
分子“换梁” 新突破！兰州大学揭秘“分子机械臂”魔法

作者：writer 来源：科学网

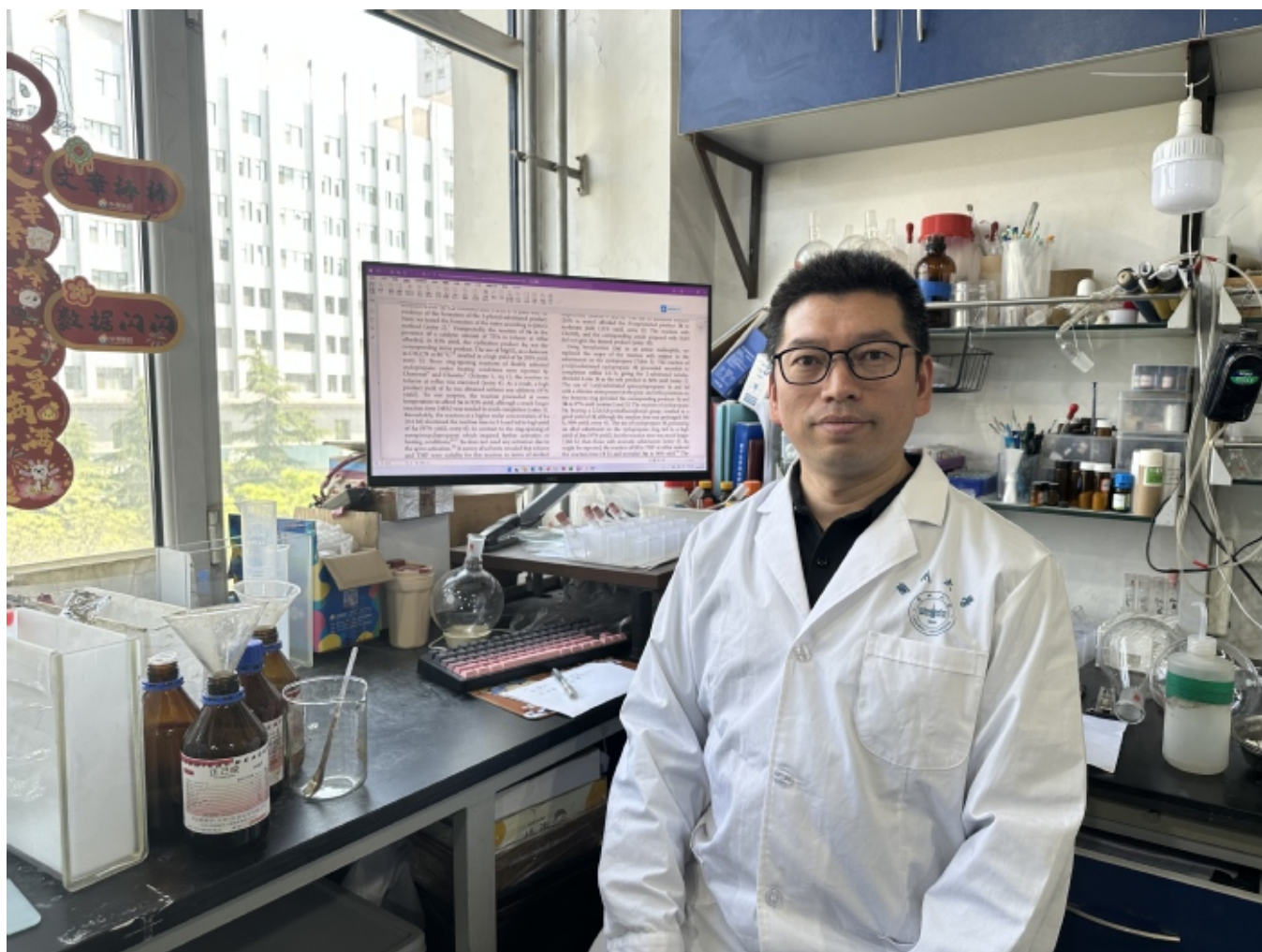
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39657.html>

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！

分子“换梁”新突破！兰州大学揭秘“分子机械臂”魔法

。“你知道吗？我们常用的降压药利血平，非甾体抗炎药吲哚美辛，治疗偏头痛的舒马曲坦，甚至抗癌药物长春新碱，这些看似毫无关联的药物，都藏着一个共同的‘分子密码’——吲哚骨架。”在兰州大学天然产物化学全国重点实验室的会议室里，曾会应教授拿起一支马克笔，在白板上画下一个由六边形和五边形组成的环状结构，“这个像‘云朵’一样的分子结构，是70多种临床药物的核心骨架，也是我们团队钻研6年的‘老朋友’。”

近日，这位来自兰州大学的化学家，带领团队与加拿大麦吉尔大学李朝军教授合作，开发出一种面向吲哚分子的精准骨架编辑新策略，不仅能像“换房梁”一样替换吲哚骨架上的关键碳原子，还能同步完成“精装修”，为药物研发和天然产物合成开辟了新路径。相关论文发表于国际顶级学术期刊《科学》。



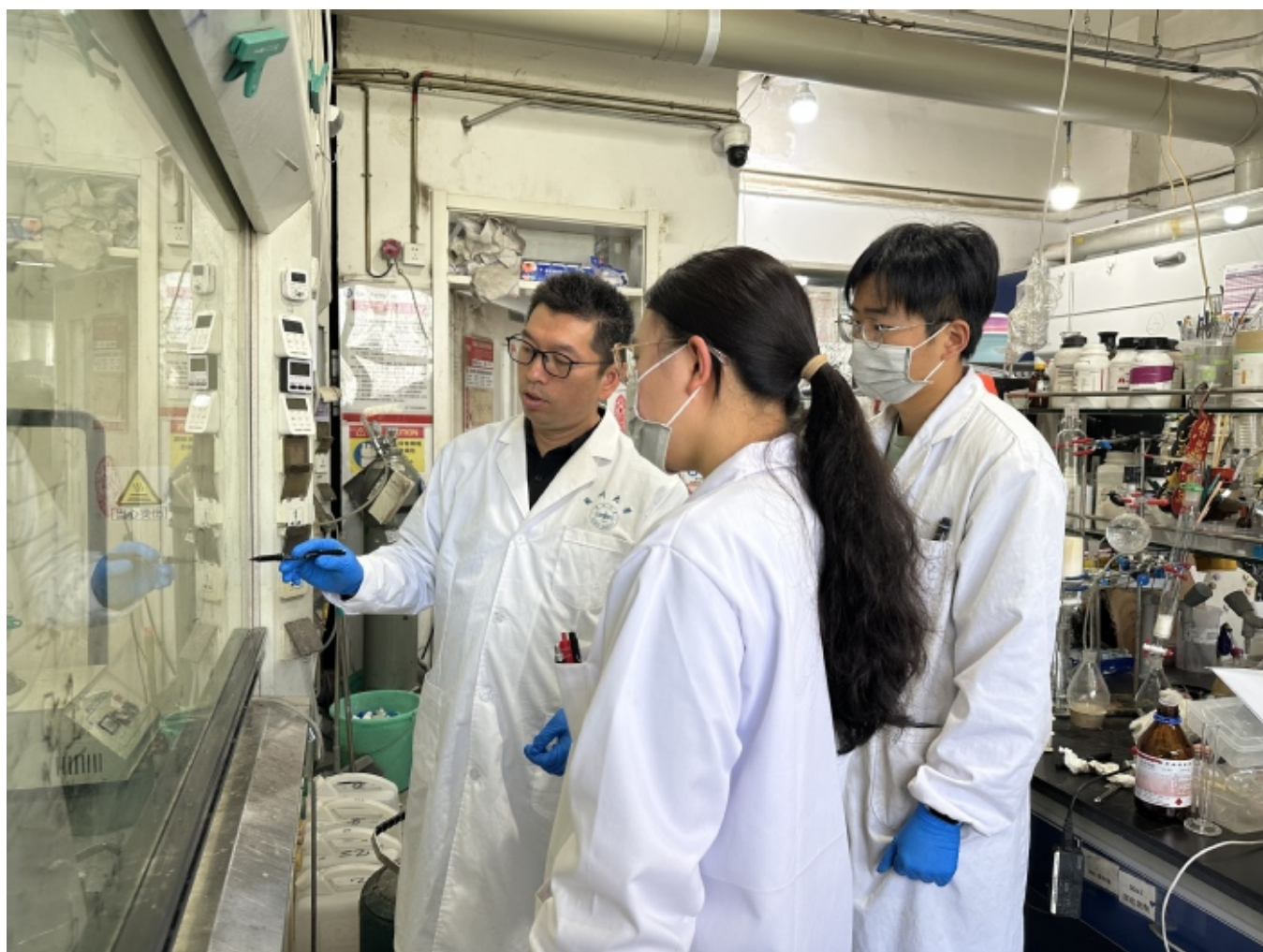
兰州大学曾会应教授。叶满山摄。

“云朵”骨架里的大文章：为什么吡啶成了科研焦点？

在有机化学的世界里，吡啶骨架有着“明星分子”的地位。它由一个苯环（六边形）和一个含氮的吡咯环（五边形）耦合而成，因其结构酷似天空中的云朵，被曾会应团队亲切地称为“分子云朵”。“别看这个结构简单，它的生物活性却非常丰富。”曾会应解释道，吡啶骨架广泛存在于天然产物、药物分子和生物活性分子中，从植物中的生物碱到人体中的神经递质血清素，都能找到它的身影。

据统计，全球临床使用的药物中，超过70种含有吡啶结构。但传统的分子修饰方法，大多只能在吡啶骨架的“外围”做文章——比如添加一些化学基团，就像给房子刷油漆、装窗帘，却无法改变房子的核心梁柱。“如果发现药物的‘骨架’有问题，比如活性不够、副作用大，传统方法只能推倒重来，不仅耗时耗力，还会大幅增加研发成本。”曾会应说，这正是团队多年来想要突破的瓶颈。

2020年，曾会应团队正式启动吡啶骨架编辑研究。彼时，全球范围内关于分子骨架编辑的研究刚刚起步，大多集中在原子插入或删除，还没有人能实现吡啶骨架关键位点的精准置换，更别提同步引入功能基团。“我们当时就想，能不能找到一种方法，既不破坏吡啶的核心结构，又能精准改造它的关键部位，让‘老骨架’焕发‘新活力’。”曾会应回忆道。



曾会应与团队成员在实验室。叶满山摄。

从30% 到 96%：一支 LED 灯照亮的科研之路

“一开始，产率只有30%，副产物还不确定是什么，我每天在实验室里重复实验，却看不到希望。”论文共同第一作者、兰州大学博士研究生张铃想起最初的研究经历，依然历历在目。这位来自贵州的女孩，从本科阶段就加入曾会应课题组，整整5年时间，她的科研生活几乎围着叨喋骨架转。

张铃还记得，刚接手项目时，师姐留给她的实验数据显示，反应产率最高只有30%。“30%的产率意味着大部分原料都浪费了，这样的方法根本没有实用价值。”张铃说，那段时间，她每天要做十几个实验，尝试不同的添加剂、溶剂、反应温度和光的波长，却始终无法突破产率瓶颈。“有好几次，我都想跟曾老师说，要不换个课题吧，我怕做不出来成果。”

每当张铃感到迷茫时，曾会应总会耐心开导她：“科研路上遇到困难是常态，重要的是找到问题的关键。”团队成员们也没有放弃，他们一起查阅文献、讨论机理，甚至把实验室里能用的试剂都试了个遍。转机出现在一次偶然的尝试中——团队发现，反应的关键可能在于某种光源。

“我们当时用的是常见的紫外灯（254nm和365nm）和蓝光灯（405nm），产率一直上不去。有一天，我突然想到，会不会是波长不合适？”曾会应说，团队随后采购了不同波长的LED

灯，从 254nm 到 425nm，逐一进行测试。当他们换上 280nm 的 LED 灯时，奇迹发生了——反应产率一下子从 30% 提升到了 80% 以上，部分底物的产率甚至达到了 96%。

“那是我最开心的一天！”张铃兴奋地说，“我们用的就是市面上能买到的普通 LED 灯，没想到这么一个小小的改变，竟然解决了困扰我们一年多的难题。”更让团队惊喜的是，这种方法不仅产率高，还具有良好的底物兼容性——无论是带有供电子基团、吸电子基团的底物，还是空间位阻较大的底物，都能顺利反应。

但新的挑战又接踵而至：反应机理是什么？“我们知道反应能成，但不知道它具体的反应过程是怎么发生的。”曾会应说，为了弄清楚反应的

“来龙去脉”，团队又花了近一年时间。他们通过同位素标记实验，用碳 13 标记关键碳原子，追踪其在反应中的去向；还分离出了反应中间体，结合密度泛函理论（DFT）计算，终于揭开了反应的神秘面纱。

原来，团队巧妙地利用了天然色胺侧链的结构特点，将其设计成了“分子机械臂”。在 280nm LED 灯的照射下，这个“机械臂”会像吊塔一样，将需要置换的碳原子“抓”到指定位置，同时将新的功能基团“送”上去，实现了“单碳置换”与“位点功能化”的同步完成。“这就像给房子换梁的时候，顺便把装修也做好了，既节省了时间，又提高了效率。”曾会应形象地比喻道。

4步合成的“奇迹”：从实验室走向药物研发

“如果说产率突破是这项研究迈出的重要一步，那么将这一方法用于天然产物全合成或药物分子构建，则是检验其真正合成价值的关键一步。”曾会应说，为了验证方法的实用性，团队将目光投向了单萜吲哚生物碱白坚木胺，这是一种结构复杂的四环天然产物，此前全球最短的合成路线需要9步，总收率较低。

“我们当时想，能不能用我们的方法缩短合成路线，提高合成效率？”曾会应回忆道，2023年的一天，他在回家的路上突然想到一个思路：先做一个简单的模型底物，验证可行性。他立刻给张铃打了个电话，让她尝试合成环己酰胺底物。“我当时还挺紧张的，怕做不出来。”张铃说，没想到实验非常顺利，环己酰胺底物的反应效果很好。

有了模型底物的成功经验，团队信心大增，开始向白坚木胺全合成发起冲击。张铃从简单的化工原料丁醛出发，一步步构建分子结构。“最关键的一步就是我们的骨架编辑反应，通过‘分子机械臂’的作用，一下子就构建出了白坚木胺的核心骨架。”张铃说，最终，团队仅用4步就完成了白坚木胺的全合成，不仅创下了最短合成路线的纪录，还大幅提高了总收率。

“这个结果让我们非常振奋！”曾会应说，这意味着他们的方法不仅在理论上具有创新意义，还能真正应用到复杂分子的合成中，为天然产物全合成提供了新的思路。更重要的是，这种方法还能用于药物分子的后期修饰——通过精准改造吲哚骨架，有望快速优化药物的活性，降低研发成本。

“兰州大学的有机化学平台给了我们很大的支持，这里的科研氛围非常好。”曾会应表示，这项历时6年的研究终于在《科学》发表，但团队成员们却没有停下脚步。目前还有几个天然产物的全合成项目，进展都很顺利。曾会应则在规划未来的研究方向：“我们希望能将这种骨架编辑技术拓展到更多分子体系中，比如非吲哚类杂环，为药物研发和材料科学提供更多新工具。”

相关论文链接：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aec3587>

作者：叶满山 来源：中国科学报

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