

李葆生——未来三年研究计划

1. 研究内容

有机合成是获取药物分子及活性化合物的重要途径。因此，发展绿色高效的有机合成方法具有重要的科研价值。本研究工作以药物分子的核心骨架为导向，发展高效的有机合成方法学，以此为基础开展相关药物分子的合成研究。其思路可简单的归纳为设计、发展和应用。

- (1) 基于药物分子或活性化合物的核心骨架，合理设计底物、催化剂及反应类别，使其从简单底物出发，以“一步多键”的方式发散性地合成多官能团、多手性中心化合物，以期满足合成药物分子所需的基本骨架和官能团转化。
- (2) 发展高效绿色的有机共催化体系，解决有机催化中反应活性，立体选择性及化学选择性等难点。研究其反应机理，掌握控制底物反应性和选择性的关键因素，以此为基础不断地探索有机催化新模式，进一步拓展出有较高应用价值的反应体系。
- (3) 在掌握上述催化体系的性质后，将其应用到相关活性化合物的合成中。探索出合成某一类活性化合物的通用路线，随后利用仿生或常规的官能团转化等方式，系统性地完成多个药物分子或活性化合物的合成研究。

2. 研究计划

本项目将与上海交通大学、四川大学、西南大学等科研单位开展系统、深入的合作研究。结合合作单位的研究基础与平台，充分利用重庆大学化学化工学院，药学院，生命科学学院、分析测试中心等单位的工作基础和实验条件，开展有机合成化学和化学生物学的研究，提高有机合成在生物医药领域中的应用。

- (1) **2017年度**：采用模拟生物体内串联催化过程，设计并发展新的有机合成方法学。根据生物体内有机催化活性中心局部结构设计并合成新型催化剂，依据其反应类别设计新型催化模式，将生物体内串联催化过程“应用”到有机合成中，使其提高催化效率。通过修饰底物结构来探索反应的实用范围，发散性地获取一系列活性化合物衍生物。

(2) **2018 年度**：以上述研究为基础，在光、酶等的协同作用下，采用有机小分子与金属共催化的方式发展有机合成新方法，以期形成具有高立体选择性和化学选择性的反应体系。通过核磁、红外等方式跟踪监测有机化学反应过程，分析实验现象和数据，研究反应过程中空间位阻和电子效应对立体选择性和化学选择性的影响，理解并提出合理的反应机理。在此基础上对反应进行重新设计和调整，为新反应模式的发展提供改进的策略，从而促进有机合成方法学的发展。

(3) **2019 年度**：基于我们自己所发展的合成方法，采用经济、环保的合成路线，实现相关药物分子或活性化合物的高效合成。并系统地检测和评估所得药物分子及衍生物的生物活性，探索其在体内外作用机制，验证普适性和专一性，为寻找和发现新的药物分子提供基础。