

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie



**Příprava 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy,
jejích sulfoxidů a sulfonu**

Marcela Strnadová

Bakalářská práce

Praha 2007

Přírodovědecká fakulta UK
KNIHOVNA CHEMIE



3233140317

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně a uvedla jsem všechny použité literární prameny.

V Praze dne 28. května 2007

Marcíka Žitňáková

Obsah

1. Úvod	4
2. Přehled současného stavu problematiky	5
3. Metodika práce	7
4. Výsledky a diskuse	12
4.1. Krystalová strukturní analýsa	12
5. Experimentální část	15
5.1. Obecné metody	15
5.2. 1,2:3,4-di- <i>O</i> -Isopropyliden- β -D-galaktopyranosa (2)	15
5.3. 1,2:3,4-di- <i>O</i> -Isopropyliden-6- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (3)	16
5.4. 6- <i>O</i> - <i>p</i> -Toluensulfonyl-D-galaktopyranosa (4)	17
5.5. 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -Acetyl-6- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (5)	17
5.6. 2,3,4-tri- <i>O</i> -Acetyl-6- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl- α -D-galaktopyranosylbromid (6)	18
5.7. 2,3,4-tri- <i>O</i> -Acetyl-6- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosyl-isothiouroniumbromid (7)	18
5.8. 2,3,4-tri- <i>O</i> -Acetyl-1-thio-6- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (8)	19
5.9. 1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa (9)	19
5.10. 1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(<i>R</i>)-S-oxid (10) (endo-sulfoxid) a 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(<i>S</i>)-S-oxid (11) (exo-sulfoxid)	20
5.11. 2,3,4-tri- <i>O</i> -Acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(<i>R</i>)-S-oxid (12) (O-Ac-endo-sulfoxid) a 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(<i>S</i>)-S-oxidu (13) (OAc-exo-sulfoxid)	21
5.12. 1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-S-dioxid (14) (sulfon)	22
6. Závěr	24
7. Poděkování	25
8. Literatura	26
9. Přílohy	28

1. Úvod

V poslední době byla dosti podrobně prozkoumána chemie 1,6-anhydro-1-thio- β -D-glukopyranosy^{2,3,4}. Byla studována její reaktivita vůči různým alkylačním, acylačním a dalším činidlům, také byly studovány možnosti oxidace atomu síry v této sloučenině a její diastereoselektivita. Logicky se následně přenesl zájem dalšího studia od glukosy k galaktose a byly vypracovány metody syntézy 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy. Tato práce přímo navazuje na bakalářskou práci Hany Koubíkové¹, která vypracovala syntézu 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy a provedla oxidaci této látky na S-oxidu. Cílem mé práce bylo připravit 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosu podle postupu Koubíkové¹, dále provést oxidaci této látky do prvního a druhého stupně, a připravit tak sulfon, *endo*-sulfoxid a *exo*-sulfoxid s cílem zlepšit výtěžky. Získané *endo*-sulfoxidy a *exo*-sulfoxidy byly plně charakterizovány spektry ¹H-NMR, MS a rentrenstrukturální analýzou, podobně tak jejich nově připravené acetáty.

2. Přehled současného stavu problematiky

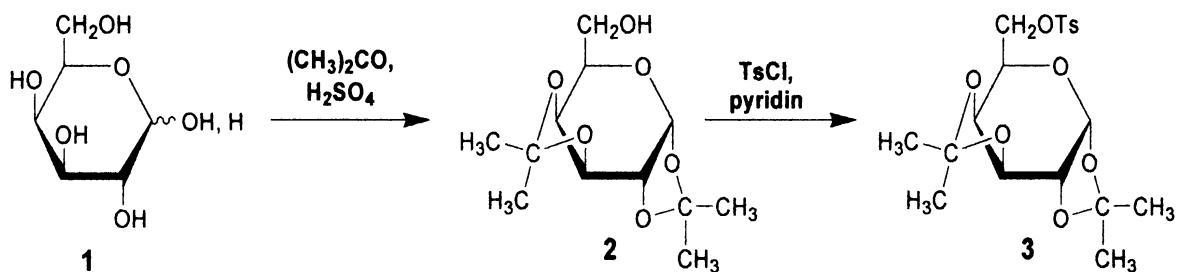
1,6-anhydroderiváty sacharidů jsou velmi užitečné a hojně využívané pro syntetické účely nejrůznějších látek. Mají výhodně chráněnou primární hydroxylovou skupinu na uhlíku C-6 a poloacetalovou skupiny na uhlíku C-1, tedy dvě nejreaktivnější místa v molakule. Uzavření 1,6-anhydrovazby vede ke stabilizaci struktury hexos v židličkové konformaci $^1\text{C}_4$. Anhydromůstek lze podle potřeby štěpit a získat tak původní hexosu s volnou poloacetalovou a primární alkoholovou skupinou. Obdobně velký praktický význam mohly mít sirné deriváty 1,6-anhydroderivátů sacharidů. Při zachování chránících a konformačních efektů se mohou dosti lišit reaktivitou a stabilitou. Odlišnost je způsobena vyšší nukleofilitou sirného můstku a jeho schopností působit jako participující sousední skupina. Nevýhodou kyslíkatých 1,6-anhydroderivátů na rozdíl od sirných může být jejich nestálost a snadná štěpitelnost v kyselém prostředí. Další výhodou thioanhydroderivátů kromě stálosti v kyselém prostředí, je možnost jejich desulfurace pomocí Raneyova niklu a tím možnost připravovat jinak těžko dostupné anhydroderiváty cukerných alkoholů. Akagi⁵ například provedl desulfuraci peracetylovaného thiolevoglukosanu za vzniku 1,5-anhydro-6-deoxy-tri-*O*-acetyl-D-glucitolu. V minulosti byla velká pozornost věnována 1,6-anhydro-1-thio- β -D-glukopyranose. Bylo popsáno několik syntéz^{2,3,4,5,6,7,8} vycházejících z glukosy, založených na cyklizaci vhodné výchozí látky, která obsahuje atom síry na uhlících C-1 nebo C-6 a vhodnou odstupující skupinu jako je tosyl, mesyl, iodid nebo bromid v poloze C-1 nebo C-6. Dalo by se předpokládat, že lze analogicky postupovat i při přípravě 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy. Postupy popsané v literatuře^{7,9,10} poukazují na výrazně odlišnou reaktivitu derivátů galaktosy oproti glukose. To se projevuje například při tosylaci, kdy přímá reakce s *p*-toluensulfonyl chloridem za vzniku 6-*O*-tosylderivátu u galaktosy neprobíhá. Příprava 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy vyžaduje komplikovanější syntetický postup, který popsala ve své bakalářské práci Koubíková¹.

Atom síry v 1,6-anhydro-1-thioderivátech sacharidů lze oxidovat do prvního a druhého stupně za vzniků sulfoxidů až sulfonu. Jako oxidační činidla lze použít peroxid vodíku, manganistan draselny, sloučeniny šestimocného chromu nebo peroxykyseliny. Oxidace

atomu síry do druhého stupně na sulfon je poměrně obtížná. Prakticky lze využít hlavně kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové (MCPBA), přesto jsou reakční doby velmi dlouhé často s nízkými výtěžky. Naproti tomu oxidace do prvního stupně na sulfoxidy kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou (MCPBA) probíhá relativně rychle za laboratorní teploty a výtěžky jsou téměř kvantitativní. Vznikají dva produkty směs diastereoizomerních *exo*-sulfoxidu a *endo*-sulfoxidu, protože oxidací sulfidické síry se vytvoří nové stereogenní centrum. Vlivem přítomnosti volného elektronového páru na atomu síry jsou sulfoxidy chirální. Rozlišení sulfoxidů lze provést na základě měření $^1\text{H-NMR}$ spektra určením chemických posunů vodíků methylenové skupiny v poloze 6^{2,11,12}. Protože volný elektronový pár na atomu síry má vliv na chemické posuny sousedních atomů a to tak, že skupiny orientovány v anti poloze vůči tomuto elektronovému páru jsou více stíněny a mají tedy nižší chemický posun. Pro *exo*-sulfoxid je tak v oblasti nižšího stínění H-6en a naopak *endo*-sulfoxid má vyšší posun u H-6ex. Oxidace thiolevoglukosanu peroxidem vodíku v ledové kyselině octové poskytuje podle Kloučkové¹³ krystalické sulfoxidy a sulfon. Stickova skupina¹⁴ získala dva diastereoizomerní produkty *exo*-sulfoxidu a *endo*-sulfoxidu oxidací 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-glukopyranosy kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou (MCPBA). Naproti tomu podle této literatury¹⁴ poskytl tribenzoát thiolevoglukosanu pouze *exo*-sulfoxid. Přebytek kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové (MCPBA) a dostatečně dlouhá reakční doba několika dnů vedly pouze k sulfonu¹⁴. Ještě lepším činidlem na přeměnu na sulfon by měl být dimethyldioxiran (DMDO)¹⁴. Stickova skupina¹⁴ se rovněž zabývala Pummererovým přesmykem^{15,16} acyl derivátů sulfoxidů, který ve své práci také popsala Kozoková³. V diplomové práci Hořejší⁴ je popsáno provedení oxidace thiolevoglukosanu kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou (MCPBA) za vzniku *exo*-sulfoxidu a *endo*-sulfoxidu v poměru 2:1. Při oxidaci *terc*-butylhydroperoxidem (TBHP) za přítomnosti titanisopropoxidového komplexu byl výtěžek v poměru 2,5:1. Dále byla provedena diastereoselektivní oxidaci thiolevoglukosanu na *endo*-sulfoxid pomocí *terc*-butylhydroperoxidu za přítomnosti komplexu *S*-binaftolu a titanisopropoxidu⁴. Čistý *endo*-sulfoxid vznikl pouze v případě, kdy tato oxidace probíhala při teplotě 0° C, za laboratorní teploty tato reakce poskytla oba sulfoxidy a to v poměru 3:1 ve prospěch *endo*-sulfoxidu.

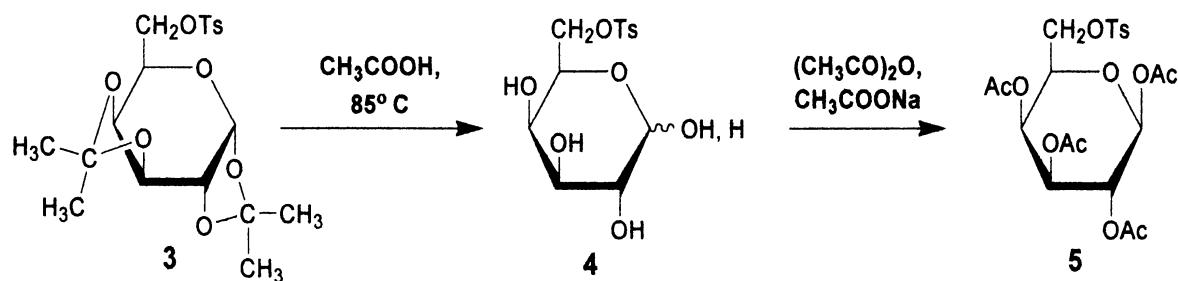
3. Metodika práce

Přestože je primární hydroxylová skupina mnohem reaktivnější než jsou sekundární hydroxyly na zbývajících uhlících, nelze u galaktosy provádět tosylaci na uhlíku C-6 přímo, na rozdíl od glukosy, a musí se nejprve sekundární skupiny ochránit. Proto byla v prvním reakčním kroku připravena 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galaktopyranosa **2** a to modifikovaným postupem¹ z výchozí (+)-D-galaktosy **1**. Nebyl použit postup podle literatury¹⁷, kde reagovala galaktosa s bezvodým acetonem za katalýzy koncentrovanou kyselinou sírovou a s přídavkem kyseliny octové, která byla v reakční směsi přítomna ke zvýšení rozpustnosti galaktosy v acetonu. Úprava postupu byla provedena z důvodu vzniku vedlejší látky způsobené přítomností kyseliny octové. Jak uvádí Koubíková¹, docházelo k esterifikaci primární hydroxylové skupiny kyselinou octovou v přítomnosti kyseliny sírové a byla prokázána přítomnost vedlejšího produktu 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-*O*-acetyl- α -D-galaktopyranosy. Proto byl tento postup modifikován tak, že tato reakce byla prováděna bez octové kyseliny, v suspenzi galaktosy v bezvodém acetonu za vzniku jediného produktu. Tato skutečnost nebyla v této práci ověřována a reakce byla provedena upraveným postupem, tedy bez přítomnosti kyseliny octové. Sirupovitá 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galaktopyranosa **2** dále reagovala s tosylchloridem v sušeném a destilovaném pyridinu za chlazení při teplotě kolem $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Produktem byla krystalická 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa **3**^{1,18,17}.

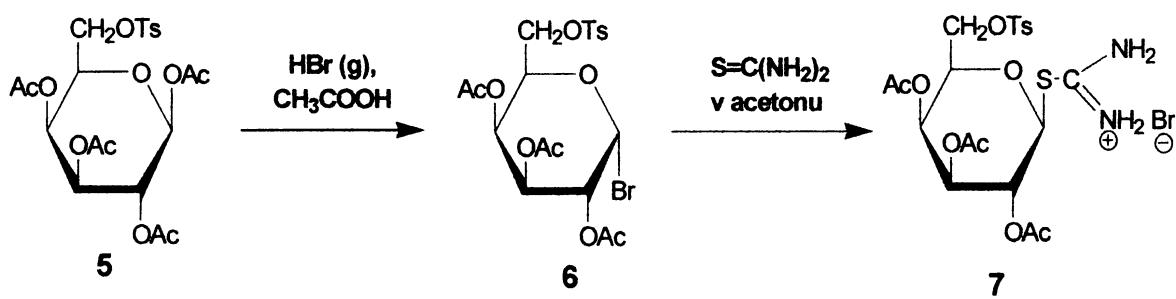


Před acetylací bylo provedeno odchránění 1,2,3,4-di-*O*-isopropyliden-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosy **3** zahříváním s kyselinou octovou. Pevný odparek

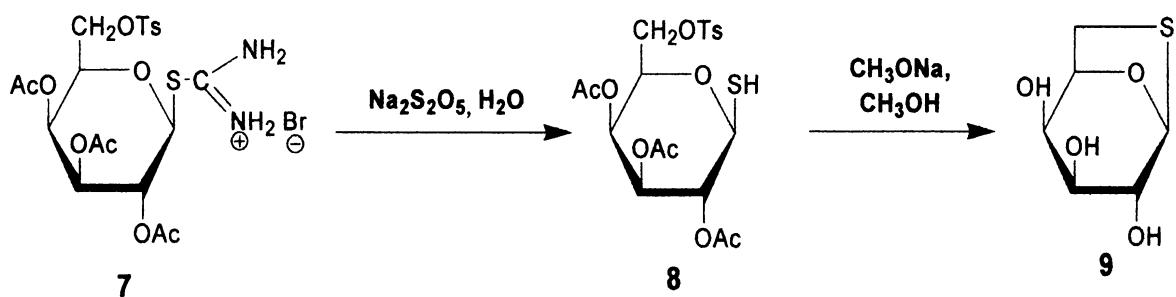
produkту byl rekrystalován z absolutního ethanolu a byla tak získána krystalická 6-*O-p*-toluensulfonyl- β -galaktopyranosa **4**^{1,19}. Následně byla provedena acetylace tosylderivátu galaktosy **4** taveným octanem sodným v acetanhydridu při 95 °C za vzniku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O-p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosy **5**^{1,19}.



Sirupovitý odparek 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- β -D-galaktopyranosy **5** byl rozpuštěn v kyselině octové s přídavkem acetanhydridu a do reakční směsi byl zaváděn plynný bromovodík. Při reakci s bromovodíkem dochází k substituci acetoxylu bromem za vzniku látky **6**. Tato látka je vlivem anomerního efektu stálejší než β -anomer, ačkoliv je zde brom orientován axiálně. Pevný podíl byl rekrystalován z diethyletheru s přídavkem acetonu. Získaný 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O-p*-toluensulfonyl- α -D-galaktopyranosylbromid **6** je nestálý a je vhodné jej co nejdříve zpracovat v dalším reakčním kroku. Následně byl galaktopyranosylbromid **6** rozpuštěn v bezvodém acetonu a reakční směs byla zahřívána s thiomočovinou při 65 °C. Alkylací thiomočoviny bromidem vzniká isothiouroniová sůl **7**¹, která je v daném prostředí špatně rozpustná a naopak je dobře rozpustná v destilované vodě, čehož se využívá k odstranění organických nečistot z reakční směsi. Vodná vrstva 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O-p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosyl-isothiouroniumbromidu **7** byla několikrát vytřepána chloroformem a pak byla bez dalšího čištění použita do následujícího reakčního stupně.

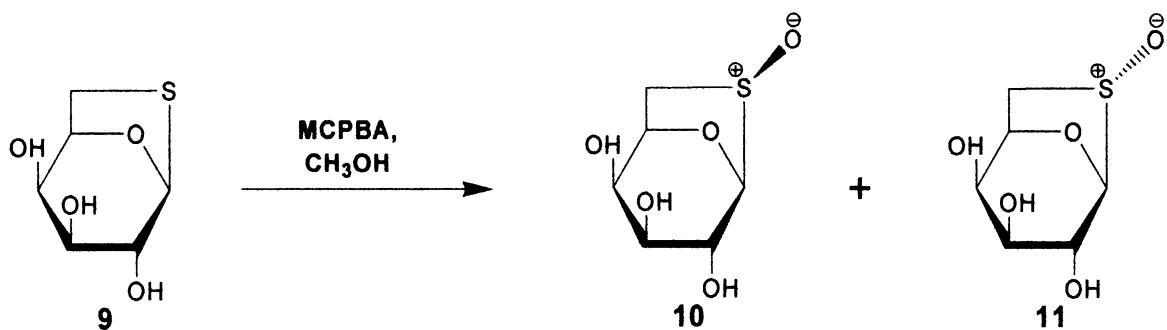


Isothiouroniová sůl **7** se působením pyrosířičitanu sodného šetrně rozkládá za vzniku 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosy **8**^{1,6}. Reakce byla provedena v dvoufázovém prostředí voda-chloroform, kdy vlastní rozklad isothiouroniové soli **7** probíhá ve vodné fázi a produkt přechází do fáze organické, což velmi zjednodušilo jeho isolaci. Takto získaná 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa **8** byla přečištěna rekristalizací z sušeného a destilovaného ethanolu, poté byl produkt cyklizován působením methoxidu sodného v absolutním methanolu. V alkalickém prostředí dochází k cyklizaci za současné deacetylace thiolu **8** a po následné neutralizaci kyselinou octovou byl získán produkt 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy **9**^{1,7}.

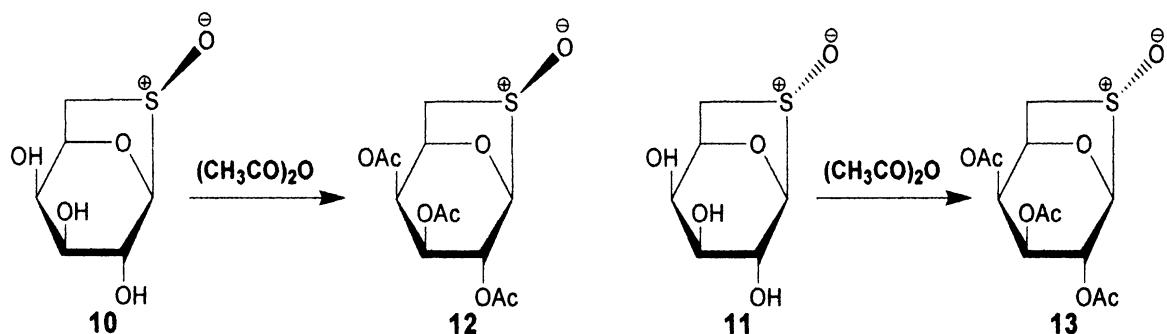


Oxidace atomu síry v thiogalaktosanu **9** na příslušný sulfoxid probíhá relativně snadno a lze použít řadu oxidačních činidel. V tomto případě bylo jako oxidačního činidla použito kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové (MCPBA)^{1,2,4,5} v absolutním methanolu za chlazení. Podle tenkovrstvé chromatografie vznikly reakcí dvě předpokládané sloučeniny diastereoizomerů 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(*R*)-S-oxid **10**

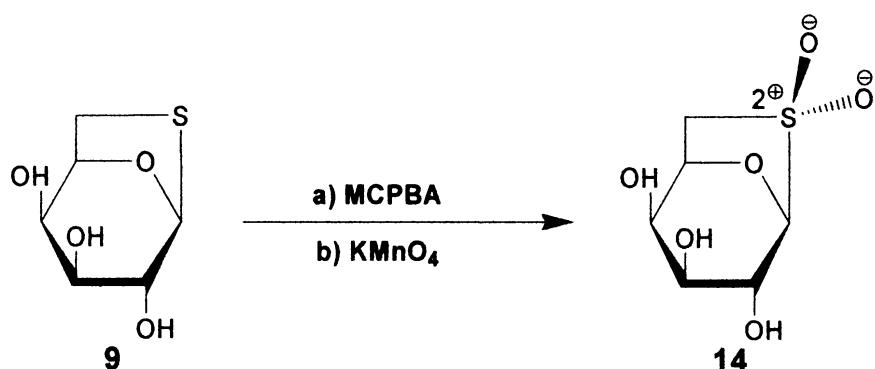
(*endo*-sulfoxid) a 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(*S*)-S-oxid **11** (*exo*-sulfoxid). Po chromatografickém rozdělení byly produkty *endo*-sulfoxidu **10** a *exo*-sulfoxidu **11** charakterizovány $^1\text{H-NMR}$, MS a rentgenstrukturní analýzou.



Acetylace ² 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-(*R*)-S-oxidu **10** (*endo*-sulfoxid) a 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-(*S*)-S-oxidu **11** (*exo*-sulfoxid) byla prováděna odděleně za stejných podmínek. Reakce probíhá snadno a vede k jedinému acetylovanému produktu příslušného exo-sulfoxidu nebo endo-sulfoxidu podle výchozího reaktantu. Endo-sulfoxid byl rozpuštěn v bezvodém pyridinu za studena a exo-sulfoxid při zvýšené teplotě, do obou roztoků byl přidán acetanhydrid. Reakční směsi byly ponechány přes noc v lednici a následně byly krystalizací získány produkty 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-(*R*)-S-oxidu **12** (*O*-Ac-*endo*-sulfoxid) a 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-(*S*)-S-oxidu **13** (*O*-Ac-*exo*-sulfoxid), které byly charakterizovány $^1\text{H-NMR}$, body tání a rotacemi.



Byly provedeny dva pokusy o oxidaci 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy **9** do druhého stupně za vzniku 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-S-dioxidu **14**^{2,13,14} (sulfon). V obou případech však $^1\text{H-NMR}$ a MS prokázala nepřítomnost požadovaného produktu **14**. V prvním pokusu byla k oxidaci použita kyselina *m*-chlorperoxybenzoové (MCPBA) v sušeném a destilovaném methanolu, dlouhá doba reakce a zvýšená teplota (viz experimentální část). V druhém pokusu byl thiogalaktosan **9** oxidován manganistanem draselným (KMnO_4) v ledové kyselině octové za laboratorní teploty.



4. Výsledky a diskuse

1,2,3,4-tetra-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa **5** byla připravena čtyřstupňovou syntézou vycházející z galaktosy. Ta byla převedena na 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidenový derivát, který byl v dalších stupních tosylován v poloze C-6. Isopropylidenové skupiny byly odstraněny kyselou hydrolyzou a takto připravená 6-*O*-tosylgalaktosa byla acetylována. Pokus o přímou přípravu látky **5** Hardegerou metodou²³ se ukázal jako nepoužitelný, vznikaly směsi řady látek, které nebyly identifikovány. Další reakční kroky probíhaly analogicky jako v D-gluko řadě, α -bromid **6** byl připraven zaváděním bromovodíku do roztoku tetraacetátu **5**, z něho byla připravena reakcí s thiomočovinou ve vroucím acetonu isothiouroniová sůl **7**. Ta byla rozložena reakcí v dvoufázovém systému chloroform-voda pyrosiřičitanem sodným na triol **8**, jehož intramolekulární cyklizací pomocí methoxidu sodného vznikla za současné deacetylace thioanhydroglaktosa **9**. Oxidace thioanhydrogalaktosy **9** na atomu síry byla prováděna *m*-chlorperoxybenzoovou kyselinou. Vzniklou směs *endo*- a *exo*-sulfoxidů **10** a **11** bylo možné bez potíží chromatograficky rozdělit, protože oba produkty mají výrazně odlišné R_F. Volné sulfoxidy byly naacetylovány a charakterizovány pomocí NMR, body tání a optickými otáčivostmi. Přestože z literatury² je známo, že diastereoisomerní sulfoxidy se liší v NMR spektrech díky magnetické anizotropii S-O skupiny, jednoznačné přiřazení konfigurace se ukázalo jako problematické, proto byly od obou sulfoxidů **10** a **11** provedeny rentgenstrukturní analýzy. Z těch vyplynulo, že zaujímají židličkovou konformaci *4C*¹ a tudíž se nepotvrdil předpoklad, podle kterého by přítomnost sulfoxidu mohla způsobit deformaci obvyklé konformace. Pokus o diastereoselektivní oxidaci sulfidu **9** nebyl z časových důvodů proveden.

4.1. Krystalová strukturní analýza

Vybrané monokrystaly látek **10** a **11** byly pomocí epoxidového lepidla připevněny na skleněné vlákno a umístěny na goniometrickou hlavičku difraktometru. Difrakční experiment byl proveden na čtyřkruhovém difraktometru s plošným detektorem NoniusKappaCCD firmy Bruker-Nonius, při teplotě 150(2)K dosažené pomocí

chladícího zařízení Cryostream Cooler firmy Oxford Cryosystem. Pro měření bylo používáno záření rtg. lampy s molybdenovou anodou monochromatizované pomocí uhlíkového monochromatoru poskytujícího vlnovou délku záření $\lambda = 0.71073\text{\AA}$. Fázový problém byl řešen přímými metodami (SIR92)²⁴, strukturní parametry pak upřesněny metodou nejmenších čtverců programem SHELX97²⁵ (minimalizovaná funkce: $\sum w(Fo^2 - Fc^2)^2 \cdot w$ – váha^(b)).

U všech atomů kromě atomů vodíku byly upřesněny anisotropní parametry teplotního pohybu. Atomy vodíku byly nalezeny na diferenční mapě elektronové hustoty. Při upřesňování byly souřadnice atomů vodíku vázáných na uhlík přepočítány tak, aby se vodík nacházel v teoretické poloze, vzhledem k hybridizaci na atomu uhlíku. Jejich poloha pak byla upřesňována za předpokladu "tuhého tělesa" a byl jim přiřazen teplotní faktor rovný 1,2 násobku ekvivalentního teplotního parametru jím příslušného atomu uhlíku. Atomy vodíku vázané na kyslík byly upřesňovány bez restrikcí s isotropním teplotním parametrem. Základní strukturní parametry pro jednotlivé krystalové struktury jsou uvedeny v tabulce č. T1 a T2.

Tabulka T1. Krystalografická data

	10-st	11-st
Sumární vzorec	C ₆ H ₁₀ O ₅ S	C ₆ H ₁₀ O ₅ S
Molekulová hmotnost	194.20	194.20
Krystalová soustava	ortorombická	monoklinická
<i>a</i> (Å)	6.7940(2)	5.9000(2)
<i>b</i> (Å)	8.5600(2)	6.8640(2)
<i>c</i> (Å)	27.1850(5)	9.2280(3)
β (°)		104.354(2)
<i>V</i> (Å ³)	1 580.99(7)	362.05(2)
Prostorová grupa	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
Počet vzorcových jednotek	8	2

Tabulka T2. Krystalografická data

	10-st	11-st
Hustota (g/cm ³)	1.632	1.781
μ (Mo-K α) (mm ⁻¹)	0.389	0.425
Rozměry krystalu (nm)	0.08 x 0.08 x 0.30	0.15 x 0.35 x 0.35
θ max (°)	27.5	27.5
Počet měřených difrakcí	16 734	4 762
Počet nezávislých difrakcí, R_{int}^a	3 621, 0.047	1 640, 0.021
Počet pozorov. Dif. $I \geq 2\sigma(I)$	3 158	1 626
Počet parametrů	241	121
Parametr chirality	-0.09(8)	-0.02(5)
$R(F)^a$	0.0396	0.0182
$wR2^a$	0.0949	0.0460
S^a	1.09	1.08
$\Delta\rho$, max., min., e. Å ⁻³	-0.32, 0.89	-0.19, 0.23

[a] Definice : $R(F) = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$, $wR2 = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum (w(F_o^2))^2]^{1/2}$, $S = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{reflns} - N_{params})]^{1/2}$.

[b] váhové schéma $w = [\sigma^2(F_o^2) + (w_1P) + w_2P]^{-1}$, $P = [\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$, $R_{int}^a = \sum |F_o^2 - F_o^2(\text{mean})| / \sum F_o^2$ (suma přes symetricky ekvivalentní difrakce).

5. Experimentální část

5.1. Obecné metody

Specifické optické otáčivosti byly měřeny polarimetrem AUTOPOL III (Rudolph Research, Flanders, New Jersey) při teplotách 23-25 °C a jsou udávány v $10^{-1} \text{deg.cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. Body tání byly stanoveny na mikrobodotávku Büchi Melting Point, B-545, Switzerland a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na deskách Merck, typ 5554, s vrstvou silikagelu Kieselgel 60 F₂₅₄. Detekce byla provedena anisaldehydovým činidlem (10 ml anisaldehydu, 4 ml kyseliny octové, 12,5 ml koncentrované kyseliny sírové a 340 ml ethanolu) nebo síranem ceričitým v koncentrované kyselině sírové a vypálením horkovzdušnou pistolí nebo vodním roztokem manganistanu draselného nastříkáním fixírkou. Pro vyvíjení destiček byla použita soustava ethylacetát-hexan 1:1 (pro látky **1** až **8**) nebo ethylacetát-methanol 9:1 (pro látky **9**, **10** a **14**). Pro preparativní sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Merck (100-200 µm). Rozpouštědla byla sušena a destilována. Roztoky byly odpařovány na odparce Büchi za tlaku 1,2 kPa při teplotách maximálně do 50 °C. Hmotnostní spektra LC-MS byla měřena na spektrometru Bruker Esquire 3000 Daltonios, ESI. Spektra ¹H-NMR byla měřena na přístroji Varian VNMRS 300 s pracovní frekvencí 299.94 MHz při teplotě 25 °C. Pro ¹H-NMR spektra měřená v deuteriochloroformu byl použit jako vnitřní standard tetramethylsilan (δ_H 0 ppm), pro deuterovaný dimethylsulfoxid byla spektra referencována na prostřední linii signálu rozpouštědla (δ_H 2,50 ppm) a spektra měřená v deuterovaném methanolu byla referencována na prostřední linii signálu rozpouštědla (δ_H 3.31 ppm).

5.2. 1,2:3,4-di-O-Isopropyliden-β-D-galaktopyranosa (2)

Ke směsi 500 ml bezvodého acetonu (sušeného uhličitanem draselným a předestilovaného) a 25 ml 96 % kyseliny sírové bylo za míchání při laboratorní teplotě

postupně přidáno 25,0 g (0,14 mol) sušené D-galaktosy **1** (b.t. 168 °C - 170 °C).

Reakční směs byla následně míchána asi 3 hodiny a reakce byla kontrolována TLC do vymízení výchozího produktu **1**. Pak byla za chlazení vodou a ledem provedena neutralizace připraveným roztokem ze 150 g (1,09 mol) K₂CO₃ a 350 ml vody. Neutralizace reakční směsi byla kontrolována pH-papírkem a docházelo k vylučování pevné sole. Roztok nad sraženou solí byl slit do dělící nálevky a sraženina byla několikrát promyta acetonem. Vzniklé dvě vrstvy byly odděleny. Z organické fáze s produktem **2** byl oddestilován na vakuové odparce aceton. Odperek byl rozpuštěn v 250 ml dichlormethanu, který byl následně protřepán nasyceným roztokem chloridu sodného, dále nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec vodou. Po vysušení dichlormethanu bezvodým síranem hořečnatým bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce a bylo získáno 27,5 g (0,11 mol) sirupovitého odparku **2**, tj. 76 % teoretického výtěžku, který je podle TLC čistý a byl použit bez dalšího zpracování do následujícího reakčního kroku.

5.3. 1,2:3,4-di-*O*-Isopropyliden-6-*O*-*p*-toluensulfonyl-β-D-galaktopyranosa (**3**)

27,0 g (0,10 mol) chromatograficky čistého odparku **2** bylo rozpuštěno v 100 ml sušeného a destilovaného pyridinu. Roztok byl ochlazen směsí drceného ledu a chloridu sodného na -5 °C až -8 °C a postupně bylo přidáno 29,5 g (0,16 mol) *p*-toluensulfonylchloridu za současného míchání a chlazení. Následně byla reakční směs ponechána v lednici přes noc, kdy chromatografie na tenké vrstvě prokázala nepřítomnost výchozí sloučeniny **2**. Pak byla reakční směs nalita na drcený led a za míchání a tření stěn kádinky tyčinkou se začaly tvořit jemné krystaly. Získané krystaly byly odsáty a rekrytalovány z ethanolu. Bylo získáno 31,9 g (0,08 mol) krystalického diisopropyl-tosylderivátu galaktosy **3**, tj. 73 % teoretického výtěžku.

b. t. 101,9 °C; (lit.²⁰ 101–102,5 °C MeOH; lit.¹ 101 °C EtOH).

[α]_D -61,2 (c 2,0, CHCl₃); lit.²¹ [α]_D -64 (c 4,06, CHCl₃); lit.¹ [α]_D -68 (c 2,1, CHCl₃).

5.4. 6-*O*-*p*-Toluensulfonyl-D**-galaktopyranosa (4)**

31,4 g (75,8 mmol) tosylderivátu 3 bylo zahříváno za míchání ve směsi 320 ml 99,8 % kyseliny octové a 85 ml vody na vodní lázni 85 °C teplé pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Reakční směs byla kontrolována chromatografií na tenké vrstvě dokud nevymizela výchozí sloučenina 3, pak byla reakční směs odpařena na vakuové odparce do sucha. Pevný odperek byl rekrytalován z ethanolu a bylo získáno 10,6 g (31,7 mmol) krystalické 6-*O*-tosyl-**D**-galaktopyranosy 4, tj. 42 % teoretického výtěžku.

b. t. 112,1 °C; (lit.¹⁹ 119–120 °C EtOH; lit.¹ 119 °C).

[α]_D +56,4 (c 1,0, pyridin); lit.²² [α]_D +32 (c 1,0, pyridin); lit.¹ [α]_D +56,3 (c 1,2, pyridin).

5.5. 1,2,3,4-tetra-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl-β**-**D**-galaktopyranosa (5)**

Na silikonové lázni pod zpětným chladičem byla zahřáta směs 7,5 g (0,09 mol) taveného octanu sodného a 75 ml (0,79 mol) acetanhydridu na 95 °C, poté bylo k reakční směsi postupně přidáno 10,0 g (0,03 mol) tosylderivátu galaktosy 4. Směs byla dále zahřívána a míchání při uvedené teplotě po dobu 2 hod a 30 min. Průběh reakce byl sledována TLC. Následně byla reakční směs nalita na drcený led a 3x extrahována 30 ml dichlormethanu. Organická vrstva byla dále protřepána nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Roztok dichlormethanu byl vysušen bezvodým síranem hořečnatým a pak vakuově oddestilován. Bylo získáno 9,9 g (0,02 mol) sirupovitého odparku 5, tj. 67 % teoretického výtěžku, který byl bez dalšího čištění použit do následujícího reakčního stupně.

5.6. 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- α -D-galaktopyranosylbromid (6)

V 65 ml kyseliny octové a 20 ml acetanhydridu bylo rozpuštěno 9,1 g (18,1 mmol) sirupovitého tetraacetylderivátu 5. Do reakční směsi byl přes pojistnou láhev zavádění plynný bromovodíku z tlakové láhve. Po nasycení byla směs ponechána přes noc v lednici. Podle TLC došlo k vymizení výchozí sloučeniny 5. Poté byla reakční směs nalita na drcený led a za míchání a tření stěn tyčinkou došlo k vyloučení jemné sraženiny bromderivátu galaktosy 6. Pevný podíl byl odsát a rekrystalizován z diethyletheru s přídavkem sušeného a destilovaného acetonu. Bylo získáno 4,4 g (8,4 mmol) produktu 6, tj. 46 % teoretického výtěžku.

b. t. 146,4 °C; (lit.¹⁹ 146–147 °C).

$[\alpha]_D +142,3$ (c 0,5, CHCl₃); lit.¹⁹ $[\alpha]_D +157,3$ (c 2,02, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,00 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) = (3 × OAc); 2,46 (s, 3H, CH₃C₆H₄SO₂); 4,09 (ddd, 2H, H-6en, H-6ex); 4,44 (t, 1H, H-4); 4,99 (dd, 1H, H-5); 5,34 (dd, 1H, H-2); 5,47 (dd, 1H, H-3); 6,60 (d, 1H, H-1); 7,32 (d, 2H), 7,77 (d, 2H) = (CH₃C₆H₄SO₂).

5.7. 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosyl-isothiouroniumbromid (7)

4,0 g (7,6 mmol) galaktopyranosylbromidu 6 bylo rozpuštěno ve 80 ml acetonu (sušeného uhličitanem draselným a předestilovaného) a bylo přidáno 1,3 g (17,1 mmol) thiomočoviny. Reakční směs byla zahřívána na vodní lázni při 65 °C pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin při mírném varu, dokud TLC neprokázala vymizení výchozí sloučeniny 6. Aceton byl oddestilován na rotační vakuové odparce a odpadek byl rozpuštěn v 80 ml destilované vody. Nečistoty nerozpustné ve vodě byly odstraněny vytřepáním 3x 30 ml dichlormethanu. Vodná vrstva obsahující isothiouroniovou sůl 7 byla přímo použita do dalšího reakčního stupně.

5.8. 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (8)

K vodnému roztoku isothiuroniové soli 7 bylo přidáno 100 ml chloroformu a 2,7 g (14,2 mmol) pyrosířičitanu sodného. Reakční směs byla zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem za mírného varu při 65 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla kontrolována chromatografií na tenké vrstvě. Po vymizení výchozí isothiuroniové soli 7 byla organická vrstva s produktem 8 oddělena a vodná vrstva byla extrahována 2x 20 ml chloroformu. Všechny chloroformové podíly byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Následně bylo rozpouštědlo oddestilován a odpadek byl přečištěn rekrystalizací z bezvodého ethanolu. Bylo získáno 1,97 g (4,14 mmol) krystalů látky 8, tj. 54 % teoretického výtěžku.

b. t. 136,5 °C; (lit.⁶ b. t. 130–131 °C, bezv. EtOH; lit.¹ b. t. 137 °C).

[α]_D +17 (c 1,0, CHCl₃); lit.⁶ [α]_D +28,6; lit.¹ [α]_D +17,1 (c 1,5, CHCl₃,).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,97 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) = (3 × OAc); 2,33 (d, 1H, SH); 2,46 (s, 3H, CH₃C₆H₄SO₂); 3,94 (t, 1H, H-5); 4,00 (d, 2H, H-6ex); 4,10 (dd, 1H, H-6en); 4,49 (t, 1H, H-1); 4,97 (dd, 1H, H-3); 5,13 (t, 1H, H-2); 5,41 (d, 1H, H-4); 7,31 (d, 2H), 7,77 (d, 2H) = (CH₃C₆H₄SO₂).

5.9. 1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa (9)

1,92 g (4,03 mmol) thioderivátu galaktosy 8 bylo rozpuštěno v 15 ml sušeného a destilovaného methanolu. Za míchána při laboratorní teplotě byl do reakční směsi postupně přikapán roztok methoxidu sodného připravený rozpuštěním 0,5 g (21,7 mmol) kovového sodíku v 20 ml absolutního methanolu. Průběh reakce byl kontrolován tenkovrstvou chromatografií a po zreagování veškeré výchozí sloučeniny 8 během 1 hod a 30 min byla reakční směs opatrně zneutralizován koncentrovanou kyselinou octovou za kontroly pH-papírkem. Roztok byl vakuově oddestilován do sucha a odpadek byl chromatograficky přečištěn na 50 g silikagelu ethylacetátem k odstranění sodné sole. Bylo získáno 0,66 g (3,71 mmol) thiogalaktosanu 9, tj. 92 % teoretického výtěžku.

b. t. 230,8 °C; (lit.⁷ b. t. za rozkladu 230–232 °C; lit.¹ b. t. 135 °C)

$[\alpha]_D +47,5$ (c 0,5, CHCl₃); lit.⁷ $[\alpha]_D +41,7$ (c 1, H₂O); lit.¹ $[\alpha]_D +40$ (c 1,5, CHCl₃,).
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): $\delta = 2,90$ (dd, 1H, H-6ex); 3,42 (dd, 1H, H-6en); 3,76-3,82 (m, 2H, H-3, H-4); 3,98 (t, 1H, H-2); 4,62 (ddt, 1H, H-5); 5,32 (t, 1H, H-1).
ESI-MS C₆H₁₀O₄S monoizotopická hmotnost 178, m/z: 177,9 [M]⁺, 201,0 [M+Na]⁺.

5.10. 1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(R)-S-oxid (10) (endo-sulfoxid) a 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(S)-S-oxid (11) (exo-sulfoxid)

0,40 g (2,25 mmol) thiogalaktosanu **9** bylo rozpuštěno v 10 ml sušeného a destilovaného methanolu. Roztok byl ochlazen směsí drceného ledu a chloridu sodného na -3 °C až -6 °C a postupně bylo přidáno oxidační činidlo, připravené z 0,45g (2,61 mmol) kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové (MCPBA) v 8 ml absolutního methanolu. Poté byla reakční směs míchána za laboratorní teploty 4 hodiny a následně byla ponechána přes noc v lednici. Podle TLC došlo k vymizení výchozí látky a byly přítomny dvě nové sloučeniny **10** a **11**, které byly chromatograficky rozděleny následným postupem. Do roztoku reakční směsi byl přidán silikagel a směs byla odpařena na odparce do sucha. Vysušený silikagel s produkty **10** a **11** byl opatrně nasypán na připravený sloupec 50 g silikagelu v ethylacetátu. Sloupec byl nejprve vymýván čistým ethylacetátem k odstranění kyseliny *m*-chlorbenzoové, pak bylo chromatografováno v soustavě ethylacetát-methanol s postupným zvyšováním množství methanolu. Po rozdělení byly sulfoxidy **10** a **11** rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-methanol-hexan. Bylo získáno 131 mg (0,675 mmol) *endo*-sulfoxid **10**, tj. 30 % teoretického výtěžku a 302 mg (1,557 mmol) *exo*-sulfoxid **11**, tj. 69 % teoretického výtěžku.

***Endo*-sulfoxid (10):**

měřením NMR byla potvrzena struktura 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-(R)-S-oxidu

b. t. 170,9 °C; (lit.¹ b. t. 192 °C).

$[\alpha]_D +10,9$ (c 1,0, MeOH); lit.¹ $[\alpha]_D +46$ (c 2,0, H₂O,).

¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ = 3,26 (tdd, 1H, H-6en); 3,46 (ddd, 1H, H-6ex); 3,91 (dd, 1H, H-3); 4,11 (s, 1H, H-4); 4,33 (ddd, 1H, H-2); 4,86 (d, 1H, H-5); 5,69 (t, 1H, H-1).

ESI-MS C₆H₁₀O₅S monoizotopická hmotnost 194, m/z: 192,9 [M-H]⁺, 217,0 [M+Na]⁺, 386,9 [2M-H]⁺, 411,0 [2M+Na]⁺.

Exo-sulfoxid (11):

měřením NMR byla potvrzena struktura 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy-(S)-S-oxidu

b. t. 187,1 °C; (lit.¹ b. t. 190 °C).

[α]_D -68,9 (c 2,0, H₂O); lit.¹ [α]_D -76,5 (c 2,0, H₂O).

¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ = 2,21 (dd, 1H, H-6ex); 3,53 (m, 1H, H-4); 3,68 (dd, 1H, H-3); 3,80 (t, 1H, H-2); 4,19 (d, 1H, H-6en); 4,79 (dd, 1H, H-5); 5,39 (d, 1H, H-1).

ESI-MS C₆H₁₀O₅S monoizotopická hmotnost 194, m/z: 192,9 [M-H]⁺, 217,0 [M+Na]⁺, 386,9 [2M-H]⁺, 411,0 [2M+Na]⁺.

5.11. 2,3,4-tri-O-Acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(R)-S-oxid (12) (O-Ac-endo-sulfoxid) a 2,3,4-tri-O-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(S)-S-oxidu (13) (O-Ac-exo-sulfoxid)

O-Ac-endo-sulfoxid (12):

50,0 mg (0,278 mmol) *endo*-sulfoxidu **10** bylo za studena rozpuštěno ve 3 ml sušeného a destilovaného pyridinu a k roztoku bylo přidáno 0,5 ml acetandydridu (5,3 mmol).

Reakční směs byla ponechána přes noc v lednici. Tenkovrstvá chromatografie v soustavě toluen-aceton 8:1 prokázala nepřítomnost výchozí látky. Do roztoku reakční směsi byl přidán 1 ml absolutního ethanolu a po 30 minutách byla směs odpařena téměř do sucha. K sirupovitému odparku byly přidány 2 ml destilované vody a směs byla znova odpařena. Krystalický odperek byl rekrytalován ze směsi ether-hexan s velmi

malým přídavkem ethanolu. Bylo získáno 59,4 mg (0,186 mmol) krystalického produktu **12**, tj. 72% teoretického výtěžku.

b. t. 95,8 °C.

$[\alpha]_D -4,7$ (c 1,0, EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 2,12$ (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) = ($3 \times \text{OAc}$); 3,32 (dd, 1H, H-6en); 3,42 (dd, 1H, H-6ex); 4,64 (tt, 1H, H-5); 5,23 (ddt, 1H, H-3); 5,37 (s, 1H, H-1); 5,46 (t, 1H, H-4); 5,57 (dd, 1H, H-2).

O-Ac-exo-sulfoxid (13):

100 mg (0,515 mmol) *exo*-sulfoxidu **11** bylo za studena horka ve 6,0 ml sušeného a destilovaného pyridinu a byl přidán 1,0 ml acetandydridu (10,6 mmol). Reakční směs byla ponechána přes noc v lednici. Tenkovrstvá chromatografie v soustavě toluen-aceton 8:1 prokázala nepřítomnost výchozí látky. Do roztoku reakční směsi byl přidán 1,5 ml čistého ethanolu a po 30 minutách byla směs odpařena téměř do sucha. K sirupovitému odparku byly přidány 3 ml destilované vody a směs byla znova odpařena. Odperek byl rekrytalován ze směsi ethanol-hexan-ether. Bylo získáno 95,7 mg (0,299 mmol) pevného produktu **13**, tj. 58% teoretického výtěžku.

b. t. 173,4 °C (za rozkladu).

$[\alpha]_D -27,1$ (c 1,0, EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 2,05$ (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) = ($3 \times \text{OAc}$); 2,78 (dd, 1H, H-6ex); 4,18 (d, 1H, H-6en); 5,04 (s, 1H, H-2); 5,15 (d, 1H, H-3); 5,17 (s, 1H, H-5); 5,20 (t, 1H, H-4); 5,38 (dd, 1H, H-1).

5.12. 1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-S-dioxid (14) (sulfon)

a) Oxidace kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou (MCPBA):

150 mg (0,842 mmol) thiogalaktosanu **9** a 290 mg (1,685 mmol) MCPBA bylo rozpuštěno v 7 ml sušeného a destilovaného methanolu. Reakční směs byla zahřívána na silikonové lázni pod zpětným chladičem při 40 °C tři dny. Následně byl do roztoku

reakční směsi přidán silikagel a směs byla odpařena do sucha. Vysušený silikagel s produktem **14** byl opatrně nasypán na připravený sloupec 15g silikagelu v ethylacetátu. Sloupec byl nejprve vymýván čistým ethylacetátem k odstranění kyseliny *m*-chlorbenzoové, která se eluuje jako první, a následně byl promývána směsí ethylacetát-methanol s postupným zvyšováním množství methanolu. Bylo získáno 115 mg (0,548 mmol) krystalické odparku. Avšak měřením $^1\text{H-NMR}$ a MS bylo prokázáno, že reakce na požadovaný sulfon **14** neproběhla a poukazuje na přítomnost *exo*-sulfoxidu **11**.

b) Oxidace mangistanem draselným (KMnO_4):

50 mg (0,281 mmol) thiogalaktosanu **9** bylo rozpuštěno ve 2 ml ledové kyseliny octové a za laboratorní teploty při míchání byl přikapán roztok připravený z 44,4 mg (0,281 mmol) jemně rozetřeného KMnO_4 a 3 ml ledové kyseliny octové. Po hodině byla reakční směs chromarograficky přečištěna přes sloupec 15 g suchého silikagelu a promyta čistým methanolem. Bylo získáno 32 mg (0,152 mmol) krystalické frakce. Také v tomto případě $^1\text{H-NMR}$ a MS prokázala nepřítomnost sulfonu **14** a spíše potvrzuje přítomnost *exo*-sulfoxidu **11**.

6. Závěr

Osmistupňovou syntézou byla připravena 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa ve výtěžcích obdobných jako udává literatura¹. Struktura tohoto produktu byla potvrzena ¹H-NMR spektroskopí a srovnáním hodnoty specifické optické otáčivosti s údajem v literatuře^{1,2}.

Oxidací 1,6-anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosy kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou (MCPBA) byly získány diastereoisomery exo-sulfoxidu a endo-sulfoxidu v poměru 2,44:1. Oba sulfoxidy byly charakterizovány pomocí ¹H-NMR, bodu tání a rotace porovnáním s literaturou¹, navíc byla provedena jejich hmotnostní a rentgenstrukturní analýza.

Oba sulfoxidy byly následně acetylOVány, byla získána jejich ¹H-NMR spektra, body tání a rotace. Tyto látky nebyly v literatuře dosud popsány.

Byly provedeny dva pokusy o oxidaci atomu síry do druhého stupně a to kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou a manganistanem draselným. Oba pokusy o získání sulfonu skončily neúspěšně.

7. Poděkování

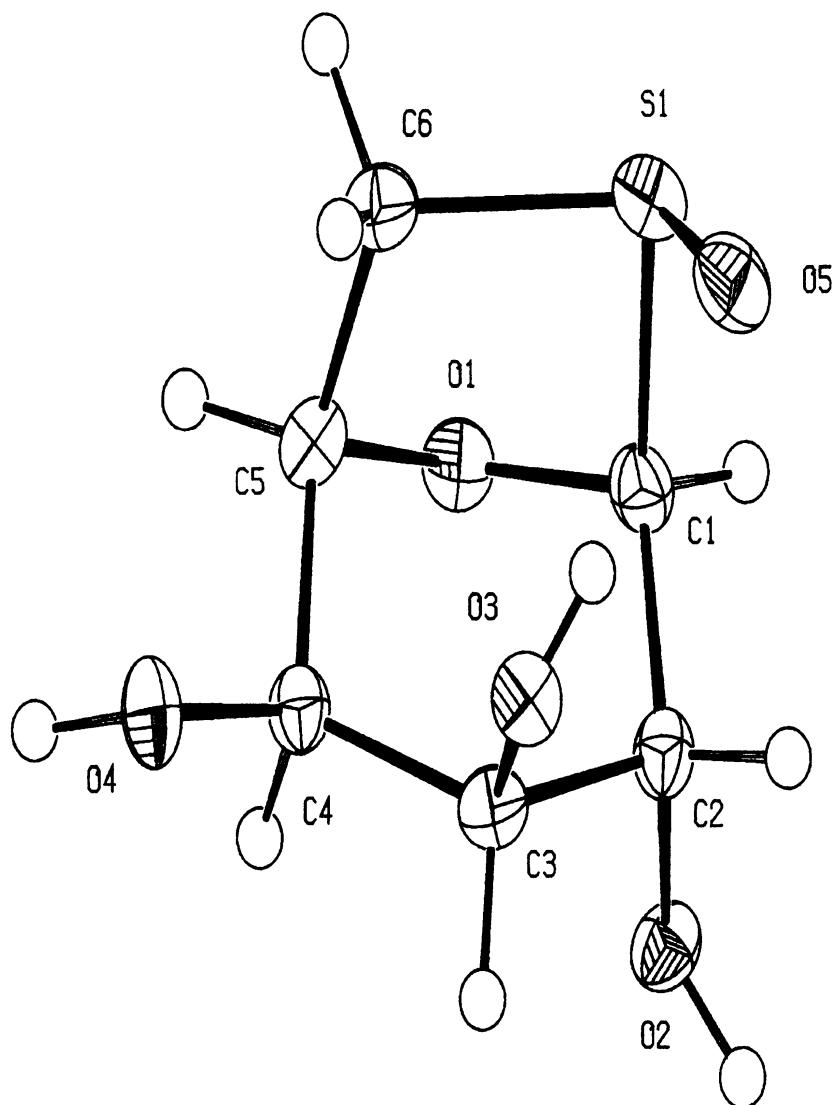
Chtěla bych poděkovat prof. RNDr. T.Trnkovi, CSc. za zadání zajímavého tématu práce a za vedení. Děkuji RNDr. J. Polákové a Ing. M. Lorencovi za cenné rady při práci v laboratoři. Dále bych ráda poděkovala RNDr. I. Rudovské, Ph.D. za měření NMR, Mgr. B. Šperlichové za měření bodů taní a rotací, RNDr. M. Štíchovi za měření hmotnostních spekter a RNDr. I. Císařové, CSc. za rengenstrukturní analýzu. Na závěr děkuji svým rodičům za podporu a trpělivost.

9. Literatura

- 1). Koubíková, H.: Bakalářská práce, Karlova Univerzita Praha, 2005.
- 2). M.Buděšínský, J.Poláková, M.Hamerníková, I.Císařová, T.Trnka, M.Černý.: 1,6-anhydro-1-thio- β -D-glucopyranose (thiolevoglucosan) and the corresponding sulfoxides and sulfone, Karlova Univerzita Praha, 2005.
- 3). Kozoková, M.: Diplomová práce, Karlova Univerzita Praha, 1992.
- 4). Hořejší, K.: Diplomová práce, Karlova Univerzita Praha, 2003.
- 5). Akagi, M., Tejima, S., Haga, M." *Chem. Pharm. Bull. Jpn*, 11, 58, 1963.
- 6). Driguez, H., McAuliffe, J. C., Stick, R. V., Tilbrook, D. M. G., Williams, S. J.: *Aust. J. Chem.*, 49, 343, 1996.
- 7). Whistler, R. L., Seib, P. A.: *Carbohydr. Res.*, 2, 93, 1966.
- 8). Černohorská, B.: Diplomová práce, Karlova Univerzita Praha, 1988.
- 9). Hughes, N. A., Todhunter, N. D.: *Carbohydr. Res.*, 326, 81, 2000.
- 10). Tichá, I., Trnka, T.: Nepublikované výsledky.
- 11). Arbouzov B.A., Samitov Y.Y.: *Tetrahedron Lett.* 1963, 8, 473.
- 12). Burg A.B. in: *Organic Sulfur Compounds, 1*, (N. Kharash, Ed.), p. 36. Pergamon Press London, 1961.
- 13). Kloučková, L.: Diplomová práce, Karlova Univerzita Praha, 1990.
- 14). Skelton, B. W., Stick, R.V., Tilbrook,D. M.G., *Aust. J. Chem.*, 53, 389, 2000.
- 15). Pummerer, R., *Ber.*, 42, 2282, 1909.
- 16). Pummerer, R., *Ber.*, 43, 1401, 1911.
- 17). Ohle, H., Berend, G.: *Ber.* 58, 2585, 1925.
- 18). Freundberg, K., Hixon, M.: *Ber.* 56, 2119, 1927.
- 19). Ohle, O., Thiel, H., *Chem .Ber.*, 66, 1933, 525 – 531.
- 20). Szarek, W. A., *Can. J. Chem.*, 43, 1965, 2345-2356.
- 21). Lerner, CR, 241, 1, 1993, 291 – 294.
- 22). Bochkov, CR, 32, 1974, 9-12.
- 23). Hardegger E., Montavon R. M.: *Helv. Chim. Acta* 1946, 29, 1199.
- 24). Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M.C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* 27, 435.

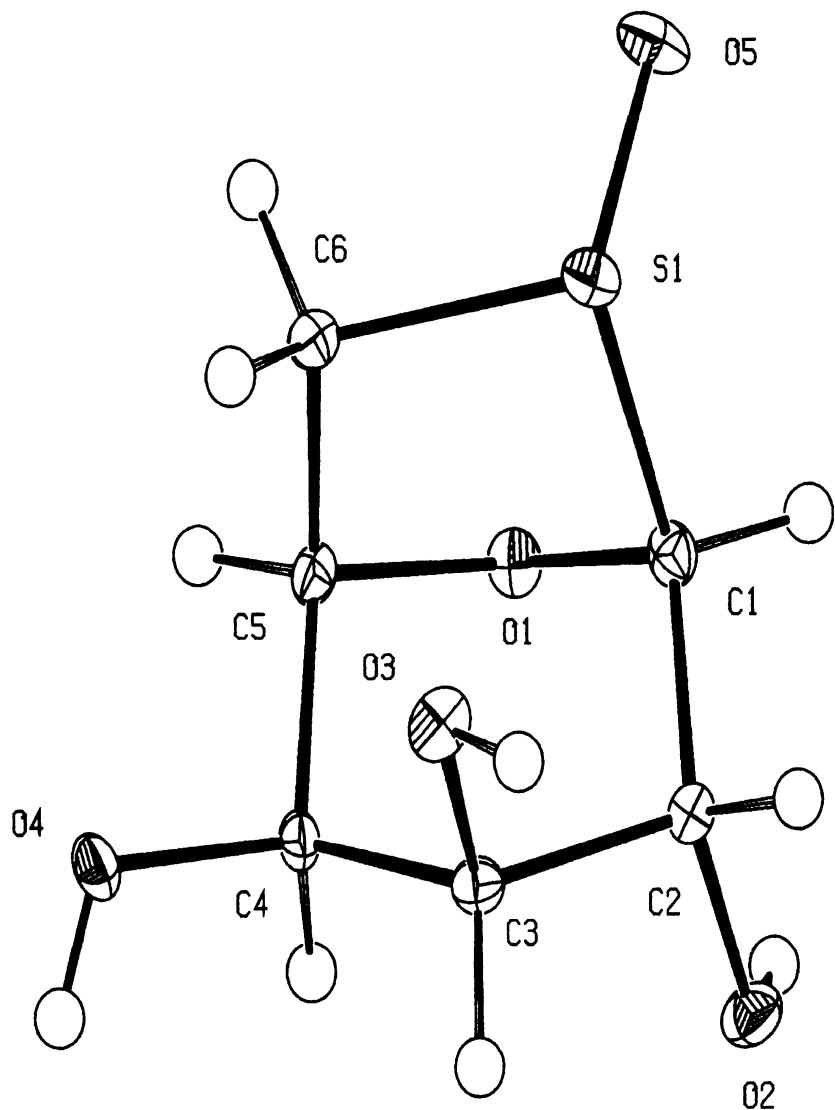
25). Sheldrick, G. M. (1997). SHELXL97. University of Göttingen, Germany.

Příloha A



**1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(R)-S-oxid 10
(endo-sulfoxid)**

Příloha B



**1,6-Anhydro-1-thio- β -D-galaktopyranosa-(S)-S-oxid 11
(*exo*-sulfoxid)**