

## 成果达到“诺贝尔奖”水平？

# 国科大杭高院团队破世界化工百年难题

潮新闻记者 严粒粒 曾杨希 丁珊  
记者 骆盈颖 通讯员 薛雅文

这是一个颠覆工业领域140年来传统工艺的科研成果——

北京时间10月28日凌晨，中国科学院大学杭州高等研究院张夏衡团队的最新研究成果——*Direct deaminative functionalization with N-nitroamines*（《N-硝基胺介导的直接脱氨官能团化》）登上国际顶刊Nature。

论文从投稿到刊发，不到50天，四位审稿人一致高度认可。辉瑞公司高级研发总监斯科特·巴格利罕见地打破了期刊匿名审稿传统，实名点赞，称其是“真正的杰作”。

这一成果何以得到如此广泛的高评价、高关注？

“科学是很严谨的，不应该‘造神’。”深思熟虑后，低调、不善言辞的“85后”张夏衡还是决定和大家聊一聊。

## 又爱又恨的“炸药包”

N-硝基胺介导的直接脱氨官能团化，是张夏衡团队创新性提出的一种“直接脱氨”策略，能实现对芳香胺类化合物的高效、安全转化，为许多化合物合成开辟了更经济、更环保的技术路径。

作为化学界的核心构架之一，芳香胺是块“百搭积木”，可以用于合成各式各样的化合物。“但是为了有效利用芳香胺类化合物进行脱氨官能团化（记者注：通过化学反应去除芳香胺分子中的氨基，并在原位引入其他功能性基团的过程），过去的140年中，化工界通常采用传统的桑德迈尔反应路径，先将芳香胺加工成名为‘重氮盐’的中间体，再利用重氮化合物的高反应活性开展后续转化。”张夏衡说。

整个过程有效，但代价也极高。

由于反应过程通常需要加入合适比例的金属铜，大量破坏生态环境的重金属废水进而生成，回收处理难度大、成本高。

更重要的是，重氮盐危险得像个“炸

药包”。“它化学性质不稳定，对冲击、摩擦或温度变化都比较敏感，通常需要在0—5摄氏度的环境下制备，以防止其快速分解。”张夏衡解释道。

这些年来，从实验室到工厂，重氮盐失控造成的大小爆炸不计其数。轻则玻璃瓶里“蹦”一下，重则造成人员伤亡，炸毁楼房。重氮化反应因此被各国视为“危险操作”。

高危险和高污染，直接转化成了巨额成本。

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、紧急熄火罐）可能是标准化学合成厂的6到20倍。

“直接脱氨”相对更安全，也更经济。绕过桑德迈尔反应，在常规环境下，就能利用芳香胺化合物合成各式各样的工业产品。铜废水和危险的重氮化合物没有了，成本也大为降低。

“它比桑德迈尔反应更通用。”张夏

衡团队发现这个反应“不挑食”，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。这意味着它能合成的化合物数量和效率大大超出桑德迈尔反应。

张夏衡团队还进一步升级技术，创造出了“一锅法脱氨交叉偶联策略”，大大简化了复杂分子的构建步骤。这相当于只需将各种原料一起“丢”进一个反应容器，出来直接变“成品”，中间成本又少了。

“例如，我们研究了治疗关节炎的依托考昔，制备步骤可以从传统的5步缩减至3步一锅反应，并得到十分可观的产率。”至于操作难度，用张夏衡的话说，“简单到工厂工人只要拿着化学配方单子，完全可以复制。”

据悉，在论文发出前，“直接脱氨”策略已经于2023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，这证明了技术规模化的应用潜力。吨级规模生产研究测试正在与合作的公司试验中。

## 一条前无古人的路

芳香胺化合物的转化，一直是化学学科研究的热门赛道。合理脱除，或者说修饰芳香胺上的氨基是关键。

自1884年桑德迈尔反应诞生后，人们一直在寻找更好的“脱氨”法。仅张夏衡团队的论文中，就罗列了近3年各国科学家发出的多篇成果。有的反应兼容性不够，可制备的化合物太有限；有的安全性提高了，污染率还有很大的优化空间……

张夏衡团队的成果一经发出，学界大喜。

他曾经的导师、诺贝尔化学奖得主大卫·麦克米伦第一时间发来邮件祝贺。

可以说，作为一种全新范式，“直接脱氨”策略走了条“前无古人”的路。

它很简单。其反应机理和重氮盐脱氨路径较为类似。而重氮盐脱氨反应是大学有机化学教科书中的基础内容，甚至是高中生会接触到的概念。试验需要用到的硝酸

也很常规。

而激发“直接脱氨”的关键成分——N-硝基胺，早在1893年就被德国科学家鉴定发现，并写了论文。奇怪的一百多年来，竟然没什么人发现它的妙处。这也是这项成果被认为“迟到了一百年”的原因。

凭什么是张夏衡？

人们好奇：这是不是巧合或是“天才”的故事。

“其实整个过程只是按部就班，一点也不特别。”张夏衡说。

没有闭门造车，要发展推动社会进步的化学，需要“上接天线，下接地气”。

从2021年回国开始，张夏衡一直在研究“脱氨”相关技术。优化芳香胺转化只是他的研究方向之一。2021年，张夏衡进入国科大杭高院后，常在单位组织下走访企业、了解一线难题。2022年，一家医药化工原材料行业的企业得知张夏衡团队

的研究方向刚好匹配，便向他发起“降本增效”的求助。

“当时企业正在做一个项目，需要用重氮化生产200吨的某种药物中间体。可是重金属铜污染处理成本大大超过了原料成本。因为芳香胺‘脱氨’一直没进展，学生又想赶紧出论文毕业，我们几乎都要放弃这个方向了。但是做科研，不能只管发文章，既然企业有需求，大家商量了一下，决定再坚持坚持。”张夏衡坦言。

做科研，这个世界上最快的捷径就是不走任何捷径。

“只有把所有成分都分析清楚，从源头机理分析，才可以把反应调控好。”张夏衡抓住N-硝基胺深入做研究，2023年初，实验已经有了初步成效。团队沉住气，继续花费2年半多的时间勤恳试验，在理论验证、精细操作等方面做了大量努力，尽可能完善工作。

## 距离诺贝尔奖有多远

任何一项开创性技术从实验室走向产业化，都需要经历一个持续优化与完善的过程。

N-硝基胺是制作炸药的成分，性能稳定却有一定危险性，虽然在目前的反应体系中，该物种是瞬态形成，没有累积，但在工业放大过程中，仍然需要控制其热量累积、机械摩擦等因素；在制药工业等领域应用，可能伴生的亚硝胺类致癌性杂质的处理需重点关注；当前使用的溶剂并非最优，不能停止寻找替代品……

张夏衡清楚：“‘直接脱氨’策略目前只是和传统桑德迈尔反应进行互补，还不能完全替代。项目只取得了阶段性成果，还有许多有待优化的地方。”

与科学家的谨慎不同，网友的情绪高涨得多。

张夏衡是个“科研宅男”，“从来不刷社交媒体，经常整周泡在实验室，从早上待到深夜。”要不是朋友不停发来信息，他也不知道这么多网友夸他“做了个诺奖级成果”。

“谢谢厚爱关注和关注。”张夏衡有些不好意思，“可是，大家对诺贝尔奖有一些误解。诺贝尔奖历史上，一项成果在刚发表阶段，是根

本够不上诺贝尔奖的。任何实验室规模的科学研究都需要经过长期积累验证，并且得到全球工业界的认可，可能是几年，也可能是几十年。我们还有很长的路要走。”

至于总结经验，他想了半天，蹦出两个词——“坚持”和“感谢”。

的确，因为坚持求真务实、敢于质疑的科学精神，张夏衡才能挑战一个沿用了140年的传统工艺。

他还认为，自己是“被许多人托举着做出了成绩”，“成果属于大家”。

科研之路，道阻且长。遇到挫折时，张夏衡喜欢读杨振宁、施一公等中国科学家的成长故事，寻找信念和方向。“相比他们，我们青年科研人有幸生活在今天，得到了很多。将个人对科学的追求融入国家需求，是我们应做的回报。”

科技是国家强盛之基。从一年一度的“诺贝尔奖躁动”，到对张夏衡的高度关注，从某种程度上都折射了一种大众自信与美好愿景。1987年出生的张夏衡是团队中年纪最大的。这群年轻人的成功，似乎预示着一个充满希望的新篇章即将开启。

