

第一作者

国科大杭高院师生团队芳香胺成果引关注

这群青年为何敢挑战化工百年难题

中青报·中青网记者 李 思

从分子结构到各种奇妙反应，微观的化学世界看似离日常生活十分遥远，却无时无刻不作用于人类生活的方方面面。

近期，国科大杭州高等研究院（以下简称“国科大杭高院”）化学与材料科学学院张夏衡团队的最新研究成果——“N-硝基胺介导的直接脱氮官能团化”被刊载于国际学术期刊《自然》(Nature)。后者对论文进行了点评和推荐：“一种用于有机合成的经典化学反应的新颖变体，避免了使用危险不稳定的化合物，这对化学界而言是一个巨大的优势。”

这篇论文从投稿到被接收仅用了不到50天的时间，4位审稿人一致通过；美国知名生物制药企业辉瑞公司的高级研发总监斯科特·巴格利称“这是真正的杰作”。

随着赞誉和关注涌来，论文“背后的故事”也迅速流传：“本科生加错试剂导致重大突破”“乱拳打死老师傅”“拿下Nature全靠命大”……还有人盛赞这项成果“可以在有机化学教科书单开一章”。

不善言辞的团队负责人张夏衡一回应对了这些热议话题，并坦言：“感谢大家的厚爱 and 肯定。其实，任何实验室规模的科学成果都需要经过长期的积累验证，我们还得继续努力。”

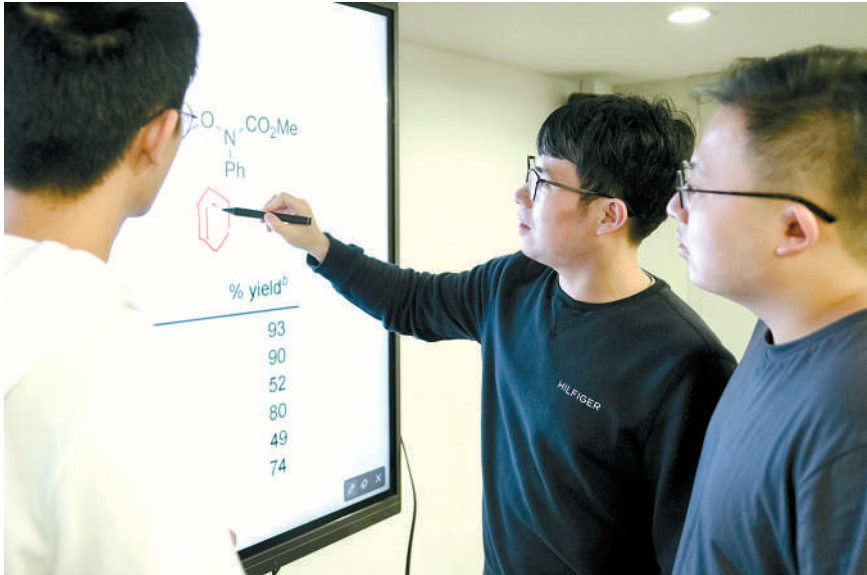
3个步骤一锅炖，破解化工领域百年应用难题

可能大部分人都没有听说过“芳香胺”，但它是自然界中广泛存在的一种分子结构特征，即一个氨基直接连在一个芳香环上。从感冒药、抗癌靶向药，到染发剂，再到杀虫剂、除草剂等农药，芳香胺是一块“百搭积木”，其衍生物构成了现代化学工业中的重要基石，且早已渗透到日常生活的方方面面。

张夏衡团队主要优化了一个有机合成路径，提出一种借助N-硝基胺实现直接脱氮官能团化的全新方法，能够高效地将惰性芳香族碳-氮键直接转化为多种重要化学键（包括碳-卤素键、碳-氧键及碳-氮键等），把芳香胺（Ar-NH2）到芳香卤化物（ArX）的过程变得更简单、更安全、成本更低。

在此之前，工业领域长期沿用的是一百多年前的“古法”——1858年格里斯发现的重氮化反应和1884年桑德迈尔发现的桑德迈尔反应。整个过程需要在冰水浴中小心翼翼地合成重氮盐，再加入氯化亚铜进行催化。

这一过程虽然有效，但重氮盐不稳定、



张夏衡与学生

国科大杭州高等研究院供图

具有爆炸危险性。“全世界的工厂每天都在用这个反应，但它存在易爆炸风险和重金属铜环境污染等问题。企业用这些传统方法进行生产，往往难以得到理想的收益。”研究团队表示。

有业内人士计算：根据工程文献的成本模型估算，一个用于处理公斤级重氮盐的专用设施，其安全相关的成本支出（防爆墙、远程操作系统、紧急淬火罐）可能是标准化化学合成厂的6-20倍。

“寻找更优合成技术，利用化学性质更稳定且广泛易得的芳香胺作为起始原料直接卤代，不光是我们追寻的科学目标，全球最顶尖的科学团队也都在追寻。”张夏衡表示。

去年，德国马普煤炭研究所所长托比亚斯·里特教授在《科学》杂志上发表了关于桑德迈尔反应改良方法的研究论文，对有机化学领域起到重要的推动作用。“然而，该反应体系仍然无法避免经过芳香重氮盐过程，且无法解决反应体系中需要加入大量铜所导致的潜在重金属污染问题。”

张夏衡告诉中青报·中青网记者，这篇《科学》论文发表时，团队中有的同学担心文章会不会发不出去了。他本人却十分“淡定”：“没关系，因为我们的方法是从底层上改变了逻辑。我们用芳香胺加一点点硝酸，就可以在反应体系中瞬间形成一个名为‘N-硝基胺’的中间产物。这个中间体不会在体系中累积，一旦产生就会马上变成我们所需要的物质，这会让整个工业流程的爆炸风险大大降低。”

更令人惊喜的是，张夏衡团队发现这

个反应“不挑食”。芳胺中的C-N（碳-氮）键，可以轻松转换为构建药物所需的各种关键连接，几乎适用于所有类型的药用杂芳胺及电性、结构各异的苯胺衍生物，也不受氨基位置限制。

鉴于该脱氮过程无需使用过渡金属铜，该团队还发展出了“一锅法脱氮交叉偶联策略”，只需在脱氮反应中间体中直接加入相应的偶联试剂组合，即可通过“一锅两步法”得到成品的重要骨架。

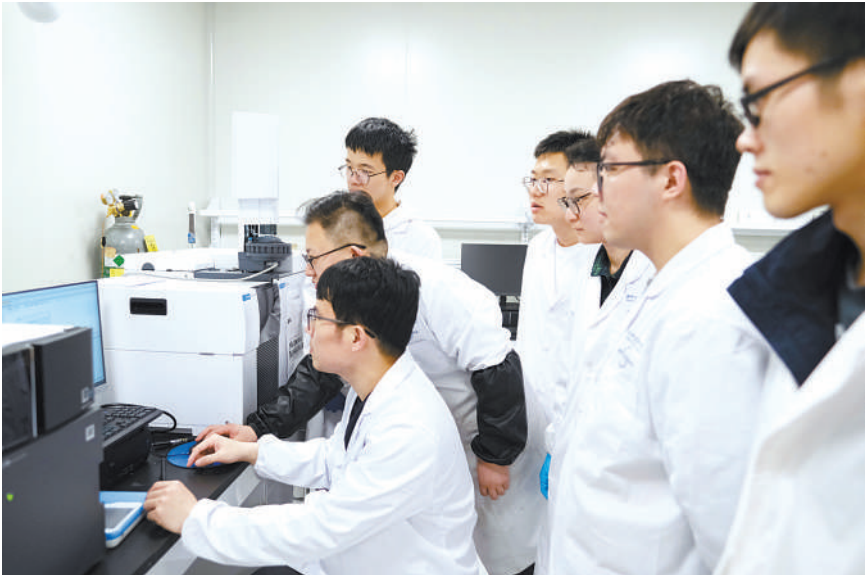
清华大学化工系博士生毕啸天对自己的简介是“一名幽默的理工科段子手”，他在自己的科普自媒体“毕导”上，这么解释“一锅法”：“比如要合成治疗关节炎的依托考昔，过去要5个步骤慢慢弄，现在3个步骤一锅炖炖，锃光瓦亮结实的好产物就出来了！”

据悉，在论文发表前，“直接脱氮”策略已经于2023年年底前后申请了多项专利。相较于实验室的“克级”成果，公斤级生产已经完成，证明了技术规模化应用潜力，该团队正在与合作公司试验百公斤级规模生产研究测试。

外行可能只看到一堆“跳舞小人”，内行能看到背后掉了多少头发

对于网上热议的“这是本科生加错试剂的无心之举”，张夏衡回应：“其实整个过程只是按部就班，并没有什么戏剧性。但事实上，你如果粗心大意，就不可能有这样的发现。”

从2021年开始，张夏衡团队一直在做



张夏衡及其团队成员

国科大杭州高等研究院供图

“脱氮”反应相关的研究，优化芳香胺转化只是其研究方向之一。2021年，张夏衡进入国科大杭高院后，常常走访企业、了解一线难题。

芳香胺脱氮的课题最早开始于2022年，“我们进行探索时，恰好受邀到一家产学研合作的企业交流。他们正在采用传统的桑德迈尔反应，开发一条生产两百余吨的药物中间体合成路线。”随后，企业向张夏衡发起了“降本增效”的求助。

在此次合作中，张夏衡更坚信了自己所选课题的意义：不光是发论文，更是要解决生产中实际遇到的问题。

2022年年底，在企业的研究合作中，张夏衡团队发现了N-硝基胺在体系中的存在。“当时它在体系中含量只有百分之几，一般会被认为是‘副产物’。”

但他没有放过这个看似偶然的瞬间，“我相信，所有‘副产物’都有可能成为‘主产物’。”

于是，张夏衡让学生针对这个化合物进行单晶衍射的分析，确证化合物的化学结构。

循着这一线索，通过查找文献，他们发现：早在1893年，德国慕尼黑的一位科学家就发现了这个物种，但一直没被深入研究。“我想这里面可能蕴藏着一些机会。”张夏衡说。

但科研往往伴随着失败和等待。张夏衡坦言，“其间，我们也遇到了很多挫折，几次险些放弃。比如，有的学生看到隔壁实验室的同学都拿奖学金了，而自己兢兢业业三四年还没有成果，很着急。”他只能不断地鼓励学生：一旦做出来，这将是一项具有

国际影响力的成果。

2023年年初，张夏衡向中国科学院院士、国科大杭高院化学与材料科学学院执行院长俞飏初步汇报了这项“惊喜”发现。

在俞飏院士的鼓励和肯定下，张夏衡坚持不懈地探索。“到2023年年底，把底物做完了，这个时候其实就可以发表论文了，但我们还想把工业应用这部分做扎实，先做了公斤级的测试，现在企业还在做百公斤级的测试。”

与此同时，张夏衡团队花了整整一年的时间来研究反应的机理问题。除了相关实验佐证，他们和中国科学院上海有机化学研究所薛小松团队就理论计算等工作进行合作，深化对化学理论的理解；同时，在中国科学院上海有机化学研究所分析测试中心王昊阳团队的帮助下，成功检测并确证反应体系中一氧化碳二氮的产生。

“最终，我们才确信，这个反应和传统机制完全不同，是一条全新的路线！”当新的结构和新的反应被探索出来后，张夏衡及其团队成员都欢呼了起来。

“毕导”提到，这篇看似不长的论文中，有9页纸记录了大大小小数百个分子结构，每一个分子背后就是一个实验，每个反应都给出了核磁图和产率。“普通人可能只看到一堆‘跳舞小人’，但科研人员能看到背后掉了多少硕博的头发。”并且，论文的补充资料，扎扎实实有368页，具体阐明每个产物的实验过程。

10月28日论文发表后，张夏衡立刻收到了国内外同行专家们的祝贺信。浙江大学化学系副系主任陆展教授表示，这项成

零距离

我国科学家破译水稻耐热密码

本报讯(中青报·中青网记者王烨捷)12月3日,中国科学院分子植物科学卓越创新中心林鸿宣院士团队与上海交通大学林允舜研究员团队合作在国际学术期刊《细胞》(Cell)上发表研究论文。其中提到团队破解了水稻感知并响应高温的双重密码锁,揭示了植物中的一个循序激活、协同串联的热信号感知机制,并通过对该机制的遗传改良,成功培育出“具有梯度耐热性的水稻新株系”。

近年来,全球气候变暖,持续高温直接威胁全球粮食安全的根基。高温会损害作物花粉活力、阻碍授粉与灌浆过程,明显降低产量和品质,直接削弱了主粮产区的生产潜能,已成为当下最严峻、最直接的粮食安全挑战之一。因此,挖掘作物中的耐热基因,解析耐热机制、培育适应未来气候的新品种,已成为农业科技领域的迫切任务。

当高温来袭,植物细胞如何“感知”并“响应”?这种变化又如何被细胞“识别、转换和解读”,一直是未解之谜。研究团队经过多年努力,成功鉴定到水稻中两个关键调控因子,DGK7(二酰甘油激酶)和MdPDE1(磷酸二酯酶)。它们像一套精密协作的“警报系统”,将高温物理信号一步步转化为细胞能够理解的“生物指令”,完成一场从细胞边界到细胞核的“传讯”。

当“高温危机”抵达植物细胞“边境的城墙”——细胞膜时,膜上的“哨兵”DGK7率先被激活,之后生成名为PA(磷酸脂)的脂质信使。这一过程完成了信号的首次转换与放大,将外界物理高温转化为细胞内的化学警报。

随后,作为信使的PA进入细胞内部,将“城

果是我国科学家在合成化学基础研究领域一项具有国际影响力的贡献,研究范式创新,安全性高;方法简洁,普适性强;策略集成,潜力巨大,展现出很高的工业化应用潜力。

“我的博士后导师、诺贝尔化学奖得主大卫·麦克米伦第一时间给我发来了邮件,说‘这个反应肯定会有超多人去用’。之前提到的德国科学家Tobias Ritter也对我们的工作进行了深度点评,他说‘这是那些稀有论文之一。你一发表,人们立刻就能使用它,而且一定会使用它’。”张夏衡说。

论文合作者中最小的有95后

对于网友们“诺奖级成果”的评价和期许,张夏衡有点“受宠若惊”,他表示,“很感谢网友突然之间对这个成果的关心和厚爱。我每天大多数时间都待在实验室,从早上8点到晚上11点,一周六七天都是如此,最多工作之余去西湖边走走。平时,我也不怎么上社交媒体,所以一开始并没关注到这个热度。”

他坦言:“我想大家可能对诺贝尔奖有一些误解。一项实验室规模的成果在发表初期,和诺贝尔奖是扯不上关系的。它的应用潜力还需要工业界进一步的研究推广。这个长期积累、验证的时间维度可能需要跨越几年,甚至几十年。我们还有很长的路要走。”

张夏衡团队是一支年轻化的科研队伍,他笑着说:“我是团队中年纪最大的,我们论文合作者、博士后中最小的有95后。”

至于经验,张夏衡想了半天,蹦出两个词“坚持和感谢”。他认为,自己是“被许多人托举着做出了成绩”,“成果属于大家”。

国科大杭高院党委书记邵雪荣提到,自2019年揭牌成立以来,国科大杭高院依托中国科学院的雄厚资源,扎根杭州、服务浙江,全力构建科教创产深度融合的创新生态。已集聚数学科研人员775人,在站博士后329人,以张夏衡研究员团队成果为代表的系列标志性硬科技,为国家和区域发展输送源源不断的创新力量。

俞飏院士表示,作为一名科研工作者,他深知每一项重大科研成果的背后,都凝聚着科研人员长期的心血与智慧。“目前,我们化学与材料科学学院,总计在国际知名的学术期刊上发表研究性论文600余篇,获得专利60余项。”

此次张夏衡团队的科研成果既是个人勤奋与智慧的结晶,更是国科大杭高院推动科教融合发展、重视青年人才培养、深化“院所共建”办学特色的生动体现和有力彰显。俞飏相信,“在这样的协同育人机制下,学生可以在重大科研任务中历练成长,实现科研创新与人才培养的‘双丰收’。”

将科研融入地方产业发展、国家战略急需,是张夏衡始终坚持的科研目标。目前,该团队已经与若干药企对接,计划将新技术应用于相关医药中间体的合成。据相关企业估算,该技术有望将某些药物中间体的生产成本降低40%至50%,并实现规模化绿色生产。



12月3日,杭州街头的AI交通管理机器人。近日,浙江杭州交警推出AI交通管理机器人“杭行1号”,该机器人可根据交通信号灯做出标准指挥动作,并依托视觉识别分析技术及时发现非机动车违法行为,进行劝导,以科技赋能交通管理。 视觉中国供图



中青报·中青网记者 邱晨辉

在与害虫的无声较量中,人类正面临着一场前所未有的智慧博弈。当传统农药逐渐失效,绿色防控技术亟待突破,破译害虫的基因组密码成了获胜的关键所在。

高质量的基因组图谱,如同一张“地图”,为开发新的绿色防治手段,靶标的精准发现与定位提供了关键指引。然而,如何绘制一张准确、完整的“地图”?这场关乎生态平衡的攻防战,科研人员找到了破局之道。

12月3日,中国农业科学院深圳农业基因组研究所研究员王桂荣课题组联合崔鹏课题组在国际学术期刊《自然·通讯》上发表研究论文,研究以“果蔬杀手”橘小实蝇为研究对象,成功构建了在小个体高杂害虫中最完整的基因组图谱,并在Y

染色体区域和气味受体基因家族进行了潜在绿色农药分子靶标挖掘与验证。

橘小实蝇,因其食性杂、寄主广、繁殖力强,被称为果蔬界的“头号杀手”。想要“看清”它们,并不是一件容易的事。与大多数农业害虫一样,橘小实蝇的体长仅有8毫米,是典型的小个体农业害虫,小体型决定了其能够提供的DNA起始量有限,单个橘小实蝇能提取的DNA含量仅有1微克,无法达到传统测序建库至少需要5微克DNA的要求。

“橘小实蝇的基因组高度杂合,这意味着‘地图’上存在多个高度相似的地点,如何辨别并正确标识它们是决定‘地

图’好坏的关键。”王桂荣说。

近年来,科研人员陆续发布了多个橘小实蝇基因组版本,然而,这些基因组大多基于混合个体组装,尤其是在中心粒、性染色体这些富含重复的基因序列区域有较多的“盲区”,最后得出的“地图”并不算完美。

论文共同第一作者、中国农业科学院深圳农业基因组研究所副研究员刘伟说,理想情况下,从染色体一端的端粒到另一端的端粒应该连续完整,但此前发布的基因组序列中由于重复DNA序列或未知基因组区域产生了多处空白。

“这就像一幅关键区域缺失或模糊不清的地图,虽然我们能看清大致的轮廓分

布,但关键的地标信息却丢失了。”刘伟说。

他告诉记者,这些空白严重限制了我们对橘小实蝇生物学特性的深入理解。例如,其强大的环境适应性和抗药性可能就隐藏在这些重复序列构成的“盲区”之中,而开发高效的绿色防控技术也迫切需要一份能清晰标注“关键位置信息”的“完整地图”。

科研团队提出了一种新的组装策略。他们以单个体雄虫的测序数据作为基本骨架,整合群体测序数据,利用不同的测序技术相互补充。

这是一个不同寻常的选择。论文共同第一作者、中国农业科学院深圳农业基因组研究所副研究员林强说,

在以往的研究中,由于技术限制,科研人员常常需要将不同个体昆虫混合在一起,以达到传统测序所需的DNA量。有时,为了降低分析难度,会特意选择遗传背景更简单的雌虫。但这就像把许多张相似但不完全一样的地图碎片混在一起拼图,最终拼出的地图会充满重叠的“重影”,模糊不清。

“更重要的是,这种方法会完全丢失只有雄虫才拥有的Y染色体地图,而这部分信息对于理解雄性发育和开发针对雄虫的防控技术至关重要。”林强说。

科研团队在单体雄虫的基础上,成功组装出了接近600Mb、中心粒和端粒区域较为完整,并包含性染色体的T2T级

别基因组。

与其他橘小实蝇基因组参考版本相比,新的基因组“地图”首次实现了从端粒到端粒的无缺口完整覆盖,填补了以往基因组中高度重复的复杂区域留下的空白。

这张高清图“地图”给科研团队带来了惊喜发现:橘小实蝇的中心粒区域由3种不同类型的卫星DNA组成,呈现出从中心区向两端异质性逐渐递减的分布规律;首次在Y染色体上鉴定到一个在雄虫全组织表达的ATP合成酶β亚基基因,推测与雄虫生命活动的高能需求相关;发现了新的气味受体基因。

论文共同通讯作者、中国农业科学院深圳农业基因组研究所研究员崔鹏说,该研究挖掘出了Y染色体特异性基因和气味受体等潜在的绿色防控技术靶标,为害虫绿色防控技术的研发与优化提供了高质量参考基因组资源。



研究团队试栽的改良耐高温水稻

受访者供图