ISSN 2078-5615. Вісник Львівського університету. Серія хімічна. 2026. Випуск 68. С. 130–136
Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry. 2026. Issue 68. P. 130–136

УДК 547.7

ЗАСТОСУВАННЯ 1,4-ДИКАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК У СИНТЕЗІ 5-АРИЛ-3-МЕТИЛ-ПІРОЛ/ФУРАН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Ю. Горак[1*], І. Собечко[2], А. Сітар[1], В. В. Матійчук[1], В. Соловйов[1], О. Лесюк[1], Р. Мартяк[1]

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

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

Застосовано перетворення 1,4-дикарбонільних сполук за умов реакції Пааля-Кнора для одержання 2-метил-5-феніл-1-R-пірол-3-карбонових та 2-метил-5-арилфуран-3-карбонових кислот. Зокрема, реакцією етил 2-ацетил-4-оксо-4-фенілбутанону з амінами синтезовано етил 2-метил-5-феніл-1-R-1*H*-піроло-3-карбоксилати, за омилення яких одержано відповідні кислоти, а за взаємодії етил 2-ацетил-4-арил-4-оксобутаноатів з пентаоксидом фосфору – етилові естери 5-арил-2-метил-3-фуранкарбонових кислот, які лужним гідролізом перетворено у кислоти.

Ключові слова: 2-ацетил-4-арил-4-оксобутаноати, реакція Пааля-Кнора, арилпіроли, арилфурани.

DOI: https://doi.org/10.30970/vch.6801.130

1. Вступ

Пірольні і фуранові цикли є основними структурними мотивами в біологічно активних сполуках, корисними будівельними блоками, часто затребуваними у синтезі природних продуктів, фармацевтичній хімії, агрохімії тощо. Відповідно, пошук способів конструювання полізаміщених піролів і фуранів завжди належав до важливих напрямів досліджень у синтетичній хімії. Одним із найпоширеніших підходів до утворення піролів є реакція Пааля–Кнора [1, 2], у якій 1,4-дикетони циклізуються до піролів, взаємодіючи з первинними амінами або аміаком. Заміщені фурани одержують кислотно-каталізованою циклізацією 1,4-дикетону. Реакція відбувається за наявності водовідбірного агента, який забезпечує відщеплення двох молекул води.

Пірол входить до складу багатьох природних сполук із біологічною активністю, зокрема антибактеріальною. На основі пірольного циклу розроблено багато сполук, що виявляють антибактеріальну дію. Нещодавно вийшов огляд [3], у якому детально висвітлено науковий поступ у проєктуванні нових сполук, що містять пірольний фрагмент і наведено приклади сполук-лідерів, які можуть бути успішно вдосконалені. Заслуговує уваги праця [4], у якій автори одержали похідні

© Горак Ю., Собечко І., Сітар А. та ін., 2026

піролокарбонових кислот – нові пірол-2-карбоксаміди як інгібітори MmpL3 (Mycobacterial membrane protein Large3), що виявляють високу протитуберкульозну активність і низьку токсичність, зокрема ефективні проти резистентних штамів. Деякі похідні арилпіролів виявили також високу активність проти *Plasmodium falciparum* і можуть стати основою для створення нових протималярійних препаратів [5].

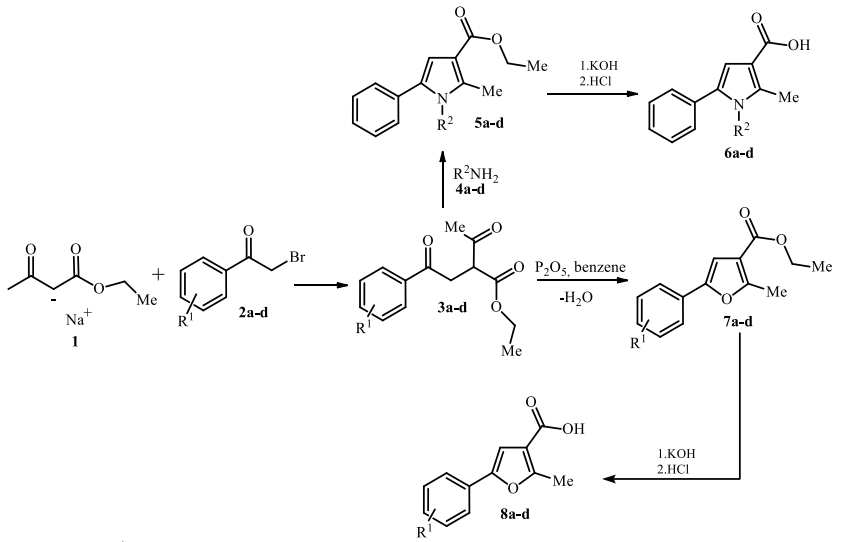
З іншого боку, нещодавні дослідження [6–9] підтверджують, що арилфуранові сполуки мають широкий спектр біоактивності, включаючи противірусну, протигрибкову та цитотоксичну активність. Комп'ютерне та експериментальне скринінгове тестування амідів арилфуранкарбонових кислот виявило їх як потенційні інгібітори вірусу *Zika* та засоби проти грибів-патогенів рослин і дріжджів роду *Candida*. Аналіз взаємозв'язку структура-активність (SAR) показує, що арилфуранкарбонові кислоти з пептидними та гідрофобними групами підвищують біоактивність, а механістичні дослідження свідчать про взаємодію з ферментами та порушення мембран клітин проти дріжджів *Candida*. Загалом ці роботи демонструють високий потенціал арилфуранових сполук як перспективних кандидатів для розробки нових терапевтичних агентів у фармації.

Ураховуючи вищенаведені факти, синтез та дослідження похідних арилпіролу та арилфурану є актуальним завданням.

2. Результати досліджень та їх обговорення

У нашому попередньому дослідженні ми застосовували реакцію Пааля-Кнорра для синтезу 3-(1-R-5-феніл-1*H*-пірол-2-іл)пропанових кислот [10].

Продовжуючи дослідження, для синтезу арилпіролів і арилфуранів як дикарбонільні сполуки було використано 2-ацетил-4-арил-4-оксобутаноати **3a**–**d**, які одержували алкілюванням натрійацетооцтового естеру α-бромацетофенонами **2a–d.** Отримані так дикарбонільні сполуки **3a–d** є зручними реагентами для синтезу тризаміщених похідних арилпіролу та арилфурану за допомогою реакції Пааля-Кнора.



2, 3, 7, 8: R^1 = H(**a**), 4-CH_3(**b**), 4-F(**c**), 4-Cl(**d**).

4, 5, 6: R^2 = Bu (**a**), 2-Furfuryl (**b**), Cyclohexyl (**c**), 4-$CH_3C_6H_5$ (**d**).

Отже, 2-ацетил-4-феніл-4-оксобутаноат **3a** за нетривалого нагрівання з амінами **4a–d** у крижаній оцтовій кислоті реагує з утворенням 2-метил-5-феніл-1-R-1*H*-піроло-3-карбоксилатів **5a–d**, з яких лужним гідролізом одержано 2-метил-5-феніл-1-R-1*H*-піроло-3-карбонові кислоти **6a–d**. У праці [11] одержували сполуки **6a, c** у міліграмових кількостях складнішим спсобом. Ми пропонуємо зручний метод одержання 5-феніл-1-R-1*H*-піроло-3-карбонових кислот, який забезпечує масштабування синтезу до мультиграмових кількостей без використання допоміжних реагентів та флеш-хроматографії.

За кип'ятіння 2-ацетил-4-феніл-4-оксобутаноатів **3a–d** з пентаоксидом фосфору у сухому бензені відбувається формування фуранового циклу: утворюються етилові естери 5-арил-2-метил-3-фуранкарбонових кислот **7a–d**. Омиленням цих естерів спиртовим розчином гідроксиду калію одержано відповідні кислоти **8a–d**. Температури плавлення кислот **8a–d** загалом узгоджуються з літературними даними [12]. Такий метод одержання 5-арил-2-метил-3-фуранкарбонових кислот є зручним способом одержання тризаміщених похідних фурану як вихідних сполук для синтезу низки гетероциклів, що містять арилфуранові фрагменти.

3. Висновки

Показано, що 2-ацетил-4-феніл-4-оксобутаноати є зручними будівельними блоками для конструювання похідних пірол-3- та фуран-3-карбонових кислот. Так, за взаємодії з амінами утворюються тризаміщені похідні 1,5-диарилпіролу, за дії пентаоксиду фосфору як водовідбірного агента відбувається циклізація з утворенням естерів 5-арил-2-метил-3-фуранкарбонових кислот.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладах Varian 500 (500 МГц), Bruker DRX 500 (500 МГц), розчинники $CDCl_3$ (сполуки **6a–d**) та DMSO-d_6 (сполуки **8c, d**). ІЧ-спектри синтезованих сполук отримано на приладі Shimadzu IRSpirit-T в діапазоні від 400 до 4 000 $см^{-1}$.

Етил-2-ацетил-4-оксо-4-арилбутанони 3a–d

До суспензії подрібненого металічного натрію (0,03 моль) в 40 мл толуену під час охолодження та енергійного перемішування додавали 0,044 моль етилацетоацетату, після чого суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 діб. Після охолодження до 10 ºС до суміші додавали 0,03 моль відповідного фенацилброміду **2**, після чого перемішували при 10 ºС ще 1 год і за кімнатної температури – 1 добу. Реакційну суміш відфільтровували від броміду натрію, толуен відганяли за пониженого тиску (20 мм рт. ст.), залишок очищували перегонкою у вакуумі. Виходи та фізико-хімічні константи сполук **3a–d** узгоджуються з літературними даними [12].

5-Арил-2-метил-3-піролокарбонові кислоти 6a–d

До суміші 5 г (0,02 моль) етил-2-ацетил-4-оксо-4-фенілбутанону **3a** у 30 мл крижаної оцтової кислоти додавали 0,021 моль відповідного аміну. Суміш кип'ятили протягом 2,5 год. Після охолодження реакційну суміш розводили 100 мл води, одержану в'язку олію розчиняли у дихлорметані, промивали водою, сушили сульфатом натрію протягом 2 год, після чого метилен хлористий відганяли. Сполуки **5** використовували без очистки. До етилових естерів 5-арил-2-метил-3-піролокарбонових кислот **5** додавали розчин 2,24 г (0,04 моль) KOH в 20 мл етанолу.

Реакційну суміш нагрівали впродовж 15 хв, охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 50 мл води і за перемішування підкислювали розведеною 1:1 соляною кислотою. Одержані світло-жовті осади кислот **6** перекристалізовували з етанолу або суміші розчинників етанол/вода.

1-Бутил-2-метил-5-феніл-1*H*-пірол-3-карбонова кислота 6a. Вихід 3,1 г (61 %), т. топл. 163–164 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: δ 11,70 (ш. с, 1H), 7,43 (т, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40–7,29 (м, 3H), 6,36 (с, 1H), 3.89 (т, J = 7,7 Hz, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,41 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,70 (т, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 166,16, 135,97, 132,79, 132,75, 128,85, 128,58, 127,38, 111,81, 109,64, 43,24, 32,03, 19,11, 13,27, 11,21. ІЧ-спектр (ATR см$^{-1}$): 2854, 2617, 2537, 1672, 1614, 1603, 1562, 1490, 1470, 1445, 1365, 1325, 1311, 1294, 1272, 1238, 1154, 1102, 1068, 1043, 1025, 944, 927, 901, 812, 784, 776, 756, 713, 685, 659, 618, 576, 489, 448. Знайдено, %: C 74,53; H 7,32; N 5,29. $C_{16}H_{19}NO_2$. Вирахувано %: C 74,68; H 7,44; N 5,44.

1-(Фуран-2-ілметил)-5-феніл-1*H*-пірол-3-карбонова кислота 6b. Вихід 4,1 г (72 %), т. топл. 193–194 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 11,81 (ш. с, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46–7,32 (м, 5H), 6,42 (с, 1H), 6,37 (д. д, *J* = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 6,02 (д, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,53 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 166,05, 150,31, 142,89, 136,70, 133,25, 132,22, 128,86, 128,63, 127,56, 112,32, 110,61, 109,74, 107,71, 41,06, 11,22. ІЧ-спектр (ATR см$^{-1}$): 2944, 2599, 1672, 1603, 1565, 1529, 1506, 1480, 1435, 1366, 1336, 1272, 1215, 1201, 1147, 1085, 1063, 1028, 1013, 924, 913, 884, 817, 802, 779, 763, 737, 712, 700, 667, 649, 620, 598, 511, 451. Знайдено, %: C 72,43; H 5,28; N 4,77. $C_{17}H_{15}NO_3$. Вирахувано %: C 72,58; H 5,37; N 4,98.

1-Циклогексил-2-метил-5-феніл-1*H*-пірол-3-карбонова кислота 6c. Вихід 4,4 г (77 %), т. топл. 227–228 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 11,66 (ш. с, 1H), 7,43 (т, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (т, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (д, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,27 (с, 1H), 3,98 (т. т, J = 12,7; 3,6 Hz, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,03–1,46 (м, 8H), 1,16–1,08 (м, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*6) δ 166,23, 135,47, 133,49, 133,26, 129,61, 128,36, 127,61, 112,37, 110,13, 57,02, 31,69, 25,91, 24,73, 12,80. ІЧ-спектр (ATR см$^{-1}$): 2932, 2858, 2587, 1656, 1604, 1563, 1527, 1480, 1442, 1430, 1391, 1342, 1259, 1199, 1150, 1071, 1028, 954, 893, 851, 822, 779, 715, 707, 686, 653, 616, 545, 495, 462, 426. Знайдено, %: C 76,37; H 7,58; N 4,79. $C_{18}H_{21}NO_2$. Вирахувано %: C 76,29; H 7,47; N 4,94.

2-Метил-5-феніл-1-(4-толіл)-1*H*-пірол-3-карбонова кислота 6d. Вихід 4,9 г (83 %), т. топл. 229–230 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 11,93 (ш. с, 1H), 7,25 (д, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (т, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,14–7,08 (м, 3H), 7,05 (д, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,65 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 166,07, 137,90, 137,45, 135,07, 133,12, 132,12, 129,83, 128,19, 128,14, 127,65, 126,47, 112,70, 109,88, 20,65, 12,15. ІЧ-спектр (ATR см$^{-1}$): 2850, 2591, 1656, 1600, 1556, 1515, 1470, 1430, 1399, 1378, 1282, 1268, 1244, 1155, 1071, 1044, 1023, 948, 917, 830, 803, 783, 760, 727, 712, 696, 669, 645, 626, 616, 522, 462, 414. Знайдено, %: C 78,18; H 5,69; N 4,71. $C_{19}H_{17}NO_2$. Вирахувано %: C 78,33; H 5,88; N 4,81.

Етилові естери 5-арил-2-метил-3-фуранкарбонових кислот 7a–d

До суміші 0,02 моль відповідного етил-2-ацетил-4-оксо-4-арилбутанону **3** та 20 мл бензену додавали 3 г пентаоксиду фосфору. Суміш кип'ятили протягом 2,5 год. Після відгонки бензену залишок переганяли у вакуумі (сполука **7a**), або перекристалізовували з гексану (**7b–d**).

Етил 2-метил-5-фенілфуран-3-карбоксилат 7a. Вихід 3,8 г (83 %), т. кип. 150–153 °C/2 мм рт. ст. ІЧ-спектр (ATR $см^{-1}$): 3035, 2958, 1703, 1613, 1600, 1583, 1560, 1489, 1443, 1393, 1365, 1315, 1296, 1252, 1234, 1194, 1154, 1095, 1073, 1050, 1028, 980, 954, 926, 913, 841, 830, 812, 779, 753, 719, 690, 659, 552, 491, 456, 416. Знайдено, %: C 72,88; H 5,86. $C_{14}H_{14}O_3$. Вирахувано %: C 73,03; H 6,13.

Етил 2-метил-5-(4-толіл)фуран-3-карбоксилат 7b. Вихід 3,6 г (73 %), т. топл. 82–83 °C. Знайдено, %: C 73,44; H 6,43. $C_{15}H_{16}O_3$. Вирахувано %: C 73,75; H 6,60.

Етил 5-(4-Фторофеніл)-2-метилфуран-3-карбоксилат 7c. Вихід 3,9 г (78 %), т. топл. 70–71 °C. Знайдено, %: C 67,50; H 4,97. $C_{14}H_{13}FO_3$. Вирахувано %: C 67,73; H 5,28.

Етил 5-(4-Хлорофеніл)-2-метилфуран-3-карбоксилат 7d. Вихід 4,1 г (77 %), т. топл. 70–71 °C. ІЧ-спектр (ATR $см^{-1}$): 3119, 2951, 1703, 1613, 1592, 1577, 1560, 1486, 1446, 1413, 1399, 1383, 1312, 1274, 1245, 1232, 1189, 1155, 1107, 1100, 1088, 1043, 1011, 974, 926, 856, 836, 822, 809, 777, 737, 710, 686, 657, 629, 563, 523, 498, 446. Знайдено, %: C 63,31; H 4,85. $C_{14}H_{13}ClO_3$. Вирахувано %: C 63,52; H 4,95.

5-Арил-2-метил-3-фуранкарбонові кислоти (8a–d). До розчину 0,02 моль відповідного естеру 7 в 15 мл спирту додавали розчиг 2 г (0,036 моль) гідроксиду калію в 10 мл спирту. Суміш кип'ятили 30 хв зі зворотним холодильником, потім розчиняли однаковою кількістю води і підкисляли розведеною (1:1) соляною кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з етанолу.

2-Метил-5-фенілфуран-3-карбонова кислота 8a. Вихід 3,76 г (93 %), т. топл. 186–187 °C ІЧ-спектр (ATR $см^{-1}$): 3038, 2852, 1672, 1614, 1603, 1562, 1490, 1472, 1445, 1363, 1325, 1311, 1294, 1274, 1238, 1154, 1102, 1068, 1043, 1025, 943, 927, 901, 812, 783, 776, 756, 713, 685, 659, 618, 576, 489, 452. Знайдено, %: C 71,02; H 4,90. $C_{12}H_{10}O_3$. Вирахувано %: C 71,28; H 4,98.

2-Метил-5-(4-толіл)фуран-3-карбонова кислота 8b. Вихід 4,88 г (95 %), т. топл. 238–239 °C. ІЧ-спектр (ATR $см^{-1}$): 2925, 2611, 1677, 1607, 1587, 1505, 1469, 1442, 1366, 1321, 1299, 1237, 1189, 1157, 1148, 1104, 1035, 1020, 927, 819, 803, 774, 703, 662, 639, 578, 495, 472, 456, 438. Знайдено, %: C 72,11; H 5,40. $C_{13}H_{12}O_3$. Вирахувано %: C 72,21; H 5,59.

5-(4-Фторофеніл)-2-Метилфуран-3-карбонова кислота 8c. Вихід 3,96 г (90 %), т. топл. 207–208 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ, м.ч.: 2,60 (3H, с, CH_3); 7,23 (2H, т, J = 7,8, 3,5-H_2 C_6H_4); 7,29 (1H, с, 4-H фуран); 7,49 (2H, д. д, J = 7,8 і 5,4, 2,6-H_2 C_6H_4); 12,53 (1H, с, COOH).

5-(4-Хлорофеніл)-2-метилфуран-3-карбонова кислота 8d. Вихід 3,96 г (95 %), т. топл. 232–233 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ, м.ч.: 2,59 (3H, с, CH_3); 6,89 (1H, с, 4-H фуран); 7,44 (2H, д, J = 8,8, 3,5-H_2 C_6H_4); 7,64 (2H, д, J = 8,8, 2,6-H_2 C_6H_4); 12,69 (1H, ш. с, COOH). ІЧ-спектр (ATR $см^{-1}$): 2857, 2579, 1686, 1677, 1612, 1596, 1577, 1488, 1466, 1439, 1408, 1385, 1363, 1312, 1289, 1272, 1259, 1232, 1148, 1095, 1035, 1013, 967, 927, 911, 839, 827, 809, 773, 735, 689, 659, 630, 578, 525, 496, 456, 434, 418.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та Simons Foundation (SFI-PD-Ukraine-00014574).

1. *Paal C.* Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884. Vol. 17, Iss. 2. P. 2756–2767. DOI: https://doi.org/10.1002/cber.188401702228
2. *Knorr L.* Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884. Vol. 17, Iss. 2. P. 2863–2870. DOI: https://doi.org/10.1002/cber.188401702254
3. *Rusu A., Oancea O.-L., Tanase C., Uncu L.* Unlocking the Potential of Pyrrole: Recent Advances in New Pyrrole-Containing Compounds with Antibacterial Potential // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25, Iss. 23. Art. 12873. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252312873
4. *Zhao H., Gao Y., Li W., Sheng L., Cui K., Wang B., Fu L.* et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pyrrole-2-carboxamide Derivatives as Mycobacterial Membrane Protein Large 3 Inhibitors for Treating Drug-Resistant Tuberculosis // J. Med. Chem. 2022. Vol. 65, Iss. 15. P. 10534–10553. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00718
5. *Iwegbulam C. G., Oyeneyin O. E., Oderinlo O., Omoboyowa D. A., Adelakun N., Oyekanmi N., Omotuyi I. O.* Arylpyrrole derivatives as anti-malarial agents- in vivo and in silico investigations // Discov. Chem. 2025. Vol. 2:123. DOI: https://doi.org/10.1007/s44371-025-00176-1
6. *Oliveira F. K. M., Ribeiro B. M. R. M., Oliveira E. G., Verzola M. M. S. A., Kronenberger T., Maltarollo V. G., Alves R. J.* et al. Discovery of Arylfuran and Carbohydrate Derivatives from the BraCoLi Library as Potential Zika Virus $NS3^{pro}$ Inhibitors // Future Pharmacol. 2025. Vol. 5, Iss. 1. P. 1–22. DOI: https://doi.org/10.3390/futurepharmacol5010009
7. *Osman M. E. D.* Clinical Pharmaceutical Applications and Bioactivity of Furan-Containing Compounds: A Mini Review // Orient. J. Chem. 2025. Vol. 41, Iss. 4. P. 1177–1181. DOI: http://dx.doi.org/10.13005/ojc/410412
8. *Guo L., Wang H., Zheng F., Xu S., Liu F., Huang W., Zhang Z., Wang K., Cao K., Bao L., Ke S.* Natural Furan-Carboxylic Acid (HHCA) and Its Derivatives: Synthesis, Characterization, Bioevaluation, and Structure–Activity Relationships as Potential Fungicidal Agents // J. Agric. Food Chem. 2025. Vol. 73, Iss. 22. P. 13283–13294. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c12584
9. *Mirabile S., Ginestra G., Pennisi R., Barreca D., Mandalari G., Gitto R.* Synthesis and Antifungal Evaluation Against Candida spp. Of 5-Arylfuran-2-Carboxamide Derivatives // Microorganisms. 2025. Vol. 13, Iss. 8. Art. 1835. DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms13081835
10 *Sitar A., Shevchenko D., Matiichuk V. V., Skrypska O., Lesyuk O., Khomyak S., Lytvyn R., Sobechko I., Horak Yu.* Synthesis of 3-(1R-5-phenyl-1-H-pyrrol-2-yl)propanoic acids and prediction of their biological activity // Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem. 2024. Iss. 65. P. 223–230 (in Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.30970/vch.6501.223
11 *Herath A., Cosford N. D. P.* One-Step Continuous Flow Synthesis of Highly Substituted Pyrrole-3-carboxylic Acid Derivatives via in Situ Hydrolysis of *tert*-Butyl Esters // Org. Lett. 2010. Vol. 12, Iss. 22. P. 5182–5185. DOI: https://doi.org/10.1021/ol102216x

12 *Porretta G. C., Scalzo M., Chimenti F., Bolasco A., Biava M., Fischetti M., Riccardi F.* Synthesis and antimicrobial activity of 2-methyl-5-aryl-3-furoic acids and 2-methyl-3-imidazolilmethyl-5-aryl furans // Farmaco. 1987. Vol. 42. P. 629–639. DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3691788/

APPLICATION OF 1,4-DICARBONYL COMPOUNDS IN THE SYNTHESIS OF 5-ARYL-3-METHYL-PYRROLE/FURAN-3- CARBOXYLIC ACIDS

Yu. Horak[1*], I. Sobechko[2], A. Sitar[1], V. V. Matiichuk[1], V. Soloviov[1], O. Lesyuk[1], R. Martyak[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

One of the most common approaches to the formation of pyrroles is the Paal–Knorr reaction, in which 1,4-diketones are transformed into pyrroles through reaction with primary amines or ammonia via an acid-mediated dehydrative cyclization. Substituted furans are obtained by acid-catalyzed cyclization of 1,4-diketones. The reaction proceeds in the presence of a dehydrating agent that facilitates the elimination of two water molecules. For the synthesis of arylpyrroles and arylfurans, 2-acetyl-4-aryl-4-oxobutanoates were used as dicarbonyl compounds, which were obtained by alkylation of sodium acetoacetate with ω-bromoacetophenones. The resulting dicarbonyl compounds proved to be convenient reagents for the synthesis of trisubstituted derivatives of arylpyrroles and arylfurans via the Paal–Knorr reaction.

Thus, 2-acetyl-4-phenyl-4-oxobutanoate, when briefly heated with amines in glacial acetic acid, reacts to form 2-methyl-5-phenyl-1-R-1*H*-pyrrole-3-carboxylates, which upon alkaline hydrolysis yield 2-methyl-5-phenyl-1-R-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acids.

When the reaction of 2-acetyl-4-phenyl-4-oxobutanoates is carried out with phosphorus pentoxide in dry benzene, it proceeds with the formation of ethyl esters of 5-aryl-2-methyl-3-furancarboxylic acids, which, upon saponification with an alcoholic potassium hydroxide solution, afford the corresponding acids.

Keywords: 2-acetyl-4-aryl-4-oxobutanoates, Paal-Knorr reaction, arylpyrroles, arylfurans.

Отримано 14.11.2025;
в остаточному вигляді – 30.01.2026;
прийнято до друку – 12.02.2026;
оприлюднено онлайн − 06.11.2026.