

## · 专 论 ·

## 天然药物化学史话：奎宁的发现、化学结构以及全合成

郭瑞霞<sup>1,2</sup>, 李力更<sup>2</sup>, 付 炎<sup>2</sup>, 霍长虹<sup>2</sup>, 王 磊<sup>2</sup>, 史清文<sup>2\*</sup>

1. 石家庄学院化工学院 药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

**摘 要:** 奎宁是非常著名的天然药物, 曾经挽救了无数人的生命, 甚至被认为影响了人类的发展进程, 对奎宁的研究也在科学史上留下了非常重要的记录。着重对奎宁的发现、结构鉴定、生物活性和全合成做了简要介绍, 以纪念在奎宁的研究中做出伟大贡献的科学家, 同时为科研人员在复杂天然产物全合成工作中开阔眼界提供一些思路。

**关键词:** 奎宁; 天然药物; 全合成; 抗疟; 金鸡纳

**中图分类号:** R284      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253 - 2670(2014)19 - 2737 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.19.001

## Historical story on natural medicinal chemistry: Isolation, structure, and total synthesis of quinine

GUO Rui-xia<sup>1,2</sup>, LI Li-geng<sup>2</sup>, FU Yan<sup>2</sup>, HUO Chang-hong<sup>2</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, SHI Qing-wen<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacochimistry, College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Nature Pharmacochimistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**Abstract:** Quinine is a very famous natural medicine that has saved millions of lives, even being believed to affect the development process of human beings. The study of quinine has left a very important record in the history of science. In this paper, the historical stories on the discovery and study of quinine are summarized in memory of the great discoveries and in honor of the scientists. It also aims at providing the references for future related research. This article is one of the series of historical stories on natural product chemistry written by the authors.

**Key words:** quinine; natural medicine; total synthesis; antimalarial; *Cinchona ledgeriana* (Howard) Moens ex Trim.

奎宁 (quinine) 是非常著名的天然药物, 曾经挽救了无数人的生命, 甚至被认为影响了人类的发展进程和天然产物全合成进程的重大发现。对奎宁的研究在科学史上也留下了非常重要的记录, 20 世纪, 有 4 位科学家因在与疟疾相关的研究中做出杰出贡献而获得了诺贝尔化学奖以及生理学或医学奖。奎宁的发现过程非常偶然和有趣, 其立体结构的确定曾被认为是结构鉴定的一个经典范例, 尤其

是奎宁的全合成被认为是开创了立体选择性反应 (stereoselective reaction) 的先河。在继重要天然药物紫杉醇、银杏内酯、岩沙海葵毒素、河豚毒素的总结<sup>[1-4]</sup>之后, 本文对奎宁的发现、结构鉴定、生物活性和全合成进行简要介绍, 以纪念在奎宁的研究中做出伟大贡献的科学家, 同时为科研人员在复杂天然产物全合成工作中开阔眼界、拓宽思路提供一些帮助。

收稿日期: 2014-06-15

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81072551, 81202401); 河北省自然科学基金资助项目 (08B032, C2010000489, H2013206211); 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目 (09zd-17, 2012yb-40); 教育部科学技术研究重点项目 (212014); 第 54 批中国博士后科学基金面上项目 (2013M540214); 第 46 批留学回国人员科研启动基金资助项目 (王磊); 河北省高等教育学会高等教育科学研究课题资助项目 (GJXH2013-141)

**作者简介:** 郭瑞霞 (1978—), 女, 河北石家庄人, 讲师, 在读博士生, 主要研究方向为天然产物的结构修饰以及活性研究, 已在国内公开出版的学术期刊发表论文 10 余篇。Tel: (0311)86265634 E-mail: ggrrxx123@126.com

**\*通信作者** 史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86261270 86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

## 1 奎宁的发现

奎宁俗称金鸡纳碱，属于来自天然生物碱类(alkaloids)化合物，最早是从茜草科植物金鸡纳树 *Cinchona ledgeriana* (Howard) Moens ex Trim. (图 1) 及其同属植物的树皮中提取得到的。奎宁是治疗疟疾的特效药，它的发现及应用曾经挽救了无数疟疾病人的生命。



图 1 金鸡纳树

Fig. 1 Picture of *C. ledgeriana*

奎宁的真实起源目前并无实证，但是民间印第安人用金鸡纳树皮泡水来治疗发热高烧，也就是现在的疟疾。约四百多年前欧洲殖民者侵略美洲时，很多欧洲人不适应当地的气候条件，染上了严重的疟疾而死亡。当时，西班牙驻秘鲁总督的夫人安娜(Ana Chinchón)也不幸染上了疟疾，这时一位印第安姑娘冒着生命危险给安娜夫人偷偷送去了金鸡纳树皮制成的粉末，安娜夫人服用后，转危为安。后来一位西班牙传教士将金鸡纳树皮带到了西班牙，并将树皮取名为 cincona。在 1742 年，瑞典植物学家 Carl Linnaeus (1707—1778) 将这种树以总督夫人的名字正式命名为 cinchona，即金鸡纳树。后来据专家考证，在这个命名中 Linnaeus 先生拼写错误，漏写了第一个“h”。

科学研究表明，金鸡纳树的树皮及根、枝、干中含有 25 种以上的生物碱，特别是树皮中生物碱的量最高，干树皮中含有 7%~10% 的生物碱，其中 70% 是奎宁。1817 年，法国药剂师 Caventou 和 Pelletier 合作，首先从金鸡纳树皮中分离得到了奎宁单体，并尝试对疟疾进行治疗，后来奎宁被证实就是存在于金鸡纳树皮中的抗疟疾有效成分。天然奎宁的来源有限，仅存在于南美和东南亚等地区的茜草科金鸡纳属 *Cinchona* L. 和铜色树属 *Remijia* DC. 植物中，远远不能满足民间治病所需。据统计，在当时还没有其他更好的抗疟药物情况下，美国南北战争期间，南方地区因疟疾而死的战士比战伤而亡的人还多。19 世纪末，奎宁由欧洲传入我国，被称为金鸡纳霜，在当时是非常罕见的药物。

## 2 奎宁的化学结构

在 1817 年得到奎宁单体后，1852 年法国化学家 Pasteur 证明奎宁为左旋体，1854 年法国化学家 Strecker 确定了奎宁的分子式，1907 年德国化学家 Rabe 用化学降解法得到了奎宁的平面结构<sup>[5]</sup>。但是，奎宁的立体化学结构直到 20 世纪 40 年代才被真正确定(图 2)。

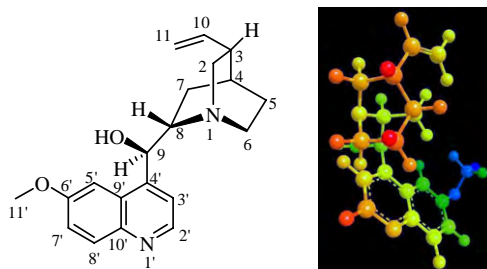


图 2 奎宁的化学结构

Fig. 2 Structure of quinine

奎宁的分子式为  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ，分子中包含 20 个碳原子、2 个氮原子、2 个氧原子和 24 个氢原子。母核结构中含有 1 个喹啉(quinoline)单元，1 个氮原子在桥头的氮杂双环 [2, 2, 2]，还有 4 个手性中心(C-3、4、8、9)，其中最重要的手性中心有 2 个(C-8、9)，绝对构型为 8*S*, 9*R* 构型。根据化学结构分类，奎宁属于喹啉类生物碱(quinolines)。从生源上看，此类生物碱被认为是由邻-氨基苯甲酸(*o*-aminobenzoic acid)衍生而来，其母体结构中含有喹啉母体骨架。喹啉类生物碱也是数量最多、结构最为复杂的一类生物碱，如同样分布在金鸡纳属等植物中的金鸡宁(cnichonine)、金鸡宁丁(cnichondine)、奎尼丁(quinidine)等。此类生物碱的分子组成、立体化学结构、立体合成、生物活性研究等极大地吸引着众多的有机化学家和药物研究工作者。特别值得一提的是，著名的天然抗癌药物喜树碱(camptothecin)也属于喹啉类生物碱。

## 3 奎宁的生物活性简介

到目前为止，疟疾仍是全球致命的疾病之一，尽管近些年在发达国家通过杀虫剂消灭蚊子基本消除了疟疾。然而，因疟疾死亡的人数远超过有记录的历史中所有战争死亡人数的总和。

生物活性研究表明，奎宁主要作用于寄生虫生命周期中的红内期，能通过多种途径杀灭各种疟原虫红内期裂殖体，有效控制症状<sup>[6]</sup>。奎宁能聚集于疟原虫溶酶体内，结合  $H^+$  使自身质子化，从而使溶酶体内

pH 值升高,影响疟原虫的生长和繁殖。奎宁可以抑制血红素聚合酶作用,阻止血红素从溶酶体转移到细胞质,使血红素游离于疟原虫体内,并攻击膜系统,导致疟原虫死亡;奎宁能降低疟原虫氧耗量,抑制疟原虫内的磷酸化酶而干扰其糖代谢。奎宁能与疟原虫的 DNA 结合形成复合物,抑制 DNA 的复制和 RNA 的转录,从而抑制原虫的蛋白质合成。但是,奎宁不能根治良性疟疾,长疗程可根治恶性疟疾,但对恶性疟疾的配体亦无直接作用,故不能中断传播。除了抗疟作用外,奎宁还具有抑制免疫反应的作用<sup>[7]</sup>,可用于治疗免疫失调类疾病,如红斑狼疮、类风湿性关节炎。有研究者发现奎宁可能对卡波西肉瘤病(Kaposi sarcoma)等也有一定疗效,2004年美国FDA批准奎宁用于治疗口腔和咽喉疾病以及癌症<sup>[8]</sup>。

#### 4 奎宁的全合成

自奎宁的分子式被确定以来,就有人开始尝试对奎宁进行全合成,尽管迄今已历经了150余年,

但仍然有科学家乐此不疲。尽管奎宁分子并不大、结构也不是特别复杂,但是因为其中有4个手性中心而且具有比较特殊复杂的立体结构,给化学合成带来相当大的难度。目前已有较多关于奎宁全合成的记载或报道<sup>[9-13]</sup>,在著名的wikipedia网站中也专门建立网页([http://en.wikipedia.org/wiki/Quinine\\_total\\_synthesis](http://en.wikipedia.org/wiki/Quinine_total_synthesis))简明扼要而且全面地介绍了有关奎宁全合成的历史和专业背景知识。这些文献从不同角度记录和分析了奎宁全合成的历史、合成者以及合成方法特点,其中也不乏存在一些矛盾甚至争议。

1918年,德国化学家Rabe和Kindler宣布找到了从右旋奎宁辛(*d*-quinotoxine)通过3步化学反应转化成奎宁的方法(图3)。这3步化学反应虽然相对简单,但是为后面的合成研究打下了良好的基础<sup>[14]</sup>。1943年,瑞士化学家Prelog宣布找到了奎宁辛的合成办法,这个成果也为后来的研究提供了非常重要的帮助<sup>[15]</sup>。

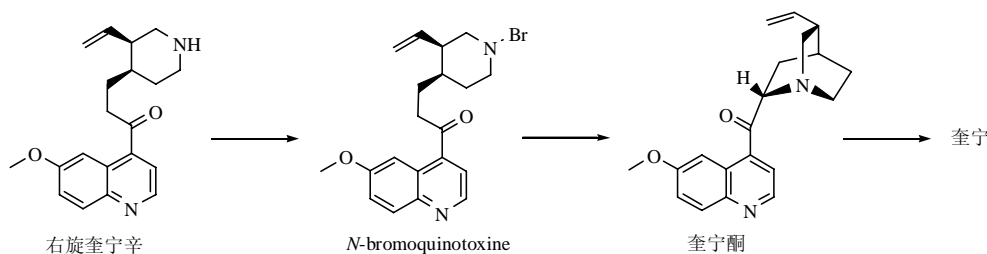


图3 Rabe和Kindler将右旋奎宁辛转化成奎宁的路线

Fig. 3 Rabe & Kindler's synthesis route of quinine from *d*-quinotoxine

1944年,美国化学家Woodward和Doering宣称完成了奎宁的全合成<sup>[16-18]</sup>。Woodward和Doering采用7-羟基异喹啉(7-hydroxyisoquinoline)为初始物,通过若干步反应,艰难地合成了(*d*,*l*)-奎宁辛,接下来的工作二人并没有完成,因为他们认为再利用前辈Rabe和Kindler的合成方法即可最终完成奎宁的全合成。此研究成果公开报道后,得到了化学界的高度赞誉,被认为是有机合成史上的里程碑式成果,并一致认为Woodward和Doering首次提出立体选择性反应(stereoselective reaction)的定义并在合成中应用,开创和引导了有机合成化学理论和实际应用的里程碑式的飞跃发展。但是这种奎宁的合成方法过于复杂,仅限于实验室,并不适用于工业化生产。

1970年,美国罗氏制药公司(Hoffman-La Roche Inc.)的Uskokovic研究小组也宣布完成了奎宁的全

合成<sup>[19]</sup>,Uskokovic全合成奎宁方法对产物的立体选择性也没有完全控制<sup>[20]</sup>。这一时期,也有几位化学家致力于完成奎宁的合成并宣布成果<sup>[21]</sup>。

2001年,美国哥伦比亚大学(Columbia University)Stork教授领导的团队宣布完成了奎宁的全合成(图4)<sup>[22]</sup>,Stork教授以手性化合物(*S*)- $\beta$ -乙烯基- $\gamma$ -丁内酯[(*S*)-4-vinylbutyrolactone]为初始物,随后的反应均围绕该手性中心进行,在反应中运用了硅基保护、亲电取代、亲核加成、Wittig反应、Mitsunobu反应以及氧化还原反应等。Stork教授全合成奎宁的成果被化学界一致认为是真正第一个完全具有立体选择性反应的合成路线。此后,又有几位科学家完成奎宁全合成的报道<sup>[23-28]</sup>,如2004年美国哈佛大学(Harvard University)的Igarashi教授宣布利用不对称催化反应完成了具有立体选择性即不对称合成奎宁的方法,这一合成方法也被认为是

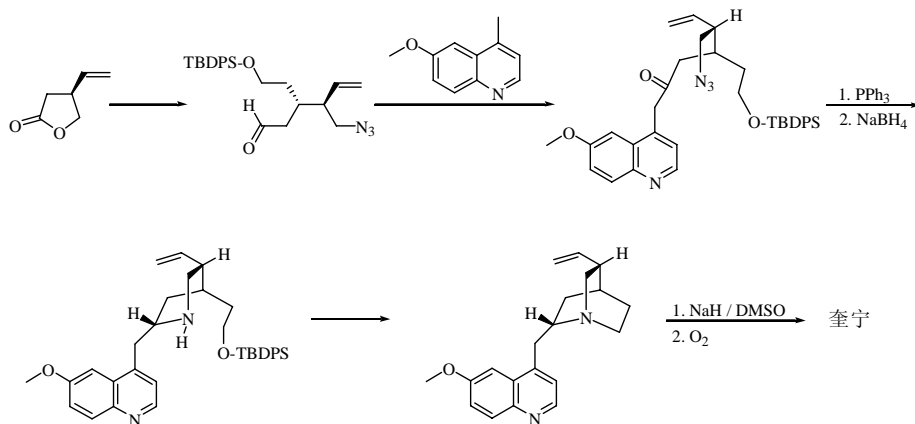


图 4 Stork 奎宁全合成路线示意

Fig. 4 Diagram of Stork's total synthesis of quinine

现代有机合成理论和技术与经典有机合成对象完美的结合应用，是与时俱进的典范。

另外值得一提的是关于奎宁的全合成还曾经出现过争议。Stork 教授发文指出 Woodward 和 Doering 的奎宁全合成只是完成了从 7-羟基喹啉到右旋奎宁辛的全合成，最终合成奎宁的反应自己并没有完成，只是引用了 Rabe 和 Kindler 的合成结果。Stork 教授认为由于 Rabe 和 Kindler 没有发表过实验数据证明自己完成了从右旋奎宁辛到奎宁的合成，因此真正的奎宁并没有被 Woodward 和 Doering 完整地合成出来。但是，美国化学家和化学史专家 Seeman 在 2007 年发表论文<sup>[29]</sup>，认为当年 Rabe 和 Kindler 已经完成了从右旋奎宁辛到奎宁的合成。2008 年，美国化学家 Smith 和 Williams 发文宣称<sup>[30]</sup>，按照 Rabe 和 Kindler 的合成路线进行了重复实验，最后得到了奎宁。目前，奎宁的主要来源还是靠从植物中提取或是半合成，并没有按照化学家们研究出来的全合成路线进行工业化生产。

从 1944 年 Woodward 和 Doering 通过全合成奎宁开创了立体选择性反应的先河到 2014 年，整整 70 年过去了，对于有机合成化学家在奎宁全合成方面所付出的努力，Stork 教授给出最好的诠释：“这些奎宁的全合成的价值其实和奎宁本身一点关系都没有，这就像数学家们努力解决数学里的猜想一样，它推进了一个学科（指有机合成化学）的发展。”

## 5 结语

尽管第 2 次世界大战期间合成了抗疟药物氯喹（chloroquine），以及 20 世纪 70 年代发现了更出色的天然抗疟药物青蒿素（artemisinin），但是奎宁的

发现、应用以及全合成，无论在人类发展史还是科学研究史上，都是一笔无法抹去的辉煌记录。自然界的生物在其漫长的进化过程中合成了许许多多结构复杂新颖的次生代谢产物，这些天然次生代谢产物结构的多样性不但极大地丰富了分子数据库，同时开阔了科学家的眼界，不仅为合成化学家不断提供了新的挑战，也为分子生物学家提供了探索生物体微观世界的分子探针和工具，极大地促使化学和生命科学不断向前发展<sup>[31-33]</sup>。大自然天斧神工造就的化合物具有独特而新颖的结构，远远超出了科学家的想象力，同时为有机合成化学家不断地提供了绝妙模板和新的挑战，也为有机化学学科的发展提供了最直接的推动力。复杂天然产物的化学全合成已经成为有机化学领域中最为活跃的一个分支，代表着一个国家科技发展的水平。

## 参考文献

- [1] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [2] 郭瑞霞, 李 鹭, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 银杏内酯 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 641-645.
- [3] 李 鹭, 刘 诣, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 岩沙海葵毒素的全合成 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2630-2633.
- [4] 郭瑞霞, 李力更, 王 磊, 等. 天然药物化学史话: 河豚毒素 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1330-1335.
- [5] Kenntnis der R P Z. Chinaalkaloide. VII. Mitteilung: Über ein neues oxydationsprodukt des Cinchonins [J]. Berichte Deutschen Chem Gesellschaft, 1907, 40(3): 3655-3658.
- [6] Achan J, Talisuna A O, Erhart A, et al. Quinine, an old

- anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria [J/OL]. *Malaria J*, 2011, <http://www.malariajournal.com/content/10/1/144>.
- [7] Ruocco V, Ruocco E, Schwartz R A, *et al.* Kaposi sarcoma and quinine: A potentially overlooked triggering factor in millions of Africans [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64(2): 434-436.
- [8] Dias D A, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery [J]. *Metabolites*, 2012, 2: 303-336.
- [9] 荣国斌, 秦川. 奎宁的全合成 [J]. *大学化学*, 2010, 25(4): 36-40.
- [10] Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules that Changed the World* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [11] Nicolaou K C. *Classics in Total Synthesis: Targets Strategies Methods* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 1996.
- [12] Gregory K, Friestad J A. Intermolecular radical addition to *N*-acylhydrazones as a stereocontrol strategy for alkaloid synthesis: formal synthesis of quinine [J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9: 4039-4043.
- [13] Kaufman T S, Rúveda E A. The quest for quinine: those who won the battles and those who won the war [J]. *Angew Chem Int*, 2005, 44: 854-885.
- [14] Rabe P, Kindler K. Cinchona alkaloids. XIX. Partial synthesis of quinine [J]. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1918, 51: 466-467.
- [15] Prostenik M, Prelog V. Synthetic experiments in the series of the cinchona alkaloids. IV. Homomeroquinene and the partial synthesis of quinotoxine [J]. *Helv Chim Acta*, 1943, 26: 1965-1971.
- [16] Woodward R B, Doering W E. The total synthesis of quinine [J]. *J Am Chem Soc*, 1944, 66(5): 849.
- [17] Woodward R B, Doering W E. The total synthesis of quinine [J]. *J Am Chem Soc*, 1945, 67(5): 860-874.
- [18] Uskokovic M, Gutzwiller J, Henderson T. Total synthesis of quinine and quinidine. I [J]. *J Am Chem Soc*, 1970, 92(1): 203-204.
- [19] Gutzwiller J, Uskokovic M R. Total synthesis of cinchona alkaloids 2. Stereoselective total syntheses of quinine and quinidine [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, 100(2): 576-581.
- [20] Gates M, Sugavanam B, Schreiber W L. Syntheses in the cinchona alkaloid series [J]. *J Am Chem Soc*, 1970, 92(1): 205-207.
- [21] Taylor E, Martin S. A general method for alkylation and alkenylation of heterocycles [J]. *J Am Chem Soc*, 1974, 96(26): 8095-8101.
- [22] Stork G, Niu D, Fujimoto A, *et al.* The first stereoselective total synthesis of quinine [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(14): 3239-3242.
- [23] Raheem I T, Goodman S N, Jacobsen E N. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(3): 706-707.
- [24] Igarashi J, Katsukawa M, Wang Y G, *et al.* Stereocontrolled synthesis of quinine and quinidine [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 3783-3786.
- [25] Johns D M, Mori M, Williams R M. Synthetic studies on quinine: quinuclidine construction via a Ketone Enolate regio- and diastereoselective Pd-mediated allylic alkylation [J]. *Org Lett*, 2006, 8: 4051-4054.
- [26] Webber P, Krische M J. Concise stereocontrolled formal synthesis of ( $\pm$ )-quinine and total synthesis of ( $\pm$ )-7-hydroxyquinine via merged Morita-Baylis-Hillman-Tsuji-Trost cyclization [J]. *J Org Chem*, 2008, 73: 9379-9387.
- [27] Illa O, Arshad M, Ros A, *et al.* Practical and highly selective sulfur ylide mediated asymmetric epoxidations and aziridinations using an inexpensive, readily available chiral sulfide. Applications to the synthesis of quinine and quinidine [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(6): 1828-1829.
- [28] Arshad M, Fernandez M A, McGarrigle E M, *et al.* Synthesis of quinine and quinidine using sulfur ylide-mediated asymmetric epoxidation as a key step [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, 21: 1771-1776.
- [29] Seeman J I. Review: The Woodward-Doering/Rabe-Kindler total synthesis of quinine: setting the record straight [J]. *Angew Chem Int*, 2007, 46: 1378-1413.
- [30] Smith A C, Williams R M. Communication Rabe rest in Peace: confirmation of the Rabe-Kindler conversion of *d*-quinotoxine to quinine: experimental affirmation of the Woodward-Doering formal total synthesis of quinine [J]. *Angew Chem Int*, 2008, 47: 1736-1740.
- [31] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物研究与新药开发 [J]. *中草药*, 2010, 41(10): 1583-1589.
- [32] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1457-1463.
- [33] Muthaura C N, Keriko J M, Derese S, *et al.* Investigation of some medicinal plants traditionally used for treatment of malaria in Kenya as potential sources of antimalarial drugs [J]. *Exp Parasitol*, 2011, 127: 609-626.