

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ ИЗОМЕРНО ЧИСТЫХ 5Z,9Z-ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ И МОНОКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУРКУМИНОИДОВ

© 2023 г. И. И. Исламов^{a, *}, А. В. Юсупова^a, В. А. Дьяконов^b, У. М. Джемилев^b

^a Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^b ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: iislamovi@gmail.com

Поступила в редакцию 31.05.2022 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 15.06.2022 г.

Впервые осуществлен синтез ранее неописанных гибридных соединений на основе монокарбонильных производных куркумина и 5Z,9Z-диеновых кислот с выходами 61–67%. Непредельные кислоты синтезированы с применением на ключевой стадии стереоселективной реакции межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и О-содержащих 1,2-диенов, катализируемой Cr_2TiCl_2 .

Ключевые слова: металлокомплексный катализ, кросс-цикломагнирование, реактив Гриньяра, жирные кислоты, куркуминоиды

DOI: 10.31857/S0514749223050166, **EDN:** EDBEPX

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания представляют собой обширный класс опасных болезней человека, число которых, несмотря на значительные достижения в разработке методов их лечения, с каждым годом неуклонно возрастает. В связи с этим в научных центрах во всем мире ведутся активные исследования по поиску и разработке таргетных, малотоксичных, высокоэффективных и избирательно действующих природных и синтетических лекарственных препаратов для лечения онкобольных.

Среди многочисленных лекарственных растительных метаболитов, куркумин и его производные относятся к числу весьма перспективных классов природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности,

что представляет интерес для разработки на их основе новых биологически активных гибридных молекул.

Следует отметить, что куркумин и его производные, выделенные из корня растения семейства имбирных *Curcuma Longa* (Куркума длинная), обладают противовоспалительным действием, способностью к снижению уровня холестерина в крови, предотвращению окисления липопротеинов низкой плотности, ингибированию агрегации тромбоцитов и ингибированию тромбоза, а также инфаркта миокарда. Кроме того, отмечается, что он стимулирует ингибирование репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), способствует заживлению ран, секреции желчи и проявляет гепатопротекторные свойства. Показано, что куркумин проявляет антилейшманиозные и антиате-

росклеротические свойства, а также применяется для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических расстройств (болезни Альцгеймера, Паркинсона) и рака [1–3].

Наибольший интерес и практическую ценность представляют куркумин и его производные в качестве эффективных противоопухолевых агентов, так как для последних характерна высокая противоопухолевая активность за счет способности ингибировать рост клеток и индуцировать апоптоз в различных линиях опухолевых клеток путем модулирования активности многочисленных факторов транскрипции, регуляции роста, адгезии молекулы, апоптотических генов и клеточных сигнальных путей. В дополнение к высоким противоопухолевым свойствам, крайне низкая токсичность делает куркумин практически идеальным кандидатом для противоопухолевой терапии [4–7].

Несмотря на разнообразную фармакологическую активность, применение куркумина в качестве лекарственного средства ограничено из-за его высокой метаболической нестабильности, а также плохой абсорбции, растворимости и биодоступности [8–11].

В соответствии с литературными данными [12–18], одной из стратегий создания новых аналогов куркумина обладающих улучшенной биодоступностью, повышенной селективностью и эффективностью действия, является изменение количества атомов углерода в средней линкерной цепи. Кроме того, с целью улучшения биологических свойств куркуминоидов и защиты от ферментативных деградаций, активно используется стратегия получения гибридных соединений на основе производных куркумина [19–24]. Полученные гибридные молекулы проявляют высокую цитотоксическую, нейропротекторную, антибактериальную, противовирусную активности *in vitro* и *in vivo*, при этом обладают низкой токсичностью. Следует отметить, что физиологическая активность синтезированных гибридных соединений, значительно выше активности исходных производных [19–25].

Учитывая вышеизложенное, а также в продолжение проводимых нами исследований по разработке оригинальных и эффективных методов синтеза природных и синтетических изомерно

чистых непредельных карбоновых кислот, содержащих в своей структуре бис-метиленразделенные *цис*-двойные связи и обладающих высокой противоопухолевой активностью [26–32], нами в рамках настоящего исследования выдвинута идея о возможности применения накопленного опыта по синтезу указанных соединений для разработки новых классов перспективных гибридных молекул на основе 5Z,9Z-диенкарбоновых кислот различной структуры и монокарбонильных производных куркумина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

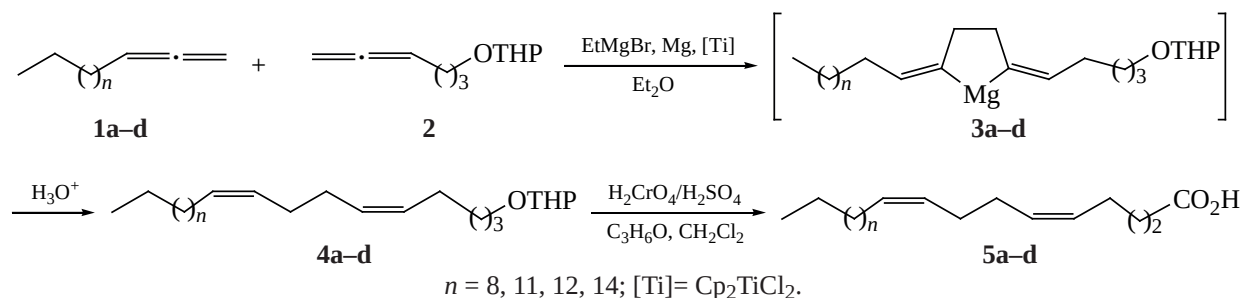
К моменту начала наших исследований, в мировой литературе практически отсутствовали сведения по синтезу гибридных молекул, построенных на основе природных и синтетических *цис*-ненасыщенных диеновых кислот и куркуминоидов.

Стратегия получения целевых гибридных молекул включает последовательный синтез алка-5Z,9Z-диенкарбоновых кислот, основанный на применении разработанных нами реакций Ti-катализируемого межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и O-содержащих 1,2-диенов с помощью реактивов Гриньяра (реакции Джемилева), этерификацию ванилина с синтезированными кислотами в присутствии карбодиимидов с последующей конденсацией полученных конъюгатов с кетонами в щелочной среде.

В соответствии с предлагаемой стратегией нами синтезированы алка-5Z,9Z-диенкарбоновые кислоты [(5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновая кислота (**5a**), (5Z,9Z)-трикоза-5,9-диеновая кислота (**5b**), (5Z,9Z)-тетракоза-5,9-диеновая кислота (**5c**), (5Z,9Z)-гексакоза-5,9-диеновая кислота (**5d**)] по разработанной ранее схеме [27] (схема 1).

Разработку оптимальных условий при синтезе конъюгатов **6a–d** с использованием реакции этерификации проводили на примере ванилина и (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты (схема 2). В результате проведенных исследований показано, что этерификация проходит с наибольшим выходом (68%) в присутствии *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (ДИК) и 4-диметиламинопиридина (ДМАП) в хлористом метиле за 8 ч при соотношении реагентов [Ванилин–Эйкоза–ДИК–ДМАП] = [1:1.2:1:1.2]. Полученный эфир

Схема 1



(6a) вовлекли в реакцию конденсации с ацетоном в присутствии NaOH в этаноле с получением целевого конъюгата (7a) с выходом 64% (схема 2).

В разработанных условиях осуществили синтез целевых гибридных соединений на основе полученных нами алка-5Z,9Z-диенкарбоновых кислот 5b–d. Синтезированные этерификацией ванилина сложные эфиры 6b–d, после конденсации с ацетоном в щелочной среде приводят к образованию соответствующих монокарбонильных производных куркумина 7b–d с выходами 61–67% (схема 2).

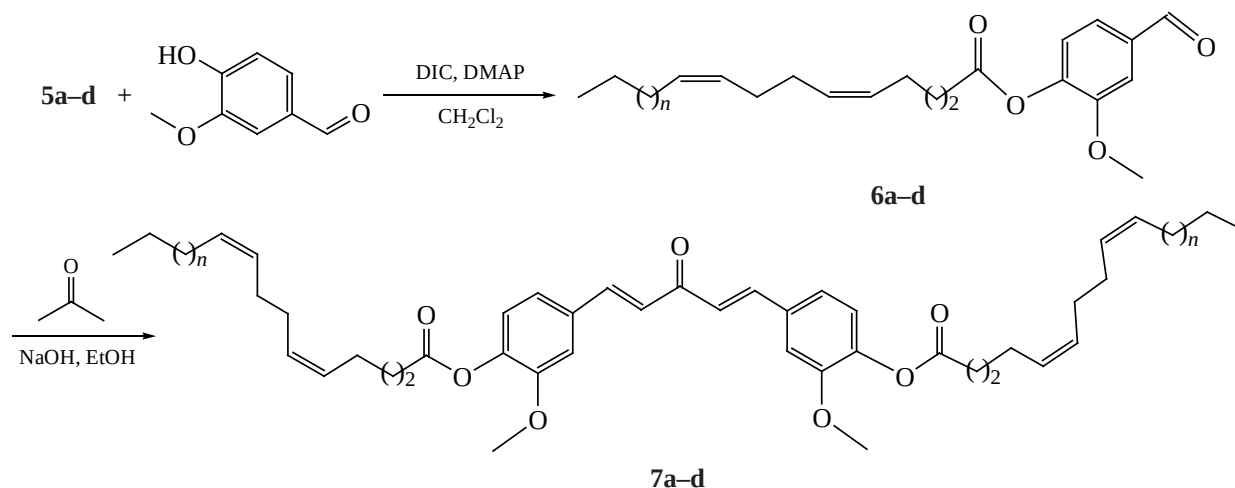
Структура синтезированных соединений надежно установлена с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения и ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C , а также двумерных гетероядерных корреляционных экспериментов (HSQC, HMBC).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц для ^{13}C и 400.13 МГц для ^1H). При съемке спектров

ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовали SiMe_4 и CDCl_3 соответственно. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Продукты реакции анализировали на хроматографе «Carlo Erba» (стеклянная капиллярная колонка «Ultra-1» (Hewlett Packard) 25 м×0.2 мм, пламенно-ионизационный детектор, рабочая температура 50–170°C, газ-носитель гелий). Использовали коммерчески доступные реагенты (Aldrich, Acros Organics). Диэтиловый эфир абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен перегоняли над P_2O_5 . Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. Исходные 1,2-диены получены по известной методике [33]. Алка-5Z,9Z-диенкарбоновые кислоты 5a–d получены согласно приведенной ранее методике [26]. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1:1.

Схема 2



2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-алка-5,9-диеноат 6a-d (общая методика) [34]. В круглодонную колбу с магнитной мешалкой в атмосфере аргона загрузили ванилин (4.2 ммоль, 1 экв), растворили в сухом хлористом метиле (50 мл), затем добавили алка-5Z,9Z-диенкарбоновую кислоту **5a-d** (5 ммоль, 1.2 экв) и ДМАП (5 ммоль, 1.2 экв). Реакционную смесь охладил до 0°C и в течение 30 мин с помощью капельной воронки прибавили ДИК (4.2 ммоль, 1 экв) растворенный в хлористом метиле (10 мл). Полученную реакцию массу перемешивали при комнатной температуре (8 ч), прохождение реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся осадок отфильтровали, растворитель упарили и оставшийся продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, элюент ПЭ-ЭА, 8:1).

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеноат (6a). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.54 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.26 г (68%), светло-желтое густое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.27–1.37 м (16H, 8CH₂), 1.73 к (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 2.03–2.11 м (8H, 4CH₂), 2.58 т (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.86 с (3H, OCH₃), 5.38–5.44 м (4H, 2CH=CH), 7.18 д (1H, CH_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.45 д.д (2H, 2CH_{аром}, *J* 11.1, 3.0 Гц), 9.90 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 22.7, 24.9, 27.1, 27.2, 27.2, 28.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 33.9, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 129.7, 129.9, 130.5, 130.6, 135.1, 145.1, 152.0, 171.2, 191.0. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 465.2975 [*M* + Na]⁺. C₂₈H₄₂O₄. *M* 465.2983.

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-трикоза-5,9-диеноат (6b). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.75 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-трикоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.36 г (67%), желтое воскообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц),

1.28–1.35 м (22H, 11CH₂), 1.69–1.76 м (2H, CH₂), 1.98–2.15 м (8H, 4CH₂), 2.38 т (2H, CH₂, *J* 7.5 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 5.34–5.44 м (4H, 2CH=CH), 7.17 д (1H, CH_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.45 д.д (2H, CH_{аром}, *J* 11.1, *J* 3.0 Гц), 9.91 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 22.7, 24.6, 26.5, 27.3, 27.4, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6 (3C), 29.7 (4C), 31.9, 33.4, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 128.6, 128.9, 130.6, 130.6, 135.1, 145.1, 152.0, 171.4, 191.0. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 507.3445 [*M* + Na]⁺. C₃₁H₄₈O₄. *M* 507.3451.

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-тетракоза-5,9-диеноат (6c). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.82 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-тетракоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.45 г (69%), желтое воскообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, *J* 6.4 Гц), 1.22–1.38 м (24H, 12CH₂), 1.59–1.74 м (2H, CH₂), 1.93–2.18 м (8H, 4CH₂), 2.37 т (2H, CH₂, *J* 6.9 Гц), 3.83 с (3H, OCH₃), 5.32–5.48 м (4H, 2CH=CH), 7.15 д (1H, CH_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.41–7.46 м (2H, CH_{аром}), 9.90 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 22.7, 24.6, 26.5, 27.3, 27.4, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7 (3C), 29.7 (5C), 31.9, 33.4, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 128.6, 128.9, 130.5, 130.6, 135.1, 145.1, 152.1, 172.1, 191.1. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 521.3601 [*M* + Na]⁺. C₃₂H₅₀O₄. *M* 521.3592.

2-Метокси-4-формилфенил-(5Z,9Z)-гексакоза-5,9-диеноат (6d). Синтезировали по общей методике из 0.64 г (4.2 ммоль) ванилина, 1.96 г (5 ммоль) (5Z,9Z)-гексакоза-5,9-диенкарбоновой кислоты, 0.61 г (5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.53 г (4.2 ммоль) *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в 60 мл сухого хлористого метилена. Элюент петролейный эфир-этилацетат, 8:1. Выход 1.35 г (61%), желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃, *J* 6.6 Гц), 1.21–1.39 м (28H, 14CH₂), 1.53–1.68 м (2H, CH₂), 1.95–2.15 м (8H, 4CH₂), 2.38 т (2H, CH₂, *J* 6.7 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 5.34–5.46 м (4H, 2CH=CH), 7.16 д (1H, CH_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.42–7.46 м (2H, 2CH_{аром}), 9.91 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 19.6, 22.7, 25.5, 26.4, 27.1, 27.3, 27.4, 27.4,

29.3, 29.4, 29.6, 29.7 (6C), 30.8, 31.9, 33.4, 56.0, 110.8, 123.4, 124.7, 128.9, 129.1, 130.5, 130.6, 135.1, 145.1, 152.1, 171.6, 191.1. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 549.3914 $[M + Na]^+$. $C_{34}H_{54}O_4$. M 549.3911.

Соединения 7a–d (общая методика). К ароматическому альдегиду **6a–d** (10 ммоль, 2 экв) растворенному в 10 мл этанола (96%) добавили ацетон (5 ммоль, 1 экв) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем к смеси с помощью капельной воронки прибавили раствор гидроксида натрия (0.4 г) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Прохождение реакции контролировали с помощью ТСХ. В реакционную массу добавили воду (20 мл) и экстрагировали хлористым метиленом (3×50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, продукт выделяли колоночной хроматографией (SiO_2 , элюент ПЭ–ЭА, 5:1)

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(эйкоза-5,9-диеноат) (7a). Синтезировали по общей методике из 2.21 г (5 ммоль) альдегида **6c**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.45 г (64%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (6H, $2CH_3$, J 6.8 Гц), 1.26–1.38 м (32H, $16CH_2$), 1.68–1.75 м (4H, $2CH_2$), 2.02–2.14 м (16H, $8CH_2$), 2.58 т (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.87 с (6H, $2OCH_3$), 5.36–5.46 м (8H, $4CH=CH$), 7.04–7.18 м (4H, $4CH_{аром}$), 7.38–7.47 м (4H, $4CH=$), 7.56–7.61 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.2, 22.6, 24.9, 27.1, 27.2, 27.2, 28.9, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.5, 33.9, 56.1, 108.8, 114.4, 123.4, 124.8, 127.6, 127.9, 128.0, 129.9, 130.1, 130.2, 147.2, 151.7, 174.9, 190.9. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 929.6266 $[M + Na]^+$. $C_{59}H_{86}O_7$. M 929.6271.

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(трикоза-5,9-диеноат) (7b). Синтезировали по общей методике из 2.42 г (5 ммоль) альдегида **6c**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.66 г (67%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H

($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (6H, $2CH_3$, J 6.9 Гц), 1.27–1.37 м (44H, $22CH_2$), 1.68–1.76 м (4H, $2CH_2$), 1.95–2.16 м (16H, $8CH_2$), 2.38 т (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.85 с (6H, OCH_3), 5.28–5.44 м (8H, $4CH=CH$), 7.01–7.17 м (4H, $CH_{аром}$), 7.36–7.44 м (4H, $4CH=$), 7.54–7.60 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.1, 22.8, 24.7, 26.5, 27.3, 27.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 33.4, 56.0, 109.1, 114.8, 123.4, 124.9, 128.6, 128.8, 130.6, 130.7, 146.1, 151.9, 174.4, 190.6. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 1013.7205 $[M + Na]^+$. $C_{65}H_{98}O_7$. M 1013.7211.

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(тетракоза-5,9-диеноат) (7c). Синтезировали по общей методике из 2.49 г (5 ммоль) альдегида **6c**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.55 г (61%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (6H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.20–1.41 м (48H, $24CH_2$), 1.54–1.75 м (4H, $2CH_2$), 1.91–2.17 м (16H, $8CH_2$), 2.37 т (4H, $2CH_2$, J 7.3 Гц), 3.83 с (6H, $2OCH_3$), 5.26–5.48 м (8H, $4CH=CH$), 6.98–7.14 м (4H, $4CH_{аром}$), 7.35–7.47 м (4H, $8CH=$), 7.56–7.62 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.0, 22.7, 24.5, 26.5, 27.3, 27.4, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 33.4, 56.0, 108.1, 114.6, 123.5, 124.7, 128.7, 128.9, 130.5, 130.6, 145.8, 152.1, 173.3, 190.1. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 1041.7518 $[M + Na]^+$. $C_{67}H_{102}O_7$. M 1041.7525.

[(1E,4E)-3-Оксопента-1,4-диен-1,5-диил]бис-(2-метокси-4,1-фенилен) (5Z,5'Z,9Z,9'Z)-бис-(гексакоза-5,9-диеноат) (7d). Синтезировали по общей методике из 2.63 г (5 ммоль) альдегида **6d**, 0.15 г (2.5 ммоль) ацетона, 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола. Элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1. Выход 1.69 г (63%), темно-желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.91 т (6H, $2CH_3$, J 7.0 Гц), 1.15–1.31 м (56H, $28CH_2$), 1.51–1.69 м (4H, CH_2), 1.91–2.14 м (16H, $8CH_2$), 2.36 т (4H, CH_2 , J 6.6 Гц), 3.83 с (6H, $2OCH_3$), 5.31–5.44 м (8H, $4CH=CH$), 7.03–7.17 м (4H, $4CH_{аром}$), 7.41–7.49 м (4H, $4CH=$), 7.58–7.64 м (2H, $2CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.0, 19.6, 22.8, 25.5, 26.4, 27.1, 27.3, 27.4, 27.4, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 30.1, 31.9, 33.5, 56.0, 109.2, 114.7, 123.4, 124.7, 128.9, 129.1, 130.5, 130.6, 145.5,

152.1, 172.6, 190.2. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 1097.8144 $[M + Na]^+$. $C_{71}H_{110}O_7$. M 1097.8150.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез ранее неопи-
санных конъюгатов монокарбонильных курку-
миноидов, содержащих в своей структуре 1Z,5Z-
диеновый фрагмент с выходами 61–67%. Эти
исследования нами активно продолжаются и в
ближайшей перспективе планируется существен-
ное расширение ассортимента синтезированных
гибридных соединений, а также их наработка и
проведение испытаний на противоопухолевую и
антибактериальную активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты по-
лучены на оборудовании РЦКП «Агидель» ИНК
УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке
гранта Президента РФ (проект МК-126.2021.1.3.).
Синтез соединения **2** был осуществлен в рамках
государственного задания Министерства образо-
вания и науки FMRS-2022-0075.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исламов Ильгиз Илшатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7054-1369>

Юсупова Аделя Венеровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4257-7652>

Дьяконов Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7787-5054>

Джемилев Усеин Меметович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3315-4746>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-
тересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shishodia S., Sethi G., Aggarwal B.B. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2005**, *1056*, 206–217. doi 10.1196/annals.1352.010
- Zhang Y., Khan A. R., Fu M., Zhai Y., Ji J., Bobrovskaya L., Zhai G. *J. Drug Target.* **2019**, *27*, 917–931. doi 10.1080/1061186X.2019.1572158
- Ashrafizadeh M., Ahmadi Z., Mohamamdinejad R., Yaribeygi H., Serban M.C., Oralfai H.M., Sahebkar A.

- Curr. Pharm. Biotechnol.* **2020**, *21*, 1006–1015. doi 10.2174/1389201021666200305115101
- Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti F.M., Torti S.V. *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1631–1652. doi 10.1007/s00018-008-7452-4
- Wilken R., Veena M.S., Wang M.B., Srivatsan E.S. *Mol. Cancer.* **2011**, *10*, 12. doi 10.1186/1476-4598-10-12
- Wang K., Fan H., Chen Q., Ma G., Zhu M., Zhang X., Zhang Y., Yu J. *Anti-Cancer Drugs.* **2015**, *26*, 15–24. doi 10.1097/CAD.0000000000000132
- Tomeh M.A., Hadianamrei R., Zhao X. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1033. doi 10.3390/ijms20051033
- Bairwa K., Grover J., Kania M., Jachak S.M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13946–13978. doi 10.1039/c4ra00227j
- Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 807–818. doi 10.1021/mp700113r
- Liu Z., Smart J.D., Pannala A.S. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2020**, *60*, 102082. doi 10.1016/j.jddst.2020.102082
- Sohn S.-I., Priya A., Balasubramaniam B., Muthuramalingam P., Sivasankar C., Selvaraj A., Valliammai A., Jothi R., Pandian S. *Pharmaceutics.* **2021**, *13*, 2102. doi 10.3390/pharmaceutics13122102
- Liang G., Shao L., Wang Y., Zhao C., Chu Y., Xiao J., Zhao Y., Li X., Yang S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2623–2631. doi 10.1016/j.bmc.2008.10.044
- Leow P.C., Bahety P., Boon C.P., Lee C.Y., Tan K.L., Yang T., Ee P.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 67–80. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.073
- Baldwin P.R., Reeves A.Z., Powell K.R., Napier R.J., Swimm A.I., Sun A., Giesler K., Bommaris B., Shinnick T.M., Snyder J.P., Liotta D.C., Kalman D. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 693–699. doi 10.1016/j.ejmech.2015.01.020
- Pan Z., Chen C., Zhou Y., Xu F., Xu Y. *Drug Dev. Res.* **2016**, *77*, 43–49. doi 10.1002/ddr.21291
- Kohyama A., Yamakoshi H., Hongo S., Kanoh N., Shibata H., Iwabuchi Y. *Molecules.* **2015**, *20*, 15374–15391. doi 10.3390/molecules200815374
- Kumar P., Kandi S.K., Manohar S., Mukhopadhyay K., Rawat D.S. *ACS Omega.* **2019**, *4*, 675–687. doi 10.1021/acsomega.8b02625
- Carapina da Silva C., Pacheco B.S., das Neves R.N., Dié Alves M.S., Sena-Lopes Â., Moura S., Borsuk S., de Pereira C.M.P. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *111*, 367–377. doi 10.1016/j.biopha.2018.12.058
- Teiten M.-H., Dicato M., Diederich M. *Molecules.* **2014**, *19*, 20839–20863. doi 10.3390/molecules191220839

20. Nouredin S.A., El-Shishtawy R.M., Al-Footy K.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111631. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111631
21. Sanabria-Rios D. J., Rivera-Torres Y., Rosario J., Gutierrez R., Torres-García Y., Montano N., Ortiz-Soto G., Rios-Olivares E., Rodriguez J. W., Carballeira N. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5067–5071. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.022
22. Dias K.S.T., de Paula C.T., dos Santos T., Souza I.N.O., Boni M.S., Guimarães M.J.R., da Silva F.M.R., Castro N.G., Neves G., Veloso C.C., Coelho M.M., de Melo I.S.F., Vilela F.C., Giusti-Paiva A., da Silva M.L., Dardenne L.E., Guedes I., Pruccoli L., Morroni F., Tarozzi A., Viegas Jr. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 440–457. doi 10.1016/j.ejmech.2017.02.043
23. Sharma S., Gupta M.K., Saxena A.K., Bedi P.M.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7165–7180. doi 10.1016/j.bmc.2015.10.013
24. Allegra A., Innao V., Russo S., Gerace D., Alonci A., Musolino C. *Canc. Invest.* **2017**, *35*, 1–22. doi 10.1080/07357907.2016.1247166
25. Singh A., Singh J.V., Rana A., Bhagat K., Gulati H.K., Kumar R., Salwan R., Bhagat K., Kaur G., Singh N., Kumar R., Singh H., Sharma S., Bedi P.M.S. *ACS Omega.* **2019**, *4*, 11673–11684. doi 10.1021/acsomega.9b01109
26. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Makarova E.Kh., Khusnutdinova E.K., Dzhemilev U.M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8401–8403. doi 10.1039/C3CC44926B
27. 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. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2405–2408. doi 10.1016/j.bmcl.2015.04.011
28. 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**, *25*, 30–39. doi 10.1007/s00044-015-1446-1
29. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Tuktarova R.A., Makarov A.A., Islamov I.I., Mulyukova A.R., Dzhemilev U.M. *Steroids.* **2015**, *102*, 110–117. doi 10.1016/j.steroids.2015.08.006
30. D'yakonov V.A., Tuktarova R.A., Dzhemileva L.U., Ishmukhametova S.R., Yunusbaeva M.M., Dzhemilev U.M. *Steroids.* **2018**, *138*, 6–13. doi 10.1016/j.steroids.2018.06.004
31. D'yakonov V.A., Tuktarova R.A., Dzhemileva L.U., Ishmukhametova S.R., Yunusbaeva M.M., Dzhemilev U.M. *Steroids.* **2018**, *138*, 14–20. doi 10.1016/j.steroids.2018.06.002
32. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Phytochem. Rev.* **2021**, *20*, 325–342. doi 10.1007/s11101-020-09685-6
33. Kuang J., Ma S., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763–1765. doi 10.1021/jo802391x
34. Sanabria-Rios D.J., Rivera-Torres Y., Rosario J., Rios C., Gutierrez R., Carballeira N. M., Velez C., Zayas B., Alvarez-Colon F., Ortiz-Soto G., Serrano V., Altieri-Rivera J., Rios-Olivares E., Rodriguez J.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2174. doi 10.1016/j.bmcl.2015.03.065
35. Masuda T., Jitoe A., Isobe J., Nakatani N., Yonemori S. *Phytochemistry.* **1993**, *32*, 1557–1560. doi 10.1016/0031-9422(93)85179-u

Direct Synthesis of a New Hybrid Molecules Based on Isomerically Pure 5Z,9Z-dienoic Acids and Monocarbonyl Derivatives of Curcuminoids

I. I. Islamov^{a, *}, A. V. Yusupova^a, V. A. Dyakonov^b, and U. M. Dzhemilev^b

^a *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

^b *N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp. 47, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: iislamovi@gmail.com*

Received May 31, 2022; revised June 13, 2022; accepted June 15, 2022

Synthesis of previously undescribed hybrid compounds based on monocarbonyl derivatives of curcumin and 5Z,9Z-dienoic acids with yields of 61–67% was carried out for the first time. Unsaturated acids are synthesized using at the key stage of stereoselective reaction of intermolecular cross-cyclomagnesiation of aliphatic and O-containing 1,2-dienes catalyzed by Cp_2TiCl_2 .

Keywords: metal complex catalysis, cross-cyclomagnesiation, Grignard reagents, fatty acids, curcuminoids