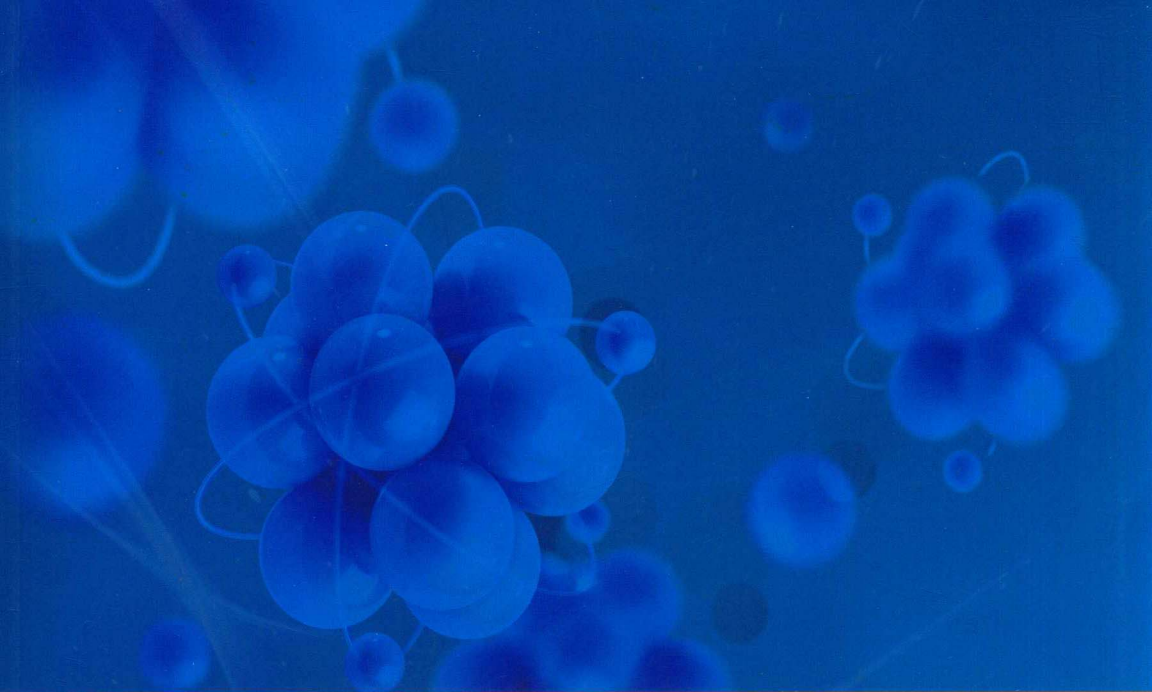




A OMIAO HUAXUE

奥妙化学

《奥妙化学》编委会◎编



科学出版社

奥 妙 化 学

《奥妙化学》编委会 编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

云南大学化学科学与工程学院·药学院和自然资源药物化学教育部重点实验室的多位一线教师在长期教学科研实践的基础上,汲取国内外同类教材和书籍的特点,以“有趣的化学,有用的分子”为主线,从化学分子的角度,感悟化学的真谛,并编写成一本综合性的化学通识素质教育教材。全书主要包括天然产物、药物、食品、新能源、高分子材料、毒物、日用保健品和化学品等领域的代表分子共七部分内容,49个分子的相关知识,旨在通过对社会发展和人们生活产生重要影响的分子的精彩介绍,以纵横捭阖的风格,揭开化学的神秘面纱,展现化学知识、化学的奥妙和魅力。

本书可供化学爱好者和其他专业人员作为扩充化学知识阅读,也可供从事化学研究和相关工作的人员扩充专业背景知识参考。

图书在版编目(CIP)数据

奥妙化学/《奥妙化学》编委会编. —北京:科学出版社,2018.6
ISBN 978-7-03-057346-9

I. ①奥… II. ①奥… III. ①化学-普及读物 IV. ①O6-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 093267 号

责任编辑:张 析/责任校对:张小霞
责任印制:肖 兴/封面设计:东方人华

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

保定市中华美凯印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年6月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2018年6月第一次印刷 印张:19

字数:370 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《奥妙化学》编委会名单

主 编 汤 峨

编 者 (按姓名汉语拼音字母顺序排序)

曹秋娥 汤 峨 王 林

王继亮 姚 贇 张洪彬

前 言

化学科技日新月异，研究领域不断扩展，研究成果不断创新。化学产品已经与人们的生产、生活密不可分，化学科学的发展和应用直接关系到国民经济的发展，社会的进步和人们生产、生活质量的提高。

高等院校一直是我国培养新世纪创新人才的基地，尤其对本科生的培养正逐步以培养创新型、复合型、应用型人才为目的。这类人才不仅要保持和发扬理论基础扎实、后劲大、研究素质好、适应能力强的特点，还要具备对与生产实际密切相关的实验方法和技术的应用、改进和创新的能力。更重要的是让每个不同专业背景的学生均能具有一定的化学知识，对社会上的新材料、新能源、新药及一些新型添加剂等化学相关产品和事件有更加科学客观的认识。“奥妙化学”正是云南大学根据实际需要对全校一至四年级本科生开设的素质通识教育课程。多年教学实践证明，该课程拓展了本科生的知识面和专面，提高了学生分析问题和解决问题的能力，培养了学生的创新思维 and 创新能力，激发了他们认识化学、学习化学、钻研化学的兴趣和热情。“奥妙化学”教研组六位不同专业背景的科研教学一线教师，根据“奥妙化学”课程教学的新发展和新要求，在自身教学和科研的基础上，积累、整理和总结教学和科研相关材料，编写出了一本内容丰富实用，具有最新科技领域的基本知识、生动背景知识和趣味故事案例的对口教材。作为高等院校通识教育课程“奥妙化学”的配套教材，本书具有较强的实用性。本书从分子的角度诠释化学的真谛、研究和发展。内容涉及天然产物、药物、高分子材料、新能源、食品添加剂、化学和生物毒素等众多方面的典型分子的发现或发明、制备、性质、研究和应用。其中插入相关的背景知识和研究应用案例等，对于一些典型生物活性的重要分子，还剖析了其全合成的方法和路线，利于对这些分子全合成感兴趣的学生和学者参考。

本书内容深浅适宜，既有科普内容，也有专业研究进展，不仅适用于化学爱好者和其他专业人员作为扩充化学知识阅读，也可作为从事化学研究和相关工作的人员专业背景知识的参考。

本书得到云南省高水平创新人才培养基地“云南大学特色资源化学与化工创新人才培养基地”、长江学者和创新团队发展计划（IRT17R94）、云南省创新团队（2014HC004）及云南省学术技术带头人后备人才培养计划（2014HB001）项目资助出版。

本书由张洪彬教授编写第 1 章，姚赟老师编写第 2 章，曹秋娥教授编写第 3 章，王林教授编写第 4 章，王继亮副教授编写第 5 章，汤峨教授编写第 6、7 章。在本书校改过程中，还得到了中国科学院昆明植物研究所韩希老师，以及张梦、付婷婷、宋谭俊颖、孙筱英、李奔、魏季岩、叶剑涛、张明哲等同学的大力协助，在此一并表示感谢。

本书因涉及化学领域相关的多个学科及世界上很多国家的人名、地名和一些事件，加之受编者专业水平限制，书中难免存在错误、疏漏和不当之处，欢迎广大读者批评指正。

编 者

2017 年 12 月

目 录

前言

第 1 章 天然产物中的“明星分子”	1
1.1 “鬼臼毒素”的前世今生	1
1.2 成瘾性毒品与止痛良药“吗啡”	7
1.3 美丽的长春花与抗癌药物“长春碱”	12
1.4 疟疾与“青蒿素”，中医药宝库对世界的贡献	16
1.5 一言难尽“紫杉醇”	21
1.6 喜树中的有用物质“喜树碱”	25
参考文献	29
第 2 章 为人类健康保驾护航的药物分子	32
2.1 合成药物的先行者“百浪多息”	32
2.2 害羞的抗生素先锋“青霉素”	37
2.3 疟原虫的克星“奎宁”	49
2.4 禽流感大流行中的明星“达菲”与抗病毒药物	54
2.5 抗炎药物的王者“糖皮质激素”	63
2.6 广谱抗癌药“顺铂”	69
2.7 抗击高血压的英雄“钙离子通道阻滞剂”	72
2.8 一专多能的常青树“阿司匹林”	76
2.9 血管的保护神“他汀类药物”	81
2.10 糖尿病人的救星“胰岛素”	89
参考文献	100
第 3 章 餐桌上的分子	101
3.1 防止食品变质的“食品防腐剂”	102
3.2 改变食品感观效果的“食用色素”	111
3.3 赋予食品甜味的“甜味剂”	126
3.4 赋予食品酸味的“食品酸味剂”	135
3.5 增加食品香味的“增香剂”	140
3.6 丰富食品口味的“食品增味剂”	148
参考文献	152
第 4 章 理想能源分子	154
4.1 最简单的无机分子、未来的理想能源“氢”	154

4.2 最简单的有机物、重要的能源分子——甲烷	167
4.3 不断给你新意的物质——碳	172
4.4 太阳能的转化者——硅	177
参考文献	180
第5章 “明星” 高分子及其材料	182
5.1 天然橡胶大分子	182
5.2 酚醛树脂“电木”	184
5.3 热塑性树脂“聚乙烯”	186
5.4 导电高分子“聚乙炔”	190
5.5 聚四氟乙烯新材料“特氟龙”	193
5.6 人造羊毛纤维“腈纶”	195
5.7 合成纤维工业的重大突破“尼龙”	196
5.8 聚酯纤维“涤纶”	200
参考文献	201
第6章 毒素分子之“改邪归正”	203
6.1 “拼死吃河豚”的由来之“河豚毒素”	203
6.2 原发性癌症的克星“斑蝥毒素”	208
6.3 美味山珍中的陷阱“毒菌毒素”	211
6.4 感冒药的核心“麻黄碱”	215
6.5 有机磷农药中毒的解毒仙子“曼陀罗生物碱”	217
6.6 肝肠寸断的“钩吻毒素”	220
6.7 散寒止痛的毒物“乌头碱”	223
6.8 癫痫和面瘫的灵药“马钱子碱”	227
6.9 驱蛔虫的“川楝素”	232
6.10 皮肤病良药“瑞香狼毒素”	238
参考文献	247
第7章 生活中的重要分子	253
7.1 激活细胞能量的“辅酶 Q ₁₀ ”	253
7.2 保湿润肤的“角鲨烯”	262
7.3 抗氧化营养师“维生素 E”	268
7.4 安全高效的皮肤脱色剂“熊果苷”	275
7.5 减肥宠儿“左旋肉碱”	281
参考文献	288

第1章 天然产物中的“明星分子”

什么是天然产物？天然产物顾名思义是指从自然界（植物、动物、昆虫及微生物等）中分离获得的化学物质。天然产物约定俗成的或更为学术的定义是自然界中生物的次生代谢产物即有机化合物。植物中有用成分的使用历史可以追溯到人类的远古时代，例如，神农尝百草，这一记载如果确切，可以说是最早的植物活性成分的人体试验。与植物活性成分使用的历史相比，天然产物研究的历史却只有短短的二百多年时间。尽管时间不长，时至今日，人类已从自然界分离获得并鉴定了数以百万计的天然产物。本章的题目为天然产物中的“明星分子”。为什么要提明星分子？与丰富多彩的世界相对应，天然产物也是一个五彩斑斓的世界，其中也有“明星”，即那些被高度关注和追捧的分子。每一个时代都会有特定的热点分子，这与人们的认知以及社会的需求密切相关。但只有那些历久弥新、长盛不衰的分子才称得上是分子中的“常春藤”，持续地拨动不同时代、不同学科的科学工作者的心弦。在本章中我们挑选了一些天然产物来介绍其发现、分离获取、结构鉴定、功能以及简要的人工合成。

1.1 “鬼臼毒素”的前世今生

在美洲，印第安人用酒浸泡小檗科（*Berberidaceae*）植物美洲盾叶鬼臼（mayapple, *Podophyllum peltatum*，图 1.1）的根获得一种树脂状混合物用作泻药，同时用作驱虫药。他们发现该树脂也可用作毒杀药物，称为鬼臼树脂（podophyllin），

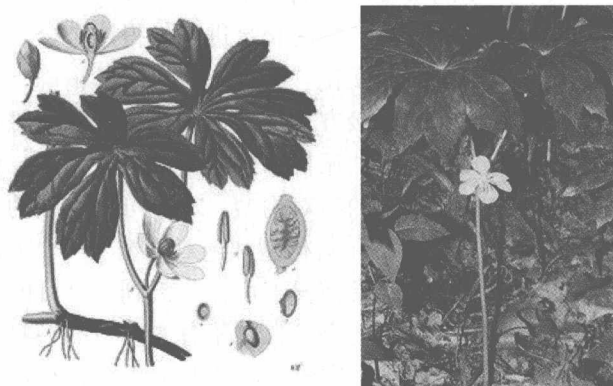


图 1.1 盾叶鬼臼

这是一种棕色的含有油、色素及脂质的粉末。早期的欧洲殖民者将鬼臼树脂作为催吐剂，1820 年的《美国药典》就将其收载作为泻药及利胆药，1942 年因其毒性太大而被从药典中剔除。无独有偶，在亚洲，尤其在中国，鬼臼类群植物具有悠久的药用历史，最早可追溯到汉代的《神农本草经》中，以“鬼臼”之名记载。中国民间主要用其治疗蛇咬伤、痈疖肿毒等症^[1]。

鬼臼毒素是一种有毒物质，是鬼臼树脂中的活性成分。鬼臼毒素的纯品最早由欧洲药物学家于 1881 年从鬼臼树脂（podophyllin）中分离获得^[2]，一般而言占原植物根干重的 0.3%~3%，因为其毒性，同时按照天然产物来源命名的习惯（植物名+化学俗名）被命名为 podophyllotoxin（鬼臼毒素）。鬼臼毒素在小檗科植物，包括八角莲属（*Dysosma* Woodson）、足叶草（鬼臼）属（*Podophyllum* L.）、桃儿七属（*Sinopodophyllum* Ying）和山荷叶属（*Diphylleia* Michx.）植物中均有分布。广义来讲鬼臼毒素在天然产物化学的分类上属于木质素（lignin）类型化合物（更细的分类称木脂素 lignan）。广义的木质素即植物中的多酚化合物的聚合体或者衍生物，木脂素一般指以苯环连接三个碳的直链烃为结构单元二聚的植物次生代谢产物^[3]。鬼臼毒素属于芳基四氢萘环系的木脂素，其分子式为 $C_{22}H_{22}O_8$ 。尽管其纯品分离获得较早，但直到 1932 年才经过元素分析及化学降解等手段提出了其平面结构^[4,5]，见图 1.2。其后不少化学家又从鬼臼树脂中分离获得了不少结构类似的化合物，由于鬼臼毒素的生物活性触发了对其化学结构进一步的研究并于 1950 年提出了鬼臼毒素正确的平面结构式^[6]。1953 年 Schrecker 和 Hartwell 确认了鬼臼毒素的相对立体化学，之后又将鬼臼毒素降解到已知的光学活性化合物并进行旋光度比较后于 1956 年正式鉴定出其立体化学结构^[7,8]。值得一提的是在 20 世纪 60 年代以前，我们今天习以为常的波谱学方法和技术手段尚未发展出来，当时天然产物的结构鉴定是一件非常辛苦的工作，要做很多的化学降解或者是衍生化工作。一种天然产物的结构鉴定从分离获得纯品到提出正确的立体结构通常要花费多年的时间。对于天然产物的微量成分而言基本上就没有鉴定出结构的机会。今天，由于化学、物理学以及计算机科学的长足进步使得用于分子结构鉴定的手段不断增强，鉴定方法发生了本质的变化。鉴定一个分子的精确分子量可采用高分辨质谱，得到分子中原子之间的连接方式可以依赖于高分辨核磁共振，其空间的相对位置和关系也可用高分辨核磁共振技术来解决。可以用圆二色散光谱结合计算化学来解决一个基团在空间排布的绝对构型，对于可以结晶的分子而言还可以用 X 射线单晶衍射来确定其空间的相对构型和绝对构型。一个天然产物从获得纯品到结构鉴定的时间大为缩短，通常情况下可在几天到一个月的时间内解决。但即便在化学分析仪器设备高度发达的今天，对于分离获得的一些结构复杂、不结晶的微量天然产物成分而言，结构鉴定错误的情况也还会时有发生。

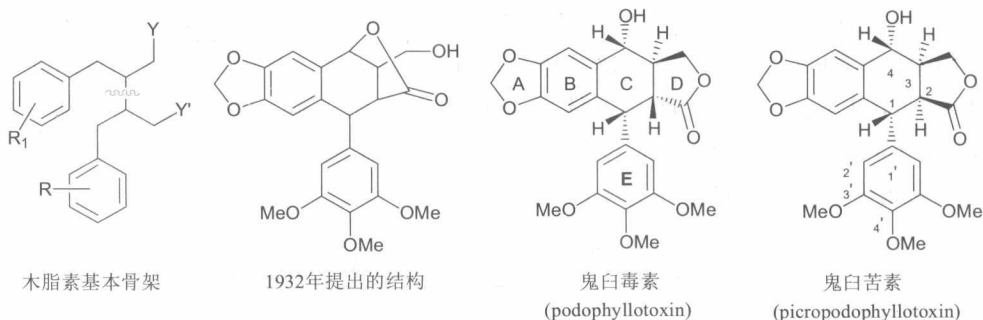


图 1.2 鬼臼毒素的结构

鬼臼毒素的分子很特别，有五个环（见图 1.2），其中 E 环几乎与其他四个环垂直，有四个相邻的手性碳，CD 环涉及的四个手性碳空间关系遵循 *trans*（反式 C₁-C₂）-*trans*（反式 C₂-C₃）-*cis*（顺式 C₃-C₄）排布。值得一提的是鬼臼毒素含有热力学不稳定的一个反式耦合的五元内酯环，这是其具有高生物活性的重要构型因素之一。例如，鬼臼苦素（又称苦鬼臼毒素，picropodophyllotoxin）的活性就远不如鬼臼毒素。天然的鬼臼毒素是无色的晶体，熔点一般为 157~160°C，比旋光度 $[\alpha]_D^{22} = -136.9$ ($c=0.529$, CHCl₃ 中); $[\alpha]_D^{22} = -102.1$ ($c=0.529$, EtOH 中)。上文中我们说过鬼臼毒素属于木质素（lignin），但文献中更多地用木脂素（lignan）来归纳通常具有光学活性的含苯丙素结构单元的这一系列小分子化合物。木脂素的植物体内功能目前还没有定论，一般认为是植物对付病害及虫害的植物抗毒素。从生物合成的角度来看拥有相同基本结构单元的木质素和木脂素可能均是从苯丙氨酸衍生物开始来进行生物合成的，但得到肉桂醇衍生物例如松柏醇（coniferyl alcohol）之后合成途径开始不同。木质素可能经随机的自由基途径聚合而得，而木脂素则可能经酶催化控制的单电子氧化二聚成松脂素（pinoresinol）开始，见图 1.3^[9,10]。

前面提到鬼臼树脂因为毒性太大的原因于 1942 年被从《美国药典》中删除。但有趣的是药物学家同时在 1942 年确证了鬼臼毒素对性病尖锐湿疣的治疗效果，之后，鬼臼树脂或鬼臼毒素制剂成为治疗尖锐湿疣最有效的药物之一。今天，鬼臼毒素仍然是世界卫生组织（WHO）推荐的治疗尖锐湿疣的重要药物。鬼臼毒素在抗癌研究方面的一个重要里程碑是 1946 年发现鬼臼毒素在细胞有丝分裂过程中对微管蛋白的选择性抑制作用，可以阻止细胞有丝分裂中期微管束形成^[11]。这一结果引起很多的药物化学家和制药公司对鬼臼毒素的浓厚兴趣。但接下来的研究令人失望，鬼臼毒素对癌细胞和正常细胞没有选择性，会损伤正常细胞、引起胃肠严重不适等。太大的毒性制约了鬼臼毒素在治疗恶性肿瘤中的应用。幸运的是，药物化学家并没有停止对鬼臼毒素衍生物的成药性研究，20 世纪 60 年代，

瑞士 Sandoz(山德士)公司先后合成了鬼臼毒素的 4'-去甲基-4-表鬼臼毒素的 β -D-葡萄糖衍生物即 VP-16(etoposide)和 VM-26(teniposide)两种衍生物^[12](图 1.4),这两种衍生物的作用机理与母体化合物鬼臼毒素不同,它们是拓扑异构酶(topoisomerase)的强抑制剂。1983 年 VP-16 被美国食品药品监督管理局(FDA)批准在北美上市用于癌症的治疗。

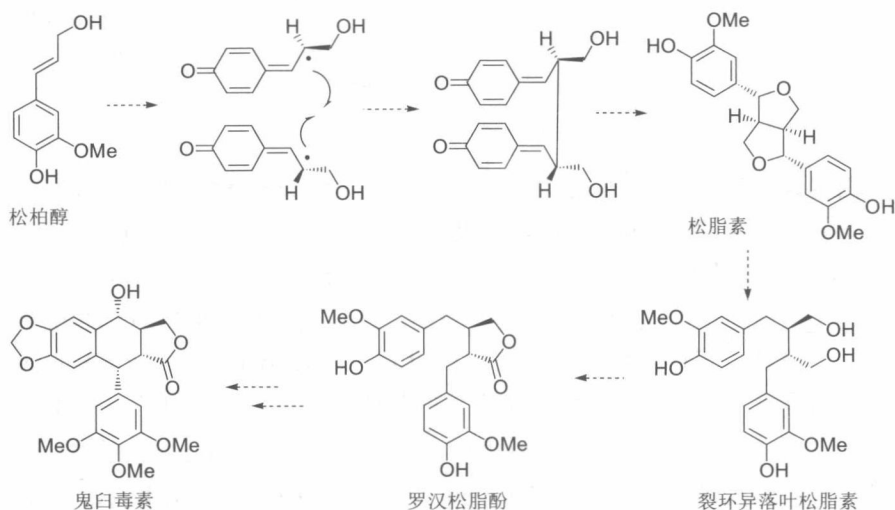


图 1.3 鬼臼毒素的生物合成

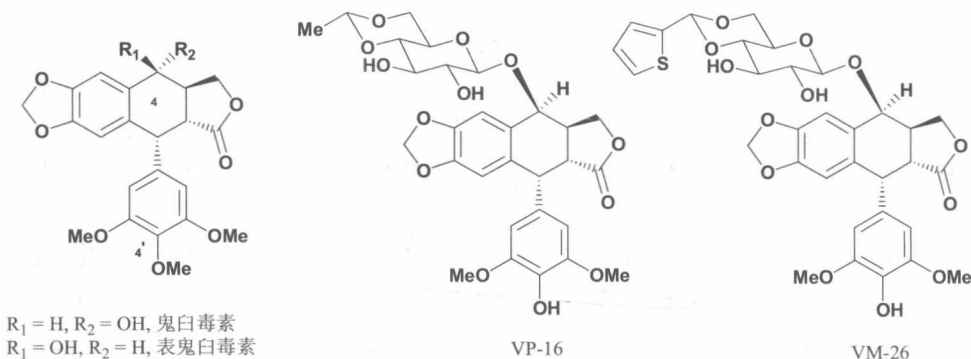


图 1.4 由鬼臼毒素衍生获得的两种抗癌药物

尽管这两种药物至今仍然用于恶性肿瘤的治疗,但科学家并没有停止对鬼臼毒素进行进一步改造的研究。迄今为止又有一些水溶性更好、生物利用度更高的衍生物用于临床或抗癌基础研究,另外两种临床应用的药物见图 1.5。抗癌药物研究的推动力一方面来自于寻求完美药物(更好的疗效和更低的毒副作用)的努力,而另一方面则是来自恶性肿瘤不断产生的对药物的耐受性。可以肯定的是对鬼臼毒素的结构改造和结构模拟还将持续^[13,14]。

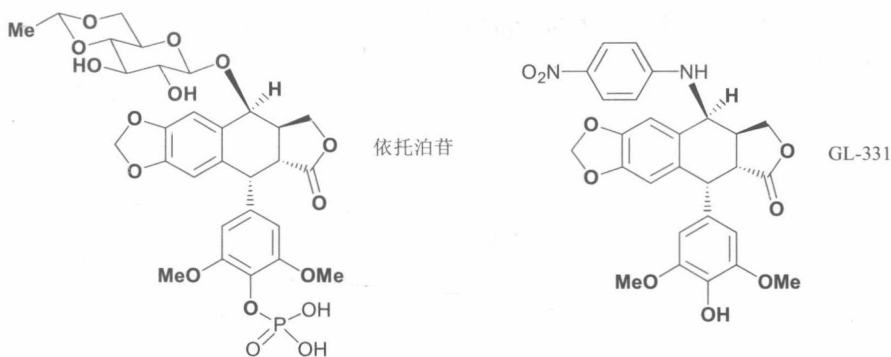


图 1.5 临床应用的另外两种鬼臼毒素结构改造化合物

接下来要讲鬼臼毒素结构与活性的关系 (structure-activity relationship)。我们知道有机分子的结构是三维的立体结构，活性有机小分子通过与生物大分子（受体）的缔合而发生作用。通过对鬼臼毒素类型的化合物多年的研究，其构效关系已经比较清楚，其中关键的结构是 2,3-位反式稠合的内酯环，1,2-位均为 α 构型，2,3-位分别为 α,β 构型；对于抑制拓扑异构酶而言，4-位为 β 构型取代基，E 环可自由旋转且 4'-位没有取代基（保留羟基）或者取代基易于解离很重要。AB 环中 A 环的亚甲基二氧戊环结构对拓扑异构酶的抑制活性是必需的。对于鬼臼毒素的结构改造而言，保留上述活性部位的取代方式和立体构型是关键。

鬼臼毒素除本身用于治疗尖锐湿疣外，还是合成上述抗肿瘤药物的前体，同时也是药物化学家进行进一步结构改造的原料，用量与日俱增。到目前为止，商品化有应用价值的鬼臼毒素仍然从植物中获得。在我国主要从药用植物八角莲、桃儿七和山荷叶的根茎中提取。由于多年的采挖，鬼臼类植物资源已经变得紧张。世界性的寻找新的替代来源已经提上议事日程^[15]。人工栽培、利用鬼臼植物内生菌发酵等研究方兴未艾。尽管目前还没有鬼臼毒素发酵的生产工艺，相信将来会有利用植物转基因以及合成生物学的方法来生产鬼臼毒素。除了利用自然界的方法外，人工化学合成（全合成）也不失为一种获得鬼臼毒素的有效途径。全合成即从简单易得的原料出发，利用有机化学反应来制备与天然产物物理及化学性质一致的有机小分子化合物的方法。一般而言，如果生物活性天然产物在植物中的含量低于万分之一，人工全合成的方法就会很有竞争力。

接下来简要介绍云南大学张洪彬课题组发展的一种立体选择性合成鬼臼毒素的方法。该方法利用手性辅基来诱导产生关键的 C₁ 位手性。其合成的关键是发展了有机锂试剂不对称的迈克尔加成串联烯丙基化反应。从商业化的原料溴代胡椒醛以及 3,4,5-三甲氧基肉桂酸出发，以天然的伪麻黄碱为手性辅基，经过 8 步反应，最终以 29% 的总收率获得了鬼臼毒素对映体^[16]（图 1.6、图 1.7）。换用非天然的伪麻黄碱即可获得天然的鬼臼毒素。关键反应的不对称诱导效率很高（ee = 98%，

dr = 96%), 有利的是手性辅基伪麻黄碱在该串联反应完成后可以回收再利用, 这样就可以有效地降低成本。

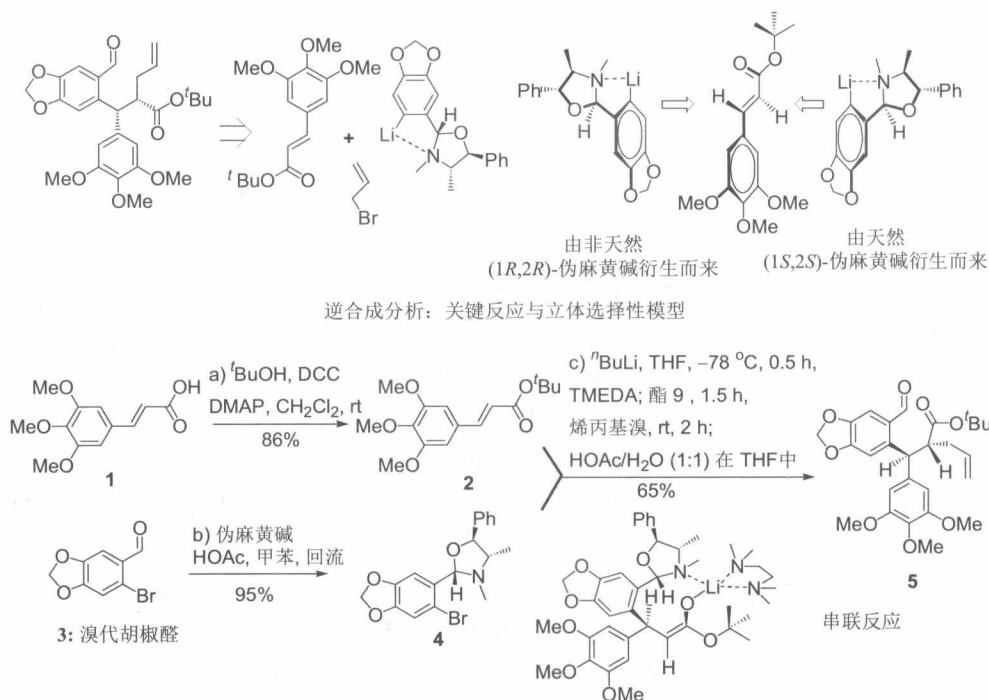


图 1.6 鬼臼毒素合成的关键步骤

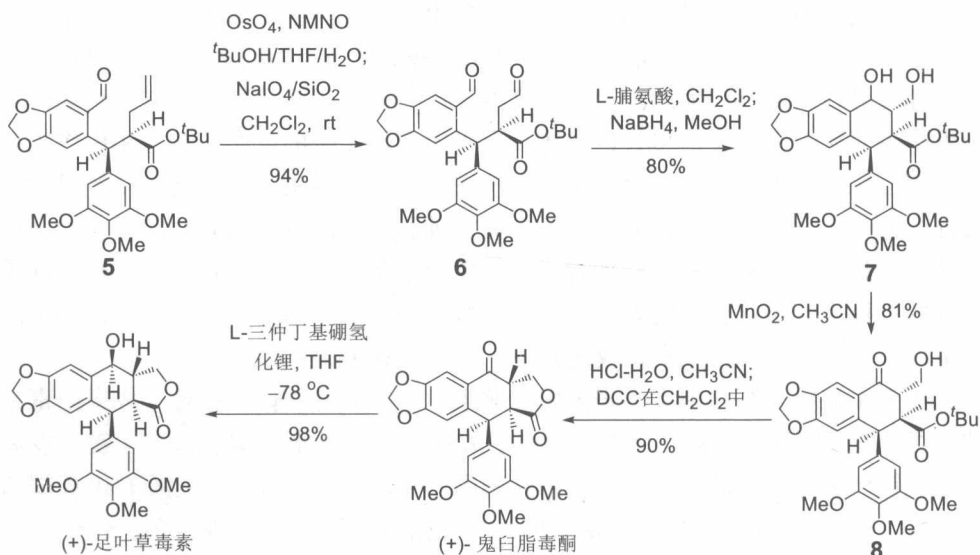


图 1.7 鬼臼毒素全合成

该合成策略较有弹性，可以用于鬼臼毒素类似物的合成。合成路线中用到了脯氨酸介导的 Aldol (羟醛缩合) 反应来关 C 环，在该步中 C₂ 与 C₃ 位的反式构型得到了很好的解决。D 环环合后得到天然产物鬼臼苦酮 (podophyllotoxone)，再经一步还原得到鬼臼毒素。

1.2 成瘾性毒品与止痛良药“吗啡”

“吗啡”是对英文“morphia, morphine”的中译，“啡”在中文翻译的化学名词中常代表一些含有氮元素的碱性有机化合物。提到吗啡，会有部分人不知道意味着什么，但如果说到“鸦片”（学术名阿片）或者“海洛因”，那么大家常识性地知道是成瘾性毒品。吗啡是鸦片中的主要成分，由于产地的不同，其约占鸦片干重的 8%~14%^[17]。海洛因是吗啡的二乙酰化产物，由吗啡与醋酐反应获得。鸦片，俗称大烟，源于罂粟植物未成熟的罂粟果的乳白色果浆（图 1.8）。在鸦片的传统加工过程中因在空气中加热挥发水分导致部分化学成分被氧化而发黄甚至发黑。罂粟花很漂亮，罂粟也曾作为观赏植物广泛种植。从可考据的资料来看，公元 1500 年前人类就开始使用含吗啡的制品为药物^[18]。鸦片在中国可以说是家喻户晓，主要因为近代史上林则徐的虎门销烟以及 1840 年的鸦片战争。鸦片至今仍应用于部分中成药中，我们所熟悉的复方甘草片中就含有鸦片成分。



图 1.8 罂粟及罂粟果

除了成瘾性毒品的恶名外，吗啡其实还是一种优良的止痛药，同时也是一种镇静剂。吗啡在第二次世界大战中曾帮助挽救了无数受伤士兵的生命。吗啡直接作用于中枢神经系统止痛，但具有非常强的成瘾性。根据天然产物的分类，吗啡属于生物碱 (alkaloid)，即含氮的类碱性有机化合物。尽管含吗啡的药用植物罂粟 (*Papaver somniferum* L., opium poppy) 已经有数千年的应用历史，但是直到 1805 年纯化合物吗啡才被德国药剂师 Friedrich Sertürner 从鸦片中分离获得并据古希腊

神话中的睡梦之神莫耳甫斯 (Morpheus) 而命名^[19]。罂粟中的生物碱大致可分为三类：第一类是含量最高的吗啡类 (morphanes) 生物碱，主要包括吗啡、可待因 (吗啡的酚甲醚) 以及蒂巴因。第二类是罂粟碱类 (papaverine) 生物碱，即便在鸦片中的含量也仅为 0.5%~1%。还有一类是盐酸那可汀类 (narcotine) 生物碱，在鸦片中的含量约为 3%~8%。吗啡在罂粟植物的全草中均有分布，其中以在果实中的含量为最高，可达到果壳干重的 3.5%。罂粟植物的全草均可用于提取吗啡。

从分离获得纯品后，吗啡的化学结构鉴定经历了很长的一段时间，其间提出了不少的结构式来代表吗啡。对分离获得的纯化合物及其降解产物进行元素分析并结合有限的化学转化来推测其结构是当时鉴定天然产物的唯一办法。1923 年英国的 Robert Robinson 基于前人对吗啡的化学反应的研究，同时结合自己的化学转化及降解吗啡方法^[20]，提出了比较符合吗啡性质的化学结构 (图 1.9)。1925 年，Robinson 对其之前提出的结构进一步修正得到了吗啡的正确平面化学结构。值得一提的是 Robinson 对生物碱结构鉴定及合成的贡献较大，他于 1917 年提出了生物合成的概念，于 1947 年获诺贝尔化学奖。1955 年，吗啡的立体结构 (相对构型和绝对构型) 经过 X 射线单晶衍射获得^[21,22]。

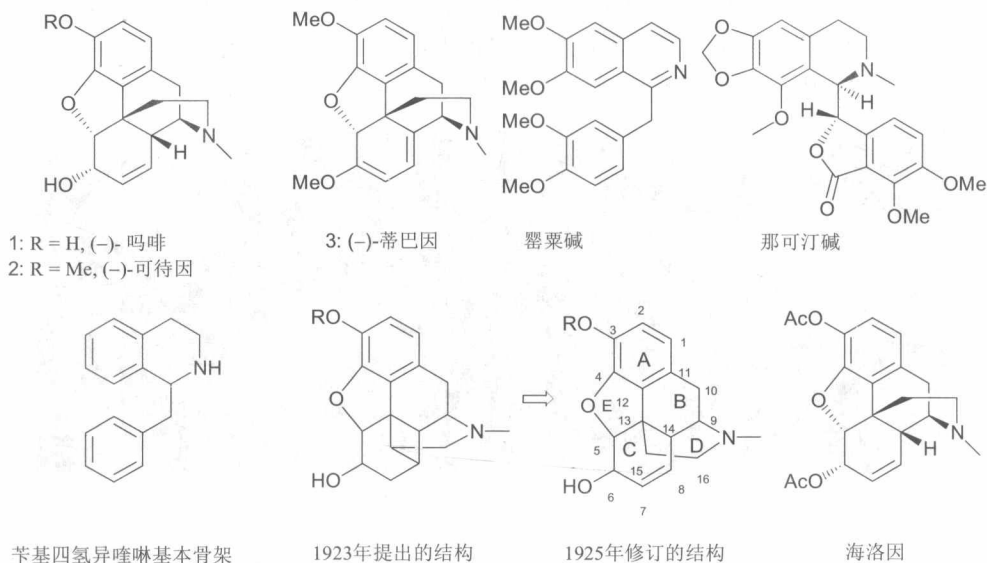


图 1.9 鸦片中的主要生物碱及吗啡的结构与衍生物

广义上，吗啡在天然产物化学的分类属于苄基四氢异喹啉生物碱 (benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids)，还可细分类为吗啡烷类 (morphanes) 生物碱。吗啡的分子量为 285，分子式为 $C_{17}H_{19}NO_3$ ，有五个环，其中一个为刚性较大的桥环 (图 1.9)。吗啡是一个高度拥挤的刚性分子，有五个相邻的手性碳，其

中有一个含苯环的手性季碳。天然的吗啡是无色的晶体，熔点一般为 254~256 °C，比旋光度 $[\alpha]_D^{22} = -132$ (MeOH)。可待因是吗啡的酚羟基甲醚化产物，在生物合成途径上可待因是吗啡的前体。可待因是非常好的镇咳剂，因此天然获得的吗啡常通过甲醚化反应来生产可待因。吗啡从生物合成的角度来看源于苄基四氢异喹啉生物碱 (*R*)-网脉番荔枝碱[(*R*)-reticuline]，20 世纪 60 年代初分别由 Barton 课题组以及 Battersby 课题组独立通过 ^{14}C (碳的同位素) 标记的网脉番荔枝碱饲喂实验在罂粟植物中转化成吗啡而确认^[23]。而苄基四氢异喹啉类生物碱生源上从酪氨酸而来。生物合成一直是一个重要的研究方向。了解有用的植物次生代谢产物 (如鬼臼毒素、吗啡等化合物) 的生物合成途径并将其控制基因转移到微生物，例如到大肠杆菌或者酵母中表达就可以生产人类有用的天然产物。吗啡的生物合成研究经历了半个多世纪，生物合成的各个环节均已清楚。2015 年 8 月，美国斯坦福大学的科学家 Smolke 等在美国《科学》杂志^[24]发表文章，利用酵母来发酵合成鸦片中的生物碱类化合物，换句话说就是利用合成生物学的知识，人类在不远的将来可以不用再从罂粟植物中来提取吗啡类生物碱。

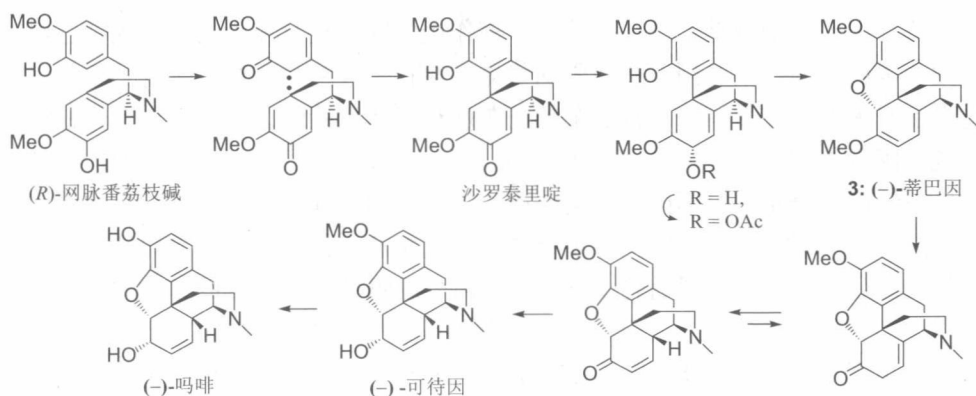


图 1.10 吗啡的生物合成途径

吗啡类生物碱生物合成中的一个关键是苄基四氢异喹啉生物碱的氧化偶联生成吗啡二烯酮骨架，形成含苯环的季碳中心 (图 1.10 中沙罗素里啉的形成)。Barton 应该是从理论上最早提出这一氧化偶联并付诸实践的学者^[25]。有趣的是第一次实现该反应的化学氧化也是 Barton 课题组，Barton 当时的工作目的主要在于证明生物途径，尽管收率只有非常低的 0.03%，但该反应的实现为后来者提供了一个很好的想象空间和改良机会。到目前为止，利用氧化偶联反应来合成吗啡类或其他类型的生物碱已经可以较高的收率获得产物 (图 1.11)，同时还可以控制新形成的含苯基手性季碳形成的立体选择性^[26]。