



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 544

doi: 10.17308/sorpchrom.2023.23/11726

### **Хроматографическое разделение продуктов рециклизации итаконового ангидрида 5-амино-1-фенилпиразолами**

**Яна Юрьевна Шмойлова<sup>1</sup>✉, Юрий Александрович Ковыгин<sup>1</sup>,  
Хидмет Сафарович Шихалиев<sup>1</sup>, Андрей Сергеевич Дмитренко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, shmoilovay@gmail.com✉

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), Москва, Россия

**Аннотация.** Важную роль в создании всего многообразия современных физиологически активных соединений играет синтез сложно построенных полизамещённых молекул – аналогов природных веществ. Эффективные методы дизайна предполагают существенное увеличение молекулярной сложности при минимальном числе стадий. Однако зачастую такой подход включает сложные процессы с участием полифункциональных реагентов, которые, в конечном счете, могут привести к трудноразделимым смесям целевого соединения и ряда побочных продуктов, как нежелательных, так и перспективных. Данная проблема остаётся весьма существенной и при конструировании различных полизагетеросистем, в том числе с пиразолопиридиновым скелетом, являющимся одним из распространенных фрагментов в структурах природных и синтетических биологически активных соединений. Поэтому актуальной задачей является разработка эффективных методов разделения подобных смесей и очистки целевых соединений. В настоящее время для её решения применяется колоночная хроматография – один из важнейших методов разделения жидких или твердых смесей органических веществ в препаративном масштабе. В данной работе исследованы реакции итаконового ангидрида с замещёнными 5-амино-1-фенилпиразолами, предложен хроматографический способ разделения альтернативных продуктов взаимодействия и их идентификация.

**Ключевые слова:** препаративная колоночная хроматография, итаконовый ангидрид, 5-аминопиразол, тетрагидропиразолопиридин.

**Благодарности:** работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2022-2024 годы, проект № FZGU-2022-0003

**Для цитирования:** Шмойлова Я.Ю., Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С., Дмитренко А.С. Хроматографическое разделение продуктов рециклизации итаконового ангидрида 5-амино-1-фенилпиразолами // *Сорбционные и хроматографические процессы. 2023. Т. 23, № 5. С. 915-923.* <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11726>

Original article

### **Chromatographic separation of itaconic anhydride recycling products with 5-amino-1-phenylpyrazoles**

**Yana Yu. Shmoilova<sup>1</sup>✉, Yuri A. Kovygin<sup>1</sup>, Khidmet S. Shikhaliev<sup>1</sup>, Andrey S. Dmitrenok<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Voronezh State University, Voronezh, Russia, shmoilovay@gmail.com✉

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry. N. D. Zelinsky of the Russian Academy of Sciences (IOC RAS), Moscow, Russia

**Abstract.** An important role in the creation of the entire variety of modern physiologically active compounds is played by the synthesis of complexly constructed poly-substituted molecules – analogues of natural substances. Effective design methods involve a significant increase in molecular complexity with a minimum



number of stages. However, such an approach often involves complex processes involving multifunctional reagents, which, ultimately, can lead to difficult-to-separate mixtures of the target compound and a number of by-products, both undesirable and promising. This problem remains very significant in the design of various polyazaheterosystems, including those with a pyrazolopyridine skeleton, which is one of the most common fragments in the structures of natural and synthetic biologically active compounds. Therefore, an urgent task is to develop effective methods for the separation of such mixtures and purification of target compounds. Currently, column chromatography is used to solve it, which is one of the most important methods for separating liquid or solid mixtures of organic substances on a preparative scale. In this paper, the reactions of itaconic anhydride with substituted 5-amino-1-phenylpyrazoles are investigated, a chromatographic method for separating alternative interaction products and their identification is proposed.

**Keywords:** preparative column chromatography, itaconic anhydride, 5-aminopyrazole, tetrahydropyrazolopyridine.

**Acknowledgments:** the work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state assignment to universities in the field of scientific activity for 2022-2024, project no. FZGU-2022-0003

**For citation:** Shmoylova Ya.Yu., Kovygin Yu.A., Shikhaliev Kh.S., Dmitrenok A.S. Chromatographic separation of itaconic anhydride recycling products with 5-amino-1-phenylpyrazoles. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2023. 23(5): 915-923. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11726>

## Введение

Важную роль в создании всего многообразия современных физиологически активных соединений играет синтез сложно построенных полизамещённых молекул – аналогов природных веществ. Эффективные методы дизайна предполагают существенное увеличение молекулярной сложности при минимальном числе стадий. Однако зачастую такой подход включает сложные процессы с участием полифункциональных реагентов, которые, в конечном счете, могут привести к трудноразделимым смесям целевого соединения и ряда побочных продуктов, как нежелательных, так и перспективных. Данная проблема остаётся весьма существенной и при конструировании различных полиазагетеросистем, в том числе с пиразолопиридиновым скелетом, являющимся одним из распространённых фрагментов в структурах природных и синтетических биологически активных соединений [1-3]. Поэтому, актуальной задачей является разработка эффективных методов разделения подобных смесей и очистки целевых соединений. В настоящее время для её решения применяется колоночная хроматография – один из важнейших методов разделения жидких или твердых смесей органических веществ в препаративном масштабе.

Принципиальным отличием хроматографических методов от других физико-химических методов анализа является возможность одностадийного разделения многокомпонентных смесей. Также, неоспоримым преимуществом этого метода, является возможность идентификации компонентов анализируемой смеси и их количественная оценка любыми химическими, физическими и физико-химическими методами.

В данной работе нами исследованы реакции итаконового ангидрида с замещёнными 5-амино-1-фенилпиразолами, предложен хроматографический способ разделения альтернативных продуктов взаимодействия и их идентификация.

## Теоретическая часть

Известно, что бициклические производные на основе аминопиразолов проявляют различные виды биологической активности, обладая при этом низкой токсичностью [1-6]. Так, среди производных пиразоло[3,4-*b*]пиридина обнаружены антагонисты аденозиновых рецепторов A1 и ингибиторы киназы гликогенсинтазы-3 (GSK-3), что объясняет их противовоспалительную, противовирусную, противопухолевую и противораковую активность. Кроме того, производные пиразоло[3,4-*b*]пиридина находят применение в терапии ВИЧ,



болезни Альцгеймера, наркомании, бесплодия [7-9].

Наиболее распространенный метод синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов является гетероциклизация аминопиразолов с дикарбонильными соединениями, например,  $\beta$ -дикетонами или производными ацетоуксусного эфира [10]. Имеются данные о конденсации аминопиразолов с арилиденпировиноградными кислотами, бензилиденновыми производными малондинитрилла [11] или метоксиметиленовыми [12] и бензилиденновыми производными кислоты Мелдрума [13].

Стоит отметить, что в условиях проведения большинства этих реакций может образовываться ряд побочных продуктов, как нежелательных, так и перспективных, что очевидно затрудняет процесс выделения целевых компонентов. Кроме того, одной из ключевых проблем конструирования указанной бициклической системы остается выбор доступного субстрата, обладающего большими препаративными возможностями. Поэтому актуальными являются задачи связанные с поиском новых синтетических подходов к построению пиразоло[3,4-*b*]пиридиновой системы и разработкой эффективных методов разделения, образующихся в ходе реакций смесей.

Ранее нами было показано, что 5-аминопиразол хемоселективно взаимодействует с *N*-арилитаконимидами, приводя к образованию *N*-ариланилидов пиридопиразолилуксусных кислот [14]. Введение в эту реакцию итаконового ангидрида, также являющегося производным итаконовой кислоты, весьма интересно с практической точки зрения. Это обусловлено, в частности, тем, что гетарилуксусные кислоты представляют собой перспективные билдинг-блоки для комбинаторной химии, поскольку карбоксильная группа обладает широкими возможностями для функционализации. Следует также отметить, что некоторые полиазагетероциклы, содержащие в качестве

функциональных групп, в том числе, карбоксильную группу, применяются в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [15, 16].

Известно, что итаконовый ангидрид вступает во взаимодействие с сероуглеродом и первичными аминами [17] с получением (4-оксо-1,3-тиазинан-5-ил)уксусных кислот [18]. Реакция нитрокетонаминов с итаконовым ангидридом, приводит к образованию пиридо[1,2-*a*]-конденсированных уксусных кислот [19]. Синтез ряда 2-оксо-(1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)уксусных кислот осуществлен взаимодействием итаконового ангидрида с ациклическими и циклическими  $\alpha$ -оксо- и  $\alpha$ -нитро-*N,S*- и *-N,N*-кетенами [20]. Маршрут этих взаимодействий включает присоединение бинуклеофила по реакции Михаэля к экзоциклической двойной связи ангидрида с последующим внутримолекулярным ацилированием, приводящим к соответствующим гетарилуксусным кислотам.

В рамках продолжения исследований рециклизаций производных итаконовой кислоты при их взаимодействии с различными бинуклеофилами, целью настоящей работы является разработка методики синтеза 2-(3-*R*-6-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)уксусных кислот на основе рециклизации итаконового ангидрида аминопиразолом, их очистки, а также идентификация возможных побочных соединений.

### Экспериментальная часть

Смесь 0.02 моля соответствующего 5-аминопиразола **1a-e** и 0.02 моля итаконового ангидрида **2** и 5 см<sup>3</sup> уксусной кислоты кипятили в течение 2-4 часов. Выпавший осадок фильтровали и сушили. Полученную смесь соединений **3a-e** и **4a-e** разделяли и очищали с помощью препаративной колоночной хроматографии. Для этого смесь растворяли в 10 см<sup>3</sup> смеси хлороформ – метанол (30:1) и наносили на флэш-колонку диаметром 40

мм, с высотой слоя сорбента 50 мм. В качестве неподвижной фазы (НФ) использовался силикагель фракции 60-200 мкм, в качестве подвижной фазы (ПФ) сначала применялась смесь хлороформ – метанол (30:1, скорость элюирования 1.6 см<sup>3</sup>/мин), затем после элюирования примесей из колонки выходил имид **4** (скорость элюирования 1.2 см<sup>3</sup>/мин), целевое вещество **3** смывалось метанолом. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая чистые вещества. В качестве основных продуктов были выделены замещенные кислоты **3а-е**, альтернативными соединениями являлись соответствующие 3-метил-1-(3-*R*-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-пиррол-2,5-дионы **4а-е**. Выходы компонентов составляли 40% и 20% соответственно.

Для проведения анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовалась ПФ состава хлороформ – метанол (30:1) или метанол. Компоненты ПФ смешивались непосредственно перед анализом, время насыщения камеры составляло 10 минут. Пробоподготовка заключалась в растворении 400 мкг анализируемого образца в 0.5 см<sup>3</sup> метанола. Хроматографирование проводилось на пластинках для ТСХ TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, США). Объем пробы – 1.0 мкл. Время анализа 10 минут. Для проявления хроматографических зон пластину помещали в УФ камеру. Все используемые растворители имели степень чистоты «хч».

<sup>1</sup>H ЯМР спектры были зарегистрированы на спектрометре Bruker AV 400 (Германия) (400 МГц) при нормальных условиях в растворах DMSO-D<sub>6</sub>. ВЭЖХ МС анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity (США) с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролетный детектор масс высокого разрешения, производства США), метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N<sub>2</sub>) 20 psig, газ-осушитель (N<sub>2</sub>) 6 мл/мин,

325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50-2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6x50 мм; 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил/вода (0.1% муравьиной кислоты); скорость потока 0.4 см<sup>3</sup>/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30 (Великобритания).

*(3-фенил-6-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-уксусная кислота (3а)*. Выход 60%, т.пл. 160-162 °С. <sup>1</sup>H ЯМР спектр, δ, м.д.: 12.35 (1*H*, уш. с, COOH); 10.71 (1*H*, с, NH); 7.03-7.94 (м, 10*H*, Ar); 3.10 (дд, 1*H*, CH<sub>2</sub>CO, *J* 6.9, 14.6 Hz); 2.98-3.03 (м. 1*H*, CH<sub>2</sub>CONH); 2.83 - 2.90 (м. 1*H*, CH) 2.75 (дд, 1*H*, CH<sub>2</sub>CO, *J* 5.8, 16.8 Hz); 2.51 - 2.54 (м. 1*H*, CH<sub>2</sub>CONH); <sup>13</sup>C ЯМР спектр, δ, м.д. : 173.1; 171.6; 146.9; 139.3; 137.9; 133.0; 129.3; 128.7; 127.9; 127.3; 126.4; 123.1; 99.5; 37.4; 34.1; 23.4. Найдено *m/z* 347.3710 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено *m/z* 347.3710 [M+H]<sup>+</sup>.

*1-(1,3-дифенил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метил-1*H*-пиррол-2,5-дион (4а)*. Выход 20%, т.пл. 175-177 °С. <sup>1</sup>H ЯМР спектр, δ, м.д.: 7.38-7.89 (м, 10*H*, Ar); 7.10 (1*H*, с, CH); 6.87 (1*H*, с, C(4)H); 2.05 (3*H*, с, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР спектр, δ, м.д. : 169.6; 168.5; 150.77; 147.10; 137.9; 132.2; 130.6; 129.6; 128.9; 128.6; 128.4; 128.3; 125.22; 123.3; 104.5; 10.9. Найдено *m/z* 329.2604 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено *m/z* 329.2601 [M+H]<sup>+</sup>.

*3-метил-1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-пиррол-2,5-дион (4б)*. Выход 18%, т.пл. 160-162 °С. <sup>1</sup>H ЯМР спектр, δ, м.д.: 7.26-7.46 (м, 5*H*, Ar); 6.84 (1*H*, с, CH); 6.40 (1*H*, с, C<sub>4</sub>H); 2.28 (3*H*, с, CH<sub>3</sub>); 2.02 (3*H*, с, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР спектр, δ, м.д.: 169.8; 168.7; 148.7; 147.00; 138.0; 129.5; 128.5; 127.9; 123.0; 106.8; 13.8; 11.0. Найдено *m/z* 267.2904 [M+H]<sup>+</sup>.

$C_{15}H_{13}N_3O_2$ . Вычислено  $m/z$  267.2903  $[M+H]^+$ .

1-(3-(4-фторфенил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-метил-1H-пиррол-2,5-дион (4c). Выход 20%, т.пл. 180-182 °С.  $^1H$  ЯМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 7.10-7.96 (м, 9H, Ar); 6.72 (1H, с.  $CH$ ); 6.46 (1H, с,  $C_4H$ ); 2.12 (3H, с,  $CH_3$ );  $^{13}C$  ЯМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 169.8; 168.7; 148.7; 147.00; 138.0; 129.5; 128.5; 127.9; 123.0; 106.8; 13.8; 11.0. Найдено  $m/z$  347.3404  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{14}FN_3O_2$ . Вычислено  $m/z$  267.2903  $[M+H]^+$ .

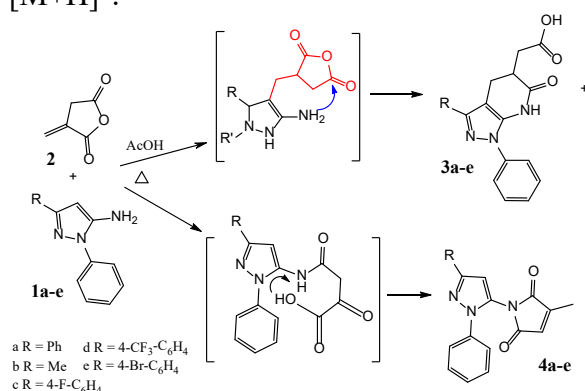


Схема 1. Целевая реакция процесса.  
 Scheme 1. Target reaction of the process.

3-метилен-1-(1-фенил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)пирролидин-2,5-дион (4d). Выход 15%, т.пл. 170-172 °С.  $^1H$  ЯМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 7.26-8.16 (м, 9H, Ar); 6.77 (1H, с.  $CH$ ); 6.51 (1H, с,  $C_4H$ ); 2.11 (3H, с,  $CH_3$ ); . Найдено  $m/z$  397.35  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{14}FN_3O_2$ . Вычислено  $m/z$  267.2903  $[M+H]^+$ .

### Обсуждение результатов

Ранее установлено, что взаимодействие итаконимидов с 5-аминопиразолами протекает при кипячении реагентов в уксусной кислоте [14] и приводит к тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридинам. В аналогичных условиях нами была проведена реакция 5-амино-1-фенил-3R-пиразола с итаконовым ангидридом. Маршрут взаимодействия компонентов, очевидно включает первоначальное присоединение по реакции Михаэля C-нуклео-

фильного центра пиразола по активированной кратной связи итаконового ангидрида с последующим внутримолекулярным N-ацилированием с рециклизацией в тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин **3a-e**. Альтернативным процессом, вероятно, является ацилирование исходного аминопиразола **1a-e** по  $NH_2$ -реакционному центру с образованием пирролдионов **4a-e**. Структуры полученных соединений были охарактеризованы с использованием данных ЯМР- $^1H$  ЯМР- $^{13}C$  и двумерной ЯМР-спектроскопии, а также методом PCA (рис. 1-2.)

Структура соединений **3a-e** убедительно подтверждается данными двумерной спектроскопии НМВС. Атом углерода карбоксильной группы имеет четкие кросс-пики с двумя протонами, очевидно, принадлежащими к одной экзоциклической метиленовой группе. В то же время карбонильный углерод лактамной группы имеет перекрестные пики и с экзо- и с эндо-метиленовыми протонами, что однозначно указывает на наличие в продукте реакции фрагмента тетрагидропиридин-2-он-уксусной кислоты.

ВЭЖХ МС анализ образовавшегося осадка (рис. 3) показал, что, кроме основных соединений **3a** и **4a** (рис. 4-5) в нём содержится 6-7% примесей неустановленной структуры.

Попытка разделить два мажорных соединения **3a** и **4a** путем перекристаллизации из изопропилового спирта или диоксана приводила лишь к снижению доли основных веществ и увеличению концентрации примесей.

Методом ТСХ установлено, что при применении в качестве ПФ смеси хлороформ – метанол (30:1) хроматографические зоны пиримидинкарбоновых кислот находятся на линии старта, тогда как значения  $R_f$  соединения **4** составляет  $0.67 \pm 0.02$ , а неидентифицированных примесей -  $0.96 \pm 0.03$ . При элюировании этих

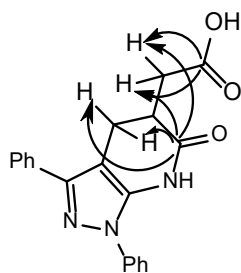


Рис. 1. Наиболее значимые взаимодействия в спектрах НМВС 3а.  
 Fig. 1. The most significant interactions in the spectra of HMBC 3a.

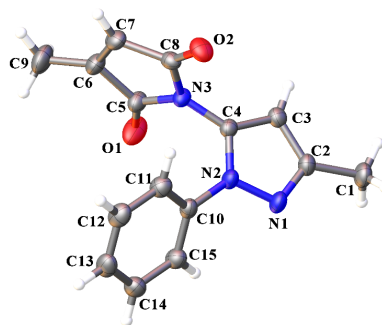


Рис. 2. Общий вид соединения 5b в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний  $p = 50\%$   
 Fig. 2. General view of compound 5b in the representation of atoms by ellipsoids of thermal vibrations  $p = 50\%$

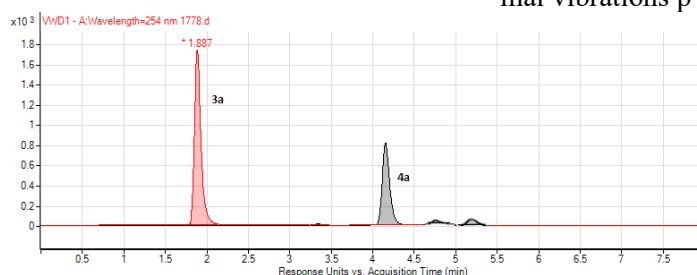


Рис. 3. Хроматограмма ВЭЖХ-МС осадка.  
 Fig. 3. Chromatogram of HPLC-MS sediment.

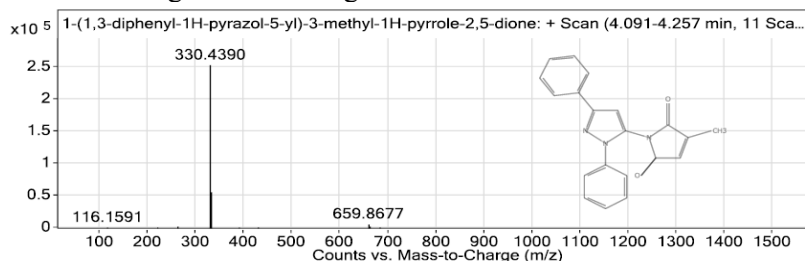


Рис.4. Масс-спектр 3-фенил-1-(5-метил-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил)-пиррол-2,5-диона 4а.  
 Fig.4. Mass spectra of 3-phenyl-1-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-yl)-pyrrole-2,5-dione 4a.

соединений метанолом хроматографические зоны примесей размываются по линии фронта растворителя, а хроматографические зоны кислот имеют значение  $R_f > 0.8$ .

На основании полученных хроматографических данных можно предположить, что значительная разница  $R_f$  кислоты, имиды и содержащихся в них примесей свидетельствует о целесообразности применения колоночной хроматографии для очистки полученных веществ.

Найдено, что применение силикагеля в качестве НФ на колонке диаметром 40 мм и высотой слоя сорбента 50 мм позволяет

индивидуализировать полученные пиразолопиримидинкарбоновые кислоты и имиды. Для этого, после нанесения на сорбент раствора разделяемой смеси в смеси хлороформ – метанол (30:1) вымывали примеси элюентом того же состава, до отсутствия ее наличия в пробе (контроль по ТСХ), затем концентрацию метанола в элюенте повышали (30:3) и промывали колонку до отсутствия соединения **4** в пробе, затем смывали целевой продукт метанолом. При этом установлено, что для очистки соединения **3** расход смеси хлороформ – метанол (30:1) со

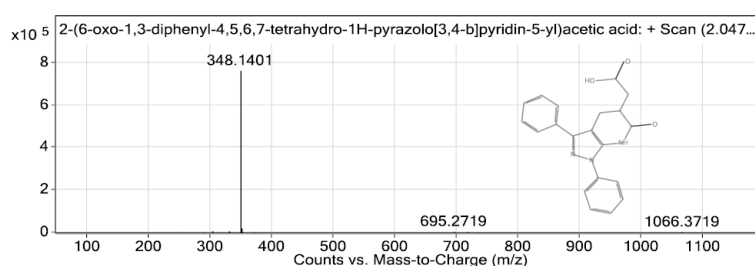


Рис. 5. Масс-спектр (3-фенил-6-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-уксусной кислоты 3а.

Fig. 5. Mass spectra (3-phenyl-6-oxo-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-yl)-acetic acid 3a.

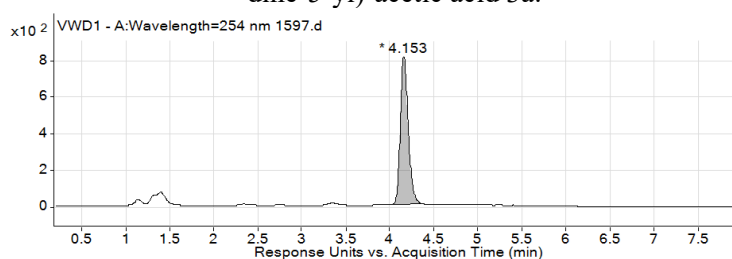


Рис. 6. Хроматограмма ВЭЖХ-МС 3-фенил-1-(5-метил-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-пиррол-2,5-диона 4а, после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Fig. 6. HPLC-MS chromatogram of 3-phenyl-1-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-yl)-pyrrole-2,5-diana 4a, after purification by column chromatography on silica gel

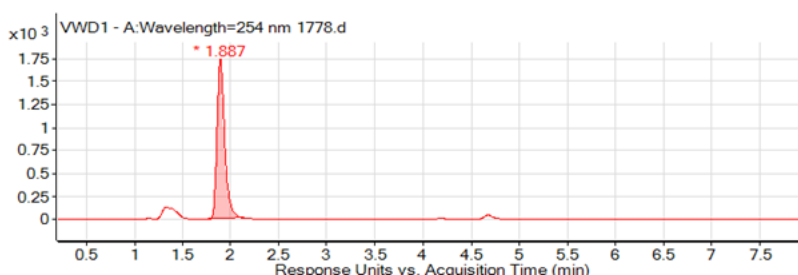


Рис. 7. Хроматограмма ВЭЖХ-МС (3-фенил-6-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-уксусной кислоты 3а, после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Fig. 7. HPLC-MS chromatogram (3-phenyl-6-oxo-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-yl)-acetic acid 3a, after purification by column chromatography on silica gel.

ставил 80 см<sup>3</sup>, смеси хлороформ – метанол (30:3) составил около 120 см<sup>3</sup>, метанола 80 см<sup>3</sup>. Примеры результатов ВЭЖХ анализа очищенных таким образом веществ приведены на рис. 6-7.

### Заключение

Таким образом, разработан препаративный метод синтеза и хроматографической очистки 2-(3-*R*-6-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)уксусных кислот на ос-

нове рециклизации итаконового ангидрида 5-аминопиразолом. Установлена структура альтернативных соединений 3-метил-1-(3-*R*-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2,5-дионов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

## Список литературы/References

1. Witherington J., Bordas V., Garland S. L., Hickey D. M., Ife R. J., Liddle J., Ward R. W. 5-Aryl-pyrazolo [3, 4-b] pyridines: potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorganic and medicinal chemistry letters*. 2003; 13(9): 1577-1580.
2. Chavva K., Pillalamarri S., Banda V., Gautham S., Gaddamedi J., Yedla P., Banda N. Synthesis and biological evaluation of novel alkyl amide functionalized trifluoromethyl substituted pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013; 23(21): 5893-5895. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.08.089>
3. Ghaedi A., Bardajee G.R., Mirshokrayi A., Mahdavi M., Shafiee A., Akbarzadeh T. Facile, novel and efficient synthesis of new pyrazolo[3,4-b]pyridine products from condensation of pyrazole-5-amine derivatives and activated carbonyl groups. *RSC advances*. 2015; 5(109): 89652-89658. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.08.089>
4. Selleri S., Bruni F., Costagli C., Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G. Martini C. Synthesis and benzodiazepine receptor affinity of pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives. 3. New 6-(3-thienyl) series as  $\alpha 1$  selective ligands. *Journal of medicinal chemistry*. 2003; 46(2): 310-313.
5. Gavrin L.K., Lee A., Provencher B.A., Massefski W.W., Huhn S.D., Ciszewski G.M., McKew J.C. Synthesis of pyrazolo [1,5- $\alpha$ ] pyrimidinone regioisomers. *The Journal of Organic Chemistry*. 2007; 72(3): 1043-1046. <https://doi.org/10.1021/jo062120g>
6. Moy F.J., Lee A., Gavrin L.K., Xu Z.B., Sievers A., Kieras E., Tsao D.H. Novel synthesis and structural characterization of a high-affinity paramagnetic kinase probe for the identification of non-ATP site binders by nuclear magnetic resonance. *Journal of medicinal chemistry*. 2010; 53(3): 1238-1249. <https://doi.org/10.1021/jm901525b>
7. Morley A.D., Pugliese A., Birchall K., Bower J., Brennan P., Brown N., Wyatt P.G. Fragment-based hit identification: thinking in 3D. *Drug Discovery Today*. 2013; 18(23): 1221-1227. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.011>
8. Paterson I., Anderson E.A. The renaissance of natural products as drug candidates. *Science*. 2005; 310(57): 451-453. <https://doi.org/10.1126/science.1116364>
9. Cuenda A., Sanz-Ezquerro J.J. p38 $\gamma$  and p38 $\delta$ : from spectators to key physiological players. *Trends in biochemical sciences*. 2017; 42(6): 431-442.
10. Emelina E.E., Petrov A.A., Firsov A.V.A. 5-Aminopyrazoles in the synthesis of heterocycles. Intermediates of the reaction of 5-aminopyrazoles with trifluoroacetylacetone. *Journal of Organic Chemistry*. 2003; 39(2): 299-301.
11. Chebanov V.A., Saraev V.E., Desenko S.M., Chernenko V.N., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Kappe C.O. One-pot, multicomponent route to pyrazoloquinolizinones. *Organic Letters*. 2007; 9(9): 1691-1694. <https://doi.org/10.1021/ol0704111>
12. Quiroga J., Hormaza A., Insuasty B., Saitz C., Cañete A., Jullian, C. Synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines in the reaction of 5-amino-3-arylpyrazoles with methoxymethylene meldrum's acid derivatives and thermolysis of their pyrazolylaminomethylene derivatives. *Journal of heterocyclic chemistry*. 1998; 35(1): 61-64. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350112>
13. Quiroga J., Insuasty B., Hormaza A., Cabildo P., Claramunt R. M., Elguero, J. Synthesis, Molecular Structure and Tautomerism of 1(2)H-Dihydropyrazolo[3,4-b]pyridin-6-ones. *Heterocyclic Communications*. 1999; 5(2): 115-122.
14. Shmoylova Y.Y., Kovygin Y.A., Kosheleva E.A., Shikhaliev K.S., Ledenyova I.V., Prezent M.A. Efficient synthesis of tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines based on the cyclization of N-arylitaconimides with aminopyrazoles. *Mendeleev Communications*. 2022; 32(5): 688-690. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.09.041>
15. Li J., Zhou G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. Copolymer of pyrrole and 1, 4-butanediol diglycidyl as an efficient additive leveler for through-hole copper electroplating. *ACS Omega*. 2020; 5: 4868-4874. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03691>
16. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. Electrodeposition of copper for three-dimensional metamaterial fabrication. *ACS Appl mater interfaces*. 2017; 9(46): 40921-40929. <https://doi.org/10.1021/acsaami.7b04721>
17. Yavari I., Sirouspour M., Souri S. One-pot synthesis of functionalized 4-oxo-2-thioxo-1, 3-thiazinanes from primary amines, CS 2, and itaconic anhydride. *Molecular diversity*. 2010;





14(55): 611-615. [https://doi.org/S0040-4020\(99\)00386-5](https://doi.org/S0040-4020(99)00386-5)

18. Medway A.M., Sperry J., Heterocycle construction using the biomass-derived building block itaconic acid. *Green Chemistry*. 2014; 16(4): 2084-2101. <https://doi.org/10.1039/C4GC00014E>

19. Alizadeh A., Zarei A., Rezvanian A. One-Pot Synthesis of 4-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1,3-dioxo-1H-inden-2-yl)-substituted 1-aryl-1H-pyrazole-3-carboxylates via a tandem three-

component reaction. *Helvetica Chimica Acta*. 2012; 95(2): 278-281. <https://doi.org/10.1002/hlca.201100317>

20. Chakrabarti S., Panda K., Misra N. C., Ila H., Junjappa H. Aza-annulation of polarized N, S-and N, N-ketene acetals with itaconic anhydride: Synthesis of novel functionalized 1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridones and related azabicycles. *Synlett*. 2005; 9: 1437-1441. <https://doi.org/10.1055/s-2005-868491>

### Информация об авторах / Information about the authors

**Я.Ю. Шмойлова** – аспирант кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**Ю.А. Ковыгин** – к.х.н., доцент кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**Х.С. Шихалиев** – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**А.С. Дмитренко** – к.х.н., руководитель Центра коллективного пользования Института органической химии РАН (ЦКП ИОХ РАН), Москва, Россия

**Ya.Yu. Shmoylova** – postgraduate, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: [shmoylovay@gmail.com](mailto:shmoylovay@gmail.com)

**Yu.A. Kovygin** – Ph.D, Associate Professor, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: [kovygin@chem.vsu.ru](mailto:kovygin@chem.vsu.ru)

**Kh.S. Shikhaliev** – grand Ph.D, Professor, Head of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: [shikh1961@yandex.ru](mailto:shikh1961@yandex.ru)

**A.S. Dmitrenok** – Ph.D, Head of the ZIOC Shared research facility center, Moscow, Russia, E-mail: [dmr@ioc.ac.ru](mailto:dmr@ioc.ac.ru)

Статья поступила в редакцию 13.06.2023; одобрена после рецензирования 25.07.2023; принята к публикации 02.08.2023.

The article was submitted 13.06.2023; approved after reviewing 25.07.2023; accepted for publication 02.08.2023.