

用“分子机械臂”给药物“换房梁”

● 本报记者 叶满山

“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，曾会应带领团队与加拿大麦吉尔大学教授李朝军合作，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《科学》。

“云朵”骨架里的大文章

在有机化学的世界里，吲哚骨架有着“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”。

“别看结构简单，它的生物活性却非常丰富。”曾会应解释道，吲哚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内的神经递质血清素，都有它的身影。

据统计，全球临床使用的药物中，超过70种具有吲哚结构。但传统分子修饰方法，大多只能在吲哚骨架的“外围”做文章，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，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吲哚骨架编辑研究。彼时，全球分子骨架编辑研究刚刚起步，大多集中在原子插入或删除，还没有人能实现吲哚骨架关键位点的精准置换，更别提同步



曾会应(左一)与团队成员在实验室。

叶满山 / 摄

引入功能基团了。“我们当时就想，不能找到一种方法，既不破坏吲哚的核心结构，又能精准改造它的关键部位，让‘老骨架’焕发‘新活力’。”曾会应说。

从30%到96%： 一盏LED灯照亮科研之路

“一开始，产率只有30%，副产物还无法确定，我每天在实验室重复实验，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，那些实验场景至今历历在目。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，她的科研生活几乎都围着吲哚骨架转。

张铃记得，刚接手项目时，师姐留下的实验数据显示，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。

每当张铃感到迷茫时，曾会应总会耐心开导：“科研路上遇到困难是常态，重要的是找到问题所在。”团队成员也没有放弃，他们一起查阅文献、讨论机理，几乎试遍了实验室里能用的试剂。在一次偶然尝试中，转机出现了。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

团队巧妙利用天然色胺侧链的结构特点，将其设计成“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，同步实现“单碳置换”与“位点功能化”。

254nm到425nm逐一测试。当他们换上280nm的LED灯时，奇迹发生了——反应产率从30%一下子提升到80%以上，部分底物产率甚至达到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，还具备良好的底物兼容性——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。

新的挑战接踵而至： 反应机理是什么？

“我们知道反应能成功，但不知道具体反应过程是怎么发生的。”曾会应说，为弄清楚反应的“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标记关键碳原子去向，还分离出反应中间体，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，团队巧妙利用天然色胺侧链的结构特点，将其设计成“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，同步实现“单碳置换”与“位点功能化”。“这就像给房子换梁时，顺便把装修做好，既节省时间，又提高效率。”曾会应比喻道。

4步合成的“奇迹”： 从实验室走向药物研发

“如果说产率突破是重要一步，那么将方法用于天然产物全合成或药物分子构建，才是检验真正合成价值的关键一步。”曾会应说，为验证方法的实用性，团队将目光投向一种结构复杂的四环天然产物——单萜吲哚生物碱白坚木胺。此前全球最短的合成路线需要9步，总收率较低。

“我们想，能不能用新方法缩短合成路线、提高合成效率。”曾会应说，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。曾会应立刻联系张铃，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，‘分子机械臂’一下子就构建出白坚木胺的核心骨架。”张铃说，最终团队仅用4步就完了白坚木胺全合成，创下最短合成路线纪录，并大幅提高总收率。

“这个结果让我们非常振奋！”曾会应说，这意味着该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思路。更重要的是，它还能用于药物分子的后期修饰——通过精准改造吲哚骨架，快速优化药物的活性，降低研发成本。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/scienceac.3587>