



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 547.776:543.544.5.068.7

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/12961

### Исследование условий рециклизации N-арилитаконимидов фенилгидразином с применением ВЭЖХ-масс-спектрометрии

Ирина Сергеевна Зотова<sup>✉</sup>, Кристина Олеговна Карелина,  
Юрий Александрович Ковыгин, Хидмет Сафарович Шихалиев

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, zotova@chem.vsu.ru<sup>✉</sup>

**Аннотация.** Фармацевтические препараты, обладающие способностью воздействовать сразу на несколько целей, находят всё более широкое применение в качестве противораковых, противовоспалительных средств, используются в терапии атеросклероза и вируса иммунодефицита человека. Как правило, их действующими веществами являются сложные гетероциклические соединения, содержащие несколько фармакофорных центров. Одним из эффективных методов синтеза таких соединений является рециклизация.

С применением данного синтетического подхода нами была получена пара региоизомерных продуктов реакции N-арилитаконимида, универсального предшественника для ряда гетероциклических систем, и фенилгидразина. Полученные 2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-арилацетанилиды и 2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-арилацетанилиды могут объединять в себе противовоспалительные, антибактериальные, обезболивающие, противотуберкулёзные свойства пиразол-содержащих соединений и противораковую активность, связываемую с наличием в молекуле ацетанилидного фрагмента.

Однако возможность дальнейшего изучения биологической активности, использования полученных систем в качестве лекарственных соединений напрямую связана с простотой и доступностью их синтеза. Поэтому совершенствование способов получения перспективных соединений является актуальной задачей. Оценка эффективности метода требует отслеживания состава реакционной смеси, степени конверсии реагентов, селективности, для чего весьма удобен метод жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. В связи с этим, целью настоящего исследования является подбор условий для проведения синтеза 2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-арилацетанилидов и 2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-арилацетанилидов, а именно выбор температурного режима и среды проведения реакции, с помощью ВЭЖХ-МС.

Было установлено, что проведение реакции N-арилитаконимидов с фенилгидразином при комнатной температуре не приводит к образованию 5-оксопиразолидин-4-илацетанилида и 3-оксопиразолидин-4-илацетанилида. Выявлено, что при повышении температуры проведения реакции увеличивается степень конверсии исходных веществ. Однако при применении слабополярных растворителей, таких как диэтиловый эфир, гексан, бензол, толуол, диоксан, конверсия исходных соединений в продукты реакции остаётся низкой либо отсутствует.

Выявлено, что взаимодействие реагентов в спиртовой среде при кипении приводит к образованию 5-оксопиразолидин-4-илацетанилида и 3-оксопиразолидин-4-илацетанилида. Максимальная конверсия исходных веществ в продукты реакции за промежуток времени 60 минут наблюдается при кипячении в бутаноле.

**Ключевые слова:** ВЭЖХ/МС спектроскопия, пиразолидин-5-оны, пиразолидин-3-оны, пиразолилацетанилиды, растворители.

**Для цитирования:** Зотова И.С., Карелина К.О., Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С. Исследование условий рециклизации N-арилитаконимидов фенилгидразином с применением ВЭЖХ-масс-спектрометрии // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2025. Т. 25, № 2. С. 223-230. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12961>



Original article

## Investigation of the conditions of recycling of N-aryllitaconimides with phenylhydrazine using HPLC mass spectrometry

Irina S. Zotova<sup>✉</sup>, Kristina O. Karelina, Yuri A. Kovygin, Khidmet S. Shikhaliev

Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, zotova@chem.vsu.ru<sup>✉</sup>

**Abstract.** Pharmaceutical preparations with the ability to act on several targets at once are increasingly used as anti-cancer, anti-inflammatory drugs, and are used in the treatment of atherosclerosis and human immunodeficiency virus. As a rule, their active substances are complex heterocyclic compounds containing several pharmacophore centers. One of the effective methods of synthesis of such compounds is cyclization.

Using this synthetic approach, we obtained a pair of regiosomeric products of the reaction of N-aryllitaconimide, a universal precursor for a number of heterocyclic systems, and phenylhydrazine. The resulting 2-(5-oxo-1-phenylpyrazolidine-4-yl)-N-aryllacetanilides and 2-(3-oxo-1-phenylpyrazolidine-4-yl)-N-aryllacetanilides can combine anti-inflammatory, antibacterial, analgesic, anti-tuberculosis properties of pyrazole-containing compounds and anti-cancer activity associated with the presence of an acetanilide fragment in the molecule.

However, the possibility of further studying the biological activity and using the obtained systems as medicinal compounds is directly related to the simplicity and accessibility of their synthesis. Therefore, the improvement of methods for obtaining promising compounds is an urgent task. Evaluating the effectiveness of the method requires tracking the composition of the reaction mixture, the conversion rate of reagents, and selectivity, for which the method of liquid chromatography in combination with mass spectrometry is very convenient. In this regard, the purpose of this study is to select the conditions for the synthesis of 2-(5-oxo-1-phenylpyrazolidine-4-yl)-N-aryllacetanilides and 2-(3-oxo-1-phenylpyrazolidine-4-yl)-N-aryllacetanilides, namely, the choice of temperature regime and reaction media, using HPLC-MS.

It was found that the reaction of N-aryllitaconimides with phenylhydrazine at room temperature does not lead to the formation of 5-oxopyrazolidine-4-ylacetanilide and 3-oxopyrazolidine-4-ylacetanilide. It was found that as the temperature of the reaction increases, the degree of conversion of the starting materials increases. However, when using weakly polar solvents such as diethyl ether, hexane, benzene, toluene, dioxane, the conversion of the starting compounds into reaction products remains low or absent.

It was revealed that the interaction of reagents in an alcoholic medium during boiling leads to the formation of 5-oxopyrazolidine-4-ylacetanilide and 3-oxopyrazolidine-4-ylacetanilide. The maximum concentration of the starting substances into the reaction products over a period of 60 minutes is observed during boiling in butanol.

**Keywords:** HPLC/MS spectroscopy, pyrazolidine-5-ones, pyrazolidine-3-ones, pyrazolyl acetanilides, solvents.

**For citation:** Zotova I.S., Karelina K.O., Kovygin Yu.A., Shikhaliev Kh.S. Investigation of the conditions of recycling of N-aryllitaconimides with phenylhydrazine using HPLC mass spectrometry. *Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy. 2025. 25(2): 223-230. (In Russ.).* <https://doi.org/10.17308/sorpcrom.2025.25/12961>

### Введение

Одним из наиболее перспективных подходов к синтезу сложных гетероциклических систем, содержащих несколько фармакофорных фрагментов, является рециклизация. Субстратами для неё могут выступать непредельные лактоны [1], азалактоны [2], непредельные имиды [3–5]. В частности, N-арилитаконимиды являются удобными предшественниками для ряда гетероциклических систем, таких как триазоло[1,5-*b*]пиримидины [6],

гидроимидазо[1,5-*b*]пиридазины [5], пиридо[1,2-*a*]пиридазин-1-оны [4], тетрагидропириимидин-6-оны [3].

Ранее нами было установлено [7], что при взаимодействии N-арилитаконимидов с фенилгидразином в различных растворителях образуется пара региоизомерных продуктов рециклизации, 2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-ариллацетанилиды и 2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-ариллацетанилиды,

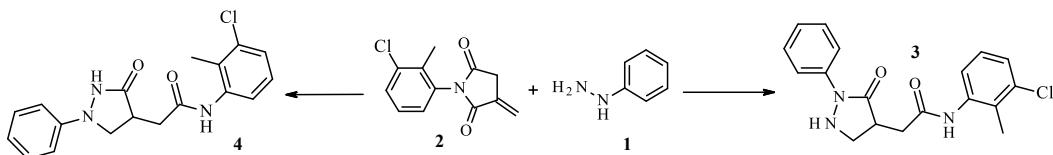


Схема 1.

(Схема 1), разделяемые в дальнейшем с помощью колоночной хроматографии.

Производные пиразола обладают разнообразной биологической активностью [8]: известны их обезболивающие, антибактериальные [9,10] свойства. Фторпиразолы демонстрируют противораковую и противовирусную активность [11], оксипиразолы применяются в борьбе с сахарным диабетом, с лёгочными заболеваниями и в качестве противовоспалительных средств [8]. Некоторые представители пиразолонов обладают противовоспалительным действием [12]. Среди пиразолинов встречаются соединения, обладающие потенциалом для лечения болезни Паркинсона [13]. Производные пиразолидиона проявляют анальгетическую, жаропонижающую, противовоспалительную [14] активность. Их можно использовать как антибактериальные и антитрипаносомные средства [15].

Наличие в структуре исследуемых нами соединений не только пиразольного, но и ацетамидного фрагмента, увеличивает вероятность проявления противораковой активности [16].

Кроме биологической активности, важным фактором, увеличивающим вос требованность биологически активной молекулы, является наличие удобного метода синтеза. Поэтому поиск подходящих условий для синтеза 2-(5-оксопиразолидин-4-ил)-N-арилацетамилидов и 2-(3-оксопиразолидин-4-ил)-N-арилацетамилидов весьма актуален.

Универсальным инструментом для определения состава реакционной смеси является метод ВЭЖХ/МС [17]. Учитывая это, целью настоящего исследования является поиск максимально эффективных условий проведения синтеза 2-(5-

оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-арилацетамилидов и 2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)-N-арилацетамилидов с применением хромато-масс-спектрометрического анализа.

### Экспериментальная часть

Синтез N-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 3, N-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 4. К 1 ммоль фенилгидразина 1, растворенного в 5 мл исследуемого растворителя (диэтиловый эфир, гексан, диоксан, бензол, толуол, метанол, этанол, пропан-2-ол, бутанол-1), прибавляли 1 ммоль N-2-метил-3-хлорфенилитацонимида 2. Реакционную массу кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 60 минут. Далее производили удаление растворителя, затем отделение продуктов реакции от исходных веществ, разделение продуктов реакции при помощи колоночной хроматографии.

Для этого полученную смесь, содержащую продукты реакции и остаточные количества исходных соединений, растворяли в 15 см<sup>3</sup> хлороформа, затем переносили в колонку диаметром 40 мм, высота слоя сорбента составляла 55 мм. Неподвижная фаза (НФ) – SiO<sub>2</sub>, 60-200 мкм, подвижная фаза (ПФ) – хлороформ, мокрое заполнение. Скорость элюирования составляет 1.1 см<sup>3</sup>/мин. Время выхода N-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 4 – 14-22 мин., N-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 3 – 27-35 мин. Строение полученных соединений подтверждено с помощью <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, NOESY ЯМР-спектроскопии.

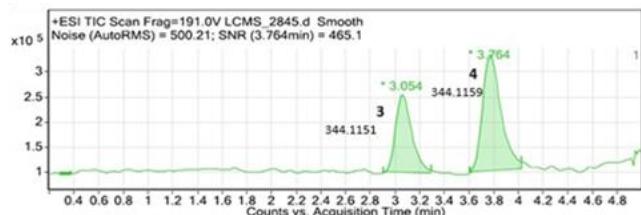


Рис. 1. Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока для 3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-илацетанилида 3 (3.054 мин.) и 5-оксопиразолидин-4-илацетанилида 4 (3.764 мин.).

Fig. 1. Integrated scanned chromatogram of total ion current for 3-oxo-1-phenylpyrazolidine-4-ylacetanilide 3 (3.054 min.) and 5-oxopyrazolidine-4-ylacetanilide 4 (3.764 min.).

*N*-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 3  $^1\text{H}$  ЯМР, ( $\delta$ , м.д., J/Hz): 10.28 (1H, с, NH-2), 10.01 (1H, с, CO-NH), 6.90-7.65 (8H, м, 8CH-Ar), 4.15 (1H, дд,  $J = 8.3$ ;  $J = 11.0$ ; CH<sub>2</sub>-эндо), 3.60 (1H, т,  $J = 10.9$ , CH<sub>2</sub>-эндо), 2.94-3.04 (1H, м, CH-4), 2.80 (1H, дд,  $J = 4.0$ ,  $J = 15.9$ , CH<sub>2</sub>-экзо), 2.39 (1H, дд,  $J = 9.9$ ,  $J = 15.9$ , CH<sub>2</sub>-экзо), 2.24 (3H, с, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 174.51, 169.17, 151.69, 139.12, 128.97, 128.72, 123.17, 121.36, 119.07, 115.69, 59.85, 36.87, 35.46, 19.34).

*N*-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамид 4  $^1\text{H}$  ЯМР, ( $\delta$ , м.д., J/Hz): 10.05 (1H, с, CO-NH), 7.00-7.75 (8H, м, 8CH-Ar), 6.31 (1H, дд,  $J = 5.5$ ;  $J = 11.2$ ; NH-2); 3.60-3.66 (1H, м, CH<sub>2</sub>-эндо), 3.20-3.26 (1H, м, CH-4), 3.08 (1H, дд,  $J=11.0$ ,  $J=22.1$ , CH<sub>2</sub>-эндо), 2.86 (1H, дд,  $J=3.9$ ,  $J=15.9$ , CH<sub>2</sub>-экзо), 2.48-2.55 (1H, м, CH<sub>2</sub>-экзо), 2.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 172.88, 169.35, 139.26, 139.17, 128.75, 128.60, 123.50, 123.17, 119.10, 117.56, 49.07, 42.15, 35.77, 19.35).

Анализ ВЭЖХ/МС проведён на установке, включающей хроматограф жидкостный Agilent 1260 Infinity и времязаполненный детектор масс высокого разрешения Agilent 6230 TOF LC/MS. Метод ионизации – двойное электрораспыление. Регистрация спектра проводится в положительной полярности, диапазон регистрируемых масс 50-2000 Да, напряжение на капилляре 4.0 кВ, скиммере +66 В, фрагменторе +191 В, OctRF 750 В. Колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм,

2.7 мкм). Применялось градиентное элюирование, элюент – ацетонитрил-вода (с добавлением 0.1% муравьиной кислоты), скорость потока составляет 0.4 см<sup>3</sup>/мин. Программное обеспечение для сбора и обработки результатов исследования – MassHunterWorkstation/DataAcquisition V.06.00.

## Обсуждение результатов

Для установления состава реакционных смесей были сняты эталонные сигналы региоизомеров – 3-оксопиразолидин-4-илацетанилида 3 (3.054 мин.) 5-оксопиразолидин-4-илацетанилида 4 (3.764 мин.) (рисунок 1).

Важным условием взаимодействия является температура проведения реакции. Так, установлено, что независимо от растворителя, при комнатной температуре конверсии реагентов не наблюдалось. Нами было принято решение проводить нагревание смеси в течение 60 минут, поскольку при более продолжительном нагревании в высококипящих растворителях в системе накапливались продукты побочных реакций с большими молекулярными массами, сильно усложняющими хроматограмму. Пробы объемом 0.05 см<sup>3</sup> отбирались с использованием автоматической пипетки (HTL lab solutions discovery comfort DV200/20-200 мкл) и разбавлялись ацетонитрилом в 50 раз.

В качестве растворителей были исследованы диэтиловый эфир, гексан, диоксан, бензол, толуол, и спирты – метанол, этанол, пропан-2-ол, бутанол.

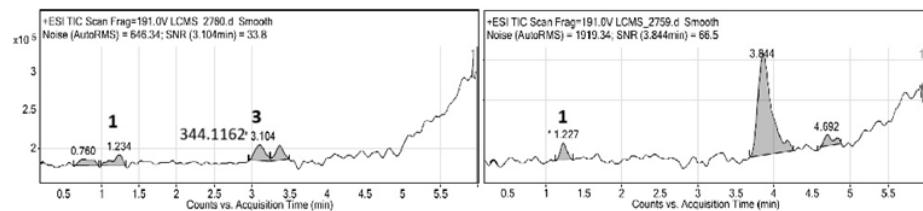


Рис. 2. Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока для реакционной массы исследуемого процесса в диэтиловом эфире (слева,  $T_{\text{кип}}=36.4^{\circ}\text{C}$ ) и гексане (справа,  $T_{\text{кип}}=68.7^{\circ}\text{C}$ ) через 60 минут кипячения.

Fig. 2. Integrated scanned chromatograms of the total ion current for the reaction mass of the process under study in diethyl ether (left,  $T_b=36.4^{\circ}\text{C}$ ) and hexane (right,  $T_b=68.7^{\circ}\text{C}$ ) after 60 minutes of boiling.

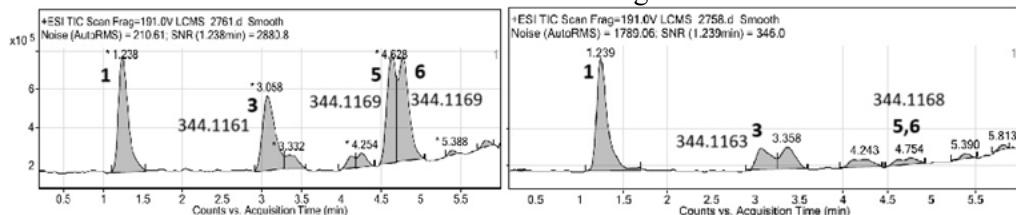


Рис. 3. Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока для реакционной массы исследуемого процесса в диоксане (слева,  $T_{\text{кип}}=101.0^{\circ}\text{C}$ ) и толуоле (справа,  $T_{\text{кип}}=110.6^{\circ}\text{C}$ ) через 60 минут кипячения.

Fig. 3. Integrated scanned chromatograms of the total ion current for the reaction mass of the process under study in dioxane (left,  $T_b=101.0^{\circ}\text{C}$ ) and toluene (right,  $T_b=110.6^{\circ}\text{C}$ ) after 60 minutes of boiling.

На интегрированных сканированных хроматограммах полного ионного тока реакционных масс наиболее важны сигналы соединений, соответствующие исходному фенилгидразину 1, 3-оксопиразолидин-4-илацетанилиду 3, 5-оксопиразолидин-4-илацетанилиду 4. Сигналы 5, 6, очевидно принадлежат интермедиатам. По соотношению площадей сигналов на каждой хроматограмме можно судить о полноте протекания реакции.

Установлено, что для реакционной смеси в диэтиловом эфире интенсивности пиков реагентов и продукта 3 находятся на уровне фона, сигналы соединений 4, 5, 6 не проявлены на хроматограмме. Конверсия незначительна, причиной чего является низкая растворимость реагентов. Реакция в гексане приводит к образованию мажорного продукта (время выхода – 3.844 мин), не совпадающего по характеру фрагментации с исследуемыми соединениями (рис. 2).

На хроматограммах реакционных смесей в диоксане, бензоле и толуоле фиксируется мажорный пик фенилгидразина 1. Площади сигналов соединения 3 и интермедиатов 5, 6 убывают от диоксана к бензолу и толуолу. Несмотря на наибольшую из данного ряда скорость протекания реакции, конверсия исходных веществ спустя 60 минут кипячения в диоксане остаётся низкой. В то же время велика площадь пиков интермедиатов 5 и 6, что может указывать на заторможенность рекомбинации (рис. 3).

При проведении реакции в спиртах мы, напротив, наблюдаем почти полную конверсию исходных соединений. Присутствуют хорошо разрешённые сигналы 3-оксопиразолидин-4-илацетанилида 3, 5-оксопиразолидин-4-илацетанилида 4 (рис. 4-5). Площади сигналов интермедиатов 5, 6 уменьшаются в ряду: метанол,

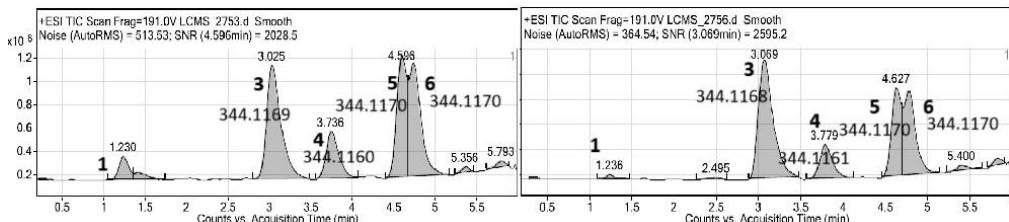


Рис. 4. Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока для реакционной массы исследуемого процесса в метаноле (слева,  $T_{\text{кип}}=64.7^{\circ}\text{C}$ ) и этаноле (справа,  $T_{\text{кип}}=78.4^{\circ}\text{C}$ ) через 60 минут кипячения.

Fig. 4. Integrated scanned chromatograms of the total ion current for the reaction mass of the process under study in methanol (left,  $T_b=64.7^{\circ}\text{C}$ ) and ethanol (right,  $T_b=78.4^{\circ}\text{C}$ ) after 60 minutes of boiling.

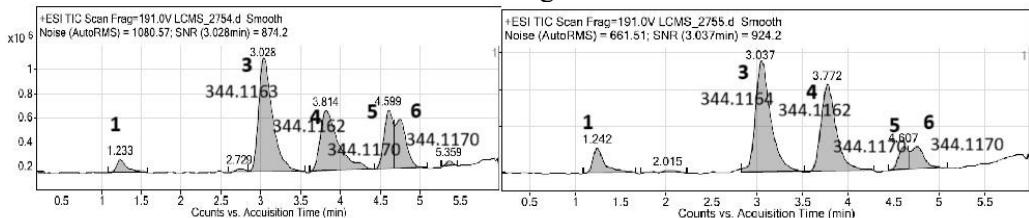


Рис. 5. Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока для реакционной массы исследуемого процесса в пропаноле-2 (слева,  $T_{\text{кип}}=82.3^{\circ}\text{C}$ ) и бутаноле-1 (справа,  $T_{\text{кип}}=117.7^{\circ}\text{C}$ ) через 60 минут кипячения.

Fig. 5. Integrated scanned chromatograms of the total ion current for the reaction mass of the process under study in propanol-2 (left,  $T_b=82.3^{\circ}\text{C}$ ) and butanol-1 (right,  $T_b=117.7^{\circ}\text{C}$ ) after 60 minutes of boiling.

этанол, пропан-2-ол, бутанол, что в данном случае говорит о максимальной конверсии исходных веществ при проведении реакции в бутаноле. Очевидно, повышение температуры увеличивает скорость конверсии исходных веществ в продукты реакции. Однако для препаративного получения 3-оксопиразолидин-4-илацетанилида 3 и 5-оксопиразолидин-4-илацетанилида 4 играет роль не только быстрота протекания реакции, но и удобство работы с конкретным растворителем. Более высокая температура кипения бутанола делает более сложным выделение продуктов.

Соотношение площадей сигналов 3 и 4 неодинаково для разных спиртов. В бутаноле соотношение площади пика *N*-(3-хлоро-2-метилфенил)-2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 3 к площади пика *N*-(3-хлоро-2-метилфенил)-2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида 4 составляет 5:4, пропан-2-оле – 5:3, в этаноле – 4:1, в метаноле – 5:2. Однако,

поскольку по истечении 60 минут реакция не проходит до конца, мы не можем сравнивать селективности протекания процесса для разных растворителей.

## Заключение

Таким образом, нами установлено, что рециклизацию *N*-арилитаконимидов фенилгидразином с целью получения *N*-(3-хлоро-2-метилфенил)-2-(3-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида и *N*-(3-хлоро-2-метилфенил)-2-(5-оксо-1-фенилпиразолидин-4-ил)ацетамида рационально проводить в спиртовой среде. Растворителем, в котором степень конверсии исходных веществ в продукты реакции по истечении 60 минут кипячения максимальная, является бутанол. При проведении реакции в аprotонных и слабополярных растворителях конверсия исходных веществ в продукты реакции остается низкой либо отсутствует.



## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов

## Список литературы/References

1. Anis'kova T.V., Egorova A.Y. Synthesis of Substituted Pyridazin-3-ones, 1,2-Oxazin-3-ones, and Furopyrimidines from (Arylmethylidene)furan-2(3H)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2018; 54(9): 1389-1394. <https://doi.org/10.1134/S1070428018090208>
2. Nalepa K. Reaktion der Azlactone mit Aminoverbindungen, 2. Mitt.: Über die tiydraziolyse der ungess Azlactone und Cyclisierung der entstandenen Hydrazide zu Pyrazolderivater. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica.* 1972; 2(1): 459-466.
3. Sotnikov N.M., Kovygin Yu.A., Vandyshov D.Yu., Ledeneva I.V., Kosheleva E.A., Kozaderov O.A., Shikhaliev Kh.S. Recyclization of N-aryltaconimides with carboximidoamides – a new efficient method for the synthesis of 2-(2-amino-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)acetanilides. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2021; 57(2): 154-158. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02887-6>
4. Shmoylova Y.Yu, Kovygin Yu. A., Ledenyova I. V., Prezent M. A., Daeva E. D., Baranin S. V., Shikhaliev Kh.S. An efficient synthesis of new polyfunctional hexahydro pyrido[1,2-a]pyrazin-1-ones. *Mend. Comm.* 2021; 31(2): 259261. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.03.039>
5. Vandyshov D.Yu., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu., Zubkov F.I., Sapronova L.V. A novel synthetic approach to hydroimidazo[1,5-b]pyridazines by the recyclization of itaconimides and HPLC-HRMS monitoring of the reaction pathway. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017; 13: 2561-2568. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.252>
6. Kovygin Yu.A., Zotova I.S., Sotnikov N.M., Polikarchuk V.A., Shikhaliev Kh.S. Recyclization of N-aryltaconimides with hydrazines as a new effective synthesis of 2-(3-oxopyrazolidin-4-yl)acetanilides. *Mend. Comm.* 2023; 34: 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.02.040>
7. Perez-Fernandez R., Goya P., Elguero J. A review of recent progress (2002-2012) on the biological activities of pyrazoles. *Arch. Org. Chem.* 2013; 2014(2): 233-293. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.131>
8. Verma R. Verma S., Rakesh K., Girish Ya., Ashrafizadeh M., Kumar K., Rangappa K. Pyrazole-based analogs as potential antibacterial agents against methicillin-resistance staphylococcus aureus (MRSA) and its SAR elucidation. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 212: 25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113134>
9. Sahoo J., Sahoo C., Sarangi P., Prusty S., Padhy R., Paidesetty S. Molecules with versatile biological activities bearing antipyrinyl nucleus as pharmacophore. *Eur. J. Med. Chem.* 2020; 186: 20. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111911>
10. Vorozhcov N.I., Jarovaja O.I., Roznjatovskij V.A., Tarasevich B.N., Kozlovskaja A.I. Petkova A.V., Slita E.O. Sinegubova V.V., Zhubaev N.F. Salahutdinov Ju.A., Beloglazkina E.K. Poluchenie i protivovirusnaja aktivnost' novyh 3-zameshennyh pirazolinievyh solej. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2021; 57(4): 432-441. (In Russ.)
11. Zhao Z., Da X., Li C., Wang X., Tian J., Feng Y., Xie J., Ma C., Nie Z., Fana P., Qian M., He X., Wu S., Zhang Y., Zheng X. Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect. *E. J. Med. Chem.* 2020; 186: 22. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111893>
12. Yang C. Li J., Zhou R., Chen X., Gao Yu., He Z. Facile synthesis of spirooxindole-pyrazolines and spirobenzofuranone-pyrazolines and their fungicidal activity. *Org. Biomol. Chem.* 2015; 13(17): 4869-4878. <https://doi.org/10.1039/c5ob00258c>
13. Groselj U., Svetec J. Recent advances in the synthesis of polysubstituted 3-pyrazolidinones // *Acta Chimica Slovenica.* 2015; 2015(6): 175-205. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.129>
14. Cucurou C., Battioni J. P., Thang D. C., Nam N. H., Mansuy D. Mechanisms of Inactivation of Lipoxygenases by Phenidone and BW755C. *Biochemistry.* 1991; 30: 98-104. <https://doi.org/10.1021/bi00101a008>
15. Siddharth S., Vittal R.R. Isolation, characterization, and structural elucidation of 4-methoxyacetanilide from marine actinobacteria Streptomyces sp. SCA29 and evaluation of its enzyme inhibitory, antibacterial, and cytotoxic potential. *Arch Microbiol. Springer Verlag.*

или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

*Chem.* 2013; 2014(2): 233-293. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.131>

8. Verma R. Verma S., Rakesh K., Girish Ya., Ashrafizadeh M., Kumar K., Rangappa K. Pyrazole-based analogs as potential antibacterial agents against methicillin-resistance staphylococcus aureus (MRSA) and its SAR elucidation. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 212: 25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113134>

9. Sahoo J., Sahoo C., Sarangi P., Prusty S., Padhy R., Paidesetty S. Molecules with versatile biological activities bearing antipyrinyl nucleus as pharmacophore. *Eur. J. Med. Chem.* 2020; 186: 20. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111911>

10. Vorozhcov N.I., Jarovaja O.I., Roznjatovskij V.A., Tarasevich B.N., Kozlovskaja A.I. Petkova A.V., Slita E.O. Sinegubova V.V., Zhubaev N.F. Salahutdinov Ju.A., Beloglazkina E.K. Poluchenie i protivovirusnaja aktivnost' novyh 3-zameshennyh pirazolinievyh solej. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2021; 57(4): 432-441. (In Russ.)

11. Zhao Z., Da X., Li C., Wang X., Tian J., Feng Y., Xie J., Ma C., Nie Z., Fana P., Qian M., He X., Wu S., Zhang Y., Zheng X. Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect. *E. J. Med. Chem.* 2020; 186: 22. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111893>

12. Yang C. Li J., Zhou R., Chen X., Gao Yu., He Z. Facile synthesis of spirooxindole-pyrazolines and spirobenzofuranone-pyrazolines and their fungicidal activity. *Org. Biomol. Chem.* 2015; 13(17): 4869-4878. <https://doi.org/10.1039/c5ob00258c>

13. Groselj U., Svetec J. Recent advances in the synthesis of polysubstituted 3-pyrazolidinones // *Acta Chimica Slovenica.* 2015; 2015(6): 175-205. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.129>

14. Cucurou C., Battioni J. P., Thang D. C., Nam N. H., Mansuy D. Mechanisms of Inactivation of Lipoxygenases by Phenidone and BW755C. *Biochemistry.* 1991; 30: 98-104. <https://doi.org/10.1021/bi00101a008>

15. Siddharth S., Vittal R.R. Isolation, characterization, and structural elucidation of 4-methoxyacetanilide from marine actinobacteria Streptomyces sp. SCA29 and evaluation of its enzyme inhibitory, antibacterial, and cytotoxic potential. *Arch Microbiol. Springer Verlag.*



2019; 201(6): 737-746.  
<https://doi.org/10.1007/s00203-019-01634-y>

16. Shmoilova Y. Yu., Kovygin Yu. A., Shikhaliев Kh. S., Dmitrenok A.S. Chromatographic separation of itaconic anhydride recy-

cilization products with 5-amino-1-phenylpyrazoles. *Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2023; 23(5): 915-923.  
<https://doi.org/10.17308/sorpcrom.2023.23/11726>

### Информация об авторах / Information about the authors

**И.С. Зотова** – магистрант кафедры органической химии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия

**К.О. Карелина** – магистрант кафедры органической химии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия

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

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

**I.S. Zotova** – master's student, Department of the Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, E-mail: [zotova@chem.vsu.ru](mailto:zotova@chem.vsu.ru)

**K.O. Karelina** – master's student, Department of the Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, E-mail: [kristina@ne-karenina.ru](mailto:kristina@ne-karenina.ru)

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

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

Статья поступила в редакцию 10.03.2025; одобрена после рецензирования 15.04.2025; принята к публикации 16.04.2025.

*The article was submitted 10.03.2025; approved after reviewing 15.04.2025; accepted for publication 16.04.2025.*