

УДК 547.254.6:547.313:547.315.1:542.97

## СИНТЕЗ АМИДОВ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ 5Z,9Z-ЭЙКОЗАДИЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2025 г. Э. Х. Макарова<sup>а, \*</sup>, А. А. Макаров<sup>а</sup>, У. М. Джемилев<sup>б</sup>, В. А. Дьяконов<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,  
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

<sup>б</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,  
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

\*e-mail: makarovaelina87@gmail.com

Поступила в редакцию 30.03.2023 г.

После доработки 09.04.2023 г.

Принята к публикации 11.04.2023 г.

Синтезированы новые амиды (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты, которая проявляет высокую ингибирующую активность топоизомеразы I/II, с применением на ключевой стадии реакции межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических и О-содержащих 1,2-диенов, катализируемой  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$ .

**Ключевые слова:** металлокомплексный катализ, реактивы Гриньяра, кросс-цикломагнирование, 1,2-диены,  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$ , амиды жирных кислот

DOI: 10.31857/S0514749225010093 EDN: AFGMEN

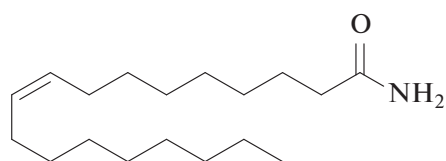
### ВВЕДЕНИЕ

Амиды жирных кислот широко распространены в природе, выступают в качестве важных метаболитов во многих биологических процессах. Они представляют собой группу липидных биорегуляторов, которые образованы из длинноцепочечных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в результате амидирования соответствующими аминами [1, 2].

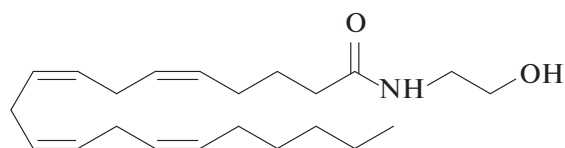
В настоящее время возрос интерес к амидам жирных кислот, проявляющих широкий спектр биологической активности. Среди них можно выделить олеамид (*цис*-9-октадеценамид), который накапливается в спинномозговой жидкости в условиях недостатка сна и вызывает физиологический сон у животных, также оказывает сильное влияние на терморегуляцию и действует как анальгетик [3, 4]. Анандамид (N-арахидоноилэтаноламин) — эндогенный агонист каннабиноидных рецепторов, вызывает нейроповеденческие, противовоспалительные, иммуномодулирующие и проапоптоти-

ческие эффекты [5], является важной сигнальной молекулой в нервной системе, взаимодействует с ионными каналами [6]. N-Пальмитоилэтаноламид является нейροпротекторным и противовоспалительным медиатором, действующим на несколько молекулярных “мишеней” как в центральной, так и в периферической нервной системе, а также в иммунных клетках [7, 8]; N-олеоилэтаноламид регулирует потребление пищи и липогенез [9–12]. N-Арахидонилсеротонин выступает в качестве ингибитора фермента гидролазы амидов жирных кислот и обладает также, как и его синтетические аналоги, обезболивающими свойствами, антиоксидантной активностью [13–15]; N-арахидонилдофамин играет важную роль в болевом восприятии нейровоспаления [16]. Кроме того, было показано, что некоторые амиды жирных кислот влияют на пролиферацию клеток [17]. Примеры соединений указанных классов приведены ниже.

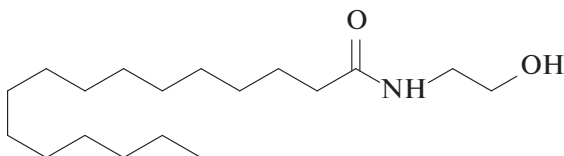
Ранее нами было показано, что алифатические 1,2-диены вступают в реакции каталитического кросс-цикломагнирования с О-содержащими



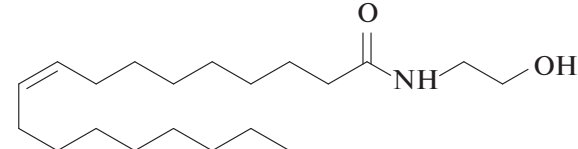
Олеамид



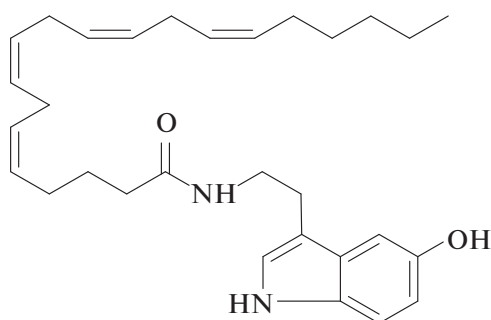
Анандамид



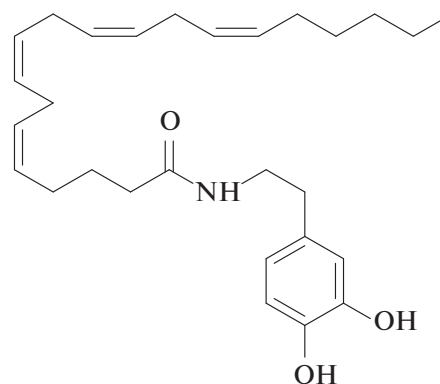
N-Пальмитоилэтаноламид



N-Олеоилэтаноламин



N-Арахидонилсеротонин



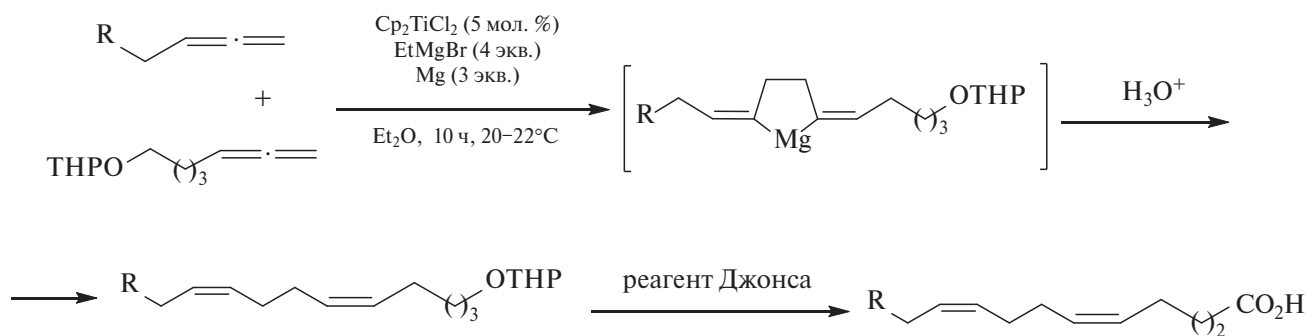
N-Арахидонилдофамин

1,2-диенами с получением после гидролиза несимметричных функционально замещенных 1*Z*,5*Z*-диеновых эфиров с высокой стерео- и региоселективностью, окисление которых приводит к природным и синтетическим *Z,Z*-диеновым жирным кислотам (схема 1) [18–22].

Из числа полученных и испытанных на биологическую активность кислот (5*Z*,9*Z*)-эйкоза-5,9-диеновая кислота проявила высокую ингибирующую активность топоизомеразы I (hTop1) и II (hTop2α) *in vitro* [18–22].

С учетом высокого биомедицинского потенциала амидов жирных кислот и с целью дальнейшего

Схема 1



R = Alk, Ar

изучения биологической активности производных 1*Z*,5*Z*-диеновых кислот нами синтезирован ряд амидов (5*Z*,9*Z*)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием реакции перекрестного межмолекулярного цикломагнирования тридека-1,2-диена (**1**) с 2-(гепта-5,6-диен-1-илокси) тетрагидро-2*H*-пираном (**2**) с помощью EtMgBr в присутствии катализатора  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  (1–2–EtMgBr–Mg–[Ti], 12 : 10 : 40 : 32: 0.5,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 10 ч, 20–22°C получили 2,5-диалкилиденмагнэзациклопентан (**3**). Кислотный гидролиз продукта цикломагнирования **3** и окисление реагентом Джонса образующегося тетрагидропиранильного эфира 5*Z*,9*Z*-диена **4** приводит к 5*Z*,9*Z*-эйкозадиеновой кислоте (**5**). Реакцию амидирования (5*Z*,9*Z*)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты (**5**) с первичными аминами **6a–d** осуществляли двумя разными методами. Так амидирование кислоты **5** с гексиламином (**6a**), 4-аминопиридином (**6c**), 3-амино-5-метилизоксазолом (**6d**) провели в ТГФ при 0°C в присутствии 4-ди-

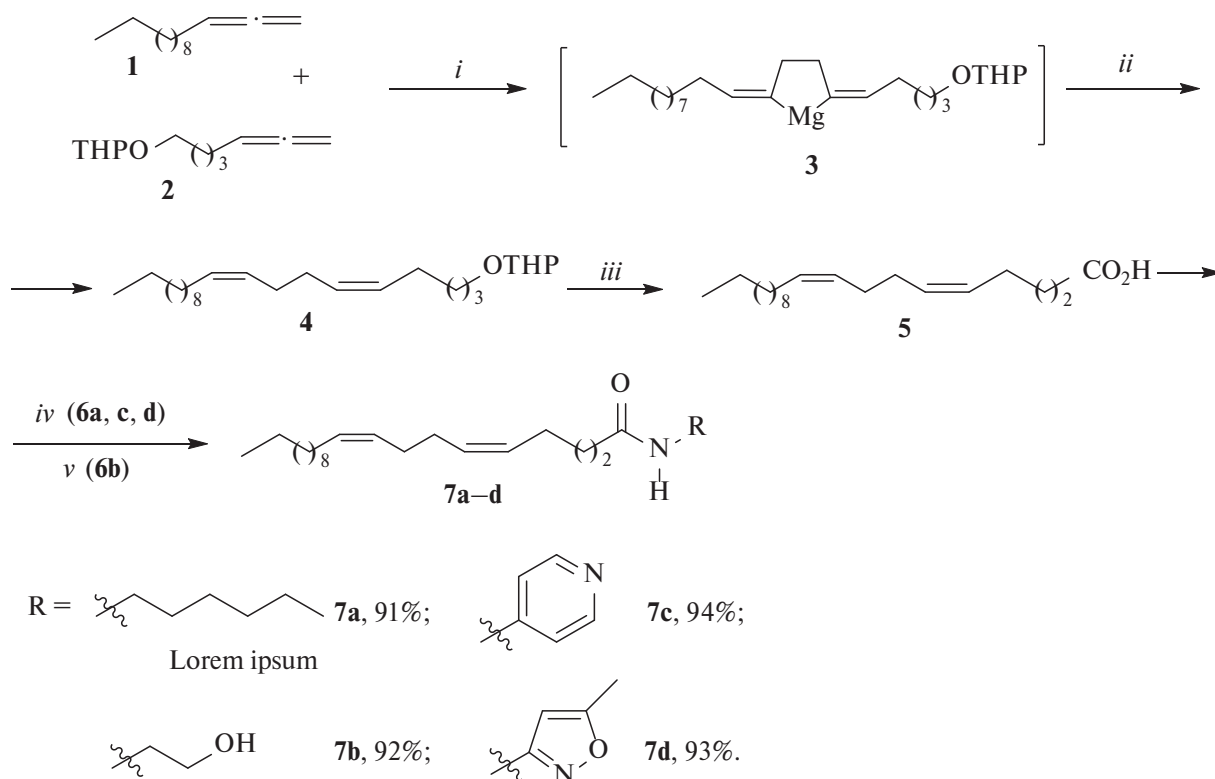
метиламинопиридина (DMAP) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC) [23], с этаноламином (**6b**) – в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0°C в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола [1], в результате были получены соответствующие амиды с выходами 91–94% (схема 2).

Структура синтезированных соединений подтверждена данными одно- ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) и двумерных (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР, а также масс-спектрометрии.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали коммерчески доступные реагенты Acros и Aldrich. Диэтиловый эфир абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Хлористый метилен перегоняли над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Исходные 1,2-диены получены по методике из литературы [24]. Продукты реакции анализировали на хроматографе “Carlo Erba” (стеклянная капиллярная колонка “Ultra-1” (Hewlett Packard) 25 м × 0.2 мм, пламен-

Схема 2



**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  (5 мол. %), EtMgBr (2 экв), Mg (2 экв), ТГФ, 20–22°C, 10 ч; *ii.* HCl 5%, выход 72–86%; *iii.* реагент Джонса; *iv.* R–NH<sub>2</sub> **6a**, **c**, **d**, DMAP, EDC, ТГФ, 8 ч, 0°C; *v.* R–NH<sub>2</sub> **6b**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , N,N'-карбонилдиимидазол, 12 ч, 0°C.

но-ионизационный детектор, рабочая температура 50–170°C, газ-носитель гелий). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе (“MaXis Impact”, Bruker) с использованием время-пролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 (100.62 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 400.13 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. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1 : 5. Элементный состав соединений определяли с помощью прибора “CARLO ERBA-1106”. Все полученные экспериментальные данные для соединений **4** и **5** находятся в соответствии с ранее описанными спектральными данными ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  идентичных по структуре соединений [18].

**Синтез амидов 7а, с, d из (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты (5) в присутствии DMAP и EDC [23].**

**Общая методика.** В стеклянном реакторе к раствору DMAP (11.7 мг, 0.096 ммоль) и 0.144 ммоль (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты (**5**) при комнатной температуре (20–22°C) при перемешивании прибавляли раствор 0.096 ммоль амина **6а** (9.7 мг), **6с** (9.0 мг), **6d** (9.4 мг) в ТГФ (9.6 мл). Далее реакционную смесь охлаждали до 0°C и прибавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (EDC) (27.6 мг, 0.144 ммоль), перемешивали в течение 15 мин. Затем температуру реакционной смеси повышали до комнатной (20–22°C) и перемешивали в течение 8 ч, далее обрабатывали водой. Продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняли, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ , элюент – петролейный эфир– $\text{EtOAc}$ , 5 : 1).

**(5Z,9Z)-N-Гексилэйкоза-5,9-диенамид (7а).** Выход 51.3 мг, 91%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.89 т (6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.28–1.51 м (22H,  $11\text{CH}_2$ ), 1.46–1.51 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.67–1.75 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.00–2.12 м (8H,  $4\text{CH}_2\text{CH=}$ ), 2.17 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  7.6 Гц), 3.22–3.27 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J$  6.8 Гц), 5.34–5.47 м (4H,  $2\text{CH=CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.03, 14.10, 22.52, 22.90, 25.68, 26.56, 26.67, 27.31, 27.38, 29.44, 29.73, 31.52, 31.91, 36.24, 39.53, 128.90, 129.09, 130.33, 130.52, 175.85. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 414.3701  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Найдено, %: C 79.73; H 12.61.  $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{NO}$ . Вычислено, %: C 79.74; H 12.59.

**(5Z,9Z)-N-(Пиридин-4-ил)эйкоза-5,9-диенамид (7с).** Выход 52.0 мг, 94%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.85 т (3H,  $1\text{CH}_3$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.16–1.23 м (16H,  $8\text{CH}_2$ ), 1.97–2.08 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.00–2.12 м (4H,  $2\text{CH}_2\text{CH=}$ ), 2.23–2.33 м (4H,  $2\text{CH}_2\text{CH=}$ ), 2.45–2.48 м

(2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5.31–5.38 м (4H,  $2\text{CH=CH}$ ), 7.61 д (2H,  $\text{CH=CH-N}$ ), 8.38 д (2H,  $\text{CH=CH-N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.08, 22.65, 27.00, 27.24, 27.35, 27.77, 29.29, 29.31, 29.54, 29.61, 29.67, 31.88, 39.26, 113.87, 128.87, 129.03, 130.35, 130.46, 145.83, 155.23, 177.78. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 407.3023  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Найдено, %: C 77.92; H 10.23.  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 78.07; H 10.48.

**(5Z,9Z)-N-(5-Метилизоксазол-3-ил)эйкоза-5,9-диенамид (7d).** Выход 52.1 мг, 93%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.85 т (3H,  $1\text{CH}_3$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.23–1.30 м (16H,  $8\text{CH}_2$ ), 1.56–1.68 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.98–2.08 м (6H,  $3\text{CH}_2$ ), 2.25 с (3H,  $1\text{CH}_3$ ), 2.43–2.48 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5.30–5.38 м (4H,  $2\text{CH=CH}$ ), 5.53 с (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.36, 14.06, 22.64, 25.12, 26.70, 27.22, 27.34, 27.76, 29.28, 29.30, 29.53, 29.60, 29.65, 31.87, 39.56, 94.27, 113.87, 128.98, 129.09, 130.12, 130.41, 163.68, 169.03, 177.87. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 411.2971  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Найдено, %: C 74.04; H 10.25.  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74.18; H 10.38.

**(5Z,9Z)-N-(2-Гидроксиэтил)эйкоза-5,9-диенамид (7b) [1].** В стеклянном реакторе к раствору (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты (**5**) (0.31 г, 1 ммоль, 1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) прибавляли N,N'-карбонилдиимидазол (0.178 г, 1.1 ммоль, 1.1 экв.). Через 30 мин при комнатной температуре прибавляли амин **6b** (1.1 ммоль, 1.1 экв.) и перемешивали 12 ч. Затем прибавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл), насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь подкисляли до pH 2.0 соляной кислотой, органическую фазу отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняли, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ , элюент – петролейный эфир– $\text{EtOAc}$ , 5 : 1) [1]. Выход 0.32 г, 92%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.87 т (3H,  $1\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 1.25–1.34 м (16H,  $8\text{CH}_2$ ), 1.64–1.72 м (2H,  $1\text{CH}_2$ ), 2.20 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  7.6 Гц), 1.95–2.09 м (8H,  $4\text{CH}_2\text{CH=}$ ), 3.36–3.39 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.68 т (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J$  5.2 Гц), 5.29–5.43 м (4H,  $2\text{CH=CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.1, 22.6, 25.6, 26.7, 27.2, 27.3, 27.4, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 42.3, 61.9, 128.8, 128.9, 130.4, 130.5, 174.4. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 374.3020  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Найдено, %: C 75.04; H 11.67.  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 75.17 H 11.74.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез ряда амидов (5Z,9Z)-эйкоза-5,9-диеновой кислоты с высокими выходами (91–94%) с применением на ключевой стадии реакции межмолекулярного кросс-цикломагнирова-

ния алифатических и О-содержащих 1,2-диенов, катализируемой  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  (реакция Джемилава).

### БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования “Агидель” УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Элина Хамзиновна,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7481-0880>

Макаров Алексей Александрович,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7870-2334>

Джемилев Усеин Меметович,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6337>

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Johanss J.R. *Synlett* **2019**, 30, 213–217. doi 10.1055/s-0037-1611939
- Bezuglov V., Bobrov M., Gretskaya N., Gonchar A., Zinchenko G., Melck D., Bisogno T., Marzo V., Di, Kulev D., Rossi J.-C., Vidal J.-P., Durand T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 447–449.
- Dionisi M., Alexander S.P.H., Bennett A.J. *Lipids Health Disease* **2012**, 11, 51. doi 10.1186/1476-511X-11-51
- Mueller G.P., Driscoll W.J. *Vitamins & Hormones*, **2009**, 55–78. doi 10.1016/s0083-6729(09)81003-0
- Sancho R. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63 (2), 429–438. doi 10.1124/mol.63.2.429
- Oz M. *Curr. Pharm. Des.* **2006**, 12, 227–239.
- Verme J.L. *Molecular Pharmacology* **2005**, 67 (1), 15–19. doi 10.1124/mol.104.006353
- Petrosino S., Di Marzo V. *Brit. J. Pharmacol.* **2016**, 174 (11), 1349–1365. doi 10.1111/bph.13580
- Takao K., Noguchi K., Hashimoto Y., Shirahat A., Sugita Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, 63 (4), 278–285. doi 10.1248/cpb.c14-00881
- Rodriguez de Fonseca F., Navarro M., Gomez R., Escuredo L., Nava F., Fu J., Piomelli D. *Nature* **2001**, 414 (6860), 209–212. doi 10.1038/35102582
- Guzman M., Lo Verme J., Fu J., Oveisi F., Blazquez C., Piomelli D. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279 (27), 27849–27854. doi 10.1074/jbc.m404087200
- Petrosino S., Di Marzo V. *Handbook Neurochem. Mol. Neurobiol.* **2009**, 75–98.
- Maione S., Petrocellis L., Novellis V., Moriello A. S., Petrosino S., Palazzo E., Marzo V. *Brit. J. Pharmacol.* **2007**, 150 (6), 766–781. doi 10.1038/sj.bjp.0707145
- Ortar G., Cascio M.G., De Petrocellis L., Morera E., Rossi F., Schiano-Moriello A., Di Marzo V. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (26), 6554–6569. doi 10.1021/jm070678q
- Liu Y., Ji L., Eno M., Kudalkar S., Li A., Schimpfen M., Nikas S. P. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 8639–8657. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00611
- Grabiec U., Dehghani F. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2017**, 2 (1), 183–196. doi 10.1089/can.2017.0015
- Burstein S., Salmons R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (22), 9644–9651. doi 10.1016/j.bmc.2008.10.015
- D'yakonov V.A., Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Makarova E.Kh., Khusnutdinova E.K., Dzhemilev U.M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8401–8403. doi 10.1039/C3CC44926B
- 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 (11), 2405–2408. doi 10.1016/j.bmcl.2015.04.011
- 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**, 15 (6), 504–510. doi 10.2174/1568009615666150506093155
- 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 (1), 30–39. doi 10.1007/s00044-015-1446-1
- Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Salimova A.R., Makarova E.Kh., Ramazanov I.R., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *Bioorg. Chem.*, **2020**, 104, 104303. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104303
- Kojima N., Fushimi T., Tatsukawa T., Yoshimitsu T., Tanaka T., Yamori T., Dan S., Iwasaki H., Yamashita M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 833–839. doi 10.1016/j.ejmech.2013.03.009
- Kuang J., Ma S. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1763. doi 10.1021/jo802391x



## Synthesis of Amides Based on Biologically Active 5Z,9Z-Eicosadienoic Acid

E. Kh. Makarova<sup>a, \*</sup>, A. A. Makarov<sup>a</sup>, U. M. Dzhemilev<sup>b</sup>, and V. A. D'yakov<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup>*Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences,  
Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: makarovaelina87@gmail.com*

Received March 30, 2024; revised April 9, 2024; accepted April 11, 2024

For the first time, amides of (5Z,9Z)-eicosa-5,9-dienoic acid, which exhibits a high inhibitory activity of topoisomerases I and II, were synthesized using aliphatic and O-containing 1,2-dienes at the key stage of the intermolecular cross-cyclomagnesiation reaction, catalyzed by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ .

**Keywords:** metal complex catalysis, Grignard reagents, cross-cyclomagnesiation, 1,2-dienes,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , fatty acid amides