

UNIVERZITA KARLOVA
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Adéla Tomanová

SYNTÉZA VÍCENÁSOBNĚ ZÁPORNĚ NABITÝCH KOTEV
SE SULFONÁTOVÝMI SKUPINAMI

Synthesis of multiply negatively charged anchors
with sulfonate groups

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Jindřich Jindřich, CSc.

Praha 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 17. 5. 2022.

.....

Adéla Tomanová

Abstrakt

Náplní bakalářské práce je syntéza derivátů odvozených od neopentylového skeletu obsahujících jednu detekční či reaktivní skupinu a jednu, dvě nebo tři sulfonátové skupiny. Tyto sloučeniny mají využití pro přípravu molekul schopných elektrostatické samoskladby, použitelných např. pro modifikaci kladně nabitých povrchů stacionárních fázi (např. aminopropylsilikagelu) v chromatografii.

Klíčová slova: *modifikace nabitých povrchů, sulfonátové skupiny, neopentylové deriváty*

Abstract

The scope of the bachelor thesis is the synthesis of derivatives derived from the neopentyl skeleton, containing one detection or reactive group and one, two or three sulfonate groups. These compounds have applications for the preparation of molecules capable of electrostatic self-assembly, useful, for example, for modifying positively charged surfaces of stationary phases (e.g. aminopropyl silicagel) in chromatography.

Keywords: *modification of charged surfaces, sulfonate groups, neopentyl derivatives*

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi, CSc. za vedení mé bakalářské práce a cenné rady. Také děkuji Mgr. Petru Kasalovi za cenné rady k laboratorní praxi, jeho nekonečnou trpělivost a měření některých IR, ESI MS a HRMS spekter. Dále pak spolupracovníkům z laboratoře 131 a 135 Konstantinu Lebedinskemu, Janu Zelenému, Ainhoe Poroche a Arkadiimu Riabininovi za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Dále bych ráda poděkovala Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. za měření některých IR spekter, RNDr. Zdeňku Tošnerovi, Ph.D. za zaučení na NMR spektrometru, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za měření některých HRMS spekter, RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za měření rentgenových spekter.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině za jejich podporu nejen po dobu studia.

Obsah

Abstrakt	3
Abstract.....	3
Poděkování	4
Seznam zkratk.....	6
1 Úvod.....	7
2 Cíle práce.....	8
3 Přehled problematiky	9
3.1 Modifikace povrchů.....	9
3.2 Použití multiplikátorů	10
3.3 Kladné kotvy a jejich využití	10
3.3.1 Struktura celkového modifikátoru.....	12
3.3.2 Využití kotev	13
3.3.3 Reaktivní skupiny v reakcích	13
3.3.4 Syntéza kladně nabitých kotev	14
3.4 Kladně nabité povrchy	18
3.5 Samoskladné materiály	19
4 Výsledky a diskuze.....	21
4.1 Přímá reakce tristriflátu se siřičitanem sodným.....	21
4.2 Příprava benzylovaného neopentylového skeletu.....	22
4.3 Zavedení funkčních skupin obsahujících síru do neopentylové struktury.....	23
4.4 Oxidace síry na neopentylovém skeletu	26
4.5 Zavedení požadovaných reaktivních skupin na místo detekční benzylové	27
4.6 Příprava sady záporně nabitých kotev s propargylovou reaktivní skupinou ...	29
4.7 Příprava sady záporně nabitých kotev s allylovou reaktivní skupinou.....	31
4.8 Test vazby záporně nabitých kotevna anex	32
5 Experimentální část.....	36
6 Závěr.....	55
7 Literatura	56

Seznam zkratek

Ac	acetyl
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
CAM	molybdenan ceričitoamonný
CD	cyklodextrin
CuAAC	mědí katalyzovaná azid-alkyn cykloadice
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
Et	ethyl
IR	infračervená spektroskopie
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
Prg	propargyl
RVO	rotační vakuová odparka
TEA	triethylamin
Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
Tosyl	<i>p</i> -toluensulfonyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl

1 Úvod

Modifikace pevných nosičů pro chromatografii se běžně provádí kovalentní vazbou modifikátoru. Lze tak vlastně jakémukoli nosiči udělit jakékoli stabilní vlastnosti. Kovalentní modifikace jsou ale časově i finančně náročné, a i jejich stabilita má své limity. Alternativou kovalentní modifikace je modifikace iontová. Ta využívá elektrostatické interakce kladného a záporného náboje na nosiči a modifikátoru. Vazba modifikátoru jedním nábojem ovšem není vždy stabilní a může docházet k vymývání tohoto modifikátoru polárními rozpouštědly. Při svázání nabitých sloučenin multiplikátorem jako je neopentylový skelet, cyklodextrin a další, dochází ke zvýšení hustoty náboje a iontová vazba je pak silnější. Při svázání dostatečného počtu nábojů na jednu molekulu, například na β -cyklodextrin je možné navázat 7, 14 až 21 kladných nábojů při použití neopentylových kotev, je iontová vazba tak silná, že běžnými pufovanými elučními fázemi k vymývání nedochází. Tyto modifikátory se vymývají z pevných nosičů až při použití velmi polárních elučních fází HCOOH/H₂O 1/1 ze silikagelu a MeCN/H₂O/AcOH/TFA 93/7/1/0,025 z oxidu hlinitého pro modifikátor se 7 náboji.

Analogické záporně nabitě kotvy nebyly dosud popsány. Takové sloučeniny by mohly být využity k modifikaci kladně nabitých povrchů.

Spojením rigidních molekul nesoucích takovéto kladně nabitě kotvy a jejich záporně nabitých analogů by mělo být možné připravit samoskladný materiál, který by mohl sloužit jako zcela nový typ stacionární fáze.

2 Cíle práce

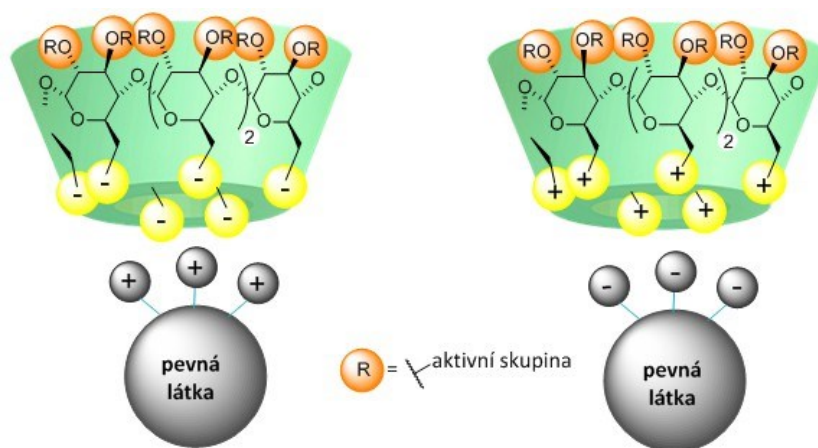
- I. Vypracování robustní a reprodukovatelné metody zavedení síry do neopentylové kostry a její následné oxidace, aniž by došlo ke změně detekční či reaktivní skupiny na výsledné kotvě.
- II. Přípravení sady kotev s jednou reaktivní skupinou a jednou, dvěma nebo třemi sulfonátovými skupinami $-\text{SO}_3\text{H}$.
- III. Ověření stability a pevnosti vazby připravených látek s vybranými pevnými nosiči nesoucími kladný náboj.

3 Přehled problematiky

3.1 Modifikace povrchů

Modifikace chromatografických pevných nosičů se nejčastěji provádí kovalentní vazbou modifikátoru požadovaných vlastností, tj. chemickou reakcí. Na silikagel je tak možné esterovou vazbou připojit silanolové skupiny¹, které na zbytku molekuly mohou nést charakteristické skupiny pro modifikaci kolony. Takto byl například modifikován silikagel 3-aminopropyltrimethoxysilanem a využit pro chemisorpci měďnatých a kobaltnatých iontů.² Dále je tak možné na klasický silikagel připojit například chirální selektory.³⁻⁶ Další kovalentní modifikací silikagelu po silanizaci je například připojení modifikátoru za pomoci Grignarova činidla po předchozím převedení Si-OH skupin na skupiny Si-Cl nebo reakce s alkenem po předchozím zavedení Si-H skupin.⁷ Tyto reakce bývají časově i finančně náročné, kovalentní vazba je ale mnohem stabilnější než iontová.⁸

Silikagel obvykle negativně nabitý je možné modifikovat aminoskupinou. Ta může sloužit k interakci s karboxylovou skupinou modifikátoru za tvorby amidu⁹⁻¹² nebo udělit povrchu náboj kladný. Ten se dá dále modifikovat iontovou vazbou, například opět s karboxylovou kyselinou.^{1,13-15} Obecné schéma modifikace povrchu elektrostatickou interakcí za využití cyklodextrinového multiplikátoru ukazuje Obrázek 1.



Obrázek 1: Příklad elektrostatické modifikace nabitých povrchů s použitím CD multiplikátoru

3.2 Použití multiplikátorů

Multiplikátor umožňuje svázání modifikačních jednotek pro jejich silnější vazbu na pevný nosič. Samotný může sloužit jako modifikátor nebo na sobě může nést skupinu požadovaného charakteru. Nejčastěji se jedná o cyklické struktury, jako jsou cyklodextriny (CD)^{8,16}, kalixareny^{17,18} nebo resorcareny¹⁹. Tyto supramolekulární sloučeniny jsou na jedné straně modifikovány pro vazbu na povrch například nábojem pro iontovou vazbu a mohou sloužit k modifikaci vlastností povrchu sami o sobě například inkluzními interakcemi¹⁹ nebo jsou na druhé straně modifikovány pro požadované vlastnosti například aminovou skupinou pro vazbu kyselin nebo naopak kyselou skupinou pro vazbu aminovými skupinami¹⁷. Příprava modifikátoru využívající iontovou vazbu k povrchu a multiplikaci cyklodextrinem znázorňuje Schéma 1.

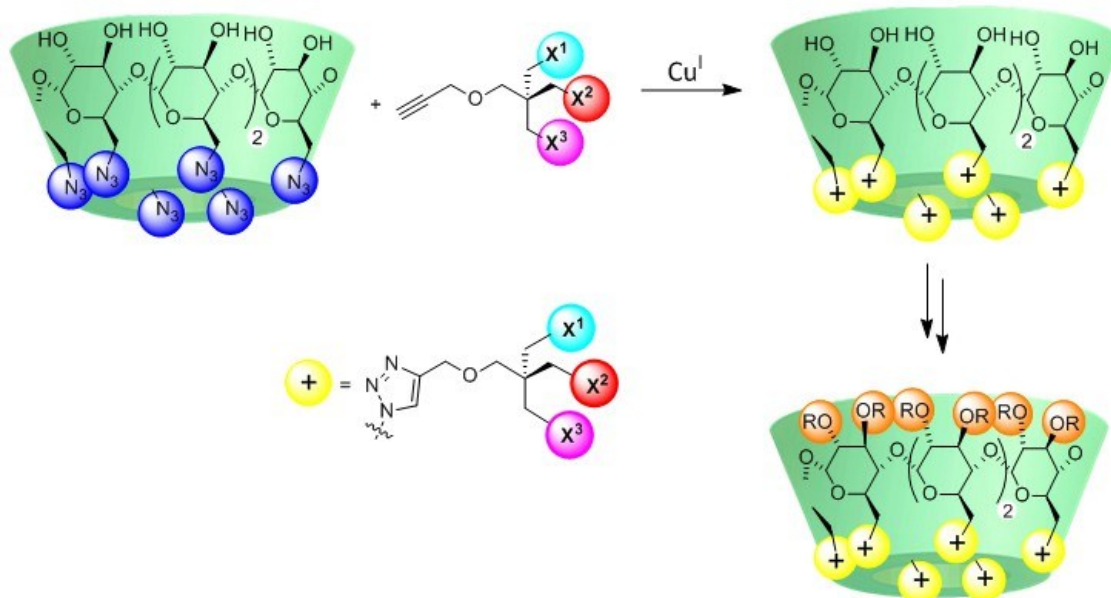
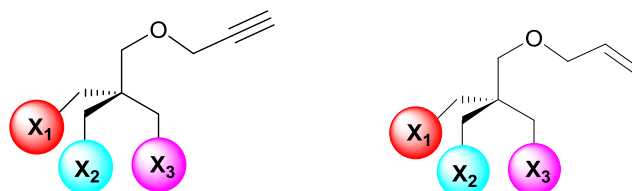


Schéma 1: Příprava modifikátoru využívající iontovou vazbu k povrchu 7, 14 až 21 náboji s multiplikací cyklodextrinem⁸

3.3 Kladné kotvy a jejich využití

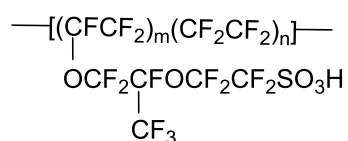
V rámci předchozího výzkumu v laboratoři byla připravena sada látek s permanentním kladným nábojem.⁸ Deriváty odvozené od neopentylového skeletu, obsahující jednu reaktivní skupinu a jednu, dvě nebo tři kvartérní amoniové skupiny, tzv. kotvy. Obecný vzorec kotev s propargylovou nebo allylovou reaktivní skupinou ukazuje Obrázek 2.



kladné kotvy	jednou nabité			dvakrát nabité			třikrát nabité		
X ¹	H	H	H	H	H	H			
X ²	H	H	H						
X ³									

Obrázek 2: Obecný vzorec kotev s propargylovou nebo allylovou reaktivní skupinou

Elektrostatická modifikace využívá přitažlivé elektrostatické síly mezi kladnými a zápornými náboji na pevném nosiči a modifikátoru, umožňuje tak snadnou přípravu nosičů třeba pro chirální separaci²⁰. Je jí běžně využíváno například na Pirklových kolonách^{3,4,15}, kde je modifikátor navázán jednou iontovou vazbou. Jen jedna iontová vazba je však relativně slabá a v polárnějších mobilních fázích dochází k vymývání modifikátoru.⁸ Pro modifikaci kolon se často používá silikagel s kovalentně připojenou aminoskupinou, tento povrch tedy musí být připraven předem nebo je jeho zakoupení dražší. Další metodou modifikace povrchů za využití elektrostatické interakce je technika layer-by-layer²¹, kdy polyelektrolyty tvoří tenký film, který má ale bez následného prosítování špatné mechanické vlastnosti. Přímá elektrostatická modifikace je časově i finančně výhodnější. Cílem kladných kotev je úprava přímo nemodifikovaného silikagelu nebo dalších záporně nabitých povrchů běžně využívaných pro chromatografii a další separační metody, jako jsou alumina, Nafion[®] (vzorec viz Obrázek 3), katexy nebo zeolity, dostatečně silnou iontovou vazbou, aby nedocházelo k vymývání takto navázaného modifikátoru ani v polárních rozpouštědlech.⁸

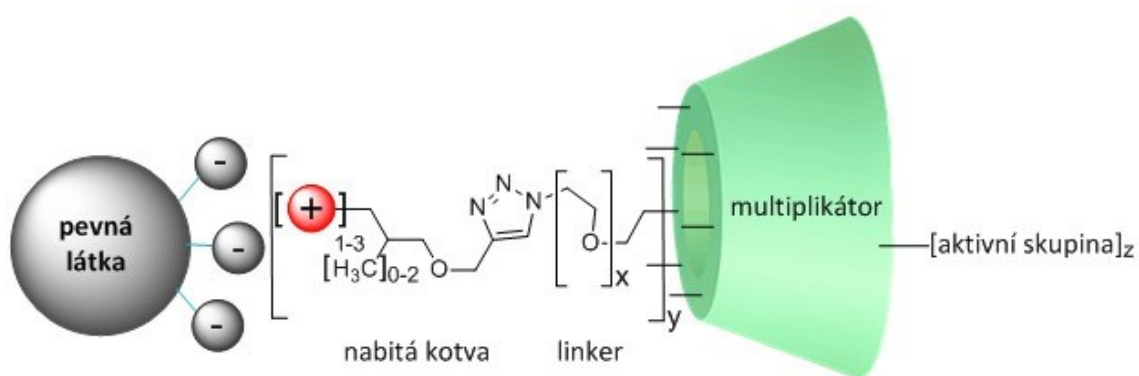


Obrázek 3: Vzorec monomeru Nafionu[®]

Vazbou skupin s permanentním kladným nábojem na neopentylovou strukturu se zvyšuje hustota náboje a vazba na silné katexy nebo Nafion[®] je velmi silná. Nedochází k vymývání kotev ani běžnými pufovanými roztoky. Na silikagel nebo aluminu je iontová vazba slabší než v případě katexu a dochází k vymývání kotev slabými kyselinami. Použitím multiplikátoru se ale síla iontové vazby ještě zvyšuje, například na β -CD je možné navázat až 7 takových kotev, a i vazba na aluminu je potom dostatečně silná pro použití jako chromatografické pevné fáze. K vymývání ze silikagelu dochází až při použití velmi polární mobilní fáze HCOOH/H₂O 1/1 pro všechny tři modifikátory. Z aluminu bylo pozorováno vymývání jen u modifikátoru se 7 kladnými náboji pro mobilní fázi MeCN/H₂O/AcOH/TFA 93/7/1/0,025. Tento multiplikátor je možné dále modifikovat pro požadované vlastnosti kolony. Tyto silné elektrostatické modifikace jsou alternativou komplikované kovalentní modifikace, kdy stačí pevnou látku pouze ponořit do vodného roztoku modifikátoru.⁸

3.3.1 Struktura celkového modifikátoru

Kotvy s kladným nábojem zprostředkovávají vazbu na povrch nosiče. Reaktivní skupinou mohou být navázány na multiplikátor jako β -CD nebo mohou být připojené přes linker např. oligoethylenglykolový, jehož délkou se dá regulovat vzdálenost multiplikátoru od povrchu nosiče.⁸ Návrh celkového modifikátoru znázorňuje Obrázek 4.



Obrázek 4: Návrh celkového modifikátoru

3.3.2 Využití kotev

β -CD s navázanou dvakrát nabitou kotvou přes různě dlouhý linker již byly využity pro modifikaci záporně nabitého Nafionu 117[®] a s využitím CD vlastností chirálního selektoru pro úspěšnou separaci racemické směsi L/D tryptofanu z vodného roztoku. Fluoroforem označeným CD bylo ověřeno, že se modifikátor z membrány neuvolňuje.^{20,22}

3.3.3 Reaktivní skupiny v reakcích

Reaktivní skupinou jsou v doposud připravených kotvách propargylová nebo allylová skupina. Tyto umožňují tvorbu kovalentních vazeb například click reakcí.²³ V reakci s azidosloučeninami katalyzované měďnými ionty poskytuje terminální trojná vazba stabilní deriváty triazolu tzv. CuAAC²⁴ znázorňuje Schéma 2.

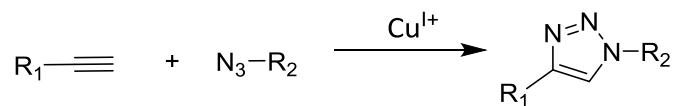


Schéma 2: Click reakce propargylu

Allylová skupina pak umožňuje navázání dalších typů sloučenin pomocí thiol-enové reakce za vzniku sulfidického můstku²⁵ (Schéma 3). Allylovou skupinu lze dále modifikovat, např. oxidativním štěpením lze vytvořit karboxylové či aldehydové deriváty²⁶ (Schéma 4A) využitelné pro kovalentní iminovou vazbu (Schéma 4B), redukční aminací vytvořit skupinu aminovou²⁷ (Schéma 4C), využitelnou k tvorbě derivátů močoviny²⁸ (Schéma 4D) či thiomočoviny²⁹ i amidové vazby³⁰. Pomocí těchto modifikací je možné snadno připojit téměř jakoukoli látku obsahující funkční skupinu z množiny zahrnující azidovou $-\text{N}_3$, hydroxylovou $-\text{OH}$, thiolovou $-\text{SH}$, aminovou primární nebo sekundární a karboxylovou. Také lze navázat karboxylovou skupinu i její deriváty halogenkarbonyl, anhydrid, aktivní ester, dále skupinu isokyanatanovou $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ a thiokyanatanovou $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$.⁸

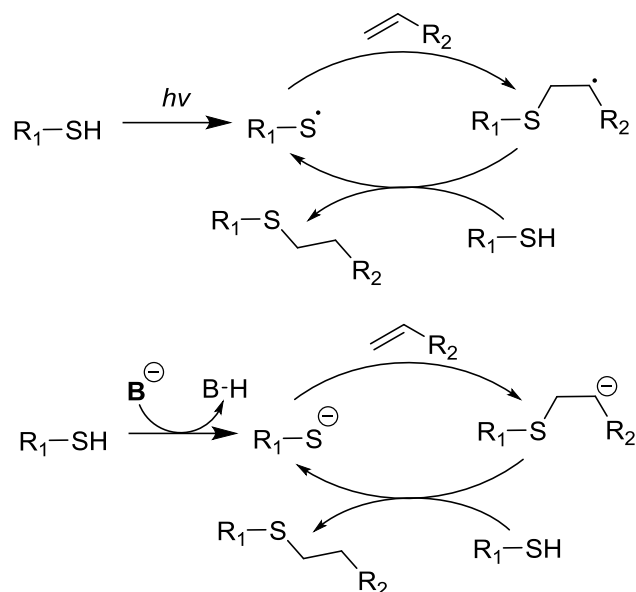


Schéma 3: Thiol-enová reakce a katalyzovaná Michaelova adice na dvojnou vazbu

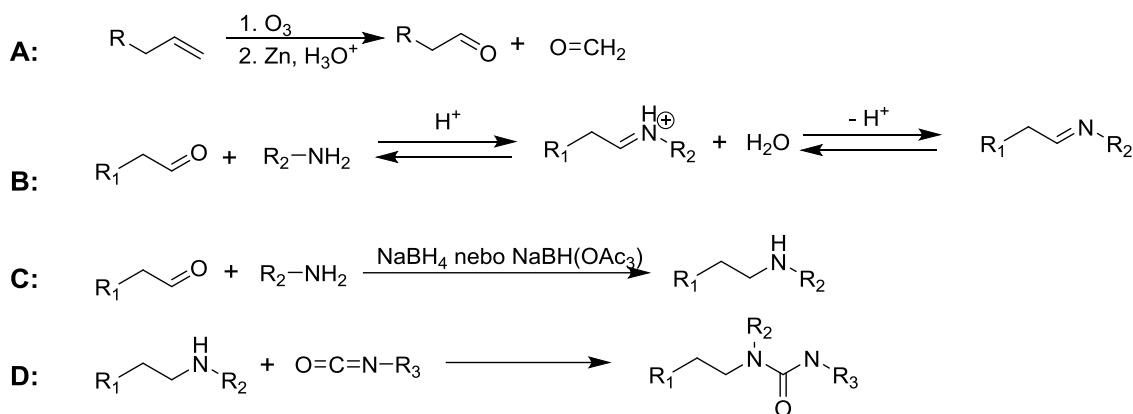


Schéma 4: Reakce allylové skupiny

3.3.4 Syntéza kladně nabitých kotev

Syntéza jednou kladně nabité kotvy vychází z neopentandiolu (Schéma 5), kam je zavedena propargylová skupina³¹. Po izolaci produktu reaguje hydroxylová skupina připraveného intermediátu s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové za vzniku esteru³². TfO⁻ slouží jako dobře odstupující skupina, aby se obešla nízká reaktivita neopentyly v nukleofilní substituci. Tzv. triflát pak reaguje s *N*-methylimidazolem, pyridinem nebo trimethylaminem přidávaným v nadbytku i ve funkci rozpouštědla. Takto vznikají sloučeniny s jedním permanentním kladným nábojem.⁸

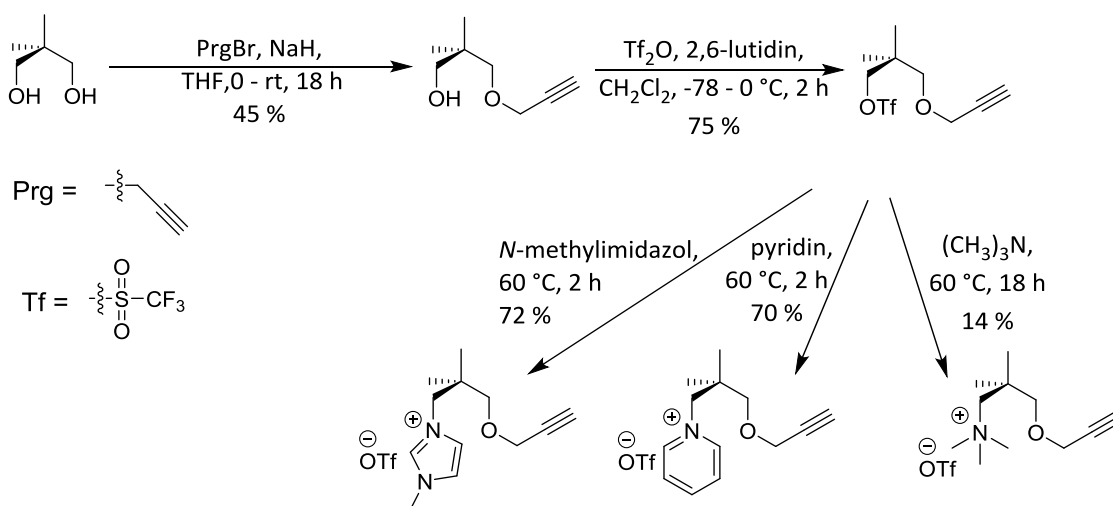


Schéma 5: Syntéza kotev s jedním kladným nábojem

Syntéza dvakrát kladně nabité kotvy vychází z neopentantriolu (Schéma 6), za využití isopropylidenové chránicí skupiny³³ je zavedena propargylová skupina³¹, aby v propargylaci reagovala jen jedna hydroxyskupina. Po odchránění reagují hydroxylové skupiny připraveného intermediátu s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové za vzniku esteru³². Triflát pak analogicky reaguje s *N*-methylimidazolem, pyridinem, trimethylaminem nebo dimethylaminem přidávaným v nadbytku i ve funkci rozpouštědla jako u derivátů s jedním nábojem. Je-li použit dimethylamin je následně kvarternizován methylačním činidlem (CH_3I). Takto vznikají sloučeniny se dvěma permanentními kladnými náboji.⁸

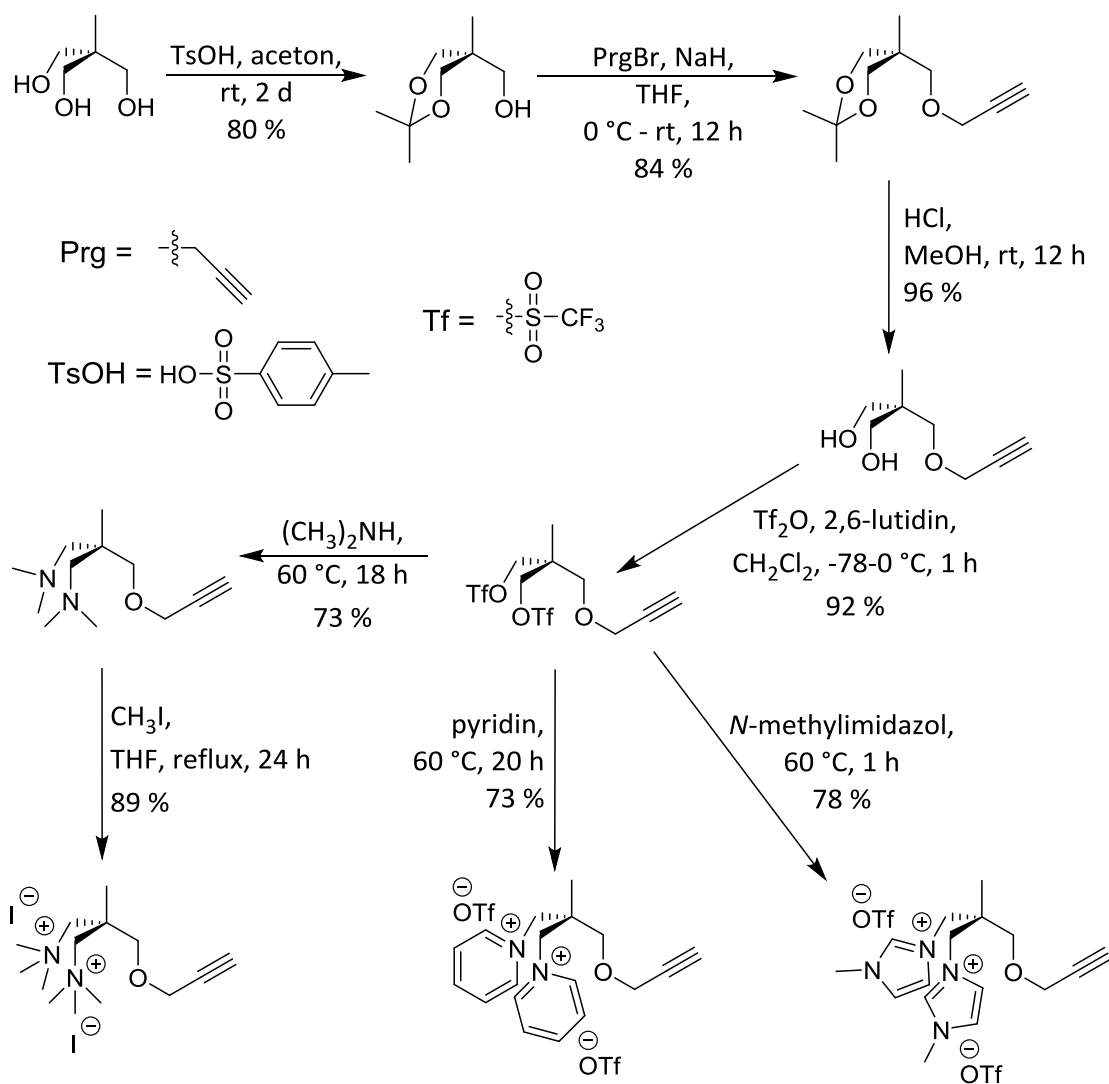


Schéma 6: Syntéza kotev se dvěma kladnými náboji

Syntéza třikrát kladně nabité kotvy vychází z neopentantetraolu (Schéma 7), za využití orthoesterové chránicí skupiny³⁴ je zavedena propargylová skupina³¹, aby v propargylaci reagovala jen jedna hydroxyskupina. Po odchránění reagují hydroxylové skupiny připraveného intermediátu s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové za vzniku esteru³². Triflát pak analogicky reaguje s *N*-methylimidazolem, pyridinem, trimethylaminem nebo dimethylaminem přidávaným v nadbytku i ve funkci rozpouštědla jako u derivátů s jedním a dvěma náboji. Je-li použit dimethylamin je následně kvarternizován methylačním činidlem (CH_3I). Takto vznikají sloučeniny se třemi permanentními kladnými náboji.⁸

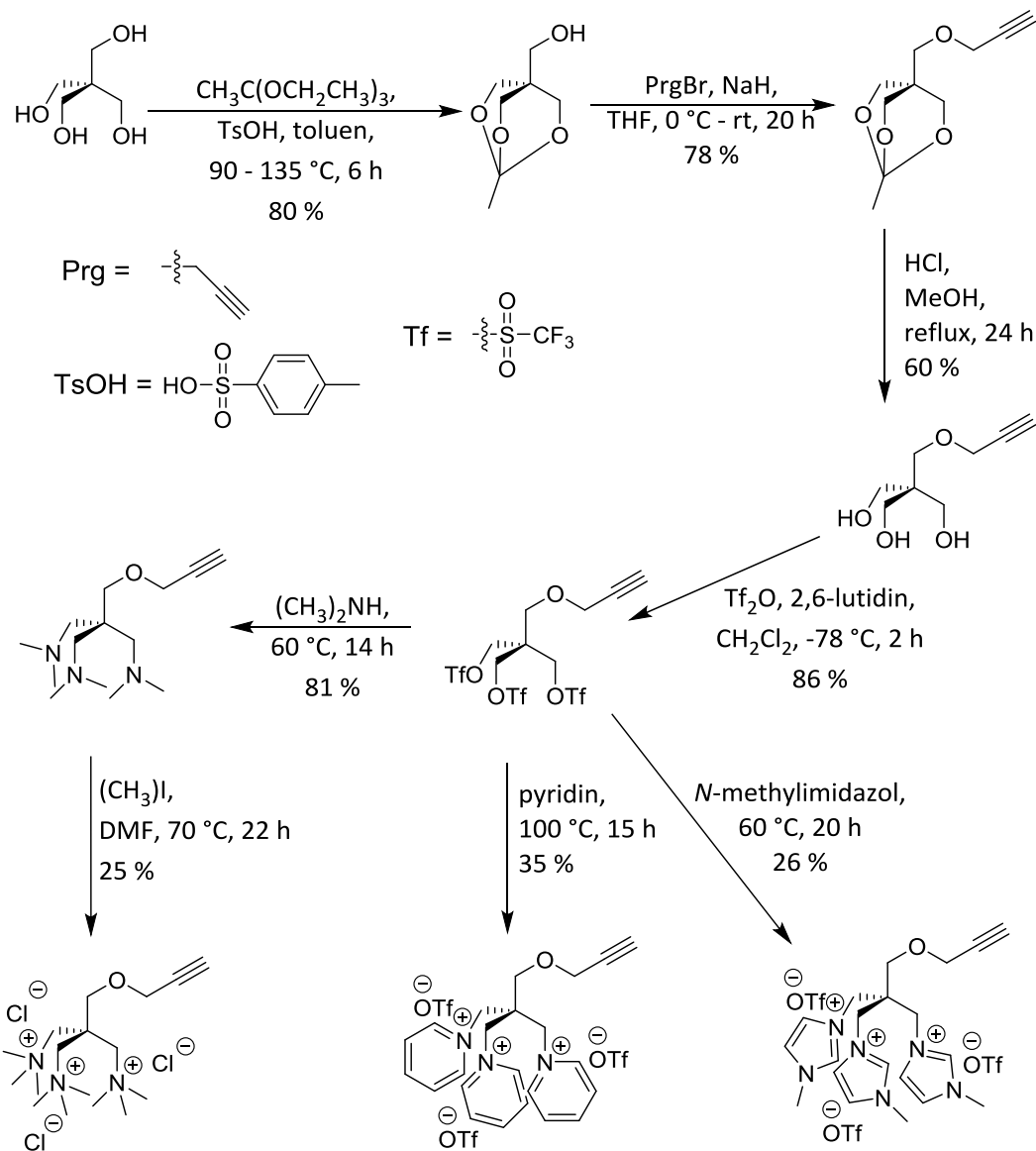


Schéma 7: Syntéza kotev se třemi kladnými náboji

Kotvy s allylovou reaktivní skupinou byly připravené analogicky jen záměnou propargylbromidu za allylbromid. S allylovou skupinou byly připraveny jen dvakrát a třikrát nabité sloučeniny³⁵ (Schéma 8).

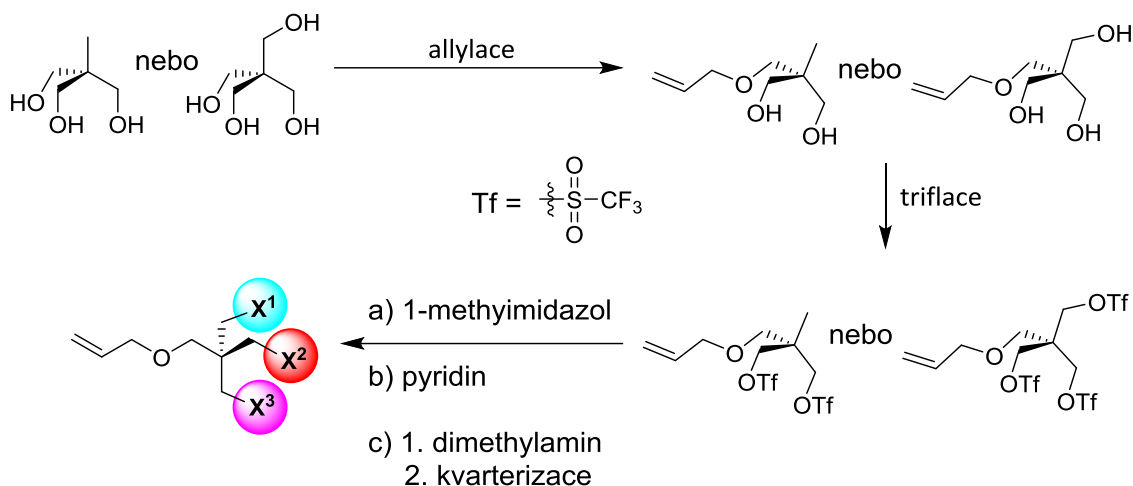


Schéma 8: Syntéza kladně nabitých kotev s allylovou reaktivní skupinou

3.4 Kladně nabité povrchy

Záporně nabité modifikátory lze použít pro kladně nabité povrchy. Existují materiály využívané jako chromatografické pevné fáze, které mají v určitém pH kladný náboj samy o sobě nebo lze původně neutrální i záporně nabitý materiál prvotně modifikovat a kladný náboj mu udělit, to ovšem obnáší zavedení další vazby. Mezi nejpoužívanější kladně nabité povrchy patří anexy v iontové chromatografii.

Silikagel je nejpoužívanější chromatografickou pevnou fází, jeho výhodou je relativně nízká cena, široké a snadné využití. Původně záporný náboj silikagelu se dá převést na neutrální RP navázáním alkylových skupin³⁶ nebo na kladný náboj modifikací povrchu zavedením kvartérní aminoskupiny^{4,15} nebo oxidu hlinitého³⁷. Silikagel s navázaným diethylaminoethyl-dextranem byl využit k separaci proteinů³⁸, komerční RP kolona s kladným nábojem byla využita k separaci směsi bazických sloučenin³⁹. Kvůli chemickému charakteru silikagelu je ale stabilní pouze v omezeném rozsahu pH 2-8, což omezuje jeho použití pro bazické mobilní fáze. Zde se nabízí využití jiných materiálů pro tvorbu chromatografické kolony. Pro HILIC chromatografii byla zkoumána pevná fáze z grafitových částic. Kovalentní modifikací těchto částic kopolymerem z polyvinylalkoholu a poly(diallylmethylammonium chloridu) vznikla plně pH stabilní HILIC stacionární fáze s kladným nábojem⁴⁰. Dalšími povrchy, kterým byl udělen kladný náboj, jsou magnetické částice pokryté polymerem s kvarternizovanou aminoskupinou pro DNA detekci⁴¹, kolagenové částice se zavedenými Al^{3+} ionty využitě k čištění

odpadní vody od záporně nabitých látek⁴², permethylované CD s alkylammoniem adsorbované na aktivním uhlí zlepšující tak jeho rozpustnost ve vodě byly zkoumány k molekulovému rozpoznávání¹⁶, CaF₂ pokryté allylaminem nebo heptylaminem⁴³, zlaté částice pokryté 3-aminopropyltrimethoxysilanem a ethyltrimethoxysilanem⁴⁴.

Pro použití elektrostatické adsorpce byly zkoumány vzhledem ke svým mechanickým vlastnostem a vysokou porozitou výhodné keramické membrány pokryté vrstvou nano-ZrO₂^{45,46} a nano-Y₂O₃⁴⁷. Tím jim byl udělen kladný náboj a elektrostatickou interakcí jsou tak schopné vázat záporně nabitě látky, například nečistoty z vody i na molekulové úrovni jako ionty toxických kovů, organická barviva, dále i viry a bakterie.^{48,49}

Mezi pevné látky nesoucí kladný náboj bez nutnosti je chemicky modifikovat jejich povrch patří například chitosan, který byl využit spolu se sulfobutylether- β -cyklodextrinem pro pomalé uvolňování léků v trávicí soustavě⁵⁰. Dále pak kationické latex-polystyrenové částice zkoumané pro adsorpci surfaktantů⁵¹, oligonukleotidů⁵² a proteinů⁵³. V neposlední řadě kaolinit⁵⁴, oxidy železa a dalších kovů. Proces výměny a uvolňování aniontů se uplatňuje také při zadržování živin v zemině, proto se do hnojiv živiny přidávají ve formě aniontů.⁵⁵

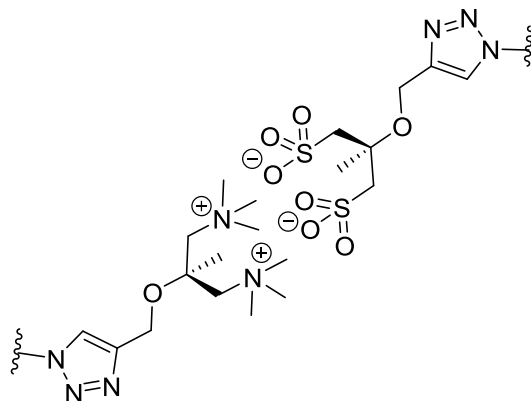
3.5 Samoskladné materiály

Mezi porézní materiály pro praktické využití patří zeolity⁵⁶, porézní organické skelety (porous organic frameworks, POF)⁵⁷, 3D kovalentně vázané organické skelety (3D covalent organic frameworks, COF)⁵⁸ a organické skelety s kovovými ionty (metal-organic frameworks, MOF) náležící mezi koordinační polymery⁵⁹. Využití nacházejí ve skladování plynů a malých molekul⁶⁰, katalýze^{61,62}, doručování léků⁶³, detekci⁶⁴, iontové výměně⁶⁵, separaci látek^{66,67} i separaci enantiomerů⁶⁸.

Je obtížné připravit materiál propojený kovalentními vazbami tak, aby měl vždy stejné vlastnosti a strukturu⁶⁹. Organické skelety vázané vodíkovými můstky (hydrogen bonded organic frameworks, HOF)^{70,71} využívají vodíkové můstky k udržení porézní struktury bez nutnosti kovalentní vazby. Tím se snadněji čistí, např. rekrystalizací a snadno regenerují. Vodíkové vazby jsou ale relativně slabé a struktura tak není plně stabilní. Krystalické porézní organické soli (crystalline porous organic salts, CPOS)⁷² drží

porézní strukturu vodíkovými můstky a iontovými interakcemi, ale rozpouštějí se v polárních rozpouštědlech kvůli jednotlivým párům iontů v iontových vazbách.

Na principu těchto struktur by mohlo být možné využít silné elektrostatické interakce stavebních jednotek s opačně nabitými kotvami pro tvorbu samoskladných struktur (Obrázek 5).



Obrázek 5: Znázornění interakce dvakrát záporně a dvakrát kladně nabitých kotev

4 Výsledky a diskuze

Cílem práce bylo připravit analogické látky ke zmíněným kladným kotvám, ale s nábojem záporným. Za funkční skupinu udělující permanentní záporný náboj výsledné molekule byla zvolena sulfonátová skupina, která je také využívána na silných katexech. Výchozí látky s propargylovou skupinou byly připraveny stejně jako znázorňují schémata v kapitole 3.3.4. Tyto látky byly připraveny v laboratoři nezávisle na této práci. Nejprve byla zavedena odstupující skupina a následoval průzkum reakcí zavedení vazby na síru do neopentylového skeletu a její následná oxidace.

4.1 Přímá reakce tristriflátu se siřičitanem sodným

Nejprve byla otestována reaktivita triflátové odstupující skupiny se siřičitanem (Schéma 9), reakce byly inspirované literaturou⁷³. Ve vodě dochází podle TLC k hydrolyze, porovnáním se standardem. Stejně tak v DMF a DMSO, které byly vyzkoušeny k omezení množství vody. Siřičitan se v těchto aprotických rozpouštědlech ale špatně rozpouští, a tak byl přidán 5-crown-15 ether ve snaze, že bude komplexovat sodný kationt a siřičitanový anion převede s sebou do organického rozpouštědla. Dále byla pro zavedení siřičitanového aniontu do organického rozpouštědla provedena reakce triflátu **1** s připraveným siřičitanem tributylamonným v DMF a v DMSO (Schéma 10). I tyto reakce ale vedly podle TLC k hydrolyze.

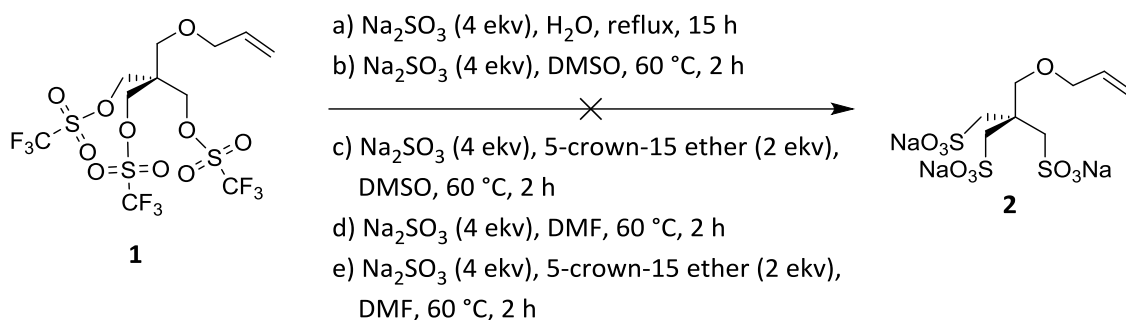


Schéma 9: Neúspěšné reakce zavedení síry na neopentylový skelet se siřičitanem sodným

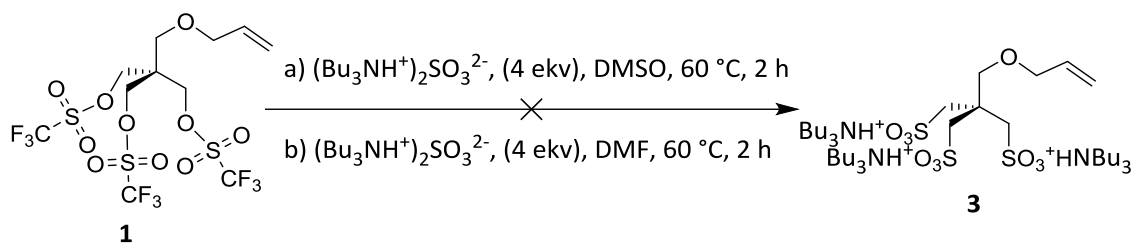


Schéma 10: Neúspěšné reakce zavedení síry na neopentylový skelet s hydrogensířičitanem tributylammonným

Pro další otestování reaktivity sířičitanové skupiny byla vyzkoušena reakce tribromneopentanu⁷⁴ a trijodneopentanu se sířičitanem sodným ve vodě, protože brom a jod nejsou tak reaktivní odstupující skupiny jako triflátová skupina (Schéma 11). Látky **1**, **4** a **5** byly připraveny dříve v laboratoři nezávisle na této práci. I tyto reakce ale vedly podle TLC k hydrolyze a výchozí i nově vznikající látky jsou obtížně detekovatelné manganistanem nebo UV při TLC.

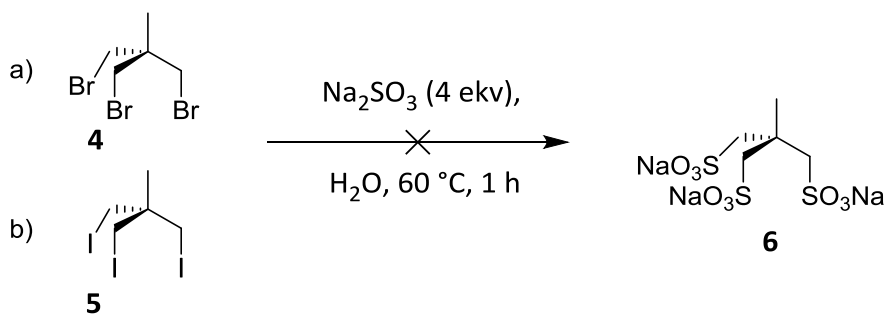


Schéma 11: Neúspěšné reakce zavedení síry na neopentylový skelet se sířičitanem z bromidu a jodidu

4.2 Příprava benzylovaného neopentylového skeletu

Požadovanou reaktivní skupinou na výsledné neopentylové struktuře je propargyloxy nebo allyloxy skupina, případně jejich deriváty, které lze připravit jejich následnou úpravou. Pro usnadnění sledování reakcí byl podle literatury⁷⁵ připraven z benzylbromidu a pentaerythritolu benzyloxy-neopentantriol **7**, který absorbuje v UV a benzylová skupina by měla být odolnější vůči oxidaci než skupiny propargylová nebo allylová. V této reakci vznikají i disubstituovaný derivát **8** a trisubstituovaný derivát **9**, ty jsou chromatograficky snadno oddělitelné (Schéma 12). Disubstituovaný derivát byl charakterizován, trisubstituovaný nebyl získán v dostatečném množství pro plnou charakterizaci, ale na TLC byla detekována třetí UV absorbující látka, lipofilnější než

první dva deriváty. Díky zavedené benzylové skupině se reakce snadno sleduje pomocí UV detekce.

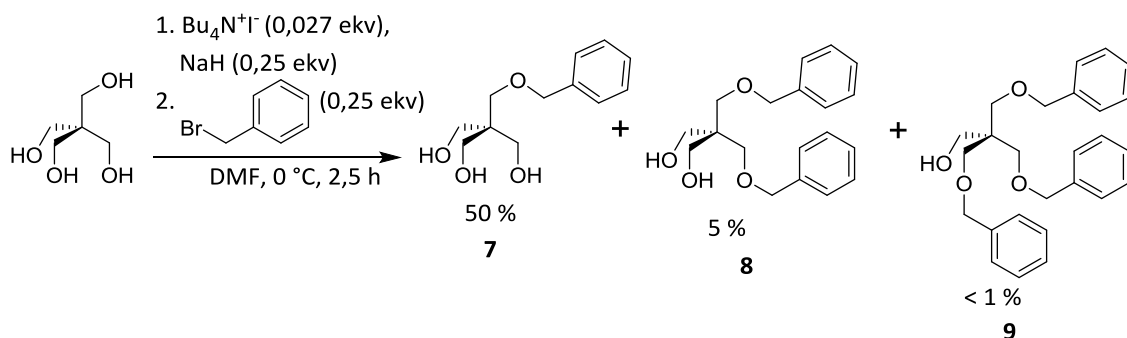


Schéma 12: Příprava benzyloxy-neopentantriolu 7 z pentaerythritolu

4.3 Zavedení funkčních skupin obsahujících síru do neopentylové struktury

Při reakcích se siřičitanem může být problémem přednostní reaktivita kyslíku. Pro zavedení funkčních skupin obsahujících síru byla po inspiraci literaturou⁷⁶ vyzkoušena reakce benzyloxy-neopentantriolu 7 s thiomocovinou, kde jsou hydroxyskupiny nejprve převedeny na chloridy pro zvýšení reaktivity. Tato reakce ovšem neprobíhala ani při zvýšené teplotě k bodu varu rozpouštědla (Schéma 13A). Pro zvýšení reaktivity neopentylového skeletu byla vyzkoušena reakce s neopentantriol-tritosylátem 11 inspirovaná literaturou⁷⁷ (Schéma 13B).

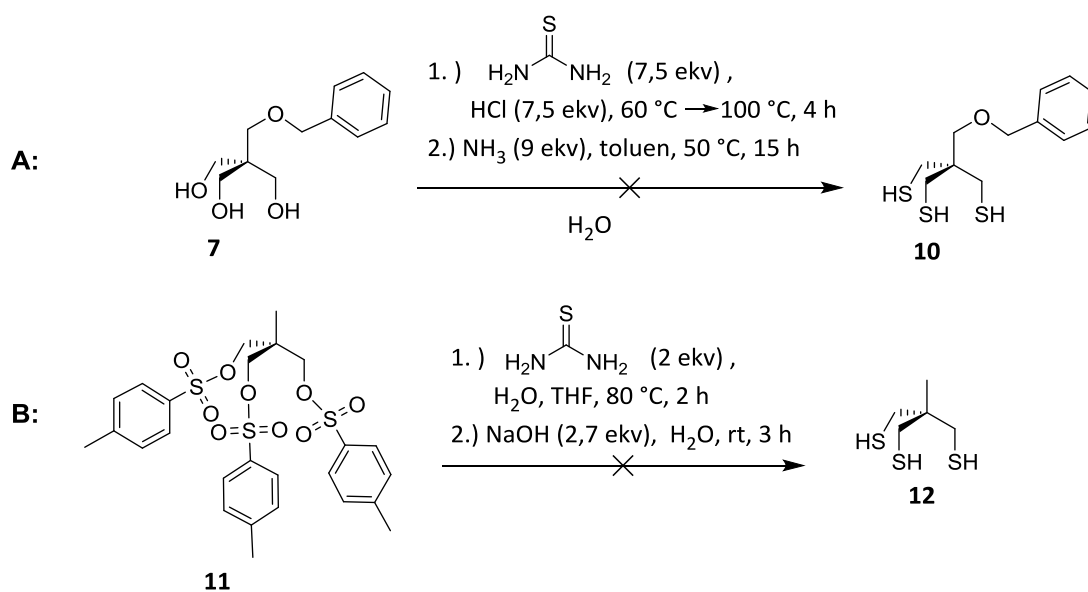


Schéma 13: Neúspěšné reakce zavedení síry na neopentylový skelet s thiomocovinou

Kvůli obtížnému sledování reakce byl připraven benzyloxy-neopentantriol-tritosylát **13** reakcí benzyloxy-neopentantriolu **7** s tosylchloridem, podle literatury⁷⁸ (Schéma 14A), aby bylo možné sledovat reakce jednoduše pomocí UV. Reakce s thiomocovinou⁷⁷ byla zopakována znovu s ním (Schéma 14B). Podle TLC bylo ale zjištěno že ani tosylová skupina s thiomocovinou nereaguje, a to ani při teplotě varu rozpouštědla.

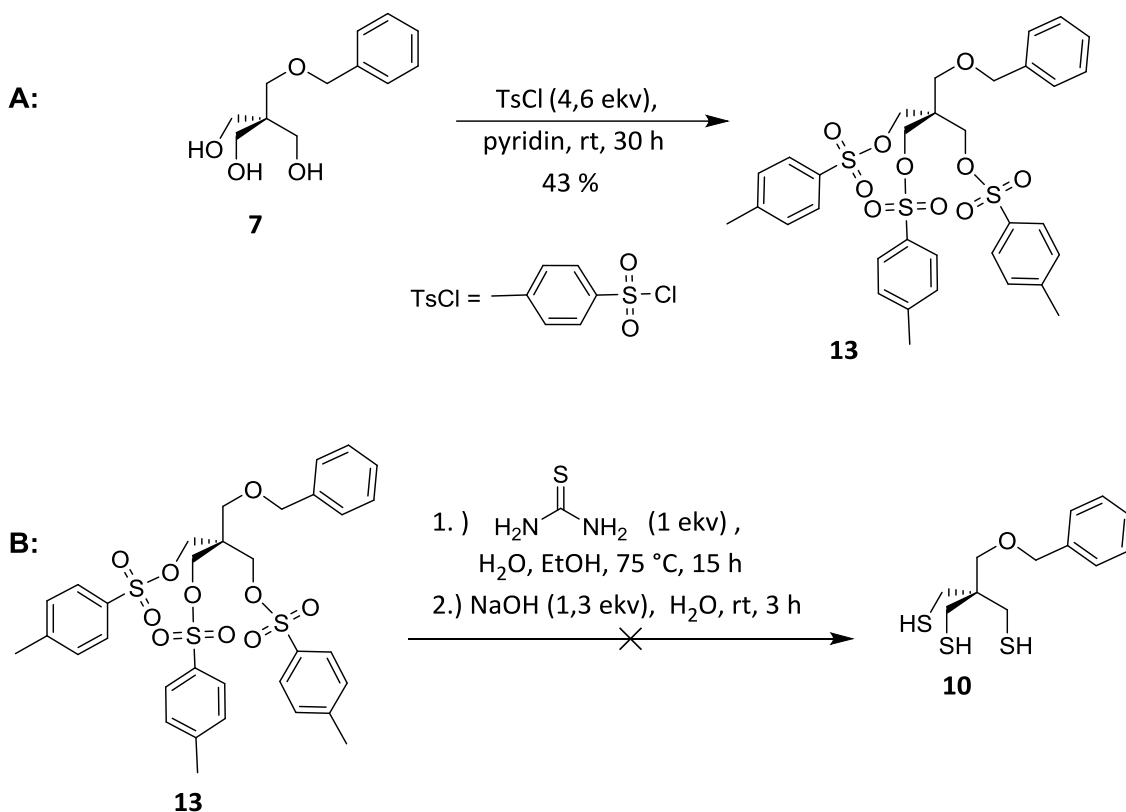


Schéma 14: Tosylace benzyloxy-neopentantriolu **7** a následná neúspěšná reakce s thiomocovinou

Další pokus o zavedení síry do neopentylové struktury představovala reakce benzyloxy-neopentantriol-tritosylátu **13** s hydrogensulfidem sodným (Schéma 15), ten sám o sobě obsahuje jisté procento vody, ale podle TLC neběží ani hydrolytická reakce.

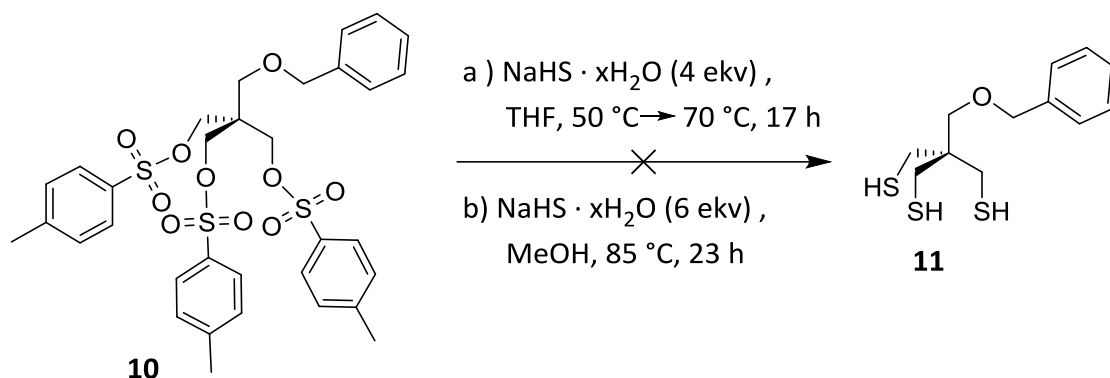


Schéma 15: Neúspěšná reakce zavedení síry na neopentylový skelet z tosylátu s hydrogensulfidem

Neopentanová struktura je značně stabilní. Vzhledem k nereaktivitě tosylátu byl připraven benzyloxy-neopentantriol-tristriflát **14** reakcí benzyloxy-neopentantriolu **7** s anhydridem trifluoroctové kyseliny (Schéma 16). Triflace byla inspirována literaturou³², ale benzyloxy-neopentantriol-tristriflát **14** byl připraven jako nová látka.

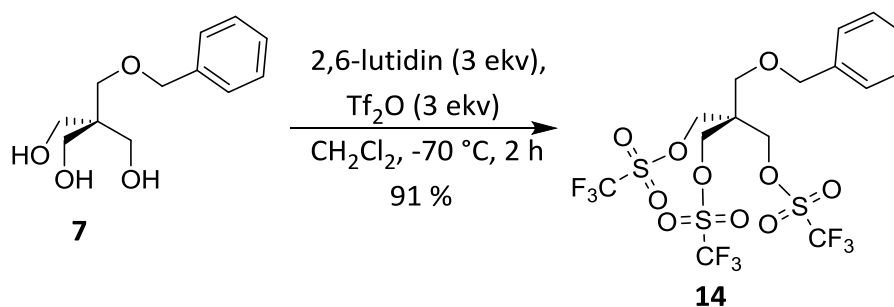


Schéma 16: Triflace benzyloxy-neopentantriolu **7**

S benzyloxy-neopentantriol-tristriflátem **14** byla vyzkoušena reakce s thiomocovinou⁷⁷ (Schéma 17). Vznikala zde ale směs produktů, které se nepodařilo rozdělit a identifikovat.

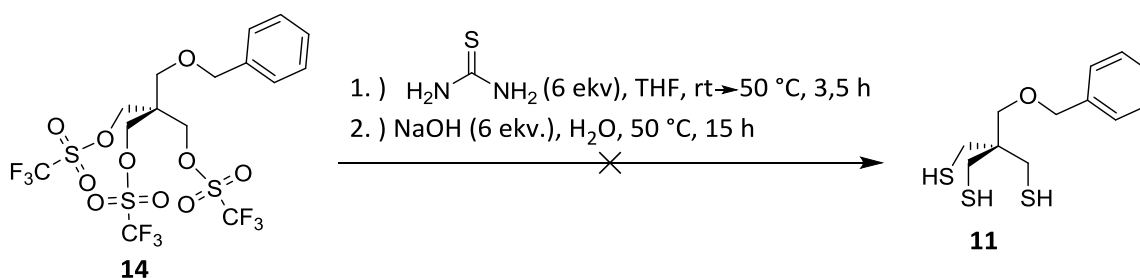


Schéma 17: Neúspěšná reakce zavedení síry na neopentylový skelet z benzyloxy-neopentantriol-tristriflátu

Konečným úspěchem byla reakce benzyloxy-neopentantriol-tristriflátu **14** s thioacetátem draselným inspirovaná literaturou⁷⁹ (Schéma 18). Výsledkem této reakce byla dosud nepopsaná látka benzyloxy-neopentantrithiol-triacetát **15**. Podle postupu z literatury nevzniká jen jeden produkt, chromatograficky jsou ale vedlejší produkty snadno oddělitelné. Později bylo v reakci propargyloxy-neopentantriol-tristriflátu **31** (Schéma 26) změněno rozpouštědlo pro snazší zpracování a přidáno chlazení, které značně zvýšilo výtěžek.

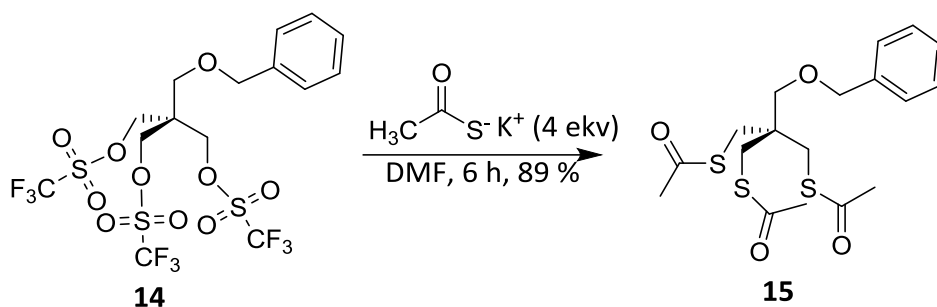


Schéma 18: Reakce benzyloxy-neopentantriol-tristriflátu **14** s thioacetátem draselným

4.4 Oxidace síry na neopentylovém skeletu

Vzniklý thioester **15** byl v reakci inspirované literaturou⁷⁹ hydrolyzován na benzyloxy-neopentantrithiol **11**, který samovolně tvořil znázorněné bisdisulfidy **16** (Schéma 19), ty ovšem následující oxidaci nepřekážejí. Přesto byl ověřen literaturou inspirovaný⁸⁰ postup pro oddělení disulfidů a jejich udržení ve formě thiolů redukcí ethanthiolem. Thioly se ale na vzduchu oxidují a po odpaření reakční směsi se vrací do směsi disulfidů. Se směsí bylo pracováno a počítáno jako by se jednalo o thiol.

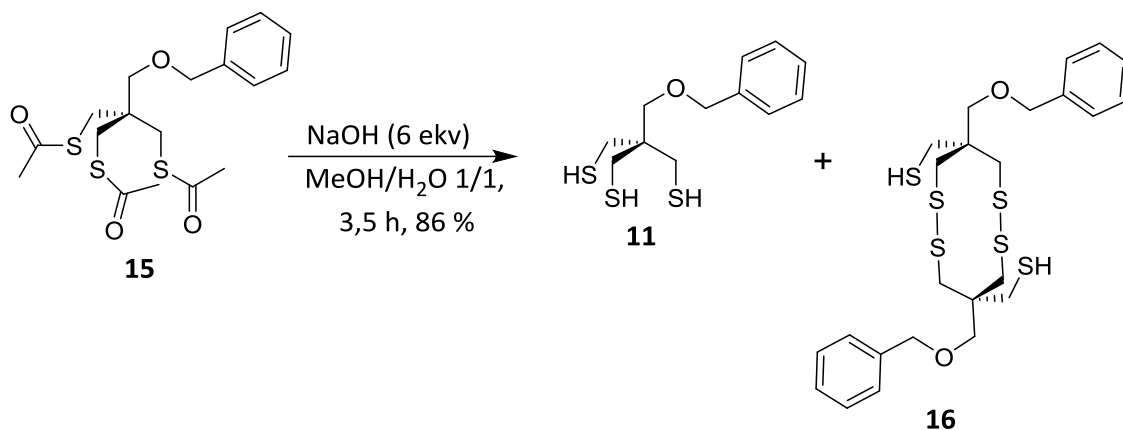


Schéma 19: Hydrolýza benzyloxy-neopentantrithiol-triacetátu **15**

Nejprve byla provedena oxidace disulfidů **16** a thiolů **11** peroxidem vodíku v octové kyselině inspirovaná literaturou⁸¹ (Schéma 20). Podle změřených IČ spekter vzniká kyselá forma výsledných sulfonátů. Později byla oxidace derivátu s propargyloxy skupinou provedena již na thioesteru **23** (Schéma 24), která probíhá při mírně zvýšené teplotě bez porušení trojné vazby a s plnou konverzí thioesterů na sulfonáty.

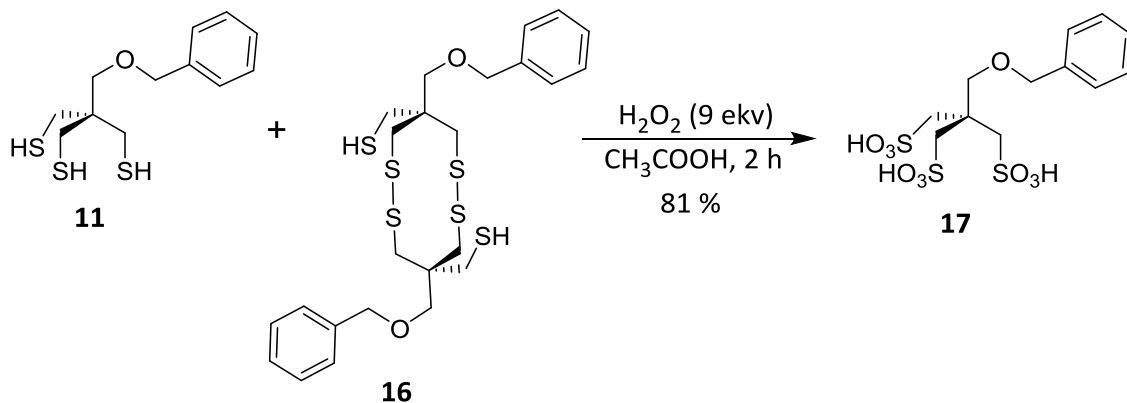


Schéma 20: Oxidace thiolů **11** a disulfidů **16** peroxidem vodíku v kyselých podmínkách, ekvivalenty H_2O_2 byl při výpočtech vztažen na jeden S atom

4.5 Zavedení požadovaných reaktivních skupin na místo detekční benzylové

Pro zavedení nové reaktivní skupiny musí nejprve být odstraněna původní, v tomto případě detekční benzylová skupina. Debenzylace byla provedena třemi způsoby. Nejprve byla podle literatury provedena hydrogenace katalyzovaná palladiem na aktivním uhlí dvěma způsoby^{82,83} (Schéma 21 **a** a **b**). Kvůli pomalému postupu této reakce, byla vyzkoušela debenzylace podle literatury⁸³ povařením v 6M HCl za vzniku stejného produktu **18** (Schéma 21 **c**).

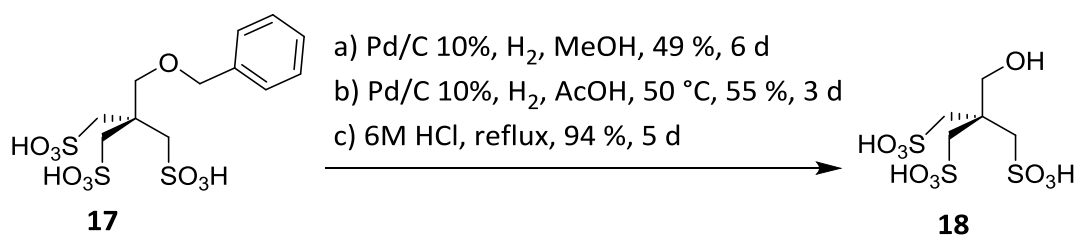


Schéma 21: Debenzylace benzyloxy-neopentantrisulfonové kyseliny **17**

Následně byla provedena reakce této hydroxy-neopentantrisulfonové kyseliny **18** s propargylbromidem inspirovaná literaturou³¹ (Schéma 22 **a** a **b**), v NMR spektru po zpracování reakce však nebyla detegována přítomnost trojné vazby, jednalo se pouze o výchozí látku. Reakce tedy neproběhla a vzniklý propargylalkohol se odpařil na RVO.

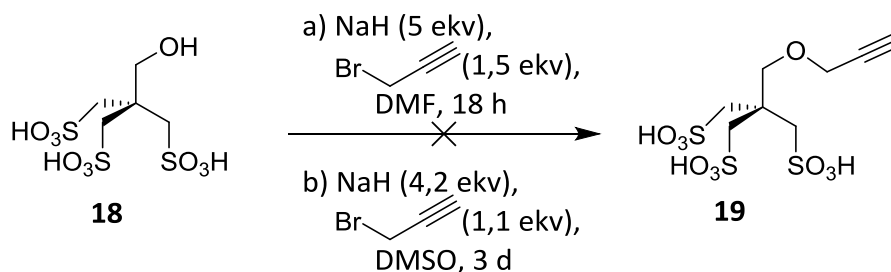


Schéma 22: Neúspěšná propargylace hydroxy-neopentantrisulfonové kyseliny **18**

Po tomto neúspěchu byla pro ověření stability trojné vazby při oxidaci, vzhledem k tomu, že požadovanou skupinou ve finální struktuře je převážně propargyl. Oxidace trojné, případně propargylové trojné vazby se podle literatury provádí především v bazických podmínkách nebo v přítomnosti katalyzátoru.⁸⁴ Oxidace na sulfonové skupiny je zde ale prováděna v kyselých podmínkách. Stabilita trojné vazby propargylu byla otestována nasazením dvou molekul, které slouží jako výchozí látky pro přípravu kotev ve stejných podmínkách oxidace, jako při přípravě sulfonátových derivátů (Schéma 23). Po zpracování těchto reakcí se ukázalo, že látky **20** a **21** zůstaly nezměněny spolu s trojnou vazbou.

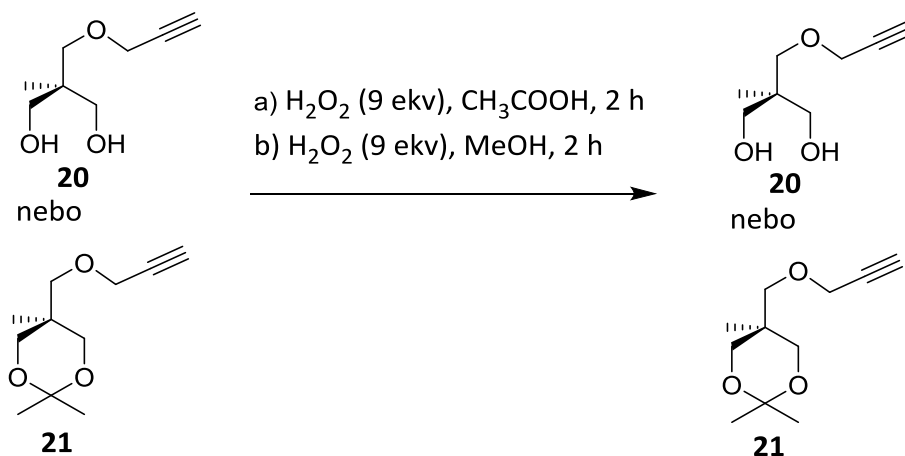


Schéma 23: Test stability trojné vazby při kyselé katalyzované oxidaci

4.6 Příprava sady záporně nabitých kotev s propargylovou reaktivní skupinou

Po ověření stability trojné vazby při kyselé oxidaci byla syntéza záporných kotev zopakována analogicky jako u benzylovaného derivátu pentaerythritolu s derivátem s propargylovou skupinou. Výchozí látky pro tyto reakce byly připraveny dříve v laboratoři nezávisle na této práci a využity pro ověření robustnosti nové metody.

Nejprve byla provedena syntéza dvakrát nabité kotvy **25** (Schéma 24). Triflace³² propargyloxy-neopentandiolu **20** proběhla bez problémů za vzniku látky **22**, která již byla dříve připravena v laboratoři v rámci přípravy kladných kotev. Následná reakce s thioacetátem⁷⁹ na thioester **23** také proběhla, i když s nízkým výtěžkem, za vzniku dosud nepopsané látky. Později bylo přidáním chlazení dosaženo vyšších výtěžků. Problém se stabilitou trojné vazby nastal při hydrolýze⁷⁹ na propargyloxy-neopentandithiol **24**, kdy vznikala na NMR detegovaná dvojná vazba. Zde byla ověřena možnost oxidace⁸¹ thioesteru **23**. Bylo nutné mírně zvýšit teplotu, trojná vazba ale i tak zůstala neporušená. Odtud byla již oxidace prováděna přímo z thioesteru. Oxidace byla provedena i z propargyloxy-neopentandithiolu **24**. Látka **25** byla také připravena jako dosud nepopsaná látka.

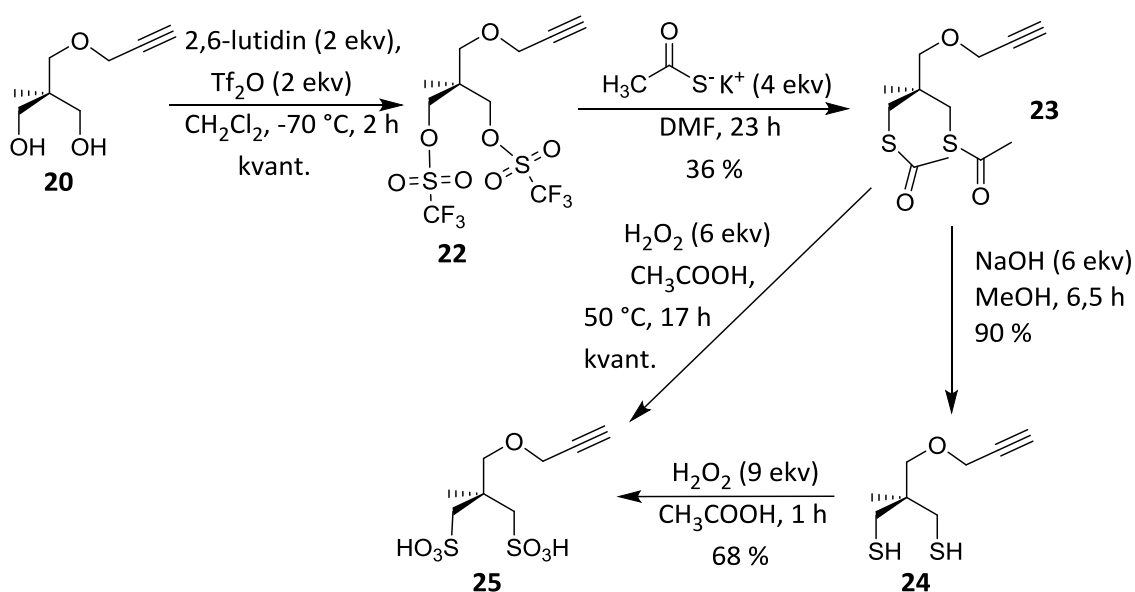


Schéma 24: Syntéza dvakrát záporně nabité kotvy, ekvivalenty byly při výpočtech vztaženy na celou výchozí látku

Syntéza jednou nabitých kotev probíhala analogicky (Schéma 25). Triflace³² propargyloxy-neopentanolu **26** proběhla bez problémů, látka **27** byla připravena podle protokolu vyvinutého v laboratoři. Následná reakce na thioester⁷⁹ **28** proběhla také bez problémů a oxidace⁸¹ nyní již z thioesteru **28** rovněž. Propargyloxy-neopentanthiol-acetát **28**, a propargyloxy-neopentansulfonová kyselina **29**, byly připraveny jako dosud nepopsané látky.

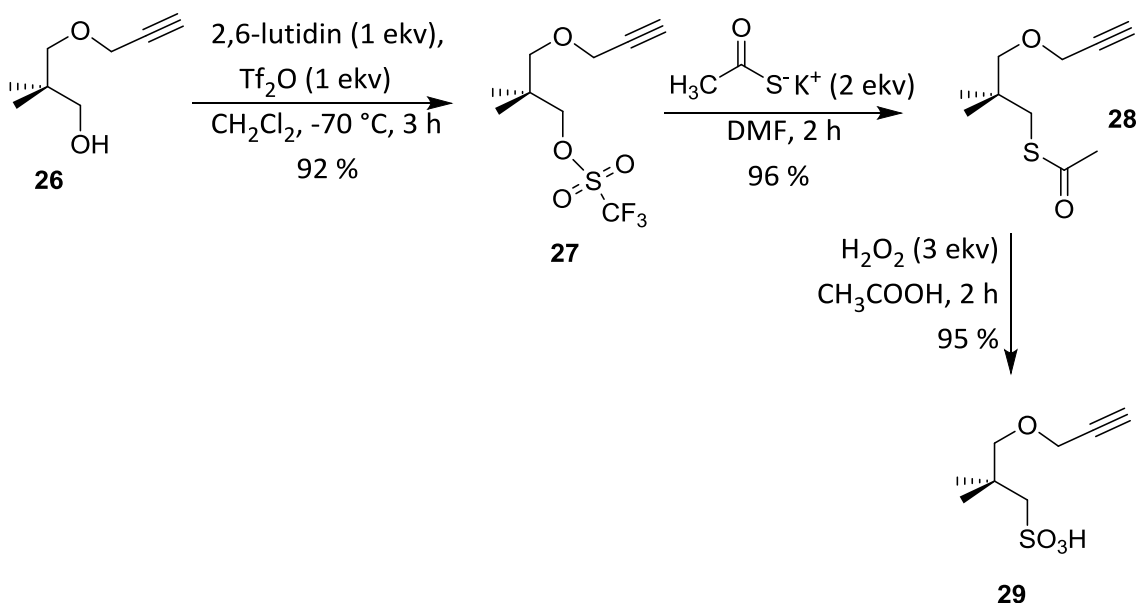


Schéma 25: Syntéza jednou záporně nabité kotvy

Příprava třikrát nabité kotvy byla provedena analogicky (Schéma 26), kdy propargyloxy-neopentantrithiol-triacetát⁷⁹ **32**, a propargyloxy-neopentantrisulfonová kyselina⁸¹ **19**, byly připraveny jako dosud nepopsané látky. Propargyloxy-neopentantriol-trisotriflát³² **31** již byl dříve připraven v laboratoři. Po zpracování reakce látka **31** krystalizovala a byla určena struktura pomocí RTG difrakce. Na jejím znázornění je vidět nepřístupnost uhlíku neopentylového skeletu (Obrázek 6).

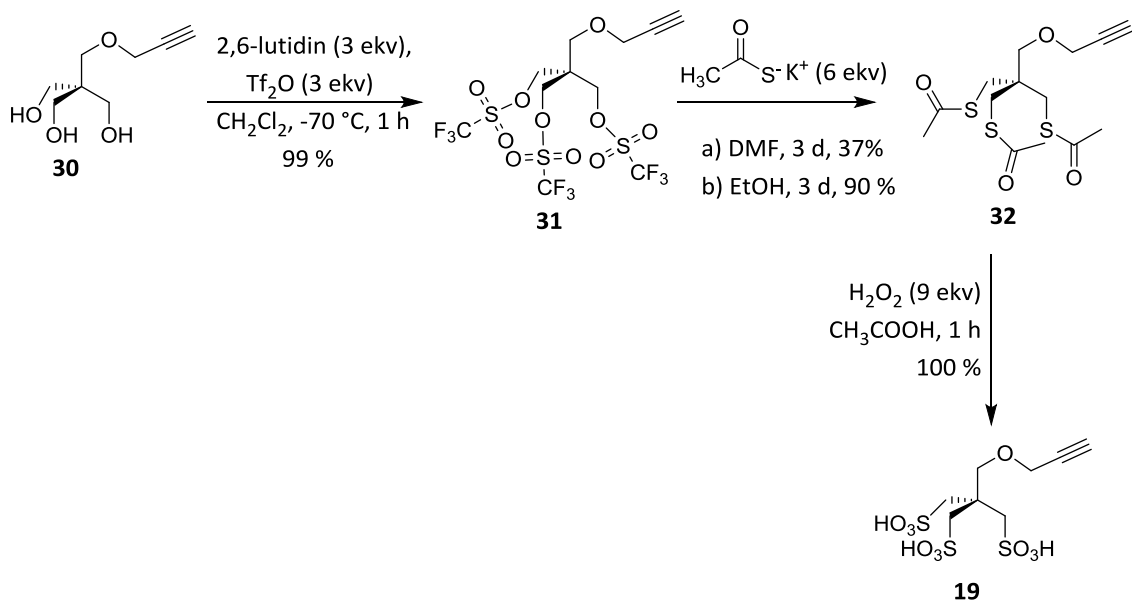
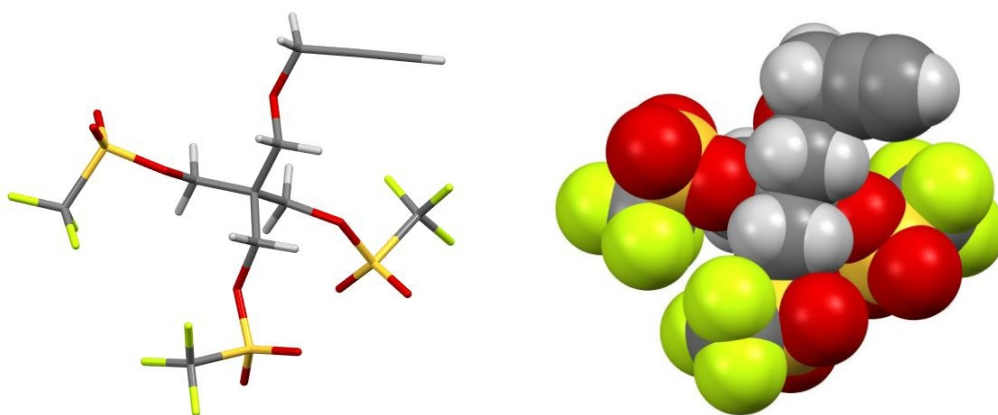


Schéma 26: Syntéza třikrát záporně nabité kotvy, ekvivalenty byl při výpočtech vztaženy na celou výchozí látku



Obrázek 6: Počítačový model RTG difrakce propargyloxytriflátneopentanu 31

4.7 Příprava sady záporně nabitých kotev s allylovou reaktivní skupinou

Vzhledem k obavám o stabilitu dvojné vazby v závěrečné oxidaci byla připravena sodná sůl hydroxy-neopentantrisulfonátu **33** (Schéma 27) před následnou allylací, také inspirovanou literaturou³¹, aby se báze do alkylace nepřidávala v tak velkém nadbytku. Tato sůl se však ukázala být nerozpustná v aprotických rozpouštědlech, které jsou pro alkylyaci potřeba a které byli k dispozici (DMF, DMSO, THF). Proto bylo přistoupeno k testu stability dvojné vazby stejně jako v případě trojné vazby. Jedna z látek ze syntézy

kladných kotev **34** byla nasazena v reakci se stejnými podmínkami jako závěrečná oxidace syntézy záporných kotev (Schéma 28). Po zpracování reakce se pomocí NMR ukázalo, že dvojná vazba zůstala neoxidovaná. Dusíky v molekule se patrně oxidovaly, ale to účelu testu nevaří.

S allylovou reaktivní skupinou se zatím nepodařilo připravit finální kotvu se záporným nábojem.

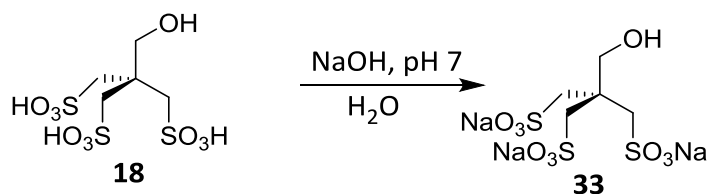


Schéma 27: Příprava sodné soli hydroxy-neopentantrisulfonátu **34**

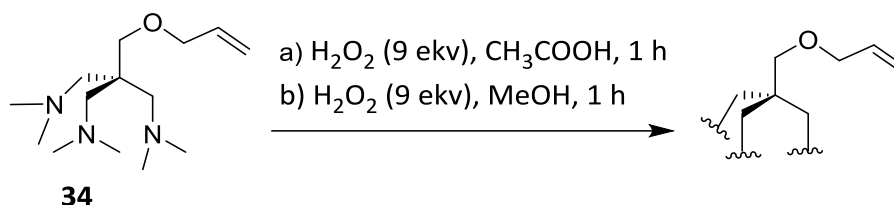


Schéma 28: Test stability dvojné vazby při kyselé oxidaci

4.8 Test vazby záporně nabitých kotev na anex

K otestování síly elektrostatické vazby nově připravených záporných kotev byl zvolen test vymývání ze silného anexu. Pro snadné sledování vymývání záporně nabitých kotev z pevného nosiče pomocí fluorescence, byly připraveny fluoroforem značené kotvy s jedním **36**, dvěma **37** i třemi náboji **38** (Schéma 29). Látka **35** byla připravena dříve v laboratoři nezávisle na této práci, její syntéza byla inspirována literaturou^{85,86}. Kotvy byly připojeny pomocí click reakce katalyzované mědí za využití trojné vazby v molekule kotvy a azidové skupiny, kterou obsahuje látka **35**.

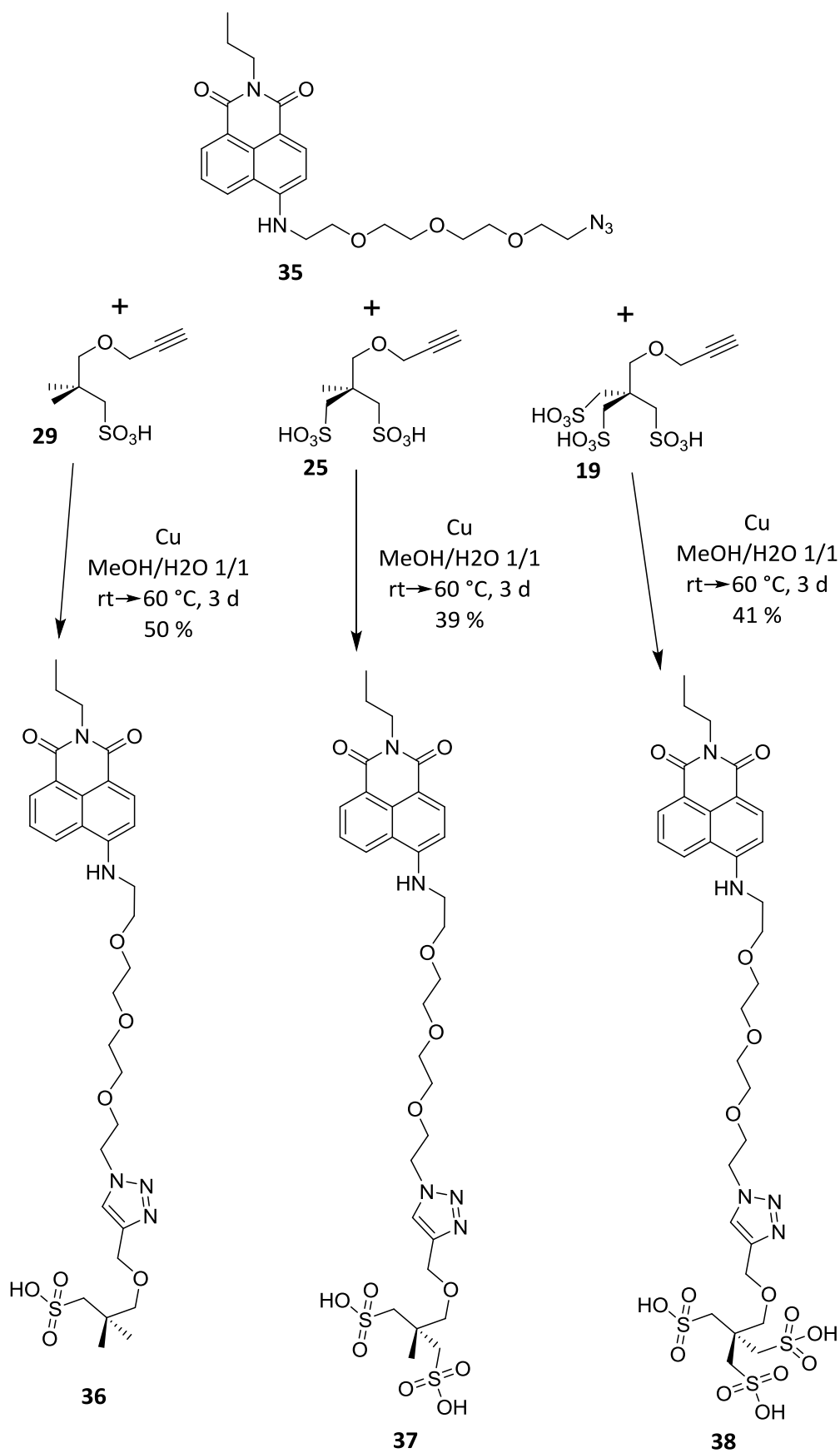


Schéma 29: Mědi katalyzovaná cykloadice azidu fluoroforu na propargyl nabité kotvy

Takto značená kotva byla vsádkově navázána na silný anex Dowex 1X8 a následně v kolonce promývána roztoky o různém pH a iontové síle. Výsledky stability vazby znázorňuje Tabulka 1. Tyto výsledky ukazují na velmi silnou vazbu sulfonátových skupin k anexu ve vodných roztocích. V mobilních fázích se základem z organického rozpouštědla plně stabilní nejsou, což bylo ověřeno elucí těmito rozpouštědly bez ostatních komponent mobilní fáze. Tato eluce je patrně vysvětlena nižší polaritou těchto rozpouštědel oproti vodě, a tedy nižší disociačí sulfonátových skupin. U dvakrát a třikrát nabitých kotev se předpokládala silnější vazba na anex díky multiplikaci iontových vazeb na jedné molekule. To se v organických rozpouštědlech nepotvrdilo, což může být způsobeno hustotou sulfonátových skupin na kotvě a po navázání první pak další prostorově nedosáhnou na další aminoskupinu anexu a rozpouštědlo je pak může nekovalentními interakcemi s volnými skupinami snadněji strhávat s sebou. Voda může popřípadě zprostředkovávat vazbu všech nebo alespoň více sulfonátových skupin k aminoskupinám anexu vodíkovými vazbami.

Pro studium ekvivalence disociačních konstant jednotlivých sulfonátových skupin byl zahájen experiment stanovení jejich pK_a . Tento experiment ale zatím nebyl zreprodukován a ve studiu pK_a propargyloxy-neopentansulfonátových kyselin bude pokračováno v rámci diplomové práce.

Vazba na aminopropylsilikagel, jakožto častější chromatografickou pevnou fází, bude testována rovněž v rámci diplomové práce.

Tabulka 1: Výsledky stability vazby jednou, dvakrát a třikrát nabitě záporné kotvy na silný anex Dowex 1X8

Nosič:	Dowex 1X8		
	1 náboj	2 náboje	3 náboje
Kotva:			
eluční roztok:			
H ₂ O	o	o	o
MeOH/H ₂ O/TEA/NH ₄ OAC 95/5/0,6/1 pH=9	+	+	+
MeCN/H ₂ O/HCOOH 95/5/0,1 pH=4	o	+/-	+/-
MeCN/H ₂ O/AcOH/TFA 93/7/1/0,025 pH=1	+/-	+/-	+/-
0,01M, 0,1M, 1M AcOH	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M HCl	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M HCOOH	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M (NH ₄) ₂ CO ₃	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M Na ₂ SO ₄	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M NH ₃	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M TEA	o	o	o
0,01M, 0,1M, 1M CaCl ₂	o	o	o
MeOH	+	+	+
MeCN	o	+/-	+/-

Eluce látky: o : nebyla detekována, + : byla detekována, +/- : byla detekována v malém množství

5 Experimentální část

Obecné informace

Rozpouštědla byla pořízena od firem Penta a Lach-Ner. Sudová rozpouštědla byla predestilována. Chemikálie byly pořízeny od firem Sigma Aldrich, Penta, Fluorochem.

TLC chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách se silikagelem 60 F₂₅₄ od firmy Merck. Detekce byla prováděna v roztoku KMnO₄ (1,5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1,25 ml 10% NaOH, 200 ml H₂O) s následným vysušením horkovzdušnou pistolí při 250 °C, není-li řečeno jinak.

¹H NMR spektra byla změřena na přístroji Varian VNMRS 300 při 300 MHz. ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, DEPT a 2D NMR (H-COSY, HSQC, HMBC) spektra byla změřena na Bruker AVANCE III při 400 MHz (¹H), 101 MHz (¹³C) a 376 MHz (¹⁹F). Vzorky byly rozpuštěny v D₂O s kapkou *tert*-butanolu jako standardu pro ¹³C NMR nebo v CDCl₃. Pro měření ¹⁹F byla jako standard přidána kapka hexafluorbenzenu.

IR spektra byla změřena na přístroji Nicolet Avatar 370 FTIR metodou DRIFT v peletě KBr.

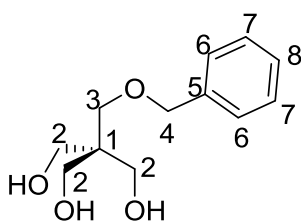
MS spektra s nízkým rozlišením byla změřena na přístroji Shimadzu LCMS-2020, vzorky byly ionizovány elektrosprejem (ESI) a analyzovány pomocí kvadrupólu. Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. MS spektra s vysokým rozlišením byla změřena na přístroji Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS. Vzorky byly ionizovány elektrosprejem (ESI) a analyzovány pomocí time of flight detektoru (TOF). Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík.

Syntéza

Siřičitan tributylamonný

Silný katex Amberlite IR 120 byl převeden do H⁺ cyklu promytím 1M NaOH (10 ml), vodou do neutrality a následně 1M HCl (10 ml) a vodou do neutrality. Poté byl promyt roztokem Na₂SO₃ (3,9 mmol, 10 ml) a opět vodou do neutrality. Tyto frakce byly následně zneutralizovány tributylaminem (7,88 mmol, 1,86 ml), odpařeny na rotační vakuové odparce a dosušeny na vývěvě při 50 °C. Produkt byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 25 % (0,44 g).

**2-[(Benzyloxy)methyl]-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol
(benzyloxy-neopentantriol) (7)**



Látka byla připravena podle postupu z literatury⁷⁵. Pentaerythritol (10 g; 73,45 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMF (100 ml) a za míchání byl přidán jodid tetrabutylamonný (0,75 g; 2 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C v ledové lázni a byl přidán hydrid sodný (0,74 g; 30,8 mmol; 60% disperze v minerálním oleji). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou 1 hodinu. Po kapkách byl přidáván benzylbromid (2,2 ml; 18,5 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát/methanol 5/10/1. Detekce byla prováděna pod UV 254 nm a manganistanem. Reakční směs byla naředěna vodou (300 ml) a promyta CHCl₃ (4 × 300 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO₄ (10 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Při 135 °C byl na vývěvě oddestilován zbytek DMF. Produkty reakce byly rozděleny a izolovány pomocí silikagelové kolony (74 g) s mobilní fází hexan/ethylacetát 2/1 a ethylacetát. Frakce obsahující jednotlivé produkty byly odpařeny na rotační vakuové odparce a látky byly dosušeny na vývěvě při 50 °C. Monosubstituovaný produkt **7** byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 45 % (2,2 g). Spektra jsou ve shodě s literaturou⁷⁵.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.51 (s, 2H, H-4), 3.72 (s, 6H, H-2), 3.51 (s, 2H, H-3). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 137.75 (C-5), 128.72 – 127.79 (C-6, C-7, C-8), 73.97 (C-4), 72.54 (C-3), 64.91 (C-2), 45.12 (C-1).

ESI MS: pro C₁₂H₁₈NaO₄⁺: vypočteno *m/z* 249,11, nalezeno 249 [M+Na]⁺

HRMS: pro C₁₂H₁₈NaO₄⁺: vypočteno *m/z* 249,1097, nalezeno 249,1118 [M+Na]⁺, Δ -8,31 ppm

Disubstituovaný produkt **8** byl získán jako bílá krystalická látka ve výtěžku 5 % (0,241 g). Spektra jsou ve shodě s literaturou⁸⁷.

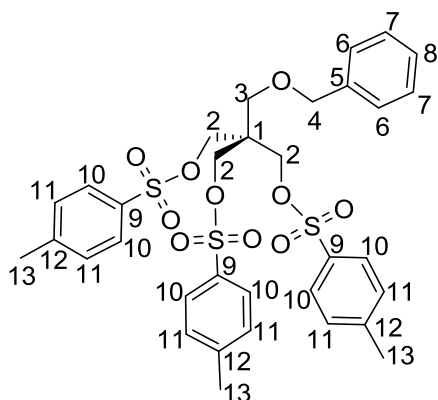
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.27 (m, 10H), 4.50 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.57 (s, 4H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 137.97, 128.63, 127.97, 127.72, 73.88, 72.16, 65.15, 45.05.

ESI MS: pro $C_{19}H_{24}NaO_4^+$: vypočteno m/z 339,16, nalezeno 339 $[M+Na]^+$.

HRMS: pro $C_{19}H_{25}O_4^+$: vypočteno m/z 317,1747, nalezeno 317,1739 $[M]^+$, Δ 2,7 ppm.

2-((Benzyloxy)methyl)-2-((tosyloxy)methyl)propan-1,3-diyl-bis(4-methylbenzensulfonát)

(benzyloxy-neopentantriol-tritosylát) (10)



Látka byla připravena podle postupu z literatury⁷⁸. Benzyloxy-neopentantriol **7** (0,3 g; 1,35 mmol) byl rozpuštěn v suchém pyridinu (0,65 ml). Za míchání pod dusíkovou atmosférou byl přikapáván tosylchlorid (1,2 g; 5,6 mmol) rozpuštěný v pyridinu (3,3 ml) a směs byla ponechána míchat přes noc. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází

hexan/ethylacetát 1/1. Detekce byla prováděna pod UV 254 nm. Do baňky byla za míchání přikapána srážecí směs methanol (2,6 ml), koncentrovaná HCl (1 ml), destilovaná voda (1,3 ml) a vzniklá sraženina byla zcentrifugována 10 minut při 60000 rpm. Po oddělení supernatantu byla sraženina rozpuštěna v $CHCl_3$ (15 ml) a roztok byl promyt 1M HCl (15 ml). Organická fáze byla vysušena $MgSO_4$ (1 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 44 °C. Produkt reakce byl vysušen na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt byl získán ve výtěžku 43 % (0,4 g). Spektra jsou ve shodě s literaturou⁸⁸.

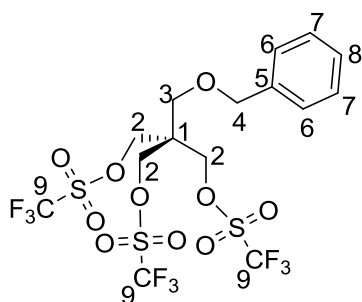
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 6H, H-10), 7.32 (m, 6H, H-11), 7.30 – 7.05 (m, 5H, H-6, H-7, H-8, překryt rozpouštědlem), 4.27 (s, 2H, H-4), 3.92 (s, 6H, H-2), 3.31 (s, 2H, H-3), 2.44 (s, 9H, H-13). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 145.32 (C-12), 137.25 (C-5), 131.92 (C-9), 130.05 (C-11), 128.37 (C-7), 127.97(C-8), 127.79 (C-10), 127.31 (C-6), 73.38 (C-4), 66.80 (C-2), 66.45 (C-3), 43.87 (C-1), 21.68 (C-13).

ESI MS: pro $C_{33}H_{36}NaO_{10}S_3^+$: vypočteno m/z 711,14, pro $C_{33}H_{36}KO_{10}S_3^+$: vypočteno m/z 727,11, nalezeno 711 $[M+Na]^+$, 727 $[M+K]^+$, 557 $[M-Ts+Na]^+$ 573 $[M-Ts+K]^+$.

HRMS: pro $C_{33}H_{36}NaO_{10}S_3^+$: vypočteno m/z 711,1363, nalezeno 711,1371 $[M+Na]^+$, Δ 1,1 ppm.

**2-((Benzyloxy)methyl)-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)methyl)propan-1,3-diyl-
bis(trifluoromethansulfonát)**

(benzyloxy-neopentantriol-tristriflát) (14)



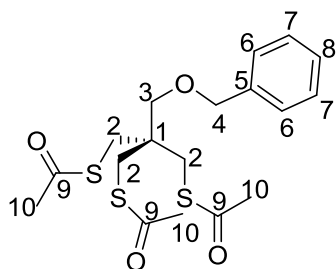
Benzyloxy-neopentantriol **7** (0,2 g; 0,88 mmol) byl rozpuštěn v suchém dichlormethanu (4,6 ml) a za míchání pod dusíkovou atmosférou byl přidán 2,6-lutidin (0,31 ml; 2,7 mmol). Reakční směs byla ochlazená na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl přikapán F_2O (0,46 ml; 2,7 mmol), směs byla míchána 2 hodiny při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna pod UV 254 nm a ponořením do roztoku nitrobenzylpyridinu s následným vysušením horkovzdušnou pistolí při $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ponořením do roztoku koncentrovaného amoniaku. Reakční směs byla naředěna Et_2O (15 ml) a postupně promyta 1M HCl (2×15 ml), nasyceným roztokem NaHCO_3 (15 ml) a nasyceným roztokem NaCl (15 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO_4 (1 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při laboratorní teplotě. Produkt byl vysušen na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako růžový olej ve výtěžku 91 % (0,5 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.33 (m, 3H, H-7, H-8), 7.29 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H, H-6), 4.55 (s, 8H, H-2, H-4), 3.51 (s, 2H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135.94 (C-5), 128.77 (C-7), 128.61 (C-8), 128.16 (C-6), 118.50 (q, $J = 320.0$ Hz, C-9), 74.17 (C-4), 71.31 (C-2), 64.87 (C-3), 44.91 (C-1). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 , C_6F_6) δ -77.00 (CF_3), -164.90 (C_6F_6).

IR (DRIFT): 2962, 2875, 1423, 1248, 1213, 1142, 953 cm^{-1} .

HRMS: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_9\text{NaO}_{10}\text{S}_3^+$: vypočteno m/z 644,9576, nalezeno 644,9582 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Δ 0,9 ppm.

***S,S'*-2-((Acetylthio)methyl)-2-((benzyloxy)methyl)propan-1,3-diyl)-diethanthioát (benzyloxy-neopentantrithiol-triacetát) (15)**



Benzyloxy-neopentantriol-tris triflát **14** (5,5 g; 8,9 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMF (100 ml) a roztok byl 0,5 hodiny probubláván dusíkem. Za míchání byl postupně přidáván thioacetát draselný (4 g; 35,4 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna pod UV 254 nm. Reakční směs byla naředěna 1M HCl (300 ml) a produkt byl extrahován do toluenu (300 ml). Organická fáze byla postupně promyta 1M HCl (300 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (300 ml) a nasyceným roztokem NaCl (300 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO₄ (3 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 44 °C. Produkty reakce byly sorbovány na silikagel (22,5 g), rozděleny a izolovány na silikagelové koloně (270 g) s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při teplotě 44 °C a dosušeny na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 89 % (3,17 g).

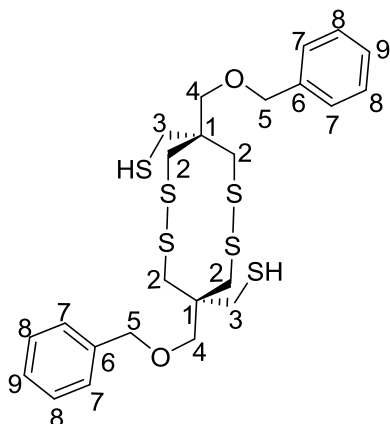
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.25 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.45 (s, 2H, H-4), 3.29 (s, 2H, H-3), 3.08 (s, 6H, H-2), 2.33 (s, 9H, H-10). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 194.75 (C-9), 137.92 (C-5), 128.36 (C-7), 127.79 (C-8), 127.74 (C-6), 73.42 (C-4), 72.96 (C-3), 42.87 (C-1), 33.21 (C-2), 30.59 (C-10).

IR (DRIFT): 2924, 2858, 1699, 1134, 1101, 957 cm⁻¹.

ESI MS: pro C₁₈H₂₄NaO₄S₃⁺: vypočteno *m/z* 423,07, pro C₁₈H₂₄KO₄S₃⁺: vypočteno *m/z* 439,05, nalezeno 423 [M+Na]⁺, 439 [M+K]⁺.

HRMS: pro C₁₈H₂₈NO₄S₃⁺: vypočteno *m/z* 418,1175, nalezeno 418,1182 [M+NH₄]⁺, Δ -1,75 ppm.

**((4s,9s)-4,9-Bis((benzyloxy)methyl)-1,2,6,7-tetrathiekan-4,9-diy)dimethanthiol
(benzyloxy-neopentantrithiol) (16)**



Benzyloxy-neopentantrithiol-triacetát **15**

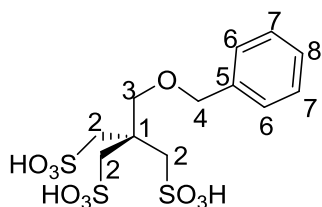
(3,12 g; 7,8 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (31 ml). Za míchání byl přikapáván vodný roztok NaOH (31 ml; 46,8 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat 3 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna pod UV 254 nm. Reakční směs byla naředěna vodou (180 ml) a promyta CHCl_3 (180 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO_4 (1 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 45 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 86 % (1,8 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.24 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 4.52 (s, 2H, H-5), 3.50 (s, 2H, H-4), 3.16 (s, 2H, H-3), 3.03 (q, $J = 11.9$ Hz, 4H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.86 (C-6), 128.46 (C-8), 127.81 (C-9), 127.59 (C-7), 73.40 (C-5), 72.49 (C-4), 56.51 (C-1), 46.52 (C-3), 46.19 (C-2).

IR (DRIFT): 2920, 2852, 1495, 1452, 1417, 1360, 1207, 1099, 1028 cm^{-1} .

HRMS: pro: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaO}_2\text{S}_6^+$, vypočteno m/z 567,0619, nalezeno 567,0616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Δ 1,9 ppm.

**2-((Benzyloxy)methyl)-2-((trioxidanylthio)methyl)propan-1,3-disulfonová kyselina
(benzyloxy-neopentantrisulfonová kyselina) (17)**



Benzyloxy-neopentantrithiol **16** (1,8 g; 6,55 mmol) byl rozpuštěn v koncentrované kyselině octové (36 ml) a za míchání byl přikapáván peroxid vodíku (58,7 mmol, 6 ml, 30% vodný roztok). Reakční směs byla ponechána míchat 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází methanol/octová kyselina 1/5. Detekce byla prováděna ponořením do roztoku CAM s následným vysušením horkovzdušnou pistolí při 250 °C. Reakční

směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 55 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při 55 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 81 % (2,2 g).

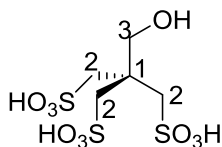
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.47 – 7.33 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.57 (s, 2H, H-4), 3.94 (s, 2H, H-3), 3.59 (s, 6H, H-2). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O, *tert*-butylalkohol) δ 138.62 (C-5), 129.32 - 128.72 (C-6, C-7, C-8), 73.77 (C-4), 72.28 (C-3), 70.46 (*t*-BuOH, -C-OH), 53.53 (C-2), 40.44 (C-1), 30.29 (*t*-BuOH, -CH₃).

IR (DRIFT): 3700-1500, 1724, 1029, 1165, 1032 cm⁻¹.

ESI MS: pro C₅H₁₀O₁₀S₃²⁻: vypočteno *m/z* 162,97, nalezeno 163[M-benzyl-2H⁺]²⁻.

HRMS: pro C₅H₁₁O₁₀S₃⁻: vypočteno *m/z* 326,9520, nalezeno 326,9511 [M-benzyl-H⁺], Δ -2,8 ppm.

2-(Hydroxymethyl)-2-((trioxidanylthio)methyl)propan-1,3-disulfonová kyselina (hydroxy-neopentantrisulfonová kyselina) (18)



Postup A: Palladium na uhlí (36,5 mg; 34,3 μmol;

10% Pd/C) bylo v baňce evakuováno a baňka byla naplněna vodíkem.

Postup byl 3 × opakován. Přes septum byl přikapán benzyloxy-neopentantrisulfonová kyselina **17** (0,1 g; 0,24 mmol) rozpuštěná

v methanolu (2,2 ml). Reakční směs byla míchána 7 dní s připojeným balónkem naplněným vodíkem. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází methanol/octová kyselina 1/5. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 40 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při 50 °C. Produkt reakce byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 49 % (40 mg).

Postup B: Benzyloxy-neopentantrisulfonová kyselina **17** (0,3 g; 0,72 mmol) byla rozpuštěna v 6M HCl (3 ml) a ponechán míchat 2 dny při 120 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází methanol/octová kyselina 1/5. Detekce byla prováděna ponořením do roztoku manganistanu draselného s následným vysušením horkovzdušnou pistolí při 250 °C. Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C s přidavkem propanolu. Produkt byl vysušen na vývěvě při 50 °C. Produkt reakce byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 94 % (222 mg).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.96 (s, 2H, H-3), 3.63 (s, 1H, OH), 3.53 (s, 6H, H-2).

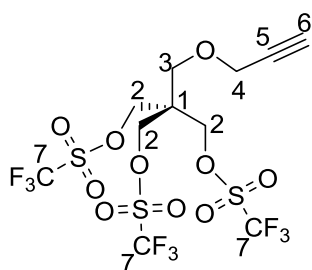
¹³C NMR (101 MHz, D₂O, *tert*-butylalkohol) δ 65.08 (C-3), 53.84 (C-2), 41.32 (C-1), 30.29 (*t*-BuOH, -CH₃).

IR (DRIFT): 3700-1500, 1794, 1203, 1180, 1138, 1032 cm⁻¹.

ESI MS: pro C₅H₁₀O₁₀S₃²⁻: vypočteno *m/z* 162,97, nalezeno 163 [M-2H⁺]²⁻.

HRMS: pro C₅H₁₁O₁₀S₃⁻: vypočteno *m/z* 326,9520, nalezeno 326,9518 [M- H⁺]¹⁻, Δ -0,6 ppm.

2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)methyl)propan-1,3-diyl-bis(trifluoromethansulfonát) (propargyloxy-neopentantriol-tristriflát) (31)



Propargyloxy-neopentantriol **30** (0,52 g; 0,9 mmol) byl rozpuštěn v suchém dichlormethanu (11 ml) a za míchání pod dusíkovou atmosférou byl přidán 2,6-lutidin (1,05 ml; 9 mmol). Reakční směs byla ochlazena na -70 °C a byl přikapán Tf₂O (1,5 ml; 9 mmol), směs byla ponechána míchat 1 hodinu při -70 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC

na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla naředěna Et₂O (30 ml) a postupně promyta 1M HCl (30 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (30 ml) a nasyceným roztokem NaCl (30 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO₄ (1,5 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při laboratorní teplotě. Produkt byl vysušen na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako oranžová krystalická látka ve výtěžku 99 % (1,7 g).

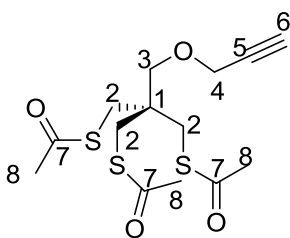
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (s, 6H, H-2), 4.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 3.64 (s, 2H, H-3), 2.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 118.66 (q, *J* = 319.9 Hz) (C-7), 77.16 (C-5 překryt rozpouštědlem), 76.75 (C-6), 71.43 (C-2), 64.61 (C-3), 59.04 (C-4), 44.84 (C-1). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ -76.94 (CF₃), -164.90 (C₆F₆).

IR (DRIFT): 3303, 3035, 2985, 2906, 2858, 2360, 2121, 1738, 1475, 1427, 1410, 1240, 1207, 1142, 1030 cm⁻¹.

HRMS: pro $C_{11}H_{11}F_9NaO_{10}S_3$: vypočteno m/z 592,9263, nalezeno 592,9260 $[M+Na]^+$, Δ -0,5 ppm.

***S,S'*-(2-((Acetylthio)methyl)-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)propan-1,3-diyl)-diethanthioát**

(propargyloxy-neopentantrithiol-triacetát) (32)



Thioacetát draselný (1,9 g; 16,7 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMF (15 ml) a roztok byl 15 minut probubláván dusíkem. Za míchání byl postupně přidáván propargyloxy-neopentantriol-tris triflát **31** (1,6 g; 2,8 mmol) rozpuštěný v suchém DMF (15 ml). Reakční směs byla ponechána míchat

2 dny při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna manganistanem. DMF bylo oddestilováno při 100 °C. Reakční směs po destilaci byla naředěna 1M HCl (50 ml) a produkt byl extrahován do toluenu (50 ml). Organická fáze byla postupně promyta 1M HCl (50 ml), nasyceným roztokem $NaHCO_3$ (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Organická fáze byla vysušena $MgSO_4$ (1,5 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 45 °C. Produkty reakce byly sorbovány na silikagel (4,3 g), rozděleny a izolovány na silikagelové koloně (52 g) s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1 a 6/1. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při teplotě 45 °C a dosušeny na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 37 % (0,53 g).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-4), 3.35 (s, 2H, H-3), 3.07 (s, 6H, H-2), 2.44 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 2.35 (s, 9H, H-8). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 195.02 (C-7), 79.58 (C-5), 75.17 (C-6), 72.79 (C-3), 58.84 (C-4), 43.09 (C-1), 33.44 (C-2), 30.94 (C-8).

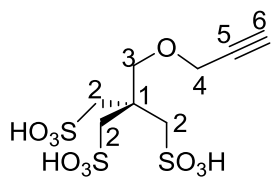
IR (DRIFT): 3278, 2917, 2860, 1692, 1423, 1353, 1131, 1099 cm^{-1} .

ESI MS: pro $C_{14}H_{20}NaO_4S_3^+$: vypočteno m/z 371,04, pro $C_{14}H_{20}KO_4S_3^+$: vypočteno m/z 387,02, nalezeno 371 $[M+Na]^+$ 387 $[M+K]^+$.

HRMS: pro $C_{14}H_{24}NO_4S_3^+$: vypočteno m/z 366,0862, nalezeno 366,08708 $[M+NH_4]^+$, Δ -2,47 ppm.

2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-2-((trioxidanylthio)methyl)propan-1,3-disulfonová kyselina

(propargyloxy-neopentantrisulfonová kyselina) (19)



Propargyloxy-neopentantrithiol-triacetát **32** (0,3 g; 0,87 mmol) byl rozpuštěn v koncentrované kyselině octové (6 ml) a za míchání byl přikapáván peroxid vodíku (7,8 mmol, 0,8 ml, 30% vodný roztok). Reakční směs byla ponechána míchat

1 hodinu při 50 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při 80 °C. Produkt reakce byl získán jako hnědý olej v kvantitativním výtěžku (0,35 g).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H-4), 3.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H-3), 3.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H, H-2), 2.83 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O, *tert*-butylalkohol) δ 80.52 (C-6), 76.32 (C-5), 72.04 (C-3), 70.45 (*t*-BuOH, -C-OH), 58.97 (C-4), 53.48 (C-2), 40.11 (C-1), 30.29 (*t*-BuOH, -CH₃).

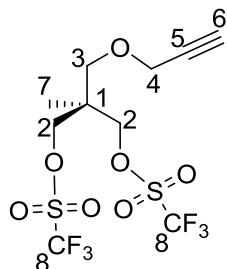
IR (DRIFT): 3700-1500, 1207, 1176, 1100, 1033 cm⁻¹.

ESI MS: pro C₈H₁₂O₁₀S₃⁻: vypočteno *m/z* 364,97, pro C₈H₁₁O₁₀S₃²⁻: vypočteno *m/z* 181,98, nalezeno 365 [M-H⁺]⁻, 182 [M-2H⁺]²⁻.

HRMS: pro C₈H₁₂O₁₀S₃⁻: vypočteno *m/z* 364,9676, nalezeno 364,9673 [M-H⁺]⁻, Δ -0,8 ppm.

2-Methyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)methyl)propyl-trifluoromethansulfonát

(propargyloxy-neopentandiol-bistriflát) (22)



Propargyloxy-neopentandiol **20** (0,3 g; 1,9 mmol) byl rozpuštěn v suchém dichlormethanu (7,5 ml) a za míchání pod dusíkovou atmosférou byl přidán 2,6-lutidin (0,44 ml; 3,8 mmol). Reakční směs byla ochlazená na -70 °C a byl přikapán Tf₂O (0,64 ml; 3,8 mmol), směs byla ponechána míchat 1 hodinu při -70 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla naředěna Et₂O (25 ml) a postupně promyta 1M HCl (25 ml), nasyceným roztokem

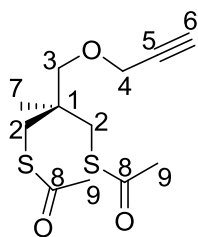
NaHCO₃ (25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO₄ (0,5 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 34 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 94 % (0,78 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 2H, H-3), 4.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-4), 3.48 (s, 4H, H-2), 2.48 (s, 1H, H-6), 1.17 (s, 3H, H-7). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 118.73 (q, *J* = 319.8 Hz) (C-8), 78.44 (C-5), 76.67 (C-3), 75.77 (C-6), 69.74 (C-2), 58.80 (C-4), 40.63 (C-1), 16.35 (C-7). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ -77.35 (CF₃), -164.90 (C₆F₆).

IR (DRIFT): 3303, 2981, 2897, 2864, 1417, 1248, 1207, 1144, 1105 cm⁻¹.

HRMS: pro C₁₀H₁₂F₆NaO₇S₂⁺: vypočteno *m/z* 444,9821, nalezeno 444,9824 [M+Na]⁺, Δ 0,7 ppm.

S,S'-(2-Methyl-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)propan-1,3-diyl)-diethanthioát (propargyloxy-neopentandithiol-diacetát) (23)



Propargyloxy-neopentandiol-bistriflát **22** (0,89 g; 2,1 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMF (22 ml) a roztok byl 20 minut probubláván dusíkem. Za míchání byl postupně přidáván thioacetát draselný (0,7 g; 6,3 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla naředěna 1M HCl (60 ml) a produkt byl extrahován do toluenu (60 ml). Organická fáze byla postupně promyta 1M HCl (60 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (60 ml) a nasyceným roztokem NaCl (60 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO₄ (1 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 47 °C. Produkty reakce byly sorbovány na silikagel (1,8 g), rozděleny a izolovány na silikagelové koloně (21 g) s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při teplotě 44 °C a dosušeny na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako nažloutlý olej ve výtěžku 36 % (0,2 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (d, 2H, H-4), 3.28 (s, 2H, H-3), 3.01 (s, 4H, H-2), 2.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 2.34 (s, 6H, H-9), 0.93 (s, 3H, H-7). ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl₃) δ 195.42 (C-8), 79.90 (C-5), 75.08 (C-3), 74.88 (C-6), 58.83 (C-4), 39.55 (C-1), 35.78 (C-2), 30.96 (C-9), 20.90 (C-7).

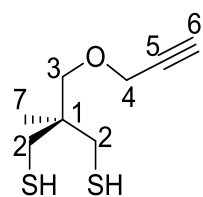
IR (DRIFT): 3270, 2366-2356, 1693, 1471, 1423, 1254, 1242, 1134, 1099, 1028 cm⁻¹.

ESI MS: pro C₁₂H₁₈NaO₃S₂⁺: vypočteno m/z 297,06, pro C₁₂H₁₈KO₃S₂⁺: vypočteno m/z 313,03, nalezeno 296 [M+Na]⁺ 313 [M+K]⁺.

HRMS: pro C₁₂H₁₉O₃S₂⁺: vypočteno m/z 275,0770, nalezeno 275,0770 [M]⁺, Δ 0 ppm.

2-Methyl-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)propan-1,3-dithiol

(propargyloxy-neopentandithiol) (24)



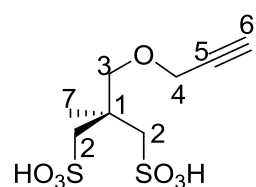
Propargyloxy-neopentandithiol-diacetát **23** (30 mg; 0,11 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (0,30 ml). Za míchání byl přikapán vodný roztok NaOH (0,30 ml; 0,24 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat 0,5 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla naředěna vodou (1,8 ml) a promyta CHCl₃ (1,8 ml). Organická fáze byla odpařena na rotační vakuové odparce při 42 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 68 % (14,4 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-4), 3.46 (s, 1H, H-3), 2.94 (dd, J = 103.8, 11.5 Hz, 1H, H-2), 2.44 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 1.26 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-7). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 77,35(C-5), 75.40 (C-3), 74.75 (C-6), 58.80 (C-4), 48.18 (C-2), 36.32 (C-1), 23.71 (C-7).

IR (DRIFT): 3286,2962, 2906, 1739, 1469,1371, 1240, 1097, 1036 cm⁻¹.

2-Methyl-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)propan-1,3-disulfonová kyselina

(propargyloxy-neopentandisulfonová kyselina) (25)



Postup A: Propargyloxy-neopentandithiol **24** (12,5 mg, 0,066 mmol) byl rozpuštěn v koncentrované kyselině octové (0,4 ml) a za míchání byl přikapáván peroxid vodíku (0,6 mmol, 0,06 ml, 30% vodný roztok). Reakční směs byla ponechána míchat 3 hodiny při 50 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1 a methanol/AcOH 20/1. Detekce byla prováděna manganistanem.

Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při 50 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 68 % (12,8 mg).

Postup B: Propargyloxy-neopentandithiol-diacetát **23** (105 mg; 0,38 mmol) byl rozpuštěn v koncentrované kyselině octové (4,2 ml) a za míchání byl přikapáván peroxid vodíku (2,3 mmol, 0,24 ml, 30% vodný roztok). Reakční směs byla ponechána míchat 3 hodiny při 50 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při 50 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej v kvantitativním výtěžku (135 mg).

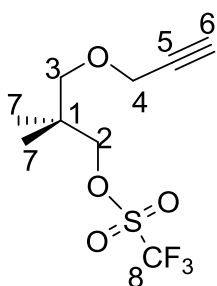
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.18 (s, 2H, H-4), 3.69 (s, 2H, H-3), 3.27 – 3.10 (m, 4H, H-2), 2.83 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 1.30 (s, 3H, H-7). **¹³C NMR** (101 MHz, D₂O, *tert*-butylalkohol) δ 80.50 (C-6), 76.31 (C-5), 75.38, (C-3), 70.3 (*t*-BuOH, -C-OH), 59.04 (C-4), 56.82 (C-2), 37.33 (C-1), 30.29 (*t*-BuOH, -CH₃), 21.05 (C-7).

IR (DRIFT): 3700-1500, 1473, 1217, 1169, 1099, 1089 cm⁻¹.

ESI MS: pro C₈H₁₃O₇S₂⁻: vypočteno *m/z* 285,01, pro C₈H₁₄O₇S₂: vypočteno *m/z* 142,00, nalezeno 285 [M-H⁺]⁻, 142 [M-2H⁺]²⁻.

HRMS: pro C₈H₁₃O₇S₂⁻: vypočteno *m/z* 285,0108, nalezeno 285,01061 [M-H⁺]⁻, Δ 0,73 ppm.

2,2-Dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)propyl-trifluormethansulfonát (propargyloxy-neopentanol-triflát) (**27**)



Propargyloxy-neopentanol **26** (0,54 g; 3,8 mmol) byl rozpuštěn v suchém dichlormethanu (11 ml) a za míchání pod dusíkovou atmosférou byl přidán 2,6-lutidin (0,44 ml; 3,8 mmol). Reakční směs byla ochlazena na -70 °C a byl přikapán Tf₂O (0,64 ml; 3,8 mmol), směs byla ponechána míchat 1 hodinu při -70 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 10/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla naředěna Et₂O (30 ml) a postupně promyta 1M HCl (20 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (20 ml) a nasyceným roztokem NaCl (20 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO₄ (1 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při

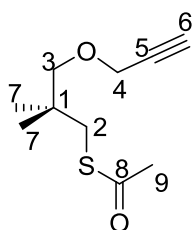
laboratorní teplotě. Produkt byl vysušen na vývěvě při laboratorní teplotě. Produkt reakce byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 92 % (0,97 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33 (s, 2H, H-2), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-4), 3.31 (s, 2H, H-3), 2.43 (s, 1H, H-6), 1.02 (s, 6H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 118.85 (q, $J = 319.6$ Hz) (C-8), 81.84 (C-2), 79.47 (C-5), 74.76 (C-6), 74.22 (C-3), 58.64 (C-4), 36.16 (C-1), 21.44 (C-7). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 , C_6F_6) δ -77.63 (CF_3), -164.90 (C_6F_6).

IR (DRIFT): 3302, 2372-2856, 1479, 1414, 1246, 1207, 1146, 1103 cm^{-1} .

HRMS: pro $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_4\text{S}^+$: vypočteno m/z 297,0379, nalezeno 297,0382 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Δ 1,0 ppm.

S-(2,2-Dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)propyl)-ethanethioát (proparyglyoxy-neopentanthiol-acetát) (28)



Propargyloxy-neopentanol-triflát **27** (0,89 g; 3,25 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMF (18 ml) a roztok byl 0,5 hodiny probubláván dusíkem. Za míchání byl postupně přidáván thioacetát draselný (0,7 g; 6,5 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu

s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla naředěna 1M HCl (50 ml) a produkt byl extrahován do toluenu (50 ml). Organická fáze byla postupně promyta 1M HCl (50 ml), nasyceným roztokem NaHCO_3 (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO_4 (3 g), přefiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce při 47 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 96 % (0,62 g).

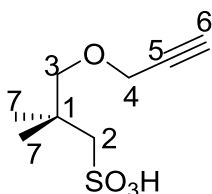
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-4), 3.23 (s, 2H, H-3), 2.95 (s, 2H, H-2), 2.41 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 2.34 (s, 3H, H-9), 0.94 (s, 6H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 195.64 (C-8), 79.94 (C-5), 76.73 (C-3), 74.21 (C-6), 58.55 (C-4), 37.72 (C-2), 35.54 (C-1), 30.68 (C-9), 23.88 (C-7).

IR (DRIFT): 3294, 2960-2852, 1693, 1473, 1354, 1136, 1099, 1032, 958 cm^{-1} .

ESI MS: pro $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_2\text{S}^+$: vypočteno m/z 223,08, pro $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{KO}_2\text{S}^+$: vypočteno m/z 239,05, nalezeno 223 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

HRMS: pro $C_{10}H_{16}NaO_2S^+$: vypočteno m/z 223,0763, nalezeno 223,0764 $[M+Na]^+$, Δ 0,4 ppm.

**2,2-Dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)propan-1-sulfonová kyselina
(proparyglyoxy-neopentansulfonová kyselina) (29)**



Proparyglyoxy-neopentanthiol-acetát **28** (0,59 g; 2,9 mmol) byl rozpuštěn v koncentrované kyselině octové (12 ml) a za míchání byl přikapáván peroxid vodíku (8,8 mmol, 0,9 ml, 30% vodný roztok). Reakční směs byla ponechána míchat 3 hodiny při 50 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází hexan/ethylacetát 9/1. Detekce byla prováděna manganistanem. Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 47 °C. Produkt byl přečištěn rozpuštěním v destilované vodě (10 ml) a roztok byl promyt $CHCl_3$ (10ml) a vodná fáze byla odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl vysušen na vývěvě při 80 °C. Produkt reakce byl získán jako hnědý olej ve výtěžku 95 % (0,57 g).

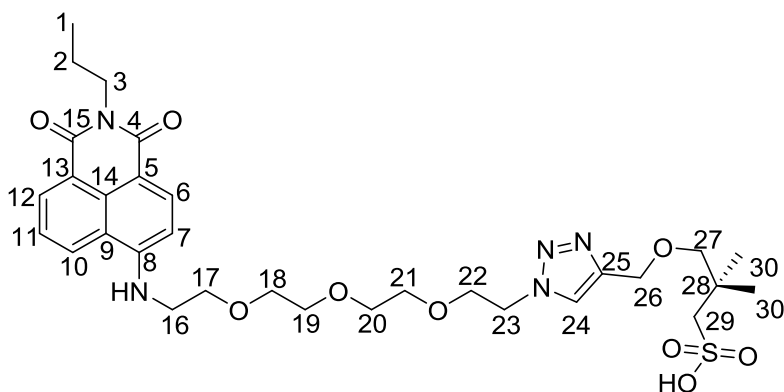
1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.18 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 2H, H-4), 3.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-3), 2.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H-2), 2.83 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-6), 1.07 (6H, H-7).
 ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O , *tert*-butylalkohol) δ 80.49 (C-5), 78.84 (C-3), 76.28 (C-6), 70.39 (*t*-BuOH, -C-OH), 59.11 (C-4), 58.89 (C-2), 34.53 (C-1), 30.29 (*t*-BuOH, -CH₃), 24.35 (C-7).

IR (DRIFT): 3700-1500, 1450, 1238, 1176, 1100, 1036 cm^{-1} .

ESI MS: pro $C_8H_{13}O_4S^-$: vypočteno m/z 205,05, nalezeno 205 $[M-H]^+$.

HRMS: pro $C_8H_{13}O_4S^-$: vypočteno m/z 205,0540, nalezeno 205,05306 $[M-H]^+$, Δ 4,6 ppm.

3-((1-(2-(2-(2-(2-((1,3-Dioxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isochinolin-6-yl)amino)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2,2-dimethylpropan-1-sulfonová kyselina (36)



Propargyloxy-neopentansulfonová kyselina **29** (20 mg, 0,098 mmol) a 6-((2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)amino)-2-propyl-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion **35** (45 mg, 0,098 mmol) byly rozpuštěny v methanolu (0,75 ml) a H₂O (0,75 ml). Roztok byl probubláván 30 minut dusíkem. Byla přidána kovová měď (76 mg, 1,2 mmol) a reakce byla ponechána míchat při 60 °C 3 dny. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází CHCl₃/methanol 15/1 a ethanol. Detekce byla prováděna pod UV 366 nm a manganistanem. Produkty reakce byly sorbovány na silikagel (0,6 g), rozděleny a izolovány na silikagelové koloně (2,5 g) s mobilní fází CHCl₃/methanol 15/1 a ethanol. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při teplotě 44 °C a dosušeny na vývěvě při laboratorní teplotě 70 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 50 % (32 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, H-10), 8.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-12), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-6), 7.99 (s, 1H, H-24), 7.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, -NH-), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H, H-11), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 4.46 (m, 4H, H-23, H-26), 3.97 (s, 2H, H-3), 3.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H-22), 3.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-17), 3.61 – 3.47 (m, 8H, H-18, H-19, H-20, H-21), 3.46 (s, 2H, H-16), 3.27 (s, 2H, H-27), 2.48 (s, 2H, H-2), 1.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-2), 0.97 (s, 6H, H-30), 0.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H-1). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 163.78(C-15), 162.94 (C-4), 150.68 (C-8), 134.20 (C-6), 144,32 (C-25), 130.68 (C-12), 129.42 (C-14), 128.70 (C-10), 124.32 (C-11), 123.93 (C-24), 121.84 (C-13), 120.14 (C-9), 107.69 (C-5), 103.95 (C-7), 78.65 (C-27), 69.67 (dd, *J* = 19.1, 6.5 Hz, (C-18, C-19, C-20, C-21), 68.68 (d, *J* = 4.2 Hz,

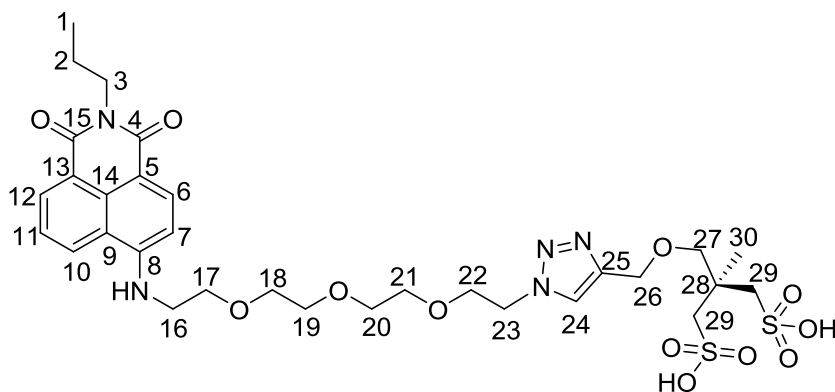
C-17), 68.12 (C-22), 64.14 (C-26), 59.14 (C-29), 49.28 (C-23), 42.68 (C-16), 40.74 (C-3), 34.32 (C-28), 24.50 (C-30), 20.98 (C-2), 11.40 (C-1).

IR (DRIFT): 3400-3000, 2960, 2871, 2254, 2127, 1684, 1645, 1581, 1549, 1471, 1429, 1394, 1358, 1300, 1215, 1192, 1126, 1047, 1028, 1009 cm^{-1} .

ESI MS: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}^-$: vypočteno m/z 660, 27, nalezeno 660 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

HRMS: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}^-$: vypočteno m/z 660, 2709, nalezeno 660,2695 $[\text{M}-\text{H}^+]$, Δ -2,0 ppm.

2-(((1-(2-(2-(2-(2-((1,3-dioxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isochinolin-6-yl)amino)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)methyl)-2-methylpropan-1,3-disulfonová kyselina (37)



Propargyloxy-neopentandisulfonová kyselina **25** (20 mg, 0,07 mmol) a 6-((2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)amino)-2-propyl-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion **35** (16 mg, 0,035 mmol) byly rozpuštěny v methanolu (0,75 ml) a H_2O (0,75 ml). Roztok byl probubláván 30 minut dusíkem. Byla přidána kovová měď (44,5 mg, 0,7 mmol) a reakce byla ponechána míchat při 60°C 3 dny. Reakce byla sledována pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází $\text{CHCl}_3/\text{methanol}$ 15/1 a ethanol. Detekce byla prováděna pod UV 366 nm a manganistanem. Produkty reakce byly sorbovány na silikagel (0,6 g), rozděleny a izolovány na silikagelové koloně (2,5 g) s mobilní fází $\text{CHCl}_3/\text{methanol}$ 15/1 a ethanol. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při teplotě 44°C a dosušeny na vývěvě při laboratorní teplotě 70°C . Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 38 % (10 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-10), 8.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6), 7.98 (s, 1H, H-24), 7.90 (s, 1H, -NH-), 7.67

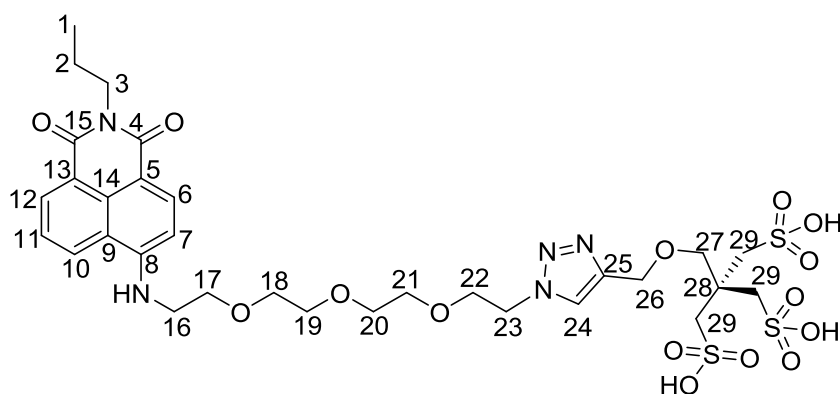
(t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-7), 4.47 (s, 4H, H-23, H-26), 3.97 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 2H, H-3), 3.81 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-22), 3.77 (s, 2H, H-27), 3.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, 17), 3.55 (m, 8H, H-18, H-19, H-20, H-21), 3.47 (s, 2H, H-16), 2.95 – 2.69 (m, 4H, H-29), 1.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 1.18 (s, 3H, H-30), 0.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-1). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 163.81 (C-15), 162.96 (C-4), 150.77 (C-8), 144.64 (C-25), 134.24 (C-6), 130.70 (C-12), 129.44 (C-14), 128.86 (C-10), 124.36 (C-11), 123.79 (C-24), 121.81 (C-13), 120.17 (C-9), 107.62 (C-5), 103.95 (C-7), 76.26 (C-27), 69.68 (dd, $J = 18.1, 4.7$ Hz, C-18, C-19, C-20, C-21), 68.66 (C-22), 68.09 (C-17), 64.24 (C-26), 57.04 (C-29), 49.29 (C-23), 42.67 (C-16), 40.75 (C-3), 37.04 (C-28), 21.44 (C-30), 20.99 (C-2), 11.42 (C-1).

IR (DRIFT): 3400-3000, 2972, 2935, 2871, 2256, 2114, 1684, 1653, 1581, 1558, 1456, 1435, 1394, 1360, 1298, 1205, 1190, 1128, 1095, 1039, 1001 cm^{-1} .

ESI MS: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_2^-$: vypočteno m/z 740,23, pro $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_2^{2-}$: vypočteno m/z 369,61, nalezeno 740 $[\text{M}-\text{H}^+]$, 370 $[\text{M}-2\text{H}^+]^{2-}$.

HRMS: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_2^{2-}$: vypočteno m/z 369,6102, nalezeno 369,06101 $[\text{M}-2\text{H}^+]^{2-}$, Δ -0,27 ppm.

2-(((1-(2-(2-(2-(2-((1,3-Dioxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isochinolin-6-yl)amino)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)methyl)-2-(sulfomethyl)propan-1,3-disulfonová kyselina (38)



Propargyloxy-neopentantrisulfonová kyselina **19** (20 mg, 0,055 mmol) a 6-((2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)amino)-2-propyl-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion (**35**) (12,4 mg, 0,027 mmol) byly rozpuštěny v methanolu (0,75 ml) a H_2O (0,75 ml). Roztok byl probubláván 30 minut dusíkem. Byla přidána kovová měď (35 mg, 0,55 mmol) a reakce byla ponechána míchat při 60°C 3 dny. Reakce byla sledována

pomocí TLC na silikagelu s mobilní fází CHCl_3 /methanol 15/1 a ethanol. Detekce byla prováděna pod UV 366 nm a manganistanem. Produkty reakce byly sorbovány na silikagel (0,6 g), rozděleny a izolovány na silikagelové koloně (2,5 g) s mobilní fází CHCl_3 /methanol 15/1 a methanol. Frakce obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při teplotě 44 °C a dosušeny na vývěvě při laboratorní teplotě 70 °C. Produkt reakce byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 41 % (11,8 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-10), 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 7.98 (s, 1H, H-24), 7.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, -NH-), 7.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-7), 4.47 (m, 4H, H-23, H-26), 3.99 (s, 2H, H-27), 3.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H-3), 3.79 – 3.73 (m, 2H, H-22), 3.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-17), 3.61 – 3.47 (m, 8H, H-18, H-19, H-20, H-21), 3.47 (s, 2H, H-16), 3.27 (d, $J = 11.1$ Hz, 6H, H-29), 1.62 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-1). **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.80 (C-15), 162.97 (C-4), 150.81 (C-8), 145.00 (C-25), 134.25 (C-6), 130.70 (C-12), 129.44 (C-14), 128.91 (C-10), 124.40 (C-11), 123.76 (C-24), 121.78 (C-13), 120.18 (C-9), 103.94 (C-7), 72.27 (C-27), 69.67 (d, $J = 14.9$ Hz, C-18, C-19, C-20, C-21), 68.67 (C-22), 65.89 (C-17), 64.26 (C-26), 53.71 (C-29), 49.30 (C-23), 42.66 (C-16), 40.90 (C-28), 40.75 (C-3), 20.99 (C-2), 11.43 (C-1). **IR (DRIFT):** 3400-3000, 2960, 2924, 2875, 2252, 2127, 1678, 1641, 1581, 1549, 1458, 1429, 1694, 1358, 1205, 1126, 1043, 1005 cm^{-1} .

ESI MS: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{15}\text{S}_3^{2-}$: vypočteno m/z 409,59, pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_{15}\text{S}_3^{3-}$: vypočteno m/z 272,72, pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{NaO}_{15}\text{S}_3^{2-}$: vypočteno m/z 420,58, nalezeno 410 $[\text{M}-2\text{H}^+]^{2-}$, 273 $[\text{M}-3\text{H}^+]^{3-}$, 421 $[\text{M}-3\text{H}^++\text{Na}^+]^{2-}$.

HRMS: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{15}\text{S}_3^{2-}$: vypočteno m/z 409,5886, nalezeno 49,5882 $[\text{M}-2\text{H}^+]^{2-}$, Δ -1,1 ppm.

6 Závěr

Cílem této práce byla syntéza derivátů neopentylového skeletu s jednou reaktivní skupinou a jedním, dvěma nebo třemi permanentními zápornými náboji na sulfonátových skupinách, látek analogických, k již dříve připraveným kladným kotvám.

Přes počáteční potíže se podařilo zavést vazbu síry na neopentylový skelet v reakci neopentanol-triflátu s thioacetátem. Následnou hydrolyzou thioesteru a oxidací vzniklých thiolů pak bylo docíleno látek se sulfonátovými skupinami, které mají permanentní záporný náboj. Později byla metoda o jeden krok zkrácena oxidací thioesteru na výsledné 4 až 6 kroků od komerčně dostupných látek. Připravené látky **14-19**, **23-25**, **27-29**, **32** a **36-38** byly nové, dosud nepopsané v literatuře.

Využitím těchto syntetických postupů byly připraveny kotvy s jednou propargylovou skupinou a jednou, dvěma nebo třemi sulfonátovými skupinami.

Vazba na kladně nabitě povrchy byla testována na silném anexu Dowex 1X8. Výsledky ukazují na velmi silnou vazbu sulfonátových skupin k anexu ve vodných roztocích. V mobilních fázích s větším obsahem organického rozpouštědla plně stabilní nejsou, pravděpodobně kvůli potlačené disociaci protonu ze sulfonátové skupiny. Vazba na aminopropylsilikagel, jakožto častější chromatografickou pevnou fází, bude testována v rámci diplomové práce.

7 Literatura

- (1) Iuliano, A.; Lecci, C.; Salvadori, P. The S-Triazine Moiety as a Scaffold for Connecting Different Chiral Auxiliaries: Synthesis of New Biselectors CSPs for Enantioselective Chromatography. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (10), 1345–1353. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00203-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00203-9).
- (2) Espinola, J. G. P.; Oliveira, S. F.; Lemus, W. E. S.; Souza, A. G.; Airoidi, C.; Moreira, J. C. A. Chemisorption of CuII and CoII Chlorides and β -Diketonates on Silica Gel Functionalized with 3-Aminopropyltrimethoxysilane. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2000**, *166* (1–3), 45–50. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(99\)00493-8](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(99)00493-8).
- (3) Pirkle, W. H.; Finn, J. M. Chiral High-Pressure Liquid Chromatographic Stationary Phases. 3. General Resolution of Arylalkylcarbinols. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (14), 2935–2938. <https://doi.org/10.1021/jo00327a019>.
- (4) William H. Pirkle; Schreiner, J. L. Chiral High-Pressure Liquid Chromatographic Stationary Phases. 4. Separation of the Enantiomers of Bi-P-Naphtholsand Analogues. *J. Org. Chem.* **1981** (46), 4988–4991.
- (5) Yang, M.-H.; Lin, J.-Y. N-Arylcarbamoyl Derivatives of Amino Acids as Chiral Stationary Phases for Optical Resolution by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **1993**, *631* (1–2), 165–171. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(93\)80516-B](https://doi.org/10.1016/0021-9673(93)80516-B).
- (6) Pirkle, W. H.; Welch, C. J.; Lamm, B. Design, Synthesis, and Evaluation of an Improved Enantioselective Naproxen Selector. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (14), 3854–3860. <https://doi.org/10.1021/jo00040a026>.
- (7) Matyska, M.; Pesek, J. The Development of Silica Hydride Stationary Phases for High-Performance Liquid Chromatography from Conception to Commercialization. *Separations* **2019**, *6* (2), 27. <https://doi.org/10.3390/separations6020027>.
- (8) Kasal, P.; Jindřich, J. Compounds for Modification of Negatively Charged Carrier Surface, Method of Their Preparation and Use Thereof. PCT/CZ2020/050088, November 29, 2019.
- (9) Lao, W.; Gan, J. Doubly Tethered Tertiary Amide Linked and Ionically Bonded Diproline Chiral Stationary Phases. *J. Sep. Sci.* **2009**, *32* (14), 2359–2368. <https://doi.org/10.1002/jssc.200900112>.
- (10) Lecci, C.; Iuliano, A. Synthesis and Evaluation of a New Biselectors-Triazine Based Chiral Stationary Phase for Enantioselective HPLC: Potentiality of the Approach and Perspectives. *Biomed. Chromatogr.* **2005**, *19* (6), 439–446. <https://doi.org/10.1002/bmc.503>.
- (11) Lin, J.-Y.; Yang, M.-H. The Resolution of Enantiomeric Ibuprofen on Chiral Stationary Phases Containing N -Arylcarbamoyl Derivatives of Phenylglycine. *J. Chin. Chem. Soc.* **1997**, *44* (3), 225–230. <https://doi.org/10.1002/jccs.199700034>.
- (12) Pirkle, W. H.; Welch, C. J. Chromatographic Separation of the Enantiomers of Acylated Amines on Chiral Stationary Phases. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (1), 138–140. <https://doi.org/10.1021/jo00175a029>.
- (13) Ôi, N.; Kitahara, H.; Matsumoto, Y.; Nakajima, H.; Horikawa, Y. (R)-N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-1-Naphthylglycine as a Chiral Stationary Phase for the Separation of Enantiomers by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **1989**, *462*, 382–386. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)91365-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)91365-7).

- (14) Pirkle, W. H.; Finn, J. M. Preparative Resolution of Racemates on a Chiral Liquid Chromatography Column. *J. Org. Chem.* **1982** (47), 4037–4040. <https://doi.org/10.1021/jo00142a007>.
- (15) Pirkle, W. H.; Finn, J. M.; Hamper, B., C.; Schreiner, J. L.; Pribish, J., R. A Useful and Conveniently Accessible Chiral Stationary Phase for the Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers. *ASYMMETRIC React. Process. Chem.* **1982** (18), 245–260. <https://doi.org/10.1021/bk-1982-0185.ch018>.
- (16) Kania, N.; Rio, S.; Monflier, E.; Ponchel, A. Cyclodextrins Adsorbed onto Activated Carbons: Preparation, Characterization, and Effect on the Dispersibility of the Particles in Water. *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *371* (1), 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.11.083>.
- (17) Lhoták, P. Anion Receptors Based on Calixarenes. In *Anion Sensing*; Stibor, I., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2005; Vol. 255, pp 65–95. <https://doi.org/10.1007/b101162>.
- (18) Matthews, S. E.; Beer, P. D. Calixarene-Based Anion Receptors. *Supramol. Chem.* **2005**, *17* (6), 411–435. <https://doi.org/10.1080/10610270500127089>.
- (19) Casnati, A.; Sciotto, D.; Arena, G. Water-Soluble Calixarenes. In *Calixarenes 2001*; Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J., Saadioui, M., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2002; pp 440–456. https://doi.org/10.1007/0-306-47522-7_24.
- (20) Kasal, P.; Michel, M.; Gaálová, J.; Cuřínová, P.; Izák, P.; Dian, J.; Jindřich, J. Chiral Nafion Membranes Prepared by Strong Electrostatic Binding of Multiply Positively Charged β -Cyclodextrin Derivatives for Tryptophan Racemic Mixtures' Separation. *Mater. Today Commun.* **2021**, *27*, 102234. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102234>.
- (21) Ariga, K.; Yamauchi, Y.; Rydzek, G.; Ji, Q.; Yonamine, Y.; Wu, K. C.-W.; Hill, J. P. Layer-by-Layer Nanoarchitectonics: Invention, Innovation, and Evolution. *Chem. Lett.* **2014**, *43* (1), 36–68. <https://doi.org/10.1246/cl.130987>.
- (22) Gaálová, J.; Michel, M.; Bourassi, M.; Ladewig, B. P.; Kasal, P.; Jindřich, J.; Izák, P. Nafion Membranes Modified by Cationic Cyclodextrin Derivatives for Enantioselective Separation. *Sep. Purif. Technol.* **2021**, *266*, 118538. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.118538>.
- (23) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2003**, *8* (24), 1128–1137. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02933-7).
- (24) Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(i) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1302. <https://doi.org/10.1039/b904091a>.
- (25) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (9), 1540–1573. <https://doi.org/10.1002/anie.200903924>.
- (26) Rajagopalan, A.; Lara, M.; Kroutil, W. Oxidative Alkene Cleavage by Chemical and Enzymatic Methods. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (17), 3321–3335. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300882>.
- (27) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures¹. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3849–3862. <https://doi.org/10.1021/jo960057x>.

- (28) Arnold, R. G.; Nelson, J. A.; Verbanc, J. J. Recent Advances In Isocyanate Chemistry. *Chem. Rev.* **1957**, *57* (1), 47–76. <https://doi.org/10.1021/cr50013a002>.
- (29) Bhattacharjee, J.; Das, S.; Kottalanka, R. K.; Panda, T. K. Hydroamination of Carbodiimides, Isocyanates, and Isothiocyanates by a Bis(Phosphinoselenoic Amide) Supported Titanium(IV) Complex. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (44), 17824–17832. <https://doi.org/10.1039/C6DT03063G>.
- (30) Hartman, T.; Herzig, V.; Buděšínský, M.; Jindřich, J.; Cibulka, R.; Kraus, T. Flavin–Cyclodextrin Conjugates: Effect of the Structure on the Catalytic Activity in Enantioselective Sulfoxidations. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (22–23), 1571–1583. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.10.017>.
- (31) Jia, Z.; Lonsdale, D. E.; Kulis, J.; Monteiro, M. J. Construction of a 3-Miktoarm Star from Cyclic Polymers. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1* (6), 780–783. <https://doi.org/10.1021/mz300259v>.
- (32) Pinto, S. M. A.; Lourenço, M. A. O.; Calvete, M. J. F.; Abreu, A. R.; Rosado, M. T. S.; Burrows, H. D.; Pereira, M. M. Synthesis of New Metalloporphyrin Triads: Efficient and Versatile Tripod Optical Sensor for the Detection of Amines. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (17), 7916–7918. <https://doi.org/10.1021/ic200727f>.
- (33) Khan, N.; Juge, S.; Hichami, A.; Bayardon, J.; Louillat-Habermeyer, M.-L.; Rugeri, B. Linoleic Acid Derivatives, Pharmaceutical Composition or Food Composition Comprising Said Linoleic Acid Derivatives, and Their Uses. EP3575283A1.
- (34) Dunn, T. J.; Neumann, W. L.; Rogic, M. M.; Woulfe, S. R. Versatile Methods for the Synthesis of Differentially Functionalized Pentaerythritol Amine Derivatives. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (26), 6368–6373. <https://doi.org/10.1021/jo00313a026>.
- (35) Kozel, O. Syntéza a Studium Vlastností Kotev s Větším Počtem Pozitivních Permanentních Nábojů a Allylovou Skupinou. Bakalářská práce, Univerzita Karlova, Praha, 2021.
- (36) Barth, H. G.; Jackson, Christian.; Boyes, B. E. Size Exclusion Chromatography. *Anal. Chem.* **1994**, *66* (12), 595–620. <https://doi.org/10.1021/ac00084a022>.
- (37) Rui, Z.; Wang, X. Positive-Charge Charged Silica-Gel-Granular Absorption Filtering Material. CN1161880A, April 11, 1996.
- (38) Santarelli, X.; Muller, D.; Jozefonvicz, J. Dextran-Coated Silica Packings for High-Performance Size-Exclusion Chromatography of Proteins. *J. Chromatogr. A* **1988**, *443*, 55–62. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)94782-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)94782-4).
- (39) Wang, C.; Guo, Z.; Long, Z.; Zhang, X.; Liang, X. Overloading Study of Basic Compounds with a Positively Charged C18 Column in Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **2013**, *1281*, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.01.074>.
- (40) Hou, Y.; Zhang, F.; Liu, X.; Ren, Y.; Yang, B. A Positively Charged Porous Graphitic Carbon Stationary Phase for Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography. *Talanta* **2017**, *164*, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.11.033>.
- (41) Theppaleak, T.; Rutnakornpituk, B.; Wichai, U.; Vilaivan, T.; Rutnakornpituk, M. Magnetite Nanoparticle with Positively Charged Surface for Immobilization of Peptide Nucleic Acid and Deoxyribonucleic Acid. *J. Biomed. Nanotechnol.* **2013**, *9* (9), 1509–1520. <https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1645>.
- (42) Jian, Z.; Lin, S.; Wenkun, Z.; Hongping, Z.; Xuegang, L. Collagen Polypeptide Nanosphere Surface Positive Charge Modification Method. CN105233769A.

- (43) Song, S.-H.; Koelsch, P.; Weidner, T.; Wagner, M. S.; Castner, D. G. Sodium Dodecyl Sulfate Adsorption onto Positively Charged Surfaces: Monolayer Formation With Opposing Headgroup Orientations. *Langmuir* **2013**, *29* (41), 12710–12719. <https://doi.org/10.1021/la401119p>.
- (44) Fujiwara, K.; Kasaya, H.; Ogawa, N. Gold Nanoparticle Monolayer Formation on a Chemically Modified Glass Surface. *Anal. Sci.* **2009**, *25* (2), 241–248. <https://doi.org/10.2116/analsci.25.241>.
- (45) Wegmann, M.; Michen, B.; Luxbacher, T.; Fritsch, J.; Graule, T. Modification of Ceramic Microfilters with Colloidal Zirconia to Promote the Adsorption of Viruses from Water. *Water Res.* **2008**, *42* (6–7), 1726–1734. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.10.030>.
- (46) Tang, Y.; Liu, Z.; Zhao, K.; Fu, S. Positively Charged and Flexible SiO₂@ZrO₂ Nanofibrous Membranes and Their Application in Adsorption and Separation. *RSC Adv.* **2018**, *8* (23), 13018–13025. <https://doi.org/10.1039/C8RA01899E>.
- (47) Wegmann, M.; Michen, B.; Graule, T. Nanostructured Surface Modification of Microporous Ceramics for Efficient Virus Filtration. *J. Eur. Ceram. Soc.* **2008**, *28* (8), 1603–1612. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2007.11.002>.
- (48) Cheng, X.; Li, N.; Zhu, M.; Zhang, L.; Deng, Y.; Deng, C. Positively Charged Microporous Ceramic Membrane for the Removal of Titan Yellow through Electrostatic Adsorption. *J. Environ. Sci.* **2016**, *44*, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.11.018>.
- (49) Pagana, A. E.; Sklari, S. D.; Kikkinides, E. S.; Zaspalis, V. T. Microporous Ceramic Membrane Technology for the Removal of Arsenic and Chromium Ions from Contaminated Water. *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, *110* (1), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2007.10.013>.
- (50) Tabuchi, R.; Anraku, M.; Iohara, D.; Ishiguro, T.; Ifuku, S.; Nagae, T.; Uekama, K.; Okazaki, S.; Takeshita, K.; Otagiri, M.; Hirayama, F. Surface-Deacetylated Chitin Nanofibers Reinforced with a Sulfobutyl Ether β -Cyclodextrin Gel Loaded with Prednisolone as Potential Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *174*, 1087–1094. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.07.028>.
- (51) Gonzalez, F. G.; Vilchez, M. A. C.; Hidalgo-Alvarez, R. Adsorption of Anionic Surfactants on Positively Charged Polystyrene Particles II. *Colloid Polym. Sci.* **1991**, *269* (4), 406–411. <https://doi.org/10.1007/BF00654587>.
- (52) Elaissari, A.; Cros, P.; Pichot, C.; Laurent, V.; Mandrand, B. Adsorption of Oligonucleotides onto Negatively and Positively Charged Latex Particles. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **1994**, *83* (1), 25–31. [https://doi.org/10.1016/0927-7757\(93\)02664-Z](https://doi.org/10.1016/0927-7757(93)02664-Z).
- (53) Elgersma, A. V.; Zsom, R. L. J.; Norde, W.; Lyklema, J. The Adsorption of Bovine Serum Albumin on Positively and Negatively Charged Polystyrene Latices. *J. Colloid Interface Sci.* **1990**, *138* (1), 145–156. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(90\)90190-Y](https://doi.org/10.1016/0021-9797(90)90190-Y).
- (54) Rao, S. M. Mechanism of Sulfate Adsorption by Kaolinite. *Clays Clay Miner.* **1984**, *32* (5), 414–418. <https://doi.org/10.1346/CCMN.1984.0320510>.
- (55) Hingston, F. J.; Atkinson, R. J.; Posner, A. M.; Quirk, J. P. Specific Adsorption of Anions. *Nature* **1967**, *215* (5109), 1459–1461. <https://doi.org/10.1038/2151459a0>.
- (56) Wang, S.; Peng, Y. Natural Zeolites as Effective Adsorbents in Water and Wastewater Treatment. *Chem. Eng. J.* **2010**, *156* (1), 11–24.

- <https://doi.org/10.1016/j.cej.2009.10.029>.
- (57) Zhang, S.; Yang, Q.; Wang, C.; Luo, X.; Kim, J.; Wang, Z.; Yamauchi, Y. Porous Organic Frameworks: Advanced Materials in Analytical Chemistry. *Adv. Sci.* **2018**, *5* (12), 1801116. <https://doi.org/10.1002/advs.201801116>.
- (58) Das, S.; Heasman, P.; Ben, T.; Qiu, S. Porous Organic Materials: Strategic Design and Structure–Function Correlation. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (3), 1515–1563. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00439>.
- (59) Kitagawa, S.; Kitaura, R.; Noro, S. Functional Porous Coordination Polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (18), 2334–2375. <https://doi.org/10.1002/anie.200300610>.
- (60) Lee, E. Y.; Jang, S. Y.; Suh, M. P. Multifunctionality and Crystal Dynamics of a Highly Stable, Porous Metal–Organic Framework [Zn₄O(NTB)₂]. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (17), 6374–6381. <https://doi.org/10.1021/ja043756x>.
- (61) Zhu, L.; Liu, X.-Q.; Jiang, H.-L.; Sun, L.-B. Metal–Organic Frameworks for Heterogeneous Basic Catalysis. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (12), 8129–8176. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00091>.
- (62) Chughtai, A. H.; Ahmad, N.; Younus, H. A.; Laypkov, A.; Verpoort, F. Metal–Organic Frameworks: Versatile Heterogeneous Catalysts for Efficient Catalytic Organic Transformations. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (19), 6804–6849. <https://doi.org/10.1039/C4CS00395K>.
- (63) Huxford, R. C.; Della Rocca, J.; Lin, W. Metal–Organic Frameworks as Potential Drug Carriers. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (2), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.12.012>.
- (64) Desai, A. V.; Samanta, P.; Manna, B.; Ghosh, S. K. Aqueous Phase Nitric Oxide Detection by an Amine-Decorated Metal–Organic Framework. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (28), 6111–6114. <https://doi.org/10.1039/C5CC00773A>.
- (65) Williams, E. R.; Leithall, R. M.; Raja, R.; Weller, M. T. Complex Anion Inclusion Compounds: Flexible Anion-Exchange Materials. *Chem Commun* **2013**, *49* (3), 249–251. <https://doi.org/10.1039/C2CC36484K>.
- (66) He, Y.; Zhou, W.; Krishna, R.; Chen, B. Microporous Metal–Organic Frameworks for Storage and Separation of Small Hydrocarbons. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (97), 11813. <https://doi.org/10.1039/c2cc35418g>.
- (67) Li, J.-R.; Kuppler, R. J.; Zhou, H.-C. Selective Gas Adsorption and Separation in Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (5), 1477. <https://doi.org/10.1039/b802426j>.
- (68) Navarro-Sánchez, J.; Argente-García, A. I.; Moliner-Martínez, Y.; Roca-Sanjuán, D.; Antypov, D.; Campíns-Falcó, P.; Rosseinsky, M. J.; Martí-Gastaldo, C. Peptide Metal–Organic Frameworks for Enantioselective Separation of Chiral Drugs. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (12), 4294–4297. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00280>.
- (69) Han, X.; Huang, J.; Yuan, C.; Liu, Y.; Cui, Y. Chiral 3D Covalent Organic Frameworks for High Performance Liquid Chromatographic Enantioseparation. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (3), 892–895. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b12110>.
- (70) Adachi, T.; Ward, M. D. Versatile and Resilient Hydrogen-Bonded Host Frameworks. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (12), 2669–2679. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00360>.
- (71) Han, Y.-F.; Yuan, Y.-X.; Wang, H.-B. Porous Hydrogen-Bonded Organic Frameworks. *Molecules* **2017**, *22* (2), 266. <https://doi.org/10.3390/molecules22020266>.

- (72) Xing, G.; Yan, T.; Das, S.; Ben, T.; Qiu, S. Synthesis of Crystalline Porous Organic Salts with High Proton Conductivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5345–5349. <https://doi.org/10.1002/anie.201800423>.
- (73) Gao, B.; Zhang, L.; Zheng, Q.; Zhou, F.; Klivansky, L. M.; Lu, J.; Liu, Y.; Dong, J.; Wu, P.; Sharpless, K. B. Bifluoride-Catalysed Sulfur(VI) Fluoride Exchange Reaction for the Synthesis of Polysulfates and Polysulfonates. *Nat. Chem.* **2017**, *9* (11), 1083–1088. <https://doi.org/10.1038/nchem.2796>.
- (74) Fujihara, H.; Imaoka, K.; Furukawa, N.; Oae, S. Synthesis of New Macrocyclic Polythiaether. *HETEROCYCLES 1981* (16), 10.
- (75) Brard, M.; Lainé, C.; Réthoré, G.; Laurent, I.; Neveu, C.; Lemiègre, L.; Benvegna, T. Synthesis of Archaeal Bipolar Lipid Analogues: A Way to Versatile Drug/Gene Delivery Systems. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (22), 8267–8279. <https://doi.org/10.1021/jo071181r>.
- (76) Xiaoyao, F.; Wangen, L.; Chao, Z.; Weihua, C.; Wenwen, S. Multi-Branched Thioether Type Episulfide Compound, and Preparation Method and Application Thereof. CN110776491A, January 29, 2021.
- (77) Snow, A. W.; Foos, E. E. Conversion of Alcohols to Thiols via Tosylate Intermediates. *Synthesis* **2003**, *2003* (04), 0509–0512. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37650>.
- (78) Omotowa, B. A.; Judd, M. R.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. Syntheses, Derivatives, Solubility, and Interfacial Properties of 2-Methyl-2-Polyfluoroalkenyloxymethyl-1,3-Propanediols: Potential Building Blocks for Syntheses of Amphiphatic Macromolecules. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (5), 1588–1594. <https://doi.org/10.1021/jo016166f>.
- (79) Lo, W.; Scott, T. A.; Zhang, P.; Ling, C.-C.; Holm, R. H. Stabilities of Cubane Type [Fe₄S₄(SR)₄]²⁻ Clusters in Partially Aqueous Media. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105* (4), 497–508. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.12.009>.
- (80) Bednářová, E.; Hybelbauerová, S.; Jindřich, J. Optimized Methods for Preparation of 6¹-(ω-Sulfanyl-Alkylene-Sulfanyl)-β-Cyclodextrin Derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 349–352. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.38>.
- (81) Backer, H. J.; Evenhuis, N. Le Tétrahydrothiopyran (Tétrathio-pentaérythritol), Un Réactif Pour Les Aldéhydes Les Cétones. *Recl. Des Trav. Chim. Pays-Bat Belg.* **1937** (56), 681–690.
- (82) Sajiki, H. Selective Inhibition of Benzyl Ether Hydrogenolysis with Pd/C Due to the Presence of Ammonia, Pyridine or Ammonium Acetate. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (20), 3465–3468. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00527-J](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00527-J).
- (83) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, fourth edition.; John Wiley & Sons, INc.; Vol. 2007.
- (84) Kolle, S.; Batra, S. Transformations of Alkynes to Carboxylic Acids and Their Derivatives via C–C Bond Cleavage. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (47), 11048–11060. <https://doi.org/10.1039/C6OB01912A>.
- (85) Liu, F.; Tang, P.; Ding, R.; Liao, L.; Wang, L.; Wang, M.; Wang, J. A Glycosylation Strategy to Develop a Low Toxic Naphthalimide Fluorescent Probe for the Detection of Fe³⁺ in Aqueous Medium. *Dalton Trans.* **2017**, *46* (23), 7515–7522. <https://doi.org/10.1039/C7DT01099K>.
- (86) Dian, J.; Jindřich, J.; Jelínek, I. Functionalized Materials with Fluorescent Dyes for Chemosensor Applications. *Monatshfte Für Chem. - Chem. Mon.* **2017**, *148* (11), 1929–1935. <https://doi.org/10.1007/s00706-017-2041-6>.

- (87) Weber, E. Polytopic Cation Receptors. 2. Synthesis and Selective Complex Formation of Spiro-Linked "Multiloop Crown Compounds." *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (18), 3478–3486. <https://doi.org/10.1021/jo00139a019>.
- (88) Camerano, J. A.; Casado, M. A.; Ciriano, M. A.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. A Trithiol Protio-Ligand and Its Fixation to the Periphery of a Carbosilane Dendrimer as Scaffolds for Polynuclear Rhodium and Iridium Complexes and Metallodendrimers. *Organometallics* **2005**, *24* (21), 5147–5156. <https://doi.org/10.1021/om0504957>.