
上海药物所等在螺环丙烷骨架的不对称合成研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25177.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！

手性螺环一类重要的药物优势骨架，广泛存在于天然产物和药物分子中，具有重要的生物学活性，但如何高效构建这些结构复杂的螺环骨架仍具挑战，也是有机合成领域研究的难点和热点之一。在过去几十年里，过渡金属催化的不对称C-H活化被认为是构建手性骨架的一种高效而简洁的方法，在报道的反应中通常采用末端烯烃和环烯烃作为重要的合成子来构建复杂的多环骨架，而多取代的非端烯可能由于空间位阻和反应活性低，在不对称C-H活化反应中很少涉及，具有较大挑战性。

中国科学院上海药物研究所研究员周宇课题组和研究员柳红课题组长期致力于螺环骨架化合物库的构建，前期通过过渡金属催化、有机小分子催化等策略实现了多类螺环骨架的构建。在此基础上，该研究团队联合上海药物所中科中山药物创新研究院副研究员吴小伟课题组、研究员丁侃课题组以及广州医科大学教授易伟课题组于近日在《化学催化》(Chem Catalysis)上发表题为The synthesis of spirocyclopropane skeletons enabled by Rh(III)-catalyzed enantioselective C-H activation/[4+2] annulation的研究论文。

该研究团队通过对反应条件的调控，在手性Rh(III)催化剂的作用下实现了芳基酰胺(含吡啶、吡咯、苯、萘、噻吩骨架)、丙烯酰胺与取代非末端烯烃亚甲基环丙烷(MCPs)等底物的不对称C-H活化/[4+2]环合串联反应，高效高对映选择性地实现了多种新颖结构的螺环丙烷骨架的构建。值得一提的是，该研究首次实现了小分子金属催化剂催化丙烯酰胺底物与多取代烯烃底物之间的不对称C-

H活化/环化反应。通过药理活性筛选发现化合

物(S)-3aj对胰腺癌细胞系BxPC-3具有较好的抗增殖活性($IC_{50} = 1.7 \mu M$)，是潜在的新型结构抗胰腺癌先导化合物。该方法底物适用范围广、反应条件温和，具有优良的收率和对映选择性，为新型螺环丙烷类药物的合成提供了潜在有效的制备方法。

研究团队还通过氢气(H/D)交换实验、动力学同位素效应(KIE)和密度泛函理论计算(DFT)等，对该反应机理进行了详细探索，解释了手性Rh(III)催化剂如何调控产物对映选择性以及不同酰胺底物的反应性差别。

相关研究工作得到国家自然科学基金、上海浦江人才项目及广东省自然科学基金的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：上海药物研究所

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](http://www.iikx.com)转发