

УДК 547.8:547.32

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-БЕНЗОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНА

© 2021 г. Д. Р. Киреева^{а, *}, З. Р. Зилеева^б, Д. В. Ишметова^б, В. А. Докичев^а

^а Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: hetcom@anrb.ru

^б Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

Поступила в редакцию 02.03.2021 г.

После доработки 13.03.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2021 г.

Взаимодействием этилбензоилацетата с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот в среде ацетатного буфера (AcONa–AcOH, pH 4.0) при комнатной температуре получены новые 5-бензоилзамещенные производные гексагидропиримидина с выходами 41–61%. Изучены цитотоксические свойства гексагидропиримидинов *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (Jurkat, HepG2) происхождения. Наиболее чувствительными к воздействию гексагидропиримидинов оказались клетки Т-лимфобластной лейкемии Jurkat. Этил-5-бензоил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксibenзил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат проявил наиболее выраженную цитотоксическую активность в отношении всех исследованных клеточных линий.

Ключевые слова: гексагидропиримидин, этилбензоилацетат, аминокислота, мультикомпонентные реакции, реакция Манниха, цитотоксическая активность

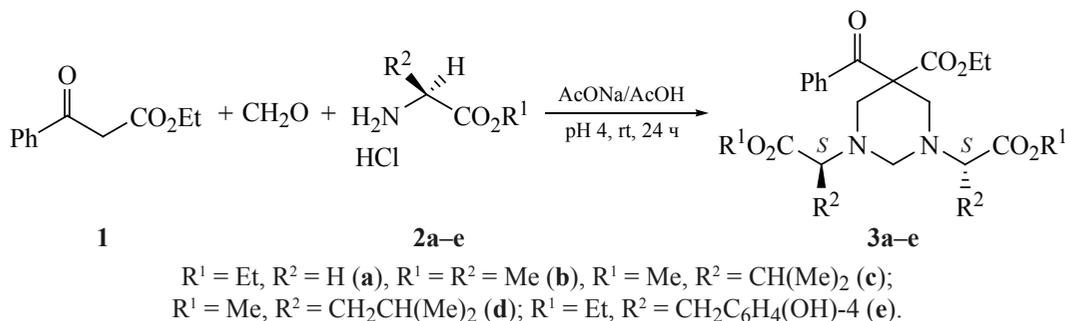
DOI: 10.31857/S0514749221070156

Содержащие гексагидропиримидиновый фрагмент соединения проявляют высокую биологическую активность. Среди производных гексагидропиримидина известны вещества, обладающие противоопухолевыми [1], цитотоксическими [2–4], антибактериальными [5, 6], противомаларийными [7], противовирусными [8] и ноотропными [9] свойствами.

Химическая модификация пиримидинового кольца при замене исходных компонентов классической реакции Манниха [10–12] может привести к изменению фармакологических свойств, а также

к получению новых производных пиримидина с потенциальной биологической активностью. Ранее нами сообщалось о цитотоксической активности производных гексагидропиримидина, содержащих аминокислотный фрагмент [3]. Установлено, что производные, содержащие арильные группы в заместителях, находящихся в положениях 1 и 3 гексагидропиримидинового цикла, обладают более выраженной цитотоксичностью [3]. В продолжение наших исследований в области дизайна биологически активных производных гексагидропиримидина [3, 4] нами синтезирована серия замещенных гексагидропиримидинов, содержащих

Схема 1



бензоильный фрагмент в положении 5, с использованием этилбензоилацетата (**1**) в качестве субстрата в условиях реакции Манниха.

В качестве аминной компоненты реакции Манниха использовали гидрохлориды эфиров глицина (**2a**), L-аланина (**2b**), L-валина (**2c**), L-лейцина (**2d**) и L-тирозина (**2e**). Реакцию проводили при мольном соотношении этилбензоилацетат–формальдегид–амин 1:15:2 в среде ацетатного буфера (AcONa–AcOH, pH 4.0) по методике, предложенной нами ранее [3]. Один из плюсов используемого нами метода – получение диастереомерно чистых производных гексагидропиримидина, отсутствие эпимеризации в указанных условиях реакции было доказано нами ранее [13]. Так, 5-бензоилгексагидропиримидин-5-карбоксилаты **3a–e** получены с выходами 41–61% (схема 1).

Следует отметить, что в данных условиях реакции не происходит дебензоилирования, кото-

рое отмечалось нами ранее при проведении реакции этилбензоилацетата с формальдегидом и первичными аминами в метаноле [14]. Также наблюдается дебензоилирование соответствующих 1,3-дикарбонильных соединений в реакции с формалином и ароматическими аминами [15]. Таким образом, проведение реакции в среде ацетатного буфера (AcONa–AcOH, pH 4.0) способствует более селективному протеканию реакции (схема 1).

Цитотоксическую активность синтезированных соединений **3a–e** определяли *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (Jurkat, HepG2) происхождения (см. таблицу).

Как следует из данных, представленных в таблице, соединения **3b, c, d** проявляют умеренную цитотоксическую активность в отношении клеточной линии лимфобластной лейкемии Jurkat,

Цитотоксическая активность соединений **3a–e** *in vitro*

Соединение	IC ₅₀ , мкМ		
	HEK293	Jurkat	HepG2
3a	>100	>100	>100
3b	>100	33.42±7.53 ^a (<i>p</i> = 0.00001)	>100
3c	>100	29.20±6.76 ^a (<i>p</i> = 0.00001)	107.80±1.11
3d	>100	51.72±8.91 ^a (<i>p</i> = 0.00002)	>100
3e	32.74±8.06	8.45±0.78 ^a (<i>p</i> = 0.000)	16.31±1.51 ^b (<i>p</i> = 0.002)

^a Различия значений IC₅₀ клеток Jurkat по сравнению с клетками HEK293 статистически достоверны (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Даннета)

^b Различия значений IC₅₀ клеток HepG2 по сравнению с клетками HEK293 статистически достоверны (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Даннета)

не оказывая цитотоксического эффекта на условно-нормальные клетки НЕК293 и клетки линии НерG2. Наиболее выраженное токсическое действие в отношении всех исследованных клеток установлено для соединения **3e** {этил-5-бензоил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат}, более чувствительной оказалась линия Jurkat. В целом результаты исследования цитотоксической активности 5-бензоилзамещенных производных гексагидропиримидина показали, что наибольшую чувствительность к данным соединениям проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat.

Реакция этилбензоилацетата (1) с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот 2a–e (общая методика). К раствору гидрохлорида эфира аминокислоты **2a–e** (5.2 ммоль) и $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5.2 ммоль) в ацетатном буфере (5 мл, pH 4.0) при перемешивании прибавляли 0.5 г (2.6 ммоль) этилбензоилацетата (**1**) и 33%-ный водный раствор формальдегида (39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с Kieselgel 60 (гексан–этилацетат, 10:0→7:3).

Этил-5-бензоил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3a). Получен из 0.73 г аминокислоты **2a**. Выход 0.46 г (41%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.10 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.18–1.23 м (6H, CH_3), 3.32–3.41 м (4H, NCH_2), 3.42–3.50 м (4H, NCH_2), 3.58 д [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$, J 10.1 Гц], 3.66 д [1H, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$, J 10.1 Гц], 4.04–4.11 м (4H, OCH_2), 4.15 к (2H, OCH_2 , J 7.2 Гц), 7.35–7.40 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-m}$], 7.46–7.51 м [1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-n}$], 7.74–7.78 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-o}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.76, 14.15 (Me), 55.62, 55.82 (NCH_2 , NCH_2CO_2), 57.54, 60.48 (OCH_2), 61.89 (OCH_2), 72.25 (NCH_2N), 128.24 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-o}$], 128.56 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-m}$], 132.49 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-n}$], 136.23 [$\text{C}(\text{Ph})\text{-изо}$], 170.41, 170.54 (CO_2), 196.21 (CO). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 60.21; Н 6.84; N 6.39. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 60.82; Н 6.96; N 6.45.

Этил-5-бензоил-1,3-бис(2-метокси-1-метил-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3b). Получен из 0.73 г аминокислоты **2b**. Выход 0.59 г (52%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –35.9 (c 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.09–1.15 м (3H, CH_2CH_3), 1.17–1.21 м (3H, CH_3), 1.26–1.29 м (3H, CH_3), 3.22–3.30 м [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}$], 3.35–3.44 м [4H, NCH_2 , $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$], 3.46–3.53 м [2H, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$, CH], 3.55–3.60 м (1H, CH), 3.57 с (3H, CH_3), 3.64 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 7.34–7.40 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-m}$], 7.45–7.50 м [1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-n}$], 7.73–7.78 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-o}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.84, 14.87 (CH_3), 51.49 (OCH_3), 52.17 (NCH_2), 52.99 (NCH_2), 58.04, 59.97 (CH), 61.96 (OCH_2), 69.05 (NCH_2N), 128.17 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-o}$], 128.37 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-m}$], 132.33 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-n}$], 136.60 [$\text{C}(\text{Ph})\text{-изо}$], 170.05, 172.93 (CO_2), 195.98 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 60.95; Н 6.93; N 6.46. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 60.82; Н 6.96; N 6.45.

Этил-5-бензоил-1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3c). Получен из 0.87 г аминокислоты **2c**. Выход 0.77 г (61%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –30.6 (c 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.77 д (3H, CH_3 , J 6.4 Гц), 0.79 д (3H, CH_3 , J 6.4 Гц), 0.82–0.88 м (9H, CH_3), 1.88–2.05 м [2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.08 д [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}$, J 11.8 Гц], 2.16–3.37 м [6H, $\text{NCH}_2^{(a)}$, $\text{NCH}_2^{(e)}$, NCH], 3.44 д [1H, $\text{NCH}_2^{(e)}$, J 11.8 Гц], 3.64, 3.65 с (6H, OCH_3), 4.10–4.18 м (2H, OCH_2), 7.34–7.40 м [3H, $\text{CH}(\text{Ph})$], 7.71–7.76 м [2H, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-o}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.84 (CH_2CH_3), 19.33, 19.46 (CH_3), 27.01, 27.07 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 50.85, 51.50 (OCH_3), 53.77, 54.68 (NCH_2), 58.62, 61.58 (OCH_2), 69.34 (NCH_2N), 72.51, 72.66 (NCH), 128.03, 128.23 [$\text{CH}(\text{Ph})$], 132.05 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-n}$], 135.80 [$\text{C}(\text{Ph})\text{-изоо}$], 169.82, 171.49 (CO_2), 194.75 (CO). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 491 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 64.05; Н 7.80; N 5.75. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63.65; Н 7.81; N 5.71.

Этил-5-бензоил-1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3d). Получен из 0.94 г аминокислоты **2d**. Выход 0.81 г (60%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –27.3 (c 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75–0.82 м (9H, CH_3), 0.83–0.89 м (6H, CH_3), 1.37–1.65 м (6H, CH , CH_2CH), 3.12 д [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}$, J 10.6 Гц], 3.19–3.43 м [6H, $\text{NCH}_2^{(e)}$, $\text{NCH}_2^{(a)}$, NCH_2N ,

NCH], 3.53 д [1H, NCH₂^(e)], *J* 11.7 Гц], 3.64, 3.66 с (6H, OCH₃), 4.13–4.21 м (2H, OCH₂), 7.31–7.55 м [3H, CH(Ph)], 7.71–7.87 м [2H, CH(Ph)-*o*]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.85 (CH₂CCH₃), 21.65, 22.07 (CH₃), 24.52, 24.59 [C(CH₃)₂], 37.79, 37.87 (CCH₂CH), 51.11, 51.29 (OCH₃), 52.77, 52.91 (NCH₂), 58.60, 61.58 (OCH₂), 63.49, 63.51 (NCH), 68.65 (NCH₂N), 128.00, 128.17 [CH(Ph)], 131.93 [CH(Ph)-*n*], 137.50 [C(Ph)-*изо*], 169.87, 172.56 (CO₂), 195.01 (CO). Масс-спектр (ХИАД), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 519 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 65.31; Н 8.16; N 5.44. C₂₈H₄₂N₂O₇. Вычислено, %: С 64.84; Н 8.16; N 5.40.

Этил-5-бензоил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3e). Получен из 1.28 г аминокислоты **2e**. Выход 0.9 г (54%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.06–1.11 м (6H, CH₃), 1.15 м (3H, CH₃), 2.70–3.00 м [5H, CH₂Ar, NCH₂^(a)], 3.07 д [1H, NCH₂^(e)], *J* 11.8 Гц], 3.23 д [1H, NCH₂^(a)], *J* 11.8 Гц], 3.32–3.37 м [1H, NCH₂^(a)N], 3.39–3.45 м [3H, NCH, NCH₂^(e)], 3.59–3.62 м [1H, NCH₂^(e)N], 3.92–4.42 м (6H, OCH₂), 6.62–6.71 м [4H, CH(Ar)-*м*], 6.89–6.97 м [4H, CH(Ar)-*o*], 7.39–7.52 м [3H, CH(Ph)], 7.65–7.69 м [2H, CH(Ph)-*o*]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.94, 13.40 (CH₃), 34.24, 34.28 (CH₂Ar), 53.09, 54.58 (NCH₂), 58.54, 60.05, 61.73 (OCH₂), 67.51, 67.65 (NCH), 69.52 (NCH₂N), 114.78 [CH(Ar)-*м*], 127.61, 127.85, 128.38, 129.96, 131.77 [CH(Ar), CH(Ph)], 128.32 [C(Ar)-*изо*], 137.47 [C(Ph)-*изо*], 155.66 [C(Ar)-*н*], 169.78, 171.14, 171.20 (CO₂), 197.39 (CO). Масс-спектр (ХИАД), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 647 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 67.15; Н 6.45; N 4.35. C₃₆H₄₂N₂O₉. Вычислено, %: С 66.86; Н 6.55; N 4.33.

Цитотоксическую активность синтезированных соединений определяли *in vitro* с помощью витального красителя PrestoBlue, согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Клетки линии НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека) и НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) помещали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды DMEM (ПанЭко, Россия), клетки линии Т-лимфоцитарной лейкемии Jurkat – в среде RPMI (ПанЭко, Россия) в присутствии 10% FBS (Gibco, США), 2 мМ L-глутамин (ПанЭко, Россия), 50 мкг/мл гентамицин (Биолот, Россия). После 24 ч культивирования в каждую лунку вно-

сили исследуемые соединения в концентрациях 1, 10, 100 мкМ (в 0.1 % ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂. По окончании инкубации к клеткам добавляли реагент PrestoBlue в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Детекцию флуоресценции проводили, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire Multimode Plate Readers (Perkin Elmer, США). Расчет значений IC₅₀ (концентрация вещества, при которой наблюдается 50% ингибирование жизнеспособности клеток) определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prizm v.5.02 (GraphPad Software Inc., США).

Статистический анализ проводили с помощью стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.1 (StatSoft. Inc.). Данные представлены в виде среднего значения 3-х измерений для каждой концентрации ± стандартная ошибка среднего, по отношению к значениям контроля (0.1% ДМСО), принятого за 100%.

Для выявления значимости различий применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Даннета. Уровень достоверности различий считали значимым при *p* < 0.05.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (США) (500 МГц для ядер ¹H, 125 МГц для ядер ¹³C) в CDCl₃ или CD₃OD (для **3e**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC-MS-2010EV Shimadzu (Япония) (ионизация электрораспылением). Элементный анализ соединений проведен на СНNS-анализаторе EuroEA-3000 (НЕКАtech GmbH, Германия). ТСХ анализ проведен на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А ООО «ИМИД», г. Краснодар (элюент гексан–AcOEt, 7:3). Препаративное разделение осуществлено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70–230 меш) (Германия). Коммерчески доступные гидрохлориды эфиров аминокислот и этилбензоилацетат «Aldrich» использованы без дополнительной очистки.

ВЫВОДЫ

Синтезирована серия новых 5-бензоилзамещенных производных гексагидропиримидина на

основе этилбензоилацетата, формальдегида и эфиров природных аминокислот. Оценка цитотоксической активности *in vitro* с использованием точных линий нормального (НЕК293) и опухолевого (Jurkat, HepG2) происхождения показала, что большую чувствительность к 5-бензоилзамещенным производным гексагидропиримидина проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat. Наиболее выраженное токсическое действие в отношении всех исследованных клеток проявляет соединение **3e**, при этом более чувствительной оказалась линия Jurkat.

БЛАГОДАРНОСТИ

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 проекта № АААА-А20-120012090031-3 государственного задания Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siddiqui A.Q., Merson-Davies L., Cullis P.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1999**, 3243–3252. doi 10.1039/A903293B
- Liu S.-W., Jin J., Chen C., Liu J.-M., Li J.-Y., Wang F.-F., Jiang Z.-K., Hu J.-H., Gao Z.-X., Yao F., You X.-F., Si S.-Y., Sun C.-H. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 281–284. doi 10.1038/ja.2012.118
- 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**, *26*, 900–908. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
- Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *211*, 94–99. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.04.011
- Janati F., Heravi M., Mirshokraie A. *J. Chem.* **2013**, ID 214617, 1–5. doi 10.1155/2013/214617
- Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5636–5640. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
- De Haro Garcia T., Lowe M. A., MacCoss M., Zhu Zh. Междунар. заявка WO 2020 229427, **2020**.
- Hwang J.Y., Kim H.-Y., Jo S., Park E., Choi J., Kong S., Park D.-S., Heo J.M., Lee J.S., Ko Y., Choi I., Cechetto J., Kim J., Lee J., No Z., Windisch M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 315–325. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.055
- Sapozhnikova T.A., Borisevich S.S., Kireeva D.R., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Gibadullina N.N., Zarudii F.S., Khursan S.L. *Behav. Brain Res.* **2019**, *373*, 112109. doi 10.1016/j.bbr.2019.112109
- Liang D., Xiao W.-J., Chen J.-R. *Synthesis.* **2020**, *52*, 2469–2482. doi 10.1055/s-0040-1707160
- Pradipta A.R., Tsutsui A., Latypova L., Chulakova D., Smirnov I., Kurbangalieva A., Tanaka K. *BioNanoSci.* **2016**, *6*, 364–367. doi 10.1007/s12668-016-0236-7
- Mukhopadhyay C., Rana S., Butcher R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4153–4157. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.144
- Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Arkivoc.* **2017**, *iv*, 222–235. doi 10.3998/ark.5550190.p010.003
- Киреева Д.Р., Камалова А.И. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1557–1563. doi 10.31857/S0514749220100109
- Saleh A., Morton M., D'Angelo J. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2715–2723. doi 10.1080/00397911.2014.916302

Synthesis and Cytotoxic Activity of 5-Benzoyl-substituted Hexahydropyrimidine Derivatives

D. R. Kireeva^{a, *}, Z. R. Zileeva^b, D. V. Ishmetova^b, and V. A. Dokichev^a

^a *Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: hetcom@anrb.ru*

^b *Institute of Biochemistry and Genetics Ufa Science Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

Received March 2, 2021; revised March 13, 2021; accepted March 16, 2021

The reaction of ethyl benzoyl acetate with formaldehyde and natural amino acid ester hydrochlorides in acetate buffer (AcONa–AcOH, pH 4) at room temperature gave new 5-benzoyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives in 41–61% yields. In vitro cytotoxic properties of hexahydropyrimidines on conditionally normal cell line (HEK293) and tumor cell lines (Jurkat, HepG2) were studied. The most sensitive to the effect of hexahydropyrimidines were T-lymphoblastic leukemia Jurkat cells. Ethyl 5-benzoyl-1,3-bis[2-ethoxy-1-(4-hydroxybenzyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrimidine-5-carboxylate showed the most pronounced cytotoxic activity against all studied cell lines

Keywords: hexahydropyrimidine, ethyl benzoylacetate, amino acid, multicomponent reactions, Mannich type reaction, cytotoxic activity