

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemickotechnologická

Katedra organické chemie

Metody přípravy thiofenolů

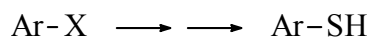
Ing. Petr Šimůnek

OBSAH :

1. Přípravy thiofenolů z haloaromátů	1
1.1. Přímé metody konverze	1
1.2. Nepřímé metody konverze	2
1.2.1. Příprava thiofenolů přes uroniové soli	3
1.2.2. Příprava thiofenolů redukcí disulfidů	4
1.2.2.1 Redukce disulfidů pomocí komplexních hydridů	4
1.2.2.2 Redukce disulfidů pomocí kovů	6
1.2.2.3 Redukce disulfidů pomocí fosfinových činidel	7
1.2.2.4 Nukleofilní štěpení disulfidů	8
1.2.2.5 Ostatní metody redukce disulfidů	9
1.2.3. Příprava thiofenolů dealkylací sulfidů	10
1.2.4. Příprava thiofenolů přes organokovové sloučeniny	13
2. Přípravy thiofenolů z aromatických aminů	16
2.1. Příprava thiofenolů přes isothiuroniové soli	16
2.2. Příprava thiofenolů přes xanthaty a příbuzné estery	17
2.3. Příprava thiofenolů redukcí thiokyanátů	18
2.4. Příprava thiofenolů reakcí diazoniových solí se sulfidy a polysulfidy kovů	20
2.5. Ostatní metody konverze aromatických aminů na thiofenoly	20
3. Přípravy thiofenolů z aromatických hydroxyderivátů	22
4. Příprava thiofenolů z aromatických uhlovodíků	24
4.1. Příprava thiofenolů štěpením sulfidů	24
4.2. Příprava thiofenolů redukcí thiokyanátů	25
4.3. Příprava thiofenolů z derivátů sulfonových kyselin	25
5. Ostatní metody syntézy thiofenolů	28
5.1. Příprava thiofenolů z chinonů a příbuzných sloučenin	28
Literatura	30

1. Přípravy thiofenolů z haloaromátů

Tyto metody představují náhradu halogenu merkaptoskupinou. Obecně lze tyto přeměny znázornit rovnicí :



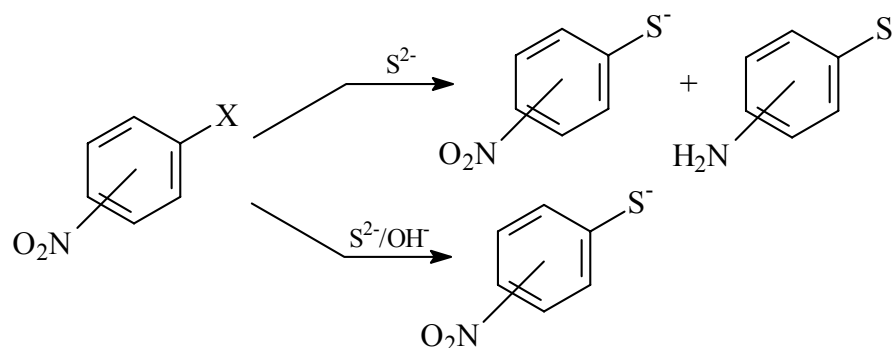
Schema 1

Lze je rozdělit na metody přímé a nepřímé. Přímé metody představují přímou náhradu halogenu merkaptoskupinou v jednom reakčním stupni. Nepřímé metody spočívají v převedení haloaromátu na intermediát (uroniovou sůl, organokovovou sloučeninu apod.), který je dále přeměněn na konečný thiofenol.

1.1. Přímé metody konverze

Nukleofilní náhrada halogenu probíhá za mírných podmínek pouze v případě, že na aromatickém skeletu jsou přítomny silné elektronakceptorní skupiny. Jednou z možností je použití sulfidu sodného následované kyselou hydrolyzou¹. Nevýhodou je současný vznik aminosloučenin (Na_2S působí jako redukční činidlo) v případě syntézy nitrothiofenolů. Tato metoda se však s dobrými výtěžky používá pro přípravu aminothiofenolů z halonitrobenzenů^{2,3}. Zajímavou modifikaci pro přípravu aminothiofenolů z halonitrobenzenů uvádějí japonští autoři^{4,5}. 4-Halonitrobenzeny nechávají reagovat se sulfidem sodným ve vodných rozpouštědlech za přítomnosti povrchově aktivních látek jako např. dodecylsulfátu sodného. Sulfid sodný je přikapáván do roztoku substrátu s povrchově aktivní látkou. Doba přidávání Na_2S je asi 6 h. Kratší doba přidávání podstatně snižuje výtěžek⁵.

Vzniku aminosloučenin je možno zabránit použitím disulfidu sodného (Na_2S_2 se obvykle připravuje *in situ* reakcí stechiometrických poměrů Na_2S a S) v alkalickém prostředí. Tato metoda poskytuje dobré výtěžky nitrothiofenolů⁶. Přehled je uveden ve Schematu 2.



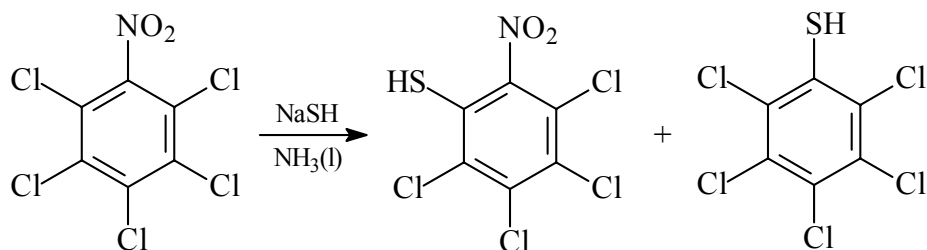
Schema 2

Často využívanou je i reakce aktivovaného arylhalogenidu se sulfidem draselným^{7,8} v ethanolu⁷ nebo methanolu⁸.

2,4,6-Trinitrothiofenol⁸. K ochlazené (-15°C) suspenzi 0.01 mol trinitrochlorbenzenu ve 20 ml methanolu byl za míchání přilít roztok 0.02 mol pentahydrátu sulfidu draselného v 10 ml methanolu tak aby teplota reakční směsi nepřekročila $15-20^\circ\text{C}$. Poté byla směs míchána ještě 30 minut a pak zfiltrována. Filtrační koláč promyt 5 ml methanolu, 20-25 ml etheru a vysušen na vzduchu. Výtěžek 100%. 0.01 mol takto získaného thiopikrátu draselného bylo suspendováno v 50 ml absolutního etheru a za míchání byl do suspenze zaváděn suchý chlorovodík po dobu $1\frac{1}{2}-2$ h přičemž teplota byla udržována pod 15°C . Vzniklý KCl byl odfiltrován, filtrát odpařen a zbytek vysušen v exsikatoru za vakua. Získaná práškovitá látka byla krystalována z bezvodého benzenu. B. t. $114-115^\circ\text{C}$, výtěžek 90%.

Kapitola 1 : Přípravy thiofenolů z haloaromátů

Dalším možným způsobem, jak připravit z arylhalogenidů přímým způsobem thiofenoly je jejich reakce s hydrogensulfidy. Tato procedura byla pro případ polychlornitrobenzenů popsána v kapalném amoniaku a v methanolu⁹. Vedle náhrady chloru docházelo i k náhradě nitroskupiny.



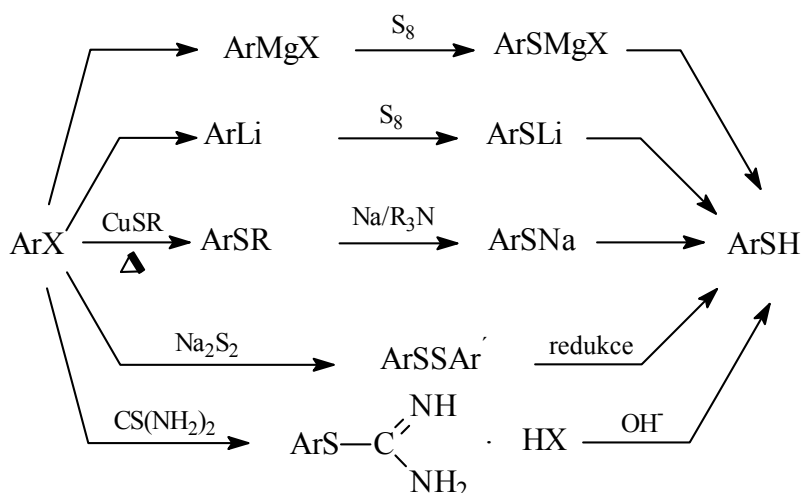
Schema 3

Polychlorbenzeny CCl_{6-x}H_x (6 ≤ x ≤ 3) též reagují s hydrogensulfidem sodným buď v kapalném amoniaku nebo v methanolu za vzniku odpovídajících thiofenolů¹⁰. Jsou popsány i procedury prováděné v ethylenglykolu¹¹ a dimethylsulfoxidu¹². Hexafluorbenzen reaguje podobně¹³. Naopak, p-dichlorbenzen nereaguje ani v přítomnosti octanu měďnatého. Přítomnost methansulfonátové skupiny je dostačující pro nukleofilní substituci bromu p-bromfenylmethylsulfonátu¹⁴. K přímé náhradě obou atomů bromu u kyseliny 2,5-dibromtereftalové sulfhydrylovou skupinou byla nutná přítomnost mědi¹⁵.

Při absenci elektronakceptorních skupin jsou pro nukleofilní náhradu halogenů v haloaromátech nutné drastické podmínky. Tak reakce chlorbenzenu s nadbytkem sulfidu sodného v polárním organickém rozpouštědle (dimethylacetamid, 1-methyl-2-pyrrolidon) probíhala při teplotě 300°C několik hodin. Výsledkem vedle thiofenolu byl i difenylsulfid. Optimální výtěžek thiofenolu byl asi 50% (cit.¹⁶). Jiný patent se zabývá vznikem thiofenolu z halobenzenů a sirovodíku v plynné fázi. Katalyzátorem je aktivní uhlí s přídavkem kovového sulfidu¹⁷.

1.2. Nepřímé metody konverze

Principem těchto metod je převedení arylhalogenidu na intermediát, který se v dalším kroku rozkládá na konečný thiofenol. Schematicky jsou tyto přeměny znázorněny ve Schematu 4. První dvě cesty spočívají v převedení arylhalogenidu na organokovovou sloučeninu, která reakcí s elementární sírou poskytuje thiofenolát, ze kterého volný thiofenol může být připraven okyselením. Třetí metodou je příprava sulfidu z výchozího halogenidu a následné štěpení na thiofenol. Čtvrtou metodou je redukce disulfidu na thiofenol a konečně pátá metoda zahrnuje přípravu arylisothiuroniové soli a její následný rozklad alkalickou hydrolyzou na thiofenol. Všechny tyto metody jsou dále podrobněji probrány.



Schema 4

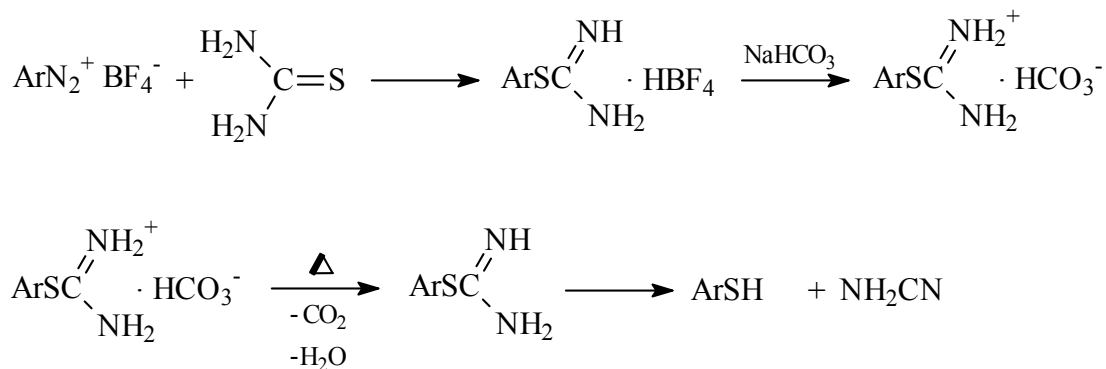
1.2.1. Příprava thiofenolů přes uroniové soli

Rozklad arylisothiuroniových solí na thiofenoly byl v literatuře popsán různými způsoby¹⁸⁻²¹. Pro přípravu arylisothiuroniových solí existuje několik užitečných způsobů. Nitrohalobenzeny reagují přímo s thiočovinou nebo tetramethylthiočovinou²¹⁻²³. Tato přímá metoda syntézy uroniových solí je využitelná pouze u halobenzenů nesoucích elektronakceptorní skupiny. V ostatních případech je nutno připravit uroniové soli nepřímými způsoby, jak je uvedeno na jiném místě této práce.

Chlorid S-(2,4-dinitrofenyl) isothiuronia²⁰. Roztok 1 g 2,4-dinitrochlorbenzenu a 0.35 g thiočoviny v 10 ml acetonu zahříván v baňce pod zpětným chladičem 6 h. Poté ochlazeno a aceton odpařen. K máslovitému odparku přidán ethanol a vzniklá suspenze zfiltrována. Po odpaření ethanolu získána požadovaná isothiuroniová sůl.

Jinou metodou využívající uroniové soli je příprava thiofenolů termickým rozkladem hydrogenuhličitanu isothiuronia¹⁸, které se připravují reakcí vodných roztoků tetrafluoroborátů diazoniových solí s přebytkem hydrogenuhličitanu¹⁸. Celá syntéza je vyjádřena ve Schematu 5.

2,6-Dichlorthiofenol²⁰. K roztoku 0.26 g chloridu 2,6-dichlorfenylisothiuronia v 5 ml vody přilít konc. vodný roztok 0.4 g NaHCO_3 . Reakční směs byla zahřívána k varu $\frac{1}{2}$ h pod inertem. Po ochlazení roztok zfiltrován a okyselen 30%ní H_2SO_4 . Vyloučil se 2,6-dichlorthiofenol. B. t. 44-46°C, výtěžek 0.15 g (83%).



Schema 5

Kapitola 1 : Přípravy thiofenolů z haloaromátů

Hydrogenuhličitan se rozkládají za vývoje CO₂ už při mírném zahřívání.

V patentu²⁴ jsou uroniové soli připravovány reakcí jodarenů s thiomocovinou za katalýzy komplexů s přechodnými kovy (např. komplex Ph₃P-Ni) v DMF (výtěžky kolem 85%).

1.2.2. Příprava thiofenolů redukcí disulfidů

Reakce aktivovaných arylhalogenidů^{14,26,27} s disulfidem sodným na diaryldisulfidy je často využívanou metodou (je-li tato reakce prováděna v alkalickém prostředí, vznikají thiofenoláty). Vzniklé diaryldisulfidy se poté redukuje na thiofenoly. Tato metoda má mnohé výhody, pro které se jí dává často přednost před přímou syntézou thiolů působením sulfidů nebo hydrogensulfidů či pomocí jiných metod. Mezi hlavní výhody patří nenáročnost a mírné reakční podmínky. Navíc vzhledem ke snadné oxidovatelnosti thiolů zde vlastně využíváme disulfidové skupiny jako chránící skupiny. Tím se omezuje rozsah vedlejších reakcí a zvyšují se výtěžky. Často se ukazuje jako vhodné uchovávat thioly ve formě disulfidů, přičemž zpětná konverze na thiol může být provedena kdykoli.

Disulfid sodný se připravuje *in situ* zahříváním vodného nebo alkoholického roztoku sulfidu sodného s elementární sírou.

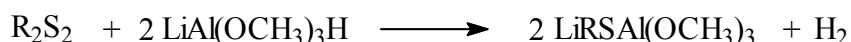
Pro redukci disulfidů na thiofenoly existuje celá řada činidel :

1.2.2.1 Redukce disulfidů pomocí komplexních hydridů

LiAlH₄ redukuje diaryldisulfidy na thiofenoly ve vysokých výtěžcích²⁸⁻³¹. Redukce však může být znesnadněna sterickou zábranou v okolí vazby S-S²⁹. Další nevýhodou tohoto činidla je jeho malá tolerance k ostatním funkčním skupinám. Další nevýhodou tohoto činidla je tvorba nerozpustných polymerních produktů při redukcí polyfunkčních molekul³². Proto bylo vyzkoušeno množství hydridových činidel založených na bázi LiAlH₄, ale mírnějších a tedy i selektivnějších.

LiAl(OCH₃)₃H (cit.³²) se připravuje reakcí 1 molu LiAlH₄ se třemi moly methanolu³². Toto činidlo se ve svých redukčních schopnostech značně podobá lithium aluminium hydridu, ale obsahuje pouze jeden vodíkový atom a tudíž nebezpečí přebytku hydridových iontů a z toho plynoucí nízké selektivity redukce je podstatně nižší.

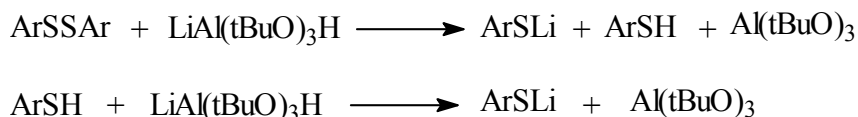
Redukce disulfidů probíhá podle rovnice :



Schema 6

LiAl(OtBu)₃H (cit.³³) je mírné redukční činidlo, které redukuje funkcionalizované aromatické disulfidy na odpovídající thioly v kvantitativním výtěžku. Reakce je rychlá a toleruje množství funkčních skupin (halogen, nitro, karboxyl).

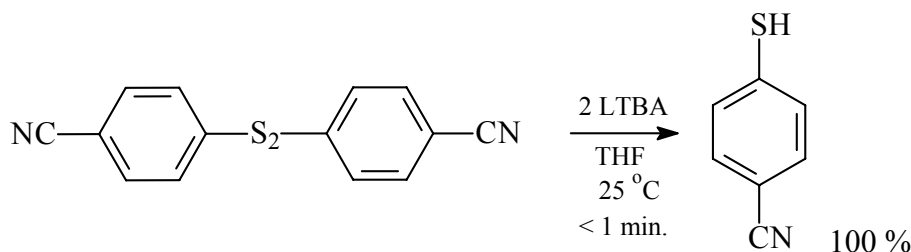
Stechiometrie reakce je vyjádřena následující rovnicí³³ :



Schema 7

LTBA se připravuje reakcí LiAlH₄ s terc. butylalkoholem v THF. Do roztoku LAH v THF se přidá 3.03 ekvivalentu čerstvě predestilovaného terc. butylalkoholu³³.

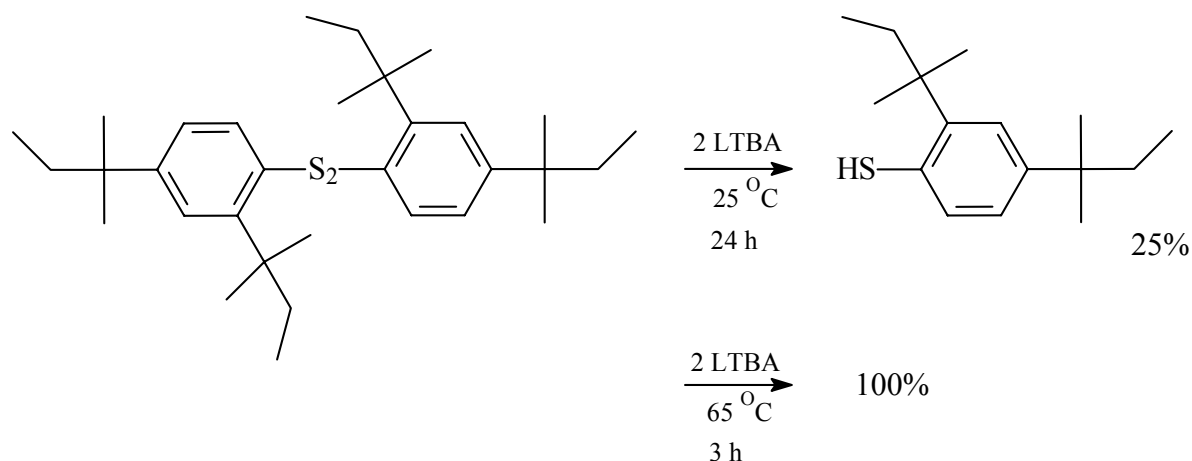
Přítomnost elektronakceptorů skupin dramatičtě urychluje redukci.



Schema 8

Elektronově bohatý 4-OCH₃ derivát je redukován obtížněji, reakční doba 4 h a výtěžek 93% (cit. ³³).

Reakce je citlivá na sterické efekty. Přítomnost ortho substituentů s mírnou sterickou náročností (Me, Et, Pr) průběhu reakce nebrání, ale např. terc. pentyl derivát je redukován extrémně pomalu a pro průběh reakce je nutný reflux THF :



Schema 9

Alifatické disulfidy tímto způsobem reagují velice pomalu. Díky tomuto velkému rozdílu v reaktivitě je možná chemoselektivní redukce aromatických disulfidů v přítomnosti alifatických disulfidů.

4-kyanothiofenol³³ : Do suché 250 ml baňky vychlazené pod inertem na r. t. předložen disulfid (9g, 33.5 mmol) a 17 ml čerstvě destilovaného THF. Do této dobře míchané směsi byl při 25°C přidán z příkapačky 1.25M roztok LTBA v THF (56.3 ml, 70 mmol) během 15 minut. V počáteční fázi byl pozorován živý vývoj vodíku. Výsledná směs míchána ještě 1 h. Poté přidána po kapkách voda (3 ml). Směs okyselena 6M HCl na pH<3. Extrahováno etherem (3x50 ml). Organické extrakty promyty vodou (2x150 ml) a nasyceným roztokem NaCl. Vysušeno MgSO₄. Rozpouštědlo odpařeno. Výtěžek 9.1 g (100 %), b. t. 47-49 °C.

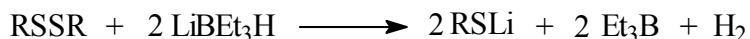
NaBH₄ (cit. ^{34,35}): toto mírné redukční činidlo se používá spolu s Lewisovou kyselinou. Nejčastěji se používá chlorid hlinitý i když i jiné Lewisovy kyseliny jako GaCl₃ a TiCl₄ byly rovněž zkoušeny³⁵. Pro redukci se používá směs AlCl₃ a NaBH₄ v molárních poměrech 3:1. Tato směs má mnohem účinnější redukční vlastnosti než samotný borohydrid sodný³⁵. Jako rozpouštědlo slouží diglym. Jiná etherická rozpouštědla jako diethylether nebo tetrahydrofuran neposkytují tak dobré výsledky jako diglym. Už jeho malý přídavek k těmto rozpouštědlům podstatně zvýší rychlost redukci. Disulfidy jsou redukovány prakticky kvantitativně a tato metoda slouží ke kvantitativnímu stanovení disulfidů³⁴.

LiBEt₃H (cit. ³⁶). Lithium triethylborohydrid je mírné a selektivní činidlo z rodiny trialkylborohydridů lithných, jejichž výjimečné vlastnosti byly objeveny poměrně nedávno, v roce 1972 (cit. ³⁶). Slučují v sobě účinnost LiAlH₄ a mírnost a selektivitu NaBH₄. K řadě funkčních skupin je tolerantní³⁶ (maximálně reaguje s jejich kyselými vodíky)-karboxylové

Kapitola 1 : Přípravy thiofenolů z haloaromátů

kyseliny, primární amidy, alifatické nitroslooučeniny, oximy, sulfidy, alkylsulfony, sulfonové kyseliny a arylhalogenidy jsou vůči tomuto činidlu inertní.

Disulfidy jsou snadno redukovány na thioly podle stechiometrie vyjádřené rovnicí:

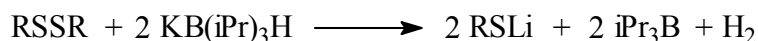


Schema 10

Reakce jsou rychlé a kvantitativní. Např. redukce difenyldisulfidu na thiofenol je skončena již po 5 minutách³⁶.

Obvyklé reakční prostředí je THF.

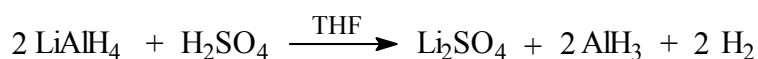
KB(iPr)₃H je mírné redukční činidlo snadno rozpustné v diethyletheru, THF či diglymu³⁷. Redukce aromatických disulfidů je mnohem rychlejší než alifatických. Obvyklé reakční podmínky pro redukcí aromatických disulfidů jsou 0°C (15 min), zatímco u alifatických je to 25°C (5 h)³⁷. Stechiometrie reakce je vyjádřena ve Schematu 11 :



Schema 11

2-Nitrothiofenol³⁷ : Do 100 ml vysušené dvojhrdlé baňky opatřené gumovým septem předložen bis(2-nitrofenyl)disulfid (6.16 g, 20 mmol) v atmosféře dusíku. K němu byl přidán čerstvě destilovaný THF (10 ml) za tvorby žluté suspenze disulfidu v rozpouštědle. Baňka umístěna v ledové lázni. Do reakční směsi je pomalu přidán 2.1M triisopropoxyborohydridu draselného v THF (19 ml). Barva směsi se po přidavku hydridového činidla ihned změnila na červenohnědou a směs se zhomogenizuje. Po 15 minutách reakce zastavena přidavkem 2 ml vody a okyselena 15%ní H₂SO₄. Produkt je poté extrahován etherem (3x50 ml). Spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl a sušeny MgSO₄. Ether poté odpařen za vzniku žádaného thiolu v kvantitativním výtěžku. Surový produkt je překrystalován z horké vody. Výtěžek po krystalizaci 92 %, b. t. 58°C.

AlH₃ též patří mezi činidla, která byla úspěšně použita k redukcí disulfidů na thiofenoly³⁸. Redukce jsou rychlé a probíhají při 0°C s reakční dobou 1 h a méně. Alifatické disulfidy jsou tímto činidlem redukovány jen pomalu³⁸. Roztok hydridu hlinitého pro redukce je připravován reakcí 100%ní kyseliny sírové s roztokem LAH v THF³⁸.



Schema 12

Perspektivní oblast syntetické organické chemie představuje použití činidel nanesených na polymerních nosičích. V literatuře³⁹ je popsána redukce pomocí Zn(BH₄)₂ stabilizovaného nanesením na polyvinylpyridin. Toto činidlo je mírné, účinné, selektivní a regenerovatelné. Redukuje řadu organických sloučenin včetně disulfidů³⁹.

1.2.2.2 Redukce disulfidů pomocí kovů

S úspěchem bylo použito několika redukčních systémů kov-donor protonů. Příkladem může být systém **Zn/AcOH** (lit.⁴⁰⁻⁴⁵) nebo **amalgamovaný Al/H₂O** (lit.⁴⁶) či **cín**⁴⁰.

2-amino-5-methylthiofenol⁴⁰ : 10 g surového disulfidu bylo rozpuštěno ve 200 ml vroucí ledové kyseliny octové bylo postupně přidáno 20 g zinkového prachu a směs byla refluxována po dobu 1 h (delší doba zahřívání má nepříznivý vliv na výtěžek a kvalitu produktu). Směs poté byla za horka zfiltrována, filtrát zředěn 2.5 násobným objemem vody a nechán stát 15 minut (při delším stání se rovněž vylučují nečistoty přítomné ve výchozím disulfidu). Bílá sraženina

zinečnaté soli promyta vodou a malým množstvím etheru. Výtěžek 45%. Volný thiofenol lze ze soli uvolnit okyselením.

Poměrně nedávno byl vyvinut mírný a neutrální redukční systém sestávající z **Al-NiCl₂·6H₂O-THF**⁵¹. Je schopen redukovat disulfidy na thioly a je přitom tolerantní k řadě funkčních skupin (izolované dvojně vazby, karboxylové kyseliny, estery, laktony, primární, benzyl a allylhalogenidy, alifatické aldehydy a ketony a alifatické nitrosloucheniny jsou vůči tomuto systému inertní)⁵¹. Tak difenylsulfid byl redukován tímto způsobem na thiofenol během 5-ti minut s výtěžkem 95%. Další výhodou tohoto systému je, že je aktivní v neutrálních podmínkách a tudíž může být použit i pro systémy citlivé ke kyselinám a bázím.

Obecná procedura pro redukce působením Al-NiCl₂ (lit.⁵¹) : Do čerstvě připravené směsi hliníkového prachu (10 mmol) a hexahydrátu chloridu nikelnatého (15 mmol) je přidán roztok substrátu (0.3 mmol) v čerstvě destilovaném THF (i jiná rozpouštědla jako methanol, ethanol, propanol, benzylalkohol, ether, chloroform a DMF byla použita). Po pár sekundách probíhá prudká exotermická reakce, která po 10 minutách ustává. Po vymizení výchozího substrátu (TLC) je směs zředěna 100 ml THF a zfiltrována. Rozpouštědlo je pak odpařeno a získané redukční produkty dále čištěny (např. chromatograficky).

Jsou popsány také redukce působením **sodíku v kapalném amoniaku**⁶², ačkoli byla použita i jiná rozpouštědla jako ether⁶³ a xylen⁶⁴. Modifikací je použití **sodíkového amalgámu**, který je však méně reaktivní⁴⁷ a **slitiny Na-K**, která je reaktivnější⁶⁴. Birchova redukce disulfidů RSSR (R = PhCH₂, Bu, 4-subst. Ph; subst. H, Cl, Me, MeO, Ac) pomocí hliníku v přítomnosti jodu nebo MCl (M = Na, K, NH₄) poskytla odpovídající thioly RSH ve výtěžcích 32-98% (cit.⁶⁵).

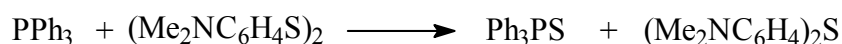
1.2.2.3 Redukce disulfidů pomocí fosfinových činidel

Ph₃P je činidlo schopné převádět disulfidy na thioly rychle a kvantitativně za pokojové teploty⁵². Redukce disulfidů na thioly pomocí trifenyfosfinu byla dokonce doporučena jako analytická metoda pro stanovení diaryldisulfidů⁵³. Reakce se provádí ve vodných organických rozpouštědlech^{54,55}, neboť bez přítomnosti vody nebyl nikdy získán redukční produkt^{54,55}. Při reakci je nutná kyselá nebo bazická katalýza. Schönberg s Barakatem⁵⁴ uvádějí reakční rovnici :



Schema 13

V této práci je reakce prováděna ve vřoucím benzenu a reakční směs byla po skončení reakce třepána s vodným NaOH. Varianta spočívající v použití směsi benzen-voda byla též úspěšně použita. Ve stejné práci⁵⁴ však autoři rovněž uvádějí, že 2,2'-dinitrodifenyl a 4,4'-dinitrodifenylsulfid jsou ve vřoucím benzenu vůči trifenyfosfinu inaktivní (spolu s několika dalšími disulfidy, které však nejsou diaryldisulfidy). Dále se v práci⁵⁴ uvádí, že jistá skupina substrátů reaguje s trifenyfosfinem ve vřoucím benzenu odlišným způsobem. Z diaryldisulfidů se jedná o 4,4'-dimethylaminodifenylsulfid, který reakci poskytuje sulfid :



Schema 14

Vhodnější metoda je uvedena v práci⁵⁶, kde redukci diaryldisulfidů provádějí ve vodném dioxanu. Tato metoda se zdá být obecnou metodou pro redukci široké škály o-, m- a p- substituovaných diaryldisulfidů. Rychlost redukce závisí na substituentu, redukce je rychlejší v přítomnosti elektronakceptorních skupin a reakce vyžaduje buď kyselou nebo

Kapitola 1 : Přípravy thiofenolů z haloaromátů

bazickou katalýzu. Výťažky se pohybují kolem 60-80%. Trifenylfosfinoxid vznikající jako vedlejší produkt je snadno odstraněn extrakcí vodnou bází nebo destilací.

Thiofenol⁵⁶ : Roztok difenyldisulfidu (4.1 g, 19 mmol) a trifenylfosfinu (5.24 g, 20 mmol) ve směsi 60 ml dioxanu a 15 ml vody obsahující 2 kapky koncentrované HCl byl míchán v inertní atmosféře 20 minut (dokud výchozí disulfid už nebyl detegovatelný GLC). Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a zbytek byl extrahován etherem a sušen síranem hořečnatým. Ether byl odpařen a zbytek destilován. Výtěžek 2.8 g (68%), b. v. 164-168°C. Nekatalyzovaná reakce probíhá mnohem déle a za tvrdších podmínek : 3 h poločas při 100°C.

Jako rozpouštědlo byl též použit vodný methanol.

I v tomto případě bylo využito výhod, které skýtá použití činidla naneseného na polymerním nosiči. Aromatické disulfidy byly reduktivně štěpeny na odpovídající thiofenoly působením **polystyryldifenyfosfinu**⁵⁷. Výhodou je snadné zpracování reakční směsi a odpadají problémy s odstraněním vedlejšího fosfinoxidu. Jistou nevýhodou může být zdlouhavá příprava činidla.

4-chlorthiofenol⁵⁷ : 4,4'-dichlordifenyldisulfid (1 mmol) byl přidán do 50 ml tříhrdlé baňky. Přidáno 12 ml THF a 1 ml 0.1M HCl. Do vzniklého homogenního roztoku přidáno polymerní činidlo (příprava uvedena ve stejné literatuře, nosičem je polystyren se 2% polyvinylbenzenu ve formě kuliček). Polymerního činidla přidáno takové množství, že to odpovídá 1.34 mmol P. Směs míchána při 25°C, reakce monitorována TLC. Konec reakce po 2 h. Polymer odfiltrován, promyt 40 ml etheru. Spojené organické roztoky vysušeny MgSO₄ a rozpouštědlo odpařeno. Výtěžek 98%, b. t. 49-51°C.

Jako vhodnějšími než triarylfosfiny se ukázaly být **trialkylfosfiny**. Jako vůbec nejlepší z fosfinů je uváděn **triethylfosfin**⁵⁸. Pro porovnání např. štěpení difenyldisulfidu vyžaduje s Et₃P 10 minut při pokojové teplotě s kvantitativním výtěžkem oproti 1 h zahřívání v případě Ph₃P (v obou případech jako rozpouštědlo sloužil THF)⁵⁸. Pořadí účinnosti P^{III} sloučenin je autory⁵⁸ uváděno jako Et₃P > Bu₃P > (EtO)₃P > Ph₃P.

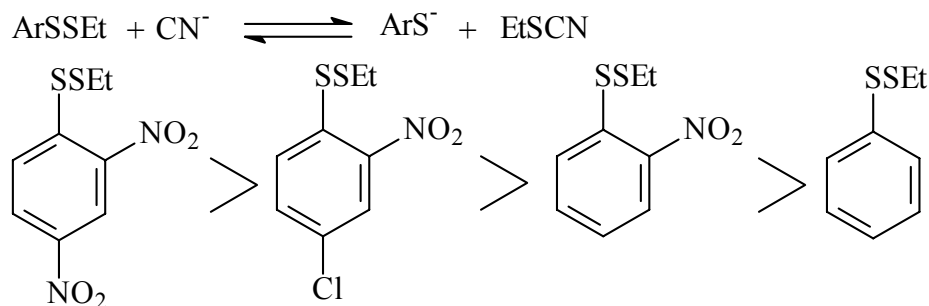
1.2.2.4 Nukleofilní štěpení disulfidů

Poměrně novou popsanou metodou je nukleofilní štěpení arylalkyldisulfidů⁶⁷. Štěpení nesymetrických disulfidů typu ArSSR probíhá podle rovnice



Schema 15

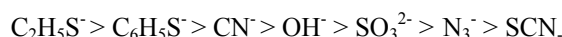
Tato rovnice platí obecně pro štěpení disulfidů typu RSSR, vzniká ten thiolátový ion RS⁻, kde je R více elektronakceptorní. V souladu s tím bylo pro štěpení arylalkyldisulfidů kyanidovým iontem zjištěno následující pořadí reaktivity⁶⁸:



Schema 16

Elektronakceptorní skupiny na aromatické molekule tedy podporují štěpení.

Pořadí nukleofily bylo zjištěno v tomto pořadí⁶⁸ :



Obecný postup pro nukleofilní štěpení disulfidů⁶⁸ : Disulfid (0.01 mol) byl rozpuštěn ve 100 ml acetonu a 20 ml 0.05N vodného roztoku nukleofilu. Po 5 h při 25-30°C v inertní atmosféře bylo přidáno 30 ml vody a roztok byl zahuštěn za vakua. Zbytek (30 ml) byl zfiltrován, filtrát okyselen a vysrážený thiol odfiltrován.

1.2.2.5 Ostatní metody redukce disulfidů

Hydrogenolýza : thiofenoly byly připraveny hydrogenolýzou disulfidů v přítomnosti Ni katalyzátoru při pH>8 (cit.⁵⁹).

Glukoza v přítomnosti báze je další efektivní metodou pro redukci disulfidů. Nenapadá nitroskupinu^{14,60,61}. Výtěžky však nejsou nijak excelentní.

4-nitrothiofenol¹⁴ : 3.29 g (0.0107 mol) příslušného disulfidu a 5.4 g (0.03 mol) glukózy bylo smícháno v 15 ml ethanolu. Během zahřívání této směsi na 60°C byl postupně přidán roztok 2.4 g NaOH (0.06 mol) v 6 ml vody. Směs byla poté zahřívána na 60-70°C 15 minut, pak zředěna několikanásobným objemem vody a zfiltrována do směsi 10 ml konc. HCl a ledu. Vyloučený produkt separován. Výtěžek 32%, b. t. 76-78°C.

Sulfid sodný patří též mezi používaná redukční činidla⁴⁸, stejně tak i **alkoholický roztok sulfidu draselného⁴⁹** nebo alkohol⁴⁷. Redukce nitroskupiny spolu s disulfidovou skupinou působením nadbytku **hydrogensulfidu amonného** na di-(o-nitrofenyl)disulfid vedla, po okyselení, ke vzniku hydrochloridu o-aminothiofenolu⁵⁰.

Ke konverzi disulfidů na thiofenoly bylo popsáno také použití **UV záření**. Při ozařování difenyldisulfidu v rozpouštědlech neobsahujících vodík (CCl₄) nebo ve slabě kyselých rozpouštědlech (toluen) vznikla směs obsahující vedle thiofenolu ještě řadu dalších produktů⁶⁹.

Vedle uvedených produktů vznikalo také určité množství polymerních materiálů. Výtěžek thiolů se zvyšoval se zvyšující se dobou ozařování (viz tabulka).

Vznik thiofenolů při fotolýze difenyldisulfidu-vliv doby ozařování na výtěžek⁶⁹

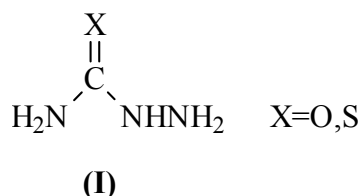
Doba radiace/h	18	42	66	90
Výtěžek/%	7	13	17	22

Kapitola 1 : Přípravy thiofenolů z haloaromátů

Podobná fotolýza dimesityldisulfidu za přítomnosti 9,10-dihydroanthracenu vede k mesitylenthioolu ve výtěžku 78% (lit. ⁶⁹). Další zprávy o radikálových přeměnách disulfidů na thiofenoly uvádějí přeměnu difenyldisulfidu v přítomnosti 9,10-dihydroanthracenu nebo fenylcyklohexenu při 260°C (lit. ⁷⁰). Při těchto teplotách dochází k homolytickému štěpení vazby S-S. Pokud chceme tohoto štěpení dosáhnout při nižší teplotě, musíme sáhnout k fotolýze^{71,72}.

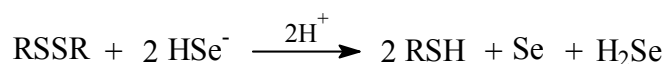
Obecná mírná a chemoselektivní metoda štěpení aromatických a heteroaromatických disulfidů je popsána v lit. ⁷³.

Disulfidy jsou štěpeny **semikarbazidem** nebo **thiosemikarbazidem (I)** ve směsi methanol-dichlormethan za laboratorní teploty. Výtěžky se pohybují kolem 70-80%.



Hydrogenselenid sodný je užitečné činidlo pro konverzi aryl, arylalkyl a alkyl disulfidů na odpovídající thiooly⁷⁴.

Reakce probíhá podle rovnice :



Schema 17

Vznikající selen může být opět použit v reakci, což je kladným rysem této metody. Může být použita v případě, kdy je žádoucí štěpení vazby S-S bez napadení ostatních přítomných redukovatelných skupin. Organické produkty nejsou kontaminovány sloučeninami selenu⁷⁴.

Redukce aromatických disulfidů hydrogenselenidem sodným⁷⁴ : Roztoky hydrogenselenidu byly generovány následujícím způsobem : Do vypočteného množství selenu byl přidán 10mol%ní nadbytek NaBH₄. Bylo přidáno 100 ml ethanolu a směs byla míchána, dokud nebyla homogenní. Do tohoto roztoku byl za míchání přidán roztok disulfidu (takové množství, které odpovídá molárnímu poměru hydrogenselenid : disulfid 2:1) v 50 ml argonem probubláné vody nebo ethanolu (veškerá syntéza by měla být prováděna za inertní atmosféry). Směs se zbarvila tmavě červeně. Poté co směs byla míchána nejméně 1 h bylo přidáno takové množství argonem probubláné 1.2M HCl aby pH bylo menší než 2 (**pozor!!! vyvíjí se toxický selenovodík**). Roztok byl probubláván argonem nejméně 1 h a poté byl odfiltrován vyloučený selen který byl promyt. Spojené roztoky byly nality do 350 ml vody a produkt byl izolován extrakcí chloroformem. Např. výtěžek thiofenolu byl 96%.

1.2.3. Příprava thiofenolů dealkylací sulfidů

Tyto metody jsou založeny na štěpení vazby uhlík-síra. Štěpení vazby C-S je důležitou reakcí. Je tomu tak zejména proto, že vznik sulfidové vazby se využívá pro chránění thiolové skupiny.

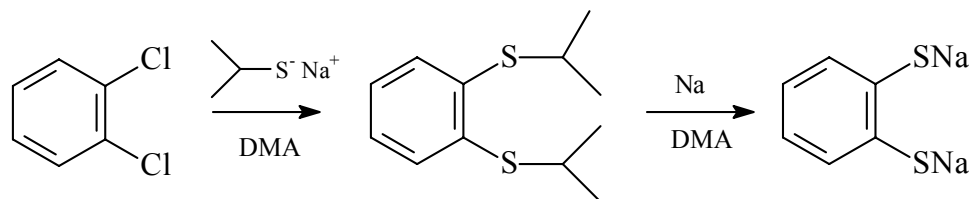
Alkyl-aryl sulfidy lze z arylhalogenidů připravit několika způsoby. Jedním z nich je reakce halogenidu s merkaptidem měďným ve vroucím chinolinu (200°C) po dobu delší než 10 h (lit. ^{75,76}). Další metodou je reakce arylhalogenidu s alkanthiolátem sodným v dipolárních aprotických rozpouštědlech⁷⁷⁻⁷⁹ (HMPT, DMF, DMA).

Takto vzniklý alkylarylsulfid lze dále štěpit na thiofenol rovněž několika způsoby :

- **působením systému kov amin**^{80,81}. Nejlepší výsledky byly dosaženy využitím sodíku v kapalném amoniaku a lithia v methylaminu; poněkud méně efektivní byl sodík v pyridinu⁸².

Rozsah použitelnosti této reakce je široký: mono-, di- a trialkylthiobenzeny, alkylthiopyridiny a thiofeny. Bohužel tetra-, penta- a hexabrombenzeny poskytují dehtovité produkty⁸³. S výhodou lze použít dealkylace působením sodíku

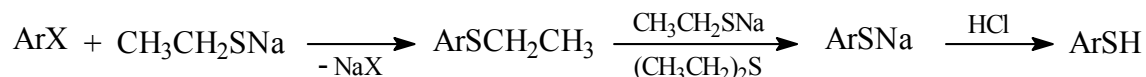
v HMPT nebo DMA⁷⁹ (dimethylacetamid). Předností této metody je, že v přítomnosti alkoxy skupiny spolu s alkylthioskupinou je selektivně štěpena vazba C-S (na rozdíl pd systému sodík/NH₃(l))⁷⁹. Tato procedura byla vypracována ve vhodnou one-pot metodu pro syntézu (poly)merkaptobenzenů z (poly)chlorbenzenů⁷⁹ :



Schema 18

1,2-dimerkaptobenzen⁷⁹ : Roztok 1,2-dichlorbenzenu (1.47 g, 10 mmol) a 2-propanthiolátu sodného (4.9 g, 50 mmol) ve 30 ml dimethylacetamidu míchán v inertní atmosféře při 100°C 24 h. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Poté byl do směsi přidán malý kousek sodíku (1.6 g, 70 mmol) a směs byla míchána v inertní atmosféře při 100 °C 15 h. Poté byla směs ochlazená, vylita na 150 ml 0.1M HCl a extrahována 3x50 ml etheru. Spojené organické vrstvy promyty vodou, sušeny síranem sodným a rozpouštědlo bylo poté odpařeno. Výtěžek 1.32 g 1,2-dimerkaptobenzenu (93%). B. v. 92-94°C/5 torr.

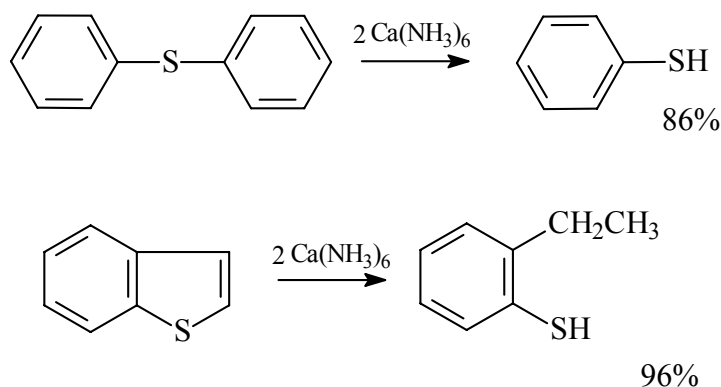
• **působením alkanthiolátů sodných**. Také tato metoda byla v literatuře⁷⁹ propracována jako one-pot metoda pro přípravu thiofenolů z haloaromátů :



Schema 19

β-merkaptonaftalen⁷⁹ : Roztok β-bromnaftalenu (2.07 g, 10 mmol) a ethanthiolatu sodného (4.2 g, 50 mmol) ve 30 ml dimethylformamidu byla míchána v inertní atmosféře za refluxu 4 h. Poté směs ochlazená a většina DMF oddestilována za vakua. Zbytek vylit do 150 ml 0.1M HCl a extrahován 3x50 ml etheru. Spojené organické extrakty promyty vodou, vysušeny síranem sodným y odpařeny. Zbytek čištěn chromatograficky na silikagelu. Výtěžek čistého β-merkaptonaftalenu je 1.5 g (94%). B. t. 79-80°C.

• **působením kovových amidů** : podobnými redukčními činidly jakými jsou kovy v aminech jsou i amid sodný v piperidinu^{85,86} a Ca(NH₃)₆ v etheru⁸⁷. Např. štěpení difenylsulfidu amidem sodným v piperidinu poskytlo podle jednoho zdroje 91% thiofenolu⁸⁵ a podle druhého 54% thiofenolu⁸⁶. Jako vedlejší produkt byl identifikován N-fenylpiperidin. Z di-p-tolylsulfidu byl získán p-toluenthiol (54%) a N-p-tolylpiperidin. Mechanismus tohoto štěpení je považován za S_N2Ar a nikoli za mechanismus probíhající přes mezistadium arynu⁸⁶, kdy by byl podle autorů pozorován i vznik N-m-tolylpiperidinu., Ca(NH₃)₆ připravený z vápníku a amoniaku, rozpuštěný v etheru reaguje se sulfidy při 0°C a po hydrolýze poskytuje thioly⁸⁷, např.:



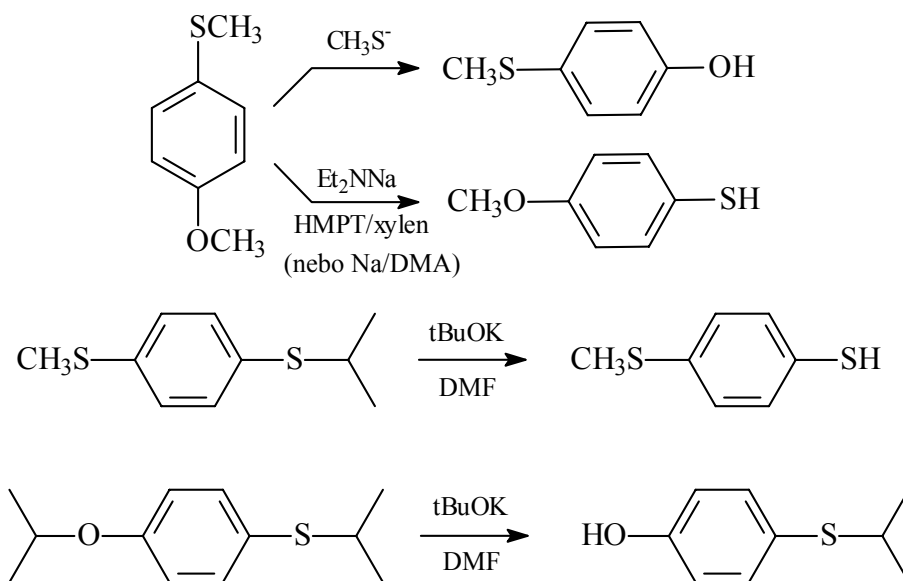
Schema 20

Jednoduchá metoda spočívá ve štěpení vazby C-S pomocí dimethylamidů alkalických kovů⁸⁸. Jako rozpouštědlo slouží směs HMPT/xylen. Lepší výsledky byly získány použitím diethylamidu sodného. Předností této metody je skutečnost, že je přednostně štěpena vazba C-S před vazbou C-O. Je tedy možné při použití jednoho ekvivalentu diethylamidu sodného připravit alkoxythiofenoly z alkoxyarylkyl sulfidů. O selektivitě štěpících metod viz dále.

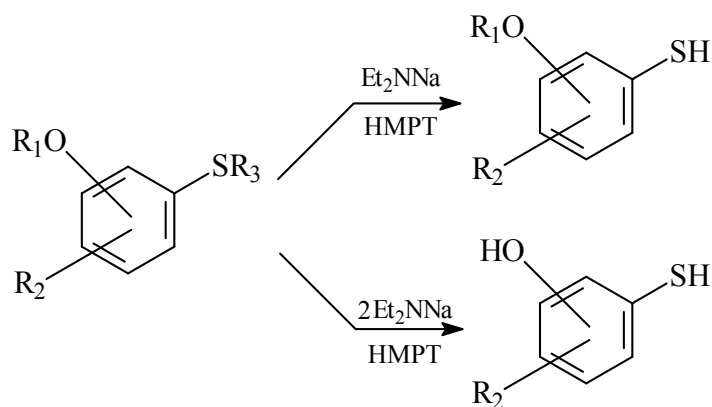
Typická procedura pro štěpení vazby C-S pomocí diethylamidu sodného⁸⁸ : Diethylamin (36 mmol) je přidán po kapkách do dobře míchané směsi NaH (36 mmol) a 36 mmol HMPT v 7 ml xylenu při 45°C v inertní atmosféře. Po 20 minutách je do této směsi najednou přidán výchozí sulfid (36 mmol) v 5 ml suchého xylenu. Výsledná směs je refluxována 6 h. Poté je ochlazena, vylita do 100 ml vody, neutralizována chloridem amonným a extrahována 3x50 ml etheru. Spojené extrakty sušeny síranem sodným. Ether odpařen.

- působením alkoholátů alkalických kovů⁷⁹ : nejčastěji používanými jsou methanolát sodný v HMPT a terc.butylalkoholát draselný v DMF.

O výše uvedených činidlech pro dealkylaci arylalkylsulfidů je možno říci, že se vzájemně doplňují. Je možno provést selektivní dealkylaci u substrátů se dvěma různými alkylthioskupinami nebo s alkylthio a alkoxy skupinami. Tolze dokumentovat na příkladech :

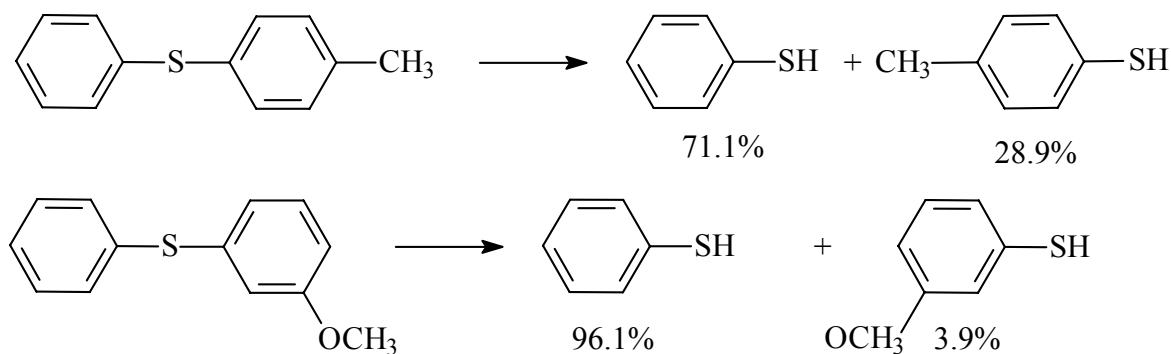


Schema 21



Schema 22

Zatímco štěpení alkylarylsulfidů v systému kov-amin vždy poskytuje aromatický thiol bez ohledu na typ alkylskupiny^{76,81,83,84} štěpení nesymetrických arylsulfidů dává ve většině případů směs obou thiolů, jak je ilustrováno na následujících případech:



Schema 23

Jinou metodou pro přípravu aromatických thiolů přes stadium sulfidů je metoda vyvinutá Kharaschem a Swidlerem⁸⁹. Tato metoda zahrnuje elektrofilní substituci na aromatickém uhlovodíku 2,4-dinitrosulfenylchloridem a následně nukleofilní štěpení takto vzniklého nesymetrického sulfidu methanolickým hydroxidem. Podrobněji je probrána v kapitole věnované přípravě thiofenolů z aromatických uhlovodíků.

1.2.4. Příprava thiofenolů přes organokovové sloučeniny

Metoda zavádějící skupinu -SH přes organokovové sloučeniny našla použití především pro přípravu thiofenolů neboť alifatické thioly lze připravit vhodnějšími způsoby. Z organokovových sloučenin našly použití především organohorečnaté a organolithné sloučeniny⁹⁰⁻⁹³.

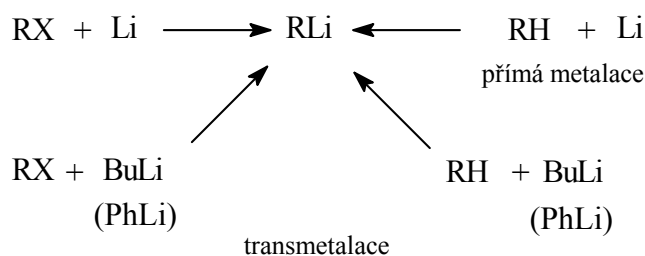
Již v r. 1903 Wruyts a Cosyns zjistili, že síra prudce reaguje s organohorečnatými halogenidy za vzniku merkaptidů hořečnatých, které kyselou hydrolyzou poskytují thioly, disulfidy a sulfidy⁹⁵. Taboury⁹⁰ z této reakce později vyvinul obecnou metodu pro přípravu aromatických thiolů. Tyto reakce by měly být prováděny pod inertem a mělo by se použít méně než stechiometrické množství síry, jinak vedle žádaných produktů vznikají disulfidy a sulfidy⁹⁶. Pro uvolnění thiofenolu z jeho hořečnaté soli se standardně používá kyselá hydrolyza; moderní metodou je použití LiAlH_4 (lit.⁹⁷). Výhodou tohoto způsobu je, že případně vzniklý disulfid je také redukován na thiofenol⁹⁶ takže konečný výtěžek je vyšší.

Reakce organolithných sloučenin se sírou také poskytuje dobré výtěžky thiolů. Tato metoda je univerzálnější než metoda využívající organohorečnaté sloučeniny. To proto, že organolithné sloučeniny je možno připravit i ze

Kapitola 1 : Přípravy thiofenolů z haloaromátů

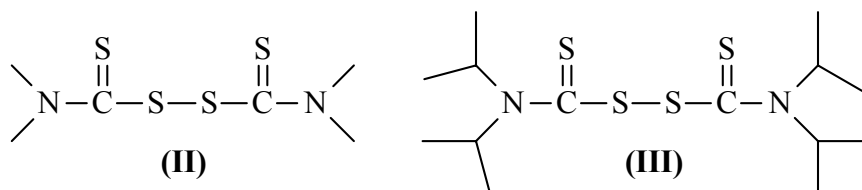
substrátů, ze kterých by organochořecnaté sloučeniny vznikaly obtížněji (např. transmetalací nebo přímou metalací)⁹⁸.

Souhrn je uveden níže :

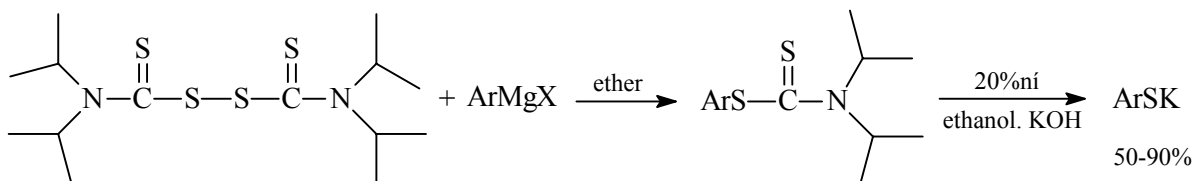


Schema 24

Novější metoda, která netrpí výše uvedenými nedostatky (vznik vedlejších produktů) spočívá v reakci organokovového činidla s disulfidy, především tetramethylthiuramdisulfidu⁹⁹ (TMTD **II**) a tetraisopropylthiuramdisulfidu¹⁰⁰ (TITD **III**).

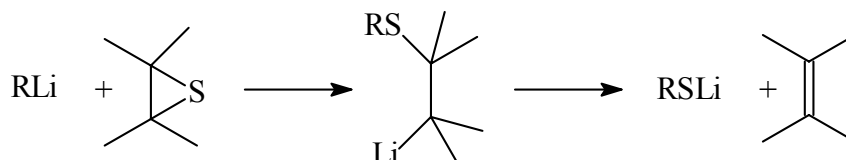


Princípem metody je skutečnost, že organokovové činidlo reaguje s disulfidy za vzniku krystalických a snadno purifikovatelných S-aryldithiokarbamatů, které následnou hydrolyzou poskytují thiofenoly.



Schema 25

Modifikace reakce s organolithnými sloučeninami spočívá v jejich reakci s thiirany¹⁰¹. Thiiran zde slouží jako kontrolovaný zdroj síry. Reakce probíhá podle rovnice:

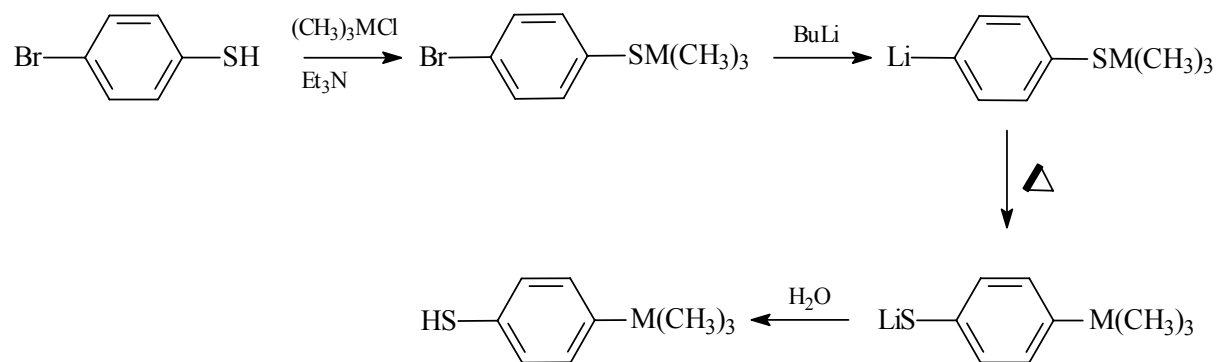


Schema 26

Výtěžky thiolů závisí na povaze thiiranu: např. propylensulfid poskytl thiofenol s výtěžkem 81% zatímco ethylensulfid pouze s výtěžkem 51% (lit.74). Odpovídající reakce s organochořecnatými sloučeninami neprobíhá tak dobře¹⁰².

Elektropozitivnější prvky než lithium nebo hořčík se nepoužívají z důvodu jejich vysoké reaktivity, která činí reakci nekontrolovatelnou¹⁰³. Naopak organokovové sloučeniny méně elektropozitivních prvků vyžadují drsnější podmínky a výsledky jsou obvykle nízké. Např. zahřívání tetra-(p-tolylicínu) se sírou v molárním poměru 1:3 při 170°C v zatavené trubici 10h poskytlo pouze 45% výtěžek di-p-tolyl-disulfidu¹⁰⁴.

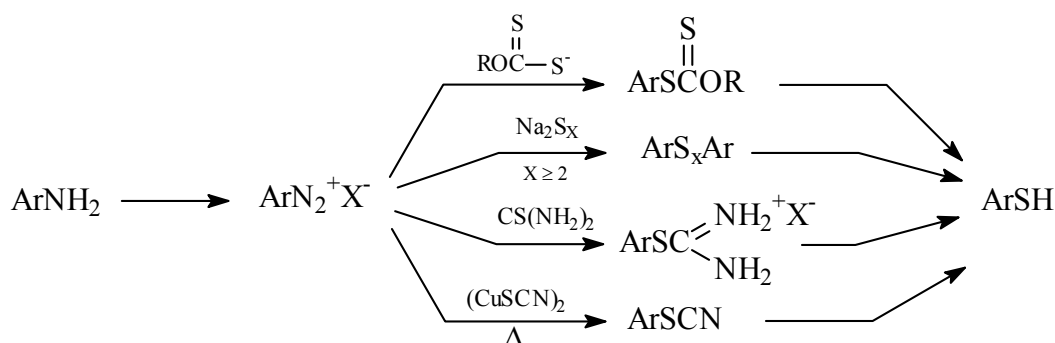
Pro přípravu p-(trialkylsilyl) a p-(trialkylgermany) thiofenolů byla vyvinuta metoda termického přesmyku organokřemičitých a organogermaničitých sloučenin^{105,106}. Jako příklad je uvedeno schema:



Schema 27

2. Přípravy thiofenolů z aromatických aminů

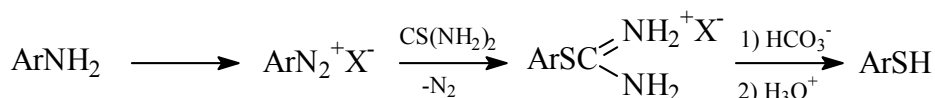
Všechny varianty příprav thiofenolů z primárních aromatických aminů zahrnují reakci odpovídající diazoniové soli se sírným nukleofilem. Přehled je uveden ve Schematu 28.



Schema 28

2.1. Příprava thiofenolů přes isothiuroniové soli

Způsob přípravy thiofenolů přes isothiuroniové soli byl již popsán v kapitole 1.2.1. Tato kapitola bude proto pojednávat pouze o přípravě arylisothiuroniových solí z diazoniových solí. V kapitole 1.2.1 se pojednává o přípravě arylisothiuroniových solí reakcí halobenzenů s thiomocovinou nebo tetramethylthiomocovinou. Nevýhodou tohoto způsobu je skutečnost, že tato reakce probíhá pouze u halobenzenů dostatečně aktivovaných pro nukleofilní aromatickou substituci a v ostatních případech selhává. Pro aromáty bez elektronakceptorních skupin je možno použít způsob vedoucí k arylisothiuroniovým solím přes diazoniové soli. Podstata tohoto způsobu spočívá v reakci diazoniových solí s thiomocovinou¹⁸⁻²².

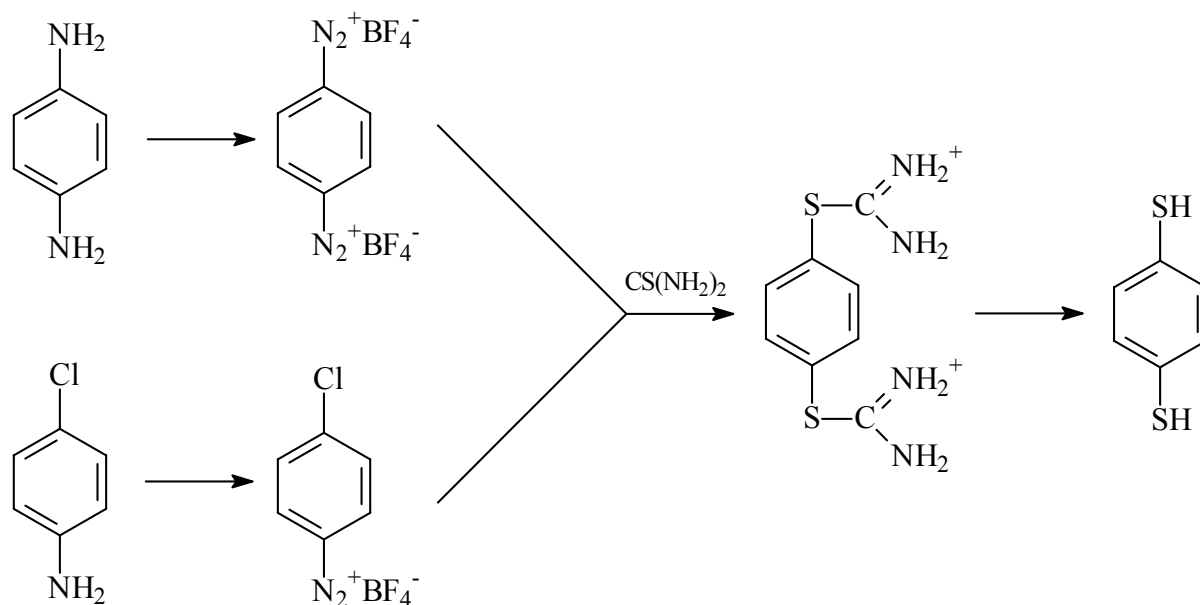


Schema 29

Pro přípravu uroniových solí tímto způsobem existuje několik metod. Metoda ruských autorů¹⁹ využívá arendiazonium tetrafluoroborátů a thiomocoviny ve vodném prostředí (viz. Schema 5), zatímco Kessler a spolupracovníci²² používají nespecifikovanou diazoniovou sůl a tetramethylthiomocovinu v přítomnosti chloridu měďnatého; v nepřítomnosti katalyzátoru nebyla žádná thiouroniová sůl získána¹⁰⁷.

S-(2-chlorfenyl) isothiuronium tetrafluoroborát²⁰ : Směs 12 g 2-chlorfenyldiazonium tetrafluoroborátu a 7.2 g jemně rozetřené thiomocoviny ve 25 ml vody zahřívána na 50-60°C dokud neustane vývoj plynu. Reakční směs několikrát extrahována benzenem. Vodná část povařena s aktivním uhlím. Poté odpařena voda a zbytek krystalován z HBF₄.

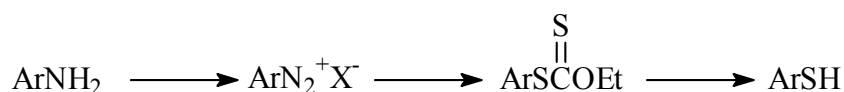
Skupina -Cl v poloze p- k diazoskupině je díky silnému elektronakceptornímu vlivu skupiny -N₂⁺ také reaktivní k thiomocovině. Tak 1,4-benzendithiol může být připraven jak z p-fenyldiaminu tak i z p-chloranilinu ačkoli první způsob poskytuje vyšší výtěžek¹⁸. Skupiny Cl- v poloze o- a m- nejsou thiomocovinou tímto způsobem napadány¹⁸.


 Schema 30 (lit. ¹⁰⁸)

Rozklad uroniových solí na thiofenoly byl již zmíněn.

2.2. Příprava thiofenolů přes xanthaty a příbuzné estery

Příprava aromatických xanthatů je poměrně dobře popsána ¹⁰⁹⁻¹¹². Celkový průběh konverze aromatického primárního aminu na thiofenol přes xanthat je znázorněn následující rovnicí:



Schema 31

Metoda přípravy thiofenolů přes stadiim xanthatu v sobě skrývá nebezpečí v podobě náhlých explozí. V literatuře ¹¹³ se uvádí, že o reakci diazotovaného m-nitroanilinu s O-ethyl-dithiokarbonatem draselným je známo, že končí nebezpečnými explozemi. Přídavek malého množství niklu jako katalyzátoru činí xanthatovou metodu bezpečnější ¹¹⁴. Arendiazoniová sůl se převede na xanthat reakcí s alkyloxanthatem alkalického kovu, nejčastěji ethyloxanthatem draselným (ačkoli byly úspěšně použity i jiné xanthaty ¹¹⁵). Potřebný alkyloxanthat se připraví reakcí alkoholu se sirouhlíkem v alkalickém prostředí ¹¹⁶. Izolace vzniklých arylxanthatů není nutná.

Pro vznik thiolů z xanthatů byly vypracovány dvě obecné metody:

- hydrolýza za bazických podmínek
- redukce, zejména pomocí LiAlH_4

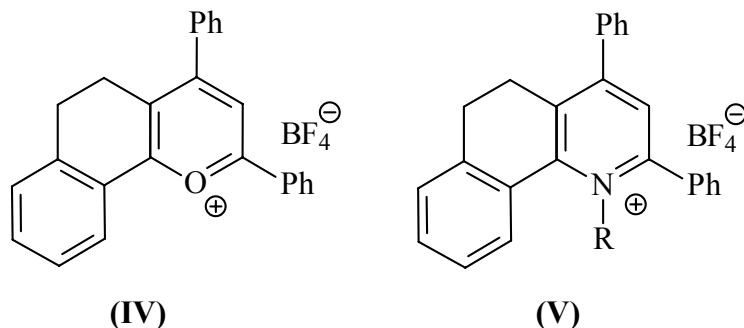
Pro aromatické sloučeniny se normálně používá hydrolýza pomocí NaOH nebo KOH , neboť mnoho substituentů je k hydroxidu za podmínek hydrolýzy netečných ^{109,111,112,117}. Redukce pomocí lithiualuminium hydridu se používá pro sloučeniny, které jsou citlivé k bázím ^{115,118}. Tyto redukce se používají pro thioly citlivé k oxidacím, nebo pro stericky bráněné thioly. Tak např. o-thiokresol byl získán z ethylaryloxanthatu redukcí pomocí LAH ve výtěžku 89% zatímco alkalická hydrolýza poskytla pouze 37%ní výtěžek ¹¹⁸. Podobný výsledek byl získán v případě o-fenyl thiofenolu. Djerassi a spolupracovníci ¹¹⁵ získali pomocí LAH 64%ní výtěžek zatímco dříve prováděná procedura alkalickou hydrolýzou poskytla výtěžky v rozmezí 30-70% (lit. ¹¹⁹). Metoda využívající LAH je ovšem omezena přítomností snadno redukovatelných skupin.

Kapitola 2 : Přípravy thiofenolů z aromatických aminů

m-thiokresol¹⁰⁹ : Do 1 l baňky opatřené mechanickým míchadlem a teploměrem pro nízké teploty umístěné v ledové lázni předloženo 150 ml konc. HCl a 150 g drceného ledu. Za míchání pomalu přidáno 80 g (0.75 mol) m-toluidinu. Směs ochlazena na 0°C a pomalu přidán studený roztok 55 g (0.8 mol) NaNO₂ ve 125 ml vody. Teplota během tohoto přidávání udržována pod 4°C.

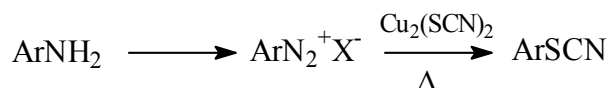
Do 2 l baňky opatřené teploměrem, příkapačkou a míchadlem je předložen roztok 140 g ethylxanthatu draselného ve 180 ml vody. Směs ohřata na 40-45°C a na této teplotě udržována během celé doby pomalého přidávání roztoku diazoniové soli (asi 2 h). Po skončení přidávku diazoniové soli tato teplota udržována ještě 30 minut. Vzniklý červený olej m-tolyethylxanthatu oddělen a vodná vrstva extrahována 2x100 ml etheru. Olej spolu s etherickými extrakty promyty 100 ml 10%ního roztoku NaOH (odstranění případně přítomného m-kresolu). Organická vrstva poté promyta několikrát vodou do neutrální reakce lakmusového papírku. Vysušeno CaCl₂ a ether odpařen. Surový m-tolyethylxanthat rozpuštěn v 500 ml 95%ního ethanolu, zahřáto k varu a zdroj tepla odstraněn. Do tohoto horkého roztoku pomalu přidáno 175 g pecičkového KOH tak, aby se roztok udržoval při varu. Směs poté refluxována dokud se veškerý substrát nerozpustí (kolem 8 h). Poté oddestilováno asi 400 ml ethanolu na vodní lázni a ke zbytku přidáno asi 500 ml vody. Vodný roztok extrahován 3x100 ml etheru. Vodná fáze okyselena 6N H₂SO₄ na kongo papírek (620-650 ml). K okyselenému roztoku přidány 2 g zinkového prachu a m-thiokresol vydestilován s vodní parou. Destilát extrahován 3x100 ml etheru, vysušeno a ether odpařen. Zbytek destilován za vakua, výtěžek 63-75%, b. v. 90-93°C/25 torr.

Zajímavá metoda vydaná za modifikaci xanthatové metody je popsána v literatuře¹²⁰. Reakcí pyryliových derivátů (IV) s aminy R (alkyl, fenyl, fenylalkyl, 2- a 4- pyridyl) vznikají pyridiniové deriváty (V), které reakcí s ethylxantogenatem draselným a následnou hydrolyzou poskytují thioly.



2.3. Příprava thiofenolů redukcí thiokyanatů

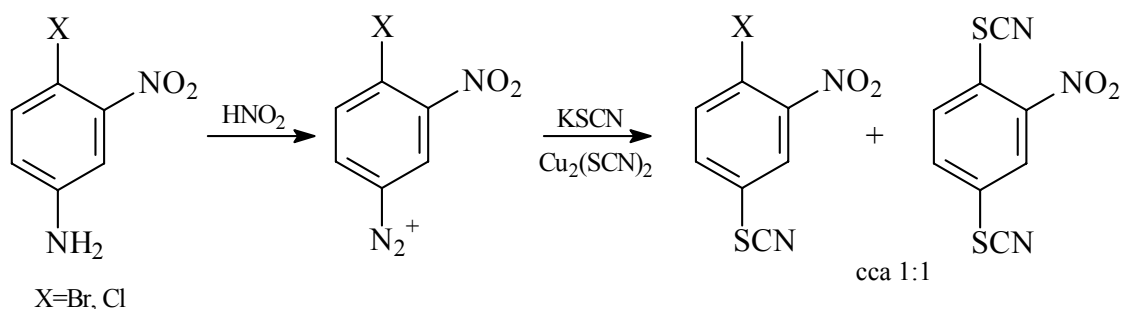
Aromatické thiokyanaty je možno připravit několika způsoby. Způsob vhodný pro aromáty nesoucí elektrondonorní skupiny je zmíněn v kapitole 4.2. Pro aromáty, které tímto způsobem nereagují je možno použít metodu vedoucí přes diazoniové soli. Jedná se o Gattermanovu či Sandmayerovu reakci thiokyanatanu měďného s diazotovaným aminem¹²¹⁻¹²⁴. Místo thiokyanatanu měďného je také možno použít thiokyanatanu železitého.



Schema 32

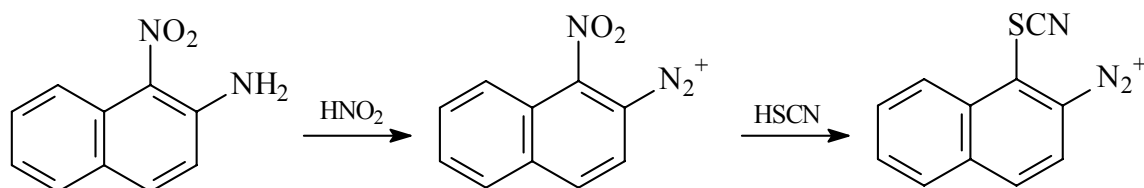
Tato metoda je omezena dostupností jednotlivých aromatických primárních aminů. Halogen v o- a p-halobenzendiazoniových solích může být také nahrazen thiokyanatem¹²⁵⁻¹²⁷. Tak diazotovaný 4-brom a 4-chlor-3-nitroanilin reakcí s thiokyanatem měďným nebo draselným dal nitro-p-dithiokyanatobenzen spolu s 4-halogeno-3-

nitrofenylthiokyanatem. Tento průběh reakce je možno vysvětlit silným elektronakceptorním charakterem diazoniové skupiny umožňujícím nukleofilní substituci halogenu¹²⁵.



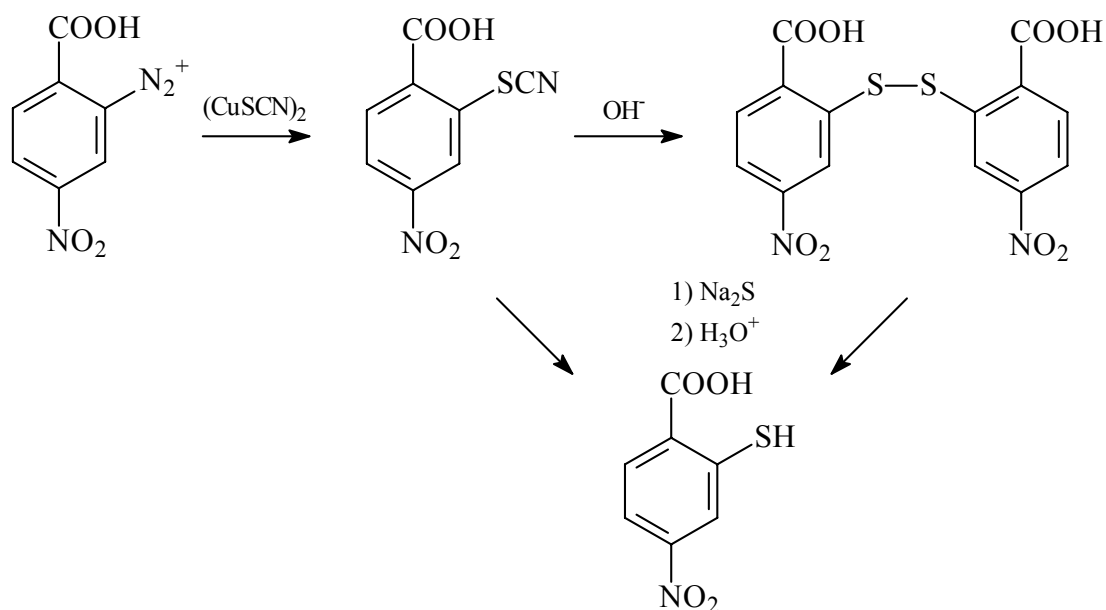
Schema 33

Nitroskupina v diazoniových solích odvozených od 1-nitro-2-naftylaminu a 2-nitro-1-naftylaminu může být také nahrazena thiokyanatem v roztocích obsahujících HSCN(cit.¹²¹).



Schema 34

Činidel schopných převést thiokyanaty na thiofenoly existuje mnoho. Dobré výtěžky poskytuje **LiAlH₄** v etheru^{30,128,129}. Mírnějším redukčním činidlem je **borohydrid sodný**, který je schopen redukovat thiokyanat na thiol, aniž by napadal současně přítomnou esterovou skupinu¹³⁰. **Sodík v kapalném amoniaku** představuje další činidlo, které bylo s úspěchem použito k redukcím arylthiokyanatů na thiofenoly¹³¹. Pro hydroxyaromatické thiofy byly dosaženy výtěžky vyšší než 70%. Nevýhodou tohoto činidla je, že současně s thiokyanatovou skupinou napadá i halogeno a nitroskupiny. V literatuře je popsána i metoda poskytující thiofenoly z arylthiokyanatů alkalicou hydrolyzou¹²⁵. Tato metoda je však nevhodná pro thiokyanaty nesoucí elektronakceptorní skupiny, které tímto způsobem poskytují disulfidy^{122,123} což by přípravu komplikovalo, ačkoli neznemožňovalo, jak je vidět ze Schematu 35 (lit.¹³²):



Schema 35

Jako redukční systém byl popsán i zinek v kyselém prostředí¹³³.

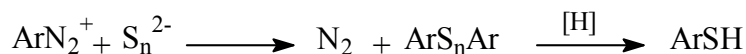
2.4. Příprava thiofenolů reakcí diazoniových solí se sulfidy a polysulfidy kovů

Několik autorů^{97,134-136} popsalo tento způsob jako vhodnější alternativu xanthatové metody, vzhledem potenciálnímu riziku explozí. V literatuře¹¹³ se přesto uvádí, že v některých případech tento způsob přípravy thiofenolů vede k nebezpečným explozím. Jedná se o tyto případy:

- a) reakce mezi diazoniovou solí a hydrogensulfidem: diazotovaný anilin, p-bromanilin, toluidiny a naftylaminy
- b) reakce mezi diazoniovou solí a disulfidem sodným: o-nitroanilin, m-chloranilin, 5-chlor-2-aminotoluen a 2-naftylamin.

Jako příčina explozí se uvádí vznik explozovných diazo sulfidů a příbuzných sloučenin¹¹³.

Reakce mezi diazotovaným aminem a polysulfidy probíhá podle rovnice:

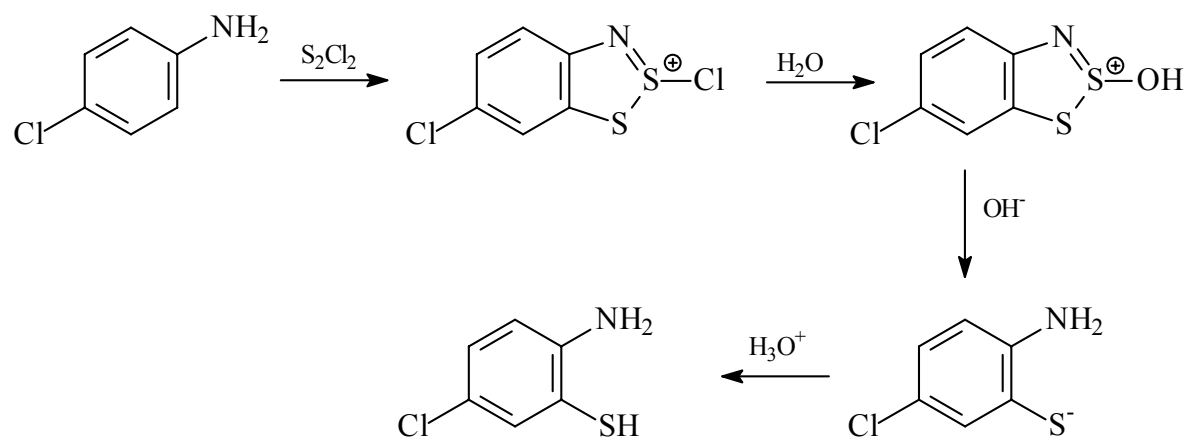


Schema 36

Redukci polysulfidů na thiofenoly lze provést např. **hydrogenaci**^{137,138} na Raneyově niklu v autoklávu¹³⁸ nebo za přítomnosti sulfidů kobaltu nebo niklu na nosiči (aktivní uhlí, SiO₂ nebo Al₂O₃)¹³⁷. Redukci je možno, stejně jako v případě disulfidů provést kovy nebo komplexními hydridy.

2.5. Ostatní metody konverze aromatických aminů na thiofenoly

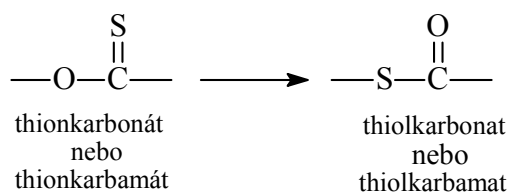
Reakce aromatických aminů s monochloridem sirtým vede k thiazatholium chloridům, které alkalickou hydrolyzou poskytují o-aminoarenthioláty¹³⁹. Aminy musí mít volnou ortho polohu. Pokud je para poloha také volná, pak také probíhá do této polohy substituce chlorem. Tak anilin může poskytnout 2-amino-5-chlorbenzenthioi. Nitro a karboxy skupina v para poloze k aminoskupině mohou být také nahrazeny chlorem. Brom, methyl, methoxy a dimethylamino skupina nejsou nahrazovány.



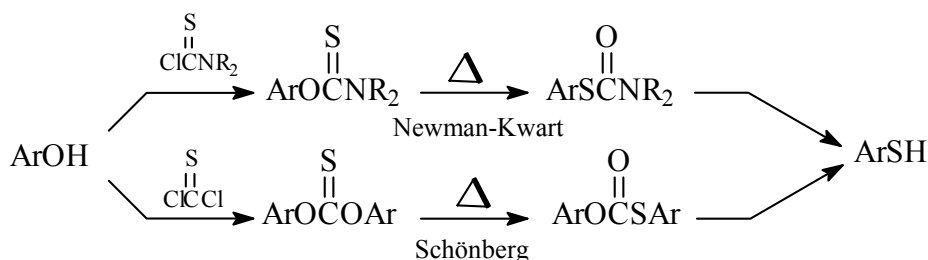
Schema 37

3. Přípravy thiofenolů z aromatických hydroxyderivátů

Aromatické hydroxyskupiny jsou snadno převeditelné na thiol skupiny. Metody k tomu sloužící jsou poměrně moderní. Jejich principem je konverze:



Nejvýznamnější metody založené na této konverzi jsou uvedeny ve schématu¹⁵⁴:

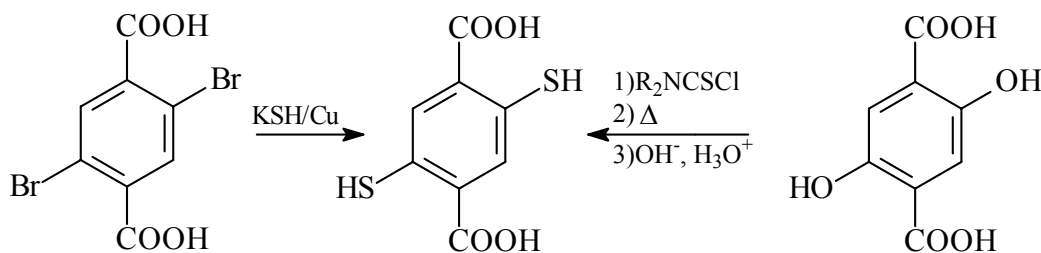


Schema 38

Jak thionkarbonáty tak i thionkarbamáty, které je možno připravit z fenolů, podléhají termickému přesmyku.

Thionkarbonáty přesmykují na thiolkarbonáty tzv. *Schönbergovým přesmykem*¹⁴⁰⁻¹⁴⁵, thionkarbamáty zase na S-arylthionkarbamáty tzv. *Newman-Kwartovým přesmykem*¹⁴⁵⁻¹⁵¹. Tyto přesmyky představují nejlepší způsob konverze fenolů na thiofenoly (jistě množství thiofenolu je možno připravit také reakcí fenolu se sirovodíkem za drastických podmínek¹⁵² nebo se sulfidem fosforečným¹⁵³, ale tyto metody nejsou příliš vhodné pro laboratorní užití).

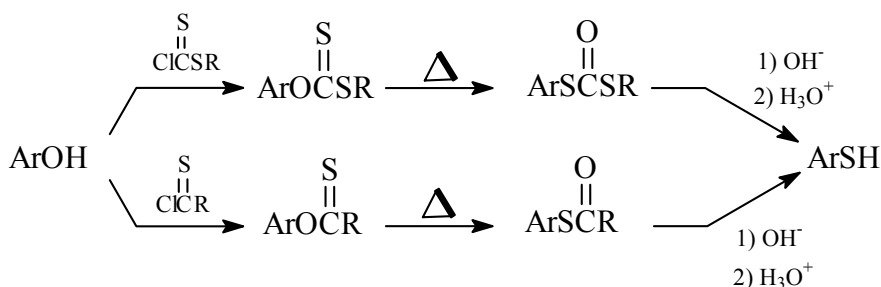
Z těchto dvou uvedených přesmyků je Newman-Kwartův přesmyk nadřazenější. Výtěžky při použití této metody jsou vysoké, každý ze tří zahrnutých kroků má výtěžek často vyšší než 80% (cit.^{15,146,147,150,155}) a výsledky při použití této metody jsou mnohdy vyšší než při použití jiných metod. Jako příklad lze uvést přípravu 2,5-dimerkaptotereftalové kyseliny dvěma způsoby. Prvním je nukleofilní substituce halogenu a druhým Newman-Kwartův přesmyk¹⁵:



Schema 39

2,5-dimerkaptotereftalové kyselina¹⁵: 23.4 ml 1.74M roztoku KOH v ethylenglykolu bylo zahříváno na 120-130°C. Poté přidáno najednou 2.5 g (5.8 mmol) 2,5-bis(N,N-dimethylthionkarbamato)tereftalové kyseliny. Roztok zahříván v inertní atmosféře na 120-130°C 20 minut, během této doby se vylučovala tuhá látka. Roztok ochlazen a zředěn 234 ml vody, přičemž vyloučená tuhá látka se rozpustila. Roztok okyselován 10%ní HCl dokud nebylo srážení žluté pevné látky kompletní. Výtěžek 1.35 g (100%).

Kromě výše uvedených termických přesmyků jsou známy ještě další dva-xanthatový a thionkarboxylátový. Ze syntetického hlediska mají však jen malé použití. Schematicky jsou uvedeny níže¹⁵⁶.



Schema 40

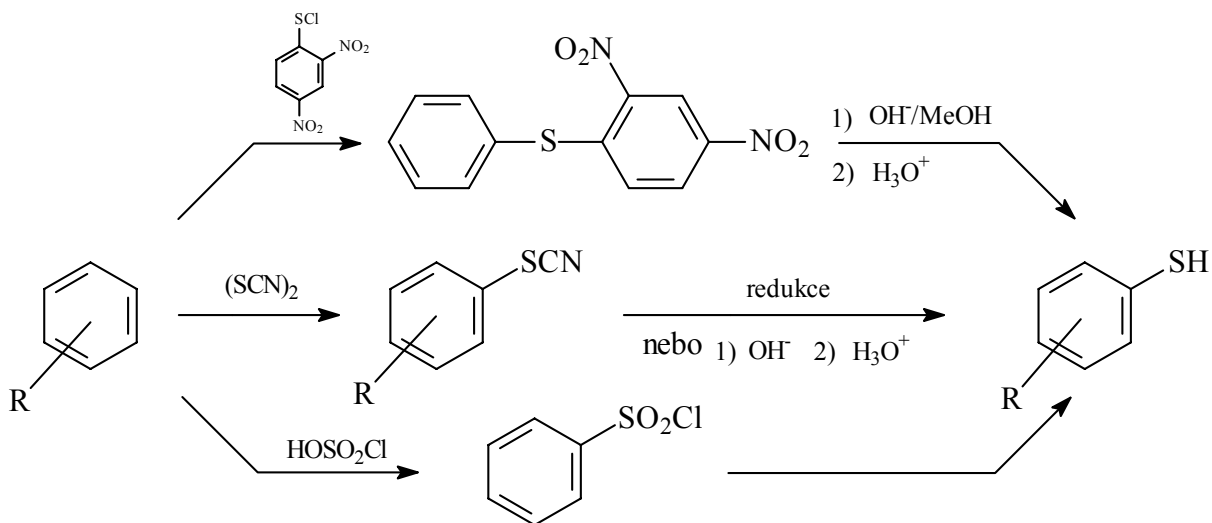
Všechny čtyři uvedené přesmyky jsou urychlovány přítomností elektronakceptorních skupin na jádře^{143,151}. V případě pokusu o provedení Newman-Kwartova přesmyku u N,N-dimethyl-S-(2,4,6-trinitrofenyl) thiokarbamatu došlo dokonce k explozi¹⁵⁷. Byl též navržen mechanismus těchto termických přesmyků^{151,158,159}.

Aromatické sloučeniny nesoucí silně elektronodonní skupiny, mezi které patří i fenoly, reagují s monochloridem a dichloridem síry za vzniku disulfidů. Tyto mohou být redukovány na thiofenoly běžnými způsoby. Tak m-kresol poskytl 3-methyl-4-merkaptofenol v dobrém výtěžku¹⁶⁰. V jiné zprávě fenoly při reakci s monochloridem siřným v tetrachlormethanu nebo toluenu poskytly surové disulfidy, které byly hydrogenovány na molybdenovém katalyzátoru za vzniku merkaptofenolů. Merkaptoskupina obecně vstupuje do para polohy k hydroxylu. Tak fenol a 2,6-xylenol poskytly thiohydrochinon a 4-merkapto-2,6-xylenol v 19% a 46%ním výtěžku¹⁶¹.

3,5-dimethyl-4-hydroxythiofenol¹⁶¹: 124 g (1 mol) 2,6-dimethylfenolu a 1 g síry byly rozpuštěny v 500 ml tetrachlormethanu (místo něho může být použit toluen bez ztrát na výtěžku). Do tohoto roztoku byl v inertní atmosféře za stálého míchání přidán roztok 74 g (1.1 mol) chloridu siřného ve 200 ml tetrachlormethanu tak aby teplota směsi nepřesáhla 30°C (obvykle během 1 h). Po přidavku veškerého S_2Cl_2 směs zahřáta k varu a refluxována 30 minut. Poté za stálého zavádění dusíku a míchání ochlazeno na pokojovou teplotu. Rozpouštědlo oddestilováno za vakua. Tmavá viskózní tavenina rozpuštěna ještě za horka v toluenu. Do tohoto roztoku přidáno 10 hmotnostních % sulfidu molybdeničitého (nanesený na alumině) a zaváděn za refluxu vodík dokud nebyl pozorován únik nezreagovaného plynu z aparatury. Směs poté ochlazena na pokojovou teplotu a katalyzátor odfiltrován. Filtrát podroben destilačnímu dělení. Výtěžek 49%.

4. Příprava thiofenolů z aromatických uhlovodíků

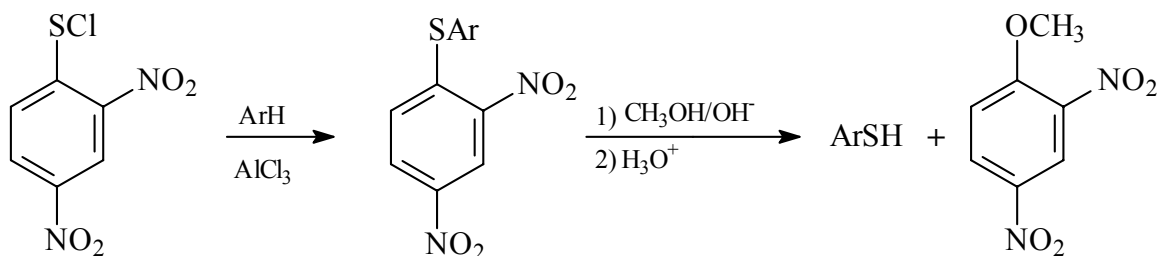
Podstatou těchto metod je náhrada vodíku na aromatickém jádře sulfhydrylovou skupinou. Jde o elektrofilní aromatické substituce s využitím sírných elektrofilů. Přehled těchto metod je uveden ve Schematu 41.



Schema 41

4.1. Příprava thiofenolů štěpením sulfidů

První metoda (ve schematu uvedena nejvýše) byla popsána Kharaschem a Swidlerem⁸⁹. Zde jako elektrofilní činidlo působí 2,4-dinitrobenzensulfonylchlorid, reakce probíhá za katalýzy AlCl_3 . Vzniklý sulfid je štěpen methanolickým roztokem hydroxidu (je možno použít i roztok methanolátu v methanolu). Při reakci se štěpí vazba síry k arylu nesoucímu více elektronakceptorních skupin. Výtěžky se pohybují kolem 70-80%.



Schema 42

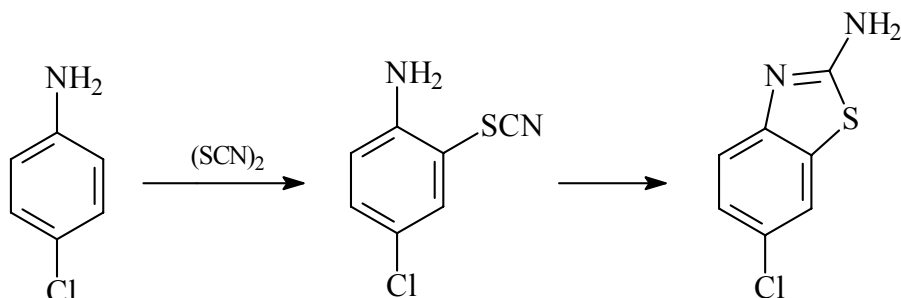
Tato metoda je limitována přítomností substituentů aktivujících aromatické jádro pro aromatickou elektrofilní substituci. Pro případ derivátů thiofenu a thionaftenu vyvinuli Schuetz a Fredericks¹⁶² metodu využívající slabších Lewisových kyselin, jako např. SnCl_4 . Při reakci však vznikají ve zvýšené míře dehtovité produkty.

p-Xenylthiol⁸⁹ : 7.2 g bifenyly (0.05 mol) a 9.4 g 2,4-dinitrobenzensulfonylchloridu (0.04 mol) bylo rozpuštěno ve 100 ml suchého dichlorethanu ve tříhrdlé baňce opatřené míchadlem a teploměrem. Směs byla ochlazená na -20°C a najednou bylo přidáno 16 g (0.12 mol) granulovaného chloridu hlinitého. Roztok se zbarvil červeně a začal se vyvíjet chlorovodík. Teplota stoupla na -10°C . Při této teplotě mícháno 5 minut, potom pomalu přidáno 20 ml absolutního ethanolu tak aby teplota nepřesáhla 0°C . Oranžová směs extrahována 2x100 ml 6M HCl. Čirá organická vrstva oddělena a objem vodné vrstvy byl za vakua zahuštěn na 35 ml. Přidáno asi 100 ml petroletheru a směs byla prudce ochlazená. Vyloučená pevná látka odsáta a vysušena. Výtěžek sulfidu 91%, rekrystalováno z ethanolu.

Do roztoku 0.1 mol KOH ve 250 ml methanolu bylo přidáno 0.05 mol sulfidu. Suspenze zahřívána k varu za tvorby červeného roztoku. Po 30-ti minutách bylo ze směsi odestilováno 150 ml rozpouštědla, směs byla prudce ochlazena a byl do ní přidán drcený led. Vysrážený produkt (2,4-dinitroanisol) byl zfiltrován a krystalován z horkého methanolu s aktivním uhlím. Filtrát okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vysrážený příslušný surový thiofenol přečištěn.

4.2. Příprava thiofenolů redukcí thiokyanatů

Aromatické uhlovodíky nesoucí silné elektrondonorní skupiny (-OH, -NH₂) reagují s dirhodanem nebo s jeho halogenidy za vzniku arylthiokyanatů^{128,130,131,163-165} (dokonce i za současné přítomnosti takových skupin jako NO₂, Cl, Br, COOCH₂CH₃). Dirhodan a jeho halogenidy jsou generovány *in situ* z rhodanidu působením bromu nebo chloru. Reakce musí být prováděna za nízkých teplot, jinak dojde ke vzniku polymerních materiálů. Skupina -SCN vstupuje téměř výhradně do polohy para k hydroxyskupině nebo aminoskupině; pokud je tato poloha obsazena, následuje atak do ortho polohy (v případě aminoskupiny to však vede až ke vzniku aminobenzothiazolu)¹⁶³.



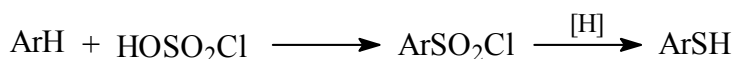
Schema 43

V přítomnosti Lewisovy kyseliny (AlCl₃) může i benzen podléhat reakci¹⁴. Pro aromáty, které jsou více deaktivované než benzen tato reakce selhává i v přítomnosti Lewisovy kyseliny¹⁵. Způsob přípravy takovýchto thiokyanatů je podán v kapitole 1.2.3.

Konverze thiokyanatů na thiofenoly je rovněž popsána v kapitole 1.2.3.

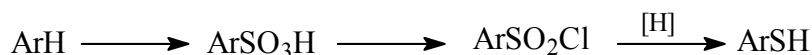
4.3. Příprava thiofenolů z derivátů sulfonylých kyselin

Poslední metodou uvedenou ve Schematu 41 je příprava thiofenolů přes stádium sulfonylchloridu (obecně derivátu sulfonylé kyseliny). Aromatické sulfonylchloridy jsou mnohdy snadno připravitelné chlorsulfonací aromatických uhlovodíků. Tato metoda spočívá v reakci uhlovodíku s kyselinou chlorsulfonovou.



Schema 44

Alternativní metodou přípravy arensulfonylchloridů je příprava arensulfonylých kyselin a jejich reakce s chloridy fosforu¹⁶⁶⁻¹⁶⁹.



Schema 45

Tato metoda přípravy thiofenolů netrpí nedostatky jiných metod, např. riziky exploze nebo vedlejších reakcí.

Kapitola 4 : Přípravy thiofenolů z aromatických uhlovodíků

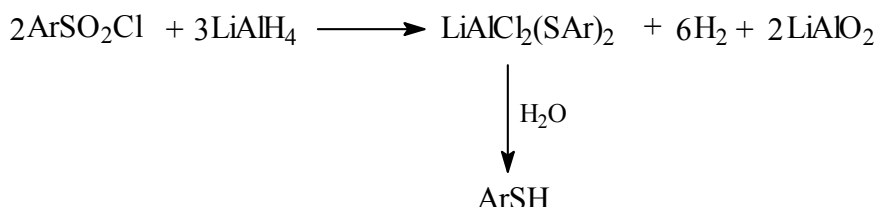
Sulfonylchloridy se na thiofenoly převádějí redukcí. Existuje množství redukčních činidel schopných zredukovat arensulfonylchloridy na thiofenoly:

LiAlH₄ (cit. ^{14,166,170-172}). Tento způsob vyžaduje nadbytek redukčního činidla jinak vznikají vedlejší produkty jako sulfinové kyseliny a disulfidy. Sekvence redukce sulfonylchloridů na thioly je ¹⁸⁹:



Schema 46

Stechiometrie redukce sulfonylchloridu na thiol je vyjádřena rovnicí:



Schema 47

Vliv přebytku lithium aluminium hydridu na výtěžek thiolu je uveden v tabulce:

Vliv přebytku LiAlH ₄ na výtěžek reakce p-toluensulfonylchlorid → p-thiokresol ¹⁷²			
Přebytek LiAlH ₄ /%/	23	42	62
Výtěžek thiofenolu /%/	71	83	89

Thiofenoly mohou být též získány redukcí anhydridů sulfonových kyselin a sulfonamidů¹⁷⁵. Sulfonamidy však reagují velmi pomalu a nemohou proto být považovány za substráty vhodné k přípravě thiolů.

SnCl₂/H₃O⁺ (cit. ^{169,173,174}), **Sn/H₃O⁺** (cit. ¹⁶⁸).

P³/báze (cit. ¹⁷⁵). Redukce pomocí fosfinů nemá tak široké syntetické uplatnění jako jiné metody. Přítomnost báze (pyridin) je nezbytná. Nejlepších výsledků bylo dosaženo za přítomnosti počátečního přebytku fosfinu. Pokud byl fosfin přidáván postupně po malých dávkách, hlavním produktem byly odpovídající disulfidy. Při podmínkách ležících mezi těmito dvěma byly hlavním produktem trithiofosfáty.

Diboran³⁵ (připravený *in situ* z NaBH₄ a kyseliny). Velmi výhodnou vlastností diboranu je, že je schopen redukovat chlorsulfonylovou skupinu aniž by atakoval i současně přítomnou nitroskupinu. Je tedy schopen převádět nitrobenzensulfonylchloridy na odpovídající nitrothiofenoly.

P/I₂ (cit. ^{176,177}). Modifikací je redukce sulfonylchloridů pomocí P/KI v toluenu¹⁸⁷.

ZnHg/H⁺ (cit. ¹⁷⁸).

Jednoduchou cestu od arenu k thiofenolu představuje redukce pomocí **zinku v kyselém prostředí**: aromatická sloučenina a kyselina chlorsulfonová se nechají zreagovat. Směs je vylita do ledu s kyselinou sírovou a následně je přidán zinek. Konečný produkt je izolován destilací s vodní parou¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Reducí arensulfonylchloridu zinkem byly připraveny některé alkyl-^{182,183} a halogenothiofenoly¹⁸⁴. Výtěžky se pohybovaly v rozmezí 22-60% na výchozí uhlovodík.

Obecný postup při přípravě thiofenolů¹⁸⁵: do trojhrdlé baňky se zpětným chladičem, přikapávací nálevkou a míchadlem dáme 40 g jemně granulovaného zinku, 100 ml konc. HCl a 0.1 mol příslušného benzensulfochloridu. Reakční směs zahříváme ze míchání na vodní lázni 4 hodiny, potom oddělíme thiofenol destilací s vodní párou, extrahujeme jej etherem, etherický extrakt vysušíme síranem sodným a rektifikujeme za sníženého tlaku nebo překrystalujeme.

NaBH₄ (cit.¹⁸⁶). Aromatické *sulfonylchloridy* byly redukovány na odpovídající sulfinové kyseliny pomocí NaBH₄ v THF v dobrých výtěžcích. Další redukcí v refluxujícím THF vznikají odpovídající disulfidy a thioly. *Sulfonamidy* byly při zahřívání redukovány NaBH₄ přímo na sulfidy, disulfidy a thiofenoly.

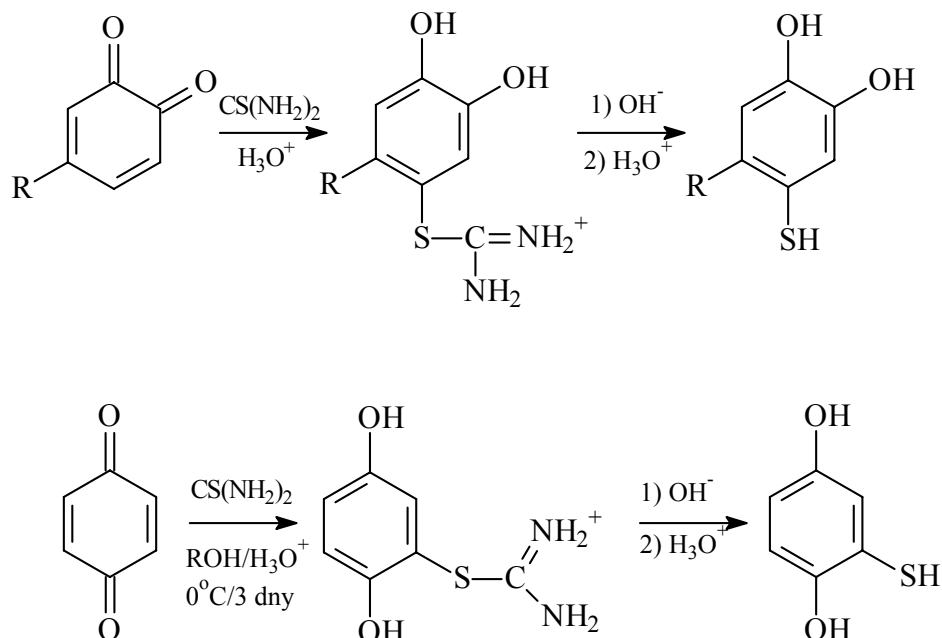
Hydrogenace¹⁸⁸.

5. Ostatní metody syntézy thiofenolů

Do této kapitoly jsou zařazeny metody vycházející ze substrátů, které nepatří do žádné dříve zmíněné třídy.

5.1. Příprava thiofenolů z chinonů a příbuzných sloučenin

Byly popsány přípravy thiofenolů reakcí thioamocoviny s benzochinony^{190,191}. Meziproduktem byly uroniové soli, které rozkladem některým z již uvedených způsobů poskytovaly dihydroxythiofenoly.

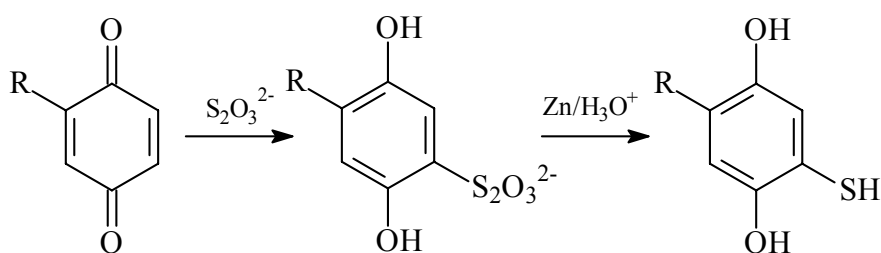


Schema 48

Dalším možným způsobem využití chinonů při syntéze thiofenolů je příprava intermediátů zvaných **Buntého soli** (Bunté salts). Z těchto intermediátů je poté možno získat thiofenoly redukcí.

Buntého soli jsou S-aryl (nebo S-alkyl) thiosulfáty. Mohou být připraveny reakcí p-benzochinonů s thiosíranem.

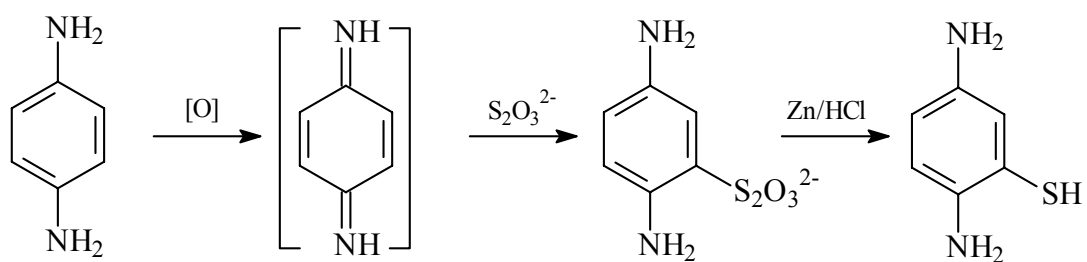
Redukcí zinkem v kyselině chlorovodíkové poskytují merkaptodihydroxybenzeny¹⁹².



R=Me, H, Ph

Schema 49

Arylthiosulfáty mohou být připraveny i fenylendiaminů reakcí s thiosíranem v přítomnosti chromanu nebo dichromanu^{193,194}. V závislosti na podmínkách mohou být připraveny mono-¹⁹³, di- nebo tetrasubstituované¹⁹⁴ deriváty.



Schema 50

Thiofenoly je možno připravit též **hydrolyzou S-aryltiolesterů**. Tento způsob je znám již více než 100 let. Lze ji provést jak kyselé¹⁹⁵, tak i bazicky^{196,197} (působením alkoholického hydroxidu či ethanolicke HCl). Je popsána i redukce působením NaBH_4 (cit. ¹⁹⁸) a aminolýza, která byla rozsáhle studována skupinou E. A. Castra¹⁹⁹.

Literatura

1. Hodgson H. H., Wilson J. H.: *J. Chem. Soc.* **127**, 440 (1925).
2. Gilman H., Gainer G. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1747 (1949).
3. Jain S. K., Chandra D., Mital R. L.: *Chem. & Ind.* **1969**, 989.
4. Imanari M., Iwane H., Sugawara T.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 02 17,167 [90 17,167]; CA **113**, 40 141 (1990).
5. Ueda T., Yamaguchi S.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 07 53,507 [95 53,507]; CA **122** 290 444 (1995).
6. Price C. C., Stacy G. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 498 (1946).
7. Willgerodt C.: *Ber.* **17**, 353 (1884).
8. Sharnin G. P., Nurgatin V. V., Buzikin B. I.: *Zh. Org. Khim.* **7**, 1245 (1967).
9. Takikawa Y., Takizawa S.: *Nippon Kagaku Kaishi* **1972**, 756; CA **77**, 5081 (1972).
10. Takikawa Y.: *Kogyo Kagaku Zashi* **70**, 1384 (1967); CA **68**, 59210 (1968).
11. Kawamura M., Yamada K., Tanaka H.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 79 30,127; CA **91** (1979) 39122.
12. Sologub L. S., Pavlenko A. F., Cherepenko T. I.: *Fiziol. Akt. Veschestva* **1980**, 85; CA **95**, 6697 (1981).
13. Langille K. R., Peach M. E.: *J. Fluorine Chem.* **1**, 407 (1972); Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, str. 184, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
14. Bordwell F. G., Andersen H. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 6019 (1953).
15. Field L., Engelhardt P. R.: *J. Org. Chem.* **35**, 3647 (1970).
16. Spainhour J. D.: *U.S. Pat.* 3,374,274 (1968); CA **69**, 51832 (1968).
17. Mori K., Kunihiro H., Kono N., Minemoto Y.: *Japan Pat.* **70**, 19,046 (1970); CA **73**, 55812 (1970).
18. Kopylova B. V., Khasanova M. N., Freidlina R. Kh.: *Bull. Acad. Sci. USSR*, **1970**, 582.
19. Freidlina R. Kh., Kopylova B. V.: *Dokl.* **173**, 315 (1967).
20. Kopylova B. V., Khasanova M. N.: *Bull. Acad. Sci. USSR*, **1969**, 2468.
21. Freidlina R. Kh., Kopylova B. V., Khasanova M. N.: *Bull. Acad. Sci. USSR*, **1968**, 1823.
22. Kessler H., Kalinowski H.-O., Chamier C.: *Ann.* **727**, 228 (1969).
23. Willgerodt C.: *Ber.* **10**, 1686 (1877).
24. Takagi K.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 62 201,863 [87 201,863]; CA **108**, 131 270 (1988).
25. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group Vol.I, str. 191, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
26. Bogert M. T., Stull A.: *Org. Synth., Coll.* **I**, 220 (1964).
27. Price C. C., Stacy G. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 498 (1946).
28. Strating J., Backer H. J.: *Rec. Trav. Chim.* **69**, 638 (1950).
29. Arnold R. C., Lien A. P., Alm R. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 731 (1950).
30. Strating J., Backer H. J.: *Rec. Trav. Chim.* **69**, 909 (1950).
31. Djerassi C., Grossman J.: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2553 (1957).
32. Brown H. C., Weissman P. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5614 (1965).
33. Krishnamurthy S., Aimino D.: *J. Org. Chem.* **54**, 4458 (1989).
34. Stahl C. R., Siggia S.: *Anal. Chem.* **29**, 154 (1957).
35. Brown H. C., Subba Rao B. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2582 (1956).
36. Brown H. C., Kim S. C., Krishnamurthy S.: *J. Org. Chem.* **45**, 1 (1980).
37. Brown H. C., Nazer B., Cha J. C.: *Synthesis* **1984**, 498.

38. Brown H. C., Yoon N. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1464 (1966).
39. Tamani B., Goudarzian N.: *Iran J. Chem. Chem. Eng.* **15**, 63 (1996); *CA* **127**, 205 171 (1997).
40. Bogert M. T., Smidth L.: *J. Am. Chem. Soc.* **50**, 428 (1928).
41. Bogert M. T., Snell F. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1308 (1924).
42. Leuckart R.: *J. Prakt. Chem.* **41**, 179 (1890).
43. Kolthoff I. M., May D. R., Morgan P., Laitinen H. A., O'Brien A. S.: *Anal. Chem.* **18**, 442 (1946).
44. Loven J. M.: *J. Prakt. Chem.* **29**, 366 (1884).
45. Bogert M. T., Snell F. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1308 (1924).
46. Kipnis F., Levy I., Ornfelt J.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2270 (1949).
47. Rosenwald R. H.: *Petroleum Processing* **6**, 969 (1951); Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group Vol.I, str. 221, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
48. Burawoy A., Turner C.: *J. Chem. Soc.* **1950**, 469.
49. Zincke T., Frohneberg W.: *Ber.* **43**, 837 (1910).
50. Teppema J., Sebrell L. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 1748 (1927).
51. Sarmah B. K., Barua N. C.: *Tetrahedron* **47**, 8587 (1991).
52. Humphrey R. F., Hawkins J. M.: *Anal. Chem.* **36**, 1812 (1964).
53. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group Vol.I, str. 228, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
54. Schönberg A., Barakat M. Z.: *J. Chem. Soc.* **1949**, 892.
55. Challenger F., Greenwood D.: *J. Chem. Soc.* **1950**, 26.
56. Overman L. E., Smoot J., Overman J. D.: *Synthesis* **1974**, 59.
57. Amos R. A., Fawcett S. M.: *J. Org. Chem.* **49**, 2637 (1984).
58. Urpi F., Vilarrasa J.: *Tetrahedron Lett.* **27**, 4623 (1986).
59. Nippon Kagaku Co. Ltd.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 57 171,960; *CA* **98**, 88966 (1983).
60. Claasz M.: *Ber.* **45**, 2424 (1912).
61. Lecher H., Simon K.: *Ber.* **55**, 2423 (1922).
62. Du Vigneaud V., Audrieth L. F., Loring H. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 4500 (1930).
63. Moses C. G., Reid E. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **48**, 776 (1926).
64. Stutz R. E., Shriner R. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1242 (1933).
65. Sato R., Akaishi R., Goto T., Saito M.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60**, 773 (1987).
66. Loven J. M.: *J. Prakt. Chem.* **78**, 63 (1908).
67. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, Vol.I, str. 229, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
68. Parker A. J., Kharasch N.: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3071 (1960).
69. Schaafsma Y., Bickel A. F., Kooyman E. C.: *Tetrahedron* **10**, 76 (1960).
70. Nakasaki M.: *J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem. Sect.* **74**, 403, 518 (1953).
71. Foss O. v knize Organic Sulphur Compounds, Vol.I, ed. M. Kharasch, Pergamon Press, Oxford 1961, kap. 9.
72. Nakasaki M.: *J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem. Sect.* **74**, 405 (1953).
73. Maiti S. N., Singh M. P., Spevak P., Micetick R. G., Reddy A. V.: *J. Chem. Res., Synop* **1988**, 256; *CA* **110**, 95 076 (1989).
74. Woods T. S., Klayman D. L.: *J. Org. Chem.* **39**, 3716 (1974).
75. Adams R., Reifschneider W., Nair M. D.: *Croatica Chem. Acta* **1957**, 29.
76. Adams R., Ferretti A.: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4927 (1959).

Literatura

77. Cogolli P., Maiolo F., Testaferri L., Tingoli M., Tiecco M.: *J. Org. Chem.* **44**, 2642 (1979).
78. Testaferri L., Tingoli M., Tiecco M.: *J. Org. Chem.* **45**, 4376 (1980).
79. Testaferri L., Tiecco M., Tingoli M., Chianelli D., Montanucci M.: *Synthesis* **1983**, 751.
80. Adams R., Ferretti A.: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4939 (1959).
81. Ferretti A.: *Org. Synth.* **42**, 54 (1962).
82. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, Vol.I, str. 236, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
83. Truce W. E., Tate D. P., Burdge D. N.: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2872 (1960).
84. Truce W. E., Breiter J. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1621 (1962).
85. Brotherton T. K., Bunnett J. F.: *Chem. & Ind.* **1957**, 80.
86. Furukawa N., Tanaka H., Oae S.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **41**, 1463 (1968).
87. van Schooten J., Knotnerus J., Boer H., Duinker Ph. M.: *Recl. Trav. Chem.* **77**, 935 (1958).
88. Cabiddu S., Melis S., Piras P. P., Sotgiu F.: *Synthesis* **1982**, 583.
89. Kharasch N., Swidler R.: *J. Org. Chem.* **19**, 1704 (1954).
90. Taboury F.: *Ann. Chim.* **15**, 5 (1908).
91. Seyhan M.: *Ber.* **72**, 594 (1939).
92. Gilman H., Fullhart L.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1478 (1949).
93. Houff W. M., Schuetz C. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 6316 (1953).
94. Jones E., Moodie I. M.: *Org. Synth.* **50**, 104 (1970).
95. Wruyts H., Cosyns G.: *Bull. Soc. Chim.* **29**, 689 (1903).
96. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, Vol.I, str. 212, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
97. Rundel W.: *Chem. Ber.* **101**, 2956 (1968).
98. Gilman H. v *Organic Reactions*, Vol. 8, Wiley, London 1954, kap. 6.
99. Grunwell J. R.: *J. Org. Chem.* **35**, 1500 (1970).
100. Jen K. Y., Cava M. P.: *Tetrahedron Lett.* **23**, 2001 (1982).
101. Bordwell F. G., Andersen H. M., Pitt B. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1082 (1954).
102. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, Vol.I, str. 214, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
103. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, Vol.I, str. 215, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
104. Bost R. W., Baker H. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1112 (1933).
105. Bassindale A. R., Walton D. R. M.: *J. Organomet. Chem.* **25**, 389, (1970).
106. Bailey F. P., Taylor R.: *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1446.
107. Busch M., Schulz K.: *J. Prakt. Chem.* **258**, 173 (1938).
108. Wardell J. L. v knize The chemistry of the thiol group, Vol.I, str. 191, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
109. Tarbell D. S., Fukushima D. K.: *Org. Synth. Coll.* **III**, 809 (1955).
110. Wilson H. F., Tarbell D. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5200 (1950).
111. Crampton M. R.: *J. Chem. Soc.(B)* **1971**, 2112.
112. Leuckart R.: *J. Prakt. Chem.* **41**, 179 (1890).
113. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th edition, Longmann Group, Essex 1989, editor B. S. Furniss et al, str. 927.
114. ??????: *Org. Synth.* **47**, 107 (1967). dohledat
115. Djerassi C., Gorman M., Markley F. X., Oldenberg E. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 568 (1955).
116. Bulmer G., Mann F. G.: *J. Chem. Soc.* **1945**, 666.

117. Pan H.-L., Namkung M. J., Fletcher T. L.: *J. Med. Chem.* **11**, 1236 (1968).
118. Campaigne E., Osborn S. W.: *J. Org. Chem.* **22**, 561 (1957).
119. Greenwood D., Stevenson H. A.: *J. Chem. Soc.* **1953**, 1514.
120. Mahmoud S., Elshafie M.: *Org. Prep. Proced. Int.* **15**, 225 (1983).
121. Burawoy A., Turner C.: *J. Chem. Soc.* **1953**, 959.
122. van der Stelt C., van der Lugt W., Nauta W. Th.: *Rec. Trav. Chim.* **70**, 285 (1951).
123. Kaufmann H. P., Rossbach E.: *Ber.* **58**, 1556 (1925).
124. Saunders K. H. v knize *The Aromatic Diazo Compounds*, Arnold, London 1949.
125. Challenger F., Peters A. T.: *J. Chem. Soc.* **1928**, 1364.
126. Lewis E. S., Suhr H.: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 862 (1960).
127. Hantzsch A., Hirsch B.: *Ber.* **29**, 947 (1896); Hirsch B.: *Ber.* **31**, 1253 (1898).
128. Wieland T., Bäuerlein E.: *Chem. Ber.* **97**, 2103 (1964).
129. Daneke J., Jahnke U., Pankow B., Wanzlick H.-W.: *Tetrahedron Letters* **1970**, 1271.
130. Olsen R. K., Snyder H. R.: *J. Org. Chem.* **30**, 184 (1965).
131. Laufer R. J.: *U.S. Pat.* 3,129,262 (1964); *CA* **61**, 1799 (1964).
132. Wardell J. L. v knize *The chemistry of the thiol group*, Vol.I, str. 233, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
133. Lennartz T.: *Ber.* **75**, 833 (1942).
134. Allen C. F. H., Mackay D. D.: *Org. Synth. Coll.* **II**, 580 (1963).
135. Cotterill W. D., France C. J., Livingstone R., Atkinson J. R.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 817.
136. Oksengendler G. M., Gerasimenko Yu. E.: *Zh. Obsch. Khim.* **27**, 3214 (1957).
137. Mitsumi Petrochemical Industries Ltd.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 81 81,541; *CA* **96**, 6366 (rok).
138. Ishii S., Kudo M., Nakano Y.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 60,199,871 [85,199,871]; *CA* **104**, 168113 (1986).
139. Warburton W. K.: *Chem. Rev.* **57**, 1011 (1957).
140. Schönberg A., Vargha L.: *Ber.* **63**, 178 (1930).
141. Schönberg A., Vargha L., Paul W.: *Ann. Chem.* **483**, 107 (1930).
142. Tarbell D. S., Harnish D. P.: *Chem. Rev.* **49**, 1 (1951).
143. Al-Kazimi H. R., Tarbell D. S., Plant D.: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2479 (1955).
144. Powers D. H., Tarbell D. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 70 (1956).
145. Kwart H., Evans E. R.: *J. Org. Chem.* **31**, 410 (1966).
146. Newman M. S., Hetzel F. W.: *Org. Synth.* **51**, 139 (1971).
147. Chawla H. P. S., Grover P. K., Anand N., Kamboj V. P., Kar A. B.: *J. Med. Chem.* **13**, 54 (1970).
148. Wardell J. L., Ahmed S.: zjistit, v době vydání teprve v tisku
149. Edwards J. D., Pianka M.: *J. Chem. Soc.* **1965**, 7338.
150. Kwart H., Omura H.: *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 7250 (1971).
151. Kaji A., Araki Y., Miyazaki K.: *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **44**, 1393 (1971).
152. Ballard S. A., Winkler D. E.: *U.S. Pat.* 2,438,838 (1948); *CA* **42**, 4609 (1948).
153. Beckmann E. O.: *J. Prakt. Chem.* **17**, 439 (1878).
154. Wardell J. L. v knize *The chemistry of the thiol group*, Vol.I, str. 168, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
155. Newman M. S., Karnes H. A.: *J. Org. Chem.* **31**, 3980 (1966).
156. Wardell J. L. v knize *The chemistry of the thiol group*, Vol.I, str. 204, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
157. vlastní zkušenost autora

Literatura

158. Relles H. M., Pizzolato G.: *J. Org. Chem.* **33**, 2249 (1968).
159. Miyazaki K.: *Tetrahedron Letters* **1968**, 2793.
160. Hahn W., Goliasch K.: *Belg. Pat.* 635,634 (1963); *CA* **62**, 487 (1965).
161. Hotelling E. B., Windgassen R. J., Previc E. P., Neuworth M. B.: *J. Org. Chem.* **24**, 1598 (1959).
162. Schuetz R. D., Fredericks W. L.: *J. Org. Chem.* **27**, 1301 (1962).
163. Wood J. L.: *Organic Reactions*, Vol. III kap. 6, Wiley, New York 1946.
164. Bodea C., Terdic M.: *Acad. Rep. Populare Romine, Filiala Cluj, Studii Cercetari Chim.* **12**, 309 (1961); *CA* **61**, 4341 (1964).
165. Laufer R. J.: *Ger. Offen.* 2,101,359 (1971); *CA* **75**, 88310 (1971).
166. Knox G. R., Pauson P. L.: *J. Chem. Soc.* **1958**, 692.
167. Lee H. S.: *Can. J. Chem.* **41**, 1646 (1963).
168. Hodgson H. H., Leigh E.: *J. Chem. Soc.* **1939**, 1094.
169. Graboyes H., Day A. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6421 (1957).
170. Marvel C. S., Caesar P. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1033 (1950).
171. Strating J., Backer H. J.: *Rec. Trav. Chim.* **69**, 638 (1950).
172. Field L., Grunwald F. A.: *J. Org. Chem.* **16**, 946 (1951).
173. Overberger C. G., Bilech H., Orttung F. W.: *J. Org. Chem.* **24**, 289 (1959).
174. Marvel C. S., Caesar P. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1097 (1951).
175. Buckler S. A., Doll L., Lind F. K., Epstein M.: *J. Org. Chem.* **27**, 794 (1962).
176. Wagner A. W.: *Chem. Ber.* **99**, 375 (1966).
177. Morgenstern J., Mayer R.: *Z. Chem.* **8**, 106 (1968).
178. Marvel C. S., Shepherd T. H., King C., Economy J., Vessel E. D.: *J. Org. Chem.* **21**, 1173 (1956).
179. Adams R., Marvel C. S.: *Org. Synth. Coll.* **I**, 504 (1964).
180. Clarke H. T., Babcock G. S., Murray T. F.: *Org. Synth. Coll.* **I**, 85 (1964).
181. Almasi L., Hantz A., Paskucz L.: *Acad. Rep. Populare Romine, Filiala Cluj, Studii Cercetari Chim.* **12**, 165 (1961); *CA* **58**, 4456 (1963).
182. Kuliev A. M., Kuliev A. B., Mamedov F. N.: *Zh. Obsch. Khim.* **doplnit**
183. Rajsner M., Seidlova V., Protiva M.: *Cesk. Farm.* **11**, 451 (1962); *CA* **59**, 2773 (1963).
184. Senear A. E., Rapport M. M., Koepfli J. B.: *J. Biol. Chem.* **167**, 229 (1947).
185. Černý J. V., Černý M., Paleček M., Procházka M. v knize *Organická synthesa* (Organikum), Academia Praha 1971, str. 574.
186. Nose A., Kudo T.: *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 1770 (1987); *CA* **108**, 94 155 (1988).
187. Mitsumori N., Suya H., Tsumura T.: *Jpn. Kokai Tokyo Koho* JP 79 100,335; *CA* **92** (1980).
188. Kurbanov K. B., Mamedova Z. A., Ahmedov Sh. T.: *Tezisy Resp. Nauchn. Konf. Molodych Uch.-Khim. Azerb.* **1974**, 86; *CA* **87**, 5553 (1977).
189. Wardell J. L. v knize *The chemistry of the thiol group*, Vol.I, str. 219, ed. S. Patai, Willey&Sons, London 1974.
190. Daneke J., Jahnke U., Pankow B., Wanzlick H.-W.: *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1271.
191. Burton H., David S. B.: *J. Chem. Soc.* **1952**, 2193.
192. Alcalay W.: *Helv.* **30**, 578 (1947).
193. Green A. G., Perkin A. G.: *J. Chem. Soc.* **83**, 1201 (1903).
194. Bernthsen A., Elkan Th.: *Ann. Chem.* **251**, 62 (1889).

195. Böhme H., Goubeaud H.-W.: *Ber.* **92**, 366 (1959).
196. Lüning U., Baumgartner H., Manthey C., Meynhardt B.: *J. Org. Chem.* **61**, 7922 (1996).
197. Jones L. R., Schumm J. S., Tour J. M.: *J. Org. Chem.* **62**, 1388 (1997).
198. Overberger C. G., Lebovits A.: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4792 (1956).
199. Castro E. A., Ureta C.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 63.