

УДК 547.298

## ВЗАЄМОДІЯ 5-АРИЛФУРФУРОЛІВ З 1-ФЕНІЛ(4-ТОЛІЛ)ПІПЕРАЗИНОМ ТА СІРКОЮ

В. Карп'як\*, О. Лесюк

Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: volodymyr.karpyak@lnu.edu.ua

Досліджено взаємодію 5-арилфурфуролів з 1-феніл(4-толil)піперазином та сіркою (реакція Вільгеродта–Кіндлера). Одержано ряд тіоамідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот, які містять N-арилзаміщені піперазинові фрагменти.

*Ключові слова:* 5-арилфурфуроли, 1-фенілпіперазин, 1-(4-толil)піперазин, сірка, тіоаміди, реакція Вільгеродта–Кіндлера.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.215>

### 1. Вступ

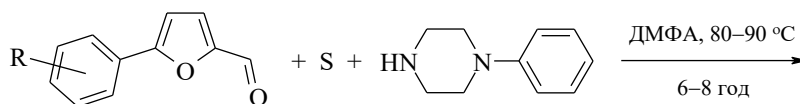
Тіоаміди – реакційноздатні сполуки, які широко використовують в органічному синтезі, зокрема, для одержання мезойонних бетаїнів [1], похідних тiazолу [2], роданіну [3] та інших гетероциклів [4]. Їх також застосовують як тіоацилюючі реагенти [5]. Завдяки багатоманітності властивостей тіоамідів їх ще використовують у медицині, як інгібітори корозії металів, прискорювачі вулканізації гуми тощо [6].

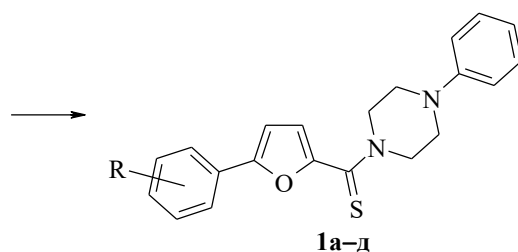
### 2. Результати досліджень та їх обговорення

Відомо багато методів одержання тіоамідів [6, 7]. Вони ґрунтуються на реакціях нітрilів, амідоксимів, іміноестерів, імідоїлхлоридів з сірководнем або іншими похідними сірки. Одним із найбільш поширених методів синтезу тіоамідів є реакція Вільгеродта–Кіндлера. Відомі різні варіанти цієї реакції [6, 8, 9].

Як альдегіди в реакції Вільгеродта–Кіндлера 5-арилфурфуроли раніше не були досліджені. Є інтерес також до тіоамідів, які містять піперазиновий цикл, оскільки для багатьох похідних піперазину характерна біологічна активність [10, 11].

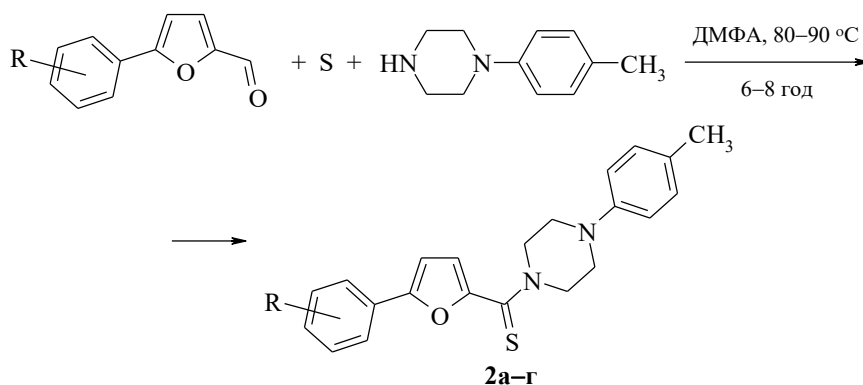
Продовжуючи наші дослідження [12], ми вивчили взаємодію 5-арилфурфуролів з 1-феніл(4-толil)піперазином та сіркою за умов реакції Вільгеродта–Кіндлера. Взаємодія 5-арилфурфуролів з 1-фенілпіперазином та сіркою відбувається за схемою:





R = H (**а**), 4-Cl (**б**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**в**), 4-Br (**г**), 3-NO<sub>2</sub> (**д**)

Взаємодія 5-арилфурфуролів з 1-(4-толіл)піперазином та сіркою відбувається подібно:



R = 4-Cl (**а**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**б**), 4-Br (**в**), 3-NO<sub>2</sub> (**г**)

В обох випадках одержано ряд тіоамідів (**1**, **2**) 5-арилфуран-2-карбонових кислот, які містять N-арилзаміщені піперазинові фрагменти, з високими або помірними виходами.

Як розчинник використовували також бензен, однак найкращі результати було отримано в разі проведення реакції в ДМФА. Оптимальне співвідношення 5-арилфурфурол : сірка : амін було 1 : 1 : 1,3. Природа замісника в ароматичному ядрі 5-арилфурфуролів суттєво не впливає на їхню реакційну здатність. Наявність арильного замісника в молекулах заміщених піперазинів, що понижує їхню основність, потребує досить тривалого проведення реакції (6–8 год).

Контроль за перебігом реакції проводили методом ТШХ (елюент – гексан–ацетон, об'ємне співвідношення 4 : 1), а також якісними реакціями на карбонільну групу і H<sub>2</sub>S.

Будову одержаних сполук підтверджували спектрами ЯМР <sup>1</sup>H та елементним аналізом.

### 3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на приладі Bruker Avance 500 з робочою частотою 500 МГц, розчинники – ДМСО-*d*<sub>6</sub> та суміш ДМСО-*d*<sub>6</sub> з ССl<sub>4</sub>. Хімічні зміщення наведено стосовно сигналу розчинника (ДМСО, 2,50 м. ч.).

5-Арилфурфуроли одержували за методиками, описаними у праці [13]. 1-Феніл- та 1-(4-толіл)піперазин синтезували за методиками [14].

**Загальна методика одержання тіоамідів (1, 2).** Суміш 0,01 моль 5-арилфурфурола, 0,013 моль 1-феніл- чи 1-(4-толіл)піперазину і 0,32 г (0,01 моль) дрібнодисперсної сірки у 20 мл ДМФА нагрівали за температури 80–90 °С, постійно перемішуючи, до завершення виділення сірководню (6–8 год). До охолодженої реакційної суміші додавали 100 мл води, осад відфільтровували і перекристалізували з суміші етанол–ДМФА.

**(5-Феніл-2-фурил)-(4-фенілпіперазин-1-іл)метантіон (1а).** Вихід 52 %, т. пл. 88–89 °С (етанол–ДМФА, 10 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$ ): 3,42 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NPh}$ ]; 4,31 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NC}=\text{S}$ ]; 6,97 д (1Н, фуран); 7,17 д (1Н, фуран); 6,81 т (1Н, 4-Н, PhN); 6,95 д (2Н, 3-Н, PhN); 7,23 т (2Н, 2-Н, PhN); 7,36 т (1Н, 4-Н, Ph); 7,45 т (2Н, 3-Н, Ph); 7,76 д (2Н, 2-Н, Ph). Знайдено, %: С 72,23; Н 5,91; N 8,17; S 9,08.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ . Обчислено, %: С 72,38; Н 5,79; N 8,04; S 9,20.

**[5-(4-Хлорофеніл)-2-фурил]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метантіон (1б).** Вихід 74 %, т. пл. 158–159 °С (етанол–ДМФА, 10 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$ ): 3,40 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NPh}$ ]; 4,27 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NC}=\text{S}$ ]; 7,04 д (1Н, фуран); 7,13 д (1Н, фуран); 6,80 т (1Н, 4-Н, Ph); 6,93 д (2Н, 3-Н, Ph); 7,22 т (2Н, 2-Н, Ph); 7,44 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,76 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Знайдено, %: С 66,02; Н 5,13; N 7,45; S 8,26.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{OS}$ . Обчислено, %: С 65,87; Н 5,00; N 7,32; S 8,37.

**[5-(2,4-Дихлорофеніл)-2-фурил]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метантіон (1в).** Вихід 70 %, т. пл. 155–156 °С (етанол–ДМФА, 5 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$ ): 3,40 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NPh}$ ]; 4,30 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NC}=\text{S}$ ]; 7,13 д (1Н, фуран); 7,22 д (1Н, фуран); 6,81 т (1Н, 4-Н, Ph); 6,92 д (2Н, 3-Н, Ph); 7,22 т (2Н, 2-Н, Ph); 7,42 д.д (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,53 д (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,89 д (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ). Знайдено, %: С 60,30; Н 4,42; N 6,87; S 7,80.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ . Обчислено, %: С 60,44; Н 4,35; N 6,71; S 7,68.

**[5-(4-Бромфеніл)-2-фурил]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метантіон (1г).** Вихід 64 %, т. пл. 156–157 °С (етанол–ДМФА, 10 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$ ): 3,40 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NPh}$ ]; 4,28 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NC}=\text{S}$ ]; 7,07 д (1Н, фуран); 7,14 д (1Н, фуран); 6,80 т (1Н, 4-Н, Ph); 6,94 д (2Н, 3-Н, Ph); 7,23 т (2Н, 2-Н, Ph); 7,59 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,71 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Знайдено, %: С 59,19; Н 4,33; N 6,37; S 7,66.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OS}$ . Обчислено, %: С 59,02; Н 4,48; N 6,55; S 7,50.

**[5-(3-Нітрофеніл)-2-фурил]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метантіон (1д).** Вихід 63 %, т. пл. 154–155 °С (етанол–ДМФА, 5 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$ ): 3,43 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NPh}$ ]; 4,31 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NC}=\text{S}$ ]; 7,15 д (1Н, фуран); 7,22 д (1Н, фуран); 6,81 т (1Н, 4-Н, Ph); 6,94 д (2Н, 3-Н, Ph); 7,24 т (2Н, 2-Н, Ph); 7,71 т (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,07 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8,55 с (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Знайдено, %: С 63,94; Н 4,73; N 10,59; S 8,05.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 64,11; Н 4,87; N 10,68; S 8,15.

**[5-(4-Хлорофеніл)-2-фурил]-[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метантіон (2а).** Вихід 75 %, т. пл. 175–176 °С (етанол–ДМФА, 4 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$ ): 2,27 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ); 3,33 т [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$ ]; 4,29 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NC}=\text{S}$ ]; 6,96 д (1Н, фуран); 7,12 д (1Н, фуран); 6,82 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7,03 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ); 7,41 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 7,73 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ). Знайдено, %: С 66,41; Н 5,45; N 7,20; S 8,24.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$ . Обчислено, %: С 66,57; Н 5,33; N 7,06; S 8,08.

**[5-(2,4-Дихлорофеніл)-2-фурил]-[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метантіон (2б).** Вихід 65 %, т. пл. 156–157 °С (етанол–ДМФА, 4 : 1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$ ): 2,26 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ); 3,32 ш.с [4Н,  $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$ ]; 4,28 ш.с [4Н,

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC=S]; 7,12 д (1H, фуран); 7,19 д (1H, фуран); 6,82 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,02 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,42 д,д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,53 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,88 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). Знайдено, %: С 61,38; Н 4,80; N 6,32; S 7,61. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS. Обчислено, %: С 61,25; Н 4,67; N 6,49; S 7,43.

**[5-(4-Бромофеніл)-2-фурил]-[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метантіон**

(2в). Вихід 80 %, т. пл. 185–186 °С (етанол–ДМФА, 5 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м. ч., ДМСО-*d*<sub>6</sub> + ССl<sub>4</sub>): 2,27 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3,33 ш.с [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NAr]; 4,29 ш.с [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC=S]; 6,97 д (1H, фуран); 7,11 д (1H, фуран); 6,82 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7,03 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7,56 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br); 7,68 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br). Знайдено, %: С 59,74; Н 4,93; N 6,23; S 7,13. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>OS. Обчислено, %: С 59,87; Н 4,80; N 6,35; S 7,26.

**[5-(3-Нітрофеніл)-2-фурил]-[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метантіон (2г).**

Вихід 62 %, т. пл. 163–164 °С (етанол–ДМФА, 4 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м. ч., ДМСО-*d*<sub>6</sub> + ССl<sub>4</sub>): 2,28 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3,36 ш.с [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NAr]; 4,30 ш.с [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC=S]; 7,13 д (1H, фуран); 7,22 д (1H, фуран); 6,83 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7,03 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N); 7,71 т (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,15 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8,53 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 64,76; Н 5,30; N 10,22; S 7,99. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 64,85; Н 5,19; N 10,31; S 7,87.

1. *Padwa A., Beall L. S., Heidelbaugh T. M., Bing L., Sheehan S. M.* A one-pot bicycle-annulation method for the synthesis of tetrahydroisoquinoline systems // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65, No. 9. P. 2684–2695. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo991742h>
2. *Wipf P., Venkatraman S.* A new thiazole synthesis by cyclocondensation of thioamides and alkynyl(aryl)iodonium reagents // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61, No. 23. P. 8004–8005. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo961681c>
3. *McManus S. P., Lee K. Y., Pittman C. U., Jr.* Acid-catalyzed cyclization reactions. XI. Competitive amide versus thioamide cyclization. Cyclization of N-allylrhodanine in strong acid media // *J. Org. Chem.* 1974. Vol. 39, No. 20. P. 3041–3042. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo00934a020>
4. *Jagodziński T. S.* Thioamides as useful synthons in the synthesis of heterocycles // *Chem. Rev.* 2003. Vol. 103, No. 1. P. 197–228. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr0200015>
5. *Brain C. T., Hallett A., Ko S. Y.* Thioamide synthesis: thioacyl-N-phthalimides as thioacylating agents // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62, No. 12. P. 3808–3809. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo970528v>
6. *Petrov K. A., Andreev L. N.* Synthesis of thioamides // *Russ. Chem. Rev.* 1969. Vol. 38, No. 1. P. 21–36. DOI: <https://doi.org/10.1070/RC1969v038n01ABEH001722>
7. *Kaboudin B., Elhamifar D.* Phosphorus pentasulfide: a mild and versatile reagent for the preparation of thioamides from nitriles // *Synthesis.* 2006. No. 2. P. 224–226. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2005-918507>
8. *Priebbenow D. L., Bolm C.* Recent advances in the Willgerodt–Kindler reaction // *Chem. Soc. Rev.* 2013. Vol. 42, No. 19. P. 7870–7880. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3CS60154D>
9. *Zbruyev O. I., Stiasni N., Kappe C. O.* Preparation of thioamide building blocks via microwave-promoted three-component Kindler reactions // *J. Comb. Chem.* 2003. Vol. 5, No. 2. P. 145–148. DOI: <https://doi.org/10.1021/cc0200538>
10. *Dinsmore C. J., Beshore D. C.* Recent advances in the synthesis of diketopiperazines // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58, No. 17. P. 3297–3312. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00239-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00239-9)

11. *Hulme C., Morrissette M. M., Volz F. A., Burns C. J.* The solution phase synthesis of diketopiperazine libraries via the Ugi reaction: novel application of Armstrong's convertible isonitrile // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39, No. 10. P. 1113–1116. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10795-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10795-X)
12. *Fedorovich I. S., Ganushchak N. I., Karpyak V. V., Obushak N. D., Lesyuk A. I.* Thioamides from 5-arylfurfural and monosubstituted piperazine derivatives (Wilgerodt–Kindler reaction) // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43, No. 8. P. 1190–1195. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428007080180>
13. *Obushak N. D., Lesyuk A. I., Ganushchak N. I., Mel'nik G. M., Zavalii P. Yu.* Catalytic arylation of furfural by arenediazonium salts // *J. Org. Chem. USSR.* 1986. Vol. 22, No. 11. P. 2093–2097. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.198715186>
14. *Pollard C. B., Wicker T. H., Jr.* Derivatives of piperazine. XXIV. Synthesis of 1-arylpiperazines and amino alcohol derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 1954. Vol. 76, No. 7. P. 1853–1855. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01636a034>

#### INTERACTION OF 5-ARYLFURFURALS WITH 1-PHENYL(4-TOLYL)PIPERAZINE AND SULFUR

V. Karpyak\*, O. Lesyuk

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: volodymyr.karpyak@lnu.edu.ua*

Continuing our research, we investigated the interaction of 5-arylfurfurals with 1-phenyl- or 1-(4-tolyl)piperazine and sulfur under the conditions of the Wilgerodt–Kindler reaction.

In both cases, a number of thioamides of 5-arylfuran-2-carboxylic acids containing N-aryl-substituted piperazine moieties were obtained, with high or moderate yields.

Benzene was also used as a solvent, but the best results were obtained in the case of the reaction in DMF. The optimal ratio of 5-arylfurfural : sulfur : amine was 1 : 1 : 1,3. The nature of the substituent in the aromatic ring of 5-arylfurfurals does not significantly affect their reactivity. The presence of an aryl substituent in the molecules of substituted piperazines, which reduces their basicity, requires a fairly long reaction (6–8 hours).

The reaction was monitored by TLC (eluent – hexane–acetone, 4:1 by volume), as well as by qualitative reactions on the carbonyl group and H<sub>2</sub>S.

The structure of the obtained compounds was confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectra and elemental analysis.

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 500 instrument with an operating frequency of 500 MHz, solvents – DMSO-*d*<sub>6</sub> and a mixture of DMSO-*d*<sub>6</sub> with CCl<sub>4</sub>. Chemical shifts are given relative to the solvent signal (DMSO, 2,50 ppm).

General procedure of obtaining thioamides. A mixture of 0,01 mol of 5-arylfurfural, 0,013 mol of 1-phenyl- or 1-(4-tolyl)piperazine and 0,32 g (0,01 mol) of powdery sulfur in 20 ml of DMF was heated at a temperature of 80–90 °C and constantly stirring, until the release of hydrogen sulfide stops (6–8 hours). To the cooled reaction mixture was added 100 ml of water, the precipitate was filtered off and recrystallized from ethanol–DMF.

*Keywords:* 5-arylfurfurals, 1-phenylpiperazine, 1-(4-tolyl)piperazine, sulfur, thioamides, Wilgerodt–Kindler reaction.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2020

Прийнята до друку 18.05.2021