

· 科学论坛 ·

## 合成化学的研究前沿和发展趋势<sup>\*</sup>

康强<sup>1\*\*</sup> 曹晓宇<sup>2</sup> 刘磊<sup>3</sup> 李鹏飞<sup>4</sup>  
吴长征<sup>5</sup> 杨鹏<sup>6</sup> 崔琳<sup>1</sup> 陈拥军<sup>1</sup>

1. 国家自然科学基金委员会 化学科学部, 北京 100085
2. 厦门大学, 厦门 361005
3. 清华大学, 北京 100084
4. 西安交通大学, 西安 710054
5. 中国科学技术大学, 合肥 230026
6. 陕西师范大学, 西安 710119

**[摘要]** 合成化学是研究物质创造与转化的学科,它是化学科学的基础和核心,是人类认识物质、创造物质的重要途径和手段。合成化学的突破不仅仅影响化学科学自身的快速发展,对其他科学,例如生命、材料、信息等科学的发展也起着重要的推动和促进作用。本文根据国家自然科学基金委员会第219期双清论坛“合成化学的极限”相关研讨内容撰写,在总结现代合成化学的研究进展、发展趋势和前沿领域的基础上,结合我国在该领域的研究现状及面临的问题和挑战,凝练出我国合成化学亟待发展的重要研究领域,探讨了未来需重点关注的科学问题和建议重点资助的研究方向。

**[关键词]** 合成化学;基础研究;前沿领域;重要科学问题;自然科学基金

2018年,为了更好地适应国际化学发展的总体趋势和促进中国化学研究的转型发展,国家自然科学基金委员会化学科学部重新进行了全面的学科调整,形成了合成化学这一新的资助方向。纵观历史,合成化学的突破往往带来一个或者多个学科的全新发展,给人类的生产生活和社会的进步发展带来根本性改变。然而,传统的合成化学是否存在及能否突破物理上的极限?在突破这些合成极限过程中诞生的研究理念、采用的技术方法、取得的成果能否给化学、生命、材料等学科带来新的发展机遇,能否给国家的重大需求带来变革型的突破?基于上述值得思考的问题,2018年12月12~13日,国家自然科学基金委员会化学科学部、数理科学部、生命科学部和政策局联合举办了一期主题为“合成化学的极限”的双清论坛,来自国内29所高校及科研院所的40余名合成化学及相关领域的专家应邀参加了此次论坛。



康强 博士,现任国家自然科学基金委员会化学科学部化学一处有机化学项目主任,研究员。

与会专家通过充分而深入的研讨,凝练出合成化学领域当前的重大科学问题,探讨了该学科前沿研究方向和未来科学基金资助战略。

合成化学是研究物质创造与转化的学科,它是化学科学的基础和核心,是人类认识物质、创造物质的重要途径和手段。合成化学发展一百多年来,创造了数以千万种功能多样的物质。人工合成氨解决了人类“吃”的问题,合成尼龙解决了人类“穿”的问题,磺胺类药物的合成挽救了无数人的生命。在20世纪快速发展的基础上,21世纪的合成化学不仅肩负着创造新物质的历史使命,还面临着为人类社会

收稿日期:2019-12-31;修回日期:2020-03-02

<sup>\*</sup> 本文根据第219期“双清论坛”讨论的内容整理。

<sup>\*\*</sup> 通信作者,Email:kangqiang@nsfc.gov.cn

解决粮食、健康、环境与能源等问题的挑战，它必将在人们认识和改造自然、提高人民生活质量和健康水平、推动人类发展和社会进步等方面，发挥不可替代的作用。

## 1 合成化学的战略意义、重大突破和机遇挑战

### 1.1 合成化学发展的战略意义

合成化学发展一百多年来，取得了空前的辉煌。20 世纪以前，《化学文摘》中收录的从天然产物中分离出来的和人工合成的已知化合物仅有 55 万种。但截至目前，已知结构的无机物和有机物已高达 8 000 多万，这反映出合成化学在创造新物质方面拥有无限力量。从早期的染料、医药、农药，到如今的多功能新材料等，均是其创造的奇迹。合成化学区别于其他学科最显著的特点就在于其强大的创造力，它不仅能够制造出自然界中已存在的物质，还可以创造出自然界中不存在却具有理想性质和功能的新物质。合成化学依靠高水平的学科创造力探索无限的可能性，其在自身发展的同时也推动其他学科的进步。通过对构成生命过程的三大基础物质（多肽、核酸、碳水化合物）的发现和合成，合成化学推动生命科学的发展；通过对耐高温、磁性、光电、超导等新型材料的人工合成，合成化学促进材料和信息科学的飞速发展；通过与其他学科的交叉融合，合成化学催生出越来越多的跨学科前沿交叉领域。这不仅为合成化学的发展提供了新机遇，同时也在不同时空尺度上对合成化学提出了更高的要求 and 更大的挑战。

2008 年度国家最高科学技术奖获得者徐光宪院士曾经列举 20 世纪六大发明与技术：信息技术、生物技术、核科学与核武器技术、航空航天与导弹技术、激光技术和纳米技术，他指出这些技术的进步都需要依靠化学手段合成新材料来实现。国务院 2006 年颁布的《国家中长期科学与技术发展规划纲要（2006—2020 年）》明确将“新物质创造与转化的化学过程”列为前沿科学问题。在中国科学院学部“十二五”规划关于学科发展战略研究部署中，合成化学也被列为发展战略研究的学科之一。

### 1.2 合成化学取得的重大突破

合成化学的每一次突破性进展，都对人类社会产生重要的影响。1828 年，德国化学家维勒（Wöhler）成功的从无机物合成了有机物——尿素，标志着有机合成化学的诞生。20 世纪初期，“哈

勃—博施法”合成氨实现了空气、煤和水的人工固氮方法，这项技术结束了人类完全依靠天然氮肥的历史，促进了农业的大发展。然而，合成化学对农业的贡献远不止于此，合成农药的开发和利用使得农作物减少了病、虫、草灾害，世界粮食产量减少 1/3 的损失，在缓解人口与粮食的矛盾中发挥了极其重要的作用。

化学合成改变着人类的生活方式。1935 年，美国化学家卡罗瑟斯（W. H. Carothers）成功地合成了尼龙 66，推动有机高分子合成化学的发展，随后发展的各类有机高分子材料（氯丁橡胶、聚乙烯、聚四氟乙烯等）成为原子能、国防、航天、电子和化工等领域不可替代的关键化学品。目前，年产数亿吨的三大合成材料——合成塑料、合成纤维和合成橡胶，在工业、农业、国防以及人民生活等方面发挥着巨大作用。磺胺类药物的合成和使用让人们认识到合成药对人类健康的积极作用。到目前为止，全球销售额最大的前 200 个药物中，有近 2/3 是化学合成的。可以预见，未来化学合成药品仍将会是人类最重要的治疗药物。

### 1.3 合成化学面临的机遇与挑战

合成化学通过对研究对象的选择性控制，实现从小分子到大分子的合成、从单分子基元到超分子体系的构筑，技术层面已达到空前成熟的水平。在过去 10 年中，诺贝尔化学奖 4 次授予合成化学领域的科学家。然而，由于其研究对象的广泛性、化学过程的复杂性、结构和性能需求的多样性，合成化学对理论和方法的发展提出了更高要求，以满足人类未来在能源、材料、粮食、健康和环境方面的需求。诺贝尔化学奖得主野依良治教授指出：未来的合成化学必须是经济的、安全的、环境友好的以及节省资源、能源的化学，化学家们需要为实现“完美的化学反应”而努力。绿色化学将成为未来合成化学的核心理念，其宗旨在于从源头上最大限度地减少对人类的危害。基于该目标，合成反应的原子经济性应予以高度重视，反应过程需要更加经济、节能和环境友好，应更加强调原料的减量、回收和再利用。未来的合成化学将继续发挥其创造力，不断延伸自身学科内涵，深入理解物质转化过程的机理与规律，实现合成目标和过程精准可控、高效与高选择性、低能耗与低排放的要求。面向生命、材料科学等领域对新物质与新材料的需求，研究功能导向新物质的理论设计、合成与组装方法学、新研究范式；借鉴自然界、生命体系的合成和演化过程，结合物理、生物等学科

的研究手段和技术,发展新的合成策略,满足精准定向合成具有特定结构和功能的化合物及组装体的需求。

中国的合成化学在多个研究领域紧跟或接近世界先进水平,在少数研究方向上处于并跑或领跑的位置。合成化学研究的内涵和外延正经历着快速而深刻的变化,迎来了新的发展机遇:突破当前合成化学的挑战(极限),会对某一个行业或者领域产生变革性的影响,并推动其他相关学科的发展;发展创新性方法与手段以及革新仪器与技术,都将促进现有科学技术的变革性发展。本次论坛围绕“限域合成化学”“特殊结构/功能分子和材料”“绿色的新化学合成”“生物合成与化学合成的耦合”“激发态合成化学”等五个前沿方向,深入展开创新型研究工作和多领域合作的相关讨论,有利于拓宽合成化学研究视野、提升中国基础研究水平,在功能材料制备、可持续化学合成以及能源和国家安全等方面具有重要意义。

## 2 合成化学的主要研究进展和重要成果

### 2.1 限域合成化学

(1) 固体表面的有机合成和单原子催化。近年来,在小分子尺度上固体表面的有机合成研究取得了长足进展,具体体现在表面合成反应类型的多样、表面分子反应操控、表面产物结构鉴定、表面反应机理研究以及其他潜在应用等<sup>[1]</sup>。通过对一系列小分子反应,如偶联、缩合、环加成、加氢、氧化等过程的分析,发现表面合成反应与溶液中反应存在诸多异同点。以上异同点的阐明,有助于研究其他基质(电极和矿石)及溶剂(水)表面进行的合成反应,如水相合成、电合成化学和星际化学等<sup>[2]</sup>。小分子尺度上的无机化学合成极限在单原子催化方面有重要体现,如面向惰性化学键活化的催化剂原子尺度精准调控<sup>[3]</sup>。以“纳米催化和单原子催化”等基本概念为基础,可发展一系列化学反应,以用于分子化学键的精准活化<sup>[4]</sup>。

(2) 材料表界面功能(生物)高分子层的构筑。在大分子尺度上,材料表界面功能高分子层的构筑,对化学、材料、多相催化、电化学、光电器件、生物医药和地球化学等多个领域都具有重要价值和意义<sup>[5]</sup>。目前,通过表面接枝聚合的方式构筑界面聚合物刷是该方向上的重要研究<sup>[6]</sup>,其中定点合成、表面结构控制、外场调控、构效关系以及在线分析等,为表面聚合化学合成中的重要科学问题。在大分子

尺度上的另一个重要研究方向是通过调控分子在界面处的聚集与粘附,实现表界面化学的精准设计<sup>[7]</sup>。通过发展新的化学方法和物理方法,实现蛋白质等生物大分子在表界面的可控聚集与粘附,有望解决聚多巴胺等体系的瓶颈问题,成为一类新的表界面化学设计方法<sup>[8]</sup>。

(3) 极限条件下合成化学的突破。除了分子尺度的异同,反应条件的差异同样会给合成化学带来需要突破的极限。自然界存在诸多的极限场,如:外太空的高辐射、高真空、低重力,大气层、地球内部、极地等处的极高/低温、高摩擦等环境场,深海、地球内部的极高压场、高离子强度、高腐蚀场,生物体内(如膜电势和酶/底物之间的正负电荷之间)的强电场,以及河流中的高速流体场等。在这些极限场中,都或多或少发生着重要的化学反应。例如高压场,作为一种极端条件,是研究物质科学的重要维度,有可能通过压缩原子间距、改变电子结构,影响原子重组、电子激发、能级调谐和自旋重排效应等,继而对化合物的电子相变和结构相变产生调制,合成出具有新结构、新性质的新材料,并有可能揭示出新规律,从而建立新理论<sup>[9]</sup>。

### 2.2 特殊结构/功能分子和材料

新结构、新分子和新材料是创造新功能的物质基础。设计、合成具有自主知识产权的特殊结构/功能分子和材料,对能源、传感、显示等领域都有重要意义。

调控固体结构是实现材料性能强化或新功能产生的重要手段。借助中子/高能同步辐射、超快光谱等先进表征手段,深入研究物质的局域结构,是合成具有高温超导、铁电、负膨胀等特殊结构和功能固体材料的关键<sup>[10,11]</sup>;发展固体计算理论,有助于加速新型固体材料发现及加强理论指导、实验设计;开展与生物学、物理学、材料学、电子学等多领域合作,将拓展固体材料领域研究的外延,丰富其概念及理论。作为一类重要的固体材料,分子压电材料被广泛应用于传感、能源、振动控制、滤波等关乎国计民生及国家安全的领域。根据实际应用场景,分子压电材料逐渐向柔性、减量、生物相容性、无金属毒性等方向发展,柔性压电薄膜材料成为该研究领域的热点。提高材料的压电性能和相变温度<sup>[12]</sup>,发展多晶态薄膜<sup>[13]</sup>及二维层状分子薄膜<sup>[14]</sup>,将给柔性压电薄膜材料研究带来新的机遇。

有机光电材料涉及新能源、可穿戴设备、下一代显示等关键性技术,是推动有机薄膜场效应晶体管、

有机非线性发光、有机太阳能电池等应用发展的重要元素。稠环芳香功能分子作为有机光电材料的重要结构基元,可引入金属偶联反应、芳构化反应等有机方法学<sup>[15,16]</sup>,并应用于多聚芳烃骨架构建及稠环化,合成具有特殊结构和功能的材料,进而提升材料性能<sup>[17,18]</sup>。

化学组装和化学合成是新物质创造和新功能产生的两个重要途径。近 60 年来,超分子化学从信息科学、生命科学、物理科学等领域引入诸多新概念。新概念催生出新思路和新方法,并使复杂的拓扑结构分子化,进而变换出绚丽多彩的新结构,如索烃、轮烷、三叶结等,极大丰富了分子世界。组装和反应的协同也成为创造不寻常分子结构的强大手段。分子机器是类似宏观机械结构及功能的分子,因其纳米级的尺寸特征及刺激响应而受到广泛关注。但人工分子机器的发展一方面是对现有分子设计、合成、表征技术的巨大挑战<sup>[19]</sup>,它不仅需要传统合成化学和超分子化学的协同创新,同时也需要引入更多其他学科的新概念和新技术。另一方面,超分子化学及人工分子机器亟需更多实质性应用。通过化学组装,调控分子机器界面上的动态行为,将单分子运动放大到物质宏观尺度,由此导致的性质变化,将极大地推动分子机器的器件化和材料化进程。

纳米粒子被广泛应用于催化、滤光、光吸收、医学、磁介质等能源及材料领域。精准合成原子级纳米粒子是理解纳米粒子性能的前提。如何合理设计合成超大、超强或多功能集成的原子级纳米粒子是目前所面临的挑战<sup>[20,21]</sup>。在团簇合成基础上,利用“动力学控制和热力学选择”的合成策略,可突破合成纳米粒子尺寸的极限<sup>[22]</sup>;深入理解团簇反应特性后,可通过团簇及其他基质的反应,精准合成特定尺寸及功能的纳米粒子<sup>[23]</sup>。克服上述挑战,不仅有助于理解一些根本性科学问题,如量子尺寸效应、表面效应,还可为解决“卡脖子”的关键性技术提供新思路。

### 2.3 绿色的新化学合成

随着人类社会对环境、能源、健康问题的日益重视,发展更加绿色的合成化学成为当务之急。与传统合成化学相比,现代合成化学的研究内容发生重要转变,强调如何以可再生资源为原料,通过绿色能量输入、低能耗的过程,高效、精准地合成功能性化合物。面向绿色化学合成的需求,通过在催化概念、反应设计、原料选择、技术工程等方面的创新,现代合成化学未来将在新药研发、新能源、功能材料、农

业和环境等关键领域做出重大贡献。

在原料选择方面,现代化学合成将重点考虑资源的可再生性和大量易获取性<sup>[24]</sup>。第一,通过燃烧提供能量的传统化石资源,如我国储量丰富的煤炭资源,可以作为绿色化学合成的原料。同时,以石油、天然气为原料的化学合成也具有非常重要的研究和应用价值。第二,作为一种天然的可再生资源,生物质可以作为化学合成的原料<sup>[25]</sup>。第三,通过模仿自然界的物质、能源循环体系,化学家们可以人工构建绿色的碳循环。例如:将工业排放的二氧化碳合成甲醇、烯烃等大宗化学原料,并进一步合成药物或高分子材料<sup>[26]</sup>;高分子降解可产生小分子燃料,经燃烧又转化为二氧化碳。

未来的合成化学,将更加强调反应的高效性与选择性,提升原子的经济性和反应的专一性,同时使能量输入、溶剂使用、分离纯化成本等降到最低。实现绿色合成的目标,将主要依赖对反应机制的深入研究。通过对反应目标在基元步骤和原子层面的认识,寻找合适的催化剂,通过特定化学键的选择性活化,实现原子水平的精准操控。非均相催化、均相催化和酶催化的持续深度发展和逐步融合为催化合成提供了新方向<sup>[27]</sup>。化学与生物学的交叉、固态化学与液相化学的融合,可产生新的催化概念;金属价态的调控、合成配体的设计、超分子的微环境催化等,可解决传统催化中的难题,从而发现新现象或新反应、揭示新规律、建立新理论,最终可能挑战极限的或理想状态下的化学合成。

新反应、新试剂的发现仍然具有重要意义。将废弃聚合物材料、生物质、传统化石原料等更加有效地转化为精细化学品,需要引入新颖的反应类型。药物、天然产物等复杂分子的多步合成将更加关注步骤的经济性和反应的规模化<sup>[28]</sup>。更加简单高效地合成某些重要的天然产物是将理性化学合成推向极限的代表性工作之一。复杂或纳米结构分子的精准定点修饰同样需要具有高选择性的新反应和新试剂<sup>[29]</sup>。使自然界中大量存在的氮气、氧气、二氧化碳、甲烷等小分子活化与利用更加经济、环保,将成为合成化学未来重要的发展方向。

在工程技术方面,将机器学习和人工智能用于反应预测<sup>[30]</sup>、合成设计,将光、电、磁、高压、等离子体等物理元素用于分子活化,以及将连续流动微通道反应器等装置用于参数控制和工艺优化,可以多元化能量输入、强化反应参数,创新反应途径,给合成化学带来更多创新的机遇<sup>[31]</sup>。一些代表性研究

包括:电化学二氧化碳还原、电化学惰性键活化、光催化生物质转化、连续流动光催化甲烷活化等。未来的研究将继续加强上述工程技术与合成化学之间的结合,进一步推动绿色合成化学的发展。

#### 2.4 生物合成与化学合成的耦合

随着合成生物学学科的逐渐兴起,生物合成与化学合成相互交融的研究在合成化学领域表现出迅猛的发展势头。合成生物学的研究内容包括从基因片段、DNA分子、基因调控网络、信号转导路径到细胞的人工设计与合成,其主要目标是合成与生命相关的功能物质<sup>[32]</sup>。与传统生物学的理念不同,合成生物学在研究手段上更加强调生命体系的设计与构建,强调生命体系及合成器件的标准化、功能化、层次化与工程化,强调在自然界中尚不存在但对人类社会有益的新物质的创造<sup>[33,34]</sup>。通过在生物学器件、通路及设备、系统与物种方面的创新,未来合成生物学预计将在更多领域带来改变,主要包括疾病诊疗与医药健康、生物化工产品、生物质、农业以及环境修复等<sup>[35]</sup>。

合成化学与合成生物学相比较而言,前者的主要优势在于结构的可变性,而后者的主要优势在于过程的经济性。两个学科的融合可综合两方面优势,使物质合成具有更高的效率与更多样的结构。这一思路应用在复杂天然产物合成领域,为合成基于天然骨架的新型活性分子提供了思路<sup>[36]</sup>。已成功的案例包括:通过生物与化学相结合的手段,合成青蒿素衍生物和紫杉醇衍生物等<sup>[37]</sup>。在此基础上,近期研究人员又取得了一系列重要发现,例如:聚酮合成酶以及非核糖体聚肽合成酶能够通过“装配线化学”的概念(包括线上修饰、线下修饰、模块组装、翻译后修饰等),快速实现多种复杂天然产物骨架的构筑<sup>[38,39]</sup>。该融合策略通过非天然砌块引入、底物特异性定向转化及天然产物合成后修饰等相结合,有望实现细胞工厂与化学改造的天然产物装配线和创新线<sup>[35,40]</sup>。

除了天然产物合成外,生物与化学合成手段相结合还应用在其他物质的创制研发中。例如,生物大分子(包括蛋白质、核酸、糖)可以通过重组或生物酶解技术获得的骨架,与化学修饰的片断或单元偶联,实现生物大分子的化学合成与修饰<sup>[41,42]</sup>。该研究为探索生物大分子的内源修饰机制提供了方法基础,也给发展新型功能生物大分子(如镜像蛋白质与镜像核酸)带来了机遇。此外,两种合成手段的结合,在能源化学与材料化学领域也得到越来越多的

关注。例如:生物法合成纳米材料、建筑材料、人造纤维等,电化学法与生物催化法结合,推动甲烷、二氧化碳等向能源材料的转化研究,都体现了生物合成技术与传统化学合成方法的相互融合与促进<sup>[35,43]</sup>。

就合成生物学自身而言,其面临的主要科学问题是:如何综合利用化学、物理学、生物学、信息学等的知识和技术,设计、改造、重建或创造生物分子、生物器官、反应系统、代谢途径和转化过程,乃至细胞和生命体<sup>[35]</sup>。合成生物学与合成化学的耦合,则更加关注目标分子的结构与生物功能的协同,从生物合成的途径、反应酶以及基因等多角度展开研究。因此,面向新物质创制的生物合成不完全等同于合成生物学,最终目的是师从于自然、求知于自然以及创新于自然。通过挖掘自然界中的生物合成与生物催化,并在此基础上通过基因调控、编辑、重构等手段,对生物合成产物进行理性挖掘、结构优化以及规模化获取<sup>[40]</sup>。随着人工智能、大数据等的发展,生物合成与化学合成相结合将推动新的生物合成途径与生物催化剂的发掘,最终导致新的活性化合物与功能物质的产生。另一方面,二者的结合,有助于提高生产效率、增加生产效益、降低人类对自然资源和石化原料的依赖,进而从根本上改变化学合成的面貌与研究思路。

#### 2.5 激发态合成化学

与传统的只关注能量基态的合成化学不同,激发态合成化学是基于产物或其性能可以在激发态存在而形成的一类新合成方法。气相合成、光能/电能驱动合成、等离子体合成等,成为激发态合成化学的重要领域。

气相合成化学针对常温常压等条件下不能稳定存在的、无法宏观合成的分子物质进行研究<sup>[44]</sup>。这些气相过程中的瞬态分子物质在体系势能面上是能量局域低点,在气相无碰撞等条件下可以稳定存在,是燃烧、催化、大气和星际等众多复杂化学过程中的重要中间体。目前,激光—时间分辨光谱学技术发展对气相分子物质合成具有重要推动作用,有望揭开一个通常条件下不存在的且无法宏观合成的气相合成分子团簇世界。气相合成中,广泛采用脉冲激光溅射和电喷雾电离等合成手段,以及基于质谱技术的光电离能谱和红外光解离光谱等探测方法。先进的制备技术和探测方法推动了气相合成及其结构和成键研究领域的巨大发展,涉及化学成键极限的认识突破、新型化学键的发现,以及对成键规则的拓展

等<sup>[45]</sup>。近年来,该领域逐渐拓展到更为复杂的亚纳米团簇体系。亚纳米团簇具有全新的化学成键特性以及独特的几何结构、电子结构和反应特性,相继产生出“超原子”、“金属芳香性”、“流变团簇”等新概念<sup>[46]</sup>,激发了人们从气相团簇到凝聚相和变截面延伸,在功能化与实际应用方面迈出了重要一步。

激发态有机合成中,光能和电能都可以作为反应驱动能源,因其不再依赖于热能或者高能反应物中蕴藏的化学能,从而赋予合成化学家巨大的发挥空间。光能驱动有机合成方面,近年来随着吸收可见光催化剂的发展,光促氧化—还原催化模式为主的合成,利用催化剂吸收光能,并通过不同途径将其转化为化学能,进而精准传递给有机分子,整个过程反应条件温和且具有更大的反应调控选择性<sup>[47]</sup>。光能驱动有机合成通过光能给予途径——单电子氧化/能量转移的调节,实现反应路径可控,进而获得光促脱羧偶联、光促碳氢官能团化,有望为能源化学的发展提供新思路。电能驱动有机合成方面,由于电化学反应过程所用的氧化剂或还原剂是安全、绿色、纯净的电子,能驱动化学合成中基本的氧化还原反应,成为精准、高效、绿色的合成化学方法<sup>[48]</sup>。因此,电能驱动有机合成具有以下四方面优势:可控的电极反应速率、连续可调的氧化/还原能力、可深入探究的化学反应机理以及易实现自动连续的绿色化学合成。电能驱动合成不但在氯碱、强氧化剂、高活性金属氧化物等无机化合物的工业合成中有着广泛应用,同时也推动了己二腈、葡萄糖酸钙等有机化合物的工业化制备。

等离子体作为物质第四态,具有高导电性,并能与电场、磁场以及电磁辐射发生强烈的相互作用,成为激发态化学合成的新手段<sup>[49]</sup>。等离子体可分为热等离子体和冷等离子体。冷等离子体因其温度低,对电子热运动的保持远比离子和中性粒子剧烈,具有常温下具有较高的活性、电磁场特性、表面选择性等诸多优势,逐渐成为激发态化学合成研究的新领域。冷等离子体技术已经广泛应用于半导体碳纳米管、纳米金刚石等的制备,促进了等离子体精准化学合成的发展。进一步的研究表明,等离子体与可见光区的光电磁场耦合,可产生电子振动效应,即表面等离子体激元(Plasmon);同时,等离子体激元与半导体激子可发生耦合,例如将激发态等离子体激元热电子注入半导体。与以上两种激发态电子行为相关的合成化学研究,成功推动了光催化合成、光伏效应等新能源领域的科学进展<sup>[50]</sup>,为激发态化学合

成的发展提供了重要支撑。

### 3 合成化学未来重点关注的科学问题和主要研究方向

#### 3.1 限域合成化学

未来应以“限域化学键反应理论体系构建”、“分子化学键的精准活化”和“极限及复杂环境下的化学合成和材料应用”等方面作为主要研究方向。

(1) 限域化学键反应理论体系构建。内容包括:系统建立表界面化学键反应的理论体系,探索以化学修饰为手段来调控小分子/大分子在表界面处的反应、聚集与粘附行为,以及精准可控的设计固体表界面有机悬挂键等。

(2) 分子化学键的精准活化。内容包括:以工业应用、功能设计和宏量制备为导向的功能化,基于材料基因组、人工智能和传统学科的交叉融合,以绿色化学、多功能和成本效率为目标的集成化,以及通过原子尺度设计、师法自然和酶催化等方式的精准化等。

(3) 极限及复杂环境下的化学合成和材料应用。内容包括:纳—微尺度空间内或二维表界面处的受限反应、光/声/电/磁/压力/温度/力学等极强或极弱场下的反应。限域化学合成非传统的新分子,制备适合于深海、极地、太空等极端条件下的新材料,以及面向复杂使用环境的新物质。

在限域化学合成方面需关注的重要科学问题包括:(1) 表界面化学反应三维结构的可控性;(2) 高压化学反应的新理论;(3) 极端多场条件下的化学合成。表界面合成应更加注重活性表面分子层的合成,如自增长、自复制、自补充、自修复和自响应等;更加注重实际环境和应用场景的目标导向的智能合成化学。

#### 3.2 特殊结构/功能分子和材料

该方向的关键科学问题和重点研究内容包括:(1) 特殊结构/功能固体化合物的合成,特别是功能单元的设计合成和材料局域结构的强化认知;(2) 功能基元的理论计算;(3) 新有机合成方法学在功能材料制备中的应用;(4) 超分子化学和分子机器的应用突破。

#### 3.3 绿色的新化学合成

在绿色化学合成研究中存在一些具有广泛意义的科学问题,例如:如何深度理解和掌握催化剂结构与活性的关系,进而精准调控催化剂的性质,发展高效、高选择性的催化反应;是否能够以为数不多的平

台碳基分子,建立绿色碳循环,涵盖较大范围工业有机产品的生产和回收;如何深度挖掘绿色有机、无机转化反应的潜力,将理论合成逐步推向精准、简易、高效的极限。解决这些问题,需要均相催化、非均相催化、生物催化的融合,需要化学与物理、生命科学、化学工程的融合,需要借助高通量筛选和更高效的仪器、设备,需要借助大数据、人工智能的分析手段。

未来绿色化学合成在基础研究和应用基础研究上的方向可能包括:(1)大量、易得小分子原料的高附加值合成转化;(2)可再生资源为原料的精细化学合成;(3)催化剂的设计新概念、新结构、新应用;(4)精准、高效的复杂结构制备与定点修饰;(5)更加绿色的新反应、新试剂的发现与发展;(6)人工智能和自动化技术辅助的合成化学。

### 3.4 生物合成与化学合成的耦合

加强生物合成与化学合成耦合的研究方法,发挥生物合成与化学合成在解决问题中的互补作用,提升乃至从根本上改变人类创造功能物质的能力。具体包括:(1)以化学合成耦合为目标,促进标准生物合成元件库的建设与底盘生物的构建;(2)生物合成中新反应与新催化酶的发现,生物合成途径的挖掘与改造,尤其是复杂天然产物的生物合成装配线机制;(3)生物合成与化学合成时空串/并联或空间一体化系统;(4)生物合成与化学合成耦合在人工生物大分子、能源化学、生物质资源化学、材料化学等方面的应用。

### 3.5 激发态合成化学

激发态合成化学所关注的焦点问题和未来方向包括:(1)理解气相合成亚纳米团簇体系的化学成键特性、独特的几何/电子结构以及反应特征,实现这些体系的功能化与实际应用;(2)光电驱动的激发态合成,包括新颖转化体系与光电驱动反应中的能量高效利用;(3)等离子体激元在精准界面构筑,提高热电子、量子产率以及在光化学合成有机分子中的高效利用。

## 参 考 文 献

- [1] Held PA, Fuchs H, Fuchs H, Studer A. Covalent-Bond Formation via On-Surface Chemistry. *Chemistry-A European Journal*. 2017, 23(25): 5874—5892.
- [2] Dong L, Liu PN, Lin N. Surface-Activated Coupling Reactions Confined on a Surface. *Accounts of Chemical Research*. 2015, 48(10): 2765—2774.
- [3] Qiao BT, Wang AQ, Yang XF, et al. Single-atom catalysis of CO oxidation using Pt1/FeOx. *Nature Chemistry*. 2011, 3(8): 634—641.
- [4] Wang AQ, Li J, Zhang T. Heterogeneous single-atom catalysis. *Nature Reviews Chemistry*. 2018, 2(6): 65—81.
- [5] Stuart MAC, Huck W T S, Genzer J, et al. Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials. *Nature Materials*. 2010, 9(2): 101—113.
- [6] Deng JP, Wang LF, Liu LY, et al. Developments and new applications of UV-induced surface graft polymerizations. *Progress in Polymer Science*. 2009, 34(2): 156—193.
- [7] Yang P, Yang WT. Surface chemoselective phototransformation of C-H bonds on organic polymeric materials and related high-tech applications. *Chemical Reviews*. 2013, 113 (7): 5547—5594.
- [8] Wang DH, Ha Y, Gu J, et al. 2D protein supramolecular nanofilm with exceptionally large area and emergent functions. *Advanced Materials*. 2016, 28(34): 7414—7423.
- [9] Zhang LJ, Wang YC, Lv J, et al. Materials discovery at high pressures. *Nature Reviews Materials*. 2017, 2(4): 17005.
- [10] Dong X, Oganov A R, Goncharov A F, et al. A stable compound of helium and sodium at high pressure. *Nature Chemistry*, 2017, 9(5): 440—445.
- [11] Pflleiderer C. Magnetic order surfaces get hairy. *Nature Physics*, 2011, 7(9): 673—674.
- [12] Ye HY, Liao WQ, Hu CL, et al. Bandgap engineering of Lead-Halide perovskite-type ferroelectrics. *Advanced Materials*, 2016, 28(13): 2579—2586.
- [13] Ye HY, Tang YY, Li PF, et al. Metal-free three-dimensional perovskite ferroelectrics. *Science*, 2018, 361(6398): 151—155.
- [14] Ye HY, Ge JZ, Tang YY, et al. Molecular ferroelectric with most equivalent polarization directions induced by the plastic phase transition. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(40): 13175—13178.
- [15] Yang XY, Dou X, Rouhanipour A, et al. Two-dimensional graphene nanoribbons. *Journal of the American Chemical Society*. 2008, 130(13): 4216—4217.
- [16] Cheung KY, Chan CK, Liu ZF, et al. A twisted nanographene consisting of 96 carbon atoms. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(31): 9003—9007.
- [17] Meng D, Fu HT, Xiao CY, et al. Three-Bladed Rylene Propellers with three-dimensional network assembly for organic electronics. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(32): 10184—10190.
- [18] Narita A, Feng XL, Hernandez Y, et al. Synthesis of structurally well-defined and liquid-phase-processable graphene nanoribbons. *Nature Chemistry*, 2014, 6(2): 126—132.
- [19] Kudernac T, Ruangsapichat N, Parschau M, et al. Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface. *Nature*, 2011, 479(7372): 208—211.
- [20] Gonzalez-Rubio G, Diaz-Nunez P, Rivera A, et al. Femtosecond laser reshaping yields gold nanorods with ultranarrow surface plasmon resonances. *Science*, 2017, 358(6363): 640—644.
- [21] Zeng CJ, Chen YX, Kirschbaum K, et al. Emergence of hierarchical structural complexities in nanoparticles and their assembly. *Science*, 2016, 354(6319): 1580—1584.

- [22] Wu ZK, Macdonald M, Chen J, et al. Kinetic control and thermodynamic selection in the synthesis of atomically precise gold nanoclusters. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(25): 9670–9673.
- [23] Gan ZB, Xia N, Woo ZK, et al. Discovery, mechanism, and application of antigalvanic reaction. *Accounts of Chemical Research*, 2018, 51(11): 2774–2783.
- [24] Gandini A, Lacerda TM, Carvalho AJF, et al. Progress of polymers from renewable resources: furans, vegetable oils, and polysaccharides. *Chemical Reviews*, 2016, 116(3): 1637–1669.
- [25] Hülsey MJ, Yang HY, Yan N. Sustainable routes for the synthesis of renewable heteroatom-containing chemicals. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, 6(5): 5694–5707.
- [26] Song QW, Zhou ZH, He LN. Efficient, selective and sustainable catalysis of carbon dioxide. *Green Chemistry*, 2017, 19(16): 3707–3728.
- [27] Ye R, Zhao J, Wickemeyer BB, et al. Foundations and strategies of the construction of hybrid catalysts for optimized performances. *Nature Catalysis*, 2018, 1(5): 318–325.
- [28] Kuttruff CA, Eastgate MD, Baran PS. Natural product synthesis in the age of scalability. *Natural Product Reports*, 2014, 31(4): 419–432.
- [29] Segawa Y, Ito H, Itami K. Structurally uniform and atomically precise carbon nanostructures. *Nature Reviews Materials*, 2016, 1(1): 1–14.
- [30] Granda JM, Donina L, Dragone V, et al. Controlling an organic synthesis robot with machine learning to search for new reactivity. *Nature*, 2018, 559(7714): 377–381.
- [31] Seo H, Nguyen LV, Jamison TF. Using carbon dioxide as a building block in continuous flow synthesis. *Advanced Synthesis Catalysis*, 2019, 361(2): 247–264.
- [32] Cheng AA, Lu TK. Synthetic biology: an emerging engineering discipline. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2012, 14(1): 155–178.
- [33] Ma CW, Zhou LB, Zeng AP. Engineering biomolecular switches for dynamic metabolic control. *Advances in Biochemical Engineering-Biotechnology*, 2018, 162: 45–76.
- [34] Wang YD, Wang MY, Dong K, et al. Engineering mammalian designer cells for the treatment of metabolic diseases. *Biotechnology Journal*, 2018, 13(5): e1700160.
- [35] 王璞玥, 唐鸿志, 吴震州, 等. “合成生物学”研究前沿与发展趋势. *中国科学基金*, 2018, 32(5): 545–551.
- [36] Smanski MJ, Zhou H, Claesen J, et al. Synthetic biology to access and expand nature’s chemical diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(3): 135–149.
- [37] Paddon CJ, Keasling JD. Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development. *Nature Reviews Microbiology*, 2014, 12(5): 355–367.
- [38] Chen M, Liu JY, Duan PP, et al. Biosynthesis and molecular engineering of templated natural products. *National Science Review*, 2017, 4(4): 553–575.
- [39] Lin Z, Chen DD, Liu W. Biosynthesis-based artificial evolution of microbial natural products. *Science China-Chemistry*, 2016, 59(9): 1175–1187.
- [40] Xie ZX, Liu D, Li BZ, et al. Design and chemical synthesis of eukaryotic chromosomes. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(23): 7191–7207.
- [41] Currin A, Swainston N, Day PJ, et al. Synthetic biology for the directed evolution of protein biocatalysts: navigating sequence space intelligently. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(5): 1172–1239.
- [42] Song H, Ding MZ, Jia XQ, et al. Synthetic microbial consortia: from systematic analysis to construction and applications. *Chemical Society Reviews*, 2014, 43(20): 6954–6981.
- [43] Salama ES, Hwang JH, El-Dalatony MM, et al. Enhancement of microalgal growth and biocomponent-based transformations for improved biofuel recovery: A review. *Bioresource Technology*, 2018, 258: 365–375.
- [44] Wang GJ, Zhou MF, Goettel JT, et al. Identification of an iridium-containing compound with a formal oxidation state of IX. *Nature*, 2014, 514(7523): 475–477.
- [45] Zhao LL, Hermann M, Holzmann N, et al. Dative bonding in main group compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 2017, 344: 163–204.
- [46] Wu X, Zhao LL, Jin JY, et al. Observation of alkaline earth complexes  $M(CO)_8$  ( $M = Ca, Sr, \text{ or } Ba$ ) that mimic transition metals. *Science*, 2018, 361(6405): 912–916.
- [47] Schultz DM, Yoon TP. Solar synthesis: prospects in visible light photocatalysis. *Science*, 2014, 343(6174): 985–992.
- [48] Horn EJ, Rosen BR, Chen Y, et al. Scalable and sustainable electrochemical allylic C-H oxidation. *Nature*, 2016, 533(7601): 77–81.
- [49] Wu K, Chen J, McBride JR, et al. Efficient hot-electron transfer by a plasmon-induced interfacial charge-transfer transition. *Science*, 2015, 349(6284): 632–635.
- [50] Chen T, Reich KV, Kramer NJ, et al. Metal-insulator transition in films of doped semiconductor nanocrystals. *Nature Materials*, 2016, 15(3): 299–303.

## Frontiers and Trends in Synthetic Chemistry

Kang Qiang<sup>1\*</sup>      Cao Xiaoyu<sup>2</sup>      Liu Lei<sup>3</sup>      Li Pengfei<sup>4</sup>  
Wu Changzheng<sup>5</sup>      Yang Peng<sup>6</sup>      Cui Lin<sup>1</sup>      Chen Yongjun<sup>1</sup>

\* Corresponding Author, Email: kangqiang@nsfc.gov.cn



1. Department of Chemical Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing, 100085
2. Xiamen University, Xiamen, 361005
3. Tsinghua University, Beijing, 100084
4. Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710054
5. University of Science and Technology of China, Hefei, 230026
6. Shaanxi Normal University, Xi'an, 710119

**Abstract** Synthetic chemistry is the science of studying the creation and transformation of substances, which is the core of chemistry and an important way for human beings to understand nature and create non-natural substances. The breakthrough of synthetic chemistry not only affects the rapid development of chemistry, but also plays an important role in promoting the development of other disciplines, such as life science, material science and information science. This review is prepared according to the achievements of the 219<sup>th</sup> Shuangqing Forum. Upon analyzing the research progress, frontier research fields, the problems and challenges of modern synthetic chemistry, we summarized the key scientific problems and important research fields in the coming five years. Also, the future funding strategies of the National Natural Science Foundation of China are discussed.

**Keywords** synthetic chemistry; fundamental research; area of frontier research; important scientific problems; natural science foundation

(责任编辑 吴妹)

· 成果快报 ·

## 我国科研人员揭示非经典分泌蛋白进入膜泡的分子机制

在国家自然科学基金项目(批准号:91854114)等资助下,清华大学生命科学院葛亮课题组发现跨膜转运体蛋白 TMED10 参与诸多非经典分泌蛋白的跨膜转运,揭示了一条全新的跨膜转运通路。相关成果以“一条膜泡介导的非经典蛋白质分泌转运通路(A translocation pathway for vesicle-mediated unconventional protein secretion)”为题,于 2020 年 4 月 8 日在《细胞》(*Cell*)上在线发表。文章链接:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.031>。

蛋白质分泌是细胞之间进行信息传递的核心过程,与发育、代谢、炎症、肿瘤及神经退行等人体生物学过程密切相关。蛋白质分泌分为经典分泌和非经典分泌两种途径。经典分泌途径是指具有信号肽序列的分泌蛋白经内质网—高尔基体运送到细胞外。非经典分泌途径是指分泌蛋白一般没有典型的信号肽,其中一部分蛋白是通过膜泡运输的形式介导分泌的。长期以来“由于缺少信号肽的导向,非经典途径分泌蛋白是如何进入载体膜泡中的?”是一直困扰细胞生物学家们的科学问题。

为解决这一问题,研究团队从非经典途径中的分泌蛋白促炎症因子 IL-1 $\beta$  入手,开发了一套成熟 IL-1 $\beta$  分泌的生化 and 细胞学系统,发现 IL-1 $\beta$  能够转运进一个中间膜泡结构中进而被分泌到胞外。这个过程依赖于一个新发现的膜通道蛋白 TMED10。进一步研究表明, TMED10 除调控 IL-1 $\beta$  以外,还可以调控非经典分泌蛋白 IL-1 家族(IL-18, IL-33 和 IL-36 等)以及一系列其他成员蛋白(Galectin, HSPB5 和 Tau 等)的分泌。通过针对这些非经典分泌蛋白的序列比对,研究团队发现了一个共同的基序 motif1,并利用体外脂质体重建实验系统,验证了 TMED10 具有直接转运非经典分泌蛋白进入膜泡的通道蛋白活性,同时揭示了其在细胞内的定位(ERGIC)、鉴定了相关分子伴侣蛋白(HSP90),提出了具体的调节机制。

此项研究发现的这条全新的跨膜转运通路(THU: TMED10-channeled Unconventional Protein Secretion)可能参与 SRP-SEC61 转运系统平行调控细胞内两类不同的蛋白质分泌,即经典和非经典蛋白分泌。该研究开启了非经典蛋白分泌领域研究的新方向,也为相关人类疾病的诊治提供了理论依据。

(供稿:生命科学部 赵天宇 王璞玥 冯雪莲)