经济日报 ECONOMIC DAILY

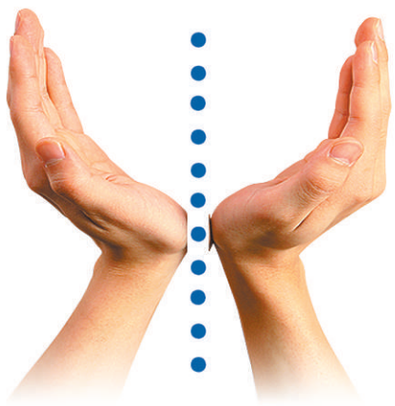
国家自然科学奖一等奖获奖项目『高效手性螺环催化剂』揭秘——

二十载耕耘，催开『手性』之花

经济日报·中国经济网记者 佘惠敏

“手性”，这个词听起来陌生，却是自然界的常见现象：大到宇宙星云，小到分子、原子等微观粒子，自然界的很多物质都是单一手性的。

而对于周其林这样的化学家来说，最感兴趣的是“手性分子”。



刚刚落幕的国家科学技术奖励大会上，“高效手性螺环催化剂的发现”项目获得2019年度国家自然科学奖一等奖，该项目是由中国科学院院士、南开大学教授周其林领衔的研究团队完成的。

这种催化剂有何神奇之处？为何能获得我国基础科学领域的高等级奖项？经济日报记者带您一探究竟。

神奇的手性分子

“高效手性螺环催化剂”这9个字里，最让普通大众迷惑的是“手性”这个词。

“手性是一种比喻。就像我们的左手和右手，看起来一样，实际上不一样，它们互成镜像，但相互不能重叠。不管微观还是宏观，如果一个物体与其镜像不能重叠，我们就说它是‘手性的’。”

周其林院士告诉记者，“手性”这个词听起来陌生，却是自然界的常见现象。大到宇宙星云，小到蜗牛、牵牛花，甚至分子、原子等微观粒子，自然界的很多物质都是单一手性的，即要么都“向左”，要么都“向右”。比如，蜗牛的壳、牵牛花的藤，都是右手螺旋；天然氨基酸分子都是左手性的，糖分子都是右手性的。

对于周其林这样的化学家来说，最感兴趣的是“手性分子”。

为什么要研究“手性分子”？

手性分子是有机分子中的一大类，尤其在药物中占比更高。目前市售药物中超过一半都是手性分子，包括中国人合成的胰岛素和发现的青蒿素；在新药研究领域，在研的1200种新药中有820种是手性药，占比近七成。

而对手性的认识不足，有可能造成灾难性后果。“左手天才，右手疯子”，在手性分子研究领域并不是夸张的诗句，而是现实的警示。

对手性分子来说，左右手的区别看似微小，却常常会带来香与臭、甜与苦、药与毒的截然相反特性。

“香芹酮”分子的左手和右手，一个是薄荷味、一个是臭蒿味。

咖啡和冷饮里用到的“健康糖”是由两个氨基酸组成的二肽分子，比糖甜200倍，如果将其中的一个氨基酸换成相反手性，就会变成苦的。

上世纪50年代末，用于治疗妊娠恶心、呕吐的药物“反应停”被广泛使用。但在短短几年里，全球发生了以往极其罕见的过万例海豹肢畸形儿。科学家们后来研究发现，原来“反应停”的右手分子具有镇静效果，左手分子却有致畸作用，而当时市售的“反应停”是两种手性分子的混合物。

那么，我们可以只要有用的左手分子或右手分子，不要其无效甚至有害的异构体吗？

用传统方法来合成手性化合物，总是得到两种手性分子的混合物，需要再通过复杂的手性拆分把左右手分子分开，得到单一手性分子。这样做的缺点显而易见：成本高，浪费巨大。

农药中有很多也是手性农药。这些农药只有一半有效，另一半无效甚至对环境有害。

如何才能合成单一手性的化合物？科学家们将目光瞄向了催化剂。

“不对称催化是目前合成手性化合物最高效的方法。”周其林介绍，在化学反应中，催化剂就像分子机器，用原料（反应物）造出产品（生成物）。普通催化剂没有手性识别功能，会生成两种手性的混合物。而手性催化剂能识别手性，让反应只向一个路径发生，只生成特定手性的分子。

高效的周氏催化剂

让周其林团队获得国家自然科学奖一等奖的工作，就是发现了一类全新的手性螺环催化剂。

“螺环”指的是一种配体结构。这种手性螺环配体，是周其林团队首次提出和发现的，被称为“周氏螺环配体”。将其与不同的金属原子结合，可形成一系列的手性催化剂。催化剂分子中，金属原子提供反应位点、活性中心，让反应得以发生；配体给催化剂提供了识别功能，让反应有选择性地进行。

这项工作开始于20年前。

出生于1957年的周其林，1987年在中国科学院上海有机化学研究所获得博士学位，此后在德国、瑞士、美国从事博士后研究，又于1996年回国，到华东理工大学任教。

1999年，周其林转任南开大学教授。也正是在这一年，他选定了一类螺环结构来做“周氏配体”。

“我们做催化剂的，都想发现一个适用于很多反应的全新骨架结构，而不是简单的仅用于一个反应的单个催化剂。”回忆起20年前的选择，周其林笑称，之所以从成千上万的化学结构中，选定这种螺环结构，原因就在于“看它好看，看它顺眼”。

周其林给“周氏配体”定下了远大目标：一是选择性要好，让它合成右手分子，它就合成右手分子；二是效率要高，要用最少的催化剂分子合成出最多的生成物分子；三是适用范围要广，对多种合成反应都有效；四是让“周氏配体”成为平台分子，与不同金属合成，就能发展出种类繁多的手性催化剂。

目标远大，探索之路却崎岖难行。

中期考核时，周其林团队还没有发表过一篇关于手性螺环催化剂的论文。

“国际上研发出的手性催化剂很多，但真正有效并且被广泛采用的不多。在科学领域，成功的研究总是少数。做科研的人都会遇到各种困难，我认为克服这些困难，主要靠坚持。”谈及最初几年的实验失利，周其林很淡然，“有些人没能坚持，中途放弃或者换了研究方向，但我们坚持了下来”。

2000年，朱守非成为周其林的研究生。现在已成为南开大学教授的他，回忆起当年的导师非常感慨：“他让我们放松地凭兴趣探索，从来不批评我们。其实，他当时压力很大，来了几年都没发表过什么文章，却从未将压力转移到学生身上。”

一直到2002年，周其林团队终于做出了初步成果，发表了第一篇关于手性螺环催化剂的论文。

多年坚持不懈的努力中，最初的目标一点点变成现实：在手性螺环配体骨架上，已经设计合成了100余种手性螺环催化剂；手性螺环催化剂已经被国际上40多个小组跟进研究，目前已被应用于200余种不对称合成反应，并被用于多种手性药物的生产。

2011年，周其林团队还合成了一种新型的手性螺环铱催化剂，一个催化剂分子可以将455万个原料分子转化成目标分子，这一催化效率的世界纪录保持至今。在此之前，文献报道的最高活性手性催化剂的转化数为240万。

手性螺环铱催化剂的成果被《德国应用化学》选为封面论文。周其林说：“当时杂志让我做个封面，我选了长城的照片。不到长城非好汉，我们终于爬到了长城顶上。”

快乐的科研工作

周其林团队在手性螺环催化剂研究中遇到的困难，很大程度来源于其原创性。没人走过的路，总是要更难走一些。

南开大学教授谢建华也是团队成员之一，曾经是周其林指导的博士研究生，回忆起当初导师的教诲，他印象最深的是：“他总是告诉我，要原创，还要超越。”

这份成果的原创性和超越性，是国际同行公认的。手性螺环配体和催化剂在许多反应中都表现优异，成为“优势手性催化剂”。在此基础上，周其林还系统发展了相关手性配体和催化剂的设计方法。这些成果极大拓展了人们设计手性配体的想象空间，显著推动了不对称合成学科的发展。

上海交通大学常务副校长、中国科学院院士丁奎岭是此次提名该项目参与评奖的3位专家之一。他告诉记者，有3大提名理由：“这项成果在科学上有突破，带来了对螺环结构的新认知；在原创方面是引领性的，带来了全世界在手性催化剂领域的跟进研究；在应用方面，带来了催化剂的卓越性能，对药物的生产带来变革性影响，使其更加绿色、环保。”

目前，手性螺环催化剂已经成为合成化学中一个不可或缺的工具，帮助很多手性化合物的合成更加便利，并且也用于治疗高血压、心脏病、糖尿病，以及抗病毒等多种药物的生产。

催化剂这么好用，可以发财了吗？

“想发财可不能做这么高效的催化剂。”周其林笑着调侃，“生产1吨药品，买我们1克催化剂就够了，这赚不来大钱。”

对潜心于基础研究的周其林来说，“有什么用”固然重要，“能解决什么科学问题”更重要；“好发论文”不是目标，“发好论文”才是方向。

他选择研究手性是出于好奇。“手性有很多神奇的地方，它是合成化学选择性里最难的一种，因为看上去左手分子和右手分子一模一样，怎么就能区别出来呢？”

在探索未知的过程中，他满足了好奇心，也收获了大快乐。“天天探讨未知，这样的研究工作是一种享受，20年下来，我觉得非常愉快。”

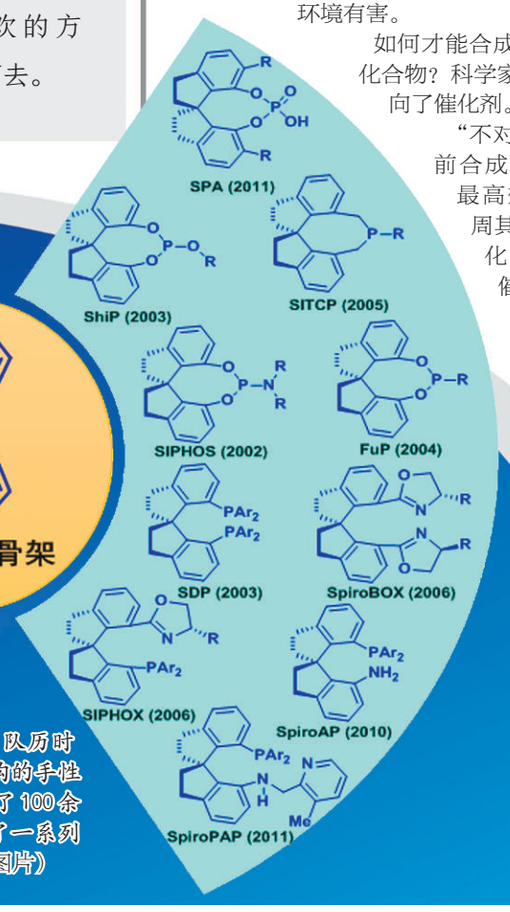
在获得国家自然科学奖一等奖后，他接下来还会选择什么研究方向？

“手性螺环肯定还有发展，但已经不是我目前最主要的研究方向了。我的重心转移到更基础、更难的方向。”周其林把目光转向了新的“周氏催化剂”，希望能用二氧化碳和生物质替代现有化石原料来做有机合成。

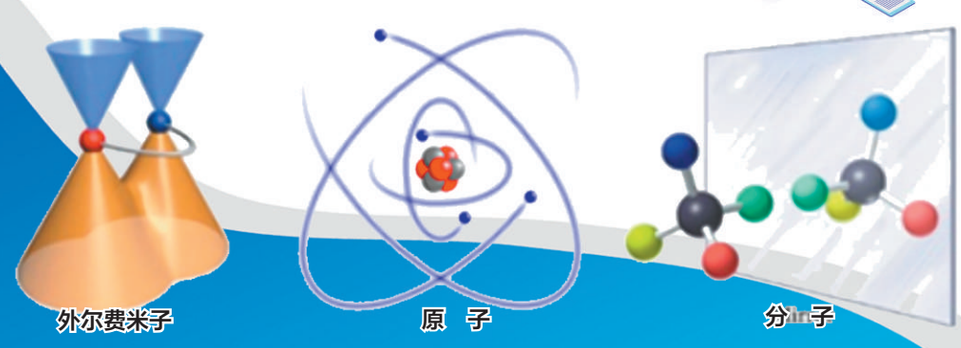
“支撑我们现代生活的很多产品，都是从化石资源生产的。化石资源终将枯竭，这在能源上还不是大问题，毕竟有各种清洁能源，再配合新型的储能技术，可以替代汽油、天然气等产品；但从石油等化石资源生产的塑料、合成纤维、化肥、化学建材等，一旦石油用完了，拿什么来生产它们？能不能用二氧化碳和生物质原料做替代原料？”周其林说，这个研究才刚刚起步，是为几十年、甚至一百年以后做准备。

院士寄语

我最想对科技工作者说的话就是：找到你真正喜欢的方向，然后坚持下去。



周其林领衔的研究团队历时20年，发现了一类全新结构的手性螺环配体骨架，设计合成了100余种手性螺环催化剂，发展了一系列不对称合成新反应。（资料图片）



大到宇宙星云，小到外尔费米子、原子、分子等微观粒子，自然界很多物质都是手性物质。（资料图片）

科谱

拨云散雾话量子

□ 梁剑箫

近日读到一篇文章：《量子治痛经：原来是骗子被骗子骗了》，开头有首打油诗：“穷靠变异，富靠科技；遇事不决，量子力学；解释不通，穿越时空；篇幅不够，平行宇宙；资金见底，故事重启。”此诗刻画了当今部分商业骗子的窘态：一旦行骗不灵，就搬出“量子”名头，利用人们对量子科技一知半解、神秘感十足的心理状态，误导消费者，试图蒙混过关。那么，量子究竟是啥？

从称谓来看，量子貌似是与原子、电子、光子具有同样性质的“粒子”，实际完全不是一回事。量子并非粒子，而是指那些粒子身上某种不连续、一份一份的共性。例如：我们说“光是量子的”“原子是量子的”，是指光和原子本身运动起来不是连续的，而是一个个分散起来行动——这与数学中的连续和离散，异曲同工。

具有了这种性质，粒子们工作起来，就难以满足宏观世界的牛顿运动定律，只能遵照微观世界规则——海森堡不确定性原理，也就是无法同时测出它们的位置和速度，只能精确衡量其一。位置准了，速度就不准，反之亦然，如参商二星，精准“约会”异常艰难。如此一来，粒子未来怎么“流窜”，跑得多快，也就无从精准得知。其实，微观粒子本没有确定的“奔跑”路线，而是似云似雾，弥漫各处，很有诗意。

诗意飘散的结果，就是量子原理可应用于各行各业，发挥无穷威力，比如激光。激光的产生，如同雪崩。众所周知，雪山山坡常年堆着厚厚积雪，当遇到外部诱因，某层一小块雪滑了下来，下一层雪会随之同频共振，如此传至再下一层，如多米诺骨牌，最终爆发出视觉效果奇佳的雪崩盛宴；原子同理，通过外力，将一个光子“砰”一声打入原子，诱惑原子中的电子从高轨道“跳”至低轨道，同时发出与那个光子能量一致的新光子。而这两个光子再打入两个新原子，又变出4个同样的光子，如同《哈利·波特之死亡圣器》中那个被施了魔法的圣杯，不断复制，蹦蹦跳跳地就形成了原子世界的雪崩效果，产生巨量光子。这些光子身携同样能量，聚在一起，齐心协力，发出同样频率——激光就如此诞生了。既美妙，又富有神韵。

更高级者，是量子传输技术。上世纪80年代，有物理学家发现了“量子不可克隆定理”，即没有任何东西可以在量子世界完全复制。原子、电子、分子这样级别的粒子，不能拷贝，但可以传输。如此，我们能复制一个微小物体的全部信息，造出一模一样的产品，但与经典宏观世界不同的是：原件会灭亡，只保留复制品。最终，一件物体会从原位置消失，在空间另一处突然冒出来。理论上，如果掌握这种瞬时量子传输技术，就可以实现《星际迷航》中的时空旅行和瞬间移动：船长走进房间，一束光打在身上，人消失了，又出现在另一个地方。

资料显示，以目前科技水平，仅能做到一次性传输12.8万个原子。而一个人体内有7000亿亿亿个原子，不要说瞬间移人，就是传一瓶牛肉罐头都很遥远。因此，如果听到利用量子传输了一件物品之类的消息，一定是谣言。

不过，随着科学技术飞速发展，未来，我们认识世界运行的规律和方式，将随着量子应用日新月异而更上一层楼。

南山观测站，“墨子号”量子科学实验卫星过境，科研人员在做实验（合成照片）。 新华社记者 金立旺摄