

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**  
Katedra organické a jaderné chemie



Příprava a reakce 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy,  
jejích sulfoxidů a sulfonu

**Marcela Strnadová**

**Diplomová práce**

**Praha 2009**

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením Prof. RNDr. Tomáše Tmky, CSc. na katedře organické a jaderné chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze v letech 2008 a 2009. Dále prohlašuji, že jsem uvedla všechny použité literární prameny.

V Praze dne 1. září 2009

*Marcela Yhrnadová*  
.....

## Obsah:

<b>1. Úvod</b>	4
<b>2. Cíle diplomové práce</b>	6
<b>3. Přehled současného stavu problematiky</b>	7
3.1. Syntézy 1,6-thioanhydrohexos	8
3.2. Reakce sekundárních hydroxylových skupin	11
3.3. Reakce na síře 1,6-thioanhydrohexos	14
<b>4. Metodika práce, výsledky a diskuze</b>	17
4.1. Syntéza 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy 9	17
4.2. Oxidace atomu síry v thiogalaktosanu 9	22
4.2.1. Syntéza <i>endo</i> -sulfoxidu 10 a <i>exo</i> -sulfoxidu 11	23
4.2.2. Syntéza sulfonu 12	24
4.3. Reakce sekundárních hydroxylových skupin	25
4.3.1. Acetylace	25
4.3.2. Benzylace	27
4.3.3. Silylace	27
4.3.4. Pokus o přípravu 2,3-anhydro-1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-talopyranosy	28
4.4. Glykosylační reakce	29
4.4.1. Příprava ethylsulfoniové sole triacetyl-1,6-anhydro-1-thio glukosy a galaktosy	32
4.4.2. Aktivace <i>N</i> -jodsacharinem	34
<b>5. Experimentální část</b>	38
5.1. Obecné metody	38
5.2. Příprava 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy 9	39
5.3. Příprava <i>endo</i> -sulfoxidu 10, <i>exo</i> -sulfoxidu 11 a sulfonu 12	48
5.4. Reakce sekundárních hydroxylových skupin	52
5.5. Glykosylační reakce	58
<b>6. Závěr</b>	62
<b>7. Poděkování</b>	64
<b>8. Seznam použitých zkratk a symbolů</b>	65
<b>9. Přehled použité literatury</b>	67
<b>10. Přílohy</b>	70

# 1. Úvod

V nedávné době byla studována chemie 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy<sup>2,3,4</sup>. Pozornost byla věnována její přípravě a reaktivitě sekundárních hydroxylových skupin vůči etherifikačním, esterifikačním, silylačním a dalším činidlům. Dále byly studovány možnosti oxidace atomu síry do prvního a druhého stupně vedoucí k sulfoxidům a sulfonu. V sulfoxidech je díky přítomnosti volného elektronového páru atom síry chirální, oxidací tedy vznikají diastereoisomery, proto byla také studována možnost diastereoselektivní oxidace. Protože thioanhydroderiváty monosacharidů by mohly představovat podobně výhodné výchozí látky pro další syntetické využití, jakými jsou anhydrocukry, považovali jsme za účelné věnovat se po thioanhydroglukose i dalším thioanhydrocukrům. Logicky dalším kandidátem z řady monosacharidů, zejména z hlediska praktické použitelnosti, je thioanhydrogalaktosa, kterou se zabývá tato práce.

Během uplynulých čtyřiceti let byla chemie anhydrocukrů detailně zmapována<sup>55,56</sup>. 1,6-Anhydroderiváty se osvědčily jako vynikající výchozí látky pro další syntetické využití, neboť mají výhodně chráněnou primární hydroxylovou skupinu na uhlíku C-6 a zároveň poloacetalovou skupinu na C-1, tedy dvě nejreaktivnější místa v molekule. Zároveň jsou anhydrocukry zcela rigidní a jsou fixovány v židličkové konformaci  ${}^1C_4$ , což je výhodné v řadě reakcí, protože výsledek reakce není komplikován následným ustanovováním konformační rovnováhy. Anhydromůstek lze podle potřeby štěpit a získat tak původní hexosu s volnou poloacetalovou a primární alkoholovou skupinou.

Thioanhydroderiváty hexos by mohly představovat obdobně výhodné prekurzory s některými vlastnostmi výrazně odlišnými, například stálostí v kyselém prostředí. Jejich desulfurací pomocí Raneyova niklu je možno připravovat jinak těžko dostupné anhydroderiváty cukerných alkoholů<sup>5</sup>. Stejně tak by bylo možno využívat thioanhydrocukry pro syntézu 6-deoxyderivátů sacharidů.

Lákavá je také možnost využití thioanhydroderivátů hexos jako glykosyldonorů pro přípravu glykosidů a oligosacharidů, podobně jako se používají acyklické thioglykosidy (nejčastěji ethyl, methyl, fenyl)<sup>28</sup>. Analogicky, jako u acyklických thioglykosidů, lze očekávat, že pomocí vhodného promotoru dojde k aktivaci

thioglykosidu, který bude dále reagovat s glykosylakceptorem za vzniku produktu např. disacharidu. Promotorem bývají silné elektrofilny, které se v prvním kroku adují na atom síry thioglykosidů, poté následuje nukleofilní atak glykosylakceptorem. V případě 1,6-thioanhydrocukrů, tedy cyklických hemithioacetalů, může teoreticky nukleofilní atak glykosylakceptoru směřovat jak na uhlík C-1, tak eventuálně na uhlík C-6.

Jako glykosyldonory by bylo možné využít také *endo*-sulfoxidu a *exo*-sulfoxidu, přičemž lze očekávat jejich rozdílnou reaktivitu. Proto jsme považovali za účelné připravit oba S-oxidy v čistém stavu, nebo v ideálním případě vypracovat podmínky oxidace tak, aby vznikl jediný sulfoxidů.

Syntéza thioanhydroderivátů je založena na cyklizaci vhodné výchozí látky. Pro přípravu 1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-glukopyranosy bylo popsáno několik syntéz<sup>2-8</sup> vycházejících z glukosy, kdy cyklizaci podléhá prekurzor obsahující atom síry a vhodnou odstupující skupinu jako je tosyl, mesyl, jodid nebo bromid v polohách C-1 a C-6. Dalo by se předpokládat, že analogicky lze postupovat i při syntéze 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy, ovšem popsané postupy pro přípravu těchto prekurzorů v *gluko* řadě<sup>1,7,9,10</sup> jsou v *galakto* řadě nepoužitelné, a proto příprava 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy vyžaduje alternativní syntetický postup.

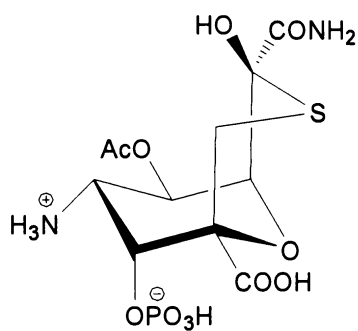
## 2. Cíle diplomové práce

Tato diplomová práce si vytýčila následující cíle:

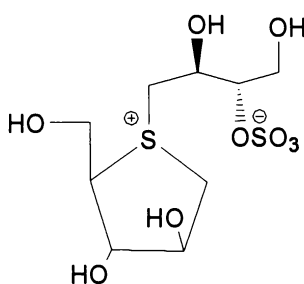
- Vypracování syntézy vhodné pro přípravu multigramových množství 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy.
- Prostudování reakcí známých z chemie 1,6-anhydrohexos. Jedná se o reakce sekundárních hydroxylových skupin, které vedou ke vzniku etherů, esterů či cyklických acetalů, dále možnost regioselektivních silylačních reakcí a pokus o přípravu tosyl nebo mesylderivátu, který by bylo možné převést na epoxid.
- Zjistit možnost diastereoselektivní oxidace můstkové síry, která by vedla nejlépe k čistému *endo* nebo *exo* sulfoxidu, nebo alespoň ke směsi s výraznou převahou jednoho z produktů.
- Zjistit možnou použitelnost 1,6-thioanhydroderivátů hexos jako glykosyldonorů a srovnat reaktivitu acyklických a cyklických thioglykosidů.

### 3. Přehled současného stavu problematiky

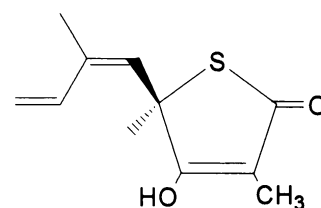
Odlišná biologická aktivita thiocukrů<sup>34</sup> oproti jejich kyslíkovým analogům závisí na mnoha faktorech - geometrii molekuly, konformaci, elektronových vlastnostech, kdy sírný analog je méně elektronegativní a více polarizovatelný než etherové uspořádání. Těchto vlastností využívají některá terapeutika jako jsou tagetitoxin<sup>29</sup>, salacinol, thiolactomycin a jeho analoga, kotalanol, mycothiol a analoga, S-nitrosothiol, jejichž syntéza vychází z thioanhydrohexopyranos.



tagetitoxin



salacinol



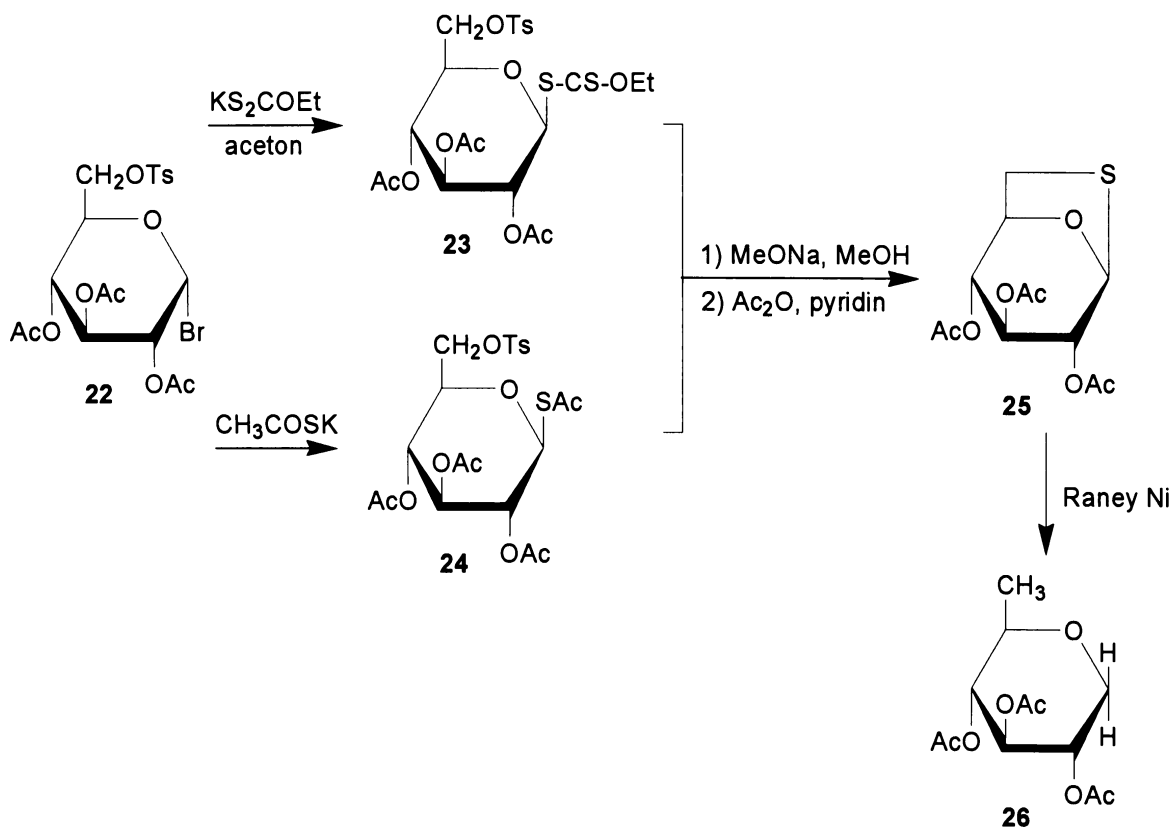
thiolactomycin

Studovány byly i protinádorové účinky 1,6-thioanhydrocukrů, konkrétně 1,6-thioglukosy, 1,6-thiogalaktosy a 1,6-thiomanosy<sup>31</sup>. Předpokládaný účinek je založen na principu selektivního štěpení 1,6-thioanhydro můstku v cílových enzymech a možným glykosylačním reakcím nádorových antigenů.

Thioanhydrohexosy byly již také použity pro alternativní syntézu několika thiooligosacharidů<sup>30</sup>. Tato syntéza spočívá v nukleofilní ataku 1-thiocukrů na 1,6-thioanhydromůstek druhého sacharidu. Produktem reakce byly  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-thiodisacharidy, vznikající s vysokou streoselektivitou.

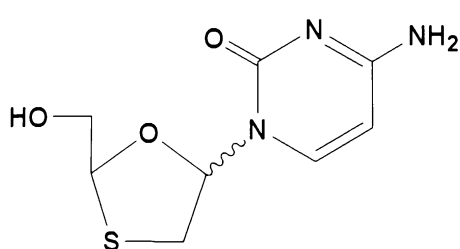
### 3.1. Syntéza 1,6-thioanhydrohexos

V literatuře bylo popsáno několik syntéz 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy (thiolevoglukosanu) **29**. Akagi, Tejima a Haga<sup>5</sup> připravili triacetylovaný produkt **25** cyklizací meziprojektu 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-glukopyranosylethylxantogenátu **23**, získaného ve výtěžku 90 % reakcí 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-glukopyranosylbromidu **22** s ethylxantogenátem draselným ve vroucím acetonu, nebo v nižším výtěžku 75 % cyklizací 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy **24** připravené opět z bromderivátu **22** reakcí s thioacetátem draselným. Cyklizace se v obou případech prováděla methoxidem sodným v bezvodém metanolu a po odchránění amoniakem v metanolu byl získán thiolevoglukosan **29** ve výtěžku 60 %. Triacetylovaný thiolevoglukosan **25** byl následně podroben reduktivní desulfuraci Raneyovým niklem za vzniku 6-deoxy-1,5-anhydro-2,3,4-tri-*O*-acetyl-D-sorbitolu **26**.

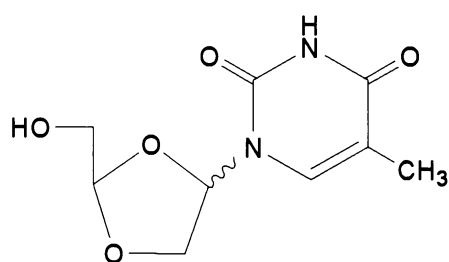




Hong a kol.<sup>31</sup> využili tuto metodu na přípravu 1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-manopyranosy a 1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-glukopyranosy **29**, které byly dále použity při syntéze ( $\pm$ )-BCH-189 a ( $\pm$ )-dioxolanu-T s protinádorovou aktivitou. Základem těchto látek je D-1,3-oxathiolanyl acetát připravený s vysokou enantiomerní čistotou právě z 1,6-thioanhydrohexos 20-ti krokovou syntézou. Meziprodukt, 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-manopyranosy, byl připraven ve výtěžku 38 %.

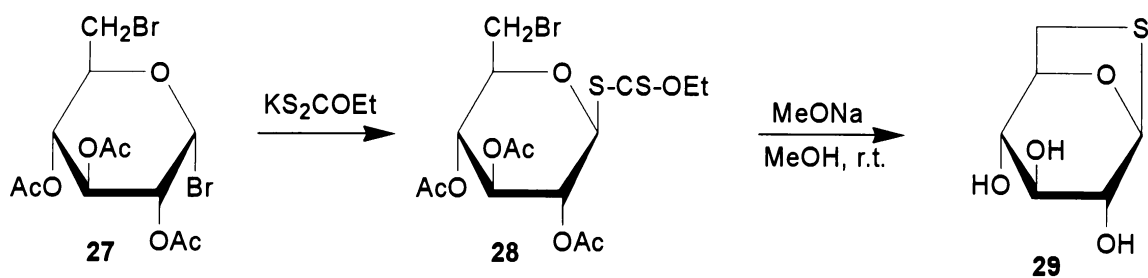


( $\pm$ )-BCH-189

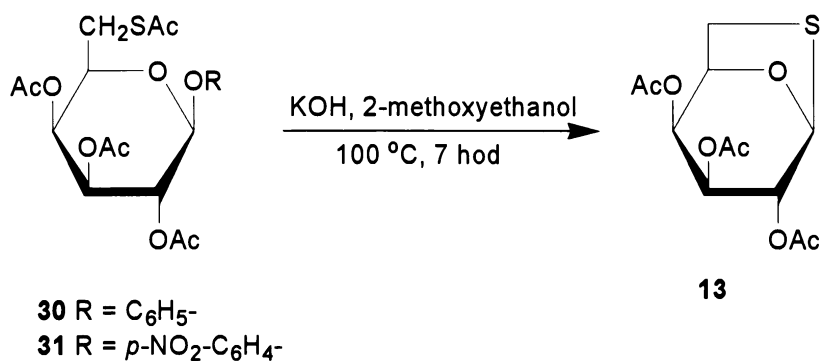


( $\pm$ )-Dioxolan-T

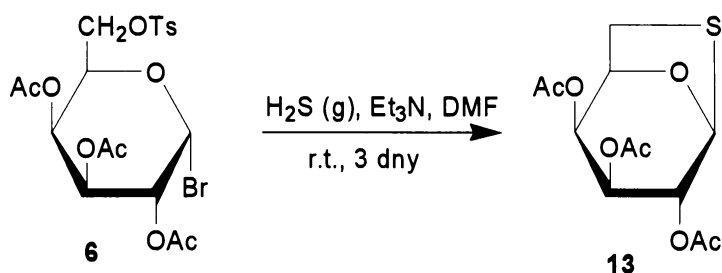
Metoda, popsaná Lundtem a Skelbaek-Pedersenem<sup>30</sup> je založena na působení ethylxantogenátu draselného na 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-dibrom- $\alpha$ -D-glukopyranosu **27** v acetonitrilu hodinu při 60 °C. Vzniklý 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-bromo-6-deoxy- $\beta$ -D-glukopyranosylethylxantogenát **28** byl cyklizován působením methoxidu sodného za vzniku požadovaného thiolevoglukosanu **29**.

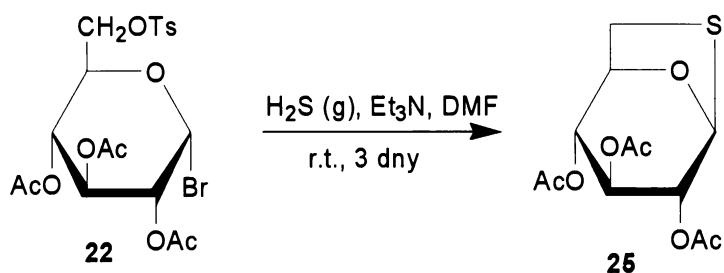


Whistler a Seib<sup>7</sup> připravili 1,6-thioanhydroderiváty *gluko-* **29** i *galakto-* **9** konfigurace alkalickou degradací příslušných 6-thioderivátů roztokem hydroxidu draselného v 2-methoxyethanolu při 100 °C. Úspěšně proběhla cyklizace u fenyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*S*-acetyl-6-thio- $\beta$ -D-glukopyranosidu a galaktopyranosidu **30** s výtěžkem kolem 70 %, naproti tomu  $\alpha$  anomery nereagovaly vůbec. *p*-Nitrofenyl  $\beta$ -D-galaktopyranosid **31** podlehl cyklizaci s výtěžkem pouze 55 %. Dále tato skupina připravila 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosu **13** a to metodou podle Akagiho<sup>5</sup> cyklizací 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosylethylxantogenatu ve výtěžku 52 %.



Stick s kolegy<sup>6</sup> nechali reagovat 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-gluko- a galakto- pyranosylbromid (**22** a **6**) v bezvodém DMF s přidavkem triethylaminu, reakční směs byla probublávána 10 min. plynným sulfanem a následně 3 dny míchána za laboratorní teploty. Triacetylované 1,6-thioanhydroderiváty **25** a **13** byly takto získány ve výtěžku 70 % a 50 %.





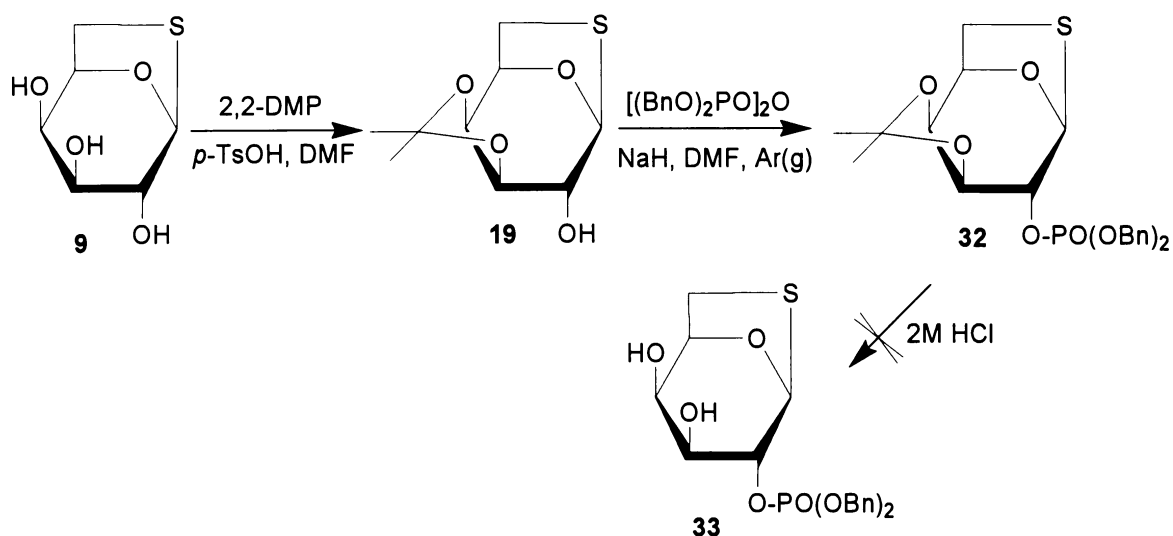
Přípravou thiolevoglukosanu **29** se zabývá také literatura<sup>2,3,8</sup>. Kateřina Hořejší<sup>4</sup> ve své diplomové práci cyklizovala 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-glukopyranosu připravenou rozkladem isothiuroniové sole působením pyrosiřičitanu sodného v dvoufázovém prostředí. Tento způsob byl zvolen z důvodů šetrnějších reakčních podmínek oproti obvykle používaným hydroxydům a alkoholátům. Isothiuroniová sůl se získá alkyací thiomocoviny 1-bromderivátu **22**. Tento postup pak využila ve své práci Koubíková<sup>1</sup> k přípravě 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** a je použit i v této práci. (viz: 4. Metodika práce, výsledky a diskuse).

### 3.2. Reakce sekundárních hydroxylových skupin

Literatura<sup>29</sup> popisuje syntetické modifikace RNA polymerasového inhibitoru tagetitoxinu (4-*O*-acetyl-3-amino-1,6-anhydro-3-deoxy-D-glukosa 2-fosfátu). Jedna ze syntetických cest vychází z 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9**. Snahou bylo zavést do polohy 2 dibenzylfosfátovou nebo difenylfosfátovou skupinu. 1,6-Anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **9** byla působením 2,2-dimethoxypropanu v bezvodém acetonu s přidavkem kyseliny *p*-toluensulfonové převedena na 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosu **19** ve výtěžku 84 %. Isopropylidenový derivát **19** byl následně podroben reakci s tetrabenzylidifosfátem v DMF s přidavkem hydridu sodného, za vzniku 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 2-(dibenzylfosfátu) **32**. Plánovaná syntéza se nakonec ukázala jako neschůdná, protože

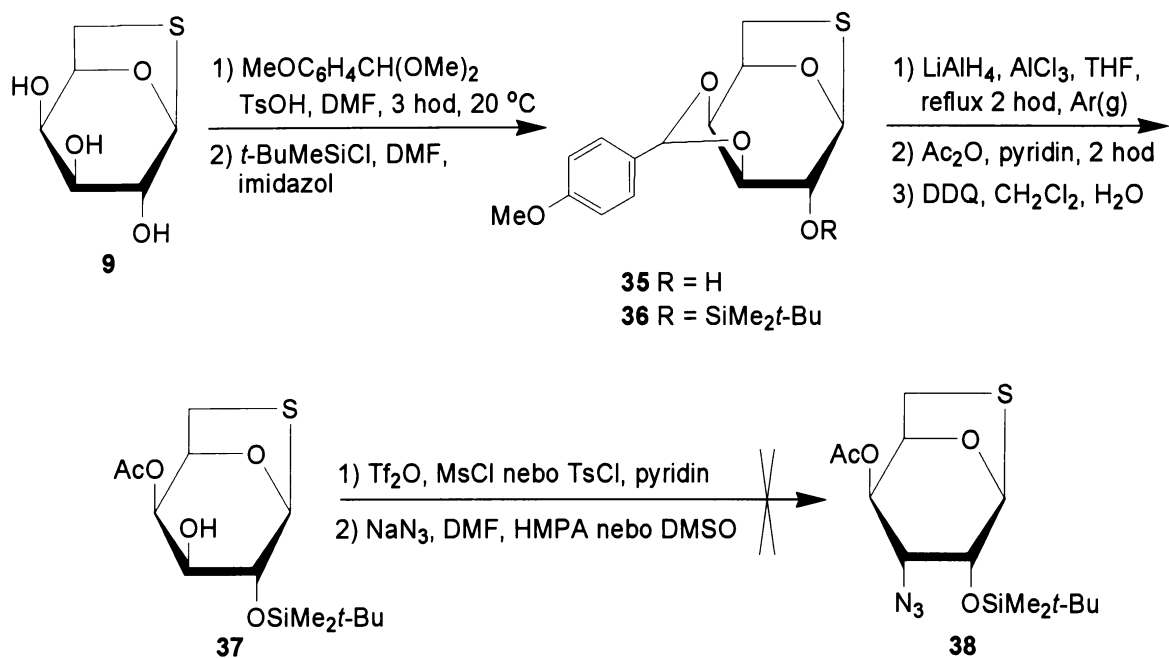
se autorům nepodařilo isopropylidenovou skupinu z poloh 3,4 odstranit. Již z tohoto je patrné, že reaktivita thiogalaktosanu a jeho kyslíkaté obdoby je výrazně odlišná.

V dalších krocích, kdy měl být připraven azidoderivát **38**, se toto značně odlišné chování jen potvrdilo.



Při přípravě azidového derivátu **38** byla výchozí látkou 1,6-anhydro-1-thio-*endo*-3,4-*O*-*p*-methoxybenzylidene-β-D-galaktopyranosa **35**, získaná reakcí látky **9** s dimethylcetalem *p*-methoxybenzaldehydu v bezvodém DMF za katalýzy *p*-toluensulfonovou kyselinou. Reakce probíhala 3 hodiny za laboratorní teploty s výtěžkem kolem 80 %. Krystalický produkt byl silylován *tert*-butyldimethylsilylchloridem v DMF s imidazolem. Výtěžek požadované 1,6-anhydro-2-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*endo*-3,4-*O*-*p*-methoxybenzylidene-1-thio-β-D-galaktopyranosy **36** byl přes 95 %. V dalším sledu reakčních kroků byl cyklický acetal štěpen tetrahydridohlinitanem lithným v přítomnosti Lewisovy kyseliny (AlCl<sub>3</sub>) za vzniku 4-OH derivátu. Ten byl dále acetylován a po odštěpení 4-methoxybenzylové skupiny z polohy 3 měla být volná hydroxylová skupina nahrazena snadno odstupující skupinou

použitelnou pro zavedení azidové skupiny. Byly činěny pokusy o přípravu tosylátu, mesylátu a triflátu, vesměs neúspěšně. Autoři vysvětlují tuto skutečnost pouze sterickou náročností objemného substituentu na C-2 bránící přístup do polohy C-3.



Reakcemi sekundárních hydroxylových skupin v thiolevoglukosanu **29** se podrobně zabývala diplomová práce Kateřiny Hořejší<sup>4</sup>. Bez problémů provedla acetylaci a benzylaci na jediný triacetylovaný, respektive tribenzylovaný produkt. Pokus o přípravu parciálně substituovaného derivátu neproběhl příliš úspěšně. Při reakci s pivaloylchloridem vznikla směs trisubstituovaného a 2,4-disubstituovaného derivátu, které byly rozděleny sloupcovou chromatografií. Úspěšněji neproběhl ani pokus o parciální silylaci thiolevoglukosanu **29** *tert*-butyldimethylsilylchloridem ( $\text{TBDMSCl}$ ). Vznikla obtížně dělitelná směs, ze které byl získán jako hlavní produkt monosubstituovaný thiolevoglukosan v poloze 2. Při reakci se stericky náročným trifenylmethylchloridem vznikl podle očekávání také 2-*O*-tritylderivát. Průběh reakce thiolevoglukosanu **29** s benzoylchloridem byl značně závislý na teplotě. Při  $0^\circ\text{C}$  vznikl

plně substituovaný produkt, zatímco při  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  vznikla chromatograficky dobře dělitelná směs 2,4-dibenzoátu a 2,3-dibenzoátu. Z uvedeného vyplývá zvýšené reaktivita hydroxyly C-3 v thiolevoglukosanu **29** oproti hydroxylovým skupinám na C-2 a C-4. Neúspěšně skončily pokusy o tosylaci a mesylaci<sup>3,4,8,14</sup> provedené při snaze přípravy epoxidů, které jsou výhodnými syntetickými prekurzory. Vždy došlo ke vzniku složité směsi rozkládajících se látek, pravděpodobně vlivem participace můstkové síry a vznikem nestabilní sulfoniové sole.

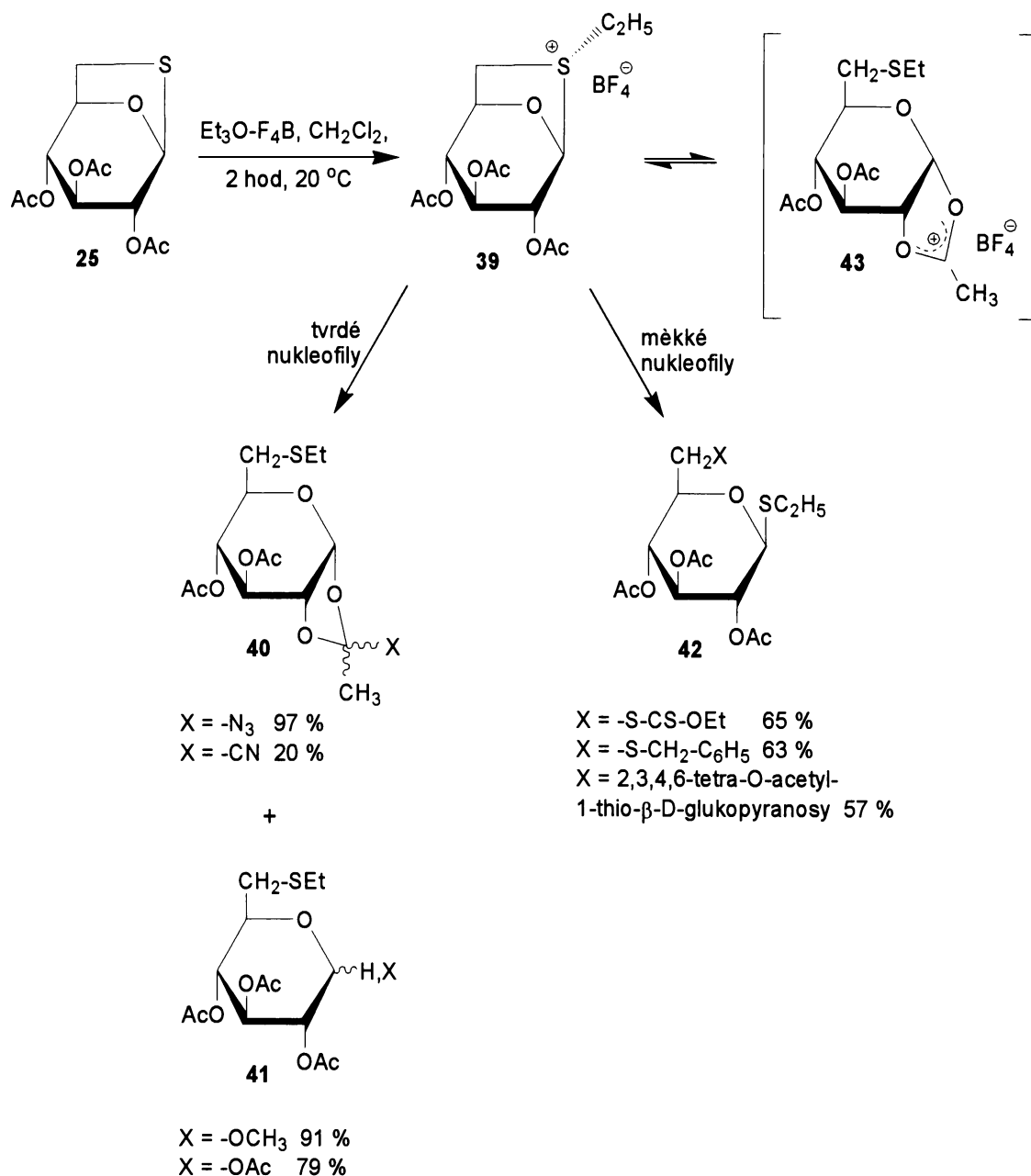
### 3.3. Reakce na síře 1,6-thioanhydrohexos

Můstkovou síru v tri-*O*-acetyl-thiolevoglukosanu **25** lze podle literatury<sup>30</sup> alkylovat triethyloxoniumtetrafluoroborátem (Meerweinovým činidlem) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pod argonem a získat tak krystalickou sulfoniovou sůl **39**. Byl získán pouze jediný stereoizomer a to (*S*)-diastereoisomer. Tento izomer podle autorů reprezentuje nejstabilnější uspořádání a neuplatňují se u něj sterické interakce mezi *S*-ethylovou skupinou a axiální 3-*O*-acetoxylovou skupinou jako v (*R*)-isomeru. Podle NMR zaujímá stejnou konformaci jako nealkylovaná výchozí sloučenina **25**.

Jinými alkylačními činidly se podle uvedené publikace zmíněnou sůl připravit nepodařilo, vždy vznikaly pestré směsi, které nebyly dále zkoumány.

Autoři uvedené práce se dále zabývali reakcemi této sulfoniové soli s nukleofily. Bylo zjištěno, že sulfoniová sůl **39** reaguje podle principu tvrdých a měkkých nukleofilů. Tvrdé nukleofily ( $\text{X} = -\text{N}_3, -\text{CN}, -\text{OCH}_3, -\text{OAc}$ ) atakovaly uhlík C-1 (tvrdé centrum) a poskytly produkty **40** a **41**, naproti tomu měkké nukleofily ( $\text{X} = -\text{S-CS-OEt}, -\text{S-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ) atakovaly C-6 (měkké centrum) za vzniku **42**. Reakce látky **39** s alkoholem nebo alkoxidem vedla v obou případech k ataku C-1. Ovšem reakce v nadbytku metanolu byla pomalá, trvala 5 dní a vznikala směs  $\alpha$  a  $\beta$ -methylglykosidu pravděpodobně vlivem kyselého prostředí. Naproti tomu reakce s jedním ekvivalentem methoxidu vedla během

6 hodin k čistému  $\beta$ -glykosidu **41** ve výtěžku 91 %. Reakce s azidem sodným poskytla sůl typu **40** naznačující možnou strukturu neizolovaného intermediátu **43**. Pokud reagovaly sirmé deriváty, docházelo k ataku výlučně do polohy C-6 a vznikly tak produkty typu **42**.



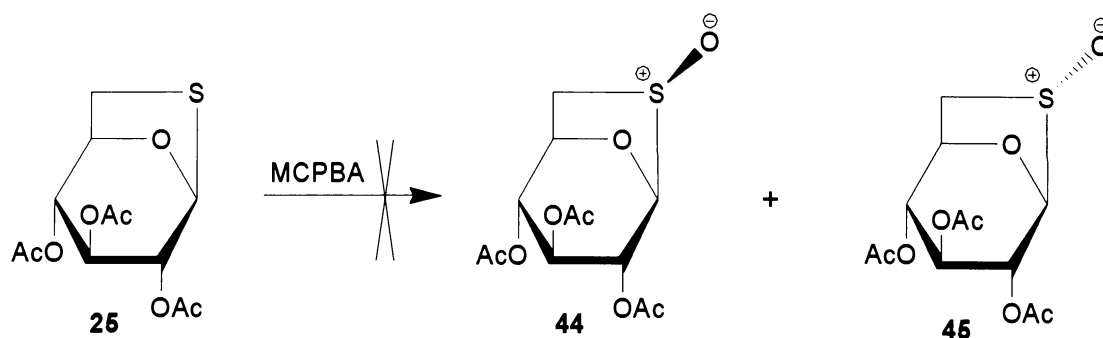
Oxidace atomu síry thiolevoglukosanu **29** byly prováděny peroxidem vodíku<sup>2,3</sup>, kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou<sup>14</sup> (MCPBA) nebo dimethyldioxiran<sup>4</sup> (DMDO). V uvedené práci<sup>14</sup> autoři popisují vznik směsi diastereoizomerních sulfoxidů 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosa-(*S*)-S-oxidu **44** (*O*-Ac-*exo*-sulfoxid) a 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosa-(*R*)-S-oxidu **45** (*O*-Ac-*endo*-sulfoxid). Přebytek MCPBA a dlouhá reakční doba pak vedly k oxidaci do druhého stupně na 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy-S,S-dioxid **46**.

Kyselinu *m*-chlorperoxybenzoovou použila také H. Koubíková<sup>1</sup>, která provedla oxidaci 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** a chromatograficky rozdělila vzniklou směs *endo*- a *exo*- sulfoxidů **10** a **11**. Struktura obou diastereoizomerů byla navržena na základě <sup>1</sup>H-NMR.

Ve své diplomové práci se K. Hořejší<sup>4</sup> věnovala možnosti přípravy diastereoselektivní oxidace atomu síry za vzniku jediného ze sulfoxidů.

To se nakonec podařilo při použití *tert*-butylhydroperoxidu (TBHP) jako oxidačního činidla v přítomnosti komplexu *S*-binaftolu s titanisopropoxidem<sup>32,33</sup>. Maximální diastereoselektivita oxidace byla dosažena při teplotě 0 °C, při které vznikl výhradně *endo*-sulfoxid. Při vyšší teplotě vznikají směsi obou sulfoxidů.

K. Hořejší<sup>4</sup> ve své diplomové práci zkoušela oxidaci 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy **25**. Oproti očekávání reakce neproběhla ani po delším čase.

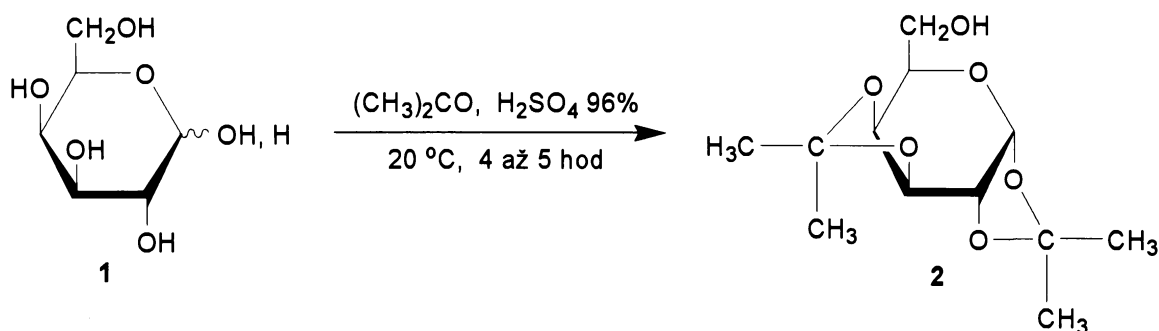




## 4. Metodika práce, výsledky a diskuse

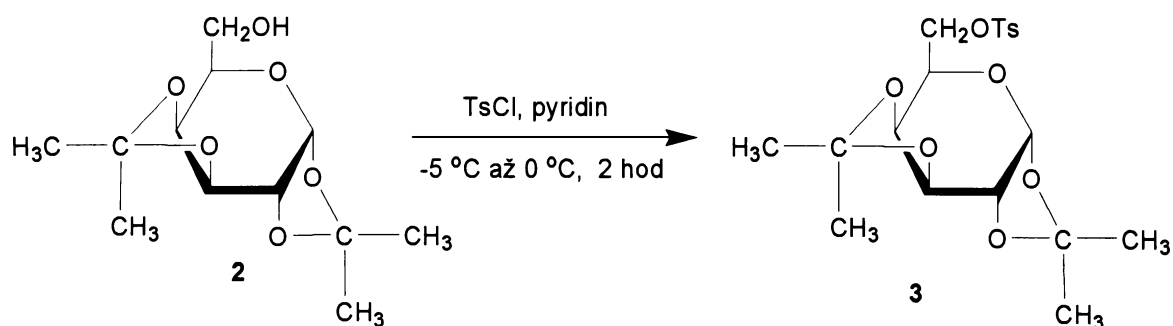
### 4.1. Syntéza 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy 9

Z literatury je známo mnoho příkladů výrazně rozdílné reaktivity derivátů hexos *gluko* a *galakto* řady<sup>7,9,10</sup>. Proto není nijak překvapující, že pokus o přímou přípravu 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosy **5b** Hardeggerou metodou<sup>23</sup>, tak jak se běžně používá v *gluko* řadě, je nepoužitelný. Problém nastává už při pokusu o přípravu 6-*O*-tosyl-D-galaktopyranosy **4**, kdy nevzniká pouze 6-*O*-tosyderivát, jako v případě D-glukosy, ale velmi nepřehledná směs produktů. Syntéza 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosy **5b** vycházela z 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-galaktopyranosy **2**, připravené modifikovaným postupem z D-galaktosy kyselou katalyzovanou acetylací. Oproti běžně uváděným předpisům byla reakce prováděna pouze v acetonu a nikoli ve směsi acetonu s kyselinou octovou. Ta se přidává do reakční směsi kvůli zvýšení rozpustnosti galaktosy. Jak jsme ale zjistili, vzniká při takto provedené reakci kromě diisopropylidenového derivátu ještě jeho 6-*O*-acetát, který je pak třeba chromatograficky odstranit.

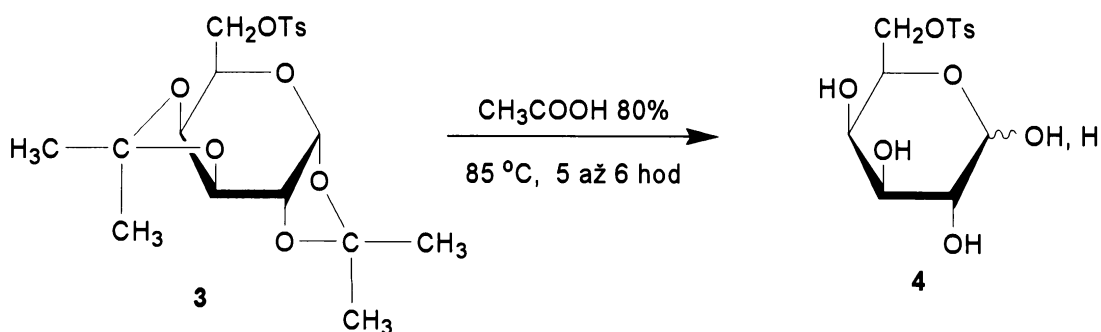


Jako výhodná se ukázala i neutralizace reakční směsi roztokem uhličitanu draselného místo běžně používaného uhličitanu sodného. Výhoda spočívá v tom, že roztok potaše vytváří s acetonem dvě vrstvy, což velmi usnadňuje zpracování reakční směsi a umožňuje odstranit nezreagovanou galaktosu **1**.

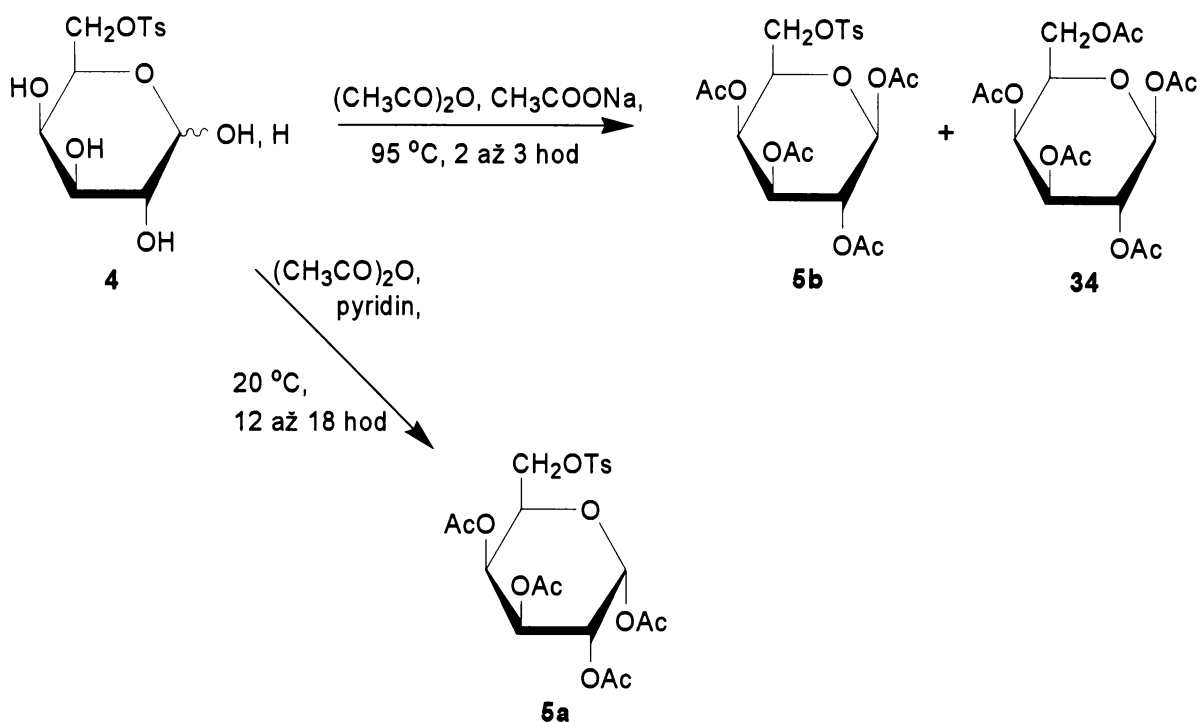
Sirupovitá 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-galaktopyranosa **2** vznikala ve výtěžcích 68 až 76 %. Ta byla dále tosylována *p*-toluensulfonylchloridem v bezvodém pyridinu za chlazení. Vznikala krystalická 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosa **3**<sup>1,18,17</sup> ve výborných výtěžcích mezi 91 % až 93 %.



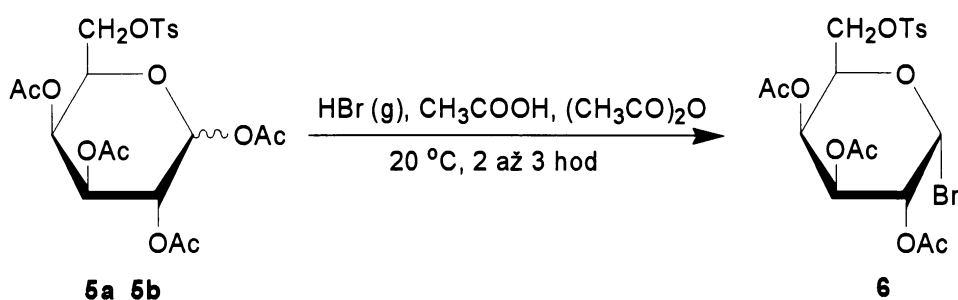
Před acetylací bylo provedeno ochránění 1,2,3,4-di-*O*-isopropyliden-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosy **3** zahříváním s 80 % kyselinou octovou. Pevný odparek produktu byl rekrystalován z absolutního ethanolu a byla tak získána krystalická 6-*O*-*p*-toluensulfonyl-D-galaktopyranosa **4**<sup>1,19</sup>. Výtěžky této reakce se pohybují v rozmezí 60 % až 67 %.



V dalším reakčním kroku je třeba připravit 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosu **5b**, která je ve formě sirupovitého odparku. Acetylace byla nejprve provedena podle popsaného postupu<sup>1,19</sup> reakcí tosylderivátu galaktosy **4** s taveným octanem sodným v acetanhydridu při 95 °C. Zde ovšem docházelo ke vzniku nežádoucí 1,2,3,4,5-penta-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosu **34** a to ve značném množství 40 % až 60 % produktu. Tím dochází k velkým ztrátám hmoty, kdy výtěžky požadované tetra-*O*-acetyl-6-*O*-tosyl- $\beta$ -D-galaktopyranosu **5b** jsou v této reakci pouze kolem 35 %, max. 53 % na výchozí tosylderivátu galaktosy **4**, navíc je dělení této směsi značně problematické a časově náročné vzhledem k velmi podobným  $R_f$  obou látek (viz: Experimentální část 5). Sloupcová chromatografie byla prováděna opakovaně na velkém přebytku silikagelu. Z těchto důvodů byla zvolena jako vhodnější cesta provedení acetylace acetanhydridem v bezvodém pyridinu, kdy vzniká jediný požadovaný produkt 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosa **5a** ve výtěžcích mezi 72 % až 79 %, kterou je možno bez dalšího zpracování použít do následujícího reakčního kroku.

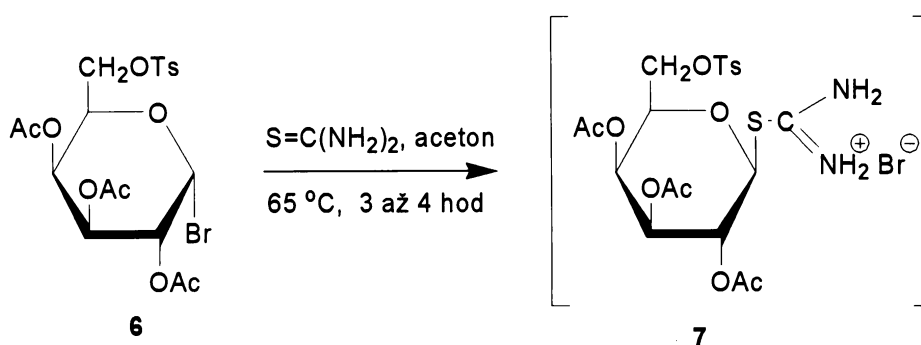


Následující reakční kroky probíhaly analogicky jako v *D-gluko* řadě<sup>4</sup>. Bromderivát **6** byl připraven zaváděním bromovodíku do roztoku tetraacetátu **5a** a **5b** ve směsi kyselina octová - acetanhydrid za laboratorní teploty. Použití bromoční směsi připravené přikapáváním bromu do směsi octové kyseliny s červeným fosforem se ukázalo méně výhodné. Získaný produkt, 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O-p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -*D*-galaktopyranosylbromid **6** je dlouhodobě nestálý a je vhodné jej co nejdříve zpracovat v následujícím reakčním kroku, výtěžky se pohybují kolem 80 %.



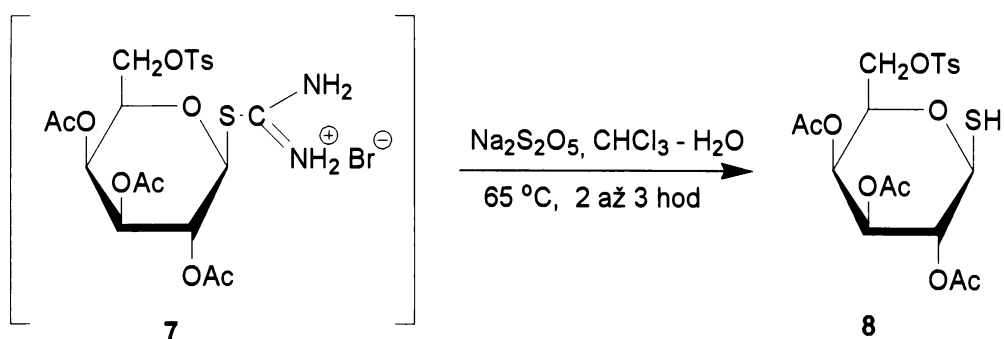
Syntéza 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O-p*-toluensulfonyl- $\beta$ -*D*-galaktopyranosyl-isothiuroniumbromidu **7**<sup>1</sup> spočívá v nukleofilní substituci bromidu **6** thiomocovinou. Reakce se provádí v bezvodém acetonu za varu a reakční doby se pohybují okolo 4 hodin. Isothiuroniová sůl **7** je v organických rozpouštědlech prakticky nerozpustná, ale je dobře rozpustná ve vodě. Tohoto se s úspěchem využívá k odstranění organických nečistot z reakční směsi. Vodná fáze s produktem **7** byla několikrát vytřepána chloroformem a pak byla bez dalšího čištění použita do následujícího reakčního stupně.

Dalším krokem je příprava 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O-p*-toluensulfonyl- $\beta$ -*D*-galaktopyranosy **8**<sup>1,6</sup> reduktivním štěpením isothiuroniové sole. Tento způsob rozkladu se ukázal jako podstatně šetrnější než běžnější bazický rozklad pomocí alkoholátů nebo louhů.

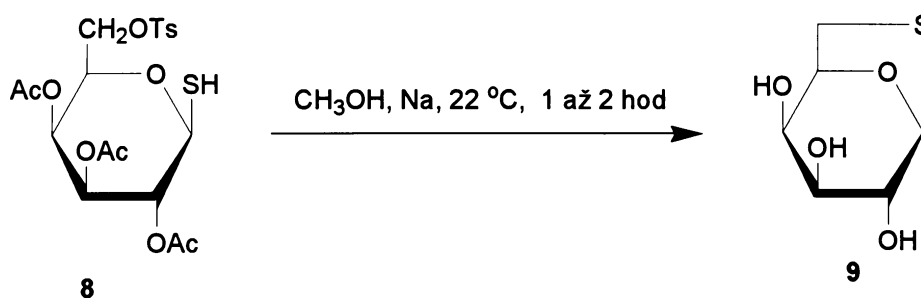


Vodná fáze obsahující isothiuroniovou sůl **7** se působením pyrosiřičitanu sodného šetrně rozkládá ve dvoufázovém prostředí voda - chloroform. Vlastní rozklad isothiuroniové soli **7** probíhá ve vodné fázi a thiol **8** přechází do fáze organické, což velmi usnadňuje jeho izolaci. Takto získaná 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **8** byla přečištěna rekrystalizací z bezvodého ethanolu s výtěžkem 45 % až 52 % na výchozí bromderivát galaktosy **6**.

Konečný produkt, 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **9** vzniká ve výtěžcích kolem 90 % intramolekulární cyklizací 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosy **8** pomocí methoxidu sodného v absolutním methanolu.



V alkalickém prostředí dochází k cyklizaci za současné deacetylace a po následné neutralizaci bezvodou kyselinou octovou a krystalizací se získá thioanhydrogalaktosa **9**. Celkový výtěžek této osmistupňové syntézy je kolem 11% vztaženo na výchozí D-galaktosu **1**.

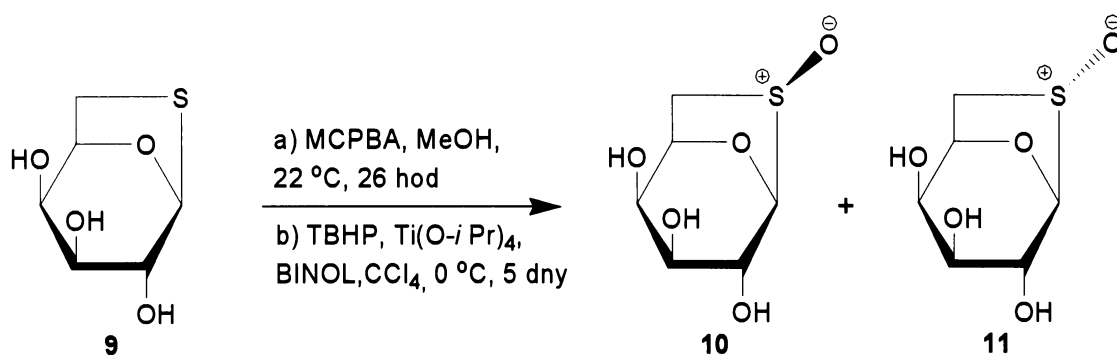


#### 4.2. Oxidace na atomu síry v thioanhydrogalaktosanu **9**

Oxidací atomu síry v 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** do prvního stupně vzniká dvojice diastereoisomerních sulfoxidů označovaných jako *endo* (**10**) a *exo* (**11**) sulfoxidy. Absolutní konfigurace na atomu síry je u *endo* isomeru *R*, resp. *S* pro *exo* diastereoisomer. Další oxidací vzniká sulfon **12**. Oxidace na příslušné sulfoxidy **10** a **11** probíhá relativně snadno a lze použít řadu oxidačních činidel (peroxid vodíku, manganistan draselný, sloučeniny šestimocného chromu, dimethyldioxiran, nebo peroxykyseliny). Prakticky se využívá hlavně kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové (MCPBA). Naproti tomu oxidace atomu síry do druhého stupně na sulfon **12** je poměrně obtížná. Při použití stejných činidel jsou reakční doby mnohonásobně delší než při oxidacích na sulfoxidy a výtěžky bývají obvykle nízké.

Princip určení konfigurace spočívá v magnetické anizotropii S-O skupiny. Sousední protony, orientované vůči SO skupině *cis* jsou odstíněné, na rozdíl od *trans* uspořádání, kde dochází k stínění protonů. Tyto efekty jsou vyvolány přítomností volného elektronového páru na atomu síry. Veškeré skupiny v pozici *anti* vůči volnému elektronovému páru jsou stíněny a jsou v  $^1\text{H-NMR}$  spektru posunuty k vyšším polím (upfield shift)<sup>57-61</sup>.

#### 4.2.1. Syntéza *endo*-sulfoxidu 10 a *exo*-sulfoxidu 11



Jak bylo zjištěno dříve<sup>1,2,4</sup>, z pestré škály oxidačních činidel je v mnoha ohledech pro přípravu sulfoxidů nejvhodnější kyselina *m*-chlorperoxybenzoová (MCPBA). Oxidace se provádí v absolutním methanolu a zpracování reakční směsi je jednodušší, než při použití jiných činidel. Protože oxidací mohou vzniknout dva sulfoxidy, zajímalo nás, zda se uplatní vliv chirálního okolí atomu síry z hlediska diastereoselektivity oxidace. Proto bylo provedeno několik pokusů při teplotě mezi  $-10\text{ °C}$  až  $+30\text{ °C}$ . Poměr diastereoisomerů byl ale prakticky neměnný. Vznikly dvě předpokládané sloučeniny 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). Ty bylo možné bez potíží chromatograficky rozdělit, protože oba produkty mají výrazně odlišné  $R_F$  a byly charakterizovány  $^{13}\text{C}$  a  $^1\text{H-NMR}$ , MS a rentgenstrukturní analýzou.

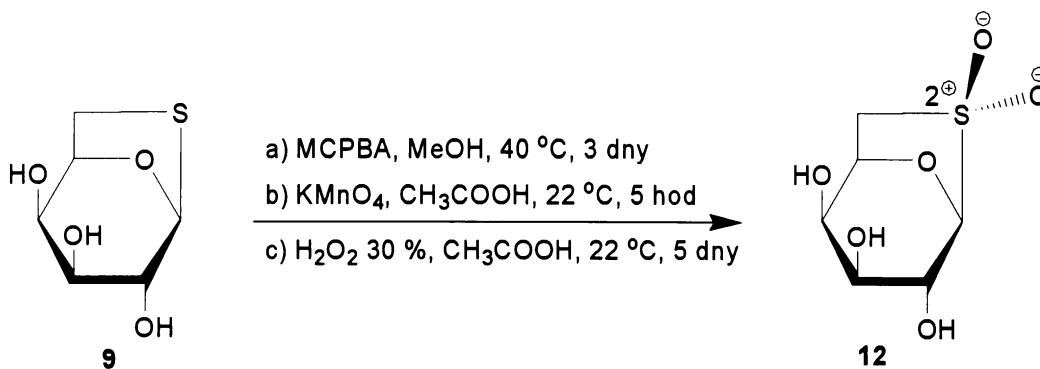
Z naměřených údajů vyplynulo, že zaujímají v roztoku i krystalu židličkovou konformaci  ${}^1C_4$  a tudíž se nepotvrdila možnost deformace obvyklé konformace, kterou by mohla způsobit přítomnost můstkové síry. (viz: krystalografická data v příloze A-D).

Ve snaze provést oxidaci tak, aby vznikl pouze jeden sulfoxid, byla provedena oxidace pomocí stericky náročného *tert*-butylhydroperoxidu (TBHP) za přítomnosti komplexu *S*-binaftolu a titanisopropoxidu za chlazení. V *gluko* řadě tuto metodu úspěšně použila Kateřina Hořejší<sup>4</sup>. V případě oxidace 1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** se poměr *endo-exo* isomerů výrazně změnil, úplné diastereoselektivity se však nepodařilo dosáhnout. Výtěžky obou oxidací jsou shrnuty v následující tabulce TI.

Tabulka TI.

Oxidační činidlo	<i>endo</i> -sulfoxid <b>10</b>	<i>exo</i> -sulfoxid <b>11</b>	Poměr <i>endo</i> / <i>exo</i>
MCPBA	28,4 %	68,9 %	1 / 2,4
TBHP	72,8 %	23,6 %	3,1 / 1

#### 4.2.2. Syntéza sulfonu **12**

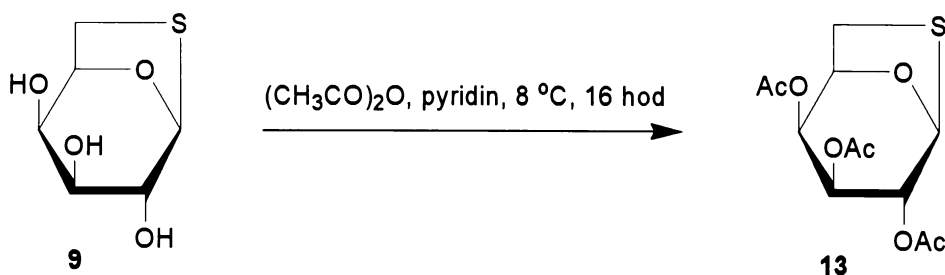




Byly provedeny tři pokusy o oxidaci 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** do druhého stupně za vzniku 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy-S,S-dioxidu **12**. V prvním pokusu byla k oxidaci použita kyselina *m*-chlorperoxybenzoová v sušeném a destilovaném metanolu. Ani zvýšená teplota a dlouhá reakční doba (3 dny) nevedly k úspěšnému získání požadovaného produktu **12**. V druhém pokusu byl thiogalaktosan **9** oxidován manganistanem draselným (KMnO<sub>4</sub>) v bezvodé kyselině octové za laboratorní teploty. V obou těchto případech však NMR a MS neprokázaly přítomnost požadovaného sulfonu **12** a spíše poukazují na přítomnost sulfoxidů **10** a **11**. Požadovaný sulfon **12** se podařilo připravit až ve třetím pokusu oxidací peroxidem vodíku v bezvodé kyselině octové a to při velmi dlouhé reakční době (5 dnů) za laboratorní teploty. Krystalický 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-S,S-dioxid **12** byl získán ve výtěžku 77 %.

### 4.3. Reakce sekundárních hydroxylových skupin

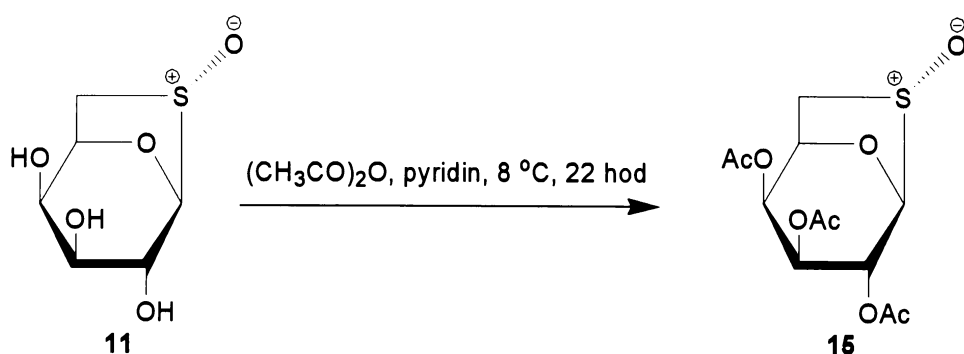
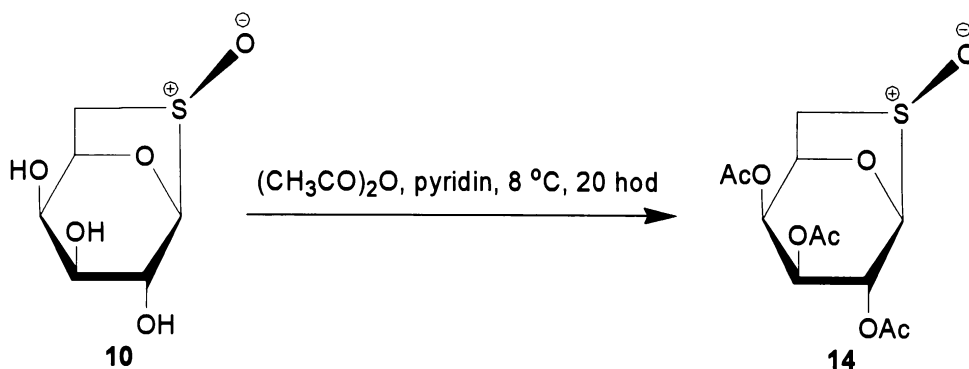
#### 4.3.1. Acetylace



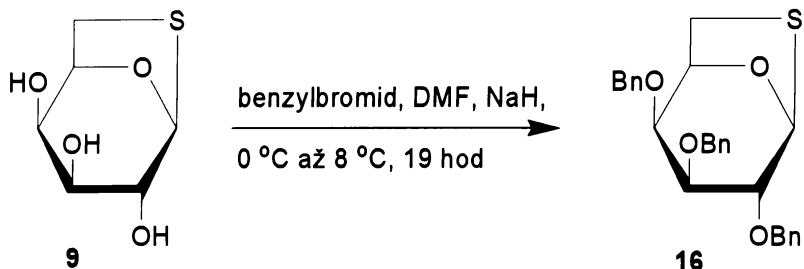
Volná thioanhydrogalaktosa **9** a oba sulfoxidy **10** a **11** byly acetylovány acetanhydridem v pyridinu a charakterizovány pomocí <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR, bodu tání

a optickými otáčivostmi. Reakce probíhá snadno a vede k jedinému acetylovanému produktu, kterým je triacetát thiogalaktosanu **13**, triacetyl-*endo*-sulfoxid **14** nebo triacetyl-*exo*-sulfoxid **15**, podle výchozího reaktantu. Výtěžky se pohybovaly ve všech třech případech kolem 70 % po překrystalování.

Zajímavá je různá rozpustnost obou sulfoxidů. Zatímco *endo*-sulfoxid **10** se rozpouští v bezvodém pyridinu okamžitě za studena, *exo*-sulfoxid **11** se rozpouští až při zvýšené teplotě.



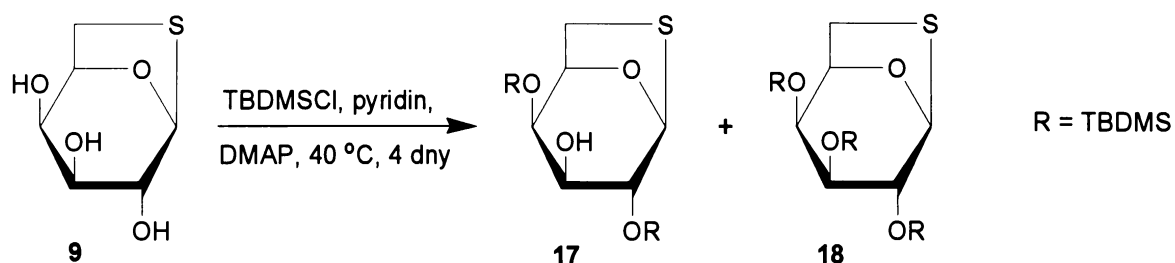
### 4.3.2. Benzylace



Smyslem těchto pokusů bylo zjistit zda vůbec lze benzyletery připravit a jestli je možné snadno připravit parciálně benzylovaný produkt.

Volné sekundární hydroxylové skupiny thiogalaktosanu **9** lze benzylovat v bezvodém *N,N'*-dimethylformamidu (DMF) benzylbromidem nebo benzylchloridem v přítomnosti hydridu sodného. Sledováním pomocí TLC bylo zjištěno, že od začátku reakce vzniká pestrá směs produktů, takže pokusy o přípravu parciálně benzylovaného produktu byly neúspěšné. Produktem úplné benzylace byla nekystalizující 1,6-anhydro-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio-β-D-galaktopyranosa **16** ve výtěžku 90 %.

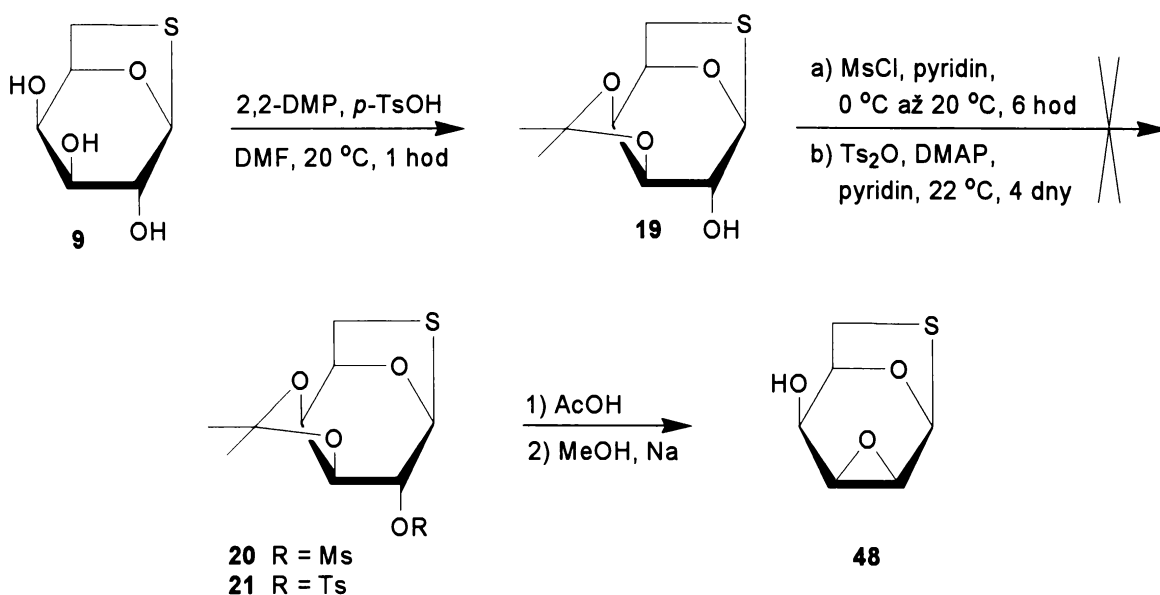
### 4.3.3. Silylace



Výhodná pro další syntetické využití by mohla být thioanhydrogalaktopyranosa parciálně chráněná *tert*-butyldimethylsilylovými skupinami (TBDMS).

Pro silylaci thiogalaktosanu **9** bylo použito *tert*-butyldimethylsilylchloridu (TBDMSCl) v bezvodém pyridinu v přítomnosti 4-(dimethylamino)pyridinu (DMAP). Silylace probíhala podle předpokladu přednostně do poloh 2 a 4 za vzniku krystalické 1,6-anhydro-2,4-di-(*O-tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **17** ve výtěžku kolem 65%. Vedlejším produktem byla plně silylovaná sirupovitá 1,6-anhydro-2,3,4-tri-(*O-tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **18** ve výtěžku kolem 20%. Ve srovnání s thiolevoglukosanem **29** reaguje thiogalaktosanu **9** podstatně pomaleji.

#### 4.3.4. Pokus o přípravu 2,3-anhydro-1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-talopyranosy **48**



Epoxidy obecně jsou velmi výhodné syntetické prekurzory, které poskytují širokou škálu dalších látek v závislosti na způsobu otevření epoxidového uspořádání. Proto byl proveden pokus o přípravu 2,3-anhydro-1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-talopyranosy **48**

následujícím postupem, kdy byla nejprve podle literatury<sup>29</sup> připravena 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **19** reakcí 2,2-dimethoxypropanu s thiogalaktosanem **9** v DMF s přidavkem *p*-toluensulfonové kyseliny. Reakce proběhla s vysokým výtěžkem (90 % až 95 %) v krátkém reakčním čase (max. 1 hod.), získaný produkt **19** byl krystalický.

Následujícím krokem by mělo být provedení mesylace případně tosylace<sup>3,4,8,14</sup> volné hydroxylové skupiny na C-2 za vzniku produktů **20** nebo **21** následované odchráněním a cyklizací na požadovaný epoxid **48**. Byly provedeny dva neúspěšné pokusy o substituci na C-2. V prvním případě bylo použito methansulfonylchloridu (MsCl) v pyridinu, reakce proběhla s nízkým výtěžkem do 10 % za vzniku složité směsi rozkládajících se látek, která nebyla dále zkoumána. V druhém pokusu bylo použito anhydridu *p*-toluensulfonové kyseliny v pyridinu s přidavkem 4-(dimethylamino)pyridinu za laboratorní teploty. Ani po čtyřech dnech nedošlo ke vzniku požadovaného produktu **21**, podle TLC výchozí isopropylidenový derivát **19** vůbec nereagoval.

#### 4.4. Glykosylační reakce

Jednou z nejvýznamnějších vlastností monosacharidů je bezpochyby tvorba glykosidů. Formálně se jedná o náhradu vodíku hemiacetalové hydroxylové skupiny za alkylovou nebo arylovou skupinu. Glykosidy nemají redukční účinky, protože nemají potenciálně volnou karbonylovou skupinu, ale mají typické vlastnosti acetalů, v bazickém prostředí jsou stále a hydrolyzují se zředěnými minerálními kyselinami na cukr a aglykon.

Syntéza glykosidů spočívá v reakci aktivované formy jednoho sacharidu, tzv. glykosyldonoru s volnou hydroxylovou skupinou aglykonu (akceptoru).

Nejstarším typem glykosyldonorů jsou glykosylhalogenidy, hlavně chloridy a bromidy, které se vyznačují vysokou reaktivitou a přijatelnou stabilitou, která je ovlivněna především typem chránících skupin v molekule cukru. Proto například elektrondonorní etherové skupiny reaktivitu zvyšují a naopak elektronakceptorní skupiny jako je acyl ji snižují. Vlivem anomerního efektu jsou mnohem stářejší glykosylhalogenidy s axiálním uspořádáním na hemiacetalu než ekvatoriální isomery. Glykosylační reakce glykosylhalogenidů lze aktivovat mnoha promotory<sup>28</sup>. Jako glykosyldonory se dnes velmi často také využívají thioglykosidy, trichloroacetimidáty, glykosylestery, glykosylfosfáty aj.<sup>28</sup>

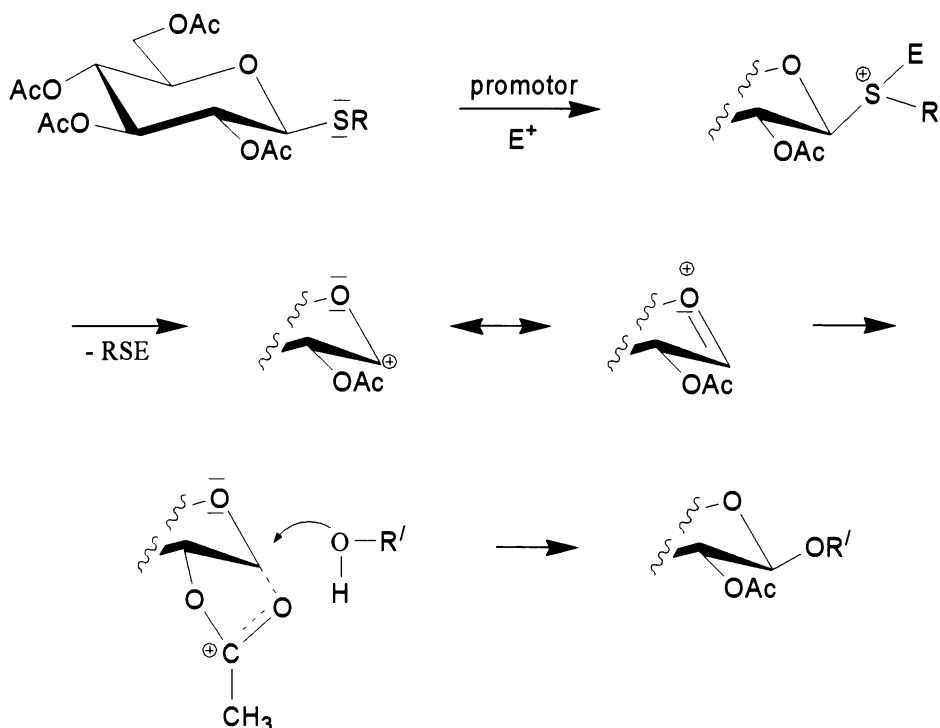
Přímá konverze hemiacetalové hydroxylové skupiny na glykosid reakcí s alkoholem za kyselé katalýzy je známá jako Fischerova glykosylace<sup>43,44</sup>. Je to velmi jednoduchá a účinná metoda. Reagují tak běžné alkoholy jako jsou methyl, benzyl nebo allyl alkohol. Reakce je z vratná a posunuje se ve prospěch produktů odnímáním vody. Odštěpuje se hemiacetalová hydroxylová skupina a vodík z alkoholového hydroxyly. Často vzniká směs možných  $\alpha$ ,  $\beta$  furanos a pyranos. Složení závisí na tom, zda reakce proběhne za kinetických nebo termodynamických podmínek. Termodynamicky více stabilnější je axiální glykosid pyranosového uspořádání a furanos je kinetickým produktem. Obecněji se glykosidy připravují reakcí glykosylhalogenidů s alkoholy nebo fenoly (Koenigsova a Knorrova metoda<sup>40</sup>) v bezvodých aprotických rozpouštědlech za přítomnosti solí těžkých kovů<sup>41,42</sup> vázajících uvolňovaný halogenovodík. Meziproduktem je oxakarbeniový ion, ten může být případně stabilizován sousední acetoxylovou skupinou.

Thioglykosidy jsou sírná analoga glykosidů s podobnými vlastnostmi, ale stářejší vůči kyselinám. Jsou to syntetické prekurzory hojně využívané jako glykosyldonory, uplatňují se v řadě totálních syntéz oligosacharidových bloků. Lze je snadno připravit například nukleofilní substitucí anomerní acetoxylové nebo podobné skupiny thiolem za katalýzy Lewisovými kyselinami, reakcí glykosylhalogenidů s thiolátem, otvíráním oxiranového kruhu 1,2-anhydro cukrů nebo alkylací a arylací 1-thiocukrů.

Thioglykosidy vykazují vysokou funkcionalizovatelnost, také pozoruhodnou stabilitu a to jak při dlouhodobém skladování tak při manipulaci. Mohou být snadno převedeny na jiný typ glykosyldonorů. Navzdory jejich stabilitě mohou být aktivovány za mírných podmínek měkkými elektrofilny. Pro aktivaci thioglykosidů je možné použít většinu běžných promotorů<sup>28</sup> jako jsou dříve často používané sole těžkých kovů (HgSO<sub>4</sub>, Hg(CN)<sub>2</sub>, Hg(OAc)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>O, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AgOTf, Pb(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>), dále metody založené na alkylaci (MeI, MeOTf). Často používaným činidlem je dimethyl(methylthio)sulfonium triflát nebo tetraborát (DMTST, DMTSF)<sup>45,46,47</sup>, které se uplatnily i při stereoselektivní syntéze  $\alpha$ -glykosidů *N*-acetylneuraminové kyseliny<sup>48,49</sup>. Jako promotory se užívají také alkylsulfurační činidla např. MeSBr, MeSOTf, PhSeOTf<sup>28</sup>. Dalším velmi využívaným činidlem je *N*-bromsukcinimid (NBS) a jeho jodovaný analog *N*-jodsukcinimid<sup>50,51</sup> (NIS). Většinou se používají v kombinaci s různými aditivami zvyšujícími selektivitu a výtěžek (LiClO<sub>4</sub>, TfOH, Ph<sub>2</sub>IOTf, Sn(OTf)<sub>2</sub>)<sup>28</sup>. V poslední době se často užívá NIS-TfOH<sup>52,53</sup>, které je schopné aktivovat řadu thioglykosidů v krátkém čase za laboratorní teploty. Dalším činidlem tohoto typu, které se nedávno objevilo je *N*-jodsacharin (NISac)<sup>54</sup>. Byl navržen jako náhrada za NIS pro potlačení vzniku vedlejších produktů způsobených nukleofilitou NIS.

Hydroxylová skupina hemiacetalů pyranos a furanos je v porovnání s ostatními OH skupinami kyslejší v důsledku  $-I$  efektu kyslíkového atomu kruhu. Je také reaktivnější a působením kyselin má tendenci se odštěpovat za vzniku stabilizovaného isomerního oxakarbeniového iontu. Reakce má zvrtný charakter. Acyklické thioglykosidy jsou velmi běžnými glykosyldonory v glykosylačních reakcích a lze je vhodným promotorem aktivovat. Promotorem je silné elektrofilní činidlo, které se aduje na atom síry a generuje se tak trialkylsulfoniový ion. Následně dojde k jeho odštěpení za vzniku stabilizovaného oxakarbeniového iontu, ten reaguje s glykosylakceptorem za vzniku produktu *O*-glykosidu. Řídící efekt acetylu na C-2 vede ke vzniku *trans*-glykosidu. Glykosylakceptor přistupuje z druhé strany než je participující skupina, protože zde je menší sterická zábrana.

Mechanismus aktivace thio glykosidů při glykosalačních reakcích:



#### 4.4.1. Příprava ethylsulfoniové sole triacetyl-1,6-anhydro-1-thio glukosy a galaktosy

Možnost přípravy stabilní trialkylsulfoniové sole thioanhydrohexosy<sup>30</sup> a její následné štěpení nukleofilními činidly, nás inspirovalo ke snaze využít tuto sůl k přípravě složitějších glykosidů, eventuálně glykosylaminů. Postupem popsáným v uvedené práci<sup>30</sup> byla provedena alkylace triacetatu thiolevoglukosanu **25** i triacetatu thiogalaktosanu **13** pomocí triethyloxoniumtetrafluoroborátu v bezvodém  $CH_2Cl_2$ . Veškeré operace byly prováděny pod argonem, aby se zabezpečila nepřítomnost vlhkosti, která by mohla vlivem své nukleofilicity způsobovat otevření 1,6-thioanhydridového kruhu. Produkt, 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosa-(*S*)-*S*-ethylsulfoniumtetrafluoroborát **39**, byl získán jako tuhý odparek



hnědého zbarvení ve výtěžku 63 %. Naproti tomu autoři<sup>30</sup> uvádějí, že produkt vykristaloval z reakční směsi během 20 hod ve výtěžku 74 %. Ke krystalizaci nedošlo ani po několika dnech v lednici při 5 °C. Přestože výchozí triacetat thiolevoglukosanu **25** byl čistý a krystalický, vzniklý odparek produktu **39** obsahoval podle TLC menší množství nečistot. Při snaze odstranit je, byla provedena extrakce diethyletherem, do kterého přešla většina nečistot, ovšem částečně i produkt. A tak bylo čištění kompromisem mezi ztrátou produktu a co největším odstraněním reakčních nečistot. Naměřené rotace a <sup>1</sup>H-NMR se shodují s literaturou<sup>30</sup>, navíc byla látka charakterizována i <sup>13</sup>C-NMR. Takto částečně vyčištěný odparek látky **39** byl použit v následující reakci s nukleofily.

Stejným postupem byla provedena příprava 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio-β-D-galaktopyranosy-(*S*)-*S*-ethylsulfoniumtetrafluoroborátu **49**. Reakční doba byla prodloužena z 20 hod na 28 hod, kdy TLC prokázala vymizení výchozího krystalického triacetat thiogalaktosanu **13**. Ke krystalizaci produktu **49** opět nedošlo vlivem přítomnosti reakčních nečistot. Ty se ovšem nepodařilo ani částečně odstranit extrakcí, protože produkt přecházel do diethyletheru ve velkém množství. Naměřené <sup>1</sup>H-NMR a <sup>13</sup>C-NMR odpovídají předpokládané struktuře.

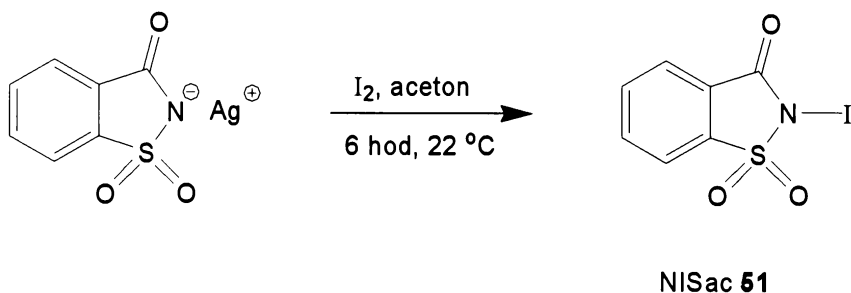
Následně byly provedeny pokusy o otevření 1,6-thioanhydromůstku cyklohexanolem a benzylaminem. Reakce byly prováděny v bezvodém acetonitrilu bez přístupu vzduchu za laboratorní teploty. Podle tenkovrstvé chromatografie bylo zjevné, že výchozí látky vymizely a na chromatografu se objevily tři hlavní skvrny. Látky byly na sloupci rozděleny a podrobeny ESI-MS analýze. Z MS spektra vyplynulo, že reakcí vznikají nepřehledné směsi minimálně deseti látek, přičemž sloučeniny s předpokládanou hodnotou *m/z* nebyly ve spektru nalezeny vůbec.

Z těchto výsledků a informací obsažených v lit.<sup>30</sup>, je možné učinit závěr, že pro přípravu složitějších glykosidů nebo oligosacharidů je tato metoda nevhodná.

#### 4.4.2. Aktivace *N*-jodsacharinem

*N*-haloamidy jsou hojně používané jako elektrofilní halogenační činidla použitelná za neutrálních podmínek. Patří sem velmi známý a komerčně dostupný sukcinimid (NIS) a jeho deriváty. Podobným činidlem je i sacharin mající jeden uhlík ve skeletu nahrazený sulfonovou skupinou, která je více elektronegativní. Chlorované a bromované deriváty sacharinu se velmi snadno připraví čisté, ale jsou více elektrofilní než odpovídající sukcinimidy a mají tedy menší použití. Naproti tomu jodační schopnosti *N*-jodsacharinu (NISac) **51** se ukazují být velmi výhodné. Efektivně a za mírných podmínek joduje aktivované aromáty a alkeny<sup>35,37,39</sup> bez použití silných kyselin nebo těžkých kovů a to bez ovlivnění oxidovatelných skupin jako je aldehydová a hydroxylová skupina.

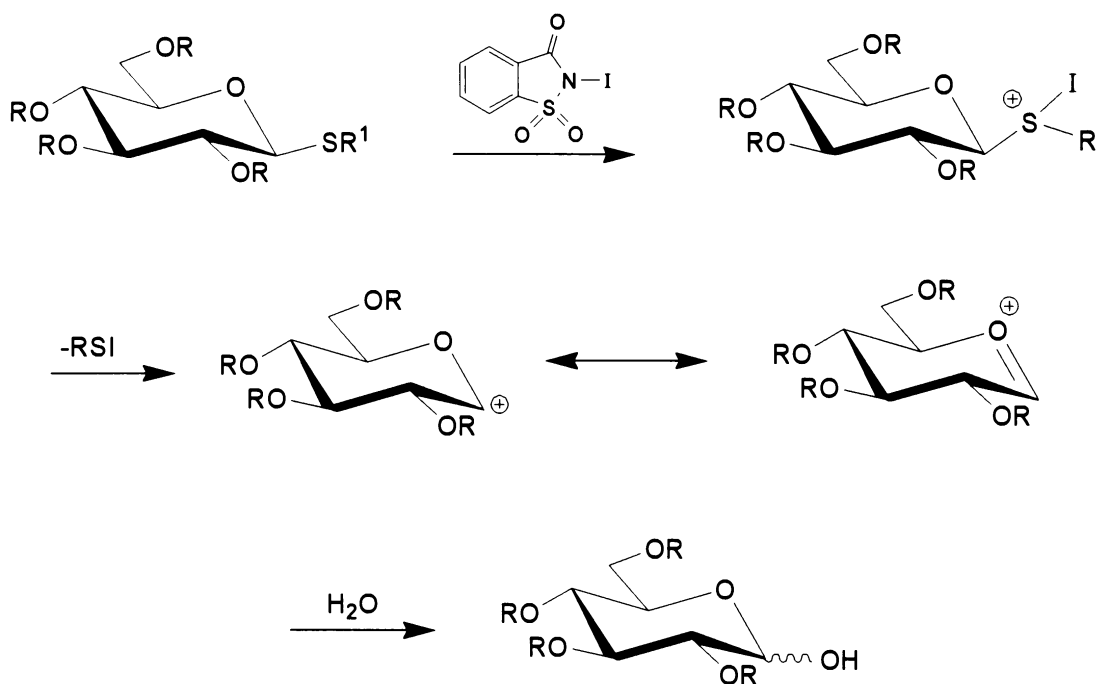
Podle autorů<sup>35</sup> *N*-jodsacharin **51** krystaluje s jedním ekvivalentem vody pravděpodobně získané ze vzdušné vlhkosti (určeno jodometrickou titrací, termogravimetricky, IR a elementární analýzou). Pokud krystalizace probíhala v bezvodém prostředí produkt obsahoval méně než jeden ekvivalent krystalografické vody. NISac **51** je stabilní látka, kterou je možno skladovat při laboratorní teplotě, rozpustná v běžných organických rozpouštědlech lépe v polárních a je nerozpustná ve vodě. Navíc je snadno připravitelný a cenově dostupný v porovnání s *N*-jodsukcinimidem. Lze do získat reakcí<sup>35,37,38</sup> stříbrné sole sacharinu s ekvivalentním množstvím jodu za nepřístupu světla.



V roce 2007 popsali Mandal a Misra<sup>36</sup> možnost použití *N*-jodsacharinu **51** pro hydrolyzu thioglykosidů na odpovídající hemiacetaly za jemných podmínek. V uvedené

práci je použitelnost této metody demonstrována na 20 různých thioglykosidech a je ukázáno, že lze hydrolyzovat i thioglykosidy chráněné labilními skupinami. Vzhledem k nízkému  $pK_a$  (NISac  $pK_a = 1,30$  a NIS  $pK_a = 9,62$ ) je *N*-jodsacharin velmi silné jodační činidlo a aktivuje thioglykosidy bez použití kyselého prostředí nebo dalších aktivátorů.

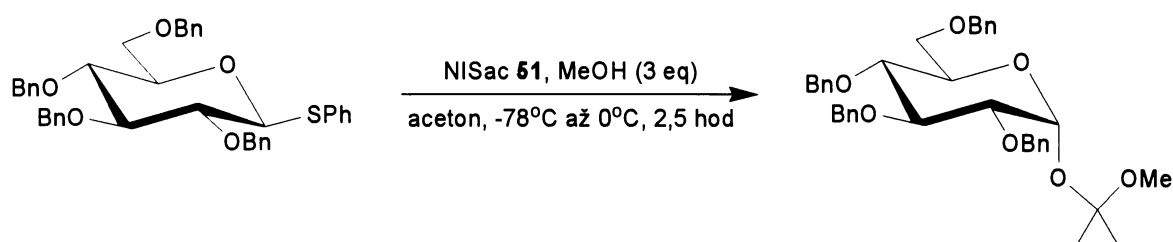
Popsaná reakce se provádí ve vlhkém acetonitrilu (MeCN - H<sub>2</sub>O 10:1) s 1,5 ekvivalenty NISac **51** za laboratorní teploty. Pokud bylo použito kvantitativního množství NISac **51** reakční směs plně nedoreagovala ani po 24 hodinách, naopak v nadbytku všechny reakce proběhly téměř kvantitativně maximálně do 30 min. Míra aktivace závisí na alkylu nebo arylu na atomu síry, kdy objemnější skupina jako je SPh vyžaduje delší čas hydrolyzy než SEt. Vazba mezi sacharidovými jednotkami oligosacharidů zůstává neovlivněna stejně tak použité funkční skupiny jak kyselé (benzylidenové, isopropylidenové, silyletherové, 4-methoxybenzylidenové) tak i bazické (acetylové, benzoylové, chloroacetylové). Vznikala anomerní směs glykosylhemiacetalů jejichž podíl byl určen <sup>1</sup>H-NMR. Podstatou aktivace thioglykosidu je vznik sulfoniového iontu, vznik satabilizovaného oxakarbeniového iontu, který je nukleofilně atakován molekulou vody. (viz: následující reakční schéma).



Lze předpokládat, že pokud v reakční směsi bude místo vody přítomen dostatečně reaktivní alkohol, dojde k vzniku glykosidu. Tento princip by měl být teoreticky využitelný i pro cyklické hemithioacetaly, tedy 1,6-thioanhydrohexosy.

Nejprve byla provedena série modelových pokusů na acyklických thioglykosidech **52** a **53**. Analogicky jako v literatuře<sup>36</sup> byla nejprve provedena hydrolyza methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-xylopyranosidu **52** a methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranose **53**. Bylo použito 1,5-násobné stechiometrické množství NISac **51** ve směsi acetonitril - voda 10:1. Obě reakce byly ukončeny do jedné hodiny a vyčištěny chromatograficky. Tyto reakce proběhly podle očekávání za vzniku směsi anomerních hemiacetalů, i když s výtěžky podstatně nižšími než uvádí autoři<sup>36</sup>. Jako značná komplikace se ukázalo i obtížné odstraňování NISac **51** a jeho produktů.

V dalších pokusech jsem provedla reakce thioglykosidů **52** a **53** s methanolem, cyklohexanolem a s 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-galaktopyranosou **2** jako glykosylakceptory. Reakce byly prováděny v dichlormethanu, protože acetonitril se může při těchto reakcích inkorporovat mezi glykosyldonor a akceptor, jak popsali Aloui a Fairbanks<sup>62</sup>. (viz: následující reakční schéma).



Reakce jsem prováděla za laboratorní teploty s nutným dvojnásobným přebytkem NISac **51** přičemž byly reakční doby prodlouženy oproti reakcím s vodou až desetinasobně. Výsledky těchto reakcí byly velmi neuspokojivé. Vznikaly těžko dělitelné směsi řady látek, ve kterých sice byly podle ESI-MS a 2D-NMR přítomny očekávané glykosidy, ovšem v množství velmi malém.

Ve stejném reakčním uspořádání byly nakonec provedeny pokusy o hydrolyzu a glykosylaci triacetylderivátu thiogalaktosanu **13** s cyklohexanolem

a 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-galaktopyranosou **2**. Podle předpokladu reakce probíhala pomaleji než v případě acyklických thioglykosidů a reakční doby se pohybovaly kolem 20 hodin.

Výsledky pokusů o využití thioanhydrocukrů jako glykosylakceptorů byly naprostým zklamáním. V ESI-MS sice byly nalezeny ionty odpovídající očekávaným strukturám, ale vedle nich ještě řada dalších, které se nepodařilo identifikovat.

Dá se předpokládat, že volbou reakčních podmínek by bylo možné reakce optimalizovat do použitelného stavu, ale z časových důvodů zůstalo pouze při těchto několika neúspěšných experimentech.

## 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 F<sub>254</sub>. Pro preparativní sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Merck (100-200  $\mu\text{m}$ ). Rozpouštědla byla sušena a destilována: aceton sušen  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a předestilován při  $t_v = 56,3$  °C, pyridin sušen perličkami NaOH a předestilován při  $t_v = 115,3$  °C, methanol sušen kovovým sodíkem a předestilován při  $t_v = 78,3$  °C, ethanol sušen také sodíkem a destilován při  $t_v = 64,7$  °C, kyselin octová sušena  $\text{KMnO}_4$  a destilována při  $t_v = 117,9$  °C, dichlormethan sušen  $\text{CaCl}_2$  a destilována při  $t_v = 39,8$  °C, acetonitril sušen  $\text{P}_2\text{O}_5$  a destilován při  $t_v = 81,6$  °C. 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  $^1\text{H-NMR}$  a  $^{13}\text{C-NMR}$  byla měřena na přístroji Varian VNMRS 300 s pracovní frekvencí 299,94 MHz a 100,57 MHz při teplotě 25 °C a Varian INOVA 400 ( $^1\text{H-NMR}$  399,95 MHz a  $^{13}\text{C-NMR}$  125,57 MHz). Pro  $^1\text{H-NMR}$  spektra měřená v deuteriochloroformu byl použit jako vnitřní standard tetramethylsilan ( $\delta_{\text{H}}$  0 ppm), pro deuterovaný dimethylsulfoxid byla spektra referencována na prostřední linii signálu rozpouštědla ( $\delta_{\text{H}}$  2,50 ppm) a spektra měřená v deuterovaném methanolu byla referencována na prostřední linii signálu rozpouštědla ( $\delta_{\text{H}}$  3,31 ppm).

Používaná detekční činidla:

D1: anisaldehydové činidlo (10 ml anisaldehydu, 4 ml kyseliny octové, 12,5 ml koncentrované kyseliny sírové a 340 ml ethanolu).

D2: detekce UV zařením (254 nm).

D3: roztok síranu ceričitého v koncentrované kyselině sírové.

D4: vodný roztok manganistanu draselného.

Používané chromatografické soustavy:

S1: EtOAc - hexan 1:1

S2: toluen - aceton 15:1

S3: toluen - aceton 1:1

S4: EtOAc - MeOH 9:1

S5: CHCl<sub>3</sub> - MeOH 10:1

S6: toluen - aceton 10:1

S7: Et<sub>2</sub>O - hexan 5:1

## 5.2. Příprava 1,6-anhydro-1-thio-β-D-galaktopyranosy 9

### 1,2:3,4-di-*O*-Isopropyliden-α-D-galaktopyranosa 2

Ke směsi 500 ml bezvodého acetonu byla pomalu za intenzivního míchání přikapána 96 % kyselina sírová (20 ml), pak bylo postupně přidáno 30,0 g (0,167 mol) D-galaktosy **1**, která byla sušena 12 hodin při teplotě 90 °C. Reakce probíhala za laboratorní teploty a byla sledována chromatografií na tenké vrstvě (S1, D1). Po 5 hodinách byla reakce ukončena, přestože v reakční směsi bylo stále menší množství nezreagované galaktosy. Důvodem byl vznik většího množství kondenzačních produktů acetonu. Při zpracovávání reakční směsi byla nejprve provedena neutralizace roztokem uhličitanu draselného (150 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 350 ml vody) za chlazení vodou s ledem. Vzniklé dvě vrstvy byly odděleny. Z organické fáze s produktem **2** byl oddestilován na vakuové odparce aceton. Odparek byl rozpuštěn v 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ten byl následně protřepán nasyceným roztokem NaCl, dále nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a nakonec vodou. Po vysušení CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bezvodým MgSO<sub>4</sub> bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce a bylo získáno 32,9 g (0,126 mol) jemně nažloutlého sirupovitého odparku **2**, tj. 75,9 % teoretického výtěžku, který je podle TLC čistý a byl použit bez dalšího zpracování do následujícího reakčního kroku.

R<sub>f</sub> (**1**) = 0, R<sub>f</sub> (**2**) = 0,426 (S1, D1).

[α]<sub>D</sub> -56,4 (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>26</sup> uvádí:  $[\alpha]_D -58,9$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5,57$  (d, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 5,2$  Hz); 4,62 (dd, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 2,4$  Hz,  $J_{3-4} = 8,0$  Hz); 4,34 (dd, 1H, H-2,  $J_{2-1} = 5,2$  Hz,  $J_{2-3} = 2,4$  Hz); 4,27 (dd, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 8,0$  Hz,  $J_{4-5} = 1,6$  Hz); 3,86 (m, 2H, H-5, H-6<sub>ex</sub>,  $J_{5-4} = 1,6$  Hz); 3,74 (m, 1H, H-6<sub>en</sub>); 2,28 (m, 1H, -OH); 1,53, 1,46, 1,41, 1,34 (s, 12H, Ip-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 109,41$  (1C, Ip-3,4); 108,63 (1C, C-1); 96,24 (1C, Ip-1,2); 71,53 (1C, C-2); 70,68 (1C, C-4); 70,49 (1C, C-3); 68,02 (1C, C-5); 62,26 (1C, C-6); 25,98, 25,87, 24,89, 24,24 (4C, Ip-CH<sub>3</sub>).

### 1,2:3,4-di-*O*-Isopropyliden-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosa **3**

Ve 100 ml sušeného a destilovaného pyridinu bylo rozpuštěno 32,4 g (0,124 mol) chromatograficky čistého diisopropylidenového derivátu **2**. Roztok byl ochlazen směsí drceného ledu a chloridu sodného na  $-5$  °C až  $-8$  °C a postupně bylo přidáno 31,3 g (0,164 mol) *p*-toluensulfonylchloridu za současného míchání a chlazení. Asi po 2 hodinách, kdy došlo k zahřátí reakční směsi na 0 °C a kontrola TLC (S1, D1 a D2) prokázala nepřítomnost výchozí sloučeniny **2**, byla reakční směs nalita na drcený led a za míchání a tření stěn kádinky tyčinkou se začala tvořit jemná sraženina produktu **3**. Po roztátí veškerého ledu byla velmi dobře filtrovatelná sraženina odsáta a rekrystalována v bezvodém ethanolu. Bylo získáno 48,2 g (0,116 mol) bílých krystalů diisopropyl-tosylderivátu galaktosy **3**, tj. 93,2 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**2**) = 0,426,  $R_f$  (**3**) = 0,648 (S1, D1 a D2).

b. t. 102 °C.

$[\alpha]_D -61,8$  (c 2,1, CHCl<sub>3</sub>);  $-59,9$  (c 4,2, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>1</sup> uvádí: b. t. 101 °C EtOH;  $[\alpha]_D -68$  (c 2,1, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>20,21</sup> uvádí: b. t. 101–102,5 °C MeOH;  $[\alpha]_D -64$  (c 4,06, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,81$  (d, 2H, Ts,  $J_{Ts-Ts} = 8,0$  Hz); 7,33 (d, 2H, Ts,  $J_{Ts-Ts} = 8,0$  Hz); 5,45 (d, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 5,2$  Hz); 4,58 (dd, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 2,4$  Hz); 4,29 (dd, 1H, H-2,  $J_{2-1} = 5,2$  Hz,  $J_{2-3} = 2,4$  Hz); 4,22 – 4,18 (m, 2H, H-4, H-6<sub>en</sub>); 4,11 – 4,03 (m,



2H, H-5, H-6ex); 3,74 (m, 1H, H-6en); 2,44 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>); 1,50, 1,34, 1,31, 1,28 (s, 12H, Ip-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144,72 (1C, Ts); 132,84 (1C, Ts); 129,72 (2C, Ts); 128,11 (2C, Ts); 109,56 (1C, Ip-3,4); 108,92 (1C, C-1); 96,11 (1C, Ip-1,2); 70,51 (1C, C-2); 70,40 (1C, C-4); 70,36 (1C, C-3); 68,17 (1C, C-5); 65,86 (1C, C-6); 25,96, 25,80, 24,90, 24,33 (4C, Ip-CH<sub>3</sub>); 21,61 (1H, Ts-CH<sub>3</sub>).

#### **6-*O*-*p*-Toluensulfonyl-D-galaktopyranosa 4**

V 80 % kyseliny octové (327 ml 99,8 % kyseliny octové a 58 ml destilované vody) bylo rozpuštěno 47,7 g (0,115 mol) tosylderivátu **3**. Reakční směs byla míchána a zahřívána na 85 °C na vodní lázni pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin za kontroly chromatografií na tenké vrstvě (S1, D1 a D2) dokud nevymizela výchozí sloučenina **3**. Pak byla reakční směs odpařena na vakuové odparce do sucha a pevný odparek byl rekrystalován z bezvodého ethanolu. Bylo získáno 25,7 g (0,077 mol) krystalické 6-*O*-tosyl-D-galaktopyranosy **4**, tj. 66,8 % teoretického výtěžku.

R<sub>f</sub> (**3**) = 0,648, R<sub>f</sub> (**4**) = 0 (S1, D1 a D2).

b. t. 108 °C; 112 °C.

[α]<sub>D</sub> +54,0 (c 1,0, pyridin); +60,3 (c 1,2, pyridin).

Literatura<sup>1</sup> uvádí: b. t. 119,0 °C; [α]<sub>D</sub> +56,3 (c 1,2, pyridin).

Literatura<sup>19,22</sup> uvádí: b. t. 119–120 °C EtOH; [α]<sub>D</sub> +32,0 (c 1,0, pyridin).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7,83 (d, 2H, Ts, J<sub>Ts-Ts</sub> = 8,1 Hz); 7,49 (d, 2H, Ts, J<sub>Ts-Ts</sub> = 8,1 Hz); 5,19 (d, 1H, H-1, J<sub>1-2</sub> = 3,0 Hz); 3,89 (d, 1H, H-5, J<sub>5-6en</sub> = 1,8 Hz); 3,76 (t, 1H, H-6en, J<sub>6en-5</sub> = 1,8 Hz); 3,65 (k, 1H, H-6ex); 3,52 – 3,46 (m, 2H, H-2, H-3 J<sub>2-1</sub> = 3,0 Hz); 3,40 (k, 1H, H-4); 2,45 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 148,78 (1C, Ts); 132,50 (1C, Ts); 130,25 (2C, Ts); 129,83 (2C, Ts); 94,30 (1C, C-1); 74,43 (1C, C-2); 71,73 (1C, C-5); 70,79 (1C, C-3); 70,02 (1C, C-4); 56,41 (1C, C-6); 22,81 (1H, Ts-CH<sub>3</sub>).

**1,2,3,4-tetra-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **5b**  
a 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosa **5a****

**a) acetylace acetanhydridem s taveným octanem sodným:**

Směs 25,0 g (0,305 mol) taveného octanu sodného a 120 ml acetanhydridu byla zahřívána pod zpětným chladičem na 95 °C, poté bylo do reakční směsi postupně přidáno 25,2 g (75,1 mmol) tosylderivátu **4**. Směs byla dále zahřívána a míchání při uvedené teplotě asi 3 hodiny za kontroly TLC (S1, D1 a D2). Následně byla reakční směs nalita na jemně drcený led a okamžitě došlo k vysrážení produktu v mazlavé, nefiltrovatelné formě. Vodná fáze byla 3x extrahována 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva byla dále protřepána nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Roztok CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byl vysušen bezvodým síranem hořečnatým a pak zahuštěn za vakua. Bylo získáno 32,1 g sirupovitého odparku, který je ale směsí dvou látek. Ty byly opakovaně děleny sloupcovou chromatografií (S2). Bylo získáno 19,4 g (38,5 mmol, 51,3 % teoretického výtěžku) požadované 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **5b** a 12,3 g 1,2,3,4,5-penta-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **34**. Oba ve formě medovitého nekystalického odparku.

**b) acetylace acetanhydridem v pyridinu:**

Po rozpuštění 25,2 g (75,1 mmol) tosylderivátu **4** ve 150 ml bezvodého pyridinu bylo za míchání přikapáno 35,5 ml (0,376 mol) acetanhydridu. Reakce byla ponechána přes noc za laboratorní teploty. Tenkovrstvá chromatografie (S1, D1 a D2) prokázala vymizení veškerého výchozího produktu **4** a přítomnost tetraacetyl-tosyl galaktosa **5a**. Po nalití reakční směsi na led došlo k vysrážení mazlavého produktu rozpustného po přidavku dichlormethanu. Po roztátí ledu byly obě fáze rozděleny a vodná byla 4x extrahována 15 ml dichlormethanu. Všechny podíly CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byly spojeny a 3x protřepány 5 % vodným roztokem HCl pro odstranění pyridinu a 3x protřepány nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub>. Organická fáze byla sušena bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Po odstranění sušidla byl produkt zahuštěn na vakuové odparce. Takto bylo získáno 29,8 g (59,2 mmol) sirupovitého odparku 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-

galaktopyranosy **5a** tj. 78,8 % teoretického výtěžku. Podle TLC byl produkt **5a** čistý a byl použit bez dalšího zpracování do následujícího reakčního kroku.

1,2,3,4-tetra-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosa **5a** a 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **5b**

$R_f$  (**4**) = 0,  $R_f$  (**5a**, **5b**) = 0,309 (S1, D1 a D2).

b. t. 122 °C **5b**; 117 °C **5a**.

$[\alpha]_D +7,9$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); +6,0 (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>) **5b**; +85,1 (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>) **5a**.

Literatura<sup>11</sup> uvádí: b. t.  $\alpha$ -D-pyranosa: 117 °C,  $\beta$ -D-pyranosa: 126 °C–127°C;

$[\alpha]_D$   $\alpha$ -D-pyranosa: +89,1 (c 0,89, CHCl<sub>3</sub>),  $\beta$ -D-pyranosa: +9,3 (c 1,2, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,75 (d, 2H, Ts,  $J_{Ts-Ts} = 8,2$  Hz); 7,49 (d, 2H, Ts,  $J_{Ts-Ts} = 8,4$  Hz); 6,13 (d, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 8,2$  Hz); 5,41 (d, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 10,5$  Hz,  $J_{3-4} = 3,3$  Hz); 5,28 (k, 1H, H-2,  $J_{2-1} = 8,2$  Hz,  $J_{2-3} = 10,5$  Hz); 5,04 (dd, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 3,3$  Hz); 4,11 – 4,03 (m, 3H, H-5, H-6en, H-6ex); 2,46 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>); 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169,96 (1C, OAc); 169,83 (1C, OAc); 169,80 (1C, OAc); 168,79 (2C, OAc); 145,24 (1C, Ts); 132,21 (1C, Ts); 129,90 (2C, Ts); 128,04 (2C, Ts); 91,99 (1C, C-1); 71,23 (1C, C-2); 70,53 (1C, C-4); 67,56 (1C, C-3); 66,39 (1C, C-5); 65,29 (1C, C-6); 21,63 (1H, Ts-CH<sub>3</sub>); 20,81 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,56 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,48 (2C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,41 (2C, CH<sub>3</sub>-OAc).

1,2,3,4,5-penta-*O*-Acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **34**

$R_f$  (**4**) = 0,  $R_f$  (**34**) = 0,273 (S1, D1).

b. t. 119 °C.

$[\alpha]_D +34,8$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); +33,6 (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>27</sup> uvádí: b. t.  $\alpha$ -D-pyranosa: 95,5 °C,  $\beta$ -D-pyranosa: 142 °C;

$[\alpha]_D$   $\alpha$ -D-pyranosa: +106,7 CHCl<sub>3</sub>,  $\beta$ -D-pyranosa: +25 CHCl<sub>3</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,32 (d, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 4,8$  Hz); 6,18 (s, 1H, H-3); 5,55 (t, 1H, H-4); 5,28 (m, 1H, H-2,  $J_{2-1} = 4,9$  Hz); 5,18 (dd, 1H, H-6en,  $J_{6en-5} = 2,1$

Hz); 5,08 (dd, 1H, H-5,  $J_{5-6en} = 2,1$  Hz); 4,24 (m, 1H, H-6ex); 2,13 – 2,06 (m, 12H, CH<sub>3</sub>-OAc).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170,48$  (1C, OAc); 169,85 (1C, OAc); 169,72 (1C, OAc); 169,23 (1C, OAc); 168,99 (2C, OAc); 93,01 (1C, C-1); 79,02 (1C, C-2); 73,34 (1C, C-4); 69,18 (1C, C-6); 62,49 (1C, C-3); 62,03 (1C, C-5); 20,96 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,72 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,60 (2C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,56 (2C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,40 (2C, CH<sub>3</sub>-OAc).

### **2,3,4-tri-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosylbromid 6**

V 50 ml bezvodé kyseliny octové a 15 ml acetanhydridu bylo rozpuštěno 29,3 g (58,2 mmol) sirupovitého tetraacetátu **5a** resp. **5b**. Do reakční směsi byl přes pojistnou nádobu zaváděn z tlakové láhve plynný bromovodík sušený koncentrovanou kyselinou sírovou. Po nasycení bromovodíkem za laboratorní teploty během 1,5 hod. byla následně reakční směs ponechána přes noc v lednici. Podle tenkovrstvé chromatografie (S1, D1, D2 a D3) došlo zcela k vymizení výchozí sloučeniny. Reakční směs byla zpracována nalitím na drcený led a za míchání a tření stěn tyčinkou došlo k vyloučení jemné sraženiny bromderivátu **6**. Pevný podíl byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vodná fáze byla 4x extrahována 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Spojená organická fáze byla opatrně neutralizována vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub>. Po oddělení vodné fáze byla organická 2x vytřepána destilovanou vodou a sušena MgSO<sub>4</sub>. Sušidlo bylo odsáto a několikrát promyto CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Po odpaření rozpouštědla na vakuové odparce bylo získáno 25,1 g (47,9 mmol) pevného, nažloutlého produktu bromderivátu **6**, tj. 82,3 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**5**) = 0,309,  $R_f$  (**6**) = 0,418 (S1, D1, D2 a D3).

b. t. 146 °C.

$[\alpha]_D +111,4$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>), +142,3 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>7</sup> uvádí: b. t. 143–145 °C;  $[\alpha]_D +185$  (c 1,1, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>19</sup> uvádí: b. t. 146–147 °C;  $[\alpha]_D +157,3$  (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,76$  (d, 2H, Ts,  $J_{\text{Ts-Ts}} = 8,1$  Hz);  $7,49$  (d, 2H, Ts,  $J_{\text{Ts-Ts}} = 8,4$  Hz);  $6,60$  (d, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 4,2$  Hz);  $5,47$  (dd, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 3,3$  Hz);  $5,34$  (dd, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 10,8$  Hz,  $J_{3-4} = 3,3$  Hz);  $4,98$  (dd, 1H, H-2,  $J_{2-1} = 4,2$  Hz,  $J_{2-3} = 10,8$  Hz);  $4,43$  (t, 1H, H-6en,  $J_{6\text{en}-6\text{ex}} = 6,3$  Hz);  $4,08$  (dd, 2H, H-6ex, H-5,  $J_{6\text{ex}-6\text{en}} = 6,0$  Hz);  $2,46$  (s, 3H, Ts- $\text{CH}_3$ );  $2,10$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ );  $2,08$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ );  $2,00$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170,01$  (1C, OAc);  $169,83$  (1C, OAc);  $169,61$  (1C, OAc);  $145,33$  (1C, Ts);  $132,25$  (1C, Ts);  $129,97$  (2C, Ts);  $128,03$  (2C, Ts);  $87,50$  (1C, C-2);  $70,60$  (1C, C-1);  $67,72$  (1C, C-3);  $67,54$  (1C, C-4);  $66,66$  (1C, C-5);  $65,46$  (1C, C-6);  $21,65$  (1H, Ts- $\text{CH}_3$ );  $20,67$  (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ );  $20,61$  (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ );  $20,40$  (2C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ).

### **2,3,4-tri-*O*-Acetyl-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosyl- isothiuroniumbromid 7**

Ve 120 ml sušeného a destilovaného acetonu bylo rozpuštěno 24,3 g (46,3 mmol) galaktopyranosylbromidu **6** a přidáno 7,1 g (93,2 mmol) thiomočoviny. Reakční směs byla zahřívána na vodní lázni při 65 °C pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Reakce byla sledována TLC (S1, D1 a D2). Po vymizení výchozí sloučeniny **6** byl aceton oddestilován na rotační vakuové odparce a odparek byl za tepla rozpuštěn v 80 ml destilované vody. Pro odstranění nečistot byla vodná fáze extrahována 3x 20 ml dichlormethanu. Vodná vrstva obsahující isothiuroniovou sůl **7** byla přímo použita do dalšího reakčního stupně.

$R_f$  (**6**) = 0,418,  $R_f$  (**7**) = 0 (S1, D1 a D2).

## 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1-thio-6-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\beta$ -D-galaktopyranosa **8**

K vodnému roztoku isothiuroniové soli **7** bylo přidáno 100 ml chloroformu a 17,6 g (92,6 mmol) pyrosiřičitanu sodného. Reakční směs byla zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem za mírného varu při 65 °C po dobu 2,5 hod. Organická vrstva s produktem thiolu **8** byla v dělicí nálevce oddělena a vodná vrstva byla extrahována 3x 15 ml chloroformu. Všechny chloroformové podíly byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo odsáto a několikrát promyto CHCl<sub>3</sub>. Následně bylo rozpouštědlo oddestilováno a odparek byl přečištěn rekrystalizací z bezvodého ethanolu. Bylo získáno 11,4 g (23,9 mmol) krystalů látky **8**, tj. 51,5 % teoretického výtěžku.

R<sub>f</sub> (**7**) = 0, R<sub>f</sub> (**8**) = 0,352 (S1, D1 a D2).

b. t. 137 °C.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +17,4 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); +16,9 (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>1</sup> uvádí: b. t. 137 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +17,1 (c 1,5, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>6</sup> uvádí: b. t. 130–131 °C bezv. EtOH; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +28,6 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,77 (d, 2H, Ts, J<sub>Ts-Ts</sub> = 6,6 Hz); 7,36 (d, 2H, Ts, J<sub>Ts-Ts</sub> = 8,1 Hz); 5,41 (d, 1H, H-4, J<sub>4-3</sub> = 3,3 Hz); 5,13 (t, 1H, H-2, J<sub>2-1</sub> = 9,9 Hz); 4,97 (dd, 1H, H-3, J<sub>3-4</sub> = 3,6 Hz, J<sub>3-2</sub> = 10,2 Hz); 4,49 (t, 1H, H-1, J<sub>1-2</sub> = 9,9 Hz, J<sub>1-6ex</sub> = 10,8 Hz); 4,09 (m, 1H, H-6en); 3,96 (m, 2H, H-6ex, H-5, J<sub>6ex-1</sub> = 9,0 Hz); 2,46 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>); 2,32 (d, 1H, SH); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170,02 (1C, OAc); 169,78 (1C, OAc); 169,20 (1C, OAc); 145,25 (1C, Ts); 132,21 (1C, Ts); 129,95 (2C, Ts); 128,06 (2C, Ts); 79,19 (1C, C-2); 74,61 (1C, C-3); 71,31 (1C, C-1); 70,54 (1C, C-4); 66,94 (1C, C-5); 66,03 (1C, C-6); 21,63 (1H, Ts-CH<sub>3</sub>); 20,76 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,61 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,48 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc).

### 1,6-Anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 9

Ve 30 ml sušeného a destilovaného methanolu bylo rozpuštěno 10,8 g (22,6 mmol) thioderivátu galaktosy **8**. Za míchání při laboratorní teplotě byl do reakční směsi postupně přikapán roztok methoxidu sodného připravený rozpuštěním 2,6 g (0,113 mol) kovového sodíku v 20 ml absolutního methanolu. Průběh reakce byl kontrolován TLC (S3, D1 a D2) a po vymizení veškeré výchozí sloučeniny **8** během 1 hod. a 30 min. byla reakční směs opatrně zneutralizována koncentrovanou kyselinou octovou. Roztok byl vakuově zahuštěn do sucha a odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a přefiltrován přes sloupec 50 g silikagelu k odstranění sodné sole. Bylo získáno 3,55 g (19,9 mmol) thiogalaktosanu **9**, tj. 88,2 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**8**) = 0,426,  $R_f$  (**9**) = 0 (S3, D1 a D2).

b. t. 231 °C.

$[\alpha]_D +47,5$  (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>); +39,6 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>1</sup> uvádí: b. t. 135 °C;  $[\alpha]_D +40$  (c 1,5, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>7</sup> uvádí: b. t. 230–232 °C;  $[\alpha]_D +41,7$  (c 1, H<sub>2</sub>O)

ESI-MS C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S monoizotopická hmotnost 178, m/z: 177,9 [M]<sup>+</sup>, 201,0 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 5,32 (t, 1H, H-1,  $J_{1-2}$  = 1,5 Hz); 4,62 (t, 1H, H-5,  $J_{5-4}$  = 4,8 Hz,  $J_{5-6ex}$  = 6,0 Hz); 3,88 (t, 1H, H-4,  $J_{4-5}$  = 4,8 Hz); 3,80 – 3,77 (m, 2H, H-2, H-3,  $J_{2-1}$  = 1,8 Hz); 3,43 (d, 1H, H-6en,  $J_{6en-6ex}$  = 9,9 Hz); 2,89 (dd, 1H, H-6ex,  $J_{6ex-5}$  = 7,2 Hz,  $J_{6ex-6en}$  = 9,6 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 84,32 (1C, C-1); 80,37 (1C, C-5); 76,13 (1C, C-2); 72,61 (1C, C-3); 66,63 (1C, C-4); 30,58 (1C, C-6).

### 5.3. Příprava *endo*-sulfoxidu, *exo*-sulfoxidu a sulfonu

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

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

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

V 8 ml sušeného a destilovaného methanolu bylo rozpuštěno 0,4500 g (2,53 mmol) krystalického thiogalaktosanu **9**. Za laboratorní teploty bylo do roztoku postupně přikapáno oxidační činidlo připravené z 0,5000g (2,90 mmol) kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové v 6 ml bezvodém methanolu. Poté byla reakční směs míchána za laboratorní teploty po dobu 26 hodin, kdy podle TLC (S4, D1 a D4) došlo k vymizení výchozího thiogalaktosanu **9** a vzniku sulfoxidů **10** a **11**. Ty byly chromatograficky rozděleny. Sloupec byl nejprve vymýván čistým ethylacetátem k odstranění kyseliny *m*-chlorbenzoové. Vlastní dělení produktů bylo provedeno v soustavě EtOAc - MeOH 10:1 s postupným zvyšováním množství methanolu. Po rozdělení byly sulfoxidy **10** a **11** rekrystalizovány ze směsi methanol - ethylacetát - hexan. Bylo získáno 0,1393 g (0,717 mmol) *endo*-sulfoxidu **10**, tj. 28,4 % teoretického výtěžku a 0,3379 g (1,74 mmol) *exo*-sulfoxidu **11**, tj. 68,9 % teoretického výtěžku.

#### b) Pokus o diastereoselektivní oxidaci *tert*-butylhydroperoxidem (TBHP) v přítomnosti BINOLu:

Ve 3 ml tetrachlormethanu bylo rozpuštěno 0,0075 g (0,026 mmol) (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphtolu 99 % (BINOL) a za míchání bylo přikapáno 0,0036 ml komplexu isopropoxidu titaničitého Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub> a 0,0045 ml destilované vody. Reakční směs byla míchána 1 hod. za laboratorní teploty a pak byla ochlazená drceným ledem na 0 °C. Následně bylo přidáno 0,1020 g (0,572 mmol) thiogalaktosanu **9** a po 30 min. míchání bylo přikapáno 0,15 ml *tert*-butylhydroperoxidu. Po dvou dnech byl do reakční směsi přidán další podíl 0,15 ml TBHP. Reakce byla udržována stále při teplotě 0 °C po dobu pěti dnů, dokud nedošlo podle TLC (S4, D1 a D4) k vymizení výchozí látky **9**. Pak byla reakční směs odpařena do sucha na vakuové odparce a chromatografována na 30 g silikagelu v soustavě EtOAc - MeOH 10:1. Bylo získáno 0,0810 g (0,417 mmol)



*endo*-sulfoxidu **10**, tj. 72,8 % teoretického výtěžku a 0,0263 g (0,135 mmol)

*exo*-sulfoxid **11**, tj. 23,6 % teoretického výtěžku.

### ***Endo*-sulfoxid 10:**

$R_f$  (**9**) = 0,404,  $R_f$  (**10**) = 0,481 (S4, D1 a D4).

b. t. 171 °C.

$[\alpha]_D +10,9$  (c 1,0, MeOH),  $[\alpha]_D +42,6$  (c 1,0, H<sub>2</sub>O).

Literatura<sup>1</sup> uvádí: b. t. 192 °C;  $[\alpha]_D +46$  (c 2,0, H<sub>2</sub>O).

ESI-MS C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>S monoizotopická hmotnost 194, m/z: 192,9 [M-H]<sup>+</sup>, 217,0 [M+Na]<sup>+</sup>, 386,9 [2M-H]<sup>+</sup>, 411,0 [2M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 5,63$  (d, 1H, H-1,  $J_{1-5} = 8,4$  Hz); 4,87 (d, 1H, H-5,  $J_{5-1} = 8,4$  Hz); 4,36 (m, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 4,8$  Hz); 4,13 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 5,2$  Hz); 3,92 (m, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 4,5$  Hz,  $J_{3-4} = 5,1$  Hz); 3,45 (m, 1H, H-6<sub>ex</sub>,  $J_{6ex-5} = 4,8$  Hz,  $J_{6ex-6en} = 0,9$  Hz); 3,24 (dd, 1H, H-6<sub>en</sub>,  $J_{6en-6ex} = 0,6$  Hz,  $J_{6en-5} = 13,5$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 90,91$  (1C, C-1); 79,55 (1C, C-5); 69,92 (1C, C-2); 68,32 (1C, C-3); 65,20 (1C, C-5); 47,18 (1C, C-6).

### ***Exo*-sulfoxid 11:**

$R_f$  (**9**) = 0,404,  $R_f$  (**11**) = 0,076 (S4, D1 a D4).

b. t. 187 °C.

$[\alpha]_D -28,9$  (c 1,0, MeOH),  $[\alpha]_D -68,9$  (c 2,0, H<sub>2</sub>O).

Literatura<sup>1</sup> uvádí: b. t. 190 °C;  $[\alpha]_D -76,5$  (c 2,0, H<sub>2</sub>O).

ESI-MS C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>S monoizotopická hmotnost 194, m/z: 192,9 [M-H]<sup>+</sup>, 217,0 [M+Na]<sup>+</sup>, 386,9 [2M-H]<sup>+</sup>, 411,0 [2M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 5,39$  (d, 1H, H-1,  $J_{1-5} = 5,1$  Hz); 4,79 (k, 1H, H-5,  $J_{5-1} = 4,5$  Hz,  $J_{5-6ex} = 7,5$  Hz); 4,18 (d, 1H, H-6<sub>en</sub>,  $J_{6en-6ex} = 12,3$  Hz); 3,79 (m, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 4,5$  Hz,  $J_{2-4} = 2,4$  Hz); 3,68 (m, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 4,2$  Hz); 3,53 (m, 1H, H-4,  $J_{4-2} = 2,1$  Hz); 2,21 (k, 1H, H-6<sub>ex</sub>,  $J_{6ex-6en} = 12,3$  Hz,  $J_{6ex-5} = 7,5$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 102,53$  (1C, C-1);  $79,32$  (1C, C-5);  $70,11$  (1C, C-3);  $68,54$  (1C, C-2);  $63,64$  (1C, C-4);  $57,48$  (1C, C-6).

### **1,6-Anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-S,S-dioxid 12 (sulfon)**

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

0,1500 g (0,842 mmol) thiogalaktosanu **9** a 0,2901 g (1,683 mmol) MCPBA bylo rozpuštěno v 5 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 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 EtOAc - MeOH s postupným zvyšováním množství methanolu. Bylo získáno 0,1150 g krystalické odparku. Avšak měřením  $^1\text{H}$ -NMR a MS bylo prokázáno, že reakce na požadovaný sulfon **12** neproběhla a poukazuje na možnou přítomnost sulfoxidů.

#### **b) Oxidace manganistanem draselným ( $\text{KMnO}_4$ ):**

Ve 2 ml bezvodé kyseliny octové bylo rozpuštěno 0,0500 g (0,281 mmol) thiogalaktosanu **9**. Následně byl během 30 min. za laboratorní teploty do míchané reakční směsi přikapán roztok připravený z jemně rozetřeného manganistanu draselného v bezvodé kyselině octové (0,0444 g (0,281 mmol)  $\text{KMnO}_4$  a 3 ml  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Po hodině byla reakční směs přefiltrována přes sloupec 15 g silikagelu a promyta methanolem. Bylo získáno 0,0320 g krystalické frakce. Ani v tomto případě  $^1\text{H}$ -NMR a MS neprokázala přítomnost sulfonu **12**, ale pouze sulfoxidů.

### c) Oxidace peroxidem vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):

Po rozpuštění 0,1115 g (0,626 mmol) thiogalaktosanu **9** ve 3 ml bezvodé destilované kyseliny octové bylo přikapáno 1,5 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 %. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty přes noc. Po 18 hod. prokázala TLC (S4, D1, D3 a D4) přítomnost sulfonu **12** a obou sulfoxidů **10** a **11**. Po dalších 24 hod. podle TLC vymizel *endo*-sulfoxid **10** a reakční směs obsahovala pouze požadovaný sulfon **12** a *exo*-sulfoxid **11**. Následně bylo přidáno 0,5 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 % a v reakci bylo za stejných podmínek pokračováno po dobu pěti dní. Po této době byl přítomen podle TLC pouze sulfon **14**. Reakční směs byla zahuštěna na odparce a olejovitý odparek byl rozpuštěn v 5 ml vody. Pro odstranění nezreagovaného H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> byla přidána peroxidáza rozpuštěná ve 3 ml destilované vody. Po jedné hodině při 20 °C byla z reakční směsi odpařena voda a peroxidáza byla vysrážena přidáním 1 ml EtOAc a 1 ml MeOH. Ta byla následně odstraněna filtrací přes sloupeček 15 g silikagelu promýváním EtOAc - MeOH 10:1. Získaný 1,6-anhydro-1-thio-β-D-galaktopyranosa-S,S-dioxid **12** byl rekrystalizován z bezvodého methanolu ve výtěžku 0,1013 g (0,482 mmol), tj. 77,0 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**9**) = 0,404,  $R_f$  (**10**) = 0,481,  $R_f$  (**11**) = 0,076,  $R_f$  (**12**) = 0,519 (S4, D1, D3 a D4).

$[\alpha]_D +24,0$  (c 1,0, H<sub>2</sub>O).

ESI-MS C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S monoizotopická hmotnost 210, m/z: 209,1 [M-H]<sup>+</sup>, 233,1 [M+Na]<sup>+</sup>, 419,0 [2M-H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 4,95 (k, 1H, H-1, J<sub>1-2</sub> = 1,6 Hz, J<sub>1-5</sub> = 2,8 Hz); 4,90 (k, 1H, H-5, J<sub>5-4</sub> = 1,2 Hz, J<sub>5-1</sub> = 2,8 Hz); 4,28 (t, 1H, H-2, J<sub>2-1</sub> = 1,6 Hz); 4,20 (t, 1H, H-3, J<sub>2-3</sub> = 4,4 Hz, J<sub>2-4</sub> = 4,8 Hz); 4,11 (m, 1H, H-4, J<sub>4-5</sub> = 1,2 Hz, J<sub>4-5</sub> = 1,2 Hz); 3,79 (dd, 1H, H-6<sub>en</sub>, J<sub>6<sub>en</sub>-5</sub> = 1,2 Hz, J<sub>6<sub>en</sub>-6<sub>ex</sub></sub> = 13,2 Hz); 3,40 (dk, 1H, H-6<sub>ex</sub>, J<sub>6<sub>ex</sub>-6<sub>en</sub></sub> = 13,2 Hz, J<sub>6<sub>ex</sub>-5</sub> = 1,2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 89,22 (1C, C-1); 77,59 (1C, C-5); 71,76 (1C, C-3); 70,26 (1C, C-2); 65,20 (1C, C-4); 31,60 (1C, C-6).

## 5.4. Reakce sekundárních hydroxylových skupin

### 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 13

K roztoku 0,2211 g (1,24 mmol) thiogalaktosanu **9** ve 4 ml bezvodého pyridinu byl přikapán 1 ml (10,5 mmol) acetanhydridu. Reakce byla ponechána přes noc v lednici při 5 °C. Po 16-ti hodinách prokázala TLC (S4, D1) jediný požadovaný produkt triacetát thiogalaktosanu **13**. Do reakční směsi byl přidán bezvodý metanol 10 ml pro odstranění nezreagovaného acetanhydridu. Směs byla míchána hodinu za laboratorní teploty a pak odpařena do sucha. Zbylý pyridin byl azeotropicky odstraněn několikanásobným odpařením se směsí methanol - toluen 1:1. Produkt triacetát thiogalaktosanu **13** byl rekrystalizován z bezvodého ethanolu a bylo získáno 0,2572 g (0,845 mmol) bílých krystalů, tj. 68,1 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**9**) = 0,404,  $R_f$  (**13**) = 0,696 (S4, D1).

b. t. 127 °C.

$[\alpha]_D +29,2$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Literatura<sup>6</sup> uvádí: b. t. 130 °C – 131 °C;  $[\alpha]_D +28,6$  (c 2,0, EtOH).

Literatura<sup>7</sup> uvádí: b. t. 126 °C – 127 °C;  $[\alpha]_D +33,8$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,43 (t, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 1,2$  Hz); 5,20 (t, 1H, H-5,  $J_{5-4} = 4,8$  Hz); 5,15 (m, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 1,6$  Hz); 4,87 (t, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 1,6$  Hz); 4,78 (m, 1H, H-4,  $J_{4-5} = 4,8$  Hz); 3,38 (dd, 1H, H-6<sub>en</sub>, Hz,  $J_{6en-6ex} = 10,0$  Hz); 3,07 (k, 1H, H-6<sub>ex</sub>,  $J_{6ex-6en} = 9,2$  Hz); 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc); 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-OAc).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169,66 (1C, OAc); 169,41 (1C, OAc); 169,29 (1C, OAc); 80,99 (1C, C-1); 76,04 (1C, C-5); 73,60 (1C, C-2); 67,37 (1C, C-3); 66,94 (1C, C-4); 30,75 (1C, C-6); 21,75 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,89 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,64 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc).

### 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-(*R*)-S-oxid 14

0,1052 g (0,542 mmol) *endo*-sulfoxidu **10** bylo za studena rozpuštěno ve 3 ml sušeného a destilovaného pyridinu a k roztoku bylo přidáno 0,5 ml (5,30 mmol) acetanhydridu. Po dvaceti hodinách již nebyla podle TLC (S4, D1) přítomna výchozí látka **10** a reakce byla ukončena přidáním 5 ml absolutního methanolu. Po odpaření na vakuové odparce byl získán sirupovitý odparek, který byl třikrát odpařen s 5 ml směsi methanol - toluen 1:1. Po překrystalování tuhého odparku ze směsi ethanol - diethylether bylo získáno 0,1228 g (0,383 mmol) krystalického triacetátu **14**, tj. 70,8% teoretického výtěžku.

$R_f$  (**10**) = 0,481,  $R_f$  (**14**) = 0,614 (S4, D1).

b. t. 96 °C.

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,56 (dd, 1H, H-2,  $J_{2-3}$  = 1,2 Hz); 5,46 (t, 1H, H-4); 5,36 (s, 1H, H-1); 5,22 (m, 1H, H-3,  $J_{3-2}$  = 1,2 Hz); 4,64 (m, 1H, H-5,  $J_{5-6\text{en}}$  = 1,2 Hz,  $J_{5-6\text{ex}}$  = 6,4 Hz); 3,40 (k, 1H, H-6ex,  $J_{6\text{ex}-5}$  = 7,6 Hz); 3,29 (dd, 1H, H-6en,  $J_{6\text{en}-5}$  = 1,2 Hz); 2,17 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169,87 (1C, OAc); 169,50 (1C, OAc); 169,00 (1C, OAc); 87,61 (1C, C-1); 74,51 (1C, C-5); 67,50 (1C, C-3); 66,75 (1C, C-2); 65,45 (1C, C-4); 48,46 (1C, C-6); 21,12 (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 20,84 (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 20,68 (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ).

### 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-(*S*)-S-oxid 15

0,1063 g (0,547 mmol) *exo*-sulfoxidu **11** bylo rozpuštěno v 5 ml bezvodého pyridinu a k roztoku bylo přidáno 0,5 ml (5,3 mmol) acetanhydridu. Po dvaceti hodinách byla reakční směs zpracována analogicky jako u přípravy triacetátu **14**. Pevný odparek byl chromatografován v soustvě EtOAc - MeOH 20:1 na sloupci 40 g silikagelu. Takto přečištěný produkt byl překrystalován ve směsi ethanol - diethylether. Bylo získáno 0,1006 mg (0,314 mmol) bezbarvých krystalů triacetátu **15**, tj. 57,4 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**11**) = 0,076,  $R_f$  (**15**) = 0,386 (S4, D1).

b. t. 173 °C (za rozkladu).

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

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,39 (d, 1H, H-1,  $J_{1-2}$  = 1,2 Hz); 5,18 (m, 1H, H-4); 5,04 (d, 1H, H-5,  $J_{5-6\text{ex}}$  = 12,9 Hz); 4,34 (d, 1H, H-3,  $J_{3-2}$  = 1,1 Hz); 4,18 (d, 1H, H-2,  $J_{2-1}$  = 1,2 Hz); 4,05 (m, 1H, H-6en); 2,63 (k, 1H, H-6ex,  $J_{6\text{ex}-5}$  = 12,5 Hz); 2,16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 2,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169,66 (1C, OAc); 169,52 (1C, OAc); 169,20 (1C, OAc); 100,12 (1C, C-1); 77,51 (1C, C-5); 67,02 (1C, C-3); 66,92 (1C, C-2); 64,45 (1C, C-4); 58,16 (1C, C-6); 20,98 (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 20,84 (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ); 20,68 (1C,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ).

### 1,6-Anhydro-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 16

Ve 3 ml bezvodého DMF bylo za studena rozpuštěno 0,2280 g (1,28 mmol) thiogalaktosanu **9** a za intenzivního míchání bylo přidáno 0,1500 g (2,63 mmol) hydridu sodného. Reakční směs byla ochlazena drceným ledem na 0 °C a po 1 hod. míchání byl přikapán 1 ml (6,65 mmol) benzylbromidu. Reakce byla ponechána přes noc v lednici při 5 °C. Po této době již nebyla v reakční směsi podle TLC (S5, D1 a D2) přítomna výchozí látka. Reakční směs pak byla roztřepána mezi dichlormethan a vodu. Vodná fáze byla 3x extrahována 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organické podíly byly spojeny a sušeny  $\text{MgSO}_4$  a následně zahuštěny na vakuové odparce. Medovitý odparek byl chromatografován na 40 g silikagelu v toluenu pro odstranění zbytků benzylbromidu a nečistot. Bylo získáno 0,5108 g (1,14 mmol) sirupovitého tribenzyl-thiogalaktosanu **16**, což je 89,0 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**9**) = 0,140,  $R_f$  (**16**) = 0,807 (S5, D1 a D2).

$[\alpha]_D -1,6$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_D -1,8$  (c 2,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,37 – 7,24 (m, 15H, Bn-arom.); 5,44 (s, 1H, H-1); 4,95 (m, 1H, H-5); 4,75 (m, 1H, H-4); 4,61 – 4,47 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 3,82 (m, 1H, H-3,

$J_{3-2} = 1,1$  Hz); 3,63 (m, 1H, H-2,  $J_{2-1} = 1,2$  Hz); 3,34 (m, 1H, H-6en,  $J_{6en-6ex} = 9,2$  Hz); 2,97 (dd, 1H, H-6ex,  $J_{6ex-6en} = 9,2$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138,19$  (1C, Bn-arom.); 138,02 (1C, Bn-arom.); 137,95 (1C, Bn-arom.); 128,40 (2C, Bn-arom.); 128,38 (2C, Bn-arom.); 128,22 (2C, Bn-arom.); 127,63 (2C, Bn-arom.); 127,59 (2C, Bn-arom.); 127,51 (2C, Bn-arom.); 127,43 (1C, Bn-arom.); 127,29 (1C, Bn-arom.); 127,18 (1C, Bn-arom.); 84,10 (1C, C-1); 81,32 (1C, C-5); 73,51 (1C, C-2); 72,31 (1C,  $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 72,25 (1C,  $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 71,68 (1C,  $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ); 70,82 (1C, C-4); 69,53 (1C, C-3); 34,68 (1C, C-6).

### **1,6-Anhydro-2,4-di-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 17**

Ve 3 ml bezvodého pyridinu bylo rozpuštěno 0,1082 g (0,607 mmol) thiogalaktosanu **9** a za míchání a stálého chlazení ledem a solí na  $-5$  °C až  $-8$  °C bylo přidáno 0,2171 g (1,44 mmol) *tert*-butyldimethylsilylchloridu a 10 mg (0,081 mmol) 4-(dimethylamino)pyridinu. Reakční směs se postupně zahřívala na laboratorní teplotu a byla kontrolována TLC (S5, D1), která ani po 24 hod. neprokázala vymizení výchozí sloučeniny **9**. Následně byla reakční směs míchána a udržována při teplotě 40 °C po dobu 4 dnů dokud podle TLC nevymizel výchozí thiogalaktosan **9**. Pak byla reakční směs nalita do vody s ledem, vodná fáze byla extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ten byl sušen  $\text{MgSO}_4$  a po odsátí sušidla zahuštěn na odparce. Pevný odparek byl chromatografován na 35 g silikagelu čistým ethylacetátem. Po rozdělení bylo získáno 0,1596 g (0,392 mmol) krystalické 1,6-anhydro-2,4-di-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **17** tj. 64,6 % teoretického výtěžku a 0,0667 g (0,128 mmol) sirupovité 1,6-anhydro-2,3,4-tri-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **18** tj. 21,1 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**9**) = 0,140,  $R_f$  (**17**) = 0,702,  $R_f$  (**18**) = 0,825 (S5, D1).

1,6-Anhydro-2,4-di-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **17**

b. t. 58 °C.

$[\alpha]_D +48,8$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 5,23 (t, 1H, H-1,  $J_{1-2}$  = 1,6 Hz); 4,61 (m, 1H, H-5,  $J_{5-4}$  = 4,8 Hz); 3,89 (t, 1H, H-2,  $J_{2-1}$  = 1,6 Hz); 3,84 (t, 1H, H-4,  $J_{4-5}$  = 4,8 Hz); 3,72 (m, 1H, H-3); 3,43 (dd, 1H, H-6<sub>en</sub>,  $J_{6en-6ex}$  = 10,0 Hz); 3,31 – 3,30 (m, 1H, -OH); 2,89 (k, 1H, H-6<sub>ex</sub>,  $J_{6ex-6en}$  = 9,6 Hz); 0,92 (s, 18H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,12 (d, 12H, Si-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 95,47 (1C, C-1); 84,79 (1C, C-2); 80,21 (1C, C-3); 77,22 (1C, C-4); 73,36 (1C, C-2); 66,86 (1C, C-6); 30,67, 28,96, 28,12, 27,53, 26,33, 26,19 (6C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18,88, 18,73 (2C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); - 4,89, - 4,80, - 4,74, - 4,65 (4C, Si-CH<sub>3</sub>).

**1,6-Anhydro-2,3,4-tri-(*O*-*terc*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 18**  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +13,8 (c 0,6, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 5,22 (t, 1H, H-1,  $J_{1-2}$  = 1,6 Hz); 4,56 (m, 1H, H-5,  $J_{5-6ex}$  = 6,0 Hz); 3,99 (t, 1H, H-2,  $J_{2-3}$  = 4,8 Hz); 3,89 (m, 1H, H-4,  $J_{4-3}$  = 1,6 Hz); 3,70 (m, 1H, H-3,  $J_{3-4}$  = 1,6 Hz,  $J_{3-2}$  = 3,2 Hz); 3,45 (dd, 1H, H-6<sub>en</sub>,  $J_{6en-6ex}$  = 9,6 Hz); 2,89 (dd, 1H, H-6<sub>ex</sub>,  $J_{6ex-6en}$  = 9,6 Hz,  $J_{6ex-5}$  = 7,2 Hz); 0,95 – 0,92 (m, 27H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,14 – 0,12 (m, 18H, Si-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 95,47 (1C, C-1); 84,81 (1C, C-2); 80,14 (1C, C-3); 77,04 (1C, C-4); 74,05 (1C, C-2); 68,65 (1C, C-6); 30,72, 28,92, 28,12, 27,67, 27,43, 26,72, 26,36, 26,19, 26,17 (9C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 19,13, 18,88, 18,73 (3C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); - 4,96, - 4,80, - 4,70, - 4,69, - 4,66, - 4,65 (6C, Si-CH<sub>3</sub>).

### **1,6-Anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa 19**

Ve 2 ml DMF bylo rozpuštěno 0,2055 g (1,15 mmol) thiogalaktosanu **9** a k roztoku bylo přidáno 2 ml (16,2 mmol) 2,2-dimethoxypropanu a dva krystaly kyseliny *p*-toluensulfonové. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty hodinu, kdy TLC (S5, D1) prokázala vymizení výchozího thiogalaktosanu **9**. Kyselina *p*-toluensulfonová byla neutralizována přídatkem 8 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub>. Okamžitě došlo k vysrážení sole a následně byla reakční směs nalita do vody



s drceným ledem. Po roztátí ledu byla provedena extrakce produktu **19** 3x 5 ml dichlormethanu, ten byl 2x protřepán nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a sušen MgSO<sub>4</sub>. Sušidlo bylo odsáto a několikrát promyto CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aby nedocházelo ke ztrátám produktu. Organická fáze byla odpařena a produkt byl chromatografován na 40 g silikagelu v ethylacetátu. Bylo získáno 0,2397 g (1,09 mmol) krystalické 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio-β-D-galaktopyranosy **19**, tj. 95,2 % teoretického výtěžku. R<sub>f</sub> (**9**) = 0,140, R<sub>f</sub> (**19**) = 0,562 (S5, D1).

b. t. 131 °C.

[α]<sub>D</sub> -21,3 (c 1,1, MeOH).

Literatura<sup>29</sup> uvádí: b. t. 129,8 °C; [α]<sub>D</sub> -20,9 (c 1,0, MeOH).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,41 (s, 1H, H-1); 4,85 (t, 1H, H-5, J<sub>5-6ex</sub> = 6,8 Hz); 4,40 (t, 1H, H-4, J<sub>4-3</sub> = 7,2 Hz); 4,18 (d, 1H, H-3, J<sub>3-4</sub> = 7,2 Hz); 3,97 (m, 1H, H-2); 3,36 (d, 1H, H-6en, J<sub>6en-6ex</sub> = 10,0 Hz); 2,88 (k, 1H, H-6ex, J<sub>6ex-6en</sub> = 10,0 Hz, J<sub>6ex-5</sub> = 6,8 Hz); 2,23 (m, 1H, -OH); 1,54 (s, 3H, Ip-CH<sub>3</sub>); 1,34 (s, 3H, Ip-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 108,93 (1C, Ip-3,4); 82,93 (1C, C-1); 77,74 (1C, C-5); 75,57 (1C, C-3); 73,23 (1C, C-2); 69,11 (1C, C-4); 29,60 (1C, C-6); 25,94, 24,31 (2C, Ip-CH<sub>3</sub>).

### 1,6-Anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-2-mesyl-1-thio-β-D-galaktopyranosa **20**

0,0750 g (0,344 mmol) isopropylidenového derivátu **19** bylo rozpuštěno ve 2 ml bezvodém pyridinu. Po ochlazení tohoto roztoku na 0 °C v ledové lázni bylo přikapáno 0,2 ml (2,58 mmol) methansulfonylchloridu. Reakční směs byla míchána a postupně zahřívána na laboratorní teplotu. Po 6-ti hodinách TLC (S5, D3) prokázala vymizení výchozí látky **19** a vznik několika produktů. Během této doby se měnilo zabarvení reakční směsi z bezbarvé přes žlutou do hnědé. Následně byla reakční směs nalita do vody s ledem a produkty byly extrahovány do dichlormethanu, který byl po vysušení pomocí MgSO<sub>4</sub> odpařen za vakua. Bylo získáno 0,0109 g (10,7 % teoretického výtěžku) hnědého odparku, který byl podle TLC (S5, D3) směsí většího množství látek

chromatograficky velmi těžko dělitelných. Vzhledem k nízkému výtěžku a nepřítomnosti S=O vibrace v IR spektru nebyla izolace provedena.

## 5.5. Glykosylační reakce

### 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro-1-thio-β-D-glukopyranosa-(*S*)-*S*-ethylsulfoniumtetrafluoroborát **39**

V baňce uzavřené septem byl rozpuštěn triacetát **25** (1,1540 g 3,79 mmol) ve 3 ml sušeného a destilovaného dichlormethanu a následně bylo přidáno 0,7965 g (4,19 mmol) triethyloxoniumtetrafluoroborátu. Reakce probíhala za laboratorní teploty v argonové atmosféře po dobu 20 hodin, kdy podle TLC (S6, D1) došlo k vymizení výchozí látky **25**. Reakční směs byla zahuštěna na odparce a pro částečné odstranění reakčních nečistot byla provedena extrakce 2x 1 ml diethyletheru. Získaný odparek hnědé barvy byl bez dalšího čištění použit v následující reakci. Bylo získáno 1,0054 g (2,39 mmol), tj. 63,1 % teoretického výtěžku.

$R_f$  (**25**) = 0,436,  $R_f$  (**39**) = 0 (S6, D1).

$[\alpha]_D -60,5$  (c 0,9, aceton).

Literatura<sup>30</sup> uvádí: b. t. 156 °C – 158 °C;  $[\alpha]_D -65,5$  (c 0,9, aceton).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,25 (m, 1H, H-1); 5,43 (t, 1H, H-5,  $J_{5-3} = 9,6$  Hz); 5,11 (td, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 4,2$  Hz,  $J_{3-5} = 9,6$  Hz); 4,32 (m, 1H, H-2); 4,13 (m, 1H, H-4); 4,09 (d, 1H, H-6en,  $J_{6en-6ex} = 13,9$  Hz); 3,72 (k, 1H, H-6ex,  $J_{6ex-6en} = 13,9$  Hz); 3,48 (m, 2H, Et,  $J_{Et} = 7,1$  Hz); 2,06 – 2,01 (m, 9H, CH<sub>3</sub>-OAc); 1,12 (t, 3H, Et,  $J_{Et} = 7,2$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 171,32 (1C, OAc); 170,86 (1C, OAc); 170,65 (1C, OAc); 81,44 (1C, C-1); 77,51 (1C, C-5); 75,05 (1C, C-2); 70,77 (1C, C-3); 69,65 (1C, C-4); 63,33 (1C, C-6); 21,40 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 21,29 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 21,13 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 16,13 (1C, Et); 10,39 (1C, Et).

### **2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-(*S*)-*S*-ethylsulfoniumtetrafluoroborát 49**

V 1 ml bezvodého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bylo rozpuštěno 0,0497 g (0,163 mmol) krystalického triacetátu thiogalaktosanu **13** a bylo přidáno 0,0353 g (0,186 mmol) triethyloxoniumtetrafluoroborátu. Reakce probíhala za laboratorní teploty pod argonem 28 hodin, kdy TLC (S6, D1) prokázala vymizení výchozí látky **13** a vznik mírně znečištěného požadovaného produktu **49**. Bylo získáno 0,0412 g (0,102 mol) hnědého odparku, tj. 68,6 % teoretického výtěžku.

R<sub>f</sub> (**13**) = 0,431, R<sub>f</sub> (**49**) = 0 (S6, D1).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +4,2 (c 1,0, aceton).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,45 (m, 1H, H-1); 5,23 (m, 1H, H-5); 4,98 (k, 1H, H-3, J<sub>3-4</sub> = 6,9 Hz); 4,39 (m, 1H, H-2); 3,79 (m, 1H, H-4, J<sub>4-3</sub> = 6,9 Hz); 3,54 (m, 1H, H-6en, J<sub>6en-6ex</sub> = 12,8 Hz); 3,38 (k, 1H, H-6ex, J<sub>6ex-6en</sub> = 13,0 Hz); 2,92 (m, 2H, Et, J<sub>Et</sub> = 6,8 Hz); 2,05 – 2,00 (m, 9H, CH<sub>3</sub>-OAc); 1,64 (t, 3H, Et, J<sub>Et</sub> = 6,9 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169,35 (1C, OAc); 168,96 (1C, OAc); 168,75 (1C, OAc); 82,03 (1C, C-1); 78,51 (1C, C-5); 75,39 (1C, C-2); 71,97 (1C, C-3); 67,20 (1C, C-4); 38,33 (1C, C-6); 21,70 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 21,29 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 20,89 (1C, CH<sub>3</sub>-OAc); 15,63 (1C, Et); 9,96 (1C, Et).

### **Reakce 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosa-(*S*)-*S*-ethylsulfoniumtetrafluoroborátu 39 s benzylaminem**

Ve 2 ml bezvodého acetonitrilu bylo rozpuštěno 0,0715 g (0,170 mmol) ethylsulfoniumtetrafluoroborátu **39** poté bylo do reakční směsi přes septum přikapáno 0,05 ml (0,458 mmol) benzylaminu. Reakce probíhala za laboratorní teploty pod argonem po dobu 25 hod a byla sledována TLC (S7, D1 a D2). Vznikla směs produktů, ze které byl majoritní podíl izolován pomocí preparativní TLC (S7 dvakrát vyvíjeno,

D2). Produkt byl extrahován do dichlormethanu a analyzován pomocí ESI-MS. Ve spektru byly přítomny ionty  $m/z$  462,2  $[M+Na]^+$  a 440,2  $[M-H]^+$ , které odpovídají produktům otevření thioanhydrokruhu benzylaminem, vedle velkého počtu dalších iontů, které se nepodařilo přiřadit.

### ***N*-Jodsacharin 51**

V roztoku hydroxidu sodného (1,3206 g 33,0 mmol NaOH a 30 ml H<sub>2</sub>O) bylo za laboratorní teploty rozpuštěno 6,0698 g (33,1 mmol) sacharinu. Tento roztok byl během dvou hodin přikapán k roztoku 5,6112 g (33,0 mmol) AgNO<sub>3</sub> v 30 ml H<sub>2</sub>O při 80 °C. Jemná bílá sraženina stříbrné soli sacharinu byla odsáta, promyta vodou a acetonem. Po vysušení bylo 8,3736 g (28,8 mmol) této soli a 7,3028 g (28,8 mmol) jodu rozpouštěno v 80 ml bezvodého acetonu v baňce obalené alobalem na magnetické míchačce mícháno 6 hod. při laboratorní teplotě. Vyloučený jodid stříbrný byl odfiltrován a filtrát byl odpařen do sucha. Krystalický odparek byl rekrystalován z THF s přídavkem hexanu. Bylo získáno 8,8021 g (28,4 mmol) žlutého jemného prášku *N*-jodsacharinu **51**, tj. 85,7 % teoretického výtěžku.

b. t. 203,9 °C.

Literatura<sup>35</sup> uvádí: b. t. 206 °C – 208 °C.

Literatura<sup>37</sup> uvádí: b. t. 205 °C – 207 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,12 – 7,91 (m, 4H, Aromat).

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163,11; 140,86; 136,27; 135,86; 129,04; 126,62; 122,87.

### **Provedení hydrolyzačních reakcí:**

K jednotlivým roztokům thioglykosidů **52**, **53** a **13** v CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O (10:1; 2 ml) byl přidán NISac **51** (pro **52** a **53** 1,5 stechiometrického ekvivalentu, pro **13** 2,0 ekvivalentu). Reakce byla míchána za laboratorní teploty (26 °C) a sledována TLC (S1, D1 a D2). Po doreagování byla reakční směs zahuštěna na odparce a chromatografována (S1). Produkty byly krystalovány v z EtOAc s přidavkem hexanu.

### **Provedení glykosylačních reakcí:**

K jednotlivým roztokům thioglykosidů **52** a **53**, a k triacetátu thiogalaktosanu **13** v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) byly přidány glykosylakceptory: MeOH (0,5 ml), cyklohexanol (2,0 ekvivalentu) nebo isopropylidenový derivát **2** (1,2 ekvivalentu). Dále byl přidán promotor NISac **51** (pro **52** a **53** 2,0 stechiometrického množství, pro **13** 2,5 ekvivalentu). Reakce probíhala za laboratorní teploty (26 °C) a míchání, byla kontrolována TLC (S1, D1 a D2). Po doreagování byla reakční směs zahuštěna za vakua a čištěna chromatograficky (S1). Produkty byly krystalovány z EtOAc s přidavkem hexanu.

## 6. Závěr

Zlepšeným postupem byla připravena 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **9**. Struktura tohoto produktu byla potvrzena  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopii a srovnáním jejích fyzikálních konstat s údaji v literatuře<sup>1,2</sup>. Celkový výtěžek této osmistupňové syntézy byl kolem 11 % vztaženo na výchozí (+)-D-galaktosu.

Thioanhydrogalaktosa **9** byla acetylována, benzylována a silylována. Benzylací vznikla 1,6-anhydro-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **16** ve výtěžku 90 %. Snaha připravit parciálně benzylované produkty byly neúspěšná, důvodem jsou velmi malé rozdíly v reaktivitě sekundárních hydroxylových skupin. Naproti tomu reakcí s TBDMSCl se podařilo získat krystalickou 1,6-anhydro-2,4-di-(*O*-*terc*-butyldimethylsilyl)-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosu **17** ve výtěžku kolem 65 %. Silylace probíhala analogicky jako u 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy **29**, tedy přednostně do poloh 2 a 4. V tomto případě se uplatňuje horší sterická přístupnost hydroxylové skupiny v poloze C-3.

Oxidací 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** byly připraveny diastereoizomerní 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-(*R*)-*S*-oxid **10** a 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-(*S*)-*S*-oxid **11**. Produkty byly snadno chromatograficky dělitelné a byly charakterizovány body tání, rotacemi,  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS a rentgenstrukturní analýzou. Z naměřených údajů je patrné, že přítomnost můstkové síry nezpůsobuje deformaci obvyklé konformace, oba sulfoxidy tedy zaujímají v roztoku i v krystalu židličkovou konformaci  $^1\text{C}_4$ . Oxidace kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou při různých teplotách neměla prakticky vliv na zastoupení *exo*- a *endo*-sulfoxidů v reakční směsi, oba vznikaly vždy v poměru 2,4 / 1. Byl proveden pokus o diastereoselektivní oxidaci pomocí stericky náročného *terc*-butylhydroperoxidu v přítomnosti komplexu *S*-binaftolu a titanisopropoxidu. V případě oxidace 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** se poměr *endo*-*exo* isomerů výrazně změnil (3,1 / 1), úplné diastereoselektivity jako v *gluko* řadě se však dosáhnout nepodařilo.

Oba sulfoxidy byly následně acetylovány, byla získána jejich  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra, body tání a optické otáčivosti. Tyto látky nebyly v literatuře dosud popsány.

Oxidací 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosy **9** peroxidem vodíku v bezvodé kyselině octové byl připraven nepopsaný 1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa-S,S-dioxid **12** ve výtěžku 77 %.

Byly provedeny neúspěšné pokusy o přípravu 2,3-anhydro-1,6-thioanhydro- $\beta$ -D-talopyranosy **48**. V prvním kroku byla bez problému připravena již dříve popsaná 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosa **19**<sup>29</sup>. Pokusy o mesylaci a tosylaci pomocí tosyl- resp. mesylchlorid skončily rozkladem výchozí látky za vzniku tmavé hmoty. Při pokusu o přípravu tosylátu reakcí sloučeniny **19** s anhydridem kyseliny *p*-toluensulfonové výchozí isopropylidenový derivát **19** vůbec nereagoval.

Podle literatury<sup>30</sup> byla provedena příprava 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro-1-thio- $\beta$ -D-glukopyranosy-(*S*)-*S*-ethylsulfoniumtetrafluoroborátu **39** působením triethyloxoniumtetrafluoroborátu v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Stejná reakce byla provedena i s *galakto*-derivátem **13**. Tyto sulfoniové sole byly podrobeny reakcím s několika nukleofily s cílem zjistit možnost využití thioanhydrosacharidů jako glykosyldonorů. Tyto experimenty skončily nezdarem podobně jako pokusy o aktivaci thianhydroderivátů hexos pomocí *N*-jodsacharinu.

## 7. Poděkování

Na tomto místě bych chtěla v první řadě poděkovat svému školiteli Prof. RNDr. Tomáši Trnkovi, CSc. za zadání zajímavého tématu práce, za odborné vedení po celou dobu mého studia a za zájem a pochopení s jakým se mi věnoval.

Dále bych ráda poděkovala RNDr. Janě Polákové, Ing. Miroslavu Lorencovi a RNDr. Jaroslavu Peckovi za praktické rady a pomoc při práci v laboratoři.

Také děkuji Mgr. Simoně Hybelbauerové za měření NMR spekter, RNDr. Miloši Buděšínskému za interpretaci a měření 2D-NMR spekter, Mgr. Bohuně Šperlichové za měření bodů taní a optické otáčivosti, RNDr. Martinu Štíchovi za měření hmotnostních spekter a RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rengenstrukturní analýzu.

V neposlední řadě bych chtěla moc poděkovat svým rodičům za morální i finanční podporu a trpělivost během celého mého studia. Dale pak děkuji své sestře a příteli za pochopení, důvěru a povzbuzení, kterých se mi od nich dostalo.



## 8. Seznam použitých zkratek a symbolů

$[\alpha]_D$	specifická optická otáčivost
2,2-DMP	2,2-dimethoxypropan
Ac	acetyl
b. t.	bod tání (ve °C)
BINOL	binaftol
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
c	koncentrace (v g/100 ml)
d	dublet
dd	dublet dubletů
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dikyano-1,4-benzochinon
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMDO	dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DMTSF	dimethyl(methylthio)sulfonium tetrafluoroborát
DMTST	dimethyl(methylthio)sulfonium triflát
ESI	ionizace elektrosprejem (ElectroSprey Ionisation)
Et	ethyl
HMPA	hexamethylfosforoamid
Hz	hertz
CHP	kumenhydroperoxid
Ip	izopropyl
J	interakční konstanta
k	kvartet
<i>m</i>	meta
m	multiplet
MCPBA	kyselina <i>m</i> -chlorperoxybenzoová
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie (Mass Spectrometry)

Ms	methansulfonyl (mesyl)
MsCl	methansulfonylchlorid (mesylchlorid)
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NISac	<i>N</i> -jodsacharin
NMR	nukleární magnetická rezonance
<i>p</i>	para
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl
s	singlet
<i>t</i>	terc
t	triplet
TBDMS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>t</i> -butyldimethylsilylchlorid
TBHP	<i>t</i> -butylhydroperoxid
Tf	triflát
TfOH	trifluormethansulfonová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie (Thin Layer Chromatography)
TMS	trimethylsilyl
Tr	trifenylmethyl (trityl)
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl (tosyl)
Ts <sub>2</sub> O	anhydrid kyseliny <i>p</i> -toluensulfonové
TsCl	<i>p</i> -toluensulfonylchlorid (tosylchlorid)
TsOH	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
<i>t</i> <sub>v</sub>	teplota vatu (ve °C)
δ	chemický posun

## 9. Přehled použité literatury

- 1). Koubíková, H.: Bakalářská práce, Karlova Univerzita Praha, **2005**.
- 2). Buděšínský, M., Poláková, J., Hamerníková, M., Císařová, I., Trnka, T., Černý, M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, 71, 311 – 336.
- 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.* **1963**, 11, 58 – 61.
- 6). Driguez, H., McAuliffe, J. C., Stick, R. V., Tilbrook, D. M. G., Williams, S. J.: *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 343 – 348.
- 7). Whistler, R. L., Seib, P. A.: *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 93 – 103.
- 8). Černohorská, B.: Diplomová práce, Karlova Univerzita Praha, **1988**.
- 9). Hughes, N. A., Todhunter, N. D.: *Carbohydr. Res.* **2000**, 326, 81 – 87.
- 10). Tichá, I., Trnka, T.: Nепublikované výsledky.
- 11). Ohle, H., Thiel, H.: *Chem. Ber.* **1933**, 66, 525 – 532.
- 12). Burg, A. B. in N. Kharash, Ed: *Organic Sulfur Compounds*, Pergamon Press London, **1961**, 1, 30 – 36.
- 13). Kloučková, L.: Diplomová práce, Karlova Univerzita Praha, **1990**.
- 14). Skelton, B. W., Stick, R. V., Tilbrook, D. M. G.: *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 389 – 397.
- 15). Pummerer, R.: *Chem. Ber.* **1909**, 42, 2282 – 2291.
- 16). Pummerer, R.: *Chem. Ber.* **1911**, 43, 1401 – 1412.
- 17). Ohle, H., Berend, G.: *Chem. Ber.* **1925**, 58, 2585 – 2589.
- 18). Freundberg, K., Hixon, M.: *Chem. Ber.* **1927**, 56, 2119 – 2127.
- 19). Ohle, O., Thiel, H.: *Chem. Ber.* **1933**, 66, 525 – 531.
- 20). Szarek, W. A.: *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2345 – 2356.
- 21). Lerner, I. M.: *Carbohydr. Res.* **1993**, 241, 291 – 294.
- 22). Bochkov, A. F., Kalinevitch, V. M.: *Carbohydr. Res.* **1974**, 32, 9 – 12.
- 23). Hardegger E., Montavon R. M.: *Helv. Chim. Acta.* **1946**, 29, 1199 – 1203.
- 24). Altomare, A., Cascarano, G., Giacobazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G., Camalli, M.: *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435 – 436.
- 25). Sheldrick, G. M.: *SHELXL97*, University of Göttingen, Germany **1997**.

- 26). Roslund, J.: *Org. Chem.* **2004**, 69, 18 – 25.
- 27). Chittenden, G. J. F. et al.: *Carbohydr. Res.* **1972**, 25, 35 – 41.
- 28). Levy, D. E., Fügedi, P.: v knize *The Organic Chemistry of Sugars*. **2006**, 89 – 151, CRC Taylor & Francis Group.
- 29). Dent, B. R., Furneaux, R. H., Gainsford, G. J., Lynch, G. P.: *Tetrahedron*. **1999**, 55, 6977 – 6996.
- 30). Lundt, I., Skelbaek-Pedersen, B.: *Acta Chem. Scand., Ser. B.* **1981**, 35, 637 – 642.
- 31). Hong, J. H., Xu, Y. C., Cha, M., Shin, S. E., Kim, J. H., Chung, W. K., Chun, M. W.: *Arch. Pharm. Res.* **1994**, 17, 5, 383 – 385.
- 32). Martyn, L. J. P., Pandiaraju, S., Yudin, A. K.: *J. Organometallic Chem.* **2000**, 603, 98 – 104.
- 33). Komatsu, N., Hashizume, M., Sugita, T., Uemura, S.: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4529 – 4533.
- 34). Witczak, Z. J., Culhane, M. J.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 69, 237 – 244.
- 35). Dolec, D.: *Synlett* **2000**, 4, 544 – 546.
- 36). Mandal, P. K., Misra, A. K.: *Synlett* **2007**, 8, 1207 – 1210.
- 37). Papadopoulou, M., Varvoglis, A.: *J. Chem. Res. Synop.* **1983**, 66 – 67.
- 38). Djerassi, C., Lenk, C. T.: *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3493 – 3495.
- 39). Feigl, F., Bondi, A.: *Monatsh. Chem.* **1929**, 508, 53 – 54.
- 40). Koenigs, W., Knorr, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957 – 981.
- 41). Wulff, G., Röhle, G.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 157 – 170.
- 42). Iragashi, K.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1977**, 34, 243 – 283.
- 43). Fischer, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2400 – 2412.
- 44). Fischer, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1145 – 1167.
- 45). Andersson, F., Fügedi, P., Garegg, P. J., Nashed, M.: *Tetrahedron Lett.* **1977**, 27, 3919 – 3922.
- 46). Fügedi, P., Garegg, P. J.: *Carbohydr. Res.* **1886**, 149, C9 – C12.
- 47). Andersson, F., Birberg, W., Fügedi, P., Garegg, P. J., Nashed, M., Pilotti, A.: *Symp. Ser.* **1989**, 386, 117 – 130.
- 48). Murase, T., Ishida, H., Kiso, M., Hasegawa, A.: *Carbohydr. Res.* **1988**, 184, C1 – C4.

- 49). Hasegawa, A., Ogawa, M., Kojima, Y., Kiso, M.: *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, 11, 333 – 341.
- 50). Hanessian, S., Bacquet, C., Lehong, N.: *Carbohydr. Res.* **1980**, 80, C17 – C22.
- 51). Nicolaou, K. C., Seitz, S. P., Papahatjis, D. P.: *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430 – 2434.
- 52). Veeneman, G. H., van Leeuwen, S. H., van Boom, J. H.: *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331 – 1334.
- 53). Konradsson, P., Mootoo, D. R., McDevitt, R. E., Fraser-Reid, B.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 270 – 272.
- 54). Aloui, M., Fairbanks, A. J.: *Synlett* **2001**, 797 – 799.
- 55). Černý, M., Staněk, J.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1977**, 34, 23 – 177.
- 56). Černý, M.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, 58, 121 – 198.
- 57). Fauconnot, L., Nugier-Chauvin, C., Noiret, N., Patin, H.: *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7875 – 7878.
- 58). Borde, X., Nugier-Chauvin, C., Noiret, N., Patin, H.: *Tetrahedron: Asymmetry.* **1998**, 9, 1087 – 1090.
- 59). Pirkle, W. H., Sikkenga, D. L.: *J. Chromatogr. A.* **1976**, 123, 400 – 404.
- 60). Gautier, N., Noiret, N., Nugier-Chauvin, C., Patin, H.: *Tetrahedron: Asymmetry.* **1997**, 8, 501 – 505.
- 61). Deshmukh, M., Duňach, E., Juge, S., Kagan, H. B.: *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3467 – 3470.
- 62). Aloui, M., Fairbanks, J. A.: *Chem. Commun.* **2001**, 1406 – 1407.

# Příloha A

## 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 chladicího zařízení Cryostream Cooler firmy Oxford Cryosystem. Pro měření bylo používáno záření rtg. lampy s molybdenovou anodou monochromatizované pomocí uhlíkového monochromátoru poskytujícího vlnovou délku záření  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ . Fázový problém byl řešen přímými metodami (SIR92)<sup>24</sup>, strukturní parametry pak upřesněny metodou nejmenších čtverců programem SHELX97<sup>25</sup> (minimalizovaná funkce:  $\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$ .  $w$  – váha<sup>(b)</sup>).

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 vázaných 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 jim 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. TII.

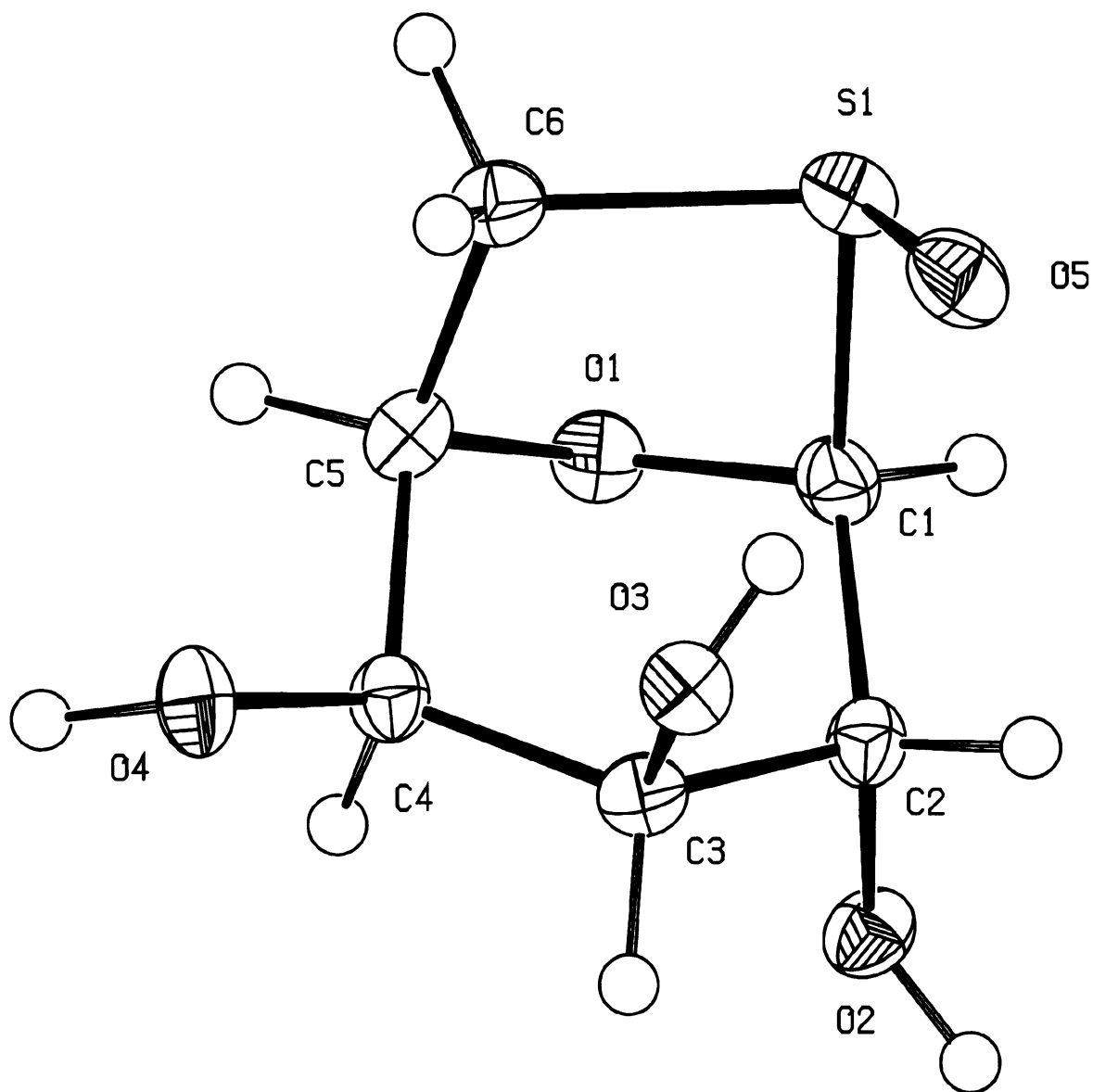
**Tabulka III.** Krystalografická data

	<i>endo-sulfoxid 10</i>	<i>exo-sulfoxid 11</i>
Sumární vzorec	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> S	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> S
Molekulová hmotnost	194.20	194.20
Krystalová soustava	orthorombická	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 <sup>3</sup> )	1 580.99(7)	362.05(2)
Prostorová grupa	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
Počet vzorcových jednotek	8	2
Hustota (g/cm <sup>3</sup> )	1.632	1.781
μ (Mo-Kα) (mm <sup>-1</sup> )	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 měření difrakcí	16 734	4 762
Počet nezávislých difrakcí, <i>R</i> <sub>int</sub> <sup>a</sup>	3 621, 0.047	1 640, 0.021
Počet pozorov. dif. <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )	3 158	1 626
Počet parametrů	241	121
Parametr chiralit	-0.09(8)	-0.02(5)
<i>R</i> ( <i>F</i> ) <sup>a</sup>	0.0396	0.0182
<i>wR</i> 2 <sup>a</sup>	0.0949	0.0460
<i>S</i> <sup>a</sup>	1.09	1.08
Δρ, max., min., e. Å <sup>-3</sup>	-0.32, 0.89	-0.19, 0.23

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

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

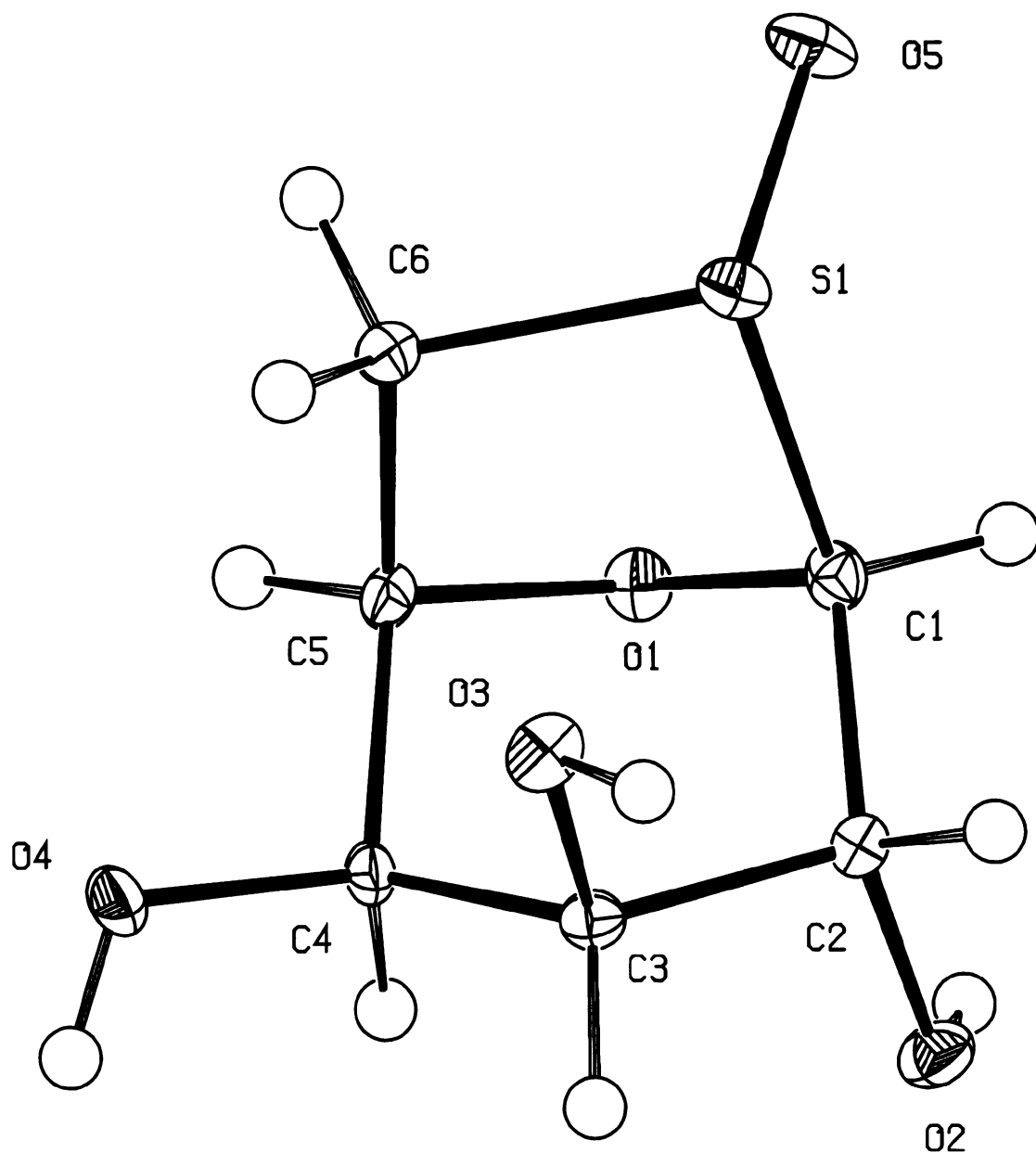
## Příloha B



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

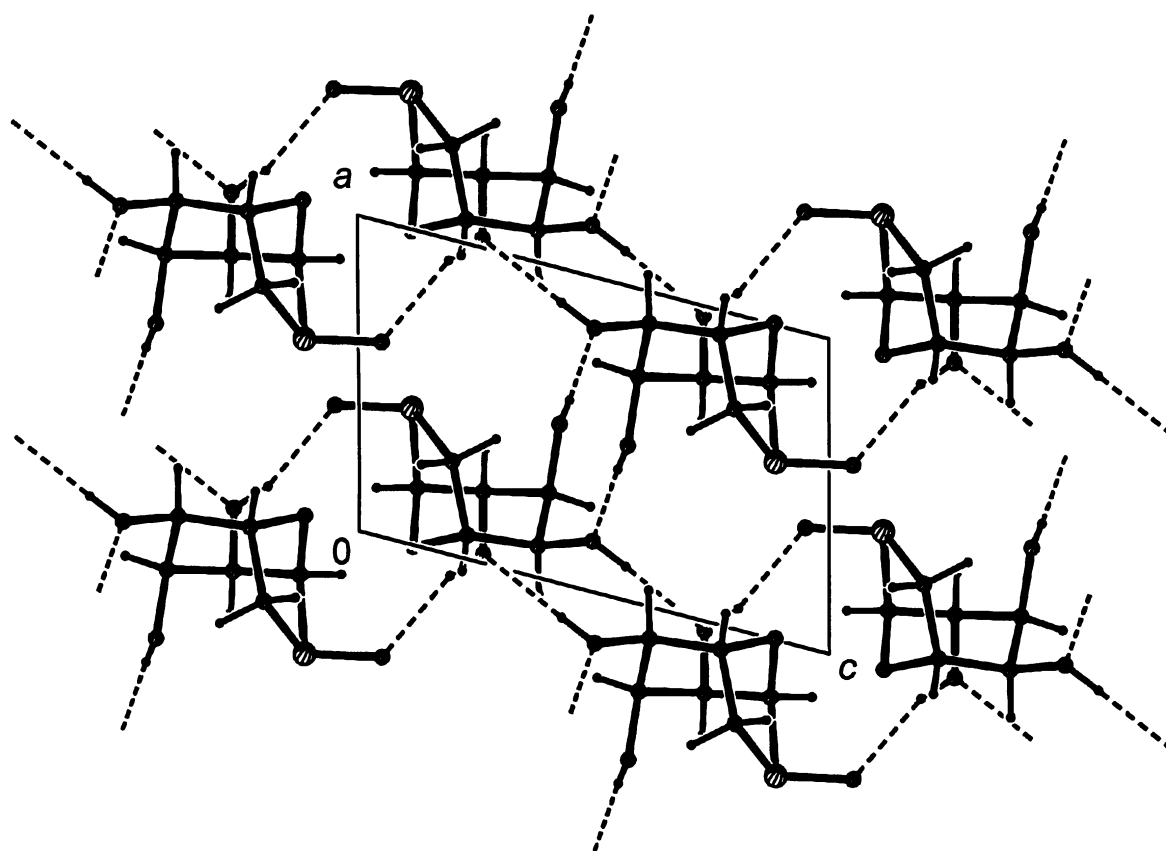
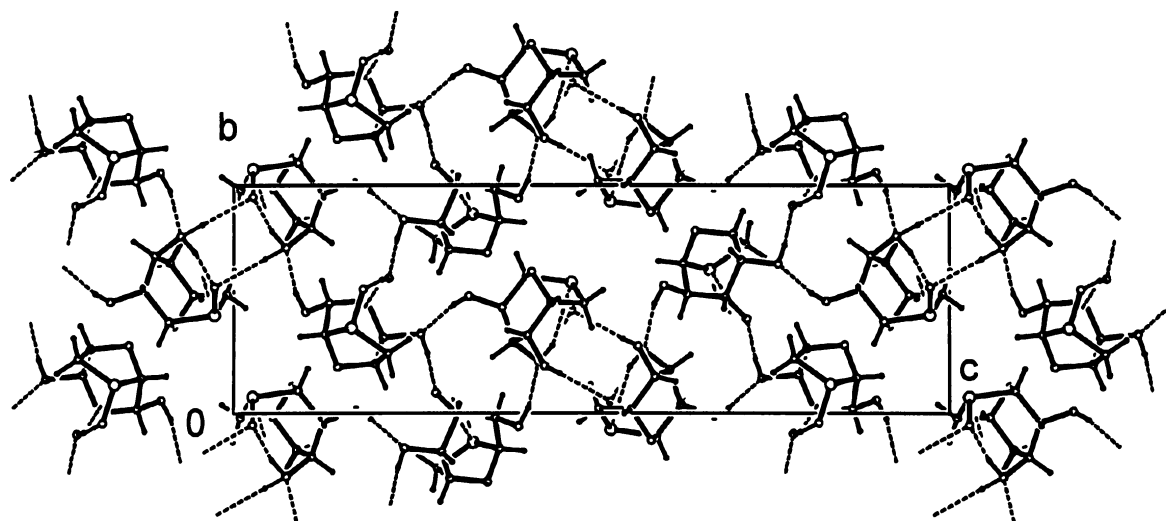


# Příloha C



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

## Příloha D



Vymezení základní krystalové buňky