



有机简讯

1

内部刊物，注意保存 • 本期四版，本月二十五日出版 • SIOC NEWS • 2023年第1期

本期导读

唯实 求真 协力 创新
改革 创新 和谐 奋进

上海有机所战略规划

上海有机所将聚焦分子合成科学前沿，瞄准化学键的选择性断裂和重组等重大科学问题，结合人工智能，实现合成科学理论和方法的新突破；探索基础研究驱动变革性技术的科技创新模式，通过分子合成科学领域的原始创新发展生物医药和战略有机材料创制的核心技术，将有机所建设成为具有国际重要影响力的化学研究机构。

目 录

- 1 上海有机所所长新春贺词.....1
- 2 上海有机所交叉中心与合作者共同揭示CDK12/13双重抑制在卵巢癌治疗的两面性.....2
- 3 上海有机所在镍催化吡啶不对称C-H官能团化反应方面取得进展.....2
- 4 上海有机所在抗肿瘤天然产物丝裂霉素生物合成研究方面取得进展.....2
- 5 沉痛悼念陆熙炎院士.....3
- 6 上海有机所召开2022年度党支部及工青妇工作交流考评会暨“四强·星级党支部”评估会.....4
- 7 游书力研究员入选首期“新基石研究员项目”资助.....4
- 8 上海有机所郭寅龙研究员获上海市“科技系统工匠”荣誉称号.....4

恭贺有机所全体职工和学生新春快乐、兔年大吉！

上海有机所所长新春贺词 所长：唐勇

岁序更替，华章日新！在这辞旧迎新的美好时刻，我谨代表上海有机所领导班子，向全体职工、离退休老同志和研究生，向奋斗在各行各业的海内外校友，向所有关心支持上海有机所发展的各级领导和各界朋友，致以新春的问候与诚挚的祝福！

2022年是党的二十大召开之年，是进入全面建设社会主义现代化国家、向第二个百年奋斗目标进军新征程的重要一年。上海有机所深入学习贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想 and 党的二十大精神，按照党中央和中科院部署要求，围绕“四个率先”和“两加快一努力”目标，聚焦主责主业、狠抓工作落实，统筹推动各项工作改革创新发展。

我们强谋划，完善战略布局。瞄准国家重大需求，聚焦战略有机材料，新建先进氟氮材料重点实验室，入选院首批试点实验室；聚焦小分子化学生物学，以新靶标发现为目标，依托有机所打造化学与生物交叉的“样板”，与上海药物所共建生命过程小分子调控重点实验室，入选院第二批重点实验室；聚焦有机化学学科前沿，发展基础研究驱动有机化工材料精细化和高端化的核心技术，重组金属有机化学国家重点实验室，入选院第三批重点实验室。

我们聚人才，筑牢发展根基。精心构建人才“引培育”链条，建好“国家队”。定向引进实验室副主任3名，包括美国哈佛大学终身正教授、985高校杰青等领军人才，多名青年人才全职到岗，“以才引才”辐射效应初见成效。中青年人才稳步成长，10余人次获中国青年科技奖、《天然产物报告》新锐科学家奖、上海市科技精英等各类人才计划或奖项。

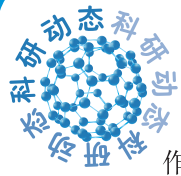
我们抓成果，强化使命担当。以实际行动扛起更多“国家责”。在研国家重点研发计划、基金委重大重点和相关专项等450余项，科研经费首次突破5亿元。挑战科学前沿，在烃类转化、酶及其催化机制、潜在新靶点及化学干预等领域取得多项突破；瞄准国家需求，攻克高能材料低成本化、高比冲单元化推进系统研发等核心技术。

我们提能力，拓展研究平台。深入推进“两园区、两基地”科研平台建设，为新时代干更多“国家事”，跑出干事创业的“加速度”。瞄准“基础研究-变革性技术”的临港园区（一期）项目可行性研究报告获中科院基建批复并按期开工；二期项目列入国家“十四五”科教基础设施项目库。瞄准“打通源头技术到产业化示范”的宁波基地一期工程完成建设，为提升化工新材料领域的关键核心技术突破提供能力保障。

我们扬精神，凝聚创新力量。赓续“三敢三严”学风作风，凝聚创新发展磅礴力量。建立科学家精神教育基地、举办黄耀曾院士诞辰110周年学术纪念活动、成立攻关突击队，以科学家精神引领重大工作部署落地见效。践行科普社会责任，讲好有机所创新故事，酷炫化学实验室科普志愿者服务项目斩获中国青年志愿服务项目大赛和上海市青年志愿服务项目大赛金奖。

草木蔓发、春山可望！新的一年，是全面贯彻落实党的二十大精神开局之年，也是上海有机所新一轮发展建设关键之年。道固远，笃行可至；事虽巨，坚为必成！让我们以更加昂扬的斗志、更加饱满的热情、更加旺盛的干劲、更加优良的作风，逐梦而上，共赴新程。

旧岁已展千重锦，新年再进百尺竿！衷心祝愿大家新春快乐、阖家幸福、万事顺意！



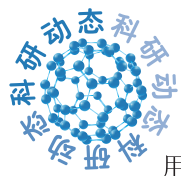
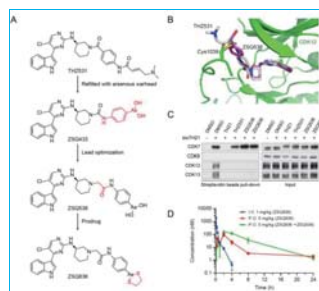
上海有机所交叉中心与合作者共同揭示CDK12/13双重抑制在卵巢癌治疗的两面性

卵巢癌是妇科肿瘤中致死率很高的癌种，目前铂类化疗药物与PARP抑制剂是卵巢癌临床治疗的主要药物。细胞周期蛋白激酶CDK12及其同源的CDK13，因对超级增强子驱动的癌基因、DNA损伤修复基因的表达起重要调控作用，被认为是卵巢癌以及其他恶性肿瘤临床治疗的潜在靶标。基于丙烯酰胺类共价弹头的THZ531，通过共价靶向CDK12/13激酶域保守的半胱氨酸残基实现对其高活性、高特异性的抑制，然而却受限于药代性质难以进一步应用于动物模型研究；而SR-4835等其他非共价抑制剂，则是通过分子胶水机制降解Cyclin-K，进而间接抑制CDK12/13的激活。

中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心谭立课题组与仁济医院、上海市妇科肿瘤重点实验室的庄光磊、狄文课题组合作，近日在Cancer Research期刊上发表研究论文“Dual inhibition of CDK12/CDK13 targets both tumor and immune cells in ovarian cancer”，报道了基于亚砷酸弹头的高活性、高特异性、且具备口服生物利用度的有机肿CDK12/13抑制剂ZSQ836的研制，以及对CDK12/13作为卵巢癌治疗靶点可行性的进一步评估。该项研究发现，利用亚砷酸共价弹头替代常用的靶向半胱氨酸的丙烯酰胺类共价弹头、基于结构导向设计研制的ZSQ836不但在活性与特异性上均与THZ531相当，且在药代动力学性质上远优于后者。在免疫缺陷的小鼠模型上，ZSQ836很好地抑制了卵巢癌肿瘤的生长，并与铂类化疗药物或PARP抑制剂产生显著的协同疗效。然而，在免疫正常的小鼠模型上，CDK12/13的双重抑制不但在癌细胞中显著下调了多个促癌基因、并引起DNA损伤，同时还抑制了T细胞的增殖与激活，进而限制了肿瘤中的淋巴浸润。

这些发现表明，在卵巢癌或其他癌症临床治疗中，同时靶向CDK12/13可能难以实现理想的疗效窗口。而CDK12或CDK13的单激酶抑制剂，或是利用特异性药物递送技术，可能才是更有利的临床干预手段。另一方面，有机肿CDK12/13抑制剂ZSQ836的研制与应用也充分证明，亚砷酸官能团可以作为共价靶头，用于研制新型的靶向型共价调控剂。仁济医院、上海市妇科肿瘤重点实验室的庄光磊、狄文课题组，以及交叉中心李盈副研究员是这项研究的主要合作者。

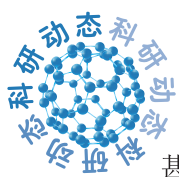
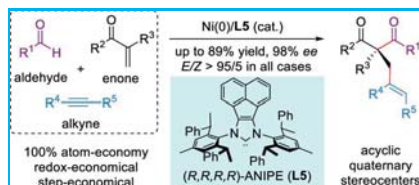
谭立



上海有机所在镍催化吡啶不对称C-H官能团化反应方面取得进展

中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室施世良课题组一直致力于发展新型手性氮杂环卡宾配体及其在挑战性转化中的应用。该组相继报道了ANIPE和SIPE系列新型大位阻手性氮杂环卡宾配体，并应用于镍催化的吡啶 (J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 5628.) 和多氟芳烃衍生物(Angew. Chem., Int. Ed. 2019, 58, 13433.)的分子内不对称C-H烷基化反应。近期，他们利用这类大位阻的手性氮杂环卡宾配体首次实现了吡啶4位的分子间不对称C-H官能团化反应(J. Am. Chem. Soc. 2022, DOI: 10.1021/jacs.2c04043.)。以反式β取代苯乙烯和吡啶作为原料，可以发生高效的、100%原子利用率的氢芳基化反应，以优秀的区域选择性(大于98/2 rr)和对映选择性(高达97% ee)得到一系列手性烷基吡啶。该方法具有良好的底物适用性，苯乙烯底物苯环上可以兼容各类烷基、烷氧基以及吗啉、哌啶、吡咯等杂环，反应均能以优秀的区域选择性得到马氏选择性的产物。2位具有取代基的吡啶以及喹啉均可以顺利发生反应。通过开展控制实验，发现反式烯烃和顺式烯烃在反应活性和区域选择性上存在着较大差异，反式烯烃作为底物时具有更高的反应活性、区域选择性以及对映选择性。与山东大学张冬菊教授课题组合作进行理论计算后，作者认为这种差别产生的原因是反式烯烃中的芳环与卡宾配体手性片段中的苯基之间有强的 π - π 相互作用，致使反应活化能更低，且生成R和S构型产物的过渡态能量差更大。同时理论计算表明，该反应通过配体-配体氢转移机理发生，且该步是反应的决速步和对映选择性控制步骤。该研究工作为吡啶4位的不对称C-H官能团化反应提供了一种高效的方法，同时也实现了首例镍催化的烯烃分子间不对称氢芳基化反应。

施世良



上海有机所在抗肿瘤天然产物丝裂霉素的生物合成研究方面取得进展

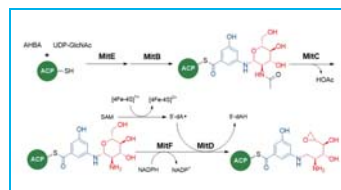
丝裂霉素具有良好的抗肿瘤活性，其中成员C对多种癌症有效，临床应用已有半个多世纪，但对如何进一步处理偶联产物AHBA-GlcNAc以构筑丝裂霉素特有的稠环骨架，过去20多年来知之甚少，很大程度上源于载体蛋白上代谢中间体的检测与表征困难。

近期，中国科学院上海有机化学研究所刘文课题组发展了一种基于基因工程的内源表达体系，用于追踪挂载在载体蛋白上的丝裂霉素中间体。结合生物信息学、基因敲除和代谢分析等手段，锁定了脱乙酰酶MitF、自由基SAM酶MitD和NADPH依赖的还原酶MitC三个蛋白参与了糖苷前体AHBA-GlcNAc的处理与转化。

课题组在载体蛋白上重构了糖苷中间体AHBA-GlcN，在此过程中验证了MitC的脱乙酰酶活性；以AHBA-GlcN为底物，证实了MitD和MitF以一种罕见的协作模式，共同负责末端为环氧的线性氨基糖中间体的形成。首先，还原酶MitF将载体蛋白上的底物AHBA-GlcN还原为线性的氨基糖。该反应涉及半缩醛的互变异构和NADPH参与的亚胺还原，在缺乏下游酶驱动的进一步转化时并不容易发生。随后，MitD利用SAM的均裂产生5'-脱氧腺苷自由基，攫取线性氨基糖上的氢原子，从而启动一个由自由基介导、氧化还原净结果为中性的脱水过程。产生的线性氨基糖中间体，为在载体蛋白上构筑丝裂霉素特征性的稠环骨架提供了结构基础。

这一工作为丝裂霉素骨架构筑过程的解析提供了新的见解，拓展了发生在载体蛋白水平上的生物合成研究，有望在合成生物学领域得以应用，以设计和开发具有临床应用潜力的高张力稠环化合物。上述工作已经在J. Am. Chem. Soc.上在线发表 (DOI: 10.1021/jacs.2c06969)，上海有机所刘文课题组王思礼博士为论文第一作者，该工作得到国家自然科学基金委的资助。

刘文



沉痛悼念陆熙炎院士

著名有机化学家、我国金属有机化学的开拓者之一、中国科学院院士、中国科学院化学部原常委、中国科学院上海有机化学研究所研究员陆熙炎先生，因病医治无效，于2023年1月4日20时58分在上海中山医院与世长辞，享年95岁。

陆熙炎先生1928年8月29日出生于江苏省苏州市。1946年考入金陵大学化学系，1947年转入浙江大学化学系。1951年毕业后进入中国科学院上海有机化学研究所工作，历任研究实习员、助理研究员、副研究员、研究员。1991年当选为中国科学院院士。

陆熙炎先生胸怀祖国、追求真理。1950年代，陆熙炎先生从事链霉素的研究，在国内首先从发酵液分离纯化制得链霉素盐酸盐氯化钙复盐结晶，为新中国的抗生素工业做出了基础性贡献。1960年代初，参加了牛胰岛素A链全合成的早期工作，完成了A链十六肽的合成。嗣后陆熙炎先生服从国家需要，奉调进入核燃料萃取剂组工作，任大组副组长兼第一小组组长，完成了酸性磷酸酯型萃取剂的合成和生产，用于从铀矿中提取



出成品铀，满足了核燃料生产的需要，为中国的原子能工业发展做出了重要贡献。1970年代末，陆熙炎先生开始研究金属有机化学，在金属有机基元反应的基础上，发展了一些有重要学术意义和应用前景的钨催化有机合成新反应。1990年代，发现的叔膦催化的【3+2】环化反应，即目前大家熟知的陆氏反应（Lu reaction），是世界上早期有机催化人名反应之一，被多次用于复杂天然产物的全合成，为中国的有机合成化学能够走向世界做出了引领性贡献。



陆熙炎先生开拓创新、攻坚克难，在科学研究中硕果累累。他在国内外学术期刊上发表论文200多篇，出版学术专著2部。陆熙炎先生获得了众多的奖励和荣誉，包括国家自然科学二等奖2项，国家发明二等奖1项，中国科学院自然科学一等奖2项，何梁何利基金科学与技术进步奖，中国化学会黄耀曾金属有机化学奖—终身成就奖，1997年度上海市劳动模范和2001年度全国五一劳动奖章等。

陆熙炎先生甘为人梯、奖掖后学，讲授研究生课程二十年之久，多次评为优秀研究生导师，被授予“中国科学院研究生院杰出贡献教师”。他以活跃的学术思想和严谨的科学精神先后

培养博士和硕士共40余名，其中多人已成为科技领军人才、学术带头人。他积极开展国际合作与交流，长期在国际学术团体任职，为中国化学在国际上影响力的提升做出了重要贡献。

陆熙炎先生一生始终秉持“科学研究要踏踏实实、一步一个脚印，耐得住寂寞，坐得起冷板凳。”和“只有做深，才能精，抓住偶然性，才会发现新。”的科研理念，为我国有机化学的学科发展和人才培养做出了重大贡献。他的非凡业绩和高尚品格，赢得了大家的尊敬和爱戴，为后人树立了光辉的榜样。

陆熙炎先生的一生，是爱国的一生、奋斗的一生、奉献的一生。他热爱祖国、追求真理、潜心科研、开拓创新，以“深、精、新”精神在科技报国的道路上取得累累硕果；他学风正派、治学严谨、团结协作、甘为人梯，为我国有机化学的学科发展和人才培养、为中国科学院上海有机化学研究所的建设和发展做出了卓越贡献。

本着肃穆、节俭、追思、弘扬的原则，在先生为之工作和奋斗一生的中科院上海有机所设立“陆熙炎先生追思厅”以表达我们对陆熙炎先生无限的崇敬、追忆和哀思。

陆熙炎先生的逝世是我国科技界的重大损失。我们沉痛悼念并深切缅怀陆熙炎先生。

敬爱的陆熙炎先生，安息吧！

蔡正骏

上海有机所召开2022年度党支部及工青妇工作交流考评会暨“四强·星级党支部”评估会

12月23日下午,上海有机所以线上会议的形式召开2022年度党支部及工青妇工作交流考评会暨“四强·星级党支部”评估会。上海分院党建督导组组长成建军全程参会指导,党委副书记(主持工作)、副所长游书力、纪委书记石岩森、党委委员、党支部(总支)书记、工青妇负责人及党政办相关人员参加会议。

会上,18个党支部(总支)紧密结合研究所党史学习教育常态化长效化机制和落实基层党组织建设见成效工作要求,围绕支部政治功能提升、支部班子和党员队伍建设及作用发挥,四强星级党支部建设、全面从严治党和党风廉政建设、下一年工作计划等内容分别作了汇报,重点介绍了支部在疫情防控中发挥“两个作用”、学习贯彻党的二十大精神以及弘扬科学家精神等先进做法和特色工作。各党支部(总支)在全力推动党的工作与科研中心工作有效融合方面,积极探索,充分体现了基层党组织在助力研究所高质量、高水平发展中的战斗堡垒作用和党员先锋模范作用。

工青妇负责人在会上分别汇报了2022年主要工作及2023年工作安排。

上海分院党建督导组组长成建军认真听取有机所各支部总结汇报后,给予了充分肯定。他认为,上海有机所各党支部能够努力理解把握党委要求,以党建与科研融合发展作为重要抓手,不断按照建设“四强·星级党支部”要求推进支部工作并取得了一定的成效。他建议,各支部要明确将学习贯彻党的二十大精神作为支部贯穿全年的首要政治任务,根据党委学习安排制定具体学习清单,着重联系研究室实际,在“融会贯通悟,联系实际思,扎扎实实做”上下功夫,进一步找准融合发展的突破口和切入点,善于运用主要载体在四强星级支部建设上收获新进步和新成果。

石岩森对各党支部及工青妇过去一年的辛勤努力与付出表示感谢,强调各支部要发挥好政治功能,扎实、深入推进党的二十大精神学习宣贯和“四强·星级党支部”建设。牢记“身为国家人、作为国家队,心系国家事、肩扛国家责”的职责使命,以时不我待的紧迫感和使命感开拓进取,全面聚焦主责主业、加强关键核心技术攻关,全力推进研究所“一体两翼”发展战略,为全面实现“四个率先”和“两加快一努力”目标,实现高水平科技自立自强的“科技强国梦”做出国家战略科技力量应有的贡献。

朱爽



游书力研究员入选首期“新基石研究员项目”资助



1月13日,腾讯基金会召开新闻发布会,公布了首期“新基石研究员项目”入选者名单,中国科学院上海有机化学研究所游书力研究员名列其中。“新基石研究员项目”是一项聚焦原始创新、鼓励自由探索、公益属性的新型基础研究资助项目,支持富有创造力的科学家开展探索性与风险性强的基础研究,期待他们提出重要科学问题、开拓学科前沿、推动原创突破。

游书力研究员长期专注于金属有机化学与手性合成领域的基础研究,围绕芳香化合物直接手性转化反应这一挑战性课题,提出了“催化不对称去芳构化”,发展了从廉价易得的芳香化合物出发,直接构建具有结构多样性和新颖性的环状分子的高效方法,开辟了饱和环状分子的全新化学空间。基于催化不对称去芳构化过程的研究,揭示了不对称Pictet-Spengler反应、不对称烯丙基取代反应等重要有机反应的全新机制。首次发现了“时间调控手性反转”现象,颠覆了不对称催化领域中对于手性调控规律的普遍认知。开发了多类具有自主知识产权的手性亚磷酸酯配体、环戊二烯基铑催化剂,17个实现了商品化并被同行广泛应用;以去芳构化反应为关键步骤完成了20余个天然产物的全合成。多类去芳构化产物已被制药公司应用于新药发现研究。催化不对称去芳构化概念得到国内外同行的广泛认可,被国内外上百家实验室应用。由于在不对称去芳构化反应方面的系统性研究,游书力研究员曾获2015年英国皇家化学会默克奖、2017年国家自然科学奖二等奖、2019年首届科学探索奖等奖项。相关成果曾被美国化学会《化学工程新闻》杂志评为2020年三项“轰动性合成(Sensational Syntheses)”之一。

张雅琴

上海有机所郭寅龙研究员获上海市“科技系统工匠”荣誉称号

为推动落实《新时期产业工人队伍建设改革方案》、《科技系统工匠培养选树十年计划》(沪科工〔2020〕5号),努力造就一支有理想守信念、懂技术会创新、敢担当讲奉献的职工队伍,激发科技系统职工岗位创新活力,上海市科技工会决定选树命名一批科技系统工匠。上海有机所郭寅龙研究员荣获2022年度上海市“科技系统工匠”荣誉称号。

郭寅龙,现为上海有机所研究员,国家大型仪器中心上海有机质谱中心主任。他扎根质谱检测领域25载,长期在一线进行检测技术支持与科研工作,旨在运用质谱技术解决面向世界科技前沿的化学和生命科学研究领域中一系列亟待解决的关键科学难题。在世界上首创并成功开发了溶剂辅助电喷雾离子源、碳纤维离子源、常压火焰离子源和电弧等离子体裂解装置等一系列具有自主知识产权的新技术,某些关键性指标大大超越现有商品化装备,同时建立起了体系化的先进质谱学研究平台、策略和技术。在直接质谱分析的高性能离子化系统研究领域产生了重要影响,填补了一些研究领域的空白,突破了高端质谱仪专用离子源的国外垄断和“卡脖子”技术,引领了质谱学研究反应机理、常压质谱分析、单细胞定量分析、电荷标签衍生化和纳米材料促进的离子化技术等研究领域的长足发展,为有机化学研究和生命科学研究提供了新视野。突出性的贡献获得了国际同行的广泛关注和认可。



他积极响应国家号召,在应对“新精神活性物质辅助犯罪案”、“通用汽车制动系统故障分析”等多起全国急性突发事件中,快速及时提供了关键性的技术支撑,产生了良好的社会效益和经济效益。2022年他以第一完成人获上海市分析测试协会唯一的奖项“上海市分析测试协会科学技术奖特等奖”。

张冰津