

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОНДАРЕНКО АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 547.841+547.843+547.892[547-32,547-311,547-316]

ДИСЕРТАЦІЯ

**“СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОЛІЗАМІЩЕНИХ
1,4-ДІОКСАНІВ, 1,4-ДІОКСЕПАНІВ ТА 1,4-ОКСАТІАНІВ”**

102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ (Андрій БОНДАРЕНКО)

Науковий керівник
Григоренко Олександр Олегович
доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри органічної хімії

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Бондаренко А. В. **Синтез функціоналізованих полізаміщених 1,4-діоксанів, 1,4-діоксепанів та 1,4-оксатіанів.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена розробці нових синтетичних підходів до одержання різноманітних насичених оксигеновмісних та сульфуровмісних гетероциклічних будівельних блоків – функціоналізованих похідних 1,4-діоксану, 1,4-діоксепану та 1,4-оксатіану, що є перспективними структурними фрагментами для потреб медичної та комбінаторної хімії. Окрім синтетичної частини, у роботі систематично вивчено фізико-хімічні характеристики та оцінено лідер-/лікарськоподібність отриманих сполук. Актуальність дослідження зумовлена тим, що зростаюча кількість проєктів сучасної медичної хімії дедалі більше спрямована на вихід за межі традиційного «плоского» хімічного простору: численні публікації останнього десятиліття переконливо свідчать, що sp^3 -збагачені насичені гетероциклічні фрагменти забезпечують вищу селективність зв'язування з біологічними мішенями, кращі фармакокінетичні характеристики та знижену токсичність порівняно з ароматичними структурами. Незважаючи на широке використання у сучасних препаратах шестиланкових насичених гетероциклів – морфоліну, піперидину та тетрагідропірану – їхні структурні аналоги з двома гетероатомами різної природи (1,4-діоксани, 1,4-діоксепани та 1,4-оксатіани) залишаються маловивченими і рідко представленими у комерційно доступних скринінгових колекціях. Особливо актуальним є синтез будівельних блоків, придатних для паралельного синтезу комбінаторних бібліотек: сполук, що несуть реакційноздатні функціональні групи (аміни, карбонові кислоти, спирти) і водночас відповідають критеріям лікарськоподібності. Таким чином, відсутність

ефективних і загальних синтетичних підходів до функціоналізованих похідних цих гетероциклів суттєво обмежує їх застосування на ранніх стадіях розробки лікарських засобів і є актуальною задачею сучасної органічної та медичної хімії.

Розроблено ефективний метод синтезу функціоналізованих 1,4-діоксанів на основі реакції розкриття оксиранового циклу мононатрієвою сіллю етиленгліколю з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією. Ключова особливість розробленого методу полягає у можливості застосування основних умов до кислотолабільних субстратів, зокрема *N*-Вос-захищених амінів, що принципово відрізняє його від раніше відомих підходів, які базувались на кислотному каталізі, та дозволяє одержувати широкий спектр sp^3 -збагачених будівельних блоків зі спіроциклічними, конденсованими або ізольованими біциклічними каркасами. Трьохстадійна реакційна послідовність, що включає розкриття оксиранового циклу при 60 °C в етиленгліколі як розчиннику, тозилування утвореного діолу та *t*-BuOK-опосередковану внутрішньомолекулярну циклізацію, успішно реалізована у режимі one-pot та може проводитись у масштабі до 300 г за один підхід. Аліфатичні спіроциклічні 1,4-діоксани описано вперше; встановлено, що утворення відповідних діолів з оксиранів відбувається м'яко, а через їхню високу гідрофільність виділення проміжних сполук не є необхідним. Для конденсованих систем показано, що перебіг реакції та конфігурація продуктів визначаються геометрією вихідного оксирану: при використанні п'ятичленного оксирану *цис*-конденсований продукт переважає над *транс*-ізомером у співвідношенні 9:1 унаслідок значної стеричної напруги в *транс*-біциклічній системі; відносна конфігурація підтверджена даними двовимірної ЯМР-спектроскопії та ЯЕО-експериментів, а для шестичленного оксирану переважно утворюється *транс*-конденсований продукт. Розроблений підхід охоплює синтез понад 20 цільових будівельних блоків 2,2-диметил-1,4-діоксанового ряду: спиртів, карбонових кислот, амінів, альдегідів, кетонів, бромідів, сульфонілхлоридів, сульфонамідів, тіолів, азидів, гідроксиамінів та ацетиленів; продемонстровано синтетичну корисність ключового альдегіду через реакцію Сейфerta–Гілберта для одержання

ацетиленового блоку для клік-хімії та через реакцію Міцунобу для введення гідроксиламінного фрагмента.

Розроблено оригінальний підхід до синтезу насичених конденсованих та спіроциклічних 1,4-діоксепанів – семиланкових оксигеновмісних гетероциклів, що є маловивченим, але перспективним класом сполук для медичної хімії. Стратегія синтезу ґрунтується на побудові семиланкового циклу шляхом подвійного алкілування *цис*-дигідроксильованих насичених гетероциклів α,α' -дихлорізобутиленом у присутності NaH у ТГФ із подальшим двоступеневим окисним розщепленням кінцевого подвійного зв'язку – дигідроксильованням OsO_4/NMO та розщепленням NaIO_4 – для введення кетонної функції в положення С-6. Необхідні вихідні *цис*-діоли одержано з комерційно доступних алкенів з *ендо*- або *екзо*циклічним подвійним зв'язком шляхом дигідроксильовання. Метод реалізовано для п'яти гетероциклічних каркасів (піролідиновий, тетрагідрофурановий, піперидиновий, тетрагідропірановий та азетидиновий) у масштабах до 147–300 г за один синтетичний цикл. Розроблено також альтернативний більш ефективний підхід до карбонових кислот 1,4-діоксепанового ряду на основі гідроборування–окиснення термінального алкену після циклізації з подальшим двоступеневим окисненням спирту (до 81% загального виходу, масштаб до 50 г), який виявився практичнішим за класичний маршрут через реакцію Вітіга.

Для синтезованих 1,4-діоксепанів визначено фізико-хімічні властивості – значення pK_a та $\text{Log}P$ – і проведено рентгеноструктурний аналіз трьох представників типових каркасів (спирту, амінокислоти та аміногідрохлориду) для встановлення їхньої конформаційної поведінки та просторового розташування функціональних груп. Встановлено, що pK_a амінів корелює з індуктивним ефектом атомів Оксигену та відстанню між гетероатомами через зв'язки: чим коротша відстань $\text{O}\dots\text{N}$, тим нижча основність аміну. Конденсований каркас з вторинним аміном є потенційним ізостером морфоліну ($pK_a(\text{H}) = 8.2\text{--}8.6$ проти 8.3 для морфоліну), тоді як спіроциклічні аналоги демонструють проміжні значення $pK_a(\text{H}) = 9.0\text{--}10.1$, характерні для 1,4-

оксазепану – широко використовуваного гомолога морфоліну. Значення $\text{Log}P$ для бензамідних похідних вторинних амінів знаходяться між значеннями *N*-бензоїлморфоліну та *N*-бензоїлпіперидину; 1,4-діоксепани виявились на 0,1–0,4 одиниці ліпофільнішими за відповідні 1,4-діоксани, що кількісно відповідає внеску однієї групи CH_2 та підтверджує можливість точного регулювання ліпофільності при ізостеричній заміні. Конформаційний аналіз за даними рентгенівської дифракції показав, що семиланкове кільце приймає конформацію крісла або твіст-крісла залежно від типу аелювання, тоді як функціональні групи займають переважно псевдоекваторіальні положення. Аналіз вихідних векторів підтвердив, що конденсований біциклічний каркас 1,4-діоксепану є подовженим і дещо спотвореним аналогом 1,4-дизаміщеного піперидину ($r = 4,76\text{--}5,18 \text{ \AA}$ проти $2,91 \text{ \AA}$ для піперидину), займаючи проміжну позицію між моноциклічними системами та 4,4'-дизаміщеним біфенілом ($r = 7.15 \text{ \AA}$). Для оцінки лідерподібності за підходом LLAMA створено та проаналізовано віртуальну бібліотеку з 240 сполук: 75% відповідають критеріям Черчера, для підмножини похідних 1,4-діоксепану — 86%; середня прогнозована ліпофільність ($\text{cLog}P = 0,5$) є близькою до значень для похідних морфоліну та 1,4-діоксану.

Вперше систематично досліджено синтез функціоналізованих 1,4-оксатіанів – шестиланкових гетероциклів зі змішаними *O/S*-гетероатомами, що залишаються найбільш недооціненим класом серед шестиланкових насичених гетероциклів попри їхній відомий потенціал у синтезі аналогів нуклеозидів, агоністів мускаринових рецепторів та протипухлинних агентів. Розроблено три незалежні синтетичні послідовності для різних типів заміщення. Для одержання 3-заміщених похідних вихідним стала реакція регіоселективного електрофільного хлорування 1,4-оксатіану *N*-хлорсукцинїмідом у CCl_4 (вихід хлоропохідної 86%) з подальшою нуклеофільною заміною; таким чином одержано пропаргільне, нітрильне, амінне, кислотне, сульфонамідне та сульфові похідні, а також їхні окиснені аналоги — сульфоксиди та сульфони. Для гомологічних похідних використано послідовність функціоналізації спирту

через хлорид тіонілу з подальшим ціануванням KCN у ДМФА та лужним гідролізом. Для побудови спіроциклічного 2,2-дизаміщеного 1,4-оксатіанового каркаса, синтез якого є принциповим методологічним внеском, розроблено оригінальний підхід: розкриття відповідного оксирану меркаптоетанолом у присутності Et₃N, селективне окиснення тіоетерного атома сульфуру NaIO₄ до сульфоксиду, мезилування гідроксильної групи з подальшим DBU-каталізованим елімінуванням до вінілсульфоксиду та внутрішньомолекулярна реакція окса-Міхаеля під дією *t*-BuOK. Подальше окиснення *m*CPBA дало захищені сульфони. Для синтезованих сполук виміряно pK_a та Log*P* і проведено порівняльний аналіз з потенційними ізостерами – тетрагідропіраном та 1,4-діоксаном. Згенеровано та проаналізовано за критеріями лікарськоподібності (Ro5, правило GSK, критерії Вебера, Ігана та Черчера) віртуальну бібліотеку з майже 200 представників: усі сполуки відповідають консервативним критеріям лікарськоподібності, а 65% задовольняють найсуворіші умови Черчера.

Ключові слова: 1,4-діоксан, 1,4-діоксепан, 1,4-оксатіан, будівельні блоки, медична хімія, sp^3 -збагачені гетероцикли, лікарськоподібність, лідер-подібність, ізостерна заміна, спіроциклічні сполуки.

SUMMARY

Bondarenko A. V. **Synthesis of functionalized polysubstituted 1,4-dioxanes, 1,4-dioxepanes and 1,4-oxathianes.** – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 102 – chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2026.

This dissertation is devoted to the development of new synthetic approaches for the preparation of various saturated oxygen- and sulfur-containing heterocyclic building blocks – functionalized derivatives of 1,4-dioxane, 1,4-dioxepane, and 1,4-oxathiane, which are promising structural fragments for the needs of medicinal and combinatorial chemistry. In addition to the synthetic part, the work systematically investigates the physicochemical characteristics and evaluates the lead/drug-like potential of the obtained compounds. The relevance of this research stems from the fact that a growing number of projects in modern medicinal chemistry are increasingly focused on moving beyond the boundaries of traditional “flat” chemical space: numerous publications from the last decade convincingly demonstrate that sp^3 -enriched saturated heterocyclic moieties provide higher binding selectivity to biological targets, better pharmacokinetic characteristics, and reduced toxicity compared to aromatic structures. Despite the widespread use of six-membered saturated heterocycles—morpholine, piperidine, and tetrahydropyran—in modern drugs, their structural analogs with two heteroatoms of different nature (1,4-dioxanes, 1,4-dioxepanes, and 1,4-oxathianes) remain poorly studied and are rarely represented in commercially available screening collections. Of particular relevance is the synthesis of building blocks suitable for the parallel synthesis of combinatorial libraries: compounds that carry reactive functional groups (amines, carboxylic acids, alcohols) and simultaneously meet the criteria for drug-likeness. Thus, the lack of effective and general synthetic approaches to functionalized derivatives of these heterocycles significantly limits their application in the early stages of drug

development and represents a pressing challenge in modern organic and medicinal chemistry.

An effective method has been developed for the synthesis of functionalized 1,4-dioxanes based on the opening of the oxirane ring by ethylene glycol monosodium salt, followed by intramolecular cyclization. A key feature of the developed method lies in the ability to apply the main conditions to acid-labile substrates, in particular *N*-Boc-protected amines, which fundamentally distinguishes it from previously known approaches based on acid catalysis, and allows for the synthesis of a wide range of sp^3 -enriched building blocks with spirocyclic, fused, or isolated bicyclic frameworks. The three-step reaction sequence, involving the opening of the oxirane ring at 60 °C in ethylene glycol as a solvent, the tosylation of the resulting diol, and *t*-BuOK-mediated intramolecular cyclization, has been successfully implemented in a one-pot mode and can be carried out on a scale of up to 300 g in a single batch. Aliphatic spirocyclic 1,4-dioxanes are described for the first time; it has been established that the formation of the corresponding diols from oxiranes proceeds mildly, and due to their high hydrophilicity, the isolation of intermediate compounds is not necessary. For fused systems, it has been shown that the reaction mechanism and product configuration are determined by the geometry of the starting oxirane: when a five-membered oxirane is used, the *cis*-condensed product predominates over the *trans* isomer in a 9:1 ratio due to significant steric strain in the *trans*-bicyclic system; the relative configuration is confirmed by data from two-dimensional NMR spectroscopy and EPR experiments, whereas for the six-membered oxirane, the *trans*-condensed product is predominantly formed. The developed approach encompasses the synthesis of over 20 target building blocks of the 2,2-dimethyl-1,4-dioxane series: alcohols, carboxylic acids, amines, aldehydes, ketones, bromides, sulfonyl chlorides, sulfonamides, thiols, azides, hydroxylamines, and acetylenes; the synthetic utility of a key aldehyde has been demonstrated via the Seifert–Gilbert reaction for the preparation of an acetylene building block for click chemistry and via the Mitsunobu reaction for the introduction of a hydroxylamine moiety.

An original approach has been developed for the synthesis of saturated fused and spirocyclic 1,4-dioxepanes – seven-membered oxygen-containing heterocycles that represent a poorly studied but promising class of compounds for medicinal chemistry. The synthesis strategy is based on the construction of a seven-membered ring via the double alkylation of *cis*-dihydroxylated saturated heterocycles with α,α' -dichloroisobutylene in the presence of NaH in THF, followed by a two-step oxidative cleavage of the terminal double bond – dihydroxylation with OsO₄/NMO and cleavage with NaIO₄ – to introduce a ketone function at the C-6 position. The required *cis*-diols were obtained from commercially available alkenes with *endo*- or *exo*-cyclic double bonds via dihydroxylation. The method was implemented for five heterocyclic frameworks (pyrrolidine, tetrahydrofuran, piperidine, tetrahydropyran, and azetidine) on a scale of 147–300 g per synthetic cycle. An alternative, more efficient approach to 1,4-dioxepane-series carboxylic acids has also been developed, based on the hydroboration–oxidation of the terminal alkene after cyclization, followed by a two-step oxidation of the alcohol (up to 81% overall yield, scale up to 50 g), which proved to be more practical than the classical route via the Wittig reaction.

The physicochemical properties – pK_a and $\text{Log}P$ values – of the synthesized 1,4-dioxepanes were determined, and X-ray structural analysis was performed on three representatives of typical frameworks (alcohol, amino acid, and amino hydrochloride) to establish their conformational behavior and the spatial arrangement of functional groups. It was found that the pK_a of amines correlates with the inductive effect of oxygen atoms and the distance between heteroatoms via bonds: the shorter the O...N distance, the lower the basicity of the amine. A fused ring system with a secondary amine is a potential isostere of morpholine ($pK_a(\text{H}) = 8.2\text{--}8.6$ versus 8.3 for morpholine), whereas spirocyclic analogs exhibit intermediate $pK_a(\text{H})$ values of 9.0–10.1, characteristic of 1,4-oxazepane – a widely used morpholine homolog. The $\text{Log}P$ values for benzamide derivatives of secondary amines lie between those of *N*-benzoylmorpholine and *N*-benzoylpiperidine; 1,4-dioxepanes were found to be 0.1–0.4 units more lipophilic than the corresponding 1,4-dioxanes, which quantitatively corresponds to the contribution of a single CH₂ group and confirms the possibility of

precise regulation of lipophilicity via isosteric substitution. Conformational analysis based on X-ray diffraction data showed that the seven-membered ring adopts a chair or twist-chair conformation depending on the type of annulation, while the functional groups predominantly occupy pseudo-equatorial positions. Analysis of the out-of-plane vectors confirmed that the condensed bicyclic framework of 1,4-dioxepane is an elongated and somewhat distorted analog of 1,4-disubstituted piperidine ($r = 4.76\text{--}5.18$ Å versus 2.91 Å for piperidine), occupying an intermediate position between monocyclic systems and 4,4'-disubstituted biphenyl ($r = 7.15$ Å). To evaluate lead-likeness using the LLAMA approach, a virtual library of 240 compounds was created and analyzed: 75% meet the Churcher criteria, and for the subset of 1,4-dioxepane derivatives, 86%; the average predicted lipophilicity ($\text{cLog}P = 0.5$) is close to the values for morpholine and 1,4-dioxane derivatives.

For the first time, the synthesis of functionalized 1,4-oxathianes – six-membered heterocycles containing mixed *O/S* heteroatoms – has been systematically investigated. These remain the most underappreciated class among six-membered saturated heterocycles, despite their well-known potential in the synthesis of nucleoside analogs, muscarinic receptor agonists, and antitumor agents. Three independent synthetic routes have been developed for different types of substitution. To obtain 3-substituted derivatives, the starting reaction was the regioselective electrophilic chlorination of 1,4-oxathiane with *N*-chlorosuccinimide in CCl_4 (86% yield of the chlorinated derivative), followed by nucleophilic substitution. Thus, propargyl, nitrile, amine, acid, sulfonamide, and sulfonic acid derivatives were obtained, as well as their oxidized analogs – sulfoxides and sulfones. For homologous derivatives, a sequence of alcohol functionalization via thionyl chloride, followed by cyanation with KCN in DMF and alkaline hydrolysis was employed. To construct a spirocyclic 2,2-disubstituted 1,4-oxathiane scaffold – the synthesis of which represents a significant methodological contribution – an original approach was developed: the opening of the corresponding oxirane with mercaptoethanol in the presence of Et_3N , selective oxidation of the thioether sulfur atom with NaIO_4 to a sulfoxide, mesylation of the hydroxyl group followed by DBU-catalyzed elimination to a vinyl sulfoxide, and an intramolecular

oxa-Michael reaction under the action of *t*-BuOK. Further oxidation of *m*CPBA yielded protected sulfones. The pK_a and $\text{Log}P$ values were measured for the synthesized compounds, and a comparative analysis was performed with potential isosteres – tetrahydropyran and 1,4-dioxane. A virtual library of almost 200 members was generated and analyzed according to drug-likeness criteria (Ro5, GSK Ro4, Weber, Egan, and Churcher criteria): all compounds meet conservative drug-likeness criteria, and 65% satisfy Churcher's most stringent conditions.

Keywords: 1,4-dioxane, 1,4-dioxepane, 1,4-oxathiane, building blocks, medicinal chemistry, sp^3 -rich heterocycles, drug-likeness, lead-likeness, isosteric substitution, spirocyclic compounds.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Bondarenko, A.; Tolmachev, A.; Vashchenko, B.; Grygorenko, O. Synthesis of Functionalized 1,4-Dioxanes with an Additional (Hetero)Aliphatic Ring. *Synthesis* **2018**, 50 (18), 3696–3707. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610195>.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

2. Bondarenko, A. V.; Kozyriev, Y. K.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 2,2-Disubstituted and 2,2,3-Trisubstituted 1,4-Dioxane-Derived Building Blocks. *Synthesis* **2023**, 55 (20), 3402–3414. <https://doi.org/10.1055/a-2092-9205>.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, синтез ряду моноциклічних діоксанів із гем-диметильним фрагментом, встановлення будови частини отриманих сполук, написання частини статті.

3. Bondarenko, A. V.; Kozyriev, Y.; Doroshenko, I. O.; Lesyk, D.; Borysko, P.; Shishkina, S. V.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Bicyclic 1,4-Dioxepanes for Drug Discovery: Multigram Synthesis, Physicochemical, and Structural Characterization. *Chem. – A Eur. J.* **2026**, 32 (8). <https://doi.org/10.1002/chem.202502928>.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Бондаренко А.В., Козирєв Є.К., Ващенко Б.В., Григоренко О.О. Синтез 2(9)-похідних 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», травень 2024 р., м. Київ, с. 120.

2. Бондаренко А.В., Козирєв Є.К., Григоренко О.О., Ващенко Б.В. Синтез заміщених 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, вересень 2024 р., м. Ужгород.
3. Бондаренко А.В., Дорошенко І.Д., Ващенко Б.В., Григоренко О.О. Біциклічні 1,4-діоксепани: синтез, фізико-хімічна та структурна характеристика. XXVII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», травень 2026 р., м. Київ
4. Баришпол А., Бондаренко А.В., Дорошенко І.Д., Пивоваренко В.Г., Григоренко О.О., Ващенко Б.В. Синтез та фізико-хімічні характеристики оксатіанових будівельних блоків. XXVII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», травень 2026 р., м. Київ.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	12
ЗМІСТ	14
ВСТУП.....	17
Розділ 1. 1,4-ДІОКСАН ЯК ВАЖЛИВИЙ ПРЕДСТАВНИК НАСИЧЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД).....	23
1.1. Роль 1,4-діоксанів у медичній і синтетичній хімії	23
1.2. Синтез шляхом утворення зв'язку С–О у внутрішньомолекулярних циклізаціях.....	24
1.3. Синтез шляхом утворення двох зв'язків С–О у міжмолекулярних циклізаціях.....	42
1.4. Модифікація родоначального 1,4-діоксану	52
Розділ 2. СИНТЕЗ 2,2-ДИЗАМІЩЕНИХ ТА 2,2,3-ТРИЗАМІЩЕНИХ БУДІВЕЛЬНИХ БЛОКІВ, ПОХІДНИХ 1,4-ДІОКСАНУ	64
2.1. Рециклізація оксиранів гідроксиетанолятом в основних умовах як синтетичний підхід до 1,4-діоксанів.....	64
2.2. Синтез спіроциклічних 1,4-діоксанів і похідних, що містять фрагменти з ізольованими циклами	66
2.3. Синтез конденсованих 1,4-діоксанів та вплив геометрії вихідних сполук на конфігурацію отриманих похідних	67
2.4. Синтез інших спіроциклічних похідних 1,4-діоксану	71
2.5. Синтез моноциклічних похідних 2,2-диметил-1,4-діоксану.....	75
Розділ 3. БІЦИКЛІЧНІ 1,4-ДІОКСЕПАНИ ЯК ГОМОЛОГИ ДІОКСАНІВ ДЛЯ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНА ТА СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА.....	80
3.1. 1,4-Діоксепани в сучасній синтетичній і медичній хімії.....	80
3.2. Синтез будівельних блоків, похідних 1,4-діоксепану	83
3.3. Структурний аналіз.	92

Розділ 4. 1,4-ОКСАТІАНИ ЯК АНАЛОГИ 1,4-ДІОКСАНІВ З МОЖЛИВІСТЮ МОДИФІКАЦІЇ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	96
4.1. Актуальність розробки 1,4-оксатіанів	96
4.2. Синтез функціоналізованих 1,4-оксатіанів	98
Розділ 5. ФІЗИКО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПОРІВНЯННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИНТЕЗОВАНИХ ДІОКСАНІВ І ДІОКСЕПАНІВ ІЗ КЛАСИЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ	103
5.1. Фізико-хімічні властивості отриманих сполук	103
5.2. Оцінка лікарсько- та лідер-подібності	107
ВИСНОВКИ	112
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	115
ДОДАТКИ	130
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	130
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	132
6.1. Синтез сполук, розглянутих у Розділі 2.	133
6.2. Синтез сполук, розглянутих у Розділі 3.	167
6.3. Синтез сполук, розглянутих у Розділі 4.	211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

Ar	Арильний замісник
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
Bn	Бензил
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Бутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
Bz	Бензоїл
Et	Етил
Me	Метил
Ph	Феніл
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
TMS	Триметилсиліл
HRMS	Високоєфективна рідинна хроматографія
водн.	Водний
ГХМС	Газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформаїд
ЕУ	Іонізація електронним ударом
м.ч.	Мільонна частка
РХМС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
Т.пл.	Температура плавлення (топлення)
ТГФ	Тетрагідрофуран
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Велика кількість проєктів сучасної медичної хімії дедалі більше спрямована на вихід за межі традиційного «плоского» хімічного простору: зростаюча кількість публікацій протягом останнього десятиліття демонструє, що sp^3 -збагачені насичені гетероциклічні фрагменти забезпечують вищу селективність зв'язування з біологічними мішенями, кращі фармакокінетичні характеристики та знижену токсичність порівняно з ароматичними структурами. Незважаючи на те, що шестиланкові насичені гетероцикли, такі як морфолін, піперидин та тетрагідропіран, є надзвичайно поширеними в сучасних лікарських препаратах, їхні аналоги, зокрема 1,4-діоксани, їх гомологи 1,4-діоксепани та подібні 1,4-оксатіани, – залишаються менш вивченими і рідко присутні у комерційно доступних скринінгових колекціях.

Відсутність ефективних і загальних синтетичних підходів до функціоналізованих похідних цих гетероциклів суттєво обмежує їх використання на ранніх стадіях розробки лікарських засобів. Особливо актуальним є синтез будівельних блоків, придатних для паралельного синтезу комбінаторних бібліотек: сполук, що несуть реакційноздатні функціональні групи (аміни, карбонові кислоти, спирти) і водночас відповідають критеріям лікарськоподібності. Дослідження фізико-хімічних властивостей таких структур та порівняння їх з типовими фрагментами для (біо-)ізостеричного заміщення є необхідним кроком для обґрунтованого впровадження нових гетероциклічних каркасів у загальну хімічну практику. Таким чином, розробка ефективних, масштабованих синтетичних підходів до функціоналізованих 1,4-діоксанів, 1,4-діоксепанів та 1,4-оксатіанів є актуальним завданням сучасної органічної та медичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету

Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетних тем.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка ефективних і масштабованих синтетичних методів одержання функціоналізованих насичених оксигено- та сульфуровмісних гетероциклічних будівельних блоків, зокрема похідних 1,4-діоксану, 1,4-діоксепану та 1,4-оксатіану, а також комплексна оцінка їхніх фізико-хімічних властивостей і потенціалу для застосування у медичній хімії. Для досягнення мети поставлено такі завдання:

- Розробити загальний метод синтезу sp^3 -збагачених будівельних блоків зі спіроциклічними, конденсованими та ізольованими біциклічними 1,4-діоксановими каркасами, придатний для застосування до широкого діапазону субстратів;
- Синтезувати нові аліфатичні спіроциклічні 1,4-діоксани реакцією розкриття оксиранів гідроксиетанолями (моноаніоном етиленгліколю) та дослідити вплив будови оксиранового субстрату на перебіг реакції, а також конфігурацію стереоцентрів у продуктах для конденсованих систем;
- Здійснити послідовності модифікацій функціональних груп для одержання репрезентативного набору будівельних блоків на основі 2,2-диметил-1,4-діоксанового каркаса (спирти, кислоти, аміни, альдегіди, кетони, галогеніди, сульфонілхлориди, тіоли, азиди тощо);
- Розробити загальний підхід до синтезу насичених конденсованих та спіроциклічних 1,4-діоксепанів як гомологічних аналогів 1,4-діоксанів, і отримати цільові функціоналізовані похідні (аміни, карбонові кислоти, аміноспирти) у препаративних масштабах;
- Провести порівняльне вимірювання значень pK_a та $\text{Log}P$ для синтезованих сполук, визначити кореляції між структурою та фізико-хімічними властивостями;

- Провести рентгеноструктурний аналіз представників ключових гетероциклічних серій та виконати аналіз конформаційних властивостей і вихідних векторів функціональних груп;
- Створити та проаналізувати за критеріями лікарськоподібності (правило п'яти Ліпінського, правило чотирьох, критерії Черчера) віртуальні бібліотеки похідних гетероциклів.

Об'єкти дослідження – будівельні блоки (зокрема аміни, карбонові кислоти та спирти) на основі 1,4-діоксану, 1,4-діоксепану та 1,4-оксатіану, типові фрагменти для ізостерних замінів (інші представники шестиланкових насичених гетероциклів) для порівняння фізико-хімічних властивостей.

Предмет дослідження – методи синтезу моноциклічних, спіроциклічних, конденсованих похідних 1,4-діоксану, 1,4-діоксепану та 1,4-оксатіану, їх структурні особливості та фізико-хімічні властивості.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено загальний метод синтезу спіроциклічних та конденсованих 1,4-діоксанів на основі реакції рециклізації (розкриття оксиранив моноаніоном етиленгліколю та подальша внутрішньомолекулярна циклізація утворених діолів), застосований до широкого кола субстратів, зокрема стерично ускладнених і конформаційно обмежених оксиранив, включаючи кислотолабільні *N*-Вос-вмісні похідні. Вперше синтезовано аліфатичні спіроциклічні 1,4-діоксани та низку конденсованих біциклічних аналогів, будова яких підтверджена даними двовимірної ЯМР спектроскопії та методів ЯЕО. Вперше розроблено оригінальний підхід до синтезу насичених конденсованих та спіроциклічних 1,4-діоксепанив як гомологічних аналогів 1,4-діоксанів через подвійне алкілювання α, α' -дихлорізобутиленом, що дозволяє одержувати цільові каркаси в препаративних масштабах з хорошими виходами. Вперше проведено систематичне вимірювання pK_a та $\text{Log}P$ для біциклічних 1,4-діоксанів і 1,4-

діоксепанів, встановлено кореляцію основності амінів зокрема за індуктивним ефектом наявних атомів кисню, досліджено конформаційну поведінку семиланкового циклу методом рентгеноструктурного аналізу та проведено аналіз вихідних векторів. Для 1,4-оксатіанів вперше розроблено метод побудови спіроциклічного каркаса через вінілсульфоксидний інтермедіат та отримано серію будівельних блоків із різним ступенем окиснення атома сульфуру (сульфід, сульфоксид, сульфон).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені синтетичні методи та одержані будівельні блоки є перспективними для медичної та комбінаторної хімії. Синтезовані сполуки, згідно з дослідженими фізико-хімічними параметрами, є привабливими структурами для поповнення скринінгових колекцій завдяки їхнім фізико-хімічним профілям. Усі три класи гетероциклів відповідають консервативним критеріям лікарської подібності (Ro5, критерії Вебера та Ігана); 65–86% представників відповідних віртуальних бібліотек відповідають найсуворішим критеріям лідер-подібності за Черчером. Синтезовані аміни, кислоти та спирти на основі 1,4-діоксанів, 1,4-діоксепанів та 1,4-оксатіанів, придатні для застосування у синтезі бібліотек сполук на ранніх стадіях розробки лікарських засобів.

Встановлені закономірності між будовою гетероциклічного каркаса та значеннями pK_a і $\text{Log}P$ дозволяють здійснювати обґрунтований вибір фрагментів та ізостерних замінників морфоліну, піперидину та тетрагідропірану з прогнозованим впливом на фізико-хімічний профіль сполуки-кандидата у лікарські засоби.

Розроблені синтетичні послідовності є масштабованими до багатограмового та мультикілограмового рівня, що підтверджено досвідом проведення синтезів у масштабі до 300 г за один підхід. Дані рентгеноструктурного аналізу та аналіз вихідних векторів забезпечують структурну основу для раціонального дизайну нових лікарських молекул, що містять насичені гетероциклічні каркаси.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук були здійснені здобувачем особисто. Формулювання завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Григоренком О.О. Написання статей проведено спільно з д.х.н., проф. Григоренком О.О., PhD Ващенком Б.В., на окремих етапах роботи з Дорошенком І.Д. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено разом із Козиревим Є.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на українських та міжнародних конференціях.

Публікації. Результати дисертації відображені в 3 статтях у провідних міжнародних фахових журналах та 4 тезах доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 224 сторінках і складається з вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних джерел (234 найменувань), містить 21 рисуноків, 119 схем та 2 таблиць.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено основним методам синтезу 1,4-діоксанового фрагмента, а також сферам використання його похідних для створення лікарських засобів чи важливих матеріалів.

У другому розділі розглянуто синтез функціоналізованих похідних моноциклічних, спіроциклічних та конденсованих 1,4-діоксанів.

У третьому розділі проаналізовано необхідність вивчення властивостей 1,4-діоксепанів, а також наведено синтез біциклічних (конденсованих та спіроциклічних) 1,4-діоксепанів та їх аналіз їх структурної поведінки.

У четвертому розділі пояснений зв'язок 1,4-діоксанів з 1,4-оксатіанами, сформульована необхідність їх розробки, розглянуто синтез шляхом прямого хлорування родоначального 1,4-оксатіану, а також шляхом збірки 1,4-оксатіанового фрагмента.

У п'ятому розділі проведено оцінку лікарсько- та лідер-подібності усіх наведених у попередніх розділах гетероциклічних мотивів, що включає вимірювання основних фізико-хімічних властивостей, а також створення віртуальних бібліотек на основі отриманих сполук та застосування відомих молекулярних фільтрів.

У додатках розміщено опис експериментальної частини дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1.

1,4-ДІОКСАН ЯК ВАЖЛИВИЙ ПРЕДСТАВНИК НАСИЧЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1. Роль 1,4-діоксанів у медичній і синтетичній хімії

Першочергово, 1,4-діоксан широко використовується як розчинник в органічному синтезі та виробляється в тоннах. Водночас заміщені 1,4-діоксани також визнані корисними хемотипами в органічному синтезі та розробці лікарських засобів завдяки поліпшеним фармакокінетичним властивостям, розчинності або біодоступності їх похідних.⁴ Цей каркас можна застосовувати для біоізостеричного заміщення карбо- та гетероциклів зі збагаченням sp^3 -атомами, а саме піперидину, піперазину або морфоліну, із метою зміни кількості та сили акцепторів водневих зв'язків, а також загальної гідрофільності потенційних лікарських засобів. Таким чином, молекули, що містять 1,4-діоксановий фрагмент, стають дедалі привабливішими для медичного застосування, про що свідчить значна кількість опублікованих даних щодо природних продуктів та фармацевтичних препаратів.⁵⁻⁹ Серед типових прикладів варто виокремити антибіотик спектиноміцин, що вже є у продажу **(1.1)**,^{10,11} інгібітор кінази c-Met МК-2461 **(1.2)** з протипухлинною активністю *in vivo*,¹² інгібітор нерцепторної тирозин-протеїнкінази TYK2 **1.3**,¹³ інгібітори рецептора, активованого епідермальним фактором росту (EGFR) **1.4**,¹⁴ антагоніст мускаринових рецепторів **1.5**,¹⁵⁻¹⁸ та антивірусний засіб на основі бісдіоксанілу **1.6** (Рис. 1.1).¹⁹

Ще однією особливістю каркаса 1,4-діоксану є обмеження його конформації порівняно з гнучкими аналогами з відкритим ланцюгом або навіть ізомерними аналогами 1,3-діоксолану.¹ Таким чином, C-заміщені 1,4-діоксани можуть слугувати корисними хіральними допоміжними сполуками в асиметричному синтезі, наприклад, ліганд **1.7**, що використовується в асиметричному гідруванні.²⁰ 3,4-Етилендіокситіофен (EDOT, **1.8**) є мономером для отримання полі-EDOT (PEDOT) – корисного провідного полімеру в матеріалознавстві.²¹⁻²³

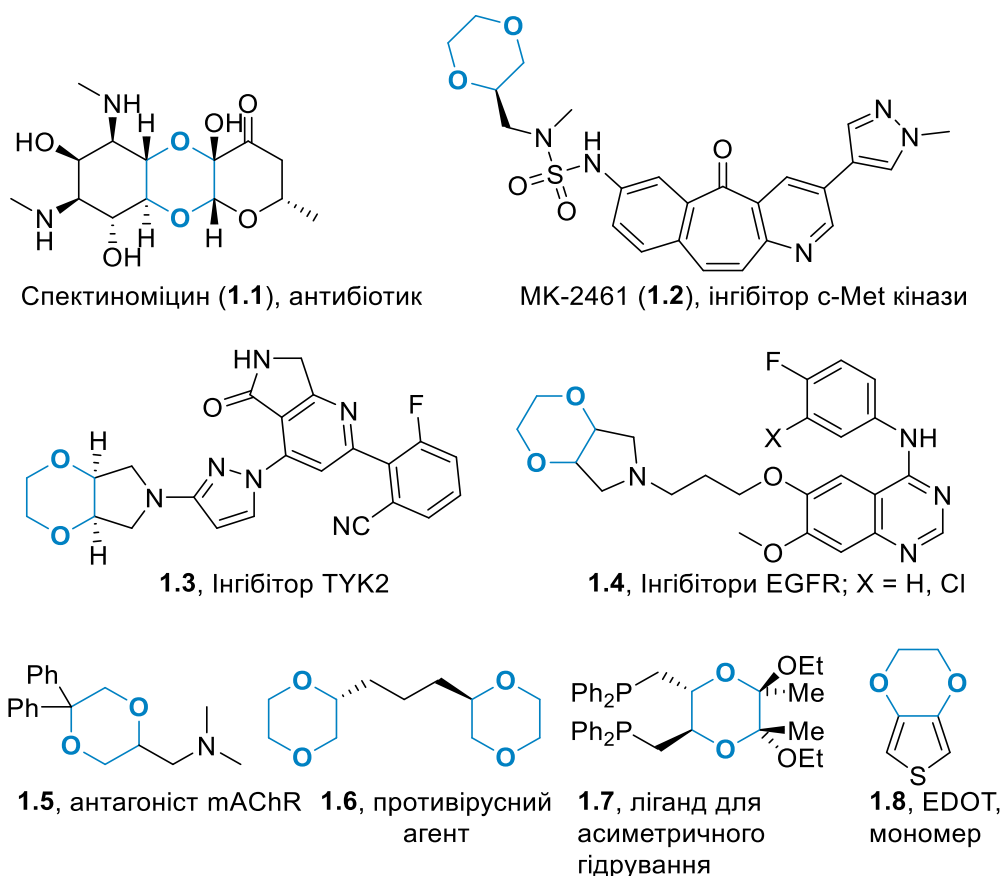


Рис. 1.1. Важливі приклади 1,4-діоксанів

1.2. Синтез шляхом утворення зв'язку C–O у внутрішньомолекулярних циклізаціях

Внутрішньомолекулярна етерифікація 1,5-галогідринів за Вільямсоном.

Циклізація 3-хлоро-2-(2-гідроксиетокси)пропан-1-олу **1.9** (отриманого реакцією алілового спирту **1.10** з Cl_2 в етиленгліколі) за участі луку забезпечує утворення 1,4-діоксану **1.11** з виходом 18% за дві стадії, тоді як теоретично можливе утворення оксетану **1.12** не спостерігається (Схема 1.1).²⁴

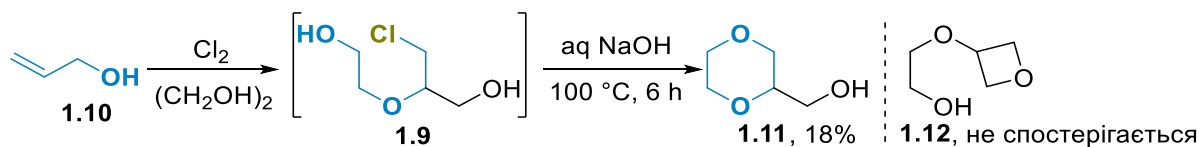


Схема 1.1. Синтез 1,4-діоксану за методом Вільямсона з 3-хлор-2-(2-гідроксиетокси)пропан-1-олу

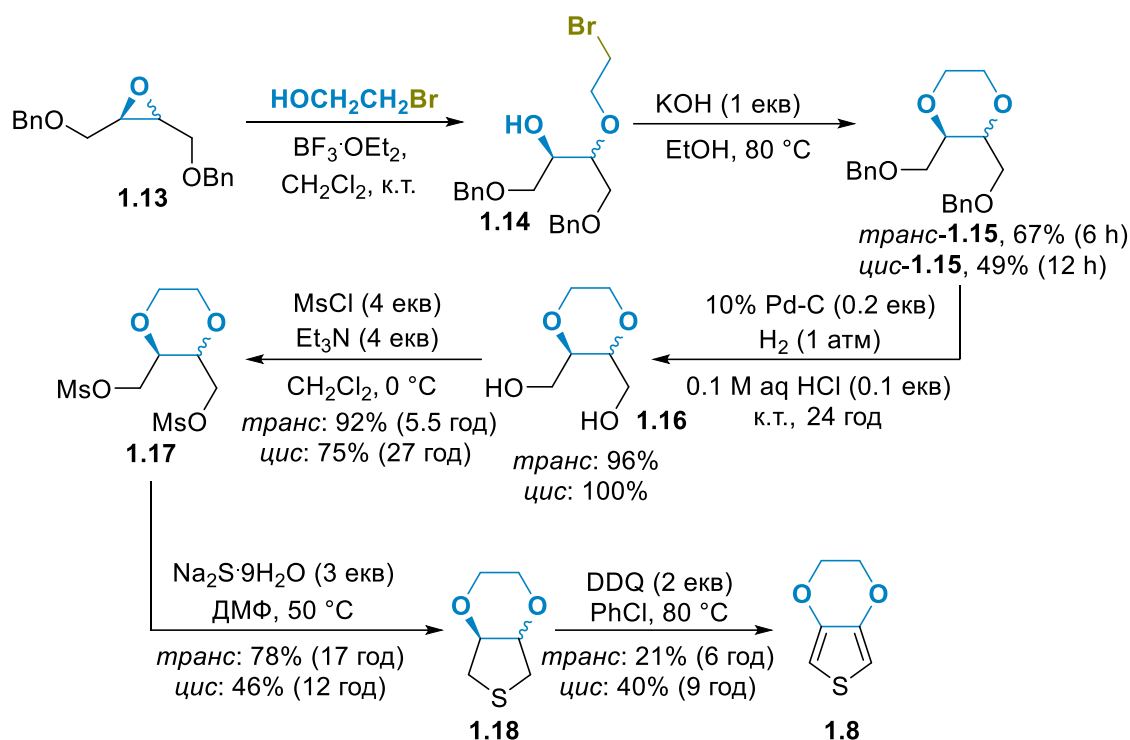


Схема 1.2. Етерифікація 1,5-бромгідрину за методом Вільямсона та синтез EDOT

Алкілювання оксимів **1.20** і **1.21**, що містять відповідно *ізо*-бутил- та феніл-замісники, 2-((2-хлоретокси)метил)оксираном (**1.22**) забезпечує утворення 1,5-хлоргідринів **1.23** і **1.24** як продуктів розриву оксиранового циклу замість нуклеофільного заміщення хлорид-аніону (Схема 1.3).²⁵ Подальша внутрішньомолекулярна циклізація (β -хлоретокси)етанолів **1.23** і **1.24** безперешкодно протікає при нагріванні з NaOH у 1,4-діоксані, утворюючи 2-заміщені похідні діоксану **1.25** і **1.26**.

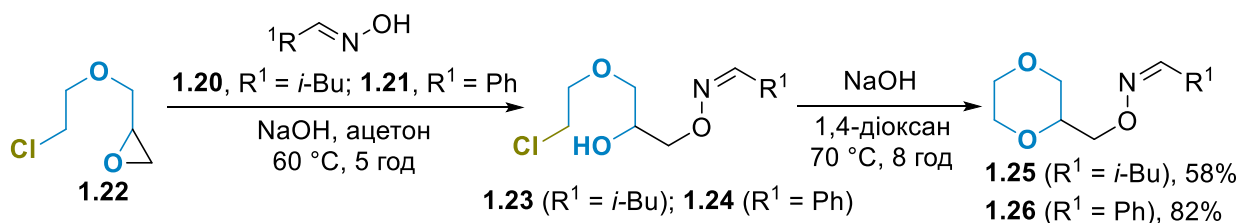


Схема 1.3. Отримання *O*-((1,4-діоксан-2-іл)метил)оксимів

Синтез *транс*-гексагідро-2*H*-[1,4]діоксина[2,3-*c*]піролу (**1.27**) базується на розриві оксиранового циклу сполуки **1.28** за участі 2-бромоетанолу в присутності

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, що забезпечує отримання 1,5-бромалканолу **1.29** з виходом 29% (Схема 1.4).²⁶ Подальша внутрішньомолекулярна циклізація дає конденсовану похідну діоксану **1.27**, яку можна використовувати як будівельний блок для отримання інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K α).

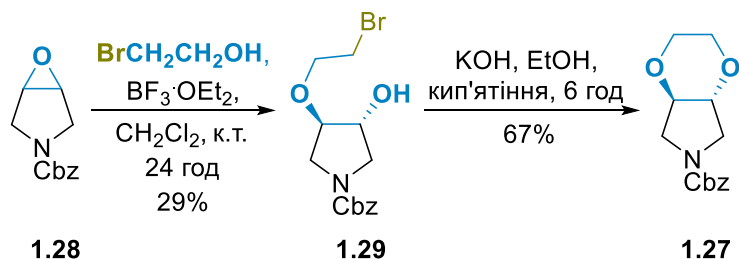


Схема 1.4. Реакція Вільямсона для синтезу *транс*-бензилтетрагідро-2*H*-[1,4]діоксино[2,3-*c*]пірол-6(3*H*)-карбоксилату

Синтез несиметричного 2,5-дизаміщеного 1,4-діоксану **1.30** починається з реакції бенилового спирту з (*R*)-епіхлоргідрином **1.31** у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ у 1,2-дихлоретані (Схема 1.5).²⁷ Отриманий таким чином (*R*)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ол **1.32** реагує з (*S*)-гліцидилтозилатом **1.33** за зазначених вище умов, а відповідний 1,5-хлоралканол **1.34** отримують із виходом 50%. Подальша 6-*екзо*-циклізація **1.34** відбувається за звичайних умов і забезпечує отримання ((2*R*,5*R*)-5-((бензилокси)метил)-1,4-діоксан-2-іл)метанола **1.30** з виходом 66%.

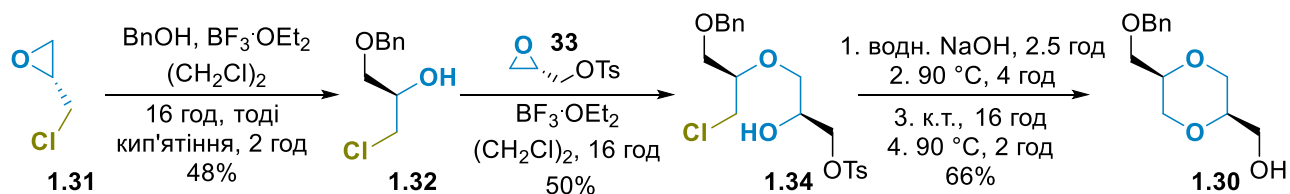


Схема 1.5. Синтез ((2*R*,5*R*)-5-((бензилокси)метил)-1,4-діоксан-2-іл)метанола

Ще один приклад розриву епоксидного циклу ґрунтується на реакції оксирану **1.35** з 2-брометанолом у CH_2Cl_2 за участі $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, у результаті якої з виходом 89% утворюється бромспирт **1.36** (Схема 1.6).²⁸ Подальша внутрішньомолекулярна циклізація сполуки **1.36** проводиться в присутності KOH у розчині $\text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$, а відповідний діоксан **1.37** отримують із виходом 99%.

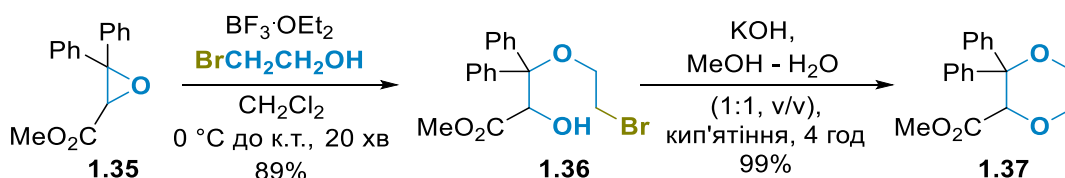


Схема 1.6. Циклізація тризаміщеного 1,5-бромгідрину

Синтез та відновне розкриття циклу триоксабіцикло[3.2.1]октанів.

Синтез гідроксиметилзаміщених 1,4-діоксанів **1.38** починається з трансацеталювання 2-бром-1,1-диметоксиетанів ($R = H$ або $C_{17}H_{35}$) з 3-(бензилокси)пропан-1,2-діолом у присутності TsOH у MeOH, у результаті чого утворюються 1,3-діоксолани **1.39** і **1.40** з виходом 88–100% (Схема 1.7).²⁹

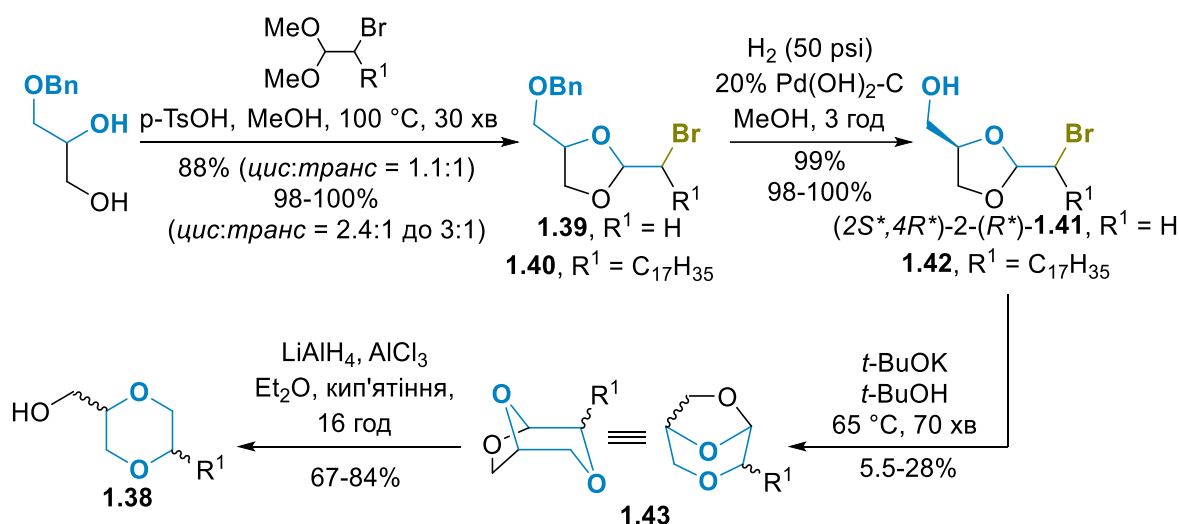


Схема 1.7. Синтез та відновне розкриття циклу тріоксабіцикло[3.2.1]-октану з утворенням гідроксиметил-1,4-діоксанів

Подальше гідрогенолітичне дебензилювання цих продуктів у присутності 20% $Pd(OH)_2-C$ у MeOH забезпечує утворення гідроксиметилзаміщених діоксоланів **1.41** і **1.42**, які потім піддаються внутрішньомолекулярній циклізації, опосередкованій $t-BuOK$, утворюючи 3,6,8-тріоксабіцикло[3.2.1]октани **1.43**. Діастереомерні суміші відповідних триоксабіцикло[3.2.1]октанів **1.43** можна розділити хроматографічно, а потім піддати регіоспецифічному відновленню з розривом циклу за допомогою алану ($LiAlH_4 - AlCl_3$) при кип'ятінні в Et_2O , що завершується утворенням цільових 1,4-діоксанів **1.38** з виходом 67–84%.

Цей метод застосовувався для отримання мускаринових агоністів **1.44**, що містять 1,4-діоксаний скелет.¹⁷ У цьому випадку реакційний ланцюг починається з отримання діоксоланів **1.45** з обох енантіомерів 1,2-діолів **1.46** та ClCH_2COMe в присутності TsOH у толуені (Схема 1.8).¹⁷ Подальше *O*-дебензилювання сполуки **1.46** дає гідроксиметилзаміщені діоксолани **1.47**. Останні проміжні сполуки реагують з порошкоподібним KOH , утворюючи триокса-біцикло[3.2.1]октани **1.48**. Ця послідовність реакцій забезпечує отримання суміші стереоізомерних гідроксиметилдіоксанів **1.49** методом колонкової хроматографії.

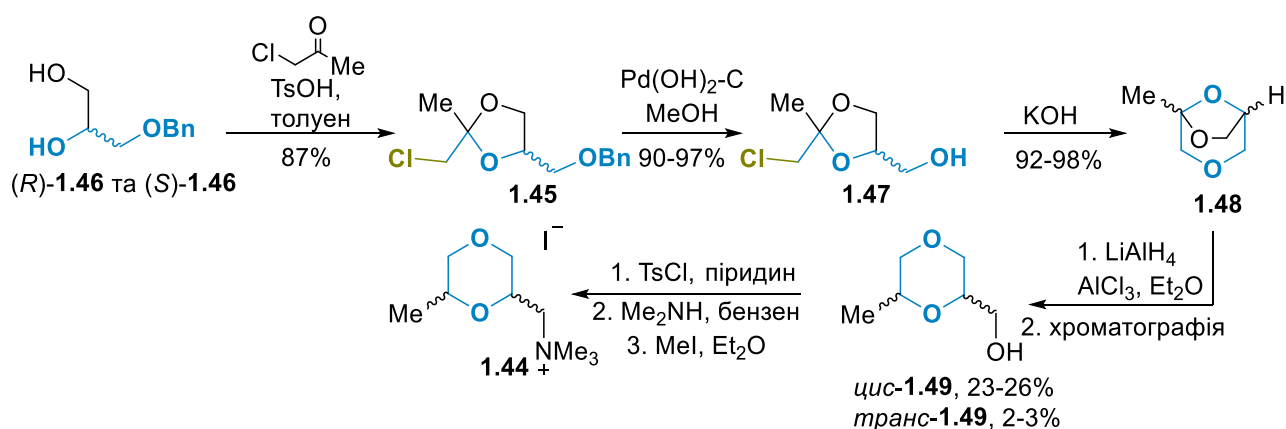


Схема 1.8. Синтез гідроксиметил-1,4-діоксанів із триокса-біцикло[3.2.1]октанів

Внутрішньомолекулярні циклізації 1,5-галогідринів

Синтез 1,4-діоксанів шляхом циклізації 1,5-діолів зазвичай вимагає перетворення однієї з гідроксильних груп у відповідну відхідну групу для подальшого нуклеофільного заміщення. Наприклад, внутрішньомолекулярна циклізація мономезилтріолу **1.50** дає 1,4-діоксан **1.51** як основний продукт (вихід 43%), однак як побічний продукт також утворюється відповідний тетрагідрофуран **1.52** (Схема 1.9).^{30,31}

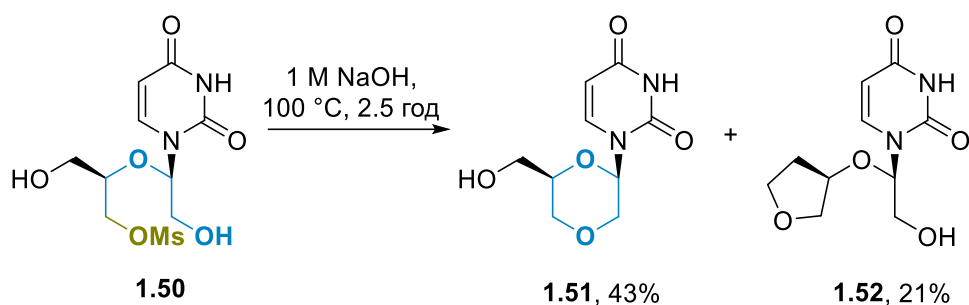


Схема 1.9. Синтез діоксанілурацилу

Розщеплення **1.53** під дією MeMgI забезпечує утворення діолу **1.54** як другорядного продукту (вихід 6%), який можна перетворити на 1,4-діоксан **1.55** з виходом 39% (Схема 1.10). Сполука **1.56** перетворюється на відповідний діол **1.57** (вихід 55%, основний продукт), який можна використовувати для отримання конденсованого 1,4-діоксану **1.58** з виходом 18% (Схема 21).³²

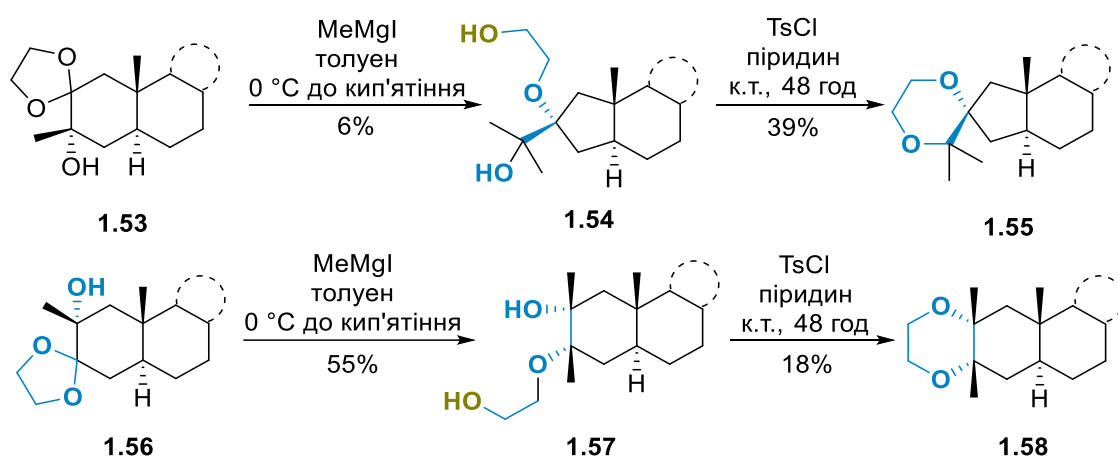


Схема 1.10. Отримання спіроциклічних та конденсованих стероїдних діоксанів

У результаті відновлення 1,4-діоксан-2-ону **1.59** за допомогою NaBH_4 утворюється діол **1.60**. Подальша циклізація діолу **1.60** у діоксан **1.61** здійснюється за допомогою Tf_2O у піридині (супроводжується утворенням похідного октагідронафтален-2(1*H*)-ону шляхом пінального перегрупування).³³ Пряме відновлення 1,4-діоксан-2-ону **1.59** до **1.61** можна також здійснити за допомогою Me_3SiH після ініціювання світлоіндукованого (350 нм) розкладу джерела радикалів, DTBP (ді-*трет*-бутилпероксиду), у герметичній пробірці, що дає **1.61** з виходом 78% (Схема 1.11).

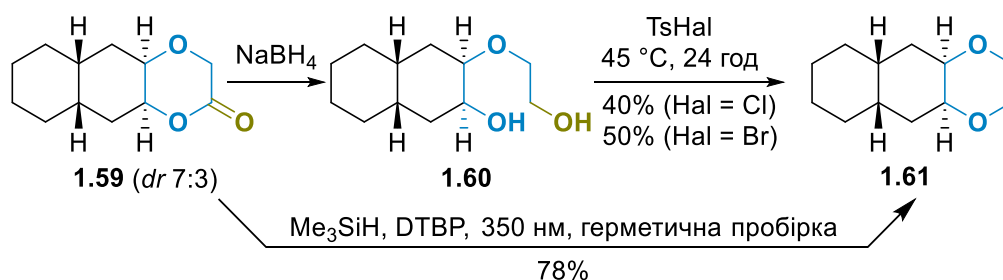


Схема 1.11. Синтез триконденсованого 1,4-діоксану.

Ще одним прикладом є дуже ефективне тозилування – внутрішньомолекулярна нуклеофільна замісна реакція хірального діолу **1.62** для синтезу сполуки **1.63** (вихід 94%) (Схема 1.12).³⁴

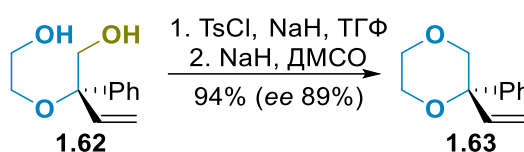


Схема 1.12. Синтез хірального 2,2-дизаміщеного 1,4-діоксану.

У результаті розриву оксиранового циклу епоксипропілфталіміду **1.64** за участі етиленгліколю як реагенту та розчинника утворюється 1,5-діол **1.65** (Схема 1.13).³⁵ Після видалення надлишку етиленгліколю під вакуумом подальша внутрішньомолекулярна реакція Міцунобу для синтезу сполуки **1.66** відбувається за участі діізопропілазодикарбоксилату (DIAD) та $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (PPh_3 виявився неефективним). Крім того, досягається хороше збереження хіральності (82% *ee* вихідного оксирану **1.64** проти 80% *ee* продукту **1.66**).

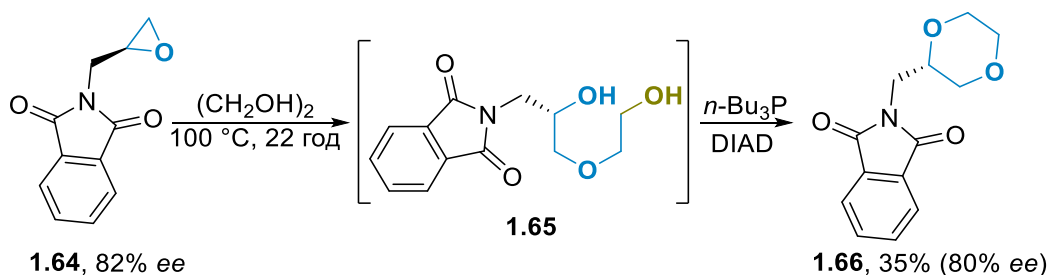


Схема 1.13. Внутрішньомолекулярна циклізація 1,5-діолу за реакцією Міцунобу

Рециклізація заміщених 2-(етоксиметил)оксиранів

Одностадійна рециклізація епоксиду **1.22** з подальшим тозилуванням дає тозилат **1.67** з виходом 64% (Схема 1.14).³⁶ Подальша амінування до сполуки **1.68**

та сульфонілювання (за допомогою **1.69** або **1.70**) призводять до отримання будівельного блоку **1.71**, який можна використовувати для отримання потужного с-Met інгібітора кінази 2 у кілограмовому масштабі.

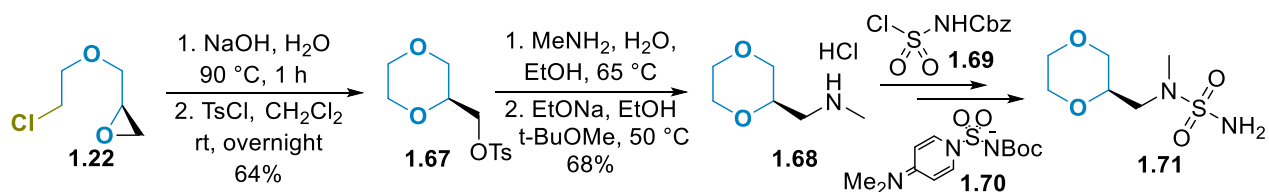


Схема 1.14. Розкриття циклу та циклізація (*R*)-2-((2-хлоретокси)метил)оксирану

Продукти **1.11** можна перетворити на різні біологічно активні біс-діоксани **1.6**. Наприклад, 2-йодометилпохідні **1.72** отримують шляхом реакції Аппеля **1.11**, з подальшою реакцією 1,3-дитіану з літієвим аніоном, що дає дитіоацеталі **1.73** з виходом 78–98% (Схема 1.15). Подальше Ni–Ra-каталізоване відновне розщеплення дитіанової частини **1.74** (отриманого реакцією з 2-йодоалкілдіоксанами) можна застосувати для отримання 1,3-ди(1,4-діоксан-2-іл)пропанів **1.6**, їхніх вищих гомологів, а також функціоналізованих похідних (кетонів, спиртів тощо).⁶

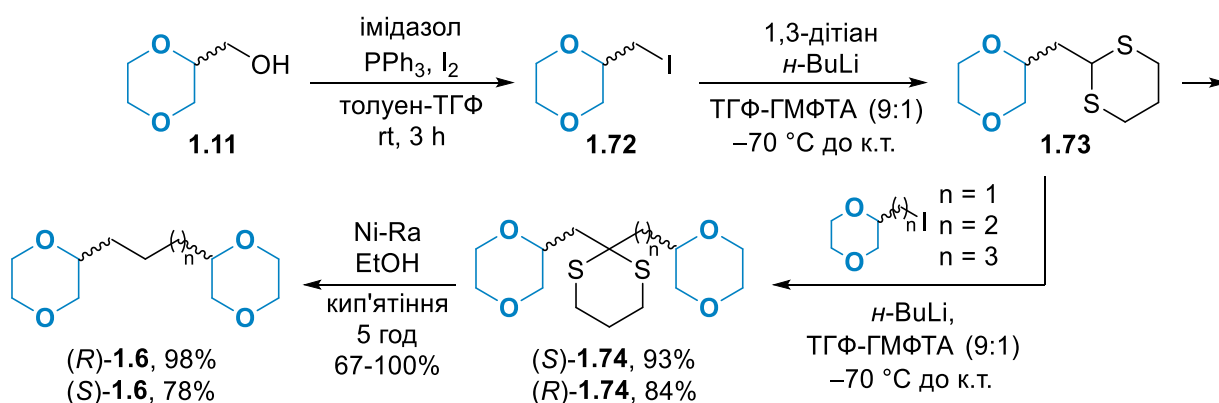


Схема 1.15. Підхід до біологічно активних біс-діоксанів

Епоксидування алілового етеру **1.75** за допомогою *m*CPBA з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією з 10-камфорсульфоною кислотою (CSA) у CH_2Cl_2 забезпечує утворення відповідного діоксану **1.76** (Схема 1.16).³⁷

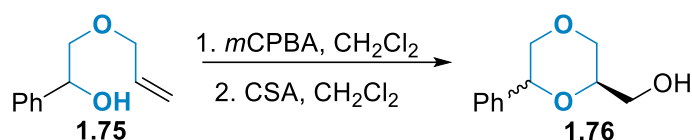


Схема 1.16. Синтез (6-феніл-1,4-діоксан-2-іл)метанолу

2-Бензилоксиметил-6-гідроксиметил-1,4-діоксан (**1.77**) можна отримати у вигляді суміші діастереомерів з відповідного оксирану **1.78** шляхом обробки NaOH у розчині ТГФ – H₂O при нагріванні протягом 48 годин (Схема 1.17).³⁸

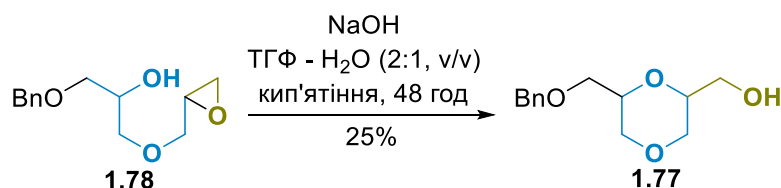


Схема 1.17. Отримання 2-бензилоксиметил-6-гідроксиметил-1,4-діоксану

Внутрішньомолекулярна циклізація оксирану **1.79**, що містить бічну гідроксильну групу, здійснюється шляхом нагрівання у CH₂Cl₂ у присутності CSA (Схема 1.18). Цей етап дає 1,4-діоксан **1.80** із виходом 65% після очищення методом колонкової хроматографії. Похідну **1.81** отримують у дві стадії з оксирану **1.82** шляхом розриву циклу 2-метилаліловим спиртом (вихід 95%), з подальшою епоксидацією подвійного зв'язку отриманого таким чином **1.83** за допомогою *m*CPBA (вихід 64%).³⁹

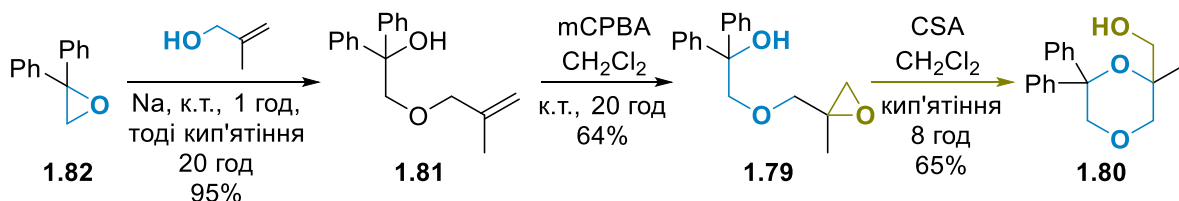


Схема 1.18. Синтез 1,4-діоксану з 2-(оксиран-2-ілметокси)-етанолів

Циклізація δ-гідроксиальдегідів

Реакція високоелектрофільних карбонільних груп з нуклеофілами бічних ланцюгів (гідроксильними групами), тобто внутрішньомолекулярна циклізація δ-гідроксиальдегідів, може бути використана як метод отримання 1,4-діоксанів,

що дають циклічні ацеталі (лактоли) — гідрокси-1,4-діоксани^{40–42} або *O*-ацильований продукт, якщо реакція відбувається в присутності As_2O_3 .⁴³

Найпростіший 1,4-діоксан-2-ол **1.84** отримують шляхом окиснення однієї гідроксильної групи діетиленгліколю **1.85** за допомогою $\text{NaIO}_4 - \text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, що супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією (Схема 1.19).^{44–46}

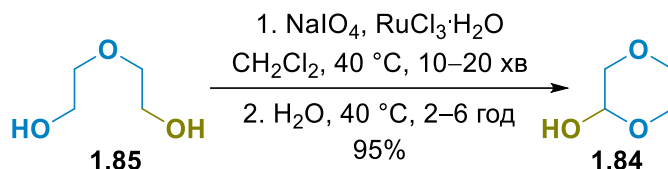


Схема 1.19. Окиснювальна циклізація діетиленгліколю — синтез 1,4-діоксан-2-олу

Реакція тетраолу **1.86** (отриманого з **1.87**) з NaIO_4 у MeOH забезпечує відщеплення діольного фрагмента та подальшого утворення 1,4-діоксану **1.88** з виходом 77% шляхом внутрішньомолекулярної реакції карбонільної та гідроксильної груп (Схема 1.20).⁴⁷

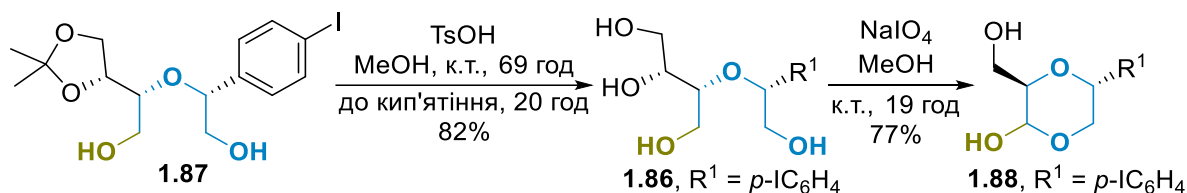


Схема 1.20. Окиснювальна циклізація 1,5-діолів

Отримання іншого енантіомера **1.89** базується на розщепленні **1.90** за допомогою NaIO_4 з утворенням відповідного тетрагідрофураніл-1,2-діолу та його відновленні за допомогою NaBH_4 з отриманням 1,5-діолу **1.91**, який після розщеплення ацетальної групи зазнає внутрішньомолекулярної циклізації (Схема 1.21).⁴⁸

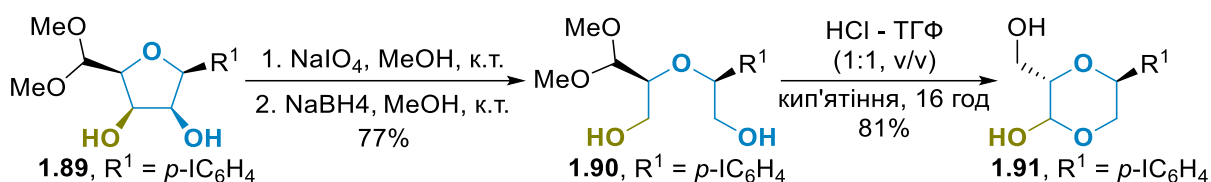


Схема 1.21. Синтез 3-(гідроксиметил)-1,4-діоксан-2-олу

Усунення захисної групи 4,4'-диметокситритил (DMTr) у молекулах ізомерних уридинових альдегідів **1.92** і **1.93** забезпечує утворення похідних 1,4-діоксану **1.94** і **1.95** (Схема 1.22).⁴⁹

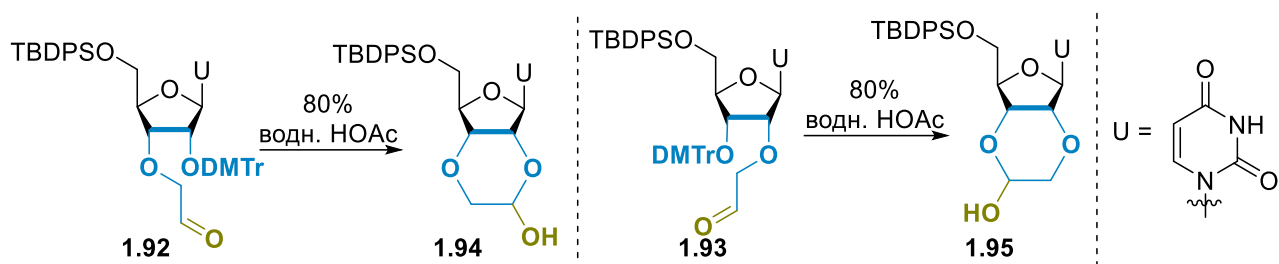


Схема 1.22. Синтез конденсованого діоксанілуридину

Альтернативний підхід до отримання гідроксиальдегідів – проміжних сполук для синтезу 1,4-діоксанол-2-олу – базувався на озонолізі алкенів із гідроксикальним замісником. Озоноліз⁵⁰ з **1.96** у CH₂Cl₂ – MeOH (4:1, об/об) дає відповідний гідроксиальдегід **1.97**, який самовільно перетворюється на діоксани **1.98** (замикання циклу з групою С-3-ОН) та **1.99** (замикання циклу з групою С-1-ОН) (Схема 1.23).⁵¹

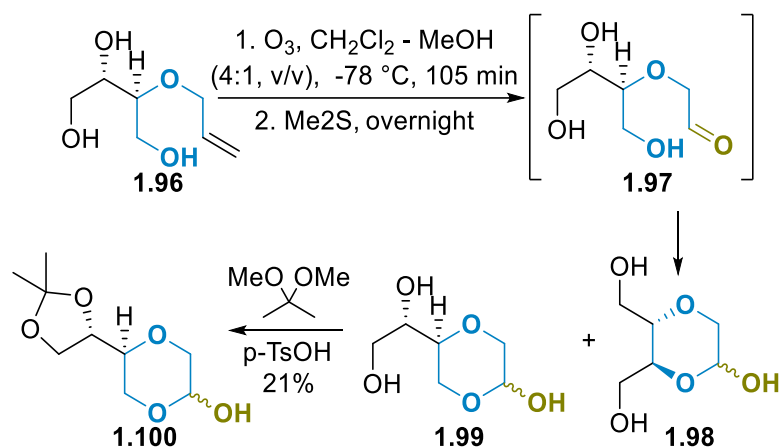


Схема 1.23. Озоноліз гідроксиалкенів – метод отримання гідроксиальдегідів

Внутрішньомолекулярна циклізація 1,5-дикарбонільних сполук

Опосередковане NaIO_4 розщеплення 1,2-діолу сполуки **1.101** дає 2-(2,2-діалкоксиетокси)-ацетальдегіди **1.102**, які можна легко перетворити на 2,5-діалкокси-1,4-діоксани **1.103** шляхом обробки $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ у 1,4-діоксані при кімнатній температурі (Схема 1.24).⁵²

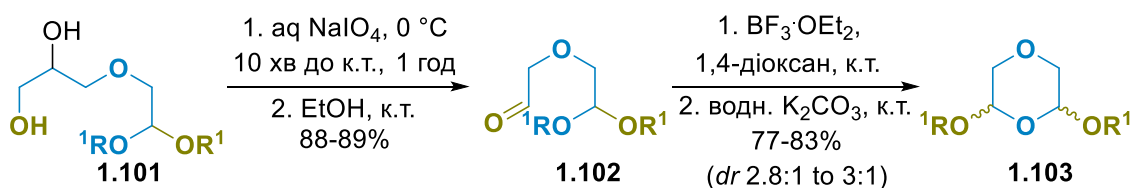


Схема 1.24. Синтез 2,5-діалкокси-1,4-діоксанів

Гідроліз 2-(2,2-пропоксиетокси)-ацетальдегіду **1.102** 50% водним розчином оцтової кислоти забезпечує утворення 1,4-діоксану-2,6-діолу **1.104** (Схема 1.25).⁵²

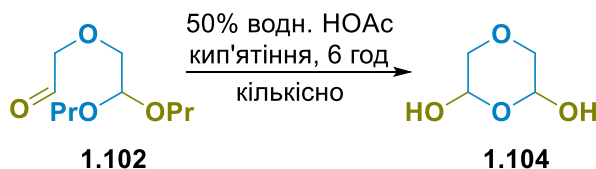


Схема 1.25. Синтез 1,4-діоксан-2,6-діолу

Перетворення біс-дитіоацеталів **1.105** у відповідні бісацеталі **1.106** у присутності HgCl_2 та HgO й спирту відбувається з утворенням 2,5-діалкокси-1,4-діоксанів **1.103**.

Результат реакції залежить від алкільних замісників спирту, що використовується в реакції (Схема 1.26).⁵³ Згідно з літературними даними слід зазначити, що діоксани **1.103** утворюються лише у разі наявності об'ємного замісника R^1 ($\text{R}^1 = i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$).

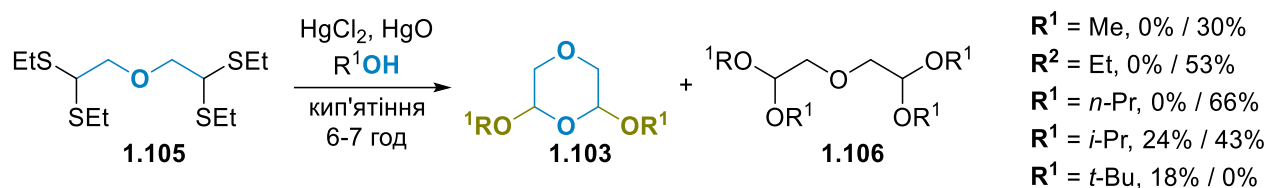


Схема 1.26. Розщеплення біс-дитіоацеталів — метод отримання 1,4-діоксанів

Коли дві ацетальні групи присутні в молекулах, що також містять карбонільну групу, зазначені вище реакції конденсації дають похідні спірокеталю. Наприклад, 1,3-біс(((*S*)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)пропан-2-он **1.107** може бути перетворений на спіроциклічний біс-(2-гідроксиметил-1,4-діоксан) **1.108** з виходом 76–79% у присутності кислотних каталізаторів (Схема 1.27).^{54,55}

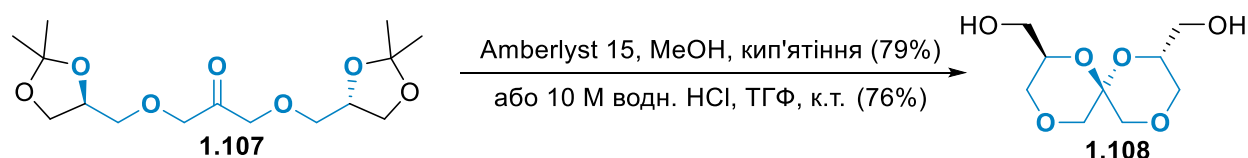


Схема 1.27. Синтез біс-(2-гідроксиметил-1,4-діоксану)

Йод- та селеноциклізація 2-(алілокси)етанолів

Йодоциклізація алілоксиалканолів **1.109** (які синтезуються з алкілоксиранів та алілового спирту **1.10**) здійснюється під дією $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ у розчині $\text{HOAc} - \text{H}_2\text{O}$, а потім — у водному розчині $\text{I}_2 - \text{KI}$, що дає суміш діастереомерів *цис* : *транс* **1.110** (приблизно 3:2, розділених методом колонової хроматографії) (Схема 1.28).³⁷

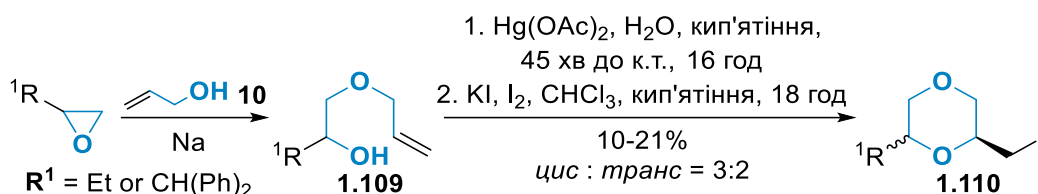


Схема 1.28. Синтез 2-йодметил-1,4-діоксанів

Реакцію йодоциклізації також можна успішно застосовувати для синтезу агоністів mAChR (мускаринових ацетилхолінових рецепторів). Так, 2,2- та 2,3-дизаміщені діоксани **1.111** і **1.112** отримують з 2-(2-метилалілокси)етанолу (**1.113**) або 2-(бут-3-ен-2-ілокси)етанолу (**1.114**).¹⁶ Подальше амінування сполук **1.111** і **1.112** за допомогою Me_2NH , а потім кватернізація амінів за допомогою MeI дають агоністи mAChR **1.115** і **1.116** відповідно (Схема 1.29).

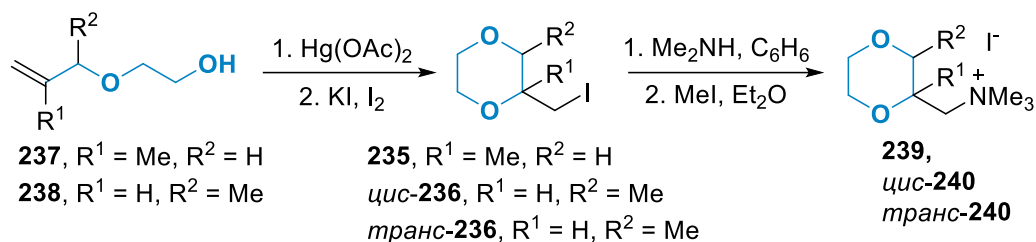


Схема 1.29. Йодоциклізація 2-(2-метилалілокси)етанолів

$\text{I(collidine)}_2^+\text{ClO}_4^-$ також можна використовувати як агент перенесення іонів I^+ для реакції йодоциклізації ненасичених спиртів.⁵⁶ У випадку алілового спирту **1.10** отримують два діастереомерні 2,5-біс(йодометил)-1,4-діоксани **1.117** і **1.118** в еквімолярному співвідношенні (вихід обох становить 12%) разом із 2-(йодометил)оксираном **1.119** (вихід 32%) (Схема 1.30).

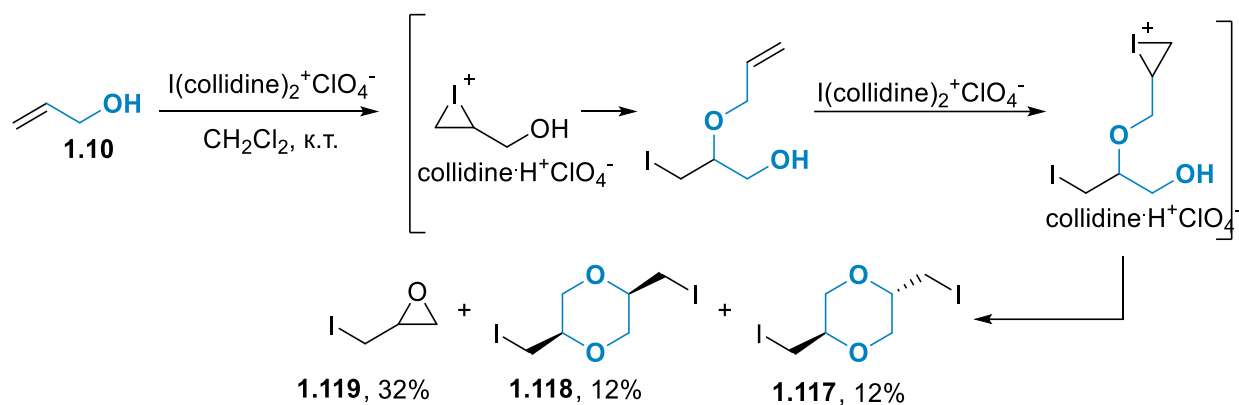


Схема 1.30. Синтез 2,5-біс(йодометил)-1,4-діоксанів при дії $I(\text{колідін})_2^+\text{ClO}_4^-$

Крім того, 2-(йодометил)-1,4-діоксан **1.72** можна отримати як єдиний продукт при проведенні реакції з 2-(алілокси)етанолом **1.109** (Схема 1.31).⁵⁶

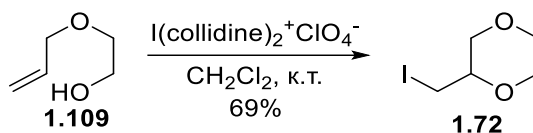


Схема 1.31. Йодоциклізація 2-(алілокси)етанолу

2-((2-Фенілаліл)окси)етанол **1.120** (отриманий шляхом реакції Вільямсона між бромідом **1.121** та етиленгліколем) перетворюється на 2,2-дизаміщений діоксан **1.122** шляхом типової йодоциклізації з виходом 60% (схема 1.32).²⁸

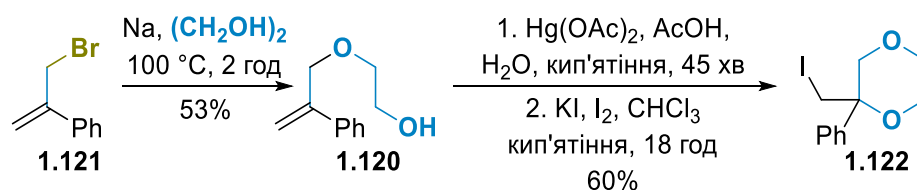


Схема 1.32. Отримання 2-(йодометил)-2-феніл-1,4-діоксану

Діаліловий етер (**1.123**) є придатним похідним для отримання 2,6-дизаміщеного діоксану **1.124** із симетрією відносно осі C_2 . У присутності двократного надлишку PhSeCl у розчині $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ (5:1, об./об.) сполука **1.123** успішно перетворилася на **1.124** із виходом 66% (Схема 1.33).⁵⁷

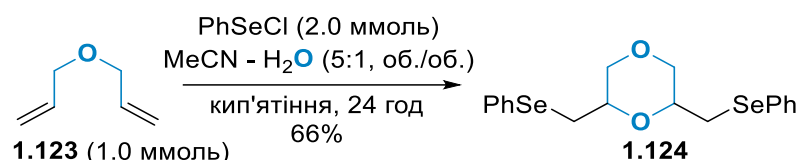


Схема 1.33. Синтез 2,6-біс((фенілселаніл)метил)-1,4-діоксану

Паладій-каталізовані циклізації

Зручний підхід до отримання 1,4-діоксанів передбачає доміно-реакції гідроксиалкенів, що каталізуються паладієм(II), а саме моно-*O*-алільованих аліфатичних 1,2-діолів **1.125**.⁵⁸ Зокрема, процес «доміно-Ваккера» – карбонілювання включає окиснення за Ваккером, подальше введення CO та нуклеофільне заміщення утворених *in situ* сполук паладію, що забезпечує утворення конденсованих діоксанів **1.126**. З іншого боку, реакція «доміно-Ваккера–Мізорокі–Хека» також базується на окисненні Ваккера сполуки **1.125**, за яким слідує введення α,β -ненасичених карбонільних сполук **1.127** у зв'язок C=C та β -гідридне відщеплення, що дає 1,4-діоксани **1.128** (Схема 1.34).

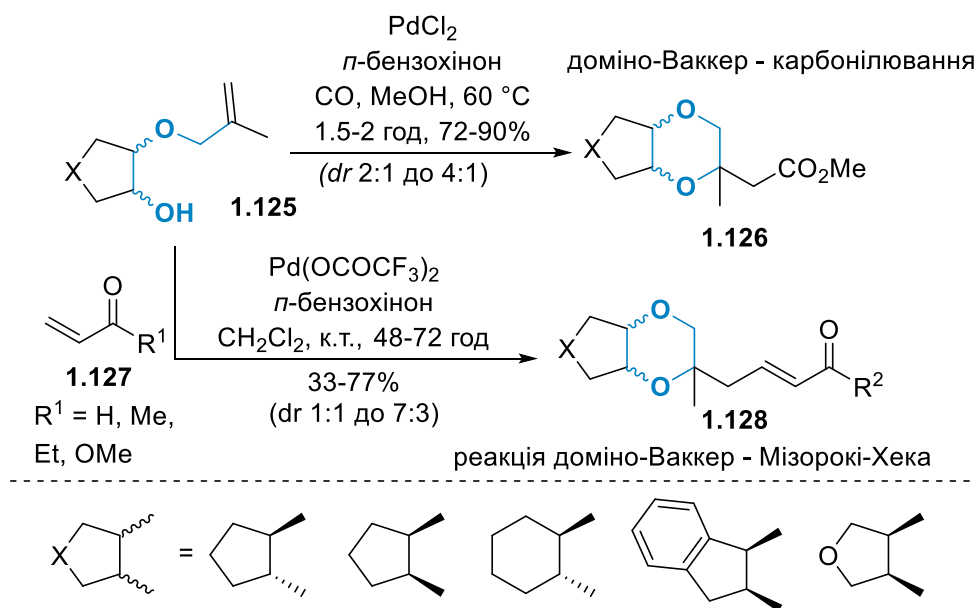


Схема 1.34. Каталізовані паладієм(II) реакції «доміно» за методом Ваккера для гідроксиалкенів

Каскадна алкоксикарбонільна макролактонізація, каталізована паладієм, може бути використана для одностадійного синтезу діоксанвмісного

макролактону з містковим зв'язком **1.129** з ендіолу **1.130** через етап трансоксиметалювання типу Ваккера (Схема 1.35).⁵⁹

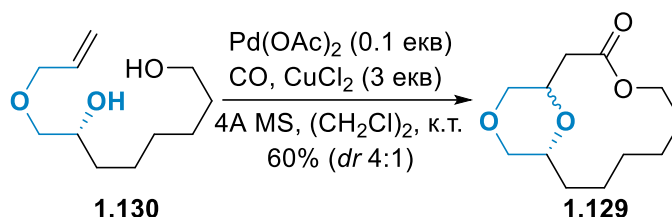


Схема 1.35. Синтез макроциклічного 1,4-діоксану

o-Алкенілфенол **1.131** піддається послідовному оксиметалюванню та електрофільному ароматичному заміщенню з *N*-метиліндолом **1.132**, утворюючи 2-заміщений 1,4-діоксан **1.133** з 30% виходом (*dr* >20:1, *er* 92:8) (Схема 1.36).⁶⁰

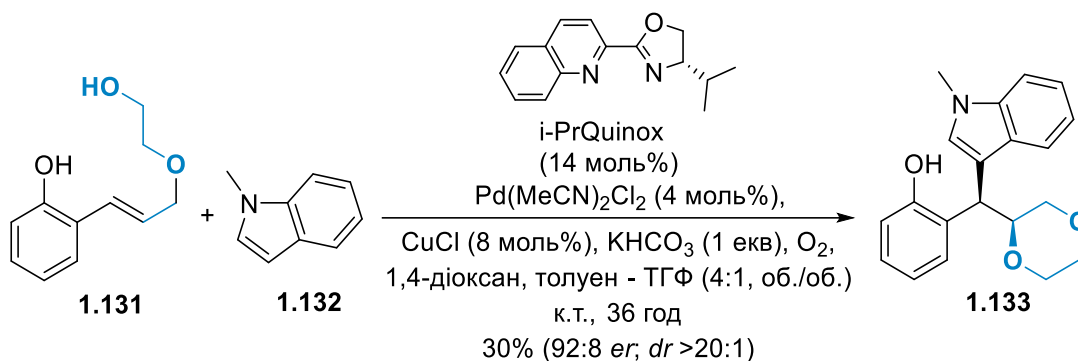


Схема 1.36. Послідовна реакція оксипаладіювання – електрофільного ароматичного заміщення для синтезу монозаміщеного 1,4-діоксану

Внутрішньомолекулярне приєднання за Міхаелем

Реакція окса–Міхаеля циклічного енону **1.134**, що містить гідроксиетерну групу в бічному ланцюзі, відбувається за участі DBU в CH_2Cl_2 при температурі 0 °C і забезпечує утворення трициклічного конденсованого 1,4-діоксану **1.135** з виходом 59% (Схема 1.37).⁶¹



Chemical reaction scheme showing the conversion of 1.138 to 1.136, 1.139, and 1.137.

1.138 reacts with MeONa in MeOH to form 1.136 (>95% yield).

1.138 reacts with MeONa in MeOH to form 1.139 (dr 3:2).

1.138 reacts with MeONa in MeOH to form 1.137.

Внутрішньомолекулярна каскадна циклізація алленілоксиранів

41

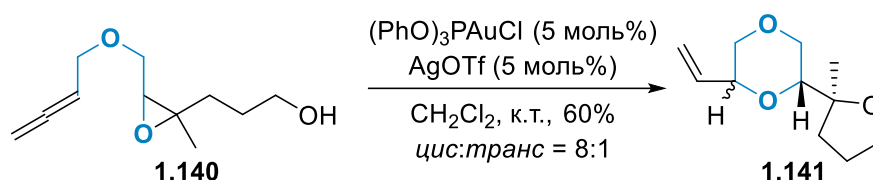


Схема 1.39. Каскадна циклізація алленілоксирану з утворенням дизаміщеного 1,4-діоксану

Платина-каталізоване пропаргільне заміщення

Окса-заміщені ω -гідроксипропаргілацетати **1.142** перетворюються на відповідні *цис*-2,6-дизаміщені 1,4-діоксани **1.143** у присутності димеру солі Цейзе [$\{\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\}_2$] у ТГФ при кімнатній температурі з відмінними виходами та діастереоселективністю (*dr* 14:1 до 19:1) (Схема 1.40).⁶³

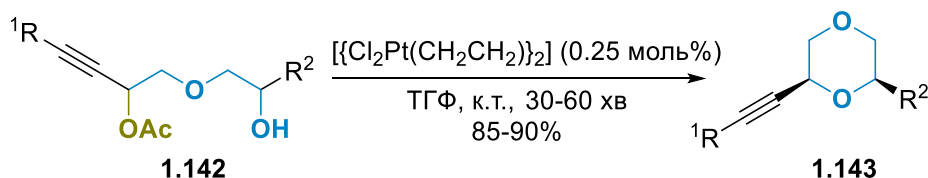


Схема 1.40. Пропаргільове внутрішньомолекулярне заміщення – синтез дизаміщених 1,4-діоксанів

1.3. Синтез шляхом утворення двох зв'язків С–О у міжмолекулярних циклізаціях

Подвійна естерифікація за Вільямсоном 1,2-діолів з біс-алкілюючими реагентами

Похідна 1-(2,3-дибромпропіл)-бензо[*d*]імідазолу **1.144** перетворюється на відповідну діоксанілову похідну **1.145** з виходом 83% шляхом подвійного алкілювання етиленгліколю в ацетоні при кімнатній температурі (Схема 1.41).⁶⁴

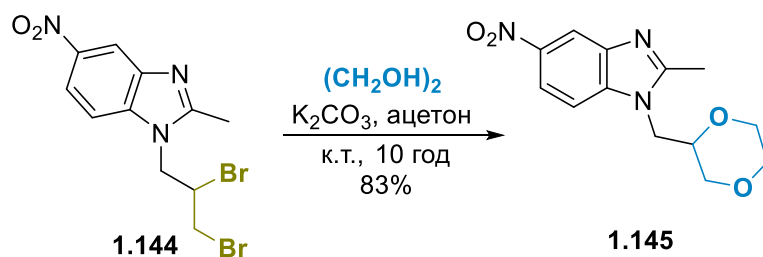


Схема 1.41. Подвійна естерифікація 1,2-діолів за методом Вільямсона

Підхід до отримання EDOT (**1.8**) базується на подвійній естерифікації за Вільямсоном динатрієвої солі 3,4-дигідрокси-2,5-тіофендикарбоксилату **1.146**, отриманої конденсацією тіодиглікової кислоти **1.147** та диетилноксалу з дихлоретаном (Схема 1.42).^{65,66}

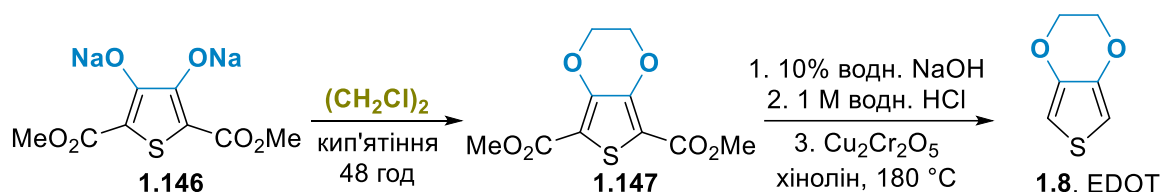


Схема 1.42. Подвійна реакція Вільямсона – синтез EDOT

Реакція двох молекул 1,2-діолів

Ізомерні ди(гідроксиметил)-1,4-діоксани **1.148** та **1.149** утворюються з гліцерину за допомогою ніобієвого каталізатора, що містить NbMo та NbV, попередньо обробленого H_2O_2 в EtOH або *t*-BuOH (Схема 1.43).

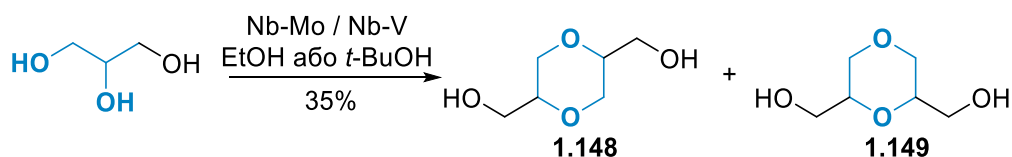


Схема 1.43. Синтез ізомерних ди(гідроксиметил)-1,4-діоксанів

1,4-Діоксани отримують у вигляді регіоізомерної суміші з виходом 35%.⁶⁷

Етиленгліколь та інші заміщені 1,2-діоли можна ввести в реакцію Міцунобу з 3,4-дигідрокси-2,5-тіофендикарбоксилатом (**1.150**) для отримання похідних типу EDOT **1.151** (Схема 1.44).⁶⁸

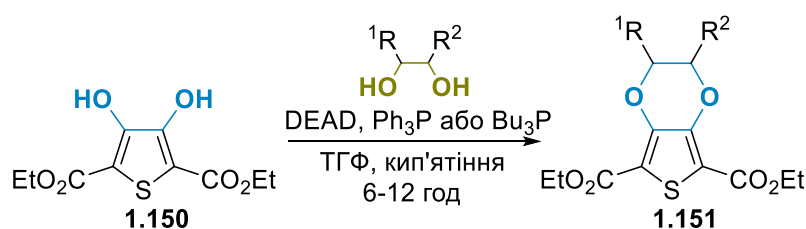


Схема 1.44. Синтез диетил-2,3-дигідротієно[3,4-*b*][1,4]діоксин-5,7-дикарбоксилатів

Димеризація оксиранив

Як енантіочисті $(2R,1'S)$ -**1.152**, так і $(2S,1'S)$ -**1.152** 2-(1-аміноалкіл)оксирани можна піддати реакції циклодимеризації, що стимулюється $i\text{-Pr}_2\text{NH}-\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ у ТГФ при кімнатній температурі, що дає C_2 -симетричний 1,4-діоксан **1.153** або його діастереоізомер в енантіомерно чистій формі. Реакція протікає гладко та стереоспецифічно (Схема 1.45).⁶⁹

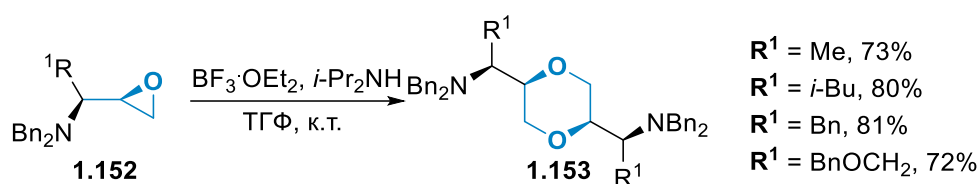


Схема 1.45. Димеризація *цис*-2-(1-аміноалкіл)оксиранив

Пов'язані приклади включають димеризацію 2-арил 2-етоксиоксирану **1.154** у відповідний дикеталь 1,4-діоксан **1.155**, яка відбувається в розчині CHCl_3 протягом 16 днів без добавок (Схема 1.46).⁷⁰



Схема 1.46. Димеризація 2-арил 2-етоксиоксирану

Розкриття циклу оксирану **1.156** у біконденсований 1,4-діоксан **1.157** здійснюється за допомогою H_2O (50 °С, 10 кбар, вихід 44%); проміжний 1,2-діол **1.158** також виділяється з виходом 47% (Схема 1.47).⁷⁰

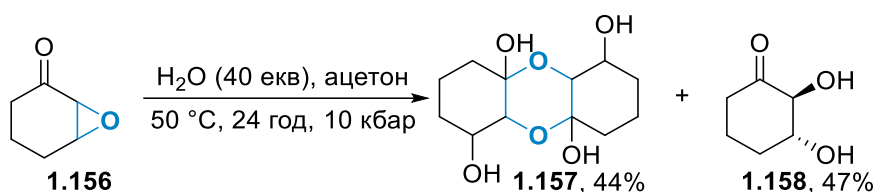


Схема 1.47. Димеризація 7-оксабіцикло[4.1.0]гептан-2-ону

Димеризація алілових спиртів

Кисотно-опосередкована димеризація (*Z*)-хлор-екзо-метилтен тетрагідрофуранів **1.159** забезпечує утворення **1.160** з виходом 20–54%. У випадку Ме-замісника також отримують та виділяють другий діастереомер **1.161** з виходом 11% (Схема 1.48).⁷¹

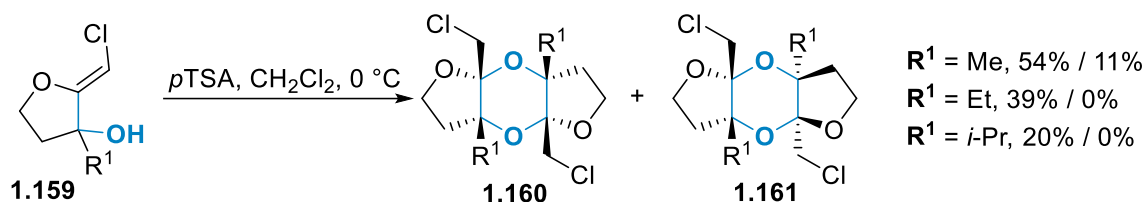


Схема 1.48. Синтез октагідродифуро[2,3-*b*:2',3'-*e*][1,4]діоксинів

Незаміщений 1,6,9,13-тетраоксадиспіро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекан **1.162** можна отримати аналогічним чином, шляхом каталітичного гідрування фурфурілового спирту в присутності HCl в ацетоні (Схема 1.49).⁷²

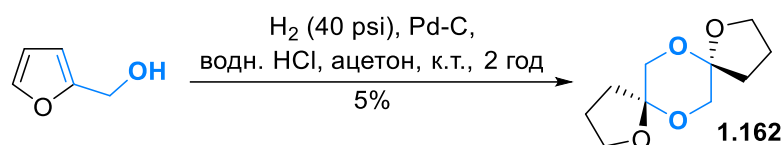


Схема 1.49. Синтез 1,6,9,13-тетраоксадиспіро[4.2.4⁸.2⁵]тетрадекану

Також (галогенометилтен)-1,3-діоксолани **1.163** як захищені алілові спирти також придатні для синтезу симетричних 1,4-діоксанів **1.164** з виходами 28–34% шляхом кислотної димеризації (Схема 1.50).⁷³

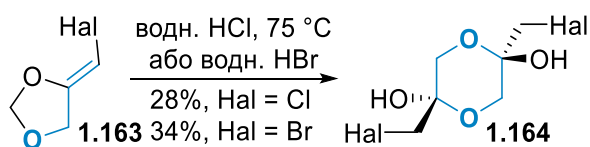


Схема 1.50. Синтез 2,5-біс(галогенометил)-1,4-діоксан-2,5-діолів

Реакція 1,2-діолів з 1,2-дикарбонільними сполуками

Реакція 1,2-діолів з 2,3-бутандіоном (біацетилом) та триметилортоформіатом у присутності кислотних добавок є загальним методом отримання похідних, захищених діацеталем бутану (BDA).^{74,75,84,85,76–83}

Наприклад, конденсація етиленгліколю, 2,3-бутандіону та триметилортоформіату ($\text{HC}(\text{OMe})_3$) проводиться у присутності каталітичної кількості 10-камфорсульфонової кислоти (CSA). Ця реакція забезпечує відповідного 2,3-диметокси-2,3-диметил-1,4-діоксану (**1.165**) з виходом 95%.⁸⁶ Більше того, сполуку **1.165** можна використовувати як прекурсор для отримання EDOT (**1.8**) шляхом реакції з S_8 у присутності CuI у толуені при 180 °C (вихід 37%).

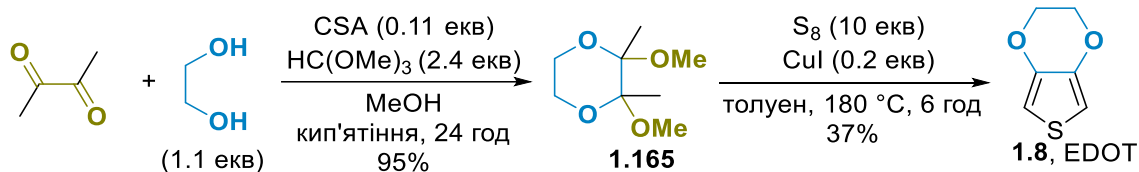


Схема 1.51. Синтез 2,3-диметокси-2,3-диметил-1,4-діоксану

Реакція також ефективна для поліолів, включаючи гліцерин,⁸⁷ і є толерантним до різних функціональних груп. Наприклад, конденсацію (*R*)-3-хлорпропан-1,2-діолу (**1.166**) з бутандіоном проводили у киплячому метанолі у присутності CSA та триметилортоформіату, що дає 1,4-діоксан **1.167** з виходом 90% (Схема 1.52).^{88,89} Аналогічне перетворення описано для відповідного броміду (вихід діоксану 84–85%).^{89,90} Аналогічну реакцію *L*-тартрату з бутандіоном можна ефективно провести та отримати 1,4-діоксан **1.168** у будь-якому масштабі (вихід 61–93%).^{91–93} або проточно (75% вихід).^{88,94} Слід зазначити, що використання *L*-винної кислоти замість відповідного тартрату в

реакції каталізу TsOH також забезпечує утворення вищезгаданого 1,4-діоксану (вихід 72%).⁹⁵

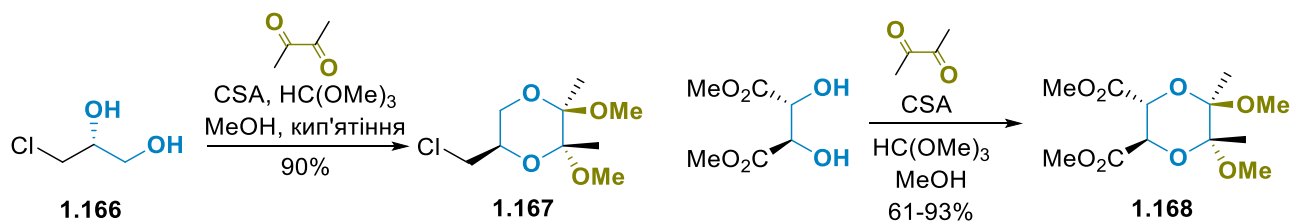


Схема 1.52. Циклізація (*R*)-3-хлорпропан-1,2-діолу та *L*-тартрату для синтезу відповідних 1,4-діоксанів

Синтез похідної маніту **1.169** (вихід 40–73%) відбувається шляхом конденсації **1.170** з бутандіоном та триметилортоформіатом у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ як кислоти Льюїса (Схема 1.53).^{88,96,97} Подальша реакція сполуки **1.169** з NaIO_4 у CH_2Cl_2 забезпечує розщеплення 1,2-діольного фрагмента з утворенням відповідного альдегіду **1.171** (вихід 40% за 2 стадії). Коли це перетворення проводиться в MeOH , відповідний напівацеталь отримують *in situ*, який потім окиснюють Br_2 у присутності NaHCO_3 , утворюючи естер **1.172**, похідний від 1,4-діоксану (45% за 2 стадії). Альдегід **1.171** може бути використаний для високодіастереоселективних альдольних реакцій Мукайяма.⁹⁸

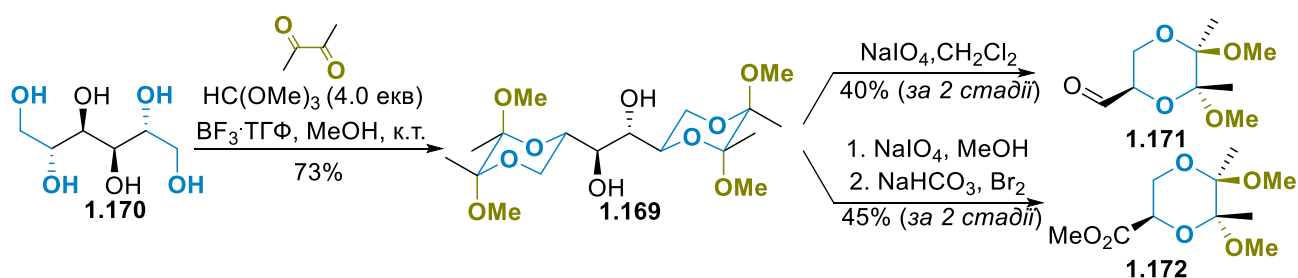


Схема 1.53. Синтез біс-діоксану, отриманого з манітолу

Багато прикладів пов'язані із захистом вуглеводних похідних за допомогою BDA. Зокрема, захист галактопіранозиду є селективним для 2,3-діольного фрагмента, який переважає над реакцією на 3,4-діолі.^{76,99–104} Таким чином, за описаних вище умов реакції, що каталізується CSA, як α -, так і β -метилгалактопіранозиди призводять до відповідних 2,3-захищених BDA-продуктів **1.173** (вихід 64–85%) (Схема 1.54). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ також може бути

використаний як кислота Льюїса для селективного захисту β-метилгалактозиду (вихід 85%).^{103 105}

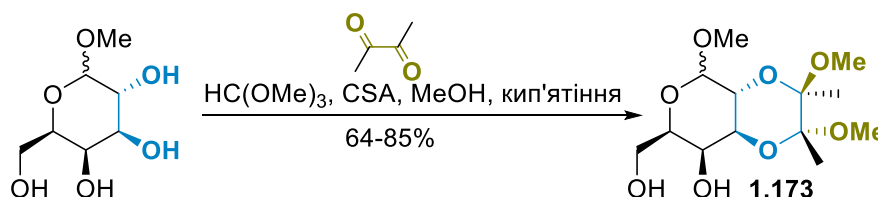


Схема 1.54. Захист BDA метилгалактозиду

Коли BDA-захист встановлюється разом із бензилиденовим фрагментом, діастереомерні 1,4-діоксани **1.174** та **1.175** можна отримати з виходами 50% та 8% після колонкової хроматографії та перекристалізації (Схема 1.55).¹⁰⁵

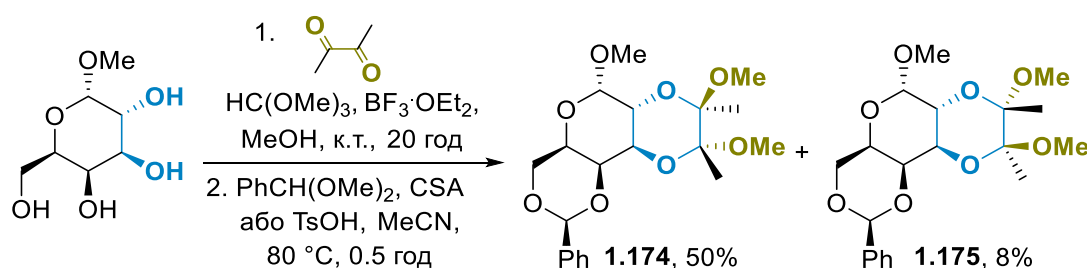


Схема 1.55. BDA та бензилиденовий захист метилгалактозиду

У випадку іншого типу заміщення, тобто α-манозидів,^{103,106–108} Реакція відбувається в центрах C-4 та C-5 молекули, що регіоселективно забезпечує утворення 1,4-діоксану **1.176**.^{107–115} Інші приклади дериватизації природних сполук включають реакцію *D*-хіро-інозиту (**1.177**), який містить два *транс*-1,2-діольні фрагменти, що забезпечує утворення конденсованого біс-діоксану **1.178** з виходом 80–97% (Схема 1.56).^{116,117}

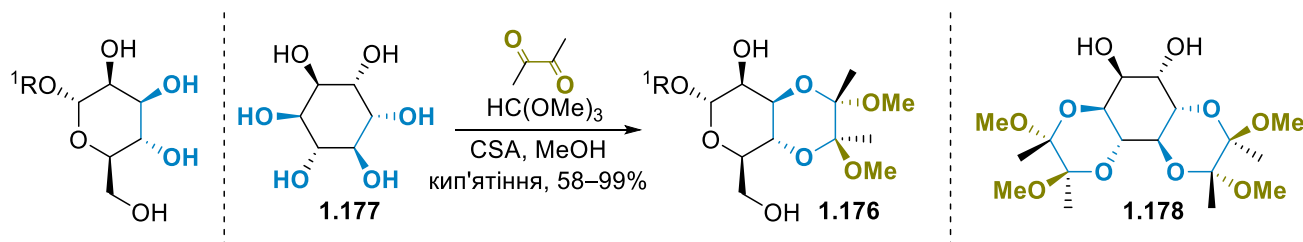


Схема 1.56. Реакція α-манозидів та *D*-хіро-інозиту

Хінну кислоту (**1.179**) також можна перетворити в конденсований 1,4-діоксан **1.180** з CSA в MeOH з виходом 85%¹¹⁸ *L*-Аскорбінова кислота (**1.181**) реагує з 2,3-бутандіоном у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, утворюючи діоксан **1.182** з виходом 72% (Схема 1.57).^{81,119}

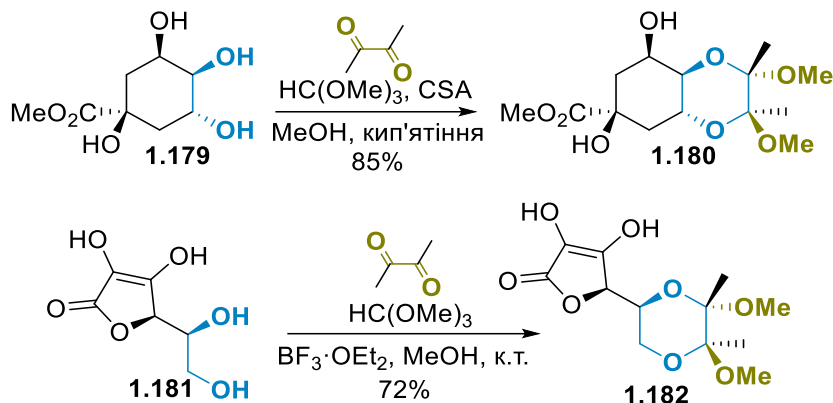


Схема 1.57. Захист BDA хінної кислоти та *L*-аскорбінової кислоти

Кислотно-опосередкований захист шикімової кислоти (**1.183**) забезпечує утворення 1,4-діоксанів **1.184** з виходом 62–95% (Схема 1.58).^{120–123}

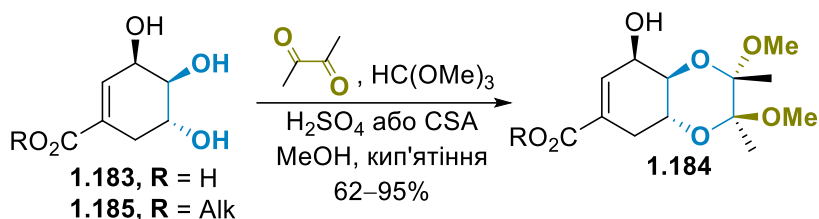


Схема 1.58. BDA захист шикімової кислоти та її естерів

Інші приклади включали перетворення циклогексендіолу **1.186** у **1.187** (вихід 92%),¹²⁴ та реакцію монозахищеного тетраолу **1.188** як підхід до 1,4-діоксану **1.189** (вихід 93%) (Схема 1.59).¹²⁵

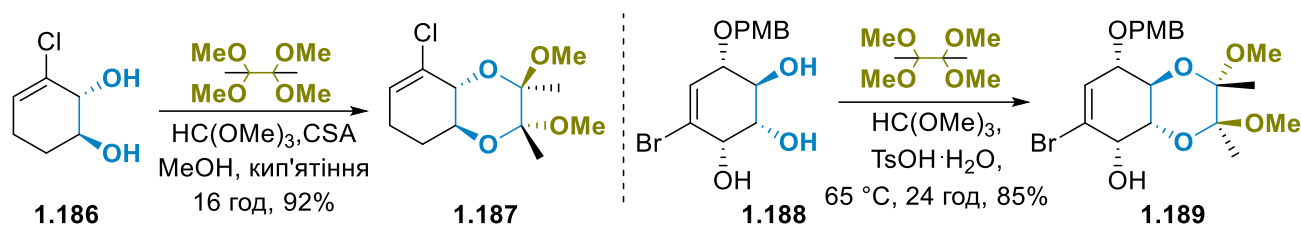


Схема 1.59. Синтез похідних 2,3-диметокси-2,3-диметил-2,3,4а,5,6,8а-гексагідробензо[*b*][1,4]діоксину

Димеризація α -гідроксикарбонільних сполук

Димеризація α -гідроксикарбонільних сполук забезпечує утворення 2,5-дигідрокси-1,4-діоксанів.^{126–128} Коли перетворення відбувається в MeOH у присутності кислоти, може міститися відповідна диметоксипохідна.¹²⁹

Окиснювальна циклізація 1,2-діолів забезпечує утворення 2,5-дигідроксипохідних **1.190** з виходом 63–71% (Схема 1.60).^{130,131}

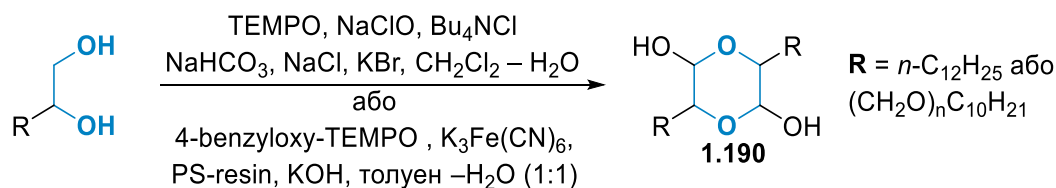


Схема 1.60. Окиснювальна димеризація 1,2-діолів

Спонтанний процес димеризації відбувається з 2-гідроксициклооктаном (**1.191**); ця реакція забезпечує утворення трициклічного C_2 -симетричного діоксану **1.192**.¹³² Димеризація 2-гідроксициклогексанону (**1.193**) також можлива і дає *син*-трициклічний 1,4-діоксан **1.194** з виходом 41%.¹³³ Реакція 1,2-біс(триметилсилилокси)циклобутену (**1.195**) з бензиловим спиртом забезпечує утворення суміші 2,7-діоксатрицикло[6.2.0.0^{3,6}]декану **1.196** (вихід 15%) та 2-бензилоксициклобутанону **1.197** (вихід 17%) (Схема 1.61).¹³³

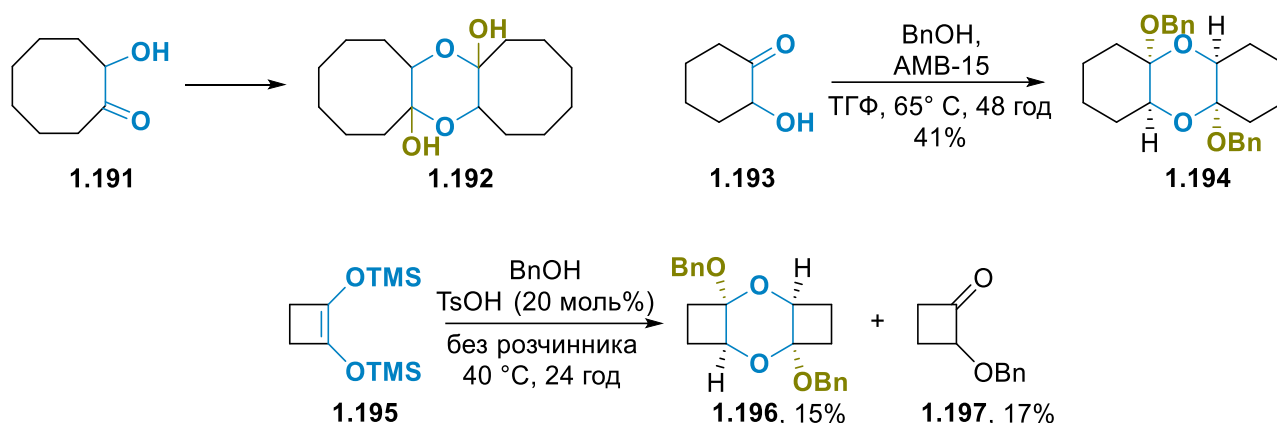


Схема 1.61. Димеризація циклічних гідроксикетонів

Інші приклади міжмолекулярних реакцій двох α -гідроксиальдегідів або α -гідроксикетонів, що призводять до утворення циклічних біс(гемікеталів)¹³⁴ або біскеталів^{126,127,135–138} з 2,5-дигідрокси-1,4-діоксановим каркасом. Зокрема, димеризація 2-гідрокси-2-арилацетальдегідів **1.198** у C_2 -симетричні 1,4-діоксани **1.199** відбувається з водним розчином HCl (вихід 20–61%) (Схема 1.62).^{134,139} Ці перетворення також можна виконати з відповідними β -гідроксиацетальми.¹⁴⁰

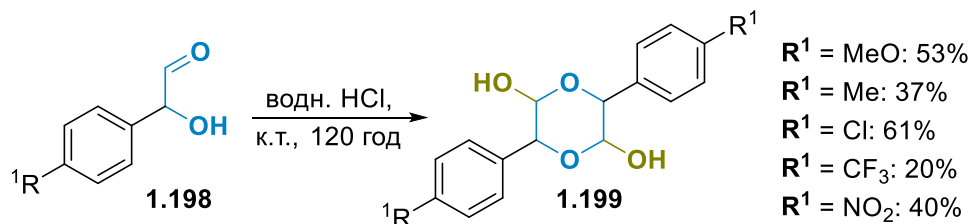


Схема 1.62. Димеризація 2-гідрокси-2-арилацетальдегідів

Перегрупування оксонієвих ілідів

Реакція α -діазокетонів **1.200** та **1.201**, що містять діоксолановий фрагмент, з Rh(OAc)₂ (1 моль%) у бензолі при кімнатній температурі забезпечує утворення конденсованих 1,4-діоксанів **1.202** та **1.203**.¹⁴¹ У випадку **1.201** також отримують другорядний побічний продукт **1.204** (вихід 16%). Продукт **1.203** утворюється з чудовою діастереоселективністю (*dr* >97:3). У присутності HOAc або MeOH окса-перегрупування Стівенса пригнічується протонуванням біциклічного оксонієвого ілїду, у результаті чого отримують продукти, що містять

восьмиланкові циклу (наприклад, **1.204**).¹⁴² Замість кислоти, для розширення циклу можна використовувати джерело силілових катіонів (Схема 1.63).¹⁴³

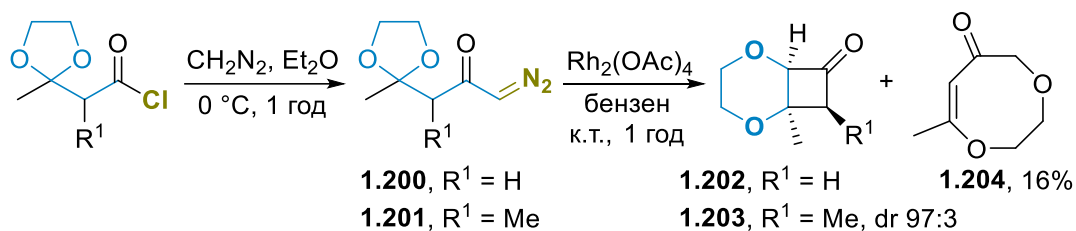


Схема 1.63. Синтез 2,5-діоксабіцикло[4.2.0]октан-7-онів

Обробка діазокетону **1.205** за допомогою $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ дає конденсовану трициклічну похідну 1,4-діоксану **1.206** через окса-перегрупування Стівенса трициклооксонієвого іліду **1.207** (Схема 1.64).¹⁴⁴

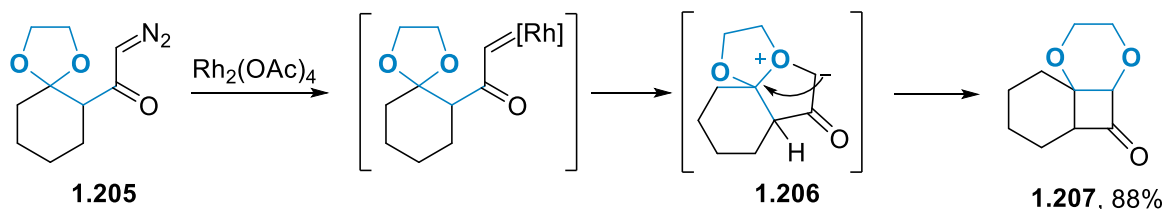


Схема 1.64. Синтез гексагідро-7*H*-бензо[1,4]циклобута[1,2-*b*][1,4]-діоксин-5-(4*aH*)-ону

1.4. Модифікація родоначального 1,4-діоксану

$\text{C}(\text{sp}^3)\text{--C}(\text{sp}^3)$ сполучення

Радикальне ацетонілювання 1,4-діоксану проводять нагріванням з *О-трет*-бутил-*О*-ізопренілпероксикарбонатом (**1.208**) у термостаті при 130 °С,¹⁴⁵ де утворюється 1-(1,4-діоксан-2-іл)пропан-2-он (**1.209**) з виходом 41% (Схема 1.65).

Мідно-каталізоване алкілювання α -амінокарбонільної сполуки **1.210** 1,4-діоксаном відбувається через подвійне окисне крос-сполучення зв'язку $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ (Схема 1.66) з отриманням відповідного амінокетону **1.211**.¹⁴⁶

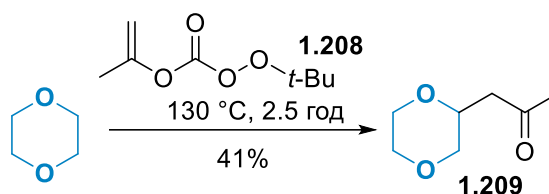


Схема 1.65. Радикальне ацетонілювання для синтезу 1-(діоксан-2-іл)пропан-2-ону

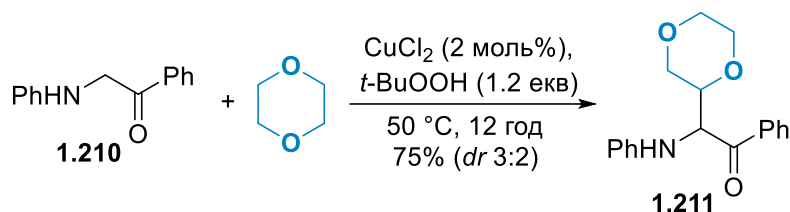


Схема 1.66. Синтез 2-(1,4-діоксан-2-іл)-1-феніл-2-(феніламіно)-етанону

Радикальне приєднання до алкенів

Один з найважливіших підходів до введення алкільних замісників у ядро 1,4-діоксану полягає в радикальному приєднанні 1,4-діоксану до подвійних зв'язків. Наприклад, реакція 1,4-діоксану та кротонової кислоти (або її метилового естеру) за допомогою $(t\text{-BuO})_2$ при 200 °C дає суміш 2-заміщених 1,4-діоксанів **1.212** та **1.213** з виходом 31–44%, причому продукт за анти-Марковниковим є основним у всіх експериментах (**1.212** : **1.213** = від 4:1 до 9:1) (Схема 1.67).¹⁴⁷

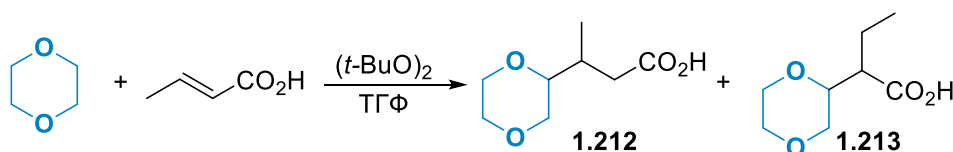


Схема 1.67. Радикальна реакція 1,4-діоксану та кротонової кислоти

α,β -Ненасичені кислоти також можуть бути використані для декарбоксилюючого алкілювання 1,4-діоксану. Таким чином, реакція коричної кислоти з надлишком 1,4-діоксану в присутності $(t\text{-BuO})_2$ (1 екв.) – $t\text{-BuOOH}$ (70% водн., 4 екв.) та 4 Å MS при 120 °C забезпечує утворення відповідного

кетону **1.214** з виходом 23% (Схема 1.68).¹⁴⁸ Повідомлялося про подібний підхід без використання перехідних металів,¹⁴⁹ і $K_2S_2O_8$ виявився більш ефективним медіатором сполучення для цього перетворення (вихід 63% **1.214**).

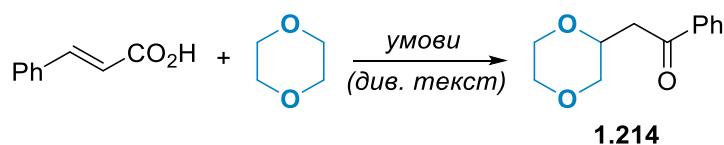


Схема 1.68. Синтез 2-(1,4-діоксан-2-іл)-1-фенілетанону з коричної кислоти

Сполуки типу **1.214** також можна отримати шляхом окисного алкілювання 1,4-діоксану енамідами, каталізованого MnO_2 . У випадку *N*-вінілацетаміду **1.215** та *t*-BuOOH (70% водний розчин, 4 екв.) як окисника без каталізатора, реакція дає цільовий продукт з виходом 50%. Окиснювальне сполучення є більш ефективним, якщо як каталізатор використовується MnO_2 (20 моль%) (вихід 71%) (Схема 1.69).¹⁵⁰

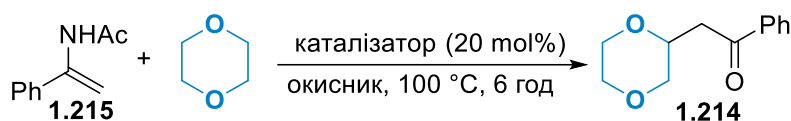


Схема 1.69. Синтез 2-(1,4-діоксан-2-іл)-1-фенілетанону з енамідів – оптимізація умов реакції

Радикальне алкілювання 1,4-діоксану α,α -дифенілаліловим спиртом (**1.216**) відбувається з утворенням двох нових зв'язків C–C через функціоналізацію зв'язку $C(sp^3)$ –H діоксану та міграцію 1,2-арилу, що забезпечує утворення кетону **1.217**.¹⁵¹ Оптимізовані умови включають використання $PhC(O)OOt-Bu$ (2.0 екв.) без каталізатора при 120 °C; за цих умов **1.217** отримують з виходом 95% (Схема 1.70).

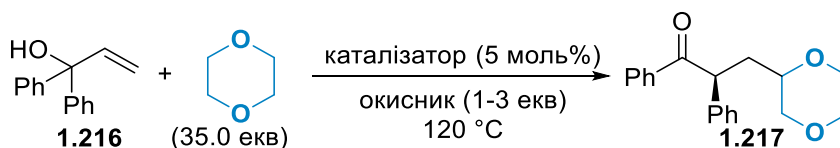


Схема 1.70. Радикальне алкілювання α,α -дифенілаліловим спиртом – оптимізація умов реакції

Оптимізовані умови можна використовувати з іншими аліловими спиртами **1.218**, і відповідні кетони **1.219** отримують з виходом 70–89% (Схема 1.71).¹⁵¹

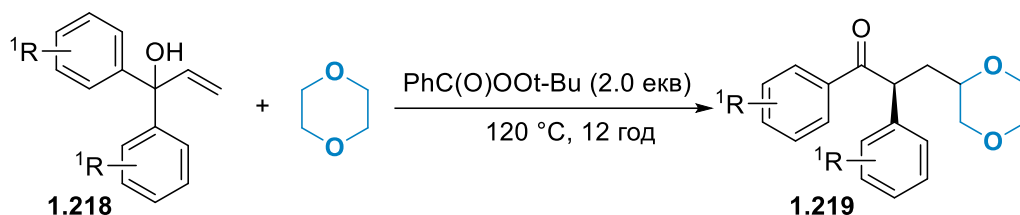


Схема 1.71. Радикальне алкілювання 1,4-діоксану α,α -дифенілаліловим спиртом

Радикальне приєднання до кетонів

Фотохімічне приєднання 1,4-діоксану до кетонів також можливе; воно забезпечує утворення відповідних спиртів **1.220** (Схема 1.72).¹⁵² Відновна димеризація вихідного кетону в пінаколі **1.221** може бути важливою небажаною реакцією (як у випадку ацетофенону).¹⁵³

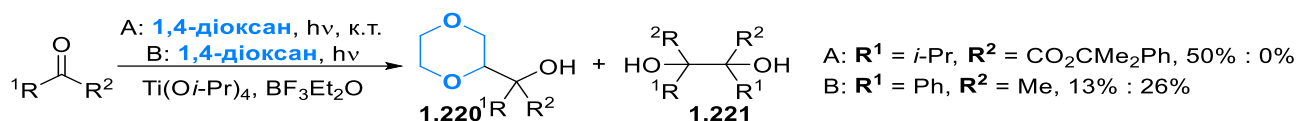


Схема 1.72. Синтез (1,4-діоксан-2-іл)метанолів

Реакції типу Манніха

Іміни або їх похідні також можуть бути використані для радикального приєднання 1,4-діоксану до подвійного зв'язку в реакції типу Манніха.¹⁵⁴ Наприклад, Me_2Zn -каталізована радикальна реакція *N*-тозиліміну **1.222** та 1,4-діоксану дає аддукт **1.223** з виходом 84% у вигляді суміші діастереомерів 10:3 (Схема 1.73).

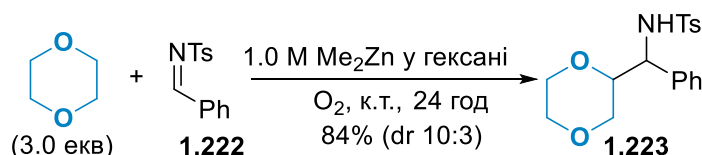


Схема 1.73. Синтез *N*-тозил-(1,4-діоксан-2-іл)фенілметану за реакцією Манніха

Трикомпонентна радикальна конденсація відбувається при обробці 1,4-діоксану, вторинного аміну **1.224** та 37% водного розчину формальдегіду *t*-BuOOH та TiCl_3 (Схема 1.74).¹⁵⁵ Після утворення 1,4-діоксан-2-ільного радикала відбувається приєднання до утворених *in situ* метиленімінієвих солей в кислих умовах, що дає 2-діалкіламіно-заміщені 1,4-діоксани **1.225** з виходом 55–70%. У випадку первинних амінів можлива подвійна реакція типу Міхаеля, що забезпечує отримання похідної **1.226** (30%).

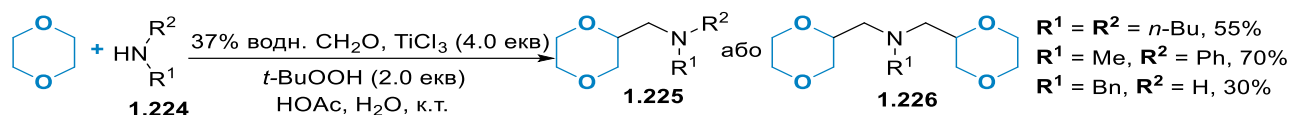


Схема 1.74. Синтез (біс)-(1,4-діоксан-2-іл)метиламінів

Заміщення атому Гідрогену в алкенах

Арилювання 1,4-діоксану арилбороновими кислотами проводять у присутності $\text{Ni}(\text{асас})_2$ (10 моль%), PPh_3 (10 моль%), K_3PO_4 (1,0 екв.) та ди-*трет*-бутилпероксиду (1,2 екв.) при 100 °С (Схема 1.75).¹⁵⁶ Реакція допускає присутність арильних груп з електронодонорними або електроноакцепторними групами у всіх положеннях бензольного циклу та забезпечує монозаміщені 1,4-діоксани **1.227**.

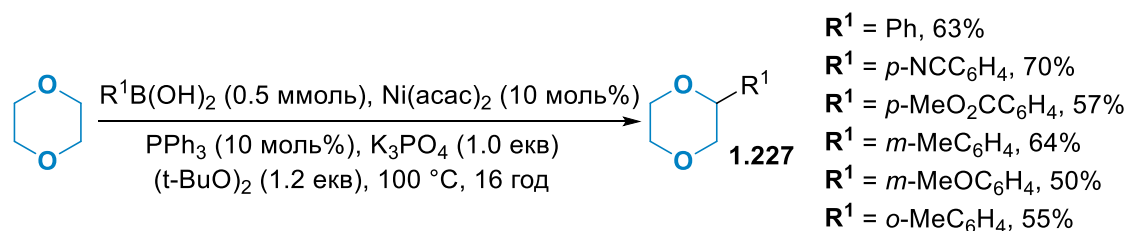


Схема 1.75. Сфера застосування 2-арил-1,4-діоксанів

Окиснювальне С–Н алкілювання дитіоацеталів кетенів **1.228** 1,4-діоксаном, опосередковане FeCl_3 , відбувається у присутності $(t\text{-BuO})_2$ та DABCO, що забезпечує утворення 1,4-діоксанів **1.229** (Схема 1.77).¹⁵⁷ Присутність як FeCl_3 , так і $(t\text{-BuO})_2$ є важливою, тоді як DABCO можна замінити на DBU, хоча й зі зниженою ефективністю (Схема 1.76).

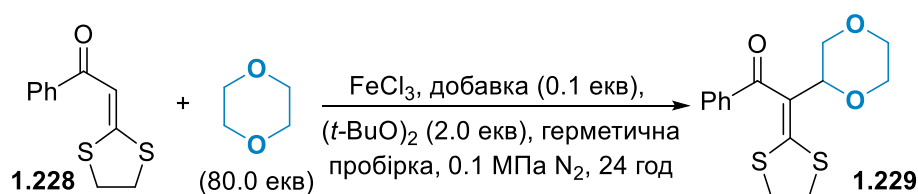
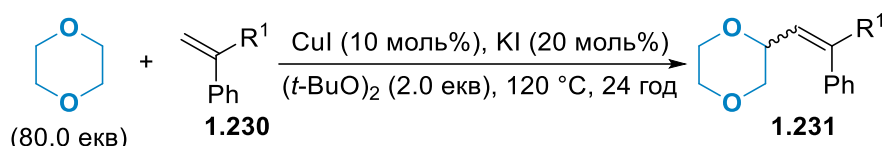


Схема 1.76. Синтез 2-(1,4-діоксан-2-іл)-2-(1,3-дитіолан-2-іліден)-1-фенілетанону – оптимізація умов реакції

Мідно-каталізована реакція окисного сполучення 1,1-діарилетенів **1.230** з 1,4-діоксаном відбувається у присутності CuI (10 моль%), KI (20 моль%) та $(t\text{-BuO})_2$ (0,6 ммоль) при $120\text{ }^\circ\text{C}$.¹⁵⁸ Відповідні 2-(2,2-діарилвініл)-1,4-діоксани **1.231** отримані з виходом 61–81% (Таблиця 1.1).

Таблиця 1.1. Синтез арилзаміщеного 2-стирил-1,4-діоксану



№	R^1	Вихід 658 ,%
1	Ph	81
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	61

Заміщення функціональних груп в алкенах

Сполучення β -бромстиролу (**1.232**) з 1,4-діоксаном здійснюється під дією Me_2Zn (4.0 екв.) та MnCl_2 (10 моль%) при $100\text{ }^\circ\text{C}$ на повітрі (O_2 необхідний для ініціювання процесу шляхом реакції з Me_2Zn) (Схема 1.77). У цьому випадку атом бромі діє як відхідна група, і реакція забезпечує утворення (*E*)-2-стирил-1,4-діоксану (**1.233**) з виходом 44%.¹⁵⁹

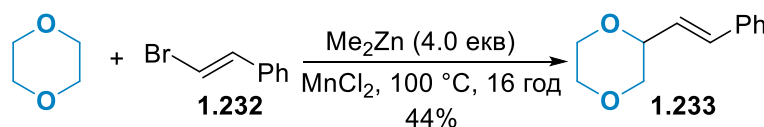


Схема 1.77. Синтез (*E*)-2-стирил-1,4-діоксану з β -бромстиролу

Подібне перетворення відбувається при опроміненні розчину 2-(фенілсульфоніл)стиролу (**1.234**) у 1,4-діоксані у присутності фотосенсибілізатора (Схема 1.78).¹⁶⁰ У цьому випадку продукт **1.233** отримують з виходом 62% у вигляді суміші *E/Z* ізомерів у співвідношенні 85:15.

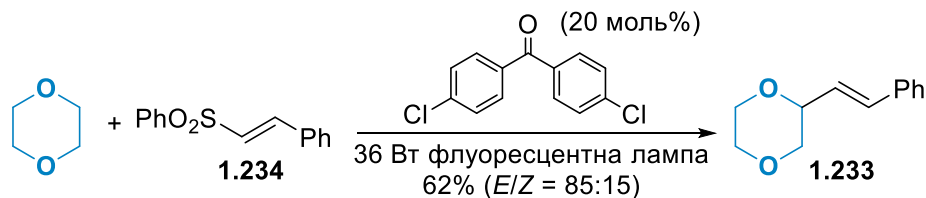


Схема 1.78. Синтез (*E*)-2-стирил-1,4-діоксану з 2-(фенілсульфоніл)стиролу

Також можливе декарбоксилюване алкенілювання 1,4-діоксану коричними кислотами.¹⁶¹ Таким чином, реакція коричневої кислоти з 1,4-діоксаном у присутності $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (20 моль%) та ди-*трет*-бутилпероксиду (2.0 екв.) як окисника при 120 °С дає (*E*)-2-стирил-1,4-діоксан (**1.233**) з виходом 47% (Схема 1.79). Інші окисники, такі як *t*-BuOOH, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ або 30% водний розчин H_2O_2 , призводять до нижчого виходу продукту (або взагалі не діють). Серед інших сполук Fe(II) та Fe(III), $\text{Fe}(\text{асас})_3$ забезпечує найвищий вихід **1.233** (80%).

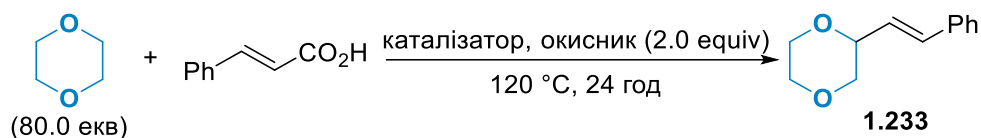


Схема 1.79. Синтез (*E*)-2-стирил-1,4-діоксану – оптимізація умов реакції

Заміщення у C=O та C=N атомів Карбону

Пряме фотоокиснювально-відновне $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ ацилювання 1,4-діоксану бензоїлхлоридом з використанням бінарної каталітичної системи Ir-Ni ($\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6 - \text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$; $\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy} = 2\text{-(2,4-дифлуорофеніл)-5-(трифлуорометил)-піридин}$; $\text{dtbbpy} = 4,4'\text{-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридин}$) при кімнатній температурі під впливом видимого світла (синій світлодіод, 21 Вт) дає (1,4-діоксан-2-іл)(феніл)метанон (**1.235**) з виходом 45% (Схема 1.80).¹⁶²

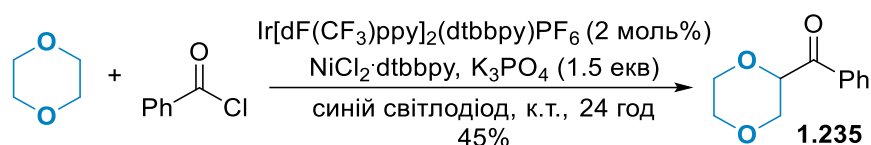


Схема 1.80. Синтез (1,4-діоксан-2-іл)(феніл)метанону

Гомолітичне С-алкілювання альдоксиму **1.236** 1,4-діоксаном відбувається у присутності ди-*трет*-бутилпероксиду при 60 °С протягом 12 годин, і відповідний кетоксим **1.237** виділяється з виходом 50% (Схема 1.81).¹⁶³

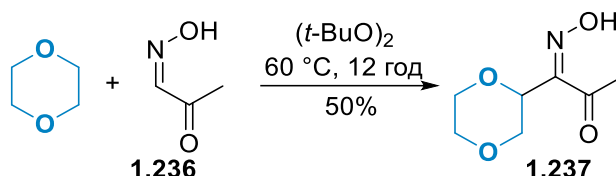


Схема 1.81. Синтез 1-(1,4-діоксан-2-іл)-1-(гідроксиіміно)пропан-2-ону

Реакції sp^3 – sp сполучення

Алкенілювання 1,4-діоксану може бути досягнуто шляхом його прямого радикального приєднання до алкінів при нагріванні з *t*-BuOOH¹⁶⁴ або мікрохвильовим опроміненням.¹⁶⁵ Реакція не є стереоселективною та дає суміш *E*- та *Z*-ізомерів **1.238** у співвідношенні 1:1 (Схема 1.82).

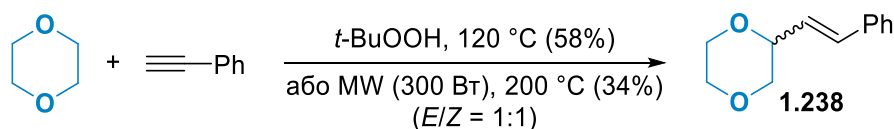


Схема 1.82. Синтез 2-стирил-1,4-діоксану з алкіну

Фотоокисно-відновне гідроалкілювання TMS-захищеного фенілацетилену **1.239** 1,4-діоксаном відбувається у присутності $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$, NiCl_2 та 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипіридинного (dtbbpy) ліганду в бензолі при 60 °С під впливом опромінення синім світлодіодом та забезпечує утворення похідної **1.240** (вихід 53%, *E/Z* >20:1) (Схема 1.83).¹⁶⁶

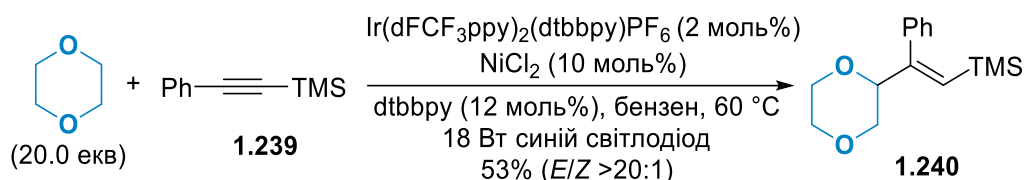


Схема 1.83. Синтез (*E*)-2-(1,4-діоксан-2-іл)-2-фенілвініл)-триметилсилану

Алкінілювання 1,4-діоксану без металів можна здійснити дією етиніл-бензідоксолонів **1.241** при 120 °С. Реакція забезпечує утворення алкінілзаміщених 1,4-діоксанів **1.242** з виходом 46–60% (Схема 1.84).¹⁶⁷ Подібна реакція відбувається з тозилціанідом (синтез 2-ціано-1,4-діоксану, **1.243**, Схема 1.85).¹⁶⁸

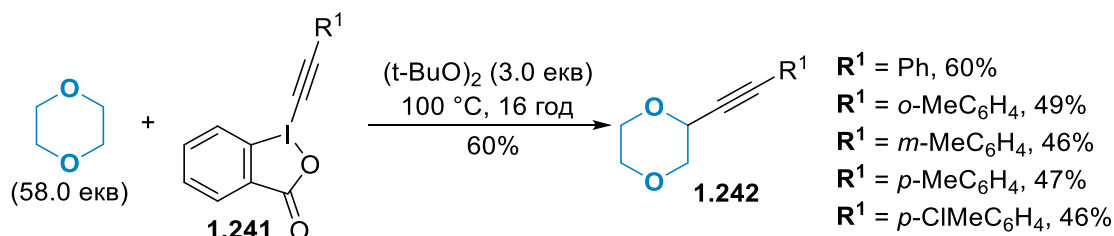


Схема 1.84. Синтез 1,4-діоксанілацетиленів

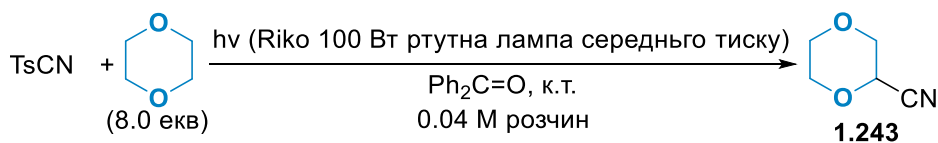


Схема 1.85. Синтез 1,4-діоксан-2-карбонітрилу – оптимізація умов реакції

Утворення С–N зв'язків

Додавання нуклеофільного 1,4-діоксан-2-ільного радикала до різних ненасичених електрофільних зв'язків є потужним методом прямої С–Н функціоналізації вихідного 1,4-діоксану. Цей метод також можна поширити на зв'язок N=N DEAD (**1.244**); реакція відбувається у присутності *N*-гідроксифталіміду та дає аддукт **1.245** з виходом 95% (Схема 1.86).¹⁶⁹

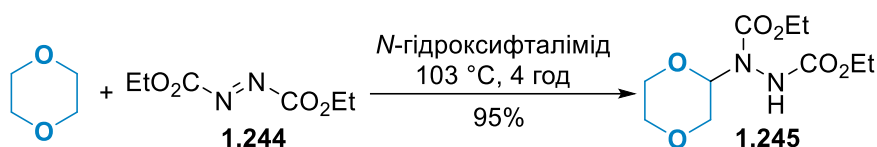


Схема 1.86. Синтез диетил 1-(1,4-діоксан-2-іл)гідрозин-1,2-дикарбоксилату

Радикальна реакція 1,4-діоксану з 1-хлор-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]тріазолом (1.246) у присутності каталітичних кількостей бензоїлпероксиду забезпечує утворення відповідного 2-заміщеного 1,4-діоксану **1.247** (вихід 34%) (Схема 1.87).¹⁷⁰

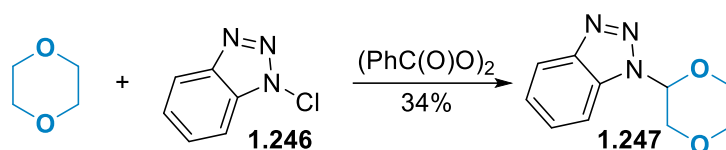


Схема 1.87. Синтез 1-(1,4-діоксан-2-іл)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]-тріазолу

Утворення С–О зв'язків

1,4-Діоксан повільно реагує з бензоїлпероксидом при нагріванні при 40 °С протягом 21 дня, що забезпечує утворення 1,4-діоксан-2-ілбензоату (**1.248**) з низьким виходом.¹⁷¹ Аналогічна реакція *трет*-бутилпероксибензоату не є успішною: після 72 годин кип'ятіння ідентифікуються лише слідові кількості **1.248**.

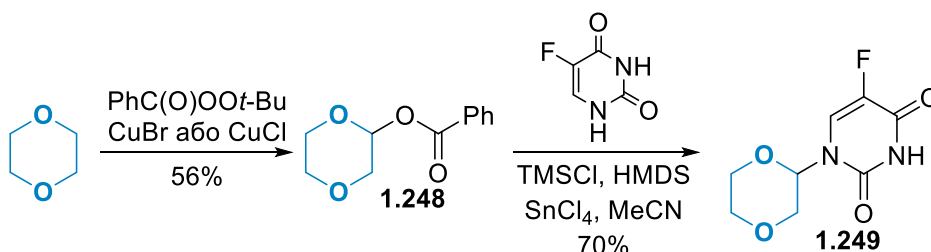


Схема 1.88. Синтез 1-(1,4-діоксан-2-іл)-5-флуоропіримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону шляхом Cu-опосередкованого бензоїлювання 1,4-діоксану

Додавання CuBr або CuCl до реакційної суміші є плідним: у цьому випадку похідна **1.248** отримується з виходом 56% (Схема 1.88). Сполуку **1.248** можна

використовувати для отримання біологічно релевантного нуклеозидного аналога **1.249**.¹⁷²

α -Ацилоксизаміщені 1,4-діоксани також можна отримати, використовуючи каталізоване міддю окисне крос-сполучення первинних спиртів з 1,4-діоксаном для синтезу 1,4-діоксанів типу **1.248** (Схема 1.89).¹⁷³ Оптимізовані умови реакції включають нагрівання з 70% водним розчином *t*-BuOOH (6.0 екв.) та 1,4-діоксаном (60 екв.) у присутності Cu(OAc)₂·H₂O (10 моль%) при 90 °С.

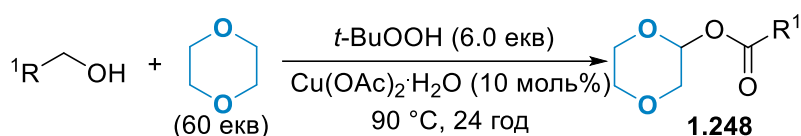


Схема 1.89. Окиснювальне перехресне сполучення первинних спиртів з 1,4-діоксаном

Реакції вставки С–Н карбенів

Розкладання етилдїазоацетату в 1,4-діоксані за присутності біс-(гексафлуороацетоацетонато)міді (II) або Rh₂(OAc)₄ дає етил-2-(1,4-діоксан-2-іл)ацетат (**1.250**), який, очевидно, утворюється шляхом вбудовування С–Н металокарбену (Схема 1.90). У випадку Rh₂(OAc)₄ це перетворення дає суміш **1.250** (вихід 46%), димерів етоксикарбонілкарбену (вихід 30%) та диетилсукцинату (вихід 14%).¹⁷⁴ Хіральні біс(оксазолінові)- та азабіс(оксазолінові)мідні комплекси **1.251–1.254** є каталізаторами для енантіоселективного міжмолекулярного вбудовування карбенів у зв'язки С–Н 1,4-діоксану (Схема 1.91).^{175,176}

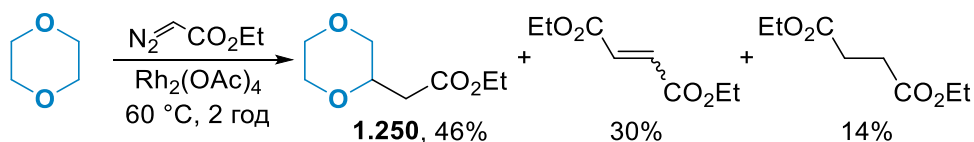


Схема 1.90. Розкладання етилдїазоацетату в 1,4-діоксані

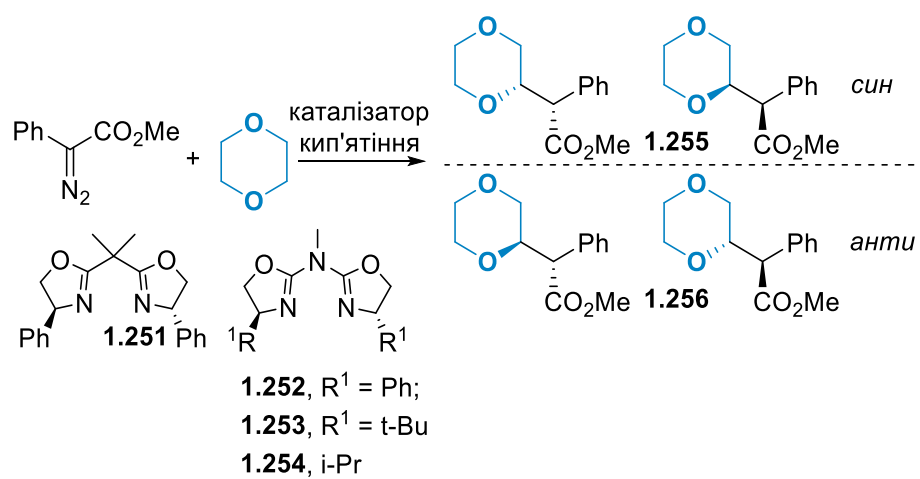


Схема 1.91. Вставка карбену в зв'язок С–Н 1,4-діоксану

РОЗДІЛ 2.

СИНТЕЗ 2,2-ДИЗАМІЩЕНИХ ТА 2,2,3-ТРИЗАМІЩЕНИХ БУДІВЕЛЬНИХ БЛОКІВ, ПОХІДНИХ 1,4-ДІОКСАНУ

2.1. Рециклізація оксиранів гідроксиетанолятом в основних умовах як синтетичний підхід до 1,4-діоксанів

Спираючись на вищенаведені літературні дані, важливою проблемою синтезу функціоналізованих діоксанів є можливість застосування основних умов до кислотолабільних субстратів (наприклад, *N*-Вос-амінів), а також одержання sp^3 -збагачених будівельних блоків, що містять 1,4-діоксан, на основі спіроциклічних, конденсованих або ізольованих кільцевих каркасів. Для вирішення цих задач у цій частині роботи задачею було обрано розробку ефективного масштабованого синтетичного підходу до похідних діоксанів, який полягав у рециклізації спіроциклічних і конденсованих оксиранів, а також похідних із ізольованими циклами, під дією гідроксиетаноляту натрію (мононатрієвої солі етиленгліколю). Даний підхід раніше не був відомий для отримання таких похідних

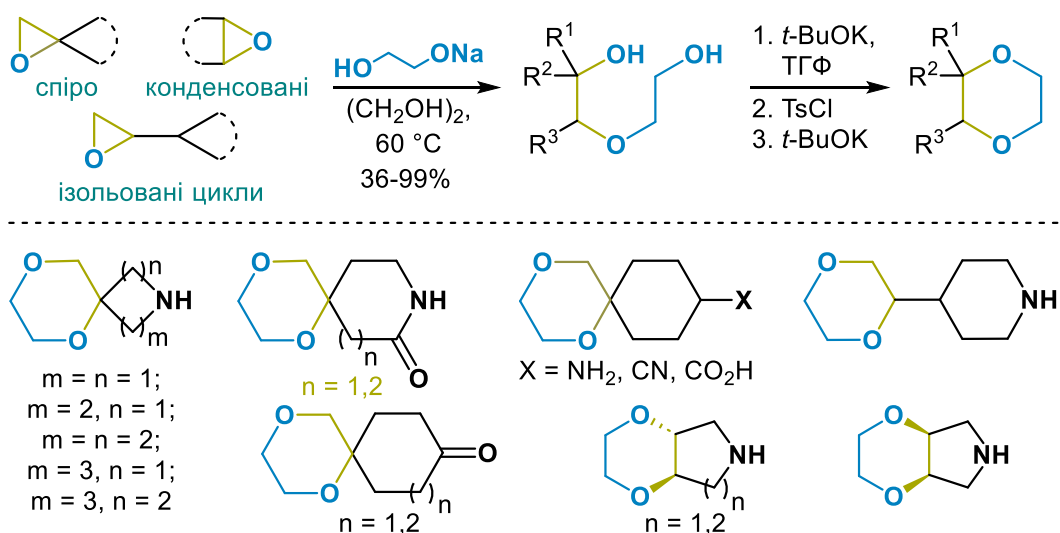


Схема 2.1. Раніше розроблений синтез 1,4-діоксанів шляхом розкриття оксирану мононатрієвою сіллю етиленгліколю

Також ця частина роботи присвячена подальшому розширенню області застосування методу для синтезу раніше недоступних будівельних блоків із 2,2-ди- або 2,2,3-тризаміщеним типом заміщення, що ґрунтувалися на використанні стерично утруднених конформаційно обмежених оксиранів.^{177,178} Оксиран **2.1** було розглянуто як придатний реагент для синтезу каркаса 2,2-диметил-1,4-діоксану (Схема 2.2).

Було поставлено за мету одержання дотепер невідомої похідної **2.1** та її подальшу тристадійну рециклізацію до 1,4-діоксанів, індуковану моноаніоном етиленгліколю. Також було передбачено серію післяконструкційних модифікацій функціональних груп як надійний підхід до одержання репрезентативних будівельних блоків, важливих для ранніх етапів відкриття лікарських засобів, зокрема спиртів **2.2**, **2.3**, карбонових кислот **2.4**, **2.5**, амінів **2.6**, **2.7**, альдегідів **2.8**, кетонів **2.9**, броміду **2.10**, а також сульфонілхлоридів, сульфонамідів, тіолів, азидів, гідроксиламінів, ацетиленів тощо.

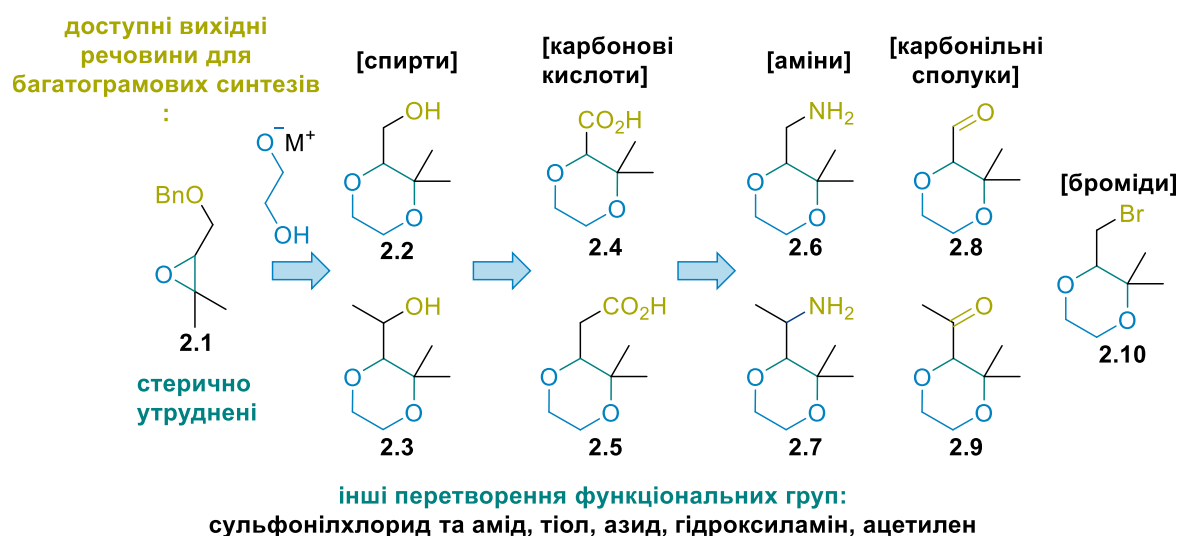


Схема 2.2. Перехід від стерично утруднених оксиранів до функціоналізованих діоксанів

2.2. Синтез спіроциклічних 1,4-діоксанів і похідних, що містять фрагменти з ізольованими циклами

Було розглянуто основні умови реакції розкриття оксиранового циклу мононатрієвою сіллю етиленгліколю з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією діолу. Цей підхід раніше не був описаний у літературі, тому першочергово було перевірено цю ідею для одержання спіроциклічних 1,4-діоксанів **2.11a–d**, а також сполуки **2.12** (Схеми 2.3 і 2.4).

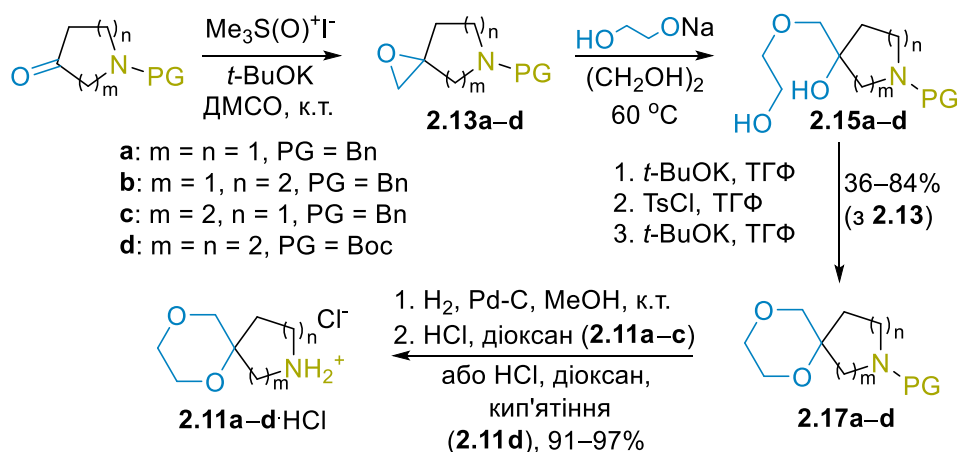


Схема 2.3. Синтез спіроциклічних 1,4-діоксанів **2.11a–d·HCl**

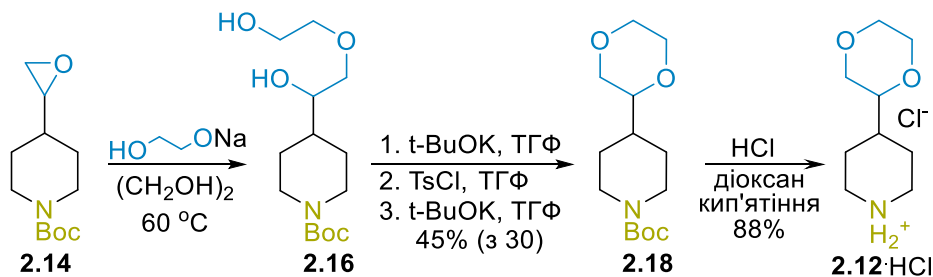


Схема 2.4. Синтез 4-(1,4-діоксан-2-іл)піперидину **2.12·HCl**

Синтез було розпочато з одержання оксиранів **2.13a–d** та **2.14** за літературною методикою, а саме реакцією Корі–Чайковського відповідних *N*-захищених амінокарбонільних сполук.^{179–182} Було встановлено, що утворення відповідних діолів **2.15a–d** та **2.16** з оксиранів **2.13a–d** і **2.14** відбувалося м'яко при 60 °C в етиленгліколі як розчиннику. Продукти **2.15a–d** та **2.16** не були одержані в чистому вигляді. Через їх високу гідрофільність їх не ізолювали екстракційними методами; натомість видалення розчинника здійснювали у

вакуумі. Сполуки **2.15a–d** та **2.16** без подальшого очищення піддавали наступній стадії, що включала тозилування та циклізацію, опосередковану *t*-BuOK, у результаті чого були одержані Вос- або Вп похідні **2.17a–d** та **2.18** із сумарним виходом 36–85%. Примітно, що цю послідовність реакцій можна було легко проводити в режимі *one-pot* без виділення відповідного *O*-монотозильованого інтермедіату. Було встановлено, що використання ТГФ як розчинника є оптимальним для досягнення коротких часів реакції (1–3 год), зручного оброблення реакційної суміші та хорошого виходу продукту. Зняття захисної групи в молекулах **2.17a–d** та **2.18** приводило до цільових 1,4-діоксанів **2.11a–d·HCl** та **2.12·HCl** (вихід 88–97%).

Слід зазначити, що аліфатичні спіроциклічні 1,4-діоксани дотепер не були описані в літературі (хоча синтез споріднених похідних 2,3-дигідро[1,4]діоксіно-[2,3-*b*]піридину було описано¹⁸³).

2.3. Синтез конденсованих 1,4-діоксанів та вплив геометрії вихідних сполук на конфігурацію отриманих похідних

Оксиран **2.19** було введено до описаної вище послідовності реакцій для синтезу відомого у літературі 1,4-діоксану **2.20** (Схема 2.5).²⁶ На жаль, ключова стадія методу забезпечувала низький вихід відповідної *N*-Вос-похідної **2.21** (близько 6% за даними ¹H ЯМР). Цільовий продукт **2.20** можна було одержати при збільшеному масштабі перетворення (починаючи зі 116 г **2.19**) після видалення Вос-захисної групи в **2.21** у вигляді приблизно 9:1 суміші діастереомерів **2.20a·HCl** та **2.20b·HCl**. Основний ізомер (**2.20a·HCl**) було ізольовано з виходом 4.5% після перекристалізації; несподівано було встановлено, що він має *цис*-конфігурацію. Мінорний *транс*-ізомер (**2.20b·HCl**) стало можливим одержати у малих кількостях (вихід 0.5%) з маточного розчину. Визначення відносної конфігурації **2.20a** та **2.20b** ґрунтувалося на порівнянні їх ЯМР-спектрів, оскільки молекула **2.20a·HCl** має площину симетрії. Вважаємо, що ці результати зумовлені значною напругою, притаманною *транс*-конденсованій біциклічній кільцевій системі **2.20b**, що робить циклізацію

первинного тозилату **2.22b** несприятливою. Натомість з **2.22b** відбуваються міжмолекулярні реакції, які, ймовірно, приводять до утворення неідентифікованих оліго- та полімерних продуктів. Утворення *цис*-ізомеру **2.20a**·HCl можна пояснити участю вторинного тозилату **2.22a** (мінорного продукту стадії тозилування), який зазнає циклізації з інверсією конфігурації при атомі С-4 піролідинового циклу.

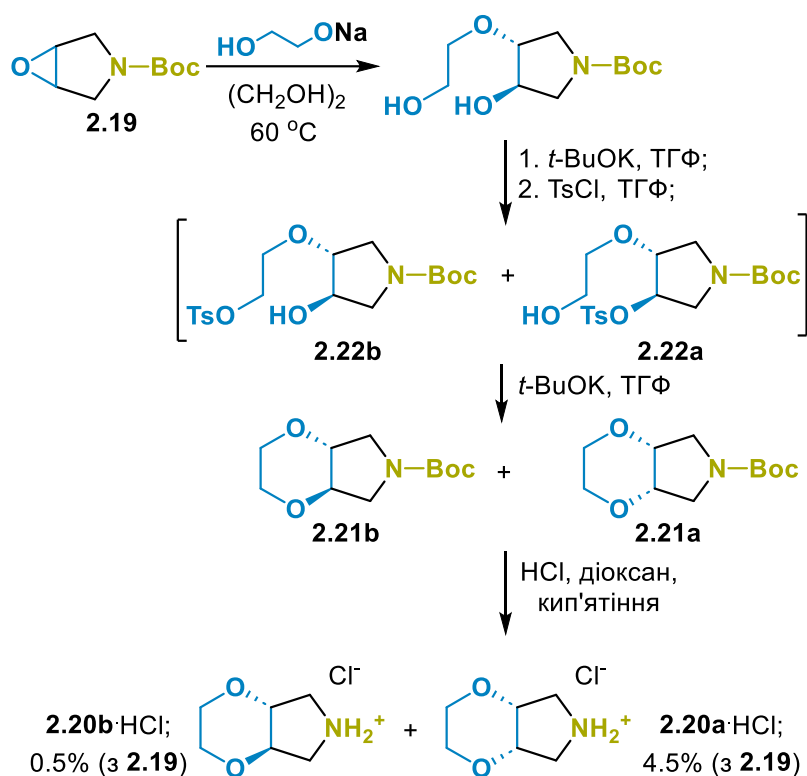


Схема 2.5. Синтез анельованого біциклічного 1,4-діоксану **2.20**·HCl (показано відносні конфігурації)

Проте розроблений метод виявився ефективним для несиметричного оксирану **2.23** (Схема 2.6).¹⁸⁴ Реакція **2.23** з мононатрієвою сіллю етиленгліколю приводила до утворення суміші, що, ймовірно, містила *транс*-діоли **2.24** та **2.25**. Її не розділяли, а піддавали стадії циклізації, у результаті чого було одержано очікувану Вос-похідну **2.26** (вихід 41%). Цільовий 1,4-діоксан **2.27**·HCl було одержано після подальшої стадії зняття захисту (вихід 94%). Відносну *транс*-конфігурацію **2.27**·HCl було підтверджено серією ЯМР експериментів (Рис. 2.2—

2.5). У цьому випадку *транс*-конденсація двох шестиланкових кілець є сприятливою і не приводить до стеричної напруги біциклічної системи.

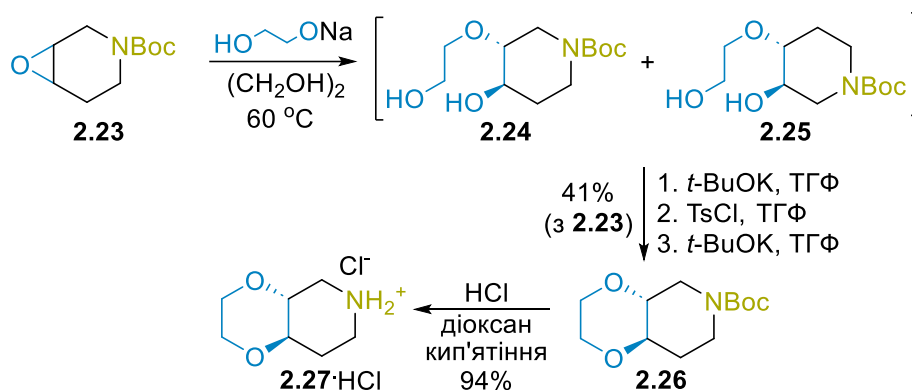


Схема 2.6. Синтез анельованої біциклічної похідної 1,4-діоксану **2.27·HCl** (показано відносні конфігурації)

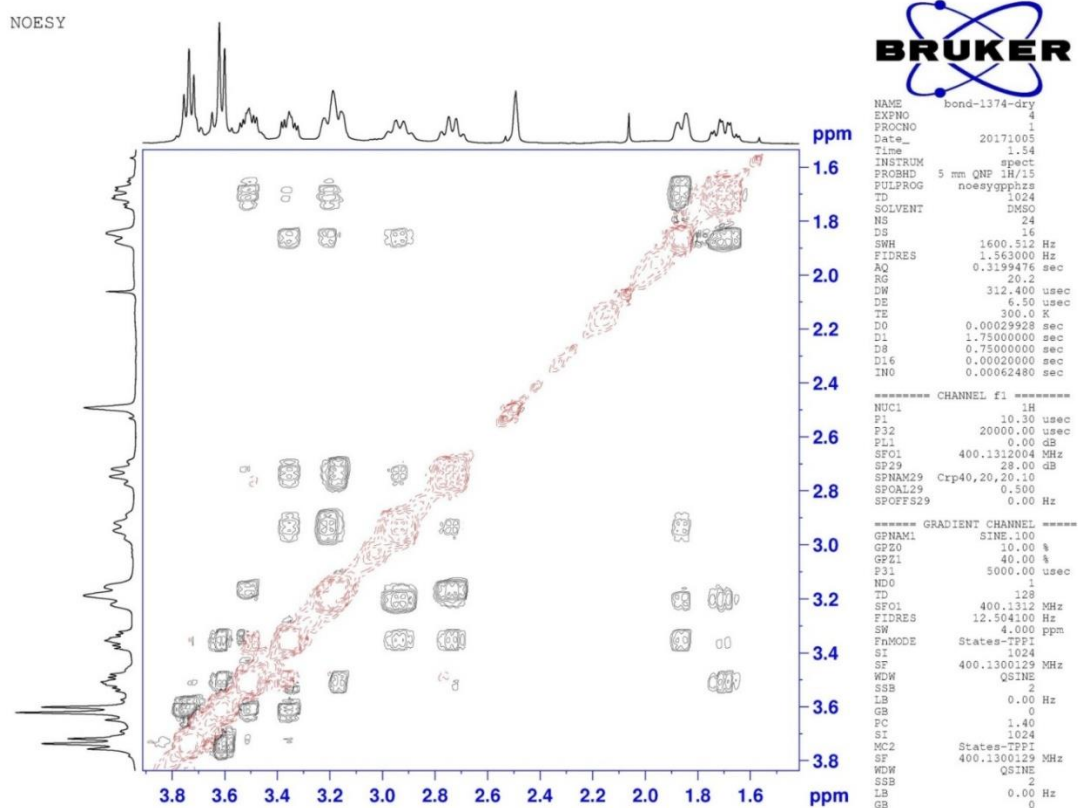
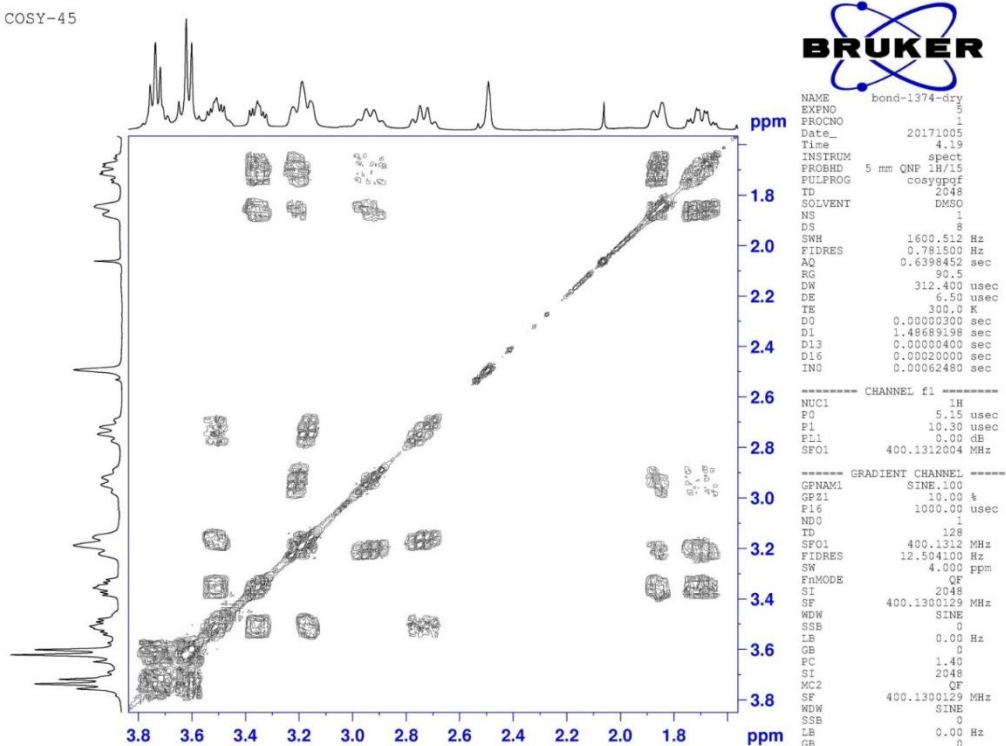
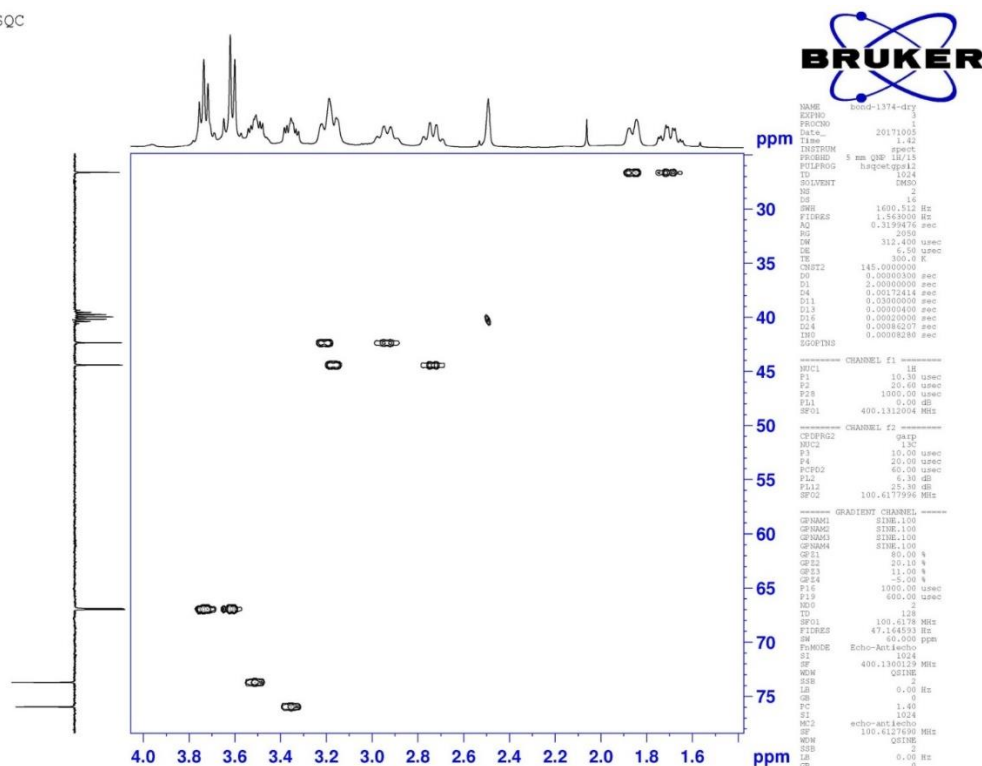


Рис. 2.2. NOESY спектр *транс*-окстагідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридину **2.27·HCl**

COSY-45

Рис. 2.3. COSY спектр *транс*-окстагідро[1,4]діоксино[2,3-*c*]піридину 2.27·HCl

HSQC

Рис. 2.4. HSQC спектр *транс*-окстагідро[1,4]діоксино[2,3-*c*]піридину 2.27·HCl

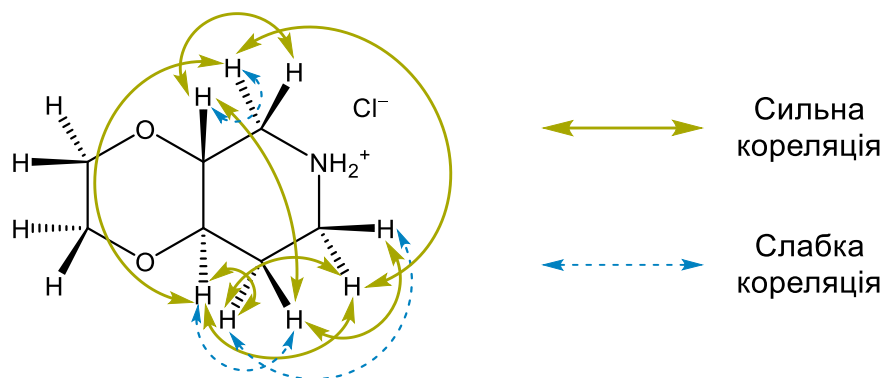


Рис. 2.5. Репрезентативні кореляції в NOESY-спектрі **2.28**·HCl

2.4. Синтез інших спіроциклічних похідних 1,4-діоксану

Дещо інший підхід було використано для одержання 1,4-діоксану **2.28**, що містить азетидиновий фрагмент. Синтетичну послідовність було розпочато з 1,3-біс(бензилокси)пропан-2-ону (**2.29**)¹⁸⁵ як зручного вихідного матеріалу з помірною ліпофільністю (Схема 2.7).

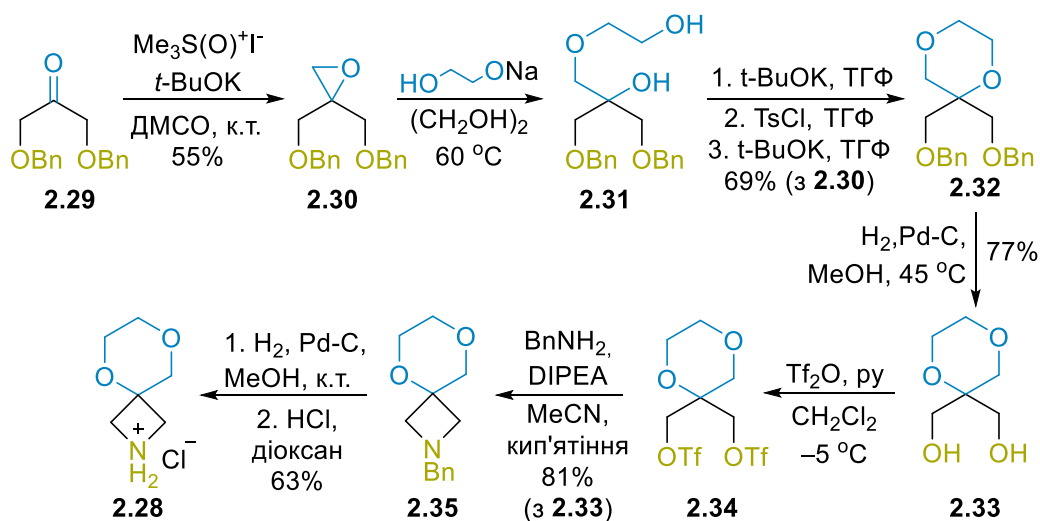


Схема 2.7. Синтез 5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонану (**2.28**·HCl)

Сполуку **2.29** було перетворено на відповідний оксиран **2.30** (вихід 55%) за реакцією Кори–Чайковського. Подальші перетворення здійснювали за стандартною синтетичною схемою, описаною вище; вони включали розкриття оксиранового циклу моноватрієвою сіллю етиленгліколю, тозилування та *t*-BuOK-опосередковану циклізацію і приводили до утворення 1,4-діоксану **2.31** із сумарним виходом 69%. Подальше дебензилювання **2.32** приводило до

відповідного 1,3-діолу **2.33** (вихід 77%). Перегнаний діол **2.33** піддавали стадії трифлуорометансульфонілювання, у результаті чого було одержано біс(трифлуорометансульфонат) **2.34** з виходом 98%. Побудову азетидинового циклу здійснювали шляхом подвійного алкілювання бензиламіну (вихід 81%), у результаті чого було одержано третинний амін **2.35**. Цільовий спіроциклічний 1,4-діоксан **2.28** було одержано після каталітичного гідрування **2.35** (сумарний вихід 63%, у вигляді гідрохлориду).

Піперидон **2.37**, що містить 1,4-діоксановий фрагмент, також було одержано (Схема 2.8). Для цього Вос-похідну **2.38** (одержану з гідрохлориду **2.11c**·HCl з кількісним виходом) було окиснено за участі RuCl₃ з утворенням іміду **2.39** (вихід 73%). Подальше зняття захисту з **2.39** приводило до цільової сполуки **2.37** (вихід 99%, у вигляді гідрохлориду). Слід зазначити, що отримання лактаму **2.37** у вигляді гідрохлоридної солі є нетиповим, проте має прецеденти в літературі,¹⁸⁶ зокрема внаслідок координації з атомом оксигену діоксанового фрагмента.

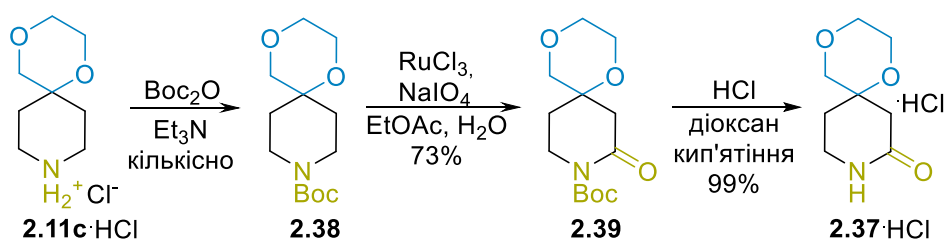


Схема 2.8. Синтез спіроциклічного 1,4-діоксану **2.37**

Решту спіроциклічних будівельних блоків **2.41–47** одержано через спільний синтетичний інтермедіат – кетон **2.42**. Синтез **2.42** було розпочато з відомого диспіроциклічного оксирану **2.48**¹⁸⁷ і здійснено за описаною вище методикою з використанням моноватрієвої солі етиленгліколю (Схема 2.9). Сполуку **2.42** було синтезовано зі сполуки **2.48** у три стадії із сумарним виходом 33%.

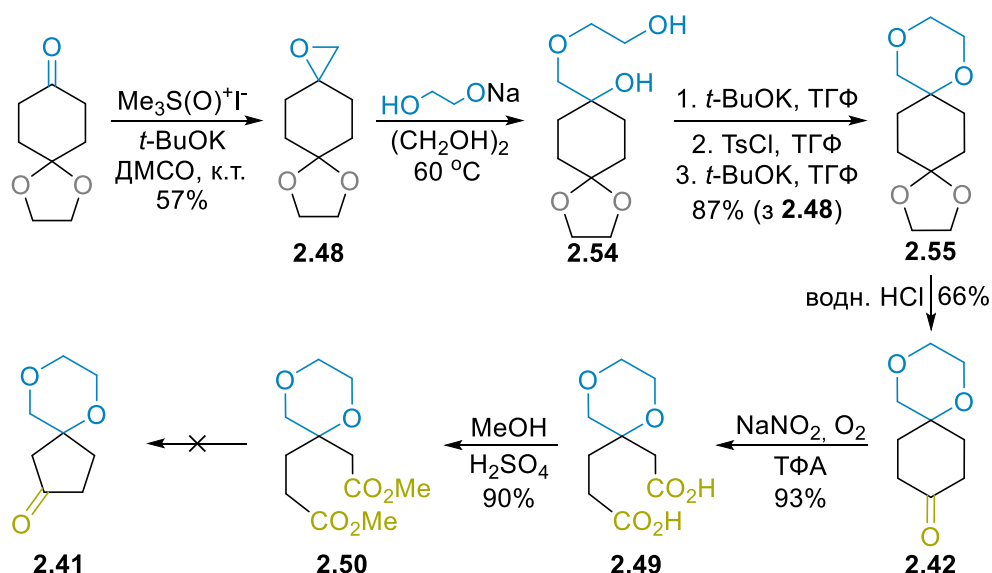


Схема 2.9. Синтез спіроциклічних 1,4-діоксанів **2.41** та **2.42**

Для одержання гомологів **2.41** та **2.43** було передбачено класичні послідовності реакцій скорочення/розширення циклу. Для синтезу **2.41** циклогексанове кільце в сполуці **2.42** піддано окиснювальному розщепленню за допомогою системи $\text{NaNO}_2 - \text{O}_2 - \text{TFA}$. Отриману таким чином дикарбонову кислоту **2.49** (вихід 93%) було перетворено на діестер **2.50** (вихід 90%), який було введено в реакцію циклізації Дікмана з подальшим гідролізом і декарбоксилюванням. На жаль, продукт **2.41** не вдалося одержати за допомогою цього методу.

Для синтезу **2.43** як ключову стадію було використано перегрупування Тіффено–Дем'янова відповідного аміноспирту **2.51**. Сполуку **2.51** було одержано стандартним методом, що включав утворення TMS-ціаногідрину **2.52** з кількісним виходом та його подальше відновлення за допомогою LiAlH_4 (вихід 78%). Оброблення **2.51** NaNO_2 в системі $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$ приводило до утворення цільового спіроциклічного циклогептанону **2.43** з виходом 58% (Схема 2.10).

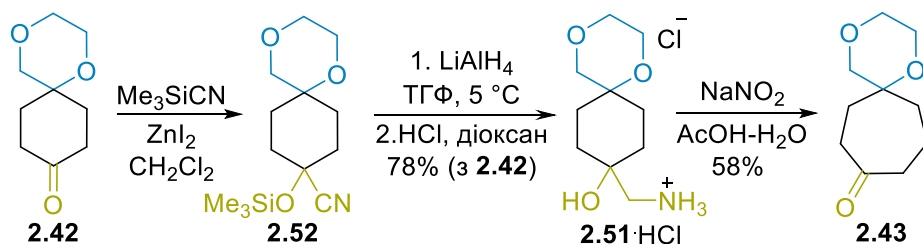


Схема 2.10. Синтез спіроциклічних 1,4-діоксанів **2.51** та **2.43**

Було перевірено альтернативний підхід до розширення циклу в молекулі **2.42** (Схема 2.11), що полягав у перегрупуванні типу Бекмана відповідного оксиму **2.53** (було одержано зі сполуки **2.42** з виходом 92% за стандартною методикою при дії гідрохлориду гідроксиламіну у водно-спиртовій суміші).

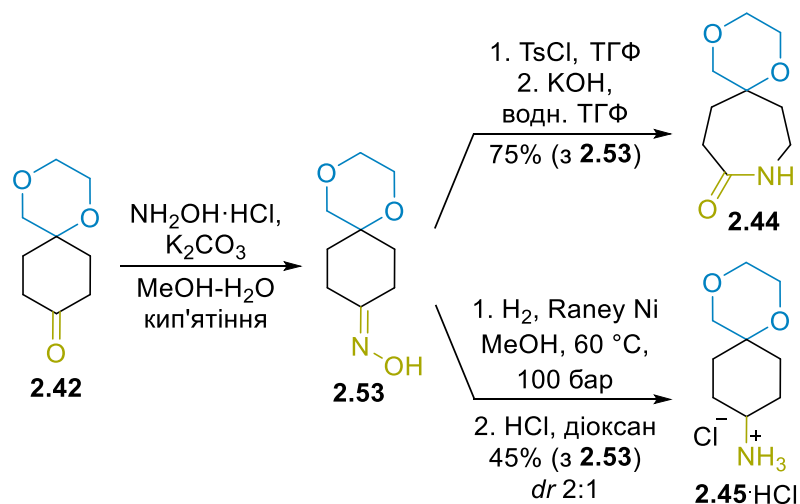


Схема 2.11. Синтез спіроциклічних 1,4-діоксанів **2.44** і **2.45**

Метод включав тозилування **2.53** з подальшим основно-каталізованим перегрупуванням і приводив до утворення спіроциклічного аналога капролактаму **2.44** (вихід 75%).

Оксим **2.53** було відновлено до відповідного первинного аміну **2.45** у метанольному розчині над нікелем Ренея під тиском водню 100 атм (вихід 45%, ізольовано у вигляді гідрохлориду). Сполуку **2.45** було одержано як суміш діастереомерів у співвідношенні 2:1. Примітно, що використання LiAlH_4 для цього перетворення виявилось неефективним через низький вихід продукту **2.45** (14%).

Нарешті, для одержання карбонової кислоти **2.47** кетон **2.42** було перетворено на цільовий нітрil **2.46** шляхом оброблення тозилметилізоціанідом (TosMIC) з виходом 83% (Схема 2.12). Лужний гідроліз **2.46** приводив до

утворення цільової сполуки **2.47** з виходом 72% як суміш діастереомерів зі співвідношенням 6:5.

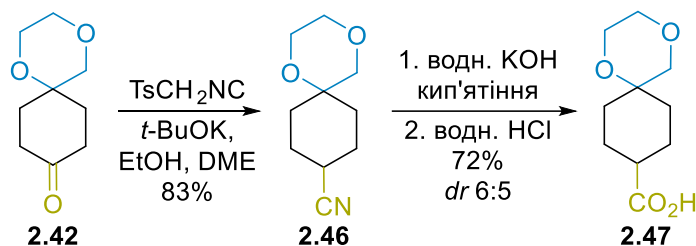


Схема 2.12. Синтез цільових сполук **2.46** та **2.47**

2.5. Синтез моноциклічних похідних 2,2-диметил-1,4-діоксану

Диметилалілбензиловий етер **2.48**, необхідний для одержання оксирану **2.1** шляхом *m*CPBA-опосередкованого епоксидування, є комерційно доступним. Реакція оксирану **2.1** з відповідною монолітієвою сіллю етиленгліколю перебігала м'яко при 120 °С, а стадія розкриття оксиранового циклу приводила до утворення діолу **2.49**, який можна було ізолювати та охарактеризувати, проте значно кращу ефективність перетворення досягнуто без подальшого очищення цієї похідної та прямого використання у наступних стадіях. Зокрема подальше тозилування та

t-BuOK-опосередковану циклізацію **2.49** проводили в однореакторному режимі без ізолювання відповідного *O*-монотозилатного інтермедіату, внаслідок чого було одержано проміжну сполуку 3-((бензилокси)метил)-2,2-диметил-1,4-діоксан (**2.50**) із сумарним виходом 68% починаючи з **2.1** (Схема 2.13).

Каталітичне дебензилювання сполуки **2.50** проводили для одержання цільового 1,4-діоксану **2.2** (83% вихід) у масштабі до 300 г за один підхід. Подальша стадія включала окиснення спирту **2.2** за участі $\text{RuCl}_3 - \text{NaIO}_4$ до відповідної карбонової кислоти **2.4** у масштабі до 25 г за один підхід (вихід 55%).

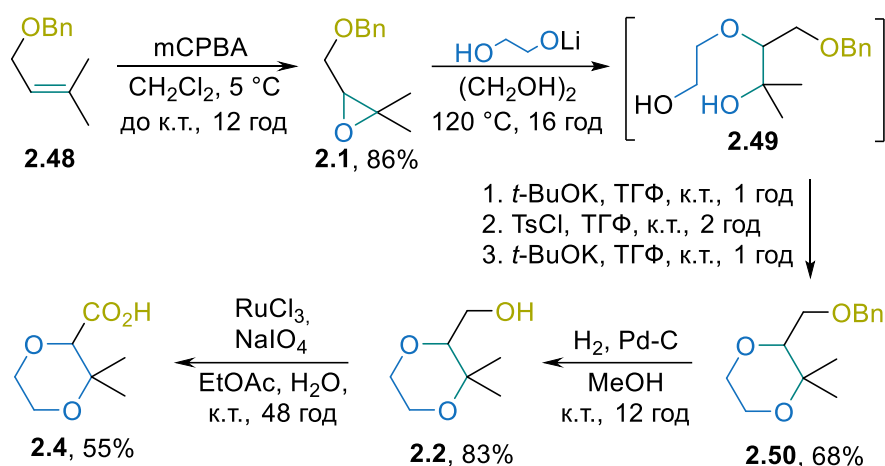


Схема 2.13. Синтез будівельних блоків **2.2** та **2.4** на основі *гем*-диметилдіоксану

(1,4-Діоксаніл)метанол **2.2** використовували для одержання більшості інших цільових будівельних блоків цієї роботи. Сполуку **2.2** сульфонілювали з високими виходами за допомогою TsCl у присутності піридину (Схема 2.14).

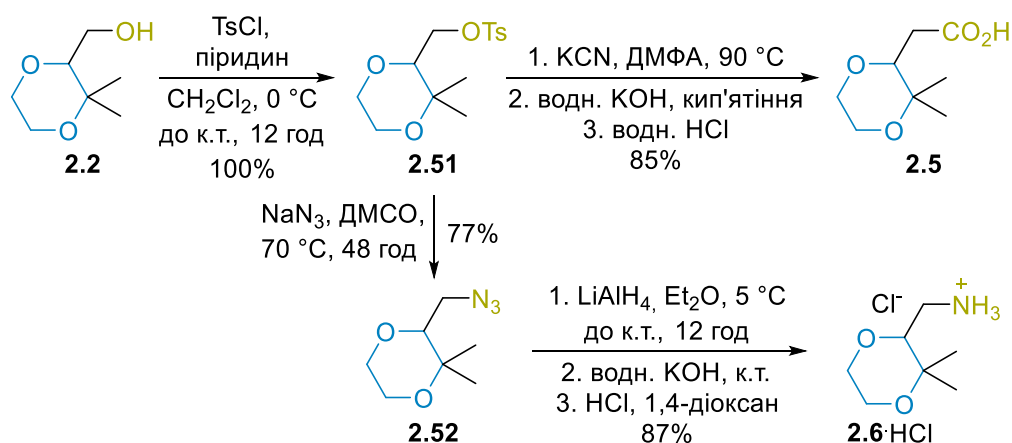


Схема 2.14. Синтез карбонової кислоти **2.5** і первинного аміну **2.6·HCl**

Отриманий тозилат **2.51** вводили в реакцію нуклеофільного заміщення з NaN_3 у диметилсульфоксиді при 70°C з утворенням азиду **2.52**, придатного для клік-хімії, з виходом 77%.

Оброблення сполуки **2.52** за допомогою LiAlH_4 з подальшим лужним обробленням та наступною реакцією з HCl – 1,4-діоксаном приводило до утворення гідрохлориду аміну **2.6·HCl** з високим виходом.

Тозилат **2.51** використовували для одержання карбонової кислоти **2.5**, гомолога сполуки **2.4** (Схема 2.12). Це перетворення включало реакцію тозилату

2.51 з KCN у ДМФА при 90 °С з подальшим обробленням водним КОН та кислотною обробкою (вихід 85%).

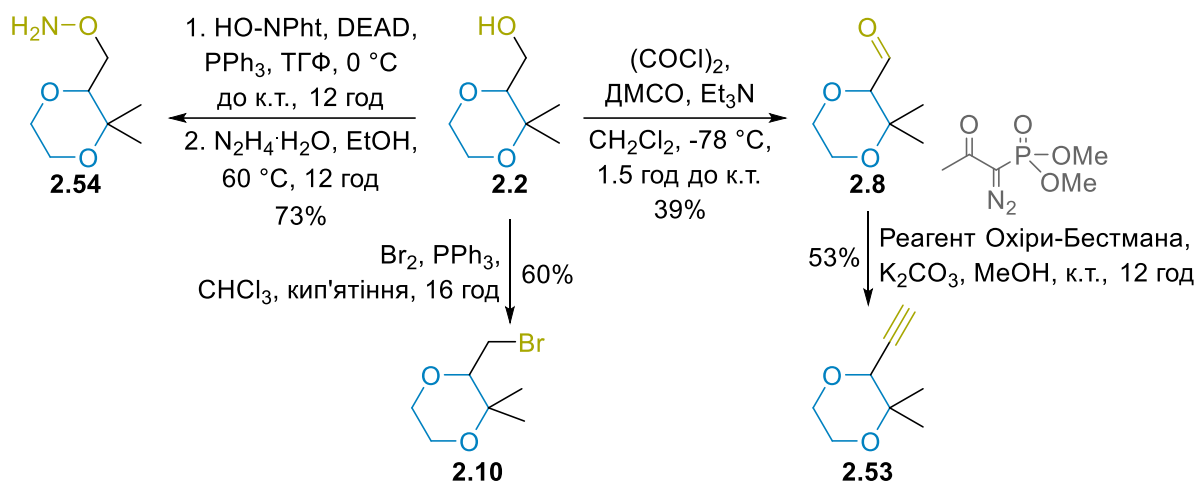


Схема 2.15. Синтез похідних 1,4-діоксану: альдегіду **2.8**, броміду **2.10**, ацетилену **2.53** та гідроксиламіну **2.54**

Окиснення спирту **2.2** за Сверном приводило до утворення альдегіду **2.8** (вихід 39%). Його синтетичну корисність було продемонстровано реакцією Сейферта–Гілберта з реагентом Охіри–Бестмана у присутності K_2CO_3 , що забезпечувало одержання ацетилену **2.53** як перспективного реагенту для клік-хімії з виходом 53% (Схема 2.15).

Реакція Аппеля для сполуки **2.2** виявилася придатним синтетичним підходом до одержання цільового броміду **2.10** (вихід 60%). Крім того, було продемонстровано можливість одержання гідроксиламіну **2.54**, що містить 1,4-діоксаний фрагмент. Послідовність реакцій ґрунтувалася на реакції Міцунобу сполуки **2.2** з *N*-гідроксифталімідом у присутності DEAD та PPh_3 у ТГФ з подальшим розщепленням фталіміду гідратом гідразину в EtOH (вихід 73%).

Серію сульфуровмісних будівельних блоків було одержано з броміду **2.10** (Схема 2.16). Перша стадія ґрунтувалася на нуклеофільному заміщенні з $KSAc$ у диметилсульфоксиді для одержання тіоацетату **2.55** (вихід 94%). Відповідний тіол **2.56** було одержано зі сполуки **2.55** реакцією з $LiAlH_4$ (вихід 70%). Подальше окиснювальне хлорування за участі NCS проводили для одержання

сульфонілхлориду **2.57** з виходом 75%. Далі реакцію **2.57** з газоподібним NH_3 у CH_2Cl_2 використовували для одержання сульфонаміду **2.58** з виходом 95%.

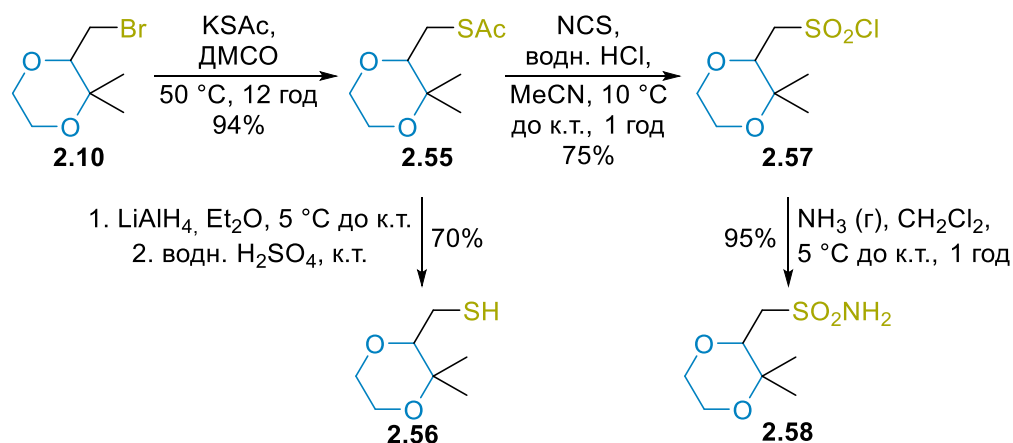


Схема 2.16. Синтез тіолу **2.56**, сульфонілхлориду **2.57** та сульфоніл аміду **2.58**.

Доступ до триметилзаміщених похідних **2.3**, **2.7** та **2.9** включав утворення аміду Вайнреба **2.59** з виходом 96% (Схема 2.17), який залучали до реакції з реагентом Грин'єра для одержання цільового кетону **2.9** (вихід 75%).

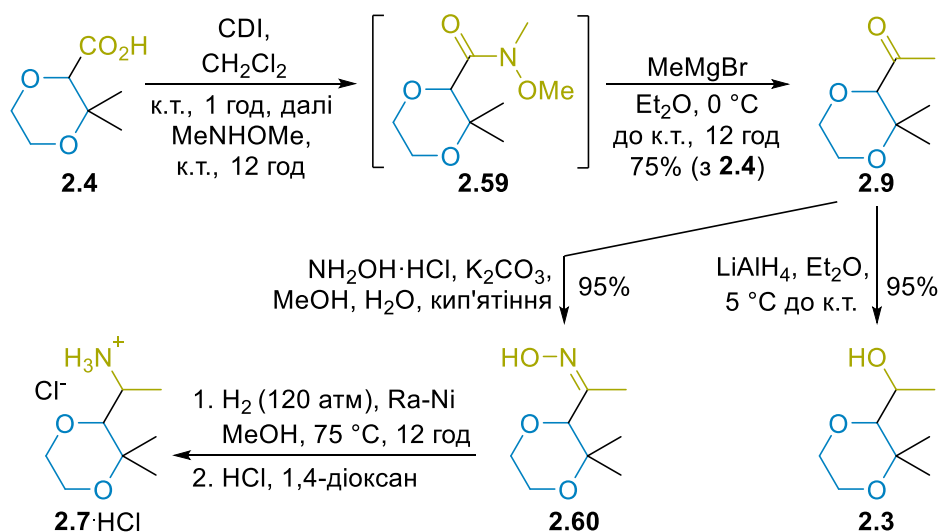


Схема 2.17. Синтез спирту **2.3**, аміну **2.7·HCl** та кетону **2.9**.

Синтез спирту **2.3** ґрунтувався на відновленні сполуки **2.9** за допомогою LiAlH_4 , яке перебігало з хорошим виходом. Цільовий вторинний амін **2.7** було одержано у вигляді гідрохлориду шляхом відновлення оксиму **2.60**, яке проводили у присутності нікелю Ренея в автоклаві при тиску H_2 120 атм з подальшим обробленням HCl в 1,4-діоксані.

РОЗДІЛ 3.

БІЦИКЛІЧНІ 1,4-ДІОКСЕПАНИ ЯК ГОМОЛОГИ ДІОКСАНІВ ДЛЯ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНА ТА СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА

3.1. 1,4-Діоксепани в сучасній синтетичній і медичній хімії

Як було зазначено раніше, потреба в нових хемотипах, релевантних для розробки лікарських засобів, тривалий час є одним із основних рушіїв досліджень в органічному синтезі.¹⁸⁸ З огляду на високу поширеність насичених циклів (азетидин, піролідин, піперидин або тетрагідрофуран тощо) у біологічно активних молекулах^{189–191} та численні успішні приклади їх анелювання як загального дизайнерського підходу, не є дивним, що нові представники насичених конденсованих та спіроциклічних систем, які містять зазначені фрагменти, стали популярними,^{178,192–196} зокрема як показано у *Розділі 2* у випадку синтезу нових біциклічних 1,4-діоксанів та подібних похідних.

На відміну від менших гомологів, насичені семиланкові цикли можуть відкрити можливості для дизайну нових біциклічних систем не лише зі значно поліпшеними фізико-хімічними параметрами, але й з нетиповими відносними просторовими орієнтаціями приєднаних функціональних груп (Рис. 3.1, *А*).^{197,198} Основним застереженням щодо таких хемотипів є підвищена ліпофільність, зумовлена більшою кількістю атомів Карбону. Цей недолік може бути повністю усунений шляхом введення кількох атомів Оксигену, які, як відомо, підвищують полярність сполуки та гідрофільність.

З огляду на хімічну стабільність утворених кільцевих систем, похідні 1,4-діоксепану є особливо перспективними. Хоча ці гетероцикли представлені в літературі меншою мірою, ніж інші насичені семиланкові цикли (Рис. 3.1, *Б*), численні біологічно активні їх похідні трапляються як серед природних, так і серед синтетичних продуктів (Рис. 3.1, *В*). Так, введення фрагмента 1,4-діоксепану до протипухлинних агентів бензімідазольного ряду забезпечило

сполуку з високою дієвістю, яка перевершувала похідні 1,4-діоксану, піперазину та інших гетероциклів⁶⁴. 1,4-Діоксепани використовували в дизайні аналогів нуклеозидів¹⁹⁹, зокрема протипухлинних агентів на основі 5-флуороурацилу²⁰⁰. Димер лігнану з *Triadica rotundifolia*, що містить два циклу 1,4-діоксепану, продемонстрував помірну антинейрозахальну та антиоксидантну активність²⁰¹.

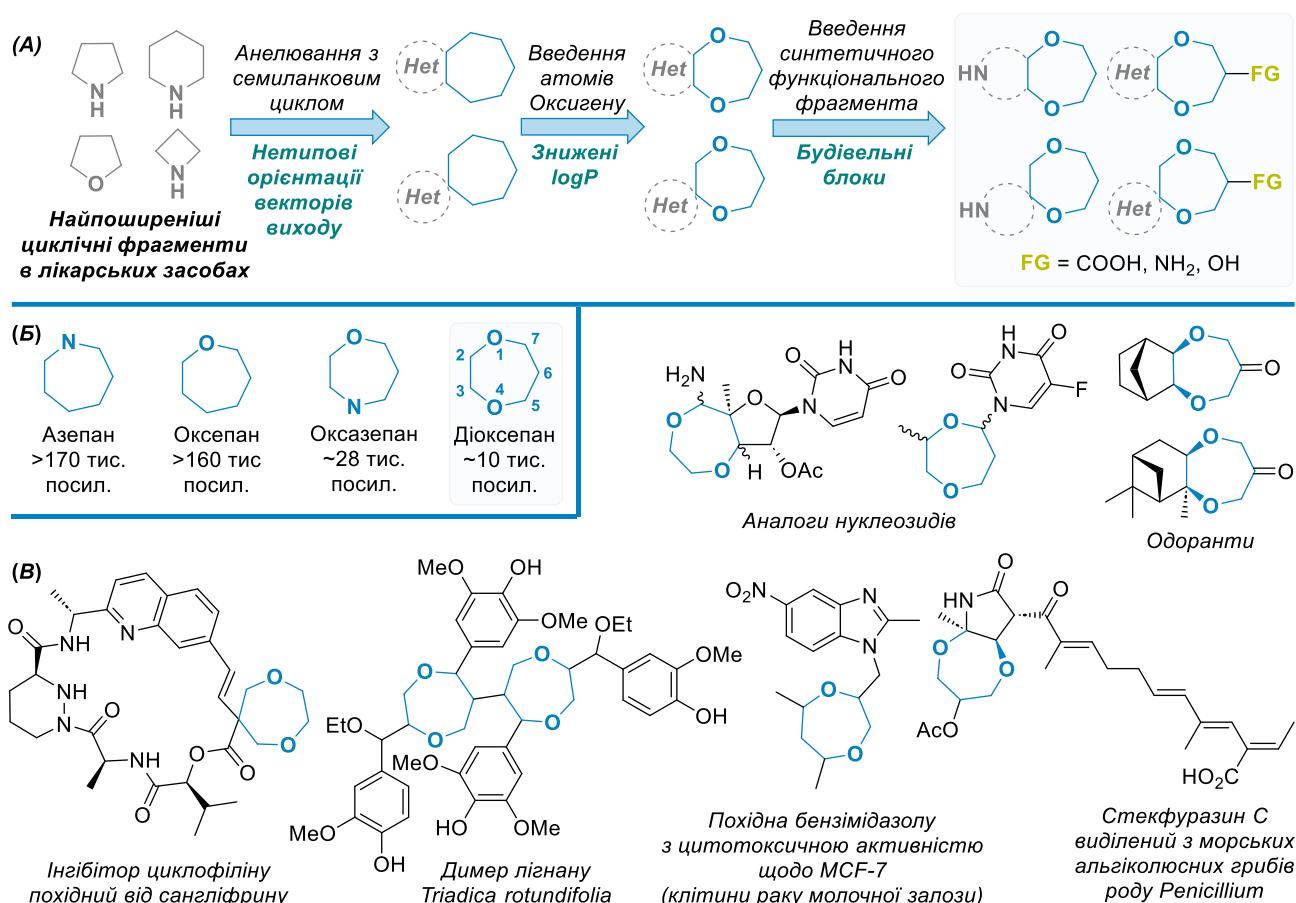


Рис. 3.1. (А) Проектування біциклічних будівельних блоків 1,4-діоксепану. (Б) Представленість насичених семиланкових оксигеновмісних гетероциклів у літературі за даними бази Reaxys® (www.reaxys.com, станом на грудень 2025 р.; бензоанельовані похідні не враховувалися). (В) Показові приклади біологічно активних 1,4-діоксепанів

Спіро-анелювання фрагмента 1,4-діоксепану застосовували для розробки біодоступних інгібіторів циклофіліну, похідних макроциклів сангліфегрину²⁰². Ця модифікація знижувала проникність через мембрани, проте підвищувала

метаболичну стабільність і зменшувала активацію рецептора *pregnane X* (PXR). Інший спіроциклічний каркас, а саме 8,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан, – використовували для модифікації антибіотиків, похідних піперидину²⁰³. Нещодавно з грибів *Penicillium* було ізольовано похідну полікетиду фузарину, що містить кільце 1,4-діоксепану, конденсоване з піролідиновим фрагментом²⁰⁴. Крім того, бі- та трициклічні 1,4-діоксепани трапляються серед ароматизаторів і пахучих речовин²⁰⁵.

Для забезпечення придатності насичених біциклічних 1,4-діоксепанів у розробці біологічно активних сполук до цих каркасів необхідно ввести функціональний фрагмент, що забезпечує подальшу ефективну хімічну модифікацію (Схема 3.1). У випадку нітрогеновмісних гетероциклів таким фрагментом може слугувати вторинна аміногрупа. Додатково було розглянуто введення функціональних груп, поширених у медичній та комбінаторній хімії (NH₂, COOH та OH), у положення С-6 циклу 1,4-діоксепану. Із урахуванням міркувань молекулярної симетрії та питань стабільності, пов'язаних з деякими групами (зокрема NH₂ або OH) поблизу гетероатома, було передбачено, що така модифікація спростить одержання відповідних похідних.

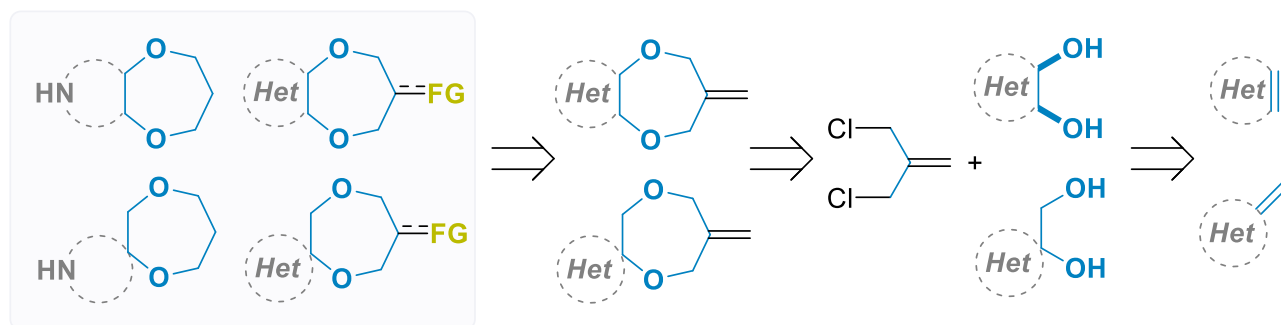


Схема 3.1. Ретросинтетичний підхід до цільових насичених біциклічних 1,4-діоксепанів

У цій роботі було реалізовано послідовність дизайну, показану на Рисунку 3.1, А, шляхом розроблення ефективного підходу до багатогранового синтезу насичених конденсованих та спіроциклічних 1,4-діоксепанових моно- та біфункціональних будівельних блоків.

3.2. Синтез будівельних блоків, похідних 1,4-діоксепану

Щоб підхід до синтезу цільових біциклічних будівельних блоків був універсальним, він повинен ґрунтуватися на ключовій побудові семиланкового гетероциклічного циклу. Метою стало отримати точку синтетичних модифікацій у положенні С-6 1,4-діоксепану. Подвійне алкілювання 1,2-діолів α,α' -дихлорізобутиленом (3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-еном) розглядалось як ефективна стратегія для досягнення мети (Схема 3.2). Окрім забезпечення необхідної схеми заміщення, цей алкілюючий агент є високореактивним і не схильний до реакцій елімінування, які могли б ускладнити утворення семиланкового циклу. З огляду на це, цільові сполуки без функціональної групи в 1,4-діоксепановому кільці також можна отримати за допомогою тієї ж методології. Фрагмент подвійного зв'язку, який більше не потрібен, можна видалити на пізнішому етапі.

Необхідні гетероциклічні 1,2-діоли **3.2** можна легко отримати з комерційно доступних алкенів **3.1** з *ендо*- або *екзо*циклічним подвійним зв'язком (для отримання конденсованих біциклічних та спіроциклічних похідних відповідно) шляхом дигідроксилування, опосередкованого OsO_4 . По-перше, реалізовано синтетичний план, описаний вище, для отримання конденсованих біциклічних 1,4-діоксепанів. Щоб уникнути непотрібних ускладнень, пов'язаних з хіральністю відповідних проміжних продуктів, початковий спектр алкенів було обмежено симетричними п'ятиланковими гетероциклами, а саме *N*-Вос-піроліном (**3.1a**) та 2,5-дигідрофураном (**3.1b**). Їх *цис*-дигідроксилування за допомогою OsO_4 – *N*-метилморфоліноксиду (NMO) забезпечило отримання відомих діолів **3.2a** та **3.2b** [30] з виходом 89% та 83% відповідно (Схема 3.2). Подальшу циклізацію сполук **3.2a** та **3.2b** з α,α' -дихлорізобутиленом проводили у присутності NaH як основи. Як розчинник замість ДМФА, як повідомляли попередні автори, використовували ТГФ, що спростило процедуру виділення. Окиснення кінцевого подвійного зв'язку в біциклічних проміжних продуктах

3.3a та **3.3b** проводили обробкою OsO_4 та NMO, а отримані таким чином віцинальні діоли **3.4a** та **3.4b** розщеплювали NaIO_4 , утворюючи кетони **3.5a** та **3.5b** з виходом 43% та 32% за три стадії відповідно. Примітно, що ця послідовність реакцій проводилася в масштабах до 147 г та 98 г відповідно за один пробіг. Слід зазначити, що підвищена гідрофільність тетрагідрофуранового ряду ускладнювала виділення відповідних проміжних продуктів у чистому вигляді, що призвело до дещо нижчого загального виходу, але не вплинуло на загальну надійність та відтворюваність методу.

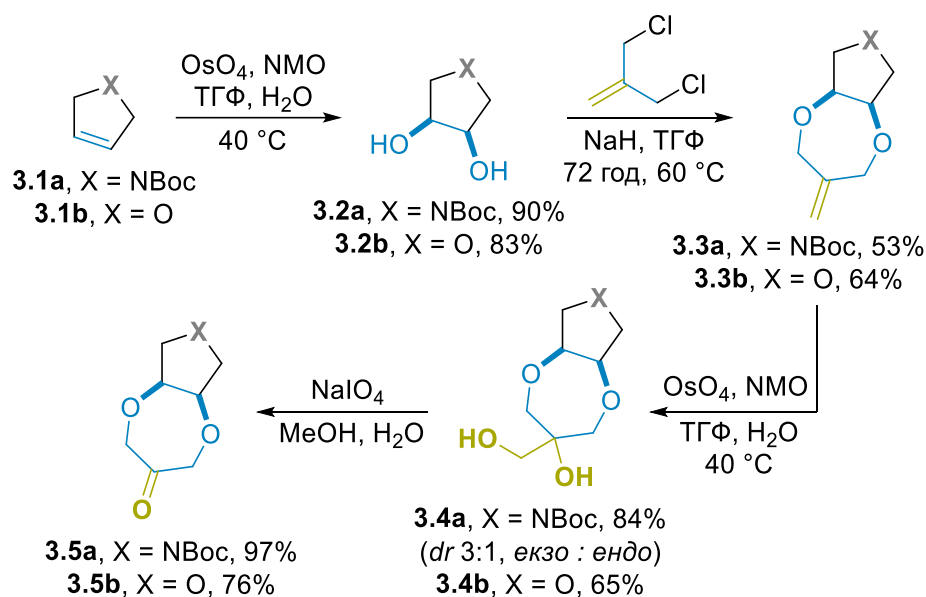


Схема 3.2. Синтез конденсованих біциклічних кетонів **3.5a** та **3.5b**

Враховуючи зручніші фізико-хімічні властивості кетону **3.5a**, проведено початкові експерименти з подальшої функціоналізації з цим субстратом. Таким чином, спирт **3.6a** був отриманий у вигляді суміші *екзо*- та *ендо*-діастереомерів (dr 2:1) після відновлення за допомогою NaBH_4 з виходом 60% (Схема 3.3). Основний *екзо*-ізомер був виділений у чистому вигляді після перекристалізації з MeOH. Для встановлення COOH -фрагмента було проведено реакцію Віттіга з метоксиметилзаміщеним фосфорним ілідом, кислотний гідроліз отриманого енолового етеру та окиснення проміжного альдегіду за допомогою $\text{NaIO}_4\text{--RuCl}_3$. У результаті було отримано карбонову кислоту **3.7a** із загальним виходом 34%

(*dr* 1:2, *екзо:ендо*). Відносно низький вихід цього продукту був пов'язаний зі складним етапом очищення після реакції Віттіга.

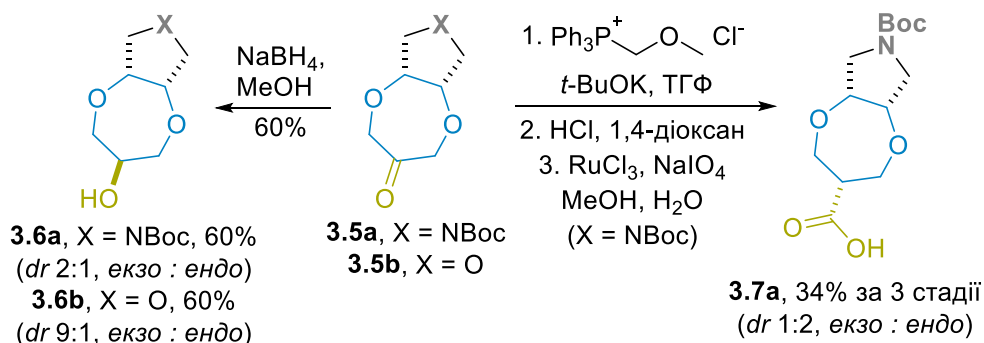


Схема 3.3. Синтез будівельних блоків **3.6a**, **3.6b** та **3.7a**.

Спирт **3.6a** використовували для введення групи NH_2 у каркас гексагідро-2*H*,6*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]піролу та отримання вихідної біциклічної системи (Схема 3.4). З цією метою було проведено мезилювання сполуки **3.6a** та нуклеофільну заміну на NaI, що дало йодид **3.8a** (вихід 30%, *exo* : *endo* = 6:1, після виділення та очищення). Похідне **3.8a** піддавали каталітичному гідруванню та зняттю Boc-захисту, отримавши амін **3.9a** у вигляді гідрохлориду (вихід 73%). Для отримання монозахищеного діамінопродукту **3.11a** спирт **3.6a** мезилювали, перетворили на азид **3.10a** (вихід 55%, *екзо* : *ендо* = 1:2), а потім відновили під час каталітичного гідрування.

У результаті було отримано сполуку **3.11a** HCl переважно у вигляді *ендо*-ізомеру (*dr* 6:1) з виходом 85% після виділення та очищення.

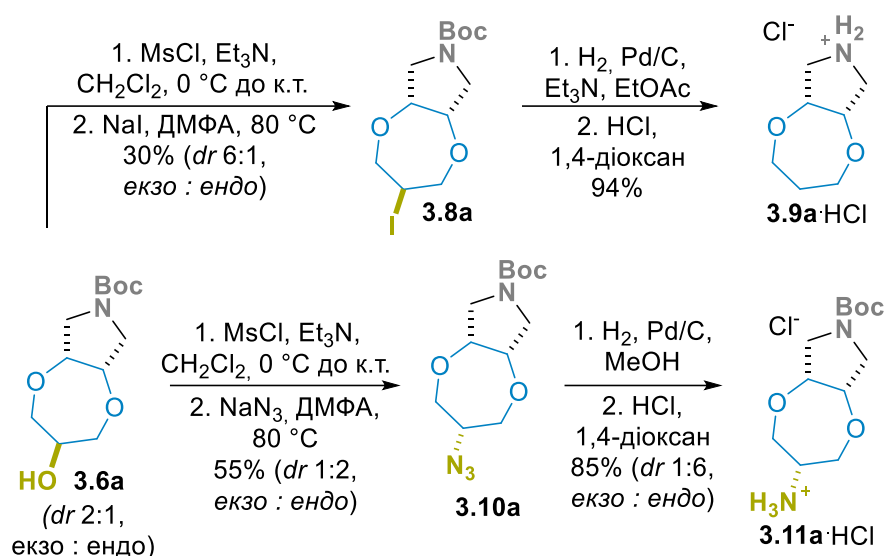


Схема 3.4. Синтез будівельних блоків **3.9a·HCl** та **3.11a·HCl**.

Діастереоселективність проведених реакцій здебільшого була передбачуваною (інверсія конфігурації через S_N2 нуклеофільне заміщення), проте важливим фактором було визначення співвідношення ізомерів. На прикладі ¹H ЯМР спектру йодиду **3.8a** (Рис. 3.2) можна оцінити співвідношення ізомерів як 85:15, проте визначення переважного ізомеру (*ендо* або *екзо*) залишалося відкритою задачею. Методами ЯЕО було з'ясовано, що переважним ізомером **3.8a** став *екзо*-ізомер, що пояснювало низький вихід при «збереженні» конфігурації відносно спирту **3.6a**. Ключовими факторами для визначення стали взаємодії між вузловим C–H та α-йодидним протоном з β-йодидним протоном CH₂-групи у випадку *ендо*-ізомера та сильна *транс*-константа спин-спінової взаємодії (KCCB) у системі CH₂-CHRI для *екзо*-ізомера (Рис. 3.3).

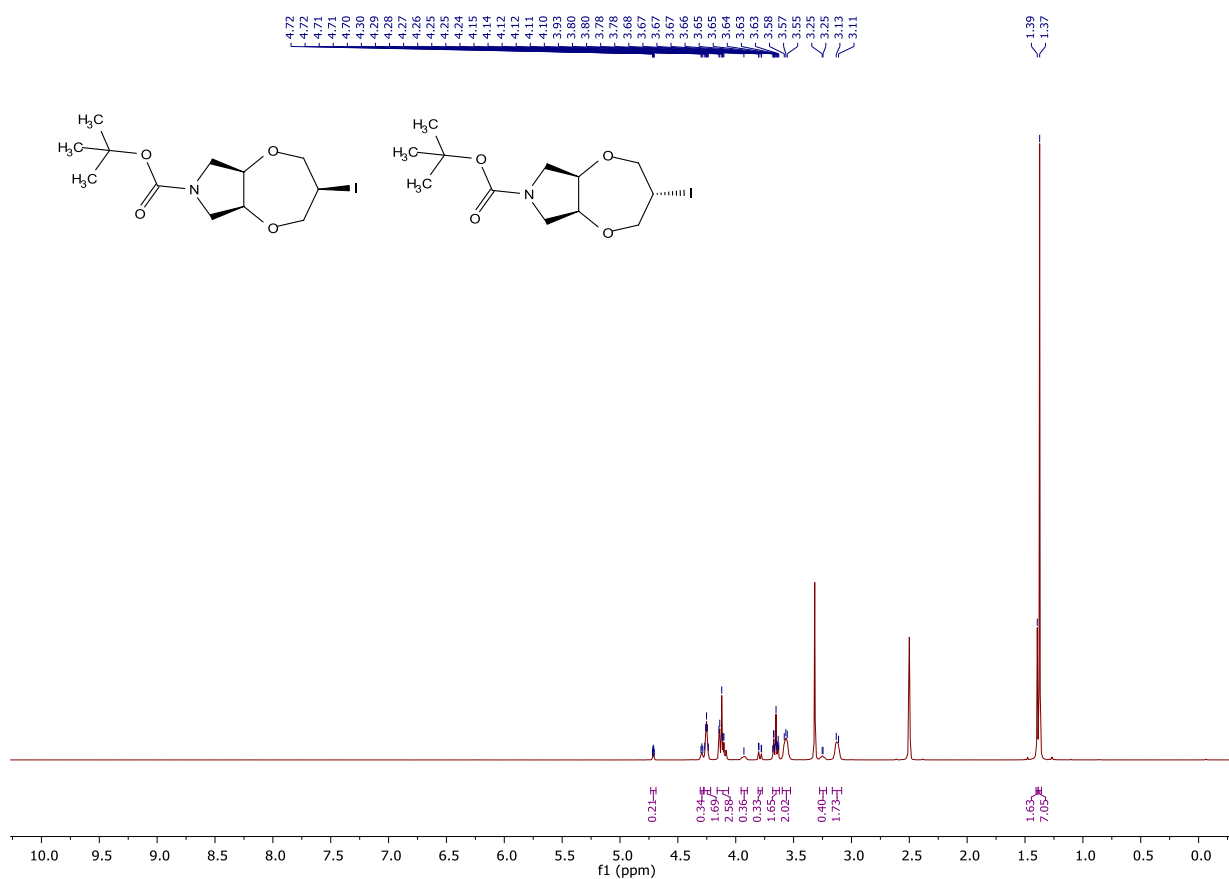


Рис. 3.2. ^1H ЯМР спектр сполуки **3.8a**.

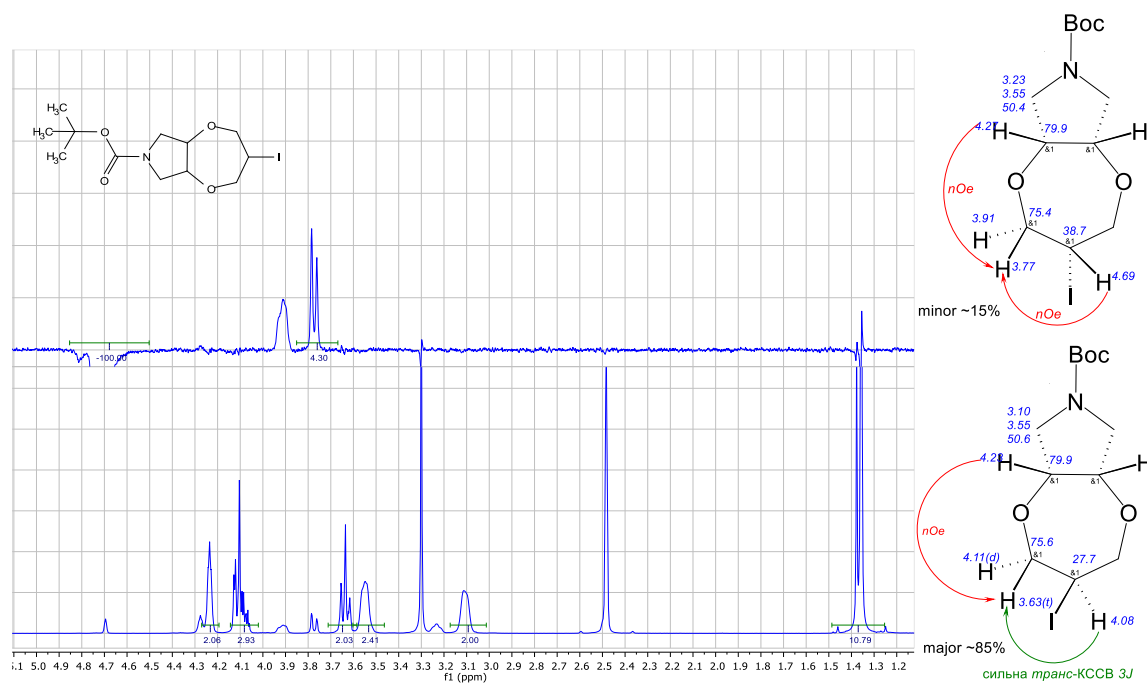


Рис. 3.3. ЯЕО спектр сполуки **3.8a**.

Хоча нам вдалося отримати спирт **3.6b** у масштабі до 120 г шляхом відновлення кетону **3.5b** за допомогою NaBH_4 (*екзо* : *ендо* = 9:1, вихід 60%),

висока гідрофільність цього каркаса, що ускладнювала роботу з ним, спонукала нас шукати альтернативні підходи до отримання відповідної карбонової кислоти **3.7b** та аміну **3.11b**. Крім того, загальний вихід карбонової кислоти **3.7a**, отриманої за Схемою 3.3, не був задовільним. Тому було передбачено альтернативний підхід до обох серій сполук на основі гідроборування – окиснення алкенів **3.3a** та **3.3b** (Схема 3.5).

Таким чином було отримано спирти **3.12a** (*екзо* : *ендо* = 9:1, вихід 60%) та **3.12b** (*екзо* : *ендо* = 3:2, вихід 77%), що містять додаткову групу CH₂. Подальше двоступеневе окиснення **3.12a** та **3.12b** дало карбонові кислоти **3.7a** (*екзо* : *ендо* = 7:3, вихід 81%) та **3.7b** (*екзо* : *ендо* = 1:1, вихід 90%), відповідно, після виділення та очищення. Варто зазначити, що цей підхід до отримання сполуки **3.7a** був ефективнішим з точки зору загального виходу та масштабованості, ніж той, що показано на схемі 3.3 (до 50 г за один цикл).

Амін **3.11b** було отримано у вигляді гідрохлориду з виходом 43% шляхом модифікованого перегрупування за Курціусом сполуки **3.7b**.

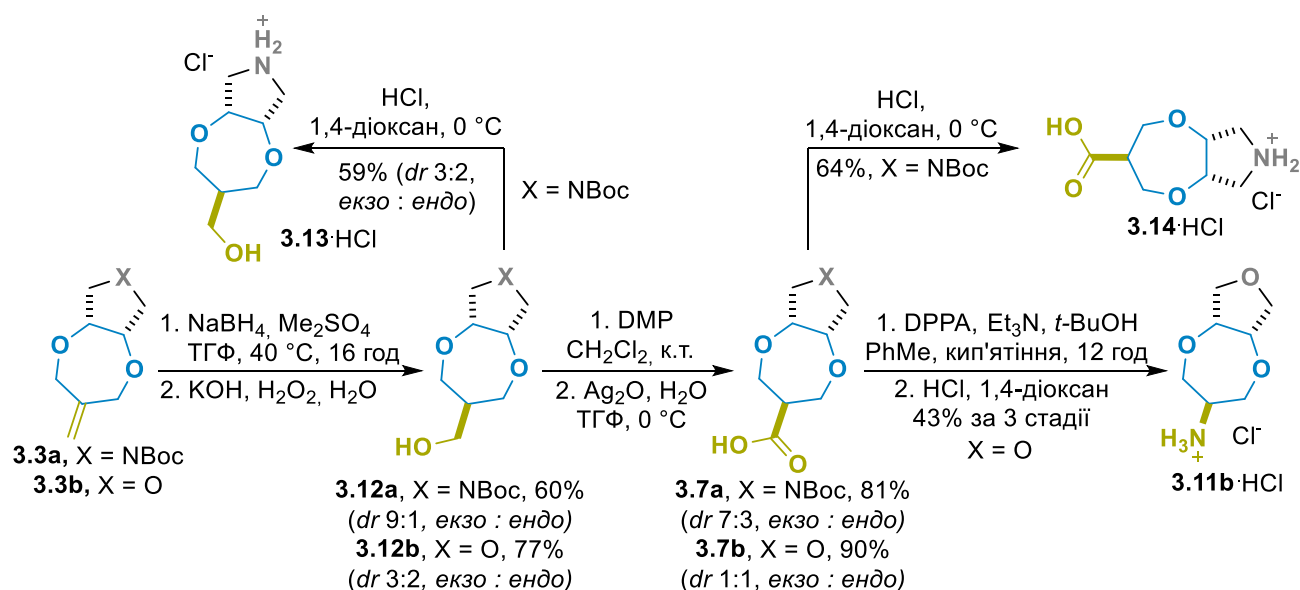


Схема 3.5. Синтез та подальші хімічні перетворення **3.12a** та **3.12b** (DMP – періодат Десса–Мартіна)

Крім того, захисну групу *N*-Boc було видалено з будівельних блоків **3.12a** та **3.7a**, отримавши вільний аміноспирт **3.13** та амінокислоту **3.14** у вигляді

гідрохлоридів. Варто зазначити, що після перекристалізації було виділено чисті *екзо*-діастереомери **3.7b** та **3.14**.

Варто відмітити, що до зняття Вос-захисту амін **3.11b** було отримано після реакції Курціуса у вигляді одного ізомеру. На ^1H (Рис. 3.4) та ^{13}C ЯМР спектрі після очистки набір сигналів відповідав одній речовині, що вирізнялося від більшості інших отриманих зразків, що були сумішшю діастереомерів.

Аналогічно, методами ЯЕО було визначено, що *екзо*-ізомер є переважним завдяки специфічним парним взаємодіям β -амінного протону на 3.22 м.ч. з амідним (6.72 м.ч.) та вузловим (4.02 м.ч.) протонами (Рис 3.5).

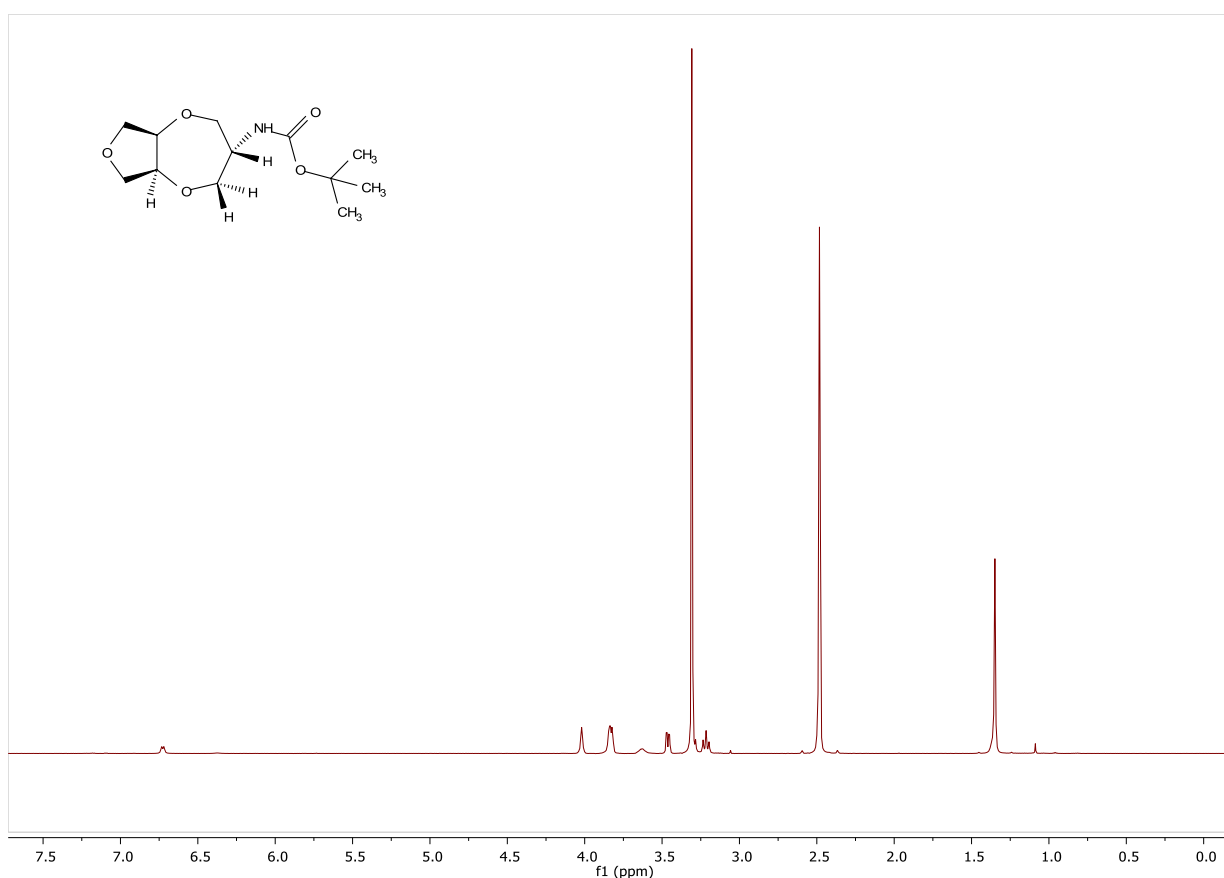


Рис. 3.4. ^1H ЯМР спектр сполуки **3.11b** до зняття захисту.

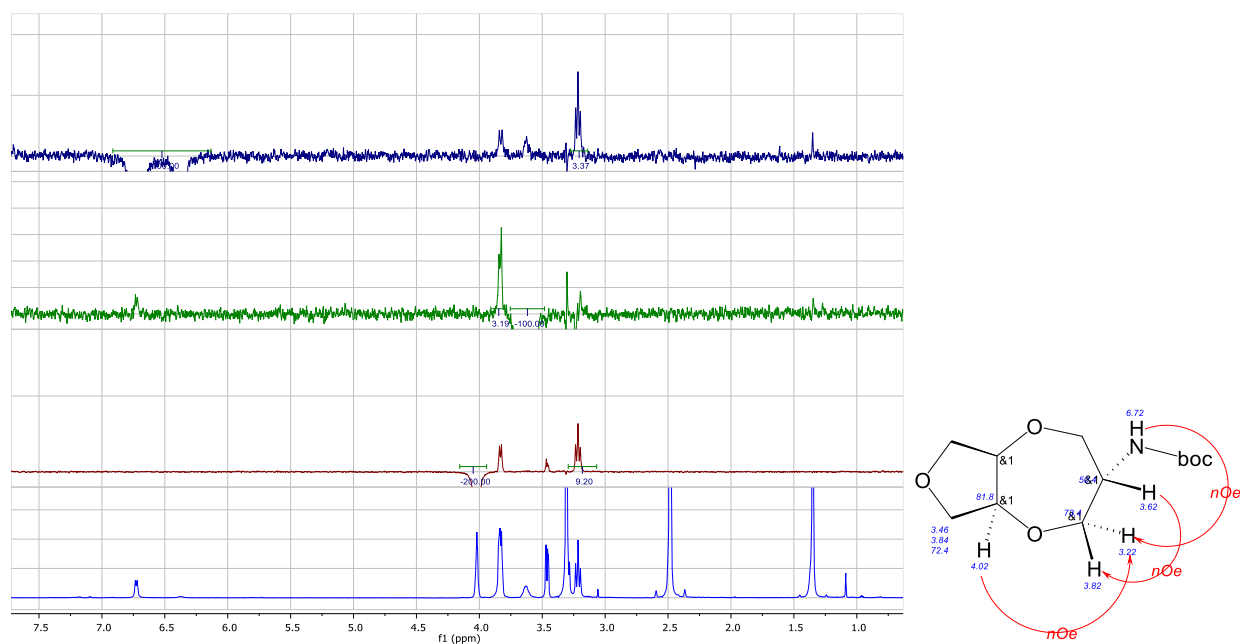


Рис. 3.5. ЯЕО спектр сполуки **3.11b** до зняття захисту.

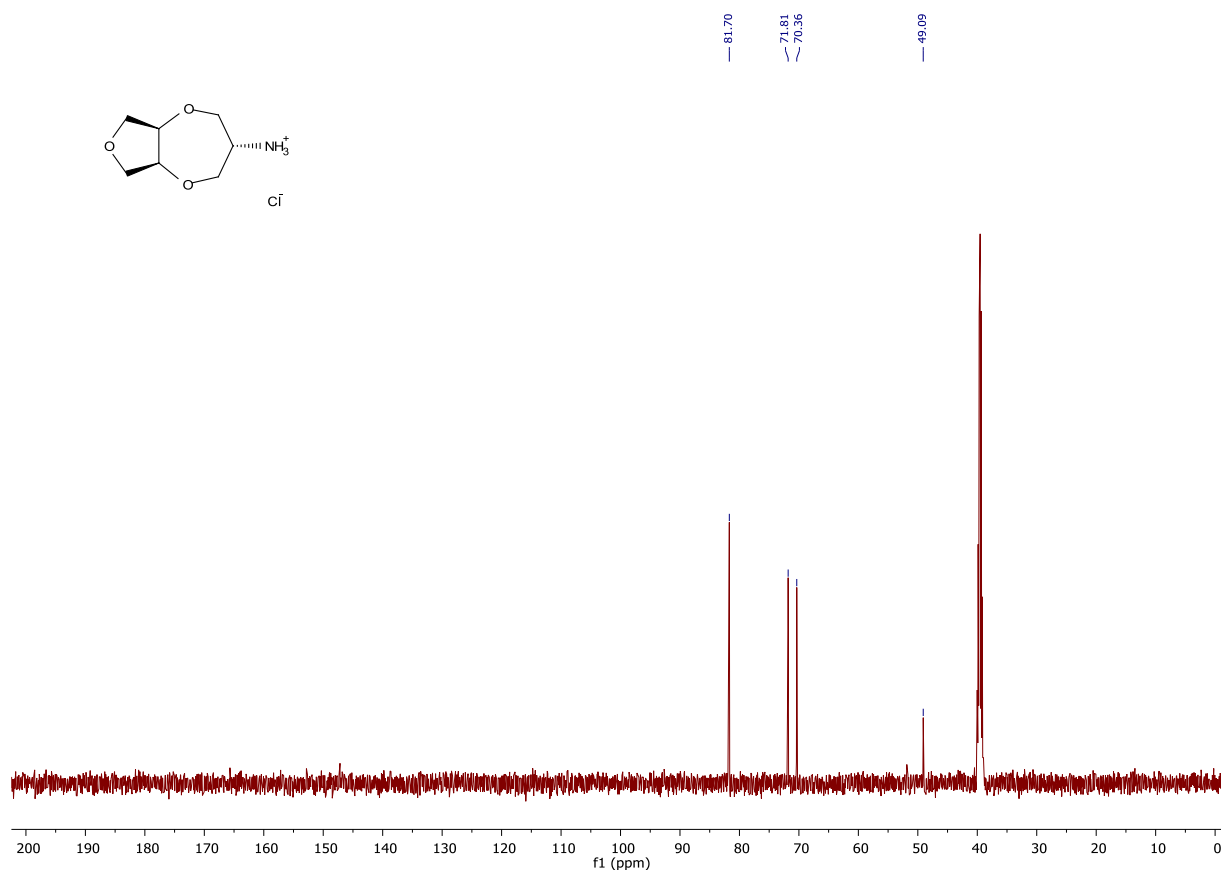


Рис. 3.6. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **3.11b·HCl**.

Спіроциклічні похідні 1,4-діоксепану **3.9c–e**, **3.11c–e** та **3.15c–e** були отримані з комерційно доступних похідних насичених гетероциклічних амінів **3.1c–e**, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок. Послідовність реакцій

відповідала загальній стратегії, описаній для синтезу конденсованих аналогів (Схема 3.6).

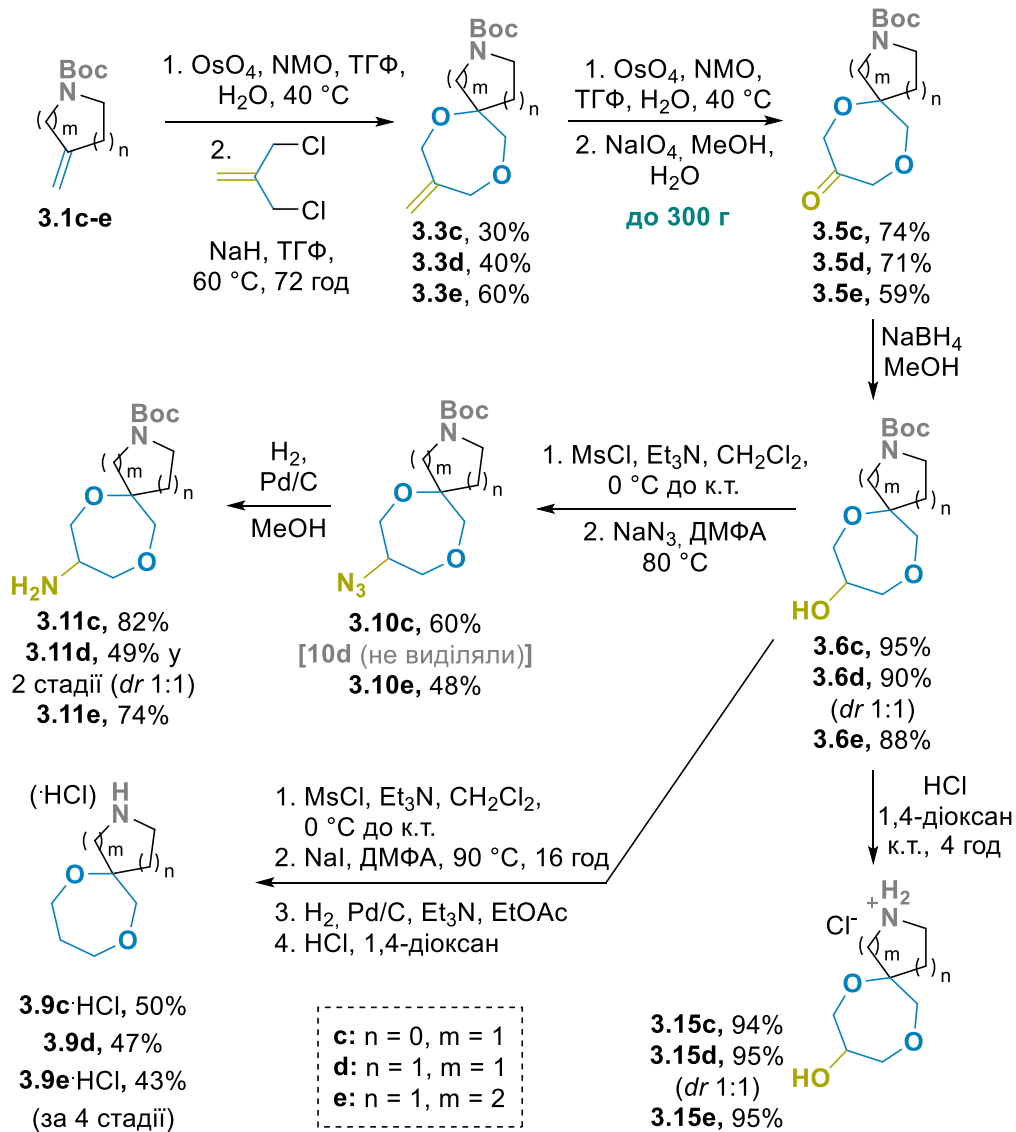


Схема 3.6. Синтез спіроциклічних похідних 1,4-діоксепану.

Таким чином, вихід до цільових каркасів включав *цис*-гідроксильовання, подвійне алкілювання 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-еном (що давало проміжні сполуки **3.3с–е**, з виходом 30–60% за два етапи) та подальше двоступеневе окисне розщеплення подвійного зв'язку C=C, що дало проміжні сполуки **3.5с–е** (вихід 59–71%). Кетони **3.5с–е** були придатними платформами для подальшого отримання вихідних амінів **3.9с–е** (у вигляді гідрохлоридів), монозахищених діамінів **3.11с–е** та аміноалкоголів **3.15с–е** (у вигляді гідрохлоридів). Послідовності реакцій, що використовувалися для цих перетворень, були по суті

такими ж, як показано на схемах 3.3 і 3.4. Вони зберегли свою ефективність у багатограмовому масштабі (до 300 г кетонів 3.5с–е за один цикл).

3.3. Структурний аналіз.

Для оцінки конформаційної поведінки досліджуваних сполук було проведено рентгенодифракційні дослідження трьох типових зразків (3.6а, 3.11b·HCl·H₂O та 3.14·HCl) (Рис. 3.7). Для сполуки 3.11b·HCl·H₂O 1,4-діоксепанове кільце прийняло конформацію «крісла» з двограним кутом O–C–C–O 4°. Для тетрагідрофуранового циклу спостерігалася конформація «конверта» з двограним кутом C–C–C–C 3°. Атом оксигену п'ятиланкового циклу демонстрував *ендо*-згортання, а замісник із протонованим аміном прийняв псевдоекваторіальне положення.

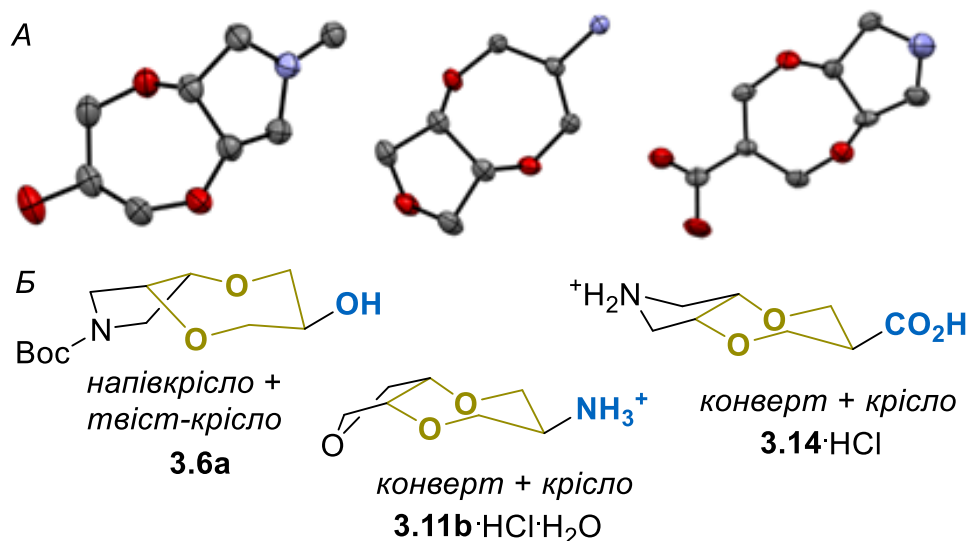


Рис. 3.7. (А) Діаграми ORTEP сполук 3.6а, 3.11b·HCl·H₂O та 3.14·HCl. Молекулярні еліпсоїди зображено з рівнем ймовірності 50%. Для наочності групи N-Вос, атоми водню, іони хлору та молекули води не показано. (В) Конформації сполук 3.6а, 3.11b·HCl·H₂O та 3.14·HCl (катіони).

У випадку гідрохлориду амінокислоти 3.14·HCl для семи- та п'ятиланкових кілець спостерігалися конформації «крісло» та «конверт» відповідно. Відповідні двогранні кути становили 11° (O–C–C–O) та 9° (C–C–C–C), що свідчить про певне спотворення згаданих вище канонічних конформацій. Однак протонований атом нітрогену піролідинового циклу демонстрував *екзо*-

згортання, що призводило до іншої загальної молекулярної геометрії. Як і в попередньому випадку, група COOH займала псевдоекваторіальне положення.

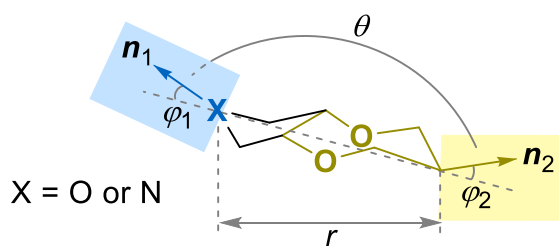
Для сполуки **3.6a** спостерігалася інша поведінка. У цьому випадку семи- та п'ятиланкові цикли приймали конформації «твіст-крісло» та «напівкрісло» відповідно. Значення двограних кутів O–C–C–O та C–C–C–C становили 38° та 36° відповідно, що свідчить про вищу загальну тривимірність молекули. Знову ж таки, група OH перебувала у псевдоекваторіальному положенні.

Конформаційні відмінності між кільцевими системами сполук **3.11b**·HCl та **3.6a** можуть бути причиною відмінностей у кислотно-основних властивостях сполук **3.11b** та **3.11a**. Однак ці результати слід інтерпретувати обережно, оскільки, згідно з представленими даними, розглянуті біциклічні системи демонструють певну гнучкість, а отже, сполуки **3.6a** та **3.11a** можуть мати не однакову конформацію кільцевої системи.

Щоб визначити відносну орієнтацію функціональних груп, що містяться у біциклічних похідних 1,4-діоксепану, та порівняти їх з іншими кільцевими системами, застосовано аналіз вихідних векторів. У цьому підході дві функціональні групи, приєднані до біфункціонального каркаса, моделюються векторами виходу n_1 і n_2 ^{198,206} (Табл. 3.1).

Коли функціональна група є частиною циклічної системи (як у циклічному аміні або етері), для визначення відповідного вектора виходу можна використовувати бісектор валентного кута C–X–C. Для опису відносної орієнтації вихідних векторів n_1 та n_2 необхідні чотири геометричні параметри: відстань між їхніми початковими точками r , плоскі кути φ_1 та φ_2 , а також двограний кут θ .

Таблиця 3.1. Параметри вихідних векторів для сполук **3.6a**, **3.11b**·HCl·H₂O, **3.14**·HCl та деяких поширених циклічних систем.



#	Сполука	$r, \text{\AA}$	$\varphi_1, \text{град}$	$\varphi_2, \text{град}$	$ \theta , \text{град}$
1	3.6a	4.96	22	17	146
2	3.11b ·HCl·H ₂ O	4.76	58	14	172
3	3.14 ·HCl	5.18	11	25	25
4	1,4-Дизаміщений піперидин ^a	2.73–3.03 (2.91)	10–85 (30)	16–37 (25)	0–24, 174–180 (9)
5	4,4'-Дизаміщений біфеніл ^b	7.15	0	0	невизначений

^a Діапазони значень отримано з експериментальних наборів даних, описаних у посиланні¹⁹⁸. Середні значення наведено в дужках. ^b Значення отримано з експериментальних даних, наведених у посиланні²⁰⁷

Точне визначення цих параметрів та їхні значення для сполук **3.6a**, **3.11b**·HCl·H₂O та **3.14**·HCl, отримані з даних рентгенівської дифракції.

Отримані результати показують, що каркас 3,7-дизаміщеного *цис*-гексагідро-2*H*,6*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]піролу, присутній у молекулах **3.6a** та **3.14**·HCl, має кутові параметри, подібні до параметрів 1,4-дизаміщеного піперидину (причому найбільші відхилення спостерігаються для двогранного кута θ).

Однак його розмір приблизно в 1,7 рази більший ($r = 4.76\text{--}5.18 \text{ \AA}$ проти $2.91 \text{ \AA}$ для піперидину). Отже, розглянутий біциклічний каркас 1,4-діоксепану дійсно можна вважати подовженим і дещо спотвореним аналогом піперидину. Спостережуваний діапазон r для каркаса *цис*-гексагідро-2*H*,6*H*-

[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]піролу є проміжним між діапазонами для 1,4-дизаміщених моноциклічних систем кілець та 4,4'-дизаміщеного біфенілу (7.15 Å).

РОЗДІЛ 4.

1,4-ОКСАТІАНИ ЯК АНАЛОГИ 1,4-ДІОКСАНІВ З МОЖЛИВІСТЮ МОДИФІКАЦІЇ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

4.1. Актуальність розробки 1,4-оксатіанів

Серед усіх шестиланкових насичених гетероциклів, що містять 1 або 2 гетероатоми, *S*-гетероцикли залишаються найбільш недооціненими. Атом сульфуру, завдяки своїм різним ступеням окиснення, надає унікальні можливості для модифікації фізико-хімічних властивостей сполук без зміни загальної структури.²⁰⁸ Найбільш активно досліджуваними шестиланковими гетероциклами з двома гетероатомами є морфолін, піперазин та 1,4-діоксан. Водночас 1,4-оксатіан не отримав належної уваги, і згадки про нього в літературі є дуже обмеженими.

Оксатіїни — це добре відомі системні фунгіциди, такі як карбоксин та оксикарбоксин.²⁰⁹ Оксатіїнові карбоксаніліди досліджували як ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ) — препарати проти ВІЛ.^{210–214} Використання 1,4-оксатіану як аналога 1,4-діоксану є найбільш перспективним напрямком досліджень цього гетероциклу. Відомі приклади його застосування у синтезі аналогів нуклеозидів,^{172,215,216} та агоністів мускаринових рецепторів,¹⁷ що підтверджує потенціал 1,4-оксатіану в розробці лікарських препаратів. Аналог (–)-зампаноліду на основі 1,4-оксатіану, поряд з його аналогом на основі 1,4-діоксану, є рівним за силою інгібітором проліферації ракових клітин.²¹⁷ З'єднані поліциклічні системи, що містять шестиланкові *S*-цикли, також є ефективними π -донорами для молекулярних металів і надпровідників і активно використовуються при розробці нових матеріалів,²¹⁸ таких як провідні полімерні плівки.²¹⁹ Було синтезовано похідні 1,4-оксатіанової камфори та використано їх як каталізатори в реакції епоксидування за методом Шарплесса, однак результати як щодо діастереоселективності, так і щодо енантіоселективності виявилися гіршими, ніж ті, що були отримані з раніше використовуваними 1,3-оксатіанами.²²⁰ Синтез цього гетероциклу також був досліджений у обмеженій

мірі. 1,4-Оксатіани були отримані з відповідних епоксидів та меркаптоетанолу з подальшою циклізацією діолу.^{221,222} Відомі також приклади внутрішньомолекулярного *S*-алкілювання відповідних галогенопохідних,^{222,223} а також багатокомпонентних реакцій в одній ємності.^{224,225} Інший підхід передбачає реакцію розриву та відновлення циклу 1,3-оксатіоланів з діазосполуками.^{226,227} Стереоселективний синтез 1,4-оксатіанів передбачає внутрішньомолекулярне приєднання сульфенової кислоти до алкену з утворенням відповідних 2-алкілсульфоксидів²²⁸ та внутрішньомолекулярну відновну етерифікацію 1,5-дикетонів, що забезпечує утворення *цис*-2,6-дизаміщених 1,4-оксатіанів.²²⁹

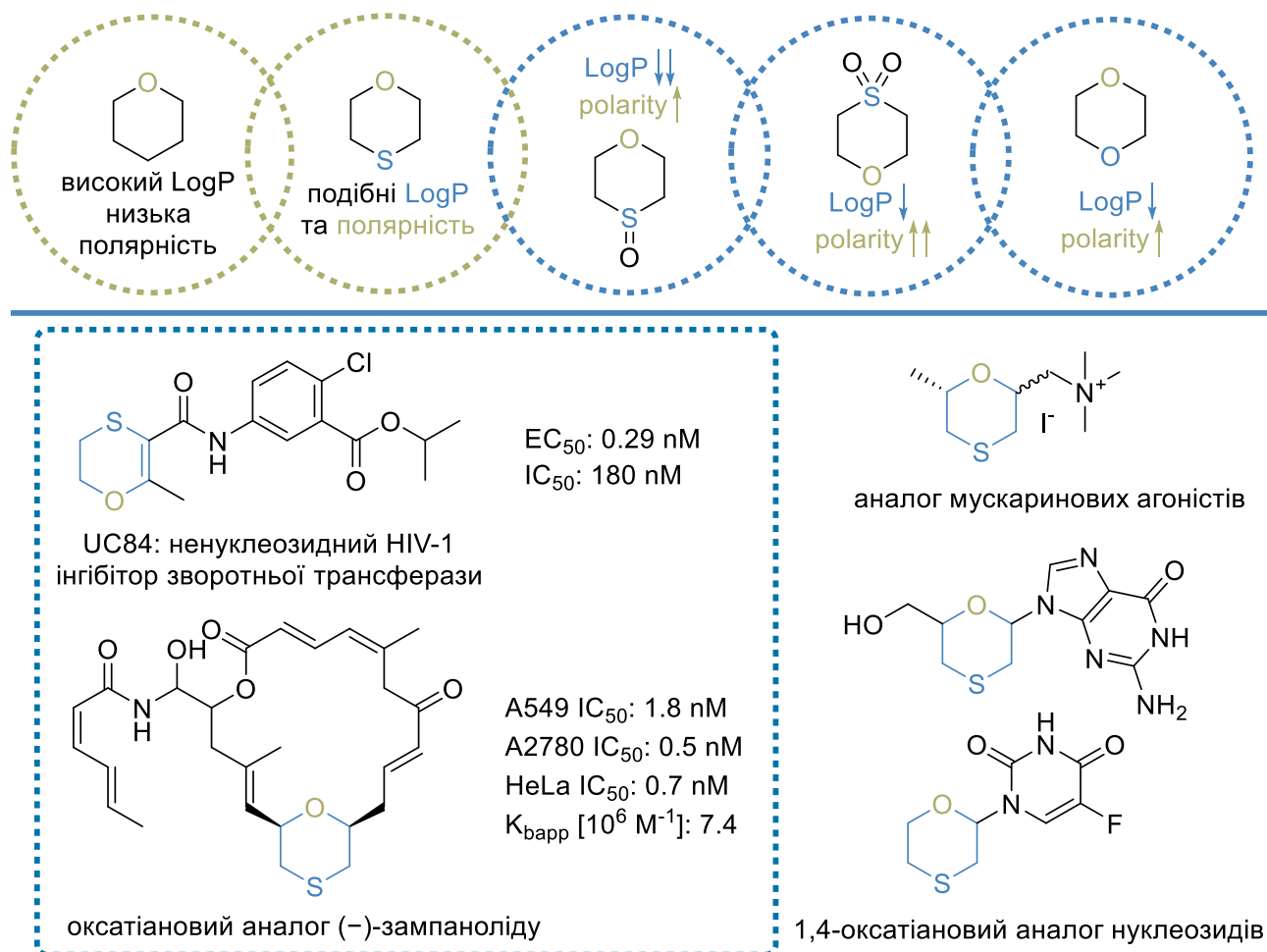


Рис. 4.1. 1,4-оксатіани як аналоги 1,4-діоксану та тетрагідропірану.

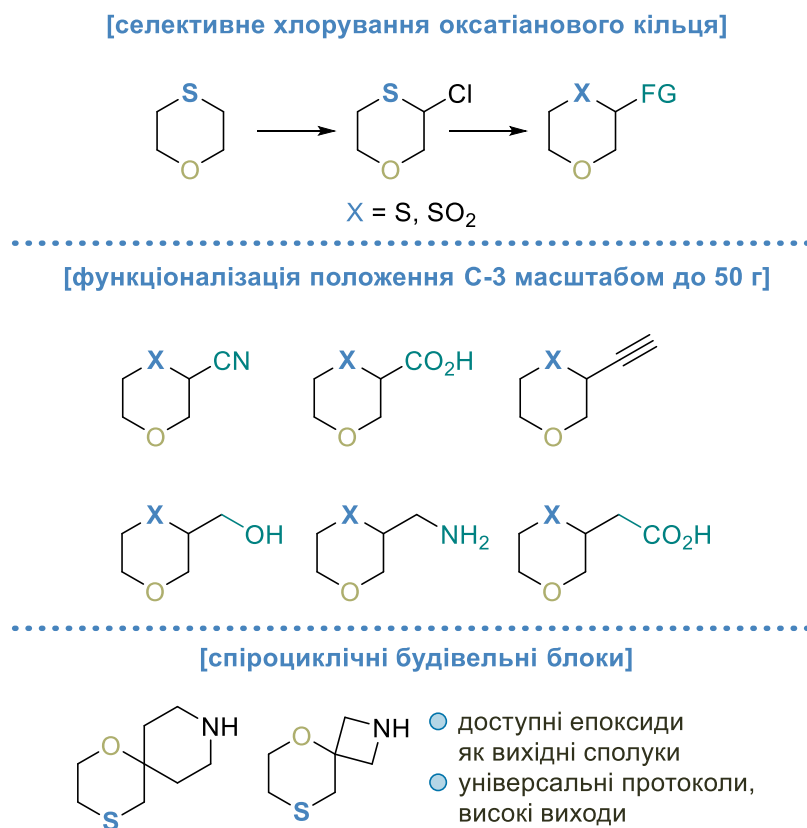


Рис. 4.2. Мета цієї частини роботи.

4.2. Синтез функціоналізованих 1,4-оксатіанів

Регіоселективне електрофільне хлорування 1,4-оксатіану **4.1** за допомогою *N*-хлорсукциніміду (NCS) у CCl_4 дало хлорпохідну з хлоруванням у положенні С-3 **4.2** з виходом 86%. Зі сполуки **4.2** було реалізовано дві різні синтетичні схеми. Перший шлях передбачав нуклеофільну заміну етинілмагнійброміду для отримання пропаргілового похідного **4.3** з виходом 65%, з подальшим окисненням тіоетеру *m*CPBA в CH_2Cl_2 для отримання сульфону **4.4** (вихід 83%). У другій послідовності активація **4.2** для ціанування за допомогою $TMSCN/SnCl_4$ у бензені дала нітрil **4.5** з виходом 79%. Подальші варіанти від **4.5** включали відновлення $BH_3 \cdot Me_2S$ у ТГФ для отримання первинного аміну **4.6** (вихід 61%) та основний гідроліз за допомогою KOH/H_2O для отримання карбонової кислоти **4.7** з виходом 93%. Окиснення сульфідів в кільці дало сульфон **4.8** з виходом 80%. Альтернативно, відновлення **4.7** за допомогою $BH_3 \cdot Me_2S$ дало спирт **4.9** (вихід 71%), який згодом окиснили за допомогою *m*CPBA, отримавши сульфон **4.10** з

виходом 75%. Подальша трансформація **4.10** включала перетворення гідроксильної групи на мезилат, а потім елімінування з утворенням вінілсульфону **4.11** з виходом 91%. Спряжене (Міхаелівське) приєднання бензиламіну до **4.11** у присутності DABCO дало β-аміноссульфоновий аддукт (87%), а остаточне гідрування видалило бензильну групу, давши окиснений амін **4.12** з виходом 95%. (Схема 4.1)

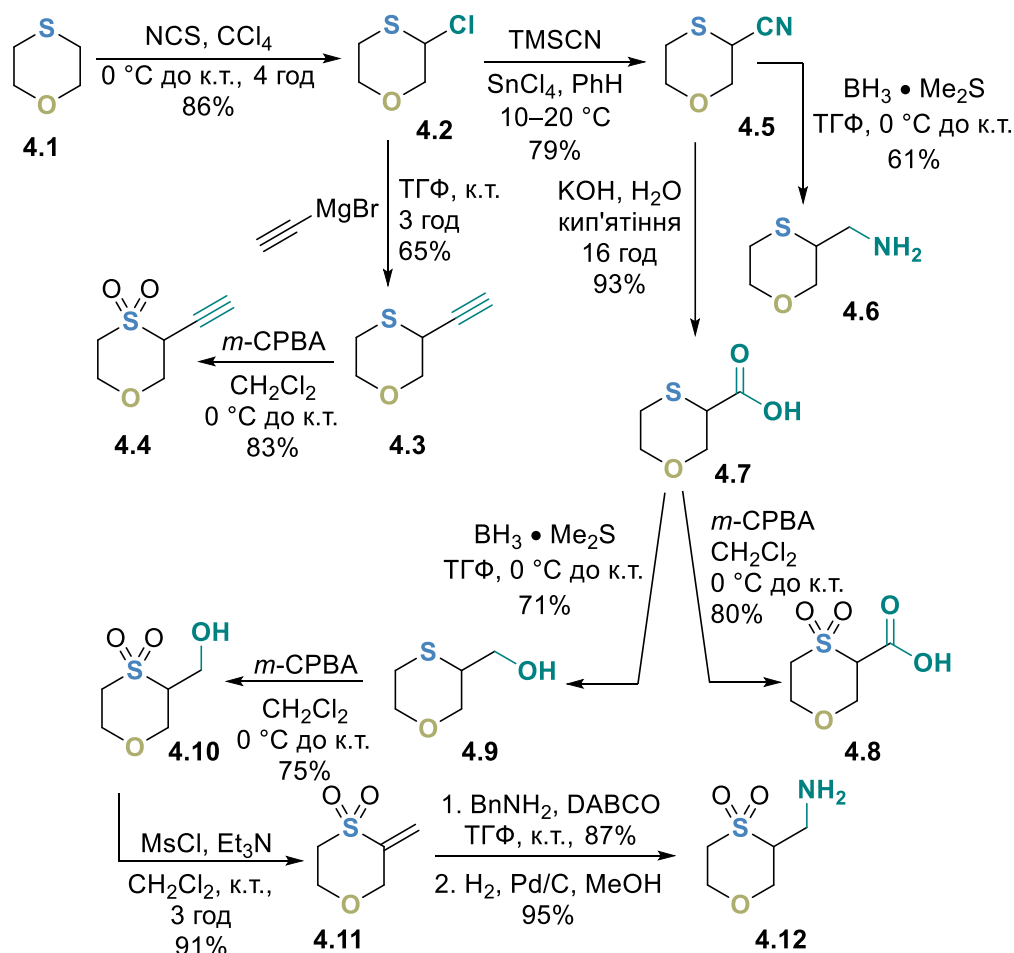


Схема 4.1. Синтез функціоналізованих 3-заміщених 1,4-оксатіанів

Для синтезу гомологічних похідних 1,4-оксатіану спирт **4.9** активували хлоридом тіонілу, а потім піддали заміщенню KCN у ДМФА, отримавши нітрил **4.13** (59% у двох етапах). Основний гідроліз **4.13** за допомогою КОН у воді дав карбонову кислоту **4.14** (вихід 91%). Окиснення тіоетеру за допомогою *m*CPBA в CH₂Cl₂ дало сульфон **4.15** (вихід 85%). (Схема 4.2)

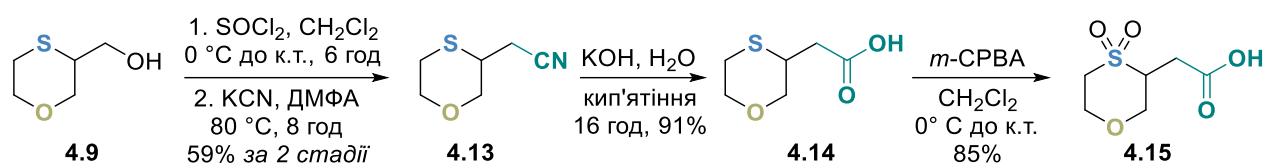


Схема 4.2. Синтез гомологічних 3-заміщених 1,4-оксатіанів

Для отримання спіроциклічних 2,2-дизаміщених похідних 1,4-оксатіану було використано традиційний метод, що передбачав розрив оксиранового циклу за допомогою меркаптоетанолу. Однак етап циклізації відповідного діолу викликав значні труднощі, оскільки дегідратаційні агенти є надто агресивними, а циклізація через внутрішньомолекулярне алкілювання мономезилату є неефективною через низьку реакційну здатність третинного спирту. У результаті було розроблено підхід, що передбачає часткове окиснення атома сульфуру з подальшим елімінуванням до вінілсульфоксиду та внутрішньомолекулярною реакцією Міхаеля для циклізації.

Як вихідні сполуки були обрані епоксиди **4.16a** (на основі піперидину) та **4.16b** (діол-прекурсор із бензильною захисною групою). Примітно, що серія **4.16b** була згодом циклізована з утворенням азетидинового каркаса. Розкриття циклу **4.16a,b** за допомогою меркаптоетанолу в присутності Et_3N дало тіоетерні діоли **4.17a,b**. Селективне окиснення сульфідної групи за допомогою NaIO_4 дало сульфоксиди **4.18a,b**. Мезилування з подальшим елімінуванням, каталізованим основою DBU, перетворило **4.18a,b** на вінілсульфоксиди **4.19a,b**. Обробка **4.19a,b** $t\text{-BuOK}$ сприяла внутрішньомолекулярному окса-Міхаєлівському приєднанню третинного спирту, що призвело до утворення циклічних 1,4-оксатіанових монооксидів **4.20a,b**. Остаточне окиснення за допомогою $m\text{CPBA}$ дало відповідні захищені сульфони **4.21a,b** (Схема 4.3).

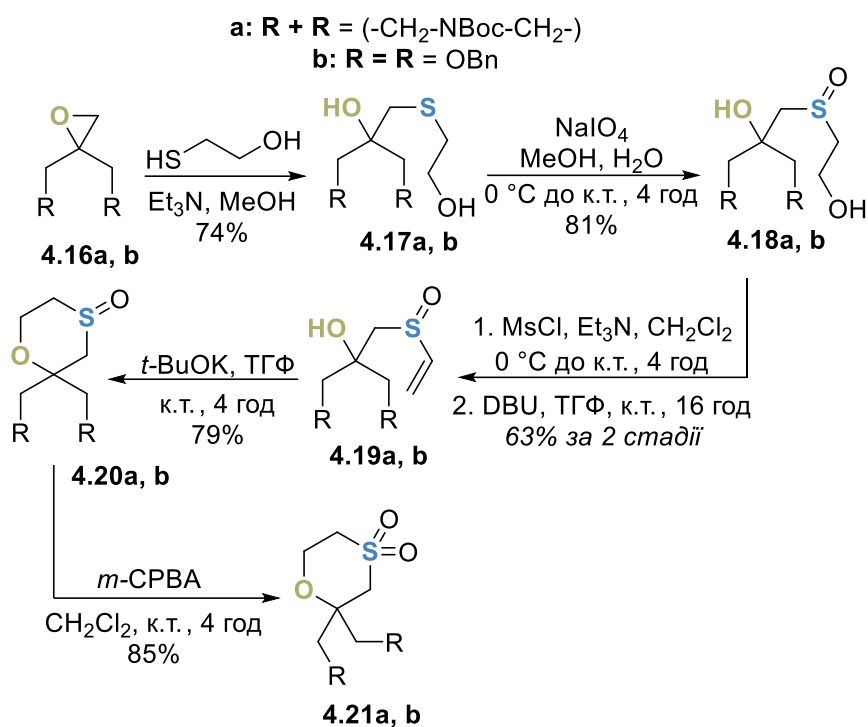


Схема 4.3. Синтез прекурсорів для спіроциклічних оксатіанів

На основі захищених сульфонів **4.21a** та **4.21b** було розроблено дві послідовності дезацилювання та циклізації. Обробка **4.21a** HCl у 1,4-діоксані призвела до видалення групи Boc, у результаті чого було отримано гідрохлорид аміну **4.22a** (Схема 4.4).

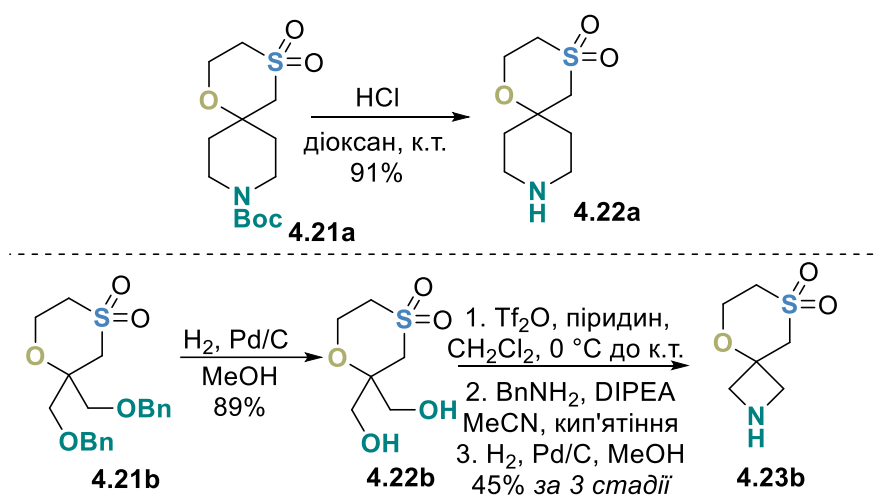


Схема 4.4. Синтез прекурсорів для спіроциклічних оксатіанів

У паралельній серії гідрування **4.21b** дало відповідний діол **4.22b**. Потім первинний спирт було активовано введенням трифлілової групи, а подальше заміщення та циклізація бензиламином у присутності DIPEA призвели до утворення азетидинового циклу. Останній етап гідрування видалив бензильну групу, давши амін **4.23b**.

РОЗДІЛ 5.

ФІЗИКО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПОРІВНЯННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИНТЕЗОВАНИХ ДІОКСАНІВ І ДІОКСЕПАНІВ ІЗ КЛАСИЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

5.1. Фізико-хімічні властивості отриманих сполук

Для демонстрації релевантності синтезованих сполук у *Розділах 2 і 3* для медичної хімії, зокрема як потенційних ізостерів простіших кільцевих систем, було охарактеризовано їх фізико-хімічні та структурні властивості. Зокрема для серії модельних похідних було експериментально визначено значення pK_a та $\text{Log}P$. Крім того, було згенеровано віртуальну бібліотеку сполук і проведено її оцінку щодо відповідності критеріям лідер-подібності. Нарешті, для кількох представників виконано дослідження методом рентгеноструктурного аналізу як підґрунтя для подальшого конформаційного аналізу та аналізу вихідних векторів.

Щоб оцінити потенціал синтезованих біциклічних 1,4-діоксепанів як аналогів 1,4-діоксанів для розробки лікарських засобів, виміряно кислотно-основні властивості (pK_a) та ліпофільність ($\text{Log}P$) їхніх простих модельних амідних похідних і порівняли отримані значення з показниками потенційних мішеней для ізостеричної заміни. Таким чином, будівельні блоки **3.9a–e**, що містять функцію вторинного аміногідрохлориду, можна розглядати як замінники морфоліну та інших насичених гетероциклічних амінів. Будівельні блоки **3.7a**, **3.7b**, **3.11a** та **3.11b** можна розглядати як замінники циклоалкільних фрагментів, насичених гетероциклів з киснем та бензодіоксанових груп, які широко поширені серед природних продуктів.

Хоча очевидно, що згадані вище будівельні блоки (або їхні прості модельні похідні) навряд чи будуть використовуватися для досліджень біологічної активності як таких, проведені вимірювання можуть бути корисними для оцінки приросту pK_a та $\text{Log}P$ їхніх фрагментів і, отже, для прогнозування впливу

відповідної ізостеричної заміни на властивості сполуки. Крім того, значення pK_a можна застосовувати для розуміння реакційної здатності будівельних блоків.

Аналіз отриманих значень $pK_a(H)$ для біциклічних вторинних амінів показав, що структурно подібні похідні 1,4-діоксану та 1,4-діоксепану мали дуже близьку основність (Рис. 5.1). Спостережувані відмінності в межах ряду показали чудову кореляцію з відстанями між атомами кисню та нітрогену через зв'язки (чим коротша відстань, тим нижча основність), що вказує на те, що значення $pK_a(H)$ визначаються індуктивними ефектами гетероатомів. Таким чином, конденсована біциклічна сполука **3.9a** та її аналог, похідний від 1,4-діоксану, з лише трьома зв'язками між атомом нітрогену та обома атомами кисню (тобто двома ланцюгами O–C–C–N) мали значення pK_a в діапазоні від 8.2 до 8.6. Цей результат показує, що сполуку **3.9a** та її аналоги можна розглядати як потенційні замітники морфоліну ($pK_a(H) = 8.3$).

Для спіроциклічних сполук **3.9c–e** та відповідних аналогів 1,4-діоксану значення pK_a знаходилися в діапазоні від 9.0 до 10.1. Ці значення є проміжними між значеннями для морфоліну ($pK_a(H) = 8.3$) та піперидину ($pK_a(H) = 11.0$) і дуже нагадують значення для 1,4-оксазепіну ($pK_a(H) = 9.0$), широко використовуваного гомолога морфоліну.

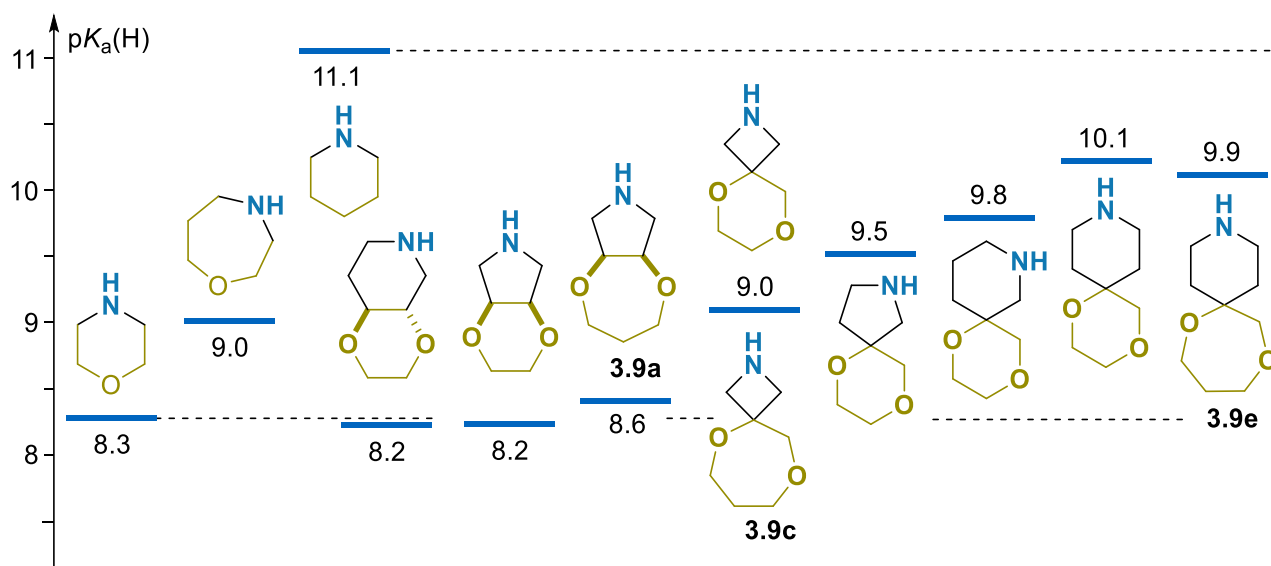


Рис. 5.1. Значення $pK_a(H)$ для вторинних амінів

Первинні аміни **3.11a** та **3.11b** продемонстрували значне зниження основності ($pK_a(H) = 8.3$ та 7.3 відповідно) порівняно з циклогексиламіном або циклогептиламіном ($pK_a(H) = 10.6$), тетрагідропірану ($pK_a(H) = 9.4$ та 8.9 для 4- та 3-ізомерів відповідно), а також гомологічних аналогів 1,4-діоксану та 1,4-бензодіоксану ($pK_a(H) = 8.9$ та 8.7 відповідно) (Рис. 5.2). Цей ефект легко пояснити індуктивним впливом атомів оксигену. Знову ж таки, два найкоротші ланцюги N–C–O присутні в молекулах **3.11a** та **3.11b**, а лише один — у похідних 1,4-діоксану та тетрагідропірану-3-ілу; всі інші відстані між атомами O та N через зв'язки є довшими. Причина різниці в 1.0 одиниці pK_a між сполуками **3.11a** та **3.11b** не є зрозумілою; вона може бути пов'язана з їх конформаційними особливостями (див. також нижче).

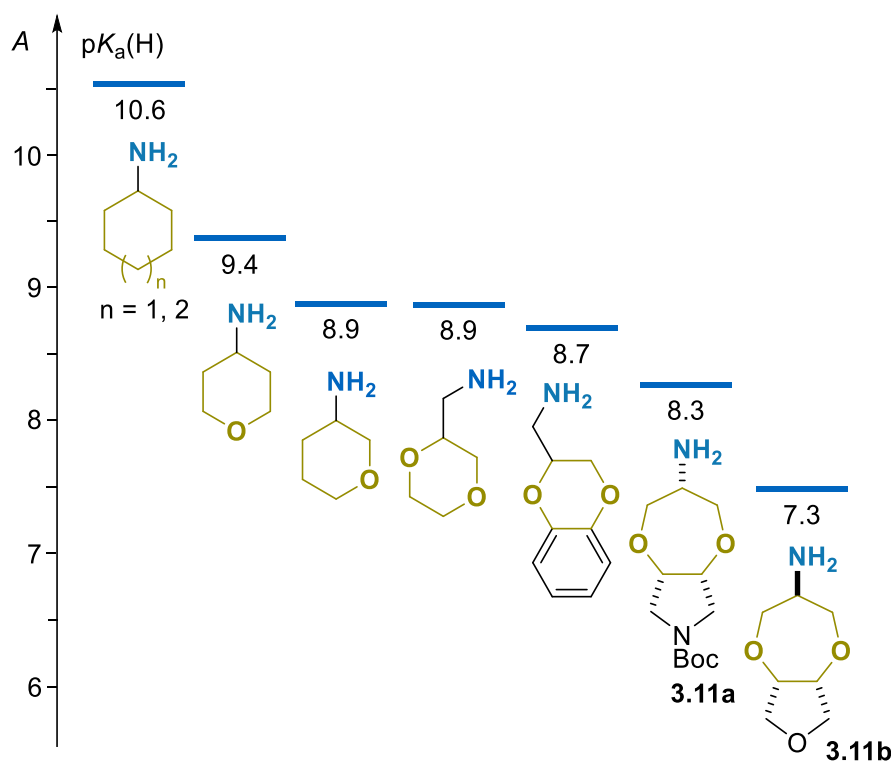


Рис. 5.2. Значення $pK_a(H)$ для первинних амінів

У випадку карбонових кислот **3.7a** та **3.7b** спостережувані тенденції також корелювали з індуктивним ефектом атомів оксигену (та їхньою відстанню через зв'язок від групи CO_2H), хоча різниці в pK_a були менш вираженими в цій серії (Рис. 5.3).

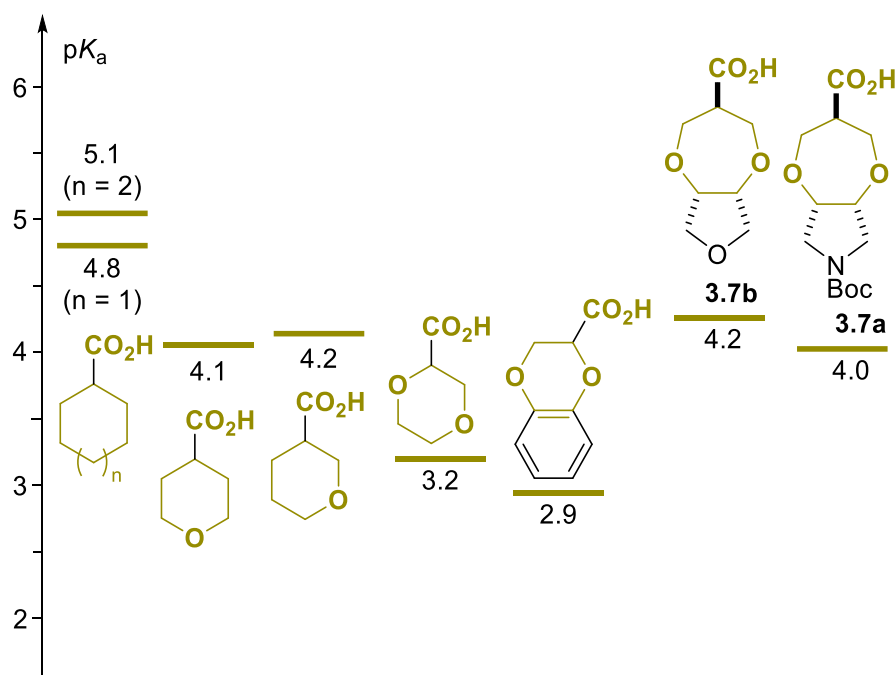


Рис. 5.3. Значення $pK_a(H)$ для карбонових кислот

Кислотність сполук **3.7a** та **3.7b** (що мають однакову стереохімію) була подібною ($pK_a = 4.0$ та 4.2 відповідно) і наближалася до кислотності похідних тетрагідропірану ($pK_a = 4.1$ – 4.2).

Для вимірювання $\text{Log}P$ аміни були перетворені у відповідні бензаміди **3.16a–h** за допомогою стандартного протоколу бензоїлювання (Рис. 5.4). Використано бензамідну дериватизацію через специфічні особливості методу вимірювання, а саме: спрощення кількісного аналізу за допомогою тандемної мас-спектрометрії та подальшої інтерпретації результатів, а також зміщення значень $\text{Log}P$ у більш прийнятний діапазон. Було встановлено, що, попри значно вищу кількість неводневих (важких) атомів, синтезовані біциклічні похідні були менш ліпофільними, ніж *N*-бензоїлпіперидин (за єдиним винятком), але більш ліпофільними порівняно з *N*-бензоїлморфоліном. Отже, синтезовані сполуки є зручним інструментом для точного регулювання ліпофільності сполуки при використанні їх як потенційних ізостерів піперидину або морфоліну.

У серії біциклічних похідних **3.16a–h** 1,4-діоксепани були на 0.1 – 0.4 одиниці ліпофільнішими, ніж 1,4-діоксани з тим самим характером заміщення, що корелює з впливом додаткової групи CH_2 . На цю різницю впливала відстань

між амідним фрагментом та атомами кисню: менша відстань призводила до зменшення ефекту ліпофільності фрагмента CH_2 , ймовірно, через його сильнішу поляризацію групами, що відбирають електрони.

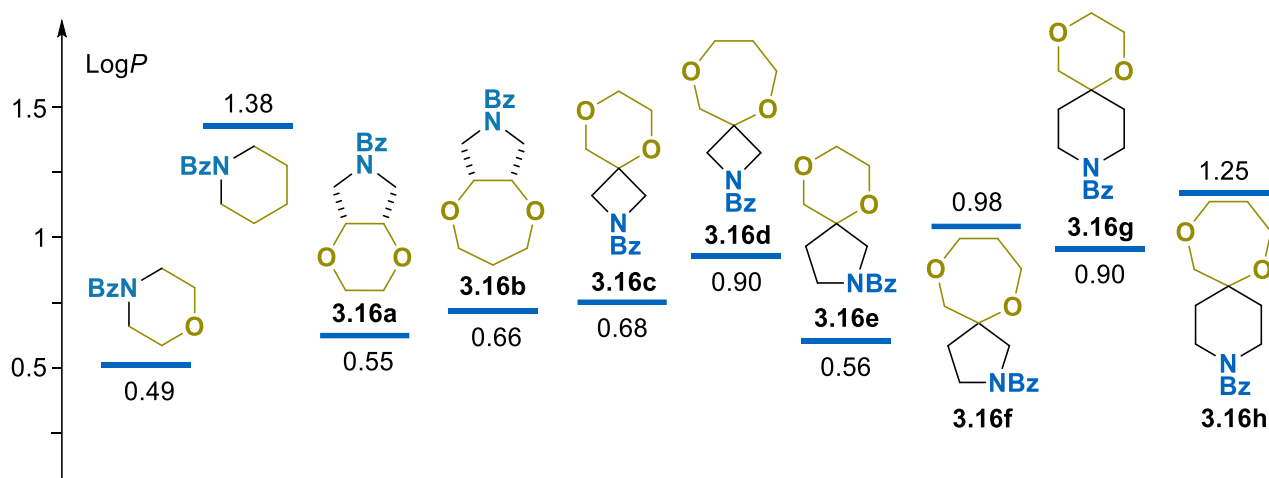


Рис. 5.4. Значення $\text{Log}P$ для бензамідів вторинних амінів

Значення $\text{Log}P$ майже у всіх випадках демонстрували хорошу позитивну кореляцію з кількістю важких атомів основного каркаса, причому середнє збільшення $\text{Log}P$ на одну групу CH_2 становило 0.2 одиниці. Причини зниженої ліпофільності сполуки **3.16e** (порівняно зі сполуками **3.16c** та **3.16g**) не є очевидними; одним із можливих пояснень може бути менша симетрія молекули, що зумовлює її вищий загальний дипольний момент. Конденсовані похідні **3.16a** та **3.16b** були менш ліпофільними порівняно з їхніми спіроциклічними аналогами **3.16c** та **3.16d** відповідно, маючи однакові значення НАС.

5.2. Оцінка лікарсько- та лідер-подібності

Для подальшої оцінки потенціалу синтезованих будівельних блоків для створення сполук, що стосуються медичної хімії, з точки зору фізико-хімічних властивостей, була створена невелика бібліотека їхніх похідних та оцінена їхня лідер-подібність. Для цього використаний підхід, опублікований Нельсоном та співавторами, де для цієї мети було запропоновано набір стандартизованих реакцій та декоруючих реагентів. Застосовано цю методологію до того ж набору амінів, який використовувався для експериментальних вимірювань $\text{Log}P$,

показаних на рисунку 5. Віртуальне сполучення та прогнозування фізико-хімічних властивостей було виконано за допомогою стандартних інструментів програмного забезпечення Instant JChem. У результаті було отримано бібліотеку з 240 представників, що містить 96 похідних 1,4-діоксепану (Рис. 5.5). Усі згенеровані представники бібліотеки відповідали загальним критеріям лікарської подібності, включаючи «правило п'яти» Ліпінського (молекулярна маса $MW < 500$, $\text{Log}P \leq 5$, кількість донорів/акцепторів водневих зв'язків $\text{HDon} \leq 5$ та $\text{HAcc} \leq 10$) та фільтр на основі фармакофору Мюгге. Фільтр Гозе ($MW = 160\text{--}480$, $\text{Log}P = -0.4\text{--}5.6$, кількість атомів $\text{AC} = 20\text{--}70$, молекулярна рефракція $\text{MR} = 40\text{--}130$) відфільтрував 42 (18%) представники, 14 з яких були похідними 1,4-діоксепану. Ці результати підтверджують лікарську подібність згенерованих представників бібліотеки. Крім того, вся бібліотека відповідала «правилу чотирьох» лікарської подібності ($MW < 400$, $\text{Log}P \leq 4$, $\text{HDon} \leq 4$ та $\text{HAcc} \leq 8$). Навіть найсуворіші правила за Черчером ($MW = 200\text{--}350$, $\text{Log}P = -1\text{--}3$, без реакційних груп) були виконані 179 з 240 представників бібліотеки (75%); 83 з 96 (86%) – для підмножини похідних 1,4-діоксепану. Крім того, середня прогнозована ліпофільність останньої підмножини ($\text{cLog}P = 0.5$) була очікувано нижчою, ніж у піперидину ($\text{cLog}P = 1.6$); вона була дуже близькою до значень як для похідних морфоліну ($\text{cLog}P = 0.6$), так і для похідних 1,4-діоксану ($\text{cLog}P = 0.4$). Ці результати показують, що алгоритми прогнозування $\text{Log}P$ схильні недооцінювати ліпофільність біциклічних 1,4-діоксепанів порівняно з експериментальними даними для модельних бензамідів.

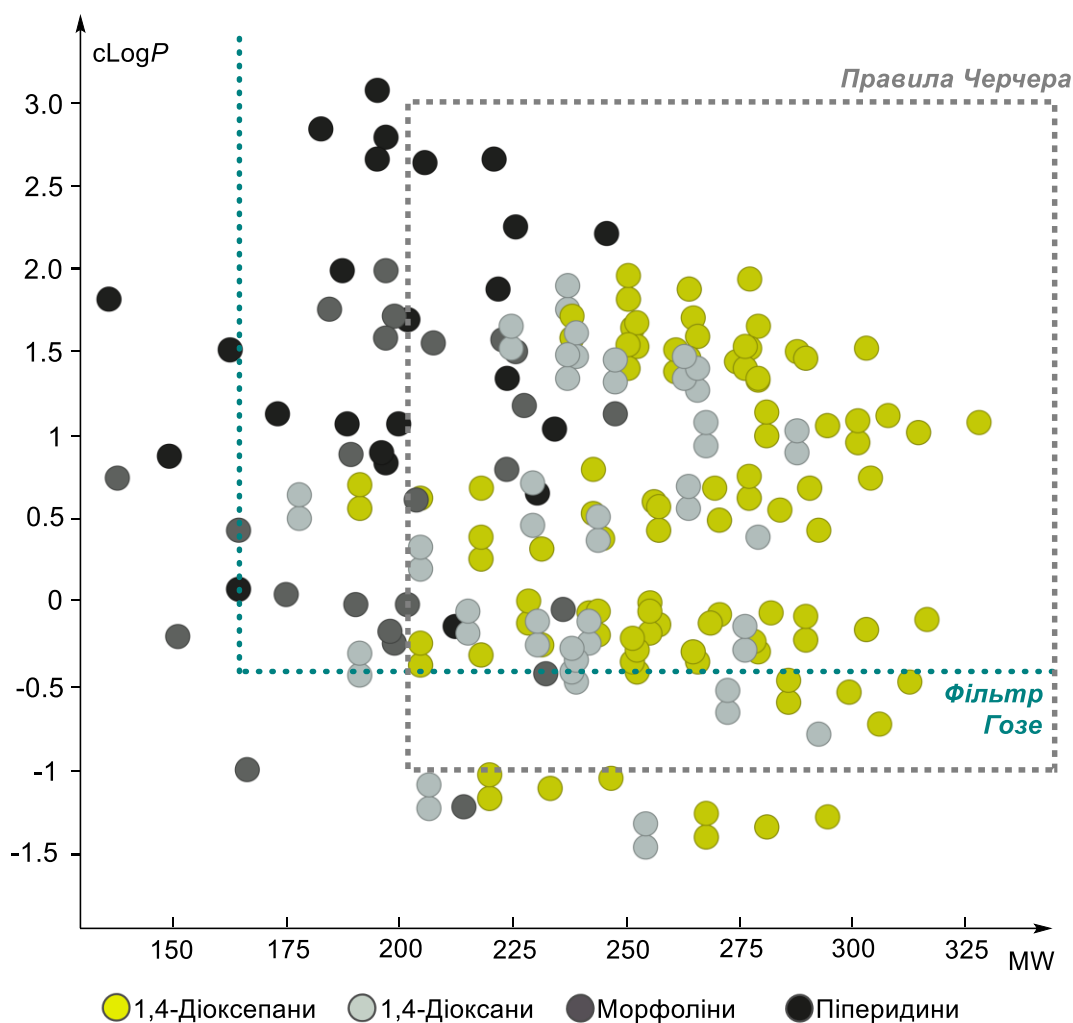


Рис. 5.5. Діаграма MW – cLogP згенерованої віртуальної бібліотеки.

Віртуальну бібліотеку з 195 представників (по 39 на кожен хемотип), побудовану на основі тетрагідропірану, 1,4-діоксану, 1,4-оксатіану (сульфіду, монооксиду, діоксиду), було проаналізовано за допомогою показників MW/cLogP/TPSA з набору моделей, аналогічно до методології «подібності до лідерів та молекулярного аналізу» (LLAMA), описаної Нельсоном та співробітниками.²³⁰ За цими дескрипторами всі 195 сполук відповідають консервативним критеріям подібності до пероральних лікарських засобів (Ro5: $MW \leq 500$, $\text{Log}P \leq 5$, $\text{HDon} \leq 5$, $\text{HAcc} \leq 10$; Вебер: $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$, $\text{RotB} \leq 10$,²³¹ Іган: $\text{Log}P \leq 5.88$, $\text{TPSA} \leq 131.6 \text{ \AA}^2$;²³² «правило чотирьох» GSK: $MW \leq 400$, $\text{Log}P \leq 4$;²³³). Найсуворіші правила Черчера ($MW = 200\text{--}350$, $\text{Log}P = -1\text{--}3$) пройшли

126 із 195 (65%) представників бібліотеки, що вказує на однорідно сприятливий фізико-хімічний простір для раннього відкриття. (Рис. 5.6)

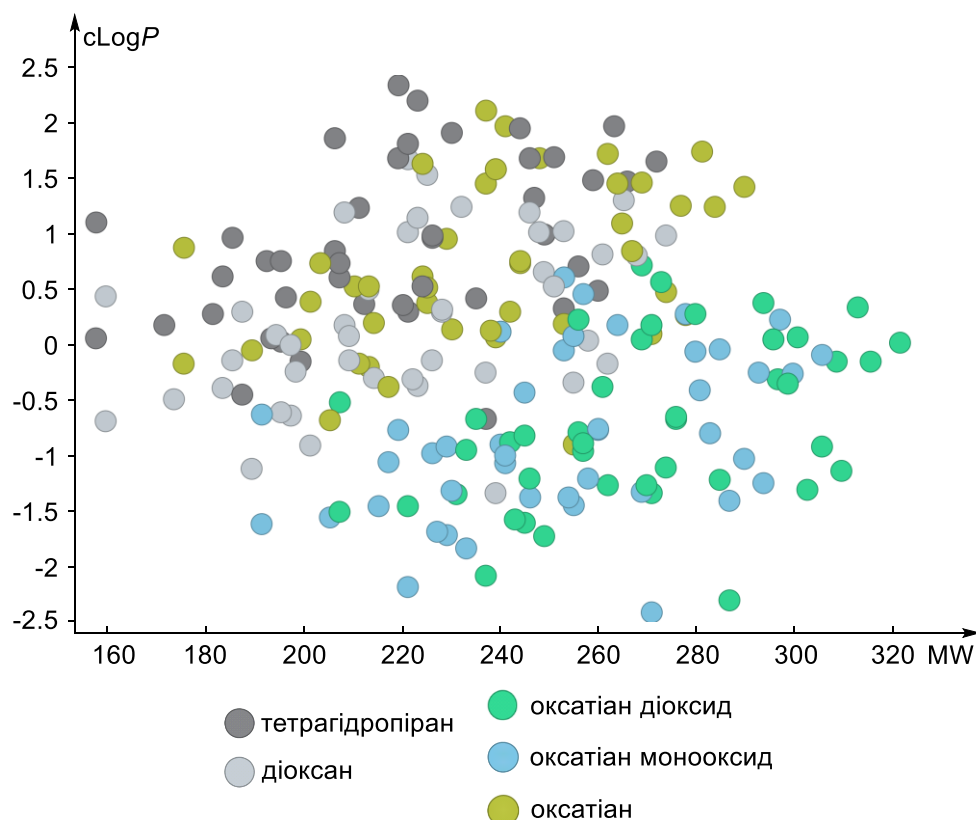


Рис. 5.6. Графік MW —cLogP для створеної віртуальної бібліотеки

Систематичні зміни структури та властивостей оцінювали на основі медіанних значень ($n = 39/\text{серія}$). У ланцюжку тетрагідропіран – діоксан – 1,4-оксатіан (сульфід) різниця у межах типів тетрагідропіран–діоксан дає значення $\Delta MW = +1.97$ Да, $\Delta cLogP = -0.72$, $\Delta TPSA = +9.23 \text{ \AA}^2$, тоді як діоксан–оксатіан – $\Delta MW = +16.06$ Да, $\Delta cLogP = +0.49$, $\Delta TPSA = -9.23 \text{ \AA}^2$. Водночас тетрагідропіран –оксатіан характеризується значеннями $+18.03$ Да, -0.23 cLogP, $\approx 0 \text{ \AA}^2$ TPSA (219.33/0.69/47.04 до 237.36/0.46/47.04). Перехід від діоксану до оксиду оксатіану та діоксиду оксатіану демонструє чіткий стрибок полярності: різниця значення діоксану–оксиду оксатіану становить $\Delta MW = +32.06$ Да, $\Delta cLogP = -1.02$, $\Delta TPSA = +7.84 \text{ \AA}^2$ (від 221.30/-0.03/56.27 до 253.36/-1.05/64.11), а монооксид-діоксид оксатіану додає $+16.00$ Да, $+0.10$ cLogP, $+17.07 \text{ \AA}^2$ (до 269.36/-0.95/81.18). Ці тенденції підтверджують, що окиснення сульфуру є

ефективним засобом зменшення ліпофільності та підвищення полярності при збереженні розміру, характерного для лікарських препаратів.

.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну наукову задачу органічної та медичної хімії – розроблено ефективні синтетичні підходи до функціоналізованих насичених гетероциклічних будівельних блоків трьох класів: 1,4-діоксанів, 1,4-діоксепанів та 1,4-оксатіанів, а також проведено комплексну оцінку їхніх фізико-хімічних властивостей і потенціалу для застосування у медичній хімії. Основні результати та висновки роботи полягають у такому:

- Розроблено загальний ефективний метод синтезу функціоналізованих 1,4-діоксанів на основі реакції розкриття оксиранового циклу мононатрієвою сіллю етиленгліколю з подальшою рециклізацією. Метод придатний для широкого кола субстратів, включаючи *N*-Вос-захищені аміни, та реалізований в режимі one-pot у багатограмовому масштабі;
- Вперше синтезовано ряд аліфатичних спіроциклічних 1,4-діоксанів. Встановлено, що конденсована система з п'ятиланковим кільцем утворюється зі стереохімічними обмеженнями: *цис*-конденсований продукт переважає над *транс*-ізомером унаслідок стеричної напруги в біциклічній системі;
- Здійснено синтез понад 20 будівельних блоків 2,2-диметил-1,4-діоксанового ряду, що включає спирти, карбонові кислоти, аміни, альдегіди, кетони, броміди, сульфонілхлориди, сульфонаміди, тіоли, азиди, гідроксиламіни та ацетилени, придатних для паралельного синтезу бібліотек;
- Розроблено оригінальний підхід до синтезу насичених конденсованих та спіроциклічних 1,4-діоксепанів через *син*-дигідроксилювання відповідних алкенів і подальше подвійне алкілювання α,α' -дихлорізобутиленом у присутності NaH. Метод реалізовано для п'яти гетероциклічних каркасів (піролідиновий, тетрагідрофурановий, піперидиновий,

тетрагідропірановий, азетидиновий) в масштабах до 300 г за один синтетичний цикл;

- Синтезовано функціоналізовані будівельні блоки 1,4-діоксепанового ряду – вторинні аміни, первинні аміни, аміноспирти, карбонові кислоти та амінокислоти. Запропоновано альтернативний підхід до карбонових кислот на основі гідроборування–окиснення термінальних алкенів після циклізації, який виявився ефективнішим, ніж класичний маршрут через реакцію Віттіга;
- Визначено значення $pK_a(H)$ та $\text{Log}P$ для серій синтезованих амінів і кислот. Для аміносполук 1,4-діоксепанового ряду виявлено кореляцію основності з індуктивним впливом атомів кисню (відстань $O \cdots N$ через зв'язки): вторинні аміни конденсованого типу мають $pK_a(H) = 8.2\text{--}8.6$ (порівняно з 8.3 для морфоліну); спіроциклічні аналоги – $pK_a(H) = 9.0\text{--}10.1$;
- Рентгеноструктурний аналіз трьох представників 1,4-діоксепанового ряду показав, що семиланкове кільце може приймати конформації крісла, твіст-крісла, а п'ятиланкове кільце – конверту або напівкрісла. Аналіз вихідних векторів підтвердив, що конденсований каркас є подовженим аналогом піперидину ($r = 4.76\text{--}5.18 \text{ \AA}$ проти $2.91 \text{ \AA}$);
- Синтезовано серії 3-заміщених 1,4-оксатіанів, гомологічних похідних та спіроциклічних 2,2-дизаміщених 1,4-оксатіанів. Для побудови спіроциклічного оксатіанового циклу розроблено оригінальний метод через часткове окиснення тіоестеру до сульфоксиду, мезилування–елімінування та внутрішньомолекулярне окса-Міхаелівське приєднання третинного спирту;
- Проаналізовано лідер-подібність отриманих гетероциклів шляхом створення та оцінки відповідних віртуальних бібліотек. Для 1,4-діоксепанів 75% (179 з 240) представників бібліотеки відповідають критеріям Черчера (для підмножини 1,4-діоксепанів – 86%). Для 1,4-оксатіанів 65% (126 з 195) представників відповідають критеріям Черчера;

всі 195 сполук відповідають правилу Ro5, правилу GSK та критеріям Вебера й Ігана;

- Показано, що синтезовані 1,4-діоксепани є зручним інструментом для точного регулювання ліпофільності при ізостеричній заміні піперидину або морфоліну: 1,4-діоксепани менш ліпофільні за піперидин, але більш – за морфолін; 1,4-діоксепани на 0.1–0.4 одиниці ліпофільніші за аналогічні 1,4-діоксани, що кількісно відповідає внеску однієї групи CH_2 ;
- Розроблені синтетичні методи відрізняються практичністю, масштабованістю та технологічністю: ключові стадії реалізовано в режимі one-pot; синтези здійснено в масштабах до 300 г за один цикл, що свідчить про придатність розроблених методів для препаративного та промислового застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- (1) Bondarenko, A.; Tolmachev, A.; Vashchenko, B.; Grygorenko, O. Synthesis of Functionalized 1,4-Dioxanes with an Additional (Hetero)Aliphatic Ring. *Synthesis* **2018**, 50 (18), 3696–3707. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610195>.
- (2) Bondarenko, A. V.; Kozyriev, Y. K.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 2,2-Disubstituted and 2,2,3-Trisubstituted 1,4-Dioxane-Derived Building Blocks. *Synthesis* **2023**, 55 (20), 3402–3414. <https://doi.org/10.1055/a-2092-9205>.
- (3) Bondarenko, A. V.; Kozyriev, Y.; Doroshenko, I. O.; Lesyk, D.; Borysko, P.; Shishkina, S. V.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Bicyclic 1,4-Dioxepanes for Drug Discovery: Multigram Synthesis, Physicochemical, and Structural Characterization. *Chem. – A Eur. J.* **2026**, 32 (8). <https://doi.org/10.1002/chem.202502928>.
- (4) Leeson, P. D.; St-Gallay, S. A.; Wenlock, M. C. Impact of Ion Class and Time on Oral Drug Molecular Properties. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2 (2), 91–105. <https://doi.org/10.1039/C0MD00157K>.
- (5) Kim, H. Y.; Patkar, C.; Warriar, R.; Kuhn, R.; Cushman, M. Design, Synthesis, and Evaluation of Dioxane-Based Antiviral Agents Targeted against the Sindbis Virus Capsid Protein. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (13), 3207–3211. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.013>.
- (6) Kim, H. Y.; Kuhn, R. J.; Patkar, C.; Warriar, R.; Cushman, M. Synthesis of Dioxane-Based Antiviral Agents and Evaluation of Their Biological Activities as Inhibitors of Sindbis Virus Replication. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15 (7), 2667–2679. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.040>.
- (7) Katz, J. D.; Jewell, J. P.; Guerin, D. J.; Lim, J.; Dinsmore, C. J.; Deshmukh, S. V.; Pan, B. S.; Marshall, C. G.; Lu, W.; Altman, M. D.; Dahlberg, W. K.; Davis, L.; Falcone, D.; Gabarda, A. E.; Hang, G.; Hatch, H.; Holmes, R.; Kunii, K.; Lumb, K. J.; Lutterbach, B.; Mathvink, R.; Nazef, N.; Patel, S. B.; Qu, X.; Reilly, J. F.; Rickert, K. W.; Rosenstein, C.; Soisson, S. M.; Spencer, K. B.; Szewczak, A. A.; Walker, D.; Wang, W.; Young, J.; Zeng, Q. Discovery of a 5 H-

- Benzo[4,5]Cyclohepta[1,2-b]Pyridin-5-One (MK-2461) Inhibitor of c-Met Kinase for the Treatment of Cancer. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (12), 4092–4108. <https://doi.org/10.1021/jm200112k>.
- (8) Mutlib, A. E.; Cheung, H. T. A.; Watson, T. R. In Vivo and in Vitro Metabolism of Gomphoside, a Cardiotonic Steroid with Doubly-Linked Sugar. *J. Steroid Biochem.* **1987**, *28* (1), 65–75. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)90126-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90126-9).
 - (9) Weiland, J.; Ritzau, M.; Megges, R.; Schön, R.; Watson, T. R.; Repke, K. R. H. Synthesis of Acetates of Gomphogenin and Gomphoside and Evaluation of Structure-Activity Relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30* (10), 763–767. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(96\)88295-X](https://doi.org/10.1016/0223-5234(96)88295-X).
 - (10) McCormack, W. M.; Finland, M. Drugs Five Years Later: Spectinomycin. *Ann. Intern. Med.* **1976**, *84* (6), 712. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-6-712>.
 - (11) Salmon, S. a; Watts, J. L. Minimum Inhibitory Concentration Determinations for Various Antimicrobial Agents against 1570 Bacterial Isolates from Turkey Poults. *Avian Dis.* **2015**, *44* (1), 85–98. <https://doi.org/10.2307/1592511>.
 - (12) Pan, B.-S.; Chan, G. K. Y.; Chenard, M.; Chi, A.; Davis, L. J.; Deshmukh, S. V.; Gibbs, J. B.; Gil, S.; Hang, G.; Hatch, H.; Jewell, J. P.; Kariv, I.; Katz, J. D.; Kunii, K.; Lu, W.; Lutterbach, B. A.; Paweletz, C. P.; Qu, X.; Reilly, J. F.; Szewczak, A. A.; Zeng, Q.; Kohl, N. E.; Dinsmore, C. J. MK-2461, a Novel Multitargeted Kinase Inhibitor, Preferentially Inhibits the Activated c-Met Receptor. *Cancer Res.* **2010**, *70* (4), 1524–1533. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2541>.
 - (13) Masse, C. E.; Greenwood, J. R.; Romero, D. L.; Harriman, G. C.; Wester, R. T.; Shelley, M.; Kennedy-Smith, J. J.; Dahlgren, M.; Mondal, S. No Title. WO 2017040757, 2017.
 - (14) Zhang, J.; Zhang, Y.; Zhang, W.; Liu, B.; Zhang, J.; Liu, J.; Zhang, L. No Title. WO 2013071697, 2013.
 - (15) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Giorgioni, G.; Petrelli, R.; Quaglia, W.; Altomare, A.; Falcicchio, A.; Matucci, R.; Vistoli, G.; Piergentili, A. Novel Muscarinic Acetylcholine Receptor Hybrid Ligands Embedding Quinuclidine and 1,4-

- Dioxane Fragments. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 327–337. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2017.06.004>.
- (16) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Quaglia, W.; Mazzolari, A.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Matucci, R.; Nesi, M.; Piergentili, A.; Vistoli, G. Mode of Interaction of 1,4-Dioxane Agonists at the M2 and M 3 Muscarinic Receptor Orthosteric Sites. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (15), 3255–3259. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.020>.
- (17) Piergentili, A.; Quaglia, W.; Giannella, M.; Bello, F. Del; Bruni, B.; Buccioni, M.; Carrieri, A.; Ciattini, S. Dioxane and Oxathiane Nuclei: Suitable Substructures for Muscarinic Agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (2), 886–896. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.10.040>.
- (18) Piergentili, A.; Quaglia, W.; Bello, F. Del; Giannella, M.; Pigni, M.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Matucci, R.; Nesi, M.; Bruni, B.; Vaira, M. Di. Properly Substituted 1,4-Dioxane Nucleus Favours the Selective M3muscarinic Receptor Activation. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (24), 8174–8185. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.027>.
- (19) Yang, W.; Sun, J. Organocatalytic Enantioselective Synthesis of 1,4-Dioxanes and Other Oxa-Heterocycles by Oxetane Desymmetrization. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (5), 1868–1871. <https://doi.org/10.1002/anie.201509888>.
- (20) Li, W.; Waldkirch, J. P.; Zhang, X. Chiral C2-Symmetric Ligands with 1,4-Dioxane Backbone Derived from Tartrates: Syntheses and Applications in Asymmetric Hydrogenation. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (22), 7618–7623. <https://doi.org/10.1021/jo020250t>.
- (21) Kayser, L. V.; Lipomi, D. J. Stretchable Conductive Polymers and Composites Based on PEDOT and PEDOT:PSS. *Adv. Mater.* **2019**, *31* (10), 1–13. <https://doi.org/10.1002/adma.201806133>.
- (22) Fan, X.; Nie, W.; Tsai, H.; Wang, N.; Huang, H.; Cheng, Y.; Wen, R.; Ma, L.; Yan, F.; Xia, Y. PEDOT:PSS for Flexible and Stretchable Electronics: Modifications, Strategies, and Applications. *Adv. Sci.* **2019**, *6* (19). <https://doi.org/10.1002/advs.201900813>.

- (23) Quirós-Solano, W. F.; Gaio, N.; Silvestri, C.; Pandraud, G.; Sarro, P. M. PEDOT:PSS: A Conductive and Flexible Polymer for Sensor Integration in Organ-on-Chip Platforms. *Procedia Eng.* **2016**, *168*, 1184–1187. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2016.11.401>.
- (24) Wojtowicz, J. A.; Polak, R. J.; Zaslowsky, J. A. Synthesis of 3-Alkoxyoxetanes. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (16), 2232–2236. <https://doi.org/10.1021/jo00815a007>.
- (25) Kurbanov, S.; Sirit, A.; Sen, N. INVESTIGATION OF THE ALKYLATION OF ALDOXIMES AND KETOXIMES WITH α -EPOXIDES. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31* (6), 681–688. <https://doi.org/10.1080/00304949909355349>.
- (26) Zhang, J.; Luo, Y.; Xiong, Y.; Yu, Y.; Tu, Z.; Long, Z.; Lai, X.; Chen, H.; Luo, Y.; Weng, J.; Lu, G. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Substituted Pyrimidines as Potential Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (15), 7268–7274. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00235>.
- (27) Vermote, A.; Brackman, G.; Risseuw, M. D. P.; Coenye, T.; Van Calenbergh, S. Novel Hamamelitannin Analogues for the Treatment of Biofilm Related MRSA Infections—A Scaffold Hopping Approach. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 757–770. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.056>.
- (28) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Giorgioni, G.; Quaglia, W.; Amantini, C.; Morelli, M. B.; Santoni, G.; Battiti, F. O.; Vistoli, G.; Cilia, A.; Piergentili, A. Chemical Manipulations on the 1,4-Dioxane Ring of 5-HT_{1A} Receptor Agonists Lead to Antagonists Endowed with Antitumor Activity in Prostate Cancer Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 461–473. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.056>.
- (29) Duclos, R. I.; Makriyannis, A. Syntheses of All Four Stereoisomers Which Are Conformationally Constrained 1,4-Dioxanyl Analogs of the Antineoplastic Ether Lipid Et-18-OCH₃. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (23), 6156–6163. <https://doi.org/10.1021/jo00049a021>.
- (30) Škarić, V.; Čaplar, V.; Škarić, Đ.; Žinić, M. From Nucleosides, Their Acyclo- and Anhydro-Analogues to Chiral Complementary Lariat Ethers. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (15), 1821–1824. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)74339-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74339-1)

5.

- (31) Škarić, V.; Čaplar, V.; Škarić, Đ.; Žinić, M. Regioselective Transformations of 2',3'-Seconucleosides into Anhydro Structures and Chiral Crown Ethers. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75 (2), 493–506. <https://doi.org/10.1002/hlca.19920750209>.
- (32) Morrison, G. A.; Watson, W. J. W. Cleavage of Steroidal α -Hydroxy Acetals with Methylmagnesium Iodide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, No. 7, 783–793. <https://doi.org/10.1039/P19930000783>.
- (33) Hosten, N. G. C.; Tavernier, D.; Anteunis, M. J. O. A Configuration-Retaining α , β -Diol to 1,4-Dioxane Conversion1. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **2010**, 94 (3), 183–186. <https://doi.org/10.1002/bscb.19850940305>.
- (34) Khan, S.; Li, H.; Zhao, C.; Wu, X.; Zhang, Y. J. Asymmetric Allylic Etherification of Vinylethylene Carbonates with Diols via Pd/B Cooperative Catalysis: A Route to Chiral Hemi-Crown Ethers. *Org. Lett.* **2019**, 21 (23), 9457–9462. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03663>.
- (35) Wilkinson, M. C.; Bell, R.; Landon, R.; Nikiforov, P. O.; Walker, A. J. A Mitsunobu Diol Cyclisation to Chiral Morpholines and Dioxanes. *Synlett* **2006**, No. 13, 2151–2153. <https://doi.org/10.1055/s-2006-948184>.
- (36) Stewart, G. W.; Brands, K. M. J.; Brewer, S. E.; Cowden, C. J.; Davies, A. J.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Hamilton, S. E.; Katz, J. D.; Keen, S. P.; Mullens, P. R.; Scott, J. P.; Wallace, D. J.; Wise, C. S. Process Development and Large-Scale Synthesis of a c-Met Kinase Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14 (4), 849–858. <https://doi.org/10.1021/op100101q>.
- (37) Del Bello, F.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Bonifazi, A.; Camalli, M.; Campi, G.; Giannella, M.; Matucci, R.; Nesi, M.; Pigini, M.; Quaglia, W.; Piergentili, A. 1,4-Dioxane, a Suitable Scaffold for the Development of Novel M 3 Muscarinic Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (4), 1783–1787. <https://doi.org/10.1021/jm2013216>.
- (38) Holmberg, L.; Lindberg, B.; Lindqvist, B. The Reaction between Epichlorohydrin and Polysaccharides: Part 2, Synthesis of Some Model Substances, with Cyclic Substituents. *Carbohydr. Res.* **1995**, 268 (1), 47–56.

[https://doi.org/10.1016/0008-6215\(94\)00293-O](https://doi.org/10.1016/0008-6215(94)00293-O).

- (39) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Giorgioni, G.; Petrelli, R.; Quaglia, W.; Altomare, A.; Falcicchio, A.; Matucci, R.; Vistoli, G.; Piergentili, A. Novel Muscarinic Acetylcholine Receptor Hybrid Ligands Embedding Quinuclidine and 1,4-Dioxane Fragments. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 327–337. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.004>.
- (40) Lichtenthaler, F. W.; Nakagawa, T.; Yoshimura, J. Nucleoside, II. Theophyllin-Nucleoside Der 3-Amino-3-Desoxy- β -D-Glucose, -Mannose Und -Galaktose. *Chem. Ber.* **1967**, *100* (6), 1833–1844. <https://doi.org/10.1002/cber.19671000609>.
- (41) Schreier, E.; Stöhr, G.; Hardegger, E. Zur Kenntnis Der Zucker-Osazone. 5 Mitteilung. Abbau von Vier 3,6-Anhydro-Hexose-Phenylosotriazolen Zu Kristallisierten Antipoden Dialdehyd-Hydraten. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37* (2), 574–583. <https://doi.org/10.1002/hlca.19540370221>.
- (42) El Sous, M.; Khoo, M. L.; Holloway, G.; Owen, D.; Scammells, P. J.; Rizzacasa, M. A. Total Synthesis of (-)-Episilvestrol and (-)-Silvestrol. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (41), 7835–7838. <https://doi.org/10.1002/anie.200702700>.
- (43) Maeda, M.; Kajimoto, N.; Yamaizumi, Z.; Okamoto, Y.; Nagahara, K.; Takayanagi, H. Synthesis of a Novel Dioxane Nucleoside Having Two Bases, 2(R)-(5-Fluorouracil-1-Yl)-5(R)-Hydroxymethyl-3(R)-(Uracil-1-Yl)-1,4-Dioxane and Its 2(S)-Isomer, from Uridine. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (39), 6841–6844. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01613-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01613-4).
- (44) Vinter, A.; Avdagic, A.; Stimac, V.; Palej, I.; Cikos, A.; Sunjic, V.; Alihodzic, S. An Expedient Method for the Preparation of 2-Hydroxy-1,4-Dioxane and Its Use in Reductive Alkylation of Amines. *Synthesis* **2010**, No. 2, 255–258. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217101>.
- (45) Zuo, Y. J.; Chang, X. T.; Hao, Z. M.; Zhong, C. M. Copper-Catalyzed, Stereoconvergent, Cis -Diastereoselective Borylative Cyclization of ω - Mesylate- α , β -Unsaturated Esters and Ketones. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (30), 6323–6327. <https://doi.org/10.1039/c7ob01382e>.

- (46) Xie, X.; Stahl, S. S. Efficient and Selective Cu/Nitroxyl-Catalyzed Methods for Aerobic Oxidative Lactonization of Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (11), 3767–3770. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b01036>.
- (47) Müller, H.; Gabrielli, V.; Agoglitta, O.; Holl, R. Chiral Pool Synthesis and Biological Evaluation of C-Furanosidic and Acyclic LpxC Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 340–375. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.032>.
- (48) Löppenber, M.; Müller, H.; Pulina, C.; Oddo, A.; Teese, M.; Jose, J.; Holl, R. Synthesis and Biological Evaluation of Flexible and Conformationally Constrained LpxC Inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (36), 6056–6070. <https://doi.org/10.1039/c3ob41082j>.
- (49) Košiová, I.; Šimák, O.; Panova, N.; Buděšínský, M.; Petrová, M.; Rejman, D.; Liboska, R.; Páv, O.; Rosenberg, I. Inhibition of Human Thymidine Phosphorylase by Conformationally Constrained Pyrimidine Nucleoside Phosphonic Acids and Their “Open-Structure” Isosteres. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 145–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.12.026>.
- (50) Laine, D.; Fujita, M.; Ley, S. V. Dispiroketal in Synthesis. Part 24.1 Preparation and Use of Chiral 2,2'-Bis(Triisopropylsilyloxymethyl)Bi(Dihydropyran)s as New Protecting and Resolving Agents for 1,2-Diols. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1999**, No. 12, 1639–1645. <https://doi.org/10.1039/a900950g>.
- (51) Yu, Q.; Carlsen, P. Synthesis of a Novel, Optically Active Uridine Analog Containing a 1,4-Dioxane Sugar Moiety. Synthesis of the Corresponding Dinucleotide. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2009**, *28* (3), 220–237. <https://doi.org/10.1080/15257770902865407>.
- (52) Aparicio, F. J. L.; Benitez, F. Z.; Gonzalez, F. S. Synthesis and Properties of Some O -(2,2-Dialkoxyethyl)Glycolaldehydes. *Carbohydr. Res.* **1983**, *114* (2), 297–302. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(83\)88196-8](https://doi.org/10.1016/0008-6215(83)88196-8).
- (53) Aparicio, F. J. L.; Benitez, F. Z.; Gonzalez, F. S. Reactions between Diglycolaldehyde Dithioacetals and Some Nucleophiles. *Carbohydr. Res.* **1981**, *90* (2), 315–318. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)85929-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)85929-7).
- (54) Ardes-Guisot, N.; Ouled-Lahoucine, B.; Canet, I.; Sinibaldi, M. E. A

- Straightforward Route to Spiroketal. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (48), 8511–8513. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.151>.
- (55) Sauret-Cladière, S.; Jeminet, G. Synthesis of (+)-2,8-Dihydroxyethyl-1,4,7,10-Tetraoxaspiro[5.5]Undecane from (R)-4-Hydroxymethyl-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (3), 417–423. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(96\)00517-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(96)00517-4).
- (56) Evans, R. D.; Magee, J. W.; Schauble, J. H. Halocyclization of Unsaturated Alcohols and Carboxylic Acids Using Bis(Sym -Collidine)Iodine(I) Perchlorate. *Synthesis* **1988**, 1988 (11), 862–868. <https://doi.org/10.1055/s-1988-27731>.
- (57) Toshimitsu, A.; Aoai, T.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. Phenylselenenyl Chloride in Acetonitrile-Water. A Highly Convenient Reagent for Hydroxyselenation of Olefins and Preparation of Cyclic Ethers from Dienes. *Tetrahedron* **1985**, 41 (22), 5301–5306. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96781-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96781-X).
- (58) Tietze, L. F.; Heins, A.; Soleiman-Beigi, M.; Raith, C. Synthesis of Annulated 1,4-Dioxanes and Perhydro-1,4-Oxazines by Domino-Wacker-Carbonylation and Domino-Wacker-Mizoroki-Heck Reactions. *Heterocycles* **2009**, 77 (2), 1123–1146. [https://doi.org/10.3987/COM-08-S\(F\)91](https://doi.org/10.3987/COM-08-S(F)91).
- (59) Bai, Y.; Davis, D. C.; Dai, M. Synthesis of Tetrahydropyran/Tetrahydrofuran-Containing Macrolides by Palladium-Catalyzed Alkoxy carbonylative Macrolactonizations. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53 (25), 6519–6522. <https://doi.org/10.1002/anie.201403006>.
- (60) Pathak, T. P.; Gligorich, K. M.; Welm, B. E.; Sigman, M. S. Synthesis and Preliminary Biological Studies of 3-Substituted Indoles Accessed by a Palladium-Catalyzed Enantioselective Alkene Difunctionalization Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (23), 7870–7871. <https://doi.org/10.1021/ja103472a>.
- (61) Thiem, J.; Klaffke, W. Synthesis of Anhydro-Bridged Disaccharide Subunits of Anthracycline Antibiotics. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, No. 1, 76–78. <https://doi.org/10.1039/C39900000076>.
- (62) Tarselli, M. A.; Zuccarello, J. L.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. Gold(I)-Catalyzed

- Cascade Cyclization of Allenyl Epoxides. *Org. Lett.* **2009**, *11* (15), 3490–3492. <https://doi.org/10.1021/ol901391s>.
- (63) Liang, Q.; De Brabander, J. K. Heterocycles via Intramolecular Platinum-Catalyzed Propargylic Substitution. *Tetrahedron* **2011**, *67* (27–28), 5046–5053. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.03.115>.
- (64) Shaker, Y. M.; Omar, M. A.; Mahmoud, K.; Elhallouty, S. M.; El-Senousy, W. M.; Ali, M. M.; Mahmoud, A. E.; Abdel-Halim, A. H.; Soliman, S. M.; El Diwani, H. I. Synthesis, in Vitro and in Vivo Antitumor and Antiviral Activity of Novel 1-Substituted Benzimidazole Derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30* (5), 826–845. <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.979344>.
- (65) Pei, Q.; Zuccarello, G.; Ahlskog, M.; Inganäs, O. Electrochromic and Highly Stable Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Switches between Opaque Blue-Black and Transparent Sky Blue. *Polymer (Guildf)*. **1994**, *35* (7), 1347–1351. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(94\)90332-8](https://doi.org/10.1016/0032-3861(94)90332-8).
- (66) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Matsumoto, T.; Inagaki, T.; Takahashi, A. Synthesis of 3,4-Ethylenedioxythiophene (EDOT) from (Z)-But-2-Ene-1,4-Diol or But-2-Yne-1,4-Diol. *Heterocycles* **2010**, *82* (1), 449. [https://doi.org/10.3987/COM-10-S\(E\)16](https://doi.org/10.3987/COM-10-S(E)16).
- (67) Souza, J. P.; Melo, T.; de Oliveira, M. A. L.; Paniago, R. M.; de Souza, P. P.; Oliveira, L. C. A. V- or Mo-Modified Niobium Catalysts for Glycerin Conversion Reactions in the Presence of H₂O₂. *Appl. Catal. A Gen.* **2012**, *443–444*, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.07.041>.
- (68) Zong, K.; Madrigal, L.; Reynolds, J. 3, 4-Alkylenedioxy Ring Formation via Double Mitsunobu Reactions: An Efficient Route for the Synthesis of 3, 4-Ethylenedioxythiophene (EDOT) and 3, 4-. *Chem. Commun.* **2002**, 2498–2499.
- (69) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Del Solar, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. Unusual Totally Selective Cyclodimerization of Epoxides: Synthesis of a Pair of Diastereoisomers of Enantiopure 2,5-Disubstituted-1,4-Dioxanes with C₂ Symmetry. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (3), 477–481. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700486>.

- (70) Koppenhoefer, B.; Winter, W.; Bayer, E. Mikrobiologische Bildung von 2-(4-Bromphenyl)-2-Ethoxyoxiran Und Kristallstrukturanalyse Des Dimerisierungsprodukts meso-2,5-Bis(4-Bromphenyl)-2,5-Diethoxy-1,4-Dioxan. *Liebigs Ann. der Chemie* **1983**, 1983 (11), 1986–1995. <https://doi.org/10.1002/jlac.198319831113>.
- (71) Markó, I. E.; Schevenels, F. T. Anionic Cascade Reactions. One-Pot Assembly of (Z)-Chloro-Exo- Methylenetetrahydrofurans from β -Hydroxyketones. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1319–1325. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.148>.
- (72) Gaede, B.; Henry, R.; Chamberlin, S. A. Preparation and Structure Elucidation of 1,6,9,13-Tetraoxadispiro(4.2.4.2)Tetradecane. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37 (5), 1333–1335. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570370553>.
- (73) Meister, H. Darstellung Und Hydrolyse von 4-Halogenmethylen-1.3-Dioxolanen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 724 (1), 128–136. <https://doi.org/10.1002/jlac.19697240115>.
- (74) Meng, S.; Tian, T.; Wang, Y. H.; Meng, X. B.; Li, Z. J. Convergent Synthesis of Oligosaccharides on the Gram-Scale Using Cetyl Thioglycoside Based on a Hydrophobically Assisted Switching Phase Method. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14 (32), 7722–7730. <https://doi.org/10.1039/c6ob01267a>.
- (75) Pakulski, Z.; Cmoch, P. Study on the Synthesis of Regio- and Stereoisomers of the Disaccharide Unit of the OSW-1 Saponin. *Tetrahedron* **2015**, 71 (29), 4757–4769. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.05.058>.
- (76) Liu, D.; He, W.; Wang, Z.; Liu, L.; Wang, C.; Zhang, C.; Wang, C.; Wang, Y.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Wu, X.; Wu, L.; Xie, W. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 3'-Benzylated Analogs of 3'- Epi-Neoponkoranol as Potent α -Glucosidase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 110, 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.029>.
- (77) Baeschlin, D. K.; Chaperon, A. R.; Charbonneau, V.; Green, L. G.; Ley, S. V.; Lücking, U.; Walther, E. Rapid Assembly of Oligosaccharides: Total Synthesis of a Glycosylphosphatidylinositol Anchor of Trypanosoma Brucei. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1999**, 37 (24), 3423–3428. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-124](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-124)

3773(19981231)37:24<3423::AID-ANIE3423>3.0.CO;2-I.

- (78) Jurgen, S.-B.; Bruno, B.; Andrea, V. Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides Synthesis of Mono- and Diethynylated Analogues of 2-Acetamido-2-Deoxy-D-Glucopyranose. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85* (8), 2235.
- (79) Hara, A.; Imamura, A.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. A New Chemical Approach to Human ABO Histo-Blood Group Type 2 Antigens. *Molecules* **2014**, *19* (1), 414–437. <https://doi.org/10.3390/molecules19010414>.
- (80) Zhang, W. Q.; He, Y.; Yu, Q.; Liu, H. P.; Wang, D. M.; Li, X. Bin; Luo, J.; Meng, X.; Qin, H. J.; Lucchi, N. W.; Udhayakumar, V.; Iyer, S. S.; Yang, Y.; Yu, P. Polyvalent Effect Enhances Diglycosidic Antiplasmodial Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.069>.
- (81) Michel, P.; Ley, S. V. Butane-2,3-Diacetals of Glyceraldehyde: A Stable Alternative to Glyceraldehyde Acetonide. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41* (20), 3898–3901. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20021018\)41:20<3898::AID-ANIE3898>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021018)41:20<3898::AID-ANIE3898>3.0.CO;2-B).
- (82) Michel, P.; Ley, S. V. Synthesis of Enantiomers of Butane-1,2-Diacetal-Protected Glyceraldehyde and of (R,R)-Butane-1,2-Diacetal-Protected Glycolic Acid. *Synthesis* **2003**, No. 10, 1598–1602. <https://doi.org/10.1055/s-2003-40519>.
- (83) Mames, A.; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. Direct, Catalytic Synthesis of Carbapenams via Cycloaddition/Rearrangement Cascade Reaction: Unexpected Acetylenes' Structure Effect. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (22), 7580–7587. <https://doi.org/10.1021/jo101355h>.
- (84) Meng, S.; Tian, T.; Han, D.; Wang, L. N.; Tang, S. G.; Meng, X. B.; Li, Z. J. Efficient Assembly of Oligomannosides Using the Hydrophobically Assisted Switching Phase Method. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (24), 6711–6722. <https://doi.org/10.1039/c5ob00730e>.
- (85) Baeschlin, D. K.; Chaperon, A. R.; Green, L. G.; Hahn, M. G.; Ince, S. J.; Ley, S. V. 1,2-Diacetals in Synthesis: Total Synthesis of a Glycosylphosphatidylinositol Anchor of Trypanosoma Brucei. *Chem. - A Eur. J.*

- 2000, 6 (1), 172–186. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3765\(20000103\)6:1<172::aid-chem172>3.3.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3765(20000103)6:1<172::aid-chem172>3.3.co;2-x).
- (86) Hachiya, I.; Yamamoto, T.; Inagaki, T.; Matsumoto, T.; Takahashi, A.; Mizota, I.; Shimizu, M. Two-Step Synthesis of 3,4-Ethylenedioxythiophene (EDOT) from 2,3-Butanedione. *Heterocycles* **2014**, 88 (1), 607–612. [https://doi.org/10.3987/COM-13-S\(S\)8](https://doi.org/10.3987/COM-13-S(S)8).
- (87) Neunhoeffer, O.; Paul, H. Eine Additionsverbindung Aus Diacetyl Und Glycerin. *J. fur Prakt. Chemie* **1957**, 4 (5–6), 257–259. <https://doi.org/10.1002/prac.19570040504>.
- (88) Carter, C. F.; Baxendale, I. R.; Pavey, J. B. J.; Ley, S. V. The Continuous Flow Synthesis of Butane-2,3-Diacetal Protected Building Blocks Using Microreactors. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (7), 1588–1595. <https://doi.org/10.1039/b924309g>.
- (89) Díez, E.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. Butane-2,3-Diacetal-Desymmetrized Glycolic Acid - A New Building Block for the Stereoselective Synthesis of Enantiopure α -Hydroxy Acids. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, 40 (15), 2906–2909. <https://doi.org/10.1039/b412788a>.
- (90) Ley, S. V.; Díez, E.; Dixon, D. J.; Guy, R. T.; Michel, P.; Nattrass, G. L.; Sheppard, T. D. Preparation of Enantiopure Butane-2,3-Diacetals of Glycolic Acid and Alkylation Reactions Leading to α -Hydroxyacid and Amide Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2 (24), 3608–3617. <https://doi.org/10.1039/B412788A>.
- (91) Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. Preparation of Desymmetrised Meso-Tartrate Derivatives-Synthesis and Utility of (R,R,R,S)-2,3-Butane Diacetal Protected Dimethyl Tartrate. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. I* **1999**, No. 12, 1631–1633. <https://doi.org/10.1039/a902733e>.
- (92) Mariet, N.; Pellissier, H.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. Dialkylation of Various Butane-2,3-Diacetals Using Allylsilane and 1,8-Bis(Trimethylsilyl)-2,6-Octadiene. *European J. Org. Chem.* **2004**, 18 (12), 2679–2691. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400042>.

- (93) Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V. The Total Synthesis of (+)-Aspicilin Using 2,3-Butane Diacetal Protected Butane Tetrols via a Chiral Memory Protocol. *Can. J. Chem.* **2001**, *79* (11), 1668–1680. <https://doi.org/10.1139/cjc-79-11-1668>.
- (94) Carter, C. F.; Baxendale, I. R.; O'Brien, M.; Pavey, J. B. J.; Ley, S. V. Synthesis of Acetal Protected Building Blocks Using Flow Chemistry with Flow I.R. Analysis: Preparation of Butane-2,3-Diacetal Tartrates. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (22), 4594–4597. <https://doi.org/10.1039/b917289k>.
- (95) Buckler, J. N.; Schwartz, B. D.; Banwell, M. G. The Synthesis of Polyfunctionalized, Cyclohexene-Based Chirons from Tartaric Acid. *Heterocycles* **2017**, *95* (1), 290–303. [https://doi.org/10.3987/COM-16-S\(S\)18](https://doi.org/10.3987/COM-16-S(S)18).
- (96) Forbes, D. C.; Bettigeri, S. V.; Pischek, S. C. Highly Stereoselective Methylene Transfers onto Butanediactal-Protected Chiral Non-Racemic Sulfinyl Imines Using S-Ylide Technology. *Chem. Commun.* **2009**, No. 14, 1882. <https://doi.org/10.1039/b822779a>.
- (97) Kleinbeck, F.; Fettes, G. J.; Fader, L. D.; Carreira, E. M. Total Synthesis of Bafilomycin A 1. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (12), 3598–3610. <https://doi.org/10.1002/chem.201102797>.
- (98) Wegmann, M.; Bach, T. Stereoselective Synthesis of a Highly Oxygenated δ -Lactone Related to the Core Structure of (-)-Enterocin. *Synth.* **2017**, *49* (1), 209–217. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562539>.
- (99) Ley, S. V.; Owen, D. R.; Wesson, K. E. Rapid Access to Rare Natural Pyranosides Using 1,2-Diacetal Protected Intermediates. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1997**, No. 19, 2805–2806. <https://doi.org/10.1039/a705360f>.
- (100) Herczeg, M.; Demeter, F.; Mezo, E.; Pap, M.; Borbás, A. Simultaneous Application of Arylmethylene Acetal and Butane Diacetal Groups for Protection of Hexopyranosides: Synthesis and Chemoselective Ring-Opening Reactions. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (26), 5730–5741. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500732>.
- (101) Puchner, C.; Eixelsberger, T.; Nidetzky, B.; Brecker, L. Binding Pattern of

- Intermediate UDP-4-Keto-Xylose to Human UDP-Xylose Synthase: Synthesis and STD NMR of Model Keto-Saccharides. *Carbohydr. Res.* **2017**, *437*, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.11.001>.
- (102) Montchamp, J. L.; Tian, F.; Hart, M. E.; Frost, J. W. Butane 2,3-Bisacetal Protection of Vicinal Diequatorial Diols. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3897–3899. <https://doi.org/10.1021/jo960170n>.
- (103) Hense, A.; Ley, S. V.; Osborn, H. M. I.; Owen, D. R.; Poisson, J. F.; Warriner, S. L.; Wesson, K. E. Direct Preparation of Diacetals from 1,2-Diketones and Their Use as 1,2-Diol Protecting Groups. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1997**, No. 14, 2023–2031. <https://doi.org/10.1039/a702497e>.
- (104) Douglas, N. L.; Ley, S. V.; Osborn, H. M. I.; Owen, D. R.; Priepke, H. W. M.; Warriner, S. L. Direct Protection of 1,2-Diols from α -Diketones. *Synlett* **1996**, *1996* (08), 793–795. <https://doi.org/10.1055/s-1996-5523>.
- (105) Fontenelle, C. Q.; Kuppala, R.; Light, M.; Linclau, B. Isolation and Characterisation of an Unexpected Byproduct in the Regioselective Butane Diacetal Protection of α -Methyl Galactopyranoside. *Carbohydr. Res.* **2018**, *455*, 14–17. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2017.10.023>.
- (106) Verges, A.; Cambon, E.; Barbe, S.; Salamone, S.; Le Guen, Y.; Moulis, C.; Mulard, L. A.; Remaud-Siméon, M.; André, I. Computer-Aided Engineering of a Transglycosylase for the Glucosylation of an Unnatural Disaccharide of Relevance for Bacterial Antigen Synthesis. *ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 1186–1198. <https://doi.org/10.1021/cs501288r>.
- (107) Wan, I. C. S.; Witte, M. D.; Minnaard, A. J. From D-to l-Monosaccharide Derivatives via Photodecarboxylation-Alkylation. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7669–7673. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03016>.
- (108) Stick, R. V.; Stubbs, K. A. From Glycoside Hydrolases to Thioglycoligases: The Synthesis of Thioglycosides. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (2), 321–335. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.12.004>.
- (109) Lopez, O. L.; Fernández-Bolaños, J. G.; Lillelund, V. H.; Bols, M. Aziridines as a Structural Motif to Conformational Restriction of Azasugars. *Org. Biomol.*

- Chem.* **2003**, *1* (3), 478–482. <https://doi.org/10.1039/b210038j>.
- (110) Sun, Y.; Nitz, M. Syntheses of Carbocyclic Analogues of α -D-Glucosamine, α -D-Mannose, α -D-Mannuronic Acid, β -l-Idosamine, and β -l-Gulose. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (17), 7401–7410. <https://doi.org/10.1021/jo301240j>.
- (111) Meng, C.; Sasmal, A.; Zhang, Y.; Gao, T.; Liu, C. C.; Khan, N.; Varki, A.; Wang, F.; Cao, H. Chemoenzymatic Assembly of Mammalian O-Mannose Glycans. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (29), 9003–9007. <https://doi.org/10.1002/anie.201804373>.
- (112) Shing, T. K. M.; Chen, Y.; Wu, H. T. Serendipitous Synthesis and Configurational Assignment of (-)-Gabosine J. *Synlett* **2012**, *23* (12), 1793–1796. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290402>.
- (113) Cmoch, P.; Pakulski, Z. Comparative Investigations on the Regioselective Mannosylation of 2,3,4-Triols of Mannose. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (12), 1494–1503. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.05.032>.
- (114) Marwood, R. D.; Riley, A. M.; Jenkins, D. J.; Potter, B. V. L. Synthesis of Adenophostin A and Congeners Modified at Glucose. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *3* (12), 1935–1947. <https://doi.org/10.1039/b001386m>.
- (115) Zhang, Y.; Meng, C.; Jin, L.; Chen, X.; Wang, F.; Cao, H. Chemoenzymatic Synthesis of α -Dystroglycan Core M1 O-Mannose Glycans. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (58), 11654–11657. <https://doi.org/10.1039/c5cc02913a>.
- (116) Painter, G. F.; Eldridge, P. J.; Falshaw, A. Syntheses of Tetrahydroxyazepanes from Chiro-Inositols and Their Evaluation as Glycosidase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12* (1), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.003>.
- (117) Liu, C.; Riley, A. M.; Yang, X.; Shears, S. B.; Potter, B. V. L. Synthesis and Biological Activity of D- and L-Chiro-Inositol 2,3,4,5-Tetrakisphosphate: Design of a Novel and Potent Inhibitor of Ins(3,4,5,6)P₄ 1-Kinase/Ins(1,3,4)P₃ 5/6-Kinase. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (18), 2984–2989. <https://doi.org/10.1021/jm000553k>.
- (118) Begum, L.; Box, J. M.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Humphreys, J. L.; Lowes, D. J.; Morris, G. A.; Redon, P. M.; Walker, F. M.; Whitehead, R. C.

- Diffluorinated Analogues of Shikimic Acid. *Tetrahedron* **2003**, 59 (26), 4827–4841. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00697-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00697-5).
- (119) Linderoth, L.; Peters, G. H.; Jørgensen, K.; Madsen, R.; Andresen, T. L. Synthesis of Sn-1 Functionalized Phospholipids as Substrates for Secretory Phospholipase A2. *Chem. Phys. Lipids* **2007**, 146 (1), 54–66. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2006.12.006>.
- (120) Blanco, B.; Prado, V.; Lence, E.; Otero, J. M.; Garcia-Doval, C.; Van Raaij, M. J.; Llamas-Saiz, A. L.; Lamb, H.; Hawkins, A. R.; González-Bello, C. Mycobacterium Tuberculosis Shikimate Kinase Inhibitors: Design and Simulation Studies of the Catalytic Turnover. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (33), 12366–12376. <https://doi.org/10.1021/ja405853p>.
- (121) Armesto, N.; Ferrero, M.; Fernandez, S.; Gotor, V. Efficient Synthesis of (-)-Methyl 3-Epi-Shikimate and Methyl 3-Epi-Quinate by One-Pot Selective Protection of Trans-1,2-Diols. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (45), 8759–8762. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01507-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01507-0).
- (122) Dinh, T. N.; Chen, A.; Chai, C. L. L. A Pattern Recognition Approach to 14-Epi-Hydrophenanthrene Core of the Morphine Alkaloids Based on Shikimic Acid. *Tetrahedron* **2011**, 67 (19), 3363–3368. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.03.063>.
- (123) Carbain, B.; Hitchcock, P. B.; Streicher, H. New Aspects of the Hunsdiecker-Barton Halodecarboxylation-Syntheses of Phospha-Shikimic Acid and Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (20), 2717–2719. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.03.044>.
- (124) Austin, K. A. B.; Banwell, M. G.; Loong, D. T. J.; Rae, A. D.; Willis, A. C. A Chemoenzymatic Total Synthesis of the Undecenolide (-)-Cladospolide B via a Mid-Stage Ring-Closing Metathesis and a Late-Stage Photo-Rearrangement of the E-Isomer. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (6), 1081–1088. <https://doi.org/10.1039/B417685E>.
- (125) Buckler, J. N.; Taher, E. S.; Fraser, N. J.; Willis, A. C.; Carr, P. D.; Jackson, C. J.; Banwell, M. G. The Synthesis of Certain Derivatives and Analogues of (-)-

- and (+)-Galanthamine and an Assessment of Their Capacities to Inhibit Acetylcholine Esterase. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (15), 7869–7886. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01062>.
- (126) Verardo, G.; Strazzolini, P.; G. Giumanini, A. Addition of a Methylene Group across the Ester Carbonyl Function. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (26), 3011–3012. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96270-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96270-1).
- (127) Duncan, R.; Drueckhammer, D. G. Phosphorothioate and Phosphoramidate Analogs of Dihydroxyacetone Phosphate. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (11), 1733–1736. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60764-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60764-5).
- (128) Jiang, J. B.; Urbanski, M. J.; Hajos, Z. G. Total Synthesis of Dioxane Analogs Related to Zoapatanol. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (12), 2001–2005. <https://doi.org/10.1021/jo00160a012>.
- (129) Fischer, E. Ueber Die Verbindungen Der Zucker Mit Den Alkoholen Und Ketonen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1895**, *28* (1), 1145–1167. <https://doi.org/10.1002/cber.189502801248>.
- (130) Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Młochowski, J. Selective Oxidation of Primary Hydroxy Groups in Primary-Secondary Diols. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (15), 2177–2180. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(90\)80102-R](https://doi.org/10.1016/0040-4039(90)80102-R).
- (131) Kashiwagi, Y.; Chiba, S.; Anzai, J. I. Oxidation of Alcohols with Nitroxyl Radical under Polymer-Supported Two-Phase Conditions. *New J. Chem.* **2003**, *27* (11), 1545–1549. <https://doi.org/10.1039/b307190c>.
- (132) Hesse, G.; Urbanek, F. Halogenierte Cyclooctanone Und Ihre Favorski-Umlagerung. *Chem. Ber.* **1958**, *91* (12), 2733–2742. <https://doi.org/10.1002/cber.19580911228>.
- (133) Martis, A.; Luridiana, A.; Frongia, A.; Arca, M.; Sarais, G.; Aitken, D. J.; Guillot, R.; Secci, F. Acid-Catalyzed Reaction of 2-Hydroxycyclobutanone with Benzylic Alcohols. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (47), 10053–10063. <https://doi.org/10.1039/c7ob02545a>.
- (134) Griffiths, D.; Gutsche, D. Synthesis of Mandelaldehyde Dimers. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (16), 2184–2186.

- (135) Madelung, W.; Oberwegner, M. E. Untersuchungen in Der Reihe Der Drei- Und Sechsgliedrig-cyclischen Oxidverbindungen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490 (1), 201–235. <https://doi.org/10.1002/jlac.19314900108>.
- (136) Jedlinski, Z.; Majnusz, J. Über Die Synthese Und Eigenschaften Einiger Isomeren Chlorhydroxyaldehyde. *Tetrahedron* **1969**, 25 (15), 2963–2972. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82829-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82829-5).
- (137) Simmross, F.-M.; Weyerstahl, P. Terpene Und Terpen-Derivate, XI Synthese Und Reduktionen von β -Santalenon $\langle$ 4-Methyl-1-(2-Methyl-3-Methylenbicyclo[2.2.1]Hept-2-Yl)-3-Penten-2-On $\rangle$. *Liebigs Ann. der Chemie* **1981**, 1981 (6), 1089–1099. <https://doi.org/10.1002/jlac.198119810614>.
- (138) Schlenk, H.; Lamp, B. G.; Wallace DeHaas, B. Syntheses of Derivatives of Dihydroxyacetone and of Glycerides. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (10), 2550–2552. <https://doi.org/10.1021/ja01130a027>.
- (139) Hirayama, S.; Wada, N.; Nemoto, T.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H. Synthesis and Pharmacology of a Novel κ Opioid Receptor (KOR) Agonist with a 1,3,5-Trioxazatriquinane Skeleton. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5 (8), 868–872. <https://doi.org/10.1021/ml5000542>.
- (140) Fuchs, B.; Elleneweig, A.; Burkert, U. Structure and Conformation of Heterocycles. 13. Conformational Analysis of 2,3-DI(R)OXY-1,4-Dioxanes: Anomeric and Gauche Effects. *Tetrahedron* **1984**, 40 (11), 2011–2021. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)88441-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88441-6).
- (141) Roskamp, E. J.; Johnson, C. R. Generation and Rearrangements of Oxonium Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (19), 6062–6063. <https://doi.org/10.1021/ja00279a077>.
- (142) Oku, A.; Murai, N.; Baird, J. Three- and Four-Carbon Elongating Ring Expansion of Cyclic Acetals to Medium-Sized Dioxacycloalkenones. Use of the Intramolecular Formation of Oxonium Ylides. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 2123–2129. <https://doi.org/10.1021/jo961844x>.
- (143) Mori, T.; Oku, A. Catalysis of Chlorosilane on the Ring-Expansion of Cyclic

- Acetals Bearing a Carbene Precursor. Lewis Acid–Base Effect on the Oxonium Ylide Intermediate. *Chem. Commun.* **1999**, No. 14, 1339–1340. <https://doi.org/10.1039/a903928g>.
- (144) Muthusamy, S.; Krishnamurthi, J.; Suresh, E. Multicomponent Reactions Involving Tricyclooxonium Ylide Intermediate: Diastereoselective Synthesis of Mono- and Bisalkoxyoctahydro-1,4-Benzodioxocin-6(5H)-One Frameworks. *Chem. Commun. (Camb)*. **2007**, 4 (8), 861–863. <https://doi.org/10.1039/b613008a>.
- (145) Jaouhari, R.; Maillard, B.; Filliatre, C.; Villenave, J.-J. A Free-Radical Acetonylation Method. *Synthesis* **1982**, 1982 (09), 760–763. <https://doi.org/10.1055/s-1982-29934>.
- (146) Wei, W.-T.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Copper-Catalyzed Oxidative α -Alkylation of α -Amino Carbonyl Compounds with Ethers via Dual C(Sp³)-H Oxidative Cross-Coupling. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (8), 1703–1707. <https://doi.org/10.1002/adsc.201301091>.
- (147) Galust'yan, G. G. Homolytic Addition of Cyclic Ethers to Crotonic Acid. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35 (1), 33–36. <https://doi.org/10.1007/BF02251657>.
- (148) Ji, J.; Liu, P.; Sun, P. Peroxide Promoted Tunable Decarboxylative Alkylation of Cinnamic Acids to Form Alkenes or Ketones under Metal-Free Conditions. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (35), 7546–7549. <https://doi.org/10.1039/C5CC01762A>.
- (149) Ji, P.; Liu, Y.-F.; Xu, J.; Luo, W.; Liu, Q.; Guo, C. Transition-Metal-Free Oxidative Decarboxylative Cross Coupling of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids with Cyclic Ethers under Air Conditions: Mild Synthesis of α -Oxyalkyl Ketones. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (6), 2965–2971. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02993>.
- (150) Hu, Z.; Tang, Y.; Zhang, S.; Li, X.; Du, X.; Xu, X. MnO₂-Catalyzed Oxidative Alkylation of Enamides with Ethers via C(Sp³)-H/C(Sp²)-H Cross-Dehydrogenative Coupling and Hydrolysis Sequence. *Synlett* **2015**, 26 (18), 2557–2560. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560180>.
- (151) Chu, X.-Q.; Meng, H.; Zi, Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Metal-Free Oxidative Direct

- C(Sp³)-H Bond Functionalization of Ethers with [Small Alpha],[Small Alpha]-Diaryl Allylic Alcohols. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (68), 9718–9721. <https://doi.org/10.1039/C4CC04282D>.
- (152) Ota, E.; Mikame, Y.; Hirai, G.; Nishiyama, S.; Sodeoka, M. Photochemical and Additive-Free Coupling Reaction of α -Cumyl α -Keto Esters via Intermolecular C-H Bond Activation. *Synlett* **2016**, 27 (7), 1128–1132. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561098>.
- (153) Reckenthäler, M.; Neudörfl, J.-M.; Zorlu, E.; Griesbeck, A. G. Combined Photoredox and Lewis Acid Catalyzed α -Hydroxyalkylation of Cyclic Ethers with Aromatic Ketones. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (16), 7211–7216. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01085>.
- (154) Yamada, K. I.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. Radical Addition of Ethers to Imines Initiated by Dimethylzinc. *Org. Lett.* **2002**, 4 (20), 3509–3511. <https://doi.org/10.1021/ol0266572>.
- (155) Clerici, A.; Cannella, R.; Pastori, N.; Panzeri, W.; Porta, O. A Free Radical Mannich Type Reaction: Selective α -CH Aminomethylation of Ethers by Ti(III)/t-BuOOH System under Aqueous Acidic Conditions. *Tetrahedron* **2006**, 62 (25), 5986–5994. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.04.014>.
- (156) Liu, D.; Liu, C.; Li, H.; Lei, A. Direct Functionalization of Tetrahydrofuran and 1,4-Dioxane: Nickel-Catalyzed Oxidative C(Sp³)-H Arylation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52 (16), 4453–4456. <https://doi.org/10.1002/anie.201300459>.
- (157) Wang, Q.; Lou, J.; Wu, P.; Wu, K.; Yu, Z. Iron-Mediated Oxidative C-H Alkylation of S,S -Functionalized Internal Olefins via C(Sp²)-H/C(Sp³)-H Cross-Coupling. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359 (17), 2981–2998. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700654>.
- (158) Liu, D.; Liu, C.; Li, H.; Lei, A. Copper-Catalysed Oxidative C–H/C–H Coupling between Olefins and Simple Ethers. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (27), 3623. <https://doi.org/10.1039/c4cc00867g>.
- (159) Amanda, S.; Ahlburg, A.; Madsen, R. Dimethylzinc-Initiated Radical Coupling of *b* -Bromostyrenes with Ethers and Amines. **2015**, No. entry 2, 16272–16279.

<https://doi.org/10.1002/chem.201502429>.

- (160) Paul, S.; Guin, J. Radical C(Sp³)-H Alkenylation, Alkynylation and Allylation of Ethers and Amides Enabled by Photocatalysis. *Green Chem.* **2017**, *19* (11), 2530–2534. <https://doi.org/10.1039/C7GC00840F>.
- (161) Zhao, J.; Zhou, W.; Han, J.; Li, G.; Pan, Y. Iron-Catalyzed Alkenylation of Cyclic Ethers via Decarboxylative Sp³(C)-Sp²(C) Coupling. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (48), 6507–6510. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.082>.
- (162) Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. Photocatalytic α -Acylation of Ethers. *Org. Lett.* **2017**, *19* (14), 3727–3730. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01552>.
- (163) Citterio, A.; Filippini, L. Homolytic C-Alkylation of Aldoximes. *Synthesis* **1986**, *1986* (06), 473–474. <https://doi.org/10.1055/s-1986-31677>.
- (164) Liu, Z. Q.; Sun, L.; Wang, J. G.; Han, J.; Zhao, Y. K.; Zhou, B. Free-Radical-Initiated Coupling Reaction of Alcohols and Alkynes: Not Co but C-C Bond Formation. *Org. Lett.* **2009**, *11* (6), 1437–1439. <https://doi.org/10.1021/ol900145u>.
- (165) Zhang, Y.; Li, C. J. Microwave-Assisted Direct Addition of Cycloethers to Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (41), 7581–7584. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.08.122>.
- (166) Deng, H. P.; Fan, X. Z.; Chen, Z. H.; Xu, Q. H.; Wu, J. Photoinduced Nickel-Catalyzed Chemo- and Regioselective Hydroalkylation of Internal Alkynes with Ether and Amide α -Hetero C(Sp³)-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (38), 13579–13584. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b08158>.
- (167) Zhang, R.-Y.; Xi, L.-Y.; Zhang, L.; Liang, S.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. Metal-Free Alkynylation of α -C-H Bonds of Ethers with Ethynylbenziodoxolones. *RSC Adv.* **2014**, *4* (97), 54349–54353. <https://doi.org/10.1039/C4RA09646K>.
- (168) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. Photochemically Induced Radical Transformation of C(Sp³)-H Bonds to C(Sp³)-CN Bonds. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5928–5931. <https://doi.org/10.1021/ol202659e>.
- (169) Grochowski, E.; Bolesławska, T.; Jurchak, J. Reaction of Diethyl Azodicarboxylate with Ethers in the Presence of N-Hydroxyimides as Catalysts.

- Synthesis* **1977**, 1977 (10), 718–720. <https://doi.org/10.1055/s-1977-24550>.
- (170) Pojer, P. Cleavage of Ethers to Aldehydes (and Alcohols). *Aust. J. Chem.* **1979**, 32 (12), 2787. <https://doi.org/10.1071/CH9792787>.
- (171) Callaway, E. DeepMind's AI Predicts Structures for a Vast Trove of Proteins. *Nature* **2021**, 595 (7869), 635–635. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02025-4>.
- (172) Hronowski, L. J. J.; Szarek, W. A. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyrimidine Nucleoside Analogs of 1,4-Oxathiane, 1,4-Dithiane, and 1,4-Dioxane. *J. Med. Chem.* **1982**, 25 (5), 522–526. <https://doi.org/10.1021/jm00347a008>.
- (173) Wang, Q.; Geng, H.; Chai, W.; Zeng, X.; Xu, M.; Zhu, C.; Fu, R.; Yuan, R. Copper-Catalyzed Formation of C–O Bonds by Oxidative Coupling of Benzylic Alcohols with Ethers. *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (31), 6850–6853. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402885>.
- (174) Alonso, M. E.; del Carmen García, M. Kinetics of the Dirhodium Tetraacetate Catalyzed Decomposition of Ethyl Diazoacetate in 1,4-Dioxane. Is Nitrogen Involved in the Transition State? *Tetrahedron* **1989**, 45 (1), 69–76. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(89\)80034-1](https://doi.org/10.1016/0040-4020(89)80034-1).
- (175) Fraile, J. M.; López-Ram-de-Viu, P.; Mayoral, J. A.; Roldán, M.; Santafé-Valero, J. Enantioselective C–H Carbene Insertions with Homogeneous and Immobilized Copper Complexes. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (17), 6075. <https://doi.org/10.1039/c1ob05499f>.
- (176) Jiménez-Osés, G.; Vispe, E.; Roldán, M.; Rodríguez-Rodríguez, S.; López-Ram-de-Viu, P.; Salvatella, L.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M. Stereochemical Outcome of Copper-Catalyzed C–H Insertion Reactions. An Experimental and Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (12), 5851–5857. <https://doi.org/10.1021/jo400415b>.
- (177) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The Use of Spirocyclic Scaffolds in Drug Discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24 (16), 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>.

- (178) Hiesinger, K.; Dar'in, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (1), 150–183. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01473>.
- (179) Gadekar, P. K.; Roychowdhury, A.; Kharkar, P. S.; Khedkar, V. M.; Arkile, M.; Manek, H.; Sarkar, D.; Sharma, R.; Vijayakumar, V.; Sarveswari, S. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Azaspiro Analogs of Linezolid as Antibacterial and Antitubercular Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.001>.
- (180) Balsamo, A.; Giorgi, I.; Lapucci, A.; Lucacchini, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Martini, C.; Rossi, A. 3-[(2-Ethoxyphenoxy)Methyl]Piperidine Derivatives. Synthesis and Antidepressant Activity. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (1), 222–225. <https://doi.org/10.1021/jm00384a040>.
- (181) Weng, Z.; Wei, W.; Dong, X.; Hu, Y.; Huang, S.; Liu, T.; Xie, X. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperidin-4-Ol Derivatives. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **2012**, *143* (2), 303–308. <https://doi.org/10.1007/s00706-011-0645-9>.
- (182) Someya, H.; Kondoh, A.; Sato, A.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. A New Approach to 4-Aryl-1,3-Butanediols by Cobalt-Catalyzed Sequential Radical Cyclization-Arylation Reaction of Silicon-Tethered 6-Iodo-1-Hexene Derivatives. *Synlett* **2006**, No. 18, 3061–3064. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951508>.
- (183) Soukri, M.; Lazar, S.; Pujol, M. D.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. Synthesis of New Compounds Containing the 2,3-Dihydro[1,4]Dioxino[2,3-b]Pyridine Heterocyclic System as a Substructure. *Tetrahedron* **2003**, *59* (20), 3665–3672. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00513-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00513-1).
- (184) Dang, Z.; Yang, Y.; Ji, R.; Zhang, S. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Fluoroquinolones Containing Substituted Piperidines. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (16), 4523–4526. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.05.093>.

- (185) Keeling, S. P.; Campbell, I. B.; Coe, D. M.; Cooper, T. W. J.; Hardy, G. W.; Jack, T. I.; Jones, H. T.; Needham, D.; Shipley, T. J.; Skone, P. A.; Sutton, P. W.; Weingarten, G. A.; Macdonald, S. J. F. Efficient Synthesis of an α -Trifluoromethyl- α -Tosyloxymethyl Epoxide Enabling Stepwise Double Functionalisation to Afford CF₃-Substituted Tertiary Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (34), 5101–5104. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.06.011>.
- (186) Dunitz, J. D. Medium-Ring Compounds. XX. Caprolactam Hydrochloride. **1975**, 270–272.
- (187) Ciaccio, J. A.; Drahus, A. L.; Meis, R. M.; Tingle, C. T.; Smrcka, M.; Geneste, R. “Instant Methylide” Modification of the Corey–Chaykovsky Epoxide Synthesis. *Synth. Commun.* **2003**, 33 (12), 2135–2143. <https://doi.org/10.1081/SCC-120021041>.
- (188) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Judd, D. B. The Symbiotic Relationship Between Drug Discovery and Organic Chemistry. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, 26 (6), 1196–1237. <https://doi.org/10.1002/chem.201903232>.
- (189) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (14), 5845–5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.
- (190) Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. Rings in Clinical Trials and Drugs: Present and Future. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (13), 8699–8712. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.2C00473/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM2C00473_0009.GIF.
- (191) Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. Two- and Three-dimensional Rings in Drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, 83 (4), 450–461. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12260>.
- (192) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (24), 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
- (193) Zheng, Y.-J. J.; Tice, C. M. The Utilization of Spirocyclic Scaffolds in Novel

- Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11* (9), 831–834. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1195367>.
- (194) Subbaiah, M. A. M.; Meanwell, N. A. Bioisosteres of the Phenyl Ring: Recent Strategic Applications in Lead Optimization and Drug Design. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (19), 14046–14128. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.1C01215/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM1C01215_0140.GIF.
- (195) Baud, M. Selected Applications of Spirocycles in Medicinal Chemistry. In *Spiro Compounds*; Wiley, 2022; pp 9–34. <https://doi.org/10.1002/9781119567646.ch2>.
- (196) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V. Emerging Building Blocks for Medicinal Chemistry: Recent Synthetic Advances. *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6478–6510. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100857>.
- (197) Entrena, A.; Campos, J.; Gómez, J. A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. A New Systematization of the Conformational Behavior of Seven-Membered Rings. Isoclinal Anomeric and Related Orientations ¹. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (2), 337–349. <https://doi.org/10.1021/jo951950j>.
- (198) Grygorenko, O. O.; Demenko, D.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. Following Ramachandran 2: Exit Vector Plot (EVP) Analysis of Disubstituted Saturated Rings. *New J. Chem.* **2018**, *42* (11), 8355–8365. <https://doi.org/10.1039/C7NJ05015A>.
- (199) Tripathi, S.; Maity, J. K.; Achari, B.; Mandal, S. B. Bicyclic Nucleoside Analogues from D-Glucose: Synthesis of Chiral as Well as Racemic 1,4-Dioxepane Ring-Fused Derivatives. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340* (6), 1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.02.007>.
- (200) Campos, J.; Dominguez, J.; Gallo, M.; Espinosa, A. From a Classic Approach in Cancer Chemotherapy Towards Differentiation Therapy: Acyclic and Cyclic Seven-Membered 5-Fluorouracil O,N-Acetals. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6* (18), 1797–1810. <https://doi.org/10.2174/1381612003398627>.
- (201) Zhao, H.-Y.; Lan, Q.; Wang, Y.-Q.; Liao, H.-B.; Wang, H.-S.; Liang, D. New Lignans and a Phenylpropanoid from *Triadica Rotundifolia* and Their

- Antineuroinflammatory and Antioxidant Activities. *Phytochem. Lett.* **2021**, *45*, 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2021.07.013>.
- (202) Mackman, R. L.; Steadman, V. A.; Dean, D. K.; Jansa, P.; Poullennec, K. G.; Appleby, T.; Austin, C.; Blakemore, C. A.; Cai, R.; Cannizzaro, C.; Chin, G.; Chiva, J.-Y. C.; Dunbar, N. A.; Fliri, H.; Highton, A. J.; Hui, H.; Ji, M.; Jin, H.; Karki, K.; Keats, A. J.; Lazarides, L.; Lee, Y.-J.; Liclican, A.; Mish, M.; Murray, B.; Pettit, S. B.; Pyun, P.; Sangi, M.; Santos, R.; Sanvoisin, J.; Schmitz, U.; Schrier, A.; Siegel, D.; Sperandio, D.; Stepan, G.; Tian, Y.; Watt, G. M.; Yang, H.; Schultz, B. E. Discovery of a Potent and Orally Bioavailable Cyclophilin Inhibitor Derived from the Sanglifehrin Macrocycle. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (21), 9473–9499. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00802>.
- (203) Bhawsar, S.; Pawar, S.; Deshpande, P.; Yeole, R.; Chavan, R.; Nandanwar, M.; Bhagwat, S.; Patel, M. WCK 4034: A Promising Oxazolidinone for Treating Gram Positive Infections. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *71*, 128842. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128842>.
- (204) Song, Y.; She, J.; Chen, W.; Wang, J.; Tan, Y.; Pang, X.; Zhou, X.; Wang, J.; Liu, Y. New Fusarin Derivatives from the Marine Algicolous Fungus *Penicillium Steckii* SCSIO41040. *Mar. Drugs* **2023**, *21* (10), 532. <https://doi.org/10.3390/md21100532>.
- (205) Plummer, C. M.; Kraft, P.; Froese, J.; Hudlický, T.; Rook, T. J.; Jones, O. A. H.; Hügel, H. M. Synthesis and Olfactory Properties of 2-Substituted and 2,3-Annulated 1,4-Dioxepan-6-ones. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4* (10), 1075–1084. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500233>.
- (206) Grygorenko, O. O.; Babenko, P.; Volochnyuk, D. M.; Raievskyi, O.; Komarov, I. V. Following Ramachandran: Exit Vector Plots (EVP) as a Tool to Navigate Chemical Space Covered by 3D Bifunctional Scaffolds. The Case of Cycloalkanes. *RSC Adv.* **2016**, *6* (21), 17595–17605. <https://doi.org/10.1039/C5RA19958A>.
- (207) Rafilovich, M.; Bernstein, J. Serendipity and Four Polymorphic Structures of Benzidine, C₁₂H₁₂N₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (37), 12185–12191.

https://doi.org/10.1021/JA063224B/SUPPL_FILE/JA063224BSI20060509_051310.CIF.

- (208) Francisco, K. R.; Ballatore, C. Thietanes and Derivatives Thereof in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* **2022**, *22* (15), 1219–1234. <https://doi.org/10.2174/1568026622666220511154228>.
- (209) von Schmeling, B.; Kulka, M. Systemic Fungicidal Activity of 1,4-Oxathiin Derivatives. *Science* (80-.). **1966**, *152* (3722), 659–660. <https://doi.org/10.1126/science.152.3722.659>.
- (210) Motakis, D.; Parniak, M. A. A Tight-Binding Mode of Inhibition Is Essential for Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Virucidal Activity of Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46* (6), 1851–1856. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.1851-1856.2002>.
- (211) Wang, J.; Kang, X.; Kuntz, I. D.; Kollman, P. A. Hierarchical Database Screenings for HIV-1 Reverse Transcriptase Using a Pharmacophore Model, Rigid Docking, Solvation Docking, and MM–PB/SA. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (7), 2432–2444. <https://doi.org/10.1021/jm049606e>.
- (212) Campiani, G.; Ramunno, A.; Maga, G.; Nacci, V.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Morelli, E.; Novellino, E. Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Inhibitors: Past, Present, and Future Perspectives. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8* (8), 615–657. <https://doi.org/10.2174/1381612024607207>.
- (213) Borkow, G.; Barnard, J.; Nguyen, T. M.; Belmonte, A.; Wainberg, M. A.; Parniak, M. A. Chemical Barriers to Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: Retrovirucidal Activity of UC781, a Thiocarboxanilide Nonnucleoside Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase. *J. Virol.* **1997**, *71* (4), 3023–3030. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.4.3023-3030.1997>.
- (214) Balzarini, J.; Brouwer, W. G.; Felauer, E. E.; De Clercq, E.; Karlsson, A. Activity of Various Thiocarboxanilide Derivatives against Wild-Type and Several Mutant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strains. *Antiviral Res.* **1995**, *27* (3), 219–236. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(95\)00006-8](https://doi.org/10.1016/0166-3542(95)00006-8).
- (215) Szarek, W. A.; Vyas, D. M.; Achmatowicz, B. Synthesis of Nucleoside Analogs

- of 1,4-oxathiane, 1,4-dithiane, and 1,4-dioxane. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12* (1), 123–127. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570120121>.
- (216) van Aerschot, A.; Janssen, G.; Herdewijn, P. Nucleoside Analogues with a 1,4-Dioxane, 1,4-Oxathiane or 1,4-Oxazine Ring Structure as the Carbohydrate Fragment. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **1990**, *99* (10), 769–777. <https://doi.org/10.1002/bscb.19900991002>.
- (217) Bold, C. P.; Klaus, C.; Pfeiffer, B.; Schurmann, J.; Lombardi, R.; Lucena-Agell, D.; Diaz, J. F.; Altmann, K. H. Studies toward the Synthesis of an Oxazole-Based Analog of (-)-Zampanolide. *Org. Lett.* **2021**, *23* (6), 2238–2242. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00378>.
- (218) Hellberg, J.; Balodis, K.; Moge, M.; Korall, P.; von Schütz, J.-U. Synthesis of a New Extended π -Donor with 1,4-Oxathiane Annulation. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7* (1), 31–34. <https://doi.org/10.1039/a603837i>.
- (219) Wang, Z.; Mo, D.; Chen, S.; Xu, J.; Lu, B.; Jiang, Q.; Feng, Z.; Xiong, J.; Zhen, S. Poly(Thieno[3,4-*b*]-1,4-Oxathiane) and Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene-Co-Thieno[3,4-*b*]-1,4-Oxathiane)/Poly(Styrene Sulfonic Sodium): Preparation, Characterization, and Optoelectronic Performance. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2015**, *53* (19), 2285–2297. <https://doi.org/10.1002/pola.27698>.
- (220) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Jones, R. V. .; Fieldhouse, R. Camphor Derived 1,4-Oxathianes for Carbonyl Epoxidation. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9* (10), 1801–1807. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00028-7).
- (221) Murray, W. T.; Kelly, J. W.; Evans, S. A. Synthesis of Substituted 1,4-Oxathianes. Mechanistic Details of Diethoxytriphenylphosphorane and Triphenylphosphine/Tetrachloromethane-Promoted Cyclodehydrations and Carbon-13 NMR Spectroscopy. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (4), 525–529. <https://doi.org/10.1021/jo00380a009>.
- (222) Bose, N. H.; Sutherland, A. G. *Synthesis and Chemistry of 1,4-Oxathianes and 1,4-Oxathian-3-Ones*; 1997.
- (223) Minakata, S.; Mihara, M.; Sugoh, N.; Komatsu, M. *Silica Gel-Promoted Synthesis Of 1,4-Oxathiane Derivatives From β,β' -Dichloro Sulfides*.

Heterocycles **1998**, *47* (1), 133-137.

- (224) Samzadeh-Kermani, A. An Efficient One-Pot Synthesis of 1,4-Oxathiane and 1,4-Thiomorpholine Derivatives. *Synlett* **2014**, *25* (13), 1839–1842. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378277>.
- (225) Hossaini, Z.; Rostami-Charati, F.; Seyfi, S.; Ghambarian, M. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Functionalized 1,4-Oxathiane-3-Thiones under Microwave Irradiation in Water. *Chinese Chem. Lett.* **2013**, *24* (5), 376–378. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2013.03.003>.
- (226) Ioannou, M.; Porter, M. J.; Saez, F. Conversion of 1,3-Oxathiolanes to 1,4-Oxathianes Using a Silylated Diazoester. *Tetrahedron* **2005**, *61* (1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.10.063>.
- (227) Muthusamy, S.; Selvaraj, K.; Suresh, E. Diastereoselective Synthesis of Macrocyclic Spiro and Dispiro-1,4-dithianes, -1,4-oxathianes, and -1,4-dithiepanes through Intramolecular Sulfonium Ylides. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5* (1), 162–172. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500406>.
- (228) Bedford, S. T.; Grainger, R. S.; Steed, J. W.; Tisselli, P. Stereoselective Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,4-Oxathiane S-Oxides. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (3), 404. <https://doi.org/10.1039/b415529g>.
- (229) Gharpure, S. J.; Anuradha, D.; Prasad, J. V. K.; Srinivasa Rao, P. Stereoselective Synthesis of *Cis* -2,6-Disubstituted Morpholines and 1,4-Oxathianes by Intramolecular Reductive Etherification of 1,5-Diketones. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (1), 86–90. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403294>.
- (230) Haftchenary, S.; Nelson, S. D.; Furst, L.; Dandapani, S.; Ferrara, S. J.; Bošković, Ž. V.; Figueroa Lazú, S.; Guerrero, A. M.; Serrano, J. C.; Crews, D. K.; Brackeen, C.; Mowat, J.; Brumby, T.; Bauser, M.; Schreiber, S. L.; Phillips, A. J. Efficient Routes to a Diverse Array of Amino Alcohol-Derived Chiral Fragments. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (9), 569–574. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.6b00050>.
- (231) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (12), 2615–2623.

<https://doi.org/10.1021/jm020017n>.

- (232) Egan, W. J.; Merz, K. M.; Baldwin, J. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (21), 3867–3877.

<https://doi.org/10.1021/jm000292e>.

- (233) Oprea, T. I.; Davis, A. M.; Teague, S. J.; Leeson, P. D. Is There a Difference between Leads and Drugs? A Historical Perspective. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41* (5), 1308–1315. <https://doi.org/10.1021/ci010366a>.

- (234) Wilfred L.F. Armarego, C. L. L. C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th edn.; Elsevier: Oxford, 2003. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7571-0.X5000-5>.

ДОДАТКИ

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Bondarenko, A.; Tolmachev, A.; Vashchenko, B.; Grygorenko, O. Synthesis of Functionalized 1,4-Dioxanes with an Additional (Hetero)Aliphatic Ring. *Synthesis* **2018**, 50 (18), 3696–3707. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610195>.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

2. Bondarenko, A. V.; Kozyriev, Y. K.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 2,2-Disubstituted and 2,2,3-Trisubstituted 1,4-Dioxane-Derived Building Blocks. *Synthesis* **2023**, 55 (20), 3402–3414. <https://doi.org/10.1055/a-2092-9205>.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, синтез ряду моноциклічних діоксанів із гем-диметильним фрагментом, встановлення будови частини отриманих сполук, написання частини статті.

3. Bondarenko, A. V.; Kozyriev, Y.; Doroshenko, I. O.; Lesyk, D.; Borysko, P.; Shishkina, S. V.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Bicyclic 1,4-Dioxepanes for Drug Discovery: Multigram Synthesis, Physicochemical, and Structural Characterization. *Chem. – A Eur. J.* **2026**, 32 (8). <https://doi.org/10.1002/chem.202502928>.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Бондаренко А.В., Козирєв Є.К., Ващенко Б.В., Григоренко О.О. Синтез 2(9)-похідних 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану. XXV Міжнародна конференція

студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», травень 2024 р., м. Київ, с. 120.

2. Бондаренко А.В., Козирєв Є.К., Григоренко О.О., Ващенко Б.В. Синтез заміщених 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, вересень 2024 р., м. Ужгород.
3. Бондаренко А.В., Дорошенко І.Д., Ващенко Б.В., Григоренко О.О. Біциклічні 1,4-діоксепани: синтез, фізико-хімічна та структурна характеристика. XXVII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», травень 2026 р., м. Київ
4. Баришпол А., Бондаренко А.В., Дорошенко І.Д., Пивоваренко В.Г., Григоренко О.О., Ващенко Б.В. Синтез та фізико-хімічні характеристики оксатіанових будівельних блоків. XXVII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», травень 2026 р., м. Київ.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники, що застосовувалися для проведення синтетичних перетворень, а також для виділення й очищення одержаних сполук, попередньо очищали відповідно до загальноприйнятих стандартних методик.²³⁴ Усі реагенти та вихідні речовини були придбані з комерційних джерел і використовувалися у багатограмових кількостях.

Спектри ЯМР записували на спектрометрах Bruker і Varian. Хімічні зсуви наведено у мільйонних частках за шкалою δ у слабкопольній області відносно тетраметилсилану та віднесено до сигналів дейтерованих розчинників.

Для дейтерохлороформу використано значення 7.26 м.ч. для ^1H і 77.16 м.ч. для ^{13}C , а для диметилсульфоксиду (D6) – 2.50 м.ч. для ^1H і 39.52 м.ч. для ^{13}C .

Константи спін-спінової взаємодії (КССВ, J) наведено в Гц. Текстовий опис спектрів подано в такій послідовності: хімічний зсув (δ , м.ч.), характер сигналу, значення КССВ (Гц, за наявності), інтегральна інтенсивність.

Мас-спектрометричні дослідження виконували на приладах Agilent LCMSD SL, оснащеному системою PX/MC з електроспрей-іонізацією, та Agilent ГХМС з іонізацією електронним ударом.

Температури плавлення визначали за допомогою автоматизованої системи MPA100 OptiMelt, а також із використанням компактного нагрівального приладу Boetius, обладнаного оптичним блоком фірми VEB Analytic.

Колонкову хроматографію здійснювали на комерційно доступному силікагелі з розміром частинок 230–400 меш, який використовували як нерухому фазу.

Елементарний аналіз проводили на елементному аналізаторі Elementar Vario MICRO Cube.

6.1. Синтез сполук, розглянутих у Розділі 2.

Мононатрієва сіль етиленгліколю

Етиленгліколь (300 г, 4.83 моль) та твердий порошкоподібний NaOH (176 г, 4.39 моль) змішували в ксиленах (3 л) та перемішували при кип'ятінні під зворотним холодильником із пасткою Діна–Старка до припинення відділення H₂O (близько 20 год). Суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували, промивали ксиленами (3×100 мл) та *t*-BuOMe (3×125 мл), висушували у вакуумі та зберігали під аргоном.

Вихід 390 г (96%); білий порошок.

Загальна методика одержання епоксидів 2.13 та 2.30

t-BuOK (80.0 г, 0.713 моль) додавали однією порцією до насиченого розчину Me₃SO⁺I⁻ (196 г, 0.892 моль) у диметилсульфоксид (600 мл), який інтенсивно перемішували під атмосферою аргону, та суміш перемішували при кімнатній температурі до гомогенізації (близько 1 год). Розчин відповідного кетону (0.594 моль) у ТГФ (600 мл) додавали по краплях до перемішуваної суміші при 15 °С протягом 1 год. Після цього суміш перемішували ще 0.5 год, розбавляли H₂O (1.5 л) та екстрагували *t*-BuOMe (4×750 мл). Органічний шар промивали холодною H₂O (4×250 мл), висушували над Na₂SO₄ та упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в гексанах (750 мл) та промивали холодною ропою (4×150 мл). Органічну фазу відокремлювали та упарювали у вакуумі з одержанням відповідних оксиранив.

трет-Бутил-1-окса-6-азаспіро[2.6]нонан-6-карбоксилат (2.13d)

Вихід 71.6 г (53%); жовтувата рідина.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.67 – 3.47 (м, 2H), 3.36 – 3.24 (м, 2H), 2.69 – 2.52 (м, 2H), 1.99 – 1.81 (м, 2H), 1.79 – 1.62 (м, 4H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 154.8, 78.9, 58.8 та 58.6, 54.6 та 54.3, 47.1 та 46.2, 42.8 та 42.6, 36.0 та 35.5, 33.3 та 33.1, 28.0, 23.6 та 23.3.

PX/MC (EY): $m/z = 227 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: С, 63.41; Н, 9.31; N, 6.16. Знайдено: С, 63.05; Н, 9.13; N, 5.83.

2,2-Біс((бензилокси)метил)оксиран (2.30)

Вихід 92.9 г (55%); жовта рідина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 7.45 – 7.22 (м, 10H), 4.58 (д, $J = 4.3$ Гц, 4H), 3.71 (д, $J = 3.6$ Гц, 4H), 2.82 (д, $J = 3.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 138.0, 128.4, 127.8, 127.7, 73.5, 70.1, 57.8, 48.8.

PX/MC (EY): $m/z = 284 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: С, 76.03; Н, 7.09. Знайдено: С, 75.75; Н, 7.42.

Загальна методика одержання 2.17a–d, 2.18, 2.21, 2.26, 2.32 та 2.55

Мононатрієву сіль етиленгліколю (40.0 г, 0.476 моль) суспендували в етиленгліколі (400 мл), після чого відповідний оксиран (0.366 моль) додавали однією порцією під атмосферою аргону. Суміш нагрівали при 60 °С протягом ночі. Додавали H_2O (300 мл) та NH_4Cl (19.6 г, 0.366 моль) і суміш перемішували протягом 1 год. Далі більшу частину H_2O упарювали у вакуумі, залишок розбавляли CHCl_3 (700 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год та осад відфільтровували. Розчинники видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в CHCl_3 (500 мл) та осад відфільтровували ще раз. Розчинник упарювали у вакуумі.

Залишок розчиняли в ТГФ (500 мл), після чого порціями додавали розчин *t*-BuOK (39.4 г, 0.351 моль) у ТГФ (250 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Далі однією порцією

додавали розчин TsCl (66.9 г, 0.351 моль) у ТГФ (400 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 год. Потім додавали розчин *t*-BuOK (49.3 г, 0.439 моль) у ТГФ (325 мл), а отриману суспензію перемішували протягом 1 год. Додавали H₂O (3.29 мл, 0.183 моль), після чого більшу частину ТГФ видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували бенzenом (500 мл) та промивали холодною ропною (3×100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над безводним Na₂SO₄ та упарювали у вакуумі.

2-Бензил-6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан (2.17a)

Вихід 92.2 г (83%); жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 7.34 – 7.21 (м, 5H), 3.70 – 3.59 (м, 6H), 3.57 (с, 1H), 3.52 – 3.42 (м, 1H), 2.83 (д, *J* = 9.8 Гц, 1H), 2.62 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.52 (д, *J* = 9.8 Гц, 1H), 1.97 – 1.75 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 138.2, 128.2, 127.8, 126.5, 80.0, 72.9, 65.9, 62.1, 61.4, 59.8, 52.2, 33.9.

РХ/МС (ХІ): *m/z* = 234 [M+1]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₄H₁₉NO₂: С, 72.07; Н, 8.21; N, 6.00. Знайдено: С, 72.32; Н, 8.01; N, 6.04.

8-Бензил-1,4-діокса-8-азаспіро[5.5]ундекан (2.17b)

Вихід 74.2 г (63%); жовтувата в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 7.36 – 7.22 (м, 5H), 3.75 – 3.65 (м, 2H), 3.65 – 3.58 (м, 4H), 3.58 – 3.55 (м, 1H), 3.51 – 3.45 (м, 1H), 2.57 – 2.37 (м, 3H), 2.37 – 2.29 (м, 1H), 1.73 (д, *J* = 6.1 Гц, 2H), 1.60 – 1.43 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 138.2, 128.9, 128.1, 127.0, 72.6, 70.3, 67.0, 63.1, 60.4, 57.9, 54.0, 30.9, 21.8.

РХ/МС (ХІ): *m/z* = 248 [M+1]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₅H₂₁NO₂: С, 72.84; Н, 8.56; N, 5.66. Знайдено: С, 72.63; Н, 8.72; N, 5.92.

9-Бензил-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан (2.17с)

Вихід 98.9 г (84%); жовтувата тверда речовина, Т.пл. 52–54 °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 7.38 – 7.22 (м, 5H), 3.74 – 3.68 (м, 2H), 3.68 – 3.62 (м, 2H), 3.52 (д, $J = 4.3$ Гц, 2H), 3.46 (д, $J = 4.3$ Гц, 2H), 2.58 – 2.47 (м, 2H), 2.38 (т, $J = 10.2$ Гц, 2H), 1.91 (д, $J = 13.4$ Гц, 2H), 1.64 – 1.51 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 138.4, 129.2, 128.2, 127.0, 74.7, 69.1, 67.1, 63.1, 59.8, 48.6, 31.2.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 248$ $[\text{M}+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: С, 72.84; Н, 8.56; N, 5.66. Знайдено: С, 73.24; Н, 8.88; N, 5.79.

***трет*-Бутил-1,4-діокса-9-азаспіро[5.6]додекан-9-карбоксилат (2.17d)**

Вихід 46.5 г (36%); жовтувата в'язка рідина.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.60 – 3.55 (м, 1H), 3.54 – 3.45 (м, 4H), 3.45 – 3.32 (м, 1H), 3.26 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.23 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.20 – 3.09 (м, 1H), 3.04 (т, $J = 12.8$ Гц, 1H), 2.16 (дд, $J = 14.7, 6.9$ Гц, 1H), 1.82 – 1.66 (м, 2H), 1.62 – 1.52 (м, 1H), 1.44 – 1.35 (м, 1H), 1.34 (с, 9H), 1.23 – 1.11 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 154.9, 78.5, 74.2, 71.8 та 71.7, 66.2, 59.7 та 59.5, 46.0 та 45.1, 39.8 та 39.5, 35.6 та 35.1, 29.7 та 29.3, 27.9, 19.9 та 19.2.

РХ/МС (ЕУ): $m/z = 271$ $[\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: С, 61.97; Н, 9.29; N, 5.16. Знайдено: С, 62.09; Н, 9.10; N, 5.52.

***трет*-Бутил-4-(1,4-діоксан-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (2.18)**

Вихід 58.1 г (45%); жовтувата в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 7.33 (с, 2H), 4.09 (с, 2H), 3.89 – 3.42 (м, 4H), 3.37 – 3.24 (м, 1H), 2.76 – 2.51 (м, 2H), 1.97 – 1.74 (м, 1H), 1.68 – 1.53 (м, 1H), 1.54 – 1.47 (м, 1H), 1.43 (с, 9H), 1.30 – 1.12 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 154.5, 79.1, 78.4, 69.3, 66.8, 66.5, 38.2, 28.3, 27.8, 27.4.

РХ/МС (ЕУ): $m/z = 271 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: С, 61.97; Н, 9.29; N, 5.16. Знайдено: С, 61.73; Н, 9.46; N, 5.50.

транс-трет-Бутил-гексагідро-[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-6(7H)-карбоксилат (2.26)

Вихід 47.5 г (41%); жовтувата в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 4.15 – 3.80 (м, 2H), 3.59 (с, 4H), 3.11 – 3.02 (м, 1H), 3.03 – 2.94 (м, 1H), 2.64 – 2.28 (м, 2H), 1.62 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 1.36 – 1.29 (м, 1H), 1.27 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 153.8, 79.2, 78.2, 75.7, 66.6, 66.3, 45.6 та 44.9, 42.2 та 41.3, 28.9, 27.7.

РХ/МС (ЕУ): $m/z = 243 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: С, 59.24; Н, 8.70; N, 5.76. Знайдено: С, 58.99; Н, 8.78; N, 6.01.

2,2-Біс((бензилокси)метил)-1,4-діоксан (2.32)

Вихід 107.9 г (69%); 344 жовта в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 7.45 – 7.20 (м, 10H), 4.56 (с, 4H), 3.81 – 3.69 (м, 4H), 3.70 – 3.59 (м, 4H), 3.57 (д, $J = 9.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 138.3, 128.4, 127.7, 127.6, 73.8, 73.6, 69.1, 68.5, 66.7, 60.9.

РХ/МС (ЕУ): $m/z = 328 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$: С, 73.15; Н, 7.37. Знайдено: С, 73.37; Н, 7.28.

1,4,9,12-Тетраоксаспиро[4.2.5⁸.2⁵]пентадекан (2.55)

Вихід 88.7 г; жовтувата в'язка рідина. Використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.94 – 3.75 (м, 4H), 3.66 – 3.49 (м, 4H), 3.39 – 3.23 (м, 2H), 1.99 – 1.67 (м, 4H), 1.55 – 1.30 (м, 4H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 108.9, 74.6, 69.8, 67.0, 64.3, 62.1, 60.8, 29.5, 28.7.

Загальна методика одержання 2.28 та 2.11a–c

10% HCl у 1,4-діоксані (120 мл) та 10% Pd-C (7.50 г) додавали порціями до відповідної *N*-бензильної похідної (0.300 моль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, після чого розчинник упарювали у вакуумі до сухості. Отриманий гідрохлорид розчиняли в MeOH (750 мл). Суміш інтенсивно перемішували під атмосферою H₂ (1 атм) до завершення реакції (контролювали за ¹H ЯМР). Каталізатор відфільтровували, додавали 10% HCl у 1,4-діоксані (150 мл) та суміш упарювали у вакуумі. Залишок зтирали з *t*-BuOMe (500 мл) та відфільтровували з одержанням цільового продукту у вигляді гідрохлориду. За необхідності продукт перекристалізовували з *i*-PrOH або ацетон – CHCl₃ (1:1).

5,8-Діокса-2-азаспиро[3.5]нонан гідрохлорид (2.28·HCl)

Вихід 31.3 г (63%); сірувата тверда речовина; Т.пл. = 173–175 °C.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 9.59 (уш с, 2H), 3.83 (с, 4H), 3.76 (с, 2H), 3.64 – 3.61 (м, 2H), 3.56 – 3.53 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 71.6, 69.9, 65.7, 62.8, 53.6.

РХ/МС (ХІ): m/z = 130 [M+1]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₆H₁₂ClNO₂: C, 43.51; H, 7.30; N, 8.46; Cl, 21.40. Знайдено: C, 43.72; H, 7.33; N, 8.35; Cl, 21.39.

6,9-Діокса-2-азаспіро[4.5]декан гідрохлорид (2.11a·HCl)

Вихід 51.7 г (96%); жовтуваті кристали; Т.пл. 102–104 °С.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 10.16 – 9.42 (м, 2H), 3.73 – 3.49 (м, 6H), 3.34 – 3.03 (м, 4H), 2.13 – 1.99 (м, 1H), 1.94 – 1.78 (м, 1H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆): δ = 80.1, 70.6, 66.3, 62.1, 50.5, 43.6, 32.5.

РХ/МС (ХІ): m/z = 144 [M+1]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₇H₁₄ClNO₂: С, 46.80; Н, 7.86; N, 7.80; Cl, 19.73. Знайдено: С, 46.41; Н, 7.88; N, 8.10; Cl, 19.66.

1,4-Діокса-8-азаспіро[5.5]ундекан гідрохлорид (2.11b·HCl)

Вихід 54.6 г (94%); білі кристали; Т.пл. 160–162 °С.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 9.89 (уш с, 1H), 8.47 (с, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.67 – 3.46 (м, 4H), 3.40 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.33 (д, *J* = 11.7 Гц, 1H), 3.07 (д, *J* = 11.7 Гц, 1H), 2.88 (т, *J* = 11.2 Гц, 1H), 2.75 (м, 1H), 1.87 – 1.67 (м, 2H), 1.66 – 1.37 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 71.9, 68.0, 66.6, 60.0, 45.1, 43.4, 28.3, 17.5

РХ/МС (ХІ): m/z = 158 [M+1]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₈H₁₆ClNO₂: С, 49.61; Н, 8.33; N, 7.23; Cl, 18.30. Знайдено: С, 49.31; Н, 8.72; N, 7.30; Cl, 18.62.

1,4-Діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан гідрохлорид (2.11c·HCl)

Вихід 56.4 г (97%); білі кристали; Т.пл. 191–193 °С.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 9.23 (с, 2H), 3.62 (с, 2H), 3.55 (с, 2H), 3.39 (с, 2H), 3.05 (д, *J* = 12.3 Гц, 2H), 2.90 (т, *J* = 11.7 Гц, 2H), 1.98 (д, *J* = 13.9 Гц, 2H), 1.66 (т, *J* = 13.1 Гц, 2H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 73.7, 67.4, 66.6, 59.9, 38.9, 27.6.

PX/МС (XI): $m/z = 158 [M+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_8H_{16}ClNO_2$: С, 49.61; Н, 8.33; N, 7.23; Cl, 18.30. Знайдено: С, 49.89; Н, 7.99; N, 6.97; Cl, 18.37.

Загальна методика одержання 2.11d, 2.12, 2.20 та 2.27

10% HCl у 1,4-діоксані (95 мл) додавали однією порцією до відповідної *N*-Вос-похідної (0.170 моль), після чого суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 15 хв. Далі розчинник видаляли у вакуумі, а залишок перекристалізовували з ацетону або ацетон – $CHCl_3$ (1:1).

1,4-Діокса-9-азаспіро[5.6]додекан гідрохлорид (2.11d·HCl)

Вихід 32.1 г (91%); білі кристали; Т.пл. 156–158 °С.

1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 9.34 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 3.62 – 3.40 (м, 4H), 3.33 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.27 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.17 – 2.89 (м, 4H), 2.16 – 1.99 (м, 1H), 1.96 – 1.62 (м, 4H), 1.62 – 1.47 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 73.6, 72.3, 66.5, 59.9, 45.6, 39.1, 33.2, 29.5, 18.9.

PX/МС (XI): $m/z = 172 [M+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_9H_{18}ClNO_2$: С, 52.05; Н, 8.74; N, 6.74; Cl, 17.07. Знайдено: С, 51.94; Н, 8.80; N, 6.71; Cl, 17.07.

4-(1,4-Діоксан-2-іл)піперидин гідрохлорид (2.12·HCl)

Вихід 31.1 г (88%); білі кристали; Т.пл. 177–179 °С.

1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 9.29 (с, 1H), 9.01 (с, 1H), 3.71 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.61 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H), 3.53 (т, $J = 11.2$ Гц, 1H), 3.40 (т, $J = 11.2$ Гц, 1H), 3.29 – 3.11 (м, 4H), 2.76 (д, $J = 11.2$ Гц, 2H), 1.85 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H), 1.62 (д, $J = 11.2$ Гц, 2H), 1.55 – 1.38 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 77.8, 68.9, 66.7, 66.3, 43.2, 43.0, 35.5, 24.5, 24.4.

PX/MC (XI): $m/z = 172 [M+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_9H_{18}ClNO_2$: C, 52.05; H, 8.74; N, 6.74; Cl, 17.07. Знайдено: C, 52.18; H, 9.04; N, 6.98; Cl, 17.47.

***цис*-Гексагідро-2*H*-[1,4]діоксино[2,3-*c*]пірол гідрохлорид (2.20a·HCl)**

Одержували перекристалізацією неочищеного продукту з ацетону – $CHCl_3$.

Вихід 4.35 г (4.5% з оксиран **35**); жовтуваті кристали; Т.пл. 235–237°C.

1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 9.78 (с, 2H), 3.85 (дд, $J = 11.2, 8.4$ Гц, 2H), 3.67 (дд, $J = 11.2, 8.4$ Гц, 2H), 3.61 – 3.51 (м, 2H), 3.43 – 3.34 (м, 2H), 2.96 – 2.82 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 76.5, 66.9, 42.6.

PX/MC (XI): $m/z = 130 [M+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_6H_{12}ClNO_2$: C, 43.51; H, 7.30; N, 8.46; Cl, 21.40. Знайдено: C, 43.28; H, 7.21; N, 8.49; Cl, 21.46.

***транс*-Гексагідро-2*H*-[1,4]діоксино[2,3-*c*]пірол гідрохлорид (2.20b·HCl)**

Одержували з маточного розчину після перекристалізацією неочищеного продукту з ацетону – $CHCl_3$.

Вихід 483 мг (0.5% з оксиран **35**); білі кристали; Т.пл. 183–185°C.

1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 9.83 (с, 2H), 4.30 – 4.16 (м, 1H), 3.85 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.78 – 3.71 (м, 1H), 3.66 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.59 – 3.50 (м, 2H), 3.39 – 3.35 (м, 1H), 3.28 (дд, $J = 11.9, 3.9$ Гц, 1H), 3.21 (дд, $J = 11.9, 5.3$ Гц, 1H), 2.88 (т, $J = 10.4$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 76.5, 71.9, 66.9, 61.9, 44.5, 42.6.

PX/MC (XI): $m/z = 130 [M+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_6H_{12}ClNO_2$: С, 43.51; Н, 7.30; N, 8.46; Cl, 21.40. Знайдено: С, 43.24; Н, 6.97; N, 8.77; Cl, 21.37.

транс-Октагідро-[1,4]діоксино[2,3-с]піридин гідрохлорид (2.27·HCl)

Вихід 28.7 г (94%); білі кристали; Т.пл. 174–176 °С.

1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 9.82 – 9.45 (м, 2H), 3.75 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 3.69 – 3.57 (м, 2H), 3.56 – 3.46 (м, 1H), 3.42 – 3.30 (м, 1H), 3.21 (т, J = 11.5 Гц, 2H), 3.01 – 2.87 (м, 1H), 2.81 – 2.66 (м, 1H), 1.88 (д, J = 12.3 Гц, 1H), 1.70 (квартд, J = 13.2, 4.1 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6): δ = 75.9, 73.7, 67.0, 66.9, 44.4, 42.3, 26.6.

РХ/МС (ХІ): m/z = 144 $[M+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{14}ClNO_2$: С, 46.80; Н, 7.86; N, 7.80. Знайдено: С, 46.61; Н, 7.96; N, 7.63.

(1,4-Діоксан-2,2-дііл)диметанол (2.33)

10% Pd-C (2.58 г) додавали до розчину сполуки **2.32** (12.9 г, 39.3 ммоль) у MeOH (150 мл). Суміш інтенсивно перемішували під атмосферою H_2 (1 атм) при 45 °С до завершення реакції. Каталізатор відфільтровували, а суміш упарювали у вакуумі. Сирий продукт переганяли у вакуумі.

Вихід 4.48 г, (77%); прозора безбарвна в'язка рідина, т.кип. 138–141 °С / 1 мм.рт.ст..

1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.72 – 3.62 (м, 6H), 3.59 – 3.53 (м, 4H), 3.53 – 3.47 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 73.9, 67.9, 66.5, 61.6, 60.8.

РХ/МС (ЕУ): m/z = 148 $[M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_6H_{12}O_4$: С, 48.64; Н, 8.16. Знайдено: С, 48.78; Н, 8.39.

(1,4-Діоксан-2,2-дііл)біс(метилен) біс(трифлуорометансульфонат)
(2.34)

Розчин TiF_2O (8.75 мл, 52.0 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,3-діолу **2.33** (3.50 г, 23.6 ммоль) та піридину (4.75 мл, 59.1 ммоль) у CH_2Cl_2 (30 мл) при -5°C . Суміш перемішували протягом 2 год, після чого розчин промивали ропою (3×25 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та упарювали у вакуумі при кімнатній температурі. Сирий продукт використовували на наступній стадії без детальної характеристики.

Вихід 9.54 г; рожевувата аморфна тверда речовина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 4.70 (д, $J = 10.5$ Гц, 2H), 4.48 (д, $J = 10.5$ Гц, 2H), 3.83 (с, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.67 (с, 2H).

2-Бензил-5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан (2.35)

Розчин біс(трифлуорометансульфонату) **2.34** (9.04 г, 21.9 ммоль), бензиламіну (2.82 г, 26.3 ммоль) та DIPEA (9.55 мл, 54.8 ммоль) в ацетонітрилі (225 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 2 днів. Суміш упарювали у вакуумі, залишок розчиняли в *t*-BuOMe (450 мл) та промивали ропою (3×100 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та упарювали у вакуумі.

Вихід 3.88 г (81%); прозора жовтувата в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 7.37 – 7.18 (м, 5H), 3.79 (с, 2H), 3.70 (с, 2H), 3.63 (с, 4H), 3.46 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 2.98 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 137.7, 128.4, 128.4, 127.2, 71.9, 70.7, 66.2, 63.5, 62.9, 62.0.

PX/MS (XI): $m/z = 220$ $[\text{M}+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39. Знайдено: C, 71.41; H, 7.79; N, 6.56.

***трет*-Бутил-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (2.38)**

Вос₂O (27.4 мл, 0.119 моль) додавали по краплях до перемішуваного розчину гідрохлориду аміну **2.11с** (22.4 г, 0.116 моль) та Et₃N (31.8 мл, 0.228 моль) у MeOH (300 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували ще протягом 30 хв, після чого розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в бензені (400 мл) та промивали H₂O (3×75 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na₂SO₄ та упарювали у вакуумі.

Вихід 29.8 г (кількісний); безбарвна в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.61 – 3.54 (м, 2H), 3.54 – 3.51 (м, 2H), 3.49 – 3.46 (м, 2H), 3.25 (с, 2H), 2.97 (т, *J* = 11.4 Гц, 2H), 1.72 (д, *J* = 13.6 Гц, 2H), 1.28 (с, 9H), 1.26 – 1.19 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 154.1, 78.6, 73.9, 68.5, 66.3, 59.3, 30.4, 27.8.

РХ/МС (ЕУ): *m/z* = 257 [M]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₃H₂₃NO₄: С, 60.68; Н, 9.01; N, 5.44. Знайдено: С, 60.63; Н, 9.39; N, 5.73.

***трет*-Бутил-8-оксо-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (2.39)**

RuCl₃ (0.24 г, 1.16 ммоль) у H₂O (5 мл) додавали однією порцією до суміші сполуки **2.38** (29.4 г, 0.114 моль) та NaIO₄ (53.8 г, 0.251 моль) у H₂O (500 мл) та EtOAc (1.5 л) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 днів; після цього до розчину додавали додаткову кількість EtOAc (900 мл), органічну фазу відокремлювали, висушували над Na₂SO₄ та упарювали у вакуумі. Залишок перекристалізовували з пентану.

Вихід 22.6 г (73%); біла тверда речовина; Т.пл. 112–114 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.63 – 3.59 (м, 4H), 3.57 (д, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.38 (д, *J* = 4.4 Гц, 2H), 2.69 – 2.61 (м, 1H), 2.37 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H), 1.64 (дт, *J* = 15.2, 8.0 Гц, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.37 – 1.34 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 168.2, 151.6, 82.4, 72.5, 69.9, 66.0, 60.0, 41.7, 41.1, 28.2, 27.4.

РХ/МС (ЕУ): $m/z = 271 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: С, 57.55; Н, 7.80; N, 5.16. Знайдено: С, 57.71; Н, 7.95; N, 5.34.

1,4-Діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-8-он гідрохлорид (2.37·HCl)

10% HCl у 1,4-діоксані (45 мл) додавали однією порцією до *N*-Вос-аміду **2.39**

(22.1 г, 81.5 ммоль), після чого суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Далі розчинник видаляли у вакуумі з одержанням сполуки **2.37** у вигляді гідрохлориду.

Вихід 13.8 г (99%); білі кристали; Т.пл. 152–154 °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 11.73 (уш с, 1H), 7.86 (с, 1H), 3.69 – 3.48 (м, 4H), 3.44 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.33 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.24 – 3.12 (м, 1H), 3.12 – 3.03 (м, 1H), 2.31 – 2.18 (м, 2H), 2.19 – 2.09 (м, 1H), 1.66 – 1.51 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 169.7, 72.8, 70.2, 66.4, 60.3, 38.9, 37.1, 26.2.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 171 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$: С, 46.27; Н, 6.80; N, 6.75; Cl, 17.07. Знайдено: С, 46.45; Н, 6.72; N, 6.80; Cl, 17.26.

1,4-Діоксаспіро[5.5]ундекан-9-он (2.42)

37% водний HCl (0.45 мл) додавали до розчину кеталю **2.55** (86.5 г, 0.404 моль) в ацетоні (500 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год, після чого охолоджували до кімнатної температури та упарювали у вакуумі. Залишок переганяли у вакуумі з одержанням чистого кетону.

Вихід 45.4 г (66%); прозора жовтувата в'язка рідина; т.к. 87–89 °С / 1 мм рт.ст.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 3.72 – 3.63 (м, 2H), 3.63 – 3.54 (м, 2H), 3.43 (с, 2H), 2.48 – 2.35 (м, 2H), 2.21 – 2.01 (м, 4H), 1.66 (тд, J = 13.7, 4.8 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 210.9, 73.5, 69.6, 66.7, 60.3, 36.0, 30.2.

ГХ/МС (ЕУ): m/z = 170 $[\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$: С, 63.51; Н, 8.29. Знайдено: С, 63.11; Н, 8.58.

3-(2-(Карбоксиметил)-1,4-діоксан-2-іл)пропанова кислота (2.49)

Кетон **2.42** (9.91 г, 58.2 ммоль) розчиняли в ТФА (100 мл), після чого до перемішуваного розчину невеликими порціями додавали NaNO_2 (16.1 г, 0.233 моль) за постійного пропускання повітря. Суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год та упарювали у вакуумі. Залишок розбавляли EtOAc (250 мл), нерозчинні неорганічні сполуки відфільтровували, а розчинник упарювали у вакуумі.

Вихід 11.3 г (93%); жовтувата тверда речовина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 12.17 (с, 2H), 3.66 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 3.58 – 3.48 (м, 3H), 3.42 (д, J = 11.5 Гц, 1H), 3.33 (с, 1H), 2.60 – 2.51 (м, 1H), 2.48 – 2.41 (м, 1H), 2.30 – 2.18 (м, 2H), 2.08 – 1.85 (м, 1H), 1.81 – 1.68 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 174.9, 172.1, 72.3, 72.1, 66.4, 60.3, 38.3, 28.6, 27.8.

РХ/МС (ХІ): m/z = 217 $[\text{M}-1]^-$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$: С, 49.54; Н, 6.47. Знайдено: С, 49.48; Н, 6.29.

Метил-3-(2-(2-метокси-2-оксоетил)-1,4-діоксан-2-іл)пропаноат (2.50)

96% H_2SO_4 (0.5 мл, 4.63 ммоль) додавали до розчину дикарбонової кислоти **2.49** (10.1 г, 46.3 ммоль) у сухому MeOH (100 мл). Розчин перемішували

протягом 2 год та упарювали у вакуумі. Залишок розбавляли CHCl_3 (350 мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (3×50 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над Na_2SO_4 та упарювали у вакуумі.

Вихід 10.3 г (90%); коричнювата рідина; т.к. 126–127 °C / 1 мм рт.ст.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.78 – 3.72 (м, 1H), 3.69 – 3.61 (м, 10H), 3.51 (дд, $J = 11.5, 1.8$ Гц, 1H), 2.72 (дд, $J = 14.3, 1.9$ Гц, 1H), 2.62 (дд, $J = 14.3, 1.9$ Гц, 1H), 2.45 – 2.36 (м, 2H), 2.24 – 2.13 (м, 1H), 1.94 – 1.83 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 173.8, 170.6, 72.3, 72.2, 66.6, 60.6, 51.7, 51.7, 38.1, 28.4, 27.6.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 246$ $[\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$: С, 53.65; Н, 7.37. Знайдено: С, 53.61; Н, 7.56.

9-((Триметилсиліл)окси)-1,4-діоксаспіро[5.5]ундекан-9-карбонітрил (2.52)

TMSCN (7.30 мл, 58.4 ммоль) додавали по краплях до перемішуваного розчину циклогексанону **2.42** (6.62 г, 38.9 ммоль) та ZnI_2 (3.74 г, 11.7 ммоль) у CH_2Cl_2 (75 мл) при 5 °C. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та упарювали у вакуумі. Залишок розбавляли *t*-BuOMe (250 мл) та відфільтровували. Фільтрат упарювали у вакуумі. Сирий продукт використовували на наступній стадії без подальшої характеристики.

Вихід 10.5 г; жовтувата рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 3.67 (с, 2H), 3.62 (с, 2H), 3.47 (с, 2H), 2.07 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H), 1.99 – 1.78 (м, 4H), 1.41 (т, $J = 10.1$ Гц, 2H), 0.19 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 121.7, 74.6, 71.9, 68.6, 67.3, 59.8, 33.6, 28.1, 1.5.

9-(Амінометил)-1,4-діоксаспіро[5.5]ундекан-9-ол **гідрохлорид**
(2.51·HCl)

Похідну ціаногідрину **2.52** (7.50 г), одержану на попередній стадії, невеликими порціями додавали до інтенсивно перемішуваної суспензії LiAlH_4 (2.11 г, 55.7 ммоль) у ТГФ (150 мл) при 5 °С. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі; після цього по краплях додавали 10% водний розчин КОН (12.5 г, 0.223 моль). Отриману суміш відфільтровували, до об'єднаних фільтратів додавали 10% HCl у 1,4-діоксані (200 мл), після чого розчин упарювали у вакуумі. Залишок перекристалізовували з ацетону.

Вихід 5.16 г (78% від **2.42**); білий порошок; Т.пл. 172–174 °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 8.01 (уш с, 3H), 4.99 (с, 1H), 3.61 – 3.55 (м, 2H), 3.53 – 3.48 (м, 2H), 3.41 – 3.37 (м, 2H), 2.77 (д, J = 4.4 Гц, 2H), 1.72 – 1.62 (м, 2H), 1.60 – 1.52 (м, 2H), 1.51 – 1.44 (м, 2H), 1.44 – 1.40 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 72.8, 70.4, 68.7, 66.7, 61.2, 59.7, 46.4, 30.5, 29.7, 27.7.

PX/MC (XI): m/z = 202 $[\text{M}+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$: С, 50.53; Н, 8.48; N, 5.89; Cl, 14.91. Знайдено: С, 50.19; Н, 8.80; N, 5.94; Cl, 14.90.

1,4-Діоксаспіро[5.6]додекан-9-он (2.43)

Аміноспирт **2.51**·HCl (4.25 г, 17.9 ммоль) розчиняли у 50% водному АсОН (210 мл), після чого по краплях додавали розчин NaNO_2 (1.27 г, 18.4 ммоль) у H_2O (19.0 мл) при 0 °С за перемішування. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі, далі розбавляли CHCl_3 (500 мл), промивали H_2O (3×75 мл) та насиченим водним розчином NaHCO_3 (3×50 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та розчинник упарювали у вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який очищали вакуумною перегонкою. Мікроаналітичний зразок одержували

методом ВЕРХ у зворотній фазі (quintoroshell 120 SBC₁₈, колонка 4.6×30 мм, градієнт MeCN – H₂O як елюент).

Вихід 1.91 г (58%); прозора жовтувата в'язка рідина; т.к. 135–137 °C / 1 мм рт.ст.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.62 (м, 4H), 3.38 (д, $J = 2.5$ Гц, 2H), 2.77 (т, $J = 12.7$ Гц, 1H), 2.55 – 2.46 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.30 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.25 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H), 2.19 – 2.11 (м, 1H), 1.94 – 1.87 (м, 1H), 1.68 – 1.62 (м, 1H), 1.55 – 1.50 (м, 1H), 1.24 (м, 1H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 214.2, 75.0, 71.9, 66.8, 60.2, 43.5, 36.2, 35.8, 28.2, 17.1.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 184 [M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₀H₁₆O₃: С, 65.19; Н, 8.75. Знайдено: С, 65.18; Н, 8.87.

Оксим 1,4-Діоксаспіро[5.5]ундекан-9-ону (2.53)

Суміш сполуки **2.42** (80.0 г, 0.470 моль), гідрохлориду гідроксиламіну (49.0 г, 0.705 моль) та K₂CO₃ (77.9 г, 0.564 моль) у MeOH – H₂O (1:1 v/v, 600 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Більшу частину MeOH упарювали у вакуумі, до залишку додавали додаткову кількість H₂O (300 мл) та екстрагували CHCl₃ (900 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над Na₂SO₄ та розчинник упарювали у вакуумі. Сирий продукт перекристалізовували з гексанів та використовували без подальшого очищення.

Вихід 79.2 г; жовтувата в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 8.47 (с, 1H), 3.76 – 3.68 (м, 2H), 3.68 – 3.64 (м, 2H), 3.16 (д, $J = 18.8$ Гц, 1H), 3.07 – 2.95 (м, 1H), 2.44 – 2.34 (м, 1H), 2.20 – 2.09 (м, 3H), 1.95-1.49 (м, 2H), 1.42 – 1.31 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 158.8, 99.5, 74.1, 69.7, 66.5, 59.5, 47.1, 27.2, 26.5.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 186 [M+1]^+$.

1,4-Діокса-9-азаспіро[5.6]додекан-10-он (2.44)

TsCl (27.2 г, 0.142 моль) додавали до інтенсивно перемішуваного розчину оксиму **2.53** (26.9 г), одержаного на попередній стадії, та КОН (29.4 г, 0.523 моль) у суміші ТГФ – H₂O (3:1, 1.2 л) при 0 °С. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Після цього більшу частину ТГФ упарювали у вакуумі, а залишок екстрагували CHCl₃ (600 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним Na₂SO₄ та розчинник упарювали у вакуумі. Одержаний сирий продукт перекристалізовували з гексанів.

Вихід 20.2 г (75% від **2.53**); білі кристали; Т.пл. 107–109 °С.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) = 7.42 (с, 1H), 3.71 – 3.45 (м, 4H), 3.44 – 3.18 (м, 2H), 2.90 – 2.74 (м, 1H), 2.60 (т, *J* = 13.0 Гц, 1H), 2.12 – 2.00 (м, 1H), 2.00 – 1.81 (м, 2H), 1.37 (т, *J* = 13.4 Гц, 1H), 1.29 (т, *J* = 13.4 Гц, 1H),

¹³C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆): δ = 177.1, 74.7, 71.3, 66.7, 59.5, 35.3, 35.1, 29.2, 27.8.

ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 185 [M]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₉H₁₅NO₃: С, 58.36; Н, 8.16; N, 7.56. Знайдено: С, 58.37; Н, 7.81; N, 7.31.

1,4-Діоксаспіро[5.5]ундекан-9-амін гідрохлорид (2.45·HCl)

Оксим **2.53** (35.0 г), одержаний на попередній стадії, розчиняли в MeOH (1.2 л), після чого до отриманого розчину в автоклаві додавали нікель Ренея (15 г). Суміш нагрівали при тиску H₂ 100 бар і 60 °С протягом 8 год. Після цього реакційну суміш охолоджували, каталізатор відфільтровували, а об'єднані фільтрати упарювали у вакуумі. До залишку додавали 10% HCl у 1,4-діоксані (30 мл) та суміш упарювали до сухості. Залишок перекристалізовували з ацетону.

Вихід 17.7 г (45% від **2.53**); білий порошок; Т.пл. 190–192 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 2:1 суміші діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 8.15 (уш с, $0.33\times 3\text{H}$) та 8.09 (уш с, $0.67\times 3\text{H}$), 3.69 – 3.46 (м, 4H), 3.43 (с, $0.33\times 2\text{H}$) та 3.29 (с, $0.67\times 2\text{H}$), 3.20 – 3.09 (м, $0.33\times 1\text{H}$) та 3.02 – 2.86 (м, $0.67\times 1\text{H}$), 2.06 – 1.62 (м, 4H), 1.59 – 1.09 (м, 4H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) = 74.6, 72.1, 70.1, 69.0, 66.8 та 66.7, 59.9 та 59.6, 49.5, 48.1, 28.8 та 28.0, 25.2 та 25.0.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 172$ $[\text{M}+1]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: С, 52.05; Н, 8.74; N, 6.74; Cl, 17.07. Знайдено: С, 52.03; Н, 9.02; N, 6.51; Cl, 16.97.

1,4-Діоксаспіро[5.5]ундекан-9-карбонітрил (2.46)

Кетон **2.42** (70.0 г, 0.411 моль), тозилметилізоціанід (TosMIC) (96.4 г, 0.494 моль) та сухий EtOH (28.8 мл, 0.494 моль) розчиняли в 1,2-диметоксиетані (1.4 л).

t -BuOK (60.0 г, 0.535 моль) обережно додавали невеликими порціями при 0 °С за інтенсивного перемішування (ОБЕРЕЖНО! Спостерігається сильно екзотермічна реакція). Реакційну суміш перемішували при 0 °С ще протягом 30 хв, після чого при 50 °С протягом 30 хв та при кімнатній температурі протягом ночі. Більшу частину 1,2-диметоксиетану упарювали у вакуумі, залишок зтирали з t -BuOMe (600 мл), а нерозчинний осад відфільтровували. Фільтрат упарювали у вакуумі, а продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент t -BuOMe).

Вихід 61.8 г, 83%; жовтувата рідина.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1.2:1 суміші діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.63 (уш с, 4H), 3.42 (с, $0.55\times 2\text{H}$), 3.36 (с, $0.45\times 2\text{H}$), 2.91 – 2.84 (м, $0.45\times 1\text{H}$) та 2.44 – 2.37 (м, $0.55\times 1\text{H}$), 2.07 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 1.98 – 1.80 (м, 4H), 1.78 – 1.70 (м, 1H), 1.59 – 1.50 (м, 1H), 1.22 – 1.10 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (125 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 129.4, 121.7 та 121.4, 113.9, 74.2, 69.0 та 68.4, 66.4, 59.5 та 59.4, 29.2 та 27.1, 27.3 та 26.5, 23.6 та 22.7.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 181 [\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: С, 66.27; Н, 8.34; N, 7.73. Знайдено: С, 66.27; Н, 8.70; N, 8.10.

1,4-Діоксаспіро[5.5]ундекан-9-карбонова кислота (2.47)

Нітрил **2.46** (29.9 г, 0.165 моль) нагрівали зі зворотним холодильником H_2O (190 мл) у присутності КОН (37.0 г, 0.660 моль) протягом 4 год. Лужний розчин розбавляли толуеном (350 мл), органічну фазу відокремлювали та відкидали. Водну фазу підкислювали 10 М водним HCl (80 мл) та екстрагували EtOAc (3×250 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 та упарювали у вакуумі.

Вихід 23.8 г (72%); жовтуваті кристали; Т.пл. 107–109 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1.2:1 суміші діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 10.91 (уш с, 1H), 3.74 – 3.67 (м, 1H), 3.67 – 3.61 (м, 3H), 3.49 (с, $0.45 \times 2\text{H}$) та 3.38 (с, $0.55 \times 2\text{H}$), 2.55 – 2.43 (м, $0.45 \times 1\text{H}$) та 2.36 – 2.22 (м, $0.55 \times 1\text{H}$), 2.10 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 1.96 – 1.84 (м, 1H), 1.85 – 1.73 (м, 3H), 1.73 – 1.52 (м, 2H), 1.20 – 1.07 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) = 181.6 та 181.4, 75.29, 73.0, 70.7, 69.6, 67.0 та 69.9, 60.2 та 59.8, 42.7 та 40.9, 30.1 та 29.9, 23.5 та 22.8.

РХ/МС (ХІ): $m/z = 199 [\text{M}-1]^-$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$: С, 59.98; Н, 8.05. Знайдено: С, 60.08; Н, 8.08.

Загальна методика епоксидування алкенів 2.48.

Розчин алкену (1 моль) у CH_2Cl_2 (1000 мл) охолоджували до 5 °С. Далі протягом 2 год порціями при 5 °С додавали *m*CPBA (1.33 моль), після чого отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Осад відфільтровували, фільтрати упарювали у вакуумі при 35 °С. Аморфний твердий залишок розчиняли в *t*-BuOMe (1000 мл) та промивали холодним 3 М водним розчином КОН (500 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

3-((Бензилокси)метил)-2,2-диметилоксиран (2.1).

Вихід 165 г (86%). Безбарвна в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 7.41 – 7.33 (м, 4H), 7.32 – 7.27 (м, 1H), 4.64 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 4.53 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 3.67 (дд, $J = 11.1, 5.3$ Гц, 1H), 3.57 (дд, $J = 11.1, 5.3$ Гц, 1H), 3.01 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H), 1.34 (с, 3H), 1.27 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 138.0, 128.5, 127.9, 127.9, 73.4, 69.0, 62.2, 57.8, 24.8, 19.0.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: С 74.97; Н 8.39. Знайдено: С 74.67; Н 8.73.

Загальна методика розкриття оксиранового циклу монолітієвою сіллю етиленгліколю.

Етиленгліколь (300 г, 4.83 моль) та твердий порошкоподібний LiOH (105 г, 4.39 моль) змішували в ксиленах (3 л) та перемішували під зворотним холодильником із пасткою Діна–Старка до припинення відділення H_2O (близько 20 год). Суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували, промивали ксиленами (3×100 мл) та *t*-BuOMe (3×125 мл), висушували у вакуумі та зберігали під аргоном. Вихід монолітієвої солі етиленгліколю 287 г (96%); безбарвний порошок.

Монолітієву сіль етиленгліколю (32.4 г, 0.476 моль) суспендували в етиленгліколі (200 мл), після чого відповідний оксиран (0.366 моль) додавали однією порцією під атмосферою аргону. Суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 год. Після цього отриману темну суміш виливали в розсіл (1500 мл) та екстрагували *t*-BuOMe (500 мл). Органічний шар промивали ропою (2×200 мл) та упарювали у вакуумі.

4-(Бензилокси)-3-(2-гідроксиетокси)-2-метилбутан-2-ол (2.49).

Сполуку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід приблизно 69.8 г (приблизно 75%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.39 – 7.31 (м, 4Н), 7.31 – 7.24 (м, 1Н), 4.62 – 4.54 (м, 1Н), 4.54 – 4.39 (м, 3Н), 3.82 – 3.74 (м, 1Н), 3.65 – 3.51 (м, 2Н), 3.51 – 3.22 (м, 4Н), 1.14 – 1.11 (м, 3Н), 1.09 – 1.01 (м, 3Н).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 138.6, 128.3, 127.4, 127.3, 85.9, 73.7, 72.4, 71.5, 70.9, 60.8, 26.8, 25.1.

Загальна методика тозилування та внутрішньомолекулярної циклізації до 1,4-діоксанів 2.50.

Діол, одержаний, як описано вище (приблизно 0.300 моль), розчиняли в ТГФ (200 мл), після чого порціями при кімнатній температурі додавали розчин *t*-BuOK (32.5 г, 0.290 моль) у ТГФ (250 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Далі однією порцією додавали розчин TsCl (55.3 г, 0.290 моль) у ТГФ (400 мл), після чого суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім додавали розчин *t*-BuOK (49.3 г, 0.439 моль) у ТГФ (325 мл), отриману суспензію перемішували протягом 1 год. Після цього додавали H₂O (300 мл) та видаляли більшу частину ТГФ у вакуумі. Залишок екстрагували *t*-BuOMe або бенzenом (500 мл) та промивали ропою (3×100 мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ та упарювали у вакуумі.

3-((Бензилокси)метил)-2,2-диметил-1,4-діоксан (2.50).

Загальний вихід 64.0 г (68% з **2.1** через **2.49** (приблизно 0.263 моль), 91% вихід на стадію). Жовта в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 7.36 – 7.29 (м, 4H), 7.29 – 7.23 (м, 1H), 4.59 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.49 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.87 (тд, $J = 11.9$, 3.0 Гц, 1H), 3.79 (дд, $J = 11.5$, 3.0 Гц, 1H), 3.75 – 3.63 (м, 1H), 3.57 (дд, $J = 7.5$, 3.0 Гц, 1H), 3.47 (дд, $J = 11.9$, 3.0 Гц, 1H), 3.42 (дд, $J = 10.5$, 3.0 Гц, 1H), 3.34 (дд, $J = 10.5$, 7.5 Гц, 1H), 1.18 (с, 3H), 1.14 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 138.0, 128.3, 127.6, 127.6, 82.7, 73.4, 71.8, 70.2, 67.1, 60.5, 26.4, 17.9.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$: С 71.16; Н 8.53. Знайдено: С 71.33; Н 8.73.

Загальна методика *O*- та *N*-дебензилювання для одержання спирту 2.2.

10% Pd-C (2.58 г) додавали до розчину відповідного бензильного спирту (39.3 ммоль) у MeOH (150 мл). Розчин обережно дегазували та інтенсивно перемішували під атмосферою H_2 (1 атм) при кімнатній температурі. Перебіг реакції контролювали за допомогою ^1H ЯМР. Після завершення реакції каталізатор відфільтровували, а суміш упарювали у вакуумі.

(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метанол (2.2).

Сирий продукт переганяли у вакуумі.

Вихід 303 г (83% з **37** (590 г, 2.50 моль)). Безбарвна рідина; т.кип. 61–62 °C / 0.7 мм.рт.ст..

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) δ 3.90 (тд, $J = 11.6$, 3.1 Гц, 1H), 3.82 (дд, $J = 11.6$, 3.1 Гц, 1H), 3.68 (тд, $J = 11.6$, 3.1 Гц, 1H), 3.60 – 3.40 (м, 4H), 2.05 (уш с, 1H), 1.20 (с, 3H), 1.15 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 84.3, 71.7, 67.2, 62.3, 60.7, 26.3, 18.3.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 146$ $[\text{M}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{14}O_3$: С 57.51; Н 9.65. Знайдено: С 57.77; Н 9.33.

Загальна методика окиснення спирту до карбонової кислоти 2.4.

Відповідний спирт (0.100 моль) розчиняли в суміші EtOAc – H_2O (800 мл, 3:1, v/v), після чого реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Далі однією порцією додавали $RuCl_3$ (240 мг, 1.16 ммоль), після чого протягом 3 год у десять порцій додавали $NaIO_4$ (53.8 г, 0.251 моль) (ПРИМІТКА: температура не повинна перевищувати 0 °С). Осад відфільтровували, фільтрат розбавляли EtOAc (900 мл). Органічну фазу відокремлювали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-карбонова кислота (2.4).

Вихід 18.9 г (55% з **2.2** (31.4 г, 0.215 моль)). Жовтувата в'язка рідина.

1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 12.73 (с, 1H), 3.83 (с, 1H), 3.81 – 3.70 (м, 2H), 3.55 – 3.42 (м, 2H), 1.21 (с, 3H), 1.17 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 170.0, 81.7, 71.4, 65.8, 59.4, 26.5, 18.2.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 160 [M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{12}O_4$: С 52.49; Н 7.55. Знайдено: С 52.24; Н 7.49.

Методики відновлення кетону 2.9 та азиду 2.52.

Розчин вихідної сполуки (0.100 моль) у ТГФ (100 мл) по краплях додавали до інтенсивно перемішуваної суспензії $LiAlH_4$ (3.80 г, 0.100 моль) у ТГФ (100 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, після чого по краплях додавали 10% водний розчин КОН (15 мл). Отриману суміш відфільтровували, а фільтрат упарювали у вакуумі.

1-(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)етан-1-ол (2.3).

Залишок переганяли у вакуумі.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 11:9 суміші діастереомерів.

Вихід 29.7 г (95% з **2.9** (30.9 г, 0.195 моль)). Безбарвна в'язка рідина; т.кип. 70–72 °C / 0.7 мм.рт.ст..

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.92 – 3.76 (м, 2H), 3.71 – 3.60 (м, 2H), 3.48 (ддд, *J* = 12.1, 9.8, 3.1 Гц, 1H), 3.19 (д, *J* = 6.0 Гц, 0.55H) та 3.07 (д, *J* = 3.8 Гц, 0.45H) та 2.45 (д, *J* = 6.5 Гц, 0.45H) та 1.65 (д, *J* = 6.5 Гц, 0.55H), 1.30 (с, 1.35H) та 1.28 (с, 1.65H), 1.27 – 1.17 (м, 6H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 87.3 та 86.4, 73.2 та 73.1, 68.1 та 67.7, 67.6 та 66.4, 60.6, 27.6 та 27.0, 21.9 та 20.9, 18.6 та 18.4.

ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 160 [M]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₈H₁₆O₃: С 59.98; Н 10.07. Знайдено: С 60.17; Н 10.04.

1-(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метанамін (2.6).

Залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 39.1 г (87% з **2.52** (53.0 г, 0.310 моль)). Безбарвна рідина; т.кип. 55–56 °C / 1.0 мм.рт.ст..

¹H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.55 – 3.37 (м, 2H), 3.32 – 3.20 (м, 1H), 3.14 – 3.05 (м, 1H), 2.90 – 2.82 (м, 1H), 2.31 – 2.22 (м, 1H), 2.21 – 2.10 (м, 1H), 0.92 (уш с, 2H), 0.80 (с, 3H), 0.75 (с, 3H).

¹³C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 85.4, 71.5, 66.7, 60.0, 42.1, 25.6, 17.2.

РХ/МС (електроспрей): *m/z* = 146 [M+H]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₇H₁₅NO₂: С 57.9; Н 10.41; N 9.65. Знайдено: С 57.78; Н 10.73; N 9.30.

2-(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)оцтова кислота (2.5).

Тозилят **2.51** (60.0 г, 0.200 моль) розчиняли в ДМФА (300 мл) та додавали KCN (26.0 г, 0.400 моль). Суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (900 мл), осад відфільтровували, а фільтрат упарювали у вакуумі. Залишок змішували з H₂O (300 мл) та додавали KOH (22.4 г, 0.400 моль). Отриману суміш нагрівали при зворотному холодильнику протягом 16 год, після чого охолоджували до 0 °С та додавали 10 М HCl (50.0 мл, 0.500 моль) до досягнення pH = 1. Суміш екстрагували CHCl₃ (300 мл), органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі. Сирий продукт перекристалізовували з пентану – Et₂O (200 мл, 2:1, v/v).

Вихід 29.8 г (85%). Коричнувата тверда речовина, Т.пл. 76–78 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 10.61 (уш с, 1H), 3.97 – 3.64 (м, 4H), 3.53 (дд, *J* = 12.0, 2.7 Гц, 1H), 2.48 – 2.25 (м, 2H), 1.25 (с, 3H), 1.15 (с, 3H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 176.4, 79.9, 72.8, 67.4, 60.7, 36.7, 26.0, 17.6.

ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 174 [M]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₈H₁₄O₄: С 55.16; Н 8.10. Знайдено: С 54.93; Н 8.29.

1-(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)етан-1-амін гідрохлорид (2.7·HCl).

Оксим **2.60** (27.7 г, 0.160 моль) розчиняли в MeOH (300 мл), і до отриманого розчину в автоклаві додавали свіжоприготовлений нікель Ренея (15.0 г). Суміш гідрували під тиском H₂ 100 бар при 60 °С протягом 8 год. Після цього реакційну суміш охолоджували, фільтрували через целіт, а фільтрат упарювали у вакуумі. Сирий амін **22** переганяли у вакуумі (т.кип. 47–49 °С / 0.7 мм рт. ст. (атм або бар)), після чого обробляли 10% HCl – 1,4-діоксаном (50 мл).

Суміш упарювали у вакуумі до сухості; залишок перекристалізовували з ацетону (200 мл).

Сполуку одержували у вигляді приблизно 2:1 суміші діастереомерів.

Вихід 28.1 г (90%). Безбарвна тверда речовина, Т.пл. 185–188 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 8.29 (уш с, 1H), 8.01 (уш с, 2H), 3.86 – 3.78 (м, 1H), 3.78 – 3.67 (м, 1H), 3.63 – 3.36 (м, 2.67H) та 3.27 (д, $J = 7.9$ Гц, 0.67H) та 3.11 – 2.99 (м, 0.67H), 1.27 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.21 (с, 3H), 1.16 – 1.10 (м, 4H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 83.4 та 82.8, 71.8, 67.3 та 66.9, 59.6 та 59.4, 47.5 та 46.5, 27.0 та 26.0, 18.6 та 17.2 та 13.3.

PX/MC (електроспрей): $m/z = 146$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: С 49.10; Н 9.27; N 7.16; Cl 18.12. Знайдено: С 49.20; Н 9.38; N 7.17; Cl 18.03.

3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-карбальдегід (2.8).

Оксалілхлорид (55.5 г, 0.437 моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (1000 мл), і розчин охолоджували до -80 °С. диметилсульфоксид (хроматографічної чистоти, 45.4 г, 0.583 ммоль) додавали по краплях при -80 °С, і отриману суміш перемішували протягом 30 хв. Розчин сполуки **2.2** (42.6 г, 0.291 моль) у CH_2Cl_2 (30 мл) додавали по краплях при -80 °С, реакційну суміш перемішували при -80 °С до -70 °С протягом 30 хв, після чого при -70 °С додавали Et_3N (88.4 г, 874 ммоль). Отриману суміш перемішували при -70 °С протягом 30 хв, потім вигрівали до кімнатної температури, промивали H_2O (4×200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі. Залишок очищали перегонкою у вакуумі.

Вихід 16.5 г (39%). Жовтувата рідина; т.кип. 23–24 °С / 1.0 мм.рт.ст..

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 9.51 (уш с, 1H), 4.02 – 3.88 (м, 2H), 3.77 (с, 1H), 3.72 (тд, $J = 12.1$, 3.1 Гц, 1H), 3.55 (дд, $J = 12.1$, 3.1 Гц, 1H), 1.33 (с, 3H), 1.27 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 199.3, 86.1, 71.2, 66.1, 59.5, 25.2, 17.6.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 144$ $[M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{12}O_3$: С 58.32; Н 8.39. Знайдено: С 58.47; Н 8.51.

Одержання броміду 2.10 (реакція Аппеля).

PPh_3 (361 г, 1.37 моль) розчиняли в $CHCl_3$ (2800 мл), після чого по краплях додавали Br_2 (210 г, 1.32 моль) при 0 °С. Відповідний спирт (1.20 моль) розчиняли в $CHCl_3$ (300 мл) та додавали під атмосферою аргону. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год, після чого охолоджували до кімнатної температури та упарювали у вакуумі. Залишок суспендували в гексанах (2000 мл) та охолоджували до 0 °С. Після витримування протягом ночі осад відфільтровували, а фільтрат упарювали у вакуумі. Сирий продукт очищали вакуумною перегонкою.

3-(Бромометил)-2,2-диметил-1,4-діоксан (2.10).

Вихід 30.8 г (60% з **2.2** (26.9 г, 0.184 моль)). Безбарвна рідина; т.кип. 47–49 °С / 0.7 мм.рт.ст..

1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.94 – 3.81 (м, 2H), 3.74 – 3.62 (м, 1H), 3.59 – 3.47 (м, 2H), 3.36 (дд, $J = 10.9, 2.1$ Гц, 1H), 3.17 (т, $J = 10.5$ Гц, 1H), 1.21 (с, 3H), 1.19 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 84.1, 73.0, 67.6, 60.7, 31.6, 26.5, 17.6.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 208/210$ $[M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{13}BrO_2$: С 40.21; Н 6.27; Br 38.22. Знайдено: С 39.95; Н 6.47; Br 37.96.

Загальна методика сульфонілювання спирту 2.2 для одержання 2.51.

Розчин спирту **13** (0.500 моль) у піридині (200 мл) охолоджували до 0 °С, після чого порціями при 0 °С додавали $TsCl$ (105 г, 0.550 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, витримували при 0 °С

протягом 16 год, далі розбавляли H_2O (800 мл) та екстрагували толуеном (400 мл). Органічний шар промивали 5% водним HCl (400 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метил 4-метилбензенсульфонат (2.51).

Вихід 150 г (100% з **2.2** (73.0 г, 0.500 моль)). Жовта в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 7.70 (дд, $J = 8.4$, 2.1 Гц, 2H), 7.29 – 7.27 (м, 1H), 7.25 – 7.23 (м, 1H), 3.93 (дт, $J = 10.6$, 2.7 Гц, 1H), 3.79 – 3.69 (м, 2H), 3.62 (дт, $J = 11.8$, 2.7 Гц, 1H), 3.51 – 3.40 (м, 2H), 3.37 (дт, $J = 11.8$, 2.7 Гц, 1H), 2.35 (с, 3H), 1.06 (с, 3H), 1.03 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 145.0, 133.1, 130.0, 128.1, 81.1, 71.5, 69.4, 67.0, 60.6, 26.3, 21.8, 18.0.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: С 55.98; Н 6.71; S 10.67. Знайдено: С 56.29; Н 6.61; S 10.69.

Методика одержання азиду 2.52.

Відповідний тозилат (0.100 моль) розчиняли в диметилсульфоксид (100 мл), після чого додавали NaN_3 (19.5 г, 0.300 моль). Отриману суміш нагрівали при 75 °С протягом 12 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли H_2O (400 мл) та екстрагували $t\text{-BuOMe}$ (500 мл). Органічний шар промивали ропою (200 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

3-(Азидометил)-2,2-диметил-1,4-діоксан (2.52).

Вихід 25.3 г (77% з **2.51** (57.6 г, 0.192 моль)). Жовта рідина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.96 – 3.77 (м, 2H), 3.69 (тд, $J = 11.6$, 3.0 Гц, 1H), 3.56 – 3.46 (м, 2H), 3.19 (дд, $J = 12.8$, 9.1 Гц, 1H), 3.10 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 1.23 (с, 3H), 1.15 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 82.9, 71.9, 67.2, 60.7, 51.6, 26.2, 17.9.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 171$ $[M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{13}N_3O_2$: С 49.11; Н 7.65; N 24.54. Знайдено: С 49.27; Н 7.98; N 24.92.

3-Етиніл-2,2-диметил-1,4-діоксан (2.53).

Альдегід **2.8** (29.8 г, 0.207 моль) розчиняли в MeOH (350 мл) при 0 °С та додавали K_2CO_3 (71.5 г, 0.518 моль), після чого по краплях додавали реагент Охіри–Бестмана (59.6 г, 0.310 моль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год, потім розбавляли H_2O (1000 мл) та екстрагували діетиловим етером (3×300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали ропою (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі. Залишок очищали перегонкою у вакуумі.

Вихід 15.4 г (53%). Безбарвна рідина.

1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.05 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 3.91 – 3.82 (м, 2H), 3.68 – 3.54 (м, 2H), 2.51 – 2.45 (м, 1H), 1.39 (с, 3H), 1.28 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 80.0, 74.9, 74.0, 73.3, 66.0, 60.3, 25.3, 18.9.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 140$ $[M]^+$.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_8H_{12}O_2$: С 68.55; Н 8.63. Знайдено: С 68.89; Н 8.85.

***O*–[(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метил]гідроксиламін (2.54).**

Спирт **2.2** (51.7 г, 0.353 моль) розчиняли в ТГФ (500 мл) та додавали PPh_3 (102 г, 0.389 моль) і *N*-гідроксифталімід (63.4 г, 0.389 моль), після чого отриману суміш охолоджували до 0 °С. Потім при 0 °С по краплях додавали DEAD (67.7 г, 0.389 ммоль), реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 12 год, після чого упарювали у вакуумі при 45 °С. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гексанів – *t*-BuOMe як елюенту. Після хроматографії одержаний

фталімід (103 г, 0.353 ммоль) розчиняли в EtOH (300 мл) та додавали гідразингідрат (17.7 г, 0.353 ммоль). Отриману суміш перемішували при 60 °С протягом 12 год, після чого охолоджували до кімнатної температури, і осад відфільтровували. Фільтрат упарювали у вакуумі, аморфний залишок розчиняли в гарячих гексанах (600 мл). Отриману суміш упарювали у вакуумі, а залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 41.5 г (73%). Безбарвна рідина; т.кип. 55–57 °С / 0.2 мм.рт.ст..

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 5.53 (уш с, 2H), 3.93 – 3.84 (м, 1H), 3.83 – 3.77 (м, 1H), 3.71 – 3.62 (м, 2H), 3.61 – 3.42 (м, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.16 (с, 3H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 81.7, 75.7, 71.7, 67.2, 60.7, 26.4, 18.0.

S-((3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метил)етанотіоат (2.55).

KSAc (17.0 г, 0.15 ммоль) додавали однією порцією до розчину **2.10** (20.9 г, 0.100 ммоль) в диметилсульфоксид (200 мл). Отриману суміш нагрівали до 50 °С протягом 12 год, потім розчиняли у H₂O (800 мл) та екстрагували *t*-BuOMe (300 мл). Органічну фазу відділяли, промивали H₂O (100 мл), ропою (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та упарювали у вакуумі. Сполуку переганяли у вакуумі.

Вихід 19.2 г (94%). Коричнева в'язка рідина; т.кип. 91–94 °С / 0.7 мм.рт.ст..

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.86 (тд, *J* = 11.9, 3.0 Гц, 1H), 3.77 (дд, *J* = 11.6, 3.0 Гц, 1H), 3.61 (тд, *J* = 11.6, 3.0 Гц, 1H), 3.47 (дд, *J* = 11.9, 3.0 Гц, 1H), 3.30 (дд, *J* = 10.7, 2.1 Гц, 1H), 3.19 (дд, *J* = 13.7, 2.1 Гц, 1H), 2.55 (дд, *J* = 13.7, 10.7 Гц, 1H), 2.33 (с, 3H), 1.26 (с, 3H), 1.23 (с, 3H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 195.7, 82.9, 73.3, 67.6, 60.7, 30.7, 30.6, 26.3, 17.5.

(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метантиол (2.56).

Розчин сполуки **2.55** (61.2 г, 0.300 ммоль) у ТГФ (300 мл) по краплях додавали до інтенсивно перемішуваної суспензії LiAlH₄ (11.4 г, 0.300 ммоль) у

ТГФ (300 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год; після чого по краплях додавали воду (45 мл) та холодний 20% розчин H_2SO_4 (75 мл). Отриману суміш фільтрували, а розчин упарювали у вакуумі. Залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 34.1 г (70%). Безбарвна рідина; т.кип. 42–43 °C / 0.1 мм.рт.ст..

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.92 – 3.78 (м, 2H), 3.72 – 3.61 (м, 1H), 3.49 (дд, $J = 12.1, 2.7$ Гц, 1H), 3.32 (дд, $J = 9.8, 2.7$ Гц, 1H), 2.54 – 2.36 (м, 2H), 1.79 (дд, $J = 9.8, 5.7$ Гц, 1H), 1.20 (с, 3H), 1.15 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 85.5, 73.3, 67.7, 60.8, 26.3, 25.8, 17.6. ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 162$ $[\text{M}]^+$.

(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метансульфонілхлорид (2.57).

NCS (65.0 г, 0.487 моль) розчиняли в MeCN (250 мл) з додаванням H_2O (27.5 мл) та насиченого водного розчину HCl (7.5 мл). Розчин охолоджували до 10 °C і по краплях додавали тіоацетат **2.55** (25.0 г, 0.123 моль). Отриману суміш розбавляли крижано охолодженою H_2O (1000 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (200 мл). Органічний шар промивали холодним 10% водним розчином NaHCO_3 (100 мл) та упарювали у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гексанів – $t\text{-BuOMe}$ як елюенту.

Вихід 21.0 г (75%). Безбарвна тверда речовина, Т.пл. 54–56 °C.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.07 (дд, $J = 9.3, 1.8$ Гц, 1H), 3.96 – 3.83 (м, 2H), 3.81 – 3.71 (м, 2H), 3.66 (дд, $J = 14.2, 1.8$ Гц, 1H), 3.60 – 3.52 (м, 1H), 1.26 (с, 3H), 1.21 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 78.3, 72.2, 67.2, 67.2, 60.4, 25.7, 17.6.

РХ/МС (електроспрей): $m/z = 209$ [сульфонова кислота, $\text{M-H}]^-$.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$: С 36.76; Н 5.73; S 14.02; Cl 15.50. Знайдено: С 36.95; Н 5.62; S 14.34; Cl 15.02.

(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)метансульфонамід (2.58).

Сульфонілхлорид **2.57** (22.9 г, 0.100 моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (150 мл), і через розчин протягом 1 год пропускали надлишок газоподібного NH_3 . Після припинення утворення осаду суміш упарювали у вакуумі до сухості. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту.

Вихід 19.9 г (95%). Безбарвна кристали, Т.пл. 147–149 °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 6.74 (с, 2H), 3.79 – 3.65 (м, 3H), 3.54 (тд, $J = 11.8$, 3.0 Гц, 1H), 3.43 (дд, $J = 11.8$, 3.0 Гц, 1H), 3.13 (дд, $J = 14.8$, 1.7 Гц, 1H), 2.85 (дд, $J = 14.8$, 8.7 Гц, 1H), 1.13 (с, 3H), 1.07 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 78.6, 72.0, 66.6, 59.6, 56.0, 25.3, 17.0. ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 209$ $[\text{M}]^+$. Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: С 40.18; Н 7.23; N 6.69; S 15.32. Знайдено: С 39.84; Н 7.03; N 6.54; S 15.65.

N-Метокси-N,3,3-триметил-1,4-діоксан-2-карбоксамід (2.59).

Карбонову кислоту **2.4** (16.0 г, 0.100 моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (350 мл) та до розчину порціями при кімнатній температурі додавали CDI (17.6 г, 0.110 моль). Отриману суміш нагрівали при зворотному холодильнику протягом 1 год, після чого однією порцією додавали $\text{MeONHMe} \cdot \text{HCl}$ (14.6 г, 0.150 моль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 год суміш промивали H_2O (3×100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі до сухості. Сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 19.1 (приблизно 94%). Жовтувата в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.27 (с, 1H), 3.89 (тд, $J = 11.6$, 3.0 Гц, 1H), 3.80 (дд, $J = 11.6$, 3.3 Гц, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.61 – 3.50 (м, 1H), 3.43 (дд, $J = 12.1$, 3.3 Гц, 1H), 3.09 (с, 3H), 1.29 (с, 3H), 1.08 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 169.8 та 168.8, 81.7 та 78.9, 72.8 та 72.2, 67.0 та 66.7, 61.2, 60.2 та 59.9, 31.8, 26.5 та 25.9, 18.6 та 17.8.

1-(3,3-Диметил-1,4-діоксан-2-іл)етан-1-он (2.9).

Амід Вайнреб **2.59** (295 г, 1.45 моль) розчиняли в Et₂O (2800 мл) при 0 °С. Потім при 0 °С додавали MeMgBr у ТГФ (1750 мл, 1.75 моль), отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год, після чого виливали у водний розчин NH₄Cl (4 л) (389 г, 7.27 моль). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі. Сирий продукт переганяли у вакуумі.

Вихід 172 г (75% за дві стадії з **2.4** через **2.59**). Безбарвна в'язка рідина; т.кип. 44–46 °С / 0.7 мм.рт.ст..

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.98 – 3.90 (м, 1H), 3.87 (дд, *J* = 12.0, 3.0 Гц, 1H), 3.73 (с, 1H), 3.71 – 3.62 (м, 1H), 3.51 (дд, *J* = 12.0, 3.0 Гц, 1H), 2.17 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.22 (с, 3H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 207.9, 88.3, 72.4, 67.0, 60.3, 27.7, 26.3, 18.1.

ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 158 [M]⁺.

Елемент. аналіз, розрах. для C₈H₁₄O₃: С 60.74; Н 8.92. Знайдено: С 60.91; Н 8.84.

Оксим 1-(3,3-диметил-1,4-діоксан-2-іл)етанону (2.60).

Суміш сполуки **2.9** (27.4 г, 0.173 моль), NH₂OH·HCl (14.4 г, 0.208 моль) та NaHCO₃ (15.3 г, 0.182 моль) у MeOH – H₂O (300 мл, 10:1, v/v) нагрівали при зворотному холодильнику протягом 16 год. Потім більшість MeOH упарювали у вакуумі, залишок розбавляли H₂O (300 мл) та екстрагували *t*-BuOMe (300 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 28.5 г (95%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 9.32 (с, 1H), 3.94 (тт, *J* = 6.6, 3.1 Гц, 1H), 3.85 – 3.75 (м, 1H), 3.73 – 3.64 (м, 1H), 3.54 – 3.45 (м, 1H), 3.26 – 3.12 (м, 1H), 1.97 – 1.71 (м, 3H), 1.30 – 1.23 (м, 3H), 1.20 – 1.15 (м, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 155.9, 84.6, 73.3, 67.3, 60.5, 27.0, 26.3, 18.8.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$: С 55.47; Н 8.73; N 8.09. Знайдено: С 55.33; Н 8.42; N 8.07.

6.2. Синтез сполук, розглянутих у Розділі 3.

Загальна методика окиснення алкенів до діолів.

***трет*-Бутил-(3*S**,4*R**)-3,4-дигідроксипіролідін-1-карбоксилат (3.2а).**

Сполуку **3.1** (131 г, 0.774 моль) розчиняли в ТГФ (750 мл) та воді (250 мл), після чого однією порцією додавали *N*-метилморфолін-*N*-оксид (118 г, 1.01 моль, 1.3 екв) та OsO_4 (0.984 г, 3.87 ммоль, 0.5 мол%). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 16 год, реакцію гасили Na_2SO_3 , розбавляли ропою (1 л) та екстрагували EtOAc (2 л). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 141 г (90%).

Сполуку використовували на наступній стадії без очищення.

***трет*-Бутил-(5*aR**,8*aS**)-3-гідрокси-3-(гідроксиметил)гексагідро-2*H*,7*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]пірол-7-карбоксилат (3.4а).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3.2** з **3.3** (197 г, 0.771 моль), з використанням *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (118 г, 1.01 моль, 1.3 екв) та OsO_4 (0.981 г, 3.86 ммоль, 0.5 мол%).

Вихід 187 г (84%). Жовта в'язка рідина.

Сполука отримана у вигляді приблизно 3:1 суміші *екзо*- та *ендо*-діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.70 (т, $J = 5.5$ Гц, 0.25Н), 4.56 (с, 0.25Н), 4.54 (с, 0.75Н), 4.48 (т, $J = 5.9$ Гц, 0.75Н), 4.17 – 4.09 (м, 2Н), 3.74 – 3.66 (м, 2Н), 3.59 – 3.48 (м, 4Н), 3.27 (д, $J = 12.2$ Гц, 2Н), 3.17 – 3.03 (м, 2Н), 1.38 (с, 2Н), 1.37 (с, 7Н).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 153.2 та 153.2, 79.9 та 79.6, 79.2 та 79.0, 78.6 та 78.5, 75.2 та 73.4, 74.5 та 72.4, 64.1 та 64.0, 50.4, 50.1 та 49.9, 28.1 та 28.1.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 190, знайдено 190.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: С 53.97; Н 8.01; N 4.84. Знайдено: С 53.83; Н 7.98; N 4.57.

Загальна методика циклізації шляхом біс-алкілювання діолів.

***трет*-Бутил-(5aR*,8aS*)-3-метиленгексагідро-2H,7H-**

[1,4]діоксепіно[2,3-с]пірол-7-карбоксилат (3.3a).

Сполуку **3.2** (400 г, 1.97 моль) розчиняли в ТГФ (4 л), після чого при кип'ятінні додавали NaN (60% у мінеральній олії, 236 г, 5.90 моль, 3 екв). Після 1 год перемішування при кип'ятінні по краплях протягом 3 год додавали 3-хлоро-2-(хлорометил)проп-1-ен (271 г, 2.17 моль, 1.1 екв). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 72 год, після чого охолоджували до кімнатної температури та обережно гасили додаванням ропи (100 мл). Органічний шар відокремлювали, упарювали у вакуумі та очищали колонковою хроматографією.

Вихід 266 г (53%). Жовта в'язка рідина.

Сполуку використовували на наступній стадії без очищення.

***трет*-Бутил-7-метилен-5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилат (3.1c).**

Сполуку **3.23a** (500 г, 2.95 моль) розчиняли в ТГФ (3 л) та воді (1 л), після чого однією порцією додавали *N*-метилморфолін-*N*-оксид (450 г, 3.84 моль, 1.3 екв) та OsO_4 (3.75 г, 14.8 ммоль, 0.5 мол%). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 16 год, реакцію гасили Na_2SO_3 , розбавляли ропою (3 л) та екстрагували EtOAc (8 л). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі до сухості. Отриманий сирий продукт (приблизно 266 г,

1.31 моль, вихід 45%) використовували на наступній стадії відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3**, з використанням NaN (60% у мінеральній олії, 157 г, 3.93 моль, 3 екв) та 3-хлоро-2-(хлорометил)проп-1-ену (180 г, 1.44 моль, 1.1 екв). Сполуку очищали колонковою хроматографією з використанням *n*-гексану – *t*-BuOMe (7:3, v/v) як елюенту.

Вихід 217 г (65%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 5.08 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H), 4.97 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H), 4.29 – 4.20 (м, 2H), 4.10 (с, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.67 (с, 4H), 1.37 (с, 9H).

¹³C ЯМР спектр (101 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 156.2, 147.5, 128.8, 114.0, 79.3, 76.5, 74.9, 73.5, 67.5, 28.5.

РХ/МС (електроспрей) *m/z* = [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂]⁺ розрах. для C₈H₁₄NO₂ 156, знайдено 156.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₃H₂₁NO₄: C 61.16; H 8.29; N 5.49. Знайдено: C 61.03; H 8.69; N 5.23.

***трет*-Бутил-8-метилен-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилат (3.1d).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3.2**, з **3.23b** (500 г, 2.73 моль) з використанням *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (415 г, 3.55 моль, 1.3 екв) та OsO₄ (3.47 г, 13.6 ммоль, 0.5 мол%). Отриманий сирий продукт (приблизно 428 г, 1.97 моль, вихід 72%) використовували на наступній стадії відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3**, з використанням NaN (60% у мінеральній олії, 236 г, 5.91 моль, 3 екв) та 3-хлоро-2-(хлорометил)проп-1-ену (270 г, 2.17 моль, 1.1 екв). Сполуку очищали колонковою хроматографією з використанням *n*-гексану – *t*-BuOMe (7:3, v/v) як елюенту.

Вихід 353 г (67%). Жовта в'язка рідина.

Сполука існувала у вигляді приблизно 3:2 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 5.11 (с, 1H), 5.00 (с, 1H), 4.30 (д, $J = 3.5$ Гц, 2H), 4.18 (д, $J = 3.5$ Гц, 2H), 3.69 – 3.58 (м, 2H), 3.57 – 3.22 (м, 4H), 2.08 – 1.93 (м, 1H), 1.91 – 1.77 (м, 1H), 1.43 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 154.5, 146.9, 114.3, 84.8 та 84.1, 79.3, 76.1, 74.0, 67.4, 52.7 та 52.1, 44.4 та 44.0, 32.9 та 32.1, 28.5.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 170, знайдено 170.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: С 62.43, Н 8.61, N 5.20. Знайдено: С 62.52, Н 8.42, N 5.47.

***трет*-Бутил-9-метилен-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилат (3.1e).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3.2**, з **3.23c** (500 г, 2.53 моль) з використанням *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (386 г, 3.29 моль, 1.3 екв) та OsO_4 (3.22 г, 12.7 ммоль, 0.5 мол%). Отриманий сирий продукт (приблизно 455 г, 1.97 моль, вихід 78%) використовували на наступній стадії відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3.3**, з **3.27d** (455 г, 1.97 моль) за участі NaN (60% у мінеральній олії, 236 г, 5.91 моль, 3 екв) та 3-хлоро-2-(хлорометил)проп-1-ену (270 г, 2.17 моль, 1.1 екв). Сполуку очищали колонковою хроматографією з використанням *n*-гексану – *t*-BuOMe (7:3, v/v) як елюенту.

Вихід 391 г (71%). Безбарвна в'язка рідина.

Сполука отримано у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 5.09 (с, 1H), 4.97 (с, 1H), 4.30 (с, 2H), 4.20 (с, 2H), 3.79 (дт, $J = 13.4$, 4.2 Гц, 2H), 3.49 (с, 2H), 3.08 (ддд, $J = 13.4$, 11.8, 3.1 Гц, 2H), 1.82 (дт, $J = 13.4$, 3.1 Гц, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.37 (ддд, $J = 13.4$, 11.8, 4.2 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 154.9, 147.5, 113.5 та 113.4 та 113.3, 79.4, 79.3 та 79.3 та 79.2, 74.4, 74.2, 68.0, 65.9 та 65.8 та 65.7, 39.2, 30.9, 28.5 та 28.4.

PX/MC (електроспрей) m/z = $[M-CO_2-H_2C=C(CH_3)_2]^+$ розрах. для $C_{10}H_{18}NO_2$ 184, знайдено 184.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_{15}H_{25}NO_4$: С 63.58; Н 8.89; N 4.94. Знайдено: С 63.70; Н 8.9; N 5.19.

(5aR*,8aS*)-3-Метилгексагідро-2H-фуоро[3,4-b][1,4]діоксепін (3.3b).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для одержання **3.3**, з **3.14** (205 г, 1.97 моль) за участі NaH (236 г, 5.91 моль, 3 екв) та 3-хлоро-2-(хлорометил)проп-1-ену (270 г, 2.17 моль, 1.1 екв). Сполуку очищали колонковою хроматографією з використанням *n*-гексану – *t*-BuOMe (7:3, v/v) як елюенту.

Вихід 197 г (64%). Жовта в'язка рідина.

1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 5.01 (с, 1H), 4.34 (д, J = 14.0 Гц, 1H), 4.18 – 4.00 (м, 4H), 3.85 (дт, J = 14.0, 7.7 Гц, 4H), 3.49 (дд, J = 9.6, 3.7 Гц, 2H),

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 145.7, 115.5, 80.8, 74.1, 72.3.

ГХ/МС (ЕУ) m/z : $[M]^+$ розрах. для $C_8H_{12}O_3$ 156, знайдено 156.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_8H_{12}O_3$: С 61.52; Н 7.74; N 8.97. Знайдено: С 61.69; Н 7.98; N 8.81.

Загальна методика одержання кетонів і карбонових кислот шляхом $NaIO_4$ -опосередкованого окиснення.

***трет*-Бутил-(5aR*,8aS*)-3-оксогексагідро-2H,7H-[1,4]діоксепіно [2,3-с]пірол-7-карбоксилат (3.5a).**

Сполуку **3.4** (187 г, 0.646 моль) розчиняли в MeOH (2 л) при кімнатній температурі, після чого однією порцією додавали водний розчин $NaIO_4$ (166 г, 0.776 моль, 1.2 екв) у воді (1630 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі, відфільтровували, MeOH видаляли у вакуумі, а

залишок розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 147 г (88%). Безбарвний порошок, Т.пл. 90–92 °С.

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.52 (д, *J* = 17.4 Гц, 2H), 4.32 – 4.23 (м, 2H), 4.15 (д, *J* = 17.4 Гц, 2H), 3.72 – 3.41 (м, 4H), 1.45 (с, 9H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 210.1, 154.4, 80.4 та 79.8, 80.1, 75.3, 48.1, 28.6.

HRMS (ESI–TOF) *m/z*: [M–H₂C=C(CH₃)₂]⁺ розрах. для C₈H₁₂NO₅ 202.0715, знайдено 202.0708.

(5a*R,8a*S**)-Тетрагідро-2*H*-фуоро[3,4-*b*][1,4]діоксепін-3(4*H*)-он (3.5b).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.5a**, зі сполуки **3.4b** (прибл. 156 г, 1.26 моль, одержаної відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **2a**, зі сполуки **3b** (197 г, 1.26 моль), *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (192 г, 1.64 моль, 1.3 екв) та OsO₄ (1.60 г, 6.31 ммоль, 0.5 мол%). Вихід 65%) та NaIO₄ (210 г, 0.980 моль, 1.2 екв).

Вихід 98.2 г (76%). Безбарвний кристалічний порошок, Т.пл. 97–98 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.62 – 4.50 (м, 2H), 4.29 – 4.11 (м, 4H), 4.07 – 3.95 (м, 2H), 3.83 (дд, *J* = 9.9, 3.7 Гц, 2H).

¹³C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 211.2, 80.8, 77.7, 72.0.

ГХ/МС (ЕУ) *m/z*: [M]⁺ розрах. для C₇H₁₀O₄ 158, знайдено 158.

Елемент. аналіз, розрах. для C₇H₁₀O₄: С 53.16; Н 6.37. Знайдено: С 53.22; Н 6.47.

***трет*-Бутил-7-оксо-5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилат (3.5c).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.5a**, з *трет*-бутил-7-гідрокси-7-(гідроксиметил)-5,9-діокса-2-

азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилату (прибл. 191 г, 0.600 моль, одержаного відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.2**, зі сполуки **3.3c** (216 г, 0.846 моль), *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (129 г, 1.10 моль, 1.3 екв) та OsO₄ (1.01 г, 4.23 ммоль, 0.5 мол%). Вихід 78%) та NaIO₄ (217 г, 1.01 моль, 1.2 екв).

Вихід 200 г (92%). Бежевий порошок, Т.пл. 94–95 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.23 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 3.99 (с, 2H), 3.91 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H), 3.81 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H), 1.45 (с, 9H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 210.6, 155.7, 79.0, 78.2, 77.6, 75.7, 70.7, 28.0.

ГХ/МС (ЕУ) *m/z*: [M–H₂C=C(CH₃)₂]⁺ розрах. для C₈H₁₁NO₅ 201, знайдено 201.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₂H₁₉NO₅: С 56.02; Н 7.44; N 5.44. Знайдено: С 56.38; Н 7.08; N 5.28.

***трет*-Бутил-8-оксо-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилат (3.5d).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **5a**, з ***трет*-бутил-8-гідрокси-8-(гідроксиметил)-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилату** (прибл. 361 г, 1.19 моль, одержаного відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.2**, зі сполуки **3.3d** (353 г, 1.31 моль), *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (200 г, 1.70 моль, 1.3 екв) та OsO₄ (1.67 г, 6.55 ммоль, 0.5 мол%). Вихід 91%) та NaIO₄ (336 г, 1.57 моль, 1.2 екв).

Вихід 320 г (90%). Жовта в'язка рідина.

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.32 – 4.14 (м, 4H), 3.82 (с, 2H), 3.63 – 3.31 (м, 4H), 2.23 – 2.06 (м, 1H), 2.00 – 1.90 (м, 1H), 1.46 (с, 9H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 210.5, 154.4, 79.7, 79.6, 78.6, 71.2, 71.1, 52.1 та 51.7, 44.1 та 43.8, 32.1 та 31.4, 28.5.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[M+K]^+$ розрах. для $C_{13}H_{21}KNO_5$ 310.1057, Знайдено 310.1068.

***трет*-Бутил-9-оксо-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилат (3.5e).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.5a**, з *трет*-бутил-9-гідрокси-9-(гідроксиметил)-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилату (прибл. 319 г, 1.00 моль, одержаного відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.2**, зі сполуки **3.3e** (390 г, 1.38 моль), *N*-метилморфолін-*N*-оксиду (210 г, 1.79 моль, 1.3 екв) та OsO_4 (1.75 г, 6.88 ммоль, 0.5 мол%) $NaIO_4$ (353 г, 1.65 моль, 1.2 екв).

Вихід 302 г (77%). Сірий порошок, Т.пл. 87–88 °C.

1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.22 (с, 2H), 4.20 (с, 2H), 3.93 – 3.74 (м, 2H), 3.65 (с, 2H), 3.14 – 2.95 (м, 2H), 2.00 – 1.85 (м, 2H), 1.61 – 1.47 (м, 2H), 1.46 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 211.1, 154.8, 82.7, 79.7, 78.7, 75.7, 71.1, 69.6, 30.4, 28.4.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[M+K]^+$ розрах. для $C_{14}H_{23}KNO_5$ 324.1213, Знайдено 324.1228.

Загальна методика відновлення кетонів.

***трет*-Бутил-(5aR*,8aS*)-3-гідроксигексагідро-2H,7H-[1,4]діоксепіно[2,3-с]пірол-7-карбоксилат (3.6a).**

Суміш сполуки **3.5a** (15.0 г, 94.8 ммоль) у MeOH (100 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали $NaBH_4$ (7.18 г, 190 ммоль, 2 екв), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300 мл) і промивали ропою (50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали до сухості у вакуумі.

Вихід 13.7 г (90%). Безбарвний порошок, Т.пл. 87–89 °C.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 2:1 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 4.21 – 4.08 (м, 3H), 4.04 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H), 4.02 – 3.92 (м, 1H), 3.82 – 3.55 (м, 4H), 3.46 – 3.26 (м, 3H), 3.16 (д, $J = 11.2$ Гц, 0.67H), 2.44 (д, $J = 5.7$ Гц, 0.33H), 1.43 (с, 6H), 1.42 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 154.3 та 154.2, 81.0 та 80.3, 79.9 та 79.8, 74.7, 74.1, 70.6, 69.0, 50.6, 50.2, 28.6.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 277.1758, Знайдено 277.1757.

(5a*R,8a*S**)-Гексагідро-2*H*-фуоро[3,4-*b*][1,4]діоксепін-3-ол (3.6b).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.6a**, зі сполуки **3.5b** (15.0 г, 94.8 ммоль) та NaBH_4 (7.18 г, 0.190 ммоль, 2 екв).

Вихід 13.3 г (88%). Безбарвний порошок, Т.пл. 98–100 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 9:1 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.96 (д, $J = 5.4$ Гц, 0.9H) та 4.57 (д, $J = 6.9$ Гц, 0.1H), 4.12 – 3.75 (м, 6H), 3.67 – 3.55 (м, 1.2H), 3.53 (дд, $J = 9.5$, 3.7 Гц, 0.2H) та 3.44 (дд, $J = 9.5$, 3.7 Гц, 1.8H), 3.15 (т, $J = 11.1$ Гц, 1.8H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 82.4 та 81.5, 75.2 та 75.1, 72.4 та 72.2, 67.6.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 178.1079, Знайдено 178.1072.

***трет*-Бутил-7-гідрокси-5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилат (3.6c).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.6a**, зі сполуки **3.5c** (30.0 г, 0.117 моль) та NaBH_4 (8.82 г, 0.223 моль, 2 екв).

Вихід 28.8 г (95%). Жовта в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.98 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H), 3.95 – 3.67 (м, 11H), 1.43 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 156.2, 79.2, 76.8, 76.7, 75.1, 70.2, 68.4, 28.4, 14.5.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[2\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{10}$ 519.2918, Знайдено 519.2898.

***трет*-Бутил-8-гідрокси-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилат (3.6d).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.6a** з **3.5d** (30.0 г, 0.110 моль) та NaBH_4 (8.37 г, 0.221 ммоль, 2 екв).

Вихід 27.1 г (90%). Безбарвна в'язка рідина.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1:1 суміші діастереомерів та отримана у вигляді приблизно 11:9 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.83 (с, 1H), 3.84 – 3.45 (м, 7H), 3.27 – 2.94 (м, 4H), 1.96 – 1.79 (м, 1H), 1.78 – 1.59 (м, 1H), 1.37 (с, 4.5H), 1.37 (с, 4.5H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 154.0 та 153.9, 85.1 та 85.0, 84.1, 78.7, 77.0, 75.2, 70.0, 67.5, 60.2, 55.3 та 54.0, 54.7 та 53.5, 45.0, 44.7, 44.4, 34.6 та 33.2, 33.6 та 32.3, 28.6.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5$ 296.1474, Знайдено 296.1478.

***трет*-Бутил-9-гідрокси-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилат (3.6e).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.6a** з **3.5e** (30.0 г, 0.105 моль) та NaBH_4 (7.95 г, 0.210 ммоль, 2 екв).

Вихід 26.5 г (88%). Жовта в'язка рідина.

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.96 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.87 – 3.81 (м, 2H), 3.78 – 3.69 (м, 2H), 3.66 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.50 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.31 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.17 – 3.03 (м, 2H), 3.00 – 2.92 (м, 1H), 1.92 – 1.84 (м, 1H), 1.59 – 1.52 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.42 – 1.36 (м, 1H), 1.33 – 1.26 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 154.3, 79.7, 78.9, 78.1, 77.1, 74.2, 69.9, 66.3, 33.3 та 30.9, 28.6.

ГХ/МС (ЕУ) m/z : $[\text{M}]^+$ розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ 287, Знайдено 287.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: С 58.52; Н 8.77; N 4.87. Знайдено: С 58.56; Н 9.07; N 5.06.

(5aR*,8aS*)-7-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідро-2H,6H-[1,4]діоксепіно-[2,3-с]пірол-3-карбонова кислота (3.7a).

До перемішуваного розчину (метоксиметилен)трифенілфосфорану (114 г, 0.373 моль) у ТГФ (1 л) при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону по краплях додавали розчин

t-BuOK (52.3 г, 0.466 моль, 1.25 екв) у ТГФ, і суміш перемішували протягом 30 хв. Потім по краплях додавали розчин **3.5a** (80.0 г, 0.311 моль) у ТГФ і реакційну суміш перемішували протягом 1 год при $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Реакційну суміш гасили водою при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ і доводили до кімнатної температури, розбавляли водою (2 л) та екстрагували етилацетатом (3 х 1 л), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до одержання неочищеного продукту (прибл. 50 г), який розчиняли в 1,4-діоксані (700 мл). Додавали H_2O (150 мл) і концентрований розчин HCl (50 мл, 7.00 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при $0\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 1 год. Суміш розбавляли H_2O (1 л) та екстрагували EtOAc (3 х 1 л), органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі. Одержаний сирий продукт використовували на наступній стадії відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.5a**, зі сполуки **3.9** (прибл. 36.0 г, 0.133 моль) та NaIO_4 (34.1 г, 0.159 моль, 1.2 екв).

Вихід 32.3 г (85%). Сірий порошок, Т.пл. 157–178 °С. Сполуку одержували у вигляді приблизно 7:3 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 12.56 (с, 1H), 4.28 (д, *J* = 12.6 Гц, 0.6H), 4.23 – 4.15 (м, 2H), 4.11 (дд, *J* = 12.6, 4.2 Гц, 1.4H), 3.72 – 3.63 (м, 2H), 3.58 – 3.44 (м, 2H), 3.18 – 3.04 (м, 2H), 2.90 (тт, *J* = 10.3, 4.2 Гц, 0.7H), 2.72 – 2.63 (м, 0.3H), 1.38 (с, 9H).

¹³C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 171.1 та 153.2, 80.0 та 79.4, 78.5, 69.9, 68.9, 56.2, 50.2 та 49.9, 48.7, 47.4, 28.0.

HRMS (ESI–TOF) *m/z*: [M+NH₄]⁺ розрах. для C₁₃H₂₅N₂O₆ 305.1713, Знайдено 305.1704.

Загальна методика окиснення спиртів до карбонових кислот за участі періодинану Десса–Мартіна та Ag₂O.

(5a*R,8a*S**)-Гексагідро-2*H*-фуρο[3,4-*b*][1,4]діоксепін-3-карбонова кислота (3.7b).**

До розчину **3.12b** (46.9 г, 186.7 ммоль) у CH₂Cl₂ (1 л) при 0 °С додавали DMP (171 г, 0.404 ммоль, 1.5 екв.). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год з утворенням білої суспензії. Суміш гасили насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ (500 мл). Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2 х 500 мл). Об'єднаний органічний шар промивали ропою (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі. Одержаний сирий продукт (прибл. 36.6 г, 0.213 моль, вихід 79%) розчиняли в MeOH (250 мл) з водою (150 мл) та нагрівали до 50 °С. Ag₂O (49.3 г, 0.213 моль, 1 екв) додавали порціями. Отриману суміш залишали при 50 °С при перемішуванні протягом 3 год, далі охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, розбавляли водою (500 мл), підкислювали 1 N водним HCl до pH = 5–6 та екстрагували EtOAc (2 × 700 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 31.4 г (78%). Фіолетовий порошок, Т.пл. 144–148 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1:1 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 12.53 (с, 1H), 4.39 – 4.32 (м, 1H), 4.18 – 4.08 (м, 3H), 3.88 – 3.77 (м, 2H), 3.65 – 3.55 (м, 2H), 3.52 (с, 2H), 2.94 (тт, $J = 11.1, 4.3$ Гц, 0.5H), 2.66 (квінт, $J = 2.5$ Гц, 0.5H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 172.9 та 170.9, 82.1 та 82.0, 71.9 та 71.8, 71.3 та 70.1, 48.2 та 46.9.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5$ 187.0612, Знайдено 187.0612.

Загальна методика синтезу йодидів шляхом мезилювання та нуклеофільного заміщення.

***трет*-Бутил-(5*aR**,8*aS**)-3-йодогексагідро-2*H*,7*H*-[1,4]діоксепіно [2,3-*c*]пірол-7-карбоксилат (3.8a).**

До розчину сполуки **3.6** (11.5 г, 44.3 ммоль) у CH_2Cl_2 (90 мл) при 0 °C додавали триетиламін (7.42 мл, 5.39 г, 53.2 ммоль, 1.2 екв), а потім по краплях протягом 15 хв додавали метансульфонілхлорид (3.78 мл, 5.58 г, 48.8 ммоль, 1.1 екв). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год, потім при кімнатній температурі протягом 1.5 год. Суміш виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали водою, ропою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного мезилату, який розчиняли у ДМФА (80 мл). Додавали NaI (12.0 г, 79.8 ммоль, 1.8 екв) і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 8 год. Реакційну суміш розбавляли *t*-BuOMe (300 мл), промивали водою (100 мл) і ропою (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 23.1 г (50%). Жовта в'язка рідина.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 17:3 суміші діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.73 – 4.69 (м, 0.15H), 4.31 – 4.28 (м, 0.3H), 4.27 – 4.22 (м, 1.85H), 4.16 – 4.06 (м, 2.7H), 3.93 (с, 0.3H), 3.81 – 3.77 (м, 0.3H), 3.68 – 3.62 (м, 1.7H), 3.60 – 3.53 (м, 1.7H), 3.28 – 3.22 (м, 0.3H), 3.17 – 3.08 (м, 1.7H), 1.39 (с, 1.35H), 1.37 (с, 7.65H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 153.1, 79.9 та 79.2, 78.7, 75.1, 50.3 та 50.0, 28.0, 27.4.

РХ/МС (електроспрей) m/z = $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{INO}_2$ 270, знайдено 270.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{INO}_4$: С 39.04; Н 5.46; N 3.79; I 34.37. Знайдено: С 39.43; Н 5.25; N 3.67; I 34.15.

Загальна методика відновлення йодидів з подальшим зняттям Вос-захисної групи.

(5aR*,8aS*)-Гексагідро-2H,6H-[1,4]діоксепіно[2,3-с]пірол гідрохлорид (3.9a).

До розчину сполуки **3.9** (125 г, 0.339 моль) в етилацетаті (1.5 л) додавали Et_3N (94.4 мл, 68.5 г, 0.677 моль, 2 екв) і 10% Pd/C (5.00 г), суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 12 год. Після фільтрування осад на фільтрі промивали етилацетатом, а фільтрат промивали 1 М розчином хлоридної кислоти. Водну фазу одноразово екстрагували етилацетатом (200 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад після концентрування піддавали колонковій хроматографії. Одержаний Вос-амін порціями додавали до 11% розчину HCl у 1,4-діоксані (800 мл) при кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 16 год, після чого концентрували у вакуумі та зтирали з Et_2O .

Вихід 45.7 г (94%). Безбарвний порошок, Т.пл. 185–210 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 9.78 (с, 1H), 9.65 (с, 1H), 4.33 – 4.21 (м, 2H), 3.97 (дт, $J = 12.2$, 3.7 Гц, 2H), 3.55 (т, $J = 12.2$ Гц, 2H), 3.38 (т, $J = 9.1$ Гц, 2H), 3.01 (дд, $J = 12.2$, 3.7 Гц, 2H), 1.96 – 1.81 (м, 1H), 1.69 – 1.61 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 79.4, 69.8, 48.6, 33.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_7H_{14}NO_2$ 144.1019, знайдено 144.1016.

5,9-Діокса-2-азаспіро[3.6]декан гідрохлорид (3.9c).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.12** з *трет-бутил-7-йодо-5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилату* (71.2 г, 0.193 моль, вихід 45%, синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.8a** з **3.6c** (110.0 г, 0.424 ммоль), Et_3N (71.0 мл, 51.5 г, 0.509 ммоль, 1.2 екв), $MsCl$ (36.1 мл, 53.5 г, 0.467 ммоль, 1.1 екв) та NaI (114 г, 0.763 ммоль, 1.8 екв)) у присутності $Pd-C$ (5.00 g), Et_3N (53.8 мл, 39.0 г, 0.386 моль, 2 екв).

Вихід 26.2 г (95%). Безбарвний порошок, Т.пл. 142–144 °C.

1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 39.60 (с, 1H), 9.43 (с, 1H), 3.94 (с, 2H), 3.77 (с, 4H), 3.74 – 3.68 (м, 2H), 3.64 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.84 – 1.70 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид) δ (м.ч.) 75.9, 72.2, 69.3, 63.6, 54.3, 32.1.

PX/МС (електроспрей) $m/z = [M+H]^+$ розрах. для $C_7H_{15}NO_2$ 144, знайдено 144.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_7H_{14}ClNO_2$: C 46.8; H 7.86; N 7.8; Cl 19.73. Знайдено: C 46.7; H 8.23; N 7.51; Cl 20.11.

6,10-Діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан (3.9d).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.12**, з *трет-бутил-8-йодо-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилату* (24.2 г, 0.193 моль, вихід 52%, одержаного відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.8a**, зі сполуки **3.6d** (33.0 г, 0.121 ммоль), Et_3N (20.2 мл, 14.7 г, 0.145 ммоль, 1.2 екв), $MsCl$ (10.3 мл, 15.2 г, 0.133 ммоль, 1.1 екв) та NaI (32.6 г, 0.217 ммоль, 1.8 екв)) у присутності $Pd-C$ (2.00 г) та Et_3N (17.6 мл, 12.8 г, 0.126 моль, 2 екв). Одержаний гідрохлорид (прибл. 12.0

г) розчиняли у H_2O (50 мл), промивали EtOAc (100 мл), потім розбавляли насиченим водним розчином Na_2CO_3 (100 мл), екстрагували EtOAc (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 8.94 г (90%). Безбарвна рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.84 – 3.70 (м, 4H), 3.68 (с, 2H), 3.08 (дт, $J = 11.0, 7.4$ Гц, 1H), 2.97 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.87 (ддд, $J = 11.0, 8.2, 5.0$ Гц, 1H), 2.74 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.03 – 1.88 (м, 3H), 1.82 (ддд, $J = 13.2, 8.2, 5.0$ Гц, 1H), 1.71 – 1.59 (м, 1H).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 3.72 – 3.66 (м, 1H), 3.66 – 3.63 (м, 2H), 3.62 – 3.56 (м, 2H), 3.53 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.80 – 2.67 (м, 2H), 2.65 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 2.59 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 1.84 – 1.74 (м, 2H), 1.66 – 1.55 (м, 1H), 1.52 – 1.41 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 87.7, 75.8, 70.1, 63.0, 56.4, 46.1, 36.4, 33.5.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 158, знайдено 158.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$: С 61.12; Н 9.62; N 8.91. Знайдено: С 61.40; Н 9.73; N 8.69.

7,11-Діокса-3-азаспіро[5.6]додекан гідрохлорид (3.9е).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.12** з *трет*-Бутил-9-йодо-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилату (30.0 г, 75.5 ммоль, вихід 60%, синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.8а** з **3.6е** (36.0 г, 0.125 ммоль), Et_3N (20.9 мл, 15.2 г, 0.150 ммоль, 1.2 екв), MsCl (10.7 мл, 15.8 г, 0.138 ммоль, 1.1 екв) та NaI (33.8 г, 0.225 ммоль, 1.8 екв)) у присутності Pd-C (2.00 г), Et_3N (21.0 мл, 15.3 г, 0.151 моль, 2 екв).

Вихід 11.0 г (85%). Безбарвна порошок, Т.пл. 194–232 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.) 3.86 – 3.79 (м, 2H), 3.75 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.61 (с, 2H), 3.30 (дт, $J = 3.4, 1.6$ Гц, 2H), 3.25 – 3.12 (м, 4H), 2.05 – 1.92 (м, 2H), 1.94 – 1.81 (м, 2H), 1.65 – 1.50 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 76.7, 72.7, 70.9, 66.8, 62.1, 33.6, 29.1.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 160, знайдено 160.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: С 52.05; Н 8.74; N 6.74; Cl 17.07. Знайдено: С 51.96; Н 8.55; N 6.43; Cl 17.16.

Загальна методика синтезу азидів шляхом мезилування та нуклеофільного заміщення

***трет*-Бутил-(5aR*,8aS*)-3-азидогексагідро-2H,7H-[1,4]діоксепіно[2,3-с]пірол-7-карбоксилат (3.10a).**

До розчину сполуки **3.6** (30.0 г, 0.116 моль) у CH_2Cl_2 (500 мл) при 0 °С додавали Et_3N (19.3 мл, 14.0 г, 0.139 моль, 1.2 екв) і метансульфонілхлорид (9.85 мл, 14.6 г, 0.127 моль, 1.1 екв). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год, потім при кімнатній температурі протягом 1.5 год. Суміш виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали водою, ропою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного мезилату, який розчиняли у ДМФА (150 мл). Додавали NaN_3 (13.5 г, 0.208 моль, 1.8 екв) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 8 год. Реакційну суміш розбавляли *t*-BuOMe (500 мл), промивали водою (300 мл) і ропою (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 18.2 г (55%). Безбарвний порошок.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 2:1 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.27 (т, $J = 4.7$ Гц, 1.33H), 4.20 (т, $J = 4.7$ Гц, 0.67H), 4.06 (тд, $J = 12.0, 10.2, 4.7$ Гц, 2H), 3.95 –

3.87 (м, 1H), 3.77 (тт, $J = 10.2, 4.7$ Гц, 0.33H), 3.61 – 3.47 (м, 2H), 3.42 (дд, $J = 12.0, 10.2$ Гц, 0.67H), 3.22 – 3.07 (м, 3H), 1.36 (д, $J = 2.1$ Гц, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 153.6 та 153.6, 80.8 та 80.1, 79.4 та 79.1, 72.9 та 72.7, 71.1, 60.8 та 59.1, 50.6 та 50.3, 28.5.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$ 229, знайдено 229.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: С 50.69; Н 7.09; N 19.71. Знайдено: С 51.01; Н 6.72; N 19.89.

***трет*-Бутил-7-азидо-5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилат (3.10с).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.10а** з **3.6с** (15.0 г, 57.8 ммоль), Et_3N (9.67 мл, 7.02 г, 69.4 ммоль, 1.2 екв), MsCl (4.92 мл, 7.29 г, 63.6 ммоль, 1.1 екв) та NaN_3 (6.77 г, 0.104 моль, 1.8 екв).

Вихід 9.91 г (60%). Безбарвний порошок.

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.06 – 3.97 (м, 2H), 3.91 – 3.74 (м, 5H), 3.73 – 3.63 (м, 3H), 3.56 (с, 1H), 1.37 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 156.1, 79.3, 75.9, 75.5, 75.0, 66.0, 60.8, 28.4.

ГХ/МС (ЕУ) m/z : $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ 228, знайдено 228.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: С 50.69; Н 7.09; N 19.71. Знайдено: С 50.37; Н 7.14; N 19.41.

***трет*-Бутил-8-азидо-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилат (3.10d).** Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.10а** з **3.6d** (15.0 г, 54.9 ммоль), Et_3N (9.18 мл, 6.67 г, 65.8 ммоль, 1.2 екв), MsCl (4.67 мл, 6.91 г, 60.4 ммоль, 1.1 екв) та NaN_3 (6.42 г, 98.8 ммоль, 1.8 екв).

Одержували сирий продукт (прибл. 10.1 г), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

***трет*-Бутил-9-азидо-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилат (3.10e).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.10a** з **3.6e** (15.0 г, 52.2 ммоль), Et₃N (8.73 мл, 6.34 г, 62.6 ммоль, 1.2 екв), MsCl (4.44 мл, 6.58 г, 57.4 ммоль, 1.1 екв) та NaN₃ (6.11 г, 94.0 ммоль, 1.8 екв).

Вихід 7.88 г (48%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 4.08 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.98 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.86 – 3.61 (м, 5H), 3.48 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.27 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 3.00 (с, 2H), 1.87 – 1.74 (м, 1H), 1.60 – 1.50 (м, 1H), 1.38 (с, 9H), 1.37 – 1.16 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (101 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 154.3, 79.0, 78.1, 76.0, 75.3, 64.1, 60.7, 33.8, 29.6, 28.6.

ГХ/МС (ЕУ) *m/z*: [M–H₂C=C(CH₃)₂]⁺ розрах. для C₁₀H₁₆N₄O₄ 256, знайдено 256.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₄H₂₄N₄O₄: С 53.83; Н 7.74; N 17.94. Знайдено: С 53.87; Н 7.79; N 17.79.

Загальна методика відновлення азидів

***трет*-Бутил-(5a*R**,8a*S**)-3-аміногексагідро-2*H*,7*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]пірол-7-карбоксилат гідрохлорид (3.11a).**

До розчину сполуки **3.10a** (47.0 г, 0.165 моль) у MeOH (500 мл) додавали 10% Pd-C (5.00 г). Розчин ретельно дегазували та інтенсивно перемішували при кімнатній температурі під тиском H₂ 50 атм. Після завершення реакції каталізатор відфільтровували, а суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали 11% розчин HCl у 1,4-діоксані (100 мл) та *t*-BuOMe (700 мл), утворений осад затирали, фільтрували та сушили у вакуумі для одержання цільової сполуки.

Вихід 36.4 г (85%). Безбарвний порошок, Т.пл. 76–78 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 85:15 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 8.20 (с, 3H), 4.25 (т, $J = 4.5$ Гц, 1.7H), 4.19 (д, $J = 4.5$ Гц, 0.3H), 4.09 (дд, $J = 12.4, 4.5$ Гц, 0.3H), 3.95 (д, $J = 13.4$ Гц, 1.7H), 3.82 (д, $J = 13.4$ Гц, 1.7H), 3.59 (т, $J = 11.2$ Гц, 0.15H), 3.56 – 3.44 (м, 2.15H), 3.40 (с, 0.85H), 3.13 (с, 0.15H), 1.36 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 153.1, 80.3 та 79.6, 78.7, 69.4 та 69.2, 52.0, 50.0 та 49.8, 28.1.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ 259.1658, знайдено 259.1649.

***трет*-Бутил-7-аміно-5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-карбоксилат (3.11с).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.11а** з **3.10с** (5.00 г, 17.6 ммоль).

Вихід 3.73 г (82%). Коричнева в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.97 – 3.68 (м, 10H), 3.57 (дд, $J = 12.4, 5.5$ Гц, 1H), 3.51 (дд, $J = 12.4, 5.5$ Гц, 1H), 3.20 – 3.11 (м, 1H), 1.43 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 156.5, 79.7, 78.4, 77.4, 75.0, 71.1, 69.5, 53.1, 28.3.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[2\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_8$ 517.3237, знайдено 517.3241.

***трет*-Бутил-8-аміно-6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-карбоксилат (3.11d).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.11а** з **3.10d** (5.00 г, 16.8 ммоль).

Вихід 3.89 г (49% з **3.10d**). Жовта в'язка рідина.

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 3.89 – 3.27 (м, 9H), 3.21 – 3.01 (м, 1H), 2.17 – 1.60 (м, 3H), 1.45 (с, 11H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 154.0, 78.7 та 78.5, 74.8, 68.7, 63.8, 55.3 та 54.4, 53.3, 45.0, 44.7 та 44.6, 32.9, 28.6.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ 273, знайдено 273.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: С 57.33; Н 8.88; N 10.29. Знайдено: С 57.71; Н 8.78; N 10.43.

***трет*-Бутил-9-аміно-7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-карбоксилат (3.11e).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.11a** з **3.10e** (5.00 г, 16.0 ммоль).

Вихід 3.40 г (74%). Сіра в'язка рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 3.72 – 3.59 (м, 4H), 3.50 – 3.45 (м, 1H), 3.45 (с, 2H), 3.34 – 3.20 (м, 2H), 2.97 (с, 2H), 2.84 – 2.77 (м, 1H), 1.65 – 1.53 (м, 3H), 1.43 – 1.29 (м, 9H), 1.28 – 1.16 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 154.4, 78.9, 78.7, 77.8, 74.2, 67.4, 53.2, 33.0, 32.0, 28.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 309.1790, знайдено 309.1804.

(3s,5a*R,8a*S**)-Гексагідро-2*H*-фуоро[3,4-*b*][1,4]діоксепін-3-амін гідрохлорид (3.11b).**

Карбонову кислоту **3.7b** (62.0 г, 0.329 моль) змішували з *t*-BuOH (29.3 г, 0.395 моль, 1.2 екв), після чого при кімнатній температурі додавали Et_3N (55.1 мл, 40.0 г, 0.295 моль, 0.9 екв) і толуен (600 мл). Отриману суміш нагрівали до 100 °С та по краплях додавали DPPA (95.2 г, 0.346 моль, 1.05 екв). Суміш перемішували при 100 °С протягом 12 год, після чого охолоджували до кімнатної температури, промивали попередньо охолодженим до 5 °С 20% водним

розчином КОН (300 мл) та упарювали у вакуумі. Одержаний Вос-амін порціями додавали до 11% розчину НСl у 1,4-діоксані (400 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 16 год, після чого упарювали у вакуумі та зтирали з Et₂O.

Вихід 38.8 г (74%). Бежевий порошок, Т.пл. 210–254 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 8.42 (с, 3H), 4.25 – 4.00 (м, 4H), 3.93 – 3.78 (м, 2H), 3.73 – 3.32 (м, 5H).

Загальна методика гідроборювання–окиснення алкенів

((5a*R,8a*S**)-Гексагідро-2*H*-фуоро[3,4-*b*][1,4]діоксепін-3-іл)метанол (3.12b).**

До розчину **3.3b** (70.0 г, 0.448 моль) у ТГФ (1 л) додавали NaBH₄ (17.0 г, 0.448 моль, 1 екв), після чого по краплях додавали Me₂SO₄ (67.8 г, 0.538 моль, 1.2 екв). Суміш нагрівали при 40 °С протягом 16 год, потім охолоджували до кімнатної температури і послідовно додавали 20% водний розчин КОН (126 мл, 1 екв) та 35% водний розчин H₂O₂ (87.1 мл, 2 екв) при 20–40 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили 10% водним розчином Na₂S₂O₃ (400 мл), екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 46.9 г (60%). Безбарвний порошок, Т.пл. 46–61 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 3:2 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

¹H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 4.52 (т, *J* = 5.4 Гц, 1H), 4.11 – 4.03 (м, 2H), 3.96 (тд, *J* = 12.4, 3.5 Гц, 2H), 3.88 – 3.82 (м, 2H), 3.59 (дд, *J* = 7.3, 5.4 Гц, 1H), 3.48 (тд, *J* = 9.0, 3.5 Гц, 2H), 3.32 (т, *J* = 12.4 Гц, 2H), 3.21 (т, *J* = 5.4 Гц, 1H), 2.13 – 2.02 (м, 1H), 1.63 (тквінт, *J* = 7.3, 2.3 Гц, 0.4H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 82.4 та 82.3, 73.5, 72.5 та 72.4, 71.1, 60.6, 59.1, 45.8, 44.4.

РХ/МС (електроспрей) *m/z* = [M+H]⁺ розрах. для C₈H₁₅O₄ 175, знайдено 175.

Елемент. аналіз, розрах. для $C_8H_{14}O_4$: С 55.16; Н 8.10. Знайдено: С 55.34; Н 8.07.

***трет*-Бутил-(5a*R**,8a*S**)-3-(гідроксиметил)гексагідро-2*H*,7*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]пірол-7-карбоксилат (3.12a).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.3a** (30.0 г, 0.117 моль), $NaBH_4$ (4.45 г, 0.117 моль, 1 екв), Me_2SO_4 (17.8 г, 0.141 моль, 1.2 екв) та гасили 20% водним розчином KOH (33.0 мл, 1 екв) та 35% водним розчином H_2O_2 (22.8 мл, 2 екв).

Вихід 24.7 г (77%). Безбарвний порошок, Т.пл. 135–150 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 9:1 суміші *екзо* та *ендо* діастереомерів.

1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 4.51 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 4.22 – 4.03 (м, 2H), 3.88 (д, $J = 12.3$ Гц, 2H), 3.72 – 3.57 (м, 2H), 3.56 – 3.33 (м, 4H), 3.23 – 3.15 (м, 0.2H), 3.09 (д, $J = 10.3$ Гц, 1.8H), 2.04 – 1.98 (м, 0.1H), 1.66 – 1.56 (м, 0.9H), 1.36 (с, 9H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ (м.ч.) 153.2, 79.9 та 79.2, 78.5, 69.5, 60.1, 50.2 та 49.9, 44.4, 28.1.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_{13}H_{24}NO_5$ 274.1654, знайдено 274.1644.

**Загальна методика зняття Вос-захисної групи з амінів
((3*s*,5a*R**,8a*S**)-Гексагідро-2*H*,6*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]пірол-3-іл)метанол гідрохлорид (3.13).**

Сполуку **3.12a** (23.0 г, 84.1 ммоль) порціями додавали до 11% розчину HCl у 1,4-діоксані (120 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 16 год, після чого концентрували у вакуумі та зтирали з Et_2O .

Вихід 12.7 г (87%). Бежевий порошок, Т.пл. 120–133 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 9.61 (с, 1H), 9.53 (с, 1H), 4.55 (с, 1H), 4.28 – 4.17 (м, 2H), 3.93 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H), 3.62 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H), 3.55 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.39 – 3.32 (м, 2H), 3.03 – 2.95 (м, 2H), 1.73 – 1.52 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 79.4, 70.3, 59.9, 48.6, 43.9.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 174.1130, знайдено 174.1123.

(3*r*,5*aR,8*aS**)-Гексагідро-2*H*,6*H*-[1,4]діохеріно[2,3-*c*]пірол-3-карбонова кислота гідрохлорид (3.14).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.13** з **3.7a** (10.0 г, 38.6 ммоль).

Вихід 13.4 г (64%). Світло коричневий порошок, Т.пл. 155–229 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 12.59 (с, 1H), 9.74 (с, 1H), 9.67 (с, 1H), 4.31 (д, $J = 4.5$ Гц, 2H), 4.15 (дд, $J = 12.7$, 4.4 Гц, 2H), 3.67 (т, $J = 11.8$ Гц, 2H), 3.37 (дд, $J = 12.7$, 5.8 Гц, 2H), 3.02 (дд, $J = 12.4$, 3.6 Гц, 2H), 2.96 – 2.88 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 170.69, 79.60, 70.78, 48.57, 48.22.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 188.0917, знайдено 188.0920.

5,9-Діокса-2-азаспіро[3.6]декан-7-ол гідрохлорид (3.15c).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.13** з **3.6c** (10.0 г, 38.6 ммоль).

Вихід 5.78 г (94%). Бежевий порошок, Т.пл. 149–151 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 9.38 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 5.00 (с, 1H), 3.92 (с, 2H), 3.82 – 3.67 (м, 6H), 3.64 – 3.48 (м, 2H), 3.40 (дд, $J = 11.9$, 5.6 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 76.0, 73.9, 69.4, 68.1, 66.3, 54.3.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 160, знайдено 160.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$: С 42.98; Н 7.21; N 7.16; Cl 18.12. Знайдено: С 43.37; Н 6.92; N 7.06; Cl 18.09.

6,10-Діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-8-ол гідрохлорид (3.15d).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.13** з **3.6d** (10.0 г, 36.6 ммоль).

Вихід 6.03 г (95%). Бежевий порошок, Т.пл. 148–170 °С.

Сполуку одержували у вигляді приблизно 1:1 суміші діастереомерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 9.74 (с, 1H), 9.39 (с, 1H), 4.99 (с, 1H), 3.87 – 3.54 (м, 5H), 3.43 – 2.88 (м, 6H), 2.10 – 1.86 (м, 1H), 1.78 – 1.62 (м, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 85.4 та 85.4, 77.0 та 77.0, 74.4 та 74.3, 69.8 та 69.7, 67.7 та 67.7, 52.8 та 51.7, 43.9 та 43.8, 34.0 та 32.9.

HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 174.1130, знайдено 174.1127.

7,11-Діокса-3-азаспіро[5.6]dodecan-9-ол гідрохлорид (3.15e).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.13** з **3.6e** (10.0 г, 38.6 ммоль).

Вихід 6.22 г (95%). Безбарвний порошок, Т.пл. 252–274 °С.

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 9.01 (с, 1H), 8.86 (с, 1H), 3.88 – 3.73 (м, 1H), 3.71 – 3.61 (м, 2H), 3.62 – 3.54 (м, 1H), 3.49 (с, 2H), 3.30 (дд, $J = 12.0, 6.6$ Гц, 1H), 3.13 – 3.04 (м, 2H), 2.98 – 2.86 (м, 2H), 1.87 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H), 1.79 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H), 1.59 (с, 1H), 1.53 (др, $J = 27.5, 5.0$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 77.5, 77.1, 72.5, 69.7, 66.8, 66.5, 29.9, 27.9.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 188, знайдено 188.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: С 48.32; Н 8.11; N 6.26; Cl 15.85. Знайдено: С 47.98; Н 8.48; N 5.9; Cl 15.48.

Загальна методика синтезу бензамідів.

((4a*R,7a*S**)-Гексагідро-6*H*-[1,4]діоксино[2,3-*c*]пірол-6-іл)(феніл)метанон (3.16a).**

(4a*R**,7a*S**)-гексагідро-5*H*-[1,4]діоксино[2,3-*c*]пірол (0.500 г, 3.87 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (7 мл), охолоджували до 10 °С, додавали Et_3N (0.593 мл, 0.431 г, 42.6 ммоль) і по краплях додавали бензоїлхлорид (0.544 г, 3.87 ммоль). Через 16 год реакційну суміш промивали H_2O (10 мл), 1 М HCl (10 мл) та насиченим водним розчином Na_2CO_3 (10 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі.

Вихід 0.560 г (62%).

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 7.59 – 7.35 (м, 5H), 3.89 – 3.63 (м, 6H), 3.63 – 3.52 (м, 1H), 3.48 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.40 (т, $J = 9.8$ Гц, 1H), 3.16 (т, $J = 9.8$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (м.ч.) 169.0, 135.6, 130.1, 128.3, 127.2, 77.0, 76.6, 66.5 та 66.4, 48.6, 45.5 та 45.5.

РХ/МС (електроспрей) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 234, знайдено 234.

Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: С 66.94; Н 6.48; N 6.00. Знайдено: С 66.69; Н 6.22; N 5.72.

((5a*R,8a*S**)-Гексагідро-2*H*,7*H*-[1,4]діоксепіно[2,3-*c*]пірол-7-іл)(феніл)метанон (3.16b).**

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з **3.9a** (0.500 г, 3.49 ммоль), Et₃N (0.535 мл, 0.389 г, 3.84 ммоль) та BzCl (0.491 г, 3.49 ммоль).

Вихід 0.324 г (34%). Жовта в'язка рідина.

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.46 (м, 5H), 4.31 – 3.24 (м, 10H), 1.98 – 1.56 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 168.1, 129.9, 129.2, 128.5, 128.2, 127.1, 79.9 та 78.9, 69.3 та 68.8, 53.0 та 50.5, 33.8.

PX/МС (електроспрей) $m/z = [M+H]^+$ розрах. для C₁₄H₁₈NO₃ 248, знайдено 248.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₄H₁₇NO₃: C 68.00; H 6.93; N 5.66. Знайдено: C 67.79; H 7.21; N 6.05.

Феніл(5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)метанон (3.16c).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з 5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан (0.500 г, 3.87 ммоль), Et₃N (0.593 мл, 0.431 г, 4.31 ммоль) та BzCl (0.544 г, 3.87 ммоль).

Вихід 0.362 г (36%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.68 – 7.35 (м, 5H), 4.31 – 4.03 (м, 2H), 4.02 – 3.72 (м, 2H), 3.74 – 3.58 (м, 4H), 3.54 (м, 2H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 169.2, 132.9, 131.0, 128.4, 127.7, 70.4, 70.3, 65.3, 62.3, 60.9, 56.5.

PX/МС (електроспрей) $m/z = [M+H]^+$ розрах. для C₁₃H₁₆NO₃ 234, знайдено 234.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₃H₁₅NO₃: C 66.94; H 6.48; N 6.00. Знайдено: C 67.23; H 6.41; N 5.87.

Феніл(5,9-діокса-2-азаспіро[3.6]декан-2-іл)метанон (3.16d).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з **3.9c** (0.500 г, 3.49 ммоль), Et₃N (0.535 мл, 0.389 г, 3.84 ммоль) та BzCl (0.491 г, 3.49 ммоль).

Вихід 0.374 г (43%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.45 (м, 5H), 3.75 – 3.37 (м, 10H), 2.07 – 1.74 (м, 2H).

РХ/МС (електроспрей) *m/z* = [M+H]⁺ розрах. для C₁₄H₁₈NO₃ 248, знайдено 248.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₄H₁₇NO₃: С 68.00; Н 6.93; N 5.66. Знайдено: С 68.22; Н 6.82; N 5.76.

Феніл(6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)метанон (3.16e).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з 6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан (0.500 г, 3.49 ммоль), Et₃N (0.535 мл, 0.389 г, 3.84 ммоль) та BzCl (0.491 г, 3.49 ммоль).

Вихід 0.278 г (32%). Темно-жовта в'язка рідина.

Сполука отримана у вигляді приблизно 1:1 суміші ротамерів.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.45 – 7.33 (м, 5H), 4.10 (с, 1H), 3.57 (м, 4H), 3.17 (м, 3H), 1.97 – 1.67 (м, 2H), 1.43 (с, 2H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 169.0 та 168.9, 130.3, 129.7 та 129.0, 128.8 та 128.7, 127.6 та 127.5, 79.7 та 78.5, 71.3 та 70.7, 66.5 та 66.4, 62.0 та 61.9, 55.3 та 53.0, 47.5 та 44.4, 33.2, 31.4.

РХ/МС (електроспрей) *m/z* = [M+H]⁺ розрах. для C₁₄H₁₈NO₃ 248, знайдено 248.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₄H₁₇NO₃: С 68.00; Н 6.93; N 5.66. Знайдено: С 67.91; Н 7.02; N 5.31.

Феніл(6,10-діокса-2-азаспіро[4.6]ундекан-2-іл)метанон (3.16f).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з **3.9d** (0.500 г, 3.18 ммоль), Et₃N (0.487 мл, 0.343 г, 3.50 ммоль) та BzCl (0.447 г, 3.18 ммоль).

Вихід 0.401 г (48%). Світло-коричнева тверда речовина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.50 – 7.36 (м, 5H), 3.87 – 3.35 (м, 10H), 1.97 – 1.65 (м, 4H).

PX/МС (електроспрей) *m/z* = [M+H]⁺ розрах. для C₁₅H₂₀NO₃ 262, знайдено 262.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₅H₁₉NO₃: С 68.94; Н 7.33; N 5.36. Знайдено: С 68.73; Н 7.59; N 5.04.

Феніл(1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метанон (3.16g).

Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з 1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан (0.500 г, 3.18 ммоль), Et₃N (0.487 мл, 0.343 г, 3.50 ммоль) та BzCl (0.447 г, 3.18 ммоль).

Вихід 0.375 (45%). Жовта в'язка рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.39 (м, 5H), 4.10 (с, 1H), 3.57 (м, 4H), 3.38 (с, 2H), 3.30 – 3.03 (м, 3H), 1.96 – 1.63 (м, 2H), 1.43 (с, 2H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 169.36, 136.82, 129.73 (д, *J* = 8.8 Гц), 128.82, 127.09, 73.99, 69.36, 66.78, 59.81, 43.04, 37.35, 31.43, 30.73.

PX/МС (електроспрей) *m/z* = [M+H]⁺ розрах. для C₁₅H₂₀NO₃ 262, знайдено 262.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₅H₁₉NO₃: С 68.94; Н 7.33; N 5.36. Знайдено: С 69.21; Н 7.34; N 5.03.

Феніл(7,11-діокса-3-азаспіро[5.6]додекан-3-іл)метанон (3.16h). Сполуку синтезували відповідно до репрезентативної методики, наведеної для **3.16a** з **3.9e**

(0.500 г, 2.92 ммоль), Et₃N (0.448 мл, 0.325 г, 3.21 ммоль) та BzCl (0.410 г, 2.92 ммоль).

Вихід 0.341 г (42%). Безбарвна порошок, Т.пл. 83–89 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 7.51 – 7.24 (м, 5H), 4.20 (д, *J* = 12.6 Гц, 1H), 3.67 (м, 4H), 3.50 (с, 2H), 3.29 (с, 1H), 3.21 (с, 1H), 3.02 (с, 1H), 1.75 (квінт, *J* = 5.5 Гц, 2H), 1.72 – 1.50 (м, 2H), 1.35 (с, 2H).

¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ (м.ч.) 169.3, 136.9, 129.7, 128.8, 127.1, 77.2, 74.7, 70.9, 61.8, 33.7.

РХ/МС (електроспрей) *m/z* = [M+H]⁺ розрах. для C₁₆H₂₂NO₃ 276, знайдено 276.

Елемент. аналіз, розрах. для C₁₆H₂₁NO₃: С 69.79; Н 7.69; N 5.09. Знайдено: С 69.51; Н 7.74; N 5.06.

6.3. Синтез сполук, розглянутих у Розділі 4.

3-Хлоро-1,4-оксатіан (4.2). До розчину **4.1** (200 г, 1.92 моль) у CCl₄ (3 л) за кімнатної температури додавали NCS (308 г, 2.30 моль, 1.2 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Тверду речовину відфільтровували, а фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи цільову сполуку (близько 229 г, 86%), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР спектр (600 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.93 (с, 1H), 4.05 (дт, *J* = 12.1, 3.2 Гц, 1H), 3.98 (дд, *J* = 12.2, 2.1 Гц, 1H), 3.95 (дд, *J* = 12.1, 3.2 Гц, 1H), 3.74 (ддд, *J* = 12.2, 10.3, 2.1 Гц, 1H), 3.19 (ддд, *J* = 13.8, 10.3, 3.2 Гц, 1H), 2.32 (дт, *J* = 13.8, 2.1 Гц, 1H). ¹³C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ 81.4, 74.5, 68.1, 24.2.

3-Етиніл-1,4-оксатіан (4.3). Сполуку **4.2** (10.0 г, 72.1 ммоль) у ТГФ (250 мл) додавали по краплях до 0.5 М розчину етинілмагній хлориду (158 мл, 79.3 ммоль, 1.1 екв.) за 0 °С. Суміш перемішували протягом 16 год, після чого розбавляли EtOAc (800 мл), промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (500 мл) і розсолем (500

мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищували методом хроматографії на силікагелі, використовуючи 5% *t*-BuOMe/гексан як елюент.

Вихід 6.05 г (65%). Жовта рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.08 (дд, $J = 11.7, 3.0$ Гц, 1H), 3.98 (ддд, $J = 11.7, 5.7, 3.0$ Гц, 1H), 3.90 – 3.85 (м, 1H), 3.82 (дд, $J = 11.7, 7.1$ Гц, 1H), 3.59 (дт, $J = 7.1, 2.7$ Гц, 1H), 2.85 – 2.68 (м, 2H), 2.35 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H). ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 128.0$ $[\text{M}]^+$. Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_6\text{H}_8\text{OS}$: С 56.22; Н 6.29; S 25.01. Знайдено: С 55.97; Н 6.39; S 25.1.

3-Етиніл-1,4-оксатіан-4,4-діоксид (4.4). До розчину інтермедіату **4.3** (5.00 г, 39.0 ммоль) у CH_2Cl_2 (150 мл) за 0 °С додавали mCPBA (20.2 г, 0.117 моль, 3 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 год суміш концентрували у вакуумі, а залишок розтирали в суміші *t*-BuOMe/гексан 1:1.

Вихід 5.18 г (83%). Безбарвний порошок, Т.пл. 106–108 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.25 (дд, $J = 12.3, 3.3$ Гц, 1H), 4.17 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 4.09 (дд, $J = 12.3, 6.9$ Гц, 1H), 3.92 – 3.88 (м, 1H), 3.40 (дт, $J = 14.4, 4.6$ Гц, 1H), 3.09 (дт, $J = 14.4, 4.6$ Гц, 1H), 2.60 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H). ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 160.0$ $[\text{M}]^+$. Елемент. аналіз, розрах. для $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: С 44.99; Н 5.03; S 20.01. Знайдено: С 44.74; Н 4.89; S 19.77.

1,4-Оксатіан-3-карбонітрил (4.5). Суміш **4.2** (100 г, 0.721 моль) і SnCl_4 (5.00 мл, 11.3 г, 43.3 ммоль, 6 моль %) у сухому бензені (1.5 л) в атмосфері азоту охолоджували до 0 °С, після чого по краплях за перемішування додавали TMSCN (99.3 мл, 78.7 г, 0.793 моль, 1.1 екв.), підтримуючи температуру в межах 5–10 °С. Через 1 год суміш виливали у 15% водний розчин КОН (1 л), а водну фазу екстрагували *t*-BuOMe (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищували вакуумною перегонкою з подальшою перекристалізацією з Et_2O .

Вихід 73.5 г (79%). Безбарвний порошок, Т.пл. 54–56 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.21 (дд, $J = 11.9, 3.5$ Гц, 1H), 4.16 (дт, $J = 11.9, 3.5$ Гц, 1H), 3.92 (дд, $J = 11.9, 2.4$ Гц, 1H), 3.80 (ддд, $J = 14.2, 10.3, 2.4$ Гц, 1H), 3.46 (с, 1H), 3.22 (ддд, $J = 14.2, 10.3, 3.1$ Гц, 1H), 2.51 (дд, $J = 14.2, 1.9$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ 69.5, 68.4, 26.8, 25.2. ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 129.0$ [M]⁺. Елемент. аналіз, розрах. для C₅H₇NOS: С 46.49; Н 5.46; N 10.84; S 24.82. Знайдено: С 46.2; Н 5.2; N 10.5; S 24.46.

(1,4-Оксатіан-3-іл)метанамін гідрохлорид (4.6). До розчину **4.5** (30.0 г, 0.232 моль) у ТГФ (500 мл) повільно додавали ВН₃·SMe₂ (101 мл, 0.255 моль, 1.1 екв.) за 0 °С. Розчин перемішували протягом 8 год за 50 °С. Потім реакційну суміш гасили MeOH і випаровували у вакуумі. Неочищений залишок порціями додавали до 11% розчину HCl у діоксані, а осад відфільтровували та розтирали з *t*-BuOMe.

Вихід 24.1 г (61%). Безбарвний порошок, Т.пл. 161–162 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 8.33 (с, 3H), 3.92 (дд, $J = 12.0, 2.7$ Гц, 1H), 3.87 (дт, $J = 12.0, 4.0$ Гц, 1H), 3.81 (дд, $J = 12.0, 4.3$ Гц, 1H), 3.70 (ддд, $J = 12.0, 9.0, 2.7$ Гц, 1H), 3.11 (дд, $J = 12.8, 6.8$ Гц, 1H), 3.03 (дд, $J = 12.8, 8.3$ Гц, 1H), 2.98 – 2.92 (м, 1H), 2.89 (ддд, $J = 12.8, 9.1, 2.7$ Гц, 1H), 2.41 (ддд, $J = 14.0, 5.0, 2.7$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 69.6, 67.9, 39.1, 34.9, 23.2. HRMS (ESI–TOF) m/z : [M+H]⁺ розрах. для C₅H₁₂NOS⁺ 134.0634, знайдено: 134.0634.

1,4-Оксатіан-3-карбонова кислота (4.7). Сполуку **4.3** (50.0 г, 0.387 моль) суспендували у H₂O (800 мл), після чого додавали КОН (65.1 г, 1.16 моль, 3 екв.). Одержану суміш нагрівали до 100 °С протягом 16 год, потім охолоджували до 0 °С і виливали у насичений водний розчин NaHSO₄. Суміш екстрагували CHCl₃ (3 × 500 мл), органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі.

Вихід 53.6 г (91%). Безбарвний порошок.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 10.83 (с, 1H), 4.21 – 4.09 (м, 2H), 4.00 – 3.87 (м, 2H), 3.52 (дд, $J = 5.3, 3.3$ Гц, 1H), 2.97 (ддд, $J = 13.8, 7.5, 3.1$ Гц, 1H), 2.57 (ддд, $J = 13.8, 5.9, 3.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ 175.7, 69.7, 68.5, 40.7, 25.8. HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M-H}]^-$ розрах. для $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3\text{S}^-$ 147.0121, знайдено: 147.0124.

1,4-Оксатіан-3-карбонова кислота 4,4-діоксид (4.8). До розчину інтермедіату **4.7** (10.0 г, 67.5 ммоль) у CH_2Cl_2 (250 мл) за 0 °С додавали mCPBA (34.9 г, 0.202 моль, 3 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 год суміш концентрували у вакуумі, а залишок розтирали в $t\text{-BuOMe}$.

Вихід 9.72 г (80%). Безбарвний порошок, Т.пл. 142–146 °С.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13.64 (с, 1H), 4.32 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 4.07 (дт, $J = 12.7, 4.6$ Гц, 1H), 3.99 – 3.88 (м, 2H), 3.46 – 3.25 (м, 2H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 164.9, 68.4, 66.5, 65.4, 52.2. HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розрах. для $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}^+$ 198.0431, знайдено: 198.0429; $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}^+$ 181.0166, знайдено: 181.0166.

(1,4-Оксатіан-3-іл)метанол (4.9). До розчину **4.7** (50.0 г, 0.337 моль) у ТГФ (1 л) за кімнатної температури повільно додавали $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (64.1 мл, 0.674 моль, 2 екв.). Розчин перемішували протягом 16 год за кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасили MeOH і випаровували у вакуумі.

Вихід 32.1 г (71%). Безбарвна рідина.

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.03 (дд, $J = 12.0, 2.9$ Гц, 1H), 3.94 – 3.84 (м, 3H), 3.82 – 3.72 (м, 2H), 2.84 – 2.72 (м, 2H), 2.45 (ддд, $J = 13.8, 5.6, 2.9$ Гц, 1H), 2.35 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ 69.9, 68.6, 62.0, 40.4, 24.4. HRMS (ESI–TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_5\text{H}_9\text{OS}^+$ 117.0369, знайдено: 117.0370.

3-(Гідроксиметил)-1,4-оксатіан-4,4-діоксид (4.10). До розчину **4.9** (15.0 г, 0.118 моль) у MeOH (200 мл) додавали 30% водний розчин H₂O₂ (28.3 мл, 0.277 моль) і MoO₃ (160 мг, кат.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок розтирали з *t*-BuOMe.

Вихід 13.9 г (75%). Безбарвний порошок, Т.пл. 87–89 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 5.11 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H), 4.09 (дд, *J* = 12.5, 3.5 Гц, 1H), 4.01 (дт, *J* = 12.8, 4.9 Гц, 1H), 3.94 – 3.89 (м, 1H), 3.87 – 3.80 (м, 2H), 3.59 (ддд, *J* = 11.4, 8.8, 6.3 Гц, 1H), 3.23 (т, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.18 (дд, *J* = 8.0, 4.0 Гц, 1H). ¹³C ЯМР спектр (126 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 67.9, 66.4, 63.1, 54.8, 51.7. ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 165.0 [M]⁺. Елемент. аналіз, розрах. для C₅H₁₀O₄S: С 36.14; Н 6.07; S 19.29. Знайдено: С 36.14; Н 6.41; S 19.14.

3-Метилен-1,4-оксатіан-4,4-діоксид (4.11). Сполуку **4.10** (10.0 г, 60.2 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (200 мл) і охолоджували до 0 °С, після чого додавали Et₃N (16.8 мл, 12.2 г, 0.120 моль, 2 екв.). MsCl (5.12 мл, 7.58 г, 66.2 ммоль, 1.1 екв.) додавали по краплях, підтримуючи температуру нижче 10 °С. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури протягом 8 год, після чого промивали H₂O (250 мл), 1 М водним розчином HCl (250 мл) і розсолем (100 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі.

Вихід 8.12 г (91%). Блідо-жовта рідина.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 6.21 (с, 1H), 5.81 (с, 1H), 4.51 (с, 2H), 4.22 (т, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.22 (т, *J* = 5.2 Гц, 2H). ¹³C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ 145.4, 122.2, 70.8, 66.6, 55.2. ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 146.9 [M]⁺. Елемент. аналіз, розрах. для C₅H₈O₃S: С 40.53; Н 5.44; S 21.64. Знайдено: С 40.47; Н 5.40; S 21.37.

3-(Амінометил)-1,4-оксатіан-4,4-діоксид гідрохлорид (4.12). Сполуку **4.11** (7.00 г, 47.2 ммоль) розчиняли в MeCN (100 мл), додавали DABCO (1.32 г, 11.8 ммоль, 0.25 екв.), після чого по краплях додавали PhCH₂NH₂ (5.57 г, 52.0 ммоль, 1.1

екв.) і одержану суміш нагрівали за 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а неочищену сполуку очищували колонковою хроматографією (силікагель, *t*-BuOMe). Одержаний *N*-бензилзахищений амін розчиняли в MeOH (200 мл). Додавали Pd/C (500 мг), і реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ (50 атм). Після завершення реакції каталізатор відфільтровували, а фільтрат випаровували у вакуумі.

Вихід 7.91 г (83% за 2 стадії). Безбарвний порошок, Т.пл. 227–230 °С.

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 8.53 (с, 3H), 4.19 (дд, *J* = 12.8, 3.1 Гц, 1H), 3.98 (с, 2H), 3.55 (с, 1H), 3.49 (дт, *J* = 14.4, 5.1 Гц, 1H), 3.28 (дд, *J* = 13.6, 5.1 Гц, 1H), 3.13 (дд, *J* = 13.6, 8.6 Гц, 1H). ¹³C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 68.0, 66.4, 58.9, 50.9, 34.1. HRMS (ESI–TOF) *m/z*: [M+H]⁺ розрах. для C₅H₁₂O₃S⁺ 166.0533, знайдено: 166.0532.

2-(1,4-Оксатіан-3-іл)ацетонітрил (4.13). До розчину спирту **4.9** (15.0 г, 0.118 моль) у сухому CH₂Cl₂ (250 мл) за 0 °С по краплях додавали SOCl₂ (8.91 мл, 14.6 г, 0.123 моль, 1.1 екв.). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 6 год. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи неочищений алкілхлорид, який використовували у наступній стадії без додаткового очищення. Залишок розчиняли в ДМФА (100 мл), додавали KCN (14.6 г, 0.223 моль, 2 екв.), і одержану суміш нагрівали за 80 °С протягом 8 год. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасили H₂O (400 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (300 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку використовували у наступній стадії без очищення.

Вихід близько 9.50 г (близько 59%).

2-(1,4-Оксатіан-3-іл)оцтова кислота (4.14). Сполуку **4.13** (близько 9.50 г, 66.3 ммоль) суспендували у H₂O (100 мл), після чого додавали KOH (11.2 г, 0.199 моль, 3 екв.). Одержану суміш нагрівали до 100 °С протягом 16 год, потім охолоджували до

0 °C і виливали у насичений водний розчин NaHSO₄ (200 мл). Суміш екстрагували CHCl₃ (3 × 300 мл), органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі.

Вихід 9.81 г (91%).

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.08 (дт, *J* = 11.7, 2.4 Гц, 1H), 3.96 (ддт, *J* = 11.7, 6.3, 2.4 Гц, 1H), 3.86 (ддт, *J* = 11.7, 7.0, 2.4 Гц, 1H), 3.67 (ддд, *J* = 11.8, 7.0, 1.9 Гц, 1H), 3.18 (кв, *J* = 7.0 Гц, 1H), 2.77 – 2.63 (м, 4H). ГХ/МС (ЕУ): *m/z* = 162.1 [M]⁺. Елемент. аналіз, розрах. для C₆H₁₀O₃S: С 44.43; Н 6.21; S 19.77. Знайдено: С 44.41; Н 6.36; S 20.16.

2-(4,4-Діоксидо-1,4-оксатіан-3-іл)оцтова кислота (4.15). До розчину інтермедіату **4.14** (9.00 г, 55.5 ммоль) у CH₂Cl₂ (200 мл) за 0 °C додавали mCPBA (28.7 г, 0.166 моль, 3 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 год суміш концентрували у вакуумі, а залишок розтирали в *t*-BuOMe.

Вихід 9.17 г (85%).

¹H ЯМР спектр (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 12.72 (с, 1H), 4.11 – 3.99 (м, 2H), 3.94 – 3.85 (м, 1H), 3.71 (дд, *J* = 12.5, 7.8 Гц, 1H), 3.48 (тт, 1H), 2.74 (дд, *J* = 17.1, 4.9 Гц, 1H), 2.47 (д, *J* = 8.8 Гц, 3H).

РХ/МС (електроспрей): *m/z* = 192.8 [M–H][–]. Елемент. аналіз, розрах. для C₆H₁₀O₃S: С 44.43; Н 6.21; S 19.77. Знайдено: С 44.41; Н 6.36; S 20.16.



трет-Бутил-4-гідрокси-4-(((2-гідроксиетил)тіо)метил)піперидин-1-карбоксилат (4.17a). До перемішуваного розчину **4.16a** (100 г, 0.469 моль) у MeOH (1.5 л) додавали Et₃N (131 мл, 94.9 г, 0.938 моль), після чого по краплях додавали 2-меркаптоетанол (49.3 мл, 54.9 г, 0.703 моль, 1.5 екв.). Через 24 год MeOH видаляли у вакуумі, а олієподібний залишок розчиняли в *t*-BuOMe (100 мл). Потім органічний шар промивали 1 М водним розчином NaHSO₄ (1 л) і розсолем (500 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі.

Вихід 101 г (74%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 4.75 (с, 1H), 4.54 (с, 1H), 3.51 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.21 (дд, $J = 17.5, 8.3$ Гц, 1H), 3.14 (с, 1H), 2.61 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.58 (с, 1H), 1.72 – 1.57 (м, 2H), 1.51 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H), 1.38 (с, 8H), 1.35 – 1.30 (м, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 154.6, 78.9, 69.7, 61.4, 36.2, 28.6, 21.8.

***трет*-Бутил-4-гідрокси-4-(((2-гідроксиетил)сульфініл)метил)піперидин-1-карбоксилат (4.18a).** Сполуку **4.17a** (100 г, 0.343 моль) розчиняли в MeOH (2 л) за кімнатної температури, після чого однією порцією додавали розчин NaIO_4 (88.1 г, 0.412 моль, 1.2 екв.) у воді (1 л). Суміш перемішували протягом 2 год за кімнатної температури, фільтрували, MeOH випаровували у вакуумі, а залишок розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2×1 л). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували у вакуумі. Сполуку використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 85.5 г (88%).

***трет*-Бутил-4-гідрокси-4-((вінілсульфініл)метил)піперидин-1-карбоксилат (4.19a).** До розчину спирту **4.18a** (80.0 г, 0.260 моль, 1 екв.) у сухому CH_2Cl_2 (1 л) за 0°C додавали Et_3N (72.5 мл, 52.7 г, 0.520 моль, 2 екв.) і по краплях MsCl (22.2 мл, 32.8 г, 0.283 моль, 1.1 екв.). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (1 л) і екстрагували CH_2Cl_2 (2×800 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений мезилат, який використовували у наступній стадії без додаткового очищення. Залишок розчиняли в ТГФ (1 л), додавали DBU (77.8 мл, 79.2 г, 0.520 моль, 2 екв.), і одержану суміш перемішували за кімнатної температури

протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, а неочищений продукт очищували колонковою хроматографією.

Вихід 47.5 г (63% за 2 стадії).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, дейтерохлороформ) δ 6.66 (дд, $J = 16.5, 9.8$ Гц, 1H), 6.13 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H), 5.99 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 3.92 (с, 2H), 3.33 – 3.14 (м, 2H), 2.90 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.72 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.01 (дд, $J = 13.3, 2.8$ Гц, 1H), 1.78 – 1.67 (м, 2H), 1.54 (тд, $J = 12.7, 4.8$ Гц, 1H), 1.44 (с, 9H). ^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, дейтерохлороформ) δ 154.8, 140.4, 122.4, 79.6, 69.9, 63.3, 37.9, 36.3, 28.4.

трет-Бутил-1-окса-4-тіа-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат 4-оксид (4.20a). До розчину **4.19a** (40.0 г, 0.138 моль) у ТГФ (500 мл) за кімнатної температури додавали *t*-BuOK (31.0 г, 0.276 моль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (30 мл) і екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували у вакуумі. Сполуку очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 30% *t*-BuOMe/гексан як елюент.

Вихід 31.7 г (79%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.33 (ддд, $J = 13.5, 7.5, 2.9$ Гц, 1H), 3.84 (ддд, $J = 13.5, 7.5, 2.9$ Гц, 1H), 3.81 – 3.65 (м, 2H), 3.17 – 3.03 (м, 3H), 2.82 – 2.73 (м, 2H), 2.66 (дд, $J = 13.5, 1.1$ Гц, 1H), 2.30 (дд, $J = 14.1, 3.1$ Гц, 1H), 1.76 (дд, $J = 14.1, 3.1$ Гц, 1H), 1.65 – 1.54 (м, 2H), 1.45 (с, 9H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ 154.7, 79.7, 71.8, 54.0, 52.7, 50.1, 35.1, 34.6, 28.4.

трет-Бутил 1-окса-4-тіа-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат 4,4-діоксид (4.21a). До розчину інтермедіату **4.14** (30.0 г, 0.104 моль) у CH_2Cl_2 (600 мл) за 0 °C додавали mCPBA (53.7 г, 0.311 моль, 3 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 год до реакційної суміші додавали 5% водний розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 мл), і всю суміш перемішували за кімнатної температури

протягом 30 хв. Потім додавали H_2O (500 мл), і новоутворену суміш екстрагували CHCl_3 (2×500 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (400 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі.

Вихід 26.9 г (85%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.19 (т, $J = 6.5, 4.7$ Гц, 2H), 3.85 – 3.72 (м, 2H), 3.14 – 3.05 (м, 4H), 2.98 – 2.95 (м, 2H), 2.14 (д, $J = 14.0$ Гц, 2H), 1.58 (ддд, $J = 14.0, 11.6, 4.7$ Гц, 2H), 1.44 (с, 9H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ 154.7, 80.0, 73.8, 59.7, 58.7, 51.7, 33.8, 28.4, 27.3.

1-Окса-4-тіа-9-азаспіро[5.5]ундекан-4,4-діоксид гідрохлорид (4.22a). Восамін **4.21a** (25 г, 81.9 ммоль) порціями додавали до 11% розчину HCl у діоксані (120 мл) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 16 год, після чого концентрували у вакуумі та розтирали з Et_2O .

Вихід 18.0 г (91%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 9.36 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 4.11 – 4.06 (м, 2H), 3.22 – 3.17 (м, 2H), 3.08 (д, $J = 13.3$ Гц, 2H), 2.92 (дд, $J = 13.3, 12.5$ Гц, 2H), 2.20 (д, $J = 14.2$ Гц, 2H), 2.08 (с, 1H), 1.84 (ддд, $J = 15.6, 12.1, 4.2$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 72.2, 59.3, 58.0, 51.3, 38.9, 30.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}^+$ 206.0846, знайдено: 206.0847.

1,3-Біс(бензилокси)-2-(((2-гідроксиетил)тію)метил)пропан-2-ол (4.17b). До перемішуваного розчину **4.16b** (100 г, 0.352 моль) у MeOH (1.5 л) додавали Et_3N (98.0 мл, 71.2 г, 0.703 моль, 2 екв.), після чого по краплях додавали 2-меркаптоетанол (37.0 мл, 41.2 г, 0.527 моль, 1.5 екв.). Через 24 год MeOH видаляли у вакуумі, а олієподібний залишок розчиняли в $t\text{-BuOMe}$ (1 л). Потім органічний шар промивали 1 М водним розчином HCl (1 л) і розсолем (500 мл), висушували над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі.

Вихід 94.3 г (74%).

^1H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 7.39 – 7.32 (м, 4Н), 7.29 (дт, J = 7.5, 3.1 Гц, 6Н), 4.54 (с, 4Н), 3.72 (т, J = 5.6 Гц, 2Н), 3.55 (д, J = 9.2 Гц, 2Н), 3.51 (д, J = 9.2 Гц, 2Н), 2.90 (уш.с, 2Н), 2.81 (с, 2Н), 2.74 (т, J = 5.7 Гц, 2Н). ^{13}C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 74.2, 73.5, 72.1, 61.1, 37.1, 36.8.

1,3-Біс(бензилокси)-2-(((2-гідроксиетил)сульфініл)метил)пропан-2-ол (4.18b). Сполуку **4.17b** (90.0 г, 0.248 моль) розчиняли в MeOH (2 л) за кімнатної температури, після чого однією порцією додавали розчин NaIO_4 (63.7 г, 0.297 моль, 1.2 екв.) у воді (1 л). Суміш перемішували протягом 2 год за кімнатної температури, фільтрували, MeOH випаровували у вакуумі, а залишок розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2 $\times$ 1 л). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі.

Вихід 79.2 г (84%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 7.37 – 7.30 (м, 8Н), 7.28 (тт, J = 5.3, 2.6 Гц, 2Н), 5.23 (с, 1Н), 4.94 (т, J = 5.3 Гц, 1Н), 4.51 (д, J = 3.6 Гц, 4Н), 3.80 – 3.72 (м, 2Н), 3.55 (кв, J = 9.5 Гц, 2Н), 3.51 (д, J = 9.5 Гц, 1Н), 3.42 (д, J = 9.5 Гц, 1Н), 3.02 (д, J = 13.6 Гц, 1Н), 2.93 (ддд, J = 13.1, 7.8, 6.6 Гц, 1Н), 2.88 (д, J = 13.6 Гц, 1Н), 2.79 (дт, J = 13.1, 4.4 Гц, 1Н). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 138.9, 138.8, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.8, 73.9, 73.2, 73.0, 73.0, 72.9, 59.1, 56.7, 54.5.

1,3-Біс(бензилокси)-2-((вінілсульфініл)метил)пропан-2-ол (4.19b). До розчину спирту **4.18a** (75.0 г, 0.198 моль) у сухому CH_2Cl_2 (1 л) за 0 °C додавали Et_3N (55.2 мл, 40.1 г, 0.396 моль, 2 екв.) і по краплях MsCl (16.9 мл, 25.0 г, 0.218 моль, 1.1 екв.). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (1 л) і екстрагували CH_2Cl_2 (2 $\times$ 800 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи

неочищений мезилат, який використовували у наступній стадії без додаткового очищення. Залишок розчиняли в ТГФ (1 л), додавали DBU (59.5 мл, 60.3 г, 0.396 моль, 2 екв.), і одержану суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, а неочищений продукт очищували колонковою хроматографією.

Вихід 47.5 г (63% за 2 стадії).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, дейтерохлороформ) δ 7.36 – 7.32 (м, 4H), 7.32 – 7.28 (м, 6H), 6.70 (дд, $J = 16.5, 9.7$ Гц, 1H), 6.10 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H), 5.92 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.61 – 4.53 (м, 4H), 3.69 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 3.62 (дт, $J = 17.4, 8.6$ Гц, 4H), 3.06 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.98 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, дейтерохлороформ) δ 141.6, 137.8, 128.5, 127.8, 121.2, 73.7, 73.6, 73.0, 72.8, 58.8.

2,2-Біс((бензилокси)метил)-1,4-оксатіан-4-оксид (4.20b). До розчину **4.19b** (45.0 г, 0.125 моль) у ТГФ (1 л) за кімнатної температури додавали *t*-BuOK (28.0 г, 0.250 моль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (500 мл) і екстрагували EtOAc (2 $\times$ 1 л). Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували у вакуумі.

Вихід 39.1 г (87%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 7.38 – 7.26 (м, 10H), 4.50 (д, $J = 6.1$ Гц, 4H), 4.18 (т, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.97 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H), 3.84 – 3.78 (м, 1H), 3.56 (дд, $J = 16.0, 10.1$ Гц, 2H), 3.42 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H), 3.09 (тд, $J = 10.1, 9.5, 4.7$ Гц, 1H), 3.01 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.70 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.64 – 2.58 (м, 1H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 138.8, 128.7, 127.9, 127.9, 76.6, 73.1, 71.7, 70.3, 54.3, 48.8, 47.0.

2,2-Біс((бензилокси)метил)-1,4-оксатіан-4,4-діоксид (4.21b). До розчину інтермедіату **4.20b** (35.0 г, 97.1 ммоль) у CH_2Cl_2 (600 мл) за 0 °C додавали mCPBA (50.3 г, 0.291 моль, 3 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом

2 год до реакційної суміші додавали 5% водний розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (400 мл), і всю суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Потім додавали H_2O (500 мл), і новоутворену суміш екстрагували CHCl_3 (2×500 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (400 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі.

Вихід 25.4 г (85%).

^1H ЯМР спектр (600 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 7.37 – 7.24 (м, 10H), 4.51 (д, $J = 12.2$ Гц, 2H), 4.48 (д, $J = 12.2$ Гц, 2H), 4.07 (дд, $J = 6.6, 3.9$ Гц, 2H), 3.75 (д, $J = 10.1$ Гц, 2H), 3.54 (д, $J = 10.1$ Гц, 2H), 3.22 (с, 2H), 3.19 (т, $J = 4.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР спектр (151 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 138.6, 128.7, 128.0, 127.9, 78.5, 73.1, 69.3, 59.8, 53.0, 51.3.

2,2-Біс(гідроксиметил)-1,4-оксатіан-4,4-діоксид (4.22b). 10% Pd/C (5.00 г) додавали до розчину **4.21b** (25.0 г, 39.3 ммоль) у MeOH (300 мл). Суміш інтенсивно перемішували в атмосфері H_2 (1 атм) за 45 °C до завершення реакції. Каталізатор відфільтровували, а суміш випаровували у вакуумі. Неочищений продукт розтирали з ТГФ.

Вихід 10.1 г (78%).

5-Окса-8-тіа-2-азаспіро[3.5]нонан-8,8-діоксид (4.23b). Розчин Tf_2O (12.8 мл, 76.4 ммоль, 1.5 екв.) у CH_2Cl_2 (100 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину діолу **4.22b** (10.0 г, 51.0 ммоль) і піридину (8.2 мл, 0.102 моль, 2 екв.) у CH_2Cl_2 (100 мл) за –5 °C. Суміш перемішували протягом 2 год, після чого розчин промивали розсолем (3×50 мл). Органічну фазу відділяли, висушували над безводним Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeCN (200 мл), додавали VnNH_2 (8.19 г, 76.4 ммоль, 1.5 екв.) і DIPEA (17.8 мл, 0.102 моль, 2 екв.). Одержану суміш перемішували за 90 °C протягом 8 год, потім охолоджували до кімнатної температури та випаровували у вакуумі. Залишок розбавляли H_2O (100 мл) і EtOAc (300 мл). Органічну фазу відділяли, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та

випаровували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH (300 мл), додавали 10% Pd/C (2.00 г), і суміш інтенсивно перемішували в атмосфері H₂ (1 атм) за 45 °С до завершення реакції. Каталізатор відфільтровували, а суміш випаровували у вакуумі. Неочищений залишок порціями додавали до 11% розчину HCl у діоксані, а осад відфільтровували та розтирали з *t*-BuOMe.

Вихід 4.03 г (45% за 3 стадії).

¹H ЯМР спектр (500 МГц, дейтерохлороформ) δ 4.08 (т, *J* = 5.0, 4.2 Гц, 2H), 3.73 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 3.65 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 3.34 (с, 2H), 3.08 – 2.99 (м, 2H), 1.83 (с, 2H). ¹³C ЯМР спектр (126 МГц, дейтерохлороформ) δ 118.9, 59.8, 56.5, 56.0, 50.9. HRMS (ESI–TOF) *m/z*: [M+H]⁺ розрах. для C₆H₁₂O₃S⁺ 178.0533, знайдено: 178.0532.