

СИНТЕЗ, ДОКИНГ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИМЕТАБОЛИТОВ НА ОСНОВЕ УРАЦИЛОВ И 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН- 4(3H)-ОНОВ

© 2023 г. А. А. Арутюнян^а, *, А. С. Сумбатьян^а, А. А. Амбарцумян^б, **, Г. А. Паносян^а,
А. С. Григорян^а, Г. М. Степанян^а, Р. Е. Мурадян^а

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

^б Научно-производственный центр «Армбиотехнология» НАН Республики Армения,

Армения, 0056 Ереван, ул. Горджяна, 14

*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

**e-mail: arthambardzumyan@gmail.com

Поступила в редакцию 22.07.2022 г.

После доработки 22.08.2022 г.

Принята к публикации 23.08.2022 г.

5-Замещенные 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-оны введены во взаимодействие с ароматическими альдегидами с образованием 5-замещенных (Z)-2-(2-арил)-1-этилпиримидин-6-онов, а в реакции 5-(4-фторбензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она с 4-фторбензальдегидом – синтезирован 5-(4-фторбензил)-2,6-бис[(E)-4-фторстирил]пиримидин-4(3H)-он. Урацил и 5-фторурацил алкилировали 4-метокси-2-хлорметилбензальдегидом, полученные 3-[2,4-диоксо- и 5-фтор-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H-ил)метил]-4-метоксибензальдегиды конденсировали с 5-замещенными 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-онами с образованием 1-{5[(E)-2-(5-бутил-, арилметил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}урацила, -5-фторурацила и -5-бром-урацила. Приведены результаты докинг-исследований и данные антибактериальной, противоопухолевой и антимоноаминоксидазной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: 5-замещенные 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-оны, 5-замещенные (Z)-2-[(2-арил)-винил]-6-метилпиримидинпиримидин-4(3H)-оны, 5-(4-фторбензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он, 5-(4-фторбензил)-2,6-бис[(E)-4-фторстирил]пиримидин-4(3H)-он, урацил, 5-галогенурацилы, 4-метокси-3-хлорметилбензальдегид, N-алкилирование, 1-(5-{(E)-2-[5-(н-бутил-, -бензил-, 4-фторбензил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]винил}-2-метоксибензил)-5-(пиримидин-, 5-фторпиримидин-, 5-бромпиримидин-)-2,4(1H,3H)-дионы, докинг, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223090082, EDN: XUJSOM

ВВЕДЕНИЕ

Поиск активных противоопухолевых соединений на основе замещенных пиримидинов в качестве антиметаболитов обмена нуклеиновых кислот или препаратов иного цитотоксического действия продолжает оставаться в фокусе исследований медицинской химии [1]. Среди огромного числа синтезированных замещенных пиримидинов, стирил-

производные 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов остаются недостаточно изученным классом соединений. В продолжение ранее начатых исследований в данном направлении [2], в настоящей работе нами синтезированы стирилпроизводные пиримидинов и пиримидиновые аналоги стильбена принципиально новой конструкции, в которых остаток стирилпиримидинов

скомбинирован через фенильный линкер с анти-метаболитами пиримидинового обмена – урацилом, 5-бром- и 5-фторурацилом [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале, конденсацией замещенных ацетоуксусных эфиров **1a–e** с гидрохлоридом ацетамидина **2** в среде абсолютного спирта в присутствии этилата натрия получены исходные 5-замещенные 2,6-диметилпиримидин-4(3*H*)-оны **3a–e**, которые далее конденсировали с рядом ароматических альдегидов. Подтверждены более ранние данные [2, 4] о том, что в реакциях 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов даже с избытком ароматических альдегидов в условиях совместного сплавления исходных реагентов в присутствии $ZnCl_2$ образуются исключительно 2-стирилпроизводные **5a–i**. Так, взаимодействие пиримидинона **3d** с двойным мольным количеством 4-нитро- и 4-бромбензальдегидов протекает региоспецифично с образованием исключительно 2-стирилпроизводных **5g** и **h** (схема 1).

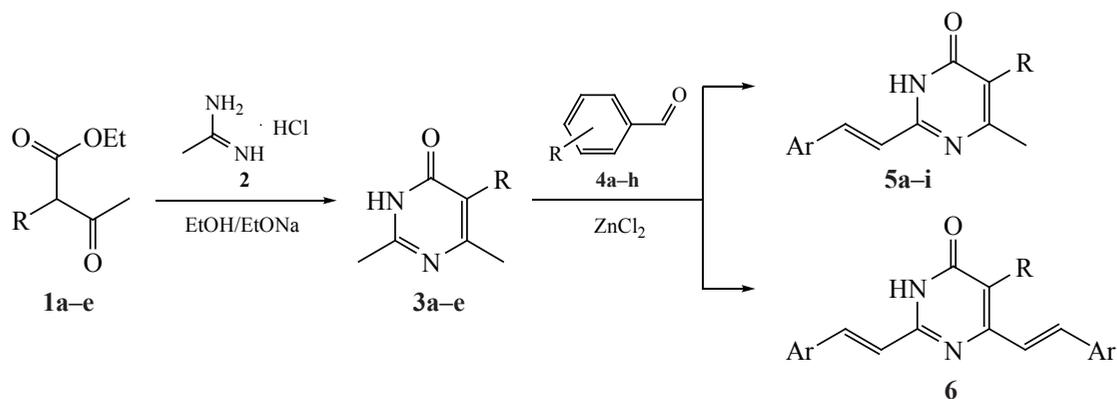
Такой ход реакции подтверждается присутствием интенсивного NOE сигнала между 5-метиленовым и 6-метильным протонами пиримидинона в спектрах NOESY. Вместе с тем установлено, что метильная группа в положении 6 кольца в 2,6-диметил-5-(4-фторбензил)-1,6-дигидро-6-пиримидиноне **3d** при взаимодействии с двукратным моль-

ным количеством 4-фторбензальдегида (**4b**) также вступает в реакцию конденсации с образованием 2,6-бисстирилпроизводного (схема 1). Очевидно, что такой путь реакции обусловлен совместным влиянием как электроотрицательной 4-фторбензильной группы, так и высокой карбонильной активностью 4-фторбензальдегида, поскольку в других сочетания исходных реагентов бис-производные не образуются. Хотя (4-фтор)фенилметильная группа в положении 5 кольца не может непосредственно принимать участие в сопряжении с системой ненасыщенных связей пиримидина, наивысшая электроотрицательность и небольшой размер атома фтора создают возможности для эффективных внутри- и межмолекулярных F-π взаимодействий [5], что, по-видимому, объясняет образование 2,4-бисстирилпроизводного.

Для реализации идеи конструирования гетероциклических аналогов *транс*-стильбена на основе пиримидинов-антиметаболитов урацила, 5-бром- и 5-фторурацилов **7a–c** и 5-замещенных 2,6-диметилпиримидин-4(3*H*)-онов **3a–e** в качестве липофильного линкера нами был выбран фрагмент 1,3,4-замещенного бензола (схема 2).

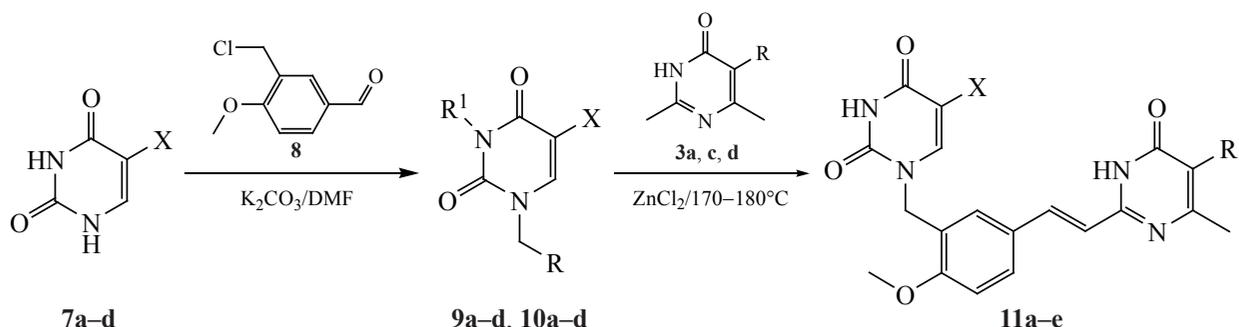
Взаимодействием пиримидинонов **7a–d** с 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом **8** в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 получены 2 ряда производных урацилов: *N*¹-монопроизводные **9a–d** и

Схема 1



1a–e, **3a–e**, R = Bu (**a**), $(CH_2)_9Me$ (**b**), CH_2Ph (**c**), $CH_2(4-FC_6H_4)$ (**d**), $CH_2(3-NO_2-4-MeOC_6H_3)$ (**e**);
4a–h, R = 4-Me (**a**), 4-F (**b**), 4- NO_2 (**c**), 4-MeO (**d**), 2-F (**e**), 3- NO_2 (**f**), 4-Br (**g**), 4-Cl (**h**); **5a–i**, R = Bu,
 Ar = 4-MeC₆H₄ (**a**), R = $(CH_2)_9Me$, Ar = 4-FC₆H₄ (**b**), R = $(CH_2)_9Me$, Ar = 4- $NO_2C_6H_4$ (**c**), R = $(CH_2)_9Me$,
 Ar = 4-MeOC₆H₄ (**d**), R = 4-FC₆H₄, Ar = 2-FC₆H₄ (**e**), R = 4-FC₆H₄, Ar = 3- $NO_2C_6H_4$ (**f**), R = 4-FC₆H₄,
 Ar = 4- $NO_2C_6H_4$ (**g**), R = 4-FC₆H₄, Ar = 4-BrC₆H₄ (**h**), R = 4-FC₆H₄,
 Ar = 4-ClC₆H₄ (**i**); **6**, R = $CH_2(4-FC_6H_4)$, Ar = 4-FC₆H₄.

Схема 2



7a-d
7a-d, X = H (**a**), F (**b**), Br (**c**), I (**d**); **9a-d**, R = 2-MeO-5-CHOC₆H₃, R¹ = H, X = H (**a**), F (**b**), Br (**c**), I (**d**);
10a-d, R = 2-MeO-5-CHOC₆H₃, R¹ = CH₂-(2-MeO-5-CHOC₆H₃), X = H (**a**), F (**b**), Br (**c**), I (**d**);
11a-e, X, R = H, Bu (**a**), F, Bu (**b**), F, Bz (**c**), F, 4-FC₆H₄ (**d**), Br, Bu (**e**).

*N*¹,*N*³-биспроизводные **10a-d**, которые легко разделяются ввиду нерастворимости бис-производных в щелочной среде (см. экспериментальную часть). Монопроизводные **9a-c** конденсировали с 5-замещенными 2,6-диметилпиримидин-4(3*H*)-онами **3a, c, d** совместным сплавлением в присутствии ZnCl₂ с образованием целевых соединений **11a-e**.

В спектре NOESY соединения **11d** также наблюдается интенсивный NOE-сигнал между 5-метиленовым и 6-метильным протонами пиримидинона, что подтверждает протекание реакции по 2-CH₃-группе пиримидинового кольца. С целью выяснения аффинности в отношении возможных клеточных мишеней и рационализации структурной модификации синтезированных арилвинилпиримидинов (лигандов) проведено их докинг-исследование в отношении комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) с протеинами NSP7 и NSP8 вируса SARS-CoV-2, киназным доменом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) человека и дважды фосфорилированной митоген-активируемой протеинкиназой 14 (MAPK14) человека в комплексе с активатором фактора транскрипции (activating transcription factor, ATF2) (см. таблицу).

Согласно полученным результатам, изучаемые соединения умеренно взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса SARS-CoV-2. Среди них сравнительно высокую энергию связывания (ΔG_0 выше -8.0 ккал/моль) демонстрируют 2-(4-нитростирил)производное **5g** и гибридные пиримидины на основе 5-фторурацила **11c** и **d**. Все

изучаемые соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с EGFR- и MAPK-рецепторами с энергией на 1–2 порядка выше по сравнению с энергией взаимодействия с рецепторами RdRp. В случае киназного домена EGFR человека 2-арилвинил-5-(4-фторбензил)пиримидины **5e, f, g, h** и производные 5-фторурацила **11c** и **d** демонстрируют очень высокие энергии взаимодействия (ΔG_0 выше -10.5 ккал/моль), в то время как соединения **5e** и **f** взаимодействуют с фосфорилированной рецепторами MAPK14 человека с энергией ΔG_0 , превышающей -10.5 ккал/моль.

Для сильного модулятора рецептора EGFR и протеинкиназы MAPK – (2-фторфенил)винилпроизводного **5e** – место (сайт) связывания и характер взаимодействий представлены на рисунке.

На рисунке *a* и *c* представлены общие пространственные модели взаимодействий лиганда с рецепторами, а на рисунке *b* и *d* представлены молекулярный механизм взаимодействий лиганда с аминокислотными остатками рецепторов (в приведенных случаях – Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия).

В приведенных примерах (2-фторфенил)винилпроизводное **5e** присоединяется к рецепторам непосредственно под β -щитами (см. рисунок, *a, b*) в активном центре белка, вызывая эффект конкурентного ингибирования тестируемых рецепторов. В обоих случаях происходят взаимодействия Ван-дер-Ваальса без вовлечения водородных связей. Следовательно, лиганды, характеризующиеся сильным взаимодействием с изучаемыми рецепторами, могут проявлять прогнозируемую биологическую активность.

Энергия связывания и константы диссоциации взаимодействия синтезированных соединений с рецепторами RdRp, EGFR и MAPK14

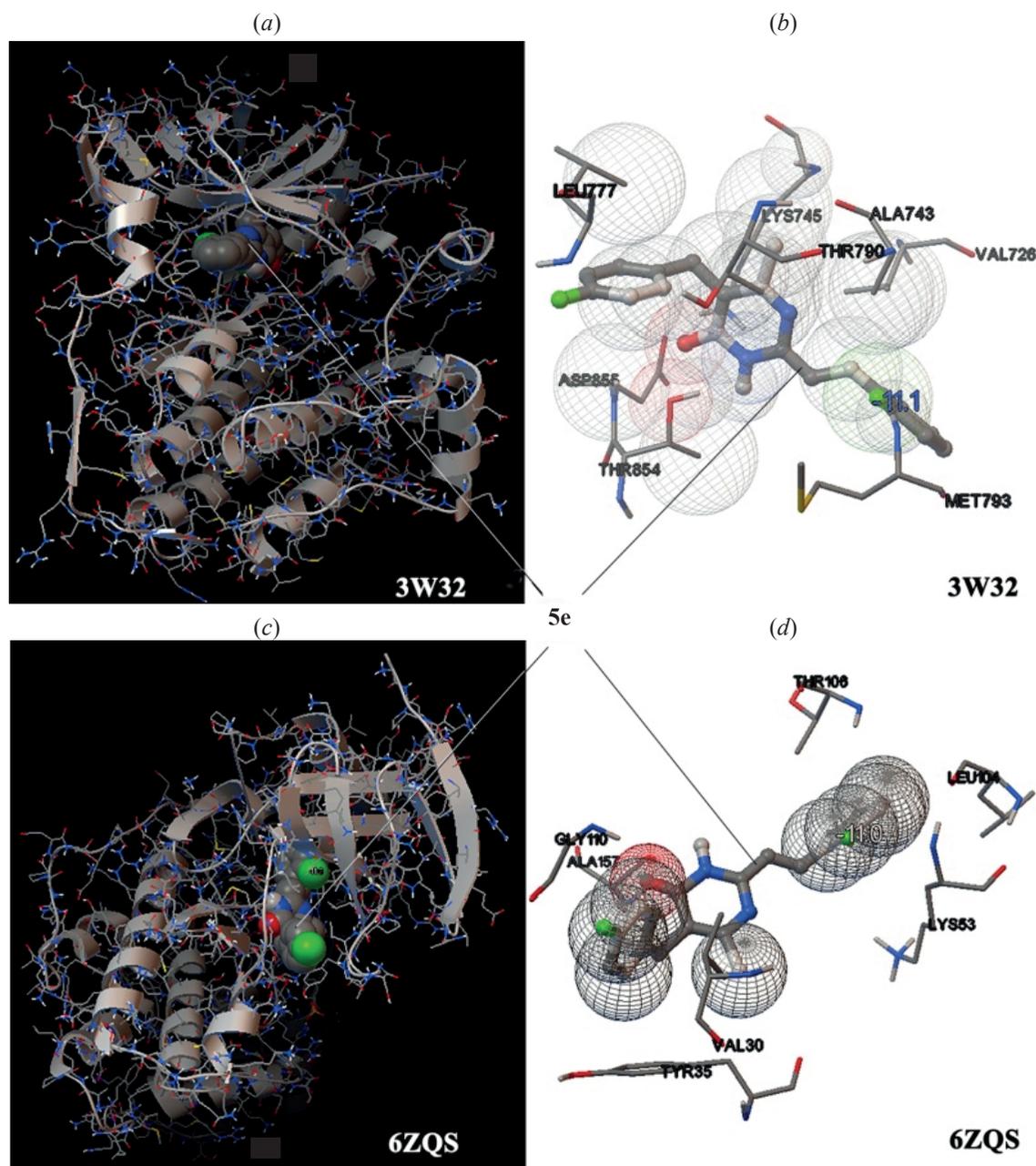
Лиганд	Комплекс RdRp с NSP7 и NSP8 pdb 7btf		Киназный домен EGFR человека pdb 3W32		2-Фосфорилированный MAPK14 человека в комплексе с ATF2 pdb 6zqs	
	ΔG_o , ккал/моль	K_D , μ M	ΔG_o , ккал/моль	K_D , μ M	ΔG_o , ккал/моль	K_D , μ M
5a	-6.6	14.526	-8.6	0.4967	-9.5	0.1087
5b	-6.8	10.364	-8.7	0.4196	-9.0	0.2529
5c	-6.2	28.532	-8.3	0.8242	-8.8	0.3544
5d	-6.1	33.778	-7.3	4.4568	-8.0	1.3675
5e	-8.7	0.420	-11.1	0.0073	-11.0	0.0086
5f	-7.8	1.917	-11.4	0.0044	-10.5	0.0201
5g	-8.3	0.824	-10.7	0.0143	-9.1	0.2136
5h	-7.8	1.917	-10.6	0.0170	-9.2	0.1804
6	-8.6	0.497	-11.0	0.0086	-10.6	0.0170
9a	-6.3	24.101	-7.1	6.2464	-7.4	3.7646
9b	-6.8	10.364	-7.5	3.1800	-7.8	1.9165
9c	-6.3	24.101	-7.4	3.7646	-7.7	2.2689
9d	-6.2	28.532	-7.3	4.4568	-7.3	4.4568
10a	-6.8	10.364	-8.8	0.3544	-8.0	1.3675
10b	-7.4	3.765	-7.8	1.9165	-8.2	0.9757
10c	-7.3	4.457	-7.9	1.6189	-7.2	5.2763
10d	-7.3	4.457	-8.2	0.9757	-8.5	0.5880
11a	-7.7	2.269	-9.6	0.0919	-9.2	0.1804
11b	-7.5	3.180	-9.9	0.0554	-8.4	0.6962
11c	-8.2	0.976	-11.0	0.0086	-9.5	0.1087
11d	-8.2	0.976	-11.4	0.0044	-9.9	0.0554
11e	-7.1	6.246	-9.9	0.0554	-8.8	0.3544

Установлено, что 2-стирилпроизводное **5h** и 2 гибридных соединения на основе 5-фторурацила **11b**, **с** проявляют выраженную антибактериальную активность в отношении 2 штаммов грамположительных бактерий *S.aureus* 209.p и *B. megaterium* 258 и 2 штаммов грамотрицательных бактерий *Sh. flexneri* 6858 и *E. coli* 0-55 (диаметр зоны ингибирования роста бактерий 18–22 мм, аналогичный показатель препарата сравнения фуразолидона составляет 24–25мм).

Пиримидины **9c**, **11a** и **с**, наряду с низкой токсичностью, проявляют статистически достоверную противоопухолевую активность на модели саркомы 180 мышей, ингибируя рост опухолей на 48, 45 и 50%, соответственно (аналогичный показатель препарата сравнения 5-фторурацила составляет 40–50%).

В ряду синтезированных соединений производное урацила **9a** и 5-бромурасила **9c**, а также

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 9 2023



Пространственные модели взаимодействий соединения **5e** с рецепторами EGFR (a, b) и MAPK (c, d)

производное 5-фторурацила **11c** проявили тормозящее действие на фермент моноаминоксидазу в пределах 75, 82 и 75%, соответственно, в то же время 2 других фторсодержащих производных **9b** и **6**, напротив, активировали этот же фермент на 7 и 6%, соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соеди-

нения – перекристаллизацией. ИК спектры снимали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» («Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury 300 на частоте 300 и 75 МГц, соответственно, при 303 К. Химические сдвиги приведены для растворов ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3, относительно сигнала внутреннего ТМС. Для подтверждения строения соединений и отнесения сигналов использованы методы двойного резонанса, а также

двумерной корреляционной спектроскопии DEPT, HMQC и NOESY. Элементный анализ осуществляли на автоматическом элементном анализаторе «EA 3000 Eurovector» (Италия). Чистоту и индивидуальность соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silikagel 60 F₂₅₄ (Германия), проявление – УФ-облучением.

Техника проведения докинг-анализа и данные pdb для EGFR описаны ранее [6].

В докинг-исследованиях лигандов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) SARS-Cov-2 использована модель кристаллической структуры RdRp SARS-Cov-2 в комплексе с белками NSP7 и NSP8 того же вируса (pdb 7BTF) с разрешением 2.95 Å при криоэлектронном микроскопировании [7].

В докинг-исследованиях лигандов с рецептором митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14 или p38α) использована модель кристаллической структуры дважды фосфорилированной MAPK14 человека в комплексе с ATF2 (pdb 6ZQS) с разрешением 1.95 Å при рентгеноструктурном анализе [8].

5-Замещенные 2,6-диметилпиримидин-4(3H)-оны 3b, d (общая методика). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.46 г (0.02 моль) металлического натрия и 40 мл абсолютного этанола, прибавляли 0.95 г (0.01 моль) высушенного гидрохлорида ацетамида и 0.01 моль соответствующего этилового эфира оксокарбоновой кислоты **1b, d**. Смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч, отгоняли этанол, к остатку приливали 10 мл воды и подкисляли АсОН до рН 6.0. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из водного спирта.

5-Децил-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (3b) получен взаимодействием 2.70 г (0.01 моль) этил-2-ацетилдодеcanoата (**1b**). Выход 2.0 г (75.8%), т.пл. 97–99°C, R_f 0.40 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1657 (CO), 1614 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.86–0.91 м [3H, (CH₂)₉CH₃] 1.22–1.41 м (16H, 8CH₂), 2.14 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 2.30–2.36 м [2H, α-CH₂(CH₂)₉CH₃], 12.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.6 (CH₃), 20.3 (CH₂), 20.5 (CH₂),

22.0 (CH₂), 24.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.92 (CH₂), 28.97 (CH₂), 29.00 (CH₂), 29.17 (CH₂), 31.2 (CH₂), 121.1, 153.8, 158.0, 162.2. Найдено, %: С 72.54; Н 10.83; N 10.70. С₁₆H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 72.68; Н 10.67; N 10.59.

5-(4-Фторбензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (3d) получен взаимодействием 2.38 г (0.01 моль) этил-2-(4-фторбензил)-3-оксобутаноата (**1d**). Выход 1.8 г (77.6%), т.пл. 193–195°C, R_f 0.33 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1663 (CO), 1603 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 3.72 с (2H, CH₂), 6.86–6.94 м (2H, H^{3,3'}, C₆H₄), 7.14–7.21 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄), 12.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), 29.3 (CH₂), 114.4 д (2C, C^{3,3'}, C₆H₄, J_{C,F} 20.9 Гц), 119.9, 129.2 д (2C, C^{2,2'}, C₆H₄, J_{C,F} 7.7 Гц), 135.4 д (C¹, C₆H₄, J_{C,F} 3.1 Гц), 154.9, 159.7, 160.5 д (C⁴, C₆H₄, J_{C,F} 243.5 Гц), 162.3. Найдено, %: С 67.44; Н 5.53; N 12.47. С₁₃H₁₃FN₂O. Вычислено, %: С 67.23; Н 5.64; N 12.06.

5-(4-Метокси-3-нитробензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (3e). К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.23 г (0.01 моль) металлического натрия в 30 мл абсолютного этанола, прибавляли 1.30 г (0.01 моль) этил-3-оксобутаноата и 2.01 г (0.01 моль) 1-метокси-2-нитро-4-(хлорметил)бензола и смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч. К смеси прибавляли 0.95 г (0.01 моль) высушенного гидрохлорида ацетамида, раствор 0.46 г (0.02 моль) металлического натрия в 40 мл абсолютного спирта, кипятили 6 ч и обрабатывали вышеописанным способом. Выход 1.6 г (55.4%), т.пл. 257–258°C, R_f 0.45 (изопропанол–дихлорэтан, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (CO), 1612 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 3.74 с (2H, CH₂), 3.91 с (3H, OCH₃), 7.10 д (1H, H⁵, C₆H₃, J 8.5 Гц), 7.44 д.д (1H, H⁶, C₆H₃, J 8.5, 2.2 Гц), 7.64 д (1H, H², C₆H₃, J 2.2 Гц), 12.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 29.0 (CH₂), 55.9 (OCH₃), 113.3 (CH), 119.4, 124.1 (CH), 132.2, 133.3 (CH), 139.0, 150.3, 155.2, 159.8, 162.3. Найдено, %: С 58.38; Н 5.17; N 14.67. С₁₄H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 58.13; Н 5.23; N 14.53.

5-Замещенные (Z)-2-(2-арил)-1-этинилпиримидин-6-оны 5a–h (общая методика). Смесь

0.01 моль 5-замещенного 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-она **3a-e**, 0.015 моль ароматического альдегида **4a-h** и 2.0 г (0.015 моль) безводного $ZnCl_2$ нагревали при 170–180°C на бане Вуда 1 ч. После охлаждения остаток растирали с водой, спиртом, фильтровали и сушили. Полученные соединения очищали перекристаллизацией из 90% $AcOH$ или ДМФА.

5-Бутил-6-метил-2-[(E)-(4-метилфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5a) получен взаимодействием 1.80 г (0.01 моль) пиримидина **3a** с 2.04 г (0.015 моль) 4-метилбензальдегидом (**4a**). Выход 2.2 г (78.0%), т.пл. 205–207°C, R_f 0.73 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3283 сл. ($NHCO$), 1651 (CO), 1607 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH_3Bu , J 7.0 Гц), 1.32–1.50 м (4H, $\beta,\gamma-CH_2$, Bu), 2.25 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 2.36–2.45 м (2H, $\alpha-CH_2$, Bu), 6.70 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 15.1 Гц), 7.14–7.19 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4), 7.39–7.44 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.75 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 15.1 Гц), 11.98 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.78 (CH_3), 20.82 (CH_3), 22.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 30.0 (CH_2), 119.4 (CH), 122.0, 127.0 (2CH), 128.9 (2CH), 132.3, 137.2 (CH), 138.4, 151.8, 158.3, 162.3. Найдено, %: C 76.43; H 8.05; N 9.80. $C_{18}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: C 76.56; H 7.85; N 9.92.

5-Децил-6-метил-2-[(E)-(4-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5b) получен взаимодействием 2.64 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 1.86 г (0.015 моль) 4-фторбензальдегидом (**4b**). Выход 2.8 г (75.7%), т.пл. 158–160°C, R_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (CO), 1600 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.85–0.91 м [3H, $(CH_2)_9CH_3$], 1.20–1.49 м (16H, $8CH_2$), 2.24 с (3H, CH_3), 2.36–2.44 м [2H, $\alpha-CH_2(CH_2)_9CH_3$], 6.69 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.1 Гц), 7.05–7.13 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4F), 7.52–7.59 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4F Гц), 7.76 д (1H, $CH=CHC_6H_4F$, J 16.1 Гц), 12.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.96 (CH_2), 29.00 (CH_2), 29.04 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 115.3 д (2C, $C^{3,3'}$, C_6H_4F , $J_{C,F}$ 21.8 Гц), 120.3 д ($=CHC_6H_4F$, $J_{C,F}$ 2.1 Гц), 128.9 д (2C, $C^{2,2'}$, C_6H_4F , $J_{C,F}$ 8.2 Гц), 131.5 д (C^1 , C_6H_4F , $J_{C,F}$ 3.3 Гц), 135.9 ($=CH$), 151.5, 158.4, 162.1, 162.5 д (C^4 , C_6H_4F , $J_{C,F}$ 248.8 Гц). Найдено, %: C 74.28; H

8.67; N 7.75. $C_{23}H_{31}FN_3O_3$. Вычислено, %: C 74.56; H 8.43; N 7.56.

5-Децил-6-метил-2-[(E)-(4-нитрофенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5c) получен взаимодействием 2.64 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 2.27 г (0.015 моль) 4-нитробензальдегидом (**4c**). Выход 2.8 г (75.7%), т.пл. 190–192°C, R_f 0.55 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (CO), 1595 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.85–0.93 м [3H, $(CH_2)_9CH_3$], 1.21–1.49 м (16H, $8CH_2$), 2.27 с (3H, CH_3), 2.37–2.45 м [2H, $\alpha-CH_2(CH_2)_9CH_3$], 6.96 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.2 Гц), 7.74–7.80 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.86 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.2 Гц), 8.20–8.26 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4), 12.29 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.7 (CH_3), 22.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.91 (CH_2), 28.96 (CH_2), 29.00 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.2 (CH_2), 123.4 (CH), 123.5 (2CH), 124.6 (CH), 127.8 (2CH), 134.5, 141.4, 147.2, 150.9, 158.2, 161.8. Найдено, %: C 69.55; H 7.59; N 10.72. $C_{23}H_{31}N_3O_3$. Вычислено, %: C 69.49; H 7.86; N 10.57.

5-Децил-6-метил-2-[(E)-(4-метоксифенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5d) получен взаимодействием 2.64 г (0.01 моль) пиримидина **3b** с 2.04 г (0.015 моль) 4-метоксибензальдегидом (**4d**). Выход 3.0 г (78.9%), т.пл. 169–171°C, R_f 0.52 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649 (CO), 1606 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.86–0.91 м [3H, $(CH_2)_9CH_3$], 1.21–1.46 м (16H, $8CH_2$), 2.24 с (3H, CH_3), 2.35–2.42 м [2H, $\alpha-CH_2(CH_2)_9CH_3$], 3.82 с (3H, OCH_3), 6.60 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.0 Гц), 6.86–6.92 м (2H, $H^{3,3'}$, C_6H_4), 7.44–7.49 м (2H, $H^{2,2'}$, C_6H_4), 7.73 д (1H, $CH=CHC_6H_4$, J 16.0 Гц), 12.06 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.95 (CH_2), 28.98 (CH_2), 29.03 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.2 (CH_2), 54.6 (OCH_3), 113.8 (2CH), 117.9 (CH), 121.8 (CH), 127.7, 128.5 (2CH), 137.0, 151.9, 158.4, 160.1, 162.1. Найдено, %: C 75.48; H 8.74; N 7.51. $C_{24}H_{34}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.35; H 8.96; N 7.32.

6-Метил-5-(4-фторбензил)-2-[(E)-(2-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5e) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 1.86 г (0.015 моль) 2-фторбензальдегидом (**4e**). Выход 2.7 г (79.9%), т.пл. 302–304°C, R_f 0.57

(этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (CO), 1578 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.78 с (2H, CH_2), 6.88–6.96 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$), 6.90 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{F-para}$, J 16.2 Гц), 7.09–7.16 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.16–7.25 м (3H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$ и 1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.30–7.39 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.59–7.65 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$), 7.94 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, J 16.2 Гц), 12.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.3 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 115.5 д (C^3 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.8 Гц), 121.1 (CH), 122.7 д (CH $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 2.8 Гц), 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.7 Гц), 130.2 (CH), 130.3 д (CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 10.6 Гц), 135.3 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 152.2, 159.9, 160.4 д (C^2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-ortho}$, $J_{\text{C,F}}$ 252.4 Гц), 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-para}$, $J_{\text{C,F}}$ 242.9 Гц), 162.2. Найдено, %: C 70.73; H 4.52; N 8.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.00; H 4.77; N 8.28.

6-Метил-2-[(E)-(3-нитрофенил)винил]-5-(4-фторбензил)пиримидин-4(3H)-он (5f) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.27 г (0.015 моль) 3-нитробензальдегидом (**4f**). Выход 2.8 г (76.7%), т.пл. 242–244°C, R_f 0.67 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1582 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.79 с (2H, CH_2), 6.89–6.97 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.00 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.2 Гц), 7.19–7.26 м (3H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.66 д.д (1H, H^5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8.2, 7.8 Гц), 7.91 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.2 Гц), 7.95 уш.д (1H, H^6 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, 7.8 Гц), 8.18 д.д.д (1H, H^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8.2, 2.2, 1.0 Гц), 8.36 д.д (1H, H^2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, 2.2, 1.6 Гц), 12.41 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.4 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 121.4 (CH), 121.6, 123.0 (CH), 123.2 (CH), 129.3 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 129.7 (CH), 132.8 (CH), 135.12 (CH), 135.14 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 136.8, 148.1, 151.7, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 243.2 Гц), 162.2. Найдено, %: C 65.58; H 4.22; N 11.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.75; H 4.41; N 11.50.

6-Метил-2-[(E)-(4-нитрофенил)винил]-5-(4-фторбензил)пиримидин-4(3H)-он (5g) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.27 г (0.015 моль) 4-нитробензальдегидом (**4c**). Выход 3.0 г (82.2%), т.пл. 306–308°C, R_f

0.64 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1584 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.79 с (2H, CH_2), 6.89–6.97 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.00 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.1 Гц), 7.18–7.25 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.76–82 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.89 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 16.1 Гц), 8.22–8.27 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 12.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.4 д (2C, $\text{CH}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 121.8 (CH), 123.6 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 124.6 (CH), 127.9 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 129.3 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 135.2, 141.3, 147.3, 151.7, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 242.8 Гц), 162.1. Найдено, %: C 65.40; H 4.63; N 11.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.75; H 4.41; N 11.50.

2-[(E)-(4-Бромфенил)винил]-6-метил-5-(4-фторбензил)пиримидин-4(3H)-он (5h) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.78 г (0.015 моль) 4-бромбензальдегидом (**4g**). Выход 3.0 г (82.2%), т.пл. 288–290°C, R_f 0.53 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (CO), 1584 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH_3), 3.78 с (2H, CH_2), 6.81 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Br}$, J 16.1 Гц), 6.88–6.96 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.17–7.24 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.44–7.55 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.77 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Br}$, J 16.1 Гц), 12.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.3 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 121.0 (CH), 122.6, 128.7 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 128.8, 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.7 Гц), 131.4 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.9 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 134.0, 135.2 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 152.2, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 243.4 Гц), 162.1. Найдено, %: C 65.40; H 4.63; N 11.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.17; H 4.04; N 7.02.

6-Метил-5-(4-фторбензил)-2-[(E)-(4-хлорфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (5i) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d** с 2.11 г (0.015 моль) 4-хлорбензальдегидом (**4h**). Выход 3.0 г (82.2%), т.пл. 258–260°C, R_f 0.52 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 ш.с (NHCO), 1645 (CO), 1722, 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.81 с (2H, CH_2), 6.91–6.99 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.04 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J 16.2 Гц), 7.20–7.27 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.40–7.45 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.5–7.62 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.05 д (1H, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J

16.2 Гц). Сигнал NH группы размыт. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 114.3 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 20.8 Гц), 120.9 (CH), 121.0, 128.5 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 128.6 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 133.6, 134.2, 135.2 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 136.4 (CH), 152.2, 159.8, 160.5 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 243.4 Гц), 162.2. Найдено, %: C 67.57; H 4.40; N 8.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.70; H 4.55; N 7.90.

5-(4-Фторбензил)-2,6-бис[(E)-2-(4-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он (6) получен взаимодействием 2.32 г (0.01 моль) пиримидина **3d**, 3.1 г (0.025 моль) 4-фторбензальдегида (**4b**) и 3.4 г (0.025 моль) ZnCl_2 в вышеописанных условиях. Выход 3.9 г (87.8%), т.пл. > 330°C, R_f 0.68 (изопропанол–дихлорэтан, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643, 1628 (CO), 1600 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.00 с (2H, CH_2), 6.81 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 6.90–6.98 м (2H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.06–7.18 м (4H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.23 д (1H, =CH, J 15.4 Гц), 7.24–7.32 м (2H_{аром}), 7.61–7.68 м (4H_{аром}), 7.86 д (1H, =CH, J 15.4 Гц), 7.94 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 12.33 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.3 (CH_2), 114.4 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.0 Гц), 115.2 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.4 Гц), 115.5 д (2C, $\text{C}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 21.5 Гц), 120.3 (CH), 120.5, 122.6 (CH), 129.2 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 8.2 Гц), 129.3 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 8.4 Гц), 129.5 д (2C, $\text{C}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 7.8 Гц), 131.3 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.1 Гц), 132.4 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.2 Гц), 135.3 (CH), 136.0 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 136.9 (CH), 152.0, 154.3, 160.4 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 242.7 Гц), 162.2 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 248.0 Гц), 162.6 д (C^4 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_{\text{C,F}}$ 248.9 Гц), 162.9. Найдено, %: C 72.85; H 4.18; N 6.43. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.96; H 4.31; N 6.30.

Моно- и биспроизводные пиримидинов 9a–d, 10a–d (общая методика). Смесь урацила **7a** или 5-галогенурацилов **7b–d** (0.01 моль), 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегида (**8**) и 2.76 г (0.02 моль) безводного K_2CO_3 в 20 мл безводного ДМФА нагревали при 90–100°C в течение 4–5 ч, прибавляли 50 мл 2%-ной KOH, оставляли на 1 ч при комнатной температуре, отфильтровали бис-производное и промывали его 2 порциями воды по 10 мл. Маточный раствор подкисляли AcOH до pH 4.0–5.0, оставляли на холоду в течение 4–5 ч, выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой. Монопроизводные **9a–d** и биспроизводные **10a–d** очищали перекристаллизацией из 80%-ной AcOH.

вали, промывали водой. Монопроизводные **9a–d** и биспроизводные **10a–d** очищали перекристаллизацией из 80%-ной AcOH.

3-{{2,4-Диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил}метил}-4-метоксибензальдегид (9a) и 3,3'-{{2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил}-бис(метилена)}бис(4-метоксибензальдегид) (10a) получены взаимодействием 1.12 г (0.01 моль) урацила **7a** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9a**. Выход 0.7 г (27%), т.пл. 209–210°C, R_f 0.72 (этилацетат–бензол, 1:5), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3156, 3092 (сл., NH), 1725, 1678, 1628 (CO), 1601 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.99 с (3H, CH_3), 4.86 с (2H, CH_2), 5.48 д (1H, H^5 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.52 д (1H, H^6 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.73 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.84 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 9.85 с (1H, CHO), 11.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 100.8 (C^5), 110.6 (C^3 , C_6H_3), 124.7, 129.2, 130.5 (CH), 131.6 (CH), 144.7 (C_6), 150.5, 161.5, 163.0, 189.5 (CHO). Найдено, %: C 60.17; H 4.83; N 10.55. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.65; N 10.76. **Пиримидин 10a**. Выход 1.0 г (24.5%), т.пл. 190–192°C, R_f 0.69 (этилацетат–бензол, 1:5), ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3102 (сл., NH), 1682 (CO), 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.977 с (3H, CH_3), 3.981 с (3H, CH_3), 4.97 с (2H, $\text{N}^1\text{–CH}_2$), 5.01 уш.с (2H, $\text{N}^3\text{–CH}_2$), 5.72 д (1H, H^5 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.22 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.71 д (1H, H^6 _{пиримидин}, J 7.9 Гц), 7.74 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.75 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 7.85 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 9.75 с (1H, CHO), 9.84 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.5 (CH_2), 47.5 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 100.0, 110.0 (CH), 110.6 (CH), 124.3, 125.4, 125.9 (CH), 128.9, 129.1, 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.5 (CH), 143.9 (CH), 150.6, 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.4 (CHO), 189.5 (CHO). Найдено, %: C 64.83; H 4.68; N 6.70. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 64.70; H 4.94; N 6.86.

3-{{5-Фтор-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил}метил}-4-метоксибензальдегид (9b) и 3,3'-{{5-фтор-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил}бис(метилена)}бис(4-метоксибензальдегид) (10b) получены взаимодействием

ем 1.30 г (0.01 моль) 5-фторурацила **7b** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9b**. Выход 0.9 г (32.4%), т.пл. 220–222°C, R_f 0.70 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (сл., NH), 1708, 1678, 1666 (CO), 1599 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.00 с (3H, CH_3), 4.83 с (2H, CH_2), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.76 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.82 д (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$, $J_{\text{H,F}}$ 6.5 Гц), 7.85 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 9.86 с (1H, CHO), 11.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.3 (CH_2), 55.6 (CH_3), 100.6 (CH), 124.3, 129.1 д ($\text{CH}=\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 33.3 Гц), 129.2, 130.7 (CH), 131.5 (CH), 139.4 д (CF, $J_{\text{C,F}}$ 231.8 Гц), 149.1, 156.8 д ($\text{CO}-\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 25.8 Гц), 161.5 (CO), 189.5 (CHO). Найдено, %: C 56.32; H 4.14; N 9.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 56.12; H 3.98; N 10.07. **Пиримидин 10b**. Выход 0.8 г (31.3%), т.пл. 180–182°C, R_f 0.71 (этилацетат–бензол, 1:5), ИК спектр, ν , см^{-1} : 3081 (сл., NH), 1710, 1682, 1659 (CO), 1603, 1585 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.97 с (3H, CH_3), 3.98 с (3H, CH_3), 4.96 с (2H, CH_2), 5.05 с (2H, CH_2), 7.12 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.17 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.30 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.77 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.77 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 7.86 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 8.05 д (1H, $\text{CH}=\text{CF}$, $J_{\text{H,F}}$ 6.2 Гц), 9.77 с (1H, CHO), 9.85 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.4 (CH_2), 47.7 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 110.2 (CH), 110.7 (CH), 124.0, 124.7, 126.5 (CH), 128.6 д ($\text{CH}=\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 33.6 Гц), 129.0, 129.2, 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.5 (CH), 138.8 д (CF, $J_{\text{C,F}}$ 231.0 Гц), 149.1, 156.2 д ($\text{CO}-\text{CF}$, $J_{\text{C,F}}$ 26.0 Гц), 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.56 (CHO), 189.60 (CHO). Найдено, %: C 62.17; H 4.38; N 10.27. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 61.97; H 4.49; N 10.07.

3-{{5-Бром-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил}метил}-4-метоксибензальдегид (9c) и 3,3'-{{5-бром-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил}бис(метилен)}бис(4-метоксибензальдегид) (10c) получены взаимодействием 1.91 г (0.01 моль) 5-бромурцила **7c** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9c**. Выход 0.8 г (23.7%), т.пл. 223–225°C, R_f 0.68 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3150, 3018 (сл., NH), 1694, 1668 (CO), 1622, 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.98 с (3H, CH_3), 4.87 с (2H, CH_2), 7.14 д

(1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.75 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.84 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.99 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.84 с (1H, CHO), 11.63 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 94.8, 100.7 (C^3), 124.2, 129.2, 130.9 (CH), 131.6 (CH), 144.4 (C^6), 149.8, 158.9, 161.5, 189.5 (CHO). Найдено, %: C 46.17; H 3.50; N 8.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 46.04; H 3.27; N 8.26. **Пиримидин 10c**. Выход 1.1 г (33.9%), т.пл. 238–238°C, R_f 0.56 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3503, 3410 (сл., NH), 1707, 1691, 1683 (CO), 1607 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.96 с (3H, CH_3), 3.98 с (3H, CH_3), 5.00 с (2H, N^1-CH_2), 5.07 д (2H, N^3-CH_2 , J 0.9 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.16 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.29 д.т (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1, 0.9 Гц), 7.76 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.78 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.86 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 8.21 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.76 с (1H, CHO), 9.85 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.1 (CH_2), 48.0 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 93.9 (CBr), 110.2 (CH), 110.7 (CH), 123.9, 124.8, 126.6 (CH), 129.0, 129.2, 130.8 (CH), 131.0 (CH), 131.5 (CH), 143.8 (CH), 149.9, 158.1, 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.5 (CHO), 189.6 (CHO). Найдено, %: C 54.33; H 4.12; N 5.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 54.23; H 3.93; N 5.75.

3-{{5-Йод-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил}метил}-4-метоксибензальдегид (9d) и 3,3'-{{5-йод-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил}бис(метилен)}бис(4-метоксибензальдегид) (10d) получены взаимодействием 5.34 г (0.01 моль) 5-йодурацила **7d** с 2.2 г (0.012 моль) 4-метокси-3-хлорметилбензальдегидом (**8**). **Пиримидин 9d**. Выход 1.0 г (25.9%), т.пл. 233–235°C, R_f 0.77 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3168, 3056 (сл., NH), 1689 (CO), 1603 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.99 с (3H, CH_3), 4.88 с (2H, CH_2), 7.15 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.75 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.85 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 8.06 с (1H, $\text{H}^6_{\text{пиримидин}}$), 9.85 с (1H, CHO), 11.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 67.3 (CI), 110.7 (CH), 124.3, 129.2, 130.9 (CH), 131.6 (CH), 149.3 (NCH), 150.2, 160.1, 161.6, 189.5 (CHO). Найдено, %: C 40.73; H 2.65; N 7.45. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 40.44; H 2.87; N 7.25. **Пиримидин 10d**. Выход 1.1 г (34.4%), т.пл. 185–187°C, R_f 0.60 (этилацетат–

бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3140, 3095 (сл., NH), 1676, 1660 (CO), 1603 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.95 с (3H, CH_3), 3.98 с (3H, CH_3), 4.98 с (2H, $\text{N}^1\text{-CH}_2$), 5.07 с (2H, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 7.09 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.15 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.27 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.75 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.77 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.84 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 8.24 с (1H, H^6 пиридин), 9.75 с (1H, CHO), 9.84 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.2 (CH_2), 48.0 (CH_2), 55.5 (CH_3), 55.6 (CH_3), 66.0 (C), 110.1 (CH), 110.7 (CH), 124.0, 124.9, 126.6 (CH), 129.0, 129.1, 130.8 (CH), 131.0 (CH), 131.5 (CH), 148.6 (NCH), 150.2, 159.1, 161.1 (CO), 161.6 (CO), 189.49 (CHO), 189.53.

Пиримидины 11а–е (общая методика). Получены совместным нагреванием эквимольных количеств (по 0.005 моль) исходных пиримидинов и 067 г (0.005 моль) ZnCl_2 в условиях синтеза стирилпроизводных **5а–h** и очищены (CHO) перекристаллизацией из ДМФА. Найдено, %: С 49.73; Н 3.41; N 5.18. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 49.46; Н 3.58; N 5.24.

(E)-1-{5-[2-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11а) получен конденсацией 0.90 г (0.005 моль) пиримидина **3а** и 1.30 г (0.005 моль) производного урацила **9а**, выход 1.55 г (73.5%), т.пл. 306–308°C, R_f 0.65 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3212, 3150, 3055 (сл., NH), 1717, 1695, 1642 (CO), 1614 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , Bu, J 7.0 Гц), 1.26–1.44 м (4H, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$, Bu), 2.24 с (3H, CH_3), 2.37–2.43 м (2H, $\alpha\text{-CH}_2$, Bu), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.82 с (2H, NCH_2), 5.59 д.д (1H, H^5 , J 7.9, 2.1 Гц), 6.67 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.31 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.0 Гц), 7.57 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.0 Гц), 7.66 д (1H, H^6 , J 7.9 Гц), 7.74 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 11.26 уш.с (1H, NH), 12.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3 , Bu), 21.0 (CH_2), 22.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 46.5 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 100.9 (CH), 111.5 (CH), 118.2 (CH), 121.9, 124.8, 127.3 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 137.3 (CH), 146.0, 150.9, 152.3, 158.1, 158.7 уш.с, 162.4 уш.с, 163.7. Найдено, %: С 65.53; Н 6.07; N 13.44. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.39; Н 6.20; N 13.26.

(E)-1-{5-[2-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11b) получен конденсацией 0.90 г (0.005 моль) пиримидина **3а** и 1.39 г (0.005 моль) производного 5-фторурацила **9b**, выход 1.60 г (72.7%), т.пл. 264–266°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3156 (сл., NH), 1731, 1697, 1660 (CO), 1628 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , Bu), 1.23–1.44 м ($\beta,\gamma\text{-CH}_2$, Bu), 2.24 с (3H, CH_3), 2.36–2.43 м ($\alpha\text{-CH}_2$, Bu), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.79 с (2H, NCH_2), 6.69 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.1 Гц), 7.11 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.33 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.58 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.1 Гц), 7.74 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 8.08 д (1H, H^6 пиридин, $J_{\text{H,F}}$ 6.8 Гц), 11.80 д (1H, NH, $J_{\text{H,F}}$ 5.1 Гц), 12.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3 Bu), 21.1 (CH_2), 22.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 46.9 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 111.4 (CH), 118.2 (CH), 121.9, 124.5, 127.33 (CH), 127.37, 128.6 (CH), 130.4 д (C^6 , $J_{\text{H,F}}$ 33.8 Гц), 137.3 (CH), 138.0, 141.1, 149.5, 152.2, 157.5 д (C^4 , $J_{\text{H,F}}$ 26.0 Гц), 158.0, 162.6 д (C^5 , $J_{\text{H,F}}$ 233.0 Гц).

(E)-1-{5-[2-(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11с) получен конденсацией 1.07 г (0.005 моль) пиримидина **3с** и 1.39 г (0.005 моль) производного 5-фторурацила **9b**. Выход 3.3 г (69.6%), т.пл. 245–247°C, R_f 0.29 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450, 3160 (сл., NH), 1714, 1697, 1660 (CO), 1628, 1608 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 3.80 с (2H, CH_2), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.79 с (2H, NCH_2), 6.73 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 7.12 д (1H, H^3 , C_6H_3 , J 8.6 Гц), 7.13–7.28 м (5H, C_6H_5), 7.34 д (1H, H^6 , C_6H_3 , J 2.0 Гц), 7.59 д.д (1H, H^4 , C_6H_3 , J 8.6, 2.0 Гц), 7.78 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3$, J 16.0 Гц), 8.09 д (1H, H^6 пиридин, $J_{\text{H,F}}$ 6.8 Гц), 11.80 д (1H, NH, $J_{\text{H,F}}$ 5.2 Гц), 12.33 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (CH_3), 30.3 (CH_2), 46.9 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 111.4 (CH), 118.1, 120.7 (CH), 124.6, 125.7 (CH), 127.3, 127.4 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (2CH), 128.7 (CH), 130.4 д (C^6 , $J_{\text{C,F}}$ 33.4 Гц), 137.8 (CH), 138.0, 139.9, 149.5, 152.9, 157.8 д (C^4 , $J_{\text{C,F}}$ 27.4 Гц), 158.0, 158.9 д (C^5 , $J_{\text{C,F}}$ 236.0 Гц), 162.4. Найдено, %: С 65.62; Н 4.25; N 12.07. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.81; Н 4.89; N 11.81.

(E)-5-Фтор-1-(5-{2-[5-(4-фторбензил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]винил}-2-метоксибензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11d) получен конденсацией пиримидина **3d** и 1.39 г (0.005 моль) производного 5-фторурацила **9b**. Выход 1.90 г (77.2%), т.пл. 241–243°C, R_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3150 (сл., NH), 1721, 1685, 1658 (CO), 1604 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 3.77 с (2H, CH₂), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.18 с (2H, NCH₂), 6.69 д (1H, CH=C–C₆H₃, J 16.0 Гц), 6.88–6.96 м (2H, H^{3,3'}, C₆H₄F), 7.01 д (1H, H³, C₆H₃, J 8.6 Гц), 7.17–7.24 м (2H, H^{2,2'}, C₆H₄F), 7.44 д (1H, H⁶, C₆H₃, J 2.2 Гц), 7.50 д.д (1H, H⁴, C₆H₃, J 8.6, 2.2 Гц), 7.76 д (1H, CH=C–C₆H₃, J 16.0 Гц), 7.79 д (1H, H⁶_{пиримидин}, $J_{H,F}$ 6.4 Гц), 11.67 уш.с (1H, NH), 12.20 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (CH₃), 29.6 (CH₂), 46.3 (NCH₂), 55.3 (OCH₃), 110.7 (CH), 114.3 д (C^{3,3'}, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 21.0 Гц), 118.3 (CH), 120.4, 124.1, 127.6, 128.5, 128.8, 129.1 д (C⁶, $J_{C,F}$ 32.2 Гц), 129.2 д (C^{2,2'}, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 7.9 Гц), 136.5 д (C¹, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 3.0 Гц), 137.3 (CH), 139.4 д (C⁵, $J_{C,F}$ 232.5 Гц), 149.2, 152.8, 157.0 д (C⁴, $J_{C,F}$ 26.7 Гц), 157.9, 159.9, 160.5 д (C⁴, C₆H₄F, $J_{C,F}$ 243.3 Гц), 162.2. Найдено, %: C 63.18; H 4.33; N 11.67. C₂₆H₂₂F₂N₄O₄. Вычислено, %: C 63.41; H 4.50; N 11.38.

(E)-5-Бром-1-{5-[2-(5-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (11e) получен конденсацией 0.90 г (0.00 моль) пиримидина **3a** с 1.70 г (0.005 моль) производного 5-бромуррацила **9c**. Выход 3.5 г (70.0%), т.пл. 248–250°C, R_f 0.64 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3155, 3040 (сл., NH), 1720, 1692, 1634 (CO), 1590 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH₃, Bu, J 7.0 Гц), 1.33–1.50 м (4H, β,γ -CH₂, Bu), 2.32 с (3H, CH₃), 2.40–2.46 м (2H, α -CH₂, Bu), 3.95 с (3H, OCH₃), 4.87 с (2H, NCH₂), 6.76 д (1H, CH=C–C₆H₃, J 16.2 Гц), 7.08 д (1H, H³, C₆H₃, J 8.6 Гц), 7.47 д (1H, H⁶, C₆H₃, J 2.1 Гц), 7.58 д.д (1H, H⁴, C₆H₃, J 8.6, 2.1 Гц), 7.93 д (1H, CH=C–C₆H₃, J 16.2 Гц), 8.01 с (1H, H⁶_{пиримидин}), 11.67 с (1H, NH) и размытый по спектру сигнал NH группы. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.5 (CH₃, Bu), 18.8 (CH₂, Bu), 22.2 (CH₃), 24.6 (CH₂, Bu), 29.8 (CH₂, Bu), 46.7 (NCH₂), 55.5 (OCH₃), 94.8, 111.1 (CH), 115.0 уш.с, 122.3 (CH), 124.1 (CH), 126.9 (CH), 129.4 (CH),

129.6 (CH), 140.6, 144.6, 149.9, 153.1, 158.7, 159.0, 161.6. Найдено, %: C 55.41; H 4.82; N 11.35. C₂₃H₂₅BrN₄O₄. Вычислено, %: C 55.10; H 5.03; N 11.17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые 5-замещенные (Z)-2-(2-арил)-1-этилпиримидин-6-оны, 5-(4-фторбензил)-2,6-бис[(E)-2-(4-фторфенил)винил]пиримидин-4(3H)-он. Алкилирование урацила и 5-галогенурацилов 4-метокси-2-хлорметилбензальдегидом привело к получению ряда N¹-моно- и N¹,N³-биспроизводных, после чего монопроизводные конденсированы с 5-замещенными 2,4-диметил-1,6-дигидропиримидин-6-онами с образованием 1-5[(E)-2-(5-бутил-, арилметил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)винил]-2-метоксибензил}урацила, 5-фторурацила и 5-бромуррацила. Проведено докинг-исследование соединений в отношении 3 типов рецепторов. В ряду синтезированных соединений выявлены производные с антибактериальной, антимоноаминоксидазной и противоопухолевой активностью.

Для одного гибридного производного 5-фторурацила с очень высокой энергией взаимодействия с киназным доменом EGFR человека (ΔG_0 –11.0 кКал/моль) установлена положительная корреляция между прогнозируемой по методу молекулярного моделирования (докинга) и экспериментально подтвержденной противоопухолевой активностью.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнян Артур Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

Сумбатян Анаит Сумбатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-5130>

Амбарцумян Артур Альбертович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-7768>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Григорян Анаит Суменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Степанян Грачья Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5947>

Мурадян Рафаэль Егиазарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-9454>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tylińska B., Wiatrak B., Czyżnikowska Z., Ciesla-Niechwiadowicz A., Gebarowska E., Janickaklos A. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 3825–3842. doi 10.3390/ijms22083825
2. Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Гукасян Г.Т., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 612–619. [Harutyunyan A.A., Gukasyan G.T., Danagulyan G.G., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Aivazyanyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 771–775.] doi 10.1134/S1070428018040164
3. Sanduja M., Gupta G., Virmani T. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2020**, *10*, 129–146. doi 10.7324/JAPS.2020.102019
4. Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 766–770. [Harutyunyan A.A., Gukasyan G.T., Danagulyan G.G., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Aivazyanyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 771–775.] doi 10.1134/S1070428018050160
5. Li P., Maier J.M., Vik E.C., Yehl C.J., Dial B.E., Rickher A.E., Smith M.D., Pellechia P.J., Shimizu K.D. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1. doi 10.1002/anie.201702950
6. Hambardzumyan A.A., Hovsepian A.S., Hayrapetyan H.L., Chailyan S.G. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2021**, *27*, 1597–1604. doi 10.1007/s10989-021-10194-z
7. Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Zh., Rao Z. *Science.* **2020**, *368*, 779–782. doi 10.1126/science.abb7498
8. Kirsch K., Zeke A., Toke O., Sok P., Sethi A., Sebo A., Kumar G.S., Egri P., Poti A.L., Gooley P., Peti W., Bento I., Alexa A., Remeny A. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5769. doi 10.1038/s41467-020-19582-3

Synthesis, Docking and Biological Activity of Antimetabolites Based on Uraciles and 5-Substituted 2,6-Dimethylpyrimidin-4(3H)-ones

A. A. Harutyunyan^{a, *}, A. S. Sumbatyan^a, A. A. Hambardzumyan^{b, **}, H. A. Panosyan^a,
A. S. Grigoryan^a, H. M. Stepanyan^a, and R. E. Muradyan^a

^a Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS RA,
pr. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^b Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA, ul. Gyurjyan, 14, Yerevan, 0056 Armenia

*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

**e-mail: arthambardzumyan@gmail.com

Received July 22, 2022; revised August 22, 2022; accepted August 23, 2022

5-Substituted 2,4-dimethyl-1,6-dihydropyrimidin-6-ones reacted with aromatic aldehydes to form 5-substituted (Z)-2-(2-aryl)-1-ethenylpyrimidin-6-ones, and in the reaction of 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-dimethylpyrimidin-4(3H)-one with 4-fluorobenzaldehyde, 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-bis[(E)-4-fluorostyryl]pyrimidin-4(3H)-one. Uracil and 5-fluorouracil were alkylated with 4-methoxy-2-chloromethylbenzaldehyde to give 2-[2,4-dioxo- and 5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2H)methyl]-4-methoxybenzaldehydes and are condensed with 5-substituted 2,4-dimethyl-1,6-dihydropyrimidin-6-ones to form 1-{5[(E)-2-(5-butyl-, arylmethyl-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)vinyl]-2-methoxybenzyl}uracil, 5-fluorouracil, and 5-bromouracil. The results of docking studies and data on the antibacterial, antitumor, and antimonooxidase activity of the synthesized compounds are presented.

Keywords: 5-substituted 2,6-dimethylpyrimidin-4(3H)-ones, 5-substituted (Z)-2-[(2-aryl)vinyl]-6-methylpyrimidinepyrimidin-4(3H)-ones, 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-dimethylpyrimidin-4(3H)-one, 5-(4-fluorobenzyl)-2,6-bis[(E)-4-fluorostyryl]pyrimidin-4(3H)-one, uracil, 5-halogenuracils, 4-methoxy-3-chloromethylbenzaldehyde, N-alkylation, 1-(5{(E)-2-[5-(n-butyl-, -benzyl-, 4-fluorobenzyl)-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]vinyl}-2-methoxybenzyl)-5-(pyrimidine-, 5-fluoropyrimidine-, 5-bromopyrimidine-)-2,4(1H,3H)-diones, docking, biological activity