

奎宁的全合成

荣国斌 秦川

(华东理工大学化学系 上海 200237)

摘要 介绍治疗疟疾的特效药奎宁 150 年的全合成史和长达 90 年的与奎宁合成相关疑案的最终解答。

1630 年代, 秘鲁的西班牙传教士发现当地居民使用他们称为 quina 树的树皮能有效地处理发烧等症状。在用其治愈了西班牙总督夫人 Chinchon (cincona alkaloids (金鸡纳碱) 一词可能来源于此) 的疾病后, quina 树皮粉的神奇功效开始引人注目并以“耶稣粉”(Jesuit's powder) 的名称渐渐为欧洲上层社会所知。但因其价格昂贵, 很少有人能够使用。此后, 疟疾这一疾病逐步为人所知, 发烧实际上是疟疾病的一种主要症状。当亚洲成为西方殖民主义势力侵入的一个重要地区时, 亚洲, 尤其是东南亚频发并流传的疟疾成为殖民扩张的一个严重障碍。

19 世纪初, 人们已经知道 quina 树皮粉可用来治疗疟疾。1820 年, quina 树皮粉中所含的奎宁 (1) 被分离纯化并被证实是治疗疟疾的有奇效的药物, 奎宁的分子式 ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) 也在 1854 年得到确定。但奎宁来源有限, 仅存在于南美和东南亚等地区的茜草科 cincona renjia 和 cuprea 属植物中, 远远不能满足民间治病所需。据统计, 在美国南北战争 (1861~1865) 期间, 南方地区因疟疾而死的战士比战伤而亡的人还多。

1 150 年的奎宁合成史

1850 年代, 有人出资悬赏奎宁的成功合成, 赏金高达 4000 法郎。当时的有机合成已开始崭露头角, 化学家也掌握了加热、结晶、萃取、蒸馏等技术手段。1856 年, 在位于伦敦刚成立不久的皇家化学学院 (Royal College of Chemistry) 任主任的 Hofmann A W 根据奎宁的分子式组成要求他的学生 Perkin 尝试从两分子 *N*-烯丙基甲苯胺 (2) 出发, 加上 3 个氧原子再脱去一分子水来合成奎宁 (图 1)。从反应前后原子数的平衡来看, 这似乎是可行的。

但上述反应在化学上是不合理的。实际形成的产物是难以处理的棕红色沉淀。Perkin 并

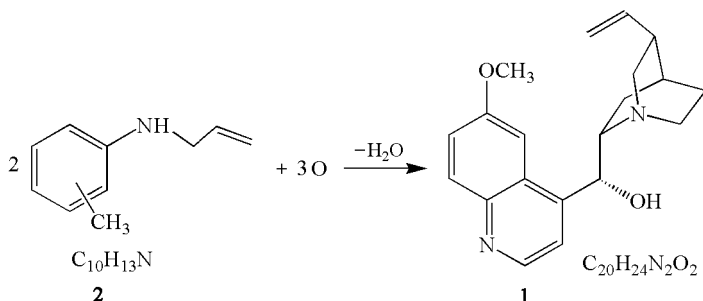


图 1 Perkin 合成奎宁的路线

不灰心,他努力尝试各种反应条件并改变原料。当从苯胺出发时,用乙醇萃取反应形成的黑色固体后得到了很易让棉纤维着色的亮紫色溶液,该溶液浓缩后形成了美丽的晶体。Perkin将该晶体命名为苯胺紫 (mauve in, 3 图 2),由此开创了近代染料化学和煤焦油工业。后人发现,Perkin所用的苯胺原料不纯,混有邻和对-甲基苯胺杂质,而正是这些杂质的存在才生成了苯胺紫,苯胺紫也同样是一个混合物而非单一的化合物^[1]。

法国科学家巴斯德 (Pasteur L)在进行对映异构体酒石酸的拆分研究中也探索过用奎宁(碱)作为拆分剂的工作。他发现,奎宁用硫酸水溶液加热处理后可生成现在称为奎尼辛 (quinotoxin 4)的化合物。当时奎宁的结构尚属未知,但现在我们可以从机理上分析这个反应过程(图 3)。

基于巴斯德 1853 年发现的这个降解反应,德国化学家 Rabe P在 1908年给出了奎宁的正确构造,从而使化学界能得以理性地开始合成奎宁的设计。从巴斯德的工作中得到启示,Rabe认为可从奎尼辛来合成奎宁。他先将奎尼辛中哌啶环上

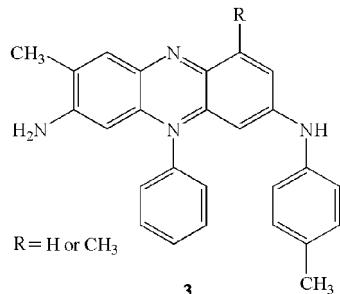


图 2 苯胺紫的结构

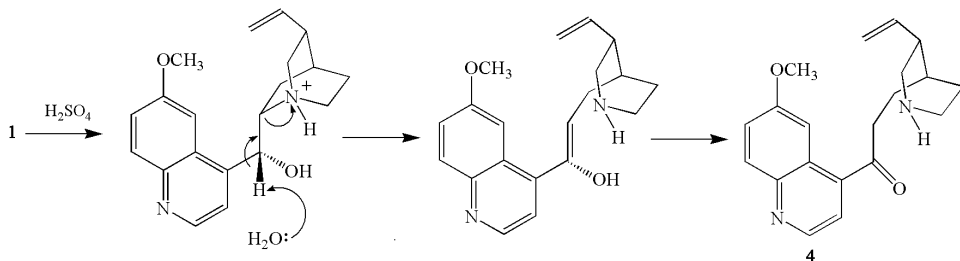


图 3 奎宁经硫酸水溶液加热处理生成奎尼辛的过程

的氮溴化,形成的溴化物脱溴化氢得到 5 5上的 C(8)位会发生对映异构化,故 5是一个非对映异构体的混合物,还原后就生成了奎宁(图 4)。

当时奎宁分子的立体化学并不清楚,也无构象分析等概念,上述反应即使从对映纯的 4出发,仍因生成 C(8)和 C(9)两个新的立体源中心而会形成 4个立体异构体产物 (1a 1b 1c 1d 图 5),其中只有 1b是天然产物 (-) 奎宁。

Rabe于 1918年发表论文报道了上述成果,并表示最后一步在乙醇/乙醇钠体系中用铝粉的还原是颇令人满意的新方法且带有普遍意义。但他在论文中并未描述铝粉的来源和性状,也无实验过程。在稍后于 1932年发表的另一篇附有实验过程的论文中,他又提到用该还原法可还原 5的类似物 6但仍未涉及奎宁(图 6)。

1943年,Prelog V发现 4的分解产物高部奎宁 (hameroquinine 7 图 7)可以再转变为 4^[2],这一发现为建立奎宁的合成路线奠定了基础。有机化学家 Woodward少年时就对奎宁的制备产生兴趣,据说曾自行尝试设计合成路线并由此而迷恋上有机化学这一学科。1944年,

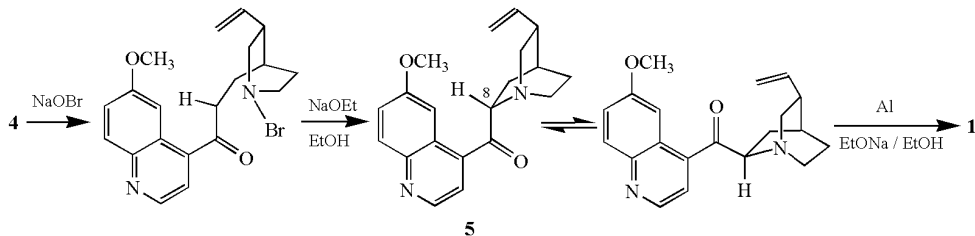


图 4 Rabe从奎尼辛合成奎宁的路线

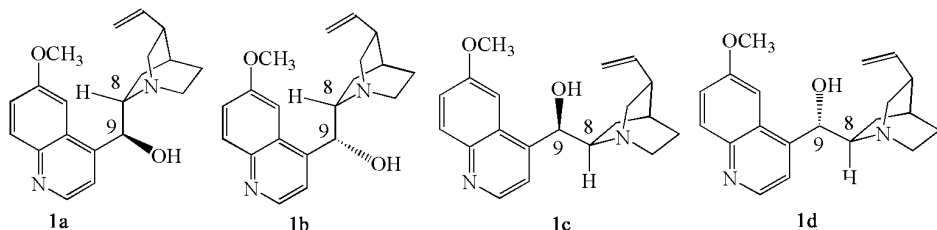


图 5 从奎宁辛出发生成的 4 个立体异构体产物

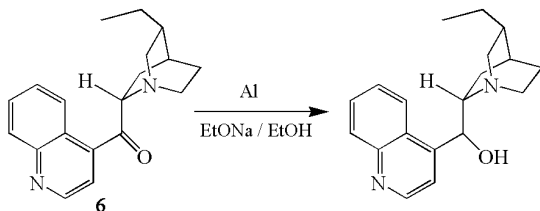


图 6 Rabe在乙醇/乙醇钠体系中用铝粉还原 6

Woodward和后来也是卡宾化学开拓者之一的 Doering一起从间羟基苯甲醛出发,经多步反应,终于得到了立体构型得以确认的重要中间体化合物 8 和 9 经 Dieckmann 缩合后可转化生成 4 (图 8)^[3]。由于 Rabe 已经阐明从 4 可以得到奎宁,故 Woodward 和 Doering 完成的这一工作被认为是人类第一次实现了奎宁形式上的全合成 (formal total synthesis),其意义非常深远,影响极大,被化学界誉为近代有机合成的一大里程碑式的成果,同时也受到了一般民众和媒体的普遍赞赏。当时美国的《时代》和《新闻周刊》等重要媒体都对此作了报道。

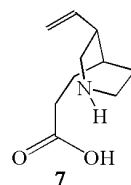


图 7 高部奎宁 (7) 的结构

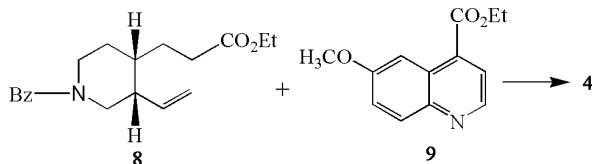


图 8 Woodward 和 Doering 合成奎宁的路线

瑞士 Hoffmann-La Roche 公司的 Uškokovic 于 20 世纪 70 年代采用相似的合成策略,从不同原料出发得到了脱氧奎宁 (deoxyquinine 10),然后再氧化也得到了奎宁。由于发生在 C(9) 上的这一步氧化反应是可以立体控制的,因而使奎宁的立体选择性合成成为可能 (图 9)^[4]。

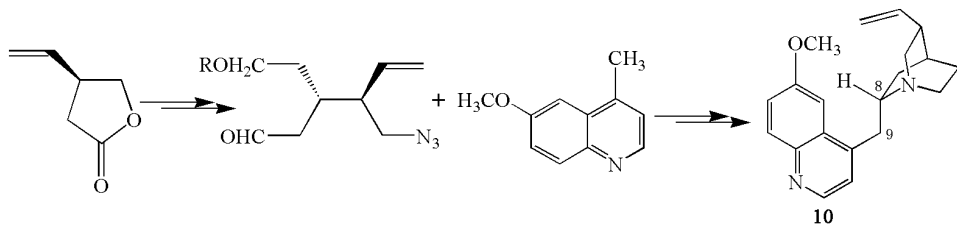


图 9 Stork 合成脱氧奎宁的路线

在 21 世纪来临前夕,美国哥伦比亚大学的 Stork 小组通过控制 C(8) 位的立体化学,真正实现了奎宁立体选择性的全合成^[5]。

Jacobsen小组则于 2004 年利用他们自己开发的不对称催化反应创造了一个全新的立体选择性不对称合成奎宁的路线 (图 10)。其中, 关键中间体产物 **11** 经 Sharpless 不对称双羟化反应后, 不仅得到了奎宁, 同时还生成了 C(9) 位上的对映体, 即金鸡纳碱属的另一个天然产物奎尼定 (quinidine **2**)^[6]。

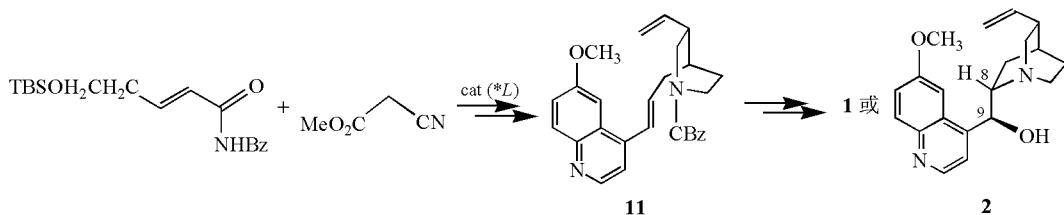


图 10 Jacobsen 合成奎宁的路线

Jacobsen 小组的这一工作从全合成的角度来看是非常有意义的, 它充分反映出现代有机合成化学家开发、利用不对称合成反应和掌控并实现设计路线的能力。奎宁分子并不大, 结构也不甚复杂, 但因有 4 个手性中心而在立体化学上给合成带来一定难度。相较于其他许多结构更复杂的天然产物往往在得到结构的几年时间里就能实现全合成来看, 奎宁在分子式被确认后过了 150 年才完成全合成工作似乎有些费解。这可能与以往总是以得到奎尼辛 (**4**) 这条路线出发的合成策略难以进行不对称合成反应有关。这也说明, 即使是在一些熟悉的天然产物研究中还是有不少工作是可以做的, 更有效的新颖的合成方法和策略在全合成中会发挥出更大的作用^[7]。

2 90 年疑案的解决

Woodward 和 Doering 的工作完成了奎尼辛 (**4**) 的合成, 但他们并没有重现 Rabe 从 **4** 到奎宁的实验, 因此又留下了问号。因 Rabe 本人并没有发表过详尽的实验过程, 仅提及有 12% 的产率。凭当时的实验手段, 他真能从 4 个立体异构体中分离出奎宁产物吗? 因此, 一直有人质疑 Woodward 和 Doering 的工作是否真正实现了奎宁的形式全合成。Stork 在当时就写信给 Woodward 和 Doering 对此提出疑问, 但未收到答复。两年后, Stork 开始了自己的合成设计并于 55 年后 (79 岁时) 完成了宿愿。他在 2001 年发表的论文中再次提到这个埋藏于心中达半个世纪之久的疑问, 由于此疑问牵涉到最伟大的合成化学家早期最富创造性的标志性工作究竟是否完成过这一历史性事件, 故引起了不小的反响。Uskokovic 也曾重复过 Rabe 的实验, 发现用铝粉还原这一步结束后仅能检测到痕量的奎宁产物。但用 DIBAL(ⁱPr₂AlH) 作还原剂可有 33% 的产率, 这一结果更加深了人们心中的疑惑。极富权威性的化学刊物 *Angew Chem Int Ed* 曾就此议题两次刊发文章进行讨论^[8]。Doering 在 2005 年表示, 他们确实没有作过 **4** 到奎宁的实验, 但仍认为 Rabe 的工作是可信的。

美国科罗拉多大学的 Williams 决定对 Rabe 从 **4** 到奎宁的 3 步实验再作一些详尽的考察。他认为, Rabe 和 Uskokovic 所处时代不同, 所用的铝粉的品质和纯度也都不一定相同。通过实验他发现, **4** 和 NaOBr 反应后得到的溴化产物非常不稳定, 需立即用 EtOH/EtONa 处理, 当得到的一对非对映异构体混合物 (**5**) 用从 Alrich 公司新购得的铝粉进行还原反应后的确只能检测到痕量的奎宁产物。但采用不同来源的铝粉在同样条件下再反应, 确实可有 16% 的产率生成奎宁; 在最初不起作用的铝粉中混有少量 Al₂O₃ 后或将纯净的铝粉通氧气 72 小时再反应也有 13% ~ 14% 的产率生成奎宁, 该产率接近 Rabe 所作的报道。为此, Williams 认为, 铝粉的生产在不同时期和不同的国家地区是不一样的, 当初 Rabe 所用的铝粉并不纯净, 很可能是沾

污了 Al_2O_3 或保存不当而被氧化了, 但正是这类铝粉适宜于所进行的还原反应, 所以 Rabe 的报道是可信的。为了解答当时并没有使用过诸如层析等现代分离技术手段却实现了 4 个立体异构体的分离并得到与现在一样产率的疑问, Williams 让他的学生 Smith 完全按照 20 世纪 40 年代的实验条件作分离工作, 经反复摸索各种条件后确认奎宁的酒石酸盐是可以与其他立体异构体分离的, 并能得到纯的 (–) 奎宁。所有这三步反应和分离工作再经另外两个实验者的重复工作得以确认。该结果于 2008 年在 *Angew Chem Int Ed* 上发表并献给 Doering 教授以祝贺他的 90 华诞^[9]。

Williams 的工作了断了一段长达 90 年的疑惑, 用科学的实验确认了 Rabe 的反应及 Woodward 和 Doering 完成的第一次形式全合成奎宁的工作。*Nature* 和 *Chem Eng News* 等杂志都作了介绍, 认为解决了有机合成史上一个最令人困惑的疑案。Stork 也肯定了 Williams 的出色工作, 同时仍表示 Woodward 和 Doering 在当初没有能处理这一问题总是有点遗憾。也有人对此有不同看法, 他们认为, 得到社会资助的科学家不应纠缠于几十年前的工作真伪问题; 投身于当代的创新性事业, 适应时代的要求而不断取得新的成果才是更重要的。实际上, Williams 的这一工作不仅澄清了事实, 对加深 Meerwein-Ponndorf 还原反应机理的了解也是很有益处的。

有机合成始终充满了活力和魅力, 不断为人类提供所需的物质产品。当 Peik, Prelog, Woodward, Doering 和 Stork 等涉足奎宁的合成时, 他们分别只有 18 岁、24 岁、27 岁、26 岁和 22 岁, 正是风华正茂时期。有机合成也确实为所有立志于科学事业的年轻人提供了充分发挥聪明才智并能大展宏图而有所成就的舞台。

由世界卫生组织 (WHO) 批准并推荐使用, 现在治疗疟疾的特效药物是我国的科研人员对天然产物青蒿素 (12) 加以修饰后研制成功的蒿甲醚 (13) 和青蒿琥酯 (14) 及后两者的复方 (图 11)。它们是首批国际公认的中国首创药物, 疗效明显, 副作用和抗药性都很小, 是比奎宁更理想的抗疟药^[10]。

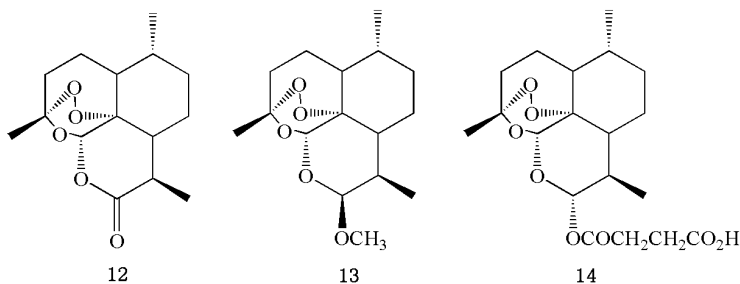


图 11 青蒿素 (12)、蒿甲醚 (13) 和青蒿琥酯 (14) 的结构

参 考 文 献

- [1] Appendino G, Zanardi F, Casinaghi G. *Chemtracts Org Chem*, 2002, 15: 175
- [2] Prostenik M, Prelog V. *Helv Chim Acta*, 1943, 26: 1965
- [3] Woodward R B, Von Doering W E. *J Am Chem Soc*, 1945, 67: 860
- [4] Gutwiler J, Uškoković M R. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 576
- [5] Stork G, Niu D, Fujimoto A, et al. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 3239
- [6] Raheem I T, Goodman S N, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 3706
- [7] 杨素华. 赤峰学院学报 (自然科学版), 2008, 24(1): 51
- [8] Seaman J I. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 1378
- [9] Smith A C, Williams R M. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 1736
- [10] 吴锦明, 李英. 有机化学, 2008, 28: 1993