

УДК 547.254.6 : 547.313 : 547.315.1 : 542.97

Посвящается юбилею члена-корреспондента РАН Альберта Львовича Лapidуса

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ *IN VITRO* ЙОД- δ -ЛАКТОНОВ 5Z,9Z-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 Ti-катализируемого межмолекулярного *кросс*-цикломагнирования ароматического 1,2-диена с O-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, Cr_2TiCl_2 , цитотоксическая активность, апоптоз, 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 дакармин [3], йодоционин [4], геодиамолиты А, D, H, G [5], проявляют цитотоксическую активность. Доликулид, цитотоксический циклодепептид 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

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

Калихеамицины, противоопухолевые антибиотики, проявляют высокую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий *in vitro* [11, 12]. Калихеамин- γ_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 щитовидной железе δ -лактон 6-йод-5-гидроксигидрокси-8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (йод- δ -лактон) (рис. 1). J.M. Воеynaems впервые описал синтез йод- δ -лактона *in vitro* в срезах щитовидной железы крыс путем инкубации арахидоновой кислоты с лактопероксидазой и H_2O_2 [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- δ -

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

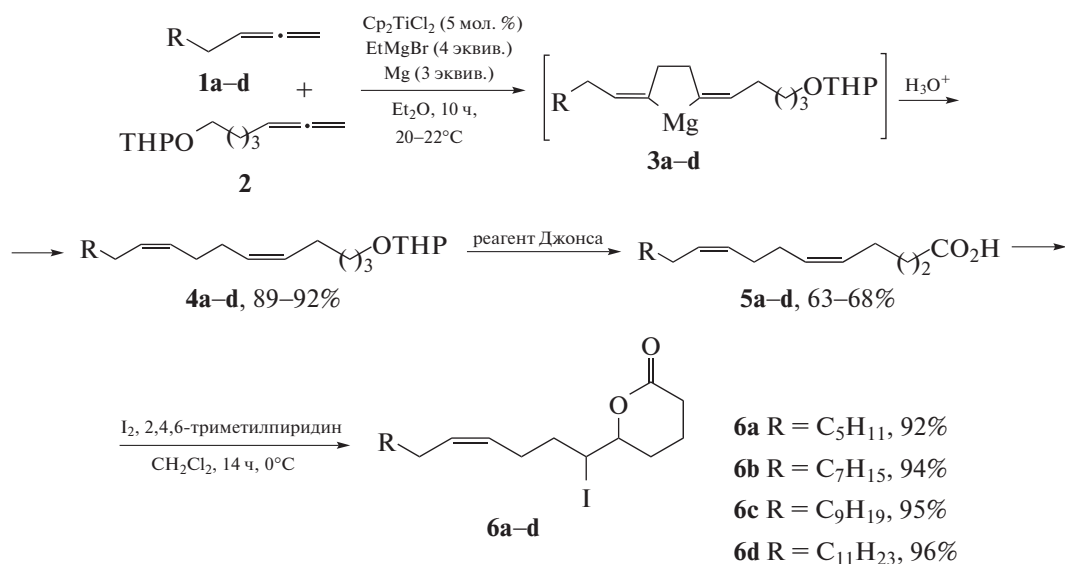


Схема 1. Синтез алкилзамещенных йод-δ-лактонов **6a–d** [26, 27].

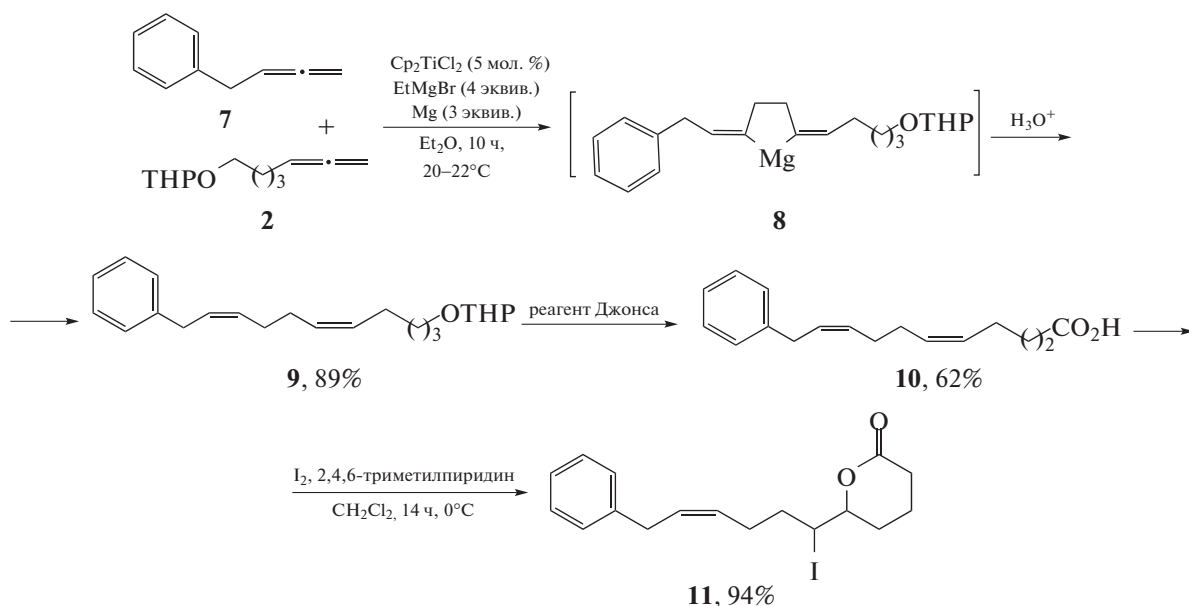


Схема 2. Синтез фенил-замещенного йод-δ-лактона **11**.

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

Ожидается, 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-

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

Йодлактон	Клеточная линия ^a					Индекс селективности
	Jurkat	K562	U937	HL60	HEK293	
	Цитотоксическая активность 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

^a 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).

дался при концентрации 0.2 мкМ и составил 45.52% и в стадии позднего апоптоза — 32.41% (рис. 2б–е). В целом, исходя из структуры соединения **6a** (наименьшее число углеродных атомов в боковой цепи из всех синтезированных йод- δ -лактонов), наиболее вероятно, что апоптозиндуцирующая активность соединения зависит от длины углеводородного хвоста молекулы — чем длиннее цепь, тем менее выражен апоптозиндуцирующий 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 **6a** 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-фенилундека-5*Z*,9*Z*-диеновой кислоты с выходом 94% с применением на ключевой стадии реакции Ti-катализируемого межмолекулярного *кросс*-цикломагнирования (реакция Джемила) ароматического 1,2-диена с О-содержащим алленом. Показано, что алкил- и фенил-замещенные йод- δ -лактоны 5*Z*,9*Z*-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 над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен перегоняли над P₂O₅. Исходные 1,2-диены **1** и **2** получены по известной методике [28]. 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). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе MaXis Impact (Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электро-распылением (ESI). Спектры ¹H и ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц на ядрах ¹³C и 400.13 МГц на ядрах ¹H). При съемке спектров ¹H и ¹³C ЯМР в качестве внутреннего стандарта использовали SiMe₄ и CDCl₃ соответственно. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) 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)тетрагидро-2*H*-пиран-2-он **11**. Йодлактонизацию проводили по методике, описанной в [27]. К охлажденному до 0°C раствору кислоты **10** (0.4 ммоль) и 2,4,6-триметилпиридина в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли I₂ 0.19 г (0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 0°C. Смесь разбавляли CH₂Cl₂ (50 мл) и промывали 5% водным раствором Na₂S₂O₃. Продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂, экстракт сушили над MgSO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на

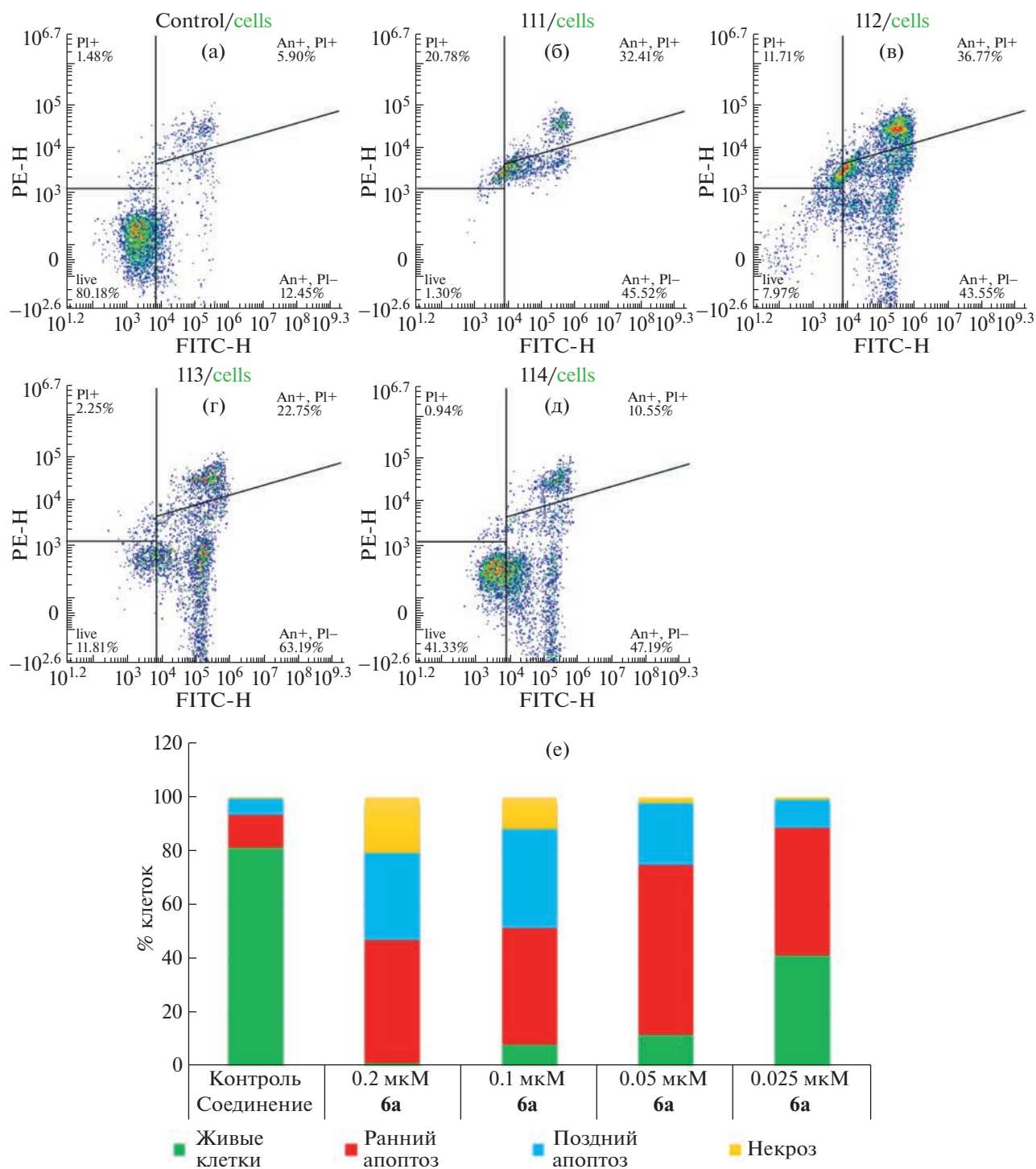


Рис. 2. Анализ индукции апоптоза в клетках линии Jurkat после экспозиции йод- δ -лактона **6a** в различных концентрациях. Контрольный образец без обработки **6a** (а); концентрация **6a**: 0.2 мкМ (б), 0.1 мкМ (в), 0.05 мкМ (г), 0.025 мкМ (д); гистограмма фаз апоптоза в клетках линии Jurkat, обработанных йод- δ -лактоном **6a** различной концентрации и окрашенных аннексинV/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, Гц): 1.28–1.30 (м, 4H), 1.79–2.18 (м, 4H),

2.32–2.67 (м, 2H), 3.48 (д, 2H), 4.02–4.06 (м, 1H), 4.15–4.19 (м, 1H), 5.44–5.71 (м, 2H), 7.20–7.33 (м, 5H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 18.38, 27.19, 27.24,

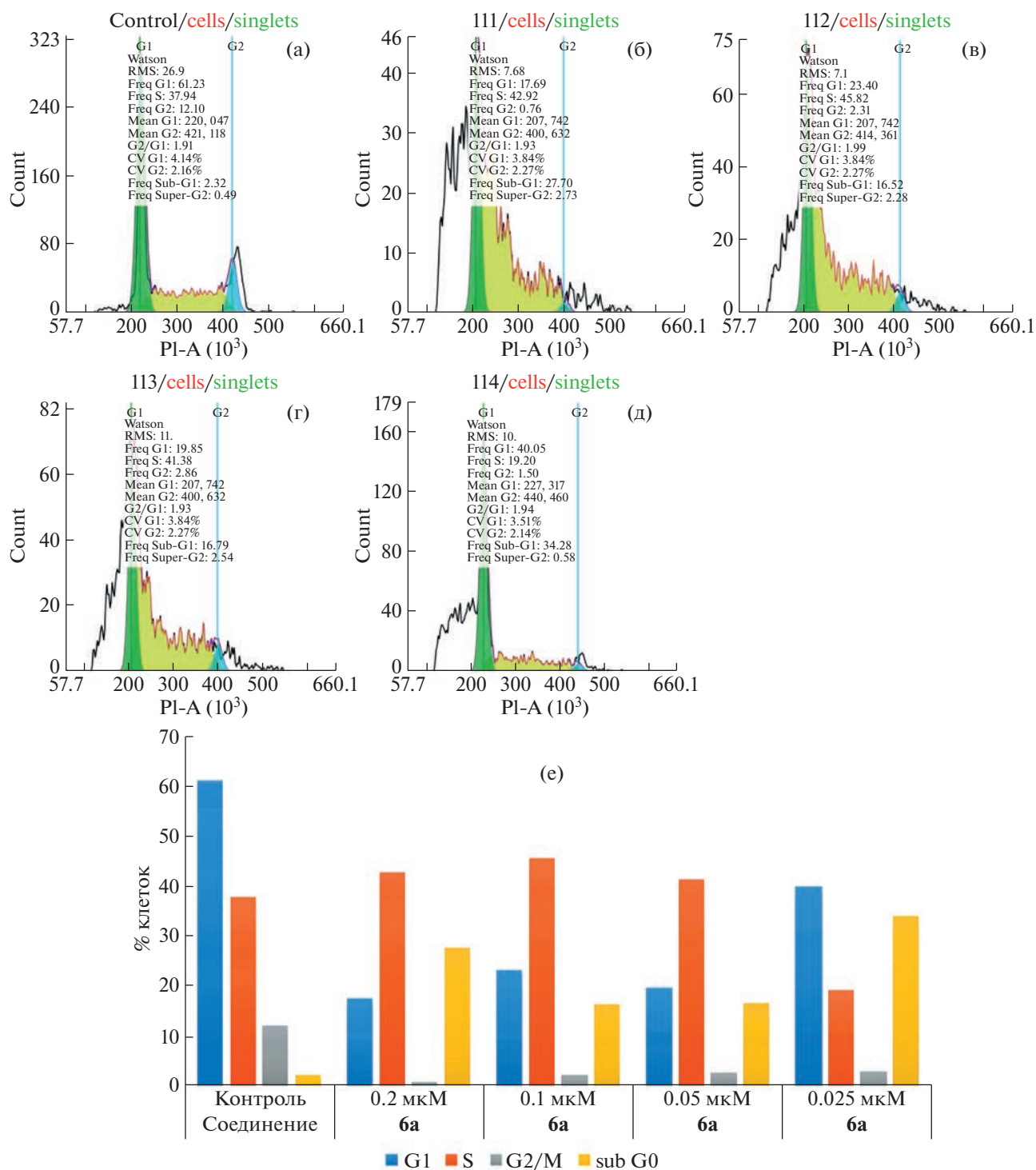


Рис. 3. Цитофлуориметрический анализ фаз клеточного цикла (а–е) в клетках опухолевой клеточной линии Jurkat под воздействием йод- δ -лактона **6a**. Контрольный образец без обработки **6a** (а); концентрация **6a**: 0.2 мкМ (б), 0.1 мкМ (в), 0.05 мкМ (г), 0.025 мкМ (д); гистограмма фаз клеточного цикла 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 (ESI-TOF), 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 HEK293 (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 пенициллина-стрептомицина на 1 мл (Sigma) при 37°C и 5% CO₂. Для адгезионной культуры HEK293 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% CO₂. Клетки пересеивали 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 пересеивали с интервалом 2 сут с плотностью посева 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°C в течение 20 мин. Образцы немедленно анализировали на проточном цитометре NovoCyte Penton (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 Ca²⁺ и Mg²⁺, 2.5% FBS). Затем клетки отмывали от этанольного буфера и инкубировали с 250 мкл реагента для детекции клеточного цикла (Millipore) при 22°C в течение 40 мин. Подготовленные образцы анализировали на проточном цитометре NovoCyte Penton (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 Penton 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

1. 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>
2. 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-Openg R., Deng M., Jaspars H. // J. Chem. Applications. 2014. V. 1. № 1. P. 1–4.
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. Hirokyu 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](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](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00759-6)
10. 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](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.
16. 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](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>
18. 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>
20. 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., Mulyukova 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. Makarov 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>
27. Tyagi R., Shimpukade B., Blattermann S., Kostenish 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

^a*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, 450075 Ufa, Russian Federation*

^b*N.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