

研究解锁药物分子核心三维骨架合成新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40881.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！

研究解锁药物分子核心三维骨架合成新方法。7月10日，深圳理工大学药学院院长聘副教授殷勤团队在《美国化学会志》发布最新成果。研究团队开发出了基于动态动力学拆分的吡啶直接不对称氢化新策略，攻克了传统吡啶氢化反应底物需预活化、结构单一、立体选择性难控等行业瓶颈，高效构筑同时含环内、环外相邻手性中心的高附加值手性哌啶骨架，拓展了哌啶类骨架的三维化学空间，就像为药物合成发明了一种万能塑形模具，为以哌啶为核心药效团的药物研发提供了创新合成方法与物质基础。

含氮杂环是现代小分子药物的核心骨架。据统计，超80%的FDA获批上市药物均含有氮杂环结构，其中吡啶与哌啶是出现频次最高的两类母核结构，广泛存在于抗炎、抗肿瘤、神经类等重磅药物中。

随着新药研发迭代升级，行业主流研发理念从传统二维平面扁平分子，转向三维立体、sp³碳富集的饱和杂环分子，这种三维手性哌啶分子就像是凹凸的立体钥匙，能严丝合缝卡进生物靶标，靶向精准、副作用更低，是研发新一代特效药的绝佳原料。其中，同时带有环内、环外邻位双手性中心的哌啶结构，是盐酸右哌甲酯、甲氟喹、利米特罗等多款临床药物的核心片段，具备优异的成药潜力。

然而，这类复杂手性哌啶的合成方法非常繁琐。传统合成路线需要多步连续反应，流程冗长、费时费力、原料损耗大；此外，难以精准控制分子立体构型；用吡啶做原料时，必须提前进行底物预活化，能适配的底物非常有限，拖慢新药研发速度。

殷勤团队长期以便宜、易得的氮杂芳香化合物为起始原料，结合动态动力学氢化或连续氢化策略，持续拓展手性氮杂环的合成新方法、新骨架。在前期吡啶、喹啉不对称还原转化系列成果的基础上，进一步突破惰性吡啶氢化难题，开发了无需底物预活化、条件简洁、普适性广的铈催化动态动力学氢化新体系。

该技术核心创新在于利用反应体系原位生成的碘化氢，无需额外添加，瞬时活化稳定性极强的吡啶芳香环，大幅降低其反应门槛，同时解决了吡啶环难还原、金属催化剂易中毒、多手性中心难控制三大核心难题。相较于传统方法，新策略无需复杂预处理、无需保护基团，只需一步即可高效构建过去很难合成的邻位双手性哌啶化合物。

研究人员介绍，该技术拥有底物普适性广、机理清晰、操作简单、落地实用性强等优势。该研究进一步完善了团队基于动态动力学拆分的氮杂芳烃转化体系，打破了传统吡啶氢化的结构局限，为复杂多手性哌啶类药物骨架的高效合成提供了新方案。

未来，团队将继续拓展该催化体系的应用场景，持续开发更多新型三维手性氮杂环骨架，开发更多绿色低成本的药物中间体合成技术，为创新药研发提供更多新型合成工具与实体分子。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6c10641>

作者：殷勤等 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](http://www.iikx.com)转发