



磷科学的发展战略

赵玉芬

2020年1月2日

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源



5 磷的循环



6 磷科学联盟

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源

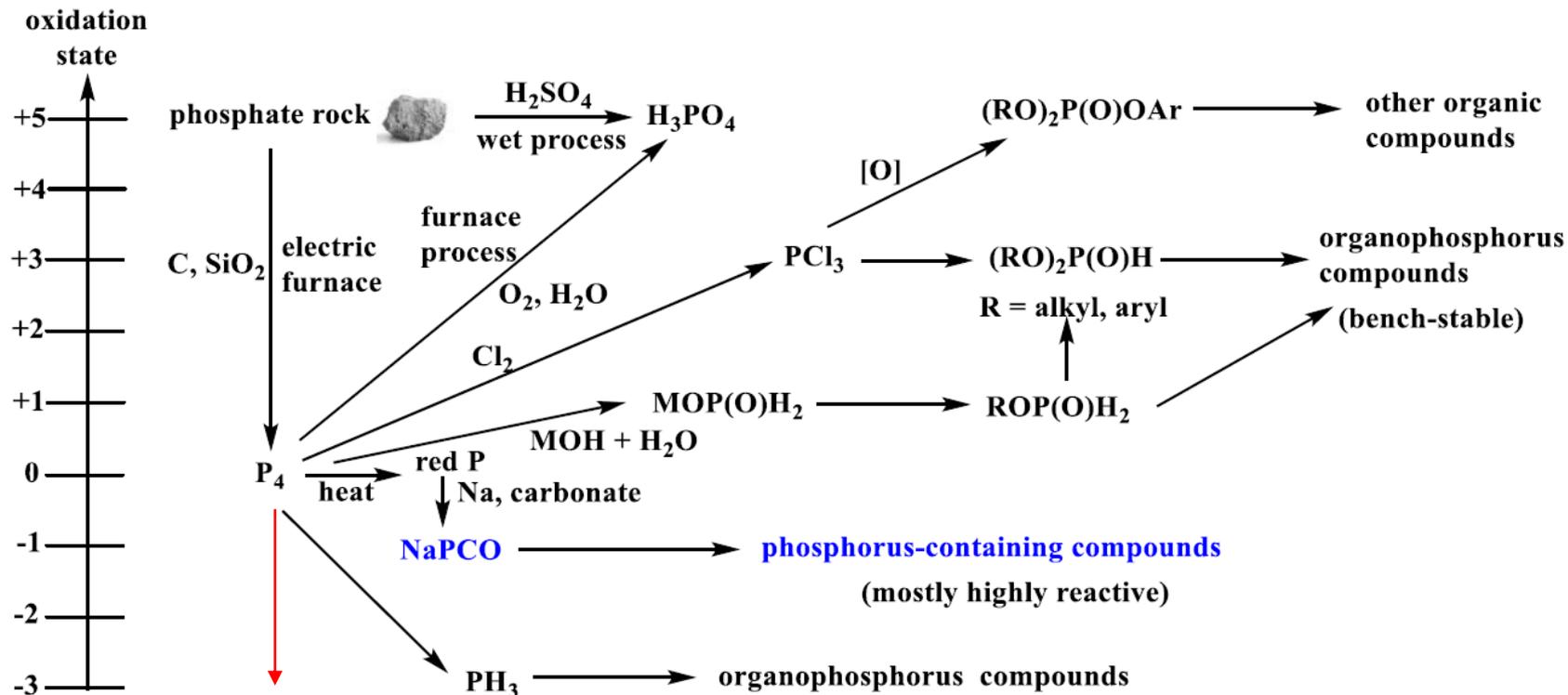


5 磷的循环



6 磷科学联盟

一、磷化学的战略发展



黑磷

黑磷的发展规律与研究特点



高附加值的磷基新材料，实现磷矿资源的深度利用，具有重大产业需求和现实意义。

- ◆ 黑磷是磷的三种主要同素异形体之一，是目前**唯一具有直接带隙的二维单质半导体**。黑磷具有众多优异的物理化学特性，如层数可调的半导体带隙、优异的电子输运特性、可见到红外广阔范围的光学响应、独特的面内各向异性、生物可降解性等。



黑磷的发展现状与发展态势



目前黑磷研究领域关注的**关键科学问题**：

- ◆ **规模化制备（黑磷晶体与黑磷烯）** 化学合成法直接合成单层或多层黑磷烯是人们现在研究的重点，用磷化氢气体直接制备黑磷烯或许可以实现黑磷烯的高产率，但反应还需完善
- ◆ **表界面调控（稳定性与功能化）**：黑磷烯层数减薄会带来质量的缺陷，少层黑磷又容易与水和氧气发生反应而劣化，影响其在电子和催化领域的应用。

黑磷的发展思路与发展方向



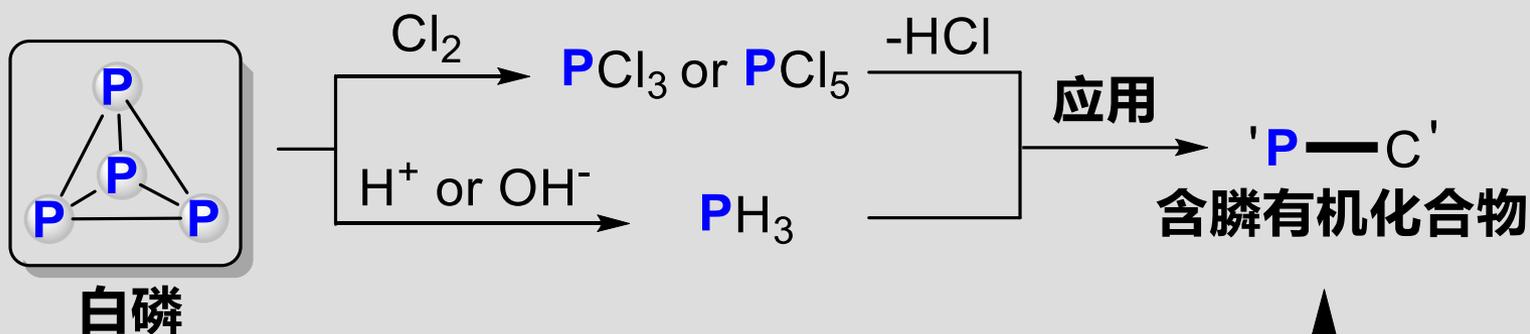
- ◆ 兼具“单质磷”与“二维半导体”的双重身份
- ◆ 发展系列黑磷功能材料，发展其特色应用
- ◆ 黑磷的应用从最初的晶体管，到后来的光电子器件，再到自旋电子学、催化、能源、生物医学等，黑磷已渗透进入众多现有的研究领域甚至开拓出一些新兴领域，展现出广阔而巨大的应用前景。

白磷活化的科学意义与战略价值



有机磷化合物是最重要、应用最广泛的元素有机化合物之一。

传统路线: □ 多步 □ 环境污染大



白磷活化

步骤经济性、条件温和、高效、环境污染小

白磷活化的研究特点和不足



- 1) 反应活性高
- 2) 选择性低
- 3) 反应产物结构难以预测，可控性差
- 4) 产率较低，难以放大量生产
- 5) 使用当量金属

... ..

白磷活化的发展规律与发展趋势



- 1) 重点从配合物的合成向有机磷的合成转化
- 2) 配合物合成的选择性与可控性在逐步提升
- 3) 由白磷出发合成的有机磷的种类增加
- 4) 由白磷出发合成的有机磷的选择性、产率提升
- 5) 有机多磷化合物向有机单磷化合物的转化

关键科学问题、发展思路、发展目标和重要研究方向



关键科学问题：

反应选择性和磷的转化效率

发展思路和目标：

实现金属催化的由白磷直接合成有机磷化合物

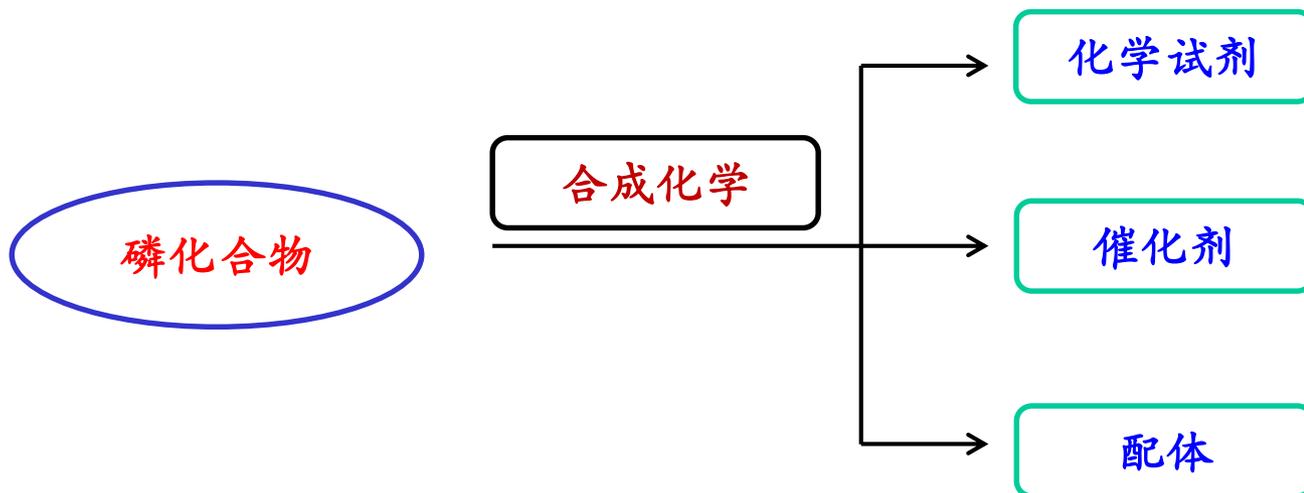
重要研究方向：

- 1) 发展高效转化白磷为多种含磷金属配合物的方法；
- 2) 发展高效转化白磷为多种有机磷化合物的方法；
- 3) 发展金属催化的由白磷直接合成有机磷化合物的方法。

磷的合成化学



- 人类物质文明的进步与社会的可持续发展离不开新物质的发现与创造，而合成化学则是创造新物质的最主要工具和手段。
- 磷化合物作为化学试剂、催化剂、配体，在合成化学的发展中发挥广泛而又至关重要的作用。



磷的合成化学

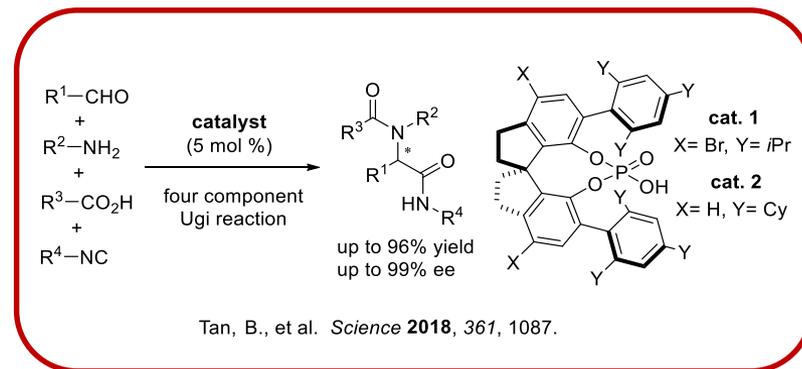
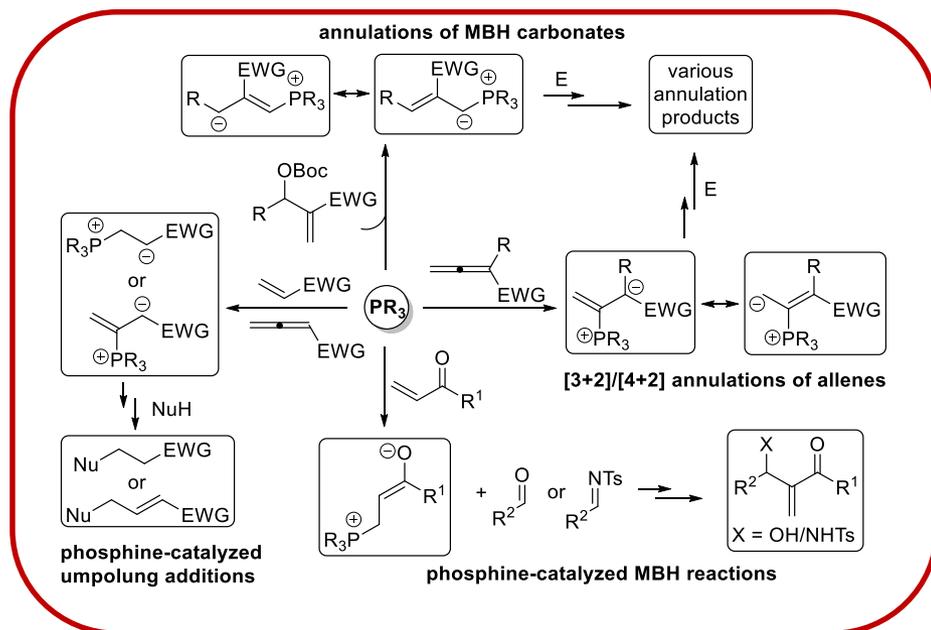


- 21世纪的合成化学应该是“注重经济、安全、环境友好、以及节省能源和资源的合成化学”，这已成为化学家的共识。
- 磷化合物促进的高效和原子经济的合成化学将是合成化学家和磷化学家研究的重点。

磷有机催化剂



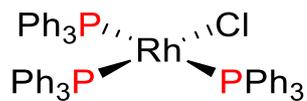
发展趋势： 有机磷催化剂普遍用量较高，发展更加高效的有机磷催化剂将是该领域的一项紧迫任务。



磷配体

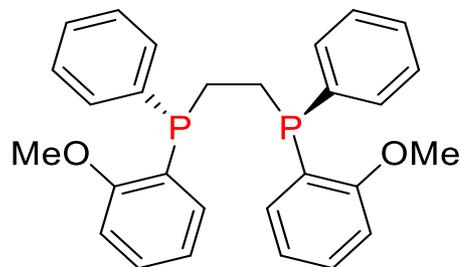


历史与现状：有机磷（膦）配体的使用迄今已超过半个世纪。磷配体是支撑过渡金属催化领域的基石之一，发展和选择适当的磷配体，对于提高过渡金属催化剂的活性和稳定性、以及实现对催化反应的立体控制均起着至关重要的作用。

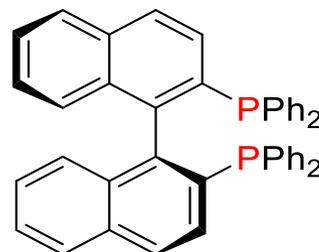


Wilkinson's catalyst

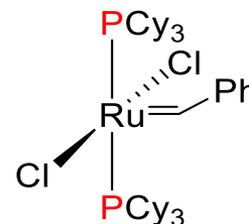
Wilkinson, G.; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1965**, 131.



DIPAMP



BINAP

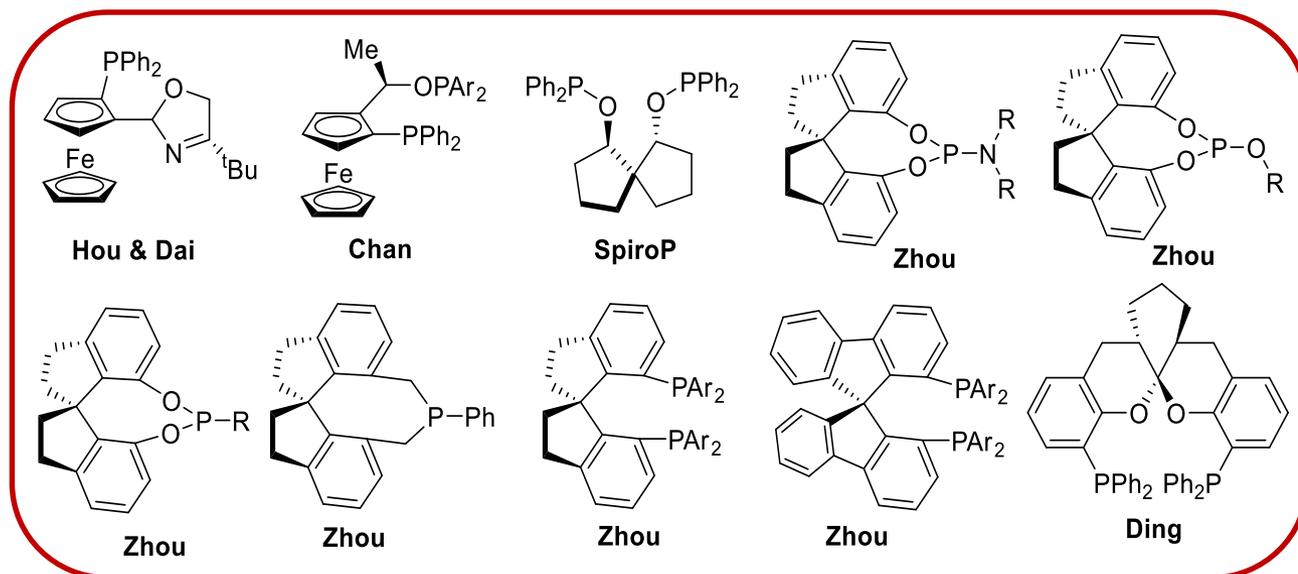


Grubbs' catalyst

磷配体



发展趋势：虽然已发展了大量的手性磷配体，并成功应用于催化不对称合成，但仍然有大量的合成反应缺少适当的催化剂和配体，因此**发展结构新颖的手性磷配体**将仍是本领域的**研究重点**。



发展思路与发展方向



发展思路和目标：

磷化合物促进的高效和原子经济的合成化学

重要研究方向：

- 1) 有机磷试剂的新反应；
- 2) 有机磷化合物的催化功能及其调控；
- 3) 有机磷化合物的高效绿色合成方法。

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源



5 磷的循环



6 磷科学联盟



磷是极为重要的生命元素，在生命体系中起到重要的作用：

- 磷是生命遗传物质DNA的骨架核心
- 高等动物的蛋白质被高度磷酸化
- 以磷为骨架的磷脂是生物膜的核心结构
-

磷与生命科学



关键科学问题： 磷对生命体系的调控作用

重要研究方向：

磷对蛋白质结构和功能的调控作用

核酸结构中磷骨架的修饰

磷与重大疾病（如：退行性疾病）发生、发展的关系……

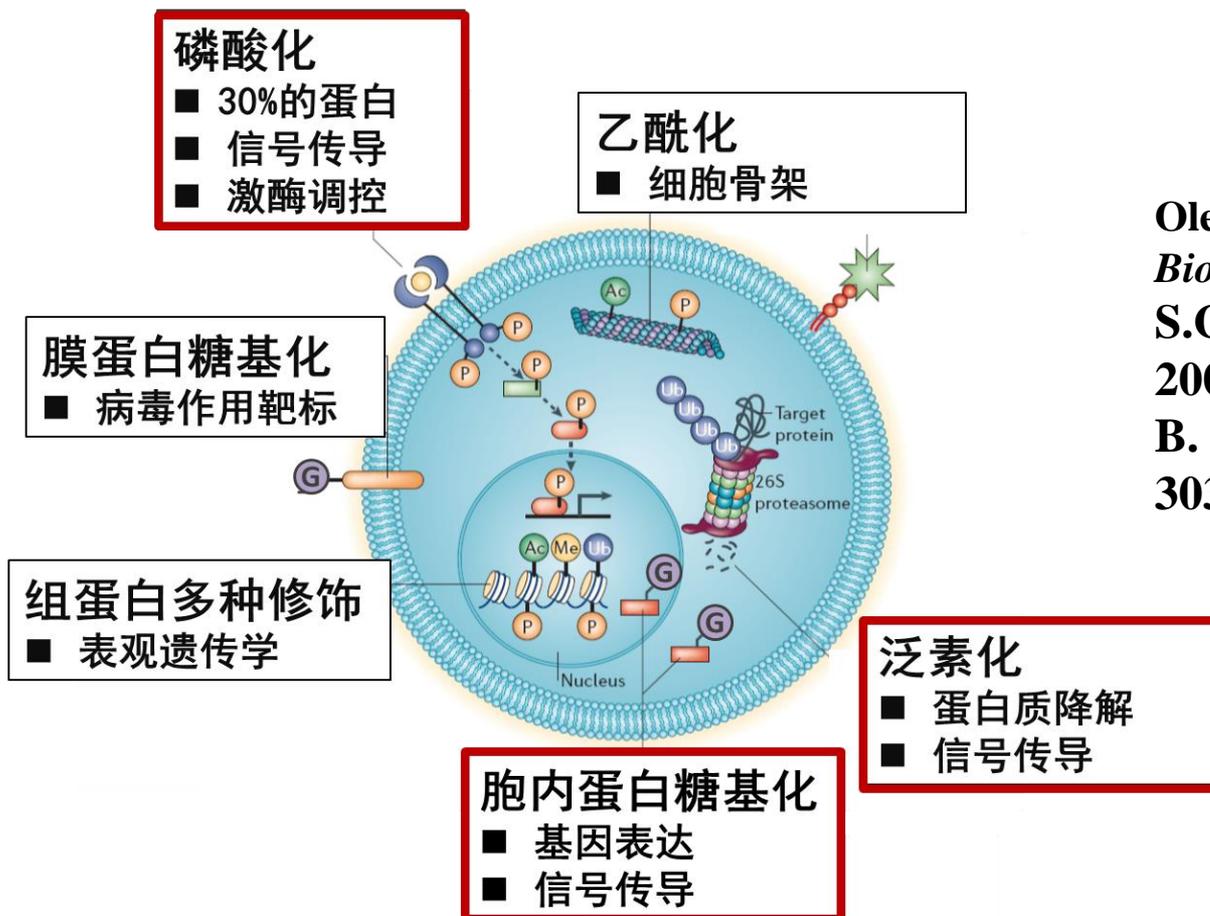
新的生长点：

磷酸化对蛋白质结构功能的调控

磷与重大疾病（如：退行性疾病）发生、发展的关系



蛋白质修饰具有重要的作用



Ole N. Jensen, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006, 7, 391

S.G.N.Grant, et al. *Nat. Rev.* 2009, 10, 635

B. G.Davis, et al. *Science* 2004, 303(5657), 480

O-和N-磷酸化蛋白的化学结构



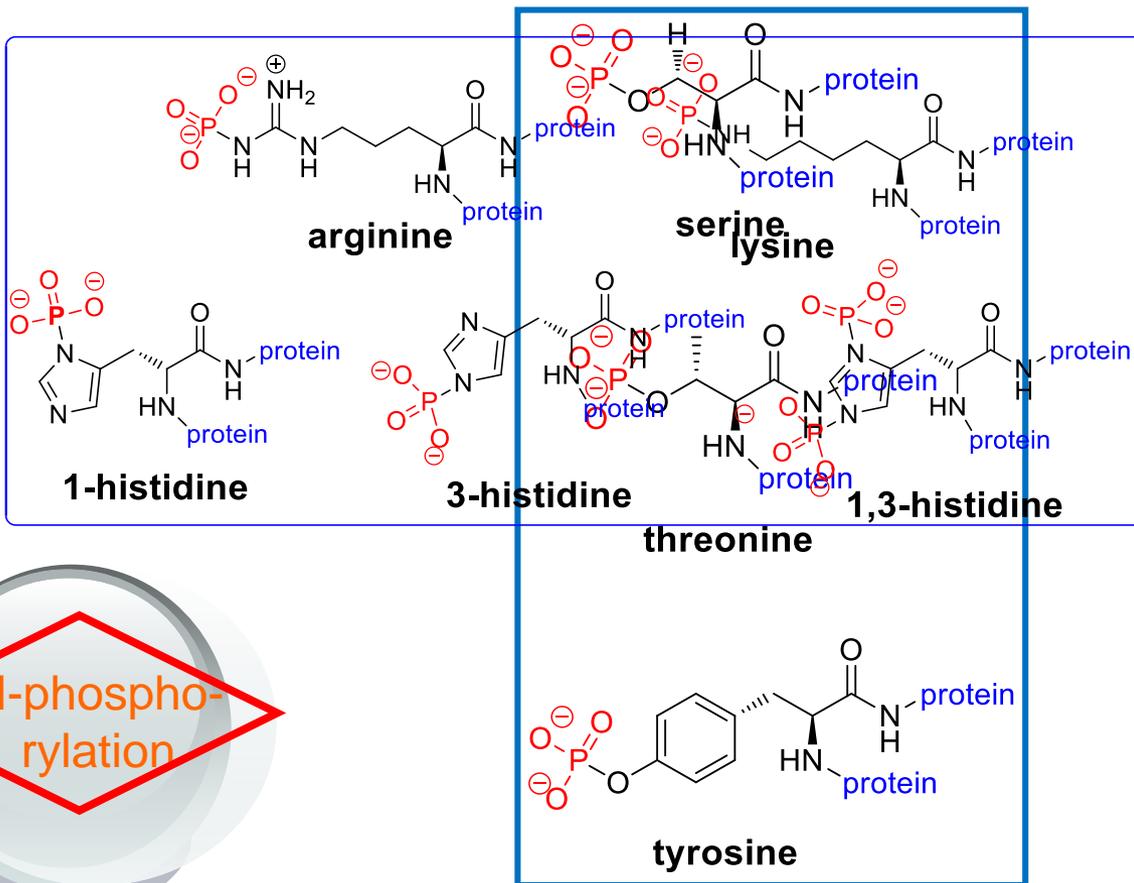
Acyl phosphorylation

S-phosphorylation

O-phosphorylation

N-phosphorylation

Phosphorylation



N-磷酸化蛋白与人类重大疾病的关系

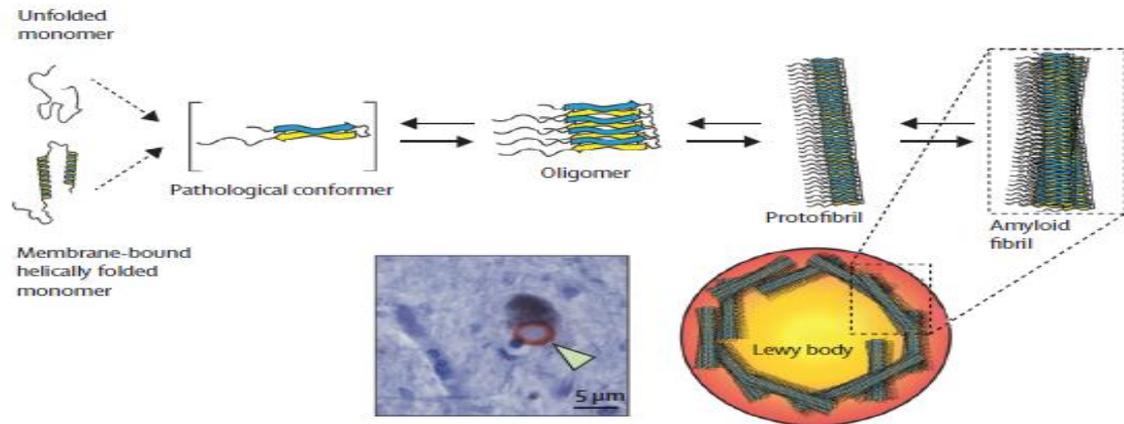
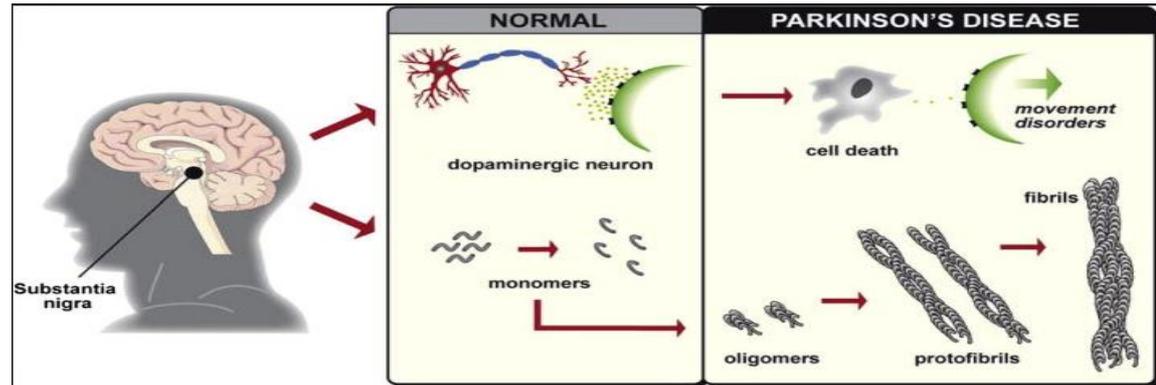
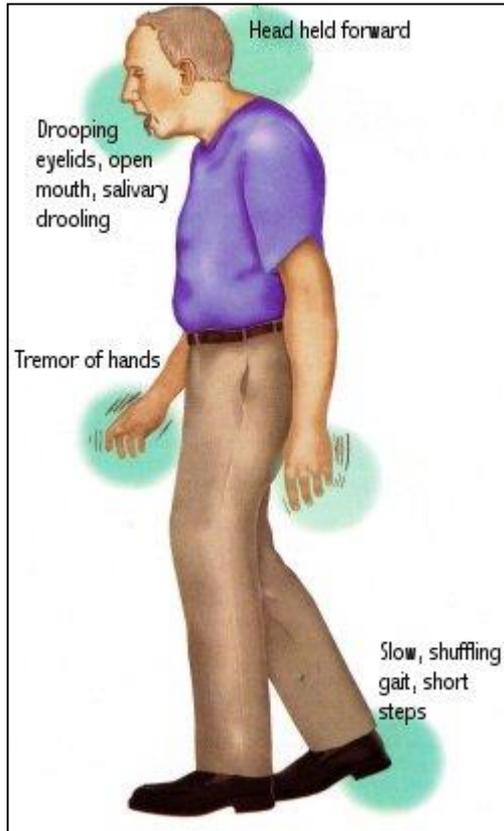


人类细胞中？

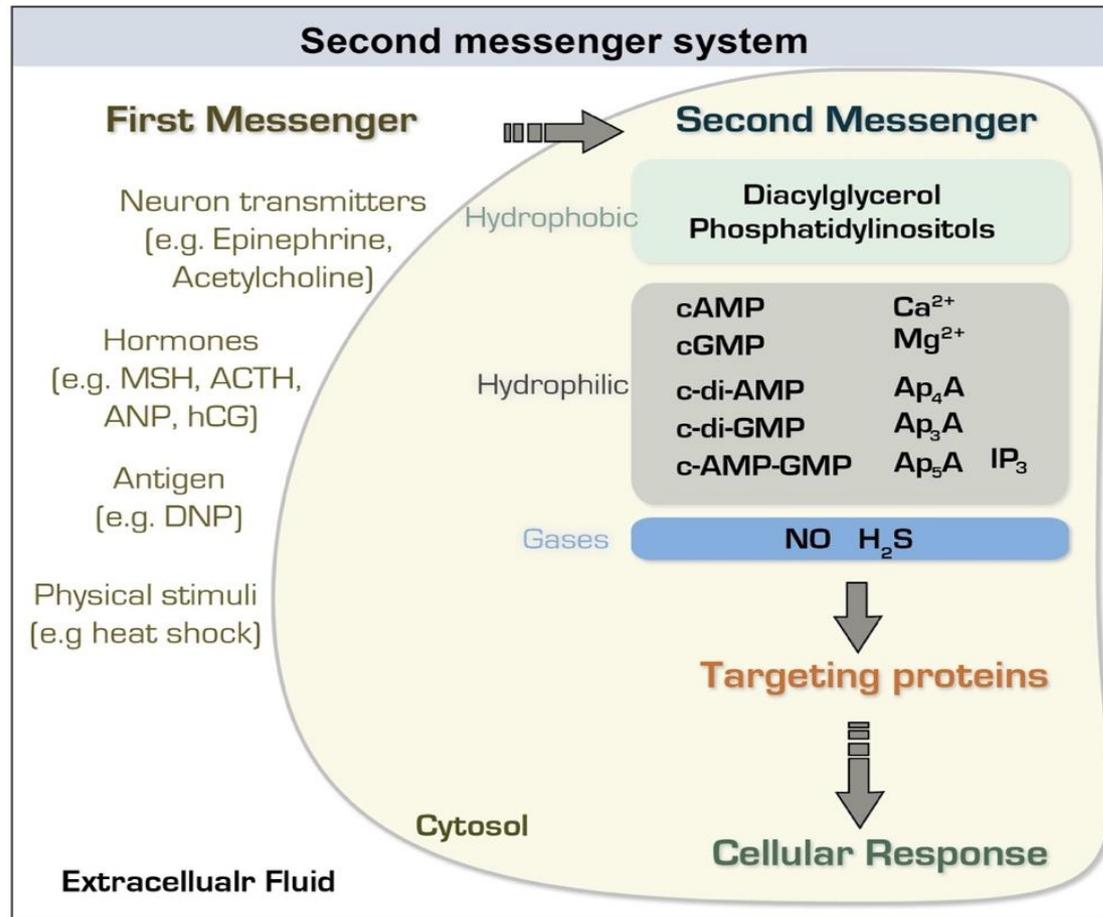
磷酸化修饰与帕金森病



帕金森病与 α -突触核蛋白



磷与代谢调控——第二信使分子功能与机制



第二信使系统

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源



5 磷的循环



5 磷科学联盟

含磷药物发展状况



1、临床含磷药物适应症

涵盖抗癌、抗病毒、抗骨质疏松、治疗白血病、抗菌、强心、降压、酶抑制剂和麻醉等多个领域。

2、临床含磷药物数量

目前至少有150多种含磷药物进入临床研究阶段。其中已经获批上市，应用于临床的含磷药物有70多种。

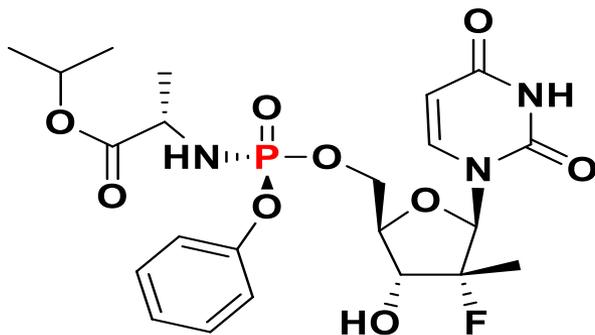
3、推动医药工业及相关行业发展

推动了有机合成、药物合成、化学生物学等相关学科的发展，产生了一批新的技术。这些新技术的发展应用又反过来推动含磷医药工业的发展，使含磷医药的合成更加高效、经济、绿色环保；

索非布韦——核苷酸类抗丙肝新药



索非布韦(英文名Sofosbuvir, 商品名Sovaldi)是美国吉利德公司开发用于治疗慢性丙肝的新药, 于2013年12月6日经美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市, 2014年1月16日经欧洲药品管理局(EMA)批准在欧盟各国上市。



Sofosbuvir

2014年 销售额: 124亿美元, 2015年 销售额: 193亿美元

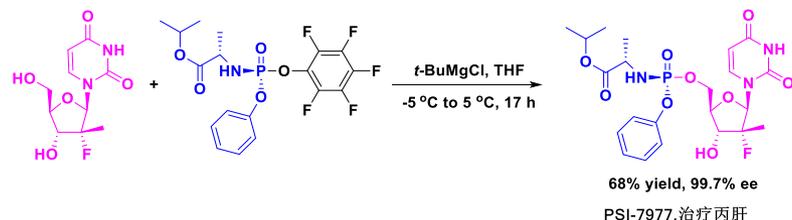
含磷药物发展态势



1、环磷酸酯前药的开发成为热点

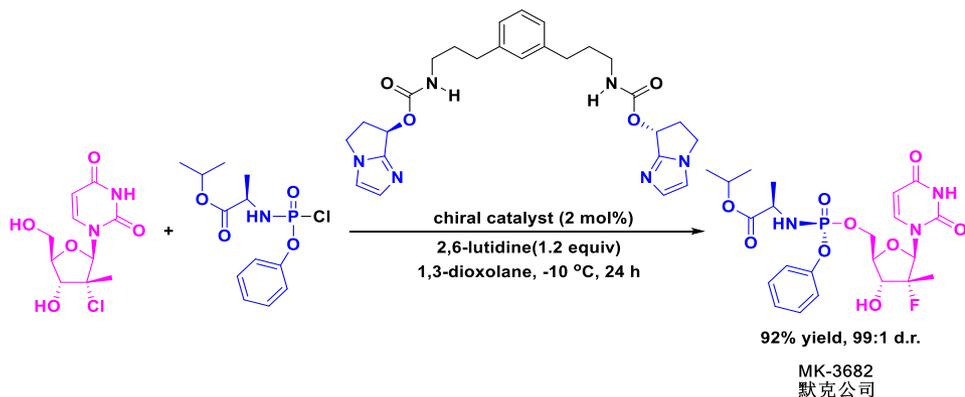
环磷酸酯前药有可能发展成为肝靶向核苷磷酸酯前药，为肝靶向药物的开发提供了一个新的思路。

2、新的合成技术是推动磷与医药领域发展的另一趋势



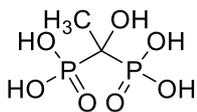
B. S. Ross, *et al. J. Org. Chem.*
2011, 76, 8311.

非常昂贵

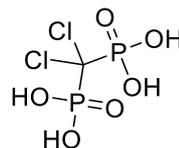


D. A. DiRocco, *et al. Science*
2017, 356, 426.

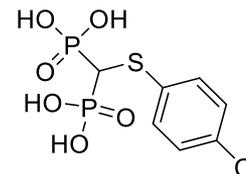
双膦酸类药物



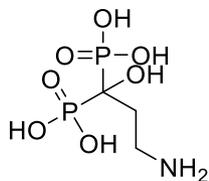
Etidronic acid



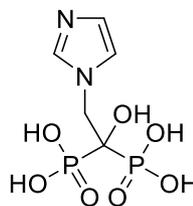
Clodronic acid



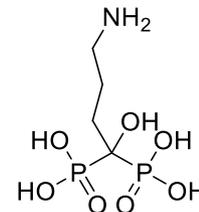
Tiludronic acid



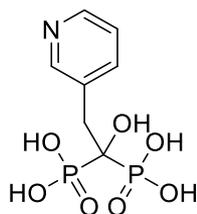
Pamidronate



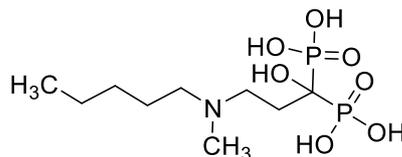
Zoledronic acid



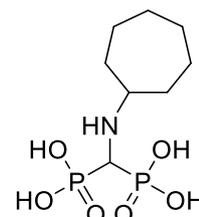
Alendronic acid



Risedronate



Ibandronate



Incadronic acid

双膦酸盐是一类可以防止骨密度降低的药物，用于治疗骨质疏松症和类似疾病。通过促进破骨细胞发生细胞凋亡或细胞死亡来抑制骨的消化，从而减缓骨质流失。

含磷药物的存在问题与发展方向



存在问题:

1、进口药物价格昂贵，无自主知识产权



\$1000/片

一个疗程
→
1片/天, 12周

\$ 84000

约56 万元



2、仿制的老一代药物耐药现象明显

发展方向:

我们必须开发具有独立知识产权的含磷药物

基础研究和新技术：磷与农药



- 人多地少。以世界7%耕地养活世界22%的人口。
- 土地资源已接近极限, 使用农药相当于提高12-18%的种植面积。
- 病虫草害频发, 粮食损失高达40-50%, 使用农药可挽回30-35% 损失。
- **重大需求** : 使用农药成为保证我国粮食丰收的必要手段, 具有重要战略意义。

基础研究和新技术：磷与农药



➤ **现状与问题：** 有机磷农药工业的当家品种均为仿制国外的老品种。我国整个农药行业，95%以上为仿制国外老品种，产量全球第一，但利润很低。

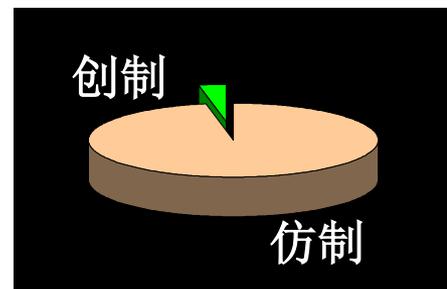
某些传统有机磷农药问题

急性毒性高、
迟发性神经毒性
在农产品中高残留、
选择性差、杀死有益生物
环境相容性差、
影响生态平衡



设计合成 友好型有机磷农药新品种

高效、低毒、
低残留、选择性好、
环境相容性好、
对非靶标生物安全



创新品种极少

基础研究和新技术：磷与农药



重要研究方向：创制对人类和环境友好的有机磷农药新品种

关键科学问题：

靶标与非靶标的选择性与适当的化学稳定性

发展思路：

- 选择有害生物中的关键酶为靶标，生物合理设计有机磷农药分子。
- 改造传统有机磷酸酯的结构骨架，设计结构多样性的新型磷酸酯类型。
- 重点开展含磷除草剂和杀菌剂的创新性研究。

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源

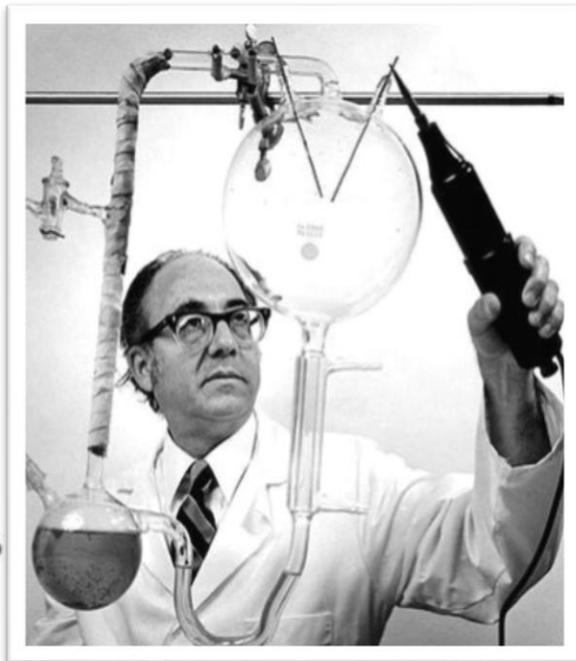
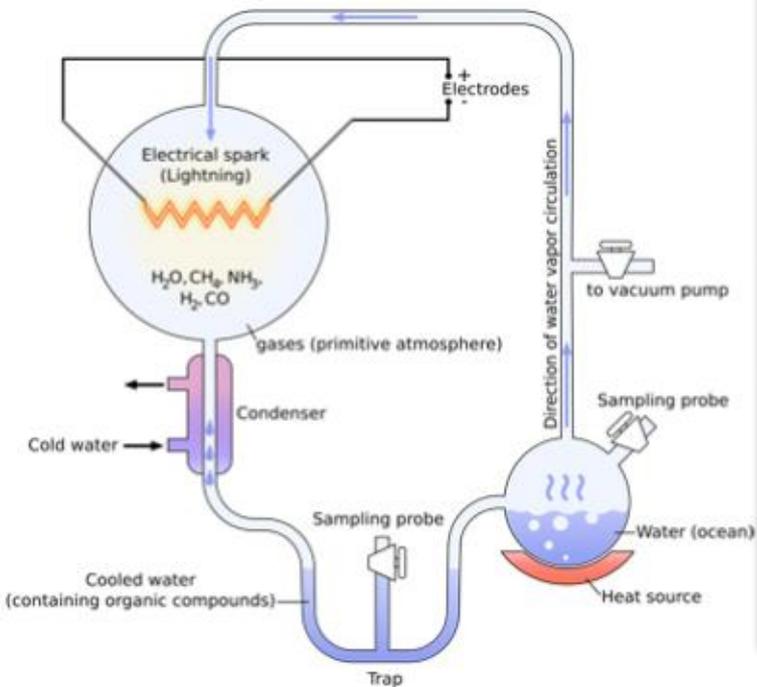


5 磷的循环



5 磷科学联盟

磷与生命起源



Prof. Miller

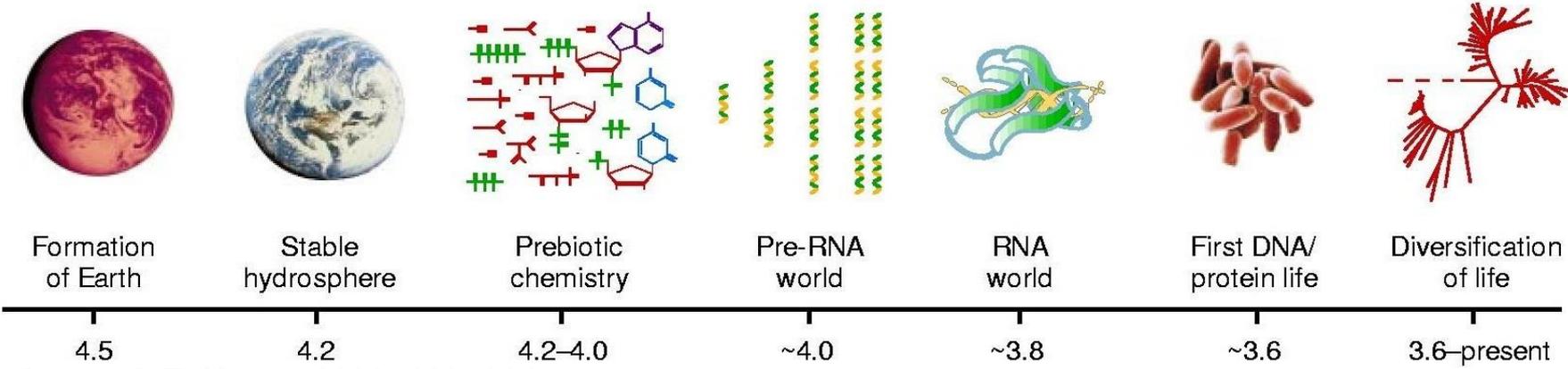
Miller-Urey experiment

The 14th International Conference
on the Origin of Life
2005, Tsinghua University, Beijing

生命的化学 = 前生源化学 + 生物化学

Prebiotic Systems Chemistry: New Perspectives for the Origins of Life.
Chem. Rev. **2014**, 114, 285-366.

生命起源的基本理论



Joyce, G.F. *Nature* 2002, 418: 214.

Chemical small molecules

Biological functional molecules



Prof. Joyce G.F.
Salk Institute
for Biological Studies



Prof. Oparin, A. I.
Moscow State University

- “Protein world” — Oparin, A. I.; Miller, S. L.
- “RNA world” — Orgel, L. E.; Gilbert, W.

Landweber, L. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 11067.

Irreplaceability of phosphorus for life



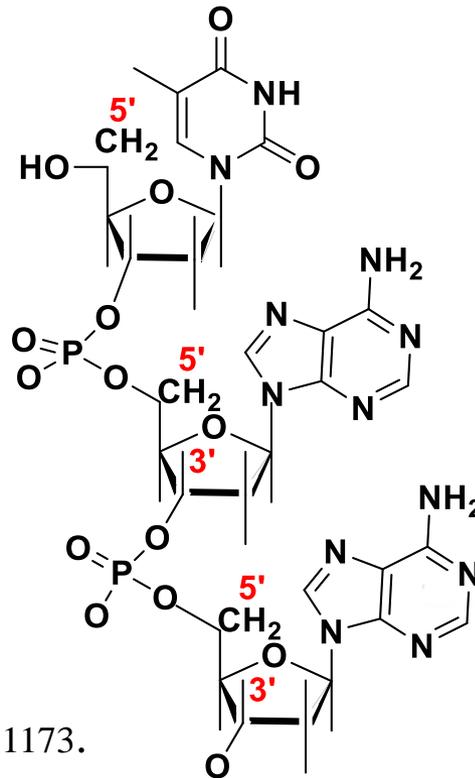
The phosphate diester bonds in DNA



Prof. Frank Westheimer

Why nature chose phosphates?

Westheimer F.H. *Science*, **1987**, 235(4793): 1173.



	Stability ($t_{1/2}$)	
	Diester	Monoester
Si	< 1 min	< 1 min
P	10^5 y	10^{12} y
V	< 1 s	\ll 1 s
As	< 2 min	6 min
S	1.7 h	1100 y

Half-life period:

Diester : ~100 thousand years

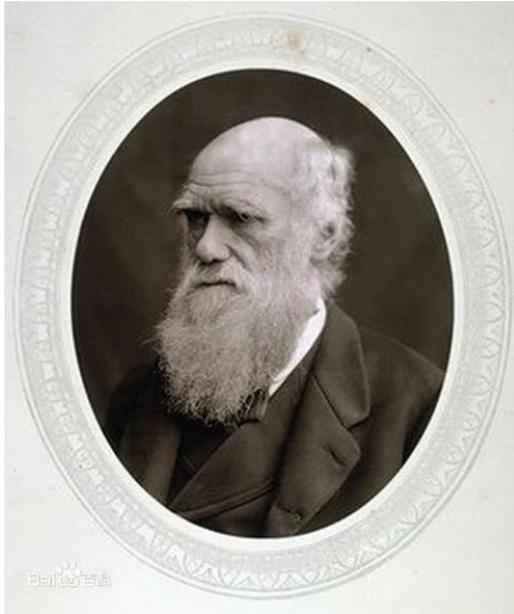
Monoester: ~1 trillion

Phosphorus is irreplaceable !

Lodders K. *The Astrophysical Journal*, **2003**, 591(2): 1220.

Tracey AS. Gresser MJ. *Can J Chem*, **1988**, 66. 2570

Phosphorus Chemistry in Life Science



In 1871, *Charles Darwin* wrote to *Joseph D. Hooker*. “....., we could conceive in some warm little pond with all sorts of ammonia and **phosphoric salts**, light, heat, electricity etc. present, that a protein compound was chemically formed,.....”

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源



5 磷的循环



5 磷科学联盟

磷资源的生物循环利用



磷循环是生命与环境关系中重要一部分。磷矿是不可再生的自然矿产资源之一。

研究磷循环规律，可以给人类提供追踪磷元素流向的切实数据，探讨磷资源合理利用途径，实现环境保护和资源循环利用的双赢，以达到生态的平衡及工业文明的可持续发展，是我国科技工作者应优先思考的问题，具有重要战略意义。

磷资源与环境：资源保护



我国磷资源开采寿命

- 2016年中国生产了1.44亿吨磷矿，占全球开采总量50%以上
- 相当于元古代100万年的成矿量

Table 2: China's phosphate reserves, 2013

Grade (% P ₂ O ₅)	Reserves (million tonnes)	Reserves (%)	Estimated year of exhaustion	Production cost (\$/t)
30% and above	1,660	9	2030	
25-30%	2,255	13	2049	30-56
20-25%	2,730	15	2068	65-85
15-20%	6,010	34	2103	
10-15%	2,190	12	2114	
5-10%	480	3	2117	
2-5%	2,440	14	2127	
Total	17,765			

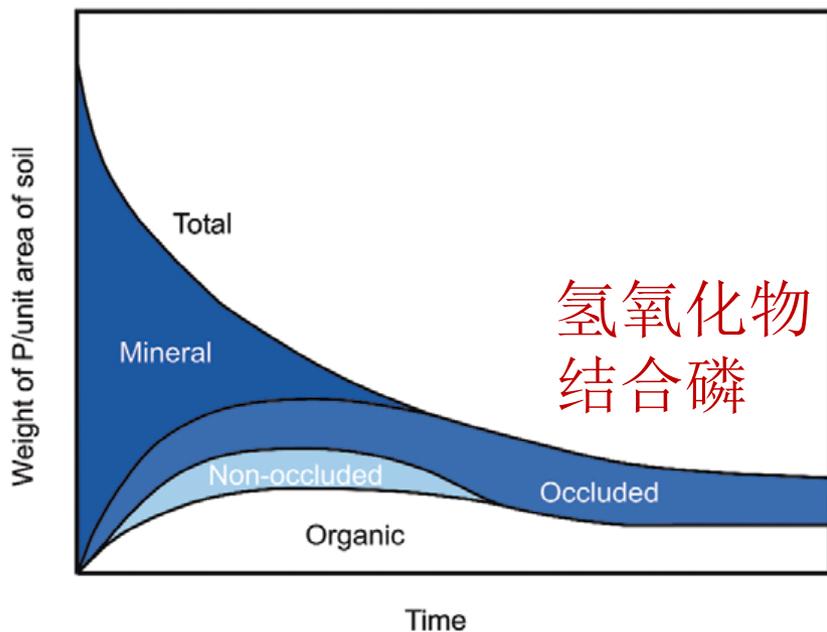
Source: CCM/Industrial Minerals

niques could help the country avoid the worst effects of mine depletion. Taxes on high-grade phosphate rock have already increased to \$9.75/t in China accompanied by a cut in the tax on low-grade rock to \$1.62/t.

Mining license restrictions are another way of limiting the extraction of high-grade phosphates, and are already in operation in Hubei, Hunan, Sichuan, Guizhou and Yunnan provinces. Such restrictions could be rolled out nationally and further strengthened by introducing mining quotas and mining zones. High export tariffs and export quotas for phosphate rock, or even an export ban, are the main other policy options for the Chinese government. ■

- 中国现有磷资源可开采约111年
- 2117年磷资源将耗尽

磷资源与环境：资源保护



正在消失的元素

水体富营养化

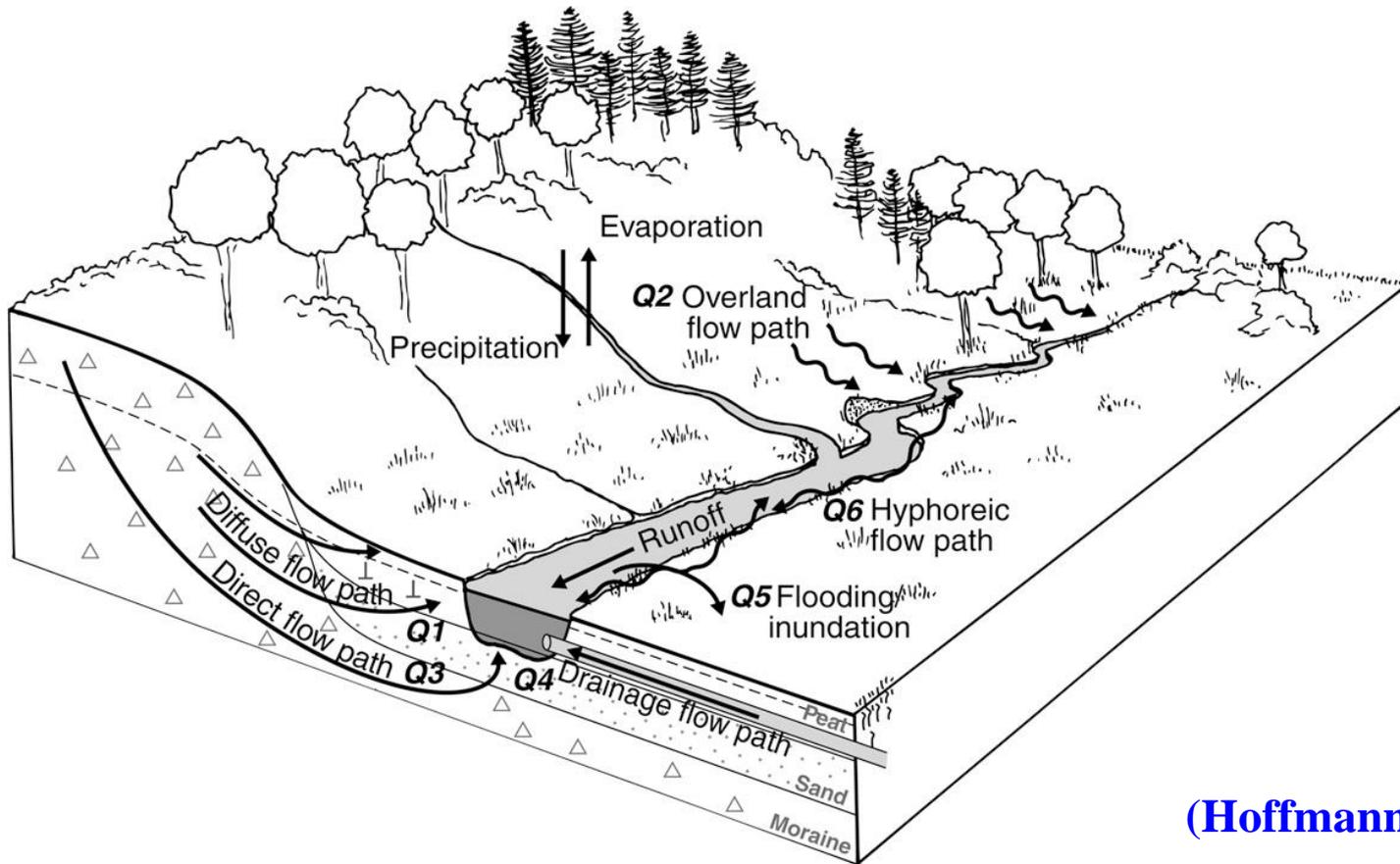
(Gabriel M. Filippelli, 2008)

因此，如何提高磷肥和累积态磷的利用效率成为关乎国家粮食可持续生产、实现减肥增效的重大问题，具有重要的战略意义。

磷资源的生物循环利用



1、陆地生态系统磷循环



(Hoffmann et al., 2009)

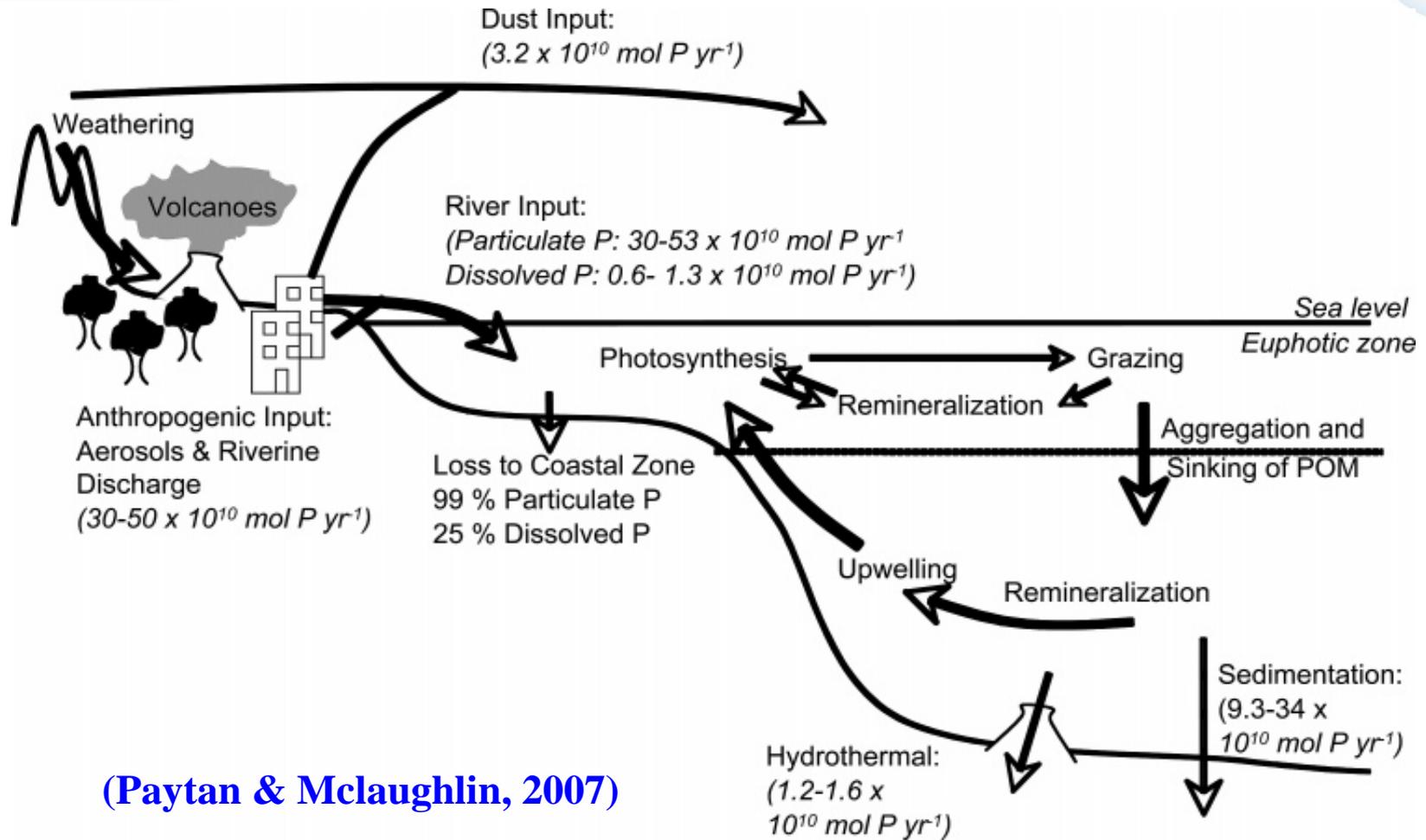
陆地生态系统磷循环



针对自然过程和人为作用引起的环境条件变化，研究陆地生态系统中磷资源的分布特征、迁移转化规律及其与其它物质转化的耦合机制。

- (1) 特定地质单元中磷元素赋存形态及相关元素(如铁、硫等)的分布特征；
- (2) 特定的环境条件变化(如pH值、氧化还原、有机质等)环境中磷元素和其它物质(铁、有机污染物)生物地球化学转化的耦合机制；
- (3) 典型地质环境中磷元素的迁移转化通量的定量模拟与预测。

2、海洋生态系统磷循环





针对自然过程和人类活动引起的环境条件变化，研究海洋生态系统中磷元素的沉积与释放机制及其生态环境效应。

- (1) 海洋中磷元素沉积与释放机制；
- (2) 海洋生态系统中磷元素的迁移转化通量的定量模拟与预测；
- (3) 全球变化条件下海洋中磷元素的生物地球化学转化及生态环境效应。

纲要



1 磷与合成化学



2 磷与生命科学



3 磷与农、医药



4 磷与生命起源



5 磷的循环



5 磷科学联盟

磷科学战略联盟



目的：

- 激励学术界从事具有战略意义的**基础磷科学问题的研究**。
- 促进工业界主动对科研成果进行概念性验证，加速高校、院所实验室**成果转化**。
- 构建国内磷科学团体和国际磷科学团体之间信息和项目**交流的桥梁**。

磷科学战略联盟的目的和意义



部分国际磷研究的战略合作机构



意义：占领磷科技国际制高点

磷科学战略联盟建立的基础



- 全国磷化学化工大会学术讨论会（已举办11届）
- 含磷医药中间体，精细化工产品的生产和研发企业初具规模



磷科学战略联盟建立的基础



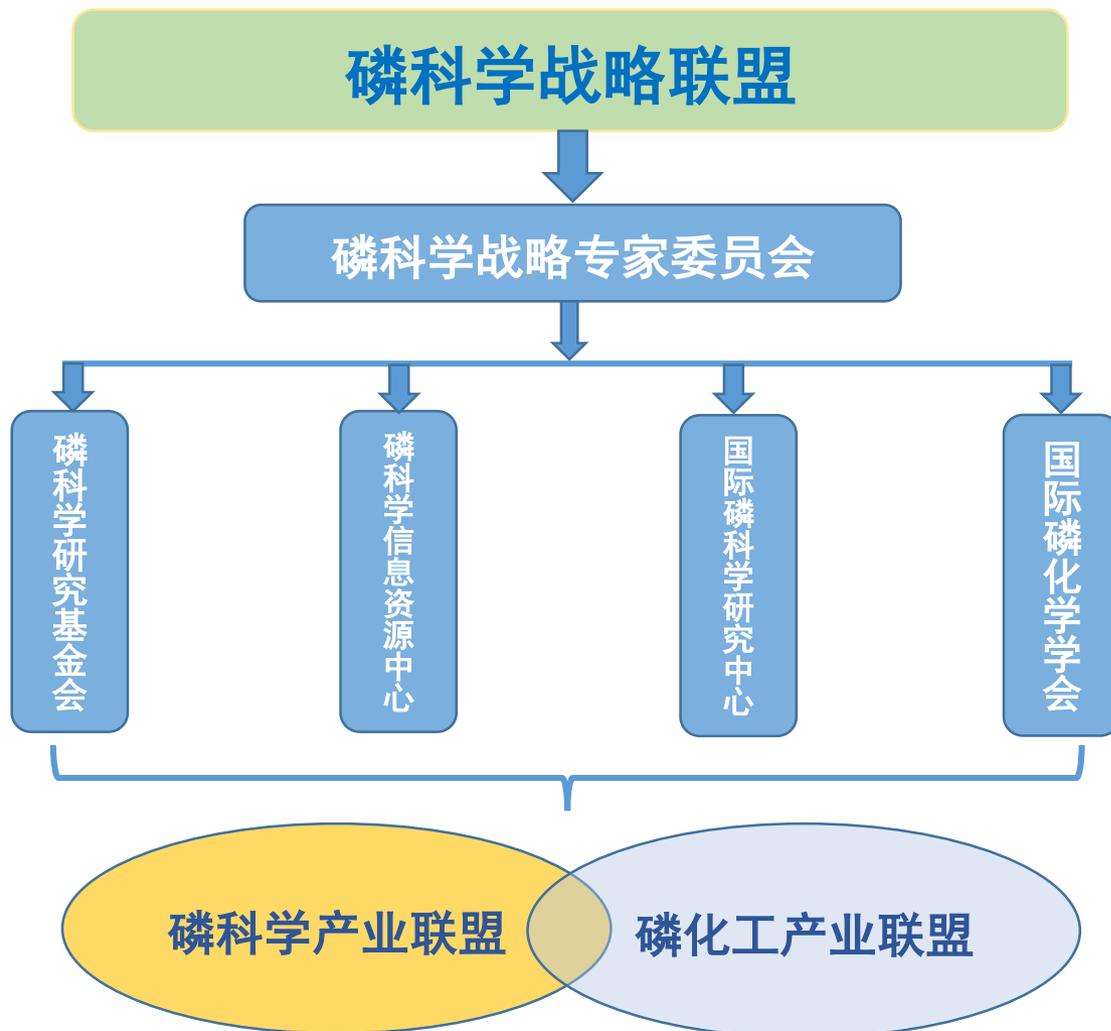
磷化工产业联盟基础

- 绿色磷化工产业发展联盟（筹备会，2018年7月17日，国家磷资源开发利用工程技术研究中心）



希望各家企业积极参加磷化工产业发展联盟

构建磷科学战略联盟



联盟的性质：**Alliance**，联合方某种共同利益而进行的结盟或联合；成员为团体单位，磷科学战略联盟可以成为中国科技产业联盟的成员。

磷科学战略联盟的组成和功能



组成和功能：

1. **磷科学专家委员会**：大脑和战略决策
2. **磷科学研究基金会**：资金募集和使用，设立项目和资助，设立磷科学贡献奖和颁奖
3. **磷科学产业联盟**：学术资源，各大院校单位联合体
4. **磷化工产业联盟**：产业资源，各大企业联合体
5. **磷科学信息资源中心**：信息资源，网络数据库建立，最新资讯收集和传递，网站建立和维护

磷科学战略联盟的主要任务



- 1) **为政策的制定提供科技依据**：规划和制定相关科技产业发展的政策、措施并组织实施；完成特殊的科技项目攻关任务。定期推出《磷科学和产业前沿进展》，为国家部委相关政策的制定提供科技依据。
- 2) **服务于企业及行业**：组织和协助企业申报科技项目、科技专项基金。为企业提供技术援助以及协同开发，加快我国自有科技成果项目的产业化。为相关行业科技攻关提供解决方案，发挥整体优势，**提升行业竞争力**。
- 3) **架起国内外科技交流桥梁**：推动国际前沿科技成果的资源整合。组织行业企业出国考察学习，帮助企业**提升国际竞争力**。
- 4) **建立智库**：建设和完备“磷科学专家库”和“磷科学信息中心”，为社会提供详尽的科技支撑服务。

磷科学前沿与技术丛书 (计划2022年出版)



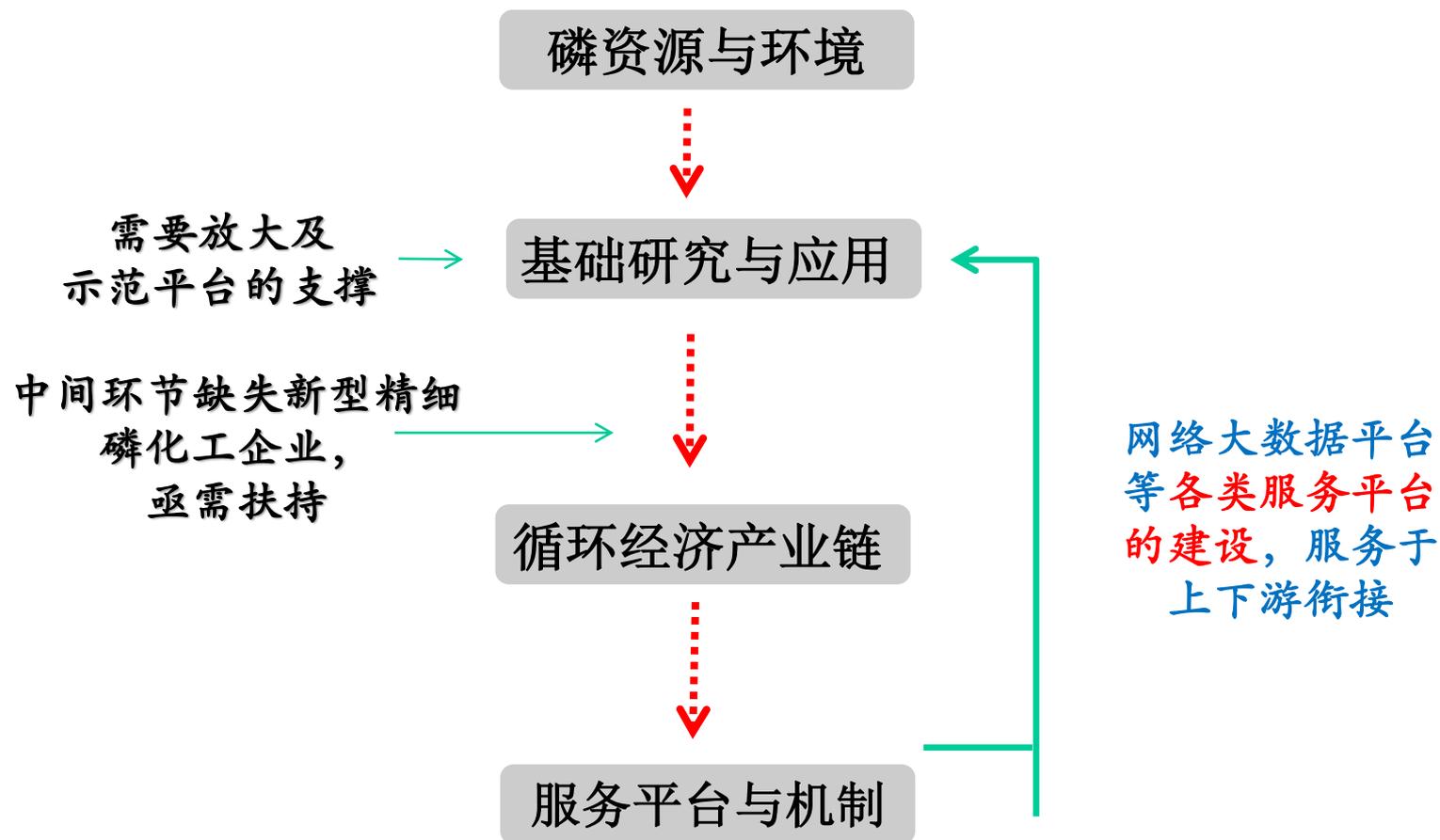
1. 《有机磷农药》，贺红武
2. 《磷与合成化学》，贺峥杰
3. 《磷配体合成与应用》，余广鳌、徐利文
4. 《磷与生命起源》，赵玉芬、张红雨、刘艳
5. 《磷与生命科学》，李艳梅、周翔、高祥
6. 《磷与医药》，常俊标、渠桂荣、郭海明
7. 《含磷火安全材料》，陈力
8. 《白磷、黑磷基础及应用》，喻学峰、张文雄
9. 《计算磷化学》，蓝宇、章慧
10. 《磷资源循环与利用》，张彩香
11. 《磷化工节能与资源化利用》，梅毅、尹应武
12. 《磷在农业中的利用与管理》，张福锁、张卫峰、李海港

—— 化学工业出版社，编辑：曾照华、刘军

总结



● 学科发展主线

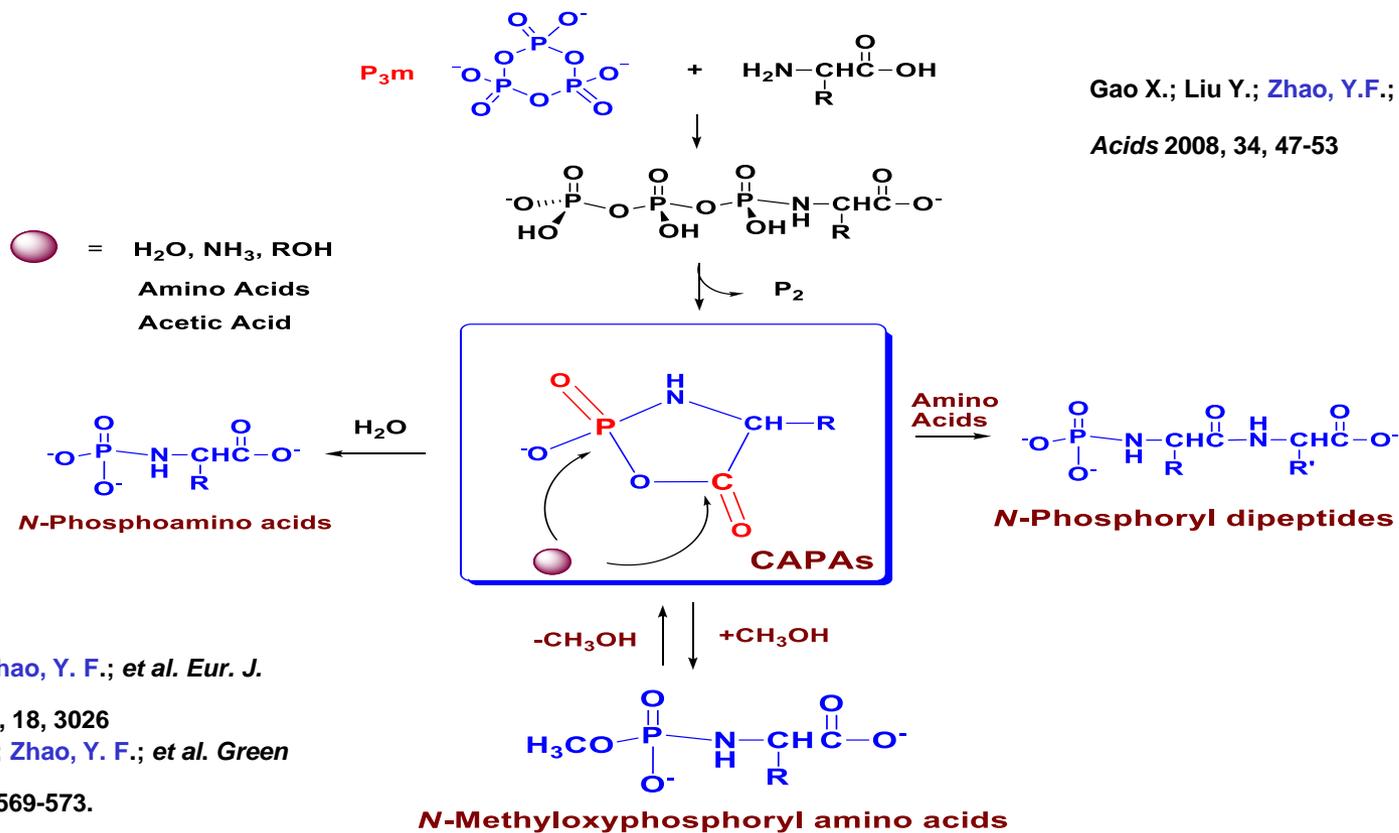


总结



- 从磷资源到基础到应用、产业化各环节独立发展较好，链条上下环节缺乏有效衔接，上下游之间知识、信息无法做到无缝传递；**全链条化的构建是必须的。**
- 产业化推广中，大化工已有很多，**精细磷化工较为缺乏。**
- 服务国家需求，地外生命探索、生态文明、绿色农业、大健康。

生命起源的研究成果



Gao X.; Liu Y.; Zhao, Y.F.; et al. *Amino Acids* 2008, 34, 47-53

Ni, F.; Gao, X.; Zhao, Y. F.; et al. *Eur. J.*

Org. Chem. 2009, 18, 3026

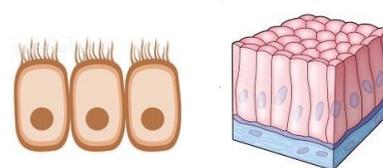
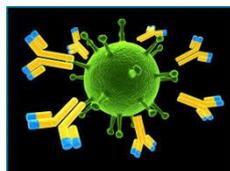
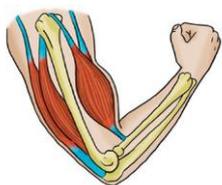
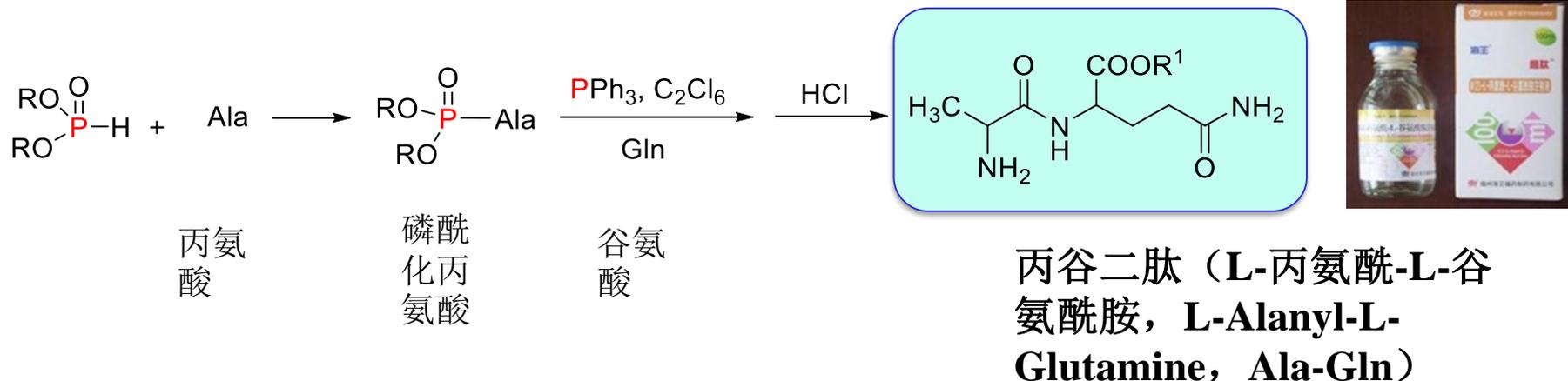
Ni, F.; Huang, C.; Zhao, Y. F.; et al. *Green*

Chem. 2009, 11, 569-573.

丙谷二肽制剂产业化



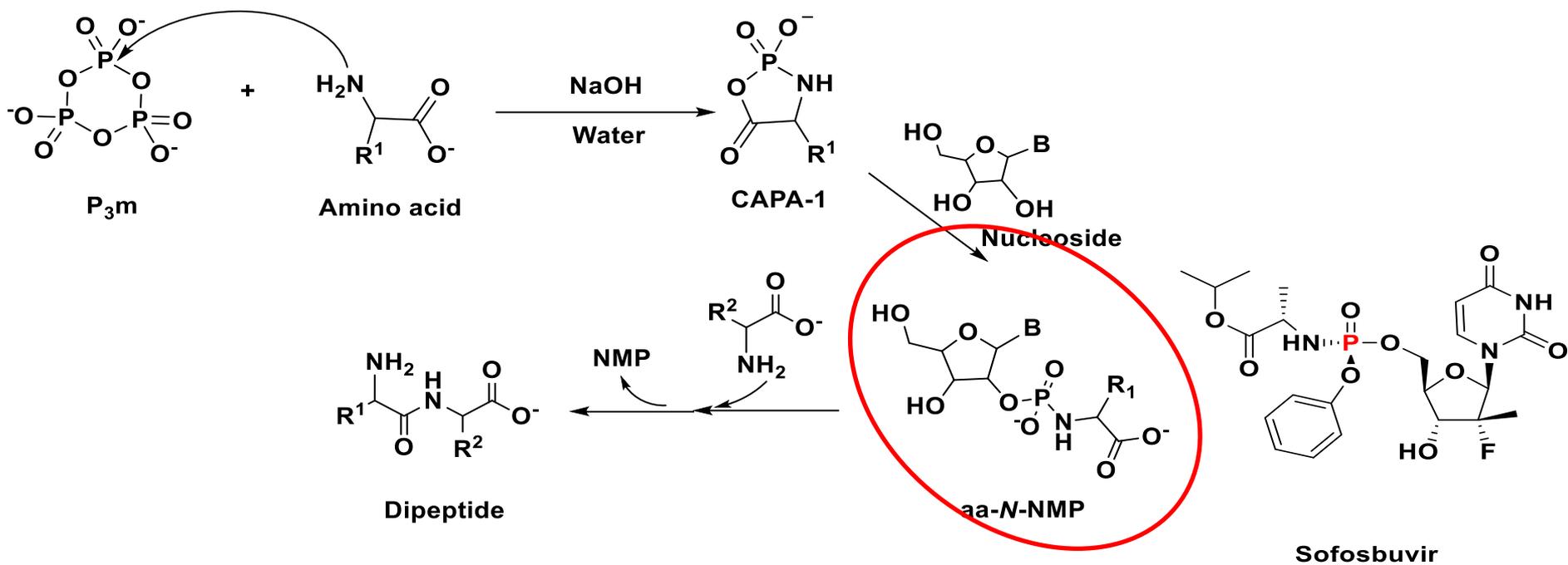
基于磷化学的丙谷二肽合成专利



促进肌蛋白合成 改善心脏功能衰竭 调节免疫功能 缓解各种细胞、组织损伤

航天医学基础与应用国家重点实验室 (中国航天员科研训练中心) 项目号: SMFA12K12
中国 (ZL 02123369.1), 日本 (特许 4942295), 德国 (DE 10392821), 美国 (US 7163917 B2);
原料药药证 (H20041038), 注射液药证 (H20041518)

核苷调控氨基酸成肽



索非布韦——核苷酸类抗丙肝新药

2014年 销售额：124亿美元，2015年 销售额：193亿美元

部分氨基酸的aa-N-NMP高分辨质谱数据 (共56个)



aa	aa-N-NMP	aa-N-AMP	aa-N-GMP	aa-N-CMP	aa-N-UMP	aa	aa-N-NMP	aa-N-AMP	aa-N-GMP	aa-N-CMP	aa-N-UMP
	<i>m/z</i>	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺		<i>m/z</i>	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺
Phe	<i>Cal.</i> ^a	495.1393	511.1342	471.1281	472.1121	Trp	<i>Cal.</i>	534.1502	550.1451	510.1390	511.1230
	<i>Exp.</i> ^b	495.1393	511.1342	471.1280	472.1119		<i>Exp.</i>	534.1500	550.1451	510.1389	511.1223
	Δppm ^c	0	0	0.2	0.4		Δppm	0.4	0	0.2	1.4
Ile	<i>Cal.</i>	461.1550	477.1499	437.1437	438.1278	Leu	<i>Cal.</i>	461.1550	477.1499	437.1437	438.1278
	<i>Exp.</i>	461.1550	477.1497	437.1430	438.1276		<i>Exp.</i>	461.1553	477.1489	437.1433	438.1270
	Δppm	0	0.4	1.6	0.5		Δppm	0.7	2.1	0.9	1.8
His	<i>Cal.</i>	485.1298	501.1247	461.1186	462.1026	Arg	<i>Cal.</i>	504.1720	520.1669	480.1608	481.1448
	<i>Exp.</i>	485.1297	501.1247	461.1180	462.1015		<i>Exp.</i>	504.1721	520.1668	480.1590	481.1485
	Δppm	0.2	0	1.3	2.4		Δppm	0.2	0.2	3.7	7.7
Met	<i>Cal.</i>	479.1114	495.1063	455.1002	456.0842	Val	<i>Cal.</i>	447.1393	463.1342	423.1281	424.1121
	<i>Exp.</i>	479.1114	495.1070	455.0994	456.0847		<i>Exp.</i>	447.1393	463.1343	423.1269	424.1123
	Δppm	0	1.4	1.8	1.1		Δppm	0	0.2	2.8	0.5

天体化学与空间生命

钱学森空间科学协同研究中心（筹）



中国空间技术研究院-宁波大学 共建

揭牌成立：2019年12月12日

使命：探索宇宙生命起源，拓展人类生存空间，服务人类命运共同体构建。

愿景：建成天体化学与空间生命领域国内外有影响力、特色鲜明的高水平研究平台。

**国 家 战 略
地 方 需 求**



Welcome to 23rd ICPC, 2020, Ningbo, China



<http://www.icpc23.org/>

Proposed conference dates

May 31 - Jun 4, 2020

Estimated Participants

400~500

<http://www.icpc23.org/>



Contact:

Prof. Yanmei Li (Chair)

Prof. Yufen Zhao (Honorable Chair)

Prof. Feng Ni (Secretary-General)

Mr. Yong Wang

Administrative assistant

E-mail : wangyong@nbu.edu.cn

nifeng@nbu.edu.com

Mobil: +86- 13566337922

致谢

1. Chinese National Science Foundation (NSF)
2. Ministry of Education
3. Ministry of Science & Technology
4. Ningbo University
5. Xiamen University
6. Tsinghua University
7. Zhengzhou University

