

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**  
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

**RIGA TECHNICAL UNIVERSITY**  
Faculty of Material Science and Applied Chemistry

**Marina MARTJUGA**  
Organiskās ķīmijas doktora programmas doktorante

**ENOLĀTU ENANTIOSELEKTĪVĀ  
PROTONĒŠANA**

**Promocijas darba kopsavilkums**

**ENOLATE ENANTIOSELECTIVE  
PROTONATION**

**Summary of Doctoral Thesis**

Zinātniskais vadītājs  
Scientific Advisor

*Dr. chem.*, docents  
**E.SŪNA**

**Rīga 2013**

Martjuga M. Enolātu enantioselektīvā protonēšana.  
Promocijas darba kopsavilkums.-R.:RTU, 2013.-  
41 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



EIROPAS SAVIENĪBA

**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

R. Zemrībo, *PhD*  
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.

## Saturs

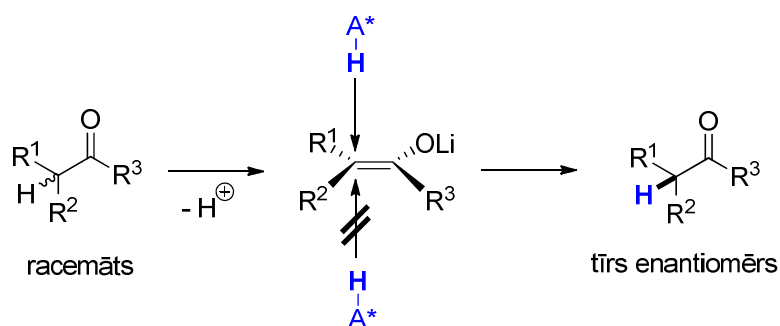
Tēmas aktualitāte .....	5
Pētījuma mērķi un uzdevumi .....	6
Darba struktūra un apjoms .....	7
Galvenie rezultāti .....	8
Svarīgākie secinājumi .....	20
Darba aprobācija un publikācijas.....	22
Pateicības .....	23

## Contents

The Importance of topic.....	24
Research objective and tasks .....	25
The structure of PhD Thesis .....	26
Main Results .....	27
Conclusions.....	39
Publications.....	41

## Tēmas aktualitāte

Asimetriskā protonēšana ieņem nozīmīgu vietu stereoselektīvo sintēzes metožu klāstā konceptuālās vienkāršības dēļ. Izmantojot šo metodi, racēmisku savienojumu iespējams kvantitatīvi pārvērst 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 planārā 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 pārnesē norisinās hirālā apkārtne, kas arī nodrošina protona pārneses enantioselektivitāti.



A\*-H: hirāls protonu avots

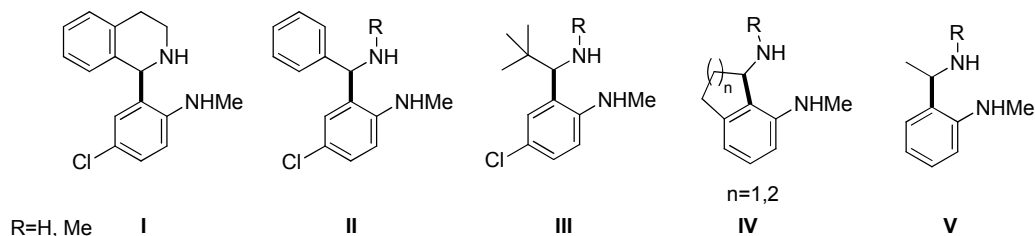
Metode atvieglo un padara lētāku mērķsavienojuma sintēzi, jo zūd nepieciešamība sintēzes gaitā saglabāt asimetriskā centra konfigurāciju un izvairīties no tā racemizācijas turpmākajās pārvērtībās. Tomēr, par spīti plašajiem pētījumiem un vairākiem veiksmīgiem pielietojuma piemēriem, jaunu, agrāk neizmantotu savienojumu *deracemizācijas* reakcijas apstākļu izvēlē joprojām dominē empīriskā pieeja. 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 pārnesi.

## Pētījuma mērķi un uzdevumi

Viena no efektīvākajām hirālajām skābēm ir anilīns **I**, kura izmantošana asimetriskās protonēšanas reakcijā ļāva iegūt virkni enantiomēri tīru amīdu. Anilīns **I** ir izmantots arī protona pārnese likumsakarību pētījumos. Piemēram, mērķtiecīga pārnese anilīna **I** N–H protona skābuma variēšana ļāva izvirzīt hipotēzi par  $pK_a$  faktora ietekmi uz protonēšanas enantioselektivitāti. Tomēr neatbildēts palika jautājums par hirālā protona protonu telpiskās struktūras ietekmi uz protonēšanas enantioselektivitāti. Līdz ar to, **par promocijas darba mērķi izvirzījām noteikt svarīgāko hirālā protona avota struktūrelementu 1,3-diamīnā **I**, kas nodrošina protona pārnese enantioselektivitāti.**

Hirālā struktūrelementa noteikšanai plānojām pētīt optiski aktīvā 1,3-diamīna uzbūves un protona pārnese enantioselektivitātes likumsakarības. Ieplānotās struktūras izmaiņas 1,3-diamīnā **I** paredzēja:

- konformacionālās brīvības palielināšanu (mērķsavienojumi **II**, **III** un **V**);
- konformacionālo ierobežojumu pārnese uz citu molekulas daļu (1,3-diamīni **IV**);
- hirālā centra aizvietotāja telpisko prasību mērķtiecīgu maiņu (anilīni **II**, **III** un **V**);
- benzilamīna slāpekļa atoma aizvietotāja variācijas ( $R=H, Me$ ).



Mērķa sasniegšanai izvirzījām sekojošus **uzdevumus**:

- izstrādāt optiski aktīvu 1,3-diamīnu **II–V** stereoselektīvās sintēzes metodi (hirālie mērķsavienojumi **II–V** literatūrā nav pieminēti);
- sintezēt hirālās skābes **II–V**;
- salīdzināt hirālo protonu avotu **II–V** efektivitāti amīda litija enolāta enantioselektīvās protonēšanas reakcijā.

## Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbu veido divas savstarpēji saistītas daļas. **Pirmā daļa** veltīta hirālo 1,3-diamīnu **II-V** stereoselektīvās sintēzes metodes izstrādei. Mērķsavienojumu **II-V** iegūšanas metodi balstījām uz hirālu *terc*-butānsulfinilketimīnu diastereoselektīvo reducēšanu, un pirmajā nodaļā apkopoti *terc*-butānsulfinilketimīnu uzbūves un reducēšanas diastereoselektivitātes likumsakarību pētījumi. Iegūtos enantiomēri tīros 1,3-diamīnus **II-V** tālāk izmantojām kā hirālos protonu avotus naproksēna amīda litija enolāta asimetriskās protonēšanas reakcijā, un šie pētījumi apkopoti promocijas darba **otrajā nodaļā**.

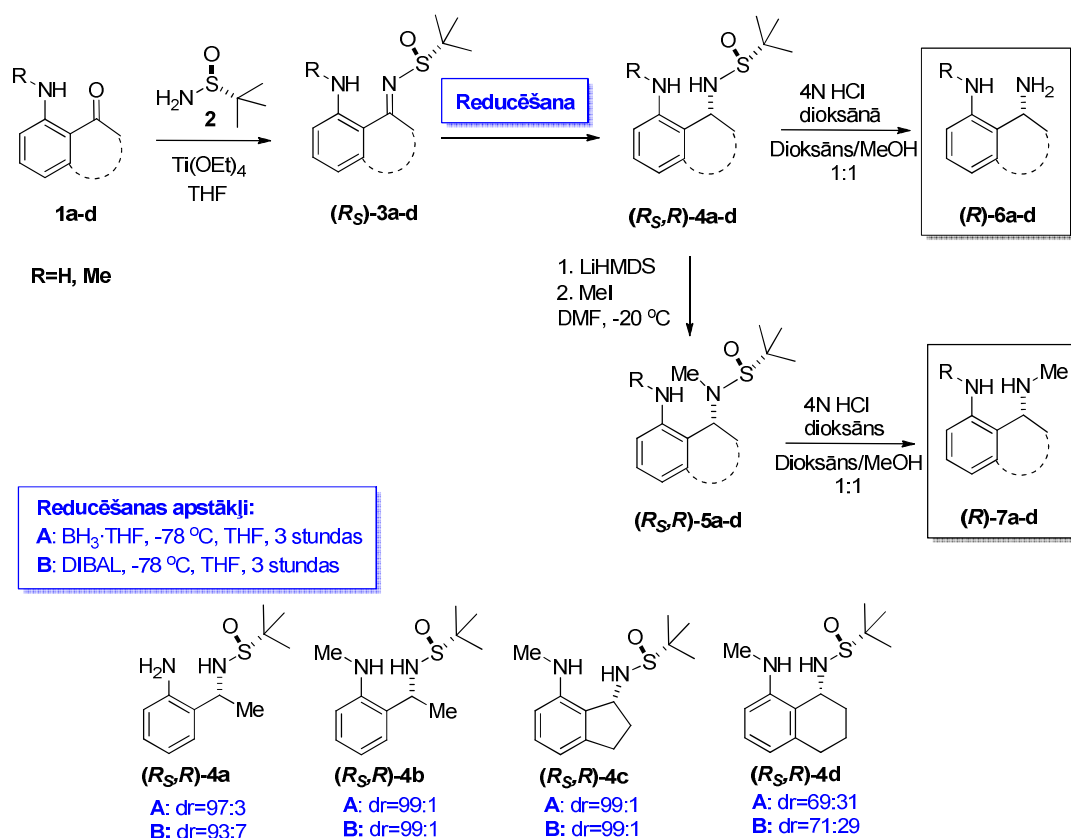
Katru nodaļu veido literatūras apskats un rezultātu izvērtējums. Eksperimetālajā daļā atspoguļoti tikai publikācijās neiekļauto eksperimentu apraksti. Savienojumu, tabulu un attēlu numerācija katrai nodaļai ir atšķirīga, bet izmantotās literatūras saraksts – kopīgs.

Darbs uzrakstīts latviešu valodā uz 107 lapām, satur 62 attēlus, 23 tabulas, 96 literatūras avotus un 3 pielikumus.

## Galvenie rezultāti

### 1. Izstrādāta vispārīga un ērta optiski aktīvu 1,3-diamīnu asimetriskās sintēzes metode, kura balstās uz *tert*-butānsulfinilamīnu diastreoselektīvo reducēšanu.

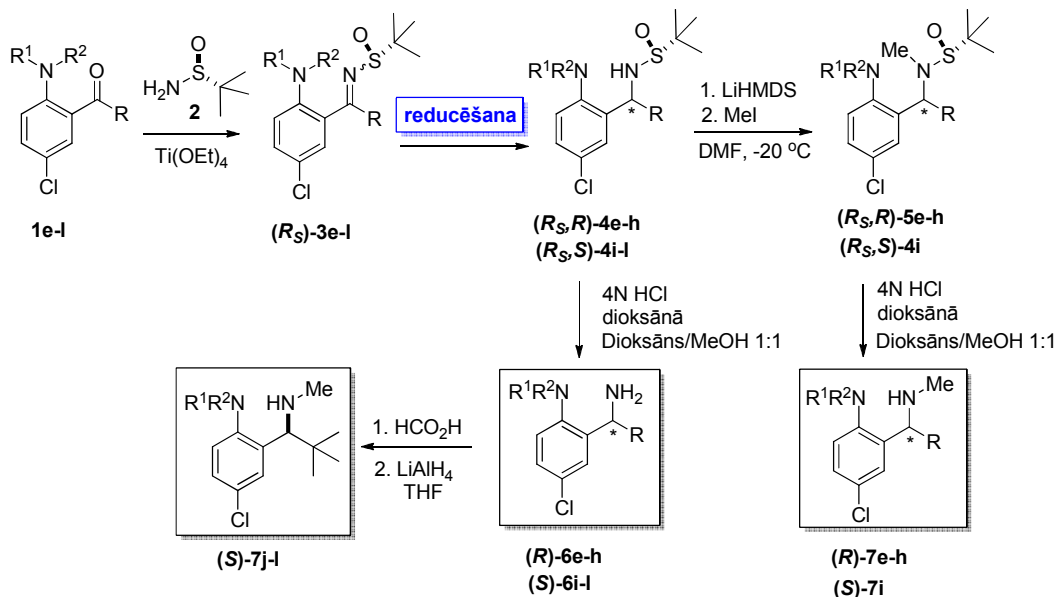
Par izejvielām optiski aktīvu 1,3-diamīnu sintēzē izmantoti atbilstoši acetofenoni un benzofenoni **1a–l**, kuri iegūti pēc zināmām metodēm. Ketoni **1a–l** reakcijā ar (*R<sub>S</sub>*)-*tert*-butānsulfinilamīdu **2** pārvērsti par sulfinilketimīniem (*R<sub>S</sub>*)-**3a–l**, kuri diastereoselektīvi reducēti par sulfinilamīdiem (*R<sub>S,R</sub>*)-**4a–h** un (*R<sub>S,S</sub>*)-**4i–l**. Borāna un DIBAL izmantošana vairumā gadījumu nodrošināja izcilu diastereoselektivitāti (1. un 2. attēls), turklāt produktu **4a–l** optisko tīrību iespējams uzlabot ar pārkristalizācijas metodi. Reducēšanai izmantojams arī NaBH<sub>4</sub> un NaBH<sub>4</sub>-Ti(OEt)<sub>4</sub> maisījums, tomēr reducēšanas diastereoselektivitāte šajos gadījumos ir nedaudz zemāka.



1. att. Optiski aktīvu 1,3-diamīnu (*R*)-**6a–d** un (*R*)-**7a–d** iegūšanas shēma

Hirālie 1,3-diamīni (*R*)-**6a–h** un (*S*)-**6i–l** iegūti, skābā vidē nošķeļot hirālo *tert*-butānsulfinilpalīggrupu. *N*-Metilgrupu ievadīšanu mērķsavienojumu (*R*)-**7a–h** un (*S*)-**7i**

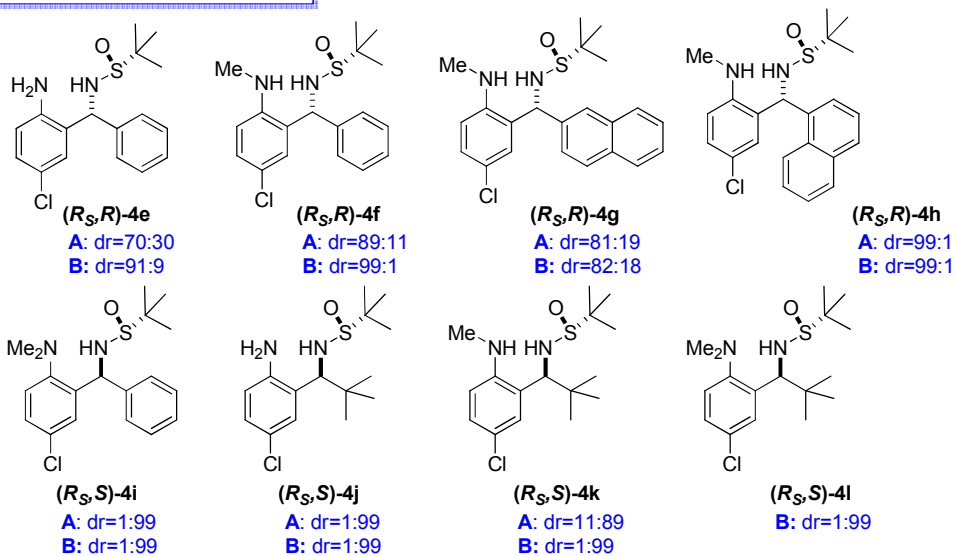
sintēzes gaitā veicām pirms hirālās palīggrupas nošķelšanas, bet hirālie 1,3-diamīni (*S*)-**7j-l** tika pagatavoti divās stadijās no diamīniem (*S*)-**6j-l** (2. att.).



**Reducēšanas apstākļi:**

**A:** BH<sub>3</sub>·THF, -78 °C, THF, 3 stundas

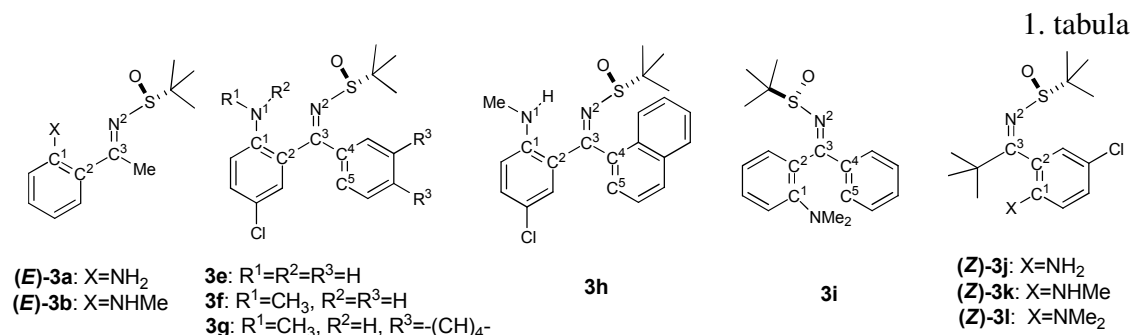
**B:** DIBAL, -78 °C, THF, 3 stundas



2. att. Optiski aktīvu 1,3-diamīnu (*R*)-**6e-h**, (*R*)-**7e-h**, (*S*)-**6i-l** un (*S*)-**7i-l** iegūšanas shēma

## 2. *tert*-Butānsulfinilimīnu **3a,b,e-l** konfigurācija kristāliskajā formā noteikta ar rentgenstruktūras analīzes metodi.

Noskaidrots, ka kristālos sulfinilimīni **3a,b,e-h** eksistē *E*-izomēru veidā. Attālums starp anilīna un sulfinilgrupas slāpekļa atomiem kristāliskajā režģī ir no 2.66 līdz 2.72 Å, kas liecina par ūdeņraža saiti starp anilīna N-H un imīna slāpekli (sk. N1-N2 attālumus, 1. tabula, Nr. 1-6).



Nr.	Imīns	N <sup>1</sup> -N <sup>2</sup> (Å)	C <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> -N <sup>2</sup> Torsijas lenķis	C <sup>5</sup> -C <sup>4</sup> -C <sup>3</sup> -N <sup>2</sup> Torsijas lenķis
1.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(E)-3a</b>	2.683	10.9	138.9
2.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(E)-3b</b>	2.658	-6.3	140.6
3.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(E)-3e</b>	2.676	-12.1	114.3
4.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(E)-3f</b>	2.676	-7.8	110.8
5.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(E)-3g<sup>a</sup></b>	2.721	15.5	91.5
6.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(E)-3h<sup>a</sup></b>	2.678	-8.25	88.0
7.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(Z)-3i</b>	-	-66.6	3.5
8.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(Z)-3j<sup>b</sup></b>	-	77.9	82.5
9.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(Z)-3k<sup>c</sup></b>	-	-79.7 ( <i>P</i> ) 84.1 ( <i>M</i> )	95.5 ( <i>P</i> ) 102.0 ( <i>M</i> )
10.	( <i>R<sub>S</sub></i> )- <b>(Z)-3l<sup>b</sup></b>	-	111.2 <sup>a</sup>	93.5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Vidēja vērtība no divām molekulām vienā elementāršūnā.

<sup>b</sup> Kristalizēts kā individuāls (*M*)-atropizomērs.

<sup>c</sup> Kristalizēts kā (*M*):(*P*) atropizomēru 1:1 maisījums vienā elementāršūnā.

Iekšmolekulāra ūdeņraža saite nodrošina anilīna gredzena un C=N saites *syn*-periplanāru novietojumu imīnos **3e-h** (sk. C1-C2-C3-N2 torsijas lenķus, 1. tabula, Nr. 3-6), un novieto sulfoksīda fragmentu *trans* stāvoklī pret anilīna ciklu. Šāda novietojuma rezultātā otrs ketimīna arilaizvietotājs (fenil- vai naftil grupa) izgriežas no imīna C=N plaknes, tādējādi samazinot stēriskos traucējumus ar telpiski lielo *tert*-butānsulfinilgrupu (sk. C5-C4-C3-N2 torsijas lenķus, 1. tabula, Nr. 3-6). Līdz ar to *E* izomēru pārsvaru imīnos **3e-h** acīmredzot var izskaidrot ar iekšmolekulārās ūdeņraža saites stabilizējošo efektu. Ūdeņraža saite stabilizē *E*-izomērus arī sulfinilimīnos **(E)-3a** un **(E)-3b** (sk. N1-

N2 attālumus, 1. tabula, Nr. 1, 2). Interesanti, ka imīns **3i** kristāliskajā formā pastāv kā *Z*-izomērs (1. tabula, Nr. 7). Tā kā imīns (*Z*)-**3i** nevar veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti, *E* ģeometrija tam ir enerģētiski neizdevīga, ko iespējams nosaka elektrostatiskā atgrūšanās starp anilīna un imīna slāpekļu nedalītajiem elektronu pāriem un stēriskās mijiedarbības starp *orto*-aizvietotāju un imīna fragmentu. Ketimīna (*Z*)-**3i** 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.

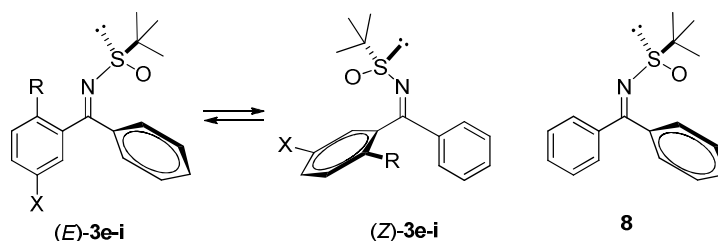
Lai gan sulfinilimīni **3j** un **3k** spēj veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti, kristāliskajā formā tie pastāv *Z*-izomēru veidā. Acīmredzot stēriskā mijiedarbība starp telpiski ļoti apjomīgajām hirālās palīgrupas un imīna *terc*-butilgrupām pārspēj iekšmolekulārās ūdeņraža saites stabilizējošo efektu. Līdz ar to *terc*-butilgrupas sulfinilimīnos (*Z*)-**3j–l** ir novietotas sastarpēji *trans* stāvoklī attiecībā pret C=N saiti, bet *orto*-aizvietotā fenilgrupa ir izgriezta no C=N plaknes (sk. C1-C2-C3-N2 torsijas leņķus, 1. tabula, Nr. 8–10).

Interesanti, ka kristālrežģī sulfinilimīns (*Z*)-**3k** eksistē atropizomēru maisījuma veidā (*M*):(*P*)=1:1. To acīmredzot nosaka kavēta rotācija ap saiti starp arilaizvietotāju un imīna grupu. Savukārt sulfinilimīni (*Z*)-**3j** un (*Z*)-**3l** kristālrežģā elementāršūnā pastāv individuālu (*M*)-atropizomēru veidā (1. tabula, Nr. 8–10).

### **3. Izmantojot KMR metodes, noskaidrota *terc*-butānsulfinilimīnu **3a–l** *E/Z* izomēru attiecība THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā, kā arī noteikta sulfinilketimīnu **3e,f,i** *E/Z* izomerizācijas Gibsa brīvā aktivācijas enerģija un izmērītas ātruma konstantes.**

Ar KMR metodēm noteiktās ketimīnu **3e–i** *E* un *Z* izomēru attiecības (sk. 2. tabulu) THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā –15 °C temperatūrā liecina, ka iekšmolekulārā ūdeņraža saite stabilizē imīnu *E*-ģeometriju gan kristāliskajā formā, gan arī šķīdumos. Šķīdumā ketimīni **3a,b** un **3h** pastāv tikai *E* formā. Lai gan, šķīdinot individuālus kristāliskus ketimīnus (*E*)-**3e–(E)-3g** tetrahidrofuranā-*d*<sub>8</sub>, notiek daļēja *E/Z* izomerizācija, pārākumā joprojām ir *E*-izomēri. Līdz ar to imīnu **3a–3h** gadījumā vairākuma izomērs THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā un kristāliskajā režģī ir vienāds. Savukārt kristāliskais ketimīna (*Z*)-**3i** izomērs THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā izomerizējas par pretējo izomēru (*E*)-**3i**, kura īpatsvars sasniedz 65% (2. tabula).

2. tabula



Nr.	Imīns	Z:E, % <sup>a</sup>	(E)→(Z)		(Z)→(E)		$\Delta(\Delta G^\ddagger_{258})$ , kJ/mol
			$k$ , s <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger_{258}$ (kJ/mol)	$k^{-1}$ , s <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger_{258}$ (kJ/mol)	
1.	(R <sub>S</sub> )- <b>8</b>	-	-	<b>61.7</b>	-	<b>61.7</b>	<b>0</b>
2.	(R <sub>S</sub> )- <b>3e</b>	20:80	0.20	<b>66.3</b>	0.78	<b>63.4</b>	<b>2.9</b>
3.	(R <sub>S</sub> )- <b>3f</b>	19:81	0.12	<b>68.3</b>	0.74	<b>64.4</b>	<b>3.9</b>
			0.04	<b>70.7</b>	0.45	<b>65.5</b>	<b>5.2</b>
4.	(R <sub>S</sub> )- <b>3g</b>	23:77	-	-	-	-	-
5.	(R <sub>S</sub> )- <b>3h</b>	1:99	-	-	-	-	-
6.	(R <sub>S</sub> )- <b>3i</b>	35:65	0.11	<b>68.5</b>	0.20	<b>67.2</b>	<b>1.3</b>

<sup>a</sup> Noteikts THF-*d*<sub>8</sub> -15 °C temperatūrā.

Sulfonilimīnu **3a-i** izomerizācija THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumos -15° C temperatūrā liecina par relatīvi zemām *E/Z* izomerizācijas barjerām. Sulfonilketimīnu **3e-i** izomerizācijas Gibbsa brīvo aktivācijas enerģiju un ātruma konstantes THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā noteicām, salīdzinot diagonālo un apmaiņas šķērssignālu (*cross-peaks*) intensitātes NOESY spektros. Noteiktās enerģijas barjeras ir robežās no 63.4 līdz 70.7 kJ/mol (sk. 2. tabulu), un tās ir par 1.7-9 kJ/mol lielākas nekā aktivācijas barjeras neaizvietotam diarilketimīnam **8** (2. tabula, Nr. 1). Novēroto starpību acīmredzot nosaka *ortho*-aizvietotājs. Tā (*E*)-**3f** izomēra pamatstāvokļa enerģija ir par 3.9-5.2 kJ/mol zemāka nekā (*Z*)-**3f** izomēram, un tā ir augstākā enerģiju atšķirība starp visiem imīniem (Nr. 3, 2. tabula). Līdzīgi arī (*E*)-**3e** ir stabilāks nekā (*Z*)-**3e** par 2.9 kJ/mol (Nr. 2). Augstāku *E* izomēru stabilitāti sulfonilimīnos **1e-f** acīmredzot nosaka iekšmolekulārā ūdeņraža saite starp anilīna N-H protonu un imīna slāpekļa atomu. Enerģiju atšķirība starp *E* un *Z* izomēriem ir mazāk izteikta imīnā **3i** (Nr. 6), kurš nevar veidot iekšmolekulāro ūdeņraža saiti. Noteiktā sulfonilketimīnu **3e-i** izomēru pamatstāvokļa enerģijas starpība ( $\Delta\Delta G^\ddagger_{258}$ ) labi korelē ar *E* un *Z* izomēru līdzsvara attiecību (2. tabula).

#### 4. Ar KMR metodēm noteikta sulfinilimīnu (Z)-3j-l atropizomerizācijas aktivācijas enerģija un ātruma konstantes.

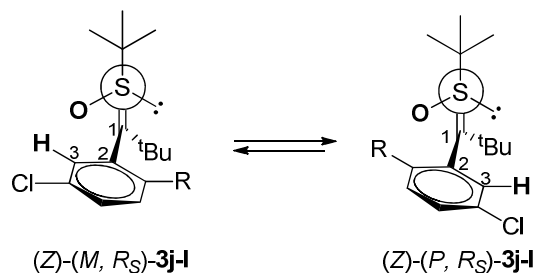
Destabilizējošās telpiskās mijiedarbības dēļ starp *terc*-butilgrupām, sulfinilimīni **3j-l** pastāv tikai kā *Z*-izomēri THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā. Līdz ar to imīnu **3j-l** ģeometrija kristālos un šķīdumos ir vienāda. Būtiski, ka katrs no (*Z*)- **3j-l** sulfinilimīniem pastāv atropizomēru *M* un *P* maisījuma veidā. Tā, kristāliska individuāla atropizomēra (*Z*)-(*M*)-**3j** <sup>1</sup>H-KMR spektrā THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā istabas temperatūrā novērojām divas signālu sērijas attiecībā 78:22. Līdzīgu rotācijas izomēru attiecību (79:21) novērojām, šķīdinot tetrahidrofurānā-*d*<sub>8</sub> kristālisko (*Z*)-**3k** atropizomēru 1:1 maisījumu.

Kristāliskajam atropizomēram (*Z*)-(*M*)-**3l** piemīt augsta konfiguracionālā stabilitāte THF-*d*<sub>8</sub> šķīdumā –15° C temperatūrā, jo pretējā izomēra (*Z*)-(*P*)-**3l** veidošanos nenovērojām pat pēc 24 stundām. Savukārt istabas temperatūrā atropizomerizācija līdz (*Z*)-(*M*)-**3l** un (*Z*)-(*P*)-**3l** 1:1 līdzsvara maisījumam notika 6 stundu laikā. Pateicoties stabilitātei zemās temperatūrās, sulfinilimīna (*Z*)-**3l** atropizomērus iespējams hromatogrāfiski atdalīt un iegūt individuālā formā. Kristāliskajā formā –18° C temperatūrā atropizomēri (*Z*)-(*M*)-**3l** un (*Z*)-(*P*)-**3l** ir stabili, un tos var uzglabāt vairākas nedēļas.

Sulfinilimīnu (*Z*)-**3j,k** atropizomerizācijas aktivācijas enerģijas un ātruma konstantes eksperimentāli noteicām, izmantojot 2D-EXSY eksperimentus tetrahidrofurānā-*d*<sub>8</sub>. Diemžēl 2D-EXSY eksperiments nebija piemērots atropizomerizācijas ātruma konstantes noteikšanai sulfinilimīna (*Z*)-**3l** gadījumā, jo atbilstošo atropizomēru savstarpēja apmaiņa ir pārāk lēna 2D-EXSY eksperimenta laika skalā. Tādēļ individuāla tīra atropizomēra (*Z*)-(*P*)- **3l** izomerizācijas reakcijas ātrums tika mērīts trijās dažādās temperatūrās (T<sub>1</sub>=298 K, T<sub>2</sub>=313 K, un T<sub>3</sub>=333K), izmantojot <sup>1</sup>H-KMR spektrus. Noteiktās imīna (*Z*)- **3l** atropizomerizācijas ātruma konstantes atbilstošajā temperatūrā izmantotas, lai konstruētu t.s. Ēringa (*Eyring*) grafiku Gibsa brīvās aktivācijas enerģijas noteikšanai attiecīgajā temperatūrā.

Noteiktās atropizomerizācijas barjeras sulfinilimīnos (*Z*)-**3j-k** (70.8 līdz 73.8 kJ/mol, sk. 3. tabulu) ir salīdzināmas ar attiecīgajiem lielumiem strukturāli radniecīgu arilketimīnu gadījumā, un novērotā atropizomēru pamatstāvokļa enerģiju starpība ( $\Delta\Delta G_{258}^\ddagger$ ) labi korelē ar *M:P* līdzsvara attiecību (3. tabula).

3. tabula.



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

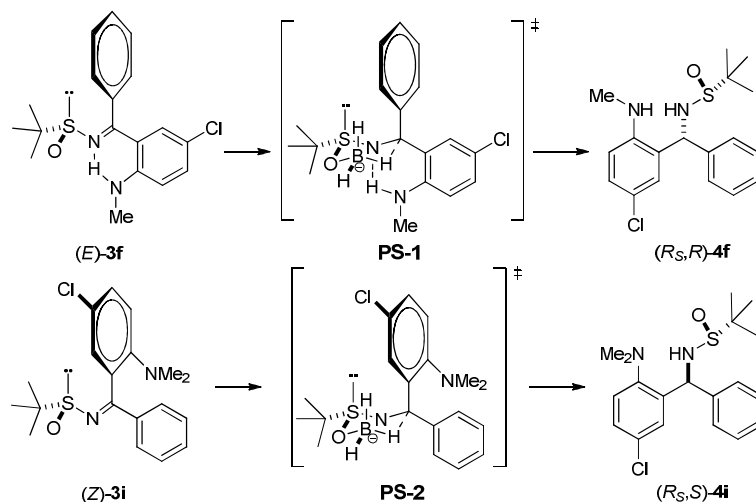
**5. Sulfinilimīnu reducēšanas produktu 4a–l relatīvā konfigurācija pierādīta, izmantojot rentgenstruktūras analīzes metodi. Jaunizveidotā asimetriskā centra konfigurācijas noskaidrošana ļāva izvirzīt hipotēzi par diastereoselektīvās reducēšanas ciklisko pārejas stāvokli.**

Jaunizveidotā asimetriskā centra relatīvo konfigurāciju reducēšanas produktiem **4a–c** un **4e–j** noteicām, izmantojot rentgenstruktūras analīzi. Sulfinamīdi **4a–h** veidojās ar *R* absolūto konfigurāciju, bet sulfinamīdus **4i–l** ieguvām ar *S* konfigurāciju jaunveidotajā centrā. Būtiski, ka absolūtā centra konfigurācija lieliski korelē ar imīnu **3a–l** *E* vai *Z* konfigurāciju kristāliskajā formā. Tā, *E* konfigurācijas imīni (*E*)-**3a–h** reducējas par (*R<sub>S</sub>,R*)-**4a–h** sulfinamīdiem, bet (*Z*)-**3i–l** izomēri pārvēršas par (*R<sub>S</sub>,S*)-**4i–l** sulfinamīdiem. Lai gan novērotā korelācija ir spēkā plašam substrātu klāstam, tā ir pārsteidzoša, ņemot vērā spontāno individuālo sulfinilimīnu *E* vai *Z* konformēru izomerizāciju reducēšanas apstākļos.

Novērotā reducēšanas diastereoselektivitātes korelācija ar sulfinilimīna *E* vai *Z* ģeometriju liecina par 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). Tālākā sulfoksīda skābekļa

atoma kontrolētā hidrīda piegāde *E* konfigurācijas imīnos **3a–h** norisinās no *Si* puses, bet *Z* konfigurācijas imīnos **3i–l** – no *Re* puses (1.24. attēls, **PS-1** un **PS-2**).

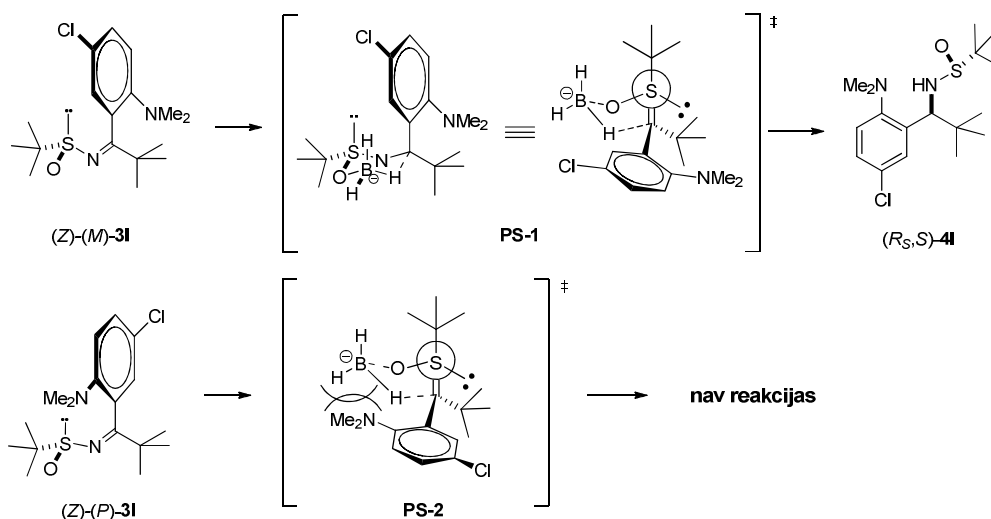
Sešlocekļu krēslveida pārejas stāvokli telpiski lielā *tert*-butānsulfinilgrupa un anilīna aizvietotājs novietojas ekvatoriāli, bet mazākais neaizvietotais fenilgredzens nostājas aksiālā pozīcijā (3. attēls, **PS-1**). Iekšmolekulārā ūdeņraža saite starp anilīna N-H un imīna slāpekļa atomu stabilizē sulfinilimīnu **3a–h** *E* konformāciju pārejas stāvokli, bet sulfinilgrupas skābekļa atoms nodrošina hidrīda piegādi no *Si* puses. Ja hipotēze par cikliskā pārejas stāvokļa iesaistīšanos ir pareiza un sulfinilgrupas skābekļa atoms kontrolē hidrīda piegādi, izomērajiem *Z* sulfinilimīniem **3i–l** būtu jāreducējas par sulfinilamīdiem ar pretējo, tas ir, *S* absolūto konfigurāciju. Tiešām, (*R<sub>S</sub>,S*)-**4i–l** veidojās kā vairākuma diastereomēri, kas apstiprina postulēto reducēšanas mehānismu.



3. att. Sulfinilimīnu (*E*)-**3f** un (*Z*)-**3i** reducēšanas iespējamie pārejas stāvokļi

Ievērojami vairāk stēriski apgrūtināto (*Z*)-**3j–l** sulfinilimīnu reducēšana acīmredzot arī norisinās caur sešlocekļu pārejas stāvokli, jo reducēšanās produkti (*R<sub>S</sub>,S*)-**4j–l** veidojas ar jaunradītā centra *S* absolūto konfigurāciju. Tomēr, sulfinilimīnu (*Z*)-**3j–l** atropizomēriem *M* un *P* piemīt arī atšķirīga reaģētspēja. Tā, atropizomērs (*Z*)-(*M*)-**3l** reducējas ar kvantitatīvu konversiju (d.r.=99:1), kamēr pretējais atropizomērs (*Z*)-(*P*)-**3l** identiskos reakcijas apstākļos nereaģē vispār (4. attēls). Produktu trūkums atropizomēra (*Z*)-(*P*)-**3l** reducēšanas reakcijās ar  $\text{BH}_3\text{-THF}$  vai  $\text{DIBAL}$  acīmredzot skaidrojams ar *otro*-dimetilaminogrupas izraisītajiem stēriskajiem traucējumiem sulfinilimīna *Re* pusē (**PS-2**, 4. attēls). Turklāt, atropizomēra (*Z*)-(*P*)-**3l** augstās konfiguracionālās stabilitātes dēļ *P* un

*M* izomēru interkonversija reducēšanas apstākļos ( $-15^{\circ}\text{C}$ , THF- $d_8$ , 3 stundas) nenotiek, un to apliecina arī KMR eksperimenti. Savukārt imīna (*Z*)-**3l** *M* atropizomēra gadījumā reducēšanās var netraucēti notikt caur pārejas stāvokli **PS-1** (4. attēls).

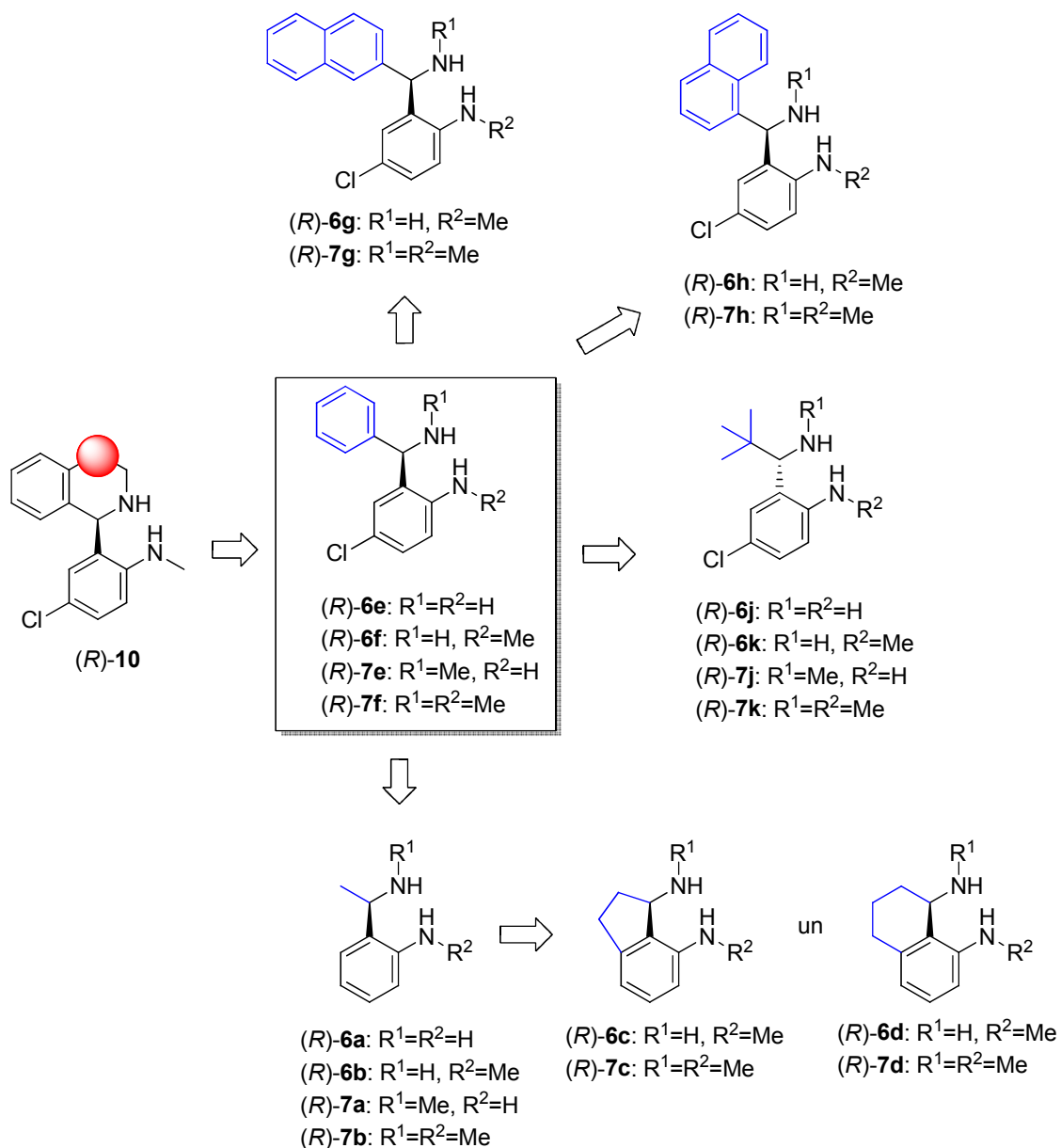


4. att. Sulfinilimīna (*Z*)-**3l** atropizomēru reducēšanas iespējamie pārejas stāvokļi

Imīna *Re*-pusēs ekranēšana ar arilgredzena *ortho*-aizvietotāju vistīcamāk notiek arī strukturāli radniecīgo sulfinilimīnu (*Z*)-(*P*)-**3j,k** gadījumā (4. attēls, **PS-2**), padarot tos nereaģētspējīgus reducēšanas apstākļos. Tomēr reducēšanas reakcijas ātrumu atšķirību imīnu (*Z*)-**3j,l** *M* un *P* atropizomēriem nav iespējams noteikt, jo reducēšanas apstākļos notiek ātra atropizomerizācija. Ātra imīnu (*Z*)-**3j,l** atropizomerizācija acīmredzot nosaka lielisko reducēšanas diastereoselektivitāti. Tā, reducēto produktu 99:1 diastereomēru attiecība ir ievērojami augstāka par sulfinilimīnu (*Z*)-**3j,l** atropizomēru ~4:1 līdzvara attiecību THF šķīdumā.

## 6. Sintezēto 1,3-diamīnu **6a-l** un **7a-l** izmantošana naproksēnamīda litija enolāta **9** enantioselektīvas protonēšanas reakcijā ļāva noteikt protona pārnese enantioselektivitāti nosakošo hirālā protonu avota struktūrelementu.

Deracemizācijas reakcijā par substrātu izvēlējamies naproksēna diizopropilamīda litija enolātu **9**, kurš šķīdumā eksistē galvenokārt *Z* izomēra formā (*Z*:*E*=14:1). Diamīnu **7b-d**, **7f-h** un **7k** efektivitāti salīdzinājām ar izohinolīnu **10**, kurš nodrošināja izcilu protona pārnese enantioselektivitāti (97% ee).



5. att. 1,3-Diamīnu rindas protonu donori

Diamīna **10** struktūranalogs ir benzilamīns **7f**, kuram piemīt salīdzinoši lielāka konformacionālā brīvība. Noskaidrojām, ka brīvā rotācija ap benzhidrilsaiti būtiski neietekmē protona pārnese enantioselectivitāti (94% ee, 4. tabula). Fenilgrupas aizvietošana pret 2-naftilaizvietotāju (hirālā skābe **7g**) ļauj nedaudz uzlabot rezultātu līdz 96% ee, kas kļūdas robežās sakrīt ar protonēšanas enantioselectivitāti izohinolīna **10** gadījumā (97% ee, 4. tabula). Interesanti, ka 1-naftil struktūranalogs **7h** ir ievērojami mazāk enantioselectīvs (40% ee, 4. tabula), bet telpiski apjomīgu *t*-butilgrupu saturoša

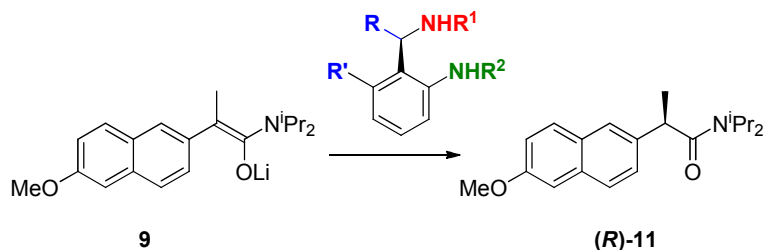
diamīna **7k** gadījumā protonēšanas enantioselektivitāte ir viszemākā (5% ee). Salīdzinoši augstu enantioselektivitāti (80% ee, 4. tabula) nodrošina strukturāli vienkāršākais izohinolīna **10** struktūranalogs – benzilamīns **7b**, liecinot, ka pat telpiski vismazākais aizvietotājs  $\alpha$ -stāvoklī pret hirālo centru – metilgrupa nodrošina augstu litija enolāta enantiodiferenciāciju.

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. Visi testētie *N*-neaizvietotie benzilamīni **6b–g**, **6k** protonēšanas reakcijā nodrošināja zemāku enantioselektivitāti nekā to *N*-metilanalogi (4. tabula). Interesanti, ka *N*-neaizvietotu benzilamīnu sērijā visefektīvākais ir telpiski vismazākais diamīns **6b** (93% ee). Tā tuvākie konformacionāli ierobežotākie alicikliskie analogi **6c,d** ir ievērojami mazāk selektīvi (43 un 52% ee, attiecīgi; 4. tabula), bet diarilgrupas saturošie diamīni **6f–h**, kā arī telpiski apgrūtinātais benzilamīns **6k** nodrošināja ļoti zemu protonēšanas enantioselektivitāti (4. tabula). Krasā protonēšanas efektivitātes atšķirība starp diamīniem **6f,g** un to *N*-metilanalogiem **7f,g** var būt saistīta ar atšķirīgu diamīna–enolāta kompleksa ģeometriju vai arī ar atšķirīgu benzilamīna N–H protona bāziskumu. Tā, *N*-metilbenzilamīni ir bāziskāki par *N*-neaizvietotajiem analogiem, bet  $\alpha$ -alkilbenzilamīni **6b,c** ir bāziskāki par  $\alpha$ -arilanalogiem **6f,g**. Bāziskākie slāpekļa atomi spēcīgāk koordinē litija katjonu, konformacionāli stabilizējot enolāta–diamīna kompleksu un nodrošinot augstāku protona pārnese enantioselektivitāti.

Naproksēna amīda litija enolāta **9** enantioselektīvās protonēšanas reakcijā pārbaudījām arī hirālās skābes **6a,e,j** un **7a,e,j**, kuras satur divus potenciāli pārnesamos anilīna protonus. Visos gadījumos protonēšanas enantioselektivitāte *N*-neaizvietoto anilīnu gadījumā bija ievērojami zemāka nekā attiecīgajiem *N*-metilanalogiem (4. tabula). Pieņemot, ka protonēšanas reakcijā viens no anilīna **7a** N–H protoniem nodrošina 80% protonēšanas enantioselektivitāti (piemēram, **7b**: 80% ee), bet otrs anilīna **7a** N–H protons veido racēmisku amīdu **11** (0% ee), anilīnam **7a** tomēr būtu jānodrošina 40% ee protonēšanas enantioselektivitāte. Faktiski novērotā optiskā indukcija anilīna **7a** gadījumā ir ievērojami zemāka (13% ee), liecinot, ka anilīna N–H protona novietojums

enolāta-diamīna kompleksā nav procesa enantioselektivitāti vienīgais noteicošais kritērijs.

4. tabula.



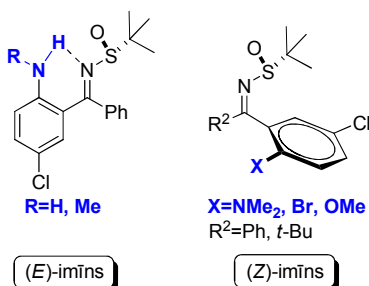
Nr.	R un R'	Protonu donors un enolāta <b>9</b> protonēšanas enantioselektivitāte (%)			
		R <sup>1</sup> =Me R <sup>2</sup> =Me	R <sup>1</sup> =H R <sup>2</sup> =Me	R <sup>1</sup> =Me R <sup>2</sup> =H	R <sup>1</sup> =H R <sup>2</sup> =H
1.	R=Me, R'=H	<b>7b</b> : 80	<b>6b</b> : 93	<b>7a</b> : 13	<b>6a</b> : 2
2.	R=R'=- $(\text{CH}_2)_2$ -	<b>7c</b> : 73	<b>6c</b> : 43	-	-
3.	R=R'=- $(\text{CH}_2)_3$ -	<b>7d</b> : 73	<b>6d</b> : 52	-	-
4.	R=Ph, R'=H	<b>7f</b> : 94	<b>6f</b> : 7	<b>7e</b> : 8	<b>6e</b> : 8
5.	R=2-naftil, R'=H	<b>7g</b> : 96	<b>6g</b> : 31	-	-
6.	R=1-naftil, R'=H	<b>7h</b> : 40	<b>6h</b> : 15	-	-
7.	R=t-Bu, R'=H	<b>7k</b> : 5 <sup>a</sup>	<b>6k</b> : 16 <sup>a</sup>	<b>7j</b> : 17 <sup>a</sup>	<b>6j</b> : 21 <sup>a</sup>

(a) Pārākuma enantiomērs: (S)-**11**

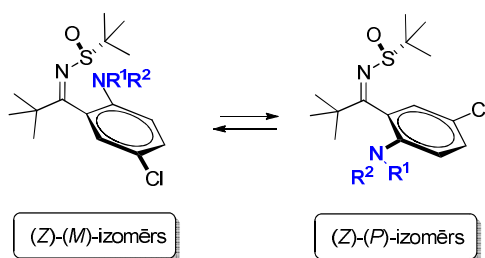
Tālāko enantioselektīvās protonēšanas reakcijas norises pētījumu principiāls priekšnoteikums ir litija enolāta-diamīna kompleksa uzbūves un ģeometrijas noskaidrošana. To paredzēts veikt, izmantojot KMR spektroskopiju, piemēram, analizējot <sup>6</sup>Li-<sup>15</sup>N, <sup>7</sup>Li-<sup>15</sup>N,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

## Svarīgākie secinājumi

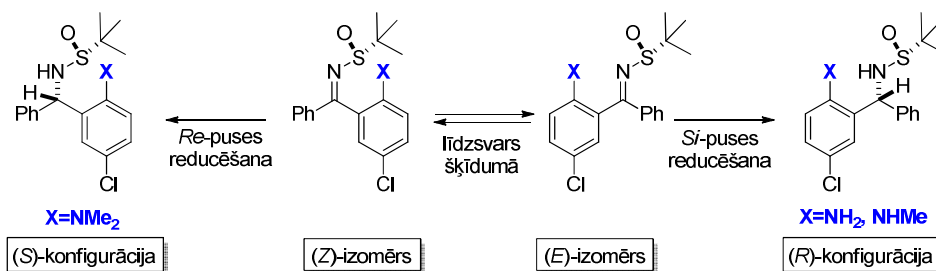
1. *N-tert*-Butānsulfinilimīnu **3a-i** ģeometrija kristāliskajā formā un šķīdumos atkarīga no ketimīna arilgrupas *ortho*-aizvietotāja dabas. *Orto*-Aizvietotāji ar ūdeņraža saites donorām īpašībām stabilizē imīnus *E*-izomēru formā.



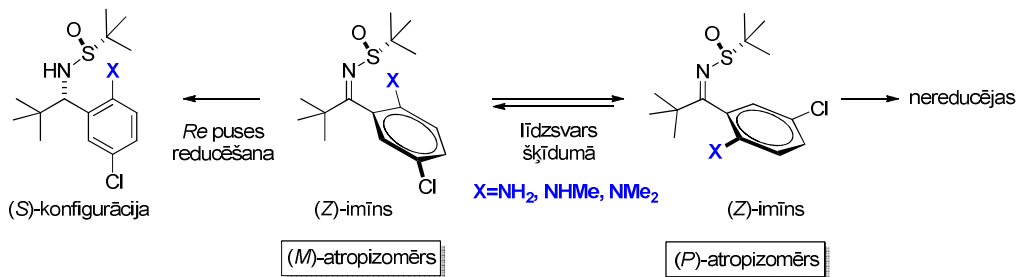
2. *Tert*-Butānsulfinilketimīni **3j-l** pastāv *Z*-izomēru formā gan šķīdumos, gan arī kristālos, turklāt šķīdumos *Z*-imīni **3j-l** veido atropizomēru pārus.



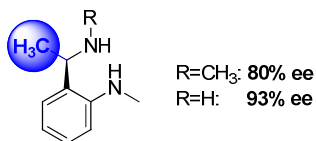
3. *N-tert*-Butānsulfinilimīnu reducēšanas diastereoselektivitāte atkarīga no substrāta *E/Z* konfigurācijas kristāliskajā formā. Tā, (*E*)-ketimīni reducējas ar (*R*)-konfigurācijas asimetriskā centra veidošanos, bet (*Z*)-ketimīni veido (*S*)-konfigurācijas produktus.



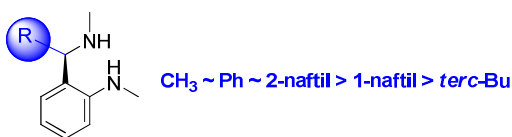
4. (Z)-Sulfinilimīnu **3j-1** (*M*) un (*P*) atropizomēriem piemīt atšķirīga reaģētspēja diastereoselektīvās reducēšanas reakcijā. Reakcijā ar DIBAL and  $\text{BH}_3\text{-THF}$  imīns (*Z*)-(*M*)-**31** veido (*S*)-konfigurācijas produktu, kamēr izomērs (*Z*)-(*P*)-**31** līdzīgos apstākļos nereducējas. Sulfinilimīna (*Z*)-(*P*)-**31** zemā reaģētspēja skaidrojama ar *otro*-aizvietotāja izraisītajiem stēriskiem traucējumiem sulfinilimīna *Re* pusē reducēšanas pārejas stāvoklī.



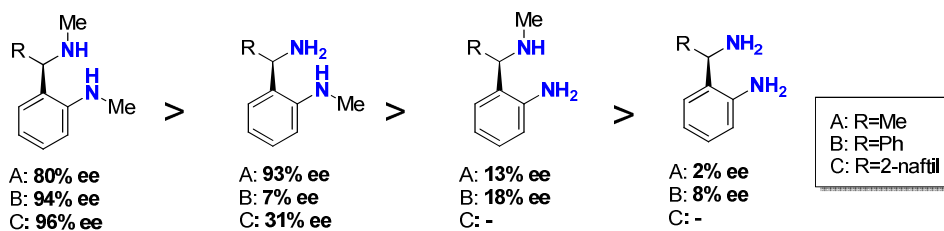
5.  $\alpha$ -Metilbenzilamīna fragments ir mazākais struktūrelements, kas nosaka protona donora spēju atšķirt planārā enolāta enantiotopās puses un nodrošina augstu protona pārnese enantioselectivitāti.



6. Protona pārnese enantioselectivitāte ir atkarīga no  $\alpha$ -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.



## Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba rezultāti publicēti 2 rakstos:

1. 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.

2. 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.

Darba rezultāti prezentēti starptautiskajā konferencē:

Martjuga, M., Suna, E. Diastereoselective Synthesis of Optically Active Diamines. In *Program and Abstracts*, IUPAC 17<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, ICOS-17. June 22-27, **2008**, Daejeon, Korea. Book of Abstracts, PR-142.

## **Pateicības**

Šī darba izstrādāšana nebūtu iespējama bez daudzu citu cilvēku līdzdalības. Es gribētu izteikt pateicību un atzinību visiem, kas palīdzēja man, izstrādājot šo darbu.

Pirmkārt, es vēlos izteikt dziļu pateicību šī darba zinātniskajam vadītājam as. prof. Edgaram Sūnam par darba vadīšanu, sniegtajiem padomiem un zinātniskajām idejām. Es augstu vērtēju viņa palīdzību un ieteikumus.

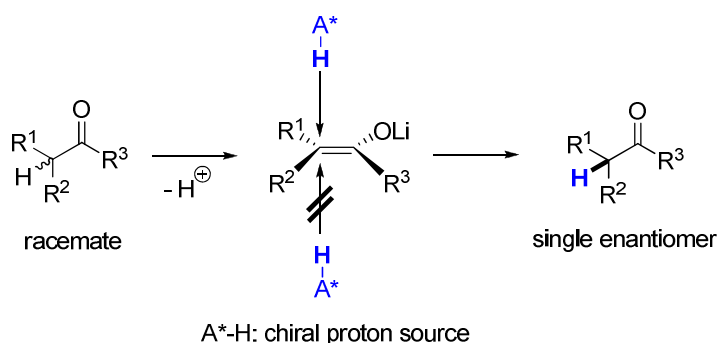
Es vēlos pateikties prof. Edvardam Liepiņam par palīdzību savienojumu struktūras noteikšanai ar KMR metodēm, kā arī veiktajiem aprēķiniem.

Vēlos arī pateikties Sergejam Beļakovam par savienojumu rentgenstruktūras noteikšanu.

Kā arī paldies Artim Kinēnam par veiktajiem DFT *ab initio* kvantu ķīmiskajiem aprēķiniem.

## The Importance of topic

Asymmetric protonation plays an important role among the methods of stereoselective synthesis due to the conceptual simplicity of the method. Asymmetric protonation allows for a quantitative conversion of racemic compound into pure enantiomers, and therefore the method is also known as *deracemization* reaction. Although any prochiral  $sp^2$ -hybridized carbanion theoretically could be converted into a pure enantiomer, asymmetric protonation is used mainly for the preparation of different carbonyl compounds (ketones, esters, amides) in enantiomerically pure form. The concept is based on an initial conversion of a chiral, racemic carbonyl compound to enolate (usually – lithium enolate) and the subsequent delivery of proton selectively to one face of the planar enolate. To achieve a stereodifferentiation of enantiotopic faces of metal enolate, chiral proton source or chiral acid must be employed. Owing to the formation of complex between a chiral acid and lithium enolate, proton transfer occurs in a chiral environment, and thus ensures enantioselectivity of the proton transfer.



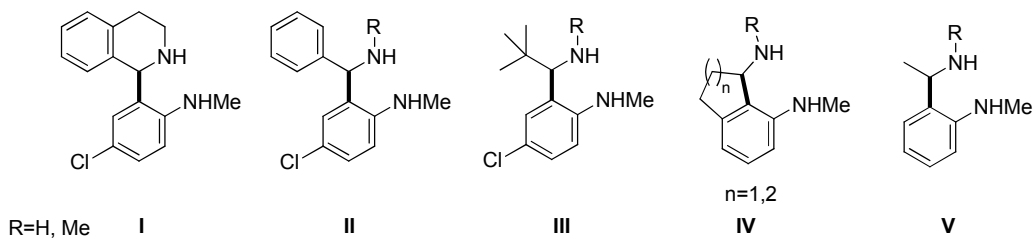
The method facilitates and renders less expensive synthesis of the target compound, because there is no need to preserve configuration of asymmetric center during synthesis as well as to prevent racemization in subsequent transformations. However, despite intensive research in the field and a number of successful application examples, an empirical approach still dominates in choice of reaction conditions for deracemization of new, previously untested compounds. This is because of insufficient knowledge about mechanism of the asymmetric protonation, properties of lithium enolate–chiral proton mixed aggregate (such as level of aggregation, stability of different mixed complexes) as well as other important factors, which affect enantioselectivity of proton transfer.

## Research objective and tasks

Chiral aniline **I** is among the most efficient chiral acids in asymmetric protonation reaction, and its use allowed for preparation of a series of enantiomeric pure amides. Aniline **I** has also been employed in mechanistic studies of asymmetric protonation reaction. For example, variations of acidity of transferable aniline N–H proton in chiral acid **I** have led to hypothesis about relationship between  $pK_a$  of aniline N–H and enantioselectivity of protonation. In the meantime, influence of structural features of a chiral acid on enantioselectivity of protonation remained to be answered. Consequently, **the objective of the PhD Thesis research was to establish a critical structural subunit in a chiral, nonracemic 1,3-diamine I, which controls enantioselectivity of proton transfer.**

Relationship between a structure of chiral 1,3-diamine and enantioselectivity of proton transfer was addressed to establish the critical structural subunit in a chiral, nonracemic 1,3-diamine **I**, which is responsible for enantiodiscrimination of enolate enantiotopic faces. The following structural variations in chiral 1,3-diamine were made:

- increase of conformational flexibility (target compounds **II**, **III** and **V**);
- transfer of conformational rigidity to another part of a 1,3-diamine (anilines **IV**);
- change of steric requirements of substituent at the  $\alpha$ -position to the chiral centre (1,3-diamines **II**, **III** and **V**);
- variations of substituent at nitrogen atom of benzylamine ( $R=H, Me$ ).



To reach the objective the following **tasks** were identified:

- develop a method for stereoselective synthesis of chiral nonracemic 1,3-diamines **II–V** method (1,3-diamines **II–V** are not reported in the literature);
- prepare chiral acids **II–V**;
- evaluate efficiency of chiral proton sources **II–V** in enantioselective protonation of amide lithium enolates.

## The structure of PhD Thesis

The thesis comprises two interconnected chapters. **The First Chapter** describes the development of stereoselective method for synthesis of target chiral non-racemic 1,3-diamines **II-V**. Synthesis of target structures **II-V** was based on the diastereoselective reduction of chiral *tert*-butanesulfinyl ketimines and, therefore studies of the relationship between structures of *tert*-butanesulfinyl ketimines and diastereoselectivity of their reduction are summarized in the first chapter. Prepared enantiomerically pure chiral 1,3-diamines **II-V** were employed as chiral proton sources in the asymmetric protonation of naproxen amide-derived lithium enolate, and these studies are summarized in the **Second Chapter**.

Each of chapters comprises a review of relevant literature and description of results with discussions. There are only unpublished experimental procedures in the Experimental Section of Thesis. Numbering of compound, tables and figures is different for each of the chapters, whereas a list of literature references covers all Chapters.

The Thesis is written in Latvian on 107 pages, contains 62 figures, 23 tables, 96 literature references and 3 attachments.

## Main Results

### 1. A general and convenient method for synthesis of chiral nonracemic 1,3-diamines was developed based on diastereoselective reduction of *tert*-butanesulfinyl ketimines.

Starting acetophenones and benzophenones **1a–l** were prepared by published methods. Ketones **1a–l** were converted to sulfinylketimines (*R<sub>S</sub>*)-**3a–l** in the reaction with (*R<sub>S</sub>*)-*tert*-butanesulfinamide **2**, and then diastereoselectively reduced to sulfinylamides (*R<sub>S,R</sub>*)-**4a–h** and (*R<sub>S,S</sub>*)-**4i–l**. The use of borane and DIBAL in the most cases ensured excellent levels of diastereoselectivity (Fig. 1 and 2). Optical purity of the major diastereomers **4a–l** could be further improved by crystallization. NaBH<sub>4</sub> and NaBH<sub>4</sub>-Ti(OEt)<sub>4</sub> could also be employed in the reduction, albeit diastereoselectivity of the reduction with these reagents was somewhat lower.

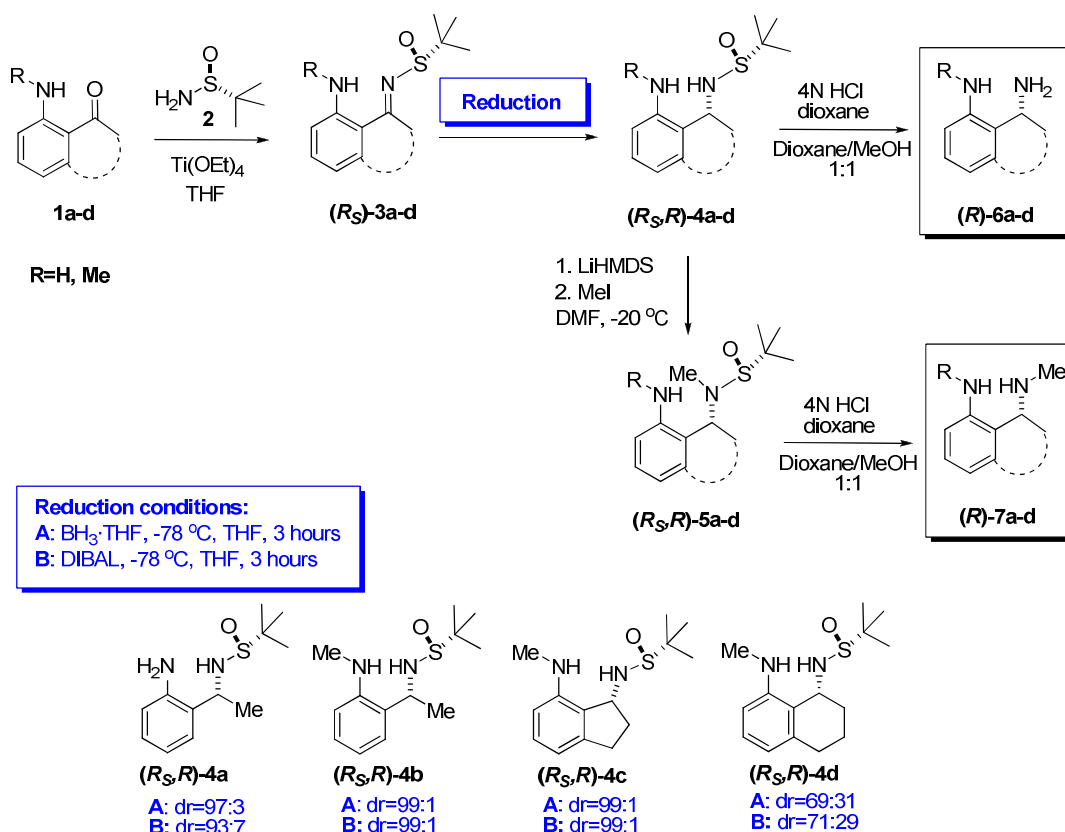
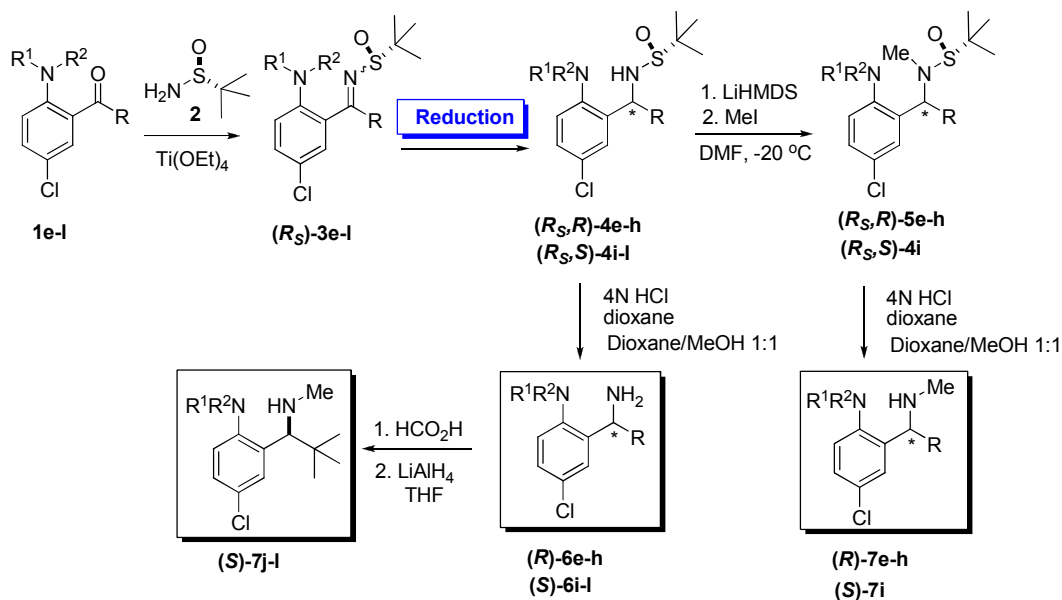


Figure 1. Synthesis of chiral nonracemic 1,3-diamines (*R*)-**6a–d** and (*R*)-**7a–d**

The *tert*-butanesulfinyl chiral auxiliary was readily cleaved under acidic conditions without racemization of the created chiral center in 1,3-diamines (*R*)-**6a–h** and

(*S*)-**6i-l**. Introduction of an *N*-methyl group at the benzylic nitrogen was performed prior to the removal of the chiral auxiliary from (*R*)-**7a-h** and (*S*)-**7i**. Chiral nonracemic 1,3-diamines (*S*)-**7j-l** were prepared in two stages from diamines (*S*)-**6j-l** (Fig. 2).



**Reduction conditions:**

**A:** BH<sub>3</sub>·THF, -78 °C, THF, 3 hours

**B:** DIBAL, -78 °C, THF, 3 hours

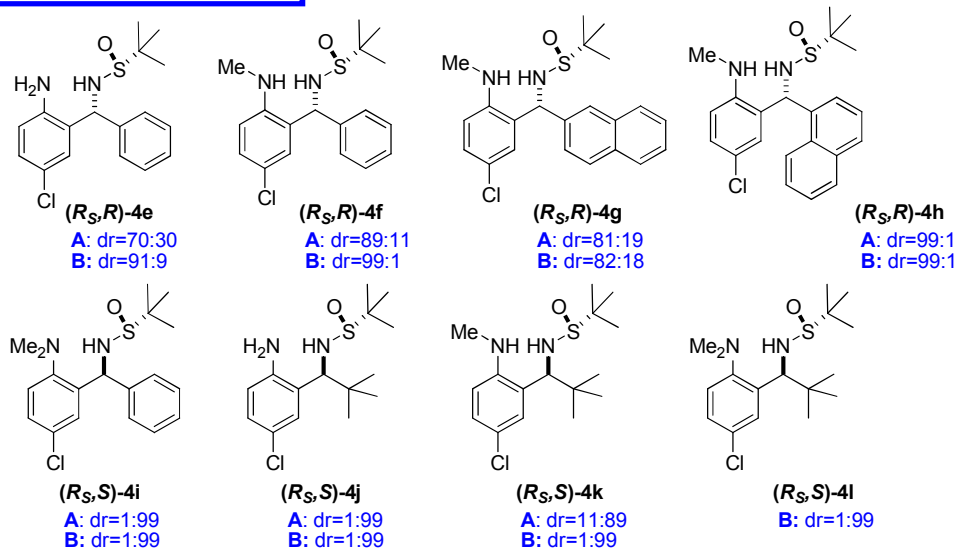
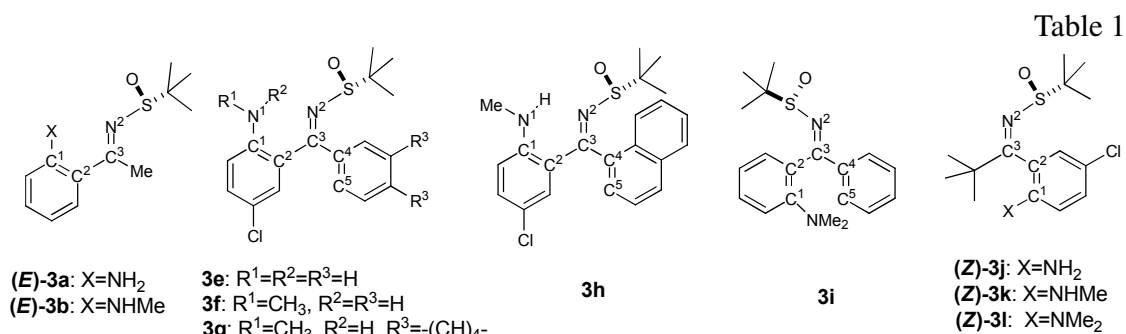


Figure 2. Synthesis of chiral nonracemic 1,3-diamines (*R*)-**6e-h**, (*R*)-**7e-h**, (*S*)-**6i-l** and (*S*)-**7i-l**

2. Configuration of *tert*-butanesulfinylketimines **3a,b,e-l** in crystalline form was determined by X-ray crystallographic analysis.

It was determined that sulfinylimines **3a,b,e-h** exists as *E*-isomers in crystalline form. The distance between the nitrogen of the aniline and that of the sulfinyl group in crystal lattices is 2.66–2.72 Å, indicating a hydrogen bond interaction between the aniline N-H and nitrogen of the imine (see N1-N2 distances in entries 1-6, Table 1).



Nr.	Imine	N <sup>1</sup> -N <sup>2</sup> (Å)	C <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> -N <sup>2</sup> Torsion angle	C <sup>5</sup> -C <sup>4</sup> -C <sup>3</sup> -N <sup>2</sup> Torsion angle
1.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <i>E</i> )- <b>3a</b>	2.683	10.9	138.9
2.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <i>E</i> )- <b>3b</b>	2.658	-6.3	140.6
3.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <i>E</i> )- <b>3e</b>	2.676	-12.1	114.3
4.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <i>E</i> )- <b>3f</b>	2.676	-7.8	110.8
5.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <i>E</i> )- <b>3g<sup>a</sup></b>	2.721	15.5	91.5
6.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <i>E</i> )- <b>3h<sup>a</sup></b>	2.678	-8.25	88.0
7.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <b>Z</b> )- <b>3i</b>	-	-66.6	3.5
8.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <b>Z</b> )- <b>3j<sup>b</sup></b>	-	77.9	82.5
9.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <b>Z</b> )- <b>3k<sup>c</sup></b>	-	-79.7 ( <i>P</i> ) 84.1 ( <i>M</i> )	95.5 ( <i>P</i> ) 102.0 ( <i>M</i> )
10.	( <i>R<sub>S</sub></i> )-( <b>Z</b> )- <b>3l<sup>b</sup></b>	-	111.2 <sup>a</sup>	93.5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Average values of two molecules crystallized in a unit cell.

<sup>b</sup> Crystallized as individual (*M*) atropisomer.

<sup>c</sup> Crystallized as 1:1 mixture of (*M*):(*P*) atropisomers in the unit cell.

The intramolecular hydrogen bond enforces a *syn*-periplanar relationship between the aniline ring and the C=N bond of the imines **3e-h** (see C1-C2-C3-N2 torsion angles, Table 1, Nr. 3-6), 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, Nr. 3-6). Thus, the preferential formation of *E*-isomers of imines **3e-h** was attributed to the stabilization by the intramolecular

hydrogen bond. Hydrogen bond stabilizes *E*-isomer also in sulfinylimines (***E*-3a** and (***E*-3b** (see N1-N2 distances, Table 1, Nr. 1, 2). Interestingly, imine **3i** exists as *Z*-isomer in crystalline form (Table 1, entry 7). Because imine (***Z*-3i** is unable to form an intramolecular hydrogen bond, in the absence of stabilizing hydrogen bond interactions, the *E* geometry for sulfinylimine **3i** is unfavorable due to the electrostatic repulsion between aniline and imine nitrogen lone electron pairs and nonbonded steric interactions between *ortho*-substituent and imine moiety. The predominance of the *Z*-isomers in ketimine (***Z*-3i** is noteworthy, as it has been traditionally considered that the most stable sulfinylimine isomer has the sulfoxide moiety positioned *trans* to the larger C-substituent on the ketimine.

Although sulfinylimines **3j** and **3k** are able to stabilize *E* geometry by an intramolecular hydrogen bond, they exist as *Z*-isomers in the crystalline form. Apparently nonbonded steric interactions between the bulky chiral auxiliary and the *tert*-butyl group of the imine moiety overrides stabilization by the intramolecular hydrogen bond. 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 (***Z*-3j-l** are twisted out of the C=N plane (see C1-C2-C3-N2 torsion angles, Table 1).

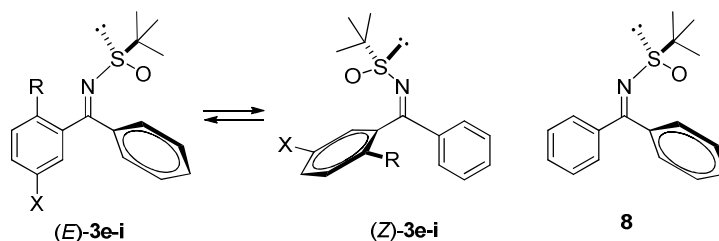
Interestingly, sulfinylimine (***Z*-3k** exists as (*M*):(*P*)=1:1 mixture of atropisomers in the crystal lattice, apparently because of hindered rotation about aryl-imine axis. By intriguing contrast, individual crystals of sulfinylimines (***Z*-3j** and (***Z*-3l** were obtained exclusively as the (*M*)-atropisomers (Table 1, Nr. 8–10).

### **3. Ratio of *E/Z* isomers for *tert*-butanesulfinylimines 3a-l in THF-*d*<sub>8</sub> solution, the free energy of activation and rate constants for the *E/Z* isomerization of sulfinylimines 3e,f,i were established using NMR methods.**

The determined *E/Z* isomers ratio for ketimines **3e-i** (see Table 2) in THF-*d*<sub>8</sub> solution at -15 °C temperature demonstrates, that the intramolecular hydrogen bonding stabilizes *E*-geometry of imines both in crystalline form and in solution. Ketimines **3a,b** and **3h** exists only in *E* geometry in THF-*d*<sub>8</sub> solution. Although partial *E/Z* isomerization occurs upon dissolving of (?) individual crystalline ketimines (***E*-3e-(*E*-3g** in THF-*d*<sub>8</sub>, *E*-isomers are predominating. Consequently, *E*-isomer is the major component for imines

**3a–3h** both in THF-*d*<sub>8</sub> solution and in the crystal lattice. On the contrary, dissolving the crystalline ketimine (*Z*)-**3i** in THF-*d*<sub>8</sub> solution afforded the opposite isomer (*E*)-**3i** as the major component (*E/Z*=65:35) (Table 2).

Table 2



Nr.	Imine	<i>Z</i> : <i>E</i> , % <sup>a</sup>	<i>(E)</i> → <i>(Z)</i>		<i>(Z)</i> → <i>(E)</i>		$\Delta(\Delta G^\ddagger_{258})$ , kJ/mol
			<i>k</i> , s <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger_{258}$ (kJ/mol)	<i>k</i> <sup>-1</sup> , s <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger_{258}$ (kJ/mol)	
1.	( <i>R</i> <sub>S</sub> )- <b>8</b>	-	-	<b>61.7</b>	-	<b>61.7</b>	<b>0</b>
2.	( <i>R</i> <sub>S</sub> )- <b>3e</b>	20:80	0.20	<b>66.3</b>	0.78	<b>63.4</b>	<b>2.9</b>
3.	( <i>R</i> <sub>S</sub> )- <b>3f</b>	19:81	0.12 0.04	<b>68.3</b> <b>70.7</b>	0.74 0.45	<b>64.4</b> <b>65.5</b>	<b>3.9</b> <b>5.2</b>
4.	( <i>R</i> <sub>S</sub> )- <b>3g</b>	23:77	-	-	-	-	-
5.	( <i>R</i> <sub>S</sub> )- <b>3h</b>	1:99	-	-	-	-	-
6.	( <i>R</i> <sub>S</sub> )- <b>3i</b>	35:65	0.11	<b>68.5</b>	0.20	<b>67.2</b>	<b>1.3</b>

<sup>a</sup> Determined THF-*d*<sub>8</sub> at -15 °C temperature.

The observed fast equilibration of sulfinylimines **3a–i** in solutions at -15 °C would require relatively low energy barriers for *E/Z* isomerization. The free energy of activation and rate constants for the *E/Z* isomerization of sulfinylimines **3e–i** in THF-*d*<sub>8</sub> were calculated from NOESY spectra by (?) comparing the intensities of diagonal and exchange cross-peaks. The determined *E/Z* isomerization barriers range from 63.4 to 70.7 kJ/mol (see Table 2), and hence, they are higher by 1.7-9 kJ/mol than those of the non-substituted diarylketimine **8** (Table 2, No. 1). The observed difference can be attributed to the influence of the *ortho*-substituent. Thus, ground state energy for (*E*)-**3f** isomer is 3.9-5.2 kJ/mol lower than that for (*Z*)-**3f** isomer, which is the highest energy differences among all imines (Table 2, No. 3). Similarly, (*E*)-**3e** is also more stable than (*Z*)-**3e** by 2.9 kJ/mol (No. 2). The higher stability of (*E*)-isomers in sulfinylimines **1e–f** was attributed to the stabilizing effect of the intramolecular hydrogen bond in the *E* configuration. A less pronounced preference for the *E*-isomer was observed for imine **3i** (No. 6), which is

incapable of forming the hydrogen bond. The determined ground-state energy differences ( $\Delta\Delta G^\ddagger_{258}$ ) correlate well with the equilibrium *E/Z* ratio in THF-*d*<sub>8</sub> (Table 2).

#### 4. The free energy of activation and rate constants for atropisomerization of sulfinylketimines (*Z*)-**3j-l** were determined by NMR methods.

Sulfinylimines **3j-l** exist solely as the *Z*-isomers in THF-*d*<sub>8</sub> solution, apparently because of destabilizing nonbonded steric interactions between the bulky chiral auxiliary and the *tert*-butyl group of the imine moiety. Consequently, *Z*-isomer is the major component for imines **3j-l** both in THF-*d*<sub>8</sub> solution and in the crystal lattice. Furthermore, each of the sulfinylimines (*Z*)-**3j-l** appeared as a mixture of *M* and *P* atropisomers. Thus, when a single crystalline atropisomer (*Z*)-(*M*)-**3j** was dissolved in THF-*d*<sub>8</sub> at room temperature, the <sup>1</sup>H-NMR spectrum showed two sets of signals in a ratio of 78:22. Likewise, a 79:21 ratio of atropisomers was formed when the crystalline 1:1 mixture of (*Z*)-**3k** atropisomers was dissolved in THF-*d*<sub>8</sub>.

Crystalline atropisomer (*Z*)-(*M*)-**3l** displayed high configurational stability in THF-*d*<sub>8</sub> solution at -15° C temperature, and none of the isomeric (*Z*)-(*P*)-**3l** was observed after 24 h. However, isomerization to a 1:1 equilibrium mixture of atropisomers (*Z*)-(*M*)-**3l** and (*Z*)-(*P*)-**3l** occurred within 6 hours at room temperature. Owing to the configurational stability at low temperatures, the atropisomers of (*Z*)-**3l** could be easily separated by chromatography on silica gel. The individual atropisomers (*Z*)-(*M*)-**3l** and (*Z*)-(*P*)-**3l** are stable in the crystalline form at -18° C for more than three weeks.

The free energy of activation and rate constants for the atropisomerization of (*Z*)-**4d-f** were determined in THF-*d*<sub>8</sub> by 2D-EXSY experiments. Unfortunately, the exchange rate constant for (*Z*)-**3l** could not be determined from the 2D EXSY (NOESY) spectra because of the very slow interconversion of (*Z*)-**3l** isomers on the time scale of the NMR experiment. Therefore isomerization kinetics of the individual pure atropisomer (*Z*)-(*P*)-**3l** was measured at three different temperatures (*T*<sub>1</sub> = 298 K, *T*<sub>2</sub> = 313 K, and *T*<sub>3</sub> = 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.

Barriers to the rotation around the aryl-imine bond of (*Z*)-**3j–k** isomers in THF-*d*<sub>8</sub> varied from 70.8 to 73.8 kJ/mol (see Table 3), and these values are comparable to the isomerization barriers of related aryl ketimines. The observed ground-state energy differences ( $\Delta\Delta G_{258}^\ddagger$ ) correlate well with the equilibrium ratio of atropisomers in THF-*d*<sub>8</sub> (Table 3).

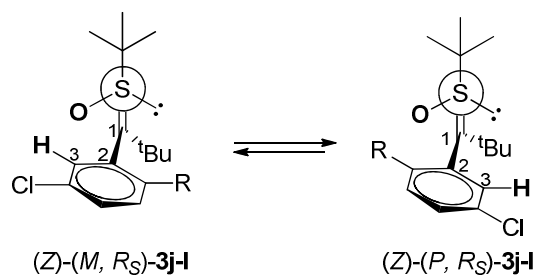


Table 3.

Nr.	Imine	R	<i>M:P</i> , % <sup>a</sup>	<i>(P)→(M)</i>		<i>(M)→(P)</i>		$\Delta(\Delta G_{258}^\ddagger)$ , kJ/mol
				<i>k</i> , s <sup>-1</sup>	$\Delta G_{258}^\ddagger$ (kJ/mol)	<i>k</i> <sup>-1</sup> , s <sup>-1</sup>	$\Delta G_{258}^\ddagger$ (kJ/mol)	
1	( <i>Z</i> )- <b>3j</b>	NH <sub>2</sub>	22:78	62•10 <sup>-4</sup>	73.8	221•10 <sup>-4</sup>	71.1	2.7
2	( <i>Z</i> )- <b>3k</b>	NHMe	21:79	66•10 <sup>-4</sup>	73.7	247•10 <sup>-4</sup>	70.8	2.9
3	( <i>Z</i> )- <b>3l</b>	NMe <sub>2</sub>	1:1	0.45•10 <sup>-4</sup>	97.9	0.45•10 <sup>-4</sup>	97.9	0

**5. Relative configuration of sulfinylimine reduction products 4a–l was established using X-ray crystallographic analysis. 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 relative configuration at newly created asymmetric carbon was determined for all reduction products **4a–c** and **4e–j** by X-ray crystallographic analysis. Sulfinylamides **4a–h** were formed with the *R* absolute configuration at the newly created asymmetric center, while reduction products **4i–l** possessed the *S* configuration. Importantly, the sense of asymmetric induction is in good correlation with the favored *E* or *Z* configuration of the starting imines **3a–l** in the crystalline form. Thus, the reduction of (*E*)-**3a–h** resulted in the formation of (*R*<sub>S</sub>,*R*)-**4a–h**, whereas (*Z*)-**3i–l** afforded sulfinylamides (*R*<sub>S</sub>,*S*)-**4i–l**. The observed correlation is applicable for a wide range of substrates, however it is striking, given the observed fast isomerization of individual *E*- or *Z*-conformers of imines **3e–l** upon dissolving in THF-*d*<sub>8</sub>.

The observed correlation between a sense of asymmetric induction in the reduction and *E/Z* geometry of starting sulfinylketimines suggests the involvement of a cyclic six-membered transition state and implies a chelation-controlled reduction mechanism. Accordingly, borane or DIBAL forms an "ate" complex with sulfinyl oxygen (atomic charge calculations have demonstrated considerable negative charge on oxygen in sulfinylimines). Subsequent sulfoxide oxygen-mediated delivery of hydride to imines (*E*)-**3a–h** takes place from *Si* face, whereas to imines (*Z*)-**3i–l** – from *Re* face (Figure 3, **TS-1** and **TS-2**).

In the preferred chair-like conformation of the six-center transition state for the (*E*)-sulfinylimines (**TS-1**, Figure 3), the bulky *t*-Bu group and the 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 **3a–h** 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 **3i–l** should afford sulfinylamides **4i–l** with the opposite, that is, *S* absolute configuration. Indeed, (*R<sub>S</sub>,S*)-**4i–l** are formed as the major diastereomers, thus supporting the proposed mechanism.

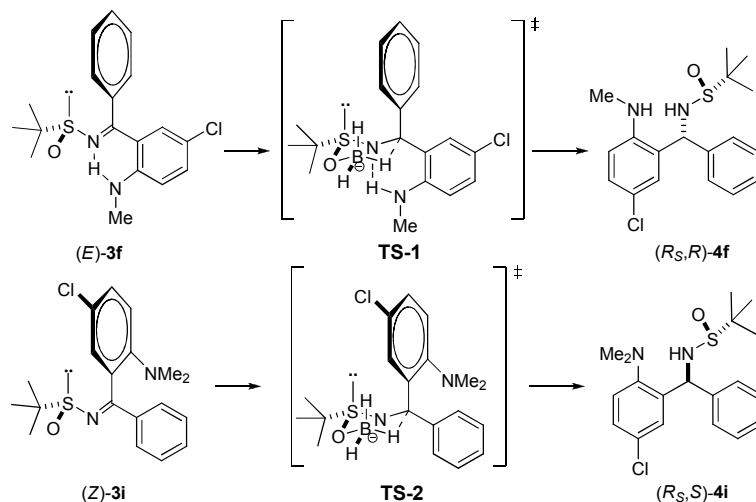


Figure 3. Possible transition states for reduction of sulfinylimines (*E*)-**3f** and (*Z*)-**3i**

Reduction of sterically more hindered (*Z*)-**3j–l** sulfinylimines obviously occurs via a cyclic six-membered transition state, because the reduction products (*R<sub>S</sub>,S*)-**4j–l**

were formed with *S* absolute configuration at the newly created chiral center. However, *M* and *P* atropisomers of sulfinylimines (**(Z)-3j-l**) have different reactivity. Thus, (**(Z)-(M)-3l**) was reduced with DIBAL with quantitative conversion (d.r.=99:1), whereas the isomeric sulfinylimine (**(Z)-(P)-3l**) was completely unreactive in the reduction with DIBAL (Figure 4). The reluctance of (**(Z)-(P)-3l**) to undergo reduction by  $\text{BH}_3\text{-THF}$  or DIBAL presumably results from steric shielding of the sulfinylimine *Re* face by the *ortho*-dimethylamino group (**TS-2**, Figure 4) together with high configurational stability of (**(Z)-3l**) atropisomers under the reduction conditions (individual atropisomers (**(Z)-(P)-3l**) and (**(Z)-(M)-3l**) did not undergo atropisomerization under the reduction conditions ( $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1.6 equiv),  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{THF-}d_8$ , 3 h) as evidenced by NMR. In the meantime, the reduction of (**(Z)-(M)-3l**) readily occurs from the *Re* face via cyclic six-membered transition state **TS-1** (Figure 4).

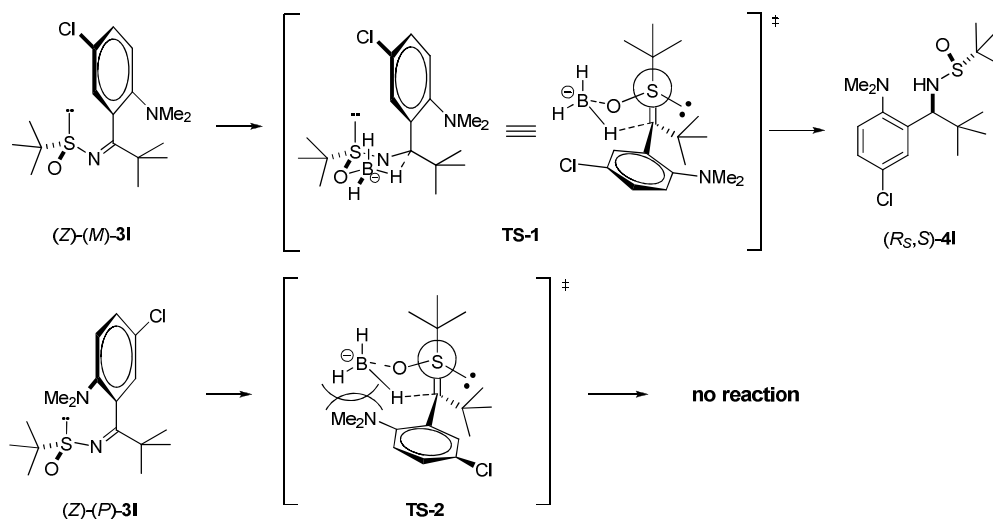


Figure 4. Transition states for the reductions of *M* and *P* atropisomers of imine (**(Z)-3l**)

Steric hindrance of the *Re*-face presumably would also occur in the structurally closely related sulfinylimines (**(Z)-(P)-3j,k**) (Figure 4, **PS-2**), rendering them unreactive under the reduction conditions. However, the differences in the reduction rates of atropisomers (**(Z)-(M)-3j,l**) and (**(Z)-(P)-3j,l**) cannot be determined because fast atropisomerization occurs under the reduction conditions. The fast isomerization of sulfinylimines (**(Z)-3j,l**) apparently accounts for the excellent diastereoselectivities of the reduction. Thus, the 99:1 diastereomer ratio of (**(R<sub>S</sub>,S)-4j,l**) exceeds the ~4:1 equilibrium ratio of (**(Z)-(P)-3j,l**) and (**(Z)-(M)-3j,l**) in solution (see Table 2).

**6. The critical structural subunit responsible for control of enantioselectivity in transfer of proton from chiral, nonracemic 1,3-diamines 6a–l and 7a–l to lithium enolate of naproxen diisopropylamide 9 was identified.**

Lithium enolate of naproxen diisopropylamide **9** was chosen as a substrate for deracemization reaction, because in solution the enolate **9** exists predominantly as *Z*-isomer (*Z*:*E*=14:1). The efficiency of diamines **7b–d**, **7f–h** and **7k** was compared with that of isoquinoline **10**, which ensured excellent enantioselectivity (97% ee) of proton transfer.

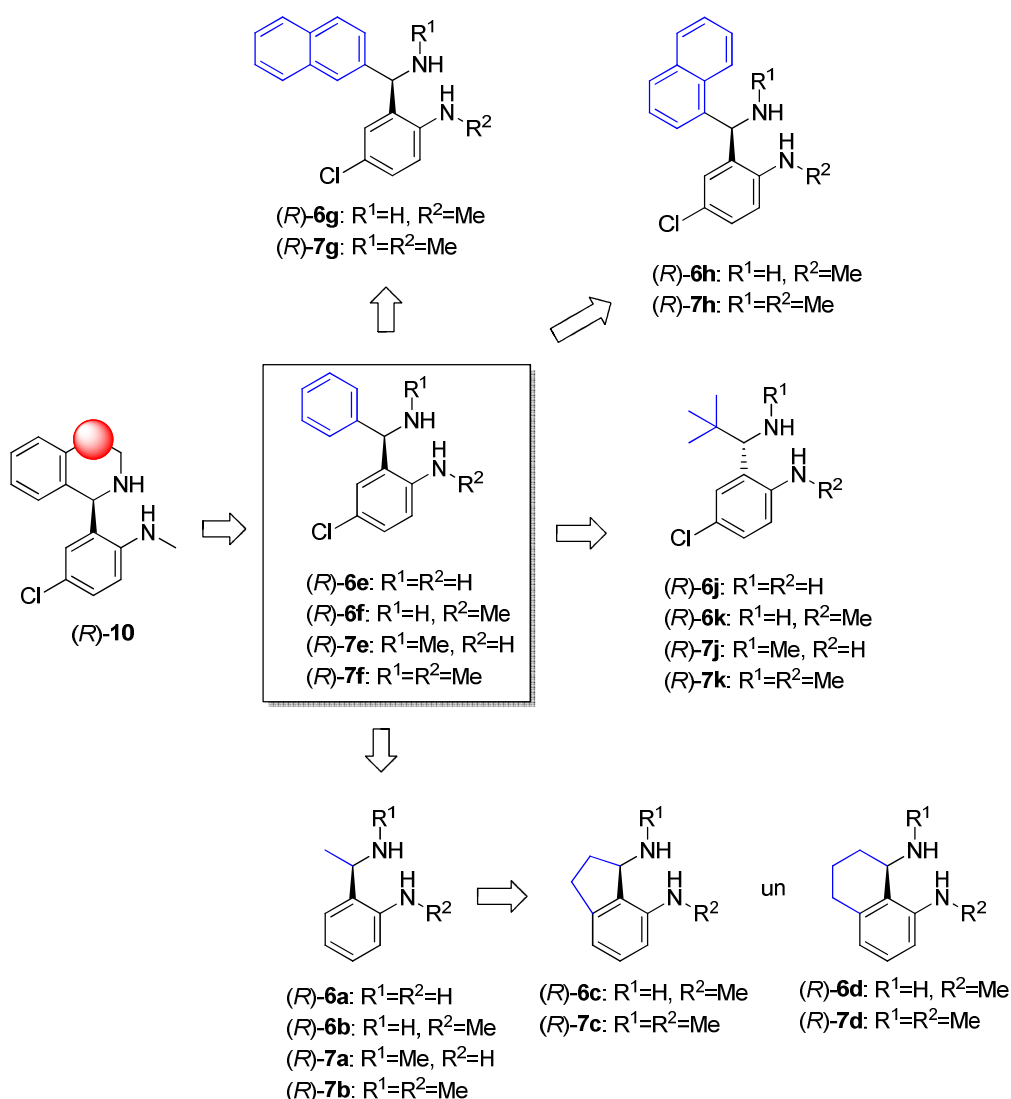


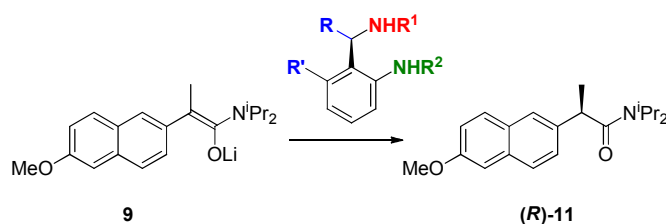
Figure 5. 1,3-Diamine-derived chiral proton donors

Benzylamine **7f** is conformationally more flexible analogue of **10**. It was demonstrated that free rotation around benzhydryl bond has minor influence on enantioselectivity of proton transfer (94% ee, **7f** vs. 97% ee, **10**; see Table 4). Replacement of phenyl group by 2-naphthyl moiety (chiral acid **7g**) led to slight improvement of enantioselectivity to 96% ee, and this result within limits of error is similar to the best protonation enantioselectivity (97%) observed in the case of isoquinoline **10** (97% ee, Table 4). Notably, 1-naphthyl analogue **7h** is considerably less enantioselective (40% ee, Table 4), whereas diamine **7k** containing sterically bulky *tert*-butyl moiety affords the lowest (5% ee) enantioselectivity in a series. Notably, benzylamine **7b**, a structurally simplest analogue of isoquinoline **10**, ensures relatively high enantioselectivity of protonation (80% ee, Table 4). This result is striking, as it demonstrates that even the methyl group, a smallest possible substituent at  $\alpha$ -position of the chiral centre can efficiently help to discriminate enantiotopic phases of prochiral lithium enolate.

To estimate the influence of lithium chelation on conformational rigidity of the mixed aggregate between a chiral acid and lithium enolate, a degree of substitution at the nitrogen atom of benzylamine was varied. Interestingly, all tested *N*-unsubstituted benzylamines **6b–g**, **6k** provided lower enantioselectivity in the protonation reaction than their *N*-methyl analogues (Table 4). Notably, in *N*-unsubstituted series the highest enantioselectivity was achieved by structurally simplest diamine **6b** (93% ee). Furthermore, its conformationally restricted analogues **6c,d** are significantly less efficient (43 and 52% ee, respectively; Table 4), whereas aryl group containing diamines **6f–h**, as well as sterically hindered benzylamine **6k** ensured poor enantioselectivity of protonation (Table 4). Sharp difference in enantioselectivity between *N*-H series **6f,g** and their *N*-methyl analogues **7f,g** can be attributed to differences in geometry of the mixed enolate-chiral acid aggregate or to differences in basicity of the non-transferable benzylic *N*-H proton. Thus, *N*-methylbenzylamine is more basic than the *N*-unsubstituted analogue, and  $\alpha$ -alkylbenzylamines **6b,c** are more basic than their  $\alpha$ -aryl counterparts **6f,g**. Increased Lewis basicity of nitrogen atom would result in stronger coordination of lithium and, hence, increased stability and conformational rigidity of the mixed enolate–diamine aggregate in the transition state of proton transfer.

Chiral acids **6a,e,j** and **7a,e,j** possessing two potentially transferable aniline N–H protons were also tested in enantioselective protonation of naproxen amide-derived lithium enolate **9**. Protonation enantioselectivity ensured by all of the tested *N*-unsubstituted anilines was significantly lower than that in the case of the corresponding *N*-methyl analogues (Table 4). Assuming that one of the N–H protons in aniline **7a** is transferred with 80% enantioselectivity (see **7b**: 80% ee), whereas transfer of the other N–H occurs completely non-selectively (0% ee), the overall protonation with **7a** should return amide **11** with 40% ee. In fact, protonation enantioselectivity ensured by aniline **7a** is significantly lower (13% ee) indicating that spatial orientation of aniline N–H proton in a mixed enolate-diamine complex is not the only issue that determines protonation enantioselectivity.

Table 4



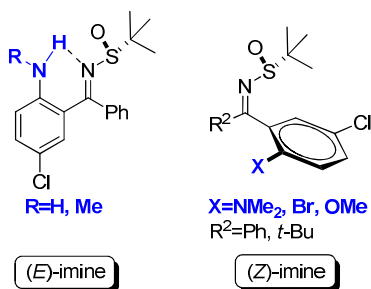
Nr.	R un R'	Proton donor and protonation enantioselectivity of enolate <b>9</b> (%)			
		$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=H$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=H$	$R^1=H$ $R^2=H$
1.	<b>R=Me, R'=H</b>	<b>7b: 80</b>	<b>6b: 93</b>	<b>7a: 13</b>	<b>6a: 2</b>
2.	<b>R=R'=-<math>(CH_2)_2</math>-</b>	<b>7c: 73</b>	<b>6c: 43</b>	-	-
3.	<b>R=R'=-<math>(CH_2)_3</math>-</b>	<b>7d: 73</b>	<b>6d: 52</b>	-	-
4.	<b>R=Ph, R'=H</b>	<b>7f: 94</b>	<b>6f: 7</b>	<b>7e: 8</b>	<b>6e: 8</b>
5.	<b>R=2-naftil, R'=H</b>	<b>7g: 96</b>	<b>6g: 31</b>	-	-
6.	<b>R=1-naftil, R'=H</b>	<b>7h: 40</b>	<b>6h: 15</b>	-	-
7.	<b>R=t-Bu, R'=H</b>	<b>7k: 5<sup>a</sup></b>	<b>6k: 16<sup>a</sup></b>	<b>7j: 17<sup>a</sup></b>	<b>6j: 21<sup>a</sup></b>

(a) The major enantiomer: (*S*)-**11**

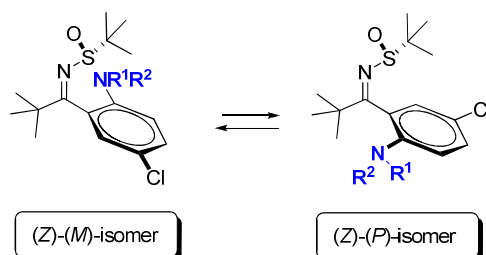
An important pre-requisite for understanding the mechanism of enantioselective protonation reaction is elucidation of structure of the mixed enolate–chiral acid aggregate. This is intended to carry out by using NMR spectroscopy, including  $^6\text{Li}$ – $^{15}\text{N}$ ,  $^7\text{Li}$ – $^{15}\text{N}$ ,  $^6\text{Li}$ – $^{13}\text{C}$  and  $^7\text{Li}$ – $^{13}\text{C}$  two-dimensional spectra, as well as  $^1\text{H}$  DOSY and  $^{13}\text{C}$  DOSY experiments. In addition, DFT *ab initio* quantum chemical calculations will be performed.

## Conclusions

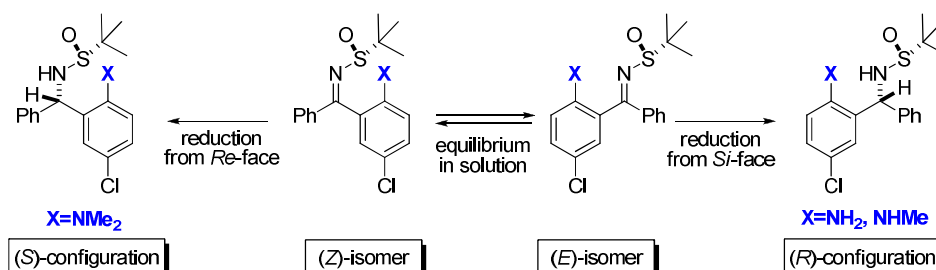
1. Geometry of *N-tert*-butanesulfinylimines **3a–i** both in crystalline form and in solutions is controlled by *ortho*-substituent of ketimine aryl group. *Ortho*-substituent capable of forming an intramolecular hydrogen bond stabilizes *E*-isomer of imines.



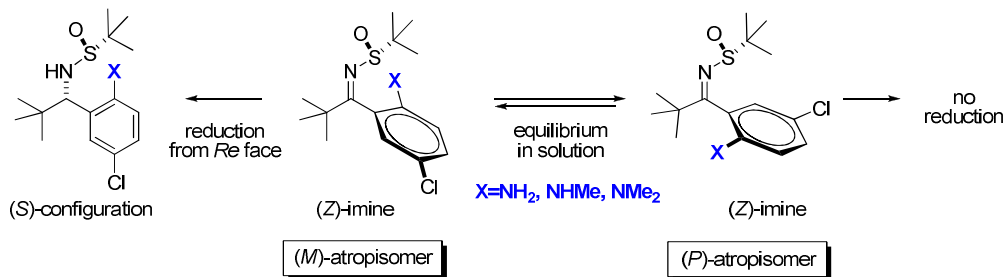
2. Sterically hindered *tert*-butanesulfinyl ketimines **3j–l** exists solely as (*Z*)-isomers both in solid state and in solution. Each of ketimines (*Z*)-**3j–l** exists as pair of atropisomers in THF solution.



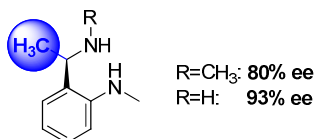
3. The sense of asymmetric induction in the reduction of *N-tert*-butanesulfinyl ketimines is in good correlation with *E* or *Z* geometry of the starting imines **3a–l** in the crystalline form. Thus, (*E*)-imines are reduced to sulfinylamides with *R* configuration at the newly created chiral center, whereas (*Z*)-imines afforded products with *S* configuration.



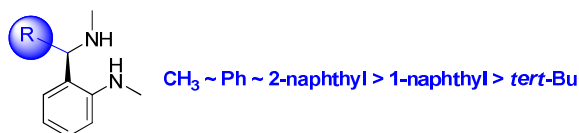
4. (*M*) And (*P*) atropisomers of sulfinylimines (**Z**)-**3j**-**1** demonstrate distinct reactivity in diastereoselective reduction reaction. An individual atropisomer (**Z**)-(*M*)-**3i** could be reduced with DIBAL and  $\text{BH}_3$ -THF under conditions where the isomeric (**Z**)-(*P*)-**3i** is completely unreactive. The reluctance of (**Z**)-(*P*)-**3i** 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.



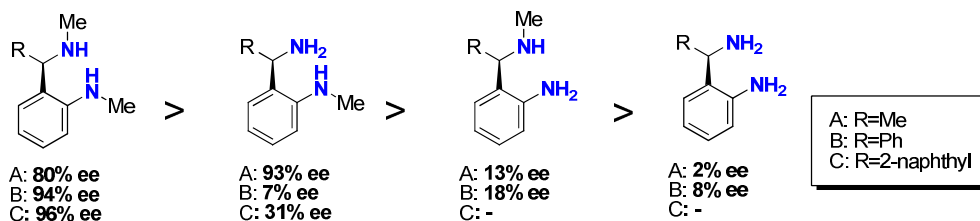
5.  $\alpha$ -Methylbenzylamine subunit is a key structural element, which ensures ability of proton donor to differentiate enantiotopic faces of planar enolate and controls enantioselectivity of proton transfer.



6. Enantioselectivity of proton transfer depends on steric bulk of  $\alpha$ -substituent. Sterically large groups at benzyl position reduce enantioselectivity of protonation.



7. To ensure high enantioselectivity of proton transfer, each of aniline and benzylamine nitrogen atoms should possess only one *N-H* bond.



## Publications

Research results are published in the following papers:

1. Martjuga, M.; Shabashov, D.; Belyakov, S.; Liepinsh, E.; Suna, E. „Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines by Diastereoselective Reduction of Enantiopure *N-tert*-Butanesulfinyl ketimines: Unusual Directing Effects of the ortho-Substituent” *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2375-2368.
2. Martjuga, M.; Belyakov, S.; Liepinsh, E.; Suna, E. „Asymmetric Synthesis of 1,3-Diamines. II: Diastereoselective Reduction of Atropisomeric *N-tert*-Butanesulfinyl ketimines” *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2635–2647.

Results are also presented as poster:

Martjuga, M., Suna, E. Diastereoselective Synthesis of Optically Active Diamines. In *Program and Abstracts*, IUPAC 17<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, ICOS-17. June 22-27, **2008**, Daejeon, Korea. Book of Abstracts, PR-142.