

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Ишбулатов Идель Вакилевич

Каталитическое гомо- и кросс-цикломагнирование функционально
замещенных 1,2-диенов в синтезе бис-гидроксифуранов, иодлактонов и
изучение их противоопухолевой активности.

Направление 04.06.01 – Химические науки

Профиль подготовки Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД (АВТОРЕФЕРАТ)

Уфа 2024

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель: – Макаров Алексей Александрович
кандидат химических наук

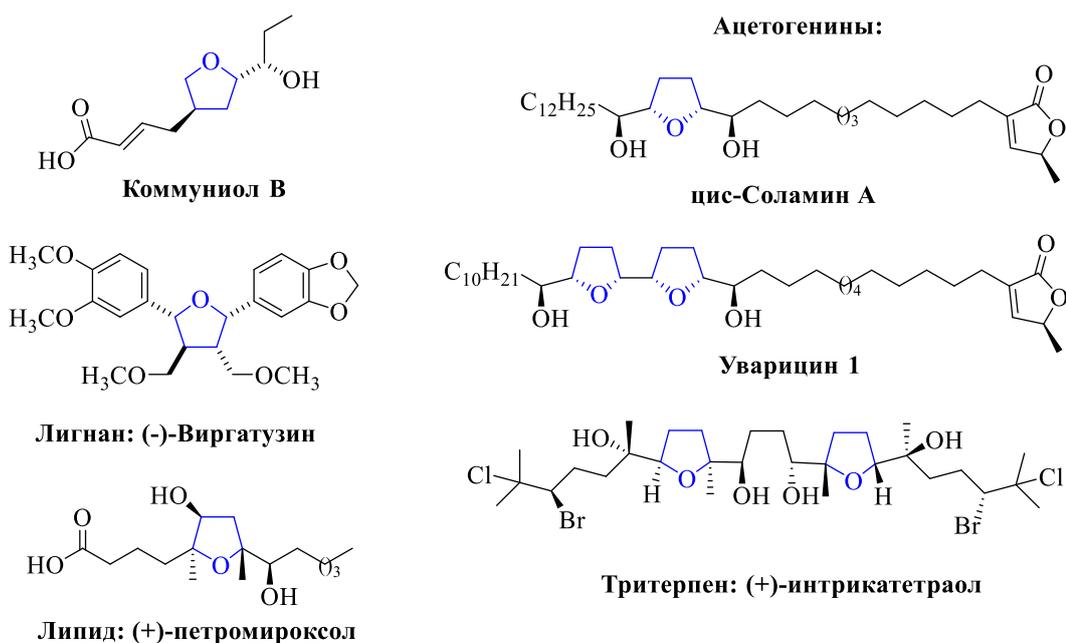
Рецензенты: – Рамазанов Ильфир Рифович, д.х.н,
профессор РАН, заведующий лабораторией
химии углеводов ИНК УФИЦ РАН

Зорин Владимир Викторович, д.х.н., профессор,
член-корреспондент АН РБ, заведующий кафедрой
«Биохимия и технология микробиологических
производств» (БТМП) УГНТУ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Замещенные тетрагидрофураны широко распространены среди природных и полусинтетических биологически активных соединений: анноновые ацетогенины, коммуниолы E-H, лигнаны, липиды, терпены и т. д (Рис. 1). Они могут применяться в качестве синтетических органических строительных блоков в синтезе гербицидов, фунгицидов и других практически важных соединений.

Рисунок 1



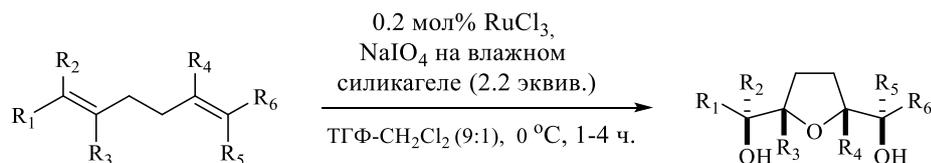
В виду исключительной важности замещенных тетрагидрофуранов для медицины и фармакологии разработаны многочисленные методы их эффективного и селективного получения. Среди природных производных тетрагидрофуранов особый интерес представляет наиболее хорошо изученный класс соединений – анноновые ацетогенины, являющиеся метаболитами высших жирных кислот. Первым описанным ацетогенином, выделенным из корней *Uvaria acuminata* в 1982 году, был Уварицин. В 2002 г. Макабе с соавторами впервые сообщили о энантиоселективном синтезе и определении абсолютной конфигурация *цис*-Соламина (Рис. 1). В настоящее время известно более 500 ацетогенинов, которые содержатся в плодах, листьях, семенах и корнях тропических и субтропических растений семейства Анноновых. Структура данных соединений характеризуется наличием длинной алифатической цепи, 0-3 кольцами тетрагидрофурана (иногда тетрагидропирана) связанных алифатическими спейсерами с α, β-ненасыщенным кольцом γ-лактона. В молекулах ацетогенинов всегда присутствуют гидроксильные, карбонильные группы, а также могут содержаться двойные связи.

Ацетогенины проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении различных линий раковых клеток человека, в том числе имеющих множественную лекарственную устойчивость. Кроме этого ацетогенины проявляют пестицидную, противовоспалительную и антимикробную активности.

Синтез природных ацетогенинов представляет собой сложную и нетривиальную задачу из-за наличия в молекулах нескольких стереогенных центров. Применяя структурное упрощение, можно получить синтетические аналоги природных ацетогенинов, сохраняя или усиливая их биологическую активность.

Одним из наиболее эффективных подходов для получения природных ацетогенинов и их синтетических аналогов является окисление 1,5-диенов катализируемое тетраоксидом рутения. В 1981 году Шарплесс и его коллеги впервые сообщили об катализируемом четырехокисью рутения окислении различных органических соединений. Было показано, что применение данного подхода к окислению нерил- и геранилацетатов привело к получению смеси цис- и транс-2,5-бис(гидроксиметил)тетрагидрофурандиолов вместо ожидаемых продуктов расщепления. Позднее исследовательской группой Старка были разработаны оптимальные условия для Ru-катализируемой окислительной циклизации широкого круга 1,5-диенов. Реакции проводились в смеси растворителей тетрагидрофуран–дихлорметан (9:1), с использованием 2,2 эквивалента периодата натрия, нанесенного на влажный силикагель, в присутствии 0,2 мол. % хлорида рутения (III). Цис-2,5-дизамещенные тетрагидрофураны получались с высокими выходами (83-92%) и диастереомерным соотношением >95:5 (Схема 1).

Схема 1



Synthesis, 2007, 17, 2751

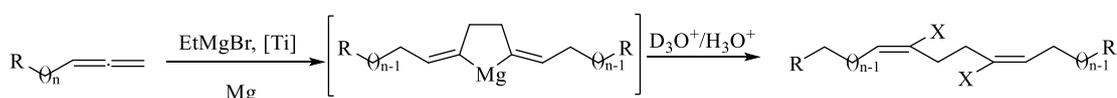
Кроме этого, большой интерес представляют иодсодержащие соединения, имеющие в своей структуре ковалентную связь углерод-иод, являющиеся вторичными метаболитами, содержащиеся в большом числе различных видов микроорганизмов, водорослей, морских беспозвоночных. На сегодняшний день известно более 100 соединений, содержащих иод, многие из которых обладают важными биологическими активностями.

Иодлипиды были обнаружены при исследовании включения радиоактивного иода в начале пятидесятых годов, их физиологическая роль была неизвестна. Однако была выдвинута гипотеза, что эти вещества участвуют в ауторегуляции щитовидной железы. Особого внимания заслуживает биосинтезируемый в щитовидной железе δ -лактон 6-иод-5-гидрокси-8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (иод- δ -лактон). Воеунаемс J.M. впервые описал синтез иод- δ -лактона *in vitro* путем инкубации арахидоновой кислоты с лактопероксидазой и H_2O_2 в срезах щитовидной железы крыс, который 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 иода. Многочисленными исследованиями было показано, что природный иод- δ -лактон арахидоновой кислоты, оказывает противоопухолевый эффект, антипролиферативное действие, индуцирует апоптоз в тканях щитовидной, молочной и предстательной желез, клетках толстого кишечника и нервной системы человека и

животных. Так же было показано, что иод- δ -лактон, полученный из эйкозапентаеновой кислоты, более активен в подавлении роста опухолевых клеток, чем иод- δ -лактон из арахидоновой кислоты.

В развитие проводимых в лаборатории каталитического синтеза исследований по изучению областей приложения разработанных в коллективе новых металлоорганических реакций, нами была выдвинута идея по получению новых алкильных, ароматических, симметричных и несимметричных производных ацетогенинов, а также иодлактонов, которые представляют интерес в качестве объектов для изучения биологической активности. Ключевой стадией синтеза является реакция Ti-катализируемого *гомо*- и *кросс*-цикломагнирования терминальных 1,2-диенов (реакция Джемилева), позволяющая получать с высокими выходами ~90% и стереоселективностью >98% симметричные и несимметричные соединения, содержащие в своей структуре 1*Z*,5*Z*-диеновый фрагмент (Схема 2).

Схема 2



[Ti] = Cp₂TiCl₂; X = H, D

R = Alkyl, Aryl, Cyclo, NR'₂, OR'', SiMe₃.

Цель работы. разработка эффективного метода синтеза аналогов ацетогенинов и иодлактонов, изучение их цитотоксических свойств на клеточных линиях, а также изучение закономерностей структура-активность.

Задачи исследования: Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие наиболее важные задачи:

- Разработать эффективный метод синтеза 2,5-диалкилзамещенных тетрагидрофуранов - аналогов ацетогенинов с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*-цикломагнирования терминальных 1,2-диенов.
- Синтезировать ряд несимметричных 2,5-диалкилзамещенных тетрагидрофуранов
- Получить новые симметричные ароматические аналоги ацетогенинов.
- Разработать новые эффективные подходы к синтезу иодлактонов различной структуры.
- Синтезировать стероидные иодлактоны.
- Разработать новый эффективный метод получения пиноленовой кислоты и иодлактона на ее основе.
- Для синтезированных соединений изучить цитотоксическую активность на клеточных линиях и сделать вывод о взаимосвязи структура – активность.

Научная новизна. Разработаны эффективные методы синтеза синтетических аналогов ацетогенинов с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*- и *кросс*-цикломагнирования терминальных 1,2-диенов.

Синтезированы новые симметричные ароматические замещенные тетрагидрофураны.

Получены новые иод- δ -лактоны (5*Z*,9*Z*)-диеновых кислот с применением на ключевой стадии реакции Ti-катализируемого межмолекулярного *кросс*-цикломагнирования алифатических и ароматического терминальных 1,2-диенов с O-содержащим 1,2-диеном с высокими выходами и стереоселективностью. Полученные иод- δ -лактоны проявили высокую цитотоксичность и выраженную способность индуцировать апоптоз в клетках опухолевой линии Jurkat.

Осуществлен синтез γ -, δ -, ϵ -дииодлактонов с применением иодлактонизации (1*Z*,5*Z*)-диендиовых кислот, полученных реакцией Ti-катализируемого межмолекулярного *гомо*-цикломагнирования O-содержащих 1,2-диенов с помощью реактивов Гриньяра.

Синтезированы ранее не описанные стероидные иодлактоны представляющие большой интерес для биологических исследований.

Разработан эффективный метод синтеза пиноленовой кислоты и иодлактона на ее основе.

Практическая ценность работы. Разработаны методы синтеза аналогов ацетогенинов, с применением на ключевой стадии разработанной в лаборатории каталитического синтеза, новой реакции каталитического *гомо*- и *кросс*-цикломагнирования терминальных 1,2-диенов с помощью доступных алкилмагнийгалогенидов в присутствии комплексов на основе Ti. С применением разработанных методов синтезированы симметричные и несимметричные алкилзамещенные тетрагидрофураны с разной длиной углеводородной цепи, симметричные арилзамещенные тетрагидрофураны. Осуществлен трехстадийный синтез 4*Z*-ненасыщенных иод- δ -лактонов на основе (5*Z*,9*Z*)-диеновых кислот с применением на ключевой стадии реакции межмолекулярного *кросс*-цикломагнирования алифатических и O-содержащих 1,2-диенов, катализируемой Cr_2TiCl_2 . Синтезированы γ -, δ -, ϵ -дииодлактоны (1*Z*,5*Z*)-диендиовых кислот и их моноэфиров для изучения проявляемой ими биологической активности. Разработан эффективный метод синтеза пиноленовой кислоты и иодлактона на её основе для последующего изучения биологической активности.

Степень достоверности результатов. Высокая степень достоверности представленных результатов подтверждается применением современных методов идентификации новосинтезированных соединений с помощью одномерной (^1H и ^{13}C), двумерной *гомо*- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектропии MALDI TOF/TOF, PCA, в том числе публикацией результатов в шести научных статьях.

Апробация работы и публикации. Основные положения научно-квалификационной работы были представлены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях: XXIV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием), Нижний Новгород (2021 г.) **Сборник** тезисов VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия:

достижения и перспективы», Ростов-на-Дону (2021 г.) VI Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа (2022 г.) ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК И ФАРМАЦИИ», Йошкар-Ола (2023 г.) I Всероссийская научно-практическая конференция: «ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ: БИОТЕХНОЛОГИЯ, ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ», Симферополь (2023 г.) XVII Всероссийская научная интернет-конференция, Уфа (2023 г.)

Личный вклад автора. Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем. Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке, интерпретации и обсуждении полученных результатов, их апробации, подготовки статей и тезисов докладов по теме работы.

Публикации. По материалам научно-квалификационной работы (диссертации) опубликовано 20 научных трудов, из них 6 статей в отечественных и зарубежных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, тезисы 14 докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 90 страницах машинописного текста, включает 31 схем, 6 рисунков и 2 таблицы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (85 наименований).

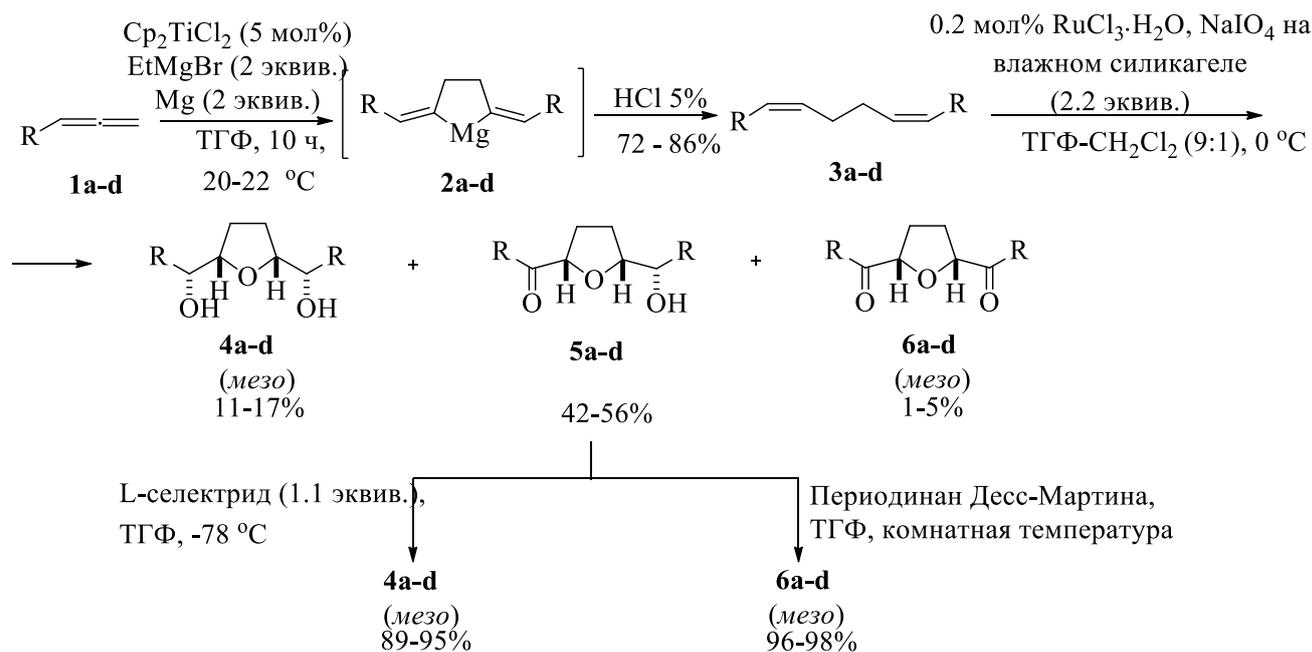
Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Макарову А. А. за постоянную поддержку и помощь в ходе выполнения работы; д.х.н., проф. Халилову Л.М. за помощь в интерпретации спектров ЯМР.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез симметричных алифатических аналогов ацетогенинов.

С использованием реакции *гомо*-цикломагнирования алкилзамещенных терминальных алленов **1a-d** в условиях: аллен:EtMgBr:Mg:Cr₂TiCl₂ = 10:20:24:0.5, 20–22°C, ТГФ, получили диалкилиденмагнезацетопентаны **2a-d**, гидролиз которых привел к (*Z,Z*)-1,5-диенам **3a-d**. Ru-катализируемое диастереоселективное окисление синтезированных диенов **3a-d** приводит к получению смесей, состоящих из диолов **4a-d** и продуктам перекисления кетолов **5a-d**, так же в минорных количествах были обнаружены дикетоны **6a-d**. Диастереоселективное восстановление карбонильной группы кетолов **5a-d** с помощью L-селектрида с высокими выходами приводит к диолам **4a-d**. Получившиеся в микроколичествах дикетоны **6a-d** заинтересовали нас в качестве объектов для биологических исследований. Окислением гидроксильной группы кетолов **5a-d** с помощью периодинана Десс-Мартина получен ряд дикетонов с количественными выходами (Схема 3).

Схема 3



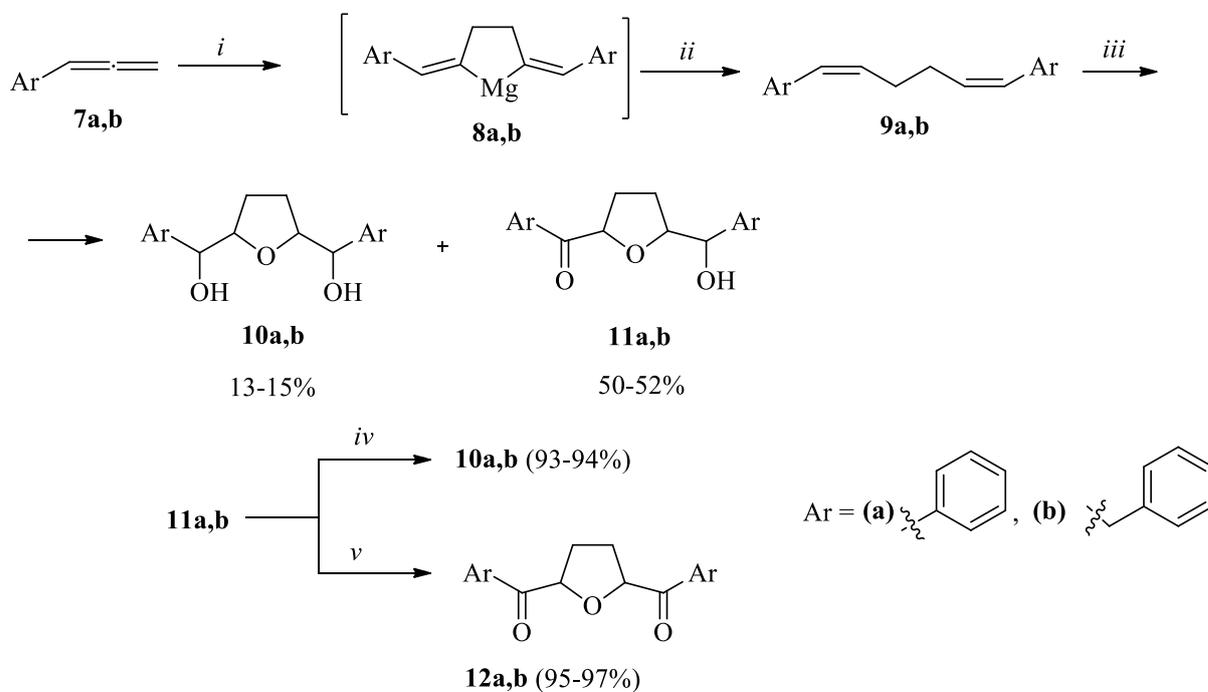
R = (a) C₁₀H₂₁; (b) C₁₂H₂₃; (c) C₁₄H₂₇; (d) C₁₈H₃₅.

Таким образом, нами осуществлен синтез 2,5-диалкилзамещенных тетрагидрофуранов (диолов), с помощью Ru-катализируемой реакции окислительной циклизации (*1Z,5Z*)-диенов, полученных Cr₂TiCl₂-катализируемым *гомо*-цикломагнированием алифатических терминальных алленов. Из кетолов, продуктов перекисления, диастереоселективным восстановлением карбонильной группы L-селектридом, получены целевые диолы, а также, посредством окисления гидроксильной группы периодинаном Десс-Мартина, синтезированы ранее неописанные дикетоны с количественными выходами.

2. Синтез арилзамещенных тетрагидрофуранов.

С применением реакции *гомо*-цикломагнирования пропа-1,2-диен-1-илбензола **7a** или бута-2,3-диен-1-илбензола **7b** в условиях: аллен:EtMgBr:Mg:Cr₂TiCl₂ = 10:20:24:0.5, 20–22°C, ТГФ, получили диалкилиденмагнезациклопентаны **8a,b**, гидролиз которых привел к арилзамещенным (1*Z*,5*Z*)-диенам **9a,b**. Диастереоселективное окисление (1*Z*,5*Z*)-1,6-дифенилгекса-1,5-диена **9a** или (2*Z*,6*Z*)-1,8-дифенилокта-1,5-диена **9b**, катализируемое RuO₄ (генерируется *in situ* из RuCl₃·H₂O и NaIO₄), приводит к получению смесей, состоящих из *мезо*-диолов **10a,b** и кетолов **11a,b** (продукты переоксисления). Восстановление карбонильной группы кетолов **11a,b** с помощью литий три(*втор*-бутил)боргидрида (L-селектрид) приводит к диолам **10a,b** с выходами 95% и 97% соответственно. Окислением гидроксильной группы кетолов **11a,b** с помощью периодинана Десс-Мартина получены дикетоны **12a,b** с выходами 85% и 91% соответственно (Схема 4).

Схема 4



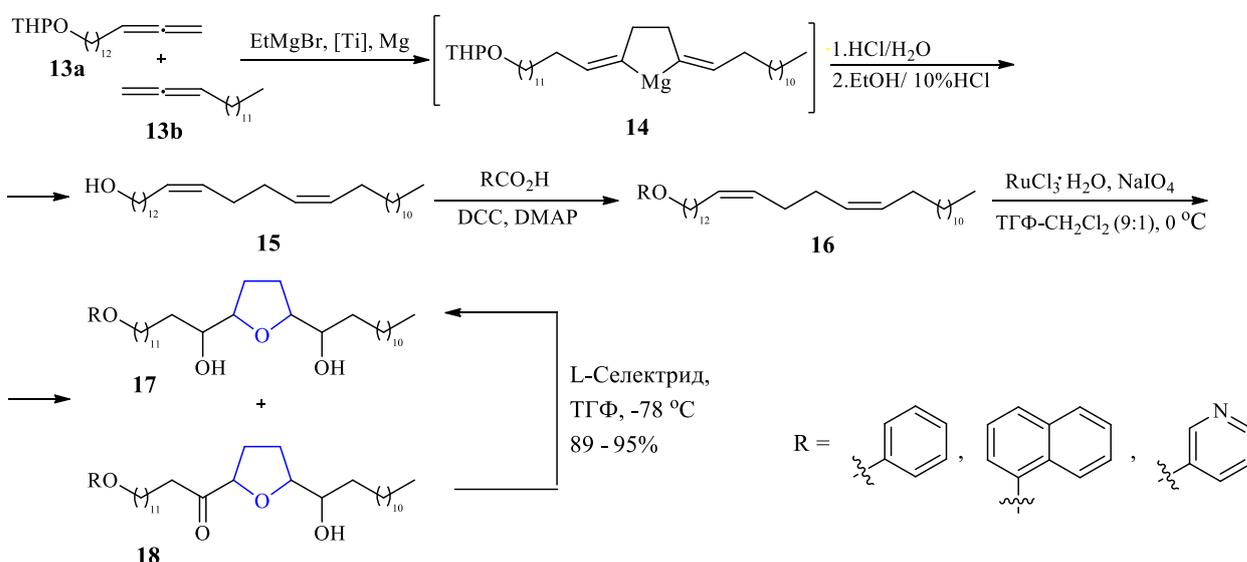
Реагенты и условия: *i*. Cr₂TiCl₂ (5 мол.%), EtMgBr (2 экв), Mg (2 экв), ТГФ, 20-22 °С, 10 ч; *ii*. HCl 5%, выход 82-84%; *iii*. 0.2 мол% RuCl₃·H₂O, NaIO₄ на влажном силикагеле (2.2 эквив.), ТГФ-CH₂Cl₂ (9:1), 0 °С, 24 ч; *iv*. L-Селектрид (1.1 эквив.), ТГФ, -78 °С; *v*. периодинан Десс-Мартина, ТГФ, 20-22 °С.

Таким образом нами получены новые симметричные арилзамещенные тетрагидрофураны с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*-цикломагнирования арилзамещенных 1,2-диенов. Ru-катализируемой реакцией окислительной циклизации симметричных арилзамещенных (1*Z*,5*Z*)-диенов синтезированы диолы и кетоны, содержащие тетрагидрофурановый фрагмент, диастереоселективным восстановлением карбонильной группы кетолов с помощью L-селектрида, получены целевые диолы. Кроме того, окислением гидроксильной группы кетолов периодинаном Десс-Мартина, синтезированы дикетоны с высокими выходами.

3. Синтез синтетических аналогов цис-Соламина.

Реакцией *кросс*-цикломагнирования 2-(пентадека-13,14-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пирана **13a** и пентадека-1,2-диена **13b** получили диалкилиденмагнезациклопентан **14**, гидролиз которого и последующее снятие тетрагидропиранильной защиты, привело к (13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-олу **15**. Реакциями этерификации были получены сложные эфиры ароматических кислот **16**. Диастереоселективное окисление эфиров, катализируемое RuO₄, приводит к получению смеси, состоящей из диола **17** и кетола **18**. Восстановление карбонильной группы кетолов **18** с помощью литий три(втор-бутил)боргидрида (L-селектрид) приводит к целевым диолам **17**, содержащим тетрагидрофурановый фрагмент. (Схема 5)

Схема 5



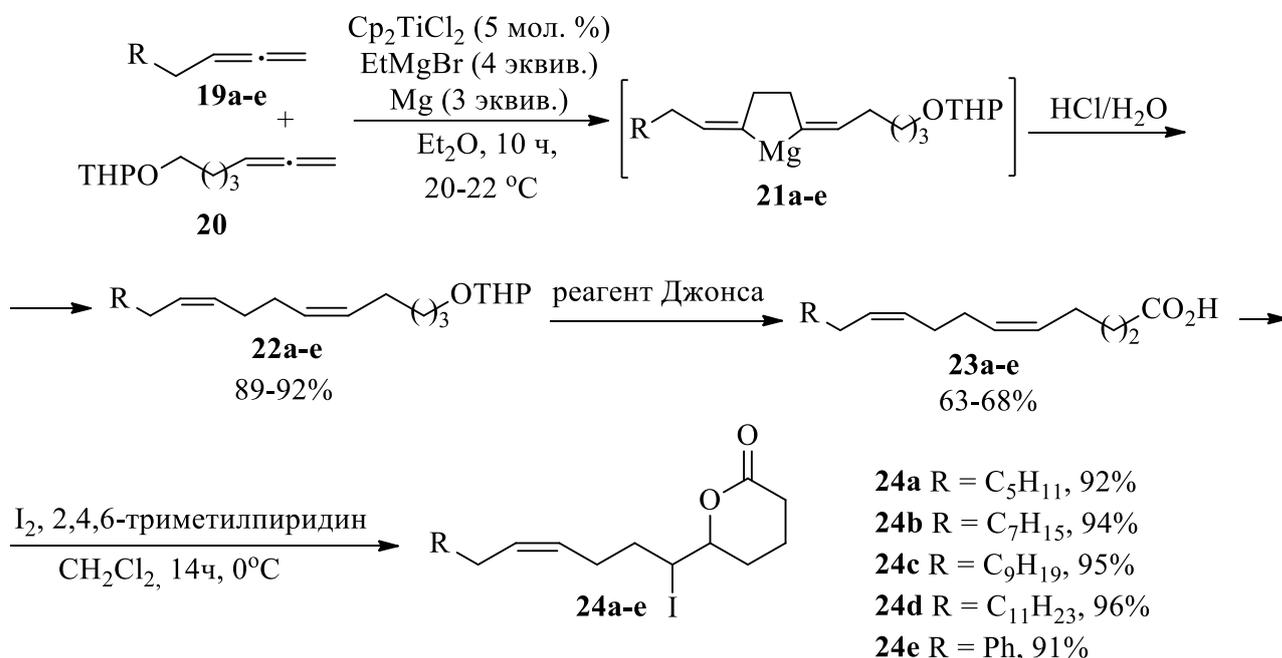
Таким образом нами разработан метод синтеза синтетических аналогов ацетогенинов с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *кросс*-цикломагнирования алкильных и O-содержащих 1,2-диенов. Ru-катализируемой реакцией окислительной циклизации несимметричных эфиров (1Z,5Z)-диенов синтезированы диолы и кетола, содержащие тетрагидрофурановый фрагмент, диастереоселективным восстановлением карбонильной группы кетолов с помощью L-селектрида, получены целевые диолы.

4. Синтез 4Z-ненасыщенных иод-δ-лактонов

Синтез 4Z-ненасыщенных иод-δ-лактонов **24a-d** был осуществлен, через перекрестное межмолекулярное цикломагнирование 1,2-диенов **19a-e** с 2-(гепта-5,6-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пираном **20** с помощью EtMgBr в присутствии катализатора Cr_2TiCl_2 ($\text{19a-e}-\text{20}-\text{EtMgBr}-\text{Mg}-[\text{Ti}] = 12:10:40:32:0.5$, Et_2O , 10 ч, $20-22^\circ\text{C}$), с образованием 2,5-диалкилиденмагнезациклопентанов **21a-e**. Кислотный гидролиз продуктов **21a-e** и окисление реагентом Джонса образующихся тетрагидропирановых эфиров (5Z,9Z)-диенов **22a-e** приводит к соответствующим (5Z,9Z)-диеновым кислотам **23a-e**. Далее полученные кислоты **23a-e** вводили в реакцию иодлактонизации действием

молекулярного иода в присутствии 2,4,6-триметилпиридина (CH₂Cl₂, 14 ч, 0°C) с получением 4Z-ненасыщенных иод-δ-лактонов **24a–e** (схема 6).

Схема 6



4.1. Изучение биологической активности иод-δ-лактонов

Алкил- и фенил-замещенные **24a–e** иод-δ-лактоны были наработаны и переданы на первичный биоскрининг по исследованию цитотоксической активности в отношении клеточных линий опухолевого (Jurkat, K562, U937, HL60) и условно нормального (HEK293) происхождения, результаты этих исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Иодлактон	Jurkat (IC ₅₀ , μM)	K562 (IC ₅₀ , μM)	U937 (IC ₅₀ , μM)	HL60 (IC ₅₀ , μM)	HeK293 (IC ₅₀ , μM)
24a	0.112±0.011	0.132±0.015	0.104±0.012	0.094±0.014	0.276±0.019
24b	0.123±0.014	0.161±0.024	0.117±0.024	0.102±0.017	0.292±0.014
24c	0.158±0.021	0.173±0.019	0.148±0.018	0.141±0.022	0.301±0.018
24d	0.249±0.024	0.257±0.017	0.227±0.022	0.212±0.023	0.379±0.027
24e	0.052±0.009	0.076±0.012	0.054±0.010	0.047±0.004	0.129±0.018

Наибольшую цитотоксическую активность ко всем исследуемым клеточным линиям проявил фенил-замещенный иод-δ-лактон **24e**. Из числа алкил-замещенных иод-δ-лактонов **24a–e** наилучшие результаты показало соединение **24a**, 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.

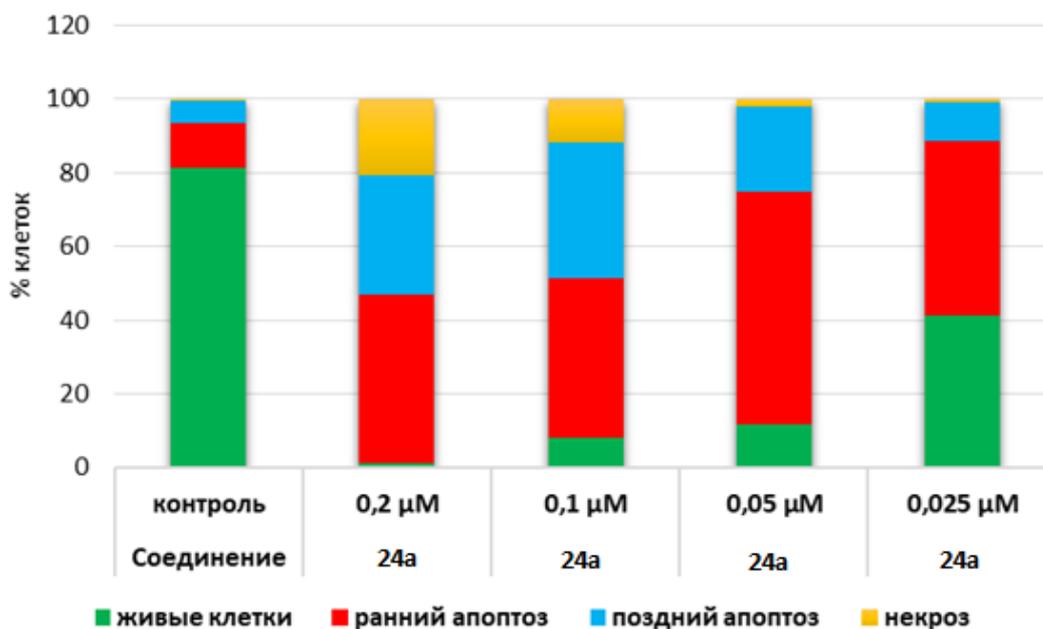
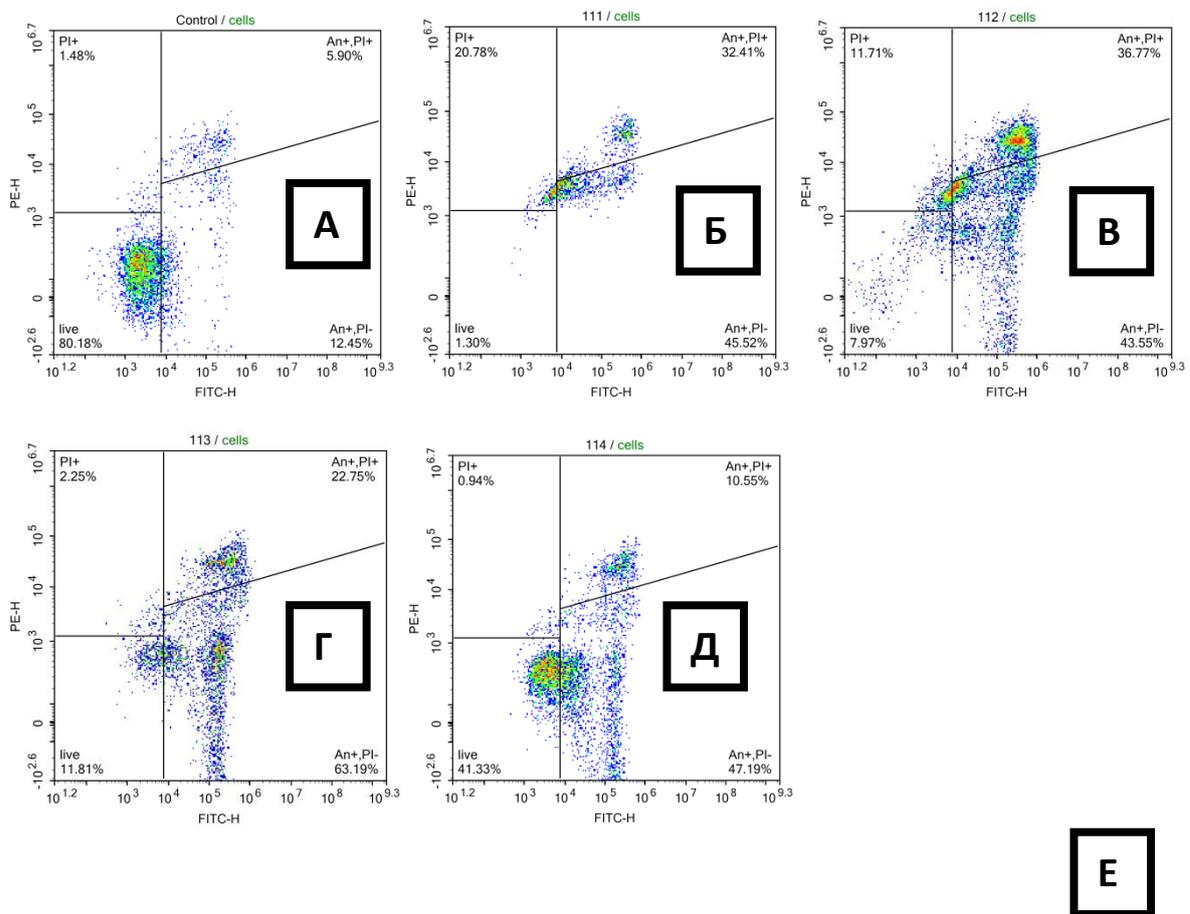


Рисунок 2. Анализ индукции апоптоза в клетках линии Jurkat после экспозиции соединения **24a** в различных концентрациях. (А) – контрольный образец без обработки исследуемым соединением; (Б) – концентрация соединения **24a** составила 0.2μM; (В) – **24a** 0.1μM; (Г) – **24a** 0.05 μM; (Д) – **24a** 0.025μL; (Е) – гистограмма фаз апоптоза в клетках линии Jurkat, обработанных соединением **24a**. Клетки, обработанные различными концентрациями **6a** и окрашенные annexineV/7AAD. Время инкубации соединения **24a** с клетками – 24 часа.

Наиболее активным соединением, способным индуцировать апоптоз в опухолевой линии Jurkat оказалось вещество **24a**. При исследовании апоптозиндуцирующей активности иод- δ -лактона **24a** наиболее высокий процент клеток в стадии раннего апоптоза в культуре клеток Jurkat наблюдался при концентрации 0.2 μM и составил 45,52% и в стадии позднего апоптоза – 32,41% (рисунок 1 Б-Е). В целом, исходя из структуры соединения **24a** (наименьшее число углеродных атомов в боковой цепи из всех синтезированных иод- δ -лактонов), наиболее вероятно, что апоптозиндуцирующая активность соединения зависит от длины углеводородного хвоста молекулы – чем длиннее цепь, тем менее выражен апоптозиндуцирующий и цитотоксический эффект.

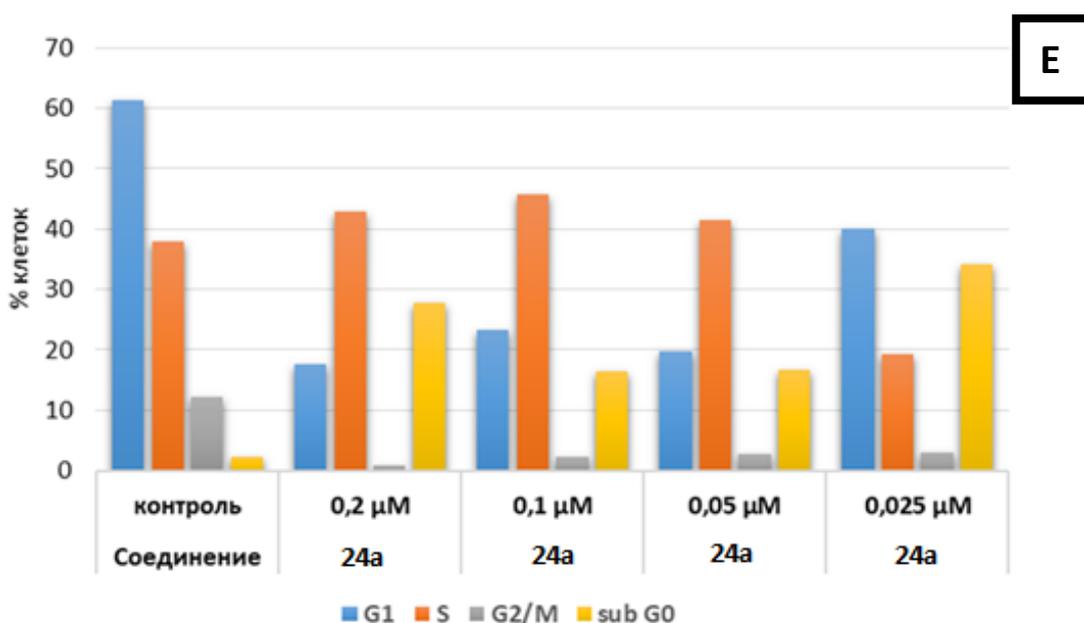
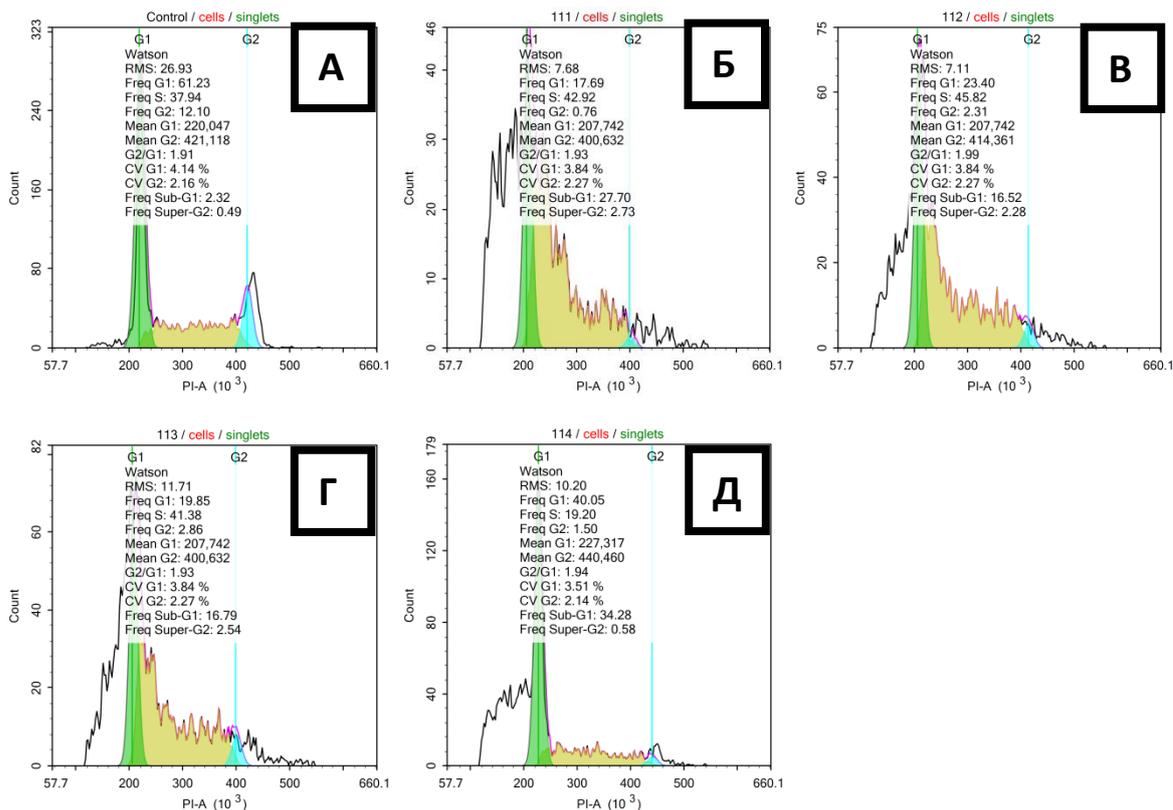


Рисунок 3. Цитофлуориметрический анализ фаз клеточного цикла (А-Е) в клетках опухолевой клеточной линии Jurkat под воздействием соединения **24a**. Клетки, обработаны различными концентрациями **24a** и окрашены PI. Время инкубации соединения **24a** с клетками – 24 часа. (А) – контрольный образец без обработки исследуемым соединением; (Б) – концентрация соединения **24a** - 0.2μM; (В) – **24a** 0.1μM ; (Г) – **24a** 0.05 μM; (Д) – **24a** 0.025μM; (Е) – гистограмма фаз клеточного цикла в клетках линии Jurkat, обработанных соединением **24a**.

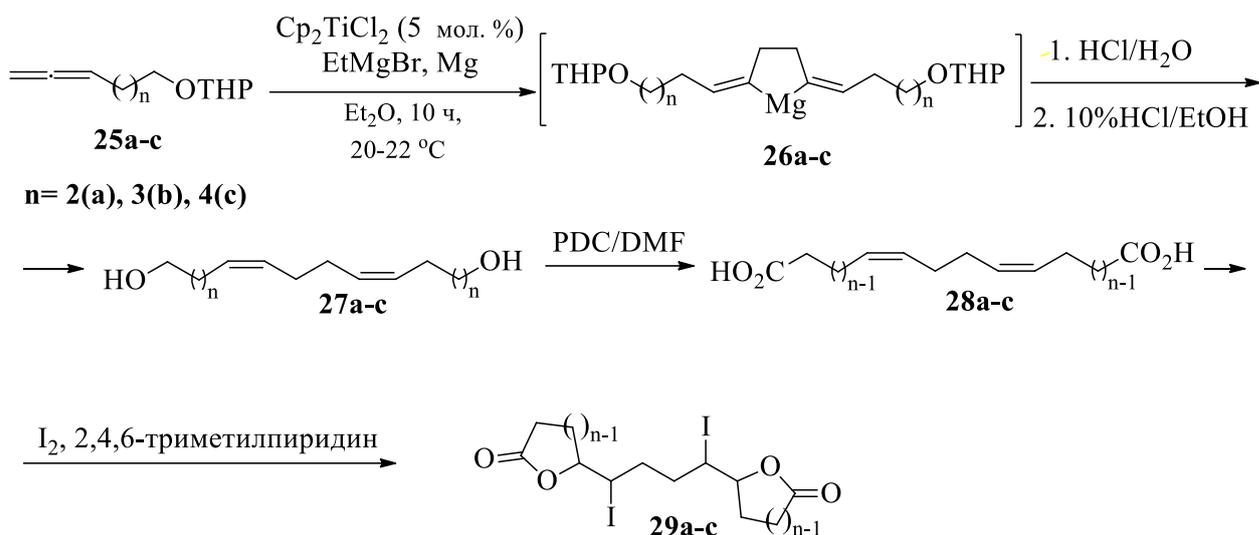
Результаты проточной цитометрии показали, что наибольшая по численности популяция гиподиплоидных клеток наблюдается при концентрации исследуемого иод-δ-лактона **24a** – 0.025 μM (рисунки 2Д и 4Е), что, вероятно, свидетельствует о различном влиянии концентраций соединения **24a** на кинетику клеточного цикла – большие концентрации (0.2μM, 0.1μM и 0.05μM 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, синтезированные в данной работе 4Z-ненасыщенные иод-δ-лактоны обладают достаточно высокой цитотоксичностью и выраженной способностью индуцировать апоптоз в клетках опухолевой линии Jurkat.

5. Синтез диодлактонов из 1Z,5Z-диендикарбоновых кислот.

Получив ранее хорошие результаты по синтезу и изучению противоопухолевой активности природных и синтетических (1Z,5Z)-диеновых кислот, а также алкил- и фенилзамещенных **24a–e** иод-δ-лактонов мы решили получить иодлактоны (1Z,5Z)-диендикарбоновых кислот и их моноэфиров для изучения проявляемой биологической активности.

На первом этапе работы разработан новый эффективный подход получения исходных (1Z,5Z)-диендиовых кислот. С использованием реакций гомоцикломагнирования O-содержащих 1,2-диенов **25a-c** с помощью EtMgBr в присутствии Mg (порошок) и каталитических количеств Cr_2TiCl_2 , которые после кислотного гидролиза образующихся *in situ* магнезациклопентанов **26a-c** и снятия тетрагиропирановых защитных групп, привели к диолам **27a-c**, с выходами 81-87%. Окислением диолов с помощью PDC (пиридиний дихромат) получили дикислоты **28a-c** с высокими выходами 73-76%. (1Z,5Z)-Диендиовые кислоты вводили в реакции иодлактонизации, действием молекулярного иода в присутствии 2,4,6-триметилпиридина (CH_2Cl_2 , 0°C, 14ч) с получением диодлактонов в виде смеси диастереомеров **29a-c** с выходами 43-68% (Схема 7).



Таким образом нами получены новые неописанные ранее γ -, δ -, ϵ -дииодлактоны с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*-цикломагнирования O-содержащих 1,2-диенов. Полученные соединения представляют большой интерес для дальнейших трансформаций. Дииодлактоны наработаны в достаточном количестве и переданы для биологических испытаний.

6. Синтез стероидных иод- γ -, δ -, и ϵ -лактонов

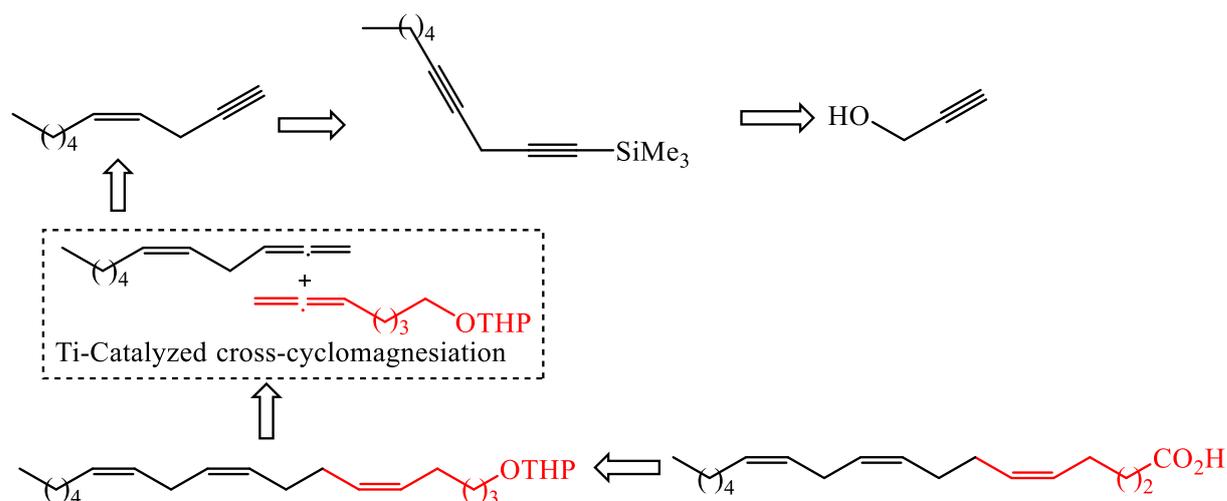
Иодстероиды проявляют разнообразную биологическую активность, например значительную противовоспалительную, глюкокортикоидную, заметную эстрогенную активность. Участвуют в регуляции роста клеток посредством передачи сигналов эстрогена и демонстрируют потенциал в качестве мишени для лечения рака щитовидной железы. Ингибируют биосинтез гликогена в печени крыс. Кроме того, противоопухолевый стероид, известный как 19-йодохолест-5-ен-3 β -ол пальмитат синтезирован из холестерина.

Исходные дикислоты **33a-c** синтезировали по описанному выше методу. Далее провели реакции каталитической этерификации диендиовых кислот с 5 α -холестан-3 β -олом с получением моно- **35a-c** и диэфиров **34a-c**. Выяснилось, что реакции иодлактонизации стероидных 1Z,5Z-диеновых кислот не идут в ранее разработанных условиях (I_2 , γ -коллиндин, 0 $^\circ\text{C}$, 14 часов, CH_2Cl_2), так же не подходят методики где в качестве растворителя используется ацетонитрил, так как исходные соединения не растворяются в нем. Продукты иодлактонизации **36a,b** удалось получить с хорошими выходами в условиях (I_2 , γ -коллиндин, 20 $^\circ\text{C}$, 1 час, CH_2Cl_2). Данная реакция протекает стереоспецифично и позволяет получать один диастереоизомер, где I и O находятся в *син*-положении (Схема 8.)

7. Синтез пиноленовой кислоты

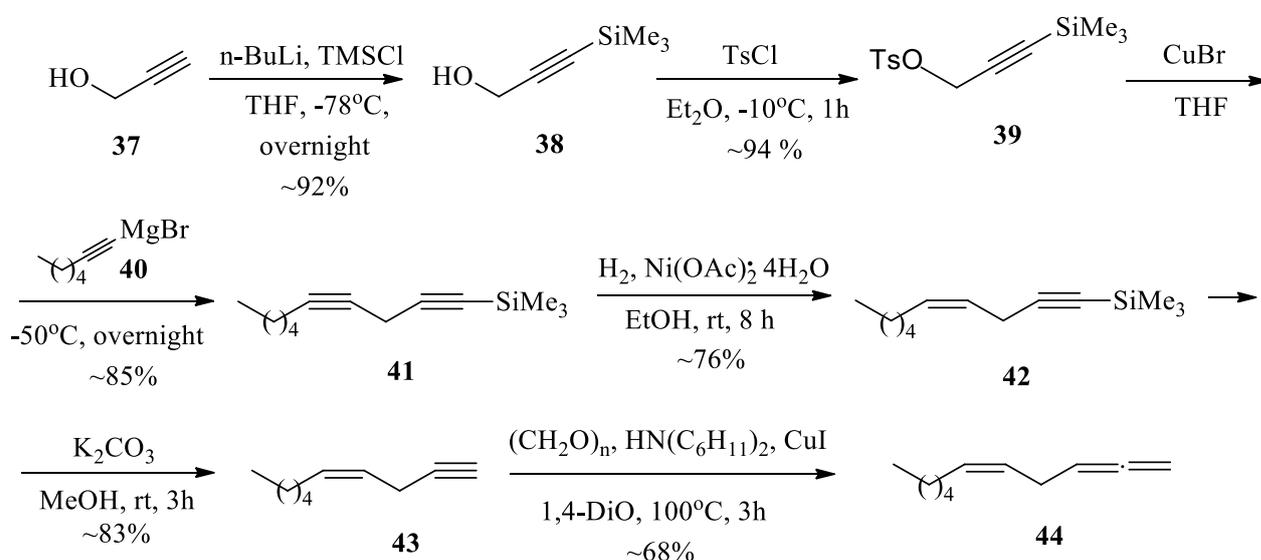
Пиноленовую кислоту выделяют из семян голосеменных растений (*Pinus sibirica* – Сосна сибирская, *Pinus koreana* – Корейский кедр), (примерно 15-20% от общей массы ненасыщенных кислот). Показано, что пиноленовая кислота обладает биологической активностью против липидного анаболизма, что позволяет рассматривать ее в качестве основного компонента для разработки современных лекарственных препаратов для лечения метаболического стеатогепатита. Результаты исследований показали, что прием пиноленовой кислоты приводит к значительному сдерживанию накопления липидов, уменьшению последствий окислительного стресса, а также воспалительных реакций, вызванных олеиновой кислотой в клетках HepG2 (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека). Пиноленовая кислота также выражено снижает уровень содержания триглицеридов в клетках печени, общего холестерина, малонового диальдегида, активных форм кислорода и оксида азота. Помимо вышеперечисленного, она усиливает активность антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу. Недавние исследования также показали, что масло кедрового ореха, содержащее пиноленовую кислоту, может действовать как подавитель аппетита, усиливая действие гормонов сытости, такие как холецистокинин и глюкагоноподобный пептид-1, усиливает репаративные процессы, снимает или уменьшает степень воспалительных реакций слизистой оболочки пищеварительной системы, что позволяет эффективно использовать ее при лечении осложнений после резекции желудка, особенно пострезекционного гастрита, эзофагита, и анастомозита, в лечении эрозивно-язвенных поражений двенадцатиперстной кишки и желудка, холециститов и гепатохолециститов, хронического панкреатита, поверхностного гастрита, бульбита, обеспечивать повышение иммунитета и используется для лечения и/или предупреждения инфекций, таких как бактериальные или вирусные. Наряду со всем вышеперечисленным, следует отметить, что пиноленовая кислота трудноотделима из фракций других жирных кислот, а также, до настоящего времени, в литературе отсутствуют сведения по стереоселективному синтезу пиноленовой кислоты. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что разработка эффективного метода препаративного синтеза пиноленовой кислоты является важной и актуальной задачей.

Первоначально, с целью поиска рационального пути синтеза пиноленовой кислоты нами был проведен ретросинтетический анализ ее структуры (Схема 9), который показал, что полный синтез может быть реализован через Ti-катализируемое кросс-цикломагнирование (5Z)-ундека-1,2,5-триена с 2-(гепта-5,6-диен-1-илокси)-тетрагидро-2H-пираном. На завершающей стадии синтеза пиноленовой кислоты предполагалось окисление образующегося после кислотного гидролиза реакционной массы тетрагидропиранового эфира соответствующего триенола с помощью реактива Джонса.



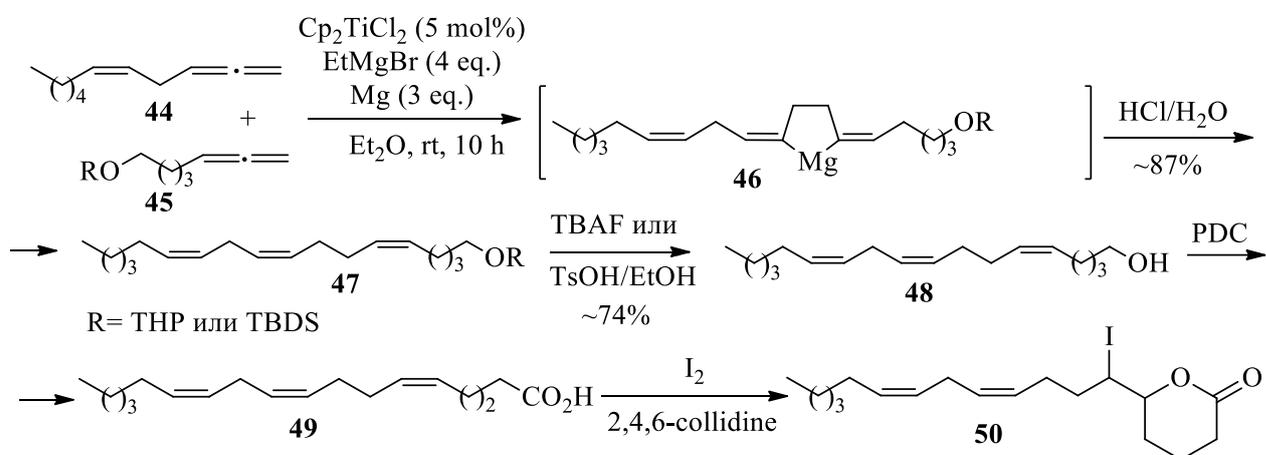
Так, с целью реализации предложенной схемы, нами был разработан синтез (5*Z*)-ундека-1,2,5-триена **44**, исходя из коммерчески доступного пропаргилового спирта **37**. В данном подходе, включающем 6 стадий, сначала была введена триметилсилильная защита тройной связи пропаргилового спирта **37** с выходом >90%. Далее провели реакцию тозилрования спирта **38**. Полученный тозилат **39** вовлекли в реакцию кросс-сочетания, катализируемую бромидом меди, с гепт-1-ин-1-илмагнийбромидом **40**, с образованием дека-1,4-диин-1-илтриметилсилана **41**. На следующем этапе синтезировали (Z)-дец-4-ен-1-ин-1-илтриметилсилан **42** через Ni(OAc)-катализируемое гидрирование диина **41**, с последующей обработкой полученного енина **42** K₂CO₃ в метаноле в течение 3 часов, что привело к (Z)-дец-4-ен-1-ину **43**. На завершающем этапе реакцией Краббе получили целевой (5*Z*)-ундека-1,2,5-триен **44** (Схема 10).

Схема 10



Реакцией межмолекулярного кросс-цикломагнирования (5Z)-ундека-1,2,5-триена **44** с O-содержащими 1,2-диенами **45** с помощью EtMgBr в присутствии Mg (порошок) и каталитических количеств, после кислотного гидролиза образующихся *in situ* магнезациклопентанов **46**, привело к получению соответствующих триенов **47**. Снятие диметилтретбутилсилильной защиты с помощью тетрабутиламмонийфторида или тетрагидропиранильной защитной группы, приводит к получению (5Z,9Z,12Z)-октадека-5,9,12-триен-1-ола **48**, окислением которого на завершающем этапе получим целевую пиноленовую кислоту **49**. Синтезированную пиноленовую кислоту, а также иодлактон **50** на ее основе планируется наработать для дальнейших биологических испытаний (Схема 11).

Схема 11



Таким образом впервые разработан эффективный метод получения пиноленовой кислоты и иодлактона на ее основе. Для реализации данного подхода осуществлен новый оригинальный синтез (5Z)-ундека-1,2,5-триена.

Основные результаты и выводы

1. Осуществлен синтез 2,5-диалкилзамещенных тетрагидрофуранов (диолов), с помощью Ru-катализируемой реакции окислительной циклизации 1Z,5Z-диенов, полученных Cr_2TiCl_2 -катализируемым *гомо*-цикломагнитированием алифатических терминальных алленов. Из кетолов, продуктов переоисления, диастереоселективным восстановлением карбонильной группы L-селектридом, получены целевые диолы, а также, посредством окисления гидроксильной группы периодинамом Десс-Мартина, синтезированы ранее неописанные дикетоны с количественными выходами.
2. Получены новые симметричные арилзамещенные производные ацетогенинов с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*-цикломагнитирования арилзамещенных 1,2-диенов. Ru-катализируемой реакцией окислительной циклизации симметричных арилзамещенных 1Z,5Z-диенов синтезированы диолы и кетоны, содержащие тетрагидрофурановый фрагмент, диастереоселективным восстановлением карбонильной группы кетолов с помощью L-селектрида, получены целевые диолы. Кроме того, окислением гидроксильной группы кетолов периодинамом Десс-Мартина, синтезированы дикетоны с высокими выходами.
3. Разработан метод синтеза синтетических аналогов ацетогенинов с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *кросс*-цикломагнитирования алкильных и O-содержащих 1,2-диенов. Ru-катализируемой реакцией окислительной циклизации несимметричных эфиров 1Z,5Z-диенов синтезированы диолы и кетоны, содержащие тетрагидрофурановый фрагмент, диастереоселективным восстановлением карбонильной группы кетолов с помощью L-селектрида, получены целевые диолы.
4. Синтезированы алкил(фенил)замещенные 4Z-ненасыщенные иод- δ -лактоны которые обладают достаточно высокой цитотоксичностью и выраженной способностью индуцировать апоптоз в клетках опухолевой линии Jurkat.
5. Получены новые неописанные ранее γ -, δ -, ϵ -дииодлактоны с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*-цикломагнитирования O-содержащих 1,2-диенов. Полученные соединения представляют большой интерес для дальнейших трансформаций. Дииодлактоны наработаны в достаточном количестве и переданы для биологических испытаний.
6. Разработан синтез стероидных γ -, δ -, ϵ -иодлактонов с применением на ключевой стадии Ti-катализируемой реакции *гомо*-цикломагнитирования O-содержащих 1,2-диенов. Стероидные γ -, δ -, ϵ -иодлактоны наработаны и переданы для проведения биологических испытаний..
7. Впервые разработан эффективный метод получения пиноленовой кислоты и иодлактона на ее основе. Для реализации данного подхода осуществлен новый оригинальный синтез (5Z)-ундека-1,2,5-триена.

Основное содержание научно-квалификационной работы изложено в следующих работах:

Статьи:

1. Э. Х. Макарова, **И. В. Ишбулатов**, А. А. Макаров, Л. У. Джемилева, В. А. Дьяконов, У. М. Джемилев. ПОЛУЧЕНИЕ ИОД- δ -ЛАКТОНОВ 5Z,9Z-ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ IN VITRO, Доклады АН, 2023, 513, 54–61. DOI: 10.31857/S2686953523600277
2. А. А. Макаров, **И. В. Ишбулатов**, Э. Х. Макарова, У. М. Джемилев, В. А. Дьяконов. Синтез 2,5-диалкилзамещенных тетрагидрофуранов – симметричных аналогов природных ацетогенинов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2023 Т. 72. №. 3 689-696. DOI: 10.1007/s11172-023-3833-6
3. А. А. Макаров, **И. В. Ишбулатов**, Э. Х. Макарова, В. А. Дьяконов, У. М. Джемилев. Реакция каталитического кросс-цикломагнирования в синтезе 4Z-ненасыщенных йод- δ -лактонов. Журнал органической химии. 2023. Т. 59. №2, 250-255. DOI: 10.31857/S0514749223020118
4. А. А. Макаров, **И. В. Ишбулатов**, Э. Х. Макарова. Новый эффективный подход к синтезу алифатических аналогов Лембехина В. Вестник Башкирского университета. 2022. Т. 27. №3 625–628. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2022.3.24
5. А. А. Макаров, **И. В. Ишбулатов**, Э. Х. Макарова. Получение ароматических аналогов Лембехина В – потенциальных противоопухолевых препаратов. Вестник Башкирского университета. 2022. Т. 27. №3, 629–632. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2022.3.25
6. А. А. Макаров, **И. В. Ишбулатов**, Э. Х. Макарова, В. А. Дьяконов, У. М. Джемилев. Синтез ароматических аналогов природных ацетогенинов с применением на ключевой стадии реакции Ti-катализируемого гомо-цикломагнирования 1,2-диенов. Russian Chemical Bulletin, Vol. 72, No. 10, pp. 2366—2371. doi 10.1007/s11172-023-4034-4

Тезисы и доклады:

1. В. А. Дьяконов, А. А. Макаров, Л. У. Джемилева, Э. Х. Макарова, **И. В. Ишбулатов**, У. М. Джемилев. Синтез симметричных аналогов ацетогенинов – перспективных противоопухолевых препаратов // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XIV Всероссийской научной интернет-конференции, 24-26 ноября 2020 г., УГНТУ, Уфа. – 2020.
2. В. А. Дьяконов, А. А. Макаров, Л. У. Джемилева, Э. Х. Макарова, **И. В. Ишбулатов**, У. М. Джемилев. Разработка нового оригинального метода синтеза синтетических производных ацетогенинов // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XIV Всероссийской научной интернет-конференции, 24-26 ноября 2020 г., УГНТУ, Уфа. – 2020.
3. D'yakonov V.A., Makarova E.Kh., **Ishbulatov I.V.**, Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. A New Approach to the Synthesis of Synthetic Derivatives of Acetogenins - Promising Anticancer Drugs. // 6 International School-Conference on Catalysis for Young Scientists "Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level". – Novosibirsk. – 2021. – P. 307.
4. D'yakonov V.A., Makarova E.Kh., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., **Ishbulatov I.V.**, Dzhemilev U.M. Reaction of Ti-Catalyzed Homo-Cyclomagnesiation of 1,2-Dienes in the Synthesis of Acetogenin Analogs. // 6 International School-Conference on Catalysis for Young Scientists "Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level". – Novosibirsk. – 2021. –P. 309.

5. Дьяконов В.А., Макаров А.А., **Ишбулатов И.В.**, Джемилева Л.У., Макарова Э.Х., Джемилев У. М. Эффективный малостадийный метод синтеза предшественников природных ацетогенинов. // XXIV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием). – г. Нижний Новгород. – 2021. – С. 65.
6. Дьяконов В.А., **Ишбулатов И.В.**, Макарова Э.Х., Джемилева Л.У., Макаров А.А., Джемилев У.М. Новые синтетические аналоги ацетогенинов – перспективные противоопухолевые препараты. // VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы». – г. Ростов-на-Дону. – 2021. – С. 528.
7. Дьяконов В.А., Макарова Э.Х., Джемилева Л.У., Макаров А.А., **Ишбулатов И.В.**, Джемилев У.М. Реакция Джемилева в синтезе важнейшего предшественника природного ацетогенина – cis-Solamin. // VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы». – Ростов-на-Дону. – 2021. – С. 530.
8. Дьяконов В.А., Макарова Э.Х., Джемилева Л.У., Макаров А.А., **Ишбулатов И.В.**, Джемилев У.М. Синтез ароматических производных ацетогенинов – потенциальных противоопухолевых агентов. // VI Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа – 2021. – С. 65.
9. Исламов И.И., **Ишбулатов И.В.**, Ишмухаметова С.Р., Дьяконов В.А., Джемилев У.М. Синтез гибридных молекул содержащих в структуре 1Z,5Z-диеновый фрагмент. // VI Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа – 2021. – С. 72.
10. **И.В. Ишбулатов**, Э.Х. Макарова, А.А. Макаров Эффективный малостадийный синтез предшественника cis-solamine с применением на ключевой стадии Ti-катализируемого перекрестного цикломагнирования 1,2-диенов // VI Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа – 2022.
11. **И.В. Ишбулатов**, Э.Х. Макарова, А.А. Макаров Синтез производных лембекина В содержащих в своей структуре два пропаргильных фрагмента– потенциальных противоопухолевых препаратов // VI Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа– 17–18 ноября 2022.
12. Макарова Э. Х., **Ишбулатов И. В.**, Макаров А. А. Реакция каталитического гомо-цикломагнирования в синтезе дийод-δ-дилактона. ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК И ФАРМАЦИИ» 16–19 мая 2023 года, МарГУ, г. Йошкар-Ола, 2023, С. 490–491.
13. Макарова Э. Х., **Ишбулатов И. В.**, Макаров А. А. Синтез дийод-γ- и δ-дилактонов с применением реакции каталитического гомо-цикломагнирования. I Всероссийская научно-практическая конференция: «ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ: BIOTEХНОЛОГИЯ, ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ» (БТХФ-2023) 25–27 октября 2023 г. Симферополь, 2023, С. 125.
14. **Ишбулатов И. В.**, Макаров А. А., Макарова Э. Х. СИНТЕЗ ЙОДЛАКТОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ СТЕРЕОИДНЫЙ ФРАГМЕНТ. XVII Всероссийская научная интернет-конференция, 27–28 ноября 2023 г., УГНТУ, Уфа, 2023, С. 18.