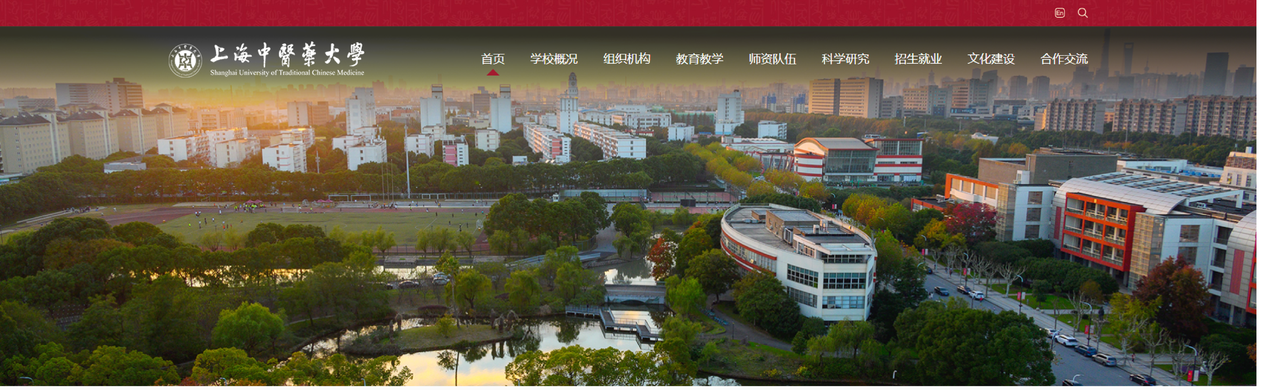
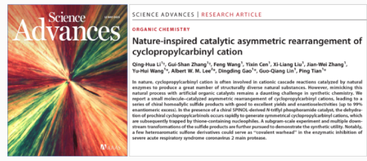


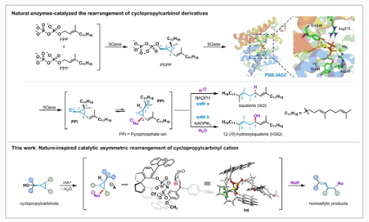
创新中药研究院林国强院士团队田平课题组在碳正离子手性控制的研究方面取得进展

发布时间：2023.05.16　　点击：569

5月12日，我校创新中药研究院林国强院士团队田平课题组与香港浸会大学李慧明教授在*Science*子刊*Science Advances*上合作发表了研究论文*Nature-inspired catalytic asymmetric rearrangement of cyclopropylcarbinyl cation*，在环丙基亚甲基碳正离子的手性控制研究方面取得进展。

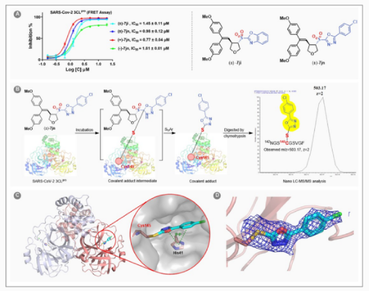


受到角鲨烯合成酶催化环丙基亚甲基碳正离子不对称重排反应的启发，课题组通过精心设计的底物和筛选相匹配的手性酸，首次实现了环丙基亚甲基碳正离子不对称重排反应的手性控制，并发现了一类结构新颖的杂芳基砜新冠病毒3CL^{pro}蛋白共价抑制剂。



课题组通过系统的条件筛选，发现以含萘基的螺环二酚（SPIONL）型的三氟甲磺酰基磷酰胺为催化剂，能够以良好的收率和对映选择性实现高烯丙基类硫醚化合物的构建。此催化体系对三环并环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环辛烯以及开环体系均可实现良好到优秀的对映选择性。杂芳基砜化合物作为共价弹头可以通过与蛋白上的巯基残基发生S_NAr反应，该课题组随后将衍生化得到的砜基类化合物针对新冠病毒3CL^{pro}蛋白进行了活性筛选，发现含吲哚二唑的化合物具有较好的生物活性，最后通过蛋白质谱和共晶实验证明了此化合物是与3CL^{pro}蛋白的Cys145残基发生了共价结合，证明了杂芳基砜化合物可以作为共价弹头，为其他共价药物的设计提供了新的思路。

该研究通过环丙基亚甲基碳正离子重排开环策略成功实现了螺环二酚型磷酰胺类手性酸介导下的环丙基亚甲基碳正离子不对称重排反应，具有良好的原子经济性，为含巯基高烯丙基类手性化合物的制备提供了新途径，丰富了不对称合成方法学并为3CL^{pro}蛋白共价抑制剂的后续研究奠定了基础。



我校李清华副研究员、张贵山博士生为共同第一作者，我校王雨卉副研究员、高顶顶副研究员、田平研究员及香港浸会大学李慧明教授为论文共同通讯作者，上海中医药大学为论文第一通讯单位。该项目得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、国家中医药多学科交叉创新团队、上海市自然科学基金、上海市科委优秀学术带头人、上海市科委扬帆计划、上海市教委重大专项、上海市中药化学生物学前沿研究基地及上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划（2021年-2023年）等的支持。（科技处、创新中药研究院）

上海中醫藥大學
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine
Copyright @ 2012 上海中医药大学版权所有
地址：上海市蔡伦路1200号 沪ICP备09008682号-2
沪公网安备 31011502015203号
投诉电话：021-51322222
官方微信