

Дополнительные материалы

Синтез и биологические свойства 2,3,16,17,18,19 – гексагидроолигомицина А

Ольга А. Омельчук,^{a,b@1} Никита М. Белов,^a Владимир Б. Цветков,^{c,d,e} Наталия Э. Грамматикова,^{a,f} Людмила Н. Лысенкова,^a Александр М. Королев,^a Ольга Б. Беккер,^g Валерий Н. Даниленко,^g Андрей Е. Щекотихин^{a,b@2}

^aИнститут по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, 119021, Российская Федерация.

^bРоссийский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, 125047, Российская федерация.

^cИнститут нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева Российской академии наук, Москва, 119991, Российская федерация.

^dФедеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, Москва, 119435, Российская федерация.

^eНаучно-исследовательский институт гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

^fПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, Российская Федерация.

^gИнститут общей генетики Российской академии наук имени Н.И. Вавилова, Москва, 119333, Российская Федерация.

@¹E-mail: omelchuk.93@mail.ru

@²E-mail: shchekotikhin@mail.ru

Supplemental data

Synthesis and biological activity of the 2,3,16,17,18,19-hexahydrooligomycin A

Olga A. Omelchuk,^{a,b@1} Nikita M. Belov,^a Vladimir B. Tsvetkov,^{c,d,e} Natalia E. Grammatikova,^{a,f} Lyudmila N. Lysenkova,^a Alexander M. Korolev,^a Olga B. Bekker,^g Valery N. Danilenko,^g Andrey E. Shchekotikhin^{a,b@2}

^aGause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021, Russian Federation.

^bD. I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047, Russian Federation.

^cTopchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991, Russian Federation.

^dInstitute for Physical-Chemical Medicine, Moscow, 119435, Russian Federation

^eResearch Institute of Influenza, St-Petersburg, 197376, Russian Federation

^fI.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation.

^gVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119333, Russian Federation.

@¹Corresponding author E-mail: omelchuk.93@mail.ru

@²Corresponding author E-mail: shchekotikhin@mail.ru

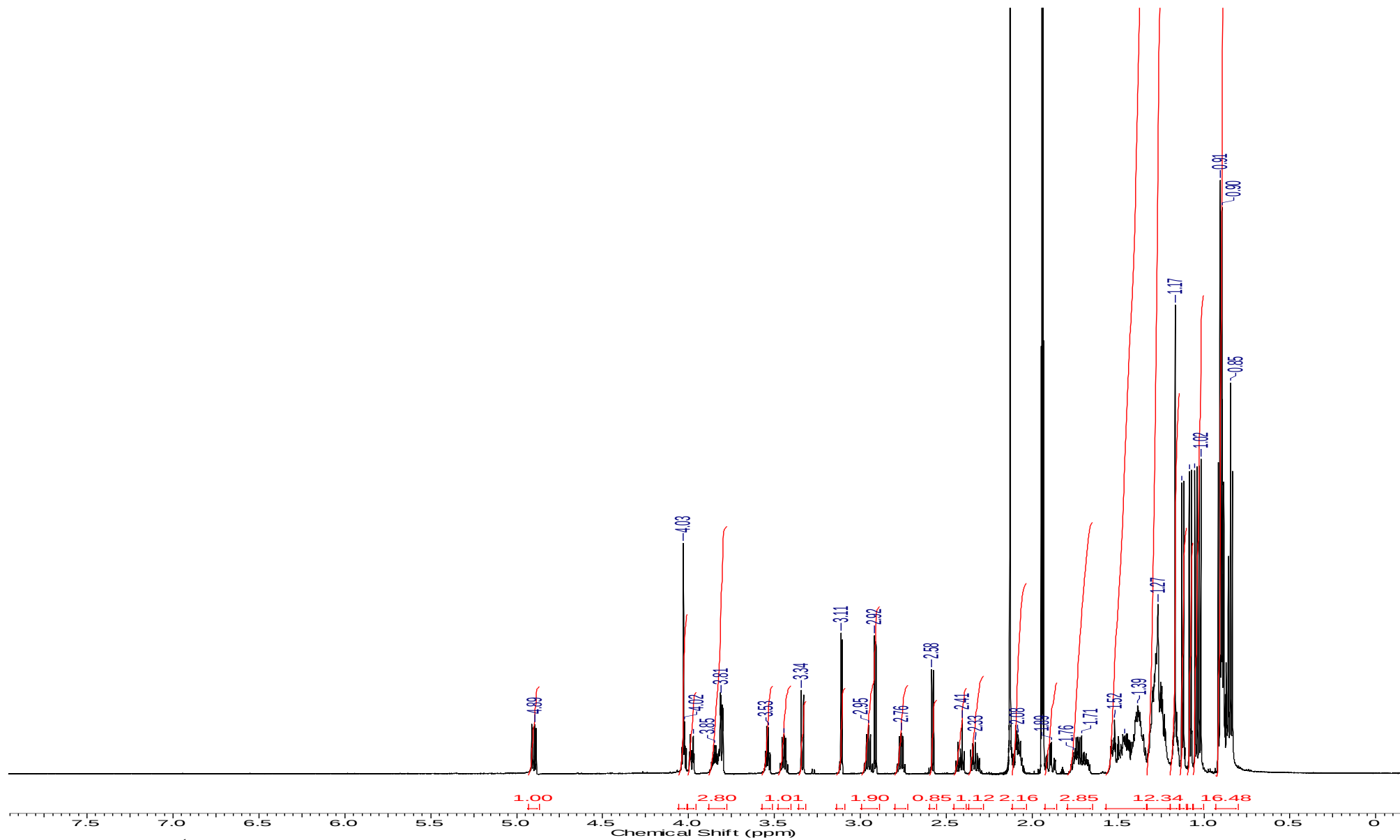


Рис. Д1. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3CN , 25 °С) пергидроолигомицина (3)

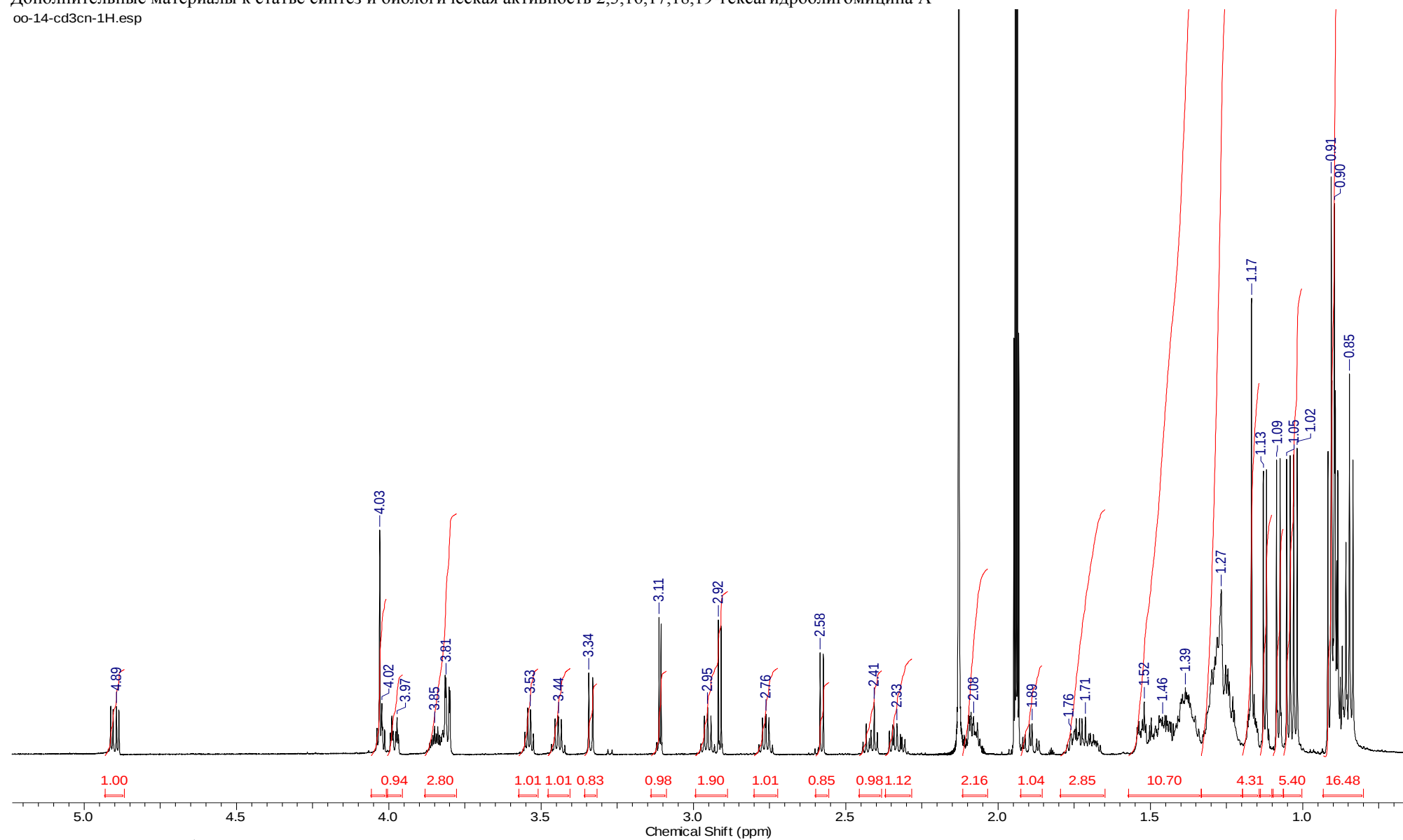
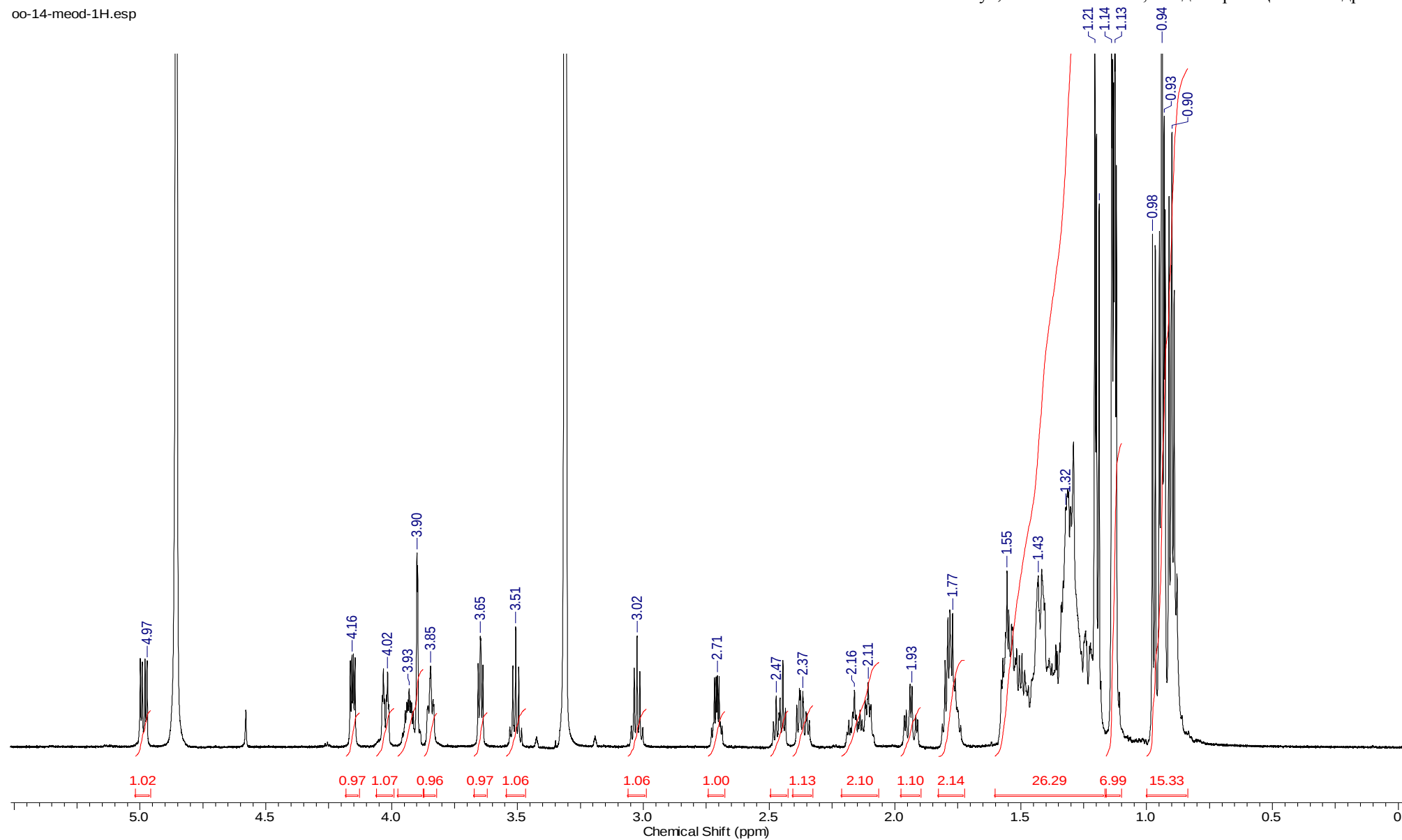


Рис. Д2. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3CN , 25 °С) образца **3** (увеличенный фрагмент)

Рис. Д3. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , 25 °C) образца **3**

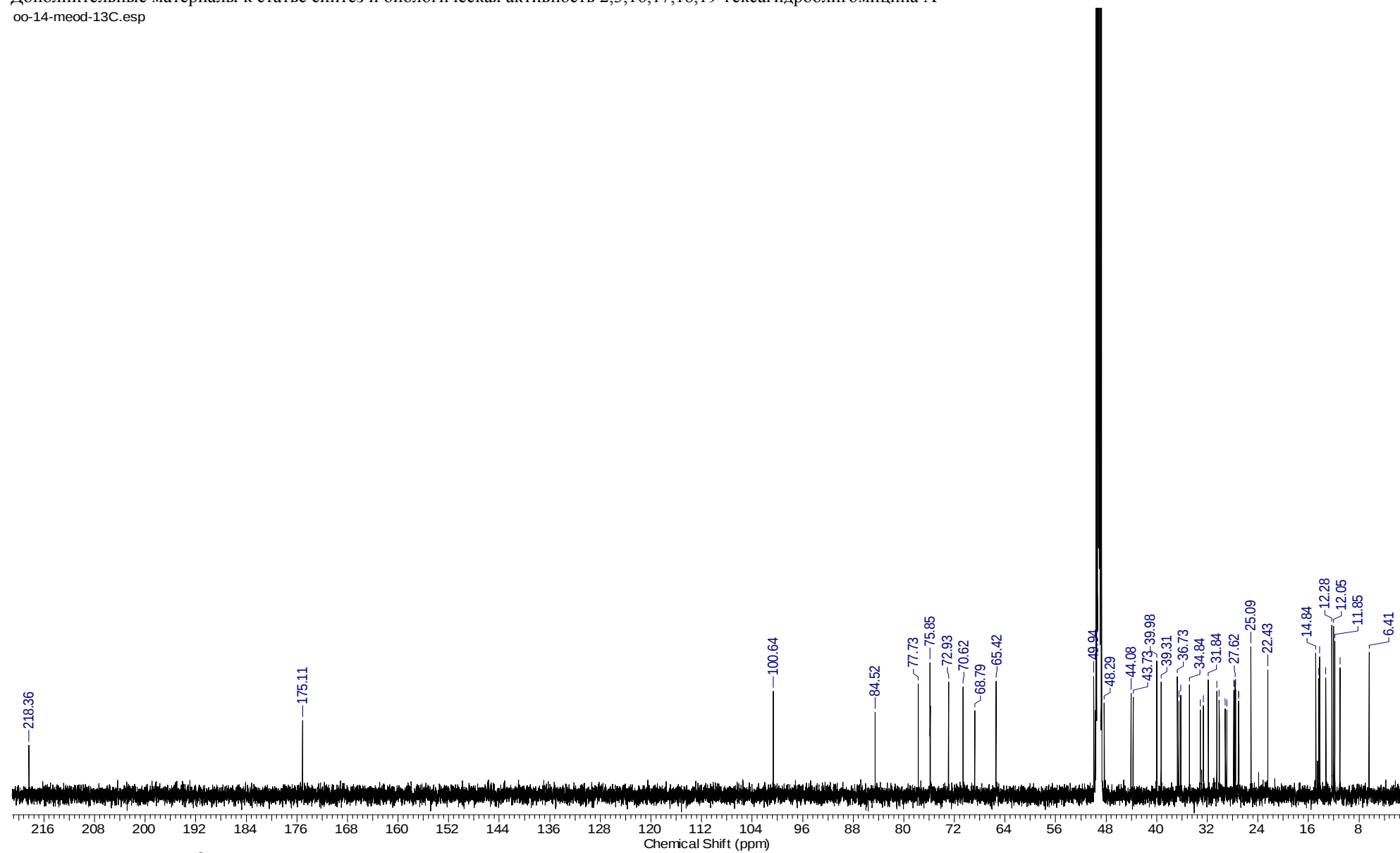
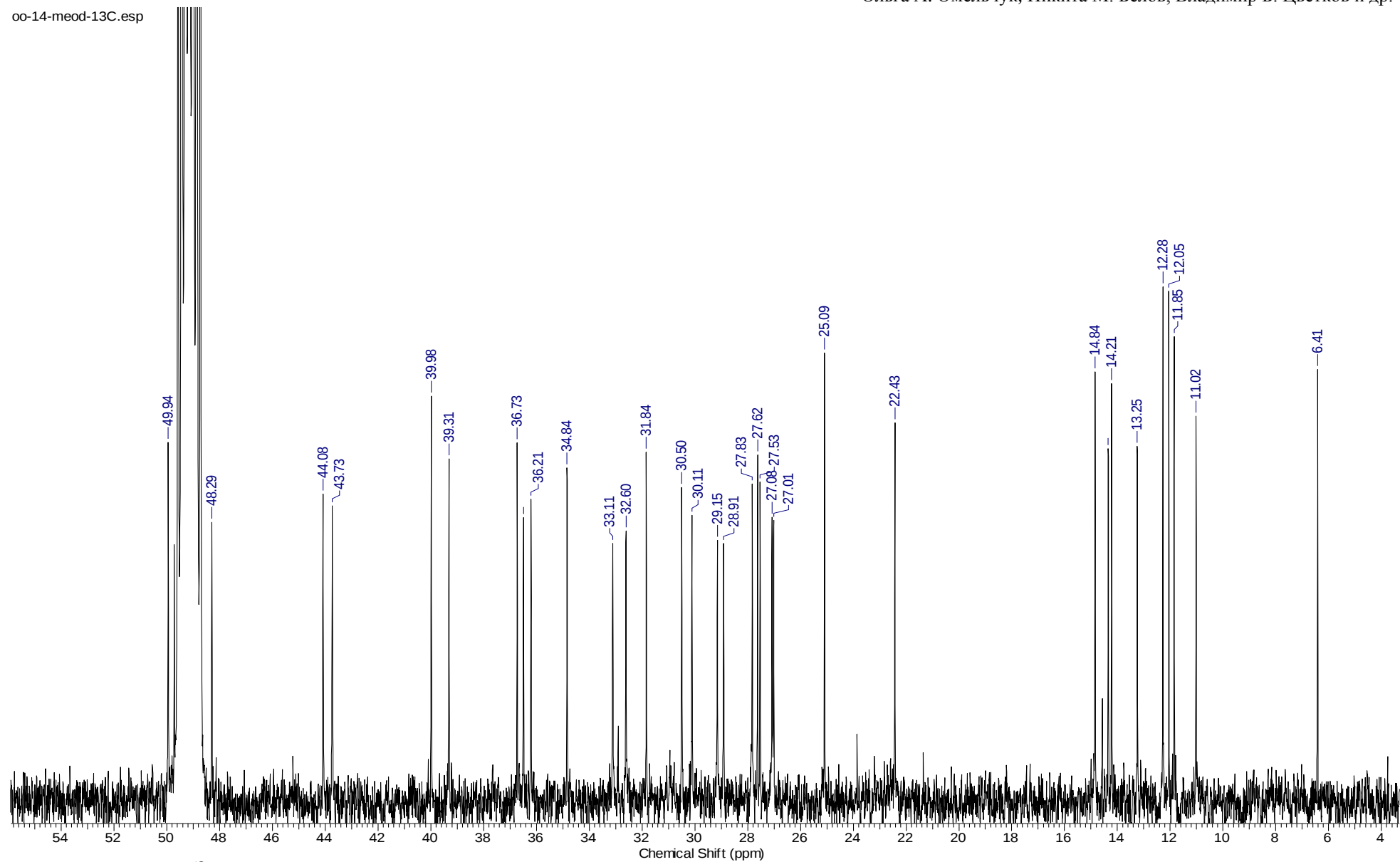


Рис. Д4. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , 25 °C) образца 3

oo-14-meod-13C.esp

Рис. Д5. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , 25 °C) образца 3 (увеличенный фрагмент)

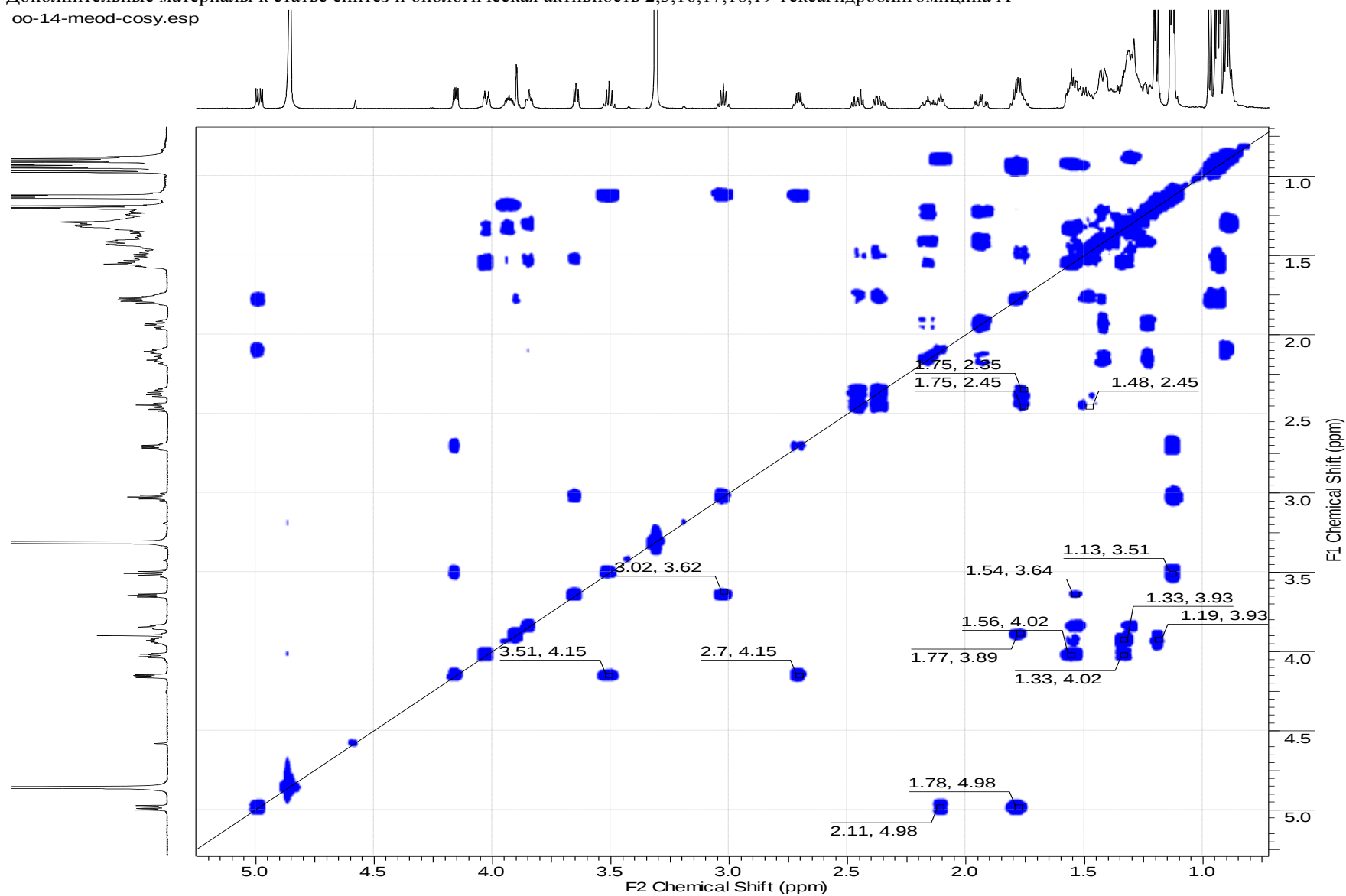


Рис. Д6. Спектр ЯМР ^1H - ^1H COSY (CD_3OD , 25 °C) образца 3

oo-14-meod-roesy.esp

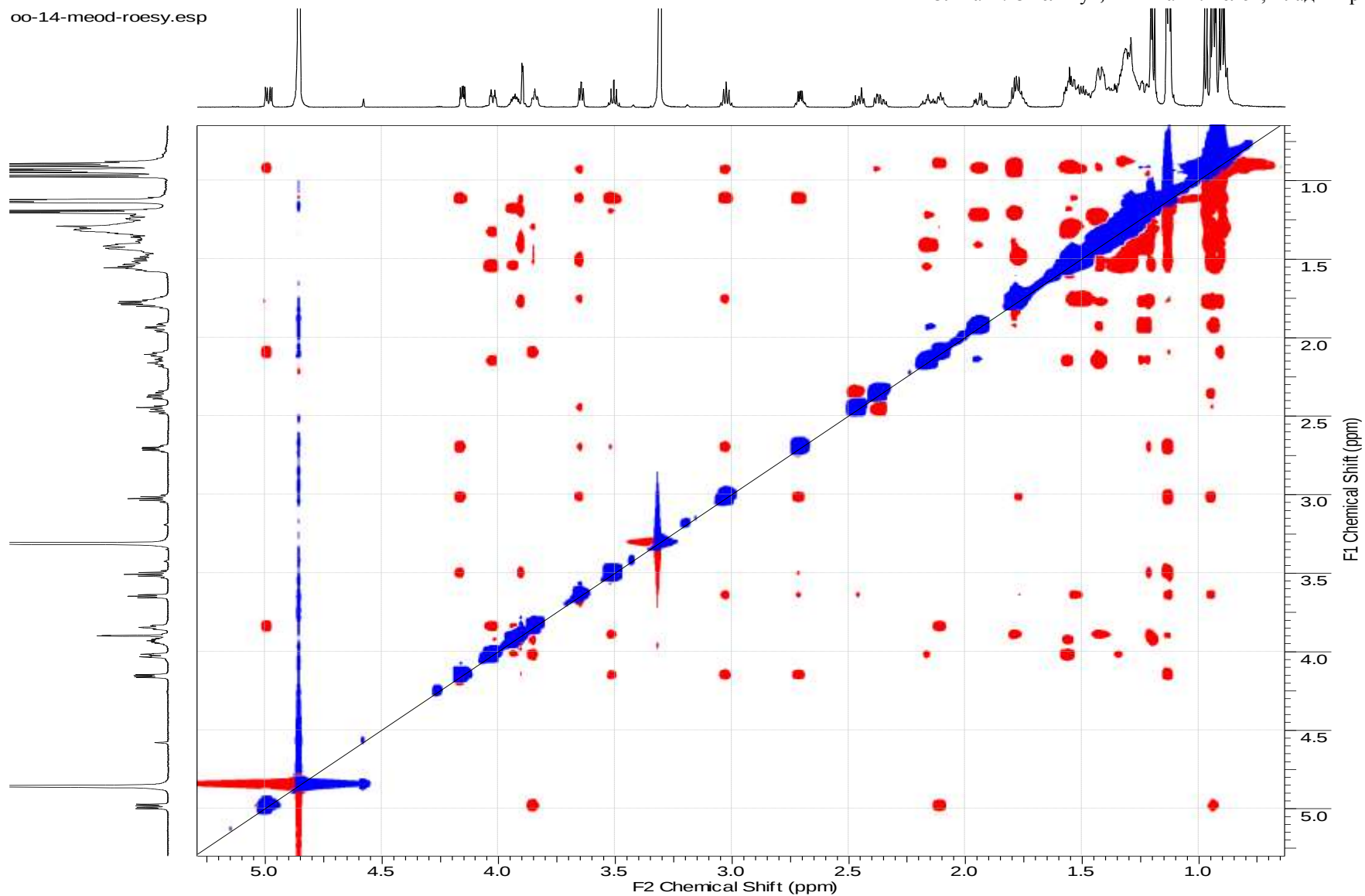


Рис. Д7. Спектр ЯМР ^1H - ^1H ROESY (CD_3OD , 25 °C) образца 3

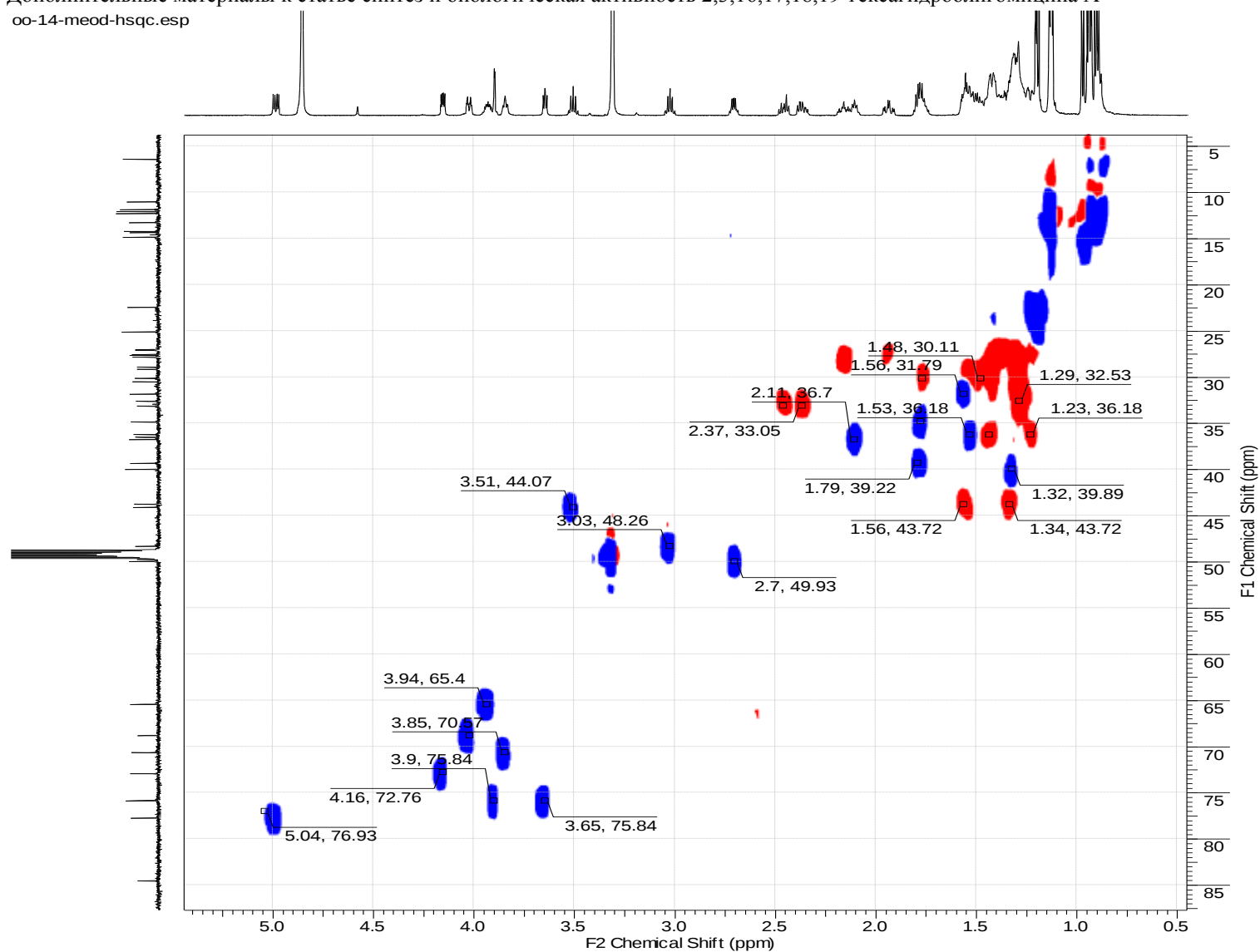
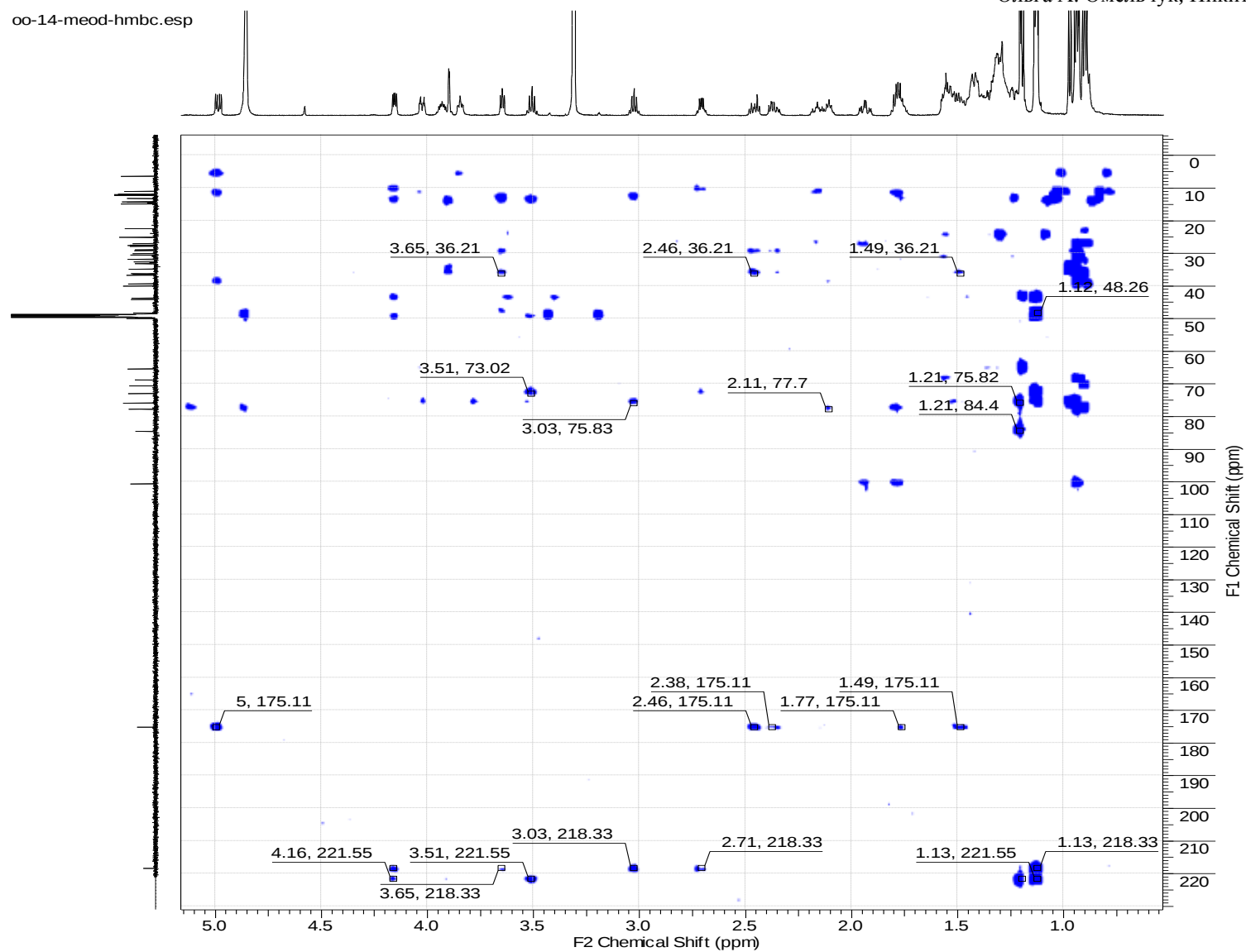


Рис. Д8. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC (CD_3OD , 25 °C) образца 3

oo-14-meod-hmbc.esp

Рис. Д9. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC (CD_3OD , 25 °C) образца 3

Compound Spectrum List Report

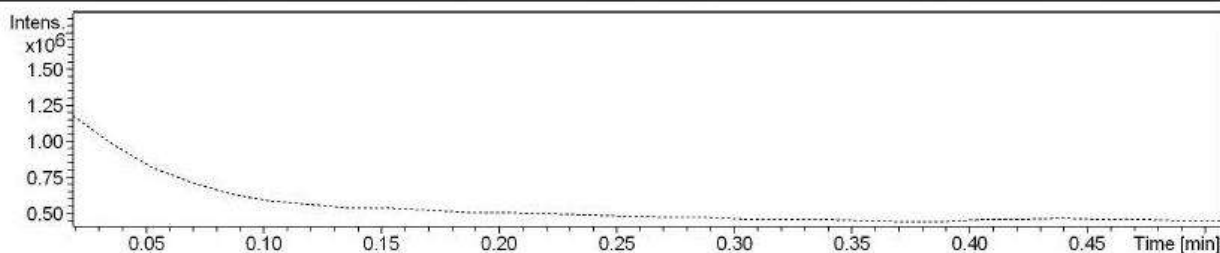
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\OO\OO-14_CHCl3+EtOH_pos_tune_wide.d
Method tune_wide.m
Sample Name
Comment

Acquisition Date 16.06.2016 10:00:54
Operator Korolev
Instrument / Ser# microTOF-Q II 10225

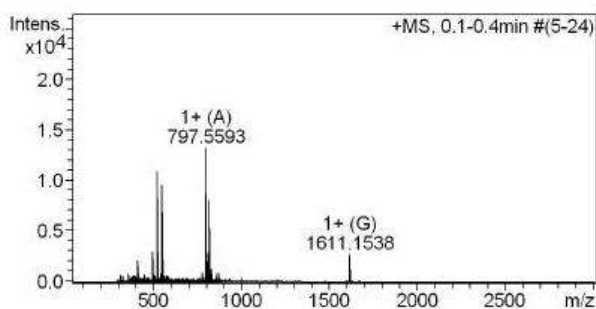
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	550.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

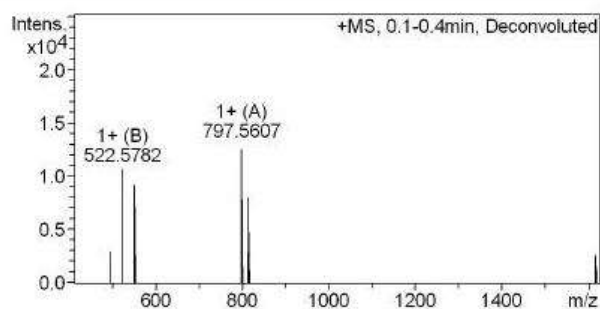


#	RT [min]	Area	Int. Type	Intens.	S/N	Chromatogram	Max. m/z
n.a.	0.2	n.a.	Average spectrum	n.a.	n.a.	n.a.	797.5593

+MS, 0.1-0.4min #(5-24)



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	494.5480	8905	96.0	2991	22.7
2	522.5782	9812	328.0	10927	83.0
3	523.5818	9290	117.9	3947	30.0
4	550.6088	9792	272.1	9519	72.3
5	551.6118	8942	105.9	3719	28.2
6	797.5593	11327	345.6	13168	100.0
7	798.5655	10075	182.6	6963	52.9
8	812.5740	8492	75.9	2866	21.8
9	814.5848	10111	215.3	8062	61.2
10	815.5889	10417	112.8	4233	32.1



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	414.4128			2013	15.3
2	494.5474			2990	22.7
3	522.5782			10926	83.0
4	550.6086			9518	72.3
5	797.5607			13167	100.0
6	812.5727			2866	21.8
7	814.5848			8062	61.2
8	1611.1531			2693	20.5

Рис. Д10. Масс-спектр образца 3

Compound Spectrum List Report

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\OO\MS_MS_(797.61_CE_20_eV)_OO-9_CHCl3+EtOH_pos_tune_wide.d
 Method tune_wide.m
 Sample Name
 Comment

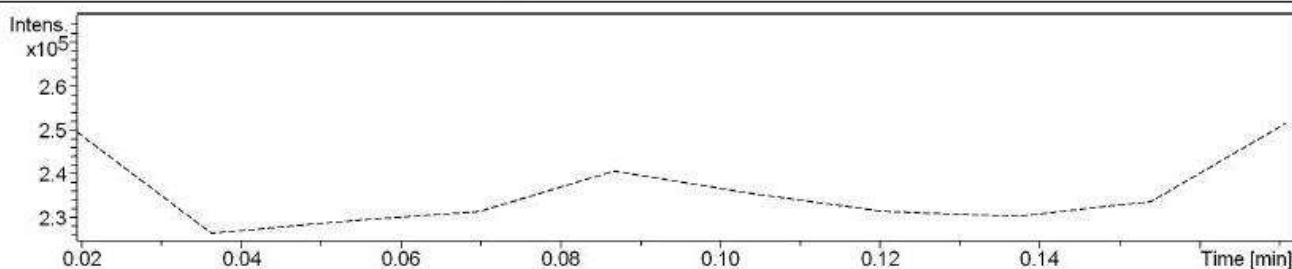
Acquisition Date 21.03.2016 11:45:14
 Operator Korolev
 Instrument / Ser# microTOF-Q II 10225

Acquisition Parameter

Source Type ESI
 Focus Active
 Scan Begin 50 m/z
 Scan End 3000 m/z

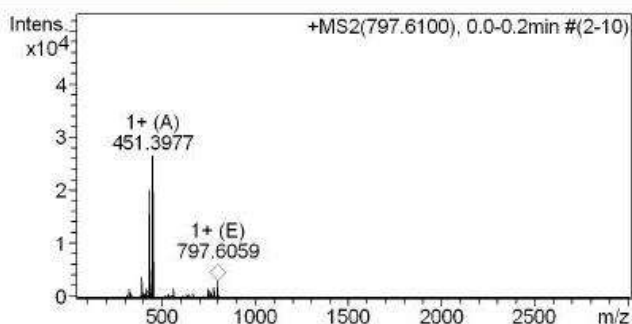
Ion Polarity Positive
 Set Capillary 4500 V
 Set End Plate Offset -500 V
 Set Collision Cell RF 550.0 Vpp

Set Nebulizer 0.4 Bar
 Set Dry Heater 180 °C
 Set Dry Gas 4.0 l/min
 Set Divert Valve Source

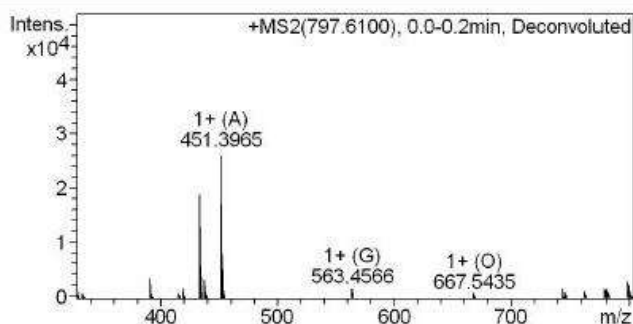


#	RT [min]	Area	Int. Type	Intens.	S/N	Chromatogram	Max. m/z
n.a.	0.1	n.a.	Average spectrum	n.a.	n.a.	n.a.	451.3977

+MS2(797.6100), 0.0-0.2min #(2-10)



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	391.2981	5192	335.4	3724	14.0
2	433.3863	6516	1646.5	20293	76.2
3	434.3837	5742	448.8	5544	20.8
4	437.3797	5664	257.6	3204	12.0
5	451.3977	6457	2071.6	26614	100.0
6	452.3964	6091	656.2	8449	31.7
7	563.4558	5411	109.7	1675	6.3
8	779.6040	4908	147.7	1753	6.6
9	797.6059	5400	288.2	3102	11.7
10	798.6068	6914	225.4	2412	9.1



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	391.2988			3723	14.0
2	419.3698			1637	6.2
3	433.3850			20292	76.2
4	437.3780			3204	12.0
5	451.3965			26614	100.0
6	563.4566			1674	6.3
7	743.5785			1609	6.0
8	777.5836			1522	5.7
9	779.6058			1753	6.6
10	797.6035			3101	11.7

Рис. Д11. ESI-МС/МС спектр образца 3при энергии соударений 20 эВ.

Compound Spectrum List Report

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\OO\MS_MS_(797.61_CE_25_eV)_OO-9_CHCl3+EtOH_pos_tune_wide.d

Method tune_wide.m

Sample Name

Comment

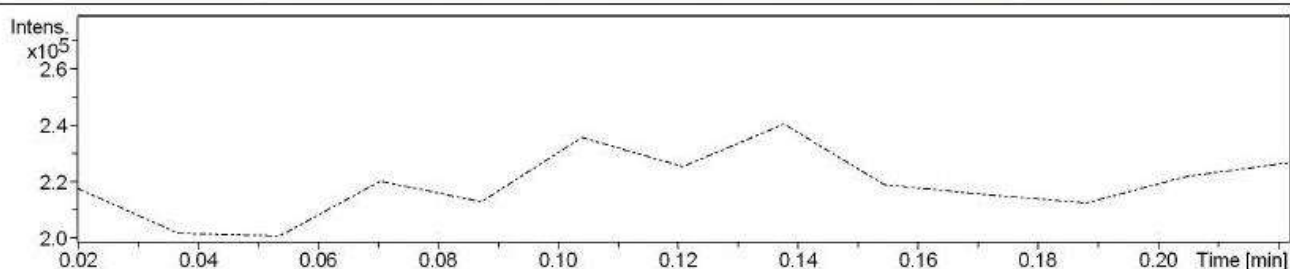
Acquisition Date 21.03.2016 11:45:52

Operator Korolev

Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 10225

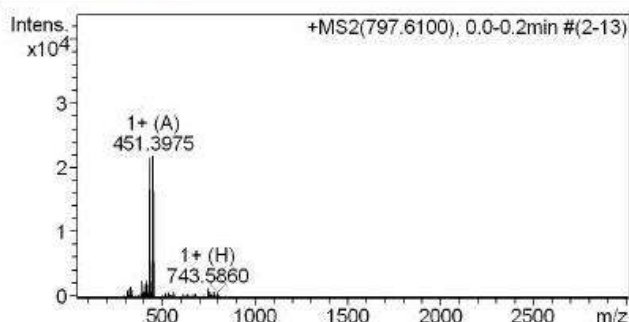
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	550.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

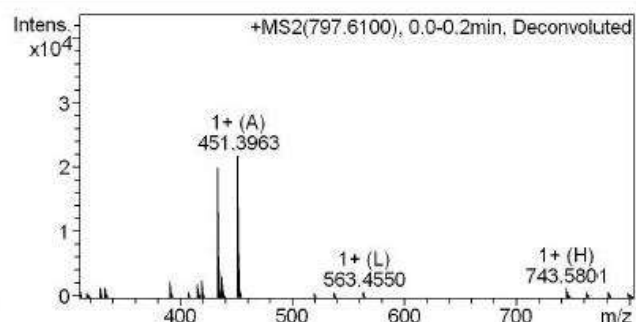


#	RT [min]	Area	Int. Type	Intens.	S/N	Chromatogram	Max. m/z
n.a.	0.1	n.a.	Average spectrum	n.a.	n.a.	n.a.	451.3975

+MS2(797.6100), 0.0-0.2min #(2-13)



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	333.2880	5454	149.6	1473	6.7
2	391.3038	5410	216.3	2438	11.1
3	415.3695	6233	168.3	1982	9.1
4	419.3707	6877	214.8	2547	11.6
5	433.3864	6296	1767.5	21473	98.2
6	434.3842	5651	522.9	6364	29.1
7	437.3794	5344	261.4	3197	14.6
8	451.3975	6472	1746.5	21875	100.0
9	452.3962	6229	540.0	6774	31.0
10	743.5860	7518	141.7	1423	6.5



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	311.1956			953	4.4
2	329.2066			1401	6.4
3	333.2890			1472	6.7
4	391.3043			2438	11.1
5	415.3710			1981	9.1
6	419.3695			2546	11.6
7	433.3851			21472	98.2
8	437.3793			3197	14.6
9	451.3963			21874	100.0
10	743.5801			1423	6.5

Рис. Д12. ESI-MC/MS спектр образца 3 при энергии соударений 25 эВ.

Compound Spectrum List Report

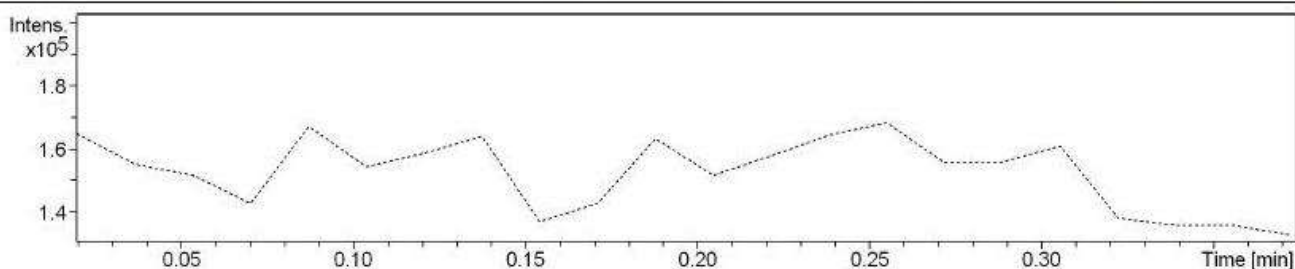
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\OO\MS_MS_(797.61_CE_35_eV)_OO-9_CHCl3+EtOH_pos_tune_wide.d
 Method tune_wide.m
 Sample Name
 Comment

Acquisition Date 21.03.2016 11:46:37
 Operator Korolev
 Instrument / Ser# microTOF-Q II 10225

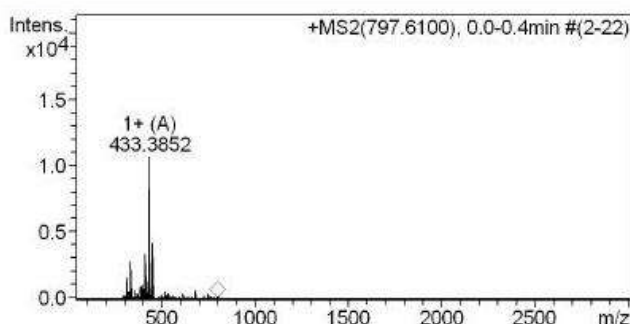
Acquisition Parameter

Source Type ESI
 Focus Active
 Scan Begin 50 m/z
 Scan End 3000 m/z
 Ion Polarity Positive
 Set Capillary 4500 V
 Set End Plate Offset -500 V
 Set Collision Cell RF 550.0 Vpp
 Set Nebulizer 0.4 Bar
 Set Dry Heater 180 °C
 Set Dry Gas 4.0 l/min
 Set Divert Valve Source

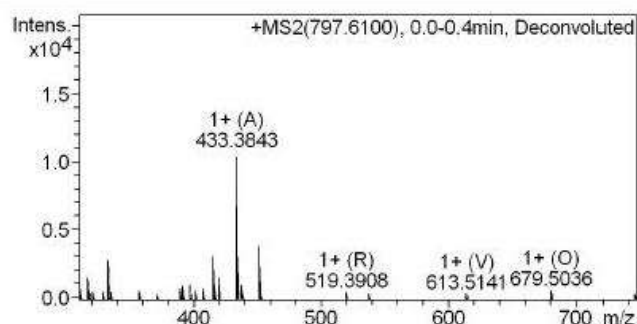


#	RT [min]	Area	Int. Type	Intens.	S/N	Chromatogram	Max. m/z
n.a.	0.2	n.a.	Average spectrum	n.a.	n.a.	n.a.	433.3852

+MS2(797.6100), 0.0-0.4min #(2-22)



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	317.2926	5293	202.9	1551	14.5
2	333.2876	5579	332.0	2753	25.8
3	397.3624	6389	116.7	1000	9.4
4	415.3684	6164	385.5	3299	31.0
5	416.3769	6011	117.7	1008	9.5
6	419.3690	5970	195.4	1672	15.7
7	433.3852	5996	1247.1	10659	100.0
8	434.3844	5591	353.7	3023	28.4
9	451.3967	6122	481.6	4111	38.6
10	452.3953	5864	148.1	1264	11.9



#	m/z	Res.	S/N	I	I %
1	311.1945			933	8.8
2	317.2886			1550	14.5
3	333.2893			2753	25.8
4	391.3222			871	8.2
5	397.3625			1000	9.4
6	415.3692			3299	31.0
7	419.3683			1671	15.7
8	433.3843			10658	100.0
9	437.3785			995	9.3
10	451.3956			4110	38.6

Рис. Д13. ESI-МС/МС спектр образца 3при энергии соударений 35 эВ.

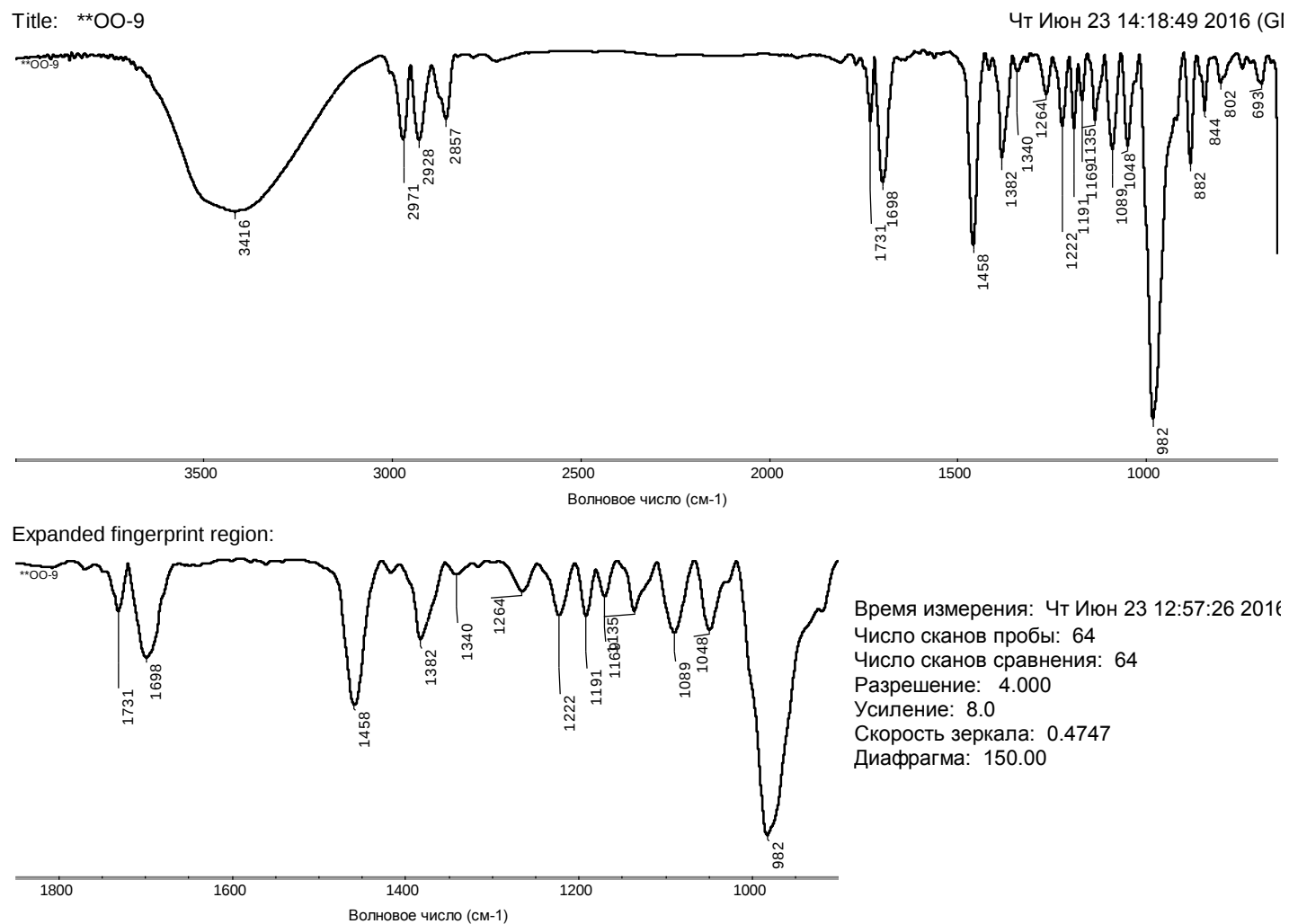


Рис. Д14. ИК-спектр соединения 3.

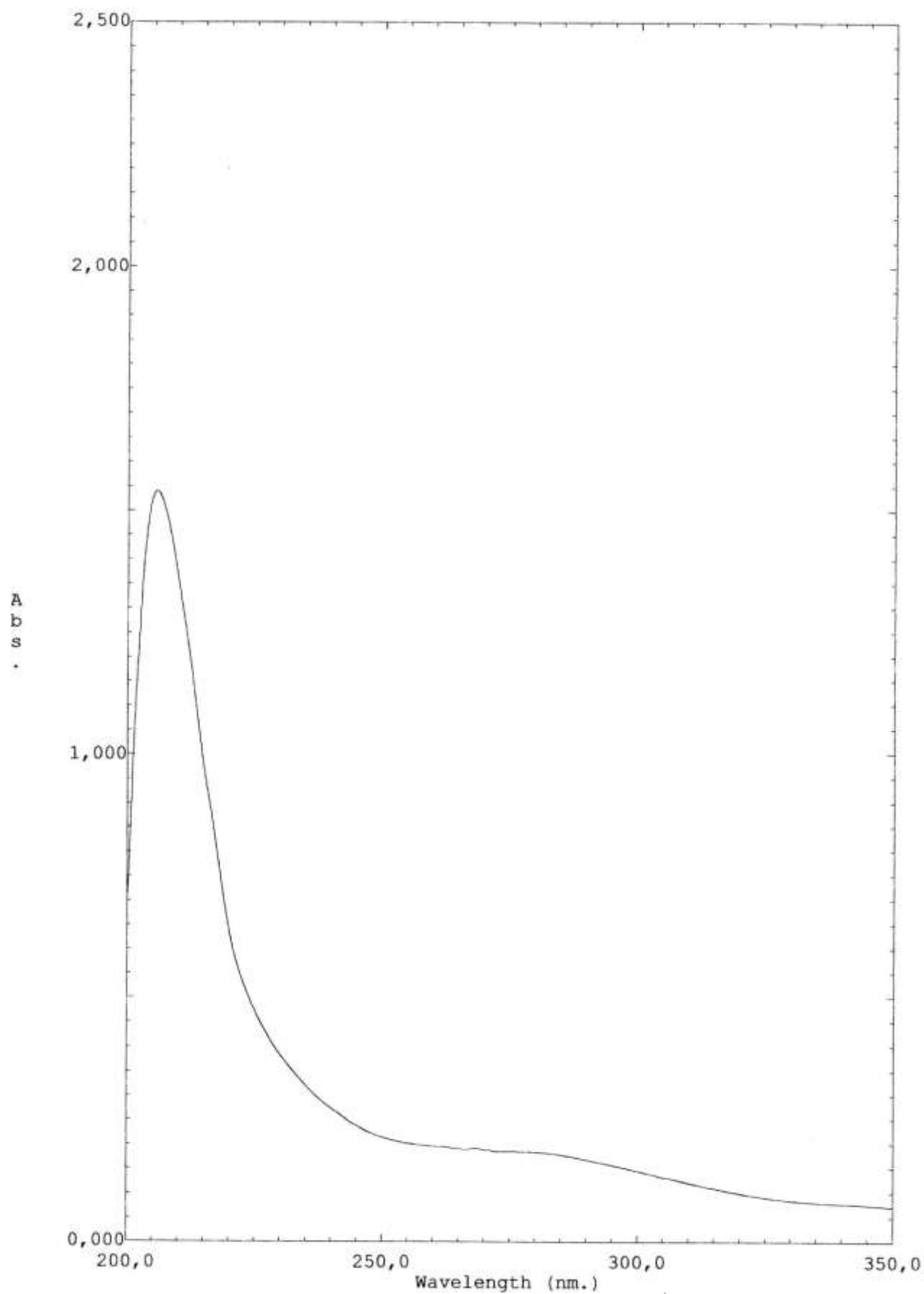


Рис. Д15. УФ-спектр соединения 3.

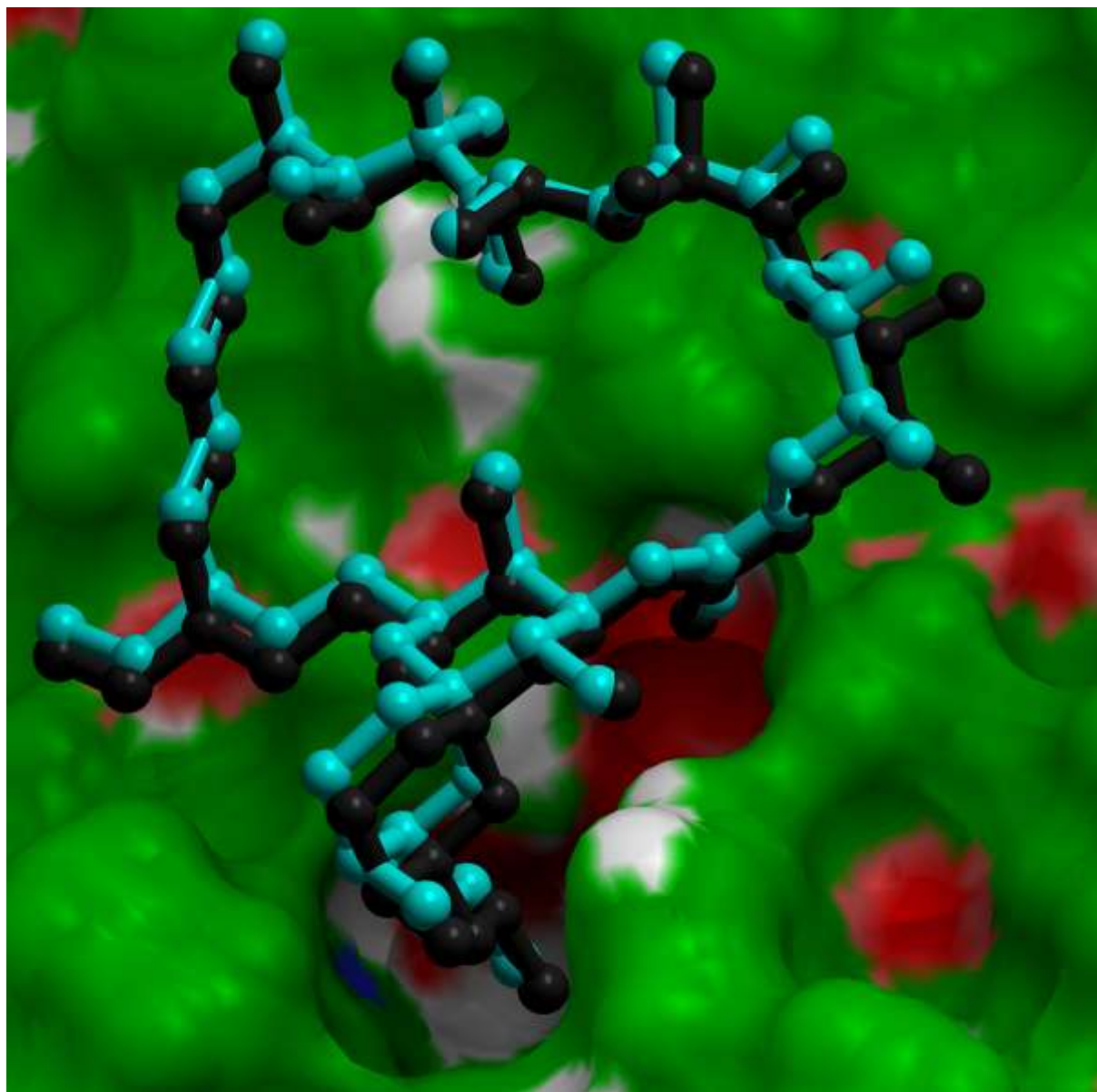


Рис. Д16. Сравнение геометрии расположения лучшей по энергии связывания конформации олигомицина А (выкрашенной в чёрный цвет), полученной в результате докинга с помощью ICM-Pro, и структуры олигомицина А (выкрашенной в голубой цвет), взятой из комплекса 4f4s.

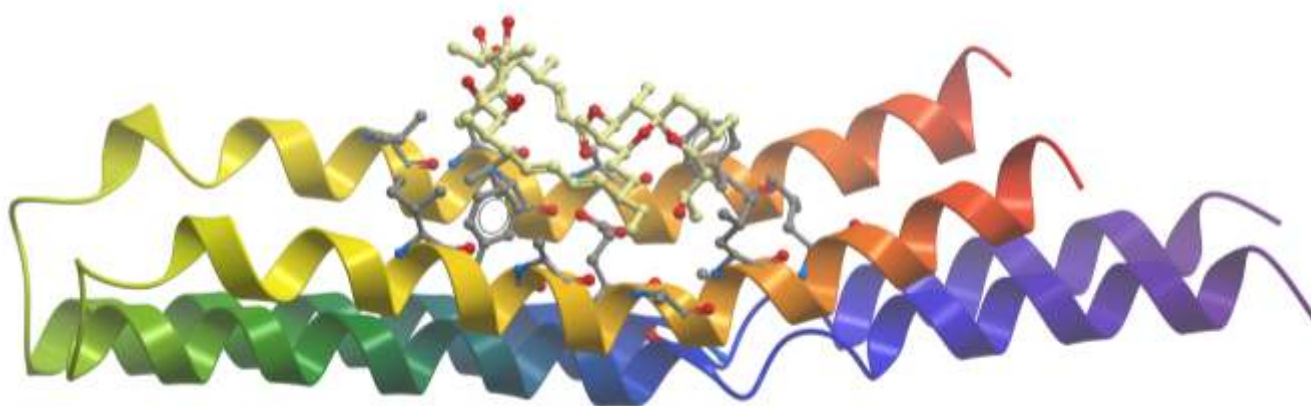


Рис. Д17. Локализация пергидроолигомицина 3 в комплексе с F₀-субъединицей АТФ-синтазы (PDB: 4f4s) по результатам докинга с помощью ICM-Pro.