

Синтез и оценка *in silico* биологической активности новых бисазометиновых производных 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегидов

© Дамбаев⁺ Александр Викторович, Колесник* Денис Андреевич,
Яковлев* Игорь Павлович, Стрелова Ольга Юрьевна,
Семакова Тамара Леонидовна, Ксенофونتова Галина Владимировна,
Левшукова Полина Олеговна, Сопова Марина Васильевна

Кафедра органической химии. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет. ул. проф. Попова, 14А. г. Санкт-Петербург, 197376. Россия.

E-mail: aleksandr.dambaev@spcru.ru

*Ведущий направление, ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: пиримидин-5-карбальдегиды, бисазометины, нуклеофильное присоединение, основания Шиффа.

Аннотация

Растущее число публикаций посвященных синтезу систем, содержащих в своей структуре пиримидиновый цикл и азометиновую группу, привлекает к ним все больше внимания исследователей. Такие системы обладают достаточно широким спектром биологической активности, в том числе, антимицробной, противовоспалительной, антидиабетической и противоопухолевой. Также стоит отметить, что бисазометины на основе пиримидинов являются прекрасной площадкой для построения комплексных соединений с металлами. В совокупности такой биологически активный лиганд и металл-комплексообразователь могут иметь гораздо более выраженное фармакологическое действие. Именно поэтому исследование данного направления является актуальным и перспективным с точки зрения создания потенциально высокоэффективных активных фармацевтических субстанций. Цель настоящей работы – разработка лабораторного метода получения новых бисазометиновых производных 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегидов и оценка *in silico* их биологической активности. Основания Шиффа получали путем конденсации соответствующих карбальдегидов с алифатическими и ароматическими диаминами в метаноле и в водной среде. В статье проводится анализ влияния электронного строения заместителя во 2 положении пиримидинового цикла, линкерного фрагмента и природы растворителя на возможность протекания реакции и выход целевого продукта. Структуры полученных соединений подтверждены методом ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹H и ¹³C, а также масс-спектроскопии. Для целевых продуктов был проведен скрининг биологической активности *in silico* с помощью веб-ресурсов PASS-online, Antivir-pred и CLC-pred, показавший высокую вероятность проявления различных видов биологической активности. На основании прогностических данных *in silico* скрининга была установлена связь между структурой полученных соединений и вероятностью проявления соответствующей биологической активности, что позволит более целенаправленно проводить дальнейшие исследования.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Дамбаев А.В., Колесник Д.А., Яковлев И.П., Стрелова О.Ю., Семакова Т.Л., Ксенофонтowa Г.В., Левшукова П.О., Сопова М.В. Синтез и оценка *in silico* биологической активности новых бисазометиновых производных 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегидов. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.85. №3. С.46-54. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-46

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Дамбаев А.В., Колесник Д.А., Яковлев И.П., Стрелова О.Ю., Семакова Т.Л., Ксенофонтowa Г.В., Левшукова П.О., Сопова М.В. Синтез и оценка *in silico* биологической активности новых бисазометиновых производных 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегидов. *Бутлеровские сообщения А*. 2026. Т.12. №1. Id.10. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-46/ROI-jbc-RA/26-12-1-10

The output for citing the English online version of the article:

Alexander V. Dambaev, Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev, Olga Yu. Strelova, Tamara L. Semakova, Galina V. Ksenofontova, Polina O. Levshukova, Marina V. Sopova. Synthesis and *in silico* evaluation of biological activity novel bisazomethine derivatives 4,6-dihydroxypyrimidine-5-carbaldehydes. *Butlerov Communications A*. 2026. Vol.12. No.1. Id.10. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-46/ROI-jbc-A/26-12-1-10

Литература

- [1] K.N. Venugopala, V. Kamat.. Pyrimidines: A new versatile molecule in the drug development field, scope, and future aspects. *Pharmaceuticals*. **2024**. 17(10). 1258. DOI: 10.3390/ph17101258
- [2] I. Bryndal, M. Stolarczyk, A. Mikołajczyk, M. Krupińska, A. Pyra, M. Mączyński, A. Matera-Witkiewicz. Pyrimidine schiff bases: synthesis, structural characterization and recent studies on biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*. **2024**. Vol.25. No.4. P.2076. DOI: 10.3390/ijms25042076
- [3] H.K. Yağmur, İ. Kaya, H. Aydın. Synthesis, characterization, thermal and electrochemical features of poly(phenoxyimine)s containing pyridine and pyrimidine units. *Journal of Polymer Research*. **2020**. Vol.27. No.12. Art. No.356. DOI: 10.1007/s10965-020-02326-8
- [4] D. Ramesh, D. Chattopadhyay, S. Kumari, B.G. Vijayakumar, M.T. Gupta, A.K. Pinnaka, T. Kannan. Novel pyrimidine–imines against tuberculosis: rationale, *in vitro*, *in silico* studies and mechanistic insights. *Journal of Molecular Structure*. **2023**. Vol.1292. Art. No.136183. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136183
- [5] U.S. Oruma, P.O. Ukoha, L. Rhyman, M.I. Elzagheid, L.N. Obasi, P. Ramasami, K. Jurkschat. Synthesis, characterization, antimicrobial screening, and computational studies of a tripodalschiff base containing pyrimidine unit. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2018**. Vol.55. No.5. P.1119-1129. DOI: 10.1002/jhet.3145
- [6] K.S. Prasad, C. Shivamallu, S.M. Gopinath, C. Srinivasa, C. Dharmashekara, P. Sushma, P. Ashwini. Schiff base ligands derived from 4-chloro-6-methylpyrimidin-2-amine: Chemical synthesis, bactericidal activity and molecular docking studies against targeted microbial pathogen. *International Journal of Health and Allied Sciences*. **2021**. Vol.10. Iss.2. P.157-166. DOI: 10.4103/ijhas.IJHAS_43_20
- [7] D. Karati, K. R. Mahadik, D. Kumar. In-silico approach: docking study of novel Schiff base congeners of pyrimidine nucleus. *Journal of Analytical Pharmaceutical Research*. **2022**. Vol.11. Iss.1. P.17-19. DOI: 10.15406/japlr.2022.11.00396
- [8] D.M. Neumann, A. Cammarata, G. Backes, G.E. Palmer, B.S. Jursic. Synthesis and antifungal activity of substituted 2,4,6-pyrimidinetrione carbaldehydehydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2014**. Vol.22. Iss.2. P.813-826. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.12.010
- [9] M.E. Alkış, Ü. Keleştemür, Y. Alan, N. Turan, K. Buldurun. Cobalt and ruthenium complexes with pyrimidine based schiff base: Synthesis, characterization, anticancer activities and electrochemotherapy efficiency. *Journal of Molecular Structure*. **2021**. Vol.1226. Art. No.129402. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129402
- [10] P.A. Jose, M. Sankarganesh, J.D. Raja, G.S. Senthilkumar. Synthesis of methoxy substituted pyrimidine derivative imine stabilized copper nanoparticles in organic phase and its biological evaluation. *Journal of Molecular Liquids*. **2020**. Vol.305. Art. No.112821. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112821
- [11] PASS Online. Prediction of Activity Spectra for Substances. Version 2.0. *Institute of Biomedical Chemistry: Moscow, Russia*. Available online: <http://www.way2drug.com/passonline>
- [12] A.A. Lagunin, V.I. Dubovskaja, A.V. Rudik, P.V. Pogodin, D.S. Druzhilovskiy, T.A. Glorizova, D.A. Filimonov, G.N. Sastry, Poroikov V.V. CLC-Pred: a freely available web-service for *in silico* prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds. *PLOS One*. **2018**. 13(1). e0191838. DOI: 10.1371/journal.pone.0191838
- [13] A.V. Dambaev, D.A. Kolesnik, I.P. Yakovlev, T.L. Semakova. Formylation of 2-methylpyrimidine-4,6-diol under the conditions of the Vilsmeier–Haack reaction. *Chem. Proc*. **2024**. 16. 104. DOI: 10.3390/ecsoc-28-20128
- [14] Alexander V. Dambaev, Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev, Olga Yu. Strelova, Tamara L. Semakova, Galina V. Ksenofontova, Polina O. Levshukova, Marina V. Sopova. Synthesis and *in silico* evaluation of biological activity novel bisazomethine derivatives 4,6-dihydroxypyrimidine-5-carbaldehydes. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.12. No.1. Id.10. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-46/ROI-jbc-A/26-12-1-10
- [15] Дамбаев А.В., Колесник Д.А., Яковлев И.П., Стрелова О.Ю., Семакова Т.Л., Ксенофонтова Г.В., Левшукова П.О., Сопова М.В. Синтез и оценка *in silico* биологической активности новых бисазометиновых производных 4,6-дигидроксиимидин-5-карбальдегидов. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.12. №1. Id.10. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-46/ROI-jbc-RA/26-12-1-10

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-12-1-10

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-46/ROI-jbc-A/26-12-1-10

**Synthesis and in silico evaluation of biological activity novel
bisazomethine derivatives 4,6-dihydroxypyrimidine-5-carbaldehydes**

**Alexander V. Dambaev,⁺ Denis A. Kolesnik,* Igor P. Yakovlev,* Olga Yu. Strelova,
Tamara L. Semakova, Galina V. Ksenofontova, Polina O. Levshukova, Marina V. Sopova**
*Department of Organic Chemistry. St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy.
Prof. Popov St., 14A. St. Petersburg, 197376. Russia. E-mail: aleksandr.dambaev@spcpcu.ru*

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: pyrimidine-5-carbaldehydes, bisazomethines, nucleophilic addition, Schiff bases.

Abstract

The growing number of publications devoted to the synthesis of systems containing a pyrimidine ring and an azomethine group in their structure is attracting increasing attention from researchers. Such systems possess a fairly broad spectrum of biological activity, including antimicrobial, anti-inflammatory, antidiabetic, and anticancer effects. It is also worth noting that bisazomethines based on pyrimidines serve as an excellent platform for constructing coordination compounds with metals. Consequently, such a biologically active ligand combined with a metal complexing agent can exhibit significantly enhanced pharmacological action. This is precisely why research in this area is relevant and promising from the perspective of developing potentially highly effective active pharmaceutical ingredients. The aim of this work is to develop a laboratory method for obtaining new bisazomethine derivatives of 4,6-dihydroxypyrimidine-5-carbaldehydes and to perform an *in silico* evaluation of their biological activity. The Schiff bases were synthesised via the condensation of the corresponding carbaldehydes with aliphatic and aromatic diamines in methanol and in an aqueous medium. The article analyses the influence of the electronic structure of the substituent at the 2-position of the pyrimidine ring, the linker fragment, and the nature of the solvent on the feasibility of the reaction and the yield of the target product. The structures of the synthesised compounds were confirmed by ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy as well as mass-spectroscopy. An *in silico* screening of the biological activity of the target products was performed using the PASS-online, Antivir-pred, and CLC-pred web resources, which indicated a high probability of various types of biological activity. Based on the predictive data from the *in silico* screening, a relationship was established between the structure of the synthesised compounds and the probability of exhibiting the corresponding biological activity, which will enable more targeted further research.