

手性化合物绝对构型确定的方法与应用

葛锐^a 朱园园^b 王海峰^{*,a,c} 古双喜^{*,a,c}^(a) 武汉工程大学化工与制药学院 绿色化工过程教育部重点实验室 武汉 430205^(b) 武汉工程大学化学与环境工程学院 武汉 430205^(c) 武汉工程大学 新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室 武汉 430205

摘要 手性分子绝对构型(AC)的确定在手性化学研究与应用中至关重要. 近年测定手性化合物 AC 的各种方法, 根据其原理可主要分为三大类. 第一类是在手性环境下激发手性化合物的原子核从而测定手性化合物 AC 的核磁共振(NMR)法, 包括应用芳环抗磁屏蔽效应的 NMR 法和应用配糖位移效应的 NMR 法; 第二类是基于原子共振散射的 X 射线衍射(XRD)法, 包括单晶和粉末 XRD; 第三类是基于对映异构体对偏振光的折射和吸收不同从而测定手性化合物 AC 的光谱法, 包括旋光光谱法、电子圆二色谱法、振动圆二色谱法和振动拉曼光谱法. 此外, 还有一些其它方法如酶法和 3,4-二氢-2-苯基-2H-嘧啶并[2,1-b]苯并噻唑(HBTM)法. 作者结合在手性荧光识别和手性药物领域的研究经历, 对上述方法的原理和应用进行了综述, 以期对手性化学及相关工作者提供有益的参考.

关键词 手性化学; 手性化合物; 绝对构型确定; 核磁共振(NMR)法; X 射线衍射(XRD)法; 光谱法

Methods and Application of Absolute Configuration Assignment for Chiral Compounds

Ge, Rui^a Zhu, Yuanyuan^b Wang, Haifeng^{*,a,c} Gu, Shuangxi^{*,a,c}^(a) Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205^(b) School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205^(c) Hubei Key Laboratory of Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205

Abstract The absolute configuration (AC) assignment of chiral molecules is crucial to the research and application of chiral chemistry. In recent years, various methods for the AC determination for chiral compound fall mainly into three categories according to their principles. The first is the nuclear magnetic resonance (NMR)-based method for determining the AC of chiral compound by exciting the nucleus of the chiral compound in the chiral environment, including the NMR-based method using aromatic ring diamagnetic shielding effect and the NMR method using sugar shift effect. The second is X-ray diffraction (XRD) methods based on atomic resonance scattering, including single crystal and powder XRD. The third is based on the enantiomer refraction and absorption of polarized light, including optical rotation spectroscopy, electronic circular dichroism, vibration circular dichroism and vibration Raman spectroscopy. In addition, other methods such as enzyme-based and homobenzotetramisole (HBTM)-based methods are supplementary. Based on our research experiences in chiral fluorescent recognition and chiral drugs, the principles and application of these methods, aiming to afford beneficial references for chiral chemists and related workers are reviewed.

Keywords chiral chemistry; chiral compounds; absolute configuration assignment; nuclear magnetic resonance (NMR); X-ray diffraction (XRD); spectroscopy

手性是自然界的基本属性之一. 手性与生命现象密切相关, 自然界中构成生命体的基本单元如氨基酸、糖

* Corresponding authors. E-mail: shuangxigu@163.com; skytacl@139.com

Received August 24, 2021; revised September 18, 2021; published online October 14, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21877087, 22074114, 20602164), the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2020CFB623), the Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education Open Fund (No. GCP20200201), and the Hubei Key Laboratory of Novel Reactor and Green Chemical Technology (Wuhan Institute of Technology) Open Fund (No. 40201002).

国家自然科学基金(Nos. 21877087, 22074114, 20602164)、湖北省自然科学基金(No. 2020CFB623)、绿色化工过程教育部重点实验室开放基金(No. GCP20200201)和新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室(武汉工程大学)开放基金(No. 40201002)资助项目.

和蛋白质等都以单一手性构型存在^[1]. 在人体中时刻发生着与手性有关的各种生物-化学反应. 因此, 不同手性的药物往往会表现出截然不同的药理作用、毒副作用以及吸收、分布、代谢和排泄(ADME)性质^[2]. Njarðarson 课题组^[3]于 2020 年发布的数据显示, 2020 年 Top 200 畅销药物中有 128 个化学药, 其中单一对映体药物数目为 68 个, 占比 53.1%. 手性化合物在医药^[2,4]、农药^[5]、食品^[6]、天然产物^[7]和材料^[8]等领域应用广泛, 具有巨大的经济价值和战略意义. 因此, 获得单一构型的手性药物和化学品意义重大, 手性化合物的绝对构型(AC)确定尤为重要. 目前人们建立了多种基于不同原理的手性化合物 AC 确定方法, 包括核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)法、X 射线衍射(X-Ray Diffraction, XRD)法、光谱法及其它方法(图 1), 本文对这些 AC 确定方法的原理和应用进行了综述, 为手性化学及相关工作者提供参考.

1 NMR 法

NMR 是磁矩不为零的原子核在外磁场作用下自旋能级发生塞曼分裂, 共振吸收某一定频率的射频辐射的物理过程. NMR 可通过研究原子核对射频辐射的吸收, 从而对各种有机化合物的成分和结构进行定性分析. NMR 已成为实验室确定有机化合物结构的最常用工具之一, 在手性化合物 AC 确定中的应用也日趋广泛^[9].

运用 NMR 测定手性化合物 AC 的方法分为两种. 第一种方法涉及那些不需要对手性化合物进行衍生化的过程, 纯对映体在手性位移试剂(Chiral shift reagents,

CSR)、手性溶剂剂(Chiral solvating agents, CSA)提供的手性环境中通过 NMR 进行分析. 因底物和 CSR 或 CSA 之间不存在共价键, 使其产生的化学位移差很小, 所以现在少见其应用于对手性化合物的 AC 确定^[10]. 第二种方法涉及底物的衍生化. 底物与手性衍生试剂(Chiral derivatizing agent, CDA)的两个对映体反应, 生成两个非对映体. 在这种情况下, 手性环境是由手性衍生试剂提供的; 因其与底物的结合是共价的, 故化学位移差是 CSA 和 CSR 的几倍. 尽管在某些情况下, 已经使用了两种方法的组合(即在 CDA 衍生物中添加镧系转移试剂), 但迄今为止, 使用 CDA 仍是基于 NMR 确定 AC 的主要方法.

根据手性衍生试剂测定手性化合物 AC 的原理可分为两类: 一类是应用芳环抗磁屏蔽效应测定手性化合物 AC 的 NMR 方法, 包括应用 2-甲氧基-2-三氟甲基苯基乙酸(MTPA)的 NMR 法、应用 α -甲氧基苯基乙酸(MPA)的 NMR 法、应用 THENA- d_2 的 NMR 法以及其他 AMAs 手性衍生试剂的 NMR 法; 另一类是应用配糖位移效应测定手性化合物 AC 的 NMR 法, 如阿拉伯呋喃糖法. 综述^[11]报道了上述各种测定手性化合物 AC 法的原理及其应用.

1.1 应用芳环抗磁屏蔽效应测定手性化合物 AC 的 NMR 法

1.1.1 应用 MTPA 作为手性衍生化试剂的 NMR 法 (MTPA-NMR 法)

MTPA-NMR 法是由 Mosher^[12]在 1973 年首次提出,

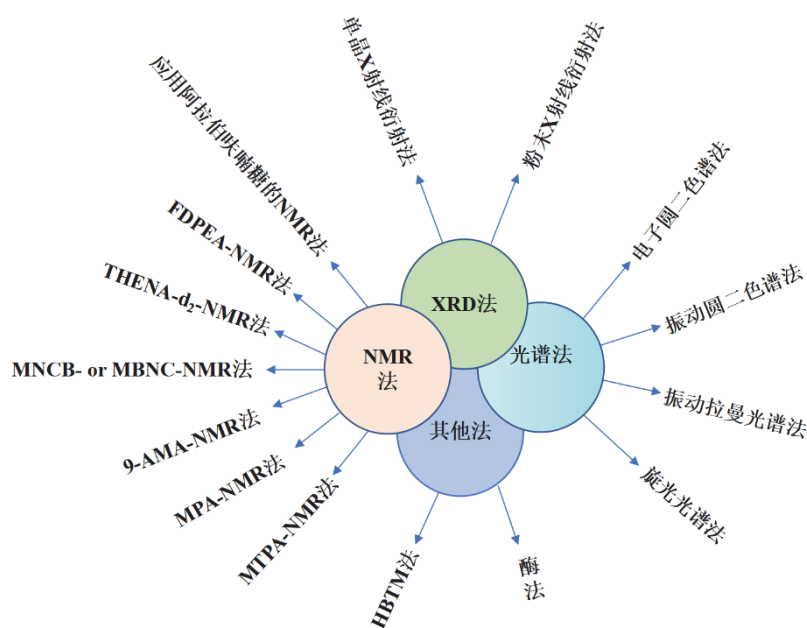


图 1 绝对构型确定的方法总览

Figure 1 An overview of absolute configuration determination methods

作为一种 CDA 被广泛运用于手性化合物 AC 的确定. 1991 年, Kakisawa 课题组^[13]报道了一种改良的 Mosher 方法(考虑生成的(R)-和(S)-MTPA 酯中, 部分质子的正 $\Delta\delta$ 值和负 $\Delta\delta$ 值是否在手性中心的两侧对称排列), 用于手性氨基酸和胺的 AC 确定. 该法在过去的 30 年得到了广泛的应用^[14]. 由于苯环的抗磁屏蔽效应, (R)-MTPA 酯相较于(S)-MTPA 酯中的信号, H_A 、 H_B 、 H_C 的 1H NMR 信号出现在较低场, 因此 $\Delta\delta$ 为负值; 而 H_X 、 H_Y 、 H_Z 的信号出现在较高场, 故 $\Delta\delta$ 为正值. 将手性仲醇基上 $\Delta\delta$ 为负值的质子所在的基团放在 MTPA 平面的左侧, 将 $\Delta\delta$ 为正值质子所在的基团放在 MTPA 平面的右侧, 形成改进的 Mosher 模型(图 2), 即可推测出该手性仲醇的 AC^[15].

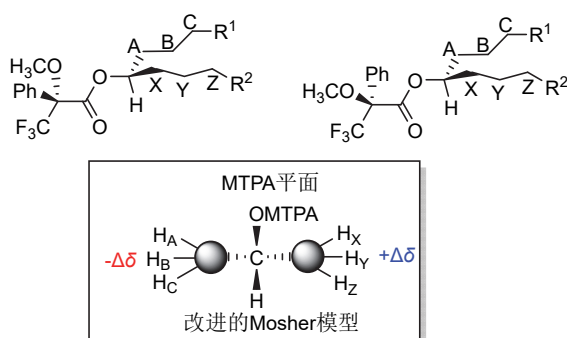


图 2 改进的 Mosher 酯构型模式图

Figure 2 Diagram of modified Mosher ester configuration pattern

1.1.2 应用 MPA 作为手性衍生化试剂的 NMR 法 (MPA-NMR 法)

1967 年, MPA-NMR 法已被用于确定对映异构体的纯度的测定^[16], 但直到 1986 年 Trost 等^[17]才将其应用于手性化合物 AC 确定. 相比于 MTPA 法无法确认 α 位含芳香环醇的 AC(质子不仅受到 MTPA 的苯环的影响, 而且还受到醇中 α 位芳香环的影响). 如图 3 所示, 化合物 1-3 的双 MPA 酯能基于 NMR 对其进行 AC 确认^[18].

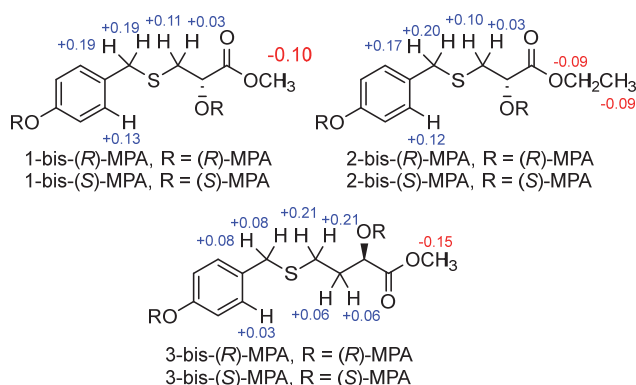


图 3 化合物 1~3 的双 MPA 酯的 $\Delta\delta_{RS}$ 值

Figure 3 $\Delta\delta_{RS}$ values for bis-MPA esters of compounds 1~3

1.1.3 应用 9-AMA 作为手性衍生化试剂的 NMR 法 (9-AMA-NMR 法)

芳基甲氧基乙酸被广泛应用于 Mosher 法实现手性醇的 AC 确定, 其中应用 MPA 的 Mosher 法如第 1.1.2 节所述. 研究表明, 用萘环或蒽环取代 MPA 的苯环可得到更高效的手性衍生化试剂^[19], 包括 *R*-(2-萘基)-甲氧基乙酸(2-NMA)、*R*-(1-萘基)-*R*-甲氧基乙酸(1-NMA)、*R*-(9-蒽基)-*R*-甲氧基乙酸(9-AMA)和 *R*-(2-蒽基)-*R*-甲氧基乙酸(2-ATMA)(图 4).

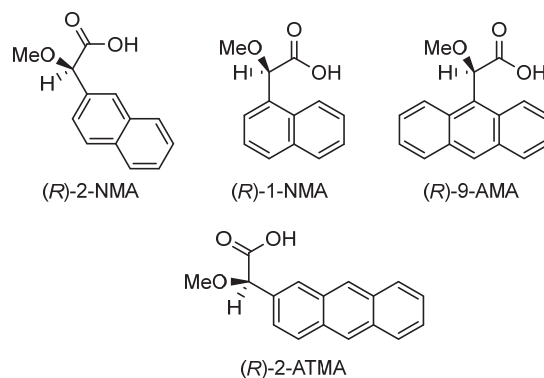


图 4 不同芳基甲氧基乙酸的化学结构

Figure 4 Chemical structures of various aryl methoxy acetic acids

在 1994 年, Xu 课题组^[20]研究了上述芳基甲氧基乙酸试剂对同一手性化合物的 $\Delta\delta^{SR}$ 值, 它们所产生 $\Delta\delta^{SR}$ 值的大小遵循 9-AMA > 1-NMA > 2-NMA > MPA > MTPA 的顺序, 其中 9-AMA 使 NMR 信号向高场位移的大小是 MTPA 的 6 到 10 倍. 这是因为用萘环或蒽环取代 MPA 的苯环起着双重作用: (1)影响芳香磁电流的强度; (2)影响芳香环相对于底物的屏蔽作用(芳环越大, 芳香族屏蔽效应越强). 这两个因素的综合作用使得 9-AMA 成为所有手性芳基甲氧基乙酸试剂中应用最广的试剂^[15,21]. 2010 年, Riguera 课题组^[22]在低温下使用 9-AMA 测定了一系列 1,2-二醇类手性化合物, 发现蒽环的各项异性效应使得 1,2-二醇上亚甲基的氢原子在双(R)-9-AMA 和双(S)-9-AMA 衍生物中受到极其不同的屏蔽/去屏蔽效应, 产生的光谱差别很大. 研究结果表明 9-AMA 可确定含饱和链取代基、芳香取代基或环状取代基的 1,2-二醇的 AC.

1.1.4 应用 MNCB 或 MBNC 作为手性衍生化试剂的 NMR 法(MNCB-NMR 或 MBNC-NMR 法)

上述方法广泛应用于仲醇 AC 测定中, 但当仲醇空间位阻较大时则难以使用. 而使用 2'-甲氧基-1,1'-联萘-2-甲酸(MBNC)和 2-(2'-甲氧基-1'-萘基)-3,5-二氯苯甲酸(MNCB)(图 5)作为手性衍生化试剂可以解决这一问

题^[23].

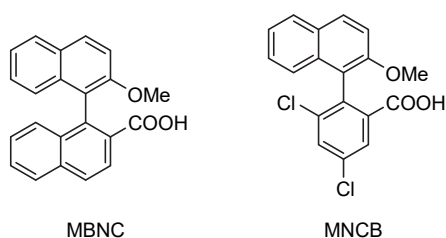


图5 MBNC 和 MNCB 的化学结构

Figure 5 Chemical structures of MBNC and MNCB

1.1.5 应用 THENA- d_2 作为手性衍生化试剂的 NMR 法(THENA- d_2 -NMR 法)

虽然 1,2,3,4-四氢-1,4-环氧萘基-1-羧酸(THENA)(图 6)试剂已经被成功地用作 CDA^[24], 但它的四个亚甲基上的氢的重叠还会给 THENA 酯的 ^1H NMR 解析带来困难, 特别是在高场区. 对于这个问题, 人们提出了两种解决方法: (1)将亚甲基上的氢换成重氢原子(THENA- d_2)(图 6), 降低 NMR 信号的重叠, 使氢谱的解析更为简易^[25]; (2)将苯环上的氢换为 F 原子(F-THENA)(图 6), 增大苯环的屏蔽和去屏蔽效应, 间接增大 $\Delta\delta_{\text{H}}$ 的绝对值^[26].

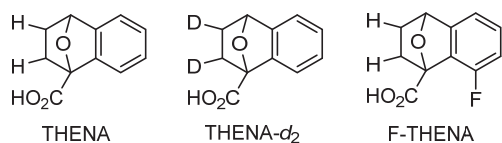


图6 THENA, THENA- d_2 和 F-THENA 试剂的化学结构

Figure 6 Chemical structures of THENA, THENA- d_2 and F-THENA reagents

1.1.6 应用其他手性衍生化试剂的 NMR 法

相比于 MTPA 试剂, 1-氟-2,4-二硝基苯基-5-苯基乙胺(FDPEA)^[27](图 7)用于测定含 α -C 伯胺的 AC 时具有以下优点: (1) FDPEA 对手性化合物的衍生化更为容易; (2)因 FDPEA 衍生物存在分子内氢键, 使得构象更为稳定. (3) FDPEA 法所产生的 $\Delta\delta$ 值是改良 Mosher 法的数倍. 此外还有其类似物, 如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯(FFDNB)^[28]可用于测定手性仲醇的 AC, 苯基甘氨酸二甲酰胺(PGDA)^[29]和苯基甘氨酸甲酯(PGME)^[30](图 7)试剂可以用于测定手性羧酸 β -位的 AC. 三氟甲基苯并咪唑苯甲酸(TBBA)^[19c](图 7)试剂可以用于测定手性伯醇 β -位的 AC.

1.2 应用配糖位移效应测定手性化合物 AC 的 NMR 方法

仲醇可与 MTPA、MPA、9-AMA 等手性衍生化试剂反应成酯, 因此 AC 确定方法较多. 然而, 手性叔醇因其酯化反应的低收率和外消旋化问题, 使其利用芳环

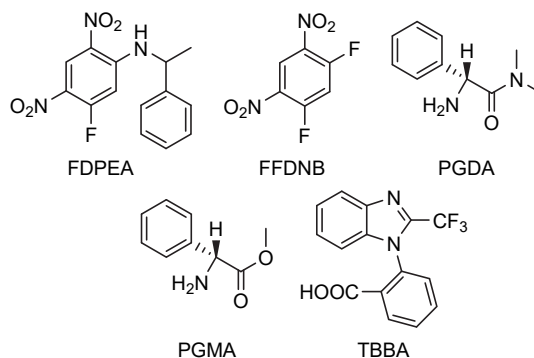


图7 其它手性衍生化试剂的化学结构

Figure 7 Chemical structures of other chiral derivatization reagents

抗磁屏蔽效应的手性衍生化试剂来确定 AC 存在困难. 相比 MTPA-NMR 法(MTPA 酯需要处于优势构象且只能使用 $\Delta\delta_{\text{H}}$ 来确定手性化合物的 AC), 岩藻呋喃糖法测定叔醇 AC 的优势主要体现在以下三个方面: (1)在 ^1H NMR 分析中, 不直接运用手性取代基的各向异性作用, 而是运用溶剂吡啶的各向异性作用(吡啶溶剂与岩藻呋喃糖羟基发生溶剂化作用); (2)由于作为极性和手性取代基的 β -D-和 β -L-岩藻呋喃糖基的端基异构效应, 对甙元产生了特征取向, 因此岩藻呋喃糖甙的糖链连接的构象比其他酯连接的构象相对稳固; (3)由于配糖化后产生特殊的非键相互作用, 引起两个非对映异构配糖体之间产生较大的 $\Delta\delta_{\text{C}}$, 从而使 ^{13}C NMR 也可作为确定 AC 的可靠工具^[31]. Kobayashi 课题组^[32]使用阿拉伯呋喃糖法(与岩藻呋喃糖法^[33]类似, 图 8)通过 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 对叔醇的 AC 进行确认.

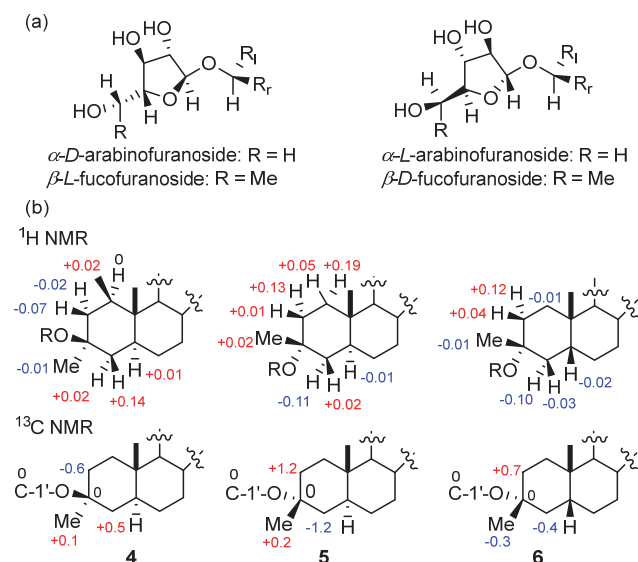


图8 (a) β -岩藻呋喃糖与 α -阿拉伯呋喃糖的两个对映体结构; (b)叔醇类化合物 4~6 的 $\Delta\delta$ 值

Figure 8 (a) Structure of two enantiomers of β -fucosidase and α -arabinosidase; (b) $\Delta\delta$ values of tertiary alcohols 4~6

2 XRD 法

自 1895 年德国物理学家伦琴发现 X 射线以来, XRD 技术在科学研究领域的应用日益广泛. 1912 年德国科学家劳厄成功地发现晶体, 并证明了晶体材料中相距几十到几百皮米(pm)的原子是周期性排列的, 而这种原子结构可成为 XRD 的“衍射光栅”. 当单色 X 射线射入晶体时, 不同原子散射的 X 射线相互干扰而形成的衍射线在空间分布和强度与这些有规律排列的原子间距有关, 可依据衍射线在空间分布及其强度中判断出晶胞中原子的相对位置(图 9), 从而判定手性化合物的 AC^[34].

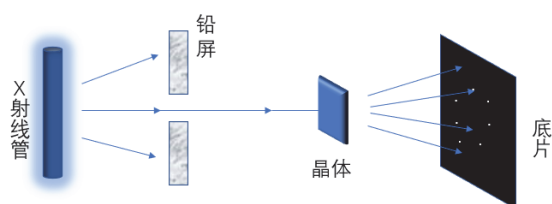


图 9 XRD 原理示意图
Figure 9 Schematic diagram of XRD

为了得到更加可靠的 XRD 实验数据, 实验操作时有以下几项基本注意事项: (1)对于粉末状样品, 需将其干燥, 并过 200 目筛子(约 0.08 mm), 维持样品粒度在 10~80 μm , 以避免颗粒不均匀. 制样时用力要均匀, 不可力度过大, 以免形成粉粒定向排列. 样品一定要刮平, 且与样品架表面高度一致, 避免引起测量角度和对应 d 值偏差; (2)对于金属样品, 需将其处理成与窗孔大小一致, 并磨平一面, 再用橡皮泥或石蜡将其固定在窗孔内, 固定时橡皮泥或石蜡等略低于样品, 不要与样品齐平. 测试时需合理选择响应的方向平面, 避免存在严重的择优取向和衍射强度异常; (3)对于薄膜样品, 需检验确定基片的取向, 并要求膜厚度约为 20 nm; (4)对于纤维样品, 需测试纤维的照射方向, 避免因取向不同而导致衍射强度也不同; (5)对于焊接材料, 如断口、焊缝表面的衍射分析, 要求断口相对平整.

利用 XRD 法测定手性化合物 AC 的方法大致可分为两类: (1)直接法——单晶 XRD 法^[35]. AC 是由衍射实验单独确定的, 依赖于精确地确定由于反常色散效应(共振散射效应)而产生的弗里德对(Friedel opposites)(与化合物的化学成分和 X 射线波长有关, 表示散射强度的微小差异). (2)间接法——粉末 XRD 法. 将已知具有 AC 的手性参考化合物以反离子盐^[36]、手性助剂^[37]和共晶^[38]的形式加入到结构中, 通过测定产物的结构, 间接测定手性化合物的绝对构型.

2.1 单晶 XRD 法(直接法)

单晶 XRD 法可通过精确测定单晶结构, 获得晶体的晶胞参数、空间群等化合物立体结构信息, 绘出相应晶型空间结构图, 从而确定 AC. 单晶 XRD 已成为确定手性化合物 AC 最直接和最有效的方法, 很多手性药物和复杂天然产物的 AC 确定都是通过单晶 XRD 实现的. 例如在 2016 年, Yue 课题组^[39]通过对光谱数据的分析确定了 7 的化学结构并通过单晶 XRD 法确定了其 AC. 在 110 K 的甲醇下使用 Bruker APEXII CCD 衍射仪进行衍射, 并使用 Cu-K α 采集数据, 得到 7 的晶体结构(图 10). 最终确定其 AC 为(2*S*、3*S*、4*R*、5*R*、8*R*、12*S*、13*R*、15*R*、2'*R*). 单晶 XRD 用于手性化合物 AC 确定在易于培养出单晶的情况下一直是首选方法, 其应用实例不胜枚举^[40], 在此不再赘述.

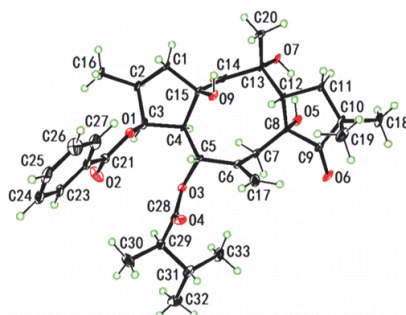


图 10 化合物 7 的晶体结构
Figure 10 Crystal structure of compound 7

2.2 粉末 XRD 法(间接法)

化合物的 AC 通常可由单晶 XRD 直接测定, 但这要求所得到的单晶必须足够大且晶体质量足够高. 单晶的培养通常难度较大, 且易受多种因素影响. 特别是对于药物研究中具有高化合物质量、高化合物柔性和低溶解度的化合物, 其单晶培养更是难上加难. 为了克服这些问题, 通过粉末 XRD 来确定手性药物的 AC 成为了另一种重要方法^[41]. 共结晶作为一种新的制药方法, 有望改善生物活性化合物的水溶性和溶出度等理化性质, 提高其治疗效果^[42]. 与非晶态药物相反, 共晶具有更好的物理化学参数, 在生产和储存过程中具有更稳定的热力学性质. 共晶是由两种或两种以上不同的化合物和/或离子化合物按化学计量比组成的单相材料, 主要由氢键等非共价相互作用结合, 与纯净的活性药物成分(API)相比, 常常表现出独特的性质^[43].

高质量的单晶培养往往需要大量的时间和精力. 结晶海绵法(Crystalline Sponge Method, CSM)^[44]可间接测定非晶体手性化合物的 AC, 弥补单晶 X 射线不能直接测定非晶体的缺点. CSM 是最近发展起来的一种新的粉末 XRD 技术, 它可以通过将底物吸附到有序的多孔配位网络^[45]中将非晶体转化为共晶来确定非晶体手性化

化合物的 AC.

在 2019 年, Di 课题组^[46]在 100 K 的液氮条件下使用 APEX II 衍射仪同步辐射采集数据(低温下采集可以减少共晶的无序性, 同时保护样品不受辐射损伤), 利用 SHELXT 和 SHELXL 程序, 分别用直接法和全矩阵最小二乘法进行结构求解和细化. 利用 PLATON SQUEEZE 程序对无序溶剂引起的残余电子密度进行了空洞计算和处理, 获得细辛素的共晶结构的基本数据, 最终确定了细辛素的 AC 为(7*S*, 8*S*, 7'*R*, 8'*S*).

3 光谱法

光谱学是研究电磁波与物质之间相互作用的科学^[47], 其在建筑^[48]、化工^[49]和医药^[50]等诸多行业中发挥着重要作用. 根据其检测原理的不同可分为旋光(Optical Rotatory Dispersion, ORD)谱和圆二色(Circular Dichroism, CD)谱. 前者通过手性样品有效地监测左旋和右旋圆偏振光(Circularly Polarized Light, CPL)的微分速度, 表现为平面偏振光的旋光性, 来分析对映体构型; 而后者则是监测手性化合物中的电子激发引起的 CPL 微分吸收来区分对映体构型^[51]. CD 谱可通过探测手性化合物的电子激发态和振动跃迁分为电子圆二色(Electronic Circular Dichroism, ECD)谱和振动光活性(Vibrational Optical Activity, VOA)谱. 而 VOA 谱又包括了振动圆二色(Vibrational Circular Dichroism, VCD)谱和拉曼光活性(Raman Optical Activity, ROA)谱^[51-52].

3.1 电子圆二色谱法(ECD 法)

ECD 是一种对电子跃迁进行表征的重要光谱学方法. 自 20 世纪 60 年代发现 CD 以来, ECD 就成为了研究天然产物手性的一个重要手段^[53], 它根据相互作用的发色团与在溶剂中的构象群之间的绝对扭曲度, 可给出具有独特指纹形状的 CD 曲线, 即对手性化合物的测定具有专属性, 每种构型对应特定的 CD 谱. 通过在特定波长的照射下由可加性原理产生科顿效应(Cotton Effect), 其正负($\Delta\epsilon = \Delta\epsilon^L - \Delta\epsilon^R$)与旋光谱的左右旋一样, 可对手性对映体的相对构型进行区分^[54]. 再通过量子化学法^[55], 即通过合适的量子计算方法(ZINDO-S/CI, TDDFT 和 DFT 等)计算各构象激发态能量、旋转强度和振动强度等数据得出化合物的模拟 ECD 谱图, 从而通过对模拟的 ECD 谱图与实验的 ECD 谱图进行拟合确定手性化合物的 AC(图 11)^[56].

2012 年, 古双喜等^[57]将课题组前期发现的消旋体 **8** 通过超临界流体色谱拆分后, 发现右旋体比左旋体 **8** 对 HIV-1 野生株活性强 13 倍(图 12). 使用 Gaussian09 进行含时密度泛函理论(TDDFT)计算得到指定构型(*R* 或 *S*)的 ECD 谱, 将其与实验测定的 ECD 谱进行比对后发现,

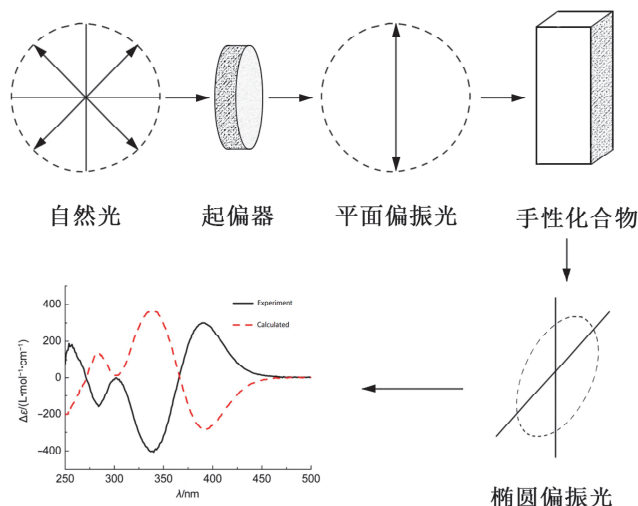


图 11 ECD 原理示意图

Figure 11 Schematic diagram of ECD

右旋体的构型为 *R*, 左旋体的构型为 *S*. 2018 年, Su 课题组^[58]发现含苯并吡唑的(–)-**9** 的 IC₅₀ 是(+)-**9** 的 100 余倍; 与之类似, (–)-**10** 的活性是(+)-**10** 的 500 余倍(图 12). 他们通过使用 Gaussian09 进行密度泛函理论(DFT)计算得到 ECD 光谱, 将其与实验测定的 ECD 谱进行拟合, 确定了左旋体的构型为 *S*, 而右旋体的构型为 *R*. 2010 年, 司伊康课题组^[59]使用 ECD 法对 Mo₂(OAc)₄ 试剂与邻二醇类手性化合物形成的钼配合物进行了绝对构型确定(该法又称为 Snatzke 法, 钼配合物的圆二色谱被称为诱导圆二色谱(ICD)), 为邻二醇类提供了一种简单高效的 AC 确定方法. 采用该法进行 AC 确定无需花费时间和精力去培养晶体, 且需要的样品量少, 应用越来越广泛^[60].

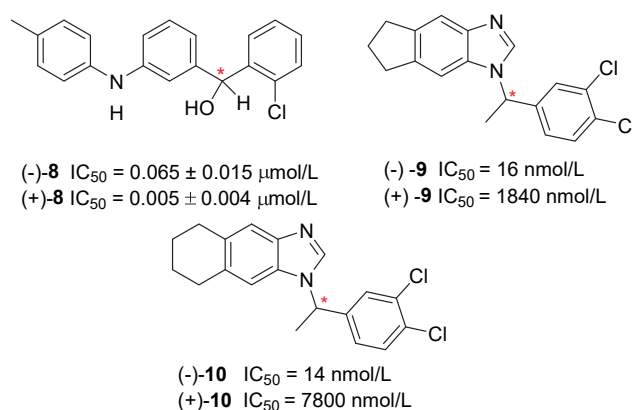


图 12 化合物 **8**~**10** 的化学结构

Figure 12 Chemical structures of compounds **8**~**10**

3.2 振动光活性法(VOA 法)

VOA 法是一类通过测定手性化合物振动跃迁从而

确定 AC 的新兴光谱学方法, 包括 VCD 和 ROA 谱. 自 20 世纪 70 年代被发现以来, 经过 40 多年的发展, VOA 法可实现对液相、固相和气相手性样品的 AC 确认. VOA 已发展成为一种成熟的技术, 常用于测定小分子手性化合物, 包括天然产物和药物等^[61].

3.2.1 振动圆二色谱法(VCD 法)

VCD 法是在红外波长区域测定手性化合物圆二色性的一种有力方法. 虽然在 20 世纪 ECD 占主导位置, 但在傅立叶变换红外光谱和量子化学计算的双重推动下, VCD 法近年来在手性化合物 AC 的确认中已能与 ECD 法平分秋色. 2008~2018 年文献报道的大约 100 个应用实例^[62], 反映了 VCD 法应用范围之广泛, 即使非常复杂的立体化学问题也可以解决. 与 ECD 法类似, VCD 法也是先通过构象搜索, 再通过量子化学法模拟指定构型(如 *R* 或 *S*)手性化合物的 VCD 谱; 最后通过模拟光谱和实验光谱的比较, 确认手性化合物的 AC^[63]. 与 ECD 相比, VCD 的优势在于: (1)可在红外区检测复杂的天然化合物, 用途更广; (2)在红外区检测的振动迁移比电子迁移蕴含的信息更为丰富; (3)对化合物的构象分析中, 相比于电子跃迁, 振动跃迁的信息更为可靠; (4)ECD 是在激发态测定手性化合物的 AC, 但 VCD 只需在基态就可测定, 使得测定更为精准, 模拟也更为简单^[64]. 2016 年, Pardo-Novoa 等^[65]通过 VCD 法(实测+Gaussian 计算)确定了薄荷烯糖类衍生物的绝对构型. 对于该类化合物, 确定 AC 用 VCD 法比 ECD 法更有优势.

3.2.2 振动拉曼光谱法(Ram 法)

自 1928 年印度科学家拉曼(Raman)发现拉曼散射效应以来, Ram 法已被运用于测定溶液中化合物的构象比^[66]和手性化合物的 AC^[67]等. 拉曼光谱(Raman spectra, Ram)基于拉曼散射效应, 对与入射光频率不同的散射光谱进行分析以得到化合物振动和转动方面信息, 可应用于化合物结构研究^[68].

紫杉醇是卵巢癌、肺癌、乳腺癌和卡波西肉瘤等多种癌症的一线治疗药物. 它可从太平洋红豆杉的树皮中分离而来, 但产量很低. 在工业生产中很大程度上依赖于其前体的合成. 在 2017 年, Baumruk 课题组^[69]研究发现紫杉醇合成前体有 4 个立体异构体, 其中一种结构具有治疗作用. 该课题组应用 Gaussian09 通过 DFT 计算模拟得到拉曼光谱, 并将其与实测的拉曼光谱比对, 发现有治疗作用合成前体的 AC 是(3*R*,4*S*).

3.3 旋光光谱法(ORD 法)

酒石酸的对映体发现曾依赖于旋光光谱法. 自 20 世纪 60 年代 CD 被发现以来, 因其与 ORD 谱图相比更为简单, 在 AC 确定中常用来替代 ORD 法. 但随着 OR/

ORD 计算方法的出现, 使其在一些非高度柔性的光学活性化合物 AC 确定中也能崭露头角. 旋光光谱法的原理是由于平面偏振光的左圆偏振光与右圆偏振光在手性化合物中的折射率不同, 导致其在手性化合物中的传播速度不同, 从而出现偏振面的旋转. 旋光光谱通过分析偏振面旋转角度与波长的关系, 区别对映体的相对构型, 再通过 ORD 量子化学计算得出手性化合物的模拟 ORD 谱图, 并通过比较实验谱图与模拟谱图确定手性化合物的 AC.

2017 年, Polavarapu 课题组^[70]发现轴手性磺酸(Axially Chiral Sulfonic Acids, aCSAs)及其相应的磺酸盐(Axially Chiral Sulfonate, aCSOs)是一类不同于已知的具有中心手性的磺酸, 如 3,5-二甲基-2-(1-萘基)-6-(1-萘基)苯磺酸盐(aCSO5)是一种典型的轴向手性磺酸盐. 该课题组利用 Gaussian09 通过 CAMB3LYP 和 M062X 泛函计算得到模拟的 ORD 谱图, 通过与实测 ORD 谱图进行比对, 确定了 aCSO5 的 AC 为(a*S*, a*S*). 2014 年, 张万斌课题组^[71]研究一系列潜手性 γ -酰亚胺酮的不对称氢化反应, 通过 ORD 法对生成手性 γ -伯亚胺醇进行绝对构型确认.

4 其他方法

4.1 酶法

相比于运用核磁, X 射线等方法来测定化合物的 AC, 运用酶法来测定化合物 AC 是最简单的但也是局限性最大的. 因特定的酶能选择性^[72]地促进或抑制特定构型的反应, 从而间接确定了手性化合物的 AC.

在 2014 年, Czugler 课题组^[73]发现 Novzyme 435 和 BUTE-3 脂肪酶是外消旋叔丁基-3-羟基-4-苯基吡咯烷酮-1-羧酸酯的动力学拆分催化剂. 这些酶能选择性地促进部分(+)-手性化合物的乙酰化, 而与其对映体(-)-手性化合物在相同条件下完全不反应, 从而对目标化合物的 AC 进行间接确认.

4.2 3,4-二氢-2-苯基-2*H*-嘧啶并[2,1-*b*]苯并噻唑(ho-mobenzotetramisole, HBTM)法

HBTM 是一种动力学拆分的催化剂, 有底物检测范围广、反应时间短、耐水和反应曲线清晰等优点. HBTM 法是一种竞争性对映选择性转化法(Competing Enantioselective Conversion, CEC)^[74]. 在两个独立的反应中, 对映体 HBTM 对附着于其上的底物进行催化酰化, 在适当的时间段后, 淬灭反应, 并结合薄层色谱的定性分析, 进而确定底物的绝对构型. 该法无需复杂的设备, 可在 30~60 min 内完成绝对构型的确定^[75](图 13). 通过 HBTM 法的应用已拓展到伯胺类、仲胺类、酰胺类、仲醇和 β -手性伯醇类的 AC 确认^[76].

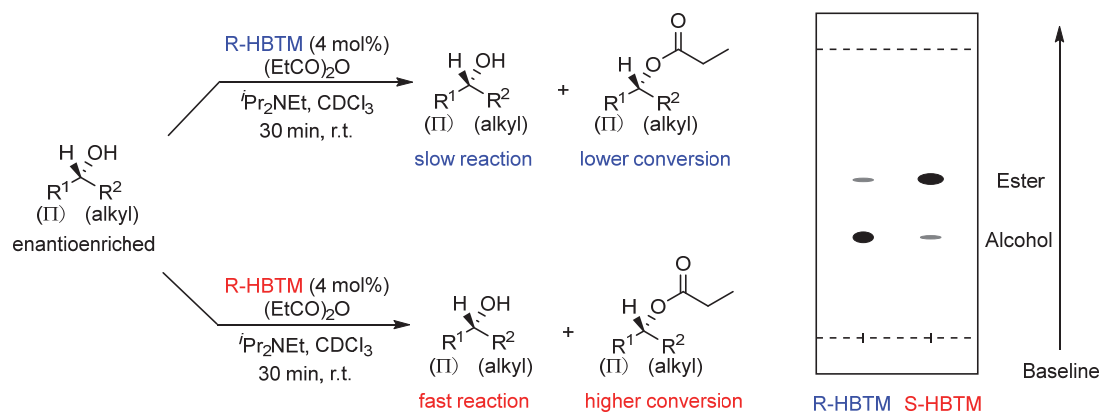


图 13 HBTM 法确定仲醇绝对构型

Figure 13 Absolute configuration of secondary alcohols by the HBTM catalyst

5 总结与展望

综上所述,目前手性化合物 AC 确定的方法越来越多,但各种方法各具优势,又都有其局限性。因此我们需要知道每种方法的适用范围和场景。NMR 是实验室确定有机化合物结构的最常用的工具之一,在手性化合物 AC 确定中的应用日趋广泛,随着各种基于 NMR 的 AC 确定方法不断推陈出新,它们在手性化合物 AC 确定的应用与日俱增。不过 NMR 要求有良好的手性衍生化试剂,而单晶 XRD 是目前最直接和最有效的 AC 确定方法。不过 XRD 需要的样品量较大,且必须能够培养出高质量的晶体,而在很多实际情况下,单晶的培养往往很困难。光谱法用于 AC 确定近年来发展迅速,该法需要的样品量少,且样品在测试完成后除去溶剂即可实现回收。ECD 法只需要微量级的手性化合物即可确定 AC。不过 ECD 谱要求手性化合物中至少含有一个发色团,而 ROA 可在红外区和基态测定手性化合物的 AC。不过 ROA 计算较为复杂,而 VCD 谱图计算较为简便,适用范围更广,而且测定更为精准,模拟也更为简单。这些光谱方法一般都涉及计算化学的应用(一般使用 Gaussian 软件)。随着计算化学和各类光谱技术的发展,光谱法在手性化合物 AC 确定中的应用会更加广泛和高效。

References

- [1] Gu, S. X.; Wang, H. F.; Zhu, Y. Y.; Chen, F. E. *Pharm. Fronts* **2020**, 2, 79.
- [2] Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, 11, 760.
- [3] <https://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Top%202000%20Pharmaceuticals%20By%20Retail%20Sales%202020V3.pdf>.
- [4] McConnell, O.; Bach, A.; Balibar, C.; Byrne, N.; Cai, Y.; Carter, G.; Chlenov, M.; Di, L.; Fan, K.; Goljer, I.; He, Y.; Herold, D.; Kagan, M.; Kerns, E.; Koehn, F.; Kraml, C.; Marathias, V.; Marquez, B.; McDonald, L.; Nogle, L.; Petucci, C.; Schlingmann, G.; Tawa, G.; Tischler, M.; Williamson, R. T.; Sutherland, A.; Watts, W.; Young, M.; Zhang, M. Y.; Zhang, Y.; Zhou, D.; Ho, D. *Chirality* **2007**, 19, 658.
- [5] Jeschke, P. *Pest. Manage. Sci.* **2018**, 74, 2389.
- [6] Herrero, M.; Simo, C.; Garcia-Canas, V.; Fanali, S.; Cifuentes, A. *Electrophoresis* **2010**, 31, 2106.
- [7] (a) Batista, A. N. L.; dos Santos, F. M., Jr.; Batista, J. M., Jr.; Cass, Q. B. *Molecules* **2018**, 23, 492.
(b) Kong, L. Y.; Wang, P. *Chin. J. Nat. Med.* **2013**, 11, 193.
- [8] (a) Liu, J.; Yin, F.; Hu, J.; Ju, Y. *Chin J. Org. Chem.* **2021**, 41, 1031 (in Chinese).
(刘金果, 殷凤, 胡君, 巨勇, 有机化学, **2021**, 41, 1031.)
(b) Khan, M. N.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 7059.
- [9] (a) Silva, M. S. *Molecules* **2017**, 22, 247.
(b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.
- [10] Wang, W.; Shen, X.; Zhang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1126 (in Chinese).
(王文革, 申秀民, 张聪, 有机化学, **2010**, 30, 1126.)
- [11] Blazewska, K. M.; Gajda, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1337-1361.
- [12] Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
- [13] Kusumi, T.; Fukushima, T.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2939.
- [14] (a) Kanki, D.; Imai, K.; Ise, Y.; Okada, S.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2021**, 84, 1676.
(b) An, J. S.; Shin, B.; Kim, T. H.; Hwang, S.; Shin, Y. H.; Cui, J.; Du, Y. E.; Yi, J.; Nam, S. J.; Hong, S.; Shin, J.; Jang, J.; Yoon, Y. J.; Oh, D. C. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3359.
(c) Jiang, Z. P.; Sun, S. H.; Yu, Y.; Mandi, A.; Luo, J. Y.; Yang, M. H.; Kurtan, T.; Chen, W. H.; Shen, L.; Wu, J. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 10197.
(d) Chen, K.; Chen, C.; Liu, X.; Sun, W.; Deng, Y.; Liu, J.; Wang, J.; Luo, Z.; Zhu, H.; Zhang, Y. *Phytochemistry* **2021**, 190, 112860.
- [15] Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2007**, 1456.
- [16] Raban, M.; Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1967**, 2, 199.
- [17] Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2370.
- [18] Oyama, K. I.; Kondo, T.; Shimizu, T.; Yoshida, K. *Chirality* **2020**, 32, 556.
- [19] (a) Sui, B.; Yeh, E. A. H.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2942.
(b) Simon, F.; Szabo, M.; Fabian, I. *J. Hazard. Mater.* **2019**, 362, 286.
(c) Kriegelstein, M.; Profous, D.; Pribylka, A.; Cankar, P. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 12912.
(d) Kolodziejska, R.; Wroblewski, M.; Studzinska, R.; Karczmarzka-Wodzka, A.; Grela, I.; Augustynska, B.; Modzelewska-

- Banachiewicz, B. J. *Mol. Catal. B: Enzym.* **2015**, *121*, 28.
- [20] Kusumi, T.; Takahashi, H.; Xu, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4397.
- [21] (a) Latypov, S. K.; Ferreiro, M. J.; Quinoa, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741.
(b) Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8189.
(c) Abad, J. L.; Camps, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11519.
(d) Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3778.
- [22] Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 208.
- [23] Fukushi, Y.; Yajima, C.; Mizutani, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 599.
- [24] Sungsuwan, S.; Ruangsapichart, N.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Thongpanchang, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4965.
- [25] Soponpong, J.; Dolsophon, K.; Thongpanchang, C.; Linden, A.; Thongpanchang, T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 497.
- [26] Dolsophon, K.; Soponpong, J.; Kornsakulakarn, J.; Thongpanchang, C.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Thongpanchang, T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11002.
- [27] Harada, K.; Shimizu, Y.; Fujii, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6245.
- [28] Harada, K.; Shimizu, Y.; Kawakami, A.; Norimoto, M.; Fujii, K. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 4142.
- [29] Nagai, Y.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1853.
- [30] Lin, T. Y.; Chien, S. C.; Kuo, Y. H.; Wang, S. Y. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 835.
- [31] Teng, R.; Shen, P.; Wang, D.; Yang, C. *Chin. J. Magn. Reson.* **2002**, *19*, 203 (in Chinese).
(滕荣伟, 沈平, 王德祖, 杨崇仁, 波谱学杂志, **2002**, *19*, 203.)
- [32] (a) Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 9365.
(b) Kobayashi, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10987.
- [33] Kaeothip, S.; Ishiwata, A.; Ito, T.; Fushinobu, S.; Fujita, K.; Ito, Y. *Carbohydr. Res.* **2013**, *382*, 95.
- [34] Parsons, S.; Flack, H. D.; Wagner, T. *Acta Crystallogr. B* **2013**, *69*, 249.
- [35] Albright, A. L.; White, J. M. *Methods Mol. Biol.* **2013**, *1055*, 149.
- [36] Das, B.; Srivastava, H. K. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 3796.
- [37] Li, Z. M.; Tan, Y.; Ma, Y. P.; Cao, X. P.; Chow, H. F.; Kuck, D. J. *Org. Chem.* **2020**, *85*, 6478.
- [38] Gee, W. J. *Dalton. Trans.* **2017**, *46*, 15979.
- [39] Zhou, B.; Wu, Y.; Dalal, S.; Cassera, M. B.; Yue, J. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1952.
- [40] (a) Liu, W.; She, J.; Yang, Y.; Zhu, S.; Xiong, X.; Tan, F.; Zhang, H.; Yang, X.; Zeng, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2898 (in Chinese).
(刘文琪, 余嘉祎, 杨英, 朱世明, 熊校勤, 谭芬, 张洪权, 杨新洲, 曾国平, 有机化学, **2021**, *41*, 2898.)
(b) Ye, Y.; Jiang, N.; Yang, X.; Xu, G. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 295.
(c) Tan, Y.; Guo, Z.; Zhu, M.; Shi, J.; Li, W.; Jiao, R.; Tan, R.; Ge, H. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1406.
(d) Fang, X.; Ma, Q.; Feng, Y.; Liang, S. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1251.
- [41] (a) Bock, D. A.; Lehmann, C. W. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 1534.
(b) Harris, K. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *315*, 133.
- [42] Pawar, N.; Saha, A.; Nandan, N.; Parambil, J. V. *Crystals* **2021**, *11*, 303.
- [43] Budziak, I.; Arczewska, M.; Kaminski, D. M. *Molecules* **2019**, *24*, 4245.
- [44] (a) Gee, W. J. *Dalton. Trans.* **2017**, *46*, 15979.
(b) de Poel, W.; Tinnemans, P. T.; Duchateau, A. L. L.; Honing, M.; Rutjes, F. P. J. T.; Vlieg, E.; de Gelder, R. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 126.
- [45] Inokuma, Y.; Fujita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 1161.
- [46] Li, K.; Yang, D. S.; Gu, X. F.; Di, B. *Fitoterapia* **2019**, *134*, 135.
- [47] Polavarapu, P. L. *Molecules* **2016**, *21*, 1056.
- [48] Tang, C.; Ling, T. C.; Mo, K. H. *Constr. Build. Mater.* **2021**, *268*, 121079.
- [49] (a) Dong, B.; Cui, J.; Qi, Y.; Zhang, F. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2004697.
(b) Zhang, B.; Jiang, Y.; Gao, M.; Ma, T.; Sun, W.; Pan, H. *Nano Energy* **2021**, *80*, 105504.
- [50] (a) Strong, M. E.; Richards, J. R.; Torres, M.; Beck, C. M.; La Belle, J. T. *Biosens. Bioelectron.* **2021**, *177*, 112949.
(b) Wang, Y.; Weng, J.; Wen, X.; Hu, Y.; Ye, D. *Biomater. Sci.* **2021**, *9*, 406.
- [51] Tranter, G. E.; Le Pevelen, D. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1192.
- [52] (a) Mandi, A.; Kurtan, T. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 889.
(b) He, Y.; Wang, B.; Dukor, R. K.; Nafie, L. A. *Appl. Spectrosc.* **2011**, *65*, 699.
- [53] (a) Bertucci, C.; Pistolozzi, M.; De Simone, A. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *398*, 155.
(b) Mandi, A.; Mudianta, I. W.; Kurtan, T.; Garson, M. J. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2051.
- [54] Berova, N.; Di Bari, L.; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914.
- [55] Superchi, S.; Scafato, P.; Gorecki, M.; Pescitelli, G. *Curr. Med. Chem.* **2018**, *25*, 287.
- [56] Pescitelli, G.; Kurtan, T.; Floerke, U.; Krohn, K. *Chirality* **2009**, *21*, 181.
- [57] Gu, S. X.; Li, Z. M.; Ma, X. D.; Yang, S. Q.; He, Q. Q.; Chen, F. E.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Pannecouque, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 229.
- [58] Ren, J.; Mistry, T. L.; Su, P. C.; Mehboob, S.; Demissie, R.; Fung, L. W.; Ghosh, A. K.; Johnson, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2074.
- [59] Liu, J.; Du, D.; Si, Y.; Lü, H.; Wu, X.; Li, Y.; Liu, Y.; Yu, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1270 (in Chinese).
(刘静, 杜丹, 司伊康, 吕海宁, 吴先富, 李勇, 刘元艳, 庾石山, 有机化学, **2010**, *30*, 1270.)
- [60] (a) Cao, Y.; Kuang, Q.; Ju, F.; Deng, Y.; Gu, Y.; Ren, B.; Guo, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4328 (in Chinese).
(曹钰镁, 旷歧轩, 巨凤, 邓赞, 邓放, 顾玉诚, 任波, 郭大乐, 有机化学, **2020**, *40*, 4328.)
(b) Zhang, X.; Shao, S.; Feng, Z.; Jiang, J.; Yang, Y.; Zhang, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 6 (in Chinese).
(张旭, 邵思远, 冯子明, 姜建双, 杨桢楠, 张培成, 有机化学, **2021**, *41*, 6.)
(c) Li, H.; Xie, F.; Sun, Y.; Wang, M.; Chen, J.; Zhou, H.; Ding, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4493 (in Chinese).
(李洪涛, 谢飞, 孙岳, 王萌, 陈静圆, 周皓, 丁中涛, 有机化学, **2021**, *41*, 4493.)
(d) Cai, J.; Nong, X.; Wang, B.; Zeng, W.; Huang, G.; Zhang, Z.; Zheng, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2905 (in Chinese).
(蔡瑾, 衣旭华, 王斌, 曾尾女, 黄国雷, 张子怡, 郑彩娟, 有机化学, **2021**, *41*, 2905.)
(e) Han, G.; Ren, Y.; Fan, Y.; Ji, K.; Zhou, B.; Cao, W.; Yue, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2811 (in Chinese).
(韩光辉, 任宇豪, 范耀月, 纪开龙, 周彬, 曹卫国, 岳建民, 有机化学, **2020**, *40*, 2811.)
(f) Guo, R.; Lv, T.; Han, F.; Hou, Z.; Yao, G.; Lin, B.; Wang, X.; Huang, X.; Song, S. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1254.
- [61] (a) Polavarapu, P. L.; Santoro, E. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1661.
(b) del Rio, R. E.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.* **2021**, *16*, 1.
- [62] Merten, C.; Golub, T. P.; Kreienborg, N. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8797.
- [63] Kuppens, T.; Bultinck, P.; Langenaeker, W. *Drug Discovery Today: Technol.* **2004**, *1*, 269.
- [64] Eleuterio, B.; Pedro, J. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 641.
- [65] Pardo-Novoa, J. C.; Arreaga-Gonzalez, H. M.; Gomez-Hurtado, M. A.; Rodriguez-Garcia, G.; Cerda-Garcia-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P.; del Rio, R. E. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2570.
- [66] Rullich, C. C.; Kiefer, J. *Analyst* **2019**, *144*, 5368.
- [67] (a) Polavarapu, P. L.; Covington, C. L.; Raghavan, V. *ChemPhys-*

- Chem* **2017**, *18*, 2459.
- (b) Calisto, Í. H.; Furlan, M.; Blanch, E. W.; Batista, J. M. *Vib. Spectrosc.* **2017**, *91*, 136.
- (c) Rullich, C. C.; Kiefer, J. *Analyst* **2018**, *143*, 3040.
- (d) Ricci, M.; Lofrumento, C.; Becucci, M.; Castellucci, E. M. *Spectrochim. Acta, Part A* **2018**, *188*, 141.
- [68] Dudek, M.; Zajac, G.; Szafraniec, E.; Wiercigroch, E.; Tott, S.; Malek, K.; Kaczor, A.; Baranska, M. *Spectrochim. Acta, Part A* **2019**, *206*, 597.
- [69] Profant, V.; Jegorov, A.; Bour, P.; Baumruk, V. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 1544.
- [70] Covington, C. L.; Raghavan, V.; Smuts, J. P.; Armstrong, D. W.; Polavarapu, P. L. *Chirality* **2017**, *29*, 670.
- [71] Wang, Y.; Wang, J.; Liu, D.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1766 (in Chinese).
(王彦兆, 王建霞, 刘德龙, 张万斌, 有机化学, **2014**, *34*, 1766.)
- [72] (a) Liang, P.; Qin, B.; Mu, M.; Zhang, X.; Jia, X.; You, S. *Biotechnol. Lett.* **2013**, *35*, 1469.
- (b) Jing, Q.; Kaziauskas, R. *J. Chirality* **2008**, *20*, 724.
- [73] Faigl, F.; Kovács, E.; Holczbauer, T.; Balogh, D.; Czugler, M. *Cent. Eur. J. Chem.* **2014**, *12*, 25.
- [74] Burns, A. S.; Wagner, A. J.; Fulton, J. L.; Young, K.; Zakarian, A.; Rychnoy, S. D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2953.
- [75] Wagner, A. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4594.
- [76] (a) Meninno, S.; Franco, F.; Benaglia, M.; Lattanzi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3379.
- (b) Yin, Q.; Shi, Y.; Wang, J.; Zhang, X. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6141.
- (c) Gu, Q. S.; Li, Z. L.; Liu, X. Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170.
- (d) Burns, A. S.; Ross, C. C.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2504.
- (e) King, R. P.; Wagner, A. J.; Burtea, A.; King, S. M. *J. Chem. Educ.* **2020**, *97*, 793.

(Cheng, F.)