Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи

Омельчук Ольга Александровна

Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность

04.06.01 Химические науки

02.00.03 Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2021

Работа выполнена на кафедре органической химии РХТУ им. Менделеева и в лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г.Ф. Гаузе

Научный руководитель д.х.н., профессор РАН Щекотихин Андрей Егорович

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор РАН, доцент Федоров Алексей Юрьевич	Заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского
Кандидат химических наук, доцент Сумбатян Наталия Владимировна	Старший научный сотрудник лаборатории химии белка кафедры химии природных соединений Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет»

Защита состоится 4 июня 2021 г. в _____ на заседании диссертационного совета РХТУ.02.02 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9).
.
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на сайте https://muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/.

Автореферат диссертации разослан ___ апреля 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
РХТУ.02.02 Чепцов, Д.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Макролидный антибиотик олигомицин А является высокоактивным ингибитором F_OF_1 АТФ-синтазы и проявляет высокую противогрибковую и антипролиферативную активность. Согласно данным литературы, олигомицин обладает высокой селективностью по отношению к опухолевым клеткам, способен подавлять жизнедеятельность стволовых и малопролифелирующих злокачественных клеток, а также преодолевает несколько типов механизмов лекарственной устойчивости. Однако, практическое применение этого антибиотика ограничено его высокой токсичностью для клеток млекопитающих и низкой растворимостью в водных средах. Важнейшим методом оптимизации физико-химических и фармакологических свойств природных антибиотиков является их химическая модификация. Синтез ранее неизвестных производных олигомицина А позволит получить новые данные о связи структура-активность в этом ряду и может привести к открытию низкотоксичных полусинтетических олигомицинов, сохраняющих химиотерапевтические свойства исходного антибиотика.

Целями исследования ставилась разработка новых направлений химической модификации и получение данных о связи структура-активность в ряду макролидного антибиотика олигомицина А. Для достижения намеченной цели были **поставлены следующие задачи**:

- модификация двойных С-С и С-О связей олигомицина А;
- модификация боковой гидроксипропильной цепи антибиотика;
- ацилирование гидроксильных групп макроцикла антибиотика;
- очистка и установление строения новых производных олигомицина А с помощью физико-химических методов анализа;
- анализ связи структура-активность на основе результатов скрининга биологической активности новых производных олигомицина А.

Научная новизна

Разработаны новые методы селективной химической модификации олигомицина А: региоселективное каталитическое гидрирование двойных связей олигомицина, регио- и стереоспецифичное восстановление карбонильных групп

антибиотика, эпоксидирование C16-C17 двойной связи с последующим раскрытием цикла, [4+2] циклоприсоединение к диеновой системе, а также найдены способы селективного ацилирования, окисления, эпимеризации C33-OH группы и ацилирования C9-OH группы антибиотика без использования защитных групп. Изучение биологических свойств производных олигомицина А позволили получить новые данные о связи структура-активность. Впервые найдены высокоактивные и менее токсичные полусинтетические производные олигомицина А.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные в рамках выполнения диссертационного исследования методы химической модификации олигомицина А могут быть использованы для модификации других антибиотиков со схожей структурой и ценной биологической активностью (маклафунгин, неомаклафунгины, оссамицин и др.). Ряд полученных производных олигомицина А, обладающих сниженной цитотоксичностью и высокой активностью, перспективен для дальнейших углубленных биологических исследований. Кроме того, полусинтетические производные олигомицина А востребованы для исследования механизмов формирования антибиотикорезистентности.

Методология и достоверность диссертационного исследования

В рамках выполнения данного исследования новые методики получения полусинтетических производных изложены достаточно подробно для возможности их воспроизведения, физико-химические и спектральные характеристики полусинтетических олигомицинов приведены в полном объеме. Очистка полученных соединений проведена методами прямой колоночной хроматографии и флеш-хроматографии. Установление строения проведено с помощью современных методов физико-химического анализа: спектроскопии ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры, и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS ESI). Оценка чистоты проводилась методом ВЭЖХ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Химическая модификация антибиотика олигомицина А является перспективным способом оптимизации его биологических свойств (снижения токсичности и сохранения высокой противоопухолевой и противогрибковой активности).

2. Для выявления связи структура-активность целесообразна разработка селективных методов модификации структуры олигомицина А по трем направлениям: (I) трансформация двойных С-С и С-О связей макроцикла, (II) трансформация боковой гидроксипропильной цепи и (III) ацилирование гидроксильных групп антибиотика.

3. Модификацию олигомицина возможно осуществить за 1-2 стадии с использованием коммерчески доступных реагентов без применения защитных групп. Селективность трансформации этого антибиотика достигается за счет различий в реакционной способности функциональных групп, стерических факторов, хирального окружения и подбора реагентов, катализаторов и других условий реакций.

4. Наиболее перспективными направлениями модификации олигомицина являются трансформация боковой гидроксипропильной цепи и ацилирование С9-ОН группы. Ряд производных, модифицированных по С33 и С9 положениям, проявляют высокую активность и сниженную токсичность *in vitro*.

Апробация результатов исследования

Материалы работ были представлены в виде постерных и устных докладов на 14 международных и российских конференциях: Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 (Домбай, Карачаево-Черкесская респ., Россия, 2016), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, Россия, 2016), Solutions for Drug-Resistant Infections conference 2017 «SDRI-2017» (Brisbane, Australia, 2017), 42, 43 и 44 FEBS Congresses (Jerusalem, Israel, 2017; Prague, Czech Republic, 2018; Krakow, Poland, 2019), VIII и IX научные конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, Россия, 2017 и 2018), The IV and V International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, Россия, 2017 и 2019), 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Казань, Россия, 2017), XV Всероссийская научно-практическая конференция имени А.Ю. Барышникова "Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы достижения, перспективы" (Москва, Россия, 2018), VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Афины, Греция, 2019), Научная конференция с международным участием "Вакцинология как ответ биологическим угрозам" (Москва, Россия, 2019).

Публикации

Результаты работы опубликованы в 6 научных статьях в журналах Macroheterocycles, The Journal of Antibiotics, Natural Product Research (индексируются в WoS, Scopus) и в 4 тезисах докладов в журналах FEBS Journal, FEBS OpenBio (WoS, Scopus) и в Российском биотерапевтическом журнале (РИНЦ, RSCI). По результатам работы получен патент РФ № 2623087.

Личный вклад автора

Разработка методов химической модификации олигомицина, проведение синтеза, выделения и очистки полусинтетических производных олигомицина А, проведение физико-химических анализов (ВЭЖХ, регистрация УФ-спектров), интерпретация результатов исследований методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии; анализ связи структура-активность на основании результатов скрининга биологической активности производных олигомицина.

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность к.б.н. Лысенковой Л.Н., д.х.н. Королеву А.М., к.х.н. Деженковой Л.Г., к.б.н. Грамматиковой Н.Э., Малютиной Н.М., к.х.н. Соловьевой С.Е., Белову Н.М. (ФГБНУ «НИИНА»); к.б.н. Щербакову А.М. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина); д.б.н., проф. Даниленко В.Н., к.б.н. Беккер О.Б., к.б.н. Ватлину А.А. (ИОГен РАН); к.ф.-м.н. Медведеву М.Г., Малышеву В.И. (ИОХ им. Зелинского РАН), Савельеву О.Ю. (МГУ им. М.В. Ломоносова). Работа выполнена при частичной поддержке гранта РНФ №15-15-00141.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 170 страницах, включает 24 рисунка, 44 схемы и 14 таблиц. Список цитируемой литературы включает 168 библиографических ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Направления химической модификации олигомицина А (рис. 1) можно условно разделить на две группы: трансформация боковой гидроксипропильной цепи и трансформация макролактона. Анализ литературы показал, что до начала исследования было описано 19 полусинтетических производных олигомицина А, модифицированных как по макроциклу (продукты основной деградации и полиацилирования, бромирования двойной связи, продукты взаимодействия с гидроксиламином и 1-аминопиридиний иодидом и продукт восстановления акриловой связи лактона) так и по боковой цепи (продукты мезилирования С33-ОН группы и ее последующего замещения на азидную и тиоцианатную группы, продукты клик-присоединения алкинов к азидной группе в 33 положении, продукт замещения 33-ОН группы на фтор), а также запатентовано 12 ацильных производных олигомицина В. Однако, ни в одном из ранее проведенных исследований не было отмечено улучшения химиотерапевтических свойств у производных олигомицина в сравнении с исходным антибиотиком. Кроме того, ранние работы характеризуются либо низкой селективностью проводимых превращений, либо низким выходом целевых соединений вследствие многостадийности синтеза. Следовательно, целесообразна разработка новых эффективных и селективных методов трансформации функциональных групп олигомицина А.

Согласно литературным данным, при связывании олигомицина А с *c*-субъединицей АТФ-синтазы наиболее заметное конформационное изменение претерпевают боковая гидроксипропильная цепь и спирокетальный фрагмент, а также наибольший вклад в связывание антибиотика с мишенью вносят карбоксильная группа лактона, С9, С13 и С33 гидроксильные группы. Анализ литературы также показал, что влияние ненасыщенных двойных связей на биологические свойства олигомицина практически не изучено. Соответственно, в работе были намечены три основных направления химической модификации олигомицина А: (I) трансформация двойных С-С и С-О связей макроцикла, (II) трансформация боковой гидроксипропильной цепи и (III) ацилирование гидроксильных групп антибиотика (рис. 1).

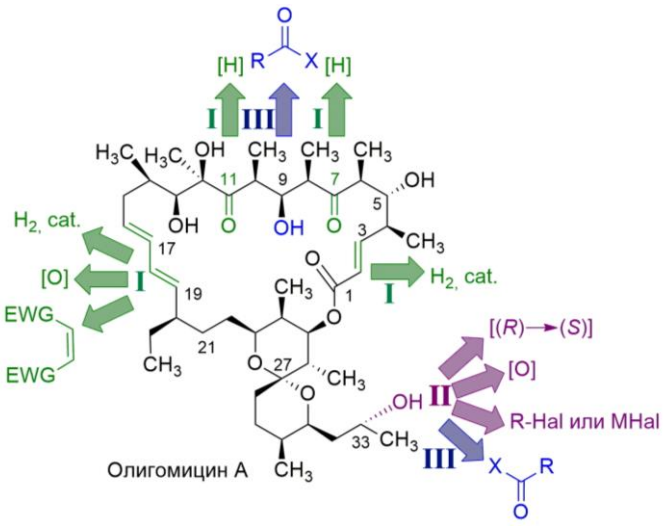
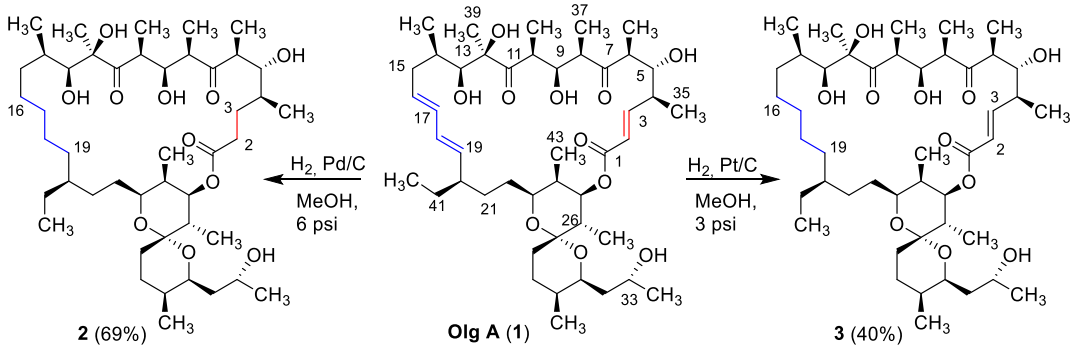


Рисунок 1. Структура олигомицина А и направления его химической модификации

Восстановление двойных С-С и С-О связей олигомицина

Для исследования роли двойных С-С связей олигомицина А (**1**) в его биологических свойствах был предпринят поиск способов региоселективного восстановления антибиотика. В условиях катализа Pd/C (5%) гидрирование олигомицина А в метаноле протекает неселективно и затрагивает как сопряженную диеновую систему в 16-19 положениях, так и *α,β*-ненасыщенную связь лактона в положениях 2, 3, что дает 2,3,16,17,18,19-гексагидроолигомицин (**2**) с хорошим выходом. При замене палладиевого катализатора на платиновый и снижении избыточного давления водорода до 0.2 атм гидрирование антибиотика протекает преимущественно по диеновым связям, приводя к 16,17,18,19-тетрагидроолигомицину А (**3**) с умеренным выходом (схема 1).

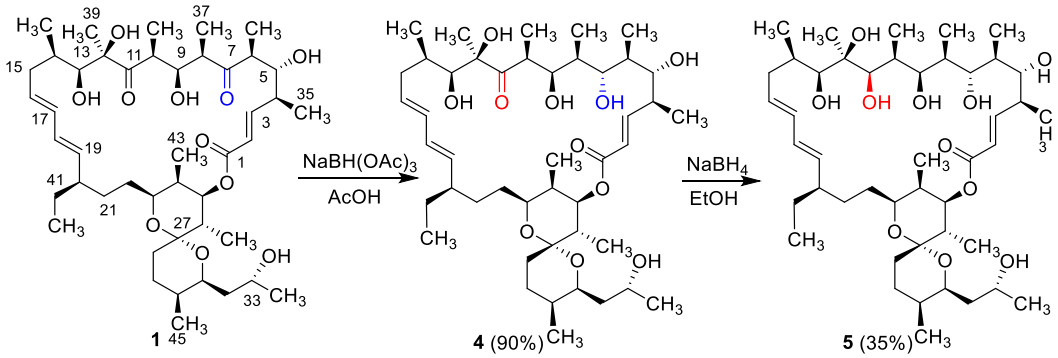
Схема 1



На следующем этапе работы были изучены возможности восстановления карбонильных групп в С7 и С11 положениях олигомицина А. Региоселективное гидрирование может быть достигнуто за счет стерических факторов и наличия

гаптофильных гидроксигрупп в *α*- и *β*-положениях к карбонильным группам. Показано, что взаимодействие олигомицина А с $NaBH(OAc)_3$ в уксусной кислоте протекает регио- и стереоспецифично, давая преимущественно 7-(*S*)-дигидроолигомицин А (**4**) с высоким выходом (схема 2). Причинами наблюдаемой специфичности этой реакции, по-видимому, является то, что карбонильный С11 атом экранирован заместителями в С12 положении, а в *β*-положениях к С7-карбонильной группе находятся две гидроксильные группы – С5-ОН и С9-ОН, что приводит к стереоспецифичному *анти*-присоединению гидрид-иона.

Схема 2

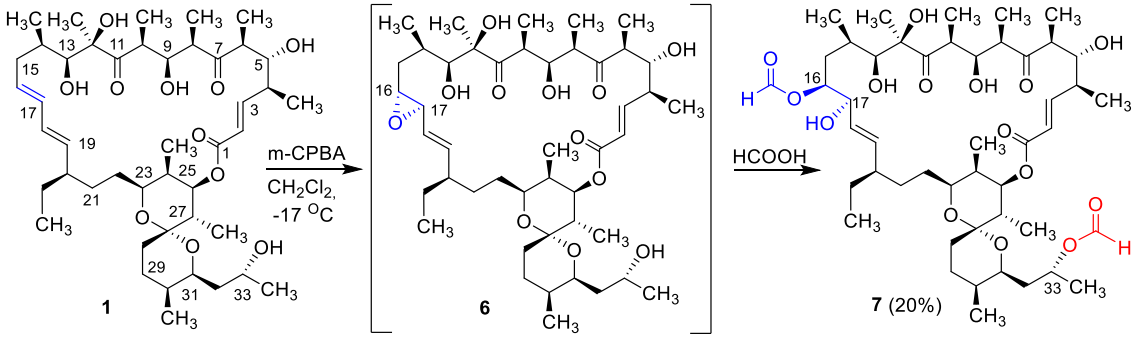


Восстановить карбонильную группу в 11 положении 7-дигидроолигомицина (**4**) удалось действием $NaBH_4$ в водном этаноле (схема 2). Реакция протекает с удовлетворительной стереоселективностью, давая в качестве основного продукта 7(*S*),11(*R*)-тетрагидроолигомицин А (**5**).

Эпоксидирование и формилирование олигомицина А

Для эпоксидирования двойных С-С связей олигомицина А исследованы возможности реакции Прилежаева. Взаимодействие антибиотика **1** с *м*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA) в хлористом метилене при комнатной температуре протекает с низкой избирательностью, приводя к трудноразделимой смеси продуктов окисления. Однако, снижение температуры реакции до $-17^{O}C$ позволяет провести эпоксидирование олигомицина преимущественно по одной из двойных С-С связей, что приводит к основному продукту окисления **6** (схема 3).

Схема 3



Таким образом, окисление диеновой группы в структуре олигомицина А легче протекает по положениям 16, 17, что предположительно связано с тем, что С18-С19 двойная связь сильнее экранирована вторичной алкильной группой в положении 20. 16,17-Эпоксиолигомицин А (**6**) оказался неустойчив, поэтому его наработка и выделение в количествах и с чистотой, приемлемыми для проведения анализа структуры методами ЯМР-спектроскопии и изучения биологических свойств оказались невозможными. Наличие эпоксидного фрагмента в структуре **6** доказано методами HRMS. С целью получения стабильного производного и установления его точной структуры был проведен сольволиз эпоксиолигомицина **6** в муравьиной кислоте, который приводит не только к раскрытию эпоксидного цикла, но и к формилированию гидроксигруппы в положении 33, давая 16,17-дигидро-16(*S*),17(*R*)-дигидрокси-16,33-*O,O*-диформилолигомицин А (**7**).

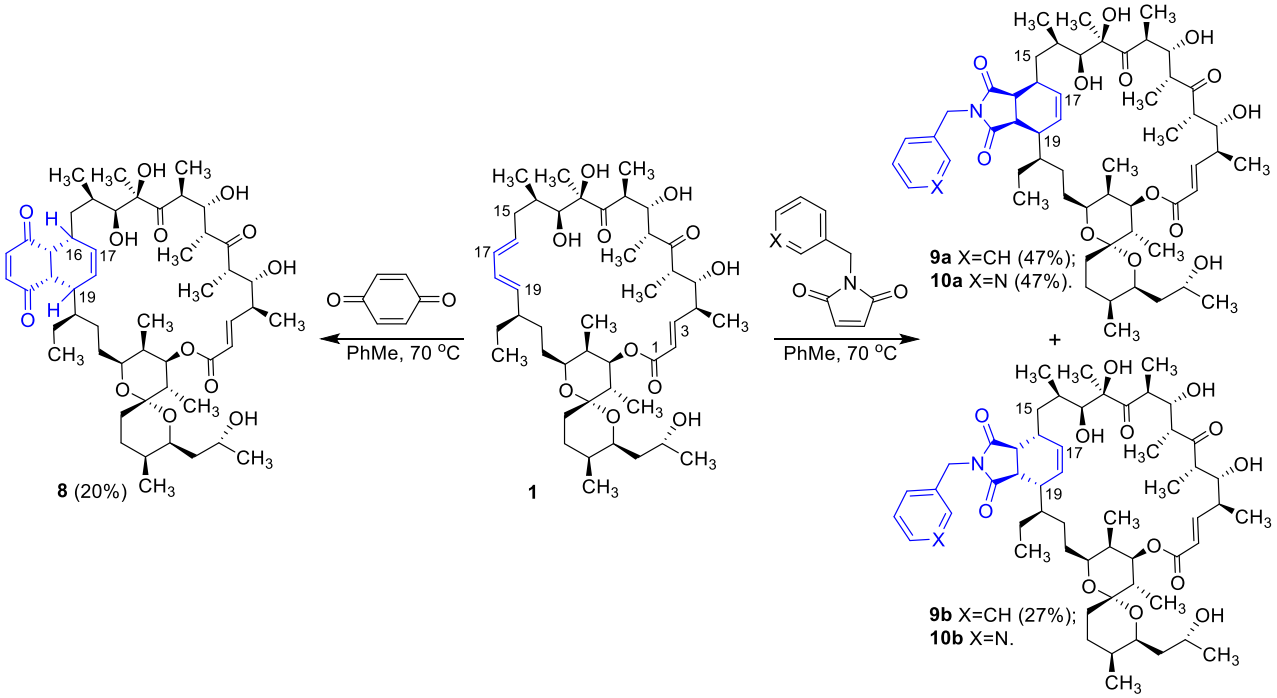
Реакции Дильса-Альдера олигомицина А с активными диенофилами

Диеновая система олигомицина А может существовать в двух конформациях, *s-цис* и *s-транс*. Согласно рентгеноструктурному анализу олигомицина А, двойные сопряженные С-С связи имеют *s-транс* конформацию, тогда как для вступления в реакции [4+2] циклоприсоединения олигомицин должен принять *s-цис* конформацию. Расчетное соотношение *s-цис*/*s-транс* конформаций олигомицина составило $1:3.4\times10^5$, что в целом указывает на возможность его вступления в реакции Дильса-Альдера.

В качестве диенофилов в реакциях циклоприсоединения для модификации олигомицина А были выбраны бензохинон и производные пиррол-2,5-диона (малеимида). При нагревании в толуоле антибиотика **1** с избытком бензохинона

образуется единственный аддукт циклоприсоединения **8**. Взаимодействие олигомицина А (**1**) с *N*-бензилмалеимидом или *N*-(3-пиколил)малеимидом в аналогичных условиях протекает менее селективно и дает два изомерных аддукта в соотношении ~1.75:1 (схема 4). Полученные смеси продуктов были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе гексан:ацетон. Минорный аддукт **10b** не удалось очистить до приемлемого уровня для дальнейших спектральных исследований.

Схема 4



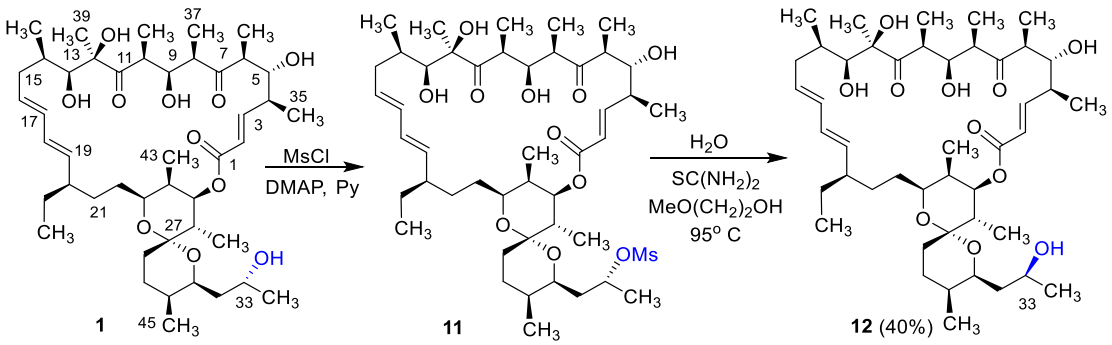
Данных ЯМР-спектроскопии оказалось недостаточно для однозначного установления стереохимии полученных аддуктов. В связи с невозможностью применения рентгеноструктурного анализа, установление строения производных **8**, **12a**,**b** и **14a** было осуществлено с помощью квантово-химических расчетов – конформационного поиска методом МакроМодели (MacroModel, Mixed Monte-Carlo/Low-Mode Molecular Dynamics) и моделирования протекания реакций по модели Куртина-Хэммета (Curtin–Hammett model). Согласно моделям, переходные состояния для основных изомеров отвечают *эндо*-типу с сильными вторичными взаимодействиями π-систем диена и диенофила. Также во всех случаях наблюдается стабилизация переходных состояний за счет образования водородных связей между карбонильной группой диенофила и 33-гидроксильной группой боковой цепи

олигомицина. Эти два фактора определяют стереохимический результат реакции [4+2] присоденения диенофилов к олигомицину А.

Модификация боковой гидроксипропильной цепи олигомицина А

Поскольку конфигурация хиральных центров может оказывать значительное влияние на биологическую активность соединений, в работе изучено влияние конфигурации 33 положения олигомицина на его биологическую активность. Из ранних работ известно, что макроциклическое ядро олигомицина А легко расщепляется при действии даже слабых оснований. Исследование свойств 33-*O*-мезилолигомицина А (**11**) в реакциях нуклеофильного замещения показало, что сольволиз в присутствии карбаматов позволяет проводить стереоселективное замещение мезильной группы. Так, нагревание с водой 33-*O*-мезилолигомицина А (**11**) приводит к исходному олигомицину (**1**), по-видимому из-за гидролиза мезильной группы, тогда как в присутствии тиомочевины или мочевины происходит стереоселективное замещение мезилата гидроксигруппой, приводящее к образованию (33*S*)-эпиолигомицина А (**12**) (схема 5).

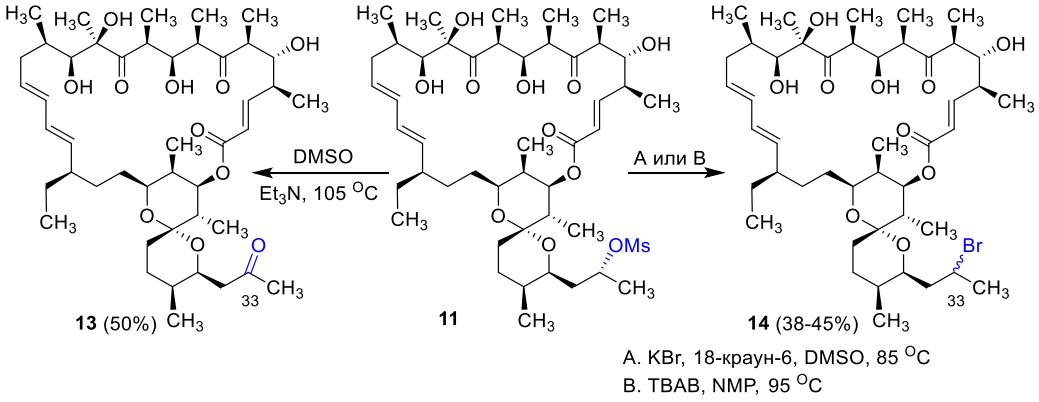
Схема 5



Анализ литературы выявил противоречивые данные рентгеноструктурных исследований строения олигомицина А, указывающих на наличие двойной связи в С32-С33 положении антибиотика, поэтому одним из направлений модификации гидроксипропильной боковой цепи был выбран синтез 33-дегидроолигомицина А. Подобрать условия для селективного дегидрирования олигомицина (**1**) не удалось, однако окисление по Корнблюму 33-*O*-мезильного производного **11** при нагревании в ДМСО с триэтиламином с приемлемым выходом дает 33-дегидропроизводное **13**.

Наконец, были исследованы возможности замещения активированной 33-*O*-мезильной группы олигомицина на галоген. Оказалось, что реакция 33-*O*-мезилолигомицина А (**11**), как с тетрабутиламмоний бромидом в *N*-метил-2-пирролидоне, так и с бромидом калия в ДМСО в присутствии краун-эфира приводит к рацемической смеси 33-дезокси-33(*R*,*S*)-бромолигомицина А (**14**) (схема 6). Разделить смесь на индивидуальные энантиомеры не удалось вследствие их близкой хроматографической подвижности.

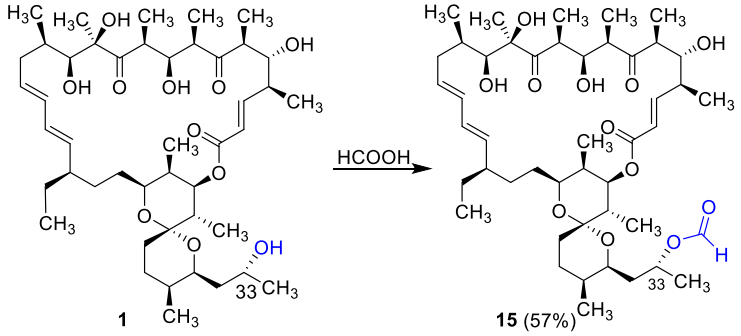
Схема 6



Разработка методов селективного ацилирования гидроксильных групп олигомицина А

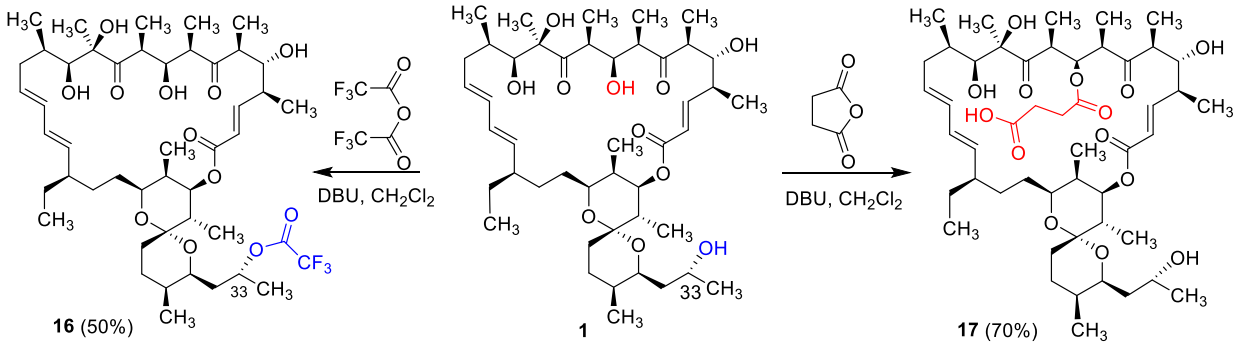
Как ранее было установлено, раскрытие эпоксидного цикла 16,17-эпоксиолигомицина **6** в муравьиной кислоте сопровождается формилированием гидроксигруппы в 33 положении, поэтому в первую очередь было исследовано взаимодействие олигомицина **1** с HCO_2H. При обработке антибиотика **1** муравьиной кислотой (98%) происходит преимущественно формилирование ОН-группы в 33 положении (производное **15**) (схема 7).

Схема 7



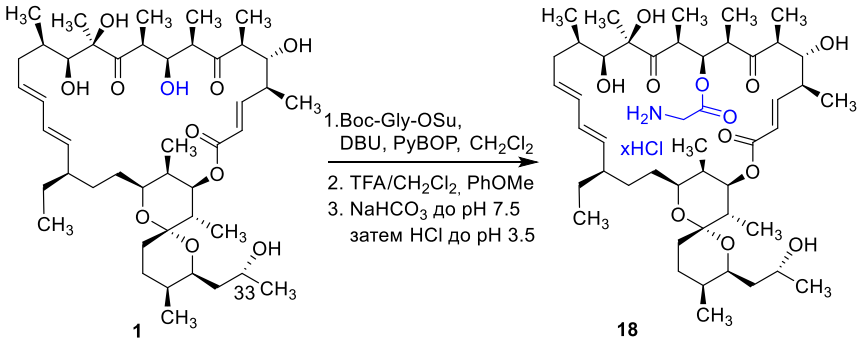
Использование диазобициколоундецена (DBU) в качестве основания позволяет эффективно проводить региоселективное ацилирование олигомицина А ангидридами органических кислот. Так, взаимодействие антибиотика с трифторуксусным ангидридом приводит к 33-*O*-трифторацетилолигомицину А (**16**), а ацилирование янтарным ангидридом в аналогичных условиях приводит к 9-*O*-сукцинилолигомицину А (**17**) (схема 8). В обоих случаях индивидуальные доли примесей, присутствующих в реакционных смесях, не превышают 5-8%.

Схема 8



DBU также оказалось наиболее эффективным основанием для конденсации олигомицина А с активированным эфиром глицина. В безводном хлористом метилене при катализе DBU сукцинимидный эфир глицина ацилирует олигомицин А по С9-ОН группе. Добавление конденсирующего агента PyBOP позволяет повысить конверсию исходного олигомицина (схема 9).

Схема 9



Снятие защитной Boc-группы для глицилолигомицина А реализовано в смеси трифторуксусной кислоты и хлористого метилена (1:2) в присутствии анизола, конечный продукт **18** был выделен в виде гидрохлорида (схема 9).

Строение всех синтезированных производных доказано методами масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР.

Биологические свойства новых производных олигомицина А

Производные олигомицина А с модифицированным макроциклом **2-10** в целом продемонстрировали более низкую противогрибковую и цитотоксическую активность в сравнении с природным антибиотиком **1**. Так, циклоприсоединение к диеновым связям олигомицина фрагментов бензохинона и малеимидов привело к потере противогрибковой активности и значительному (в 20-40 раз) снижению антипролиферативной активности. Для пергидроолигомицина (**2**), 16,17,18,19-тетрагидроолигомицина А (**3**) и 16,17-дигидро-16(*S*),17(*R*)-дигидрокси-16,33-*O*,*O*-диформилолигомицина А (**7**) наблюдалась специфическая активность в отношении штаммов дрожжевых грибов *Candida spp.*, при этом остальные тест-культуры (*M. canis, T. rubrum, A. niger*) оказались менее чувствительны к данным производным, чем к олигомицину А. Восстановление карбонильных групп олигомицина А привело к противоположному эффекту: потере противо-кандидозной активности при сохранении активности в отношении филаментозных грибов. Заметное снижение цитотоксичности для клеток миелоидной лейкемии К-562 (наиболее чувствительных к действию олигомицинов) наблюдалось только в случае восстановления трех двойных С-С связей олигомицина А. Цитотоксическое действие 7,11-гидроксильных производных, производных **3** и **7** оказалось чуть менее выраженным, чем у исходного антибиотика.

Для получения противоопухолевых производных олигомицина с улучшенными токсикологическими свойствами наиболее перспективной оказалась модификация 33 положения боковой гидроксипропильной цепи и ацилирование гидроксильной группы в положении 9. Сравнительное исследование антипролиферативных свойств олигомицина А и его новых производных (33*S*)-эпиолигомицина А (**12**), 33-дегидроолигомицина (**13**), 33-*O*-формилолигомицина (**15**) и 33-*O*-трифторацетилолигомицина (**16**) на клетках хронического миелоидного лейкоза человека К-562 и её сублинии К-562/4 с МЛУ, обусловленной экспрессией Pgp, клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7, а также на неопухолевых клетках фибробластов человека показали, что модификации гидроксильной группы в 33 положении боковой цепи олигомицина А приводят к снижению цитотоксичности в отношении нормальных клеток человека с сохранением активности в отношении

опухолевых линий клеток. Аналогичная закономерность прослеживается и для 9-*O*-сукцинил- и 9-*O*-глицилолигомицинов А (**17** и **18** соответственно). При этом соединения **12**, **13**, **16** и **18** сохраняли высокую противогрибковую активность, тогда как производные **15** и **17** оказались гораздо менее активны в отношении грибов. Таким образом, эти производные представляют интерес для дальнейшего углубленного исследования их биологических и фармакологических свойств.

Выводы

1. Показана возможность региоселективного восстановления двойных C-C и C-O связей макроцикла олигомицина А за счет более высокой реакционной способности диеновой C16-C19 системы и C7 карбонильной группы в сравнении с акриловым фрагментом лактона и C11 карбонильной группой соответственно; присоединение гидрид-иона к C7 карбонильной группе протекает стереоселективно за счет стерического фактора и полиольного хирального окружения.
2. Установлено, что эпоксидирование диеновой системы олигомицина А протекает по C16-C17 связи и приводит к дестабилизации структуры; получение стабильных производных возможно только после раскрытия оксиранового фрагмента.
3. Показано, что олигомицин А легко вступает в реакции [4+2] циклоприсоединения с активными диенофилами. Стереохимический результат реакции определяет *эндо*-тип переходного состояния и его стабилизация за счет образования водородных связей между карбонильной группой диенофила и 33-OH группой олигомицина А.
4. Показано, что тиокарбамид и карбамид катализируют замещение метансульфоновой группы 33-O-мезилолигомицина А на гидроксильную с обращением конфигурации.
5. Синтезирован 33-дегидроолигомицин А, спектральные и физико-химические характеристики которого существенно отличаются от таковых природного антибиотика, что в совокупности с химическими свойствами олигомицина

подтверждает строение боковой цепи олигомицина, подвергнутое ранее сомнению в работах R.A. Palmer.

6. Найдены условия одностадийного региоселективного ацилирования либо C33, либо C9 гидроксильной группы антибиотика. Показано, что наиболее эффективным катализатором ацилирования олигомицина A ангидридами органических кислот и активными эфирами аминокислот является диазабициклоундецен.
7. Анализ связи структура-активность позволил выделить наиболее перспективные направления химической модификации олигомицина для улучшения его фармакологических свойств – это трансформация боковой гидроксипропильной цепи и C9-OH группы. Ряд производных, модифицированных по C33 и C9 положениям, проявили высокую активность и сниженную токсичность *in vitro*.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Lysenkova L.N., Saveljev O.Y., Omelchuk O.A., Zatonsky G.V., Korolev A.M., Grammatikova N.E., Bekker O.B., Danilenko V.N., Dezhenkova L.G., Mavletova D.A., Scherbakov A.M., Shchekotikhin A.E. Synthesis, antimicrobial and antiproliferative properties of epi-oligomycin A, the (33S)-diastereomer of oligomycin A // Nat. Prod. Res. 2020.Vol. 34(21). P. 3073-3081.
2. Омельчук О.А., Лысенкова Л.Н., Белов Н.М., Королев А.М., Деженкова Л.Г., Грамматикова Н.Э., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. Синтез и биологические свойства 7(7,11)-гидропроизводных олигомицина А // Макрогетероциклы. 2018. Т. 11. С. 322-328.
3. Омельчук О. А., Белов Н. М., Цветков В. Б., Королев А.М., Деженкова Л.Г., Грамматикова Н.Э., Лысенкова Л.Н., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. Синтез и биологические свойства 16,17-дигидро-16(S),17(R)-дигидрокси-16,33-О,О-диформилолигомицина А и 33-О-формилолигомицина А // Макрогетероциклы. 2018. Т. 11. С. 181-192.
4. Lysenkova L.N., Saveljev O.Y., Grammatikova N.E., Tsvetkov V.B., Bekker O.B., Danilenko V.N., Dezhenkova L.G., Bykov E.E., Omelchuk O.A., Korolev A.M., Shchekotikhin A.E. Verification of oligomycin A structure: synthesis and biological evaluation of 33-dehydrooligomycin A // J. Antibiotics. 2017. Vol. 70. P. 871-877.

5. Лысенкова Л.Н., Савельев О.Ю., Королев А.М., Даниленко В.Н., Беккер О.Б., Мавлетова Д.А., Ватлин А.А., Омельчук О.А., Щекотихин А.Е. Синтез 33-(*R*,*S*)-бромо-33-дезоксиолигомицина А // Макрогетероциклы. 2016. Т. 9(3). С. 307-313.
6. Омельчук О.А., Белов Н.М., Цветков В.Б., Грамматикова Н.Э., Лысенкова Л.Н., Королев А.М., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. Синтез и биологические свойства 2,3,16,17,18,19 – гексагидроолигомицина А // Макрогетероциклы. 2016. Т. 9. С. 453-461.
7. Патент РФ № 2623087. Способ получения 2,3,16,17,18,19-гексагидроолигомицина А и его применение для ингибирования роста дрожжей рода Candida / Омельчук О.А., Щекотихин А.Е., Лысенкова Л.Н., и др. / Заявл. 03.11.16; опубл. 22.06.17, Бюл. №18.
8. Omelchuk O., Nesterov S., Lysenkova L., Dezhenkova L., Shchekotikhin A. Inhibition of oxidative phosphorylation by semisynthetic oligomycins in rat liver mitochondria // FEBS Open Bio. 2019. Vol. 9(S1). P. P-07-011. DOI: 10.1002/2211-5463.12675.
9. Omelchuk O.A., Mavletova D.A., Koshenko T.A., Lysenkova L.N., Bekker O.B., Vatlin A.A., Danilenko V.N., Shchekotikhin A.E. ATP-synthase inhibition by semi-synthetic oligomycin A derivatives // FEBS Open Bio. 2018. Vol. 8(S1) P. 487.
10. Omelchuk O.A., Tsvetkov V.B., Dezhenkova L.G., Grammatikova N.E., Lysenkova L.N., Bekker O.B., Shchekotikhin A.E. Searching for new oligomycin A derivatives with improved selectivity against malignant cells // FEBS J. 2017. Vol. 284. P. P.5.2-042.
11. Омельчук О.А., Лысенкова Л.Н., Деженкова Л.Г., Щекотихин А.Е. Поиск производных олигомицина, селективно ингибирующих опухолевый рост (Тез. докл.) // РБЖ. Т. 16. С. 59.