

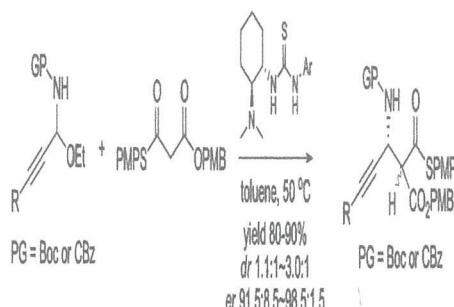
自然资源药物化学教育部重点实验室

(云南大学)

Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource

(Yunnan University), Ministry of Education

2015 年 年度报告



Advertisement for CHROMALTA Durable High Transmission Sputtered Filters from UV to NIR. Includes a "Learn More" button.

Navigation links: My account, Submit manuscript, Register, Subscribe, Login, Cart.

nature COMMUNICATIONS

Home | About the journal | Authors and referees | Browse archive | Search

nature.com | journal home | archive by date | october | abstract

NATURE COMMUNICATIONS | ARTICLE OPEN

Asymmetric synthesis of syn-propargylamines and unsaturated β -amino acids under Brønsted base catalysis

Yingcheng Wang, Mingjie Mo, Kongxi Zhu, Chao Zheng, Shao

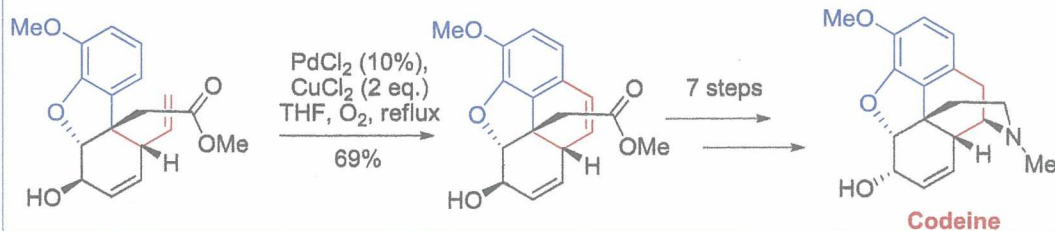
Affiliations | Contributions | Corresponding author

Nature Communications, 2015, 6: 8544.

Nature Communications 6, Article number: 8544 | doi:10.1038/ncomms9544

Science jobs | Science events

Chem. Eur. J., 2015, 21, 16379-16382.



目 录

主任致辞	1
一、药物化学教育部重点实验室实验室简介	2
二、重要成果:	3
三、队伍建设和人才培养.....	6
四、项目研究进展	8
五、合作交流与学术活动:	23
六、本年度发表论文.....	27
七、本年度授权发明专利	31
八、附件材料	32

主任致辞

岁末总会有时光如白驹过隙、转瞬即逝的感觉。羊年就要结束了，在这辞旧迎新之际，向一直为自然资源药物化学重点实验室发展而尽心尽力的师生同仁们致以诚挚的祝福！向一直关心和支持重点实验室发展的各级领导、学术委员会和兄弟单位表示衷心的感谢！

2015 年，因应学校发展战略的调整，重点实验室成为学校重点示范的改革单位。重点实验室在科技创新能力和队伍建设方面取得了突破性的进展；本年度引进了天然产物全合成及天然药物化学方面卓有建树的一批年轻人才。青年教师中 1 人获得了“云南省中青年学术和技术带头人”称号，2 人入选“云南省中青年学术和技术带头人后备人才”，4 人入选云南大学英才计划。这一年，学科建设又取得一定的进展，据 2015 年统计显示，我校化学学科又进入 ESI 全球前 1% 学科，这与重点实验室师生的努力是分不开的。这一年，科研工作获得了一些成绩，重点实验室在 *Nature Commun.*、*Chem. Commun.*、*Org. Lett.*、*Chem. Euro. J.* 等国际著名杂志上发表了一批高水平论文。在有机小分子催化以及天然产物全合成方面有了进一步的影响。

2016 年，是改革的一年，是机遇与挑战并存的一年。借云南大学建设世界知名大学的东风，我们应该加倍努力，抓住机遇，迎接挑战，在原创性的科学研究方面下工夫，力争产出更大的成绩。

在中国新年来临之际，预祝大家 2016 猴年大吉、事事顺利！

一、药物化学教育部重点实验室实验室简介

2005年8月获得教育部批准立项建设的省部共建教育部重点实验室。2008年2月通过教育部验收正式挂牌成为云南大学首个教育部重点实验室。重点实验室建设始终按照教育部《高等院校教育部重点实验室管理实施暂行条例》建设管理，管理文件有《实验室管理手册》、《教育部自然资源药物化学重点实验室管理文件汇编》等。成立重点实验室以来，科研成果、人才培养、学科建设成绩斐然。

云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室的方针是“立足资源，服务云南，做出特色”。重点实验室以研究云南的自然资源（动物、植物及微生物资源）的化学成分为己任，以生理活性的天然产物及其类似物为导向，在从事创新性基础研究的同时，开发具有自主知识产权的新技术、新产品，努力实现科技成果的产业化，为国家和地方经济建设服务。

实验室凝聚全院（化学科学与工程学院）的科研力量，形成了一支以中青年骨干教师为主、学风严谨，富于创新，结构合理的学术梯队。自然资源药物化学重点实验室学术委员会主任是孙汉董院士，副主任为张洪彬教授。现有专兼职科研及管理人员(50)余人。其中博士生导师15人，国家杰出青年基金获得者、人事部“新世纪百千万人才工程”国家级人选1人，教育部新世纪人才2人，云南省中青年学术和技术带头人15人。目前，重点实验室仪器设备总资产达两千多万元，拥有“超导核磁共振仪（300兆、400兆、500兆各一台）”、“X

同家优
静龄
若以，
张洪彬
3人。

—单晶衍射仪”、“液相色谱/高分辨质谱仪”、“时间分辨红外光谱仪”、“液相色谱—质谱—质谱联用仪”、“气相色谱—质谱联用仪”、“制备色谱仪”等大型仪器设备，拥有天然产物提取及分离实验基地。

云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室与化学科学与工程学院共同拥有化学博士后科研流动站、化学一级学科博士、硕士授权点，每年招收博士研究生 8-10 人、硕士研究生 40 余人。实验室本着“开放、流动、联合、竞争”的理念及运行模式，接受国内外高校、科研机构及企业科研人员进修、访问及联合研究；接收博士生、硕士生短期互访及联合培养。

二、重要成果：

1、2015 年化学学科作为我校唯一一个进入基本科学指标数据库 ESI 全球前 1% 的学科。

2、邵志会教授指导硕士研究生王英程、莫明杰和祝孔喜在国际权威学术期刊 Nature Communications(《自然·通讯》，最新影响因子 11.470)发表题为“Asymmetric synthesis of syn-propargylamines and unsaturated β -amino acids under Brønsted base catalysis”的高水平论文。

3、2015 年 1 月，学院申报的“云南省工业废水光催化处理工程技术研究中心”经一年培育后被认定为省级工程技术研究中心，这也是我校第一个获科技厅认定的省级工程技术研究中心。2015 年 6 月，我院领衔申报的“云南大学水污染光催化治理技术省创新团队”入选省级创新团队。

4、陈景院士荣获云南省 2015 年“云岭楷模”称号；何严萍老师当选为第十二届全国人大代表，并参加了第十二届全国人民代表大会第三次会议；邵志会教授进入英国皇家化学学会 2014 年最高 1%高被引作者，同时被美国化学会授予“three-year American Chemical Society membership award”。

5、化学博士后科研流动站已启动招收 3 名博士后人员进站工作；与云南白药合作的博士后工作站招收了 1 名博士后人员。

6、王家强教授为主任的“云南省工业废水光催化处理工程技术研究中心”于 2015 年 1 月通过验收，正式挂牌运行。

7、2015 年学院共申请国家基金项目 33 项。其中，联合基金项目一项，地区科学基金项目 21 项，面上项目 6 项，青年科学基金项目 6 项。获准国家自然科学基金项目 9 项(其中面上项目 2 项)。申请省教育厅基金 9 项，其中重大专项项目一项（已获准），一般项目 5 项，研究生项目 3 项。申请省科技厅基金 16 项，其中重大项目 2 项，面上项目 7 项，重点项目 7 项。目前在研项目已达 50 余项，其中国家级和省部级重点项目达 41 项。

8、2015 年化学学科发表文章及申请专利方面有较大进展：到目前为止，学院共计发表英文论文 106 篇，其中 SCI 收录 104 篇，高影响论文明显增加，影响因子大于 5 的有 11 篇，大于 11 的有一篇，申请专利 11 件，获授权 3 件。出版英文著作章节一章和中文专著 1 部。

9、科研项目：

2015年国家自然科学基金获准项目一览表（共获准9项）

序号	项目批准号	项目负责人	项目名称	申请代码	项目类别	批准金额	开始日期
1	21561033	赵琦华	基于非手性 bpdb 类构筑手性配位聚合物的诱导合成及性质研究	B010303	地区科学基金项目	50	2016.1.1-2019.12.31
2	21563032	徐四川	长春碱及其衍生物与微管蛋白作用机制及其应用研究	B0309	地区科学基金项目	40	2016.1.1-2019.12.31
3	21565029	李灿鹏	基于超分子主体/鳞片状 MnO ₂ 纳米复合材料的电化学生物传感器的构建及其在新型肿瘤标志物检测中的应用	B050206	地区科学基金项目	40	2016.1.1-2019.12.31
4	21565030	凌剑	光诱导合成荧光可调控的贵金属纳米簇及其分析应用研究	B050303	地区科学基金项目	40	2016.1.1-2019.12.31
5	51563023	李翠萍	聚苯胺/TiO ₂ /粘土矿物稳定的 Pickering 乳液光催化体系的构建及其烯丙位光催化氧化性能研究	E030905	地区科学基金项目	39	2016.1.1-2019.12.31
6	81560571	杨雪琼	四株云南特色中药内生菌中治疗阿尔茨海默病的新型多靶向乙酰胆碱酯酶抑制剂的发现	H3003	地区科学基金项目	35	2016.1.1-2019.12.31
7	21572197	张洪彬	Gelsedine、Gelsemoxonine 及 Humantenine 类型钩吻生物碱的全合成研究	B02	面上项目	75	2016.1.1-2019.12.31
8	21573193	王家强	生物模板合成金属硫化物/金属-有机（气）凝胶复合材料及其可见光产氢研究	B0307	面上项目	66	2016.1.1-2019.12.31
9	21505119	周川华	基于免疫磁分离和多重信号放大的肿瘤标志物高灵敏免疫分析	B050206	青年科学基金项目	21	2016.1.1-2018.12.31

2015年云南省科技厅项目获准项目一览表

序号	项目编号	项目来源	项目类别	项目名称	主持人	获准金额
1	2015FB107	科技厅	面上项目	支撑液膜技术从碱性氰化液中分离 Au (CN) 2 的研究	杨项军	10 万元
2	2015FB106	科技厅	面上项目	生物模板法合成三元硫化物异相结可见光光催化及光催化机理研究	陈永娟	10 万元
3	2015FD002	科技厅	青年项目	基于多功能磁性纳米探针的肿瘤标志物电化学免疫传感器的构建及其应用	周川华	6 万元

2015年教育厅基金获准项目一览表

序号	项目编号	负责人	项目名称	获准金额	起止年限
1		陈永娟	贵金属负载 MOFs 基光催化剂的制备及光解水产氢性能的研究	1 万元	2015—2018
2		王光科	水溶性荧光素类重金属离子荧光探针研究	1 万元	2015—2016
3		杨雪琼	一株昆明盐矿沉积物放线菌中活性新颖化合物的发现	1 万元	2015—2017

三、队伍建设和人才培养

1、2015年引进中科院“百人计划”1人，“优青”1人，引进中青年骨干2人，选留优秀博士3人。

2、王家强教授领衔的“水污染光催化治理技术创新团队”入选省创新团队。

3、郭洪、金毅老师入选 2015 年省中青年学术技术带头人后备人才。

4、羊晓东、郭洪、严胜骄、周莹被遴选为云南大学“青年英才培育计划”培养对象。

5、严胜骄获 2015 年云南大学伍达观教育基金优秀教师奖（优秀奖）。

6、退休教师刘复初教授获云南大学 2015 年度“红云园丁奖”教育功勋奖。

7、汪云松老师获优秀教师奖。

8、2015 年，招收硕士研究生 96 人（其中：全日制学术型硕士研究生 87 名；全日制专业学位硕士研究生 4 名；在职专业学位硕士研究生 5 名）；博士研究生 16 人（其中：无机化学专业 1 名；分析化学专业 2 名；有机化学专业 9 名；物理化学专业 3 名；与中国科学院昆明植物研究所联合培养植物学专业 1 名）。

9、2015 年，化学博士点 16 名博士研究生顺利通过答辩（其中有机化学专业 8 名，分析化学 3 名，物理化学 1 名，与中国科学院昆明植物研究所联合培养植物学专业 4 名）；73 名硕士研究生的毕业论文通过评审并顺利答辩。

10、2015 年获云南省优秀博士学位论文 1 篇，云南省优秀硕士学位论文 1 篇。

11、7 名在读博士研究生被推荐参加 2015 年度云南省博士研究生学术新人奖的评选。

12、学院新增 5 名博士生导师，9 名博士生导师顺利通过 2015 年我校在岗博士生导师指导教师资格认定。

四、项目研究进展

(1) 生物活性天然产物的全合成研究

本年度在鸦片类生物碱的全合成方面取得了较大进展,分别完成了用于临床的镇痛药物吗啡(morphine)形式合成和镇咳药物可待因(codeine)的全合成工作。吗啡因其骨架具有刚性的五环结构和连续5个手性中心(含一个芳基季碳中心),一直是当代合成化学家最感兴趣的分子之一。截至目前,全球有不下30篇的文献报道了啡啡、可待因及其类似的全合成或形式合成。

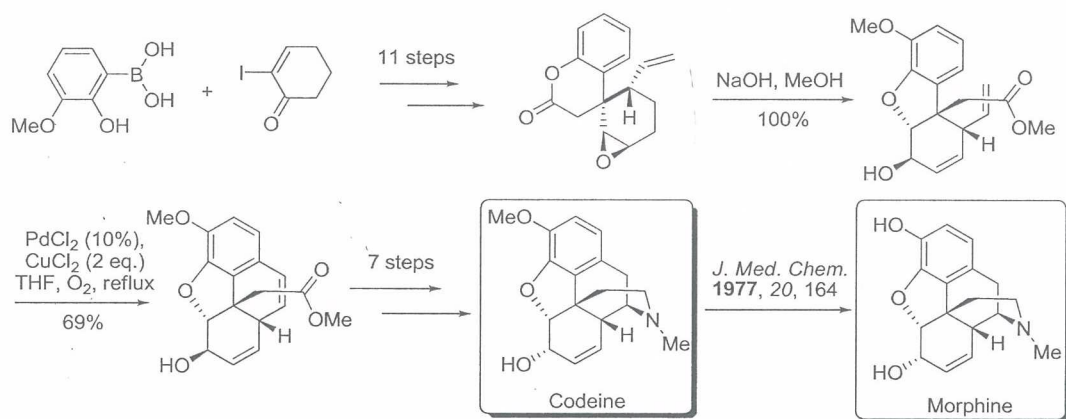


图 1.1 Morphine 的形式合成和 codeine 的全合成工作

我们发展了一种新的串联环化策略来合成吗啡骨架中的呋喃环,同时也发展了一种无导向基团的 C-H 活化来完成吗啡烷环的构建。基于以上两种新的合成策略,我们完成了吗啡(morphine)的形式合成和可待因(codeine)的全合成工作。

该工作已于 2015 年发表在国际核心刊物《Chemistry—A European Journal》上(Chem. Eur. J., 2015, 21, 16379–16382)。

(2) 不对称催化方法学

2.1 手性 Brønste 碱催化的 Mannich 反应制备手性丙炔胺

N-Boc-保护的亚胺在有机合成化学和药物化学中有着十分重要的用途，利用 *N*-Boc-保护的亚胺催化不对称合成含氮手性有机化合物是合成化学领域重要的研究方向之一。长期以来，该研究方向面临一大挑战：如何有效制备或产生不稳定的 *N*-Boc-保护的炔基亚胺。

围绕这一困扰有机合成化学家们的难题，重点实验室邵志会教授课题组开展了大量卓有成效的工作。基于协同催化策略，课题组巧妙地设计 *C*-炔基 *N*-Boc-*N,O*-缩醛为炔基亚胺前体，实现了首例手性有机碱催化的 *N*-Boc-保护的炔基亚胺的原位产生，高效、高选择性地合成了具有重要应用价值的手性丙炔胺及不饱和 β -氨基酸化合物。

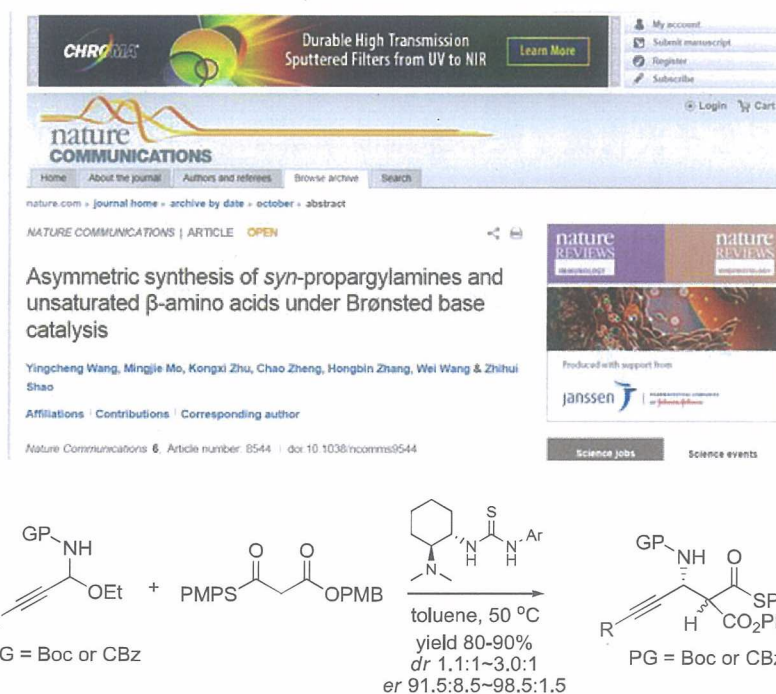


图 2.1 手性 Brønste 碱催化的 Mannich 反应制备手性丙炔胺

该成果于 2015 年发表于国际顶尖杂志自然杂志子刊《Nature·Communications》上 (*Nat. Commun.*, 2015, 6: 8544), 系我校化学学科首次在该刊上发表文章。

2.2 *N*-Boc 保护酮亚胺与单取代的单硫醇丙二酸酯的不对称 Mannich 反应

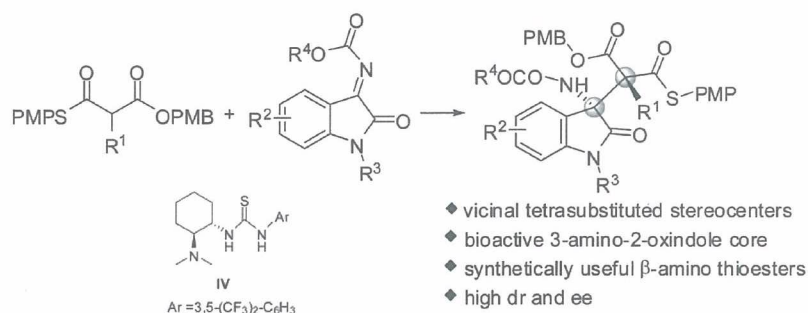


图 2.2 *N*-Boc 保护酮亚胺与单硫醇丙二酸酯的不对称 Mannich 反应

发展了一种有机小分子催化的高对映选择性和非对映选择性的 *N*-Boc 保护靛红酮亚胺与单取代的单硫醇丙二酸酯的不对称 Mannich 反应。该反应一次构筑了两个连续的季碳手性中心，其中包含一个芳基季碳，同时得到了一个 3-胺基的氧化吲哚药效团。

该工作已于 2015 年发表在国际核心刊物《The Journal of Organic Chemistry》上 (*J. Org. Chem.*, 2015, 80, 4950–4956)。

2.3 有机小分子催化的醛酮与硝基烯的 Michael 加成反应

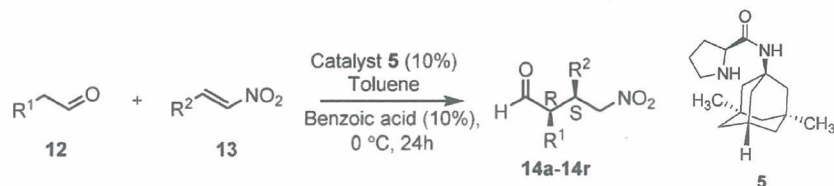


图 2.3 有机小分子催化的醛酮与硝基烯的 Michael 加成反应

发展了一种金刚烷基脯氨酸酰胺催化的醛酮与硝基烯的 Michael 加成反应, 该反应具有较好的底物适应性, 共计完成了 30 个底物的筛选, 部分底物的收率达到了 95%, ee 值达到了 99%。

该工作已于 2015 年发表在国际核心刊物《RSC Advances》上 (*RSC Adv.*, 2015, 5, 5863–5874)。

(3) C-H 活化方法学

3.1 吡嗪基醛肟醚直接芳基化

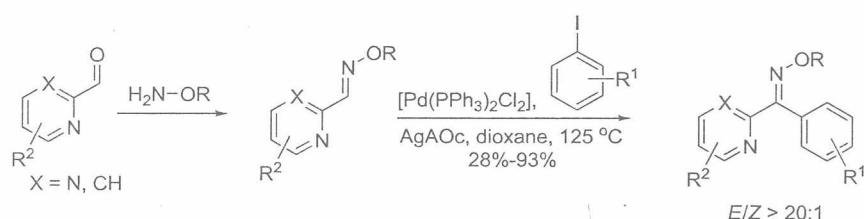


图 3.1 吡嗪基醛肟醚直接芳基化

吡嗪基酮肟醚结构单元是很好的药效团, 许多临床药物中均含有吡嗪基酮肟醚结构单元, 其活性与肟的构型有很大关系, 一般起关键作用的是 *E* 构型肟。然而传统的制备过程很难控制肟的构型, 因此我们设计并发展了一种钯催化的吡嗪基醛肟醚直接芳基化生成吡嗪基酮肟醚的新方法。该方法具有较好的普适性 (收率: 28%-93%) 和立体选择性 ($E/Z > 20:1$)。该工作已发表在国际核心刊物《Chemistry—A European Journal》上 (*Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 12586–12591)。

3.2 惰性的 C(sp³)-H 键的分子间胺化

C-N 键广泛存在于药物和天然产物中, 传统的 C-N 键的构筑方法均需要提前活化碳原子, 再与胺类化合物或酰胺类化合物反应。为此, 我们发展了一种二价钯催化惰性的 C(sp³)-H 键的分子间的直接胺

化反应。该反应是第一例使用二价钯催化的惰性的 $C(sp^3)$ -H 键的分子间直接胺化反应。该反应具有非常好的底物适应性、官能团兼容性以及化学区域选择性。目前，该工作已发表在国际核心刊物《Chemistry—A European Journal》上 (*Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 15491–15495)。

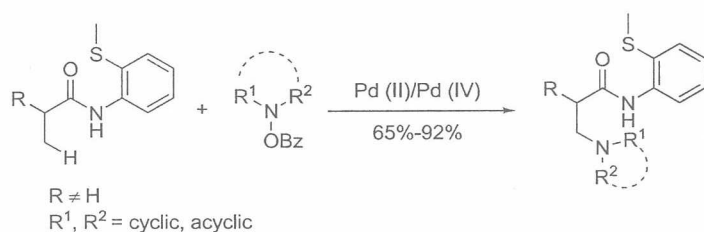


图 3.2 惰性的 $C(sp^3)$ -H 键的分子间胺化

3.3 钯催化的 Cs_2CO_3 促进的惰性 $C(sp^3)$ -H 键的直接芳基（乙酰氧基）化

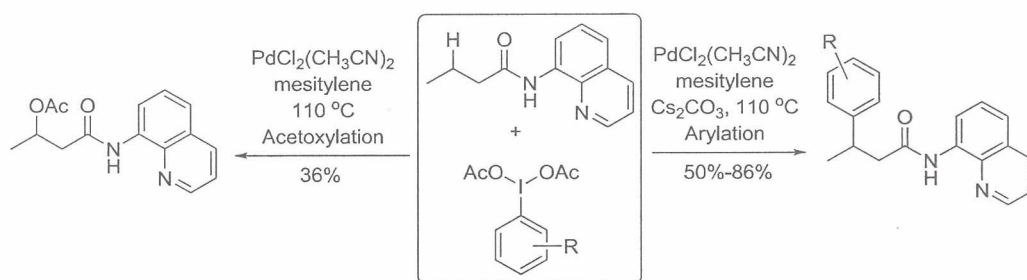


图 3.3 钯催化的 Cs_2CO_3 促进的惰性 $C(sp^3)$ -H 键的直接芳基（乙酰氧基）化

利用惰性的 $C(sp^3)$ -H 键来直接发生反应往往会缩短合成的路线，在前人在 $C(sp^3)$ -H 键的直接芳基化过程中往往加入大量的银盐，合成的成品往往较高。为此，我们设计并发展了一种钯催化的 Cs_2CO_3 促进的惰性 $C(sp^3)$ -H 键的直接芳基化反应，该反应具有较好的底物适用性、官能团兼容性以及化学区域选择性。有趣的是，在反应体系

中不加入 Cs_2CO_3 即得到乙酰氧基化的产物。该工作已发表在国际主流核心刊物《The Journal of Organic Chemistry》上 (*J. Org. Chem.*, 2015, 80, 3176–3186)。

(4) 类天然产物的设计、合成及生物活性构效关系研究

4.1 *N*-取代咪唑—咪唑盐化合物的设计合成、抗肿瘤活性及构效关系研究

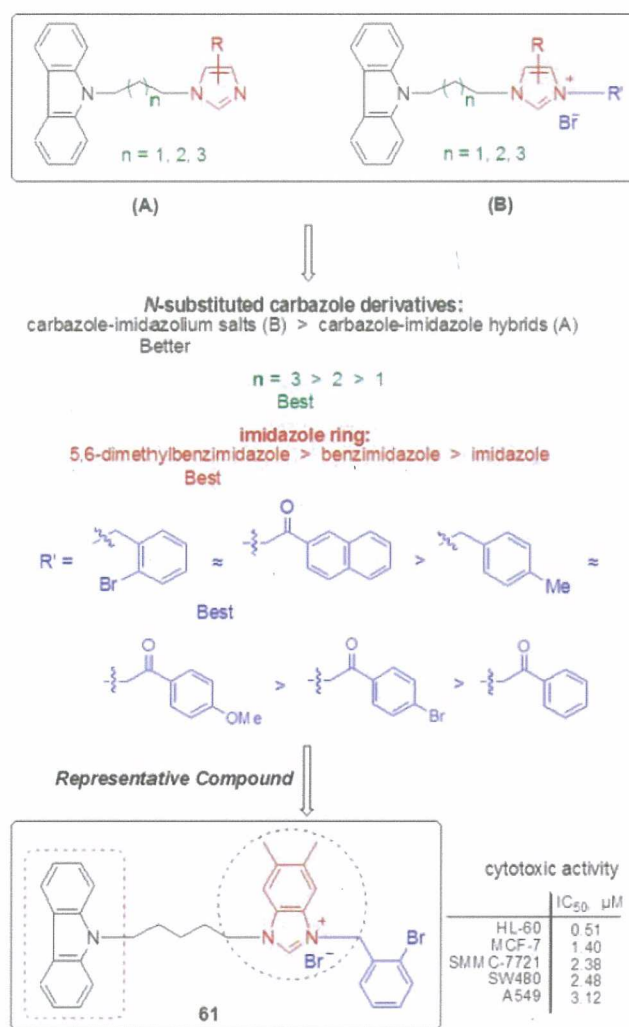


图 4.1.1 *N*-取代咪唑—咪唑盐化合物构效关系研究

从商品化试剂呋唑出发，经过 *N*-溴代、与咪唑偶联、成盐三步反应，简单快速地合成了 47 个结构新颖的 *N*-取代呋唑—咪唑盐化合物。

通过 MTT 法，对所合成的 *N*-取代呋唑—咪唑盐化合物，进行了 5 种肿瘤细胞株的细胞毒活性筛选，5 个肿瘤细胞株分别为：白血病 (HL-60)、肝癌 (SMMC-7721)、肺癌 (A-549)、乳腺癌 (MCF-7) 和结肠癌 (SW480) 等细胞株的体外细胞毒性，顺铂 (DDP) 作为阳性参照物。其中化合物 **61** 具有最强的细胞毒活性，其对 5 种肿瘤细胞株的细胞毒活性与商品化的抗肿瘤药物顺铂 (DDP) 相当。同时，对该类化合物的构效关系进行了归纳总结。化合物 **61** 具有显著诱导肝癌 SMMC-7721 细胞在细胞周期 G2/M 期阻滞和凋亡的作用。

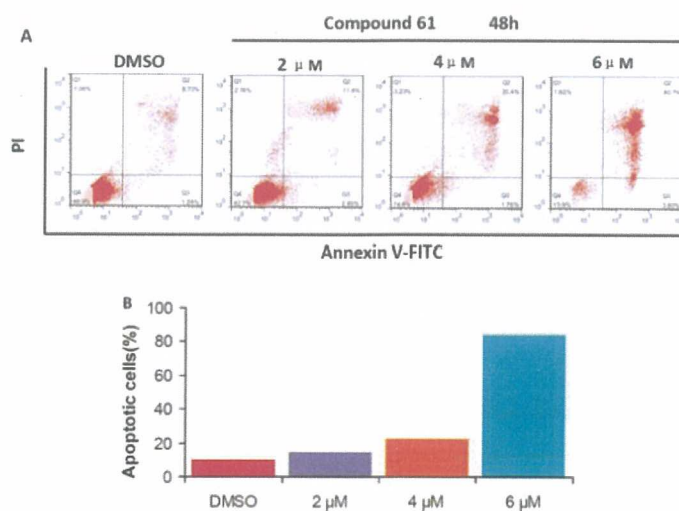


图 4.1.2 化合物 61 显著诱导细胞凋亡结果

该部分研究工作已于 2015 年 8 月发表于 Nature 出版集团刊物《Scientific Reports》上 (*Sci. Rep.*, 2015, 5, 13101)。

4.2 2-取代吲哚啉—咪唑盐化合物的设计合成、抗肿瘤活性及构效关系研究

从商品化试剂 2-取代吲哚啉出发, 经过酰化、与咪唑偶联、成盐三步反应, 简单快速地合成了 29 个结构新颖的 2-取代吲哚啉—咪唑盐化合物。通过 MTT 法, 对所合成的 2-取代吲哚啉—咪唑盐化合物, 进行了 5 种肿瘤细胞株的细胞毒活性筛选, 5 个肿瘤细胞株分别为: 白血病 (HL-60)、肝癌 (SMMC-7721)、肺癌 (A-549)、乳腺癌 (MCF-7) 和结肠癌 (SW480) 等细胞株的体外细胞毒性, 顺铂 (DDP) 作为阳性参照物。其中化合物 **25** 具有最强的细胞毒活性, 其对 5 种肿瘤细胞株的细胞毒活性与商品化的抗肿瘤药物顺铂 (DDP) 相当。同时, 对该类化合物的构效关系进行了归纳总结。我们发现化合物 **25** 具有显著诱导肝癌 SMMC-7721 细胞在细胞周期 G2/M 期阻滞和凋亡的作用。

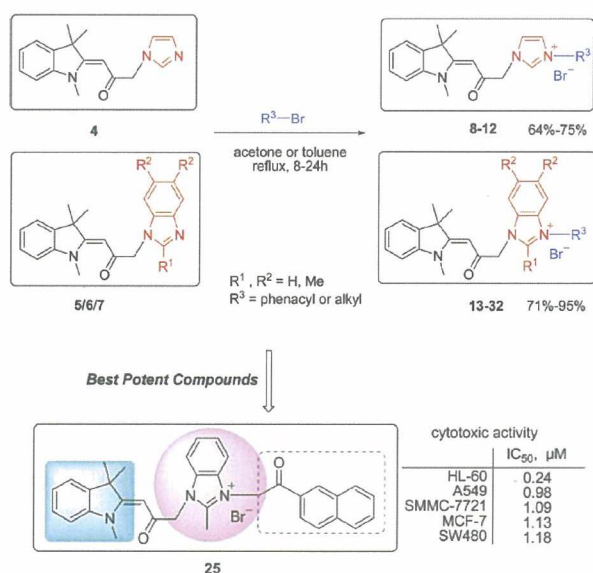


图 4.2 2-取代吲哚啉—咪唑盐化合物的设计合成及抗肿瘤活性

该部分研究工作已于 2015 年发表于英国皇家化学会核心刊物《Organic & Biomolecular Chemistry》上 (*Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 1550–1557)。

4.3 3-取代茚—咪唑盐化合物的设计合成、抗肿瘤活性及构效关系研究

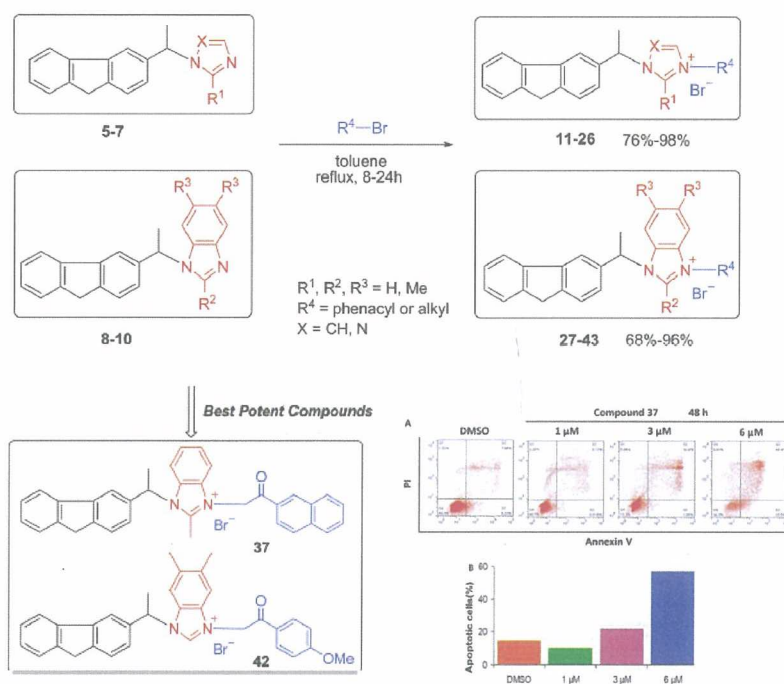


图 4.3 3-取代茚—咪唑盐化合物的合成、抗肿瘤活性及构效关系研究

以商品化的试剂茚为原料，经乙酰化、还原、甲磺酸化反应、与咪唑偶联、成盐 5 步反应，简单快速地合成了 39 个结构新颖的 3-取代茚—咪唑盐化合物。通过 MTT 法，对所合成的 3-取代茚—咪唑盐化合物，进行了 5 种肿瘤细胞株的细胞毒活性筛选，顺铂 (DDP) 作为阳性参照物。其中化合物 37 和 42 具有最强的细胞毒活性，其对 5 种肿瘤细胞株的细胞毒活性与商品化的抗肿瘤药物顺铂 (DDP) 相当。同时，对该类化合物的构效关系进行了归纳总结。研究表明化合物

37 具有显著诱导肝癌 SMMC-7721 细胞在细胞周期 G2/M 期阻滞和凋亡的作用。

该部分研究工作已于 2015 年发表于英国皇家化学会核心刊物《RSC Advances》上 (*RSC Adv.*, 2015, 2015, 5, 63936)。

4.4 多卤代吡啶酮的合成及其抗肿瘤活性研究

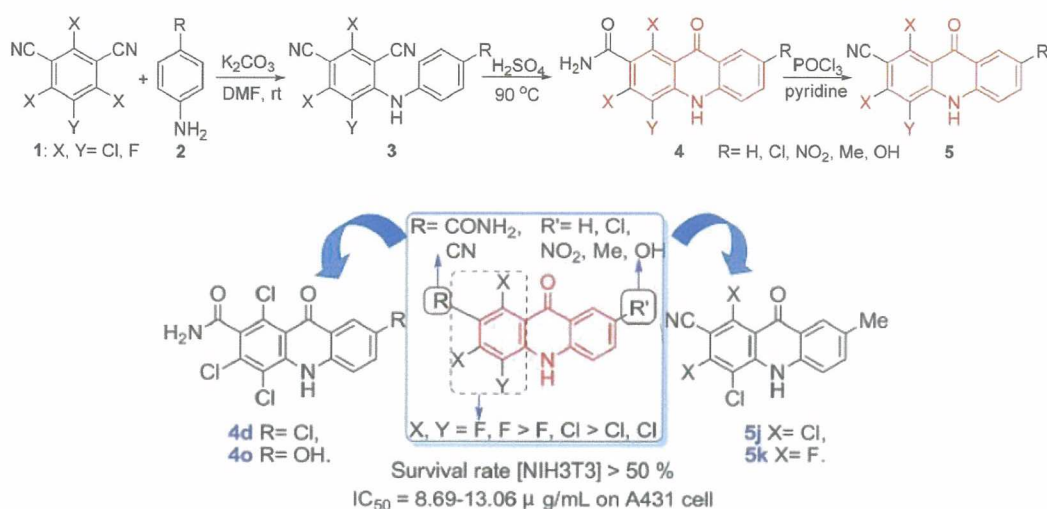


图 4.4 多卤代吡啶酮的合成及其抗肿瘤活性研究

从多卤代苯二甲腈与取代苯胺经 3 步反应制得了结构新颖的多卤代吡啶酮 27 个，对所合成的多卤代吡啶酮化合物，进行了 7 种肿瘤细胞株的细胞毒活性筛选，顺铂 (DDP) 作为阳性参照物。结果发现化合物 4d、4o、5j 以及 5k 的活性较好。

该部分研究工作已于 2015 年发表于英国皇家化学会刊物《RSC Advances》上 (*RSC Adv.*, 2015, 5, 17444-17450)。

4.5 多卤代 7a-羟基-[1,2-a]吡啶-5-酮的“一锅法”合成

建立了以杂环烯酮缩胺和多卤代的醌为原料，丙酮为溶剂，室温下，在无催化剂的条件下，一步合成多卤代 7a-羟基-[1,2-a]吡啶-5-

酮的方法。该方法具有操作简单、简捷高效、产率高等特点，共计完成了 25 个结构新颖的 7a-羟基-[1,2-a]吡啶-5-酮的合成。

该部分研究工作已于 2015 年发表于国际主流刊物《Tetrahedron》上 (*Tetrahedron*, 2015, 71, 4084-4089)。

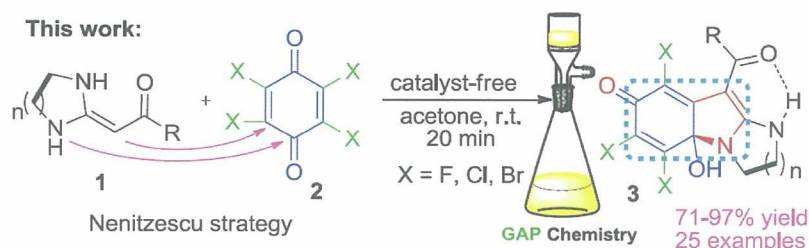


图 4.5 多卤代 7a-羟基-[1,2-a]吡啶-5-酮的“一锅法”合成

4.6 氟代的双环吡啶类化合物的合成

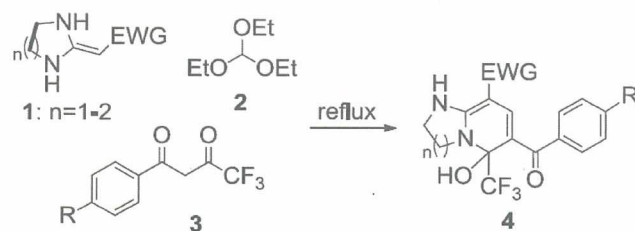


图 4.6 氟代的双环吡啶类化合物的合成

建立了一种杂化环烯酮缩胺、原甲酸三乙酯和含氟的亚甲基化合物三组分高效的“一锅法”制备氟代的双环吡啶类化合物。该方法普适性好，操作简便，且不需要溶剂和催化剂。基于该方法共计合成得到新颖结构的氟代的双环吡啶类化合物 22 个。

该部分研究工作已于 2015 年发表于国际主流刊物《Tetrahedron》上 (*Tetrahedron*, 2015, 71, 2363-2368)。

(5) 天然产物化学研究

5.1 小百部与尖孢镰刀菌固相发酵制备紫茎牛膝甾酮

近年来的研究表明紫茎牛膝甾酮具有治疗糖尿病等多种生物活性，然而其在天然产物的含量较低，无法获得足够的紫茎牛膝甾酮用于进一步的生理活性研究。针对这一困窘，我们发展了一种用富含20-羟基-蜕皮激素的滇产小百部与尖孢镰刀菌固相发酵的方法来制备紫茎牛膝甾酮的方法，该方法证实了C₂₇-甾体可以在尖孢镰刀菌的作用下成功降解为C₁₉-甾体。该方法使提供大量紫茎牛膝甾酮来进行生物活性研究成为可能。

该部分研究工作已于2015年发表于美国化学会农林类顶尖刊物《Journal of Agricultural and Food Chemistry》上 (*J. Agric. Food Chem.*, 2015, 63, 6596-6602)。

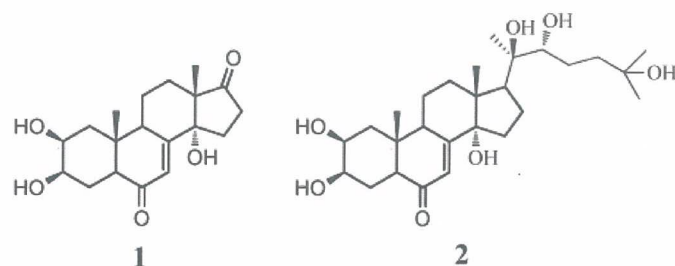


图 5.1 紫茎牛膝甾酮 (1) 与 20-羟基-蜕皮激素 (2) 结构

5.2 食用花卉川梨花的化学成分及其抗氧化研究

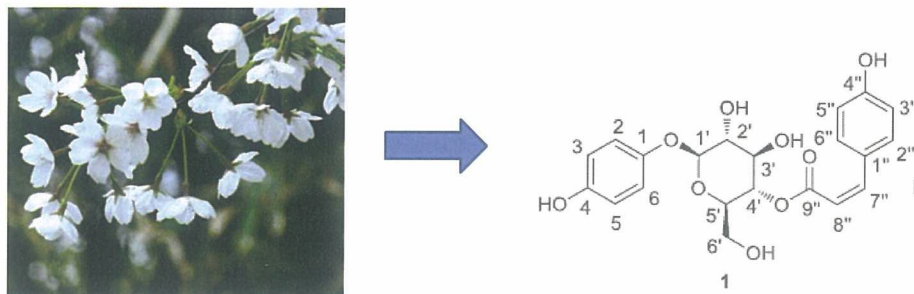


图 5.2 食用花卉川梨花及其中分离得到的新化合物 1

云南人民自古就有食用花卉的传统，川梨花是云南人民广为食用的花卉之一，也是传统的中药材。我们云南昆明产的川梨花的化学成分进行了详细的研究，最终我们从川梨花中分离得到 28 个酚类化合物，其中化物 1 为新化合物。同时，我们对每个酚类化合物的抗氧化活性进行了研究。

该部分研究工作已于 2015 年发表于食品科学权威刊物《Journal of Functional Foods》上 (*J. Funct. Foods*, 2015, 17, 371–379)。

5.3 韭菜根的化学成分研究

韭菜是大都数中国人都喜爱一种食材，我们从韭菜的根部分离得到 3 结构新颖的甾体皂甙，分别命名为 tuberosines A–C (1-3) 以及其它 3 个已知的甾体皂甙。

该部分研究工作已于 2015 年发表于植物化学权威刊物《Steroids》上 (*Steroids*, 2015, 100, 1–4)。

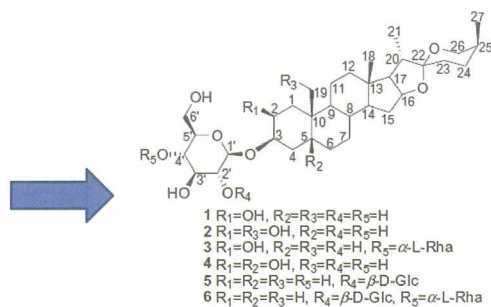


图 5.3 韭菜及分离得到的 6 个甾体皂甙 (1-6)

5.4 黄草乌的化学成分研究

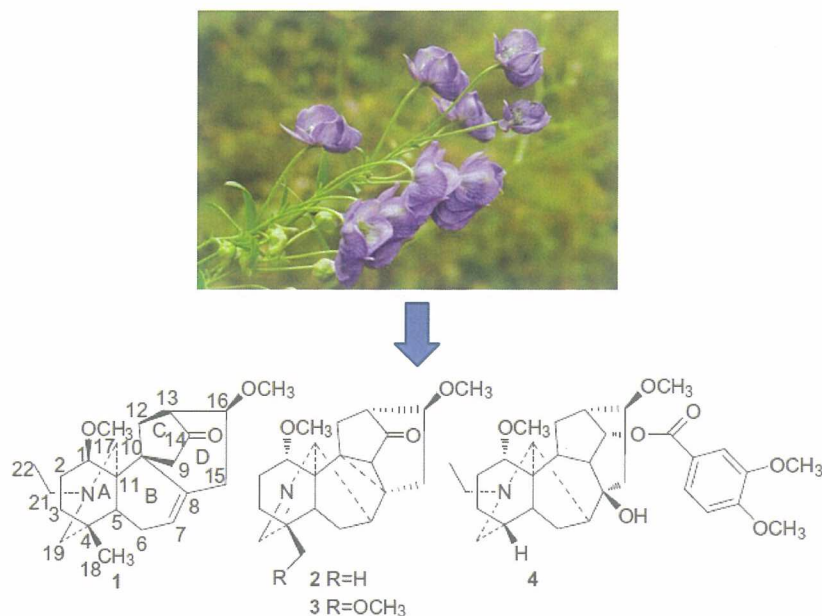


图 5.4 黄草乌及其中分离得到的 4 个新二萜生物碱

草乌是一味传统的中药，可以治疗风湿疼痛等疾病。我们从黄草乌的块根中分离得到 4 个结构新颖的二萜生物碱以及 15 个已知的生物碱。

该部分研究工作已于 2015 年发表于植物化学权威刊物《Phytochemistry》上 (*Phytochemistry*, 2015, 116, 314–319)。

5.5 地不容块根的化学成分研究

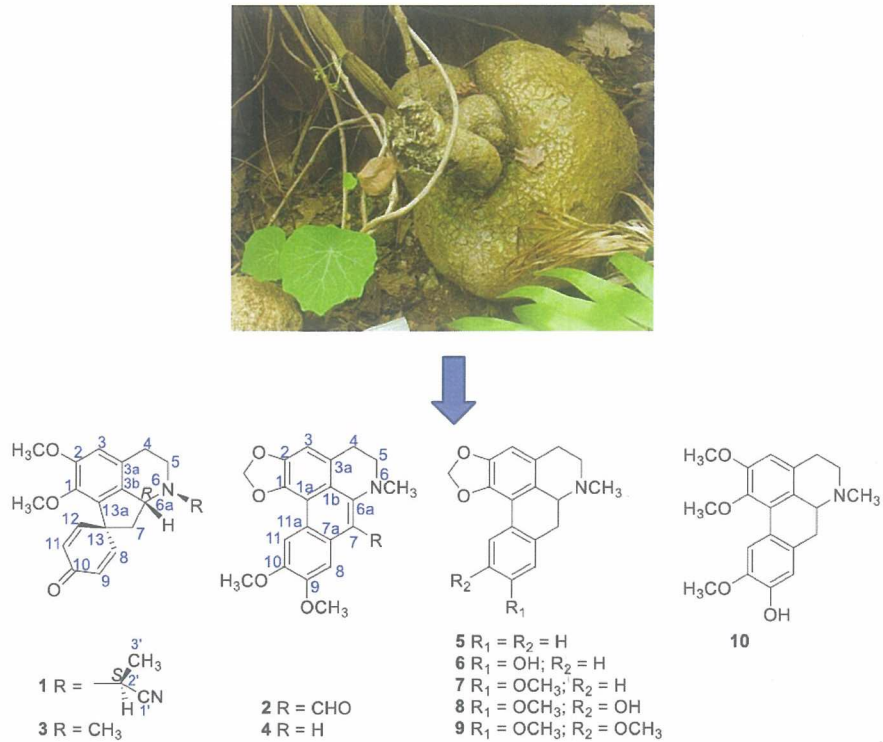


图 5.5 地不容块根及其中分离得到的原阿朴啡类或阿朴啡类生物碱

地不容，别名山乌龟，为多年生草质落叶藤本植物，主要分布在云南和四川，当地人一般用来治疗发热和镇静。我们从地不容块根中分离得到结构新颖的非常规的原阿朴啡类生物碱，将其命名为 epigasine A，同时我们还分离得到了结构新颖的阿朴啡类生物碱 epigasine B，以及其它 8 个已知的原阿朴啡类或阿朴啡类生物碱。

该部分研究工作已于 2015 年发表于植物学权威刊物《Fitoterapia》上 (*Fitoterapia*, 2015, 104, 102–107)。

五、合作交流与学术活动:

2015年我院参加国际、国内学术会议的教师和学生达40余人次;其中多人参加环境科学与技术国际会议、第二届国际能源及电化学会议、中国化学会第九届全国有机化学学术会议、中国化学会全国第十二届有机合成化学学术研讨会、太平洋化学会议等学术会议,部分教师作主旨或邀请报告。2015年学院组织举办国内外学者来校学术交流活动,部分国内外知名专家到学院讲学、做专题报告、做课题组交流28次。学院还积极与云南白药研究院、昆药集团研究院、云南中烟技术中心、云南解化清洁能源集团、云南省环境科学研究院、昆钢净水等建立了良好的合作交流关系并进行了互访交流。

附件1: 张生勇院士莅临自然资源药物化学教育部重点实验室指导工作



2015年8月29日,中国工程院院士、第四军医大学张生勇教授和中国工程院左家和处长莅临自然资源药物化学教育部重点实验室指

导工作，并与重点实验室师生进行座谈。重点实验室主任、院长张洪彬教授、副院长林军教授、邵志会教授、陈静波研究员、秦俊教授、何严萍教授、严胜骄教授、赵静峰副教授和重点实验室的研究生参加了座谈会。



座谈会上，重点实验室主任张洪彬教授从学科历史、仪器设备、师资力量、团队建设、人才培养和科学研究等方面向张生勇院士进行了汇报。张生勇院士对重点实验室近年来取得的成绩给予了充分的肯定，特别是在天然产物的全合成、手型不对称催化、高生理活性的杂环化合物的设计和合成等工作给予了高度评价。同时张生勇院士希望我们在今后的工作中应该注重科研成果的转化。

期间，邵志会教授就其科研小组近年来在有机小分子的不对称催化的方法学研究及其在复杂天然产物全合成中的应用向张生勇院士进行了简短的汇报。张生勇院士对邵志会教授的工作给予了高度评

价,并就此引出的当前国际上方法学在复杂天然产物全合成中的应用面临的挑战和局限性问题与师生展开了讨论。



座谈会后,张生勇院士在张洪彬院长和林军副院长的陪同下,参观了重点实验。张生勇院士对实验室的结构布局和设计给予了充分肯定,也对实验室今后的建设提出了许多合理的建议。

附件 2: 2015 年举办学术报告一览表

序号	报告人	报告题目	报告时间	备注
1	陈茂	新型有机合成催化方法与连续流动合成技术 Novel Catalysis and Continuous-flow Technology in Organic Synthesis	2015-6-16	美国麻省理工学院博士后研究员
2	肖伟烈	天然产物结构多样性及药物开发应用潜力之浅谈	2015-6-6	中国科学院昆明植物研究所研究员, 博士研究生导师, 国家自然科学基金委优秀青年基金获得者, 云南省科学技术带头人。
3	夏成峰	结构导向的天然产物全合成	2015-6-6	中国科学院昆明植物研究所工作, 任研究员, 博士生导师, 课题组长。2009 年入选中国科学院“百人计划”, 2010 通过中国科学院择优支持。2010 年入选云南省“高端科技人才引进计划”, 2011 年入选云南省首批“百名海外高层次人才引进计划”。
4	Hongbin g Huang, Ph.D.	Rational Drug Design and Lead Optimization	2015-8-9	Amgen Inc., Cambridge, Massachusetts
5	肖文精	杂环合成中的串联反应策略	2015-8-11	华中师范大学化学学院院长, 博士生导师、桂子学者特聘教授
6	孙建伟	有机催化的新反应探索	2015-8-24	香港科技大学, 教授
7	Professor P. Andrew Evans	New Vistas in the Asymmetric Construction of C-N and C-C Bonds	2015-9-18	Queen's University: Professor and Alfred Bader Chair of Organic Chemistry
8	胡文浩	基于活泼中间体捕捉的新型多组分反应研究	2015-9-18	华东师范大学化学与分子工程学院教授, 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心主任。
9	Ratchanonk Pingaew	Synthesis and biological activities of 1,2,3-triazole-based compounds	2015-10-9	Srinakharinwirot University, Thailand, 教授
10	宋世平	基于纳米生物界面的生物分析策略	2015-11-18	中国科学院上海应用物理研究所, 研究员
11	张益	Self-assembly of Amyloid-like Peptides at Solid/Water Interfaces	2015-11-18	中国科学院上海应用物理研究所, 研究员

六、本年度发表论文

1. Yingcheng Wang, Mingjie Mo, Kongxi Zhu, Chao Zheng, Hongbin Zhang, Wei Wang, Zhihui Shao*, Asymmetric synthesis of syn-propargylamines and unsaturated β -amino acids under Brønsted base catalysis, *Nat. Commun.*, **2015**, 6: 8544.
2. Qilin Li and Hongbin Zhang*, Total Synthesis of Codeine, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 16379-16382.
3. Xianfu Shen, Yongyun Zhou, Yongkai Xi, Jingfeng Zhao, Hongbin Zhang*, Copper catalyzed sequential arylation-oxidative dimerization of o-haloanilides: synthesis of dimeric HPI alkaloids, *Chem. Commun.*, 2015, 51: 14873-14876.
4. Lan-Xiang Liu, Xue-Quan Wang, Bei Zhou, Li-Juan Yang, Yan Li*, Hong-Bin Zhang*, Xiao-Dong Yang*, Synthesis and antitumor activity of novel N-substituted carbazole imidazolium salt derivatives, *Sci. Rep.*, **2015**, 5, 13101.
5. Quan Gou, Gang Liu, Zi-Ning Liu, and Jun Qin*, Pd^{II}-Catalyzed Intermolecular Amination of Unactivated C(sp³)-H Bonds, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 15491–15495.
6. Quan Gou, Bin Deng, and Jun Qin*, Palladium-Catalyzed Arylation of (Di)azinyl Aldoxime Ethers by Aryl Iodides: Stereoselective Synthesis of Unsymmetrical (E)-(Di)azinylaryl Ketoxime Ethers, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 12586–12591.
7. Quan Gou, Zhao-Fu Zhang, Zhi-Cheng Liu, and Jun Qin*, Palladium-Catalyzed Cs₂CO₃-Promoted Arylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds by (Diacetoxyiodo)arenes: Shifting the Reactivity of (Diacetoxyiodo)arenes from Acetoxylation to Arylation, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 3176–3186.
8. Teng Liu, Weiwei Liu, Xiaonian Li, Fangzhi Peng, and Zhihui Shao*, Catalytic Asymmetric Construction of Vicinal Tetrasubstituted Stereocenters by the Mannich Reaction of Linear α - Substituted Monothiomalonates with Isatin N- Boc Ketimines, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 4950–4956.
9. Xiao-Liang Xu, Chun-Lei Yu, Wen Chen, Ying-Chao Li, Li-Juan Yang, Yan Li, Hong-Bin Zhang* and Xiao-Dong Yang*, Synthesis and antitumor activity of novel 2-substituted indoline imidazolium salt derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 1550–1557.

10. Jin-Mei Liu, Min Wang, Yun-Jing Zhou, Ju-Ming Yan, Li-Juan Yang*, Yan Li*, Hong-Bin Zhang, Xiao-Dong Yang*, Novel 3-substituted fluorine imidazolium/triazolium salt derivatives: synthesis and antitumor activity, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 63936-63944.

11. Chao Huang, Sheng-Jiao Yan,* Xiang-Hui Zeng, Bo Sun, Min-Bo Lan*, and Jun Lin*, Synthesis and evaluation of the antitumor activity of polyhalo acridone derivatives, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 17444-17450.

12. Yongchao Wang, Dong Li, Jun Lin* and Kun Wei*, Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of Aldehydes and Ketones to Nitroalkenes Catalyzed by Adamantoyl L-Prolinamide, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 5863-5874.

13. Fu-Chao Yu, Xiao-Pan Hao, Xin-Rong Lin, Sheng-Jiao Yan*, Jun Lin*, Synthesis of fused polyhalogeno-7a-hydroxy-[1,2-a]indol-5-one derivatives, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 4084-4089.

14. Fu-Chao Yu, Xiao-Pan Hao, Rong Huang, Sheng-Jiao Yan, Jun Lin*, Synthesis of 2-nitroso heterocyclic ketene amins with (E)-1-nitro-4-(2-nitrovinyl)-benzene as the nitrosating agent, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2306-2312.

15. Dan-Dan Zhu, Xue-Bing Chen, Rong Huang, Sheng-Jiao Yan, Jun Lin*, Three-component solvent-free synthesis of fluorine substituted bicyclic pyridines, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2363-2368.

16. Xi, Liang; Wu, Di; Zhu, Hong-You; Zhang, Cong-Hai; Jin, Yi*; Jun Lin*, Improved and Large-Scale Synthesis of N-methyl-D-aspartic Acid, *Curr. Org. Synth.*, **2015**, 12, 197-201.

17. Jian-qiang Zhang, Kun-ming Jiang, Kun An, Si-Hao Ren, Xiao-guang Xie,* Yi Jin* and Jun Lin*, Novel Water-soluble Fisetin/Cyclodextrins Inclusion Complexes: Preparation, Characterization, Molecular Docking and Bioavailability, *Carbohydr. Res.*, **2015**, 418, 20-28.

18. Jian-Qiang Zhang, Di Wu, Kun-Ming Jiang, Da Zhang, Xi Zheng, Chun-Ping Wan, Hong-You Zhu, Xiao-Guang Xie, Yi Jin*, Jun Lin*, Preparation, spectroscopy and molecular modelling studies of the inclusion complex of cordycepin with cyclodextrins, *Carbohydr. Res.*, **2015**, 406, 55-64.

19. Kun-Ming Jiang, Xiao-Li Dai, Ke Li, Di Wu, Ji-Hong Zhang, Yi Jin* and Jun Lin*, Synthesis and In-Vitro Cytotoxicity of (E)-N-2,3-Triarylacrylamide Derivatives as Analogs of Combretastatin A-4, *Med. Chem.*, **2015**, 11, 453-461.

20. Hongfei Gao, Huifang Cheng, Zonghan Yang, Marko Prehm, Xiaohong Cheng* and Carsten Tschierske, Synthesis and self-assembly of 5,5'-bis(phenylethynyl)-2,20-bithiophene-based bolapolyphiles in triangular and square LC honeycombs, *J. Mater. Chem. C*, **2015**, 3, 1301–1308.

21. Xiaoping Tan, Ruilin Zhang, Chunxiang Guo, Xiaohong Cheng*, Hongfei Gao, Feng Liu, Johanna R. Bruckner, Frank Giesselmann*, Marko Prehme and Carsten Tschierske, Amphotropic azobenzene derivatives with oligooxyethylene and glycerol based polar groups, *J. Mater. Chem. C*, **2015**, 3, 11202–11211.

22. Hongfei Gao, Huifang Cheng, Qijing Liu, Yulong Xiao, Marko Prehm, Xiaohong Cheng* and Carsten Tschierske, Tolane-based bent bolaamphiphiles forming liquid crystalline hexagonal honeycombs with trigonal symmetry, *New J. Chem.*, **2015**, 39, 2060–2066.

23. Shou-Bing Yi, Hong-Fei Gao, Quan Li, Ya-Fei Ye, Na Wu, Xiao-Hong Cheng*, Synthesis and self-assembly behavior of 2,5-diphenylethynyl thiophene based bolaamphiphiles, *Chinese Chemical Letters*, 2015, 26, 872–876.

24. Ying Li, Le Cai, Jian-Wei Dong, Yun Xing, Wei-He Duan, Hao Zhou, and Zhong-Tao Ding*, Innovative Approach to the Accumulation of Rubrosterone by Fermentation of *Asparagus filicinus* with *Fusarium oxysporum*, *J. Agric. Food Chem.*, **2015**, 63, 6596–6602.

25. Jianmin He, Tianpeng Yin, Yang Chen, Le Cai, Zhigang Tai, Zhenjie Li, Chuanshui Liu, Yarong Wang, Zhongtao Ding*, Phenolic compounds and antioxidant activities of edible flowers of *Pyrus pashia*, *J. Funct. Foods*, **2015**, 17, 371–379.

26. Yun-Shan Fang, Le Cai, Ying Li, Jia-Peng Wang, Huai Xiao, Zhong-Tao Ding*, Spirostanol steroids from the roots of *Allium tuberosum*, *Steroids*, **2015**, 100, 1–4.

27. Tian-Peng Yin, Le Cai, Hai-Xian Fang, Yun-Shan Fang, Zhen-Jie Li, Zhong-Tao Ding*, Diterpenoid alkaloids from *Aconitum vilmorinianum*, *Phytochemistry*, **2015**, 116, 314–319.

28. Zhen-Jie Li, Le Cai, Rui-Feng Mei, Jian-Wei Dong, Shu-Quan Li, Xue-Qiong Yang, Hao Zhou, Tian-Peng Yin, Zhong-Tao Ding*, A highly efficient transformation of cis- to trans-cinnamic acid derivatives by iodine, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 7197–7200.

29. Zhen-Jie Li, Le Cai, Rui-Feng Mei, Jian-Wei Dong, Shu-Quan Li, Xue-Qiong Yang, Hao Zhou, Tian-Peng Yin, Zhong-Tao Ding*, Proaporphine and

aporphine alkaloids with acetylcholinesterase inhibitory activity from *Stephania epigaea*, *Fitoterapia*, **2015**, 104, 102–107.

30. Zhen-Jie Li, Chun-Ping Wan, Le Cai, Shu-Quan Li, Xi Zheng, Yan Qi, Jian-Wei Dong, Tian-Peng Yin, Zhi-Xian Zhou, Ning-Hua Tan, Zhong-Tao Ding*, Terpenoids with cytotoxic activity from the branches and leaves of *Pyrus pashia*, *Phytochem. Lett.*, **2015**, 13, 246–251.

31. Le Cai, Hai-xian Fang, Tian-peng Yin, Jing Yu, Zhen-jie Li, Jian-wei Dong, Zhong-tao Ding*, *Phytochem. Lett.*, **2015**, 14, 106–110.

32. Yabin Yang, Fangfang Yang, Lixing Zhao, Rongting Duang, Guangyi Chen, Xiaozhan Li, Qiling Li, Shaohuan Qin and Zhongtao Ding*, A new polyoxygenated farnesylcyclohexenone from Fungus *Penicillium* sp., *Nat. Prod. Res.*, **2016**, 30, 65–68.

33. Jian-Wei Dong, Le Cai*, Yun Xing, Jing Yu and Zhong-Tao Ding, Re-evaluation of ABTS+ Assay for Total Antioxidant Capacity of Natural Products, *Nat. Prod. Commun.*, **2015**, 10, 2169-2172.

34. Tian-Peng Yin, Le Cai, Yang Chen, Ying Li, Ya-Rong Wang, Chuan-Shui Liu and Zhong-Tao Ding*, Tannins and Antioxidant Activities of the Walnut (*Juglans regia*) Pellicle, *Nat. Prod. Commun.*, **2015**, 10, 2141-2144.

35. Da Zhang, Jianqiang Zhang, Kunming Jiang, Ke Li, Yangwei Cong, Shaoping Pu, Yi Jin, Jun Lin*, Preparation, characterisation and antitumour activity of β -, γ - and HP- β -cyclodextrin inclusion complexes of oxaliplatin, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2016**, 152, 501–508.

36. Tian-Peng Yin, Le Cai, Ying Li, Yun-Shan Fang, Li Peng, Zhong-Tao Ding*, New Alkaloids from *Aconitum stapfianum*, *Nat. Prod. Bioprospect.*, **2015**, 5, 271–275.

37. 汪学全, 李艳, 羊晓东*, 张洪彬*, 氮杂 Brazilin-咪唑盐杂合物的设计、合成及细胞毒活性研究, *有机化学*, **2015**, 35, 1276-1285.

38. 汪学全, 刘卫, 段素月, 羊晓东*, 张洪彬*, 巴西木素类天然产物的合成研究进展, *有机化学*, **2015**, 35, 1585-1597.

七、本年度授权发明专利

1.王家强, 李爱梅, 张文军, 王义, 王福芝, 一种多级太阳光光催化处理垃圾渗滤液工艺, 中国发明专利, 专利号: ZL 201110343035.1, 授权日期: 2015年4月1日.

2.金毅, 林军, 施丽萍, 多卤代苯腈喹唑啉酮化合物及其制备方法和用途, 中国发明专利, 专利号: ZL 201310242148.1, 授权日期: 2015年10月14日.

八、附件材料：部分发表论文复印件

授权专利证书复印件