

УДК 547.742

СИНТЕЗ 3-(1R-5-ФЕНІЛ-1-Н-ПІРОЛ-2-ІЛ)ПРОПАНОВИХ КИСЛОТ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

А. Сігар¹, Д. Шевченко², В. В. Матійчук¹, О. Скрипська³, О. Лесюк¹,
С. Хом'як², Р. Литвин¹, І. Собечко², Ю. Горак^{1*}

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
*e-mail: yuriy.horak@lnu.edu.ua;

²Національний університет "Львівська політехніка",
вул. С. Бандери, 12, 79013 Львів, Україна;

³Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
вул. Коцюбинського, 2, 58012 Чернівці, Україна

Застосовано реакцію Пааля-Кнорра для синтезу 3-(1R-5-феніл-1-Н-пірол-2-іл)пропанових кислот. Фурфуриліденацетофенон в умовах кислотного каталізу зазнає розкриття фуранового циклу з утворенням 4,7-діоксо-7-фенілгептанової кислоти, яка реагує з ацетатом амонію або з ароматичними та аліфатичними амінами і циклізується з утворенням 3-(1R-5-феніл-1-Н-пірол-2-іл)пропанових кислот.

Зроблено прогноз біологічної активності одержаних 3-(1R-5-феніл-1-Н-пірол-2-іл)пропанових кислот через вебсервер Super Pred, що використовує систему класифікації АТС (Anatomical Therapeutic Chemical).

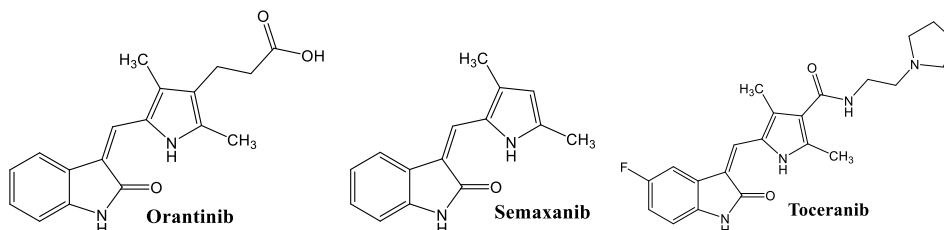
Ключові слова: фенациллевулінова кислота, реакція Пааля-Кнорра, похідні піролу, арилпіроли, біологічна активність.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6501.223>

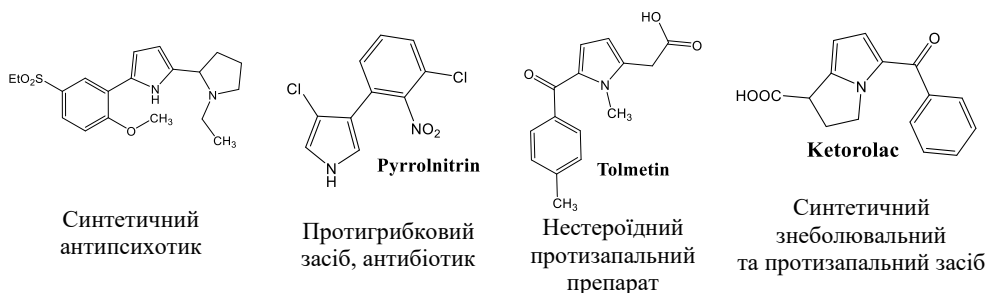
1. Вступ

Похідні піролу належать до важливого сімейства біологічно активних молекул та субстанцій, які використовують у багатьох галузях, включаючи хімію природних сполук, фармацевтичну хімію, агрохімію тощо. Вони входять також до складу різноманітних алкалоїдів [1, 2]. Протони NH- та СН- пірольного фрагмента сприяють його помірній кислотності, тому депротонування сильними основами робить пірольне кільце нуклеофілом. Пірол є одним із будівельних блоків у біохімічних процесах, оскільки його плоске, збагачене електронами, кільце досить чутливе до електрофільних атак і може реагувати з численними біомолекулами за допомогою водневих зв'язків, а також через π - π стекінг-взаємодії з утворенням біоактивних сполук, що відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності [3, 4]. Зокрема, пірольні фрагменти містяться у багатьох синтетичних терапевтичних та природних сполуках, таких як хлорофіл, гемоглобін, міоглобін, цитохроми, вітамін В12, жовчних пігментах (білірубін, білівердин) [3, 5].

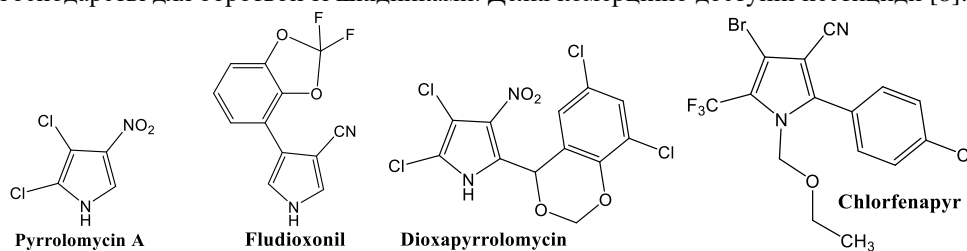
Серед похідних піролу знайдено препарати з протираковою активністю [6]:



Пірольні структурні фрагменти входять також до складу антипсихотичних засобів, протигрибкових і протизапальних препаратів, антибіотиків та анальгетиків [7]:



Похідні піролу та арилпіролу широко застосовують і в сільському господарстві для боротьби зі шкідниками. Деякі комерційно доступні пестициди [8]:



Варто зазначити, що більшість синтезованих сполук мають відносно малу молекулярну масу, а, як відомо, низькомолекулярні ліки здатні модулювати біохімічні процеси для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Низькомолекулярні ліки є відносно доступнішими, їхня розробка зазвичай передбачає простіші процеси виробництва, вони є стабільними та біодоступними за перорального прийому, що робить їх ще привабливішими. Крім того, малі молекули були одними з найприбутковіших у історії фармацевтичної промисловості. Наприклад, аторвастатин (Lipitor, похідне арилпіролу) приносив компанії Pfizer принаймні 9 млрд дол. за рік протягом терміну дії патенту з 2003 по 2011 р. [9].

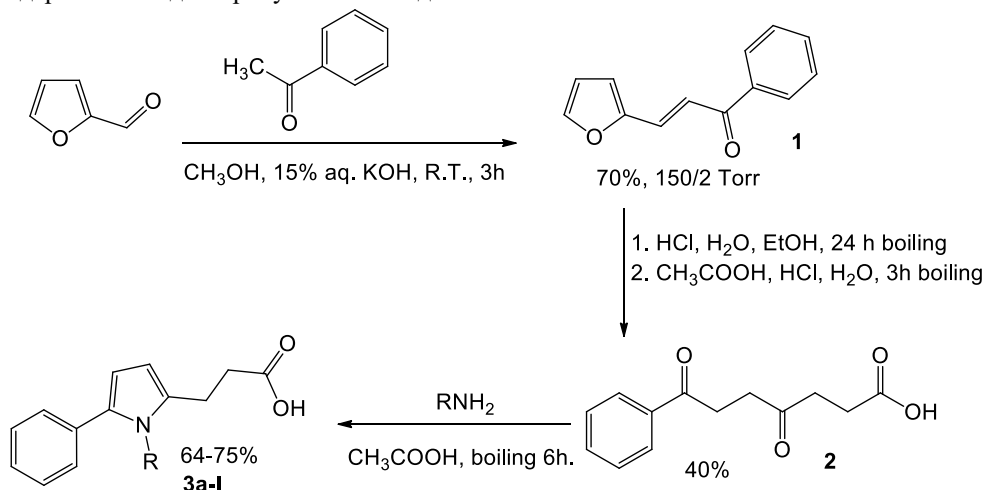
Отже, розроблення методів синтезу похідних арилпіролу та створення комбінаторних бібліотек таких сполук для скринінгу на біологічну активність є актуальним завданням.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Відомо, що у синтезах Пааля-Кнорра застосовують різноманітні каталізатори для оптимізації виходів продуктів реакції, зокрема хіральні фосфорні кислоти (CAP), $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ [10], арил- і алкілсульфо кислоти, йод, $\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}$, кислоти Льюїса, йонні рідини [11].

Вихідну сполуку для синтезу 3-(1-R-5-феніл-1-*H*-пірол-2-іл)пропанових кислот – 4,7-діоксо-7-фенілгептанову кислоту (фенациллевулінова кислота) **2** одержали кислотним розщепленням фуранового циклу фурфуріліденацетофенону **1**. Реакція відбувається за тривалого (24 год) кип'ятіння фурфуріліденацетофенону **1** в суміші етанол/ $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ у співвідношеннях 1:0,3:0,05.

Ми запропонували виконувати синтез Пааля-Кнорра без використання каталізаторів реакцією фенациллевулінової кислоти **2** з ароматичними та аліфатичними амінами за кип'ятіння в крижаній оцтовій кислоті, що дало змогу одержати похідні піролу **3a-l** з виходами 64–75 %:



3: R = H (**a**), Me (**b**), Et (**c**), *iso*-Pr (**d**), Bu (**e**), All (**f**), 2-Furylmethyl (**g**), Cyclopentyl (**h**), 3-Pyridyl (**i**), Ph (**j**), 4- CH_3Ph (**k**), 4- OCH_3Ph (**l**).

3-(1-R-5-Феніл-1-*H*-пірол-2-іл)пропанові кислоти – забарвлені (від блідо-жовтого до світло-фіолетового) кристалічні сполуки, добре розчинні у більшості органічних розчинників.

Синтезовані речовини належать до похідних піролу, які здебільшого використовують як складові антигіпертензивних лікарських засобів. Проте з огляду на їхню структуру можна очікувати й інших видів біологічної активності, що ми прогнозували дослідженням *in silico*. З цією метою використали програмне забезпечення Super Pred (<https://prediction.charite.de/>), яке дає можливість визначити потенційну біологічну дію за подібністю структури досліджуваних сполук і лігандів

біомішеней та ймовірністю взаємодії ліганд–рецептор (база даних для оцінки ймовірних біомішеней містить 1 800 білків, 340 тис. сполук–лігандів, а також опис 660 тис. взаємодій сполука–мішень). Було обрано чотири найпоширеніші біомішені та лікувальні дії ймовірних препаратів на основі синтезованих речовин. У таблиці наведені ймовірності впливу синтезованих речовин на відповідну біомішень та точність застосованої моделі, що вказує на ступінь впливу синтезованих речовин на відповідну біомішень.

У випадку впливу синтезованих речовин на білок катепсину D з ймовірністю 99,5–96,0 % проявлятиметься лікарська дія за гіпертонічних захворювань [ICD-11: BA00-BA04] та розсіяного склерозу [ICD-11: 8A40], як і в більшості препаратів з пірольним фрагментом (див. таблицю). Під час впливу на мускариновий ацетилхоліновий рецептор M5 простежуватиметься лікарська дія при алергічному риніті [ICD-11: CA08.0]; хворобі Альцгеймера [ICD-11: 8A20]; астмі [ICD-11: CA23]; коліті [ICD-11: 1A40.Z]; гастриті [ICD-11: DA42]. У разі впливу на мембранний білок (толл-подібний рецептор 8) проявлятиметься лікувальна дія на алергічний риніт [ICD-11: CA08.0] та системний червоний вовчак [ICD-11: 4A40.0]. Під час впливу на фермент ДНК-топоізомерази I проявлятиметься хіміко-терапевтична дія за таких онкозахворювань, як гострий лімфобластний лейкоз [ICD-11: 2A85], рак легень [ICD-11: 2C25.0] та стравоходу [ICD-11: 2B70], а також за синдрому набутого імунodefіциту [ICD-11: 1C62.3] та бактеріальної інфекції [ICD-11: 1A00-1C4Z].

Ймовірний вплив досліджуваних речовин на біомішені

Probable influence of the investigated compounds on biotargets

Речовина	Біомолекула							
	Катепсин D		Мускариновий ацетилхоліновий рецептор M5		Толл-подібний рецептор 8		ДНК-топоізомераза I	
	Ймовірність, %	Точність моделі, %	Ймовірність, %	Точність моделі, %	Ймовірність, %	Точність моделі, %	Ймовірність, %	Точність моделі, %
3a	96,0	99,0	88,0	95,0	64,7	96,0	82,3	97,0
3b	98,3	99,0	71,3	94,6	82,1	96,3	76,9	97,0
3c	98,7	99,0	60,4	94,6	72,7	96,3	–	–
3d	98,9	99,0	72,7	94,6	70,4	96,3	–	–
3e	99,5	99,0	–	–	77,9	96,3	85,5	97,0
3f	97,4	99,0	73,7	94,6	75,3	96,3	72,4	97,0
3g	96,5	99,0	–	–	73,8	96,3	74,5	97,0
3h	97,7	99,0	86,8	94,6	90,4	96,3	65,8	97,0
3i	96,0	99,0	81,0	94,6	84,3	96,3	85,2	97,0
3j	96,7	99,0	71,4	94,6	81,3	96,3	78,1	97,0
3k	98,3	99,0	82,3	94,6	83,7	96,3	74,4	97,0
3l	97,1	99,0	56,2	94,6	65,9	96,2	69,5	97,0

Зважаючи на отримані результати, синтезовані речовини (крім сполук **3a** та **3i**) можуть бути застосовані як складові у конструюванні лікарських засобів для лікування алергічного риніту та системного червоного вовчака за умови дії на тол-подібний рецептор. Більшість синтезованих речовин, як бачимо з таблиці, впливатиме на фермент ДНК-топоізомерази з імовірністю близько 70 %, що не є достатньо високим показником. Проте доволі широкий спектр очікуваної біоактивності та висока ймовірність використання синтезованих речовин як компонентів антигіпертензивних лікарських засобів спонукає досліджувати фізико-хімічні властивості цих сполук.

3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Varian 500 (500 МГц), розчинник ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м.ч.). Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню будову. Одержані спектри розглядали на підставі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару. Кількісний вміст розраховували за співвідношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі. ІЧ-спектри синтезованих сполук отримано на приладах Shimadzu IRSpirit-T (сполуки **3b-f**, **3h**, **3i**) та Spectrum Two (PerkinElmer) (сполуки **3a**, **3g**, **3j-1**) в діапазоні від 400 до 4 000 cm^{-1} .

Фурфуриліденацетофенон 1. До суміші 100 г ацетофенону, 80 г фурфуролу у 200 мл метанолу за інтенсивного перемішування додавали 0,05 моль КОН у вигляді 15 % розчину. Температуру підтримували в інтервалі 20–25 °С. Реакційну суміш перемішували 3 год, нейтралізували оцтовою кислотою, розводили 400 мл води, екстрагували метиленом хлористим, промивали водою, відділяли органічний шар і сушили сульфатом натрію. Розчинник відганяли, залишок переганяли у вакуумі. Т. кип. 150 °С/2 мм рт. ст.

4,7-Діоксо-7-фенілгептанову кислоту 3 отримували за методикою, близькою до описаної у праці [12]. Суміш 0,2 моль відповідного фурфуриліденацетофенону, 300 мл етилового спирту, 90 мл конц. HCl та 15 мл води кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 год. Спирт відганяли, до одержаної чорної в'язкої маси додавали 200 мл конц. HCl, 200 мл крижаної оцтової кислоти, 400 мл води і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження утворений світло-жовтий кристалічний осад декантували від залишку смоли, відфільтровували, промивали тричі водою і перекристалізовували зі спирту. Т. топл. 186–187 °С, [12]: 184–186 °С.

3-(1-R-5-Феніл-1-Н-пірол-2-іл)пропанові кислоти 3a-k. Суміш 0,025 моль (5,85 г) 4,7-діоксо-7-фенілгептанової кислоти, 0,025 моль відповідного аміну та 50 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год. Після охолодження реакційну суміш переносили за перемішування у склянку зі 100 мл холодної води. Через 20 хв осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з суміші етанол/вода або EtOH/DMF.

3-(5-Феніл-1Н-піроло-2-іл)пропанова кислота 3a. Вихід 3,4 г (64 %), т. топл. 142–143 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.ч.: 12,15 (ш.с, 1H), 10,95 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,31 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,09 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,29 (т, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,83 (т, $J = 3,0$ Гц, 1H), 2,82 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 173,85, 133,10, 132,73, 129,94, 128,59, 124,95, 122,93, 106,34, 105,48, 33,84, 22,81. ІЧ-спектр (ATR): 3 439 cm^{-1} , 2 921 cm^{-1} , 1 692 cm^{-1} . Знайдено, %: С 72,33; Н 6,36; N 6,13. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 72,54; Н 6,09; N 6,51.

3-(1-Метил-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл)пропанова кислота 3б. Вихід 3,8 г (67 %), т. топл. 170–171 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 919 cm^{-1} , 1 691 cm^{-1} . Знайдено, %: С 73,77; Н 6,29; N 6,34. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 73,34; Н 6,59; N 6,11.

3-(1-Етил-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл)пропанова кислота 3с. Вихід 4,0 г (69 %), т. топл. 133–134 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 979 cm^{-1} , 1 693 cm^{-1} . Знайдено, %: С 74,46; Н 7,31; N 5,48. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 74,05; Н 7,04; N 5,76.

3-(1-Ізопропіл-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл)пропанова кислота 3д. Вихід 4,1 г (65 %), т. топл. 107–108 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 912 cm^{-1} , 1 673 cm^{-1} . Знайдено, %: С 74,32; Н 7,21; N 5,18. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 74,68; Н 7,44; N 5,44.

3-(1-Бутил-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл)пропанова кислота 3е. Вихід 4,7 г (70 %), т. топл. 123–124 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 960 cm^{-1} , 1 697 cm^{-1} . Знайдено, %: С 75,51; Н 7,54; N 5,25. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 75,25; Н 7,80; N 5,16.

3-(1-Аліл-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл)пропанова кислота 3ф. Вихід 4,7 г (74 %), т. топл. 125–126 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 904 cm^{-1} , 1 703 cm^{-1} . Знайдено, %: С 75,52; Н 6,47; N 5,32. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 75,27; Н 6,71; N 5,49.

3-[1-(2-Фурилметил)-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл]пропанова кислота 3г. Вихід 4,8 г (66 %), т. топл. 134–135 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7,43–7,23 (м, 6H), 6,29 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,97 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,72 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 178,97, 151,48, 142,32, 135,16, 133,58, 132,86, 129,30, 128,52, 127,20, 110,55, 108,37, 107,44, 106,13, 41,78, 32,99, 21,80. ІЧ-спектр (ATR): 2 919 cm^{-1} , 1 688 cm^{-1} . Знайдено, %: С 73,48; Н 5,63; N 4,31. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вираховано %: С 73,20; Н 5,80; N 4,74.

3-(1-Циклопентил-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл)пропанова кислота 3h. Вихід 5,1 г (72 %), т. топл. 144–145 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 952 cm^{-1} , 1 704 cm^{-1} . Знайдено, %: С 76,53; Н 7,23; N 4,71. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 76,29; Н 7,47; N 4,94.

3-[1-(3-Піридил)-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл]пропанова кислота 3і. Вихід 4,8 г (75 %), т. топл. 169–170 °С. ІЧ-спектр (ATR): 2 922 cm^{-1} , 1 706 cm^{-1} . Знайдено, %: С 73,71; Н 5,23; N 9,36. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вираховано %: С 73,95; Н 5,52; N 9,58.

3-[1-Феніл)-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл]пропанова кислота 3j. Вихід 5,3 г (73 %), т. топл. 172–173 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 12,14 (ш. с, 1H), 7,49–7,37 (м, 3H), 7,21 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,13 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,06 (т, $J = 7,3$ Гц 1H), 7,00 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,33 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 2,43 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 173,94, 138,94, 134,95, 133,82, 133,33, 129,62, 128,89, 128,39, 128,27, 127,54, 126,06, 109,08, 106,70, 32,99, 22,50. ІЧ-спектр (ATR): 2 924 cm^{-1} , 1 701 cm^{-1} . Знайдено, %: С 78,04; Н 5,61; N 4,59. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 78,33; Н 5,88; N 4,81.

3-[1-(4-Метилфеніл)-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл]пропанова кислота 3к. Вихід 5,6 г (74 %), т. топл. 156–157 °С. ^{13}C NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 173,98, 137,59, 136,36, 135,01, 133,82, 133,43, 130,12, 128,62, 128,41, 127,54, 126,02, 108,95, 106,56, 33,01, 22,51, 21,01. ІЧ-спектр (ATR): 2 920 cm^{-1} , 1 709 cm^{-1} . Знайдено, %: С 78,27; Н 6,49; N 4,25. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вираховано %: С 78,66; Н 6,27; N 4,59.

3-[1-(4-Метоксифеніл)-5-феніл-1*H*-піроло-2-іл]пропанова кислота 3I. Вихід 6,0 г (75 %), т. топл. 185–186 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 12,14 (ш. с, 1H), 7,18–7,11 (м, 4H), 7,07 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,98 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,30 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,03 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,58 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,43 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 173,63, 158,46, 134,81, 133,55, 133,11, 131,21, 129,62, 128,05, 127,16, 125,64, 114,34, 108,39, 106,05, 55,27, 32,69, 22,13. ІЧ-спектр (ATR): 2912 см⁻¹, 1707 см⁻¹. Знайдено, %: С 74,41; Н 5,63; N 4,51. C₂₀H₁₉NO₃. Вираховано %: С 74,75; Н 5,96; N 4,36.

4. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та Simons Foundation (Award No. 1290588).

1. *Seipp K., Geske L., Opatz T.* Marine Pyrrole Alkaloids // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19. 514. DOI: <https://doi.org/10.3390/md19090514>
2. *Wang Q., Gao C., Wei Z. et al.* A Series of New Pyrrole Alkaloids with ALR2 Inhibitory Activities from the Sponge *Stylissa massa* // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20. 454. DOI: [10.3390/md20070454](https://doi.org/10.3390/md20070454)
3. *Ahmad S., Alam O., Naim M. J. et al.* Pyrrole: An insight into recent pharmacological advances with structure activity relationship // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 157. P. 527–561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.002>
4. *Domagala A., Jarosz T., Lapkowski M.* Living on pyrrolic foundations e Advances in natural and artificial bioactive pyrrole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 100. P. 1760–1787. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.009>
5. *Jones R. A.* Pyrroles: The synthesis and the physical and chemical aspects of the pyrrole ring. Wiley-Interscience, 1990.
6. *Ivan B. C., Barbuceanu S.-F., Hotnog C. M. et al.* New Pyrrole Derivatives as Promising Biological Agents: Design, Synthesis, Characterization, In Silico, and Cytotoxicity Evaluation // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. 8854. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23168854>
7. *Zúñiga O. M. P., Sathicq A. G., Zambrano J. J. M., Romanelli G. P.* Green Synthesis of Pyrrole Derivatives // *Curr. Org. Synt.* 2017. Vol. 14, Iss. 6. P. 865–882. DOI: [10.2174/1570179414666161206124318](https://doi.org/10.2174/1570179414666161206124318)
8. *Abdelhamid A. A., Salama K. S. M., Elsayed A. M.* Synthesis and Toxicological Effect of Some New Pyrrole Derivatives as Prospective Insecticidal Agents against the Cotton Leafworm, *Spodoptera littoralis* (Boisduval) // *ACS Omega*. 2022. Vol. 7. P. 3990–4000. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05049>
9. *Ngo H. X., Garneau-Tsodikova S.* What are the drugs of the future? // *Med. Chem. Commun.* 2018. Vol. 9. P. 757–758. DOI: [10.1039/C8MD90019A](https://doi.org/10.1039/C8MD90019A)
10. *Zhang L., Zhang J., Ma J., Cheng D.-J., Tan B.* Highly Atroposelective Synthesis of Arylpyrroles by Catalytic Asymmetric Paal-Knorr Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. Vol. 139, Iss. 5. P. 1714–1717. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.6b09634>
11. *Balakrishna A., Aguiar A., Sobral P. J. M. et al.* Paal-Knorr synthesis of pyrroles: from conventional to green synthesis // *Cat. Rev.* 2019. Vol. 61, Iss. 1. P. 84–110. DOI: <https://doi.org/10.1080/01614940.2018.1529932>
12. *Kehrer E. A., Iglar P.* Ueber ein einfaches Verfahren zur Darstellung einbasischer 4,7-Diketonsäuren // *Ber. Dtsch. Chem. Gess.* 1899. Vol. 32. P. 1176–1180.

**SYNTHESIS OF 3-(1R-5-PHENYL-1-H-PYRROL-2-YL)PROPANOIC ACIDS
AND PREDICTION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY****A. Sitar¹, D. Shevchenko², V. V. Matiichuk¹, O. Skrypska³, O. Lesyuk¹,
S. Khomyak², R. Lytvyn¹, I. Sobechko², Yu. Horak^{1*}**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: yuriy.horak@lnu.edu.ua;

²*National University "Lviv Polytechnic"
Bandera Str., 12, 79013 Lviv, Ukraine;*

³*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi,
Kotsyubynsky Str., 2, 58012 Chernivtsi, Ukraine*

The Paal-Knorr reaction was used for the synthesis of 3-(1R-5-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)propanoic acids. Under acid catalysis, furfurylidene acetophenone undergoes the opening of the furan cycle to form 4,7-dioxo-7-phenylheptanoic acid, which reacts with ammonium acetate or with aromatic and aliphatic amines and cyclizes into the corresponding 3-(1R-5-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)propanoic acids.

The biological activity of the obtained 3-(1R-5-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)propanoic acids was predicted using the Super Pred web server, which predicts the use of drugs using the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) published by the World Health Organization.

Judging by the results obtained, the synthesized substances can be used as components of medicines in the treatment of allergic rhinitis and systemic lupus erythematosus, provided that they act on the toll-like receptor. As for the use of medicines as components of chemotherapy, most of the synthesized substances with a probability of about 70 % will affect the enzyme dna topoisomerase and are not very effective. Nevertheless, such a wide range of biological activity and the high probability of using the synthesized substances as components of antihypertensive drugs still prompts studies of the thermodynamic properties of both individual substances and their solutions in organic solvents, since these values are necessary for the development of new and optimization of existing processes of synthesis and processing, and, if necessary, utilization of the presented substances.

It is worth noting that most of the synthesized compounds have a relatively small molecular weight, and it is known that low-molecular-weight drugs are capable of modulating biochemical processes to diagnose, treat, or prevent diseases. Small molecule drugs are relatively more affordable, their development usually involves simple manufacturing processes, and they are highly stable and bioavailable when taken orally, making them even more attractive.

Keywords: phenacyl levulinic acid, Paal-Knorr reaction, pyrrole derivatives, arylpyroles, biological activity.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2023

Прийнята до друку 09.09.2024