
从肥皂制备药物？这次不是幻想

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16856.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！

从肥皂制备药物？这次不是幻想。中世纪的欧洲，有一群痴迷于炼金术的人，梦想能够实现普通金属到贵金属的转变。虽然日后科学的发展否定了点石成金的可能性，然而现代化学家正在做着化腐朽为神奇的事情。

近日，美国斯克里普斯研究所教授余金权在《科学》上发表论文，报道了钯催化脂肪酸一步转化为 α -不饱和羧酸或丁烯内酯类化合物的新方法，至此，从肥皂到药，不再是痴人说梦。

这项研究的本质是碳氢键（C—H键）活化。C—H键在有机分子中广泛存在，如何实现C—H键的选择性官能团化将在基础化工原料向精细化学品的高效转化、基于有机分子后期修饰的新药创制和新材料开发等领域具有极大的应用潜力，深刻影响着物质转化过程；因此，该问题也成为是化学家们寤寐求之的研究目标。中国科学院上海有机化学研究所（以下简称上海有机所）研究员刘国生告诉《中国科学报》。

有机化学界的圣杯

有机分子中，不少C—H键具有高度相似的化学环境，如何区分这些相近的C—H键以实现选择性活化及转化是该领域的难点问题，也是有机化学的圣杯。

研究C—H键选择性活化有多种途径，其中基于导向基团的C—H键活化策略研究相对较多。刘国生解释，这相当于在分子上有一块磁铁，把催化剂吸到特定的C—H键附近，自然就容易实现C—H键的选择性活化。

为了实现C—H键的选择性活化，以往的研究往往需要在有机分子中预装特定的导向基团，就像预先安装好磁铁一样，因此在合成应用上带来不便。

据了解，余金权长期从事导向C—H键活化反应的研究，致力于使用有机分子中天然存在的羧酸等官能团作为导向基，来探索C—H键的选择性活化及转化反应。

这是非常有挑战的，就像大家常用强磁力的磁铁来吸引金属，而要用弱磁力的磁铁就不容易了，该研究中的羧酸就是这种弱属性的导向基团。刘国生说，化学家的智慧是无穷无尽的，通过合理的配体设计和金属催化剂的选择，余金权课题组先后发展了6代双功能配体，实现了一系列非常重要的C—H键选择性转化新反应。

问及其他C—H键选择性官能化的策略时，刘国生说：有关C—H键的官能团化反应研究比较广泛

，化学家们提出了多种策略，但实现C—H键的高选择性官能团化极具挑战性。他举例，除了上述基于导向基团的金属催化策略外，基于卡宾插入策略也是解决这个问题的有效途径，美国埃默里大学教授Davies在该领域取得重大进展；而我们课题组则是发展了金属调控自由基策略，也实现了C—H键的精准转化。

从肥皂入手

脂肪酸很常见，是大宗化学品之一，我们每天用的肥皂就是脂肪酸盐。用这样廉价的原料制备高附加值的化学品具有很高经济价值。

通常，使用羧酸作为导向基，实现C—H键的选择性脱氢反应是非常重要的有机反应，但困难也显而易见。刘国生解释，困难在于羧酸的弱配位能力，脂肪酸导向的C—H键选择性活化具有极大的挑战性，这就对催化剂设计提出了极高的要求。过去几年，余金权团队发展了多类含氮配体，实现多个C—H键选择性活化及转化新反应。

此外，脂肪酸导向的C—H键选择性活化还有一个挑战，即如何实现脱氢反应生成不饱和双键。由于该过程很难通过烯醇互变的途径来进行，导致其很难实现；其次，生成的烯烃产物具有更高的反应活性并参与催化剂的竞争配位，容易导致催化活性降低及副反应的发生。

化学家的魔杖

该研究中，余金权发展了具有五元环螯合结构的吡啶—吡啶酮新配体，很好地解决上述问题，成功实现了脂肪酸的催化脱氢反应，高效制备出 α ， β -不饱和羧酸。

有意思的是，利用具有六元环螯合结构的吡啶—吡啶酮的新配体，不仅可以实现C—H键活化，而且可以催化 α ， β -不饱和羧酸的C—H键活化，为此，研究人员还巧妙地设计了串联的C—H键烷基化/环化反应，从脂肪酸一步得到了分子结构复杂的丁烯内酯类化合物，而这一结构也广泛存在于药物分子中。

面对这样的结果，刘国生感叹：这样的选择性控制是前所未有的。

而对于选择性的根源，研究人员认为，五元螯合配体骨架比较刚性，同时配位的张角比较小，使得催化剂结构更为刚性。而六元螯合配体比较柔性，两种配体在C—H键活化中表现出了不同的反应活性。另外，脂肪酸中的 sp^3 C—H键较为柔性，而产物 α ， β -不饱和羧酸中的 sp^2 C—H键刚性更强，C—H键活化的过渡态中需要催化剂结构有比较大的扭曲，所以刚性的五元螯合配体只适合催化 sp^3 C—H键的活化，六元螯合配体则可以催化两步C—H键活化的串联反应。

如此精妙的催化剂对反应选择性的调控，令人叹为观止，这也正是有机化学的魅力所在。如果把有机化学家比作魔法师，催化剂就是有机化学家手中驱动和调控化学反应的魔杖。刘国生说。

他表示，该研究堪称从简单有机分子到复杂功能分子高效构建的典范，不仅是学术上的重大突破，而且在合成上具有重要的价值。通过后续催化剂和催化体系的进一步优化，相信这一新反应有光明的应用前景。（来源：中国科学报卜叶）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abl3939>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：余金权等 来源：《科学》

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](http://www.iikx.com)转发