
化学酶法策略助力复杂天然产物Alchivemycin A的首次全合成

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27816.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！

化学酶法策略助力复杂天然产物Alchivemycin A的首次全合成。天然产物因其结构的独特性与多样性，一直以来都是药物研发的重要宝库，有超过一半的小分子药物直接或间接地与天然产物相关。另一方面，天然产物结构的复杂性以及来源的局限性在很大程度上限制了其进一步的开发，因此发展有效的合成方法与策略来实现复杂天然产物高效合成是十分必要的。

2024年6月25日，北京大学雷晓光团队在Nature Synthesis期刊上发表了题为Chemoenzymatic total synthesis of alchivemycin A的研究工作，创新性地利用化学酶法策略，巧妙地化解了如何实现高度选择性、后期连续氧化修饰这一合成难题，完成了具有重要抗肿瘤、抗生素活性天然产物alchivemycin A的首次不对称全合成。

该工作的共同第一作者为雷晓光团队博士研究生董浩然和郭念昕；雷晓光团队其他成员胡大超、洪本科博士、廖道红博士以及南京大学戈惠明教授、及其团队中朱宏杰博士和颜樟元也为该工作做出了贡献。雷晓光教授为该工作的通讯作者。

Alchivemycin A是一种从植物来源放线菌的链霉菌TP-A0867的培养液中分离得到的新型聚酮类天然产物，拥有优异的抗菌和抗肿瘤活性。Alchivemycin A的结构中含有非常独特的2H-tetrahydro-4,6-dioxo-1,2-oxazine (TDO) 杂环结构，这种杂环结构是非常重要的药效团，并且在天然产物中是史无前例的。除此之外，alchivemycin A中还含有多羟基的十七元大环结构，以及高度官能团化的顺式氢化萘的片段。Alchivemycin A结构的复杂性给它的合成带来了巨大的挑战（图1）。

图1：Alchivemycin A具有独特和复杂的化学结构。

与传统化学合成相比，酶催化在简化复杂天然产物合成方面具有独特的潜力，尤其是在生物信息学、遗传学和酶工程领域的日新月异进展的推动下，酶催化与化学手段相结合的化学酶法合成策略正在越来越广泛地被应用。雷晓光团队受到南京大学戈惠明团队报道的alchivemycin A的生物合成途径的启发，开发了以后期酶法连续选择性氧化和前期化学催化实现从头骨架构建为核心的化学酶法合成的策略来完成对于alchivemycin A的全合成。团队利用汇聚式化学合成的策略，使用烷基硼介导的Suzuki-Miyaura偶联、大环内酰胺化以及Lacey-Dieckmann缩合等关键反应，完成了含有tetramic acid结构的复杂非天然酶底物的精准合成，并使用alchivemycin A生物合成途径中的AvmO3和AvmO2两种酶对分子中的环氧基团实现了高产率、高立体选择性和高区域选择性的构建。

为了提高最后一步AvmO1对于非天然底物的Baeyer-Villiger氧化反应的活性，雷晓光团队利用基于理性设计的策略对AvmO1进行工程化改造，开发了突变体AvmO1-Y282R，该突变体能够显著提升对于非天然底物的反应活性，从而大幅提升了合成alchivemycin A的效率。值得一提的是，目前还没有报道的化学方法能够将tetramic acid的酰胺键直接进行Baeyer-Villiger氧化来构建TDO杂环，这更加彰显了最后一步中酶的重要作用。该工作凸显了后期酶法氧化的策略在高效合成具有高氧化态的复杂天然产物上的优势，并为未来利用化学生物学手段研究alchivemycin A的抗菌以及抗肿瘤的生物学作用机制、开发新型药物分子奠定了坚实的基础。

图2：Alchivemycin A的化学酶法全合成。

该工作得到了国际学术界的高度关注，被Nature Synthesis期刊以Total synthesis of alchivemycin A using a chemoenzymatic strategy为专题，作为重点推荐工作进行了报道。国际著名酶催化研究专家，美国德克萨斯大学Rudi Fasan教授评价该工作：The overall work represents a tour de force in total synthesis that nicely illustrates the integration of chemical synthesis with enzymatic catalysis for the synthesis of complex molecules and provides a first total synthesis of this important natural product.

该工作得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金委员会、北京分子科学国家研究中心、北大-清华生命科学联合中心、新基石基金会等项目或单位的资助。雷晓光团队所开展的生物催化与化学酶法合成研究工作也得到了瑞士诺华制药公司的长期资助。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44160-024-00577-7>

作者：雷晓光等 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