



## 本期导读

唯实 求真 协力 创新  
改革 创新 和谐 奋进

全面推进我所  
“一三五”战略规划的实施

上海有机所“十二五”规划  
战略定位

坚持基础研究与应用研究并重, 发挥有机合成化学的创造性, 加强与生命科学、材料科学的交叉与融合; 致力于推动我国化学转化方法学、化学生物学、有机新材料科学等重点学科领域的发展; 在有机化学基础研究、新医药农药和高性能有机材料创制方面实现新的突破; 引领有机化学学科前沿的发展, 满足国家战略需求, 将上海有机所建设成为国际一流的有机化学研究中心。

## 目 录

- 1 上海有机所召开纪念黄鸣龙院士诞辰120周年座谈会.....1
- 2 一生献给科学——纪念黄鸣龙院士诞辰120周年.....1
- 3 上海有机所在阐述新颖黄素依赖Diels-Alder[4+2]环加成酶的结构和催化机制方面取得新进展.....2
- 4 上海有机所无过渡金属参与的立体专一性的C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)偶联反应研究取得新进展.....2
- 5 上海有机所召开庆祝建党97周年党员大会.....4
- 6 上海有机所分析测试中心通过实验室复评审.....4

## 上海有机所召开纪念黄鸣龙院士诞辰120周年座谈会



7月5日上海有机所召开了“纪念黄鸣龙院士诞辰120周年座谈会”。上海有机所院士、中科院天然产物有机合成化学学院重点实验室全体课题组长、老同事、学生和职工代表等30余人参加了座谈会。天然产物有机合成化学重点实验室主任赵刚主持会议, 所党委书记胡金波致辞。

胡金波通过黄鸣龙院士1960年写给国外友人的一封信以及1956年在《上海科联》报刊上发表的《如何向科学进军》一文, 讲述黄鸣龙院士的爱国情怀、科学精神。同时强调有机所人要传承和弘扬老一辈科学家求真务实、勇于创新的科学精神, 不畏艰险、勇攀高峰的探索精神, 团结协作、淡泊名利的团队精神, 报效祖国、服务社会的奉献精神, 并将之化为行动, 以中科院“率先行动”计划升级版为指引, 全力打造国际一流的“分子合成科学卓越创新中心”, 在新时代, 以新气象、新作为, 用更加优异的科技创新成果为国家科技创新发展战略和上海科创中心建设做出新的更大贡献。

戴立信、陆熙炎、林国强院士以及黄鸣龙院士生前所在研究室的同事和学生等多人在会上发言, 追忆了黄鸣龙院士在建国之初, 毅然放弃在美国的优厚待遇, 冲破重重险阻, 辗转回国, 并动员儿子、女儿也回来报效祖国; 在科研工作中一方面重视基础研究, 另一方面又面向国家需求, 始终将自己的研究工作与国计民生有效地结合起来; 对青年科技人员既严格要求, 又具体指导, 特别重视基础实验技术和外语的训练; 以及他淡泊名利、实事求是、平易近人、提携后辈的感人往事。

青年研究员和学生发言表示, 黄鸣龙先生是永远的榜样, 将不断感悟他的学术思想, 秉承他的研究态度, 传承他的科学精神, 锐意进取、扎实工作。黄智静

## 一生献给科学——纪念黄鸣龙院士诞辰120周年

编者按: 黄鸣龙(1898.7~1979.7), 江苏扬州人。有机化学家, 中国甾族激素药物工业奠基人。他在有机化学领域辛勤耕耘半个世纪, 关于变质山道年相对构型成圈互变的发现, 是近代有机化合物立体化学中的经典工作; 改良的Kishner-Wolff还原法, 简称“黄鸣龙还原法”, 是以中国科学家命名的重要的有机化学反应的首例, 已写入多国有机化学教科书中, 并于2002年入选《美国化学会志》(*J. Am. Chem. Soc.*)创刊125周年被引用最多的125篇论文之一。7月3日是黄鸣龙院士诞辰120周年纪念日, 借此文章纪念先生。

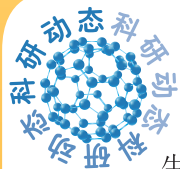
黄鸣龙1898年7月3日出生于江苏扬州, 父亲是个晚清穷秀才, 任盐栈管事。母亲出身书香门第, 爱好读书, 助人为乐, 在亲友中享有贤名。

黄鸣龙自幼好学不倦。1915年考进浙江医学专门学校(现浙江医科大学), 一面在诊所担任门诊挂号员, 一面攻读药科, 立志为人类造福。1918年毕业后任上海同德医专化学教员。1919年起, 黄鸣龙先后赴瑞士苏黎世大学、德国柏林大学求学。1924年获博士学位后回国, 任浙江医学专门学校教授、主任, 南京卫生署化学部主任。1934年再次赴德国、英国从事研究。

1940年回国后任中央研究院化学研究所(昆明)研究员。1945年应美国哈佛大学甾体化学家费希尔的邀请赴美从事研究工作。1952年回国后任中国人民解放军军事医学科学院化学系主任。1956年调任中国科学院有机化学研究所(现中国科学院上海有机化学研究所), 历任研究员、研究室主任、所学术委员会主任和名誉主任。

黄鸣龙曾三次出国, 足迹遍及欧美。先后在德国维池堡大学、德国先灵药厂研究院、英国密得塞斯医院的医学院生物化学研究所、美国哈佛大学、美国默克药厂等单位担任教授和研究员。(下转第3页)





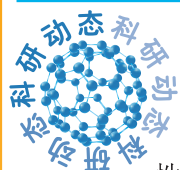
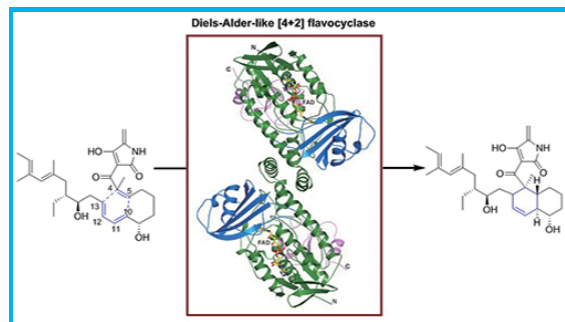
## 上海有机所在阐述新颖黄素依赖Diels-Alder[4+2]环加成酶的结构和催化机制方面取得新进展

Diels-Alder (D-A) 反应是人们所最为熟知的有机人名反应之一，并被广泛地应用于合成化学、药物化学、材料化学和化学生物学研究中。人们基于路易斯酸活化以及氢键活化策略设计了不同的小分子催化剂以催化D-A反应，同时还通过分子定向进化的方法筛选得到了能够催化D-A反应的RNA酶和DNA酶。但是长期以来，人们对于自然界中是否存在天然的能够催化D-A反应的酶这一问题以及其可能的催化机制，却一直存在争议。

在前期的研究工作中，中科院上海有机所生命有机国家重点实验室刘文课题组在国际上发现了吡咯啉毒素 (pyrroindomycin) 的生物合成途径中涉及到了两步绝对酶依赖的D-A反应，分别由PyrE3和PyrI4这两个酶催化完成 (*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 17342-17345; *Nat. Chem. Biol.*, **2015**, 11, 259-265)；与中科院上海有机化学研究所生命有机国家重点实验室潘李峰课题组合作，报道了首个非辅因子依赖的D-A酶PyrI4及其与小分子产物的复合物晶体结构 (*Cell Chem. Biol.*, **2016**, 23, 352-360)。基于前期的研究成果，刘文课题组提出了天然D-A酶催化过程中的“过渡态模板作用”；为了实现这一作用，酶与小分子底物相互作用过程中会放出大量能量并发生三维构象的变化，从而提供一个用于稳定D-A反应过渡态的完美反应微环境 (*Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2016**, 31, 95-102)。

在本研究中刘文课题组与潘李峰课题组再次合作，解析了黄素FAD依赖的D-A酶PyrE3的晶体结构，这也是国际上首个结构被解析的黄素依赖D-A酶 (*Cell Chem. Biol.*, **2018**, DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.03.007)。基于所获得的晶体结构，他们综合使用分子对接模拟、生物信息学分析、氨基酸定点突变、光谱学分析等手段指出了PyrE3的催化空腔和FAD在催化过程中的作用。他们发现，与其他FAD依赖的加氧酶不同，PyrE3在催化反应的过程中并不要求FAD发生氧化态的变化；FAD能够稳定蛋白的结构，并通过与底物分子形成氢键来释放结合能并稳定其过渡态构象。国际上先后有几例辅因子（如腺苷甲硫氨酸等）依赖的D-A酶报道，但是这些辅因子在D-A酶催化过程中的作用并不明确。本研究的相关成果为今后人工设计、改造或开发协同反应的生物大分子催化剂（尤其是辅因子依赖的蛋白）提供了重要的实验基础和理论方向，可能在未来的合成化学和合成生物学研究中发挥重要的作用。

刘文课题组的博士生郑庆飞（已毕业）和潘李峰课题组的博士生龚余康为本文的共同第一作者。上述研究工作得到了科技部、国家自然科学基金委、上海市科委、中国科学院战略性先导科技专项（B类）以及生命有机化学国家重点实验室的大力资助。

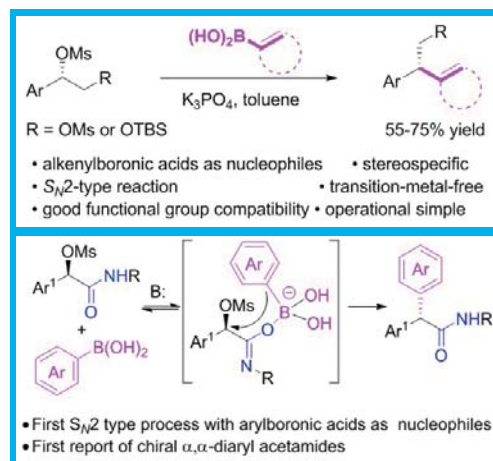


## 上海有机所无过渡金属参与的立体专一性的C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)偶联反应研究取得新进展

发展立体选择性或专一性的偶联反应实现手性分子的高效构建是当今有机化学领域中的重要研究方向。近年来过渡金属催化立体选择性或专一性的偶联反应有了较快的发展，但仍然存在过渡金属催化剂用量大、手性控制不佳等局限。传统的S<sub>N</sub>2反应也是实现立体专一性碳(sp<sup>2</sup>)-碳(sp<sup>3</sup>)间偶联的重要手段，但由于采用高活性的锂试剂或格式试剂，往往需要很低的温度，而且官能团兼容性较差。由于烯基/芳基硼酸的亲核性较弱，它们常常应用于过渡金属催化的偶联反应中，或对π体系进行加成如Petasis Borono-Mannich反应。利用烯基/芳基硼酸做为亲核试剂进行立体专一性的S<sub>N</sub>2反应未曾报道。

中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室汤文军课题组两年前首次实现了在无过渡金属参与下以稳定的烯基硼酸做为亲核试剂，以手性二级苄基甲磺酸酯为底物的立体专一性碳(sp<sup>2</sup>)-碳(sp<sup>3</sup>)间偶联，并表现出优异的官能团兼容性 (*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10774)。李承喜等同学发现在无过渡金属参与下芳基/烯基硼酸能与二级苄基卤代物、α-羰基卤代物以及烯丙基卤代物等顺利偶联，并且利用稳定的手性二级苄基甲磺酸酯为底物首次实现了立体专一性的偶联。机理研究表明该反应经历S<sub>N</sub>2反应过程。该工作为立体专一性的碳(sp<sup>2</sup>)-碳(sp<sup>3</sup>)间偶联提供了新的合成思路，并且首次实现了烯基硼酸作为亲核试剂的S<sub>N</sub>2反应，扩充了亲核取代反应的应用范围。

相对于烯基硼酸，芳基硼酸的亲核性则更弱，要实现芳基硼酸做为亲核试剂的S<sub>N</sub>2反应挑战更大。田端帅和李晨喜等同学通过在底物中引入了一个酰胺官能团，在碱性条件下巧妙地将芳基硼酸和手性甲磺酸酯原位连接起来，从而活化了芳基对手性甲磺酸酯的亲核进攻，最终成功实现了芳基硼酸和手性α-甲磺酸酯取代酰胺间的立体专一性偶联。利用这个方法他们首次实现了一系列手性的α,α-二芳基酰胺类化合物的制备，并成功完成了抗抑郁活性分子(S)-diclofensine和降血脂药imipramine关键中间体的高效合成。机理研究表明酰胺官能团的存在是该S<sub>N</sub>2反应顺利进行的关键。由于手性的α-羰基酰胺类化合物可以很容易通过南方科技大学张绪穆教授发展的不对称氢化方法制备而得(*Zhang, X. et al Org. Lett.* **2017**, 19, 592)，该S<sub>N</sub>2反应是有效制备手性α,α-二芳基酰胺以及手性β-芳基胺化合物的实用方法。此项工作以两课题组合作的方式近期发表在《德国应用化学》上(*Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI:10.1002/anie.201712829)，田端帅和李晨喜为共同第一作者，汤文军和张绪穆为共同通讯作者，上海有机所为第一单位。



该研究工作得到国家自然科学基金委、中国科学院战略性先导科技专项（B类）、中国科学院和生命有机化学国家重点实验室的大力资助。



(上接第1页下) 三次回国、两种心情。

20世纪20年代,已在德国获得博士学位的他,满怀科学救国的壮志,返回祖国,帮助二哥办医学杂志,宣传新医新药,在母校浙江医药专门学校药科教课。可是,旧社会的现实使他感到痛心,社会秩序混乱,人民生活贫困。他被邀参加中央卫生实验处的工作,这时候他发现市场上伪药充斥,只谋私利的药商对人民的健康毫不负责。治疗疟疾的金鸡纳霜(奎宁)片竟不含丝毫金鸡纳霜。目击这种不正之风,他要求严格检查药物成份,由于有的官员本人就是奸商的同伙,他的建议未被采纳。他深感无奈,1934年再去国外做研究工作。

1940—1943年,正值抗日战争时期,他离开伦敦生物研究院,再次奔回祖国,任中央研究院化学研究所(昆明)研究员。他看到几乎所有的大学教授和研究员都是衣衫褴褛,有些教授为生活所迫,四处兼课,却出不起租车钱。他在西南联合大学兼课,生活同样非常艰苦。他工作的研究所,非但化学药品欠缺,连试剂质量都发生问题。为此他不得不第三次漂洋过海。

1949年中华人民共和国诞生。当时黄鸣龙正在美国,从不断寄来的家书中,他呼吸到祖国的清新气息并受到了鼓舞。他贪婪地阅读来自祖国的画报、杂志。抗美援朝战争爆发了,一向埋头科研、自诩“不问政治”的他,订了两种报纸,墙上还贴起了大幅地图。他的小女儿回忆当时的情景说,“抗美援朝成了父亲的特殊科研项目,也成了全家议论的主题。他常常站在地图面前给家里人讲解战局的发展。他常对我们说‘一个人不能为科学而科学,应该为人民为祖国作出贡献’”。他的言行给子女的教育和影响很深。

在垂暮之年迎来祖国的新生,黄鸣龙无限激动,他冲破美国政府的重重阻挠,趁应邀去德国讲学和做研究工作之机,摆脱跟踪,绕道欧洲辗转回国。

1952年,黄鸣龙返回祖国。船抵香港,中国人民解放军军事医学科学院已经派人在那儿等待。回到上海,他应邀担任解放军医学科学院化学系主任,随后又任职中国科学院有机化学研究所研究员。他在一封给海外友人的信中写道:

我庆幸这次回到祖国获得了新生,我觉得自己年轻多了。我以一个儿子对母亲那样的忠诚、热情,竭尽我的努力……如果你也能和我一起在祖国的原野上一同耕耘多么快乐!我尊敬的教授,回来吧!我举起双手迎接你的归来!

在他的鼓励下,当时一些医学家、化学家先后从国外回来了。他的儿子、女儿完成学业以后,也相继归国,投入祖国建设中。

黄鸣龙一生为科学。他所从事或领导的科研工作,大都居于当时国际同类研究的先进行列,受到国内外同行的重视。国际最权威的有机化学杂志《四面体》曾聘请他为荣誉顾问编委,这个杂志的两位主编都是诺贝尔奖金获得者。

新中国成立后,他把全部精力献身给祖国的科学事业。他重视自己的专业和科研工作与实际需要的结合,他说:

“一方面,科学院应该做基础性的科研工作,我们不应目光短浅,忽视暂时应用价值尚不显著的学术性研究。但另一方面,对于国家急需的建设项目,我们应根据自己所长协助有关部门共同解决,这是我们应尽的责任。”

1952年黄鸣龙回国后的工作目标,主要是发展有疗效的甾体化合物的工业生产。当时,甾体激素药物工业已在世界上兴起,而我国却是一项空白。为了创立我国甾体激素药物工业,他带领一部分青年科技人员,开展了甾体植物的资源调查和甾体激素的合成研究。

1958年,中国药学史翻开了新的一页。在黄鸣龙领导下,以国产薯蓣皂素为原料,合成“可的松”成功了。这项原来安排在第三个五年计划的项目,提前数年得到实现。它不但填补了我国甾体工业的空白,而且使我国合成可的松的方法,跨进了世界先进行列。在合成可的松基础上,许多重要的甾体激素如黄体酮、睾丸素、地塞米松等都在20世纪60年代初期先后生产了。不久我国又合成了数种甾体激素药物。为此,当时作为资本主义国家王牌的“可的松”的价格不得不大幅下降。而我国的甾体激素药物也从进口变成了出口。当“可的松”投产成功,人们向黄鸣龙祝贺时,他满怀欢欣而又异常谦虚地说:

“我看到我们国家做出了可的松,非常地高兴,我这颗螺丝钉终于发挥作用了。”

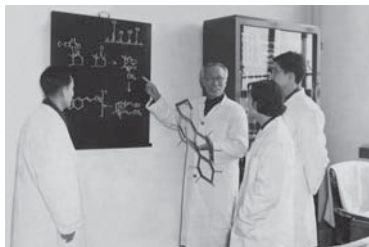
从此,我国的甾体激素药物接连问世,药厂也接连投产,不管是原料资源,还是合成路线,黄鸣龙总是竭尽全力,不辞辛劳,他经常奔波于实验室和工厂之间。与此同时,黄鸣龙还亲自开课,系统讲授甾体化学,为祖国培养出一批甾体化学的专门人才。我国第一次甾体激素会议,也是在他的主持下召开的。因此,大家称黄鸣龙是我国甾体激素药物工业的奠基人,是我国甾体化学领域的开拓者。

1964年,身为中国科学院数理化学部委员的黄鸣龙,以他突出的贡献,当选为第三届人大代表。会上,听到周恩来总理在政府工作报告中展示的“四化”宏图,听到周总理提出要重视计划生育,防止人口过快增长,他立刻联想到国外有关甾体激素可作避孕药的报道,决心响应周总理的号召,为人民继续发挥螺丝钉的作用。

一回到上海,他就把自己的设想提出来了。这是一个多学科的综合性的研究项目,需要组织全国范围的大协作。国家科委非常重视这项有关国计民生的建议,为此,专门成立了计划生育专业组,由黄鸣龙任副组长。黄鸣龙参考国外的文献,结合我国实际情况,认真制订出研究计划。在有关单位配合下,这一科研工作细致而踏实地开展了。

1964年,黄鸣龙领导研制的口服避孕药甲地孕酮获得成功,受到全世界关注。不到一年时间,几种主要的甾体避孕药物很快投入了生产,接着在全国推广使用,受到了广大群众的欢迎。1978年全国科学大会上,由于他为祖国甾体药物作出的突出贡献,他被选为中国科学院先进代表。1982年黄鸣龙等的“甾体激素的合成与甾体反应的研究”获国家自然科学奖二等奖。

1979年7月1日,黄鸣龙因病离开了人世。噩耗在报上发表后,海内外的同事、同行、学生纷纷发来唁电,同声悼念这位世界科学界著名的化学家、药学家。美国纽约《美洲华侨日报》还报道了他战斗的一生,对他为人类作出的卓越贡献表示崇高的敬意。在半个世纪的科学生涯中,他始终忘我地战斗在科研第一线,值得人们永远敬仰和怀念。



# 上海有机所召开庆祝建党97周年党员大会

6月28日上午,上海有机所庆祝中国共产党成立97周年党员大会在君谋楼报告厅隆重召开。大会由党委副书记兼纪委书记刘菲主持。

2018年是中国共产党成立97周年,改革开放40周年和“科学的春天”到来40周年,也恰逢伟大革命导师马克思诞辰200周年。为纪念这一特殊历史时刻,上海有机所结合“两学一做”学习教育常态化制度化和党的十九大精神宣贯要求,回顾新中国科技创新和上海有机所发展历史,凝心聚力促发展。

大会在庄严的国歌声中拉开帷幕。

会上,所长丁奎岭院士作了题为“不忘初心 砥砺奋进创新作为”的专题报告。他以中国现代科技发展的历史背景为引,运用大量生动案例,从不同视角讲述了新中国科技发展过程中,有机所的科技创新故事,以及研究所的发展脉络,并进一步指出了党的十九大提出的科技创新新任务、新目标,分析了我国科技创新发展的未来走向。他号召大家继续弘扬有机所光荣传统,勇于创新、勇攀高峰,把个人理想融入国家伟业和研究所的发展之中,为切实推进研究所“一三五”战略规划和实现国家科技强国梦,贡献我们的全部智慧。

特邀嘉宾上海市委党校王强教授,为大家带来了题为《新时代马克思主义生命力与新成果——学习习近平总书记纪念马克思200周年讲话》的专题党课。他以习近平总书记在纪念马克思诞辰200周年大会上的重要讲话为基础,从马克思伟大的一生和马克思主义的现实生命力两个角度出发,深入分析了马克思主义的发展历史与现实意义。使大家深入了解了马克思主义的相关内容、开阔了理论思路、坚定了理想信念,对研究所进一步学习习近平新时代中国特色社会主义思想这一马克思主义中国化最新成果提供了有效指导。

刘菲指出,2018年是中科院深入推进“率先行动”计划和“十三五”规划的关键之年。在这个重要阶段,上海有机所要继续把学习贯彻党的十九大精神作为当前和今后一个时期的首要政治任务,从战略高度理解、认识十九大报告中关于科技创新、加快建设创新型国家等重要内容,进一步增强“四个意识”,树牢“四个自信”,切实用习近平新时代中国特色社会主义思想武装头脑。

在下一阶段工作中,所党委要切实履行全面从严治党主体责任,充分发挥党委和党支部战斗堡垒作用,把“两学一做”学习教育常态化制度化坚持好,把“三会一课”制度执行好,不忘初心、砥砺奋进、创新作为,汇聚起推动研究所各项事业发展的强大动力,全力打造国际一流的“分子合成科学卓越创新中心”,为早日实现“三个面向、四个率先”目标,为上海科创中心建设和创新型国家建设做出新的更大贡献!

大会在雄壮的国际歌声中圆满结束。

刘芸瑞



## 上海有机所分析测试中心通过实验室复评审

6月29日至30日,受中国合格评定国家认可委员会委派,由李晓虹、王琪两位专家组成的评审组对中国科学院上海有机化学研究所分析测试中心进行了实验室复评审。

在复评审首次会议上,上海有机所党委副书记刘菲和公共技术服务中心主任傅伟敏分别代表单位和中心,对评审组专家的到来表示热烈欢迎,并承诺中心将全力配合评审组做好评审工作。随后由中心质量负责人高敏,对中心2016-2018年的质量体系运行情况进行了详细介绍。

在为期两天的评审中,评审组依据CNAS-CL01:2006《检测和校准实验室能力认可准则》和CNAS-CL10:2012

《检测和校准实验室能力认可准则在化学检测的应用说明》及其它相关认可规则文件的要求,对中心质量管理体系文件的全部要素以及中心的仪器设备、设施和环境、技术人员素质、检测能力等方面内容进行了严格审核。通过采取人员比对、留样再测、现场提问、查阅记录及报告等方式对中心申请的全部技术能力进行了验证。

在复评审末次会议上,评审组专家逐个反馈了各自审核范围内的评审意见,并一致认为中心的质量方针、质量目标明确,组织结构清晰,职能分配合理,质量和技术活动处于受控状态,并满足管理体系的运行和已获认可范围内检测能力运作的需要。与之配套的程序文件能够指导质量活动的开展,与其所从事的检测活动类型、范围和工作量能够相适应。中心建立并运行的管理体系符合认可准则和适用的应用说明要求。实验室质量活动和技术运作能够按实验室管理体系文件规定进行,并通过实现质量方针、质量目标、内部审核、管理评审、纠正措施、预防措施、质量监督和内外外部质控等质量活动持续改进与完善,中心原来已经获得认可的技术能力继续维持认可资格。中心最高管理者郭寅龙主任,代表中心对评审组的辛勤工作和敬业精神表示衷心感谢。并指出,针对本次评审中专家们查找出的问题,中心将高度重视,明确责任部门和责任人,认真分析和查找原因,积极落实整改,并在规定期限内将整改材料上报中国合格评定国家认可委员会。

中心将以此次实验室复评审为契机,严格按照相关准则和应用说明的要求,进一步完善和改进中心质量管理体系,不断提升中心的检测能力,确保中心各项检测结果的客观、公正、准确、可靠,推动中心检测工作再上新台阶。

李齐

