

# C14位官能团化甾体的化学酶法合成

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22864.html>

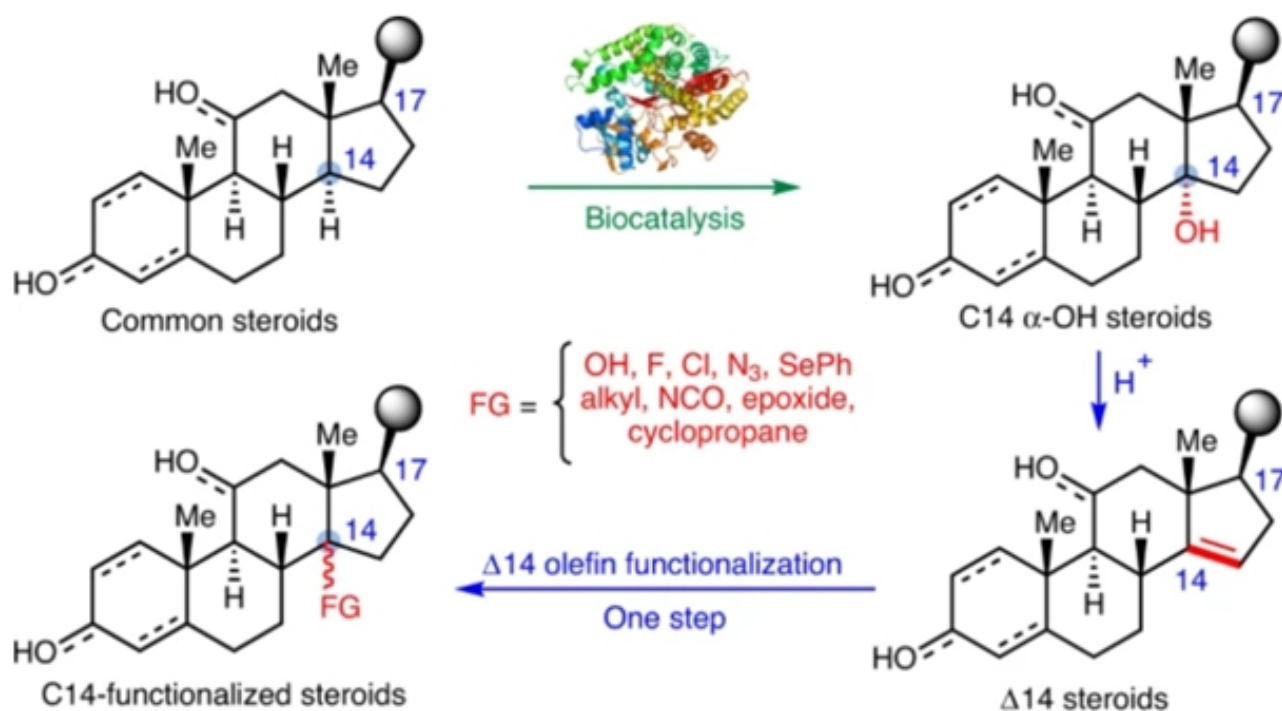
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

## C14位官能团化甾体的化学酶法合成

。2023年4月17日，武汉大学周强辉团队和上海交通大学瞿旭东团队合作在Nature Synthesis期刊上发表了甾体合成领域的重要研究进展，论文题为Chemoenzymatic synthesis of C14-functionalized steroids(C14位官能团化甾体的化学酶法合成)。

该研究通过菌株筛选和基因挖掘鉴定到一个新的甾体C14  $\alpha$  羟化酶，进一步结合酶工程改造和酿酒酵母表达体系，获得具有高催化区域选择性的两株突变体。以此生物转化为平台，实现了一系列C14位官能团化甾体的多样化合成，并完成了两种强心甾类天然产物的高效合成。

论文共同第一作者是宋付珍、郑梦梦;共同通讯作者是周强辉、瞿旭东。



甾体药物是仅次于抗生素的第二大类守护人民生命健康的药物。现有研究表明，C14官能化甾体普遍表现出较好的生物活性，具有临床药物开发潜力。然而，由于甾体C14位C(sp<sup>3</sup>)-H键的反应

惰性以及较大的空间位阻等因素，C14官能化甾体的合成具有相当大的挑战。现有的化学合成策略制备C14官能化甾体通常需要在特定官能团的辅助下进行，底物范围十分有限，反应条件也较为苛刻，严重阻碍了相关的甾体新药研究。因此，亟需发展一种高效通用的制备C14官能团化甾体的合成策略。

在这项工作中，作者从新月弯孢菌(*Curvularia lunata* CGMCC 3.3589)中分离鉴定出一种新的C14  $\alpha$ 羟化酶(CYP14A)，利用RoseTTaFold对其结构进行从头计算并预测其与甾体底物的结合模式，随后通过丙氨酸扫描和全细胞催化鉴定到了4个与其催化区域选择性相关的关键氨基酸残基，接着再利用饱和突变和迭代饱和突变策略对该4个位点进行组合突变筛选，最终得到两株性能优良的突变株I111L-V124W和I111L-M115K，该高效的生物催化剂对六种C17位带有侧链取代基的甾体底物表现出较好的催化效率和优异的区域选择性。

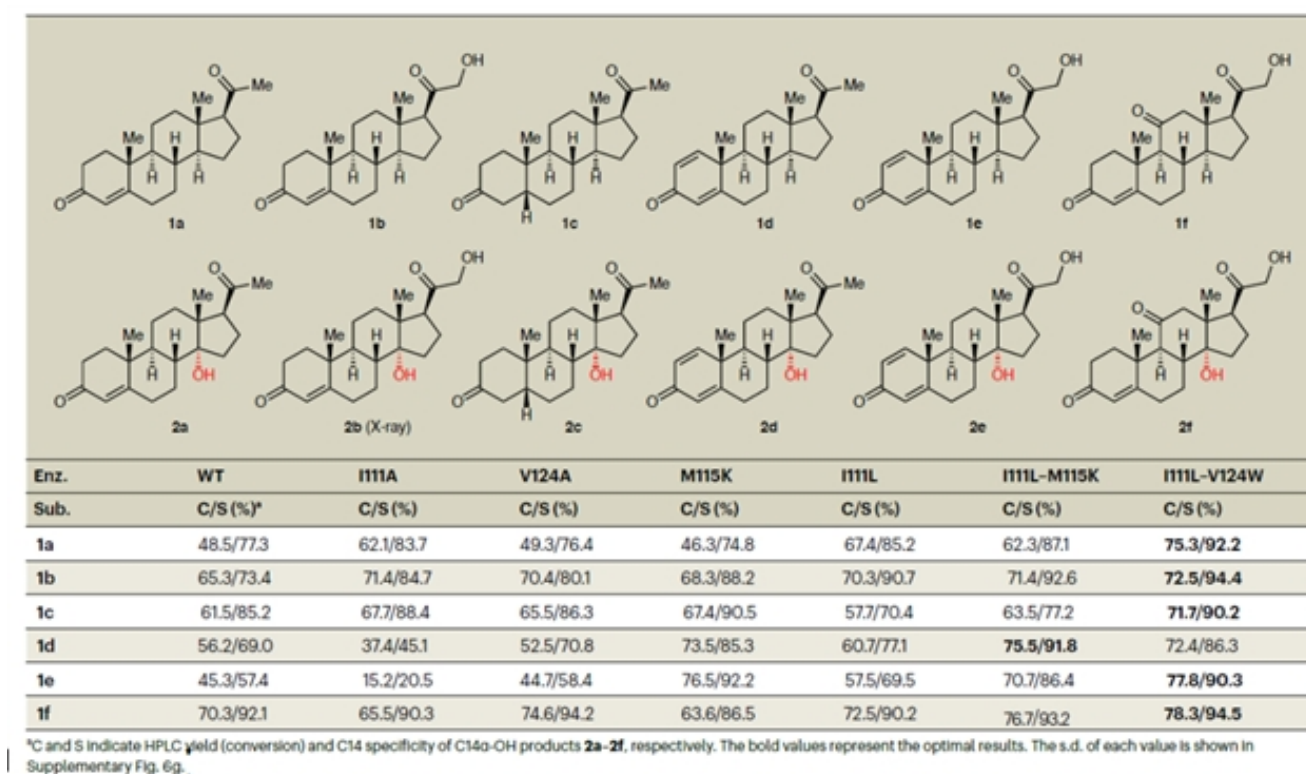
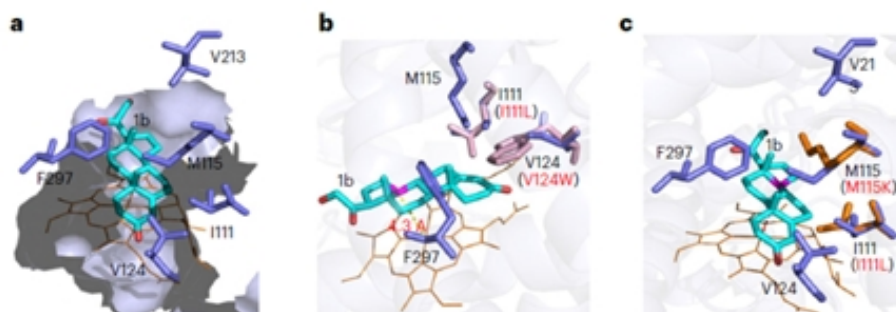


图1：CYP14A及其突变株的催化活性分析。

在甾体C14位引入羟基之后，将该羟基进行消除得到C14-C15双键。以此为转化单元，通过自由基加成和亲电加成反应实现了 $\Delta$ 14非活化烯烃的氢官能团化以及双官能团化反应，成功引入多种

重要官能团, 包括  $\beta$ -OH、F、Cl、N<sub>3</sub>、SePh 等等, 进一步增加了 C14 位官能团化甾体的多样性。

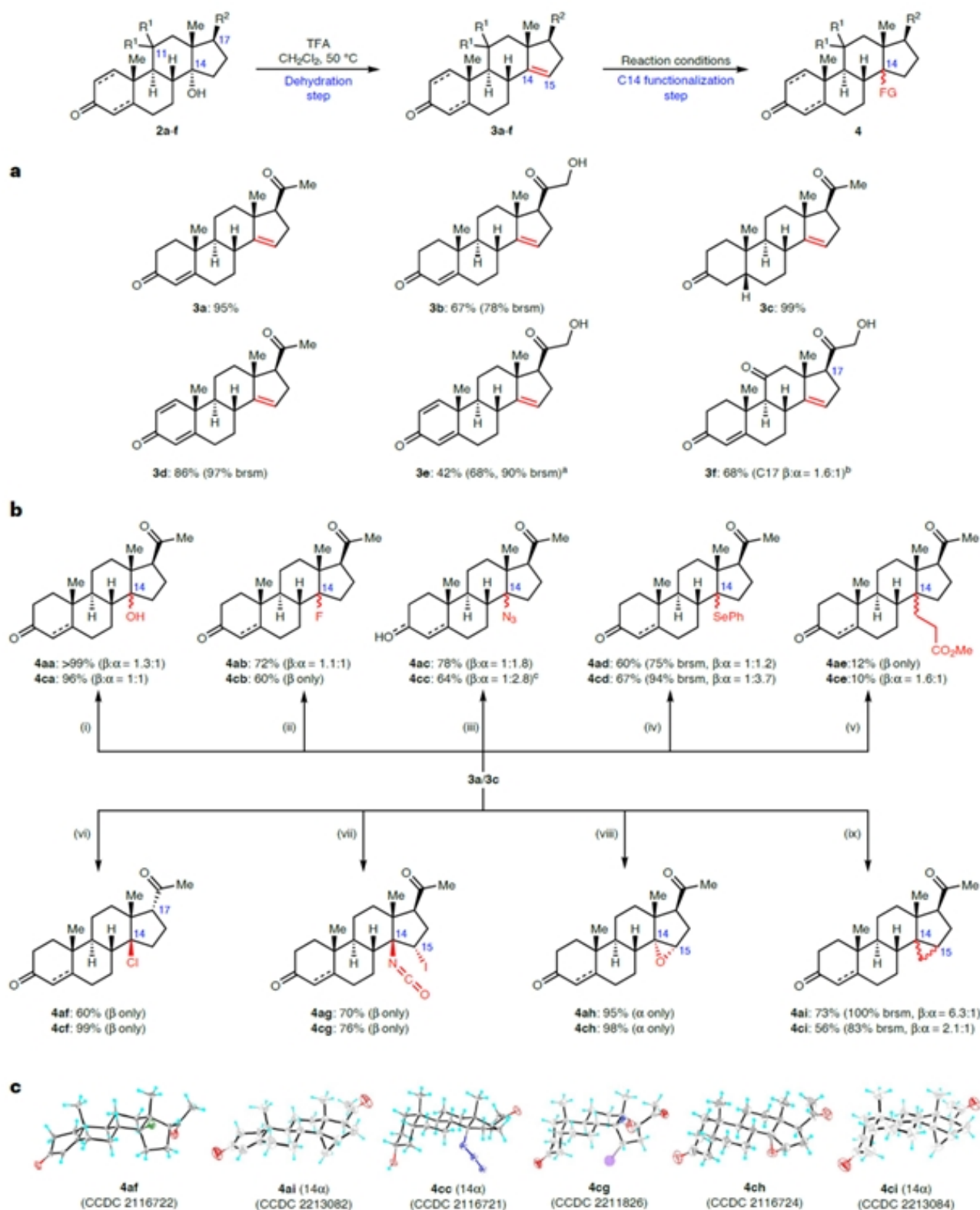
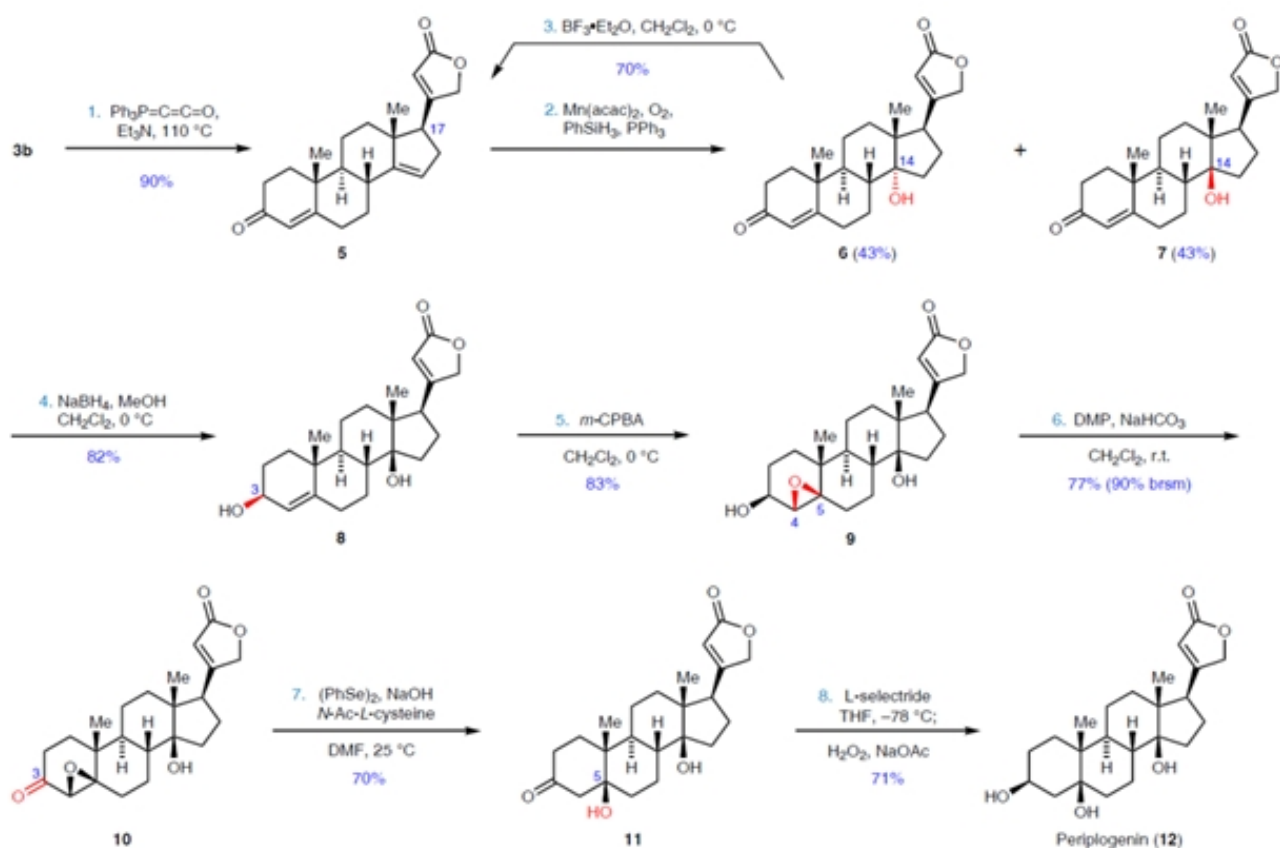


图2：C14位官能团化甾体的合成

另外，基于该化学酶法合成策略，他们仅需6-7步就完成了强心苷类天然产物periplogenin、(+)-digitoxigenin及其三种非对映异构体的高效合成，充分展示了该策略在复杂甾体合成中的强大应用潜力。因此，该化学酶法策略不但为新型C14官能团化甾体的合成提供了新思路，也为相关甾体新药的开发铺平了道路。



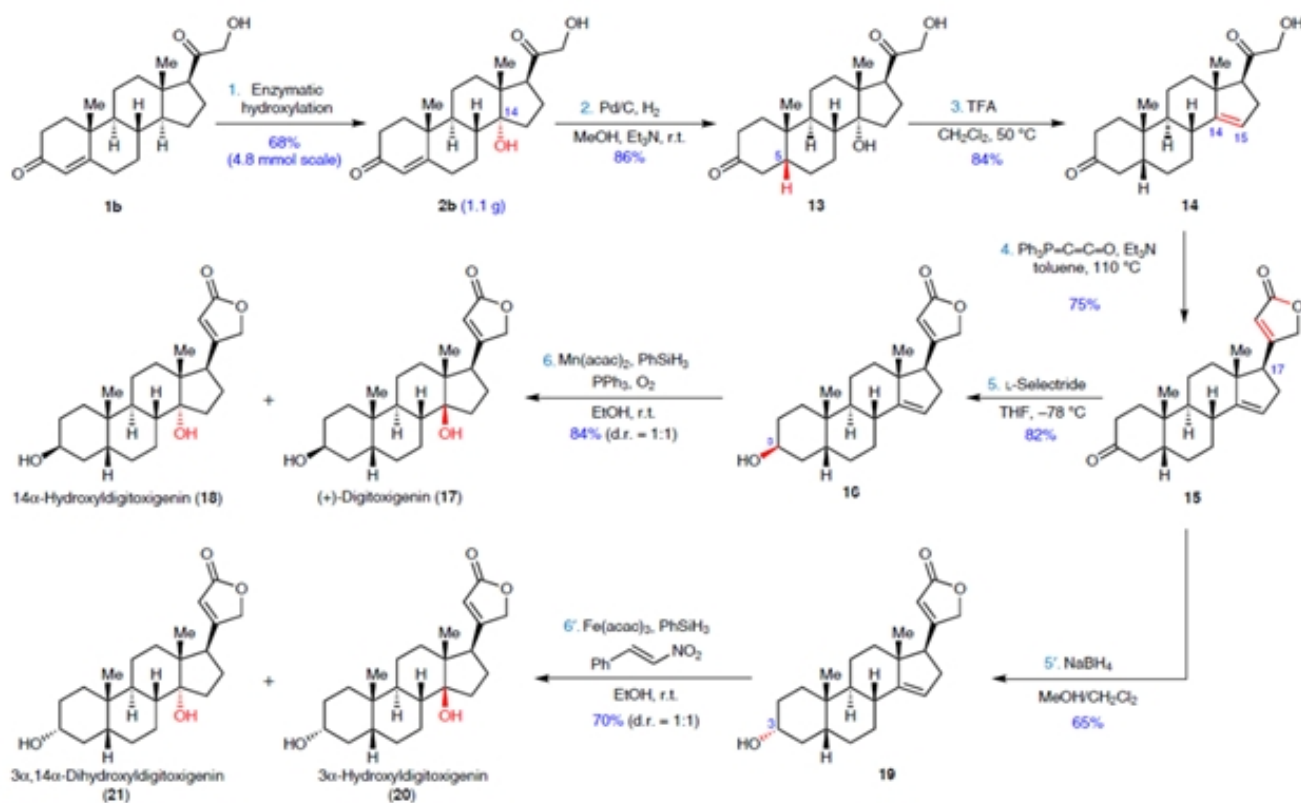


图3：天然产物periplogenin和(+)-digitoxigenin的合成。

该研究工作得到国家重点计划项目、中央高校基本科研业务费专项资金以及武汉大学启动资金的支持。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44160-023-00280-z>

作者：周强辉等 来源：《自然—合成》

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