

УДК 547-314, 547.639

DOI: 10.31040/2222-8349-2026-0-3-53-57

**НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИЭФИРНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ  
МАКРОДИОЛИДОВ НА ОСНОВЕ 1,16-ГЕКСАДЕКА-6Z,10Z-ДИЕНДИОВОЙ КИСЛОТЫ**

© И.И. Исламов

Впервые осуществлен стереоселективный синтез шести новых полиэфирных макродиолидов на основе 1,16-гексадека-6Z,10Z-диендиовой кислоты. Ключевой диеновый прекурсор получен по трехстадийной схеме с применением оригинальной Ti-катализируемой реакции гомо-цикломагнирования O-содержащих 1,2-диенов с общим выходом 51%. Целевые макродиолиды синтезированы хемоселективной циклоконденсацией с ароматическими и полиэфирными диолами в условиях макролактонизации (DMAP/EDCI, высокое разбавление) с хорошими выходами (51–74%). Предварительные испытания выявили высокую цитотоксичность полученных макродиолидов в отношении клеточной линии Jurkat, что открывает перспективы для дальнейшей разработки биологически активных циклофанов данного ряда.

Ключевые слова: макродиолиды, 1Z,5Z-диены, циклоконденсация, полиэфирные макроциклы, цитотоксическая активность.

**Введение.** Природное разнообразие и широкий спектр биологической активности макроциклических соединений неизменно привлекают внимание исследователей из различных областей науки. Уникальная способность макроциклов сочетать структурную жесткость с конформационной подвижностью, необходимой для связывания со сложными биологическими мишенями, делает их незаменимым классом соединений в создании новых лекарственных средств. Особый интерес представляют напряженные макроциклы с ароматическими фрагментами в структуре, которые часто используются в качестве основы для разработки высокоэффективных систем адресной доставки лекарств и селективных терапевтических агентов, проявляющих выраженные противоопухолевые, противовирусные и антибактериальные свойства [1–5].

С момента открытия Педерсеном в 1967 г. краун-эфиров неуклонно растет интерес к этому классу полиэфирных макроциклических соединений [6]. Обладая уникальной способностью к селективному комплексообразованию с катионами металлов и транспорту ионов через биологические мембраны, краун-эфиры нашли широкое применение не только в химии, но и в биомедицинской сфере [7]. Современный этап развития химии краун-эфиров связан с их применением в качестве молекулярных каркасов для получения гибридных соединений. Введение

в структуру краун-эфира фрагментов известных фармакофоров, например халконов, позволяет создавать полифункциональные молекулы, проявляющие мультитаргетные свойства, включая антиоксидантную, антидиабетическую и противораковую активность [8, 9].

Известно, что 1Z,5Z-диеновый фрагмент является ключевым структурным элементом большого числа биологически активных соединений, таких как жирные 5Z,9Z-диеновые кислоты, лембехины, ацетогенины и феромоны насекомых [10]. Разработаны эффективные стереоселективные методы получения *цис,цис*-ненасыщенных природных и синтетических соединений, в том числе макроциклов, проявляющих противоопухолевые, антибактериальные и нейритогенные свойства [10–15]. Показано, что макроциклы с 1Z,5Z-диеновым фрагментом в структуре, в частности макродиолиды, обладают выраженной цитотоксичностью *in vitro* в отношении ряда опухолевых клеточных линий (IC<sub>50</sub> 0.04–0.17 мМ). Установлено, что наибольшую активность проявляют соединения, содержащие ароматический фрагмент; более того, эти макродиолиды инициируют апоптоз в клетках линии Jurkat по митохондриальному пути, а также негативно влияют на пролиферативную активность опухолевых клеток путем ингибирования киназ Akt, p38 и CREB [12, 13].

В развитие исследований нами осуществлен синтез серии полиэфирных макродиолидов на основе трех  $\alpha,\omega$ -алка- $nZ,(n+4)Z$ -диендиовых кислот (1,12-додека-4Z,8Z-диендиовой, 1,14-тетрадека-5Z,9Z-диендиовой и 1,18-октадека-7Z,11Z-диендиовой кислоты). Сравнительный анализ противоопухолевых свойств полученных макроциклов, в том числе краун-эфирного типа, показал, что данные макродиолиды проявляют цитотоксическую активность *in vitro* в отношении клеточных линий Jurkat, K562, U937 и Nek293 и способны индуцировать апоптоз иммортализованных Т-клеток линии Jurkat. Установлено, что эти соединения воздействуют на митохондриальную мембрану, вызывая разобщение митохондрий, индуцируют генерацию активных форм кислорода (АФК), а также блокируют переход клеточного цикла через контрольную точку G1/S [14]. Следует отметить, что в работе не были синтезированы и исследованы макродиолиды на основе 1,16-гексадека-6Z,10Z-диендиовой кислоты. Поэтому с целью расширения библиотеки подобных полиэфирных макроциклов, в рамках настоящей работы впервые представлен синтез шести новых ароматических макродиолидов на основе указанной ненасыщенной дикарбоновой кислоты.

**Экспериментальная часть.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали в  $\text{CDCl}_3$  на спектрометре “Bruker Ascend-500” (125 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 500 МГц для  $^1\text{H}$ ) или Bruker AVANCE 400 (101 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 400 МГц для  $^1\text{H}$ ). При съемке спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в качестве внутреннего стандарта использовали  $\text{SiMe}_4$  и  $\text{CDCl}_3$  соответственно. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записывали на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Измерения выполняли в режиме регистрации положительных ионов, напряжение на капилляре 4 кВ; диапазон сканирования масс 50–1500  $m/z$ ; аликвоту 0.1 мг/мл в растворе  $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$  вводили в режиме прямого ввода (скорость подачи пробы 3 мкл·мин $^{-1}$ ); газ-распылитель – азот; температура интерфейса 200°C. Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000  $\times$  2 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (30 мл/мин), при программировании температуры от 50 до 300°C со скоростью 8°C/мин. Кон-

троль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент – этилацетат–гексан, 1 : 5). Индивидуальные соединения выделяли с помощью флэш-хроматографа SераBean machine (скорость потока элюента 1–200 мл/мин, максимальное давление 13.8 бар, детектор DAD UV (200–400 нм) или DAD UV (200–400 нм) + Vis (400–800 нм)) на колонках серии «Стандарт» 12 г, наполненных сверхчистым нерегулярным силикагелем, 40–63 мкм, 60 Å или высокоэффективным нерегулярным силикагелем, 25–40 мкм, 60Å. Диэтиловый эфир абсолютировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен, хлороформ перегоняли над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Соединения **1–5** получены согласно приведенным ранее методикам [14, 15]. Соединения **6** получены согласно методикам, приведенным в [14]. Для создания инертной атмосферы использовали аргон квалификации “ч” (ГОСТ 10157-73). Остальные реагенты являются коммерчески доступными («Merck» и «Acros»).

**Методика синтеза полиэфирных макродиолидов 7 (общая методика).** В реактор в атмосфере аргона последовательно помещали дихлорметан (35 мл), 1,16-гексадека-6Z,10Z-диендиовую кислоту (0.2 ммоль, 1 экв.), ароматический диол **6** (0.2 ммоль, 1 экв.) и 4-диметиламинопиридин (12 мг, 0.1 ммоль, 0.5 экв.) при 0°C. К смеси медленно добавляли раствор EDCI (62 мг, 0.4 ммоль, 2 экв.) в 5 мл дихлорметана в среде аргона. Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После этого реакционную смесь обрабатывали 5%-м раствором  $\text{HCl}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  10 мл). Продукты экстрагировали дихлорметаном (2  $\times$  30 мл), экстракты высушивали с помощью  $\text{MgSO}_4$ , растворитель выпаривали, а остаток хроматографировали на колонке ( $\text{SiO}_2$ , элюирование петролейным эфиром/ $\text{EtOAc}$  (10/1)).

(12Z,16Z)-8,9,10,11,14,15,18,19,20,21,30,35-додекагидро-5H,24H-трибензо[c,g,k][1,5,10,14]тетраоксациклотриаконтин-7,22-дион (**7a**). Выход 51%, белое воскообразное вещество.  $R_f = 0.55$ , гексан/ $\text{EtOAc}$  5:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.58 – 7.51 (м, 2H), 7.41 – 7.26 (м, 6H), 7.01 – 6.92 (м, 4H), 5.37 – 5.21 (м, 12H), 2.35 – 1.92 (м, 8H), 1.72 – 1.65 (м, 4H), 1.61 – 1.48 (м, 8H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 173.7, 156.9, 134.9, 131.1, 130.1, 129.9, 128.8,

128.4, 128.3, 124.6, 120.9, 111.9, 68.1, 61.8, 33.4, 29.1, 27.3, 26.3, 24.2. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $C_{38}H_{44}O_6 + Na^+$   $[M + Na]^+$  619.3030; найдено 619.3037.

(15Z,19Z)-2,6,9,26-тетраокса-1,7(1,2),4(1,3)-трибензоциклогептакозафан-15,19-диен-10,25-дион (7b). Выход 63%, белое аморфное вещество.  $R_f = 0.54$ , гексан/EtOAc 5:1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.55 – 7.26 (м, 8H), 7.01 – 6.85 (м, 4H), 5.45 – 4.98 (м, 12H), 2.34 (т,  $J = 7.4$  Гц, 4H), 2.14 – 1.83 (м, 8H), 1.76 – 1.60 (м, 8H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 173.6, 156.7, 137.5, 130.3, 129.9, 129.6, 128.9, 128.8, 126.6, 125.7, 124.8, 120.9, 111.9, 69.9, 61.6, 33.7, 29.1, 27.2, 26.6, 24.8. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $C_{38}H_{44}O_6 + Na^+$   $[M + Na]^+$  619.3030; найдено 619.3024.

(15Z,19Z)-2,6,9,26-тетраокса-1,7(1,2),4(1,4)-трибензоциклогептакозафан-15,19-диен-10,25-дион (7с). Выход 74%, светло-желтое воскообразное вещество.  $R_f = 0.55$ , гексан/EtOAc 5:1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.46 (с, 4H), 7.39 – 7.22 (м, 4H), 7.01 (т,  $J = 7.4$  Гц, 4H), 5.45 – 5.08 (м, 12H), 2.43 – 2.24 (м, 4H), 2.16 – 1.91 (м, 8H), 1.78 – 1.59 (м, 8H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 173.5, 157.1, 136.5, 130.9, 130.1, 129.9, 129.1, 127.3, 127.2, 124.6, 120.8, 111.8, 69.9, 62.4, 33.7, 29.2, 27.3, 26.5, 24.4. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $C_{38}H_{44}O_6 + Na^+$   $[M + Na]^+$  619.3030; найдено 619.3022.

(12Z,16Z)-8,9,10,11,14,15,18,19,20,21,30,31-додекагидро-5*H*,24*H*-добензо[*a*,*e*][1,4,8,25]тетраоксациклооктакозин-7,22-дион (7d). Выход 55%, белое воскообразное вещество.  $R_f = 0.57$ , гексан/EtOAc 3:1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.35 (дд,  $J = 13.6$ , 7.4 Гц, 4H), 7.05 – 6.92 (м, 4H), 5.47 – 5.30 (м, 4H), 5.21 (д,  $J = 9.5$  Гц, 4H), 4.35 (с, 4H), 2.31 – 2.20 (м, 4H), 2.15 – 1.91 (м, 8H), 1.74 – 1.53 (м, 8H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 173.6, 156.8, 130.1, 130.0, 129.5, 129.2, 125.1, 121.1, 111.8, 66.8, 61.7, 33.6, 29.1, 27.4, 26.6, 24.5. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $C_{32}H_{40}O_6 + Na^+$   $[M + Na]^+$  543.2717; найдено 543.2722.

(12Z,16Z)-8,9,10,11,14,15,18,19,20,21,30,31,33,34-тетрагидро-5*H*,24*H*-добензо[*d*,*h*][1,4,7,11,28]пентаоксациклогептатриаконтин-7,22-дион (7е). Выход 67%, белое воскообразное вещество.  $R_f = 0.49$ , гексан/EtOAc 3:1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.41 – 7.22 (м, 4H), 7.05 – 6.86 (м, 4H), 5.46 – 5.28 (м, 4H), 5.18 (с, 4H), 4.21 – 4.11 (м, 4H), 3.95 (т,  $J = 4.6$  Гц, 4H), 2.32 (т,  $J = 7.2$  Гц, 4H), 2.16 – 1.89 (м, 8H), 1.78 –

1.54 (м, 8H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 173.6, 157.2, 130.4, 130.3, 129.9, 129.1, 124.7, 120.9, 111.8, 70.2, 68.1, 61.9, 33.5, 29.2, 27.3, 26.5, 24.6. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $C_{34}H_{44}O_7 + Na^+$   $[M + Na]^+$  587.2979; найдено 587.2971.

(12Z,16Z)-8,9,10,11,14,15,18,19,20,21,30,31,33,34,36,37-гексадекагидро-5*H*,24*H*-добензо[*g*,*k*][1,4,7,10,14,31]гексаоксациклотетратриаконтин-7,22-дион (7f). Выход 70%, белое воскообразное вещество.  $R_f = 0.39$ , гексан/EtOAc 3:1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.32 (дд,  $J = 16.2$ , 6.8 Гц, 4H), 7.02 – 6.89 (м, 4H), 5.46 – 5.31 (м, 4H), 5.20 (д,  $J = 6.1$  Гц, 4H), 4.16 (т,  $J = 4.6$  Гц, 4H), 3.89 (т,  $J = 4.7$  Гц, 4H), 3.79 (с, 4H), 2.36 – 2.22 (м, 4H), 2.12 – 1.91 (м, 8H), 1.78 – 1.55 (м, 8H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 173.6, 157.1, 130.4, 130.3, 129.8, 129.1, 124.5, 120.9, 111.5, 71.3, 69.7, 68.0, 61.6, 33.7, 29.1, 27.3, 26.4, 24.7. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $C_{36}H_{48}O_8 + Na^+$   $[M + Na]^+$  631.3241; найдено 631.3232.

**Результаты и их обсуждение.** После успешного синтеза серии полиэфирных ароматических макродиолидов на основе трех  $\alpha,\omega$ -алканZ,(n+4)Z-диендиовых кислот с длиной цепи  $C_{12}$ ,  $C_{14}$  и  $C_{18}$ , обладающих большим потенциалом при разработке противоопухолевых агентов, закономерным развитием настоящего исследования стало расширение круга исходных диеновых субстратов. Особый интерес для нас представляла 1,16-гексадека-6Z,10Z-диендиовая кислота, занимающая промежуточное положение между уже изученными  $C_{14}$ - и  $C_{18}$ -дикислотами и отличающаяся от последних иным положением двойных связей относительно терминальных карбоксильных групп [14].

Синтез 1,16-гексадека-6Z,10Z-диендиовой кислоты был осуществлен по ранее разработанной схеме в 3 стадии с общим выходом 51%. Следует отметить, что на ключевой стадии синтеза применялась стереоселективная Ti-катализируемая реакция гомо-цикломагнирования 2-(окта-6,7-диен-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пирана **1** (реакция Джемилева) (схема 1) [15].

Для получения макродиолидов на основе новой дикислоты, осуществили реакцию циклоконденсации с шестью различными ароматическими и полиэфирными диолами **6a–f** в оптимизированных ранее условиях макролактонизации с помощью 4-диметиламинопиридина (DMAP) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)

карбодиимида (EDCI) в дихлорметане в условиях высокого разбавления [14]. Установлено, что в разработанных условиях реакция протекает хемоселективно с образованием исключительно циклоаддукта 1:1 присоединения. Побочные продукты олигомеризации или циклодимеризации зафиксированы в следовых количествах. В результате нами впервые синтезированы неописанные ранее полиэфирные макродиолиды с выходами 51–74% (схема 2).

Обнаружено, что выходы реакций изменялись по ранее определенным закономерностям и возрастали как при взаимодействии с диолами в ряду диолов от *орто*-замещенного **6a** к *пара*-замещенному **6c**, так и при удлинении полиэфирной цепи от **6d** к **6f**. В результате при взаимодействии 1,16-гексадека-6*Z*,10*Z*-диендиовой **5** с диолом **6a** получен целевой циклофан с выходом 51%, в то время как реакция кислоты **5** с диолом **6c** протекает с выходом 74% (схема 2).

Структура синтезированных макроциклов **7a-f** установлена с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения и ЯМР спектроскопии  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а также двумерных гетероядерных корреляционных экспериментов (HSQC, HMBC).

Предварительные исследования противоопухолевых свойств синтезированных соединений показали, что новые макродиолиды проявляют высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat.

**Заключение.** В рамках представленной работы впервые осуществлен стереоселективный синтез серии из шести новых полиэфирных макродиолидов на основе 1,16-гексадека-6*Z*,10*Z*-диендиовой кислоты с хорошими выходами (51-74%), что позволило расширить библиотеку биоактивных полиэфирных циклофанов с потенциальной противоопухолевой активностью.

Схема 1

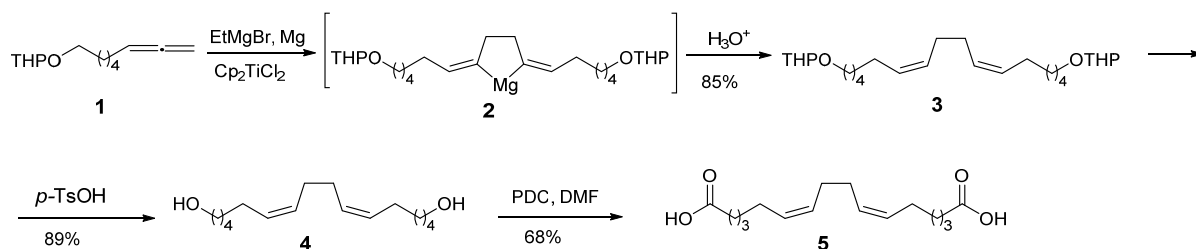
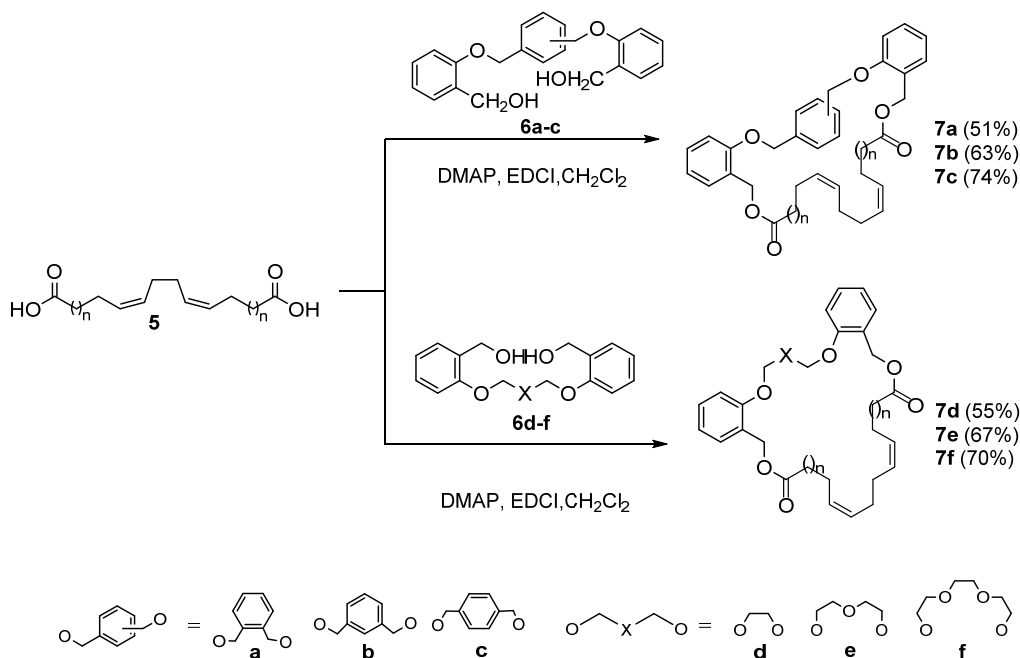


Схема 2



Работа выполнена в рамках Государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2025-0047). Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

### Литература

1. Driggers E.M., Hale S.P., Lee J., Terrett N.K. The exploration of macrocycles for drug discovery – an underexploited structural class // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. Vol. 7. № 8. P. 608–624.
2. Kim T., Kim H., Park S., Lee J., Choi Y. Exploring Macrocyclic Chemical Space: Strategies and Technologies for Drug Discovery // *Pharmaceuticals.* 2025. Vol. 18. № 5. P. 617.
3. Marsault E., Peterson M.L. Macrocycles Are Great Cycles: Applications, Opportunities, and Challenges of Synthetic Macrocycles in Drug Discovery // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. № 7. P. 1961–2004.
4. Caramori G.F., Oestroem I., Ortolan A.O., Nagurniak G.R., Besen V.M., Munoz-Castro A., Orenha R.P., Parreira R.L.T., Galembeck S.E. The usefulness of energy decomposition schemes to rationalize host–guest interactions // *Dalton Trans.* 2020. Vol. 49. № 48. P. 17457–17471.
5. Phan C.S., Morinaka B.I. Bacterial cyclophane-containing RiPPs from radical SAM enzymes // *Nat. Prod. Rep.* 2024. Vol. 41. № 5. P. 708–720.
6. Pedersen C.J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts // *J. Am. Chem. Soc.* 1967. Vol. 89. № 10. P. 2495–2496.
7. Gokel G.W., Leevy W.M., Weber M.E. Crown ethers: sensors for ions and molecular scaffolds for materials and biological models // *Chem. Rev.* 2004. Vol. 104. № 5. P. 2723–2750.
8. Ahmad M.S., Hawaiz F.E. Novel chalcone-based crown ethers: synthesis, characterization, antioxidant activity, biological evaluations, and wastewater remediation // *RSC Adv.* 2024. Vol. 14. № 4. P. 2369–2379.
9. Febles M., Montalvao S., Crespin G.D., Norte M., Padron J.M., Tammela P., Fernandez J.J., Hernandez Daranas A. Synthesis and biological evaluation of crown ethers as cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 26. № 22. P. 5591–5593.
10. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. Natural compounds with bis-methylene-interrupted Z-double bonds: plant sources, strategies of total synthesis, biological activity, and perspectives // *Phytochem. Rev.* 2021. Vol. 20. № 2. P. 325–342.
11. D'yakonov V.A., Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Makarova E.Kh., Khusnutdinova E.K., Dzhemilev U.M. The first total stereoselective synthesis of cytotoxic macrodiolides containing 1Z,5Z-diene fragments // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. № 75. P. 8401–8403.
12. Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Makarov A.A., Makarova E.Kh., Dzhemilev U.M. Synthesis and antitumor activity of macrodiolides with 1Z,5Z-diene fragments // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 98. P. 103832.
13. D'yakonov V.A., Islamov I.I., Dzhemileva L.U., Makarova E.Kh., Dzhemilev U.M. Direct Synthesis of Polyaromatic Cyclophanes Containing Bis-Methylene-Interrupted Z-Double Bonds and Study of Their Antitumor Activity In Vitro // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. № 16. P. 8787.
14. Islamov I.I., Dzhemileva L.U., Gaisin I.V., Dzhemilev U.M., D'yakonov V.A. New Polyether Macrocycles as Promising Antitumor Agents – Targeted Synthesis and Induction of Mitochondrial Apoptosis // *ACS Omega.* 2024. Vol. 9. № 18. P. 19923–19931.
15. Islamov I.I., Dzhemileva L.U., Gaisin I.V., Makarov A.A., Dzhemilev U.M., D'yakonov V.A. Novel Tetraene Macrodiolides Are Effective Inducers of Mitochondrial Apoptosis in Jurkat Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26. № 11. P. 5139.

## TARGETED SYNTHESIS OF NOVEL POLYETHER AROMATIC MACRODIOLIDES BASED ON 1,16-HEXADECA-6Z,10Z-DIENDIOIC ACID

© I.I. Islamov

Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

The stereoselective synthesis of six novel polyether macrodiolides derived from 1,16-hexadeca-6Z,10Z-diendioic acid has been accomplished for the first time. The key diene precursor was obtained via a three-step scheme employing an original Ti-catalyzed intermolecular homocyclomagnesiation of O-containing 1,2-dienes in 51% overall yield. The target macrodiolides were synthesized by chemoselective cyclocondensation with aromatic and polyether diols under macrolactonization conditions (DMAP/EDCI, high dilution) in good yields (51–74%). Preliminary evaluation revealed high cytotoxicity of the obtained macrodiolides against the Jurkat cell line, opening up prospects for further development of biologically active cyclophanes of this series.

Keywords: macrodiolides, 1Z,5Z-dienes, cyclocondensation, polyether macrocycles, cytotoxic activity.