

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Jan Valach

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Ústav organické chemie a technologie

Studium kinetiky a mechanismu extruze síry z fenylothiiranů P(III)-sloučeninami  
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jan Valach**  
Osobní číslo: **C20044**  
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Téma práce: **Studium kinetiky a mechanismu extruze síry  
z fenylthiiranů P(III)-sloučeninami**  
Téma práce anglicky: **Study of kinetics and mechanism of sulfur extrusion from phenylthiiranes using P(III) compounds**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši, týkající se přípravy, reaktivity a základních vlastností derivátů thiiranu.
2. Připravte a charakterizujte alespoň 3 na benzenovém jádře substituované deriváty fenylthiiranu.
3. S použitím spektrálních metod ( $^1\text{H}$  NMR resp. UV-VIS) u připravených látek studujte jejich reakci se sloučeninami fosforu v oxidačním stupni III (trialkylfosfiny, trialkyl-fosfity) v různých rozpouštědlech.
4. Získané výsledky diskutujte v kontextu dostupné odborné literatury a zpracujte je formou závěrečné práce.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 35 stran**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:  
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Jiří Hanusek, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Studium kinetiky a mechanismu extruze síry z fenylthiiranů P(III)-sloučeninami jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2023

Jan Valach v.r.

## Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval prof. Ing. Jiřímu Hanuskovi, Ph.D. za odborné vedení, předané zkušenosti, trpělivost a cenné rady, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

Dále bych rád poděkoval Ing. Lukášovi Markovi a Ing. Pavlu Krylovi, za veškeré předané zkušenosti a rady. Rád bych také poděkoval mé rodině, jenž mi byla vždy oporou nejen při studiu.

Velké díky patří mým přátelům za veškerou podporu, bez které bych se takhle daleko nikdy nedostal.

## ANOTACE

Na základě zpracované literární rešerše byly připraveny a charakterizovány tři fenylthiirany, nesoucí v *para*-poloze benzenového jádra vodík, chlor a methylskupinu. U těchto derivátů byla spektrálně studována jejich desulfurizace tributylfosfinem v cyklohexanu a acetonitrilu. Bylo zjištěno, že rychlost desulfurizace je jen málo závislá na substituci i na polaritě použitého rozpouštědla, což potvrzuje v literatuře dříve navržený spřažený mechanismus extruze síry. Byl učiněn i nezdařený pokus o syntézu methyl-2-fenylthiiran-1-karboxylátu, který se však ukázal být příliš nestabilním a jeho desulfurizace tak vůbec nevyžadovala externí působení tributylfosfinu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Thiirany, desulfurizace, mechanismus, kinetika, P(III) sloučeniny

## ANNOTATION

Based on literature retrieval, three phenylthiiranes bearing hydrogen, chlorine and a methyl group in the *para*-position of the benzene nucleus were prepared and characterized. For these derivatives, their desulfurization reaction with tributylphosphine in cyclohexane and acetonitrile was studied using spectral methods. It was found that the rate of desulfurization is only slightly dependent on the substitution and the polarity of the solvent used, which confirms the concerted mechanism of sulfur extrusion previously proposed in the literature. An unsuccessful attempt to synthesize methyl-2-phenylthiirane-1-carboxylate was also made, but it turned out to be too unstable and its desulfurization did not require the external action of tributylphosphine at all.

## KEYWORDS

Thiiranes, desulfurization, mechanism, kinetics, P(III) compounds



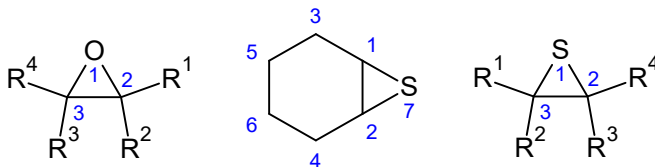
## OBSAH

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Úvod.....   | 1  |
| 2     | Teoretická část .....                               | 2  |
| 2.1   | Vlastnosti.....                                     | 2  |
| 2.2   | Reaktivita .....                                    | 3  |
| 2.2.1 | Polymerace.....                                     | 3  |
| 2.2.2 | Reakce spojené s otevřením kruhu .....              | 4  |
| 2.2.3 | Desulfurizační reakce .....                         | 5  |
| 2.3   | Příprava derivátů thiiranu.....                     | 12 |
| 2.3.1 | Přípravy vycházející z oxiranů .....                | 12 |
| 2.3.2 | Syntézy vycházející z karbonylových sloučenin ..... | 12 |
| 2.4   | Výskyt thiiranů v přírodě .....                     | 14 |
| 2.5   | Použití .....                                       | 16 |
| 2.5.1 | Biologicky aktivní látky.....                       | 16 |
| 2.5.2 | Využití v průmyslu .....                            | 18 |
| 3     | Experimentální část.....                            | 19 |
| 3.1   | Substráty a činidla .....                           | 19 |
| 3.2   | Syntéza sloučenin.....                              | 19 |
| 3.2.1 | Syntéza výchozích látek.....                        | 21 |
| 3.2.2 | Syntéza fenylthiiranů .....                         | 24 |
| 3.3   | Kinetická měření .....                              | 25 |
| 4     | Diskuse a výsledky .....                            | 27 |
| 4.1   | Syntéza výchozích látek .....                       | 27 |
| 4.2   | Syntéza fenylthiiranů .....                         | 28 |
| 4.2.1 | Optimalizace syntéz thiiranů 2a-c.....              | 30 |
| 4.3   | Měření kinetiky desulfurizace.....                  | 31 |
| 5     | Závěr .....   | 36 |
| 6     | Použitá literatura .....                            | 37 |

# 1 Úvod

Thiirany jsou tříčlenné nasycené heterocyklické sloučeniny, které obsahují jeden atom síry. Stejně jako ostatní organické sloučeniny síry, tak i thiirany vykazují nepříjemný zápach a díky vnitřnímu pnutí cyklu se jedná o poměrně reaktivní sloučeniny.<sup>1</sup>

Název thiiran je odvozen z *Hantzschova-Widmanova* systému názvosloví heterocyklů, avšak ve starší literatuře se lze setkat i s názvem episulfid, který vznikl po vzoru analogických kyslíkatých derivátů, epoxidů. Ačkoliv je termín episulfid z dnešního pohledu poněkud zastaralý a organizace IUPAC doporučuje termín thiiran, tak se často u složitějších sloučenin obsahující strukturu thiiranu stále používá přípona „-episulfid“, nebo předpona „epithio-“, což v některých případech vede ke zjednodušení názvů. Příkladem této úpravy názvosloví může být například molekula 7-thiabicyklo[4.1.0]heptanu, kterou lze alternativně nazvat jako cyklohexen episulfid, nebo jako 1,2-epithiocyklohexan.<sup>2-4</sup> Číslování thiiranového cyklu začíná na atomu síry, avšak pokud se ve struktuře nachází kondenzované cykly, tak číslování začíná na atomu uhlíku společném oběma cyklům (**Obrázek 1**).



**Obrázek 1** - Vzorec tetrasubstituovaného oxiranu, 7-thiabicyklo[4.1.0]heptanu a tetrasubstituovaného thiiranu.

Obecně lze konstatovat, že struktura thiiranového cyklu vykazuje potenciál pro praktické využití ve farmacii, lékařství, ale i potravinářství nebo zemědělství. Řada sloučenin obsahující thiiranový cyklus totiž vykazuje cytotoxickou aktivitu, protirakovinné účinky a zároveň byly u některých derivátů zjištěny i inhibiční účinky některých druhů peptidáz.<sup>5-6</sup>

## 2 Teoretická část

### 2.1 Vlastnosti

Typickou vlastností thiiranů je jejich nízká stabilita, která se však mění se substitucí.<sup>7</sup> Ta se dá snadno vysvětlit díky vnitřnímu pnutí vazeb v cyklu, které je však nižší, než je tomu u oxiranu nebo aziridinu.<sup>4</sup> Projevem nízké stability thiiranů je jejich samovolná polymerizace, která probíhá snadněji než u analogických oxiranů.<sup>1</sup> Tento fakt komplikuje skladování thiiranů, a tudíž jsou thiirany většinou komerčně nedostupné.

Délky vazeb a úhly<sup>8</sup> mezi atomy v nesubstituovaném thiiranovém kruhu jsou následující: vazba C–C 1,492 Å, C–S 1,819 Å, C–H 1,078 Å, úhel mezi vodíky na uhlíku činí 116° a vnitřní úhel na síře činí 68°48', avšak tento úhel závisí i na dalších substituentech v molekule.<sup>1</sup>

Běžně se jedná o kapaliny a oleje s relativně vysokou viskozitou a nepříjemným zápachem. V porovnání s oxirany mají analogické thiirany vždy vyšší bod varu, což souvisí s jejich větší molekulovou hmotností.<sup>9</sup>

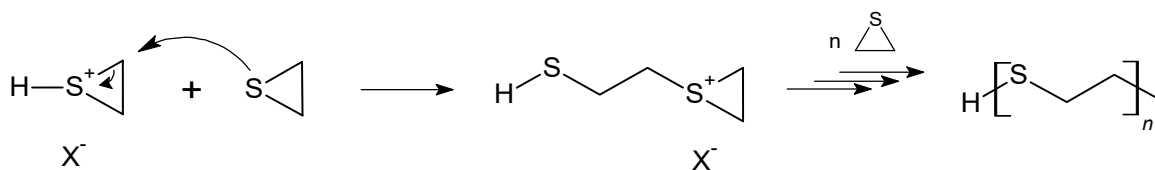
## 2.2 Reaktivita

Prakticky všechny reakce thiiranů jsou spojeny s otevřením kruhu, stejně jako je tomu u analogických tříčlenných heterocyklických sloučenin (oxiranů, aziridinů). Běžné jsou zejména výše zmíněné polymerace, reakce zahrnující atak elektrofilu na atom síry, atak nukleofilu na atom síry nebo atak nukleofilu na atom uhlíku.

### 2.2.1 Polymerace

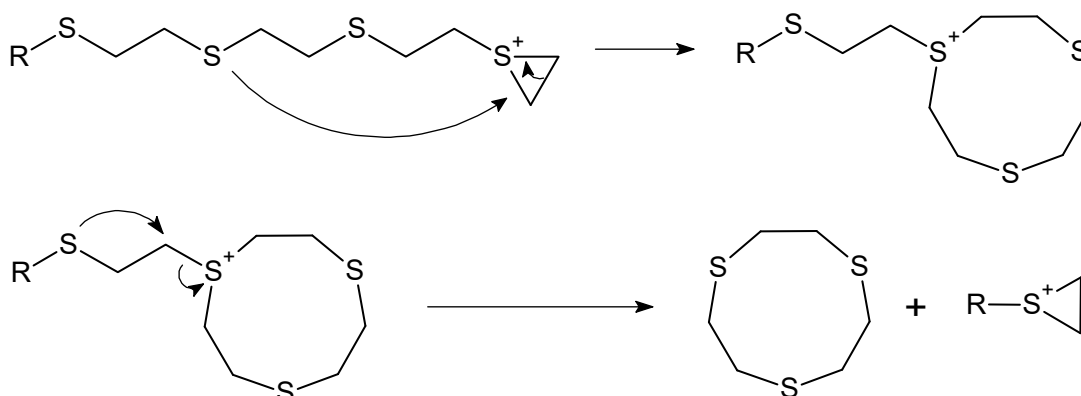
Thiirany, obdobně jako oxirany, podléhají polymeraci, která v jejich případě probíhá samovolně a je iniciována působením běžného světla nebo pokojové teploty. Může probíhat kationtovým i aniontovým mechanismem.

Kationtový mechanismus je iniciován například kyselinami. V propagačním kroku (**Schéma 1**) dochází ke vzniku thiiraniového iontu, který je následně atakován další molekulou thiiranu.



*Schéma 1 - Propagační krok kationtového mechanismu polymerace thiiranu.*

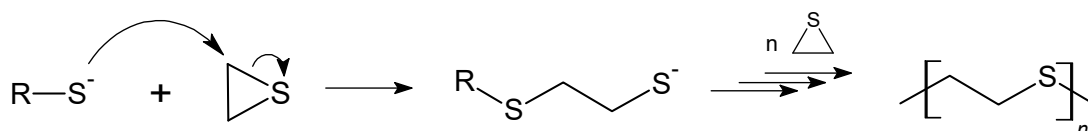
V terminačním kroku dochází ke vzniku různě velkých cyklických oligomerů, které vznikají i po zreagování všech monomerů (**Schéma 2**). Produktem kationtové polymerace thiiranů je tedy směs polymerů o nízké molekulové hmotnosti, dimerů a oligomerů.<sup>10,7</sup>



*Schéma 2 - Vznik cyklického oligomeru v terminačním kroku polymerace thiiranu.*

Aniontový mechanismus je iniciován přítomností báze, v praxi se například používají alkoholáty kovů. Propagační krok (**Schéma 3**) není stereoselektivní, tudíž z nesymetrických

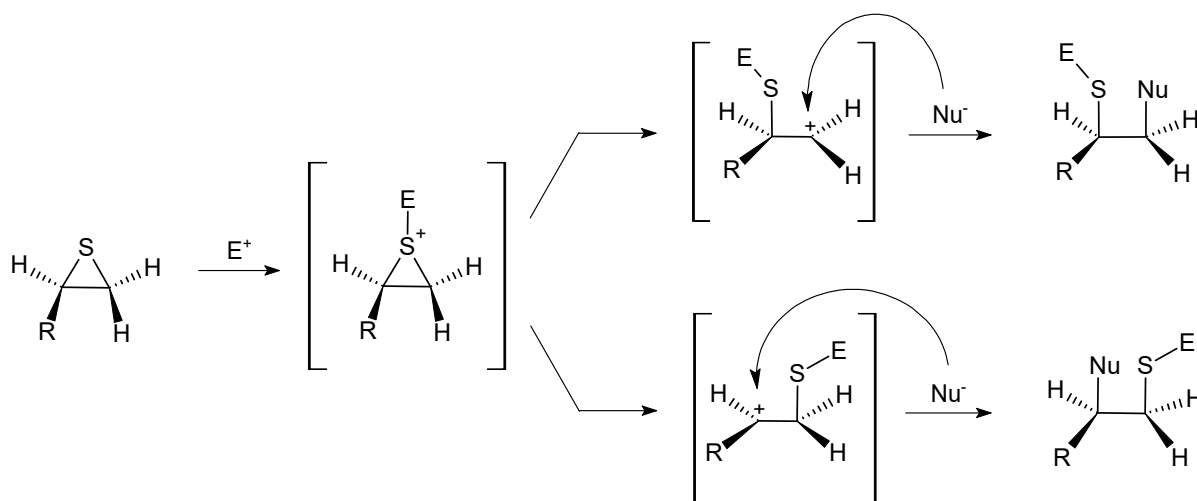
thiiranů vzniká ataktická struktura polymeru.<sup>11</sup> Zároveň se jedná o takzvaně živou polymeraci (angl. living polymerization), což je zvláštní typ polymerace, při které nedochází k terminačním krokům, a tudíž aktivní centrum zůstává stále aktivní i po vyčerpání monomerů. Přídavkem dalšího množství monomerů (zde thiiranu) lze docílit polymeru o definované molekulové hmotnosti.<sup>12</sup>



*Schéma 3 - Propagační krok aniontového mechanismu.*

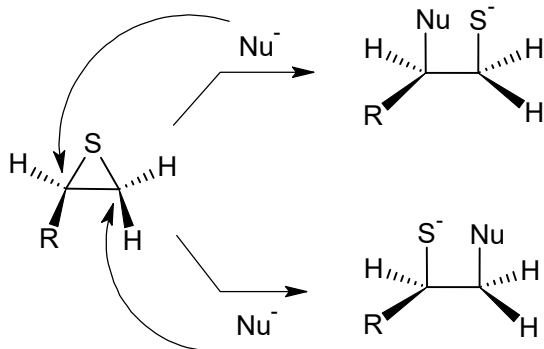
## 2.2.2 Reakce spojené s otevřením kruhu

Atom síry může být atakován elektrofilní částicí za vzniku nestabilní thiiraniové soli, která následně rychleji reaguje s nukleofilem (**Schéma 4**) než s další molekulou thiiranu (viz kationtová polymerace výše).<sup>1,3,4</sup> U nesymetrických thiiranů mohou vznikat formálně dva produkty, jejichž zastoupení je závislé na stabilitě možného karbokationtu, který je stabilizován indukčním a mesomerním efektem připojených substituentů (analogie *Markovnikovova* pravidla). Elektrofilem může být například  $H^+$  iont, který však současně iniciuje polymerizační reakce, popsané v předchozí kapitole.



*Schéma 4 - Mechanismus elektrofilní adice na thiiran.*

Zároveň se thiiranový cyklus může otevírat reakcí se samotnými nukleofily. Nukleofil atakuje jeden ze dvou atomů uhlíku v cyklu (**Schéma 5**) za současného odštěpení thiolátu. Atakován je zpravidla méně stericky stíněný uhlík thiiranového cyklu. Vzniklý thiolátový aniont následně opět může iniciovat nežádoucí polymeraci.



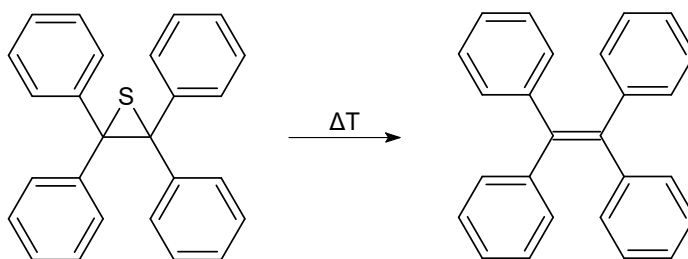
*Schéma 5 - Mechanismus nukleofilní adice na thiiran.*

S thiirany tedy může reagovat celá řada sloučenin jako jsou například amoniak a aminy<sup>13,14</sup>, alkoholy a alkoholáty<sup>15</sup>, thiohy<sup>16,17</sup>,  $\text{LiAlH}_4$ <sup>18</sup>,  $\text{CS}_2$  za vzniku 1,3-dithiolan-2-thionu<sup>19</sup>, halogenvodíky<sup>20</sup> a halogeny<sup>4</sup>, karboxylové kyseliny<sup>21</sup>, acylhalogenidy<sup>22</sup>, ale i další.<sup>1,3,4</sup>

## 2.2.3 Desulfurizační reakce

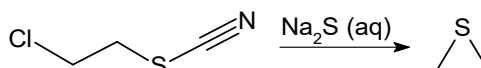
### 2.2.3.1 Historický vývoj desulfurizací thiiranu

Thiirany jsou sloučeniny známé již více než sto let. V roce 1916 němečtí autoři *Staudinger* a *Pfenninger* zmínili syntézu tetrafenylethylen sulfidu a jeho termický rozklad na tetrafenylethen a síru (**Schéma 6**).<sup>23</sup> O čtyři roky později (1920) publikoval *Staudinger* detailnější popis této reakce.<sup>24,25</sup>



*Schéma 6 - Termická desulfurizace tetrafenylethylen sulfidu (Staudinger, 1916).*

V témže roce *Delépin* poprvé připravil samotný thiiran, který syntetizoval reakcí 2-chlorethylthiokyanátu se sulfidem sodným (**Schéma 7**).<sup>25,26</sup>

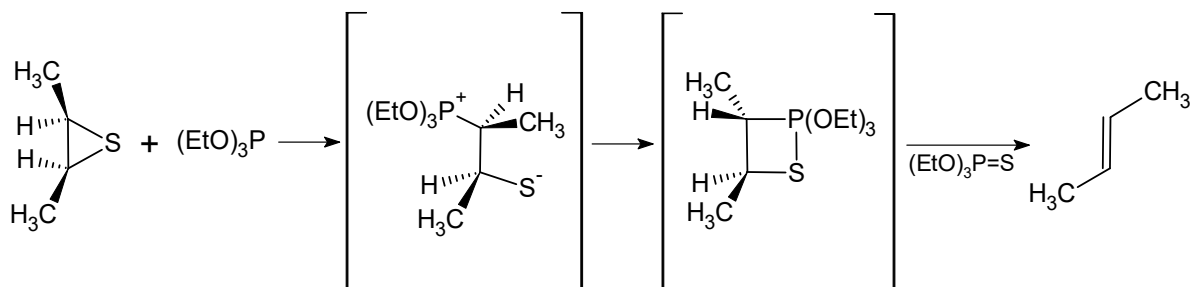


*Schéma 7 - Syntéza thiiranu z 2-chlorethyl thiokyanatanu (Delépin, 1920).*

Zájem o možné technické použití thiiranů nastartovalo publikování patentu v roce 1934, když autoři *Dachlauer* a *Jackel* popsali snadnou metodu syntézy thiiranů vycházející

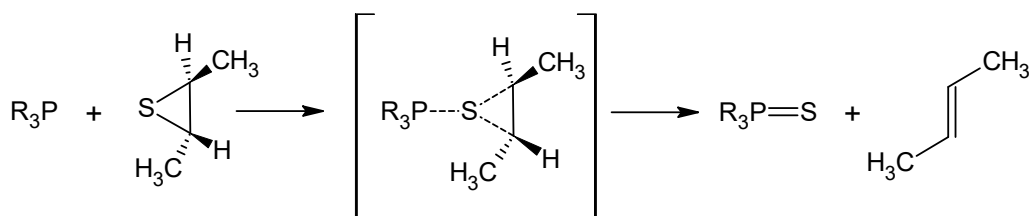
z epoxidů.<sup>27</sup> Další studie probíhaly mezi léty 1949 až 1952, kdy *Culvenor* a *Davies* studovali syntézy thiiranů a zároveň pozorovali jejich schopnost podléhat polymerizačním reakcím.<sup>28</sup>

V roce 1958 se *Neureiter* a *Bordwell* začali zabývat desulfurizací thiiranů pomocí fenyllithia a triethyl-fosfitu.<sup>29</sup> Jejich zájem o stereochemii této reakce vyplynul z poznatku, že reakce 1-chlor-2-(ethylsulfonyl)ethanu s bazí poskytuje stereoselektivně *cis*-but-2-en. Ve své studii provedli desulfurizace nezávisle připraveného *cis*-2,3-dimethylthiiranu a *trans*-2,3-dimethylthiiranu pomocí triethyl-fosfitu a zjistili, že se tato reakce jeví jako stereospecifická, kdy z *cis*-2,3-dimethylthiiranu vzniká z 99 % *cis*-but-2-en, a z *trans*-2,3-dimethylthiiranu vzniká z 99 % *trans*-but-2-en. Tento výsledek však vylučuje možnost mechanismu zahrnujícího nukleofilní atak fosforu na uhlík, jak tomu je u analogických epoxidů, jelikož tato reakce by poskytla produkty s opačnou konfigurací (**Schéma 8**). Mechanismus desulfurizace tak může probíhat pouze nukleofilním atakem fosforu na atom síry (**Schéma 9**).



**Schéma 8** - Vyvrácený mechanismus desulfurizace thiiranů, který by zahrnoval inverzi konfigurace (*Neureiter*, 1958).

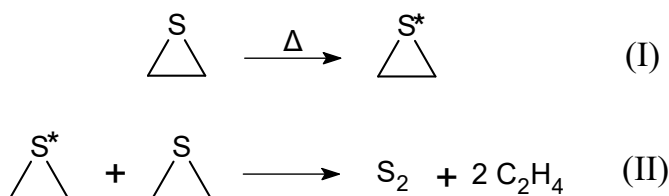
Po zveřejnění výsledků práce *Neureitera* a *Bordwella* se stejnou problematikou zabývali *Denney* a *Boskin*<sup>30</sup>, kteří studovali kinetiku těchto desulfurizací s úmyslem získat další informace o mechanismu této reakce. Závěrem jejich studie je tvrzení, že desulfurizace thiiranů probíhají přes tranzitní stav, nesoucí jen velmi malý nebo dokonce žádný náboj (**Schéma 9**).



**Schéma 9** - Navrhovaný mechanismus desulfurizace thiiranů s retencí konfigurace (*Denney*, 1960).

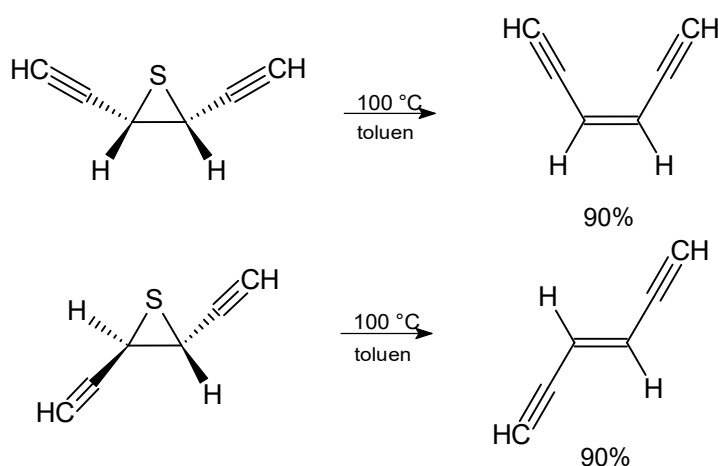
V další kinetické studii, kterou v roce 1968 publikovali *Lown*, *Sandhu* a *Gunning*, byl studován mechanismus termické desulfurizace thiiranu.<sup>31</sup> Návrh mechanismu vycházel ze

zjištění kinetiky 1. řádu, avšak počítal s reakcí dvou molekul thiiranu za vzniku molekuly  $S_2$  a dvou molekul ethenu (**Schéma 10**). Detailní průběh reakce pak měl zahrnovat vznik excitované molekuly thiiranu (I), která reaguje s další, neexcitovanou, molekulou thiiranu (II). Potvrzen byl i stereospecifický charakter reakce, který odpovídá výsledkům předchozí *Neureiterovy* studie z roku 1958.



**Schéma 10** - Mechanismus termického rozkladu thiiranu (Lown, 1968).

V roce 1973 byla publikována studie *Vollhardta* a *Bergmana*<sup>32</sup>, kteří zjistili, že desulfurizace thiiranů na počátku řídí kinetikou 2. řádu, avšak v průběhu reakce se její průběh změní na reakci 1. řádu. Konkrétními substráty pro desulfurizace byly *cis*- a *trans*-2,3-diethynylthiiran (**Schéma 11**) a reakce probíhala při 100 °C v toluenu. Za těchto podmínek bylo zjištěno, že z 90 % vzniká produkt s identickou konfigurací jako u reaktantu. V případě zvýšení teploty na 395 °C (reakce v plynné fázi) byl pozorován pokles stereoselektivity a oba izomery vznikaly v poměru 4:3 (*trans*:*cis*). Tento výsledek znamená, že desulfurizace thiiranů (minimálně v některých případech) může probíhat komplikovanějším mechanismem, než je prostá cheletropní extruze síry.

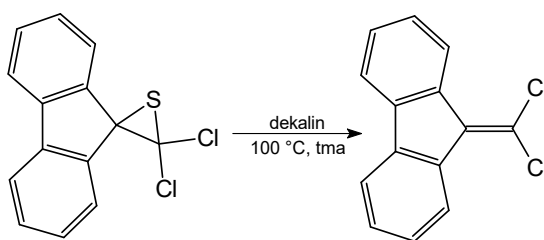


**Schéma 11** - Desulfurizace izomerů 2,3-diethynylthiiranu v kapalně fázi (*Vollhardt*, 1973).

Ke stejnému závěru došli v roce 1985 autoři *Lutz* a *Biellmann*<sup>33</sup>, kteří studovali desulfurizaci 3',3'-dichlorospiro[fluoren-9,2'-thiiranu] v dekalinu při teplotě 100 °C (**Schéma 12**). Jejich práce také zmiňuje vliv přidavku různých sloučenin na kinetický průběh reakce.

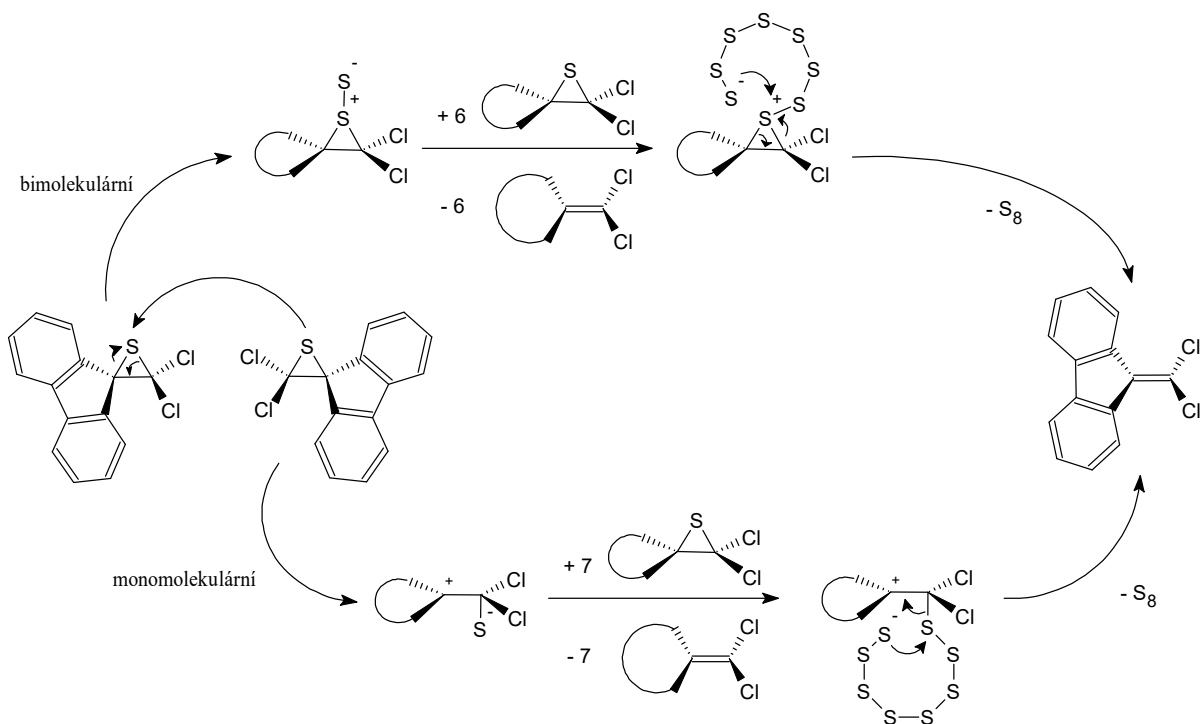


Přídavek molekulární síry nebo methyl(oktadekanyl)thioetheru vykazoval pouze malý vliv, kdežto přídavek trioktylfosfinu vedl k enormnímu zvýšení rychlosti desulfurizace. Ve své práci tvrdí, že desulfurizace thiiranu neprobíhá kinetikou prvního řádu a zároveň dochází k indukční periodě, která je výraznější při vyšších koncentracích thiiranu. Zároveň spekulují nad existencí intermediátu, který atakuje atom síry thiiranu za vzniku alkenu. Intermediát atakuje atom síry a následně reaguje s další molekulou thiiranu. Strukturu tohoto intermediátu se jim však nepodařilo objasnit, ale v případě přídavku methyl(oktadekanyl)thioetheru vyloučili strukturu obsahující polysulfid navázaný na atom síry v thiiranu.



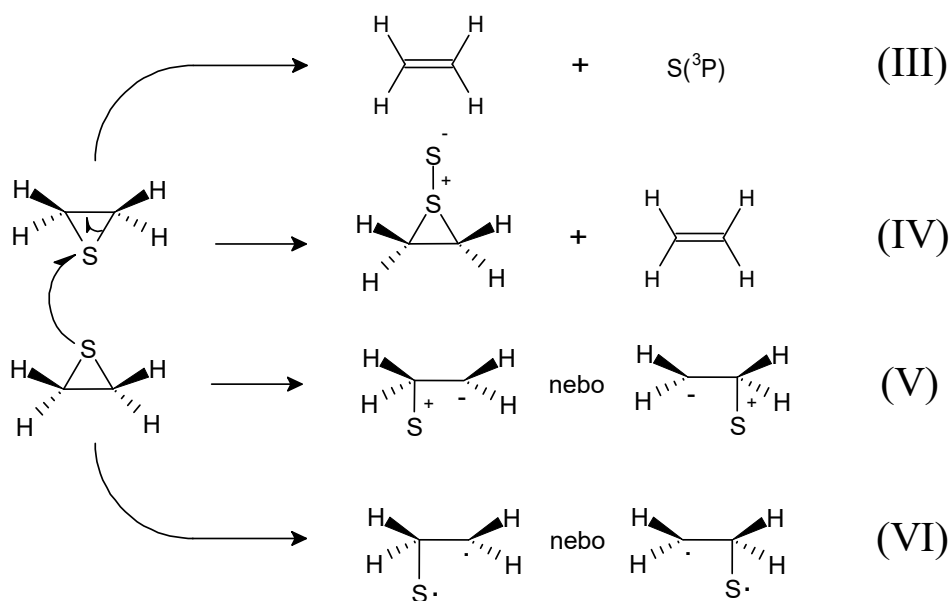
**Schéma 12** - Desulfurizace 3',3'-dichlorospiro[fluoren-9,2'-thiiranu] (Lutz, 1985).

Na stejném derivátu thiiranu v roce 1992 a 1993 zkoumali autoři *Chew* a *Harpp* kinetiku desulfurizace a navrhli její možný mechanismus.<sup>34,35</sup> V jejich práci byla zkoumána kinetika v celkem 12-ti různých rozpouštědlech, vždy při teplotě 80 °C. S rostoucí polaritou rozpouštědla se zvyšovala i rychlostní konstanta reakce, z čehož bylo usuzováno na dipolární mechanismus. Také bylo zjištěno, že pokud desulfurizace probíhá při nízkých koncentracích thiiranu, reakce probíhá monomolekulárním mechanismem, ale pokud probíhá při vysokých koncentracích, tak je preferován bimolekulární mechanismus. Navrhli tedy dva možné mechanismy, kdy u obou dochází k prodlužování řetězce atomů síry na jedné molekule thiiranu. S každým dalším krokem se naváže další atom síry do řetězce a uvolní se korespondující alken. Takto probíhá prodlužování do doby, dokud počet atomů síry v řetězci nedosáhne osmi, kdy nastane finální krok, ve kterém se uvolní cyklická molekula síry S<sub>8</sub> (**Schéma 13**). Zároveň ve své studii vyloučili možnost radikálního mechanismu přídavkem radikálových inhibitorů (acetanilid a styren), které průběh reakce nijak neovlivnily.



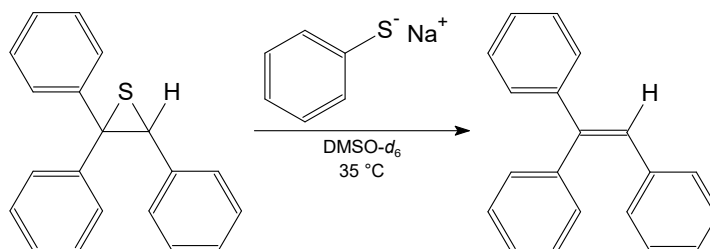
**Schéma 13** - Monomolekulární a bimolekulární mechanismus desulfurizace thiiranů (Chew, 1993).

Poměrně rozsáhlou teoretickou studii publikovali v roce 2002 autoři *Stuedel* a *Wong*, ve které na základě *ab initio* výpočtů navrhli možné reakční cesty pro desulfurizační reakce thiiranů.<sup>36</sup> Uvažují zde nad celkem čtyřmi možnými reakčními cestami: prostou extruzí síry (III), vznikem řetězce síry na molekule thiiranu (IV), vznikem zwitteriontů (V) a nebo vznikem biradikálů (VI) (**Schéma 14**). Na základě výpočtů byla i v této práci vyloučena možnost prosté extruze<sup>31</sup>, jelikož naměřená Gibbsova aktivační energie je mnohem nižší, než teoretická reakční entalpie desulfurizace ( $\Delta H_{298}^0 = 247$  kJ/mol). Ze získaných výpočtů bylo zjištěno, že prodlužování řetězce síry je energeticky nejvýhodnější reakční cestou. Vznik thiiran-*S*-sulfidu a jeho následný rozklad na ethen a molekulu  $S_2$  podle provedených výpočtů vyžaduje pouze 139 kJ/mol, což je mnohem menší energie v porovnání s energiemi potřebnými pro heterolytické (225 kJ/mol) nebo homolytické (212 kJ/mol) otevření kruhu. Řetězec síry na molekule thiiran-*S*-sulfidu se může prodlužovat reakcí s další molekulou thiiranu, jelikož hodnota Gibbsovy aktivační energie pro takovou elongaci činí pouze 10 kJ/mol. Autoři nakonec došli k závěru, že dochází k uvolnění  $S_2$  z molekuly thiiran-*S*-sulfidu nebo dochází k jeho bimolekulární reakci s další molekulou thiiranu za uvolnění odpovídajícího počtu molekul ethenu a molekuly  $S_3$ , případně  $S_4$ . Vznik cyklické molekuly  $S_8$  pak byl vysvětlen dimerizací  $S_2$  na  $S_4$  a následným spojením dvou  $S_4$  v molekulu  $S_8$ .<sup>37,38</sup>



**Schéma 14** - Reakční cesty desulfurizace thiiranu u nichž byly provedeny ab initio výpočty (Stuedel, 2002).

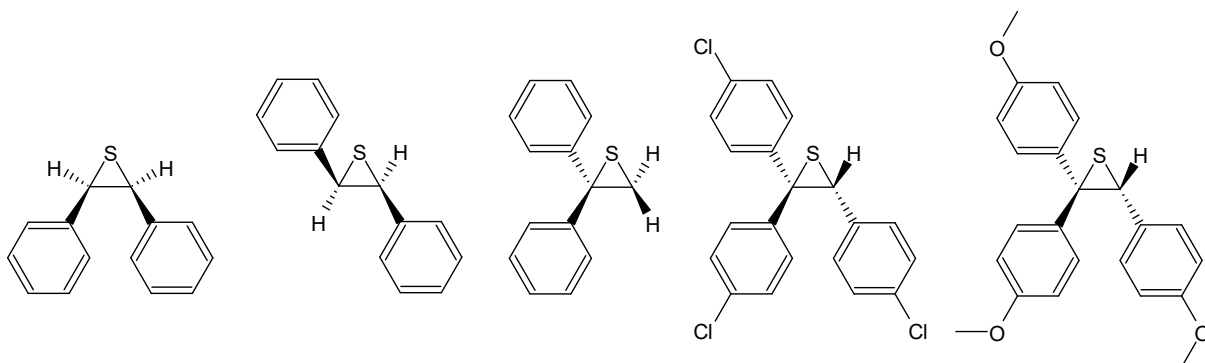
Poměrně rozsáhle studoval vliv katalyzátoru na kinetiku desulfurizačních reakcí Huisgen.<sup>39</sup> V jeho práci je nejvíce prostoru věnováno desulfurizaci 2,2,3-trifenylthiiranu při teplotě 35 °C v prostředí deuterovaného dimethylsulfoxidu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) katalyzovanou thiofenolátem sodným (**Schéma 15**).



**Schéma 15** - Desulfurizace katalyzovaná thiofenolátem sodným (Huisgen, 1998).

Kinetika této reakce byla studována za podmínek pseudoprvního řádu (koncentraci katalyzátoru lze považovat za konstantní). Rychlost reakce je zpočátku velká (44 % výchozího thiiranu zreagovalo během necelé minuty) a následně klesá. Přídavek síry k thiofenolátu před zahájením vlastní reakce eliminuje počáteční, velmi rychlou fázi desulfurizace. Důsledek zpomalení reakce je tak přisuzován vzniku polysulfidů reakcí thiolátu se vznikající sírou. Zároveň bylo zjištěno, že (poly)thiofenolát se chová jako katalyzátor, který výrazně urychluje rychlost desulfurizace, a to až 700 000krát. Kromě katalýzy thiofenolátem sodným, byly zdokumentovány i katalytické aktivity sulfidu sodného (Na<sub>2</sub>S) a tetrasulfidu sodného (Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub>), u nichž byla pozorována dvakrát vyšší rychlost desulfurizace, než v případě polythiofenolátu sodného.

Ve stejném článku je i zmíněna disertační práce (Pröbstl, 1988), ve které jsou popsána měření i na jiných derivátech (Schéma 16). V porovnání s původní molekulou dosahuje nejvyšší rychlosti desulfurizace *cis*-2,3-difenylthiiran, který reaguje přibližně 240krát rychleji. Molekula *trans*-2,3-difenylthiiranu reagovala 12krát rychleji a molekula 2,2-difelythiiranu 80krát rychleji než 2,2,3-trifenylythiiran. Za zmínku stojí i změna rychlosti reakce vlivem substituce, kdy molekula 2,2,3-(4-chlorfenyl)thiiranu reagovala 20krát rychleji a molekula 2,2,3-(4-methoxyfenyl)thiiranu 4krát pomaleji.

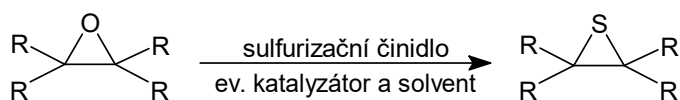


**Schéma 16** - Deriváty thiiranů, použité pro zjištění vlivu substituce na desulfurizaci (Pröbstl, 1988).

## 2.3 Příprava derivátů thiiranu

### 2.3.1 Přípravy vycházející z oxiranů

Nejrozšířenější metoda přípravy vychází z odpovídajících oxiranů, které se reakcí s vhodným činidlem převedou na thiirany záměnou atomu kyslíku za síru (**Schéma 17**). Mezi běžně používaná sulfurizační činidla patří thiomocovina<sup>40</sup>, *N,N*-dimethylthioformamid<sup>41</sup>, sulfid fosforečný<sup>42</sup>,  $\text{NH}_4\text{SCN}$ <sup>43</sup>,  $\text{NaSCN}$ <sup>44</sup> nebo  $\text{KSCN}$ <sup>45</sup>. Poměrně rozšířená je také katalýza pomocí řady různých sloučenin, jako je například  $\text{RuCl}_3$ <sup>46</sup>,  $\text{BiCl}_3$ <sup>47</sup>,  $\text{SbCl}_3$ <sup>48</sup>,  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ <sup>49</sup>,  $\text{Bi}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ <sup>50</sup>, 2,4,6-trichlor-1,3,5-triazin<sup>51</sup>,  $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$ <sup>52</sup>,  $\text{TiO}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$ <sup>53</sup>,  $\text{TiCl}_3(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ <sup>53</sup>,  $\text{Mg}(\text{HSO}_4)_2$ <sup>54</sup>,  $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ <sup>55</sup>,  $\text{LiBF}_4$ <sup>56</sup>,  $(\text{COOH})_2$ <sup>57</sup>,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ <sup>41</sup>,  $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_4$ <sup>58</sup> a řada dalších. Syntézy se provádí bez solventu<sup>43,51</sup>, nebo se solventem, kterým je například acetonitril<sup>46</sup>, methanol<sup>59</sup>, ethanol<sup>60</sup>, voda<sup>61</sup>, 1,2-dichlorethan<sup>41</sup>, cyclohexan<sup>62</sup>, tetrahydrofuran<sup>63</sup> nebo dichlormethan<sup>64</sup>.

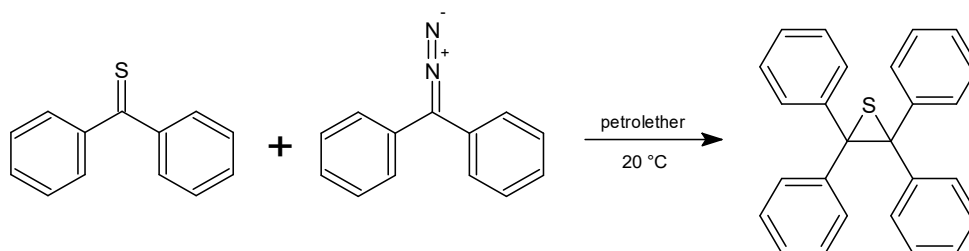


R: H, alkyl, cykloalkyl, aryl, halogen

**Schéma 17** - Obecné schéma přípravy thiiranů vycházející z oxiranů.

### 2.3.2 Syntézy vycházející z karbonylových sloučenin

Substituované thiirany lze připravit z diazosloučenin. Tento, vůbec nejstarší způsob přípravy thiiranů byl poprvé popsán v letech 1916 až 1920 *Staudingerem*, při syntéze tetrafenylthiiranu (tetrafenylethylen sulfidu) (**Schéma 18**).<sup>23,24</sup>

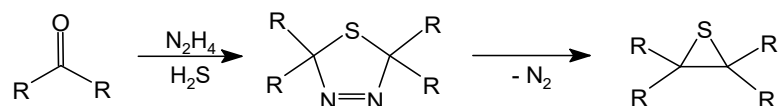


**Schéma 18** - Příklad přípravy thiiranů vycházející z thiokarbonylových sloučenin (*Staudinger, 1920*).

Z hlediska mechanismu je zde důležitý vznik karbenu, který vzniká odštěpením molekuly dusíku z diazosloučeniny. Tento karben následně reaguje se sírou, za vzniku difenylthioketonu, který posléze reaguje s další molekulou diazosloučeniny za vzniku

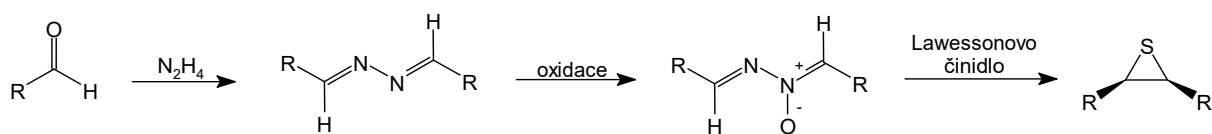
odpovídajícího thiiranu.<sup>65</sup> Zdrojem karbenu pro syntézu thiiranů mohou být například i Grignardova činidla.<sup>66</sup>

V 70. letech nezávisle na sobě popsali autoři *Kellogg*<sup>67</sup> a *Barton*<sup>68</sup> metodu přípravy vycházející z reakce hydrazinu, sulfanu a karbonylové sloučeniny za vzniku 1,3,4-thiadiazolidinu, který při zahřátí uvolňuje molekulu dusíku za vzniku thiiranu (**Schéma 19**). Tato reakce je na počest autorů známá jako *Bartonova-Kelloggova reakce*.



**Schéma 19** - Reakční schéma Bartonovy-Kelloggovy reakce.

Thiirany lze také připravit reakcí *Lawessonova* činidla s azin-*N*-oxidy (**Schéma 20**). Azin-*N*-oxid se připraví oxidací azinu, který vzniká kondenzací aldehydu s hydrazinem. Velkou výhodou této přípravy je její stereoselektivita, kdy téměř výhradně vzniká *cis*-derivát thiiranu.<sup>69</sup>

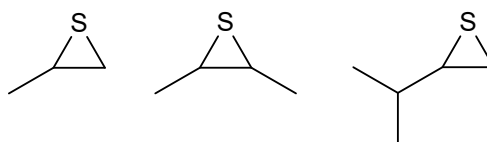


**Schéma 20** - Příprava thiiranů vycházející z azin-*N*-oxidu.

## 2.4 Výskyt thiiranů v přírodě

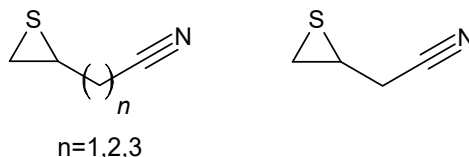
Strukturní motiv thiiranu se v přírodních sloučeninách vyskytuje vzácněji než motiv oxiranového kruhu. Přesto lze několik málo přirozeně se vyskytujících sloučenin se strukturou thiiranu nalézt. Mezi tyto látky se řadí jak jednoduché sloučeniny (2-methylthiiran), tak i složitější struktury, například cyklický ether Acanthiofolicin.

Řada jednoduchých sloučenin, obsahujících thiiranový cyklus byla objevena v olejích rostlin rodu česneků (*Allium*) pomocí techniky GC-MS. Mezi tyto sloučeniny se řadí samotný thiiran, 2-methylthiiran, 2,3-dimethylthiiran a 2-isopropylthiiran (**Obrázek 2**). 2-methylthiiran byl také nalezen v cibuli zimní (*Allium fistulosum*).<sup>70</sup>



**Obrázek 2** - Vzorec 2-methylthiiranu, 2,3-dimethylthiiranu a 2-isopropylthiiranu.

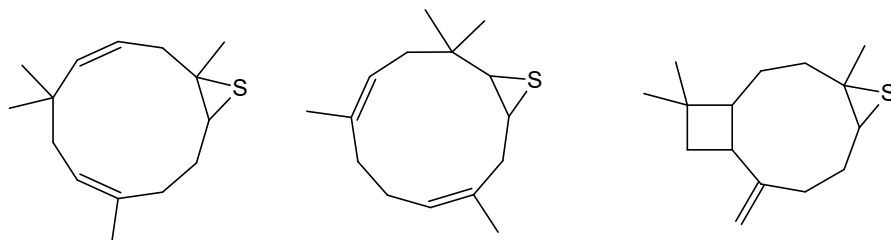
V extraktu z listů rostlin rodu brukev (*Brassica*), například z hlávkového zelí (*Brassica oleracea* convar. *capitata*), byly nalezeny 1-kyanepithioalkany.<sup>71</sup> Nejrozšířenějším z nich je 2-(thiiran-2-yl)acetonitril (**Obrázek 3**), který vzniká hydrolyzou Sinigrinu v přítomnosti epithiospecifikačních proteinů, což jsou proteiny umožňují vznik thiiranové struktury.<sup>72</sup> Sinigrin se řadí mezi glukosináty, což jsou sírné glykosidy a vystupují jako sekundární metabolity některých rostlin k ochraně před býložravci.<sup>73</sup> Pokud dojde k narušení buněčné stěny rostlin, dojde k reakci Sinigrinu s enzymem *myrozinázou* za vzniku thiohydroximát-*O*-sulfonátu, který se dle podmínek transformuje na řadu sloučenin. V malé míře může reagovat s epithiospecifikačními proteiny, s kterými mohou dát vzniku thiiranům s nitrilovou skupinou na postranním řetězci.<sup>74,75</sup> Společně s allylithioalkany se podílí na typické ostré a hořké chuti a aroma hlávkového zelí, ale i jiných příbuzných potravin.<sup>71,72,76,77</sup>



**Obrázek 3** - Vzorec 1-kyanoepithioalkanů a 2-(thiiran-2-yl)acetonitrilu.

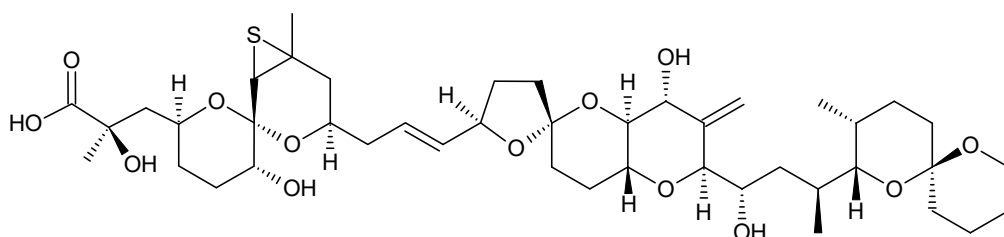
V esenciálních olejích chmelu otáčivého (*Humulus lupulus*) byla nalezena řada sloučenin, které obsahují atom síry. Většinou se jedná o dialkyl polysulfidy nebo methyl thioestery, ale v malém měřítku byly detekovány seskviterpeny humulen-1,2-episulfid,

humulen-4,5-episulfid a karyofylen-4,5-episulfid (**Obrázek 4**).<sup>78,79</sup> Všechny tyto sloučeniny mají také antineoplastické účinky a inhibují některé enzymy.<sup>70</sup>



**Obrázek 4** - Vzorce humulen-1,2-episulfidu, humulen-4,5-episulfidu a karyofylen-4,5-episulfidu.

K dalším složitějším molekulám obsahujícím thiiranový kruh patří například již dříve zmíněný Acanthiofolicin (**Obrázek 5**), což je 9,10-epithio derivát okadaové kyseliny. Jedná se o toxin mořské houby *Pandaros acanthifolium*, který vykazuje zejména inhibiční účinky vůči fosfatázám<sup>80</sup> a zároveň vykazuje schopnost inhibovat bujení rakovinných buněk a antibiotické účinky.<sup>81</sup>



**Obrázek 5** - Vzorec Acanthiofolicinu.



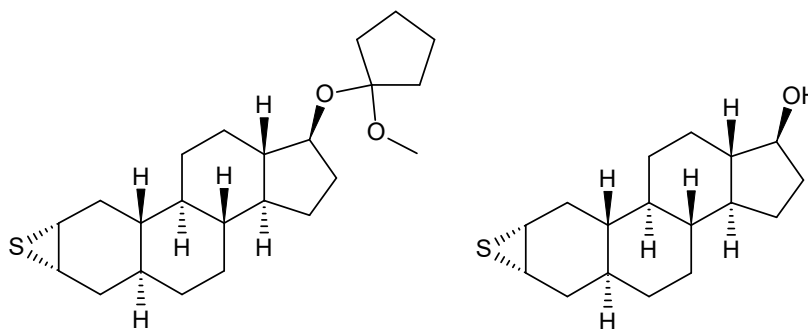
## 2.5 Použití

Jak bylo zmíněno výše, thiirany vykazují řadu potenciálně využitelných biologických aktivit. Nadějně jsou například molekuly s protirakovinnými a inhibičními účinky, které se již používají nebo se zkoumá možnost jejich aplikace v praxi. Zároveň je zkoumáno možné využití sloučenin thiiranu v průmyslu jakožto biodegradabilních průmyslových maziv nebo polymerů.

### 2.5.1 Biologicky aktivní látky

#### 2.5.1.1 Antineoplastika

Účinek vůči rakovinným buňkám vykazují jak přírodní, tak i syntetické sloučeniny s thiiranovým skeletem.<sup>70</sup> Příkladem jsou syntetické epithiosteroidy, kterých je známo více než 300. Největší zájem je věnován 2,3-epithiosteroidům, které vykazují například inhibici gonadotropních hormonů nebo brání zahníždění vajíčka v procesu oplodnění. Neznámější jsou léčiva Mepitiostan a Epithiostanol (**Obrázek 6**), která byla objevena již v 60. letech 20. století. Obě léčiva selektivně působí proti rakovinným buňkám a také jako antagonisté estrogenu. Epithiostanol, resp. jeho proléčivo Mepitiostan, se používají při léčbě rakoviny prsu a gynekomastie, tj. benigního zvětšení mužských prsou.<sup>82-84</sup>

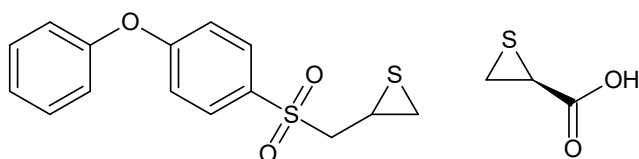


**Obrázek 6** - Vzorec léčiv Mepithiostanu a Epithiostanolu.

#### 2.5.1.2 Inhibitory peptidáz

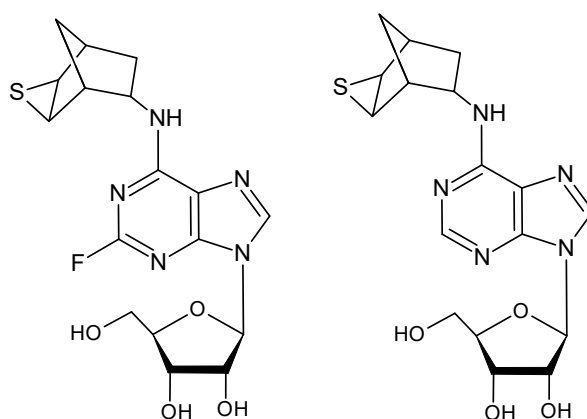
U celé řady sloučenin s thiiranovým skeletem byla prokázána jejich schopnost inhibovat některé druhy peptidáz.<sup>85</sup> Například 2-(((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)methyl)thiiran (běžně označován SB-3CT) vykazuje významnou a selektivní inhibici gelatináz ze skupiny metalloproteináz, které se nachází v matrixu buněk. Zájem o tyto enzymy vzrostl v ten moment, kde se poukázalo na možnou spojitost mezi jejich biologickou aktivitou a vznikem metastáz.<sup>86</sup> Další skupinou peptidáz jsou například cystein proteázy. Tato skupina enzymů je mimo jiné zodpovědná za aktivaci enzymů nebo tvorbu některých hormonů. Na druhé straně

bylo poukázáno na možnou spojitost derivátů thiiranu se vznikem osteoporózy, nebo s angiogenezí, což je proces vzniku cév pro dostatečné zásobování tumoru živinami.<sup>87</sup> Příkladem inhibitoru cystein proteáz je například (*S*)-thiiran karboxylová kyselina.<sup>6</sup>



**Obrázek 7** - Vzorec SB-3CT a (*S*)-thiiran karboxylové kyseliny.

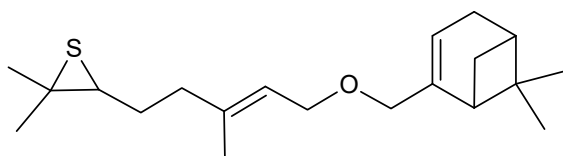
K efektivní léčbě supraventrikulární tachykardie se využívá adenosin, jehož aplikace však má několik nevýhod. K nim patří negativní vliv na kontrakci srdečního svalstva a na rychlost srdečního tepu. Oba tyto efekty lze odstranit pomocí *N*<sup>6</sup>-(2*S*-endo-5,6-epithionorborn-2-yl)-2-fluoradenosinu a *N*<sup>6</sup>-(*exo*-5,6-epithionorborn-2-yl)adenosinu (**Obrázek 8**).<sup>88,89</sup>



**Obrázek 8** - Vzorec *N*<sup>6</sup>-(2*S*-endo-5,6-epithionorborn-2-yl)-2-fluoradenosinu a *N*<sup>6</sup>-(*exo*-5,6-epithionorborn-2-yl)adenosinu.

### 2.5.1.3 Insekticidy

Některé deriváty terpenů, které se strukturně podobají přirozeným hormonům v juvenilním stádiu hmyzího vývoje a zároveň mají zabudovanou etherovou skupinu, vykazují insekticidní účinky. Ačkoliv tyto aktivity vykazují spíše analogické oxirany, bylo například u molekuly (*E*)-1-[(2-pinen-10-yl)oxy]-3,7-dimethyl-6,7-epithio-okt-2-enu (**Obrázek 9**) zjištěno, že vykazuje obdobné vlastnosti.<sup>3,90</sup>

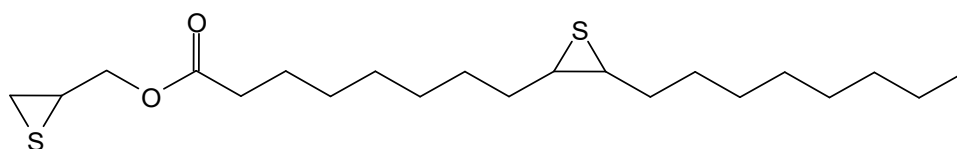


**Obrázek 9** - Vzorec (*E*)-1-[(2-pinen-10-yl)oxy]-3,7-dimethyl-6,7-epithio-okt-2-enu.

## 2.5.2 Využití v průmyslu

### 2.5.2.1 Průmyslová maziva

Deriváty thiiranů nalézají také potenciální využití jako aditiva do průmyslových maziv a lubrikantů, kde vykazují výrazný pozitivní účinek proti opotřebení za extrémních tlaků. Mezi tyto sloučeniny patří například 2,3-epithiopropyl ester 9,10-epithiooktadekanové kyseliny (**Obrázek 10**), která společně s *N*-substituovanými a *N,N*-disubstituovanými amidy mastných kyselin obsahujícími ve struktuře thiiranový cyklus vykazují dobré vlastnosti proti opotřebení.<sup>91</sup> Výhodou je navíc jejich biodegradabilní charakter, který většina současných aditiv, jako jsou mimo jiné například dialkylované dithiofosforečnany zinečnaté (ZDDP), nemají.<sup>92,93</sup>



**Obrázek 10** - Vzorec 2,3-epithiopropyl esteru 9,10-epithiooktadekanové kyseliny.

### 3 Experimentální část

$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla změřena na přístroji Bruker Ascend 500 MHz. Chemické posuny  $\delta$  jsou vztaženy buď na tetramethylsilan (TMS) nebo k signálům residuálního rozpouštědla.  $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,26 \text{ ppm } (^1\text{H}), 77,0 \text{ ppm } (^{13}\text{C})$ .

Spektrofotometrická měření byla provedena na přístroji Agilent UV-Vis 8453 Diode Array v 1 cm křemenné kyvetě, temperované na 50 °C. Jako rozpouštědlo byly použity sušený a deoxygenovaný acetonitril a cyklohexan.

Tenkovrstvá chromatografie (TLC) byla prováděna na deskách ALUGRAM Xtra SIL – Macherey-Nagel  $\text{SiO}_2/\text{Al}$  dopovaných indikátorem vykazujícím luminiscenci při 254 nm.

#### 3.1 Substráty a činidla

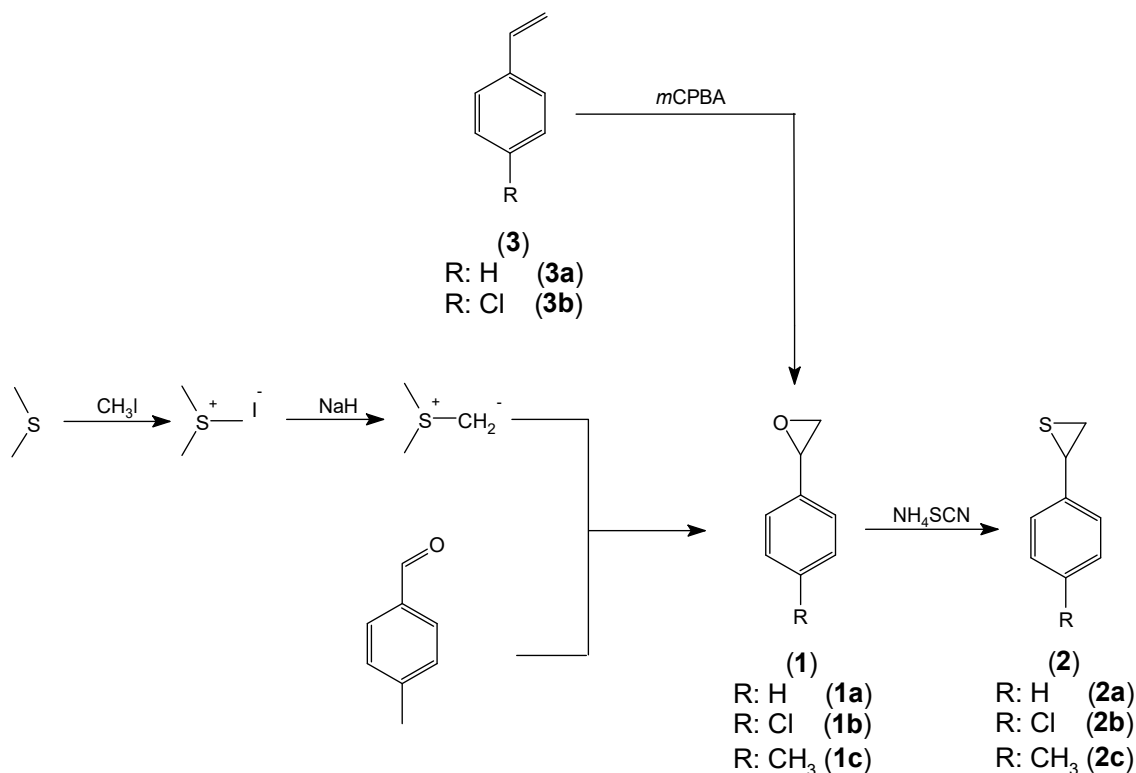
Acetonitril, použitý při syntéze thiiranů jakožto solvent, byl použit v kvalitě p.a. a byl vysušen nad molekulovým sítem 4Å.

2-Fenyloxiran (**1a**) je komerčně dostupnou sloučeninou a jeho deriváty substituované v poloze *para* byly připraveny níže popsány reakcemi.

Rozpouštědla použitá pro kinetická měření (acetonitril, cyklohexan) byla před měřením predestilována pod inertní atmosférou. Desulfurizační činidlo (tributylfosfin) bylo před použitím vakuově predestilováno a pomocí  $^{31}\text{P}$  NMR byl stanoven obsah hlavní složky.

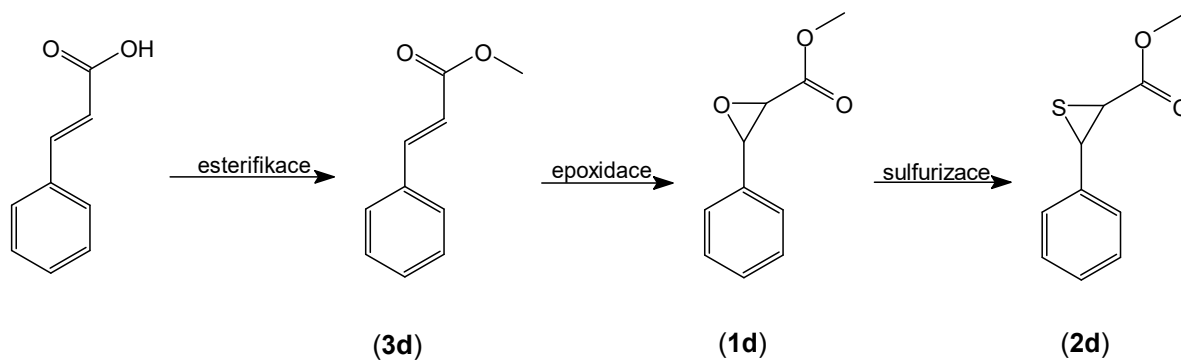
#### 3.2 Syntéza sloučenin

V mé práci, která je primárně zaměřena na studium vlivu substituce na jádře u 2-fenylthiiranů (**2a-c**) na rychlost jejich desulfurizace, jsem byl nejprve postaven před syntézu právě zmíněných sloučenin. Thiirany, jak je popsáno v teoretické části mé práce, se připravují celou řadou postupů. Rozhodně nejsnadnějším a v současnosti nejpoužívanějším způsobem je syntéza vycházející z odpovídajícího oxiranu. Z tohoto důvodu jsem byl nucen provést syntézu epoxidů (**1b-c**), s výjimkou 2-fenyloxiranu (**1a**), který je komerčně dostupný (**Schéma 21**).



*Schéma 21 - Obecné schéma přípravy 2-fenylthiiranů.*

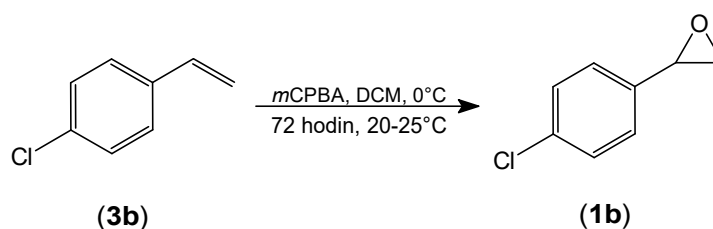
Vedle syntéz 2-fenyloxiranů (**1b-c**) a 2-fenylthiiranů (**2a-c**) jsem se ve své práci pokusil o syntézu methyl-3-fenylthiiran-2-karboxylátu (**2d**) (**Schéma 22**), u kterého měl být studován vliv přítomnosti další elektroakceptorní skupiny a případně i retence či změna relativní konfigurace při jeho desulfurizaci.



*Schéma 22 - Obecné schéma přípravy methyl-3-fenylthiiran-2-karboxylátu (2d).*

### 3.2.1 Syntéza výchozích látek

#### 2-(4-Chlorfenyl)oxiran (1b)

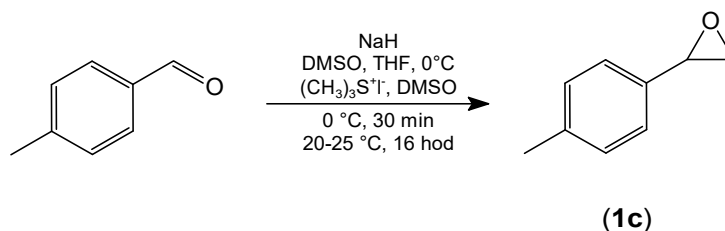


Do 100 ml kulaté baňky byly předloženy 3 g (21,6 mmol) 4-chlorstyrenu v dichlormethanu (5 ml). Vzniklý homogenní roztok byl míchán pod zpětným chladičem a za současného chlazení ledovou lázní do něj byla ve čtyřech dávkách přidána suspenze 8,5 g 75% kyseliny 3-chlorperoxybenzoové ( $m\text{CPBA}$ ; 37,5 mmol) v celkem 50 ml DCM. Tato směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 72 hodin. Krystaly  $m\text{CPBA}$  byly ze směsi odděleny vakuovou filtrací a promyty  $n$ -pentanem (10 ml). Filtrát byl následně promyt nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 20$  ml), vodou (20 ml) a solankou (20 ml). Organická fáze byla nakonec vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna na odparce. Výsledná směs byla podrobena sloupcové chromatografii (stacionární fáze  $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze směs petrolether/ethyl-acetát v poměru 5:1). Byla jímána frakce s retenčním faktorem cca 0,5.

Výtěžek 2,1 g (62 % teorie) bezbarvé kapaliny.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7,31 (AA'XX',  $J$  8.5 Hz, 2H, Ar- $\text{H}_{3,5}$ ), 7,20 (AA'XX',  $J$  8,5 Hz, 2H, Ar- $\text{H}_{2,6}$ ), 3,83 (dd,  $J$  4,0 a 2,6 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3,13 (dd,  $J$  5,5 a 4,0 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{trans}}$ ), 2,74 (dd,  $J$  5.5 a 2.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{cis}}$ ). NMR spektrum souhlasí s literaturou.<sup>94</sup>

#### 2-(4-Methylfenyl)oxiran (1c)



V Erlenmeyerovy baňky opatřené chlorkalciovou zátkou bylo předloženo ekvimolární množství dimethylsulfidu (5,1 ml, 70 mmol) a methyl jodidu (4,3 ml, 70 mmol). Tato směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Vyloučený surový trimethylsulfonium-jodid byl rekrystalizován z ethanolu, bez karborafinu a sušen přes noc na

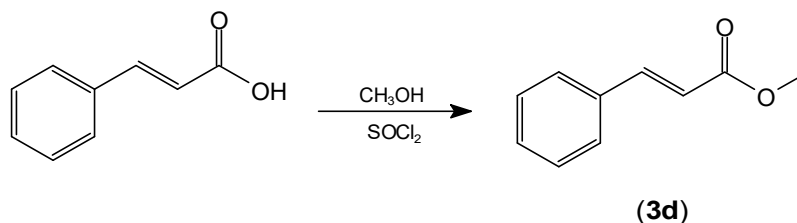
vzduchu. Výtěžek 8,1 g (48 % teorie) bílé krystalické látky. Bod tání má hodnotu 190 °C (lit.<sup>95</sup> uvádí 187 °C). Připravený trimethylsulfonium-jodid byl použit v následující syntéze.

Do trojhrdlé baňky (250 ml) bylo pod inertní atmosférou předloženo 1,27 g hydridu sodného (52,9 mmol), 35 ml suchého tetrahydrofuranu (43,2 mmol) a 35 ml suchého dimethylsulfoxidu (49,3 mmol). Tato směs byla ochlazena v ledové lázni a byla k ní následně přidána suspenze 8,63 g trimethylsulfonium-jodidu (42,3 mmol) v 10 ml dimethylsulfoxidu (14,1 mmol). Nakonec bylo přidáno 2,01 g 4-methylbenzaldehydu (16,7 mmol). Následně se tato směs míchala při 0 °C a pak 16 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs opatrně nalita do směsi ledu a vody (75 ml), extrahována dichlormethanem (3× 50 ml) a spojené organické extrakty byly promyty solankou (2× 100 ml) a vysušeny bezvodým síranem sodným. Získaný surový produkt byl podroben sloupcové chromatografii (stacionární fáze silikagel, mobilní fáze ethyl-acetát/petrolether v poměru 1:25). Byla jímána frakce s retenčním faktorem cca 0,35.

Výtěžek 0,73 g (33 % teorie) bezbarvé kapaliny obsahující požadovaný produkt v 85% čistotě. Zbýlých 15 % přísluší převážně produktu přesmyku, tj. 2-(4-methylfenyl)ethanal, který se tvoří v průběhu separace na kyselém silikagelu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 7.12-7.17 (m, 4H, Ar-H), 3.82 (dd, *J* 4.0 a 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.11 (dd, *J* 5.5 a 4.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub><sup>trans</sup>), 2.78 (dd, *J* 5.5 a 2.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub><sup>cis</sup>). Pozn. Minoritní sada signálů: 9.71 (t, *J* 2.4 Hz, 1H, CH=O), 7.12-7.17 (m, 2H, ArH), 7.09 (AA'XX', *J* 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 3.62 (d, *J* 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) odpovídá 2-(4-methylfenyl)ethanal. NMR spektrum souhlasí s literaturou.<sup>94</sup>

### Methyl-3-fenylprop-2-enoát (3d)



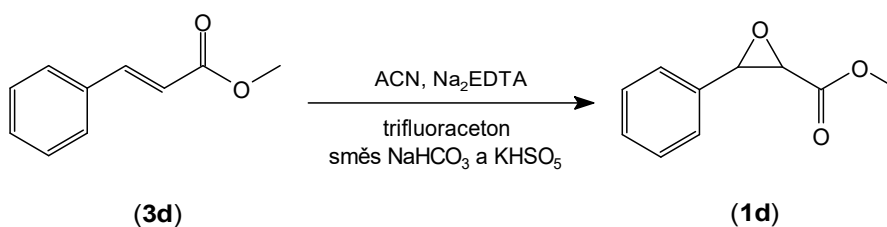
Do 50 ml baňky bylo za míchání a chlazení v ledové lázni k 5,5 g (37,2 mmol) kyseliny 3-fenylprop-2-enové v methanolu (15 ml) po kapkách přidáno 4,1 ml (56 mmol) chloridu thionylu. Tato směs se následně nechala míchat ve vodní lázni po dobu 3 hodin a na vakuové odparce byl posléze oddestilován methanol. Do takto zahuštěné směsi byla přidána

voda (100 ml) a následovala extrakce esteru pomocí ethyl-acetátu (40 ml). Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) a vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a ethyl-acetát byl oddestilován na rotační vakuové odparce.

Výtěžek 4,9 g (81 % teorie) slabě nažloutlé krystalické látky třešňového zápachu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 7.71 (d, *J* 16.2 Hz, 1H, =CH), 7.50-7.55 (m, 2H, ArH), 7.36-7.41 (m, 3H, ArH), 6.46 (d, *J* 16.2 Hz, 1H, =CH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). NMR spektrum souhlasí literaturou.<sup>96</sup>

### Methyl ester 2,3-epoxy-3-fenylpropanové kyseliny (1d)



Do 50 ml baňky bylo předloženo 0,9 g (56 mmol) methyl esteru kyseliny 3-fenylprop-2-enové (3b) rozpuštěné v acetonitrilu (42 ml) a disodná sůl ethylendiamintetraoctové kyseliny (28 ml, 4×10<sup>-4</sup> M). Vzniklá homogenní směs byla ochlazená na teplotu 0 °C a pomocí ochlazené injekční stříkačky bylo přidáno 5,6 ml (63 mmol) trifluoroacetonu. Nakonec byla po částech přidána směs NaHCO<sub>3</sub> (3,65 g) a KHSO<sub>5</sub> (8,63 g). Po uplynutí reakční doby (2 hodiny a 45 minut) byla směs naředěna vodou (150 ml), extrahována dichlormethanem (3×60 ml) a vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Získaný surový produkt byl podroben sloupcové chromatografii (stacionární fáze silikagel, mobilní fáze ethyl-acetát/n-hexan v poměru 1:6). Byla jímána frakce s retenčním faktorem cca 0,3.

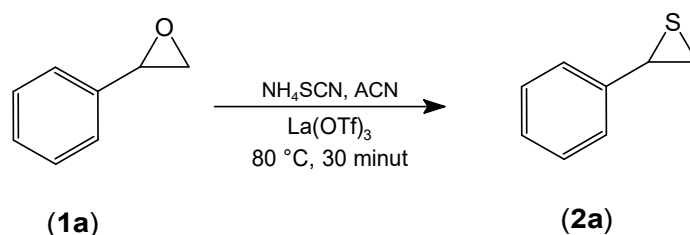
Výtěžek 0,83 g (83 % teorie) bezbarvé kapaliny.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 7.32-7.38 (m, 3H, ArH), 7.25-7.32 (m, 2H, ArH), 4.11 (d, *J* 1.7 Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (d, *J* 1.7 Hz, 1H, CH). NMR spektrum souhlasí literaturou.<sup>97</sup>



### 3.2.2 Syntéza fenylothiiranů

#### 2-Fenylothiiran (2a)

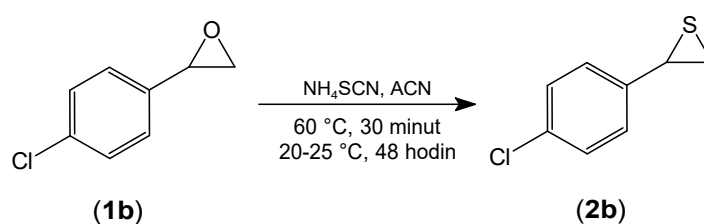


Do 25 ml kulaté baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 1,32 g (11 mmol) komerčního 2-fenyloxiranu (**1a**) a 0,84 g (11 mmol)  $\text{NH}_4\text{SCN}$  v acetonitrilu (10 ml). Do této směsi bylo za míchání přidáno 0,3 g  $\text{La}(\text{OTf})_3$ . Následně byl obsah baňky zahříván na teplotu  $80\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 30 minut. Následně byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a podrobena sloupcové chromatografii (stacionární fáze silikagel, mobilní fáze n-hexan/ethyl-acetát v poměru 97,5:2,5). Byla jímána frakce s retenčním faktorem cca 0,32.

Výtěžek 0,35 g (23 % teorie) žlutého viskózního oleje.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.18-7.35 (m, 5H, Ar-H), 3.86 (t,  $J$  6.1 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.84 (d,  $J$  5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{trans}}$ ), 2.62 (d,  $J$  5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{cis}}$ ). NMR spektrum souhlasí s literaturou.<sup>98</sup>

#### 2-(4-Chlorfenyl)thiiran (2b)

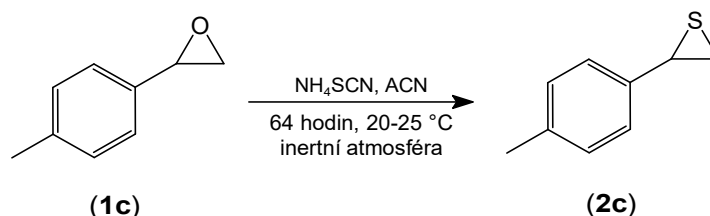


Do 25 ml kulaté baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 0,3 g (2 mmol) 2-(4-chlorfenyl)oxiranu (**1b**) a 0,24 g (3 mmol)  $\text{NH}_4\text{SCN}$  v acetonitrilu (2 ml). Tato směs byla míchána 30 minut při teplotě  $60\text{ }^\circ\text{C}$  a následně 48 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla nakonec podrobena sloupcové chromatografii (stacionární fáze silikagel, mobilní fáze petrolether/ethyl-acetát v poměru 1:1). Byla jímána žlutě zbarvená frakce s retenčním faktorem cca 0,75.

Výtěžek 0,12 g (36 % teorie) žluté kapaliny.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.26 (AA'XX',  $J$  8.6 Hz, 2H, Ar- $\text{H}_{3,5}$ ), 7.20 (AA'XX',  $J$  8.6 Hz, 2H, Ar- $\text{H}_{2,6}$ ), 3.84 (t,  $J$  6.1 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.86 (dd,  $J$  6.6 a 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{trans}}$ ), 2.74 (dd,  $J$  5.5 a 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{cis}}$ ). NMR spektrum souhlasí s literaturou.<sup>99</sup>

### 2-(4-Methylfenyl)thiiran (2c)



Do 25 ml kulaté baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 0,53 g surové směsi z přípravy výchozího oxiranu a 0,4 g (5 mmol)  $\text{NH}_4\text{SCN}$  acetonitrilu (5 ml). Tato směs byla následně míchána 64 hodin při laboratorní teplotě pod inertní atmosférou. Reakční směs byla nakonec podrobena sloupcové chromatografii (stacionární fáze silikagel, mobilní fáze petrolether/ethylacetát v poměru 1:1). Byla jímána žlutě zbarvená frakce s retenčním faktorem cca 0,76.

Výtěžek 0,3 g (65 % teorie) žluté kapaliny.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.15 (AA'XX',  $J$  8.1 Hz, 2H, Ar- $\text{H}_{3,5}$ ), 7.09 (AA'XX',  $J$  8.1 Hz, 2H, Ar- $\text{H}_{2,6}$ ), 3.86 (t,  $J$  6.1 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.83 (dd,  $J$  6.6 a 1.4 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{trans}}$ ), 2.62 (dd,  $J$  5.6 a 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_3^{\text{cis}}$ ). Vzorek obsahuje cca 15 % 4-methylstyrenu (produkt rozkladu). NMR spektrum souhlasí s literaturou.<sup>99</sup>

### Kinetický experiment

Do NMR kyvety byl navážen oxiran **1d** (0,01 mmol; 20 mg) a přidán  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0,6 ml). Do kyvety byl následně přidán a rozpuštěn  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (0,02 mmol; 15,8 mg) a obsah kyvety byl zahříván ve vodní lázni (40 °C). Průběžně bylo měřeno NMR reakční směsi.

### 3.3 Kinetická měření

Vliv substituce benzenového jádra na rychlost desulfurizační reakce 2-fenylthiiranů byl zkoumán v polárním acetonitrilu a nepolárním cyklohexanu. V souladu se zadáním mé práce jsem nejdříve prověřil pomocí  $^{31}\text{P}$  NMR spektroskopie rychlost reakce trifenylofosfinu, tributylfosfinu a trimethylfosfitu s thiirane **2a**. Trimethylfosfit nevykazoval žádnou reakci,

trifenylfosfin s thiiránem reagoval, ale poločas reakce byl přibližně 21 hodin. Měřitelnou rychlost reakce vykazoval až tributylfosfin, který byl pro daná měření namíchán ve formě roztoků ve výše zmíněných rozpouštědlech vždy v sérii o pěti roztocích s různou molární koncentrací (0,05 M; 0,1 M; 0,15 M; 0,2 M; 0,25 M a 0,3 M). Desulfurizace byla měřena při vlnových délkách v rozmezí 250 nm až 260 nm, vždy při 50 °C.

## 4 Diskuse a výsledky

### 4.1 Syntéza výchozích látek

Oxirany jsou významnými syntetickými meziprodukty v organické syntéze, tudíž v literatuře existuje celá řada<sup>100</sup> možností jejich laboratorní přípravy. Na základě literární rešerše se jako nejdostupnější metoda jevila epoxidace alkenů pomocí organických peroxykyselin, například kyseliny 3-chloroperoxybenzoové (*mCPBA*). Poměrně snadno byl takto připraven chlorderivát **1b**, pomocí postupu v článku<sup>101</sup>, který jsem však mírně pozměnil. Pro epoxidaci jsem použil větší molární přebytek *mCPBA* (37,5 mmol) v porovnání s autory článku (26 mmol) a to za účelem dosažení vyšší konverze a výtěžku. Z důvodu nízké rozpustnosti *mCPBA* v dichlormethanu však reakční směs obsahovala poměrně velké množství nerozpuštěné kyseliny, kterou jsem filtrací odstranil a následně promyl *n*-pentanem (10 ml). Tato optimalizace vedla k téměř dvojnásobnému výtěžku v porovnání s výše citovanou literaturou.

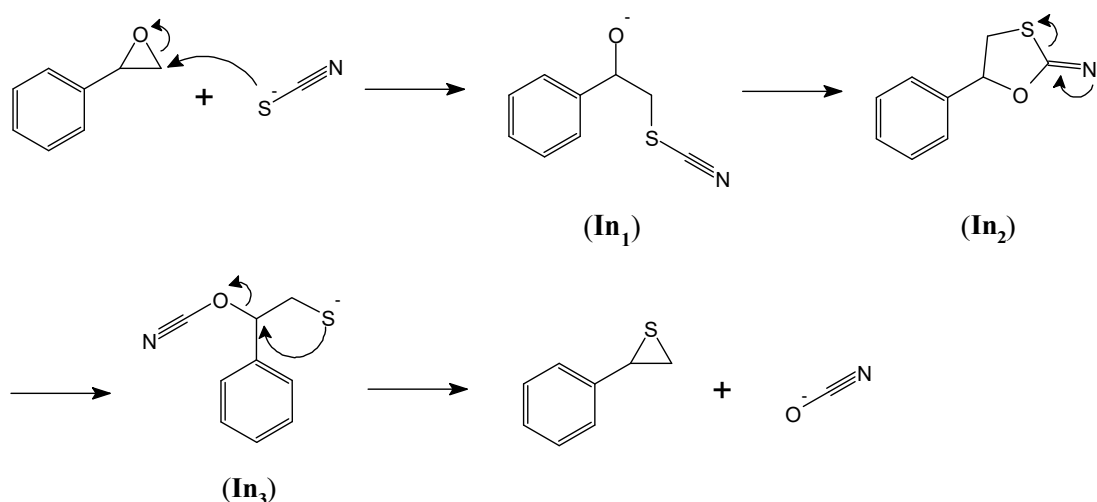
Stejná metoda však v případě syntézy methylderivátu **1c** nebyla příliš úspěšná. V reakční směsi po reakci byla totiž přítomna nečistota s téměř identickým retenčním faktorem, kterou se mi nijak nedařilo odstranit. Z tohoto důvodu jsem pro přípravu látky **1c** zvolil alternativní *Johnsonovu-Coreyovu-Čajkovského* reakci, která spočívá v adici trimethylsulfonium-ylidu na aldehyd za vzniku oxiranu. V kontrastu s původním postupem v článku<sup>102</sup> jsem použil dvojnásobná molární množství činidel, jelikož s množstvím popsanými v článku jsem dosáhl pouze 80 % konverze a směs produktu s výchozím benzaldehydem se mi nepodařilo rozdělit. Aplikace této reakce sice vedla k požadovanému oxiranu **1c**, avšak po provedení sloupcové chromatografie na silikagelu byla pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie detekována přítomnost izomerního 2-(4-methylfenyl)ethanal, který se v surové reakční směsi nenacházel. Na základě informací z literatury<sup>102</sup> lze vznik této nečistoty připsat na vrub tzv. *Meinwaldovu* přesmyku, o němž je známo, že je katalyzován *Lewisovými* nebo *Brønstedovými* kyselinami. Přestože jsem k surové reakční směsi žádnou kyselinu nepřidával a produkt přesmyku se objevil až po chromatografické separaci na silikagelu, domnívám se, že právě tento slabě kyselý sorbent způsobuje pozorované chování. Navíc jsou retenční faktory oxiranu i izomerního aldehydu velmi podobné, takže se oba produkty nepodařilo dokonale oddělit a pro další syntetickou fázi jsem byl proto nucen pracovat se směsí 85 % oxiranu a 15 % izomerního aldehydu. Naštěstí se ukázalo, že transformaci oxiranu na thiiran aldehyd nijak nevadí.

Kromě syntézy jednoduchých fenyloxiranů **1b-c** jsem se rovněž pokusil o přípravu methyl-2-fenyloxiran-1-karboxylátu (**1d**). Syntéza oxiranu **1d** byla nejdříve vyzkoušena dle postupu popsaného v literatuře<sup>103</sup>, kde autoři využili tradiční epoxidace pomocí *m*CPBA. Tento postup jsem se proto snažil zopakovat, avšak produkt **1d** v reakční směsi nebyl přítomen. Pravděpodobně docházelo k oxidaci na jiné sloučeniny. Využil jsem tedy alternativního činidla epoxidace, tj. methyl(trifluormethyl)dioxiranu generovaného *in situ*.<sup>104</sup> Toto činidlo již fungovalo velmi dobře a oxiran **1d** byl získán v uspokojivém výtěžku i čistotě.

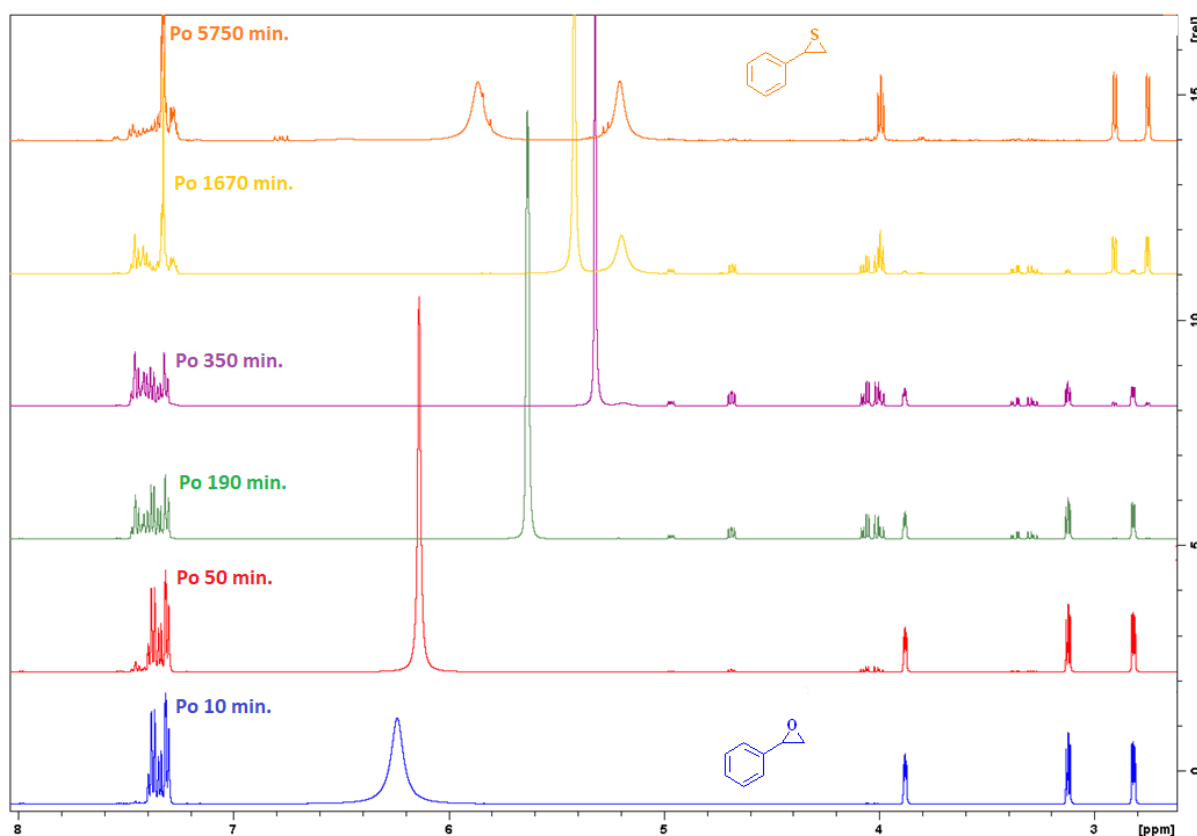
## 4.2 Syntéza fenylothiiranů

V současnosti existuje celá řada příprav thiiranů vycházejících z oxiranů pomocí různých sulfurizačních činidel, které jsem zmínil v teoretické části této práce. Pro syntézu zadaných látek jsem zvolil thiokyanatan amonný (NH<sub>4</sub>SCN). Ačkoliv literární zdroje<sup>40,46,49-51</sup> často uvádějí poměrně vysoké výtěžky, osobně jsem se potýkal s řadou problémů. Proto je v experimentální části popsána metoda příprav thiiranů (**2a-c**), která je kombinací několika různých postupů z literatury<sup>43,46,52</sup> a je doplněna řadou drobných modifikací z mé strany.

Z důvodu optimalizace podmínek jsem vznik fenylothiiranu (**2a**) rovněž studoval pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie v deuterovaném acetonitrilu. Tento experiment (**Obrázek 11**) ukázal, že fenylothiiran vzniká sledem několika následných reakcí (**Schéma 23**), což je v souladu s literaturou.<sup>43</sup>



**Schéma 23** - Mechanismus reakce 2-fenylothiiranu s thiokyanatanem.

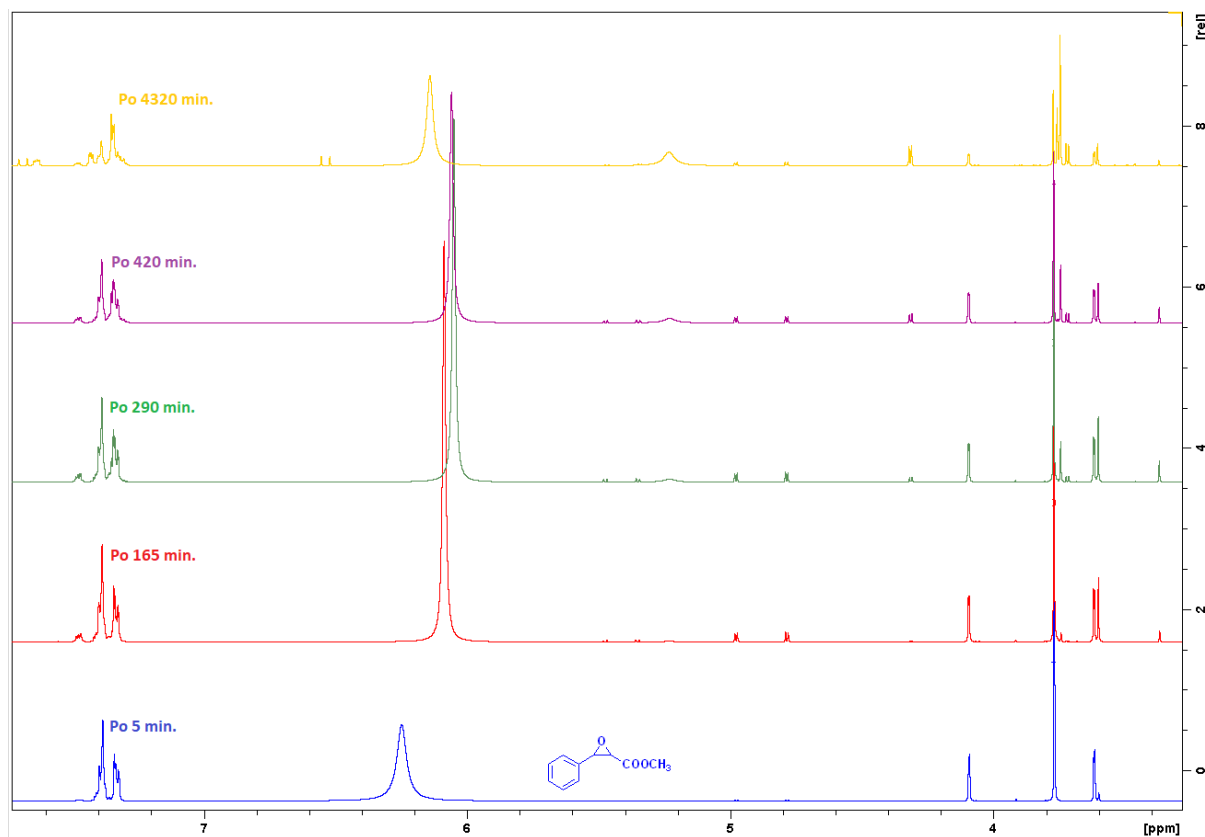


**Obrázek 11** - Kinetika reakce **1a** (21 mg, 0,01 mmol) s  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (26 mg, 0,02 mmol) v 0,5 ml  $\text{CD}_3\text{CN}$ , sledovaná v časových intervalech uvedené v obrázku.

Z časově rozlišených  $^1\text{H}$  NMR spekter je patrné, že v reakční směsi se dočasně objevují dva intermediáty (**In<sub>1</sub>** a **In<sub>2</sub>**), jejichž relativní poměr postupně klesá z počáteční hodnoty cca 3,3:1 až na 1,6:1. Na základě multiplicity a interakčních konstant signálů se domnívám, že více zastoupený intermediát **In<sub>1</sub>** odpovídá necyklickému aduktu thiokyanatanového aniontu na oxiran a méně zastoupený intermediát (**In<sub>2</sub>**) cyklickému intermediátu. Třetí intermediát se pravděpodobně v reakční směsi nehromadí a rychle se přeměňuje na konečný thiiran **2a**.

V případě syntézy methyl-3-fenylthiiran-2-karboxylátu (**2d**), což je sloučenina literaturou dosud nepopsaná, jsem bohužel neuspěl. Reakční cestu vycházející z kyseliny skořicové až k jejímu oxiranovému derivátu (**1d**) jsem realizoval bez větších obtíží. Klíčová transformace oxiranového kruhu na thiiranový se mi však za podmínek, inspirovaných dříve citovanou literaturou<sup>43,46,52</sup> nedařila a jako produkt byl většinou izolován pouze methyl-2-fenylpropenoát (**3d**). Abych odhalil příčinu nezdaru, resp. našel optimální podmínky tvorby požadovaného thiiranu, opět jsem sledoval průběh reakce oxiranu **1d** s přebytkem  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (molární poměr 1:2) pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie v deuterovaném acetonitrilu. Jak ukazuje

**Obrázek 12** v průběhu reakce opět vznikají dva intermediáty, jejichž charakteristické dublety vicinálních alifatických vodíků (CH) mají interakční konstantu okolo 5 Hz. Toto odpovídá spíše necyklickým intermediátům **In<sub>1</sub>** a **In<sub>3</sub>** než cyklickému intermediátu **In<sub>2</sub>**.



**Obrázek 12** - Kinetika reakce **1d** (21 mg, 0,01 mmol) s  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (26 mg, 0,02 mmol) v 0,5 ml  $\text{CD}_3\text{CN}$ , sledovaná v časových intervalech uvedených v obrázku.

Sada signálů, které by odpovídaly produktu **2d** však nebyla vůbec pozorovatelná a namísto ní se projevuje vznik produktu desulfurizace – methyl-2-fenylpropenoátu (**3d**). Tento experiment tak ukazuje, že vznik thiiranu **2d** je mnohem pomalejší než jeho následný rozklad na **3d**, takže uvedený postup nelze pro syntézu vůbec použít.

#### 4.2.1 Optimalizace syntéz thiiranů **2a-c**

Při syntéze nesubstituovaného derivátu **2a** jsem se původně inspiroval článkem<sup>43</sup>, který popisuje syntézu bez použití rozpouštědel a při teplotě 90 °C. Tato metoda sice v malém měřítku vedla k požadovanému produktu, avšak v případě navýšení množství výchozích látek (*scale up*) produkt nebyl získán. Z tohoto důvodu jsem modifikoval postup syntézy inspirovaný po vzoru jiného zdroje<sup>52</sup>, ve které je použita katalýza trifluormethansulfonátem železitým ( $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ), kdy jsem použil strukturně analog trifluormethansulfonát lanthanity

(La(OTf)<sub>3</sub>). Zároveň jsem po vzoru jiného článku<sup>46</sup> použil acetonitril jako rozpouštědlo. Tyto modifikace poskytly produkt i v případě většího množství výchozích sloučenin s 23 % výtěžkem.

Přípravu chlorderivátu **2b** jsem nedříve vyzkoušel bez katalýzy při teplotě 80-90 °C. V reakční směsi po zahřívání však bylo dle <sup>1</sup>H NMR přítomno velké množství 4-chlorstyrenu (přes 90 %), což je produkt desulfurizace thiiranu **2b**. Ta pravděpodobně proběhla z důvodu zvýšené teploty v reakci. Následně jsem tedy zmíněnou syntézu vyzkoušel několikrát při různých teplotních podmínkách, kdy při laboratorní teplotě reakce téměř neprobíhala a při vyšších teplotách docházelo k již zmíněné desulfurizaci. Nejvíce se osvědčila modifikace zahrnující míchání reagujících komponent po dobu 30 minut při 40 °C (bez barevné změny) a následně míchání 48 hodin při laboratorní teplotě, kdy ve zmíněném časovém úseku došlo k zabarvení reakční směsi na žlutou až oranžovou barvu. Tato modifikace poskytla požadovaný produkt s přítomností velmi malého množství 4-chlorstyrenu (2 %) jako nečistoty.

Příprava methylderivátu **2c** byla rovněž poněkud modifikována. Po přidavku směsi oxiranu **1c** a 2-(4-methylfenyl)ethanalů k rozpuštěnému NH<sub>4</sub>SCN v acetonitrilu, ihned došlo k zabarvení reakční směsi do žluta. Z tohoto důvodu jsem ponechal reakční směs míchat při pokojové teplotě. Vzniklý methylderivát **2c** však obsahoval přibližně 15 % odpovídajícího styrenu, který se mi nepodařilo oddělit. Vzhledem k tomu, že tato látka vzniká jako produkt při studované desulfurizaci, její přítomnost při následujících kinetických měřeních nebyla nijak naškodu.

### 4.3 Měření kinetiky desulfurizace

Desulfurizace připravených thiiranů **2a-c** byla studována v roztocích tributylfosfinu v acetonitrilu a cyklohexanu. Tato dvě rozpouštědla byla vybrána z důvodu své rozdílné polarity. Zatímco cyklohexan je prakticky nepolární rozpouštědlo ( $\epsilon_r = 2.02$ ), acetonitril patří do skupiny vysoce polárních aprotických rozpouštědel ( $\epsilon_r = 37,5$ ).

Samotná reakce **2a-c** s tributylfosfinem by se podle literatury měla řídit kinetikou druhého řádu, u níž se však obtížněji určuje rychlostní konstanta a kinetika je obvykle velmi dlouhá. Z tohoto důvodu je výhodnější sledovat reakci za podmínek pseudoprvního řádu, kdy je tributylfosfin přítomen ve velkém molárním přebytku a jeho koncentrace se v průběhu reakce prakticky nemění. Zjištěná kinetická závislost tak odpovídá jednoduché exponenciále



s konstantním poločasem reakce. Matematicky lze změnu podmínek popsat následujícími rovnicemi:

$$v = \frac{d[\mathbf{1a} - \mathbf{c}]}{dt} = k \cdot [\mathbf{1a} - \mathbf{c}] \cdot [\text{But}_3\text{P}] \quad (1)$$

Pokud však platí, že  $[\text{But}_3\text{P}] \gg [\mathbf{1a} - \mathbf{c}]$ , lze rovnici (1) přepsat na tvar rovnice (2):

$$v = \frac{d[\mathbf{1a} - \mathbf{c}]}{dt} = k' \cdot [\mathbf{1a} - \mathbf{c}] \quad (2)$$

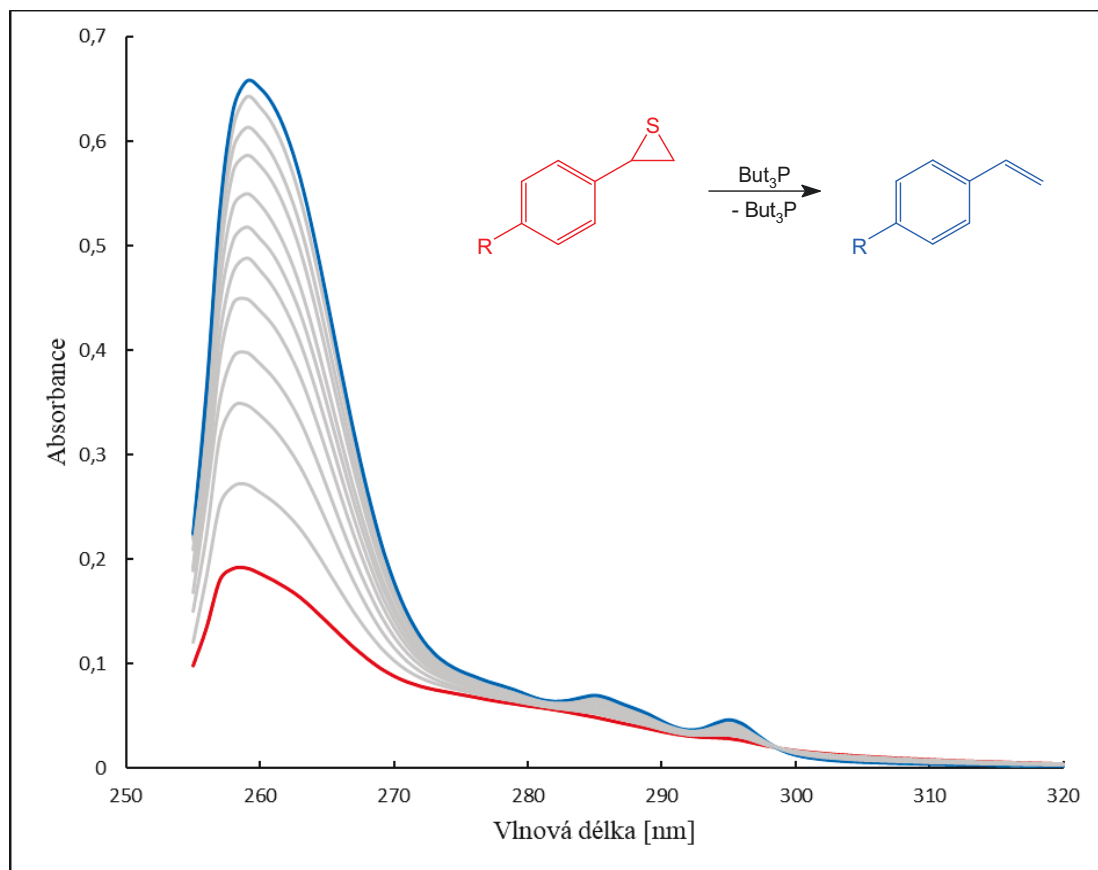
kde  $k' = k \cdot [\text{But}_3\text{P}]$ . Integrací kinetické rovnice v mezích koncentrace  $\mathbf{2a-c}$  ( $[\mathbf{2a-c}]_0 \rightarrow 0$ ) a času  $t$  v mezích ( $0 \rightarrow t$ ) dostáváme tvar (3):

$$\ln \frac{[\mathbf{1a} - \mathbf{c}]}{[\mathbf{1a} - \mathbf{c}]_0} = -k' \cdot t \quad (3)$$

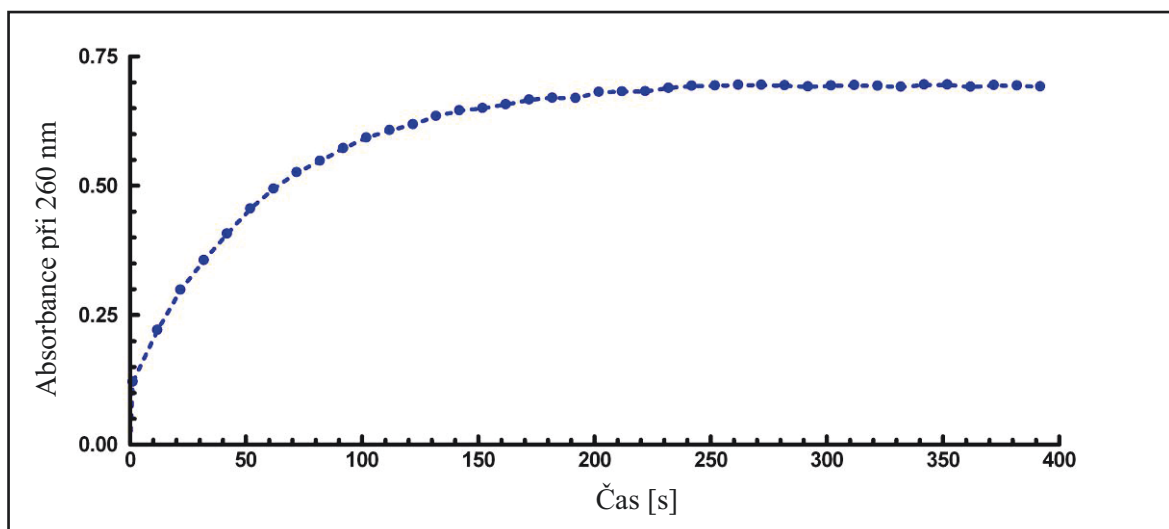
Samotná kinetika desufurizace byla sledována spektrálně jako změna absorbance reakční směsi na čase, kdy každé časově rozlišené spektrum odpovídá jinému zastoupení výchozí látky  $\mathbf{2a-c}$  a produktů (příslušného styrenu a tributylfosfin-sulfidu). Při platnosti *Lambertova-Beerova* zákona je však koncentrace složek přímo úměrná jejich absorbanci ( $A$ ), takže rovnici (3) lze přepsat do podoby rovnice (4):

$$(A_t - A_\infty) = (A_0 - A_\infty) \cdot e^{-kt} \quad (4)$$

kde  $A_0$  je absorbance směsi změřená při dané vlnové délce na počátku měření,  $A_\infty$  je absorbance reakční směsi při dané vlnové délce na konci reakce a  $A_t$  jsou hodnoty absorbance, měřené v daných časech  $t$ . Typický spektrální záznam ukazuje (**Obrázek 13**), z něhož byla při vlnové délce 260 nm (vlnová délka, při které dochází k maximální změně absorbance v čase) zkonstruována kinetická křivka (**Obrázek 14**).



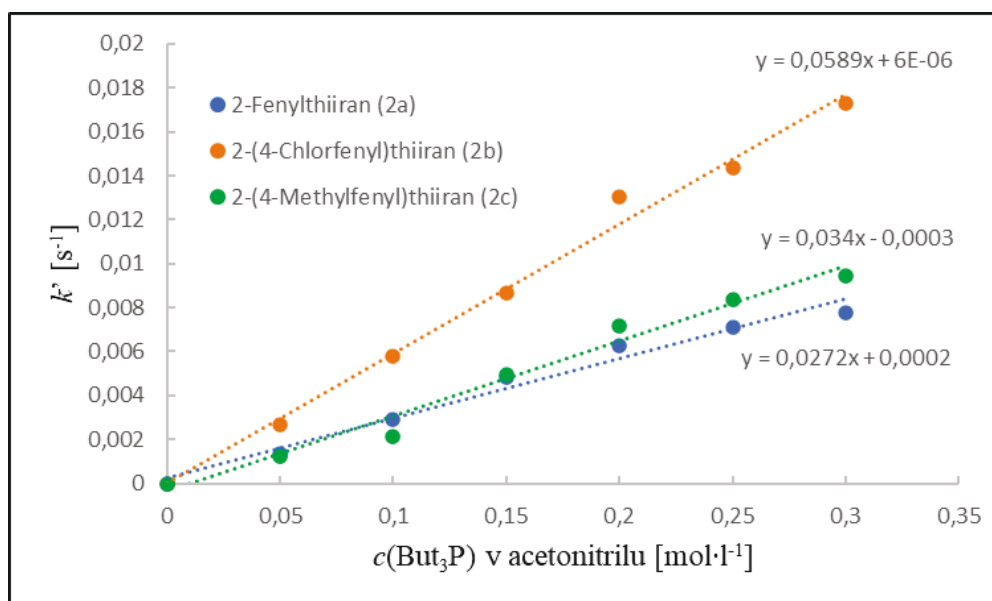
**Obrázek 13** - Změna absorpčních spekter v závislosti na čase.



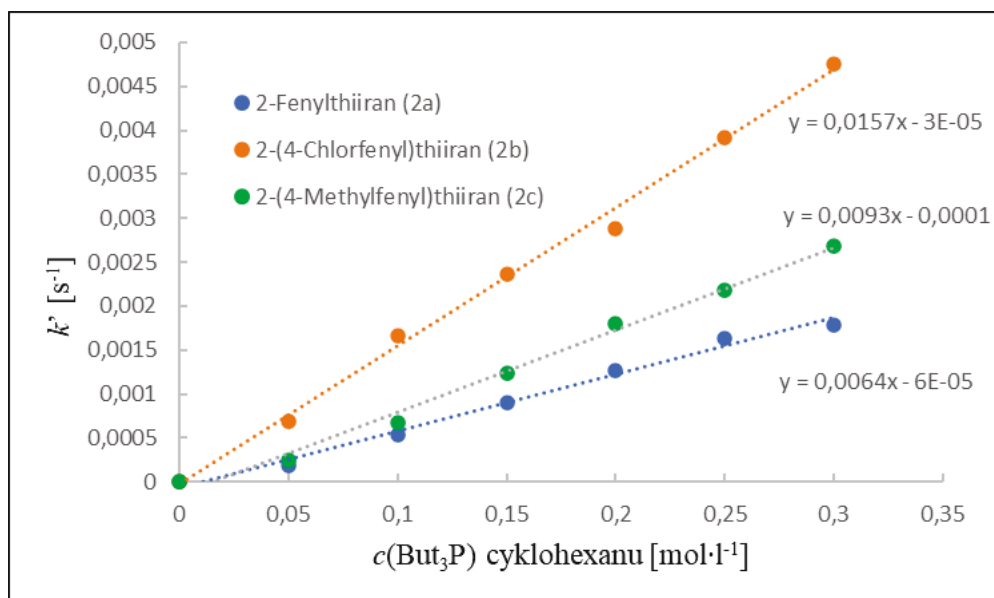
**Obrázek 14** - Kinetická křivka desulfurizace chlorderviátu **2b** v 0,3 M roztoku  $\text{But}_3\text{P}$  v cyklohexanu.

Změnu absorbance v závislosti na vlnové délce dobře pozorovat na změnách v absorpčních spektrech (**Obrázek 13**). Červená křivka označuje počátek reakce, kdy fenylthiiran reagoval s tributylfosfinem zcela minimálně. Modrá křivka označuje ukončení reakce, kdy je prakticky přítomen pouze odpovídající styren a absorbance se dále nemění.

Výše uvedeným postupem byla získána sada tzv. pozorovaných rychlostních konstant ( $k'$ ), které jsou však závislé na koncentraci tributylfosfinu. Vynesením pozorované rychlostní konstanty na použitých koncentracích tributylfosfinu (**Příloha 2** a **Obr. 15-16**) tak byly získány lineární závislosti  $k'$  vs.  $[\text{But}_3\text{P}]$ , jejichž směrnice pak odpovídá bimolekulární rychlostní konstantě  $k$ . Takto získané konstanty jsou pro jednotlivé látky **2a-c** a rozpouštědla shrnuty v Tabulce 1.



**Obrázek 15** - Lineární závislost  $k'$  na  $c(\text{But}_3\text{P})$  v acetonitrilu.



**Obrázek 16** - Lineární závislost  $k'$  na  $c(\text{But}_3\text{P})$  v cyklohexanu.

| Derivát   | $10^2 \cdot k$ [mol $\cdot$ l $^{-1}$ $\cdot$ s $^{-1}$ ] |            |
|-----------|---|------------|
|           | Acetonitril   | Cyklohexan |
| <b>2a</b> | 2,63  | 0,67       |
| <b>2b</b> | 5,89  | 1,58       |
| <b>2c</b> | 3,55  | 0,99       |

*Tabulka 1 – Hodnota  $k$  pro desulfurizace 2-fenylthiiranů **2a-c** v acetonitrilu a cyklohexanu.*

Z Tabulky 1 je patrné, že s tributylfosfinem v obou rozpouštědlech nejrychleji reaguje chlorderivát (**2b**) a poněkud překvapivě nejpomaleji reaguje nesubstituovaný 2-fenylthiiran (**2a**). Vliv substituce je však v absolutní škále velmi malý. Pozorovatelný je i vliv rozpouštědla na rychlost desulfurizace. V polárním acetonitrilu desulfurizace probíhá zhruba 3,5-4× rychleji než v nepolárním cyklohexanu. Ani v tomto případě však není vliv nijak dramatický a spolu s malým vlivem substituce na benzenovém jádře potvrzuje dříve navržený mechanismus desulfurizace, při kterém se na atakovaném centru prakticky nevytvářejí žádné náboje.

## 5 Závěr

Sérií doposud nepublikovaných experimentů byl podpořen v literatuře navrhovaný mechanismus desulfurizace tří různých fenylthiiranů tributylfosfinem, který zahrnuje atak atomu fosforu na atom síry za současné tvorby dvojně vazby. Proces je pravděpodobně spřažený, čemuž odpovídá i velmi malý vliv substituce fenylskupiny a polarity rozpouštědla. Naopak dodatečná substituce thiiranového kruhu další elektronakceptorní esterovou skupinou má zásadní vliv na rychlost desulfurizace. Methyl-2-fenylthiiran-1-karboxylát je tak natolik nestabilní, že se jej běžně používanou metodou vůbec nedaří připravit a rychle se i bez přídavku desulfurizačního činidla rozkládá na methyl-2-propenoát a síru.

## 6 Použitá literatura

- [1] Chew, W.; Harpp, D.; Recent aspects of thirane chemistry. *Sulfur Reports* **1993**, *15* (1), 1-39.
- [2] Vilaivan, T.; Chavasiri, W.; Rashatasakhon, P. Thiiranes and Thiirenes: Fused-ring Derivatives. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Katritzky, A.; Ramsden, Ch.; Scriven, E.; Taylor, R. Amsterdam: Elsevier Ltd, **2008**, Vol. 1, 391-431.
- [3] Dittmer, Ch. Thiiranes and Thiirenes. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.; Rees, Ch. Pergamon: Elsevier Science, New York, **1984**, Vol. 7, 131-184.
- [4] Sander, M. Thiiranes. *Chem. Rev.* **1966**, *66* (3), 297-339.
- [5] Lee, M.; Heseck, D.; Shi, Q.; Noll, B.; Fisher, J.; Chang, M.; Mobashery, S. Conformational analyses of thirane-based gelatinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (10), 3064-3067.
- [6] Schirmeister, T. (S)-Thiirancarboxylic acid as a reactive building block for a new class of cysteine protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (23), 2647-2651.
- [7] Ram, V. J.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. Chapter 3 - Three-Membered Ring Heterocycles. In: *The Chemistry of Heterocycles*. Elsevier, **2017**, 19-92.
- [8] Cunningham, G. L.; Boyd, A. W.; Myers, R. J.; Gwinn, W. D.; Le Van, W. I. Cunningham, G. L., Boyd, A. W., Myers, R. J., Gwinn, W. D., & Le Van, W. I. The Microwave Spectra, Structure, and Dipole Moments of Ethylene Oxide and Ethylene Sulfide. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19* (6), 676-685.
- [9] Guthrie, G. B. Jr.; Scott, D. W.; Waddington, G. Thiacyclopropane (Ethylene Sulfide): Infrared Spectrum, Vapor Pressure and Some Thermodynamic Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (11), 2795-2800.
- [10] Bhatti, S. A.; Goethals, E. J. Cationic degradation of poly(thio-1,1-dimethylethylene) [poly(isobutylene sulfide)]. *Makromol. Chem.* **1985**, *186* (2), 317-324.
- [11] Goethals, E. J.; Dervaux, B. ROP of Cyclic Amines and Sulfides. In: *Polymer Science: A Comprehensive Reference*. Matyjaszewski, K.; Moller, M. Elsevier Science, **2012**, 309-330.

- [12] Gobran, R. H.; Larsen, R. Poly(ethylene sulfide). I. Unique seed polymerization technique-growth of "immortal" polymer. *J. Polym. Sci.* **2007**, *31* (1), 77-86.
- [13] Yu, H.; Cao, S.; Zhang, L.; Liu, G.; Xu, J. Synthesis of  $\alpha$ -Aliphatic and  $\beta$ -Aromatic Substituted Taurines via Regioselective Ring Opening of Thiiranes with Ammonia. *Synth.* **2009**, (13), 2205-2209.
- [14] Guseinova, A. T.; Aliev, K. I.; Sadatova, S. S.; Farzaliev, V. M.; Allakhverdiev, M. A. Synthesis and Properties of Some Aminothiols of Phenylethane Series. *Russ. J. Appl. Chem.* **2009**, *82* (7),
- [15] Iranpoor, N.; Owji, J. Regioselective Alcoholysis and Conversion of Thiiranes to Alkoxy-Disulfides with 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ). *Synth. Commun.* **2006**, *20* (7), 1047-1053.
- [16] Reddy, M. S.; Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Narender, M.; Rao, K. R.  $\beta$ -Cyclodextrin-Supported, Completely Regioselective Ring Opening of Thiiranes with Thiophenol in Water. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90* (2), 337-339.
- [17] Takeuchi, H.; Nakajima, Y.; Novel  $S_N2$  ring-opening reactions of 2- and 2,2-substituted thiiranes with thiols using NaI-exchanged X-type zeolite or triethylamine in methanol. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1998**, (11), 2441-2446.
- [18] Hürzeler, M.; Bernet, B.; Vasella, A. Glycosylsulfenyl- und (Glycosylthio)sulfenyl-halogenide (Halogeno- bzw. Halogenothio-(1-thioglycoside)): Herstellung und Umsetzung mit Alkenen. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75* (2), 557-588.
- [19] Taguchi, Y.; Yanagiya, K.; Shibuya, I.; Suhara, Y. The Synthesis of 1,3-Dithiolane-2-thione Derivates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 727-730.
- [20] Khumtaveeporn, K.; Alper, H. Sequential Ring Expansion and Ketene Elimination Reactions in the Novel Rhodium(I)-Catalyzed Carbonylation of Thiazolidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5662-5666.
- [21] Iranpoor, N.; Owji, J. Efficient, Mild and Regioselective Conversion of Thiiranes to Alkoxy and Acetoxy Disulfides and Dithianes with Ce(IV) Based Oxidants. *Tetrahedron.* **1991**, *47* (1), 149-154.
- [22] Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Jafari, A. A. Conversion of Thiiranes to  $\beta$ -Chlorothioacetates Catalyzed with  $CoCl_2$ . *Synth. Commun.* **2003**, *33* (13), 2321-2327.

- [23] Staudinger, H.; Pfenninger, F. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1941–1951.
- [24] Staudinger, H.; Siegwart, J. *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3*, 833–840.
- [25] Voss, J. History of nineteenth-century organosulfur chemistry. *J. Sulphur Chem.* **2009**, *30* (2), 167-207.
- [26] Delepine. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1920**, *27* (4), s. 741.
- [27] Dachlauer, K.; Jackel, L. Process of preparing alkylene sulphides. Patent DE2094914XA, 10. 11. **1934**.
- [28] Culvenor, C. C.; Davies, W.; Heath, N. S. 66. Reactions of ethylene oxides. Part II. Reactions with thioamides, thiols, and inorganic sulphur salts. *J. Org. Chem.* **1949**, 278-282.
- [29] Neureiter, N. P.; Bordwell, F. G. Stereochemistry of the Removal of Sulfur from Episulfides by the Action of Phenyllithium and Triethyl Phosphite. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (3), 578-580.
- [30] Denney, D. B.; Boskin, M. J. Concerning the Mechanism of the Reaction of Trisubstituted Phosphines with Episulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (17), 4736-4738.
- [31] Lown, E. M.; Sandhu, H. S.; Gunning, H. E.; Strausz, O. P. Reactions of sulfur atoms. XI. Intermediacy of a hybrid  $\pi$ -thiacyclopropane in the addition reactions to olefins and in the thermal decomposition of episulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (25), 7164-7165.
- [32] Volhardt, K.; Bergman, R. Competition between Sulfur Extrusion and Thermal Synthesis of Thienocyclobutadiene in the Pyrolysis of cis- and trans-1,2-Diethynylthiiranes. Dimerization of the Rearrangement Product to Bisthienocyclooctatetraene. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7538-7539.
- [33] Lutz, E.; Biellman, J.-F. Mechanism of sulfur extrusion from thiirane. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (23), 2789-2792.
- [34] Chew, W.; Harpp, D. N. Mechanism of sulfur extrusion in 2,2 dichloro-3-[9-fluorenyl] episulfide. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (1), 45-48.



- [35] Chew, W.; Harpp, D. N. Thermal decomposition of 3',3'-dichlorospiro[fluorene-9,2'-thiirane]: kinetics and mechanism. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (16), 4405-4410.
- [36] Steudel, Y.; Steudel, R.; Wong, M.W. The Thermal Decomposition of Thiirane: A Mechanistic Study by *Ab Initio* MO Theory. *Chem. Eur. J.* **2001**, *8* (1), 217-228.
- [37] Meyer, B.; Stroyer-Hansen, T.; Oommen, T.V. The visible spectrum of S<sub>3</sub> and S<sub>4</sub>. *J. Mol. Spectrosc.* **1972**, *42* (2), 335-343.
- [38] Quelch, G.E.; Schaefer III, H.F.; Marsden, C.J. Resolution of a long-standing problem in elemental sulfur chemistry: a theoretical study of tetrasulfur. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (24), 8719-8733.
- [39] Huisgen, R. From Thiiranes to Thiocarbonyl S-Sulfide; Recent Results. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *43*, 63-94.
- [40] Mohammadpoor-Baltork, I.; Aliyan, H. Montmorillonite K-10: A Mild, Inexpensive and Convenient Catalyst for Synthesis of Thiiranes from Oxiranes under Non-Aqueous Conditions. *J. Chem. Res.* **2000**, (3), 122-123.
- [41] Takido, T.; Kobayashi, Y.; Itabashi, K. A Convenient Synthesis of Thiirans by the Use of Dimethylthioformamide. *Synthesis* **1986**, (9), 779-780.
- [42] Kaboudin, B.; Norouzi, H. A Convenient Synthesis of Phosphorodithioates and Novel Conversion of Epoxides to Thiiranes. *Synthesis* **2004**, (12), 2035-2039.
- [43] Akhlaghinia, B.; Rahimizadeh, M.; Eshghi, H.; Zhaleh, S.; Rezazadeh, S. Green synthesis of thiiranes from oxiranes under solvent- and catalyst-free conditions. *J. Sulphur Chem.* **2012**, *33* (3), 351-361.
- [44] Mirza-Aghayan, M.; Tavana, M. M. An efficient and improved method for the conversion of oxiranes into thiiranes using graphite oxide. *J. Sulphur Chem.* **2015**, *36* (1), 30-35.
- [45] Das, B.; Reedy, V. S.; Krishnaiah, M. An efficient catalyst-free synthesis of thiiranes from oxiranes using polyethylene glycol as the reaction medium. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (48), 8471-8473.

- [46] Iranpoor, N.; Kazemi, F. Stereospecific formation of *S*(-) styrene sulfide: Efficient conversion of epoxides to thiiranes catalysed with Ru(III). *Tetrahedron*. **1997**, *53* (33), 11377-11382.
- [47] Mohammadpoor-Baltork, I.; Aliyan, H. Bismuth(III) Chloride; A Mild and Efficient Catalyst for Synthesis of Thiiranes from Oxiranes. *Synth. Commun.* **1998**, *28* (21), 3943-3947.
- [48] Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropoor, A. R. Antimony trichloride; a mild, efficient and convenient catalyst for conversion of oxiranes to thiiranes under non-aqueous conditions. *Indian J. Chem. - B Org. Med. Chem.* **1999**, *38* (5), 605-606.
- [49] Eisavi, R.; Alifam, S. ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: A green and recyclable magnetic catalyst for fast and regioselective conversion of epoxides to vicinal hydroxythiocyanates using NH<sub>4</sub>SCN under solvent-free conditions. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2018**, *193* (4), 211-217.
- [50] Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R. Bi(TFA)<sub>3</sub> and Bi(OTf)<sub>3</sub> Catalyzed Conversions of Epoxides to Thiiranes with Ammonium Thiocyanate and Thiourea under Non-Aqueous Conditions. *Molecules*. **2001**, *6* (12), 996-1000.
- [51] Bandgar, B. P.; Joshi, N. S.; Kamble, V. T. 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine catalyzed synthesis of thiiranes from oxiranes under solvent-free and mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (23), 4775-4777.
- [52] Nasser, I.; Hadi, A. Iron(III) Trifluoroacetate as an Efficient Catalyst for Solvolytic and Nonsolvolytic Nucleophilic Ring Opening of Epoxides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73* (3), 675-680.
- [53] Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. Conversion of Epoxides to Thiiranes Catalyzed with TiO(TFA)<sub>2</sub> and TiCl<sub>3</sub>(Otf) in the Presence of Ammonium Thiocyanate or Thiourea. *Synth. Commun.* **1998**, *28* (21), 3913-3918.
- [54] Salehi, P.; Khodaei, M. M.; Zolfigol, M. A.; Keyvan, A. Magnesium Hydrogensulfate: A Cheap and Efficient Catalyst for the Conversion of Epoxides into β-Alkoxy Alcohols, Vicinal-Diols, and Thiiranes. *Synth. Commun.* **2003**, *33* (17), 3041-3048.
- [55] Iranpoor, N.; Kazemi, N. Cerium(IV) Catalysis: Efficient Conversion of Epoxides to Thiiranes. *Synthesis* **1996**, (7), 821-822.

- [56] Kazemi, F.; Kiasat, A. R.; Ebrahimi, S. Efficient Conversion of Oxiranes to Thiiranes with Ammonium Thiocyanate Catalysed with  $\text{LiBF}_4$ . *J. Chem. Res.* **2002**, *4*, 176-177.
- [57] Kazemi, F.; Kiasat, A. R. Facile Conversion of Epoxides to Thiiranes with Ammonium Thiocyanate Catalyzed with Oxalic Acid. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *178* (6), 1333-1337.
- [58] Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Shekarize, M. Micellar media for the efficient ring opening of epoxides with  $\text{CN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  and  $\text{Br}^-$  catalyzed with  $\text{Ce}(\text{OTf})_4$ . *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (4), 724-727.
- [59] Yu, H.; Cao, S.; Zhang, L.; Liu, G.; Xu, J. Synthesis of  $\alpha$ -Aliphatic and  $\beta$ -Aromatic Substituted Taurines via Regioselective Ring Opening of Thiiranes with Ammonia. *Synthesis* **2009**, (13), 2205-2209.
- [60] Eisavi, R.; Ghadernejad, S.; Zeynizadeh, B.; Aminzadeh, F. M. Magnetically separable nano  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ : an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the green synthesis of thiiranes from epoxides with thiourea. *J. Sulphur Chem.* **2016**, *37* (5), 537-545.
- [61] Bouda, H.; Borredon, M. E.; Gaset, A. Synthesis of Thiiranes from Epoxides in the Presence of Thiourea in a Weakly Hydrated Organic Medium. *Synth. Commun.* **1989**, *19* (3-4), 491-500.
- [62] Tamami, B.; Kiasat, A. R. Synthesis of Thiiranes From Oxiranes Under Mild and Nonaqueous Conditions Using Polymer Supported Thiocyanate. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (21), 3953-3958.
- [63] Eisavi, R.; Zeynizadeh, B.; Baradarani, M. M. Fast, Efficient and Regioselective Conversion of Epoxides to  $\beta$ -Hydroxy Thiocyanates with  $\text{NH}_4\text{SCN}$ /Zeolite Molecular Sieve 4 Å under Solvent-Free Conditions. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32* (2), 630-634.
- [64] Franz, J. A.; Shaw, W. J.; Lamb, C. N.; Autrey, T.; Kolwaite, D. S.; Camaioni, D. M.; Alnajjar, M. S. Absolute Rate Constants for Reactions of Tributylstannyl Radicals with Bromoalkanes, Episulfides, and  $\alpha$ -Halomethyl-Episulfides, -Cyclopropanes, and -Oxiranes: New Rate Expressions for Sulfur and Bromine Atom Abstraction. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (4), 1020-1027.

- [65] Latif, N.; Fathy, I. Carbonyl and Thiocarbonyl Compounds. VII. A New Method for the Direct Synthesis of Ethylene Sulfides. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (5), 1633-1636.
- [66] Beak, P.; Worley, J. W. Thiophilic additions of organometallics to thiobenzophenones and of phenyllithium to phenyl dithiobenzoate and phenyl trithiocarbonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (2), 597-604.
- [67] Kellogg, R. M. The molecules  $R_2CXCR_2$  including azomethine, carbonyl and thiocarbonyl ylides. Their syntheses, properties and reactions. *Tetrahedron.* **1976**, *32* (18), 2165-2184.
- [68] Barton, D. H. R.; Willis, B. J. Olefin synthesis by two-fold extrusion processes. Part 1. Preliminary experiments. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1972**, 305-310.
- [69] Song, S.; Jin, J.; Choi, J.; Chung, W. Synthesis of *cis*-thiiranes as diastereoselective access to epoxide congeners via  $4\pi$ -electrocyclization of thiocarbonyl ylides. *Nat. Commun.* **2022**, *13* (1).
- [70] Poroikov, V.; Glorizova, T.; Dembitsky, V. Natural Occurring Thiirane Containing Compounds: Origin, Chemistry, and their Pharmacological Activities. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *4* (5), 107-120.
- [71] Cole, R. 1-cyanoepithioalkanes: Major products of alkenylglucosinolate hydrolysis in certain cruciferae. *Phytochemistry.* **1975**, *14* (10), 2293-2294.
- [72] Chin, H.-W.; Zeng, Q.; Lindsay, R. C. Occurrence and Flavor Properties of Sinigrin Hydrolysis Products in Fresh Cabbage. *J. Food Sci.* **1996**, *61* (1), 101-104.
- [73] Parry, R. J. 1.29 - Biosynthesis of Sulfur-containing Natural Products. In: *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Barton, D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. Pergamon: Elsevier Science. **1999**. Vol. 1, 825-863.
- [74] Bones, A. M.; Rossiter, J. T. The myrosinase-glucosinolate system, its organisation and biochemistry. *Physiol. Plant.* **1996**, *97* (1), 194-208.
- [75] Witzel, K.; Risha, M. A.; Albers, P.; Börnke, F.; Hanschen, F. S. Identification and Characterization of Three Epithiospecifier Protein Isoforms in *Brassica oleracea*. *Front. Plant. Sci.* **2019**, *10*, 1552.

- [76] Kyung, K. H.; Fleming, H. P.; Young, C. T.; Haney, C. A. 1-Cyano-2,3-Epithiopropene as the Primary Sinigrin Hydrolysis Product of Fresh Cabbage. *J. Food Sci.* **1995**, *60* (1), 157-159.
- [77] Burow, M.; Rice, M.; Hause, B.; Gershenzon, J.; Wittstock, U. Cell- and tissue-specific localization and regulation of the epithiospecifier protein in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Mol. Biol.* **2007**, *64* (1-2), 173-185.
- [78] Peppard, T.; Sharpe, R.; Elvidge, J. Chemistry of hop constituents. Part 42. The formation and characterisation of sesquiterpene episulphides in the essential oil of hops. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1980**, (0), 311-313.
- [79] Eyres, G.; Dufour, J-P. 22 - Hop Essential Oil: Analysis, Chemical Composition and Odor Characteristics. In: *Beer in Health and Disease Prevention*, Preedy, V. R. Cambridge (Massachusetts): Elsevier Inc., **2008**, s. 239-254.
- [80] Takai, A.; Murata, M.; Torigoe, K.; Isobe, M.; Mieskes, G.; Yasumoto, T. Inhibitory effect of okadaic acid derivatives on protein phosphatases. A study on structure-affinity relationship. *Biochem J.* **1992**, *284* (2), 539-544.
- [81] Schmitz, F.; Van Der Helm, D.; Hossain, M. N.; Gopichand, Y.; Prasad, R. S. Acanthifolic acid-new anti-tumor and antibiotic agent. Patent US4302470A, 24. 11. **1981**.
- [82] Dembitsky, V. M.; Glorizova, T. A.; Poroikov, V. V. Pharmacological Activities of Epithio Steroids. *J. Pharm. Res. Int.* **2017**, *18* (4), 1-19.
- [83] Simon, B.; Hoffman, S.; Kahn, S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast. Reconstr.* **1973**, *51* (1), 48-52.
- [84] Cuhaci, N.; Polat, S. B.; Evranos, B.; Ersoy, R.; Cakir, B. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **2014**, *18* (2), 150-158.
- [85] Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 486-508.
- [86] Lee, M.; Fridman, R.; Mobasherry, S. Extracellular proteases as targets for treatment of cancer metastases. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (7), 401-409.

- [87] Vicik, R.; Busemann, M.; Baumann, K.; Schirmeister, T. Inhibitors of Cysteine Proteases. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *6* (4), 331-353.
- [88] Hutchinson, S. A.; Baker, S. P.; Linden, J.; Scammells, P. J. New potent and selective A1 adenosine receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (18), 4877-4884.
- [89] Ashton, T. D.; Aumann, K. M.; Baker, S. P.; Schiesser, C. H.; Scammells, P. J. Structure-activity relationships of adenosine with hetrocyclic N6-substituents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (24), 6779-6784.
- [90] Kad, G. L.; Kalra, R. Juvenile hormone analogs active on mosquitoes: Synthesis and juvenile hormonal activity of newly synthesized juvenoid ethers with  $\alpha$ -pinene and substituted cyclohexane ring in the terminal position. *J. Indian Chem. Soc.* **2001**, *78*, 197-201.
- [91] Magne, F. C.; Mod, R. R.; Sumrell, G.; Koos, R. E.; Parker, W. E. Lubricants and lubricant additives: II. Performance characteristics of some substituted fatty acid esters. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1975**, *52*, 494-497.
- [92] Sharma, N.; Thakre, G. D.; Ray, A. Hitherto unexplored three-membered heterocyclic rings favourably alter tribological properties of fatty acid linear esters. *Tribol.* **2021**, *64* (6), 996-1021.
- [93] Parsaeian, P.; Van Eijk, M. C. P.; Nedelcu, I.; Neville, A.; Morina, A. Study of the Interfacial Mechanism of ZDDP Tribofilm in Humid Environment and its Effect on Tribochemical Wear; Part I: Experimental. *Tribol.* **2017**, *107*, 135-143.
- [94] Zhou, Z.; Dai, G.; Ru, S.; Yu, H.; Wei, Y. Highly selective and efficient olefin epoxidation with pure inorganic-ligand supported iron catalysts. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (37), 14201-14205.
- [95] Paulsson, H.; Hagfeldt, A.; Kloo, L. Molten and Solid Trialkylsulfonium Iodides and Their Polyiodides as Electrolytes in Dye-Sensitized Nanocrystalline Solar Cells. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, *107* (49), 13665-13670.
- [96] Hongfang, L.; Jian, L.; Jingxiang, L.; Yuanbiao, H.; Minna, C.; Rong, C. Crystalline Hybrid Solid Materials of Palladium and Decamethylcucurbit[5]uril as Recoverable Precatalysts for Heck Cross-Coupling Reactions. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (46), 15661-15668.

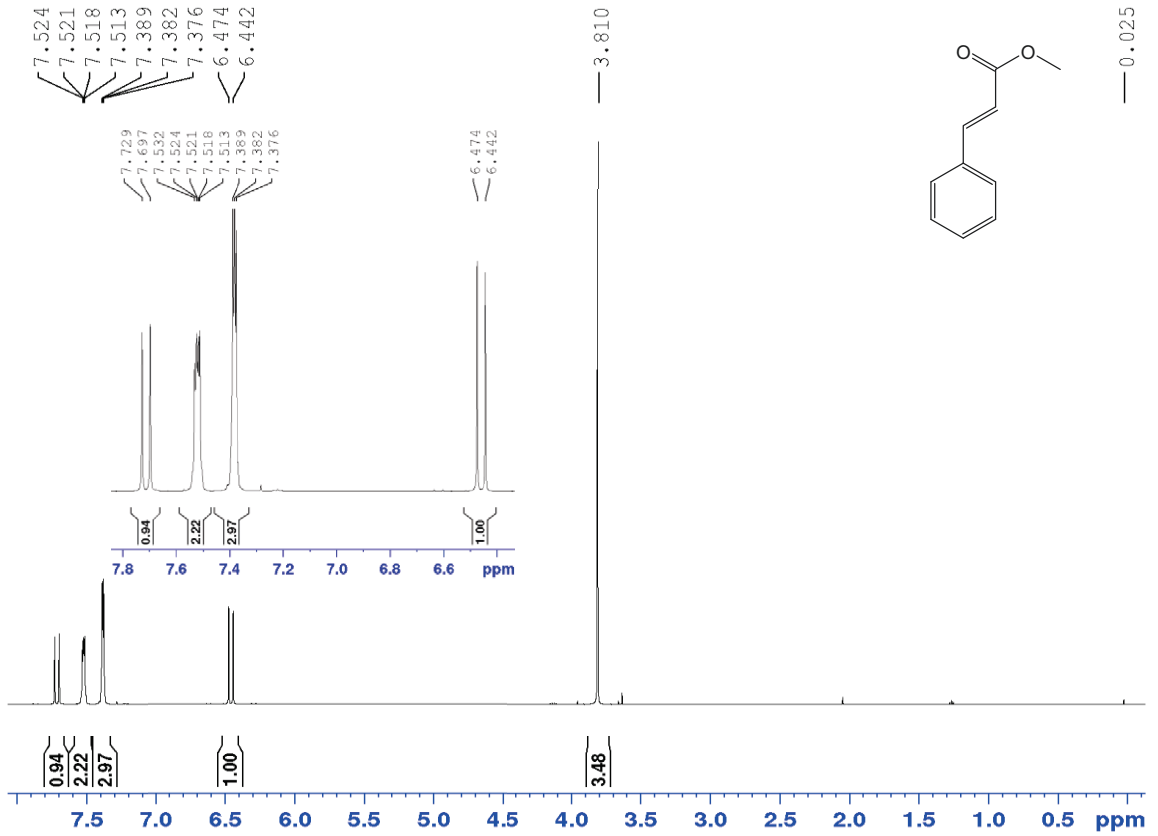
- [97] Zhou, X.; Wang, Q.; Xiong, W.; Wang, L.; Ye, R.; Xiang, G.; Qi, Ch.; Hu, J. Epoxidation of Alkenes with Molecular Oxygen as the Oxidant in the Presence of Nano-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Synlett.* **2020**, *31* (18), 1789-1794.
- [98] Bin, L.; Penghui, N.; Huawen, H.; Fuhong, X.; Guo-Jun, D. Three-Component Thieno[2,3-b]indole Synthesis from Indoles, Alkenes or Alkynes and Sulfur Powder under Metal-Free Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (24), 4300-4304.
- [99] Tsoukaki, A.; Skolia, E.; Triandafillidi, I.; Kokotos, Ch. G. Organocatalytic Synthesis of Thiiranes from Alkenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, (34).
- [100] Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. Recent advances in the preparation and synthetic applications of oxiranes. *Tetrahedron.* **1983**, *39* (14), 2323-2367.
- [101] Li, S.; Chen, X.; Xu, J. Microwave-assisted copper-catalyzed stereoselective ring expansion of three-membered heterocycles with  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -dicarbonyl compounds. *Tetrahedron.* **2018**, *74* (15), 1613-1620.
- [102] Li, S.; Shi, Y.; Li, P.; Xu, J. Nucleophilic Organic Base DABCO-Mediated Chemospecific Meinwald Rearrangement of Terminal Epoxides into Methyl Ketones. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (7), 4443-4450.
- [103] Ayer, A. W.; Browne, L. M.; Feng, M-Ch.; Orszanska, H.; Saeedi-Ghomi, H. The chemistry of the blue stain fungi. Part 1. Some metabolites of *Ceratocystis* species associated with mountain pine beetle infected lodgepole pine. *Can. J. Chem.* **1986**, *64* (5), 904-909.
- [104] Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-Ch. Epoxidation of Olefins Using Methyl(trifluoromethyl)dioxirane Generated in Situ. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (12), 3887-3889.

## **Přílohy**

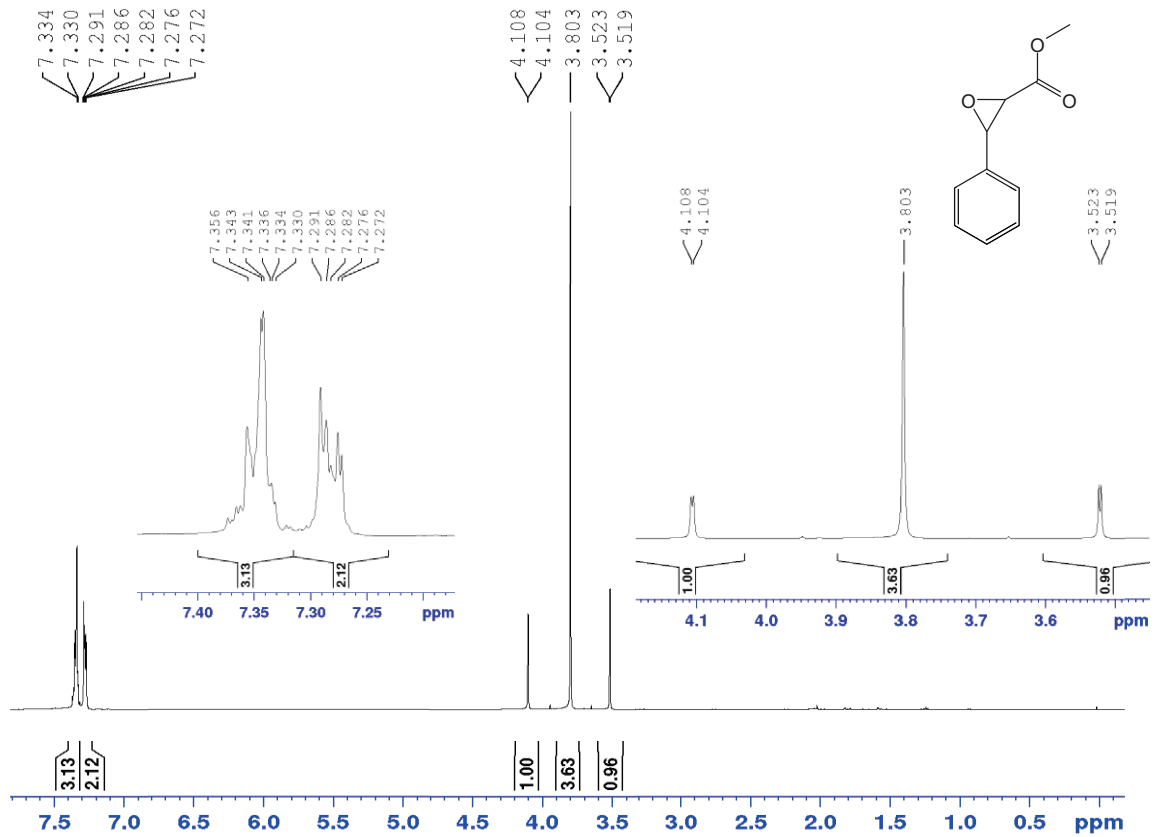




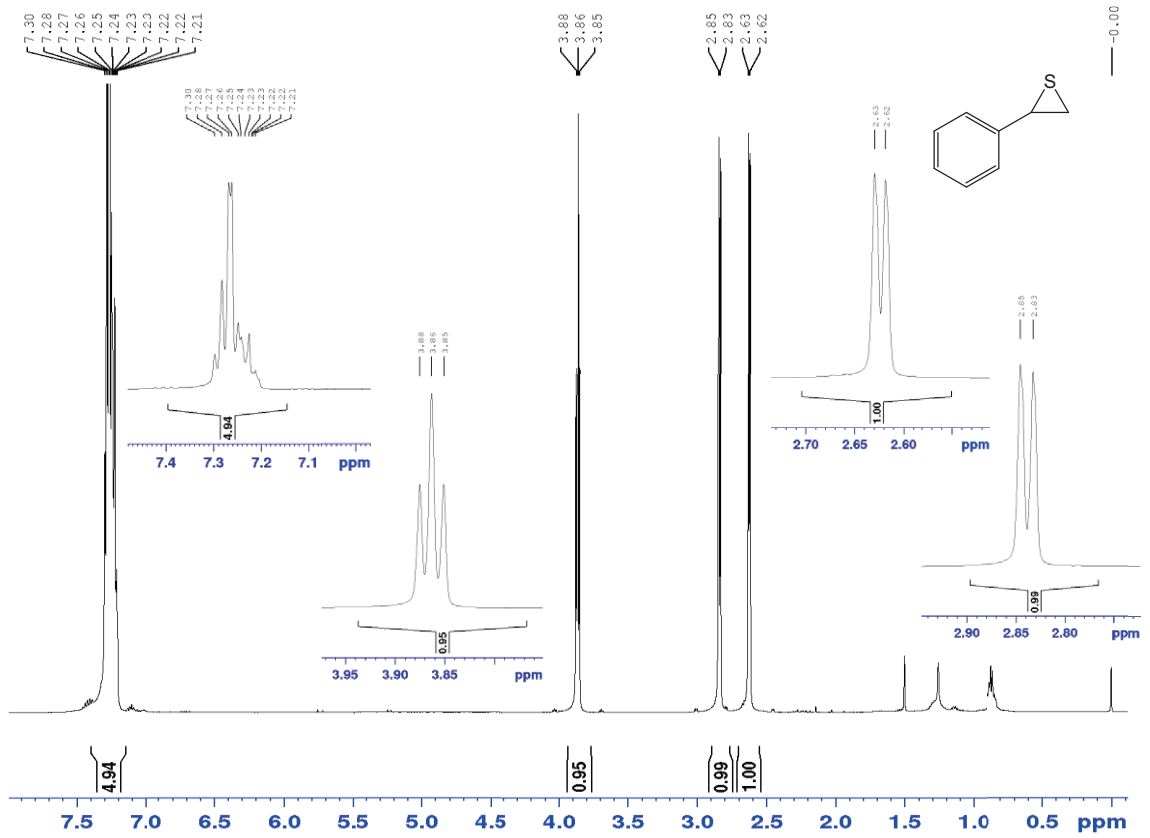
### <sup>1</sup>H spektrum látky 3b



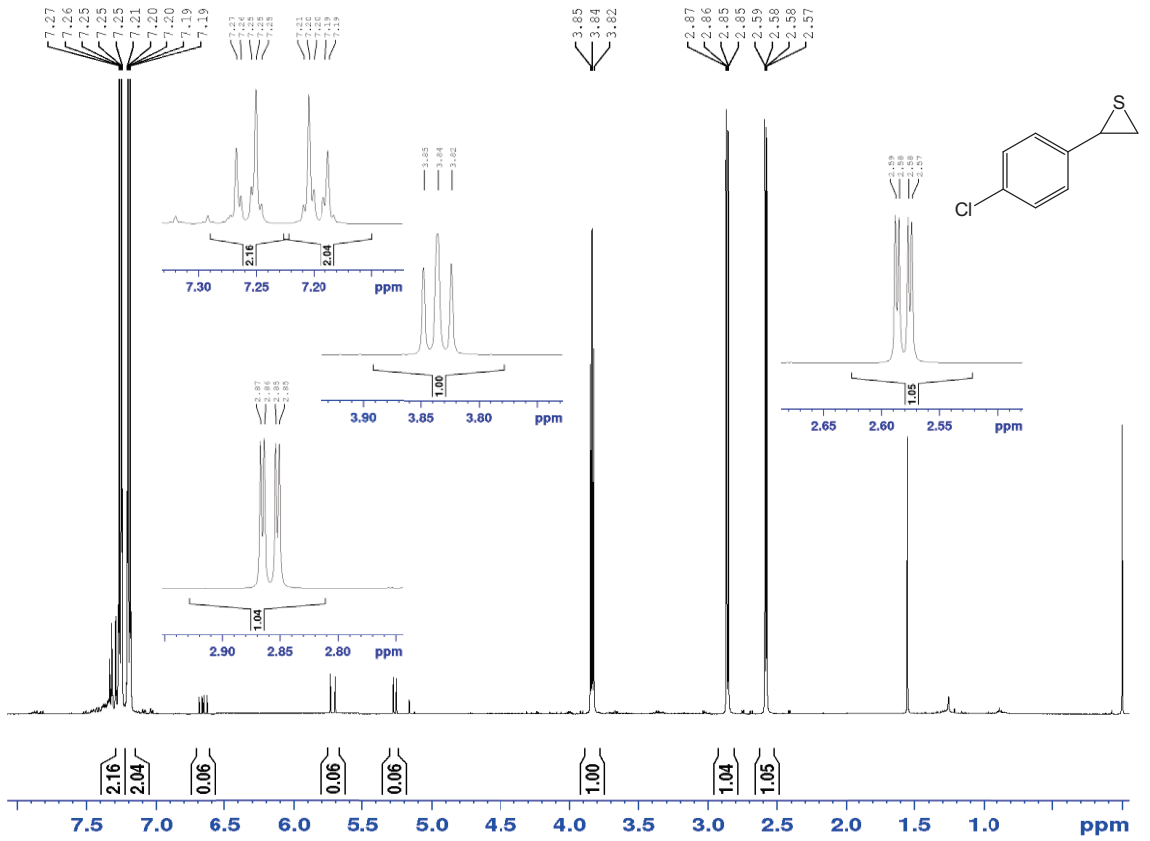
### <sup>1</sup>H spektrum 1d



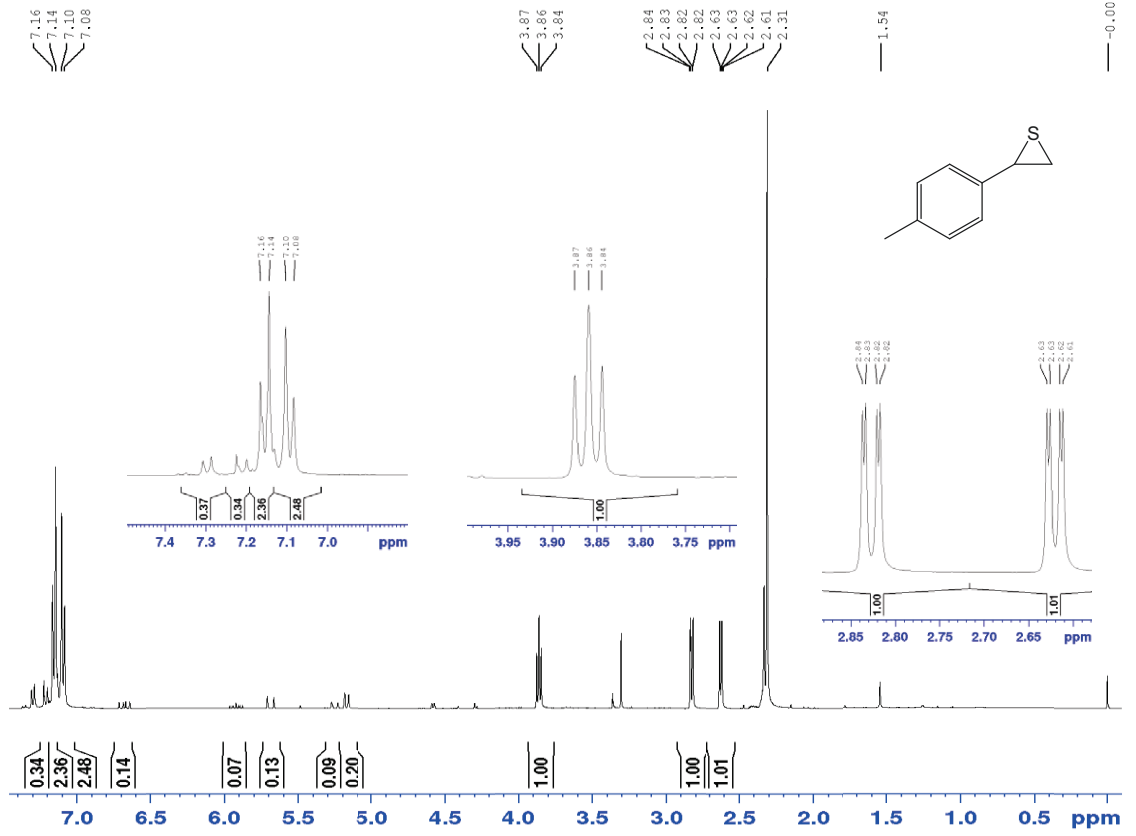
<sup>1</sup>H spektrum 2a



<sup>1</sup>H spektrum 2b



# <sup>1</sup>H spektrum 2c



**Příloha č. 2 - Tabulky hodnot  $k$  a  $\tau_{1/2}$  z měření kinetik**

Tabulka hodnot z měření **2a** v acetonitilu

| $c$ [mol·dm <sup>-3</sup> ] | $10^3 \cdot k$ [s <sup>-1</sup> ] | $\tau_{1/2}$ (s) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 0,05                        | 1,33                              | 521              |
| 0,1                         | 2,89                              | 240              |
| 0,15                        | 4,82                              | 144              |
| 0,2                         | 6,27                              | 111              |
| 0,25                        | 7,09                              | 98               |
| 0,3                         | 7,74                              | 90               |

Tabulka hodnot z měření **2a** v cyklohexanu

| $c$ [mol·dm <sup>-3</sup> ] | $10^3 \cdot k$ [s <sup>-1</sup> ] | $\tau_{1/2}$ (s) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 0,05                        | 0,19                              | 3620             |
| 0,1                         | 0,54                              | 1279             |
| 0,15                        | 0,89                              | 774              |
| 0,2                         | 1,27                              | 545              |
| 0,25                        | 1,64                              | 423              |
| 0,3                         | 1,79                              | 386              |

Tabulka hodnot z měření **2b** v acetonitrilu

| $c$ [mol·dm <sup>-3</sup> ] | $10^3 \cdot k$ [s <sup>-1</sup> ] | $\tau_{1/2}$ (s) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 0,05                        | 2,70                              | 257              |
| 0,1                         | 5,78                              | 120              |
| 0,15                        | 8,69                              | 80               |
| 0,2                         | 11,3                              | 61               |
| 0,25                        | 14,3                              | 48               |
| 0,3                         | 17,3                              | 40               |

Tabulka hodnot z měření **2b** v cyklohexanu

| $c$ [mol·dm <sup>-3</sup> ] | $10^3 \cdot k$ [s <sup>-1</sup> ] | $\tau_{1/2}$ (s) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 0,05                        | 0,68                              | 1072             |
| 0,1                         | 1,67                              | 415              |
| 0,15                        | 2,37                              | 292              |
| 0,2                         | 2,88                              | 241              |
| 0,25                        | 3,92                              | 177              |
| 0,3                         | 4,76                              | 146              |

Tabulka hodnot z měření **2c** v acetonitrilu

| $c$ [mol·dm <sup>-3</sup> ] | $10^3 \cdot k$ [s <sup>-1</sup> ] | $\tau_{1/2}$ (s) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 0,05                        | 1,25                              | 557              |
| 0,1                         | 2,14                              | 324              |
| 0,15                        | 4,95                              | 140              |
| 0,2                         | 7,36                              | 94               |
| 0,25                        | 8,37                              | 83               |
| 0,3                         | 9,46                              | 73               |

Tabulka hodnot z měření **2c** v cyklohexanu

| $c$ [mol·dm <sup>-3</sup> ] | $10^3 \cdot k$ [s <sup>-1</sup> ] | $\tau_{1/2}$ (s) |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 0,05                        | 0,24                              | 2793             |
| 0,1                         | 0,67                              | 1026             |
| 0,15                        | 1,24                              | 558              |
| 0,2                         | 1,81                              | 384              |
| 0,25                        | 2,19                              | 317              |
| 0,3                         | 2,68                              | 259              |