

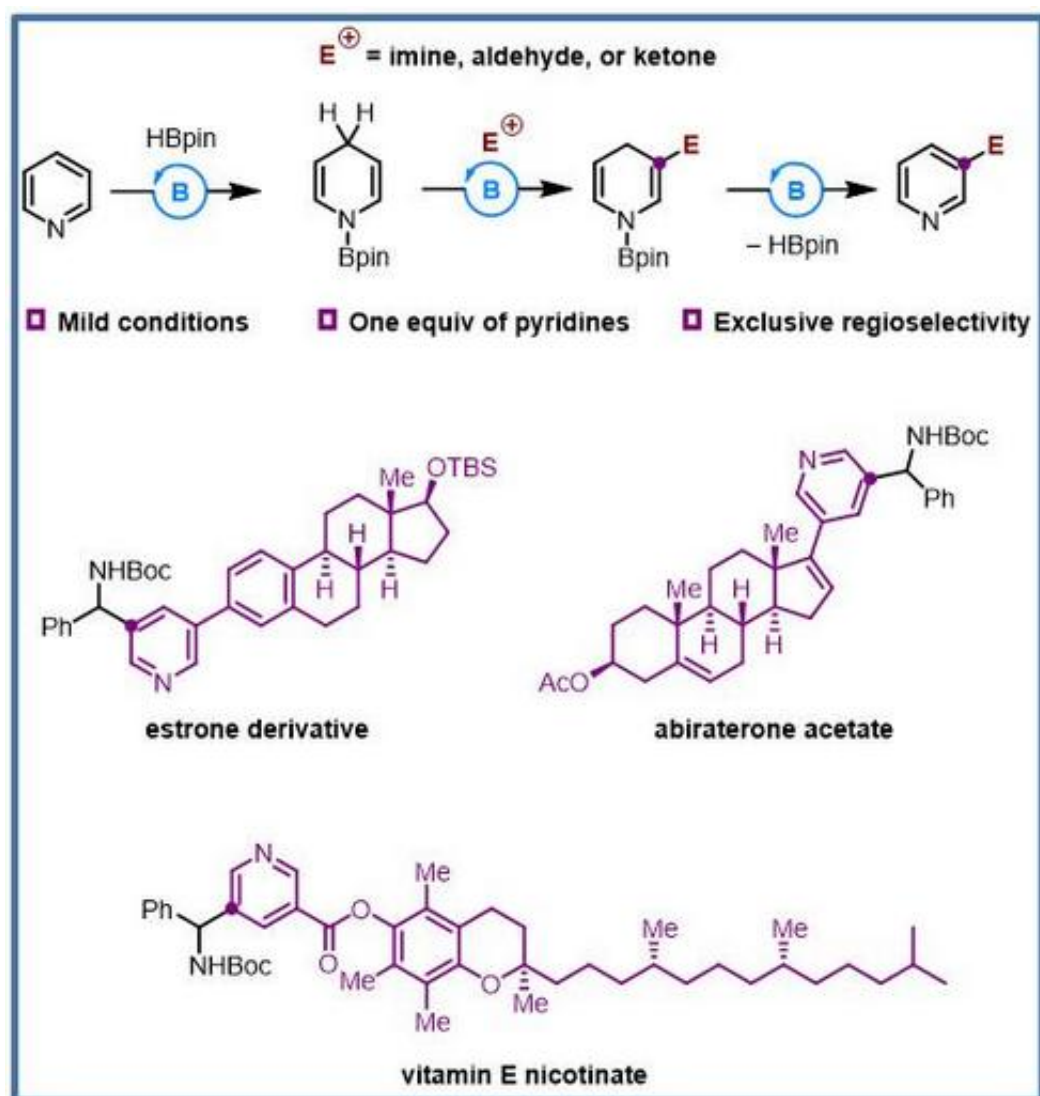
南开团队：有机硼敲开吡啶药物合成“新大门”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17812.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！

南开团队：有机硼敲开吡啶药物合成“新大门”。



吡啶C3位修饰新方法及其在药物分子修饰中的应用示意图 南开大学供图

吡啶类化合物是农药、医药、日用化学品等产业的基础原料之一。自19世纪40年代被发现以来，科学家通过对吡啶分子的研究，获得了许多重要成果，其中就有人们熟知的抗肿瘤药物尼洛替尼、抗结核药物异烟肼等。

然而，数十年来，由于独特的结构性质，吡啶环上的3个可供修饰改造的位点中，C3位始终难以撼动，成为阻碍人们进一步改造利用吡啶的一道难关。日前，南开大学化学学院王晓晨课题组利用有机硼做催化剂，巧妙地激活了吡啶环C3位的反应活性，成功敲开了吡啶类化合物高效合成的一扇新大门。介绍该工作的论文已在线发表于国际学术期刊《美国化学会志》。

作为含有一个氮杂原子的六元杂环化合物，吡啶和哌啶（还原的吡啶）是药物分子中最常出现的杂环结构单元。据不完全统计，含吡啶或哌啶结构并已上市的药物总数超过180个，近5年获批上市的药物中有近1/5含有这两个结构。不仅如此，吡啶在农药、材料、化工等领域均有广泛应用。

直接在药物分子的吡啶结构上做修饰改造，可以快速得到具有类似活性的新化合物，通过活性测试和安全评价，有望成为新药物。但是，吡啶的自身结构性质决定了修饰它很难，特别是直接在药物分子上修饰，方法非常有限。王晓晨说。

修饰改造吡啶的位点有3个，分别是C2位、C3位、C4位。吡啶环上，由于氮原子的拉电子作用，增强了C2位和C4位的亲电性，使其容易发生亲核取代反应。因此，目前绝大多数吡啶结构的修饰改造都是在C2、C4位上完成的。吡啶环的缺电子性和强配位性（容易使催化剂失活），让C3位修饰难度增大。王晓晨说。

事实上，吡啶C3位也可以发生亲电取代反应，但只有卤化和硝化等少数反应可行，且反应条件非常剧烈（强酸性、 $>300^{\circ}\text{C}$ ）。近期，过渡金属催化的碳氢键活化反应实现了吡啶C3位的多种修饰，但这些反应大多使用多个当量吡啶，且难以避免其他位置反应的副产物，降低了实用性。

因此，我们迫切需要开发一种通用、高效的方法，实现吡啶C3位的精准定点修饰。新结构就能带来新机会，完成这项基础性工作，找到一种新的方法对于医药、化工等众多产业发展具有重要的意义。王晓晨说。

王晓晨课题组长期致力于有机硼催化研究，发展了以五元并环和五元螺环为骨架的两类手性有机硼催化剂，并且实现了吡啶的串联还原、不对称串联还原等工作。基于上述工作，该课题组利用有机硼催化的吡啶硼氢化反应中产生的1,4-二氢吡啶中间体，通过引入亲电试剂，实现了吡啶C3位烷基化反应。由于1,4-二氢吡啶的 β 位具有较强的亲核性，保证了取代反应的高活性和专一的位置选择性。

简单来说，我们利用有机硼催化硼氢化反应的高活性，实现了难度较大的吡啶去芳构化，使其电子结构发生变化，相当于注入了电子，显著增强了C3位的电子云密度，激活了C3位的反应活性。王晓晨说。

实验验证，王晓晨课题组建立的吡啶间位官能化新策略，对于各种取代的吡啶和亚胺均适用，可直接应用于多个药物分子的修饰改造，且适用于醛、酮等多种亲电试剂。

更为值得关注的是，新策略下的催化反应吡啶用量小，仅需一个当量，位置选择性专一，反应条件温和，最高不超过80 °C。可以说，新方法为含吡啶药物分子的后修饰提供了一条便捷、高效、精准、通用的新途径。王晓晨说。

该工作得到了科技部重点研发计划、国家自然科学基金委、天津市科技局、物质绿色创造与制造海河实验室等项目和单位支持。（来源：中国科学报 吴军辉 陈彬）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/jacs.2c00962>

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：王晓晨等 来源：《美国化学会志》

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