

德美「催化劑雙雄」 奪化學諾獎 研發合成不對稱分子突破製藥框架



催化劑（catalysts）是現代化學家的基本工具，但自十九世紀以來，人類一直以為世上只有兩類催化劑，而且萬變不離其中，直至2000年，德國化學家利斯特與美國化學家麥克米倫在各自獨立的研究中，研發出第三類催化劑「不對稱有機催化」（asymmetric organocatalysis），為化學合成領域帶來翻天覆地的改變。基於他們對不對稱有機催化方面發展的貢獻，兩人昨日獲授予本年度諾貝爾化學

獎，評審形容兩人的研究徹底改變了分子的構造，對藥物研究和綠色化學方面具有極為重要的意義。



本亞明·利斯特

出生：1968年1月11日，德國法蘭克福

現職：德國馬克斯·普朗克煤炭研究所所長

戴維·麥克米倫

出生：1968年3月16日，英國蘇格蘭

現職：美國普林斯頓大學教授

利斯特現為德國馬克斯·普朗克煤炭研究所所長，麥克米倫則任職美國普林斯頓大學教授，兩人同為53歲。諾貝爾獎委員會在聲明中指出，這兩名科學家的貢獻，為合成分子提供了一種巧妙的工具。

「不對稱有機催化」更環保

在十九世紀，化學家開始探索不同化學物質相互反應的方式，瑞典著名化學家貝采利烏斯看出了規律，指有一種新的「力」可以「產生化學活動」，有些物質僅需存在便可開啟化學反應，他認為這些物質具有「催化力」，因此將這種現象稱作「催化」。自此科學家發現無數催化劑，藉着這些技術，現時化學產業可生產出日常生活中使用的數千種不同物質，例如藥物、塑料、香水和食品等，估計全球35%的國內生產總值（GDP）在某種程度上都涉及化學催化。

眾多研究和工業領域都依賴化學家構建分子的能力，這些分子可以形成具彈性、持久耐用的材料，在開發電池、治療疾病等不同的範疇中均被廣泛應用。這項工作離不開催化劑，催化劑可以控制、加速化學反應，卻不會成為最終產物的一部分，例如汽車中的催化劑可將排放廢氣中的有毒物質轉化為無害的分子，人體中也包含數千種催化劑——酶，它們可以幫助產生生命所必需的分子。

催化劑是化學家的基礎工具，但長期以來，研究人員認為催化劑只有兩大類：金屬和酶。直至2000年，利斯特和麥克米倫在有機小分子的基礎上，分別獨自開發出被稱為「不對稱有機催

化」的第三種催化劑模式。「不對稱有機催化」不僅讓化學合成變得對環境更友善，還能協助合成不對稱的分子。

諾獎評審：簡單想法最難想像

有機催化劑擁有一個穩定的碳原子框架，讓更多活躍的化學團可結合起來，其中就有許多常見的元素，例如氧元素、氮元素和硫元素等，意味着這些催化劑對環境友善，並且能更廉價地生產。有機催化劑之所以能爆發式地快速增長，還得益於不對稱催化。當分子在不斷構建時，經常會出現形成兩種不同分子的情況，就像人類的左右手一樣，是彼此的鏡像結構。但化學家通常只會需要其中一種，尤其在醫藥生產中需作出這種選擇。

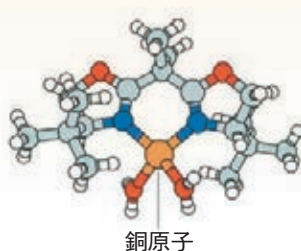
自從有機催化劑面世以來，相關研究便急速發展，利斯特和麥克米倫依然是該領域的領導者，他們證明了有機催化劑能在多個維度上驅動化學反應。通過這些反應，研究者可以更加有效地生產出製造藥物所需的分子，甚至能在太陽能電池中捕捉光的分子。諾獎委員會成員塔夫斯戴德指出，利斯特和麥克米倫研發的有機催化劑，給人類帶來前所未有的巨大益處。

諾獎委員會指出，現時化學家可以輕鬆列出數千個如何使用有機催化的例子，「但為什麼沒有人更早提出這種簡單、綠色又廉價的非對稱催化概念呢？」委員會認為，這是因為簡單的想法往往是最難想像的，「我們的觀點被關於世界應該如何運作的強烈先入之見所掩蓋，例如只有金屬或酶才能驅動化學反應的想法」，利斯特和麥克米倫正成功打破了這些先入之見，找到了一個巧妙的方案，解決困擾了化學家們幾十年的問題。

●綜合報導

麥克米倫的催化劑研究

金屬催化劑

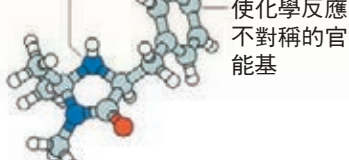


銅原子

由於金屬催化劑易受潮濕環境破壞，麥克米倫開始思考能否研發更耐用的催化劑。

麥克米倫的有機催化劑

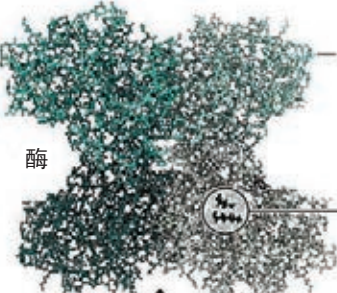
可形成亞胺離子的氮原子



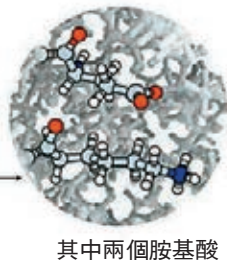
麥克米倫設計出能夠製造亞胺離子的簡單分子，其中一個分子非常適合用於不對稱催化。

使化學反應不對稱的官能基

利斯特開發的催化劑



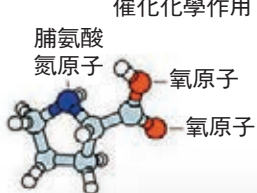
胺基酸



其中兩個胺基酸催化化學作用

1 酶包含數以百計的胺基酸，但通常只有少數胺基酸與化學反應相關，利斯特因此思考是否真的需要將整個酶用作催化劑。

2 利斯特於是進行實驗，看看一種名為脯氨酸的胺基酸能否催化化學作用，結果非常成功。脯氨酸具有一個氮原子，可在化學作用期間提供和容納電子。



脯氨酸氮原子 氧原子 氧原子

專訪港大助理教授「有機催化待提升」

香港文匯報訊（記者 蕭桂揚）利斯特和麥克米倫的研究打開了催化領域的嶄新大門，全球各地包括香港也有不少學者從事相關研究。香港大學理學院化學系助理教授何健是其一，他接受香港文匯報專訪時形容，他們的貢獻在於帶來「新思路」，認為諾委會是對兩人在概念上的關鍵性作出肯定。

何健指出，工業常用的金屬催化會製造大量污染，因此研究有機催化顯得十分重要，不過有機催化也有明顯缺點，例如用量高、使用範圍窄等，也未必如金屬催化般高效、具穩健性（robustness）。目前學界正從兩個大方向進發，一是提升有機催化劑的效率，以及增加有機催化劑的循環利用性，以取代金屬催化，從事相關研究者有幾百至上千人。他特別提到，並非有機催化劑就一定「更綠色」、具可持續性，也要看用量等因素。

「老本行」獲獎感鼓舞

何健談到，他是與友人在電話中觀看直播，當聽到委員會說到「有機合成」，他已經心中有數，「當然有機化學（領域）中不止這兩位有資格拿獎。」他曾多次聆聽得獎人報告，稱他們想法透徹，言談充滿激情。

深耕有機催化多年的何健形容，「老本行」獲獎令他感到鼓舞，「上次純有機得獎已經要數到2010年」，認為委員會是認同研究的關鍵性。何健現時致力於各類過渡金屬催化的有機方法學研究，包括不對稱催化，相信這將是未來的一大方向。



●利斯特（右）接獲得獎消息時正與妻子在荷蘭阿姆斯特丹度假，兩人開心地自拍慶祝。網上圖片

利斯特妻子說笑成真 麥克米倫以為惡作劇

化學獎得主之一利斯特昨日接獲瑞典皇家學院通知得獎消息時，正與妻子在荷蘭阿姆斯特丹度假，他當時以為有人跟他開玩笑，當得悉確實獲獎時感到難以置信，形容永不會忘記這時刻。

每年說笑留意瑞典來電

利斯特透過電話參與諾獎記者會，他表示往年每到化學獎公布當天，妻子都會說笑要他留意有沒有來自瑞典的來電，但今年妻子沒有開這個玩笑，他也沒有預期會得獎，豈料卻真的收到瑞典來電，「這是非常特別的時刻，我永不會忘記。」被問到今次得獎對他未來作為研究員來說有何意義，利斯特表示自己有一些計劃，希望做一些之前認為不可能的事，但沒有透露詳情。

另一得主麥克米倫表示，他昨天早上收到來自瑞典的短訊，告知獲得化學獎，他認為是惡作劇，未有理會便繼續睡覺，但未幾手機便響个不停。麥克米倫形容對得獎感到詫異及興奮莫名，「我關心的是嘗試藉着化學研究，對社會帶來正面影響。有機催化是一個簡單的主意，卻引發大量不同的研究，毋須花費大額金錢和大量設備，但在化學領域作出貢獻，我尤其感到自豪。」

●綜合報導

減少合成浪費 簡化藥物生產

共同奪得今屆化學獎的利斯特和麥克米倫發現了稱為「不對稱有機催化」的全新催化概念。有機催化劑通常由簡單分子構成，在以往的化學生產過程中，必須對每種中間產物進行分離和提純，否則副產物便會過多。這導致在化學構建過程中，每一步都會損失部分物質。相對來說，有機催化劑在生產過程中，往往可以讓幾個環節連續進行、中間毋須停頓。這被稱為「級聯反應」，可大大減少化學製造過程中造成的浪費。

合成番木鱉鹼效率提高7000倍

有機催化帶來更有效的分子結構例子之一，就是合成天然且極其複雜的番木鱉鹼的分子。番木鱉鹼是一種劇毒化學物質，一般用作製造鼠餌。化學家一直希望使用盡量少的合成步驟，在1952年番木鱉鹼首次被合成時，需經過29次不同的化學反應，只有0.0009%的初始材料最終形成番木鱉鹼。剩下的材料都被浪費。到2011年，研究人員能使用有機催化和級聯反應，僅以12個步驟合成番木鱉鹼，生產效率提高逾7,000倍。

有機催化對經常需要不對稱催化的藥物研究產生重大影響。在化學家可進行不對稱催化之前，許多藥物生產都包含一個分子的兩個鏡像，其中一個是活躍的，另一個有時會產生無用的影響，一個災難性的例子是1960年代的「沙利度胺」

（Thalidomide）醜聞，其中沙利度胺製藥的一個鏡像，導致數千個發育中的人類胚胎嚴重畸形。研究人員現在使用有機催化，可相對簡單地製造大量不同的不對稱分子，例如可以人工生產潛在的治療物質，否則這些物質只能從稀有植物或深海生物中少量分離。藥廠還可用該方法簡化現有藥物的生產，例子包括用於治療焦慮和抑鬱症的帕羅西汀，以及治療呼吸道感染的抗病毒藥物奧司他偉（商品名「特敏福」）。

●綜合報導