

南海海洋所等在非典型角环素环氧开环反应研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19718.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

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教授刘鸿文团队合作，在非典型角环素环氧基团的开环反应及其机理研究中取得新进展。8月20日，相关研究成果在线发表在《自然-通讯》（*Nature Communications*）上。

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，对结构修饰与多样化具有重要影响。因此，阐明环氧开环的反应机理可为结构多样性的拓展和先导化合物的筛选提供分子支撑，并为构效关系的优化提供辅助工具。

研究前期发现，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，研究推测来源于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）。进一步研究表明，黄素（Fre）是真正介导FST C (1) 中环氧非酶催化开环的神秘物质（图1）。

为剖析黄素介

导环氧开环的反应机理，研

究进行产物分离鉴定、稳定同位素标记（ ^2H 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。研究进一步显示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——必须具有环氧相邻的酮基和芳香环。研究推

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 $\text{N}_5\text{-C}_4$ ，

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 $\text{FADOO}^\cdot$

直接进攻环氧基团发生亲核取代，引发环

氧开环形成 $\text{C}_{4a}\text{-O-O-C}_3$ ，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。

研究从两个方面丰富了黄素（Flavin）化学：黄素或可通过N-5与反应底物形成共价键传递电子；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。这一发现或为有机合成提供有用的新工具。

研究工作得到国家自然科学基金、海南省重大科技计划项目、国家重点研发计划、王宽诚教育基金、中科院青年创新促进会、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的支持。

[论文链接](#)

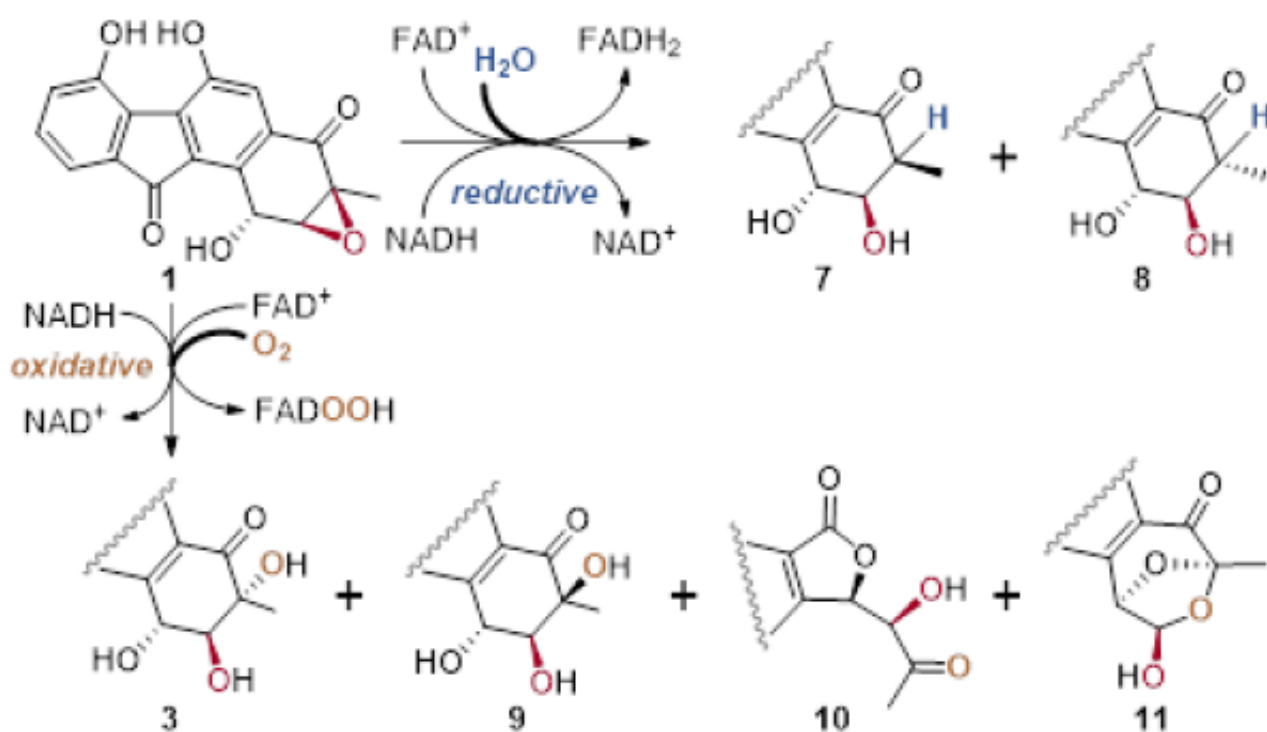


图1.黄素介导的环氧开环反应及反应的产物

图2.推测的环氧开环反应机理

研究团队单位：南海海洋研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发