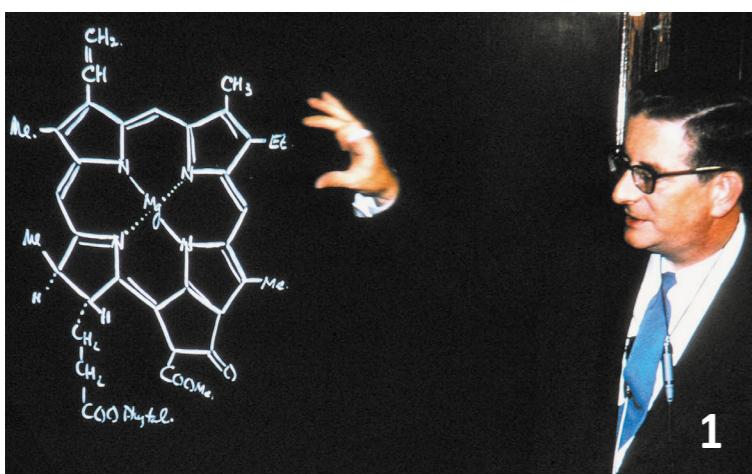


懷念有機化學全合成一代宗師—伍德沃德教授



吳灝龍／畢業於香港中文大學，曾任麻省理工學院(MIT)傅爾布萊特學人。現獲裘槎基金會資助，於牛津大學擔任博士後研究員。研究領域為化學生物學、有機化學及藥物化學。

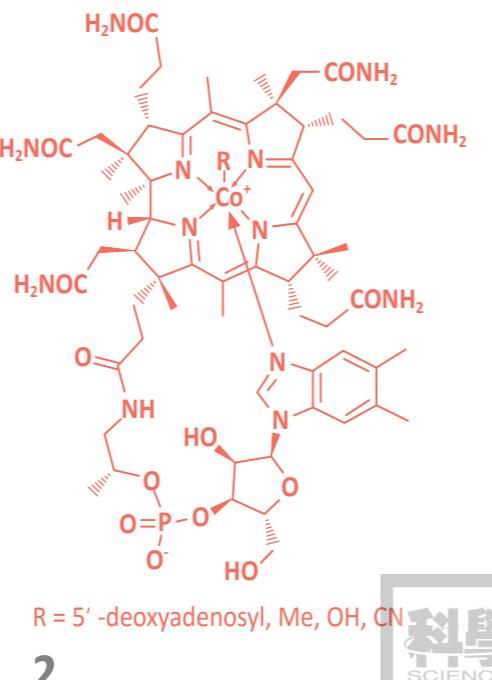


哈佛大學前教授伍德沃德 (Robert Burns Woodward, 1965 年諾貝爾化學獎得主) 乃有機合成化學開山鼻祖之一，在他去世後將近 40 年的今天，其人其事在歐美學術界可謂無人不曉。然而在華語世界裡，卻鮮有述他事蹟的文章，實為可惜。筆者當年深受伍德沃德為學做人的態度影響，決心鑽研有機化學。今 (2016) 年適逢伍德沃德 99 歲冥壽，望藉此拙作回顧其對化學界的貢獻，並願與同道者共勉之。

在伍德沃德眼中，有機合成化學既是科學亦是一門藝術，而其藝術的本質可見於他精湛及極具個人風格的合成手法。有別於一般的化學家，伍德沃德往往能夠在其全合成作品中，以超乎認知的化學反應迅速地建立複雜的分子骨架。其實，他別樹一幟的合成風格早已萌生於童年。

在他 11 歲那年，伍德沃德無意中在一本化學學術期刊讀到了著名化學反應——狄耳士 - 阿德爾反應 (Diels-Alder reaction) 的原始論文，並對其深感著迷。潛移默化下，他在其後的學術研究生涯中巧妙地大量運用了此反應，並深入而有系統地對其進行理論研究。伍德沃德最為人津津樂道的往事莫過於他在麻省理工的求學經歷。他曾因醉心實驗而無視麻省理工的正規課程，因而被迫退學。戲劇性地，他於一年後再被麻省理工重新錄取，更於兩年內連取學士及博士學位，而他獲頒博士學位時年僅 20 歲。

伍德沃德是一位高瞻遠矚的科學家，他對現代化學的不同領域都作出了極為重要的貢獻，而其學術生涯早期的代表作無疑是奎寧的全合成。奎寧是一種能治療與預防瘧疾的化合物，理論上可以從金雞納樹的樹皮中被萃取出來。二



1 伍德沃德正講解葉綠素的全合成。 (Wiki)
2 維他命 B₁₂ 的化學結構。

次世界大戰期間，盟軍在南太平洋的戰線面臨著極大的健康威脅——大量士兵感染了足以致命的瘧疾。此時，狡猾的日軍及納粹德軍為了取得戰爭優勢，掌控了當時世界上幾乎所有的金雞納樹種植地，致使盟軍無法獲得充足的抗瘧疾藥物奎寧。面對此困境，盟軍唯有寄望科學研究能製造出人工合成的抗瘧疾藥物。

此時，身為哈佛大學教授的伍德沃德及他的博士後研究員多林 (William von Eggers Doering) 臨危受命，不分晝夜地進行奎寧的全合成研究，並最終在 1944 年成功發表了由供應無虞的起始物去合成奎寧的化學方法 (根據原始文獻，文章被接收的日子為伍德沃德 27 歲生辰翌日)。雖然此合成方法最後並沒有被應用在大規模的藥物生產，

但他倆的睿智與堅忍被當時的媒體廣泛地報導並廣為後世傳頌。除此之外，伍德沃德亦成功合成過家傳戶曉但結構複雜的葉綠素、番木鱉鹼 (中藥馬錢子的其中一種成分)、可的松 (腎上腺皮質激素)、山道年酸 (菊科植物蕓蒿分泌的類化合物) 及秋水仙素 (主治痛風的藥物) 等天然分子。為了表彰他對有機合成化學的卓越成就，諾貝爾獎委員會決定把 1965 年的化學獎授予伍德沃德。不過，他並沒有因得獎而沾沾自喜或怠慢研究工作，反而繼續向更高難度的化學問題作出挑戰。

1960 年代，他與蘇黎世聯邦理工學院 (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich) 的艾森莫瑟 (Albert Eschenmoser) 教授共同展開了一個長達十多年，涉及超過一百名博士生及博士後研究員的合作計劃——結構複雜的天然分子維他命 B₁₂ 的人工全合成，這在當年可謂一個不可能的任務。

1973 年，兩大合成化學巨匠終於聯手發表了此分子的全合成路線及結構鑑定。此作品之嚴謹性及美感在當時撼動了化學界，更成為了有機化學的一大里程碑。此後，化學家們開始相信結構再複雜的天然分子都可以用人工方法合成

出來，而他們的工作亦為日後的藥物研發奠下堅實的基礎。

伍德沃德對周環反應 (Pericyclic Reactions) 的熱忱及對合成天然分子的狂熱亦促成了分子軌道對稱守恆原理 (Conservation of Orbital Symmetry) 的誕生。1965 年，任教於康乃爾大學的霍夫曼教授 (Roald Hoffmann) 和伍德沃德首次提出了此一理論，成功解釋了電環化反應在光照和加熱條件下生成不同立體異構體 (Stereoisomers) 的原因。霍夫曼 (及日本化學家福井謙一) 更因為對此理論的貢獻而獲得了 1981 年的諾貝爾化學獎。伍德沃德本可獲頒第二次諾獎，可惜他於兩年前的 1979 年去世，與此獎擦身而過。

伍德沃德在教育方面的貢獻亦非常巨大。曾跟隨他學習化學的研究生或學者多達 200 人，當中不少已成為獨當一面的化學家。其著名的門生包括：香港中文大學理學院院長、化學系講座教授黃乃正教授 (筆者曾有幸修讀黃教授的有機化學合成課，當年親睹其化學造詣時，可謂大開眼界、獲益匪淺)；哈佛 - MIT 博德研究所教授薛伯 (Stuart Schreiber，化學生物學始祖之一)；哥倫比亞大學教授布瑞斯羅 (Ronald Breslow，仿生化學鼻祖)；以及劍橋大學教授佛萊明 (Ian Fleming，著有多本經典化學參考書)。伍德沃德將一生獻給化學研究及培育新一代的化學家，其毅力及鍥而不捨的求真精神，實應為莘莘學子所效法。

延伸閱讀

有關奎寧全合成的歷史及爭議：

1. Stork, G., Niu, D., Fujimoto, A. et al., The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 123: 3239-3242, 2001.
2. Seeman, J., The Woodward-Doering/Rabe-Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Record Straight, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 46: 1378-1413, 2007.
3. Smith, A. C., Williams, R. M., Rabe Rest in Peace: Confirmation of the Rabe-Kindler Conversion of d-Quinotoxine Into Quinine: Experimental Affirmation of the Woodward-Doering Formal Total Synthesis of Quinine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 47: 1736-1740, 2008.