

---

# 科研人员构筑拥挤三维环丁烷骨架

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40095.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！*

科研人员构筑拥挤三维环丁烷骨架。现代药物研发对大位阻、高刚性、富含 $sp^3$ 杂化且具有三维结构的分子骨架需求日益增长。引入这类结构片段，有助于增强药物分子的结合力（药效）、代谢稳定性及溶解性，为原本“不可成药”的靶点提供开发可能。

环丁烷氨基腈（CBANs）具有独特的刚性、三维折叠结构，以及作为空间位阻型，  
二取代非天然氨基酸衍生物的特性。然而，合成含相邻季碳中心的拥挤邻位四取代CBANs仍是极具挑战的任务。现有合成策略试剂危险高、收率与官能团兼容性差，制约衍生物开发。因此，亟需开发高效且具有发散性的合成平台。

近日，中国科学院上海有机化学研究所开发了一种模块化合成方法，利用醛和酮构建此类空间位阻骨架。该策略以1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基吡啶鎓为三重态氮烯前体，2,4,5,6-四(9-咪唑基)-间苯二腈为有机光催化剂，在可见光照射下，通过调控三重态氮烯的独特反应性，实现亚烷基环丙烷的双自由基介导扩环反应，可抑制快速单自由基开环副反应。将这一扩环反应与四价钛催化的氰化反应相结合，即可高效构建大位阻CBANs及其衍生物。该转化过程会生成常规方法难以合成的大位阻、高官能团化环丁亚胺中间体，同时，这一多功能枢纽可被多种亲核试剂捕获，从而创制结构多样的大位阻环丁烷类化合物。

研究利用上述策略合成了一系列空间位阻邻位CBANs，其非对映选择性超过20:1，分离产率达96%

---

。该方法展现出广泛的官能团耐受性，可兼容烯烃、羰基、缩醛等传统多步策略难以兼容的基团，且底物适用范围广。基于此，研究利用手性三重态氮烯前体实现螺环CBANs的对映选择性合成；通过非对映特异性转化获得双环脯氨酸衍生物；以丙酮为起始原料完成邻位偕二甲基取代CBAN的克级合成；将3-氨基脒取代哌啶的生物电子等排体整合至复杂多肽与生物活性化合物中，验证了该方法的实际应用价值。

这项研究开发的双自由基介导扩环反应，为构建空间拥挤、富含 $sp^3$ 杂化原子的骨架提供了解决方案，也为大位阻非天然氨基酸的精简组装提供了工具。

相关研究成果在线发表在《自然-化学》（Nature Chemistry）上。研究工作得到国家自然科学基金和中国科学院相关项目等的支持。

研究团队单位：上海有机化学研究所

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](https://www.iikx.com)转发