

复杂天然有机物合成的开拓者——伍德沃德

哈尔滨师范大学教师教育学院 150025 薛宏臣 季春阳

今年是有机合成大师伍德沃德诞辰 100 周年,他的一生都践行着自己的名言“在上帝创造的自然界的旁边,化学家又创造了另一个世界”。他在实验室先后合成出了奎宁、胆固醇、可的松、马钱子碱、利血平、叶绿素等结构复杂的天然有机化合物,这些物质的合成方法为有机合成理论的进一步完善奠定了坚实基础。

一、生平介绍

罗伯特·伯恩斯·伍德沃德于 1917 年 4 月 10 日出生在美国马萨诸塞州的波士顿,他从小就很喜爱化学,1933 年十六岁的伍德沃德被麻省理工化学专业录取,1934 年因为其严重偏科,除专业课外其他课程成绩过差,被麻省理工学院开除。1935 年在各方面的努力下他再次回到学校。1936 年拿到麻省理工学士学位。1937 年 20 岁的伍德沃德就拿到了麻省理工的博士学位,并到哈佛大学任教,自此开启了他与有机合成的不解之缘。1953 年他当选为美国科学院院士,并且身兼多个公司的技术指导。1965 年伍德沃德获得诺贝尔化学奖,而在这前后他多次荣获诺贝尔奖提名,令人遗憾的是最终因为他的辞世与第二次收获诺贝尔奖失之交臂。1979 年 7 月 8 日伍德沃德因罹患心脏疾病与世长辞,终年 62 岁,直到他辞世前还牵挂着他所钟爱的有机合成工作,他的突然离世让整个化学界扼腕叹息。

二、有机合成领域的重要贡献

伍德沃德将毕生的精力倾注在了有机合成的研究上,他在有机合成理论研究,尤其是在全合成的研究上取得了卓越的成就,在合成奎宁时创立并应用全合成这一全新概念,在合成维生素 B₁₂ 时建立了全合成的又一种方式会聚合成。

1. 创立复杂有机物合成方法——全合成

(1) 合成奎宁 奎宁是有效治疗疟疾的药物,分子式为 C₂₀H₂₄N₂O₄,人们习惯称它为金鸡纳碱,这种物质主要存在于草科植物金鸡纳树皮之中,由于金鸡纳树苛刻的生长条件造成了金鸡纳碱的价格十分昂贵。1939 年第二次世界大战爆

发,战争的阴霾使疟疾在东南亚各国肆虐,用于治疗疟疾的奎宁更加稀缺,伍德沃德听闻着战争与疾病带给人类的灾难,让他心痛不已。年轻的伍德沃德决心去尝试人工合成奎宁。

奎宁是一种结构复杂的天然有机化合物,通过人工方法合成这样的物质其实就是由结构简单的有机化合物经过一步步的化学反应合成结构复杂的有机物。而这样线性合成的方法首先要面临的问题就是合成奎宁原料的选取,即使是已经掌握了奎宁的结构也无法准确的找到合成所需要的反应物。其次是合成奎宁时需要根据每步反应物的结构去设计化学反应的进行方式。在有机合成理论和技术都大不如现在的那个年代,摸索这样的合成方式更像是大海捞针。在经历数月的苦思冥想后伍德沃德终于想出了如图 1 合成的路线。这条合成奎宁的路线中右旋奎宁辛(D-quinotoxine)的合成是关键。1918 年德国化学家拉贝通过降解奎宁得到的右旋奎宁辛经过三步简单的化学反应得到了奎宁,完成了奎宁的半合成。1943 年,瑞士化学家普雷洛格宣布找到了奎宁辛(quinotoxin)的合成办法,在前人的工作的基础上伍德沃德开启了全合成奎宁的研究。伍德沃德和他的同事多林以间羟基苯甲醛(A)为原料,应用 Pomeranz-Fritsch 法方法合成喹啉(B),然后在喹啉的 8 位上引入羟基后氢化,对羟基进行氧化得到有机物 C,有机物 C 是一种复杂的非对映异构体混合物,属于顺式并环有机物,可以通过结晶进行分离。通过开环得到一对对映异构体混合物(D)。还原物质 E 的胍为氨基后,经过转化,得到高部奎宁(F)。之后将高部奎宁转化为奎宁辛,经研究发现高部奎宁可以很容易转化为奎宁辛。由于伍德沃德所合成的高部奎宁是外消旋体,为了方便奎宁的合成,他合成了 DL-quinotoxine(具有左右旋光性的奎宁辛)将其溶解于 D-二甲苯酰酒石酸中拆分,经过一年的高负荷工作,十六步主要的反应,1944 年伍德沃德终于得到了右旋奎宁辛,并第一次完成了奎宁形式的全合成。

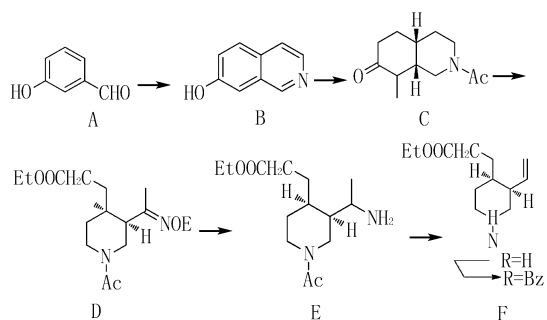


图1 奎宁的主要合成路线

(2) 合成维生素 B₁₂

维生素 B₁₂ 是发现最晚的 B 族维生素, 今天维生素 B₁₂ 只是一种廉价的药品。但在几十年前, 获得维生素 B₁₂ 方法极为单一, 只能在动物的肝脏中提取到微量的维生素 B₁₂。而人体缺乏 B₁₂ 会导致神经系统的功能受到损害、精神抑郁、睡眠质量低、记忆力减退等病症, 那时对于缺乏维生素 B₁₂ 的人们来说身心都饱受着病痛的煎熬。

对天然有机化合物合成痴迷的伍德沃德坚信这种物质也是可以人工合成的, 他决心去挑战这个几乎不可能完成的任务。经过一系列研究发现, 维生素 B₁₂ 的结构十分复杂, 共有 181 个原子, 维生素 B₁₂ 的结构在空间呈现魔毡状分布, 性质极不稳定, 在强酸、强碱和高温的条件下都会发生分解, 维生素 B₁₂ 这样的性质意味着它无法应用传统的全合成方法通过线性合成来得到, 伍德沃德大胆的假设将维生素 B₁₂ 拆分成可以通过人工方法合成的一系列片段结构, 然后再将这些片段进行合成。这种方式的全合成, 也被称为会聚合成, 即先合成分子的若干段片段结构, 然后再将这些片段拼接到一起得到整体的分子。而这样的合成方式也就面临着如何对维生素 B₁₂ 的结构进行切割与如何将这些片段拼接到一起的难题。伍德沃德与来自世界各地的一百多位化学家历经十一年漫长的时光与近千个复杂的有机合成实验终于找到了如图 2 的维生素 B₁₂ 片段拆分与拼接方法, 这种合成方法的关键是核心结构咕啉核(钴胺酸, 结构 B) 的合成。伍德沃德团队首先将维生素 B₁₂ 拆分成这样几个分子片段(图 2 结构 A 波折线示意断裂部位), 以 E 的物质与 F 的物质为基础完成了 C 物质的全合成, 以 G 物质与 H 物质为基础

完成了 D 物质的全合成, 通过会聚反应将二者合成得到了合成维生素 B₁₂ 的关键物质钴胺酸, 并最终完成了维生素 B₁₂ 的全合成。

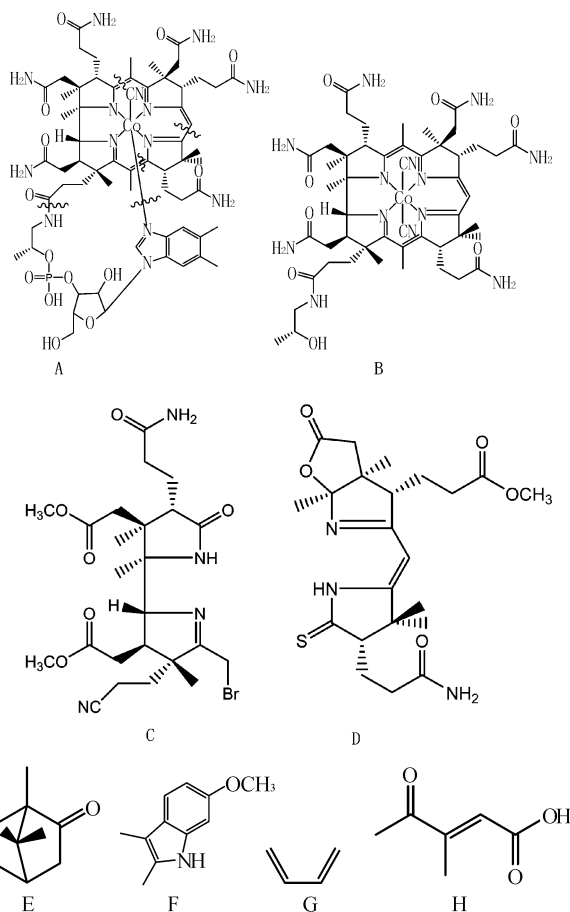


图2 伍德沃德全合成维生素 B₁₂ 示意图

2. 全合成概念的建立与影响

全合成是有机合成的一类, 强调了获取天然产物目标分子的途径在人工上的纯粹性。伍德沃德合成奎宁时创造性的建立了全合成的概念, 在那个有机结构鉴定水平还很低的年代, 全合成为确定复杂天然有机化合物的真实结构提供了有效手段。在合成维生素 B₁₂ 时伍德沃德团队创造性的采用会聚合成的方法进行全合成, 其高效与稳定的合成策略成为复杂有机物合成的经典之措。伍德沃德开拓了有机合成的新领域将合成的范围从简单的有机小分子扩展到复杂的具有生物活性的有机大分子, 这被化学界誉为近代有机合成的一大里程碑式的成果。 (收稿日期: 2017 - 06 - 15)