

立体选择性构建含多取代丁二烯骨架的大环内酰胺抑制剂研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9773.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！

天然产物是药物先导化合物发现的重要来源，尤其是大环类天然产物，在药物研发中起重要作用。但由于动、植物基因组等生物学信息的有限性，以及立体选择性人工合成的困难，导致独特的大环类化学空间不足，特别是含有多取代的丁二烯骨架的大环类先导化合物更是稀缺。

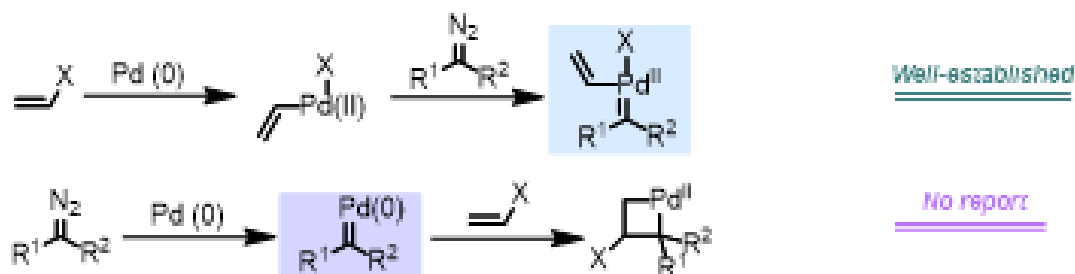
为了解决这一难题，中国科学院上海药物研究所杨伟波课题组发现了一种高效、高立体选择性合成多取代的丁二烯骨架的方法，并采用仿生模块化的策略，成功实现了多取代丁二烯大环内酰胺化合物的构建。相关成果于4月30日在线发表于*Journal of the American Chemical Society*

杂志。研究表明，这类新型的大环内酰胺可以增强多药耐药的KBV200细胞对抗肿瘤药物长春瑞滨的敏感性，逆转倍数最高可以达到193倍。同时，为了更好地指导后续分子模块的设计，课题组又通过动力学实验、反应中间体实验以及DFT计算，对反应的机理进行了细致的研究。研究结果共同验证了这一反应是通过一种新型的零价钯卡宾的途径进行的，而非传统意义上的二价钯卡宾途径。这为卡宾偶联反应提供了一种新的设计思路。

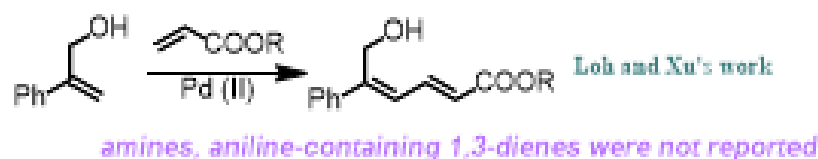
上海药物所研究员杨伟波与温州大学教授夏远志以及加州大学教授Houk为论文的共同通讯作者，上海药物所博士研究生宋必超为第一作者。该研究得到辽宁科技大学教授张志强、上海药物所副研究员全海天及研究员楼丽广的支持，该项目获得国家自然科学基金委、科技部、中科院、上海市科委等的资助。

[论文链接](#)

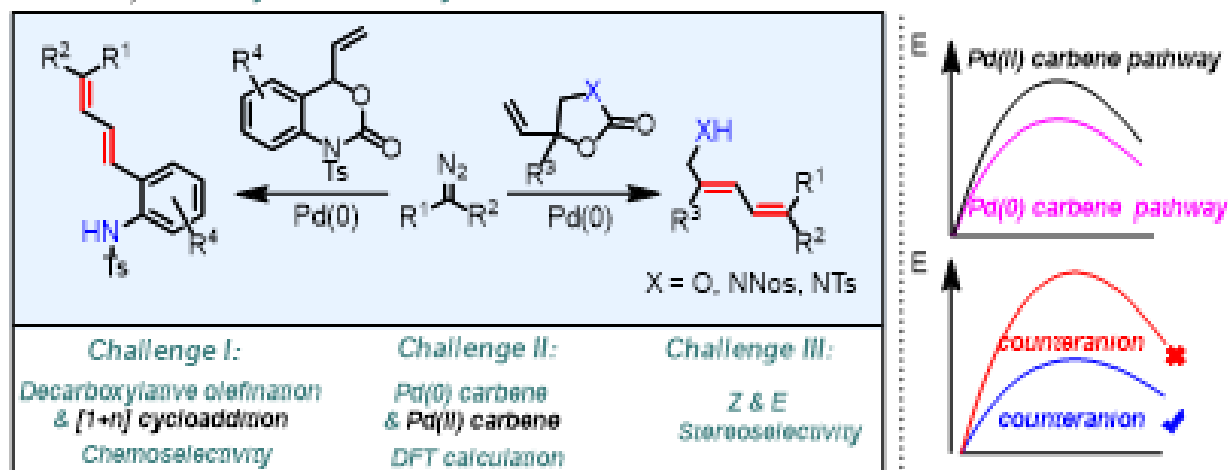
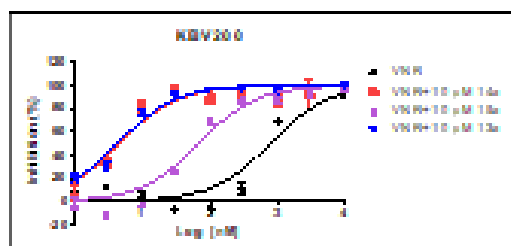
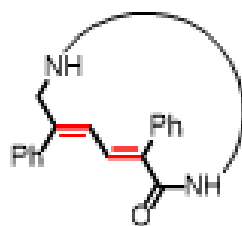
a) Profile of Pd carbene formation



b) Previous work synthesis of alcohols-containing 1,3-diene



This work: c) Pd-catalyzed decarboxylative olefination



Macrocycles
P-gp inhibitor
Vinclozolin-13a
 IC_{50} 3.9 nM (193 folds)

图：立体选择性构建多取代丁二烯及大环类抑制剂

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/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发