

# СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНАНА НА ОСНОВЕ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ И ЭФИРОВ АМИНОКИСЛОТ

© 2022 г. Д. Р. Киреева<sup>a,\*</sup>, С. С. Садретдинов<sup>a</sup>, А. И. Мусина<sup>a</sup>, Д. В. Ишметова<sup>b</sup>, В. А. Вахитов<sup>b</sup>, Ю. И. Муринов<sup>a</sup>, В. А. Докичев<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия

<sup>b</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: hetcom@anrb.ru

Поступило в Редакцию 7 октября 2021 г.

После доработки 30 ноября 2021 г.

Принято к печати 5 декабря 2021 г.

Синтезирован ряд производных 1,3,5-триазиана и исследованы их цитотоксические свойства *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (НЕК293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) происхождения. Показано, что исследованные соединения обладают умеренной цитотоксической активностью в отношении клеток опухолевого и условно-нормального происхождения.

**Ключевые слова:** 1,3,5-триазины, цитотоксичность, аминокислоты, циклоконденсация

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010061

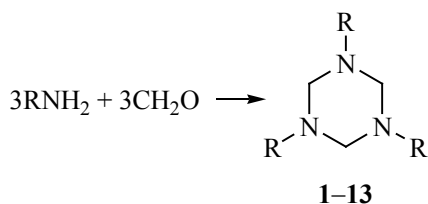
1,3,5-Триазины – важный класс органических соединений, обладающий широким спектром фармакологической активности: противоопухолевой [1, 2], антимикробной и цитотоксической [2, 3]. Они находят применение в качестве гербицидов, канцеролитиков и стимуляторов роста [4], являются важными структурными блоками во взрывчатых соединениях [5] и представляют интерес в качестве лигандов в комплексах с переходными металлами [6]. В нефтегазовой промышленности производные 1,3,5-триазиана хорошо зарекомендовали себя как поглотители сероводорода [7], ингибиторы коррозии и солеотложения [8, 9]. В то же время данные по синтезу и биологической активности 1,3,5-триазианов немногочисленны в сравнении с 1,3,5-триазинами [1, 10, 11]. Учитывая их перспективность как потенциальных противоопухолевых препаратов, в рамках данной работы нами синтезирована серия замещенных 1,3,5-триазианов на основе первичных аминов/

эфиров аминокислот и исследованы их цитотоксические свойства на клеточных линиях нормального (НЕК293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) происхождения.

Симметрично замещенные 1,3,5-триазины **1–13** были синтезированы конденсацией различных аминов с формальдегидом. В качестве аминов использовали пропиламин, бутиламин, N,N-диметил-1,3-диаминопропан, моноэтанолламин, бензиламин, гидрохлориды этиловые эфиры глицина и L-фенилаланина, метиловые эфиры L-аланина, D-аланина, L-валина, D-валина, L-лейцина, D-фенилаланина. Ожидалось, что синтезированные триазины с различными функциональными группами будут обладать высокой биологической активностью.

1,3,5-Триазины **1–5** были получены в результате трехкратной циклической конденсации соответствующего первичного амина с параформом в

Схема 1.



среде метанола в присутствии 3.8 мол% триэтиламина с выходами 68–86% (схема 1, табл. 1). В выбранных условиях и при 5-кратном мольном избытке метанола в расчете на формальдегид параформ полностью превращался в метоксиметанол [8].

1,3,5-Триазинаны **6–13**, содержащие аминокислотный фрагмент, синтезированы путем взаимодействия трех молекул формальдегида с тремя молекулами гидрохлорида эфира аминокислоты в водно-бензольной среде в присутствии 1 н. раствора NaOH при охлаждении до 5–7°C с выходами 53–87% (табл. 1). Следует отметить, что использование ацетатного буфера (рН 4) в качестве среды для проведения реакции с гидрохлоридами эфиров аминокислот [12] в нашем случае привело к трудно идентифицируемой смеси продуктов. Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C.

Таблица 1. Выходы 1,3,5-триазинанов 1–13

№	R	Метод <sup>a</sup>	Выход, %
1	Pr	<i>a</i>	81
2	Bu	<i>a</i>	78
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(Me) <sub>2</sub>	<i>a</i>	84
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	<i>a</i>	86
5	Bn	<i>a</i>	68
6	Glu	<i>б</i>	87
7	L-Ala	<i>б</i>	70
8	D-Ala	<i>б</i>	56
9	L-Val	<i>б</i>	68
10	D-Val	<i>б</i>	56
11	L-Leu	<i>б</i>	71
12	L-Phe	<i>б</i>	53
13	D-Phe	<i>б</i>	60

<sup>a</sup> *a*, MeOH, 3.8 мол% Et<sub>3</sub>N, 20–25°C, 24 ч; *б*, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>–H<sub>2</sub>O, 1 н. NaOH, 5–7°C, 7 ч.

Цитотоксические свойства синтезированных соединений **1–13** исследовали *in vitro* на клеточных линиях опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) и условно-нормального (HEK293) происхождения. Как следует из данных, представленных в табл. 2, все соединения данного ряда обладают умеренной (диапазон значений IC<sub>50</sub> ~18 мкМ. ~ 65 мкМ.) цитотоксической активностью в отношении клеточных линий опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) и условно-нормального происхождения (HEK293).

Наиболее активным в отношении клеток опухолевого происхождения является соединение **6**, содержащее фрагмент этилового эфира глицина, со значениями IC<sub>50</sub> ~23–27 мкМ. Отметим также более высокую активность соединений **8** (с заместителями D-Ala) и **9** (с заместителями L-Val) в отношении линии нейробластомы (IC<sub>50</sub> 18.8 мкМ.) и клеток карциномы легкого соответственно (18.5 мкМ.). В сравнении с *s*-триазидами [13–15] 1,3,5-триазинаны **1–13** показали более выраженную активность и селективность в отношении клеток карциномы легкого A549.

Таким образом, в результате циклоконденсации первичных аминов/эфиров аминокислот с формальдегидом получен ряд производных 1,3,5-триазинана с выходами до 87%. Исследования цитотоксической активности *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) происхождения показало умеренную цитотоксическую активность полученных соединений. В сравнении с *s*-триазидами полученный 1,3,5-триазинаны показали более выраженную активность и селективность в отношении клеток карциномы легкого A549.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (США) (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на жидкостном хроматомасс-спектрометре LC-MS-2010EV Shimadzu (Япония) (химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ соединений проведен на CHNS-анализаторе EuroEA-3000 (HEKAtech GmbH, Германия). ТСХ-Анализ проведен на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А (ООО «ИМИД», Краснодар), элюент – гексан–AcOEt, 7:3. Препаративное

Таблица 2. Цитотоксическая активность 1,3,5-триазинов 1–13<sup>a</sup>

№	IC <sub>50</sub> , мкМ.			
	HEK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
1	42.74±2.68	44.70±8.11	43.59±1.74	31.89±1.52 ( <i>p</i> 0.04)
2	>100	43.29±2.16	41.57±4.94	41.68±1.21
3	>100	>100	>100	39.31±1.82
4	36.43±3.17	64.99±8.11 ( <i>p</i> 0.0002)	25.35±1.60 ( <i>p</i> 0.05)	30.12±2.91
5	52.33±4.29	44.79±5.65	63.30±1.97 ( <i>p</i> 0.02)	20.43±2.90 ( <i>p</i> 0.00003)
6	47.28±0.92	24.92±5.48 ( <i>p</i> 0.00009)	22.72±2.90 ( <i>p</i> 0.00005)	27.34±2.45 ( <i>p</i> 0.0002)
7	36.88±0.95	22.94±4.23 ( <i>p</i> 0.0003)	52.02±3.09 ( <i>p</i> 0.0002)	32.03±0.42
8	33.41±1.32	18.85±0.97 ( <i>p</i> 0.00001)	48.61±2.78 ( <i>p</i> 0.00001)	22.90±1.17 ( <i>p</i> 0.00005)
9	50.85±4.78	26.20±6.97 ( <i>p</i> 0.0003)	32.77±0.80 ( <i>p</i> 0.002)	18.50±1.37 ( <i>p</i> 0.00005)
10	71.39±0.26	34.96±5.85 ( <i>p</i> 0.00001)	54.10±4.77 ( <i>p</i> 0.0004)	43.25±3.15 ( <i>p</i> 0.000020)
11	43.53±1.07	44.41±3.47	51.31±3.54 ( <i>p</i> 0.02)	64.67±3.08 ( <i>p</i> 0.00004)
12	>100	90.61±2.74 ( <i>p</i> 0.00002)	>100	>100
13	83.62±5.66	34.75±9.22 ( <i>p</i> 0.00002)	49.64±1.44 ( <i>p</i> 0.0001)	34.27±2.31 ( <i>p</i> 0.00002)

<sup>a</sup> Данные представлены в виде среднего арифметического значений выживаемости клеток ± стандартная ошибка среднего (*N* = 3, выполненные трижды для каждой концентрации тестируемого соединения). Различия значений IC<sub>50</sub> в клетках SH-SY5Y, MCF-7, A549 относительно значений IC<sub>50</sub> в клетках HEK293 статистически достоверны (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета).

разделение осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70–230 меш) (Германия).

Коммерчески доступные первичные амины (Acros) и гидрохлориды эфиров аминокислот (Aldrich) использованы без дополнительной очистки.

**Общая методика получения 1,3,5-триазинов 1–5.** К 0.1 моль амина прибавляли раствор 3.0 г (0.1 моль в перерасчете на формальдегид) параформа в 20 мл метанола и 0.38 г триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографиро-

вали на колонке (Kieselgel 60, гексан–этилацетат, 10:0→7:3).

**1,3,5-Трипропил-1,3,5-триазиан (1)** [16] получали из 5.9 г (0.1 моль) пропиламина. Выход 81%, прозрачная маслообразная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.81 т (9H, Me, *J* 7.6 Гц), 1.35–1.42 м (6H, CH<sub>2</sub>Me), 2.28 т (6H, NCH<sub>2</sub>, *J* 7.6 Гц), 3.26 уш. с (6H, NCH<sub>2</sub>N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 11.85 (Me), 20.71 (CH<sub>2</sub>Me), 54.69 (NCH<sub>2</sub>), 74.62 (NCH<sub>2</sub>N).

**1,3,5-Трибутил-1,3,5-триазиан (2)** [17] получали из 7.3 г (0.1 моль) бутиламина. Выход 78%, прозрачная маслообразная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.88 т (9H, Me, *J* 7.6 Гц), 1.27–1.34 м

(6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 1.38–1.45 м (6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 2.38 т (6H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  7.6 Гц), 3.27 уш. с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.98 (Me), 20.65 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 29.76 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 52.55 ( $\text{NCH}_2$ ), 74.71 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ).

**(3-{3,5-Бис[3-(диметиламино)пропил]-1,3,5-триазинан-1-ил}пропил)диметиламин (3)** [18] получали из 10.2 г (0.1 моль) диметиламинопропиламина. Выход 84%, светло-желтая маслянистая жидкость. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.77 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 45.45 (NMe), 50.69 ( $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_2}$ ), 57.74 ( $\underline{\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2}$ ), 74.56 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ).

**2,2',2''-(1,3,5-Триазинан-1,3,5-триил)триэтанол (4)** [8] получали из 6.1 г (0.1 моль) моноэтаноламина. Выход 86%, вязкая жидкость светло-желтого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.53–2.56 м (6H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12–3.45 м (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 3.53–3.64 м (6H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.02 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.19 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 73.81 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ).

**1,3,5-Трибензил-1,3,5-триазинан (5)** [2], получали из 10.7 г (0.1 моль) бензиламина. Выход 68%, белое аморфное вещество. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее.

**Общая методика получения 1,3,5-триазинанов 6–12.** К 0.01 моль гидрохлорида эфира аминокислоты приливали 10 мл воды и 25 мл бензола. К полученной смеси добавляли 12 мл 1 н. раствора гидроксида натрия по каплям при температуре 5–7°C и затем 1.1 мл 37%-ного раствора формальдегида. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении 7 ч. После окончания реакции органический слой отделяли, водный слой промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (Kieselgel 60, элюент – хлористый метилен–MeOH с градиентом метанола от 0 до 10%).

**1,3,5-Трис(этоксикарбонилметил)-1,3,5-триазинан (6)** [19] получали из 1.5 г (0.01 моль) гидрохлорида этилового эфира глицина. Выход 87%, бесцветное масло. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее.

**1,3,5-Трис[(S)-1'-(метоксикарбонил)этил]-1,3,5-триазинан (7)** [7] получали из 1.5 г гидрохлорида метилового эфира L-аланина. Выход 70%,

бесцветное масло. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее.

**1,3,5-Трис[(R)-1'-(метоксикарбонил)этил]-1,3,5-триазинан (8)** получали из 1.5 г гидрохлорида метилового эфира D-аланина. Выход 56%, бесцветное масло,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  46.9±0.2 ( $c$  1,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). Спектральные характеристики совпадали с таковыми для соединения 7.

**1,3,5-Трис[(S)-(2-метил-1-метоксикарбонилпропил)]-1,3,5-триазинан (9)** получали из 1.7 г гидрохлорида метилового эфира L-валина. Выход 68%, желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.85 д (9H, Me,  $J$  6.7 Гц), 0.98 д (9H, Me,  $J$  6.7 Гц), 1.96–2.01 м (3H, CH), 3.15 д (3H, NCH,  $J$  8.6 Гц), 3.56 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 3.66 с (9H, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.46, 19.57 (2Me), 26.94 (CH) 31.35 (CH), 50.89 (OMe), 69.14 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 69.24 (CH), 172.08 (C=O). Найдено, %: C 59.01; H 9.13; N 9.83.  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 58.72; H 9.15; N 9.78.

**1,3,5-Трис[(R)-(2-метил-1-метоксикарбонилпропил)]-1,3,5-триазинан (10)** получали из 1.7 г гидрохлорида метилового эфира D-валина. Выход 56%, бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  41±0.2 ( $c$  1,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). Спектральные характеристики совпадали с таковыми для соединения 9.

**1,3,5-Трис[(S)-(3-метил-1-метоксикарбонилбутил)]-1,3,5-триазинан (11)** получали из 1.82 г гидрохлорида метилового эфира L-лейцина. Выход 71%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.89 д (9H, Me,  $J$  6.5 Гц), 0.92 д (9H, Me,  $J$  6.5 Гц), 1.50–1.54 м (6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ), 1.60–1.64 м (3H, CH), 3.52 т (3H, NCH,  $J$  7.5 Гц), 3.65 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 3.67 с (9H, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.35, 22.81 (Me), 24.93 (CH), 38.34 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ), 51.22 (OMe), 61.12 (NCH), 68.42 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 173.35 (C=O). Найдено, %: C 61.73; H 9.64; N 9.00.  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 61.12; H 9.62; N 8.91.

**1,3,5-Трис[(S)-(2-фенил-1-этоксикарбонилэтил)]-1,3,5-триазинан (12)** получали из 2.3 г гидрохлорида этилового эфира L-фенилаланина. Выход 53%, белое твердое вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.09 т (9H, Me,  $J$  7.1 Гц), 2.85–2.94 м (6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 3.67 д. д (3H, CH,  $J$  6.7,  $J$  8.6 Гц), 3.81 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 4.03 к (6H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.11–7.13 м (6H, Ph), 7.19–7.29 м (9H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.21 (Me), 35.81 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 60.37 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.86 (CH), 68.97 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 126.46 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ),

128.29, 129.25 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 137.81 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 171.80 ( $\text{C}=\text{O}$ ).  
Найдено, %: С 71.05; Н 7.40; N 6.91.  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6$ .  
Вычислено, %: С 70.22; Н 7.37; N 6.82.

**1,3,5-Трис[(R)-(2-фенил-1-метоксикарбонил-этил)]-1,3,5-триазинан (13)** получали из 2.16 г гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина. Выход 60%, белое твердое вещество,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  44±0.1 (с 1,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.84–2.92 м (6H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.54 с (9H, OMe), 3.67–3.74 м (3H, CH), 3.77 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 7.09–7.15 м (6H, Ph), 7.17–7.29 м (9H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 35.74 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 51.34 (OMe), 64.85 (CH), 68.93 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 126.52 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.35, 129.14 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 137.71 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 172.27 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (APCI),  $m/z$ : 596 [ $M + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 603 [ $M + \text{K}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.65; Н 6.76; N 7.28.  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 69.09; Н 6.85; N 7.32.

**Биологические исследования.** Для исследования цитотоксических свойств соединений использовали клеточные линии НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека), SH-SY5Y (нейробластома человека), A549 (аденокарцинома легкого человека), MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека), полученные из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Клетки линии НЕК293 ( $2.5 \times 10^4$  клеток на лунку), SH-SY5Y ( $5 \times 10^4$  клеток на лунку), MCF-7 ( $1.2 \times 10^4$  клеток на лунку), A549 ( $1 \times 10^4$  клеток на лунку) высаживали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды DMEM, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, США), 2 mM L-глутамин (ПанЭко, Россия), 50 мкг/мл гентамицина (Биолот, Россия). Через 24 ч вносили соединения в конечных концентрациях 1, 10, 100 мкМ. (0.1% ДМСО) с последующей инкубацией в течение 48 ч при 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ . Цитотоксические свойства веществ оценивали с помощью витального красителя PrestoBlue согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Детекцию флуоресценции проводили, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire Multimode Plate Readers (PerkinElmer, США). Расчет значений  $\text{IC}_{50}$  (концентрация соединения, которая вызывает ингибирование жизнеспособности клеток на 50%) осуществляли с помощью программы GraphPad Prizm 4.0 (GraphPad Software Inc.).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киреева Дилара Роландовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-4300>

Ишметова Диана Валиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-2875>

Муринов Юрий Ильич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8199-1912>

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (№ госрегистрации АААА-А20-120012090031-3).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu B., Sun T., Zhou Z., Du L. // *Med. Chem.* 2015. Vol. 5. N 3. P. 131. doi 10.4172/2161-0444.1000255
2. Song M.B., Sung Y.K., Ju H.S. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2021. Vol. 42. N 6. P. 840. doi 10.1002/bkcs.12266
3. Al-Khamees H.A. // *Arch. Pharm. Res.* 1990. Vol. 13. N 1. P. 19. doi 10.1007/BF02857828
4. Qin Y., Zhang J., Song D., Duan H., Li W., Yang X. // *Molecules.* 2016. Vol. 21. N 7. P. 825. doi 10.3390/molecules21070825
5. Adamia G., Ghoghoberidze M., Graves D., Khatisashvili G. // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2006. Vol. 64. N 2. P. 136. doi 10.1016/j.ecoenv.2005.05.001
6. Муринов Ю.И., Голубятникова Л.Г., Хисамутдинов Р.А., Бадашшин А.Г., Докичев В.А. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 11. С. 1667; Murinov Yu.I., Golubyatnikova L.G., Khisamutdinov R.A., Badamshin A.G., Dokichev V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 11. 2048. doi 10.1134/S1070363220110055

7. Wylde J.J., Taylor G.N., Sorbie K.S., Samaniego W.N. // *Energy & Fuels*. 2020. Vol. 34. N 11. P. 13883. doi 10.1021/acs.energyfuels.0c02652
8. Ишмияров Э.Р., Рахимова Н.Т., Латыпова Д.Р., Абдуллин М.И., Волошин А.И., Докичев В.А. // *ЖПХ*. 2015. Т. 88. Вып. 7. С.1083; Ishmiyarov E.R., Rakhimova N.T., Latypova D.R., Abdullin M.I., Voloshin A.I., Dokichev V.A. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2015. Vol. 88. P. 1174. doi 10.1134/S1070427215070113
9. Salman M., Ansari K.R., Haque J., Srivastava V., Quraishi M.A., Mazumder M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2020. Vol. 57. P. 2157. doi 10.1002/jhet.3936
10. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 142. P. 523. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
11. Al Rasheed H.H., Malebari A.M., Dahlous K.A., Fayne D., El-Faham A. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 4065. doi 10.3390/molecules25184065
12. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. // *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26. P. 900. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
13. Fatima A.I. Al-Khodir, Hana M.A. Abumelha, Tarfah Al-Warhi, S.A. Al-Issa // *Biomed. Res. Int.* 2019. Article ID 9835745. doi 10.1155/2019/9835745
14. Srivastava J.K., Pillai G.G., Bhat H.R., Verma A., Singh U.P. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 5851. doi 10.1038/s41598-017-05934-5
15. Bhat H.R., Masih A., Shakya A., Ghosh S.K., Singh U.P. // *J. Heterocycl. Chem.* 2019. Vol. 57. N 12. P. 390. doi 10.1002/jhet.3791
16. Ulrich H., Rubinfeld J. // *J. Org. Chem.* 1961. Vol. 26. N 5. P. 1637. doi 10.1021/jo01064a606
17. Barluenga J., Bayon A.M., Campos P., Asensio G., Gonzalez-Nunez E., Molina Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1988. P. 1631. doi 10.1039/P19880001631
18. Kauffman W.J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1975. Vol. 12. N 2 P. 409. doi 10.1002/jhet.5570120244
19. Tsuge O., Kanemasa S., Ohe M., Takenaka S. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1987. Vol. 60. P. 4079. doi 10.1246/bcsj.60.4079

## Synthesis and Cytotoxic Activity of 1,3,5-Triazinane Derivatives Based on Primary Amines and Amino Acids Esters

D. R. Kireeva<sup>a,\*</sup>, S. S. Sadretdinov<sup>a</sup>, A. I. Musina<sup>a</sup>, D. V. Ishmetova<sup>b</sup>, V. A. Vakhitov<sup>b</sup>,  
Yu. I. Murinov<sup>a</sup>, and V. A. Dokichev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

<sup>b</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: hetcom@anrb.ru

Received October 7, 2021; revised November 30, 2021; accepted December 5, 2021

A series of 1,3,5-triazinane derivatives was synthesized and their cytotoxic activity was studied *in vitro* on normal cell line (HEK293) and tumor cell lines (SH-SY5Y, MCF-7, A549). It was shown that the studied compounds have moderate cytotoxic activity against normal and tumor cell lines.

**Keywords:** 1,3,5-triazinane, cytotoxic activity, amino acid, cyclocondensation