

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie



Ondřej Kozel

Syntéza a studium vlastností kotev s větším počtem pozitivních permanentních nábojů
a allylovou skupinou

Synthesis and study of properties of anchors with multiple positive permanent charges and
allyl group

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: doc. RNDr. Jindřich Jindřich, CSc.

Praha, 2020

Prohlášení:

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

V Praze, 22. 8. 2021

Podpis

Abstrakt

Modifikace pevného povrchu je široce zkoumané odvětví, ve kterém se převážně uplatňuje kovalentní modifikace. Tyto modifikace jsou výhodné z hlediska stability nově vzniklé vazby, ale nevýhodné kvůli své finanční a materiální náročnosti. Byly zkoumány i možnosti iontových modifikací, využívajících elektrostatické interakce, které však nejsou příliš používané. Důvodem je slabá pevnost iontové vazby projevující se vymýváním modifikátoru polárními rozpouštědly. Nově byly navrženy nové látky, které by díky své struktuře měly být silněji vázány k pevnému povrchu. Tyto látky obsahující propargylovou skupinu již byly i ozkoušeny při modifikaci různých pevných fází. Tato práce demonstruje použitelnost postupu pro přípravu těchto látek s allylovou skupinou.

Klíčová slova: *permanentní pozitivní náboje; click reakce; elektrostatická vazba; iontová modifikace; kvartérní amoniové soli; modifikace pevného povrchu*

Abstract

Solid surface modification is a widely researched topic where there is mostly used covalent bonding. Such modifications are advantageous due to the strength of the newly formed bond but are inconvenient for their financial and material expensiveness. There were also investigated the possibilities of ionic modifications, which are using electrostatic interactions, but which are not widely used—the reason being the weak ionic bond which leads to washing out of the modifier by polar solvents. Nevertheless, new substances were designed which should be more resistant against this issue due to their structure. These substances, containing the propargyl group, were tested in solid surfaces modification. This bachelor work demonstrates the usability of procedures designed for the preparation of such substances with the allylic group.

Keywords: *permanent positive charges; click reaction; electrostatic binding; ionic modification; quaternary ammonium salts; solid surface modification*

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	4
Použité zkratky	6
1 Úvod	7
2 Cíle práce	8
3 Přehled problematiky	9
3.1 Modifikace povrchu	9
3.1.1 Kovalentní modifikace	9
3.1.2 Iontové modifikace	10
3.2 Nabité kotvy	10
3.3 Reakce allylové skupiny	11
3.3.1 „Click“ reakce	11
3.3.2 Modifikace allylové skupiny	13
4 Výsledky a diskuse	14
4.1 Syntéza třikrát nabitých kotev	14
4.2 Syntéza dvakrát nabitých kotev	16
5 Experimentální část	18
5.1 Obecné postupy a chemikálie	18
5.2 Syntéza třikrát nabitých kotev	18
5.3 Syntéza dvakrát nabitých kotev	24
6 Závěr	30
7 Poděkování	31
8 Literatura	32

Použité zkratky

Ac	acetyl
All	allyl
APCI	atmospheric-pressure chemical ionization (chemická ionizace za atmosférického tlaku)
DCM	dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DRIFTS	diffuse reflectance infrared fourier transform spectroscopy (infračervená spektroskopie difúzní reflexí s Fourierovou transformací)
ESI	electrospray ionization (ionizace elektrosprejem)
Et	ethyl
HPLC	high-performance liquid chromatography (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)
HRMS	high resolution mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením)
IR	infrared spectroscopy (infračervená spektroskopie)
Me	methyl
MS	mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie)
NMR	nukleární magnetická rezonance
Tf	triflyl (trifluoromethylsulfonyl)
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography (chromatografie na tenké vrstvě)
Ts	tosyl (toluensulfonyl)

1 Úvod

Pro modifikaci povrchu pevné látky se běžně používají reakce, které vytvářejí kovalentní vazbu mezi modifikátorem a danou pevnou látkou. Mezi takové modifikační reakce se řadí mimo jiné silanizace, alkylace, redukční alkylace, acylace, tosylace a další.

Pevný povrch lze modifikovat i iontově, kdy se využívají přitažlivé elektrostatické síly mezi kladnými a zápornými náboji modifikovaného povrchu a modifikátoru. Tento typ modifikace však není příliš preferován hlavně kvůli nízké odolnosti vůči vymývání modifikátoru polárními rozpouštědly. Nicméně, i přesto již byly připraveny různé modifikované pevné fáze, ať už na bázi silikagelu nebo iontoměniče.

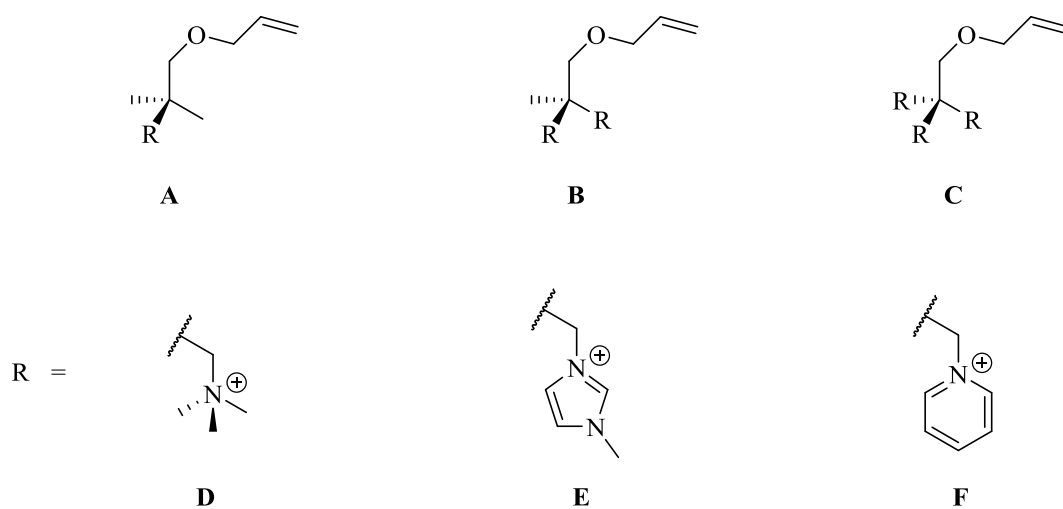
Jako nový pokus o stabilnější, a tudíž lépe využitelnou modifikaci na bázi iontových interakcí byly navrženy jednou, až třikrát, kladně nabitě molekuly. Tyto „kotvy“ by měly vzhledem k vyššímu počtu kladných nábojů v této molekule více odolávat vymývání. Již připravené kotvy dále obsahují propargylovou skupinu, která slouží k navázání různých aktivních látek pomocí kovalentních vazeb zavedených reakcemi spadající to takzvané „click“ chemie.

Záměrem této práce je experimentálně ověřit použitelnost publikovaných postupů příprav kotev s propargylovou skupinou i pro syntézu kotev se skupinou allylovou. To by v důsledku vedlo k rozšíření možností použitelnosti těchto kotev.

2 Cíle práce

Cíle této bakalářské práce jsou:

- příprava vícenásobně kladně nabitých látek neboli kotev (molekul s jedním až třemi kladnými náboji se schopností silné elektrostatické vazby na záporně nabitě nosiče), obsahující allylovou skupinu (Obrázek 1)
- charakterizace připravených látek pomocí:
 - o infračervené (IR) spektroskopie
 - o nukleární magnetické rezonance (NMR)
 - o hmotnostní spektrometrie za použití ionizace elektrosprejem (ESI-MS)
 - o UV-Vis spektrometrií



Obrázek 1: Cílové molekuly s jedním (A), dvěma (B) nebo třemi (C) kladnými náboji, které jsou zajištěné trimethylamoniummethylovou (D), *N*-methylimidazoliummethylovou (E) nebo pyridiniummethylovou (F) skupinou.

3 Přehled problematiky

3.1 Modifikace povrchu

Pro modifikaci povrchu pevné látky se obecně volí chemické reakce, tedy vytvoření nové kovalentní vazby. Tento způsob modifikace je velmi výhodný z pohledu pevnosti vazby modifikátoru na povrch. Jeho nevýhodou je však finanční a materiální nákladnost¹. Povrch pevné látky je možné také modifikovat pomocí iontové interakce, při které se využívá elektrostatických sil mezi kladnými a zápornými náboji na pevném povrchu a modifikátoru. Výhodou iontové modifikace je jednoduchost navázání modifikátoru na povrch. Nevýhodou je skutečnost, že iontová vazba je slabší než kovalentní vazba, a tudíž lze modifikátor vymývat vhodným polárním rozpouštědlem. Připravované kotvy by ovšem měly být odolnější proti vymývání z povrchu nosiče (například silikagel) i protickými rozpouštědly¹, jako je například voda.

3.1.1 Kovalentní modifikace

Byly zkoumány způsoby modifikace celulózy, mezi které se řadí hydrofobizace pomocí chloridů alifatických mastných kyselin, esterifikace perfluorovanými sloučeninami, oxidace za účelem generování karboxylových skupin, reakce s izokyanáty anebo silanizace². Jeden z příkladů kovalentní modifikace celulózy je silanizace, která byla využita pro modifikaci oxidované celulózy (3-aminopropyl)triethoxysilanem³. Dalšími možnostmi kovalentní modifikace jsou například alkylace, redukční alkylace, acylace, nebo tosylace, které byly využity, například pro přípravu derivátů chitinu, za účelem dalšího využití v medicíně či výrobě biomedicínských materiálů⁴.

V případě kovalentní modifikace polystyrenu byly využity techniky jako katalyzovaná cross-couplingová reakce, sulfonace či acetylace^{5,6}. V minulosti byla již zkoumána i příprava chirální stacionární fáze pro HPLC modifikací mikročástic poly(styren-divinylbenzenu), která byla pokryta vrstvou nanočástic zlata, na které se poté navázal chirální selektor tvořený kyselinou lipoovou a L-lysinem⁷.

Pro silikagel byly zkoumány modifikace za použití silanizace⁸ či hydrosilace⁹. Jako příklady kovalentní modifikace silikagelu lze uvést modifikaci pyrogenního silikagelu různými ethoxysilany¹⁰, modifikaci silikagelu *p*-aminophenyltrimethoxysilanem¹¹ nebo (3-aminopropyl)triethoxysilanem a glutaraldehydem¹², modifikaci silikagelu, jehož částice byly aktivovány merkaptopropyltrimethoxysilanem, 1-vinyl-3-hexylimidazolium tetrafluoroboritanem^{13,14} a modifikaci silikagelu s chlorpropylovými funkčními skupinami

N-methylimidazoliiovým derivátem¹⁵, který byl následně využit pro dělení anorganických aniontů v HPLC koloně¹⁶.

3.1.2 Iontové modifikace

Mezi příklady iontové modifikace pevného povrchu lze zařadit modifikaci Nafionu pomocí monosubstituovaného tetraalkylamoniového derivátu β -cyklodextrinu, u kterého se následně zkoumala schopnost tvorby komplexů mezi různými aromatickými sloučeninami a derivátem β -cyklodextrinu imobilizovaném na Nafionu¹⁷, a modifikace Nafionových membrán pomocí kladně nabitých imidazoliiových derivátů cyklodextrinu¹⁸, u kterých byla poté otestována chirální separace směsi D-tryptofanu a L-tryptofanu.

Nevýhodou v případě tetraalkylamoniového derivátu β -cyklodextrinu je relativně nízká odolnost vůči Hofmannově eliminaci v bazickém prostředí.

Iontová modifikace byla využita při vývoji chirální stacionární fáze pro chromatografické kolony, kde docházelo k interakci záporného náboje modifikátoru ((*R*)-*N*-(3,5-dinitrobenzoyl)fenylglycinu) a kladného náboje pevné fáze (silikagel s aminopropylou skupinou)^{19,20}. Takto připravená kolona byla například použita pro preparativní separaci enantiomerů²¹, ale nebyla příliš stabilní kvůli jedinému náboji v molekule modifikátoru.

3.2 Nabité kotvy

Nabitými kotvami jsou myšleny molekuly s jedním až třemi kladnými náboji, které jsou schopny se vázat na záporně nabité pevné nosiče (Obrázek 1). Pro tyto kotvy byly vybrány kvartérní amoniové skupiny nesoucí kladný náboj, které snadno nepodléhají Hofmannově eliminaci kvůli nepřítomnosti β vodíku, což je způsobeno rozvětvenou strukturou molekuly²² (Schéma 1A). Hofmannova eliminace je reakce, při které kvartérní amoniové soli při zahřívání s bází, například oxidem stříbrným, podléhají eliminaci za vzniku alkenu²³ (Schéma 1B).

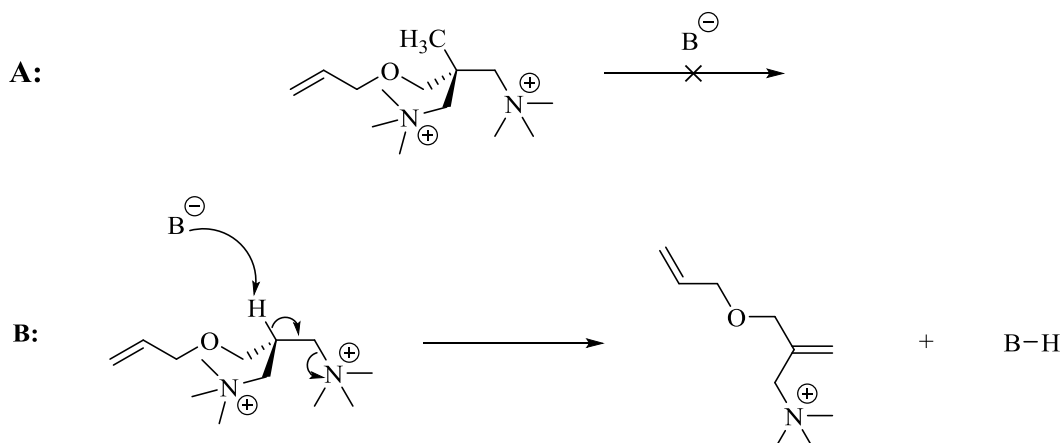


Schéma 1: Srovnání kotvy s neopentylovou strukturou nepodléhající Hofmannově eliminaci a derivátu kotvy podléhající Hofmannově eliminaci

Byla zkoumána i pevnost iontové vazby mezi modifikátorem (sestavajícího se z derivátů kladně nabitých kotev) a pevnými nosiči, jako jsou silikagel, sulfonovaný silikagel, katex Amberlite a oxid hlinitý¹. Vazba mezi silikagelem a modifikátory byla velmi stabilní vůči polárním rozpouštědlům v bazickém prostředí. V kyselém prostředí byla pozorována značná síla vazby na silně kyselý katex Amberlite a do jisté míry i na sulfonovaný silikagel. Také byly zkoumány síly vazby modifikátorů se 7, 14 a 21 kladnými náboji na silikagel, nebo oxid hlinitý vůči běžně používaným elučním směsím pro HPLC. Bylo pozorováno, že k vymývání dochází ze silikagelu až při použití velmi polární směsi HCOOH/H₂O pro všechny tři modifikátory. Z oxidu hlinitého bylo pozorováno vymývání jen u modifikátoru se 7 kladnými náboji pro eluční směs MeCN/H₂O/AcOH/TFA 93/7/1/0,025.

Nabité kotvy s propargylovou skupinou se osvědčily, a lze předpokládat, že syntetické postupy, kterými byly připraveny kotvy s propargylovou skupinou je možné využít i pro syntézu kotev se skupinou allylovou. Tím by mělo dojít k rozšíření možností vazeb různých aktivních látek.

3.3 Reakce allylové skupiny

3.3.1 „Click“ reakce

Click reakce jsou reakce, při kterých dochází ke spojení různých molekul, většinou přes heteroatom²⁴. Cílem tohoto přístupu je vytvoření modulárních bloků, které spolu budou reagovat jak v malém, tak velkém měřítku^{24–26}. Aby se reakce dala zahrnout do skupiny click reakcí, tak musí splňovat následující kritéria: modulárnost reakce, musí mít vícesubstrátový rozsah, musí dávat vysoké výtěžky, generovat neškodné vedlejší produkty separovatelné jinými, než chromatografickými metodami a musí být stereospecifická. Dalšími požadavky pro

tyto reakce jsou mírné reakční podmínky (ideálně by reakce měla probíhat i za přítomnosti vody a kyslíku a někdy dokonce mívají i vyšší rychlostní konstantu ve vodě oproti organickým rozpouštědlům), dostupnost výchozích látek, potřeba pouze netoxických rozpouštědel a jednoduchá izolace produktu²⁴. Produkt by mělo být možné přecistit jinými než chromatografickými metodami, jako jsou destilace, extrakce nebo krystalizace^{27,28}, a měl by být stabilní za normálních podmínek²⁴. Reakce, které splňují tyto podmínky jsou například 1,3-dipolární cykloadice²⁹ nebo nukleofilní substituční reakce (reakce s otevíráním kruhu heterocyklických napnutých elektrofilních molekul, jako jsou epoxidy, aziridiny a jiné)²⁴.

V naší skupině již byly syntetizovány kotvy s propargylovou skupinou¹. Tato skupina reaguje za katalytického působení jednomocné mědi s azidovou skupinou³⁰ (Schéma 2).

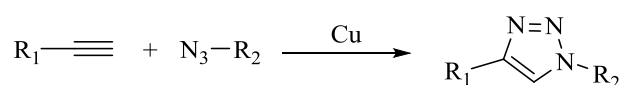


Schéma 2: Reakce propargylové skupiny s azidovou skupinou za katalytického působení mědi

Mezi click reakce se také řadí reakce thiolu s dvojnou vazbou mezi dvěma atomy uhlíku. Mezi dva nejvýznamnější mechanismy této reakce patří radikálová adice na dvojnou vazbu a katalyzovaná Michaelova adice³¹ (Schéma 3).

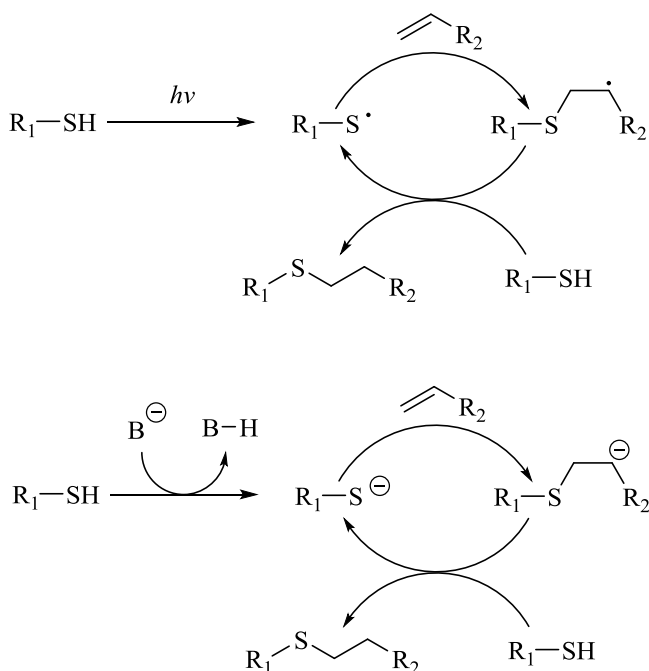


Schéma 3: Radikálová thiol-enová reakce a katalyzovaná Michaelova adice

Obě tyto reakce splňují podmínky pro zařazení mezi click reakce, a to tím, že mají vysoké výtěžky, vyžadují pouze malé množství netoxického katalyzátoru, probíhají buď bez rozpouštědla nebo stačí netoxické rozpouštědlo, nevyžadují složité čištění, jsou inertní vůči

vodě a kyslíku, fungují v širokém rozsahu koncentrací a vytváří regioselektivně jediný produkt³¹.

3.3.2 Modifikace allylové skupiny

Allylovou skupinu lze také snadno převést na jiné funkční skupiny. Jednou z možností je ozonolýza za vzniku formylmethylové skupiny skupiny^{32,33} (Schéma 4A). Formylmethylová skupina může dále reagovat s aminoskupinou za vzniku iminové vazby³⁴ (Schéma 4B), nebo ji převést reduktivní aminací na skupinu aminoethylovou³⁵ (Schéma 4C), která dále může reagovat s karboxylovou³⁶, isokyanátovou³⁷ (Schéma 4D), případně isothiokyanátovou skupinou³⁸ (Schéma 4E).

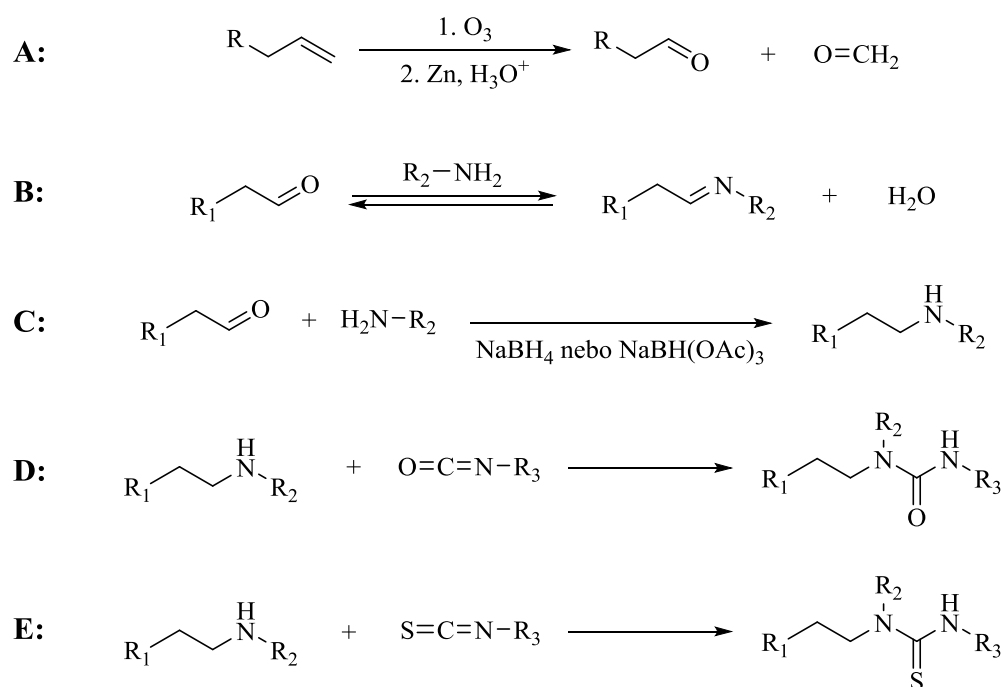


Schéma 4: Příklady reakcí pro modifikaci allylové skupiny

4 Výsledky a diskuse

Schéma syntéz nabitých kotev bylo navrženo Mgr. Petrem Kasalem¹ a v rámci skupiny byly připraveny jedenkrát, dvakrát a třikrát nabité kotvy s propargylovou skupinou. V rámci této práce byla ověřena funkčnost postupů s látkami nesoucími místo propargylové skupiny, skupinu allylovou.

4.1 Syntéza třikrát nabitých kotev

Prvním krokem pro přípravu třikrát nabitých kotev (Schéma 5) byla reakce pentaerythritolu s triethyl orthoacetátem provedena podle publikovaného postupu³⁹, čímž došlo k ochránění tří hydroxylových skupin. Produkt reakce byl poté přečištěn sublimací v Kugelrohu při 195 °C, čímž byl získán orthoester **1**. Kvůli špatné ionizovatelnosti se nepovedlo změřit hmotnostní spektrum, ale struktura byla potvrzena pomocí NMR. Na volnou hydroxylovou skupinu byla navázána allylová skupina s použitím hydridu sodného jako báze, a produkt **2** byl přečištěn destilací v Kugelrohu při 185 °C. Samotná reakce byla provedena za podobných podmínek jako v dostupné literatuře⁴⁰. Rozdílný postup byl pouze ve zpracování, kdy nebyla provedena extrakce, čímž se celkový postup ulehčil a zrychlil. Následně byly ochráněny zbylé tři hydroxylové skupiny transesterifikační reakcí v methanolu za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, čímž byl získán triol **3**, který byl přečištěn extrakcí mezi vodou a chloroformem a následně filtrací. Oproti publikovanému postupu⁴⁰ byla provedena navíc extrakce. Postup pro syntézu allylovaného triolu **3** s krokem zahrnujícím zavedení chránící skupiny je z hlediska velikosti výtěžku výhodnější, než postup, kdy reaguje pentaerythritol přímo s allylbromidem⁴¹. Triflát **4** byl připraven reakcí látky **3** s anhydridem trifluoromethansulfonové kyseliny za přítomnosti 2,6-lutidinu. Triflát **4** byl přečištěn rozpuštěním v diethyletheru, a extrakcí. Vzhledem k nízké stabilitě a špatné ionizovatelnosti nebyla naměřena hmotnostní spektra, ale struktura byla potvrzena pomocí NMR.

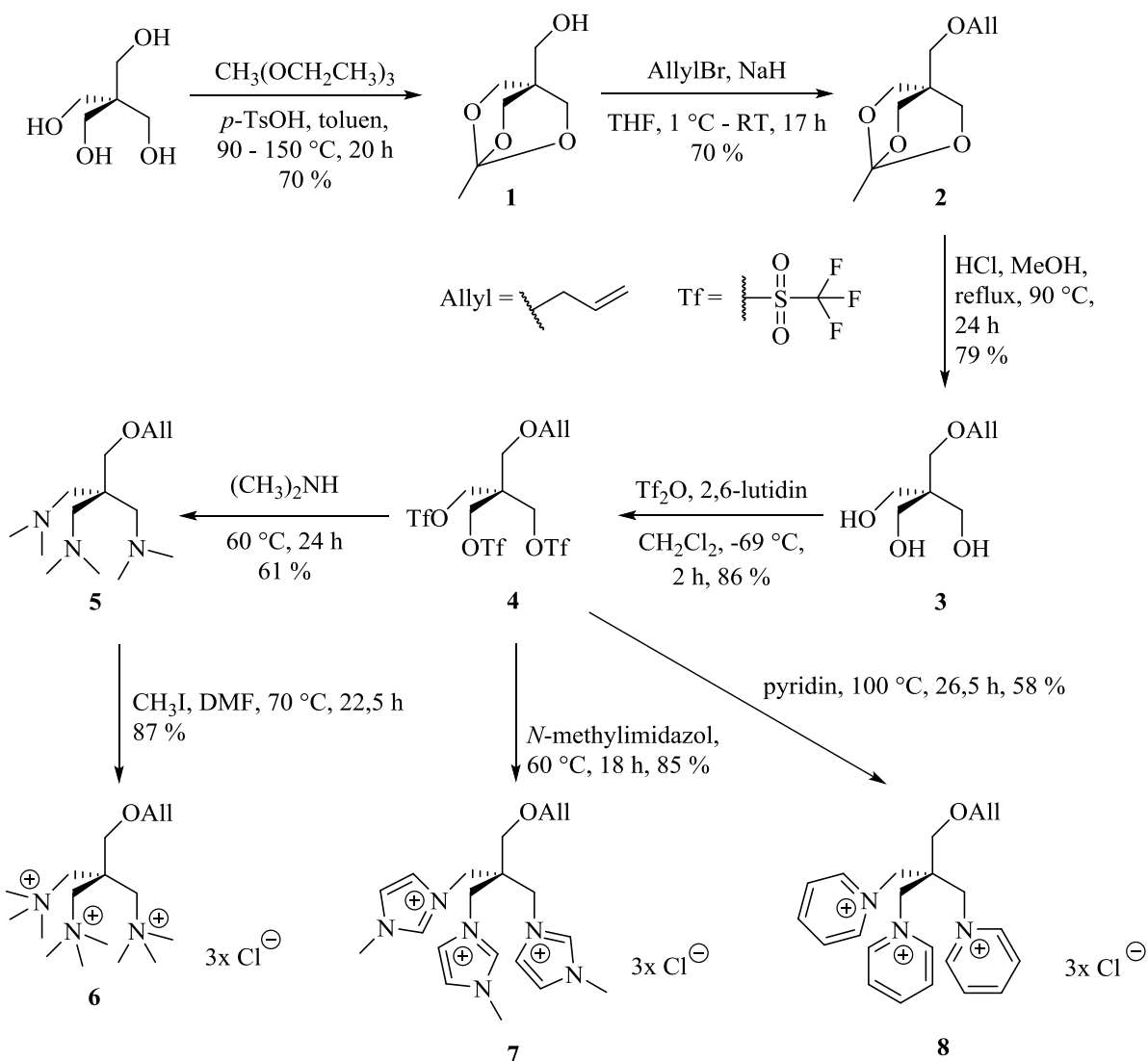


Schéma 5: Syntéza tříkrát nabitých kotev

Reakcí triflátu **4** se suchým dimethylaminem v autoklávu byl získán produkt **5**, který byl extrahován mezi dichlormethanu (DCM) a pětiprocentní roztok hydroxidu sodného, následně k destilován s vodou, a nakonec znovu extrahován z vody do DCM. Látka **5** reagovala s methyljodidem, čímž byla získána první tříkrát nabitá kotva **6**, která byla přečištěna na slabém katexu. Elučními roztoky byly voda a různě koncentrované roztoky hydrogenuhličitanu amonného. Produkt byl zneutralizován pomocí kyseliny chlorovodíkové.

Druhá tříkrát nabitá kotva **7** byla připravena reakcí triflátu **4** s *N*-methylimidazolem, který zároveň sloužil jako rozpouštědlo. Produkt byl přečištěn a zneutralizován stejným způsobem jako kotva **6**.

Třetí tříkrát nabitá kotva **8** byla připravena reakcí triflátu **4** s pyridinem, který zároveň sloužil jako rozpouštědlo. Produkt byl přečištěn a zneutralizován stejným způsobem jako kotva **6** a **7**.

4.2 Syntéza dvakrát nabitých kotev

Prvním krokem přípravy dvakrát nabitých kotev (Schéma 6) byla reakce 1,1,1-tris(hydroxymethyl)ethanu s acetonem katalyzovaná *p*-toluensulfonovou kyselinou, čímž došlo k ochraně dvou hydroxylových skupin. Dioxan **9** byl přečištěn destilací za sníženého tlaku. Tento postup byl proveden v souladu s literaturou⁴². Následně dioxan **9** zreagoval s allyl bromidem za přítomnosti hydridu sodného jako báze, čímž byl získán produkt **10**, který byl přečištěn destilací za sníženého tlaku. Tato látka je sice již publikována, ale nebyl zveřejněn postup přípravy ani spektra⁴³. Reakcí látky **10** v methanolu za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové byly odchráněny dvě zbylé hydroxylové skupiny a byl získán diol **11**, který byl přečištěn extrakcí mezi toluenem a vodou, a poté i filtrací. Oproti literatuře⁴⁴ došlo v předchozím kroku k zavedení chránící skupiny, díky čemuž nedošlo k vícenásobné substituci, tudíž při zpracování postačila extrakce a nemuselo být využito sloupcové chromatografie. Látka **12** byla připravena reakcí diolu **11** s anhydridem trifluoromethansulfonové kyseliny za přítomnosti 2,6-lutidinu. Produkt byl přečištěn rozpuštěním v diethyletheru, který byl následně promyt 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Látka **13** byla připravena reakcí látky **12** se suchým dimethylaminem v autoklávu. Produkt **13** byl přečištěn extrakcí mezi dichlormethanem a pětiprocentním roztokem hydroxidu sodného, poté k destilací s vodou, a nakonec další extrakcí z vody do dichlormethanu.

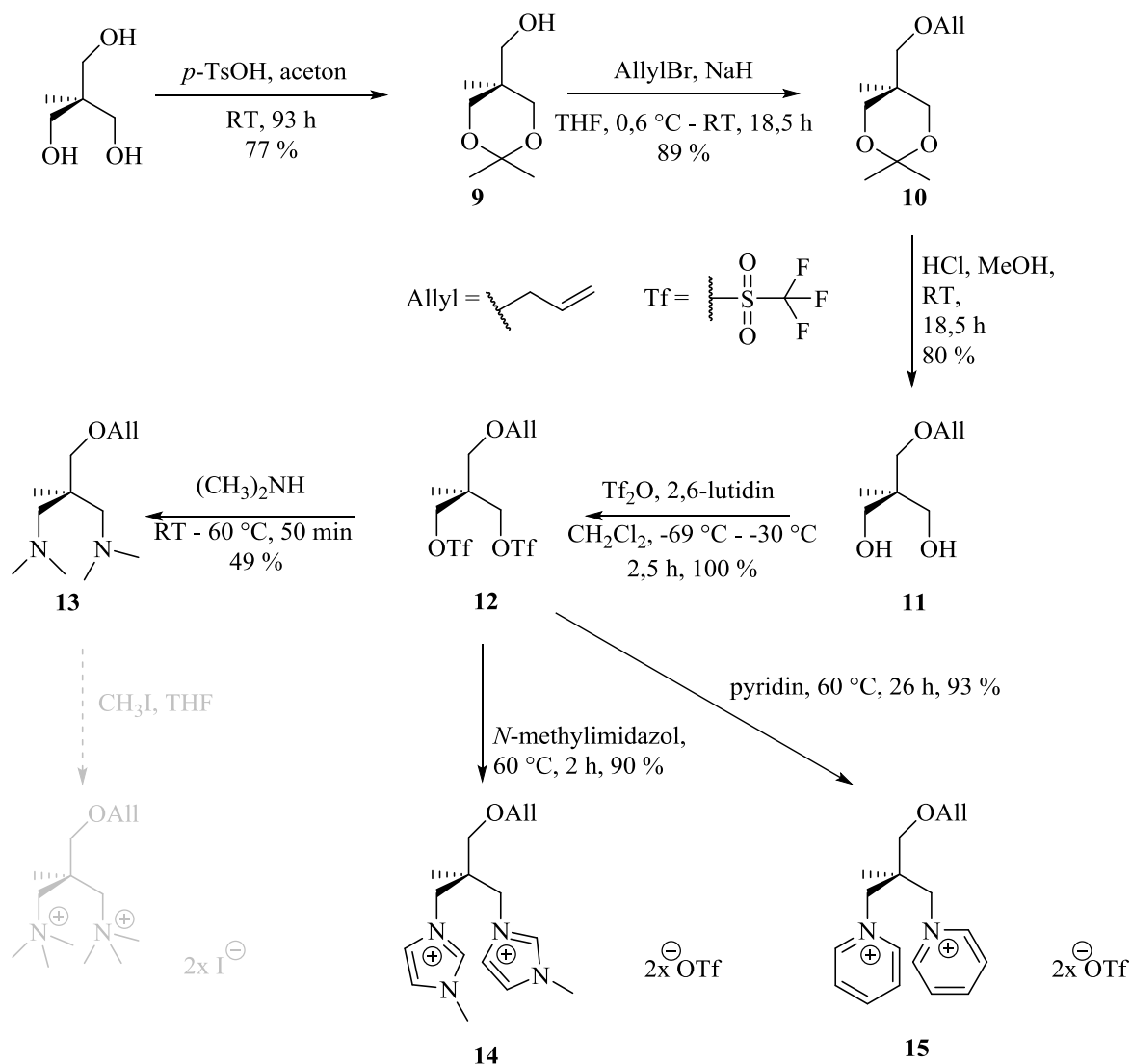


Schéma 6: Syntéza dvakrát nabitých kotev

První dvakrát nabitá kotva **14** byla připravena reakcí látky **12** s N -methylimidazolem, který zároveň sloužil jako rozpouštědlo. Produkt byl přečištěn extrakcí mezi vodou a chloroformem. Druhá třikrát nabitá kotva **15** byla připravena reakcí látky **12** s pyridinem. I v tomto případě pyridin sloužil zároveň jako rozpouštědlo. Produkt byl přečištěn stejným způsobem jako kotva **14**. Příprava poslední dvakrát nabité kotvy (s trimethylamoniovými skupinami) nebyla provedena z časových důvodů.

5 Experimentální část

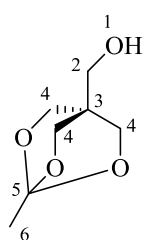
5.1 Obecné postupy a chemikálie

Pro chromatografii na tenké vrstvě (TLC) byly použity hliníkové destičky se silikagelem 60 F₂₅₄ od firmy Merck. Detekce látek na TLC byla prováděna ponořením destičky do roztoku KMnO₄ (připraveného smícháním 1,5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1,25 ml 10% vodného roztoku NaOH v 200 ml vody) a následným zahřátím destičky horkovzdušnou pistolí, případně ponořením destičky do 1% roztoku *p*-nitrobenzylpyridinu v EtOH, následně byla destička zahřáta horkovzdušnou pistolí, a nakonec byla ponořena horká do koncentrovaného roztoku amoniaku (konc.NH₃). Pro přečištění třikrát nabitých kotev byl použit slabý katex Amberlite CG-50 I.

NMR spektra byla změřena na přístroji Bruker AVANCE III HD 400 MHz. MS spektra byla změřena na přístroji Shimadzu LCMS 2020, ionizace probíhala pomocí elektrospreje (ESI). MS spektra ve vysokém rozlišení (HRMS) byla změřena na přístroji Agilent Technologies 6530 Accurate Mass Q-TOF LC/MS, ionizace probíhala pomocí elektrospreje a analýza pomocí kvadrupólu, jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Hmotnostní spektra byla měřena také na přístroji Agilent 6230 Accurate-Mass TOF LC/MS, ionizace probíhala pomocí chemické ionizace za atmosférického tlaku (APCI). IR spektra byla měřena na přístroji Nicolet Avatar 370 FTIR metodou DRIFT v KBr. UV-Vis spektra byla změřena přístrojem Thermo Scientific Helios γ s wolframovou a deuteriovou lampou. Rozsah vlnových délek byl 190 – 800 nm.

Použitá rozpouštědla pocházela od firem Penta a Lach-Ner. Použité chemikálie pocházely od firmy Sigma-Aldrich a Fluorochem.

5.2 Syntéza třikrát nabitých kotev



(1-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oktan-4-yl)methanol (1)

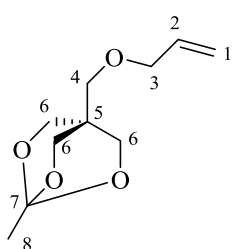
V 11 ml toluenu byl suspendován pentaerithritol (15,0 g, 110 mmol). K suspenzi byl přidán 97% triethyl orthoacetát (21 ml, 111 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (109 mg, 0,57 mmol). Směs byla zahřívána na 80 °C, po 20 min byla teplota lázně zvýšena na 90 °C a po dalších 20 min byla teplota znovu zvýšena na 100 °C. Při této teplotě byl 100 min oddestilován ethanol z reakční směsi. Následně byla zvýšena teplota lázně na 105 °C a po dalších 40 min byla zvýšena teplota lázně na 110 °C. Po 1 h byla zvýšena lázně na 115 °C a pokračovalo se v oddestilování ethanolu z reakční směsi. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (CHCl₃/MeOH 20/1, detekce

KMnO₄). Po 1 h oddestilování ethanolu při 115 °C byla teplota lázně zvýšena na 140 °C, po 20 min, na 150 °C a přes noc byl oddestilován toluen. Gelovitý zbytek byl rozpuštěn a převeden do podlouhlé baňky pomocí CHCl₃ (36 ml). Přebytečný chloroform byl oddestilován na rotační vakuové odparce při 30 °C. Reakční směs v podlouhlé baňce byla přemístěna do Kugelrohu a ponechána přesublimovat při tlaku 5,5 mbar. Teplota byla nastavena na 180 °C, po 15 min byla zvýšena na 185 °C, po dalších 40 min byla teplota zvýšena na 190 °C a po dalších 15 min byla teplota zvýšena na 195 °C. Produkt byl získán ve formě navlhle bílé pevné látky. Výtěžek činil 70 % (12,4 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 6H, H-4), 3.46 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H-2), 1.54 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-1), 1.45 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 108.78, 69.51, 61.62, 35.81, 23.63 ppm.

¹H a ¹³C spektra se shodují s literaturou³⁹.



4-((Allyloxy)methyl)-1-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oktan (2)

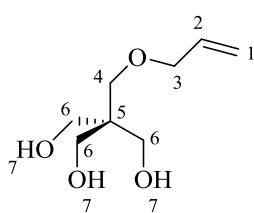
Orthoester **1** (1,0 g, 6,5 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml suchého THF. Roztok byl zchlazen v lázni voda-led na 1–2 °C a opatrně byl přidán hydrid sodný ve formě 60% disperze v minerálním oleji (0,4 g, 9,97 mmol). Teplota lázně se během přidávání NaH držela mezi 5–8 °C. Roztok byl míchán po dobu 2 h. Následně byl do roztoku přidán allylbromid (0,84 ml, 9,7 mmol). Reakční směs se míchala při laboratorní teplotě po dobu 15 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (hexan/EtOAc 5/1, detekce KMnO₄). Reakční směs byla přefiltrována přes S4 fritu s křemelinou, která byla promývána chloroformem. Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce a odparek byl pomocí chloroformu převeden do podlouhlé baňky pro Kugelrohr. Roztok s produktem byl předestilován na Kugelrohu při teplotě 185 °C a tlaku 12 mbar. Destilace byla ukončena po 50 min. Produkt byl získán ve formě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 70 % (0,9 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.82 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.5 Hz, 1H, H-2), 5.27 – 5.15 (m, 2H, H-1), 4.01 (s, 6H, H-6), 3.90 (dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.17 (s, 2H, H-4), 1.45 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 134.14 (C-2), 117.49 (C-1), 108.65 (C-7), 72.57 (C-3), 69.70 (C-6), 68.55 (C-4), 35.06 (C-5), 23.58 (C-8) ppm.

HRMS: pro C₁₀H₁₇O₄⁺ vypočteno: *m/z* 201,1121, nalezeno: 201,1137 [M+H]⁺, Δ 7,4 ppm.

¹H a ¹³C spektra se shodují s literaturou⁴⁰.



2-((Allyloxy)methyl)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (3)

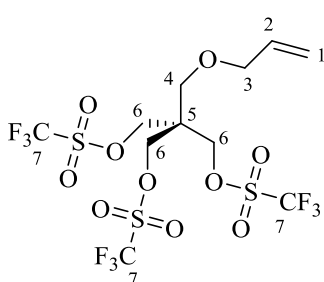
V methanolu (59 ml) byla rozpuštěna látka **2** (2,9 g, 15 mmol) a do roztoku byla přidána 35% HCl (0,65 ml). Roztok byl refluxován při teplotě lázně nastavené na 90 °C po dobu 24 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (CHCl₃/MeOH 15/2, detekce KMnO₄). Reakční směs byla zneutralizována přidáním 5% vodného roztoku NaOH (6 ml) a byla odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Odparek byl extrahován mezi H₂O (160 ml) a CHCl₃ (160 ml). Vodná fáze byla dvakrát promyta CHCl₃ (130 ml) a odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Odparek byl rozpuštěn v acetonu a přefiltrován přes S4 fritu. Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce při 30 °C. Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při 60 °C. Produkt byl získán ve formě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 79 % (2,0 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = δ 5.87 (ddt, *J* = 16.0, 9.0, 5.6 Hz, 1H, H-2), 5.29 – 5.17 (m, 2H, H-1), 3.97 (dt, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.71 (s, 6H, H-6), 3.47 (s, 2H, H-4), 2.75 (s, 3H, H-7) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 134.21 (C-2), 117.67 (C-1), 72.80 (C-3), 72.68 (C-4), 64.72 (C-6), 45.07 (C-5) ppm.

ESI-MS: pro C₈H₁₆NaO₄⁺ vypočteno: *m/z* 199, nalezeno: 199 [M+Na]⁺.

¹H a ¹³C spektra se shodují s literaturou⁴⁰.



2-((Allyloxy)methyl)-2-

(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)methyl)propan-1,3-diyl

bis(trifluoromethansulfonát) (4)

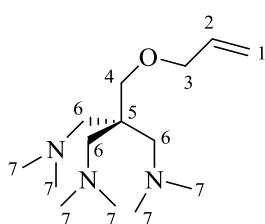
V suchém DCM (127 ml) byla rozpuštěna látka **3** (4,2 gramu, 24 mmol) a 2,6-lutidin (8,0 gramu, 75 mmol). Reakční směs byla zchlazena v lázni aceton–suchý led na -69 °C, postupně byl přikapán Tf₂O (12,7 ml, 75 mmol) a směs byla nechána míchat po dobu 135 min. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (CHCl₃/MeOH 15/2 pro výchozí triol, detekce KMnO₄; a hexan/EtOAc 10/1, detekce *p*-nitrobenzyl-pyridinem). Reakční směs byla extrahována mezi Et₂O (300 ml) a 1M HCl (200 ml). Etherická fáze byla dále extrahována pomocí nasyceného roztoku NaHCO₃ (200 ml) a nasyceného roztoku NaCl (200 ml). Etherická fáze byla vysušena přidáním MgSO₄ (10 g), roztok byl přefiltrován přes S4 fritu, která byla poté propláchnuta

CHCl₃ a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce při 40 °C. Odparek byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při laboratorní teplotě. Produkt byl získán ve formě tmavě hnědé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 86 % (11,8 g).

IR: 2966, 2923, 2872, 1419, 1248, 1207, 1147, 964 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (ddt, *J* = 17.5, 10.0, 6.0 Hz, 1H, H-2), 5.33 – 5.25 (m, 2H, H-1), 4.57 (s, 6H, H-6), 4.02 (dt, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 2H, H-3), 3.50 (s, 2H, H-4) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 132.86 (C-2), 121.83 (q, *J* = 319.9 Hz, C-7), 119.45 (C-1), 73.02 (C-3), 71.58 (C-6), 64.98 (C-4), 45.01 (C-5) ppm.



2-((Allyloxy)methyl)-2-((dimethylamino)methyl)-*N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetramethylpropan-1,3-diamin (5)

Do vysušeného autoklávu byl převeden triflát **4** (2,1 g, 3,7 mmol), autokláv byl zchlazen v lázni aceton–suchý led a byl přidán čerstvě vydestilovaný dimethylamin (25 ml, 373 mmol). Autokláv byl pevně uzavřen, umístěn do olejové lázně o teplotě 60 °C a ponechán míchat po dobu 24 h. Autokláv byl vytažen z lázně, ponechán zchladit v lázni aceton–suchý led a otevřen. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (CHCl₃/MeOH/konc.NH₃ 90/10/0,5, detekce KMnO₄). Reakční směs byla rozpuštěna a převedena do suché baňky pomocí DCM (40 ml). Předchozí postup byl zopakován s triflátem **4** (2,2 g, 3,8 mmol) a čerstvě vydestilovaným dimethylaminem (20 ml, 298 mmol) a s dobou míchání 26,5 h. Reakční směs byla rozpuštěna a převedena do děličky pomocí DCM (40 ml), do které byla převedena i první frakce. Roztok byl extrahován pomocí 5% vodného roztoku NaOH (80 ml). Dichlormethanová fáze s produktem byla odpařena na rotační vakuové odparce při 30 °C. Odparek byl suspendován v H₂O (100 ml) a ponechán k oddestilovat při 130 °C. Destilát byl extrahován pomocí CHCl₃ (200 ml). Chloroformová fáze s produktem byla vysušena přidáním MgSO₄ (5,6 g), přefiltrována přes S4 fritu a odpařena na rotační vakuové odparce při 30 °C. Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při laboratorní teplotě. Produkt byl získán ve formě bezbarvé kapaliny. Výtěžek činil 61 % (1,2 g).

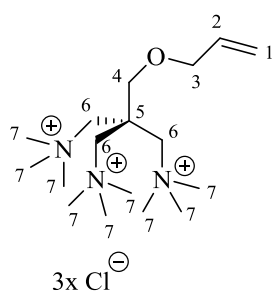
IR: 3079, 2971, 2938, 2896, 2854, 2812, 2762, 2717, 1643, 1449, 1422, 1335, 1296, 1260, 1234, 1039 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H, H-2), 5.30 – 5.09 (m, 2H, H-1), 3.91 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.34 (s, 2H, H-4), 2.38 (s, 6H, H-6), 2.26 (s, 18H, H-7) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = \delta$ 135.29 (C-2), 116.34 (C-1), 72.51 (C-4), 72.04 (C-3), 61.91 (C-6), 49.08 (C-7), 47.07 (C-5) ppm.

ESI-MS: pro $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}^+$ vypočteno: m/z 258, nalezeno: 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: pro $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}^+$ vypočteno: m/z 258,2540, nalezeno: 258,2549 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Δ 3,4 ppm.



2-((Allyloxy)methyl)- N^1,N^1,N^1,N^3,N^3,N^3 -hexamethyl-2-

((trimethylammonio)methyl)propan-1,3-diaminium trichlorid (6)

V suchém DMF (2,6 ml) byla rozpuštěna látka **5** (103 mg, 0,4 mmol) a k roztoku byl přidán CH_3I (0,75 ml, 12 mmol). Roztok byl refluxován při teplotě lázně nastavené na 70°C po dobu 22,5 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{konc. NH}_3$ 90/50/0,5, detekce KMnO_4). Reakční směs byla přefiltrována přes S4 fritu a DMF byl oddestilován za sníženého tlaku (2 mbar) při teplotě lázně nastavené na 70°C . Produkt byl rozpuštěn v H_2O (1,5 ml) a přečištěn na slabém katexu Amberlite (2,2 ml) v NH_4^+ formě. Katex byl postupně promýván vodou, 1% vodným roztokem NH_4HCO_3 , 5% roztokem NH_4HCO_3 a 10% roztokem NH_4HCO_3 . Eluční roztoky byly sledovány pomocí TLC ($\text{MeOH}/\text{AcOH}/1\%$ vodný roztok NH_4OAc 10/10/9, detekce KMnO_4). Frakce 5% roztoku NH_4HCO_3 obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při 50°C . Odparek byl rozpuštěn v MeOH (4 ml), přefiltrován přes S4 fritu, zneutralizován přidáním 1M roztoku HCl a odpařen na rotační vakuové odparce při 50°C . Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při 50°C . Produkt byl získán ve formě bílé pevné látky. Výtěžek činil 87 % (142 mg).

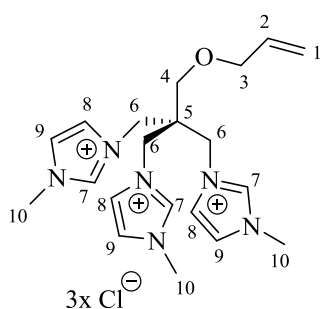
IR: 3437, 3165, 2355, 2089, 1859, 1634, 1482, 1407, 1356, 1269, 1240, 1165, 1108, 1087, 1006, 970, 908, 866 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, D_2O , tBuOH): $\delta = 6.05$ (ddt, $J = 16.8, 10.4, 6.4$ Hz, 1H, H-2), 5.47 – 5.34 (m, 2H, H-1), 4.33 (s, 2H, H-4), 4.23 (dt, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 2H, H-3), 4.09 (s, 6H, H-6), 3.46 (s, 27H, H-7) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O , tBuOH): $\delta = 132.46$ (C-2), 121.16 (C-1), 72.68 (C-3), 70.22 (C-6), 68.72 (C-4), 57.51 (C-7), 52.62 (C-5) ppm.

ESI-MS: pro $\text{C}_{17}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}^+$ vypočteno: m/z 372, nalezeno: 372 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

HRMS: pro $\text{C}_{17}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}^+$ vypočteno: m/z 372,2543, nalezeno: 372,2561 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, Δ 4,8 ppm



3,3'-(2-((Allyloxy)methyl)-2-((1-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)methyl)propan-1,3-diyl)bis(1-methyl-1H-imidazol-3-ium) trichlorid (7)

V *N*-methylimidazolu (38 ml, 478 mmol) byl rozpuštěn triflát **4** (3,0 g, 5,3 mmol). Reakční směs byla zahřívána v olejové lázni nastavené na 60 °C a ponechána míchat po dobu 18 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (MeOH/AcOH/1% vodný roztok NH₄OAc 10/10/9, detekce KMnO₄). *N*-methylimidazol byl oddestilován při tlaku 2,3 mbar a teplotě 90 °C. Olejovitý odparek byl rozpuštěn ve H₂O (100 ml) a roztok byl čtyřikrát extrahován CHCl₃ (100 ml). Vodná fáze byla nalita na slabý katex Amberlite (50 ml) v NH₄⁺ formě. Katex byl postupně promýván vodou, 5% vodným roztokem NH₃, 1% vodným roztokem NH₄HCO₃, 5% NH₄HCO₃ a 10% NH₄HCO₃. Frakce 5% roztoku NH₄HCO₃ obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při 50 °C. Odparek byl rozpuštěn v MeOH (40 ml), zneutralizován přidáním 1M roztoku HCl a znovu odpařen na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl rozpuštěn v H₂O (5 ml) a nechán dosušit lyofilizací. Produkt byl získán ve formě světle hnědé velmi viskózní kapaliny. Výtěžek činil 85 % (2,1 g).

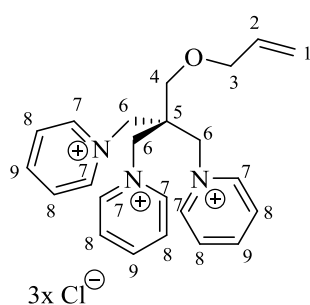
IR: 3419, 3159, 3147, 3079, 2863, 2083, 1640, 1577, 1559, 1464, 1422, 1341, 1272, 1171, 1123, 1087, 1021, 1006 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.58 (s, 3H, H-7), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H, H-8 a H-9), 5.83 (ddt, *J* = 16.3, 10.6, 5.1 Hz, 1H, H-2), 5.15 – 5.06 (m, 2H, H-1), 4.61 (s, 6H, H-6), 3.90 (s, 9H, H-10), 3.82 (dt, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 2H, H-3), 3.54 (s, 2H, H-4) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 138.39 (C-7), 134.10 (C-2), 123.85 (C-8), 123.47 (C-9), 116.42 (C-1), 70.88 (C-3), 68.49 (C-4), 49.88 (C-6), 42.62 (C-5), 36.01 (C-10) ppm.

ESI-MS: pro C₂₂H₃₁F₆N₆O₇S₂⁺ vypočteno: *m/z* 669,2, pro C₂₁H₃₁F₃N₆O₄S₂⁺ vypočteno: *m/z* 260,1, nalezeno: 669,4 [M-3Cl⁻+2TfO⁻]⁺, nalezeno 260,3 [M-3Cl⁻+TfO⁻]²⁺

HRMS: pro C₂₀H₂₉N₆O⁺ vypočteno: *m/z* 369,2397, nalezeno: 369,2396 [M-3Cl⁻-2H]⁺, Δ 0,3 ppm, pro C₂₀H₃₀ClN₆O⁺ vypočteno: *m/z* 405,2164, nalezeno: 405,2149 [M-2Cl⁻-H]⁺, Δ 3,7 ppm.



1,1'-(2-((Allyloxy)methyl)-2-(pyridin-1-ium-1-ylmethyl)propan-1,3-diyl)bis(pyridin-1-ium) trichlorid (8)

V suchém pyridinu (74 ml, 917 mmol) byl rozpuštěn triflát **4** (3,9 gramu, 6,9 mmol). Do reakční směsi byla přidána aktivovaná molekulová síta 4Å a směs byla zahřívána na olejové lázni o teplotě 100 °C po dobu 26,5 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (MeOH/AcOH/1% vodný roztok NH₄OAc 10/10/9, detekce KMnO₄). Přebytečný pyridin byl oddestilován při 2,3 mbar a teplotě lázně 50 °C. Odparek byl rozpuštěn v malém množství vody a přefiltrován přes S4 fritu s křemelinou. Filtrát byl nalit na slabý katex Amberlite (50 ml) v NH₄⁺ formě. Katex byl postupně promýván vodou, 1% vodným roztokem NH₄HCO₃, 5% roztokem NH₄HCO₃ a 10% roztokem NH₄HCO₃. Frakce 5% roztoku NH₄HCO₃ obsahující produkt byly odpařeny na rotační vakuové odparce při 50 °C. Odparek byl rozpuštěn v MeOH (60 ml), zneutralizován přidáním 1M roztoku HCl a znovu odpařen na rotační vakuové odparce při 45 °C. Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při 50 °C. Produkt byl získán ve formě tmavě fialové sklovité látky. Výtěžek činil 58 % (1,8 g).

IR: 3416, 3129, 3079, 3049, 2959, 2875, 2750, 2056, 1634, 1491, 1461, 1374, 1344, 1272, 1222, 1180 cm⁻¹.

UV-Vis (H₂O): λ_{max1}: 200,0 nm, λ_{max2}: 440,5 nm, c = 2,6 · 10⁻³ M.

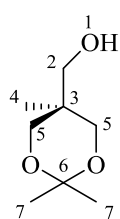
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H, H-7), 8.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, H-9), 8.28 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H, H-8), 5.78 (ddt, *J* = 16.1, 10.8, 5.6 Hz, 1H, H-2), 5.40 (s, 6H, H-6), 5.13 – 5.01 (m, 2H, H-1), 4.02 (s, 2H, H-4), 3.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-3) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 146.80 (C-9), 146.36 (C-7), 133.47 (C-2), 128.43 (C-8), 117.74 (C-1), 70.96 (C-3), 67.53 (C-4), 60.75 (C-6), 43.41 (C-5) ppm.

ESI-MS: pro C₂₃H₂₈Cl₂N₃O⁺ vypočteno: *m/z* 432,2, nalezeno: 432,3 [M-Cl]⁺.

HRMS: pro C₂₃H₂₈Cl₂N₃O⁺ vypočteno: *m/z* 432,1604, nalezeno: 432,1593 [M-Cl]⁺, Δ 2,5 ppm.

5.3 Syntéza dvakrát nabitých kotev



(2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (9)

V acetonu (100 ml, 1,3 mol) byl rozpuštěn 2-(hydroxymethyl)-2-methylpropan-1,3-diol (10,1 g, 84 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (0,011 g, 0,06 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 93 h.

Reakční směs byla sledována pomocí TLC (CHCl₃/MeOH 20/1, detekce KMnO₄).

Reakční směs byla zneutralizována přidáním K₂CO₃ (265 mg). Reakční směs byla přefiltrována

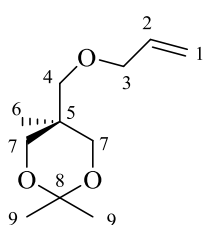
přes S4 fritu a přebytečný aceton byl odpařen na rotační vakuové odparce při 40 °C. Odparek byl předestilován při 130 °C a tlaku 2 mbar. Produkt byl získán ve formě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 77 % (10,3 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 – 3.57 (m, 6H, H-2, H-5), 2.31 (s, 1H, H-1), 1.43 (s, 3H, H-7), 1.39 (s, 3H, H-7), 0.82 (s, 3H, H-4) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 98.09 (C-6), 66.49 (C-2), 66.17 (C-5), 34.87 (C-3), 27.41 (C-7), 20.28 (C-7), 17.71 (C-4) ppm.

ESI-MS: pro C₁₆H₃₂NaO₆⁺ vypočteno: *m/z* 343 nalezeno: 343 [2M+Na⁺]⁺, pro C₁₆H₃₂KO₆⁺ vypočteno: *m/z* 359, nalezeno 359 [2M+K⁺]⁺

¹H a ¹³C spektra se shodují s literaturou⁴².



5-((Allyloxy)methyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan (10)

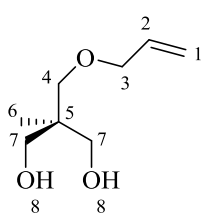
V suchém THF (90 ml) byl rozpuštěn dioxan **9** (10,1 g 64 mmol), roztok byl zchlazen na 0,6 °C a postupně byl přidáván hydrid sodný ve formě 60% disperze v minerálním oleji (3,8 gramu, 95 mmol). Teplota lázně se během přidávání držela mezi 0,6–2,5 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0,6–3,2 °C. Následně byl do roztoku přidán allylbromid (8 ml, 92 mmol) při teplotě roztoku udržované na 0,6 °C. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 18,5 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (hexan/EtOAc 5/1, detekce KMnO₄). Reakční směs byla přefiltrována přes S4 fritu s křemelinou, která byla promývána CHCl₃ a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce při 40 °C. Odparek byl předestilován při tlaku 2,7 mbar a teplotě 120 °C. Produkt byl získán ve formě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 89 % (11 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = δ 5.90 (ddt, *J* = 17.3, 10.7, 5.4 Hz, 1H, H-2), 5.30 – 5.12 (m, 2H, H-1), 3.99 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, H-7), 3.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, H-7), 3.43 (s, 2H, H-4), 1.42 (s, 3H, H-9), 1.39 (s, 3H, H-9), 0.88 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.12 (C-2), 116.68 (C-1), 97.96 (C-8), 73.23 (C-4), 72.49 (C-3), 66.73 (C-7), 34.49 (C-5), 26.52 (C-9), 21.29 (C-9), 18.46 (C-6) ppm.

APCI-MS: pro C₁₁H₂₁O₃⁺ vypočteno: *m/z* 201,1 nalezeno: 201,1 [M+H]⁺, pro C₈H₁₇O₃⁺ vypočteno: *m/z* 161,1, nalezeno 161,1 [M+H-C₃H₄]⁺.

APCI-HRMS: pro C₁₁H₂₁O₃⁺ vypočteno: *m/z* 201,14852 nalezeno: 201,14845 [M+H]⁺, Δ 0,4 ppm.



2-((Allyloxy)methyl)-2-methylpropan-1,3-diol (11)

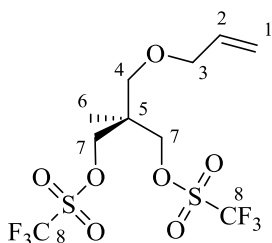
V methanolu (70 ml) byl rozpuštěn dioxan **10** (11,2 g, 55,8 mmol) a k reakční směsi byla přidána 35% HCl (0,5 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 18,5 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (hexan/EtOAc 1/2, detekce KMnO₄). Reakční směs byla zneutralizována přidáním 4% vodného roztoku NaOH a směs byla odpařena na rotační vakuové odparce při 40 °C. Odparek byl rozpuštěn v acetonu (100 ml) a přefiltrován přes S4 fritu. Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce při 40 °C. Odparek byl extrahován mezi toluen (80 ml) a H₂O (80 ml), následně byla toluenová fáze podruhé promyta H₂O (80 ml). Vodné fáze byly odpařeny na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy. Produkt byl získán ve formě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 80 % (7,2 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.5 Hz, 1H, H-2), 5.29 – 5.15 (m, 2H, H-1), 3.97 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, H-7), 3.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, H-7), 3.42 (s, 2H, H-4), 2.76 (s, 2H, H-8), 0.82 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 134.45 (C-2), 117.33 (C-1), 75.90 (C-4), 72.64 (C-3), 67.96 (C-7), 40.88 (C-5), 17.29 (C-6) ppm.

ESI-MS: pro C₈H₁₆O₃Na⁺ vypočteno: *m/z* 183, nalezeno: 183 [M+Na]⁺

¹H a ¹³C spektra se shodují s literaturou⁴⁴.



2-((Allyloxy)methyl)-2-methylpropan-1,3-diol bis(trifluoromethanesulfonát) (12)

V suchém dichlormethanu (210 ml) byla rozpuštěna látka **11** (7,1 g, 44 mmol) a 2,6-lutidin (9,7 g, 89 mmol). Reakční směs byla zchlazena v lázni aceton–suchý led na -65 °C a postupně byl přikapán Tf₂O (14,9 ml, 89 mmol). Reakční směs byla nechána míchat po dobu 110 min při teplotě lázně -70–30 °C. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (hexan/EtOAc 10/1, detekce KMnO₄, nebo *p*-nitrobenzyl-pyridinem). K reakční směsi byl přidán 2,6-lutidin (2,4 g, 22 mmol) a následně Tf₂O (3,7 ml, 22 mmol). Reakční směs byla nechána míchat po dobu 40 min při teplotě lázně -30 °C. Reakční směs byla extrahována mezi Et₂O (350 ml) a 1M HCl (260 ml). Etherická fáze byla dále extrahována pomocí nasyceného roztoku NaHCO₃ (175 ml) a nasyceného roztoku NaCl (175 ml). Etherická fáze byla vysušena pomocí MgSO₄ (7 g), roztok byl přefiltrován přes S4 fritu a odpařen na rotační vakuové odparce při laboratorní teplotě.

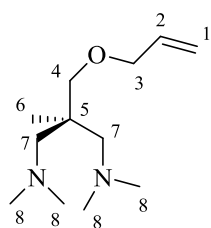
Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při laboratorní teplotě. Produkt byl získán ve formě hnědé olejovité kapaliny. Výtěžek činil 100 % (19 g).

IR: 3086, 2981, 2943, 2864, 1792, 1651, 1483, 1456, 1417, 1352, 1248, 1207, 1144, 1099, 1030 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \delta$ 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H, H-2), 5.30 – 5.20 (m, 2H, H-1), 4.46 (s, 4H, H-7), 3.98 (dt, $J = 5.8, 1.4$ Hz, 2H, H-3), 3.35 (s, 2H, H-4), 1.15 (s, 3H, H-6) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 133.72 (C-2), 121.91 (q, $J = 319.6$ Hz, C-8), 118.21 (C-1), 76.89 (C-7), 72.68 (C-3), 70.18 (C-4), 40.79 (C-5), 16.39 (C-6).

HRMS: pro $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_7\text{S}_2^+$ vypočteno: m/z 442,0423, nalezeno: 442,0402 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, Δ 4,8 ppm, pro $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{O}_7\text{S}_2^+$ vypočteno: m/z 425,0158, nalezeno: 425,0131 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Δ 6,4 ppm.



2-((Allyloxy)methyl)- $N^1,N^1,N^3,N^3,2$ -pentamethylpropan-1,3-diamin (**13**)

Do suchého autoklávu byl převeden triflát **12** (3,6 g, 8,5 mmol), autokláv byl zchlazen v lázni aceton–suchý led a byl přidán čerstvě vydestilovaný dimethylamin (70 ml, 1,0 mol). Autokláv byl pevně uzavřen a ponechán při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Z jednoho ventilu autoklávu bylo vidět, že uniká plyn, takže byl daný ventil ucpán plastovou trubičkou. Následně byl autokláv vložen do olejové lázně při teplotě 60 °C a reakční směs byla míchána 20 min. Následně praskla trubička, kterou byl ucpán ventil autoklávu a dimethylamin unikl z reakční nádoby. Zbylá reakční směs byla zkontrolována pomocí TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{konc.}\text{NH}_3$ 90/10/0,5, detekce KMnO_4) a bylo zjištěno, že reakce byla dokončena. Reakční směs byla převedena do děličky pomocí DCM (100 ml) a následně extrahována pomocí 5% vodného roztoku NaOH (100 ml). Dichlormethanová fáze byla odpařena na rotační vakuové odparce při laboratorní teplotě. Odparek byl suspendován v H_2O (240 ml) a ponechán k oddestilování při 130 °C. Destilát byl extrahován pomocí DCM (150 ml). Dichlormethanová fáze byla sušena přidáním MgSO_4 (2,5 g), přefiltrována přes S3 fritu a odpařena na rotační vakuové odparce při laboratorní teplotě. Produkt byl dosušen pomocí olejové rotační pumpy při laboratorní teplotě. Produkt byl získán ve formě bezbarvé kapaliny. Výtěžek činil 49 % (1,2 g).

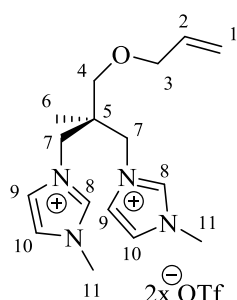
IR: 3431, 3080, 2972, 2941, 2898, 2852, 2817, 2767, 2731, 1712, 1647, 1591, 1579, 1456, 1425, 1398, 1373, 1352, 1329, 1265, 1228, 1192, 1142, 197, 1041 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H, H-2), 5.31 – 5.09 (m, 2H, H-1), 3.93 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.25 (s, 2H, H-4), 2.27 (s, 12H, H-8), 2.26 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, H-7, částečně překryt signálem H-8), 2.15 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, H-7), 0.90 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.41 (C-2), 116.28 (C-1), 74.25 (C-4), 72.10 (C-3), 64.94 (C-7), 48.95 (C-8), 41.86 (C-5), 19.92 (C-6).

APCI-MS: pro C₁₂H₂₇N₂O⁺ vypočteno: *m/z* 215,2, nalezeno: 215,2 [M+H]⁺.

HRMS: pro C₁₂H₂₇N₂O⁺ vypočteno: *m/z* 215,2118, nalezeno: 215,2118 [M+H]⁺, Δ 0,0 ppm.



3,3'-(2-((Allyloxy)methyl)-2-methylpropan-1,3-diylo)bis(1-methyl-1H-imidazol-3-ium) bis(trifluoromethansulfonát) (14)

V *N*-methylimidazolu (67 ml, 842 mmol) byl rozpuštěn triflát **12** (6,5 g, 15 mmol). Reakční směs byla zahřívána v olejové lázni při teplotě 60 °C a ponechána míchat po dobu 2 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC (MeOH/AcOH/1% vodný roztok NH₄OAc 10/10/9, detekce KMnO₄). *N*-methylimidazol byl oddestilován při tlaku 2,3 mbar a teplotě 80 °C. Odparek byl extrahován mezi H₂O (50 ml) a CHCl₃ (50 ml). Vodná fáze byla dále čtyřikrát extrahována pomocí CHCl₃ (50 ml) a následně odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při 70 °C. Produkt byl získán ve formě hnědé viskózní kapaliny. Výtěžek činil 90 % (8,1 g).

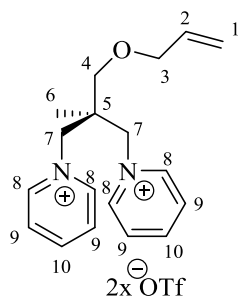
IR: 3564, 3153, 3114, 3089, 2968, 2869, 1645, 1577, 1564, 1489, 1462, 1429, 1390, 1365, 1342, 1257, 1227, 1169, 1092, 1030 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-8), 7.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-10), 7.59 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-9), 5.95 (ddt, *J* = 17.3, 10.7, 5.5 Hz, 1H, H-2), 5.31 – 5.18 (m, 2H, H-1), 4.32 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, H-7), 4.19 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, H-7), 3.95 (dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.88 (s, 6H, H-11), 3.08 (s, 2H, H-4), 0.86 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 137.65 (C-8), 134.50 (C-2), 123.79 (C-9), 123.55 (C-10), 117.16 (C-1), 71.25 (C-3), 70.66 (C-4), 52.71 (C-7), 39.63 (C-5, překryto signálem rozpouštědla), 35.94 (C-11), 17.34 (C-6) ppm.

ESI-MS: pro C₁₇H₂₆F₃N₄O₄S⁺ vypočteno: *m/z* 439, nalezeno: 439 [M-TfO⁻]⁺, pro C₁₆H₂₆N₄O²⁺ vypočteno: *m/z* 145, nalezeno: 145 [M-2TfO⁻]²⁺.

HRMS: pro $C_{17}H_{26}F_3N_4O_4S^+$ vypočteno: m/z 439,1621, nalezeno: 439,1622 $[M-TfO^-]^+$, Δ 0,2 ppm, pro $C_{16}H_{26}N_4O^{2+}$ vypočteno: m/z 145,1048, nalezeno: 145,1048 $[M-2TfO^-]^+$, Δ 0,0 ppm.



1,1'-(2-((Allyloxy)methyl)-2-methylpropan-1,3-diyl)bis(pyridin-1-ium) bis(trifluoromethansulfonát) (15)

V suchém pyridinu (113 ml, 1,4 mol) byl rozpuštěn triflát **12** (6,2 g, 15 mmol). Reakční směs byla zahřívána na olejové lázni při teplotě 60–64 °C po dobu 26 h. Reakční směs byla sledována pomocí TLC MeOH/AcOH/1% vodný roztok NH_4OAc 10/10/9, detekce $KMnO_4$).

Reakční směs byla extrahována mezi H_2O (50 ml) a $CHCl_3$ (50 ml). Vodná fáze byla dále extrahována pomocí $CHCl_3$ (50 ml) a následně odpařena na rotační vakuové odparce při 50 °C. Produkt byl dosušen pomocí rotační olejové pumpy při 60 °C. Produkt byl získán ve formě hnědé viskózní kapaliny. Výtěžek činil 93 % (7,9 g).

IR: 3558, 3183, 3091, 3070, 2979, 2870, 1635, 1493, 1471, 1412, 1375, 1358, 1259, 1227, 1167, 1092, 1030 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ = 8.92 – 8.86 (m, 4H, H-8), 8.72 (tt, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H, H-10), 8.26 – 8.19 (m, 4H, H-9), 5.90 (ddt, J = 17.4, 10.8, 5.7 Hz, 1H, H-2), 5.30 – 5.15 (m, 2H, H-1), 4.87 (d, J = 13.3 Hz, 2H, H-7), 4.74 (d, J = 13.3 Hz, 2H, H-7), 3.92 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H-3), 3.17 (s, 2H, H-4), 0.92 (s, 3H, H-6) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO d_6): δ = 146.46 (C-10), 146.01 (C-8), 133.96 (C-2), 128.17 (C-9), 117.73 (C-1), 71.20 (C-3), 70.04 (C-4), 63.91 (C-7), 41.07 (C-5), 16.62 (C-6) ppm.

ESI-MS: pro $C_{19}H_{24}F_3N_2O_4S^+$ vypočteno: m/z 433, nalezeno: 433 $[M-TfO^-]^+$, pro $C_{18}H_{24}N_2O^{2+}$ vypočteno: m/z 142, nalezeno: 142 $[M-2TfO^-]^+$.

HRMS: pro $C_{19}H_{24}F_3N_2O_4S^+$ vypočteno: m/z 433,1403, nalezeno: 433,1404 $[M-TfO^-]^+$, Δ 0,2x ppm, pro $C_{18}H_{24}N_2O^{2+}$ vypočteno: m/z 142,0939, nalezeno: 142,0939 $[M-2TfO^-]^{2+}$, Δ 0,0 ppm.

UV-Vis (MeOH): λ_{max1} : 204 nm, 216 nm, λ_{max3} : 261 nm $c = 7,9 \cdot 10^{-5}$ M.

6 Závěr

Byly vypracovány postupy pro přípravu dvakrát nabitých kotev obsahující *N*-methylimidazoliummethylové nebo pyridiniummethylové skupiny a bylo ověřeno, že postupy použité pro přípravu derivátů s propargylovou skupinou jsou použitelné bez značných úprav týkajících se reakčních podmínek a čištění. Z časových důvodů se nepovedlo ověřit poslední krok pro přípravu dvakrát nabité kotvy obsahující trimethylamoniummethylové skupiny.

Dále byly vypracovány postupy pro přípravu třikrát nabitých kotev s trimethylamoniummethylovými, *N*-methylimidazoliummethylovými, nebo pyridiniummethylovými skupinami a bylo ověřeno, že postupy použité pro přípravu derivátů s propargylovou skupinou jsou také použitelné bez značných úprav týkajících se reakčních podmínek a čištění.

Z časových důvodů se nepodařilo ověřit postupy pro přípravu jedenkrát nabitých kotev.

Všechny připravené látky byly charakterizovány za využití nukleární magnetické rezonance a hmotnostní spektroskopie, nepublikované látky byly charakterizovány navíc i za využití infračervené spektroskopie, případně UV-Vis spektroskopie.

Modifikace allylové skupiny a zkoumání pevnosti iontové vazby kotvy a derivátů kotev na pevný povrch bude předmětem dalšího studia.

7 Poděkování

Na závěr bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi za návrh tématu, cenné rady a konzultace. Mgr. Petru Kasalovi za mnoho praktických rad týkajících se přípravy látek a za pomoc s vyhodnocováním spekter. Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. za měření infračervených, UV a hmotnostních spekter a také všem ostatním kolegům z laboratoří 131 a 135. Dále bych chtěl poděkovat paní Květoslavě Kertisové z Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd ČR za změření hmotnostních spekter.

A nakonec bych chtěl poděkovat své přítelkyni Bc. Terezce Kameníkové, MRes za její nevyčerpatelnou podporu v těžkých chvílích a celé své rodině za jejich podporu.

8 Literatura

- (1) Jindrich, J.; Kasal, P. Compounds for Modification of Negatively Charged Carrier Surface, Method of Their Preparation and Use Thereof. WO2021104547 (A1), June 3, 2021.
- (2) Gandini, A.; Belgacem, M. N. The Surface and In-Depth Modification of Cellulose Fibers. *V Cellulose Chemistry and Properties: Fibers, Nanocelluloses and Advanced Materials*; Rojas, O. J., Ed.; Adv. Polym. Sci; Springer International Publishing: Cham, 2016; pp 169–206. https://doi.org/10.1007/12_2015_305.
- (3) Lucia, A.; Bacher, M.; van Herwijnen, H. W. G.; Rosenau, T. A Direct Silanization Protocol for Dialdehyde Cellulose. *Molecules* **2020**, *25* (10), 2458. <https://doi.org/10.3390/molecules25102458>.
- (4) Kurita, K. Controlled Functionalization of the Polysaccharide Chitin. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26* (9), 1921–1971. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00007-7).
- (5) Jaymand, M. Recent Progress in the Chemical Modification of Syndiotactic Polystyrene. *Polym. Chem.* **2014**, *5* (8), 2663–2690. <https://doi.org/10.1039/C3PY01551C>.
- (6) Moulay, S. Functionalized Polystyrene and Polystyrene-Containing Material Platforms for Various Applications. *Polym. Plast. Technol. Eng.* **2018**, *57* (11), 1045–1092. <https://doi.org/10.1080/03602559.2017.1370109>.
- (7) Prosuntsova, D. S.; Plodukhin, A. Yu.; Ananieva, I. A.; Beloglazkina, E. K.; Nesterenko, P. N. New Composite Stationary Phase for Chiral High-Performance Liquid Chromatography. *J. Porous Mater.* **2021**, *28* (2), 407–414. <https://doi.org/10.1007/s10934-020-00985-y>.
- (8) Núñez, O.; Nakanishi, K.; Tanaka, N. Preparation of Monolithic Silica Columns for High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **2008**, *1191* (1), 231–252. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.02.029>.
- (9) 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>.
- (10) He, X.; Mahtabani, A.; Rytoluoto, I.; Saarimaki, E.; Lahti, K.; Paajanen, M.; Anyszka, R.; Dierkes, W.; Blume, A. Surface Modification of Fumed Silica by Dry Silanization for PP-Based Dielectric Nanocomposites. In *2019 2nd International Conference on Electrical Materials and Power Equipment (icempe 2019)*; Ieee: New York, 2019; pp 254–259.
- (11) Borges-Muñoz, A. C.; Miller, D. P.; Zurek, E.; Colón, L. A. Silanization of Superficially Porous Silica Particles with P-Aminophenyltrimethoxysilane. *Microchem. J.* **2019**, *147*, 263–268. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.02.013>.
- (12) Liu, Y.; Wang, X.; Gu, Y.; Zhang, M.; Cao, Y.; Zhu, Z.; Lu, S.; Chai, Y.; Chen, X.; Hong, Z. Covalent Design of Cell Membrane Stationary Phase with Enhanced Stability for Fast Screening P-Glycoprotein Inhibitors. *ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, *3* (8), 5000–5006. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c00514>.
- (13) Liu, S. J.; Zhou, F.; Xiao, X. H.; Zhao, L.; Liu, X.; Jiang, S. X. Surface Confined Ionic Liquid - A New Stationary Phase for the Separation of Ephedrines in High-Performance Liquid Chromatography. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15* (9), 1060–1062.
- (14) Qiu, H.; Liang, X.; Sun, M.; Jiang, S. Development of Silica-Based Stationary Phases for High-Performance Liquid Chromatography. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399* (10), 3307–3322. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4611-x>.
- (15) Qiu, H.; Jiang, S.; Liu, X. N-Methylimidazolium Anion-Exchange Stationary Phase for High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1103* (2), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.11.035>.

- (16) Qiu, H.; Jiang, S.; Liu, X.; Zhao, L. Novel Imidazolium Stationary Phase for High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1116* (1), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.03.016>.
- (17) Popr, M.; Filippov, S. K.; Matushkin, N.; Dian, J.; Jindřich, J. Properties of Cationic Monosubstituted Tetraalkylammonium Cyclodextrin Derivatives – Their Stability, Complexation Ability in Solution or When Deposited on Solid Anionic Surface. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 192–199. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.20>.
- (18) 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>.
- (19) Pirkle, W. H.; Finn, J. M.; Hamper, B. C.; Schreiner, J.; Pribish, J. R. A Useful and Conveniently Accessible Chiral Stationary Phase for the Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers. In *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*; ACS Symposium Series; American Chemical Society, 1982; Vol. 185, pp 245–260. <https://doi.org/10.1021/bk-1982-0185.ch018>.
- (20) 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>.
- (21) Pirkle, W. H.; Finn, J. M. Preparative Resolution of Racemates on a Chiral Liquid Chromatography Column. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (21), 4037–4040. <https://doi.org/10.1021/jo00142a007>.
- (22) Lethesh, K. Ch.; Dehaen, W.; Binnemans, K. Base Stable Quaternary Ammonium Ionic Liquids. *RSC Adv.* **2014**, *4* (9), 4472–4477. <https://doi.org/10.1039/C3RA45126G>.
- (23) McMurry, J. Aminy a heterocykly. V *Organická chemie*; VUTIUM, 2015; pp 826–827.
- (24) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (25) Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 115–136. <https://doi.org/10.1021/cr950027e>.
- (26) Tietze, L. F.; Beifuss, U. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (2), 131–163. <https://doi.org/10.1002/anie.199301313>.
- (27) Vogel, E.; Kuebart, F.; Marco, J. A.; Andree, R.; Guenther, H.; Aydin, R. Syn-1,6:8,13-Diimino[14]Annulene. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (23), 6982–6983. <https://doi.org/10.1021/ja00361a051>.
- (28) Vogel, E.; Klug, W.; Breuer, A. 1,6-Oxido[10]Annulene: 11-Oxabicyclo[4.4.1]Undeca-1,3,5,7,9-Pentaene. V *Organic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2003; pp 86–86. <https://doi.org/10.1002/0471264180.os055.23>.
- (29) Haque, M. S. Concertedness of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Chem. Educ.* **1984**, *61* (6), 490–494. <https://doi.org/10.1021/ed061p490>.
- (30) 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), 1302–1315. <https://doi.org/10.1039/b904091a>.
- (31) 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>.
- (32) McMurry, J. Alkeny: reakce a syntéza. V *Organická chemie*; VUTIUM, 2015; p 241.

- (33) 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>.
- (34) McMurry, J. Aldehydy a ketony: nukleofilní adiční reakce. V *Organická chemie*; VUTIUM, 2015; pp 627–630.
- (35) 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>.
- (36) 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), 1571–1583. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.10.017>.
- (37) 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>.
- (38) 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>.
- (39) 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>.
- (40) Findeis, R. A.; Gade, L. H. Tridentate Phosphine Ligands with Novel Linker-Units. *Dalton Trans.* **2003**, No. 2, 249–254. <https://doi.org/10.1039/B209589K>.
- (41) Peng, Q.; Li, Y.; Bo, S.; Yuan, Y.; Yang, Z.; Chen, S.; Zhou, X.; Jiang, Z.-X. Paramagnetic Nanoemulsions with Unified Signals for Sensitive ¹⁹F MRI Cell Tracking. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (47), 6000–6003. <https://doi.org/10.1039/C8CC02938E>.
- (42) Sun, J.; Birnbaum, W.; Anderski, J.; Picker, M.-T.; Mulac, D.; Langer, K.; Kuckling, D. Use of Light-Degradable Aliphatic Polycarbonate Nanoparticles As Drug Carrier for Photosensitizer. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (12), 4677–4690. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01446>.
- (43) Shoichet, M. S.; Yuan, Y.; Shi, M.; Wosnick, J. Method of Biomolecule Immobilization on Polymers Using Click-Type Chemistry. WO2007003054 (A1), January 11, 2007.
- (44) 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>.