

天然药物化学史话：20 世纪最伟大的天然有机化学家

——Robert Burns Woodward

王于方¹, 付炎¹, 吴一兵¹, 张嫚丽¹, 霍长虹¹, 李力更¹, 顾玉诚^{1,2}, 史清文^{1*}

1. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

2. Jealott's Hill International Research Centre, Syngenta, Berkshire, RG426EY, UK

摘要: Robert Burns Woodward 是著名的天然有机化学大师。简单介绍 Woodward 教授生平, 回顾他的主要研究成就, 尤其在天然产物化学领域的卓越贡献, 其中包括天然产物全合成、利用各种光谱手段进行天然产物结构鉴定、化学理论研究、生物合成研究等。谨以此纪念这位 20 世纪最伟大的有机化学家 100 周年诞辰。

关键词: Robert Burns Woodward; 天然药物化学; 天然产物; 全合成; 结构研究; 光谱技术

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)08-1484-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.002

Historical story on natural medicinal chemistry: The most preeminent natural organic chemist of 20th century——Robert Burns Woodward

WANG Yu-fang¹, FU Yan¹, WU Yi-bing¹, ZHANG Man-li¹, HUO Chang-hong¹, LI Li-geng¹, GU Yu-cheng^{1,2}, SHI Qing-wen¹

1. College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Jealott's Hill International Research Centre, Syngenta, Berkshire, RG426EY, UK

Abstract: Robert Burns Woodward was a well-known natural organic chemist. This paper reviewed the work and his contribution to the development of natural product chemistry and total synthesis of natural products including spectroscopic methods such as UV, IR, and NMR, the Octant Rule, structure elucidation and total synthesis of natural products, theory study, biogenesis, et al. This is one of the series papers about historical story on natural medicinal chemistry, which was dedicated to Robert Burns Woodward on the occasion of his 100th birthday.

Key words: Robert Burns Woodward; natural medicinal chemistry; natural product; total synthesis; structure elucidation; spectroscopy technique

天然产物是指自然界生物在千百万年的进化过程中逐渐合成的次生代谢产物, 因其来源广泛、结构新颖、活性的多样性, 天然产物已成为发现治疗重大疾病药物或重要先导化合物的主要源泉。1806 年, 23 岁的德国药剂师 Sertürner 从罂粟中首次分离出单体化合物吗啡, 开创了从天然产物中寻找活性成分的先河, 也标志着现代意义上的天然产物化学初级阶段开始形成。此后, 更多著名的天然产物陆续被人们从药用植物中被分离出来, 如吗啡

(morphine, 1805)、吐根碱 (emetine, 1817)、叶绿素 (chlorophyll, 1817)、马钱子碱 (strychnine, 1818)、二甲马钱子碱 (brucine, 1819)、奎宁 (quinine, 1820)、秋水仙碱 (colchicin, 1820)、咖啡因 (caffeine, 1821)、小檗碱 (berberine, 1826)、尼古丁 (nicotine, 1828)、阿托品 (atropine, 1831) 等。在之后很长的一段时期内, 对于天然产物的研究热点从最早的甾体化合物 (A. Windaus, 1928 年诺贝尔化学奖)、抗坏血酸 (W. N. Haworth, 1937 年诺贝尔化学奖), 再到生物

收稿日期: 2017-02-11

基金项目: 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目 (2012yb-19, 2014yb-21, 2016yb-9); 2016 年河北医科大学校内科研发展基金 (kyfz111); 河北省中医药管理局计划项目 (2015021, 2015113); 河北省教育厅科技项目 (QN2015249); 国家青年自然科学基金 (81602978)

作者简介: 王于方 (1984—), 主要研究方向为天然产物中活性成分的研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: wang-yu-fang@163.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

碱(R. Robinson, 1947 年诺贝尔化学奖)与多肽(V. du Vigneand, 1955 年诺贝尔化学奖)逐渐深入,但主要还是停留在结构研究阶段,同时由于化学理论、仪器技术和实验方法的局限使得研究进展缓慢。

直到 20 世纪 40 年代,Robert Burns Woodward(伍德沃德,1917—1979)首次引入物理学手段用于天然产物的结构鉴定,这大大提高了对化合物结构的研究水平,他先后鉴定了青霉素(penicillin)、土的宁(马钱子碱,strychnine)、土霉素(oxytetracycline)等著名的天然产物的化学结构。人工合成结构复杂的天然产物分子一直是有机化学的研究重点,Woodward 以其独创思维和高超技艺,先后合成了奎宁(quinine)、胆固醇(cholesterol)、可的松(cortisone)、叶绿素(chlorophyll)和利血平(reserpine)等一系列复杂有机化合物,因此他获得 1965 年诺贝尔化学奖,获奖后他又提出了分子轨道对称守恒原理,并合成了结构复杂的维生素 B₁₂ 等化合物,使得有机天然产物全合成进入了一个全新的阶段。

这一系列卓越贡献大大推进了天然产物化学研究的发展,Woodward 也被誉为 20 世纪最伟大的天然有机化学家和有机合成之父。2017 年 4 月是 Woodward 诞辰 100 周年,本文通过简单介绍 Woodward 生平,总结他主要的研究成就,以纪念缅怀这位大师,并期望对致力于有机化学与天然药物化学的科研工作者以启迪。

1 Woodward 生平简介

1917 年 4 月 10 日 Woodward(图 1)生于美国马萨诸塞州波士顿,从小就对化学抱有浓厚的兴趣,据说他在 12 岁时就完成了《有机化学的实用方法》(Ludwig Gattermann's *Practical Methods of Organic Chemistry*)一书中所有的实验。1933 年 Woodward 就读于麻省理工学院(Massachusetts Institute of Technology, MIT),入学一年后,由于只专注于化学课程的学习,Woodward 其他课程的成绩并不理想,因此一度面临退学。此时曾主持 Woodward 面试的 James Flack Norris 教授(1871—1940,图 2)认为他是个难得的化学天才,帮助其留在 MIT 完成了学业,并于 1936 年取得了学士学位。取得学士学位一年后的 1937 年,年仅 20 岁的 Woodward 又获得了博士学位,毕业论文是《麦角酸的研究》(Studies on lysergic acid),导师是 James Flack Norris 教授与 Avery Adrian Morton 教授(1892—1987,图 2),在这期间 Woodward 还完成了雌激素酮(estrone, **1**,图 3)的合成^[1]。毕

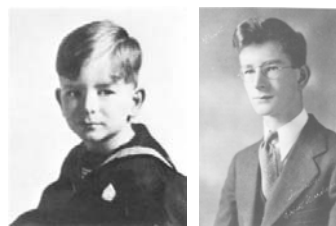


图 1 儿童时期和学生时代的 Woodward

Fig. 1 Woodward in his childhood and schooldays



图 2 James Flack Norris 教授(左)与 Avery Adrian Morton 教授(右)

Fig. 2 Prof. James Flack Norris (left) and Prof. Avery Adrian Morton (right)

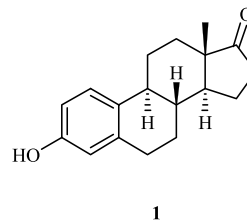


图 3 雌激素酮的化学结构

Fig. 3 Structure of estrone

业后的 Woodward 于 1937 在伊利诺伊大学(University of Illinois)担任了一段时间博士研究员(instructorship),同年夏天回到哈佛大学任 Elmer Peter Kohler 教授(1865—1938)的研究助理,一年后成为哈佛研究员协会(Harvard Society of Fellows)初级会员。1941 年 1 月 Woodward 成为哈佛大学化学系讲师,于 1944 年晋升为助理教授;1946 年,29 岁的 Woodward 升为副教授,并被聘为终身教授(tenured professor),1950 年升为正教授,终生在哈佛任教。Woodward 从博士毕业到成为教授仅仅用了 13 年时间,这一晋升速度在美国学界并不多见。1963 年 Woodward 兼任瑞士巴塞尔大学(University of Basel)伍德沃德研究所(The Woodward Research Institute)所长^[2]。1934 年 Woodward 发表第一篇研究论文^[3],1979 年去世时已发表论文 196 篇,1993 年他的最后一篇署名论文发表^[4],至此总共发表论文数量达 200 篇。Woodward

教授一生培养了 400 名博士生和博士后, 在有机化学理论、紫外、红外光谱和旋光谱研究、生物合成、天然产物结构研究、天然产物全合成等多个领域都取得了举世瞩目的成就。

2 紫外、红外光谱和旋光谱研究

在 20 世纪 40 年代以前, 现代波谱和质谱技术以及核磁共振能技术尚未发展起来, 天然产物的结构鉴定还是件相当困难的事情, 不仅工作量大, 而且费时, 既需要无比的耐心与细致, 更离

不开深厚的化学功底, 即便如此, 错误仍然难以避免。例如, 1927 年诺贝尔奖获得者 Heinrich Otto Wieland (1877—1957) 在发表获诺贝尔奖演讲时所给出的胆固醇 (cholesterol) 甾体母核结构也存在错误, 至 1929、1932 年才被 Otto Paul Hermann Diels (1876—1954) 的脱氢反应和 X 光衍射更正^[5-6] (图 4)。而 Woodward 的首个重要贡献就是将各种光谱手段引入天然产物结构研究, 这也是他进行化合物结构鉴定的一大特色^[7]。

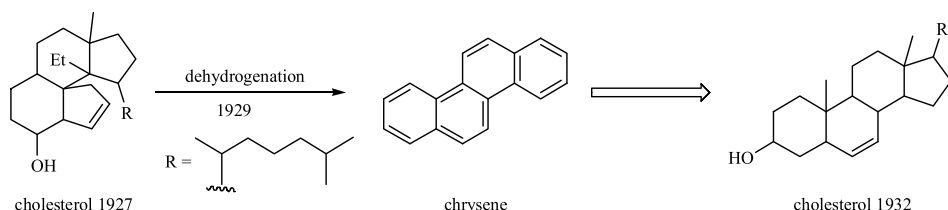


图 4 1927 年提出的胆固醇结构, 经 1929 年脱氢反应、1932 年 X 光衍射检测更正的胆固醇结构

Fig. 4 Skeletal structure of steroid cholesterol in 1927, reformulated due to dehydrogenation results of cholesterol to chrysene in 1929, which was later verified by X-ray crystallography

1940—1942 年, Woodward 先后发表多篇论文详细地描述了紫外光谱 (ultraviolet spectroscopy, UV) 和分子结构之间的关系, 证实了研究有机化合物的结构时利用物理方法比化学方法更为有效, 并由此于 1945 年引出了众所周知的“伍德沃德规则 (Woodward rules)”, 即著名的“酮规则 (ketone rules)”, 用来计算含有共轭双烯衍生物的发色基团 (chromophores) 紫外光图谱的最大吸收波长 (absorption maximum, $\lambda_{\max}$)。利用这个规则, 可以预算烷基或羰基取代的共轭二烯或三烯等的紫外吸收峰与化合物的关系, 所得的结果与实验数据非常吻合, 其准确度一般可达 2~3 nm 误差之内^[8-11]。同一时期, 在哈佛大学的资深教授 Louis Frederick Fieser (1899—1977), 曾因合成维生素 K 而成为 1941 年和 1942 年诺贝尔奖竞争者, 也是著名天然药物化学家中西香尔教授 (1925—) 的导师。1959 年 Fieser 教授用新的实验数据修正了伍德沃德的规则, 形成了适合多烯化合物的 Woodward-Fieser rules^[12]。Woodward 曾用该方法将 3-acetoxy-6-keto-7-hydroxy- Δ^4 -cholestene (2, 图 5) 的结构修正为 3-acetoxy- Δ^5 -(6)-norcholestene-7-carboxylic instead^[13] (3, 图 5)。

进入 1950 年, Woodward 又意识到红外光谱的重要意义, 并在红外光谱 (infrared pectroscopy, IR) 鉴定有机物结构方面做出了重要的奠基工作。在合成利血平时, 他测试了 30 余张红外光谱用以监测反

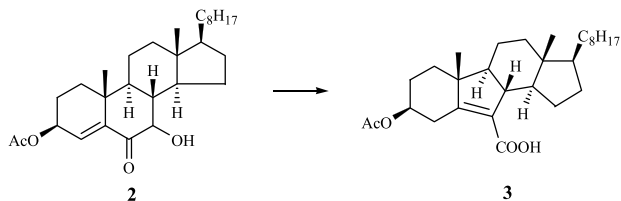


图 5 Woodward 利用 Woodward-Fieser rules 修正的化合物结构

Fig. 5 Chemical structures corrected by Woodward using Woodward-Fieser rules

应进程, 并首次将混合物进行红外光谱分析, 纠正了当时许多化学家把红外光谱仅用于测定纯有机物的习惯, Woodward 认为这不会限制红外光谱的使用范围, 也会降低这一方法的检测效果。他号召化学家应将其运用于反应进行时混合物的测定, 这不但可以获得产物的结构, 还可以为反应的进行及机制研究提供重要的线索。Woodward 这些开创性工作给波谱学应用带来了一场革命, 也为日后质谱和核磁共振技术应用于化合物结构研究起到了重要的推动作用^[14]。

20 世纪 50 年代, 旋光分散法 (optical rotatory dispersion, ORD) 开始广泛被应用于确定有机化合物的绝对构型 (absolute configuration)。1952—1957 年, 美国州立韦恩大学 (Wayne State University) 从事甾体化合物研究的避孕药之父 Carl Djerassi (翟若适, 1923—2015, 图 6) 教授收集了大量甾体化合物

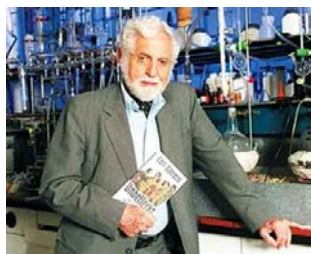
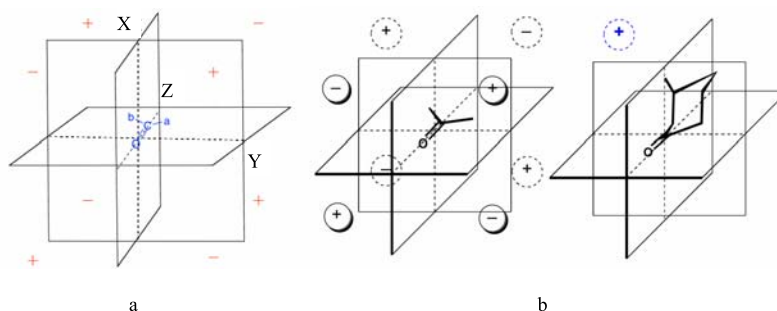


图 6 Carl Djerassi 教授

Fig. 6 Prof. Carl Djerassi

的旋光数据。1958 年 Djerassi 教授在哈佛一个讲座中遇到 Woodward, 以及 William E. Moffitt 教授 (1925—1958) 与他的学生 Albert Moscowitz

(1929—1996), 他们开始一起研究旋光分散法的理论, 总结出了八区律规则 (octant rule), 并于 1961 年发表^[15-16]。八区律规则的一个经典实例是用于环酮 (cyclic ketones) 的结构预测^[17]: 将 3-甲基环己酮 (3*R* or 3*S*-methylcyclohexanone) 置于坐标系统中, 羰基周围的空间被相互垂直的平面分为 8 个区域, 其中羰基位于 Z 轴, 与羰基相连的 2 个原子 a、b 处于 YZ 平面上 (图 7-a)。周围原子通过影响羰基 ($\lambda_{\max}=284\text{ nm}$) $\pi\text{-p}^*$ 跃迁 ($\pi\text{-p}^*$ transition), 产生贡献不同的 Cotton 效应 (Cotton effect)^[18], 根据分析各个区域中原子的 Cotton 效应贡献, 从而预测 3-甲基环己酮的立体构型 (图 7-b)^[19]。

图 7 八区律规则 (a) 和 3*R*-甲基环己酮结构预测 (符合正 Cotton 效应, b)Fig. 7 Octant rule (a) and structure prediction for saturated ketones in 3*R*-methylcyclohexanone (net positive Cotton effect, b)

3 有机化合物结构研究

1945—1964 年, Woodward 利用多种光谱方法完成了 10 余个化合物 (图 8) 的结构鉴定, 包括青霉素 (penicillin, 1945, **4**)^[20]、马钱子碱 (strychnine, 士的宁, 1947, **5**)^[21-24]、棒曲霉素 (patulin, 展青霉素, 1948, **6**)^[25]、山道年酸^[26] (santonin acid, 1948, **7**)、二茂铁 (ferrocene, 1952, **8**)、土霉素 (terramycin, 合霉素、地霉素, 1952, **9**)^[27]、cevine (1954, **10**, 与 Barton 共同完成)、碳霉素 (carbomycin, magnamycin, 卡波霉素, 1957, **11**)^[28]、胶毒素 (gliotoxin, 1958, **12**)、玫瑰树碱 (ellipticine, 1959, **13**)、蜡梅碱 (calycanthine, 1960, **14**)、竹桃霉素 (oleandomycin, 1960, **15**)、链黑菌素 (streptonigrin, 1963, **16**) 与河豚毒素^[29] (tetrodotoxin, 1964, **17**)。

在这些天然产物中, 对于青霉素^[20]、马钱子碱^[21]的结构鉴定结果还引发了 Woodward 与另一位化学大师——1947 年诺贝尔奖获得者 Robert Robinson 教授 (1886—1975, 图 9) 间的学术争论。二战时期英美两国合作共同研究青霉素, Robinson

关于青霉素的结构提出了噻唑啉-噁唑环结构 (thiazolidine-oxazolone, **19**) 假设, 而 Woodward 则支持四元内酰胺结构 (β -lactam, **18**) 假设 (图 10)。后来牛津大学的女科学家 Dorothy Hodgkin (1910—1994, 图 9) 于 1945 年通过 X 光衍射确定了青霉素的结构, 证明 Woodward 等提出四元环不饱和内酰胺结构设想是正确的^[20]。

马钱子碱又名番木鳖碱, 是 1818 年 Pierre Joseph Pelletier 和 Joseph Bienaimé Caventou 从热带植物番木鳖种子中分离得到的剧毒生物碱。1838 年, Victor Regnault 定出其分子式是 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 。马钱子碱的结构被 Robinson 称为结构鉴定的珠穆朗玛峰^[30], 这也是他毕生研究的课题, Robinson 教授一生共发表 54 篇关于马钱子碱化学结构的论文。1910—1932 年 Robinson 和他的导师 William Henry Perkin (1838—1907) 发表了一系列文章, 证明马钱子碱是一个吲哚衍生物; 1932 年 Robinson 又与德国化学家 Friedrich Hermann Leuchs (1879—1945) 证明了环-III 和环-IV; 1945 年 Vladimir Prelog (1906—1998) 证明环-VI 是一个六元环;

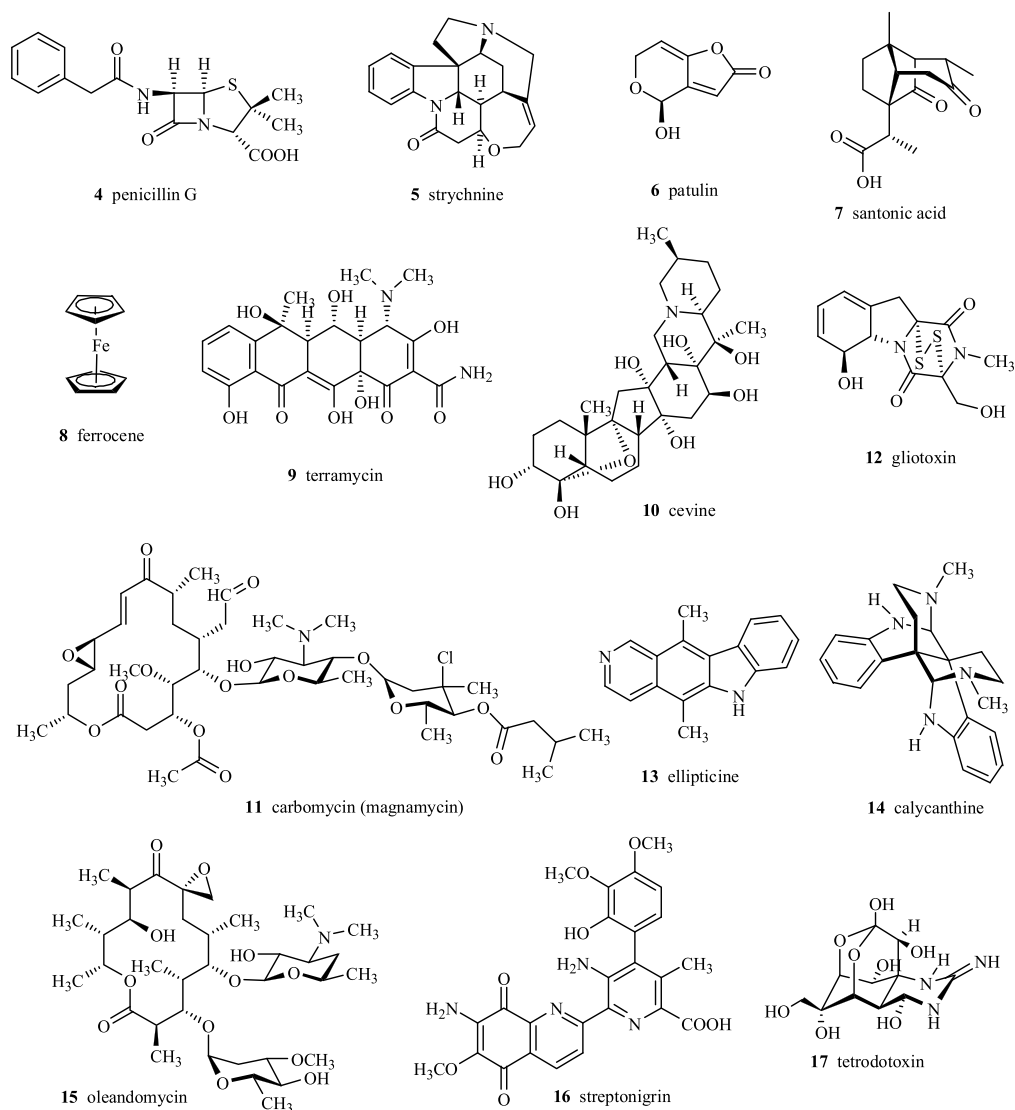


图 8 Woodward 鉴定的天然产物结构

Fig. 8 Structures of nature products determined by Woodward



图 9 Robinson 与 Woodward (左) 和 Dorothy Hodgkin (右)

Fig. 9 Robinson and Woodward (left) and Dorothy Hodgkin (right)

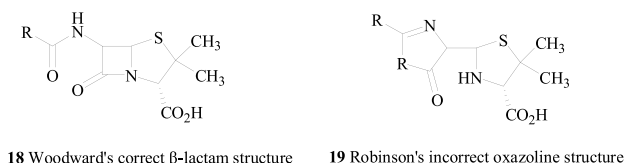


图 10 Woodward 与 Robinson 推测的青霉素化学结构

Fig. 10 Structure of penicillin conjectured by Woodward and Robinson

1947 年 Woodward 证明环-V 是一个五元环, 而不是 Robinson 所提出的结构 (图 11) [21-24]。1954 年 Woodward 合成了马钱子碱[31-32]。

20 世纪中期, 土霉素的结构鉴定是学术界的一大难题。Woodward 的同事、1969 年诺贝尔奖获得者 Derek Harold Richard Barton (1918—1998) 曾评论道:“最天才的结构分析当属解决土霉素的结构问题, 这个问题工业价值很大, 引得众多杰出的化学家们纷纷投入这项工作中来。在研究过程中, 许多实验虽然在操作上没有出现问题, 但是却得不到正确的结果, 这使得研究数据过于繁多, 容易引起误导。据说 Woodward 在听取报告后, 拿出一大张卡片将全部研究数据写在上面, 静思良久后, 便推导出了土霉素的正确结构。这在当时是无人能及

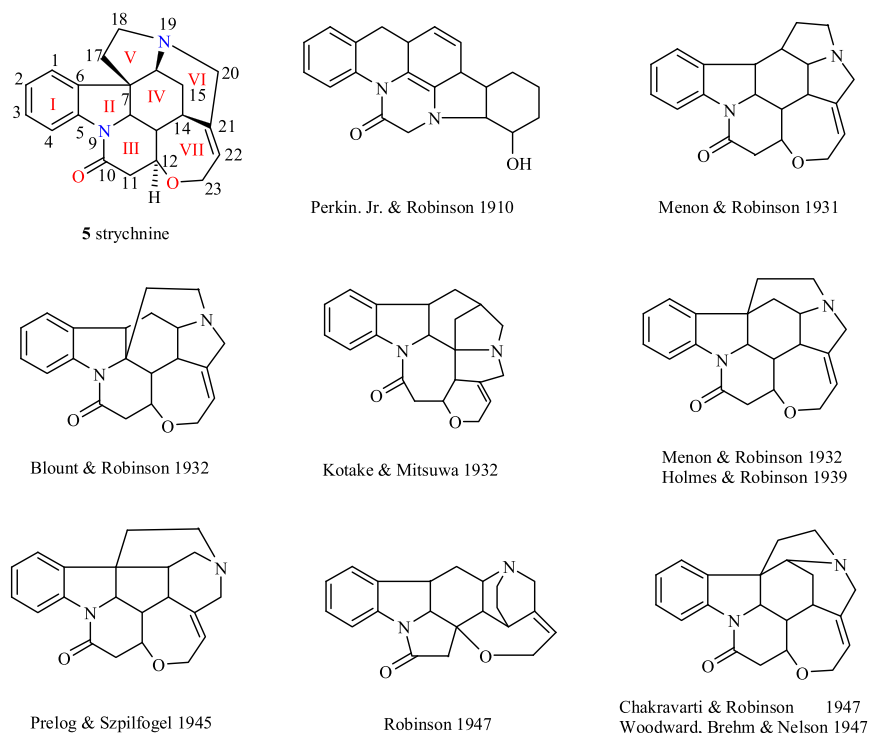


图 11 马钱子碱的结构确定

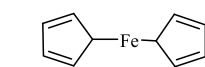
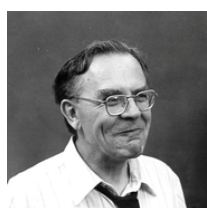
Fig. 11 Structure elucidation of strychnine

的。”通过这一实例，Woodward 展现了深厚的化学理论功底、高超的思维能力和敏锐的科研直觉。

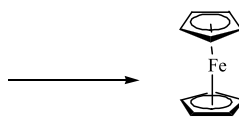
1951 年，杜肯大学 (Duquesne University) 的 Peter Ludwig Pauson (1925—2013) 和他的学生 Tom Kealy 发现了 1 个金属有机化合物 (图 12)，并将成果发表在 *Nature* 杂志上^[33]。1952 年 Woodward 和在哈佛工作的英国化学家 Geoffrey Wilkinson (1921—1996, 图 12) 读到了这篇文章，并认为其中关于结构的分析结果不正确。Woodward 与 Wilkinson 一道提出了二茂铁 (图 12) 新颖的四方反棱柱 (antiprismatic) 结构^[34]。二茂铁分子由有机分子和铁原子构成。二茂铁也引发了金属有机化学的研究热潮，这个事件被当作是金属有机化学的开端。Wilkinson 也因为此项工作所取得的成绩而荣获 1973 年的诺贝尔化学奖。

4 天然产物全合成研究

20 世纪 40 年代前，有机化学发展的主流还是天然产物的结构鉴定，天然产物的全合成还是一件非常让人望而生畏的工作，是 Woodward 开创了天然产物的全合成的先河。从现在的角度来看，他的一些合成工作似乎并不困难如奎宁，但是在 20 世纪 40~60 年代不对称合成尚未兴起，那时在合成过程中构建一个手性中心是很困难的。Woodward 凭借构建刚性骨架，迫使分子采取一定的构型，以此来构建手性中心，先后合成了奎宁 (quinine, 1944, 20)、可的松 (cortisone, 1951, 21)、胆固醇 (cholesterol, 1951, 22)、马钱子碱 (strychnine, 1954, 5)^[32-33]、秋水仙碱 (colchicine, 1953, 23)^[35]、麦角酸 (lysergic acid, 1956, 24)^[36]、利血平 (reserpine, 1956, 25)、前列腺素 (prostaglandin F_{2a}, 1973, 26)^[37]、红霉



ferrocene, Pauson & Kealy, 1951



8 ferrocene, Woodward & Wilkinson, 1952

图 12 Wilkinson 与二茂铁的结构确定

Fig. 12 Wilkinson and structure elucidation of strychnine

素 (erythromycin, 1981, 27)、头孢菌素 (cephalosporin, 1966, 28)^[38]、维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, 1973, 29) 等化合物。他将有机合成的技巧提

高到一个前所未有的水平, 因此被尊称为现代有机合成之父^[39]。本文仅在 Woodward 全合成的众多天然产物(图 13)中选取几个经典案例进行简要介绍。

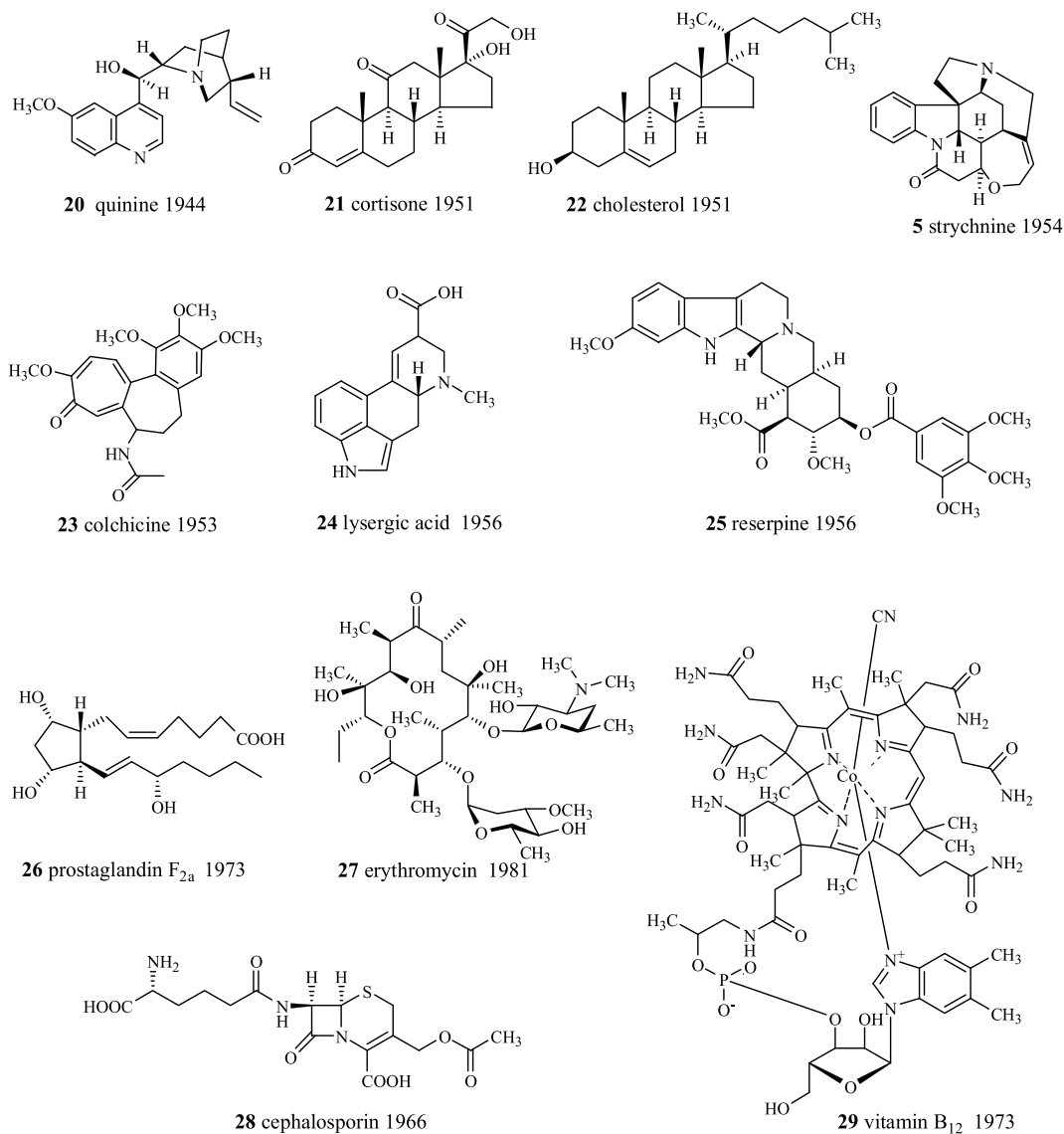


图 13 Woodward 合成的天然产物

Fig. 13 Nature products synthesized by Woodward

4.1 奎宁的全合成

奎宁 (20, 图 13) 是著名的抗疟药物, 1820 年由 Joseph Bienaimé Caventou 和 Pierre-Joseph Pelletier 从金鸡纳树皮中分离得到。1907 年, Paul Rabe 提出了奎宁的结构。1943 年在宝丽来公司 (Polaroid Corporation) 创始人之一、著名化学家 Edwin Herbert Land 博士 (1909—1991, 图 14) 的资助下, Woodward 和他的博士后 William von Eggers Doering (1917—2011, 图 14) 一起开始了奎宁的全合成^[40-41] (图 15)。



图 14 Edwin Herbert Land (左) 和 William Doering (右)

Fig. 14 Edwin Herbert Land (left) and William Doering (right)

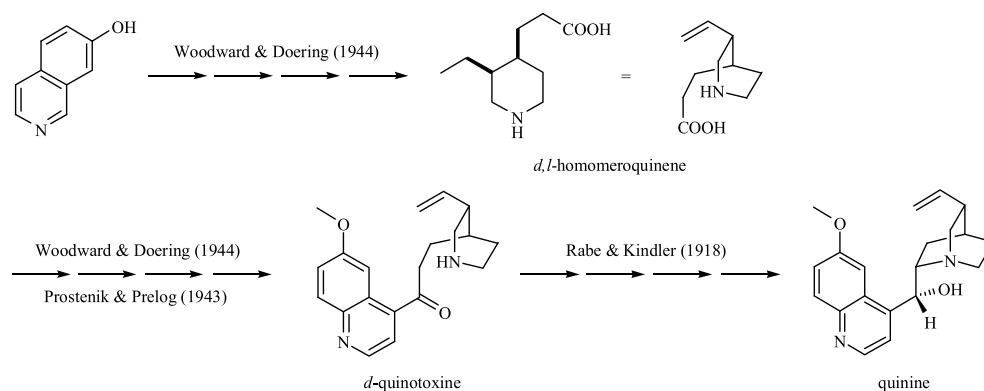


图 15 奎宁的合成

Fig. 15 Synthesis of quinine

在这以前，还没有用有机化学方法成功合成复杂天然产物的先例，Woodward 通过合理的设计，成功地展示了应用合成技术在构造复杂天然化合物的合成中的潜力：可以利用反应和结构的知识理解并进行有机合成，同时他也首次提出了立体选择性反应（stereoselective reaction）和全合成（total synthesis）的概念。从此，有机全合成登上了科学的舞台，这一贡献是有机化学界公认的里程碑式的成就，这也给全合成化学家极大的鼓舞和信心，使他们克服了面对复杂天然产物的畏难心理。奎宁的全合成是 Woodward 一生完成的无数极端复杂而精妙的合成里的第一个代表作品，它的合成结束了对奎宁合成长达 100 年的探索。严格来讲，Woodward 的奎宁全合成只是表全合成（formal total synthesis），合成路线只进行到了奎宁辛（quinotoxine），而从奎宁辛至奎宁的合成已有前人报道（图 15）。2001 年 Gilbert Stork 首次实现奎宁全合成^[42-44]。

20 世纪初，有机化学总体上还是一门实验学科，没人认为复杂的分子还可以被人工合成出来。正是 Woodward 通过奎宁的合成展示了有机合成可以成为一门理论学科，利用反应和结构的知识可以帮助实现复杂的有机合成。从奎宁开始，Woodward 又合成了许多复杂的天然产物分子，开创了有机合成的一个新纪元，这通常被人们称为“Woodward 时代”^[45]。

4.2 胆固醇与可的松的全合成

胆固醇（22，图 13）是一种重要的甾体化合物（steroids），广泛存在于人和动物体内。1769 年被 de La Salle 从胆汁中发现，1815 年由法国化学家 Michel Eugène Chevreul（1786—1889）命名。另一

个甾体化合物可的松（21，图 13）为肾上腺皮质激素，由美国科学家 Philip Showalter Hench（1896—1965）、Edward Calvin Kendall（1886—1972）等人发现、分离纯化并用于临床治疗风湿性关节炎，他们也因此分享了 1950 年诺贝尔医学与生理学奖^[46]。1951 年，Woodward 完成了胆固醇与可的松的全合成^[47-52]。

4.3 利血平的合成

利血平（25，图 13）是 1951 年 Emil Schlittler（1906—1979）和他的学生 J. M. Muller 与 Karl Heusler 从夹竹桃科植物萝芙木 *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz 的根中分离得到的具有降压活性的生物碱^[53]。1953 年瑞士 Ciba 公司（后并入诺华公司 Novartis）的研究人员阐明了利血平的化学结构，并将其推入市场，1955 年其构型得到确定^[54]。

利血平具有末端多取代、多手性的环己烷结构，在当时对于其全合成是一个极大的挑战。Woodward 带领学生 Franz Sondheimer（1926—1981，当代有机合成大师 Kyriacos Costa Nicolaou 的导师）、William McLamore（1921—2010）、David Taub（1925—）、Karl Heusler（1923—），于 1956 年春天完成了利血平全合成（图 16）^[55]，距离阐明其结构不足一年。这一全合成需要解决 6 个手性中心的构建，Woodward 提出的路线清晰、简洁、高效，因此成为他的又一经典代表作，对有机合成化学也做出了重大贡献，令当时的所有化学家为之叹服^[56]。1957 年 Woodward 把有关合成利血平的未公开的资料给了瑞士 Sandoz 公司，2 年后 Sandoz 公司进一步优化后用于商业生产。1958 年法国的 Roussel-Uclaf 公司也采用 Woodward 的合成方法用于利血平的工业生产。

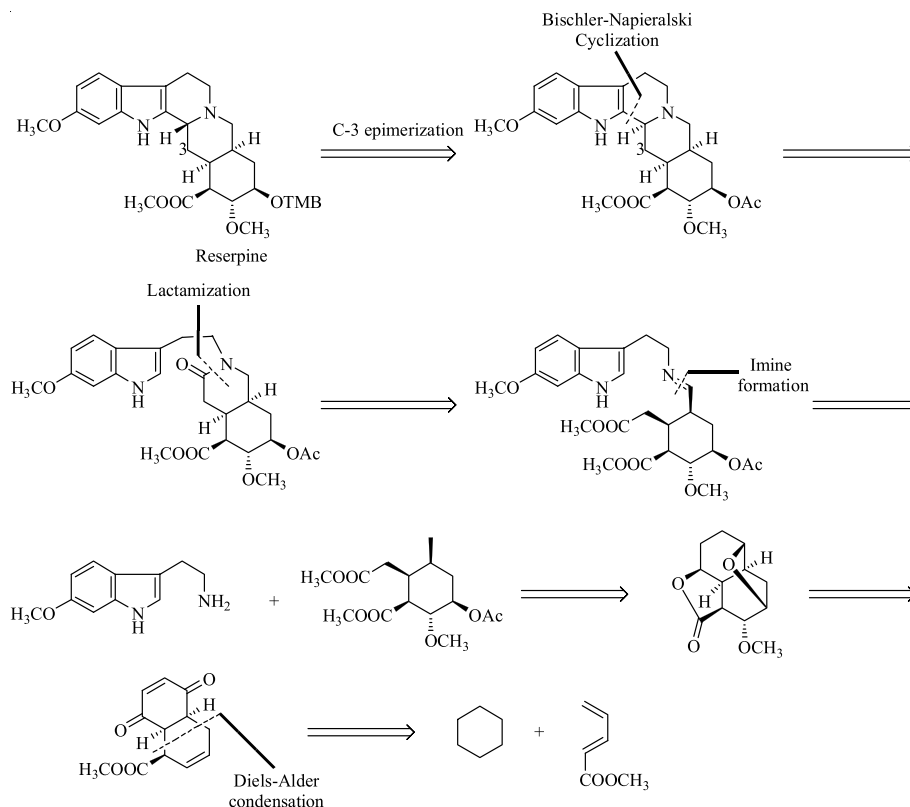


图 16 利血平逆合成分析

Fig. 16 Retrosynthetic analysis of reserpine

4.4 叶绿素的全合成

1818 年，叶绿素（chlorophyll，30）由 Pierre-Joseph Pelletier（1788—1842）和 Joseph Bienaimé Caventou（1795—1877）分离得到，Richard Willstätter（1872—1942）在 1905—1914 年证明叶绿素含有镁离子，并因此获得 1915 年诺贝尔奖。20 世纪 40~50 年代，Hans Fischer 与 R. P. Linstead 等人先后提出了叶绿素的结构。Woodward 团队用了 4 年时间于 1960 年在实验室合成了叶绿素^[57]，同时也证实了叶绿素的结构（图 17）。

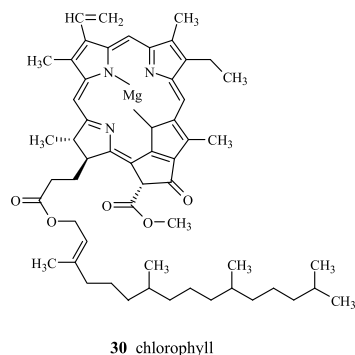


图 17 Woodward 与叶绿素的结构

Fig. 17 Woodward and structure of chlorophyll

4.5 维生素 B₁₂ 的全合成

维生素 B₁₂（29，图 13）是默克（Merck）公司的 Karl August Folkers（1906—1997，图 18）等人分离得到的具有 181 个原子的结构复杂的生物活性大分子。Woodward 与 Albert Eschenmoser（1925—，图 18）等人共同研究，设计了一个先合成维生素 B₁₂ 的各个局部，然后再把各个局部拼接起来的合成策略^[58-59]。首先是 Eschenmoser 于 1959 年开始 corrin 部分合成、1960 年开始 B、C 环的合成，1960—1961 年 Woodward 团队开始西半球 A、D 环



30 chlorophyll

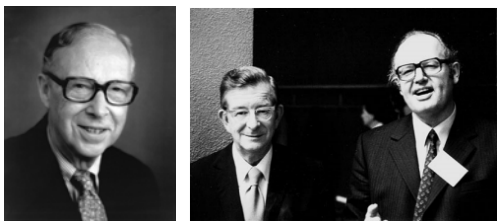


图 18 Karl August Folkers (左)、Woodward 与 Eschenmoser (右)

Fig. 18 Karl August Folkers (left), Woodward and Eschenmoser (right)

的合成, 1965 年开始整体分子的组装合成, 总共 20 余个国家 100 多研究者一同实现了维生素 B₁₂ 的全合成^[60]。

维生素 B₁₂ 这一常见分子因其复杂的结构, 整体设计之美妙、实验工程之艰巨, 在天然产物全合成领域前无古人, 到 2017 年也没有第 2 个此类化合物合成的报道。Woodward 与 Eschenmoser 开创性的研究成果将有机合成产物的范围从比较简单的有机小分子扩展到结构复杂的具有生物活性的有机大分子, 而且创造出了先合成各个局部, 再将各部分对接起来合成有机大分子的方法。这一开创性工作成为有机化学发展史上的一座高峰。

4.6 红霉素的全合成

红霉素 (27, 图 13) 是人类发现的第一个大环内酯类 (macrolides) 抗菌药物, 1949—1952 年由礼来公司 (Eli Lilly) 的 J. M. McGuire 研究团队从来自菲律宾土壤样品的菌株 *Streptomyces erythreus* (后名称更正为 *Saccharopolyspora erythraea*) 的代谢物中分离得到, 最初命名为 ilotycin^[61], 1952 年以 Ilosone 为商品名上市。

红霉素结构复杂, 手性中心较多, 即使 Woodward 也曾 20 世纪 50 年代一度认为其合成难度很大, 几乎不可完成^[62]。尽管如此, Woodward 仍然迎难而上, 组织研究团队开始了红霉素的全合成。遗憾的是他并没有亲自完成这一工作就于 1979 年离世。Woodward 逝世后, 他的学生岸义人 (Yoshito Kishi) 教授接替了他的研究组负责指导红霉素全合成, 于 1981 年完成了剩下的工作^[63-65]。

5 有机化学理论的创建

在合成工作中, Woodward 注重理论与实验的结合, 他能够通过有机反应中规律性的现象总结成为经典化学理论, 在实际工作中又将化学理论用于指导合成实验。

1952 年福井谦一 (Fukui Kenichi, 1918—1998) 提出了前线轨道理论 (frontier molecular orbital theory)^[66], 用于研究分子动态化学反应。在维生素 B₁₂ 合成的长期过程中, Woodward 观察到分子轨道对称性, 而且对反应的难易和产物的构型起决定作用, 他认识到这是有机反应的一个基本规律。由此, 他于 1965 年与量子化学专家 Roald Hoffmann (1937—, 图 19) 合作将前线轨道理论进行发展, 提出了“轨道对称性守恒原理 (conservation of orbital symmetry)”, 这一理论用对称性简单直观地解释了许多有机化学反应过程, 如电环合反应过程、环加成反应过程、 σ 键迁移过程等。该原理指出, 反应物分子外层轨道对称一致时, 反应就易进行, 称为“对称性允许”, 反应物分子外层轨道对称性不一致时, 反应就不易进行, 称为“对称性禁阻”。分子轨道理论通常称为 Woodward-Hoffmann 规则 (Woodward-Hoffmann rules)^[67-72] (图 20), 可用于解释和预测一系列反应的难易程度和产物的立体构型。这些理论被认为是人们对有机化学反应认识发展历程上的重要里程碑。1981 年, 福井谦一和 Hoffman 因建立分子轨道理论获得当年诺贝尔化学奖, 而此时 Woodward 已去世 2 年。学术界普遍认为如果 Woodward 当时健在, 他将成为两次获得诺贝尔奖的少数科学家之一。凭借此项成果, Woodward 与 Hoffmann 共同获得了 1972 年美国化学会 (American Chemical Society) 首届 Arthur C. Cope 奖 (Arthur C. Cope Award)。

有趣的是在 Woodward 去世 25 年后, 在 2004 年的 Priestley Medal 颁奖大会上, 1990 年诺贝尔化学奖获得者 Elias James Corey (1928—) 宣布: 轨道对称守恒规则的原始设想是出于他对 Woodward 的建议, 并非 Woodward 的原创^[72]。这一言论震惊了整个学术界, Hoffman 随即在德国《应用化学杂志》撰文反驳^[73-74]。这也成为科学史上一段著名的公案。



图 19 Roald Hoffmann 教授

Fig. 19 Prof. Roald Hoffmann

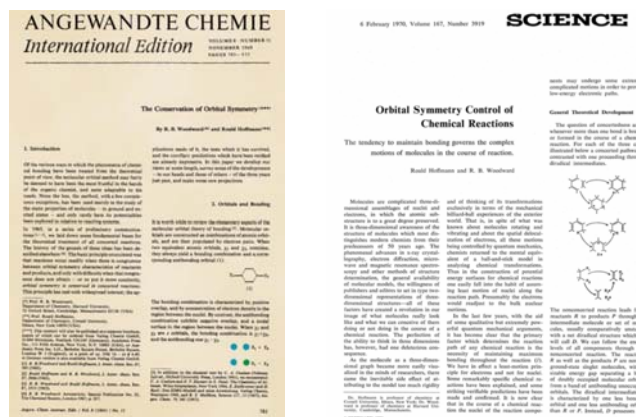


图 20 Woodward 与 Hoffmann 关于轨道对称性守恒原理的报道

Fig. 20 First page of two reviews about conservation of orbital symmetry by R. B. Woodward and R. Hoffmann

6 生物合成

20 世纪 40~50 年代, 甾体化合物一直是学术界的研究热点。Woodward 和 Konrad Emil Bloch (1912—2000, 图 21) 在合成胆固醇和羊毛脂甾醇 (lanostenol, **32**) 的过程中, 首先提出甾体激素的正确生物合成理论^[75-79]。Bloch 又继续开展了鲨烯 (squalene, **31**, 图 22) 向羊毛脂甾醇与胆固醇体外转化研究^[80-81], 阐明了萜烯与甾体 (terpene-sterol)



图 21 Konrad Emil Bloch

Fig. 21 Konrad Emil Bloch

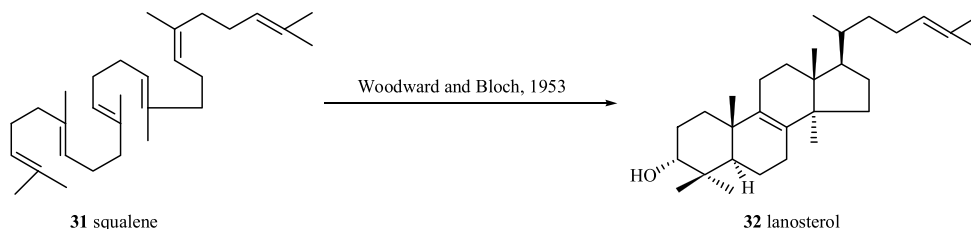


图 22 鲨烯与羊毛脂甾醇的结构

Fig. 22 Structure of squalene and lanostenol

的生源关系, 这些成果使他获得 1964 年诺贝尔生理学或医学奖。

碳霉素 (carbomycin, **11**, 图 8) 是由链霉菌 *Streptomyces halstedii* 产生的大环内酯抗生素^[82], Woodward 在测定碳霉素的结构时发现其具有一种前所未有的母核结构, 并将这类天然产物命名为大环内酯, 同时提出了在自然界形成可能的生物合成途径^[83]。

7 结语

Woodward 被誉为“20 世纪最伟大的天然有机化学家”, 他的成就首先就是对有机合成的贡献。在 20 世纪上半叶, 有机化学全合成是一门最难、最具有挑战性的工作, 20 步以上的复杂合成, 即使每步

反应的产率都高达 80%, 总产率也只有 1.2%, 当时只有几个大师有办法挑战这样的全合成^[39]。Woodward 以其不可否认的才能将有机合成化学提升到了合成艺术的境界, 开创了有机合成的新纪元, 他在研究中大量应用当时新兴的紫外光谱、红外光谱和核磁共振技术, 并注重合成中的立体专性问题。从奎宁到最后未完成的红霉素, 其每一个全合成代表作品几乎都达到了前人无法想象的高度, 成为有机化学发展史上的座座丰碑。20 世纪有机合成化学因 Woodward 而光彩夺目, 而天然产物全合成工作也是在他之后才真正蓬勃发展起来, “有机合成之父”的称号 Woodward 当之无愧。

在仪器分析技术尚不完善的时候, Woodward

率先将各种光谱技术用于结构分析，在天然产物结构鉴别领域也做出了开创性贡献。同时 Woodward 善于总结，能够把实验中观察到的现象上升到理论高度，也是一位有机化学理论研究的大师。他发明的化学术语包括顺旋/对旋 (conrotation/disrotation)、大环内酯 (macrolide) 和全合成 (total synthesis) 等。

Woodward 谦虚友善、淡泊名利、善于与他人合作，学术界中和他共事过的人都对他的高尚品质众口称赞。Woodward 总结自己的工作时曾说过：“之所以能取得一些成绩，是因为有幸和世界上众多能干又热心的化学家合作。”

Woodward 对化学教育尽心竭力，他通过言传

身教告诉学生倾心做学问的乐趣，Woodward 一生共培养研究生、进修生 400 多人，学生已遍布世界各地，其中多人后来成为著名的学者，最著名的有完成海葵毒素、河豚毒素和 halichondrin B 全合成的哈佛大学岸义人教授、化学生物学的开拓者 Stuart Schreiber 教授 (哈佛大学)、Christopher S. Foote 教授 (加利福尼亚大学洛杉矶分校, UCLA)、Kendall Houk 教授 (UCLA)、William Roush 教授 (UCLA)、Steven Benner (哈佛大学)，以及海洋天然产物之父 Paul J. Scheuer 和海洋天然产物研究大家 D. John Faulkner^[84]等 (图 23)。香港中文大学的黄乃正院士可能是我国唯一的一位 Woodward 的学生，他于 1976—1978 年在哈佛大学从事了 2 年博士后研究。



图 23 岸义人、Stuart L. Schreiber、William R. Roush、K. N. Houk、Ronald C. D. Breslow、D. John Faulkner、Paul J. Scheuer (从左至右)

Fig. 23 Yoshito Kishi, Stuart L. Schreiber, William R. Roush, K. N. Houk, Ronald C. D. Breslow, D. John Faulkner, and Paul J. Scheuer (from left to right)

Woodward 与自己的第一个学生，印度有机化学界元老 Subramania Ranganathan 于 1970 年撰写的《全合成的艺术》(Art of Total Synthesis) 是第一本通过个案讲解全合成的专业著作；1973 年，Woodward 的另一位学生，剑桥大学的 Ian Fleming 采用相似的风格写成了《全合成精选》(Selected Organic Syntheses) 一书，都是学习有机化学合成时的经典参考书籍。

Woodward 一生最喜爱的化学反应就是 Diels-Alder 反应，在可的松和利血平的合成中都以这个反应开始。其实早在 1942 年，他便讨论过 Diels-Alder 反应的机制，又在 1959 年，与学生 Thomas J. Katz 发表过对于该反应的精彩实验^[85-86]。

Woodward 善于使用新技术和新手段，刚刚开发的紫外、红外光谱、核磁共振技术在他的结构研究和合成中都得到广泛利用，同时他也不遗余力地推广了许多技术与仪器在化学研究中的应用。20 世纪 70 年代初，在接近完成合成维生素 B₁₂ 工作，需要精密分析及控制反应结果，配合了沃特世 (Waters) 公司高效液相色谱仪器的开发，进行一起

的测试和改进。在印度举行的天然物化学大会演讲中，Woodward 对 Waters 公司生产的高效液相色谱仪器还做了有力的宣传。

1979 年 7 月 8 日，Woodward 因心脏病突发逝世，享年 62 岁，当时他还在进行着红霉素全合成的工作。Woodward 教授以其过人的学术天才、不断探索的进取精神以及卓越的学术成就影响了一代又一代有志于从事有机化学和天然产物研究的科学家^[7,39,45,87-88]。在 Robert Burns Woodward 教授诞辰 100 周年之际，再次向这位 20 世纪最伟大的天然有机化学家表达最为崇高的敬意。本文内容与图片来源于各种文献及网络，谨在此向原作者表示诚挚感谢。

参考文献

- [1] Woodward R B. Experiments on the synthesis of oestrone. I. The 2-(β -phenylethyl)-furans as components in the diene synthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 1940, 62(6): 1478-1482.
- [2] Wasserman H H, Berson J A, Hendrickson J B, et al. R. B. Woodward the teacher, as remembered by his students

- [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(34): 10253-10269.
- [3] Hall W T, Woodward R B. Precipitation of barium in the copper-tin group of qualitative analysis [J]. *Ind Eng Chem Anal Ed*, 1934, 6(6): 478.
- [4] Vorbrüggen H, Woodward R B. The conversion of β -amino esters by alkylaluminum compounds into β -lactams [J]. *Tetrahedron*, 1993, 49(8): 1625-1634.
- [5] Witkop B. Remembering Heinrich Wieland (1877—1957), portrait of an organic chemist and founder of modern biochemistry [J]. *Med Res Rev*, 1992, 12(3): 195-274.
- [6] Nicolaou K C, Snyder S A. Chasing molecules that were never there: Misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44(14): 1012-1044.
- [7] Craig G W. The Woodward research institute, Robert Burns Woodward (1917—1979) and chemistry behind the glass door [J]. *Helv Chim Acta*, 2011, 94(6): 923-946.
- [8] Woodward R B. Structure and the absorption spectra of α , β -unsaturated ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 1941, 63(4): 1123-1126.
- [9] Woodward R B. Structure and absorption spectra. III. Normal conjugated dienes [J]. *J Am Chem Soc*, 1942, 64(1): 72-75.
- [10] Woodward R B. Structure and absorption spectra. IV. Further observation of α , β -unsaturated ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 1942, 64(1): 76-77.
- [11] Hanson J R. The development of strategies for terpenoid structure determination [J]. *Nat Prod Rep*, 2001, 18(6): 607-617.
- [12] Fieser L F, Mary Fieser M, Rajagopalan S. Absorption spectroscopy and the structures of the diosterols [J]. *J Org Chem*, 1948, 13(6): 800-806.
- [13] Woodward R B, Clifford A F. Structure and absorption spectra. II. 3-acetoxy- Δ^5 -(6)-norcholestene-7-carboxylic acid [J]. *J Am Chem Soc*, 1941, 63(10): 2727-2729.
- [14] Hochstein F A, Els H, Celmer W D, *et al.* The structure of oleandomycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1960, 82(12): 3225-3227.
- [15] Woodward R B, Moffitt W, Moscovitz A, *et al.* Structure and optical rotatory dispersion of saturated ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 1961, 83(19): 4013-4018.
- [16] Moscovitz A, Mislow K, Glass M A W, *et al.* Optical rotatory dispersion associated with dissymmetric non-conjugated chromophores. An extension of the octant rule [J]. *J Am Chem Soc*, 1962, 84(10): 1945-1955.
- [17] Molinski T F, Morinaka B I. Integrated approaches to the configurational assignment of marine natural products [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(46): 9307-9343.
- [18] Snatzke G. Circular dichroism and optical rotatory dispersion—principles and application to the investigation of the stereochemistry of natural products [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1968, 7(1): 14-25.
- [19] Lightner D A, Gurst J E. *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy* [M]. New York: Wiley-VCH, 2000.
- [20] Bentley R. The molecular structure of penicillin [J]. *J Chem Educ*, 2004, 81(10): 1462-1470.
- [21] Slater L B. Woodward, Robinson and strychnine: chemical structure and chemists' challenge [J]. *Ambix*, 2001, 48(3): 161-189.
- [22] Woodward R B, Brehm W J, Nelson A L. The structure of strychnine [J]. *J Am Chem Soc*, 1947, 69(9): 2250.
- [23] Woodward R B, Brehm W J. The structure of strychnine. Formulation of the *neo* bases [J]. *J Am Chem Soc*, 1948, 70(6): 2107-2115.
- [24] Woodward R B. Biogenesis of the strychnos alkaloids [J]. *Nature*, 1948, 162(4108): 155.
- [25] Woodward R B, Singh G. The structure of patulin [J]. *J Am Chem Soc*, 1949, 71(2): 758.
- [26] Woodward R B, Brutschy F J, Baer H. The structure of santonic acid [J]. *J Am Chem Soc*, 1948, 70(12): 4216-4221.
- [27] Hochstein F A, Stephens C R, Conover L H, *et al.* The structure of terramycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1953, 75(22): 5455-5475.
- [28] Woodward R B, Weiler L S, Dutta P C. The structure of magnamycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1965, 87(20): 4662-4663.
- [29] Woodward R B, Gougoutas J Z. The structure of tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1964, 86(22): 5030.
- [30] Robinson R. Constitution of Strychnine and its relation to cinchonine [J]. *Nature*, 1947, 159(4034): 263.
- [31] Woodward R B, Cava M P, Ollis W D, *et al.* The total synthesis of strychnine [J]. *J Am Chem Soc*, 1954, 76(18): 4749-4751.
- [32] Woodward R B, Cava M P, Ollis W D, *et al.* The total synthesis of strychnine [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19(2): 247-288.
- [33] Kealy T J, Pauson P L. A new type of organo-iron compound [J]. *Nature*, 1951, 168(4285): 1039-1040.
- [34] Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting M C, *et al.* The structure of iron bis-cyclopentadienyl [J]. *J Am Chem Soc*, 1952, 74(8): 2125-2126.
- [35] Woodward R B. A total synthesis of colchicine [J]. *Harvey Lect*, 1965, 59: 31-47.

- [36] Kornfeld E C, Fornefeld E J, Kline G B, *et al.* The total synthesis of lysergic acid [J]. *J Am Chem Soc*, 1956, 78(13): 3087-3114.
- [37] Woodward R B, Gosteli J, Ernest I, *et al.* A novel synthesis of prostaglandin F [J]. *J Am Chem Soc*, 1973, 95(20): 6853-6855.
- [38] Woodward R B, Heusler K, Gosteli J, *et al.* The total synthesis of cephalosporin C₁ [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88(4): 852-853.
- [39] Nicolaou K C, Vourloumis D, Winssinger N, *et al.* The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39(1): 44-122.
- [40] Woodward R B, Doering W E. The total synthesis of quinine [J]. *J Am Chem Soc*, 1944, 66(5): 849.
- [41] Woodward R B, Doering W E. The total synthesis of quinine [J]. *J Am Chem Soc*, 1945, 67(5): 860-874.
- [42] 郭瑞霞, 李力更, 付炎, 等. 天然药物化学史话: 奎宁的发现、化学结构以及全合成 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2737-2742.
- [43] Rabe P, Kindler K. Cinchona alkaloids. XIX. Partial synthesis of quinine [J]. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1918, 51: 466-467.
- [44] 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(6): 1965-1971.
- [45] Seeman J I, Woodward R B. A great physical organic chemist [J]. *J Phys Org Chem*, 2014, 27(9): 708-721.
- [46] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 甾体化合物 [J]. 中草药, 2016, 47(8): 1251-1264.
- [47] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D, *et al.* The total synthesis of a steroid [J]. *J Am Chem Soc*, 1951, 73(5): 2403-2404.
- [48] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D, *et al.* The total synthesis of some naturally occurring steroids [J]. *J Am Chem Soc*, 1951, 73(7): 3547-3548.
- [49] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D. The total synthesis of cortisone [J]. *J Am Chem Soc*, 1951, 73(8): 4057.
- [50] Woodward R B. A new synthetic steroid [J]. *Lancet*, 1951, 1(6664): 1112.
- [51] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D, *et al.* The total synthesis of steroids [J]. *J Am Chem Soc*, 1952, 74(17): 4223-4251.
- [52] Slater L B. Industry and academy: The synthesis of steroids [J]. *Hist Stud Phys Biol Sci*, 2000, 30(Pt 2): 443-489.
- [53] Muller J M, Schlittler E, Bein H J. Reserpin, the sedative principle from *Rauwolfia serpentina* B [J]. *Experientia*, 1952, 8(9): 338.
- [54] Nicolaou, K. C, Sorensen E J. *Classics in Total Synthesis* [M]. Weinheim: Weinheim-VCH, 1996.
- [55] Woodward R B, Bader F E, Bickel H, *et al.* The total synthesis of reserpine [J]. *J Am Chem Soc*, 1956, 78(9): 2023-2025.
- [56] Taub D. The Woodward synthesis [J]. *Curr Contents*, 1992, 14: 10.
- [57] Woodward R B, Ayer W A, Beaton J M, *et al.* The total synthesis of chlorophyll [J]. *J Am Chem Soc*, 1960, 82(14): 3800-3802.
- [58] Woodward R B. The total synthesis of vitamin B₁₂ [J]. *Pure Appl Chem*, 1973, 33(1): 145-177.
- [59] Eschenmoser A, Wintner C E. Natural product synthesis and vitamin B₁₂ [J]. *Science*, 1977, 196(4297): 1410-1420.
- [60] 付炎, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 维生素 B₁₂ [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1259-1264.
- [61] McGuire J M, Bunch R L, Anderson R C, *et al.* Ilotycin, a new antibiotic [J]. *Schweiz Mediz Wochens*, 1952, 82(41): 1064-1065.
- [62] Woodward R B. *Perspectives in Organic Chemistry* [M]. New York: Interscience, 1956.
- [63] Woodward R B, Logusch E, Nambiar K P, *et al.* Asymmetric total synthesis of erythromycin. 1. Synthesis of an erythronolide A secoacid derivative via asymmetric induction [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(11): 3210-3213.
- [64] Woodward R B, Au-Yeung B W, Balaram P, *et al.* Asymmetric total synthesis of erythromycin. 2. Synthesis of an erythronolide A lactone system [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(11): 3213-3215.
- [65] Woodward R B, Logusch E, Nambiar K P, *et al.* Asymmetric total synthesis of erythromycin. 3. Total synthesis of erythromycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(11): 3215-3217.
- [66] Fukui K, Yonezawa T, Shingu H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons [J]. *J Chem Phys*, 1952, 20(4): 722-725.
- [67] Woodward R B, Hoffmann R. Selection rules for sigmatropic reactions [J]. *J Am Chem Soc*, 1965, 87(9): 2511-2513.
- [68] Woodward R B, Hoffmann R. Stereochemistry of electrocyclic reactions [J]. *J Am Chem Soc*, 1965, 87(2): 395-397.
- [69] Hoffmann R, Woodward R B. Selection rules for concerted cycloaddition reactions [J]. *J Am Chem Soc*,

- 1965, 87(9): 2046-2048.
- [70] Woodward R B, Hoffmann R. The conservation of orbital symmetry [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1969, 8(11): 781-853.
- [71] Woodward R B, Hoffmann R. Orbital symmetry control of chemical reactions [J]. *Science*, 1970, 167(3919): 825-831.
- [72] Corey E J. Impossible dreams [J]. *J Org Chem*, 2004, 69(9): 2917-2919.
- [73] Hoffmann R. A claim on the development of the frontier orbital explanation of electrocyclic reactions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(48): 6586.
- [74] Cardellini L. Looking for connections: an interview with Roald Hoffmann [J]. *J Chem Educ*, 2007, 84(10): 1631-1635.
- [75] Woodward R B, Bloch K. The cyclization of squalene in cholesterol synthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 1953, 75(8): 2023-2024.
- [76] Bloch K. Über die herkunft des kohlenstoff-atoms 7 in cholesterin. Ein beitrage zur kenntnis der biosynthese der steroide [J]. *Helv Chim Acta*, 1953, 36(6): 1611-1614.
- [77] Riniker B, Kalvoda J, Arigoni D, *et al.* A direct stereochemical correlation of a sesquiterpene alcohol with the steroids [J]. *J Am Chem Soc*, 1954, 76(1): 313-314.
- [78] Woodward R B, Patchett A A, Barton D H R, *et al.* The synthesis of lanostenol [J]. *J Am Chem Soc*, 1954, 76(10): 2852-2853.
- [79] Tchen T T, Bloch K. On the mechanism of cyclization of squalene [J]. *J Am Chem Soc*, 1956, 78(7): 1516-1517.
- [80] Tchen T T, Bloch K. On the conversion of squalene to lanosterol *in vitro* [J]. *J Biol Chem*, 1957, 226(2): 921-930.
- [81] Tchen T T, Bloch K. *In vitro* conversion of squalene to lanosterol and cholesterol [J]. *J Am Chem Soc*, 1955, 77(22): 6085-6086.
- [82] Wagner R L, Hochstein F A, Murai K, *et al.* Magnamycin. a new antibiotic [J]. *J Am Chem Soc*, 1953, 75(19): 4684-4687.
- [83] Woodward R B, Weiler L S, Dutta P C. The structure of magnamycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1965, 87(20): 4662-4663.
- [84] Bobzin S C, Cardellina J H, Gerwick W H, *et al.* Special issue in honor of D. John Faulkner and Paul J. Scheuer [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(8): 1201-1203.
- [85] Woodward R B. The mechanism of the Diels-Alder reaction [J]. *J Am Chem Soc*, 1942, 64(12): 3058-3059.
- [86] Woodward R B, Katz T J. The mechanism of the diels-alder reaction [J]. *Tetrahedron*, 1959, 5(1): 70-89.
- [87] Todd L, Cornforth J. Robert Burns Woodward. 10 April 1917-8 July 1979 [J]. *Biogr Mem Fellows R Soc*, 1981, 27: 628-695.
- [88] Slater L. Instruments and rules: R. B. Woodward and the tools of twentieth-century organic chemistry [J]. *Stud Hist Phil Sci*, 2002, 33(1): 1-33.