

Aromatische Sulfenylchloride, IX<sup>1)</sup>

## Herstellung, Oxidation und spektroskopische Untersuchung von 1-substituierten (5-Tetrazolyl)aryldisulfiden

Géza Stájer, Enikő A. Szabó, János Pintye, Ferenc Klivényi und Pál Sohár\*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Medizinischen Universität Szeged, und  
Institut für Arzneimittelforschung Budapest\*, 1325 Budapest, Ungarn, P. O. B. 82.

Eingegangen am 6. August 1973

Es wurden 1-substituierte (5-Tetrazolyl)mesityldisulfide hergestellt, welche zu Disulfid- $S^2, S^2$ -dioxiden (Thiosulfonate) oxidiert wurden. Deren Struktur und die der früher hergestellten 1-substituierten (5-Tetrazolyl)*p*-tolylid-sulfid- $S^2, S^2$ -dioxide wurde anhand ihrer IR- und NMR-Spektren wahrscheinlich gemacht. Die angenommenen Strukturen wurden durch Synthese bewiesen.

Aromatic Sulfenyl Chlorides, IX<sup>1)</sup>

### Preparation, Oxidation, and Spectroscopic Investigation of 1-Substituted 5-Tetrazolyl Aryl Disulfides

1-Substituted 5-tetrazolyl mesityl disulfides were synthesized which on oxidation with hydrogen peroxide gave disulfide  $S^2, S^2$ -dioxides (thiosulfonates). The structure of these as well as that of the 1-substituted 5-tetrazolyl *p*-tolyl disulfide  $S^2, S^2$ -dioxides synthesized earlier was elucidated by means of their i. r. and n. m. r. spectra. The supposed structures have been established by synthesis.

In unserer früheren Arbeit<sup>1)</sup> befaßten wir uns mit der Untersuchung der mittels Sulfenylierung hergestellten 1-substituierten (5-Tetrazolyl)*p*-tolylid-sulfide. Hier beschreiben wir die Herstellung und Strukturbestimmung von 1-substituierten (5-Tetrazolyl)aryldisulfid- $S^2, S^2$ -dioxiden.

Zur Herstellung von aromatischen Thiosulfonaten wird oft die Oxidation mittels Wasserstoffperoxid bzw. Persäure<sup>2-8)</sup> verwendet. Die Oxidation von unsymmetrischen Disulfiden führt aber zu einem heterogenen Produkt, da sich immer ein Gemisch der symmetrisch und unsymmetrisch substituierten Thiosulfonate bildet<sup>3, 7)</sup>. Dies

1) VIII. Mitteil.: G. Stájer, J. Pintye, F. Klivényi und A. E. Szabó, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., im Druck.

2) P. Allen jr. und J. W. Brook, J. Org. Chem. 27, 1019 (1962).

3) D. Barnard und E. J. Percy, Chem. Ind. (London) 1960, 1332.

4) L. Field und T. F. Parsons, J. Org. Chem. 30, 657 (1965).

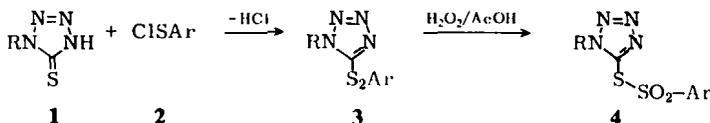
5) W. Walter und P. M. Hell, Liebigs Ann. Chem. 727, 35 (1969).

6) H. Seigoro, F. Mitsuru, Y. Junko und H. Kimio, Chem. Pharm. Bull. 15, 1310 (1967).

7) G. Leandri und A. Tundo, Ann. Chim. (Rome) 44, 63 (1954).

8) U. Marangelli, G. Modena und P. E. Todesco, Gazz. Chim. Ital. 90, 1 (1960).

weist darauf hin, daß die Oxidation nicht auf direktem Wege erfolgt, sondern wahrscheinlich über eine Radikalspaltung der primär entstehenden Thioisulfate, gefolgt von durch die Sulfinyl-Radikale induzierten Disproportionierungen<sup>3)</sup>.



1

2

3

4

	R	Ar
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>o</i> -Tolyl-
b	CH <sub>3</sub>	Mesityl-
c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Mesityl-
d	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Tolyl-
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -Tolyl-

Die Disulfide **3** wurden aus den entsprechenden 5-Tetrazolthionen **1** mittels Sulfenylchlorid **2** hergestellt und bei Raumtemperatur in Essigsäure mit Wasserstoffperoxid in 40proz. Ausbeute zu den Thioisulfonaten **4a – c** oxidiert. (Mit Perbenzoesäure wurde eine schlechtere Ausbeute erzielt.)

Die bei der Oxidation der unsymmetrischen Disulfide (A) entstehenden Dioxide können theoretisch den Strukturen **B**, **C** oder **D** entsprechen.



Von diesen konnte der Typ **B** schon anhand der IR-Daten ausgeschlossen werden, da in den IR-Spektren der Verbindungen **4** die  $\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$ - und  $\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$ -Bande, nicht aber die für Sulfoxide charakteristische  $\nu\text{SO}$ -Bande auftraten (s. Tab. 2). Die Verbindungen sind also keine Disulfoxide, sondern Sulfonsäurethiolester<sup>9–15,16)</sup>.

Im weiteren mußte noch zwischen den Alternativen **C** und **D** entschieden werden. Für diesen Zweck schienen die NMR-Spektren geeignet zu sein, obwohl *Walter* und *Hell*<sup>5)</sup> anhand des NMR-Spektrums der (2-Pyridyl)*tert*-butyldisulfid-*S*<sup>1</sup>,*S*<sup>1</sup>- und -*S*<sup>2</sup>,*S*<sup>2</sup>-dioxide (**C** und **D**, R = 2-Pyridyl, R' = *tert*-Butyl) zu der Schlußfolgerung gelangten, daß die Position der Sauerstoffatome wegen der nicht genügend großen Differenz der beiden Spektren („der magnetischen Anisotropie der Sulfonyl-Gruppe wegen“) nicht bestimmt werden kann. Das Methyl-Signal der Verbindung **D** war nämlich im Vergleich zu **C** nur um 0.07 ppm diamagnetisch verschoben ( $\delta\text{Me}(\text{C}) = 1.50$  ppm,  $\delta\text{Me}(\text{D}) = 1.43$  ppm).

<sup>9)</sup> J. Cymerman und J. B. Willis, J. Chem. Soc. **1951**, 1332.

<sup>10)</sup> B. G. Boldyrev, L. P. Slesarchuk und T. A. Trofimova, Khim. Seraorg. Soedin., Soderzh. Neftiyakh Nefteprod. **8**, 108 (1968) [C. A. **72**, 54934 n (1970)].

<sup>11)</sup> G. Ghersesti, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna **21**, 232 (1963) [C. A. **61**, 179 b (1964)].

<sup>12)</sup> A. Simon und D. Kunath, Z. Anorg. Allg. Chem. **311**, 203 (1961).

<sup>13)</sup> N. I. Grishko und E. N. Gurjanova, Zh. Fiz. Khim. (J. Physic. Chem.) **32**, 2725 (1958) [C. A. **53**, 13705a (1959)].

<sup>14)</sup> S. S. Block und J. P. Weidner, Appl. Spectrosc. **20**, 73 (1966).

<sup>15)</sup> B. G. Boldyrev, L. P. Slesarchuk, E. E. Gatala, T. A. Trofimova und E. N. Vasenko, Zh. Org. Khim. **2**, 96 (1966) [C. A. **64**, 14119 d (1966)].

<sup>16)</sup> P. Allen jr., P. J. Berner und E. R. Malinowski, Chem. Ind. (London) **1963**, 208.

Um die Struktur der Verbindungen bestimmen zu können, untersuchten wir neben den NMR-Spektren von **4b**, **c** auch die der von uns früher hergestellten Verbindungen **4d**, **e**<sup>17)</sup>. Außerdem wurden auch die NMR-Spektren der Ausgangsverbindungen **3** (Disulfide des Typs A), weiterhin die der Modellverbindungen **A** (R = Ph, R' = *p*-Tolyl)<sup>7)</sup>, **A** (R = R' = *p*-Tolyl), **C** (R = Ph, R' = *p*-Tolyl), **D** (R = Ph, R' = *p*-Tolyl)<sup>18)</sup> und **C** (R = R' = *p*-Tolyl) herangezogen. Die NMR-Daten sind in der Tab. 1 enthalten.

Tab. 1. NMR-Daten der untersuchten Verbindungen

Verbindung	Chemische Verschiebungen (ppm)				$\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm	
	$\delta_{\text{ArCH}_3}$ (3H)	$\delta_{\text{NCH}_3}$ (3H)	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_5}$ (5H)	$\delta_{\text{Ar}}$ <i>o</i> (2H)	$\delta_{\text{Ar}}$ <i>m</i> (2H)	
<b>A</b> (R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.22, s	—	420 bis 455 Hz, m	7.35 <sup>a)</sup>	7.00 <sup>a)</sup>	
<b>A</b> (R = R' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.29, s	—	—	7.40 <sup>a)</sup>	7.11 <sup>a)</sup>	
<b>C</b> (R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.23, s	—	~7.5 <sup>b)</sup>	~7.2 <sup>c)</sup>	—	
<b>C</b> (R = R' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.34, s 2.39, s	—	—	7.42 <sup>a)</sup>	7.21 <sup>a)</sup> ~7.18 <sup>c)</sup>	
<b>D</b> (R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.37, s	—	~7.35 <sup>b)</sup>	7.44 <sup>a)</sup>	7.20 <sup>a)</sup>	
<b>3b</b>	2.27, s <sup>d)</sup>	3.87, s	—	—	6.93, s	
<b>3c</b>	2.38, s <sup>e)</sup> 2.27, s <sup>f)</sup>	—	~7.5 <sup>b)</sup>	—	6.90, s	
<b>3d</b>	2.35, s	3.99, s	—	7.49 <sup>a)</sup>	7.18 <sup>a)</sup>	
<b>3e</b>	2.29, s	—	~7.5 <sup>b)</sup>	7.55 <sup>a)</sup>	7.11 <sup>a)</sup>	
<b>4b</b>	2.41, s <sup>e)</sup> 2.35, s <sup>f)</sup>	4.21, s	—	—	7.02, s	
<b>4c</b>	2.48, s <sup>e)</sup> 2.37, s <sup>f)</sup>	—	~7.6 <sup>b)</sup>	—	7.00, s	
<b>4d</b>	2.47, s	4.21, s	—	7.51 <sup>a)</sup>	7.38 <sup>a)</sup>	
<b>4e</b>	2.50, s	—	~7.6 <sup>b)</sup>	7.71 <sup>a)</sup>	7.38 <sup>a)</sup>	

<sup>a)</sup> Aus dem AA'BB'-Spektrum mittels AB-Annäherung berechnete Verschiebungen.

<sup>b)</sup> Mehr oder weniger singulettartiges Signal (dem A<sub>3</sub>-Grenzfall sich annäherndes AA'BB'C-Multipllett).

<sup>c)</sup> Zentrum des sich dem A<sub>4</sub>-Grenzfall annähernden AA'BB'-Multiplletts (falls  $\Delta\delta_{\text{AB}} < 0.1$  ppm).

<sup>d)</sup> 2,4,6-Ständige Methylgruppen (9H).

<sup>e)</sup> 2,6-Ständige Methylgruppen (6H).

<sup>f)</sup> 4-Ständige Methylgruppe (3H).

Aus den NMR-Daten der Modellverbindungen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden.

1. Das Signal der *para*-ständigen Methylgruppe ist in den Dioxiden des Typs **C** und **D** im Vergleich zu den Disulfiden **A** paramagnetisch verschoben. Ist die Sulfongruppe dem Ring benachbart, beträgt  $\Delta\delta \geq 0.1$  ppm, anderenfalls ist  $\Delta\delta < 0.05$  ppm.

2. Das AA'BB'-Multipllett der Ringprotonen der *S*-Tolylgruppe ist bei den oxidierten Derivaten in Richtung des A<sub>4</sub>-Grenzfalles (Singulett) verschoben, und dieser Effekt ist bei den Verbindungen stärker, bei welchen die Sulfongruppe nicht an den Tolyling gebunden ist. Bei den oxidierten Produkten vermindert sich nämlich die chemische

<sup>17)</sup> Gevaert Photo-Producten N. V., Belg. Pat. 621948 (14. 12. 1962) [C. A. **59**, 1218 (1963)].

<sup>18)</sup> F. Klivényi, Magy. Kém. Foly. **64**, 121 (1958) [C. A. **54**, 16416e (1960)].

Verschiebung der zur  $\text{SO}_2\text{S}$ -Gruppe *ortho*-ständigen Ringprotonen — welche im Vergleich zu den Disulfiden **A** paramagnetisch verschoben sind —, da die durch den anisotropen Effekt dieser Gruppe bedingte diamagnetische Verschiebung größer ist als die entgegengesetzte Wirkung des  $-I$ -Effektes. Gleichzeitig werden aber die *meta*-ständigen Protonen stärker verschoben, da dort nur der  $-I$ -Effekt wirkt. Als Resultat verringert sich daher der Unterschied der chemischen Verschiebung der Ringprotonen. Wir bestätigen die Hypothese von *Walter* und *Hell*, daß der anisotrope Effekt der  $\text{SO}_2$ -Gruppe eine ungefähr gleich große Verschiebung der nahestehenden Protonen bewirkt wie der  $-I$ -Effekt, nur eben in entgegengesetzter Richtung (diamagnetisch). Die NMR-Spektren der Modellsubstanzen wiesen aber gleichzeitig auch darauf hin, daß anhand der Signale der Ringprotonen die Möglichkeit gegeben ist, zwischen den isomeren Strukturen **C** und **D** zu entscheiden.

Die Beobachtung, daß bei den Verbindungspaaren **3b** — **e** und **4b** — **e** das Signal der *para*-ständigen Methylgruppe um 0,08, 0,10, 0,12 bzw. 0,21 ppm paramagnetisch verschoben ist und bei **3d**, **e** — **4d**, **e** der Unterschied der chemischen Verschiebung der Toly-Ringprotonen mit 0,18 bzw. 0,11 ppm abnimmt, stützt die Richtigkeit der vorgeschlagenen Strukturen.

Bei den mesitylsubstituierten Verbindungen **b** und **c** verschieben sich die Signale der *ortho*-Methylgruppen um 0,14 bzw. 0,10 ppm paramagnetisch, was eine weitere Stütze für die angenommenen Strukturen ist, da gemäß den Angaben von *Walter* und *Hell*<sup>5)</sup> bei dem anderen Isomeren eine diamagnetische Verschiebung dieser Signale um 0,20—0,35 ppm auftreten sollte. Es soll erwähnt werden, daß das Signal des 1-ständigen Substituenten in den oxidierten Derivaten **4** im Vergleich zu den Disulfiden **3** paramagnetisch verschoben ist:  $\Delta\delta\text{Me} = 0,34$  (**b**) und 0,22 ppm (**d**),  $\Delta\delta\text{Ph} = 0,1$  ppm (**c** und **e**).

Die anhand der NMR-Spektren bestimmten Strukturen **4b** und **c** wurden auch durch Synthesen bewiesen. Die aus 1-Phenyl- bzw. 1-Methyl-5-tetrazolsulfonylchlorid und Mesitylensäure hergestellten Verbindungen erwiesen sich mit denjenigen identisch, denen aufgrund obiger Überlegungen die Strukturen **4b** und **c** zugeordnet wurden.

Bei der Oxidation der Disulfide **3b** und **c** entstehen also trotz der sterischen Hinderung durch die Methylgruppen  $\text{S}^2, \text{S}^2$ -Dioxide — wenn auch in geringerer Ausbeute als bei sterisch nicht gehinderten Derivaten —, obwohl Fälle beschrieben sind<sup>7)</sup>, in denen bei sterischer Hinderung das nicht gehinderte Schwefelatom oxidiert wird. Dieser Widerspruch kann folgendermaßen erklärt werden. Der elektrophile Angriff der Per-säure erfolgt in den Disulfiden des Typs **A** an dem Schwefelatom, welches von der elektronegativeren Gruppe weiter entfernt ist<sup>7, 19)</sup>. Im Falle von **3b** und **c** ist die Oxidation des  $\text{S}^2$ -Atomes wegen des starken  $-I$ -Effektes des Tetrazolringes viel wahrscheinlicher. Aus der Bildung der Verbindungen **4b** und **c** geht hervor, daß in unserem Falle für die Richtung der Oxidationsreaktion der elektronische Einfluß über den sterischen dominiert.

Neben dem Hauptprodukt **4c** der Oxidation wurden durch Dünnschichtchromatographie noch etwa 20% Mesitylenthiosulfonsäure-*S*-mesitylester und etwa 15% Bis(1-phenyl-5-tetrazolyl)disulfid identifiziert und durch Säulenchromatographie

<sup>19)</sup> A. J. Parker und N. Kharasch, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 3071 (1960).

Tab. 2. 1-Substituierte (5-Tetrazolyl)aryldisulfide (3) und -S<sup>2</sup>,S<sup>2</sup>-dioxide (4)

Verbindung	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N	$\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$	IR (cm <sup>-1</sup> ) $\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$
<b>3b</b> Mesityl(1-methyl-5-tetrazolyl)- disulfid	122—123*)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (266.4)	Ber. 49.60 5.30 21.04 Gef. 49.80 5.40 21.10	—	—
<b>3c</b> Mesityl(1-phenyl-5-tetrazolyl)- disulfid	107—108*)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (328.5)	Ber. 58.51 4.91 17.06 Gef. 58.61 5.01 17.15	—	—
<b>4a</b> <i>o</i> -Toluolthiosulfonsäure-S- (1-phenyl-5-tetrazolylester)	163 164 (Zers.)**)	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (332.4)	Ber. 50.58 3.64 16.85 Gef. 50.39 3.86 16.62	1330	1130
<b>4b</b> Mesitylthiosulfonsäure-S- (1-methyl-5-tetrazolylester)	153—154**)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (298.4)	Ber. 44.28 4.73 18.78 Gef. 44.47 4.61 18.68	1340	1150
<b>4c</b> Mesitylthiosulfonsäure-S- (1-phenyl-5-tetrazolylester)	154—155 (Zers.)**)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (360.5)	Ber. 53.31 4.47 15.54 Gef. 53.51 4.37 15.42	1330	1130

\*) Aus Benzol/Äthanol/Petroläther (1:1:1).

\*\*) Aus Benzol/Äthanol (1:1).

isoliert. Auch die Bildung dieser Verbindungen spricht für den eingangs erwähnten indirekten, unter Disproportionierung ablaufenden Mechanismus der Disulfid-Oxidation.

## Experimenteller Teil

(Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.)

Die IR-Spektren wurden an KBr-Preßlingen mit einem Spektromom 2000 bzw. Perkin-Elmer 457 Gerät, die NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$ -Lösung mit einem Varian A-60D Spektrometer mit TMS als innerem Standard aufgenommen.

1. *Sulfonylierung von 1-substituierten 5-Tetrazolthion-Derivaten (1)*: Disulfide **3**: 0.02 mol der Verbindungen **1** (2.3 g 1-Methyl-5-tetrazolthion, 3.6 g 1-Phenyl-5-tetrazolthion) werden in 70 ml Äther in Gegenwart von 1.6 g (0.02 mol) Pyridin unter Rühren mit 3.7 g (0.02 mol) Mesitylsulfonylchlorid bzw. 3.2 g (0.02 mol) *o*-Toluolsulfonylchlorid, gelöst in 30 ml Äther, versetzt. Darauf wird weitere 15 min gerührt, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemp. unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand (**3**) kristallisiert beim Stehenlassen. Ausb. 70–80% (Tab. 2).

2. *Oxidation der 1-substituierten (5-Tetrazolyl)aryldisulfide (3a, b, c)*: 2 g der Verbindung **3** (im Falle von **3c** das bei der Sulfonylierung erhaltene Rohprodukt) in 30 ml Eisessig werden unter Rühren mit einer Lösung von 4 ml 30proz. Wasserstoffperoxid in 10 ml Eisessig versetzt. Die Reaktionstemperatur darf 20°C nicht übersteigen. Das Gemisch wird 4 h bei 20°C gerührt, über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt, in 100 ml Wasser gegossen und 2 h in den Kühlschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Petroläther gewaschen. Ausb. **4a** 0.97 g (44%), **4b** 0.85 g (38%), **4c** 0.90 g (41%) (Tab. 2).

Aus der Mutterlauge von **4c** wurden etwa 20% Mesitylenthiosulfonsäure-*S*-mesitylester, Schmp. 132–134°C (Lit.<sup>20</sup>) Schmp. 133–134°C, und etwa 15% Bis(1-phenyl-5-tetrazolyl)-disulfid, Schmp. 145–146°C (Lit.<sup>21</sup>) Schmp. 145–148°C (Zers.), isoliert.

3. *Synthese 1-substituierter (5-Tetrazolyl)mesityldisulfid-*S*<sup>2</sup>,*S*<sup>2</sup>-dioxide (4b, c)*: 0.02 mol 1-Methyl- bzw. 1-Phenyl-5-tetrazolthion werden in 50 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff chloriert. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemp. unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in trockenem Äther mit 3.7 g (0.02 mol) Mesitylsulfinsäure<sup>22</sup> behandelt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. **4b** 4.1 g (69%), **4c** 4.9 g (68%). Aus Benzol/Äthanol (1:1) werden farblose Nadeln erhalten. Schmp. **4b** 153–154°C, **4c** 154–155°C (Zers.). Die erhaltenen Produkte erwiesen sich mit den unter 2. beschriebenen oxidierten Derivaten nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum als identisch.

<sup>20</sup>) G. Leandri und A. Tundo, Ann. Chim. (Rome) **44**, 255 (1954).

<sup>21</sup>) M. Freund und H. Hempel, Ber. Deut. Chem. Ges. **28**, 74 (1895).

<sup>22</sup>) E. Knoevenagel und J. Kenner, Ber. Deut. Chem. Ges. **41**, 3319 (1908).