非典型角环素环氧开环反应研究获进展

编辑：LMB

发布时间：2022-08-22

中国科学院南海海洋研究所热带海洋生物资源与生态重点实验室海洋微生物代谢工程与生物合成研究团队与美国德克萨斯大学奥斯汀分校刘鸿文教授团队合作，在非典型角环素环氧基团的开环反应及其机理研究上取得新进展，相关成果于2022年8月20日在线发表于*Nature Communications*（《自然·通讯》）。

非典型角环素类天然产物骨架类型丰富多样，生物活性优良，是开发抑菌、抗肿瘤药物和酶抑制剂的热点分子，环氧基团（三元环醚）是非典型角环素的重要结构单元，对结构修饰及多样化具有举足轻重的影响。因此，阐明环氧开环的反应机理可以为结构多样性的拓展和先导化合物的筛选提供分子支撑，为构效关系的优化提供辅助工具。

研究团队前期发现来源于kinamycins生物合成基因簇的环氧水解酶Alp1U能够水解FST C（**1**）的环氧基团（Zhang L *et al*，*J. Biol. Chem.*，2000, 295，16987-16997）。据此推测来源于Fluostatins生物合成基因簇的水解酶FlsH（Alp1U同源蛋白）可能负责FST C（**1**）的环氧水解，但实验结果显示FlsH并不能催化该反应，而是催化FSTs脱酰基反应（Huang C *et al*, *Nat. Commun.* 2018, 9, 2088）。进一步研究发现，黄素（Fre）才是真正介导FST C（**1**）中环氧非酶催化开环的神秘物质（图1）。

为揭示黄素介导环氧开环的反应机理，研究人员进行了产物分离鉴定、稳定同位素标记（^{2}H和^{18}O）、pH梯度、时间梯度、浓度梯度及不同的黄素辅酶因子等实验。结果表明，黄素能够介导FST C（1）的还原开环，将溶液中的H原子掺入到产物的C-3位，同时能够介导氧化开环，将空气中的氧原子掺入到产物C-3位的OH。研究人员进一步发现该黄素介导的环氧开环反应能够拓展到多个FST类似物及其他天然产物，并总结了其底物结构特征：必需具有环氧相邻的酮基和芳香环。最后，研究人员推测黄素介导环氧开环的反应机理（图2）。在还原开环反应中，通过形成N_5-$C_{4'}$共价键传递电子，还原底物形成烯醇中间体**13**，进一步互变异构为**7**和**8**，或氧化为**3**和**9**；在氧化开环反应中，通过$FADOO^-$直接进攻环氧基团发生亲核取代，引发环氧开环形成C_{4a}-O-O-$C_{3'}$共价键中间体，释放出过氧产物**14**，后者再通过NADH还原、重排缩环和扩环形成终产物**3**，**9**，**10**和**11**。

综上所述，研究人员从两个方面丰富了黄素（Flavin）化学：1）黄素或可通过N-5与反应底物形成共价键传递电子；2）除羟化、形成环氧以及引发Baeyer-Villiger重排反应外，黄素过氧化物FADOO$^-$还可与环氧发生亲核取代反应。这一发现或可为有机合成提供有用的新工具。

2022届博士研究生Bidhan Chandra De（印度籍）和张文军研究员为本文共同第一作者，张长生研究员与刘鸿文为本文共同通讯作者。研究得到了国家自然科学基金委项目、海南省重大科技计划项目、国家重点研发计划项目、王宽诚教育基金项目、中国科学院青年创新促进会、广东省海洋经济发展专项资金项目和南方海洋科学与工程广东省实验室(广州)人才团队引进重大专项等资助。

相关论文信息： Bidhan Chandra De#, Wenjun Zhang#, Chunfang Yang, Attila Mándi, Chunshuai Huang, Liping Zhang, Wei Liu, Mark W. Ruszczycky, Yiguang Zhu, Ming Ma, Ghader Bashiri, Tibor Kurtán, Hung-wen Liu*, and Changsheng Zhang*, **Flavin-enabled reductive and oxidative epoxide ring opening reactions.** ***Nature Communications*** 2022, 13, 4896. https://www.nature.com/articles/s41467-022-32641-1

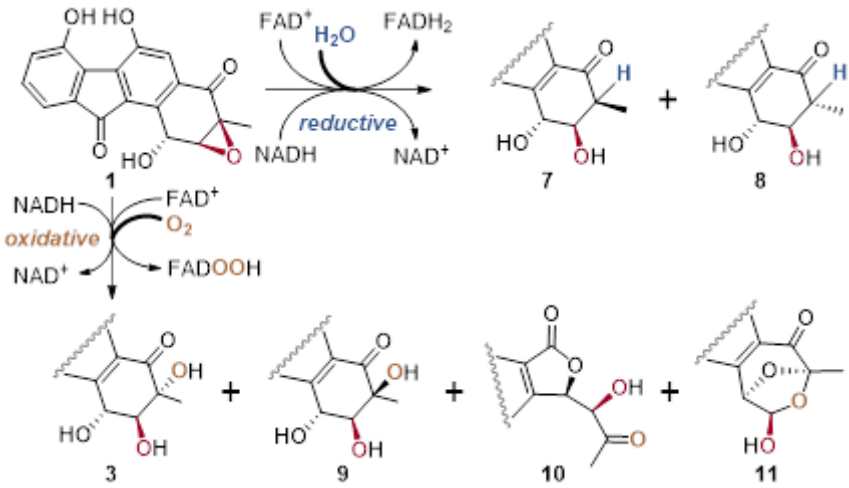

图1 黄素介导的环氧开环反应及反应的产物

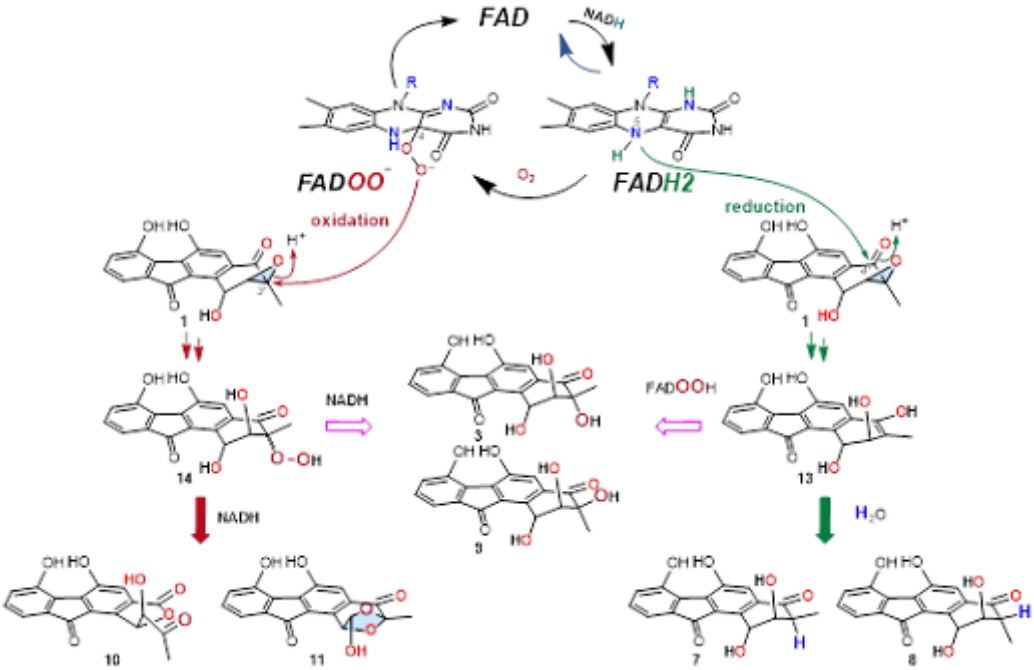

图2 推测的环氧开环反应机理

版权所有 © 中国科学院南海海洋研究所　备案序号：粤ICP备05007992号-1
地址：广州市海珠区新港西路164号　邮编：510301
Email：webmaster@scsio.ac.cn　电话：020-84452227（党政办）　传真：020-84451672