



跳出“标准答案”，找到百年难题新解法

■本报记者 张晴丹

在化学工业发展的长河中，某些经典反应如同亘古不变的法则，被学者奉为圭臬，沿用百年。

然而，中国科学院大学杭州高等研究院（以下简称杭高院）化学与材料科学学院研究员张夏衡团队与合作者，以最新研究撼动了工业领域延续 140 年的传统工艺。他们借助 N- 硝胺研发了实现直接芳香胺脱氮官能团化的新方法，N- 硝胺中间体在反应体系中瞬态形成后立即转变成产物，整个过程无需使用过渡金属铜。相关研究成果近日发表于《自然》。

《自然》审稿人评价，该研究用看似最简单的方法破解了困扰领域 140 年的重大难题，有望将某些药物中间体的生产成本降低 40%至 50%，并实现吨级绿色生产。

危险与污染并存的困境

从药品到染发剂，再到农药等工业产品，芳香胺衍生物构成了现代化学工业中不可或缺的基石。作为化工领域的“多面手”，芳香胺的合成潜力无穷，但要让它实现脱氮官能团化的高效转化，过去行业内始终遵循着一条“标准答案”——桑德迈尔反应。这套传统工艺的核心是先将芳香胺“改造”成名为重氮盐的中间体，随后借助这类化合物特有的高活性推进后续的合成。

“全世界的工厂每天都在用这个反应，但这条‘经典之路’背后存在易爆炸和重金属铜环境污染等问题。企业用传统方法进行生产，往往难以得到理想的收益。”张夏衡在接受《中国科学报》采访时表示。

张夏衡介绍，反应过程需要加入定量金属卤化物作为催化剂，这会产生大量含重金属的废水，其回收处理是一道高成本难题，让企业不堪重负。更致命的是，重氮盐本身就是个“不定时的炸弹”，全世界因重氮盐失控导致的爆炸事故屡见不鲜。“它的化学性质不稳定，冲击、摩擦甚至温度波动，都可能引发危险。我们通常在 0 到 5 摄氏度的低温环境下进行制备，就是为了压住它的‘暴脾气’，防止其快速分解。”张夏衡解释道。

因此，开发一种优化合成路径，绕开高风险的重氮盐，利用来源广泛、性质稳定的芳香胺作为起始原料直接卤代，成为全球科研团队竞相角逐的科研目标。

2024 年，德国马克斯·普朗克煤炭研究所

长托比亚斯·里特在《科学》发表了更安全的桑德迈尔反应改进方案，推动了该领域的发展。但张夏衡指出，该反应机制依然无法绕开“芳基重氮盐”这一不稳定的中间环节，也未能破解反应体系对大量铜催化剂的依赖，潜在的重金属污染问题仍未解决。

所有副产物都有可能成为主产物

张夏衡团队一直致力于脱氮反应研究，他们关于芳香胺脱氮的课题始于 2022 年。

“正当我们在芳香胺脱氮的未知领域探索时，一家产学研合作企业的邀约让我们看到了理论走向实践的契机。当时，该企业正采用传统的桑德迈尔反应开发一条生产 200 余吨的药物中间体合成路线。该工艺不仅面临重氮盐固有的爆炸风险，还需投入大量铜试剂，含铜废水处理成本远远高于原料价格。”张夏衡说。

为此，研究团队与企业开展协同攻关，其间，团队捕捉到反应体系中存在微量 N- 硝胺的踪迹，其含量不过百分之几，在传统认知中常被归为副产物。“但我们相信，在化学的世界里，没有永远的副产物，所有副产物都有可能成为主产物。于是我让学生针对这个化合物做单晶衍射分析，确证化合物的化学结构。”张夏衡说。

研究团队根据这条线索翻阅文献，发现这一化合物早在 1893 年就出现于德国慕尼黑一位学者的记录中，却在此后百余年里始终未被系统探索。这个被遗忘的化学角落为张夏衡团队提供了突破的契机。

“我们发现，仅需在芳香胺中加入微量硝酸，即可在反应体系中瞬时生成 N- 硝胺中间体。这个中间体一形成便即刻转化成我们所需的物质，既保证了反应的高效推进，又彻底规避了传统工艺中重氮盐积累带来的安全隐患。”张夏衡介绍。

更令人振奋的是，基于这一中间体，研究团队实现了芳胺中 C-N 键向多种药物关键骨架，如 C-Br、C-Cl、C-C 等的精准转化。其在化合物库构建的广度与效率上，均展现出超越桑德迈尔反应的潜力。

由于整个过程完全摒弃了过渡金属铜的参与，研究团队进一步开发出“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，便能通过“一锅两步法”

“炖”出一系列所需要的重要骨架。这种方法集简便、环保、经济与普适于一身，展现出了广阔的应用前景。

科研从不是坦途

这项颠覆性成果，其实曾数次徘徊在被放弃的边缘。

2021 年，张夏衡回国组建独立实验室时便锚定了含氮类化合物多样性转化研究这一前沿方向，并做了很多积累。但科研从不是坦途，尤其当他带领团队聚焦芳香胺“脱氮”这一长期停滞的难题时，挫折比预想中出现得更密集。

上千次实验在试管中激荡出的不是期待中的反应，而是重复的失望。他们兢兢业业耕耘了三四年，论文的影子却仍模糊不清。

“我们遇到了很多挫折，几次险些放弃这个课题。我只能不断地鼓励团队成员：一旦做出来，这将是一项具有国际影响力的成果。当我们探索出新的结构和新的反应后，大家都欢呼起来。”张夏衡说。

2023 年初，张夏衡向中国科学院院士、杭高院化学与材料科学学院院长俞飏汇报了这项发现。“俞老师说这个发现意义重大，鼓励我们坚持下去，于是更多博士、博士后加入这个项目。到 2023 年底，我们把底物做完了。这个时候其实就可以发表论文了，但我们还想把工业应用做扎实。企业先帮我们做了公斤级的测试，现在他们在做百公斤级的测试。”

与此同时，张夏衡团队又花了一年的时间研究反应机理。除了相关实验佐证外，他们还与中国科学院上海有机化学研究所研究员薛小松团队合作，从理论上进一步剖析其中的化学机理。同时，在中国科学院上海有机化学研究所分析测试中心副研究员王昊阳团队的帮助下，成功检测并确证反应体系中一氧化二氮的产生，从理论与实验两方面验证了这一全新反应路径的科学性。

回望科研历程，张夏衡认为成功的秘诀除了坚持还有多方的支持。“很感恩国家对基础研究的重视，为我们营造了潜心钻研的良好环境，让更多原创成果得以生根发芽。成果的取得离不开所有人的支持，我们会继续在科研路上前行，争取实现更多重大的突破。”

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09791-5>

中国科学院与西班牙有关科研机构签署合作文件

本报 11 月 12 日，在国家主席习近平和西班牙国王费利佩六世共同见证下，中国科学院院长侯建国与西班牙外交大臣阿尔瓦雷斯在北京人民大会堂签署了《中国科学院国家空间科学中心与西班牙高等科研理事会合作谅解备忘录》和《中国科学院南京天文光学技术研究所与西班牙加那利天体物理研究所关于天文技术与学术合作协议》。

根据合作文件，双方相关科研机构将进一步加强在海洋卫星遥感、先进光学天文设施等领域

的科技合作，同时积极开展双边科技交流，包括科技信息和文献共享、联合开展科学研究项目、共同举办学术研讨会、人员交流互访等。

西班牙高等科研理事会是西班牙最大的实体性国立科研机构，拥有 120 多个研究所，海洋科学是其重点研究领域之一。西班牙加那利天体物理研究所隶属于西班牙科学、创新与大学部，是国际著名天文科研机构，在天体物理学研究和天文仪器研制方面具有较大国际影响力。

（柯讯）

“负能界面”金属有望突破纳米金属极限

本报（记者张楠）为了破解困扰材料学界多年的“尺寸软化”难题，中国科学院金属研究所研究团队与辽宁材料实验室研究团队合作，提出并实现了“纳米负能界面”强化新策略，在镍基合金中成功构筑极高密度稳定界面，显著提升材料刚度，使材料强度逼近理论极限。相关研究成果近日发表于《科学》。

金属是由无数个微小的像冰糖块一样的晶粒组成的，晶粒越小，晶粒之间的“墙”，即晶界就越多，金属就越难变形，强度就越大。这就像用很多小砖块砌墙，比用几块大石头堆的墙结实得多。但这个方法有个极限：当晶粒尺寸降至 10~15 纳米时，晶界会发生滑移、迁移等塑性变形，导致金属在应力下变软。这就像用沙子砌墙，沙子太细就粘不住了。

研究团队在镍基合金中，通过电化学沉积结合非晶晶化方法，让金属原子以面心立方和密排六方这两种极其紧密的方式交替堆叠，原子就像采用榫卯结构连接，层与层之间仅有 0.7

纳米，约两三个原子的宽度，形成了一种使内部更稳定、更优的结构，材料内部总能量不但没有增加，还降低了“负能界面”。

这种充满“负能界面”的新型金属的屈服强度高达 5.08 吉帕，远超传统纳米晶与纳米镍晶镍基材料，接近理论强度极限，可以和许多高性能陶瓷相媲美。更难得的是，它的杨氏模量（衡量材料抵抗弹性变形能力的指标，即刚度）也大幅提升，达 254.5 吉帕，甚至超过了同成分的非晶金属和金属化合物。这意味着它不仅更难被压坏，也更难被弹性压弯，实现了“又强又韧”。

“纳米负能界面”强化策略可广泛应用于多种材料体系。该成果首次揭示了通过构筑极限尺度的稳定“负能界面”，可以有效调控晶体材料的原子键合状态，从而同时实现材料强度和模量的跨越式提升。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.aea4299>

科学家阐明“七分饱更健康”的分子机制

本报（见习记者江庆龄）复旦大学上海医学院教授雷群英团队经过近 10 年的探索，首次发现并证实了乙酰辅酶 A 可作为“代谢信使”直接调控线粒体自噬，丰富了对代谢物信号功能和细胞器质量控制的认识，并为克服胰腺癌 KRAS 抑制剂耐药提供了全新的潜在靶点和联合治疗策略。相关研究成果 11 月 12 日发表于《自然》。

雷群英表示：“在物质生活丰富的时代，很多时候容易过度饮食引起代谢失衡，持续存在会导致代谢性相关疾病的发生。这项工作为阐释古语‘七分饱’提供了分子机制，建议大家在日常生活中不过度饮食，保持健康的生活方式。”

如果把细胞想象成一座城市，线粒体就是城里的发电厂，乙酰辅酶 A 则是“核心原料”，既能连接葡萄糖、脂肪酸和氨基酸等“供应商”，制成发电厂的燃料棒，在发电厂全力发电，也能用于建造新的“储油罐”（脂肪组织）或加固“建筑外墙”（细胞膜），推动城市扩张。然而，随着线粒体功能失调，老旧的发电厂运行时会冒黑烟（产生自由基）、污染城市环境（氧化应激），危及整个城市活力。适度饥饿则相当于一次计划性的城市改造，此时乙酰辅酶 A 水平下降，通过影响关键蛋白的乙酰化状态来诱导线粒体自噬，定向爆破那些效率低下、污染严重的老旧发电厂。乙酰辅酶 A 能否作为一个独立的信号分子，直接被细胞内受体“感知”，从而传递能量和营养信号？

为解答此问题，研究人员首先模拟了人体

“温和饥饿”环境，用接近人体过夜饥饿的营养成分配制培养基。结果显示，线粒体自噬显著启动，但该过程不依赖于经典的能量和营养感知途径 AMPK 和 mTOR 信号通路。于是，他们锁定了细胞质乙酰辅酶 A 代谢途径，并发现含核苷酸结合寡聚化结构域（NOD）样受体 NLRX1 是这条新通路中不可或缺、高度特异的“哨兵”。无论是在细胞还是活体小鼠模型中，一旦 NLRX1 被敲除，由乙酰辅酶 A 下降所触发的线粒体自噬就会完全“停摆”，而普通的细胞自噬不受影响。

机制研究表明，乙酰辅酶 A 是 NLRX1 的内源配体，可直接结合 NLRX1 蛋白的 LRR 结构域上一个进化上保守的“口袋”。在营养充足时，高浓度的乙酰辅酶 A 像“手刹”一样，结合在 NLRX1 上，将 NLRX1 锁定在自我抑制的闭合状态，阻止其与自噬蛋白 LC3 结合。而当营养匮乏时，细胞质乙酰辅酶 A 水平下降，“手刹”被放开，促进 NLRX1 变构和蛋白寡聚化，招募并结合 LC3，从而启动线粒体自噬。

值得一提的是，这项研究也为解决 KRAS 抑制剂的耐药问题带来了新思路。研究团队在多种 KRAS 突变细胞中证实，敲除 NLRX1 或使用线粒体自噬抑制剂 Mdivi-1，能够显著增强 KRAS 抑制剂的抗肿瘤效果。这也意味着，靶向“乙酰辅酶 A-NLRX1”轴，有望成为联合用药、克服 KRAS 抑制剂耐药的全新策略。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09745-x>

治愈率 97.4%，疟疾新药来了

本报 一种新型疟疾药物取得了可喜的试验结果，为应对非洲日益严重的耐药性带来了希望。在这项临床试验中，加那普拉西德-苯苄醇复方制剂进行了对比，试验涵盖撒哈拉以南非洲 12 个国家的 1688 名疟疾成人和儿童患者。

研究数据显示，GanLum 清除携带青蒿素耐药性相关突变的疟原虫需 47 小时左右，远快于标准疗法所需的 71 小时。

研究还表明，这款新药能在疟原虫有性生殖阶段将其杀灭，从而更有效地阻断传播，因为疟原虫在此阶段可感染蚊虫。“这是一个巨大的优势。”ASTMH 主席、美国哥伦比亚大学的 David Fidock 说。

Rosenthal 指出，尽管这款新药能规避青蒿素耐药性，但随时间推移，可能引发新的耐药性。

马里巴马科科学技术大学的 Abdoulaye Djimde 表示，GanLum 不仅在已检测到青蒿素耐药性的国家有用，还可作为多种一线疗法联用策略的一部分来减缓耐药性的产生。他认为，即便在尚未出现青蒿素耐药性的地区，这款药物也能成为抗击疟疾“武器库中的主力”。

（王方）

震后 8 年九寨沟生态恢复显著



11 月 7 日至 13 日，中国科学院空天信息创新研究院研究员、联合国教科文组织国际自然与文化遗产空间技术中心（HIST）副主任付碧宏带领的科研团队，与九寨沟世界遗产管理局联合开展九寨沟世界自然遗产地“天-空-地”一体化监测和野外实地科考活动，利用多套多旋翼无人机和多类型载荷，开展无人机遥感综合监测和卫星遥感解析结果的野外验证。

综合监测评估显示，经过 8 年自然恢复，辅以人工治理，九寨沟遗产地震后生态恢复成效显著，基础设施建设较为完善。九寨沟遗产地的植被率由震前的 83.35%降至震后的 79.64%，随后逐步回升，2022 年、2023 年、2024 年分别升至 80.91%、81.68%和 82.12%，总体呈现低植被覆盖区面积显著减少、中高植被覆盖区比例上升，植被覆盖稳定性增强的特征。

左图为团队通过多机协作飞行采集数据，右图为无人机监测到的熊猫海植被生态景观恢复状况。

本报记者高雅丽报道，中国科学院空天信息创新研究院供图

世界最大 5000 平方米高空风力发电捕风伞成功开伞

据新华社电 中国能建 11 月 12 日宣布，我国首个高空风能国家重点研发计划核心装备——世界最大 5000 平方米高空风力发电捕风伞在内蒙古阿拉善左旗试验场成功开伞，完成全部预定试验内容并成功实现空中收伞，标志着我国高空风力发电技术在工程化应用方面迈出了坚实一步。

高空风力发电是利用自主系留空中组件捕

获 300 米以上高空风能，实现风能到电能转换的新能源技术。捕风伞也被称为做功伞，是高空风力发电系统捕获高空风能的核心设备，此次试验的伞梯式陆基高空风力发电系统利用在空中展开的做功伞捕获风能带动伞梯升空，从而牵引地面发电系统做功发电。

“本次试验通过测量做功伞在自然风况开伞状态下的拉力，进而计算其开伞特性，验证 5000

平方米做功伞在预定工况下具备开伞做功能力，为高空风能伞梯系统的设计和优化提供关键数据支撑。”中国能建中电工程高空风能国家重点研发计划试验工程现场总指挥曹仑说。

高空风能具有风速高、风向稳定、风能密度大等优势，蕴藏着巨大潜力。近年来，高空风能发电技术的价值逐步凸显，为全球能源转型提供可持续、可再生的能源解决方案。

（王悦阳）