— химия —

УДК 547.254.6 : 547.313 : 547.315.1 : 542.97

Посвящается юбилею члена-корреспондента РАН Альберта Львовича Лапидуса

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ *IN VITRO* ЙОД-δ-ЛАКТОНОВ 5*Z*,9*Z*-ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. Э. Х. Макарова^{1,*}, И. В. Ишбулатов¹, А. А. Макаров¹, Л. У. Джемилева², член-корреспондент РАН У. М. Джемилев², В. А. Дьяконов²

Поступило 23.05.2023 г. После доработки 30.06.2023 г. Принято к публикации 06.07.2023 г.

Синтезирован ранее неописанный фенил-замещенный йод- δ -лактон 11-фенилундека-5Z,9Z-диеновой кислоты с применением на ключевой стадии реакции Ті-катализируемого межмолекулярного *кросс*-цикломагнирования ароматического 1,2-диена с О-содержащим алленом с выходом 94%. Изучена цитотоксическая активность *in vitro* полученных алкил- и фенил-замещенных йод- δ -лактонов 5Z,9Z-диеновой кислот по отношению к клеточным линиям Jurkat, K562, U937, HL60, HEK293, а также исследовано влияние на клеточный цикл и способность индуцировать апоптоз с помощью проточной цитофлуориметрии.

Ключевые слова: кросс-цикломагнирование, 1,2-диены, йод- δ -лактоны, Cp_2TiCl_2 , цитотоксическая активность, аппотоз, Jurkat, K562, U937, HL60, HEK293

DOI: 10.31857/S2686953523600277, EDN: UWUBSS

Йодсодержащие соединения, имеющие в своей структуре ковалентную связь углерод-йод, являющиеся вторичными метаболитами, содержатся в большом числе различных видов микроорганизмов, водорослей, морских беспозвоночных [1, 2]. На сегодняшний день известно более 100 содержащих йод биологически активных соединений. Производные тирозина, такие как дакарамин [3], йодоционин [4], геодиамолиды А, D, H, G [5], проявляют цитотоксическую активность. Доликулид, цитотоксический циклодепсипептид смешанного пептидно-поликетидного биогенеза, оказывает мощное ингибирующее действие на рост клеток HeLa-S₃ [6]. Йодовулоны I–IV показали хорошую антипролиферативную и цитотоксическую активность [7], тасигалогениды А и В йодированные дитерпены, выделенные из морских цианобактерий Symploca, — обладают противовоспалительным свойством [8], турботоксин А ингибирует ацетилхолинэстеразу [9], ацетиленовые кислоты с двумя атомами йода, выделенные

Калихеамицины, противоопухолевые антибиотики, проявляют высокую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий *in vitro* [11, 12]. Калихемицин- γ_1^1 является одним из наиболее сильнодействующих известных противоопухолевых препаратов [13, 14].

Йодлипиды были обнаружены в начале пятидесятых годов прошлого века при исследовании включения радиоактивного йода, их физиологическая роль была неизвестна. Однако была выдвинута гипотеза, что эти вещества участвуют в ауторегуляции щитовидной железы [15]. Особого внимания заслуживает биосинтезируемый в шитовидной железе б-лактон 6-йод-5-гидрокси-8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (йод- δ -лактон) (рис. 1). J.M. Boeynaems впервые описал синтез йод-δ-лактона *in vitro* в срезах щитовидной железы крыс путем инкубации арахидоновой кислоты с лактопероксидазой и Н₂О₂ [16]. Этот лактон позже был идентифицирован в исследованиях ex vivo в фолликулах щитовидной железы свиньи, а также в экспериментах in vivo на ткани щитовидной железы человека, полученной от пациентов, принимавших высокие дозы йода [15]. Йод-б-

из морских губок Suberites mammilaris и Suberites japonicus, проявляют противовоспалительную активность [10] (рис. 1).

¹Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, 450075 Уфа, Россия

²Институт органической химии им. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

^{*}E-mail: makarovaelina87@gmail.com

$$Me_2N$$
 — NMe_2 — NMe

Рис. 1. Некоторые примеры биологически активных йодсодержащих соединений.

лактон арахидоновой кислоты проявляет противоопухолевую активность, антипролиферативное действие, индуцирует апоптоз в тканях щитовидной, молочной и предстательной желез, клетках толстого кишечника и нервной системы млекопитающих [17–20]. Так же было показано, что йод- δ -лактон, полученный из эйкозапентаеновой кислоты, более активен в подавлении роста опухолевых клеток, чем йод- δ -лактон арахидоновой кислоты [15].

Разработка новых эффективных подходов к стереоселективному синтезу йод-δ-лактонов различной структуры и исследование их биологической активности представляют большой интерес для создания новых противоопухолевых препаратов.

В работах [21—25] показано, что алифатические и ароматические 1,2-диены вступают в реакции Ті-катализируемого перекрестного межмолекулярного цикломагнирования с О-содержащими 1,2-диенами с образованием после гидролиза несимметричных функционально-замещенных 1Z,5Z-диенов с высокой стерео- и региоселективностью, окисление которых приводит к природным и синтетическим nZ,(n+4)Z-диеновым кислотам.

Алифатические 4Z-ненасыщенные йод- δ -лактоны **6a**—**d** были синтезированы в работе [26] внутримолекулярной циклизацией 5Z,9Z-диеновых кислот **5a**—**d**, полученных кросс-цикломагнированием алкилзамещенных 1,2-диенов **1a**—**d** и О-содержащего 1,2-диена **2** с помощью EtMgBr в присутствии Cp₂TiCl₂ (5 мол. %) под действием молекулярного йода в присутствии 2,4,6-триметилпиридина (CH₂Cl₂, 0°C, 14 ч) [27] с выходами 92—96% (схема 1).

В развитие этих исследований в рамках данной работы нами была поставлена задача изучить

противоопухолевую активность ранее полученных алкильных йод- δ -лактонов **6a**—**d** и нового синтезированного йод- δ -лактона (5Z,9Z)-11-фенилундека-5,9-диеновой кислоты **11**.

Учитывая высокий биомедицинский потенциал ранее синтезированной 11-фенилундека-5Z,9Z-диеновой кислоты, которая проявляет высокую противоопухолевую активность, а также двойственную ингибирующую активность по отношению к человеческим топоизомеразам I и II [22, 23], мы решили осуществить синтез йод-δ-(5Z,9Z)-11-фенилундека-5,9-диеновой лактона Межмолекулярным перекрестным кислоты. цикломагнированием 2-(гепта-5,6-диен-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пирана **2** и бута-2,3-диен-1илбензола 7 с помощью EtMgBr в присутствии активированного Mg и катализатора Cp₂TiCl₂ в условиях (2:7: EtMgBr: Mg: [Ti] = 10:11:40:30: : 0.5, Et₂O, 20–22°C, 6 ч) получили после кислотного гидролиза реакционной массы $2-\{[(5Z,9Z)-$ 11-фенилундека-5,9-диен-1-ил]окси}тетрагидро-2*H*-пиран **9** с выходом 89% (схема 2). Окисление последнего реагентом Джонса дает (5Z,9Z)-11фенилундека-5,9-диеновую кислоту 10 с выходом 62%. Реакцией йодлактонизации [27] кислоты 10 под действием молекулярного йода в присутствии 2,4,6-триметилпиридина (CH_2Cl_2 , 0°C, 14 ч) получили (Z)-6-(1-йод-6-фенилгекс-4-ен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-он **11** с выходом 94%.

Синтезированные алкил- **6a**—**d** и фенил-замещенные **11** йод-δ-лактоны были наработаны и переданы на первичный биоскриннинг по исследованию цитотоксической активности в отношении клеточных линий опухолевого (Jurkat, K562, U937, HL60) и условно нормального (НЕК293) происхождения, результаты этих исследований приведены в табл. 1.

Схема 1. Синтез алкилзамещенных йод- δ -лактонов **6а**–**d** [26, 27].

Схема 2. Синтез фенил-замещенного йод-б-лактона 11.

Данные клеточные линии (суспензионные культуры гемопоэтического ростка) выбраны неслучайно, поскольку большинство исследований биологической активности исследуемых соединений производилось методом проточной цитометрии, а наиболее подходящими в плане клеточного анализа являются именно суспензионные культуры.

Ожидаемо, наибольшую цитотоксическую активность ко всем исследуемым клеточным линиям проявил фенил-замещенный йод-δ-лактон 11. Из числа алкил-замещенных йод-δ-лактонов 6a—d

наилучшие результаты показало соединение **6a**, содержащее наименьшее число углеродных атомов в боковой цепи. Следует отметить, что в ряду исследуемых алкил-замещенных соединений наблюдалось уменьшение цитотоксического эффекта с ростом углеводородной цепи заместителя.

Наиболее активным соединением, способным индуцировать апоптоз в опухолевой линии Jurkat, оказалось соединение **6a**. При исследовании апоптозиндуцирующей активности йод- δ -лактона **6a** наиболее высокий процент клеток в стадии раннего апоптоза в культуре клеток Jurkat наблю-

Йодлактон	Клеточная линия ^а					
	Jurkat	K562	U937	HL60	HEK293	Индекс селективности
	Цитотоксическая активность ${ m IC}_{50}$, мкМ]
6a	0.112 ± 0.011	0.132 ± 0.015	0.104 ± 0.012	0.094 ± 0.014	0.276 ± 0.019	0.094-0.276
6b	0.123 ± 0.014	0.161 ± 0.024	0.117 ± 0.024	0.102 ± 0.017	0.292 ± 0.014	0.102-0.292
6c	0.158 ± 0.021	0.173 ± 0.019	0.148 ± 0.018	0.141 ± 0.022	0.301 ± 0.018	0.141-0.301
6d	0.249 ± 0.024	0.257 ± 0.017	0.227 ± 0.022	0.212 ± 0.023	0.379 ± 0.027	0.212-0.397
11	0.052 ± 0.009	0.076 ± 0.012	0.054 ± 0.010	0.047 ± 0.004	0.129 ± 0.018	0.047-0.129

Таблица 1. Цитотоксическая активность *in vitro* синтезированных алкил- (6a-d) и фенил- (11) замещенных йод- δ -лактонов по отношению к клеточным линиям

дался при концентрации 0.2 мкМ и составил 45.52% и в стадии позднего апоптоза — 32.41% (рис. 26—е). В целом, исходя из структуры соединения **6a** (наименьшее число углеродных атомов в боковой цепи из всех синтезированных йод-δлактонов), наиболее вероятно, что апоптозиндущирующая активность соединения зависит от длины углеводородного хвоста молекулы — чем длиннее цепь, тем менее выражен апоптозиндущирующий и цитотоксический эффект.

Результаты проточной цитометрии показали, что наибольшая по численности популяция гиподиплоидных клеток наблюдается при концентрации исследуемого йод- δ -лактона 6a - 0.025 мкМ (рис. 3д,е), что, вероятно, свидетельствует о различном влиянии концентраций соединения ба на кинетику клеточного цикла - высокие концентрации (0.2, 0.1 и 0.05 мкМ) вызывали выраженное увеличение S-фазы с достаточно умеренной по численности популяции клеток в стадии sub-G0, тогда как достаточно невысокая концентрации соединения вызывает резкое увеличение клеток с поврежденным ДНК. Это может свидетельствовать о неоднозначном действии данного соединения на процессы апоптоза, и, вероятно, селективном действии на внутриклеточные таргеты.

Таким образом, получен ранее не описанный фенил-замещенный йод- δ -лактон 11-фенилунде-ка-5Z,9Z-диеновой кислоты с выходом 94% с применением на ключевой стадии реакции Ті-ка-тализируемого межмолекулярного кросс-цикломагнирования (реакция Джемилева) ароматического 1,2-диена с О-содержащим алленом. Показано, что алкил- и фенил-замещенные йод- δ -лактоны 5Z,9Z-диеновых кислот обладают достаточно высокой цитотоксичностью по отношению к опухолевым линиям Jurkat, K562, U937, HL60 и выраженной способностью индуцировать апоптоз в клетках Jurkat.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты из каталогов Acros и Aldrich. Диэтиловый эфир абсолютизировали кипячением нал металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен перегоняли над P_2O_5 . Исходные 1,2-диены **1** и **2** получены по известной метолике [28]. Пролукты реакции анализировали на хроматографе Carlo Erba (стеклянная капиллярная колонка Ultra-1 (Hewlett Packard) $25 \text{ м} \times 0.2 \text{ мм}$, пламенно-ионизационный детектор, рабочая температура 50—170°C, газ-носитель гелий). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе MaXis Impact (Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (ТОГ) с ионизацией электрораспылением (ESI). Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц на ядрах ¹³С и 400.13 МГц на ядрах 1 Н). При съемке спектров 1 Н и 13 С ЯМР в качестве внутреннего стандарта использовали SiMe₄ и CDCl₃ соответственно. Тонкослойную хроматографию (TCX) проводили на пластинах Silufol UV-254 в системе EtOAc-петролейный эфир, 1:5. Все полученные экспериментальные данные для соединений **4a-d**, **5a-d**, **6a-d**, **9** и **10** хорошо согласуются с ранее описанными спектральными параметрами ¹H и ¹³C ЯМР для идентичных по структуре соединений [22, 23, 26].

(Z)-6-(1-йод-6-фенилгекс-4-ен-1-ил) тетрагид-ро-2H-пиран-2-он **11**. Йодлактонизацию проводили по методике, описанной в [27]. К охлажденному до 0° С раствору кислоты **10** (0.4 ммоль) и 2,4,6-триметилпиридина в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли I_2 0.19 г (0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 0° С. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали 5% водным раствором $Na_2S_2O_3$. Продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 , экстракт сушили над $MgSO_4$, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на

^а Линии раковых клеток человека: Jurkat (Т-клеточный лейкоз), K562 (хронический миелоидный лейкоз), U937 (миелоидный лейкоз), HL-60 (промиелоцитарный лейкоз); условно-нормальные клетки: HEK293 (клетки эмбриональной почки человека).

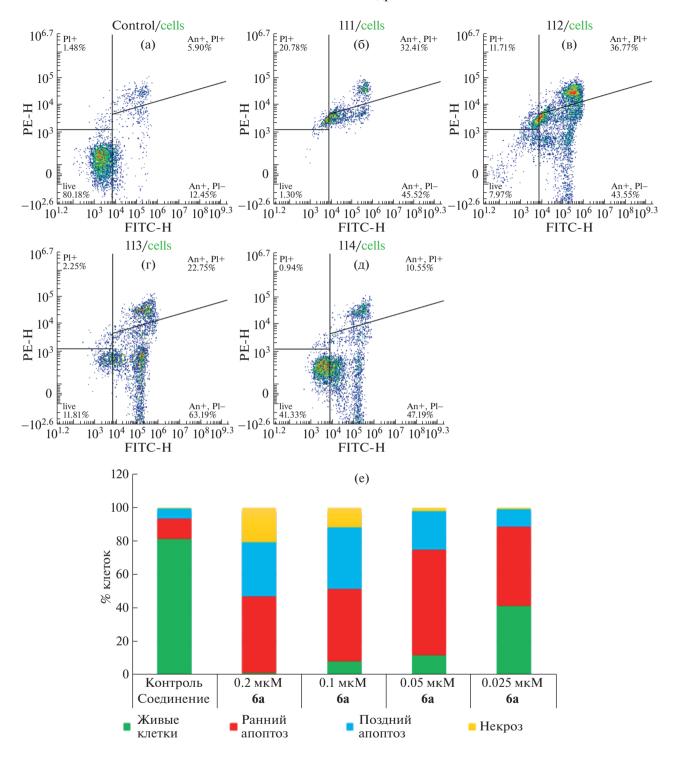


Рис. 2. Анализ индукции апоптоза в клетках линии Jurkat после экспозиции йод- δ -лактона **6a** в различных концентрациях. Контрольный образец без обработки **6a** (а); концентрация **6a**: 0.2 мкМ (б), 0.1 мкМ (в), 0.05 мкМ (г), 0.025 мкл (д); гистограмма фаз апоптоза в клетках линии Jurkat, обработанных йод- δ -лактоном **6a** (е). Клетки обработаны йод- δ -лактоном **6a** различной концентрации и окрашенные annexineV/7AAD. Время инкубации йод- δ -лактона **6a** с клетками — 24 ч.

колонке (SiO₂, элюент — петролейный эфир— EtOAc, 80 : 1). Выход 94%. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. д., J, Γ ц): 1.28—1.30 (м, 4H), 1.79—2.18 (м, 4H), 2.32–2.67 (M, 2H), 3.48 (μ , 2H), 4.02–4.06 (M, 1H), 4.15–4.19 (M, 1H), 5.44–5.71 (M, 2H), 7.20–7.33 (M, 5H). 13 C SMP (CDCl₃, δ , M. μ .): 18.38, 27.19, 27.24,

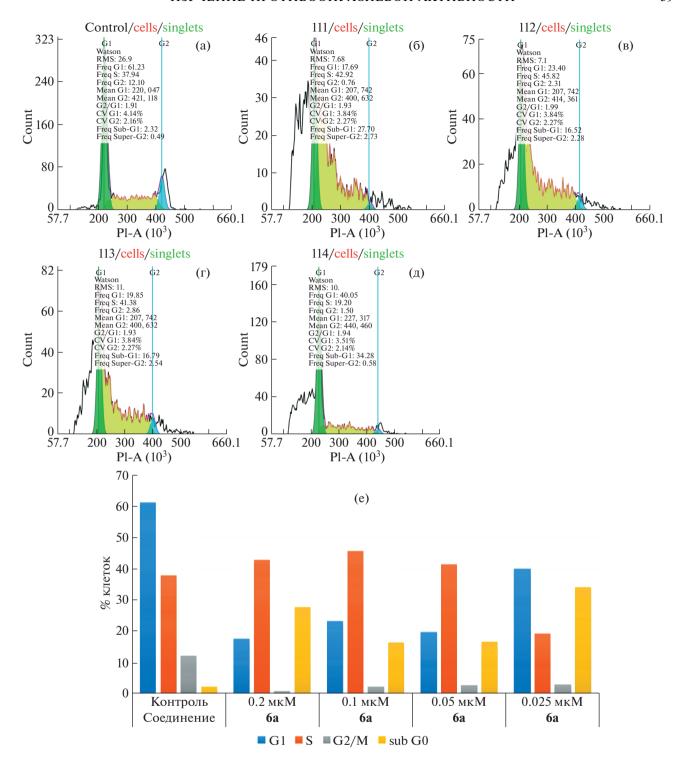


Рис. 3. Цитофлуориметрический анализ фаз клеточного цикла (а—е) в клетках опухолевой клеточной линии Jurkat под воздействием йод- δ -лактона **6a**. Контрольный образец без обработки **6a** (а); концентрация **6a**: 0.2 мкМ (б), 0.1 мкМ (в), 0.05 мкМ (г), 0.025 мкМ (д); гистограмма фаз клеточного цикла в клетках линии Jurkat, обработанных йод- δ -лактоном **6a** (е). Клетки обработаны йод- δ -лактоном **6a** различной концентрации и окрашены PI. Время инкубации йод- δ -лактона **6a** с клетками — 24 ч.

29.53, 33.71, 35.56, 37.64, 82.27, 125.98, 128.23, 128.35, 128.49, 130.18, 140.81, 170.57. HRMS (ESITOF), m/z: [M + Na]⁺ 407.0540; вычислено для $C_{17}H_{21}IO_2$: 384.0586.

Для биологических исследований использовали клеточные линии опухолевого происхождения Jurkat (Т-клеточный лейкоз), K562 (хронический миелогенный лейкоз), U937 (миелоидный лейкоз)

и HL60 (острый промиелоцитарный лейкоз), а также условно-нормальные клетки НЕК293 (получены из коллекций культур HPA (Salisbury, UK) и культивированы в соответствии со стандартными протоколами. Все клеточные линии были протестированы на микоплазму. Клетки суспензионных культур поддерживали в среде RPMI 1640 (Gibco, Billings, MT, USA) с добавлением 4 мкМ глутамина (Sigma), 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, Sigma) и 100 единиц пенициллинастрептомицина на 1 мл (Sigma) при 37°C и 5% СО₂. Для адгезионной культуры НЕК293 использовали питательную среду DMEM (Gibco, Billings, MT, USA) с добавлением 4 мкМ глутамина (Sigma), 10% FBS (Sigma) и 100 единиц пенициллина-стрептомицина на 1 мл (Sigma) при 37°C и 5% СО₂. Клетки пересевали с интервалом 2—3 дня.

Перед экспериментом клетки высевали в 24-луночные микропланшеты по 5 × 104 клеток на лунку и инкубировали в течение ночи. Клетки Jurkat, K562, U937, HL60 пересевали с интервалом 2 сут с плотностью высева 1 × 105 клеток на 24-луночные планшеты в RPMI с 10% FBS. Клетки HEK293 также рассевали в 24-луночные планшеты.

Жизнеспособность клеток оценивали путем окрашивания клеток 7-аминоактиномицином D (7-AAD) (Biolegend, США). После инкубации с тестируемым соединением клетки собирали, дважды промывали PBS (фосфатно-солевой буфер, Sigma) и центрифугировали при 380 g в течение 6 мин. Осадок клеток ресуспендировали в 200 мкл буфера для окрашивания методом проточной цитометрии (PBS — натрий-фосфатный буфер без Ca²+ и Mg²+, 2.5% FBS) и окрашивали 6 мкл раствора 7-AAD в темноте при 37°С в течение 20 мин. Образцы немедленно анализировали на проточном цитометре NovoCyte Penteon (ACEA, США).

После 24-часовой инкубации с тестируемыми соединениями клетки Jurkat собирали, промывали один-два раза PBS и центрифугировали при 450 g в течение 5 мин. Затем клетки переносили в 24-луночные микропланшеты по 1 × 106 клеток на лунку и центрифугировали при 450 g в течение 5 мин. После этого клетки фиксировали 70% холодным этанолом при 0°C в течение 24 ч. Затем клетки ресуспендировали в 200 мкл буфера для окрашивания методом проточной цитометрии (PBS без Ca^{2+} и Mg^{2+} , 2.5% FBS). Затем клетки отмывали от этанольного буфера и инкубировали с 250 мкл реагента для детекции клеточного цикла (Millipore) при 22°С в течение 40 мин. Подготовленные образцы анализировали на проточном цитометре NovoCyte Penteon (ACEA, США).

Индукцию апоптоза изучали известным методом [25] с использованием проточной цитометрии. Клетки окрашивали аннексином V и 7-аминоактиномицином D после инкубации в течение

24 ч. Клетки собирали, дважды промывали PBS и центрифугировали при 400 g в течение 5 мин. Осадок клеток ресуспендировали в 200 мкл буфера для окрашивания проточной цитометрии (PBS без Ca²⁺ и Mg²⁺, 2.5% FBS). Затем к клеткам добавляли 200 мкл реагента Guava Nexin (Millipore, США) в 200 мкл фосфатно-солевого буфера и инкубировали в темноте при 37°C 20 мин. В конце инкубации клетки анализировали на системе проточной цитометрии NovoCyte Penteon Flow Cytometer (ACEA, США).

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования синтезированных соединений выполнены с использованием оборудования ЦКП «Агидель» Института нефтехимии и катализа РАН. Исследования противораковой активности синтезированных соединений проведены в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-23-00059).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе исследования на человеке или животных не проводились.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной работы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wang L., Zhou X., Fredimoses M., Liao S., Liu Y. // RSC Adv. 2014. V. 4. № 101. P. 57350–57376. https://doi.org/10.1039/c4ra09833a
- Dembitsky V.M. // Nat. Prod. Commun. 2006. V. 1. № 2. P. 139–175. https://doi.org/10.1177/1934578x0600100210
- 3. Kyeremeh K., Acquah K.S., Appiah-Opong R., Deng M., Jaspars H. // J. Chem. Applications. 2014. V. 1. № 1. P. 1–4.
- Aiello A., Fattorusso E., Imperatore C., Menna M., Müller W. // Mar. Drugs. 2010. V. 8. № 2. P. 285–291. https://doi.org/10.3390/md8020285
- 5. *Andavan G.S.B.*, *Lemmens-Gruber R.* // Mar. Drugs. 2010. V. 8. № 3. P. 810–834. https://doi.org/10.3390/md8030810
- 6. *Hiroyuki I., Hiroki S., Hideo,K., Kiyoyuki Y.* // Tetrahedron. 1994. V. 50. № 45. P. 12853—12882. https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)81206-0
- 7. *Shen Y.-C., Cheng Y.-B., Lin Y.-C., Guh J.-H., Teng C.-M., Ko C.-L.* // J. Nat. Prod. 2004. V. 67. № 4. P. 542–546. https://doi.org/10.1021/np030435a

- 8. Williams P.G., Yoshida W.Y., Moore R.E., Paul V.J. // Org. Lett. 2003. V. 5. P. 4167—4170. https://doi.org/10.1021/ol035620u
- 9. *Kigoshi H., Kanematsu K., Yokota K., Uemura D.* // Tetrahedron. 2000. V. 56. № 46. P. 9063–9070. https://doi.org/10.1016/s0040-4020(00)00759-6
- Hwang B.S., Lee K., Yang C., Jeong E.J., Rho J.-R. // J. Nat. Prod. 2013. V. 76. № 12. P. 2355–2359. https://doi.org/10.1021/np400793r
- 11. Maiese W.M., Lechevalier M.P., Lechevalier H.A., Korshalla J., Kuck N., Fantini A., Wildey M.J., Thomas J., Greenstein M. // J. Antibiot. 1989. V. 42. P. 558–563.
- 12. *Zhao B., Konno S., Wu J.M., Oronsky A.L.* // Cancer Lett. 1990. V. 50. № 2. P. 141–147. https://doi.org/10.1016/0304-3835(90)90244-r
- 13. *Nicolaou K.C.*, *Hale C.R.H.*, *Nilewski C.* // Chem. Rec. 2012 V. 12. № 4. P. 407–441. https://doi.org/10.1002/tcr.201200005
- 14. *Ricart A.D.* // Clin. Cancer Res. 2011. V. 17. № 20. P. 6417–6427. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0486
- 15. *Gartner R., Rank P., Ander B.* // Hormones. 2010. V. 9. № 1. P. 60–66.
- Boeynaems J.M., Hubbard W.C. // J. Biol. Chem. 1980.
 V. 255. P. 9001–9004. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)70513-4
- 17. Thomasz L., Oglio R., Salvarredi L., Perona M., Rossich L., Copelli S., Pisarev M., Juvenal G. // Mol. Cell Endocrinol. 2018. V. 470. P. 115–126. https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.004
- Nava-Villalba M., Nucez-Anita R.E., Bontempo A., Aceves C. // Mol. Cancer. 2015. V. 14. P. 168. https://doi.org/10.1186/s12943-015-0436-8
- 19. *Arroyo-Helguera O., Rojas E., Delgado G., Aceves C. //* Endocr. Relat. Cancer. 2008. V. 15. P. 1003—1011. https://doi.org/10.1677/ERC-08-0125

- Aceves C., Mendieta I., Anguiano B., Delgado-Gonzalez E. // J. Mol. Sci. 2021. V. 22. P. 1228. https://doi.org/10.3390/ijms22031228
- 21. *D'yakonov V.A.*, *Makarov A.A.*, *Dzhemileva L.U.*, *Makarova E.Kh.*, *Khusnutdinova E.K.*, *Dzhemilev U.M.* // Chem. Commun. 2013. V. 49. P. 8401—8403. https://doi.org/10.1039/C3CC44926B
- 22. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyu-kova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. V. 25. № 11. P. 2405—2408. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.011
- 23. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. // Curr. Cancer Drug Targets. 2015. V. 15. № 6. P. 504–510. https://doi.org/10.2174/1568009615666150506093155
- 24. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Mulyukova A.R., Baev D.S., Khusnutdinova E.K., Tolstikova T.G., Dzhemilev U.M. // Med. Chem. Res. 2016. V. 25. № 1. P. 30–39. https://doi.org/10.1007/s00044-015-1446-1
- 25. D'yakonov V.A., Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Makarova E.Kh., Ramazanov I.R., Dzhemilev U.M. // Cancers. 2021. V. 13. № 8. P. 1808. https://doi.org/10.3390/cancers13081808
- 26. *Maκarov A.A., Ishbulatov I.V., Makarova E.Kh., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M.* // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. № 12. P. 1954–1958. https://doi.org/10.1134/S1070428022120259
- Tyagi R., Shimpukade B., Blattermann S., Kostenisb E., Ulven T. // Med. Chem. Commun. 2012. V. 3. P. 195– 198. https://doi.org/10.1039/C1MD00231G
- 28. *Kuang J., Ma S.* // J. Org. Chem. 2009. V. 74. P. 1763. https://doi.org/10.1021/jo802391x

STUDYING ANTITUMOR ACTIVITY *IN VITRO* IODO- δ -LACTONES 5Z,9Z-DIENOIC ACID

E. Kh. Makarova^{a,#}, I. V. Ishbulatov^a, A. A. Makarov^a, L. U. Dzhemileva^b, Corresponding Member of the RAS U. M. Dzhemilev^b, and V. A. D'yakonov^b

^aInstitute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, 450075 Ufa, Russian Federation

^bN.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation [#]E-mail: makarovaelina87@gmail.com

A previously undescribed phenyl-substituted iodo- δ -lactone of 11-phenylundeca-5Z,9Z-dienoic acid was synthesized using the Ti-catalyzed intermolecular *cross*-cyclomagnesiation of an aromatic 1,2-diene with an O-containing allene at the key stage in a 94% yield. The *in vitro* cytotoxic activity of the obtained alkyl- and phenyl-substituted iodo- δ -lactones 5Z,9Z-dienoic acids was studied in relation to the cell lines Jurkat, K562, U937, HL60, Hek293, and the effect on the cell cycle and the ability to induce apoptosis with using flow cytometry.

Keywords: cross-cyclomagnesiation, 1,2-dienes, iodo-δ-lactones, Cp_2TiCl_2 , cytotoxic activity, apoptosis, Jurkat, K562, U937, HL60, Hek293