

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE 3-ALKYLOXAZOLIDINES DÉRIVÉS D'ALDÉHYDES ET 2-HYDROXYMÉTHYL PIPÉRIDINE.
SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE LA NORÉPHÉDRINE

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

MARTIN GIRARD

MAI 2023

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui m'ont aidé, soutenu et encouragé durant mon parcours académique. Mon directeur de recherche, le professeur Breau, m'a pris sous son aile et m'a montré l'attitude d'un scientifique rigoureux et méthodique, sans ménager aucun effort. Sa patience et sa disponibilité pour répondre à toutes mes questions ont été d'une grande aide.

Je souhaite également remercier mes parents, Anne Marie et Eric, pour leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours, ainsi que mes sœurs, Léa et Anny, et mon frère Philippe, qui m'ont soutenu et aidé dans mes études. Je souhaite également exprimer ma gratitude à mes amis, Sam et Filipe, pour tous les moments de détente que nous avons partagés.

Je tiens à remercier également mes collègues à l'UQAM, en particulier le groupe de recherche de Canesi, pour leur accueil chaleureux et toutes nos activités communes. Le professeur Canesi m'a permis de devenir un meilleur chimiste grâce à ses conseils et à ses séances d'analyse de synthèse totale.

Je souhaite également remercier les membres de l'UQAM qui m'ont aidé durant mon parcours, en particulier le professeur Nazemi, le professeur Gagnon, le professeur Chapdelaine, Jaqueline, Marie Claude et Isabelle pour leur aide précieuse.

Sans vous tous, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui.

DÉDICACE

« Raisin vert, raisin mûr, raisin sec, tout est
changement, non pour ne plus être, mais pour devenir
ce qui n'est pas encore. »

Marc Aurèle.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	iii
LISTE DES SCHÉMAS	v
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	vii
RÉSUMÉ.....	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 Article : Synthesis of 3-alkyl oxazolidines, derived from 2- hydroxymethyl piperidine, as analytical standards for the analysis of volatile aldehydes in the workplace	11
CHAPITRE 2 Complément à l'article : Réflexion sur le mécanistique de la condensation de l'oxazolidine .	27
2.1 Mécanisme de la condensation des amines et aminoalcools avec des aldéhydes menant à l'équilibre Énamine-Oxazolidine.....	28
2.2 Équilibre de la forme ouverte et fermée de l'oxazolidine	28
2.3 Anti Baldwin 5-endo-trig.....	31
2.4 Conclusion.....	32
CHAPITRE 3 Tentative de contrôle de la cycloaddition 1,3-dipolaire via la noréphédrine	34
3.1 Approche du dérivé isoxazoline par rétrosynthèse	35
3.2 Synthèse des dérivés noréphédrine.....	36
3.3 Tentative de synthèse de l'oxazolidine dérivée de la noréphédrine	36
3.4 Conclusion.....	38
CONCLUSION	39
ANNEXE A [Partie expérimentale chapitre 2 & 3]	40
ANNEXE B [Chapitre 1: Information supplémentaire de l'article].....	48
RÉFÉRENCES	94

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 0.1 : Procédé industriel pour synthèse du nylon 6,6 à partir de fibre végétale	1
Schéma 0.2 : Synthèse du polyuréthane à partir d'aniline et de formaldéhyde	2
Schéma 0.3 : Agents de dérivation pour la capture d'aldéhyde volatile	3
Schéma 0.4 : Échantillonnage des aldéhydes volatiles par chimisorption sur 2-HMP et quantification par GC-MS SIM selon la méthode de IRSST	4
Schéma 0.5 : Synthèse de l'acroléine en industrie, la combustion partiel du propylène glycol et le glycérol	5
Schéma 0.6 : Mécanisme de condensation du 2-HMP avec le propanaldéhyde de Ashley & Kennedy	5
Schéma 0.7 : Régiosélectivité et stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec un l'oxyde de nitrile.....	7
Schéma 0.8 : Diagramme relatif d'énergie et les interactions orbitales de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène et un oxyde de nitrile	8
Schéma 0.9 : Mécanisme de l'activation de la fonction nitro en oxyde de nitrile par le phényl isocyanate pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	9
Schéma 0.10 : Cycloaddition 1,3-dipolaire d'un précurseur du dérivé Fluxamétamide.....	9
Schéma 0.11 : Ouverture d'un dérivé l'isoxazoline pour synthèse de l'acide aminé N-terminal de la Nikkomycine B.....	10
Schéma 2.1 : Sommaire des différents intermédiaires de la condensation aldolique lors de l'organocatalyse avec la proline	27
Schéma 2.2 : Réaction générale de la condensation d'une amine avec un aldéhyde vers un hémiaminal, un iminium et une énamine et/ou un oxazolidine	28
Schéma 2.3 : Catalyse d'ouverture de l'oxazolidine pour la formation de l'énamine	29
Schéma 2.4 : Proportion d'oxazolidine et d'énamine dans la réaction de condensation d'un dérivé prolinol avec le propanaldéhyde en DMSO-d ₆	29
Schéma 2.5 : Transition du composé 18 au 19 par ouverture-fermeture de l'oxazolidine	30
Schéma 2.6 : Mécanisme proposé pour le bis adduit 2-HMP via l'oxazolidine 16	30
Schéma 2.7 : Réaction condensation de type 5-endo-trig du 2-aminothiophénol avec benzaldéhyde	31
Schéma 2.8 : Réaction de cyclisation de type 5-endo-trig de la quinoléine avec l'oxirane	31

Schéma 2.9 : Réaction de condensation du 2-HMP avec le pivaldéhyde.	32
Schéma 2.10 : Proposition d'un mécanisme potentiel de transition d'ouverture-fermeture catalysée en présence d'eau pour la transition et l'équilibre 18/19.....	33
Schéma 2.11 : Mécanisme proposé de la condensation du 2-HMP sur un aldéhyde.....	33
Schéma 3.1 : Approche possible pour la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oxyde de nitrile	34
Schéma 3.2 : Rétrosynthèse du précurseur de la cycloaddition via le dérivé noréphédrine 1.....	35
Schéma 3.3 : Plan de synthèse pour le contrôle de la cyclisation [3+2] via le dérivé noréphédrine.....	36
Schéma 3.4 : Tentative de la cyclisation de l'oxazolidine avec nitroacétaldéhyde diéthylacétal.....	37
Schéma 3.5 : Méthodologie pour la cyclocondensation de 2' avec un aldéhyde simple	38

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

AlCl ₃	Chlorure d'aluminium III
BF ₃ OEt	Diéthyléthérate de trifluorure de bore
BOC	Dicarbonate de di-tert-butyle
C ₆ D ₆	Benzène deutéré
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
COSY	Correlation Spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
2,4-DNPH	2,4-dinitrophénylhydrazine
DNSH	Dansylhydrazine
GC	Chromatographie gazeuse
2-HMP	2-hydroxyméthylpipéridine
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en Sécurité du travail
LA	Lewis Acid
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
mmHg	Millimètres de mercure
MS	Spectrométrie de masse
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NOE	Nuclear Overhauser effect
PFBHA	<i>O</i> -pentafluorobenzylhydroxylamine
PFPH	Pentafluorophénylhydrazine
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
P-TSA/TSOH	Acide paratoluènesulfonique
Red-Al	Bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
RMN/NMR	Résonance magnétique nucléaire
SIM	Selected ion monitoring.
THF	Tétrahydrofurane

RÉSUMÉ

Les aldéhydes sont utilisés à travers les industries agroalimentaires, cosmétiques et polymères. Du précurseur d'un plastique au parfum en passant par l'arôme d'un vin, les multitudes d'aldéhydes sont omniprésentes dans nos vies. Or, leur toxicité, voire leur caractère cancérigène, n'est pas négligeable, surtout pour les travailleurs qui y sont exposés. Il est donc important d'avoir une méthode robuste et précise afin de déterminer leur concentration. La méthode privilégiée pour leur quantification est avec le 2,4-dinitrophénylhydrazine, mais les produits dérivés obtenus, particulièrement ceux des aldéhydes insaturés, ont plusieurs problèmes de stabilité. Donc, en partenariat avec *l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail*, la méthode de capture d'aldéhydes avec le 2-hydrométhylpiperidine a été réinvestiguée et des standards analytiques pour la quantification des aldéhydes volatils ont été synthétisés. Parmi les aldéhydes ciblés, l'acroléine est la plus difficile à quantifier. Sa quantification est importante, car elle est une molécule nauséabonde très réactive avec une toxicité aiguë et cancérigène. Les objectifs de cette recherche sont de synthétiser et de déterminer le meilleur standard analytique pour l'acroléine et de réinvestiguer le mécanisme de la formation de l'oxazolidine. Le deuxième volet de recherche a pour but d'élaborer un plan de synthèse pour le contrôle de cycloadditions 1,3-dipolaires avec l'auxiliaire dérivé d'oxazolidine chiral.

Premièrement, dans des conditions réactionnelles similaires à la synthèse des autres dérivés d'aldéhydes, le dérivé de l'acroléine, 3-vinyl-oxazolidine, n'a pas été obtenu, mais un hémiacétal [6,7]-bicyclique a été observé. Lorsque la température de la réaction est poussée, trois produits distincts furent obtenus. Ces trois dérivés d'acroléine ont été testés afin de déterminer le meilleur standard analytique pour sa quantification. Deuxièmement, une étude du mécanisme a été élaborée afin de déterminer les intermédiaires de la génération de l'oxazolidine. L'étude de l'oxazolinisation des aldéhydes est d'intérêt, car ceux-ci semblent suivre un modèle anti-Baldwin par la cyclisation 5-endo-trig via un intermédiaire iminium. Finalement, le contrôle cinétique favorisant l'oxazolidine polysubstitué en *cis* fut exploré comme auxiliaire chiral pour la cycloaddition 1,3-dipolaire. Les conditions expérimentales pour la synthèse de l'oxazolidine ne sont pas encore optimales pour la cyclisation 1,3-dipolaire.

Mots clés : 2-hydroxyméthylpiperidine (2-HMP); Hétérocycle; Oxazolidine; Isoxazoline; Standard analytique; Addition 1,2/1,4- α/β aldéhyde insaturé; Cycloaddition 1,3-dipolaire.

ABSTRACT

Aldehydes are used throughout the food, cosmetics, and polymer industries. From the precursor of a polymer to the fragrance of a perfume or the flavor profile of a wine, multitudes of aldehydes are omnipresent in our lives. However, their toxicity, even carcinogenicity, is not negligible, especially for workers exposed to them. Therefore, it is important to have a robust and precise method to determine their concentration. The preferred method for their quantification is with 2,4-dinitrophenylhydrazine, but the products, particularly those from unsaturated aldehydes, have several stability problems. So, in partnership with the “*Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail*”, the method of aldehyde capture with 2-hydroxymethylpiperidine was reinvestigated and analytical standards for quantifying volatile aldehydes were synthesized. Among the targeted aldehydes, acrolein is the most difficult to quantify. Its quantification is important because it is a nauseating molecule that is highly reactive with acute toxicity and is a carcinogen. The objectives of this research are to synthesize and determine the best analytical standard for acrolein, to reinvestigate the mechanism of oxazolidine formation, and to develop a synthesis plan for the control of 1,3-dipolar cycloadditions with a chiral oxazolidine auxiliary.

Firstly, under the reaction conditions of other aldehydes synthesis, the acrolein derived 3-vinyl oxazolidine is not obtained, but the formation of a [6,7]-bicyclic hemiacetal was observed. When the reaction temperature was pushed, three distinct products are obtained. These three derivatives of acrolein were tested to determine the best analytical standard for its quantification. Secondly, a mechanism study was undertaken to determine the intermediates of the condensation reaction leading to the oxazolidine. The study of condensation of aldehyde with aminoalcohol is of interest because these have been reported incoherently and seem to follow an anti-Baldwin path by a 5-endo-trig cyclization via the iminium intermediate. Finally, the kinetic control, favoring the all *cis*-polysubstituted oxazolidine was explored as a chiral auxiliary for 1,3-dipolar cycloaddition. The experimental conditions for the synthesis of such an auxiliary are not yet optimal for its application to 1,3-dipolar cycloaddition.

Keywords: 2-hydroxymethylpiperidine (2-HMP); Heterocycle; Oxazolidine; Isoxazoline; Analytical standard; 1,2/1,4- α/β unsaturated aldehyde addition; 1,3 dipolar cycloadditions.

INTRODUCTION

0.1 Procédé industriel et exposition dangereuse.

De la matière première au produit fini, les différentes étapes de production des multicomposantes d'un produit commercial sont généralement couvertes d'un voile. D'où proviennent les matériaux et comment sont utilisés le bois, les vis, le métal et le vernis? Des exemples courants de produits dans la vie de tous les jours sont les polymères tels que le nylon ou le polyuréthane. En outre, la production industrielle de nylon commence par la décomposition de fibres végétales provenant de l'industrie agroalimentaire qui ne sont pas utilisées (**Schéma 0.1**). Les fibres sont traitées à l'acide sulfurique et les mélanges des sous-produits sont distillés pour obtenir plusieurs précurseur d'intérêt industriel ou autre. Parmi ceux-ci, les dérivés de furfuraldéhyde sont séparés, hydrogénés à l'aide d'un catalyseur et sont réduits afin d'obtenir du 1,6-dihydroxyhexane. Ce dialcool peut être réagi avec de l'ammoniaque et un catalyseur au ruthénium pour donner du 1,6-diaminohexane ou il peut être oxydé pour donner de l'acide adipique. Ces deux produits se polymérisent par polycondensation pour synthétiser du nylon 6,6.¹⁻⁴

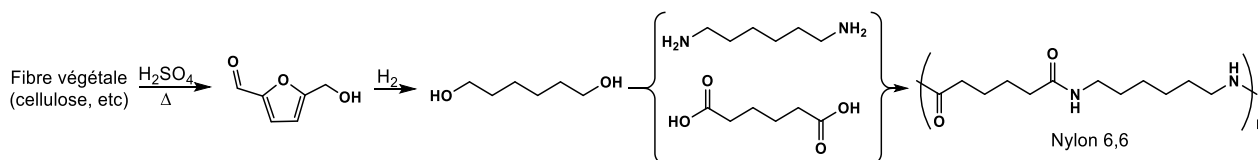


Schéma 0.1 : Procédé industriel pour synthèse du nylon 6,6 à partir de fibre végétale

De manière similaire à la synthèse du nylon, la production de polyuréthane est le résultat de la combinaison d'un sous-produit de la décomposition des fibres végétales, soit le formaldéhyde, et d'un dérivé du raffinage du pétrole, soit l'aniline. Lorsque ces produits sont en présence de kaolinite, l'aniline peut se condenser sur le formaldéhyde pour former le diaminodiphénylméthane. Le dérivé bis-amino ainsi obtenu peut réagir avec du phosgène pour former l'isocyanate. Ensuite, en ajoutant des plastifiants et d'autres alcools, la polycondensation permet de produire le polyuréthane désiré (**Schéma 0.2**).⁵⁻⁷

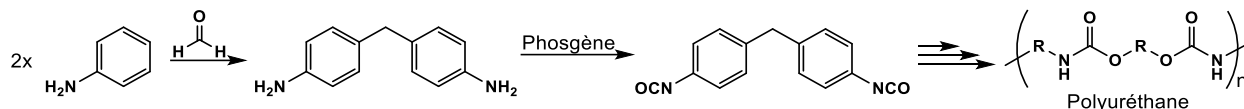


Schéma 0.2 : Synthèse du polyuréthane à partir d'aniline et de formaldéhyde

Ces deux exemples sont des produits omniprésents. Cependant, leur synthèse utilise des produits très toxiques et cancérigènes. Cela représente un danger non seulement pour les consommateurs, mais surtout pour les travailleurs qui manipulent ces substances. Les normes et les conditions de travail varient d'une industrie à l'autre, et très souvent, les conditions de travail dans l'industrie qui traite les matières premières ne sont pas favorables pour les travailleurs dans cet environnement.

0.2 Dérivation chimique pour la quantification d'analyte.

L'un des défis pour déterminer le seuil d'exposition est de quantifier avec précision la concentration de ces produits toxiques, d'autant plus que les normes changent au fil du temps. Plusieurs méthodes de quantification peuvent être utilisées pour déterminer la concentration des analytes ciblés. Parmi ceux-ci, les plus fréquentes sont les méthodes colorimétriques, gravimétriques, potentiométriques et spectrométriques. Certaines d'entre elles nécessitent la dérivation de l'analyte. La dérivation est une méthodologie courante dans le domaine de la chimie analytique. Par exemple, pour quantifier un anabolisant comme le clenbutérol, une dérivation chimique avec le *N,O*-bis(triméthylsilyl) trifluoroacétamide est nécessaire pour réduire son point d'ébullition afin de faire la quantification par chromatographie gazeuse.⁸ Dans d'autres cas, la dérivation chimique est pertinente afin d'éviter la dégradation de l'analyte. Plusieurs produits sont instables dans les conditions normales comme les isocyanates et les aldéhydes. Normalement pour un échantillonnage d'air, la capture d'un analyte volatil est faite par l'absorption sur un filtre ou une autre matrice pour l'accumuler. Puis, les analytes sont extraits et quantifiés. Cette application est adéquate pour des métaux et des produits organiques stables. Cependant, une telle capture de produit instable, comme les isocyanates ou les aldéhydes, n'est pas appropriée, car ces produits se détériorent rapidement, leur dégradation fausse la quantification et l'évaluation de l'exposition. Dans cette situation, la dérivation de l'analyte amène l'avantage de freiner

les réactions indésirées et de stabiliser les analytes afin d'obtenir la fenêtre d'exposition potentielle adéquate.

Les aldéhydes sont présents dans plusieurs industries, telles que l'agroalimentaire, la production de polymères et les cosmétiques.⁹⁻¹⁰ D'un précurseur de polymères au parfum, les procédés industriels utilisent une grande variété d'aldéhydes. Notamment, plusieurs de ces aldéhydes volatils peuvent être dangereux pour les travailleurs en raison de leur toxicité, voire de leur potentiel cancérogène.¹¹⁻¹² Ceux-ci peuvent plus facilement s'introduire par les voies respiratoire et causer plusieurs problèmes de santé.¹³ Parmi les aldéhydes les plus toxiques, l'acroléine est un sous-produit émis dans les incendies, feux de forêt, la cigarette, etc.¹⁴ Les méthodes couramment utilisées pour quantifier les aldéhydes volatils impliquent une dérivation chimique soit la chemisorption des aldéhydes sur des dérivés d'hydrazine, tels que le 2,4-DNPH, ou sur un β -aminoalcool secondaire, tel que le 2-HMP (**Schéma 0.3**).¹⁵ La méthode préférentielle pour la quantification d'aldéhydes utilise le 2,4-DNPH, mais plusieurs rapportent que cette méthode a des problèmes de stabilité et des pertes de sensibilité dû à la polyaddition, particulièrement pour les aldéhydes insaturés comme l'acroléine.¹⁶

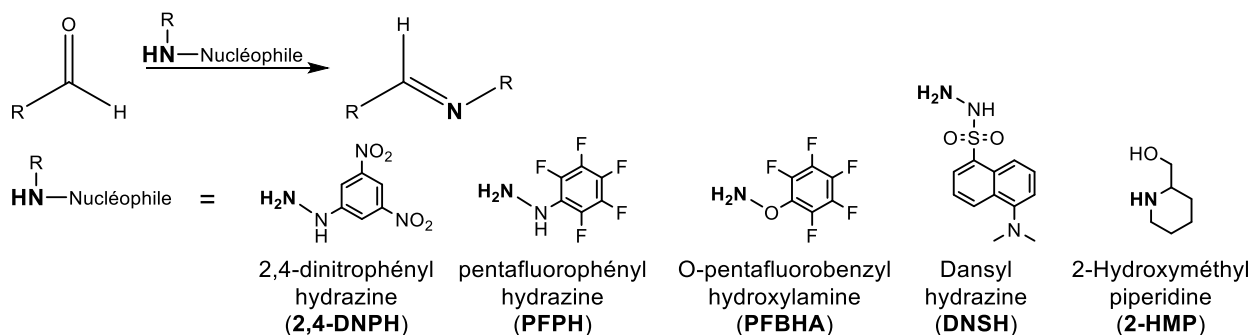


Schéma 0.3 : Agents de dérivation pour la capture d'aldéhyde volatil

0.3 Capture des aldéhydes volatils avec le 2-HMP.

Initialement, la méthode de capture des aldéhydes volatils avec le 2-HMP a été développée à NIOSH par Ashley et Kennedy en 1984-1992.¹⁷⁻¹⁸ Dans cette méthodologie, les aldéhydes sont emportés vers l'agent de dérivation par un flux d'air généré par une pompe sur le travailleur. Les analytes volatils réagissent en milieu solide-gazeux avec le 2-HMP immobilisé sur un support solide, généralement de l'amberlite, pour former la première étape de condensation à l'hémiaminal. Ensuite, l'application d'un bain ultrasonique

cyclise ce dernier à l'oxazolidine correspondant. Enfin, le produit de condensation est extrait du support solide avec un solvant et l'aliquote est analysée directement par GC-MS. Cette méthode de NIOSH a été reprise par l'IRSST suivant un modèle similaire pour quantifier les aldéhydes volatils (**Schéma 0.4**).¹⁹

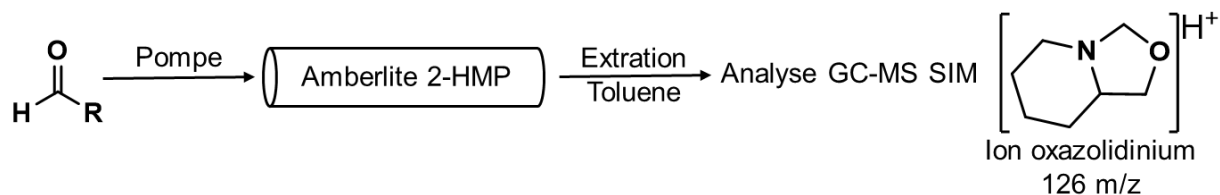


Schéma 0.4 : Échantillonnage des aldéhydes volatiles par chimisorption sur 2-HMP et quantification par GC-MS SIM selon la méthode de IRSST

0.4 Dérivés oxazolidines et l'acroléine

La commercialisation des dérivés 3-alkyl-oxazolidine ayant été interrompue, ils devaient être générés *in-situ* avec le 2-HMP et les aldéhydes correspondants. Afin de simplifier la méthode analytique établie, il fut essentiel d'élaborer une synthèse et de produire ces standards analytiques. Parmi les aldéhydes volatils ciblés, la quantification de l'acroléine était problématique et déficiente due aux problématiques antérieures des autres méthodes et l'absence d'un standard analytique connu.¹⁶ Le prop-2-éanal est une molécule nauséabonde, très toxique et cancérigène.¹³ Elle est généralement un sous-produit d'une autre réaction comme la combustion partielle des acides gras, du glycérol, du propylène glycol, etc (**Schéma 0.5**).¹⁴ Outre que dans la synthèse organique, l'acroléine est peu utilisée en industrie en raison de ses propriétés indésirables. Une de ses applications est comme biocide.²⁰ Il est donc important, particulièrement pour l'acroléine, d'avoir une méthode robuste et précise pour la quantification des aldéhydes volatils. La dérivation avec le 2,4-DNPH n'est pas adéquate, car les produits sont instables. La formation de sous-produits indésirables comme les tris-adduits cause des pertes de sensibilité à la méthode.¹⁶ Ainsi, la méthode de quantification par la dérivation avec le 2-HMP serait plus appropriée.

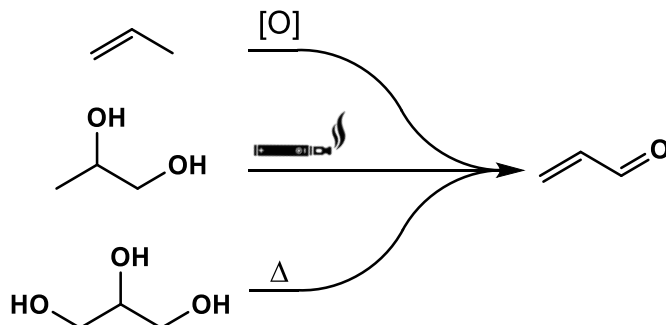


Schéma 0.5 : Synthèse de l'acroléine en industrie, la combustion partiel du propylène glycol et le glycérol

0.5 Mécanisme de formation de l'oxazolidine.

Le prochain volet de la synthèse des dérivés oxazolidine pour la quantification des aldéhydes volatils concerne leur mécanisme de condensation et de cyclisation. Ashley et Kennedy ont rapporté une étude mécanistique par infrarouge de la formation de l'oxazolidine et ont déterminé que la cyclisation se faisait par l'intermédiaire d'une énamine (**Schéma 0.6**).¹⁸ Cependant, cette approche est inadéquate pour plusieurs raisons. En outre, le mécanisme est surprenant et il va l'encontre des règles de la chimie organique. De plus, plusieurs aldéhydes n'ont pas la capacité de former une énamine. Pour la formation de cette fonction, il est nécessaire d'avoir un proton tautomérisable en alpha à l'hémiaminal pour permettre l'élimination de l'hydroxyle. Il est important d'établir un mécanisme général de cette condensation afin d'étendre les connaissances et de corriger l'approche antérieure. De plus, la formation des hétérocycles est d'intérêt, et particulièrement celle de l'oxazolidine, car celui-ci possède plusieurs propriétés intéressantes, comme l'ouverture-fermeture du cycle, et la cyclisation semble se faire par une voie 5-endo-trig dite anti-Baldwin.²¹

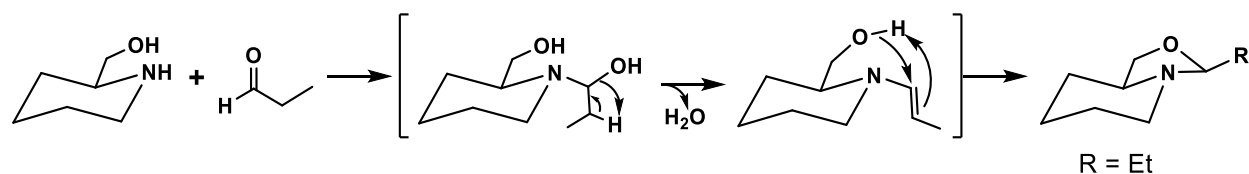


Schéma 0.6 : Mécanisme de condensation du 2-HMP avec le propanaldéhyde de Ashley & Kennedy¹⁸

0.6 Cycloaddition 1,3-dipolaire

Un autre volet des oxazolidines concerne la particularité du contrôle diastéréomérique en *cis* ou *trans* induit par l'encombrement stérique lors de la formation cyclisation. L'orientation de cette molécule peut être utilisée comme modèle pour une approche régiosélective ou stéréosélectivité (**Schéma 0.7**).²²⁻²³ Une application en particulier est la cycloaddition 1,3-dipolaire. Depuis les travaux pionniers de Rolf Huisgen sur la cycloaddition 1,3-dipolaire, la formation des isoxazolines est un domaine de recherche qui a connu une croissance constante durant le XX^e et XXI^e siècles.²⁴ Cependant, le principal inconvénient de cette réaction est qu'il existe quatre orientations possibles lors de la cyclisation. L'orientation de la réaction est généralement gouvernée par l'encombrement stérique des substrats, mais il serait intéressant de synthétiser un seul produit pour éviter les mélanges et les pertes de rendement. Plusieurs techniques ont été élaborées et évaluées pour obtenir un contrôle de la régio- et stéréosélectivité. La première approche est la modification des réactifs et leurs substituants. Parmi les dérivés 1,3-dipôles étudiés, il y a les nitrones, les azométhine, les nitriles, les ylures de carbonyle, les diazos et les azotures.²⁴ Notamment la réaction de Click impliquant un alcyne (dipolarophile) et un azoture (1,3-dipôle) a été le sujet du prix Nobel de chimie 2022.²⁸ Les dipolarophiles sont généralement des alcènes ou alcynes substitués et ils sont souvent conjugués pour augmenter leur réactivité. La deuxième approche consiste à utiliser un ligand chiral ou un agent chélatant chiral.²⁴⁻²⁷ Une troisième approche d'intérêt consiste à utiliser une réaction intramoléculaire. Dans un système intramoléculaire, la réaction se produit plus rapidement et peut être facilement être régiosélective et scalémique. En outre, dans le modèle de l'oxazolidine, le groupe en C-3 est fortement orienté en position pseudoéquatoriale pour éviter les encombrements stériques. L'influence stérique peut être accrue par l'utilisation d'un auxiliaire chiral encombré comme la noréphédrine. Cette orientation peut être utilisée pour contrôler la régio- et la stéréosélectivité de la cyclisation 1,3-dipolaire.

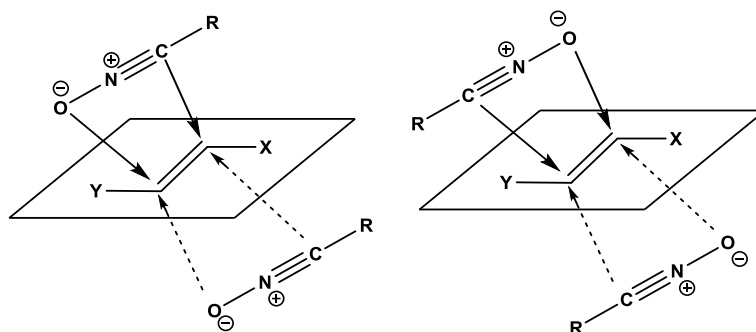


Schéma 0.7 : Régiosélectivité et stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec un l'oxyde de nitrile

Dans un premier temps, la réaction de cycloaddition est concertée. La régio- et stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire est non seulement influencées par les encombrements stériques des substituants, mais aussi par la capacité électrodonneurs ou électroattracteurs de ceux-ci. Ils auront une action sur la cycloaddition par leur influence sur les orbitales de frontières (**Schéma 0.8**). Les interactions et le recouvrement entre l'HOMO, plus haute orbitale moléculaire occupée, de l'alcène et la LUMO, plus basse orbitale moléculaire non occupée, du 1,3-dipôle favoriseront une approche lors de la cycloaddition. Ainsi, lorsqu'un substituant électrodonneur est présent, l'énergie de l'orbitale HOMO de l'alcène est augmentée relative à l'oléfine non-substituée. Le recouvrement en phase du lobe du carbone de l'oxyde de nitrile avec le lobe du carbone non-substitué de l'alcène (**schéma 0.8** ; alcène côté droit, $R_2 = H$) conduit à la formation de l'isoxazoline avec le groupement donneur (éthyle) en position C-5. Pour un alcène disubstitué, il y aura des mélanges régioisomériques d'isoxazolines. Dans le cas d'un groupe électroattracteur, le mode d'interaction entre l'HOMO de l'alcène et le LUMO du 1,3-dipôle reste contributif. Cependant, l'effet du groupe électroattracteur se manifeste par la diminution relative de l'énergie de l'orbitale LUMO de l'alcène relative à l'oléfine non-substituée (**schéma 0.8** ; alcène côté gauche). Dans ce cas, la régiosélectivité est déterminée par l'encombrement stérique. Pour un alcène monosubstitué ($R_3 = H$), ce substituant conduit à la formation d'une 2-isoxazoline substituée par le groupe électroattracteur aussi en position C-5.²² En sommes, pour les alcènes avec des substituants électroattracteurs, les réactions sont plus rapides, car les deux modes d'interactions orbitales sont contributifs (E_1+E_2 soit l'HOMO de l'alcène vers la LUMO du dipôle et l'HOMO du dipôle vers LUMO de l'alcène). Dans le cas où un alcène a des substituants électrodonneurs, la réaction sera plus lente, car il n'y a qu'un mode d'interaction orbitale contributif (E_1 soit l'HOMO de l'alcène vers la LUMO du dipôle).

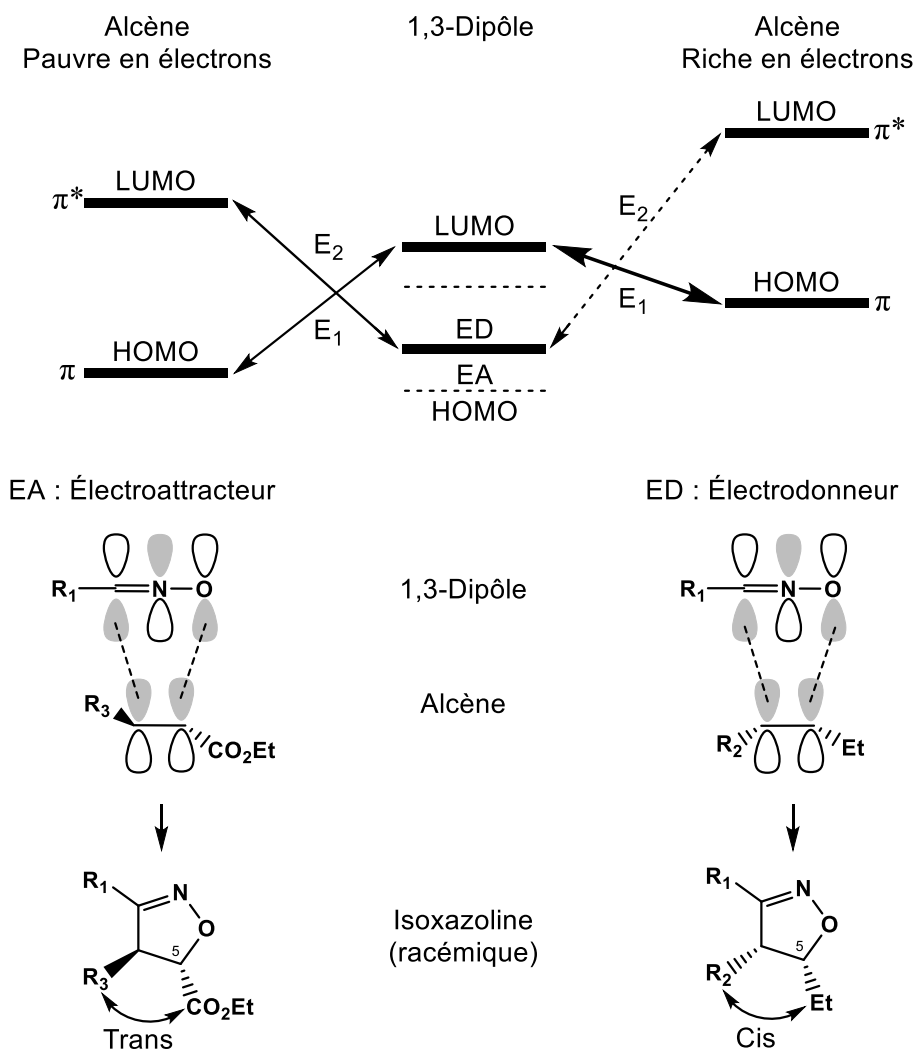


Schéma 0.8 : Diagramme relatif d'énergie et les interactions orbitales de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène et un oxyde de nitrile

0.7 Synthèse d'oxyde de nitrile

Une variété de fonctions sont utilisées comme 1,3-dipôles pour les cycloadditions 1,3-dipolaires et celle qui est la plus étudiée est la nitronne.²⁴ Plusieurs autres fonctions peuvent également faire cette réaction. Parmi celles-ci, il y a la réaction de Click qui utilise des dérivés d'alcynes avec un azoture pour former un triazole.²⁸ Généralement, il existe deux méthodes pour synthétiser les nitronnes.²⁴ La première est la condensation d'un hydroxylamine avec un aldéhyde. La deuxième est l'oxydation d'une amine secondaire avec du tungstate de sodium et un peroxyde. Une variation de la nitronne est l'oxyde de nitrile.

Celui-ci peut être obtenu par la réduction d'une fonction nitro en oxyde de nitrile. Cette dernière méthode est relativement douce. La réduction peut être effectuée par une réaction avec de l'isocyanate ou de l'anhydride de BOC.²²⁻²³ Cette réaction permet d'activer le nitro pour la cycloaddition 1,3-dipolaire. Ainsi, une fois l'oxyde de nitrile formé, il réagit avec un alcène et l'isoxazoline est synthétisée via cyclisation (**Schéma 0.9**).

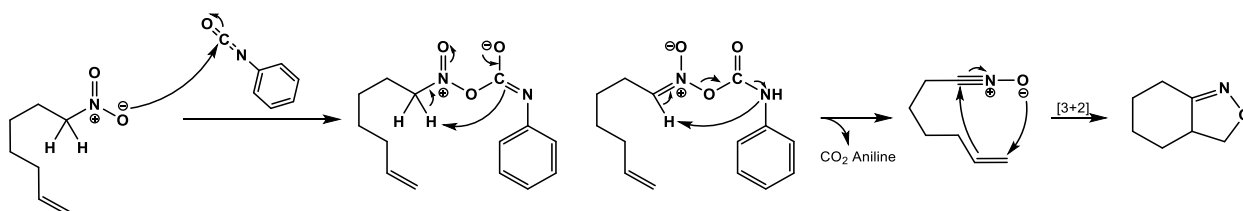


Schéma 0.9 : Mécanisme de l'activation de la fonction nitro en oxyde de nitrile par le phényl isocyanate pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

0.8 Application des isoxazolines

La synthèse asymétrique des dérivés isoxazoline est d'intérêt. En effet, cette fonction est présente dans plusieurs médicaments. Par exemple, l'Afoxolaner ou le Fluxamétamide sont des dérivés isoxazoline utilisés comme acaricide ou insecticide pour le contrôle des tiques chez les chiens lors d'une infestation.²⁹⁻³⁰ Le Fluxamétamide a été préparé par la condensation d'un hydroxylamine sur une énone et, une fois l'oxime formé, l'addition 1,4-oxa-Micheal intramoléculaire subséquente de la fonction alcool sur l'alcène conduit à l'isoxazoline précurseur du médicament (**Schéma 0.10**).³¹ Dans cet exemple, la formation du dérivé isoxazoline pourrait être obtenu par une autre voie de synthèse impliquant une cycloaddition 1,3-dipolaire d'un précurseur oxyde de nitrile aromatique sur le 1-(trifluorométhyl)-1-(3,5-dichlorophényl)vinyle.

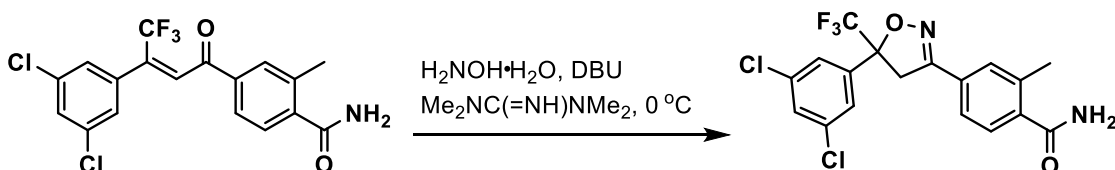


Schéma 0.10 : Cycloaddition 1,3-dipolaire d'un précurseur du dérivé Fluxamétamide³¹

Un autre exemple est la synthèse du dérivé d'acide aminé N-terminal de la Nikkomycine B.²² Après la synthèse de l'isoxazoline par la cycloaddition 1,3-dipolaire, l'hétérocycle peut être réduit pour obtenir le substrat d'acide aminé N-terminal souhaité (**Schéma 0.11**).

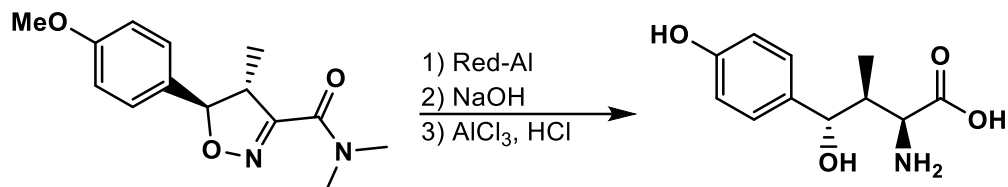


Schéma 0.11 : Ouverture d'un dérivé l'isoxazoline pour synthèse de l'acide aminé N-terminal de la Nikkomycine B

0.9 Objectifs

Ainsi, les volets de recherche consistent en l'investigation des réactions avec le 2-HMP et les aldéhydes volatiles et l'élaboration d'une synthèse intramoléculaire des isoxazolines impliquant la noréphédrine comme auxiliaire chiral. Pour le premier volet, les objectifs sont de synthétiser et de déterminer le meilleur standard analytique pour l'acroléine, ainsi que de réinvestiguer le mécanisme de formation de l'oxazolidine. Pour le deuxième volet, les objectifs sont d'élaborer un plan de synthèse pour le contrôle de la cycloaddition dipolaire avec un dérivé chiral d'oxazolidine.

CHAPITRE 1

Article : Synthesis of 3-alkyl oxazolidines, derived from 2- hydroxymethyl piperidine, as analytical standards for the analysis of volatile aldehydes in the workplace³²

Amadou R. Yaya^{†σ}, Martin Girard^{†σ}, Karima Belkhadem^{†,‡}, Rémi Piard[†], Dr. Andreas Decken[≠], Catherine Choinière[§], Pierre Luc Cloutier[§], Jacques Lesage[†] and Livain Breaut^{†,*}.

[†] Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée. Département de chimie, Université du Québec à Montréal, CP. 8888, Succ. Centre-Ville, Montreal (PQ), H3C 3P8, Canada.

[‡] Department of Chemistry University of Sciences and Technology Mohamed Boudiaf, P.O.Box 1505 El-M'naouer, 31000, Oran, Algeria.

[≠] Department of Chemistry University of New Brunswick P.O. Box 45222 Fredericton, NB E3A 6E2

[§] Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 505 Ouest De Blvd Maisonneuve, Montréal, Québec, Canada, H3A 3C2

^σ : A.R.Y and M.G. contributed equally to this paper.

* Corresponding Author: email: breau.livain@uqam.ca

Article accepté et en processus de publication dans le journal de ACS Omega

DOI 10.1021/acsomega.3c00961

Contribution des auteurs

Auteurs principaux : Amadou R. Yaya et Martin Girard

Amadou R. Yaya fut responsable de l'initiation du projet et responsable de la production des standards **4, 5, 9 et 15** pour fin analytique IRSST. La synthèse de ces produits et du **11** et leur caractérisation partielle. Supervision d'un étudiant R. Piard.

Martin Girard fut responsable de la section HMP-acroléine **16-19**, la section du mécanisme, les données RMN des produits **4-19**, l'assemblage de tous les schémas, tableaux et l'information supplémentaire.

Co-auteurs

Karima Belkhadem fut responsable de la production des standards **4-15** pour fin analytique IRSST.

Rémi Piard fut responsable des résultats préliminaire brute des dérivés oxazolidine **5, 9, 15 et 16***.

Dr. Andreas Decken fut responsable de la cristallographie des produits **17 et 18**, les figures et leurs données cristallographique.

Catherine Choinière fut responsable des tests des étalons analytique des produits **16-18**.

Pierre Luc Cloutier supervision des tests des étalons analytique des produits **4-18**, l'interprétation des données analytiques et la section analytique dans information supplémentaire.

Jacques Lesage : Encadrements à la production des résultats et de la production de l'article.

Livain Breau : Encadrements à la production des résultats, production et révision de l'article.

Introduction à l'article

Ce chapitre traite de l'étude et la synthèse des dérivés du 2-HMP avec une série d'aldéhydes volatiles d'intérêt pour leur quantification. Un article scientifique à propos de la somme des travaux sur ces réactions a été soumis pour publication et il est en révision par des pairs. Sur le plan expérimental, ces dérivés de 2-HMP, soit les hexahydro-3-alkyl-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridines **4-15**, ont été obtenus avec de bons rendements via une réaction de condensation dans des conditions douces et leur pureté répond aux critères des standards analytiques. Par ailleurs, lorsque l'acroléine réagit avec le 2-HMP, le composé bicyclique **17** est obtenu. Ce composé inédit présente des caractéristiques physiques optimales comme standard analytique. L'oxazolidine **16**, soit le composé hexahydro-3-vinyl-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridine, peut être obtenu à une température plus élevée en utilisant un excès d'acroléine. En suivant la même procédure que pour **16**, mais avec un excès de 2-HMP, un mélange diastéréoisomérique de **18/19**, qui sont tous deux des bisadduits de 2-HMP avec de l'acroléine, a été obtenu. Ce dernier mélange s'isomérisé et se cristallise en **18** pur via l'équilibre d'ouverture-fermeture de l'anneau oxazolidine. Contrairement à un article antérieur, une étude mécanistique approfondie de ¹H-RMN n'a montré aucune preuve que la réaction de condensation doit passer via un intermédiaire énamine. La réaction se produit probablement via un hémiaminal élusif et un ion iminium éphémère, qui subissent une cyclisation subséquente pour donner les hexahydro-3-alkyl-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridines **4-16**. Les voies réactionnelles et les expériences pour la préparation de **4-18** ont été décrites dans cet article.

1 Synthesis of 3-Alkyl Oxazolidines, Derived from 2-Hydroxymethyl 2 Piperidine, as Analytical Standards for the Analysis of Volatile 3 Aldehydes in the Workplace

4 Amadou R. Yaya,[#] Martin Girard,[#] Karima Belkhadem, Rémi Piard, Andreas Decken,
5 Catherine Choinière, Pierre Luc Cloutier, Jacques Lesage, and Livain Breau*

✓ Cite This: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00961>

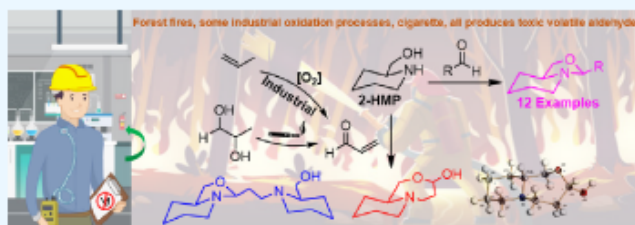
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



6 **ABSTRACT:** Hexahydro-3-alkyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridines 4–15 for the quantitative analysis of various aldehydes were obtained
7 in good yield *via* the condensation reaction of 2-hydroxymethylpiperidine (2-HMP) with aldehydes under mild conditions. When
8 acrolein was used, the bicyclic 17 was obtained. This novel compound has suitable physical characteristics for an analytical standard.
9 The hexahydro-3-vinyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine 16 can be obtained at higher temperatures using an excess of acrolein (3 equiv).
10 Following the same procedure as for 16, but with an excess of 2-HMP (2 equiv), a diastereomeric mixture of 18/19, which are both
11 bisadducts of 2-HMP with acrolein, was obtained. The latter mixture can be easily converted into pure 18. Mechanistically, a
12 thorough ¹H-NMR study did not show any evidence that the condensation reaction proceeded *via* an enamine. The reaction
13 probably proceeded through an elusive hemiaminal and fleeting iminium ion, which underwent subsequent cyclization to give
14 hexahydro-3-alkyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridines 4–16. The reaction pathways for the preparation of 4–18 are described.

1. INTRODUCTION

15 The condensation of an aldehyde or ketone with a β -amino
16 alcohol is of considerable interest in synthetic organic
17 chemistry. Such heterocycles, i.e., oxazolidines, are useful in
18 drug development and can act as chiral auxiliaries in various
19 asymmetric transformations such as prodrugs, improving the
20 pharmacokinetic profile of β -amino alcohol pharmaco-
21 phores.^{1–5} They are also known biocides, used to prevent
22 the growth of undesirable algal, barnacle, or fungal growth on
23 submerged or partially submerged structures in aquatic
24 environments and to inhibit fungal growth in hydrocarbon
25 fuels.⁶ The bicyclic octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepan
26 ring system (similar to 17) is an important component of the
27 skeleton of some interesting natural products, for example, the
28 neurotoxin batrachotoxin as well as glycosidase enzyme
29 inhibitors.^{7–9}

30 These heterocycles are also of analytical interest. Indeed,
31 volatile aldehydes are reactive in the air and require
32 stabilization *via* chemisorption during sampling for occupa-
33 tional exposure assessment or air quality and to ensure a
34 reliable quantification through instrumental analysis. Such

toxic aldehydes are released from forest fires, some industrial
35 oxidation processes, and cigarette smoke.^{10b} One of the 36
options to efficiently stabilize aldehydes in air was developed 37
by the National Institute for Occupational Safety and Health 38
(NIOSH) and the Occupational Safety and Health Admin- 39
istration (OSHA) using 2-piperidinemethanol (better known 40
as 2-hydroxymethyl piperidine or 2-HMP) derivatives.^{10,11} The 41
second most common option is with the use of 2,4- 42
dinitrophenylhydrazine derivatives.^{12–16} However, some au- 43
thors reported concerns with unsaturated aldehydes, such as 44
acrolein and crotonaldehyde, due to the presence of by- 45
products and stability issues.^{17,18} Aldehyde capture methods 46
involving other derivatizing agents are summarized in Scheme 47
1.¹⁸ The scope of application of a method should be as broad 48

Received: February 13, 2023

Accepted: May 30, 2023

Scheme 1. Summary of the State-of-the-Art Capture of Volatile Aldehydes

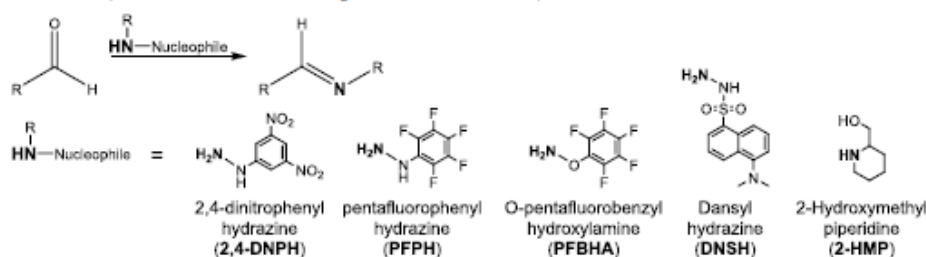


Table 1. Reaction Summary of 4–15 from the Condensation of Aldehydes 2 with 2-HMP 1

entry	aldehyde 2 (-R)	ratio ^{a,b} equiv	solvent	temp. (°C)	time (h)	product no	yield (%)
1	-H	1.1	CH ₂ Cl ₂	RT	2	4	96
2	-CH ₃	2.0	CH ₂ Cl ₂	RT	2	5	93
3	-CH ₂ CH ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	2	6	52
4	-(CH ₂) ₂ CH ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	3	7	65
5	-CH(CH ₃) ₂	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	3	8	70
6	-CH=CH-CH ₃	1.2	CH ₂ Cl ₂	RT	3	9	82
7	-(CH ₂) ₃ CH ₃	1.35	CH ₂ Cl ₂	RT	4	10	88
8	-C(CH ₃) ₃	1.5	CH ₂ Cl ₂	40	6	11	81
9	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	4	12	68
10	-(CH ₂) ₄ CH ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	4	13	77
11	-(CH ₂) ₅ CH ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	4	14	72
12	-furyl	1.2	CH ₂ Cl ₂	RT	10	15	78
13	-furyl	1.2	THF	RT	10	15	34
14	-furyl	1.2	MeOH	RT	10	15	56
15	-furyl	1.2	toluene	RT	10	15	86

^aA ratio of 5 g of MgSO₄ was used for 1 g of HMP for formaldehyde at 30%, while a mass ratio of MgSO₄:HMP of 1:1 was used for the other aldehydes. ^bRatio of aldehyde to HMP.

49 as possible to include all volatile aldehydes. As with any reliable
50 analytical method, the availability or information regarding the
51 preparation of stable analytical standards with high purity is
52 imperative, which is actually lacking for NIOSH method 2539
53 using 2-piperidinemethanol.¹⁰ Therefore, when using the 2-
54 HMP method, these standards must be generated *in situ* from a
55 precise amount of prepurified aldehyde, which adds to the
56 technical difficulties. Furthermore, for acrolein, the reported 2-
57 HMP derivative was erroneous.¹¹

58 Even though bicyclic oxazolidines are well-known five-
59 membered nitrogen-oxygen heterocycles, a comprehensive
60 review of their generation and mechanism has not been
61 reported. Indeed, conflicting reports of the capture of
62 aldehydes by 2-HMP were found in the literature. Notably,
63 Kennedy and Ashley reported the formation of oxazolopiper-
64 idine using 2-HMP and proposed, based on IR studies, that the
65 reaction proceeded *via* an enamine intermediate, while other
66 authors rather reported to an iminium intermediate.^{19–21}
67 Thus, we were prompted to reinvestigate the reaction involving
68 2-HMP with a series of substituted aldehydes to gain a deeper
69 understanding of its reaction mechanism and to establish
70 optimal conditions for the generation of analytical standards
71 4–15 and 17.

2. RESULTS AND DISCUSSION

72 **2.1. Synthesis.** A potentially attractive approach for the
73 detection of volatile aldehydes would be to capture the
74 aldehyde in question with a binucleophilic agent such as 2-

HMP, producing a 1,3-oxazolidine.^{22–24} Therefore, we
75 investigated the condensation of various aldehydes with 2-
76 HMP and obtained the corresponding hexahydro-3-alkyl-1,3-
77 oxazolopiperidines 4–15 in high yields (see Table 1). Solvent
78 and temperature conditions have been reported for similar
79 condensation reactions and may affect the oxazolidine ring
80 formation.^{21d,e} Optimization of the reaction conditions was
81 explored, wherein changes in solvent (hexane, benzene,
82 toluene, xylene, DCM, and MeOH), acid present (PPTs, *p*-
83 TsA, and BF₃OEt), dehydrating agent (MgSO₄, 4 Å molecular
84 sieves, and Dean–Stark trap), and temperature were
85 considered. The condensation occurs best at neutral pH.
86 Indeed, in the case of acetaldehyde, the use of BF₃OEt (5%
87 mole) resulted exclusively in the acetaldehyde trimer (para-
88 acetaldehyde). The reaction involving the diethylacetal
89 derivative of acetaldehyde and acrolein in the presence of *p*-
90 TsA or PPTs in toluene or benzene did not provide the
91 corresponding products 5 nor 16. Ultimately, the mildest
92 conditions for the condensation reaction were as follows:
93 anhydrous MgSO₄ in dichloromethane (DCM) or toluene at
94 room temperature. The other solvents investigated led to lower
95 yields (THF, MeOH: Table 1, entries 13 and 14) or were
96 more difficult to remove (xylene, Table 2, entry 13).
97 12

The temperature was critical from low to high boiling
98 solvents in the reaction involving acrolein (see Schemes 2 and
99 3 and Table 2). Contrary to that previously reported,
100 83 the reaction of acrolein with 2-HMP at room temperature in
101 toluene does not give compound 16.²³ Instead, under these
102

Table 2. Reaction Summary of 16–19 from the Condensation of Acrolein 3 with 2-HMP 1

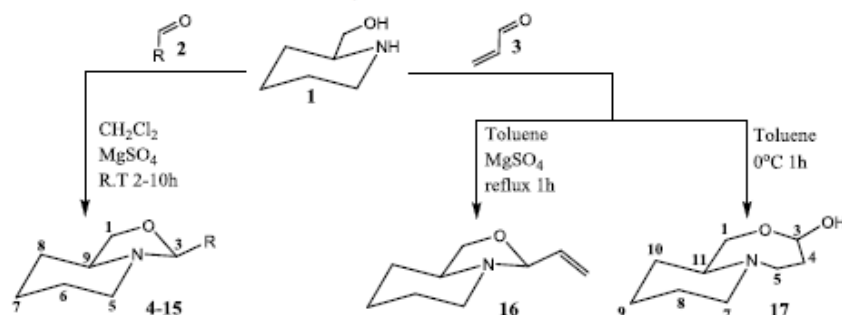
entry	ratio equiv (acrolein:HMP)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	product no (purity ratio %) ^a
1	1.2	DCM	0	1	93	17 (96)
2	2	DCM	RT	4	82	17 + 18/19 (90:10)
3	2	toluene	RT	1	85	17 + 18/19 (90:10)
4	3	hexane ^b	69	1	ND	16 + 17 (50:50)
5	3	hexane ^b	69	2	80	16 + 17 (85:15)
6	3	hexane ^b	69	4	50	16 + 17 (85:15)
7	0.5	toluene ^b	111	1	95	18/19 (97)
8	0.8	toluene ^b	111	1	ND	16 + 18/19 (90:10)
9	2	toluene ^b	111	0.25	80	16 + 18/19 (95:5)
10	2	toluene ^b	111	0.5	85	16 + 18/19 (95:5)
11	2	toluene ^b	111	1.5	85	16 + 18/19 (95:5)
12	3	toluene ^b	111	1	90	16 (97)
13	2	xylene ^b	139	1	70	16 + 18/19 (85:15)

^aA mass ratio of MgSO₄:HMP of 1:1 was used. ^b¹H-NMR ratio of products. Diastereoisomers 18/19 were obtained in various proportions. Overall yield undetermined.

103 conditions, either in DCM, hexane, or toluene, the reaction
104 provides mostly octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol
105 17 (in 93% yield, Table 2, entry 1) with traces of 18 and 19.
106 The use of hexanes at reflux for 1 h gave an almost 50/50
107 mixture of 16 and 17. Increasing the reflux time pushed the
108 reaction toward 16, while toluene at reflux produced the
109 oxazolopiperidine 16 in 85% yield.
110 As illustrated in Scheme 2 and Tables 1 and 2, various
111 oxazolopiperidines 4–16 and/or an octahydro-3H-pyrido[2,1-
112 c][1,4]oxazepin-3-ol 17 were obtained as mixtures of
113 diastereoisomers in good yields (avg 80%) from racemic 2-
114 HMP. However, several difficulties were encountered. For
115 example, all the condensation products derived from
116 unsaturated aldehydes (acrolein, crotonaldehyde, and furalde-

117 hyde) slightly hydrolyze (aldehyde peaks were detected in the
118 ¹H-NMR) and thus were difficult to purify. In some cases, a
119 modification of the isolation procedure was required.
120 Furthermore, chromatographic purification must be avoided
121 since some products may undergo hydrolysis or isomerization;
122 for instance, using silica gel in DCM, compound 16 was
123 transformed progressively into compound 17. The products of
124 the condensation using formaldehyde, 4, or acetaldehyde, 5,
125 were first vacuum distilled in a Kugelrohr apparatus to remove
126 undesired low boiling impurities and then vacuum redistilled
127 from diphenylether. The latter acts as a heat dispersant,
128 suppressing local overheating and decomposition during
129 distillation. All products from 4 to 16 were purified using
130 vacuum distillation, while compounds 17 and 18 were
131 crystallized. 19 could not be isolated in pure form (Table 2).
132 A very high degree of purity for all synthesized compounds was
133 achieved. Products 4–18 were rigorously characterized by ¹H-
134 NMR and GC–MS. In some cases, further characterization via
135 COSY (4, 5, 9, 15, 17–19), DEPT-HSQC (18, 18/19), NOE
136 (15, 17–19), and X-ray analysis (17, 18) was performed. In
137 the case of 19, a partial (¹H and ¹³C) characterization was
138 deduced from the differential analysis of the mixture of 18/19.

139 **2.2. Analytical Standards.** The products 4–15 were
140 obtained (avg yield 80%) in high degrees of purity (>98%) and
141 were suitable as analytical standards. The purities of 2-HMP
142 aldehyde derivatives were assessed annually and were found to
143 be stable after 8 years at –70 °C. In the case of acrolein
144 derivatives 16–18, the relative GC–MS response was
145 equivalent. Although compound 17 can undergo a partial
146 conversion to 18/19 during the analysis, this transformation
147 does not affect the quantitative analysis of acrolein (see the
148 Supporting Information page S46 Table S3, last two entries).
149 However, the relative standard deviation was higher for both
150 16 (10.81%) and 18 (4.63%) than that of 17 (2.73%) (see
151 analytical data for detailed information). Furthermore, while
152 16 undergoes degradation via slow polymerization even at –20
153 °C, compound 17 was found to have the best properties as an
154 analytical standard (i.e., ease of synthesis, crystalline state at
155 RT, good stability, etc.). Furthermore, for pure crystalline 17
156 and 18, we did not observe any degradation by ¹H-NMR
157 analysis after a year of storage in a regular fridge. However, for
158 further protection against any slight degradation, we
159 recommend storage at –20 °C. Consequently, these results

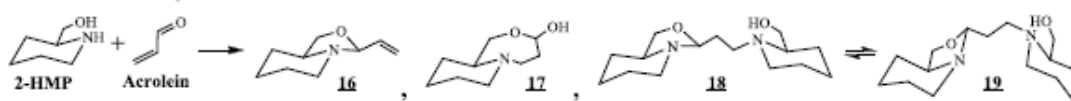
Scheme 2. Reactions of 2-HMP with Different Aldehydes^a

^a4: R = H; 5: R = –CH₃; 6: R = –CH₂CH₃; 7: R = –(CH₂)₂CH₃; 8: R = –CH(CH₃)₂; 9: R = –C=CHCH₃; 10: R = –(CH₂)₃CH₃; 11: R = –C(CH₃)₃; 12: R = –CH₂CH(CH₃)₂; 13: R = –(CH₂)₄CH₃; 14: R = –(CH₂)₅CH₃; 15: R = furyl.

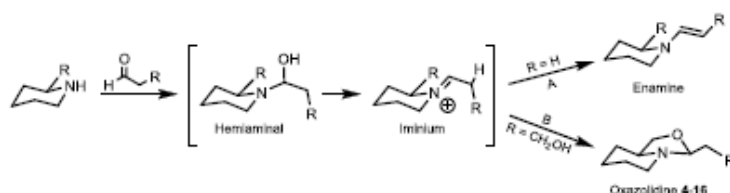
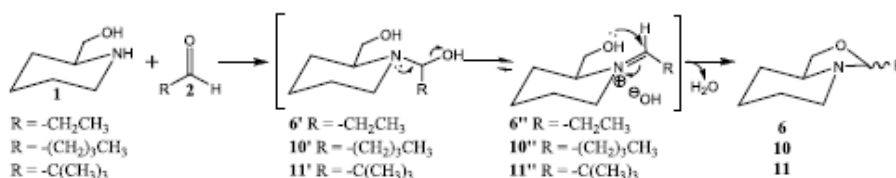
C

https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00961
ACS Omega XXXX, XXX, XXX–XXX

Scheme 3. Summary of Products Derived from the Reaction of 2-HMP with Acrolein



Scheme 4. General Reaction Pathway for the Condensation of Amine 1 with Aldehyde 2 Leading to a Hemiaminal, Iminium, and (A) Enamine and/or (B) Oxazolidine

Scheme 5. Proposed General Mechanism for the Formation of the Oxazolidine Based on $^1\text{H-NMR}$ Monitoring of 6-10-11 Derivatives

160 show that the method proposed by Kennedy and Ashley for
161 the determination and the quantification of acrolein in the air
162 must be validated based on the derivatization into 17 at room
163 temperature and not based upon the presumed *in situ* formed
164 derivative 16 (i.e., UIPAC: 9-vinyl-1-aza-8-oxabicyclo[4.3.0]-
165 nonane).^{19,23}

166 **2.3. Mechanistic Aspects.** The reaction of various
167 substituted aldehydes with 2-HMP and other β -amino alcohols
168 was first studied by McCarty et al. in 1957 and then by Craab
169 and Newton in 1966 followed by Kennedy and Ashley in
170 1992.^{25,26,19} Based on the interpretation of FT-IR data,
171 Kennedy and Ashley assumed that the reaction proceeded
172 *via* the formation of an enamine intermediate (Scheme 4A),
173 that is, leading to an oxazolidine after the reaction was exposed
174 to ultrasound. However, recent work by Gschwind and others,
175 proposed the involvement of an iminium intermediate during
176 the first step of the condensation.^{20,21} In an attempt to
177 distinguish between one of these two pathways (Scheme 4), we
178 decided to carry out a series of $^1\text{H-NMR}$ studies of the
179 condensation reaction involving 2-HMP or piperidine with the
180 following aldehydes: propanal-, pentanal-, isobutyral-, pival-,
181 furfural-, and cinnamal-. These aldehydes were chosen because
182 propanal and pentanal were first used in the IR condensation
183 study, propanal was used in a more recent NMR study and the
184 last three do not have a tautomerizable α -proton.^{19,21a}
185 Isobutyraldehyde was studied because it is less sterically
186 encumbered than pivaldehyde.

187 **2.3.1. Enamine.** Key reference signals for the enamine
188 protons, obtained from the reaction of piperidine with
189 propanal in $\text{DMSO-}d_6$ were at 5.79 ppm (d, N-CH=CH-
190 CH_3) and 4.23 ppm (hex-ap, N-CH=C-CH_2) respectively.
191 Similarly, when piperidine was reacted with the more
192 encumbered isobutyraldehyde in CDCl_3 , over 24 h at RT,
193 only a progressive increase in an enamine signal at 5.28 ppm

(hept-app, $\text{N-CH=C(CH}_3)_2$) could be observed. It is
194 important to know that a previous study involving prolinol,
195 instead of 2-HMP, with propanal required a polar aprotic
196 solvent such as $\text{DMSO-}d_6$ to allow the observation of low
197 amounts of enamine.^{21a} This is also the case for 1,3-
198 oxazolidines derived from 2-amino-2-methyl-propanol.^{21d}
199 The HMP-propanal (6) and HMP-pivaldehyde (11) adducts
200 displayed characteristic H-3 protons of the oxazolopiperidine
201 ring system (Scheme 2) at 3.81 ppm (t) and 3.51 ppm (s)
202 respectively. 2-HMP was mixed with propanal directly in an
203 NMR tube containing $\text{DMSO-}d_6$ at ambient temperature, and
204 the progress of reaction was monitored by $^1\text{H-NMR}$
205 spectroscopy, taking measurement every 5 min at first and
206 then at every double time interval (up to 3 h). In this specific
207 experiment, beside from the initial aldehyde proton and the
208 final oxazolidine 6 proton, the reaction was mostly completed
209 within 20 min, and we did not observe the above characteristic
210 signals for the enamine intermediate throughout the reaction.
211 In contrast to previous work, the use of ultrasound for the
212 reaction of 2-HMP with one of the following aldehydes,
213 formaldehyde, crotonaldehyde, pivaldehyde, and furfuralde-
214 hyde, was not required.^{19,22,23}

215 Even though there is no possibility for enamine intermediate
216 formation, the corresponding oxazolopiperidines (4, 9, 11, and
217 15) were obtained at room temperature in DCM. Together,
218 these experiments clearly exclude the necessity of the
219 intermediacy of an enamine (Scheme 4A).

220 **2.3.2. Iminium/Hemiaminal/Aminal.** The key signal at 9.2
221 ppm for the iminium intermediate derived from proline with 3-
222 methylbutanal was reported by Gschwind et al., while others
223 key iminium peaks were found from 8.4 to 9.3 ppm.^{19,28} The
224 iminium ^{13}C was reported at 166 to 171 ppm.²⁸ In the reaction
225 of 2-HMP with propanal in $\text{DMSO-}d_6$, we did not observe any
226 signal at 8.6–9.3 ppm expected for an iminium intermediate 6''
227 228

D

https://doi.org/10.1021/acs.omega.3c00961
ACS Omega XXXX, XXX, XXX–XXX

Scheme 6. Reaction of Piperidine with Unsaturated Aldehydes Leading to (a) 1,3-*N,N*-bis-piperidyl-3-phenylpropene and (b) 2-Furyl Aminoal

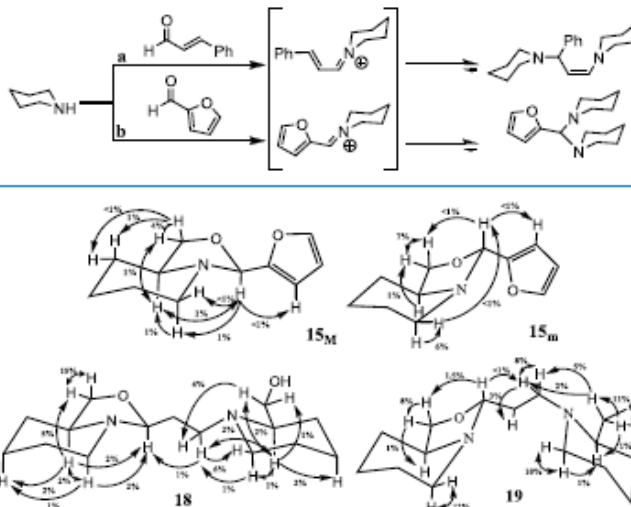


Figure 1. Summary of selected nOes observed for compounds $15_M/15_m$ and $18/19$ consistent with the pseudo-equatorial orientation of the C-3 substituents as shown.

228 (Scheme 5). This suggests that the elusive iminium is more
 229 rapidly converted into oxazolidine, which is consistent with a
 230 previous study.^{21a} It has been previously reported that
 231 products from condensation of various 1,2- and 1,3-amino
 232 alcohol with carbonyl compounds are exothermic, quantitative
 233 at room temperature, and favors a higher ratio of the cyclic
 234 form instead of the open chain structures (Schemes 4 and
 235 5).^{21d,e}
 236 Key values for the ^1H and ^{13}C ($\text{R}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}$) signals for
 237 hemiaminal intermediates, similar to that of (Scheme 4), but
 238 derived from pyrrole/imidazole, were reported at 5.6–6.6 ppm
 239 and 77–83 ppm, respectively.^{29,30} In the case of 2-HMP with
 240 pentanal or pivaldehyde in C_6D_6 , we could not observe in the
 241 ^1H -NMR an iminium intermediate $10''$ or $11''$ nor a
 242 hemiaminal intermediate $10'$ and $11'$ during these reactions
 243 (Scheme 5). While for the reaction of 2-HMP with pentanal,
 244 we do observe (from 45 s up to 80 min) new minor signals at
 245 5.75 (vbr s), 3.50 (dd), 3.34–3.28 (br s), 2.94 (br d), and 2.20
 246 (t) ppm, which is probably due to an amino intermediate
 247 (Scheme 6b). Further investigations of the reaction of
 248 piperidine with cinnamaldehyde or furfuraldehyde were carried
 249 out in CDCl_3 . Two new key proton signals at 3.52 and 3.58
 250 ppm were observed, while the corresponding ^{13}C signals were
 251 observed at 72 and 83 ppm. The NMR values are consistent
 252 with those reported for the amino 4,4'-(furan-2-ylmethylene)
 253 dipiperidine derived from morpholine³¹ and 1,3-*N,N*-bis-
 254 piperidyl-3-phenylpropene via a 1,2- and 1,4-bis-addition of
 255 piperidine on cinnamaldehyde (Scheme 6).^{32,33}
 256 In line with recent literature studies, we propose that the
 257 condensation reaction of 2-HMP with aldehydes first proceeds
 258 via an elusive open hemiaminal such as $10'$ or $11'$, which
 259 proceed through a fleeting iminium intermediate $10''$ or $11''$ to
 260 give the corresponding oxazolidines (Schemes 4B and
 261 5).^{20,21,27,34} In the absence of a proximal hydroxymethyl
 262 nucleophile and with a tautomerisable α -proton, it will

rearrange rapidly into the more stable enamine structure
 (Scheme 4A).

2.3.3. Oxazolidine Formation. In the presence of an
 intramolecular proximal nucleophile, such as the alcohol
 function in 2-HMP, it immediately undergoes a rapid
 nucleophilic attack on the more reactive carbon of the
 transient iminium ion to form the cyclic oxazolidine as in **6**,
10, or **11** (Scheme 5).²¹ This can theoretically lead to two
 diastereomers depending on whether the C-3 substituent is in
 a pseudo-equatorial or pseudo-axial position. Thus, the
 procedure allows a facile synthesis of a diastereomeric mixture
 of oxazolopiperidines as oils, for which generally the
 thermodynamically more stable C-3 pseudo-equatorial diaster-
 eomer was observed by NMR. In most cases, except for **9**, two
 diastereomeric products were obtained (distinguishable by ^1H -
 NMR spectroscopy analysis of the oxazolopiperidine H-3
 protons and or GC-MS, generally in a 95:5 ratio and **15** in an
 80:20 ratio). The following isomers $15_M/15_m$ and **18/19** were
 characterized by key nOes experiments (Figure 1). Products
15 had relaxation issues and required mix nOes and rOes.

The separation of these diastereomeric compounds was not
 feasible due to equilibration (via oxazolidine ring opening and
 closing) and hydrolysis. Some of the compounds, particularly,
9 and **16** (Scheme 2) with an alkene functional group, can
 easily undergo polymerization. During this investigation, we
 observed no formation of 3-vinyl-oxazolopiperidine product
16, from the similar reaction involving acrolein with 2-HMP at
 room temperature even after prolonged reaction time (78 h).
 Indeed, none of the characteristic chemical shifts for the
 proton H-3 or for the alkene protons were observed. Instead,
 new signals at 5.21 (dd) and 2.62–2.78 (br-s) ppm were
 present, which we attributed to the C-3 hemiacetal and OH
 group protons, respectively. ^1H - and ^{13}C -NMR analysis results
 of the white crystalline product **17** thus obtained were
 consistent with an octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-

298 3-ol ring structure formed by a hemiacetal function. The IR
299 spectrum supported the presence of an alcohol by the presence
300 of an absorption band at 3063 cm^{-1} . Furthermore, the
301 structure of **17** was established by X-ray crystal structure
302 analysis (Figure 2). Thus, the reaction at room temperature

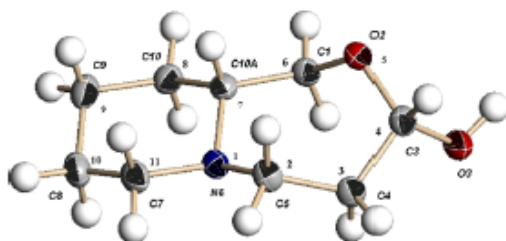


Figure 2. Thermal ellipsoid plot of **17**. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

303 proceeds *via* a highly regioselective Michael 1,4-addition of 2-
304 HMP on acrolein and leads, in one step, to a seven-membered
305 oxazepan cycle **17** (Schemes 2 and 3). Other syntheses of 1,4-
306 oxazepan involving two to three steps were reported.³⁵ The
307 direct formation of **17** only occurs with acrolein. Indeed, when
308 crotonaldehyde was allowed to react with 2-HMP in the same
309 conditions as above, the 3-(propenyl)-oxazolopiperidine **9** was
310 exclusively obtained as pale-yellow oil. The ¹H-NMR displayed
311 the anticipated H-3 signal at 4.0 ppm, and the vinyl protons
312 were observed at 5.85 and 5.43 ppm. The formation of
313 oxazolopiperidine in this case (i.e., a 1,2-addition on the
314 carbonyl) is due to the combined steric and electronic factors
315 of the methyl group at the C-4 position.

316 Another benefit as an analytical standard was the GC–MS
317 behavior of **17** for which the key fragment mass peak was
318 identical to one observed for **16** and **18**. The capture of volatile
319 aldehydes using a standard air sampling procedure, involving 2-
320 HMP impregnated on Amberlite XAD-2, is usually done at
321 room temperature.¹⁰ The derived product obtained is extracted
322 and directly analyzed by GC–MS. Therefore, in the case of
323 acrolein, the derivative that will most likely be generated is the
324 octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol, **17**. When pre-
325 absorbed 2-HMP onto amberlite XAD-2 was allowed to react
326 with acrolein in toluene at room temperature for 1 h, the
327 relative proportion of compounds observed by ¹H-NMR was
328 **17** (52%) along with new side products **18/19** (48%).
329 However, upon refluxing in toluene for 1 h, the adduct **17**
330 underwent partial conversion into the corresponding 3-vinyl-
331 oxazolopiperidine **16** (52%), **18/19** (40%), unreacted **17**
332 (7%), and some trace of acrolein (~1%). Furthermore, if 1
333 equiv of acrolein is added to **17**, the conversion leads to almost
334 pure **16** (95%). When the latter was further subjected to
335 column chromatography, it reverts partially to **17** (only 20–
336 30% yield at best), which indicates that **17** is the
337 thermodynamic product. When neat **17** was heated in vacuum

(0.2 mmHg, 120 °C), the diastereomeric mixture of bis-
338 adducts **18/19** (70%) is initially obtained as a viscous yellow
339 oil (Scheme 7). This mixture slowly crystallizes quantitatively
340 into **18** over 2–3 days. When the latter is melted, it isomerizes
341 again into an equal mixture of **18/19**, which reverts slowly to
342 **18** at room temperature as above, thus proving that **18/19** are
343 diastereomers. We rationalize the formation of **18/19** by first
344 an opening of the hemiacetal **17** to the corresponding ring
345 open aldehyde intermediate **17'**. Half of it undergoes a reverse
346 Michael addition generating *in situ* the starting materials 2-
347 HMP of which the volatile acrolein was lost in the vacuum.
348 The residual 2-HMP immediately undergoes a 1,2-addition
349 onto the aldehyde function of the ring open intermediate **17'**,
350 leading to **18''** and thus generating **18/19**.³⁶ These can also be
351 generated by the stoichiometric addition of 2-HMP to **16** (RT
352 8 h or after 1 h reflux in toluene). Compounds **18/19** are best
353 obtained (95% yield) starting with 2 equiv of 2-HMP with
354 acrolein (Table 2, entry 7, Schemes 3 and 8).

355
356 The ¹H-NMR of **18** displayed key signals at 3.44(dd),
357 3.37(dd) 2.90–3.00(m), and 2.45(ddd) ppm, and the ¹³C
358 displayed a doubling of the signals related to 2-HMP. A follow
359 up by ¹H-NMR of a solution of **18** in CDCl₃ at –20 °C, over a
360 period 3 months, shows a slow, but cleaner, isomerization of
361 up to 75% of **19**. The following distinct signals of the latter
362 were deduced from the enriched mixture of **19/18** and were
363 observed at 3.97(dd), 3.50(dd), 3.26(dd), 3.15(ddd), and
364 3.01–3.06(m). Furthermore, the structure of **18** was
365 confirmed by X-ray crystallography analysis (Figure 2) and
366 established a bisadduct of 2-HMP with acrolein. Both
367 configurations at C3 of **18** (S) and **19** (R) in solution were
368 supported by nOes experiments (Figure 1). The flip-flap of C-
369 3 oxazolidine envelope allows the substituent at C-3 to
370 maintain a pseudo-equatorial position.

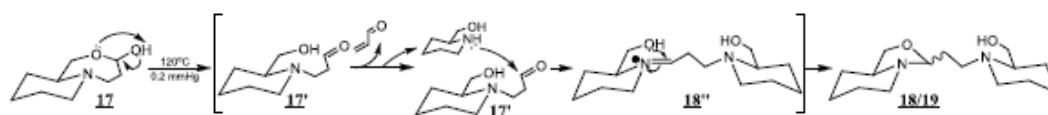
3. X-RAY CRYSTAL DETERMINATION OF STRUCTURES **17** AND **18**

371
372 The X-ray crystal structure of **17** is consistent with that
373 anticipated for an oxazepan ring system (Figure 2).^{37–39}
374 Information for the positional and equivalent thermal isotropic
375 parameters for non-hydrogen atoms, bond distances, and
376 angles as well as selected torsional angles can be found in the
377 Supporting Information and the complete data in the CCDC
378 database.

379 The geometry of **17** presents a fused 7,6-membered ring
380 structure with a ring junction essentially *trans*. The alcohol
381 function is in the pseudo axial position to minimize the
382 repulsion between the oxygen lone pairs (anomeric effect).

383 The X-ray crystal structure of **18** is shown in Figure 3.
384 Information for the positional and equivalent thermal isotropic
385 parameters for non-hydrogen atoms, bond distances, and
386 angles as well as selected torsional angles can be found in
387 Supporting Information and the complete data in the CCDC
388 database.

Scheme 7. Proposed Mechanism for the Conversion of **17** to **18/19** when Heated in Vacuum



F

https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00961
ACS Omega XXXX, XXX, XXX–XXX

Scheme 8. Reaction Summary for 16–19 Involving 2-HMP with Acrolein in Various Conditions

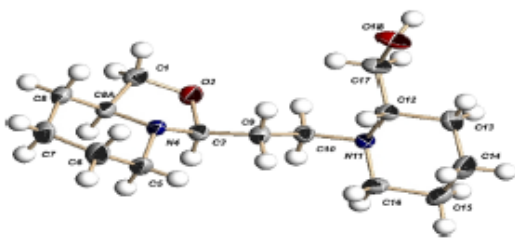
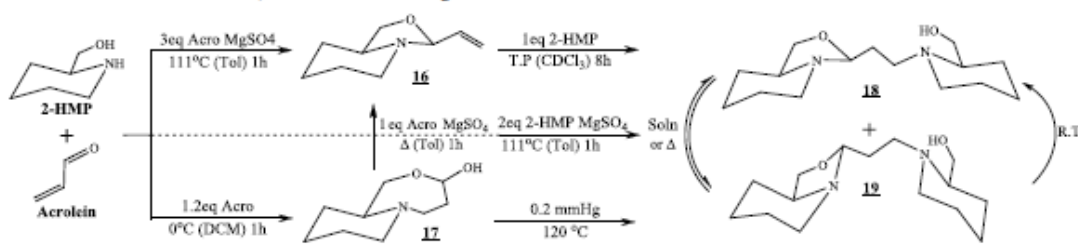


Figure 3. Thermal ellipsoid plot of 18. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

389 The X-ray structure of 18 shows a chair configuration for the
390 six-membered ring with a *trans* ring junction for the 5,6-fused
391 rings. The five-membered ring is in an envelope conformation
392 with atoms C(8A), C(1), O(2), and C(3) in the plane and
393 N(4) forming the flap of the envelope. The C(3) substituent is
394 held in a pseudo equatorial position relative to the fused chair.
395 The other HMP ring is linked on the ethyl C(9)-C(10) in an
396 antiperiplanar fashion.

4. CONCLUSIONS

397 In conclusion, an expedient high yielding route for HMP-
398 aldehyde derivatives as 2-substituted 1,3-oxazolo[4,3-*a*]-
399 piperidines with a high degree of purity suitable for analytical
400 standards was developed. The reaction proceeds even for
401 aldehydes that cannot isomerize to an enamine. In the case of
402 acrolein, the path of the reaction is highly temperature-
403 dependent and leads to the novel hemiacetal octahydro-3*H*-
404 pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-ol 17 at room temperature or to
405 the 3-vinyl-1,3-oxazolopiperidine 16 at 111 °C. When further
406 heated under vacuum, compound 17 is transformed into 18/
407 19, which are bisadduct of 2-HMP with acrolein. The
408 diastereomer 18 can be obtained in pure crystalline form.
409 Both structures 17 and 18 were investigated by X-ray crystal
410 analyses. All attempts to observe the hemiaminal or iminium
411 intermediate lead instead to the observed 2-HMP oxazolidine
412 or aminal derived from piperidine with furfural.

5. EXPERIMENTAL SECTION

413 **5.1. Equipment and Methods.** Melting points were
414 determined in open capillary tubes using a Gallenkamp melting
415 point apparatus and were uncorrected. Infrared spectra were
416 recorded on a Perkin-Elmer 1600 FT/IR instrument at 25 °C.
417 All glassware for reactions under anhydrous conditions was
418 flame-dried prior to use. The heat source was an oil bath.
419 Vacuum distillation was performed using a Kugelrohr
420 apparatus or using a distillation apparatus with a Vigreux
421 Column. For thin layer chromatography (TLC), silica gel 60

F₂₅₄ plates from Merck were used with detection visualized
422 under UV light and/or an iodine chamber. A solution of 5% w/
423 v sulfuric acid in EtOH followed by heat was used as well.
424 Organic phases were dried over anhydrous sodium and
425 magnesium sulfate (Anachemia) and rotary evaporated under
426 reduced pressure. Nuclear magnetic resonance ¹H-NMR
427 spectra were recorded using a Varian Gemini 300 BB –300.1
428 MHz and a Bruker 600 MHz spectrometers. ¹³C-NMR spectra
429 were recorded at 75 or 125 MHz. Chemical shifts for observed
430 signals are reported in parts per million downfield from
431 tetramethylsilane. ¹H chemical shifts were referenced to the
432 solvents (CDCl₃, 7.27 ppm, 77.16 ppm; C₆D₆, 7.16 ppm;
433 DMSO-*d*₆, 2.50 ppm; or CD₃OD, 3.30 ppm); ¹³C chemical
434 shifts were referenced to the solvents (CDCl₃, 77.03 ppm or
435 CD₃OD, 49.00 ppm). The structure assignment of proton and
436 carbon signals was achieved using NMR methods (¹H, ¹³C,
437 and in some cases: nOe, H-COSY, and HSQC). The
438 assignments of ¹H and ¹³C NMR chemical shifts for the
439 other compounds were attributed by comparison with those
440 fully characterized. GC–MS were recorded on a Hewlett-
441 Packard - HP G1800A GCD Series II with a 5% Me Ph silicon
442 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm HP part no 19091J-433). The
443 MS detection mode was EI.
444

5.2. X-ray Crystallography. For compounds 17 and 18,
445 crystallization was obtained from a minimum amount of
446 diethylether and by cooling the solution at –15 to –18 °C.
447 Another way to induce crystallization as leaflet on the side
448 walls of the vial is from slow evaporation of an ether solution at
449 room temperature.
450

Single crystals were coated with Paratone-N oil, mounted
451 using a 20-micron cryo-loop and frozen in the cold nitrogen
452 stream of the goniometer. A hemisphere of data was collected
453 on a Bruker AXS P4/SMART 1000 diffractometer using ω and
454 θ scans with a scan width of 0.3° and 10 s (17) and 60 s (18)
455 exposure times. The detector distance was 5 cm. The data were
456 reduced (SAINT)³⁷ and corrected for absorption (SA-
457 DABS).³⁸ The structure was solved by direct methods and
458 refined by full-matrix least squares on F²(SHELXTL).³⁹ All
459 non-hydrogen atoms were refined using anisotropic displacement
460 parameters. Hydrogen atoms were found in Fourier
461 difference maps and refined using isotropic displacement
462 parameters.
463

Data for both compounds have been deposited with the
464 Cambridge Crystallographical Data Centre, CCDC 2212006
465 for 17 and 2212007 for 18. Structural data is accessible via the
466 CCDC web site <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>.
467

5.3. Chemicals. Common solvents were obtained from
468 Aldrich and used as received. Hydroxymethylpiperidine (2-
469 HMP, from Aldrich 97% or from TCI 98%) and formaldehyde
470 (Aldrich 37% Aqueous solution) were used without further
471

472 purification. Other aldehydes were obtained from Aldrich or
473 Anachemia and were distilled prior to use. Amberlite XAD-2
474 BDH Chemical.

475 **5.3.1. Preparation of Hexahydro-3H-oxazolo[3,4-a]-**
476 **pyridine (4).**^{10,22} Formaldehyde (0.72 mL, 37% aqueous
477 solution, 9.67 mmol) was added dropwise *via* a syringe to a
478 solution of 2-HMP (1.00 g, 8.68 mmol) in DCM (10 mL), the
479 whole mixture was stirred for 10 min at room temperature,
480 anhydrous MgSO₄ (5 gr) was added, and the mixture was
481 stirred for 2 h while being monitored by TLC (CH₂Cl₂:MeOH
482 (9:1)). The reaction mixture was filtered, and the solvent was
483 removed under reduced pressure to afford a crude product that
484 was then treated with solution of sodium hydroxide (5%). The
485 aqueous solution was extracted with ether (3 × 20 mL). The
486 combined organic phases were washed with brine and dried
487 over MgSO₄. Filtration and removal of solvents afforded 1.056
488 g (96%) of product. Vacuum fractional distillation using a
489 Vigreux column under reduced pressure (1.2 torr) gave a
490 colorless liquid. A wood splint was placed vertically in the flask
491 to prevent material bumping and decomposition. A fractional
492 collector (cow) was used, which allowed four fractions to be
493 collected without disturbing the vacuum.

494 B.p. = 65 °C (1.2 torr). GC: *R*_T = 3.22 min. MS (EI, 70 eV,
495 *m/z*): 127 (M⁺, 32%), 126 (M⁺-H, 47%), 97 (M⁺-H₂C=O,
496 100%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Peak assignments were
497 supported by a COSY spectrum. 1.26–1.52 (m, 2H, H-7ax, H-
498 8ax), 1.58–1.78 (m, 3H, H-6eq, H-6ax, H-7eq), 1.82–1.92
499 (dq app, *J*² = 12.7, *J*³ = 3.2 Hz, 1H, H-8eq), 2.25–2.36 (ddd, *J*²
500 = 11.1, *J*³ = 6.3, *J*⁴ = 4.9 Hz, 1H, H-5ax), 2.56–2.65 (tdd, *J*² =
501 10.4, *J*³ = 6.9, *J*⁴ = 3.5 Hz, 1H, H-9), 2.87–2.95 (dt, *J*² = 10.5,
502 *J*³ = 5.3 Hz, 1H, H-5eq), 3.50 (dd, *J*² = 10.2, *J*³ = 7.2 Hz, 1H,
503 H-1ax), 3.86 (t, *J*² = *J*³ = 6.9 Hz, 1H, H-1eq), 3.99 (d, *J*² = 3.0
504 Hz, 1H, H-3ax), 4.56 (d, *J*² = 3.0 Hz, 1H, H-3eq). ¹³C-NMR
505 (75 MHz, CDCl₃): 22.08 (C-7), 24.80 (C-6), 25.35 (C-8),
506 47.56 (C-5), 60.51 (C-9), 68.69 (C-1), 86.83 (C-3).

507 **5.3.2. General Procedure for the Preparation of**
508 **Hexahydro-3-alkyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridines.**^{10,23,24,40}

509 Freshly distilled aldehyde (1–2 equiv, see Table 1) was stirred
510 with a solution of 2-HMP (1 equiv) in DCM (1 mL per mmole
511 of 2-HMP) for 30 min. Anhydrous MgSO₄ (a mass ratio of 1:1
512 with HMP) was added, and the mixture was stirred for the
513 time indicated in Table 1 (generally 2 to 10 h). The reaction
514 mixture was filtered, and the solvent was removed under
515 reduced pressure to afford a crude product, which was then
516 added to a solution of sodium hydroxide (5%, 2 mL). The
517 aqueous mixture was extracted with ether (3 × 20 mL). The
518 combined organic phases were dried with brine and over
519 MgSO₄. Filtration and removal of solvents afforded a crude
520 product. The product was purified by vacuum fractional
521 distillation using a Vigreux column under reduced pressure
522 (1.2 torr), usually giving a colorless or pale-yellow liquid. A
523 fractional collector (cow) was used, which allowed four
524 fractions to be collected without disturbing the vacuum.

525 **5.3.3. Synthesis of Hexahydro-3-methyl-3H-oxazolo[3,4-
526 a]pyridine (5).** Using the general procedure, freshly distilled
527 acetaldehyde (1.46 mL, 26.1 mmol, 2 equiv) was added to a
528 cooled (0 °C) solution of 2-HMP (1.50 g, 13.0 mmol), DCM
529 (12 mL), and anhydrous MgSO₄ (1.5 g) that gave 1.7 g (93%)
530 of crude mass. The product was first vacuum (3 Torr) distilled
531 in a Kulgelrohr apparatus to remove undesired low boiling
532 impurities and 2-HMP. A subsequent vacuum (2 Torr)
533 distillation from diphenylether (which acts as a heat
534 dispersant) using a Vigreux column gave a colorless liquid. A

wood splint was also placed vertically in the flask to prevent
535 material bumping and decomposition.

536 B.p. = 85 °C (2 torr). GC: *R*_T = 3.17 min major isomer; 3.54
537 min minor isomer. MS (EI, 70 eV, *m/z*): 141 (M⁺, 5%), 140
538 (M⁺-H, 13%), 126 (M⁺-CH₃, 100%), 98 (M⁺-H₃CC=O, 18%).
539 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Peak assignments were
540 supported by a COSY spectrum. 1.17 (4%, d, *J*² = 6 Hz, 3H,
541 H-10), 1.24 (96%, d, *J*² = 5.4 Hz, 3H, H-10), 1.22–1.35 (m,
542 2H, H-7ax, H-8ax), 1.51–1.65 (qt app, *J*^{2,3} = 12.0, *J*³ = 4.3 Hz,
543 1H, H-6ax), 1.65–1.71 (m, 1H, H-6eq), 1.72–1.84 (m, 2H, H-
544 7eq, H-8eq), 1.96 (96%, td, *J*^{2,3} = 11.0, *J*³ = 3.2 Hz, 1H, H-
545 5ax), 2.23–2.33 (96%, tdd, *J*² = 9.7, 6.0, 2.8 Hz, 1H, H-9),
546 2.59–2.72 (4%, m, 1H, H-5ax), 2.78–2.88 (4%, m, 1H, H-9),
547 2.96 (96%, dt, *J*² = 10.3, *J*³ = 3.3 Hz, 1H, H-5eq), 3.05–3.20
548 (4%, m, 1H, H-5eq), 3.37–3.44 (4%, m, 1H, H-1), 3.46 (96%,
549 dd, *J*² = 10.2, *J*³ = 6.7 Hz, 1H, H-1ax), 3.52–3.61 (4%, m, 1H,
550 H-1), 3.85 (96%, q, *J*² = 5.4 Hz, 1H, H-3), 3.90 (96%, t, *J*² = *J*³
551 = 6.7 Hz, 1H, H-1eq), 4.80 (4%, q app, *J*² = 6.6 Hz, 1H, H-3).
552 ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 18.62 (96%, C-10), 18.90 (4%, C-
553 10), 22.38 (4%, C-7) 23.42 (96%, C-7), 23.62 (4%, C-6) 24.79
554 (96%, C-6), 25.49 (4%, C-8), 26.73 (96%, C-8), 46.35 (4%, C-
555 5), 47.69 (96%, C-5), 56.31 (4%, C-9), 63.12 (96%, C-9),
556 69.03 (4%, C-1), 69.88 (96%, C-1), 90.61 (4%, C-3), 91.71
557 (96%, C-3).

558 **5.3.4. Synthesis of Hexahydro-3-ethyl-3H-oxazolo[3,4-
559 a]pyridine (6).** Using the general procedure, an equimolar
560 mixture of freshly distilled propionaldehyde (1.00 g, 17.2
561 mmol), 2-HMP (2 g, 17.4 mmol) in DCM (20 mL), and
562 anhydrous MgSO₄ (2 g) afforded 1.4 g (52%) of crude oil.
563 Fractional vacuum distillation gave pure 6 (1.04 g) as a
564 colorless liquid.

565 B.p. = 89 °C (1.5 torr). GC: *R*_T = 3.73 min major isomer;
566 4.15 min minor isomer. MS (EI, 70 eV, *m/z*): 154 (M⁺-H,
567 2.5%), 126 (M⁺-C₂H₅, 100%), 98 (M⁺-C₂H₅C=O, 7.5%). ¹H-
568 NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.73 (6%, t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-11),
569 0.96 (94%, t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-11), 1.12–1.31 (m, 2H, H-7ax,
570 H-8ax), 1.46 (sex app, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-10), 1.50–1.64 (qt
571 app, *J* = 12, 3.9 Hz, 1H, H-6ax), 1.64–1.84 (m, 3H, H-6eq, H-
572 7eq, H-8eq), 2.00 (94%, td, *J*^{2,3} = 11, *J*³ = 3 Hz, 1H, H-5ax),
573 2.23–2.38 (94%, tdd, *J*² = 10.2, 6.3, 2.4 Hz, 1H, H-9), 2.59–
574 2.70 (6%, td, *J*^{2,3} = 11, *J*³ = 3 Hz, 1H, H-5ax), 2.70–2.85 (6%,
575 m, 1H, H-9), 2.94 (94%, dt, *J*² = 10.5, *J*³ = 3.5 Hz, 1H, H-5eq),
576 3.14–3.24 (6%, m, 1H, H-5eq), 3.39 (94%, dd, *J*^{2,3} = 10.2, 6.6
577 Hz, 1H, H-1ax), 3.55 (6%, t, *J*^{2,3} = 7.3, 1H, H-1ax), 3.71 (94%,
578 dd, *J*² = 7.5, *J*³ = 2.5 Hz, 1H, H-3), 3.84 (6%, t, *J*^{2,3} = 6.7 Hz,
579 1H, H-1eq), 3.90 (94%, t, *J*² = 6.5 Hz, 1H, H-1eq), 4.48 (6%,
580 dd, *J*² = 7.5, *J*³ = 4.2 Hz, 1H, H-3). ¹³C-NMR (75 MHz,
581 CDCl₃): 8.83 (95%, C-11), 9.65 (5%, C-11), 22.03, (5%, C-7
582 or 6), 23.48, (5%, C-6 or 7), 23.55 (95%, C-7), 24.89 (95%, C-
583 6), 25.06, (5%, C-10 or 8), 25.81 (95%, C-10), 26.47 (5%, C-8
584 or 10), 26.75 (95%, C-8), 46.92 (5%, C-5), 47.83 (95%, C-5),
585 56.68 (5%, C-9), 63.09 (95%, C-9), 68.45 (5%, C-1), 70.11
586 (95%, C-1), 96.23 (5%, C-3), 96.44 (95%, C-3).

587 **5.3.5. Synthesis of Hexahydro-3-propyl-3H-oxazolo[3,4-
588 a]pyridine (7).** Using the general procedure, an equimolar
589 mixture of freshly distilled butyraldehyde (1.56 mL, 1.25 g,
590 17.3 mmol), 2-HMP (2.00 g, 17.4 mmol) in DCM (15 mL),
591 and anhydrous MgSO₄ (2.0 g) was stirred for 3 h. Usual work-
592 up afforded 1.92 g (65.5%) of crude product. Subsequent
593 fractional distillation under reduced pressure (1.2 torr) gave 7
594 as a colorless liquid.

595 B.p. = 94 °C (1.2 torr). GC: *R*_T = 4.41 min major isomer;
596 4.81 min minor isomer. MS (EI, 70 eV, *m/z*): 168 (M⁺-H,
597

598 2.5%), 126(M+ C_3H_7 , 100%), 98(M+ $C_3H_7C=O$, 12%). 1H -
599 NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (6%, t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-11),
600 0.92 (94%, t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-12), 1.15–1.33 (m, 2H, H-7ax,
601 H-8ax), 1.34–1.85 (m, 8H, H-6eq, H-6ax, H-7eq, H-8eq, H-
602 10, H-11), 1.98 (96%, td, $J^3 = 12$, $J^2 = 3$ Hz, 1H, H-5ax),
603 2.23–2.34 (96%, tdd, $J^3 = 10.1$, 6.7, 2.6 Hz, 1H, H-9), 2.60–
604 2.84 (6%, m, 2H, H-5ax, H-9), 2.95 (94%, dt, $J^2 = 10.5$, $J^3 = 3.8$
605 Hz, 1H, H-Seq), 3.11–3.24 (6%, m, 1H, H-Seq), 3.41 (94%,
606 dd, $J^3 = 10.0$, $J^2 = 7.5$ Hz, 1H, H-1ax), 3.54 (6%, t, $J = 7.5$, 1H,
607 H-1ax), 3.74 (96%, dd, $J^2 = 7.5$, $J^3 = 1.5$ Hz, 1H, H-3), 3.81
608 (6%, dd, $J^2 = 7.2$, $J^3 = 6.3$ Hz, 1H, H-1eq), 3.87 (94%, t, $J = 7.5$
609 Hz, 1H, H-1eq), 4.54 (6%, t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3). ^{13}C -NMR
610 (75 MHz, $CDCl_3$): 14.15 (6%, C-12), 14.34 (94%, C-12),
611 18.73 (94%, C-11), 18.75 (6%, C-11), 22.06 (6%, C-7), 23.54
612 (94%, C-7), 24.87 (94%, C-6), 25.00 (6%, C-6), 26.75 (C-8),
613 35.22 (94%, C-10), 35.84 (6%, C-10), 46.98 (6%, C-5), 47.84
614 (94%, C-5), 56.59 (6%, C-9), 63.07 (94%, C-9), 68.29 (6%, C-
615 1), 70.05 (94%, C-1), 95.04 (6%, C-3), 95.42 (94%, C-3).
616 **5.3.6. Synthesis of Hexahydro-3-isopropyl-3H-oxazolo-**
617 **[3,4-*a*]pyridine (8).** Using the general procedure, an equimolar
618 mixture of freshly distilled isobutyraldehyde (1.19 mL, 0.940 g,
619 13.0 mmol), 2-HMP (1.50 g, 13.0 mmol) in DCM (10 mL),
620 and anhydrous $MgSO_4$ (1.5 g) was stirred for 3 h, and a
621 general workup afforded a crude yellow oil. Fractional vacuum
622 distillation gave **8** (1.54 g, 70%) as a colorless liquid.
623 B.p. = 91 °C (1.2 torr). GC: $R_T = 4.05$ min major isomer;
624 4.48 min minor isomer. MS (EI, 70 eV, m/z): 168(M+H,
625 1.25%), 126(M+ C_3H_7 , 100%), 98(M+ $C_3H_7C=O$, 6.25%).
626 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.83 (95%, d, $J = 7.1$ Hz, 3H,
627 H-11a or 11b), 0.85 (5%, d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-11a or 11b),
628 0.87 (5%, d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-11b or 11a), 0.94 (95%, d, $J =$
629 7.1 Hz, 3H, H-11b or 11a), 1.14–1.31 (m, 2H, H-7ax, H-8ax),
630 1.43–1.58 (qt app, $J = 12.1$, 4.3 Hz, 1H, H-6ax), 1.58–1.66 (dt
631 app, $J = 13.2$, 2.7 Hz, 1H, H-6eq), 1.69–1.74 (dt app, $J = 14.1$,
632 2.4 Hz, 1H, H-7eq), 1.71–1.78 (dd app, $J = 14.7$, 3.0 Hz, 1H,
633 H-8eq), 1.67–1.81 (m, 1H, H-10), 1.96 (td, $J^3 = 10.5$, $J^2 = 3$
634 Hz, 1H, H-5ax), 2.28 (tdd, $J^3 = 10.2$, 6.3, 2.4 Hz, 1H, H-9),
635 2.73 (5%, m, 2H, H-Seq, H-9), 2.87 (95%, dt, $J^2 = 11$, $J^3 = 3.8$
636 Hz, 1H, H-Seq), 3.28 (95%, dd, $J^3 = 10.2$, $J^2 = 7.5$ Hz, 1H, H-
637 1ax), 3.54 (5%, t, $J^3 = 7.5$, 1H, H-1ax), 3.64 (95%, d, $J^3 = 2.4$
638 Hz, 1H, H-3), 3.71 (5%, dd, $J^2 = 7.5$, $J^3 = 6$ Hz, 1H, H-1eq),
639 3.84 (95%, t, $J^3 = 6.3$ Hz, 1H, H-1eq), 4.15 (5%, d, $J^3 = 6.6$
640 Hz, 1H, H-3). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 14.84 (95%, C-
641 11b or 11a), 17.13 (5%, C-11b or 11a), 18.77 (95%, C-11a or
642 11b), 19.29 (5%, C-11a or 11b), 21.72 (5%, C-7 or 6), 23.08
643 (5%, C-6 or 7), 23.68 (95%, C-7), 25.09 (95%, C-6), 24.35
644 (5%, C-8), 26.79 (95%, C-8), 29.67 (95%, C-10), 31.90 (5%,
645 C-10), 47.72 (5%, C-5), 47.84 (95%, C-5), 56.65 (5%, C-9),
646 62.87 (95%, C-9), 67.94 (5%, C-1), 70.59 (95%, C-1), 98.82
647 (95%, C-3), 100.37 (5%, C-3).
648 **5.3.7. Synthesis of Hexahydro-3-(1-propenyl)-3H-oxazolo-**
649 **[3,4-*a*]pyridine (9).** Using the general procedure, a mixture of
650 the freshly distilled crotonaldehyde (0.84 mL, 10.22 mmol, 1.2
651 equiv), 2-HMP (1.00 g, 8.68 mmol), DCM (10 mL), and
652 anhydrous $MgSO_4$ (1.0 g) was added and stirring was
653 continued for 3 h. A general workup afforded a crude yellow
654 oil. Fractional vacuum distillation over sodium carbonate (100
655 mg) and using a Vigreux column using a wood boiling stick to
656 avoid formation of froth during distillation afforded **9** (1.18 g,
657 82%) as a colorless oil.
658 B.p. = 126 °C (2 torr). GC: $R_T = 4.65$ min. MS (EI, 70 eV,
659 m/z): 167 (M+, 11%), 166 (M+H, 53.75%), 152 (M+ CH_3 ,
660 8.75%), 126 (M+ C_3H_5 , 100%), 98 (M+ C_4H_5O , 20%), 84

(C_4H_5O+ , 3.75%), 69 (C_4H_5O+ , 18.75%). IR/TF (NaCl): 661
2939 (F, ν (C-H des CH_2)); 2782 (m, ν (C-H de CHO)); 1546
662 (F, ν (C=C)); 1256 (m, ν (C-O)). 1H -NMR (300 MHz,
663 $CDCl_3$): Peak assignments were supported by a COSY
664 spectrum. 1.22–1.38 (m, 2H, H-7ax, H-8ax), 1.50–1.64 (m,
665 2H, H-6), 1.64–1.88 (m, 2H, H-7eq, H-8eq), 1.74 (dd, $J^3 = 6.6$
666 Hz, $J^2 = 1.6$ Hz, 3H, H-12), 1.96 (td, $J^2 = 10.5$, $J^3 = 3.0$ Hz, 1H,
667 H-5ax), 2.22–2.38 (tdd, $J^3 = 10.2$, 6.5, 2.7 Hz, 1H, H-9), 2.93
668 (dt, $J^2 = 10.4$, $J^3 = 3.3$ Hz, 1H, H-Seq), 3.49 (dd, $J^3 = 10.2$, $J^2 = 6.6$
669 Hz, 1H, H-1ax), 3.95 (t, $J^3 = 6.6$ Hz, 1H, H-1eq), 3.99 (d,
670 $J^3 = 7.1$ Hz, 1H, H-3), 5.45 (ddq, $J^3 = 15.2$, $J^2 = 7.1$ Hz, $J^4 = 1.6$
671 Hz, 1H, H-10), 5.82 (dq, $J^3 = 15.2$, $J^2 = 6.6$ Hz, 1H, H-11).
672 ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 17.64 (C-12), 23.60 (C-7),
673 24.74 (C-6), 27.04 (C-8), 47.41 (C-5), 62.76 (C-9), 70.59 (C-
674 1), 96.59 (C-3), 129.90 (C-10), 132.51 (C-11).
675 **5.3.8. Synthesis of Hexahydro-3-butyl-3H-oxazolo[3,4-**
676 ***a*]pyridine (10).** Using the general procedure, a mixture of
677 the freshly distilled valeraldehyde (2.019 g, 23.4 mmol, 1.35),
678 2-HMP (2.003 g, 17.4 mmol), DCM (15 mL), and anhydrous
679 $MgSO_4$ (2.00 g) was added and stirring was continued for 4 h.
680 A usual workup afforded a crude product **10**. Fractional
681 vacuum distillation using a Vigreux column and a wood
682 boiling stick to avoid formation of frothing during distillation
683 gave pure **10** (2.81 g, 88%) as a colorless oil.
684 B.p. = 105 °C (1.5 torr). GC: $R_T = 5.05$ min major isomer;
685 5.46 min minor isomer. MS (EI, 70 eV, m/z): 182 (M+H,
686 2.5%), 126 (M+ C_4H_9 , 100%), 98 (M+ $C_4H_9C=O$, 7.5%). 1H -
687 NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-13),
688 1.18–1.54 (m, 7H, H-6ax, H-7ax, H-8ax, H-11, H-12), 1.55–
689 1.85 (m, 5H, H-6eq, H-7eq, H-8eq, H-10), 2.00 (93%, td, $J^3 = 6.9$
690 Hz, $J^2 = 3.2$ Hz, 1H, H-5ax), 2.23–2.36 (93%, tdd, $J^3 = 10.0$,
691 6.6, 2.4 Hz, 1H, H-9), 2.72–2.84 (7%, m, 2H, H-5ax, H-9),
692 2.97 (93%, dt, $J^2 = 10.3$, $J^3 = 3.3$ Hz, 1H, H-Seq), 3.17–3.26
693 (7%, m, 1H, H-Seq), 3.43 (93%, dd, $J^3 = 12$, $J^2 = 6.8$ Hz, 1H,
694 H-1ax), 3.56 (7%, t, $J^3 = 7.5$ Hz, 1H, H-1ax), 3.75 (93%, dd,
695 $J^2 = 7.5$, $J^3 = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.84 (7%, dd, $J^2 = 7.2$, $J^3 = 3.3$,
696 Hz, 1H, H-1eq), 3.90 (93%, t, $J^3 = 6.6$ Hz, 1H, H-1eq), 4.55
697 (7%, dd, $J^2 = 6.9$, $J^3 = 4.2$ Hz, 1H, H-3). ^{13}C -NMR (75 MHz,
698 $CDCl_3$): 14.02(C-13), 22.06, (7%, C-12 or 11), 22.77 (7%, C-
699 11 or 12), 22.92 (93%, C-12), 23.53 (93%, C-11), 24.86 (93%,
700 C-7), 24.99 (7%, C-7), 26.73 (93%, C-6), 26.95 (93%, C-8),
701 27.62 (7%, C-8 or 6), 32.74 (93%, C-10), 33.38 (7%, C-10),
702 46.93 (7%, C-5), 47.82 (93%, C-5), 56.58 (7%, C-9), 63.06
703 (93%, C-9), 68.30 (7%, C-1), 70.02 (93%, C-1), 95.19 (7%, C-
704 3), 95.59 (93%, C-3).
705 **5.3.9. Synthesis of Hexahydro-3-*t*-butyl-3H-oxazolo[3,4-**
706 ***a*]pyridine (11).** Using the general procedure, a mixture of
707 freshly distilled pivaldehyde (0.70 mL, 0.56 g, 6.4 mmol, 1.5
708 equiv), 2-HMP (0.500 g, 4.34 mmol, 1 equiv), DCM (10 mL),
709 anhydrous $MgSO_4$ (0.50 g) were stirred and heated to reflux
710 for 6 h. A general workup afforded a crude product **11** as a
711 yellow oil. Fractional vacuum distillation using a Vigreux
712 column and a wood boiling stick to avoid formation of froth
713 during distillation gave pure **11** (0.59, 81%).
714 B.p. = 95 °C (1.2 torr). GC: $R_T = 4.42$ min major isomer;
715 4.97 min minor isomer (ratio 96.4%:3.6%). MS (EI, 70 eV, m/z):
716 168 (M+ CH_3 , 1.2%), 126 (M+ C_4H_9 , 100%), 98 (M
717 + $C_4H_9C=O$, 5%). 1H -NMR (300 MHz, C_6D_6): 0.68 (s, 9H,
718 H-11), 0.98–1.15 (m, 2H, H-7ax, H-8ax), 1.16–1.20 (m, 1H,
719 H-6ax), 1.27–1.50 (m, 3H, H-6eq, 7eq, 8eq), 1.84 (td, $J^2 = 7.2$
720 Hz, $J^3 = 3.0$ Hz, 1H, H-5ax), 2.02–2.12 (96%, tdd, $J^3 = 10.4$,
721 5.6, 2.0 Hz, 1H, H-9), 2.50–2.59 (4%, m, 1H, H-9), 2.95
722 (96%, dt, $J^2 = 10.4$, $J^3 = 3.0$ Hz, 1H, H-Seq), 3.00–3.06 (4%, 723

724 m, 1H, H-5eq), 3.19 (96%, dd, $J^3 = 10.3$, $J^2 = 6.5$ Hz, 1H, H-725 1ax), 3.33 (4%, t, $J = 7.5$, Hz, 1H, H-1ax), 3.50 (4%, dd, $J^3 = 726 10.3$, $J^2 = 4.8$ Hz, 1H, H-1eq), 3.53 (96%, s, 1H, H-3), 3.62 727 (96%, dd, 1H, $J^3 = 6.5$, $J^2 = 5.8$ Hz, 1H, H-1eq), 3.98 (4%, s, 728 1H, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 21.25 (4%, C-7, or 6 729 or 8), 23.68 (4%, C-6 or 7 or 8), 23.85 (94%, C-7 or 6), 24.05 730 (4%, C-8 or 6 or 7), 25.60 (C-6 or 7), 25.76 (96%, 3C, C-11), 731 25.89 (4%, 3C, C-11), 27.03 (C-8), 36.45 (96%, C-10), 36.81 732 (4%, C-10), 50.25 (4%, C-5) 51.76 (96%, C-5), 64.75 (96%, 733 C-9), 66.47 (4%, C-9), 68.12 (4%, C-1), 70.52 (96%, C-1), 734 101.50 (96%, C-3), 104.65 (4%, C-3).

735 **5.3.10. Synthesis of Hexahydro-3-isobutyl-3H-oxazolo-**
736 **[3,4-*a*]pyridine (12).** Using the general procedure, an
737 equimolar mixture of the freshly distilled isovaleraldehyde
738 (1.42 mL, 1.11 g, 12.9 mmol), 2-HMP (1.50 g, 13.0 mmol),
739 DCM (12 mL), and anhydrous MgSO_4 (1.50 g) was added
740 and stirring was continued for 4 h. A general workup afforded a
741 crude product 12. Fractional vacuum distillation using a
742 Vigreux column and a wood boiling stick to avoid formation
743 of froth during distillation gave 12 (1.61 g, 68%) as a colorless
744 oil.

745 B.p. = 99 °C (1.2 torr). GC: $R_T = 4.81$ min major isomer;
746 5.17 min minor isomer. MS (EI, 70 eV, m/z): 182 (M+H,
747 2.5%), 126 (M+C₄H₁₀, 100%), 98 (M+C₄H₉C=O, 9.5%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.87 (d, $J^3 = 7.5$ Hz, 3H, H-12a),
749 0.97 (d, $J^3 = 7.5$ Hz, 3H, H-12b), 1.19–1.35 (m, 2H, H-7ax,
750 H-8ax), 1.41–1.85 (m, 7H, H-6, H-7eq, H-8eq, H-10, H-11),
751 1.99 (93%, td, $J^{3,3} = 10.5$, $J^2 = 4$ Hz, 1H, H-5ax), 2.27 (93%,
752 tdd, $J^3 = 10.2$, 6.5, 2.7 Hz, 1H, H-9), 2.69–2.78 (7%, m, 1H,
753 H-9), 2.93 (93%, dt, $J^2 = 10.4$, $J^3 = 3.4$ Hz, 1H, H-Seq), 3.22–
754 3.32 (7%, m, 1H, H-Seq), 3.41 (93%, dd, $J^3 = 10.1$, $J^2 = 6.8$ Hz,
755 1H, H-1ax), 3.55 (7%, t, $J = 7.5$, Hz, 1H, H-1ax), 3.67 (7%, dd,
756 $J^3 = 10.5$, $J^2 = 4.5$ Hz, 1H, H-1eq), 3.81 (93%, dd, $J^3 = 7.3$, $J^2 = 757 2.9$ Hz, 1H, H-3), 3.91 (93%, t, $J^3 = 6.6$ Hz, 1H, H-1eq), 4.61
758 (7%, dd, $J^3 = 8.0$, $J^2 = 4.3$ Hz, 1H, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz,
759 CDCl_3): 21.87 (7%, C-11 or 12 or 13), 22.25 (7%, C-12 or 11
760 or 13), 22.45 (93%, C-11), 22.66 (7%, C-13 or 12 or 11),
761 23.54 (93%, C-12), 23.87 (93%, C-13), 24.66 (7%, C-7 or 6 or
762 8), 24.81 (93%, C-7), 24.85 (93%, C-6), 26.75 (93%, C-8),
763 42.14 (93%, C-10), 42.45 (7%, C-10), 47.05 (7%, C-5), 47.82
764 (93%, C-5), 56.37 (7%, C-9), 63.04 (93%, C-9), 67.94 (7%, C-
765 1), 69.92 (93%, C-1), 94.00 (7%, C-3), 94.26 (93%, C-3).

766 **5.3.11. Synthesis of Hexahydro-3-pentyl-3H-oxazolo[3,4-**
767 ***a*]pyridine (13).** Using the general procedure, an equimolar
768 mixture of the freshly distilled of hexanal (1.07 mL, 0.87 g,
769 8.69 mmol), 2-HMP (1.000 g, 8.68 mmol), DCM (10 mL),
770 and anhydrous MgSO_4 (1.0 g) was added and stirred for 4 h. A
771 usual workup afforded 1.67 g of a crude pale-yellow oil.
772 Fractional vacuum distillation using a Vigreux column gave
773 the pure 13 (1.31, 77%) as a colorless liquid. B.p. = 111 °C
774 (1.2 torr). GC: $R_T = 5.74$ min. MS (EI, 70 eV, m/z): 196 (M
775 +H, 1.3%), 126 (M+C₅H₁₁, 100%), 98 (M+C₅H₁₁C=O,
776 7.5%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H,
777 H-14), 1.23–1.55 (m, 9H, H-6ax, H-7ax, H-8ax, H-11, H-12,
778 H-13), 1.55–1.88 (m, 5H, H-6eq, H-7eq, H-8eq, H-10), 2.00
779 (td, $J^{3,3} = 10.5$, $J^2 = 4$ Hz, 1H, H-5ax), 2.22–2.36 (93%, tdd, J^3
780 = 10.2; 6.5; 2.7 Hz, 1H, H-9), 2.68–2.85 (7%, m, 2H, H-5ax,
781 H-9), 2.96 (94%, dt, $J^2 = 11.5$, $J^3 = 3$ Hz, 1H, H-Seq), 3.13–
782 3.26 (6%, m, 1H, H-Seq), 3.43 (94%, dd, $J^3 = 10.1$, $J^2 = 7.4$ Hz,
783 1H, H-1ax), 3.56 (6%, t, $J^{3,3} = 7.5$ Hz, 1H, H-1ax), 3.75 (94%,
784 dd, $J^3 = 7.4$; 3 Hz, 1H, H-3), 3.84 (6%, dd, $J^3 = 8.4$, $J^2 = 6.3$,
785 Hz, 1H, H-1eq), 3.90 (94%, t, $J^{3,3} = 7.5$ Hz, 1H, H-1eq), 4.55
786 (6%, dd, $J^3 = 6.6$; 3 Hz, 1H, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz,

CDCl_3): 14.07 (C-14), 22.09 (6%, C-11 or 13), 22.66 (94%, 787 C-11), 23.55 (94%, C-13), 24.56 (94%, C-7), 24.89 (94%, C-
788 6), 25.02 (6%, C-7 or 6), 25.19 (6%, C-6 or 7), 26.75 (C-8),
789 31.96 (6%, C-12), 32.11 (94%, C-12), 33.06 (94%, C-10),
790 33.69 (4%, C-10), 46.97 (6%, C-5), 47.85 (94%, C-5), 56.62
791 (6%, C-9), 63.09 (94%, C-9), 68.34 (6%, C-1), 70.04 (96%, C-
792 1), 95.22 (6%, C-3), 95.66 (94%, C-3).

793 **5.3.12. Synthesis of Hexahydro-3-hexyl-3H-oxazolo[3,4-**
794 ***a*]pyridine (14).** Using the general procedure, an equimolar
795 mixture of freshly distilled heptanal (1.22 mL, 0.99 g, 8.69
796 mmol), 2-HMP (1.000 g, 8.68 mmol), DCM (10 mL), and
797 anhydrous MgSO_4 (1.0 g) was added and stirred for 4 h. A
798 usual workup afforded a crude pale-yellow oil. Fractional
799 vacuum distillation using a Vigreux column gave 14 (1.31 g,
800 72%) as a colorless liquid.

801 B.p. = 126 °C (2 torr). GC: $R_T = 6.39$ min. MS (EI, 70 eV,
802 m/z): 210 (M+H, 1.3%), 126 (M+C₆H₁₃, 100%), 98 (M
803 +C₆H₁₃C=O, 8.75%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.86 (t, J
804 = 7.5 Hz, 3H, H-15), 1.19–1.53 (m, 11H, H-6ax, H-7ax, H-
805 8ax, H-11, H-12, H-13, H-14), 1.53–1.83 (m, 5H, H-6eq, H-
806 7eq, H-8eq, H-10), 1.98 (94%, td, $J^{3,3} = 10.7$, $J^2 = 3.3$ Hz, 1H,
807 H-5ax), 2.22–2.35 (94%, tdd, $J^3 = 10.2$, 6.5, 2.7 Hz, 1H, H-9),
808 2.65–2.85 (6%, m, 2H, H-5ax, H-9), 2.95 (94%, dt, $J^2 = 10.6$,
809 $J^3 = 3.5$ Hz, 1H, H-Seq), 3.15–3.25 (6%, m, 1H, H-Seq), 3.41
810 (94%, dd, $J^3 = 10.5$, $J^2 = 7.5$ Hz, 1H, H-1ax), 3.54 (6%, t, $J^{3,3} = 811$
7.5, 1H, H-1ax), 3.73 (94%, dd, $J^3 = 7.5$; 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.82
812 (6%, t, $J^{3,3} = 7.5$ Hz, 1H, H-1eq), 3.88 (94%, t, $J^{3,3} = 7.5$ Hz,
813 1H, H-1eq), 4.53 (6%, dd, $J^3 = 7.5$, $J^2 = 4.5$ Hz, 1H, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 14.11 (C-15), 22.09 (6%, C-11 or
814 or 14), 22.61 (94%, C-11), 23.55 (94%, C-14), 24.81 (94%, C-7),
815 24.88 (94%, C-6), 25.02 (6%, C-7 or 6), 25.45 (6%, C-6 or 7),
816 26.75 (94%, C-8), 29.40 (6%, C-12), 29.55 (94%, C-12), 31.84
817 (C-13), 33.09 (94%, C-10), 33.72 (4%, C-10), 46.96 (6%, C-
818 5), 47.85 (94%, C-5), 56.61 (6%, C-9), 63.08 (94%, C-9),
819 68.33 (6%, C-1), 70.04 (96%, C-1), 95.21 (6%, C-3), 95.63
820 (94%, C-3).

821 **5.3.13. Synthesis of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo-**
822 **[3,4-*a*]pyridine (15).** Using the general procedure, a mixture
823 of freshly distilled furfural (0.86 mL, 0.998 g, 10.4 mmol), 2-
824 HMP (1.000 g, 8.68 mmol), toluene (15 mL, for other
825 solvents, see Table 1), and anhydrous MgSO_4 (1.0 g) was
826 added and stirred for 10 h. A usual workup afforded 1.44 g of a
827 crude yellow oil. Fractional vacuum distillation using a
828 Vigreux column gave 15 (1.39 g, 86%) as a pale-yellow oil.

829 B.p. = 90 °C (2 torr). GC: $R_T = 6.25$ min. MS (EI, 70 eV,
830 m/z): 193 (M⁺, 33%), 192 (M⁺-H, 100%), 163 (M⁺-CH₂O,
831 60%), 126 (M⁺-C₄H₅O-furyl, 23%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,
832 CDCl_3): Peak assignments were supported by a COSY
833 spectrum. 1.21–1.39 (m, 1H, H-7ax), 1.42–1.57 (m, 1H, H-
834 8ax), 1.60–1.73 (m, 2H, H-6), 1.80–1.90 (m, 2H, H-7eq, H-
835 8eq), 2.08 (td, $J^{3,3} = 10.7$, $J^2 = 3.8$ Hz, 1H, H-5ax), 2.34–2.40
836 (20%, m, 1H, H-5ax), 2.47 (80%, tdd, $J^3 = 10.2$, 6.0, 2.3 Hz,
837 1H, H-9), 2.82 (20%, m, 1H, H-Seq), 2.85 (80%, dt, $J^2 = 10.2$,
838 $J^3 = 3.3$ Hz, 1H, H-Seq), 3.14–3.23 (20%, m, 1H, H-9), 3.63
839 (20%, t, $J^{3,3} = 7.4$ Hz, 1H, H-1ax), 3.65 (80%, dd, $J^3 = 10.0$, $J^2 = 840$
6.7 Hz, 1H, H-1ax), 4.05 (80%, t, $J^{3,3} = 6.5$ Hz, 1H, H-1eq),
841 4.10 (20%, t, $J^{3,3} = 6.6$ Hz, 1H, H-1eq), 4.71 (80%, s, 1H, H-3),
842 5.58 (20%, s, 1H, H-3), 6.32 (20%, dd, $J^3 = 3.3$; $J^4 = 1.8$ Hz,
843 1H, H-4'), 6.34 (20%, dd, $J^3 = 3.8$; $J^4 = 1.1$ Hz, 1H, H-3'), 6.36
844 (80%, dd, $J^3 = 3.2$; $J^4 = 1.8$ Hz, 1H, H-4'), 6.47 (80%, dd, $J^3 = 845$
3.2; $J^4 = 0.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.40 (20%, dd, $J^3 = 1.7$, $J^4 = 0.8$ Hz,
846 1H, H-5'), 7.46 (80%, dd, $J^3 = 1.6$, $J^4 = 1.0$ Hz, 1H, H-5'). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 22.43 (20%, C-7), 23.54 (80%, C-7),
847 848 849

24.10 (20%, C-6), 24.69 (80%, C-6), 25.77 (20%, C-8), 26.71 (80%, C-8), 46.29 (20%, C-5), 47.83 (80%, C-5), 56.90 (20%, C-9), 62.83 (80%, C-9), 70.05 (20%, C-1), 70.92 (80%, C-1), 88.79 (20%, C-3), 89.69 (80%, C-3), 108.45 (20%, C-3'), 109.63 (80%, C-3'), 109.87 (20%, C-4'), 110.09 (80%, C-4'), 142.52 (20%, C-5'), 143.32 (80%, C-5'), 151.83 (80%, C-2'), 153.51 (20%, C-2').

5.3.14. Synthesis of Hexahydro-3-(ethynyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (16). Freshly distilled acrolein (1.74 mL, 1.46 mmol, 3 equiv) in toluene (10 mL) was added (approx. 2 mL/min) to a solution of 2-HMP (1.00 g, 8.68 mmol, 1 equiv) in toluene (10 mL) and anhydrous MgSO₄ (1.0 g), the mixture was heated at reflux for 1 h, then was cooled to an ambient temperature. The reaction mixture was filtered, and the solvent was removed under rotary evaporation at 30–35 °C to afford a crude pale-yellow oil. ¹H-NMR analysis show to be mainly (>95%) of both isomers of **16**. The latter can be further purified by a vacuum distillation to give pure (**16**) as a colorless oil, 1.17 g, 90% recovery yield.

Bp. = 65 °C (0.05 torr). GC: R_T = 3.67 min major isomer; 4.11 min minor isomer; purity 98%. MS (EI, 70 eV, m/z): 153 (M⁺, 15%), 152 (M⁺-H, 36%), 126 (M⁺-C₂H₃, 100%), 98 (M⁺-C₃H₃O, 17%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.20–1.38 (m, 2H, H-7ax, 8ax), 1.45–1.62 (qt app, J = 12.2, 4.4 Hz, 1H, H-6ax), 1.63–1.75 (dt app, J = 13.4, 1.1 Hz, 1H, H-6eq), 1.78–1.88 (tl app, J = 9.5 Hz, 2H, H-7eq, H-8eq), 1.99 (90%, tdd, J³ = 11.8, J² = 10.7, J¹ = 3.0 Hz, 1H, H-5ax), 2.31 (90%, tdd, J³ = 10.2, J² = 6.6, J¹ = 3.2 Hz, 1H, H-9), 2.62 (10%, ddd, J² = 13.1, J¹ = 8.7, 4 Hz, 1H, H-5ax), 2.84 (10%, dt, J² = 13.2, J¹ = 5 Hz, 1H, H-5eq), 2.94 (90%, dt, J² = 10.7, J¹ = 3.3 Hz, 1H, H-5eq), 3.06–3.16 (10%, m, 1H, H-9), 3.51 (90%, dd, J² = 10.2, J¹ = 6.8 Hz, 1H, H-1ax), 3.58 (10%, t, J^{2,3} = 6.8 Hz, 1H, H-1ax), 3.85 (10%, t, J^{2,3} = 6.8 Hz, 1H, H-1eq), 3.97 (90%, t, J² = J³ = 6.6 Hz, 1H, H-1eq), 4.01 (90%, d, 1H, J² = 7.5 Hz, 1H, H-3), 4.85 (10%, d, 1H, J² = 6.6 Hz, 1H, H-3), 5.22 (10%, ddd, J² = 10.0, J¹ = 1.7, J³ = 0.8 Hz, 1H, H-11c), 5.29 (10%, ddd, J² = 17, J¹ = 1.7, J³ = 0.8 Hz, 1H, H-11t), 5.32 (90%, ddd, J² = 10.0, J¹ = 1.6, J³ = 0.5 Hz, 1H, H-11c), 5.38 (90%, ddd, J² = 17.3, J¹ = 1.6, J³ = 0.5 Hz, 1H, H-11t), 5.76 (90%, ddd, J² = 17.3, J¹ = 10.0, J³ = 7.7 Hz, 1H, H-10), 5.78 (10%, m, 1H, H-10). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 22.37 (10%, C-7), 23.55 (90%, C-7), 23.80 (10%, C-6), 24.76 (90%, C-6), 25.51 (10%, C-8), 26.86 (90%, C-8), 46.20 (10%, C-5), 47.36 (90%, C-5), 56.71 (10%, C-9), 62.73 (90%, C-9), 69.46 (10%, C-1), 70.84 (90%, C-1), 94.65 (10%, C-3), 96.64 (90%, C-3), 118.13 (10%, C-10), 120.45 (90%, C-10), 136.17 (10%, C-11), 136.79 (90%, C-11).

5.3.15. Synthesis of Bicyclic Octahydro-3H-pyrido[2,1-b][1,4]oxazepin-3-ol (17). A solution of freshly distilled acrolein (0.875 g, 1.043 mL, 15.6 mmol, 1.2 equiv) in toluene (1.50 g, 13.0 mmol) in toluene (10 mL), and the mixture was stirred at 0 °C. The reaction was monitored by ¹H-NMR. Once completed after 1 h, the solvent was removed under reduced pressure at room temperature to afford **17** as a crude thick oil. Ether (1 mL) and a few drops of hexane were added, and the solution was again evaporated, which induced solidification to afford 2.07 g (**17**, 93%). The crude pale-yellow product was taken up in a minimal volume of ether and transferred into a small, tall vial and the ether was allowed to slowly evaporate at room temperature until a residual volume was left. The white crystals on the walls of the vial were washed with small portions of cool ether. The mother liquor at the bottom of the vial was transferred into another vial to be

recrystallized. The crystals thus obtained were again recrystallized once more using this process to finally give 2.00 g of **17** as pure frostlike crystals (90%) suitable for X-ray analysis.

M.p. 77–78 °C. GC: R_T = 5.85 min, purity 99%. MS (EI, 70 eV, m/z): 84 (C₇H₁₁N⁺, 100%).

IRTF ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3063 (OH), 2940, 2838, 2797, 1310 (C-O), 1279 (m), 1125, 1089, and 1033 (C-O). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Peak assignments were supported by a COSY and nOe spectrum. 1.02–1.20 (qd, J^{2,3} = 11.8, 3.6 Hz, 1H, H10ax), 1.20–1.34 (m, 1H, 8ax), 1.45 (br d, J² = 12.6 Hz, 1H, H10eq), 1.48–1.68 (m, 2H, H8eq + H9ax), 1.76 (br d, J² = 12.6 Hz, 1H, H9eq), 1.98–2.08 (br. td, J² = 10.2, J¹ = 2.2 Hz, 1H, H11ax), 2.10–2.24 (m, 3H, 2H4, H7ax), 2.48 (ddd, J² = 13.1, J³ = 9.4, J¹ = 2.3 Hz, 1H, H5ax), 2.58 (ddd, J² = 13.0, J¹ = 6.7, J³ = 2.6 Hz, 1H, H5eq), 2.82 (br.d, J² = 11.2 Hz, 1H, H7eq), 3.30 (dd, J² = 13.4, J¹ = 1.8 Hz, 1H, H1eq), 3.94 (dd, J² = 13.4, J¹ = 9.2 Hz, 1H, H1ax), 5.21 (dd, J² = 8.4, 6.2 Hz, 1H, H3). ¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): 24.07 (C-9 or 10), 25.92 (C-8), 28.64 (C-10 or 9), 35.92 (C-4), 52.88 (C-5), 56.99 (C-7), 65.98 (C-11), 66.52 (C-1), 95.34 (C-3).

5.3.16. Synthesis of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (18). Freshly distilled acrolein (48.6 mg, 58 μL, 0.87 mmol, 1 equiv) in toluene (1 mL) was added (approx. 1 min) to a solution of 2-HMP (200 mg, 1.74 mmol, 2 equiv) in toluene (1 mL) and anhydrous MgSO₄ (200 mg), the mixture was heated at reflux for 1 h, and then it was cooled to ambient temperature. The reaction mixture was filtered, and the solvent was removed under a rotary evaporator at 30–35 °C to afford a crude thick yellow oil (222 mg, 95%). ¹H-NMR analysis shows this to be an equal mixture of both diastereoisomers **18** and **19** having the characteristic ddd at 2.45 ppm for **18** and the ddd at 3.10 ppm for **19**. The mixture can be further completely converted into **18** by allowing the thick oil to solidify over a period of 2 days at 4 °C. The ¹H-NMR analysis of the pale-yellow solid thus obtained showed only the characteristic ddd 2.45 ppm. The latter was washed with a minimal amount of precooled ether and then dissolved in a minimum amount of ether at room temperature and cooled to 4 °C overnight to finally give a pure white solid (**18**) as an analytical standard (175 mg, 75%) of which an X-ray structure was obtained.

Alternatively, the solid (**17**) (200 mg, 1.17 mmole) was then vacuum distilled in a Kugelrohr apparatus (0.3 torr, 125 °C) to afford 107 mg of a colorless thick liquid. ¹H-NMR analysis showed this to be a mixture of both isomers **18** and **19**. This thick oil slowly and partly crystallized into colorless crystals of isomeric **18** (ddd, 2.45 ppm). Crystals were further purified as described above to give a pure white solid (**18**), 68 mg, 43%.

M.p. 94–95 °C. GC: R_T = 8.33 min. MS (EI, 70 eV, m/z): 267 (M⁺-H, 0.5%), 207 (C₁₂H₁₉N₂O⁺, 2%), 152 (C₉H₁₄NO⁺, 47%), and 126 (C₇H₁₂NO⁺, 100%). HRMS calcd for C₁₅H₂₂N₂O₂: m/z 268.2151; found 268.2152. IRTF ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3440, 3151 (OH), 2931, 2849, 2792, 1274 (s, C-N), 1130 (C-O), and 1044 (C-O). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Peak assignments were supported by a COSY, DEPT-HSQC, and nOe spectrum. 1.20–1.35 (m, 3H, H-7ax, H-8ax, H-15ax), 1.37–1.50 (qt app, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H, H-16ax), 1.53–1.61 (m, 5H, H-6ax, H-10a, H-14ax, H-14eq, H-16eq), 1.63–1.70 (m, 2H, H-6eq, H-15eq), 1.72–1.80 (m, 2H, H-7eq, H-8eq), 1.90 (dtd, J² = 12.6 Hz, J¹ = 7.9, J³ = 2.5 Hz, 1H, H-10b), 2.04 (td, J^{2,3} = 10.8, J¹ = 3.3 Hz, 1H, H-5ax), 2.15 (td, J^{2,3} = 11.2, J¹ = 2.8 Hz, 1H, H-17ax), 2.18 (s, 1H, OH), 2.23–2.30

976 (m, 1H, H-13), 2.30–2.40 (m, 1H, H-9), 2.45 (ddd, $J^2 = 12.9$,
 977 $J^3 = 8.3$, $J^4 = 4.5$ Hz, 1H, H-11a), 2.88–3.00 (dt, $J^2 = 11.0$, $J^3 =$
 978 3.3 Hz, 1H, H-5eq), 2.90–3.00 (m, 1H, H-11b), 2.95–3.05
 979 (dt, $J^2 = 11.4$, $J^3 = 2.1$ Hz, 1H, H-17eq), 3.37 (dd, $J^2 = 11.5$, $J^3 =$
 980 3.5 Hz, 1H, H-18a), 3.43 (dd, $J^2 = 10.2$, $J^3 = 6.9$ Hz, 1H, H-
 981 1ax), 3.84 (dd, $J^2 = 11.5$, $J^3 = 3.8$ Hz, 1H, H-18b), 3.89 (t, $J^2 =$
 982 6.5, 1H, H-3), 3.90 (dd, $J^2 = 8.6$, $J^3 = 2.1$ Hz, 1H, H-1eq), ^{13}C -
 983 NMR (150 MHz, CDCl_3): Peak assignments were supported
 984 by a DEPT/HSQC spectrum. 23.41 (C-7 or 8), 24.00 (C-15),
 985 24.65 (C-16), 24.74 (C-6), 26.53 (C-8 or 7), 27.98 (C-14),
 986 29.08 (C-10), 47.60 (C-11), 47.66 (C-5), 51.38 (C-17), 61.34
 987 (C-13), 62.91 (C-9), 62.95 (C-18), 69.95 (C-1), 93.99 (C-3).
 988 The following distinct signals attributed to **19** were deduced
 989 from an enriched mixture of **19/18** (75:25) obtained from a
 990 solution of **18** in CDCl_3 at -20 °C over a 3 month period.
 991 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): Partial peak assignments were
 992 supported by a COSY, DEPT-HSQC, and nOe spectrum. 1.98
 993 (td, $J^2 = 11.6$, $J^3 = 11.6$, $J^4 = 2.6$ Hz, 1H, 17ax), 2.01 (td, $J^2 =$
 994 13.1, $J^3 = 9.6$, $J^4 = 4.1$ Hz, 1H, H11a), 2.10 (dq, $J^2 = 10.5$, $J^3 =$
 995 3.8, $J^4 = 2.4$ Hz, 1H, H13ax), 3.02–3.06 (m, 2H, H17eq,
 996 H5eq), 3.16 (ddd, $J^2 = 13.1$, $J^3 = 8.8$, $J^4 = 4.4$ Hz, 1H, H11b),
 997 3.26 (dd, $J^2 = 11.7$, $J^3 = 2$ Hz, 1H, H18a), 3.50 (dd, $J^2 = 10.4$, $J^3 =$
 998 6.7 Hz, 1H, H1ax), 3.80–3.85 (dd, $J^2 = 9.0$, $J^3 = 3.0$, 1H,
 999 H3), 3.86–3.91 (dd, $J^2 = 11.6$, $J^3 = 3.2$, 1H, H1eq), 3.98 (dd, $J^2 =$
 1000 11.7, $J^3 = 3.5$ Hz, 1H, H18b). ^{13}C -NMR **19** (150 MHz,
 1001 CDCl_3): 23.46 (C-7 or 8), 24.08 (C-15), 24.50 (C-16), 25.56
 1002 (C-6), 25.82 (C-8 or 7), 27.82 (C-14), 28.90 (C-10), 45.58
 1003 (C-11), 47.56 (C-5), 52.38 (C-17), 62.12 (C-13), 63.02 (C-9),
 1004 63.26 (C-18), 70.32 (C-1), 94.54 (C-3).⁴¹

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.3c00961>.

NMR spectral data (^1H , ^{13}C) of all the products **4–19**
 and COSY (for **4**, **5**, **9**, **15**, **17–19**), DEPT-HSQC (for
18, **18/19**), NOE (for **15**, **17–19**), X-ray data (for **17**
 and **18**), and analytical data (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Livain Breau – Département de chimie, Université du Québec
 à Montréal, Montreal, PQ H3C 3P8, Canada;
 Email: breau.livain@uqam.ca

Authors

Amadou R. Yaya – Département de chimie, Université du
 Québec à Montréal, Montreal, PQ H3C 3P8, Canada;
 orcid.org/0000-0001-7440-1673
 Martin Girard – Département de chimie, Université du Québec
 à Montréal, Montreal, PQ H3C 3P8, Canada
 Karima Belkhadem – Département de chimie, Université du
 Québec à Montréal, Montreal, PQ H3C 3P8, Canada;
 Department of Chemistry, University of Sciences and
 Technology Mohamed Bouafia, 31000 Oran, Algeria
 Rémi Piard – Département de chimie, Université du Québec à
 Montréal, Montreal, PQ H3C 3P8, Canada
 Andreas Decken – Department of Chemistry, University of
 New Brunswick, Fredericton, NB E3A 6E2, Canada
 Catherine Choinière – Institut de recherche Robert-Sauvé en
 santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada
 H3A 3C2

Pierre Luc Cloutier – Institut de recherche Robert-Sauvé en
 santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada
 H3A 3C2

Jacques Lesage – Département de chimie, Université du
 Québec à Montréal, Montreal, PQ H3C 3P8, Canada

Complete contact information is available at:
<https://pubs.acs.org/10.1021/acsomega.3c00961>

Author Contributions

#A.R.Y. and M.G. contributed equally.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Simon Aubin and Marielle Carrier for the
 preliminary determination of purity of **4–15**. This work was
 partially supported by the Institut de recherche Robert-Sauvé
 en santé et en sécurité du travail (IRSST). Also, A.R.Y.
 acknowledges the financial contribution of UQAM for a
 fellowship. Several 600 MHz spectra were recorded via the
 NanoQAM. Special thanks to K. Walsh for providing assistance
 with the editing of the manuscript and G. Landry for help with
 the graphic modification of the Cover-Art.

■ REFERENCES

- (1) Scolastico, C. Asymmetric synthesis via nor-ephedrine derived 2-
 alkenyloxazolidines. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1689–1698.
- (2) Hoppe, L.; Hoffmann, H.; Gärtner, L.; Krettek, T.; Hoppe, D.
 Diastereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure 3-Organosulfonyl-2-(2-oxocycloalkyl)-1,3-oxazolidines from 2-Formylcycloalka-
 nones and 6-Aminoalkanol. *Synthesis* **1991**, 1157–1162.
- (3) Agami, C.; Couty, F.; Lam, H.; Mathieu, H. A new access to
 enantiopure β -hydroxylated piperidines from N-Boc-2-acyloxazoli-
 dines. Application to the synthesis of (–)-desoxoproposipine and
 (+)-pseudoconhydrine. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8783–8796.
- (4) Agami, C.; Dechoux, L.; Melaimi, M. An Efficient Synthesis of
 Pyrimidines from β -Amino Alcohols. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 633–634.
- (5) Moloney, G. P.; Craig, D. J.; Iskander, M. N.; Nero, T. L. J.
 Synthesis, NMR studies and conformational analysis of oxazolidine
 derivatives of the β -adrenoreceptor antagonists metoprolol, atenolol
 and timolol. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 199–206.
- (6) Herreros, E.; Almela, M. J.; Lozano, S.; De Las Heras, F. G.;
 Gargallo-Viola, D. Antifungal Activities and Cytotoxicity Studies of
 Six New Azasordarins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3132.
- (7) Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. Synthetic studies towards
 batrachotoxin I. A furan-based intramolecular diels-alder route to
 construct the a-d ring system. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8333–8336.
- (8) Clark, S. M.; Osborn, H. M. I. Synthetic entry to functionalised
 morpholines and [1,4]-oxazepanes via reductive amination reactions
 of carbohydrate derived dialdehydes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**,
15, 3643–3652.
- (9) Malki, Y.; Martinez, J.; Masurier, N. I. 3-Diazepine: A privileged
 scaffold in medicinal chemistry. *Med. Res. Rev.* **2021**, *41*, 2247–2315.
- (10) National Institute for Occupational Hygiene (NIOSH),
 Aldehydes, Screening - Method 2539; NIOSH 1994
- (11) (a) Occupational Safety and Health Administration (OSHA),
 Acrolein, Formaldehyde - Method 52; OSHA 1989 (b) National
 Institute for Occupational Hygiene (NIOSH), Acrolein - Method
 2501; NIOSH 1994
- (12) (a) National Institute for Occupational Hygiene (NIOSH).
 (2003a). Aliphatic aldehydes; NIOSH 2018 (b) National Institute for
 Occupational Hygiene (NIOSH). (2003b). Formaldehyde; NIOSH,
 2016
- (13) (a) Occupational Safety and Health Administration (OSHA).
 (1990a). Crotonaldehyde - Method 81; OSHA (b) Occupational Safety

- and Health Administration (OSHA). (1990b). *Valeraldehyde - Method* 85; OSHA 1990
- (14) ASTM. D5197-16 *Standard Method for Determination of Formaldehyde and Other Carbonyl compounds in Air*; Active Sampler Methodology, 2016
- (15) Uchiyama, S.; Inaba, Y.; Kunugita, N. Derivatization of carbonyl compounds with 2,4-dinitrophenylhydrazine and their subsequent determination by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr., B* **2011**, *879*, 1282–1289.
- (16) Compendium Method TO-11A, *Determination of Formaldehyde in Ambient Air Using Adsorbent Cartridge Followed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*; US EPA [Active Sampling Methodology], 1999
- (17) Ho, S. S. H.; Ho, K. F.; Liu, W. D.; Lee, S. C.; Dai, W. T.; Cao, J. J.; Ip, H. S. S. Unsuitability of using the DNPH-coated solid sorbent cartridge for determination of airborne unsaturated carbonyls. *Atmos. Environ.* **2011**, *45*, 261–265.
- (18) (a) Herrington, J. S.; Hays, M. D. Concerns regarding 24-h sampling for formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein using 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)-coated solid sorbents. *Atmos. Environ.* **2012**, *55*, 179–184. (b) Schieweck, A.; Uhde, E.; Salthammer, T. Determination of acrolein in ambient air in the atmosphere of environmental test chambers. *Environ. Sci.: Processes Impacts* **2021**, *23*, 1729–1746.
- (19) Kennedy, E. R.; Ashley, K. Fourier Transform Infrared Spectrometry/Attenuated Total Reflectance Study of the Reaction of Pentanal and Propanal with 2-(Hydroxymethyl)Piperidine. *Appl. Spectrosc.* **1992**, *46*, 266–272.
- (20) Yan, L.-H.; Dagorn, F.; Gravel, E.; Séon-Ménier, B.; Poupon, E. Synthesis and reactivity of pelletierine-derived building blocks and pelletierine analogs. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6276–6283.
- (21) (a) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. Formation and stability of prolinol and prolinol ether enamines by NMR: delicate selectivity and reactivity balances and parasitic equilibria. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7065–7074. (b) Haindl, M. H.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. The proline enamine formation pathway revisited in dimethyl sulfoxide: rate constants determined via NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12835–12842. (c) Renzi, P.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. Enamine/dienamine and Bronsted acid catalysis: elusive intermediates, reaction mechanisms, and stereoselection modes based on in situ NMR spectroscopy and Computational Studies. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2936–2948. (d) Fülöp, F.; Mattinen, J.; Pihlaja, R. Ring-chain tautomerism in 1,3-triazolidines. *Tetrahedron* **2017**, *50*, 6545–6548. (e) Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. Ring-Chain Tautomerism in 1,3-Oxazines. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3821–3825.
- (22) Eugene, R. K.; Hill, R. H., Jr. Determination of formaldehyde in air as an oxazolidine derivative by capillary gas chromatography. *Anal. Chem.* **1982**, *54*, 1739–1742.
- (23) Kennedy, E. R.; O'Connor, P. F.; Gagnon, Y. T. Determination of acrolein in air as an oxazolidine derivative by gas chromatography. *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 2120–2123.
- (24) Gilbert, C. A.; Christine, S. A.; Pauline, C. A.; Samantha, H. S. Pyrolysis of perhydro [1, 2-c][1, 3] oxazines: a green method of synthesizing 2, 3-dehydropiperidine enamines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5451–5454.
- (25) McCarty, F. J.; Tilford, C. H.; Van Campen, M. C. Central Stimulants. α,α -Disubstituted 2-Piperidinemethanols and 1,1-Disubstituted Heptahydrooxazolo [3,4-a]pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *79*, 472–480.
- (26) Crabb, T. A.; Newton, R. F. Stereochemical studies on 7-substituted 8-oxa-1-azabicyclo [4.3. 0] nonanes. *J. Heterocyclic Chem.* **1966**, *3*, 418.
- (27) Lokesh, N.; Seegerer, A.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. Chemical exchange saturation transfer in chemical reactions: a mechanistic tool for NMR detection and characterization of transient intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1855–1862.
- (28) Lakhdar, S.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. Electrophilic Reactivities of α, β -Unsaturated Iminium Ions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8723–8726.
- (29) David, A. E.; Borg, G.; Scheidt, K. A. Remarkably Stable Tetrahedral Intermediates: Carbinols from Nucleophilic Additions to N-Acylpyrroles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 17. [Supporting Information]
- (30) Kwiecień, A.; Barys, M.; Ciunik, Z. Stable hemiaminals with a cyano group and a triazole ring. *Molecules* **2014**, *19*, 11160–11177.
- (31) Juliana, G. P.; Antônio, J. P. M.; Mendonça, R.; Gomes, R. F. A.; Afonso, C. A. M. Rediscovering aminal chemistry: copper(II) catalysed formation under mild conditions. *Green Chem.* **2020**, *22*, 7484–7490.
- (32) Dirat, O.; Bibb, A. J.; Burns, C. M.; Checksfield, G. D.; Dillon, B. R.; Field, S. E.; Fussell, S. J.; Green, S. P.; Mason, C.; Mathew, J.; Mathew, S.; Moses, I. B.; Nikiforov, P. I.; Pettman, A. J.; Susanne, F. The Lactol Route to Fesoterodine: An Amine-Promoted Friedel-Crafts Alkylation on Commercial Scale. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1010–1017.
- (33) Combret, J. C.; Klein, J. L.; Mouslouhouddine, M. Reaction of trimethylsilylamines with α, β -unsaturated aldehydes: a convenient synthesis of 1, 3-bis (dialkylamino)-1-alkenes. *Synthesis* **1984**, *6*, 493–495.
- (34) Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R., Jr. Mechanism of the piperidine-catalyzed Knoevenagel condensation reaction in methanol: the role of iminium and enolate ions. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 5300–5307.
- (35) (a) Müller, V. W.; Stauss, U. Synthese von 1, 2-annelierten 1, 4-Benzodiazepinen und 4, 1-Benzoxazepinen. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, Nr.209. (b) Martens, T.; Billon-Souquet, F.; Gauthier, L.; Royer, J. Anodically induced cycloaddition of vinyl ether to N-cyanomethyl-oxazolidine system. Stereoselective synthesis of β -amino ketal compounds. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4075–4078. (c) Gandon, L. A.; Russell, A. G.; Snaith, J. S. Tris(trimethylsilyl)silane: an unprecedented enhancement in the diastereoselectivity of radical cyclisations to give 2,4-disubstituted piperidines. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2270–2271.
- (36) Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Neuvonen, K.; Bernáth, G.; Argay, G.; Kálmán, A. Ring-chain tautomerism in oxazolidines. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1967–1969.
- (37) SAINT 7.23A; Bruker AXS, Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2006.
- (38) SADABS 2004; Sheldrick, G., Bruker AXS, Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2004.
- (39) SHELXTL 6.14; Sheldrick, G., Bruker AXS, Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2000.
- (40) Andrew, G. B.; Broady, S.; Davies, C. E.; Heightman, T. D.; et al. Enantiopure bicyclic piperidinones: stereocontrolled conjugate additions leading to substituted piperidinones. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *1031*–1043.
- (41) The unmodified article is available on preprint repository ChemRxiv via the following link: (<https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/63573008cf6de9bcaa20cea6>)

CHAPITRE 2

Complément à l'article : Réflexion sur le mécanisme de la condensation de l'oxazolidine

Ce chapitre approfondira le mécanisme de la cyclisation de l'oxazolidine. Il est important de bien comprendre la condensation des amines avec les aldéhydes et l'équilibre des différentes étapes de cette réaction. De plus, les réactions d'organocatalyse asymétrique avec la proline et ses dérivés sont des réactions importantes développées par MacMillan et List.³³ L'équilibre de l'énamine-iminium induit par ces auxiliaires chiraux favorise un isomère (Z/E) et l'approche de l'électrophile selon les encombrements stériques et l'intermédiaire de type Zimmerman-Traxler (**Schéma 2.1**). Dans la même veine, la réaction de condensation d'amine, comme celle avec la proline ou le 2-HMP, mène à l'oxazolidine via différents intermédiaires. La cyclisation gêne l'aldolisation et la protection du groupement voisin carboxylique ou de l'hydroxyle à l'anneau pyrrolidine est souvent nécessaire.³³⁻³⁶ Pour l'auxiliaire de MacMillan, le 4-imidazolidinone, l'hydroxyle est complètement éliminé.³⁷ Contrairement à d'autres dérivés cycliques, le système oxazolidine a une propriété intéressante d'ouverture et de fermeture qui permet un équilibre vers l'iminium et l'énamine. Cette caractéristique de la transition par la tautomérisation du système bicyclique induit un nouvel encombrement stérique sous la forme *cis* ou *trans* du diastéréomère oxazolidine dérivé de proline, 2-HMP ou autres β -hydroxyéthylamine secondaires. L'orientation du diastéréomère en C-3 de l'oxazolidine altère la conformation de l'alcène par l'équilibre Z/E-iminium-énamine pour l'aldolisation lors de l'ouverture du cycle.³⁵ Ainsi, une bonne compréhension du mécanisme de l'oxazolinisation et les différentes interactions avec son environnement sont nécessaires pour étendre les connaissances sur la condensation des amines avec les aldéhydes et leurs autres carbonyles d'intérêt.

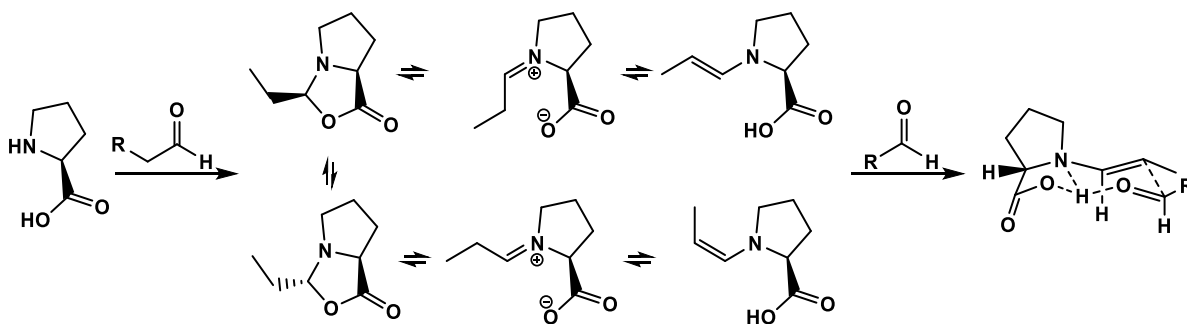


Schéma 2.1 : Sommaire des différents intermédiaires de la condensation aldolique lors de l'organocatalyse avec la proline

2.1 Mécanisme de la condensation des amines et aminoalcools avec des aldéhydes menant à l'équilibre Énamine-Oxazolidine

Initialement, la condensation d'une amine secondaire avec un aldéhyde, suivie d'une prototropie, produit l'hémiaminal. Puis, l'hydroxyle de l'hémiaminal n'étant pas stable, est éliminé par l'assistance du doublet électronique de l'azote qui se délocalise et forme l'iminium. Possiblement, l'hydroxyle pourrait se faire directement éliminer pour obtenir l'énamine similairement à la formation d'une imine. Sous la forme d'iminium, la molécule est très réactive. Dans l'absence d'un nucléophile intramoléculaire, la tautomérisation vers la forme énamine est favorisée (**Schéma 2.2 A**). En présence d'un nucléophile intramoléculaire comme dans les dérivés de proline ou le 2-HMP, la cyclisation vers l'oxazolidine est le principal produit (**Schéma 2.2 B**). La forme cyclique est plus stable thermodynamiquement que celle linéaire et la cyclisation du cycle à cinq membres est plus rapide dans ce système que la tautomérisation vers l'énamine. La cyclocondensation avec l'hydroxyle qui réagit sur l'iminium est une cyclisation de type 5-endo-trig. Selon les règles de Baldwin, ce type de cyclisation n'est pas adéquate et n'est pas favorisée.²¹ Donc une alternative comme le 5-exo-tet ou le 5-exo-trig serait plus conforme théoriquement. Cependant, l'oxazolidine est un hétérocyclique particulier qui présente une dynamique d'ouverture et de fermeture avec l'anneau.

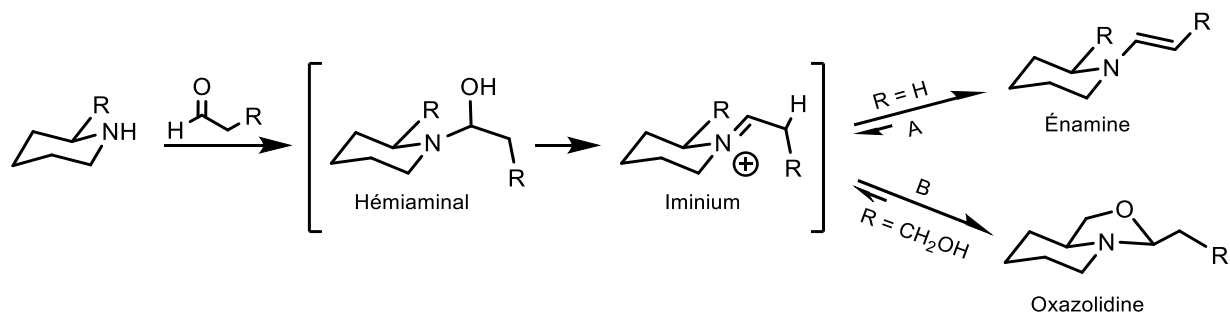


Schéma 2.2 : Réaction générale de la condensation d'une amine avec un aldéhyde vers un hémiaminal, un iminium et une énamine et/ou un oxazolidine

2.2 Équilibre de la forme ouverte et fermée de l'oxazolidine

La cyclisation et la stabilité de l'oxazolidine dépendent fortement des conditions réactionnelles. Un solvant comme les alcools ou ceux azotés ayant la capacité de former des ponts hydrogènes peuvent se coordonner à la forme ouverte.³⁴⁻³⁶ Suivant le même principe, en présence d'un acide de Brønsted, d'un acide de Lewis ou d'une base, l'ouverture de l'oxazolidine est accélérée. D'ailleurs, la réaction est

réversible en présence d'eau ou d'une fonction hydroxyle comme l'oxyde de silice hydraté. La réaction avec ceux-ci catalyse l'ouverture de l'oxazolidine et voire même l'hydrolyse de l'hétérocycle vers les produits de départ. Dans ces cas, la forme ouverte est stabilisée et cela permet de réorienter l'équilibre vers l'énamine en passant par l'intermédiaire iminium (Schéma 2.3).

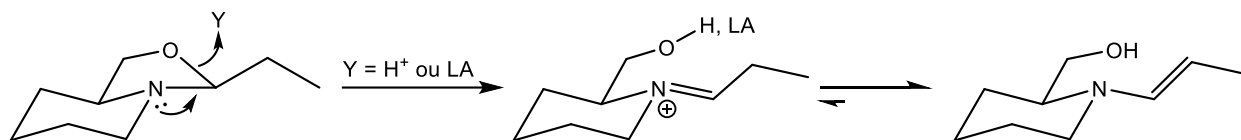


Schéma 2.3 : Catalyse d'ouverture de l'oxazolidine pour la formation de l'énamine

Particulièrement, le rôle du solvant est très important. Alors que les solvants non protiques et peu polaires comme le DCM, le toluène et THF conduisent exclusivement à la forme cyclique, d'autres solvants polaires, comme le DMSO, qui stabilisent la forme ouverte sont utilisés pour faire l'aldolisation (Schéma 2.4).^{34-36, 38} Dans ce cas, la forme ouverte, est suffisamment stabilisée avec un anneau pyrrolidine ce qui permet, lors de l'organocatalyse avec la proline, de former à la fois de l'énamine et l'iminium pour faire l'aldolisation asymétrique. Un suivi rigoureux de la réaction 2-HMP avec un aldéhyde n'a pas permis l'observation d'énamine dans le CDCl_3 et le DMSO-d_6 .

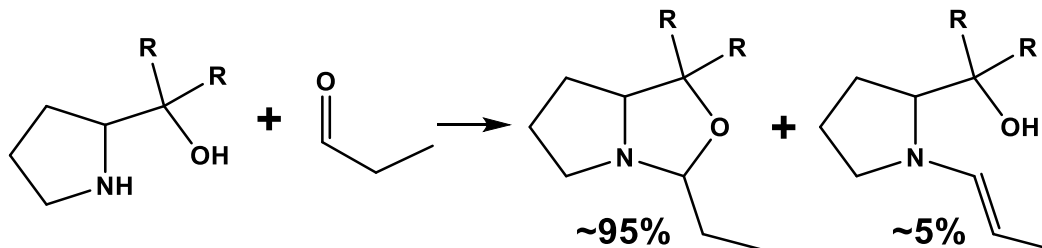


Schéma 2.4 : Proportion d'oxazolidine et d'énamine dans la réaction de condensation d'un dérivé prolinol avec le propanaldéhyde en DMSO-d_6 ³⁴

Dans l'investigation de la condensation du 2-HMP, cette propriété est observée lors de l'isomérisation du composé **18**. Lorsque le mélange racémique **18/19** a été isolé, après quelques jours, le produit majoritaire obtenu a été le **18** sous forme d'un cristal. Réciproquement, lorsque le **18** a été chauffé à sa température de fusion, l'analyse du proton par RMN révèle que celui-ci est un mélange épimérique en C-3 (**18/19**). Le même mélange peut être à nouveau isolé par une simple distillation du solvant et, après

quelques jours, le produit **18** a été retrouvé majoritairement. Cette transition a été aussi observée directement par un suivi $^1\text{H-RMN}$ en solution (CDCl_3 , C_6D_6 ou DMSO-d_6) (**Schéma 2.5**). D'ailleurs, plus le solvant est polaire, plus la transition est rapide. Cette isomérisation prend plus d'une heure afin d'obtenir le mélange équimolaire (**18/19**). La forme **19** est légèrement plus stable que **18**. Plusieurs tests ont été effectués afin d'accélérer l'isomérisation pour obtenir le **19** pur, mais ceux-ci n'étaient pas concluants. Après environ un mois à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, le **19** était majoritaire à 70-75%. Celui-ci correspond à l'équilibre final des deux isomères en solution, similairement au dérivé de 2-HMP avec le furfuraldéhyde où celui-ci s'équilibre à 80:20.³²

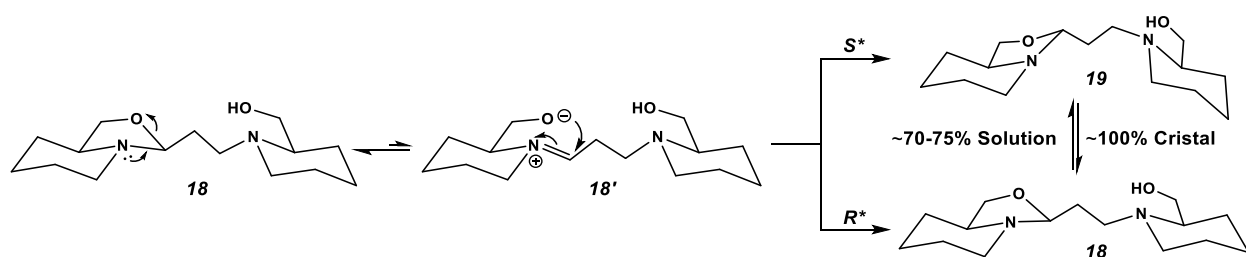


Schéma 2.5 : Transition du composé **18 au **19** par ouverture-fermeture de l'oxazolidine**

La propriété d'ouverture-fermeture a été également observée lorsque du produit **16** pur a été traité avec un équivalent de 2-HMP. La réaction fut complétée après environ huit heures à température ambiante (**Schéma 2.6**). Contrairement à d'autres aldéhydes, l'intermédiaire **16'** sous la forme ouverte de l'oxazolidine montre un site électrophile de Michael. Le deuxième 2-HMP peut faire une addition Aza-Michael, suivie d'une tautomérisation à l'énamine **18''** et l'iminium **18'**. Ensuite, la cyclisation conduit à la formation de l'oxazolidine **18**. Cependant, pour la condensation du crotonaldéhyde avec le 2-HMP, l'addition Aza-Michael n'a pas été observée. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique du méthyle en C-4.

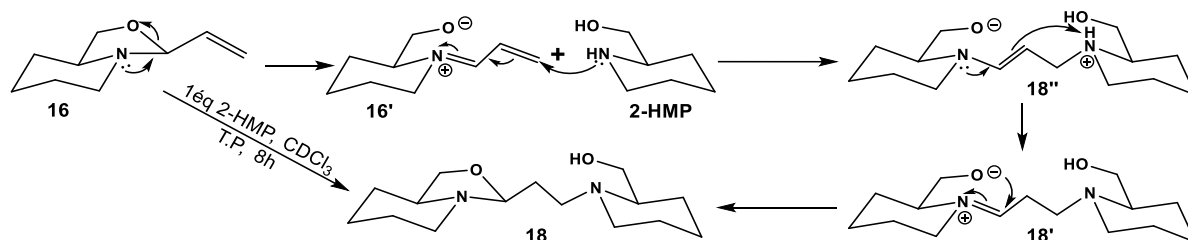


Schéma 2.6 : Mécanisme proposé pour le bis adduit 2-HMP via l'oxazolidine **16**

2.3 Anti Baldwin 5-endo-trig

Selon les règles de Baldwin, la cyclisation de type 5-endo-trig est défavorisée, car l'attaque du nucléophile n'est pas orientée dans l'angle de Bürgi-Dunitz.^{21, 39-40} De plus, plusieurs expériences ont montré qu'un cheminement alternatif, comme le 5-exo-trig, est souvent plus approprié. Les règles de Baldwin s'appliquent généralement aux atomes de la deuxième période du tableau périodique. Par exemple, une cyclisation normalement défavorisée peut-être plus probable lorsqu'un dérivé thiol est inclus dans la réaction (**Schéma 2.7**).

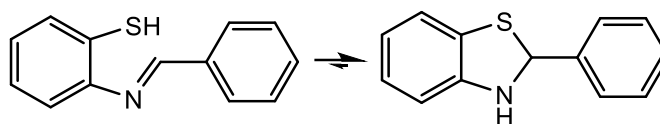


Schéma 2.7 : Réaction condensation de type 5-endo-trig du 2-aminothiophénol avec benzaldéhyde⁴¹

Il existe plusieurs autres exceptions à la règle de Baldwin. Une tendance qui se répète à travers ces différentes exceptions est la présence de deux hétéroatomes dans la cyclisation. En outre, la plus commune est la protection d'un carbonyle par la réaction avec l'éthylène glycol.⁴² Celui-ci réagit sur le carbonyle pour former un hémiacétal. Puis, l'oxonium est généré par l'élimination de l'hydroxyle. Finalement, le deuxième hydroxyle de l'éthylène glycol cyclise par la voie 5-endo-trig sur le carbonyle activé, ce qui donne l'acétal correspondant. Une autre exception, plus similaire au système de l'oxazolidine du 2-HMP est la réaction de la quinoléine avec l'oxyde d'éthylène (**Schéma 2.8**).⁴³ Similairement à la pyridine, le doublet de l'azote peut réagir, car il n'est pas dans l'aromatique. Celui-ci attaque et ouvre l'oxirane, ce qui produit l'iminium et l'alcoolate. Puis, l'oxazolidine est formée par cyclisation 5-endo-trig. D'ailleurs, cette réaction est assez favorable pour briser l'aromatique.

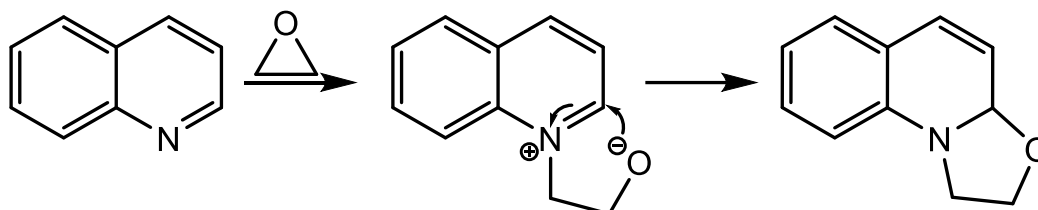


Schéma 2.8 : Réaction de cyclisation de type 5-endo-trig de la quinoléine avec l'oxirane⁴³

La cyclocondensation par le 5-endo-trig n'est pas le seul cheminement réactionnel possible. Après la condensation initiale suivant la formation de l'hémi-aminal, l'attaque directe de l'hydroxyle de type S_N2 sur l'hémi-aminal peut former l'oxazolidine correspondant. Ce chemin de cyclisation passe par un 5-exo-tet qui est favorable selon les règles de Baldwin.²¹ La formation de l'oxazolidine dérivée du 2-HMP avec le pivaldéhyde peut être effectuée. Cependant, le chemin de cyclisation par la S_N2 est extrêmement peu favorable en raison de l'encombrement stérique de l'effet du néopentyle.⁴⁴ L'alternative à une S_N2 avec le substrat néopentylique est la S_N1 . Une fois le carbocation généré, le doublet de l'azote va se délocaliser et l'iminium sera formé. Ce chemin est l'homologue de l'élimination de l'hydroxyle pour former l'iminium. Une fois cet intermédiaire formé, le seul chemin de cyclisation est une 5-endo-trig (**Schéma 2.8**).

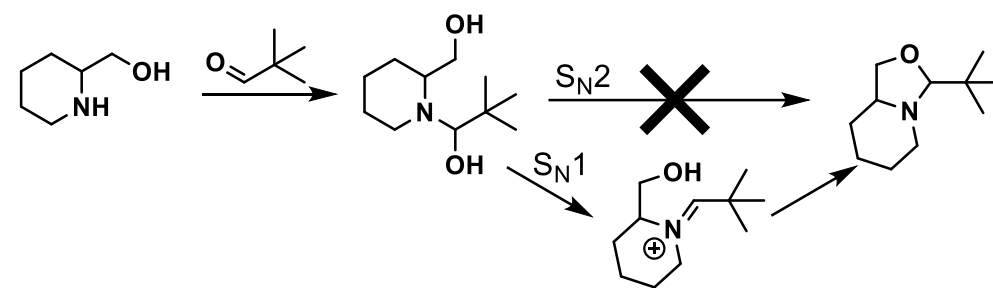


Schéma 2.9 : Réaction de condensation du 2-HMP avec le pivaldéhyde.³²

2.4 Conclusion

La cyclisation par la voie 5-endo-trig dans un système oxazolidine est une voie adéquate pour former l'hétérocycle. Cependant, la possibilité de passer par ce cheminement réactionnel n'exclut pas les autres chemins réactionnels, tels que la cyclisation de type 5-exo-tet par l'intermédiaire de l'hémi-aminal, lorsque la S_N2 n'est pas gênée. De plus, en présence de traces d'eau, l'équilibre entre l'ouverture et la fermeture du cycle **18/19** est également possible (**Schéma 2.10**).

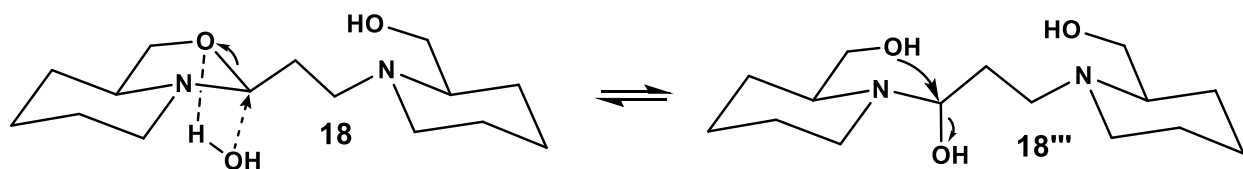


Schéma 2.10 : Proposition d'un mécanisme potentiel de transition d'ouverture-fermeture catalysée en présence d'eau pour la transition et l'équilibre 18/19

Cependant, la voie par le 5-exo-tet n'est pas optimale. En comparaison, l'iminium est un site beaucoup plus réactif pour un nucléophile, tandis que l'attaque de l'hydroxyle du 2-HMP sur le carbone tertiaire de hémiaminal **18'''** n'est pas particulièrement favorisée.⁴⁵ De plus, la réaction d'hydrolyse de l'oxazolidine sans passer par l'iminium, nécessite également l'ouverture par l'attaque de l'eau sur un carbone tertiaire. D'ailleurs, l'iminium est la forme active dans diverses condensations telles que l'aldolisation ou celle de Stork. En considérant l'équilibre entre les formes **18/19** dues à la propriété d'ouverture-fermeture de l'oxazolidine, la formation du bisadduit par la réaction de 1,4-aza-Michael sur le **16**, l'effet néopentyle (**schéma 2.11**) et les autres exceptions anti-Baldwin, la cyclisation de l'oxazolidine peut être faite par un 5-endo-trig. En conclusion, la condensation du 2-HMP ou d'autres β -hydroxyéthylamines secondaires avec un carbonyle forme d'abord l'hémiaminal, puis l'hydroxyle s'élimine pour former l'iminium, et l'alcool intramoléculaire cyclise en 5-endo-trig sur l'iminium, formant ainsi l'oxazolidine (**Schéma 2.10**). De même, une β -hydroxyéthylamine primaire passera par la forme imine au lieu de l'iminium.

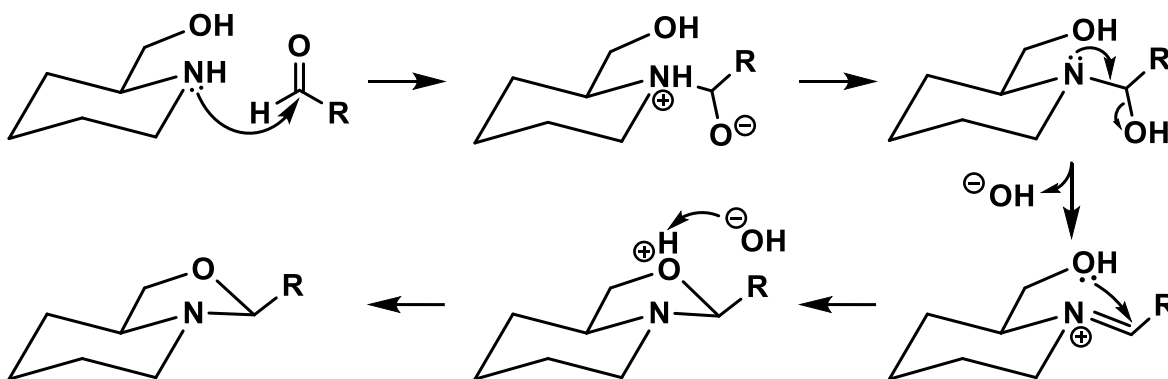


Schéma 2.11 : Mécanisme proposé de la condensation du 2-HMP sur un aldéhyde

CHAPITRE 3

Tentative de contrôle de la cycloaddition 1,3-dipolaire via la noréphédrine

Dans ce chapitre, la synthèse d'un dérivé asymétrique d'isoxazoline par contrôle de la cycloaddition 1,3 dipolaire sera explorée. L'approche et les avancées de la synthèse asymétrique pour les cycloadditions dipolaires ont été développées au cours des trente dernières années. De plus, leurs études ont abouti au prix Nobel de 2022 pour la réaction de Click.²⁸ Parmi les dérivés d'intérêt, les nitrones et les oxydes de nitrile sont les plus étudiées.²⁴⁻²⁷ Il existe quatre approches possibles pour cette réaction de cyclisation. Leur régio- et stéréosélectivité est définie par l'approche de la cyclisation, qui peut être de type 3,4-exo, 3,5-exo, 3,4-endo ou 3,5-endo (**Schéma 3.1**).²⁴ Celles-ci dépendent principalement des interactions stériques avec les différents substrats et l'activateur, qu'il s'agisse d'un acide de Lewis ou autre. Plusieurs groupements et ligands sur différents métaux ont été explorés afin d'obtenir un seul produit. Une différente approche du contrôle de la cycloaddition 1,3-dipolaire était avec un organocatalyseur comme l'auxiliaire chiral de MacMillan soit le 4-imidazolidinone. Pour ces réactions, les rendements et la pureté des énantiomères varient beaucoup, mais dans un milieu contrôlé, les résultats sont bons. Cependant, la plupart de ces réactions nécessitent des auxiliaires chiraux ou des ligands complexes pour obtenir une bonne pureté. Une autre approche pour obtenir une cycloaddition dipolaire asymétrique est la réaction intramoléculaire. Dans les travaux antérieurs de Meunier et Desjardins, la réaction de cyclisation a été explorée avec la noréphédrine comme auxiliaire chiral organique.²²⁻²³ Cette voie de synthèse utilise le diastéréomère de l'oxazolidine dérivé tout *cis* de la condensation de la noréphédrine pour obtenir une approche régio et stéréosélective et permettant la cycloaddition asymétrique. Cette approche sera explorée, mais les groupes fonctionnels seront inversés pour obtenir une différente sélectivité-exo/endo de la cyclisation.

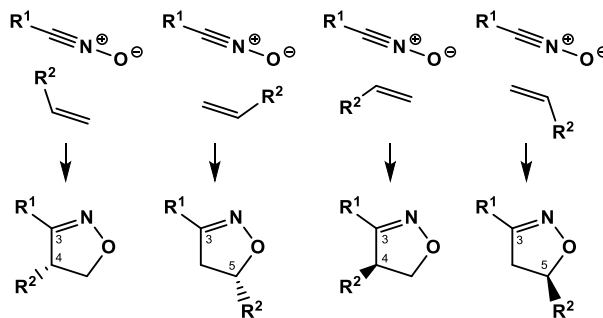


Schéma 3.1 : Approche possible pour la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oxyde de nitrile²⁴

3.1 Approche du dérivé isoxazoline par rétrosynthèse

Dans les travaux antérieurs, le groupe nitro fut situé à la fonction amide du dérivé **1**. Pour inverser la configuration du contrôle de la cycloaddition 1,3-dipolaire afin de synthétiser l'isoxazoline dérivé **5**, le groupe nitro sera dans la chaîne C2-alkyle de l'oxazolidine. L'alcène sera situé dans la chaîne N-alkenoyle **1'**. Par ailleurs, dans ces travaux, le groupe nitro dans les dérivés initiaux avait causé des problèmes de rendement.²²⁻²³ Ainsi, l'ajout d'une étape pour insérer le groupe nitro serait pertinent. Le produit de départ est l'auxiliaire chiral, soit la noréphédrine. La rétrosynthèse pour obtenir le dérivé optimal avant de faire la cycloaddition peut être divisée en deux. La première étape de la synthèse est la synthèse du groupement amide. Celui-ci peut être synthétisé par la réaction de la noréphédrine avec le chlorure d'acyle ou un couplage de Steglich similaire à la synthèse de peptides. La deuxième étape concerne la synthèse de l'hétérocycle oxazolidine (**Schéma 3.2**). La synthèse de l'oxazolidine peut être effectuée de deux manières : par condensation directe avec l'aldéhyde ou avec un acétal. L'ordre de chacune de ces deux étapes est important. En outre, le produit de condensation pour obtenir l'oxazolidine directement avec l'amine primaire de la noréphédrine est problématique. L'oxazolidine généré est moins stable et sujet à l'hydrolyse dû à la présence du proton sur l'amine secondaire. Ainsi, la fonction amide devrait être synthétisée avant la formation de l'oxazolidine afin d'éviter des pertes de rendement et de dégradation.

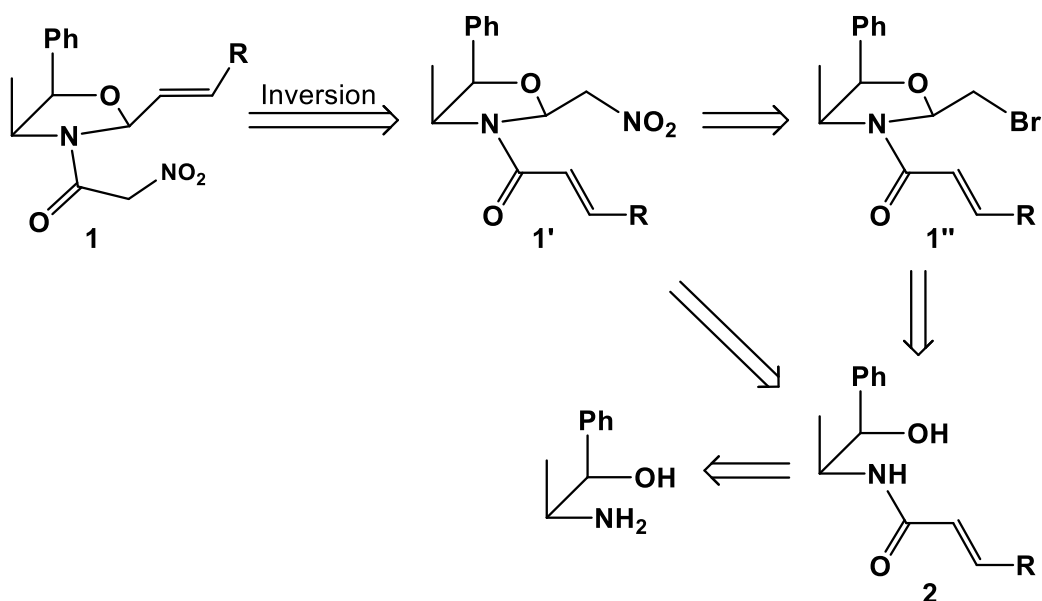


Schéma 3.2 : Rétrosynthèse du précurseur de la cycloaddition via le dérivé noréphédrine 1

3.2 Synthèse des dérivés noréphédrine

Le plan de synthèse initiale consistait à commencer par une amidification de la (\pm) noréphédrine avec l'acide acrylique en utilisant la réaction de Steglich. Ensuite, le produit purifié est réagi avec le diéthylacétal nitroacétaldéhyde en présence de TSOH ou d'un acide de Lewis. Catalysée par l'acide choisi, l'élimination de l'éthanol de l'acétal **3** formera un carbocation, suivi de l'addition par le dérivé amide de la noréphédrine pour former l'oxazolidine **1'** (Schéma 3.3). Cependant, aucun produit de cyclisation n'a été obtenu. Ainsi, la difficulté de la synthèse fut la formation de l'oxazolidine. Plusieurs tentatives ont été effectuées pour établir les conditions expérimentales permettant d'obtenir l'oxazolidine **1'**.

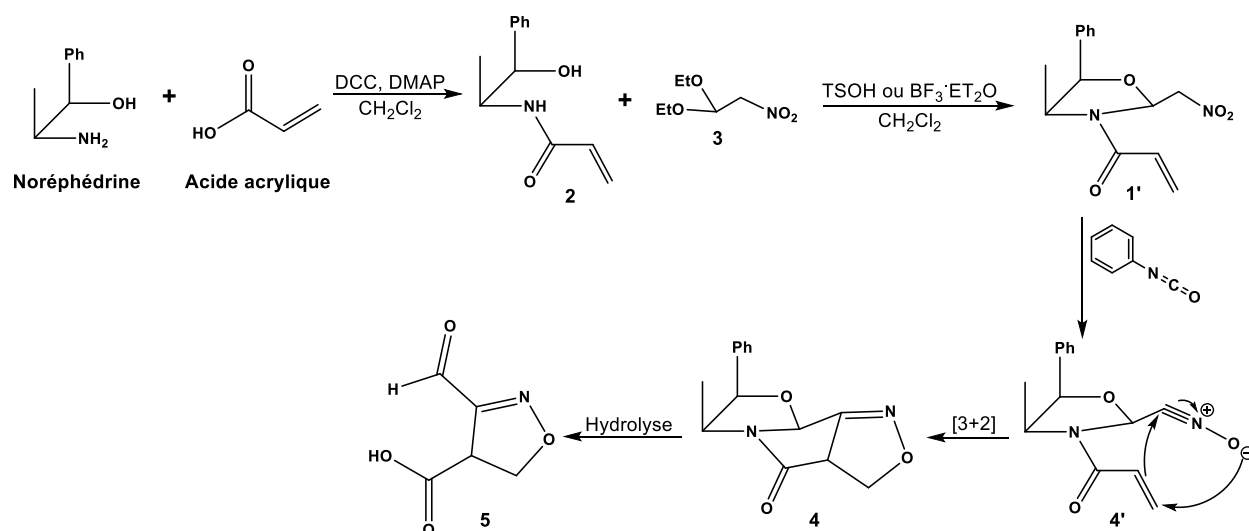
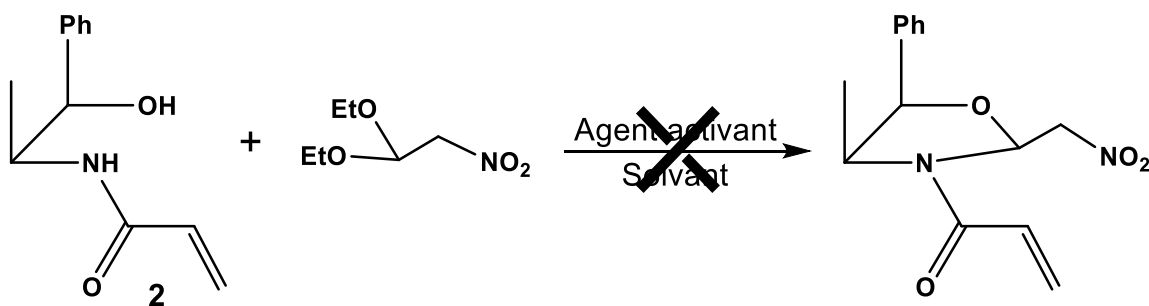


Schéma 3.3 : Plan de synthèse pour le contrôle de la cyclisation [3+2] via le dérivé noréphédrine

3.3 Tentative de synthèse de l'oxazolidine dérivée de la noréphédrine

D'abord, les résultats de l'amidification par la réaction de Steglich n'étaient pas optimaux. L'approche avec le chlorure d'acyle de l'acide acrylate a été faite afin d'obtenir l'amide correspondant. Ensuite, une série d'essais de condensation avec le nitroacétaldéhyde a été effectuée. Méthodiquement, trois facteurs pour chacun des agents activants ont été variés afin d'établir les conditions optimales de la synthèse de l'oxazolidine. Les facteurs étaient la température, la concentration et le solvant. Les agents activants étaient une source d'acide de Bronsted ou un acide de Lewis afin d'activer le nitroacétaldéhyde afin de former l'oxazolidine. Leur concentration a été variée d'un niveau catalytique, soit moins que 10%, à 200%. Comme cela a été vu dans le chapitre II, le choix du solvant était important afin de s'assurer de ne pas stabiliser la forme ouverte de l'oxazolidine pour éviter l'hydrolyse. Les solvants choisis étaient

principalement utilisés afin d'obtenir une variété de températures (**Schéma 3.4**). Ces tests n'ont pas donné de résultats concluants et aucune cyclisation n'a été observée. Cependant, plusieurs réactions secondaires ont été observées, telles que la polymérisation et la dimérisation de la *N*-acrylamide-éphédrine. L'addition 1,4-Michael sur de la *N*-acrylamide-éphédrine et la formation de l'aldéhyde à partir de l'acétal précurseur ont aussi été observées.



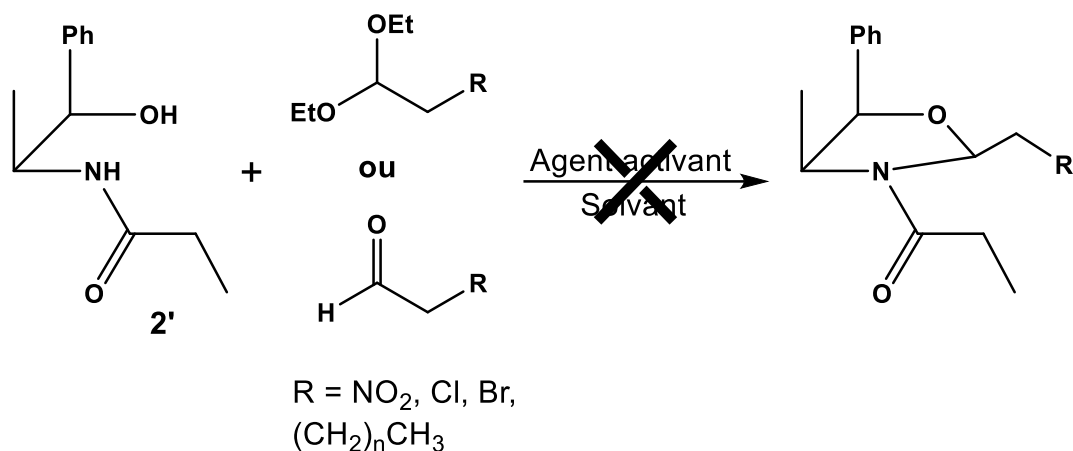
Agent activant : TSOH, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PPTS,

Solvant : CH_2Cl_2 , Toluène, Xylène

Température : T.P, $40 \rightarrow 140 \text{ }^\circ\text{C}$

Schéma 3.4 : Tentative de la cyclisation de l'oxazolidine avec nitroacétaldéhyde diéthylacétal

Afin d'éviter des problèmes provenant de l'alcène du *N*-acrylamide-éphédrine, celle-ci a été éliminée pour optimiser les conditions de réaction de la cyclisation. De plus, pour simuler l'amide sans l'insaturation, la noréphédrine a réagi avec de l'anhydride propionique. Dans le dérivé **2'**, les mêmes essais ont été effectués avec les trois facteurs variables. Cependant, aucune cyclisation n'a été observée. Le nitro a été changé et le chloroacétaldéhyde diéthyl acétal a été testé avec les différentes conditions de cyclisation. Similairement aux autres variantes, la cyclisation n'a pas été observée. Le chloroacétaldéhyde diéthyl acétal a été remplacé par son aldéhyde correspondant, soit le 2-chloroacétaldéhyde, afin d'effectuer les tentatives de formation de l'oxazolidine sur cet aldéhyde. Or, avec ce réactif, la cyclisation n'a pas été obtenue. Finalement, l'électrophile a été changé pour un aldéhyde libre, comme le propanaldéhyde. Suivant la même série de variantes des conditions de réaction, le proton sur le carbone adjacent aux deux hétéroatomes dans oxazolidine a été observé par RMN. Seulement, une petite quantité d'hétérocycle a été produite. Cependant, le rendement n'était pas adéquat (**Schéma 3.5**). La formation de l'oxazolidine nécessite de l'optimisation.



Agent activant : TSOH, BF₃.Et₂O, PPTS,
 Solvant : CH₂Cl₂, Toluène, Xylène
 Température : T.P, 40 → 140 °C

Schéma 3.5 : Méthodologie pour la cyclocondensation de 2' avec un aldéhyde simple

3.4 Conclusion

Les différentes approches pour synthétiser les amides **2** et **2'** à partir de la noréphédrine étaient adéquates. Or, la synthèse de l'oxazolidine à partir de ces dérivés n'a pas été conclusive. Plusieurs tentatives ont été effectuées afin de déterminer les conditions optimales pour la cyclisation de l'hétérocycle. Cependant, au meilleur, seulement des traces ont été détectées. La méthodologie et la détermination des conditions expérimentales pour la formation des précurseurs amide **2'** et oxazolidine **1** sont tout aussi importantes que d'essayer la cycloaddition. En conclusion, les avancements dans la méthodologie de synthèse de l'isoxazoline obtenue par cycloaddition 1,3-dipolaire via l'oxyde de nitrile sont pertinents afin d'étendre les connaissances sur l'approche asymétrique. Or, dans ce projet, plusieurs approches ont été tentées, mais sans succès dû à la difficulté de la synthèse de l'oxazolidine. Ce deuxième volet a du potentiel. Cependant il y a encore des expériences et des dérivés de noréphédrine à évaluer.

CONCLUSION

En premier lieu, l'étude de la capture d'aldéhydes volatils avec le 2-HMP a permis la synthèse d'une douzaine de dérivés d'oxazolidines de pureté adéquate, adaptés à la quantification des analytes ciblés. Parmi ces standards analytiques, les trois dérivés de l'acroléine ont été testés afin de déterminer le meilleur étalon analytique avec la plus faible déviation et la plus grande précision. Ces évaluations ont démontré que le dérivé était stable, précis et représentatif de la capture de l'acroléine, à savoir le bicyclique octahydro-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-ol. La synthèse simplifiée et optimisée permet une reproduction facile de ce standard analytique pour quantifier cet aldéhyde néfaste et toxique qui était auparavant sous-évalué. Ensuite, les expériences effectuées pour étudier le mécanisme de la condensation ont permis d'éliminer l'intermédiaire énamine et de cibler l'intermédiaire iminium. De plus, la capacité d'ouverture-fermeture de l'oxazolidine a également pu être approfondie avec le suivi de l'addition 1,4-aza-Michael sur le **16** avec un deuxième 2-HMP et l'isomérisation des diastéréomères **18/19**. Ainsi, un article scientifique à propos de la somme des travaux sur la condensation du 2-HMP avec les aldéhydes a été accepté pour publication.

En second lieu, la synthèse d'un dérivé asymétrique isoxazoline à partir d'une cycloaddition 1,3-dipolaire dirigée par un diastéréoisomère de l'oxazolidine de la noréphédrine n'a pas été obtenue. Cependant, de nombreuses tentatives ont été effectuées pour déterminer et optimiser la synthèse du dérivé **1'**. La difficulté dans le projet résidait dans la cyclocondensation menant au dérivé oxazolidine **1'**, et plusieurs expériences ont été mises en place pour essayer les différentes conditions de formation de cet hétérocycle. Malheureusement, les travaux d'optimisation de la formation de l'oxazolidine avec des groupes fonctionnels appropriés n'ont pas été poursuivis faute de temps. En conclusion, le premier volet a été complété et le deuxième volet nécessite plus d'études.

ANNEXE A

[Partie expérimentale chapitre 2 & 3]

A.I. Information générale et matérielle

A.II. Procédures expérimentales et descriptions

A.III. Spectres RMN

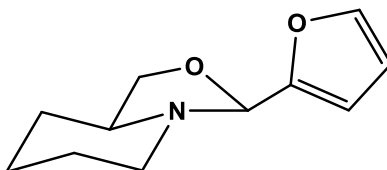
A.I. Information générale et matériel expérimental.

Les points de fusion ont été déterminés dans des tubes capillaires ouverts à l'aide d'un appareil de point de fusion Gallenkamp et aucune correction n'a été faite. Pour les chromatographies sur couche mince (CCM), des plaques de gel de silice 60 F254 de Merck ont été utilisées avec une détection visualisée sous une lumière UV et/ou une chambre à iode. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H -NMR ont été enregistrés à l'aide de spectromètres Bruker de 300 MHz et de 600 MHz. Les spectres ^{13}C -NMR ont été enregistrés respectivement à 75 et 125 MHz. Les déplacements chimiques ^1H ont été référencés aux solvants (CDCl_3 , 7,27 ppm, C_6D_6 7,16 ppm, DMSO-d_6 2,50 ppm); les déplacements chimiques ^{13}C ont été référencés aux solvants (CDCl_3 , 77,03 ppm, C_6D_6 128,06 ppm, DMSO-d_6 39,52 ppm).

A.II. Procédures expérimentales et descriptions

Chapitre 2 : Complémentaire à l'article

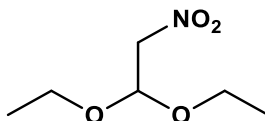
Synthèse Alternative du hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**).



Un mélange de furfural fraîchement distillé (3eq), du 2-HMP (1eq) et du xylène (10 mL), a été ajouté et agité à reflux pendant 1 heure. Puis, le mélange a été directement distillé sous vide partiel (150 mmHg aspirateur à vide mural) à 125-140 °C. Seulement le produit pur **15** a été obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle (RDM%; ND). La caractérisation de **15** a été décrite dans le matériel supplémentaire en annexe B

Chapitre 3 : Tentative de contrôle de la cycloaddition 1,3-dipolaire via un noréphédrine

A-3.1 Synthèse du diéthylacétal nitroacétaldéhyde⁴⁶

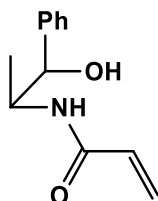


Dans un ballon de 25 mL, équipé d'une barre magnétique, un réfrigérant de 10 cm et d'un thermomètre, a été ajouté de 5.01 mL (3.01 mmol) d'orthoformate de triéthyle, 7.9 mL (147 mmol) de nitrométhane et 250 mg (1.83 mmol) de chlorure de zinc anhydre. La solution a été chauffée à 90°C dans un bain d'huile pendant 16 heures. La suspension brune a été refroidie à température pièce, puis filtrée une première fois sur coton et une deuxième fois sur un verre fritté. Le liquide brun obtenu a été distillé sous vide réduit (50 mmHg aspirateur à eau). Tout d'abord, l'excès de nitrométhane a été éliminé, puis la fraction bouillant à 60°C a été collectée pour obtenir 0.9 mL (RDM : 18%) de diéthylacétal de nitroacétaldéhyde pur en tant que liquide incolore. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.2 (t, J³ = 5.8 Hz, 1H, CH), 4.50 (d, J³ = 5.8

Hz, 2H, CH₂NO₂), 3.75-3.60 (2 dq, $J^3 = 7.1, 2.25$ Hz, 4H, 2X OCH₂CH₃), 1.23 (t, $J^3 = 7.1$ Hz, 6H, 2X OCH₂CH₃).

Les données infrarouges et ¹³C-RMN sont décrits dans la littérature.⁴⁶

A-3.2 Synthèse du (±) *N*-[2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl]-2-propénamide



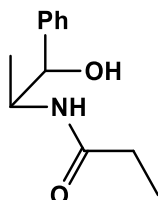
a) Steglich : Dans un ballon de 5 mL, équipé d'une barre magnétique, a été ajouté 100 mg (0.66 mmol) de (±) noréphédrine, 45 μ L (0.66 mmol) d'acide acrylique préalablement distillé sous vide poussé, 300 mg DCC et 10 mg DMAP dans 3 mL de DCM. Après 2h à T.P, le mélange a été filtré pour éliminer l'urée. Puis, une colonne silice avec un éluant hexane:acétate d'éthyle 1:2 a été utilisée pour purifier le produit. Les fractions ont été collectées, suivies par CCM et ont été combinées pour une distillation sous vide (50 mmHg aspirateur à eau). Le produit solide a été resolubilisé dans de l'éther et cristallisé. Après une autre cristallisation, le produit pur 53 mg (RDM 39%) a été isolé.

b) Alternative avec le chlorure d'acryloyle: Dans un ballon de 5 mL, équipé d'une barre magnétique, a été ajouté 100 mg (0.66 mmol) de (±) noréphédrine et du chlorure d'acryloyle (0.73 mmol) préalablement dilué dans 3 mL de DCM. Après 2h, le solvant du mélange a été éliminé sur l'évaporateur rotatif et le mélange a été purifié comme dans la section **A3.2a**. Après la cristallisation, le produit pur 96 mg (RDM 70%) a été obtenu.

c) Synthèse du chlorure d'acyle : Il a été préparé avec de l'acide acrylique distillé 50 μ L (0.73 mmol) sous vide poussé, du chlorure de thionyle 160 μ L (2.19 mmol) et du DMF 7 μ L (0.1 mmol) catalytique. Après 30 min, il a été purifié avec une simple élimination du solvant (DCM) sur l'évaporateur rotatif.

Pf : 120-121 °C, ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.20-7.33 (m, 5H, Phényl-H), 6.27 (bs, 1H, CH-NH), 6.26 (dd, $J^3 = 16.9, 1.6$ Hz, 1H, -CH=CH₂), 6.08 (dd, $J^3 = 16.9, J^3 = 10.1$ Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.61 (dd, $J^3 = 10.1, J^2 = 1.56$ Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.85 (bt, $J^3 = 3.03$ Hz, 1H, Ph-CH-OH), 4.32 (m, 1H, CH₃-CH-NH), 0.99 (d, $J^3 = 6.93, 3$ H, CH₃-CH-NH). Les données infrarouges et ¹³C-RMN sont décrits dans la littérature.⁴⁷

A-3.3 Synthèse du (\pm) *N*-[2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl]propanamide



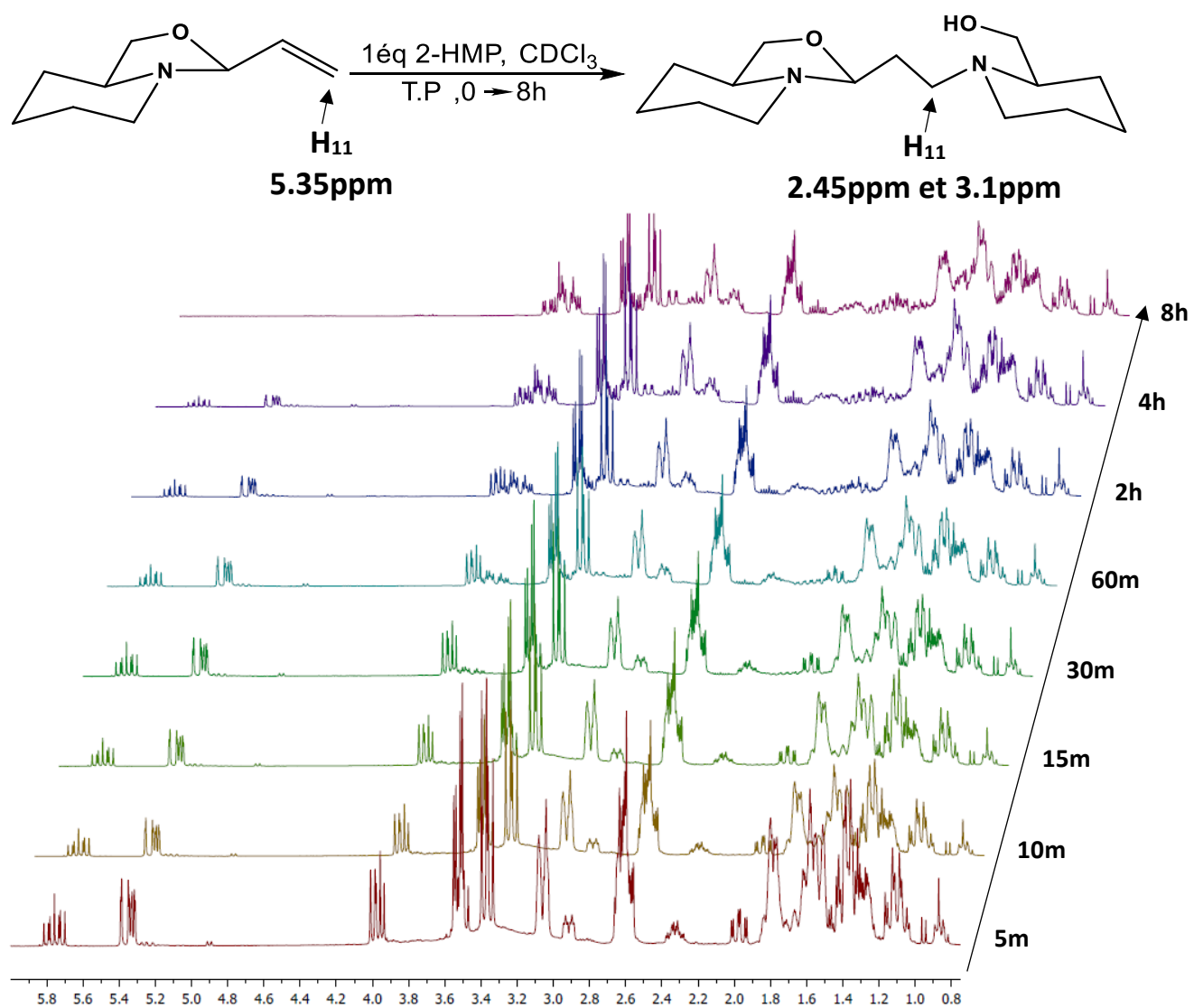
Dans un ballon de 5 mL, équipé d'une barre magnétique, a été ajouté 100 mg (0.66 mmol) de (\pm) noréphédrine et 120 μ L (1.32 mmol) d'anhydride propionique dans 3 mL de DCM. Après 1h, le solvant du mélange a été éliminé sur l'évaporateur rotatif. Puis, le mélange a été dilué dans de l'éther et un peu d'hexane. L'évaporation des solvants avait précipité le produit. Celui-ci a été redilué dans de l'acétone et cristallisé trois fois. Entre les cristallisations, le produit a été lavé avec l'éther froid pour éliminer l'acide propionique. Suivant la purification, 115 mg (84%) de produit pur a été obtenu.

Pf : 99-100 °C, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.20-7.33 (m, 5H, Phényl-H), 5.49 (bs, 1H, CH-NH), 4.87 (s app, 1H, Ph-CH-OH), 4.37 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-NH-}$), 3.61 (bs, 1H, Ph-CH-OH), 2.24 (q, $J^3 = 7.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.18 (t, $J^3 = 7.56$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.04 (d, $J^3 = 6.9$, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-NH}$). Les données infrarouges et $^{13}\text{C-RMN}$ sont décrits dans la littérature.⁴⁸

A.III. Spectres RMN

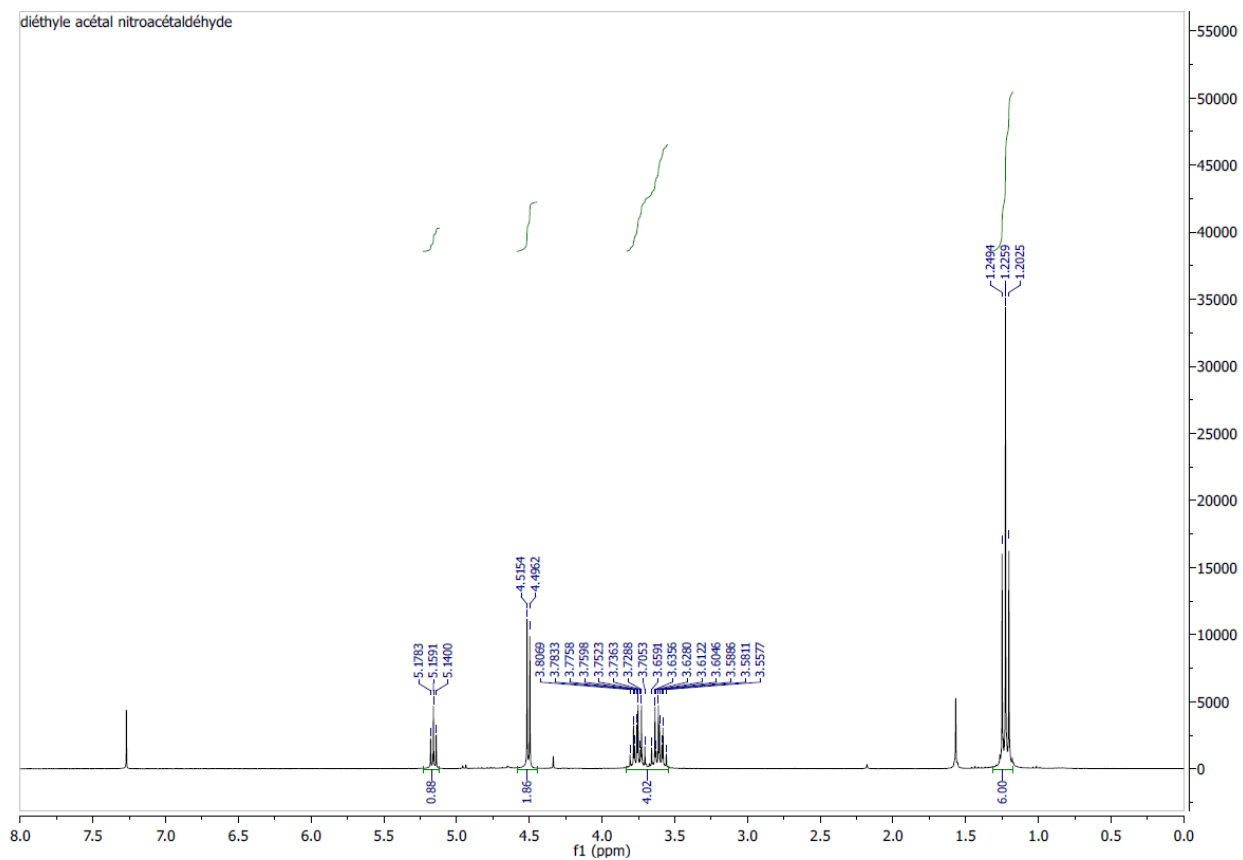
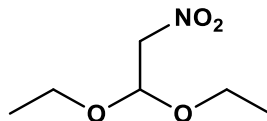
Chapitre 2 : Complément à l'article

Suivi de la réaction du produit (16) mélangé avec 1 équivalent de 2-HMP dans le CDCl_3

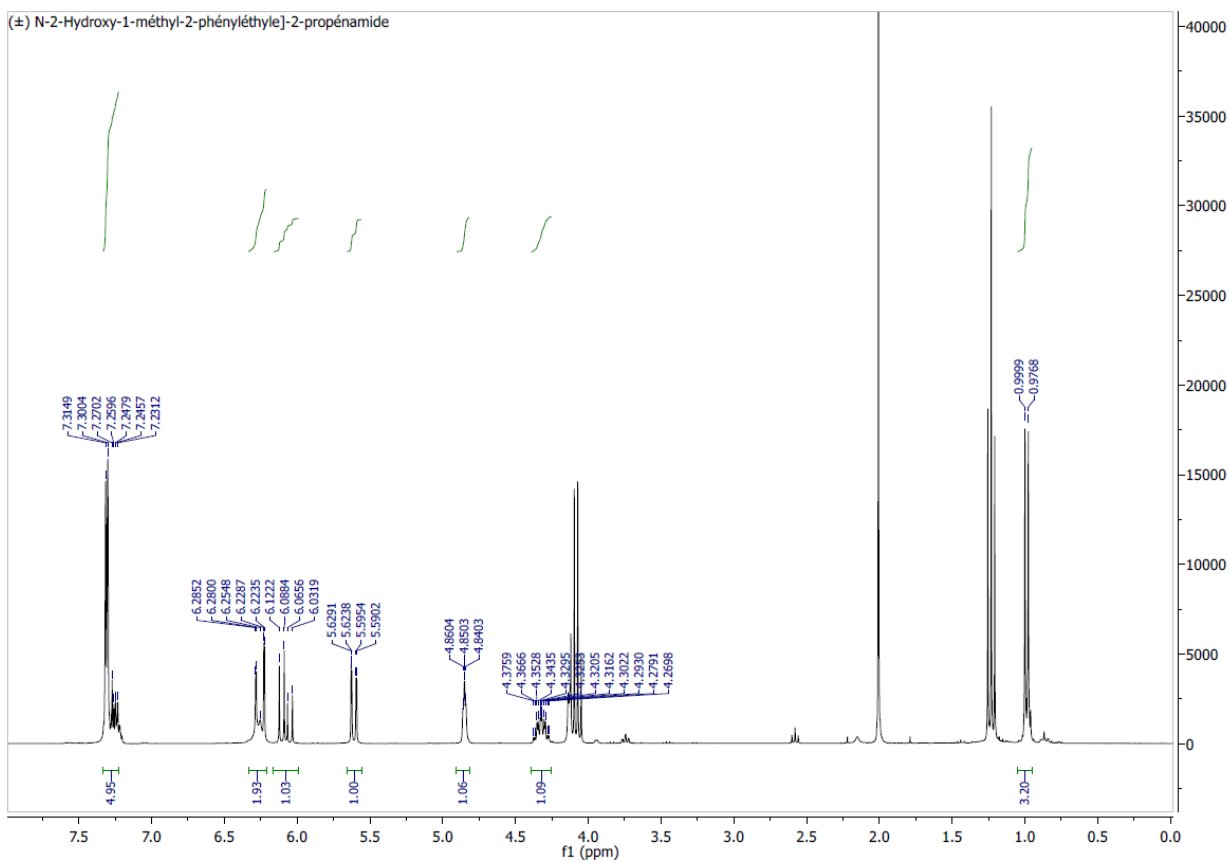
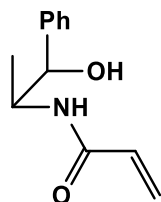


Chapitre 3 : Tentative de contrôle de la cycloaddition 1,3-dipolaire via un noréphédrine

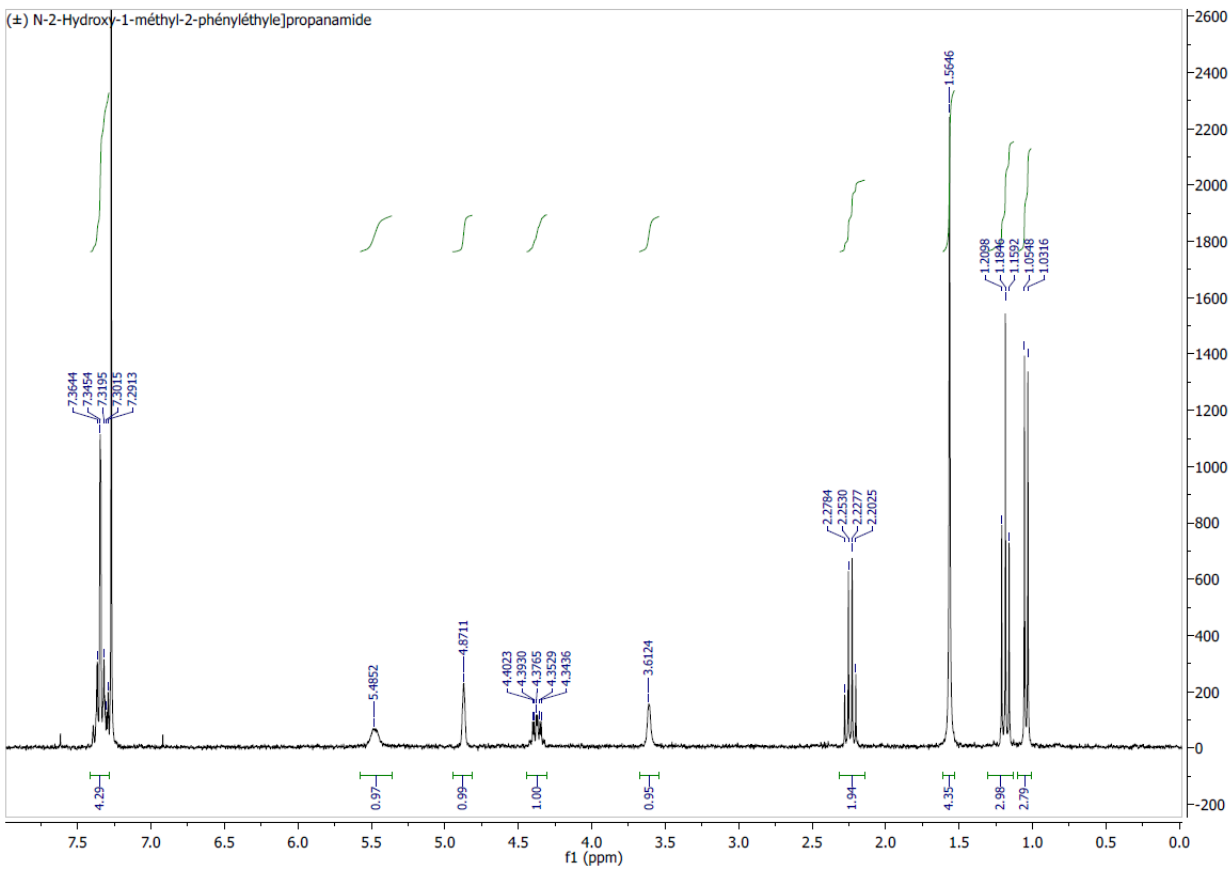
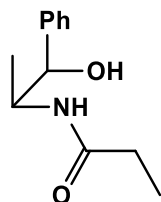
Diéthylacétal nitroacétaldéhyde⁴⁶



(±) *N*-[2-Hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl]-2-propénamide



(±) N-[2-Hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl]propanamide



ANNEXE B

[Chapitre 1: Information supplémentaire de l'article]

Table of Contents

1. NMR Spectral Data	S2-S43
2. X-Ray Data	S44-S45
3. Analytical Data	S46

NMR Data

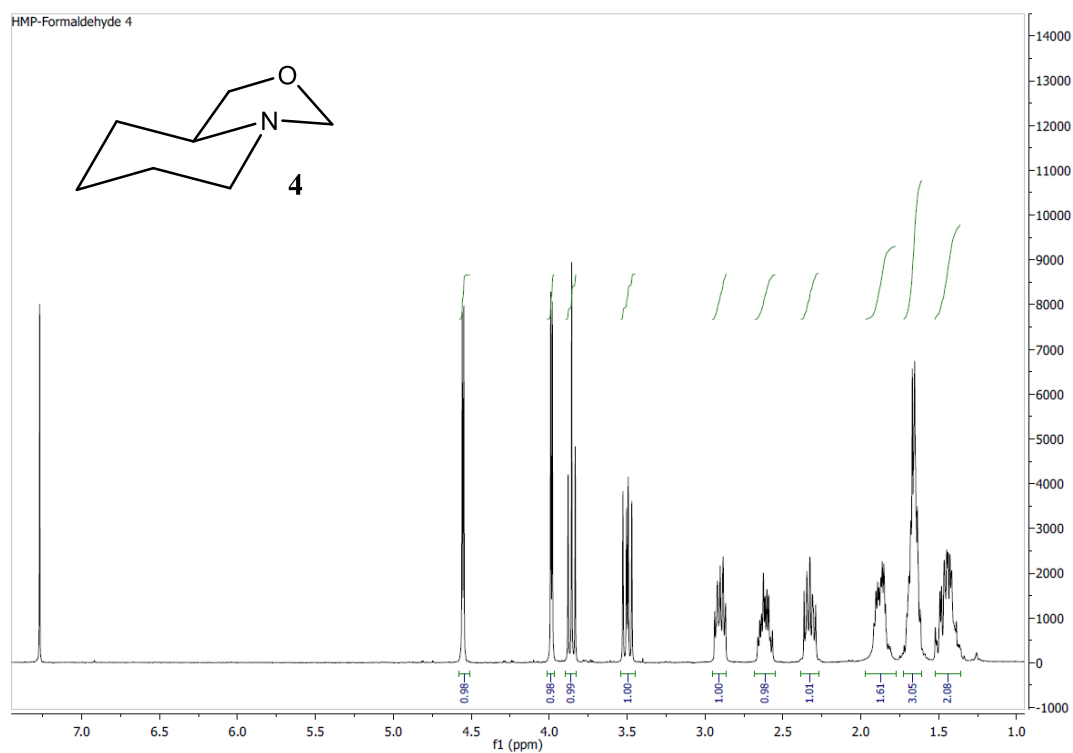


Figure S1. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**4**)

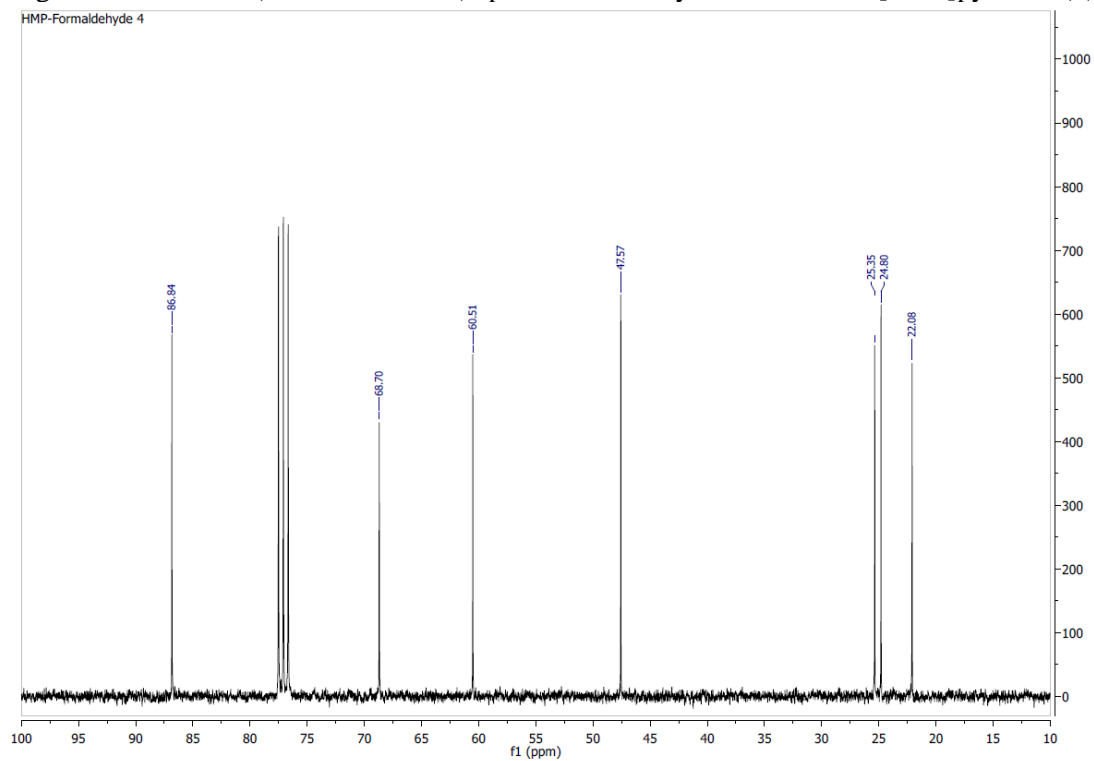


Figure S2. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**4**)

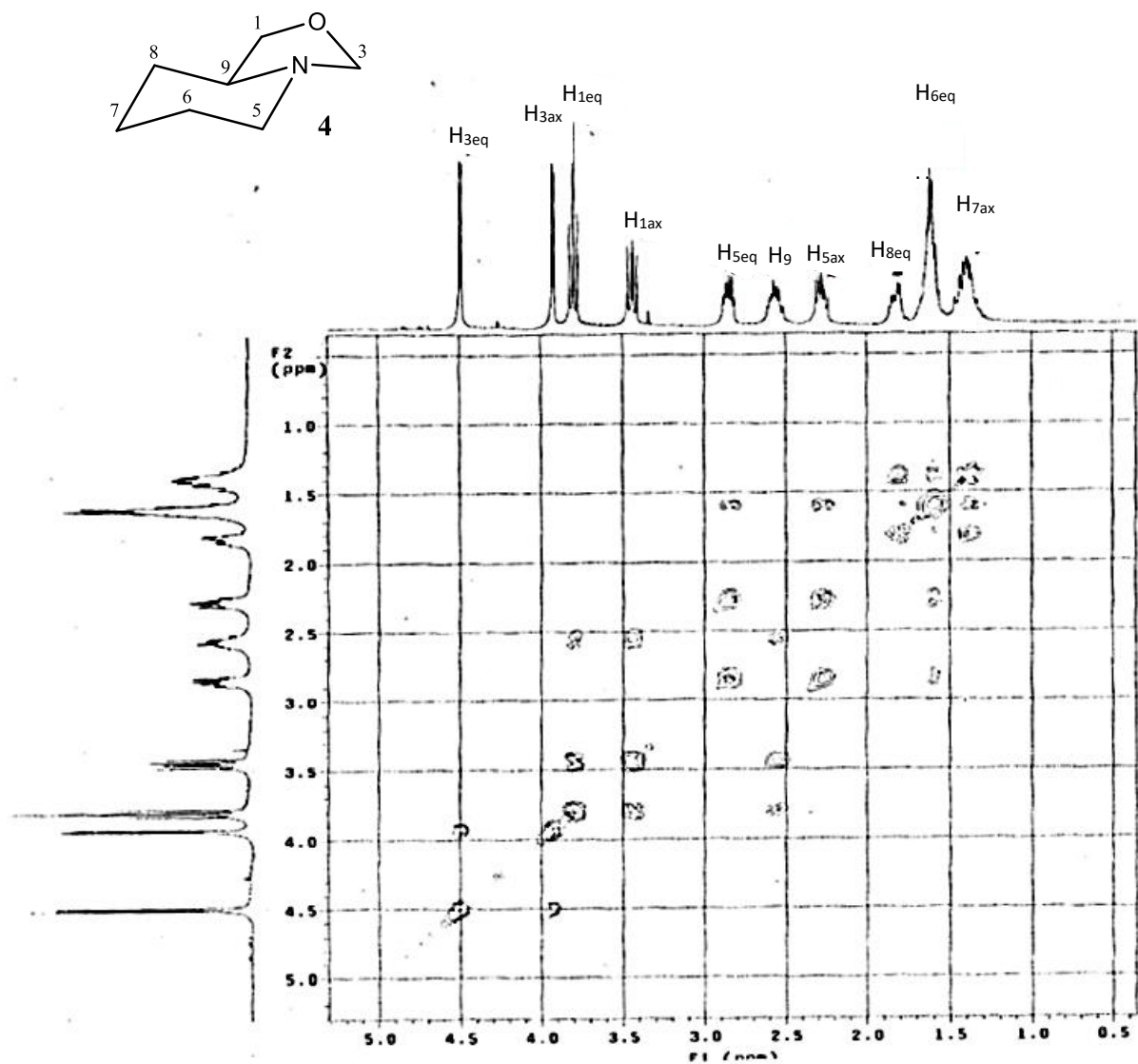


Figure S3. ^1H - ^1H COSY NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (4)

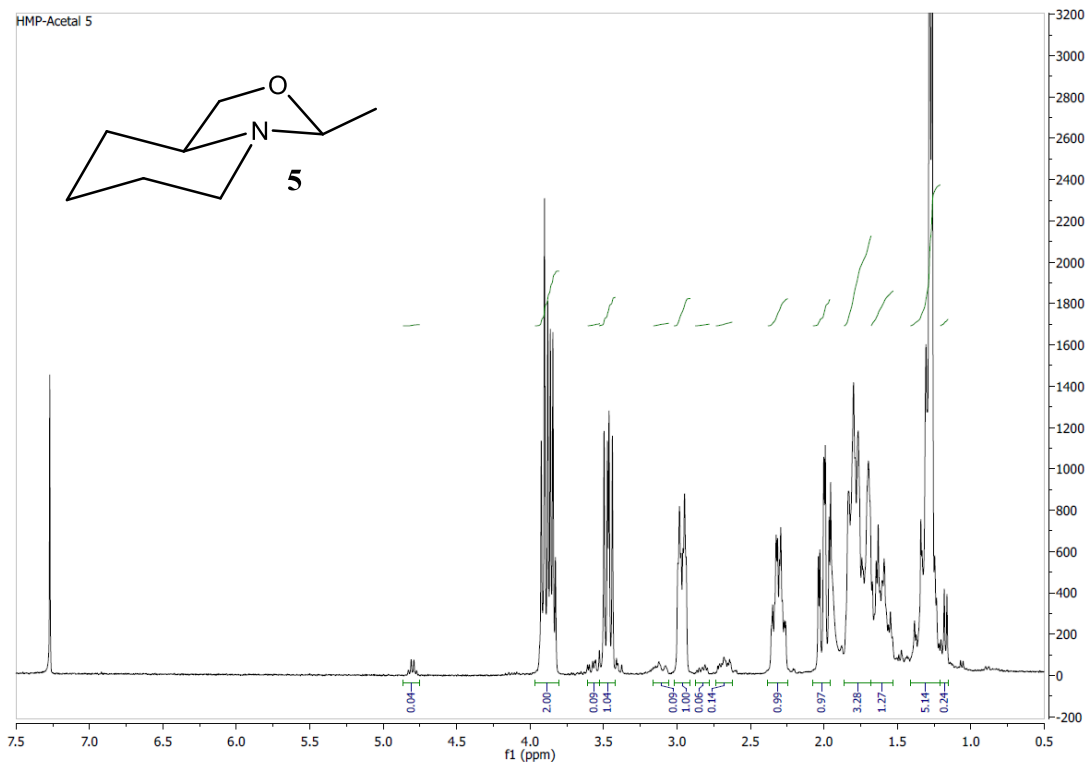


Figure S4. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-methyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**5**)

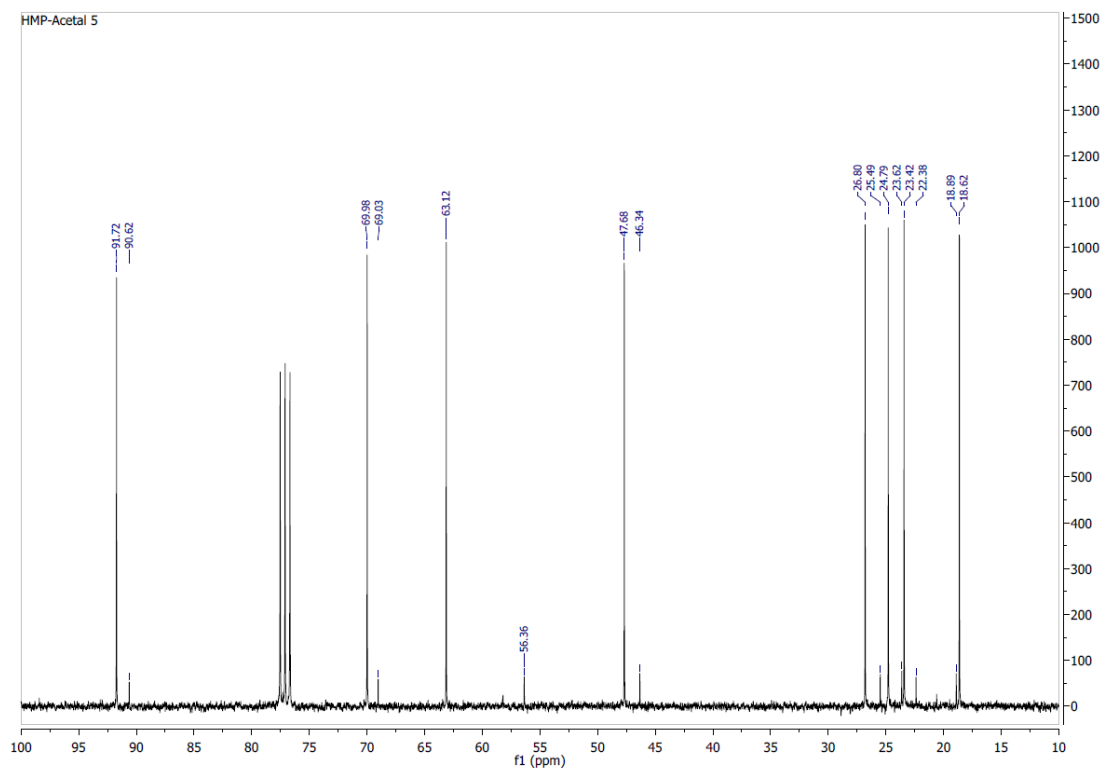


Figure S5. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-methyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**5**)

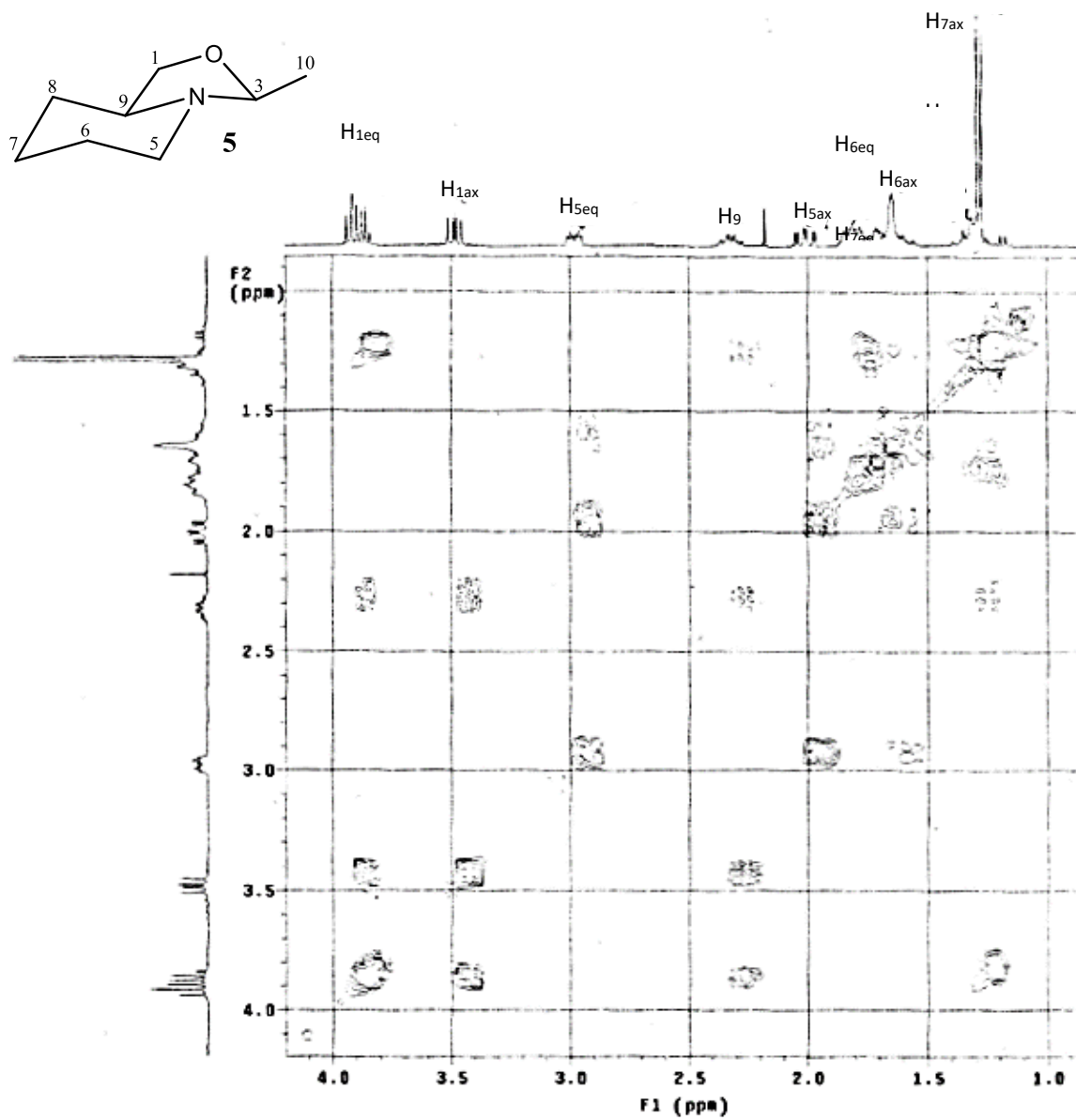


Figure S6. ^1H - ^1H COSY NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-methyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (5)

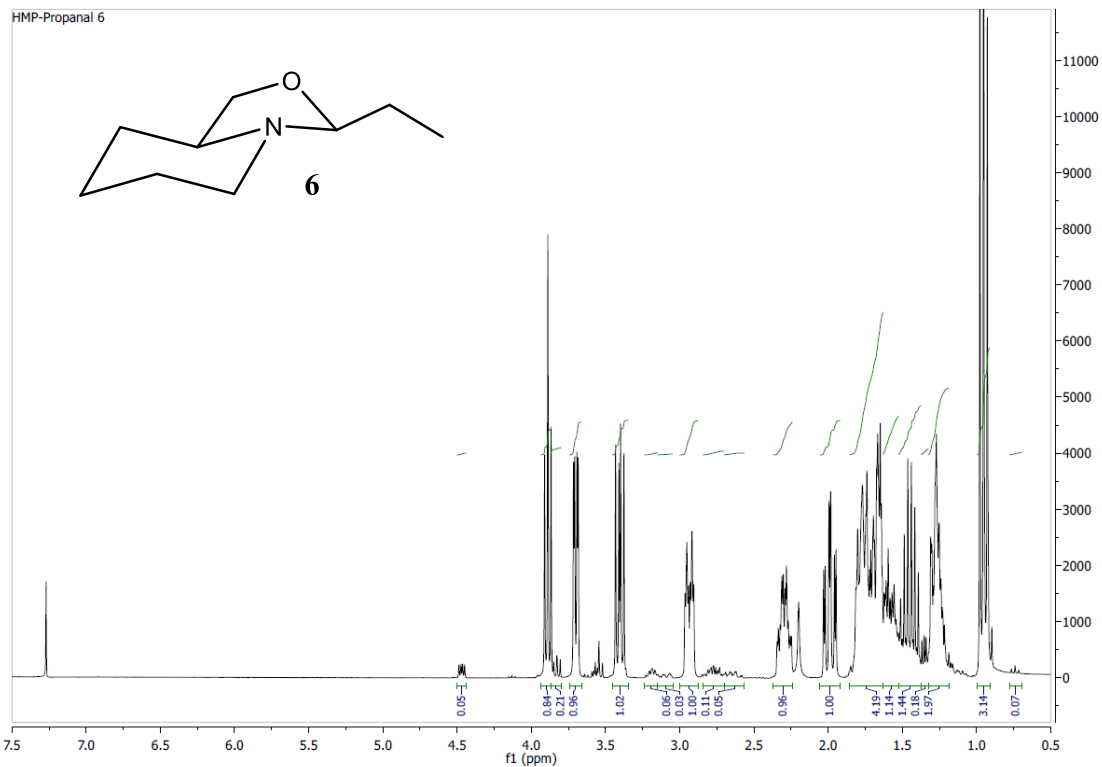


Figure S7. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**6**)

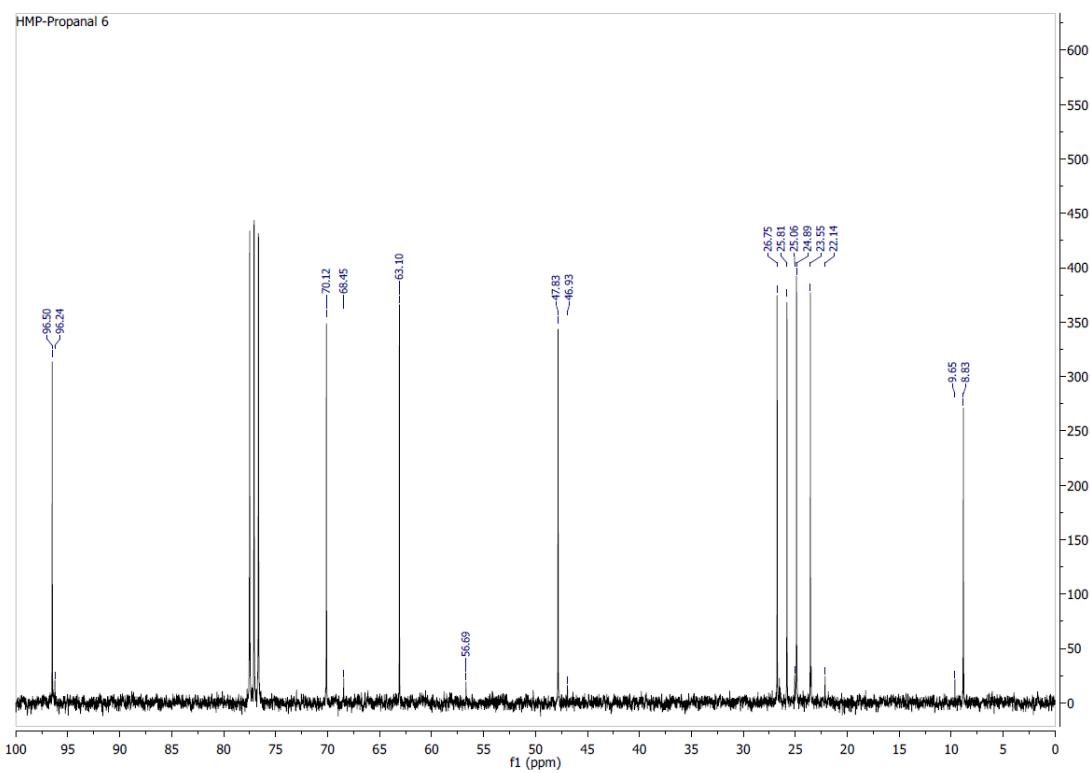


Figure S8. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**6**)

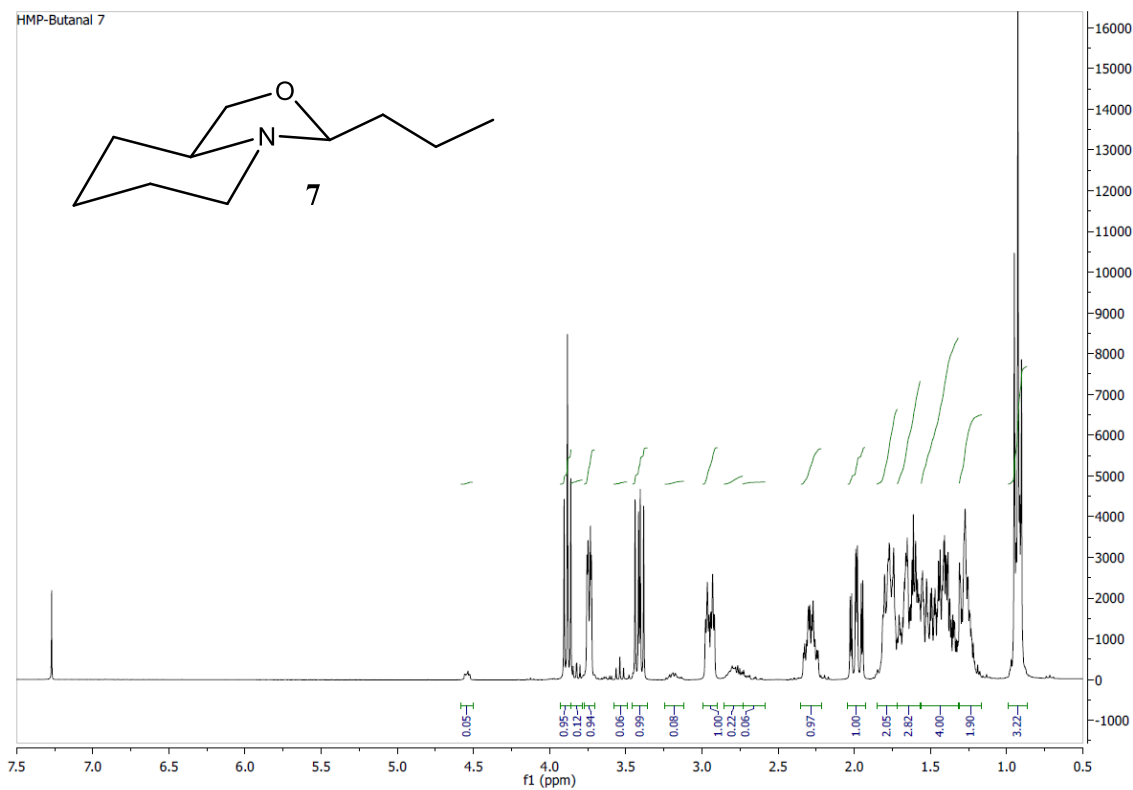


Figure S9. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-propyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (7)

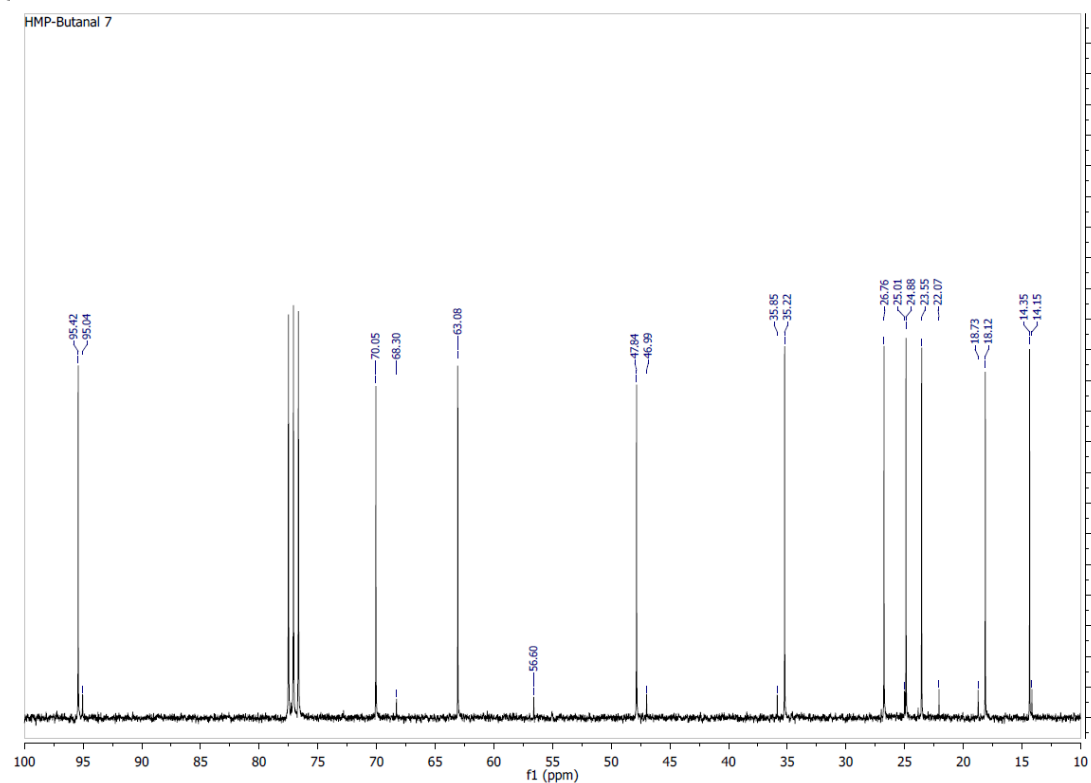


Figure S10. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-propyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (7)

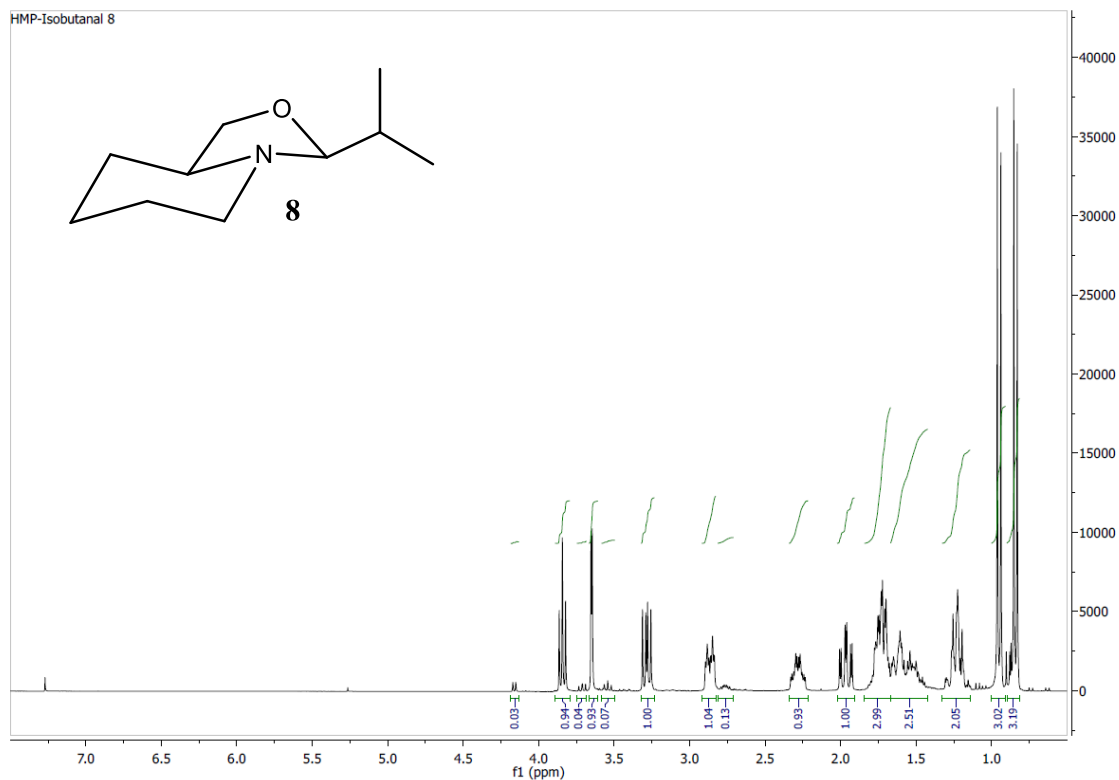


Figure S11. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-isopropyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**8**)

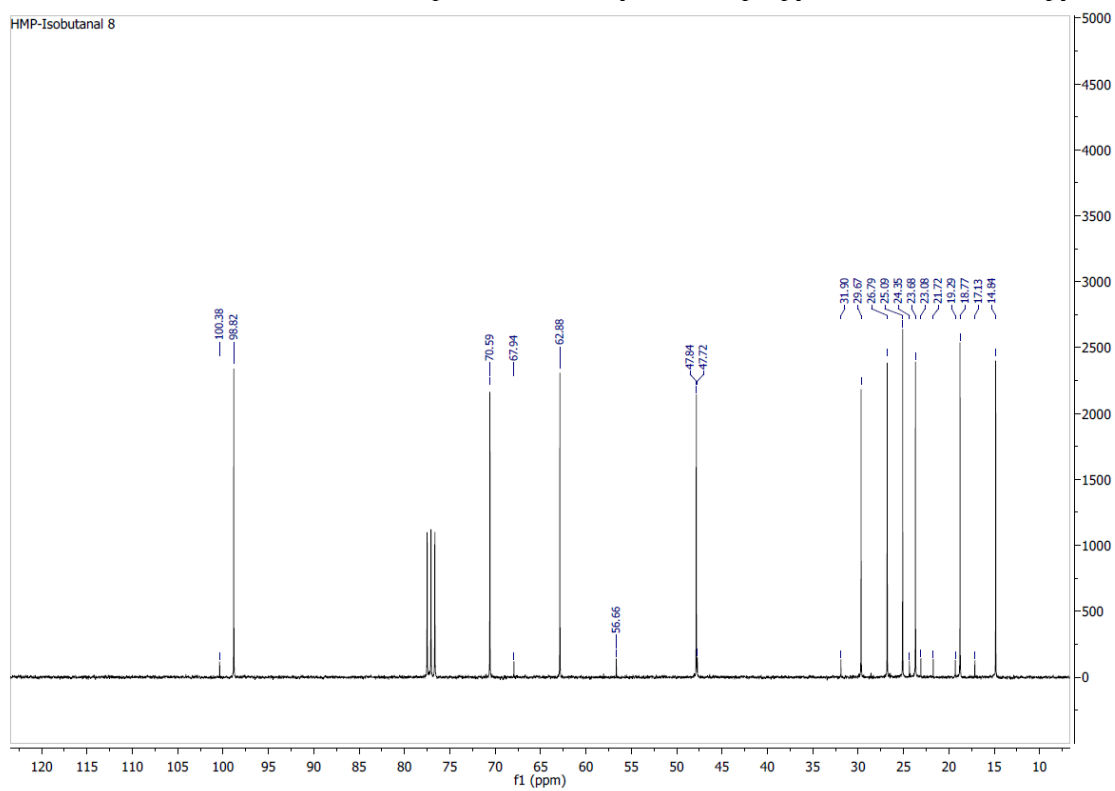


Figure S12. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-isopropyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**8**)

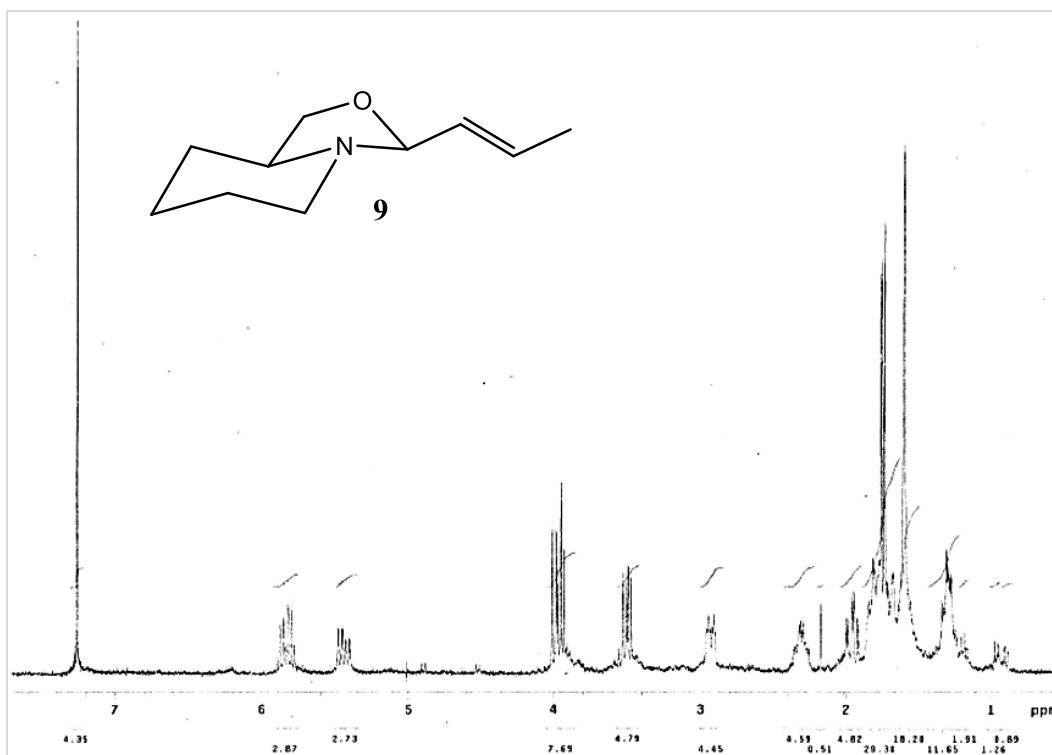


Figure S13. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-(1-propenyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (9)

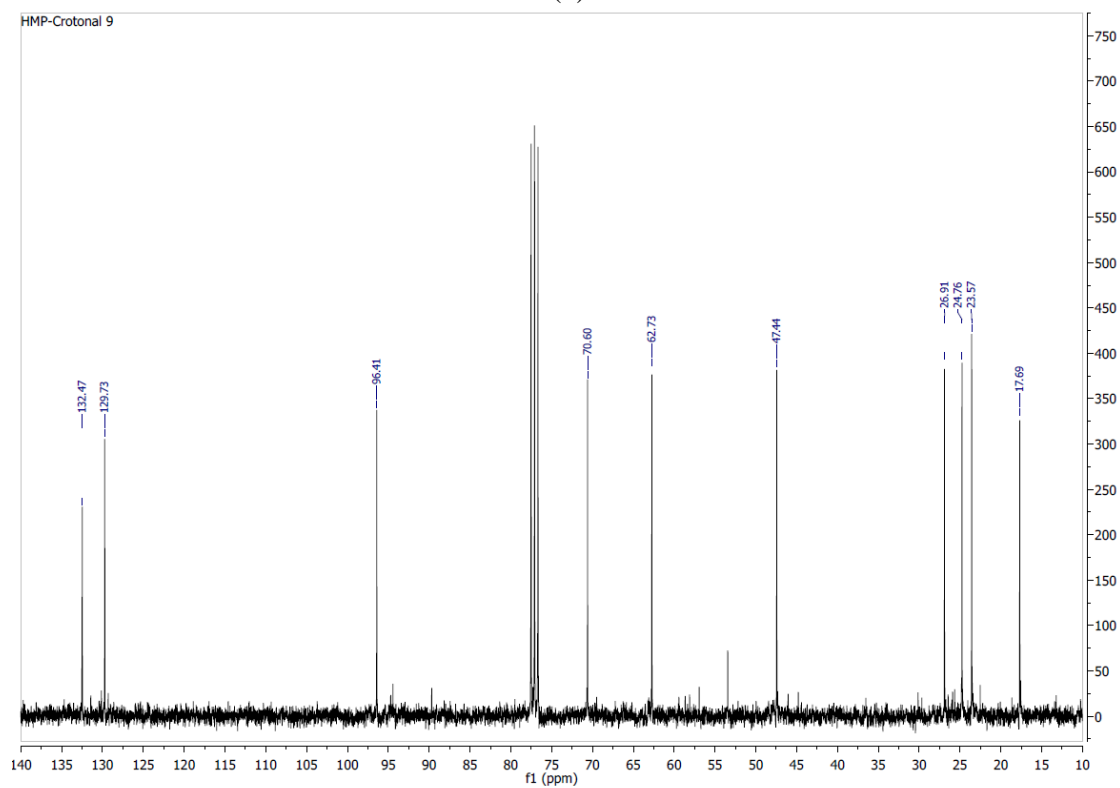


Figure S14. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-(1-propenyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (9)

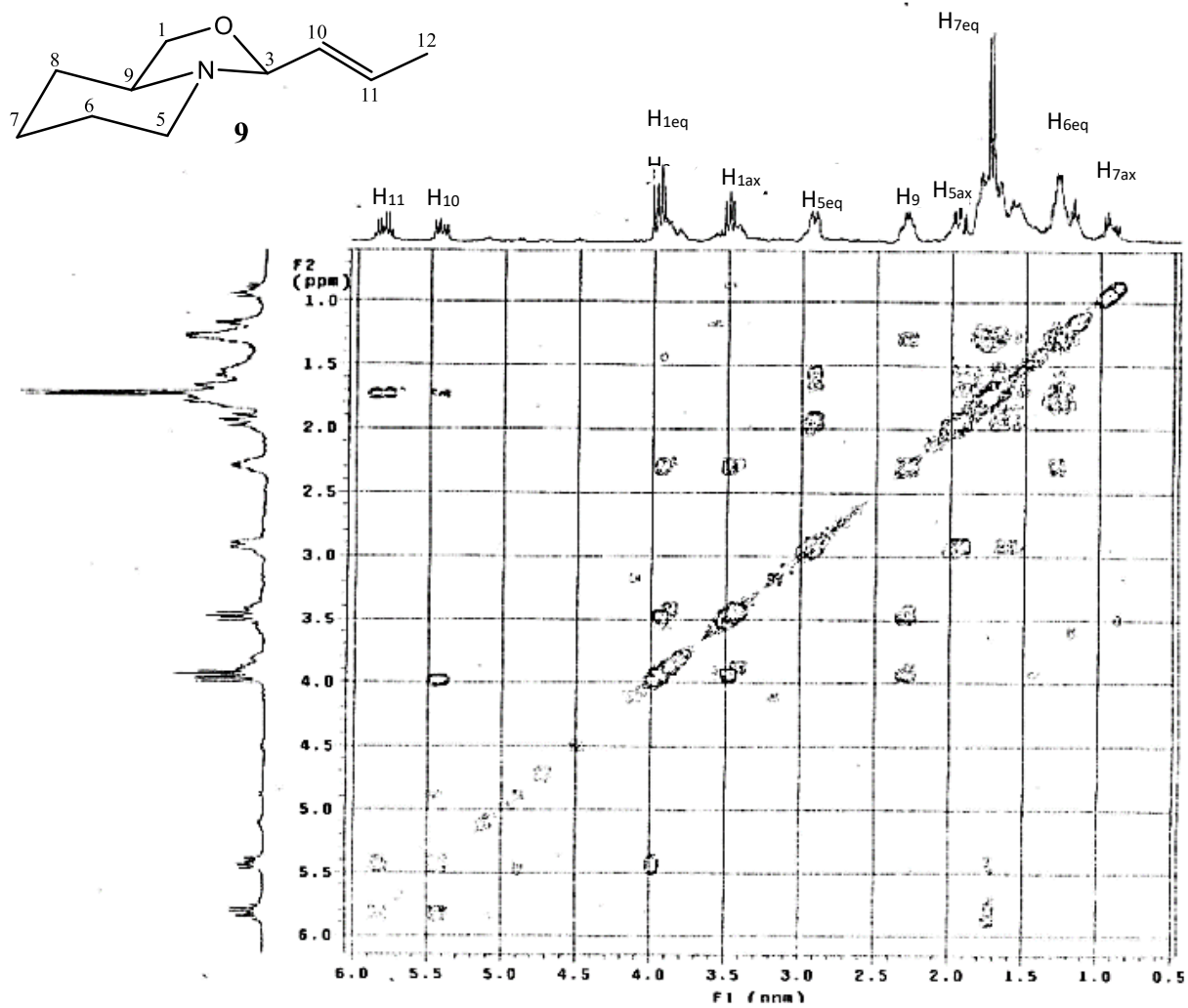


Figure S15. ^1H - ^1H COSY NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(1-propenyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**9**)

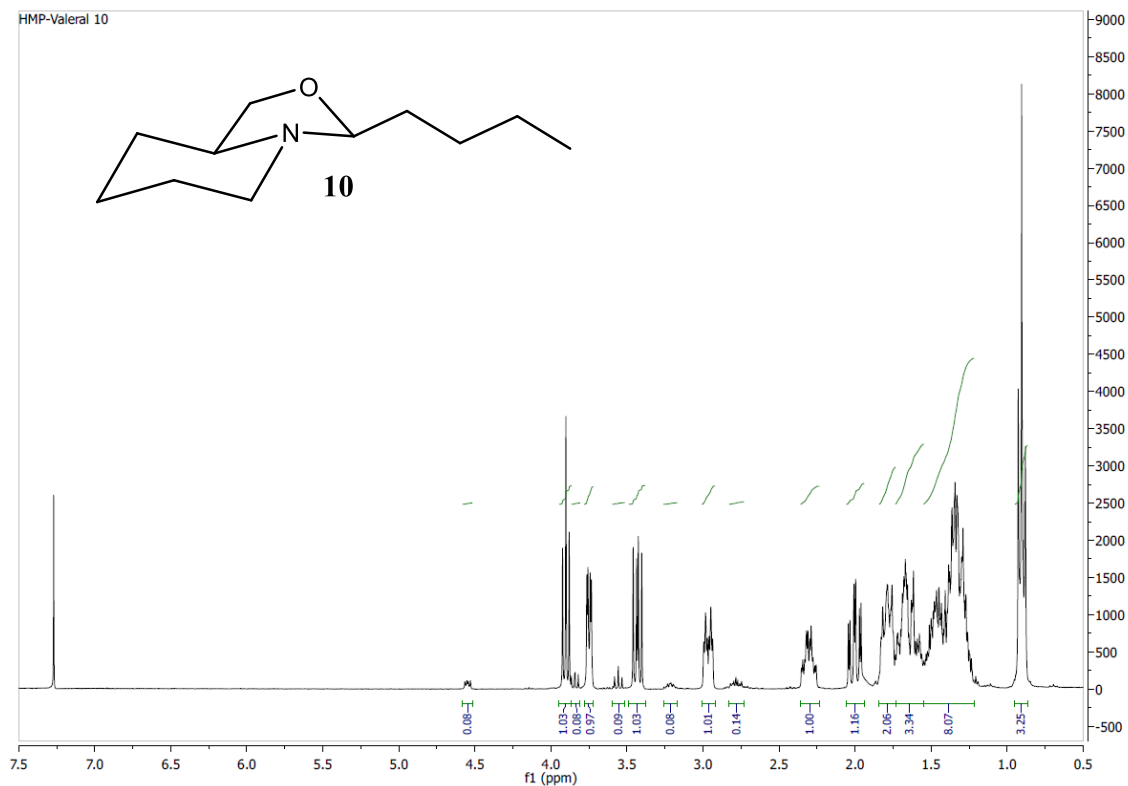


Figure S16. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-butyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**10**)

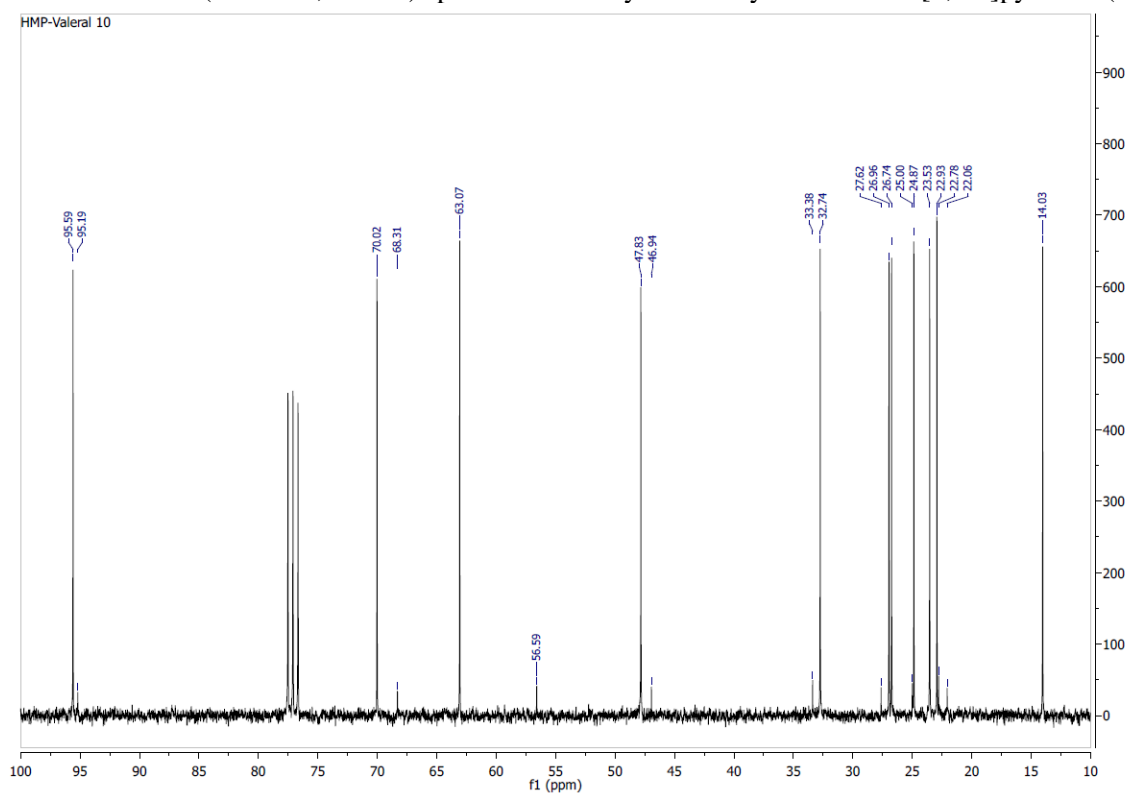


Figure S17. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-butyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**10**)

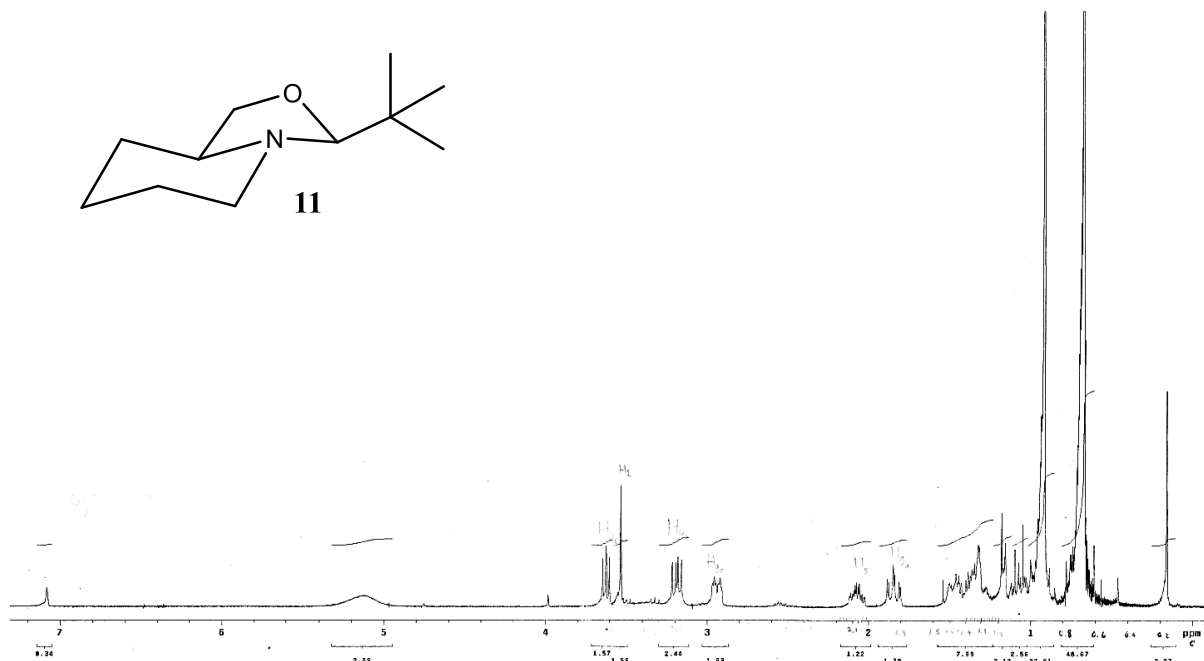


Figure S18. ^1H NMR (300MHz, C_6D_6) spectra of Hexahydro-3-t-butyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**11**)

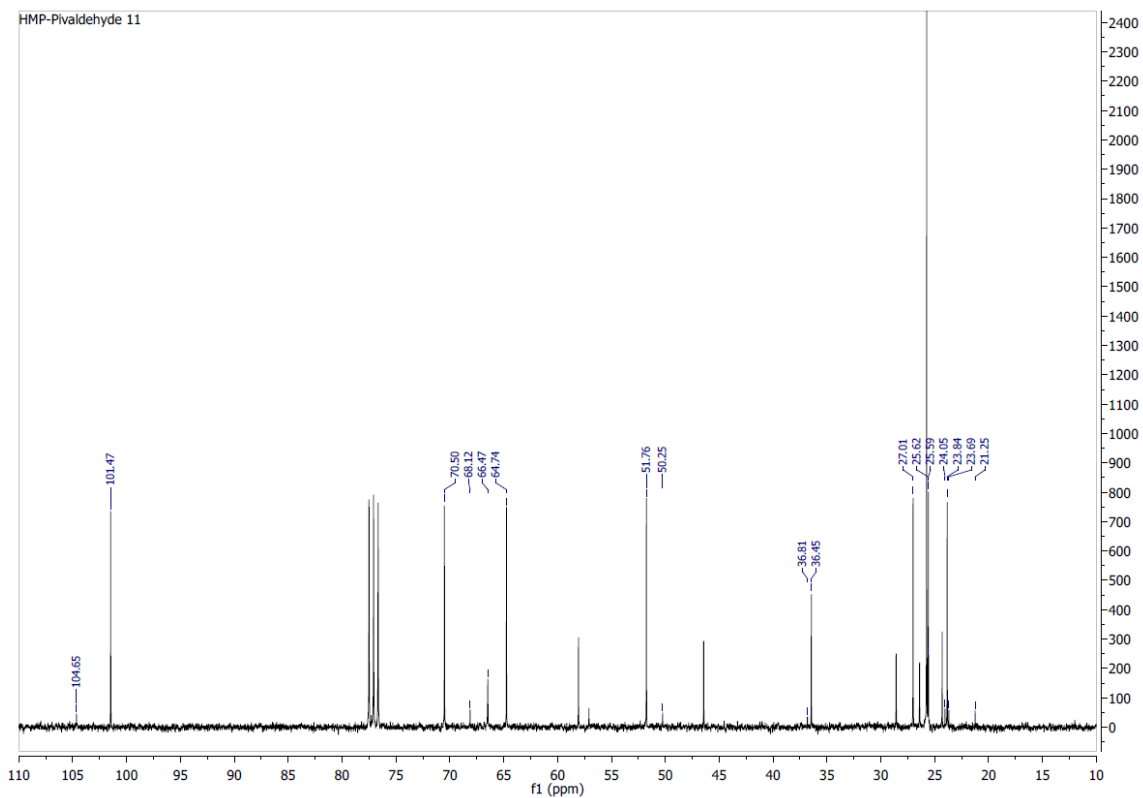


Figure S19. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-t-butyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**11**)

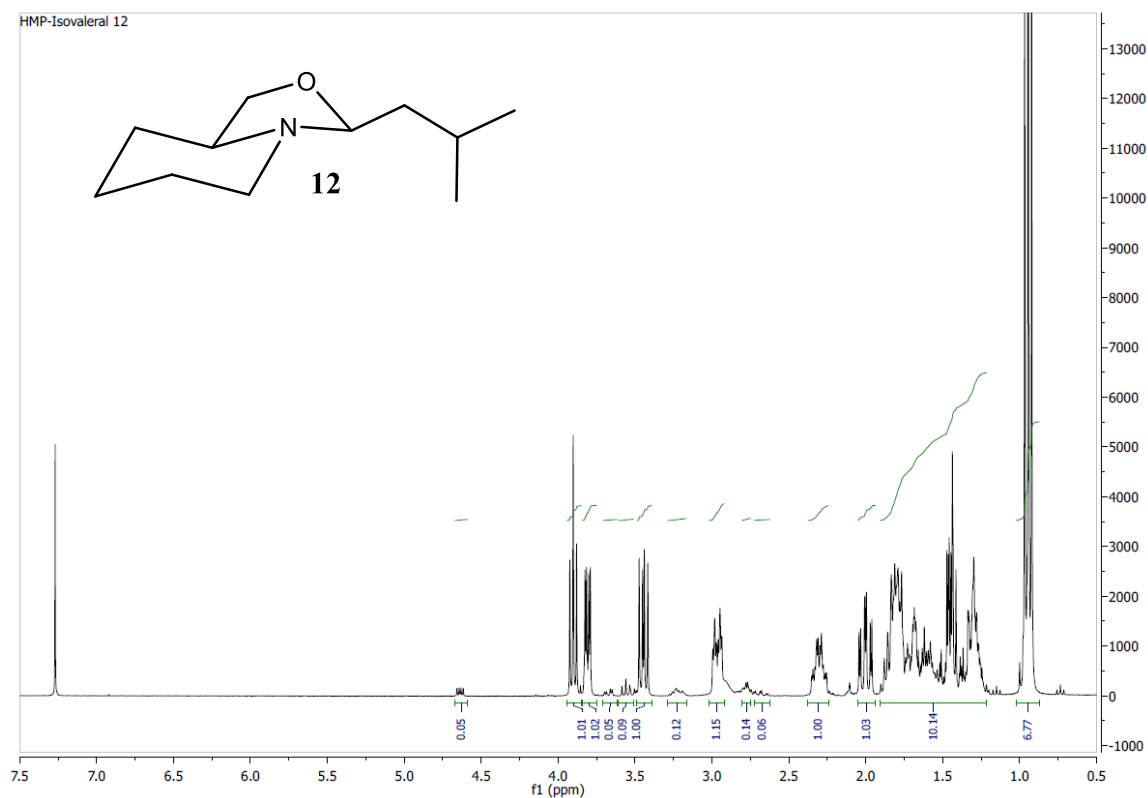


Figure S20. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-isobutyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (12)

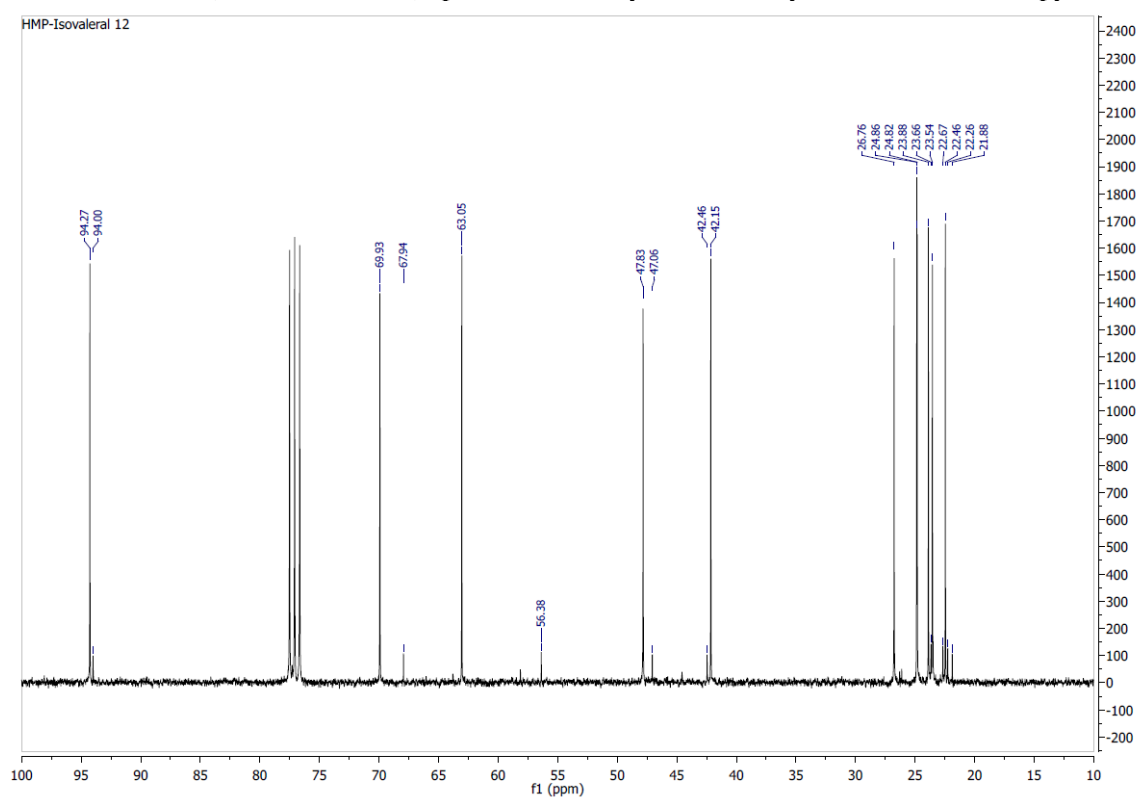


Figure S21. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-isobutyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (12)

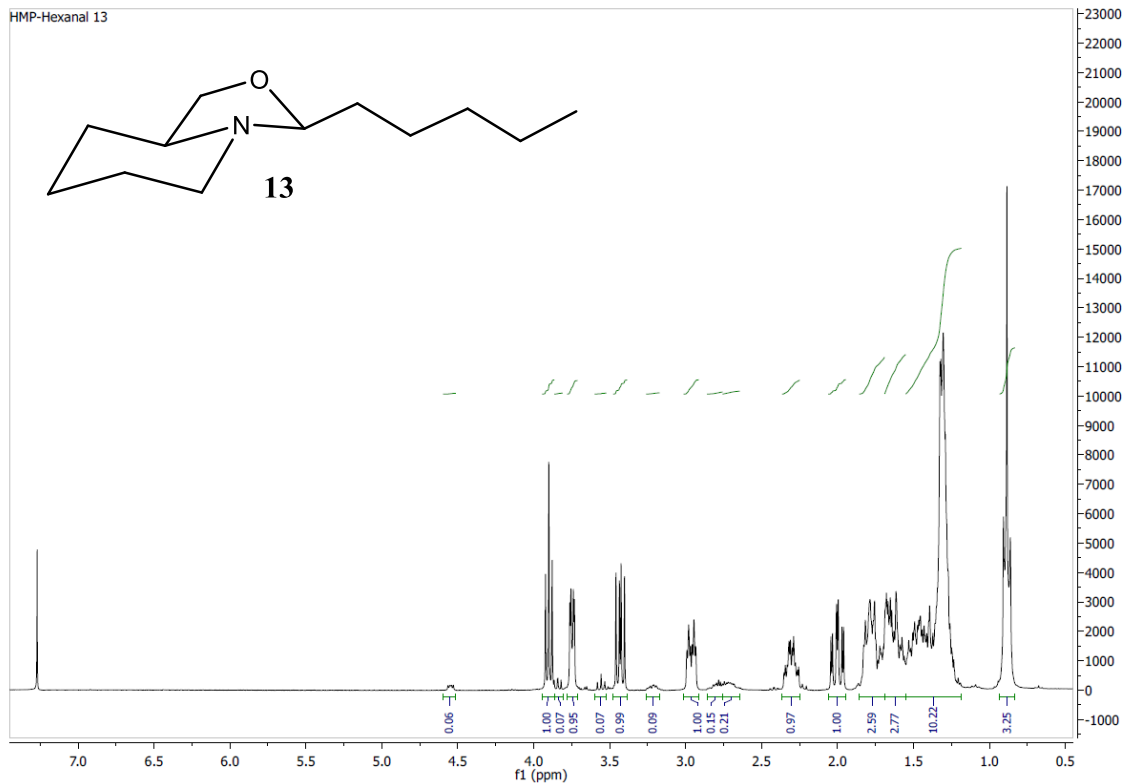


Figure S22. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-pentyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**13**)

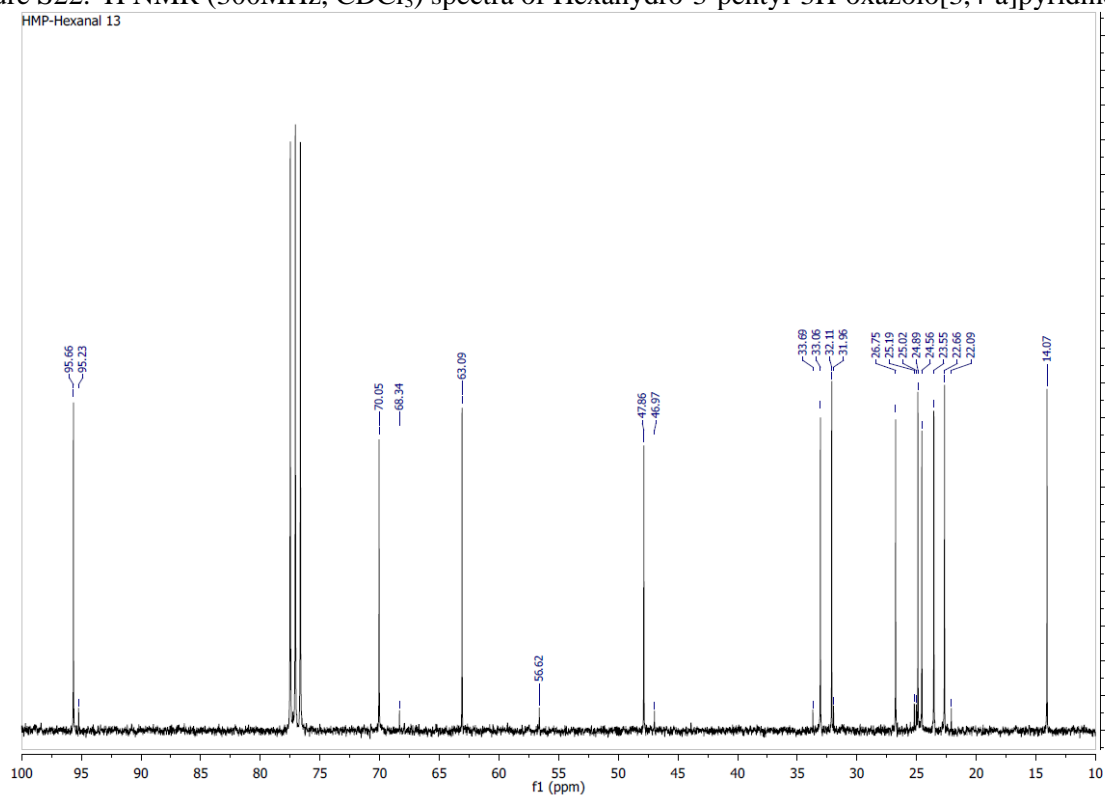


Figure S23. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-pentyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**13**)

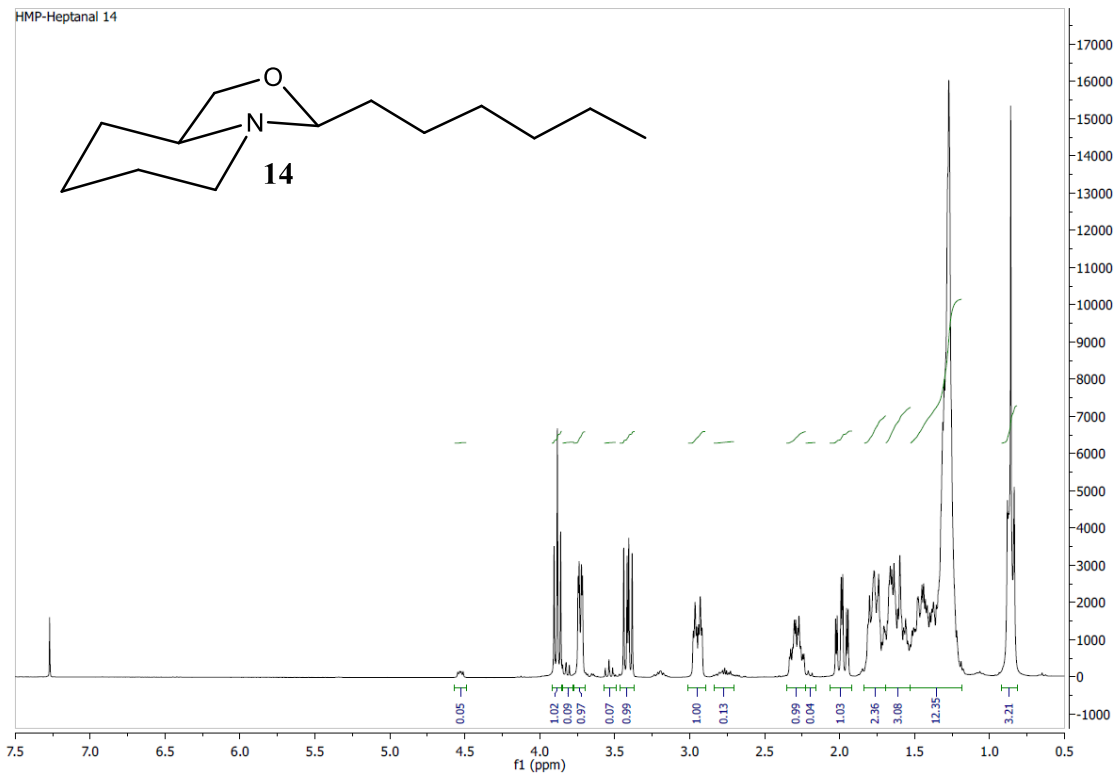


Figure S24. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-hexyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**14**)

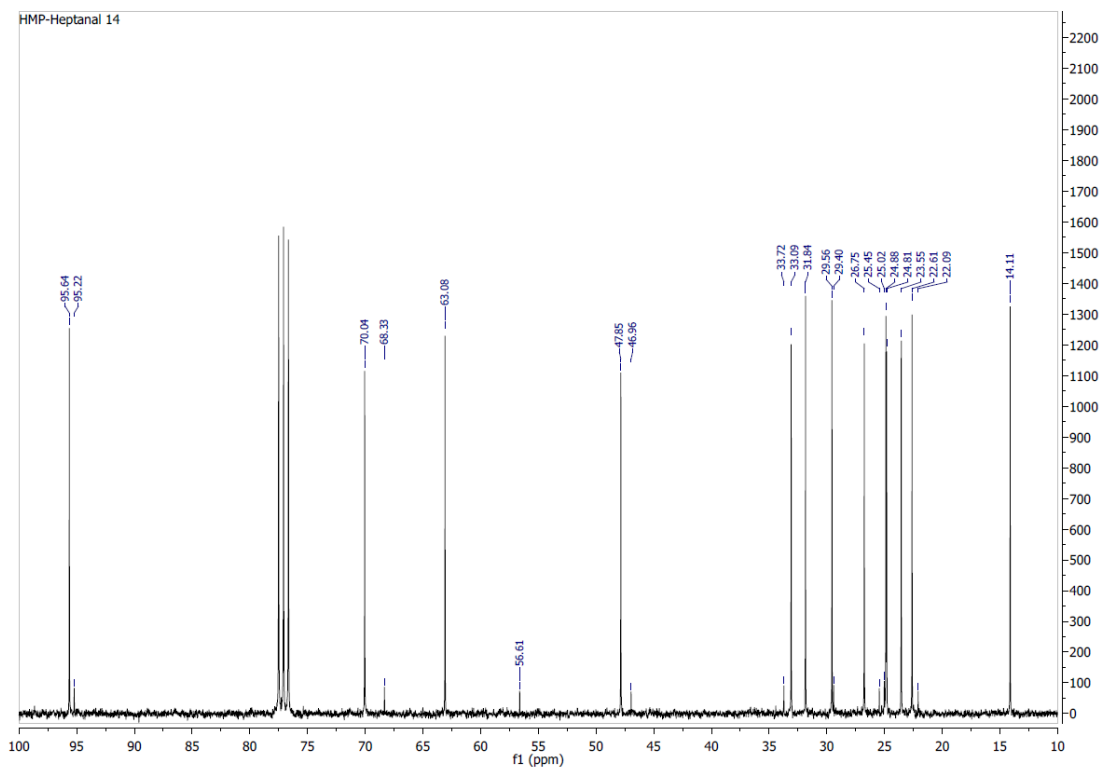


Figure S25. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-hexyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**14**)

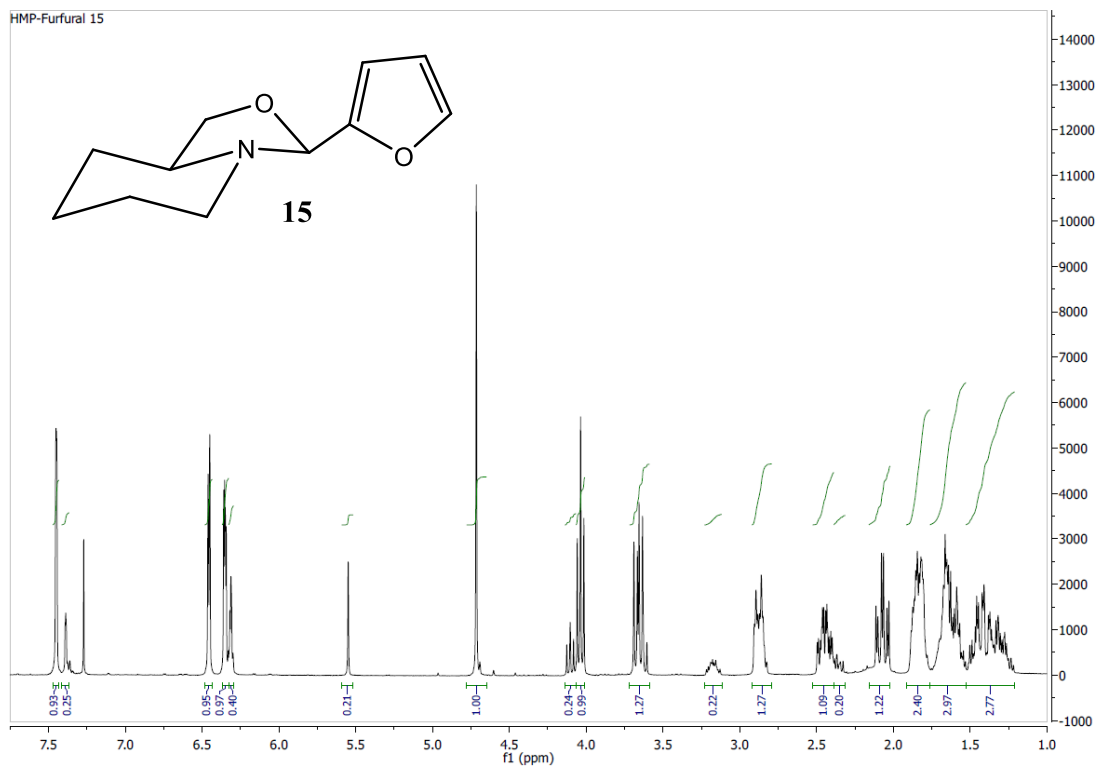


Figure S26. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**)

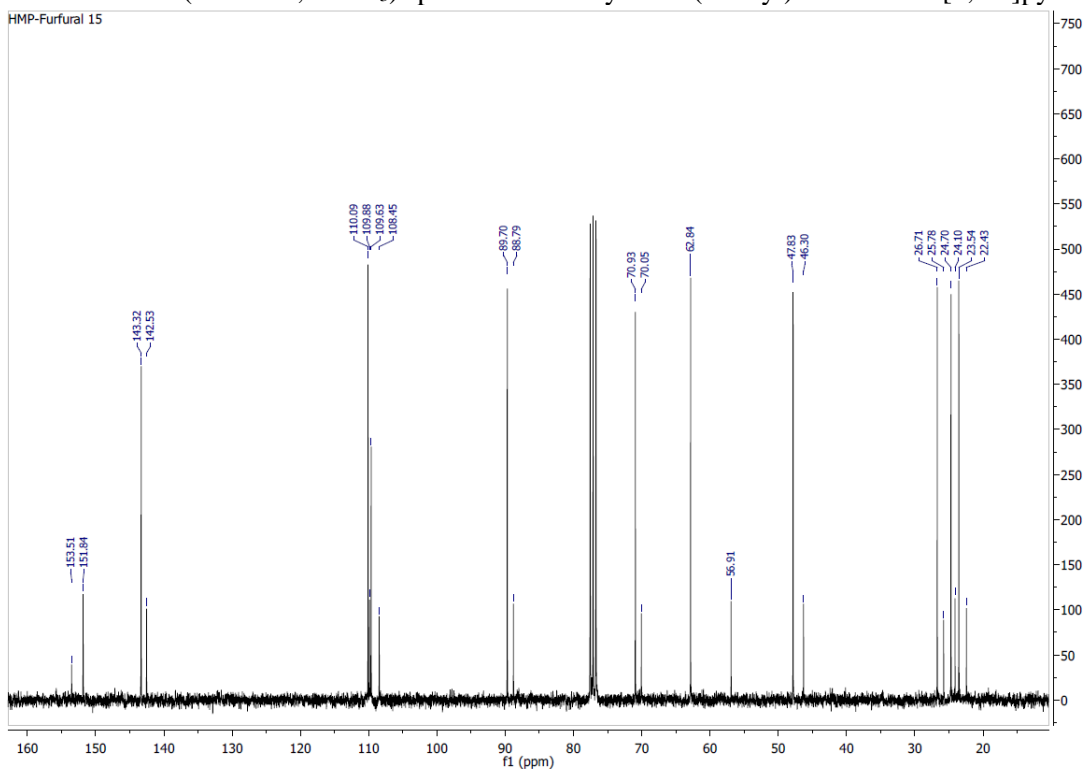


Figure S27. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**)

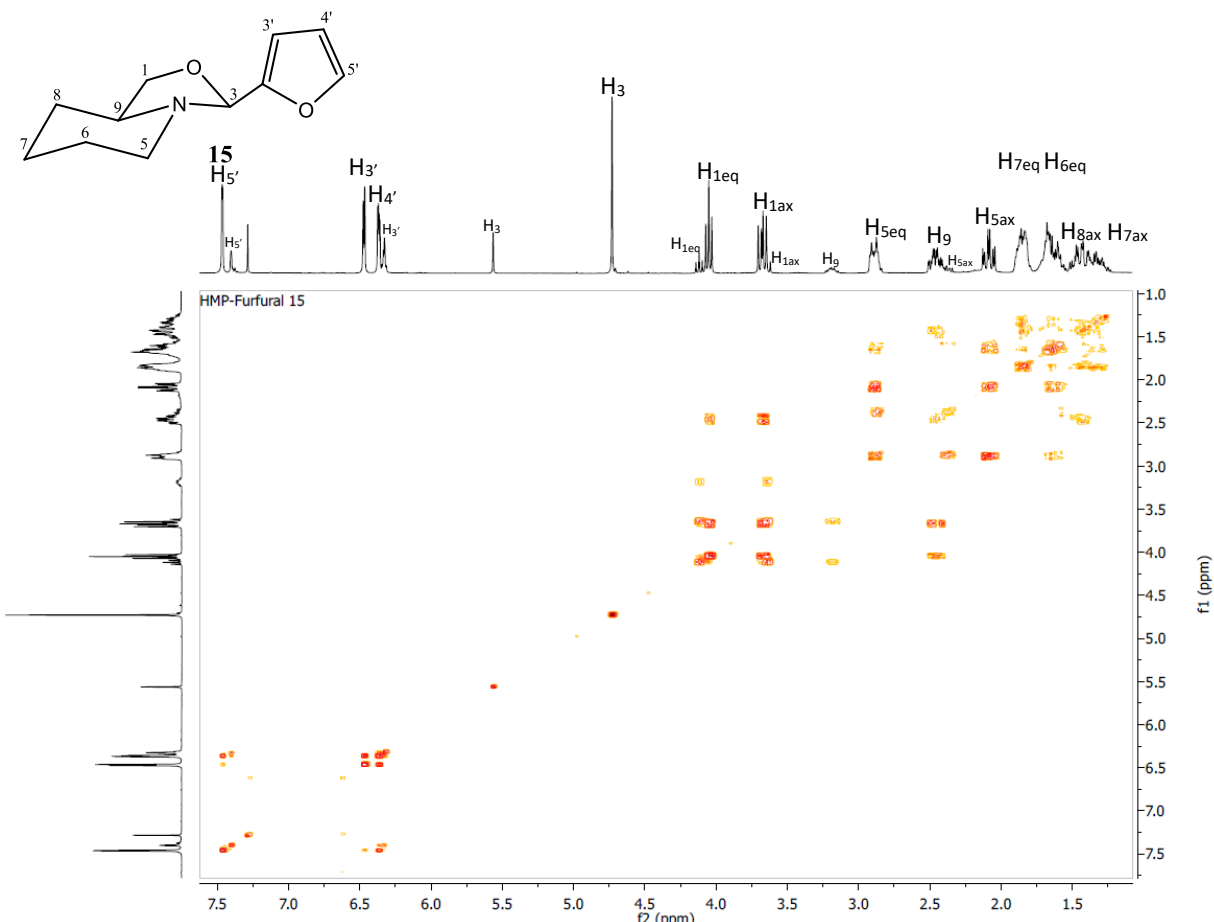


Figure S28. ^1H - ^1H COSY NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**)

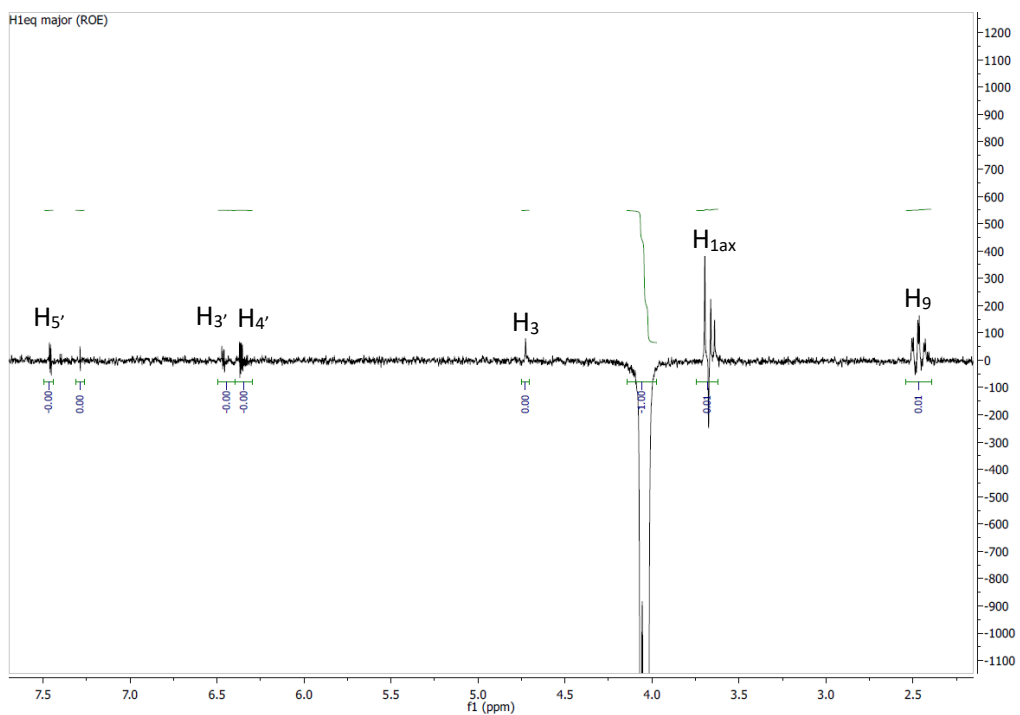


Figure S29. ^1H -ROE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-major isomer) irradiation of $\text{H}_{1\text{eq}}$

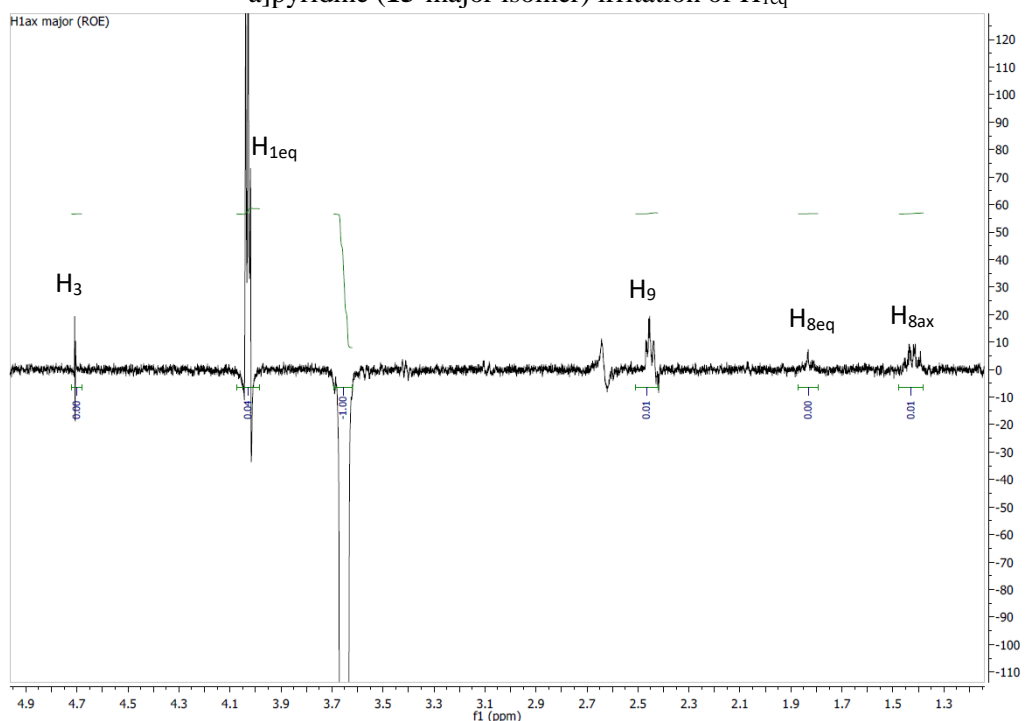


Figure S30. ^1H -ROE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-major isomer) irradiation of $\text{H}_{1\text{ax}}$

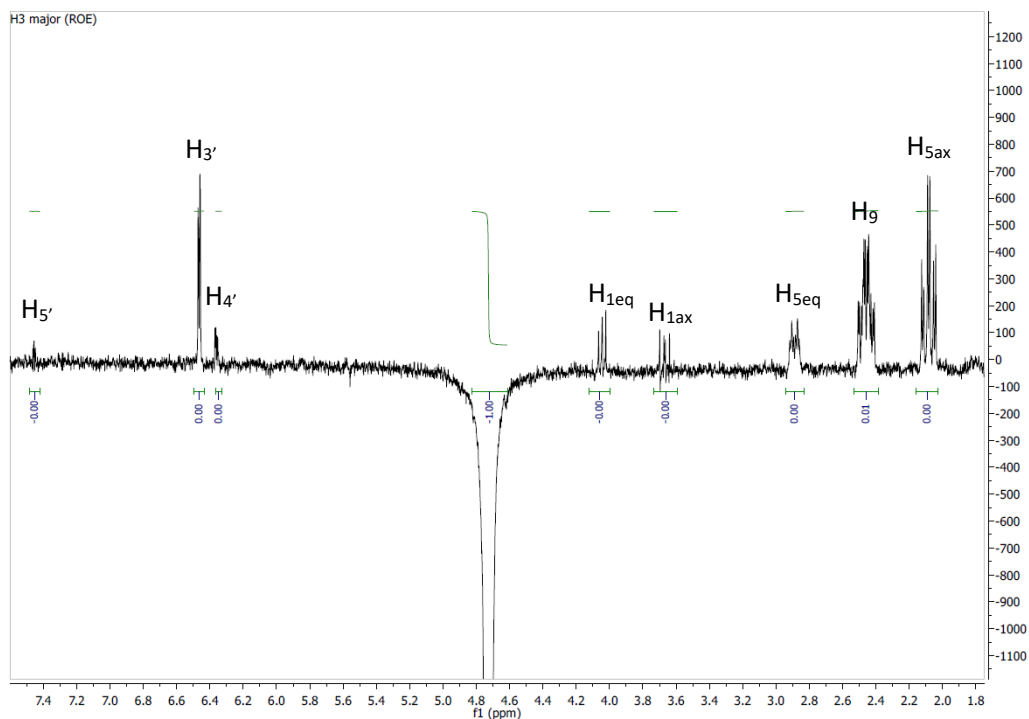


Figure S31. ^1H -ROE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-major isomer) irradiation of H_3

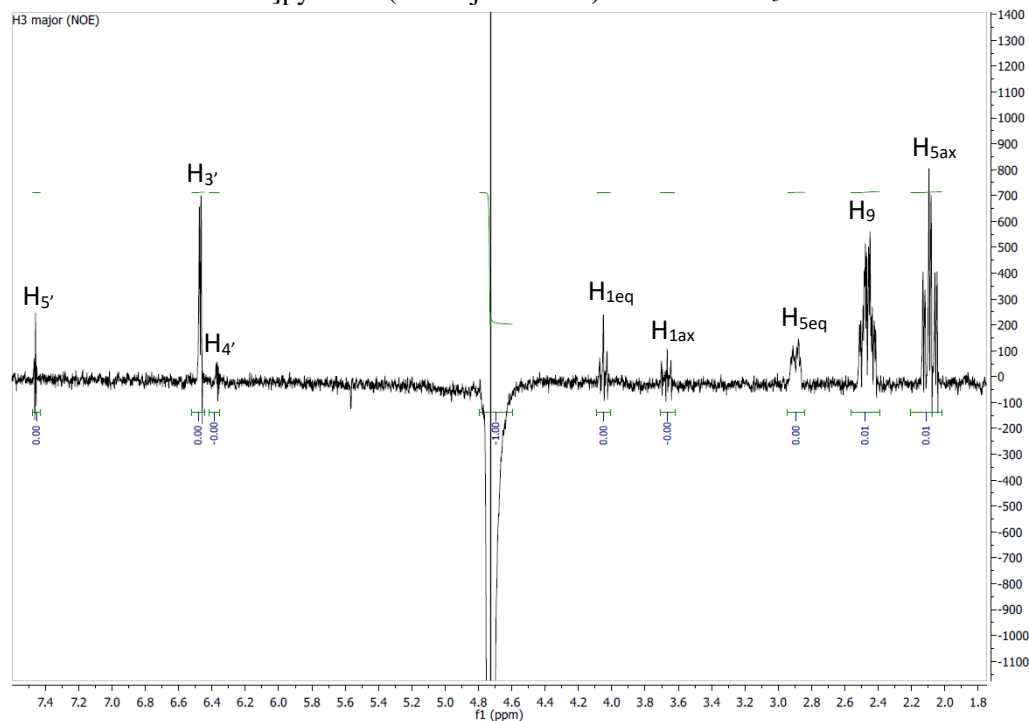


Figure S32. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-major isomer) irradiation of H_3

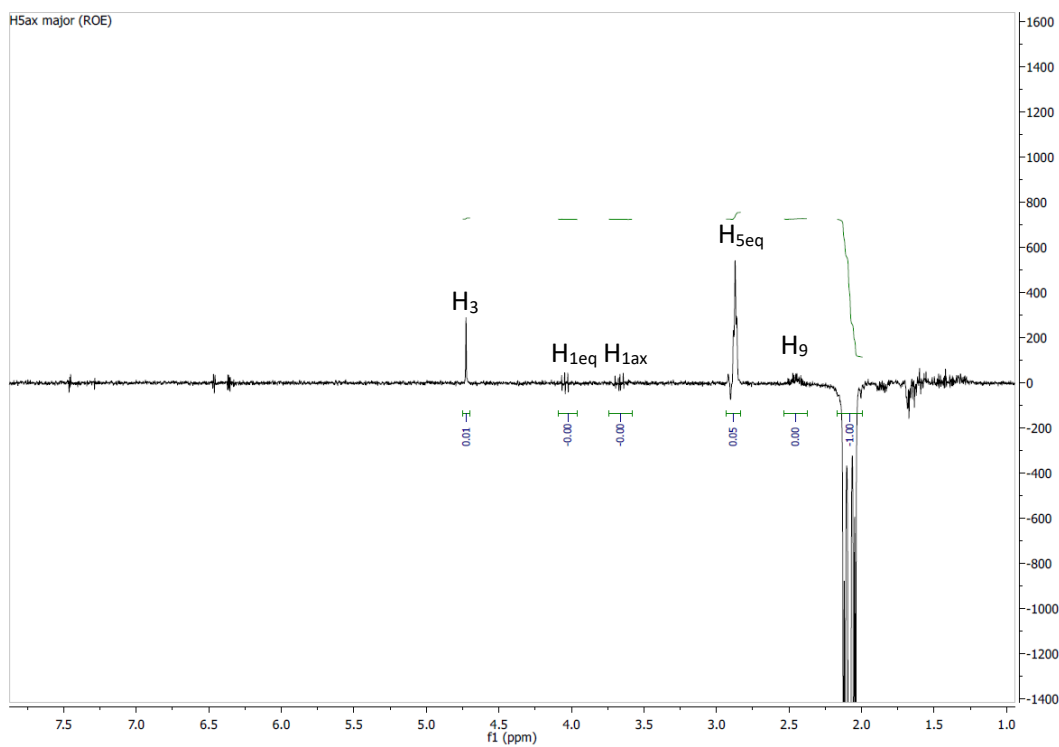


Figure S33. ^1H -ROE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-major isomer) irradiation of $\text{H}_{5\text{ax}}$

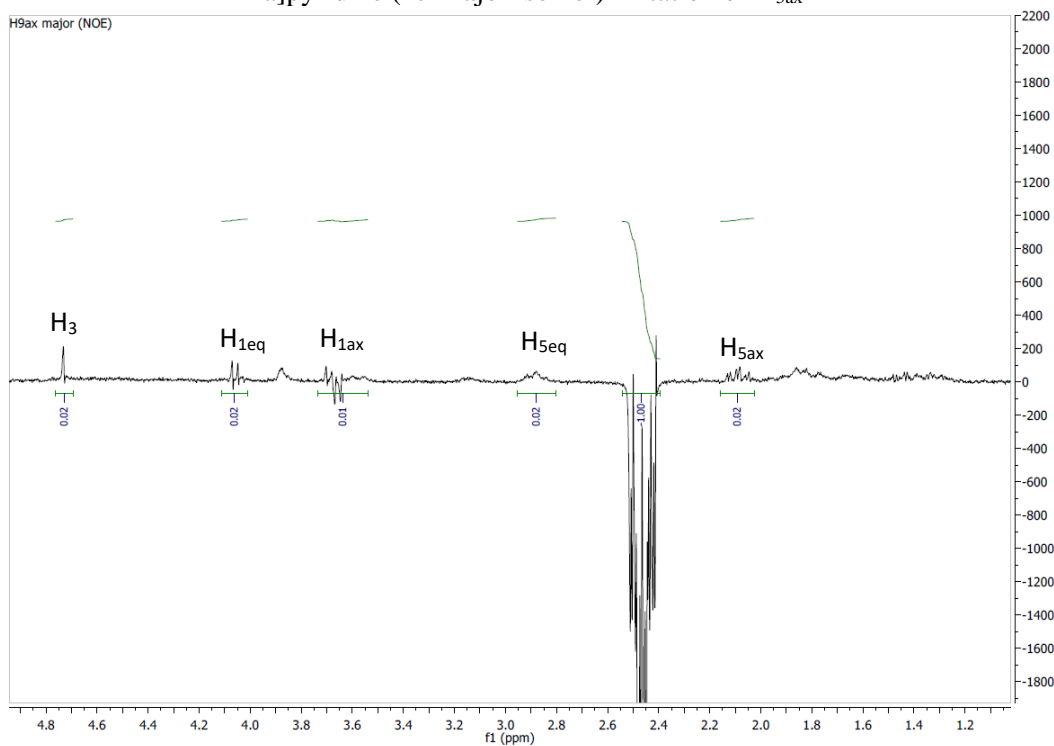


Figure S34. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-major isomer) irradiation of H_9

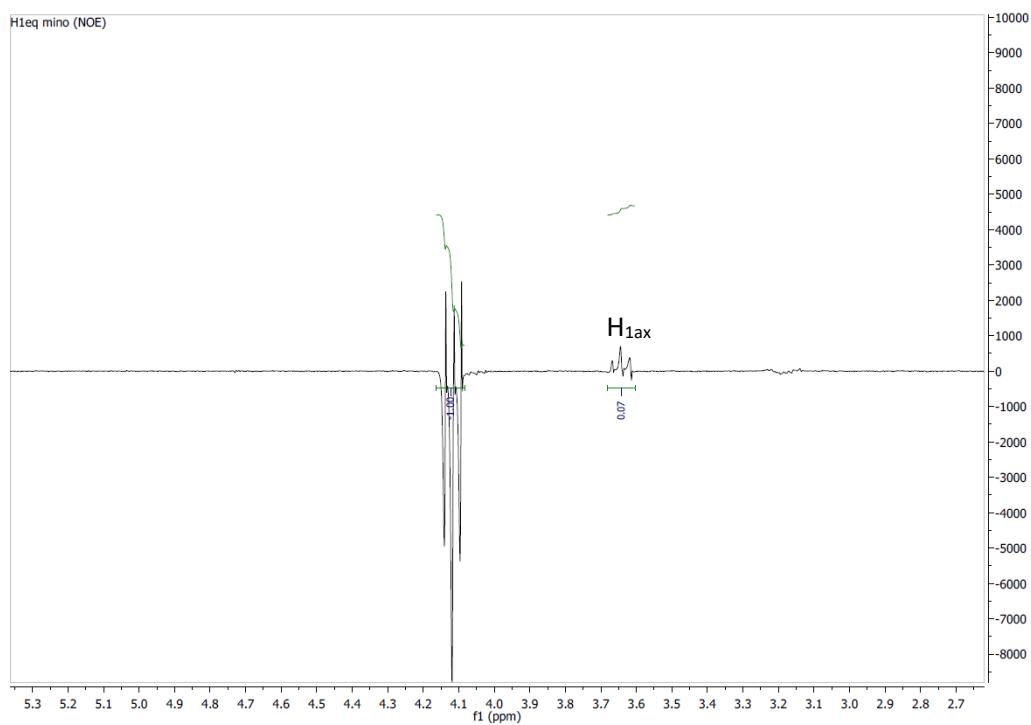


Figure S35. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-minor isomer) irradiation of $\text{H}_{1\text{eq}}$

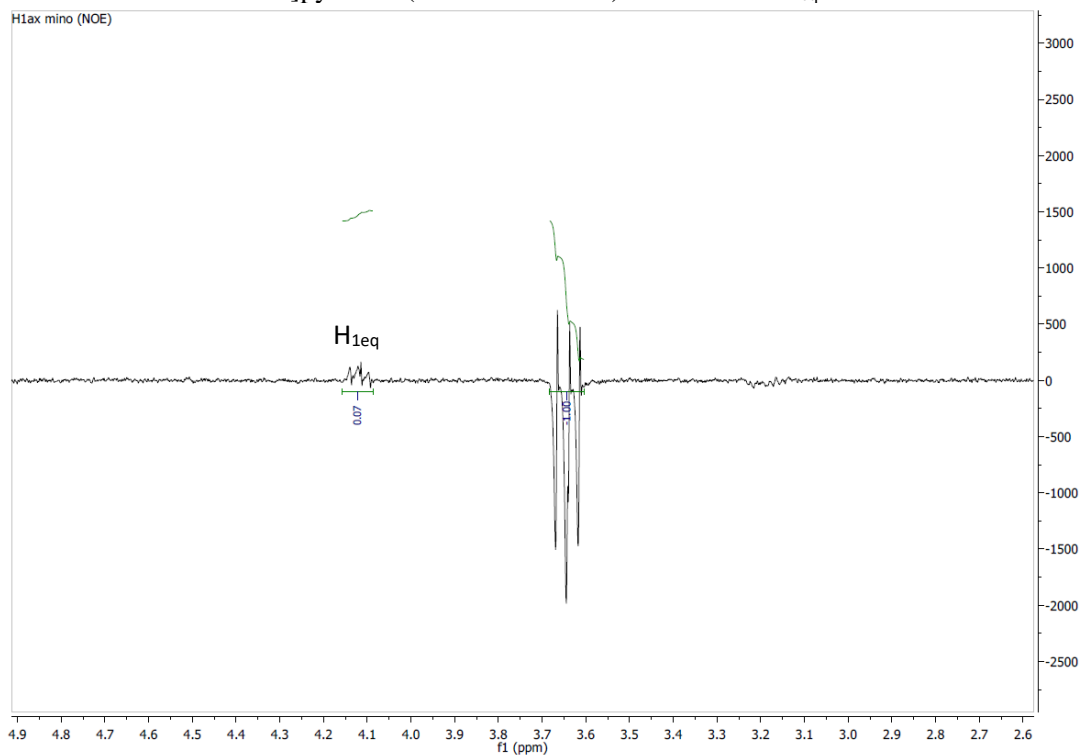


Figure S36. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-minor isomer) irradiation of $\text{H}_{1\text{ax}}$

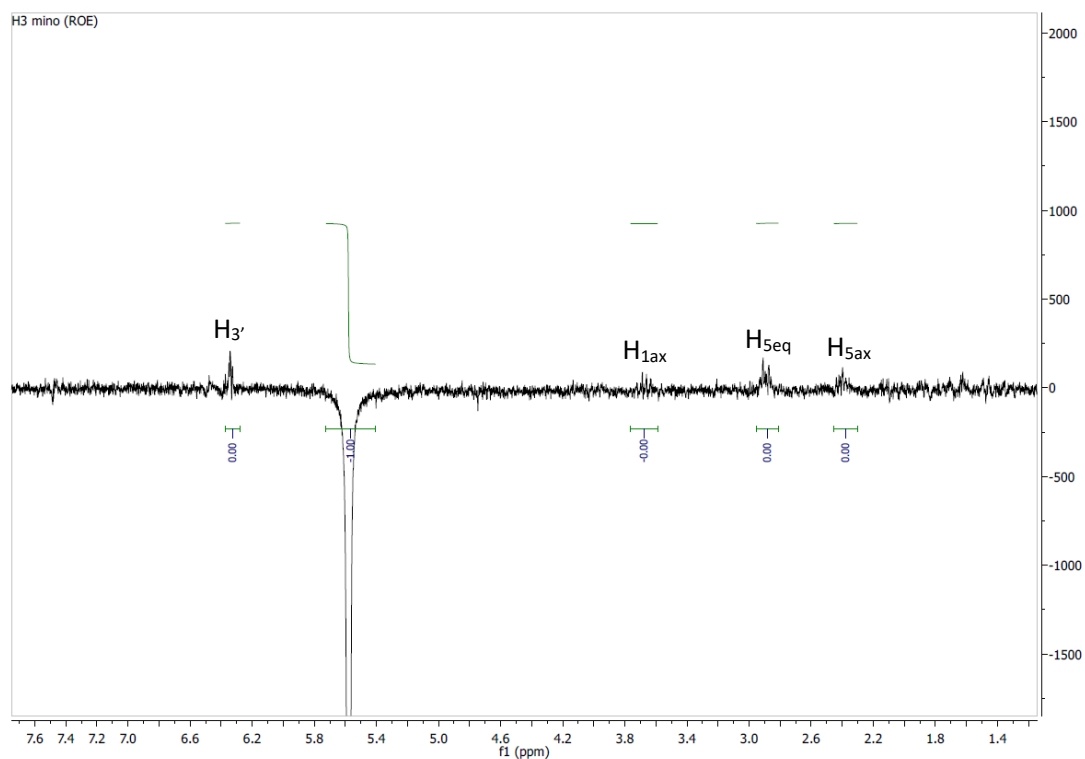


Figure S37. ^1H -ROE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-minor isomer) irradiation of H_3

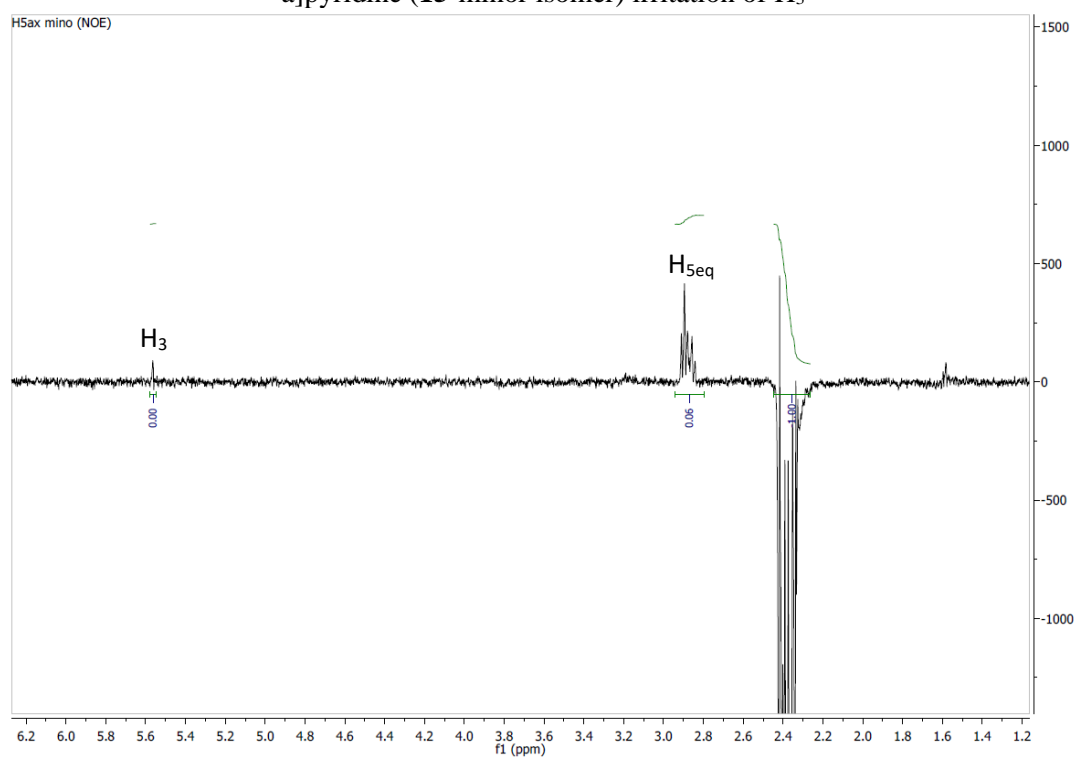


Figure S38. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-minor isomer) irradiation of $\text{H}_{5\text{ax}}$

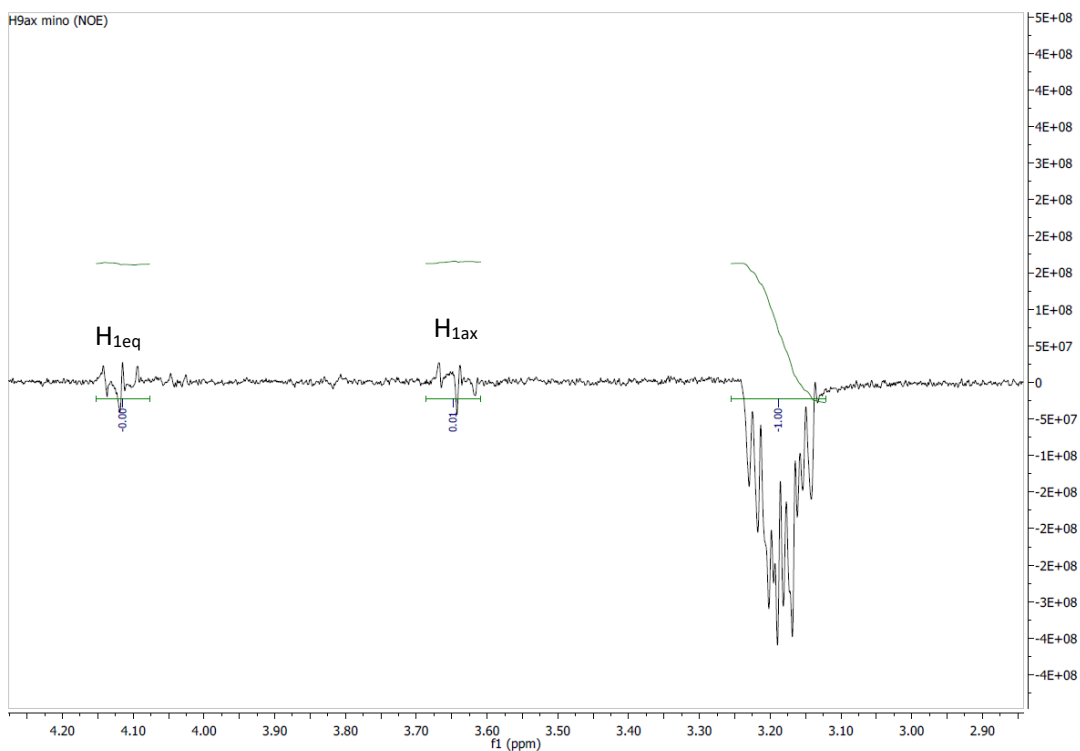


Figure S39. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-(2-furyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**15**-minor isomer) irradiation of $\text{H}_{9\text{ax}}$

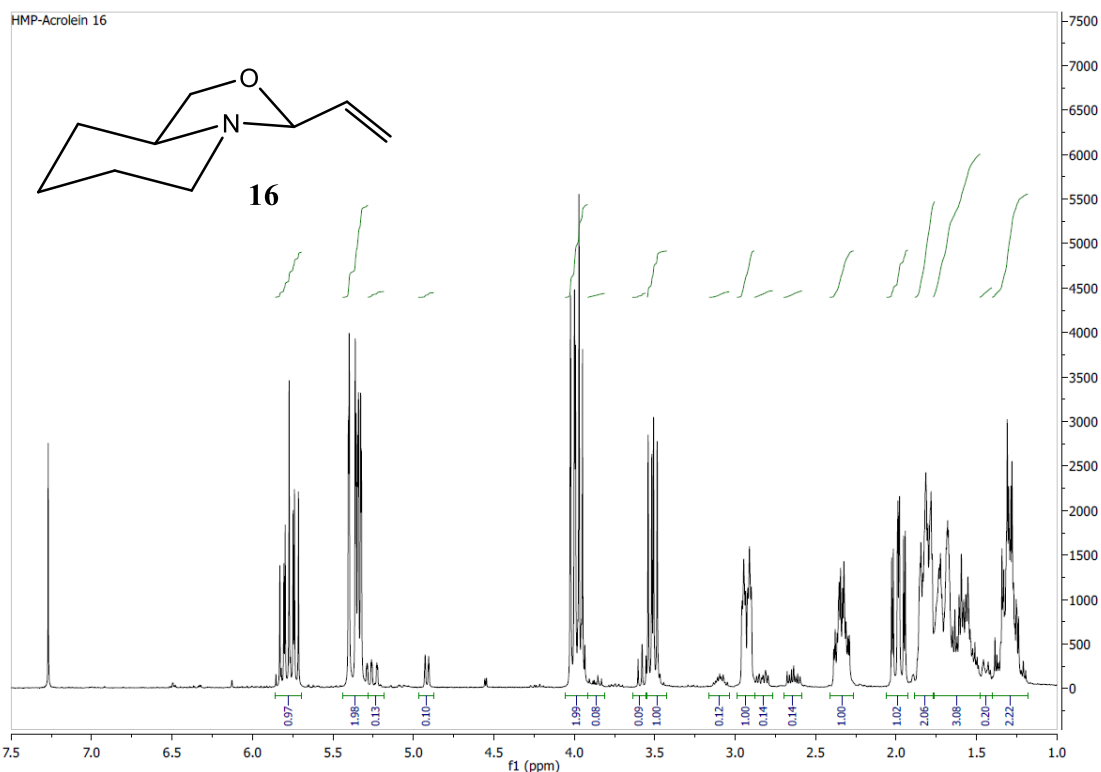


Figure S40. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-(ethynyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**16**)

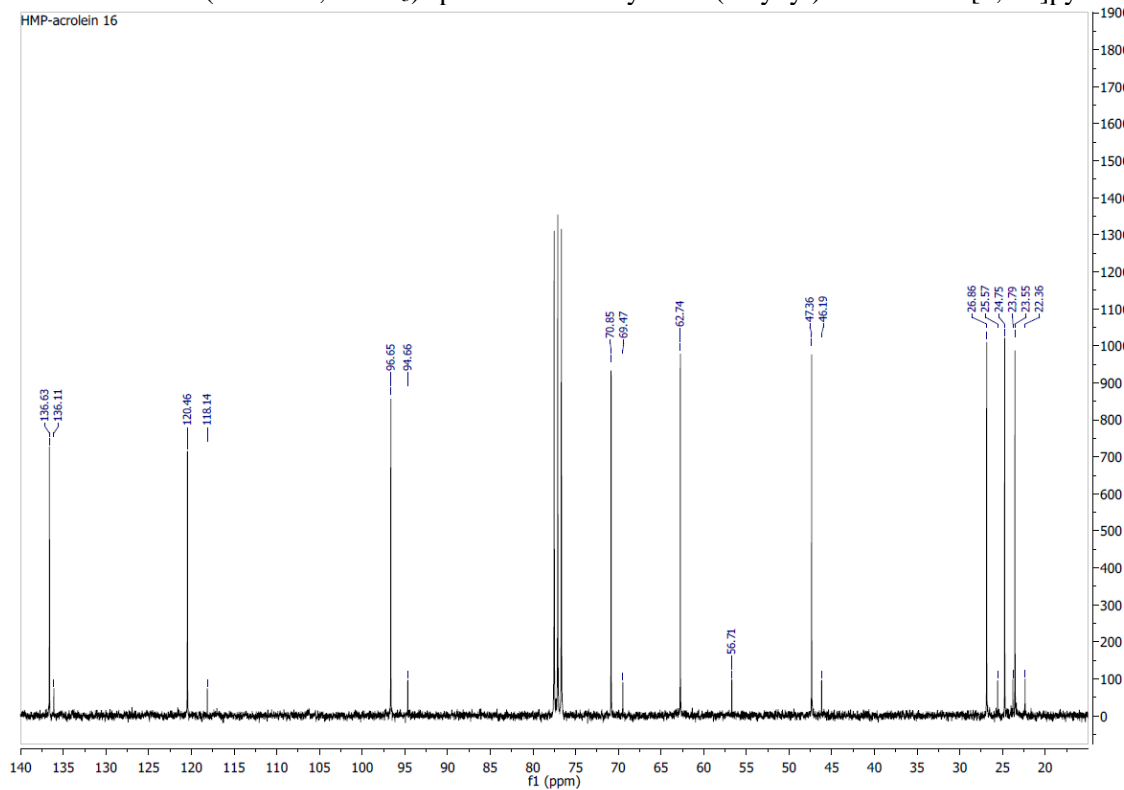


Figure S41. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-(ethynyl)-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**16**)

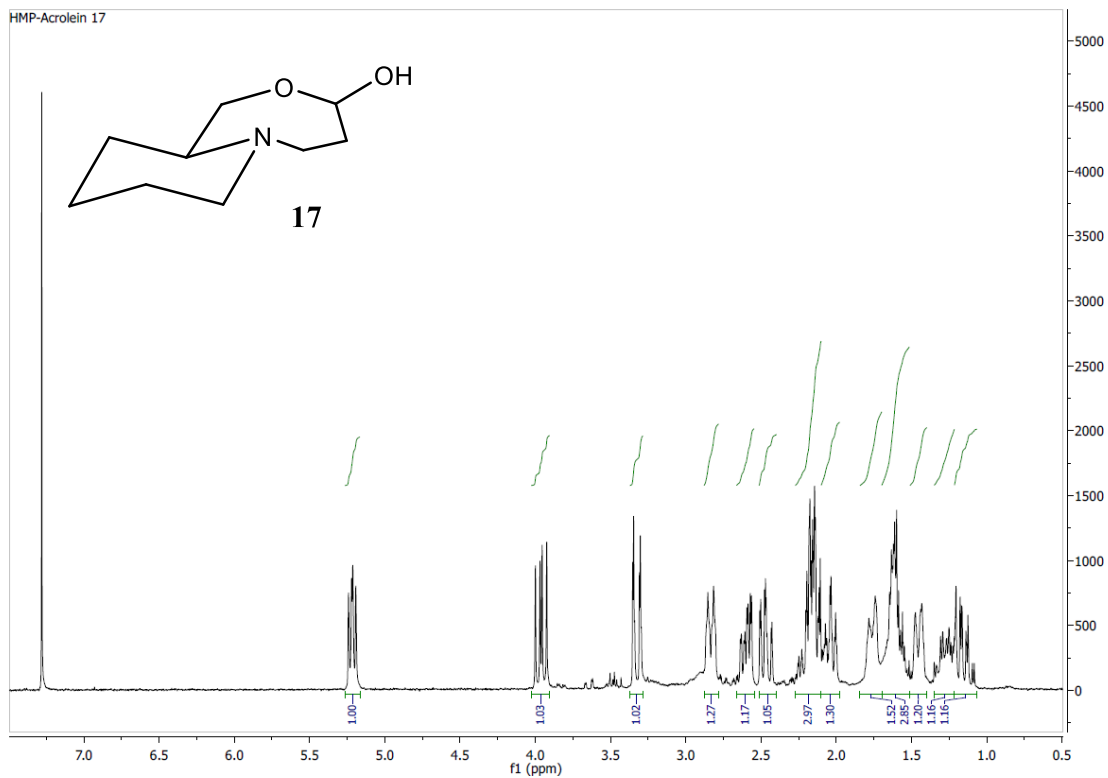


Figure S42. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) spectra of Bicyclic octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol (**17**)

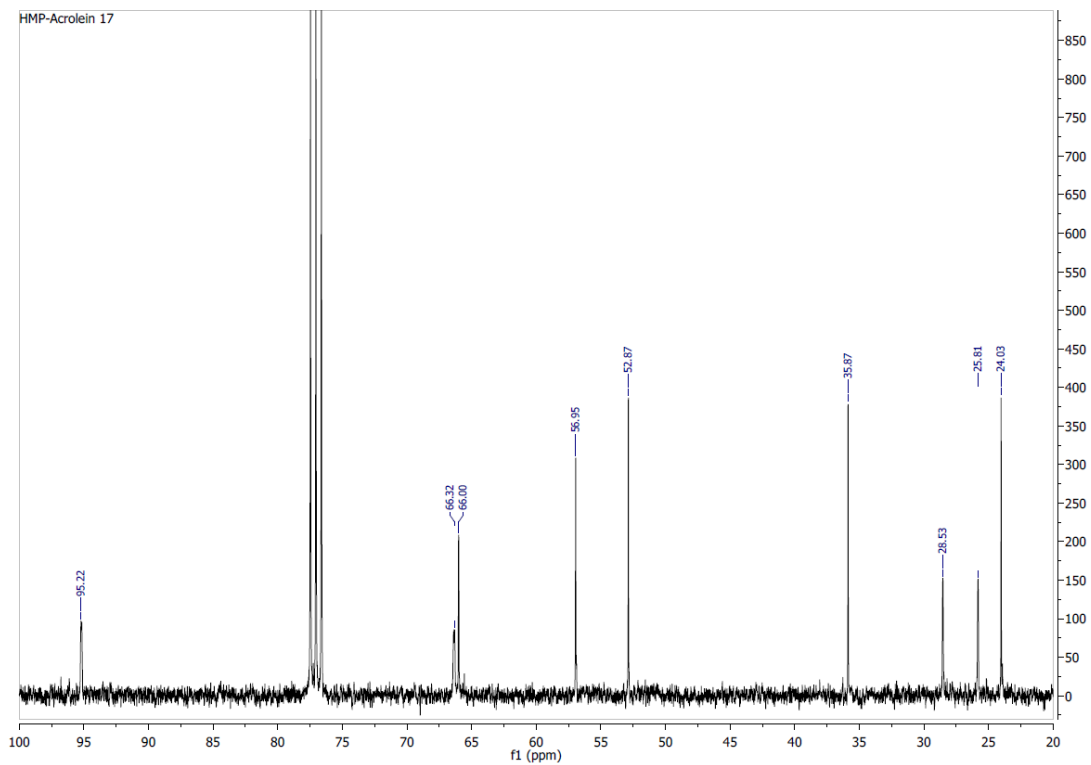


Figure S43. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) spectra of Bicyclic octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol (**17**)

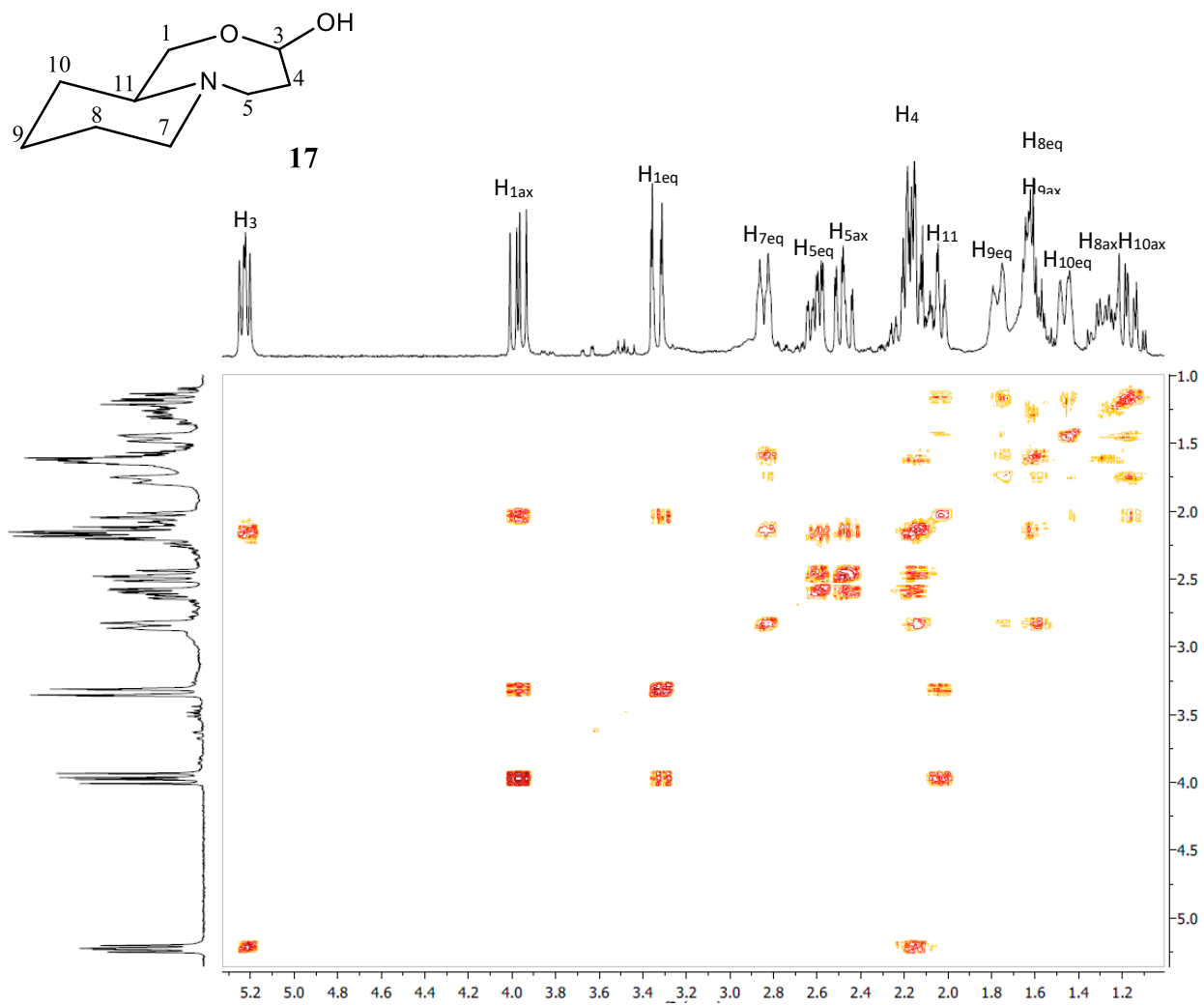


Figure S44. ^1H - ^1H COSY NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Bicyclic octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol (**17**)

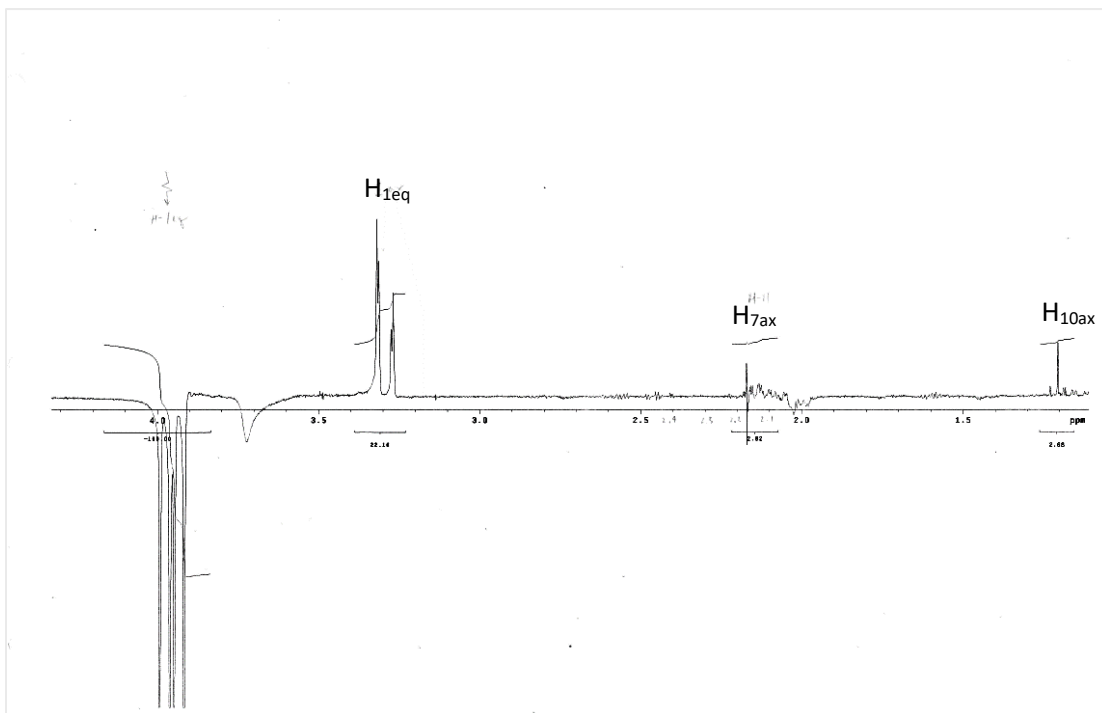


Figure S45. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Bicyclic octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol (**17**) irradiation of $\text{H}_{1\text{ax}}$

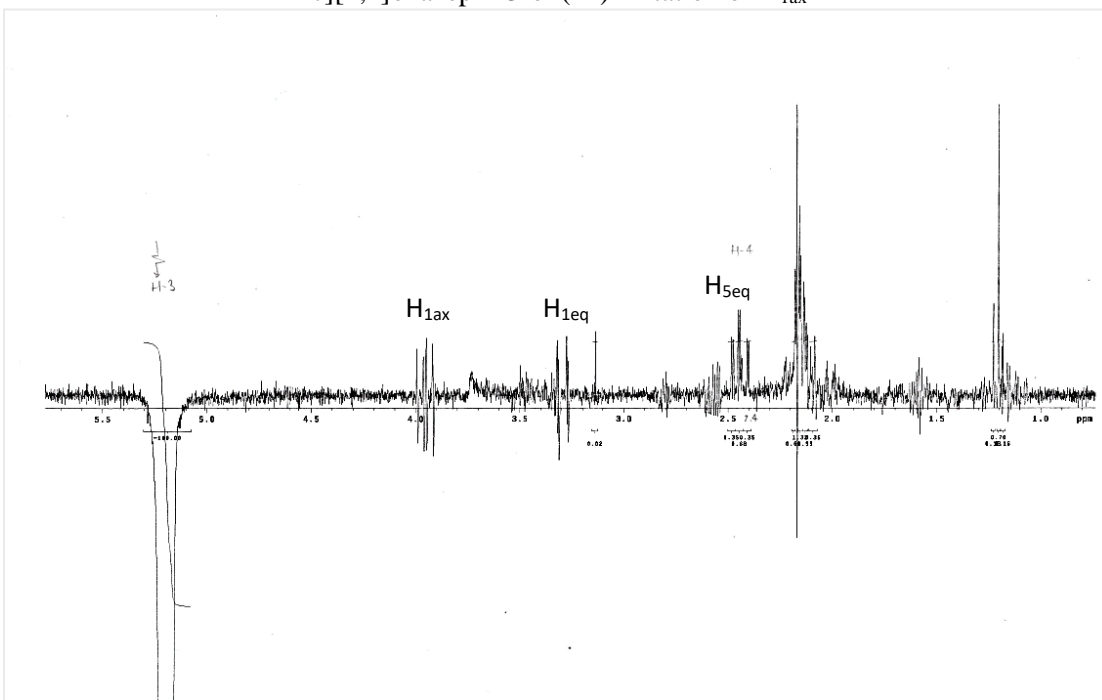


Figure S46. ^1H -NOE NMR (300MHz, CDCl_3) spectra of Bicyclic octahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazepin-3-ol (**17**) irradiation of H_3

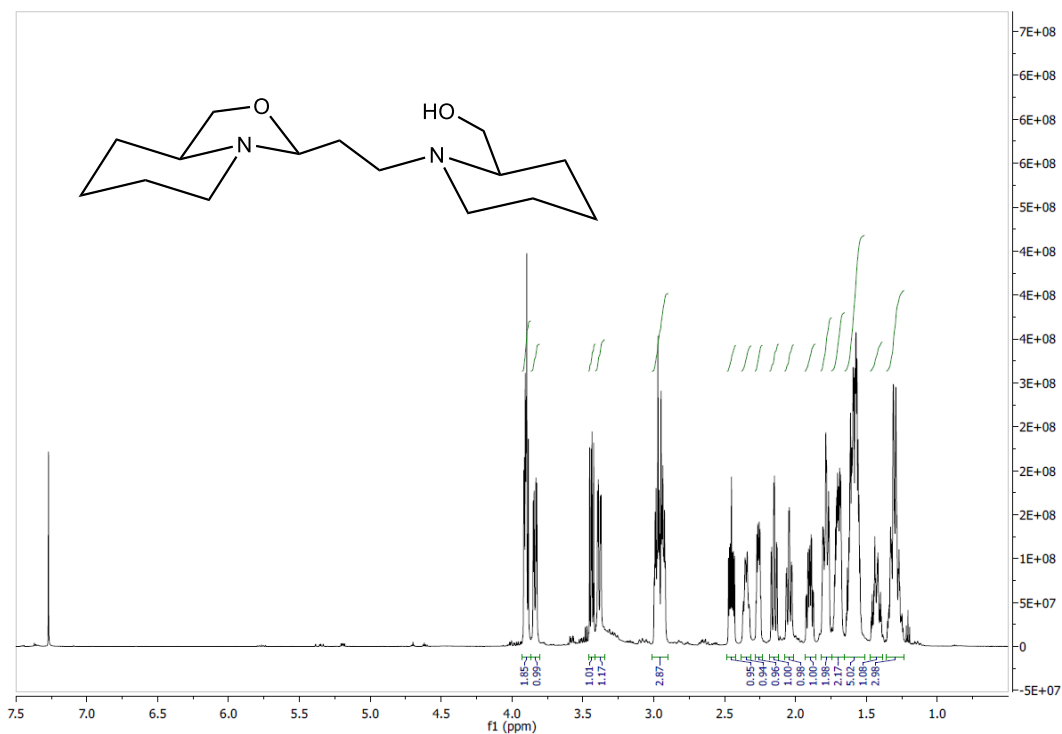


Figure S47. ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) full spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**)

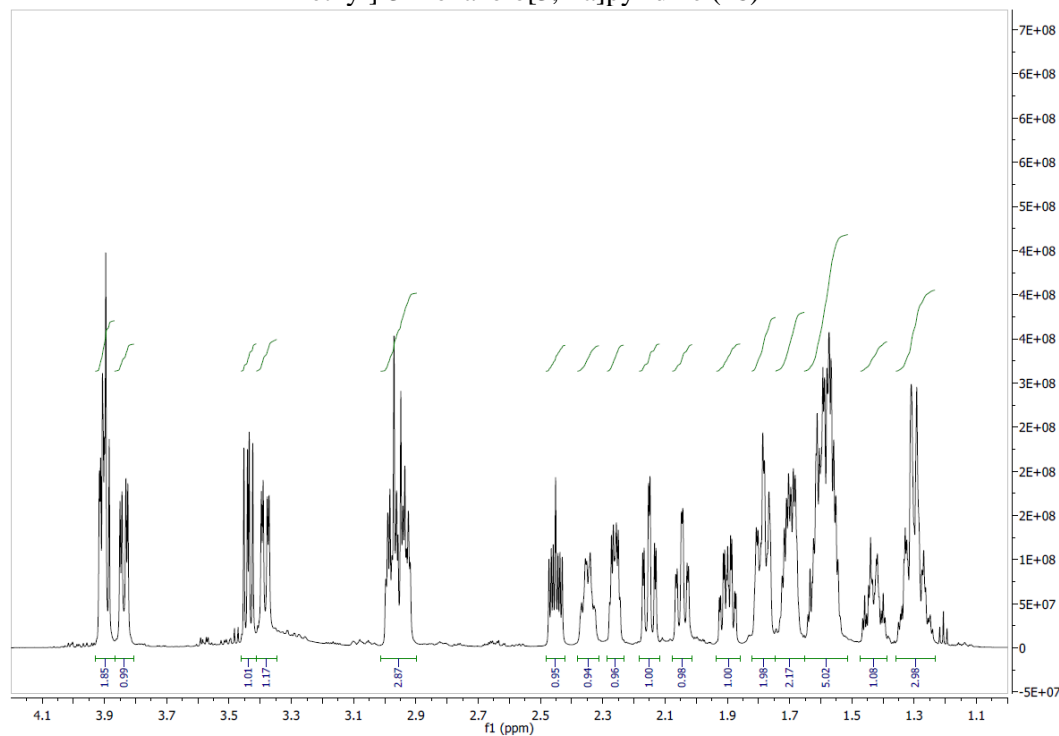


Figure S48. ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) zoom spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**)

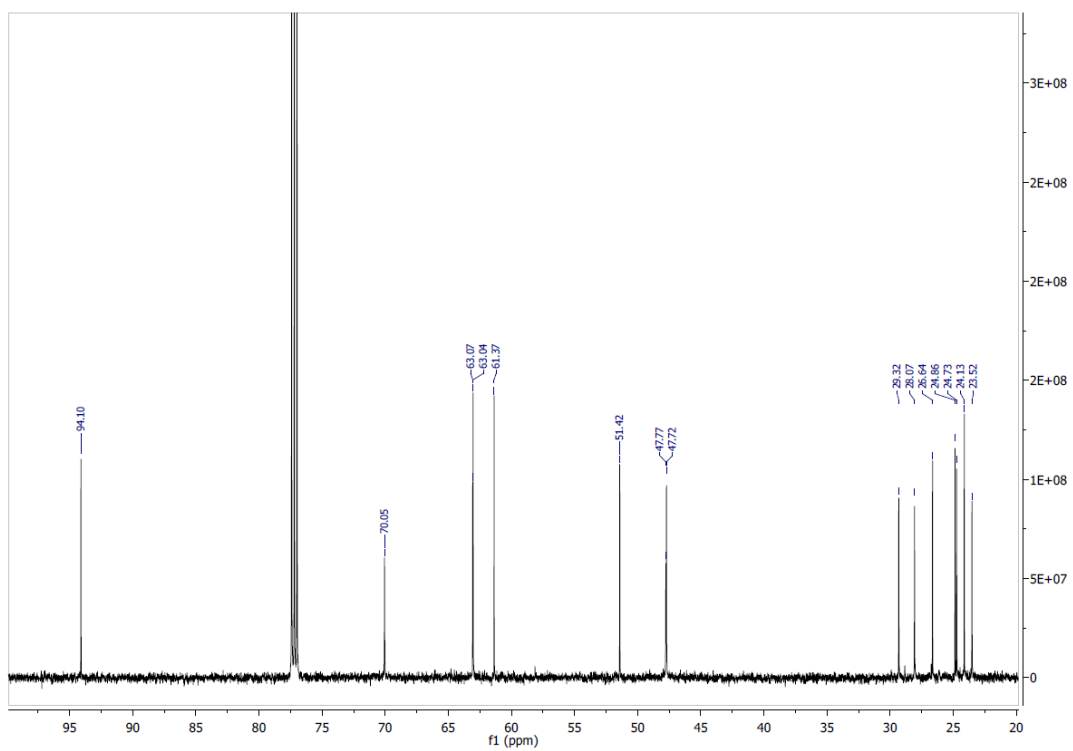


Figure S49. ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**)

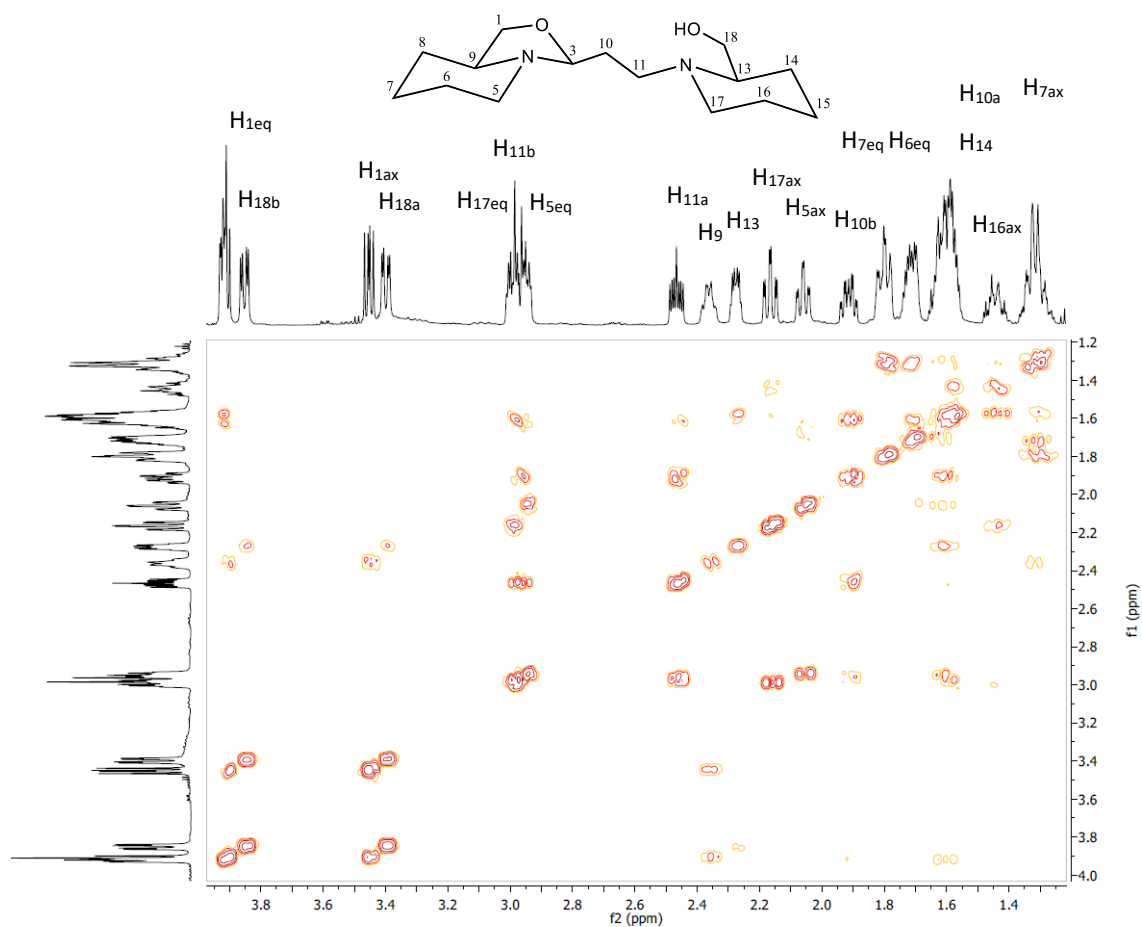


Figure S50. ^1H - ^1H COSY NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**)

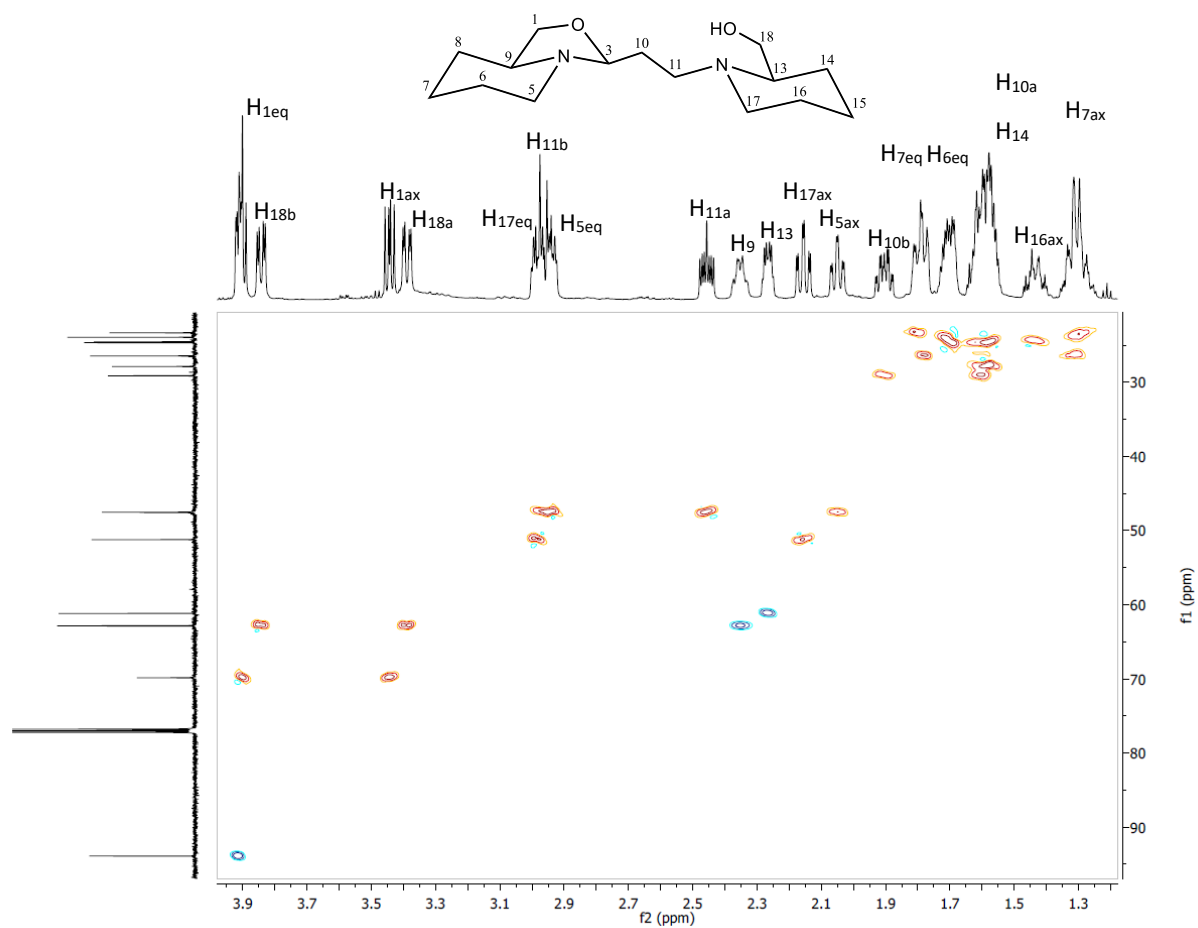


Figure S51. ^1H - ^{13}C DEPT-HSQC NMR (600MHz/150MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**)

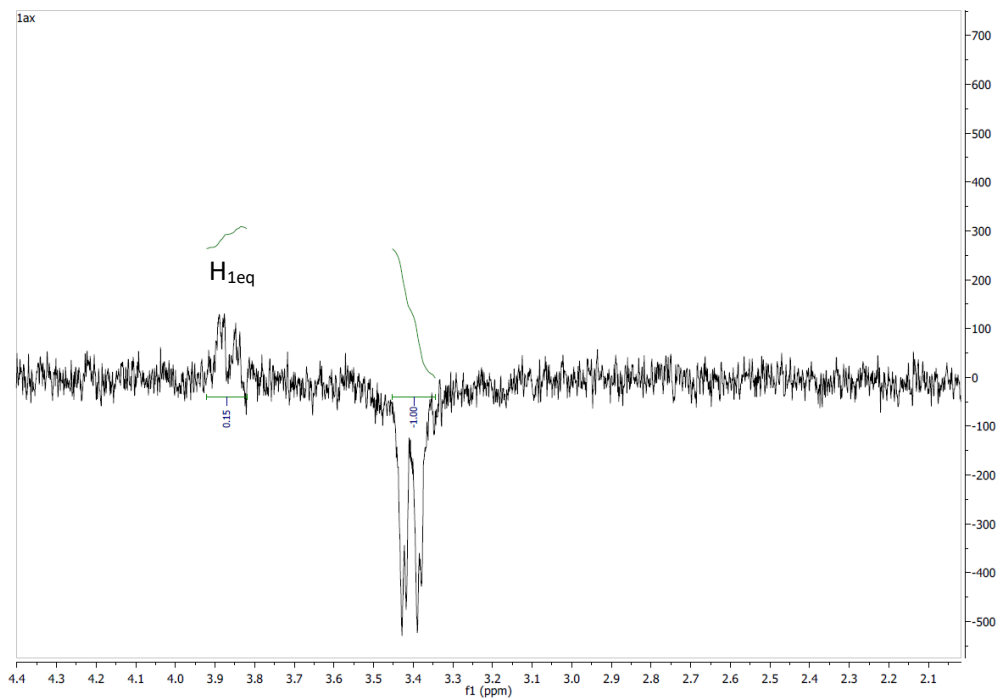


Figure S52. ¹H-NOE NMR (600MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of H_{1ax}

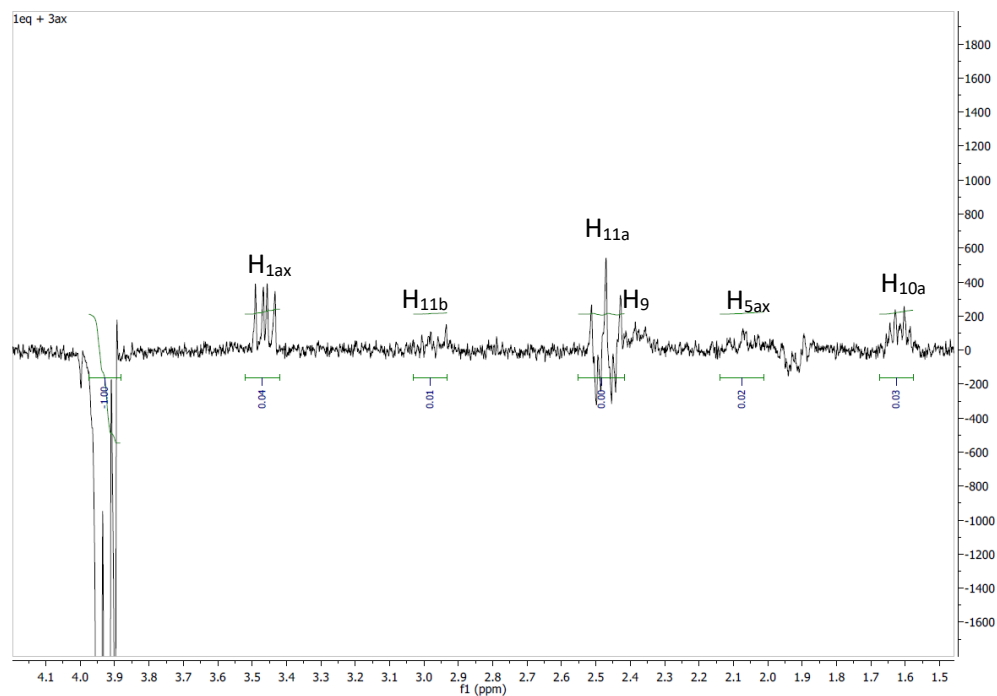


Figure S53. ¹H-NOE NMR (600MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of H_{1eq} + H_{3ax}

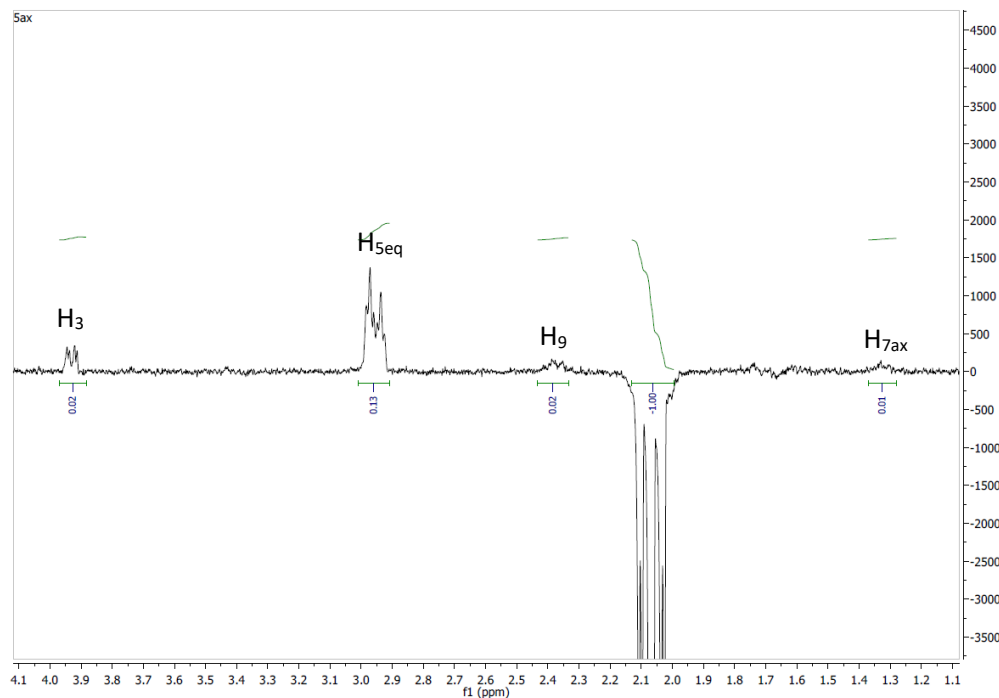


Figure S54. ¹H-NOE NMR (600MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of H_{5ax}

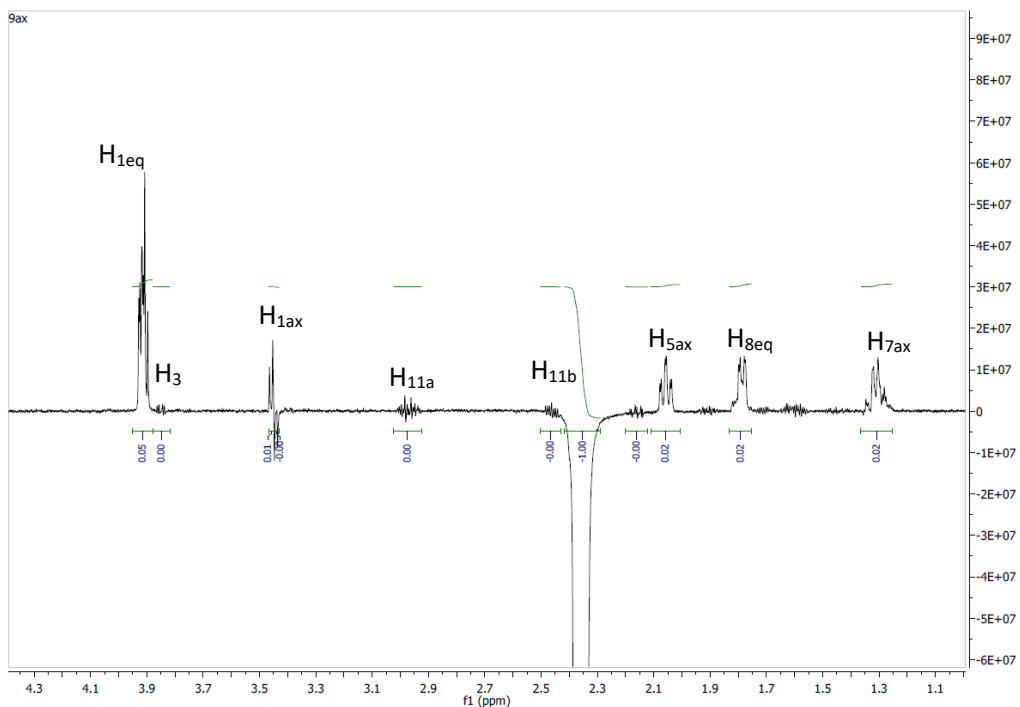


Figure S55. ¹H-NOE NMR (600MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of H_{9ax}

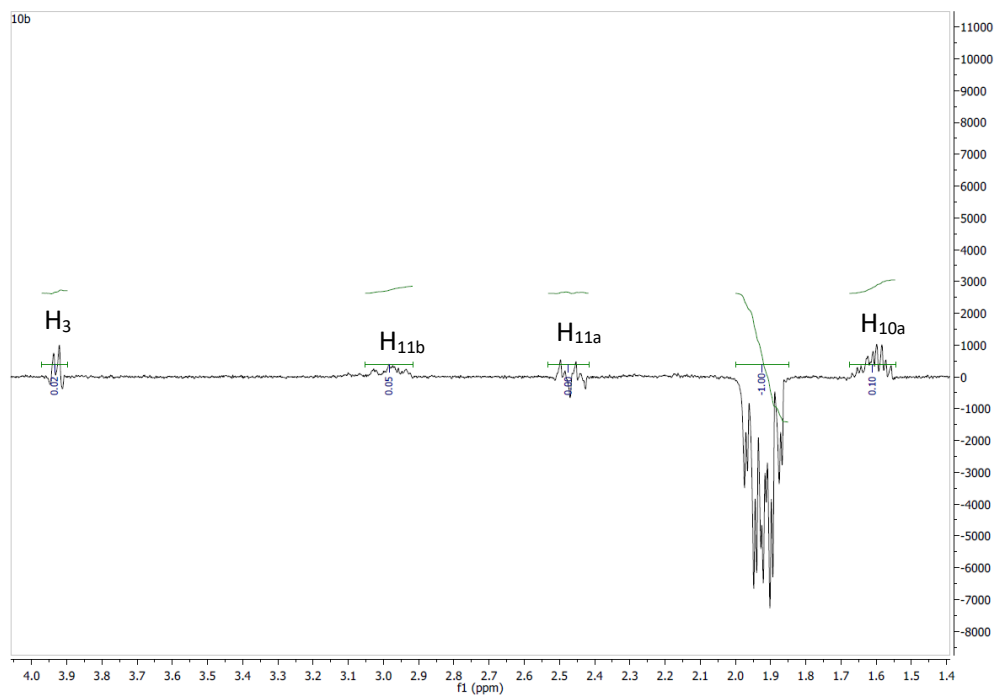


Figure S56. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of $\text{H}_{10\text{b}}$

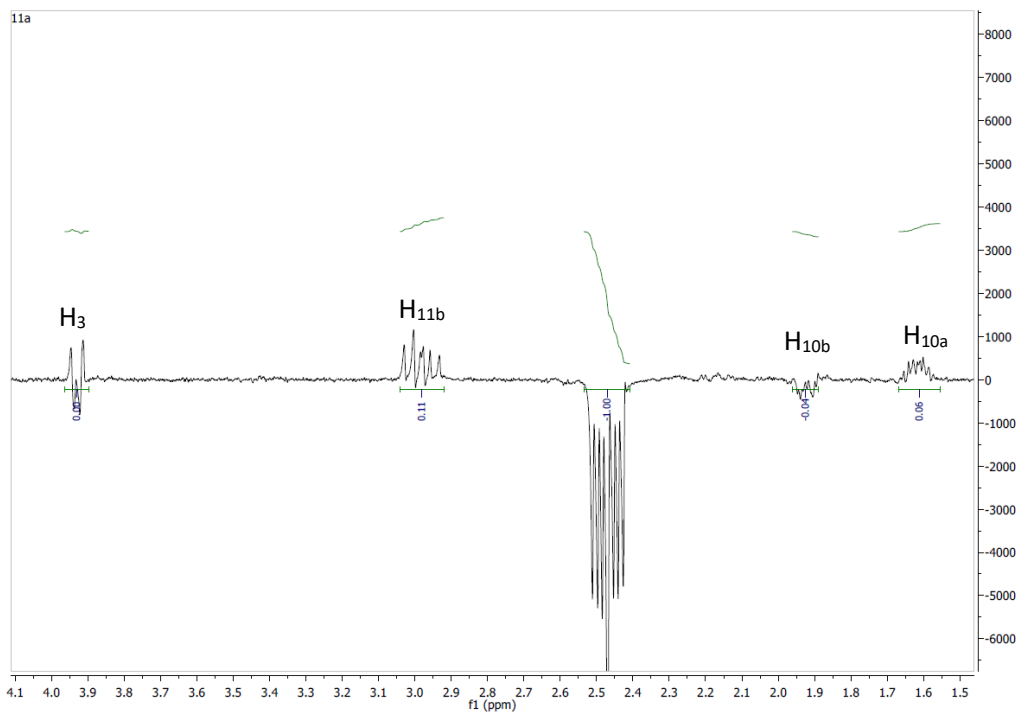


Figure S57. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of $\text{H}_{11\text{a}}$

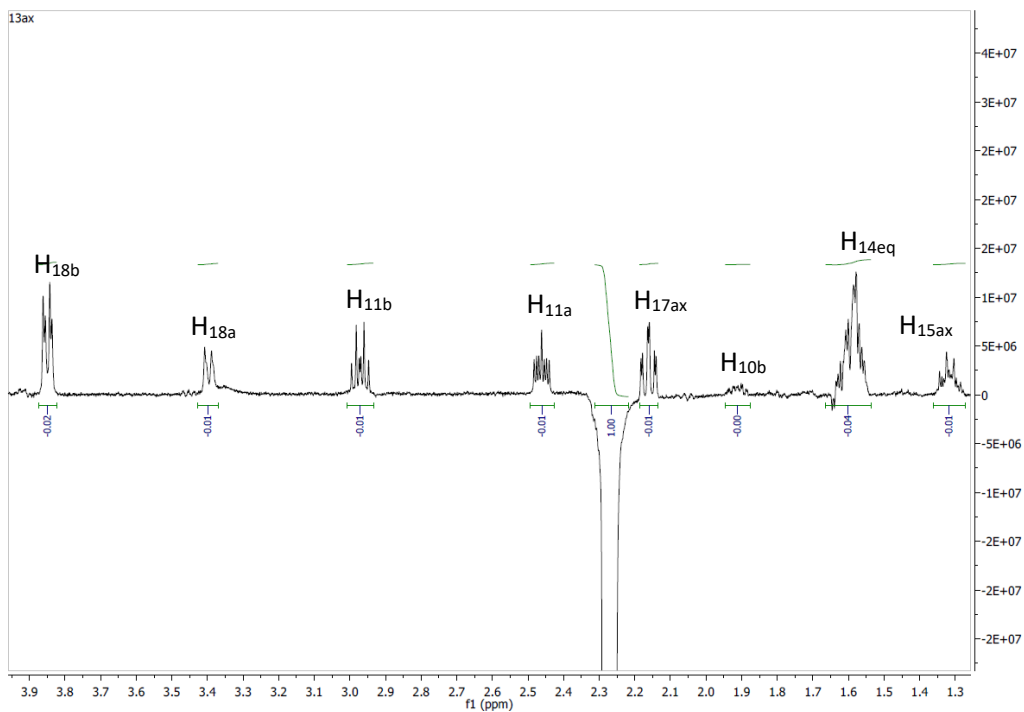


Figure S58. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of $\text{H}_{13\text{ax}}$

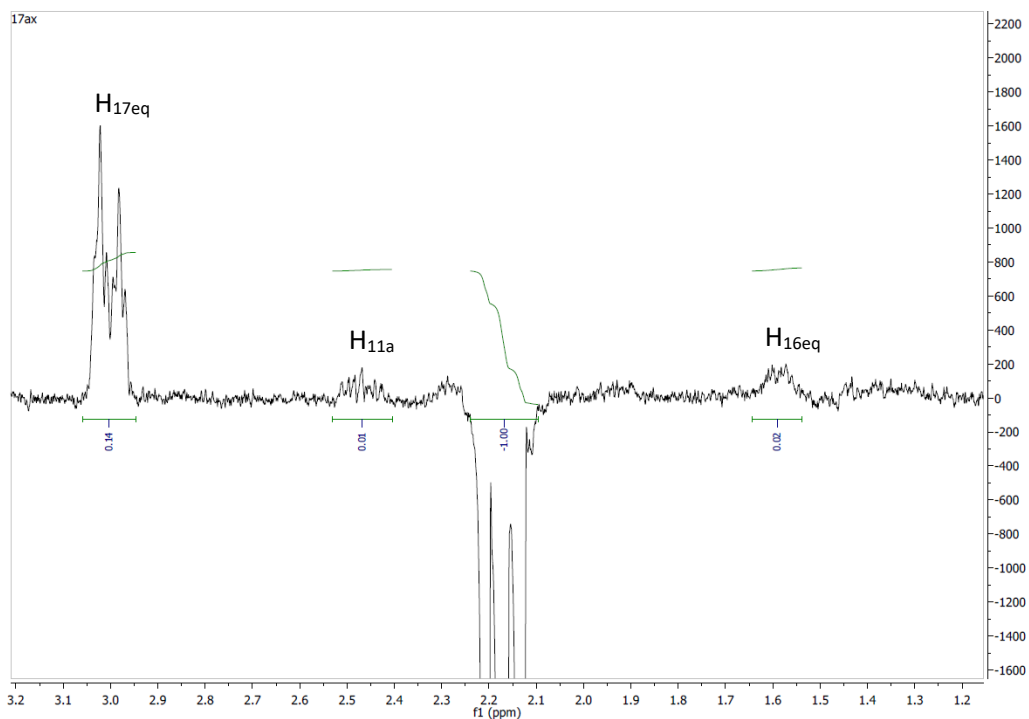


Figure S59. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of $\text{H}_{17\text{ax}}$

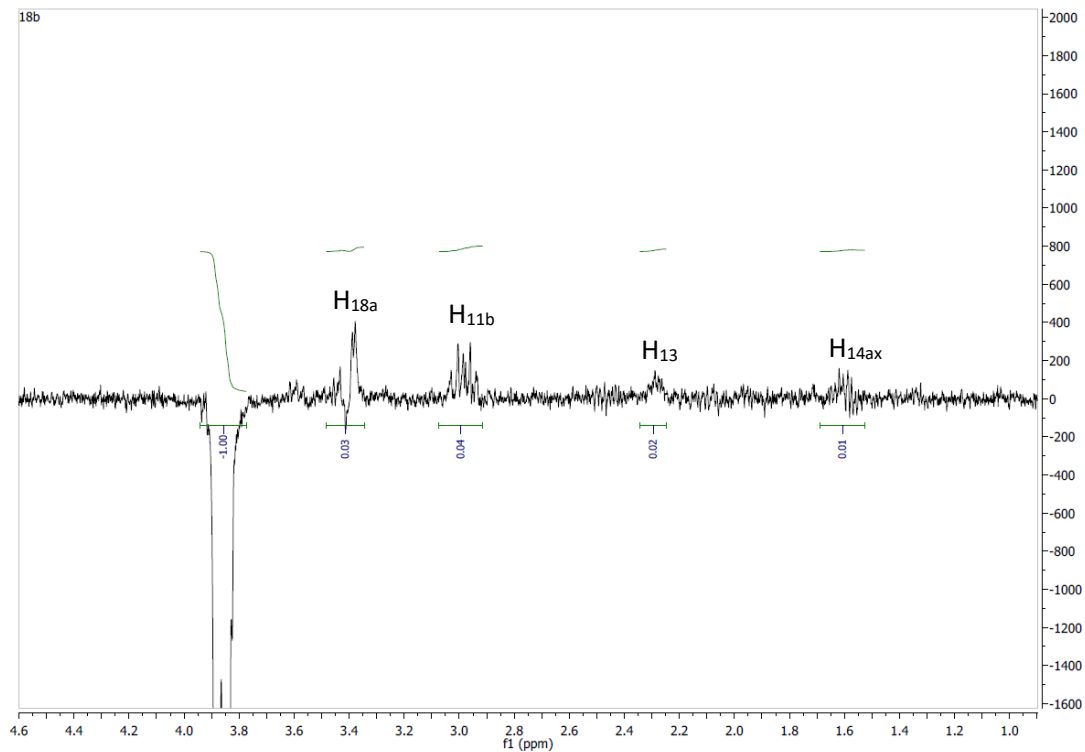


Figure S60. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18**) irradiation of $\text{H}_{18\text{b}}$

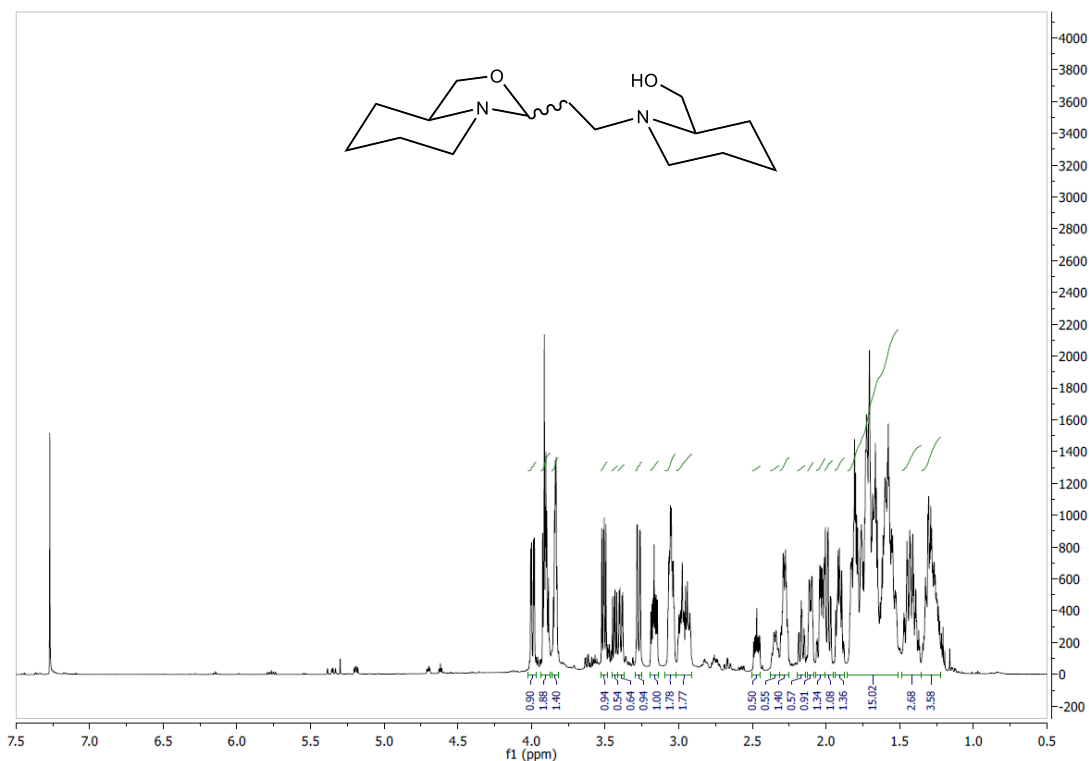


Figure S61. ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) full spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**19/18**)

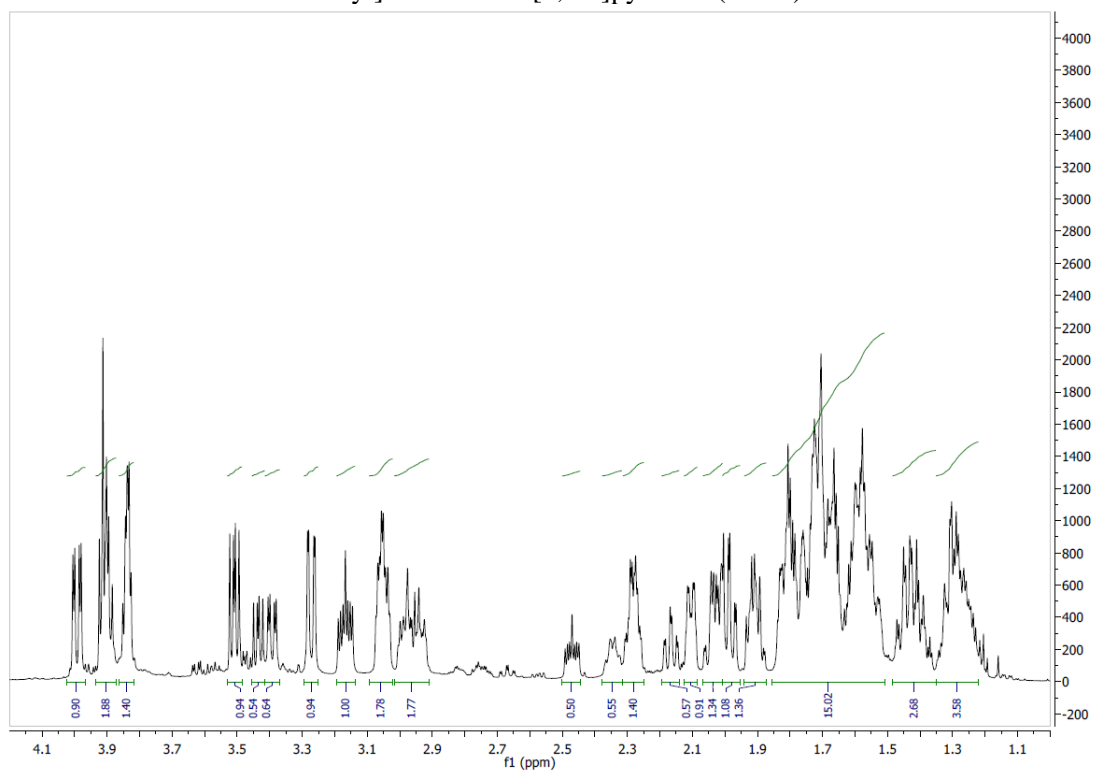


Figure S62. ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) zoom spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**19/18**)

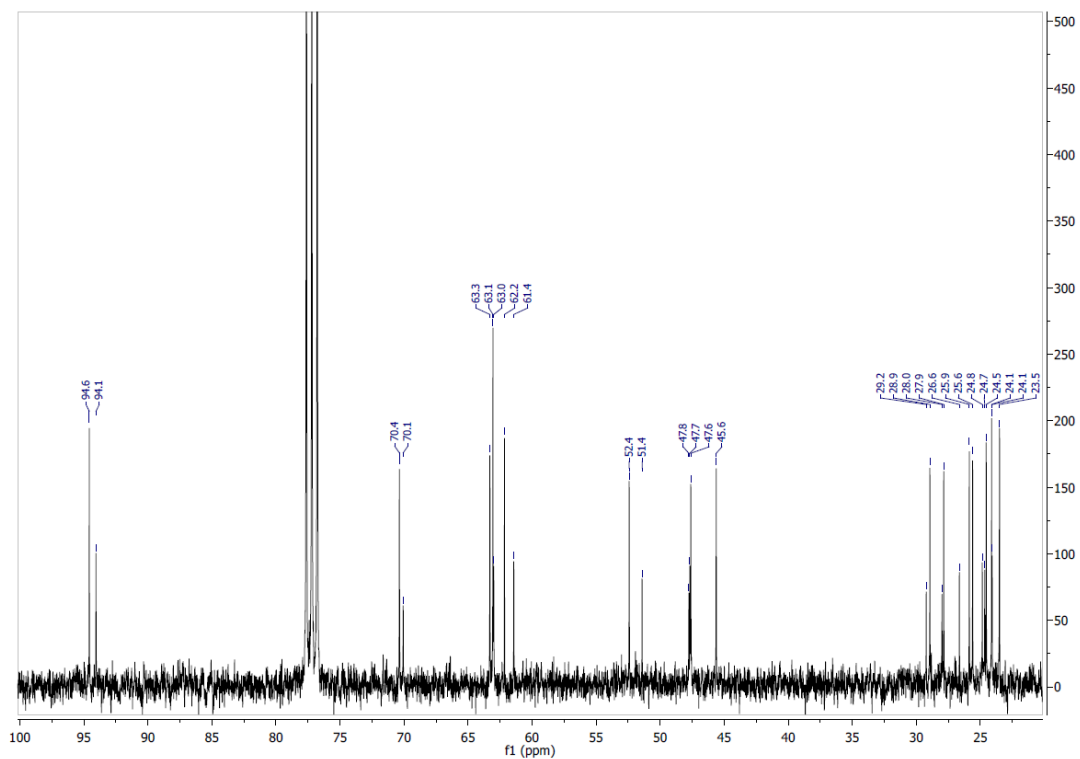


Figure S63. ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) zoom spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**19/18**)

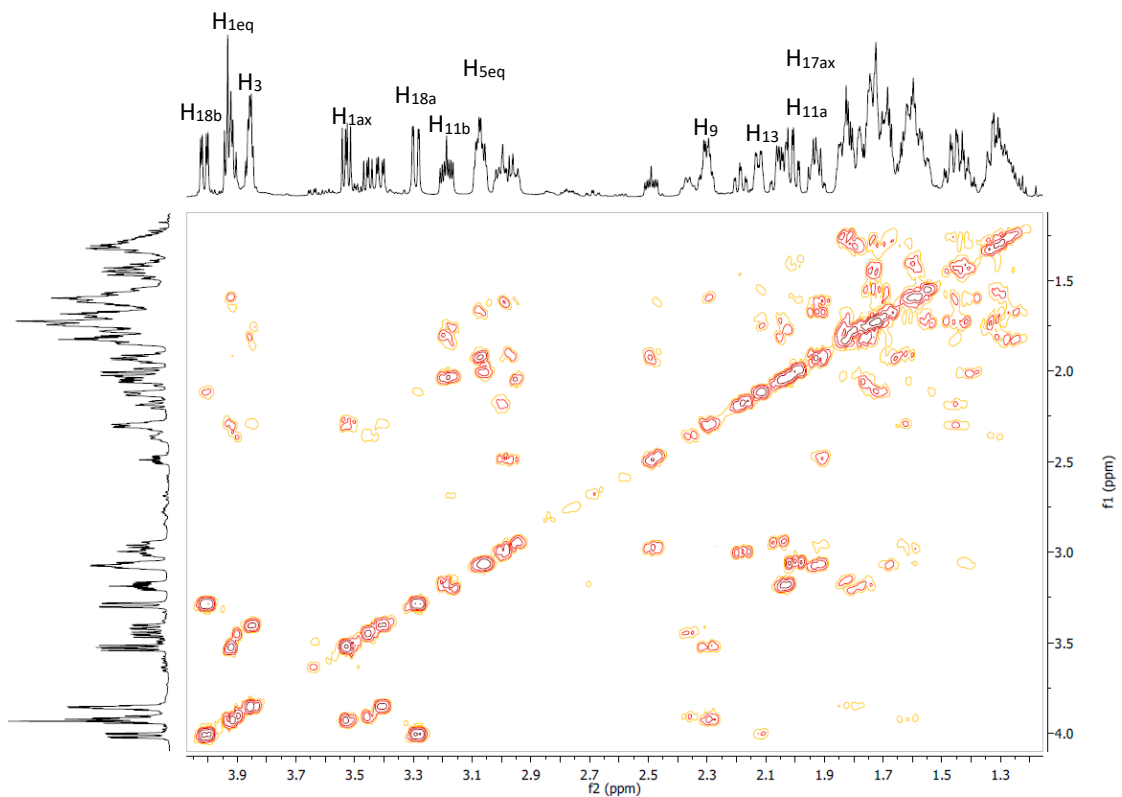


Figure S64. ^1H - ^1H COSY NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl)-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**19/18**) [Protons shown are from **19**]

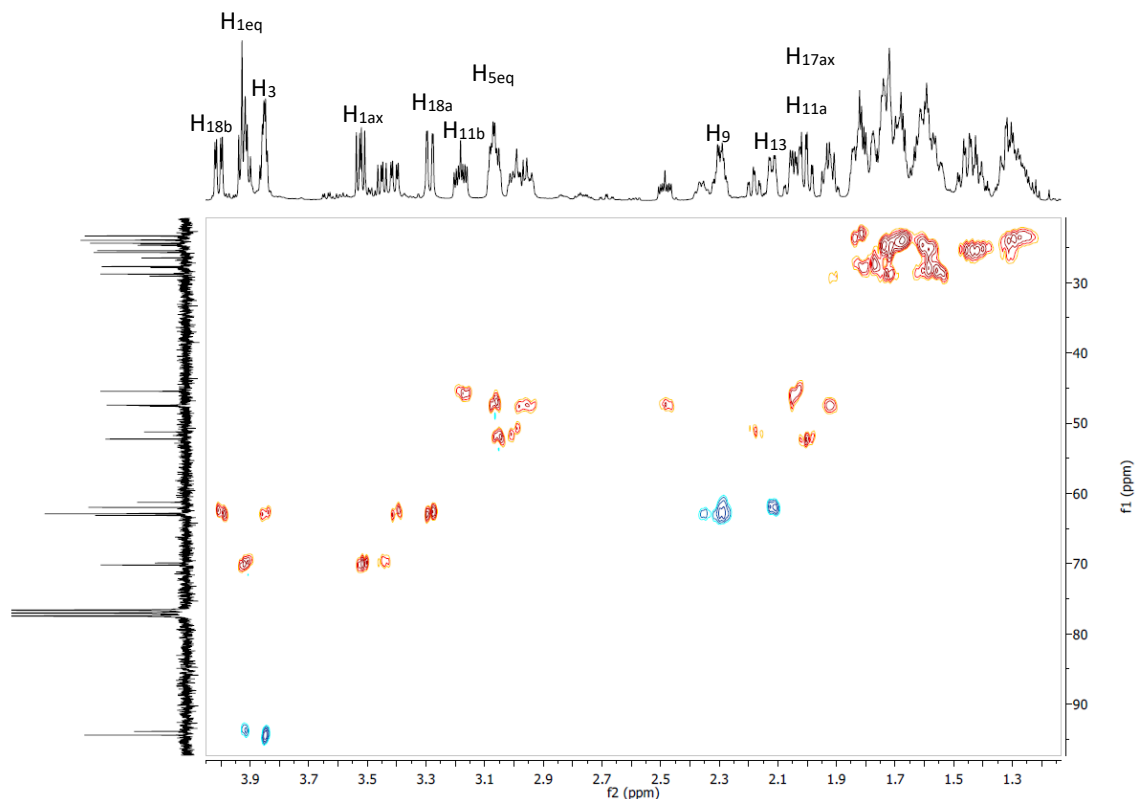


Figure S65. ^1H - ^{13}C DEPT-HSQC NMR (600MHz/150MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**19/18**) [Protons shown are from **19**]

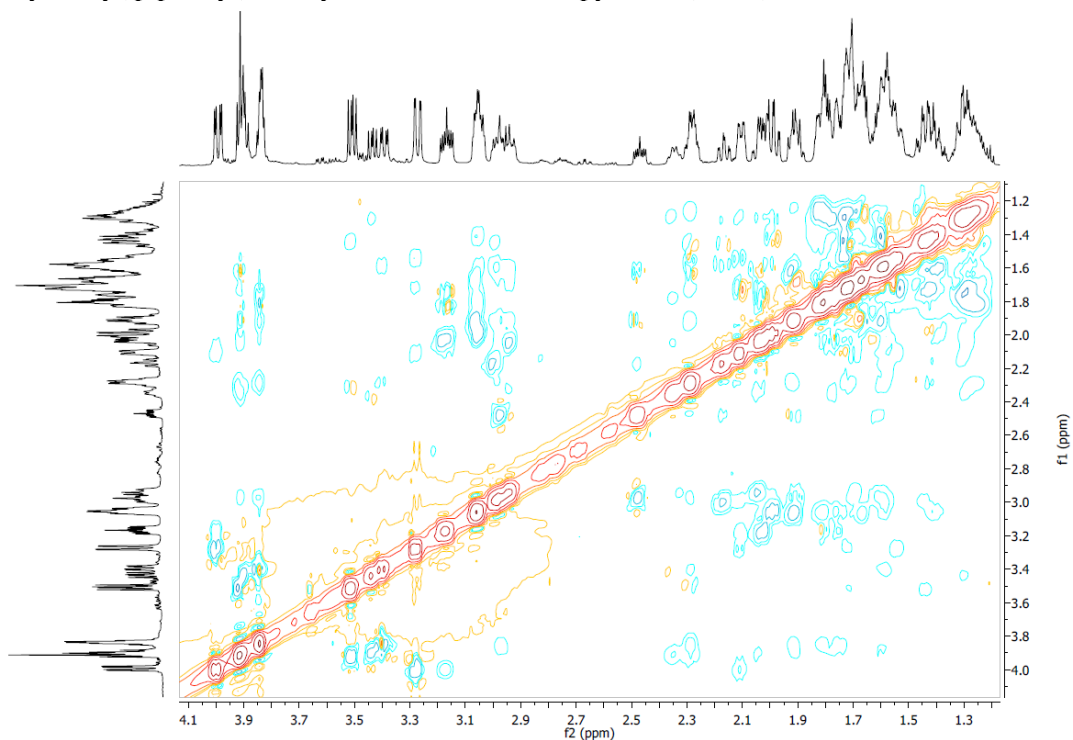


Figure S66. ^1H - ^1H NOESY NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**19/18**)

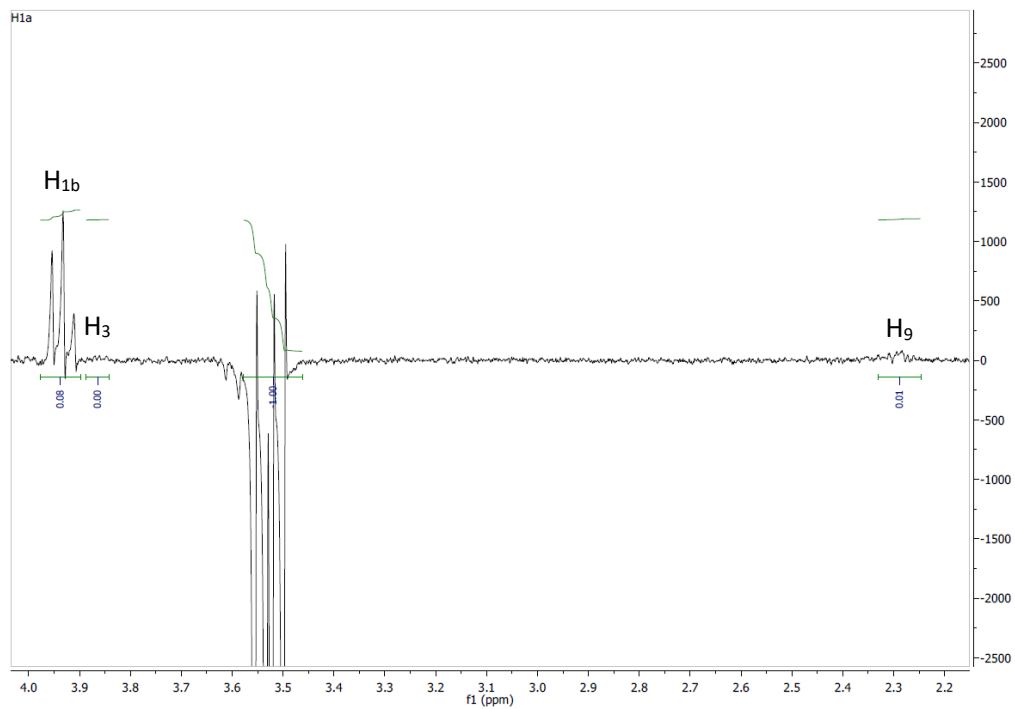


Figure S67. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18/19**) irradiation of H_{1a} - **19**

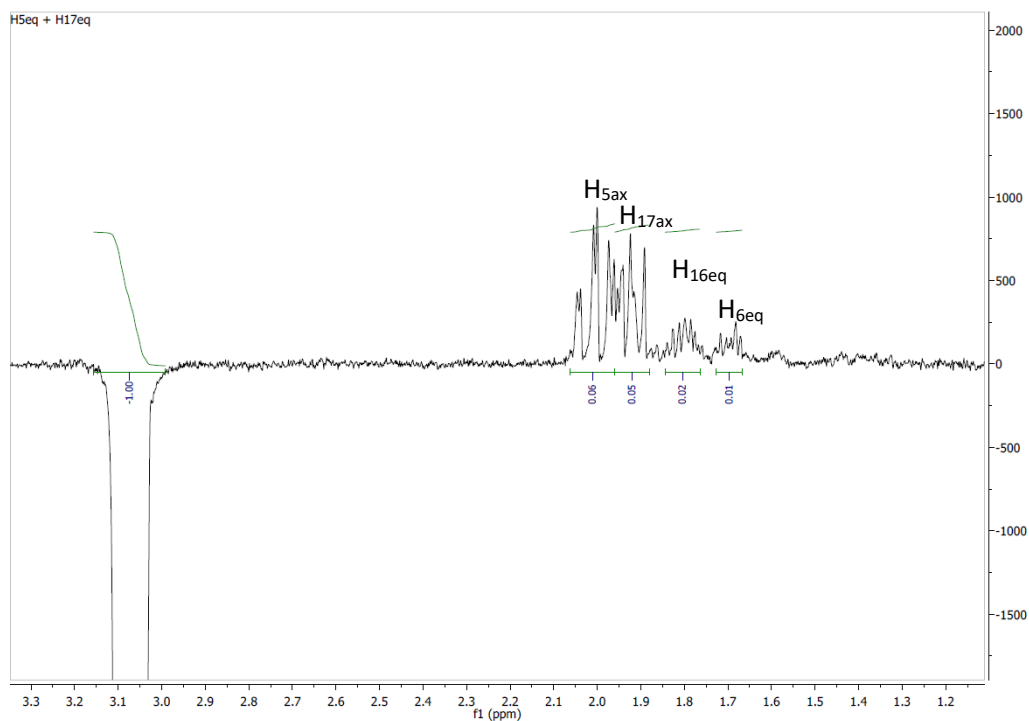


Figure S68. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18/19**) irradiation of $\text{H}_{5eq} + \text{H}_{17eq}$ - **19**

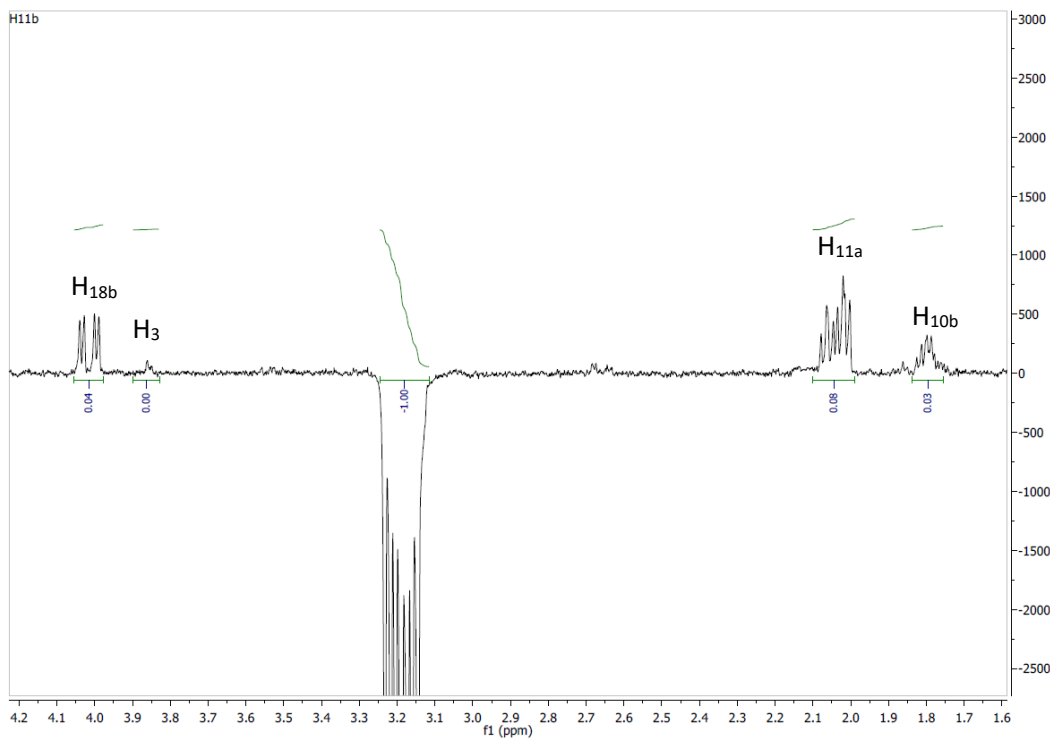


Figure S69. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18/19**) irradiation of $\text{H}_{11\text{b}}$ - **19**

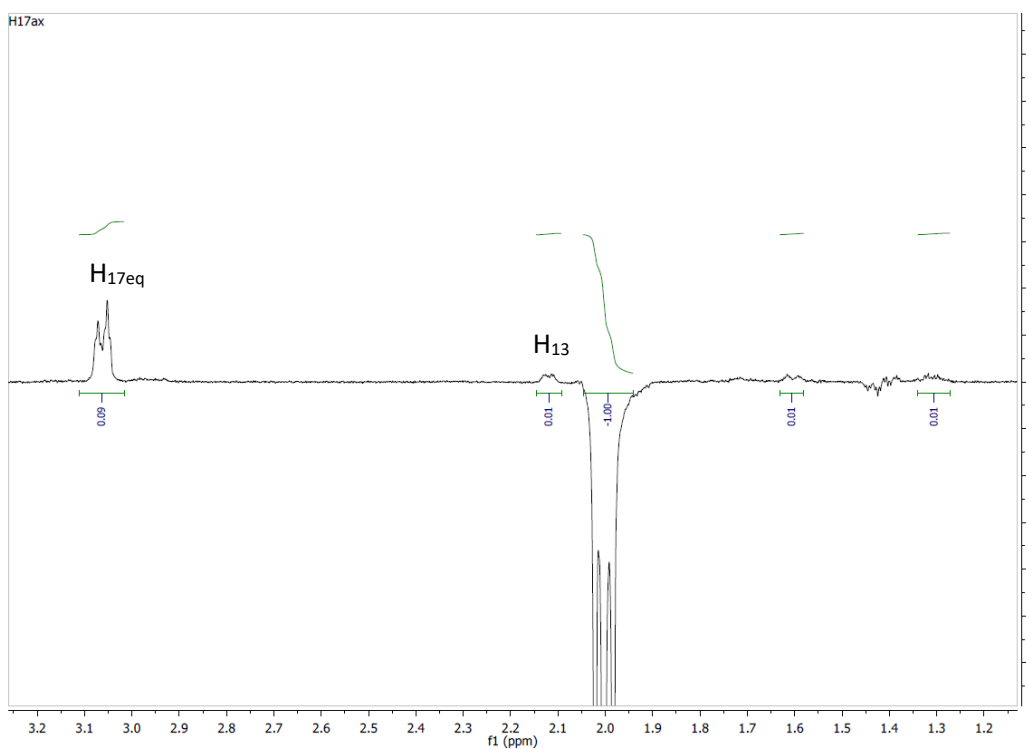


Figure S70. ^1H -NOE NMR (600MHz, CDCl_3) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18/19**) irradiation of $\text{H}_{17\text{ax}}$ - **19**

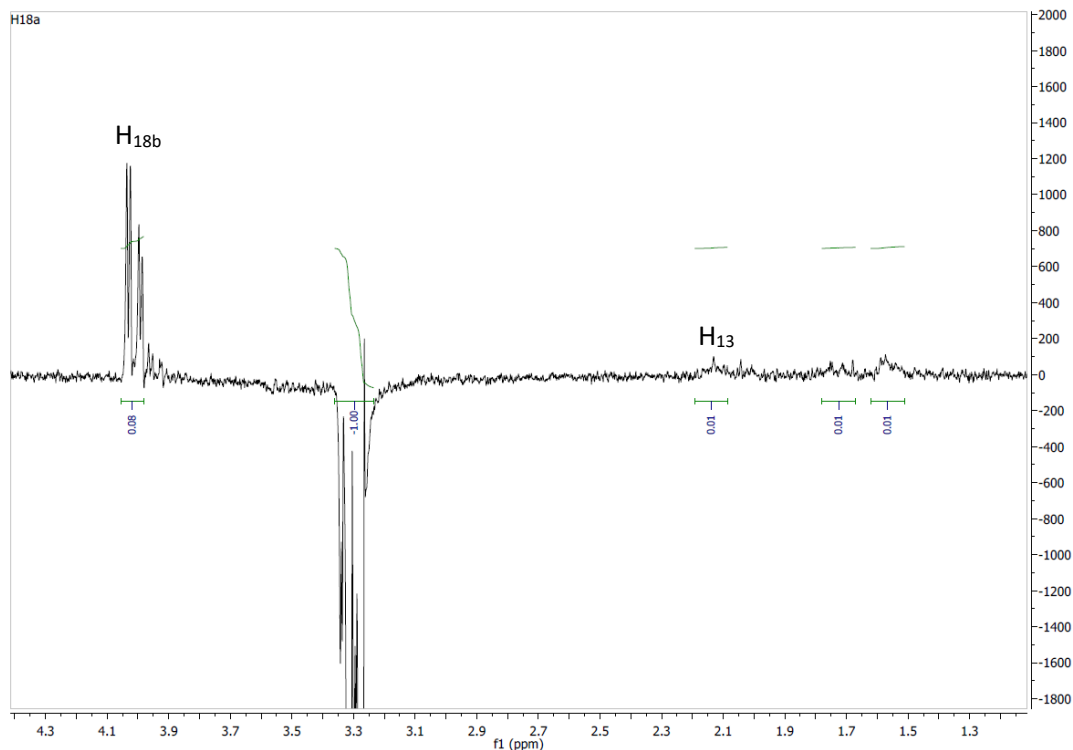


Figure S71. ¹H-NOE NMR (600MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18/19**) irradiation of H_{18a} - **19**

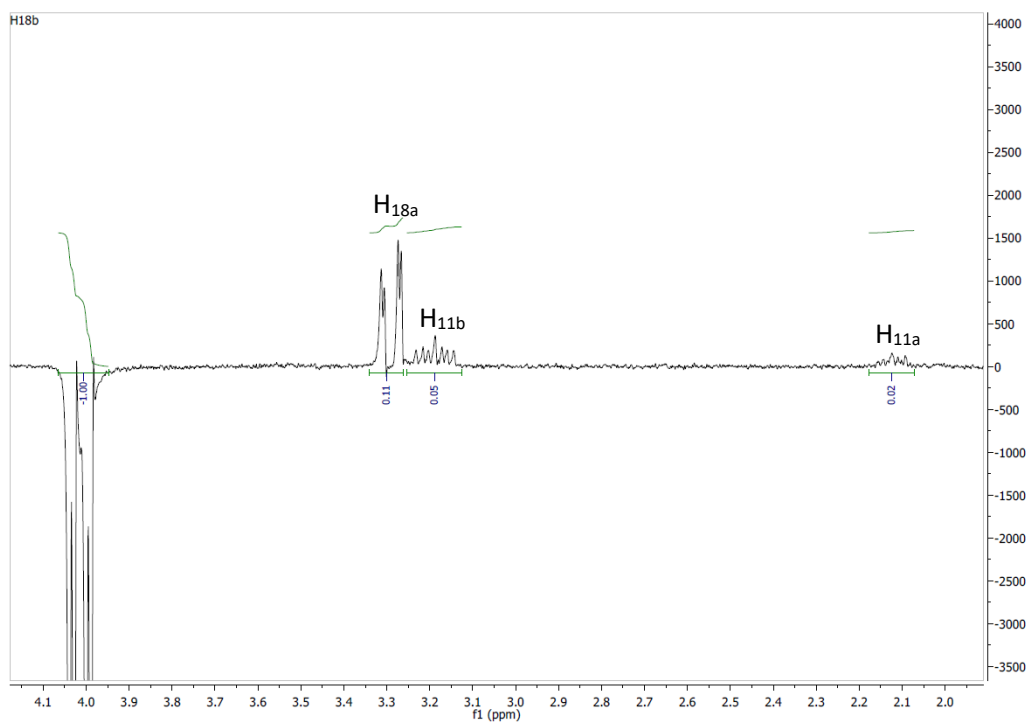


Figure S72. ¹H-NOE NMR (600MHz, CDCl₃) spectra of Hexahydro-3-[2-N-(2-hydroxymethyl)piperidyl]-1-ethyl]-3H-oxazolo[3,4-a]pyridine (**18/19**) irradiation of H_{18b} - **19**

X-Ray Data

Data for both compounds have been deposited with the Cambridge Crystallographical Data Centre, CCDC 2212006 for **17** and 2212007 **18**. Structural data is accessible via the CCDC web site <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>.

Table S1. Selected torsion angles [°] for compound **17**

Region	Angles [°]
N(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-56.71(16)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	54.26(16)
C(8)-C(9)-C(10)-C(10A)	-55.63(16)
C(9)-C(10)-C(10A)-N(6)	58.02(15)
C(10)-C(10A)-N(6)-C(7)	-58.28(13)
C(10A)-N(6)-C(7)-C(8)	58.47(15)
C(5)-N(6)-C(10A)-C(1)	57.92(14)
C(7)-N(6)-C(10A)-C(1)	179.51(11)
C(5)-N(6)-C(10A)-C(10)	-179.87(10)
C(1)-O(2)-C(3)-O(3)	69.91(14)

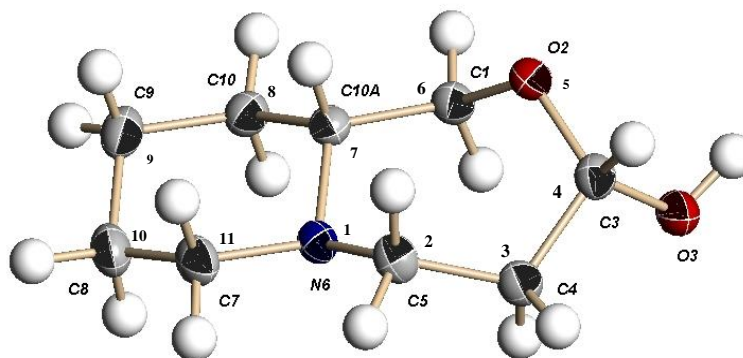


Figure S73. Thermal ellipsoid plot of **17**. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Table S2. Selected torsion angles [°] for compound **18**

Region	Angles [°]
N(4)-C(5)-C(6)-C(7)	56.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-53.8(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(8A)	52.7(2)
C(7)-C(8)-C(8A)-N(4)	-57.24(17)
C(8)-C(8A)-N(4)-C(5)	63.95(16)
C(8A)-N(4)-N(5)-C(6)	-62.20(18)
C(1)-C(8A)-N(4)-C(5)	170.52(13)
C(3)-N(4)-C(8A)-C(8)	169.21(12)
C(8A)-C(1)-O(2)-C(3)	-9.53(16)
N(4)-C(3)-O(2)-C(1)	-17.60(15)
O(2)-C(1)-C(8A)-N(4)	32.36(15)
C(9)-C(3)-O(2)-C(1)	-138.87(13)
C(9)-C(3)-N(4)-C(8A)	158.23(12)
C(9)-C(3)-N(4)-C(5)	-78.25(17)
C(3)-C(9)-C(10)-N(11)	-173.08(12)

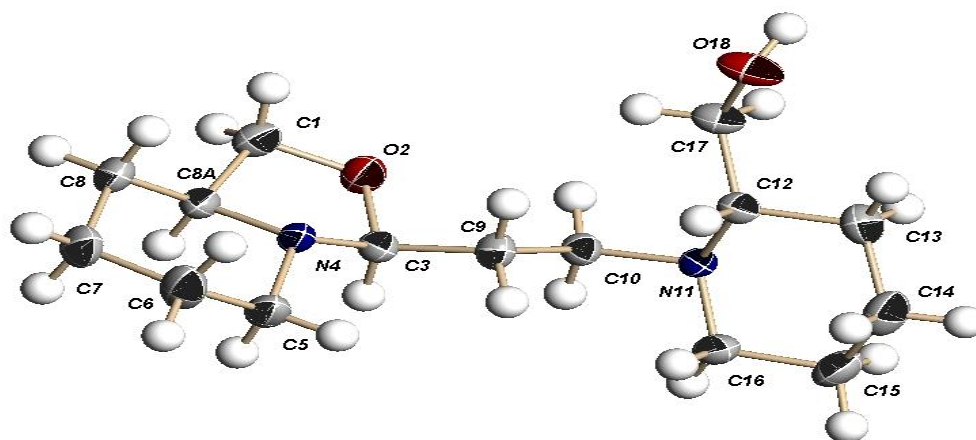


Figure S74. Thermal ellipsoid plot of **18**. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Analytical Data

Table S3. Summary of acrolein derivatives (16-18) as a potential analytical standard.

Compound	Description	Chemical formula	Molecular weight	Purity	Concentration expressed as acrolein	Expected amount on media	Results average (n=7)	RSD (n=7)	Accuracy (n=7)
			g/mol	%	µg/mL	µg	µg	%	%
Acrolein	Liquid	C ₃ H ₄ O	56,06	100	500	20	20,0	7,2%	100,1%
16	Colorless oil	C ₉ H ₁₅ NO	153,22	≥98	558	22,3	22,0	10,8%	98,5%
17	White crystal	C ₉ H ₁₇ NO ₂	171,23	≥98	573	22,9	22,2	2,7%	97,1%
18	White crystal	C ₁₅ H ₂₈ O ₂ N ₂	268,22	≥98	496	19,9	20,8	4,6%	104,3%

For pure acrolein and acrolein derivatives, solutions were prepared with a concentration of approximately 500 µg/mL as expressed in acrolein in toluene (see table 1). Seven replicates were spiked with 40 µL of each solution on a XAD-2 media coated with 2-HMP (Orbo-23 tube) and left for an hour at room temperature for the reaction to stabilize. Replicates were then extracted with 2 mL of a quinoline solution at 10 µg/mL in toluene and agitated for 30 minutes on a mechanical shaker.

A volume of 0,5 µL was then injected in a GC-MS hot splitless injector at 300 °C. The GC oven was ramped from 65 °C and held for 2 minutes, ramped at 6°C/min to 100 °C and held for 2 minutes and finally ramped to 300 °C. Helium was used as the carrier gas at a constant flow of 1.1 mL/min. Acquisition was performed in SIM for acrolein (m/z =126 and 152) and quinoline as ISTD (m/z =102 and 129). Acquisition was also performed for acrolein and each acrolein derivative in SCAN mode from m/z = 50 to m/z =500 to determine the MS spectrum. Both MS spectrums for acrolein and acrolein derivative were equivalent with m/z=126 as base peak and m/z = 152 as [M-H+] for compound 16.

Results were statistically equivalent (one-way ANOVA with Tukey) for the % Accuracy with the expressed concentration of acrolein obtained, as shown in table 2.

Table S4. *p*-values obtained with a one-way ANOVA with Tukey compared with the results of pure acrolein.

<i>p</i> -values	16	17	18
		0.957	0.249

RÉFÉRENCES

1. Yuriy Román-Leshkov, Juben N. Chheda and James A. Dumesic, Phase Modifiers Promote Efficient Production of Hydroxymethylfurfural from Fructose, **2006**, New Series, Vol. 312, No. 5782 1933-1937
2. a) Teddy Buntara, Sebastien Noel, Pim Huat Phua, Ignacio Melià-Cabrera, Johannes G. de Vries, Hero J. Heeres, From 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) to Polymer Precursors: Catalyst Screening Studies on the Conversion of 1,2,6-hexanetriol to 1,6-hexanediol, *Top Catal* (**2012**) 55:612–619 b) Alan Martin Allgeier, Joachim C. Ritter, Sourav Kumar Sengupta, Process for preparing 1,6-hexanediol, **2013** <https://patents.google.com/patent/US20130231505> (consulté le 2023-04-12)
3. a) Shuo Chen, Robert Wojcieszak, Franck Dumeignil, Eric Marceau, and Sébastien Royer, How Catalysts and Experimental Conditions Determine the Selective Hydroconversion of Furfural and 5-Hydroxymethylfurfural, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 11023 – 11117, b) Jaroslaw Mormul, Jan Breitenfeld, Oliver Trapp, Rocco Paciello, Thomas Schaub, and Peter Hofmann, Synthesis of Adipic Acid, 1,6-Hexanediamine, and 1,6-Hexanediol via Double-n-Selective Hydroformylation of 1,3-Butadiene, *ACS Catal.* (**2016**), 6, 2802–2810, c) Horlenko Theodore and Hopkins W Tatum Process for producing hexamethylenediamine from 1-6-hexanediol, (**1962**) <https://patents.google.com/patent/US3268588A/en> (consulté le 2023-04-12), d) Diaz, Eric, El. Shoemaker, James, A. Double. Bosey, Thomas, Earl. Murphy, Vincent, Jay, Method for producing hexamethylenediamine from 5-hydroxymethylfurfural **2013** <https://patents.google.com/patent/JP2015506943A/en> (consulté le 2023-04-12)
4. a) Herman F. Mark Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 15 Volume Set, 4th Edition, 618 POLYAMIDES, FIBERS, John Wiley & Sons, Inc, (**2014**), b) Wallace H Carothers, Linear polyamides and their production, (**1935**) <https://patents.google.com/patent/US2130523A/en> (consulté le 2023-04-12)
5. Damodaran Bahulayan, Rugmini Sukumar, Kuzhunellil Raghavanpillai Sabu and Malathy Lalithambika, An easy synthesis of 4,4'-di-aminodiphenylmethanes on natural kaolinites, *Green Chemistry* August (**1999**) 191

6. John O. Akindoyo, M. D. H. Beg, S. Ghazali, M. R. Islam, Nitthiyah Jeyaratnam, and A. R. Yuvaraj, Polyurethane types, synthesis and applications - a review, RSC Adv, **(2016)**
7. Jacques Lesage, Nicole Goyer, France Desjardins, Jean-Yves Vincent & Guy Perrault, Workers' exposure to isocyanates, American Industrial Hygiene Association Journal, **(1992)** 53:2, 146-153
8. Limin Hea, Yijuan Sub, Zhenling Zenga, Yahong Liu, Xianhui Huang, Determination of ractopamine and clenbuterol in feeds by gas chromatography – mass spectrometry, Animal Feed Science and Technology 132 **(2007)** 316–323
9. ULLMANN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry 7th Edition, Electronic Release **(2003-present)**, Wiley Online Library.
10. a) Bart A. Smit & Wim J.M. Engels & Gerrit Smit, Branched chain aldehydes: production and breakdown pathways and relevance for flavour in foods, Appl Microbiol Biotechnol **(2009)** 81:987–999, b) Hiroshi Sugisawa, The Thermal Degradation of Sugars. II. The Volatile Decomposition Products of Glucose Caramel, Volume31, Issue 3 **(1966)** 381-385
11. Amaj Ahmed Laskar and Hina Younus, Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis, Drug Metabolism Reviews **(2019)**, Volume 51, - Issue 1,
12. a) Reinskje Talhout, Antoon Opperhuizen, Jan G.C. van Amsterdam, Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition, Food and Chemical Toxicology 44 **(2006)** 1789–1798 b) Sapkota, Muna, "Aldehyde Adducts and Lung Injury" **(2016)**. Theses & Dissertations. 136.
13. Muna Sapkota, and Todd A. Wyatt, Alcohol, Aldehydes, Adducts and Airways, Biomolecules **(2015)**, 5, 2987-3008
14. Aishwarya M. Dwivedi, Gunnar Johanson, Johnny C. Lorentzen, Lena Palmberg, Bengt Sjögren & Lena Ernstgård, Acute effects of acrolein in human volunteers during controlled exposure, Inhalation Toxicology, **(2015)** 27:14, 810-821

15. Alexandra Schieweck, Erik Uhde and Tunga Salthammer, Determination of acrolein in ambient air and in the atmosphere of environmental test chambers, *Environ. Sci.: Processes Impacts*, **(2021)**, 23, 1729-1746
16. a) Shigehisa Uchiyama , Yohei Inaba, Naoki Kunugita, Derivatization of carbonyl compounds with 2,4-dinitrophenylhydrazine and their subsequent determination by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B* 879, **(2011)**, 1282–1289, b) Steven Sai Hang Ho, K.F. Ho, W.D. Liu, S.C. Lee, W.T. Dai, J.J. Cao, H.S.S. Ip, Unsuitability of using the DNPH-coated solid sorbent cartridge for determination of airborne unsaturated carbonyls, *Atmospheric Environment* 45, 261-265, **(2011)**c) Jason S. Herrington, Michael D. Hays, Concerns regarding 24-h sampling for formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein using 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)-coated solid sorbents, *Atmospheric Environment* 55, 179-184, **(2012)**d) Compendium Method TO-11A, Determination of Formaldehyde in Ambient Air Using Adsorbent Cartridge Followed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [Active Sampling Methodology], **(1999)**
17. Kennedy, E.R., O'Connor, P.F., Gagnon, Y.T. Determination of Acrolein in Air as an Oxazolidine Derivative by Gas Chromatography, *Anal. Chem.* **(1984)**. 56 (12) : 2120-2123
18. Eugene R. Kennedy, and Kevin Ashley. Fourier Transform Infrared Spectrometry/Attenuated Total Reflectance Study of the Reaction of Pentanal and Propanal with 2-(Hydroxymethyl)Piperidine, *Applied Spectroscopy*. **(1992)**, 46, No-2, 266-272
19. Dépistage des aldéhydes dans l'air par GC-MS, méthode IRSST n° 385-1, No. Révision : 7 - Date de diffusion: **(2020)**-02-14
20. Akshata Moghe, Smita Ghare, Bryan Lamoreau, Mohammad Mohammad, Shirish Barve, Craig McClain, and Swati Joshi-Barve, Molecular Mechanisms of Acrolein Toxicity: Relevance to Human Disease, *Toxicological Sciences*, **(2015)**, 143(2), 242–255
21. Jack E. Baldwin, Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **(1976)** (18): 734–736

22. Meunier, Jean-François. (2002). Synthèses asymétriques des 2-isoxazolines par l'entremise d'auxiliaires chiraux dérivés de la noréphédrine et synthèse partielle de l'acide n-terminal de la nikkomycine B. Université du Québec à Montréal.
23. Desjardins, Marc-André. (2008). Cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire impliquant l'oxyde de nitrile et l'azoture comme dipôles et des 2-vinyloxazolidines dérivés de la noréphédrine. Université du Québec à Montréal.
24. Takuya Hashimoto and Keiji Maruoka, Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions, Chem. Rev. (2015), 115, 5366–5412
25. a) David Halstead, Nitrile Oxide Cycloadditions in Organic Synthesis, (1997) b) Dr A. Boa, [3+2] Cycloaddition Reactions, Course 06540, Semester 1,
26. Surinderjit Singh Bhella, Ajay Pal Singh Pannu, Munusamy Elango, Ashish Kapoor, Maninder Singh Hundal, Mohan Paul S. Ishar, Investigations on synthesis of indole based constrained mimetic scaffolds through 1,3-dipolar cycloadditions of the C-(3-indolyl)-N-phenylnitrone with a variety of olefinic and allenic dipolarophiles under microwave irradiation, Tetrahedron (2009), 65, 5928–5935
27. Teresa M. V. D. Pinho e Melo, 4-Isoxazolines: Scaffolds for Organic Synthesis, Eur. J. Org. Chem. (2010), 3363–3376
28. Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, and K. Barry Sharpless, Click Chemistry and Bioorthogonal Chemistry, Nobel Prize in Chemistry (2022)
29. Stephane Jeanmart, Andrew J.F. Edmunds, Clemens Lamberth, Martin Pouliot, James A. Morris, Synthetic approaches to the 2015–2018 new agrochemicals, Bioorg. Med. Chem. (2021), 39, 116162
30. Wesley L. Shoop, Eric J. Hartline, Brandon R. Gould, Molly E. Waddell, Richard G. McDowell, John B. Kinney, George P. Lahm, Jeffrey K. Long, Ming Xu, Ty Wagerle, Gail S. Jones, Robert F. Dietrich, Daniel Cordova, Mark E. Schroeder, Daniel F. Rhoades, Eric A. Benner, Pat N. Confalone, Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs, Veterinary Parasitology (2014), 201, 179–189

31. Yahui Li, Wenbo Zhang, Zengxue Wu, Baoan Song, and Runjiang Song, Design, Synthesis, and Insecticidal Activity of Novel Isoxazoline Diacylhydrazine Compounds as GABA Receptor Inhibitors, *J. Agric. Food Chem.* (2023)
32. Amadou R. Yaya, Martin Girard, Karima Belkhadem, Rémi Piard, Dr. Andreas Decken, Catherine Choinière, Pierre Luc Cloutier, Jacques Lesage and Livain Breau, Synthesis of 3-alkyl oxazolidines, derived from 2- hydroxymethyl piperidine, as analytical standards for the analysis of volatile aldehydes in the workplace, Under Review *ACS Omega* (2023)
33. Benjamin List and David W.C. MacMillan, Enamine and iminium ion–mediated organocatalysis, Nobel Prize in Chemistry (2021)
34. Polyssena Renzi, Johnny Hioe, and Ruth M. Gschwind, Enamine/Dienamine and Brønsted Acid Catalysis: Elusive Intermediates, Reaction Mechanisms, and Stereoinduction Modes Based on in Situ NMR Spectroscopy and Computational Studies, *Acc. Chem. Res.* (2017), 50, 2936–2948
35. Michael H. Haindl, Johnny Hioe, and Ruth M. Gschwind, The Proline Enamine Formation Pathway Revisited in Dimethyl Sulfoxide: Rate Constants Determined via NMR, *J. Am. Chem. Soc.* (2015), 137, 12835–12842
36. Markus B. Schmid, Kirsten Zeitler, and Ruth M. Gschwind, Formation and Stability of Prolinol and Prolinol Ether Enamines by NMR: Delicate Selectivity and Reactivity Balances and Parasitic Equilibria, *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 7065–7074
37. Ian K. Mangion, Alan B. Northrup, and David W. C. MacMillan, The Importance of Iminium Geometry Control in Enamine Catalysis: Identification of a New Catalyst Architecture for Aldehyde–Aldehyde Couplings, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004), 43, 6722–6724
38. Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja, Jorma Mattinen, and Gábor Bernáth, Ring-Chain Tautomerism in 1,3-Oxazines, *J. Org. Chem.* (1987), Vol. 52, No. 17, 3821-3825
39. H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn and G. Wipff, Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres, *Tetrahedron*, (1974) Vol. 30. pp. 1563 - 1572

40. Kerry Gilmore, Rana K. Mohamed and Igor V. Alabugin, The Baldwin rules: revised and extended, *WIREs Comput Mol Sci* (**2016**), 6:487–514
41. Ferenc Fülöp, Jorma Mattinen and Ralovi Pihlaja, Ring-chain tautomerism in 1,3-triazolidines, *Tetrahedron* (**1990**), vol 46, no18, 6545-6552
42. a) M. John Perkins, Po Cheong Wong, Jack Barrett, and G. Dhaliwal, Formation of Dioxolanes from Carbonyl Compounds; Favored 5-Trigonal Cyclizations, *J. Org. Chem.*, Vol 46, No. 10, (**1981**)2197 b) Daignault, R. A.; Eliel, E. L. *Org. Synth.* (**1973**), 5, 303.
43. Crist N. Filer, Felix E. Granchelli, Peter Perri, and John L. Neumeyer, Isoquinolines. 8. Ethylene Oxide Mediated Conversion of Isoquinolines to Isoquinolones and Oxazolidines. Its Extension to Related Nitrogen Heterocycles, *J. Org. Chem.*, , (**1979**), Vol. 44, No. 2
44. T. W. Graham Solomons, *Organic Chemistry (Second Edition)*, Chapter 5 Chemical reactivity II : An introduction to nucleophilic substitution and elimination reaction of alkyl halides, 5.7 : Factors affecting the rates of S_N1 and S_N2 reactions pages 185-192, (**1980**)John Wiley & Sons
45. Robert J. Ouellette and J. David Rawn, *Organic Chemistry (Second Edition) Structure, Mechanism, chapter 9 Haloalkanes and alcohols Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions Synthesis Pages 255-298, (2019) Elsevier Inc*
46. V. Jäger and P. Poggendorf, Nitroacetaldehyde diethyl acetal, *Organic Syntheses, Coll.* (**1998**) Vol. 9, p. 636; (**1997**) Vol. 74, p.130
47. Andrea M. McGhee, Jean-Claude Kizirian and David J. Procter, Synthesis and evaluation of a new polymer-supported pseudoephedrine auxiliary for asymmetric alkylations on solid phase, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 1021–1024
48. David M. Casper, George P. Nora, Jennifer R. Blackburn, Jeromy T. Bentley, Deanna C. Taylor and Shawn R. Hitchcock, Synthesis of N4-Substituted[1,3,4]oxadiazinan-2-ones Derived from Norephedrine, *J. Heterocyclic Chem*, **2002**, 39, 823

