

國立臺灣師範大學理學院化學系

碩士學位論文

Department of Chemistry

College of Science

National Taiwan Normal University

Master's Thesis

一價銦金屬催化氮-甲氧羰基之1,2-二氫吡啶進行不對  
稱氫芳基化反應

**Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of  
*N*-Methoxycarbonyl 1,2-Dihydropyridines**

研究生：林羽宣

**Author : Yu-Hsuan Lin**

指導教授：吳學亮 博士

**Advisor : Dr. Hsyueh-Liang Wu**

中華民國 110 年 8 月

August 2021

## 謝辭

兩年多的碩士研究生涯轉瞬間就結束了，雖然有不少辛苦的時刻，但也因為親朋好友的鼓勵及支持，讓我最終能夠順利完成學業，在專業知識和實驗技巧方面也有不少收穫及提升，讓我對於未來的職場生活有更充足的準備。

首先，我要感謝我的指導教授吳學亮教授給予我機會以研究生的身分加入本實驗室，提供我們優良的實驗環境以及專業知識上的指教，並且適時的指證我們的研究設計及規劃的不足，使我們能夠順利完成碩士學業並有所提升。

感謝口試委員林民生教授、陳建添教授及簡敦誠教授百忙之中撥空參與口試，對於我們的研究給予寶貴的意見及修正，讓我們的研究不論是在實驗上或是論文寫作的方面都能夠更加完善，針對本實驗的專業知識探討也讓我收穫良多。

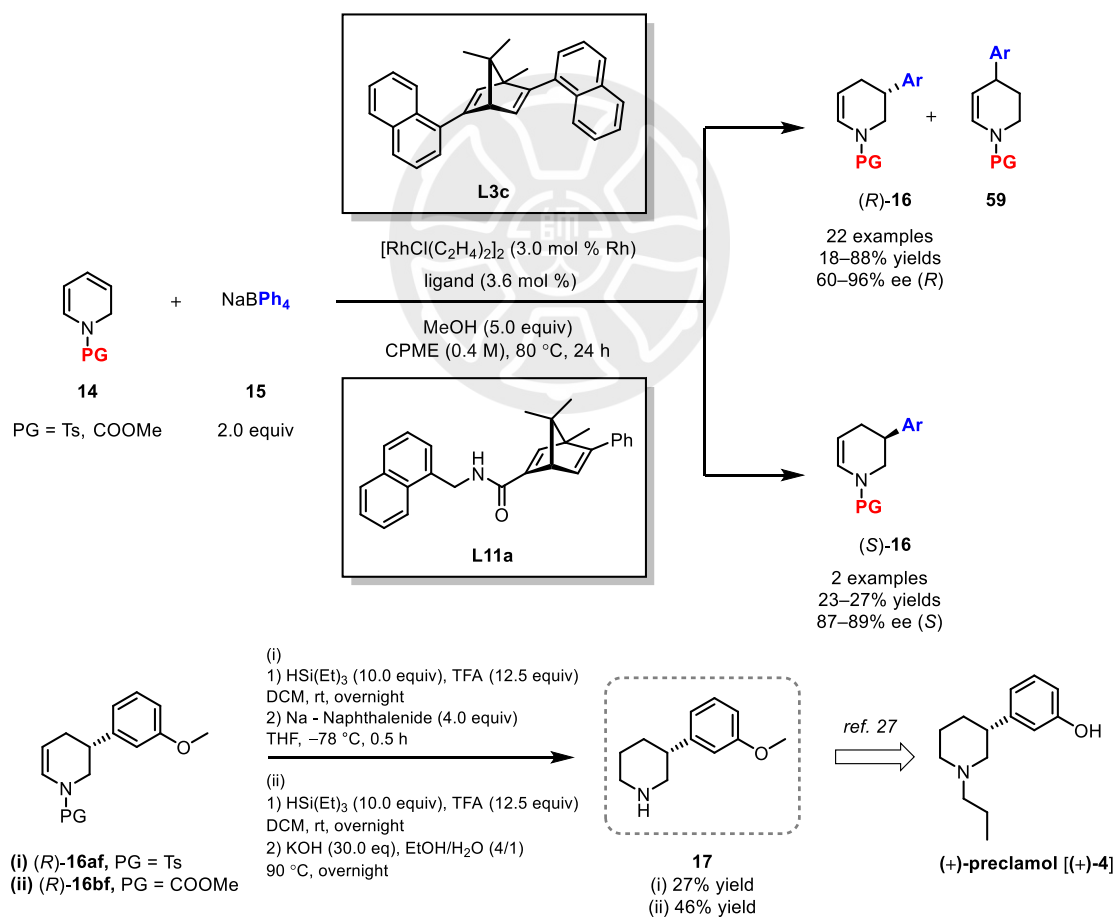
接著我想要感謝實驗室夥伴李韋賢學長、曾昊葳學長、程友毅學長及楊玉珠同學，在我的實驗研究及論文寫作上給予不少協助並提供寶貴的經驗分享，使我的專業知識及實驗技巧在這兩年有大幅的成長並能更加完善我的研究成果。感謝呂怡柔學姊及林冠宇學長，在我剛進入實驗室時給予完全沒有實驗室經驗的我耐心的指導，感謝黃思穎學姊對於我题目的幫助及討論，感謝林子洋學長的實驗經驗分享。感謝我的同屆研究生蕭萱霈同學及邱奕文同學平時的關心及互相鼓勵，感謝郭瑀潔學妹、蔡宇軒學弟、黃俊傑學弟、陳承威學弟、邱學謙學弟及張景智學弟平時的關心及幫助。

感謝國立師範大學提供優良的實驗環境，科技部提供研究計畫的經費補助，國立師範大學貴儀中心提供優良的研究設備並協助實驗數據的測定。

最後感謝我的家人及朋友，在我感到疲憊時給予大力的支持，使我能堅持到現在，順利完成我的碩士學位，也期許自己能在未來的職涯中善用這兩年所習得的知識及經驗，並繼續學習精進自己。

## 中文摘要

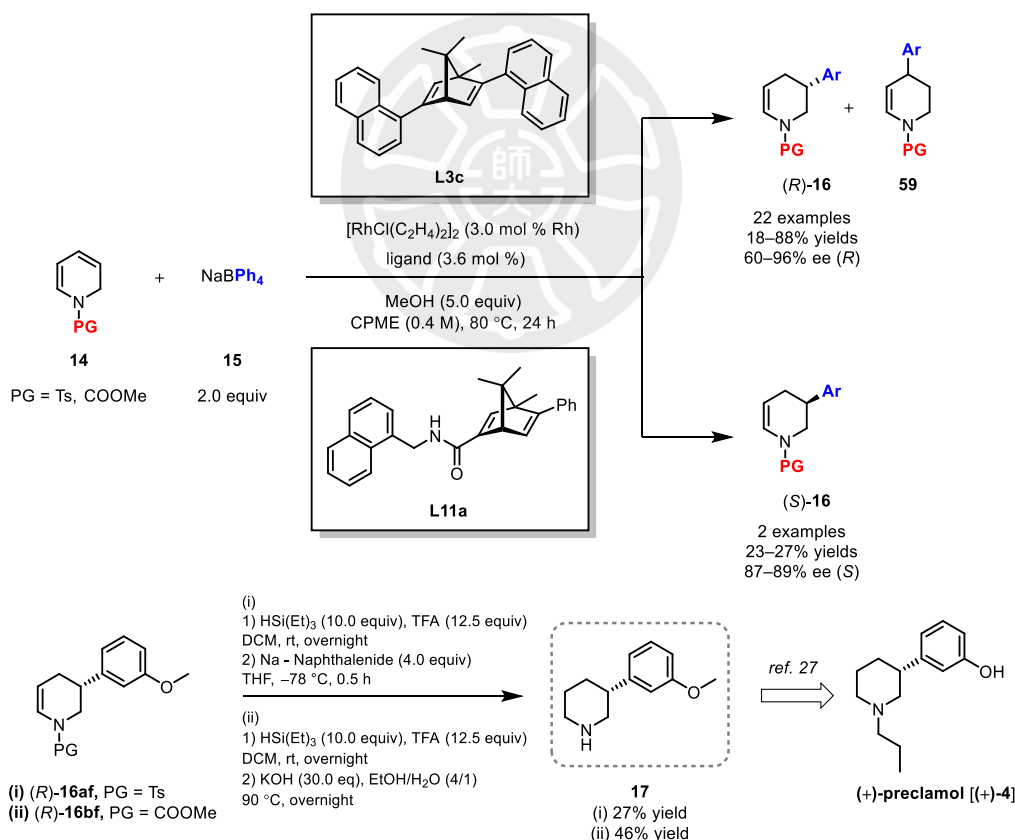
本篇論文探討使用一價銠金屬及掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3c** 及 **L11a** 所形成之催化劑，使用環戊基甲基醚為溶劑，甲醇為質子添加劑，反應使用 1,2-二氫吡啶 **14** 及四芳基硼鈉 **15** 為起始物於 80 °C 反應 24 小時進行不對稱加成反應，生成一系列 3 號位具有芳基取代的掌性 1,2,3,4-四氫吡啶產物 **16** 及少量四號位加成產物 **59** 之混合物，混合產率 18–88%，可單獨鑑定主產物 **16** 之鏡像超越值為 60–96%。另外，利用掌性 1,2,3,4-四氫吡啶化合物 *(R)*-**16af** 及 *(R)*-**16bf** 經雙鍵還原及去保護反應成功得到 (+)-Preclamol [(+)-**4**] 前驅物 **17**，兩步總產率為兩步總產率為 27% 及 46%。



關鍵詞:鏡像選擇性、一價銠金屬催化、氫芳基化反應、1,2-二氫吡啶、四芳基硼鈉試劑、不對稱加成反應、掌性、掌性雙環[2.2.1]雙烯配基

## Abstract

This thesis describes an enantioselective 1,2-addition of sodium tetraarylborates **15** to 1,2-dihydropyridine **14** in cyclopentyl methyl ether at 80 °C with 5.0 equiv of methanol as an additive in the presence of 3.0 mol % of Rh(I)-catalyst in situ generated from the  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  and chiral bicyclo[2.2.1]heptadiene ligand **L3c** and **L11a**. The desired 3-aryl-tetrahydropyridines **16** and a small amount of addition product **59** were generated in 18–88% mixed yields and the ee value of chiral compound **16** is determined independently as 60–96%. In addition, the formal synthesis of (+)-Preclamol precursor **17** was achieved by reduction and deprotection of compound (*R*)-**16af** and (*R*)-**16bf** in 27% and 46% yield for 2 steps.



**Keywords:** enantioselective, Rhodium(I)-catalyzed, hydroarylation, 1,2-dihydropyridines, sodium tetraarylborates, asymmetric addition, chiral, chiral bicyclo[2.2.1]diene ligands

# 目錄

謝辭.....	i
中文摘要.....	ii
Abstract.....	iii
第一章 緒論.....	1
第二章 文獻回顧.....	7
第三章 配基的設計與合成.....	17
一、    製備本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 <b>L3</b> .....	18
二、    製備本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯醯胺類配基 <b>L11</b> .....	19
第四章 實驗結果與討論.....	20
一、    掌性配基篩選.....	21
二、    反應的濃度效應探討.....	23
三、    硼試劑篩選.....	24
四、    保護基及配基效應.....	26
五、    溶劑篩選.....	28
六、    溫度及親核試劑添加當量優化.....	30
七、    混合產物( <i>R</i> )- <b>16ba</b> 及 <b>59ba</b> 的衍生化與鏡像超越值的鑑定.....	32
八、    在最佳化條件下針對一系列四芳基硼鈉 <b>15</b> 進行反應性探討及推電子芳基取代四芳基硼鈉反應的二次優化.....	32
九、    針對具有不同取代基的 1,2-二氫吡啶 <b>14</b> 進行反應性探討 .....	36
十、    針對具有不同保護基的 1,2-二氫吡啶 <b>14</b> 進行反應性探討 .....	38
十一、  增量反應之實驗探討.....	40
第五章 立體組態與反應機制探討.....	41
一、    化合物 <b>16aa</b> 之絕對立體組態探討.....	41
二、    氘標記實驗.....	42

三、    反應機構探討.....	45
第六章 合成應用.....	46
一、    Preclamol (4)介紹.....	46
二、    文獻回顧.....	47
三、    ( <i>R</i> )-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (17) 的合成.....	48
第七章 結論.....	52
第八章 實驗部分.....	53
參考文獻.....	96
附錄一.....	99
附錄二.....	109



## 圖目錄

圖 1-1 鏡像異構物 L-Dopa ( <b>1a</b> ) 及 D-Dopa ( <b>1b</b> ) .....	1
圖 1-2 KDM2A 抑制劑前體 <b>3</b> 及 KDM2A 抑制劑 <b>2</b> .....	2
圖 1-3 具掌性吡啶結構的各類藥物及天然物 .....	3
圖 1-4 常見之掌性吡啶結構合成方法整理 .....	4
圖 1-5 Ito 教授以銅金屬催化 1,2-二氫吡啶 <b>10</b> 進行不對稱硼化反應 .....	5
圖 1-6 Ito 教授使用銅金屬及含矽雙膦配基 <b>L2</b> 催化氮雜環進行不對稱硼化反應	6
圖 1-7 本論文主要研究目標 .....	6
圖 2-1 Hayashi 教授與 Miyaura 教授使用一價銦金屬催化 $\alpha,\beta$ -不飽和酮 <b>18</b> 與硼酸	
<b>19</b> 進行共軛加成反應.....	7
圖 2-2 Hayashi 教授使用一價銦金屬催化環狀 $\alpha,\beta$ -不飽和酮 <b>21</b> 與苯硼酸 <b>19c</b> 進行	
不對稱 1,4-加成反應 .....	8
圖 2-3 Lautens 教授使用一價銦金屬催化芳基硼酸 <b>19a</b> 與不飽和雙鍵 <b>23</b> 、 <b>25</b> 進行	
反應，得到 1,4-加成產物 <b>24</b> 及 Heck-type 產物 <b>26</b> .....	9
圖 2-4 Lautens 教授使用一價銦金屬催化芳基硼酸 <b>19a</b> 對雙環[2.2.1]庚烯 <b>27</b> 進行	
芳基加成反應，得到開環產物 <b>28</b> .....	10
圖 2-5 Csáký 教授使用一價銦金屬催化乙烯芳基硼酸 <b>19ba</b> 對 2,4-二烯酸酯 <b>29</b> 進	
行 Heck-type 加成反應.....	10
圖 2-6 Lautens 教授使用一價銦金屬催化芳基硼酸 <b>19a</b> 對丙烯酸第三丁基酯 <b>31</b> 進	
行芳基加成的反應，得到 Heck-type 產物 <b>32a</b> 及共軛加成產物 <b>32b</b> .....	11
圖 2-7 Lam 教授使用烯基對硝基苯 <b>33</b> 為起始物進行一價銦金屬不對稱催化加成	
反應，得到質子化芳基加成的產物 <b>34</b> .....	12
圖 2-8 Hayashi 教授使用 3-吡咯啉 <b>35</b> 為起始物經一價銦金屬催化芳基硼氧烷 <b>36</b>	
進行不對稱加成反應，得到質子化芳基加成產物 3-芳基吡咯啉 <b>37</b> .....	13
圖 2-9 汪君教授使用 2 號位具有取代基 2H-苯并吡喃 <b>38</b> 作為起始物，以一價銦	

金屬催化芳基硼酸 <b>19a</b> 進行不對稱加成反應及動力學拆分.....	14
圖 2-10 Nishimura 教授使用 2H-苯并咪喃 <b>40</b> 作為起始物，以一價銦金屬催化芳基硼酸 <b>19a</b> 進行不對稱加成反應，得到質子化芳基加成產物 <b>41</b> .....	15
圖 2-11 本實驗室黃思穎學姊碩士論文研究成果 .....	16
圖 2-12 本篇論文使用 1,2-二氫吡啶 <b>15</b> 作為起始物，經由一價銦金屬及本實驗室開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 <b>L3</b> 催化進行不對稱芳基加成反應 .....	16
圖 3-1 Hayashi 教授設計掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 <b>L10</b> 之合成方法.....	17
圖 3-2 本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 <b>L3</b> 之合成方法.....	18
圖 3-3 本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯醯胺類配基 <b>L11</b> 之合成方法 .....	19
圖 4-1 混合產物 <b>16ba</b> 及 <b>59ba</b> 的衍生化反應.....	32
圖 4-2 針對四芳基硼鈉 <b>15</b> 進行反應性探討 .....	35
圖 4-3 針對 1,2-二氫吡啶 <b>14</b> 進行反應性探討 .....	37
圖 4-4 針對不同保護基進行反應性探討 .....	39
圖 4-5 增量反應之實驗探討 .....	40
圖 5-1 化合物( <i>R</i> )- <b>16aa</b> 之絕對立體組態探討及( <i>R</i> )- <b>16aa</b> 之 ORTEP.....	41
圖 5-2 反應中間體示意圖 .....	42
圖 5-3 氘標記實驗 .....	43
圖 5-4 氘取代反應之 <sup>1</sup> H NMR 光譜分析.....	44
圖 5-5 反應機構.....	45
圖 6-1 Preclamol ( <b>4</b> ) (3-ppp)之結構 .....	46
圖 6-2 周建榮教授提出(+)-3ppp [(+)- <b>4</b> ]的合成路徑.....	47
圖 6-3 以( <i>R</i> )- <b>16bf</b> 為起始物進行 (+)-Preclamol [(+)- <b>4</b> ] 前驅物 <b>17</b> 之合成 .....	48
圖 6-4 以( <i>R</i> )- <b>16af</b> 為起始物進行(+)-Preclamol [(+)- <b>4</b> ] 前驅物 <b>17</b> 之合成.....	49

## 表目錄

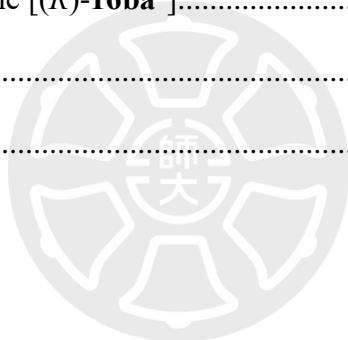
表 4-1 配基的篩選 .....	22
表 4-2 反應的濃度效應探討 .....	24
表 4-3 硼試劑的篩選 .....	25
表 4-4 保護基效應探討 .....	27
表 4-5 溶劑效應探討(0.4 M) .....	29
表 4-6 溫度及親核試劑添加當量優化 .....	31
表 4-7 針對苯上具推電子基取代系列四芳基硼鈉進行二次優化 .....	33
表 6-1 (+)-Preclamol [(+)-4]前驅物 <b>17</b> $^1\text{H}$ NMR 光譜比對 .....	50
表 6-2 (+)-Preclamol [(+)-4]前驅物 <b>17</b> $^{13}\text{C}$ NMR 光譜比對 .....	51



## 核磁共振光譜目錄

Methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate ( <b>14d</b> ).....	110
( <i>R</i> )-3-phenyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [( <i>R</i> )- <b>16aa</b> ].....	112
( <i>R</i> )-Methyl 3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16ba</b> ].....	114
Methyl ( <i>R</i> )-3-( <i>m</i> -tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bb</b> ] .....	116
Methyl ( <i>R</i> )-3-( <i>p</i> -tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bc</b> ] .....	118
Methyl ( <i>R</i> )-3-(4-( <i>tert</i> -butyl)phenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bd</b> ] .....	120
Methyl ( <i>R</i> )-3-(3,5-dimethylphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16be</b> ] .....	122
Methyl ( <i>R</i> )-3-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bf</b> ] .....	124
Methyl ( <i>R</i> )-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bg</b> ] .....	126
Methyl ( <i>R</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bh</b> ] .....	128
Methyl ( <i>R</i> )-3-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bi</b> ]	130
Methyl ( <i>R</i> )-3-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bj</b> ]	132
Methyl ( <i>R</i> )-3-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bk</b> ]	134
Methyl ( <i>R</i> )-3-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16bl</b> ].	136
Benzyl ( <i>R</i> )-5-methyl-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16ca</b> ].	139
Methyl ( <i>R</i> )-3,5-diphenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16da</b> ].....	141
Ethyl ( <i>R</i> )-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16ha</b> ].....	143
Isobutyl ( <i>R</i> )-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16ia</b> ] .....	145
Benzyl ( <i>R</i> )-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [( <i>R</i> )- <b>16ja</b> ].....	147

( <i>R</i> )-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [( <i>R</i> )- <b>16ka</b> ].....	149
( <i>R</i> )-3-( <i>p</i> -tolyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [( <i>R</i> )- <b>16ac</b> ].....	151
( <i>R</i> )-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [( <i>R</i> )- <b>16af</b> ].....	153
( <i>R</i> )-3-(4-fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [( <i>R</i> )- <b>16aj</b> ].....	155
Methyl ( <i>R</i> )-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate ( <b>65</b> ).....	158
( <i>R</i> )-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosylpiperidine ( <b>66</b> ): .....	160
( <i>R</i> )-3-(3-methoxyphenyl)piperidine ( <b>17</b> ):.....	162
Compound ( <i>R</i> )- <b>16ba-D1</b> .....	164
Compound ( <i>R</i> )- <b>16ba-D2</b> .....	165
deuterium test.....	166
( <i>R</i> )-3-phenyl-1-tosylpiperidine [( <i>R</i> )- <b>16ba'</b> ].....	167
Compound ( <i>R</i> )- <b>16ba'-D1</b> .....	169
Compound ( <i>R</i> )- <b>16ba'-D2</b> .....	170



## 縮寫對照表

縮寫	全名
3-ppp	<i>N-n</i> -propyl-3-(3-hydroxyphenyl)piperidine
aq.	aqueous
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
br	Broad signal
calcd	calculated
cat.	catalytic
COD	1,5-cyclooctadiene
COE	cyclooctene
CPME	cyclopentyl methyl ether
d	doublet (NMR)
DCM	dichloromethane
dil	diluted
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
EDCI	3-(Ethyliminomethyleneamino)- <i>N,N</i> -dimethylpropan-1-amine
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
Et	ethyl
h	hour
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
<i>i</i>	iso
IPA	isopropyl alcohol
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
lit.	literature
m	multiplet (NMR)
M	molarity
Me	methyl

MeO-MOP	2-(diphenylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl
mol	mole
Ms	methanesulfonyl
N.A	not available
N.D.	not determined
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
N.R.	no reaction
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
PCC	pyridinium chlorochromate
PG	protecting group
Ph	phenyl
Pin	pinacolato
PPF	Diphenylphosphino ferrocenyl
Pr	Propyl
PTLC	preparative thin-layer chromatography
rt	room temperature
s	singlet (NMR)
SDS	sodium dodecyl sulfate
S.M.	starting material
Sol	solvent
T	temperature
t	triplet (NMR)
<i>t</i>	tert
TEA	triethylamine
TFA	Trifluoroacetic acid
Temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonate
THF	tetrahydrofuran
TPPDS	4,4'-(phenylphosphinidene)bis(benzenesulfonic acid) dipotassium salt
Ts	toluenesulfonyl
QuinoxP*	2,3-Bis(tert-butylmethylphosphino)quinoxaline

# 第一章 緒論

鏡像異構物在有機化學的領域中已有多年的研究，兩者為看似相同卻無法重疊的分子結構、互為鏡像。這類異構物具有相同的化學性質及物理性質，但具掌性中心的化合物結構能使平面偏極光產生偏轉，雖然偏轉角度相同，方向卻完全相反。因此，當一化合物的其中一個鏡像含量較多時，會引起某一方向的偏轉，使其具有光學活性(optical activity)；而當化合物的兩種鏡像含量相同時，兩向的偏轉會互相抵銷，則被稱為外消旋混合物(racemic mixture)。

雖然鏡像異構物具有著極為相似的特性，但其立體結構的差異在自然界中所造成的效應卻大不相同，尤其在組織複雜的生物體中，一個微小的結構變化也能造成完全不同的結果。常見的例子就是用於治療帕金森氏症的 L-Dopa (**1a**)，患者服用後能夠刺激多巴胺的生成，有助於減緩病情；然而其鏡像異構物 D-Dopa (**1b**) 則是完全沒有任何效果。(圖 1-1)<sup>[1]</sup>

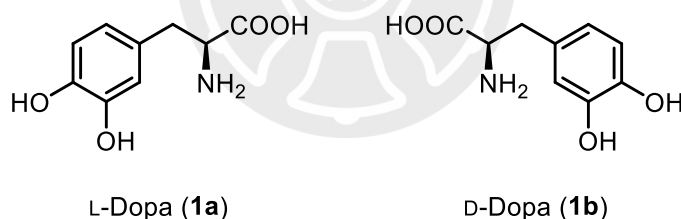


圖 1-1 鏡像異構物 L-Dopa (**1a**) 及 D-Dopa (**1b**)

而在另一個例子中，具有哌啶結構的 KDM2A 抑制劑 **2** 在開發的過程中也因為立體中心的不同造成不同的效應(圖 1-2)。KDM2A 是人體中的一段蛋白質編碼基因，研究顯示這段基因與十二指腸腺瘤的生成有關。根據研究顯示，KDM2A 抑制劑 **2** 水解後生成的化合物結構中哌啶上的立體中心為(S)-組態的(S)-**3** 相比於其(R)-組態的(R)-**3**，與 KDM2A 能夠更好的產生鍵結，進而達到抑制

的效果，因此文獻中便使用(S)-組態前體(S)-3 經由酯化反應後，合成出最終的 KDM2A 抑制劑 2。<sup>[2]</sup>

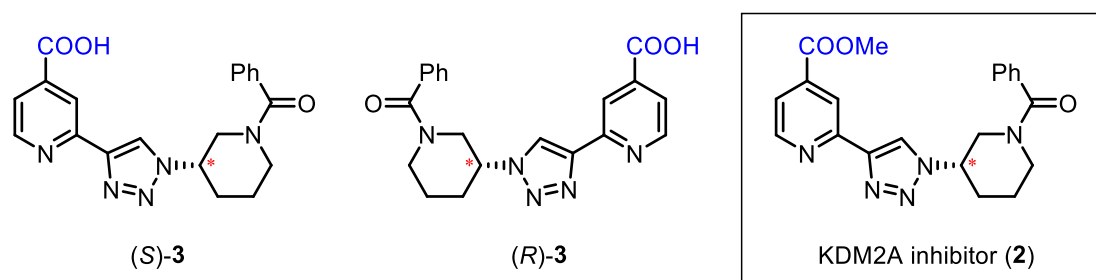


圖 1-2 KDM2A 抑制劑前體 3 及 KDM2A 抑制劑 2

由於鏡像異構物在生物體中造成的種種差異，使鏡像異構物的合成方法在有機合成化學領域中一直都是一項熱門的研究課題，如何合成出具有高鏡像選擇性的化合物，亦或是如何將外消旋混合物的兩種鏡像異構物進行單離，至今都有大量的文獻得以參考。而關於不對稱合成，以下有常見的三種方法：

### 1. 掌性輔助基 (chiral auxiliaries)

掌性輔助基既可與反應試劑形成共價鍵，在反應中誘導試劑進行單一立體位向的加成，並於反應後脫去。

### 2. 掌性試劑 (chiral reagents)

使用具有掌性的反應試劑進行加成反應，得到單一鏡像選擇性的產物。

### 3. 掌性催化劑 (chiral catalysts)

使用極少量的掌性分子與起始物形成高活性的中間體，進行不對稱反應後，再與下一個起始物重新鍵結，不斷循環直至起始物消耗完畢。

具掌性中心的哌啶結構常見於生物體及各種天然物，並且在藥物開發的領域也是重要的一環<sup>[3]</sup>，如:(-)-preclamol [(-)-4]是一種抗精神病藥物；PARP 抑制劑 (5)在數種癌症中具有抗腫瘤的作用；(-)-paroxetine [(-)-6]是一種抗憂鬱的藥物；

stenusine (7)是由隱翅蟲體內單離出來的介面活性劑；而 ibrutinib (8)作為一種蛋白質抑制劑，則是用於治療慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)。這些具有生物活性的哌啶結構大量的出現在天然物及藥物結構中，並長期應用於疾病的治療，因此合成出具有掌性的哌啶結構，也一直是一項熱門的研究課題。

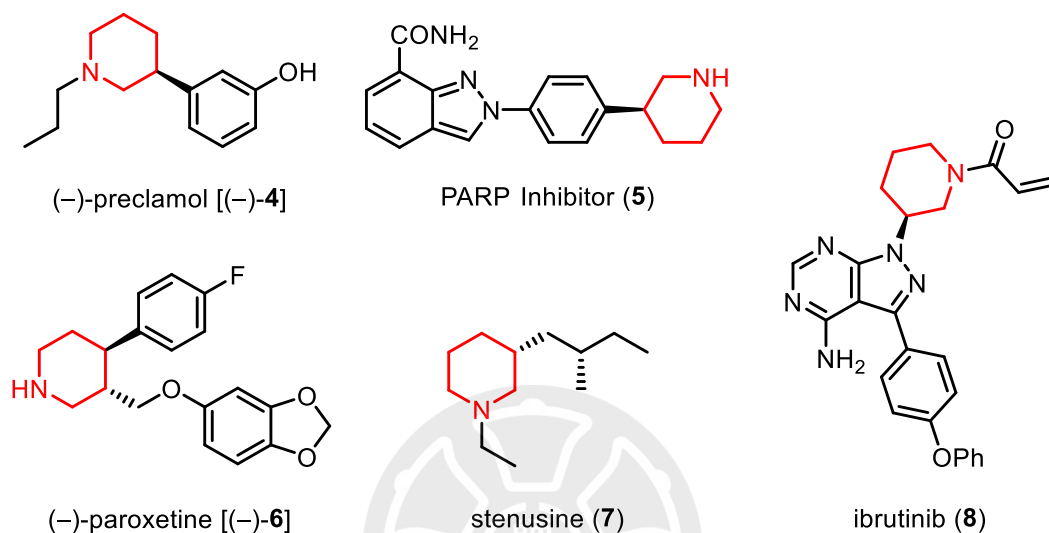


圖 1-3 具掌性哌啶結構的各類藥物及天然物

在早期的合成研究中，已經有許多文獻建立了各種合成掌性哌啶結構的方法，但這些合成方法大多是使用具掌性中心的長鏈烷基胺為起始物進行合成，如圖 1-4 中所示，常見的是使用具有鹵素取代的長鏈烷基胺或是烯基胺進行親核反應得到環化的哌啶產物(method I、II、III)；或是使用具有掌性取代基的吡啶作為起始物，進行具位向選擇性的還原反應後，得到掌性哌啶產物(method IV)。另外，亦有使用雙烯及亞胺為起始物，進行狄耳士-阿德爾反應(Diels–Alder reaction) 合環加成得到環烯胺後，再將雙鍵還原得到掌性哌啶產物(method V)。最後，也有使用雙烯胺進行環合置換反應(Ring-closing metathesis, RCM) 得到環烯胺後，再將雙鍵還原得到哌啶產物(method VI)。<sup>[3]</sup>

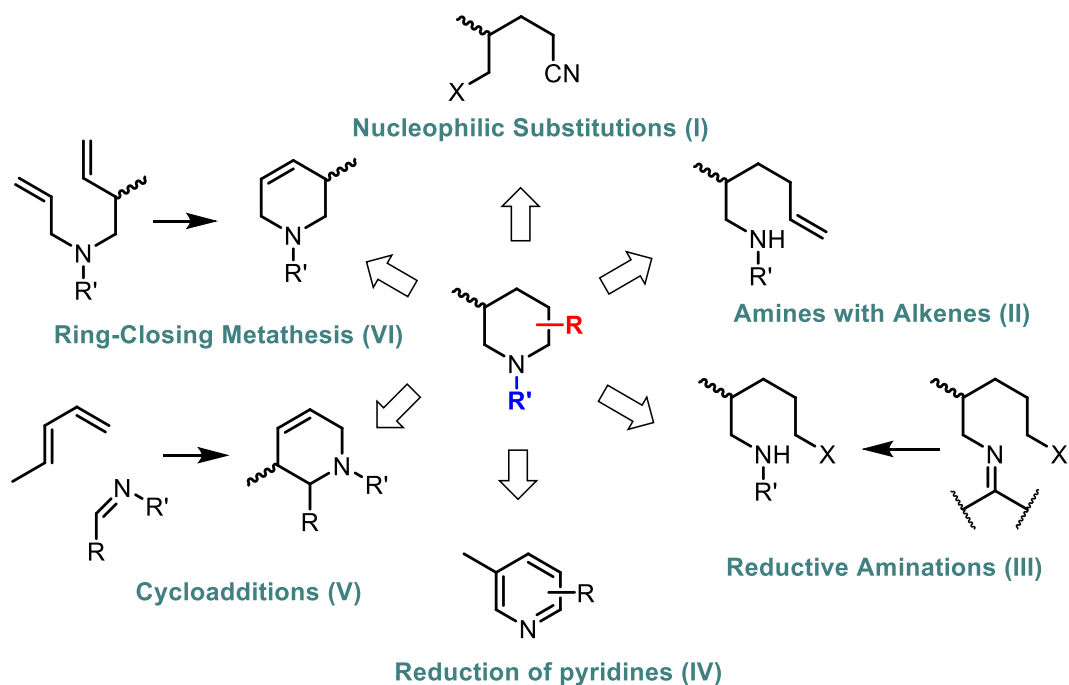


圖 1-4 常見之掌性哌啶結構合成方法整理

近年來，使用過渡金屬進行不對稱催化合成反應的研究逐漸盛行，相對於舊有的合成方式，此方法能夠直接活化一般雙鍵後對結構進行官能基化，且反應具有高度鏡像選擇性及位置選擇性，能更快速簡單的建立起更複雜且具掌性中心的結構。因此，使用過渡金屬進行不對稱催化反應的方法學研究，也已經有大量的研究文獻得以參考。<sup>[4]</sup> 於 2016 年，Ito 教授使用以 4 號位具有取代基的吡啶 **9** 進行還原反應後得到的 1,2-二氫吡啶 **10** 為起始物，利用銅金屬催化進行不對稱硼加成反應，生成具高度鏡像選擇性的 3-硼基四氫吡啶(*S,S*)-**11**，共有 11 個例子，產率為 67–93% 以及鏡像超越值為 66–99%。此方法能快速生成掌性哌啶結構後，將碳-硼鍵經由官能基轉換，進一步合成複雜度更高的結構，因此在後續實驗中，Ito 教授也使用加成產物(*R,R*)-**11a** 經由後續多步驟反應後，合成出抗憂鬱藥物 (*R,S*)-(-)-paroxetine [(-)-**6**] (圖 1-5)。<sup>[5]</sup>

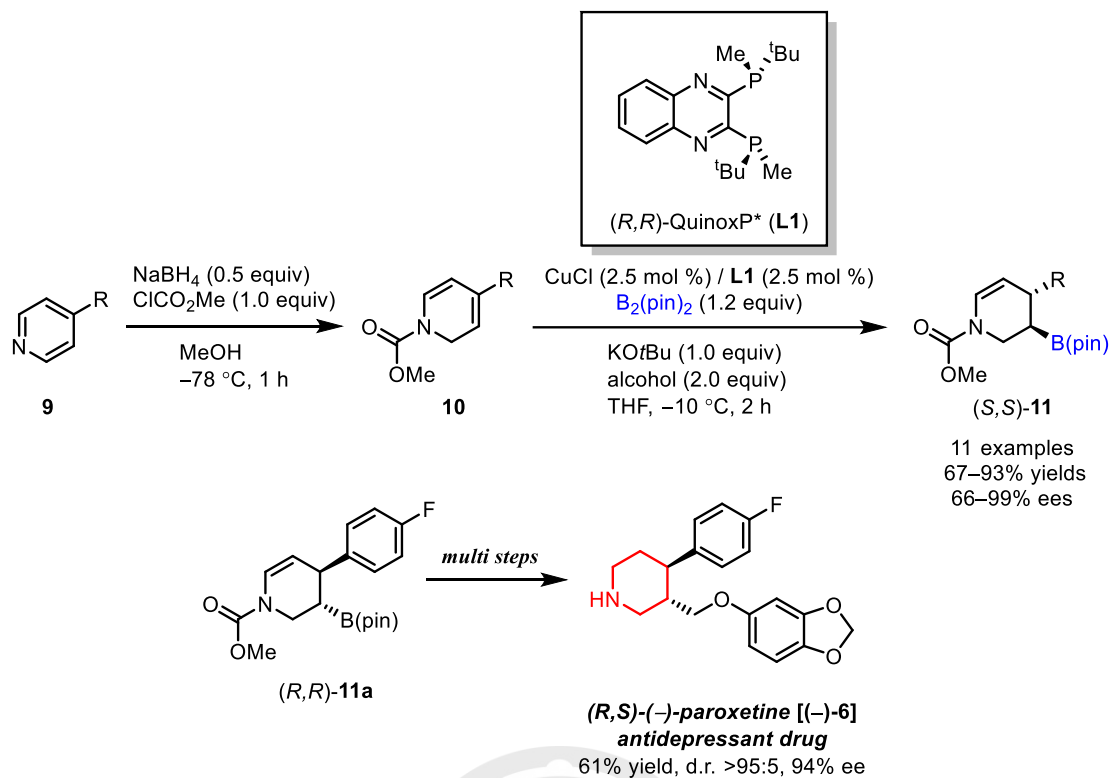


圖 1-5 Ito 教授以銅金屬催化 1,2-二氫吡啶 **10** 進行不對稱硼化反應

接著 Ito 教授又於 2021 年初發表使用烯丙基親電子試劑為起始物，並以銅金屬及經過結構優化的掌性含矽雙膦配基 **L2** 催化進行不對稱硼加成反應，得到具立體選擇性硼化產物。使用氮雜環為起始物的實驗共有三個例子，得到掌性硼化的吡啶產物 **13**，產率為 52–79%，鏡像超越值為 90–95% (圖 1-6)。<sup>[6]</sup>

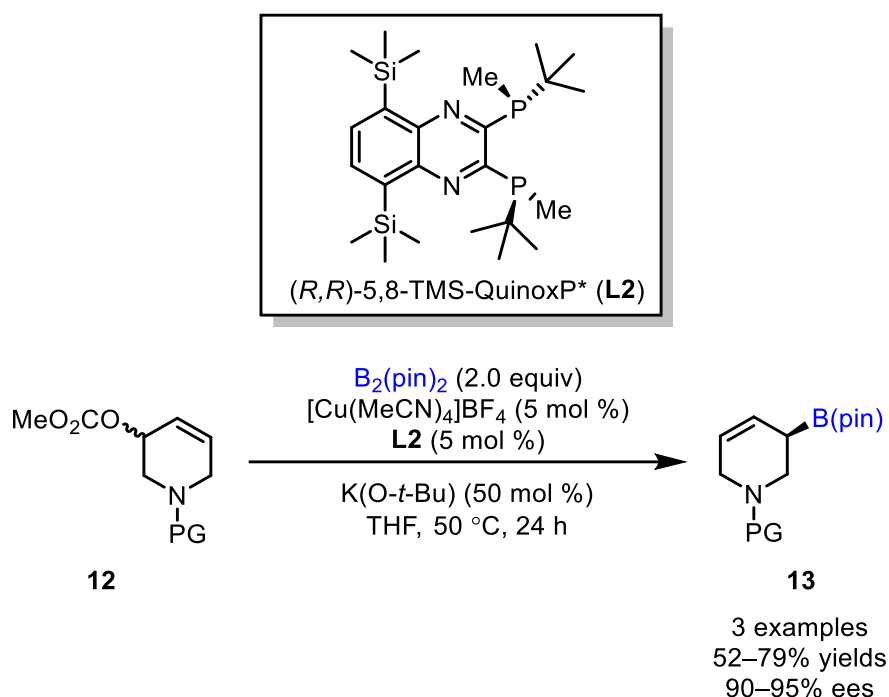


圖 1-6 Ito 教授使用銅金屬及含矽雙膦配基 **L2** 催化氮雜環進行不對稱硼化反應

以上所提到的兩篇文獻中，皆使用銅金屬對吡啶進行不對稱硼加成反應，再經由官能基轉換將碳-硼鍵轉化為其他更複雜的基團，進而得到所欲合成之結構。因此，本篇將使用銨金屬搭配本實驗室所開發的掌性雙環 [2.2.1] 雙烯配基 **L3** 催化四芳基硼鹽 **15** 對 1,2-二氫吡啶 **14** 進行不對稱 1,2 加成反應。此方法將直接催化碳-碳鍵的生成，生成掌性芳基取代氫化吡啶衍生物 **17**，相較於先前的合成方法能更快速建立官能基化的掌性中心。本論文將使用此合成方法合成出一系列 1,2,3,4-四氫吡啶的掌性加成產物，並將經由一系列合成步驟進行思覺失調症藥物 (+)-preclamol [(+)-**4**] 的形式合成(圖 1-7)。

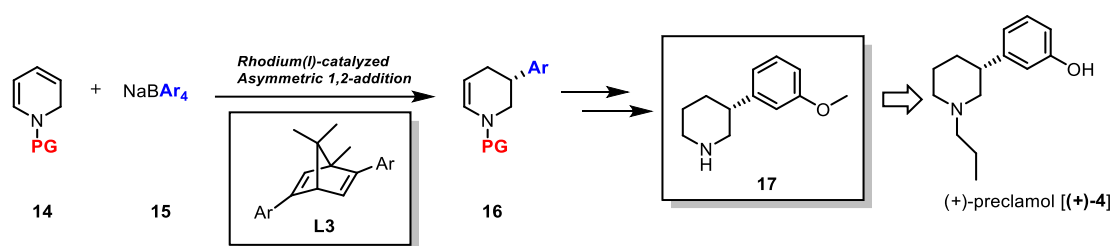


圖 1-7 本論文主要研究目標

## 第二章 文獻回顧

在先前的文獻中，使用銨金屬催化有機硼酸試劑對不飽和雙鍵進行共軛加成的反應已有廣泛的研究。在這類的研究中，最早可以追溯到 1997 年 Hayashi 教授與 Miyaura 教授共同發表的文獻，使用一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 及烯基硼酸 **19b** 對  $\alpha,\beta$ -不飽和酮 **18** 進行共軛加成反應(conjugate addition)，反應使用雙膦配基 dppb (**L4**)在水性溶劑中進行反應，得到不具立體選擇性的芳基及烯基加成產物 **20a**、**20b**。其中反應所使用的水性溶劑能避免起始物進行醛醇縮合反應(aldol condensation)，而將起始物  $\alpha,\beta$ -不飽和酮 **18** 改為醛類來進行反應時，亦能得到芳基加成的產物 **20** (圖 2-1)。<sup>[7]</sup>

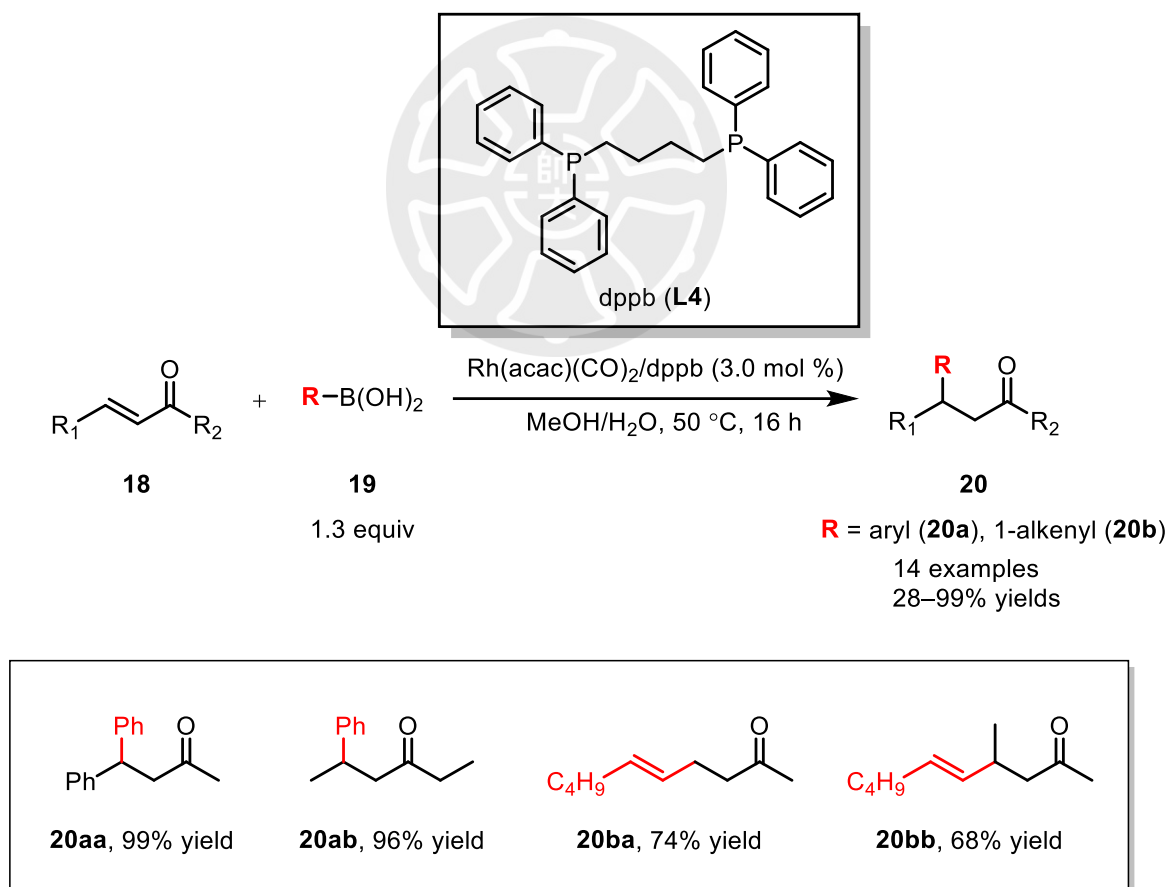


圖 2-1 Hayashi 教授與 Miyaura 教授使用一價銨金屬催化  $\alpha,\beta$ -不飽和酮 **18** 與硼酸 **19** 進行共軛加成反應

接著在 2002 年由 Hayashi 教授所發表，以環狀  $\alpha,\beta$ -不飽和酮 **21** 與苯硼酸 **19c** 經一價銠金屬催化進行不對稱 1,4-加成反應，得到具立體選擇性的 1,4-加成產物 **22**；作者也在本篇中提出反應機構，經  $^1\text{H NMR}$  光譜分析後推測為：一價銠金屬試劑與配基 (*S*)-BINAP [(*S*)-**L5**] 配位形成螯合物，接著與苯硼酸進行金屬轉移反應 (transmetalation) 得到 phenylrhodium **A**，再與  $\alpha,\beta$ -不飽和酮進行插入反應 (insertion)，形成較不穩定的  $\pi$ -allylrhodium 中間體 **B** 後，快速和水進行水解，得到最終的 1,4-加成產物及 hydroxorrhodium **C** (圖 2-2)。<sup>[8]</sup>

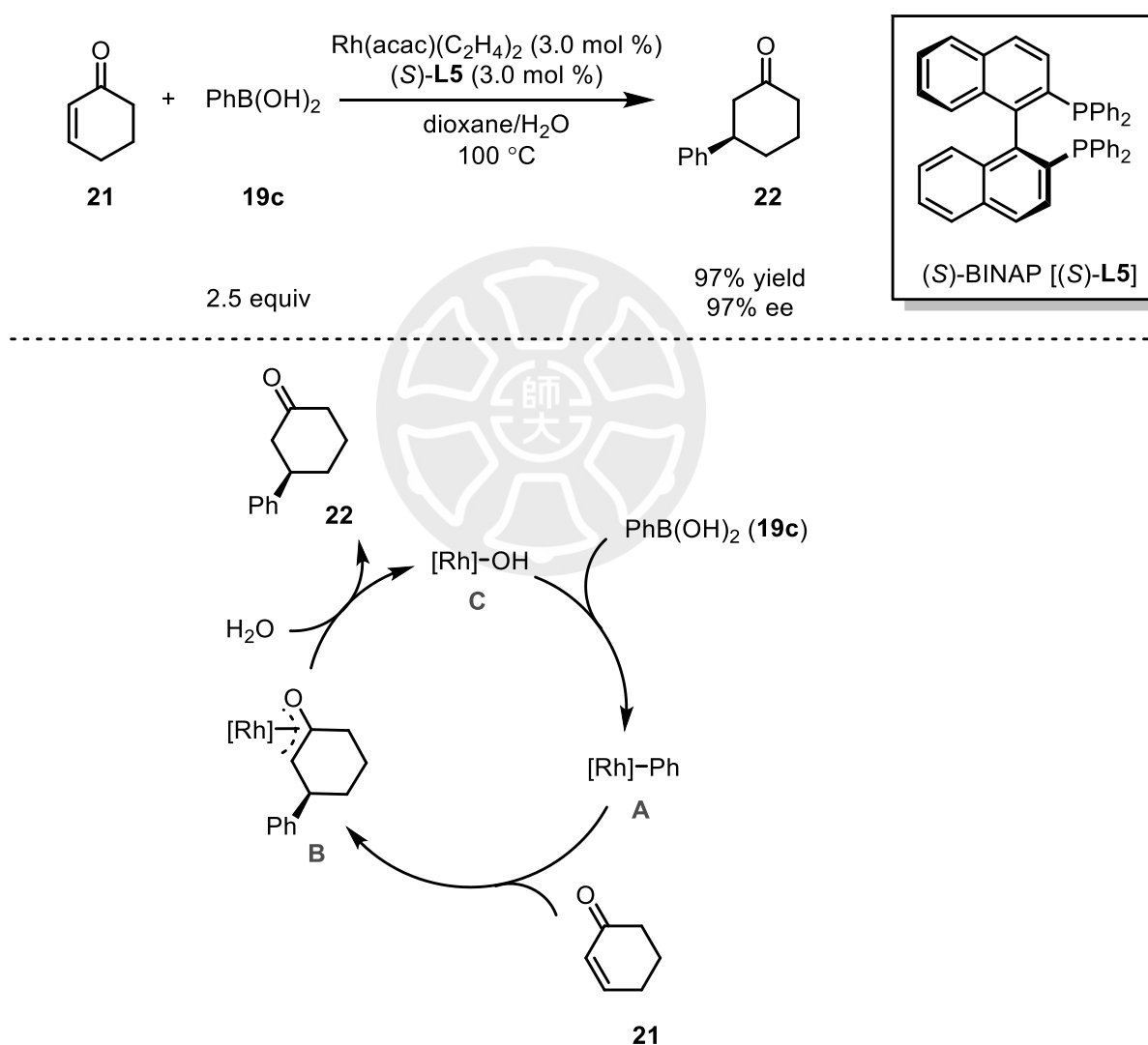


圖 2-2 Hayashi 教授使用一價銠金屬催化環狀  $\alpha,\beta$ -不飽和酮 **21** 與苯硼酸 **19c** 進行不對稱 1,4-加成反應

而在同年由 Lautens 教授所發表的文獻中，使用了具雜環芳香系統的不飽和雙鍵 **23** 作為起始物，經  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  催化芳基硼酸 **19a** 進行 1,4-加成反應，得到質子化的芳基加成產物 **24**，共有 8 個例子、產率為 60–88%；另外，作者使用具一般芳香環的共軛雙鍵系統 **25** 來進行芳基硼酸 **19a** 加成，而相較於先前使用具拉電子系統的雙鍵，這類電子密度較高的雙鍵在此反應中，則是得到進行  $\beta$ -氫脫去反應( $\beta$ -hydrogen elimination)的 Heck-type 產物 **26**，共有 15 個例子、產率為 10–86% (圖 2-3)。<sup>[9]</sup>

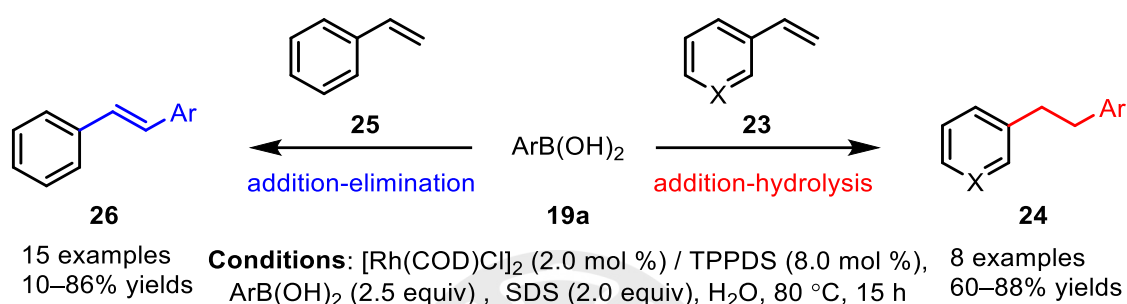


圖 2-3 Lautens 教授使用一價銠金屬催化芳基硼酸 **19a** 與不飽和雙鍵 **23**、**25** 進行反應，得到 1,4-加成產物 **24** 及 Heck-type 產物 **26**

由前述反應中可以發現，當起始物的雙鍵親電子性較弱時，其反應將偏向進行  $\beta$ -氫脫去反應( $\beta$ -hydrogen elimination)後得到 Heck-type 產物。於是在後續的銠金屬催化相關研究中，也有使用芳基硼酸加成進行 Heck-type 反應的相關例子，然而這類的反應也會根據起始物結構的不同，使產物的生成有些微的變化。

像是在 2002 年的文獻中，Lautens 教授使用  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  及掌性雙膦配基 **L6** 催化芳香基硼酸 **19a** 對雙環[2.2.1]庚烯 **27** 進行不對稱芳基加成反應，根據先前實驗推測具有一般雙鍵的起始物將進行  $\beta$ -氫脫去反應( $\beta$ -hydrogen elimination)後得到產物，但根據 Bredt's rule，碳數較少的環會因為環張力的緣故，無法在橋頭形成雙鍵，於是在七號位的氧原子會作為離去基，進行  $\beta$ -氧脫去反應( $\beta$ -oxygen

elimination), 該起始物斷去碳氧鍵形成開環產物 **28**, 共有 8 個例子, 71–95% 的產率, 94–99% 的鏡像超越值(圖 2-4)。<sup>[10]</sup>

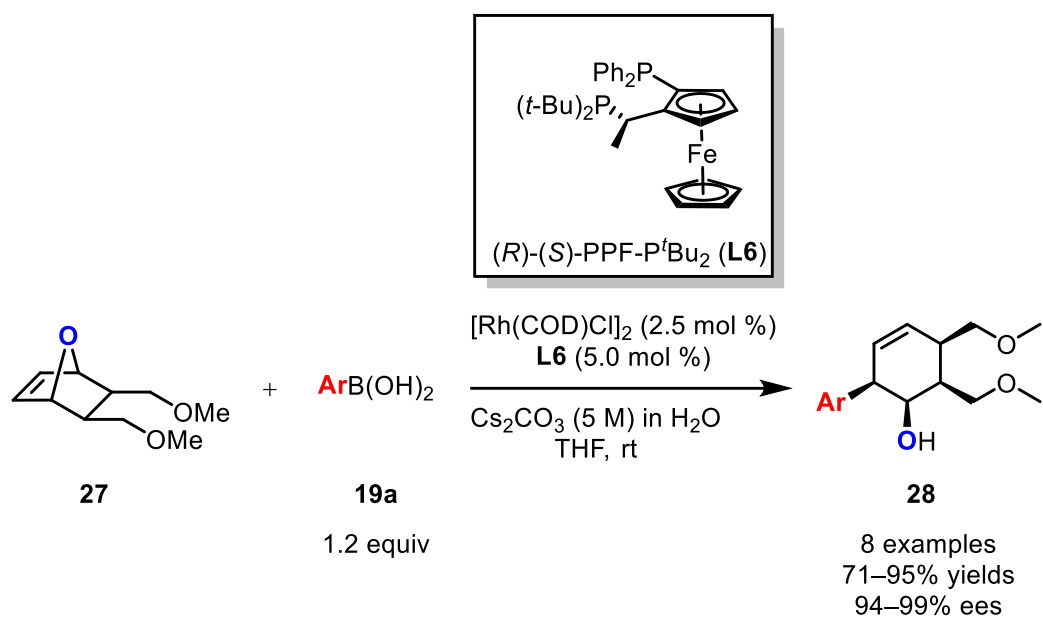


圖 2-4 Lautens 教授使用一價銠金屬催化芳基硼酸 **19a** 對雙環[2.2.1]庚烯 **27** 進行芳基加成反應, 得到開環產物 **28**

接著於 2005 年, Csáký 教授發表了一篇使用一價銠金屬金屬催化乙烯芳基硼酸 **19ba** 對 2,4-二烯酸酯 **29** 進行烯基加成反應, 得到加成後進行  $\beta$ -氫脫去反應 ( $\beta$ -hydrogen elimination) 的 Heck-type 產物 **30**, 共有三個例子, 產率皆為 70% (圖 2-5)。<sup>[11]</sup>

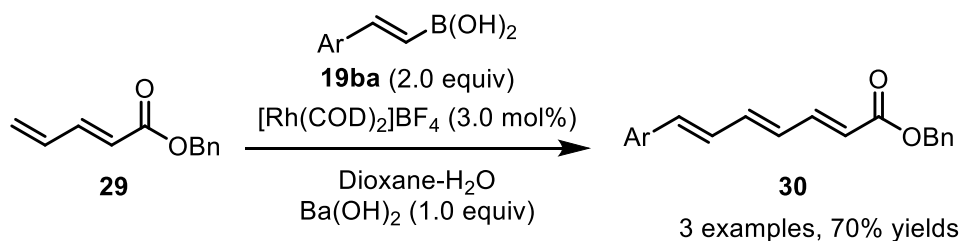


圖 2-5 Csáký 教授使用一價銠金屬催化乙烯芳基硼酸 **19ba** 對 2,4-二烯酸酯 **29** 進行 Heck-type 加成反應

以上使用硼酸對雙鍵進行加成反應的三個例子中，雖然因為電子效應的影響，大多生成 Heck-type 的產物，但也可以從 2002 年 Lautens 教授的文獻中發現，進行反應之化合物的結構也會影響最終生成產物的走向(圖 2-6)。<sup>[10]</sup> 於是在 2004 年 Lautens 教授發表了使用一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 對丙烯酸第三丁基酯 **31** 進行芳基加成的反應，並且在大多例子中得到了主產物為 Heck-type 加成的結果 **32a**。然而在其中的兩個例子中，使用了在反應中心鄰位具有較大取代的芳基硼酸 **19d**、**19e** 來進行反應，則是得到了大量的質子化的芳基加成的產物 **32b**。作者也推測原因是在反應進行的過程中，鄰位取代基所造成的立障降低了銨金屬抓去  $\beta$ -氫的可能性，使  $\beta$ -氫脫去反應( $\beta$ -hydrogen elimination)的產物 **32a** 難以生成，進而得到質子化的芳基加成的產物 **32b** (圖 2-6)。<sup>[12]</sup>

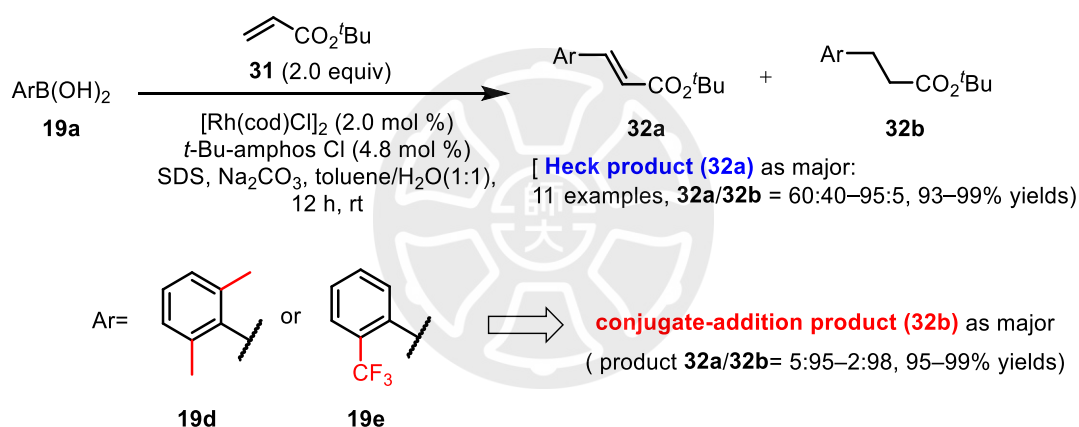


圖 2-6 Lautens 教授使用一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 對丙烯酸第三丁基酯 **31** 進行芳基加成的反應，得到 Heck-type 產物 **32a** 及共軛加成產物 **32b**

除了方才提到的例子中，是使用立體效應來影響產物的走向以外，根據先前的文獻也能夠得知，電子效應也是影響質子化加成反應是否發生的重要原因。故在 2011 年 Lam 教授使用烯基對硝基苯 **33** 作為起始物，進行一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 的不對稱加成反應，最終由於硝基苯降低了不飽和雙鍵的電子密度，形成質子化芳基加成的產物 **34**，共有 17 個例子，54–92%的產率及 87–97%的鏡像超越值(圖 2-7)。<sup>[13]</sup>

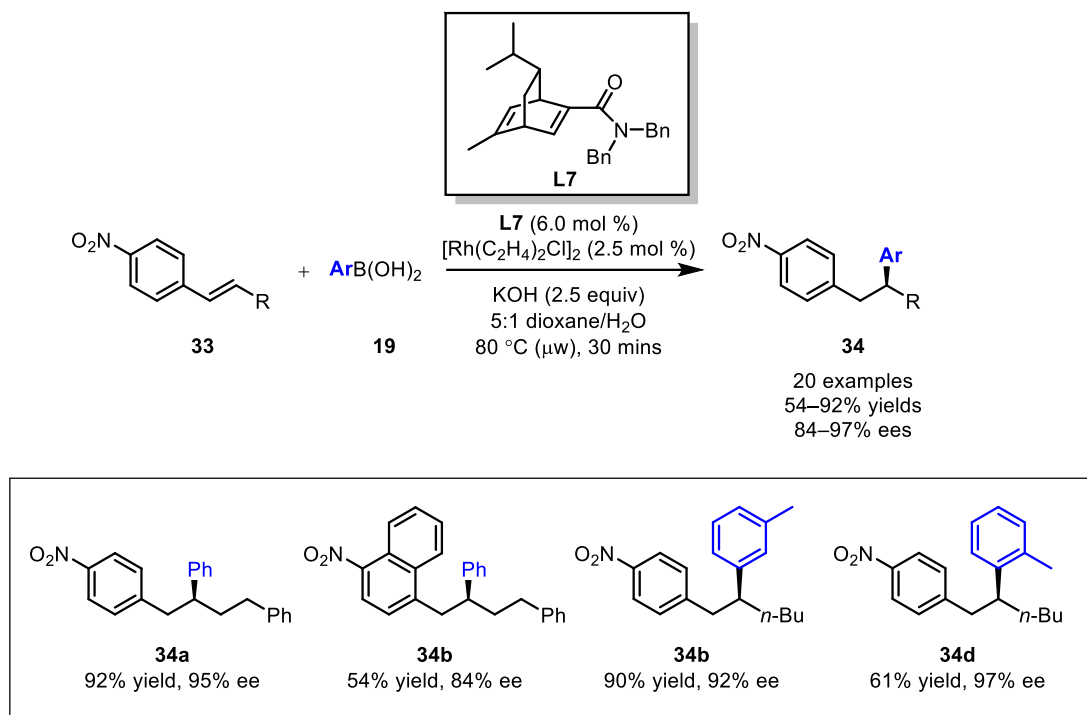


圖 2-7 Lam 教授使用烯基對硝基苯 **33** 為起始物進行一價銦金屬不對稱催化加成反應，得到質子化芳基加成的產物 **34**

除了長碳鏈上與芳香環共軛的不飽和雙鍵外，使用雜環作為起始物的反應也發表在後續的文獻中。在 2013 年，Hayashi 教授使用 3-吡咯啉 **35** 為起始物，以  $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{coe})_2]_2$  及 (*R*)-BINAP [(*R*)-**L5**] 催化芳基硼氧烷 **36** 進行不對稱加成反應，得到質子化芳基加成產物 3-芳基吡咯啉 **37**，共有 18 個例子，82–99% 的產率，85–96% 的鏡像超越值(圖 2-8)。<sup>[14]</sup>

其中作者也根據氘標記實驗，提出了本次反應產物生成的三種生成路徑：首先由銦金屬與芳基硼氧烷進行金屬轉移反應(transmetalation)得到 phenylrhodium **E**，接著引入起始物 3-吡咯啉 **35** 形成中間體 **F** 後，少量產物(約為 3%)經銦金屬 1,4-轉移至芳基取代基鄰位後經質子化(protonation)得到產物；而其餘中間體 **F** 會進行  $\beta$ -氫脫去反應得到中間體 **G**，接著中間體 **G** 進行異構化得到中間體 **H** 後，其中一部分(約為 42%)進行質子化得到產物；而剩下的一部份中間體 **H**(約為 45%)

則是進行銨金屬 1,5-轉移至磺醯基芳香環鄰位上後水解得到產物 **37**。另外，作者也在實驗中發現，Rh/BINAP 系統會幫助穩定中間體 **G** 的結構，故在另外的實驗中使用 [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> 來進行反應則會容易脫去 [Rh]-H 形成產物 **G-37**。

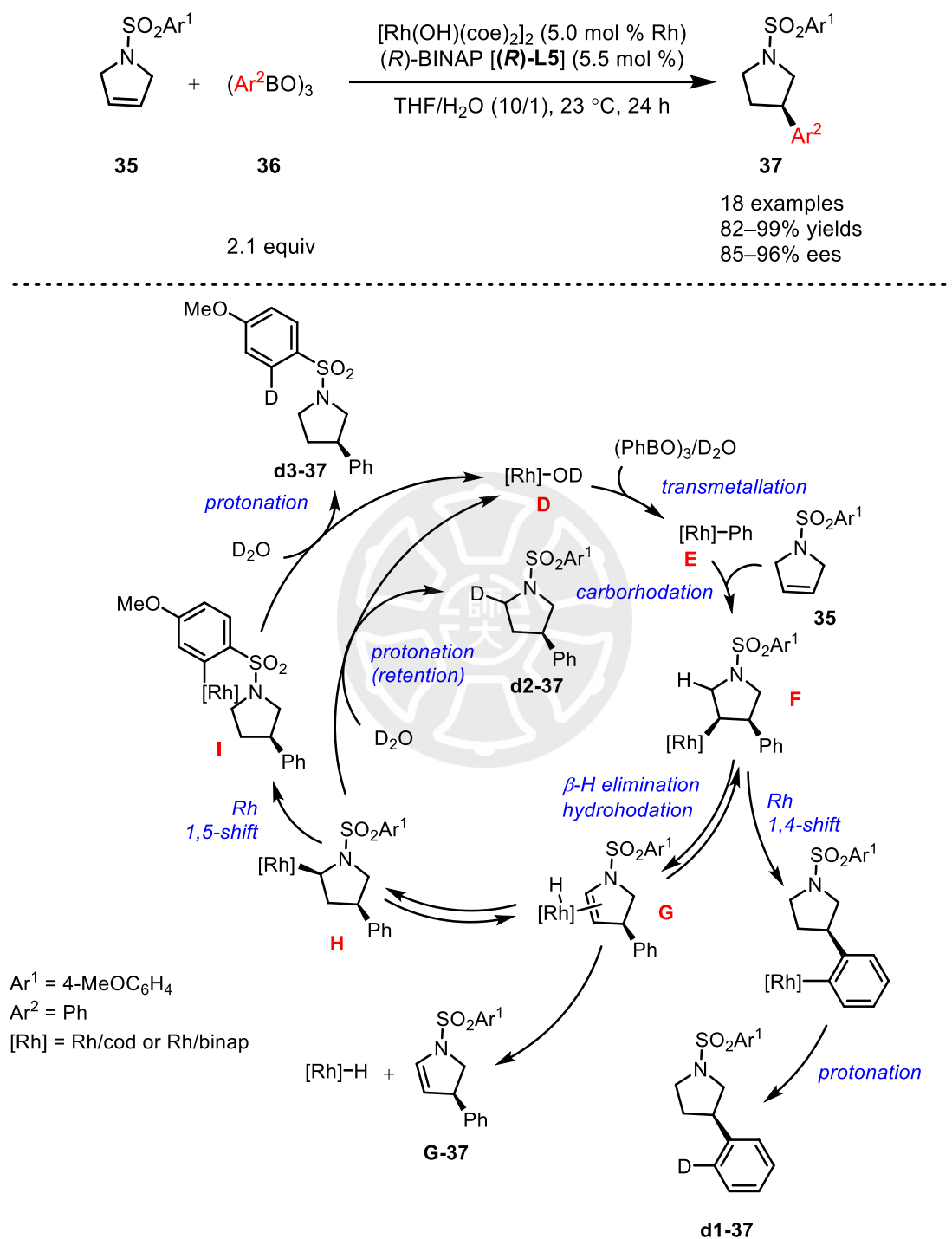


圖 2-8 Hayashi 教授使用 3-吡咯啉 **35** 為起始物經一價銨金屬催化芳基硼氧烷 **36** 進行不對稱加成反應，得到質子化芳基加成產物 3-芳基吡咯啉 **37**

接著在 2019 年，汪君教授使用在 2 號位具有苯基取代的 2H-苯并呋喃 **38a** 作為起始物，以一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 進行不對稱加成反應，對消旋起始物進行動力學拆分，得到不進行反應的起始物(*R*)-**38a**，共有 16 個例子、28–44% 的產率、74–99% 的鏡像超越值，以及在 3 號位進行不對稱加成的產物 **39a**，共有 30 個例子、27–49% 的產率、92–99% 的鏡像超越值。而在另一個實驗中，則是使用在 2 號位具有烷氧取代的 2H-苯并呋喃 **38b** 作為起始物，同樣也是起始物(*S*)-**38b** 會在 3 號位進行不對稱加成反應得到產物 **39b**。與先前的反應不同的是：作者在此反應中加入  $K_3PO_4$  及  $Et_3N$ ，造成未反應的起始物(*R*)-**38b** 消旋化，不斷重新進行加成反應後得到單一構型的產物 **39b**，共有 22 個例子、48–85% 的產率、71–98% 的鏡像超越值(圖 2-9)。<sup>[15]</sup>

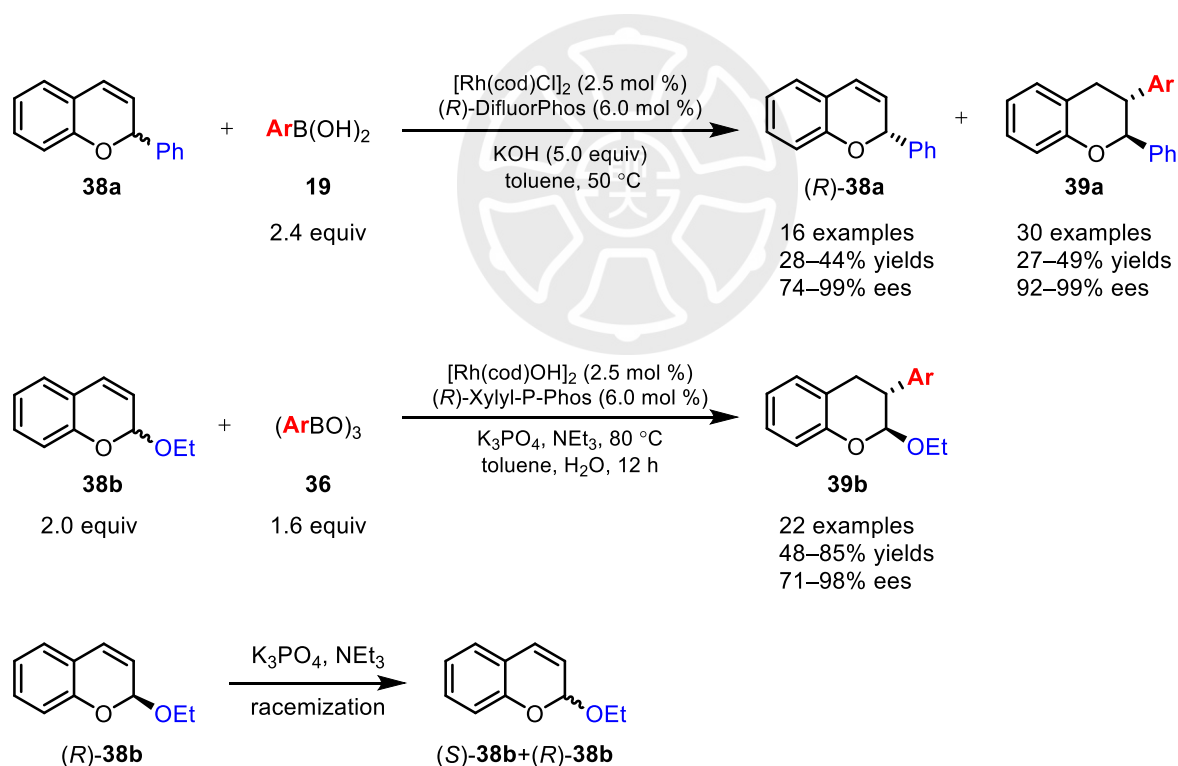


圖 2-9 汪君教授使用 2 號位具有取代基 2H-苯并呋喃 **38** 作為起始物，以一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 進行不對稱加成反應及動力學拆分

接著在同年，Nishimura 教授使用 2H-苯并呋喃 **40** 作為起始物，以一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 進行不對稱加成反應，得到在 3 號位具有芳基取代的產物 **41**，共有 17 個例子、45–77%的產率、92–97%的鏡像超越值(圖 2-10)。<sup>[16]</sup>

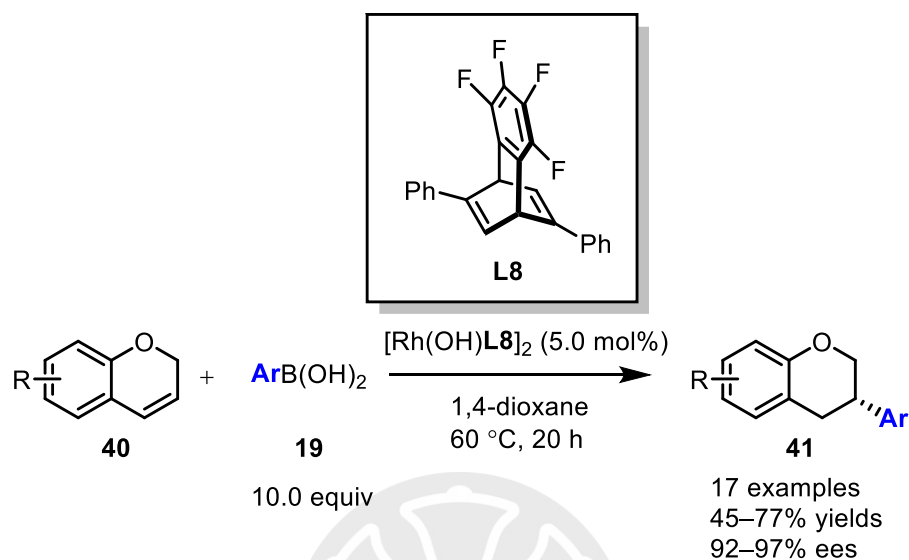


圖 2-10 Nishimura 教授使用 2H-苯并呋喃 **40** 作為起始物，以一價銨金屬催化芳基硼酸 **19a** 進行不對稱加成反應，得到質子化芳基加成產物 **41**

根據以上研究結果，本實驗室黃思穎學姊於 2020 年碩士畢業論文中發表了使用起始物 1,2-二氫喹啉 **42a** 及 2H-苯并呋喃 **42b** 與四芳基硼鹽 **16** 進行反應，經由一價銨金屬及本實驗室開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3a** 進行催化，得到在 3 號位具有不對稱芳基加成的產物 **43**，共有 41 個例子、3–92%的產率、87–99%的鏡像超越值(圖 2-11)。<sup>[17]</sup>

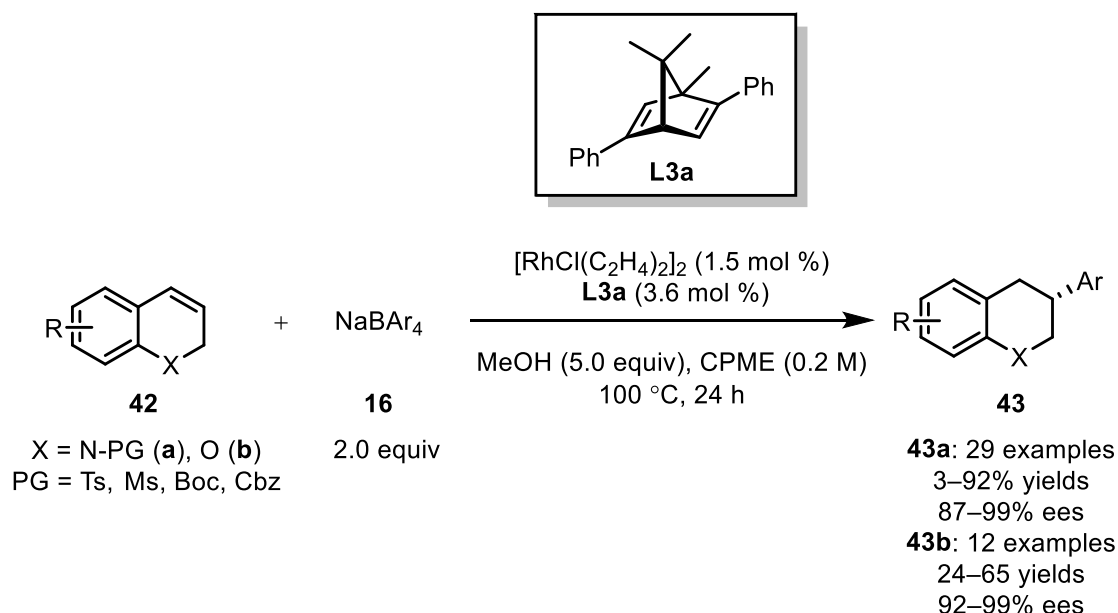


圖 2-11 本實驗室黃思穎學姊碩士論文研究成果

根據上述三項研究成果可得知：1,2-二氫喹啉 2H-苯并吡啶兩種具相似結構的雜環系統，在使用一價銠金屬進行不對稱加成反應時皆有類似的成果。因此，本論文將使用 1,2-二氫吡啶 **14** 作為起始物，經由一價銠金屬及本實驗室開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基(L3)催化與四芳基硼鹽 **15** 進行不對稱加成反應，藉此探討結構變化造成不同的立體效應以及電子效應對此反應的結果影響(圖 2-12)。

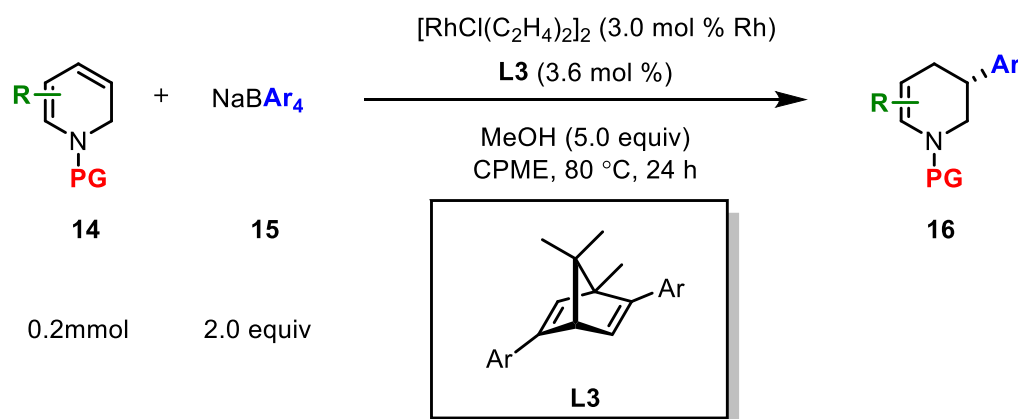


圖 2-12 本篇論文使用 1,2-二氫吡啶 **15** 作為起始物，經由一價銠金屬及本實驗室開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3** 催化進行不對稱芳基加成反應

### 第三章 配基的設計與合成

本實驗室主要探討以一價銦金屬進行不對稱催化的各類反應，其中反應裡所使用的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3** 是為本實驗室所開發，而此類具有雙環[2.2.1]雙烯骨架的配基也在先前的文獻中，在產率及鏡像選擇性都有很好的成果。於2003年，Hayashi 教授首次開發具有此結構骨架的配基，本篇合成方法以降冰片二烯(**44**)作為起始物，並使用鈀金屬及含磷配基 **L9** 催化不對稱矽氫化反應，接著進行弗萊明-玉尾氧化反應(Fleming-Tamao oxidation)得到掌性雙環 [2.2.1] 雙醇 **45**，再經由一系列合成步驟後便能得到掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L10**。[18]

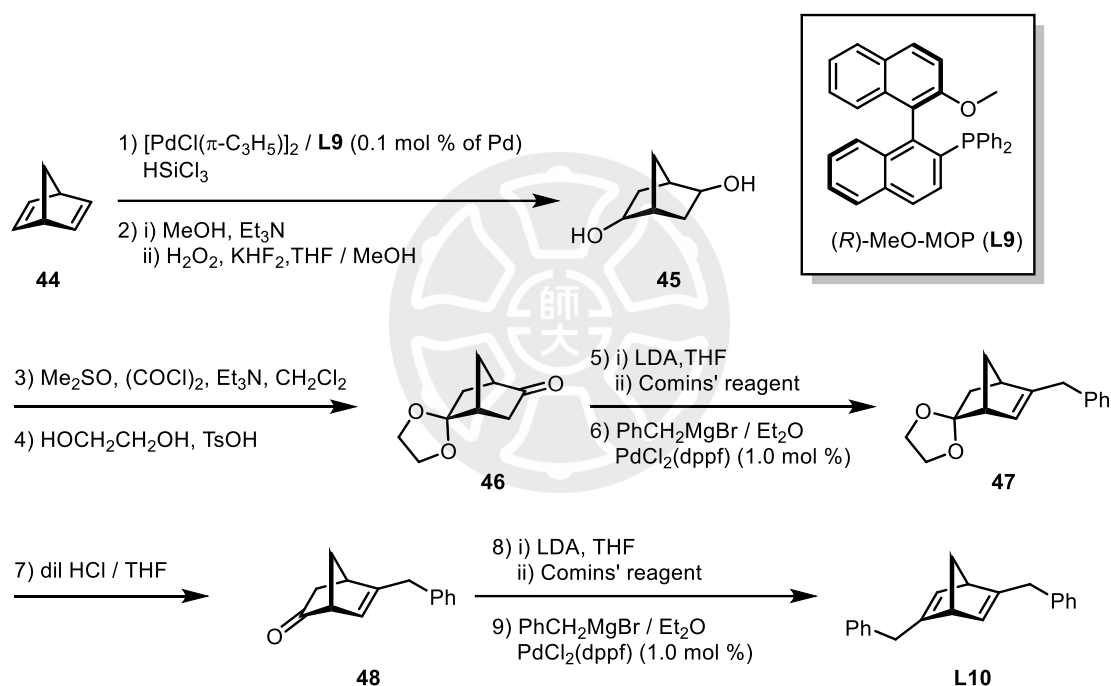


圖 3-1 Hayashi 教授設計掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L10** 之合成方法

### 一、製備本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 L3

本實驗室首批掌性雙環 [2.2.1] 雙烯配基 L3 開發於 2011 年，其結構在 2,5 號位具有不同推拉電子性的芳基取代並具高度穩定性。其製備方法如圖 3-2 所示：首先以左旋醋酸冰片酯(L-bornyl acetate, **49**)加入過一硫酸氫鉀複合鹽(Oxone)，並以四氧化鈮(ruthenium tetroxide)催化進行具選擇性的氧化反應，生成酮酯化合物 **50**；再來加入氫氧化鉀在乙醇中反應四小時，將酯基水解得到酮醇化合物 **51** 後，接著以二氯甲烷為溶劑加入吡啶氯鉻酸鹽(pyridinium chloroformate, PCC)進行氧化反應，經純化後得到雙酮化合物的白色固體 **52**，三步總產率為 17%。

接著將雙酮化合物 **52** 及 Comins' 試劑溶於四氫喃溶劑中，加入 3 當量二(三甲基矽基)胺基鉀(Potassium bis(trimethylsilyl)amide, KHMDS)生成雙三氟甲磺酸酯 **53**，產物為透明油狀，產率為 69%；最後以雙三氟甲磺酸酯化合物 **53** 與十種不同芳基硼酸進行鈴木-宮浦偶聯反應(Suzuki-Miyaura cross-coupling)，在 90 °C 下反應 0.5 小時，最終生成本實驗室所開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3a-i**，產率為 52–87%。<sup>[19]</sup>

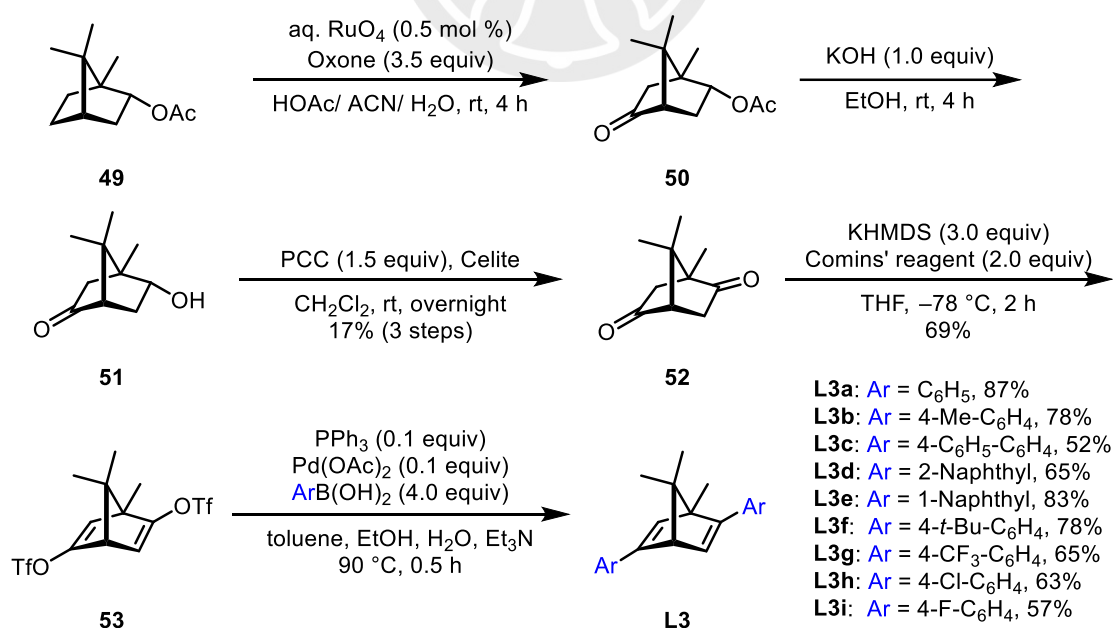


圖 3-2 本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 L3 之合成方法

## 二、製備本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯醯胺類配基 L11

繼 2011 年首批配基的開發後，本實驗室又於 2017 年開發了一批具有醯胺取代基的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 L11，此配基係利用氫鍵效應來固定反應物之加成位向，在不對稱催化合成反應中有利於鏡像超越值的提升。其製備方法如下圖所示(圖 3-3)：首先將雙酮化合物 **52** (合成方法見圖 3-2) 及 Comins' 試劑溶於四氫呋喃溶劑中，加入 1.1 當量二(三甲基矽基)胺基鉀(Potassium bis(trimethylsilyl)amide, KHMDS) 生成三氟甲磺酸酯化合物 **54**，產率為 50%；接著利用鈀金屬與苯硼酸進行鈴木-宮浦偶聯反應(Suzuki-Miyaura cross-coupling)，反應迴流 1 小時得到烯酮化合物 **55**，產率為 95%；之後與 Comins' 試劑以及二(三甲基矽基)胺基鉀於四氫呋喃溶劑中反應將另一側酮官能基反應生成三氟甲磺酸酯基後，由於此化合物 **56** 極為不穩定，經快速純化後立即進行下一步酯化反應生成 **57**，經純化後兩步總產率為 63%；接著使用氫氧化鋰將酯基水解後得到羧酸化合物 **58**，產物為淡黃色固體，產率>99%；最後以羧酸化合物 **58** 與具有不同取代的胺類進行反應，合成出本實驗室所開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯醯胺類配基 L11a-h，產率為 57-76%。<sup>[20]</sup>

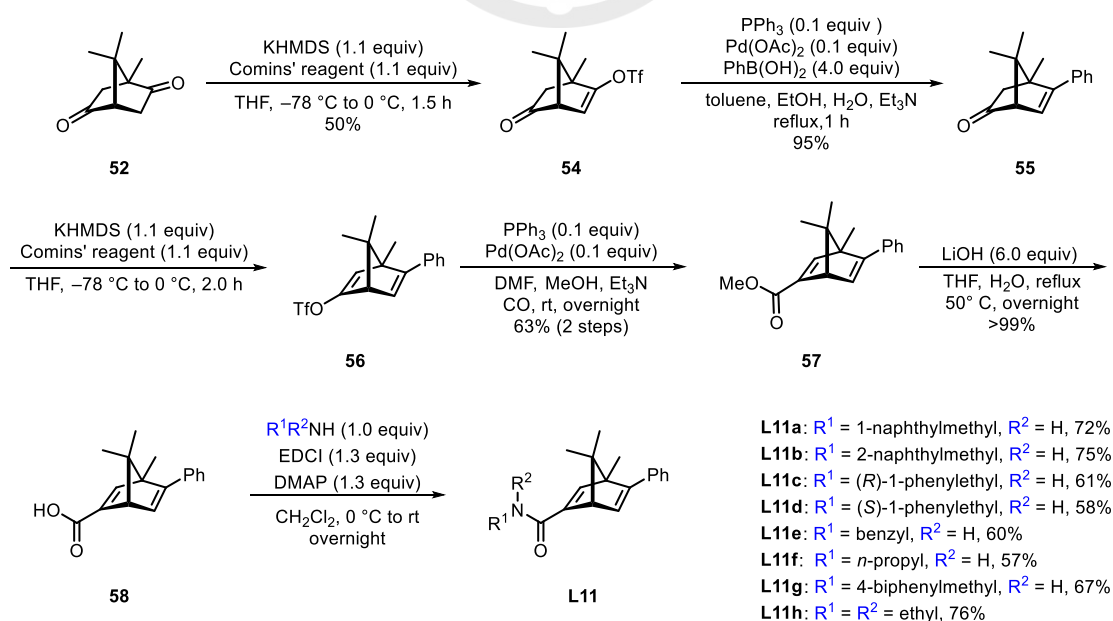


圖 3-3 本實驗室開發的掌性雙環[2.2.1]雙烯醯胺類配基 L11 之合成方法

## 第四章 實驗結果與討論

本實驗將使用吡啶經由還原及上保護反應後，所得之氮上具對甲苯磺醯基 (Tosyl) 的 1,2-二氫吡啶 **14a** 作為起始物。反應加入 2 當量四芳基硼鈉 **15**，以及 1.5 mol % 的一價銠金屬二聚體  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  及 3.6 mol % 本實驗室所開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3** 進行不對稱 1,2-加成反應，預計生成掌性加成產物 1,2,3,4-四氫吡啶 **16a**。反應濃度為 0.4 M，溶劑使用環戊基甲基醚(Cyclopentyl methyl ether, CPME)，並加入 5 當量甲醇做為質子添加劑，在 100 °C 下反應 24 小時。由於起始物 **14** 及產物 **16a** 具有相同的極性，致無法有效利用薄層層析技術 (thin-layer chromatography) 追蹤反應，故將反應時間固定為 24 小時。以下將針對配基、硼試劑、反應濃度、保護基、溶劑、溫度等條件進行優化，篩選出最佳反應條件。

以下反應皆生成混合產物，分別為：在三號位進行加成的主產物 **16**、在四號位進行加成副產物 **59**、及推測為起始物 **14** 進行自身氧化還原所生成的副產物 **60**，並且在嘗試多種溶劑系統後發現經管柱層析法(Column chromatography) 無法分離主產物 **16**，僅可以再結晶方式純化得到對甲苯磺醯基(Tosyl)主產物 **16aa**，但過程中將損失部分產物，因此主產物 **16** 之準確產率鑑定方式為：將反應粗產物以管柱層析法(Column chromatography) 進行純化後，再將混合產物以核磁共振光譜儀(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR) 鑑定所得之  $^1\text{H}$  NMR 光譜進行積分及計算而得。另外，使用高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC) 時可單獨鑑定產物 **16** 之鏡像超越值，而在鑑定過程中亦發現副產物 **59** 同樣具有鏡像選擇性，但由於其在圖譜中吸收度過低，因此本實驗將不決定副產物 **59** 的鏡像選擇性。

## 一、掌性配基篩選

根據前述反應條件，我們首先針對本實驗室所開發的十種掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3a–L3j** 進行篩選，配基上 2,5 號位分別具有不同立體障礙及推拉電子性之芳基取代，實驗結果如表 4-1。

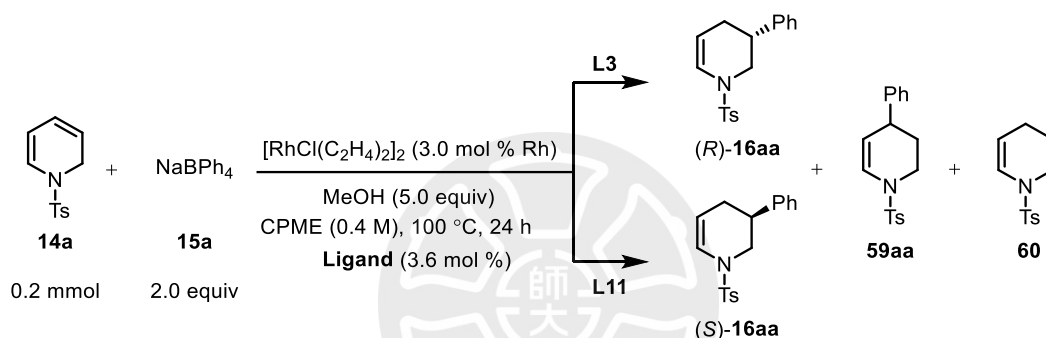
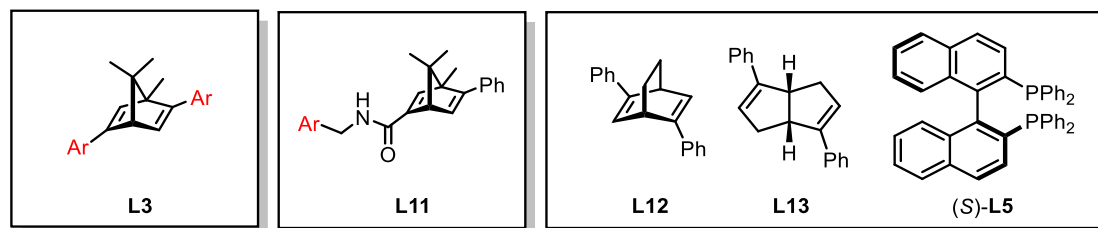
首先使用苯環對位具有不同立體阻礙的配基 **L3a–L3f** 進行反應(entry 1–6)。可以發現具有苯環取代 **L3a** 配基因取代基相對較小，所以生成產物(*R*)-**16aa** 具有不錯的產率及鏡像超越值(entry 1, 46% yield, 94% ee)；接著使用苯環對位具有較大取代基的配基 **L3b–L3f** 進行反應(entry 2–6)，除了使用具有 1-萘取代基的 **L3c** 進行反應時，產物(*R*)-**16aa** 有 92% 的鏡像超越值及較高的產率(55%)，其餘配基雖反應後生成之產物(*R*)-**16aa** 具有不錯的鏡像超越值(89–95%)，但產率皆低於 30%，推測配基上苯環的對位具有較大取代可能會因為立體障礙影響反應產率。接著使用使用苯環對位具有拉電子取代的配基 **L3a–L3f** 進行反應(entry 7–10)。在使用對位具有氟原子取代的配基 **L3i** 進行反應時，產物(*R*)-**16aa** 產率為 49%，鏡像超越值為 93% (entry 9)。而 **L3g–h** 及 **L3j** 則是反應性較差(entry 7–8 及 entry 10)，產物(*R*)-**16aa** 產率僅有 12–35%，甚至有起始物殘留的情形，且起始物與產物混合無法以管柱層析法(Column chromatography) 進行分離。最後，使用苯環上具三氟甲基及硝基等較強拉電子基取代的配基進行反應時，其生成產物(*R*)-**16aa** 的鏡像選擇性則是相對較差(entry 7, 83% ee ; entry 10, 0% ee)。

由於在配基 **L3** 的反應中，表現最好的為具有 1-萘取代的 **L3c**，因此，我們在接下來使用 2 號位具有 1-萘取代的掌性雙環[2.2.1]雙烯醯胺類配基 **L11a** 進行反應。此反應同樣生成混合產物，但不同的是生成反向加成產物(*S*)-**16aa**，並且有 89% 的鏡像超越值，推測是 **L11** 配基上的醯胺造成的氫鍵效應影響起始物 1,2-二氫吡啶 **14a** 的配位方向(詳見第五章)，比較可惜的是主產物(*S*)-**16aa** 產率僅有 27%，相對較低。

最後在使用其他不同架構之掌性配基進行反應時，皆生成微量產物(entry 12–

14)。根據實驗結果，雖然在使用 **L3a**、**L3c** 及 **L3i** 配基的反應中(entry 1、3、9)，產物(**R**)-**16aa** 的產率及鏡像超越值沒有太大的差異，但在使用 **L3c** 的反應中，主產物(**R**)-**16aa** 在混合產物中的比例相對較高，因此最後我們選擇 2,5 號位具有 1-萘取代的配基 **L3c** 來進行後續的條件優化。

表 4-1 配基的篩選



Entry	Ar	Ligand	Consumption of 14a (%)	Yield (%) <sup>a</sup> (16aa : 59aa+60:14a)	ee of 16aa (%) <sup>c</sup>
1	Phenyl	<b>L3a</b>	100	46 (7.1:1:0)	94 ( <i>R</i> )
2	2-Naphthyl	<b>L3b</b>	100	17 (5.6:1:0)	94 ( <i>R</i> )
3	1-Naphthyl	<b>L3c</b>	100	55 (10:1:0)	92 ( <i>R</i> )
4	4-tolyl	<b>L3d</b>	100	22 (5.9:1:0)	95 ( <i>R</i> )
5	Biphenyl	<b>L3e</b>	100	27 (17.1:1:0)	94 ( <i>R</i> )
6	4-tert-butyl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>L3f</b>	100	8 (3:1:0)	89 ( <i>R</i> )
7	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>L3g</b>	100	35 (2.3:1:0)	83 ( <i>R</i> )

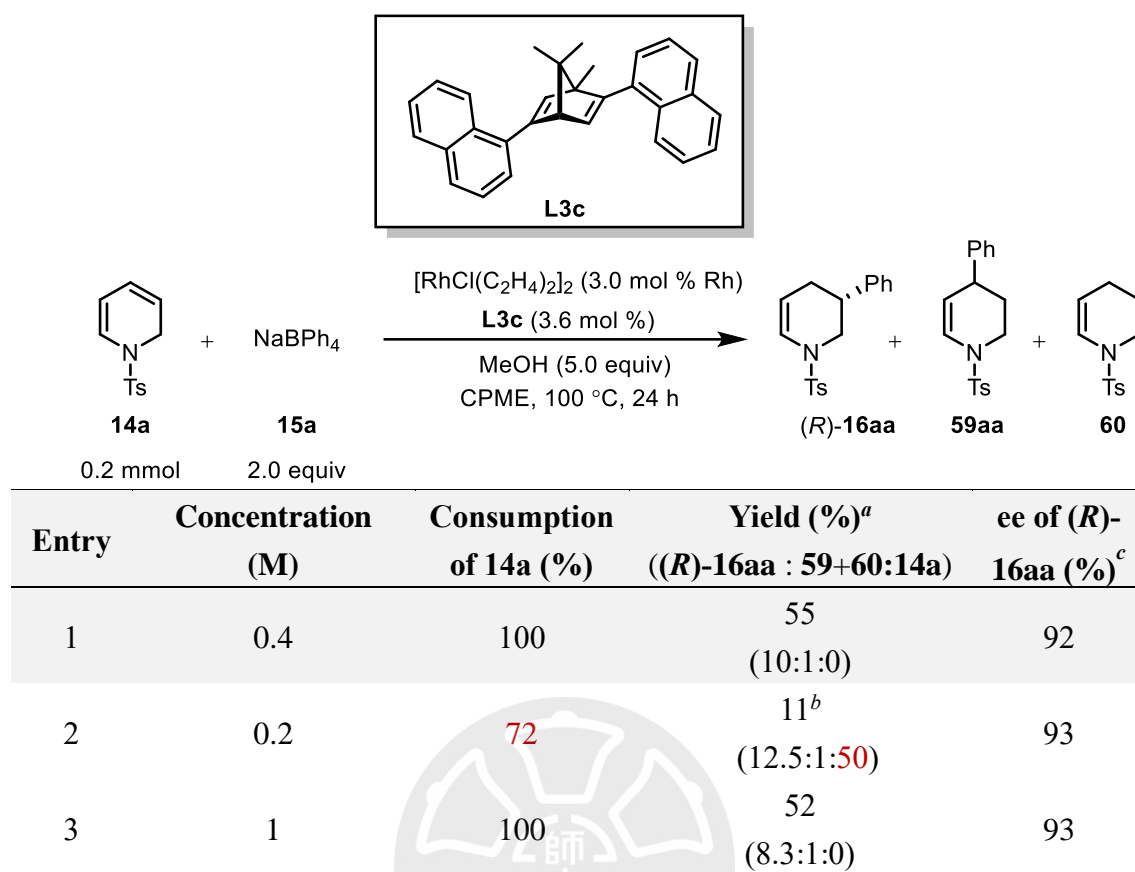
8	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>L3h</b>	98	23 <sup>b</sup> (12.5:1.6:1)	92 ( <i>R</i> )
9	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>L3i</b>	100	49 (5.3:1:0)	93 ( <i>R</i> )
10	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>L3j</b>	95	13 <sup>b</sup> (1.25:1.15:1)	Racemic
11	1-Naphthyl	<b>L11a</b>	100	27 (1.7:1:0)	89 ( <i>S</i> )
12	-	<b>L12</b>	N.D <sup>d</sup>	trace	N.D <sup>d</sup>
13	-	<b>L13</b>	N.D <sup>d</sup>	trace	N.D <sup>d</sup>
14	-	( <i>S</i> )- <b>L5</b>	N.D <sup>d</sup>	trace	N.D <sup>d</sup>

<sup>a</sup> The combined yield of **16aa**, **59aa+60** and **14a**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> Based on conversion of starting material. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound **16aa** is determined by HPLC analysis on a CHIRALPAK AD-H column. <sup>d</sup> N.D.= Not Determined.

## 二、反應的濃度效應探討

接著我們則是針對反應的濃度效應進行探討，結果如表 4-2。可以看到在先前的實驗中，係使用 0.4 M 作為反應的濃度，能夠將起始物完全反應並有不錯的產率及鏡像超越值(entry 1, 55% yield, 92% ee)。接著我們將濃度降低至 0.2 M，可以發現在相同的反應時間 24 小時後，雖然可能因為濃度低、反應速率下降，造成主要產物(*R*)-**16aa** 的比例有些微的提升，但由於起始物無法反應完全，而造成極低的產率(entry 2, 11% yield)。最後，我們將濃度提高至 1 M 來進行反應，可以發現產物(*R*)-**16aa** 的產率及鏡像選擇性與反應濃度 0.4 M 時沒有太大差異，但推測過高的濃度造成反應速率提升、區域選擇性下降，造成主產物(*R*)-**16aa** 的比例有些微的下降(entry 3, 52% yield)。因此，最後我們將繼續採用 0.4 M 的濃度來進行後續反應的探討。

表 4-2 反應的濃度效應探討



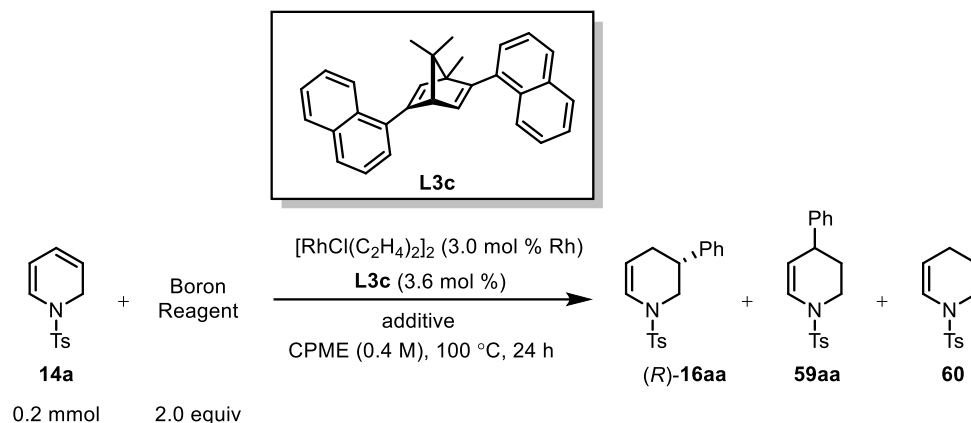
<sup>a</sup> The combined yield of (**R**)-**16aa**, **59aa**+**60** and **14a**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> Based on conversion of starting material. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound (**R**)-**16aa** is determined by HPLC analysis on a CHIRALPAK AD-H column.

### 三、硼試劑篩選

接下來，我們則是針對反應的硼試劑進行篩選，結果如表 4-3。在先前的實驗中，我們採用四苯硼鈉 **15a** 作為此反應的親核試劑，並加入 5 當量的甲醇作為質子添加劑，得到不錯的產率及鏡像超越值(entry 1, 55% yield, 92% ee)。相比之下，在使用了硼試劑 **64** 及 4 M 氫氧化鉀添加劑進行反應，雖能生成單一產物(**R**)-**16aa**，卻無法將起始物 **14a** 反應完全，導致其與產物混合無法進行純化且產率僅有 17% (entry 2)。而最後，我們分別使用苯硼酸 **19a** 及苯硼酸頻那醇酯 **65** 來進

行反應，使用苯硼酸 **19a** 反應時生成微量產物(*R*)-**16aa** (entry 3)；而使用苯硼酸頻那醇酯 **65** 則是無法進行反應(entry 4)。最終，我們繼續採用四苯硼鈉 **15a** 作為後續反應探討的親核試劑。

表 4-3 硼試劑的篩選



Entry	Boron reagent	additive	Consumption of <b>14a</b> (%)	Yield (%) <sup>a</sup> (( <i>R</i> )- <b>16aa</b> : <b>59</b> + <b>60</b> : <b>14a</b> )	ee of ( <i>R</i> )- <b>16aa</b> (%) <sup>c</sup>
1	NaBPh <sub>4</sub> ( <b>15a</b> )	MeOH (5.0 equiv)	100	55 (10:1:0)	92
2	KBF <sub>3</sub> Ph ( <b>64</b> )	4 M KOH (50.0 mol %)	90	17 <sup>b</sup> (1.5:0:1)	94
3	PhB(OH) <sub>2</sub> ( <b>19a</b> )	4 M KOH (50.0 mol %)	N.D. <sup>d</sup>	trace	N.D. <sup>d</sup>
4	PhBpin ( <b>65</b> )	MeOH (5.0 equiv)	N.D. <sup>d</sup>	N.R. <sup>e</sup>	N.A. <sup>f</sup>

<sup>a</sup> The combined yield of (*R*)-**16aa**, **59aa**+**60** and **14a**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> Based on conversion of starting material. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound (*R*)-**16aa** is determined by HPLC analysis on a CHIRALPAK AD-H column. <sup>d</sup> N.D. = Not Determined. <sup>e</sup> N.R. = No Reaction. <sup>f</sup> N.A. = Not Available.

#### 四、保護基及配基效應

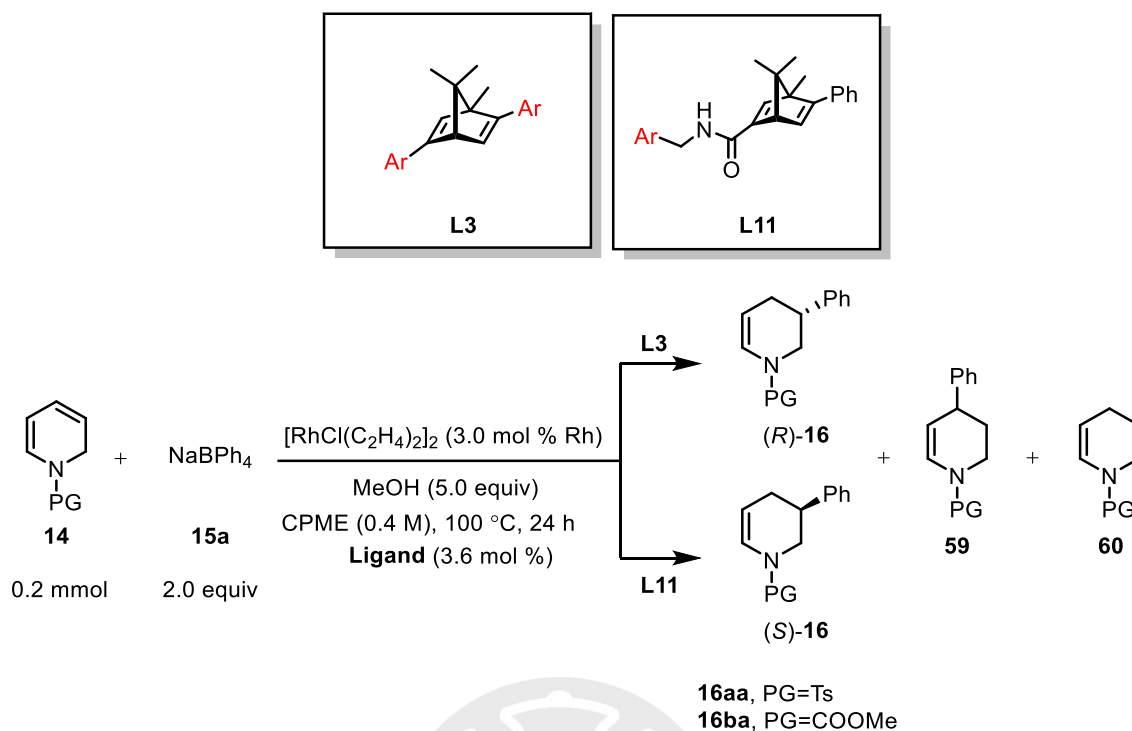
由於在先前的實驗中，我們所使用的對甲苯磺醯基(Tosyl) 起始物 **14a** 在反應的過程中，會進行副反應而生成副產物 **59** 以及 **60** (entry 1)，因此我們嘗試將起始物保護基置換為甲氧羰基(**14b**)，看是否能夠減少副反應的發生並且提高(*R*)-**16** 的產率。很幸運的是，在保護基置換後，我們成功將混合產率提升至 83% ，但混合產物經管柱層析法(*Column chromatography*)後仍無法單離出主產物(*R*)-**16ba**，且產物為油狀無法經由再結晶方式進行純化，因此經管柱純化後的混合產物(*R*)-**16ba** 及 **59ba** 經核磁共振光譜儀分析計算後，(*R*)-**16ba** 產率約為 66%，並且沒有生成自身氧化還原產物 **60**，且鏡像超越值為 90% (entry 2)。

另外，我們也嘗試使用表 4-1 中產率表現較好的配基 **L3a** 及 **L3g** 來進行反應(entry 3-4)，不過產率及鏡像超越值並沒有 **L3c** 來得高。因此，我們接下來將使用甲氧羰基起始物 **14b** 及配基 **L3c** 來進行後續反應條件的優化。

由於先前在進行配基優化時(表 4-1)，使用 **L11a** 作為反應配基得到鏡像產物 (*S*)-**16aa**，因此在本實驗中，我們也嘗試以 **L11a** 作為甲氧羰基起始物 **14b** 之反應配基來進行催化，最終也得到了鏡像產物(*S*)-**16ba**，混合產率為 36%，並具有 87%的鏡像超越值。

在本實驗中，我們曾嘗試以混合產物(*R*)-**16b** 及 **62ba** 經高效液相層析法(*high performance liquid chromatography*, HPLC)鑑定主產物(*R*)-**16ba** 之鏡像超越值，發現兩者有訊號重疊的情形，導致無法準確計算主產物(*R*)-**16ba** 之鏡像超越值，因此我們經由一系列反應將混合產物(*R*)-**16ba** 及 **59ba** 進行衍生化得到氮上具有對甲苯磺醯基(Tosyl)保護基的哌啶衍生物 (*R*)-**16ba'** 及 **59ba'**後，便可單獨鑑定主產物(*R*)-**16ba** 之鏡像超越值。另外，如本章節第一部分所述，我們雖發現化合物 **59** 同樣具有鏡像選擇性，但由於其在圖譜中吸收度過低，因此本實驗將不決定副產物 **59** 的鏡像超越值。詳細內容將於本章節的第七個部分進行說明。

表 4-4 保護基效應探討



Entry	Protecting group (PG)	Ligand	Yield (%) <sup>a</sup> ( <b>16</b> : <b>59</b> + <b>60</b> )	ee of <b>16</b> (%) <sup>c</sup>
1	Ts ( <b>14a</b> )	<b>L3c</b> (Ar = 1-Naphthyl)	55 (10:1)	92 ( <i>R</i> )
2	COOMe ( <b>14b</b> )	<b>L3c</b> (Ar = 1-Naphthyl)	83 <sup>b</sup> (3.9 : 1)	90 <sup>d</sup> ( <i>R</i> )
3	COOMe ( <b>14b</b> )	<b>L3a</b> (Ar = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	35 <sup>b</sup> (1.4:1)	68 <sup>d</sup> ( <i>R</i> )
4	COOMe ( <b>14b</b> )	<b>L3i</b> (Ar = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	34 <sup>b</sup> (1.3:1)	87 <sup>d</sup> ( <i>R</i> )
5	COOMe ( <b>14b</b> )	<b>L11a</b> (Ar = 1-Naphthyl)	36 <sup>b</sup> (3.3:1)	87 <sup>d</sup> ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> The combined yield of **16** and **59**+**60**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The reaction did not generate compound **60**. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound **16aa** is determined by HPLC analysis on a CHIRALPAK AD-H column.

<sup>d</sup> The ee value of chiral compound **16ba** is determined by derivatization compound **16ba'**

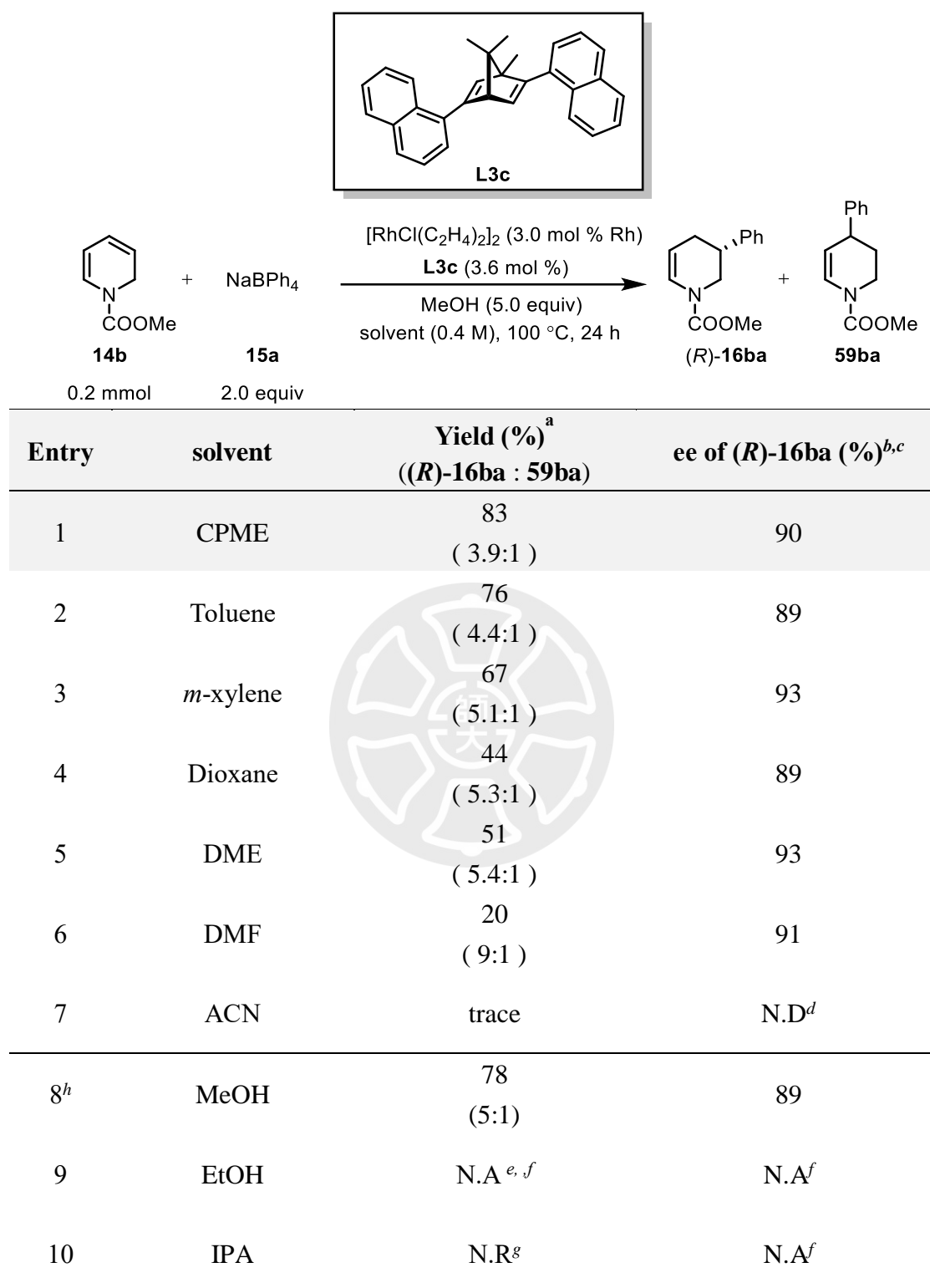
## 五、溶劑篩選

篩選出甲氧羰基起始物 **14b** 後，我們將針對多種不同反應溶劑進行篩選。在原先的實驗條件中，我們選擇使用環戊基甲基醚作為反應溶劑，此條件具有 83% 的混合產率及 90% 的鏡像超越值，而在本實驗中所使用的其他溶劑及其實驗結果，如表 4-5。

首先，我們使用極性由低至高的非質子性溶劑進行反應，可以看到極性相對較低的溶劑(entry 2-5)都有高於 40% 的產率；然而使用極性較高的溶劑時(entry 6-7)，反應性則是較差。

接著使用質子性溶劑來進行實驗，原先認為大量的質子會促進質子去硼化反應造成反應無法進行，但出乎意料的是使用甲醇來進行反應時，有不錯的產率，並且也有與使用環戊基甲基醚時有差不多的鏡像超越值(entry 8, 78% yield, 89% ee)；而使用乙醇溶劑雖有生成產物(*R*)-**16ba** 及 **59ba**，但同時也對產物進行轉酯化反應生成大量具有乙氧羰基的產物(*R*)-**16ca** 及 **59ca**，經核磁共振光譜儀分析後，由於圖譜訊號多處重疊，故無法決定其生成比例(entry 9)。最後，在使用異丙醇做為溶劑的實驗中，則是沒有進行反應(entry 10)。

表 4-5 溶劑效應探討(0.4 M)



<sup>a</sup> The combined yield of *(R)*-16ba and 59ba, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound *(R)*-16ba is determined by derivatization

---

compound (*R*)-**16ba**'. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound (*R*)-**16ba** is determined by HPLC analysis on CHIRALPAK AD-H column. <sup>d</sup> N.D. = Not Determined. <sup>e</sup> Mixture of major product (**16ba** and **59ba**) and transesterification product (**16ha** and **59ha**). <sup>f</sup> N.A. = Not Available. <sup>g</sup> N.R. = No Reaction. <sup>h</sup> Not added additive.

---

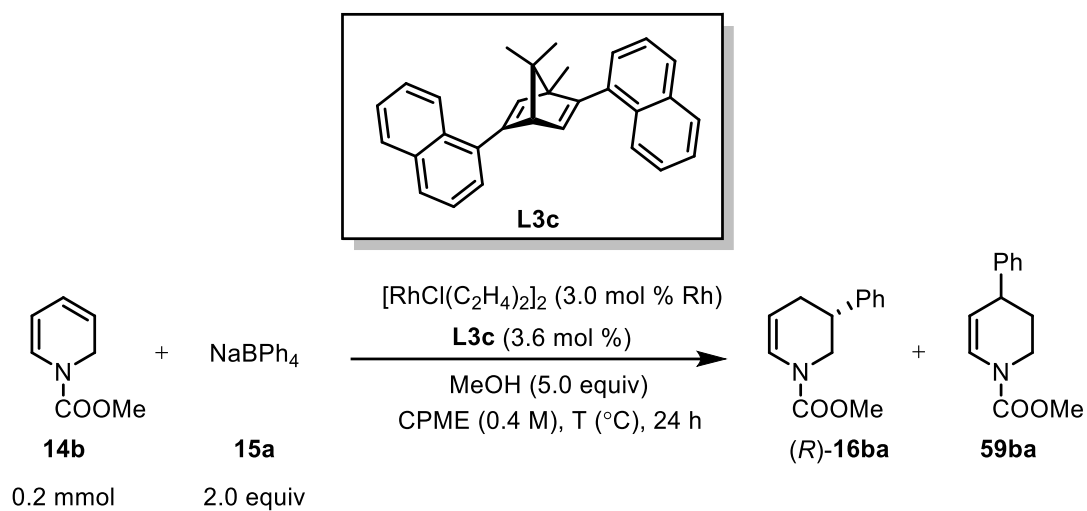
## 六、溫度及親核試劑添加當量優化

篩選出適當的反應溶劑後，我們最後針對反應溫度進行優化，結果如表 4-6。在先前的實驗中我們使用的反應溫度為 100 °C，因此在接下來的實驗中，我們將反應溫度逐漸降低，而當反應降至 70–60 °C時(entry 5–6)，反應性較差，因此我們將反應時間拉長至 28–30 小時，但混合產率依然下降至 65–74%，鏡像超越值為 92%。而在其他反應溫度為 80 °C以上的實驗中(entry 1–3)，混合產率皆維持在 80%以上。其中以 80 °C反應所得的混合產率 86%為最高，並且具有最高比例的主產物(*R*)-**16ba**，鏡像超越值為 90% (entry 3)。

最後，我們也嘗試在 80 °C時以 4 當量的四芳基硼鈉 **15** 來進行反應，看是否能將產率提升，但最終混合產率下降至 72%，鏡像超越值為 92% (entry 4)。

經過一系列反應條件的優化後，最終所使用的反應條件為：以 0.2 mmol 氮上具甲氧羰基的 1,2-二氫吡啶 **14b** 作為起始物，反應加入 2 當量四芳基硼鈉 **15**，以及 1.5 mol % 的一價銻金屬二聚體 [RhCl(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 及 3.6 mol % 掌性雙環 [2.2.1] 雙烯配基 **L3c** 進行不對稱 1,2-加成反應，反應濃度為 0.4 M，溶劑使用環戊基甲基醚(Cyclopentyl methyl ether, CPME)，並加入 5 當量甲醇做為質子添加劑，在 80 °C 下反應 24 小時，生成混合產物：三號位加成的主產物(*R*)-**16ba** 及四號位加成的副產物 **59ba**。

表 4-6 溫度及親核試劑添加當量優化



Entry	T ( $^\circ\text{C}$ )	Yield (%) <sup>a</sup> (( <b>R</b> )- <b>16ba</b> : <b>59ba</b> )	ee of <b>16ba</b> (%) <sup>b,c</sup>
1	100	83 (3.9:1)	90
2	90	81 (4:1)	90
3	80	86 (5.6:1)	90
4 <sup>d</sup>	80	72 (5.5/1)	92
5 <sup>e</sup>	70	65 (5.5:1)	92
6 <sup>f</sup>	60	74 (5.7:1)	92

<sup>a</sup> The combined yield of (**R**)-**16ba** and **59ba**, and the ratio is determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound (**R**)-**16ba** is determined by derivatization compound (**R**)-**16ba'**. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound (**R**)-**16ba** is determined by HPLC analysis on CHIRALPAK AD-H column. <sup>d</sup>  $\text{NaBPh}_4$  (4.0 equiv). <sup>e</sup> 28 hours. <sup>f</sup> 30 hours.

## 七、混合產物(R)-16ba 及 59ba 的衍生化與鏡像超越值的鑑定

由於我們發現混合產物(R)-16ba 及 59ba 無法以高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)鑑定主產物(R)-16ba 之鏡像超越值，因此我們嘗試對混合產物(R)-16ba 及 59ba 進行去保護反應，並將保護基替換為對甲苯磺醯基(Tosyl)生成(R)-16aa 及 59aa 來進行鏡像超越值的鑑定，但由於去保護後所生成之烯胺結構(Enamine)非常不穩定導致沒有生成預期產物。因此我們改變合成路徑，先將混合產物(R)-16ba 及 59ba 上的雙鍵進行還原後<sup>[5]</sup>，再進行去保護反應生成二級胺結構<sup>[5]</sup>，最後將氮上的保護基更換為對甲苯磺醯基(Tosyl)，生成(R)-16ba' 及 59ba' 來進行鏡像超越值的鑑定，成功將混合衍生物(R)-16ba' 及 59ba' 經高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)得分離訊號後單獨鑑定主產物(R)-16ba 鏡像超越值。

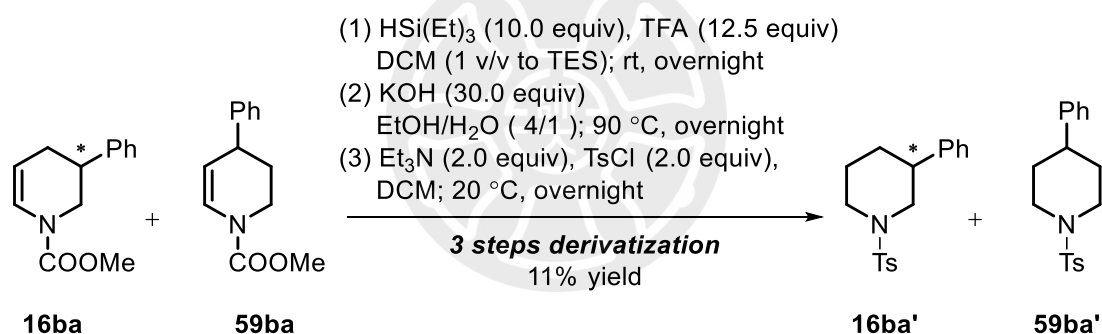


圖 4-1 混合產物 16ba 及 59ba 的衍生化反應

## 八、在最佳化條件下針對一系列四芳基硼鈉 15 進行反應性探討及推電子芳基取代四芳基硼鈉反應的二次優化

根據前述所篩選出的最佳條件，接下來將針對一系列具有不同取代基的四芳基硼鈉 15 進行探討。

然而，在進行反應性探討的實驗過程中，我們發現使用苯基上具有 3-甲氧基取代的芳基硼鹽 15f 以最佳化條件進行反應時，僅有 43% 的產率及 79% 的鏡像超越值(表 4-7, entry 1)，反應結果不甚理想，因此，我們嘗試使用四芳基硼鈉 15f

來針對推電子基取代芳基的硼鹽重新進行反應條件的優化，結果如表 4-7：可以發現當反應溶劑替換為甲醇時(entry 2)，產物(*R*)-**16bf** 產率大幅提升至 70%，並且鏡像超越值也提高至 83%，另外，在使用甲苯作為反應溶劑時(entry 3)，雖然產物(*R*)-**16bf** 的產率與使用 CPME 進行反應時同樣不甚理想，鏡像超越值卻大幅提升至 91%，推測甲醇雖能更好的活化四芳基硼鈉進行反應，但也因反應速率提升造成鏡像選擇性下降。

表 4-7 針對苯上具推電子基取代系列四芳基硼鈉進行二次優化

Entry	Solvent	Yield (%) <sup>a</sup> ( <i>R</i> )- <b>16bf</b> : <b>59bf</b> )	ee of <b>16bf</b> (%) <sup>b</sup>
1	CPME	43 (9.1:1)	79
2	MeOH	70 (11.1:1)	83
3	Toluene	43 (7.7:1)	91

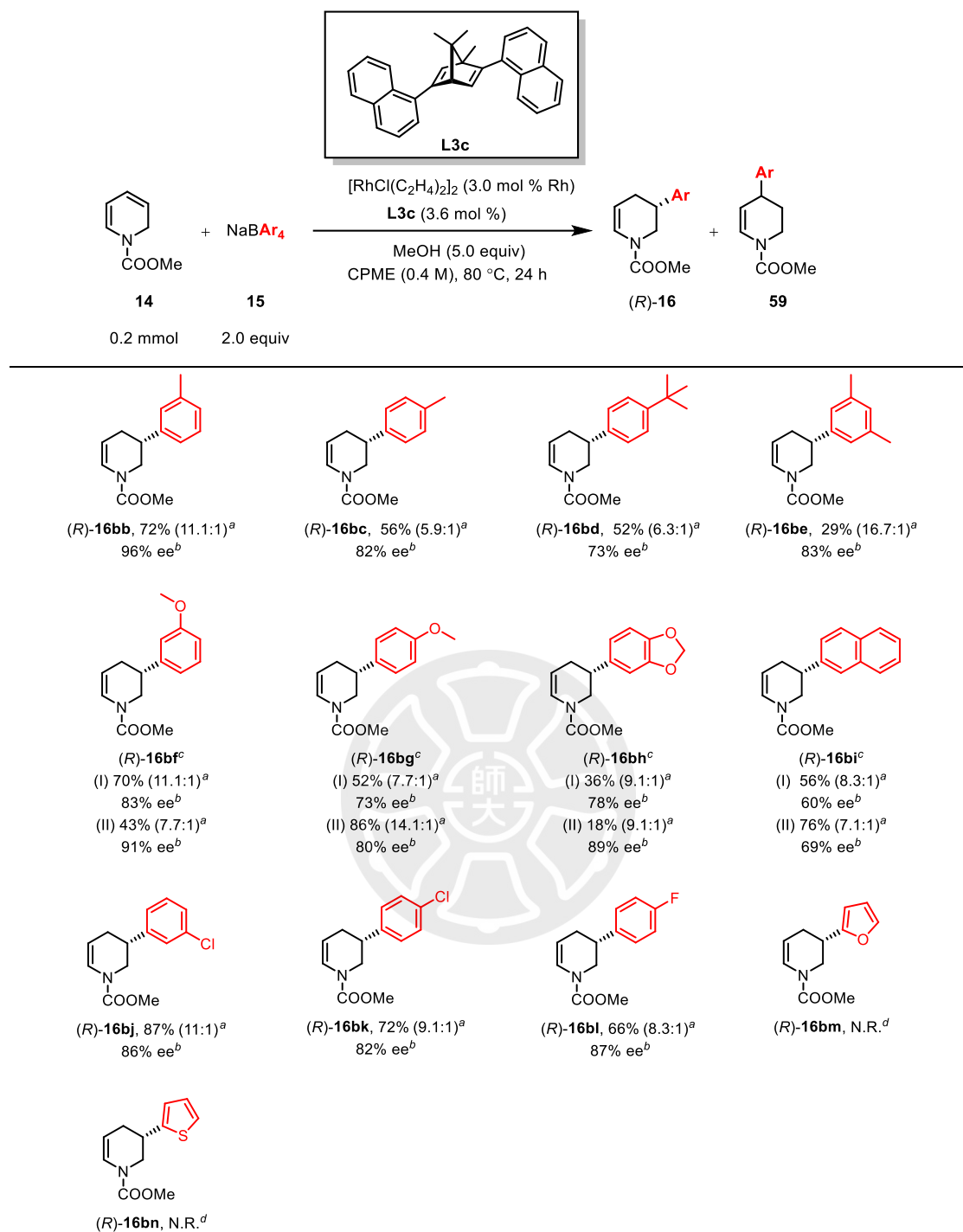
<sup>a</sup> The combined yield of (*R*)-**16bf** and **59bf**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound (*R*)-**16bf** is determined by HPLC analysis on CHIRALPAK OD-H column.

而針對一系列四芳基硼鈉 15 進行反應性探討的實驗，結果如圖 4-2。我們首先使用苯環上具有烷基取代的四芳基硼鈉(15b-e) 來進行反應性的探討，從實驗結果可以發現，當產物為烷基取代位於苯環間位的(*R*)-16bb 時，產率為 72%，鏡像超越值為 96%，相對較高；而在對位具有取代的產物(*R*)-16bc 及(*R*)-16bd，其產率為 56%及 52%，鏡像超越值為 82%及 73%，可以發現當取代基體積較大時其產率及鏡像超越值都較低；而加成產物(*R*)-16be 則是僅有 29%的產率，鏡像超越值為 83%，推測較多取代的苯環所造成的立體障礙使其難以和銻金屬與配基的錯體進行配位，而造成產率下降。

接下來，根據以上表 4-7 實驗結果，由於甲醇及甲苯在產率及鏡像超越值上各有不錯的成果，因此在苯基具推電子取代的反應性實驗中，我們將分別使用甲醇及甲苯兩種溶劑來進行加成反應性的探討。首先可以看到，與二氧戊環相駢的苯基加成產物(*R*)-16bh 的兩個實驗結果與(*R*)-16bf 具有相同的趨勢，在使用甲醇的實驗中具有較高的產率 36%，使用甲苯的實驗中產物(*R*)-16bh 則是具有較高的產鏡像超越值 89%；而在苯環上具有 4-甲氧基取代的加成產物(*R*)-16bg 及 2-萘取代的(*R*)-16bi 的反應中，則是以甲苯為溶劑時有較好的反應性，產率分別為 86%及 76%，鏡像超越值為 80%及 69%。

另外，我們也使用了苯基上具有拉電子取代的四芳基硼鈉(15j-l) 來進行反應性的探討。我們原先推測拉電子基會造成芳基的親核性下降，但根據實驗結果，苯環上 3-氯、4-氯取代及 4-氟取代基的加成產物(*R*)-16bj-(*R*)-16bl 皆有不錯的反應性，產率分別為 66%-87%，而鏡像超越值由 82-87%，因此可以推測電子效應對此加成反應的反應性並沒有太大影響。

最後，使用呋喃取代及噻吩取代的四芳基硼鈉 15m-n 進行反應時，加成反應不進行，推測是雜環的電子密度高，較容易進行質子去硼化反應，造成加成反應無法進行。



<sup>a</sup> The combined yield of **(R)-16** and **59**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound **(R)-16** is determined by HPLC analysis on a chiral column. <sup>c</sup> solvent: (I) MeOH (0.4 M), (II) Toluene (0.4 M). <sup>d</sup> N.R. = No Reaction.

圖 4-2 針對四芳基硼鈉 **15** 進行反應性探討

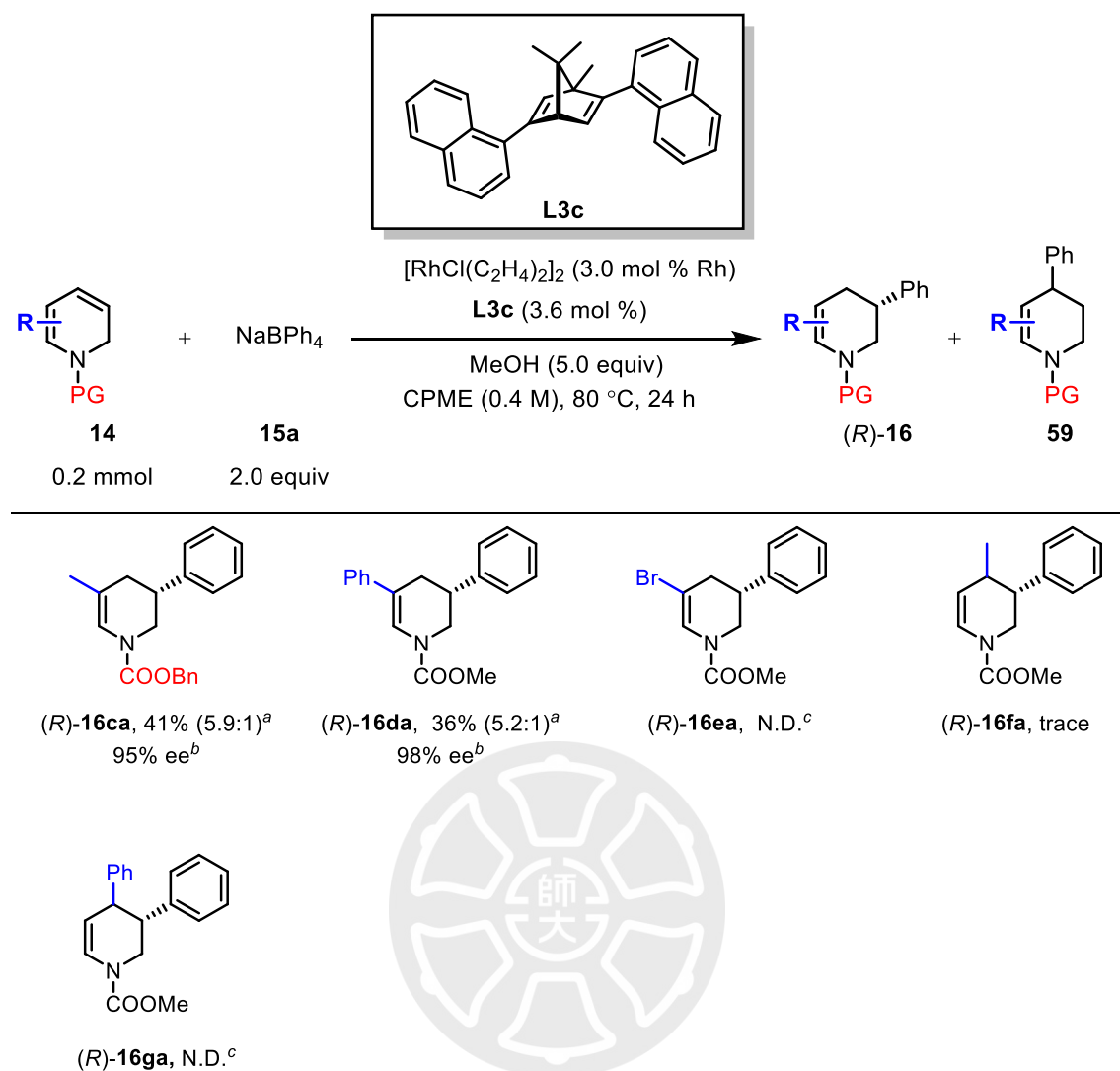
## 九、針對具有不同取代基的 1,2-二氫吡啶 **14** 進行反應性探討

在接下來的實驗中，我們嘗試在 1,2-二氫吡啶 **14** 上放置不同取代基來進行反應性探討，結果如圖 4-3。

首先，我們使用在五號位具有取代的 1,2-二氫吡啶(**14c-e**) 來進行實驗，一開始，我們嘗試使用氮上具有甲氧羰基保護基及五號位具有甲基的起始物來進行反應，然而其生成產物無法於 HPLC 中單獨鑑定其鏡像超越值，並且以還原雙鍵的方式進行衍生化反應會使得產物生成新的立體中心，造成混和產物組成更為複雜。因此，我們改使用氮上的保護基為苯甲氧羰基的起始物來進行反應，生成產物(*R*)-**16ca**，產率為 41%，並成功鑑定鏡像超越值為 95%；苯基取代的加成產物(*R*)-**16da** 產率為 36%，而鏡像超越值為 98%，雖然 5 號位有較大立障的苯基取代，但仍然有生成 4 號位加成產物 **59da**。根據以上結果可以得知，較大的取代基在五號位雖會造成產率下降，但卻有利於加成產物的鏡像選擇性。另外，我們也嘗試在五號位接上溴原子(**14e**)來進行反應，最後並沒有生成預期加成產物(*R*)-**16ea**。

最後，在四號位具有甲基取代的 1,2-二氫吡啶 **14g** 僅生成微量的產物(*R*)-**16fa**，苯基取代的 1,2-二氫吡啶 **14h** 則是沒有生成預期產物(*R*)-**16ga**。

根據以上實驗結果發現，具有取代基的吡啶大幅降低了加成產物(*R*)-**16** 的產率，推測是吡啶 5 號位上的取代基造成立體障礙使其難以和銻金屬與配基的錯合物進行配位，而造成產率下降。



<sup>a</sup> The combined yield of **(R)-16** and **59**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound **(R)-16** is determined by HPLC analysis on a chiral column. <sup>c</sup> N.D. = Not Determined.

圖 4-3 針對 1,2-二氫吡啶 **14** 進行反應性探討

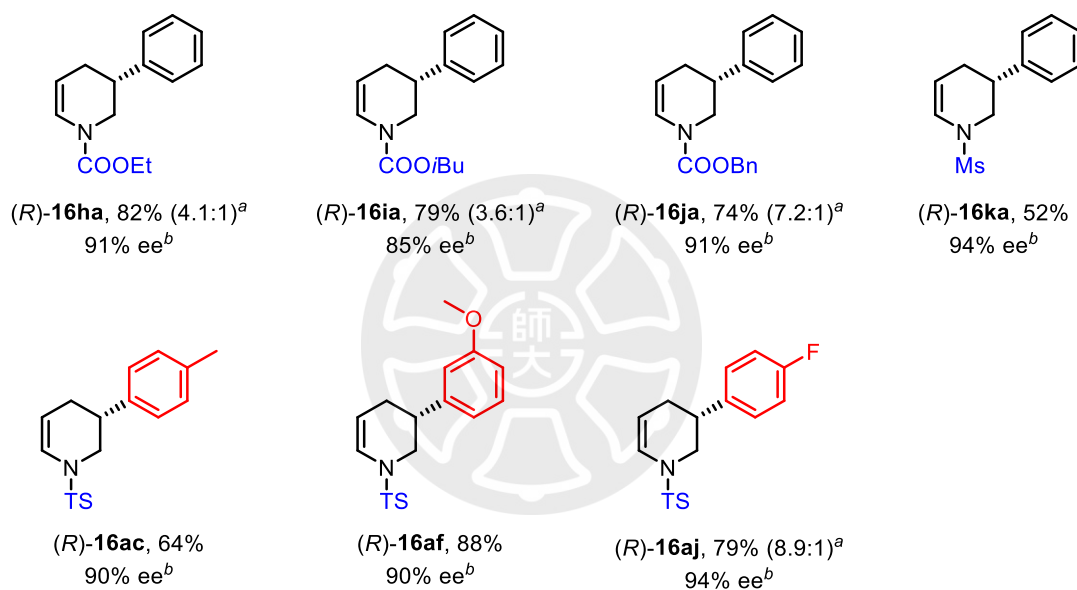
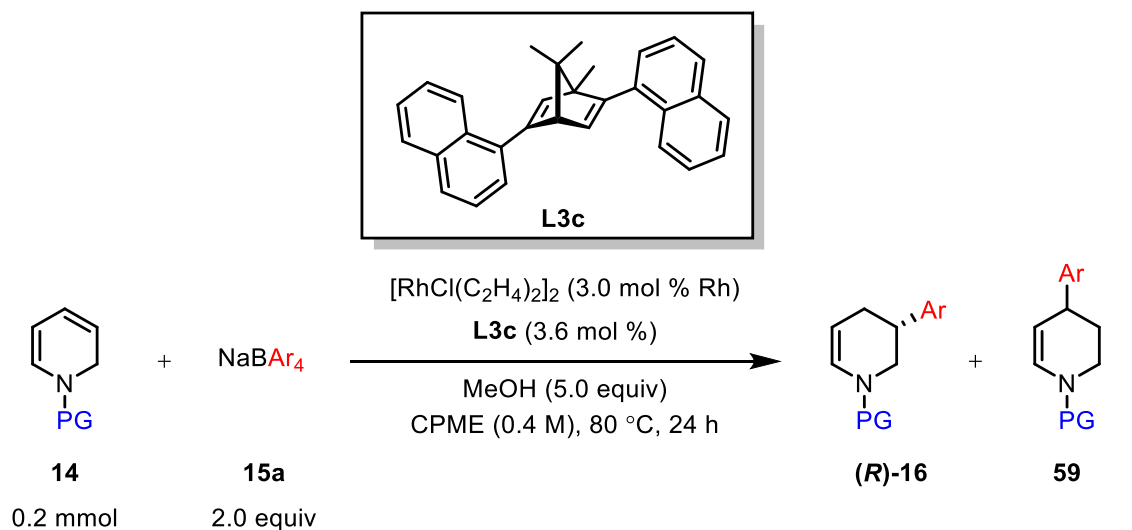
## 十、針對具有不同保護基的 1,2-二氫吡啶 14 進行反應性探討

接下來，我們針對 1,2-二氫吡啶 14 的氮原子上不同保護基進行反應性的探討，結果如圖 4-4。

在加成產物(R)-16ha–(R)-16ja，我們使用烷氧羰基作為氮上的保護基，以這類的保護基對反應的影響來說，保護基的結構越大，產率越低，推測是立體障礙造成 1,2-二氫吡啶 14 較難和銻金屬與配基的錯合物進行配位，而造成產率下降。

接下來，我們使用甲磺醯基作為保護基，產物(R)-16ka 產率 52%相對較低，推測其相較於甲苯磺醯保護基，拉電子效應並沒有那麼明顯，造成吡啶上的雙鍵親電子下降而產率降低，但也因反應速率較慢而有不錯的鏡像超越值 94%，且此加成反應並沒有看到四號位加成產物 59 的生成；最後我們也在加成產物(R)-16ac、(R)-16af 及(R)-16aj 使用甲苯磺醯基作為保護基，並配合不同推拉電子性的四苯硼鈉進行反應，可以發現具有苯上具有推電子取代基的加成產物(R)-16af 因芳基的親和性較強而具有較高的產率 88%，而具有拉電子取代基的加成產物(R)-16al 則是相對較低的 77%，但也推測拉電子性的芳基因反應速率較慢因此鏡像選擇性優於其他加成產物。另外值得注意的是，在加成產物(R)-16ac 及(R)-16af 並沒有生成四號位加成產物 59。

綜合上述實驗可以推測，使用烷氧羰基作為氮上的保護基的加成產物(R)-16ha-16ja，其拉電子能力並沒有磺醯基類保護基明顯，反應性受到立體效應影響較多；而使用磺醯基類保護基的加成產物(R)-16ka、(R)-16ac、(R)-16af 及(R)-16aj，則是以電子效應影響更加明顯。

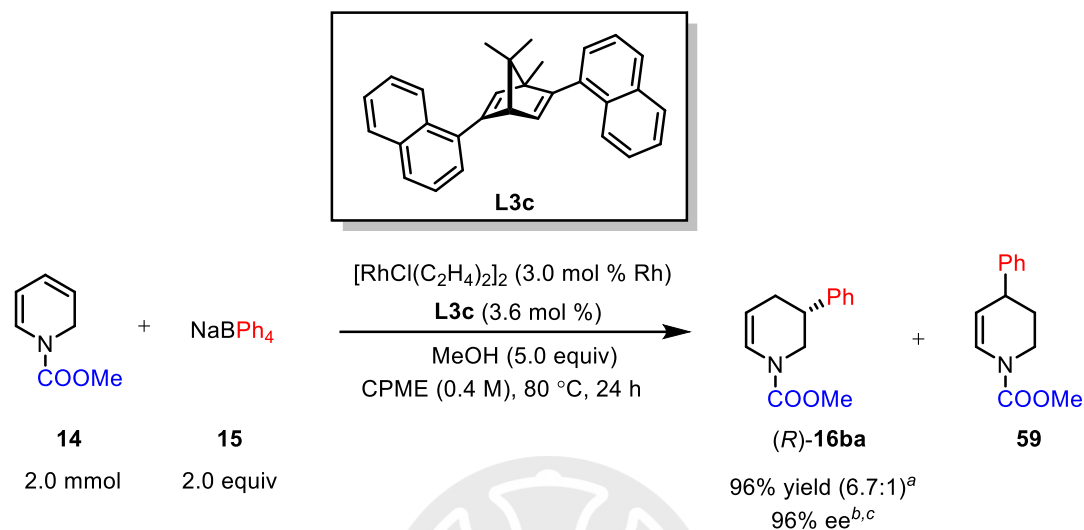


<sup>a</sup> The combined yield of **(R)-16** and **59**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound **(R)-16** is determined by HPLC analysis on a chiral column.

圖 4-4 針對不同保護基進行反應性探討

## 十一、 增量反應之實驗探討

在此實驗中，我們嘗試針對加成產物(*R*)-**16ba** 進行反應增量實驗，結果如圖 4-5。可以看到當我們將反應增量至十倍時，加成產物(*R*)-**16ba** 具有不錯的產率 96%及鏡像超越值 96%。



<sup>a</sup> The combined yield of (*R*)-**16:59**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum.

<sup>b</sup> The ee value of chiral compound (*R*)-**16ba** is determined by derivatization compound (*R*)-**16ba'**. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound (*R*)-**16ba** is determined by HPLC analysis on CHIRALPAK AD-H column.

圖 4-5 增量反應之實驗探討

## 第五章 立體組態與反應機制探討

### 一、化合物 16aa 之絕對立體組態探討

本實驗係以一價銠金屬及 1,2-二氫吡啶 **14a** 作為起始物，加入 2 當量四芳基硼鈉 **15** 掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3C** 進行不對稱 1,2-加成反應。為探討不對稱加成產物 **16** 之立體位向，我們使用雙溶劑(DCM 及 Hexanes)對固體加成產物 **16aa** 進行再結晶，將所得之晶體經 X-Ray 單晶繞射儀(X-Ray Single Crystal Diffractometer, SC-XRD)分析，得到其立體組態結果為(*R*)-組態。另外，我們也在配基優化的實驗中(表 4-1)，使用 **L11a** 配基進行不對稱 1,2-加成反應，經高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC) 鑑定鏡像超越值為-89，立體組態結果為(*S*)-組態。(圖 5-1)

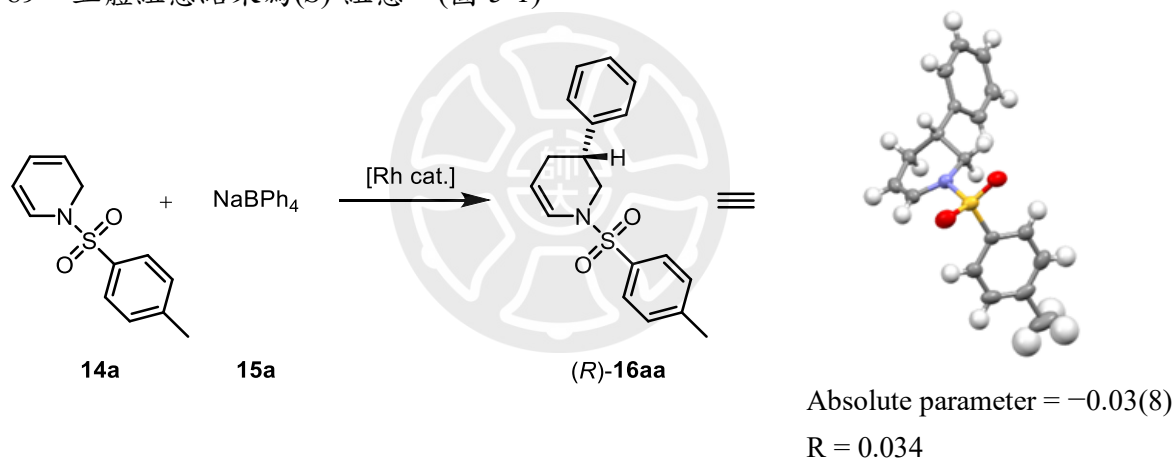


圖 5-1 化合物(*R*)-16aa 之絕對立體組態探討

根據上述實驗結果，可推測銠金屬與配基錯體以圖 5-2 所呈現之中間體進行催化。使用配基 **L3c** 時四苯硼鈉 **15a** 對起始物 1,2-二氫吡啶 **14a** 由 *si*-face 進行不對稱加成反應，最終得到產物(*R*)-16aa；而使用配基 **L11a** 時，推測由於氫鍵的作用，四苯硼鈉 **15a** 對起始物 1,2-二氫吡啶 **14a** 則由 *re*-face 進行不對稱加成反應，最終得到產物(*S*)-16aa。(圖 5-2)

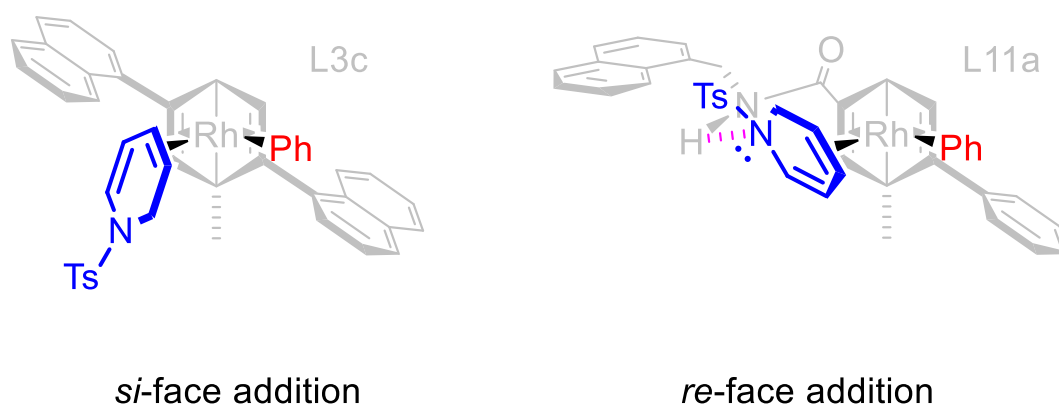
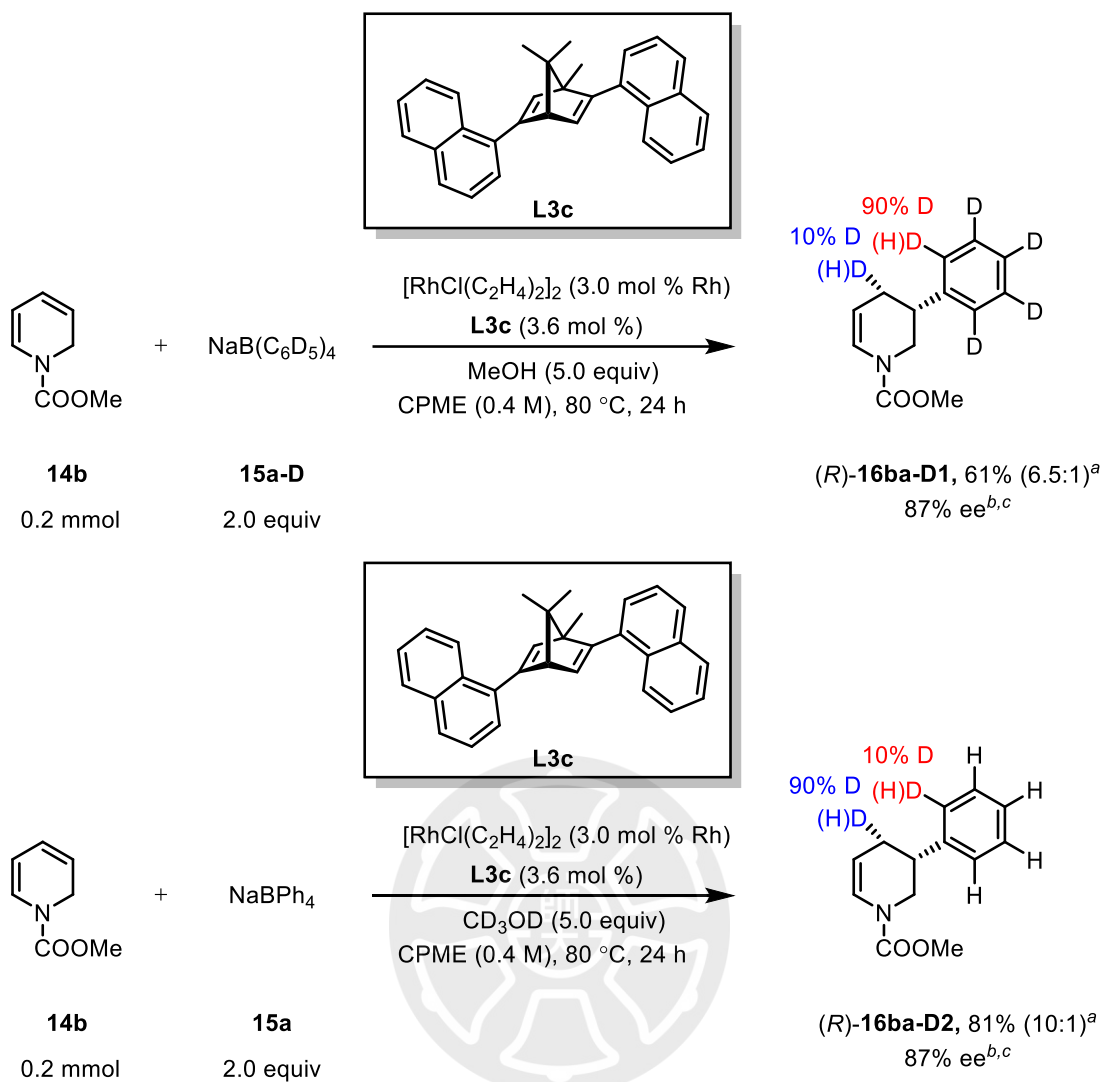


圖 5-2 反應中間體示意圖

## 二、氘氫標記實驗

根據兩種氘氫標記實驗(deuterium labelling experiment)，我們可以理解此不對稱加成反應的反應機制(圖 5-3)。因此在第一個實驗中，使用氘取代的四苯硼鈉 **15a-D** 作為此反應的親核試劑，與起始物 1,2-二氘吡啶 **14b** 在最佳化條件下進行不對稱加成反應生成產物(*R*)-**16ba-D1**，而根據  $^1\text{H}$  NMR 光譜分析的結果可以看見，在本實驗中，有 10% 氘取代位於吡啶架構的四號碳上，而另外 90% 的氘取代則是位於 3 號碳上苯基取代的鄰位上。在第二個實驗中，則是使用氘代甲醇作為添加劑在最佳化條件下進行不對稱加成反應生成產物(*R*)-**16ba-D2**，而同樣根據  $^1\text{H}$  NMR 光譜分析的結果可以看見，在本實驗中，有 90% 氘取代位於吡啶架構的四號碳上，而另外 10% 的氘取代則是位於 3 號碳上苯基取代的鄰位上。(圖 5-4)

根據上述實驗得知，本實驗的銨金屬在結束不對稱加成反應後，大多傾向由四號位直接 protonation (90%)，得到加成產物(*R*)-**16ba**；另外則有少量的中間體(10%)，則是由銨金屬進行 1,4-Rh shift 後，於 3 號碳上苯基取代的鄰位 protonation 得到加成產物(*R*)-**16ba**。



<sup>a</sup> The combined yield of *(R)*-16 and **59**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>b</sup> The ee value of chiral compound *(R)*-16ba is determined by derivatization compound *(R)*-16ba'. <sup>c</sup> The ee value of chiral compound *(R)*-16ba is determined by HPLC analysis on CHIRALPAK AD-H column.

圖 5-3 氘標記實驗

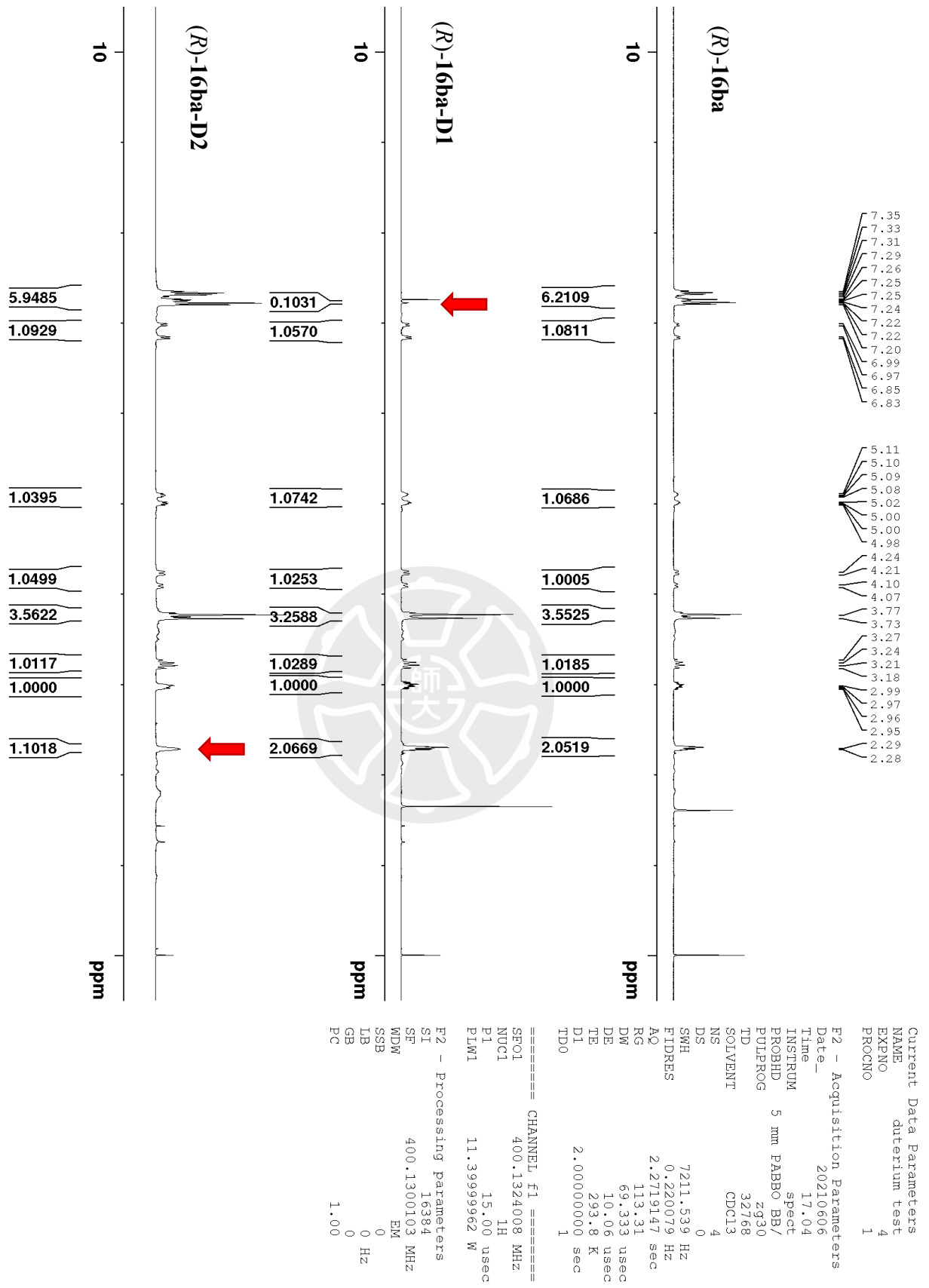


圖 5-4 氘取代反應之  $^1\text{H}$  NMR 光譜分析

### 三、反應機構探討

根據上述氘氫標記實驗及 X-Ray 單晶繞射結果，我們可以推得不對稱加成反應之反應機構，如圖 5-5 所示。

首先，一價銠金屬二聚體 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  先和配基 **L3c** 錯合形成螯合物 **J**，再與親核試劑四苯硼鈉 **15a** 進行金屬轉移反應 (transmetallation) 得到 phenylrhodium 中間體 **K**，接著與起始物 1,2-二氫吡啶 **14b** 進行配位得到中間體 **L**，與銠金屬配位之苯基由 *si*-face 對起始物 1,2-二氫吡啶 **14b** 的 3 號位進行不對稱加成反應，此時銠金屬轉移到 4 號位得到 alkylrhodium 中間體 **M**，而根據先前的氘氫標記實驗，此時的中間體 **M** 會有兩種路徑：第一種是直接進行與甲醇進行水解反應生成產物 (*R*)-**16ba** (約占總產量的 90%)；第二種則是進行 Rh 1,4-shift，銠金屬轉移至苯取代基的鄰位生成中間體 **N**，再與甲醇進行水解反應生成產物 (*R*)-**16ba** (約占總產量的 10%)。

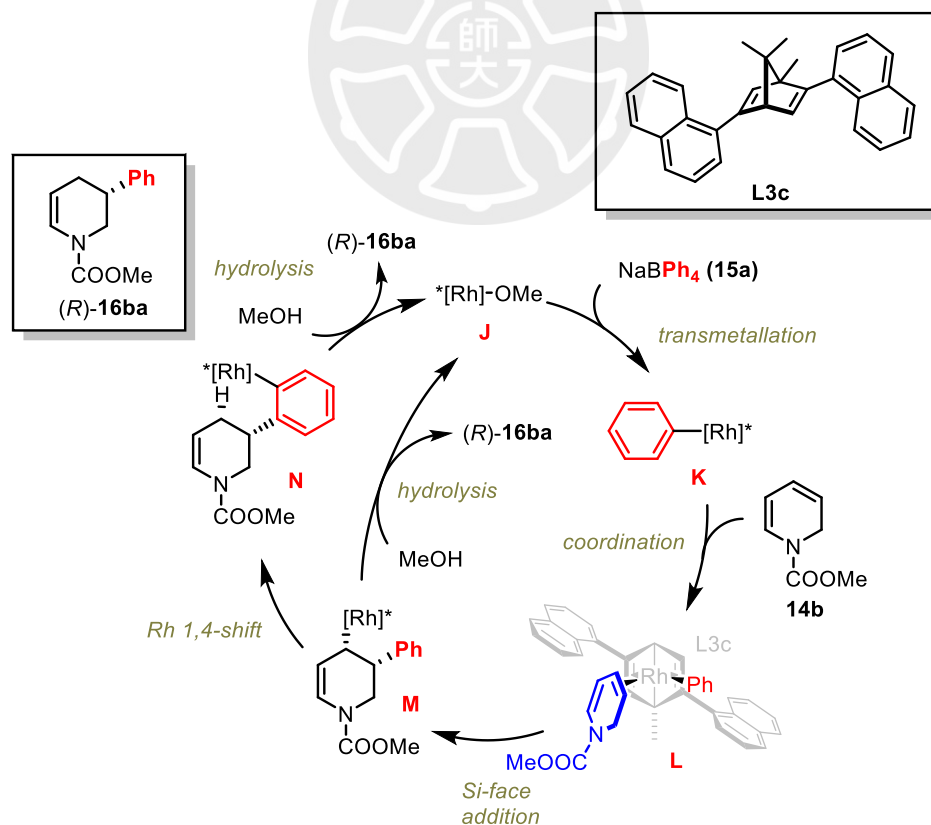


圖 5-5 反應機構

## 第六章 合成應用

### 一、Preclamol (4)介紹

Preclamol (4) (*N-n*-propyl-3-(3-hydroxyphenyl)piperidine, 3-ppp)為一種抗精神病藥物，主要用於思覺失調症的治療。<sup>[21]</sup> 思覺失調症主要是和思考與知覺的失調有關，正性症狀包含妄想、幻聽、思想紊亂；負性症狀包含自我封閉及情感冷漠等等<sup>[22]</sup>，現階段抗精神病藥物皆主要用於治療正性症狀。而造成思覺失調症的主要原因雖尚未完全釐清，但根據「多巴胺假說」，其正性症狀的生成，被認為是多巴胺神經遞質系統功能的紊亂，造成中腦邊緣系統的多巴胺過度活躍。  
(+)-Preclamol [(+)-4] 主要與多巴胺 D2 受體具親和性，可抑制大腦皮層中多巴胺的累積，減緩患者的正性症狀。

因此，根據本論文的研究成果，我們將以 (+)-Preclamol [(+)-4] 為目標，進行形式合成的實驗。而 (+)-Preclamol [(+)-4] 之鏡像異構物 (-)-Preclamol [(-)-4] 在先前的文獻中有較多的合成研究結果，兩者皆可用於思覺失調症的治療。

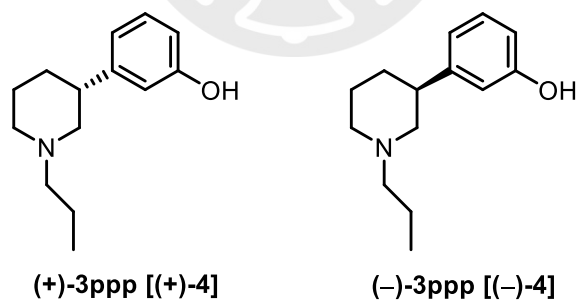


圖 6-1 Preclamol (4) (3-ppp)之結構

## 二、文獻回顧

相比(-)-3ppp [(-)-4] 的合成研究<sup>[23]</sup>，在先前的文獻中，(+)-3ppp [(+)-4] 的合成結果相對較少。<sup>[24]</sup>最近一篇合成研究，是於 2013 年周建榮教授所提出的(+)-3ppp [(+)-4]合成路徑，如圖 6-2 所示。首先，作者使用鈀金屬催化環戊烯 **60** 及 3-甲氧基苯基三氟甲磺酸鹽 **61** 進行不對稱加成反應，生成 Heck-type 產物 **62**，建構立體中心；接著進行臭氧分解反應(Ozonolysis)及還原反應後得到雙醇結構 **63**，再對雙醇結構加上甲磺醯基保護後，緊接著加入丙胺進行親核取代及分子內環化反應，生成具哌啶骨架的中間體 **64**，最後再使用溴化氫將苯環上的甲氧基水解，得到最終產物(+)-3ppp [(+)-4]，反應共 6 步，產率為 73%，並且有 96%的鏡像超越值。<sup>[25]</sup>

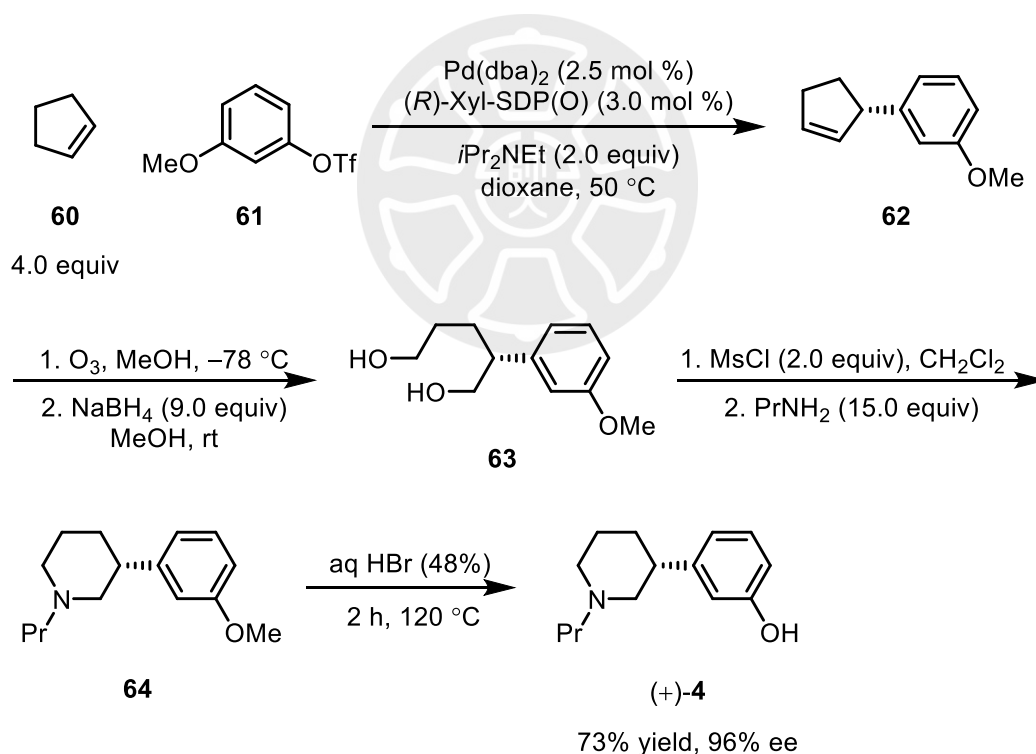


圖 6-2 周建榮教授提出(+)-3ppp [(+)-4]的合成路徑

### 三、(R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (17) 的合成

根據本論文對銻金屬催化 1,2-不對稱加成反應的研究(圖 6-3)，我們將使用苯上間位具甲氧基取代的不對稱加成產物(R)-16af 來合成 (+)-Preclamol [(+)-4] 前驅物 (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine 17。

首先，我們使用銻金屬催化 1,2-不對稱加成產物 (R)-16bf 作為起始物(鏡像超越值 87%)，加入三乙基矽烷(TES)及三氟乙酸(TFA)對雙鍵進行還原反應，<sup>[5]</sup>得到具哌啶骨架的中間體 65，產率為 45%；再加入 30 當量的氫氧化鉀在 90 °C 下反應 12 小時，對中間體 65 進行去保護反應除去甲氧羰基，<sup>[5]</sup>生成具二級胺結構的目標產物 17，產率為 59%，兩步總產率為 27% (圖 6-3)。

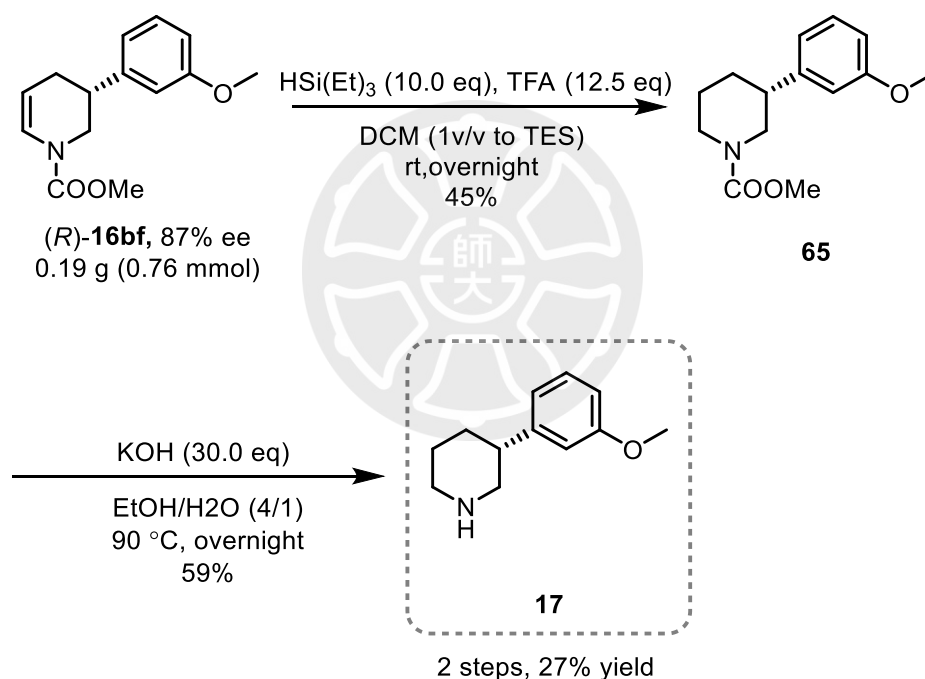


圖 6-3 以(R)-16bf 為起始物進行 (+)-Preclamol [(+)-4] 前驅物 17 之合成

以上實驗成功合成出目標產物 17，雖然所使用的起始物(R)-16bf 中含有少量四號位加成產物 59bj，但是經兩步反應及純化後並沒有測得。

由於以上合成方法之兩步總產率較低，因此我們另外也嘗試改用氮上具有甲氧羰基保護基的加成產物(R)-16af 進行(+)-Preclamol [(+)-4] 前驅物 (R)-3-(3-

methoxyphenyl)piperidine **17** 的合成(圖 6-4)。

首先，我們將銻金屬催化 1,2-不對稱加成產物 (*R*)-**16af** 作為起始物(鏡像超越值 93%)，加入三乙基矽烷(TES)及三氟乙酸(TFA)對雙鍵進行還原反應，<sup>[5]</sup> 得到具哌啶骨架的中間體 **66**，產率為 79%；再加入 4 當量的萘鈉在 -78 °C 下反應 0.5 小時，對中間體 **66** 進行去保護反應除去甲苯磺醯基保護基，<sup>[26]</sup> 生成具二級胺結構的目標產物 **17**，產率為 58%，兩步總產率為 46%。而根據 2015 年 Cossy 教授所提出的(+)-Preclamol [(+)-**4**] 合成方法中，<sup>[27]</sup> 將此二級胺結構 **17** 進行烷基化反應後，再將苯上的甲氧基水解便能生成藥物 (+)-Preclamol [(+)-**4**]。(圖 6-4)

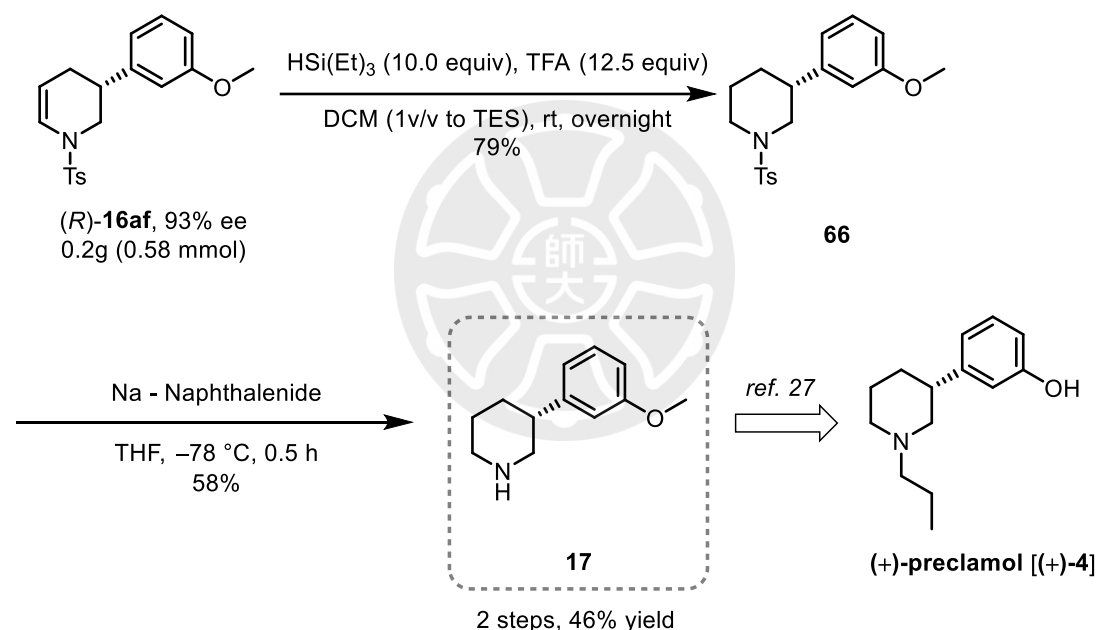


圖 6-4 以(*R*)-**16af** 為起始物進行(+)-Preclamol [(+)-**4**] 前驅物 **17** 之合成

此合成方法相對前述使用(*R*)-**16bf** 為起始物進行的合成反應，不但沒有四號位加成產物 **59** 的影響，且產率相對較高。最後，將目標產物 **17** 的  $^1\text{H}$  NMR 光譜和 Cossy 教授所合成出產物之光譜進行比對，<sup>[27]</sup> 確認成功合成出(+)-Preclamol [(+)-**4**] 前驅物 **17**。(表 6-1)

表 6-1 (+)-Preclamol [(+)-4]前驅物 **17**  $^1\text{H}$  NMR 光譜比對

$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ in ppm, $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)	
lit. <sup>[27]</sup>	Results in this thesis
1.65–1.54 (m, 2H)	2.73–1.59 (m, 2H)
1.78 (m, 1H)	1.82 (m, 1H)
2.00 (m, 1H of NH)	3.29 (m, 1H of NH)
2.16 (brs, 1H)	2.00 (brs, 1H)
2.71–2.58 (m, 3H)	2.80–2.62 (m, 3H)
3.10 (brd, $J = 11.6$ Hz, 1H)	3.17 (brd, $J = 12.7$ Hz, 1H)
3.17 (brd, $J = 7.2$ Hz, 1H)	3.22 (brd, $J = 10.9$ Hz, 1H)
3.80 (s, 3H)	3.80 (s, 3H)
6.78–6.73 (m, 2H)	6.79–6.73 (m, 2H)
6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)	6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)
7.22 (td, $J = 7.7$ and 0.8 Hz, 1H)	7.22 (t, $J = 8.3$ and 1.2 Hz, 1H)

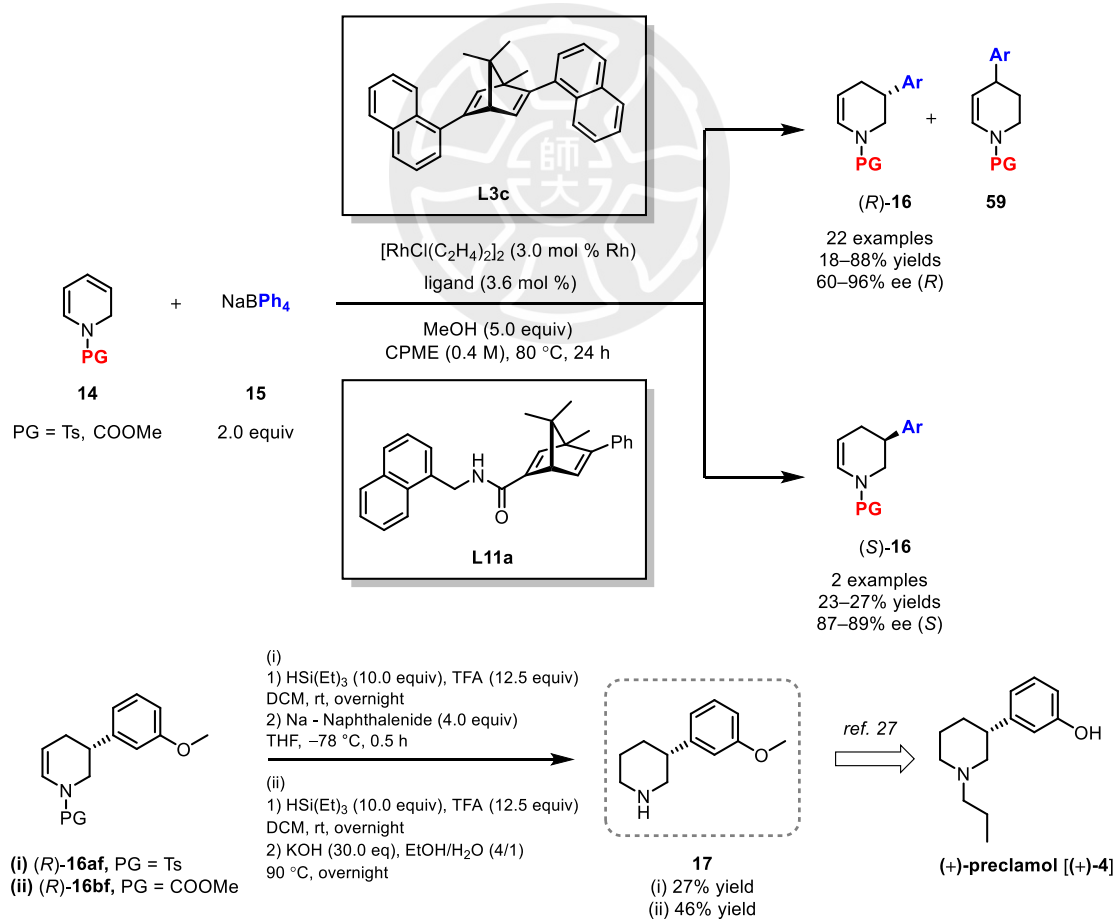
表 6-2 (+)-Preclamol [(+)-4]前驅物 17 <sup>13</sup>C NMR 光譜比對

<sup>13</sup> C NMR ( $\delta$ in ppm, CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	
lit. [27]	Results in this thesis
159.6	159.5
146.6	146.1
129.4	129.2
119.5	119.4
113.2	113.0
111.3	111.3
55.2	55.0
53.9	53.4
46.6	46.2
44.3	43.8
32.1	31.8
27.0	26.5

## 第七章 結論

經過一系列條件優化及反應性探討，我們成功使用一價銨金屬二聚體  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  及本實驗室所開發之掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L3c** 及 **L11a** 對起始物 1,2-二氫吡啶 **14a** 及四芳基硼鈉 **15** 進行不對稱催化反應，反應使用甲醇作為質子添加劑，在溶劑環戊基甲基醚中以 80 °C 反應 24 小時，生成一系列 1,2-不對稱加成產物 **16**，產物大多為三號位加成產物 **16** 及少量四號位加成產物 **59** 之混合物，亦有少數僅生成主產物 **16** 的例子，混合產率 18–88%，可單獨鑑定主產物 **16** 之鏡像超越值為 60–96%。

最後，使用加成產物 (*R*)-**16af** 及 (*R*)-**16bf** 經雙鍵還原及去保護反應成功得到 (+)-Preclamol [(+)-**4**] 前驅物 **17**，兩步總產率為 27% 及 46%。



## 第八章 實驗部分

### 分析儀器及基本實驗

#### 1. 核磁共振光譜儀 (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR) :

以 Bruker AVIII HD-400 和 Bruker AV 400 核磁共振光譜儀所測定樣品以氘化氯仿 (d-chloroform,  $\text{CDCl}_3$ ) 為溶劑，化學位移 (chemical shift) 以 ppm 為單位。氫核磁共振光譜 ( $^1\text{H}$  NMR) 的化學位移以氯仿 (chloroform) 為標準品，定義其化學位移為 7.26 ppm，或以四甲基矽烷 (tetramethylsilane, TMS) 為內標準品，定義其化學位移為 0 ppm。分裂形式 (splitting pattern) 定義如下：單峰 (s, singlet)、雙重峰 (d, doublet)、三重峰 (t, triplet)、四重峰 (q, quartet)、多重峰 (m, multiplet)；耦合常數 (coupling constant) 以  $J$  表示，單位為 Hz。光譜數據記錄依序為：化學位移 (分裂形式，耦合常數，氫數)。碳核磁共振光譜 ( $^{13}\text{C}$  NMR) 亦以同型儀器操作，其化學位移以氘化氯仿 (d-chloroform,  $\text{CDCl}_3$ ) 為標準品，並定義其化學位移為 77.0 ppm。

#### 2. 傅立葉轉換紅外光譜儀 (Fourier Transform Infrared Spectrometer, FTIR) :

使用 Paragon 500 (Perkin Elmer Paragon) 型光譜儀為測定儀器，光譜單位為波數 ( $\text{cm}^{-1}$ )。

#### 3. 高解析質譜儀 (High Resolution Mass Spectrometer, HRMS) :

使用 JEOL JMS-700 型及 AB SCIEX QSTAR® XL3 型質譜儀做為測定儀器。以飛行式正離子電灑游離法 (Time-of-Flight-Electrospray Ionization, TOF-ESI) ，及電子撞擊游離法 (Electron Impact; Electron Ionization, EI) 進行分析，係委託國立臺灣師範大學貴重儀器使用中心技術專員黃岫妮小姐代測。

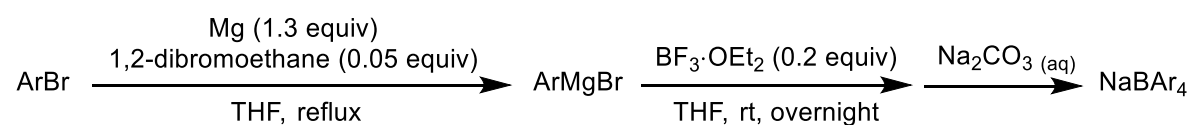
#### 4. X-Ray 單晶繞射儀 (X-Ray Single Crystal Diffractometer, SC-XRD) :

用荷蘭 Nonius Kappa CCD 單晶繞射儀、Bruker Kappa APEX II 單晶繞射儀做為測定儀器，係委託 國立臺灣師範大學化學系助教郭頂審先生代測。

5. 薄層色層分析 (**Thin-layer Chromatography, TLC**) :  
使用 MACHEREY-NAGEL , silica gel pore size 60 Å with fluorescent indicator UV254 , 0.2 mm 厚度的鋁箔薄片進行溶劑的展開，並以紫外光或顯色劑來檢視。
6. 管柱色層分析 (**Column Chromatography**) :  
使用 KM3 SCIENTIFIC CORPORATION , silica gel 45–75 µm 做為填充物。
7. 比旋光度 (**Specific Rotation**) :  
使用 JASCO P-2000 Polarimeter 做為測定儀器，測量前先以溶劑進行背景校正。比旋光度記錄為 $[\alpha](T: \text{溫度} / ^\circ\text{C}, D: \text{鈉 D 線})$ 。
8. 熔點 (**Melting Point, M.p.**) :  
使用 Mel-Temp 熔點測定儀測定。
9. 高效能液相層析 (**High-Performance Liquid Chromatography, HPLC**) :  
使用 Hitachi 7000 系列高效能液相層析系統，包括自動取樣器 (Hitachi L7200 Autosampler)、幫浦 (Hitachi L-7100 Pump)、介面控制器 (Hitachi D7000 Interface)、偵測器 (Hitachi L-7450H Diode Array Detector)。使用 CHIRALPAK 管柱 (Daicel Chemical Ind., Ltd. , AD-H 4.6 mm×250 mm 、 AS-H 4.6 mm×250 mm 、 IA 4.6 mm×250 mm 、 IB 4.6 mm×250 mm) 或 CHIRALCEL 管柱 (Daicel Chemical Ind., Ltd. , OD-H 4.6 mm×250 mm 、 OJH 4.6 mm×250 mm) 。
10. 所有實驗使用的反應物及溶劑均為分析級或試藥級。純化、除水及乾燥皆依標準處理手續進行。所有反應均於氬氣環境下以磁石攪拌子於加熱攪拌器上進行。反應瓶於真空系統下經高溫槍烘烤，冷卻後再灌入氬氣使用。

## *Preparation of sodium tetraarylborates*

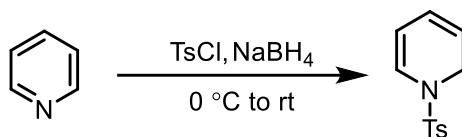
Preparation of Compound **15b–m**.



### **General procedure**

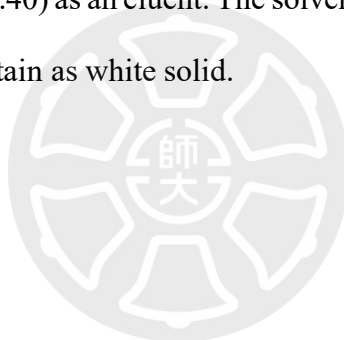
The magnesium (0.94 g, 39 mmol) in THF (20 mL) was added 1,2-dibromoethane (66  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol), and the mixture was reflux for 30 min. After a dropwise addition of arylbromide (30 mmol) to this stirring solution, the resulting reaction mixture was stirred for another 3 h. After achieved room temperature, this was followed by the slow addition of boron trifluoride diethyl etherate (0.75 mL, 6 mmol), and the resulting suspension was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then added to aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , stirred for 30 min, filtered, and then extracted with acetonitrile ( $3 \times 30$  mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure with a evaporator. The crude residue was purified by precipitation using  $\text{CHCl}_3$  / hexanes (1 / 1) to provide an powder of sodium tetraarylborates.

### *Preparation of 1-Tosyl-1,2-dihydropyridine*



#### **General procedure** <sup>[28]</sup>

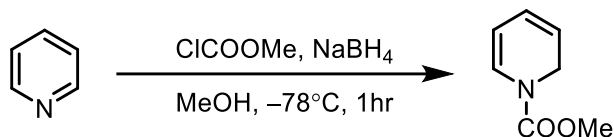
Pyridine (solvent) (40.0 mL) was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and *p*-toluenesulfonyl chloride (15.3 g, 80.0 mmol) was slowly added in. After stirring at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 10 mins,  $\text{NaBH}_4$  (3.1 g, 1.05 equiv) was slowly added in. The reaction was maintained at  $\text{rt}$  for 12 h and then quenched by ice water. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. The combined organic layer was then dried over  $\text{MgSO}_4$ . After filtration, the solvents were removed by evaporation. The crude mixture was purified by a short pad of silica gel with diethyl ether/hexanes (1:40) as an eluent. The solvent was removed by evaporation under reduced pressure to obtain as white solid.



## ***Preparation of methyl pyridine-1(2H)-carboxylate***

Preparation of Compound **15b–c**, **15f–g**

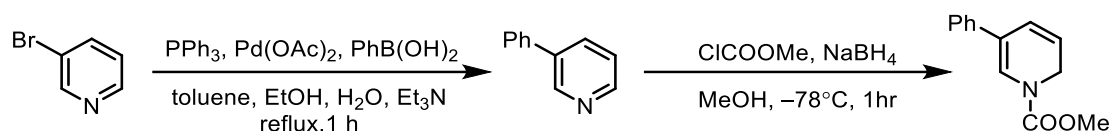
(Exemplified for **15b**)



### **General procedure <sup>[5]</sup>**

Methyl chloroformate (2.3 mL, 30.0 mmol) was added dropwise under nitrogen to a MeOH solution (100.0 mL) of NaBH<sub>4</sub> (567.0 mg, 15.0 mmol), pyridine (2.4 mL, 1.0 equiv) at -78 °C. The reaction was maintained at -78 °C for 2 h and then quenched by water. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. The combined organic layer was then dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvents were removed by evaporation. The crude mixture was purified by a short pad of silica gel with ethyl acetate/ hexanes (5:95) as an eluent. The solvent was removed by evaporation under reduced pressure to obtain ( 1.04 g, 7.5 mmol, 50%) as a clear liquid.

### Preparation of methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate



#### General procedure

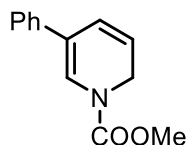
##### Step1:<sup>[19]</sup>

To a solution of 3-bromo-pyridine (1.6 g, 10 mmol, 1 eq),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (225 mg, 1 mmol, 0.1 eq),  $\text{PPh}_3$  (262 mg, 1 mmol, 0.1 eq) and phenylboronic acid (4.8 g, 40 mmol, 4 eq) in toluene (101 mL), water (50 mL), EtOH (34 mL) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (14 mL) at r.t. under  $\text{Ar}(\text{g})$ , and it was heated to reflux. After 90 min., sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$  was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL  $\times$  3). The combined organic layer was washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated to give the crude product, which was purified by column chromatography over silica gel (hexanes /ethyl acetate : 3/1) to furnish methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate as white solid.

##### Step2:<sup>[5]</sup>

Methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate (**14d**) was prepared from the corresponding pyridines according to the general procedure of methyl pyridine-1(2H)-carboxylate (**14b**) described above.

**Methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate (14d)**



Isolated as a yellow solid: 1.5% yield

M.p. = 44.5–48.0 °C  $R_f$  0.41 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45–7.24 (m, 6H), 7.27 (s, 6H), 6.84 (dd,  $J = 7.6, 53.4$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.38 (td,  $J = 6.8, 23.9$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.82 ppm (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.4 and 153.7 ( a pair of s ), 137.5, 128.5, 127.5, 125.7, 124.9, 124.4, 118.4 and 117.8 ( a pair of s ), 105.7, 53.3 ,45.3 and 45.0 ( a pair of s )

**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  3414, 3033, 2955, 2852, 1948, 1714, 1445, 1358, 1120, 759, 731  $\text{cm}^{-1}$

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  216.1025; Found 216.1024

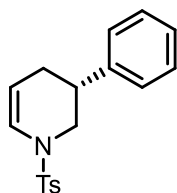
## *General Procedure for Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation*

### **Method :**

All the manipulations were performed under nitrogen atmosphere with rigorous exclusion of air. To a stirred mixture of  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  (1.2 mg, 3 mol % of Rh), chiral diene **L3c** (2.8 mg, 3.6 mol %), starting material **14** (0.2 mmol, 1.0 equiv) , sodium tetraarylborate **15** (0.4 mmol, 2.0 equiv) in CPME (0.5 mL) was added anhydrous methanol (40  $\mu\text{L}$ , 5.0 equiv). The reaction vial was heated at 80 °C. After 24 h, the product mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (diethyl ether / hexanes, 20 / 1) to afford the desired product **16**.



**(R)-3-phenyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16aa] <sup>a</sup>**



Isolated as a white solid: 83% yield [**16aa**:(**59aa**+**60**)=10:1]

**HPLC:** 92% ee. The ee is determined on a Chiralcel AD-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 0.6 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 16.05 min [(S)-enantiomer], 17.09 min [(R)-

enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = -17.2$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). M.p. =85.4–86.5 °C. R<sub>f</sub> 0.28 (diethyl ether / hexanes, 1/8)

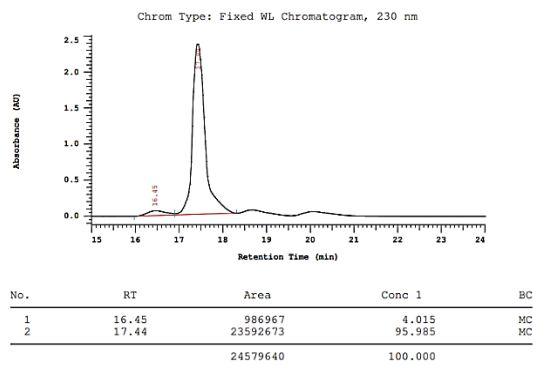
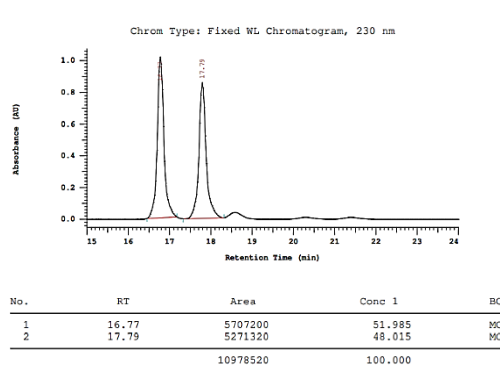
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.26–7.21 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (td, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.74–2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18–2.13 ppm (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 143.7, 142.1, 135.0, 129.8, 128.7, 127.0, 127.0, 124.9, 108.2, 49.2, 37.6, 28.6, 21.5

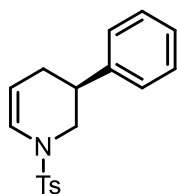
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2921, 1651, 1352, 1167, 1100, 1023, 706, 682, 560, 545 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S 314.1215; Found 314.1216

**HPLC chromatogram:**



***(S)*-3-phenyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(S)-16aa]<sup>a</sup>**

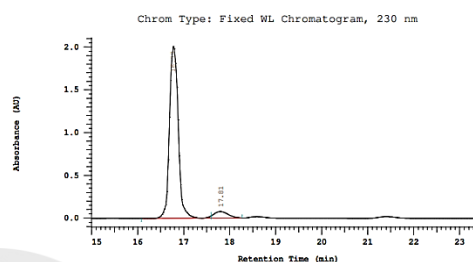
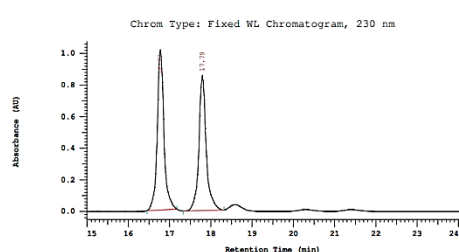


Isolated as a white solid: 27% yield [**16aa**:(**59aa**+**60**)=1.7:1]

**HPLC:** -89% ee. The ee is determined on a Chiralcel AD-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 0.6 mL/min, wavelength =

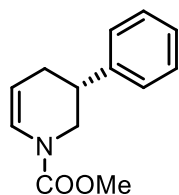
230 nm. Retention times: 16.77 min [(*S*)-enantiomer], 17.81 min [(*R*)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +17.2$  (*c* 0.14, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC chromatogram:**



No.	RT	Area	Conc 1	BC	No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.77	5707200	51.985	MC	1	16.77	13260622	94.236	MC
2	17.79	5271320	48.015	MC	2	17.81	811057	5.764	MC
		10978520	100.000				14071679	100.000	

**(R)-Methyl 3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ba]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 86% yield. (**16ba**:**59ba**=5.6:1)

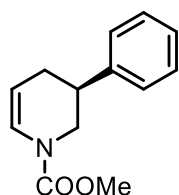
**HPLC:** Enantiomeric excess is determined via derivatization by compound (*R*)-**16ba'**.  $[\alpha]_D^{27} = +21.4$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.38 (diethyl ether / hexanes, 1/8)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.25–7.20 (m, 1H), 7.09–6.99 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 5.12–5.07 (m, 0.5H), 5.03–4.98 (m, 0.5H), 4.23 (dd, *J* = 3.3, 12.3 Hz, 0.5H), 4.09 (dd, *J* = 3.3, 12.3 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.22 (t, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.18 (t, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 2.98–2.89 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31–2.25 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 142.9 and 142.8 ( a pair of s ), 126.8, 126.4, 125.2 and 124.8 ( a pair of s ), 106.2 and 106.0 ( a pair of s ), 52.9, 47.8 and 47.5 ( a pair of s ), 38.5, 29.2

**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  3029, 2953, 1710, 1658, 1445, 1405, 1379, 1352, 1268, 1119 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 218.1181; Found 218.1184

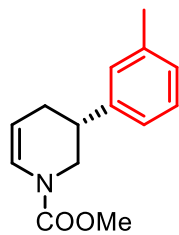


**(S)-Methyl 3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(S)-16ba]<sup>b</sup>**

Isolated as a colorless oil: 36% yield. (**16ba**:**59ba**=3.3:1)

**HPLC:** Enantiomeric excess is determined via derivatization by compound (*S*)-**16ba'**.  $[\alpha]_D^{27} = -21.6$  (*c* 0.67, CHCl<sub>3</sub>).

**Methyl (R)-3-(m-tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bb]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 72% yield (**16bb**:**59bb**=11.1:1)

**HPLC**: 96% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 0.5 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 19.17 min [(S)-enantiomer], 21.23 min [(R)-

enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +24.2$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.41 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

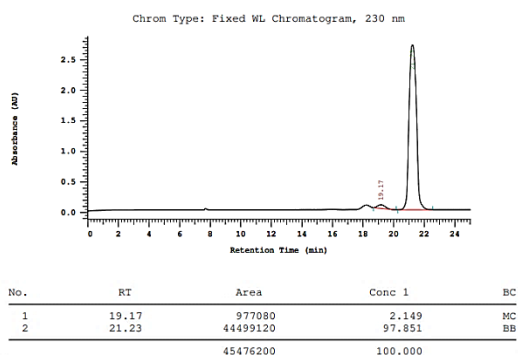
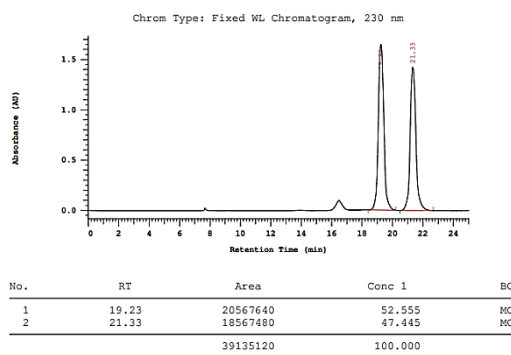
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.16–7.08 (m, 4H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 6.83 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 5.11–5.08 (m, 0.5H), 5.02–5.0 (m, 0.5H), 4.21 (dd, J = 2.4, 12.3 Hz, 0.5H), 4.06 (dd, J = 2.4, 12.3 Hz, 0.5H), 3.76 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.3, 24.2 Hz, 1H), 2.99–2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30–2.24 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 142.8 and 142.7 ( a pair of s ), 138.2, 128.5, 127.9, 127.5, 125.2, 124.7, 124.0, 106.3 and 106.1 ( a pair of s ), 52.9, 47.9 and 47.6 ( a pair of s ), 38.5, 29.2, 21.4

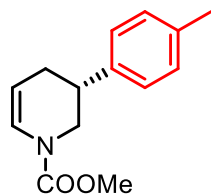
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2954, 2922, 1711, 1656, 1446, 1404, 1351, 1267, 1255, 1119 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 232.1338; Found 232.1340

**HPLC chromatogram:**



**Methyl (R)-3-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bc]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 56% yield (**16bc**:**59bc**=5.9:1)

**HPLC**: 82% ee. The ee is determined on a Chiralcel AS-H column with hexanes/2-propanol = 99/1, flow = 1.0 mL/min, wavelength =

225 nm. Retention times: 9.57 min [(S)-enantiomer], 8.40 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +23.1$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.40 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

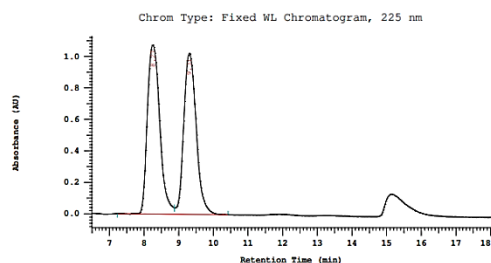
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.16–7.08 (m, 4H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 6.83 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 5.10–5.08 (m, 0.5H), 5.03–4.96 (m, 0.5H), 4.21 (dd, J = 2.4, 12.3 Hz, 0.5H), 4.06 (dd, J = 2.4, 12.3 Hz, 0.5H), 3.76 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.3, 24.2 Hz, 1H), 2.99–2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30–2.24 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 139.9 and 139.8 ( a pair of s ), 136.4, 129.3, 127.0, 125.2 and 124.7 ( a pair of s ), 106.3 and 106.1 ( a pair of s ), 53.0, 48.0 and 47.6 ( a pair of s ), 38.1, 29.3, 21.0

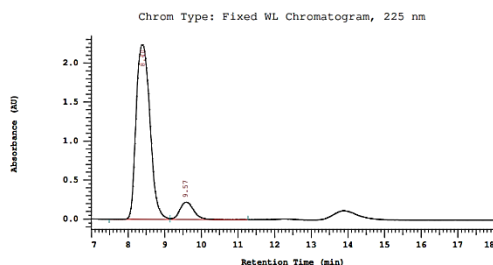
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2922, 1715, 1654, 1446, 1404, 1350, 1268, 1203, 1118, 812 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 232.1338; Found 232.1341

**HPLC chromatogram:**

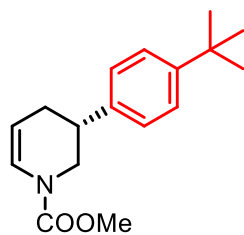


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	8.27	13344956	50.955	MC
2	9.31	12844483	49.045	MC
		26189439	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	8.40	29343654	91.015	MC
2	9.57	2896827	8.985	MC
		32240481	100.000	

**Methyl (R)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bd]**<sup>b, c</sup>



Isolated as a colorless oil: 52% yield (**16bd**:**59bd**=6.3:1)

**HPLC**: 73% ee. The ee is determined on a Chiralcel OJ-H column with hexanes/2-propanol = 99/1, flow = 0.8 mL/min, wavelength = 220 nm. Retention times: 22.91 min [(*S*)-enantiomer], 16.29 min

[(*R*)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +27.7$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). *R<sub>f</sub>* 0.44 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

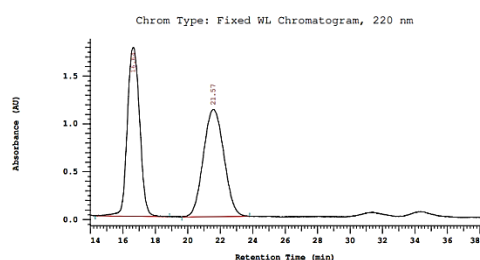
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 5.12–5.06 (m, 0.5H), 5.03–4.97 (m, 0.5H), 4.24 (dd, *J* = 3.0, 12.3 Hz, 0.5H), 4.09 (dd, *J* = 3.0, 12.3 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.22 (t, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.17 (t, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.31–2.26 (m, 2H), 1.32 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 149.7, 139.8 and 139.7 ( a pair of s ), 126.8, 125.5, 125.3 and 125.2 ( a pair of s ), 124.7, 106.3 and 106.1( a pair of s ), 52.9, 48.0 and 47.6 ( a pair of s ), 38.0 and 37.9 ( a pair of s ), 34.4, 31.3, 29.2

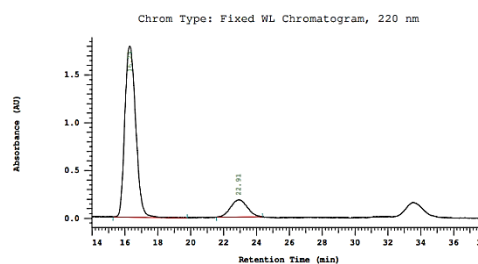
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2958, 1714, 1656, 1445, 1404, 1349, 1268, 1197, 1120, 768 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> 274.1807; Found 274.1810

**HPLC chromatogram:**

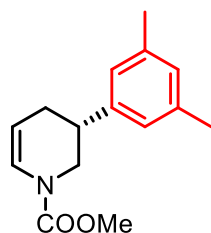


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.64	46577081	48.576	MC
2	21.57	49307379	51.424	MC
		95884460	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.29	41065900	86.549	BB
2	22.91	6382060	13.451	BB
		47447960	100.000	

**Methyl (R)-3-(3,5-dimethylphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16be]**<sup>b, c</sup>



Isolated as a colorless oil: 29% yield (**16be**:**59be**=16.7:1)

**HPLC**: 83% ee. The ee is determined on a Chiralcel OJ-H column with hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 0.8 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 9.01 min [(S)-enantiomer], 10.19 min [(R)-enantiomer].

$[\alpha]_D^{27} = +26.8$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.45 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

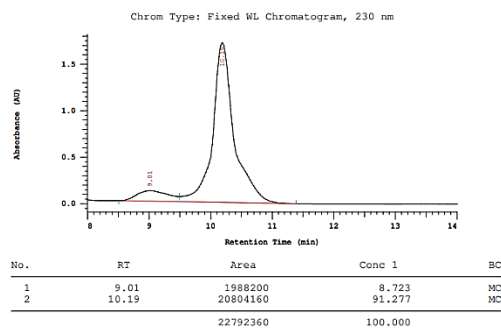
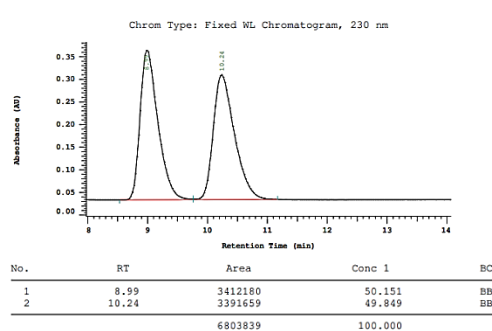
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.98–6.87 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.12–5.07 (m, 0.5H), 5.03–4.97 (m, 0.5H), 4.23 (dd, *J* = 3.1, 12.6 Hz, 0.5H), 4.08 (dd, *J* = 3.1, 12.6 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.20 (t, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 3.15 (t, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.29–2.23 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.1 and 153.7 ( a pair of s ), 142.9 and 142.7 ( a pair of s ), 138.2 and 138.1 ( a pair of s ), 132.6 and 132.4 ( a pair of s ), 128.5, 125.1, 124.9, 106.5 and 106.3 ( a pair of s ), 53.0 and 52.8 ( a pair of s ), 48.0 and 47.7 ( a pair of s ), 38.5 and 38.4 ( a pair of s ), 29.3, 21.3

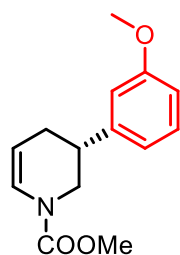
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2920, 1710, 1657, 1606, 1445, 1405, 1351, 1254, 1196, 1120 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 246.1494; Found 246.1495

**HPLC chromatogram:**



**Methyl (R)-3-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bf]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 43% yield (**16bf**:**59bf**=7.7:1)

**HPLC**: 91% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 1.0 mL/min, wavelength = 220 nm. Retention times: 16.37 min [(S)-enantiomer], 18.45 min [(R)-

enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +30.4$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.19 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

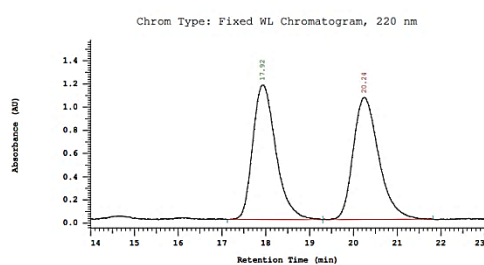
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.26–7.22 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5H), 6.83–6.75 (m, 3H), 5.12–5.06 (m, 0.5H), 5.03–4.97 (m, 0.5H), 4.23 (dd, *J* = 2.2, 12.5 Hz, 0.5H), 4.09 (dd, *J* = 2.2, 12.5 Hz, 0.5H), 3.80 (s, 3H), 3.76 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.24 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.20 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.31–2.25 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 159.8, 154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 144.6 and 144.5 ( a pair of s ), 129.6, 125.2 and 124.8 ( a pair of s ), 119.5, 113.1, 111.9, 106.2 and 106.0 ( a pair of s ), 55.2, 53.0, 47.8 and 47.5 ( a pair of s ), 38.6 and 38.5 ( a pair of s ), 29.3 and 29.1 ( a pair of s )

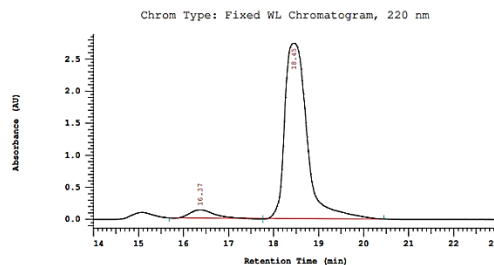
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2953, 1710, 1657, 1602, 1445, 1405, 1352, 1268, 1197, 1120 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> 248.1287; Found 248.1291

**HPLC chromatogram:**

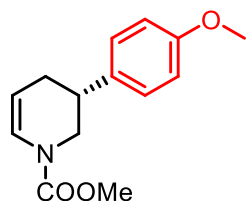


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	17.92	21145800	49.805	BB
2	20.24	21311040	50.195	MC
		42456840	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.37	2234398	4.551	MC
2	18.45	46864860	95.449	MC
		49099258	100.000	

**Methyl (R)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bg]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 86% yield (**16bg**:**59bg**=14.1:1)

**HPLC**: 80% ee. The ee is determined on a Chiralcel OJ-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 1.0 mL/min, wavelength

= 230 nm. Retention times: 16.80min [(S)-enantiomer], 23.23 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +27.3$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.30 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

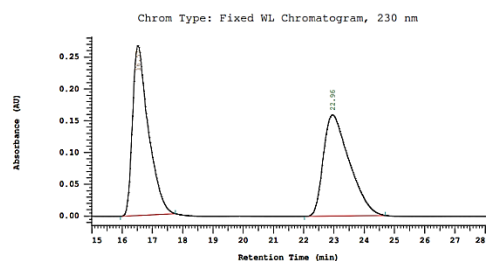
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.16–7.10 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H), 5.12–5.07 (m, 0.5H), 5.01–4.95 (m, 0.5H), 4.19 (dd, *J* = 1.9, 12.5 Hz, 0.5H), 4.06 (dd, *J* = 1.9, 12.5 Hz, 0.5H), 3.78 (d, *J* = and 3.76 (a pair of s, 3H), 3.19 (t, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 3.17 (t, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.27–2.22 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 158.4, 154.0, 153.7 and 135.0 ( a pair of s ), 128.0, 125.2 and 124.7 ( a pair of s ), 114.0, 106.3 and 106.1 ( a pair of s ), 55.2, 52.9, 48.1 and 47.7 ( a pair of s ), 37.6 and 37.6 ( a pair of s ), 29.4

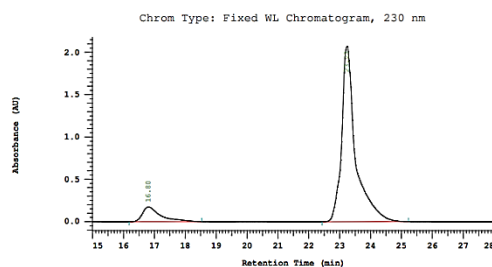
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2953, 1711, 1658, 1515, 1445, 1404, 1351, 1251, 1205, 1118 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> 248.1287; Found 248.1291

**HPLC chromatogram:**

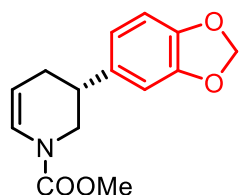


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.53	4864480	50.700	MC
2	22.96	4730120	49.300	BB
		9594600	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.80	3529120	9.831	BB
2	23.23	32370361	90.169	BB
		35899481	100.000	

**Methyl (R)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate**  
**[(R)-16bh]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 36% yield (**16bh**:**59bh**=9.1:1)

**HPLC**: 78% ee. The ee is determined on a Chiralcel OJ-H column with hexanes/2-propanol = 95/5, flow = 1.0 mL/min, wavelength =

220 nm. Retention times: 26.37min [(S)-enantiomer], 32.48 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +11.2$  (c 0.14, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.18 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

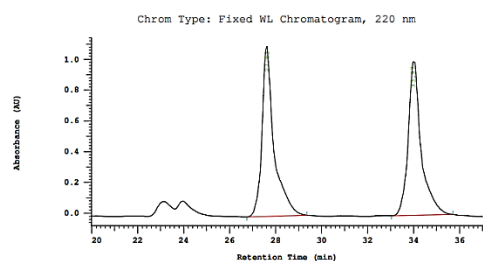
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.74–6.65 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.06–5.09 (m, 0.5H), 4.97–5.0 (m, 0.5H), 4.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 4.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.17 (t, *J* = 11.8 Hz, 0.5H), 3.15 (t, *J* = 11.8 Hz, 0.5H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.32–2.15 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 147.8, 146.3, 136.9, 125.3 and 124.8 ( a pair of s ), 120.1, 108.4, 107.5, 106.2 and 106.0 ( a pair of s ), 100.9, 53.0, 48.1 and 47.7 ( a pair of s ), 38.3, 29.5

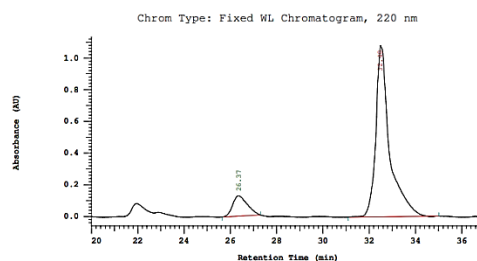
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2919, 1711, 1444, 1351, 1255, 1196, 1117, 1039, 805, 766 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> 262.1079; Found 262.182

**HPLC chromatogram:**

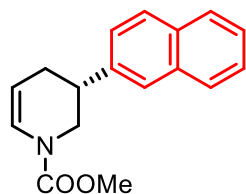


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	27.63	19987400	50.400	BB
2	33.97	19669840	49.600	BB
		39657240	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	26.37	2816560	11.217	BB
2	32.48	22293200	88.783	MC
		25109760	100.000	

**Methyl (R)-3-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bi]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a white solid: 76% yield (**16bi**:**59bi**=7.1:1)

**HPLC**: 69% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 0.6 mL/min,

wavelength = 220 nm. Retention times: 28.32 min [(S)-enantiomer], 32.11 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +37.0$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). M.p. = 109.8–115.0 °C. R<sub>f</sub> 0.38 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

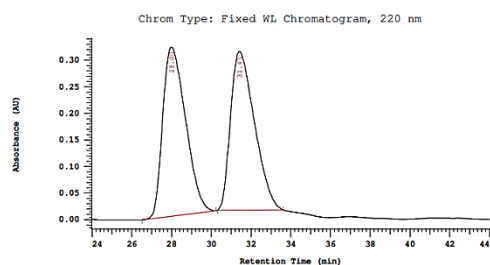
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.81 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.17–5.11 (m, 0.5H), 5.08–5.01 (m, 0.5H), 4.32 (dd, J = 3.1, 12.4 Hz, 0.5H), 4.17 (dd, J = 3.1, 12.4 Hz, 0.5H), 3.78 and 3.74 (a pair of s, 3H), 3.35 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.33 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.39 (q, J = 2.3 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.0 and 153.7 ( a pair of s ), 140.3, 133.5, 132.4, 128.3, 127.6 and 127.6 ( a pair of s ), 126.1, 125.7, 125.4, 124.9, 106.3 and 106.0 ( a pair of s ), 53.0, 47.9 and 47.5 ( a pair of s ), 38.6, 29.3

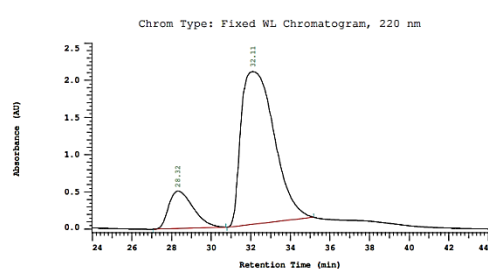
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2953, 1710, 1658, 1445, 1404, 1370, 1350, 1272, 1195, 1117 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 268.1338; Found 268.1341

**HPLC chromatogram:**

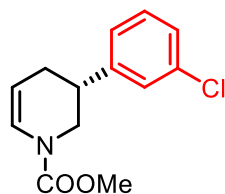


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	28.00	12690228	50.400	MC
2	31.41	12489025	49.600	MC
		25179253	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	28.32	21651049	15.339	BB
2	32.11	1.195E+08	84.661	BB
		1.411E+08	100.000	

**Methyl (R)-3-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bj]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 87% yield (**16bl**:**59bl**=11.1:1)

**HPLC**: 86% ee. The ee is determined on a AS-H Chiralcel column with hexanes/2-propanol = 99/1, flow = 0.6 mL/min, wavelength =

220 nm. Retention times: 18.29 min [(S)-enantiomer], 15.76 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +19.9$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.3 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

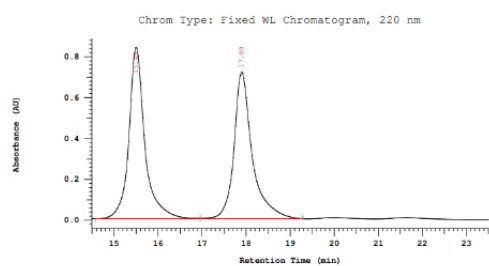
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.28–7.19 (m, 3H), 7.12–7.09 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 5.12–5.05 (m, 0.5H), 5.03–4.96 (m, 0.5H), 4.21 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 4.07 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.74 (a pair of s, 3H), 3.24 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.21 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.35–2.19 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 153.9 and 153.6 (a pair of s), 145.0 and 144.8 (a pair of s), 134.5, 129.9, 127.4, 127.1, 125.4, 125.0, 105.9 and 105.7 (a pair of s), 77.1, 53.1, 47.6 and 47.3 (a pair of s), 38.3, 29.1.

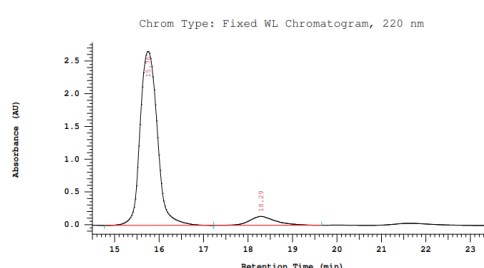
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2954, 1708, 1657, 1445, 1404, 1377, 1351, 1258, 1120, 697 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl 252.0791; Found 252.0795

**HPLC chromatogram:**

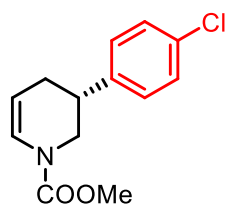


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	15.49	10575080	50.579	MC
2	17.89	10332879	49.421	MC
		20907959	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	15.76	35846003	92.939	MC
2	18.29	2723415	7.061	MC
		38569418	100.000	

**Methyl (R)-3-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bk]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a white solid: 72% yield (**16bk**:**59bk**=9.1:1)

**HPLC**: 82% ee. The ee is determined on a Chiralcel AS-H column with hexanes/2-propanol = 99/1, flow = 1.0 mL/min, wavelength =

225 nm. Retention times: 12.51 min [(S)-enantiomer], 10.99 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +26.0$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). M.p. = 58.9–64.8 °C. R<sub>f</sub> 0.38 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

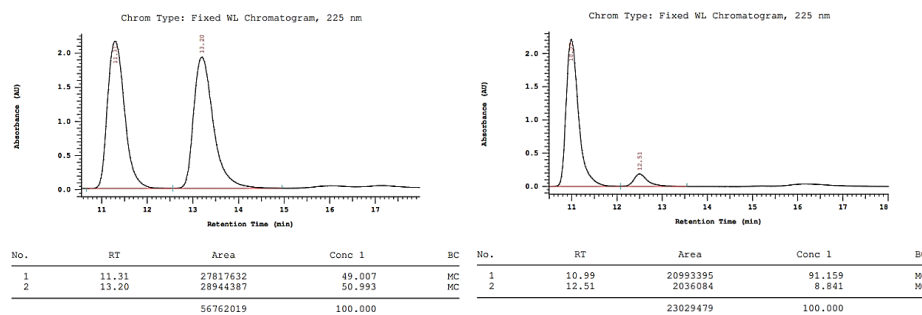
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 5.10–5.06 (m, 0.5H), 5.02–4.96 (m, 0.5H), 4.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 4.05 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.74 (a pair of s, 3H), 3.23 (t, *J* = 11.4 Hz, 0.5H), 3.21 (t, *J* = 11.4 Hz, 0.5H), 3.02–2.93 (m, 1H), 2.34–2.18 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 153.9 and 153.7 ( a pair of s ), 141.3 and 141.2 ( a pair of s ), 132.5, 128.7 and 128.4 ( a pair of s ), 125.3, 124.9, 105.9 and 105.7 ( a pair of s ), 53.0 and 52.9 ( a pair of s ), 47.6 and 47.3 ( a pair of s ), 37.9 and 37.8 ( a pair of s ), 29.1 and 29.0 ( a pair of s )

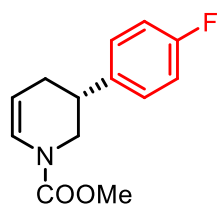
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2954, 1711, 1658, 1446, 1404, 1379, 1351, 1268, 1204, 1120 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl 252.0791; Found 252.0793

**HPLC chromatogram:**



**Methyl (R)-3-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bl]** <sup>b, c</sup>



Isolated as a colorless oil: 66% yield (**16bl**:**59bl**)=8.3:1)

**HPLC:** 87% ee. The ee is determined on a Chiralcel AS-H column with hexanes/2-propanol = 99/1, flow = 1.0 mL/min, wavelength =

225 nm. Retention times: 17.49 min [(S)-enantiomer], 15.17 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +19.2$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.39 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.19–7.15 (m, 2H), 7.05–6.95 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 5.11–5.06 (m, 0.5H), 5.02–4.97 (m, 0.5H), 4.18 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 4.05 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.74 (a pair of s, 3H), 3.22 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.19 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.30–2.19 (m, 2H).

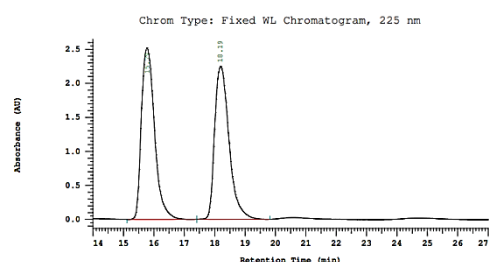
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.9 and 160.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 240 Hz), 153.9 and 153.7 (a pair of s), 138.4, 128.58 and 128.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8 Hz), 125.3 and 124.8 (a pair of s), 115.5 and 115.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20 Hz), 105.8, 53.0 and 52.9 (a pair of s), 47.9 and 47.5 (a pair of s), 37.7 and 37.7 (a pair of s), 29.3 and 29.2 (a pair of s)

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -116.02 and -116.14 (a pair of rotamer)

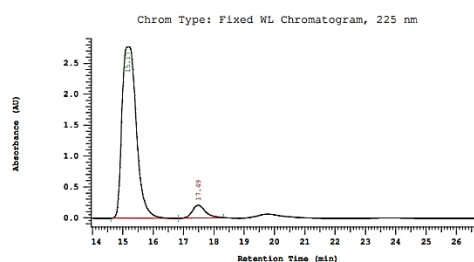
**FTIR** (KBr, neat)  $\tilde{\nu}$  2957, 1712, 1513, 1446, 1405, 1378, 1351, 1256, 1226, 1120 cm<sup>-1</sup>

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> 236.1087; Found 236.1093

**HPLC chromatogram:**

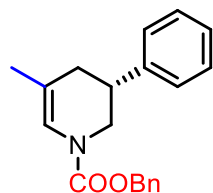


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	15.79	38073382	50.743	BB
2	18.19	36957977	49.257	BB
		75031359	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	15.17	45558201	93.588	BB
2	17.49	3121280	6.412	MC
		48679481	100.000	

**Benzyl (R)-5-methyl-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ca]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 43% yield (**16ca**:**59ca**=5.9:1)

**HPLC**: 95% ee. The ee is determined on a Chiralcel AD-H column

with hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 0.9 mL/min, wavelength =

220 nm. Retention times: 19.52 min [(S)-enantiomer], 17.29 min [(R)-

enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +22.0$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

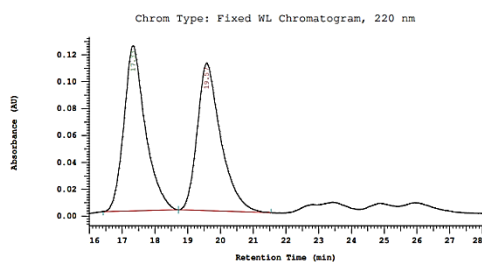
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.41–7.17 (m, 10H), 6.79 (s, 0.5H), 6.68 (s, 0.5H), 5.20–5.12 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 2.3, 12.1 Hz, 0.5H), 4.07 (dd, J = 2.3, 12.1 Hz, 0.5H), 3.23 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.17 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.06–2.97 (m, 1H), 2.29–2.15 (m, 3H), 1.75 and 1.72 (a pair of s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 153.3 and 153.0 ( a pair of s ), 142.9 and 142.7 ( a pair of s ), 136.5 and 136.3 ( a pair of s ), 128.6, 128.5, 128.0, 127.2, 126.8, 125.5, 120.1 and 119.6 ( a pair of s ), 115.6 and 115.2 ( a pair of s ), 67.4, 47.2 and 47.1 ( a pair of s ), 38.8 and 38.6 ( a pair of s ), 34.8, 20.6

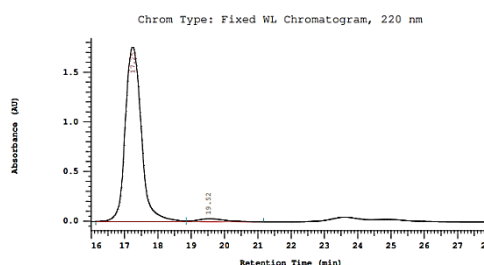
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2913, 1706, 1410, 1352, 1271, 1201, 1175, 1114, 760, 698 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 308.1651; Found 308.1653

**HPLC chromatogram:**

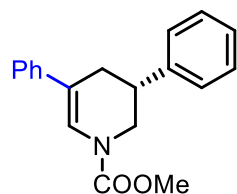


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	17.33	2800800	50.703	BB
2	19.57	2723120	49.297	MC
		5523920	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	17.25	29378096	97.403	MC
2	19.52	783422	2.597	MC
		30161518	100.000	

**Methyl (R)-3,5-diphenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16da]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 36% yield (**16da**:**59da**=5.2:1)

**HPLC**: 98% ee. The ee is determined on a Chiralcel OJ-H column

with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 1.0 mL/min, wavelength

= 220 nm. Retention times: 15.28 min [(*S*)-enantiomer], 17.36 min [(*R*)-

enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +31.4$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). M.p. = 55.8–67.0 °C *R<sub>f</sub>* 0.35 (diethyl

ether / hexanes, 1/8 )

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.36–7.20 (m, 5H), 6.77 (s, 0.5H), 6.64 (s, 0.5H), 4.20

(d, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 4.04 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 3.76 and 3.71 (a pair of s, 3H), 3.17

(t, *J* = 11.3 Hz, 0.5H), 3.14 (t, *J* = 11.3 Hz, 0.5H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.30–2.14 (m,

2H), 1.75 and 1.73 (a pair of s, 3H).

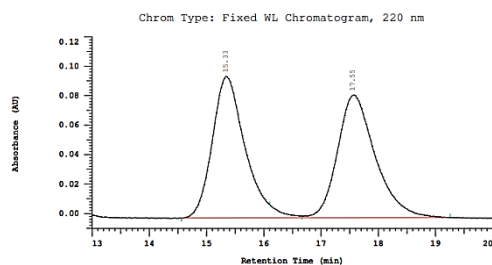
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.2 and 153.9, 142.6, 139.7, 128.7, 128.5, 127.0,

126.4, 124.5, 122.6 and 122.2, 117.6, 53.2, 47.6 and 47.3, 38.6 and 38.5, 32.1 and 31.9

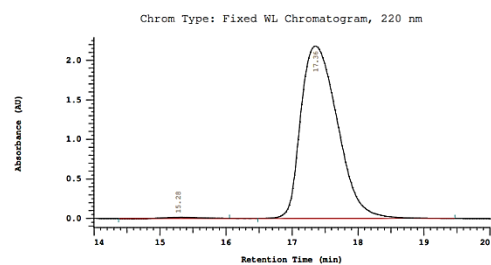
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2953, 1712, 1644, 1445, 1390, 1318, 1274, 1202, 756, 698 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 294.1494; Found 294.1494

**HPLC chromatogram:**

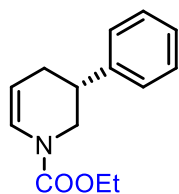


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	15.33	1851004	49.358	MC
2	17.55	1899124	50.642	MC
		3750128	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	15.28	358867	0.843	MC
2	17.36	42225251	99.157	MC
		42584118	100.000	

**Ethyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ha]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 82% yield (**16ia**:**59ia**=4.1:1)

**HPLC**: 91% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 0.8 mL/min, wavelength = 225

nm. Retention times: 11.12 min [(*S*)-enantiomer], 12.00 min [(*R*)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = +16.7$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  0.33 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

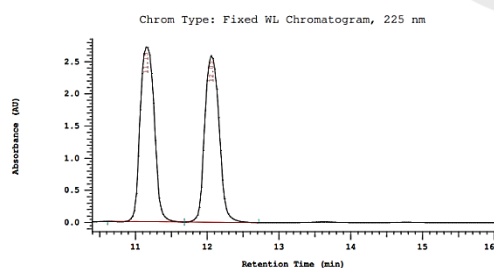
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.37–7.20 (m, 5H), 6.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.5H), 6.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.5H), 5.09 (t,  $J = 3.9$  Hz, 0.5H), 4.99 (t,  $J = 3.9$  Hz, 0.5H), 4.25–4.08 (m, 3H), 3.25 (t,  $J = 12.1$  Hz, 0.5H), 3.20 (t,  $J = 12.1$  Hz, 0.5H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.32–2.26 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1.5H), 1.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1.5H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  153.5 and 153.2, 143.0 and 142.8, 128.6, 127.1, 126.8, 125.2 and 124.9, 106.0 and 105.7, 61.8, 47.8 and 47.4, 38.6 and 38.4, 29.3, 14.5

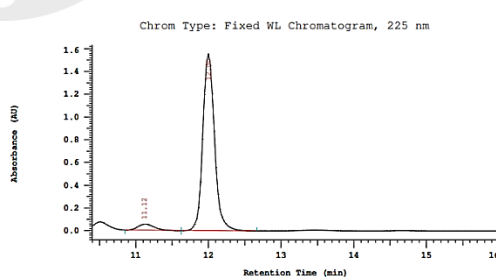
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2985, 1710, 1658, 1411, 1379, 1339, 1266, 1116, 762, 700 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 232.1338; Found 232.1335

**HPLC chromatogram:**

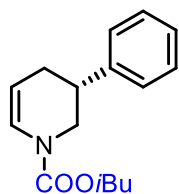


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	11.15	18747609	50.966	MC
2	12.05	18037011	49.034	MC
		36784620	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	11.12	396515	4.371	MC
2	12.00	8675804	95.629	MC
		9072319	100.000	

***Isobutyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ia]<sup>b, c</sup>***



Isolated as a colorless oil: 79% yield (**16ja**:**59ja**=3.6:1)

**HPLC**: 85% ee. The ee is determined on a Chiralcel OJ-H column with

hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 0.7 mL/min, wavelength = 230 nm.

Retention times: 11.12 min [(*S*)-enantiomer], 16.56 min [(*R*)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} =$

+16.2 (*c* 0.46, CHCl<sub>3</sub>). *R<sub>f</sub>* 0.56 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

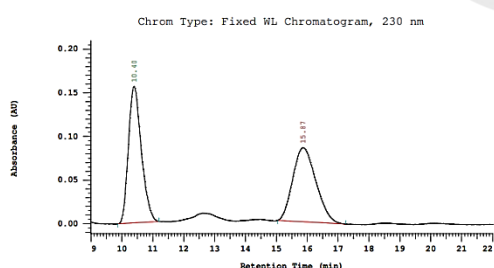
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.36–7.20 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 5.13–5.05 (m, 0.5H), 5.04–4.97 (m, 0.5H), 4.24 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H), 4.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H), 3.96–3.87 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 11.9 Hz, 0.5H), 3.20 (t, *J* = 11.9 Hz, 0.5H), 3.04–2.94 (m, 1H), 2.32–2.27 (m, 2H), 0.98–0.87 (m, 7H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 153.7 and 153.4, 143.1 and 142.9, 128.7, 127.2, 126.8, 125.4 and 124.9, 106.1 and 105.9, 72.0, 47.8 and 47.5, 38.6 and 38.5, 29.4, 27.9, 19.1

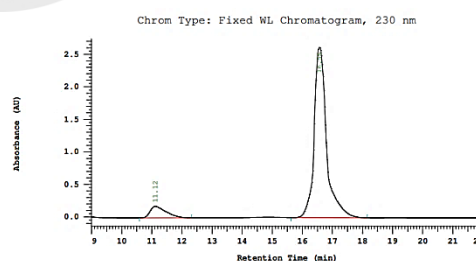
**FTIR** (KBr, neat)  $\tilde{\nu}$  2961, 1711, 1658, 1412, 1384, 1352, 1265, 1204, 1116, 700 cm<sup>-1</sup>

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 260.1651; Found 260.1655

**HPLC chromatogram:**

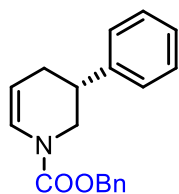


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	10.40	2271440	50.807	BB
2	15.87	2199320	49.193	MC
		4470760	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	11.12	3168580	7.780	BB
2	16.56	37558758	92.220	BB
		40727338	100.000	

**Benzyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ja]<sup>b, c</sup>**



Isolated as a colorless oil: 74% yield (**16ka**:**59ka**=7.2:1)

**HPLC**: 91% ee. The ee is determined on a Chiralcel IA column with

hexanes/2-propanol = 98/2, flow = 0.3 mL/min, wavelength = 220 nm.

Retention times: 43.44 min [(S)-enantiomer], 40.11 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} =$

+12.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.35 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

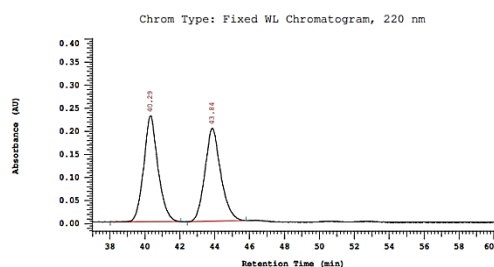
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.40–7.27 (m, 7H), 7.25–7.17 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 5.22–5.14 (m, 2H), 5.14–5.08 (m, 0.5H), 5.03–4.97 (m, 0.5H), 4.25 (q, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 4.12 (q, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 3.29 (t, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 3.23 (t, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 3.04–2.93 (m, 1H), 2.31–2.25 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 153.3 and 153.0, 142.9 and 142.7, 136.2, 128.6 and 128.5, 128.4, 128.1 and 128.0, 127.1, 126.8, 125.2 and 124.8, 106.5 and 106.2, 67.5, 47.8 and 47.6, 38.5 and 38.4, 29.2

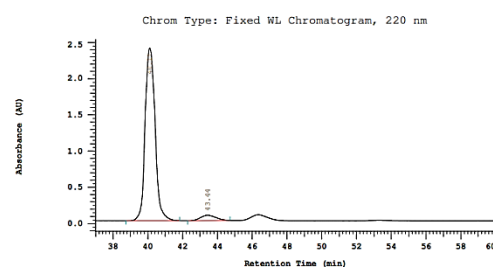
**FTIR** (KBr, neat)  $\tilde{\nu}$  3031, 2920, 1710, 1658, 1410, 1343, 1265, 1113, 761, 699 cm<sup>-1</sup>

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 294.1494; Found 294.1498

**HPLC chromatogram:**

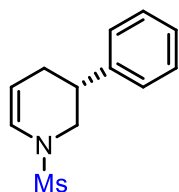


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	40.29	6525640	50.828	MC
2	43.84	6313000	49.172	MC
		12838640	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	40.11	47719680	95.592	MC
2	43.44	2200600	4.408	MC
		49920280	100.000	

***(R)*-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16ka]**



Isolated as a colorless oil: 52% yield

**HPLC:** 94% ee. The ee is determined on a Chiralcel AD-H column with hexanes/2-propanol = 95/5, flow = 1.0 mL/min, wavelength = 230

nm. Retention times: 20.99 min [(*S*)-enantiomer], 16.27 min [(*R*)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = -16.4$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). M.p. = 76.9–81.0 °C.  $R_f$  0.25 (diethyl ether / hexanes, 1/3 )

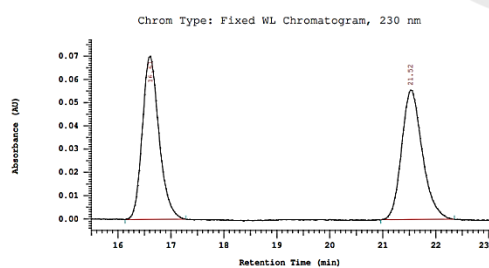
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37–7.32 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 3H), 6.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.17 (ddd,  $J = 3.1, 4.9, 8.1$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 3.3, 12.1$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 10.3, 11.9$  Hz, 1H), 3.13–3.04 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.36–2.30 ppm (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  142.0, 128.7, 127.1, 124.5, 107.4, 49.3, 38.1, 37.8, 28.4

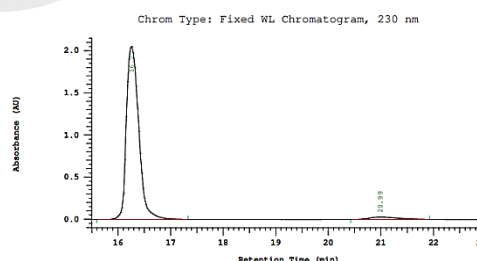
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2927, 1345, 1212, 1159, 1023, 961, 793, 753, 701, 515  $\text{cm}^{-1}$

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  238.0902; Found 238.0904

**HPLC chromatogram:**

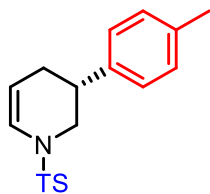


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.61	771520	50.381	MC
2	21.52	759840	49.619	MC
		1531360	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.27	16651560	97.076	BB
2	20.99	501600	2.924	BB
		17153160	100.000	

**(R)-3-(p-tolyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16ac]**



Isolated as a colorless oil: 64% yield

**HPLC:** 90% ee. The ee is determined on a Chiralcel AS-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 1.0 mL/min, wavelength =

230 nm. Retention times: 25.92 min [(S)-enantiomer], 31.55 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = -10.4$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). M.p. = 115.7–123.5 °C. R<sub>f</sub> 0.39 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

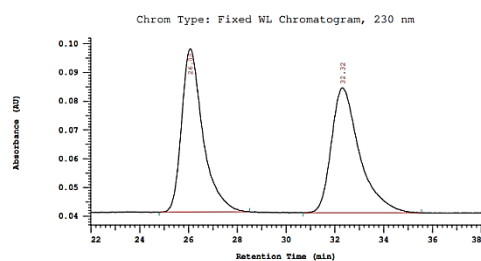
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (td, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.5, 12.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 11.7, 11.7 Hz, 1H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15–2.1 ppm (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.6, 139.1, 136.6, 135.1, 129.7, 129.3, 127.1, 126.9, 124.8, 108.2, 49.3, 37.2, 28.7, 21.5, 20.9

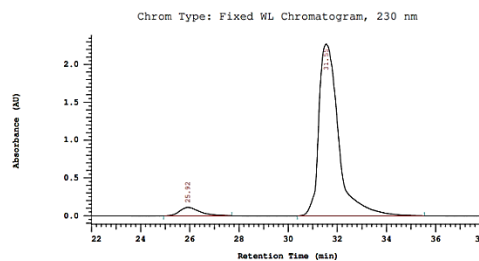
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2922, 1598, 1351, 1167, 1100, 1024, 814, 678, 566, 548 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S 328.1371; Found 328.1371

**HPLC chromatogram:**

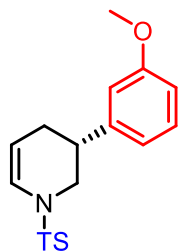


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	26.08	1715360	49.617	MC
2	32.32	1741840	50.383	MC
		3457200	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	25.92	3218400	4.830	MC
2	31.55	63421600	95.170	MC
		66640000	100.000	

**(R)-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16af]**



Isolated as a colorless oil: 88% yield

**HPLC:** 90% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 1.0 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 12.69 min [(S)-enantiomer], 15.41 min [(R)-

enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = -22.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). M.p. = 81.0–87.3 °C.  $R_f$  0.25 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

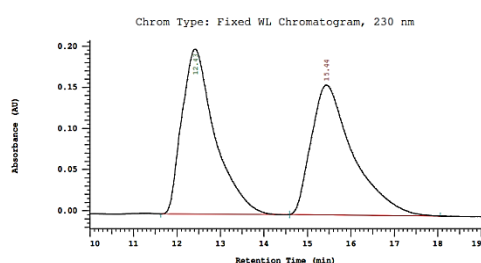
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 2.8, 8.4$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.60–6.58 (m, 1H), 5.11 (td,  $J = 3.1, 9.7$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 3.4, 12.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17–2.11 ppm (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  159.8, 143.73, 143.68, 135.0, 129.7, 127.0, 124.9, 119.3, 113.2, 111.9, 108.1, 55.1, 49.1, 37.7, 28.6, 21.5

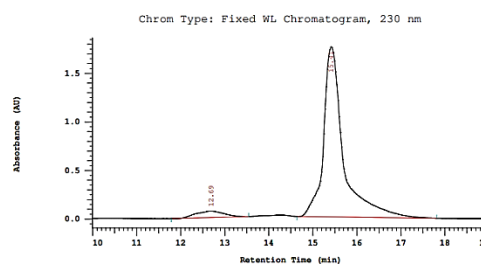
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2924, 1600, 1462, 1351, 1264, 1167, 1102, 1024, 610, 555  $\text{cm}^{-1}$

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  344.1320; Found 344.1322

**HPLC chromatogram:**

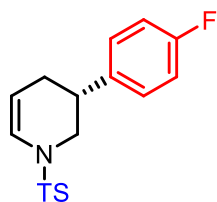


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	12.43	5277080	50.125	BB
2	15.44	5250840	49.875	MC
		10527920	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	12.69	1498800	5.197	MC
2	15.41	27339718	94.803	MC
		28838518	100.000	

**(R)-3-(4-fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16aj]<sup>b</sup>**



Isolated as a colorless oil: 79% yield (**16aj**:**59aj**=8.9:1)

**HPLC**: 94% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 1.0 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 12.69 min [(S)-enantiomer], 15.41 min

[(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = -22.3$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). M.p. = 90.8–100.0 °C. R<sub>f</sub> 0.25 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04–6.94 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13–5.08 (m, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 1.4, 3.1, 12.0 Hz, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20–2.06 ppm (m, 2H).

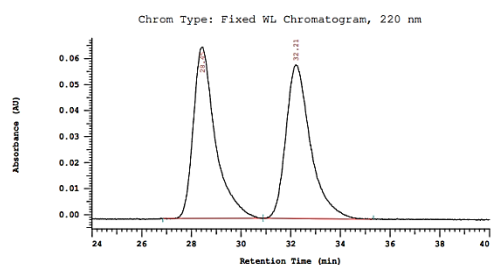
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163.0 and 160.5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 250), 143.7, 137.8, 135.0, 129.8, 128.5 and 128.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10), 127.0, 124.9, 115.6 and 115.4 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 20), 107.8, 49.2, 36.9, 28.7, 21.5

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ –115.67

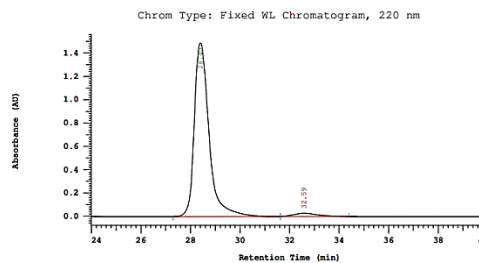
**FTIR** (KBr, neat)  $\tilde{\nu}$  2925, 1600, 1513, 1351, 1226, 1168, 1100, 834, 679. 547 cm<sup>-1</sup>

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>S 332.1121; Found 332.1118

**HPLC chromatogram:**

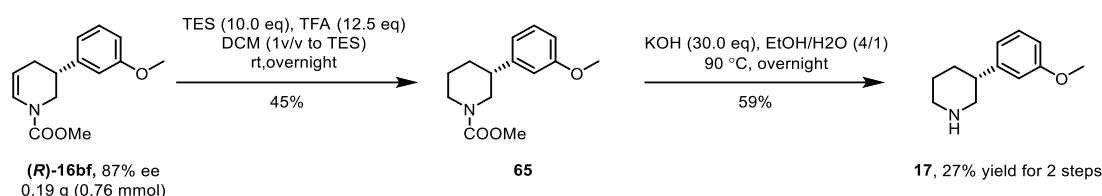


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	28.45	2017760	49.833	MC
2	32.21	2031300	50.167	MC
		4049060	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	28.40	30634480	97.034	BB
2	32.59	936440	2.966	MC
		31570920	100.000	

### Formal synthesis of (+)-Preclamol [(+)-4]



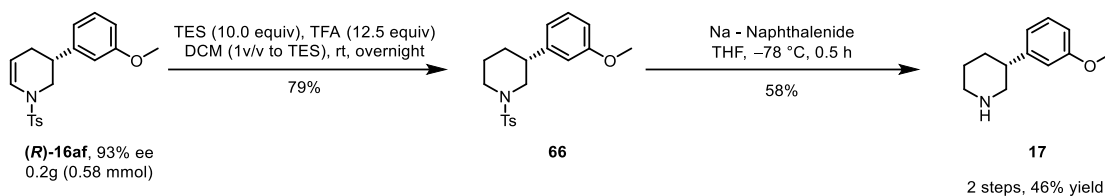
#### Method A:

##### Synthesis of methyl (*R*)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate (**65**): <sup>151</sup>

To a solution of (**R**)-**16bf** compound (0.76 mmol), triethylsilane (0.88 g, 7.60 mmol) in dichloromethane (1v/v to TES) was added dropwise trifluoroacetic acid (1.08 g, 9.5 mmol) at r.t. After the addition was complete, the reaction was stirred overnight. Then, the reaction was concentrated in vacuo to give the crude product, which was purified by column chromatography over silica gel (hexanes /diethyl ether : 2/1) to furnish methyl (*R*)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate **65** as colorless oil in 45% yield.

##### Synthesis of (*R*)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (**17**): <sup>151</sup>

The methyl (*R*)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate **65** (51.1 mg, 0.21 mmol) was dissolved in EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 1.0 mL). Potassium hydroxide (0.4 g, 6.3 mmol) was then added to a reaction mixture. After being stirred at 90°C overnight. Water and 2M HCl was then added into the mixture and the solution washed twice with Et<sub>2</sub>O. The aqueous solution was basified with 2M NaOH and extracted three times with EtOAc. Drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent yielded crude product. Then furnish (*R*)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine **17** as yellow oil in 59% yield after running a short pad column with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5.



## Method B:

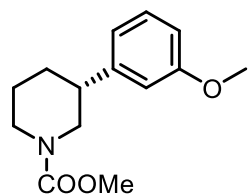
### *Synthesis of 3-(3-methoxyphenyl)-1-tosylpiperidine (66):* <sup>[5]</sup>

To a solution of (*R*)-**16af** compound (0.58 mmol), triethylsilane (0.67 g, 7.60 mmol) in dichloromethane (1v/v to TES) was added dropwise trifluoroacetic acid (0.82 g, 9.5 mmol) at r.t. After the addition was complete, the reaction was stirred overnight. Then, the reaction was concentrated in vacuo to give the crude product, which was purified by column chromatography over silica gel (hexanes /diethyl ether : 2/1) to furnish 3-(3-methoxyphenyl)-1-tosylpiperidine **66** as white solid in 79% yield.

### *Synthesis of (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (17):* <sup>[26]</sup>

Freshly prepared sodium-naphthalenide (1M in THF) (4.0 equiv) was added dropwise to a solution of tosyl-protected amine (1.0 equiv) in THF (7 ml / mmol) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 10 minutes at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and then quenched with MeOH (3 ml / mmol amine). The solution was allowed to reach room temperature, water and 2M HCl was added and the solution washed twice with Et<sub>2</sub>O. The aqueous solution was basified with 2M NaOH and extracted three times with EtOAc. Drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent yielded crude product. Then purified by running a short pad column (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5) to furnish (*R*)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine **17** as yellow oil in 58% yield.

**Methyl (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate (65)**



Isolated as a colorless oil: 45% yield

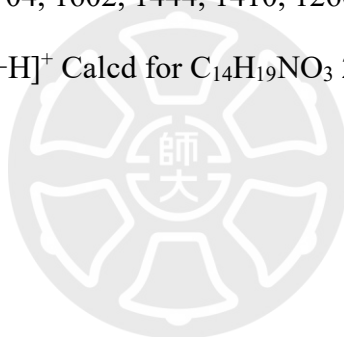
$[\alpha]_D^{27} = +37.36$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). *R<sub>f</sub>* 0.13 (diethyl ether / hexanes, 1/8 )

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.23 (s, 1H), 7.26–7.19 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79–6.68 (m, 2H), 4.21 (brs, 2H), 3.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.86–2.70 (m, 2H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.68–1.53 ppm (m, 2H).

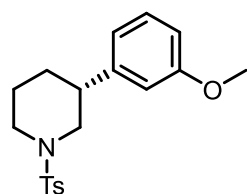
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.6, 155.8, 144.8, 129.3, 119.3, 113.0, 111.6, 55.0, 52.4, 50.4, 44.1, 42.5, 31.5, 25.3

**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2936, 1704, 1602, 1444, 1410, 1260, 1159, 1049, 768, 700 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 250.1443; Found 250.1446



**(R)-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosylpiperidine (66)**



Isolated as a white solid: 79% yield

$[\alpha]_D^{27} = -94.30$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). M.p. = 119.5–125.4 °C.  $R_f$  0.13

(diethyl ether / hexanes, 1/8 )

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65–7.60 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.8, 16.8$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79–6.74 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.90–3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (dt,  $J = 3.1, 11.7$  Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J = 11.3, 11.3$  Hz, 1H), 1.94 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 1.86–1.73 (m, 3H), 1.46–1.34 ppm (m, 1H).

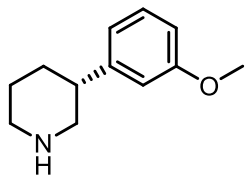
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.6, 144.2, 143.4, 133.1, 129.6, 127.6, 119.5, 113.2, 111.8, 55.1, 52.6, 46.4, 42.1, 30.4, 29.7, 24.9, 21.5

**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2938, 2848, 1601, 1586, 1467, 1344, 1160, 1049, 659, 550  $\text{cm}^{-1}$

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  346.1477; Found 346.1481

**(R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (17)**

Isolated as a yellow oil: 59% yield



$[\alpha]_D^{27} = -3.044$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $R_f$  0.26 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$ , 95/5 )

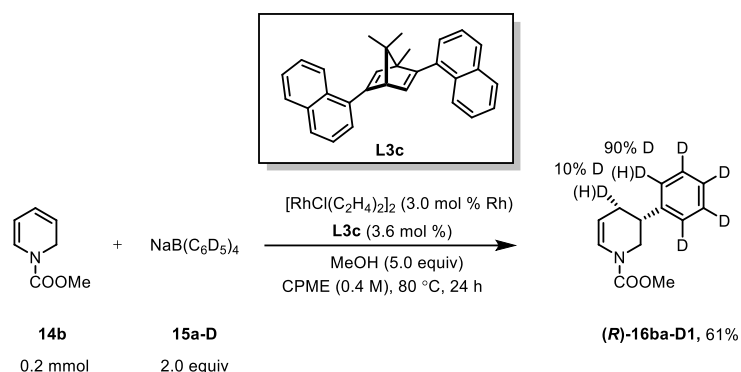
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22 (td,  $J = 8.3$  and  $1.2$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.79–6.73 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.22 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.80–2.62 (m, 3H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.78–1.56 ppm (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.5, 146.1, 129.2, 119.4, 113.0, 111.3, 55.0, 53.4, 46.2, 43.8, 31.8, 26.5

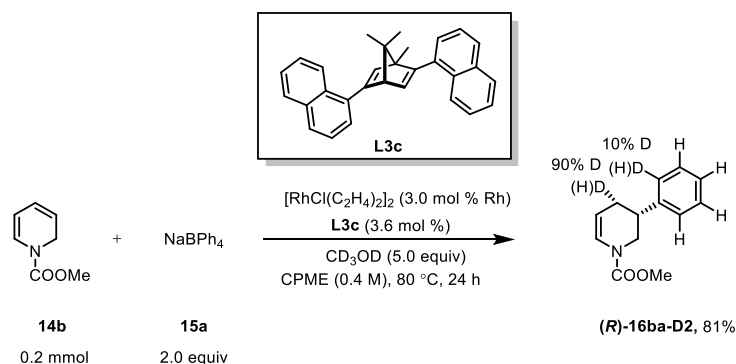
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2935, 2853, 1602, 1467, 1264, 1160, 1047, 859, 784, 699  $\text{cm}^{-1}$

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$  192.1388; Found 192.1391

## Deuterium Labelling Experiments



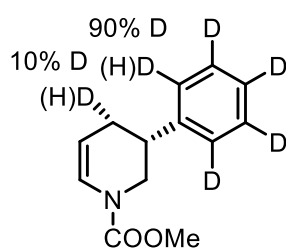
**Method A** : All the manipulations were performed under nitrogen atmosphere with rigorous exclusion of air. To a stirred mixture of  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  (1.2 mg, 3.0 mol % of Rh), chiral diene **L3c** (2.8 mg, 3.6 mol %), starting material **14b** (27.8 mg, 0.2 mmol), sodium tetraphenyl-d<sub>5</sub>- borate **15a-D** (145 mg, 2.0 equiv) in CPME (0.5 mL) was added anhydrous methanol (40  $\mu\text{L}$ , 5.0 equiv). The reaction vial was heated at 80 °C. After 24 h, the product mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes / diethyl ether, 20 / 1) to afford the desired product **(R)-16ba-D1**.



**Method B** : All the manipulations were performed under nitrogen atmosphere with rigorous exclusion of air. To a stirred mixture of  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  (1.2 mg, 3.0 mol % of Rh), chiral diene **L3c** (2.8 mg, 3.6 mol %), starting material **14b** (27.8 mg, 0.2 mmol), sodium tetraphenylborate **15a** (137mg, 2.0 equiv) in CPME (0.5 mL) was added

methanol-d<sub>4</sub> (40 μL, 5.0 equiv). The reaction vial was heated at 80 °C. After 24 h, the product mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes / diethyl ether, 20 / 1) to afford the desired product (*R*)-**16ba-D2**.

**Compound (*R*)-16ba-D1**<sup>b, c</sup>

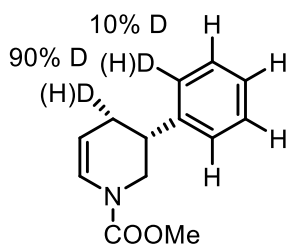


Isolated as a colorless oil: 61% yield (**16ba-D1:59ba-D1**=7.1:1)

**HPLC:** Enantiomeric excess is determined via derivatization by compound (*R*)-**16ba'-D1**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22 (s, 5H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 5.13–5.07 (m, 0.5H), 5.04–4.98 (m, 0.5H), 4.24 (q, *J* = 5.1 Hz, 0.5H), 4.09 (q, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.73 (a pair of s, 3H), 3.24 (t, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 3.22 (t, *J* = 12.6 Hz, 0.5H), 3.03–2.94 (m, 1H), 2.32–2.27 ppm (m, 2H).

**Compound (*R*)-16ba-D2**<sup>b, c</sup>



Isolated as a colorless oil: 81% yield (**16ba-D2:59ba-D2**=6.7:1)

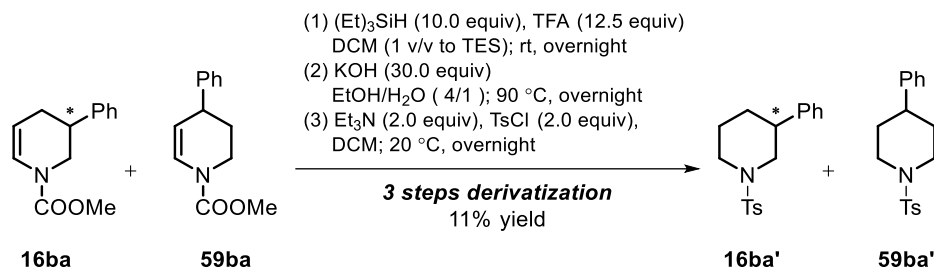
**HPLC:** Enantiomeric excess is determined via derivatization by compound (*R*)-**16ba'-D2**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37–7.30 (m, 2H), 7.28–7.19 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 5.13–5.06 (m, 0.5H), 5.03–4.97 (m, 0.5H), 4.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 4.08 (d, *J* = 11.8 Hz, 0.5H), 3.77 and 3.73 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.20 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.00–2.93 (m, 1H), 2.32–2.28 ppm (m, 2H).

## Derivatization from 16ba to 16ba'

Preparation of Compound **16ba'**, **16ba'-D1** and **16ba'-D2**.

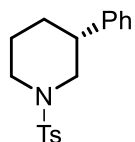
(Exemplified for **16ba**)



### General Procedure <sup>[5]</sup>

To a solution of **16ba** and **59ba** compound, triethylsilane (10.0 equiv) in dichloromethane (1v/v to (Et)<sub>3</sub>SiH) was added dropwise trifluoroacetic acid (12.5 equiv) at r.t. After the addition was complete, the reaction was stirred overnight. The reaction was concentrated in vacuo to give the crude product. Then the crude was dissolved in EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 1.0 mL). Potassium hydroxide (30.0 equiv) was then added to a reaction mixture. After being stirred at 90°C overnight, the solution was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent yielded crude product as yellow oil. After that, TsCl (2.0 equiv) and Et<sub>3</sub>N (2.0 equiv) was added in to the solution of crude amine and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After being stirred at 30°C overnight, The reaction was concentrated in vacuo to give the crude product. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes / diethyl ether, 10 / 1) to afford the desired mixture product **16ba'** and **59ba'** as about 11% yield (3 steps) from **16ba** and **59ba**.

**(R)-3-phenyl-1-tosylpiperidine [(R)-16ba']<sup>b</sup>**



Isolated as a white solid: 11% yield (**16ba'**:**59ba'**=4.3:1)

**HPLC**: 90% ee. The ee is determined on a Chiralcel AD-H column with hexanes/2-propanol = 95/5, flow = 1.0 mL/min, wavelength = 230 nm.

Retention times: 17.73 min [(S)-enantiomer], 16.45 min [(R)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = -85.7$  (*c* 0.46, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.15 (diethyl ether / hexanes, 1/8)

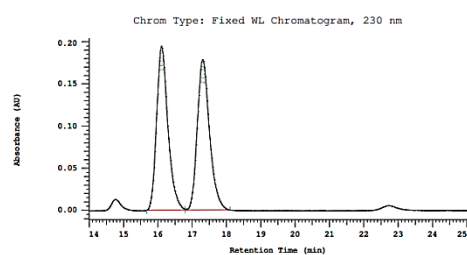
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33–7.27 (m, 4H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.19–7.15 (m, 2H), 3.90–3.84 (m, 2H), 2.92–2.83 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31–2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.22 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 3.4, 4.8, 9.7 Hz, 1H), 1.88–1.74 (m, 2H), 1.42 ppm (qd, *J* = 5.5, 25.1 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.4, 142.6, 133.4, 129.6, 128.6, 127.7, 127.2, 126.9, 52.7, 46.4, 42.1, 30.5, 25.0, 21.5

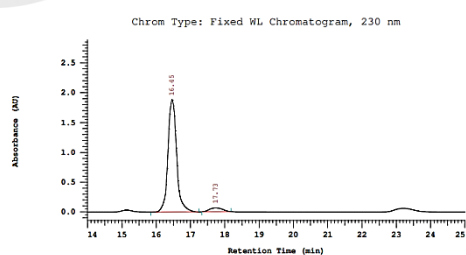
**FTIR (KBr, neat)**  $\tilde{\nu}$  2936, 1600, 1346, 1166, 1092, 765, 701, 658, 568, 552 cm<sup>-1</sup>

**HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 316.1371; Found 316.1373

**HPLC chromatogram:**

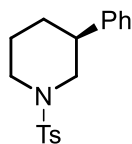


No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.11	2226473	50.100	BB
2	17.31	2217606	49.900	BB
		4444079	100.000	



No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	16.45	1665539	95.058	MC
2	17.73	865920	4.942	MC
		17521459	100.000	

***(S)*-3-phenyl-1-tosylpiperidine [(*S*)-16ba']<sup>b</sup>**

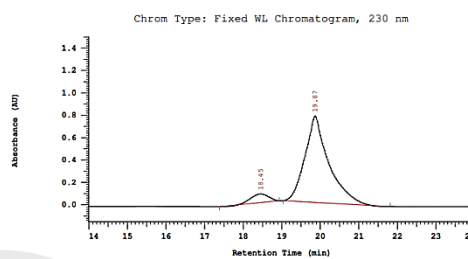
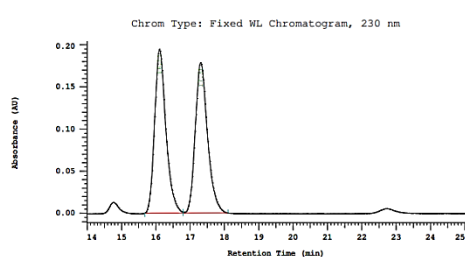


Isolated as a white solid: 11% yield

**HPLC:** -87% ee. The ee is determined on a Chiralcel AD-H column with hexanes/2-propanol = 95/5, flow = 1.0 mL/min, wavelength = 230 nm.

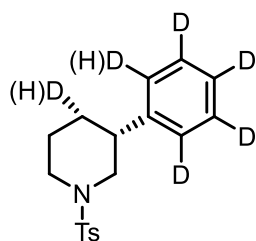
Retention times: 19.87 min [(*S*)-enantiomer], 18.45 min [(*R*)-enantiomer].  $[\alpha]_D^{27} = 9.7$  (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC chromatogram:**



No.	RT	Area	Conc 1	BC	No.	RT	Area	Conc 1	BC		
1	16.11	2226473	50.100	BB	1	18.45	1178680	6.656	MC		
2	17.31	2217606	49.900	BB	2	19.87	16529120	93.344	MC		
				4444079	100.000					17707800	100.000

### Compound (R)-16ba'-D1<sup>b</sup>



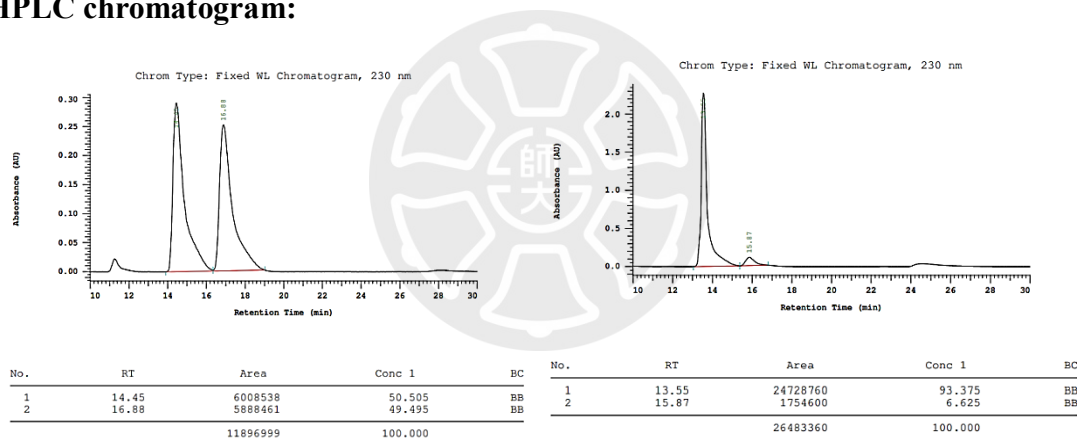
Isolated as a white solid: yield (16ba'-D1:59ba'-D1)=16.7:1)

**HPLC:** 87% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 0.7 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 15.87 min [(S)-enantiomer], 13.55 min [(R)-enantiomer].

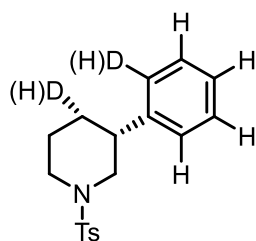
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.90–3.83 (m, 2H), 2.88 (tt, *J* = 3.8, 11.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.27 (dt, *J* = 3.4, 11.6 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.89–1.70 ppm (m, 2H).

**HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>D<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S 321.1685; Found 321.1689

### HPLC chromatogram:



### Compound (R)-16ba'-D2<sup>b</sup>



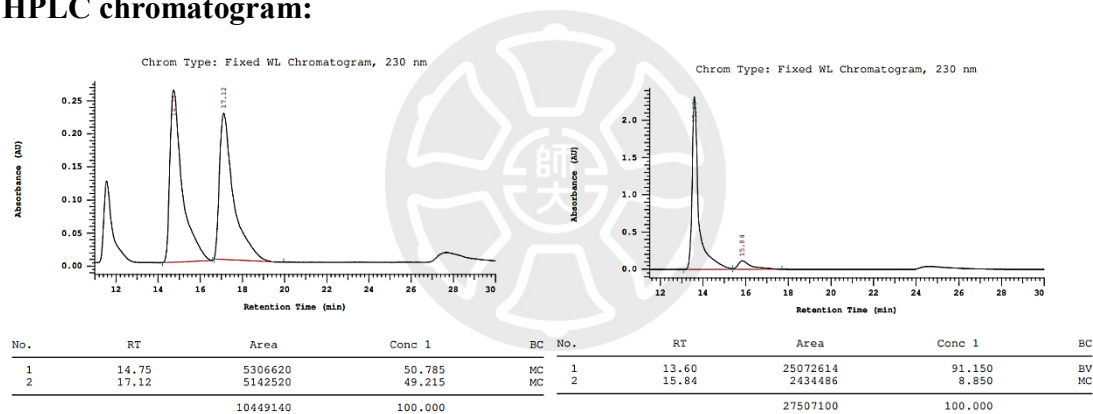
Isolated as a white solid

**HPLC:** 82% ee. The ee is determined on a Chiralcel OD-H column with hexanes/2-propanol = 90/10, flow = 0.7 mL/min, wavelength = 230 nm. Retention times: 15.84min [(S)-enantiomer], 13.60 min [(R)-enantiomer].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 5H), 7.35–7.23 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.91–3.83 (m, 2H), 2.98–2.85 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31–2.18 (m, 2H), 1.96–1.73 ppm (m, 2H).

**HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>DNO<sub>2</sub>S 317.1434; Found 317.1434

#### HPLC chromatogram:



---

<sup>a</sup> The combined yield of **16**, **59**+**60** and **14**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum.

<sup>b</sup> The combined yield of (*R*)-**16**: **59**, and the ratio is determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum.

<sup>c</sup> <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra contain conformational isomers, which is caused by the restricted C–N bond rotation around the carbamate group.

---

## 參考文獻

1. Smith, S. W. *Toxicol Sci.* **2009**, *110*, 4.
2. England, K. S., Tumber, A., Krojer, T., Scozzafava, G., Ng, S. S., Daniel, M., ... Brennan, P. E. *MedChemComm*, **2014**, *5*, 1879-1886.
3. (a) Laschat, S., Dickner, T. *Synthesis*, **2000**, *13*, 1781-1813.  
(b) Buffat, M. G. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1701-1729
4. Tian, P., Dong, H. Q., Lin, G. Q. *ACS Catal*, **2012**, *2*, 95-119.
5. Kubota, K., Watanabe, Y., Hayama, K., Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 4338-4341.
6. Iwamoto, H., Ozawa, Y., Takenouchi, Y., Imamoto, T., Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 6413-6422.
7. Sakai, M., Hayashi, H., Miyaura, N. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4229-4231.
8. Takaya, Y., Ogasawara, M., Hayashi, T., Sakai, M., Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5579-5580.
9. Lautens, M., Roy, A., Fukuoka, K., Fagnou, K., Martín-Matute, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5358-5359.
10. Lautens, M., Dockendorff, C., Fagnou, K., Malicki, A. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1311-1314.
11. de la Herrán, G., Murcia, C., Csáky, A. G. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5629-5632.
12. Lautens, M., Mancuso, J., Grover, H. *Synthesis*, **2004**, *2004*, 2006-2014.
13. Saxena, A., Lam, H. W. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 2326-2331.
14. So, C. M., Kume, S., Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 10990-10993.
15. Yang, Q., Wang, Y., Luo, S., Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 5343-5347.
16. Umeda, M., Sakamoto, K., Nagai, T., Nagamoto, M., Ebe, Y., Nishimura, T.

*ChemComm*, **2019**, *55*, 11876-11879.

17. 黃思穎 (2020)。碩士論文，國立台灣師範大學研究所，台北，台灣。
18. Ueyama, K.; Tpkunaga, N.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508–11509.
19. Wei, W.-T.; Yeh, J.-Y.; Kuo, T.-S.; Wu, H.-L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11405–11409.
20. Syu, J.-F.; Lin, H.-Y.; Cheng, Y.-Y.; Tsai, Y.-C.; Ting, Y.-C.; Kuo, T.-S.; Janmanchi, D.; Wu, P.-Y.; Henschke, J. P.; Wu, H.-L. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14515–14522.
21. (a) Novi, F., Millan, M. J., Corsini, G. U., Maggio, R. *Neurochem. Int.*, **2007**, *102*, 1410-1424.  
(b) Lahti, A. C., Weiler, M. A., Corey, P. K., Lahti, R. A., Carlsson, A., Tamminga, C. A. *Biol. Psychiatry*, **1998**, *43*, 2-11.
22. (a) Gottesman, I. I., Shields, J., Hanson, D. R. *Schizophrenia*. **1982**, CUP Archive.  
(b) Arieti, S. (1955). Interpretation of schizophrenia.
23. (a) Zhang, S. J., Sun, W. W., Yu, Q. Y., Cao, P., Dong, X. P., Wu, B. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 606-609.  
(b) Jia, T., Cao, P., Wang, B., Lou, Y., Yin, X., Wang, M., Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 13760-13763.  
(c) Amat, M., Cantó, M., Llor, N., Escolano, C., Molins, E., Espinosa, E., Bosch, J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5343-5351.
24. (a) Wong, Y. S., Marazano, C., Gnecco, D., Génisson, Y., Chiaroni, A., Das, B. *C. J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 729-733..  
(b) Law, H., Leclerc, G. A., Neumeyer, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*,

989-992.

25. Hu, J., Lu, Y., Li, Y., Zhou, J. S. *ChemComm*, **2013**, *49*, 9425-9427.
26. Verendel, J. J., Zhou, T., Li, J. Q., Paptchikhine, A., Lebedev, O., Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 8880-8881.
27. Gonnard, L., Guérinot, A., Cossy, J. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 12797-12803.
28. Knaus, E. E., Redda, K. *Can J Chem*, **1977**, *55*, 1788-1791.



附錄一

**X-ray 單晶數據與 ORTEP 解析圖譜**

*(R)*-Methyl 3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate [(*R*)-16*ba*]

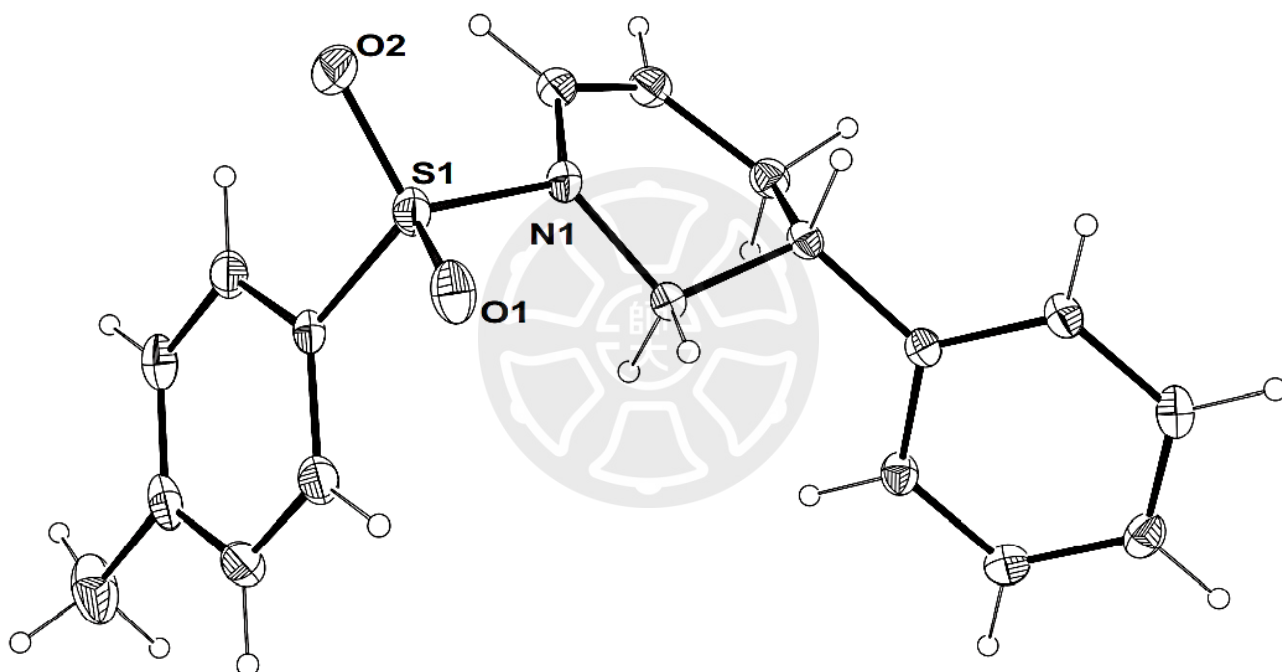
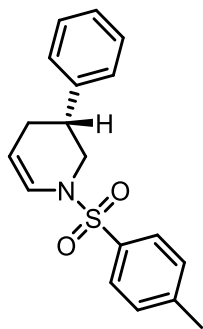


Table 1. Crystal data and structure refinement for d22135.

Identification code	d22135	
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N O <sub>2</sub> S	
Formula weight	313.40	
Temperature	200(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 5.5995(2) Å	= 90°.
	b = 10.6401(5) Å	= 90°.
	c = 26.7550(12) Å	= 90°.
Volume	1594.04(12) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.306 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.210 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	664	
Crystal size	0.24 x 0.05 x 0.01 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.98 to 25.05°.	
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 5, -12 ≤ k ≤ 12, -31 ≤ l ≤ 31	
Reflections collected	9664	
Independent reflections	2809 [R(int) = 0.0348]	
Completeness to theta = 25.05°	99.0 %	
Absorption correction	multi-scan	
Max. and min. transmission	0.9979 and 0.9514	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2809 / 0 / 200	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0777	
R indices (all data)	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0827	
Absolute structure parameter	-0.03(8)	
Largest diff. peak and hole	0.219 and -0.170 e.Å <sup>-3</sup>	

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for d22135.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

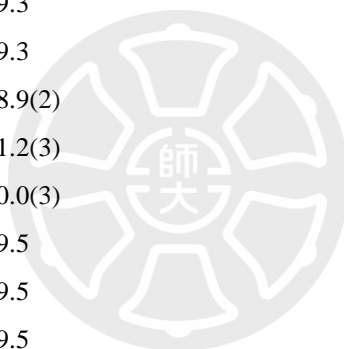
	x	y	z	U(eq)
C(1)	5438(4)	5145(2)	2933(1)	35(1)
C(2)	5892(4)	6181(2)	2631(1)	45(1)
C(3)	7593(5)	6080(3)	2257(1)	51(1)
C(4)	8849(4)	4988(3)	2185(1)	51(1)
C(5)	10741(5)	4888(4)	1780(1)	85(1)
C(6)	8390(5)	3973(3)	2492(1)	54(1)
C(7)	6687(5)	4049(2)	2870(1)	45(1)
C(8)	5130(4)	7180(2)	3910(1)	42(1)
C(9)	6700(5)	7698(2)	4218(1)	42(1)
C(10)	8156(4)	6954(2)	4579(1)	38(1)
C(11)	7016(4)	5666(2)	4666(1)	30(1)
C(12)	6431(4)	5068(2)	4162(1)	32(1)
C(13)	8560(3)	4837(2)	4996(1)	29(1)
C(14)	10674(4)	4316(2)	4823(1)	36(1)
C(15)	12116(4)	3613(2)	5136(1)	41(1)
C(16)	11473(4)	3420(2)	5630(1)	41(1)
C(17)	9388(4)	3917(2)	5803(1)	45(1)
C(18)	7928(4)	4622(2)	5490(1)	37(1)
N(1)	4682(3)	5871(2)	3901(1)	35(1)
O(1)	2595(3)	4031(2)	3551(1)	49(1)
O(2)	1550(3)	6177(2)	3269(1)	54(1)
S(1)	3301(1)	5274(1)	3414(1)	39(1)

Table 3. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for d22135.

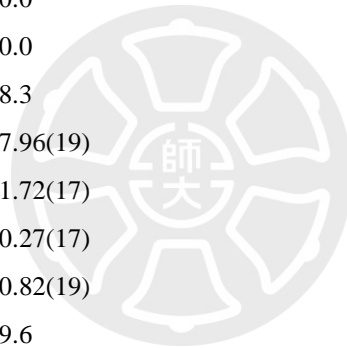
C(1)-C(7)	1.371(3)
C(1)-C(2)	1.391(3)
C(1)-S(1)	1.763(2)
C(2)-C(3)	1.385(3)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-C(4)	1.372(3)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(6)	1.382(4)
C(4)-C(5)	1.518(3)
C(5)-H(5A)	0.9800
C(5)-H(5B)	0.9800
C(5)-H(5C)	0.9800
C(6)-C(7)	1.392(3)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.325(3)
C(8)-N(1)	1.415(3)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.491(3)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.529(3)
C(10)-H(10A)	0.9900
C(10)-H(10B)	0.9900
C(11)-C(13)	1.517(3)
C(11)-C(12)	1.527(3)
C(11)-H(11)	1.0000
C(12)-N(1)	1.476(2)
C(12)-H(12A)	0.9900
C(12)-H(12B)	0.9900
C(13)-C(14)	1.387(3)
C(13)-C(18)	1.388(3)
C(14)-C(15)	1.384(3)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.383(3)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.363(3)

C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.390(3)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-H(18)	0.9500
N(1)-S(1)	1.6428(17)
O(1)-S(1)	1.4284(16)
O(2)-S(1)	1.4271(16)

C(7)-C(1)-C(2)	120.6(2)
C(7)-C(1)-S(1)	120.19(16)
C(2)-C(1)-S(1)	119.15(17)
C(3)-C(2)-C(1)	118.9(2)
C(3)-C(2)-H(2)	120.5
C(1)-C(2)-H(2)	120.5
C(4)-C(3)-C(2)	121.4(2)
C(4)-C(3)-H(3)	119.3
C(2)-C(3)-H(3)	119.3
C(3)-C(4)-C(6)	118.9(2)
C(3)-C(4)-C(5)	121.2(3)
C(6)-C(4)-C(5)	120.0(3)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-C(7)	120.9(2)
C(4)-C(6)-H(6)	119.5
C(7)-C(6)-H(6)	119.5
C(1)-C(7)-C(6)	119.3(2)
C(1)-C(7)-H(7)	120.4
C(6)-C(7)-H(7)	120.4
C(9)-C(8)-N(1)	122.5(2)
C(9)-C(8)-H(8)	118.7
N(1)-C(8)-H(8)	118.7
C(8)-C(9)-C(10)	123.0(2)
C(8)-C(9)-H(9)	118.5
C(10)-C(9)-H(9)	118.5



C(9)-C(10)-C(11)	110.33(18)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.6
C(11)-C(10)-H(10A)	109.6
C(9)-C(10)-H(10B)	109.6
C(11)-C(10)-H(10B)	109.6
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.1
C(13)-C(11)-C(10)	111.86(16)
C(13)-C(11)-C(12)	113.13(15)
C(10)-C(11)-C(12)	109.10(16)
C(13)-C(11)-H(11)	107.5
C(10)-C(11)-H(11)	107.5
C(12)-C(11)-H(11)	107.5
N(1)-C(12)-C(11)	108.62(15)
N(1)-C(12)-H(12A)	110.0
C(11)-C(12)-H(12A)	110.0
N(1)-C(12)-H(12B)	110.0
C(11)-C(12)-H(12B)	110.0
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.3
C(14)-C(13)-C(18)	117.96(19)
C(14)-C(13)-C(11)	121.72(17)
C(18)-C(13)-C(11)	120.27(17)
C(15)-C(14)-C(13)	120.82(19)
C(15)-C(14)-H(14)	119.6
C(13)-C(14)-H(14)	119.6
C(14)-C(15)-C(16)	120.5(2)
C(14)-C(15)-H(15)	119.8
C(16)-C(15)-H(15)	119.8
C(17)-C(16)-C(15)	119.3(2)
C(17)-C(16)-H(16)	120.3
C(15)-C(16)-H(16)	120.3
C(16)-C(17)-C(18)	120.5(2)
C(16)-C(17)-H(17)	119.7
C(18)-C(17)-H(17)	119.7
C(17)-C(18)-C(13)	120.9(2)
C(17)-C(18)-H(18)	119.5
C(13)-C(18)-H(18)	119.5
C(8)-N(1)-C(12)	116.37(17)
C(8)-N(1)-S(1)	118.54(14)



C(12)-N(1)-S(1)	117.64(13)
O(2)-S(1)-O(1)	120.23(11)
O(2)-S(1)-N(1)	106.18(10)
O(1)-S(1)-N(1)	106.56(9)
O(2)-S(1)-C(1)	108.67(10)
O(1)-S(1)-C(1)	107.64(10)
N(1)-S(1)-C(1)	106.83(10)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:



Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for d22135. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \sum [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

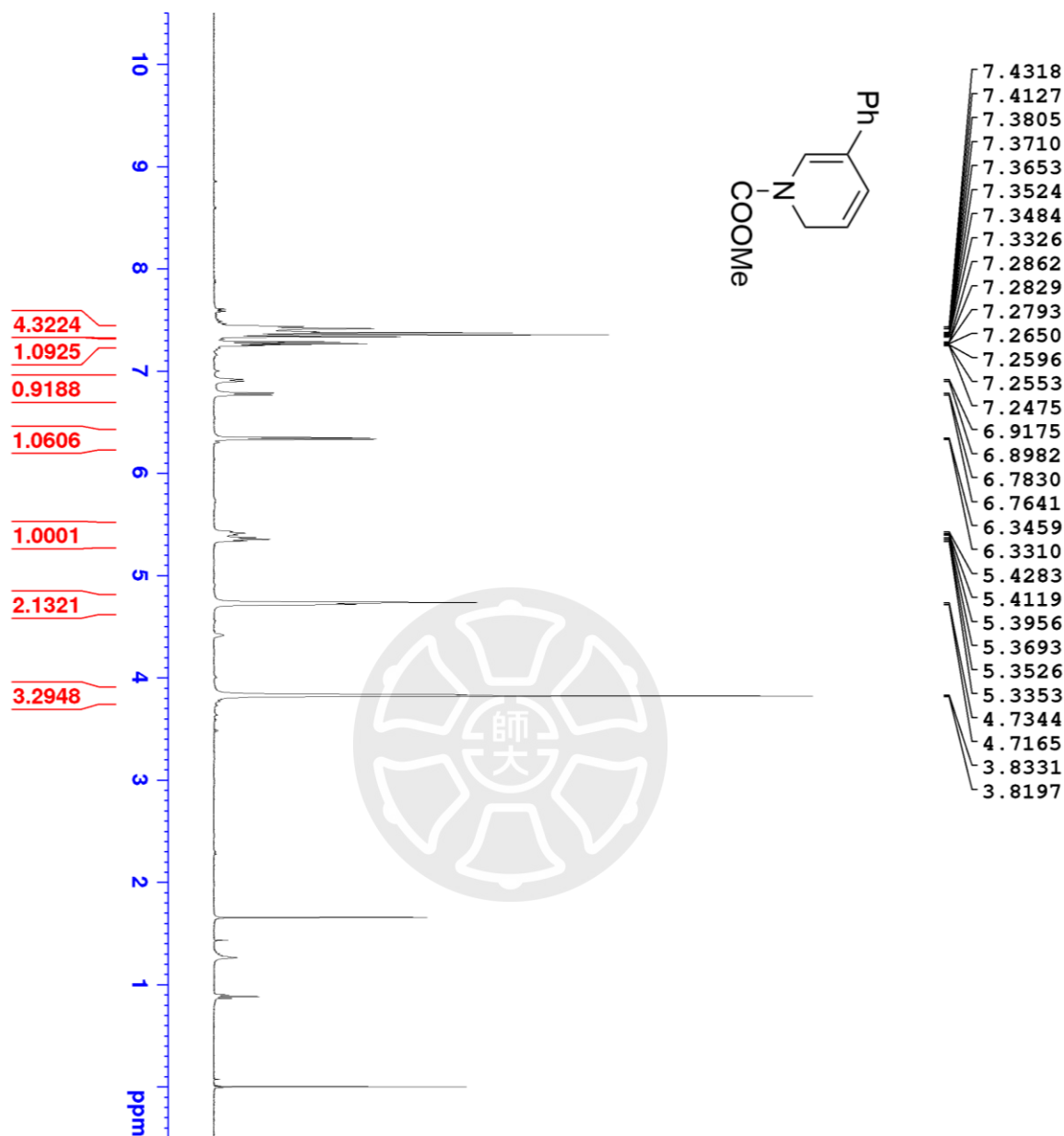
	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
C(1)	40(1)	41(1)	23(1)	-1(1)	-6(1)	0(1)
C(2)	57(2)	45(1)	33(1)	1(1)	-7(1)	-1(1)
C(3)	61(2)	62(2)	30(1)	6(1)	-4(1)	-13(1)
C(4)	45(1)	81(2)	27(1)	-10(1)	-3(1)	-7(1)
C(5)	59(2)	152(3)	45(2)	-11(2)	11(1)	-6(2)
C(6)	55(2)	62(2)	45(1)	-16(1)	-6(1)	13(2)
C(7)	57(1)	45(1)	34(1)	-2(1)	-3(1)	-1(1)
C(8)	51(1)	38(1)	36(1)	2(1)	3(1)	9(1)
C(9)	50(1)	31(1)	43(1)	3(1)	7(1)	0(1)
C(10)	42(1)	35(1)	38(1)	-4(1)	2(1)	-2(1)
C(11)	28(1)	35(1)	27(1)	-2(1)	5(1)	-2(1)
C(12)	35(1)	35(1)	26(1)	-2(1)	0(1)	4(1)
C(13)	30(1)	30(1)	29(1)	-3(1)	0(1)	-5(1)
C(14)	32(1)	45(1)	32(1)	3(1)	1(1)	-2(1)
C(15)	34(1)	39(1)	49(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)
C(16)	46(1)	34(1)	42(1)	5(1)	-11(1)	-5(1)
C(17)	51(1)	53(1)	30(1)	4(1)	-2(1)	-7(1)
C(18)	36(1)	46(1)	30(1)	-2(1)	3(1)	-2(1)
N(1)	41(1)	38(1)	27(1)	-2(1)	-5(1)	2(1)
O(1)	53(1)	56(1)	37(1)	0(1)	-4(1)	-20(1)
O(2)	42(1)	75(1)	45(1)	2(1)	-8(1)	16(1)
S(1)	37(1)	51(1)	29(1)	0(1)	-4(1)	-1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for d22135.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	5049	6946	2680	54
H(3)	7895	6781	2046	61
H(5A)	10230	4277	1528	128
H(5B)	12252	4613	1929	128
H(5C)	10963	5711	1622	128
H(6)	9249	3212	2445	65
H(7)	6394	3349	3081	54
H(8)	4271	7708	3687	50
H(9)	6909	8584	4208	50
H(10A)	8270	7412	4900	46
H(10B)	9791	6843	4445	46
H(11)	5473	5806	4846	36
H(12A)	7901	4988	3959	39
H(12B)	5756	4217	4213	39
H(14)	11139	4443	4485	43
H(15)	13558	3261	5012	49
H(16)	12474	2945	5845	49
H(17)	8930	3782	6141	54
H(18)	6479	4960	5616	45



<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate (14d)



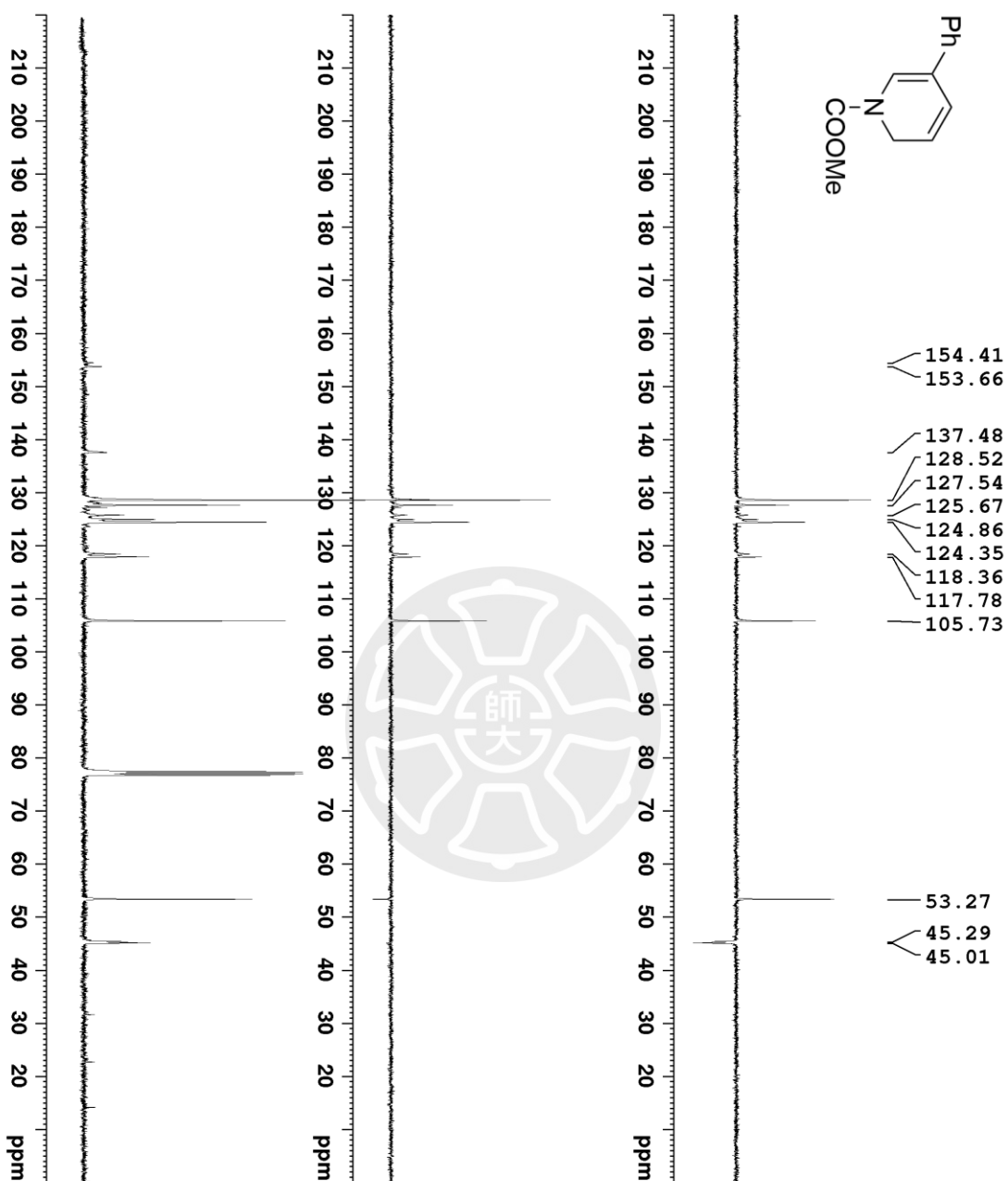
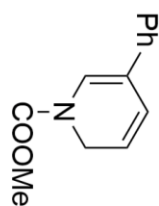
Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 103  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210706  
 Time 18.09  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 78.51  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.06 usec  
 TE 294.9 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUCL1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 11.39999962 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300116 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl 5-phenylpyridine-1(2H)-carboxylate (14d)



- 154.41
- 153.66
- 137.48
- 128.52
- 127.54
- 125.67
- 124.86
- 124.35
- 118.36
- 117.78
- 105.73
- 53.27
- 45.29
- 45.01

Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 105  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210706  
 Time 19.54

INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3

NS 159  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 use-  
 DE 6.50 use  
 TE 298.2 K

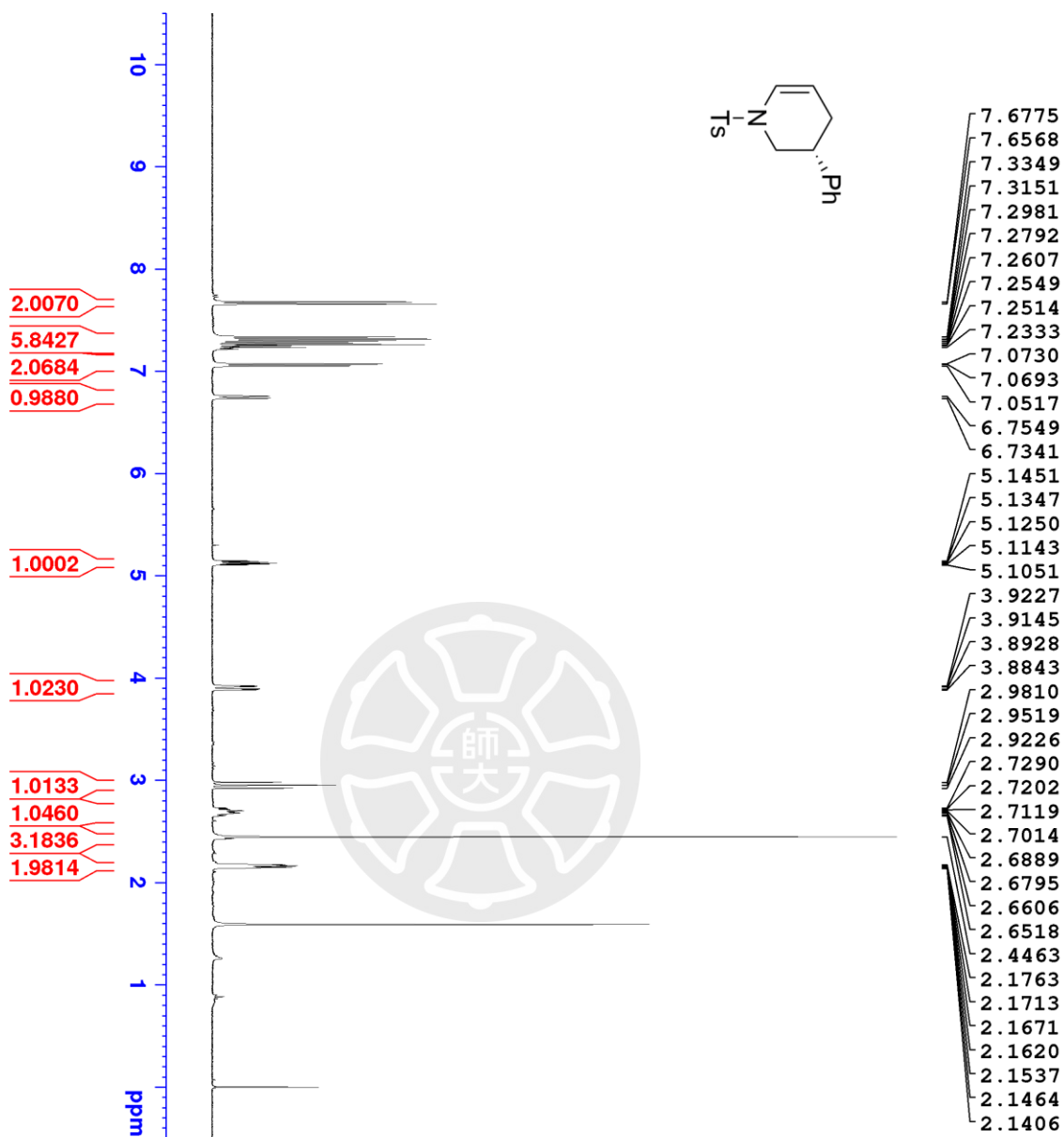
CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use  
 P2 20.00 use  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRGf2 waltz16  
 P3 15.00 use  
 P4 30.00 use-  
 PCPD2 90.00 use  
 FLM2 12.50000000 W  
 PLM12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.612753 MHz  
 WDM EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-phenyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16aa]



```

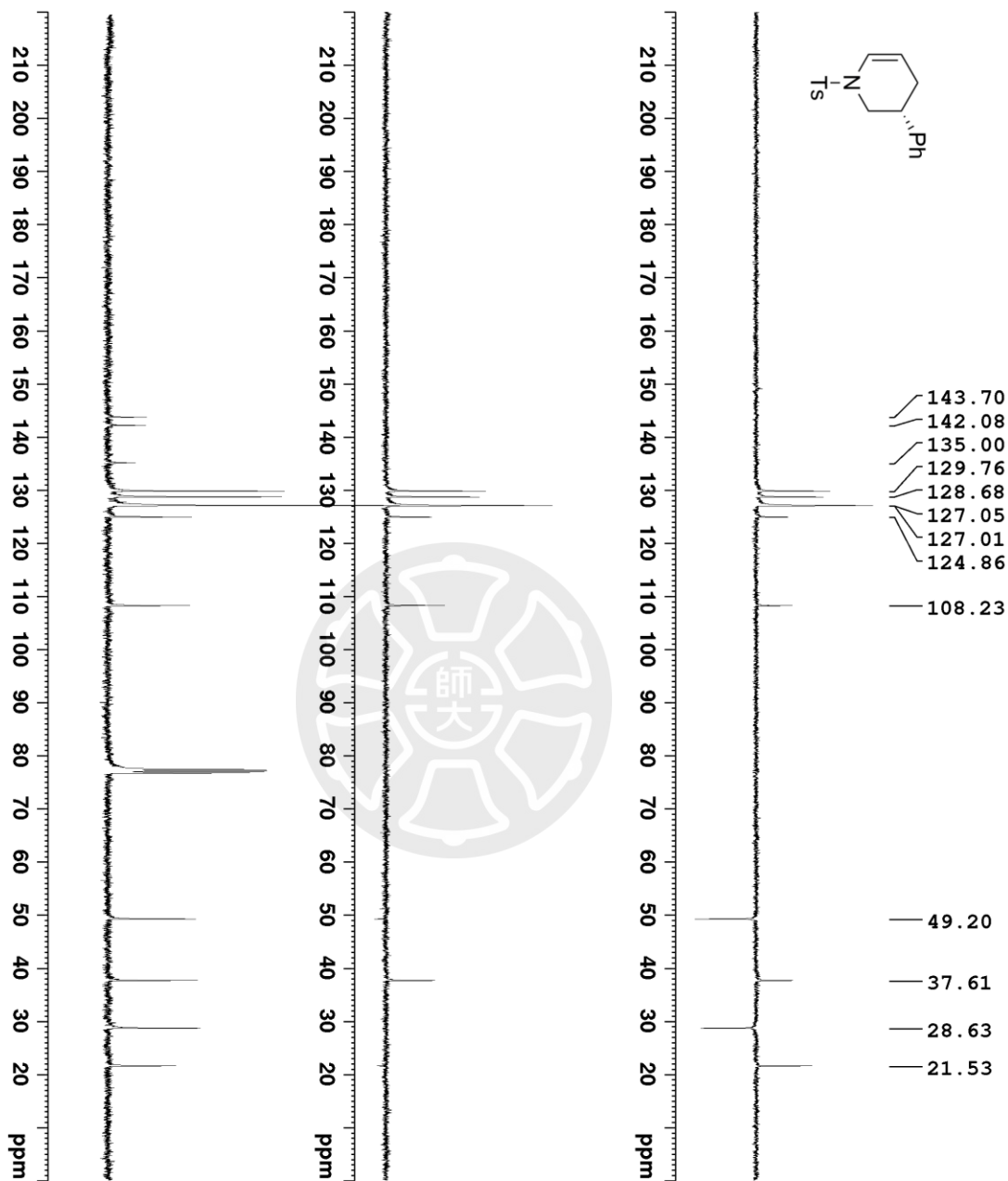
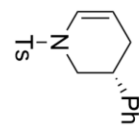
Current Data Parameters
NAME      2-benzyl py-ts
EXPNO     3
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20200314
Time      10.22
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4
DS         0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         1777.16
DW         69.333 usec
DE         10.06 usec
TE         294.0 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SF01      400.1324008 MHz
NUC1      1H
P1        15.00 usec
PLM1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1300094 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-phenyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16aa]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 36  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210619  
 Time 21.08

INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 80  
 DS 8

SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec

RG 198.09  
 DW 20.800 use-  
 DE 6.50 use  
 TE 299.1 K

CNSTR2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 ID0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use-  
 P2 20.00 use-  
 PLW1 49.50000000 W

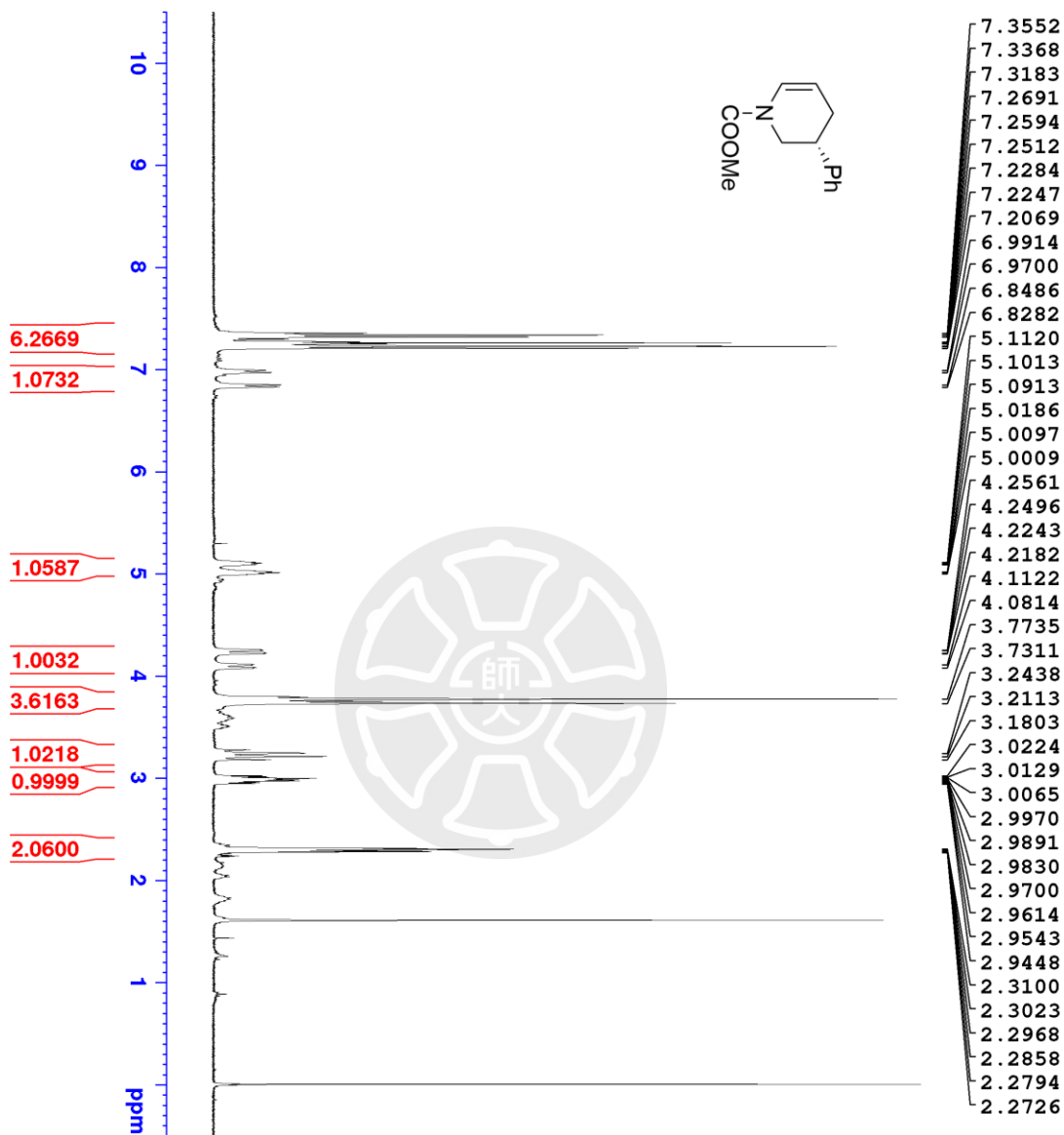
==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 P3 15.00 use  
 P4 30.00 use-  
 PCPD2 90.00 use  
 PLW2 12.50000000 W  
 PLWT2 0.34722000 W

CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 use  
 P4 30.00 use-  
 PCPD2 90.00 use  
 PLW2 12.50000000 W  
 PLWT2 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127762 MHz  
 MDM EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-Methyl 3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

[(R)-16ba]



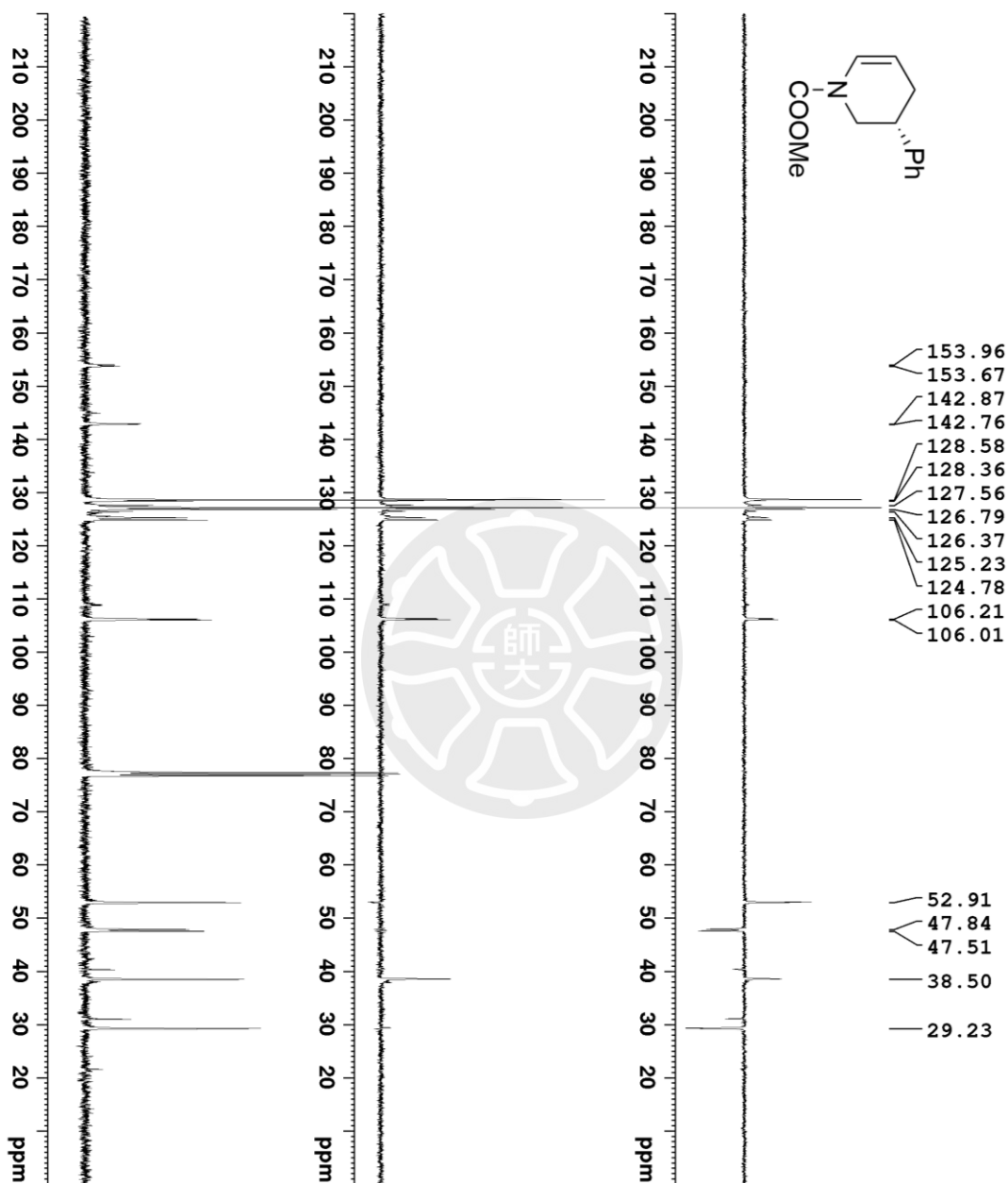
Current Data Parameters  
 NAME Gram scale  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210529  
 Time 15.29  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 113.31  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.06 usec  
 TE 294.7 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 11.39999962 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300099 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0 Hz  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-Methyl 3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16ba]



```

Current Data Parameters
NAME      2021-13C
EXPNO     38
PROCNO    1

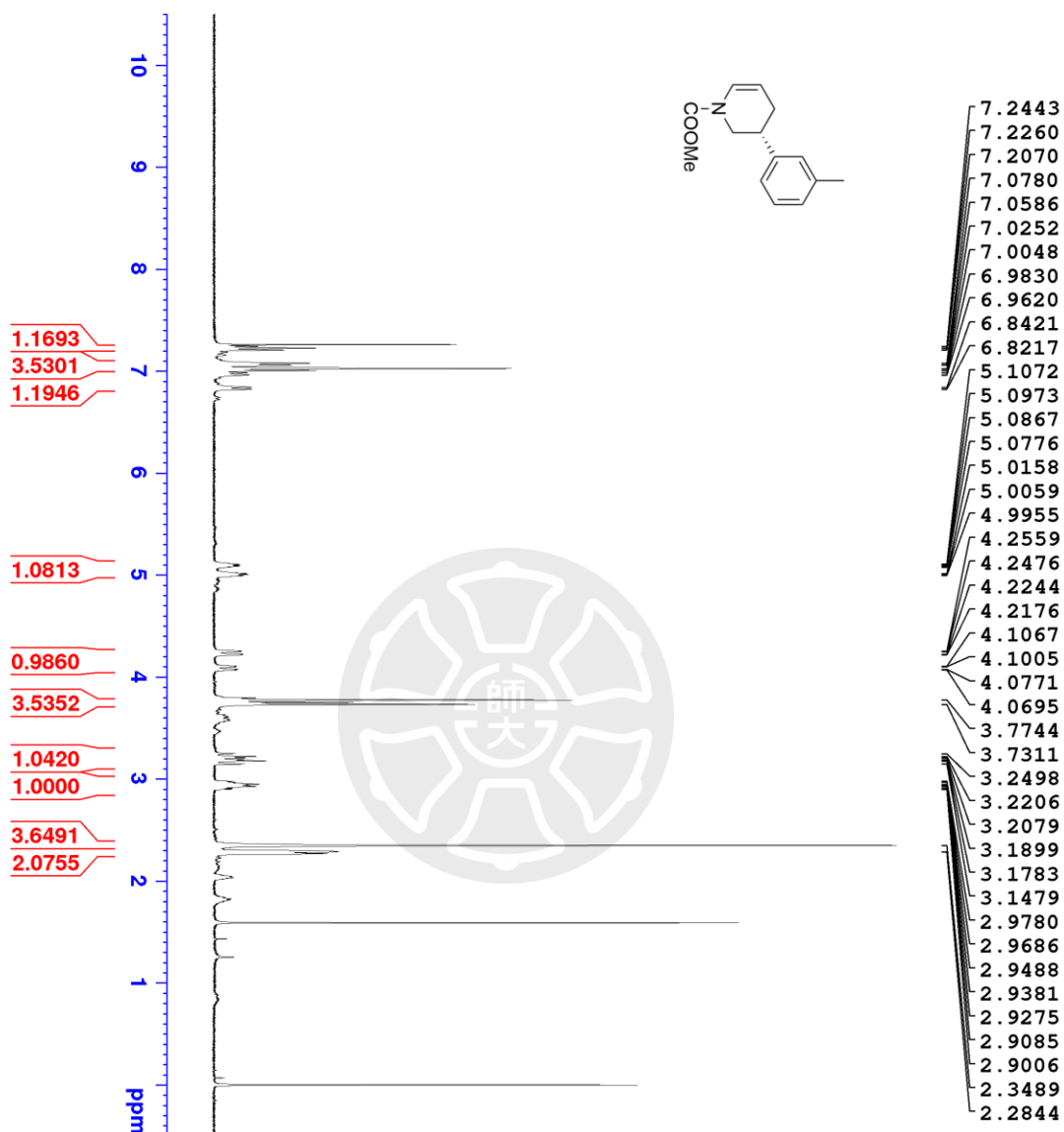
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20210619
Time      21.41
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   dept135
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         116
DS         8
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG          198.09
DM         20.800 use
DE         6.50 use
TE         298.9 K
CNST2     145.0000000
D1         2.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6233319 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 use
P2         20.00 use
PLW1      49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1316005 MHz
NUC2       1H
CPDPRG2   waltz16
P3         15.00 use
P4         30.00 use
PCPD2     90.00 use
P1M2      12.50000000 W
PLW12     0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127797 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(m-tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16bb]



```

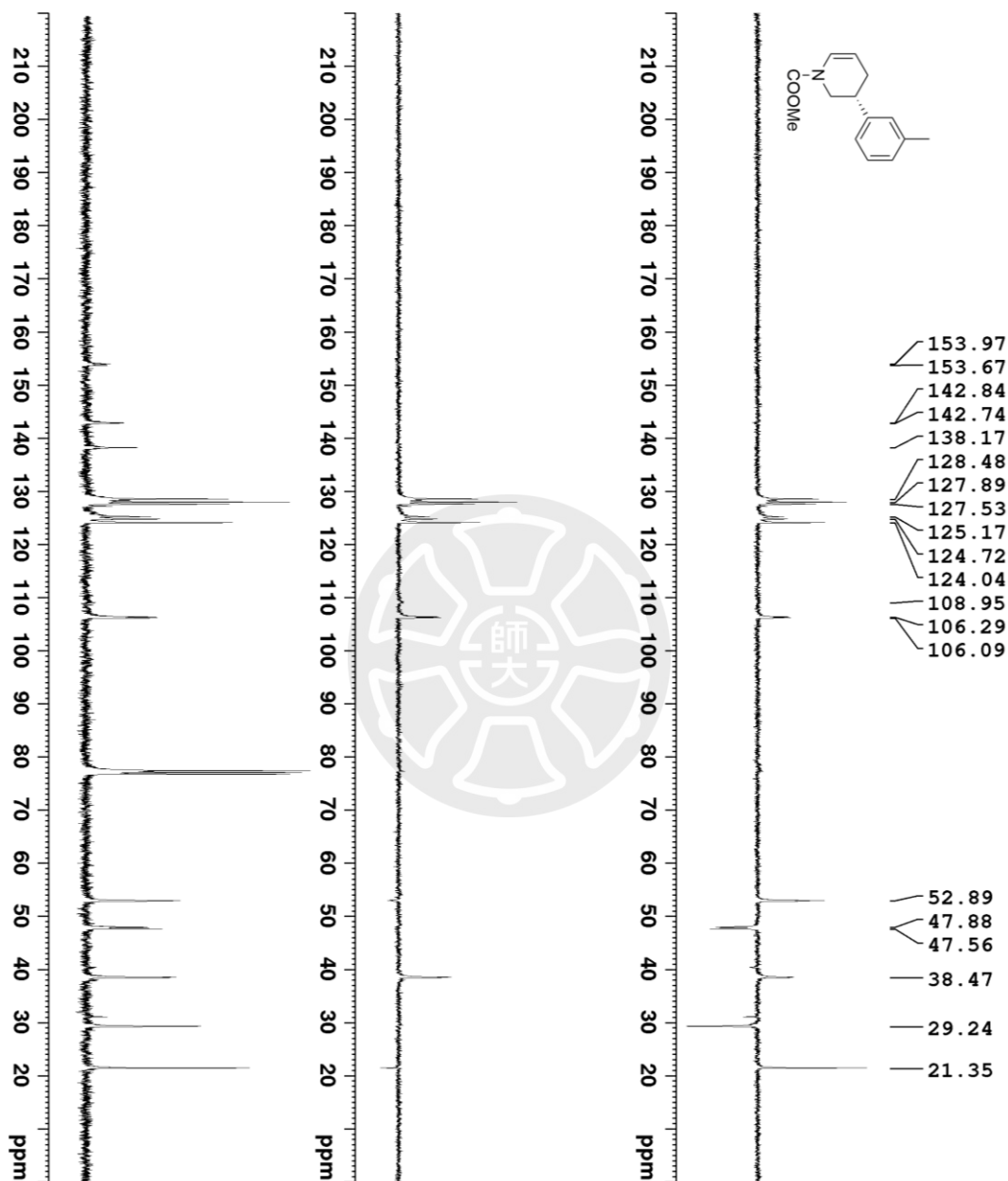
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO     27
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20210113
Time      11.11
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDCl3
NS        4
DS        0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         198.09
DW         69.333 usec
DE         10.06 usec
TE         292.2 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1324008 MHz
NUC1      1H
P1        15.00 usec
PLW1      11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1300094 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(m-tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bb]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 51  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210622  
 Time 11.13  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 100  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 use.  
 DE 6.50 use  
 TE 299.0 K  
 CNST2 145.000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

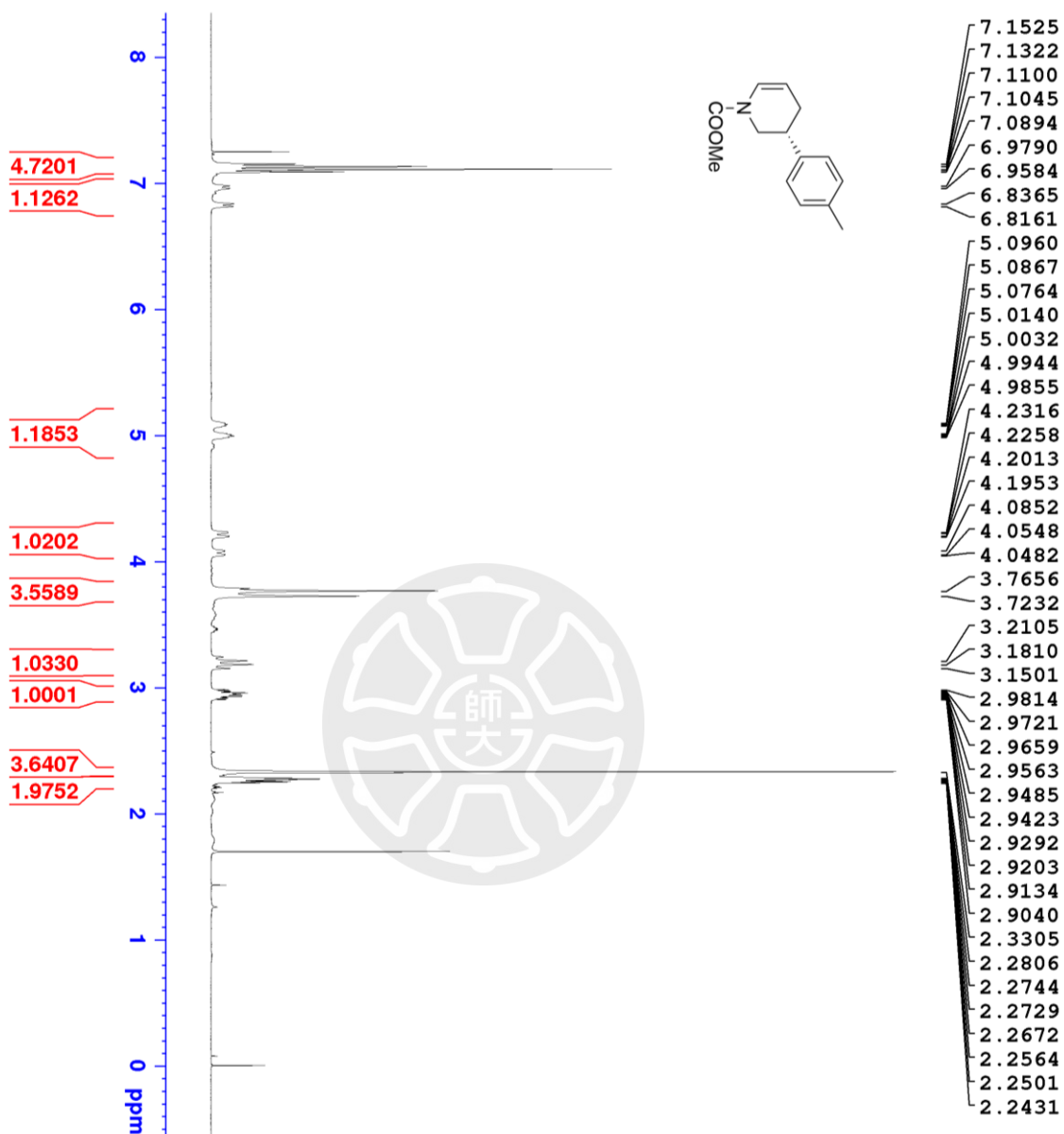
==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use  
 P2 20.00 use  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SF02 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 use  
 P4 30.00 use.  
 PCPD2 90.00 use  
 PLM2 12.50000000 W  
 PLW2 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127806 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

[(R)-16bc]



```

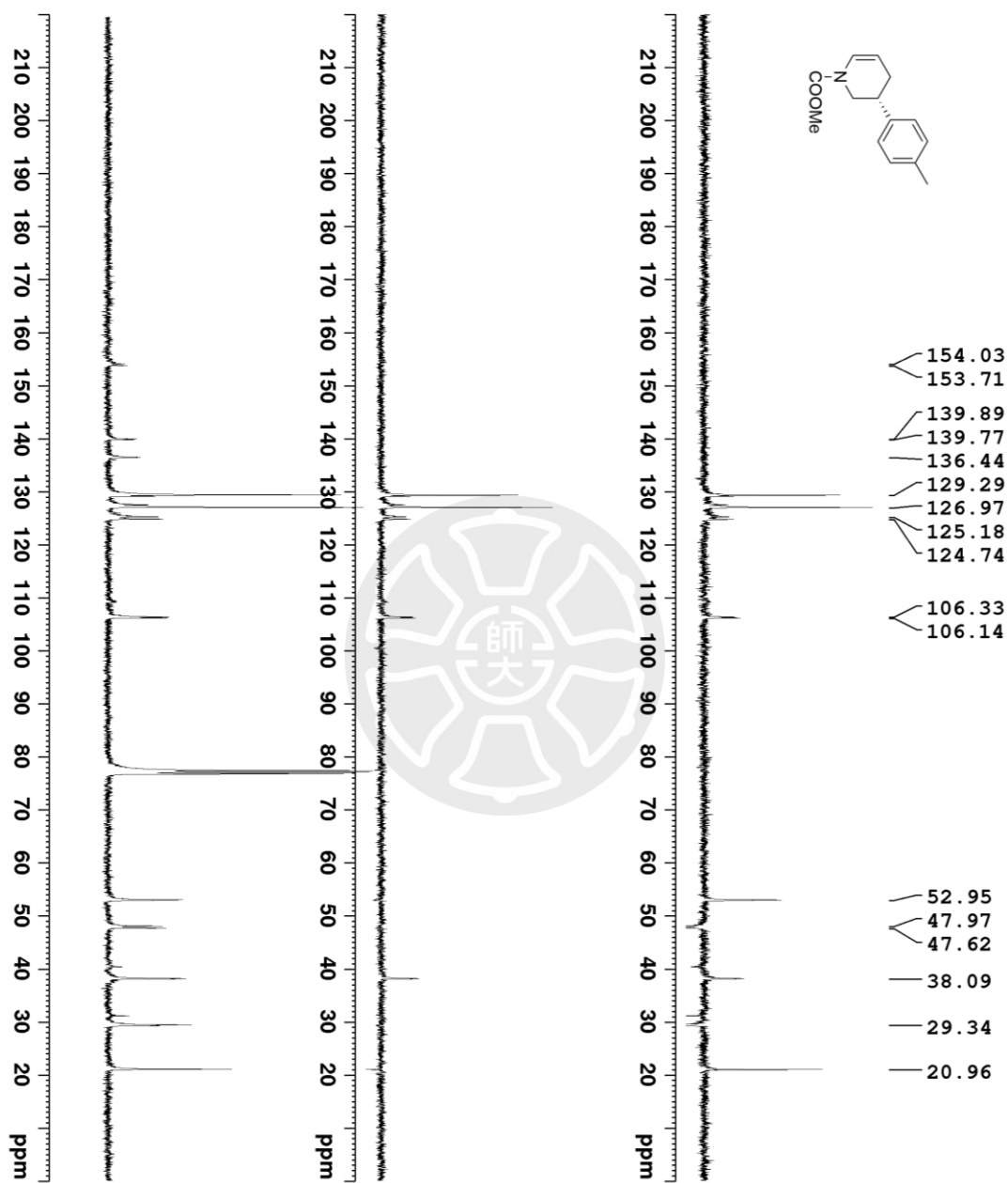
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO     34
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20210121
Time      10.29
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4
DS         0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         57.42
DM         69.333 usec
DE         10.06 usec
TE         297.0 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SF01      400.1324008 MHz
NUC1      1H
P1        15.00 usec
PLW1      11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1300138 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16bc]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO         55
PROCNO        1

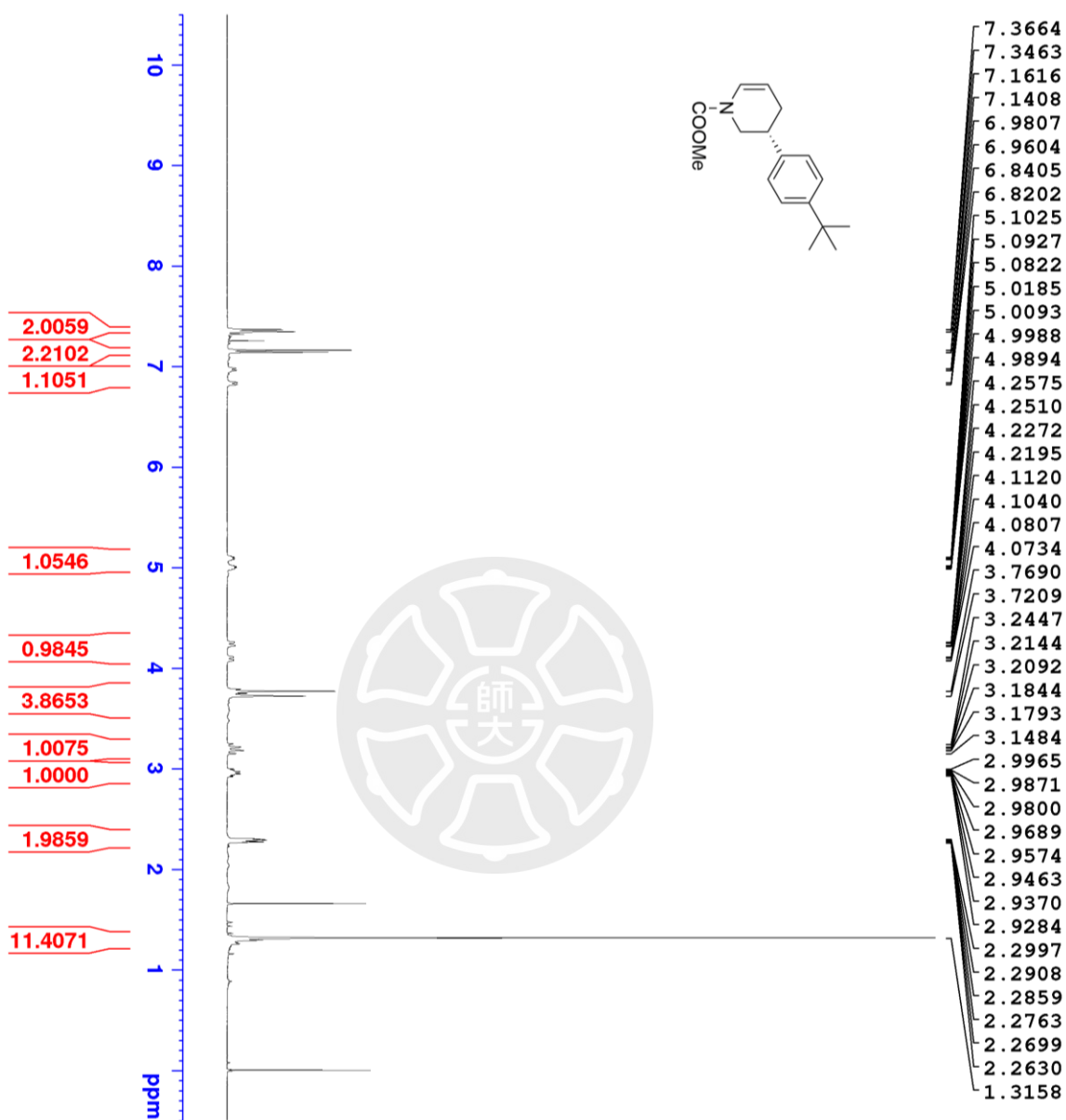
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210622
Time          11.41
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      dept135
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           138
DS           8
SWH          24038.461 Hz
FIDRES       0.733596 Hz
AQ           0.681574 sec
RG           198.09
DE           20.800 use
TE           299.0 K
CNS12       145.00000000
D1           2.00000000 sec
D2           0.00344828 sec
D12          0.00002000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         100.623319 MHz
NUC1         13C
P1           10.00 use
P2           20.00 use
P1M1         49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         400.1316005 MHz
NUC2         1H
P3           15.00 use
P4           30.00 use
P5           90.00 use
P1M2         12.50000000 W
P1M12        0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           100.6127766 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           2.00 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bd]



```

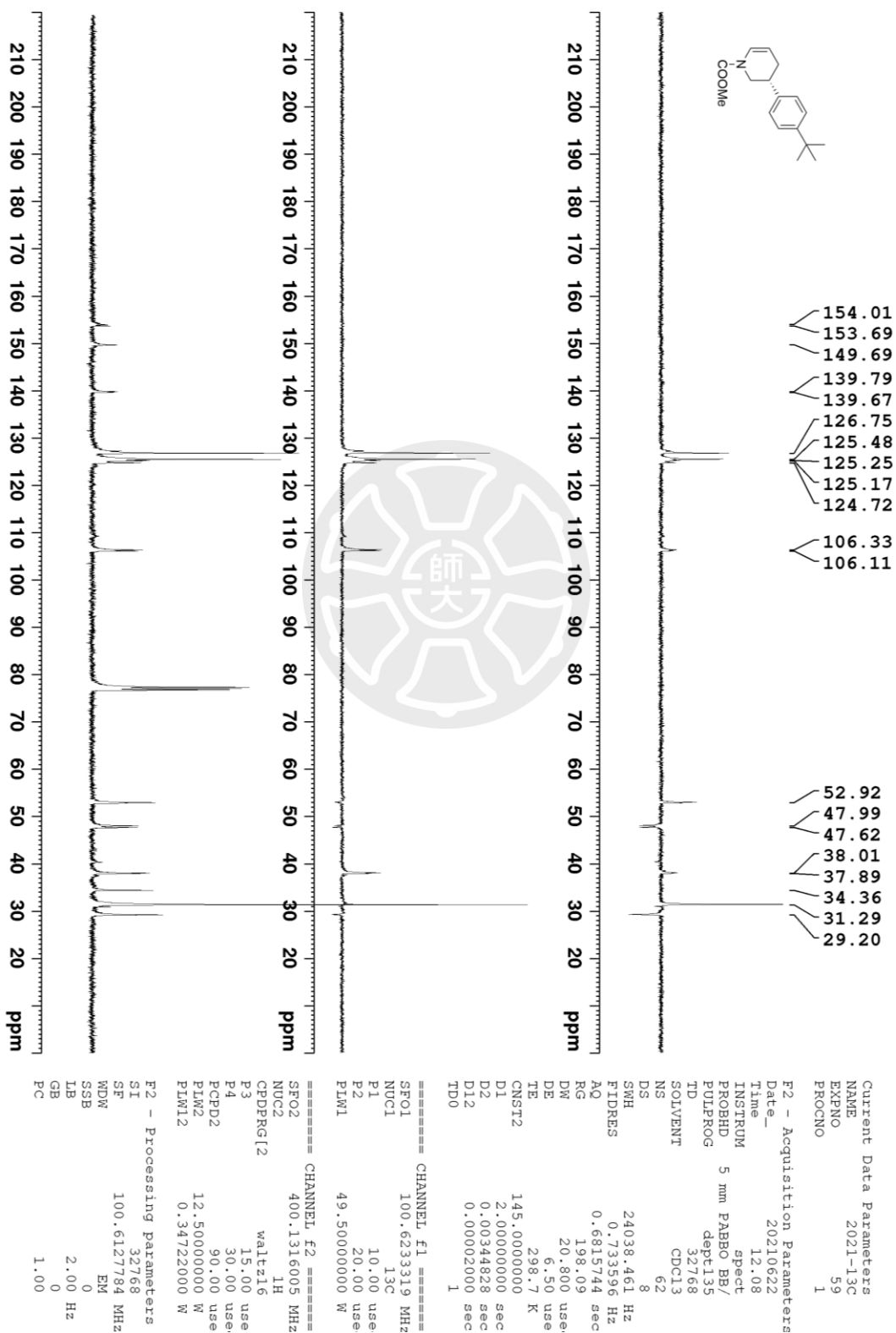
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO    38
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210126
Time     20.19
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       57.42
DM       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       294.8 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

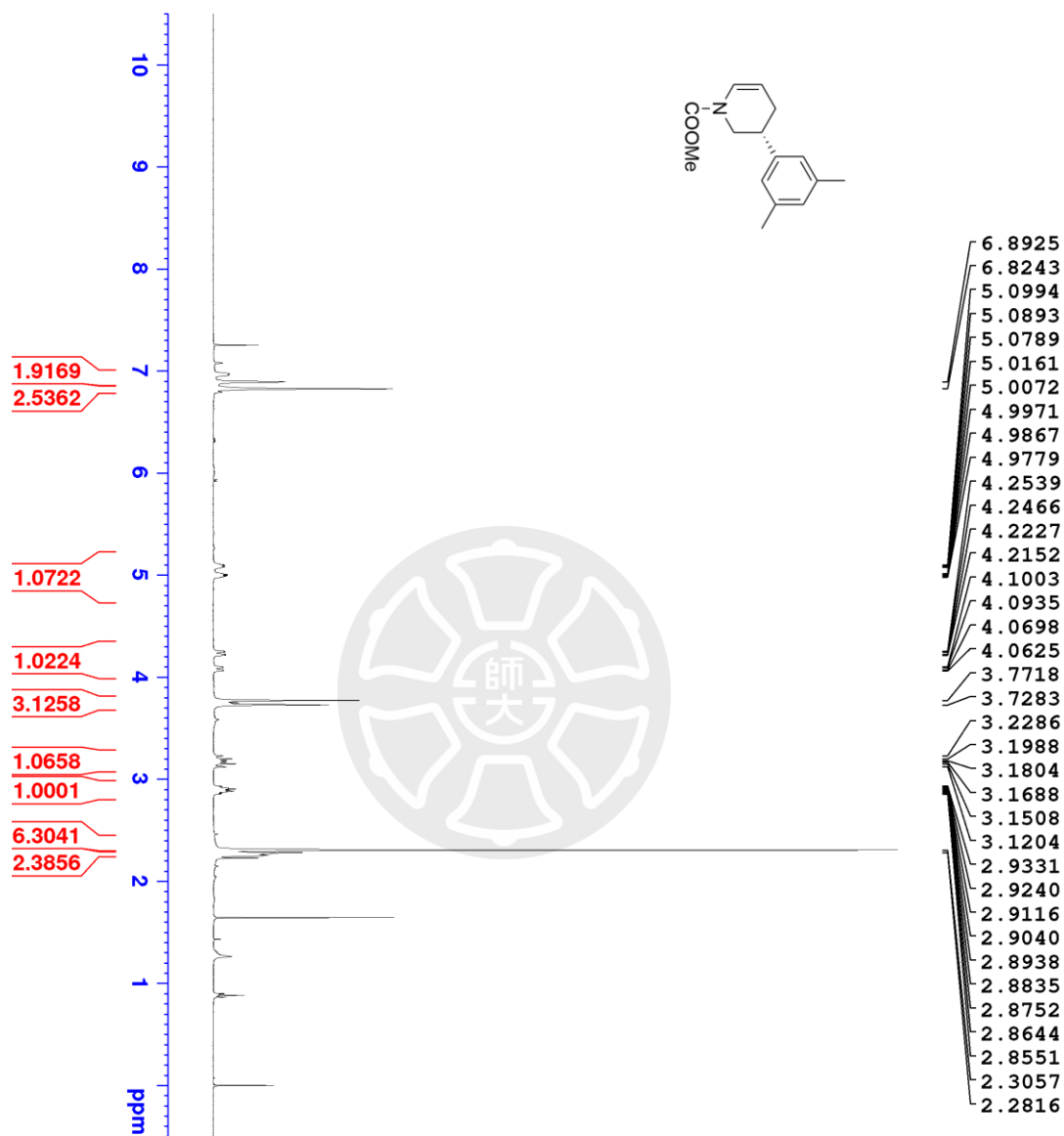
===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1324008 MHz
NUC1    1H
P1      15.00 usec
PLW1    11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      400.1300121 MHz
WDW     EM
SSB     0 Hz
LB      0 Hz
GB      0
PC      1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bd]



<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3,5-dimethylphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16be]



```

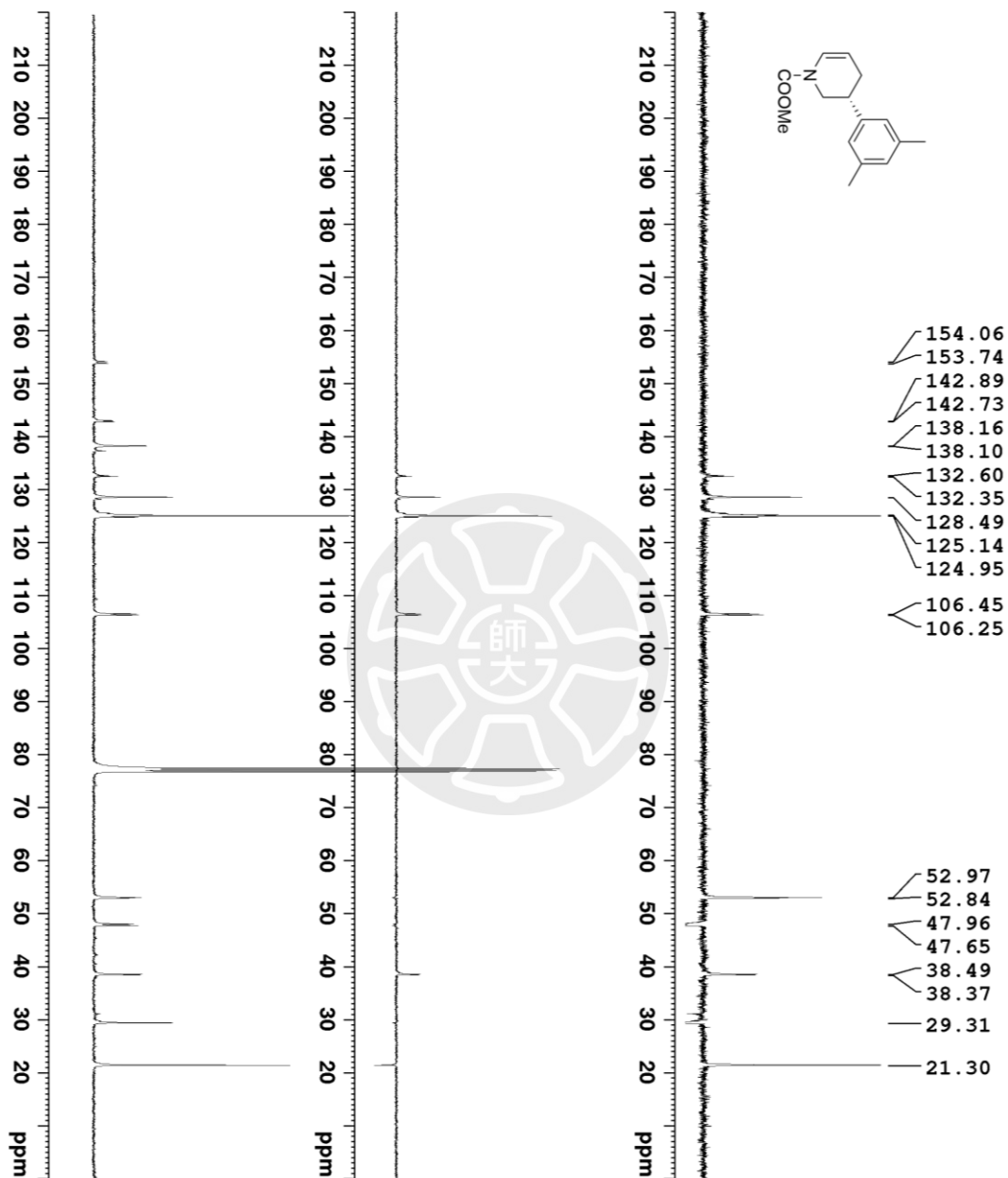
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO    61
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210407
Time     14.35
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        4
DS        0
SWH       7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ        2.2719147 sec
RG        71.42
DW        69.333 usec
DE        10.06 usec
TE        294.2 K
D1        2.00000000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLM1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1300120 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3,5-dimethylphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16be]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 99  
 PROCNO 1

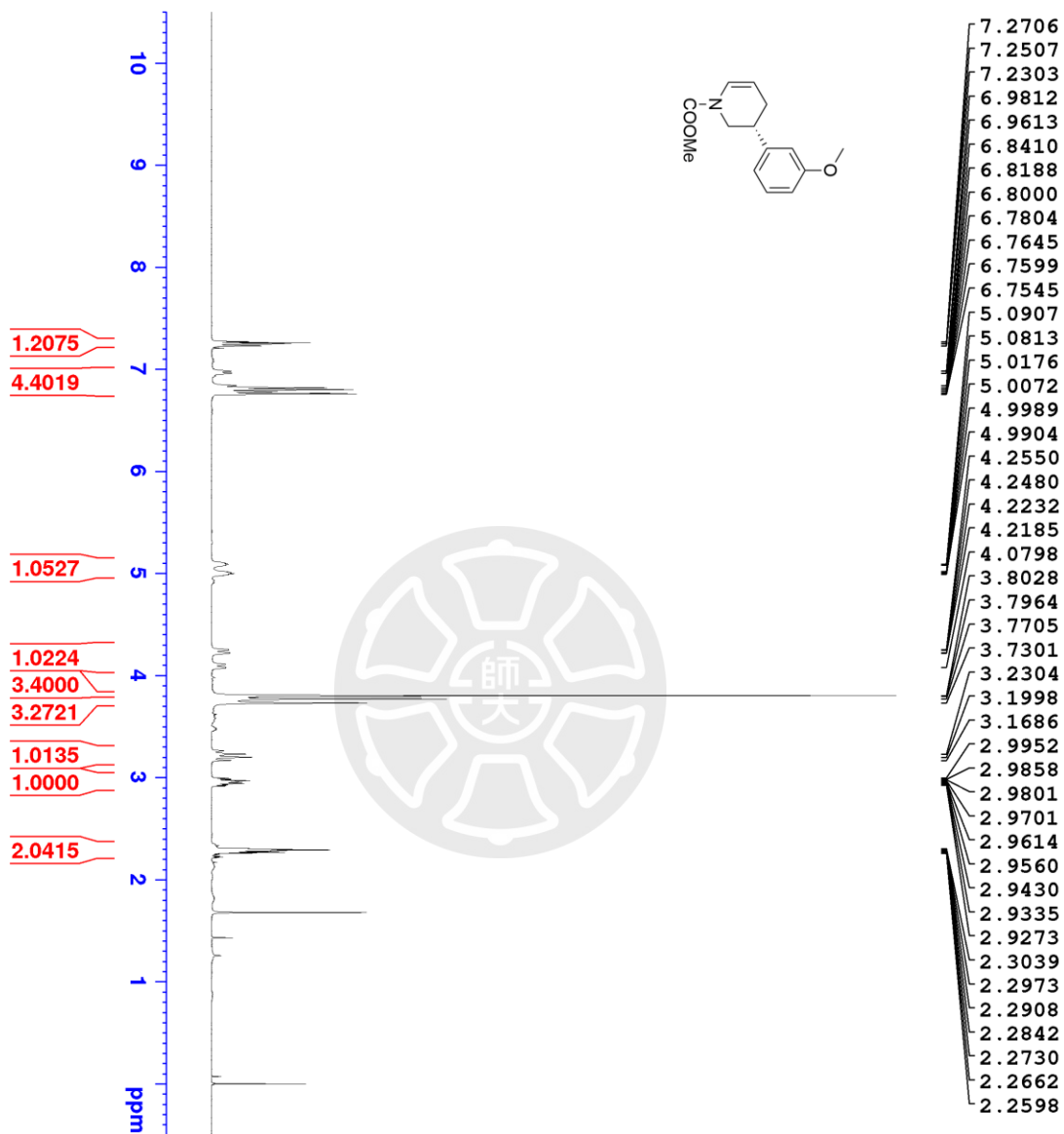
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210629  
 Time 6.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1000  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 296.3 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.623319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 P2 20.00 usec  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 usec  
 P4 30.00 usec  
 PCPD2 90.00 usec  
 P1M2 12.50000000 W  
 PLW12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127740 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bf]



```

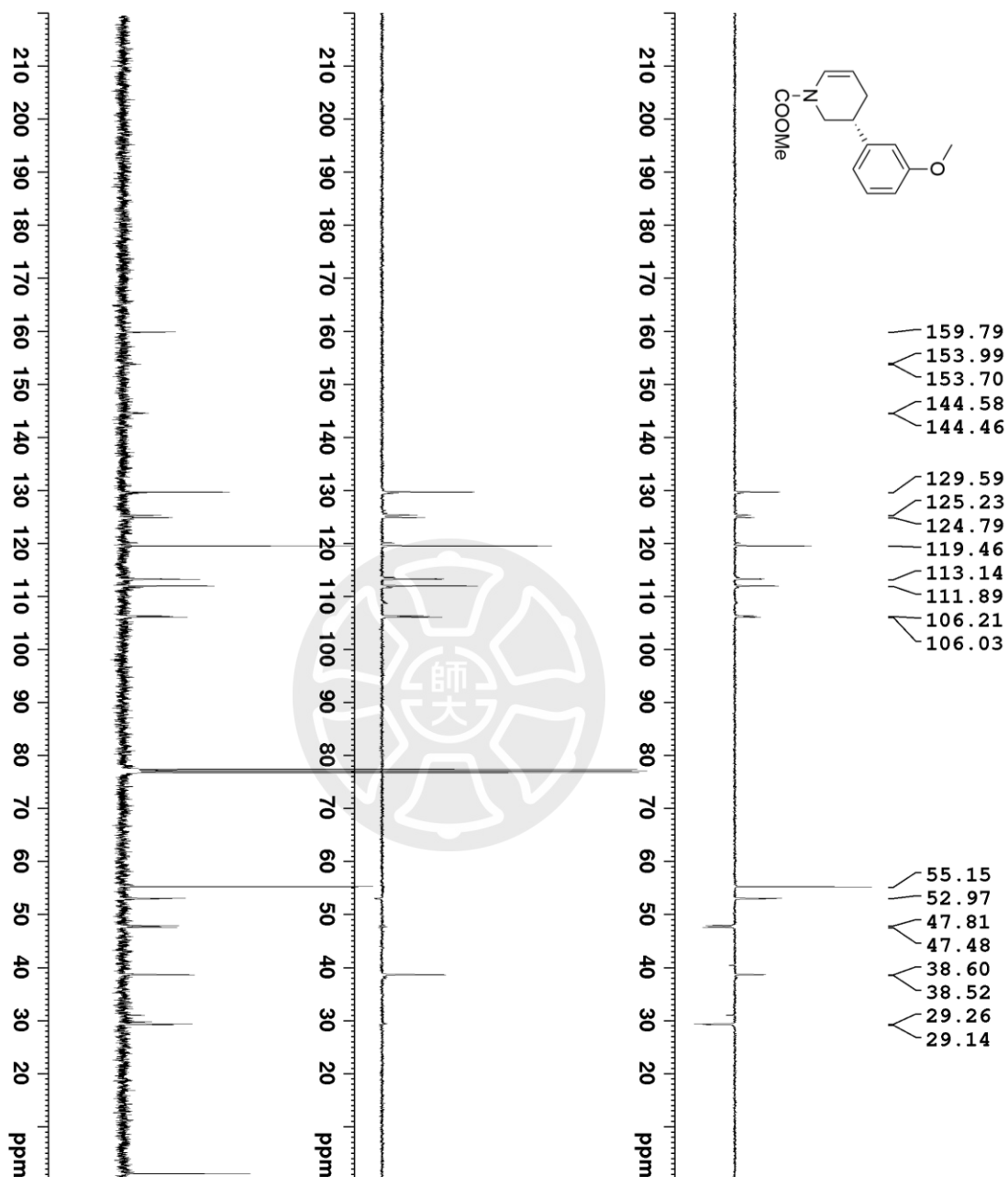
Current Data Parameters
NAME          new-coome-substrate-B
EXPNO         49
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210225
Time          16.48
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      zg30
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           4
DS           0
SWH          7211.539 Hz
FIDRES      0.220079 Hz
AQ          2.2719147 sec
RG          71.42
DW          69.333 usec
DE          10.06 usec
TE          296.0 K
D1          2.00000000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         400.132408 MHz
NUC1         1H
P1           15.00 usec
PLW1        11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI          16384
SF          400.1300094 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0 Hz
GB          0
PC          1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bf]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 15  
 PROCNO 1

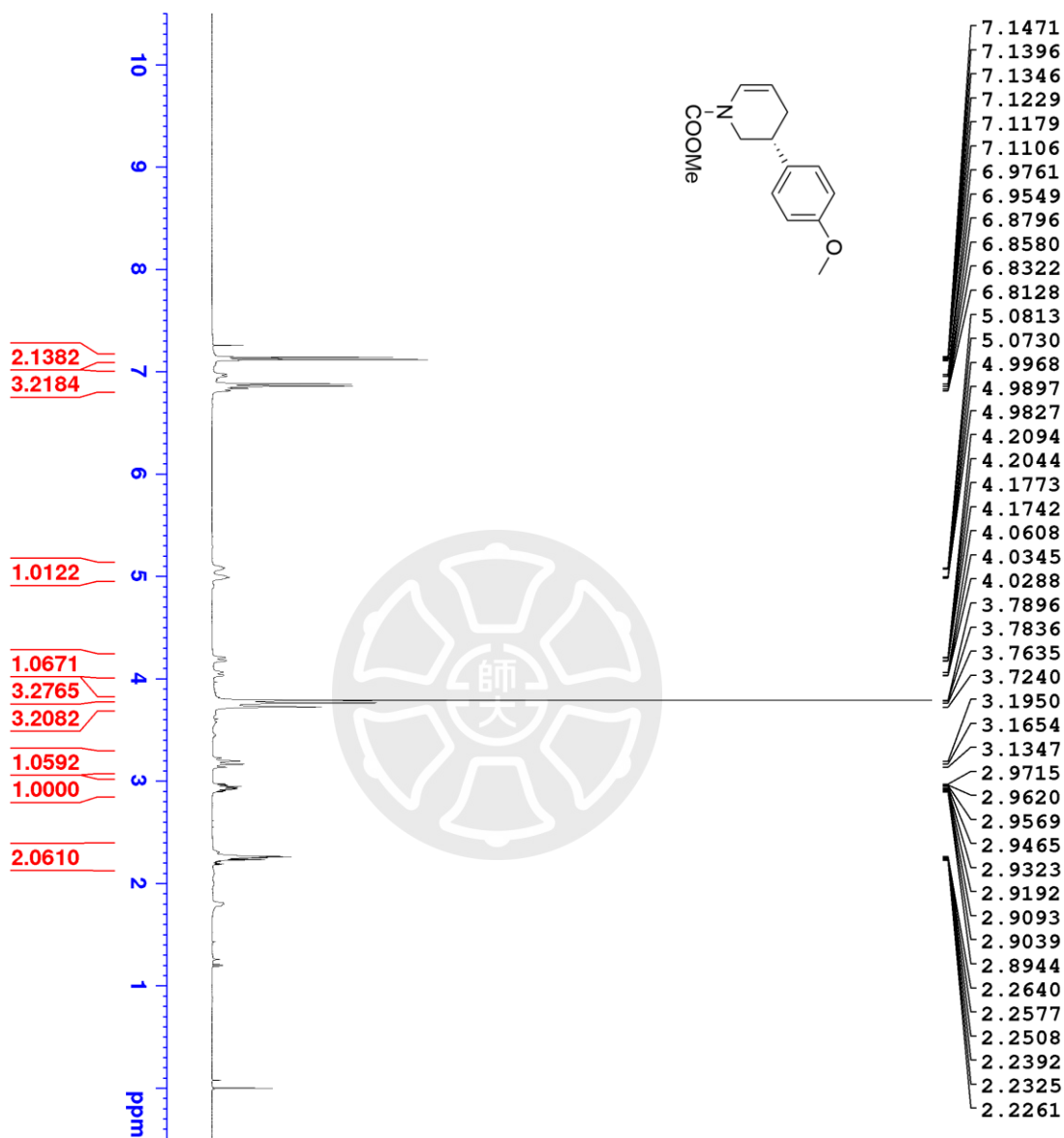
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210615  
 Time 21.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 20  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DE 20.800 use.  
 TE 298.2 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use.  
 P2 20.00 use.  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SF02 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 use.  
 P4 30.00 use.  
 PCPD2 12.50000000 W  
 PLW2 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127740 MHz  
 WDM EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bg]



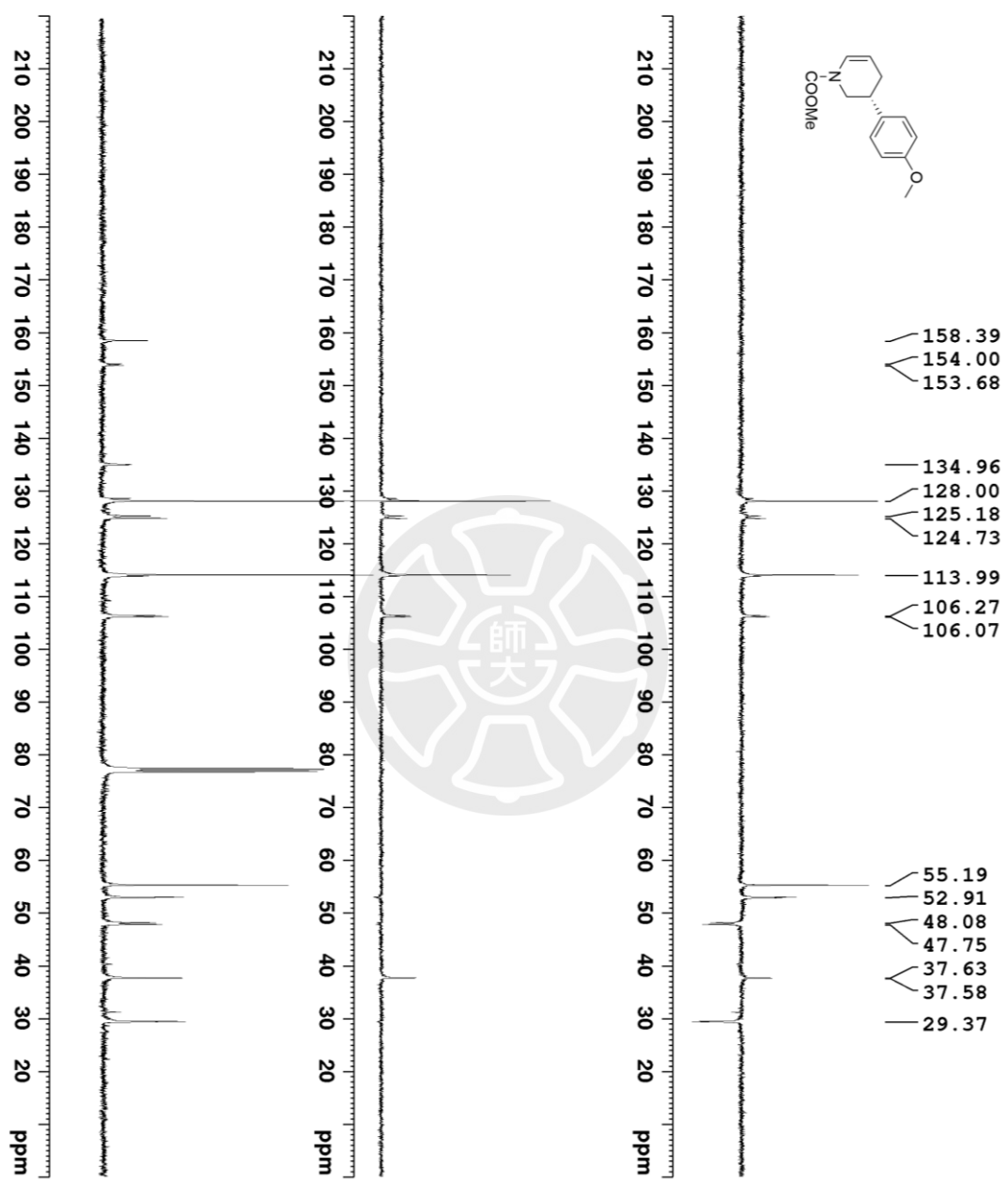
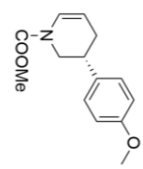
Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 61  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210622  
 Time 21.03  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 45.15  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.06 usec  
 TE 297.6 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 11.39999962 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300103 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bg]



- 158.39
- 154.00
- 153.68
- 134.96
- 128.00
- 125.18
- 124.73
- 113.99
- 106.27
- 106.07
- 55.19
- 52.91
- 48.08
- 47.75
- 37.63
- 37.58
- 29.37

```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO         63
PROCNO        1

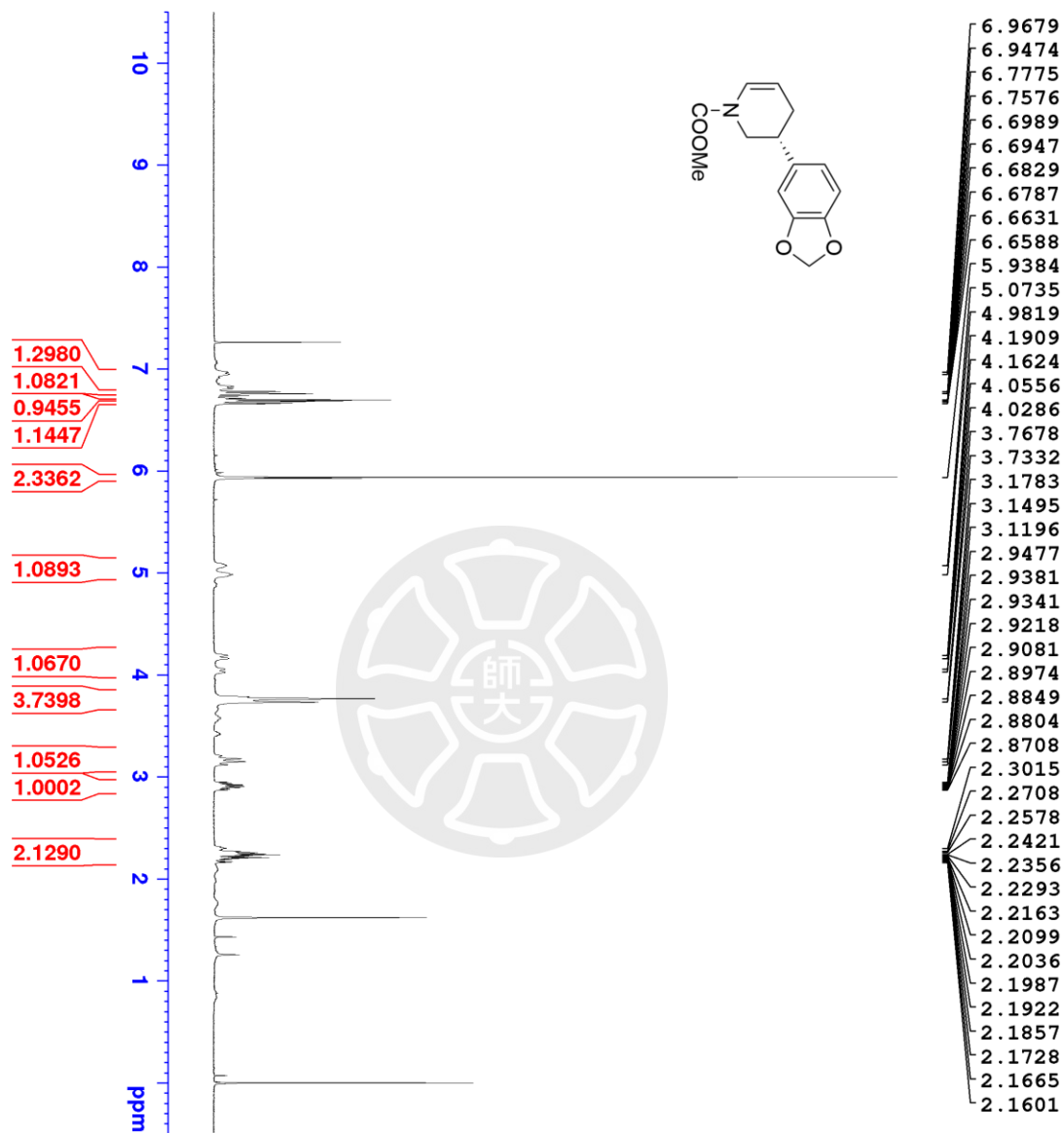
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210622
Time          21.35
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB/
PULPROG       dept135
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            100
DS            8
SWH           24038.461 Hz
FIDRES       0.733596 Hz
AQ           0.6815744 sec
RG           198.09
DM           20.800 usec
DE           6.50 usec
TE           298.6 K
CNST2        145.0000000
D1           2.0000000 sec
D2           0.00344828 sec
D12          0.00002000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SF01         100.623319 MHz
NUC1         13C
P1           10.00 usec
P2           20.00 usec
PLM1         49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02         400.1316005 MHz
NUC2         1H
CPDPRG12     waltz16
P3           15.00 usec
P4           30.00 usec
PCPD2        90.00 usec
PLM2         12.50000000 W
PLM12        0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           100.6127775 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           2.00 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bh]



```

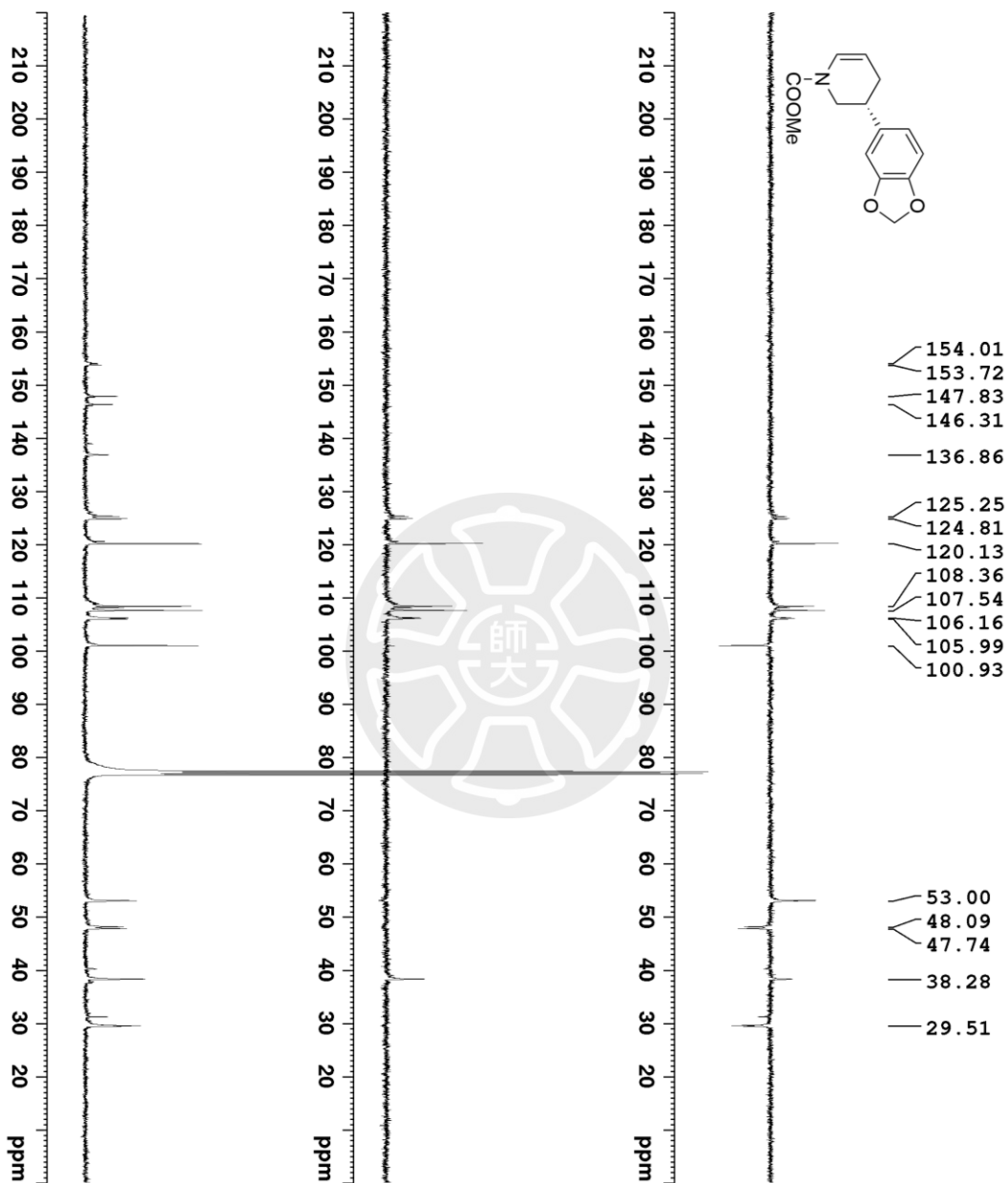
Current Data Parameters
NAME          2021-13c
EXPNO         16
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210615
Time          22.09
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      zg30
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           4
DS           0
SWH          7211.539 Hz
FIDRES      0.220079 Hz
AQ          2.2719147 sec
RG          99.72
DM          69.333 usec
DE          10.06 usec
TE          298.4 K
D1          2.00000000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         400.1324008 MHz
NUC1         1H
P1          15.00 usec
PLW1        11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          400.1300090 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0 Hz
GB          0
PC          1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bh]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 17  
 PROCNO 1

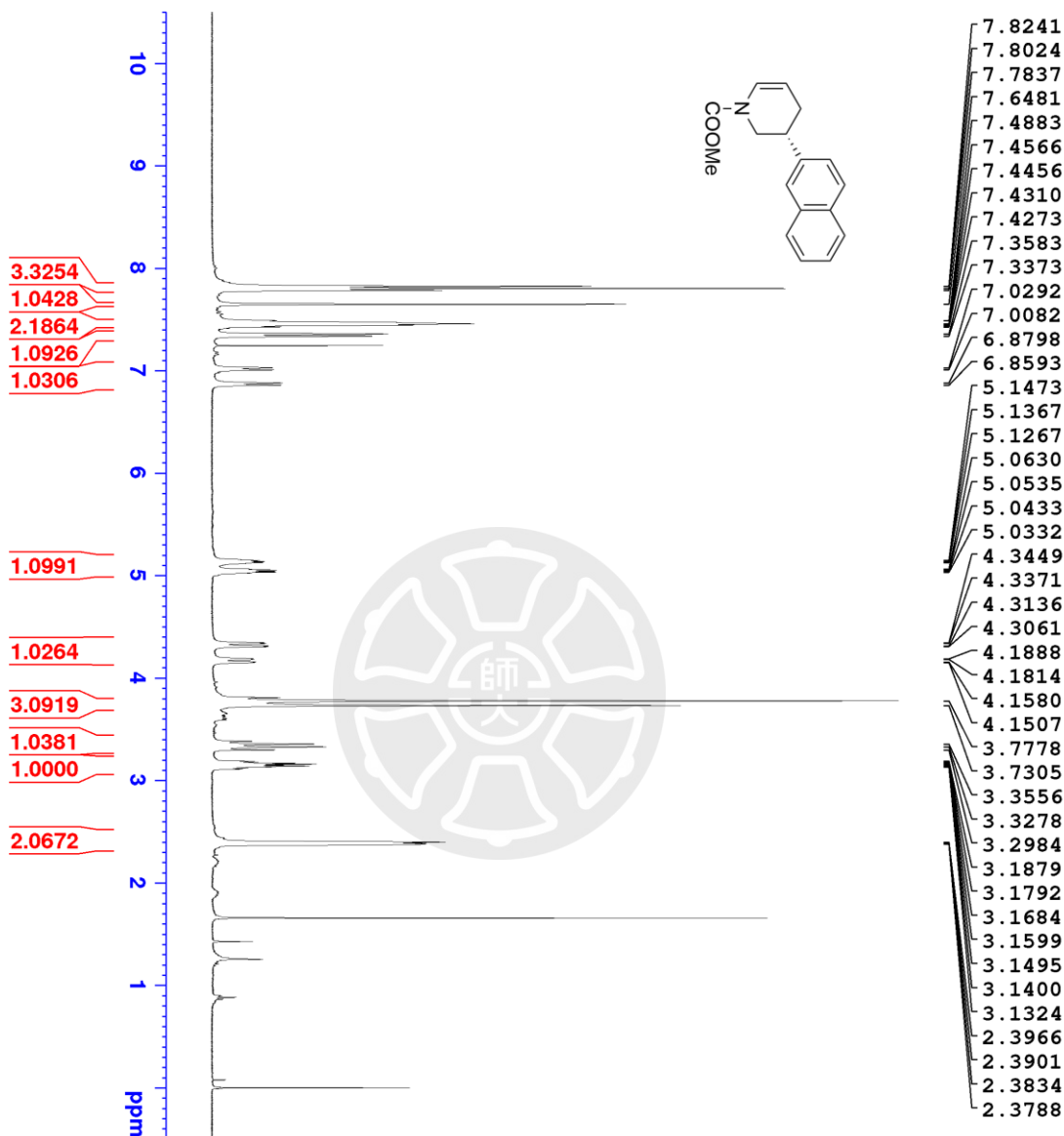
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210621  
 Time 5.34  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 NS CDC13  
 SOLVENT 900  
 DS 8  
 SMH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 use-  
 DE 6.50 use  
 TE 293.7 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.000000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use-  
 P2 20.00 use-  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 use  
 P4 30.00 use-  
 PCPD2 90.00 use-  
 PLW2 12.50000000 W  
 PLW12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127725 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bi]



```

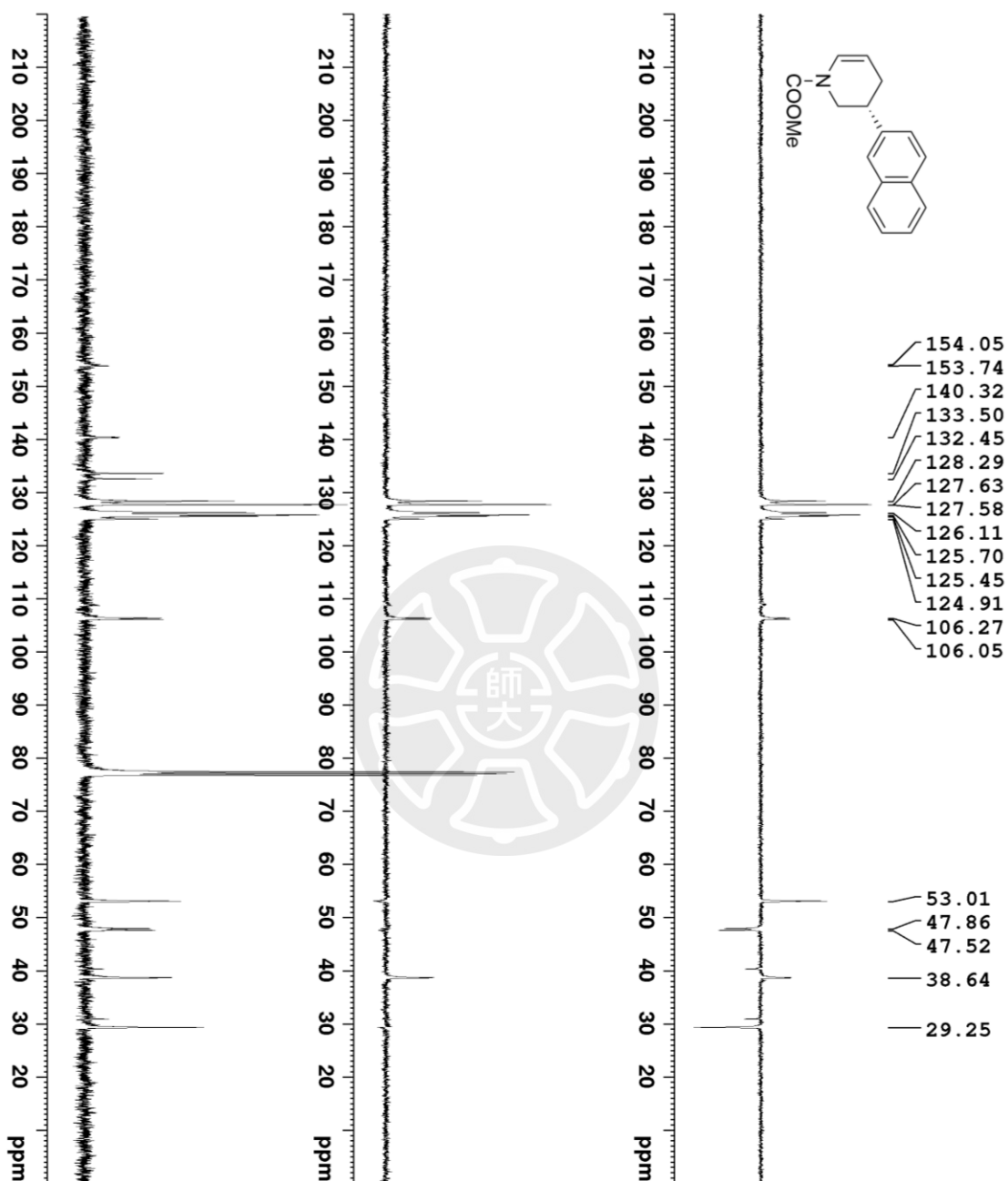
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO    55
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210317
Time     16.06
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       71.42
DR       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       294.0 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLW1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300156 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bi]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO        41
PROCNO       1

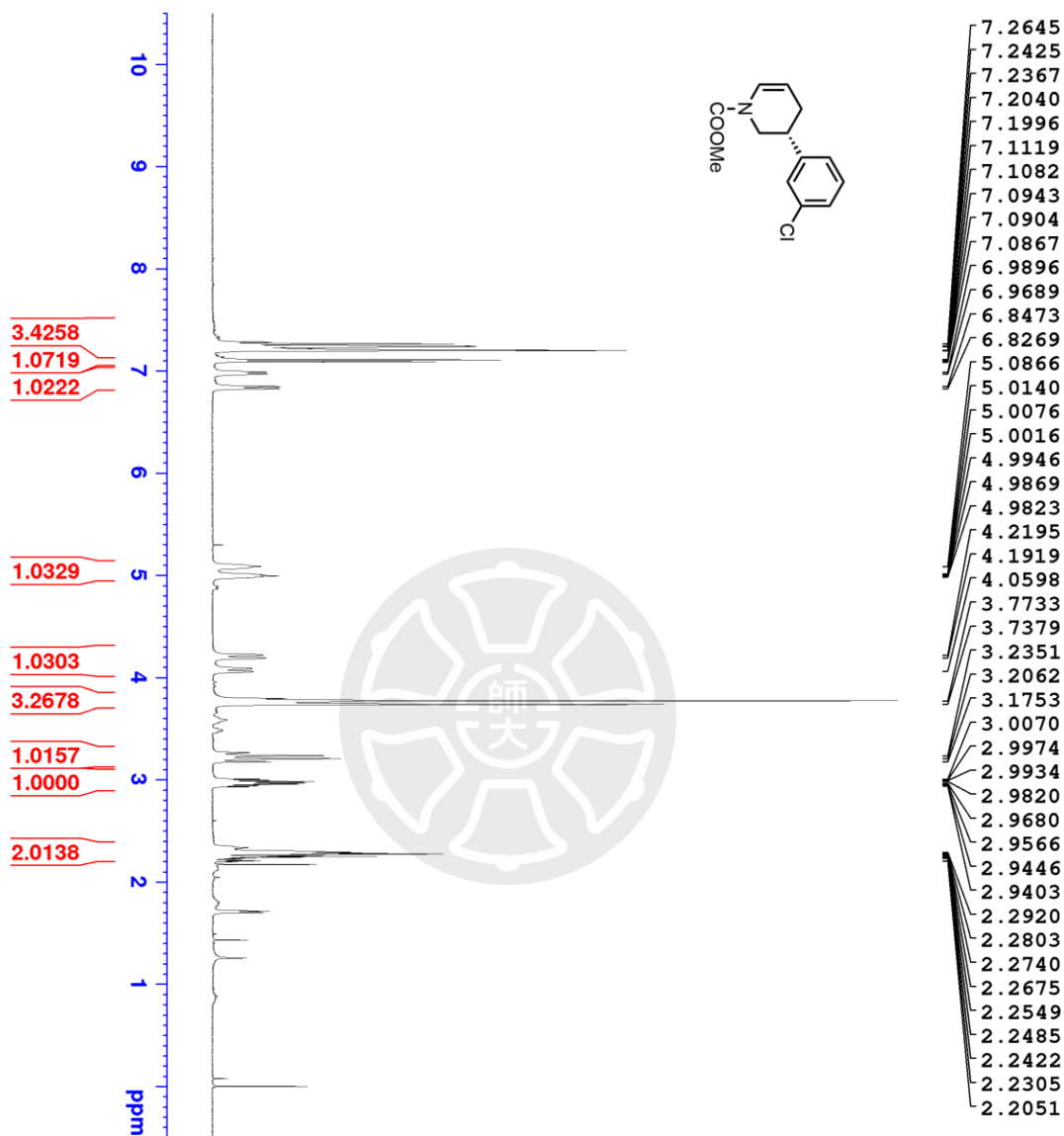
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210620
Time         20.40
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm PABBO BB/
PULPROG     dept135
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          115
DS           8
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG         198.09
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.9 K
CNS1       145.0000000
D1         2.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SF01       100.623319 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P2         20.00 usec
PLM1       49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02       400.1316005 MHz
NUC2       1H
CPDPRG12  waltz16
P3         15.00 usec
P4         30.00 usec
PCPD2     12.50000000 W
PLM2      0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127762 MHz
MDEM      EM
SFB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bj]



```

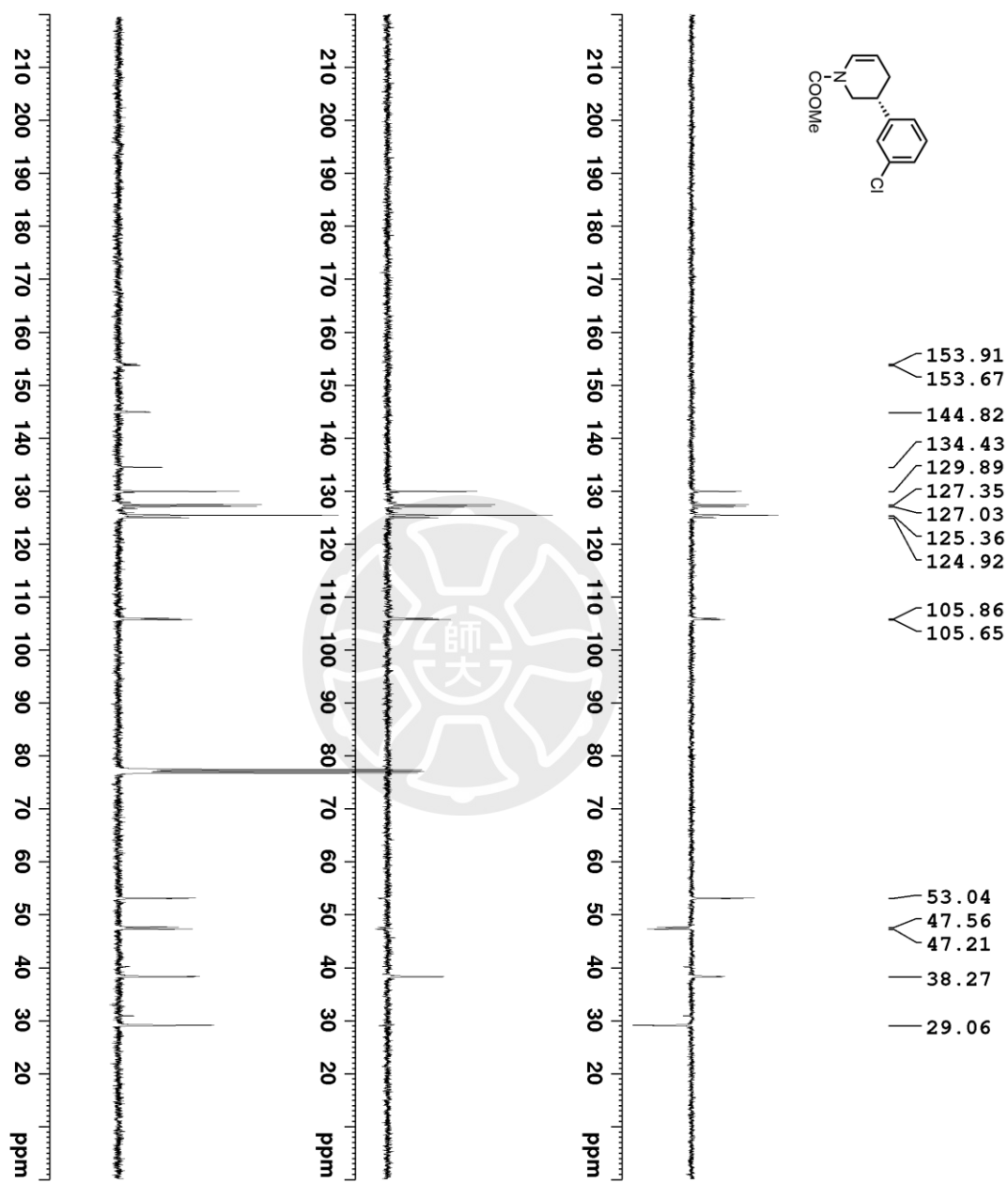
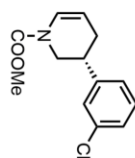
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO    1
PROCNO   72

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210816
Time     11.47
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       6
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       63.58
DW       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       293.8 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
PI       15.00 usec
PL1W1   11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300076 MHz
WDW      EM
SSB      0 Hz
LB       0
GB       0
PC       1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bj]



Current Data Parameters  
 NAME new-coome-substrate  
 EXPNO 73  
 PROCNO 1

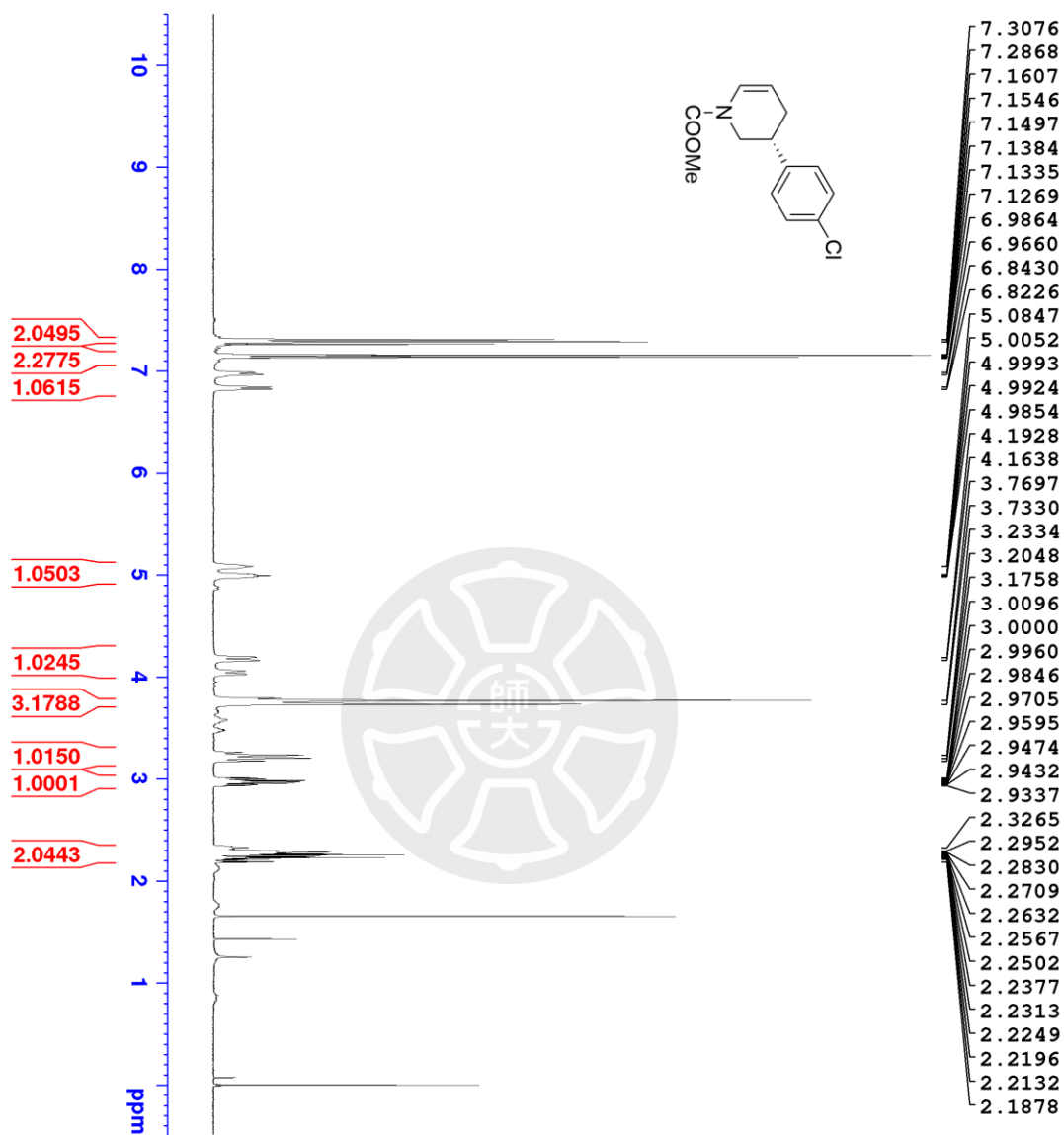
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210816  
 Time 12.02  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 150  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 294.2 K

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUCL1 13C  
 P1 10.00 usec  
 P2 20.00 usec  
 PLW1 49.500000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUCL2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 usec  
 P4 30.00 usec  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 12.500000000 W  
 PLW12 0.34722000 W

F2 - Processing Parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127448 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bk]



```

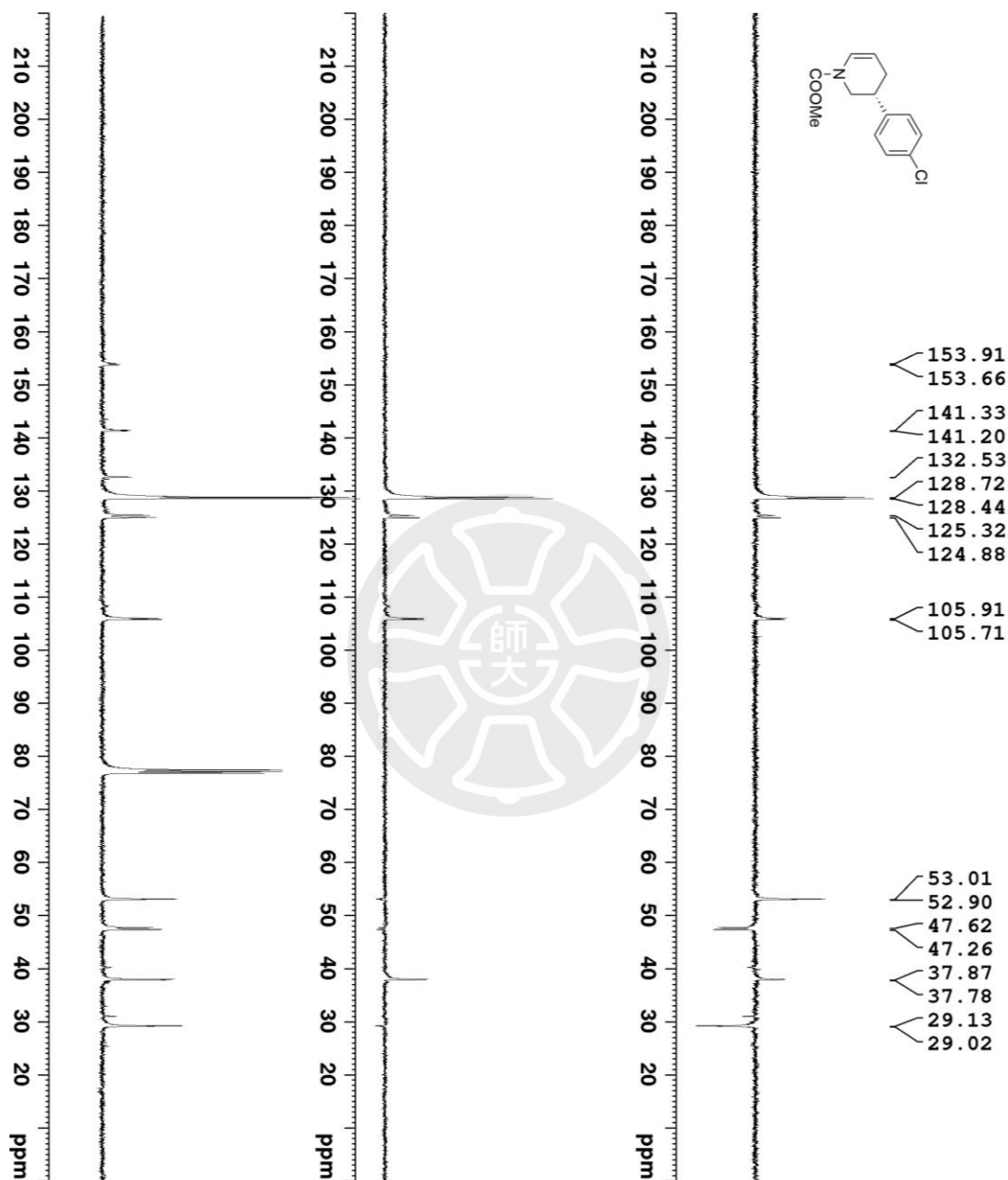
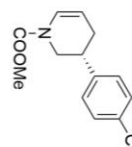
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO    44
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210202
Time     20.38
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       78.51
DM       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       295.4 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PL1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300085 MHz
WDW      EM
SSB      0 Hz
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bk]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 71  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210625  
 Time 17.51

INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768

SOLVENT CDCl3  
 NS 126  
 DS 8

SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec

RG 198.09  
 DW 20.800 use.  
 DE 6.50 use

TE 294.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec

TD0 1  
 ===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use  
 P2 20.00 use  
 PLW1 49.50000000 W

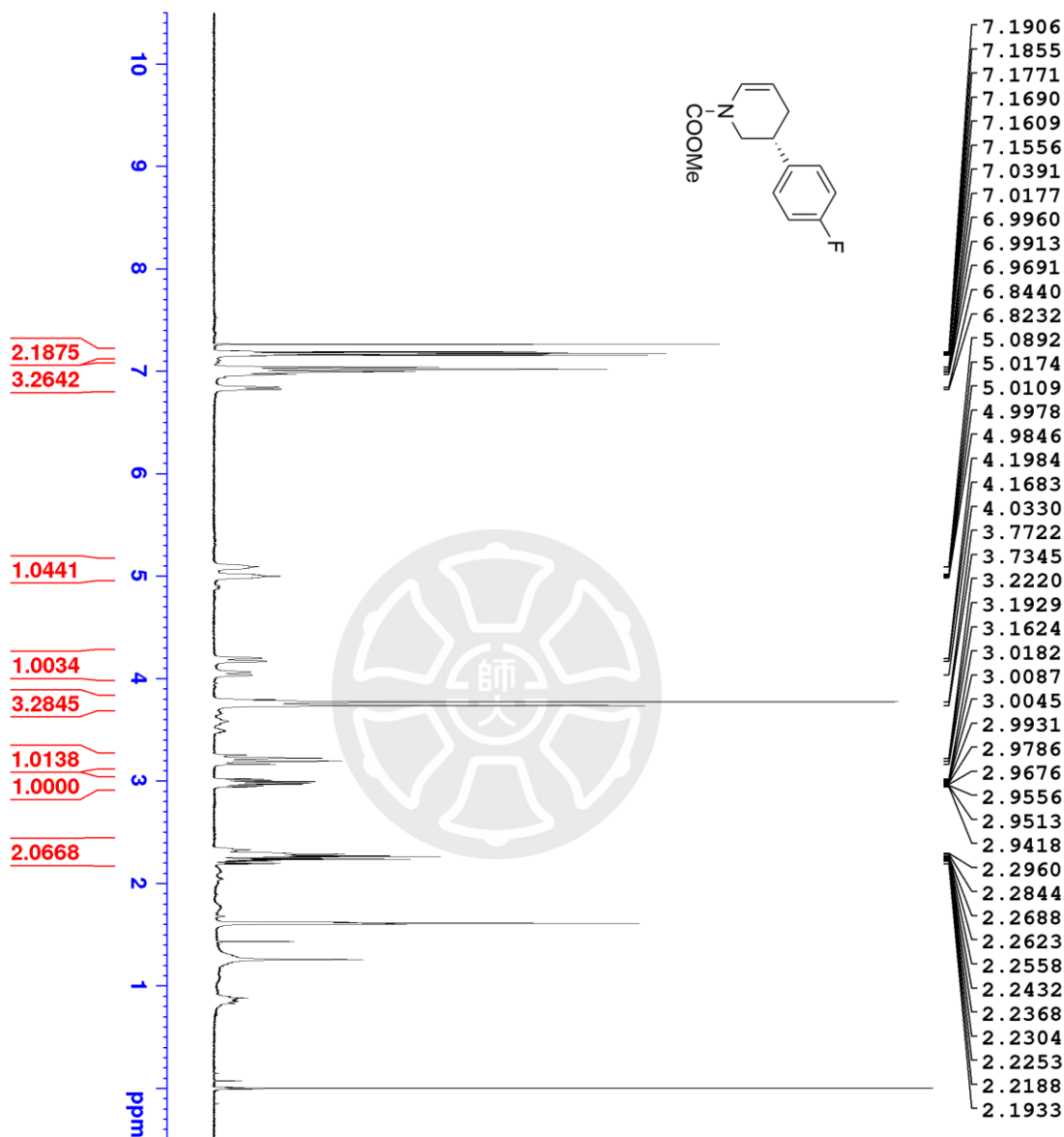
===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16

P3 15.00 use  
 P4 30.00 use.  
 PCPD2 90.00 use

P1M2 12.50000000 W  
 PLW12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127777 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bl]



```

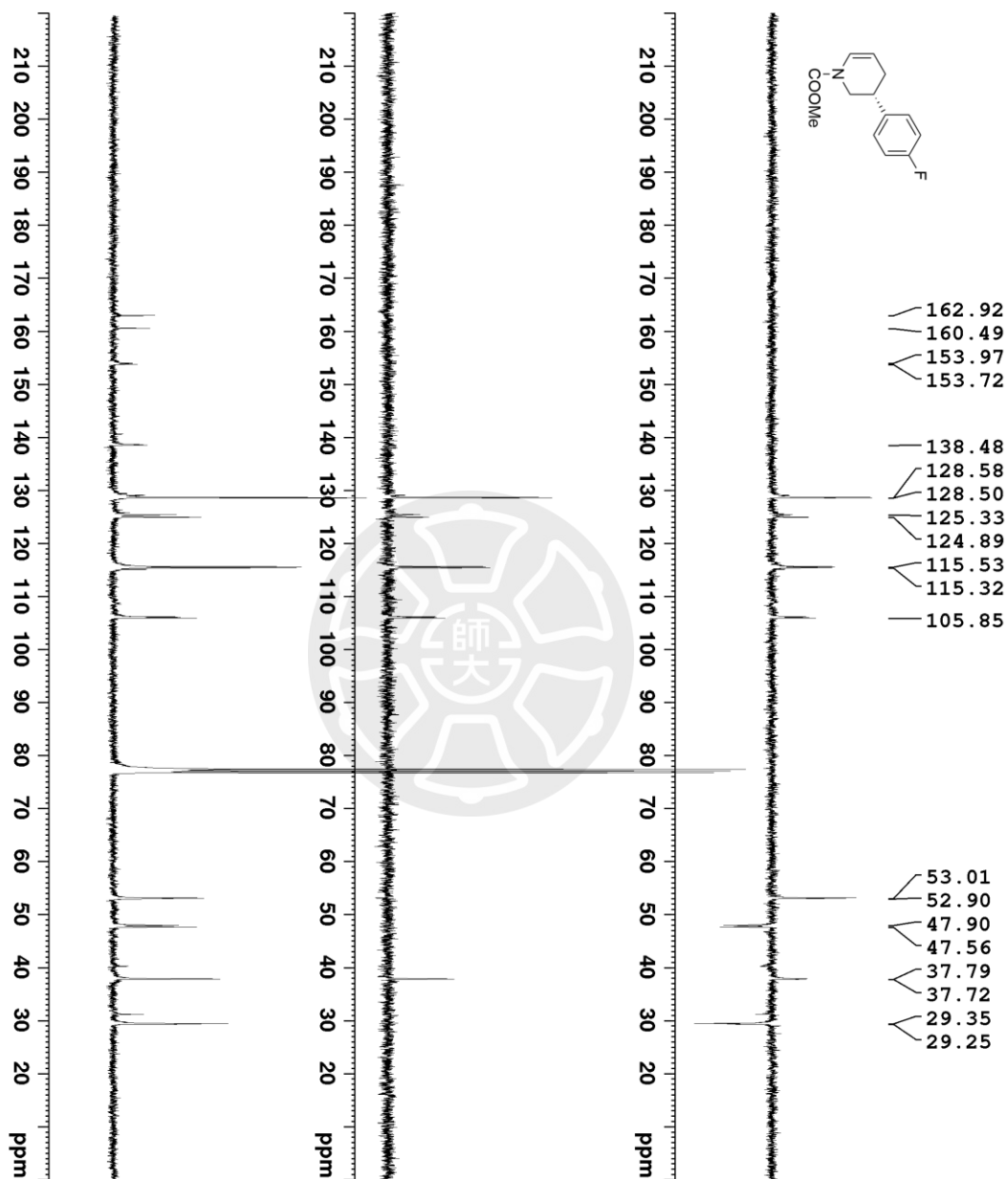
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-B
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20200723
Time      12.55
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4
DS         0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         113.31
DW         69.333 usec
DE         10.06 usec
TE         294.6 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1324008 MHz
NUC1      1H
P1        15.00 usec
PLM1      11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1300085 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bl]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 67  
 PROCNO 1

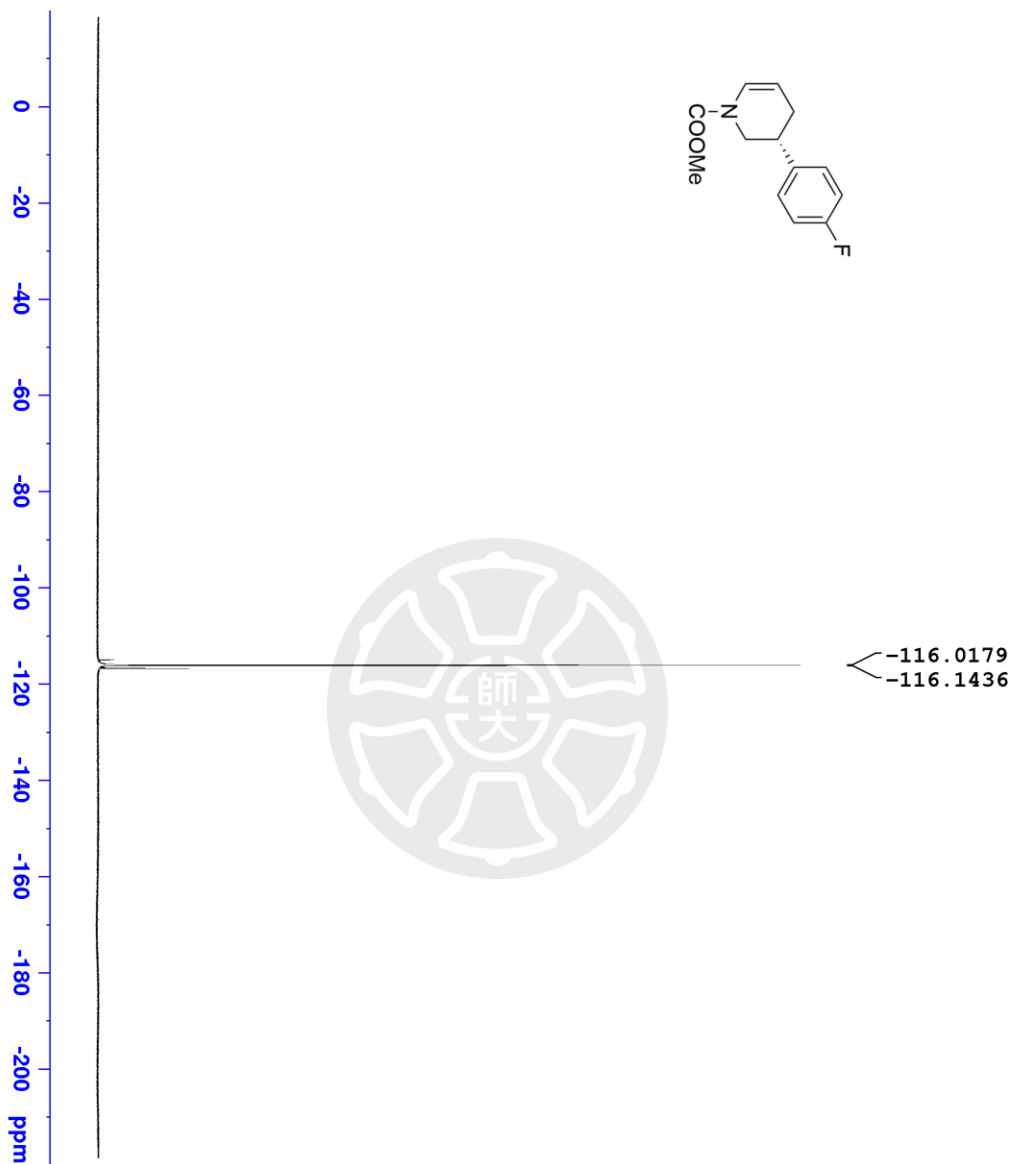
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210625  
 Time 18.14  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 142  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 294.7 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TDO 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 P2 20.00 usec  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 usec  
 P4 30.00 usec  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 12.50000000 W  
 PLW12 0.34722000 W

F2 - Processing Parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127733 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

*<sup>19</sup>F NMR spectrum of Methyl (R)-3-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16bl]*



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO         89
PROCNO        1

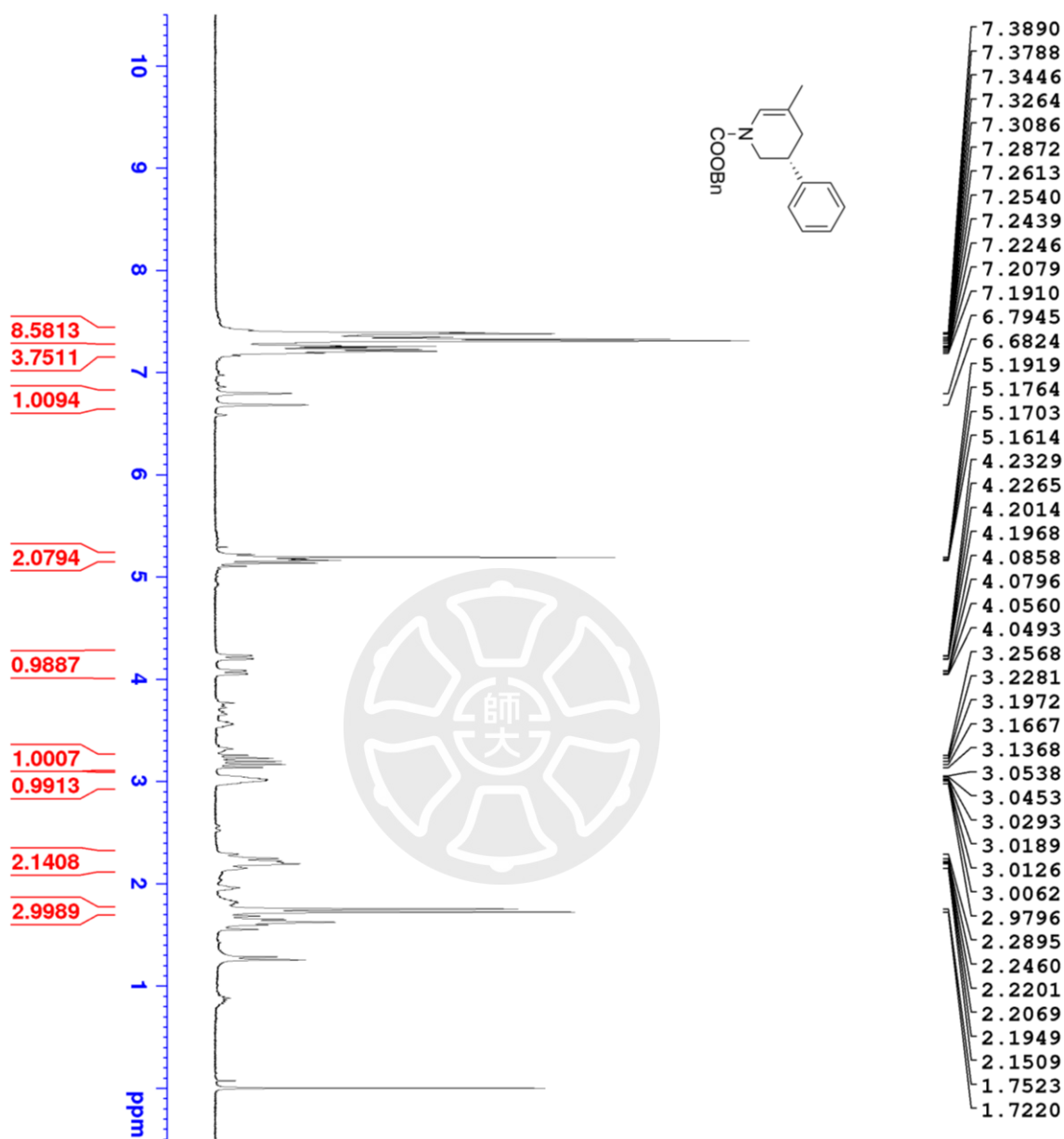
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210626
Time          16.14
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB/
PULPROG       zg1g
TD            131072
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           89285.711 Hz
FIDRES        0.681196 Hz
AQ            0.7340032 sec
RG            198.09
DW            5.600 usec
DE            6.50 usec
TE            294.3 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          376.4607168 MHz
NUC1          19F
P1            15.00 usec
PLM1          18.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2          400.1316005 MHz
NUC2          1H
CPDPRG[2]    waltz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         12.50000000 W
PLW12        0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF           376.4983662 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Benzyl (R)-5-methyl-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ca]



```

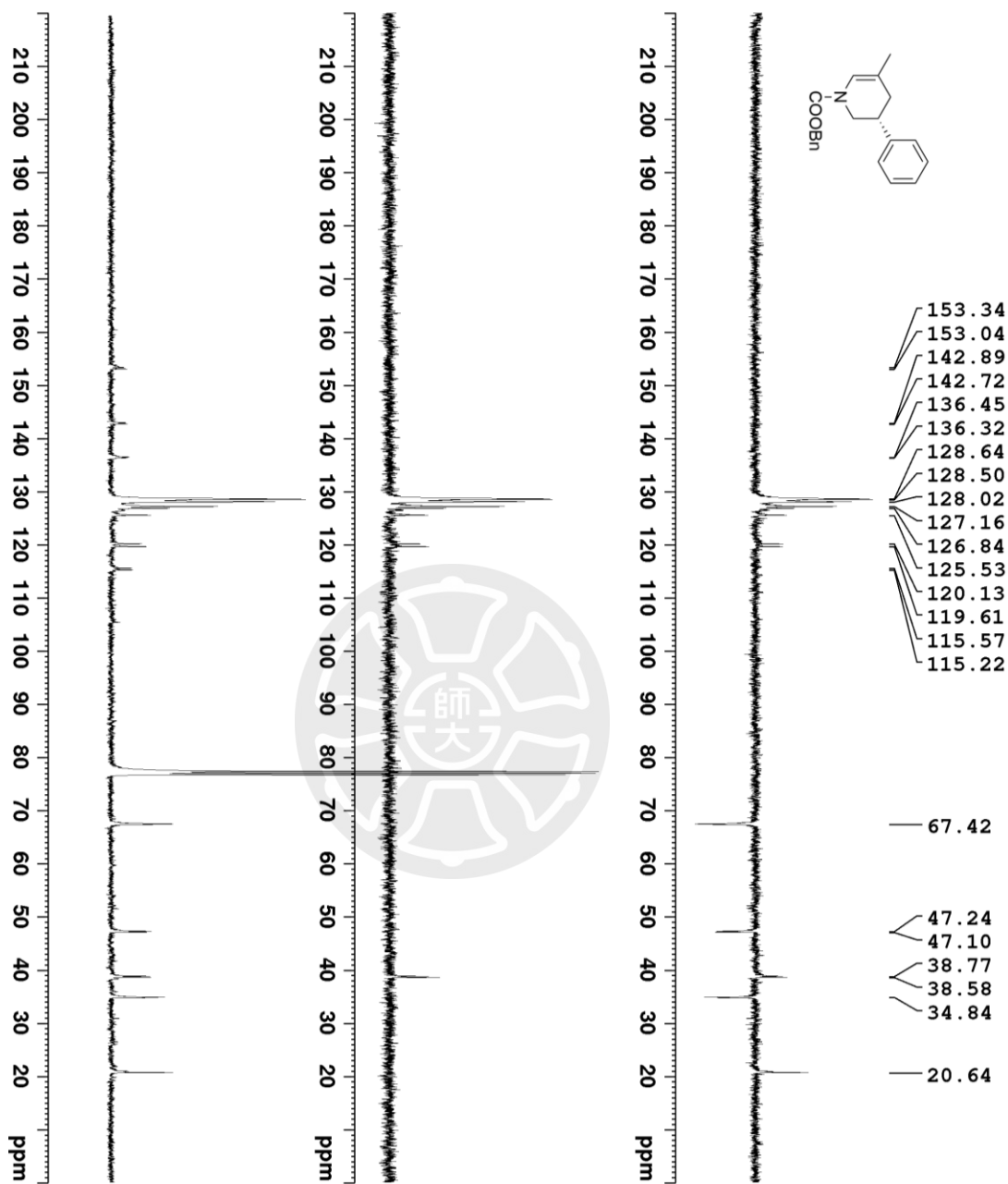
Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-Py
EXPNO     53
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20210804
Time      16.42
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4
DS         0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         89.08
DW         69.333 usec
DE         10.06 usec
TE         294.7 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1324008 MHz
NUC1      1H
P1        15.00 usec
PLM1      11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1300120 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

**<sup>13</sup>C NMR spectrum of Benzyl (R)-5-methyl-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16ca]**



```

Current Data Parameters
NAME      new-coome-substrate-P
EXNO     49
PROCNO   1

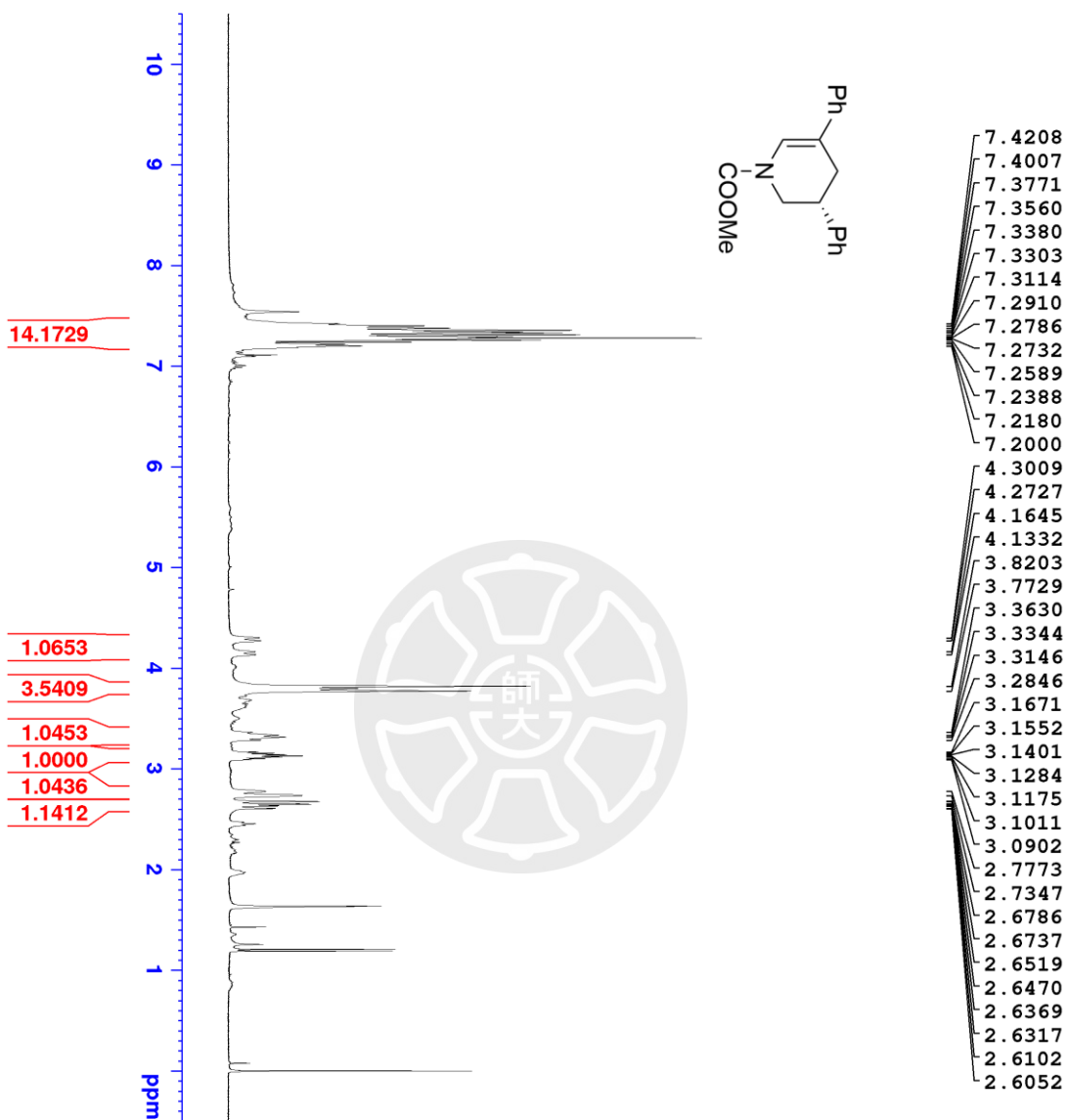
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210803
Time     14.53
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BBI/
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       255
DS       8
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.733596 Hz
AQ       0.681574 sec
RG       198.09
DE       20.800 usec
TE       297.8 K
CNS1     145.0000000
D1       2.00000000 sec
D2       0.00344828 sec
D12      0.00002000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     100.623319 MHz
NUC1     13C
P1       10.00 usec
P2       20.00 usec
PLW1    49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
P3       15.00 usec
P4       30.00 usec
PCHD2   90.00 usec
PLW2    12.50000000 W
PLW12   0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.612740 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       2.00 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3,5-diphenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16da]



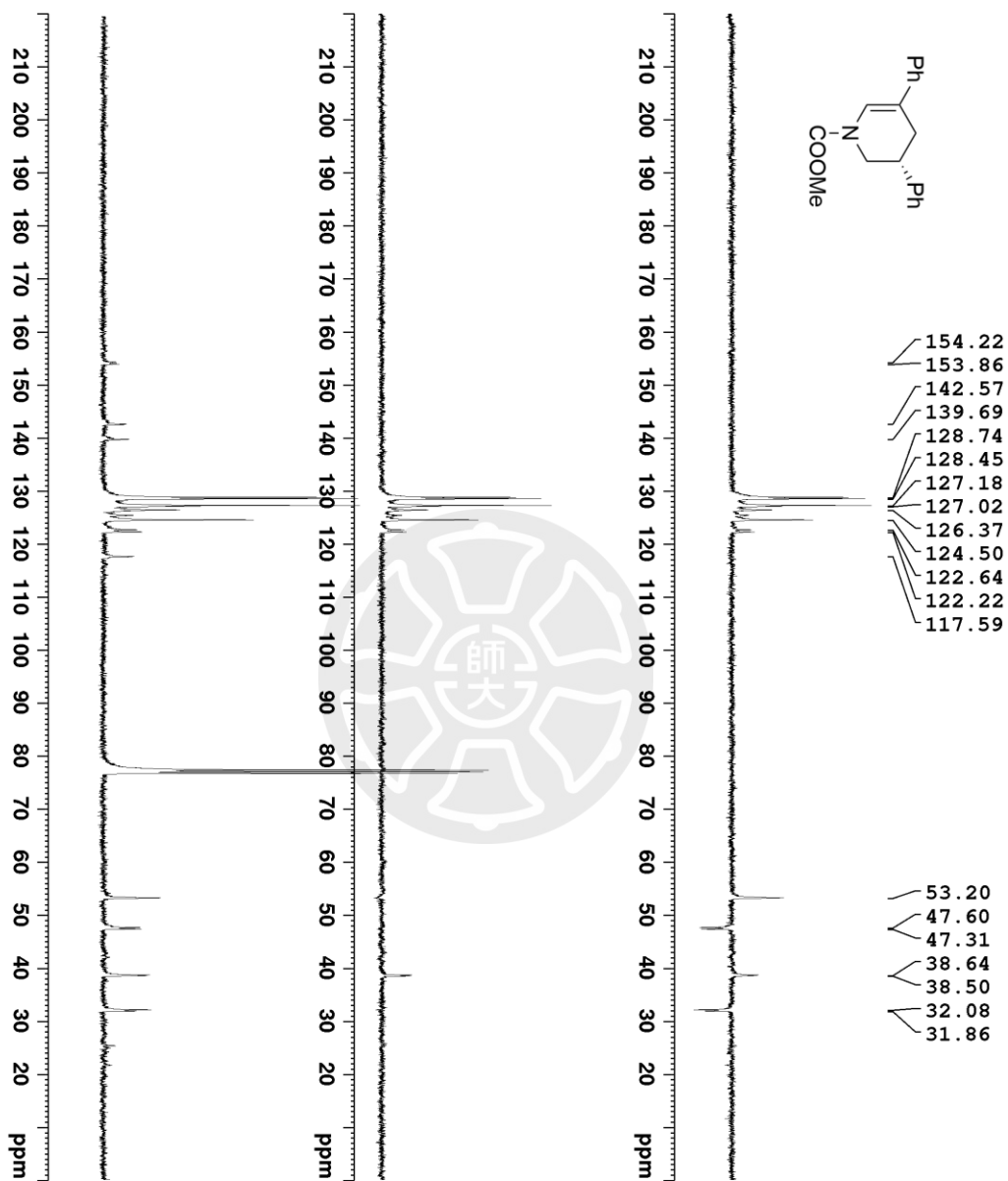
Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 85  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210626  
 Time\_ 11.41  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 71.42  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.06 usec  
 TE 298.4 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 11.39399962 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300182 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0 Hz  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3,5-diphenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16da]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 96  
 PROCNO 1

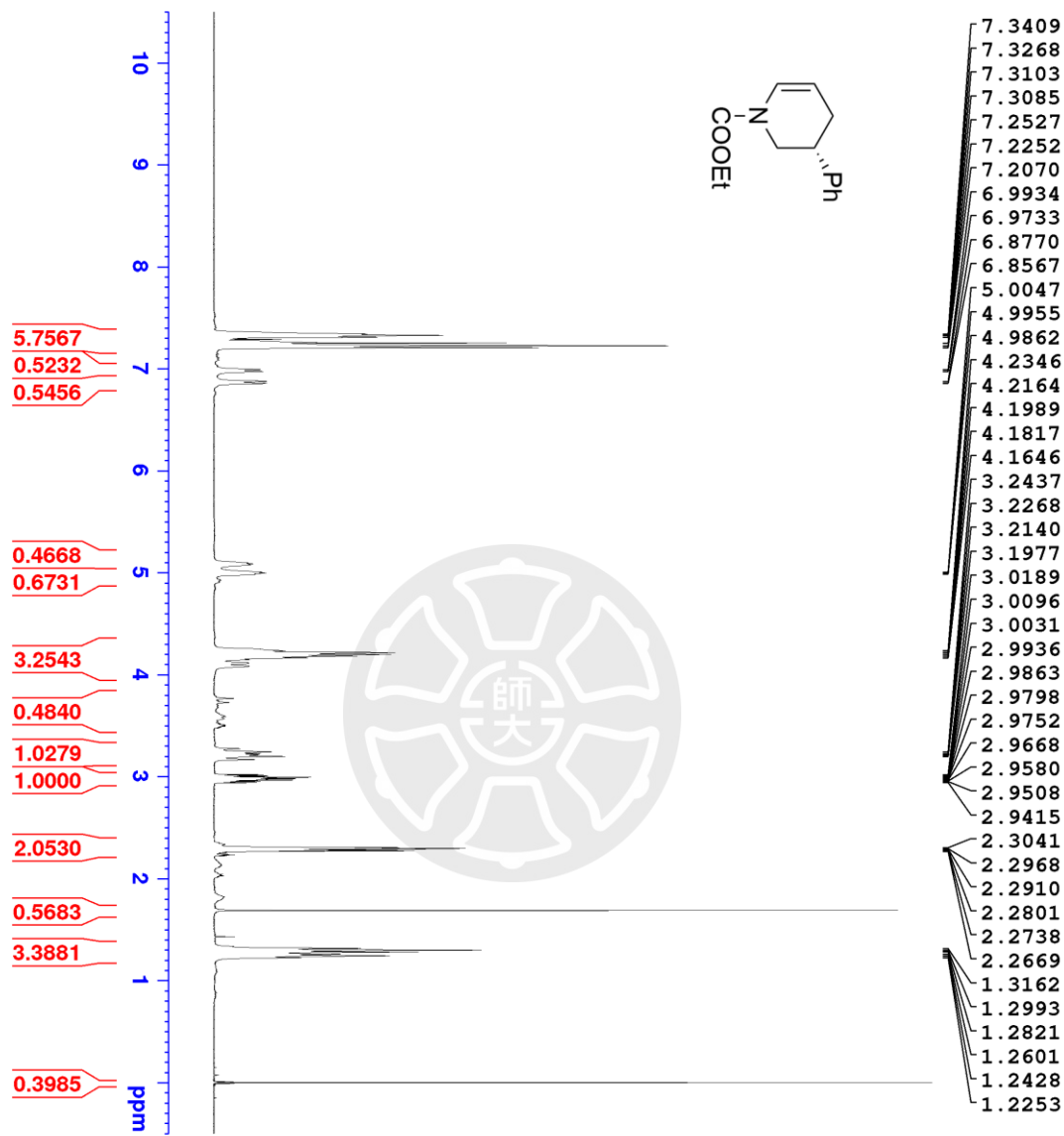
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210626  
 Time 12.00  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PARBO BB/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 390  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6819744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 298.7 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 P2 20.00 usec  
 PLM1 49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 P1 15.00 usec  
 P2 30.00 usec  
 P3 90.00 usec  
 P4 90.00 usec  
 PCPD2 12.50000000 W  
 PLM2 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127755 MHz  
 WDM EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Ethyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16ha]



```

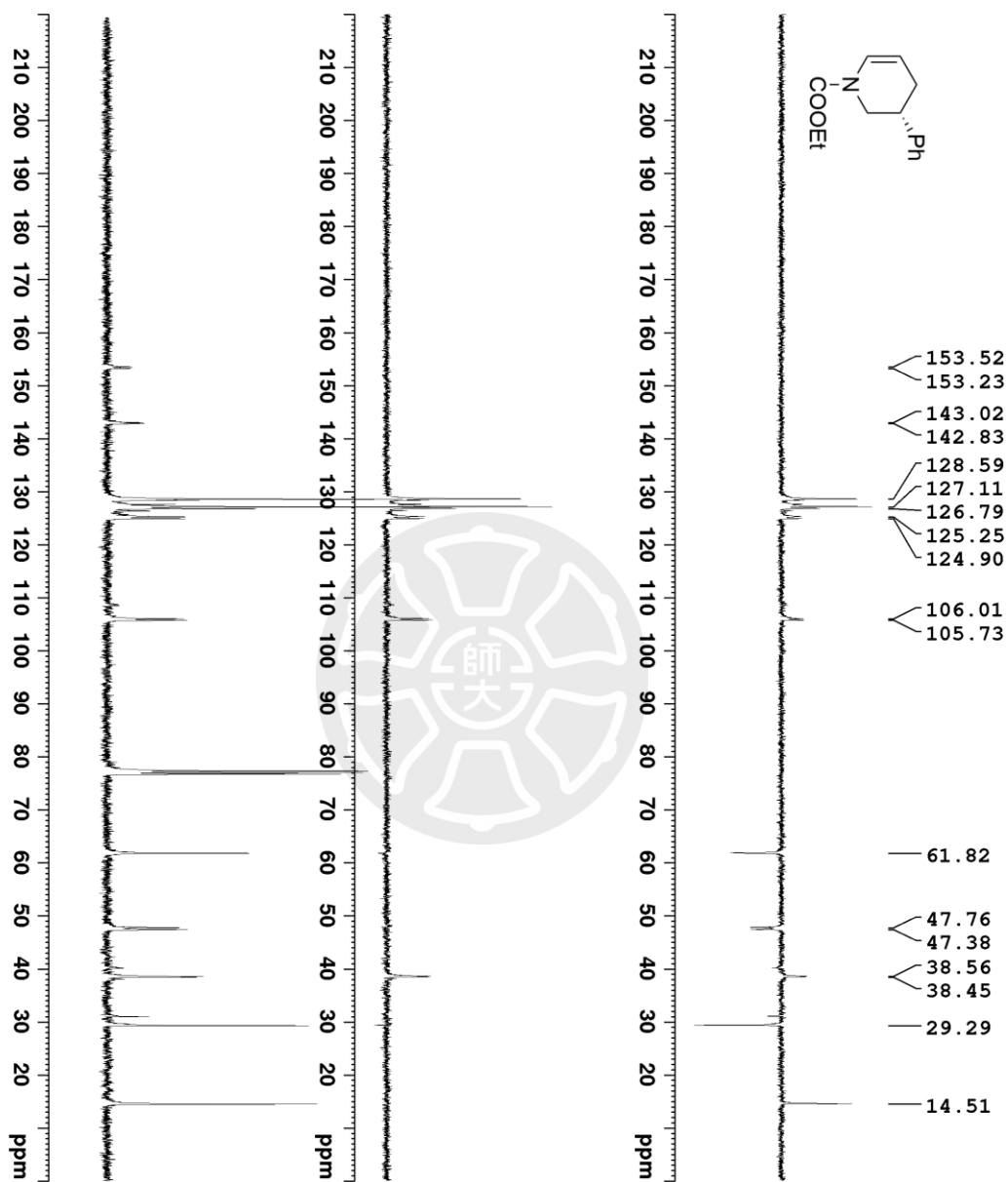
Current Data Parameters
NAME      1.2-dihydro py-CooEt
EXPNO    13
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20200518
Time     21.07
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       63.58
DW       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       298.3 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLW1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300125 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Ethyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16ha]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO        30
PROCNO       1

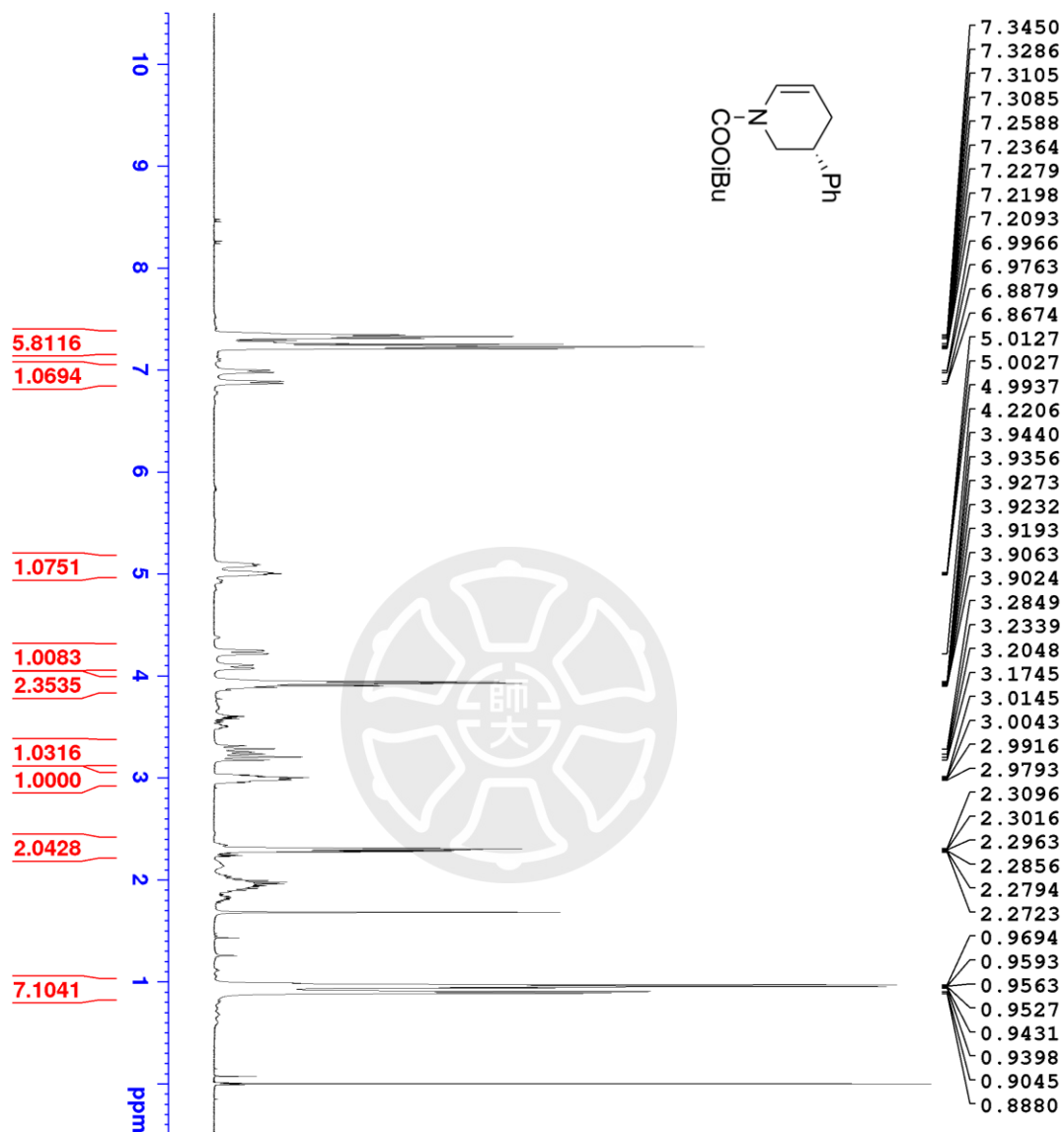
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210618
Time         11.11
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm PABBO BB/
PULPROG     dept135
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          40
DS          8
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG         198.09
DE         20.800 use-
TE         6.50 use-
CNS1       145.0000000
D1         2.00000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SF01       100.6233319 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 use-
P2         20.00 use-
PLW1       49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02       400.1316005 MHz
NUC2       1H
CPDPRG2    waltz16
P3         15.00 use-
P4         30.00 use-
PCPD2     90.00 use-
PLW2     12.50000000 W
PLW12     0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127799 MHz
WDW        EM
SSB        0
GB         0
PC         1.00
  
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Isobutyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16ia]



```

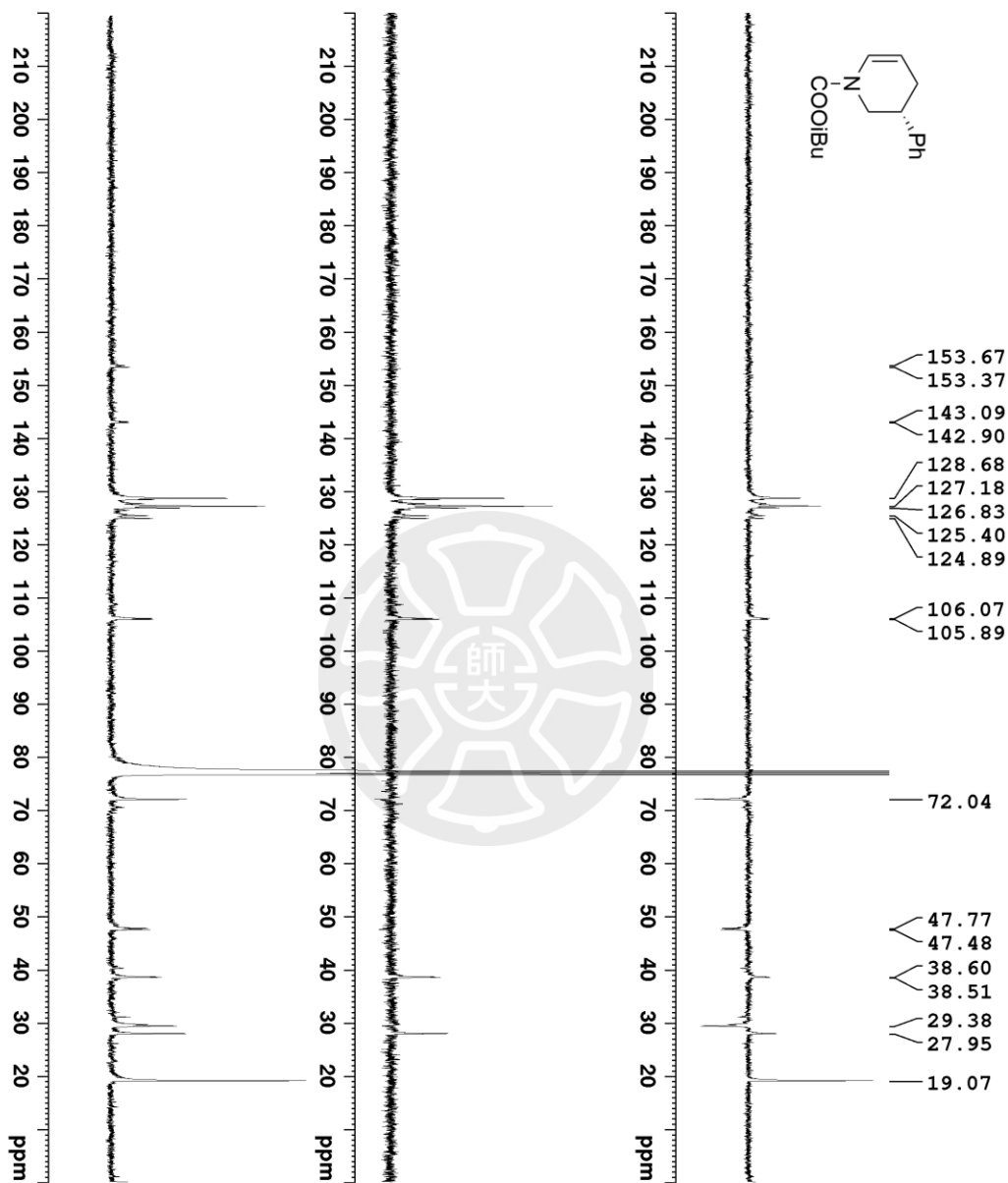
Current Data Parameters
NAME      1,2-dihydro py-coolbu
EXPNO    6
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20200521
Time     21.01
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       57.42
DM       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       298.1 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLM1    11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300125 MHz
WDW      EM
SSB      0 Hz
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Isobutyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
 [(R)-16ia]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO         95
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210627
Time          21.10
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      dept135
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           3401
DS           8
SWH          24038.461 Hz
FIDRES       0.733596 Hz
AQ           0.6815744 sec
RG           198.09
DW           20.800 usec
DE           6.50 usec
TE           298.2 K
CNST2       145.0000000
D1           2.0000000 sec
D2           0.0034828 sec
D12         0.0000200 sec
TD0         1

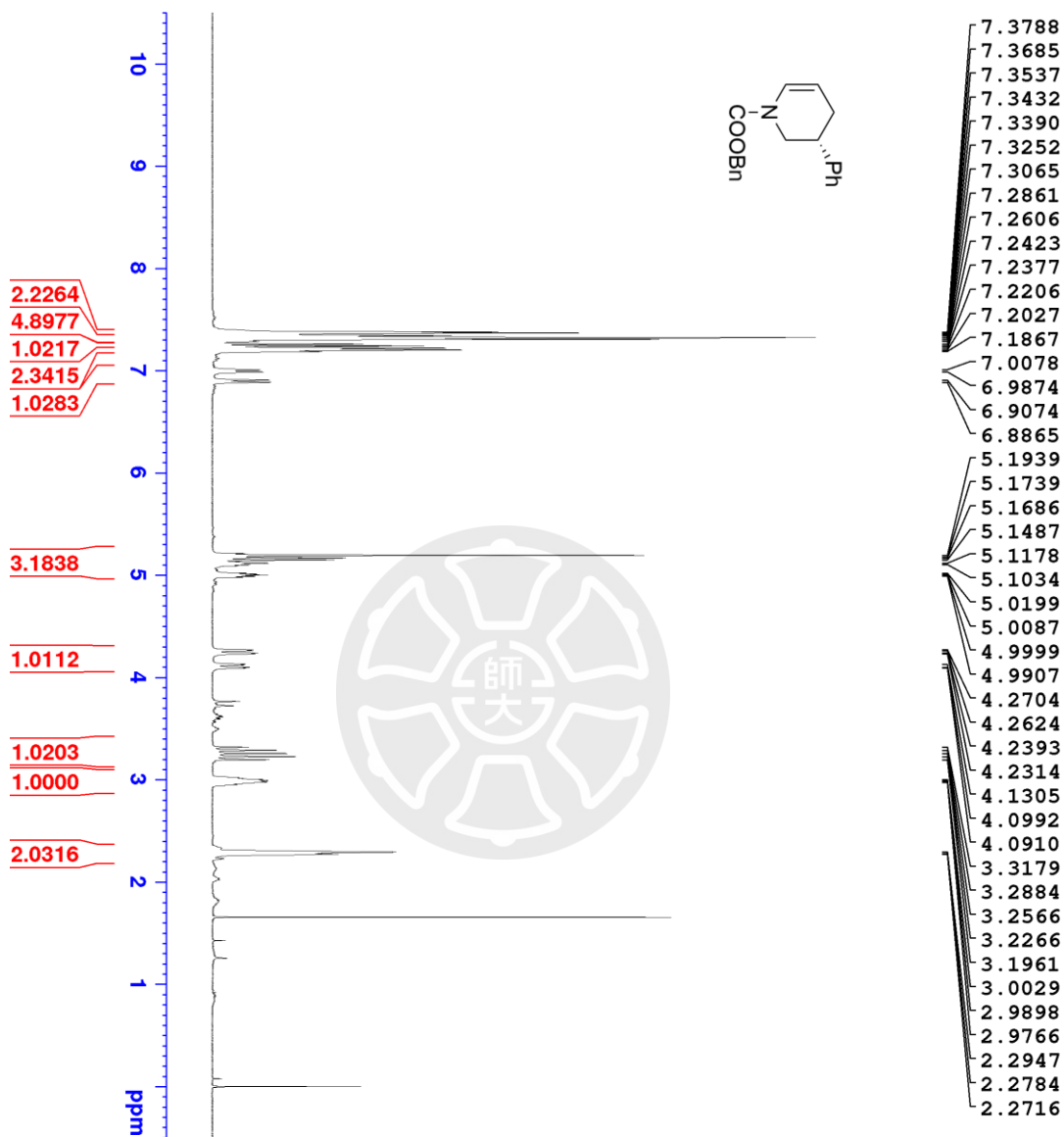
===== CHANNEL F1 =====
SFO1        100.623319 MHz
NUC1        13C
P1          10.00 usec
P2          20.00 usec
PLM1        49.50000000 W

===== CHANNEL F2 =====
SFO2        400.1316005 MHz
NUC2        1H
CPDPRG[2]   waltz16
P3          15.00 usec
P4          30.00 usec
PCPD2       90.00 usec
PLM2        12.50000000 W
PLM12       0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          100.6127118 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          2.00 Hz
GB          0
PC          1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Benzyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

[(R)-16ja]



```

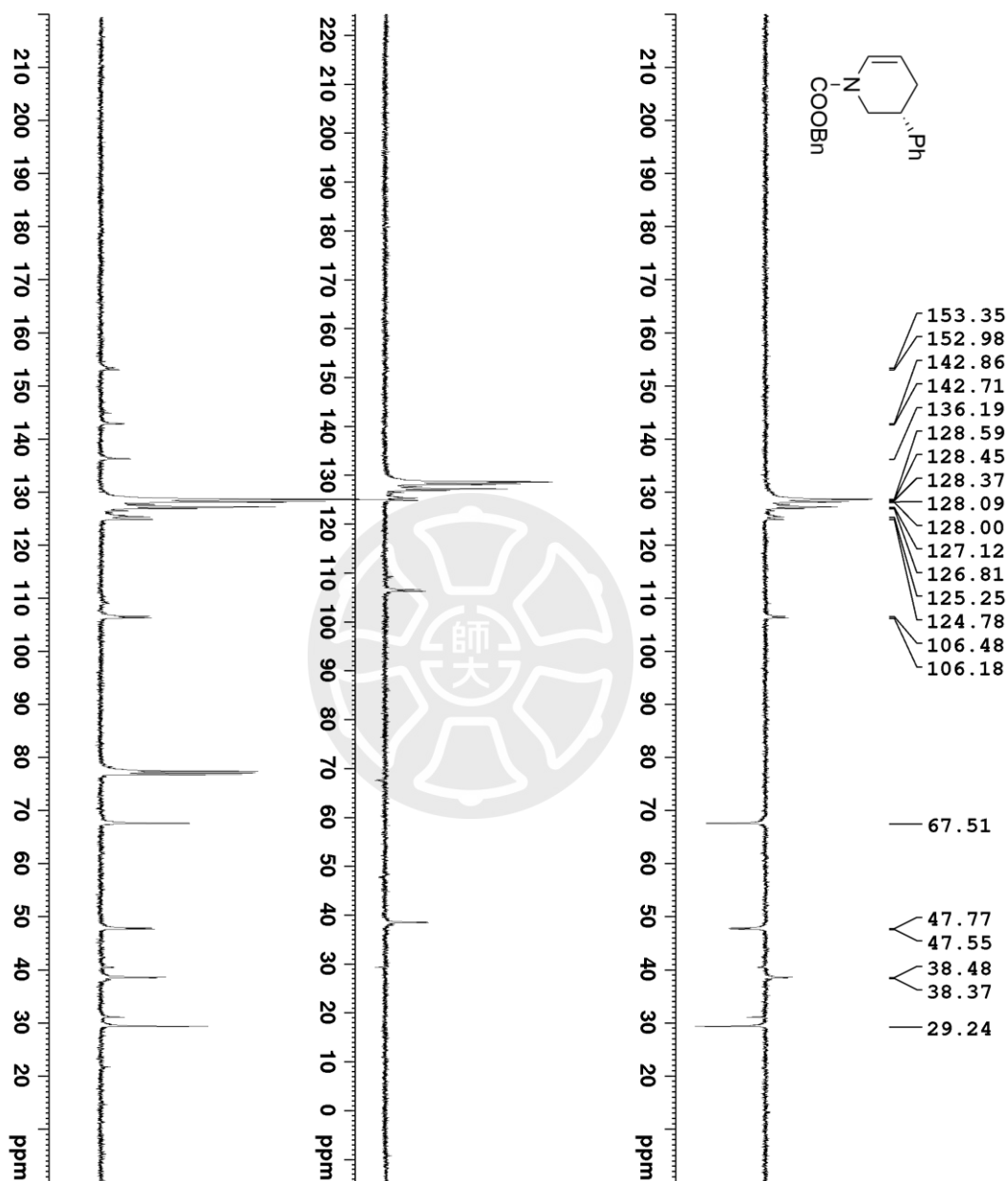
Current Data Parameters
NAME      1,2-dihydro py-coobn
EXPNO     5
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20200605
Time      15.21
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4
DS         0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         57.42
DE         69.333 usec
TE         293.6 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1324008 MHz
NUC1      1H
P1        15.00 usec
PLW1      11.399999962 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1300186 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Benzyl (R)-3-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate  
[(R)-16ja]



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 34  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210618  
 Time 11.41  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 80  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 use-  
 DE 6.50 use  
 TE 298.8 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.000000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TDO 1

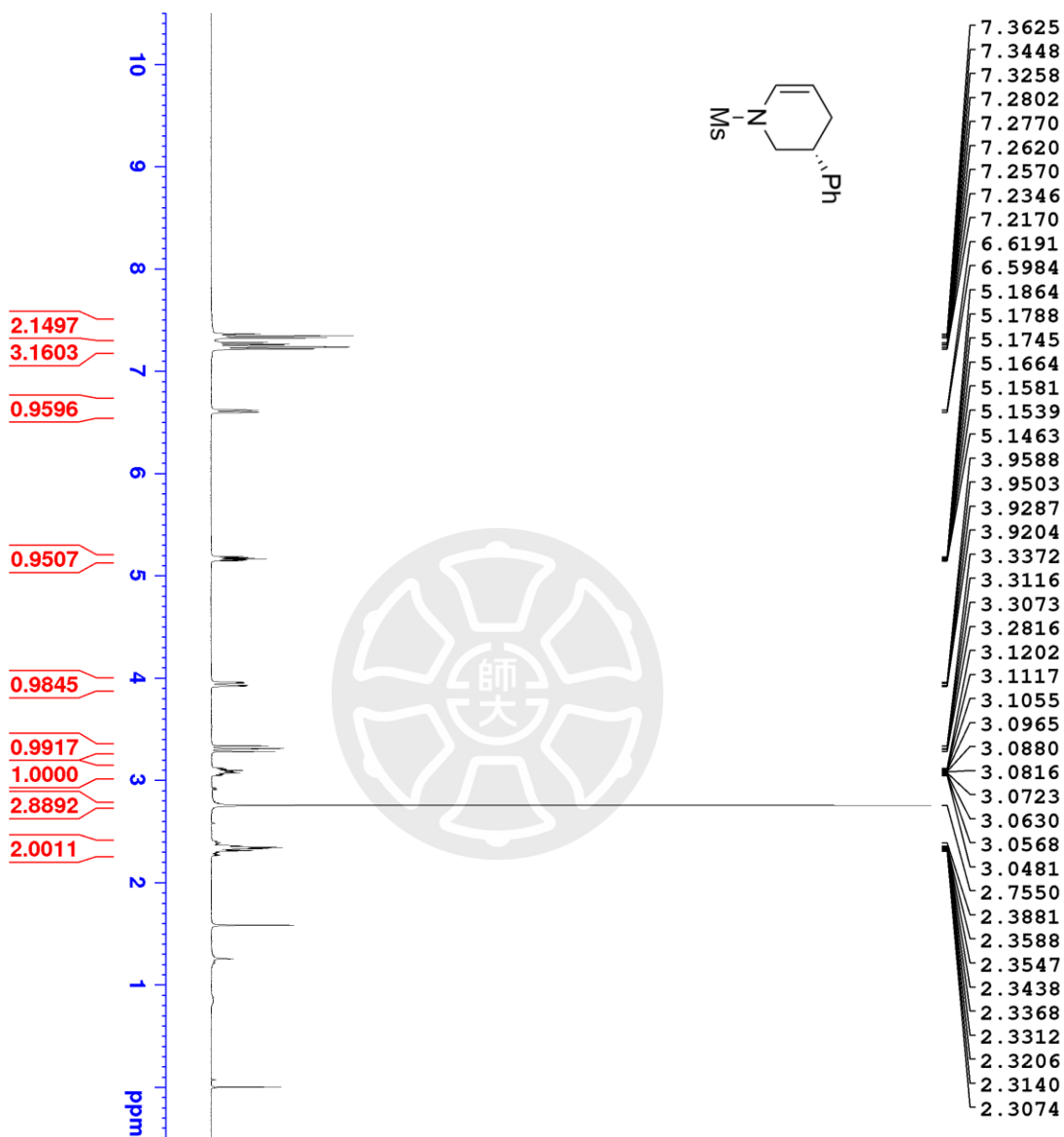
==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use  
 P2 20.00 use  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 use-  
 P4 30.00 use-  
 PCPD2 90.00 use  
 PLW2 12.50000000 W  
 P1W12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127831 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine

[(R)-16ka]



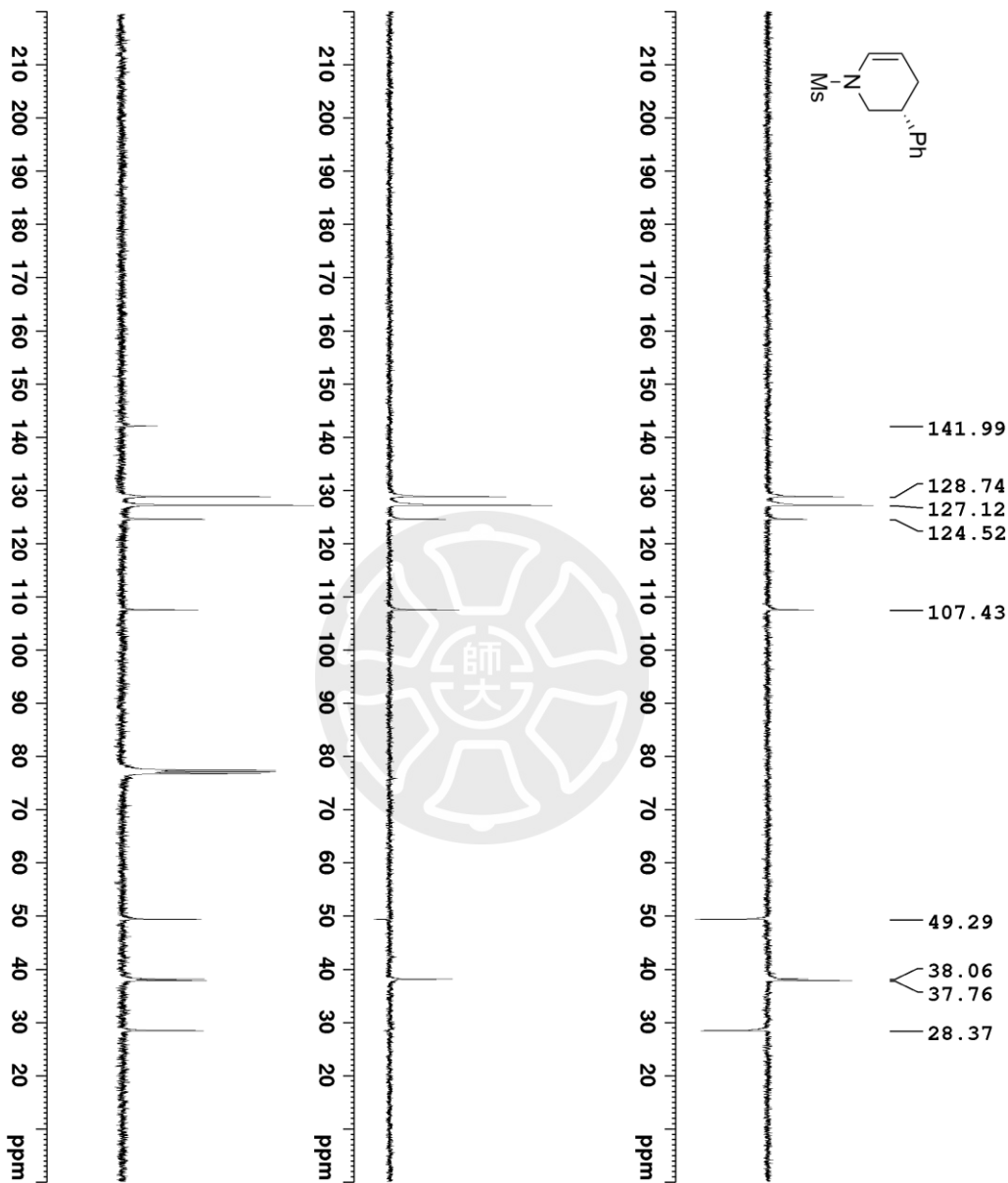
Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 122  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210716  
 Time 16.11  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.2220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 89.08  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.06 usec  
 TE 298.3 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUCL 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 11.39999962 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300107 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine  
 [(R)-16ka]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO        22
PROCNO       1

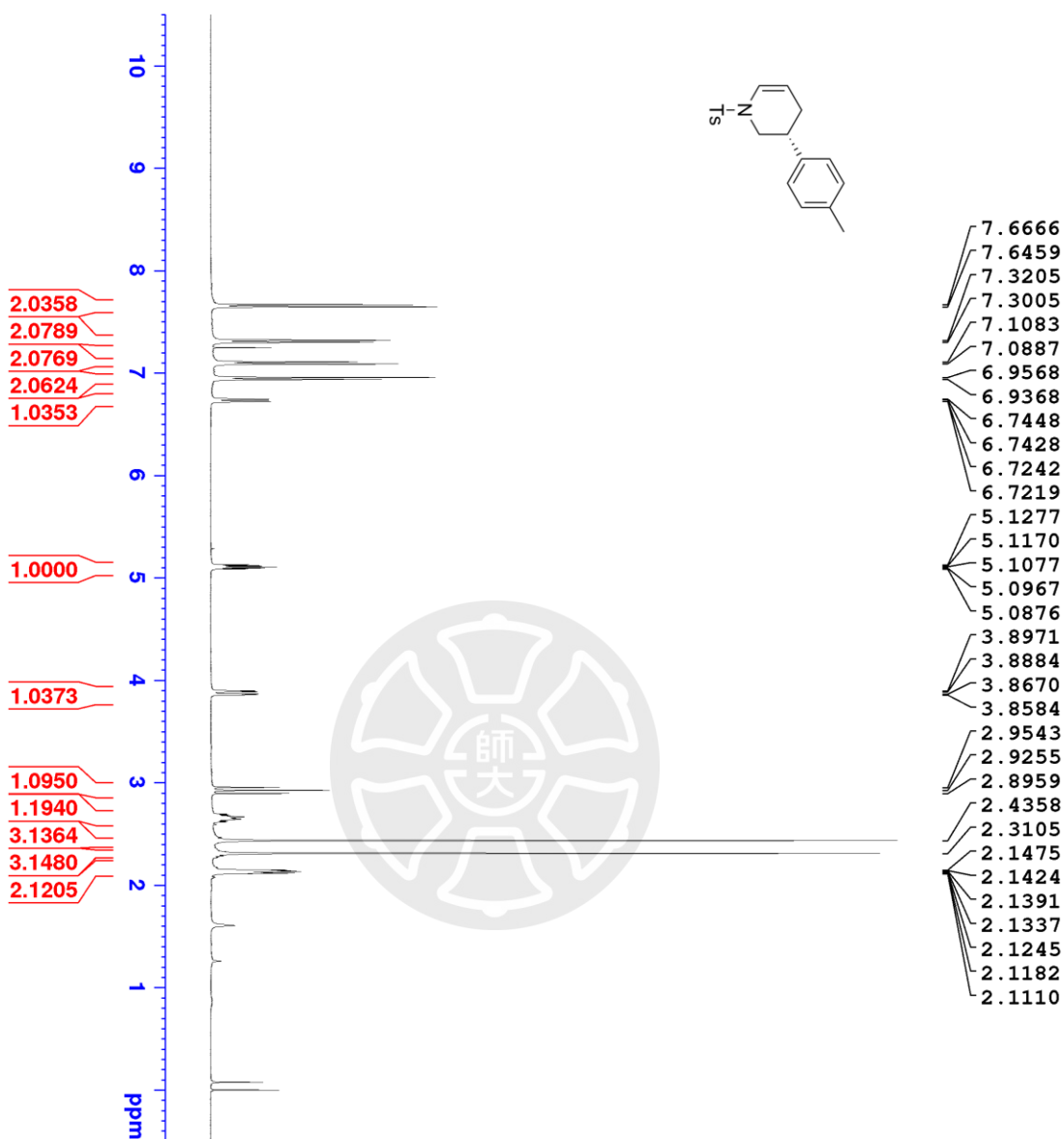
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210618
Time         9.24
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      dept135
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           89
DS           8
SWH          24038.461 Hz
FIDRES       0.733596 Hz
AQ           0.6815744 sec
RG           198.09
DE           20.800 use-
TE           6.50 use-
CNSST2       298.5 K
D1           145.0000000
D2           2.000000000 sec
D12          0.00344828
D12          0.00002000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SF01        100.6233319 MHz
NUC1         13C
P1           10.00 use-
P2           20.00 use-
PLW1        49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02        400.1316005 MHz
NUC2         1H
CPDPRG[2]   waltz16
P3           15.00 use-
P4           30.00 use-
PCPD2       90.00 use-
PLW2        12.50000000 W
PLW12       0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF          100.6127162 MHz
WDW          EM
SSB          0
GB           0
PC           1.00
  
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-(p-tolyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16ac]



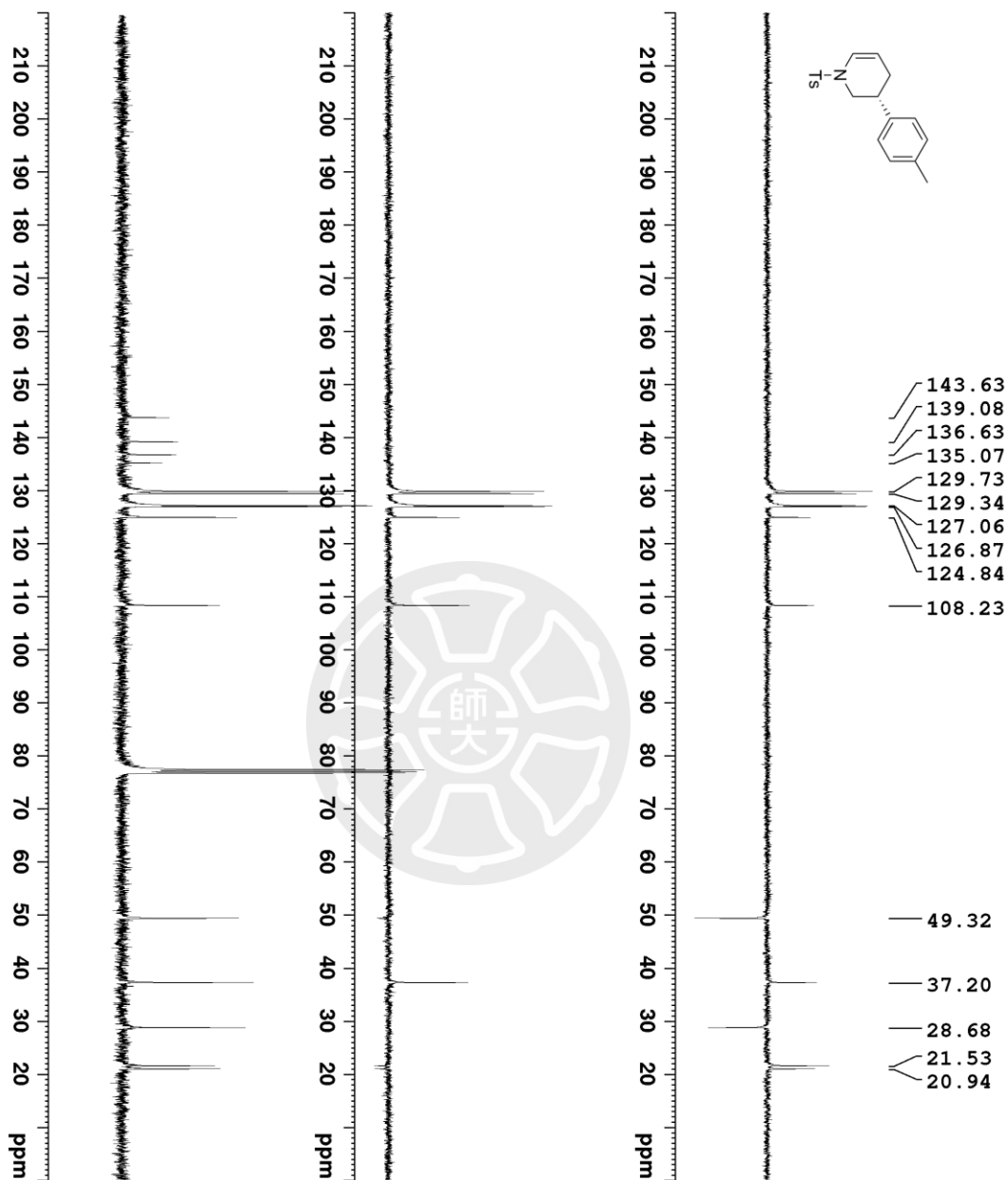
```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO         45
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210621
Time          10.54
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB/
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            4
DS            0
SWH           7211.539 Hz
FIDRES       0.220079 Hz
AQ           2.2719147 sec
RG           63.58
DE           69.333 usec
TE           10.06 usec
TD0          298.3 K
D1           2.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
SFO1          400.1324008 MHz
NUC1          1H
P1           15.00 usec
PLM1         11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           400.1300147 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-(p-tolyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine [(R)-16ac]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO        47
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210621
Time         11.06
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm PABBO BB/
PULPROG     dept135
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          78
DS          8
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG         198.09
DM         20.800 use
DE         6.50 use
TE         298.19 K
CNS12      145.0000000
D1         2.000000000 sec
D2         0.00344828 sec
DI2        0.00002000 sec
TD0        1

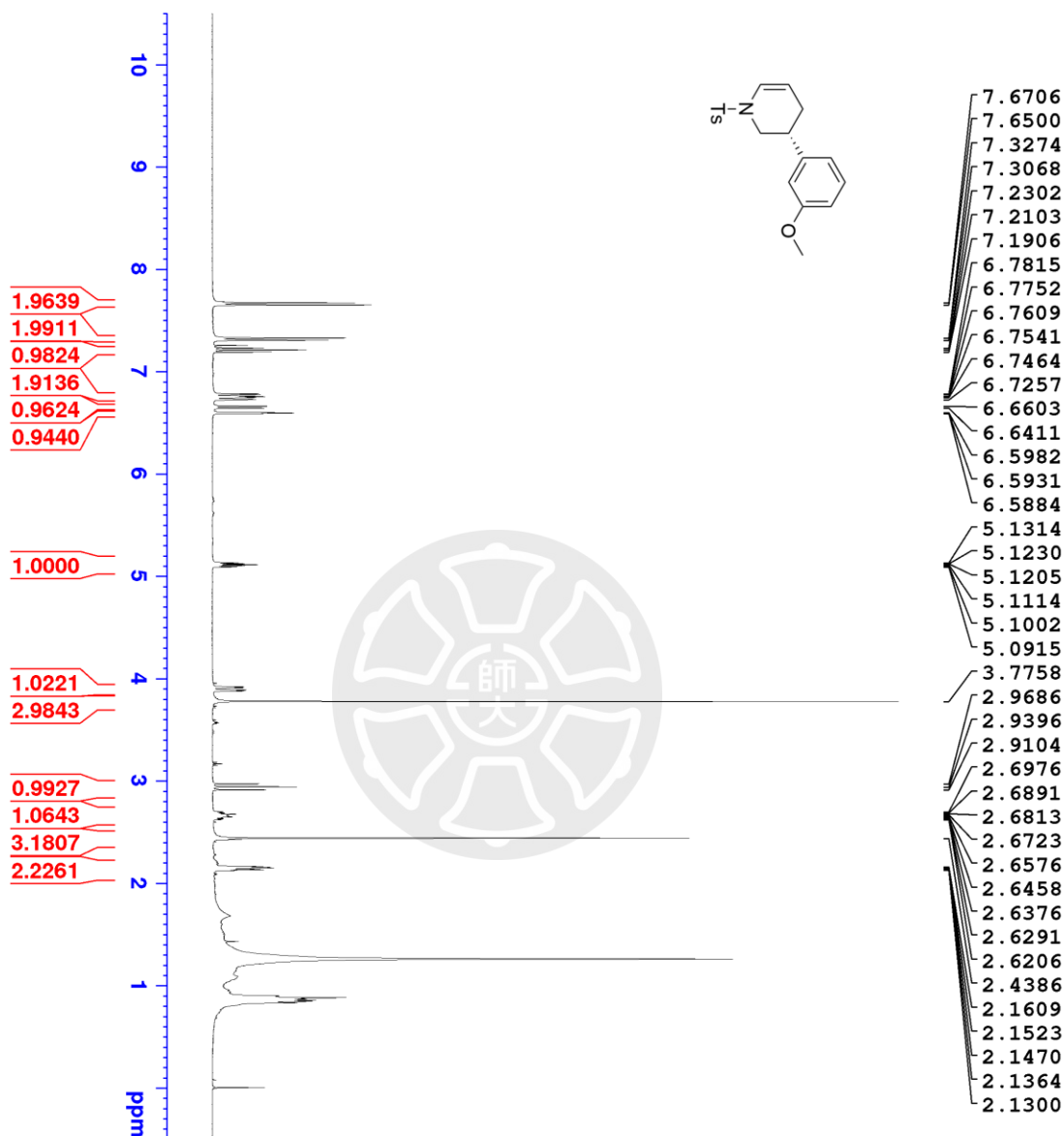
===== CHANNEL F1 =====
SFO1      100.6233319 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 use
P2        20.00 use
PLW1     49.50000000 W

===== CHANNEL F2 =====
SFO2      400.1316005 MHz
NUC2      1H
CPDPRG2   waltz16
P3        15.00 use
P4        30.00 use-
PCPD2     90.00 use
PLW2     12.50000000 W
PLW12     0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6127755 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        2.00 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine

[(R)-16af]



```

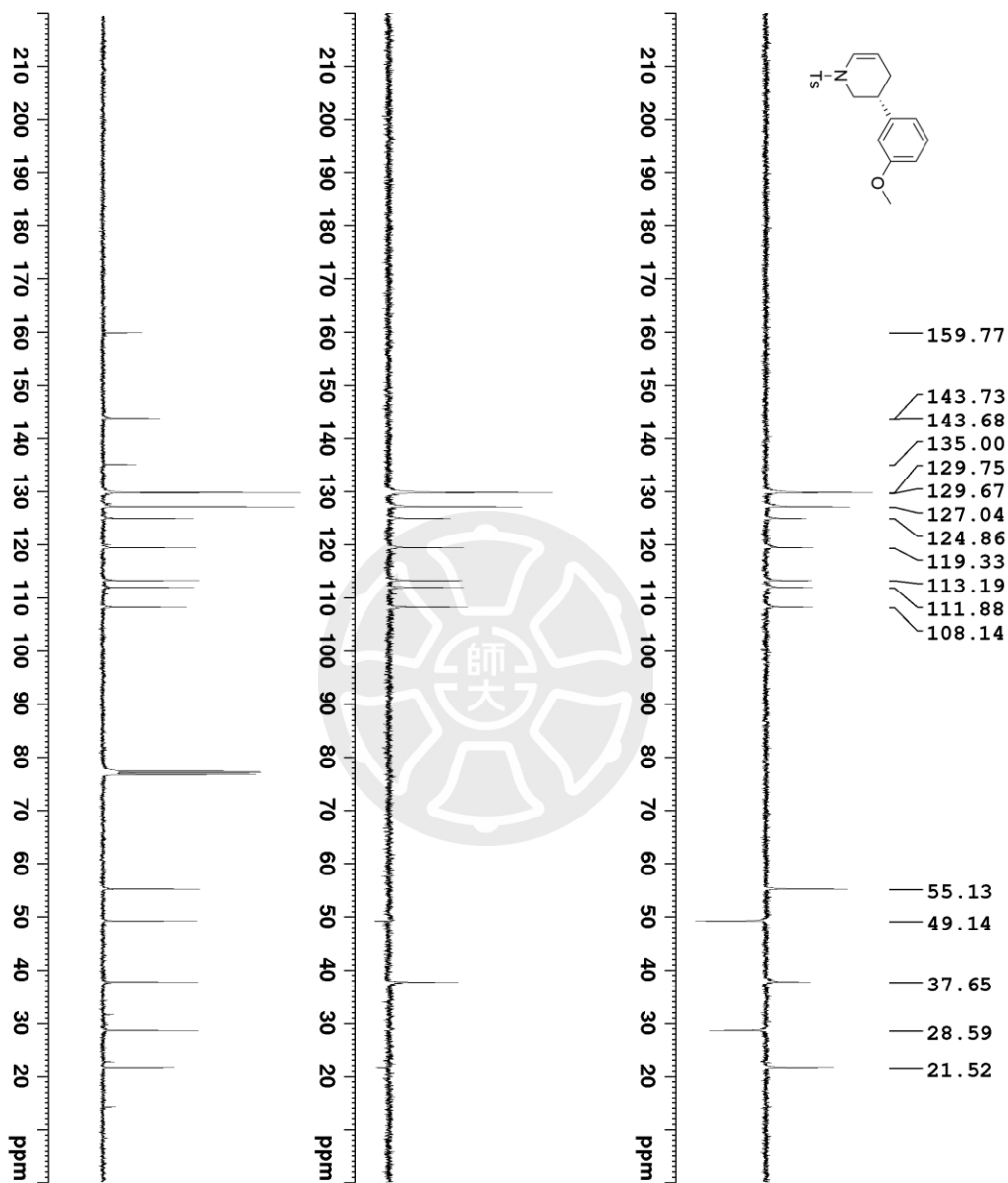
Current Data Parameters
NAME      new-cocme-substrate-pg
EXPNO    8
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210508
Time     16.19
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       31.16
DW       69.353 usec
DE       10.06 usec
TE       293.1 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1324008 MHz
NUC1    1H
P1      15.00 usec
PL1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      400.1300117 MHz
WDW     EM
SSB     0 Hz
LB      0 Hz
GB      0
PC      1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine  
[(R)-16af]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO        75
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210625
Time         20.07
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm PABBO BB/
PULPROG     dept135
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          74
DS          8
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG         198.09
DE         20.800 use
TE         6.50 use
CNST2      145.0000000
D1         2.0000000 sec
D2         0.0034828 sec
D12        0.0000200 sec
TD0        1

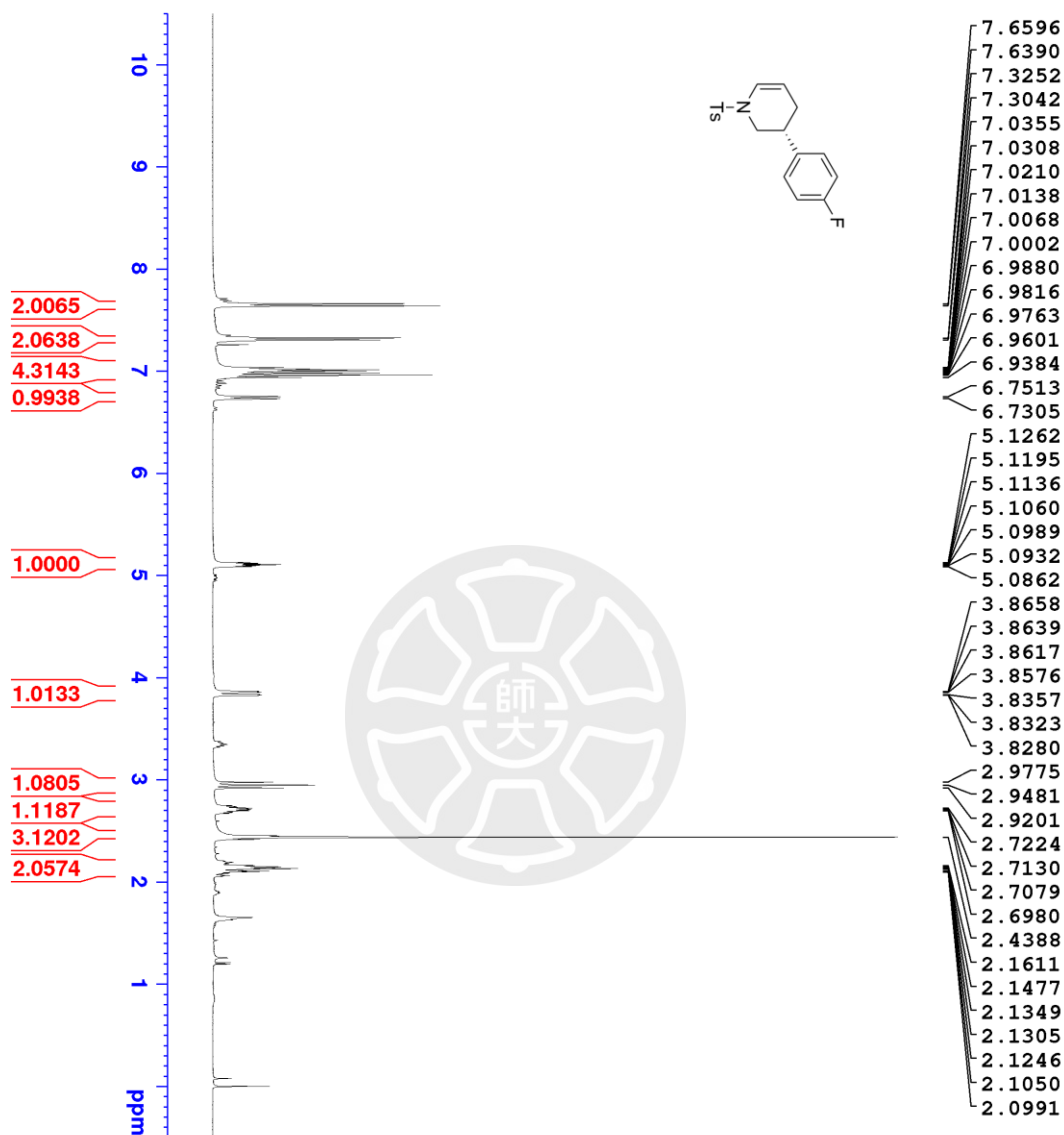
===== CHANNEL F1 =====
SFO1      100.6233319 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 use
P2        20.00 use
PLM1      49.50000000 W

===== CHANNEL F2 =====
SFO2      400.1316005 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
P3        15.00 use
P4        30.00 use
PCPD2     90.00 use
PLM2      12.50000000 W
PLM12     0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6127762 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        2.00 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-(4-fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine

[(R)-16aj]



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13C
EXPNO         77
PROCNO        1

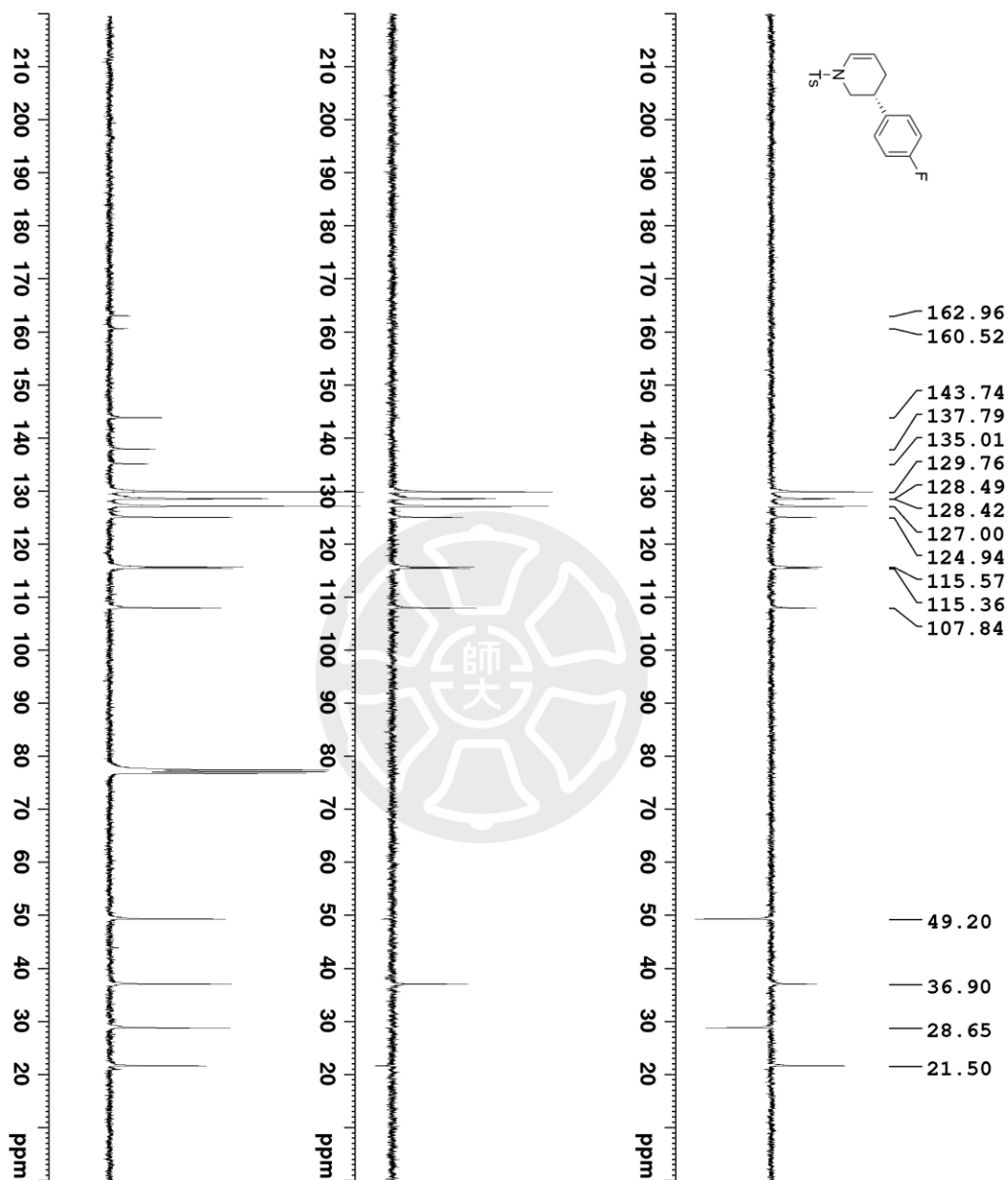
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210625
Time          21.08
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      zg30
TD            32768
SOLVENT      CDCl3
NS            4
DS            0
SWH           7211.539 Hz
FIDRES       0.220079 Hz
AQ           2.2719147 sec
RG           57.42
DE           69.333 usec
TE           297.6 K
D1           2.00000000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         400.1324008 MHz
NUC1         1H
P1           15.00 usec
PLM1         11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI           16384
SF           400.1300103 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-(4-fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine

[(R)-16aj]



```

Current Data Parameters
NAME      2021-13C
EXPNO    79
PROCNO   1

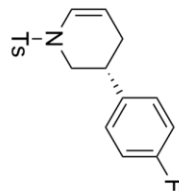
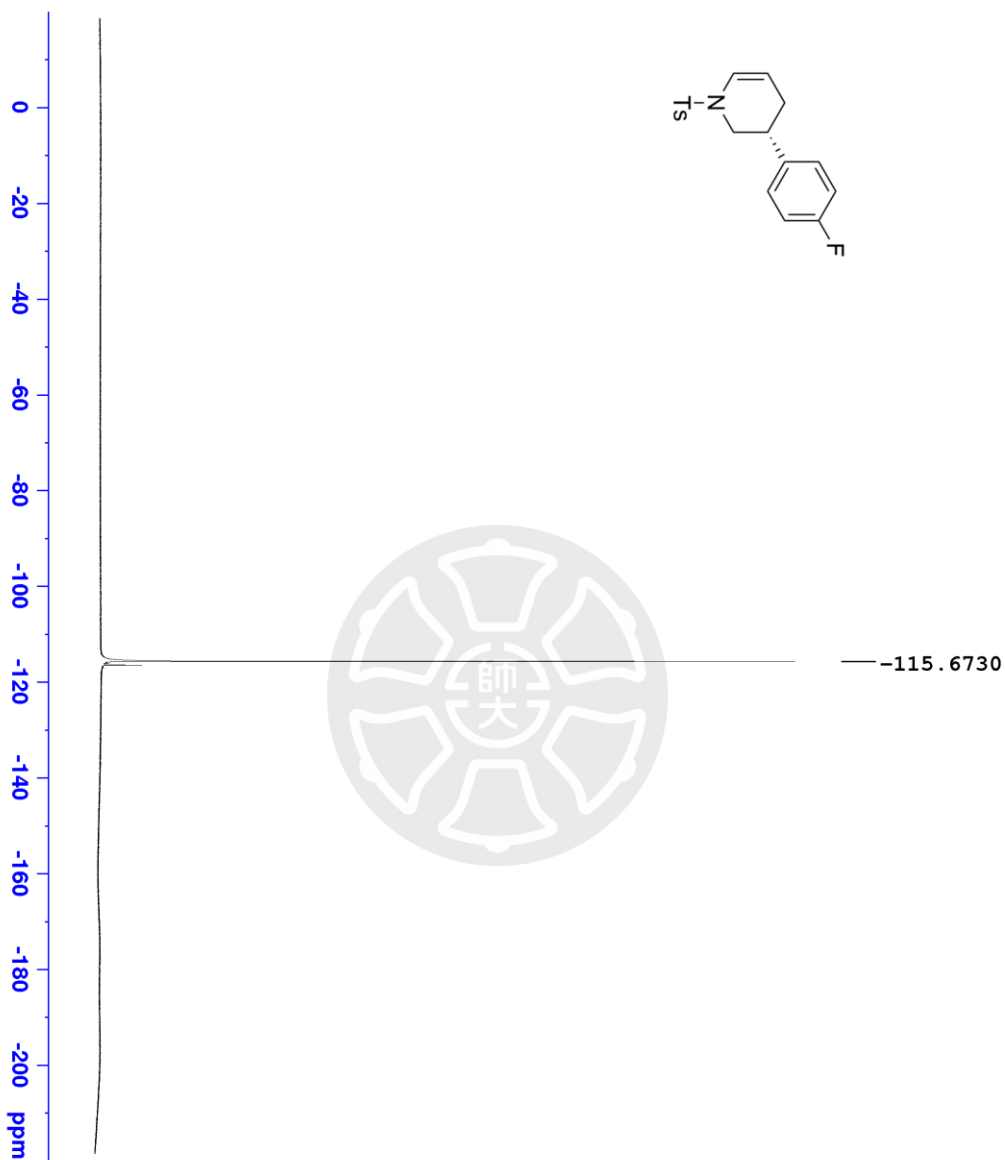
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210625
Time     21.33
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  dept135
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       67
DS       8
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.733596 Hz
AQ       0.6815744 sec
RG       198.09
DE       20.800 use-
TE       6.50 use-
CNST2    145.0000000
D1       2.00000000 sec
D2       0.00344828 sec
D12      0.00002000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SF01    100.6233319 MHz
NUC1     13C
P1       10.00 use-
P2       20.00 use-
PLW1     49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02    400.1316005 MHz
NUC2     1H
CEPPRGf2 waltz16
P3       15.00 use-
P4       30.00 use-
PCPD2    90.00 use-
PLW2    12.50000000 W
PLW12    0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF      100.6127762 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       2.00 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

***<sup>19</sup>F NMR spectrum of (R)-Methyl (R)-3-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate [(R)-16aj]***



```

Current Data Parameters
NAME          2021-13c
EXPNO         81
PROCNO        1

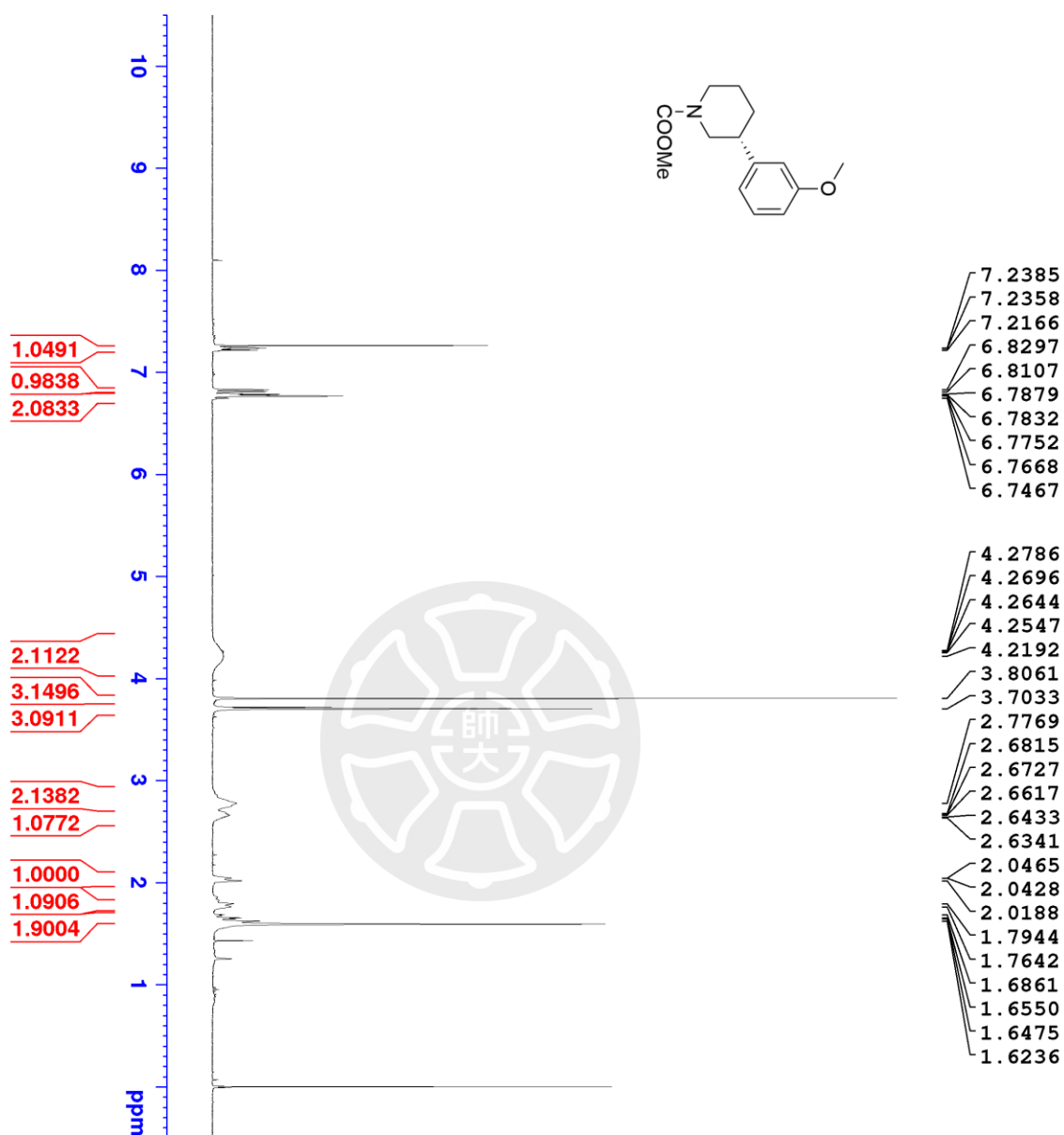
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210625
Time          21.39
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB/
PULPROG       zgpg30
TD            131072
SOLVENT       CDCl3
NS            28
DS            0
SMH           89285.711 Hz
FIDRES        0.681196 Hz
AQ            0.7344032 sec
RG            198.09
DM            5.600 usec
DE            6.50 usec
TE            298.2 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          376.4607168 MHz
NUC1          19F
P1            15.00 usec
PLW1         18.000000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2          400.1316005 MHz
NUC2          1H
CPDPRG12     waltz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         12.500000000 W
PLW12        0.347220000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            376.4983662 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate (65)



```

Current Data Parameters
NAME          preclamol
EXPNO         26
PROCNO        1

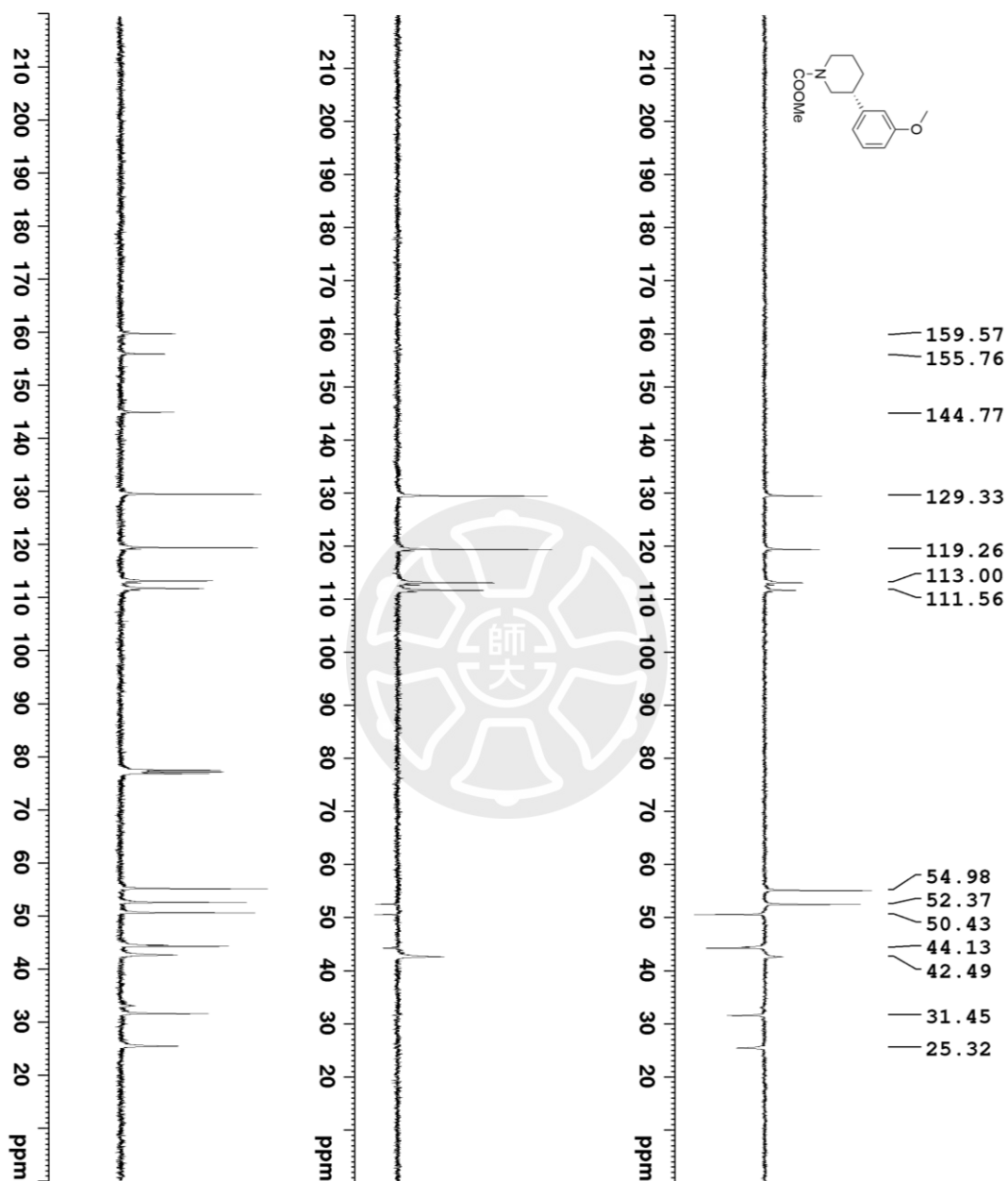
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210817
Time          16.19
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      zg30
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           24
DS           0
SWH          7211.539 Hz
FIDRES      0.220079 Hz
AQ          2.2719147 sec
RG          198.09
DW          69.333 usec
DE          10.06 usec
TE          295.8 K
D1          2.00000000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SF01        400.1324008 MHz
NUC1         1H
P1          15.00 usec
PLW1        11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI          16384
SF          400.1300090 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0 Hz
GB          0
PC          1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of Methyl (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate

(65)



```

Current Data Parameters
NAME      Preclamol
EXPNO     10
PROCNO    1

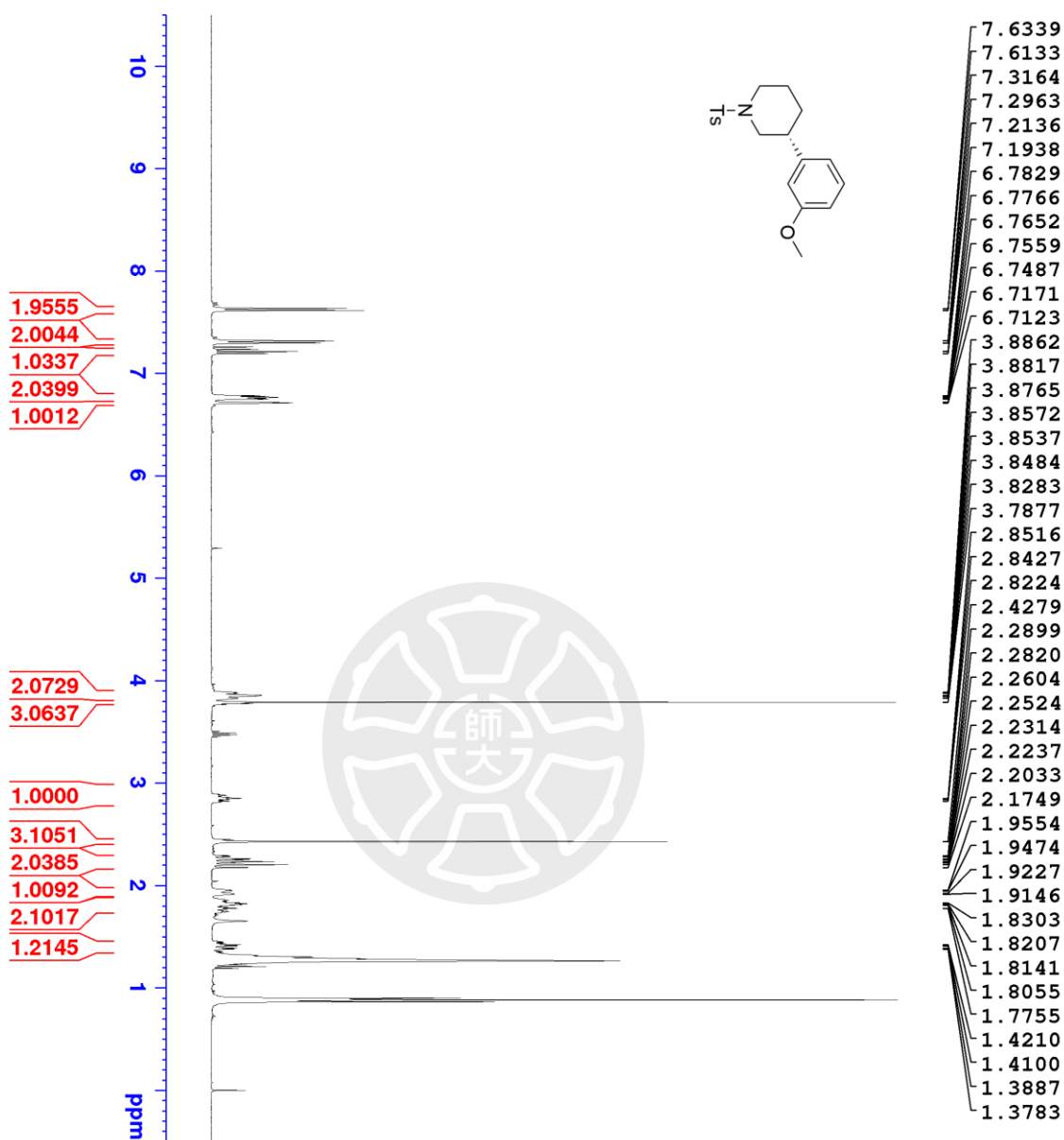
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20210619
Time      20.34
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   dept135
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         72
DS         8
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG         198.09
DE         20.800 use-
TE         298.2 K
CNS12     145.0000000
D1         2.00000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6233319 MHz
NUC1      13C
P1         10.00 use-
P2         20.00 use-
PLM1      49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1316005 MHz
NUC2      1H
CPDPRG2   waltz16
P3         15.00 use-
P4         30.00 use-
PCPD2     90.00 use-
PLM2      12.50000000 W
PLM12     0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127857 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosylpiperidine (66):



```

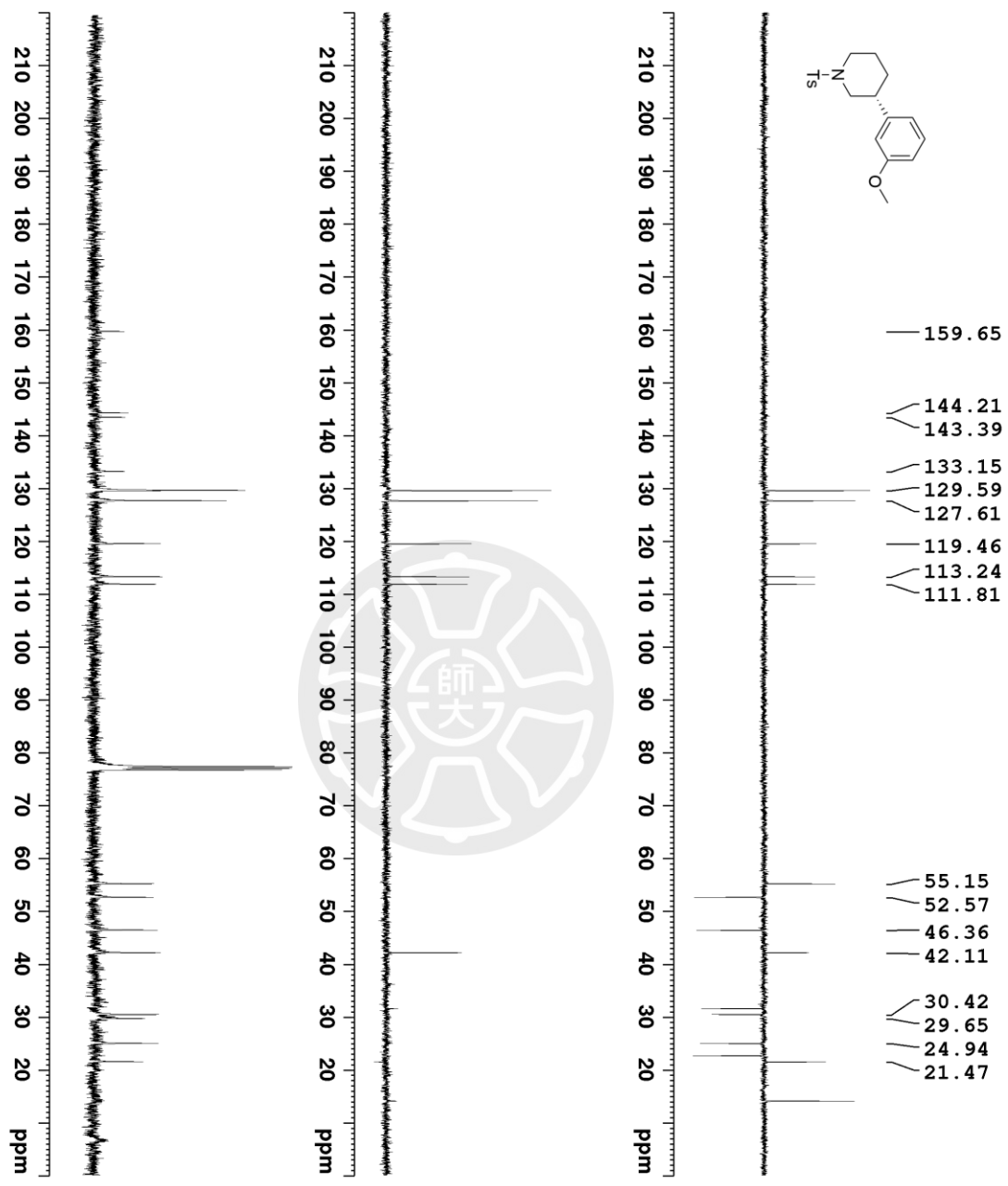
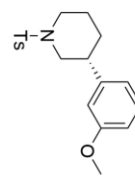
Current Data Parameters
NAME      preclamol1
EXPNO    21
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210706
Time     18.56
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       45.15
DW       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       296.3 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PL1M1    11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300107 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-(3-methoxyphenyl)-1-tosylpiperidine (66):



Current Data Parameters  
 NAME preclamol  
 EXPNO 22  
 PROCNO 1

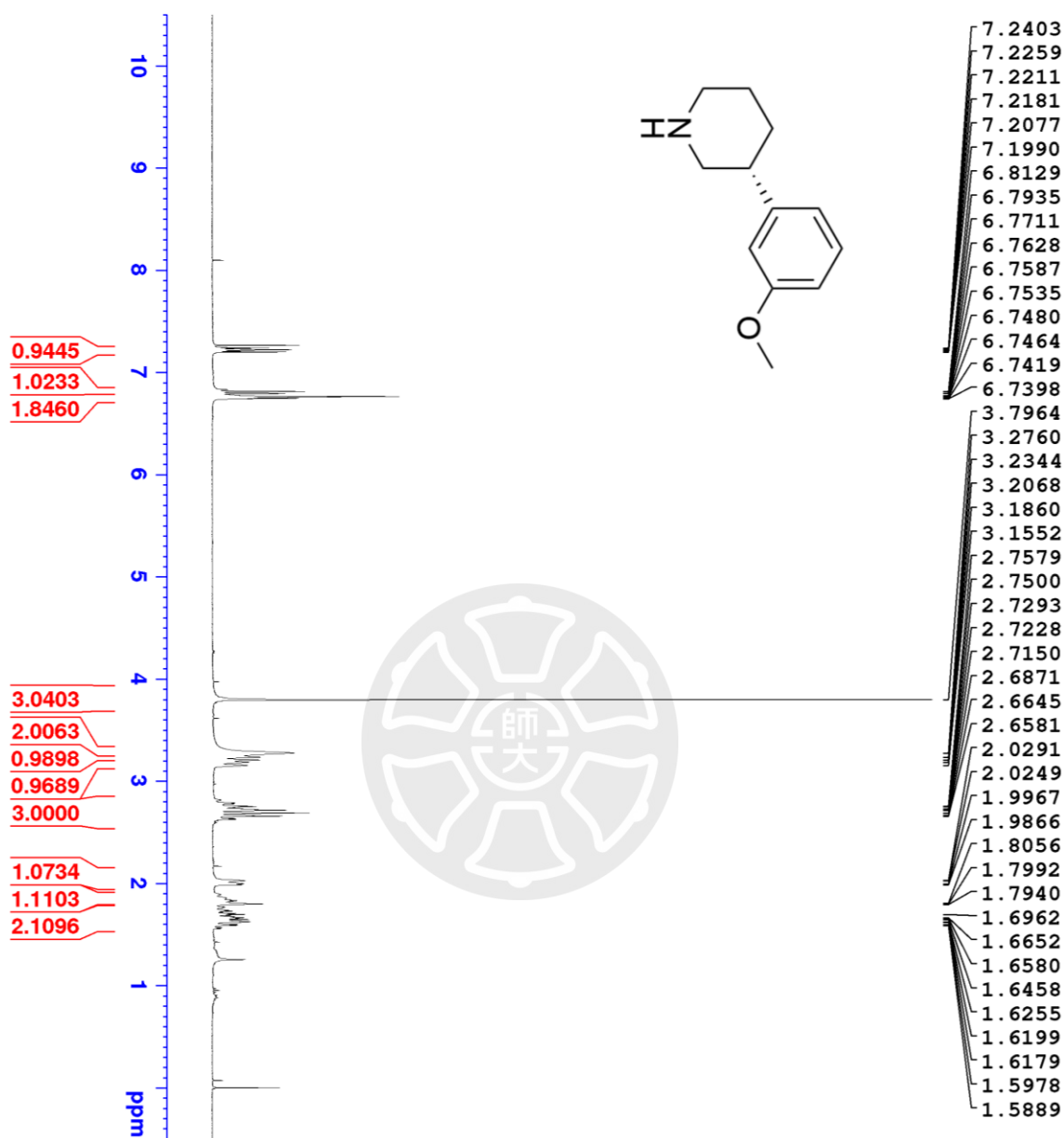
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210706  
 Time 19.01  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG deph135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 25  
 DS 8  
 SMH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DM 20.800 use.  
 DE 6.50 use.  
 TE 296.9 K  
 CNGST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 use.  
 P2 20.00 use.  
 PLM1 49.50000000 W

CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG12 waltz16  
 P3 15.00 use.  
 P4 30.00 use.  
 PCPD2 90.00 use.  
 PLM2 12.50000000 W  
 PLM12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127762 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (17):



```

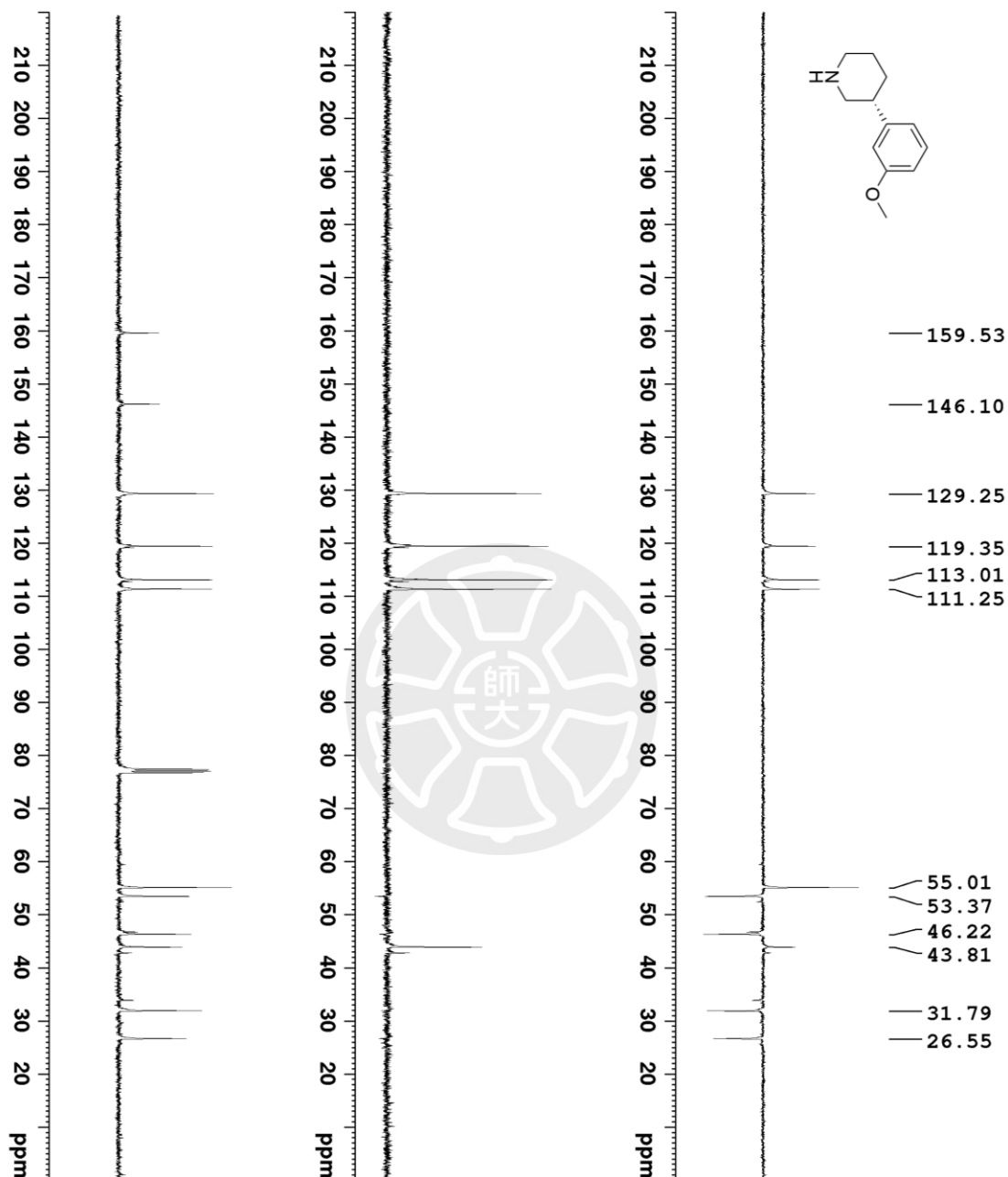
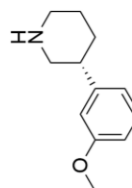
Current Data Parameters
NAME      pre1am01
EXPNO    20
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210706
Time     18.52
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       78.51
DW       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       296.3 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLW1    11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300076 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-(3-methoxyphenyl)piperidine (17):



```

Current Data Parameters
NAME          preclamol
EXPNO        16
PROCNO       1

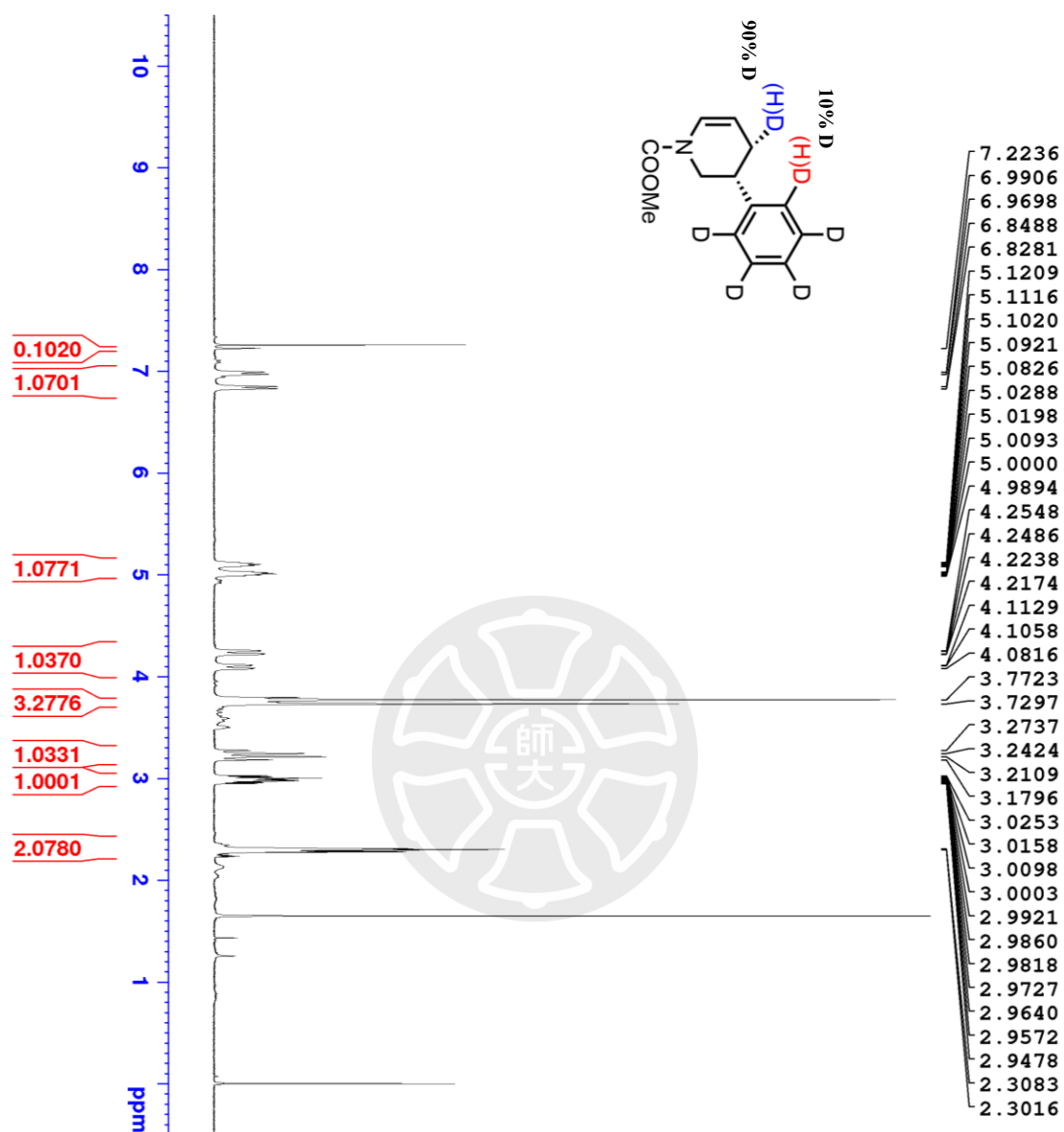
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20210622
Time         10.43
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm PABBO BB/
PULPROG     dept135
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          55
DS          8
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6815744 sec
RG         198.09
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.6 K
CNS12      145.0000000
D1         2.000000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1       100.6233319 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P2         20.00 usec
PLW1       49.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2       400.1316005 MHz
NUC2       1H
CPDPRG2    waltz16
P3         15.00 usec
P4         30.00 usec
PCPD2      90.00 usec
PLW2       12.50000000 W
PLW12      0.34722000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127821 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Compound (R)-16ba-D1



7.2236  
6.9906  
6.9698  
6.8488  
6.8281  
5.1209  
5.1116  
5.1020  
5.0921  
5.0826  
5.0288  
5.0198  
5.0093  
5.0000  
4.9894  
4.2548  
4.2486  
4.2238  
4.2174  
4.1129  
4.1058  
4.0816  
3.7723  
3.7297  
3.2737  
3.2424  
3.2109  
3.1796  
3.0253  
3.0158  
3.0098  
3.0003  
2.9921  
2.9860  
2.9818  
2.9727  
2.9640  
2.9572  
2.9478  
2.3083  
2.3016

0.1020  
1.0701  
1.0771  
1.0370  
3.2776  
1.0331  
1.0001  
2.0780

10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1  
ppm

```

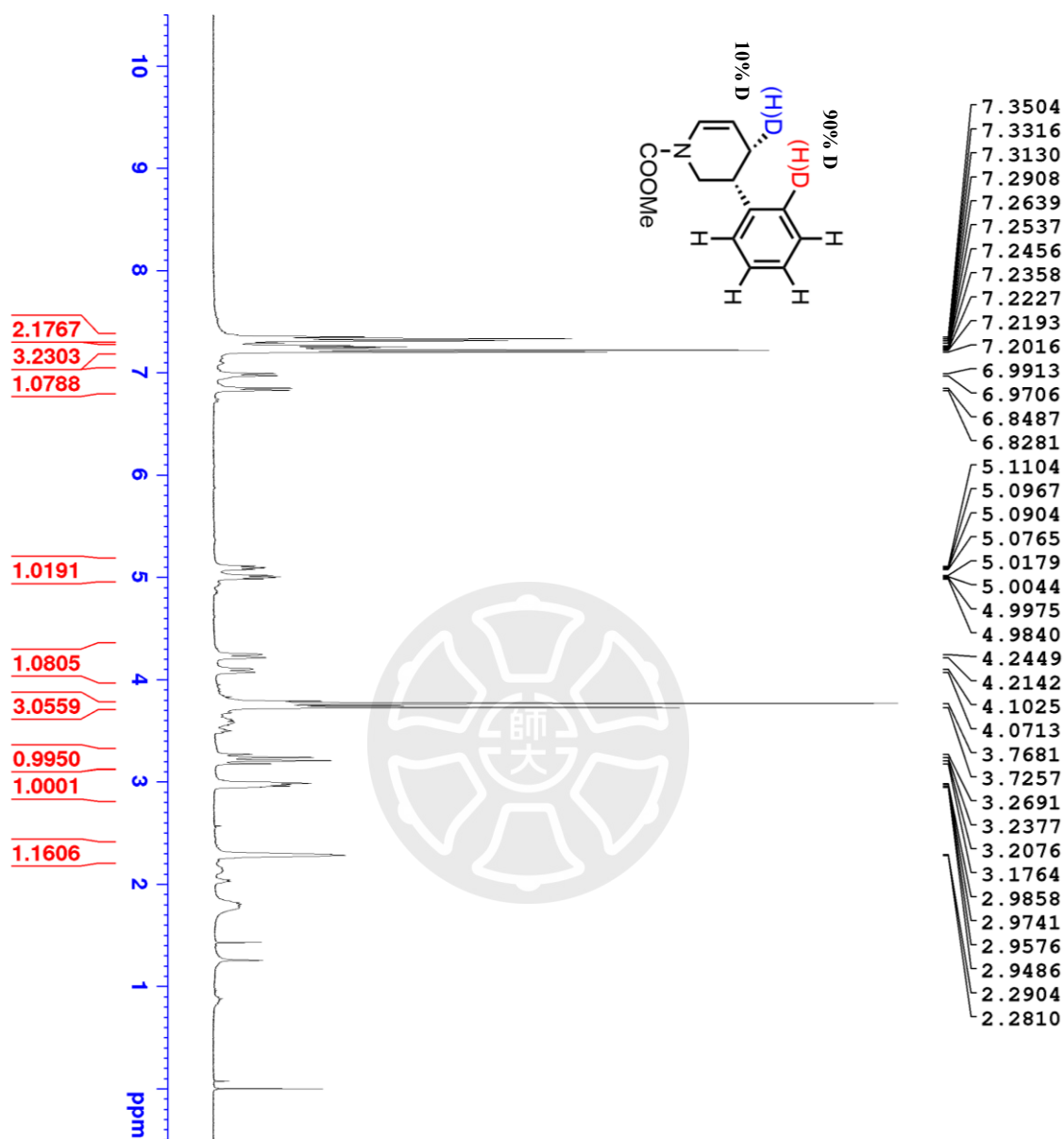
Current Data Parameters
NAME          duterium test
EXPNO         4
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20210606
Time          17.04
INSTRUM      5 mm PABBO BB/
PROBHD       spect
PULPROG      zg30
TD            32768
SOLVENT      CDCl3
NS            4
DS            0
SWH           7211.539 Hz
FIDRES       0.2220079 Hz
AQ            2.2719147 sec
RG            113.31
DW            69.333 usec
DE            10.06 usec
TE            293.8 K
D1            2.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          400.1324008 MHz
NUC1          1H
P1            15.00 usec
PL1           11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            400.1300103 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Compound (R)-16ba-D2



```

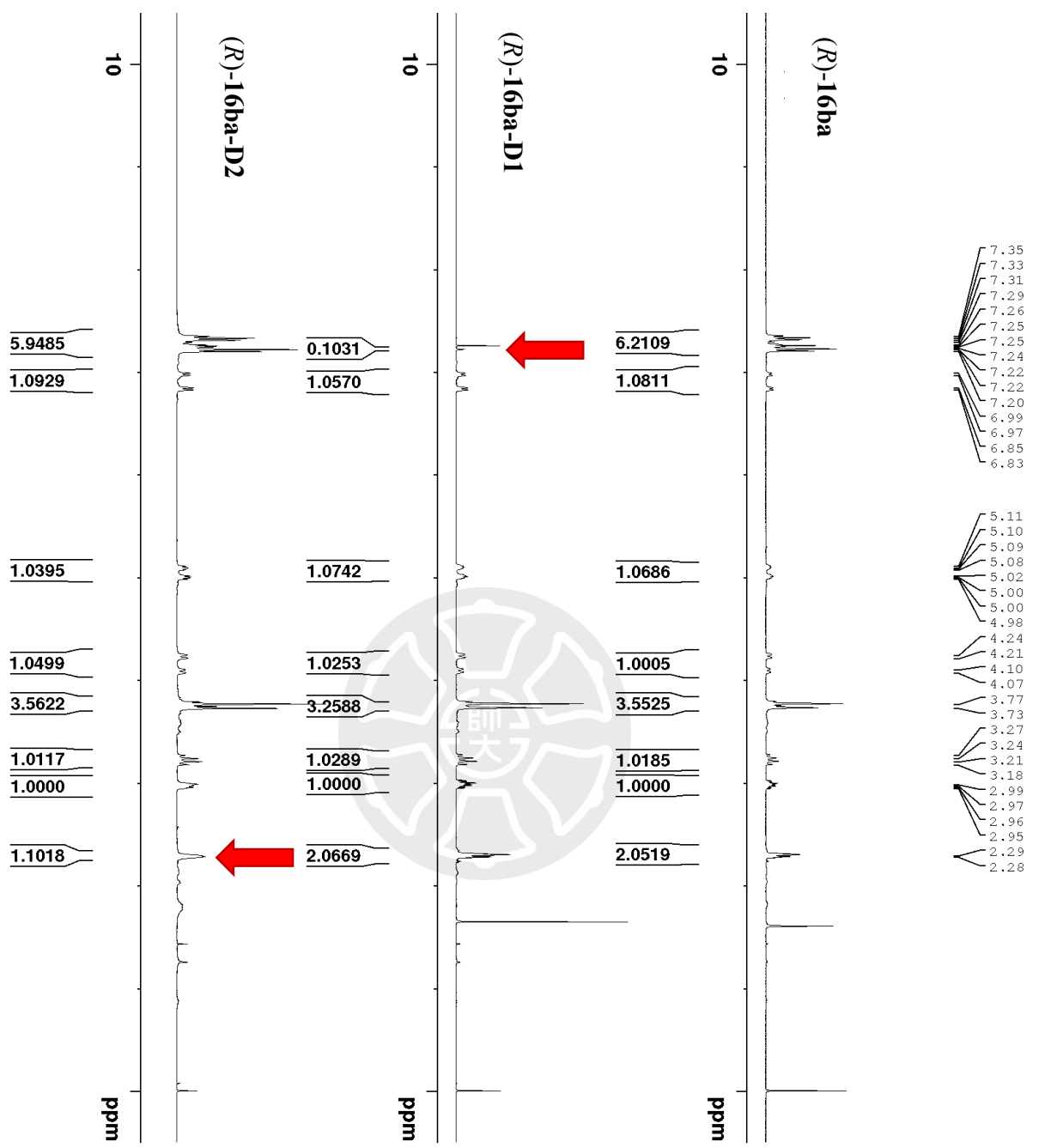
Current Data Parameters
NAME      duterium test
EXPNO    3
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210606
Time     16.56
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       57.42
DW       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       293.7 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLW1    11.399999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300120 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of deuterium test



```

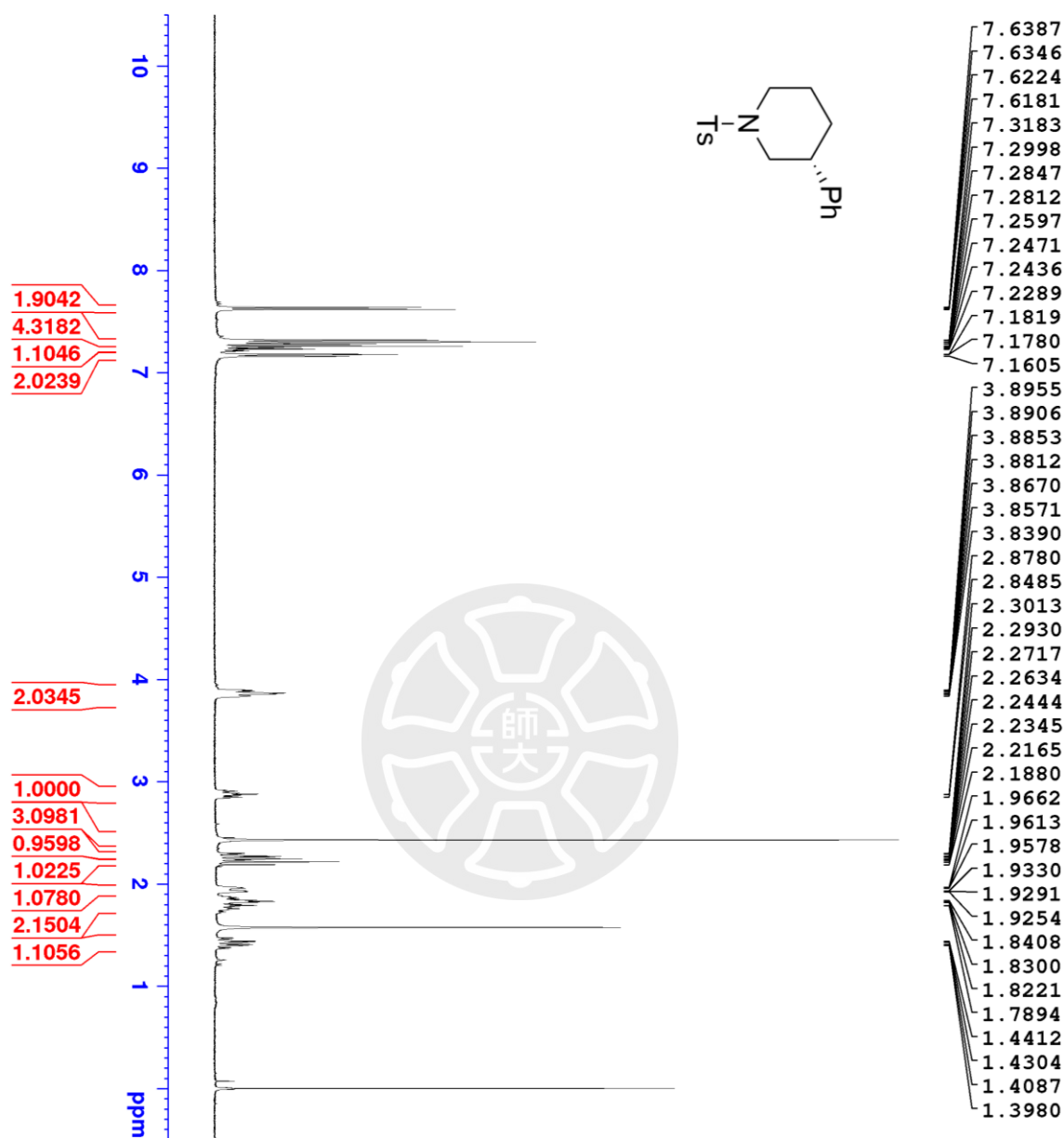
Current Data Parameters
NAME      deuterium test
EXPNO     4
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20210606
Time      17.04
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BBI/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4
DS         0
SWH        7211.539 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719147 sec
RG         113.31
DW         69.333 usec
DE         10.06 usec
TE         293.8 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1324008 MHz
NUC1       1H
P1         15.00 usec
PLM1      11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         400.1300103 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (R)-3-phenyl-1-tosylpiperidine [(R)-16ba']



```

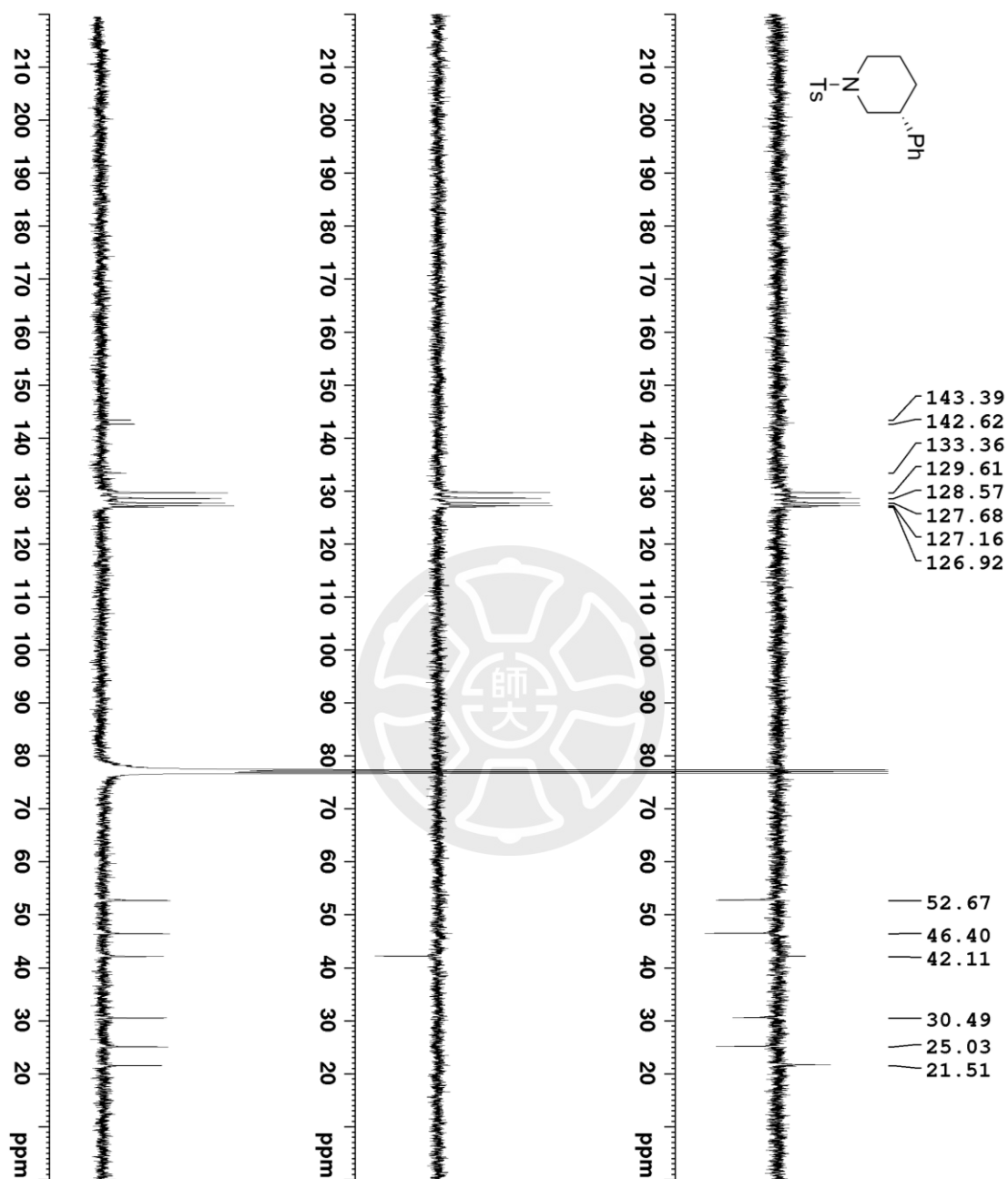
Current Data Parameters
NAME      2021-13C
EXPNO    112
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210709
Time     17.23
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       198.09
DW       69.333 usec
DE       10.06 usec
TE       298.4 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1324008 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
PLW1     11.39999962 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1300098 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

<sup>13</sup>C NMR spectrum of (R)-3-phenyl-1-tosylpiperidine [(R)-16ba']



Current Data Parameters  
 NAME 2021-13C  
 EXPNO 116  
 PROCNO 1

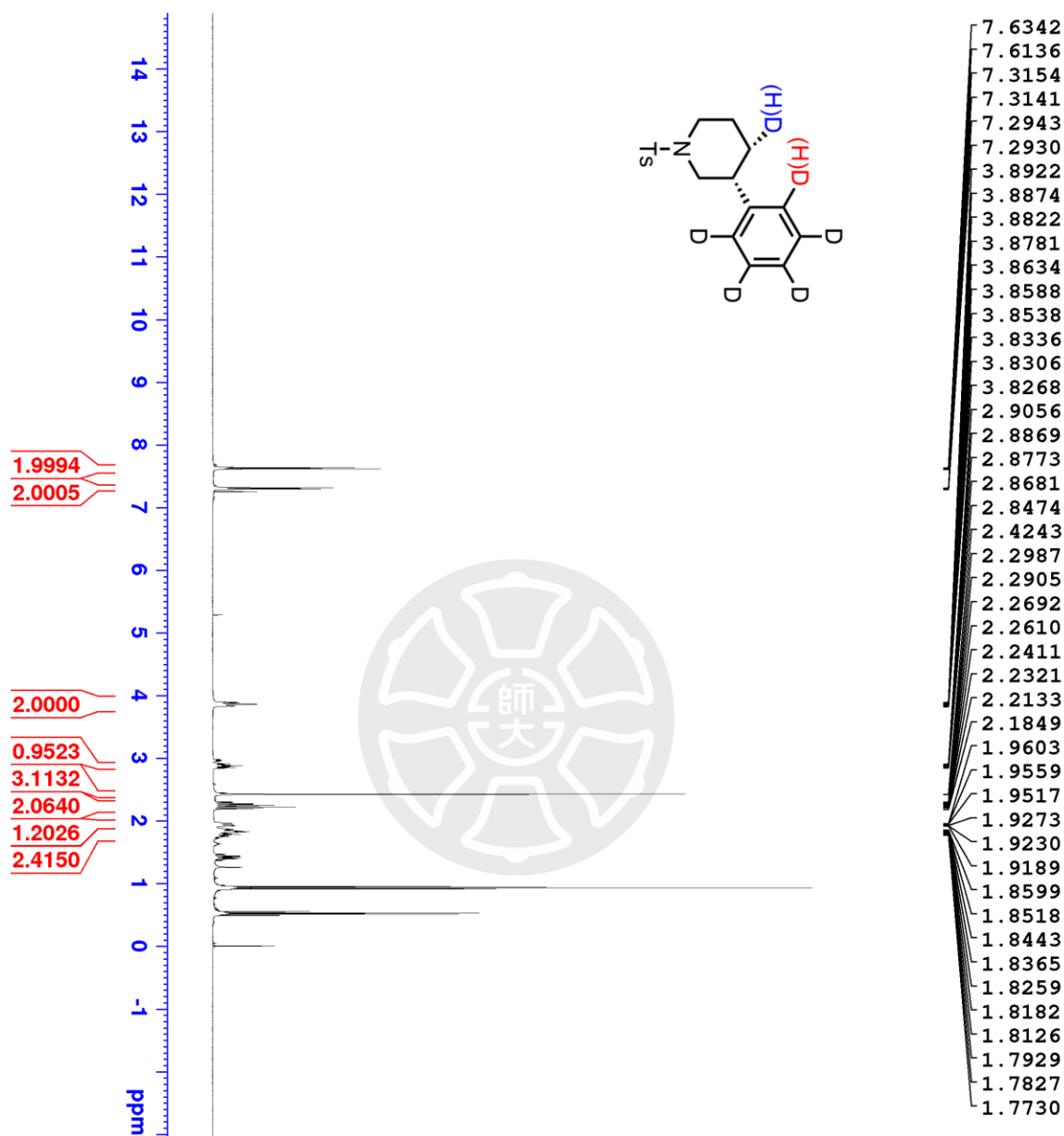
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210711  
 Time 20.39  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 442  
 DS 8  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 0.6815744 sec  
 RG 198.09  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 294.7 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.000000000 sec  
 D2 0.00344828 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL F1 =====  
 SF01 100.6233319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 P2 20.00 usec  
 PLW1 49.50000000 W

==== CHANNEL F2 =====  
 SF02 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 P3 15.00 usec  
 P4 30.00 usec  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 12.50000000 W  
 PLW12 0.34722000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127703 MHz  
 WDM EM  
 SSB 0  
 LB 2.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Compound (R)-16ba'-D1



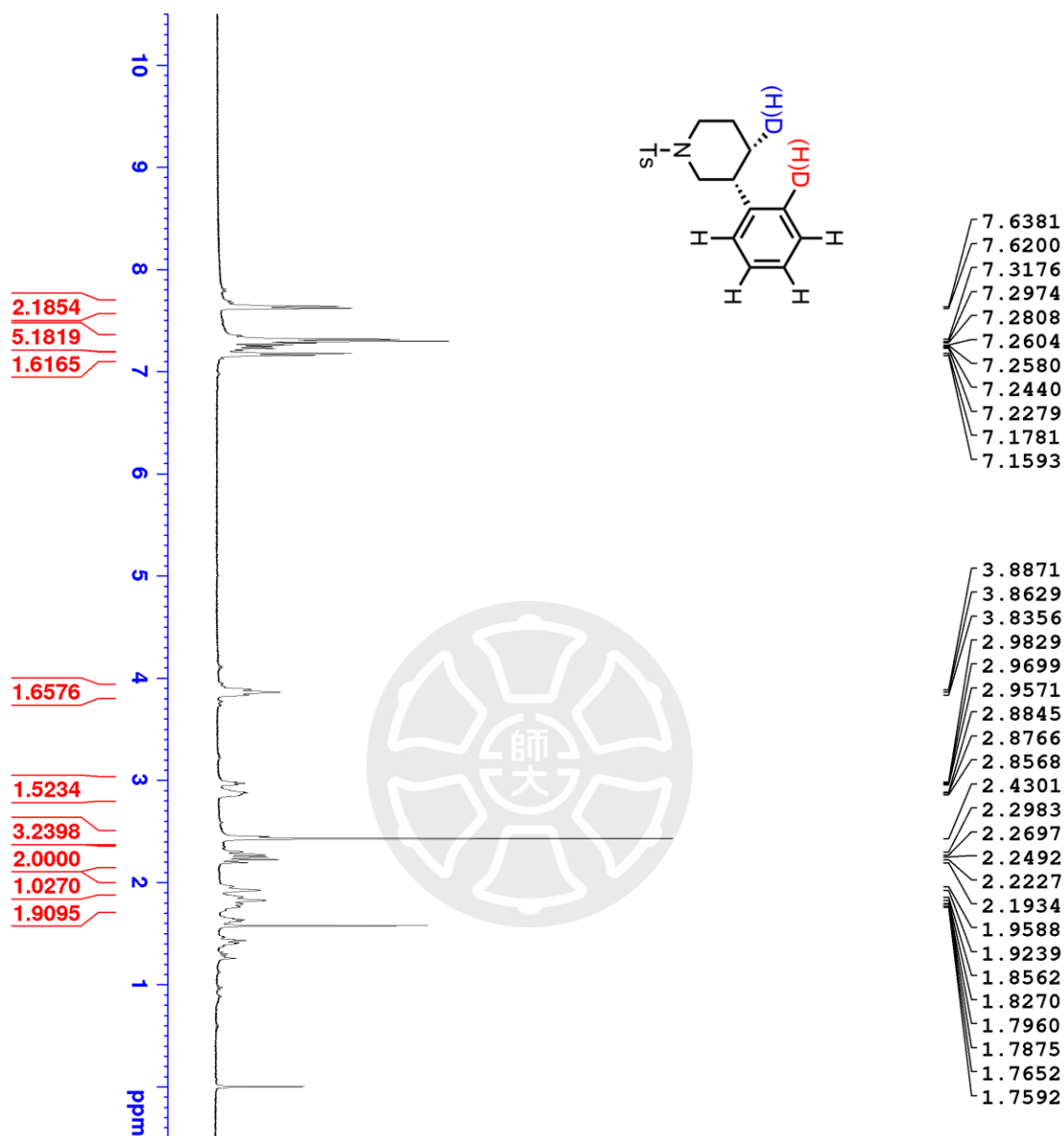
Current Data Parameters  
 NAME duferium test  
 EXPNO 12  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210720  
 Time 19.52  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 57.42  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.06 usec  
 TE 296.9 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
 SF01 400.1324008 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 11.39999962 W

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300129 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

<sup>1</sup>H NMR spectrum of Compound (R)-16ba'-D2



```

Current Data Parameters
NAME      duterium test
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210718
Time     16.49
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       4
DS       0
SWH      7211.539 Hz
FIDRES   0.220079 Hz
AQ       2.2719147 sec
RG       177.16
DE       69.333 usec
TE       300.8 K
D1       2.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1324008 MHz
NUC1    1H
P1      15.00 usec
PIW1    11.399999962 W

F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      400.1300103 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0 Hz
GB      0
PC      1.00
    
```