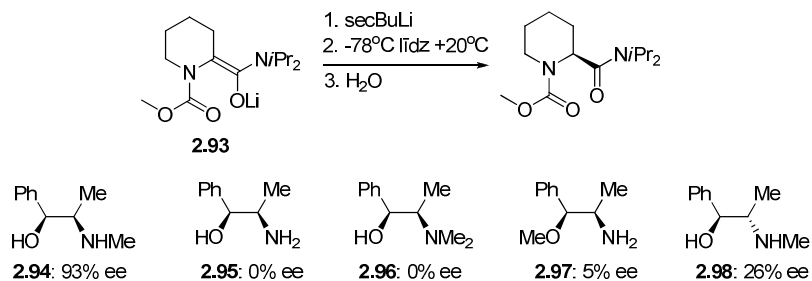
2.1.4.2. Protona pārnese: O- vai C-protonēšana?

Viens no svarīgākajiem neizpētītiem asimetriskās protonēšanas reakcijas mehānisma jautājumiem ir protona pārnese kemooselektivitāte. Vairums pētnieku uzskata, ka protons tiek pārnests uz litija enolāta oglekļa atomu, t.i., norisinās C-protonēšana. Pastāv arī alternatīvs uzskats, ka sākotnēji protons tiek pārnests uz litija enolāta skābekļa atomu. O-Protonēšanas koncepcija balstās uz cieto-mīksto skābju un bāzu teoriju, saskaņā ar kuru ciets protons kā elektrofilis labāk veidos saiti ar ambidentā litija enolāta skābekļa atomu kā cietāko nukleofīlu. [92] O-Protonēšanā veidojas enols, kurš tautomerizējas par atbilstošo karbonilsavienojumu. Tautomerizācijas process ir enantioselektīvs, jo norisinās hirāla enolāta-protonu donora kompleksa vidē. Par hirālā protonu donora svarīgo lomu tautomerizācijas enantioselektivitātes nodrošināšanā liecina litija enolāta **2.34** protonēšanas eksperiments ar strukturāli līdzīgajiem hirālajiem diamīniem **2.88** un **2.89**. Tā, *n*-propilānilīna **2.88** reakcija ar **2.34** norisinājās ar augstu enantioselektivitāti (78% ee). Savukārt strukturāli līdzīga diamīna **2.89** gadījumā tika iegūts racēmisks amīds **2.35**. Lai gan abu diamīnu gadījumā pēc protona pārnese uz enolātu veidojas litija anilīdi **2.90** un **2.91**, savienojums **2.91** spontāni iekšmolekulāri ciklizējas par aziridīnu **2.92** un izjauc substrāta-protonu avota kompleksu. Savukārt litijētais anilīds **2.90** acīmredzot nodrošina jauktā substrāta-protonu donora kompleksa pastāvēšanu arī pēc O-protonēšanas, un piedalās stereoselektīvās tautomerizācijas procesā. [5] Savukārt aziridīna **2.92** gadījumā tautomerizācija acīmredzot norisinās bez izohinolīna līdzdalības (2.25. attēls).



2.25. att. Enantioselektīvās tautomerizācijas pētījumi

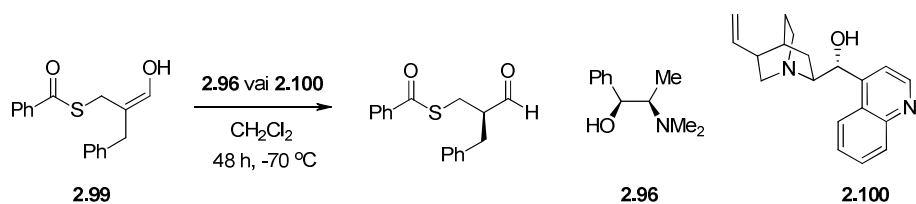
O-Protonēšana ar sekojošu asimetrisku enolizāciju, iespējams, norisinās arī amīda litija enolāta **2.93** protonēšanas reakcijā ar efedrīnu **2.94** un tā atvasinājumiem **2.95–2.98** (2.26. attēls). Līdzīgi kā diamīnā **2.29** un tā līdziniekos, arī efedrīna rindas protonu donori satur divas protonus saturošas funkcionālās grupas: spirta OH grupu ar skābāku protonu un amīna N-H grupu.



2.26. att. Enantioselektīvā tautomerizācija enolāta **2.93** protonēšanas reakcijā

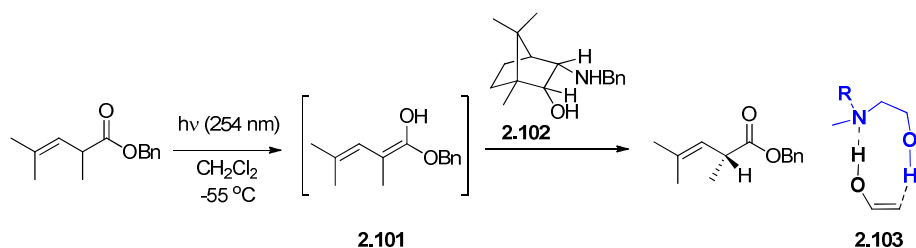
Uz litija enolātu tiek pārņemts skābākais OH protons, jo *O*-metilatvasinājuma **2.97** gadījumā veidojas praktiski racēmisks produkts (5% ee). Tai pat laikā, *N*-aizvietotājiem arī ir būtiska ietekme uz protonēšanas enantioselektivitāti, jo norefedrīna **2.95** un *N*-metilefedrīna **2.96** reakcijā ar litija enolātu **2.97** veidojās pilnīgi racēmisks produkts (0 % ee). Pseudoefedrīns **2.98** nodošināja zemāku protonēšanas enantioselektivitāti (26% ee) nekā efedrīns **2.94** (93% ee). Tātad, aminogrupai blakusesošais asimetriskais centrs nodrošina protona pārnese enantioselektivitāti, iespējams, protonēšanai sekojošajā asimetriskās enolizācijas gaitā.

N-Metilefedrīns **2.96** veiksmīgi izmantots arī aldehīda enola **2.99** enantioselektīvās tautomerizācijas reakcijā -78°C temperatūrā (58% ee). Augstāka enantioselektivitāte (71% ee) panākta, par protona avotu izmantojot hinonidīnu **2.100** (2.27. attēls) [93].



2.27. att. Aldehīda enola **2.99** enantioselektīvā tautomerizācija

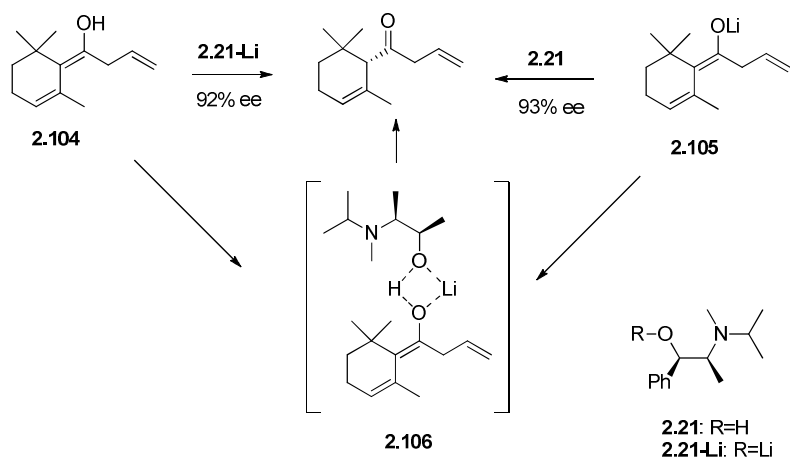
Enantioselektīvā enolu tautomerizācija izmantota arī α,β -nepiesātināto esteru un laktonu deracemizācijā [94]. Atbilstošos enolus (piemēram, **2.101**, 2.28. attēls) ģenerē fotoķīmiski β -aminospirta **2.102** klātbūtnē. Reakcija ir jutīga pret mitrumu un šķīdinātāja polaritāti. Mitruma klātbūtnē, kā arī izmantojot protonus saturošus vai bāziskus šķīdinātājus, tika iegūti racemāti, liecinot, ka ūdens un šķīdinātāji konkurē ar hirālo aminospirtu protona pārnesei stadijā.



2.28. att. α,β -Nepiesātināto esteru enolu **2.101** tautomerizācija

Tautomerizācijas norises skaidrojumam piedāvāts 9-locekļu pārejas stāvoklis **2.103**, kurā β -aminospirta **2.102** abas funkcionālās grupas iesaistītas protona pārnesei. Protonu avota slāpekļa atoms veido ūdeņraža saiti ar enola protonu, tādējādi paaugstinot elektronu blīvumu pie enola β -oglekļa atoma un veicinot C-protonēšanu.

Ketonu enola **2.104** tautomerizācijā veiksmīgi izmantots arī (-)-*N*-izopropilefedrīna litija alkoksīds **2.21-Li**, kurš reakcijā ar enolu **2.104** (molārā attiecībā 1:1) veido ketonu ar 92% enantioselektivitāti. Tikpat augsta enantioselektivitāte novērota arī ketona litija enolāta **2.105** reakcijā ar (-)-*N*-izopropilefedrīnu **2.21** (93% ee). Autori izvirzīja hipotēzi, ka abas reakcijas norisinās caur vienu un to pašu pārejas stāvokli **2.106**, kas ļauj uzskatīt, ka bifunkcionālu hirālo protona avotu gadījumā enantioselektīva enolu tautomerizācija ir asimetriskās protonēšanas reakcijas noslēdzošais posms [95] (2.29. attēls).



2.29. att. Enola **2.104** enantioselektīvā tautomerizācija

Šajā reakcijā tika novērota arī nelineāra sakarība starp reaģenta optisko tīrību un produkta veidošanās enantioselektivitāti, kas liecina, ka enola **2.104** enantioselektīvajā tautomerizācijā ir iesaistīti augstākas pakāpes agregāti. Šāds secinājums saskan ar Vedēja hipotēzi par enantioselektīvo tautomerizāciju jauktajā agregātā, [5] kuru veido *N*-litijētais amīds **2.90**, atbilstošā hirālā skābe **2.88** un amīda litija enolāts **2.34** (2.25. attēls).

2.1.5. Secinājumi no literatūras apskata

1. Hirālo protonu donoru struktūra.
 - 1.1. Efektīvākie hirālie protonu donori satur Lūisa bāziskas grupas, kuras koordinē enolāta litija atomu un nodrošina ciešāku agregāciju starp protonu avotu un enolātu;
 - 1.2. Pārnēsamajam protonam ir jābūt saistītam ar hirālo centru, vai arī jārodas tiešā tā tuvumā;
 - 1.3. Skābuma attiecībai starp protonu avotu un substrātu ne vienmēr ir izšķirošā nozīme.
2. Enolāta *E/Z* ģeometrija un enolāta metāla pretjona ietekme.
 - 2.1. Reaģējošā centra (β -centra) kontroles apstākļos iespējams izmantot *E/Z* izomēru maisījumus, jo tīrie *E/Z* izomēri protonēšanas reakcijās veido vienu un to pašu enantiomēru;
 - 2.2. Blakuscentra (α -centra) kontroles apstākļos nepieciešams izmantot tīrus *Z* un *E* izomērus, jo protonēšanas reakcijā tie veido produktus ar vienādu enantioselektivitāti, bet pretēju hirālā centra absolūto konfigurāciju.
 - 2.3. Mainoties pretjona Lūisa skābumam, mainās protona donora-enolāta kompleksa stabilitāte protonēšanas pārejas stāvoklī.
3. Protona pārnēses stereokontrole atkarīga no litija enolāta-hirālas skābes kompleksa īpašībām, piemēram, agregācijas pakāpes, stabilitātes un konformacionālās stingrības.
 - 3.1. Litija enolātu agregācijas pakāpe ir atkarīga no šķīdinātāja un helatējošām piedevām. Lūisa bāziskie šķīdinātāji un piedevas samazina agregācijas pakāpi, koordinējot litija atomu. Sāļu piedevas izraisa jaukto agregātu veidošanos;
 - 3.2. Lūisa bāziskie šķīdinātāji koordinē enolāta katjonu, samazinot enolāta-protonu donora kompleksa stabilitāti;
 - 3.3. Enolāta-hirālā protonu avota kompleksa stabilitāti var nodrošināt arī ūdeņraža saites, kā arī divu aromātisko π -sistēmu mijiedarbība;
 - 3.4. Litija enolātu agregātu analīzei šķīdumos izmanto tādas KMR analīzes metodes kā $^6\text{Li}-^{15}\text{N}$, $^7\text{Li}-^{15}\text{N}$, $^6\text{Li}-^{13}\text{C}$ un $^7\text{Li}-^{13}\text{C}$ divdimensiju spektrus, kā arī ^1H DOSY un ^{13}C DOSY eksperimentus. Litija enolātu struktūras analīzi apgrūtina augsta enolātu simetrija.

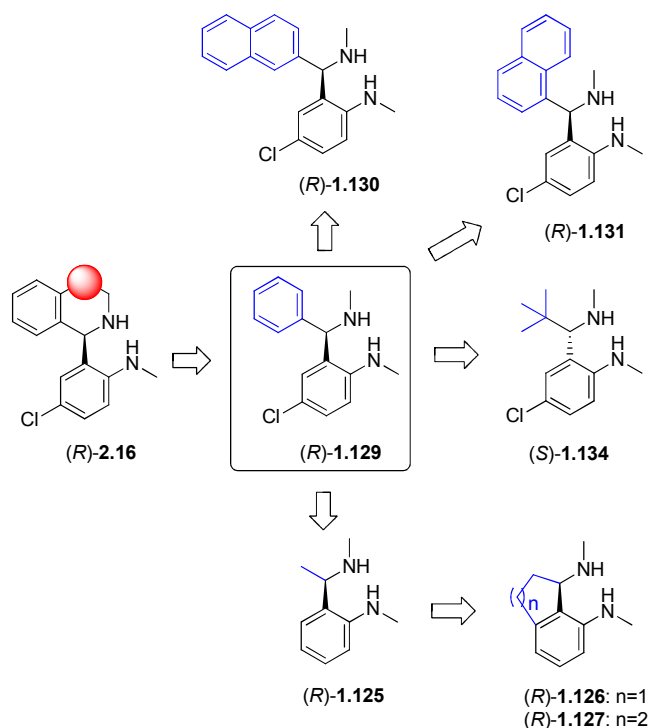
4. Reakcijas apstākļi.
 - 4.1. Jāizvairās no ahirālu amīdu izmantošanas enolātu ģenerēšanai, jo deprotonēšanās reakcijā izveidojušies atbilstošie amīni var konkurēt ar hirālo protonu avotu;
 - 4.2. Reakcijas temperatūra ietekmē enolātu dinamisko līdzsvaru, kā arī protona pārnese ātrumu no hirālās slābes uz enolātu. Reakcijas temperatūrai ir jābūt pietiekoši zelai, lai veidotos stabils enolāta–hirāla protonu avota komplekss.
5. Protona pārnese no hirālās skābes var notikt uz enolāta β -oglekļa atomu vai arī uz skābekļa atomu. Pēdējā gadījumā veidojas enols, kurš enantioselektīvi tautomerizējas par atbilstošo karbonilsavienojumu.

2.2. Hirālie benzilamīni litija enolātu asimetriskās protonēšanas reakcijā

Tetrahidroizohinolīns **2.29** ir viens no visefektīvākajiem hirālajiem protonu avotiem 2-arilpropānskābju amīdu enolātu enantioselektīvās protonēšanas reakcijā (2.9. attēls). Diemžēl strukturāli atšķirīgu amīdu enolātu gadījumā diamīns **2.29** nodrošina zemu protona pārnese enantioselektivitāti, kas norāda uz litija enolāta-diamīna kompleksa ģeometrijas būtisko ietekmi uz protona pārnese norisi. Lai izprastu protonu avota struktūras ietekmi uz protonēšanas enantioselektivitāti, amīda enolātu protonēšanai izmantojām telpiski atšķirīgu protonu donora **2.29** struktūranalogu virkni ar līdzīgu pārnese protona skābumu. Sagaidījām, ka šī pieeja ļautu noskaidrot nepieciešamo strukturālo pamatvienību protonu donorā, kas nodrošina tā spēju atšķirt plānāra litija enolāta enantiotopās puses un nodrošināt protona pārnese enantioselektivitāti.

Protonu donora struktūras modifikācijai izvēlējamies palielināt diamīna **2.16** konformacionālo brīvību. 1,2,3,4-Tetrahidroizohinolīna cikla noteiktos konformacionālos ierobežojumus novērsām, pagatavojot α -fenilbenzilamīnu **1.129** (2.30. attēls). Telpisko prasību novērtēšanai α -stāvoklī pret hirālo centru izmantojām benzilamīnus **1.125**, **1.130**, **1.131** un **1.134** ar atšķirīgām α -aizvietotāja stēriskajām prasībām. 1,3-Propilēndiamīna struktūrelementa ģeometrijas novērtēšanai ieguvām benzilamīna **1.125** cikliskos analogus **1.126**, **1.127**.

Sintezēto diamīnu **1.125–1.127**, **1.129–1.131** un **1.134** salīdzināšanai par substrātu izvēlējamies naproksēna diizopropilamīda litija enolātu **2.34**, kurš šķīdumā eksistē galvenokārt *Z* izomēra formā (*Z:E*=14:1).[5] Sākumā atkārtojām literatūrā aprakstīto enolāta **2.34** enantioselektīvo protonēšanu ar diamīnu (*R*)-**2.29**. Amīdu *rac*-**2.35** deprotonējām ar 1.75 ekvivalentiem *sec*-BuLi $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā tetrahidrofurānā un ieguvām oranžas krāsas enolātu **2.34**. Pēc 1 stundas enolātam pievienojām 2 ekvivalentus diamīna (*R*)-**2.29**, maisījām 30 minūtes $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, un pakāpeniski atsildījām līdz $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (~1 stundu). Dzēšot reakcijas maisījumu ar piesātinātu NH_4Cl ūdens šķīdumu, ieguvām enantiomēri tīru naproksēnamīdu (*R*)-**2.35** ar 97% ee (Nr. 1, 2.10. tabula). Iegūtais rezultāts pilnībā sakrīt ar literatūrā [6] aprakstīto (97% ee; sk. tabulu 2.1.).

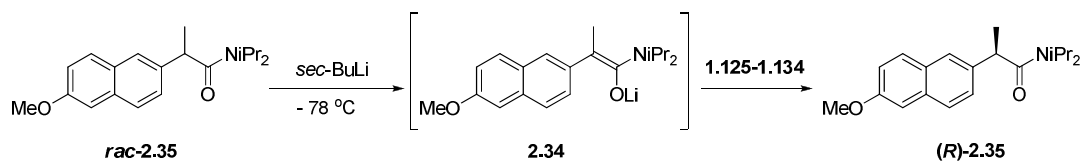


2.30. att. Protonu avota **2.16** struktūranalogi

Vairāki diamīni (**1.101**, **1.112-1.115**, **1.121-1.122**, **1.124-1.128**, **1.133-1.134**) ir eļļas, tāpēc tos ieguvām hidrogēnhlorīda sāļu veidā. Protonēšanas reakcijās nepieciešamās brīvās diamīnu bāzes ieguvām, hidrogēnhlorīdu (**1.101-HCl**, **1.112-HCl-1.115-HCl**, **1.121-HCl-1.122-HCl**, **1.124-HCl-1.128-HCl**, **1.133-HCl-1.134-HCl**) šķīdumus THF apstrādājot ar ekvimolāru *n*-BuLi daudzumu. Tā kā šajās reakcijās veidojās LiCl, veicām papildus eksperimentu, lai noskaidrotu LiCl ietekmi uz protonēšanas enantioselectivitāti. Šim nolūkam litija enolātam **2.34** pievienojām ekvimolāru LiCl daudzumu un iegūto kompleksu protonējām ar diamīnu (*R*)-**2.35**. Naproksēnamīdu (*R*)-**2.35** ieguvām ar 96% ee (Nr. 2, 2.10. tabula), tātad, LiCl klātbūtne protonēšanas enantioselectivitāti neietekmē.

Naproksēna amīda litija enolāta **2.34** enantioselectīvās protonēšanas ar hirālām skābēm **1.125-1.134** rezultāti apkopoti 2.10. tabulā.

2.10. tabula



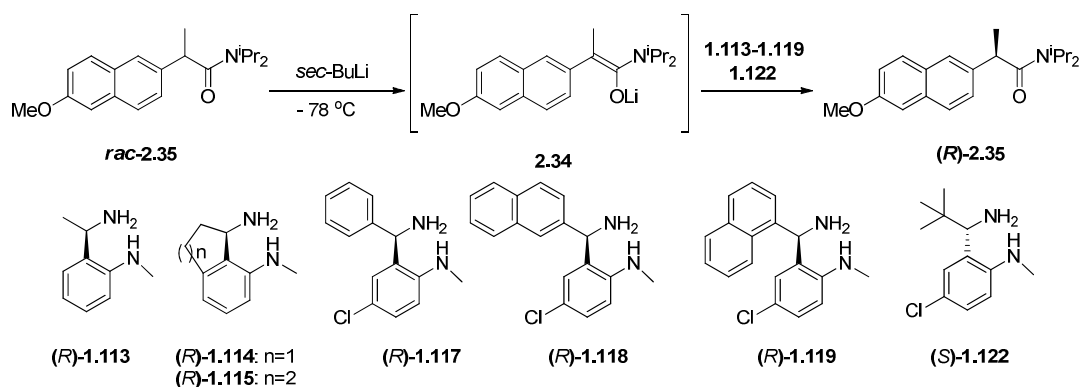
Nr.	Protonu avots	(<i>R</i>)- 2.35 (% ee)
1.	(<i>R</i>)- 2.29	97
2.	(<i>R</i>)- 2.29 +LiCl (1 ekvīv.)	96
3.	(<i>R</i>)- 1.125	80
4.	(<i>R</i>)- 1.126	73
5.	(<i>R</i>)- 1.127	73
6.	(<i>R</i>)- 1.129	94
7.	(<i>R</i>)- 1.130	96
8.	(<i>R</i>)- 1.131	40
9.	(<i>S</i>)- 1.134	5 ^a

(a) Pārākuma enantiomērs: (*S*)-**2.35**

Vistuvākais izohinolīna **2.29** struktūranalogs ir benzilamīns **1.129**, kuram piemīt salīdzinoši lielāka konformacionālā brīvība. Noskaidrojām, ka brīvā rotācija ap benzhidrilsaiti būtiski neietekmē protona pārnese enantioselektivitāti (94% ee, Nr. 6, 2.10. tabula). Fenilgrupas aizvietošana pret 2-naftilaizvietotāju (hirālā skābe **1.130**) ļauj nedaudz uzlabot rezultātu līdz 96% ee, kas kļūdas robežās sakrīt ar protonēšanas enantioselektivitāti izohinolīna **2.29** gadījumā (Nr. 7 pret Nr. 1, 2.10. tabula). Interesanti, ka 1-naftil struktūranalogs **1.131** ir ievērojami mazāk enantioselektīvs – 40% ee (Nr. 8), bet telpiski apjomīgu *t*-butilgrupu saturoša diamīna **1.134** gadījumā protonēšanas enantioselektivitāte ir viszemākā (5% ee; Nr. 9, tabula 2.10). Salīdzinoši augstu enantioselektivitāti (80% ee) nodrošina strukturāli vienkāršākais izohinolīna **2.29** struktūranalogs – benzilamīns **1.125**, liecinot, ka pat telpiski vismazākais aizvietotājs α -stāvoklī pret hiralo centru – metilgrupa nodrošina augstu litija enolāta enantiodiferenciāciju. Nedaudz zemāku enantioselektivitāti (73% ee) ieguvām konformacionāli ierobežotāku diamīnu **1.126** un **1.127** gadījumā (Nr. 4,5).

Lai novērtētu litija helatēšanas ietekmi un, līdz ar to, protona donora–litija enolāta kompleksa konformacionālās stabilitātes ietekmi uz protona pārnese enantioselektivitāti, samazinājām benzilamīna slāpekļa atoma aizvietošanas pakāpi. Šim nolūkam sintezējām *N*-neizvietotus benzilamīnus **1.113–1.119**, **1.122** un pārbaudījām to efektivitāti naproksēna amīda litija enolāta **2.34** enantioselektīvās protonēšanas reakcijā (2.11.tabula).

2.11. tabula



Nr.	Protonu avots	(<i>R</i>)-2.35 (% ee)
1.	(<i>R</i>)-1.113	93
2.	(<i>R</i>)-1.114	43
3.	(<i>R</i>)-1.115	52
4.	(<i>R</i>)-1.117	7
5.	(<i>R</i>)-1.118	31
6.	(<i>R</i>)-1.119	15
7.	(<i>S</i>)-1.122	16 ^a

(a) Pārākuma enantiomērs: (*S*)-2.35

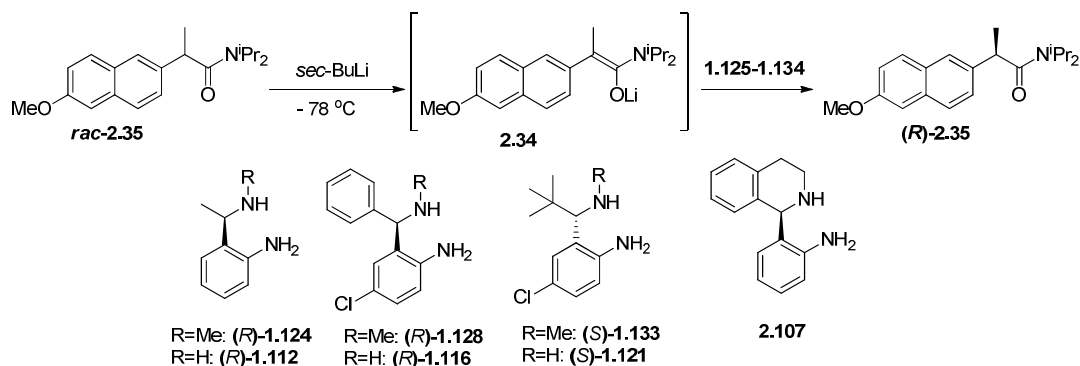
Visi testētie *N*-neaizvietotie benzilamīni **1.113–1.119**, **1.122** protonēšanas reakcijā nodrošināja zemāku enantioselectivitāti nekā to *N*-metilanalogi (2.10. un 2.11. tabulas). Interesanti, ka *N*-neaizvietotu benzilamīnu sērijā visefektīvākais ir telpiski vismazākais diamīns **1.113** (93% ee; Nr. 1, 2.11. tabula). Tā tuvākie konformacionāli ierobežotākie alicikliskie analogi **1.114–1.115** ir ievērojami mazāk selektīvi (43 un 52% ee, attiecīgi; Nr. 2 un 3), bet diarilgrupas saturošie diamīni **1.117–1.119**, kā arī telpiski apgrūtinātais benzilamīns **1.122** nodrošināja ļoti zemu protonēšanas enantioselectivitāti (Nr. 4-7, 2.11. tabula). Krasā protonēšanas efektivitātes atšķirība starp diamīniem **1.117–1.118** un to *N*-metilanalogiem **1.129–1.130** var būt saistīta ar atšķirīgu diamīna-enolāta kompleksa ģeometriju vai arī ar atšķirīgu N–H protonu bāziskumu. Tā, *N*-metilbenzilamīni ir bāziskāki par *N*-neaizvietotajiem analogiem, bet α -alkilbenzilamīni **1.113–1.114** ir bāziskāki par α -arilanalogiem **1.117–1.118**. Bāziskākie slāpekļa atomi spēcīgāk koordinē litija katjonu, veidojot stabilāku enolāta–diamīna kompleksu, un, nodrošinot augstāku protona pārnese enantioselectivitāti.

N-Neaizvietotais benzilamīns **1.113** ir efektīvāks nekā atbilstošais *N*-metilanalogs **1.125** (93% ee pret 80% ee, attiecīgi), un šis rezultāts neatbilst pretējai tendencei, kas raksturīga visiem pārējiem testētajiem protonu avotiem. Augstā

enantioselektivitāte benzilamīna **1.113** gadījumā liecina, ka visvienkāršākais struktūrelements protonu donorā ir α -metilbenzilamīna fragments, kas pietiekoši efektīvi atšķir planārā Li-enolāta enantiotopās puses.

Naproksēna amīda litija enolāta **2.34** enantioselektīvās protonēšanas reakcijā pārbaudījām arī hirālās skābes **1.101**, **1.112**, **1.121**, **1.124**, **1.128** un **1.133**, kuras satur divus potenciāli pārnēsamos anilīna protonus (2.12. tabula). Visos gadījumos protonēšanas rezultāti ir ļoti zemi un saskan ar agrāk iegūto zemo stereoindukciju izohinolīna **2.107** gadījumā (19% ee) [96].

2.12. tabula



Nr.	Protonu avots	(R)- 2.35 (% ee)
1.	(R)- 2.107	19
2.	(R)- 1.124	13
3.	(R)- 1.128	8
4.	(S)- 1.133	17 ^a
5.	(R)- 1.112	2
6.	(R)- 1.116	8
7.	(S)- 1.121	21 ^a

(a) Pārākuma enantiomērs: (S)-**2.35**

Jāatzīmē, ka protonēšanas enantioselektivitāte *N*-neaizvietoto anilīnu gadījumā (2.12. tabula) ir ievērojami zemāka nekā attiecīgajiem *N*-metilanalogueim (2.10. un 2.11 tabula). Pieņemot, ka protonēšanas reakcijā viens no anilīna **1.124** *N*-H protoniem nodrošina 80% protonēšanas enantioselektivitāti (sk. **1.125**, 80% ee, tabula 2.10.), bet otrs anilīna **1.124** *N*-H protons veido racēmisku amīdu **2.35** (0% ee), anilīnam **1.124** tomēr būtu jānodrošina 40% ee protonēšanas enantioselektivitāte. Faktiski novērotā enantioselektivitāte anilīna **1.124** gadījumā ir ievērojami zemāka (13% ee), liecinot, ka anilīna *N*-H protona novietojums enolāta-diamīna kompleksā nav procesa enantioselektivitāti vienīgais noteicošais kritērijs.

2.3. Svarīgākie secinājumi par protonu donora struktūras un efektivitātes likumsakarībām

Iegūtie enantioselektīvās protonēšanas rezultāti liecina, ka

1) α -Metilbenzilamīna fragments ir mazākais struktūrelements, kas nosaka protona donora spēju atšķirt planārā enolāta enantiotopās puses un nodrošina augstu protona pārnese enantioselektivitāti.

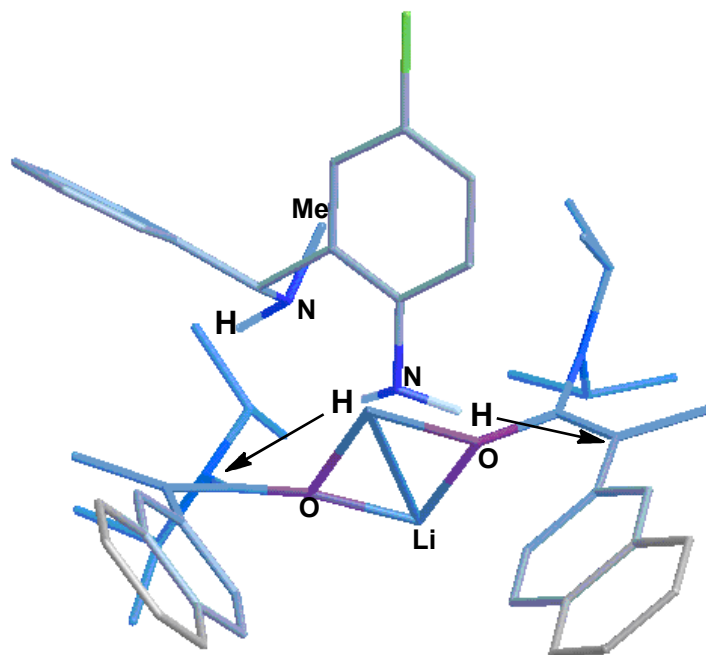
2) Protona pārnese enantioselektivitāte ir atkarīga no α -aizvietotāja telpiskajām prasībām. Telpiski lielas grupas benzilstāvoklī samazina protonēšanas enantioselektivitāti.

α -Aizvietotāja telpisko prasību palielināšana ļauj nedaudz uzlabot enantioselektivitāti (94% ee, (R)-**1.129** un 96% ee, (R)-**1.130** pret 80% ee, (R)-**1.125**), tomēr α -aizvietotāju telpisko izmēru tālāka palielināšana izraisa enantioselektivitātes ievērojamu kritumu (40% ee, (R)-**1.130** un 5% ee, (S)-**1.134**). Jāatzīmē, ka šī tendence nav spēkā *N*-neaizvietotu benzilamīnu gadījumā (2.11. Tabula), kur augstu protonēšanas enantioselektivitāti nodrošina tikai α -metilbenzilamīns (R)-**1.113** (93% ee), kamēr visi pārējie analogi ir neefektīvi.

3) Lai nodrošinātu augstu protona pārnese enantioselektivitāti, gan anilīna, gan benzilamīna slāpekļa atomiem jā satur tikai viena *N-H* saite.

Visi sintezētie *N*-neaizvietotie anilīni (2.12. Tabula) nodrošina ļoti zemu protonēšanas enantioselektivitāti, salīdzinot ar atbilstošajiem *N*-metilanilīniem (2.11. Tabula). Zināms, ka reakcijā ar litija enolātu iesaistās anilīna *N-H* protons [5]. Enantioselektivitātes kritums divu pārneseamo *N-H* protonu klātbūtnē ļauj izvirzīt pieņēmumu, ka anilīna *N-H* protoni tiek pārnesti katrs uz savu enolātu. Tas teorētiski ir iespējams litija enolāta-diamīna dimēra kompleksa gadījumā (sk. 2.31. attēlu; otra diamīna molekula nav parādīta, lai vienkāršotu attēla uztveri). Attēls 2.31. iegūts, veicot litija enolāta-diamīna dimēra struktūras modelēšanu ar Hartee-Foka metodi.^C Cits skaidrojums balstās uz iespējamo divu protonu konkurējošo pārnesei attiecīgi uz oglekļa un skābekļa atomiem. Pēdējā gadījumā pēc skābekļa protonēšanas būtu jānotiek enantioselektīvai enolizācijai, kura ir maz ticama diamīna-enolāta kompleksa hirālajā vidē. Diemžēl nepietiekamās zināšanas par enolāta-diamīna kompleksa uzbūvi traucē izskaidrot novērotos rezultātus.

^C Autore izsaka pateicību MSc Artim Kinēnam par *ab initio* DFT aprēķiniem.



2.31. att. Litija enolāta-diamīna dimēra struktūra (lai vienkāršotu attēla uztveri, otra diamīna molekula nav parādīta)

Lai gan benzilamīna N-H saites protons visticamāk netiek tieši pārnesti uz enolātu, tā klātbūtne ir nepieciešama augstas selektivitātes sasniegšanai. Iespējams, ka benzilamīna N-H saites protons piedalās asimetriskās enolizācijas procesā, kurā sākotnējais O-protonēšanas produkts pārvēršas par hirālu C-protonēšanas produktu.[5] Divu N-H saišu klātbūtne, iespējams, samazina asimetriskās enolizācijas enantioselektivitāti (2.11. tabula pret 2.10. tabulu), kas var būt saistīts ar atšķirīgu divu N-H protonu telpisko novietojumu attiecībā pret abām enolātu molekulām kompleksā. Diemžēl šādam skaidrojumam ir maza ticamība, jo N-neaizvietota diamīna (*R*)-**1.113** gadījumā protonēšanas enantioselektivitāte ir pat būtiski augstāka (93% ee) nekā N-metilanaloga (*R*)-**1.113** (80% ee).

Tālāko enantioselektīvās protonēšanas reakcijas norises pētījumu principiāls priekšnoteikums ir litija enolāta-diamīna kompleksa uzbūves un ģeometrijas noskaidrošana. To paredzēts veikt, izmantojot KMR spektroskopiju, piemēram, analizējot ${}^6\text{Li}-{}^{15}\text{N}$, ${}^7\text{Li}-{}^{15}\text{N}$, ${}^6\text{Li}-{}^{13}\text{C}$ un ${}^7\text{Li}-{}^{13}\text{C}$ divdimensiju spektrus, kā arī veicot ${}^1\text{H}$ DOSY un ${}^{13}\text{C}$ DOSY eksperimentus. Līdztekus plānots arī veikt DFT *ab initio* kvantu ķīmiskos aprēķinus.

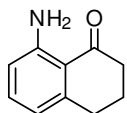
Eksperimentālā daļa

Kodolu magnētiskās rezonanses spektri uzņemti ar 600 MHz *Varian Unity Inova*, 400 MHz *Varian Mercury* un 400 MHz *Varian 400-MR* spektrometriem. Ķīmiskās nobīdes pierakstītas δ skalā, un konstantes J mērītas hercos. Infrasarkanie spektri iegūti ar *IR Prestige-21 Shimadzu* iekārtu, bet elementanalīzēm izmantots *Carlo-Erba CHNS-0 EA1108* aparāts. Optiskie griešanas leņķi noteikti, izmantojot *Perkin-Elmer 141* polarimetru. Kušanas temperatūras noteiktas ar *SRS OptiMelt* kušanas temperatūras iekārtu. Rentgenstruktūras analīzes veiktas ar automātisko rentgendifraktometru *Nonius Kappa CCD* ar molibdēna anoda rentgenspuldzi (starojuma viļņa garums 0.71073 Å).

Plānslāņa hromatogrāfijai izmantotas Merck *Silica gel 60 F₂₅₄* plāksnītes. Kolonu hromatogrāfija veikta ar *Biotage SP1 Flash Purification System* iekārtu, izmantojot *Biotage KP-Sil 25+M* vai *Biotage NH 25+M* silikagela kolonas.

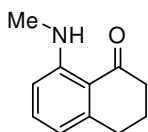
Disertācijā aprakstīto savienojumu 1.41-1.135 sintēžu apraksti un analītiskie raksturlielumi ir atrodami publikācijās (sk. pielikumus Nr. 1 un 2).

8-Amino-3,4-dihidro-2H-naftalīn-1-ons (1.69)



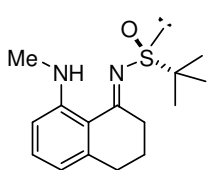
5,6,7,8-Tetrahidro-1-naftilamīnu **1.58** (12,7 g, 85,2 mmol) tika pārvērsts par 8-aminotetralonu **1.69** ar 66% iznākumu trijās stadijās (9,38 g) saskaņā ar literatūrā [35] aprakstīto metodi; $t_k=86-87$ °C, $R_f=0,14$ (EtOAc/petrolēteris=1:10). $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (1H, dd, $J=7.3$ Hz), 6.49-6.43 (2H, m), 6.44 (2H, pl s), 2.87 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.62 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.03 (2H, kvint, $J=6.2$ Hz) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 151.1, 146.0, 131.4, 115.9, 115.4, 114.6, 40.3, 30.9, 22.9 m.d. IR (nujols, cm^{-1}) 3393 (NH), 1602 (C=O). Aprēķināts: C 74.51, H 6.88, N 8.69, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$. Atrasts: C 74.43 H 6.96, N 8.54.

8-Metilamino-3,4-dihidro-2H-naftalīn-1-ons (1.71)



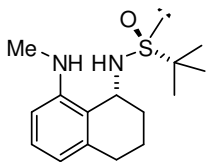
8-Aminotetralona **1.69** (3,0 g, 18,6 mmol) šķīdumam sausā DMF (25 mL) secīgi pievienoja K_2CO_3 (3,09 g, 22,3 mmol) un MeI (3,17 g, 22,3 mmol) šķīdumu sausā DMF (5 mL). Pēc 16 stundu maisīšanas istabas temperatūrā

pievienoja ūdeni (100 mL) un ekstrahēja ar MeOtBu (3x75 mL). Apvienotos organiskos ekstraktus mazgāja ar ūdeni (50 mL) un pies. NaCl šķīdumu (30 mL). Pēc žāvēšanas uz Na₂SO₄ un ietvaicēšanas atlikumu attīrīja ar kolonu hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot gradienta eluēšanu no 3% EtOAc petrolēterī līdz 20% EtOAc petrolēterī. Ieguva baltu kristalisku vielu (1,73 g, 53%) ar $t_k=50\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f=0,28$ (EtOAc/petrolēteris=1:10). ¹H–KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (1H, s), 7.29-7.24 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.42-6.38 (1H, m), 2.90 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.62 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.03 (2H, kvint, $J=6.2$ Hz). ¹³C–KMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 201.2, 152.8, 146.5, 134.9, 114.7, 114.3, 108.7, 40.4, 31.2, 29.3, 23.0. IR (nujols, cm⁻¹) 3298 (NH), 1629 (C=O). Aprēķināts: C 75.40, H 7.48, N 7.99, C₁₁H₁₃NO. Atrasts: C 75.32 H 7.58, N 7.96.



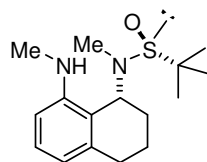
(*R_S*)-N-[3,4-dihidro-8-(metilamino)-1(2H)-naftilidēn]-2-metil-2-propānsulfīnīlamīds (1.83)

8-Metilaminotetralona **1.71** (500 mg, 2,85 mmol), (*R_S*)-*tert*-butilsulfīnamīda **1.79** (346 mg, 2,85 mmol) un Ti(OEt)₄ (2,6 g, 11,4 mmol) maisījumu spiediena reaktorā argona atmosfērā karsēja 120 °C temperatūrā 12 stundas. Pēc atdzesēšanas līdz istabas temperatūrai reakcijas maisījumu izlēja pies. NaCl šķīduma un EtOAc maisījumā (20 mL/mmol), maisīja 10 minūtes un nogulsnes filtrēja caur Celīta slāni (3x5 cm). Filtru mazgāja ar EtOAc, organisko slāni atdalīja, mazgāja ar pies. NaCl šķīdumu, žāvēja uz Na₂SO₄ un ietvaicēja. Atlikumu attīrīja ar kolonu hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot gradienta eluēšanu no 6% EtOAc petrolēterī līdz 37% EtOAc petrolēterī. Ieguva dzeltenu kristalisku vielu (443 mg, 56%) ar $t_k=93-95\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f=0.32$ (EtOAc/petrolēteris=1:1). ¹H–KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (1H, kv, $J=3.8$ Hz), 7.24-7.20 (1H, m), 6.54-6.50 (1H, m), 6.41-6.38 (1H, m), 3.35-3.26 (1H, m), 3.03-2.94 (1H, m), 2.91 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.84-2.79 (2H, m), 2.01-1.83 (2H, m), 1.29 (9H, s). ¹³C–KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.3, 152.7, 144.9, 133.8, 115.1, 114.0, 109.1, 56.0, 34.5, 31.6, 29.8, 22.6, 22.5. IR (nujols, cm⁻¹) 3199 (NH), 1600 (C=N), 1072 (S=O). Aprēķināts: C 64.71, H 7.96, N 10.06, C₁₅H₂₂N₂OS. Atrasts: C 64.67 H 7.90, N 9.97. $[\alpha]_D^{20}=-123.4$ (c 1.97, EtOH).



(*R_S*)-2-Metil-N-(*R*)-[8-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil]-2-propānsulfīnamīds (1.100)

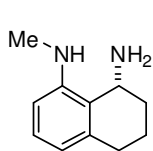
Līdz -78°C temperatūrai atdzesētam sulfīnilimīna **1.83** (678 mg, 2,44 mmol) šķīdumam sausā THF (5 mL/mol) argona atmosfērā lēnām pievienoja DIBAL (1M šķīdums THF, 7,32 mmol) un maisīja -78°C temperatūrā 3 stundas. Pievienoja pies. NaCl ūdens šķīdumu (12 mL/mol), reakcijas maisījumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un pievienoja EtOAc (15 mL/mol). Organisko slāni atdalīja, mazgāja ar pies. NaCl šķīdumu, žāvēja uz Na_2SO_4 un ietvaicēja. Atlikumu attīrīja ar kolonu hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot gradienta eluēšanu no 6% EtOAc petrolēterī līdz 37% EtOAc petrolēterī. Ieguva baltu kristālisku vielu (465 mg, 68%) ar $t_k=96-98^{\circ}\text{C}$; $R_f=0,36$ (EtOAc/petrolēteris=2:5). ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.51-6.47 (2H, m), 5.0 (1H, m), 4.35 (1H, kvart, $J=4.1$ Hz), 3.13 (1H, s), 2.88 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.84-2.66 (2H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 1.78-1.64 (2H, m), 1.21 (9H, s). ^{13}C -KMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 138.4, 128.8, 119.3, 117.0, 107.4, 55.1, 47.1, 30.8, 30.3, 29.5, 22.5, 16.5. IR (nujols, cm^{-1}) 3349 (NH), 3205 (NH), 1059 (S=O). Aprēķināts: C 64.25, H 8.63, N 9.99, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$. Atrasts: C 64.24 H 8.64 N 9.97. $[\alpha]_D^{20}=-10.3$ (c 1.0, EtOH).



(*R_S*)-N,2-Dimetil-N-[1,2,3,4-tetrahidro-8-(metilamino)-1-naftalenil]-2-propānsulfīnamīds (1.136)

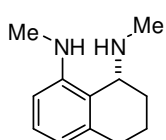
Līdz -20°C atdzesētam sulfīnamīda **1.100** (646 mg, 2,3 mmol) šķīdumam sausā DMF (10 mL) argona atmosfērā lēnām pievienoja LiHMDS šķīdumu (1M šķīdums THF, 2,30 mL, 2,30 mmol), maisīja -20°C temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja MeI (654 mg, 4,61 mmol). Reakciju atsildīja līdz istabas temperatūrai, maisīja 2 stundas, pievienoja ūdeni (30 mL) un ekstrahēja ar MeOtBu (3x50 mL). Apvienotos organiskos ekstraktus žāvēja uz Na_2SO_4 un ietvaicēja. Atlikumu attīrīja ar kolonu hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot gradienta eluēšanu no 6% EtOAc petrolēterī līdz 40% EtOAc petrolēterī. Ieguva baltu kristālisku vielu (582 mg, 79%) ar $t_k=119-121^{\circ}\text{C}$; $R_f=0,28$ (EtOAc/petrolēteris=2:5). ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.47 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 4.53 (1H, kvart, $J=4.3$ Hz), 4.34-4.30 (1H, m), 2.84 (3H, d, $J=4.3$ Hz), 2.82-2.64 (2H, m), 2.16-2.06 (1H, m), 1.98-1.70 (3H, m), 1.18 (9H, s). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 139.4, 128.5, 118.7, 117.8, 107.5, 59.4, 57.8,

30.6, 30.5, 29.8, 28.5, 24.2, 18.9. IR (nujols, cm^{-1}) 3391 (NH), 1456 (S=O).
Aprēķināts: C 65.26, H 8.90, N 9.51, $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$. Atrasts: C 65.22 H 8.94, N 9.37.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -20.9$ (c 1.44, EtOH).



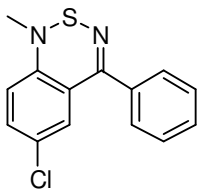
1,2,3,4-Tetrahidro- N^8 -metil-1,8-naftalīndiamīns (1.115)

Sulfīnamīdu (**1.100**) (496 mg, 1,77 mmol) šķīdināja 1:1 MeOH un 1,4-dioksāna maisījumā (10 mL), pievienoja 4M HCl šķīdumu 1,4-dioksānā (1,77 mL, 7.1 mmol) un maisīja 1 stundu istabas temperatūrā. Ietvaicēja, pievienoja ūdeni (35 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (20 mL). Ūdens slānim pievienoja pies. NH_4OH ūdens šķīdumu līdz $\text{pH}=8$ un ekstrahēja ar EtOAc (3x20 mL). Apvienotos organiskos ekstraktus mazgāja ar pies. NaCl, žāvēja uz Na_2SO_4 un ietvaicēja. Eļļaino atlikumu šķīdināja 1,4-dioksānā un pievienoja 4M HCl dioksānā (440 μL , 1.77 mmol). Izveidojušās nogulsnes filtrēja, žāvēja, ieguva 304 mg (90%) amīna hidrogēnhlorīda ar $t_k=157-159$ °C; $R_f=0,50$ (EtOAc/petrolēteris=9:1). ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.14-7.09 (1H, m), 6.46-6.41 (2H, m), 4.51 (1H, s), 2.79-2.55 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.21-2.14 (1H, m), 1.93-1.60 (3H, m). ^{13}C -KMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 147.67, 137.99, 129.31, 117.29, 116.95, 107.62, 43.15, 30.12, 28.65, 27.24, 16.34. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -57.7$ (c 0.66, EtOH).



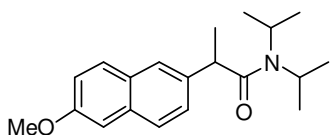
1,2,3,4-Tetrahidro- N^1,N^8 -dimetil-1,8-naftildiamīns (1.127)

Sulfīnamīdu (**1.136**) (460 mg, 1,56 mmol) šķīdināja 1:1 MeOH un 1,4-dioksāna maisījumā (10 mL), pievienoja 4M HCl šķīdumu 1,4-dioksānā (1,6 mL, 6,25 mmol) un maisīja 1 stundu istabas temperatūrā. Ietvaicēja, pievienoja ūdeni (35 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (20 mL). Ūdens slānim pievienoja pies. NH_4OH ūdens šķīdumu līdz $\text{pH}=8$ un ekstrahēja ar EtOAc (3x20 mL). Apvienotos organiskos ekstraktus mazgāja ar pies. NaCl, žāvēja uz Na_2SO_4 un ietvaicēja. Ieguva diamīnu **1.127** kā bezkrāsainu eļļu. $R_f=0,30$ (DCM/EtOH=9:1). ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.08 (1H, m), 6.51-6.47 (2H, m), 3.65-3.61 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.81-2.60 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.33-2.13 (1H, m), 1.76-1.60 (4H, m). 1,3-Diamīns **1.127** tika pārvērsts par hidrogēnhlorīdu, pievienojot 4M HCl šķīdumu dioksānā (390 μL , 1.56 mmol). Filtrējot izveidojušās nogulsnes, ieguva 336 mg (95%) kristāliskas vielas ar $t_k=179-181$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -132.5$ (c 1.20, EtOH).



6-Hlor-1-metil-4-fenil-1H-benz[c][1,2,6]tiadiazīns (1.96)

Ketona **1.43** (500 mg, 2,04 mmol), (*R*,*S*)-*terc*-butilsulfīnamīda **1.79** (206 mg, 1,7 mmol) un $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,16 g, 5,10 mmol) maisījumu spiediena reaktorā argona atmosfērā karsēja 100 °C temperatūrā 12 stundas. Reakcijas maisījumu atdesēja līdz istabas temperatūrai, izlēja pies. NaCl šķīdumā (20 mL), pievienoja EtOAc (20 mL) un maisīja 10 minūtes. Suspensiju filtrēja caur Celīta slāni (3x5 cm), filtru mazgāja ar EtOAc. Organisko slāni filtrātā atdalīja, mazgāja ar pies. NaCl šķīdumu, žāvēja uz Na_2SO_4 un ietvaicēja. Atlikumu attīrīja ar kolonu hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot gradienta eluēšanu no 3% EtOAc petrolēterī līdz 20% EtOAc petrolēterī. Ieguva dzeltenu kristālisku vielu (326 mg, 58%) ar $t_k=68-70$ °C; $R_f=0,70$ (EtOAc/petrolēteris=1:10). ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.59 (2H, m), 7.56-7.42 (4H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 7.23-7.17 (1H, m), 2.93 (3H, m). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 146.0, 136.8, 133.1, 131.1, 129.7, 128.6, 128.5, 128.5, 127.8, 126.6, 48.4. Aprēķināts: C 61.20, H 4.04, N 10.20, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{S}$. Atrasts: C 61.22 H 4.05, N 10.23.



N,N-Diizopropil-2-(6-metoksinaftalīn-2-il)propānamīds (2.35)

(*R*)-2-(6-Metoksinaftalīn-2-il)propānskābes (1,26 g, 5,47 mmol) suspensijai sausā benzolā (30 mL) istabas temperatūrā caur septu lēni pievienoja oksalilhlorīdu (1,0 mL, 10,94 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 12 stundas. Šķīdinātāju ietvaicēja, atlikumu šķīdināja sausā CH_2Cl_2 (30 mL), atdesēja ledus vannā līdz 2 °C un pievienoja sausu diizopropilamīnu (7,2 mL, 27,4 mmol). Reakcijas maisījumu 30 min. laikā uzsildīja līdz istabas temperatūrai, mazgāja ar ūdeni (100 mL), tad ar 0.5N HCl (3x100 mL), pies. NaHCO_3 (100 mL) un žāvēja ar MgSO_4 . Ietvaicējot šķīdinātāju, ieguva viegli dzeltenu kristālisku vielu, kuru attīrīja ar kolonu hromatogrāfiju uz silikagela, kā eluentu izmantojot 20% EtOAc petrolēterī. Ieguva optiski aktīvu amīdu (*R*)-**2.35** (1,38 g, 4,5 mmol, 81%), kuru šķīdināja sausā THF (10 mL), atdesēja līdz -78 °C temperatūrai un pievienoja LDA (15 mL, 22,3 mmol). Maisīja 1 stundu -78 °C temperatūrā, tad pievienoja pies. NH_4Cl ūdens šķīdumu (20 mL) un reakcijas maisījumu atsildīja līdz istabas temperatūrai. Produktu ekstrahēja ar Et_2O (3x45 mL), apvienotos ekstraktus žāvēja ar MgSO_4 , šķīdinātāju ietvaicēja un atlikumu pārkristalizēja no toluola. Ieguva 1,2 g (70%) baltas kristāliskas vielas ar $t_k=122-124$ °C; $R_f=0,70$ (EtOAc/petrolēteris=3:1). ^1H -KMR

(200 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.64 (2H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 7.38-7.29 (1H, m), 7.17-7.08 (3H, m), 4.08 (1H, sept, *J*=6.7 Hz), 3.94 (1H, sept, *J*=6.7 Hz), 3.91 (3H, s), 3.38-3.19 (1H, m), 1.96 (6H, dd, *J*=6.7, 2.0 Hz), 1.40 (3H, d, *J*=6.7 Hz), 1.13 (3H, d, *J*=6.7 Hz), 0.51 (3H, d, *J*=6.5 Hz).

Naproksēna diizopropilamīda **2.35** deracemizācijas vispārīga metode

Naproksēna diizopropilamīda **2.35** (50,0 mg, 0,16 mmol) šķīdumu THF (2 mL) argona atmosfērā atdzesēja līdz -78 °C temperatūrai, pievienoja *sec*-BuLi (215 μL, 0,28 mmol) 1.3M šķīdumu heksānā (titrēts -78 °C temperatūrā ar mentolu, izmantojot 1,10-fenantrolīnu kā indikatoru) un maisīja -78 °C 1 stundu. Lēni (5 minūšu laikā) pievienoja hirālā 1,3-diamīna **1.129** (83,5 mg, 0,32 mmol) šķīdumu THF (1 mL), maisīšanu -78 °C temperatūrā turpināja 30 minūtes, reakcijai ļāva uzsilt līdz 0 °C 1 stundas laikā, un tad to "dzēsa" ar pies. NH₄Cl šķīdumu (1 mL). Pievienoja ēteri (10 mL) un 1.5N HCl (10 mL), ekstrahēja, nodalīja slāņus, ūdens slāni mazgāja ar ēteri (3x10 mL). Apvienotos organiskos slāņus žāvēja ar MgSO₄ un ietvaicēja. Pēc filtrēšanas caur silikagela slāni (1 mL silikagela, EtOAc kā eluents), šķīdumam tika veikta hirālā AEŠH analīze. Kolona: (*R,R*)-*Whelk-O1* (Regis), eluents: 10% IPA heksānā, plūsmas ātrums 1mL/min, detektors UV 254. Aiztures laiks (*R*)-**2.35** enantiomēram: 15 min, (*S*)-**2.35** enantiomēram: 25 min. Ieguva (*R*)-**2.35** (48 mg, 96%) ar 94% *ee* enantiomēro pārkumu.

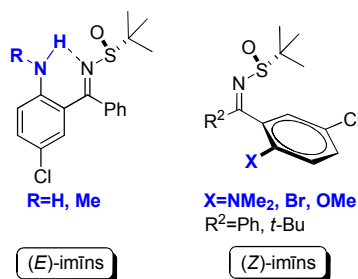
Apvienotajiem ūdens slāņiem pievienoja 1N NaOH līdz pH=10 un ekstrahēja ar ēteri (3x15 mL). Apvienotos organiskos ekstraktus žāvēja ar bezūdens Na₂SO₄ un ietvaicēja. Atguva (77 mg, 92%) hirālā diamīna **1.129**.

Galvenie rezultāti

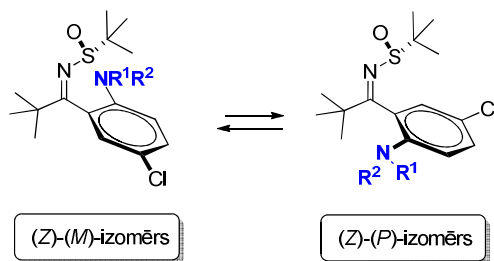
1. Izstrādāta vispārīga un ērta optiski aktīvu 1,3-diamīnu asimetriskās sintēzes metode, kura balstās uz *terc*-butānsulfinilimīnu diastereoselektīvo reducēšanu.
2. Sintezēto 1,3-diamīnu **1.112–1.135** izmantošana naproksēnamīda litija enolāta **2.34** enantioselektīvas protonēšanas reakcijā ļāva noteikt protona pārnese enantioselektivitāti nosakošo hirālā protonu avota struktūrelementu.
3. *terc*-Butānsulfinilimīnu **1.80–1.95** konfigurācija kristāliskajā formā noteikta ar rentgenstruktūras analīzes metodi.
4. Izmantojot KMR metodes, noskaidrota *terc*-butānsulfinilimīnu **1.80–1.95** *E/Z* izomēru attiecība THF-*d*₈ šķīdumā, kā arī noteikta sulfinilketimīnu **1.84–1.92** *E/Z* izomerizācijas Gibsa brīvā aktivācijas enerģija un izmērītas ātruma konstantes.
5. Ar KMR metodēm noteikta sulfinilimīnu (*Z*)-**1.93–1.95** atropizomerizācijas aktivācijas enerģija un ātruma konstantes.
6. Sulfinilimīnu reducēšanas produktu **1.97–1.111** relatīvā konfigurācija pierādīta, izmantojot rentgenstruktūras analīzes metodi. Jaunizveidotā asimetriskā centra konfigurācijas noskaidrošana ļāva izvirzīt hipotēzi par diastereoselektīvās reducēšanas ciklisko pārejas stāvokli.

Svarīgākie secinājumi

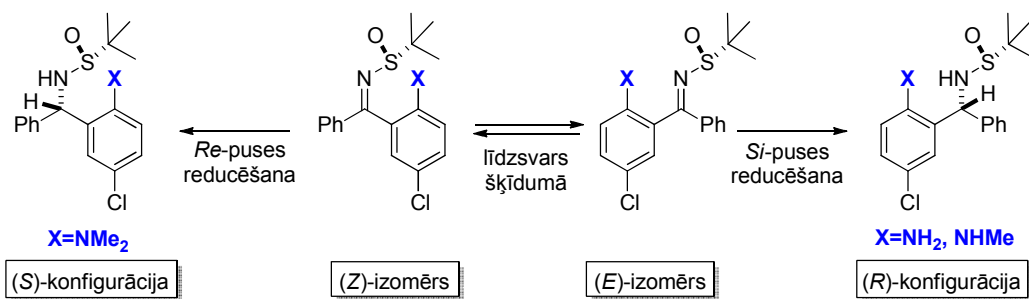
1. *N-tert*-Butānsulfinilimīnu **1.80–1.92** ģeometrija kristāliskajā formā un šķīdumos atkarīga no ketimīna arilgrupas *ortho*-aizvietotāja dabas. *Orto*-Aizvietotāji ar ūdeņraža saites donorām īpašībām stabilizē imīnus *E*-izomēru formā.



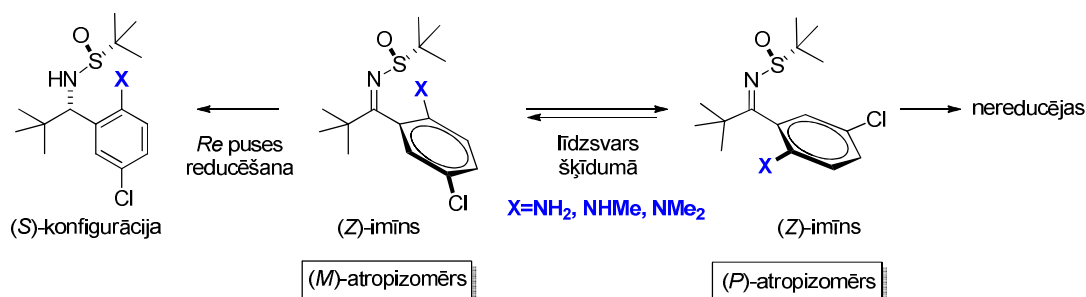
2. *Tert*-Butānsulfinilketimīni **1.93–1.95** pastāv *Z*-izomēru formā gan šķīdumos, gan arī kristālos, turklāt šķīdumos *Z*-imīni **1.93–1.95** veido atropizomēru pārus.



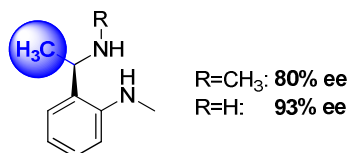
3. *N-tert*-Butānsulfinilimīnu reducēšanas diastereoselektivitāte atkarīga no substrāta *E/Z* konfigurācijas kristāliskajā formā. Tā, (*E*)-ketimīni reducējas ar (*R*)-konfigurācijas asimetriskā centra veidošanos, bet (*Z*)-ketimīni veido (*S*)-konfigurācijas produktus.



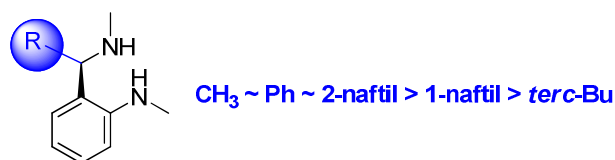
4. (Z)-Sulfinilimīnu **1.93–1.95** (*M*) un (*P*) atropizomēriem piemīt atšķirīga reaģētspēja diastereoselektīvās reducēšanas reakcijā. Tā, imīns (Z)–(*M*)–**1.95** veido (*S*)-konfigurācijas produktu, kamēr izomērs (Z)–(*P*)–**1.95** līdzīgos apstākļos nereducējas. Sulfinilimīna (Z)–(*P*)–**1.95** zemā reaģētspēja skaidrojama ar *otro*-aizvietotāja izraisītajiem stēriskiem traucējumiem sulfinilimīna *Re* pusē reducēšanas pārejas stāvoklī.



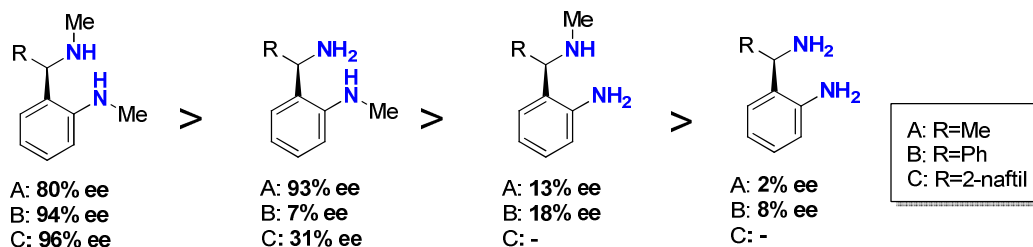
5. α -Metilbenzilamīna fragments ir mazākais struktūrelements, kas nosaka protona donora spēju atšķirt planārā enolāta enantiotopās puses un nodrošina augstu protona pārnese enantioselectivitāti.



6. Protona pārnese enantioselectivitāte ir atkarīga no α -aizvietotāja telpiskajām prasībām. Telpiski lielas grupas benzilstāvoklī samazina protonēšanas enantioselectivitāti.



7. Lai nodrošinātu augstu protona pārnese enantioselectivitāti, gan anilīna, gan benzilamīna slāpekļa atomiem jāsaturs tikai viena *N-H* saite.



Literatūras saraksts

1. Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J.-C. Enantioselective protonations: fundamental insights and new concepts. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653–3691.
2. Eames, J.; Weerasooriya, N. Recent advances into the enantioselective protonation of prostereogenic enol derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1–24.
3. Fehr, C. Enantioselective Protonation of Enolates and Enols. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, *35*, 2566–2587.
4. Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. Enantioselective protonation. *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 359–369.
5. Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Lee, N.; Sakata, S. T.; Stec, M.; Suna, E. Enantioselective Enolate Protonation with Chiral Anilines: Scope, Structural Requirements, and Mechanistic Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4602–4607.
6. Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Suna, E. Enantioselective Enolate Protonation: Matching Chiral Aniline and Substrate Acidity. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 7863–7870.
7. Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. Synthesis and Applications of tert-Butanesulfinamide. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 3600–3740.
8. Šabašovs, D. Homohirālu fenolu un anilīnu sintēze litija enolātu asimetriskai protonēšanai, RTU: Riga, Latvia, 2004.
9. Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. N-tert-Butanesulfinyl Imines: Versatile Intermediates for the Asymmetric Synthesis of Amines. *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 984–995.
10. Borg, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. One-pot asymmetric synthesis of tert-butanesulfinyl-protected amines from ketones by the in situ reduction of tert-butanesulfinyl ketimines. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 6709–6712.
11. Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. A. One-Pot Asymmetric Synthesis of Either Diastereomer of tert-Butanesulfinyl-protected Amines from Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 626–629.
12. Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. Asymmetric Synthesis of Aziridines by Reduction of N-tert-Butanesulfinyl α -Chloro Imines. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 3211–3217.
13. Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. Asymmetric Mannich-Type Reaction of a Chiral N-(tert-Butylsulfinyl) Ketimine with Imines: Application to the Synthesis of Chiral 1,3-Diamines. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006*, 2977–2986.
14. Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. Total synthesis of (R)-(+)-salsolidine by hydride addition to (R)-N-tert-butanesulfinyl ketimine. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 557–561.

15. Han, Z.; Koenig, S. G.; Zhao, H.; Su, X.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. Development of a Large-Scale Stereoselective Process for (1R,4S)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine Hydrochloride. *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 726–730.
16. Guijarro, D.; Pablo, O.; Yus, M. Asymmetric Synthesis of Chiral Primary Amines by Transfer Hydrogenation of N-(tert-Butanesulfinyl)ketimines. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 5265–5270.
17. Colyer, J. T.; Andersen, N. G.; Tedrow, J. S.; Soukup, T. S.; Faul, M. M. Reversal of Diastereofacial Selectivity in Hydride Reductions of N-tert-Butanesulfinyl Imines. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 6859–6862.
18. Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. Development and Application of a New General Method for the Asymmetric Synthesis of syn- and anti-1,3-Amino Alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 11276–11282.
19. Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S. Diastereoselective reduction of enantiopure N-p-toluenesulfinyl ketimines derived from pyridyl ketones. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 619–626.
20. Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S.; Pinna, G. A.; Soccolini, F. An easy route to optically active 1-substituted-1-pyridyl-methylamines by diastereoselective reduction of enantiopure N-tert-butanesulfinyl ketimines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3163–3169.
21. Bjorgo, J.; Boyd, D. R.; Watson, C. G.; Jennings, W. B. Equilibrium distribution of E-Z-ketimine isomers. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1974**, 757.
22. Bjørgo, J.; Boyd, D. R.; Watson, C. G.; Jennings, W. B. Conformational and electronic effects on imine stereochemistry. *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 1747–1750.
23. Stassinopoulou, C. I.; Zioudrou, C.; Karabatsos, G. J. Solvent effects on the syn-anti isomerization rates of hydrazones of acetone. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1147–1151.
24. Jennings, W. B.; Al-Showiman, S.; Tolley, M. S.; Boyd, D. R. Dynamic stereochemistry of imines and derivatives. Part V. Acid catalysis of E/Z imine interconversion. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1975**, 1535.
25. Bharatam, P. V.; Amita; Kaur, D. Theoretical studies on the S_N interaction in sulfenamides. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2002**, *15*, 197–203.
26. Jennings, W. B.; Al-Showiman, S.; Boyd, D. R.; Campbell, R. M. Dynamic stereochemistry of imines and derivatives. Part IX. The mechanism of E/Z isomerization in N-alkylimines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1976**, 1501.
27. Davis, F. A.; Kluger, E. W. Chemistry of the sulfur-nitrogen bond. X. Barriers to planar inversion in N-(4,4'-dimethylbenzophenylidene)arenesulfenamides and -selenenamides. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98*, 302–303.

28. Shaw, A. W.; deSolms, S. J. Asymmetric synthesis of α,α -diaryl and α -aryl- α -heteroaryl alkylamines by organometallic additions to N-tert-butanefulfinyl ketimines. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 7173–7176.
29. Boyd, D. R.; Al-Showiman, S.; Jennings, W. B. Dynamic stereochemistry of imines and derivatives. 14. Restricted sp²-sp² carbon-carbon bond rotation in ortho-substituted N-(1-arylethylidene)alkylamines. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 3335–3339.
30. Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Casarini, D.; De Lucchi, O.; Fabris, F. Conformational Studies by Dynamic NMR. 70. Stereomutations of Homochiral Dicarvone in Solution and in the Solid State. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 883–888.
31. Hamor, T. A.; Jennings, W. B.; Proctor, L. D.; Tolley, M. S.; Boyd, D. R.; Mullan, T. Imines and derivatives. Part 23. Anomalous ¹H NMR spectrum of N-[1-(1-naphthyl)ethylidene]-1-phenyl-2-propylamine: conformation in solution, atropisomerism and an X-ray crystal structure. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1990**, *25*.
32. Casarini, D.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D. Conformational studies by dynamic NMR. Part 48. Conformational preferences and stereomutational processes of the rotational enantiomers of hindered naphthylimines and imonium salts. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1992**, 1363.
33. Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. Practical Asymmetric Synthesis of Efavirenz (DMP 266), an HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 8536–8543.
34. Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J. Use of an ephedrine alkoxide to mediate enantioselective addition of an acetylide to a prochiral ketone: asymmetric synthesis of the reverse transcriptase inhibitor L-743,726. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 8937–8940.
35. Nguyen, P.; Corpuz, E.; Heidelbaugh, T. M.; Chow, K.; Garst, M. E. A Convenient Synthesis of 7-Halo-1-indanones and 8-Halo-1-tetralones. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 10195–10198.
36. Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. Effects of structural changes on acidities and homolytic bond dissociation energies of the hydrogen-nitrogen bonds in amidines, carboxamides, and thiocarboxamides. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 8398–8401.
37. Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 7006–7014.
38. Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. Catalytic Asymmetric Oxidation of tert-Butyl Disulfide. Synthesis of tert-

- Butanesulfinamides, tert-Butyl Sulfoxides, and tert-Butanesulfinimines. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 8011–8019.
39. Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. Synthesis of Enantiomerically Pure N-tert-Butanesulfinyl Imines (tert-Butanesulfinimines) by the Direct Condensation of tert-Butanesulfinamide with Aldehydes and Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 1278–1284.
 40. Lunazzi, L.; Macciantelli, D.; Grossi, L. Conformational studies by dynamic NMR-25. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 305–308.
 41. Wolf, C. *Dynamic stereochemistry of chiral compounds: principles and applications*; RSC Pub.: Cambridge, UK, 2008.
 42. Gilli, G. Molecules and molecular crystals. In *Fundamentals of crystallography*; International Union of Crystallography texts on crystallography; Oxford University Press: Oxford; New York, 2002.
 43. Baxter, N. J.; Williamson, M. P. Temperature dependence of ¹H chemical shifts in proteins. *Journal of biomolecular NMR* **1997**, *9*, 359–369.
 44. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. Asymmetric induction in the reduction of optically active N-alkylidenesulphinamides by metal hydrides. A new, efficient enantioselective route to chiral amines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1982**, 339.
 45. Perrin, C. L. Optimum mixing time for chemical kinetics by 2D NMR. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* **1989**, *82*, 619–621.
 46. Dimitrov, V. S.; Vassilev, N. G. Dynamic NMR: A new procedure for the estimation of mixing times in the 2D EXSY experiments. A four-site exchange system studied by 1D and 2D EXSY spectroscopy. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1995**, *33*, 739–744.
 47. Abel, E. W.; Coston, T. P. .; Orrell, K. G.; Šik, V.; Stephenson, D. Two-dimensional NMR exchange spectroscopy. Quantitative treatment of multisite exchanging systems. *Journal of Magnetic Resonance* **1986**, *70*, 34–53.
 48. Sandström, J. *Dynamic NMR spectroscopy*; Academic Press: London; New York, 1982.
 49. Harpp, D. N.; Gleason, J. G. Conformational analysis of sulfur-containing heterocycles. Dipolar effect. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, *36*, 1314–1316.
 50. Buchanan, G. W.; Durst, T. A new approach to the determination of sulfoxide stereochemistry: Carbon-13 nuclear magnetic resonance. *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 1683–1686.
 51. Kato, A.; Numata, M. Brugierol and Isobrugierol, - and -1,2-dithiolane-1-oxide, from. *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 203–206.
 52. Perrin, C. L.; Dwyer, T. J. Application of two-dimensional NMR to kinetics of chemical exchange. *Chemical Reviews* **1990**, *90*, 935–967.
 53. Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. Synthesis and

- Conformational Dynamics of Tricyclic Pyridones Containing a Fused Seven-Membered Ring. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 9354–9360.
54. Bharatam, P. V.; UppalAmita, P.; Amita; Kaur, D. Theoretical investigation on the conformational preferences of sulfinimines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2000**, 43–50.
 55. Hoekstra, H. R.; Katz, J. J. The preparation and properties of the group IV-B metal borohydrides. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71*, 2488–2492.
 56. Jensen, J. A.; Wilson, S. R.; Girolami, G. S. Titanium(III) tetrahydroborates. Preparation and crystal structure of $\text{Ti}(\text{BH}_4)_3(\text{PMe}_3)_2$ containing an unusual T–H–B agostic interaction. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 4977–4982.
 57. Duhamel, L.; Plaquevent, J. C. Deracemization by enantioselective protonation. A new method for the enantiomeric enrichment of alpha-amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415–7416.
 58. Kosugi, H.; Hoshino, K.; Uda, H. Highly enantiofacial protonation of prochiral lithium enolates with chiral β -hydroxy sulfoxides. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 6861–6864.
 59. Piva, O. A Short Access to α -Fluoro- β,γ -Unsaturated Esters. *Synlett* **1994**, *1994*, 729–731.
 60. Yanagisawa, A.; Kuribayashi, T.; Kikuchi, T.; Yamamoto, H. Enantioselective Protonation of Simple Enolates: Chiral Imide as a Chiral Proton Source. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33*, 107–109.
 61. Potin, D.; Williams, K.; Rebek Jr., J. Asymmetric Protonation of Enolates. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1990**, *29*, 1420–1422.
 62. Eames, J.; Weerasooriya, N. Mechanism of enantioselective protonation of an enolate in the presence of a chiral phenolic additive. *Chirality* **1999**, *11*, 787–789.
 63. Cuenca, A.; Medio - Simón, M.; Aguilar, G. A.; Weibel, D.; Beck, A. K.; Seebach, D. Highly Enantioselective Protonation of the 3,4 - Dihydro - 2 - methyl naphthalen - 1(2H) - one Li - Enolate by TADDOLs. *Helvetica Chimica Acta* **2000**, *83*, 3153–3162.
 64. Kim, B. M.; Kim, H.; Kim, W.; Im, K. Y.; Park, J. K. Asymmetric Protonation of Ketone Enolates Using Chiral β -Hydroxyethers: Acidity-Tuned Enantioselectivity. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 5104–5107.
 65. Vedejs, E.; Lee, N.; Sakata, S. T. Deracemization via Highly Enantioselective Enolate Protonation Using a Chiral Aniline as the “Acid”. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 2175–2176.
 66. Yasukata, T.; Koga, K. Enantioselective protonation of achiral lithium enolates using a chiral amine in the presence of lithium bromide. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 35–38.

67. Fehr, C.; Stempf, I.; Galindo, J. Highly Enantioselective Protonation of Thiol Ester Enolates. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32*, 1042–1044.
68. Bordwell, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
69. Clericuzio, M.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R. Deracemization of thiol esters of α -arylpropionic acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 119–125.
70. Takeuchi, S.; Ohira, A.; Miyoshi, N.; Mashio, H.; Ohgo, Y. Enantioselective protonation of samarium enolates by a C₂-symmetric chiral diol. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1763–1780.
71. Williard, P. G.; Carpenter, G. B. X-ray crystal structure of an unsolvated lithium enolate anion. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 3345–3346.
72. Amstutz, R.; Bernd Schweizer, W.; Seebach, D.; Dunitz, J. D. Tetrameric Cubic Structures of Two Solvated Lithium Enolates. *Helvetica Chimica Acta* **1981**, *64*, 2617–2621.
73. Seebach, D.; Amstutz, R.; Laube, T.; Schweizer, W. B.; Dunitz, J. D. Structures of three lithium ester enolates by x-ray diffraction: derivation of reaction path for cleavage into ketene and alcoholate. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 5403–5409.
74. Bauer, W.; Laube, T.; Seebach, D. Crystal and molecular structure of a THF-solvated lithium amide enolate dimer. *Chemische Berichte* **1985**, *118*, 764–773.
75. Nichols, M. A.; Leposa, C. M.; Hunter, A. D.; Zeller, M. Crystal Structures of Hexameric and Dimeric Complexes of Lithioisobutyrophenone. *Journal of Chemical Crystallography* **2007**, *37*, 825–829.
76. Laube, T.; Dunitz, J. D.; Seebach, D. Ueber die Wechselwirkung zwischen Lithium-enolaten und sekundären Aminen in Lösung und im Kristall. *Helvetica Chimica Acta* **1985**, *68*, 1373–1393.
77. Kolonko, K. J.; Guzei, I. A.; Reich, H. J. Structure and Dynamics of α -Aryl Amide and Ketone Enolates: THF, PMDTA, TMTAN, HMPA, and Crypt-Solvated Lithium Enolates, and Comparison with Phosphazanium Analogues. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6163–6172.
78. Seebach, D. Structure and Reactivity of Lithium Enolates. From Pinacolone to Selective C-Alkylations of Peptides. Difficulties and Opportunities Afforded by Complex Structures. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988**, *27*, 1624–1654.
79. Pratt, L. M.; Nguyen, S. C.; Thanh, B. T. A Computational Study of Lithium Ketone Enolate Aggregation in the Gas Phase and in THF Solution. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 6086–6091.
80. Arnett, E. M.; Moe, K. D. Proton affinities and aggregation states of lithium alkoxides, phenolates, enolates, beta-dicarbonyl enolates, carboxylates, and amidates in tetrahydrofuran. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7288–7293.

81. den Besten, R.; Harder, S.; Brandsma, L. A method for the determination of the degree of association of organolithium compounds in liquid ammonia. *Journal of Organometallic Chemistry* **1990**, *385*, 153–159.
82. Valnot, J.; Maddaluno, J. Aspects of the Synthesis, Structure and Reactivity of Lithium Enolates.
83. Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. Characterization of Reactive Intermediates by Multinuclear Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY). *Accounts of Chemical Research* **2009**, *42*, 270–280.
84. Liou, L. R.; McNeil, A. J.; Ramirez, A.; Toombes, G. E. S.; Gruver, J. M.; Collum, D. B. Lithium Enolates of Simple Ketones: Structure Determination Using the Method of Continuous Variation. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 4859–4868.
85. Kolonko, K. J.; Biddle, M. M.; Guzei, I. A.; Reich, H. J. Solution Structures of Lithium Enolates of Cyclopentanone, Cyclohexanone, Acetophenones, and Benzyl Ketones. Triple Ions and Higher Lithiate Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 11525–11534.
86. Yanagisawa, A. Enantioselective protonation of prochiral enolates with chiral imides. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10253–10264.
87. Fuji, K.; Kawabata, T.; Kuroda, A.; Taga, T. Enantioselective Protonation of Enolates: Novel Chiral Proton Sources and Remarkable Effects of the Counteranion. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 1914–1915.
88. Vedejs, E.; Lee, N. Lewis Acid-Induced Internal Proton Return in Enolate Complexes with Chiral Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 891–900.
89. Eames, J.; Weerasooriya, N. Recent studies on the regioselective C-protonation of enol derivatives using carbonyl-containing proton donors. *Journal of Chemical Research* **2001**, 2–8.
90. Asensio, G.; Aleman, P.; Gil, J.; Domingo, L. R.; Medio-Simon, M. Stereoselection Parameters and Theoretical Model in the Enantioselective Protonation of Enolates with α -Sulfinyl Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 9342–9347.
91. Martin, J.; Plaquevent, J.-C.; Maddaluno, J.; Rouden, J.; Lasne, M.-C. Efficient Deracemization of Pipecolic Acid Amides through Enantioselective Protonation of Their Lithium Enolates: Insights into the Origin of the Transferred Proton. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 5414–5422.
92. Ho, T.-L. Hard soft acids bases (HSAB) principle and organic chemistry. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1–20.
93. Henze, R.; Duhamel, L.; Lasne, M.-C. Enantioselective tautomerization of a new metastable enol. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3363–3365.
94. Piva, O.; Mortezaei, R.; Henin, F.; Muzart, J.; Pete, J. P. Highly enantioselective photodeconjugation of α,β -unsaturated esters. Origin of the chiral discrimination. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9263–9272.
95. Fehr, C. Catalytic Enantioselective Tautomerization of Isolated Enols. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 7119–7121.

96. Suna, E. Hirālu 1,2,3,4-tetrahidroizohinolīnu sintēze un izmantošana asimetriskajā protonēšanā. Disertācija, Latvijas Universitāte, 1999.

1. PIELIKUMS

Martjuga, M.; Shabashov, D.; Belyakov, S.; Liepinsh, E.; Suna, E.

“Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines by Diastereoselective Reduction of Enantiopure *N-tert*-Butanesulfinylketimines: Unusual Directing Effects of the *ortho*-Substituent”

J. Org. Chem. **2010**, *75*, 2375-2368

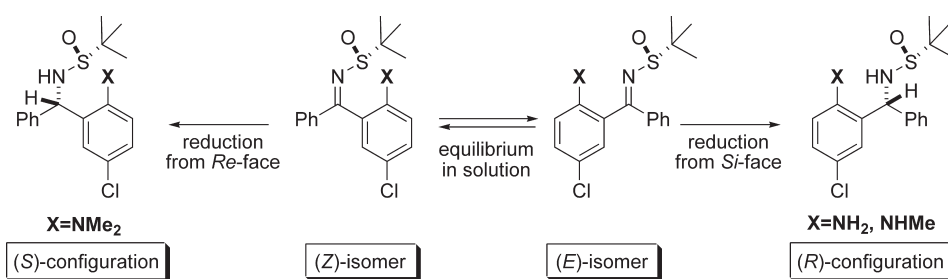
Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines by Diastereoselective Reduction of Enantiopure *N*-*tert*-Butanesulfinylketimines: Unusual Directing Effects of the *ortho*-Substituent

Marina Martjuga, Dmitry Shabashov, Sergey Belyakov, Edvards Liepinsh, and Edgars Suna*

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, LV-1006 Riga, Latvia

edgars@osi.lv

Received February 2, 2010



Chiral, nonracemic 1,3-diamines were prepared in a highly diastereoselective reduction of diaryl *N*-*tert*-butanesulfinylketimines. Correlation between facial selectivity of the reduction and *E* or *Z* geometry of the starting ketimines suggests involvement of a cyclic transition state for the reduction. The *ortho*-substituent controls the geometry of *N*-*tert*-butanesulfinylketimines in the solid state and provides additional stabilization of the cyclic transition state.

Introduction

Chiral, nonracemic 1,3-diamines have been successfully used in asymmetric synthesis¹ as chiral catalysts,² chiral reagents,^{3,4} and chiral ligands.⁵ Not surprisingly, the development of efficient synthetic methodologies to access enantiomerically pure 1,3-diamines has been a subject of intense research.⁶

In connection with our research program directed toward developing new ligands for asymmetric synthesis, we aimed to prepare chiral diamines **1** and **2** in enantiomerically pure form (Figure 1).

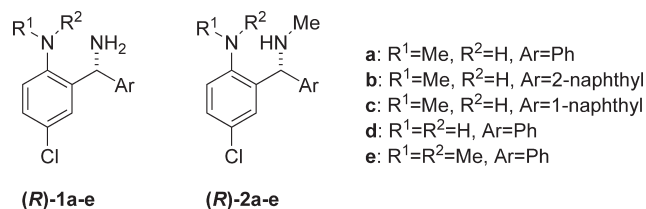
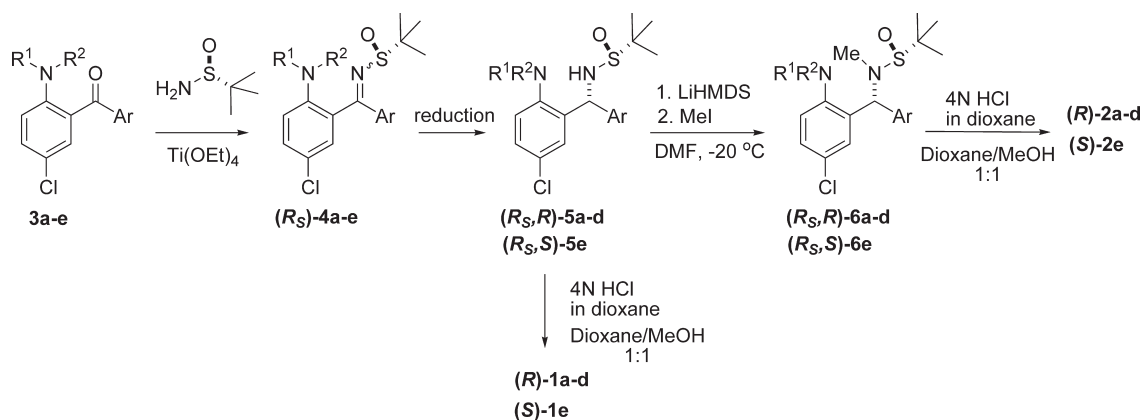


FIGURE 1. Target diamines **1** and **2**.

(1) For a recent review, see: Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140.
 (2) (a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613. (b) Vedejs, E.; Kruger, A. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2792. (c) Yamashita, Y.; Odashima, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2803. (d) Yamashita, Y.; Emura, Y.; Odashima, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 209. (e) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465 and references cited therein. (f) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838. (g) Kano, T.; Yamamoto, A.; Shirozu, F.; Maruoka, K. *Synthesis* **2009**, 1557. (h) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 6678.
 (3) For a recent review on the use of Tröger's base, see: Sergeyev, S. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 415.
 (4) Application of 1,3-diamines as chiral proton sources: (a) Vedejs, E.; Lee, N.; Sakata, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2175. (b) Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7863. (c) Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Lee, N.; Sakata, S. T.; Stec, M.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4602.
 (5) (a) Kammermeier, T.; Wiegrebbe, W. *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 563. (b) Grasa, G. A.; Zanotti-Gerosa, A.; Hems, W. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2332. (c) Hems, W. P.; Groarke, M.; Zanotti-Gerosa, A.; Grasa, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1340.

(6) For recent selected examples of asymmetric synthesis of chiral 1,3-diamines, see: (a) Rios-Lombardia, N.; Busto, E.; Garcia-Urdiales, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2571. (b) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546. (c) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553. (d) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777. (e) Giampietro, N. C.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12907. (f) Braun, W.; Calmuschi-Cula, B.; Englert, U.; Höfener, K.; Alberico, E.; Salzer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2065. (g) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J.; Zhang, S.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418.

SCHEME 1. Synthesis of Enantiomerically Pure Diamines 1 and 2



We envisioned that Ellman's *tert*-butanesulfinyl group⁷ could be a suitable chiral auxiliary for the synthesis of the desired diamines **1** and **2** in enantiomerically pure form via the corresponding chiral *N*-sulfinylketimines. Although a number of literature examples involving the use of ketone-derived substrates have appeared,⁸ we anticipated the possibility of unusual directing effects with difunctional substrates as described later. Scheme 1 illustrates the synthesis of target structures.

Results and Discussion

Synthesis and Structural Analysis of Sulfinylimines 4a–i. Sulfinylimines **4a–d** were prepared in crystalline form by heating ketones **3a–d**⁹ with *(R_S)*-*tert*-butanesulfinamide at 75 °C in the presence of Ti(OEt)₄.^{8a} The X-ray crystallographic analysis helped to establish that sulfinylimines **4a–d** were formed as *E*-isomers. In crystal lattices of sulfinylimines **4a–d**, the distance between the nitrogen of the aniline and that of the sulfinyl group is 2.68–2.72 Å, indicating a hydrogen bond interaction between the aniline N–H and nitrogen of the imine¹⁰ (see N1–N2 distances in entries 1–4, Table 1).

The intramolecular hydrogen bond enforces a *syn*-periplanar relationship between the aniline ring and the C=N bond of the imines **4a–d** (see C1–C2–C3–N2 torsion

angles, Table 1), with the sulfoxide moiety placed in the *trans* position. As a consequence, the aryl substituent (phenyl or naphthyl group) is twisted out of the C=N plane to minimize nonbonded steric interactions with the bulky *tert*-butylsulfinyl group (see C5–C4–C3–N2 torsion angles, Table 1). Thus, the preferential formation of *E*-isomers of imines **4a–d** was attributed to the stabilization by the intramolecular hydrogen bond.¹¹

While imine **4e** did not crystallize, single crystals of the closely related sulfinylimine **4i** were obtained. Surprisingly, X-ray analysis showed that imine **4i** exists as the *Z*-isomer in the crystalline form (entry 7, Table 1). Because imine (*Z*)-**4i** is unable to form an intramolecular hydrogen bond, we suggest that, in the absence of stabilizing hydrogen bond interactions, the *E* geometry for sulfinylimine **4i** is unfavorable due to the electrostatic repulsion between aniline and imine nitrogen lone pairs and nonbonded steric interactions between the *ortho*-substituent and the imine moiety. To verify the role of the intramolecular hydrogen bond in the selective formation of *E*-isomers, additional *ortho*-substituted ketimines **4f–h** incapable of forming the intramolecular hydrogen bond were prepared under standard conditions [(*R_S*)-*tert*-butanesulfinamide, 90 °C, Ti(OEt)₄]. Sulfinylimine **4h** was obtained as an oil, but imines **4f,g** could be crystallized. As anticipated, X-ray analysis of single crystals confirmed that **4f,g** exist as the *Z*-isomers in the crystalline form (entries 5 and 6, Table 1). In the observed *Z* geometry, the large *ortho*-substituted phenyl moieties of imines **4f,g,i** are turned out of the C=N plane (see C1–C2–C3–N2 torsion angles, Table 1). Consequently, the smaller unsubstituted phenyl group in sulfinylimines **4f,g,i** is periplanar to the C=N bond (see C5–C4–C3–N2 torsion angles, Table 1). The predominance of the *Z*-isomers in ketimines **4f,g,i** is noteworthy as it has been traditionally considered that the most stable isomer has the sulfoxide moiety positioned *trans* to the larger C-substituent on the ketimine.¹²

Facile *E/Z* isomerization of individual conformers **4a–h** in solutions was observed by NMR spectroscopy (see Table 2), and the isomer ratio was found to depend on the solvent.¹³

(7) (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984. (b) Morton, D.; Stockman, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869. (c) Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162.

(8) (a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278. (b) Shaw, A. W.; deSolms, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7173. (c) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276. (d) Kochi, T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652. (e) Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S.; Pinna, G. A.; Socolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3163. (f) Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2977. (g) Colyer, J. T.; Andersen, N. G.; Tedrow, J. S.; Soukup, T. S.; Faul, M. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859. (h) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2006**, 1833. (i) Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3211. (j) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 626. (k) Watzke, A.; Wilson, R. M.; O'Malley, S. J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Synlett* **2007**, 2383. (l) Denolf, B.; Mangelinckx, S.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 187. (m) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-W. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831. (n) Guijarro, D.; Pablo, O.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5386. (o) Leemans, E.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N. *Synlett* **2009**, 1265.

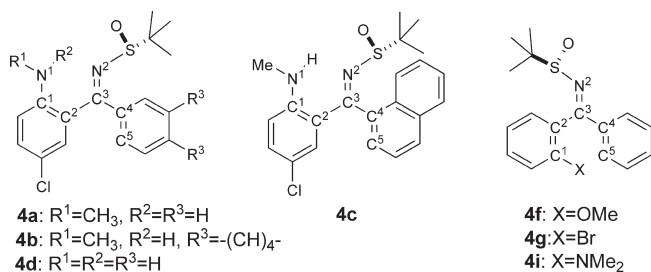
(9) For preparation of ketones **3a–h**, see Supporting Information, pages S2–S10.

(10) Gilli, G. *Molecules and Molecular Crystals*. In *Fundamentals of Crystallography*; Giacovazzo, C., Ed.; Oxford University Press: New York, 2002; pp 590–595.

(11) Stabilization of the *E*-isomer in β -hydroxysulfinylketimines by the intramolecular hydrogen bond between the β -hydroxy group and the oxygen of sulfinyl imine has been suggested; see ref 8c.

(12) See for example: Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 619.

(13) For the influence of solvent on ratio of isomers, see: Stassinopoulou, C. I.; Zioudrou, C.; Karabatsos, G. J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1147.

TABLE 1. Selected Crystallographic Parameters for Sulfinylketimines **4a–d,f,g,i**

entry	imine (<i>R_S</i>)- 4	N ¹ –N ² (Å)	C ¹ –C ² –C ³ –N ² torsion angle	C ⁵ –C ⁴ –C ³ –N ² torsion angle
1	(<i>E</i>)- 4a	2.676	–7.8	110.8
2	(<i>E</i>)- 4b ^a	2.721	15.5	91.5
3	(<i>E</i>)- 4c ^a	2.678	–8.25	88.0
4	(<i>E</i>)- 4d	2.676	–12.1	114.3
5	(<i>Z</i>)- 4f	–64.5	–8.4	–8.4
6	(<i>Z</i>)- 4g	–76.6	–4.0	–4.0
7	(<i>Z</i>)- 4i	–66.6	3.5	3.5

^aAverage values of two molecules crystallized in a unit cell.

Thus, an 80:20 mixture of *E/Z*-isomers was obtained upon dissolving (*E*)-**4a** in THF-*d*₈ at 10 °C.¹⁴ The aniline NH proton of the major diastereomer was shifted strongly downfield, appearing as a singlet at $\delta = 9.63$ ppm and suggesting the involvement of the proton in a hydrogen bond. Lowering the temperature to –15 °C resulted in a further downfield drift of the chemical shift to 9.67 ppm. Furthermore, the N–¹H signal changed to a resolved quartet ($J_{\text{Me,H}} = 4.8$ Hz), and ¹⁵N–¹H splitting ($J = 93$ Hz) could also be observed. The temperature coefficient for the chemical shift of the aniline N–H resonance¹⁵ ($\Delta\sigma_{\text{HN}}/\Delta T = -1.6$ ppb/K) supported the presence of an intramolecular hydrogen bond. Consequently, the major isomer of **4a** in solution was assigned *E* geometry. The minor isomer appeared as two sets of signals in ca. 1:1 ratio with the aniline N–H resonance at $\delta = 4.72$ and 4.69 ppm (THF-*d*₈, –15 °C, two quartets, $J = 4.8$ Hz). On the basis of two-dimensional NMR experiments,¹⁶ the minor isomer was assigned as a mixture of two rotamers, (*Z*)-**4aA** and (*Z*)-**4aB**, with hindered rotation about the arylimine axis (see Figure 2).

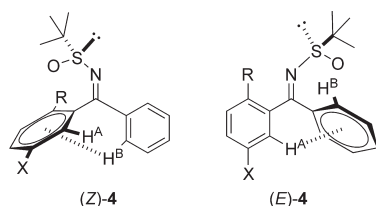
Imine (*E*)-**4c** displayed two sets of signals in a ratio of 54:44 upon dissolving in THF-*d*₈ at –15 °C, thus pointing to the

(14) In CHCl₃-*d* at –15 °C, the amount of major diastereomer of **4a** was 96.8%.

(15) Baxter, N. J.; Williamson, M. P. *J. Biomol. NMR* **1997**, *9*, 359.

(16) DQF-COSY, ROESY, NOESY, TOCSY, sensitivity-enhanced ¹³C–H HSQC, and ¹³C–¹H HMBC experiments.

(17) The *E*- and *Z*-isomers could be distinguished by comparing chemical shifts of the H^A proton in the ¹H NMR spectra. Thus, H^A protons in *Z*-isomers were constantly shifted downfield ($\Delta\delta = 0.04$ –0.25 ppm) compared to those in *E*-isomers, presumably due to the shielding of the H^A by the phenyl ring. See the Supporting Information (Table S1, page S11) for details.



presence of geometrical isomers. Importantly, both isomers displayed strongly downfield shifted signals of aniline N–H (9.94 and 9.89 ppm, both quartets with $J = 4.8$ Hz), suggesting that the aniline N–H is involved in hydrogen bonding in both isomers. Consequently, the two sets of signals in the NMR spectrum of imine **4c** were assigned to two isomers of (*E*)-**4c** with hindered rotation about the naphthylimine axis, that is, (*E*)-**4cA** and (*E*)-**4cB** (see Figure 2). The absence of the (*Z*)-**4c** isomer in THF-*d*₈ (within NMR detection limits) suggests high stability of the *E*-isomer in solution.

The *E/Z* ratio in THF-*d*₈ was determined using similar NMR methods for all of the sulfinylimines **4b,d–h**¹⁷ (see Table 2). The major isomers of imines, (*E*)-**4a–d** and (*Z*)-**4f,g** in THF-*d*₈ solution, were the same as those in the crystal lattice. However, the amount of minor *E*-isomers of imines **4f,g** in THF-*d*₈ reached ca. 30%. Furthermore, dissolving the crystalline (*Z*)-**4e** in THF-*d*₈ solution afforded the opposite isomer (*E*)-**4e** as the major component (*E/Z* = 65:35).

The observed fast equilibration of sulfinylimines **4a–h** in solutions at –15 °C would require relatively low energy barriers to *E/Z* isomerization.¹⁸ Additional NMR experiments were therefore performed to determine the free energy of activation and rate constants for the *E/Z* isomerization of sulfinylimines **4a–h** in THF-*d*₈. These data were calculated from NOESY spectra comparing the intensities of diagonal and exchange cross-peaks.¹⁹ The (*E*)-**4** to (*Z*)-**4** isomerization barriers in THF-*d*₈ range from 63.4 to 70.7 kJ/mol (see Table 2), and hence, they are higher than the activation barrier by 1.7–9 kJ/mol for the nonsubstituted diarylketimine **7** (61.7 kJ/mol;²⁰ see Table 2, entry 1).²¹ The observed difference can be attributed to the influence of the *ortho*-substituent. Thus, (*E*)-**4a** is more stable than (*Z*)-**4a** by 3.9–5.2 kJ/mol, which is the highest energy difference in the series (entry 2, Table 2). Similarly, (*E*)-**4d** is more stable than (*Z*)-**4d** by 2.9 kJ/mol (entry 5). The higher stability of (*E*)-**4a–d** versus (*Z*)-**4a–d** can be tentatively attributed to the stabilizing effect of the hydrogen bond in the *E* configuration. A less pronounced preference for the *E*-isomer was observed for imines **4e,h** (Table 2, entries 6 and 9, respectively), which are incapable of forming the hydrogen bond. On the other hand, the *Z*-conformers have lower ground-state energy in the case of the structurally related imines **4f,g** (Table 2, entries 7 and 8, respectively). The origin of the small energetic preferences for **4e–g** in THF-*d*₈ solution is not clear.

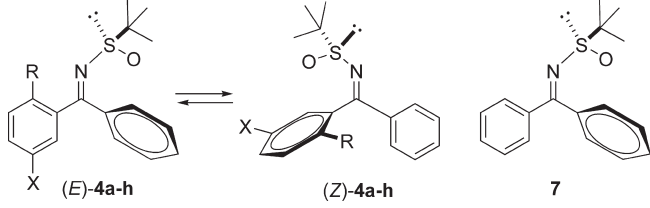
The determined ground-state energy differences ($\Delta\Delta G_{258}^\ddagger$) correlate well with the equilibrium *E/Z* ratio in THF-*d*₈ (Table 2). Thus, the lowest barrier was established for imine (*R_S*)-**4h** (entry 9), which forms a 2:3 mixture of *E*- and *Z*-isomers. On the other hand, the highest barrier for (*E*)-**4a** translates into an 81:19 ratio of *E/Z*-isomers.

(18) Related diaryl sulfinylketimines were obtained as a rapidly interconverting mixtures of *Z*- and *E*-isomers; see ref 8b.

(19) (a) Perrin, C. L. *J. Magn. Reson.* **1989**, *82*, 619. (b) Dimitrov, V. S.; Vassilev, N. G. *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 739. (c) Abel, E. W.; Coston, T. P. J.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Stephenson, D. *J. Magn. Reson.* **1986**, *70*, 34. (d) Sandstrom, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*; Academic Press: London, 1982.

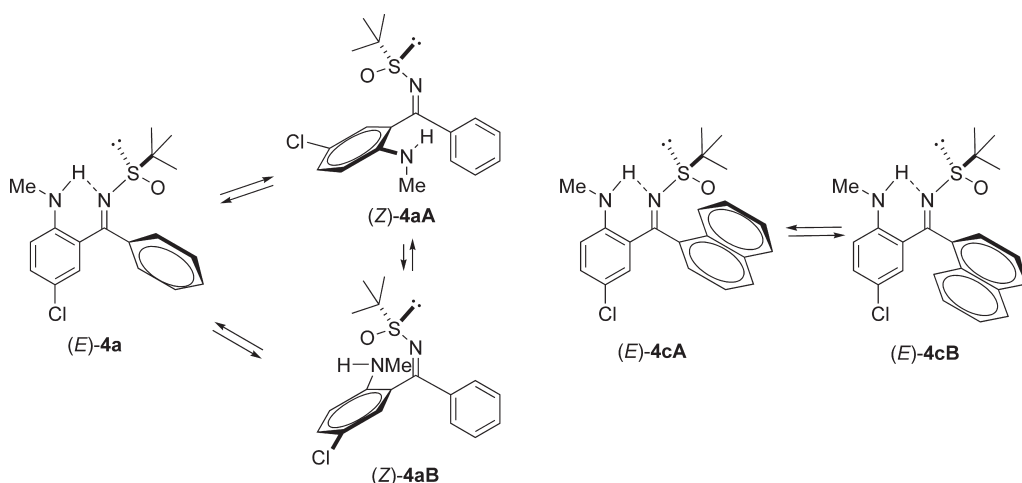
(20) *E/Z* isomerization barrier in CHCl₃-*d* has been determined for structurally related *p*-toluenesulfinylketimines. (a) Di-(*p*-tolyl)methylene-*p*-toluenesulfonamide, 15 kcal/mol (62.8 kJ/mol): Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 339. (b) Diphenylmethylene benzenesulfonamide, 14.1 kcal/mol (59.0 kJ/mol): Davis, F. A.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 302.

(21) The free energy of activation, ΔG^\ddagger , was determined by ¹³C NMR at the coalescence temperature (50 °C) of the diastereotopic *ipso*-carbon atoms of diphenylsulfinylketimine **7** using the equation $K_c = 2.22\Delta\nu$ and the Eyring equation ($k = 1$); see ref 20b.

TABLE 2. Rate Constants and Free Energy of Activation for *E/Z* Isomerization of Sulfinylketimines **4a–h** in THF-*d*₈


entry	imine	<i>Z/E</i> ratio, % ^a	<i>E</i> → <i>Z</i>		<i>Z</i> → <i>E</i>		$\Delta\Delta G^\ddagger_{258}$ (kJ/mol)
			<i>k</i> , s ⁻¹	ΔG^\ddagger_{258} (kJ/mol)	<i>k</i> ⁻¹ , s ⁻¹	ΔG^\ddagger_{258} (kJ/mol)	
1	(<i>R</i> _S)- 7			61.7		61.7	0
2	(<i>R</i> _S)- 4a	19 ^d :81	0.12 ^b	68.3 ^c	0.74	64.4	3.9
3	(<i>R</i> _S)- 4b	23 ^d :77	nd	nd	nd	nd	nd
4	(<i>R</i> _S)- 4c	1:99 ^e	nd	nd	nd	nd	nd
5	(<i>R</i> _S)- 4d	20 ^d :80	0.20	66.3	0.78	63.4	2.9
6	(<i>R</i> _S)- 4e	35:65	0.11	68.5	0.20	67.2	1.3
7	(<i>R</i> _S)- 4f	70:30	0.67	63.7	0.30	65.5	1.8
8	(<i>R</i> _S)- 4g	67:33	0.39	65.8	0.20	67.5	1.7
9	(<i>R</i> _S)- 4h	39:61	0.13	68.2	0.19	67.3	0.9

^aDetermined in THF-*d*₈ at -15 °C by NMR. ^bRate coefficient values were determined separately for each rotamer (*Z*-**4aA** and (*Z*-**4aB**) without assignment (see Figure 2). ^cFree energy of activation ΔG^\ddagger_{258} was calculated separately for conversion of (*E*)-**4a** to (*Z*-**4aA** and (*Z*-**4aB**). ^dRepresents the sum of rotamers of the *Z*-isomer (see Figure 2). ^eRepresents the sum of rotamers of (*E*)-**4cA** and (*E*)-**4cB** which exist in a 56:44 ratio (see Figure 2).

FIGURE 2. Isomers of imines **4a,c** in THF-*d*₈.

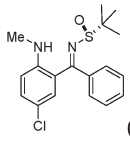
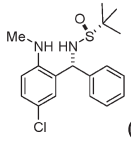
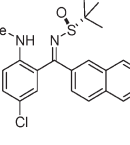
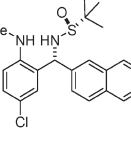
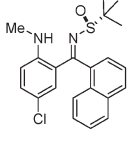
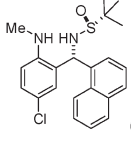
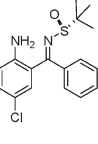
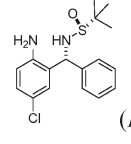
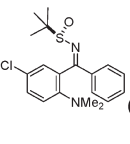
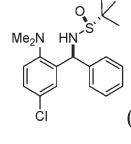
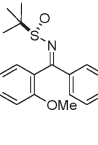
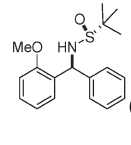
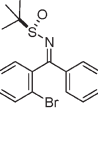
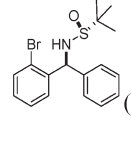
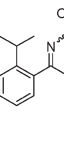
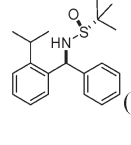
Diastereoselective Reduction of Sulfinylimines **4a–h.** The reduction of imines **4a–h** was carried out using the two trivalent hydride reducing agents BH₃–THF and DIBAL at -78 °C in THF (Table 3, conditions A and B, respectively). Additionally, NaBH₄–Ti(OEt)₄²² and NaBH₄ were also examined (Table 3, conditions C and D, respectively). The trivalent hydride reducing agents afforded superior diastereoselectivities in the reduction, DIBAL being the reducing agent of choice. Conditions C and D were less efficient, but the successful use of NaBH₄ is noteworthy because the reducing agent is virtually insoluble in THF. The initial stages

of reduction evidently occur heterogeneously on the surface of the solid NaBH₄, but subsequent events may take place in solution as BH₃·THF or similar borane adducts are generated.

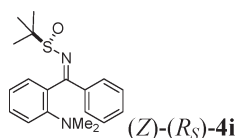
Excellent levels of diastereoselectivity were achieved in the reduction of imines **4a,c–e,g** using hydride reducing agents (Table 3, conditions A and B). Notably, the ratio of diastereomers in all cases exceeded the initial *E/Z* ratio of the starting imines (see Table 3), suggesting rapid *E/Z* interconversion at -78 °C on the time scale of the reduction. In a control experiment, solid (*E*)-**4a** was added to precooled (-78 °C) THF-*d*₈ and an ¹H NMR spectrum of the resulting suspension at -80 °C was acquired. Two sets of signals in a ratio of 82:18 were observed for the dissolved fraction, showing that spontaneous *E/Z* equilibration of

(22) (a) Borg, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6709. (b) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 626.

TABLE 3. Diastereoselective Reduction of *tert*-Butanesulfinylimines **4a–h**

Entry	Imine (<i>R_S</i>)- 4^a	<i>Z</i> : <i>E</i> ratio in THF ^b (%)	Reduction conditions ^c	d.r. ^d	Major diastereomer 5^e	Yield, ^f %
1	 (<i>E</i>)- 4a	19:81	A	89:11	 (<i>R_S</i> , <i>R</i>)- 5a	(99)
2			B	99:1		95
3			C	80:20		74
4			D	72:28		(99)
5	 (<i>E</i>)- 4b	23:77	A	81:19	 (<i>R_S</i> , <i>R</i>)- 5b	(99)
6			B	82:18		73
7			C	79:21		69
8			D	65:35		(99)
9	 (<i>E</i>)- 4c	1:99	A	99:1	 (<i>R_S</i> , <i>R</i>)- 5c	(99)
10			B	99:1		94
11			C	97:3		88
12			D	91:9		(99)
13	 (<i>E</i>)- 4d	20:80	A	70:30	 (<i>R_S</i> , <i>R</i>)- 5d	(99)
14			B	91:9		77
15			C	73:27		(99)
16			D	66:34		(99)
17	 (<i>Z</i>)- 4e^g	35:65	A	1:99	 (<i>R_S</i> , <i>S</i>)- 5e	(99)
18			B	1:99		84
19			C	1:99		84
20			D	1:99		(99)
21	 (<i>Z</i>)- 4f	70:30	A	6:94	 (<i>R_S</i> , <i>S</i>)- 5f	80
22			B	24:76		(99)
23			C	20:80		74
24			D	20:80		(99)
25	 (<i>Z</i>)- 4g	67:33	A	10:90	 (<i>R_S</i> , <i>S</i>)- 5g	(99)
26			B	2:98		93
27			C	14:86		80
28			D	19:81		(99)
29	 4h	39:61	A	26:74	 (<i>R_S</i> , <i>S</i>)- 5h	(99)
30			B	47:53		(99)
31			C	8:92		75
32			D	16:84		51

^aGeometry of the C=N bond in crystalline material was determined by X-ray crystallographic analysis. ^bThe *E/Z* ratio in THF-*d*₈ was determined at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ by NOESY experiments. ^cConditions A: $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.6 equiv), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF, 3 h. Conditions B: DIBAL (3 equiv), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF, 3 h. Conditions C: $\text{NaBH}_4\text{-Ti}(\text{OEt})_4$, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to room temperature. Conditions D: NaBH_4 , THF, room temperature, 3 h. ^dDetermined by ^1H NMR and HPLC assay for the crude reduction mixture. ^eRelative configuration of the major diastereomer **5** determined by X-ray crystallographic analysis. ^fYield of the major diastereomer; in parentheses: conversion of imines **4a–h**. ^gAssignment based on structural analogy with (*Z*)-(*R_S*)-**4i**.



imine (*E*)-**4a** occurs in THF-*d*₈ solution under the reduction conditions.²³

The reduction of **4b,f,h** afforded sulfinamides with lower diastereomeric ratios. Nevertheless, minor diastereomers of sulfinylamides **5a–h** could be readily separated by flash column chromatography, thus increasing the purity of the major diastereomers **5a–h** to >99:1 dr.

The relative configuration at the newly created asymmetric carbon was determined for all reduction products **5a–h** by X-ray crystallographic analysis. Sulfinylamides **5a–d** were formed with the *R* absolute configuration at the newly created asymmetric center, while reduction products **5e–h** possessed the *S* configuration. Intriguingly, the sense of asymmetric induction is in good correlation with the favored *E* or *Z* configuration of the starting imines **4a–g** in the crystalline form. Thus, the reduction of (*E*)-**4a–d** resulted in the formation of (*R*_{*S*})-**5a–d**, while (*Z*)-**4e–h** afforded sulfinylamides (*R*_{*S*})-**5e–h**. The observed correlation is striking, given the observed isomerization of individual *E*- or *Z*-conformers of imines **5a–h** upon dissolving in THF-*d*₈.

To better understand the putative relationship between the sense of asymmetric induction and *E/Z* configuration of the starting imines **4a–h**, the influence of the intramolecular hydrogen bond on the diastereoselectivity of the reduction was evaluated. Thus, NaBH₄ reduction of imine (*E*)-**4c** was attempted in protic solvents that may disrupt the hydrogen bond between the aniline N–H and nitrogen of the imine. The diastereoselectivity of the reduction of imine (*E*)-**4c** was considerably lower in ethanol (dr = 70:30) and methanol (dr = 67:33), compared to that in THF (dr = 91:9, conditions D; see Table 3, entry 12), suggesting an involvement of the intramolecular hydrogen bond in the stabilization of the transition state for the reduction of imines (*E*)-**4a–d**. Consequently, it appears that the hydrogen bonding may be responsible both for the solid-state geometry and for the transition-state preferences of imines (*E*)-**4a–d**.

For reductions under conditions A and B (see Table 3), a chelation-controlled reduction mechanism²⁴ is proposed, where borane forms an “ate” complex with sulfinyl oxygen,²⁵ ensuring the internal sulfoxide-mediated delivery of hydride from the *Si* face of the C=N bond to afford sulfinylamides (*R*_{*S*})-**5a–d**.

In the preferred chairlike conformation of the six-center transition state for the (*E*)-sulfinylimines (**TS-1**, Figure 3), the bulky *t*-Bu group and large aniline substituent are placed equatorially and the smaller phenyl group is in the axial position. The intramolecular hydrogen bond between the aniline N–H and nitrogen of the imine stabilizes the favored *E* conformation of sulfinylimines **4a–d** in the transition state (**TS-1**). Assuming that the reduction of sulfinylimines occurs via a cyclic transition state and internal sulfoxide-mediated delivery of borane, the isomeric (*Z*)-sulfinylimines **4e–h** should afford sulfinylamides (*R*_{*S*})-**5e–h** with the opposite,

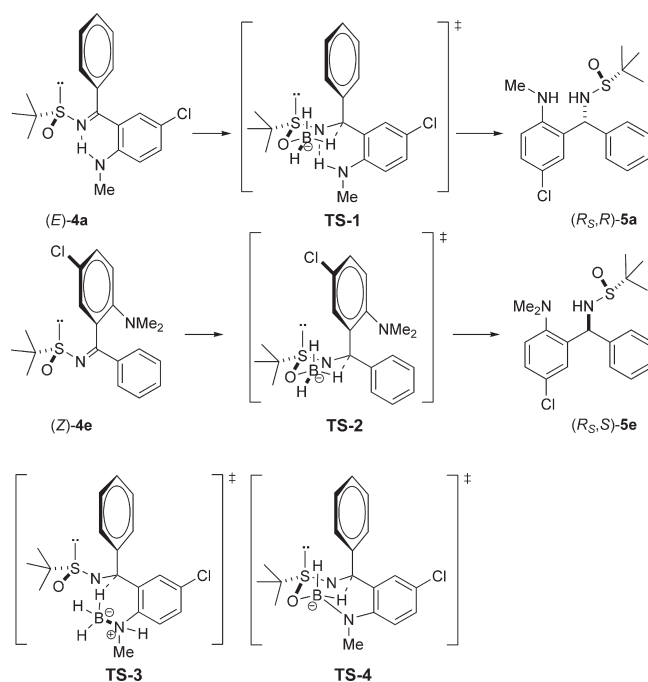


FIGURE 3. Transition states for the reduction of imines **4a–h**.

that is, *S* absolute configuration. Indeed, (*R*_{*S*})-**5e–h** are formed as the major diastereomers (Table 3). However, the observed diastereoselectivity for reduction of **4e–h** does not correlate with the *E/Z* ratio *in solution*, and in some cases (for example, **4e**), diastereomeric ratio is much higher than the *E/Z* ratio. This outcome means that the diastereoselectivity for **4e–h** is controlled by the relative reactivity of *E*- and *Z*-isomers in the equilibrating *E/Z* mixture. Notably, the more reactive conformation of the cyclic transition state **TS-2** implies that the large *ortho*-substituted aryl moiety is placed in an axial position to ensure the delivery of hydride via a six-membered transition state from the *Re* face of the sulfinylimines (*Z*)-**4e–h** (see Figure 3). On the other hand, a simple steric explanation is not sufficient to explain the detailed trends for **4e–h** because the actual diastereomeric ratio varies considerably depending on the reducing agent and the *ortho*-substituent. We do not have sufficient evidence to comment further on the origins of this diastereoselectivity preference.

An alternative mechanism is also plausible where the N–H group of anilines **4a–d** forms a covalent N–B or N–Al bond with BH₃–THF or DIBAL. Subsequent internal hydride transfer from the transient amidometallohydrides occurs to the less sterically hindered *Si* face of the C=N bond, affording (*R*_{*S*})-**5a–d** (see **TS-3**, Figure 3).²⁶ A synergistic directing effect of both the sulfinyl oxygen and aniline nitrogen could also be envisioned (see **TS-4**, Figure 3). We could not rule out these possibilities, although we regard the mechanism via **TS-1** to be sufficiently plausible and consistent with available data for most experiments.

The sense of asymmetric induction in the case of Ellman's conditions (NaBH₄–Ti(OEt)₄, –78 °C, THF) as well as by using NaBH₄ (room temperature, THF) matches that obtained in the reduction by BH₃–THF complex and DIBAL. Thus, (*E*)-**4a–d** afforded (*R*_{*S*})-**5a–d**, while (*Z*)-**4e–h**

(23) An 81:19 mixture of *E/Z*-isomers was formed in THF-*d*₈ at –15 °C (see Table 3).

(24) Cyclic six-membered transition state has been proposed in the reduction of sulfinylketimines with DIBAL: (a) Hose, D. R. J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Raynham, T.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 691. (b) Ref 12.

(25) Atomic charge calculations have demonstrated considerable negative charge on oxygen in sulfinylimines: Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Kaur, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 43.

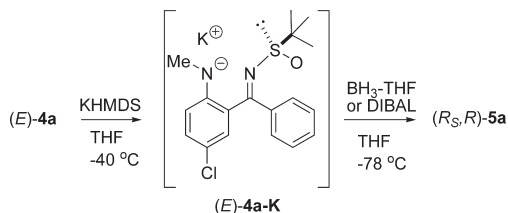
yielded (*R_{S,S}*)-**5e-h** (Table 3). The highest diastereoselectivity in reductions with anionic hydride sources was observed for **4e** (dr = 99:1, see Table 3). Nevertheless, rationalization of the reduction stereochemistry in the case of the NaBH₄-Ti(OEt)₄ system is a challenging task given the lack of knowledge about the structure of the “true” reducing species.²⁷ In the case of NaBH₄ reductions, the cyclic six-membered transition state may not be an appropriate model because the four-coordinated BH₄⁻ “ate” complex cannot interact with oxygen of the sulfinyl group,²⁸ and the reaction may involve additional hydride donors formed after the initial hydride transfer.

Conversion of Reduction Products 5a-e To Target Diamines 1 and 2. The chiral auxiliary was readily cleaved without racemization of the created chiral center by treatment of sulfinamides (*R_{S,R}*)-**5a-d** and (*R_{S,S}*)-**5e** with 4 N HCl in dioxane (see Scheme 1). Introduction of an *N*-methyl group at the benzylic nitrogen was performed prior to the removal of the chiral auxiliary from (*R_{S,R}*)-**5a-d** and (*R_{S,S}*)-**5e**. The regioselective alkylation of *N*-deprotonated sulfinamide in the presence of aniline *N*-H was possible by using LiHMDS as a base.

Conclusions

The key step in the synthesis of chiral, nonracemic diamines **1** and **2** was the highly diastereoselective reduction of diaryl *tert*-butanesulfinylimines. Both the structure of the starting imines **4a-h** and the relative configuration of the reduction products **5a-h** were determined by X-ray crystallographic analysis. The sense of asymmetric induction was found to be in good correlation with *E* or *Z* geometry of the starting imines **4a-h** in the crystalline form. Thus, (*E*)-imines **4a-d** were reduced to (*R_{S,R}*)-**5a-d** with *R* configuration at the newly created chiral center, while (*Z*)-**4e-h** afforded sulfinylamides (*R_{S,S}*)-**5e-h** with *S* configuration. This correlation could be rationalized assuming that the reduction

(26) A control experiment was performed under conditions where the TS stabilization by hydrogen bonding is not possible. Thus, (*E*)-**4a** was deprotonated and the resulting salt (*E*)-**4a-K** was reduced with BH₃-THF (dr = 82:18, 99% conversion) and DIBAL (dr = 82:18, 50% conversion) under standard conditions (see Table 3, conditions A and B). The diastereoselectivity of the reduction was lower compared to that of parent imine (*E*)-**4a** (see Table 3, entries 1 and 2), and it correlated well with the *E/Z* = 81:19 ratio of starting (*E*)-**4a**.



The atomic charge calculation evidenced that the anionic nitrogen has stronger negative charge than the sulfinyl oxygen. Consequently, a scenario where the initial binding of BH₃ or DIBAL to the anion to afford an amidometallohydride prior to the H transfer is conceivable. The observed correlation with *E/Z* ratio of starting (*E*)-**4a** suggests an increased barrier for *E/Z* interconversion for the anion, which slows down the rate of equilibration on the reduction time scale.

(27) It has been demonstrated that the reaction between TiCl₄ and LiBH₄ afforded two potent reducing agents—Ti(BH₄)₃ and diborane: (a) Hoekstra, H. R.; Katz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2488. See also: (b) Jensen, J. A.; Wilson, S. R.; Girolami, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4977.

(28) Nevertheless, involvement of the cyclic transition state has been suggested for reductions with anionic hydride sources: (a) with LiAlH₄ (ref 20a). (b) with NaBH₄ (refs 8g and 8i).

with BH₃-THF and DIBAL occurs via the cyclic transition state and internal sulfoxide-mediated delivery of borane or via internal hydride transfer from transient amidometallohydrides. In solution, fast *E/Z* isomerization of sulfinylimines **4a-h** was observed and the equilibrium ratio was found to depend on the solvent. The free energy of activation for *E/Z* isomerization in THF-*d*₈ for all sulfinylimines **4a-h** was determined by NMR methods to range from 63.4 to 70.7 kJ/mol. Calculated differences of the ground-state energies of *E*- and *Z*-isomers correspond to the equilibrium ratio of *E/Z*-conformers in THF-*d*₈.

Experimental Section

General Procedure for the Condensation of Ketones with (*R_S*)-*tert*-Butanesulfinamide. To a solution of appropriate ketone **3** (1.0 equiv) and (*R_S*)-*tert*-butanesulfinamide²⁹ (1.0 equiv) in anhydrous THF (5 mL/mmol of ketone **3**) under an argon atmosphere in an ACE pressure tube was added neat Ti(OEt)₄ (Alfa Aesar, Vertec, 99+%, 4.0 equiv). The pressure tube was sealed and heated for 12 h at 75 °C (sulfinylimines **4a-d**) or 90 °C (sulfinylimines **4e-i**), cooled to ambient temperature, and poured into a mixture of brine (20 mL/mmol of ketone **3**) and EtOAc (20 mL/mmol of ketone **3**). The resulting slurry was filtered through a plug of Celite (3 × 5 cm), and the filter cake was washed with EtOAc (50 mL/mmol of ketone **3**). Organic layer from the filtrate was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

(*R_S*)-*N*-[(*E*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4a**). Following the general procedure, ketone **3a** (500 mg, 2.0 mmol) was converted into sulfinylimine **4a**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 45% EtOAc/petroleum ether afforded **4a** as a yellow solid (500 mg, 78% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* = 0.14. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 126–128 °C; IR (film, cm⁻¹) 3213 (NH), 1529 (N=C), 1078 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.69–9.45 (1H, s), 7.52–7.38 (3H, m), 7.29–7.13 (3H, m), 6.84 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.98 (3H, d, *J* = 4.0 Hz), 1.21 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 182.0, 150.8, 136.5, 134.3, 129.3, 128.4, 127.7, 118.6, 117.6, 112.4, 55.4, 29.8, 22.2. Anal. Calcd for C₁₈H₂₁ClN₂OS: C, 61.97; H, 6.07; N, 8.03. Found: C, 61.73; H, 5.98; N, 7.87. Optical rotation [α]_D²⁰ -157.4 (*c* 4.45, EtOH).

(*R_S*)-*N*-[(*E*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](2-naphthyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4b**). Following the general procedure, ketone **3b** (500 mg, 1.7 mmol) was converted into sulfinylimine **4b**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc afforded **4b** as a yellow solid (528 mg, 78%); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* = 0.14. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 129–131 °C; IR (film, cm⁻¹) 3215 (NH), 1565 (N=C), 1077 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.71–9.58 (1H, br s), 8.02–7.84 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.63–7.53 (2H, m), 7.38–7.27 (2H, m), 6.89 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.72 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.04 (3H, s), 1.26 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 180.0, 149.0, 132.3, 132.0, 131.3, 130.5, 126.7, 126.4, 126.0, 125.3, 125.1, 123.2, 116.9, 115.6, 110.5, 53.7, 27.9, 20.3. Anal. Calcd for C₂₂H₂₃ClN₂OS: C, 66.23; H, 5.81;

(29) Synthesized according to the reported procedure: Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

N, 7.02. Found: C, 66.09; H, 5.76; N, 6.99. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -121.1$ (*c* 4.09, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*E*)-5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](1-naphthyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4c**). Following the general procedure, ketone **3c** (500 mg, 1.7 mmol) was converted into sulfinylimine **4c**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc afforded **4c** as a yellow solid (251 mg, 37% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.12. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 162–164 °C; IR (film, cm⁻¹) 3210 (NH), 1535 (N=C), 1080 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.79–9.56 (1H, m), 7.97–7.75 (2H, m), 7.63–7.50 (1H, m), 7.49–7.40 (2H, m), 7.37–7.28 (1H, m), 7.21–7.07 (2H, m), 6.73–6.59 (2H, m), 2.99 (3H, d, *J* = 5.0 Hz), 1.18–1.07 (9H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of two rotamers (*Z*)-**4cA** and (*Z*)-**4cB** δ 182.7, 180.4, 150.8, 150.8, 134.8, 134.4, 134.3, 134.1, 133.8, 133.7, 133.2, 133.1, 130.2, 130.0, 129.6, 129.6, 128.7, 128.2, 127.6, 127.0, 126.4, 126.3, 125.7, 125.6, 125.3, 125.2, 124.3, 119.0, 118.8, 117.6, 117.4, 112.5, 55.9, 54.5, 29.9, 29.9, 22.3. Anal. Calcd for C₂₂H₂₃ClN₂OS: C, 66.23; H, 5.81; N, 7.02. Found: C, 66.01; H, 5.75; N, 6.94. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -110.2$ (*c* 3.80, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*E*)-2-Amino-5-chlorophenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4d**). Following the general procedure, ketone **3d** (500 mg, 2.16 mmol) was converted into sulfinylimine **4d**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 60% EtOAc/petroleum ether afforded **4d** as a yellow solid (555 mg, 78%); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.24. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 142–143 °C; IR (film, cm⁻¹) 3367 (NH₂), 1461 (N=C), 1049 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.60–7.38 (3H, m), 7.34–7.08 (2H, m), 7.01–6.78 (2H, m), 6.69 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.99–3.51 (2H, br s), 1.26 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 181.9, 149.28, 136.5, 133.5, 129.4, 128.4, 127.6, 118.3, 55.7, 22.3. Anal. Calcd for C₁₇H₁₉ClN₂OS: C, 60.98; H, 5.72; N, 8.37. Found: C, 61.12; H, 5.63; N, 8.18. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -105.3$ (*c* 1.95, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*Z*)-5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4e**). Following the general procedure, ketone **3e** (300 mg, 1.16 mmol) was converted into sulfinylimine **4e**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 40% EtOAc/petroleum ether afforded the desired product as a yellow foam (250 mg, 60% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.31; IR (film, cm⁻¹) 1558 (N=C), 1081 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 7.85–7.73 (2H, m), 7.55–7.48 (1H, m), 7.45–7.38 (2H, m), 7.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10–6.90 (2H, m), 2.72 (6H, s), 1.40–1.17 (9H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 171.8, 150.5, 149.6, 138.9, 137.3, 132.3, 131.7, 130.6, 130.3, 130.2, 129.5, 129.3, 128.8, 128.4, 124.9, 124.4, 118.8, 118.6, 57.6, 57.2, 43.2, 42.8, 23.2, 22.2; HRMS-ESI (*m/z*) calcd for C₁₉H₂₄N₂OS³⁵Cl [M + H]⁺ 363.1298, found 363.1326. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -134.9$ (*c* 1.61, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*Z*)-2-Methoxyphenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4f**). Following the general procedure, ketone **3f** (336 mg, 1.59 mmol) was converted into sulfinylimine **4f**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 40% EtOAc/petroleum ether afforded **4f** as a yellow solid (394 mg, 79% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.20. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 99–101 °C; IR (film, cm⁻¹) 1560 (N=C), 1084 (S=O); ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃, ppm) δ 7.73 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.52–7.42 (2H, m), 7.40–7.36 (2H, m), 7.22 (1H, br s), 7.07–6.95 (2H, m), 3.80 (3H, s), 1.30 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 175.3, 155.8, 138.2, 131.9, 130.9, 129.4, 129.1, 128.3, 125.2, 120.1, 111.1, 110.6, 56.7, 55.4, 22.5. Anal. Calcd for C₁₈H₂₁ClNO₂S: C, 68.54; H, 6.71; N, 4.44. Found: C, 68.42; H, 6.63; N, 4.38. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -126.3$ (*c* 4.81, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*Z*)-2-Bromophenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4g**). Following the general procedure, ketone **3g** (500 mg, 1.92 mmol) was converted into sulfinylimine **4g**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded **4g** as a yellow solid (414 mg, 60%); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.32. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 72–74 °C; IR (film, cm⁻¹) 1563 (N=C), 1086 (SO); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.72–7.62 (3H, m), 7.56–7.47 (1H, m), 7.47–7.16 (5H, m), 1.33 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 175.9, 137.5, 136.9, 132.6, 132.4, 132.3, 132.2, 130.6, 130.1, 128.9, 128.6, 128.2, 127.1, 126.8, 125.5, 119.8, 58.7, 57.0, 22.8, 22.5. Anal. Calcd for C₁₇H₁₈BrNOS: C, 56.05; H, 4.98; N, 3.84. Found: C, 56.09; H, 4.87; N, 3.87. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -123.4$ (*c* 0.99, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*Z*)-2-Isopropylphenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4h**). Following the general procedure, ketone **3h** (340 mg, 1.51 mmol) was converted into sulfinylimine **4h**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded **4h** as a yellow oil (331 mg, 67%); analytical TLC on silica gel, 4:10 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.44; IR (film, cm⁻¹) 1560 (N=C), 1073 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 7.78–7.68 (2H, m), 7.53–7.35 (5H, m), 7.33–7.23 (1.5H, m), 7.03–6.97 (0.5H, m), 2.79–2.55 (1H, m), 1.36–1.26 (11H, m), 1.25–1.20 (1H, m), 1.02–0.95 (3H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 180.8, 179.5, 146.0, 144.8, 138.3, 137.9, 135.5, 134.6, 132.4, 129.7, 129.6, 129.4, 128.7, 128.4, 126.9, 126.1, 125.6, 125.4, 56.6, 56.3, 31.6, 31.2, 24.1, 24.0, 23.9, 23.5, 22.6, 22.3; HRMS-ESI (*m/z*) calcd for C₂₀H₂₆NOS [M + H]⁺ 328.1735, found 328.1717. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -69.7$ (*c* 4.73, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*Z*)-2-(Dimethylamino)phenyl](phenyl)methylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (**4i**). Following the general procedure, ketone **3i** (342 mg, 1.52 mmol) was converted into sulfinylimine **4i**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 40% EtOAc/petroleum ether afforded **4i** as a yellow solid (250 mg, 51%); analytical TLC on silica gel, 4:10 EtOAc/petroleum ether, *R*_f = 0.28. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 76–78 °C; IR (film, cm⁻¹) 1533 (N=C), 1083 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 7.88–7.75 (2H, m), 7.54–7.46 (1H, m), 7.44–7.34 (3H, m), 7.21–7.14 (0.5H, m), 7.09–6.88 (2.5H, m), 2.81–2.65 (6H, m), 1.40–1.14 (9H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm); a mixture of *Z*- and *E*-isomers) δ 177.7, 175.4, 151.8, 150.9, 139.2, 138.0, 132.0, 131.6, 130.9, 130.8, 130.5, 129.7, 129.6, 129.3, 128.2, 127.3, 120.0, 119.3, 117.6, 117.4, 56.9, 43.3, 42.9, 23.0, 22.2. Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂OS: C, 69.48; H, 7.36; N, 8.53. Found: C, 69.21; H, 7.38; N, 8.47. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -88.1$ (*c* 1.78, EtOH).

General Procedure A for the Reduction of *N*-tert-Butanesulfinylimines **4a–h with BH₃–THF.** Sulfinylimine **4** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (10 mL/mmol of imine **4**) and cooled to –78 °C under argon atmosphere. Borane–THF complex (1.0 M solution in THF, 1.6 equiv) was added dropwise, and the resulting solution was stirred at –78 °C for 3 h, whereupon it was quenched at –78 °C with brine (50 mL/mmol of imine **4**). After warming to room temperature, EtOAc

(50 mL/mmol of imine **4**) was added and layers were separated. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. An aliquot of the crude product was submitted to ^1H NMR and HPLC analysis to determine the diastereoselectivity of the reduction. Diastereomerically pure product was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

General Procedure B for the Reduction of *N*-tert-Butanesulfinylimines **4a–h with DIBAL.** Sulfinylimine **4** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (5.0 mL/mmol of imine **4**) and cooled to -78°C under argon atmosphere. Diisobutylaluminum hydride (1.0 M solution in hexanes, 3.0 equiv) was added dropwise, and the resulting solution was stirred at -78°C for 3 h, whereupon it was quenched at -78°C with brine (12 mL/mmol of imine **4**). After warming to room temperature, EtOAc (15 mL/mmol of imine **4**) was added and layers were separated. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. An aliquot of the crude product was submitted to ^1H NMR and HPLC analysis to determine the diastereoselectivity of the reduction. Diastereomerically pure product was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

General Procedure C for the Reduction of *N*-tert-Butanesulfinylimines **4a–h with NaBH_4 in the Presence of $\text{Ti}(\text{OEt})_4$.** NaBH_4 (5.0 equiv) was added to a solution of $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.0 equiv) in anhydrous THF (3 mL/mmol of imine **4**), and the resulting suspension was cooled to -78°C under argon atmosphere. A solution of sulfinylimine **4** (1.0 equiv) in anhydrous THF (3 mL/mmol of imine **4**) was added dropwise at -78°C , and the mixture was gradually warmed to room temperature and left to stir for 12 h, whereupon it was poured into a mixture of brine (20 mL/mmol of imine **4**) and EtOAc (20 mL/mmol of imine **4**). The resulting slurry was filtered through a plug of Celite (3 × 5 cm), and the filter cake was washed with EtOAc (50 mL/mmol of imine **4**). Organic layer from the filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. An aliquot of the crude product was submitted to ^1H NMR and HPLC analysis to determine the diastereoselectivity of the reduction. Diastereomerically pure product was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

General Procedure D for the Reduction of *N*-tert-Butanesulfinylimines **4a–h with NaBH_4 .** Sodium borohydride (NaBH_4) (5.0 equiv) was added portionwise to a solution of the imine (1.0 equiv) in anhydrous THF (5 mL/mmol of imine **4**) at room temperature. After stirring for 3 h, the suspension was poured into a mixture of brine (30 mL/mmol of imine **4**) and EtOAc (30 mL/mmol of imine **4**). Layers were separated, and the organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. An aliquot of the crude product was submitted to ^1H NMR and HPLC analysis to determine the diastereoselectivity of the reduction. Diastereomerically pure product was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

(*R*_S)-*N*-[(*R*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](phenyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide (5a**).** Following the general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4a** (555 mg, 1.59 mmol) was converted into **5a**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 50% EtOAc/petroleum ether afforded **5a** as a white solid (526 mg, 95% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.19$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 144–146 °C; IR (film, cm^{-1}) 3368 (NH), 1052 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.42–7.32 (5H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.14–4.99 (1H, br s), 3.56 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.90 (3H, s), 1.27 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 144.9, 139.8, 129.0, 128.6, 128.6, 128.2, 128.0, 126.9, 120.9, 111.8, 56.6, 55.8, 30.4, 22.5. Anal. Calcd for

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 61.54; H, 6.68; N, 7.93. Found: C, 61.59; H, 6.55; N, 7.93. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -65.8$ (c 3.65, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm × 4.6 mm i.d., mobile phase 6% IPA/94% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 7.5 min ((*R*,*R*_S)-**5a**) major and 10.7 min ((*S*,*R*_S)-**5a**) minor.

(*R*_S)-*N*-[(*R*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](2-naphthyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide (5b**).** Following the general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4b** (528 mg, 1.32 mmol) was converted into **5b**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded **5b** as a white solid (386 mg, 73% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.20$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 179–181 °C; IR (film, cm^{-1}) 3366 (NH), 1049 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.97 (1H, s), 7.92–7.83 (3H, m), 7.57–7.50 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.67–6.63 (2H, m), 5.76 (1H, s), 5.13 (1H, br s), 3.68 (1H, s), 2.93 (3H, s), 1.30 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 145.0, 137.3, 133.2, 133.0, 129.2, 128.7, 128.5, 128.1, 127.8, 127.1, 126.7, 126.3, 126.3, 126.2, 121.0, 111.8, 56.7, 55.8, 30.5, 22.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 65.90; H, 6.28; N, 6.99. Found: C, 65.95; H, 6.19; N, 6.90. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -58.2$ (c 1.94, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm × 4.6 mm i.d., mobile phase 7% IPA/93% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 10.2 min ((*R*,*R*_S)-**5b**) major and 12.4 min ((*S*,*R*_S)-**5b**) minor.

(*R*_S)-*N*-[(*R*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](1-naphthyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide (5c**).** Following the general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4c** (848 mg, 2.13 mmol) was converted into **5c**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 50% EtOAc/petroleum ether afforded **5c** as a white solid (801 mg, 94% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.30$. Pure material was obtained by crystallization from Et_2O : mp 153–155 °C; IR (film, cm^{-1}) 3350 (NH), 1058 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.92–7.84 (3H, m), 7.61–7.55 (1H, m), 7.52–7.49 (1H, m), 7.48–7.43 (1H, m), 7.40–7.35 (1H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 3.01 (3H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.31 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 144.9, 135.7, 133.8, 131.0, 129.4, 128.7, 128.5, 128.3, 126.5, 126.5, 125.8, 125.4, 125.0, 123.4, 120.9, 112.0, 55.8, 53.2, 30.6, 22.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 65.90; H, 6.28; N, 6.99. Found: C, 65.70; H, 6.29; N, 6.74. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.4$ (c 1.24, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm × 4.6 mm i.d., mobile phase 7% IPA/93% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 7.5 min ((*R*,*R*_S)-**5c**) major and 10.9 min ((*S*,*R*_S)-**5c**) minor.

(*R*_S)-*N*-[(*R*)-[2-Amino-5-chlorophenyl](phenyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide (5d**).** Following the general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4d** (555 mg, 1.66 mmol) was converted into **5d**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 60% EtOAc/petroleum ether afforded **5d** as a white solid (428 mg, 77% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.26$. Pure material was obtained by crystallization from Et_2O : mp 156–158 °C; IR (film, cm^{-1}) 3350 (NH₂), 3234 (NH), 1043 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.46–7.30 (5H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.58–4.18 (2H, br s), 3.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 1.27 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 142.8, 139.7, 129.0, 128.6, 128.6, 128.1, 127.9, 127.5, 122.6, 117.9, 57.0, 55.8, 22.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 60.61; H, 6.28; N, 8.32. Found: C, 60.49; H, 6.35; N, 8.08. Optical rotation

(99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -72.9$ (*c* 2.85, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 20% IPA/80% Hex/0.1% DEA, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 9.1 min ((*S,R,S*)-**5d**) minor and 10.3 min ((*R,R,S*)-**5d**) major.

(*R,S*)-*N*-[(*S*)-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl](phenyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (**5e**). Following the general procedure C for the reduction, sulfinylimine **4e** (150 mg, 0.41 mmol) was converted into **5e**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 55% EtOAc/petroleum ether afforded **5e** as a white solid (127 mg, 84% yield); analytical TLC on silica gel, 4:10 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.22$. Pure material was obtained by crystallization from petroleum ether: mp: 117–119 °C; IR (film, cm^{-1}) 3166 (NH), 1045 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.43–7.34 (2H, m), 7.35–7.26 (2H, m), 7.25–7.15 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.53 (6H, s), 1.23 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 151.7, 142.4, 139.4, 129.7, 128.8, 128.7, 128.2, 127.6, 127.4, 123.0, 56.4, 55.9, 45.7, 22.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 62.53; H, 6.91; N, 7.68. Found: C, 62.21; H, 6.89; N, 7.57. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -24.2$ (*c* 1.34, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IC, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 3% IPA/97% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 210 nm, retention time 13.6 min ((*S,R,S*)-**5e**) major and 21.3 min ((*R,R,S*)-**5e**) minor.

(*R,S*)-*N*-[(*S*)-(2-Methoxyphenyl)(phenyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (**5f**). Following the general procedure A for the reduction, sulfinylimine **4f** (188 mg, 0.60 mmol) was converted into **5f**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 3% *i*-PrOH/petroleum ether to 15% *i*-PrOH/petroleum ether afforded **5f** as a white solid (151 mg, 80% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.19$. Pure material was obtained by crystallization from 5% *i*-PrOH/hexane: mp 133–135 °C; IR (film, cm^{-1}) 3228 (NH), 1029 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.44 (1H, dd, $J = 7.6$, 1.8 Hz), 7.39–7.32 (2H, m), 7.31–7.17 (4H, m), 6.97–6.93 (1H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.0 Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.75 (3H, s), 1.22 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 157.0, 142.5, 128.5, 128.5, 128.2, 127.4, 127.3, 120.4, 110.9, 56.6, 55.9, 55.4, 22.7. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.10; H, 7.30; N, 4.41. Found: C, 67.66; H, 7.23; N, 4.28. HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}^{35}[\text{M} + \text{H}]^+$ 318.1528, found 318.1558. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -51.9$ (*c* 2.25, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 5% IPA/95% Hex/ flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 5.8 min ((*S,R,S*)-**5f**) major and 7.1 min ((*R,R,S*)-**5f**) minor.

(*R,S*)-*N*-[(*S*)-(2-Bromophenyl)(phenyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (**5g**). Following the general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4g** (500 mg, 1.37 mmol) was converted into **5g**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 45% EtOAc/petroleum ether afforded **5g** as a white solid (466 mg, 93% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.23$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 131–133 °C; IR (film, cm^{-1}) 3217 (NH), 1039(S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36–7.13 (6H, m), 7.10–7.04 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.18 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 141.0, 140.4, 133.3, 129.5, 129.0, 128.8, 127.9, 127.8, 127.4, 124.0, 61.2, 56.1, 22.7. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNOS}$: C, 55.74; H, 5.50; N, 3.82. Found: C, 55.74; H, 5.37; N, 3.96. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -35.1$ (*c* 0.97, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 3% IPA/97% Hex/, flow

rate 0.9 mL/min, detector UV 210 nm, retention time 14.6 min ((*R,R,S*)-**5g**) minor and 11.2 min ((*S,R,S*)-**5g**) major.

(*R,S*)-*N*-[(*S*)-(2-Isopropylphenyl)(phenyl)methyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (**5h**). Following the general procedure C for the reduction, sulfinylimine **4h** (328 mg, 1.0 mmol) was converted into **5h**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 40% EtOAc/petroleum ether afforded **5h** as a white solid (247 mg, 75%); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.28$. Pure material was obtained by crystallization from Et_2O : mp 109–111 °C; IR (film, cm^{-1}) 3210 (NH), 1062 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.53 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.2 Hz), 7.36–7.05 (8H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.23 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (9H, s), 1.0 (3H, d, 7.0 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 146.8, 142.6, 137.5, 128.8, 127.9, 127.79, 127.81, 127.6, 125.7, 57.7, 55.8, 28.4, 24.2, 23.4, 22.7. Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NOS}$: C, 72.90; H, 8.26; N, 4.25. Found: C, 72.84; H, 8.37; N, 4.18. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -57.1$ (*c* 0.85, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IC, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 2% IPA/98% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 210 nm, retention time 17.9 min ((*S,R,S*)-**5h**) major and 18.9 min ((*R,R,S*)-**5h**) minor.

General Procedure for the Alkylation of *N*-tert-Butanesulfonylamides **5a–e.** Sulfonylamide **5** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (3 mL/mmol of amide **5**) and cooled to -20 °C under argon atmosphere. A solution of LiHMDS in THF (1 M solution in THF, 1.0 equiv) was added dropwise, and the yellow solution was stirred at -20 °C for 1 h, whereupon neat MeI (2.0 equiv) was added. After warming to room temperature and stirring for 2 h, the mixture was diluted with water (30 mL/mmol of amide **5**) and extracted with MeOtBu. Combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

(*R,S*)-*N*-[(*R*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](phenyl)methyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (**6a**). Following the general procedure for the alkylation, sulfonylamide **5a** (543 mg, 1.55 mmol) was converted into **6a**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded **6a** as a white solid (527 mg, 93% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.20$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 95–97 °C; IR (film, cm^{-1}) 3393 (NH), 1060 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.38–7.27 (5H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.68 (1H, s), 3.73 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 2.74 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.61 (3H, s), 1.12 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 145.3, 138.0, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 126.3, 121.7, 111.7, 62.0, 58.6, 33.5, 30.7, 23.3. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 62.53; H, 6.91; N, 7.68. Found: C, 62.57; H, 6.77; N, 7.53. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -42.4$ (*c* 3.08, EtOH).

(*R,S*)-*N*-[(*R*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](2-naphthyl)methyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (**6b**). Following the general procedure for the alkylation, sulfonylamide **5b** (1.0 g, 2.49 mmol) was converted into **6b**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 50% EtOAc/petroleum ether afforded **6b** as a white solid (800 mg, 77% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.20$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 88–90 °C; IR (film, cm^{-1}) 3412 (NH), 1060 (S=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.86–7.78 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.55–7.44 (3H, m), 7.23 (1H, dd $J = 8.6$, 2.6 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.87 (1H, s), 3.80–3.65 (1H, br s), 2.73 (3H, s), 2.67 (3H, s), 1.15 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 145.3, 135.4, 133.2, 132.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2, 127.6, 127.2, 126.4,

126.3, 126.3, 121.8, 117.8, 61.3, 58.7, 34.1, 30.7, 23.3. Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}ClN_2OS$: C, 66.57; H, 6.56; N, 6.75. Found: C, 66.37; H, 6.60; N, 6.57. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D -35.6$ (c 1.36, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*R*)-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](1-naphthyl)methyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (6c**).** Following the general procedure for the alkylation, sulfonamide **5c** (640 mg, 1.60 mmol) was converted into **6c**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded **6c** as a white solid (533 mg, 80% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.20$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 168–170 °C; IR (film, cm^{-1}) 3392 (NH), 1040 (S=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ppm) δ 7.86 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 7.4$ Hz), 7.48–7.38 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.41 (1H, q, $J = 5.0$ Hz), 2.91 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.18 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ ppm) δ 145.8, 135.1, 133.9, 131.0, 129.9, 128.9, 128.8, 128.6, 126.6, 125.9, 125.8, 125.1, 123.3, 121.9, 112.1, 64.7, 58.8, 30.9, 30.5, 24.1. Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}ClN_2OS$: C, 66.57; H, 6.56; N, 6.75. Found: C, 66.48; H, 6.54; N, 6.70. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D +97.9$ (c 1.89, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*R*)-(2-Amino-5-chlorophenyl)(phenyl)methyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (6d**).** Following the general procedure for the alkylation, sulfonamide **5d** (206 mg, 0.61 mmol) was converted into **6d**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 58% EtOAc/petroleum ether afforded **6d** as a white solid (180 mg, 80% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.30$. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O/petroleum ether: mp 88–90 °C; IR (film, cm^{-1}) 3341 (NH₂), 1056 (S=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.39–7.27 (5H, m), 7.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.75 (1H, s), 3.61 (2H, s), 2.63 (3H, s), 1.15 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ ppm) δ 142.9, 137.9, 129.4, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 127.0, 123.3, 117.9, 61.8, 58.7, 33.6, 23.3; HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{18}H_{24}N_2OS^{35}Cl$ [$M + H$]⁺ 351.1298, found 351.1277. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D -44.9$ (c 1.33, EtOH).

(*R*_S)-*N*-[(*S*)-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl](phenyl)methyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (6e**).** Following the general procedure for the alkylation, sulfonamide **5e** (300 mg, 0.82 mmol) was converted into **6e**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 36% EtOAc/petroleum ether afforded **6e** as a white solid (249 mg, 80% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.48$. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O/petroleum ether: mp 116–117 °C; IR (film, cm^{-1}) 1073 (S=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ppm) δ 7.35–7.17 (7H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.32 (1H, s), 2.55 (6H, s), 2.52 (3H, s), 1.09 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ ppm) δ 151.6, 139.7, 137.9, 129.6, 129.2, 128.5, 128.5, 128.3, 127.3, 122.2, 65.7, 65.7, 58.6, 45.6, 28.2, 23.9. Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}ClN_2OS$: C, 63.39; H, 7.18; N, 7.39. Found: C, 63.37; H, 7.18; N, 7.26. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D +41.8$ (c 2.79, EtOH).

General Procedure for Cleavage of *N*-*tert*-Butanesulfinyl Chiral Auxiliary. Sulfonamide **6** (1.0 equiv) was dissolved in a 1:1 mixture of anhydrous 1,4-dioxane and anhydrous MeOH (6 mL/mmol of amide **6**), and anhydrous HCl in dioxane (4 M solution in dioxane, 4.0 equiv) was added. After stirring at room temperature for 1 h, all volatiles were removed in vacuo, and the residue was dissolved in water (20 mL/mmol of amide **6**) and extracted with EtOAc (10 mL/mmol of amide **6**). Water layer was basified to pH = 8 with aqueous concentrated NH₄OH and extracted with EtOAc. Combined organic extracts were washed with brine, dried

over Na₂SO₄, and concentrated (rotary evaporator) to afford the 1,3-diamine.

2-[(*R*)-Amino(phenyl)methyl]-4-chloro-*N*-methylaniline (1a**).** Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfonamide **5a** (500 mg, 1.43 mmol) afforded 1,3-diamine **1a** as a white solid (353 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.48$. Pure material was obtained by crystallization from petroleum ether: mp 57–59 °C; IR (film, cm^{-1}); 3374 (NH), 3307 (NH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.39–7.24 (5H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.11 (1H, s), 2.78 (3H, s), 1.76 (2H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 0.8, 143.3, 129.6, 128.7, 128.0, 127.9, 127.4, 126.9, 120.9, 111.3, 57.6, 30.4. Anal. Calcd for $C_{14}H_{15}ClN_2$: C, 68.15; H, 6.13; N, 11.35. Found: C, 68.21; H, 6.09; N, 11.36. Optical rotation (99% ee, HPLC/csp) $[\alpha]^{20}_D -31.1$ (c 3.30, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IB, 25 cm × 4.6 mm i.d., mobile phase 1% IPA/99% Hex/0.1% DEA, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 13.3 min ((*R*)-**1a**) major and 14.6 min ((*S*)-**1a**) minor.

2-[(*R*)-Amino(2-naphthyl)methyl]-4-chloro-*N*-methylaniline (1b**).** Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfonamide **5b** (250 mg, 0.62 mmol) afforded 1,3-diamine **1b** as a white solid (184 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.56$. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O/petroleum ether: mp 118–120 °C; IR (film, cm^{-1}) 3301 (NH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.89–7.81 (4H, m), 7.56–7.47 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz), 7.44–7.39 (1H, m), 7.19–7.14 (1H, m), 6.95–6.91 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.29 (1H, s), 2.80 (3H, s), 1.91 (2H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 146.8, 140.7, 133.3, 132.8, 129.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 126.2, 125.9, 125.5, 125.0, 121.0, 111.4, 57.6, 30.5. Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClN_2$: C, 72.84; H, 5.77; N, 9.44. Found: C, 72.55; H, 5.82; N, 9.22. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D +8.1$ (c 1.88, EtOH).

2-[(*R*)-Amino(1-naphthyl)methyl]-4-chloro-*N*-methylaniline (1c**).** Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfonamide **5c** (226 mg, 0.56 mmol) afforded 1,3-diamine **1c** as a white solid (166 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.60$. Pure material was obtained by crystallization from petroleum ether: mp 141–142 °C; IR (film, cm^{-1}) 3384 (NH), 3309 (NH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.93–7.89 (1H, m), 7.87–7.82 (2H, m), 7.58–7.41 (4H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.84 (1H, s), 5.49 (1H, br s), 2.87 (3H, s), 1.82 (2H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.7, 139.4, 133.8, 131.0, 129.9, 128.9, 128.2, 128.0, 127.6, 126.4, 125.8, 125.4, 123.7, 123.4, 121.4, 111.4, 52.6, 30.6. Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClN_2$: C, 72.84; H, 5.77; N, 9.44. Found: C, 72.88; H, 5.78; N, 9.38. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D -28.7$ (c 1.86, EtOH).

2-[(*R*)-Amino(phenyl)methyl]-4-chloroaniline (1d**).** Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfonamide **5d** (376 mg, 1.09 mmol) afforded 1,3-diamine **1d** as a yellow oil (253 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.40$; IR (film, cm^{-1}) 3436 (NH), 3309 (NH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.41–7.27 (5H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.16 (1H, s), 4.35 (2H, br s), 1.86 (2H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 143.7, 142.2, 129.7, 128.8, 128.0, 127.6, 126.9, 123.1, 118.0, 57.1; HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{14}N_2^{35}Cl$ [$M + H$]⁺ 233.0846, found 233.0785. Optical rotation $[\alpha]^{20}_D -15.6$ (c 2.35, EtOH).

2-[(*S*)-Amino(phenyl)methyl]-4-chloro-*N,N*-dimethylaniline (1e**).** Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfonamide **5e** (159 mg, 0.44 mmol) afforded 1,3-diamine **1e** as a yellow oil (115 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.48$; IR

(film, cm^{-1}) 3374 (NH), 3299 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.41–7.38 (2H, m), 7.35–7.30 (3H, m), 7.25–7.21 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.72 (1H, s), 2.60 (6H, s), 1.88 (2H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 150.9, 144.9, 143.5, 129.8, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 127.0, 126.7, 122.4, 53.6, 45.8; HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2^{35}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 261.1159, found 261.1171. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.1$ (c 2.33, EtOH).

4-Chloro-*N*-methyl-2-[(*R*)-(methylamino)(phenyl)methyl]aniline (2a). Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfanylamine **6a** (1.2 g, 3.27 mmol) afforded 1,3-diamine **2a** as a white solid (853 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.52$. Pure material was obtained by crystallization from petroleum ether: mp 93–95 °C; IR (film, cm^{-1}) 3274 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.37–7.29 (4H, m), 7.29–7.21 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.21–6.03 (1H, br s), 4.66 (1H, s), 2.77 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.65–1.36 (1H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 147.2, 141.3, 128.7, 128.6, 127.9, 127.4, 127.4, 127.3, 120.3, 111.2, 68.0, 34.7, 30.4. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$: C, 69.09; H, 6.57; N, 10.74. Found: C, 69.10; H, 6.58; N, 10.74. Optical rotation (99% ee, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -46.0$ (c 2.84, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 1% IPA/99% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 6.7 min ((*R*)-**2a**) major and 7.4 min ((*S*)-**2a**) minor.

4-Chloro-*N*-methyl-2-[(*R*)-(methylamino)(2-naphthyl)methyl]aniline (2b). Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfanylamine **6b** (750 mg, 1.81 mmol) afforded 1,3-diamine **2b** as a white solid (537 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.48$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 146–147 °C; IR (film, cm^{-1}) 3248 (NH), 2853 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.86–7.80 (3H, m), 7.53–7.47 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.20–5.95 (1H, br s), 4.85 (1H, s), 2.80 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.77–1.46 (1H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 147.2, 138.335, 133.3, 132.8, 128.8, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.3, 126.1, 126.0, 125.9, 125.7, 120.8, 111.3, 67.8, 34.7, 30.4. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$: C, 73.42; H, 6.16; N, 9.01. Found: C, 73.32; H, 6.11; N, 9.03. Optical rotation (99% ee, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.2$ (c 1.13, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 7% IPA/93% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 7.0 min ((*R*)-**2b**) major and 8.2 min ((*S*)-**2b**) minor.

4-Chloro-*N*-methyl-2-[(*R*)-(methylamino)(1-naphthyl)methyl]aniline (2c). Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfanylamine **6c** (601 mg, 1.45 mmol) afforded 1,3-diamine **2c** as a white solid (451 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.46$. Pure material was obtained by crystallization from

petroleum ether: mp 97–99 °C; IR (film, cm^{-1}) 3273 (NH), 3059 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.96–7.88 (2H, m), 7.83 (1H, $J = 8.0$ Hz), 7.55–7.45 (3H, m), 7.41–7.38 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.00–5.85 (1H, br s), 5.46 (1H, s), 2.85 (3H, s), 2.50 (3H, s), 1.78–1.53 (1H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 147.5, 135.6, 134.2, 131.6, 129.1, 128.6, 128.2, 127.9, 127.4, 126.5, 125.6, 125.5, 125.0, 122.8, 121.2, 111.3, 62.4, 34.9, 30.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$: C, 73.42; H, 6.16; N, 9.01. Found: C, 73.35; H, 6.12; N, 9.01. Optical rotation (99% ee, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -95.7$ (c 2.78, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 1% IPA/99% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 8.5 min ((*R*)-**2c**) major and 12.8 min ((*S*)-**2c**) minor.

4-Chloro-2-[(*R*)-(methylamino)(phenyl)methyl]aniline (2d). Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfanylamine **6d** (140 mg, 0.31 mmol) afforded 1,3-diamine **2d** as a yellow oil (75 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.42$; IR (film, cm^{-1}) 3436 (NH), 3309 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.30–7.16 (5H, m), 6.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.60 (1H, s), 4.48 (2H, br s), 2.34 (3H, s), 1.20 (1H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 141.1, 128.9, 128.6, 127.9, 127.7, 127.4, 122.4, 117.5, 67.7, 34.8; HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2^{35}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 247.1002, found 247.0941. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -31.2$ (c 1.72 EtOH).

4-Chloro-*N,N*-dimethyl-2-[(*S*)-(methylamino)(phenyl)methyl]aniline (2e). Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfanylamine **6e** (123 mg, 0.32 mmol) afforded 1,3-diamine **2e** as a yellow oil (88 mg, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, $R_f = 0.56$; IR (film, cm^{-1}) 3327 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.42–7.40 (2H, m), 7.33–7.28 (2H, m), 7.24–7.18 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.30 (1H, s), 2.57 (6H, s), 2.40 (3H, s), 1.76 (1H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 151.4, 143.5, 141.5, 129.9, 128.3, 128.0, 127.5, 126.8, 122.5, 62.4, 62.4, 45.7, 35.0; HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2^{35}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 275.1315, found 275.1219. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.2$ (c 1.48, EtOH).

Acknowledgment. This work was supported by European Social Fund (No. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023). Authors thank Prof. E. Vedejs for helpful discussions.

Supporting Information Available: Experimental procedures and characterization data for ketones **3**; copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra for all compounds; X-ray crystallographic data for imines **4a–d,f,g,i** and **5a–h** (CIF files). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

**Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines by Diastereoselective Reduction of
Enantiopure *N*-*tert*-Butanesulfinylketimines: Unusual Directing Effects of the
Ortho-Substituent**

**Marina Martjuga, Dmitry Shabashov, Sergey Belyakov, Edvards Liepinsh, and
Edgars Suna***

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, LV-1006, Riga, Latvia

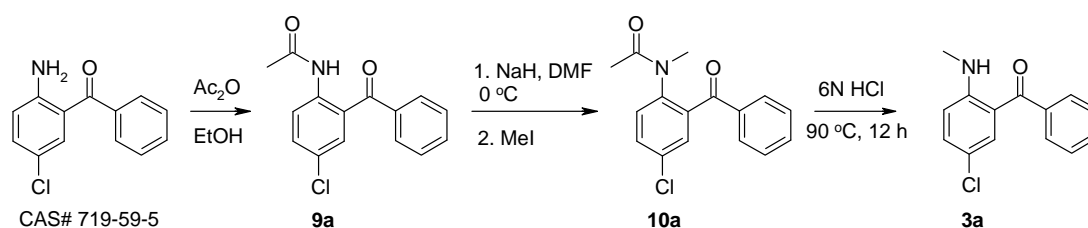
edgars@osi.lv

CONTENTS

General	S2
Experimental procedures for synthesis of ketone 3a	S2
Experimental procedures for synthesis of ketones 3b–c	S4
Experimental procedures for synthesis of ketones 3e,h,i	S8
Table S1. Chemical shifts of H ^A , H ^B protons and carbon of C=N moiety in <i>E</i> and <i>Z</i> isomers of sulfinylimines 4a–h .	S11
X-ray structures, crystal data and structure refinements for <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl imines 4a–h	S12
X-ray structures, crystal data and structure refinements for <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl amides 5a–e	S19
¹ H and ¹³ C NMR spectra of diamines 1a–e	S27
¹ H and ¹³ C NMR spectra of diamines 2a–e	S37
¹ H and ¹³ C NMR spectra of ketones 3a–3i	S47
¹ H and ¹³ C NMR spectra <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl imines 4a–i	S59
¹ H and ¹³ C NMR spectra <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl amides 5a–h	S77
¹ H and ¹³ C NMR spectra <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl amides 6a–e	S93
¹ H and NOESY spectra of imine 4a in THF- <i>d</i> ₈	S103
¹ H and NOESY spectra of imine 4b in THF- <i>d</i> ₈	S105
¹ H and NOESY spectra of imine 4c in THF- <i>d</i> ₈	S107
¹ H and HMBC spectra of imine 4d in THF- <i>d</i> ₈	S109
¹ H and HMBC spectra of imine 4e in THF- <i>d</i> ₈	S112
¹ H and HMBC spectra of imine 4f in THF- <i>d</i> ₈	S115
¹ H and HMBC spectra of imine 4g in THF- <i>d</i> ₈	S118
¹ H and HMBC spectra of imine 4h in THF- <i>d</i> ₈	S121

General.

All reagents were obtained commercially and used as received. THF and Et₂O were purified by passing them under argon pressure through two packed columns of neutral alumina. All reactions were carried out under an argon atmosphere.

Experimental procedures for synthesis of ketone 3a***N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)acetamide (9a).**

A solution of (2-amino-5-chlorophenyl)(phenyl)methanone (10 g, 43.2 mmol) in absolute EtOH (30 mL) was added dropwise to acetic anhydride (8.27 g, 86.3 mmol) in absolute EtOH (70 mL) at 0 °C. After stirring for 16 h at room temperature, volatiles were removed (rotary evaporator) and acetamide **9a** was obtained as a white solid (10.8 g, 91%); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R*_f=0.29. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 111-112 °C. IR (film, cm⁻¹) 3311 (NH) 1699 (C=O) 1641 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.62 (1H, s) 8.62 (1H, *J*=8.6 Hz) 7.71 (2H, dd, *J*=7.8, 1.0 Hz) 7.67-7.62 (1H, m) 7.56-7.50 (4H, m) 2.22 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 198.4, 169.1, 138.9, 137.8, 133.9, 133.0, 132.5, 129.9, 128.5, 127.2, 124.5, 123.0, 25.2. Anal. Calcd for C₁₅H₁₂ClNO₂: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.46; H, 4.26; N, 5.06.

***N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-*N*-methylacetamide (10a).**

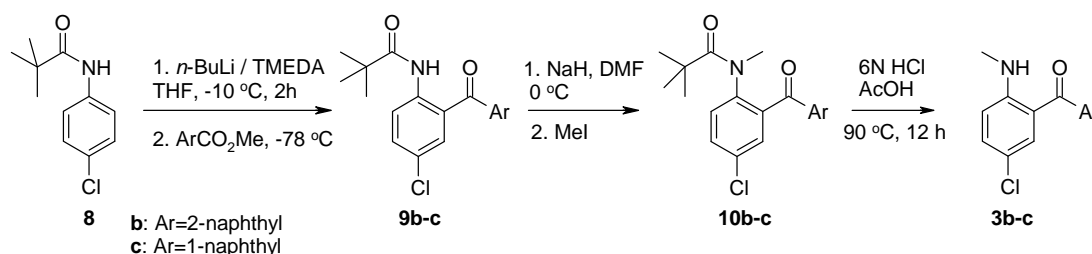
NaH (60% in mineral oil, 1.75 g, 43.8 mmol) was washed under an argon atmosphere with anhydrous Et₂O (2x10 mL) to remove the mineral oil, then suspended in anhydrous DMF (20 mL) and cooled to 1-2 °C in an ice-bath. A solution of acetamide **9a** (10 g, 36.5 mmol) in anhydrous DMF (35 mL) was added dropwise. When gas evolution ceased, the ice-bath was removed. After stirring at ambient temperature for 1 h, a solution of MeI (7.72 g, 54.8 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) was added. After stirring for 5 h the solution was diluted with water (100 mL) and extracted with MeOtBu (3x75 mL). Combined organic extracts were washed with water (50 mL), brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. Column chromatography on silica gel using gradient elution from 30% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc afforded **10a** as a colorless oil (9.15 g, 87%); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, R_f=0.26. IR (film, cm⁻¹) 1668 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.78-7.75 (2H, m) 7.66-7.61 (1H, m) 7.56 (1H, dd, *J*=8.6, 2.6 Hz) 7.51-7.45 (3H, m) 7.26 (1H, d, *J*=8.6 Hz) 3.0 (3H, s), 1.84 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 193.9, 170.3, 141.1, 139.0, 136.0, 134.0, 133.8, 131.8, 130.5, 130.0, 129.8, 128.4, 128.8, 128.3, 37.3, 22.3. Anal. Calcd for C₁₆H₁₄ClNO₂: C, 66.79; H, 4.90; N, 4.87. Found: C, 66.84; H, 4.81; N, 4.78.

(5-Chloro-2-methylamino-phenyl)-phenyl-methanone (3a).

A suspension of *N*-methylacetamide **10a** (4.36 g, 15.2 mmol) in aqueous 6N HCl (150 mL) was heated at 90 °C for 12 h. The resulting clear solution was basified to pH=8 with aqueous saturated NH₄OH and extracted with EtOAc (3x75 mL). Combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford 3.5 g of **3a** as a yellow solid in 94% yield; analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, R_f=0.33. Pure material was obtained by crystallization from

EtOAc/petroleum ether: mp 95-97 °C (Lit.¹: 94-95 °C from EtOH). IR (film, cm⁻¹) 3335 (NH) 1626 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.54-8.40 (1H, br s) 7.62-7.58 (2H, m) 7.57-7.52 (1H, m) 7.51-7.42 (3H, m) 7.35 (1H, dd, *J*=9.0, 2.6 Hz) 6.72 (1H, d, *J*=9.0 Hz) 3.0 (3H, d, *J*=5.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 198.0, 151.2, 139.8, 134.8, 134.0, 131.1, 128.9, 128.2, 118.2, 117.9, 112.7, 29.6. Anal. Calcd for C₁₄H₁₂ClNO: C, 68.44; H, 4.92; N, 5.70. Found: C, 68.45; H, 4.87; N, 5.63.

Experimental procedures for synthesis of ketones 3b–c



N-(4-chloro-2-(2-naphthylcarbonyl)phenyl)-2,2-dimethylpropanamide (**9b**).

TMEDA (668 mg, 5.75 mmol) was added to a cooled solution (-10 °C) of *N*-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethylpropanamide **8**² (1.22 g, 5.75 mmol) in anhydrous THF (13 mL) under an argon atmosphere, followed by dropwise addition of *n*-BuLi (2.2 M solution in hexane, 6.0 mL, 13.23 mmol). After stirring at -10 °C for 2 h, the yellow suspension was cooled to -78 °C, a solution of methyl 2-naphthoate (1.5 g, 8.06 mmol) in THF (3 mL) was rapidly added and the mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 2 h, aqueous saturated 1N HCl (20 mL) was added and product was extracted with EtOAc (3x100 mL). Combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated (rotary

(1) Walker, G. A.; Engle, A. R.; Kempton, R. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3755

(2) Prepared as described by: Pierce, M. E.; Parsons, R. L. Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.

evaporator). Purification of the solid residue by column chromatography on silica gel using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 10% EtOAc/petroleum ether, yielded 2.1 g of **9b** as a colorless oil in 87% yield; analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, $R_f=0.35$. IR (film, cm^{-1}) 3326 (NH) 1691 (C=O) 1640 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 11.05 (1H, s) 8.74 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.21 (1H, s) 8.00-7.84 (3H, m) 7.83 (1H, dd, $J=8.6, 1.6$ Hz) 7.68-7.63 (1H, m) 7.63-7.53 (3H, m) 1.38 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 178.0, 139.5, 135.3, 135.3, 134.0, 132.8, 132.1, 131.7, 129.5, 128.7, 128.6, 127.8, 127.2, 127.0, 125.4, 124.8, 123.0, 42.7, 27.5. HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2^{35}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.1261, found 366.1162.

***N*-(4-chloro-2-(1-naphthylcarbonyl)phenyl)-2,2-dimethylpropanamide (9c).**

The same procedure was used as for **9b**. Purification by column chromatography on silica gel using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 10% EtOAc/petroleum ether, afforded **9c** as white solid (2.3 g, 89% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, $R_f=0.31$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 129-130 °C. IR (film, cm^{-1}) 3292 (NH) 1692 (C=O) 1640 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 11.7 (1H, s) 8.85 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.06 (1H, d, $J=7.8$ Hz) 8.00-7.94 (2H, m) 7.61-7.55 (3H, m) 7.55-7.51 (2H, m) 7.42 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 1.41 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 201.0, 178.4, 140.5, 136.2, 135.0, 133.7, 131.7, 130.5, 128.6, 127.7, 127.5, 126.9, 126.7, 125.1, 124.7, 124.4, 122.4, 40.4, 27.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 72.23; H, 5.51; N, 3.83. Found: C, 72.32; H, 5.43; N, 3.76.

***N*-(4-chloro-2-(2-naphthylcarbonyl)phenyl)-*N*,2,2-trimethylpropanamide (10b).**

NaH (60% suspension in mineral oil, 293 mg, 7.32 mmol) was washed under an argon atmosphere with anhydrous Et₂O (2x3 mL) to remove the mineral oil, suspended in anhydrous DMF (5 mL) and cooled to 1-2 °C in an ice-bath. A solution of ketone **9b** (2.23 g, 6.10 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) was added dropwise. When gas evolution ceased, the ice-bath was removed. After stirring at ambient temperature for 1 h, a solution of MeI (1.72 g, 12.2 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was added. After stirring for 5 h the solution was diluted with water (75 mL) and extracted with MeOtBu (3x30 mL). Combined organic extracts were washed with water (30 mL), brine (20 mL) and dried over Na₂SO₄. Purification by column chromatography using gradient elution from 10% EtOAc/petroleum ether to 30% EtOAc/petroleum ether afforded **10b** as a white solid (1.81 g, 88% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, R_f=0.62. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 121-123 °C. IR (film, cm⁻¹) 1663 (C=O) 1640 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.25 (1H, s) 7.98 (1H, dd, *J*=8.6, 1.6 Hz) 7.95-7.87 (3H, m) 7.65-7.60 (1H, m) 7.57-7.52 (2H, m) 7.49 (1H, d, *J*=2.4 Hz) 7.26 (1H, d, *J*=8.6 Hz) 3.23 (3H, s) 1.0 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 194.2, 177.7, 143.0, 138.5, 135.8, 133.6, 133.0, 132.7, 132.2, 131.4, 130.6, 129.9, 129.6, 128.9, 128.4, 127.7, 126.8, 124.7, 40.8, 39.5, 28.0. Anal. Calcd for C₂₃H₂₂ClNO₂: C, 72.72; H, 5.84; N 3.69. Found C, 73.48; H, 5.85; N, 3.51.

***N*-[4-chloro-2-(1-naphthylcarbonyl)phenyl]-*N*,2,2-trimethylpropanamide (10c)**

The same procedure was used as for **10b**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 10% EtOAc/petroleum ether to 30% EtOAc/petroleum ether afforded **10c** as a white solid (1.81 g, 85%); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, R_f=0.58. IR (film, cm⁻¹) 1663 (C=O) 1636

(C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.64 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 8.02 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.0$ Hz) 7.66 (6H, m) 7.21 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 3.28 (3H, s) 1.00 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 195.6, 177.6, 143.3, 139.8, 134.4, 133.8, 133.1, 132.6, 132.0, 131.2, 130.9, 130.7, 130.2, 128.4, 128.1, 126.6, 125.7, 124.2, 40.5, 39.3, 27.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$: C, 72.72; H, 5.84; N 3.69. Found C, 72.55; H, 5.75; 3.55.

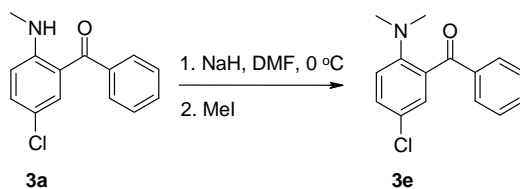
(5-chloro-2-(methylamino)phenyl)(2-naphthyl)methanone (3b).

A suspension of **10b** (1.8 g, 5.3 mmol) in a mixture of aqueous 6N HCl (100 mL) and AcOH (50 mL) was heated at 90 °C for 12 h. The resulting clear solution was basified to pH=8 with aqueous saturated NH_4OH and extracted with EtOAc (3x75 mL). Combined organic fractions were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Removal of volatiles afforded 1.42 g of **3b** as a yellow solid in 90% yield; analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, $R_f=0.30$. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 134-136 °C. IR (film, cm^{-1}) 3362 (NH) 1623 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.46 (1H, br s) 8.06 (1H, m) 7.97-7.90 (3H, m) 7.72 (1H, dd, $J=8.4, 1.6$ Hz) 7.64-7.55 (2H, m) 7.52 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.6$ Hz) 6.75 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 3.00 (3H, d, $J=5.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 151.1, 137.0, 134.8, 134.5, 134.0, 132.3, 129.7, 129.1, 128.2, 127.8, 126.8, 125.5, 118.3, 118.1, 112.7, 29.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 73.10; H, 4.77; N, 4.74. Found C, 73.12; H, 4.64; N, 4.68.

5-chloro-2-(methylamino)phenyl(1-naphthyl)methanone (3c).

The same procedure was used as for **3b**. Ketone **3c** was isolated as a yellow solid (1.21 g; 89% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, $R_f=0.26$.

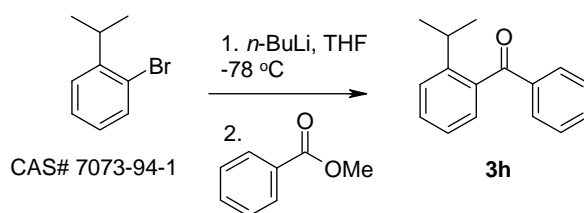
Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 129-131 °C. IR (film, cm^{-1}) 3325 (NH) 1627 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9.06 (1H, br s) 7.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.85-7.79 (4H, m) 7.35 (1H, dd, $J=9.0, 2.6$ Hz) 7.23 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 6.76 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 3.05 (3H, d, $J=5.0$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 151.5, 137.7, 135.6, 134.4, 133.6, 130.5, 129.9, 128.4, 126.9, 126.4, 125.5, 125.4, 124.6, 118.7, 118.3, 112.8, 29.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 73.10; H, 4.77; N, 4.74. Found: C, 73.07; H, 4.71; N, 4.67.



(5-chloro-2-(dimethylamino)phenyl)(phenyl)methanone (3e).

NaH (60% in mineral oil, 122 mg, 3.05 mmol) was washed under an argon atmosphere with anhydrous Et_2O (2x3 mL) to remove the mineral oil, then suspended in anhydrous DMF (5 mL) and cooled to 1-2 °C in an ice-bath. A solution of ketone **3a** (625 mg, 2.54 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was added gradually. When gas evolution ceased, the ice-bath was removed. After stirring at ambient temperature for 1 h, a solution of MeI (716 mg, 5.08 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was added. After stirring for 5 h the solution was diluted with water (40 mL) and extracted with MeOtBu (3x30 mL). Combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography using gradient elution from 10% CH_2Cl_2 /petroleum ether to 20% CH_2Cl_2 /petroleum ether afforded **3e** as a yellow solid (350 mg, 53%); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, $R_f=0.28$. Pure material was obtained by crystallization from

EtOAc/petroleum ether: mp 88-91 °C (Lit.³: 91-92 °C). IR (film, cm⁻¹) 1659 (CO); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.75 (2H, d, *J*=7.6 Hz) 7.52-4.46 (1H, m) 7.36 (2H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz) 7.25 (1H, dd, *J*=8.8, 2.6 Hz) 7.20-7.18 (1H, m) 6.84 (1H, d, *J*=8.8 Hz) 2.61 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.7, 150.1, 137.0, 133.0, 131.1, 130.1, 130.0, 129.9, 128.3, 123.8, 117.8, 43.4. Anal. Calcd for C₁₅H₁₄ClNO: C, 69.37; H, 5.43; N, 5.39. Found: C, 69.18; H, 5.46; N, 5.21.

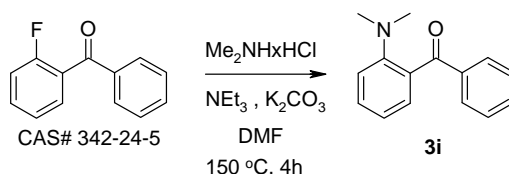


(2-Isopropylphenyl)(phenyl)methanone (3h).

n-BuLi (2.5M solution in hexane, 3.2 mL, 7.91 mmol) was added gradually to a cooled (-78 °C) solution of 1-bromo-2-isopropylbenzene (1.5 g, 7.53 mmol) in anhydrous THF (8 mL). After stirring at -78 °C for 45 min, a pre-cooled solution (-78 °C) of methyl benzenecarboxylate (1.23 g, 9.04 mmol) in anhydrous THF (8 mL) was added via cannula. The yellow solution was stirred at -78 °C for 30 min, quenched with aqueous 1N HCl (20 mL), extracted with EtOAc (3x30 mL) and combined organic extracts were concentrated. To hydrolyze an excess of methyl benzenecarboxylate, the residue was re-dissolved in 1,4-dioxane (50 mL) and aqueous 1N NaOH (50 mL) was added. The resulting mixture was heated at 100 °C for 1 hour, cooled to room temperature and extracted with EtOAc (3x50 mL). Combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether to afford **3h** as a colorless oil (1.00 g, 59%); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, *R*_f=0.48. IR (film, cm⁻¹) 1667 (C=O); ¹H NMR (400 MHz,

(3) Brown, E.; Lézé, A.; Touet, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2029.

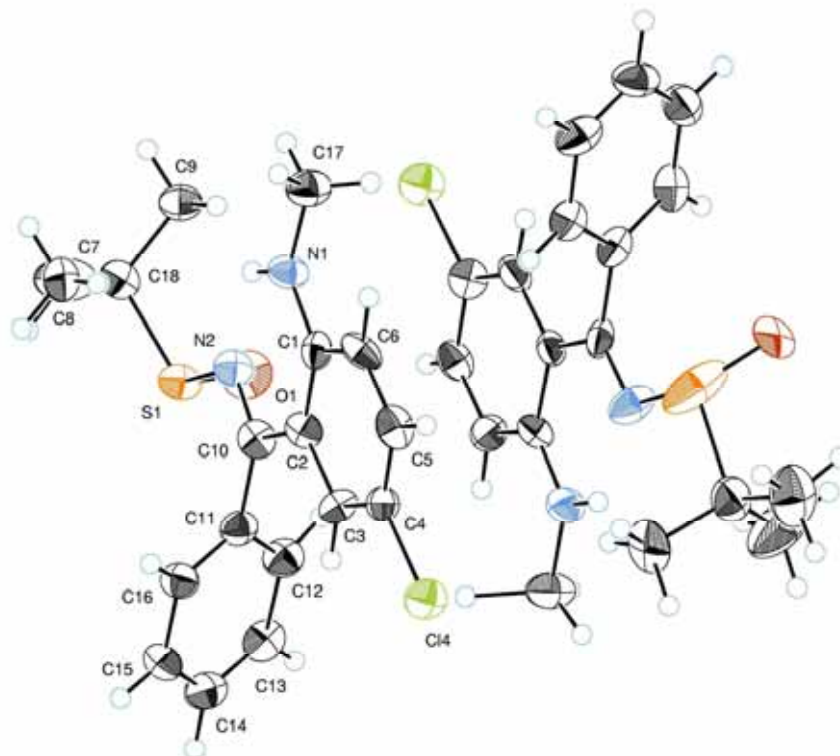
CDCl₃, ppm) δ 7.81 (2H, dd, $J=7.2$, 1.0 Hz) 7.59-7.54 (1H, m) 7.49-7.41 (4H, m) 7.32-7.10 (2H, m) 3.03 (1H, septet, $J=6.8$ Hz) 1.18 (6H, d, $J=6.8$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.0, 147.1, 138.3, 137.7, 133.3, 130.1, 130.1, 128.4, 127.5, 126.0, 125.1, 30.2, 24.0. HRMS-ESI (m/z) calcd for C₁₆H₁₇O [M+H]⁺ 225.1279, found 225.1236.



(2-(Dimethylamino)phenyl)(phenyl)methanone (3i).

A mixture of (2-fluorophenyl)(phenyl)methanone (1.0 g, 4.99 mmol), K₂CO₃ (793 mg, 5.74 mmol), Et₃N (581 mg, 5.74 mmol), dimethylamine hydrochloride (469 mg, 5.74 mmol) and anhydrous DMF (5 mL) was heated for 4 h at 150 °C in an ACE® pressure tube (10 mL). After cooling to ambient temperature the mixture was purified into H₂O (50 mL) and extracted with MeOtBu (3x50 mL). Combined organic extracts were washed with aqueous 4N HCl (2x50 mL), aqueous layers were combined, basified with aqueous concentrated NH₄OH (to pH=8) and extracted with MeOtBu (3x50 mL). organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄. Purification by column chromatography on silica gel using gradient elution from 2% EtOAc/petroleum ether to 10% EtOAc/petroleum ether afforded **3i** as a yellow oil (1.10 g, 98%); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether R_f=0.28. IR (film, cm⁻¹) 1653 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.88-7.79 (2H, m) 7.58-7.53 (1H, m) 7.47-7.38 (3H, m) 7.33 (1H, dd, $J=7.6$, 1.6 Hz) 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 6.91 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6 Hz), 2.71 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 198.2, 151.6, 137.7, 132.6, 131.4, 130.7, 129.9, 129.1, 128.1, 118.8, 116.4, 43.4. HRMS-ESI (m/z) calcd for C₁₅H₁₆NO [M+H]⁺ 226.1232, found 226.1213.

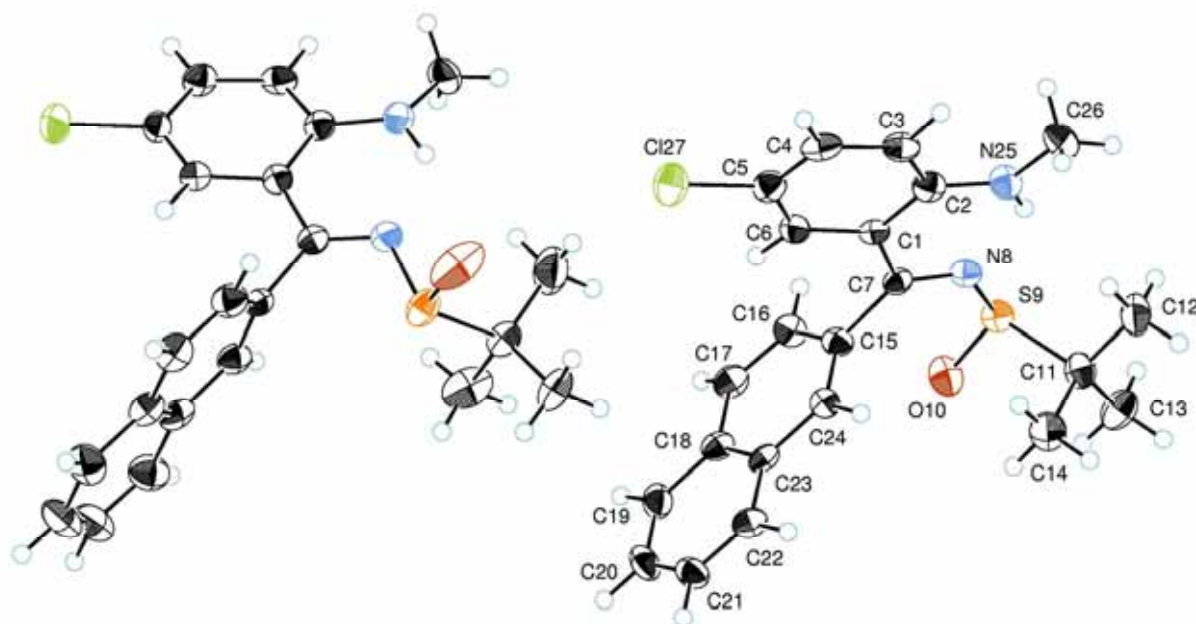
The X-ray structure of (*E*)-**4a**



Crystal data and structure refinement for (*E*)-**4a**

Identification code	M-848
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₁ Cl N ₂ O S
Formula weight	348.88
Temperature	223(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 10.3542(6) Å alpha = 90 deg. b = 10.0173(5) Å beta = 93.511(3) deg. c = 17.2627(9) Å gamma = 90 deg.
Volume	1787.15(17) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.297 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.336 mm ⁻¹
F(000)	736
Crystal size	0.17 x 0.19 x 0.28 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -11 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	6932
Independent reflections	6932 [R(int) = 0.0000]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6932 / 1 / 415
Goodness-of-fit on F ²	1.177
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0762, wR2 = 0.1791
R indices (all data)	R1 = 0.1286, wR2 = 0.2156
Absolute structure parameter	0.12(12)
Largest diff. peak and hole	0.496 and -0.467 e.Å ⁻³

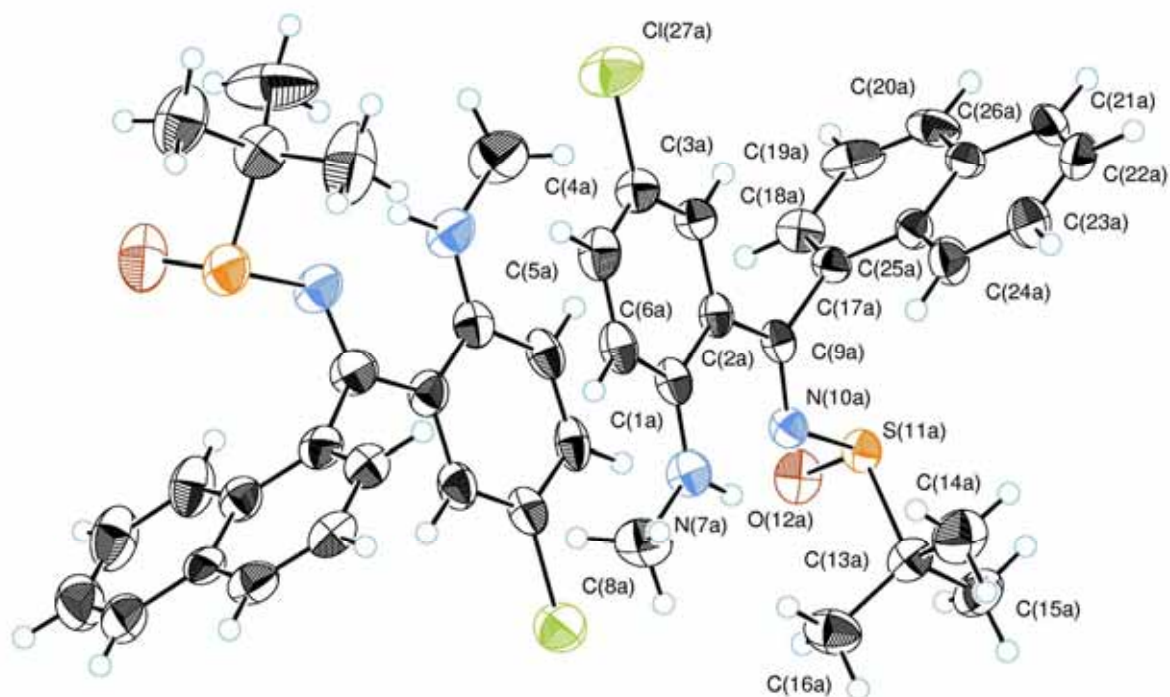
The X-ray structure of (*E*)-**4b**



Crystal data and structure refinement for (*E*)-**4b**

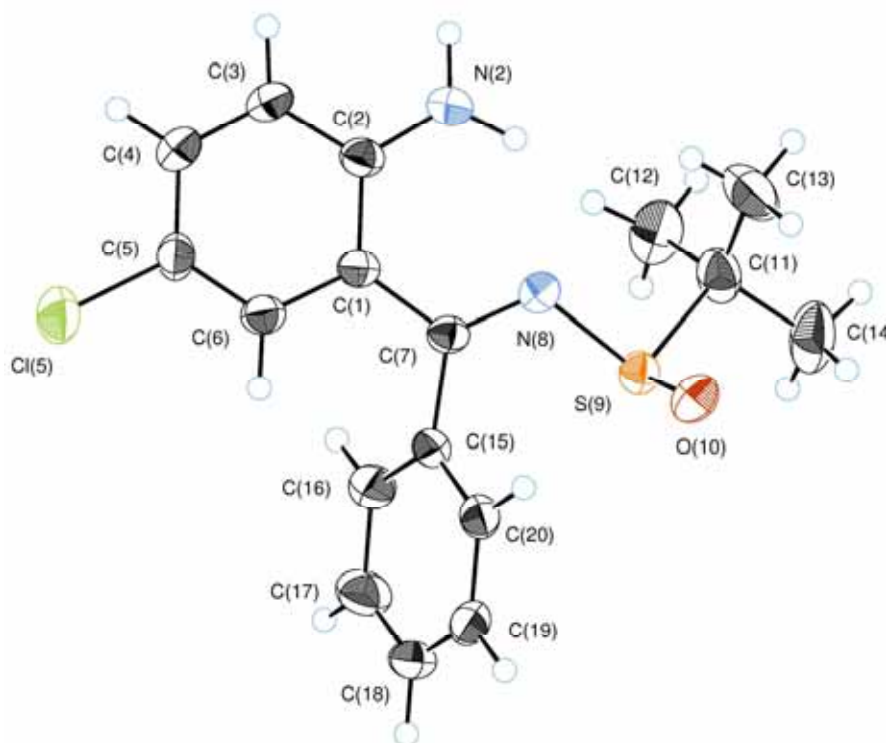
Identification code	M-719
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₃ Cl N ₂ O S
Formula weight	398.93
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 17.0011(7) Å alpha = 90 deg. b = 5.8887(2) Å beta = 93.1231(18) deg. c = 20.1269(9) Å gamma = 90 deg.
Volume	2012.00(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.317 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.308 mm ⁻¹
F(000)	840
Crystal size	0.30 x 0.24 x 0.19 mm
Theta range for data collection	2.41 to 27.50 deg.
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 22, -6 ≤ k ≤ 7, -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	8043
Independent reflections	8043 [R(int) = 0.0000]
Max. and min. transmission	0.9438 and 0.9133
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8043 / 1 / 487
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0745, wR2 = 0.1339
R indices (all data)	R1 = 0.1377, wR2 = 0.1625
Absolute structure parameter	0.03(11)
Largest diff. peak and hole	0.374 and -0.299 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*E*)-**4c**

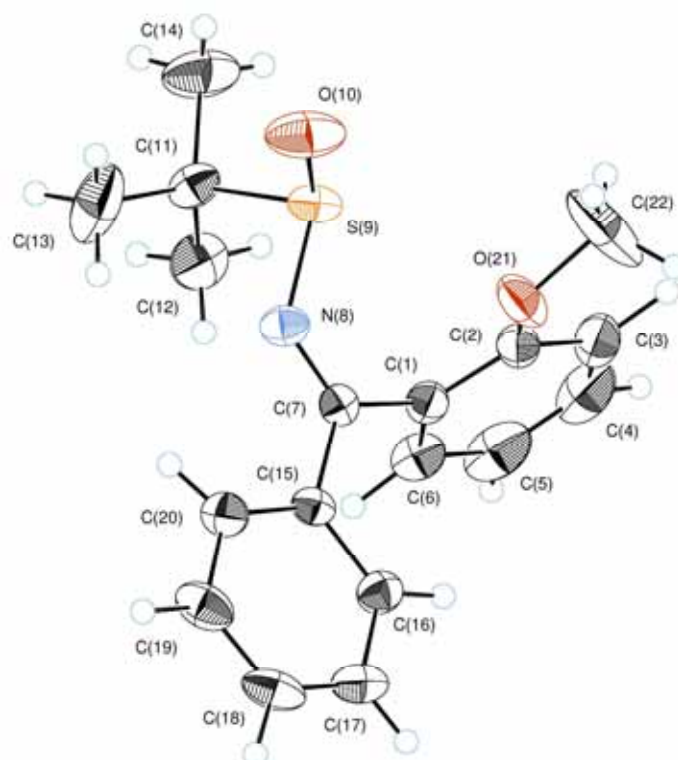


Crystal data and structure refinement for (*E*)-**4c**

Identification code	M-870
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₃ Cl N ₂ O S
Formula weight	398.94
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 12.1510(4) Å alpha = 90 deg. b = 9.6705(4) Å beta = 103.897(2) deg. c = 18.2329(8) Å gamma = 90 deg.
Volume	2079.77(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.274 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.300 mm ⁻¹
F(000)	840
Crystal size	0.11 x 0.17 x 0.28 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -11 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	7901
Independent reflections	5036 [R(int) = 0.032]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3506 / 1 / 496
Goodness-of-fit on F ²	1.725
Final R indices [I > 3σ(I)]	R1 = 0.0680, wR2 = 0.2051
R indices (all data)	R1 = 0.1002, wR2 = 0.2360
Absolute structure parameter	0.02(11)
Largest diff. peak and hole	0.798 and -0.780 e.Å ⁻³

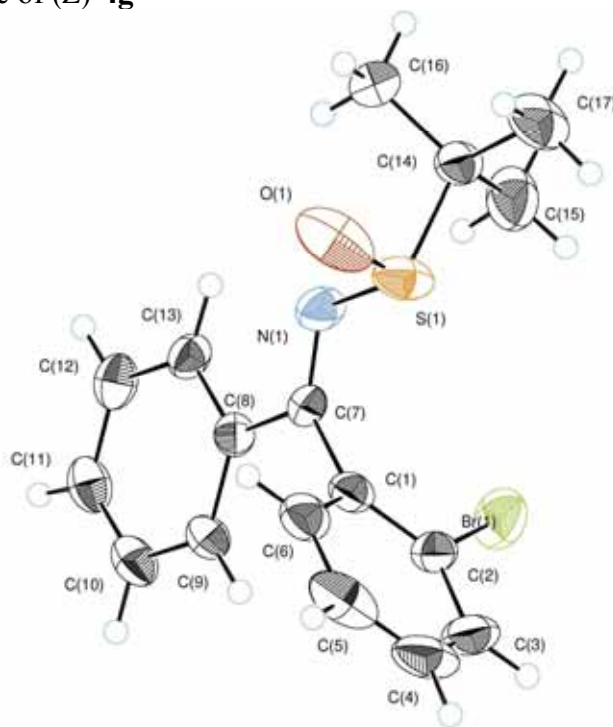
The X-ray structure of (*E*)-**4d**Crystal data and structure refinement for (*E*)-**4d**

Identification code	VJ-189
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₉ Cl N ₂ O S
Formula weight	334.869
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.1213(2) Å alpha = 90 deg. b = 9.5780(2) Å beta = 90 deg. c = 20.1152(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1757.34(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.266 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.339 mm ⁻¹
F(000)	704
Crystal size	0.27 x 0.23 x 0.06 mm
Two-theta max. for data	60.0 deg.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 28
Reflections collected	4999
Independent reflections	4973 [R(int) = 0.024]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4973 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	1.086
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0566, wR2 = 0.1507
R indices (all data)	R1 = 0.0912, wR2 = 0.1896
Absolute structure parameter	0.01(10)
Largest diff. peak and hole	0.611 and -0.783 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (Z)-**4f**Crystal data and structure refinement for (Z)-**4f**

Identification code	M-806
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₁ N O ₂ S
Formula weight	315.43
Temperature	188(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 10.7047(3) Å alpha = 90 deg. b = 10.7252(2) Å beta = 90 deg. c = 14.7684(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	1695.56(8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.236 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.197 mm ⁻¹
F(000)	672
Crystal size	0.38 x 0.27 x 0.21 mm
Two-theta max. for data	58.0 deg.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 14, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	4357
Independent reflections	4338 [R(int) = 0.026]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4338 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	1.177
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1258
R indices (all data)	R1 = 0.0697, wR2 = 0.1482
Absolute structure parameter	-0.06(9)
Largest diff. peak and hole	0.400 and -0.632 e.Å ⁻³

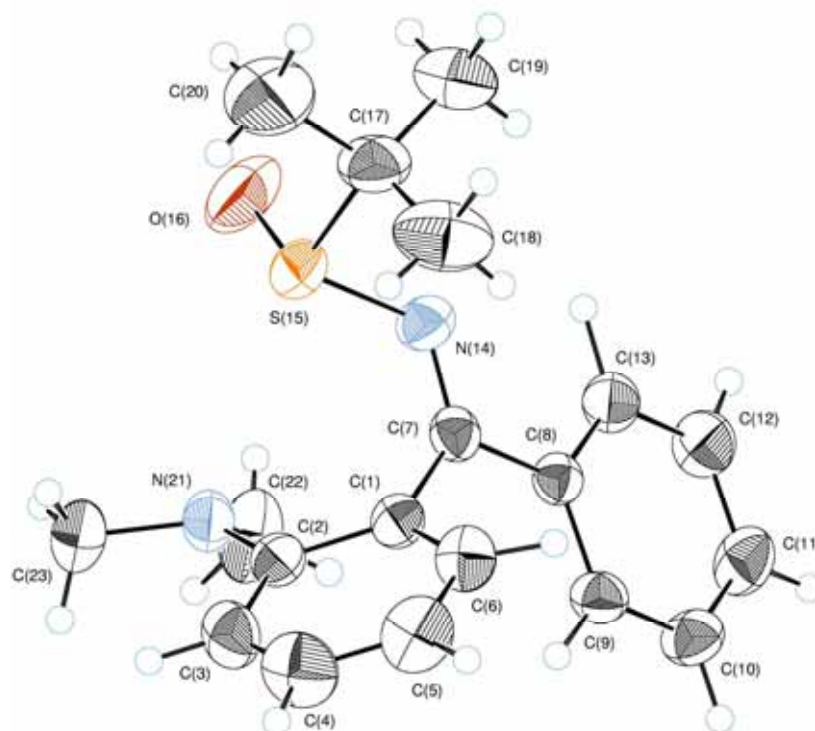
The X-ray structure of (Z)-4g



Crystal data and structure refinement for (Z)-4g

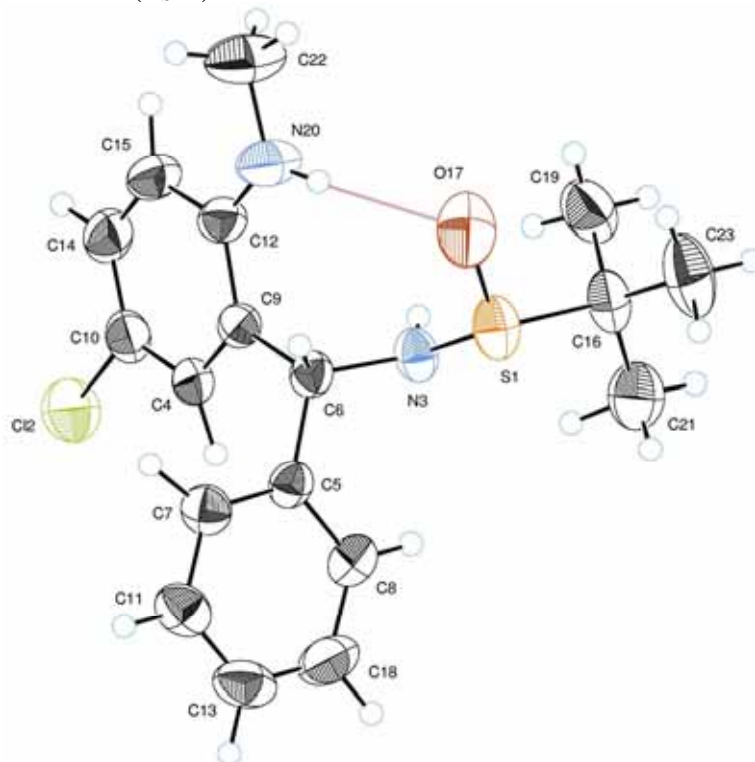
Identification code	DS-208
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₀ Br N O ₂ S
Formula weight	382.31
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Tetragonal
Space group	P 43
Unit cell dimensions	a = 12.7478(3) Å alpha = 90 deg. b = 12.7478(3) Å beta = 90 deg. c = 10.8174(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1757.90(8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.445 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.463 mm ⁻¹
F(000)	784
Crystal size	0.21 x 0.21 x 0.19 mm
Two-theta max. for data	60.0 deg.
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -12 ≤ k ≤ 12, -11 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	4257
Independent reflections	4257 [R(int) = 0.0000]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.6519 and 0.6258
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4257 / 1 / 194
Goodness-of-fit on F ²	0.998
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0508, wR ₂ = 0.1208
R indices (all data)	R ₁ = 0.0723, wR ₂ = 0.1361
Absolute structure parameter	0.029(13)
Largest diff. peak and hole	0.468 and -0.617 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (Z)-4i

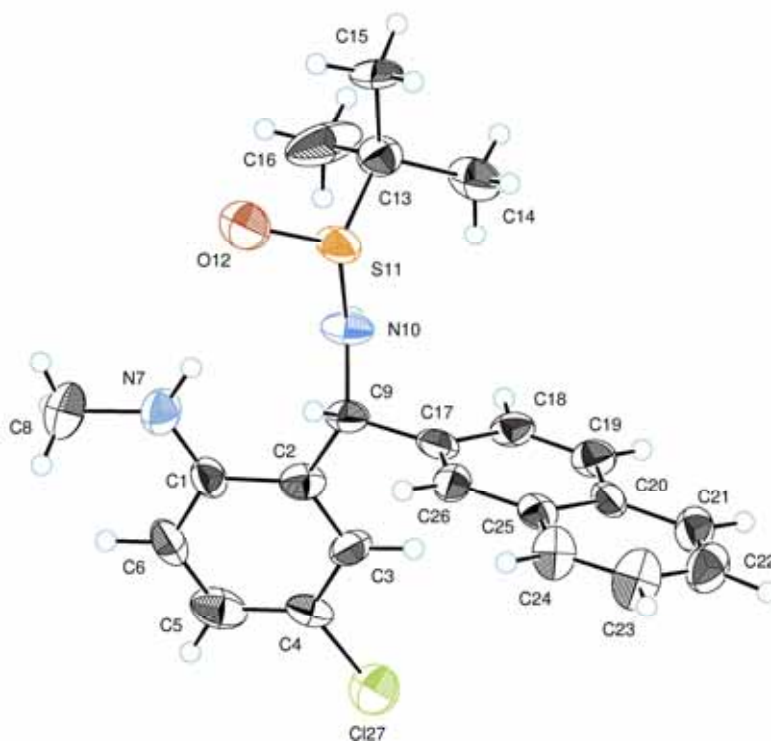


Crystal data and structure refinement for (Z)-4i

Identification code	M-807
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O S
Formula weight	328.478
Temperature	258(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 7.3755(2) Å alpha = 90 deg. b = 9.4464(2) Å beta = 90 deg. c = 26.3763(8) Å gamma = 90 deg.
Volume	1837.69(8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.187 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.182 mm ⁻¹
F(000)	704
Crystal size	0.33 x 0.27 x 0.24 mm
Two-theta max. for data	56.0 deg.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -34 ≤ l ≤ 34
Reflections collected	4220
Independent reflections	4197 [R(int) = 0.029]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4197 / 0 / 208
Goodness-of-fit on F ²	1.148
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0543, wR2 = 0.1436
R indices (all data)	R1 = 0.0841, wR2 = 0.1794
Absolute structure parameter	0.02(13)
Largest diff. peak and hole	0.440 and -0.493 e.Å ⁻³

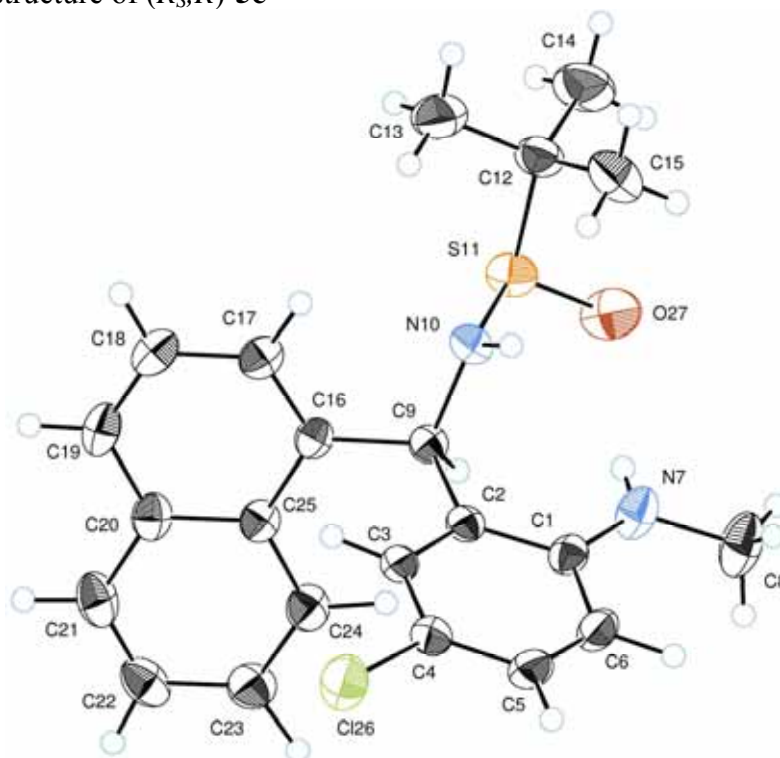
The X-ray structure of (*R*_S,*R*)-**5a**Crystal data and structure refinement for (*R*_S,*R*)-**5a**

Identification code	M-599
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₃ Cl N ₂ O S
Formula weight	350.89
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 7.6984(3) Å alpha = 90 deg. b = 13.8253(6) Å beta = 112.762(3) deg. c = 9.5434(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	936.63(6) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.244 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.321 mm ⁻¹
F(000)	372
Crystal size	0.36 x 0.27 x 0.19 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 17, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	3743
Independent reflections	3707 [R(int) = 0.0187]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3707 / 1 / 208
Goodness-of-fit on F ²	1.154
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0469, wR2 = 0.1259
R indices (all data)	R1 = 0.0575, wR2 = 0.1339
Absolute structure parameter	-0.03(7)
Largest diff. peak and hole	0.594 and -0.665 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-**5b**Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-**5b**

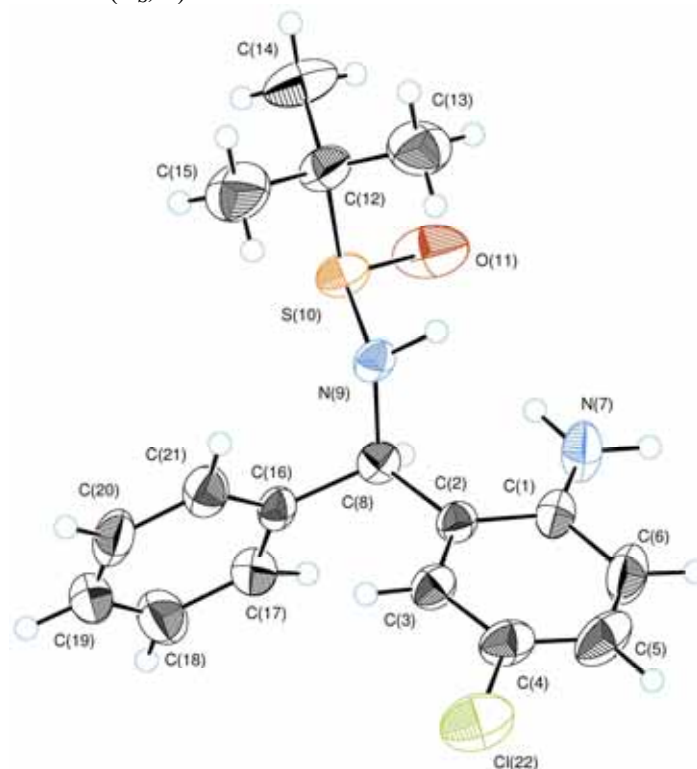
Identification code	M-852
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₅ Cl N ₂ O S
Formula weight	400.95
Temperature	223(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 5.8283(3) Å alpha = 90 deg. b = 15.6113(9) Å beta = 98.277(3) deg. c = 11.4393(8) Å gamma = 90 deg.
Volume	1029.99(11) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.293 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.301 mm ⁻¹
F(000)	424
Crystal size	0.27 x 0.21 x 0.12 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -18 ≤ k ≤ 20, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	4357
Independent reflections	4357 [R(int) = 0.0000]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9648 and 0.9231
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4357 / 1 / 244
Goodness-of-fit on F ²	1.062
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0672, wR2 = 0.1528
R indices (all data)	R1 = 0.1338, wR2 = 0.1954
Absolute structure parameter	-0.09(12)
Largest diff. peak and hole	0.293 and -0.427 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-5c

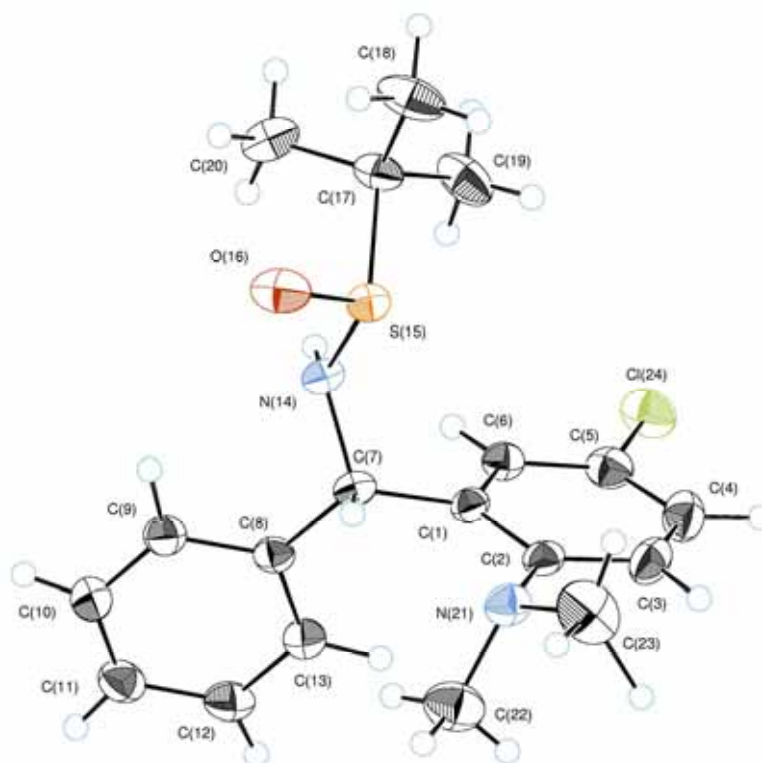


Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-5c

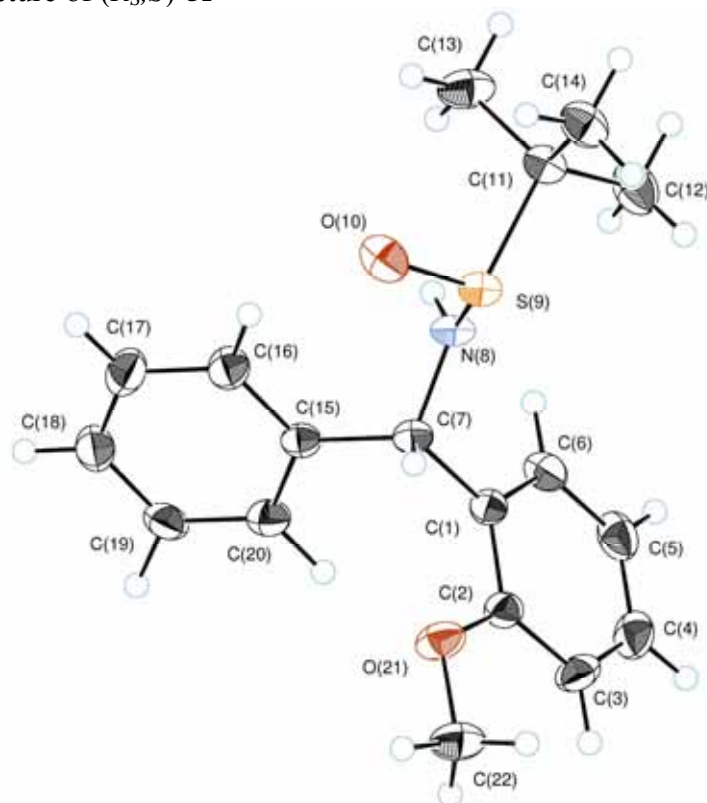
Identification code	M-844
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₅ Cl N ₂ O S
Formula weight	400.972
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 8.7649(2) Å alpha = 90 deg. b = 13.6787(4) Å beta = 113.1490(12) deg. c = 9.6973(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1069.02(5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.246 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.290 mm ⁻¹
F(000)	424
Crystal size	0.27 x 0.21 x 0.16 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -16 ≤ k ≤ 17, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	4255
Independent reflections	4247 [R(int) = 0.024]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4247 / 1 / 252
Goodness-of-fit on F ²	0.978
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0357, wR2 = 0.0920
R indices (all data)	R1 = 0.0405, wR2 = 0.0961
Absolute structure parameter	0.02(6)
Largest diff. peak and hole	0.216 and -0.300 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-**5d**Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-**5d**

Identification code	VJ-199
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₁ Cl N ₂ O S
Formula weight	336.885
Temperature	223(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 9.5514(3) Å alpha = 90 deg. b = 11.4813(3) Å beta = 90 deg. c = 16.0868(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1764.12(10) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.269 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.34 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.31 x 0.26 x 0.17 mm
Two-theta max. for data	60.0 deg.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	5169
Independent reflections	2888 [R(int) = 0.034]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1736 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	1.235
Final R indices [I > 3σ(I)]	R ₁ = 0.058, wR ₂ = 0.137
R indices (all data)	R ₁ = 0.126, wR ₂ = 0.369
Absolute structure parameter	0.01(12)
Largest diff. peak and hole	0.77 and -1.01 e.Å ⁻³

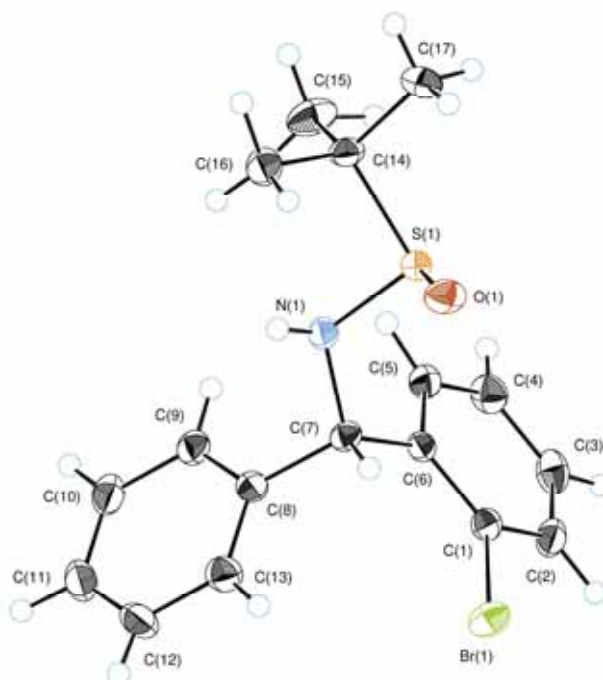
The X-ray structure of (*R*,*S*)-**5e**Crystal data and structure refinement for (*R*,*S*)-**5e**

Identification code	RS-13
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₅ Cl N ₂ O S
Formula weight	364.92
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.6281(3) Å alpha = 90 deg. b = 10.0335(3) Å beta = 90 deg. c = 20.0405(7) Å gamma = 90 deg.
Volume	1935.98(11) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.252 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.313 mm ⁻¹
F(000)	776
Crystal size	0.26 x 0.17 x 0.15 mm
Two-theta max. for data	57.0 deg.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	4846
Independent reflections	4846 [R(int) = 0.0000]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4846 / 0 / 217
Goodness-of-fit on F ²	1.186
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0509, wR2 = 0.1346
R indices (all data)	R1 = 0.0713, wR2 = 0.1657
Absolute structure parameter	0.10(9)
Largest diff. peak and hole	0.448 and -0.579 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R,S*)-**5f**Crystal data and structure refinement for (*R,S*)-**5f**

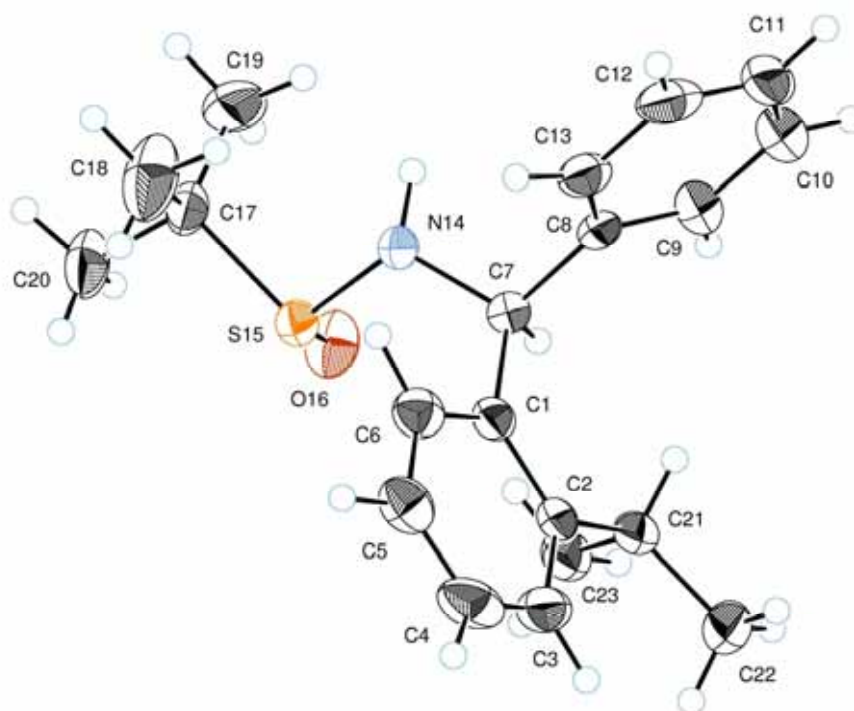
Identification code	M-830
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₃ N O ₂ S
Formula weight	317.43
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.5631(3) Å alpha = 90 deg. b = 9.6026(3) Å beta = 90 deg. c = 18.5489(7) Å gamma = 90 deg.
Volume	1703.36(10) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.238 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.197 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	0.31 x 0.28 x 0.09 mm
Two-theta max. for data	58.0 deg.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -25 ≤ l ≤ 25
Reflections collected	4561
Independent reflections	4561 [R(int) = 0.0000]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4561 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	0.947
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0522, wR ₂ = 0.1230
R indices (all data)	R ₁ = 0.0832, wR ₂ = 0.1418
Absolute structure parameter	-0.07(9)
Largest diff. peak and hole	0.238 and -0.253 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R_S*,*S*)-**5g**



Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*S*)-**5g**

Identification code	DS-1
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₀ Br N O S
Formula weight	366.31
Temperature	158(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 9.3092(8) Å alpha = 90 deg b = 12.0749(11) Å beta = 90 deg c = 14.8431(14) Å gamma = 90 deg
Volume	1668.5(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.458 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.587 mm ⁻¹
F(000)	752
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.32 mm
Theta range for data collection	3.51 to 28.30 deg
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 16, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	19135
Independent reflections	4153 [R(int) = 0.0302]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. Transmission	0.888 and 0.707
Refinement method	0.888 and 0.707
Data / restraints / parameters	4153 / 0 / 272
Goodness-of-fit on F ²	1.036
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0209, wR ₂ = 0.0505
R indices (all data)	R ₁ = 0.0247, wR ₂ = 0.0519
Absolute structure parameter	-0.010(7)
Extinction coefficient	0.0029(5)
Largest diff. peak and hole	0.261 and -0.341 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R*,*S*)-**5h**Crystal data and structure refinement for (*R*,*S*)-**5h**

Identification code	M-887
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₇ N O S
Formula weight	329.506
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.3004(4) Å alpha = 90 deg. b = 13.5899(6) Å beta = 90 deg. c = 14.7561(7) Å gamma = 90 deg.
Volume	1865.05(15) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.174 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.178 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.22 x 0.17 x 0.12 mm
Two-theta max. for data	58.0 deg.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -18 ≤ k ≤ 18, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	4739
Independent reflections	4716 [R(int) = 0.033]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4716 / 0 / 212
Goodness-of-fit on F ²	1.063
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0684, wR2 = 0.1653
R indices (all data)	R1 = 0.1316, wR2 = 0.2138
Absolute structure parameter	0.09(14)
Largest diff. peak and hole	0.490 and -0.455 e.Å ⁻³

2. PIELIKUMS

Martjuga, M.; Belyakov, S.; Liepinsh, E.; Suna, E.

“Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines. II: Diastereoselective Reduction of Atropisomeric *N-tert*-Butanesulfinylketimines”

J. Org. Chem. **2011**, 76, 2635-2647

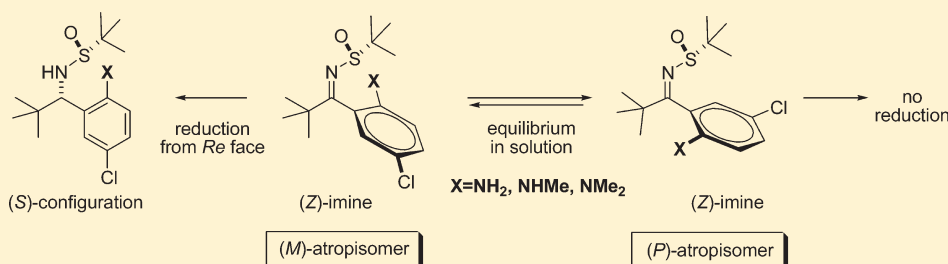
Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines. II: Diastereoselective Reduction of Atropisomeric *N*-*tert*-Butanesulfinylketimines

Marina Martjuga, Sergey Belyakov, Edvards Liepinsh, and Edgars Suna*

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, LV-1006 Riga, Latvia

Supporting Information

ABSTRACT:



Chiral, nonracemic *o*-aminobenzylamines were prepared in a highly diastereoselective reduction of atropisomeric *N*-*tert*-butanesulfinylketimines. The ortho-substituent ensures the distinct reactivity of atropisomers **4d–f**. The free energy of activation for atropisomerization of sulfinylimines **4d–f** in THF-*d*₈ was determined by NMR methods to range from 70.8 to 97.9 kJ/mol.

INTRODUCTION

Chiral, nonracemic α -methylbenzylamines have found numerous applications in asymmetric synthesis.¹ Introduction of an ortho-substituent often enhances enantioselectivity and endows this chiral entity with 1,3-bidentate properties, thus considerably expanding the scope of potential applications. Thus, enantiopure *o*-hydroxybenzylamines² have been employed as chiral ligands for asymmetric addition of dialkyl zinc reagents to aldehydes³ and in the enantioselective reduction of ketones,⁴ whereas *o*-methoxybenzylamines have been used in the design of highly efficient phosphoramidite ligands for Ir-catalyzed asymmetric allylic substitution reaction.⁵ Furthermore, chiral *o*-phosphino-benzylamines are useful bidentate ligands for enantioselective hydrogenation.⁶ Finally, *o*-aminobenzylamines have also been employed as efficient chiral catalysts⁷ and chiral reagents.⁸ However, even broader application of *o*-aminobenzylamines in asymmetric synthesis has been hampered by lack of convenient methods for their preparation.

Herein we report an efficient approach toward chiral, nonracemic *o*-aminobenzylamines **1**, **2** (Figure 1) via the diastereoselective reduction of *N*-*tert*-butanesulfinylketimines.^{9,10} This study was stimulated by our recent demonstration of unusual directing effects by the ortho-substituent in the diastereoselective reduction of *N*-*tert*-butanesulfinylketimines.¹¹ Thus, we showed that the ortho-substituent controls the *E/Z* geometry of diaryl *N*-*tert*-butanesulfinylketimines and established that there is a correlation between facial selectivity of the reduction and the *E/Z* geometry of the starting ketimines. Our new investigation reinforces the observed correlation by increasing the structural diversity of ketimines as well as provides additional insights into the relationship

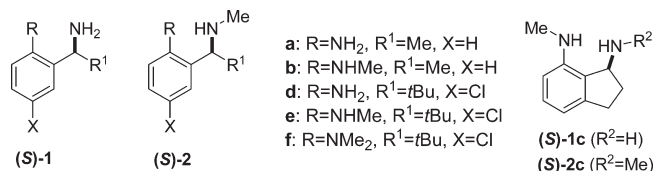


Figure 1. Target diamines **1** and **2**.

between the reactivity and structure of *N*-*tert*-butanesulfinylketimines. In particular, we demonstrate herein the distinct reactivity of configurationally stable atropisomers of *N*-*tert*-butanesulfinylketimines in the diastereoselective reduction with representative hydride reducing agents.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and Structural Analysis of Sulfinylimines 4a–f. Following the procedure reported in the literature,¹² heating of ketones **3a–e**¹³ with (*R*_S)-*tert*-butanesulfinamide at 75 °C in the presence of Ti(OEt)₄ (Scheme 1) afforded sulfinylimines **4a–e**. Sulfinylimine **4f** could not be synthesized in the reaction of ketone **3f** with (*R*_S)-*tert*-butanesulfinamide even under forcing conditions (heating at 120 °C in Ti(OEt)₄ without solvent). Therefore, **4f** was obtained from (*Z*)-**4e** by a deprotonation–alkylation sequence (Scheme 1).

Sulfinylimines **4a,b** were formed as *E*-isomers (entries 1 and 2, Table 1) as evidenced by the X-ray crystallographic analysis. The

Received: December 28, 2010

Published: March 16, 2011

formation of *E*-sulfinylimines **4a,b** is noteworthy because structurally related ortho-substituted acetophenone imines favor the opposite, i.e. *Z*-geometry.¹⁴ The preference for *E*-isomers of sulfinylimines **4a,b** was attributed to stabilization by an intramolecular hydrogen bond between the nitrogen of the aniline and that of the imino group, as evidenced by the 2.66–2.68 Å distance¹⁵ between the two nitrogens in crystal lattices of sulfinylimines **4a,b** (see N1–N2 distances in entries 1 and 2, Table 1). The intramolecular hydrogen bond enforces a *syn*-periplanar relationship between the aniline ring and the C=N bond of the imines **4a,b** (see C1–C2–C3–N2 torsion angles, Table 1), and places the sulfoxide moiety in the trans position.¹⁶ As anticipated, sulfinylimine **4c** was obtained as *E*-isomer. *Z*-geometry is unfavorable because of nonbonded steric interactions between the ortho-substituent and the sulfinylimine moiety in the conformationally fixed 2,3-dihydro-1*H*-indene scaffold.

Surprisingly, the structurally related sulfinylimines **4d–f** exist as *Z*-isomers in the crystalline form as evidenced by X-ray analysis (entries 3–5, Table 1). Apparently, the *E* geometry of sulfinylimines **4d–f** is unfavorable due to the nonbonded

steric interactions between the bulky chiral auxiliary and the *tert*-butyl group of the imine moiety. Hence, the stabilization by the intramolecular hydrogen bond between the nitrogen of the aniline and that of the sulfinyl group is overridden by steric interactions in sulfinylimines (*Z*)-**4d–e**. In the observed *Z* geometry, *tert*-butyl groups are positioned mutually trans with respect to the C=N bond, and the ortho-substituted phenyl moieties of imines **4d–f** are twisted out of the C=N plane (see C1–C2–C3–N2 torsion angles, Table 1). Furthermore, sulfinylimine (*Z*)-**4e** exists as a 1:1 mixture of (*M*) and (*P*) atropisomers in the crystal lattice, apparently because of a hindered rotation about the aryl-imine axis. By intriguing contrast, individual crystals of sulfinylimines (*Z*)-**4d** and (*Z*)-**4f** were obtained exclusively as the (*M*)-atropisomers (see Table 1).

(*E*)-Sulfinylimines **4a,b** were the only species observed in THF-*d*₈ and CDCl₃ solutions at ambient temperature. The absence of (*Z*)-**4a,b** isomers (within NMR detection limits) suggests a high configurational stability of the *E*-isomers in various solvents, apparently owing to the stabilizing effect of the intramolecular hydrogen bond. On the other hand, sterically hindered sulfinylimines **4d–f** existed solely as the (*Z*)-isomers in THF-*d*₈ solution. Furthermore, each of the sulfinylimines (*Z*)-**4d–f** appeared as a mixture of (*M*) and (*P*) atropisomers. Thus, when a single crystalline atropisomer (*Z*)-(*M*)-**4d** was dissolved in THF-*d*₈ at room temperature, the ¹H NMR spectrum of the resulting suspension showed two sets of signals in a ratio of 78:22.¹⁷ Likewise, a 79:21 ratio of isomers was formed when the crystalline 1:1 mixture of (*Z*)-**4e** atropisomers was dissolved in THF-*d*₈.

Crystalline atropisomer (*Z*)-(*M*)-**4f** displayed high configurational stability in THF-*d*₈ solution at –15 °C, and none of the isomeric (*Z*)-(*P*)-**4f** was observed after 24 h. However, isomerization to a 1:1 equilibrium mixture of atropisomers (*Z*)-(*M*)-**4f** and (*Z*)-(*P*)-**4f** occurred within 6 h at room temperature.¹⁸ Remarkably, the atropisomers of (*Z*)-**4f** could be easily separated by chromatography on silica gel. The individual atropisomers (*Z*)-(*M*)-**4f** and (*Z*)-(*P*)-**4f** are stable in the crystalline form at –18 °C for more than three weeks.

Scheme 1. Preparation of Sulfinylimines 4a–f

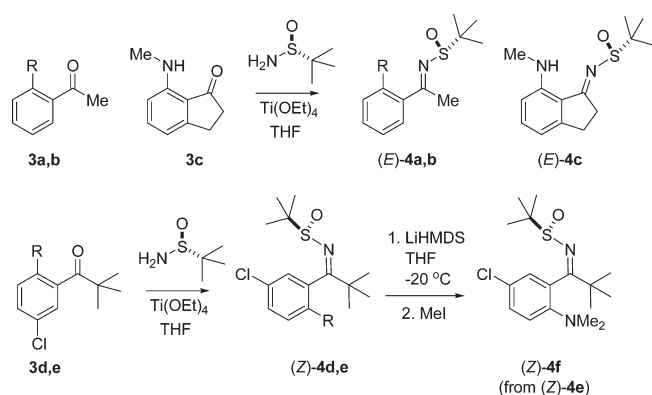
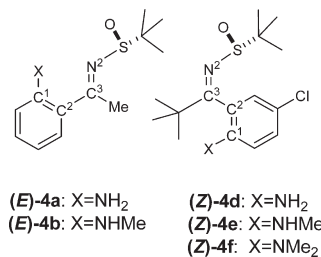
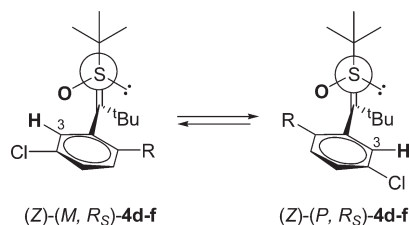


Table 1. Selected Crystallographic Parameters for Sulfinylketimines **4a,b,d–f**



entry	imine (<i>R</i> _S)- 4	N ¹ –N ² (Å)	C ¹ –C ² –C ³ –N ² torsion angle	C ³ –N ² –S–O torsion angle
1	(<i>E</i>)- 4a	2.683	–10.9	–138.9
2	(<i>E</i>)- 4b	2.658	6.3	–140.6
3	(<i>Z</i>)- 4d ^a		–77.9	–82.5
4	(<i>Z</i>)- 4e ^b		79.7 (<i>P</i>)	–95.5 (<i>P</i>)
			–84.1 (<i>M</i>)	–102.0 (<i>M</i>)
5	(<i>Z</i>)- 4f ^a		–111.2 ^c	–93.5 ^c

^a Crystallized as individual (*M*)-atropisomer. ^b Crystallized as 1:1 mixture of (*M*):(*P*) atropisomers in the unit cell. ^c Average values of two molecules crystallized in a unit cell.

Table 2. Rate Constants and Free Energy of Activation for Atropisomerization of Sulfonylimines (Z)-4d–f in THF-*d*₈

entry	imine	R	(M):(P) ratio, %	(P) → (M)		(M) → (P)		$\Delta G_{258}^{\ddagger}$ (kJ/mol)
				k , s ⁻¹	$\Delta G_{258}^{\ddagger}$ (kJ/mol)	k_{-1} , s ⁻¹	$\Delta(\Delta G_{258}^{\ddagger})$, kJ/mol	
1	(Z)-4d	NH ₂	22:78 ^a	62×10^{-4}	73.8	221×10^{-4}	71.1	2.7
2	(Z)-4e	NHMe	21:79 ^a	66×10^{-4}	73.7	247×10^{-4}	70.8	2.9
3	(Z)-4f	NMe ₂	1:1 ^b	0.45×10^{-4}	97.9 ^c	0.45×10^{-4}	97.9 ^c	0

^a Determined in THF-*d*₈ at 258 K by NMR. ^b Determined in THF-*d*₈ at 298 °C by NMR. ^c Corresponds to $\Delta G_{298}^{\ddagger}$ (kJ/mol).

The structural assignment of atropisomers (Z)-4d,e in solution was based on the differences in chemical shifts of H-3 and C-3 between the (M) and (P) atropisomeric series. Thus, the corresponding signals in the case of stable atropisomer (Z)-(M)-4f¹⁹ appeared downfield compared with those in the isomeric (Z)-(P)-4f, apparently due to the deshielding of the ortho-position by the sulfoxide oxygen (see Newman projections in the graphic of Table 2).²⁰ Similar differences between the chemical shifts of H-3 and C-3 were observed also for all atropisomeric sulfonylimines (Z)-4d–f ($\Delta\delta[{}^1\text{H}] = 0.03\text{--}0.05$ ppm, $\Delta\delta[{}^{13}\text{C}] = 1.5\text{--}2.6$ ppm).²¹ Consequently, the major atropisomers (Z)-4d,e in solution were assigned (P) geometry. The predominance of (P) atropisomers of (Z)-4d,e in solution was further supported by DFT calculations by using a B3LYP/6-31G(d,p) basis set.²² Accordingly, (Z)-(P)-4e was calculated to be more stable by 4.7 kJ/mol than the isomeric (Z)-(M)-4e.

To account for the observed fast interconversion of sulfonylimines (Z)-4d,e in solutions, the free energy of activation and rate constants for the atropisomerization of (Z)-4d–f were determined in THF-*d*₈ by NMR methods.²³ Barriers to the rotation around the aryl-imine bond of (Z)-4d,e isomers in THF-*d*₈ varied from 70.8 to 73.8 kJ/mol (see Table 2), values that are comparable to the isomerization barriers of related aryl ketimines.²⁴ The observed ground-state energy differences ($\Delta\Delta G_{258}^{\ddagger}$) correlate well with the equilibrium ratio of atropisomers in THF-*d*₈ (Table 2). The atropisomerization barrier for (Z)-4f in THF-*d*₈ was determined to be 97.9 kJ/mol (see Table 2), which is considerably higher than the interconversion barriers for (Z)-4d,e and comparable to the atropisomerization barriers of the most hindered (Z)-ketimines.²⁵

Diastereoselective Reduction of Sulfonylimines 4a–f. The reduction of imines 4a–f was carried out by using BH₃·THF or DIBAL at –78 °C in THF (Table 3, conditions A and B, respectively). Both reducing agents ensured excellent levels of diastereoselectivity. Furthermore, the purity of the major diastereomers 5a–f could be readily increased to >99:1 dr by flash column chromatography.

The relative configuration at the newly created asymmetric carbon was determined for reduction products 5a,b,d,e as well as for derivatives 6c and 7f by X-ray crystallographic analysis. Sulfonylamides 5a–c were formed with the *R* absolute configuration at the newly created asymmetric center, whereas reduction products 5d–f possessed the *S* configuration. These results reinforced

previously reported correlation between the sense of asymmetric induction and the favored *E* or *Z* configuration of the starting imines 4a–f.¹¹ Accordingly, the reduction of (*E*)-4a–c resulted in formation of (*R*_S,*R*)-5a–c whereas (Z)-4d–f afforded sulfonylamides (*R*_S,*S*)-5d–f.

The correlation between the facial selectivity of the reduction and *E* or *Z* geometry of the starting ketimines implies the involvement of a cyclic transition state for the reduction. Consequently, a chelation-controlled reduction mechanism²⁶ is proposed, where borane or DIBAL forms an “ate” complex with sulfonyl oxygen,²⁷ ensuring the internal sulfoxide-mediated delivery of hydride from the *Si* face (for (*E*)-4a–c) or from the *Re* face (for imines (Z)-4d–f) of the C=N bond (Figure 2, TS-1). Less likely is an alternative mechanism, where the NMe₂ group of the aniline controls the diastereoselectivity by forming a covalent N–B bond with the BH₃–THF or N–Al bond with DIBAL. In the latter case, the internal hydride transfer from (Z)-(M)-4f derived amidometallohydrides must occur from the *Si* face and afford the reduction products with (*R*) configuration at the newly created stereogenic center. In fact, (Z)-(M)-4f was reduced with DIBAL to (*R*_S,*S*)-5f with (*S*) configuration (99% conversion, 99:1 dr), and the outcome is consistent with the involvement of sulfonyl oxygen in the transient “ate” complex (Figure 2, TS-1).

Notably, the isomeric sulfonylimine (Z)-(P)-4f was completely unreactive in the reduction with DIBAL (Table 3, entries 16 vs 13). Thus, (Z)-(P)-4f did not react with BH₃·THF at –15 °C within 3 h, whereas (Z)-(M)-4f was reduced in 47% yield (dr = 99:1) (Table 3, entries 12 vs 15). After 22 h at –15 °C the conversion of (Z)-(M)-4f increased to 88%, but (Z)-(P)-4f still was not reduced.²⁸ The reluctance of (Z)-(P)-4f to undergo reduction by BH₃·THF or DIBAL presumably results from steric shielding of the sulfonylimine *Re* face by the *o*-dimethylamino group (TS-2, Figure 2) together with high configurational stability of (Z)-4f atropisomers under the reduction conditions.²⁹ Eventually, sulfonylimine (Z)-(P)-4f could be reduced with BH₃·THF at room temperature (2 h, 75% conversion, 99:1 dr). In the latter case, however, isomerization of (Z)-(P)-4f to the more reactive atropisomer (Z)-(M)-4f apparently took place.³⁰

Steric hindrance of the *Re*-face presumably would also occur in the structurally closely related sulfonylimines (Z)-(P)-4d,e (see TS-2, Figure 2), rendering them unreactive under the reduction

Table 3. Diastereoselective Reduction of *tert*-Butanesulfinylimines 4a–f

Entry	Imine (R_S)-4 ^a	Z:E ratio in THF ^b (%)	Reduction conditions ^c	d.r. ^d	Major diastereomer 5 ^e	Yield, ^f %
1		1:99	A	97:3		(99)
2	(<i>E</i>)-4a		B	93:7	(R_S,R)-5a	88 (99)
3		1:99	A	99:1		(99)
4	(<i>E</i>)-4b		B	99:1	(R_S,R)-5b	97 (99)
5		1:99	A	99:1		(99)
6	(<i>E</i>)-4c		B	99:1	(R_S,R)-5c ^g	94 (99)
7		99:1	A	99:1		(99)
8	(<i>Z</i>)-4d		B	99:1	(R_S,S)-5d	99
9		99:1	A	89:11		90
10	(<i>Z</i>)-4e		B	99:1	(R_S,S)-5e ^h	(47) ⁱ
11			A	-		0
12			A1	99:1		(47)
13	(<i>Z</i>)-(M)-4f		B	99:1		97 (99)
14		99:1	A	-		(0)
15			A1	-		(0)
16	(<i>Z</i>)-(P)-4f		B	-	(R_S,S)-5f ^j	(0)

^a Geometry of the C=N bond in crystalline material was determined by X-ray crystallographic analysis. ^b The *E/Z* ratio in THF-*d*₈ was determined at –15 °C by NOESY experiments. ^c Conditions A: BH₃·THF (1.6 equiv), –78 °C, THF, 3 h. Conditions B: DIBAL (3 equiv), –78 °C, THF, 3 h. Conditions A1: BH₃·THF (1.6 equiv), –15 °C, THF, 3 h. ^d Determined by ¹H NMR and HPLC assay for the crude reduction mixture. ^e Relative configuration of the major diastereomer 5 was determined by X-ray crystallographic analysis. ^f Yield of major diastereomer. In parentheses: conversion of imines 4a–f. ^g Relative configuration was determined by X-ray crystallographic analysis of (*R*_S,*R*)-6c. ^h X-ray analysis was performed for the minor diastereomer (*R*_S,*R*)-5e. ⁱ 96% yield and 99:1 dr was obtained in the reduction with DIBAL at room temperature. ^j Relative configuration was determined by X-ray crystallographic analysis of *S*-methyl sulfoximine (*R*_S,*S*)-7f.

conditions. However, the differences in the reduction rates of atropisomers (*Z*)-(M)-4d,e and (*Z*)-(P)-4d,e cannot be determined because fast atropisomerization occurs under the reduction conditions.³¹ The fast isomerization of sulfinylimines (*Z*)-4d,e apparently accounts for the excellent diastereoselectivities of the reduction. Thus, the 99:1 diastereomer ratio of (*R*_S,*S*)-5d,e (Table 3, entries 7–10) exceeds the ~4:1 equilibrium ratio of (*Z*)-(P)-4d,e and (*Z*)-(M)-4f in solution (see Table 2).

The isomeric (*E*)-sulfinylimines 4a–c afforded sulfinylamides (*R*_S,*R*)-5a–c with the opposite, i.e. (*R*) absolute configuration (Table 3). On the basis of our previous observations a cyclic transition state involving internal sulfoxide-mediated delivery of borane is proposed. The intramolecular hydrogen bond between the aniline N–H and nitrogen of the imine stabilizes the favored *E* conformation of sulfinylimines 4a,b in the transition state (TS-3).

Elaboration of Sulfinamides 5a–f To Target Diamines 1, 2. Following the procedure reported previously,¹¹ sulfinamides 5a–c were treated with 4 N HCl in dioxane to obtain (*R*)-1a–c in excellent yields (see Scheme 2). The cleavage of the chiral auxiliary occurred without racemization of the newly created stereogenic

center. To access the corresponding *N*-methyl derivatives (*R*)-2a–c, introduction of an *N*-methyl group at the benzylic nitrogen was performed before the removal of the chiral auxiliary from (*R*_S,*R*)-5a–c. This allowed regioselective *N*-lithiation of sulfonamide N–H in (*R*_S,*R*)-5a–c with LiHMDS without interference by aniline N–H, and subsequent addition of iodomethane gave the desired (*R*_S,*R*)-6a–c. On the other hand, a similar lithiation/methylation sequence from sulfinamides (*R*_S,*S*)-5d–f afforded the *S*-methyl sulfoximines (*R*_S,*S*)-7e–f instead of the anticipated *N*-methyl sulfinamides (Scheme 2).³² This change from *N*- to *S*-methylation was attributed to considerable steric hindrance near the sulfinyl nitrogen in sulfinamides (*R*_S,*S*)-5d–f. Therefore, the desired (*S*)-2d–f were synthesized by an alternative sequence starting with the desulfinylation of (*R*_S,*S*)-5d–f to benzylamines (*S*)-1d–f, followed by an *N*-formylation–reduction sequence (Scheme 2).

CONCLUSIONS

Synthesis of chiral, nonracemic *o*-aminobenzylamines 1 and 2 employed highly diastereoselective reduction of

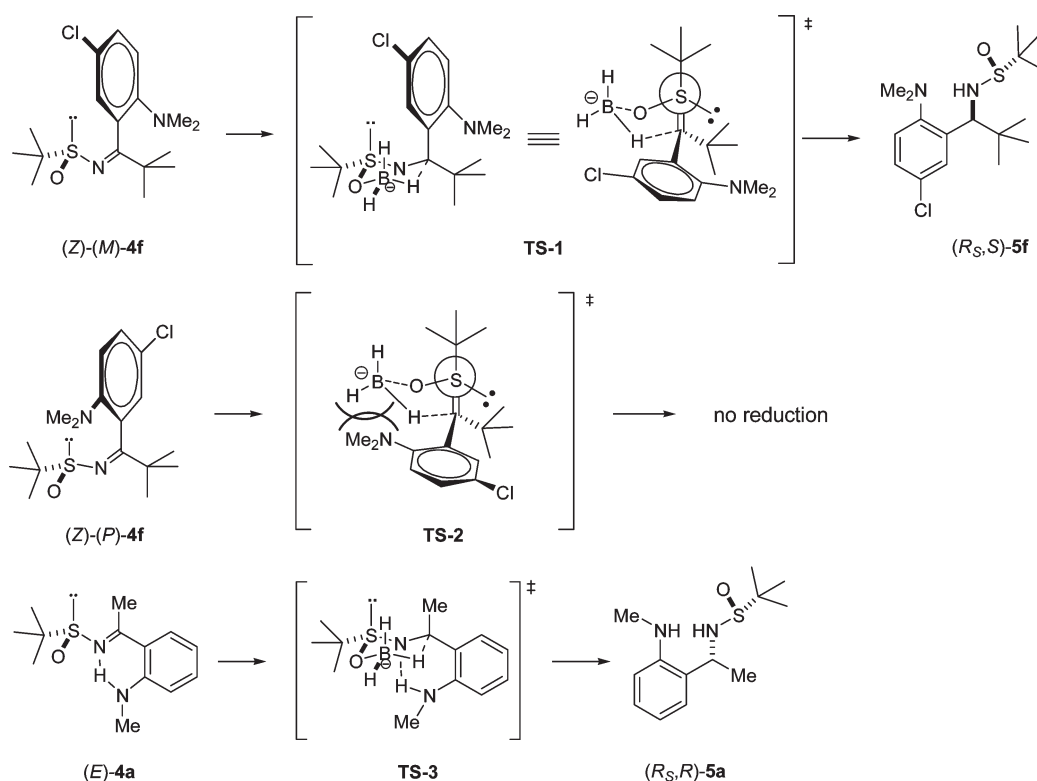
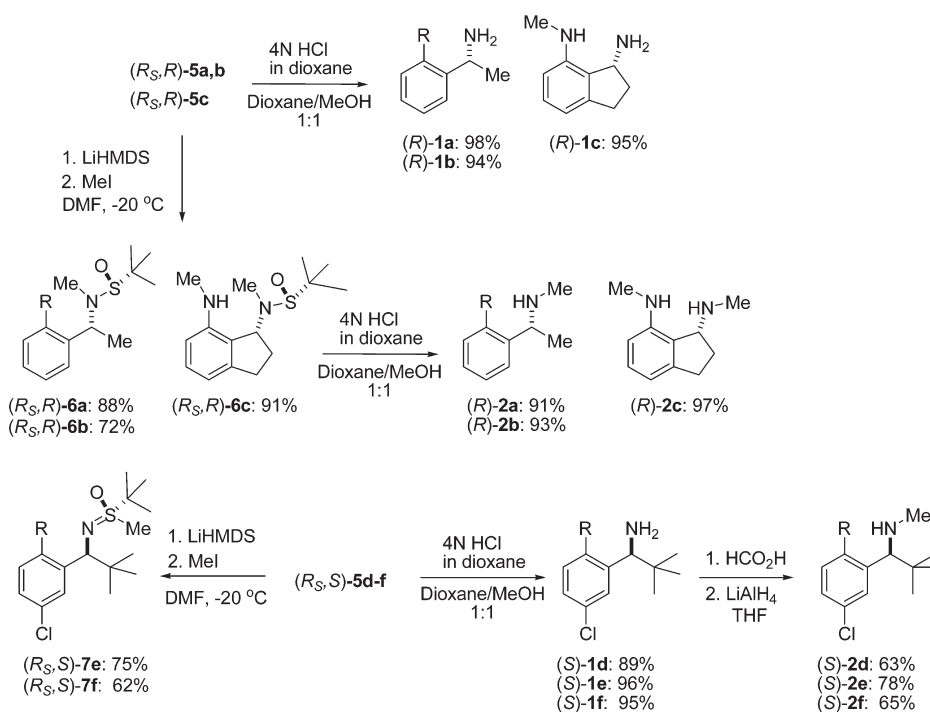


Figure 2. Transition states for the reduction of imines **4a**, **f**.

Scheme 2. Elaboration of the Reduction Products **5a**–**f**



tert-butanesulfinylimines as the key step. The configuration of the newly created stereogenic center in the reduction products depended on *E* or *Z* geometry of the starting

tert-butanesulfinylketimines. Thus, reduction of (*E*)-imines **4a**–**c** afforded (*R_S,R*)-**5a**–**c** with the *R* configuration at the newly created stereogenic center, whereas (*Z*)-**4d**–**f** were

converted to sulfinylamides (R_S,S)-**5d–f** with the *S* configuration. These results reinforce the previously reported correlation between the sense of asymmetric induction and *E/Z* geometry of the sulfinylimines.¹¹

Sulfinylimines (*Z*)-**4d,e** exist in solution as rapidly equilibrating mixtures of atropisomers. An individual atropisomer (*Z*)-(*M*)-**4f** could be reduced with DIBAL and $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ under conditions where the isomeric (*Z*)-(*P*)-**4f** was completely unreactive. The reluctance of (*Z*)-(*P*)-**4f** to undergo reduction presumably results from steric shielding of the sulfinylimine *Re* face by the ortho-substituent in a cyclic transition state for the reduction. The distinct reactivity of atropisomers together with the observed correlation between the sense of asymmetric induction and *E/Z* geometry of the sulfinylimines supports the hypothesis that sulfoxide oxygen plays a major role in control of reduction diastereoselectivity.

EXPERIMENTAL SECTION

Experimental Procedure for Synthesis of Ketones 3

1-[2-(Methylamino)phenyl]-1-ethanone (3b): To a solution of 2'-aminoacetophenone **3a** (5.0 g, 37.0 mmol) in anhydrous DMF (25 mL) was added K_2CO_3 (5.11 g, 37.0 mmol), followed by a solution of MeI (5.25 g, 37.0 mmol) in anhydrous DMF (5 mL). After being stirred for 48 h at room temperature the solution was diluted with water (100 mL) and extracted with MeOtBu (3 × 75 mL). Combined organic extracts were washed with water (50 mL) and brine (30 mL) and dried over Na_2SO_4 . Purification of the crude product by column chromatography with gradient elution from 3% EtOAc/petroleum ether to 15% EtOAc/petroleum ether afforded **3b** as a yellow solid (2.7 g, 49% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, R_f 0.36. Pure material was obtained by crystallization from petroleum ether: mp 37–39 °C. IR (film, cm^{-1}) 3325 (NH), 1635 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.77 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 2.91 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 2.58 (3H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 200.7, 151.9, 135.0, 132.6, 117.5, 113.8, 111.2, 29.2, 27.8. Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39. Found: C, 72.29; H, 7.49; N, 9.34.

2,3-Dihydro-7-(methylamino)-1*H*-inden-1-one (3c): To a solution of 7-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one³³ (3.19 g, 21.7 mmol) in anhydrous DMF (25 mL) was added K_2CO_3 (3.0 g, 21.7 mmol), followed by a solution of MeI (3.08 g, 21.7 mmol) in anhydrous DMF (5 mL). After being stirred for 48 h at room temperature the solution was diluted with water (100 mL) and extracted with MeOtBu (3 × 75 mL). Combined organic extracts were washed with water (50 mL) and brine (30 mL) and dried over Na_2SO_4 . Purification of the crude product by column chromatography with use of gradient elution from 3% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded product as a yellow solid (1.75 g, 50% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, R_f 0.20. Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp 96–98 °C. IR (film, cm^{-1}) 3365 (NH), 1680 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.37 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.18 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 7.3, 1.0$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.03–2.98 (2H, m), 2.92 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.65–2.60 (2H, m). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 207.9, 156.7, 149.5, 136.8, 119.9, 112.1, 106.6, 36.1, 29.0, 25.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Found: C, 74.44; H, 6.92; N, 8.68.

1-(2-Amino-5-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-1-propanone (3d): TMEDA (2.74 g, 23.6 mmol) was added to a cooled solution (–10 °C) of *N*-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethylpropanamide³⁴ (5.0 g, 23.6 mmol) in anhydrous THF (45 mL) under an argon atmosphere, followed by dropwise addition of *n*-BuLi (2.2 M solution in hexane, 6.0 mL, 13.23 mmol). After stirring at –10 °C for 2 h, the yellow suspension was

cooled to –78 °C, a solution of pivaloyl chloride (3.98 g, 33.04 mmol) in THF (5 mL) was rapidly added, and the mixture was allowed to warm to room temperature. After the solution was stirring for 2 h, aqueous saturated 1 N HCl (150 mL) was added and product was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). Combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated (rotary evaporator). Purification of the solid residue by column chromatography on silica gel with gradient elution from 2% EtOAc/petroleum ether to 10% EtOAc/petroleum ether yielded 6.05 g of *N*-[4-chloro-2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)phenyl]-2,2-dimethyl propanamide as a white solid (87% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, R_f 0.52. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 50–52 °C. IR (film, cm^{-1}) 3362 (NH), 1690 (C=O), 1507 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9.80 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 1.33 (9H, s), 1.27 (9H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 211.0, 177.3, 136.5, 131.8, 127.8, 127.6, 127.41, 127.39, 127.3, 127.21, 127.19, 45.5, 39.9, 28.3, 27.4. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$: C, 64.97; H, 7.50; N, 4.73. Found: C, 65.04; H, 7.64; N, 4.52.

A suspension of *N*-[4-chloro-2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)phenyl]-2,2-dimethyl propanamide (4.36 g, 14.74 mmol; from above) in aqueous 6 N HCl (150 mL) was heated at 90 °C for 12 h. The resulting clear solution was basified to pH 8 with aqueous saturated NH_4OH and extracted with EtOAc (3 × 75 mL). Combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to afford 2.93 g of **3d** as a yellow solid (94% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, R_f 0.26. Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp 65–67 °C. IR (film, cm^{-1}) 3478 (NH_2), 3357 (NH_2), 1643 (C=O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.58 (2H, s), 1.38 (9H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 208.7, 147.8, 132.4, 129.5, 119.8, 119.5, 119.0, 44.8, 28.7, 28.6, 28.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 62.41; H, 6.67; N, 6.62. Found: C, 62.61; H, 6.66; N, 6.49.

1-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-1-propanone (3e): NaH (60% suspension in mineral oil, 389 mg, 16.22 mmol) was washed under an argon atmosphere with anhydrous Et_2O (2 × 10 mL) to remove the mineral oil, then suspended in anhydrous DMF (5 mL) and cooled to 1–2 °C in an ice bath. A solution of *N*-[4-chloro-2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)phenyl]-2,2-dimethyl propanamide (4.0 g, 13.52 mmol; synthesized as described in the experimental for **3d**) in anhydrous DMF (15 mL) was added dropwise. When gas evolution ceased, the ice bath was removed. After the mixture was stirred at ambient temperature for 1 h, a solution of MeI (3.81 g, 27.04 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was added. After being stirred for 5 h the solution was diluted with water (75 mL) and extracted with MeOtBu (3 × 50 mL). Combined organic extracts were washed with water (30 mL) and brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4 . Purification by column chromatography by using gradient elution from 10% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded *N*-[4-chloro-2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)phenyl]-*N*,2,2-trimethyl propanamide as a white solid (3.59 g, 86% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, R_f 0.20. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 83–85 °C. IR (film, cm^{-1}) 1689 (C=O), 1636 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.40–7.35 (2H, m), 7.12–7.08 (1H, m), 3.34 (3H, s), 1.30–1.23 (18H, m). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 209.5, 177.8, 141.9, 139.8, 131.6, 130.4, 130.1, 126.2, 44.4, 41.1, 39.2, 28.2, 28.0. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$: C, 65.90; H, 7.81; N, 4.52. Found: C, 66.24; H, 7.89; N, 4.37.

A suspension of *N*-[4-chloro-2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)phenyl]-*N*,2,2-trimethyl propanamide (6.7 g, 21.6 mmol; from above) in aqueous 6 N HCl (75 mL) was heated at 90 °C for 12 h. The resulting clear solution was basified to pH 8 with aqueous saturated NH_4OH and

extracted with EtOAc (3 × 75 mL). Combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford product **3e** as a yellow solid (4.58 g, 94% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.48. Pure material was obtained by crystallization from EtOAc/petroleum ether: mp 57–59 °C. IR (film, cm⁻¹) 3365 (NH), 1635 (C=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.97 (1H, s), 7.81 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.26 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 6.65 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.85 (3H, s), 1.39 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 208.6, 150.1, 133.1, 130.4, 117.81, 117.79, 113.1, 44.8, 29.7, 29.0. Anal. Calcd for C₁₂H₁₆ClNO: C, 63.85; H, 7.15; N, 6.21. Found: C, 63.94; H, 7.21; N, 6.11.

1-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-1-propanone (3f): To a solution of ketone **3e** (1.0 g, 4.43 mmol) in anhydrous DMF (25 mL) was added K₂CO₃ (1.22 g, 8.86 mmol), followed by a solution of MeI (1.26 g, 8.86 mmol) in anhydrous DMF (5 mL). After being stirred at room temperature for 48 h the solution was diluted with water (100 mL) and extracted with MeOtBu (3 × 75 mL). Combined organic extracts were washed with water (50 mL) and brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 5% CH₂Cl₂/petroleum ether to 15% CH₂Cl₂/petroleum ether afforded product as a yellow oil (754 mg, 71% yield); analytical TLC on silica gel, 1:10 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.60. IR (film, cm⁻¹) 1690 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.25 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 2.63 (6H, s), 1.19 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 215.5, 149.1, 139.0, 129.2, 127.9, 125.9, 120.5, 44.9, 29.0, 27.4. HRMS-ESI (*m/z*) calcd for C₁₃H₁₈ClNO [M + H]⁺ 240.1155, found 240.1169.

General Procedure for the Condensation of Ketones with (R_S)-tert-Butanesulfinamide. A mixture of appropriate ketone **3** (1.0 equiv), (R_S)-tert-butanesulfinamide (1.0 equiv), and neat Ti(OEt)₄ (Alfa Aesar, Vertec, 99+%, 2.0 equiv) in a sealed Ace pressure tube was stirred and heated for 12 h at 75 °C (ketones **3a,b,d,e**) or 125 °C (ketone **3c**) under an argon atmosphere. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into a mixture of brine (20 mL/mmol of ketone **3**) and EtOAc (20 mL/mmol of ketone **3**). The resulting slurry was stirred for 10 min and filtered through a plug of Celite (3 × 5 cm), then the filter cake was washed with EtOAc (50 mL/mmol of ketone **3**). The organic layer from the filtrate was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

N-[(E)-1-(2-Aminophenyl)ethylidene]-2-methyl-(R_S)-2-propanesulfinamide (4a): Following the general procedure, ketone **3a** (500 mg, 3.7 mmol) was converted into sulfinylimine **4a**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc afforded product as a yellow solid (776 mg, 88% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.24. Pure material was obtained by crystallization from EtOH: mp 189–191 °C. IR (film, cm⁻¹) 3400 (NH₂), 3283 (NH₂), 1457 (C=N), 1066 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.57 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 7.23–7.18 (1H, m), 6.69–6.63 (2H, m), 6.49 (2H, s), 2.91 (3H, s), 1.28 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 179.6, 149.5, 132.9, 130.5, 118.3, 117.4, 116.1, 56.3, 22.3, 21.6. Anal. Calcd for C₁₂H₁₈N₂OS: C 60.47; H 7.61; N 11.75. Found: C 60.51; H 7.60; N 11.63. [α]_D²⁰ –76.4 (c 0.97, EtOH).

N-[(E)-1-[2-(Methylamino)phenyl]ethylidene]-2-methyl-(R_S)-2-propanesulfinamide (4b): Following the general procedure, ketone **3b** (200 mg, 1.6 mmol) was converted into sulfinylimine **4b**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 38% EtOAc/petroleum ether afforded product as a yellow solid (241 mg, 60% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.39. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp 81–83 °C. IR (film, cm⁻¹) 3223 (NH), 1543 (C=N), 1071 (S=O). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.23 (1H, s), 7.63 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.37–7.31 (1H, m), 6.69 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.65–6.59 (1H, m), 2.92 (3H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.77 (3H, s), 1.29 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 179.6, 151.3, 113.7, 131.1, 117.5, 114.2, 111.2, 56.2, 29.5, 22.2, 21.4. Anal. Calcd for C₁₃H₂₀N₂OS: C, 61.87; H, 7.99; N, 11.10. Found: C, 62.02; H, 7.83; N, 11.09. [α]_D²⁰ –164.5 (c 2.58, EtOH).

N-[2,3-Dihydro-7-(methylamino)-1H-inden-1-ylidene]-2-methyl-(R_S)-2-propanesulfinamide (4c): Following the general procedure, ketone **3c** (837 mg, 5.19 mmol) was converted into sulfinylimine **4c**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 37% EtOAc/petroleum ether afforded product as a yellow solid (471 mg, 34% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.36. Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp 100–102 °C. IR (film, cm⁻¹) 3325 (NH), 1604 (C=N), 1068 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.64 (1H, s), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz), 6.58 (1H, dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz), 6.44 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 3.41–3.32 (1H, m), 3.06–2.95 (3H, m), 2.93 (3H, s), 1.29 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 187.7, 153.6, 149.6, 135.6, 120.4, 111.5, 106.8, 56.1, 32.2, 29.3, 28.5, 22.2. Anal. Calcd for C₁₄H₂₀N₂OS: C, 63.60; H, 7.62; N, 10.60. Found: C, 63.64; H, 7.54; N, 10.44. [α]_D²⁰ –16.3 (c 0.93, EtOH).

N-[(Z)-1-(2-Amino-5-chlorophenyl)-2,2-dimethylpropylidene]-2-methyl-(R_S)-2-propanesulfinamide (4d): Following the general procedure, ketone **3d** (500 mg, 2.36 mmol) was converted into sulfinylimine **4d**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 30% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (520 mg, 75% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.20. Pure material was obtained by crystallization from petroleum ether: mp 116–118 °C. IR (film, cm⁻¹) 3442 (NH₂), 3339 (NH₂), 1586 (C=N), 1069 (S=O). ¹H NMR for a mixture of atropisomers (Z)-(M)-**4d** and (Z)-(P)-**4d** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.14–7.08 (1H, m), 6.93 (0.16H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.73 (0.84H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.65 (0.84H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.62 (0.16H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.74 (2H, s), 1.26–1.21 (18H, m). ¹³C NMR for a mixture of atropisomers (Z)-(M)-**4d** and (Z)-(P)-**4d** (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 193.0, 142.1, 129.5, 129.4, 127.2, 126.3, 125.5, 122.7, 118.2, 116.2, 55.8, 43.3, 28.2, 28.0, 22.3, 21.7. Anal. Calcd for C₁₅H₂₃ClN₂OS: C, 57.22; H, 7.36; N, 8.90. Found: C, 57.28; H, 7.30; N, 8.81. [α]_D²⁰ –56.6 (c 0.69, EtOH); determined for a mixture of atropisomers (Z)-(M)-**4d** and (Z)-(P)-**4d**.

N-[(Z)-1-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl]-2,2-dimethylpropylidene]-2-methyl-(R_S)-2-propanesulfinamide (4e): Following the general procedure, ketone **3e** (3.36 g, 14.90 mmol) was converted into sulfinylimine **4e**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (3.66 g, 75% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.48. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp 154–156 °C. IR (film, cm⁻¹) 3375 (NH), 1458 (C=N), 1053 (S=O). ¹H NMR for a mixture of atropisomers (Z)-(M)-**4e** and (Z)-(P)-**4e** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.24–7.18 (1H, m), 6.90 (0.13H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.70 (0.87H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.63 (0.87H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.57 (0.13H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.79 (0.87H, q, *J* = 5.0 Hz), 3.17 (0.13H, q, *J* = 5.0 Hz), 2.84 (0.44H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.77 (2.56H, d, *J* = 5.0 Hz), 1.24–1.19 (18H, m). ¹³C NMR for a mixture of atropisomers (Z)-(M)-**4e** and (Z)-(P)-**4e** (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 193.3, 144.4, 129.6, 129.5, 126.8, 125.9, 125.3, 121.2, 112.3, 111.2, 55.7, 43.2, 30.9, 28.3, 28.1, 22.3, 21.7. Anal. Calcd for C₁₆H₂₅ClN₂OS: C, 58.43; H, 7.66; N, 8.52. Found: C, 58.39; H, 7.64; N, 8.44. [α]_D²⁰ –33.4 (c 2.07, EtOH).

***N*-(*Z*)-1-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethylpropylidene]-2-methyl-(*R*_S)-2-propanesulfonamide (4f):** Sulfinyl imine **4e** (500 mg, 1.52 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (5 mL) and cooled to -20°C under argon atmosphere. A solution of LiHMDS in THF (1 M solution in THF, 1.67 mmol) was added dropwise and the colorless solution was stirred at -20°C for 1 h whereupon neat MeI (258 mg, 1.82 mmol) was added. After warming to room temperature and stirring for 2 h, the mixture was diluted with water (30 mL) and extracted with MeO*t*Bu (3×50 mL). Combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 38% EtOAc/petroleum ether afforded individual atropisomers³⁵ (*Z*)-(*M*)-**4f** and (*Z*)-(*P*)-**4f** as white solids (totally 476 mg, 91% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether *R*_f 0.56 (for (*Z*)-(*M*)-**4f**) and *R*_f 0.48 (for (*Z*)-(*P*)-**4f**). Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp $76-78^{\circ}\text{C}$. IR (film, cm⁻¹) 1489 (C=N), 1084 (S=O). Anal. Calcd for C₁₇H₂₇ClN₂OS: C, 59.54; H, 7.94; N, 8.17. Found: C, 59.77; H, 7.99; N, 8.08. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -122.4 (*c* 0.96, EtOH; determined for the mixture of atropisomers (*Z*)-(*M*)-**4f** and (*Z*)-(*P*)-**4f**).

(*Z*)-(*M*)-4f**:** ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈, ppm) δ 7.35 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 2.63 (6H, s), 1.21 (9H, s), 1.19 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, THF-*d*₈, ppm) δ 190.8, 149.2, 133.2, 129.2, 128.2, 128.9, 126.3, 120.7, 56.0, 43.7, 42.4, 28.9, 21.7.

(*Z*)-(*P*)-4f**:** ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈, ppm) δ 7.28 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 2.72 (6H, s), 1.22 (9H, s), 1.21 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, THF-*d*₈, ppm) δ 191.6, 149.2, 135.6, 129.0, 126.5, 126.3, 120.8, 55.7, 43.6, 42.4, 28.9, 21.5.

General Procedure A for the Reduction of *N*-*tert*-Butane-sulfinyl Imines **4a-f with BH₃·THF.** Sulfinylimine **4** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (10 mL/mmol of imine **4**) and cooled to -78°C under argon atmosphere. Borane·THF complex (1.0 M solution in THF, 1.6 equiv) was added dropwise and the resulting solution was stirred at -78°C for 3 h whereupon it was quenched at -78°C with brine (50 mL/mmol of imine **4**). After the solution was warmed to room temperature, EtOAc (50 mL/mmol of imine **4**) was added and the layers were separated. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. An aliquot of the crude product was submitted to ¹H NMR and HPLC analysis to determine the diastereoselectivity of the reduction. Diastereomerically pure product was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

General Procedure B for the Reduction of *N*-*tert*-Butane-sulfinyl Imines **4a-f with DIBAL.** Sulfinylimine **4** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (5.0 mL/mmol of imine **4**) and the mixture was cooled to -78°C under argon atmosphere. Diisobutylaluminum hydride (1.0 M solution in hexanes, 3.0 equiv) was added dropwise and the resulting solution was stirred at -78°C for 3 h whereupon it was quenched at -78°C with brine (12 mL/mmol of imine **4**). After the solution was warmed to room temperature, EtOAc (15 mL/mmol of imine **4**) was added and the layers were separated. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. An aliquot of the crude product was submitted to ¹H NMR and HPLC analysis to determine the diastereoselectivity of the reduction. Diastereomerically pure product was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

(*R*_S)-*N*-(*R*)-[1-(2-Aminophenyl)ethyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (5a): Following general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4a** (839 mg, 3.52 mmol) was converted into **5a**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc afforded product as a white solid (745 mg, 88% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R*_f 0.20. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp $126-128^{\circ}\text{C}$. IR (film, cm⁻¹) 3459 (NH₂), 3369 (NH₂), 3205 (NH), 1038 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.22 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.13

(1H, dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 6.75 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.55 (1H, dq, *J* = 6.6, 2.1 Hz), 4.27 (2H, s), 3.40 (1H, s), 1.59 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.22 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 144.6, 128.9, 126.8, 125.7, 118.0, 116.6, 55.2, 49.8, 22.5, 19.8. Anal. Calcd for C₁₂H₂₀N₂OS: C, 59.96; H, 8.39; N, 11.65. Found: C, 60.0; H, 8.32; N, 11.63. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -147.7 (*c* 2.2, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IB, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 20% IPA/80% Hex, flow rate 0.7 mL/min, detector UV 210 nm, retention time 8.5 min ((*R*_S,*R*)-**5a**), major and 9.2 min ((*R*_S,*S*)-**5a**), minor.

(*R*_S)-*N*-(*R*)-1-[2-(Methylamino)phenyl]ethyl-2-methyl-2-propanesulfonamide (5b): Following general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4b** (767 mg, 3.04 mmol) was converted into **5b**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 42% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (750 mg, 97% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R*_f 0.20. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp $81-83^{\circ}\text{C}$. IR (film, cm⁻¹) 3380 (NH), 1046 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.29–7.20 (2H, m), 6.75–6.64 (2H, m), 4.89 (1H, s), 4.51 (1H, dq, *J* = 6.5, 2.1 Hz), 3.34 (1H, s), 2.87 (3H, s), 1.59 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.20 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 146.8, 129.2, 126.5, 125.0, 116.1, 110.5, 55.2, 49.6, 30.3, 22.5, 19.9. Anal. Calcd for C₁₃H₂₂N₂OS: C, 61.38; H, 8.72; N, 11.01. Found: C, 61.39; H, 8.80; N, 10.97. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -164.5 (*c* 2.58, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 10% IPA/90% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 5.8 min ((*R*_S,*R*)-**5b**), major and 6.3 min ((*R*_S,*S*)-**5b**), minor.

(*R*_S)-*N*-(*R*)-7-(Methylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (5c): Following general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4c** (420 mg, 1.59 mmol) was converted into **5c**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (398 mg, 94% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R*_f 0.26. Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp $127-129^{\circ}\text{C}$. IR (film, cm⁻¹) 3365 (NH), 3220 (NH), 1046 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.19 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 6.58 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.07–5.02 (1H, m), 4.80 (1H, ddd, *J* = 8.0, 5.6, 2.7 Hz), 3.41 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.05 (1H, dt, *J* = 16.0, 8.0 Hz), 2.84 (3H, d, *J* = 4.3 Hz), 2.76 (1H, ddd, *J* = 16.0, 9.0, 3.6 Hz), 2.46–2.35 (1H, m), 2.07–1.98 (1H, m), 1.21 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 146.1, 145.2, 130.3, 125.5, 112.4, 107.5, 59.1, 55.3, 35.0, 30.5, 30.0, 22.6. Anal. Calcd for C₁₄H₂₂N₂OS: C, 63.12; H, 8.32; N, 10.52. Found: C, 62.78; H, 8.32; N, 10.41. Optical rotation (measured for a batch with 86% de, HPLC/csp) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3.3 (*c* 1.0, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 5% IPA/95% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 6.2 min ((*R*_S,*R*)-**5c**), major and 10.1 min ((*R*_S,*S*)-**5c**), minor.

(*R*_S)-*N*-(*S*)-[1-(2-Amino-5-chlorophenyl)-2,2-dimethylpropyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (5d): Following general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4d** (1.80 g, 5.71 mmol) was converted into **5d**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (1.79 g, 99% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R*_f 0.19. Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp $147-149^{\circ}\text{C}$. IR (film, cm⁻¹) 3459 (NH), 3355 (NH₂), 3245 (NH₂), 1055 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.17–7.13 (0.81H, m), 7.05–6.95 (1.19H, m), 6.62–6.48 (1H, m), 4.23 (0.78H, s), 4.04 (0.22H, s), 3.68 (0.25H, s), 3.66 (2H, s), 3.52 (0.75H, s), 1.27–1.18 (9H, m), 1.05–0.97 (9H, m). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 144.3, 133.0, 129.6, 128.5, 127.9, 125.3, 122.9, 118.4, 117.8, 68.7, 58.8, 55.5, 55.3, 37.4, 36.6, 28.0, 26.5, 22.5. Anal. Calcd for C₁₅H₂₅ClN₂OS: C, 56.85; H, 7.95; N, 8.84. Found: C, 56.91; H, 8.12; N, 8.78. Optical rotation (99% de,

HPLC/csp) $[\alpha]_D^{20}$ -97.9 (c 1.07, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IB, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 10% IPA/90% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 6.4 min ((*R_{S,S}*)-**5d**), major and 7.8 min ((*R_{S,R}*)-**5d**), minor.

(*R_S*)-*N*-(*S*)-[1-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl]-2,2-dimethylpropyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (5e**):** Following general procedure B for the reduction, sulfinylimine **4e** (658 mg, 2.0 mmol) was converted into **5e**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 80% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (636 mg, 96% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.40. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp 101–103 °C. IR (film, cm⁻¹) 3390 (NH), 1057 (S=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.17–7.10 (1.7H, m), 6.97–6.95 (0.3H, m), 6.56 (0.7H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.49 (0.3H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.35 (1H, s), 4.23 (0.7H, s), 4.06 (0.3H, s), 3.58 (0.3H, s), 3.51 (0.7H, s), 2.82 (2H, s), 2.73 (1H, s), 1.26–1.19 (9H, m), 1.02–0.97 (9H, m). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 147.4, 146.8, 132.8, 129.4, 128.6, 128.0, 124.9, 121.3, 120.7, 111.7, 111.6, 69.0, 58.1, 55.5, 55.3, 37.1, 36.6, 31.2, 30.1, 28.1, 26.5, 22.6, 22.5. Anal. Calcd for C₁₆H₂₇ClN₂O₂S: C, 58.07; H, 8.22; N, 8.47. Found: C, 58.15; H, 8.22; N, 8.33. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_D^{20}$ -96.0 (c 1.01, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IB, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 5% IPA/95% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 10.4 min ((*R_{S,S}*)-**5e**), major and 8.2 min ((*R_{S,R}*)-**5e**), minor.

(*R_S*)-*N*-(*S*)-[1-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethylpropyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (5f**):** Following general procedure B for the reduction, the individual (*M*)-atropisomer of sulfinylimine **4f** (737 mg, 2.15 mmol) was converted into **5f**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 40% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (719 mg, 97% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.32. Pure material was obtained by crystallization from hexane: mp 75–77 °C. IR (film, cm⁻¹) 3443 (NH), 3335 (NH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.22–7.16 (2H, m), 7.13–7.10 (1H, m), 4.98 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.51 (1H, s), 2.64 (6H, s), 1.22 (9H, s), 0.93 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 153.2, 137.4, 129.7, 128.8, 127.9, 122.1, 59.1, 55.6, 45.4, 35.9, 26.4, 22.6. Anal. Calcd for C₁₇H₂₉ClN₂O₂S: C, 59.19; H, 8.47; N, 8.12. Found: C, 59.23; H, 8.09; N, 8.05. Optical rotation (99% de, HPLC/csp) $[\alpha]_D^{20}$ -8.8 (c 0.95, EtOH). HPLC/csp assay: Daicel CHIRALPAK IB, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobile phase 5% IPA/95% Hex, flow rate 0.9 mL/min, detector UV 254 nm, retention time 9.2 min ((*R_{S,S}*)-**5f**), major and 12.3 min ((*R_{S,R}*)-**5f**), minor.

General Procedure for the Alkylation of *N*-*tert*-Butanesulfinyl Amides **5a–c.** Sulfinyl amide **5** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (3 mL/mmol of amide **5**) and cooled to -20 °C under argon atmosphere. A solution of LiHMDS in THF (1 M solution in THF, 1.0 equiv) was added dropwise and the yellow solution was stirred at -20 °C for 1 h whereupon neat MeI (2.0 equiv) was added. After being warmed to room temperature and stirred for 2 h, the mixture was diluted with water (30 mL/mmol of amide **5**) and extracted with MeOtBu. Combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

(*R_S*)-*N*-(*R*)-[1-(2-Aminophenyl)ethyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (6a**):** Following the general procedure for the alkylation, sulfinyl amide **5a** (1.00 g, 4.17 mmol) was converted into **6a**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 10% EtOAc/petroleum ether to 100% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (936 mg, 88% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.12. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp 93–95 °C. IR (film, cm⁻¹) 3433 (NH₂), 3343 (NH₂), 1054 (S=O). ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.20 (1H, dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz), 7.10 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz), 6.77 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz), 6.68 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 4.32 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.01 (2H, s), 2.56 (3H, s), 1.63 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.10 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 145.1, 128.5, 127.8, 125.9, 118.4, 116.6, 59.9, 57.5, 29.3, 23.6, 16.6. Anal. Calcd for C₁₃H₂₂N₂O₂S: C, 61.38; H, 8.72; N, 11.01. Found: C, 61.41; H, 8.84; N, 10.93. Optical rotation $[\alpha]_D^{20}$ -14.9 (c 1.14, EtOH).

(*R_S*)-*N*-(*R*)-[1-[2-(Methylamino)phenyl]ethyl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (6b**):** Following the general procedure for the alkylation, sulfinyl amide **5b** (572 mg, 2.25 mmol) was converted into **6b**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 60% EtOAc/petroleum ether afforded product as a colorless oil (434 mg, 72% yield); analytical TLC on silica gel, 1:1 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.28. IR (film, cm⁻¹) 3385 (NH), 1068 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.25–7.17 (2H, m), 6.74 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.0 Hz), 6.65 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 4.48 (1H, s), 4.25 (1H, q, *J* = 6.8 Hz), 2.86 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.64 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.07 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 147.5, 128.7, 127.5, 125.2, 116.7, 110.4, 60.4, 57.5, 30.5, 29.7, 23.6, 22.5, 16.5. HRMS-ESI (*m/z*) calcd for [M + Na]⁺ 291.1507, found 291.1518. Optical rotation $[\alpha]_D^{20}$ -155.2 (c 0.66, EtOH).

(*R_S*)-*N*-(*R*)-[2,3-Dihydro-7-(methylamino)-1*H*-inden-1-yl]-*N*,2-dimethyl-2-propanesulfonamide (6c**):** Following the general procedure for the alkylation, sulfinyl amide **5c** (321 mg, 1.21 mmol) was converted into **6c**. Purification of the crude product by column chromatography on amine-functionalized silica by using gradient elution from 6% EtOAc/petroleum ether to 60% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (309 mg, 91% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.32. Pure material was obtained by crystallization from Et₂O: mp 107–109 °C. IR (film, cm⁻¹) 3408 (NH), 1054 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.17 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.42 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.98 (1H, dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz), 4.77 (1H, s), 2.94 (1H, ddd, *J* = 16.0, 9.4, 4.6 Hz), 2.84 (3H, s), 2.78–2.69 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.31 (1H, dtd, *J* = 9.0, 4.6, 4.6 Hz), 2.08–1.99 (1H, m), 1.24 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 147.1, 145.2, 129.9, 122.9, 112.7, 107.2, 69.5, 58.1, 30.3, 30.2, 30.1, 25.5, 23.9. Anal. Calcd for C₁₅H₂₄N₂O₂S: C, 64.25; H, 8.63; N, 9.99. Found: C, 64.33; H, 8.75; N, 9.83. Optical rotation $[\alpha]_D^{20}$ -163.8 (c 1.71, EtOH).

(*R_S*)-2-((1*S*)-1-[*tert*-Butyl(methyl)oxo- λ^6 -sulfonylidene]amino-2,2-dimethylpropyl)-4-chloro-*N*-methylaniline (7e**):** Following the general procedure for the alkylation, sulfinyl amide **5e** (200 mg, 0.61 mmol) was converted into **7e**. Purification of the crude product by column chromatography by using gradient elution from 5% EtOAc/petroleum ether to 30% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white solid (158 mg, 75% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/EtOAc, *R_f* 0.44. Pure material was obtained by crystallization from hexanes: mp 134–136 °C. IR (film, cm⁻¹) 3330 (NH), 1513 (N=S), 1231 (S=O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.32 (0.2H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.07–7.02 (1H, m), 6.89 (0.8H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.51 (0.2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.44 (0.8H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.23 (1H, q, *J* = 4.9 Hz), 4.07 (0.2H, s), 4.05 (0.8H, s), 2.84 (0.5H, s), 2.74 (2.5H, s), 2.42 (2.5H, s), 2.19 (0.5H, s), 1.47–1.41 (9H, m), 0.93–0.90 (9H, m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 147.9, 114.9, 130.9, 130.6, 129.4, 127.2, 127.1, 126.7, 119.4, 111.4, 111.1, 67.5, 59.4, 59.0, 56.6, 38.1, 37.4, 33.0, 31.1, 30.4, 27.8, 26.5, 23.7, 23.6. Anal. Calcd for C₁₇H₂₉ClN₂O₂S: C, 59.19; H, 8.47; N, 8.12. Found: C, 59.43; H, 8.48; N, 7.99. $[\alpha]_D^{20}$ -10.4 (c 0.92, EtOH).

(*R_S*)-2-((1*S*)-1-[*tert*-Butyl(methyl)oxo- λ^6 -sulfonylidene]amino-2,2-dimethylpropyl)-4-chloro-*N*,*N*-dimethylaniline (7f**):** Following the general procedure for the alkylation, sulfinyl amide **5f** (185 mg, 0.54 mmol) was converted into **7f**. Purification of the crude product by column chromatography using gradient elution from 5% EtOAc/petroleum ether to 20% EtOAc/petroleum ether afforded product as a white foam (119 mg, 62% yield); analytical TLC on silica gel, 2:5 EtOAc/petroleum ether, *R_f* 0.56. IR

(film, cm^{-1}) 1479 (N=S), 1239 (S=O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.38 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.80 (1H, s), 2.63 (6H, s), 2.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 0.99 (9H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 151.5, 142.9, 129.8, 128.9, 127.0, 122.2, 59.8, 57.2, 45.5, 37.1, 34.6, 26.6, 23.7. HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSCl}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 359.1924, found 359.1918. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 3.9$ (c 0.80, EtOH).

General Procedure for Cleavage of *N*-*tert*-Butanesulfinyl Chiral Auxiliary. Sulfinyl amide **5a–f** or **6a–c** (1.0 equiv) was dissolved in a 1:1 mixture of anhydrous 1,4-dioxane and anhydrous MeOH (6 mL/mmol of amide), and anhydrous HCl in dioxane (4 M solution in dioxane, 4.0 equiv) was added. After the mixture was stirred at room temperature for 1 h, all volatiles were removed in vacuo, and the residue was dissolved in water (20 mL/mmol of amide) and extracted with EtOAc (10 mL/mmol of amide). The water layer was basified to pH 8 with aqueous concentrated NH_4OH and extracted with EtOAc. Combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated (rotary evaporator) to afford the 1,3-diamines. The crude diamines were dissolved in anhydrous 1,4-dioxane and converted into hydrochloric acid salts by dropwise addition of anhydrous HCl in dioxane (4 M solution in dioxane, 1.0 equiv), followed by filtration of the formed precipitate.

(1R)-1-(2-Aminophenyl)-1-ethanamine hydrochloride (1a·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **5a** (250 mg, 1.04 mmol) afforded **1a·HCl** as a white solid (176 mg, 98% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.28. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 125–127 °C. IR (free base **1a**, film, cm^{-1}) 3364 (NH_2), 3359 (NH_2), 3324 (NH_2), 3294 (NH_2). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.41 (2H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.06–6.99 (1H, m), 6.74–6.70 (1H, m), 6.66–6.60 (1H, m), 4.52 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 145.4, 129.0, 126.3, 123.6, 117.3, 116.6, 44.9, 20.1. HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2$ [$M + \text{H}$] $^+$ 137.1079, found 137.1094. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 7.1$ (c 1.0, MeOH).

(1R)-1-[2-(Methylamino)phenyl]-1-ethanamine hydrochloride (1b·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **5b** (250 mg, 0.98 mmol) afforded **1b·HCl** as a white solid (171 mg, 94% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.12. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 173–175 °C. IR (free base **1b**, film, cm^{-1}) 3370 (NH), 3309 (NH), 3200 (NH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.39 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 7.22–7.12 (1H, m), 6.70–6.63 (1H, m), 6.62–6.53 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz), 5.63 (1H, s), 4.54 (1H, s), 2.70 (3H, s), 1.43 (3H, d, $J = 6.7$ Hz). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 146.6, 129.5, 125.8, 123.7, 116.3, 100.6, 44.5, 30.5, 20.2. Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$: C, 57.90; H, 8.10; N, 15.01. Found: C, 57.88; H, 8.13; N, 14.85. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 19.1$ (c 0.92, MeOH).

(1R)-7-(Methylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine hydrochloride (1c·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **5c** (564 mg, 2.12 mmol) afforded **1c·HCl** as a white solid (400 mg, 95% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.20. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 175–177 °C. IR (free base **1c**, film, cm^{-1}) 3346 (NH), 3189 (NH). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.22 (3H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.63 (1H, s), 3.16–3.06 (1H, m), 2.77–2.69 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.36–2.24 (1H, m), 2.14–2.06 (1H, m). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 146.6, 146.4, 131.3, 123.2, 122.7, 108.1, 53.0, 31.0, 30.5, 30.1. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$: C, 60.45; H, 7.61; N, 14.10. Found: C, 60.45; H, 7.69; N, 13.85. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 77.7$ (c 0.87, MeOH).

(1S)-1-(2-Amino-5-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-1-propanamine hydrochloride (1d·HCl): Following the general

procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **5d** (448 mg, 1.41 mmol) afforded **1d·HCl** as a white solid (312 mg, 89% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.28. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 225–227 °C. IR (free base **1d**, film, cm^{-1}) 3352 (NH), 3334 (NH), 3321 (NH), 3253 (NH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.37 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.51 (2H, s), 4.34 (1H, s), 0.97 (9H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 146.4, 128.8, 127.7, 120.9, 119.1, 117.4, 56.0, 35.8, 26.2. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$: C, 53.02; H, 7.28; N, 11.24. Found: C, 52.96; H, 7.24; N, 11.19. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 66.9$ (c 1.11, MeOH).

(1S)-1-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-1-propanamine hydrochloride (1e·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **5e** (371 mg, 1.12 mmol) afforded **1e·HCl** as a white solid (283 mg, 96% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.32. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 234–236 °C. IR (free base **1e**, film, cm^{-1}) 3313 (NH), 3230 (NH). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.45 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (1H, q, $J = 4.3$ Hz), 4.45 (1H, s), 2.69 (3H, d, $J = 4.3$ Hz), 0.96 (9H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 146.9, 129.0, 127.7, 121.9, 118.8, 66.8, 55.5, 35.7, 30.6, 26.2. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2$: C, 54.76; H, 7.66; N, 10.64. Found: C, 54.87; H, 7.70; N, 10.27. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 52.7$ (c 1.01, MeOH).

(1S)-1-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-1-propanamine hydrochloride (1f·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **5f** (262 mg, 0.76 mmol) afforded **1f·HCl** as a white solid (200 mg, 95% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.32. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 254–259 °C. IR (free base **1f**, film, cm^{-1}) 3355 (NH), 3163 (NH). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.64 (3H, s), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.65 (1H, q, $J = 5.7$ Hz), 2.57 (6H, s), 0.93 (9H, s). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 152.8, 134.5, 129.5, 128.7, 128.3, 123.9, 56.8, 45.6, 35.0, 26.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$: C, 56.32; H, 8.0; N, 10.10. Found: C, 56.33; H, 8.13; N, 9.96. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 78.7$ (c 0.91, MeOH).

(1R)-1-(2-Aminophenyl)-*N*-methyl-1-ethanamine hydrochloride (2a·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **6a** (204 mg, 0.80 mmol) afforded **2a·HCl** as a white solid (165 mg, 91% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.12. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 184–186 °C. IR (free base **2a**, film, cm^{-1}) 3339 (NH), 3180 (NH). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.45 (3H, s), 7.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24–7.16 (1H, m), 7.04–6.88 (2H, m), 4.54 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.57 (1H, s), 2.42 (3H, s), 1.53 (3H, d, $J = 6.5$ Hz). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 141.4, 129.9, 124.5, 121.3, 119.3, 52.3, 30.6, 19.0. HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2$ [$M + \text{H}$] $^+$ 151.1235, found 151.1261. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 18.4$ (c 0.84, MeOH).

(1R)-*N*-Methyl-1-[2-(methylamino)phenyl]-1-ethanamine hydrochloride (2b·HCl): Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **6b** (338 mg, 1.26 mmol) afforded **2b·HCl** as a white solid (235 mg, 93% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f 0.20. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 206–208 °C. IR (free base **2b**, film, cm^{-1}) 3286 (NH), 3200 (NH). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.78 (1H, s), 8.99 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.24–7.16 (1H, m), 6.71 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.55 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.84–3.09 (1H, br s), 2.70 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.49 (3H, d, $J = 6.4$ Hz). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 147.0, 130.0, 126.9, 121.8, 116.9, 111.2, 51.9, 30.6, 30.6, 18.8. HRMS-ESI (m/z) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2$ [$M + \text{H}$] $^+$ 165.1392, found 165.1371. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 40.6$ (c 0.98, MeOH).

(1*R*)-*N*-Methyl-7-(methylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine hydrochloride (**2c**·HCl). Following the general procedure, cleavage of the chiral auxiliary in sulfinyl amide **6c** (200 mg, 0.713 mmol) afforded **2c**·HCl as a white solid (148 mg, 97% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 CHCl₃/MeOH, *R*_f 0.12. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 192–194 °C. IR (free base **2c**, film, cm⁻¹) 3298 (NH), 3274 (NH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.08 (2H, s), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 6.55 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.76–4.69 (1H, m), 3.33 (1H, s), 3.23–3.05 (1H, m), 2.80–2.63 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.30–2.16 (2H, m). ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 147.3, 147.0, 131.7, 120.9, 112.5, 107.9, 60.6, 30.7, 30.3, 30.0, 28.6. Anal. Calcd for C₁₁H₁₇N₂Cl: C, 62.11; H, 8.06; N, 13.17. Found: C, 62.14; H, 7.98; N, 13.15. Optical rotation [α]_D²⁰ –148.5 (*c* 0.91, MeOH).

General Procedure for Synthesis of Diamines 2d–f. To a solution of diamine **1d–f** (1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL/mmol of diamine **1d–f**) at 0 °C under argon atmosphere was added dropwise neat DIC (1.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, whereupon neat HCOOH (1.0 equiv) was added slowly. After being stirred for 1.5 h at 0 °C, the solution was basified to pH 8 with aqueous saturated NH₄OH, extracted with EtOAc (3 × 35 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The semisolid residue was treated with CH₂Cl₂ (5 mL/mmol of diamine **1d–f**), the resulting precipitate was removed by filtration, and the filter cake was washed with CH₂Cl₂. Combined filtrates were concentrated, then the oily residue was dissolved in dry THF (5 mL/mmol of diamine **1d–f**) and cooled to 0 °C under argon atmosphere. Lithium aluminum hydride (1 M solution in THF, 3 equiv with respect to the diamine **1d–f**) was added dropwise, and the resulting solution was heated under reflux for 5 h. After the solution was cooled to 0 °C, the Fieser-type workup³⁶ (careful successive dropwise addition of water, 15% aqueous NaOH solution, and additional water followed by filtration of a granular inorganic precipitate) afforded the diamines **2d–f**. Diamines **2d–f** were dissolved in anhydrous 1,4-dioxane and converted into hydrochloric acid salts by dropwise addition of anhydrous HCl in dioxane (4 M solution in dioxane, 1.0 equiv), followed by filtration of the formed precipitate.

(1*S*)-1-(2-Amino-5-chlorophenyl)-*N*,2,2-trimethyl-1-propanamine hydrochloride (**2d**·HCl): Following the general procedure, *N*-formylation of (*S*)-**1d** (200 mg, 0.94 mmol) and subsequent reduction with LiAlH₄ afforded diamine **2d**·HCl as a white solid (156 mg, 63% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 CHCl₃/MeOH, *R*_f 0.32. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 225–227 °C. IR (free base **2d**, film, cm⁻¹) 3371 (NH), 3292 (NH), 3180 (NH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.19 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.41–7.36 (1H, m), 7.12–7.04 (1H, m), 6.77–6.69 (1H, m), 4.37 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.88–2.78 (2H, s), 2.35–2.25 (3H, m), 1.01 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 147.7, 129.3, 127.3, 119.6, 118.0, 117.9, 64.7, 35.9, 32.7, 26.6. HRMS-ESI (*m/z*) calcd for C₁₂H₂₀N₂Cl [M + H]⁺ 227.1315, found 227.1297. [α]_D²⁰ –16.4 (*c* 0.94, MeOH).

(1*S*)-1-[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl]-*N*,2,2-trimethyl-1-propanamine hydrochloride (**2e**·HCl): Following the general procedure, *N*-formylation of (*S*)-**1e** (200 mg, 0.88 mmol) and subsequent reduction with LiAlH₄ afforded diamine **2e**·HCl as a white solid (190 mg, 78% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 CHCl₃/MeOH, *R*_f 0.40. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 237–239 °C. IR (free base **2e**; film, cm⁻¹) 3284 (NH), 3200 (NH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.05 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.34 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.84 (1H, s), 4.43–4.38 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.27 (3H, t, *J* = 5.0 Hz), 0.96 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 148.2, 129.6, 127.1, 119.3, 118.8, 112.4, 64.2, 35.9, 32.8, 30.7, 26.5. HRMS-ESI (*m/z*) calcd for C₁₃H₂₂N₂Cl [M + H]⁺ 241.1472, found 241.1472. [α]_D²⁰ –52.1 (*c* 0.83, MeOH). Anal. Calcd for salt of **2e** with picric acid, C₁₉H₂₄ClN₅O₇: C, 48.57; H, 5.15; N, 14.90. Found: C, 48.56; H, 5.00; N, 14.98.

(1*S*)-1-[5-Chloro-2-(dimethylamino)phenyl]-*N*,2,2-trimethyl-1-propanamine hydrochloride (**2f**·HCl): Following the general procedure, *N*-formylation of (*S*)-**1f** (200 mg, 0.83 mmol) and subsequent reduction with LiAlH₄ afforded diamine **2f**·HCl as a white solid (157 mg, 65% yield); analytical TLC on silica gel, 9:1 CHCl₃/MeOH, *R*_f = 0.48. Pure material was obtained by crystallization from MeOH/MeCN: mp 221–223 °C. IR (free base **2f**; film, cm⁻¹) 3210 (NH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.42 (1H, s), 8.90 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.46 (2H, s), 4.70 (1H, s), 2.55 (6H, s), 2.38 (3H, s), 0.98 (9H, s). ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 154.2, 132.3, 130.2, 129.6, 127.8, 125.3, 65.5, 46.0, 35.3, 33.2, 27.1. HRMS-ESI (*m/z*) calcd for C₁₄H₂₄N₂Cl [M + H]⁺ 255.1628, found 255.1645. [α]_D²⁰ +4.2 (*c* 0.12, MeOH). Anal. Calcd for salt of **2f** with picric acid, C₂₀H₂₆ClN₅O₇: C, 49.64; H, 5.42; N, 14.47. Found: C, 49.63; H, 5.28; N, 14.44.

ASSOCIATED CONTENT

S Supporting Information. Kinetics of the atropisomerization of (*Z*)-**4f**; DFT computed relative energies of (*P*)-(*Z*)-**4e** and (*M*)-(*Z*)-**4e** atropisomers; X-ray crystallographic data for imines **4a,b,d–f** and sulfinylamides **5a,b,e** and **6c** as well as sulfoximine **7f** (CIF files); and copies of ¹H and ¹³C NMR spectra for all compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: edgars@osi.lv.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by the European Social Fund (No. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023). The authors thank Artis Kinens for DFT calculations.

REFERENCES

- (1) (a) Jaen, J. C. (*S*)- α -Methylbenzylamine. In *Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester, 2003; p 406. (b) Juaristi, E.; Escalante, J.; Leon-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 715. (c) Juaristi, E.; Leon-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441.
- (2) For the application of the Betti base in asymmetric synthesis, see: Cardellicchio, C.; Annunziata, M.; Capozzi, M.; Naso, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 507 and references cited therein.
- (3) (a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. (b) Liu, D.-X.; Zhang, L.-C.; Wang, Q.; Da, C.-S.; Xin, Z.-Q.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733. (c) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417. (d) Yang, X.-F.; Wang, Z.-H.; Koshizawa, T.; Yasutake, M.; Zhang, G.-Y.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1257. (e) Cimarelli, C.; Palmieri, G. *Chirality* **2009**, *21*, 218 and references cited therein.
- (4) (a) Lee, D.-S. *Chirality* **2007**, *19*, 148. (b) Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Palmieri, G. *Chirality* **2010**, *22*, 655.
- (5) (a) Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426. (b) Streiff, S.; Welter, C.; Schelwies, M.; Lipowsky, G.; Miller, N.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2005**, 2957. (c) Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.; Corminboeuf, C.; Dittrich, K. *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 3596. (d) Dahnz, A.; Helmchen, G. *Synlett* **2006**, 697.
- (6) (a) Wang, D.-Y.; Huang, J.-D.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2011. (b) Qiu, M.; Hu, X.-P.; Huang, J.-D.; Wang, D.-Y.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.-C.; Zhenga, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2683. (c) Zhou, X.-M.; Huang, J.-D.; Luo, L.-B.; Zhang, C.-L.; Zheng, Z.; Hu, X.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 420.

- (7) Vedejs, E.; Kruger, A. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2792.
- (8) (a) Vedejs, E.; Lee, N.; Sakata, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2175. (b) Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7863. (c) Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Lee, N.; Sakata, S. T.; Stec, M.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4602.
- (9) For recent reviews on applications of *tert*-butylsulfonamide see: (a) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-W. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831. (b) Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162. (c) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.
- (10) For examples of diastereoselective reduction see: (a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278. (b) Shaw, A. W.; deSolms, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7173. (c) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276. (d) Kochi, T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652. (e) Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S.; Pinna, G. A.; Socolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3163. (f) Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2977. (g) Colyer, J. T.; Andersen, N. G.; Yedrow, J. S.; Soukup, T. S.; Faul, M. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859. (h) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2006**, 1833. (i) Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3211. (j) Dutheil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290. (k) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 626. (l) Watzke, A.; Wilson, R. M.; O'Malley, S. J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Synlett* **2007**, 2383. (m) Denolf, B.; Mangelinckx, S.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 187. (n) Han, Z.; Koenig, S. G.; Zhao, H.; Su, X.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 726. (o) Liu, Z.-J.; Liu, J.-T. *Chem. Commun.* **2008**, 5233. (p) Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 557. (q) Guijarro, D.; Pablo, O.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5386. (r) Leemans, E.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N. *Synlett* **2009**, 1265. (s) Guijarro, D.; Pablo, O.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, S266. (t) Guijarro, D.; Pablo, O.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 789.
- (11) Martjuga, M.; Shabashov, D.; Belyakov, S.; Liepinsh, E.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2357.
- (12) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.
- (13) For preparation of ketones **3a–f**, see the Experimental Section.
- (14) Introduction of ortho-substituents in acetophenone imine results in a marked change in isomeric preference from *E* to *Z* form (with respect to the unsubstituted imine); see: Bjørge, J.; Boyd, D. R.; Watson, C. G.; Jennings, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 757.
- (15) Gilli, G. *Molecules and Molecular Crystals*. In *Fundamentals of Crystallography*; Giacovazzo, C., Ed.; Oxford University Press: New York, 2002; pp 590–595.
- (16) Stabilization of the *E*-isomer of ortho-substituted diaryl sulfinylimines by the intramolecular hydrogen bond has been recently demonstrated: see ref 11.
- (17) It is well-documented that in the solid state the rotational barriers are larger than in solutions. For selected examples, see: (a) Riddell, F. G.; Arumagam, S.; Harris, K. D. M.; Rogerson, M.; Strange, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1881. (b) Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9125. (c) Casarini, D.; Foresti, E.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *Chem.—Eur. J.* **1999**, *5*, 3501. (d) Anderson, J. E.; Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1729. (e) Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Casarini, D.; De Lucchi, O.; Fabris, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 883.
- (18) For NMR spectra see the Supporting Information, p S10.
- (19) Configuration of (*Z*)-(*M*)-**4f** was confirmed by X-rays analysis.
- (20) *Syn*-diaxial orientation between a sulfinyl group and a proton in cyclic sulfoxides results in downfield shifts for the proton; see: (a) Harpp, D. N.; John, G.; Gleason, J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1314. (b) Buchanan, G. W.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1683. For the related shielding effects in ¹³C spectra see: Kato, A.; Numata, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 203.
- (21) For a list of chemical shifts see the Supporting Information (Table S1, p S9).
- (22) Complete geometry optimization was carried out for aniline (*Z*)-**4e** with hydrogen bonded THF molecule using B3LYP hybrid density functional as implemented in Gaussian 03. A THF molecule was introduced to minimize the putative intramolecular hydrogen bond in (*P*)-atropisomer between N-H of aniline and oxygen of sulfinyl group. In fact, the small difference between N-H chemical shifts of (*P*) and (*M*) atropisomers in various solvents ($\Delta\delta(\text{THF-}d_8) = 0.22$ ppm; $\Delta\delta(\text{CHCl}_3\text{-}d) = 0.6$ ppm) confirms the absence of the intramolecular hydrogen bond in solutions. A relative energy of (*P*) and (*M*) atropisomers of (*Z*)-**4e** was calculated by using the B3LYP/6-31G(d,p) basis set (see the Supporting Information for details).
- (23) A series of 2D EXSY spectra were acquired by using the phase-sensitive NOESY pulse sequence to establish reasonable mixing times. A mixing time of 1 s at *T* = 258 K was subsequently chosen for all 2D EXSY experiments. The rate constants for chemical exchange were calculated from the ratio of diagonal and exchange cross peaks as described in: (a) Perrin, C. L.; Dwyer, T. G. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 935. (b) Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354. See also the Supporting Information (pp S5–S6) for details. The exchange rate constant for (*Z*)-**4f**, however, could not be determined from the 2D EXSY (NOESY) spectra because of the very slow interconversion of (*Z*)-**4f** isomers on the time scale of the NMR experiment. Instead, isomerization kinetics of the individual pure atropisomer (*Z*)-(*P*)-**4f** was measured at three different temperatures (*T*₁ = 298 K, *T*₂ = 313 K, and *T*₃ = 333 K). The Gibbs free energy of activation at *T* = 298 K was calculated from the Eyring plot of the atropisomerization rate constants vs inverse temperature (see the Supporting Information, pp S3–S4, for details).
- (24) Free energies of activation for atropisomerization of ortho-substituted acetophenone imines in toluene-*d*₈ were found to be in the range from 14.4 to 20.4 kcal/mol (60.2 to 85.4 kJ/mol): Boyd, D. R.; Al-Showiman, S.; Jennings, W. B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3335.
- (25) The atropisomerization barrier of 102.9 kJ/mol (24.6 kcal/mol) has been determined in DMSO-*d*₆ for highly hindered *tert*-butylketimines: Casarini, D.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1363.
- (26) A cyclic six-membered transition state has been proposed in the reduction of sulfinylketimines with DIBAL: (a) Hose, D. R. J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Raynham, T.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 691. (b) Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 619.
- (27) Atomic charge calculations have demonstrated considerable negative charge on oxygen in sulfinylimines: Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Kaur, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 43.
- (28) Interestingly, neither isomer of (*Z*)-**4f** could be reduced with BH₃·THF at –78 °C (Conditions A: Table 3, entries 11 and 14).
- (29) Individual atropisomers (*Z*)-(*P*)-**4f** and (*Z*)-(*M*)-**4f** did not undergo atropisomerization under the reduction conditions (BH₃·THF (1.6 equiv), –15 °C, THF-*d*₈, 3 h) as evidenced by NMR (see the Supporting Information, p S7, for details).
- (30) The atropisomerization barrier of 97.9 kJ/mol at 25 °C (see Table 2) corresponds to an isomerization half-life (conversion of a pure atropisomer (*Z*)-(*P*)-**4f** to a (*P*):(*M*)=75:25 mixture) of 4.3 h. In fact, the actual (*P*)/(*M*) isomerization rate is higher because the backward (*M*)/(*P*) transformation is suppressed due to the rapid reduction of the more reactive atropisomer (*Z*)-(*M*)-**4f** immediate upon forming.
- (31) In a control experiment pure crystalline atropisomer (*Z*)-(*M*)-**4d** was added to precooled (–78 °C) THF-*d*₈ and an ¹H NMR spectrum of the resulting suspension (at –45 °C) was acquired immediately. Two sets of signals in a ratio of 78:22 were observed for the dissolved fraction, showing that spontaneous atropisomerization occurs in THF-*d*₈ solution under the reduction conditions.
- (32) The structure of (*R*_S,*S*)-**7d** was confirmed by X-ray analysis (see the Supporting Information).
- (33) Prepared following the procedure described in the literature: Nguyen, P.; Corpuz, E.; Heidelbaugh, T. M.; Chow, K.; Garst, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10195.

(34) Prepared as described by: Pierce, M. E.; Parsons, R. L., Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.

(35) To avoid isomerization of individual atropisomers in eluate, collected fractions were cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (dry ice–acetone bath).

(36) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1967; Vol. 1, pp 581–595.

**Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines II: Diastereoselective Reduction of
Atropisomeric *N*-*tert*-Butanesulfinylketimines**

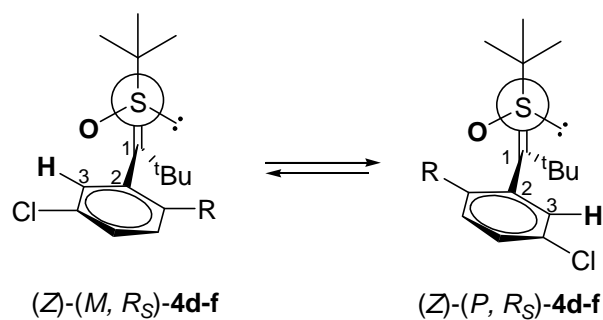
Marina Martjuga, Sergey Belyakov, Edvards Liepinsh, and Edgars Suna*

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, LV-1006, Riga, Latvia

edgars@osi.lv

CONTENTS

Table S1. Representative ¹ H and ¹³ C chemical shifts of atropisomeric sulfinylimines (<i>M</i> , <i>R_S</i>)-(Z)- 4d-f and (<i>P</i> , <i>R_S</i>)-(Z)- 4d-f	S2
Figure S1. Isomerization of individual (Z)-(M)- 4f atropisomer to the 1:1 mixture of atropisomers (Z)-(P)- 4f and (Z)-(M)- 4f in THF- <i>d</i> ₈ at 298 K	S3
Figure S2. Atropisomerization rates of (Z)-(M)- 4f at different temperatures (T=333K, T=313K and T=298K)	S4
Figure S3. Eyring plot of the atropisomerization rate constants versus 1/T	S4
Figure S4. EXSY data in THF- <i>d</i> ₈ for (Z)- 4d at T=258 K and mixing time <i>t_m</i> =1 s	S5
Figure S5. EXSY data in THF- <i>d</i> ₈ for (Z)- 4e at T=258 K and mixing time <i>t_m</i> =1 s	S5
Figure S6. Kinetics of the reduction of (Z)-(M)- 4f with BH ₃ -THF at -15 °C in THF- <i>d</i> ₈ (time scale – 3 hours)	S7
Figure S7. Lack of the product in the reduction of (Z)-(P)- 4f with BH ₃ -THF at -15 °C in THF- <i>d</i> ₈ (time scale – 3 hours)	S7
Figure S8. Relative energies of (P)-(Z)- 4e and (M)-(Z)- 4e atropisomers (kcal/mol) with hydrogen bonded THF molecule calculated at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory	S8
Table S2. Optimized Cartesian coordinates for (M)-(Z)- 4e	S9
Table S3. Optimized Cartesian coordinates for (P)-(Z)- 4e	S10
X-ray structures, crystal data and structure refinements for imines 4a,b,d-f	S12
X-ray structures, crystal data and structure refinements for sulfinyl amides 5a,b,e	S17
X-ray structure, crystal data and structure refinements for sulfinyl amide 6c	S20
X-ray structures, crystal data and structure refinements for sulfoximine 7f	S21
¹ H and ¹³ C NMR spectra of diamines 1a-f	S22
¹ H and ¹³ C NMR spectra of diamines 2a-e	S34
¹ H and ¹³ C NMR spectra of ketones 3b-f	S46
¹ H and ¹³ C NMR spectra of <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl imines 4a-f	S56
¹ H and ¹³ C NMR spectra of <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl imines 5a-f	S70
¹ H and ¹³ C NMR spectra of <i>N</i> - <i>tert</i> -butanesulfinyl imines 6a-c	S82
¹ H and ¹³ C NMR spectra of <i>S</i> -methyl sulfoximines 7e-f	S88
¹ H and NOESY spectra of imine 4a in THF- <i>d</i> ₈	S92
¹ H and NOESY spectra of imine 4b in THF- <i>d</i> ₈	S95
¹ H and NOESY spectra of imine 4c in THF- <i>d</i> ₈	S98
¹ H and NOESY spectra of imine 4d in THF- <i>d</i> ₈	S100
¹ H and NOESY spectra of imine 4e in THF- <i>d</i> ₈	S103

Table S1. Representative ^1H and ^{13}C chemical shifts of atropisomeric sulfinylimines (M, R_S) -(*Z*)-**4d-f** and (P, R_S) -(*Z*)-**4d-f**.

Imine	R	<i>(M)</i> : <i>(P)</i> ratio, % ^a	$\delta(\text{H}^3)$		$\delta(^{13}\text{C}^3)$		$\delta(^{13}\text{C}^2)$		$\delta(^{13}\text{C}^1)$	
			<i>(M)</i>	<i>(P)</i>	<i>(M)</i>	<i>(P)</i>	<i>(M)</i>	<i>(P)</i>	<i>(M)</i>	<i>(P)</i>
(Z)-4d	NH ₂	22:78	6.85	6.81	128.0	126.5	123.9	126.7	189.6	193.5
(Z)-4e	NHMe	21:79	6.86	6.83	127.9	126.4	124.3	127.0	188.0	193.4
(Z)-4f	NMe ₂	1:1	7.04 ^a	6.89	129.9	127.3	134.7	136.6	191.8	192.6

^a Configuration of (Z) -(*M*)-**4f** was confirmed by X-rays analysis.

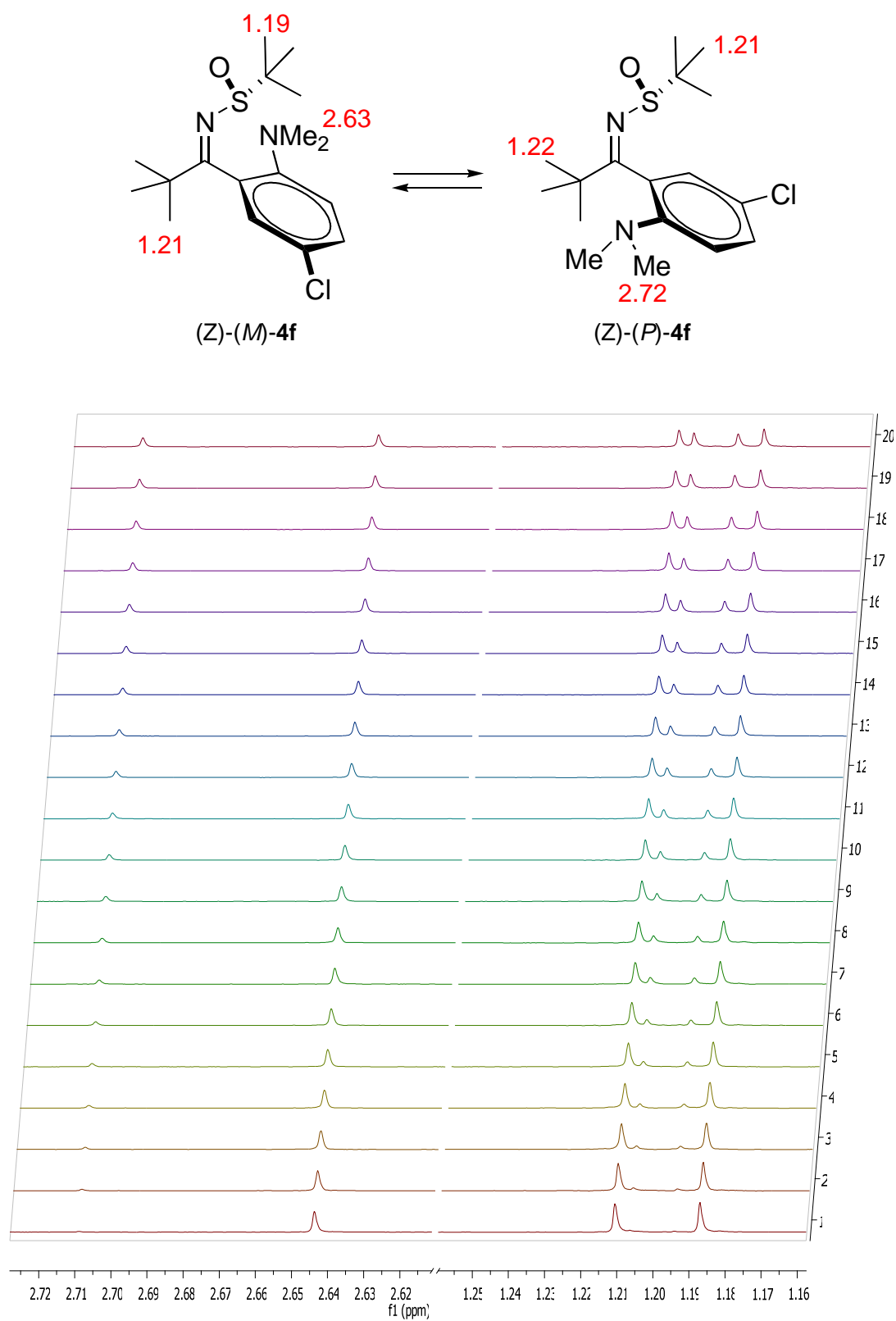


Figure S1. Isomerization of individual (Z)-(M)-4f atropisomer to the 1:1 mixture of atropisomers (Z)-(P)-4f and (Z)-(M)-4f in THF-*d*₈ at 298 K

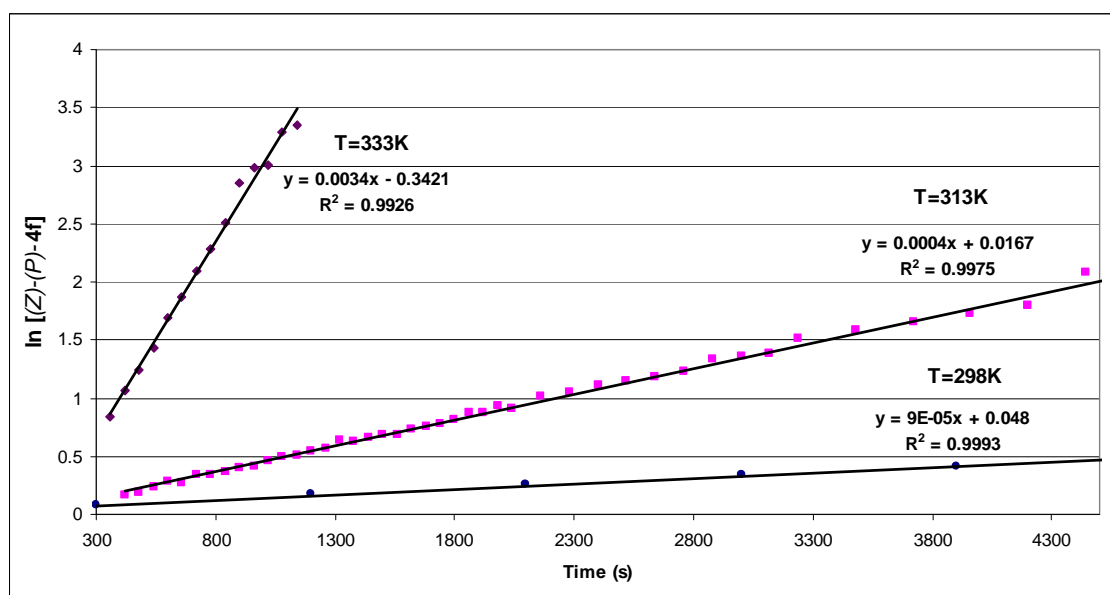


Figure S2. Atropisomerization rates of (Z)-(M)-4f at different temperatures (T=333K, T=313K and T=298K)

Temperature (T, K)	298	313	333
Rate constant (k , s^{-1})	$0.45 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$17 \cdot 10^{-4}$

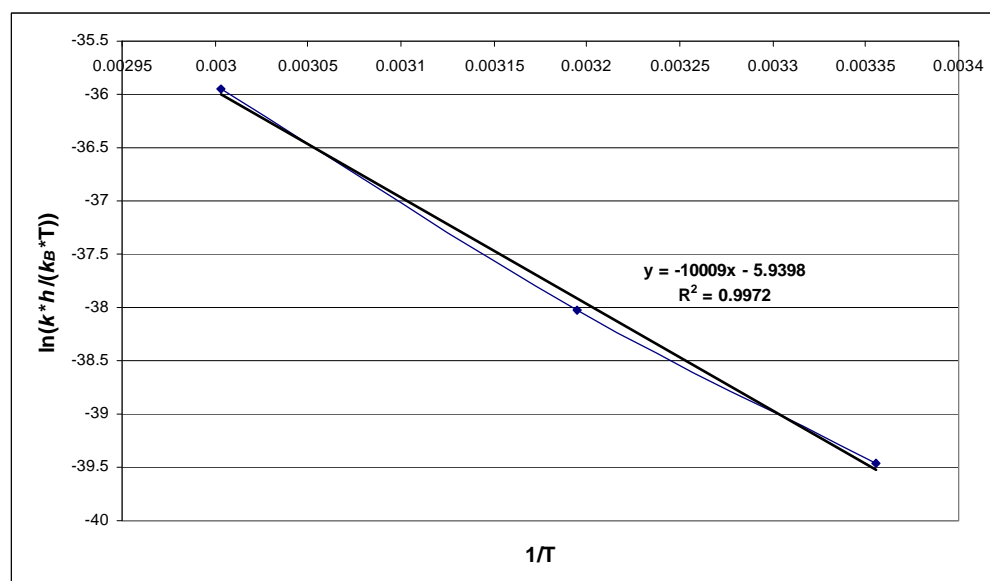


Figure S3. Eyring plot of the atropisomerization rate constants versus $1/T$

Activation enthalpy ΔH^\ddagger and activation entropy ΔS^\ddagger were obtained from the Eyring plot: $\Delta H^\ddagger = 83.2$ kJ/mol and $\Delta S^\ddagger = -49.4$ J/(mol·K)

The Gibbs free energy of activation ΔG^\ddagger for atropisomerization at T=298 K was calculated using the Gibbs-Helmholtz equation $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger$

$$\Delta G^\ddagger_{298} = 97.9 \text{ kJ/mol}$$

The half-life value for isomerization ($t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$) at 298 K is 4.3 hours

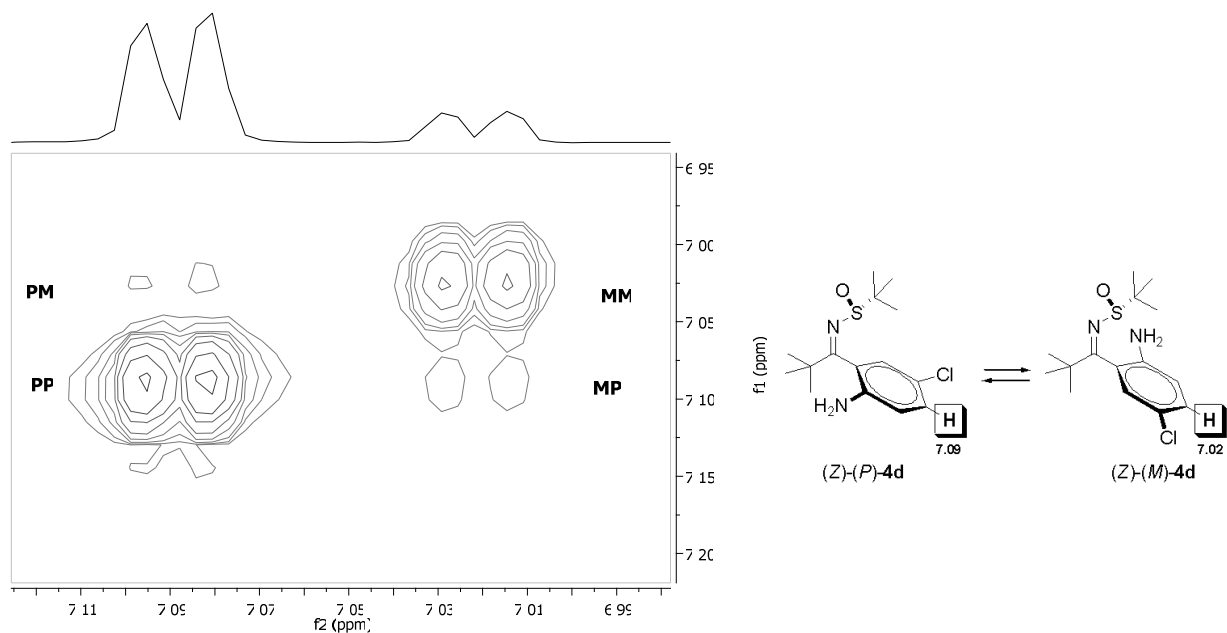


Figure S4. 2D-EXSY data in THF- d_8 for (Z)-4d at T=258 K and mixing time $t_m=1$ s

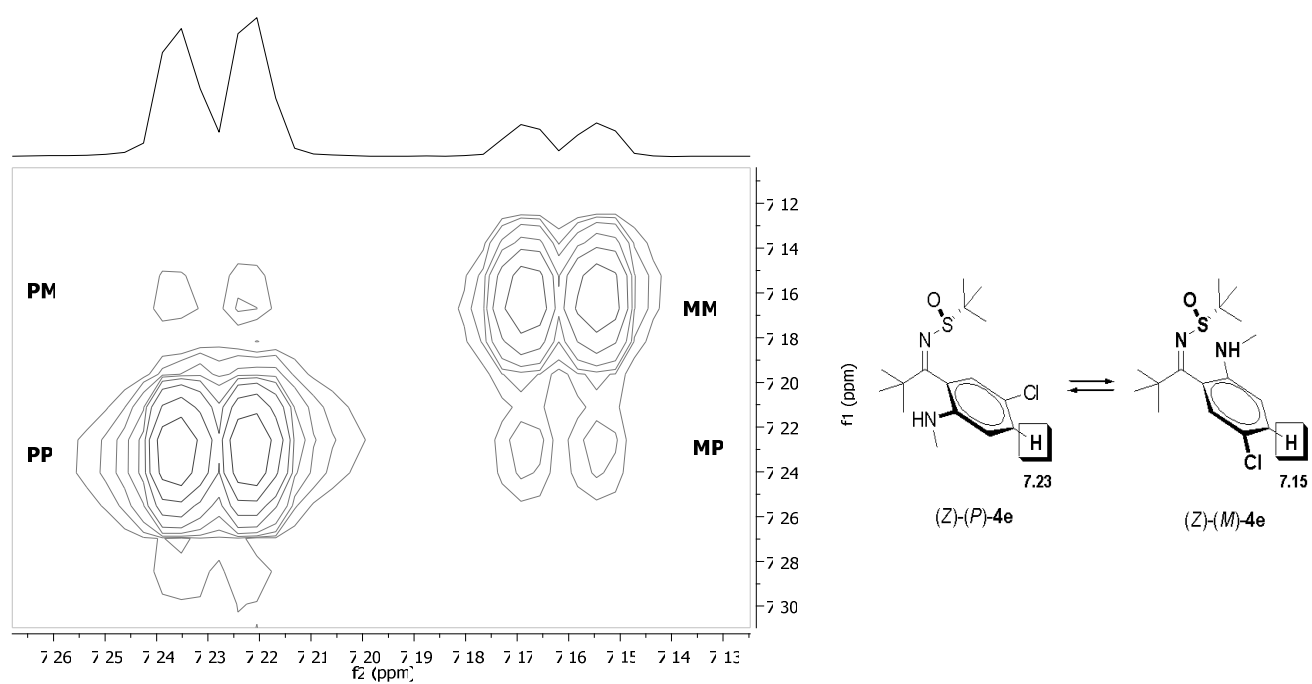


Figure S5. 2D-EXSY data in THF- d_8 for (Z)-4e at T=258 K and mixing time $t_m=1$ s

The rate constant for chemical exchange k was calculated based on equations (1-2)¹ for uncoupled pair of spins (Z)-(P)-**4d,e** (designated as P) and (Z)-(M)-**4d,e** (designated as M), present in mole fractions X_P and X_M , with diagonal intensities I_{MM} and I_{PP} and cross-peak intensities I_{MP} and I_{PM} , respectively.

$$k = \frac{1}{t_m} \cdot \ln \frac{r+1}{r-1} \quad (1)$$

$$r = \frac{4X_M X_P (I_{MM} + I_{PP})}{(I_{MP} + I_{PM})} - (X_M - X_P)^2 \quad (2)$$

The rate constant represents a sum of forward and reverse rate constants, which are proportional to the mole fractions X_P and X_M under equilibrium conditions (equation 3).

$$k = k_{M \rightarrow P} + k_{P \rightarrow M} = k \cdot X_P + k \cdot X_M \quad (3)$$

Calculated constants and the energy of activation for atropisomerization of sulfonylketimines (Z)-**4d,e** in THF- d_8 .

	X_P	X_M	$k_{M \rightarrow P}$ (s ⁻¹)	$k_{P \rightarrow M}$ (s ⁻¹)	$\Delta G^\ddagger_{258} M \rightarrow P$ (kJ/mol)	$\Delta G^\ddagger_{258} P \rightarrow M$ (kJ/mol)
(Z)- 4d	0.78	0.22	221·10 ⁻⁴	62·10 ⁻⁴	71.1	73.8
(Z)- 4e	0.79	0.21	247·10 ⁻⁴	66·10 ⁻⁴	70.8	73.7

(¹) (a) Perrin, C. L.; Dwyer, T. G. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 935. (b) Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354.

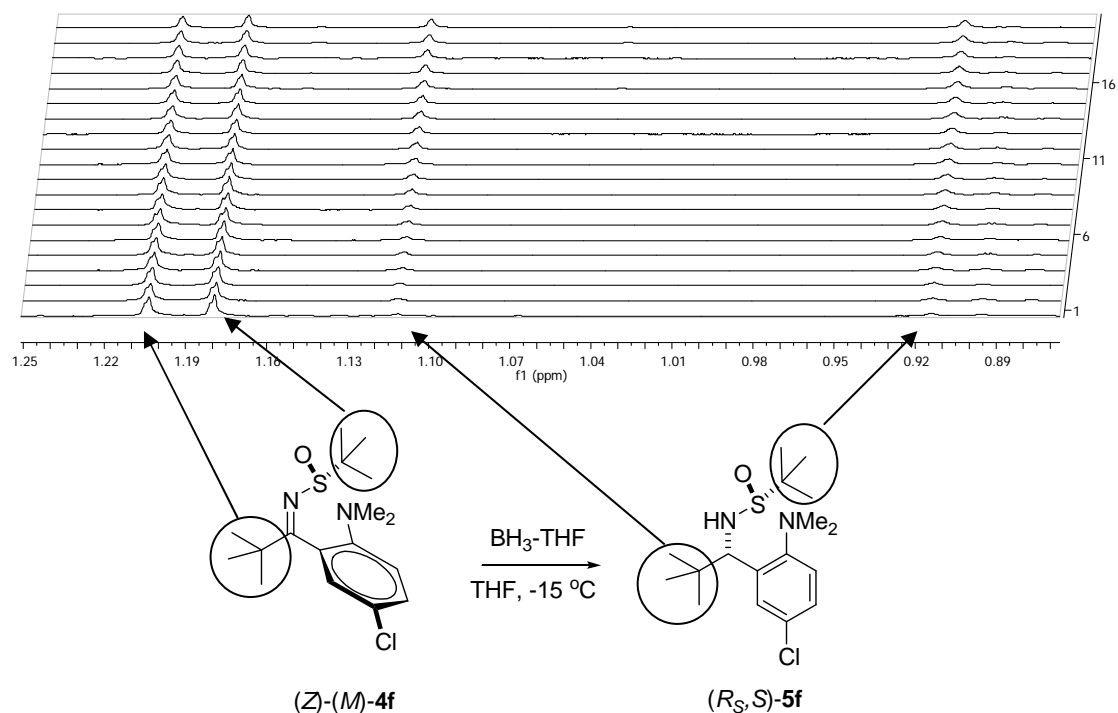


Figure S6. Kinetics of the reduction of **(Z)-(M)-4f** with $\text{BH}_3\text{-THF}$ at $-15\text{ }^\circ\text{C}$ in $\text{THF-}d_8$ (time scale – 3 hours)

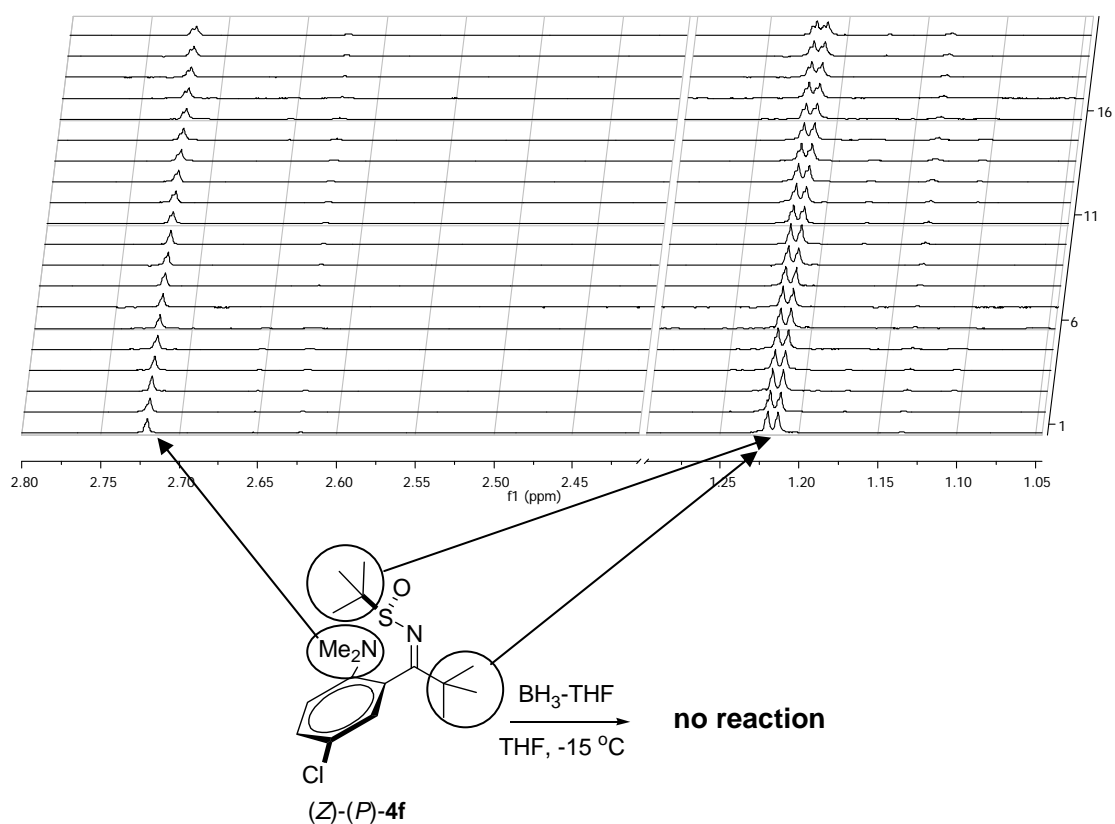


Figure S7. Lack of the product in the reduction of **(Z)-(P)-4f** with $\text{BH}_3\text{-THF}$ at $-15\text{ }^\circ\text{C}$ in $\text{THF-}d_8$ (time scale – 3 hours)

Figure S8. Relative energies of (*P*)-(*Z*)-**4e** and (*M*)-(*Z*)-**4e** atropisomers (in kcal/mol) with hydrogen bonded THF molecule calculated at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

b3lyp/6-31g(d,p)					
Name	Converged	E(RB+HF-LYP)	zpe	E(RB+HF-LYP)+zpe	ΔH , kcal/mol
(<i>M</i>)-(<i>Z</i>)- 4e	4/4	-1900.324664	0.505774	-1899.81889	1.13
(<i>P</i>)-(<i>Z</i>)- 4e	3/4	-1900.326661	0.505967	-1899.820694	0.00

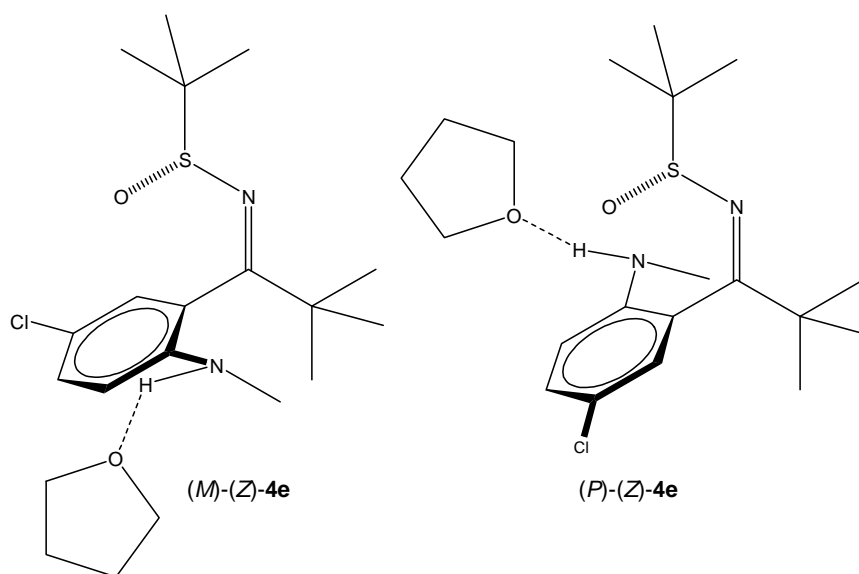
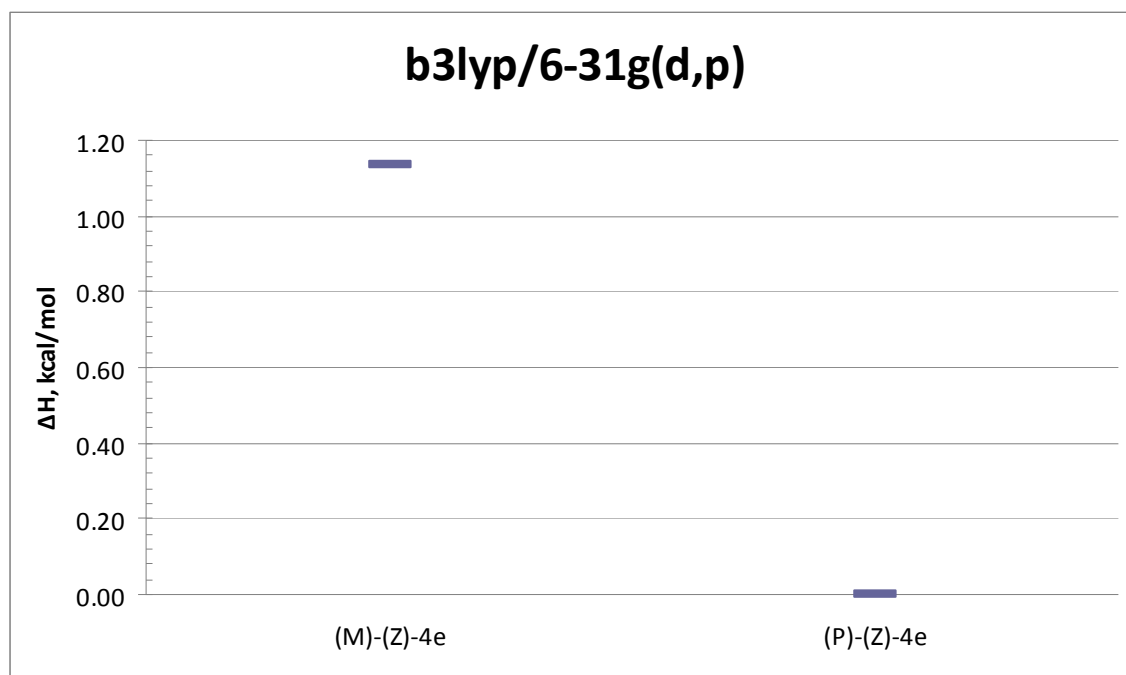


Table S2. Optimized Cartesian coordinates for (M)-(Z)-4e

Center Number	Atomic Number	Forces (Hartrees/Bohr)		
		X	Y	Z
1	6	0.000000721	0.000000814	-0.000000663
2	6	0.000000758	0.000000936	-0.000001083
3	6	0.000000870	0.000001159	-0.000001087
4	6	-0.000000896	-0.000001428	0.000000273
5	6	0.000000395	-0.000000177	0.000000123
6	6	0.000000724	0.000000317	-0.000000372
7	1	-0.000000367	0.000000522	-0.000000201
8	1	0.000000520	0.000000093	-0.000000680
9	1	0.000000585	0.000000134	-0.000000688
10	6	-0.000000229	-0.000000158	0.000000163
11	6	-0.000001144	0.000001142	-0.000001412
12	6	-0.000000657	0.000001032	0.000000232
13	1	-0.000000619	0.000000792	-0.000000521
14	1	0.000000152	0.000000991	-0.000000788
15	1	0.000000488	0.000001152	-0.000001034
16	6	0.000001172	0.000000084	-0.000001308
17	1	0.000000293	0.000000433	0.000000103
18	1	-0.000000073	0.000000654	-0.000000417
19	1	0.000000144	0.000000294	-0.000000020
20	6	0.000000294	-0.000000004	-0.000001326
21	1	0.000001170	0.000000411	-0.000000608
22	1	0.000000778	-0.000000244	-0.000000336
23	1	0.000000912	0.000000190	-0.000000808
24	7	-0.000000178	0.000000088	-0.000000688
25	16	0.000000628	0.000000799	0.000001696
26	6	-0.000002215	0.000001071	0.000000069
27	6	-0.000000689	0.000000314	0.000000946
28	1	-0.000000665	0.000000333	-0.000000387
29	1	-0.000001250	0.000000468	0.000000449
30	1	-0.000000707	-0.000000546	0.000000241
31	6	-0.000001194	0.000000027	-0.000000244
32	1	-0.000000857	0.000000616	0.000000545
33	1	-0.000001126	0.000001346	-0.000000308
34	1	-0.000000255	0.000000355	-0.000000060
35	6	-0.000000733	0.000000112	0.000000499
36	1	-0.000001286	-0.000000113	0.000000703
37	1	-0.000001245	0.000000265	0.000000881
38	1	-0.000000851	-0.000000314	0.000000829
39	8	-0.000000755	-0.000000737	-0.000001074
40	17	0.000000245	0.000000818	-0.000000918
41	7	0.000001776	0.000001431	-0.000000725
42	6	0.000001576	-0.000000936	-0.000000164
43	1	0.000000418	-0.000000179	-0.000000106
44	1	0.000001569	-0.000000557	0.000000249
45	1	-0.000000079	-0.000000522	0.000000212
46	1	-0.000001202	-0.000001066	0.000001347
47	6	0.000002444	0.000001961	0.000000069
48	6	-0.000002096	-0.000002728	-0.000001803

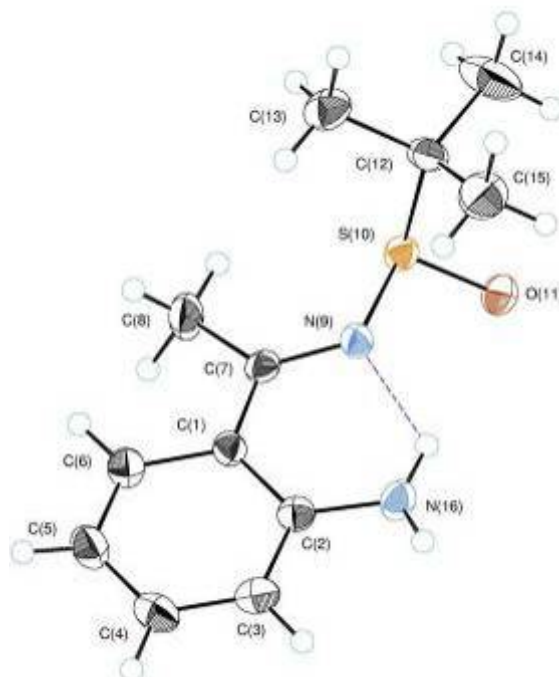
49	6	-0.000001058	0.000001082	0.000004341
50	6	-0.000000820	-0.000000214	-0.000000005
51	1	-0.000001010	-0.000000120	0.000001820
52	1	-0.000001228	-0.000001376	0.000000858
53	1	0.000000593	-0.000000179	0.000001447
54	1	-0.000000207	-0.000002446	0.000000708
55	1	-0.000000767	-0.000002234	0.000000075
56	1	0.000001434	-0.000001352	0.000001136
57	1	0.000001147	-0.000001415	-0.000001668
58	1	0.000001016	-0.000000304	0.000000646
59	8	0.000003635	-0.000002887	0.000000843

Table S3. Optimized Cartesian coordinates for (P)-(Z)-4e

Center Number	Atomic Number	Forces (Hartrees/Bohr)		
		X	Y	Z
1	6	-0.000000103	0.000001406	-0.000002399
2	6	0.000000045	0.000000899	-0.000001482
3	6	0.000000355	-0.000000039	-0.000001084
4	6	-0.000000324	-0.000000154	-0.000001569
5	6	0.000000020	0.000000228	-0.000002265
6	6	-0.000000152	0.000000928	-0.000002914
7	1	-0.000000021	0.000000973	-0.000001336
8	1	-0.000000030	0.000000129	-0.000002385
9	1	-0.000000033	0.000001447	-0.000003369
10	6	0.000000592	-0.000000013	0.000000197
11	6	0.000000527	-0.000001245	-0.000001348
12	6	0.000000126	-0.000002066	0.000000709
13	1	0.000000081	-0.000001590	0.000001200
14	1	0.000000440	-0.000002558	0.000000235
15	1	0.000000314	-0.000002198	0.000000958
16	6	0.000000474	-0.000000657	-0.000000770
17	1	-0.000000027	-0.000000574	-0.000001493
18	1	0.000000199	-0.000001778	-0.000000963
19	1	0.000000189	-0.000000545	-0.000000278
20	6	0.000000265	-0.000002050	-0.000001339
21	1	0.000000437	-0.000002685	-0.000001446
22	1	0.000000263	-0.000001663	-0.000001914
23	1	0.000000416	-0.000002250	-0.000001042
24	7	0.000000234	-0.000000814	0.000000790
25	16	-0.000000972	0.000001019	0.000001265
26	6	-0.000000304	0.000001052	0.000002397
27	6	-0.000000235	0.000001127	0.000002379
28	1	-0.000000189	0.000000432	0.000002133
29	1	-0.000000292	0.000001181	0.000003195
30	1	-0.000000311	0.000001797	0.000002004
31	6	-0.000000151	0.000000154	0.000002737
32	1	-0.000000135	0.000000089	0.000002608
33	1	-0.000000192	0.000000197	0.000003624
34	1	-0.000000057	-0.000000450	0.000002534
35	6	-0.000000446	0.000002068	0.000002606

36	1	-0.00000403	0.000002074	0.000003480
37	1	-0.00000356	0.000002012	0.000002536
38	1	-0.00000463	0.000002708	0.000002309
39	8	0.000001131	0.000002406	0.000004498
40	17	-0.00000240	0.000002110	-0.000003163
41	7	0.000000276	-0.000000511	-0.000001015
42	6	0.000000048	-0.000001344	-0.000000185
43	1	0.000000197	-0.000001766	0.000000195
44	1	-0.000000026	-0.000000736	0.000000377
45	1	-0.000000034	-0.000001694	0.000000057
46	1	-0.000000595	-0.000000788	-0.000001295
47	6	0.000001415	0.000003447	0.000009704
48	6	0.000000001	0.000001067	-0.000000622
49	6	0.000000698	0.000000687	0.000000113
50	6	-0.000001101	0.000000822	-0.000002256
51	1	-0.000001790	-0.000003269	-0.000014412
52	1	0.000000290	0.000001368	-0.000000735
53	1	-0.000000064	0.000000252	0.000000836
54	1	-0.000000489	0.000001570	0.000000570
55	1	0.000000022	0.000000655	-0.000000554
56	1	0.000000013	0.000000185	0.000000134
57	1	0.000000106	-0.000000735	-0.000002496
58	1	0.000000445	-0.000001084	-0.000000915
59	8	-0.000000084	-0.000001230	0.000000663

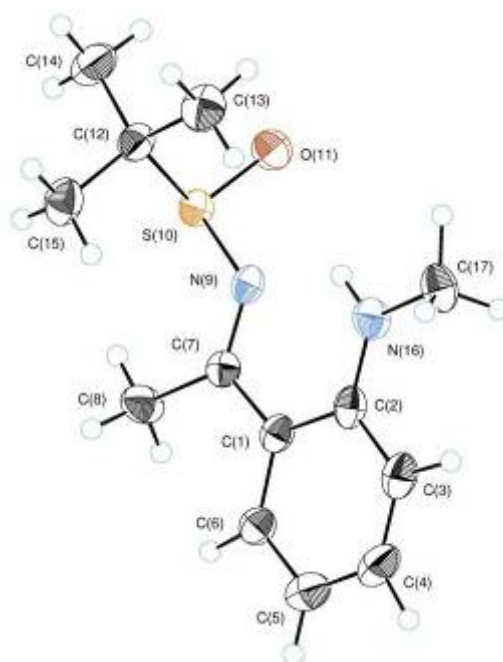
The X-ray structure of (*E*)-**4a**



Crystal data and structure refinement for (*E*)-**4a**

Identification code	data_4a
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O S
Formula weight	238.34
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.5330(3) Å alpha = 90 deg. b = 10.9995(4) Å beta = 90 deg. c = 11.9696(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	1255.11(8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.261 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.240 mm ⁻¹
F(000)	512
Crystal size	0.21 x 0.18 x 0.12 mm
Two-theta max. for data	60.0 deg.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	3623
Independent reflections	3603 [R(int) = 0.0133]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3603 / 0 / 145
Goodness-of-fit on F ²	1.097
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0571, wR2 = 0.1477
R indices (all data)	R1 = 0.0906, wR2 = 0.1961
Absolute structure parameter	0.17(13)

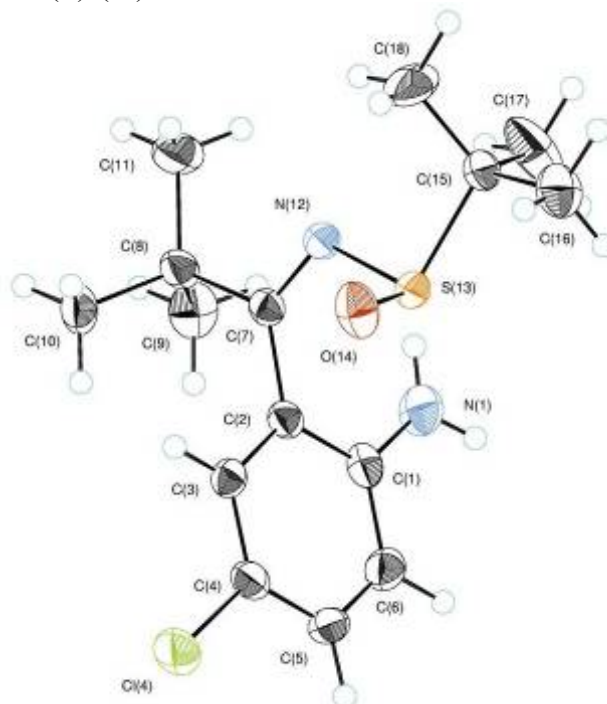
The X-ray structure of (*E*)-**4b**



Crystal data and structure refinement for (*E*)-**4b**

Identification code	M-785
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O S
Formula weight	252.37
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 7.6755(2) Å alpha = 90 deg. b = 10.2448(3) Å beta = 90 deg. c = 17.4650(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1373.34(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.221 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.223 mm ⁻¹
F(000)	544
Crystal size	0.29 x 0.18 x 0.11 mm
Two-theta max. for data	56.0 deg.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	3287
Independent reflections	3271 [R(int) = 0.0072]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3271 / 0 / 154
Goodness-of-fit on F ²	1.147
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.1052
R indices (all data)	R1 = 0.0609, wR2 = 0.1312
Absolute structure parameter	0.02(10)
Largest diff. peak and hole	0.374 and -0.299 e.Å ⁻³

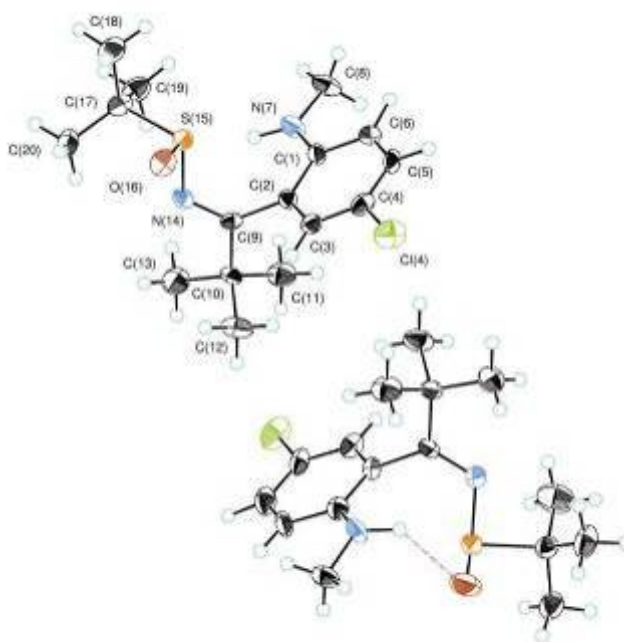
The X-ray structure of (Z)-(M)-4d



Crystal data and structure refinement for (Z)-(M)-4d

Identification code	M-991
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₃ Cl N ₂ O S
Formula weight	314.86
Temperature	153(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 6.5475(2) Å alpha = 90 deg. b = 16.1647(4) Å beta = 90 deg. c = 16.3838(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1734.03(9) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.206 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.339 mm ⁻¹
F(000)	672
Crystal size	0.29 x 0.22 x 0.07 mm
Two-theta max. for data	59.0 deg.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -21 ≤ k ≤ 22, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	4638
Independent reflections	4636 [R(int) = 0.0046]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4636 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F ²	1.117
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0520, wR2 = 0.1320
R indices (all data)	R1 = 0.0819, wR2 = 0.1676
Absolute structure parameter	0.10(11)
Largest diff. peak and hole	0.578 and -0.605 e.Å ⁻³

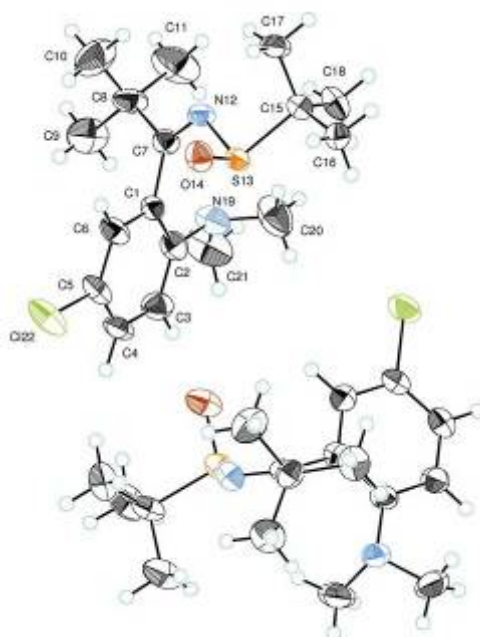
The X-ray structure of (Z)-4e



Crystal data and structure refinement for (Z)-4e

Identification code	M-975
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₅ Cl N ₂ O S
Formula weight	328.89
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P 1
Unit cell dimensions	a = 6.3446(3) Å alpha = 102.652(2) deg. b = 11.0696(5) Å beta = 95.2089(19) deg. c = 13.4095(8) Å gamma = 101.729(4) deg.
Volume	890.65(8) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.226 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.333 mm ⁻¹
F(000)	352
Crystal size	0.21 x 0.12 x 0.03 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 13, -17 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	6154
Independent reflections	6154 [R(int) = 0.00]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6154 / 3 / 379
Goodness-of-fit on F ²	1.004
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1451
R indices (all data)	R1 = 0.0917, wR2 = 0.1706
Absolute structure parameter	-0.13(9)
Largest diff. peak and hole	0.298 and -0.305 e.Å ⁻³

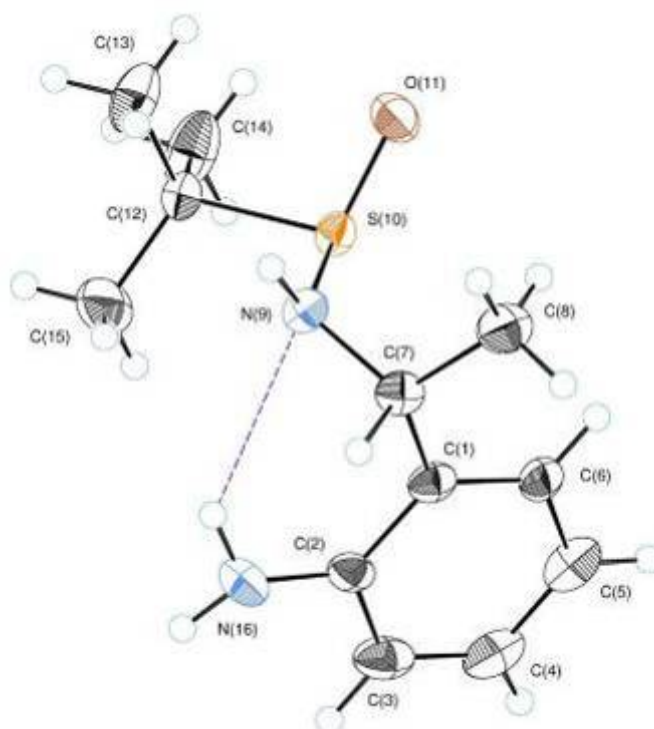
The X-ray structure of (Z)-(M)-**4f**



Crystal data and structure refinement for (Z)-(M)-**4f**

Identification code	data_4f
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₅ S
Formula weight	342.92
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 13.1060(4) Å alpha = 90 deg. b = 10.2070(4) Å beta = 90.438(3) deg. c = 14.8860(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	1991.29(12) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.144 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.300 mm ⁻¹
F(000)	736
Crystal size	0.28 x 0.10 x 0.07 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 17, -13 ≤ k ≤ 12, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	7838
Independent reflections	7830 [R(int) = 0.0104]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7830 / 1 / 397
Goodness-of-fit on F ²	1.221
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0607, wR2 = 0.1736
R indices (all data)	R1 = 0.1130, wR2 = 0.2062
Absolute structure parameter	0.15(10)
Largest diff. peak and hole	0.668 and -0.566 e.Å ⁻³

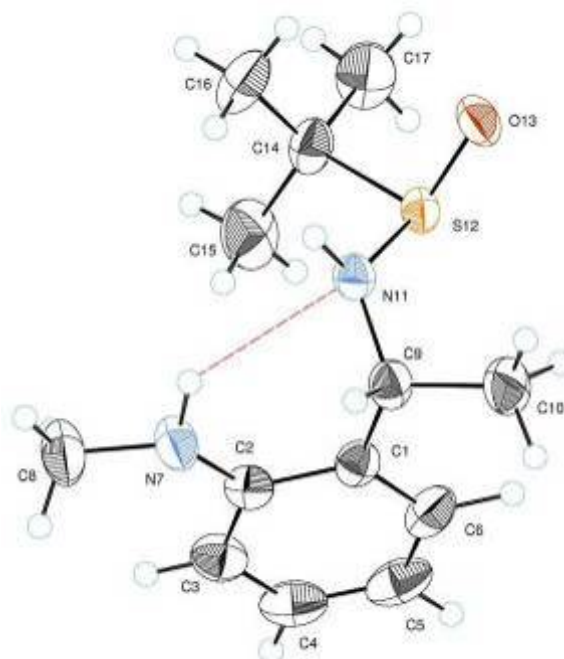
The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-**5a**



Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-**5a**

Identification code	data_5a
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O S
Formula weight	240.36
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 6.4540(2) Å alpha = 90 deg. b = 12.3310(4) Å beta = 90 deg. c = 16.1500(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1285.29(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.242 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.235 mm ⁻¹
F(000)	520
Crystal size	0.33 x 0.10 x 0.05 mm
Two-theta max. for data	58.0 deg.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -16 ≤ k ≤ 16, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	3298
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3298 / 0 / 145
Goodness-of-fit on F ²	1.240
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0543, wR ₂ = 0.1490
R indices (all data)	R ₁ = 0.0952, wR ₂ = 0.1867
Absolute structure parameter	0.06(14)
Largest diff. peak and hole	0.673 and -0.825 e.Å ⁻³

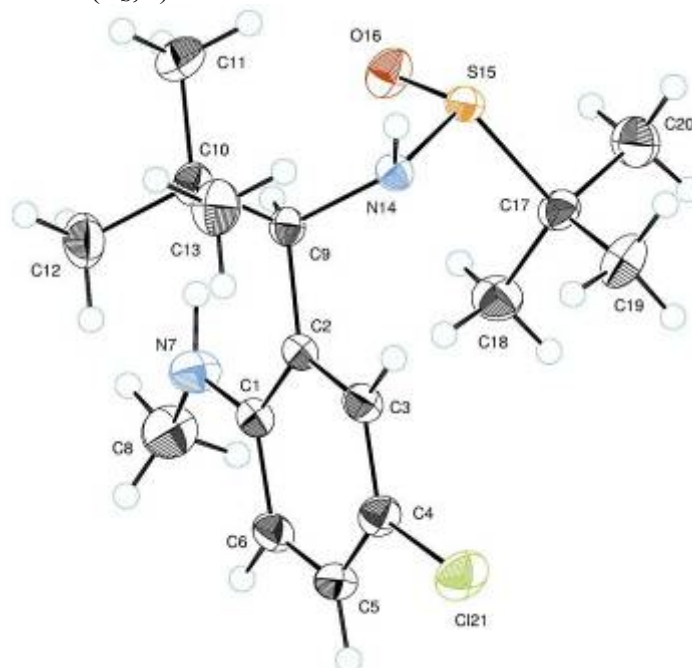
The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-**5b**



Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-**5b**

Identification code	M-790
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O S
Formula weight	254.39
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8.7773(3) Å alpha = 90 deg. b = 11.8656(5) Å beta = 90 deg. c = 14.5940(7) Å gamma = 90 deg.
Volume	1519.93(11) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.112 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.202 mm ⁻¹
F(000)	552
Crystal size	0.28 x 0.19 x 0.17 mm
Two-theta range for data	58.0 deg.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 16, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	3879
Independent reflections	3870 [R(int) = 0.0028]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3870 / 0 / 154
Goodness-of-fit on F ²	1.117
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0516, wR2 = 0.1294
R indices (all data)	R1 = 0.0874, wR2 = 0.1670
Absolute structure parameter	0.07(11)
Largest diff. peak and hole	0.447 and -0.480 e.Å ⁻³

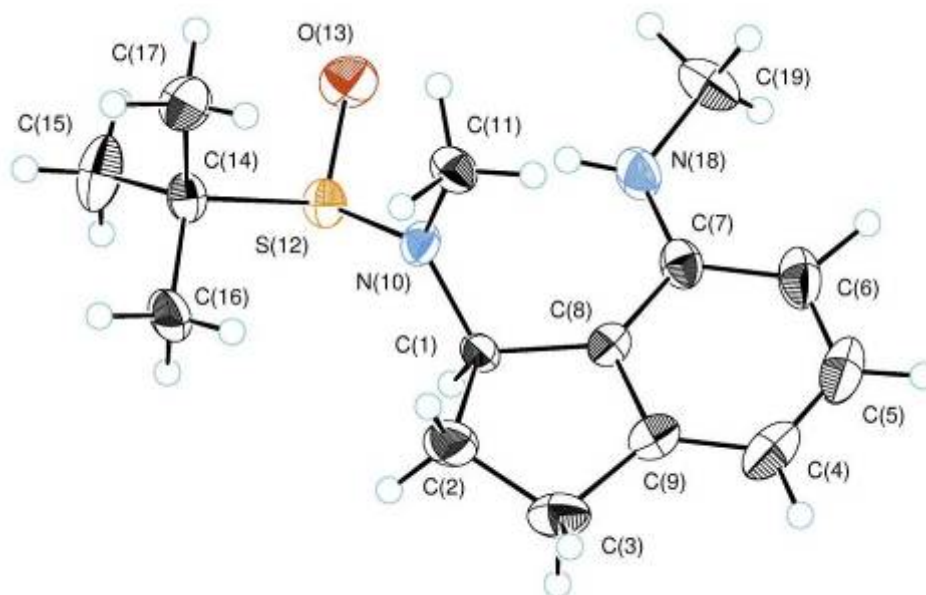
The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-**5e**



Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-**5e**

Identification code	M-1031
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₇ Cl N ₂ O S
Formula weight	330.91
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 10.2036(4) Å alpha = 90 deg. b = 8.6192(3) Å beta = 101.7074(16) deg. c = 10.5131(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	905.36(7) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.214 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.328 mm ⁻¹
F(000)	356
Crystal size	0.28 x 0.17 x 0.08 mm
Two-theta max. for data	55.0 deg.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 8, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	3697
Independent reflections	3655 [R(int) = 0.0067]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3655 / 1 / 190
Goodness-of-fit on F ²	1.160
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0414, wR2 = 0.1135
R indices (all data)	R1 = 0.0533, wR2 = 0.1419
Absolute structure parameter	0.05(9)
Largest diff. peak and hole	0.530 and -0.680 e.Å ⁻³

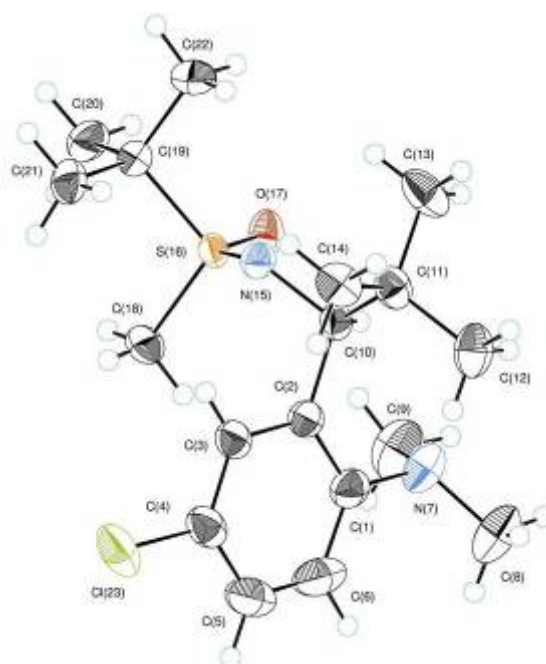
The X-ray structure of (*R_S*,*R*)-**6c**



Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*R*)-**6c**

Identification code	M-948
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O S
Formula weight	280.42
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 5.9361(2) Å alpha = 90 deg. b = 7.4642(3) Å beta = 96.8260(14) deg. c = 17.4671(9) Å gamma = 90 deg.
Volume	768.41(6) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.212 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.206 mm ⁻¹
F(000)	304
Crystal size	0.32 x 0.27 x 0.03 mm
Two-theta range for data	58.0 deg.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 9, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	3364
Independent reflections	3356 [R(int) = 0.0031]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3356 / 1 / 172
Goodness-of-fit on F ²	1.216
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0562, wR2 = 0.1482
R indices (all data)	R1 = 0.0855, wR2 = 0.1896
Absolute structure parameter	0.00(12)
Largest diff. peak and hole	0.700 and -0.756 e.Å ⁻³

The X-ray structure of (*R_S*,*S*)-**7f**



Crystal data and structure refinement for (*R_S*,*S*)-**7f**

Identification code	M-1050
Empirical formula	C ₃₆ H ₆₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂
Formula weight	737.97
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Hexagonal
Space group	P 65
Unit cell dimensions	a = 17.6766(5) Å alpha = 90 deg. b = 17.6766(5) Å beta = 90 deg. c = 12.3407(2) Å gamma = 120 deg.
Volume	3339.4(3) Å ³
Z	3
Density (calculated)	1.101 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.274 mm ⁻¹
F(000)	1200
Crystal size	0.23 x 0.23 x 0.16 mm
Two-theta range for data	60.0 deg.
Index ranges	-24 ≤ h ≤ 24, -21 ≤ k ≤ 21, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	11755
Independent reflections	6337 [R(int) = 0.0478]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6337 / 1 / 212
Goodness-of-fit on F ²	1.146
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0653, wR2 = 0.1618
R indices (all data)	R1 = 0.1078, wR2 = 0.2121
Absolute structure parameter	-0.05(10)
Largest diff. peak and hole	0.85 and -0.93 e.Å ⁻³

3. PIELIKUMS

Martjuga, M., Suna, E.

Diastereoselective Synthesis of Optically Active Diamines.

In *Program and Abstracts*, IUPAC 17th International Conference on Organic Synthesis, ICOS-17. June 22-27, **2008**, Daejeon, Korea.
Book of Abstracts, PR-142.

IUPAC | ICOS-17

17th

INTERNATIONAL CONFERENCE
ON ORGANIC SYNTHESIS

Program and Abstracts

<http://icos17.kaist.ac.kr/>

June 22 (Sun) - 27 (Fri), 2008 | Daejeon Convention Center, Daejeon, Korea

17th
International
Conference on
Organic
Synthesis

ICOS-17

17th International Conference on Organic Synthesis
June 22-27, 2008 | Daejeon, Korea

Organizing Committee of ICOS-17

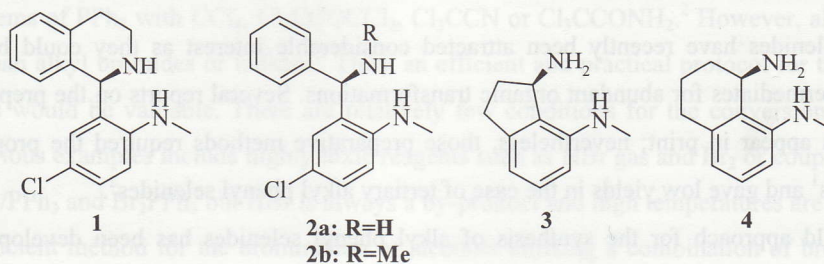
Diastereoselective Synthesis of Optically Active Diamines

Marina Martjuga and Edgars Suna

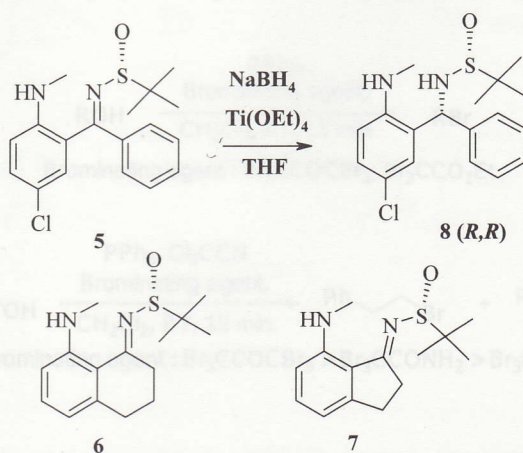
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, LV-1006, Riga, Latvia

E-mail : edgars@osi.lv

Chiral 1-anilino-tetrahydroisoquinolines are useful bidentate diamine ligands in asymmetric synthesis. The commercially available (*R*)-1-(2-methylamino-5-chloro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1** has already found application as a "chiral acid" in asymmetric protonation of amide enolates.¹ As a part of our studies towards synthesis of structural analogs of diamine **1** we synthesized diamines **2-4** in enantiomerically pure form.



Diastereoselective reduction of parent imines **5-7** using *tert*-butylsulfinyl group as chiral auxiliary² was employed in synthesis of the target diamines **2-4**. Using NaBH₄-Ti(OEt)₄ as reducing agent, sulfinylamine **8** was obtained with 60% de. Diastereomerically pure amine **8** was isolated by flash chromatography. Much higher levels of diastereofacial control were observed in the reduction of imines **6-7** (92% de and 96% de, respectively). Absolute configuration of the newly created stereocentre in the amine **8** was established to be (*R*) by X-ray analysis.



The sulfinyl group could be easily cleaved under acidic conditions (4N HCl in dioxane). Chiral diamine **2a** was thus obtained in enantiomerically pure form (99 % ee).

References

- Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Lee, N.; Sakata, S. T.; Stec, M.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4602-4607
- Cogan, D.A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron*, 1999, 8883-8904.