有机化学 DOI: 10.6023/cjoc202204047 研究论文
Chinese Journal of Organic Chemistry ARTICLE

甲醇为氢源的 α-芳基亚胺酸酯不对称转移氢化反应

王 婷[a] 陈景超*,[a] 王 轮[a] 王喆婷[a] 樊保敏*,[a,b]
([a] 云南民族大学 民族药资源化学国家民委-教育部重点实验室 昆明 650500)
([b] 云南民族大学化学与环境学院 昆明 650500)

摘要 手性芳基甘氨酸作为氨基酸衍生物的一种，不仅在有机合成领域中具有非常重要的应用价值，还是许多手性药物和生物活性化合物的关键结构单元. 报道了一种实用、经济的制备手性 α-芳基甘氨酸的方法. 以甲醇为氢源，在 Pd/Zn 共催化体系下，α-芳基亚胺酸酯发生不对称转移加氢反应，获得了一系列手性 α-芳基甘氨酸衍生物，同时以氘代甲醇为氘源获得了一系列手性氘代 α-芳基甘氨酸衍生物. 该催化体系具有良好的底物适用性，收率高达 93%，对映选择性高达 92%，氘代率高达 94%，为获得有价值的氘标记手性氨基酸提供了一种高效、经济的手段.
关键词 甲醇；亚胺酸脂；氘代氨基酸；不对称转移氢化

Asymmetric Transfer Hydrogenation of α-Aryl Amidates Using Methanol as Hydrogen Source

Wang, Ting[a] Chen, Jingchao*,[a] Wang, Lun[a] Wang, Zheting[a] Fan, Baomin*,[a,b]
([a] *Key Laboratory of Chemistry in Ethnic Medicinal Resources, State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education, Yunnan Minzu University, Kunming 650500*)
([b] *School of Chemistry and Environment, Yunnan Minzu University, Kunming 650500*)

Abstract As a kind of amino acid derivatives, chiral arylglycine not only has very important application value in the field of organic synthesis, but also serves as the key structure of many chiral drugs and biologically active compounds. A practical and economical method for the preparation of chiral α-arylglycines is reported herein. By using methanol as the hydrogen source, a series of chiral α-arylglycine derivatives were prepared by asymmetric transfer hydrogenation of α-aryl imine esters with Pd/Zn co-catalyzed system. By switching the hydrogen source to deuterated methanol, a series of chiral deuterated α-arylglycine derivatives were obtained. The catalytic system featured with good substrate suitability, and the product was obtained in up to 93% yield with up to 92% enantioselectivity, and the deuteration incorporation rate is up to 94%. The present method has provided an efficient and economic method for the synthesis of valuable deuterium-labeled chiral amino acids.
Keywords methanol; imino acid; deuterium amino acid; asymmetric transfer hydrogenation

氨基酸是人体生长发育必不可少的基本物质[1]. 在人体内氨基酸能通过代谢转变成脂肪、碳水化合物、二氧化碳、尿素以及产生能量，还可以合成蛋白质，变成激素、肌酸、抗体等物质. 由于其功能和结构的多样性，氨基酸在制药[2]、化妆品[3]、食品[4]以及饲料工业都有着重要作用[5]. 将氘原子引入到药物分子中可改变其药动学参数(PK)，通常药物分子氘代后，药物清除率会减少，而药时曲线下面(AUC)、药峰浓度(C_{max})和末端消除半衰期($T_{1/2}$)则会增加. 同时，用氘取代单个立体异构的手性中心后，它可能会降低原子提取率(the rate of atom abstraction)以稳定其立体异构[6]. 随着对氘代氨基酸的不断研究，研究者发现用同位素稳定标记的氨基酸也可用于患者进行体内外代谢、疾病诊断的示踪研究[7].

自从 19 世纪中期 Strecker 反应发展后，用于合成非天然氨基酸的不对称催化剂得到迅速发展，并出现了多种合成非天然 α-氨基酸的方法，常见的合成方法包括不对称 Strecker 反应、左旋多巴(*L*-DOPA)不对称氢化反应以及用手性助剂或手性相转移催化剂制备甘氨酸衍生物的不对称烷基化反应等. 虽然不对称合成或手性拆分等方法已被广泛应用，但开发更方便、更经济的方法来

* Corresponding authors. E-mail: chenjingchao84@163.com; fanbaomin1979@163.com
Received April 18, 2022; revised July 11, 2022; published online August 10, 2022.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21961045, 22061048).
国家自然科学基金(Nos. 21961045, 22061048)资助项目.

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

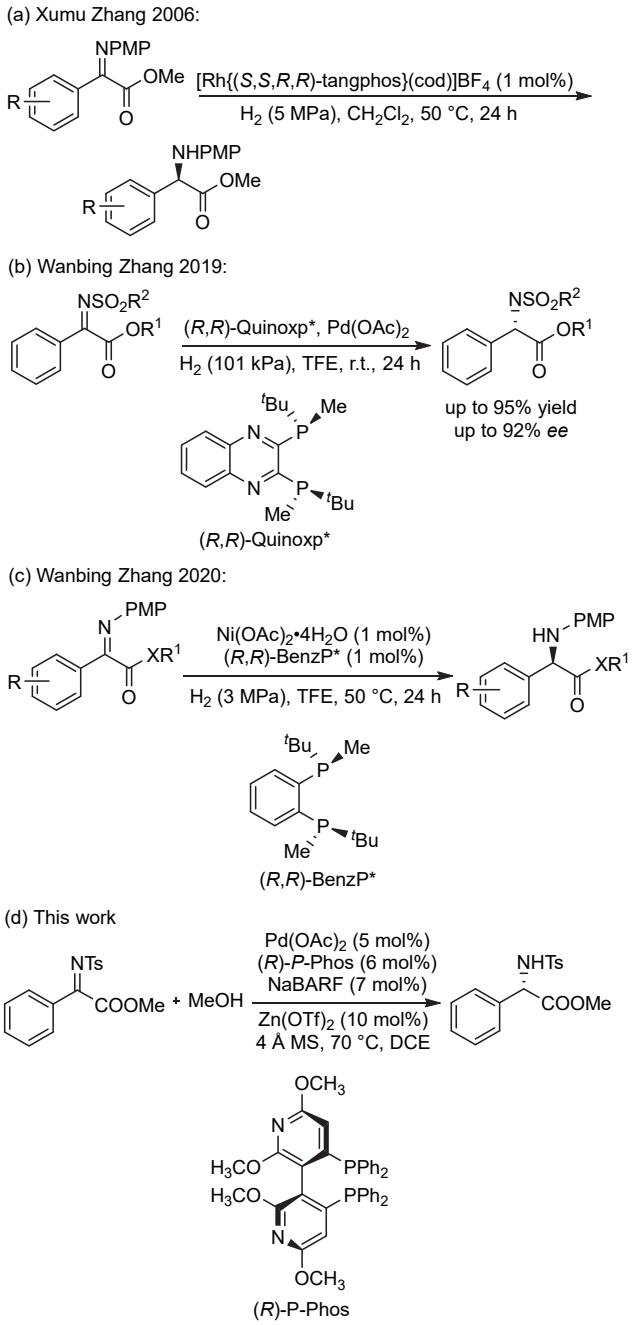
合成手性氨基酸仍然是一个重要的挑战[8]. 近几年, 余金权课题组[9]率先使用钯催化的碳氢活化将丙氨酸衍生成许多非天然氨基酸衍生物, 该方法有一个明显的优势: 利用天然氨基酸的固有立体中心即可获得结构复杂、光学纯度高的非天然手性氨基酸及其衍生物, 而不需要开发新的不对称催化体系. 但该方法也存在反应条件苛刻、反应时间长和产物种类少等缺点. 因此, 如何利用操作简便且经济性好的方法来制备非天然手性氨基酸仍然是亟待解决的问题.

不对称转移氢化有着良好的原子经济性和安全性, 是一种简单高效并可用于构建碳手性中心的合成策略. 早在 1903 年, Knoevenagel 等[10]就实现了钯催化的 1,4-二氢对苯二甲酸二甲酯的歧化反应, 生成了顺式六氢对苯二甲酸和对苯二甲酸二甲酯, 是最早的转移氢化反应. 但直至 20 世纪 80 年代才出现了不对称转移氢化的首次报道[11]. 2006 年, 张绪穆课题组[12]通过铑催化芳基亚胺酯的不对称氢化反应合成了一系列具有高对映选择性的手性芳基甘氨酸, 该方法可用于制备多种具有较高对映选择性和收率的手性芳基甘氨酸(Scheme 1a). 目前报道的不对称转移氢化反应大多依赖铑、铱、钌等贵金属的络合物为催化剂[13]. 在现代合成化学中, 钯催化剂被认为是一类高效的催化氢化催化剂, 并且比铑和铱催化剂更廉价, 然而非均相钯催化剂用于不对称转移氢化反应的成功报道较少. 2019 年, 张万斌等[14]报道了 $Pd(OAc)_2$ 催化 *α*-芳基亚胺酸酯的不对称氢化反应合成手性芳基甘氨酸的方法(Scheme 1b). 2020 年, 该课题组[15]接着报道了一种高效的镍催化 *N*-芳基亚胺酸酯的不对称氢化反应合成 *α*-芳基甘氨酸的方法(Scheme 1c). 反应得到的手性 *N*-对甲氧基苯基 *α*-芳基甘氨酸衍生物不仅是直接有用的手性二级氨基酸酯, 而且可以通过硝酸铈铵的处理轻易脱保护, 进一步转化为药物中间体和手性配体等多种应用广泛的分子. 2018 年, 我们课题组[16]曾报道过金属钯催化的 *N*-磺酰亚胺的不对称转移氢化反应. 2021 年, 我们课题组[17]以甲醇为氢源, 利用 Pd/Zn 协同催化三氟甲基化亚胺不对称转移氢化制备手性 *α*-三氟甲基化胺的方法. 在此基础上, 我们希望发展一种 *α*-芳基亚胺酸酯与甲醇或氘代氢源(CD_3OD)的不对称转移氢化反应, 以高收率、高对映选择性地制备 *α*-芳基甘氨酸和氘代手性芳基甘氨酸(Scheme 1d).

1 结果与讨论

1.1 反应条件筛选

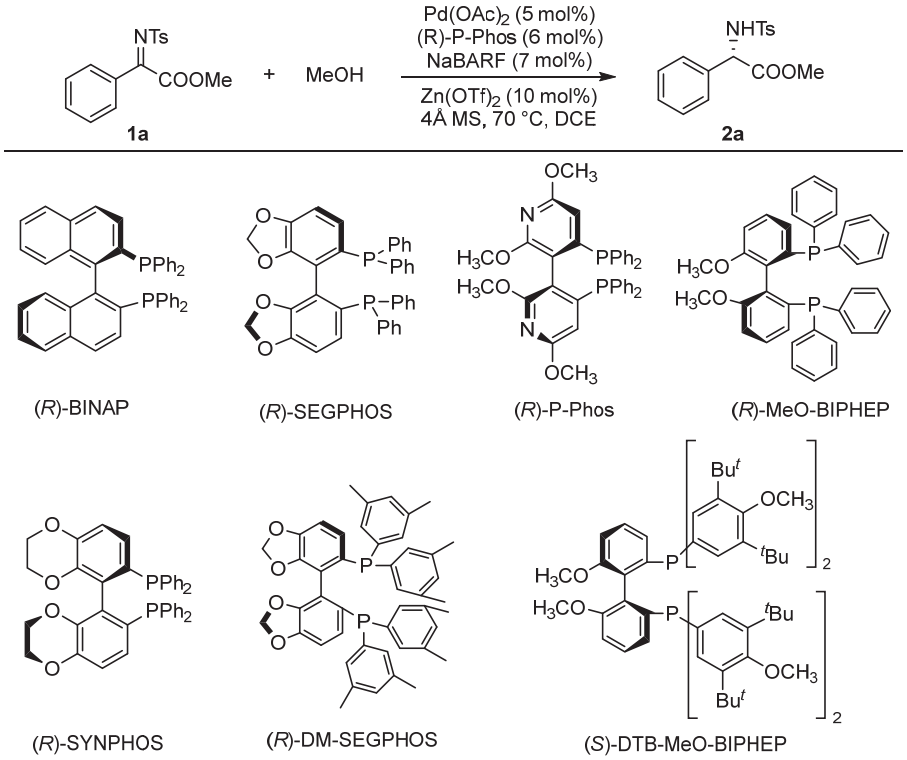
使用 *α*-芳基亚胺酸酯 **1a** 作为模板底物, 甲醇为氢源对转移氢化反应条件进行探索. 首先以 $Pd(OAc)_2$ 和 (*R*)-BINAP 为手性催化剂、$Zn(OTf)_2$ 为共催化剂(即添加剂)、1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂在 70 ℃时, 能以 77% 的收率和 70% *ee* 得到了不对称转移氢化产物 **2a** (Table 1, Entry 1). 通过与文献报道的产物[14]对比手性高效液相色谱(HPLC)保留时间, 判断 **2a** 的绝对构型为(*S*). 接下来, 考察了常用的手性配体(见 Scheme 2)对反应的影响, 从实验结果来看, 具有供电子基的双膦配体(*R*)-SEGPHOS、(*R*)-MeO-BIPHEP 和(*R*)-P-PHOS 具有较为优异的对映选择性(Entries 2～4, 80%～85%). 当(*R*)-SYNPHOS 作为配体参与反应时, 虽然对映选择性仍然



图式 1 苯甲亚胺的不对称氢化与转移氢化反应

Scheme 1 Asymmetric hydrogenation and transfer hydrogenation of various phenylmethanimines

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS



图式 2 常用的配体

Scheme 2 Common ligands

表 1 反应条件筛选

Table 1 Screening of reaction conditions

Entry[a]	Ligand	Additive	Solvent	Time/h	Yield[b]/%	*ee*[c]/%
1	(*R*)-BINAP	$Zn(OTf)_2$	DCE	25	77	70
2	(*R*)-SEGPHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	12	81	84
3	**(*R*)-P-PHOS**	**$Zn(OTf)_2$**	**DCE**	**3**	**86**	**84**
4	(*R*)-MeO-BIPHEP	$Zn(OTf)_2$	DCE	40	46	80
5	(*R*)-SYNPHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	40	40	75
6	(*R*)-DM-SEGPHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	58	85	55
7	(*S*)-DTB-Meo-BIPHEP	$Zn(OTf)_2$	DCE	60	21	23
8	(*R*)-P-PHOS	$Cu(OTf)_2$	DCE	48	43	84
9	(*R*)-P-PHOS	CuOTf	DCE	48	31	83
10	(*R*)-P-PHOS	AgOTf	DCE	48	55	83
11	(*R*)-P-PHOS	$ZnBr_2$	DCE	48	Trace	—
12	(*R*)-P-PHOS	TBAI	DCE	48	Trace	—
13	(*R*)-P-PHOS	TBFPB	DCE	48	Trace	—
14	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	1,4-Dioxane	48	Trace	—
15	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	THF	48	Trace	—
16	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	DMF	48	Trace	—
17	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	MeCN	48	Trace	—
18	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	Toluene	48	Trace	—
19[d]	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	3	85	84
20[e]	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	24	60	84
21[f]	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	5	86	84
22[g]	(*R*)-P-PHOS	$Zn(OTf)_2$	DCE	7	84	84

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), methanol (1.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), ligand (6 mol%), additive (10 mol%), NaBARF (7 mol%), and 4 Å MS (50 mg) in solvent (2.0 mL) at 70 ℃ for the time indicated. [b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC. [d] Reaction temperature was 60 ℃. [e] No NaBARF was used. [f] Use of EtOH instead of MeOH. [g] Use of ^{i}PrOH instead of MeOH. Note: NaBARF＝sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] borate.

能保持在 75%, 但产率却下降到 40% (Entry 5). 其他配体, 如(*R*)-DM-SEGPHOS 和(*S*)-DTB-Meo-BIPHEP 的结果都不尽如人意(Entries 6～7). 因此, 最终确定(*R*)-P-PHOS 为最理想的配体并此条件下对不同的添加剂进行考察. 可以发现其他三氟甲磺酸盐的使用都能得到较高的对映选择性, 例如 $Cu(OTf)_2$ 依然能保持 84%的对映选择性(Entries 8), 而 CuOTf 和 AgOTf 都有 83%的对应选择性(Entries 9～10), 但是产率都出现了急剧下降的现象. 同时, 在使用其他类型的添加剂($ZnBr_2$、TBAI、TBFPB, Entries 11～13)时却得不到相应的目标产物. 对不同溶剂的筛选表明(Entries 14～18), 除了 DCE 以外, 其他的有机溶剂都不反应. 降低反应温度, 反应收率略有下降(Entry 19), 因此 70 ℃是当前反应的最优温度. 不添加四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸钠(NaBARF), 反应很慢并且收率较低(Entry 20). 在当前反应条件下, 使用 EtOH 或 ^{i}PrOH 代替 MeOH 为氢源, 也能取得相近的反应结果.

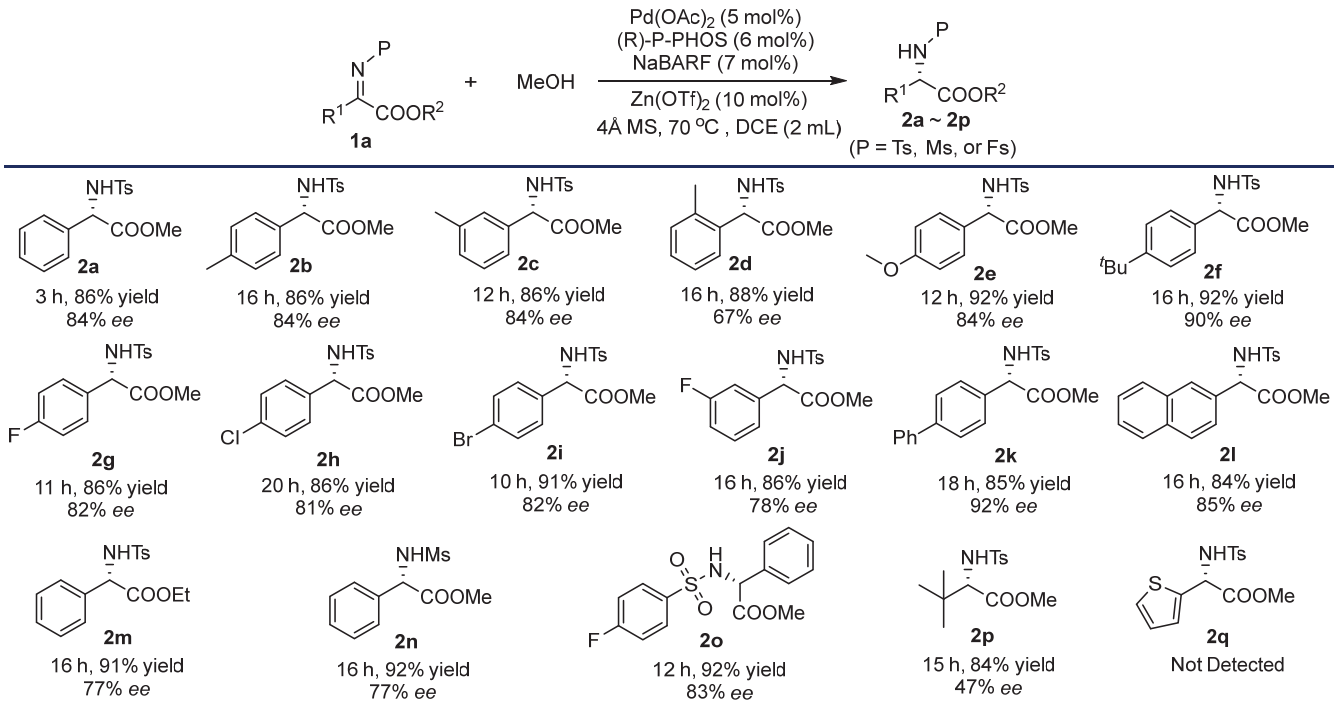
1.2 底物普适性考察

当确定了最优反应条件后, 研究了含有不同取代基的 *α*-芳基亚胺酯的普适性(Table 2). 苯环对位、间位和邻位带有甲基(Me, Table 2)、给电子基取代基(MeO、*t*-Bu)以及卤素(F、Cl、Br)时, 反应能够以良好到优秀的产率(**2b**～**2j**, 86%～92%)得到相应的不对称氢化反应产物, 对映选择性也能保持良好到优秀(78%～90%), 其中叔丁基取代的 *α*-芳基亚胺酯得到的目标产物对应选择性最高(**2f**, 90%). 而邻位甲基取代的 *α*-芳基亚胺酯能以中等的产率(**2d**, 67%)得到目标产物. 联苯和萘基的亚胺酸酯也能得到相应的产物(**2k**, **2l**), 并且联苯亚胺酯的对映选择性高达 92%. 当 *α*-芳基亚胺酯的酯基为乙酯时, 产率比甲酯更高(**2m**, 91%), 但对映选择性却降低到 77%. 最后对 *α*-芳基亚胺酯的保护基进行了筛选, 当保护基由对甲基苯磺酰酯(Ts)换为对甲基磺酰酯(Ms)或对氟苯基磺酸酯时(**2n**, **2o**), 产率高达 92%, 对映选择性略微下降到 77%～78%. 使用叔丁基亚胺酯也可以得到预期产物 **2p**, 但对映选择性较低, 而使用噻吩基取代的亚氨酸酯未观察到预期产物.

近年来, 代谢组学、临床药理学、蛋白质组学和其他相关领域对同位素的使用剧增. 氘代氨基酸由于其良好的安全性、耐受性以及代谢稳定性, 迅速成为重要的有机分子[18]. 因此, 在优化条件下对所有的 *α*-芳基亚胺酯进行了氘化反应. 从实验结果可以看出, 各类底物的适用性都较好, 所有的亚胺酯都能成功地转化为相应的氘代 *α*-芳基亚胺酯, 并且氘掺率也都达到良好至优秀(80%～94%, Table 3, **4a**～**4p**). 得到的氘代手性 *α*-芳基甘氨酸衍生物可经过脱脂[12]、脱保护[13]得到多种类型的手性氘代甘氨酸. 因为氘代甲醇是最经济的氘源之一, 所以本方法为氘代氨基酸的制备提供一种简便经济的合成方法.

表 2 底物适用范围 [a]

Table 2 Scope of substrates

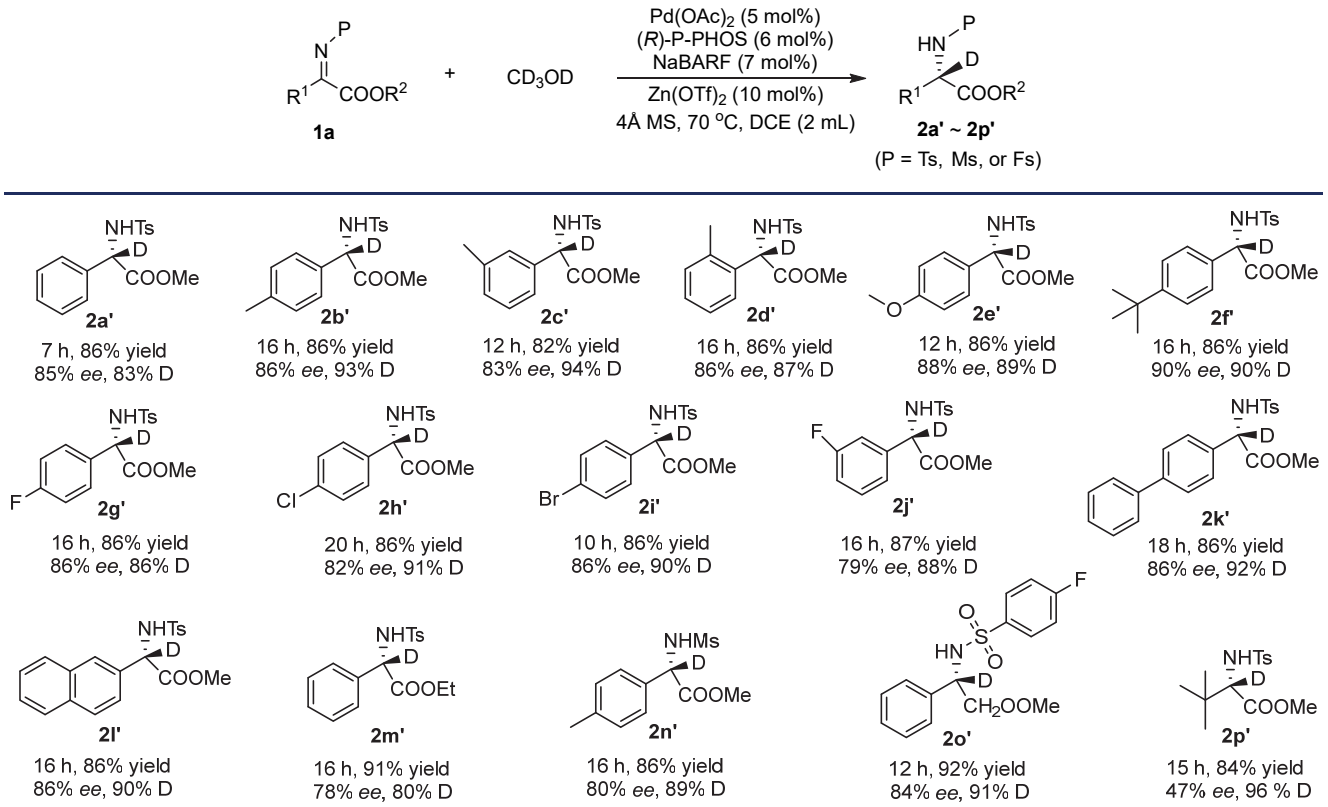


[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), methanol (1.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), (*R*)-P-PHOS (6 mol%), $Zn(OTf)_2$ (10 mol%), NaBARF (7 mol%), and 4Å MS (50 mg) in DCE (2.0 mL) at 70 ℃ for the time indicated. Isolated yield. Determined by HPLC.

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

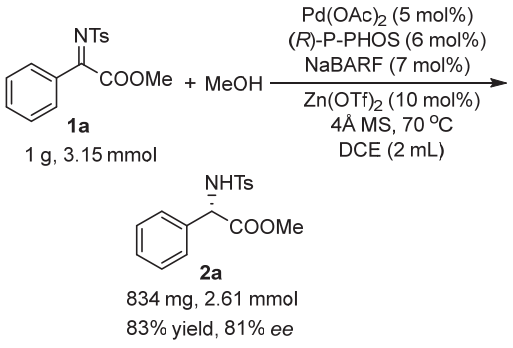
表 3 氘代 *α*-芳基甘氨酸衍生物制备[a]

Table 3 Preparation of deuterium *α*-arylglycines



[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), CD_3OD (1.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), (*R*)-P-PHOS (6 mol%), $Zn(OTf)_2$ (10 mol%), NaBARF (7 mol%), and 4 Å MS (50 mg) in DCE (2.0 mL) at 70 ℃ for the time indicated. Isolated yield. Determined by HPLC.

通过克级反应考察了当前反应的实用性(Scheme 3). 1 g *α*-芳基亚胺酸酯 **1a** 在 12 h 后成功以 83%收率和 81%对映选择性转化为 **2a**, **2a** 可以通过脱保护基一步得到手性苯甘氨酸[16].

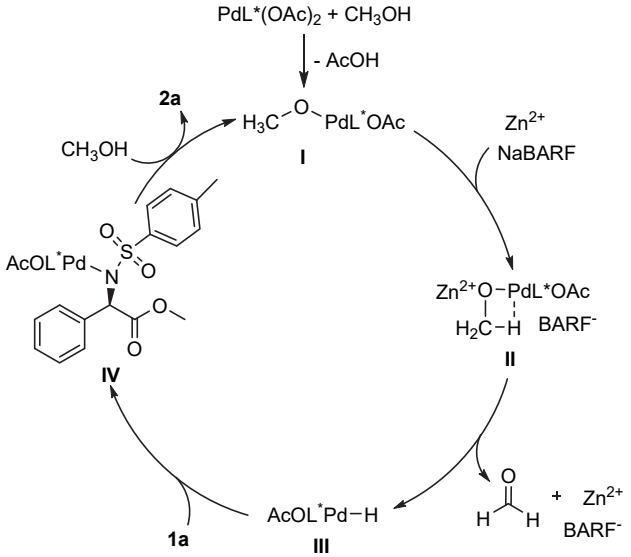


图式 3 克级反应

Scheme 3 Gram scale reaction

1.4 机理反应推测

根据之前的相关研究[17-18], 对 *α*-芳基亚胺酸酯的不对称转移氢化提出了可能的反应机理(Scheme 4). 首先, Pd-配体络合物与 CH_3OH 发生插入得到中间体 **I**, 后者与 Zn^{2+}配合得到配合物 **II**, NaBARF 的存在对这种阳离子络合物 **II** 的生成和稳定起着关键作用. 随后配合物 **II** 消除甲醛得到活性钯氢中间体 **III**, **III** 加成到 *α*-芳基亚胺酸酯 **1a** 生成中间体 **IV**, 中间体 **IV** 经过还原消除得到最终产物 **2a** 并重新生成配合物 **I**.



图式 4 可能的反应机理

Scheme 4 Proposed reaction mechanism

2 结论

综上所述，我们成功建立了一种高效经济的手性 α-芳基亚胺酸酯的制备方法：以甲醇为氢源，在钯/锌协同催化体系下，实现了以甲醇为氢源的 α-芳基亚胺酸酯的不对称转移氢化．该反应底物适用性好，产率达 83%，对映选择性达 92%．当使用氘代甲醇时，该方法可用手性氘代 α-芳基甘氨酸的合成，氘代率高达 94%．

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

手套箱为米开罗那公司的 super 1220/750 型；核磁共振谱采用 Bruker Avance 400 MHz 超导核磁共振仪测定(TMS 为内标)；高分辨质谱用 VG-Autospec-3000 质谱测定仪测定；硅胶板为 GF-254 型，柱层析用 200～300 目硅胶；显色剂为 10%磷钼酸乙醇溶液，浸湿后加热显色．DCE 经氢化钙回流重蒸得到．实验所用药品、试剂均购买自安耐吉、乐研等试剂公司．

3.2 实验方法

在氩气气氛下，将 $Pd(OAc)_2$ (2.3 mg, 0.01 mmol)、(*R*)-P-PHOS (7.7 mg, 0.012 mmol)、NaBARF (12.4 mg, 0.014 mmol)和 1,2-二氯乙烷(1 mL)添加到 Schlenk 管中．将得到的溶液在室温下以 950 r/s 的速度搅拌 30 min，然后加入 $Zn(OTf)_2$ (7.3 mg, 0.02 mmol)，搅拌 10 min．在上述混合物中加入 4Å MS (50 mg)、1,2-二氯乙烷 (1.0 mL)、α-芳基亚胺酯 **1** (0.2 mmol)和 MeOH 或 CD_3OD (40 μL, 1 mmol)．在 70 ℃氩气气氛下搅拌，薄层色谱(TLC)监测反应，直至 **1** 消耗完全．反应液经减压浓缩后用硅胶柱层析分离得到目标产物 **2**．

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-乙酸苯酯(**2a**)[19]：白色固体，产率 86% [*V*(石油醚)：*V*(乙酸乙酯)=5：1]，84% *ee*. m.p. 123～125 ℃；$[\alpha]_D^{20}$ −91.2 (*c* 0.212, CH_2Cl_2)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65～7.61 (m, 2H), 7.24 (ddt, *J*=6.1, 2.9, 1.5 Hz, 5H), 7.20～7.16 (m, 2H), 5.94 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*=1.2 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.6, 143.6, 136.88, 135.2, 129.5, 128.8, 128.6, 127.2, 127.2, 59.4, 53.0, 21.5. **2a** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得，采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID)，条件：*V*(*n*-hexane)：*V*(*i*-PrOH)=70：30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=15.8 min, t_{major}=32.9 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(*p*-甲苯基)乙酸(**2b**)：白色固体，产率 86% [*V*(石油醚)：*V*(乙酸乙酯)=5：1]，84% *ee*. m.p. 127～129 ℃；$[\alpha]_D^{20}$ +124.4 (*c* 0.209, CH_2Cl_2)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.08 (q, *J*=8.1 Hz, 4H), 5.63 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.7, 143.5, 138.6, 136.9, 132.3, 129.5, 129.5, 127.2, 127.0, 59.1, 52.9, 21.5, 21.1; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 356.0927, found 356.0922. **2b** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得，采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID)，条件：*V*(*n*-hexane)：*V*(*i*-PrOH)=70：30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=11.4 min, t_{major}=18.0 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(*m*-甲苯基)乙酸(**2c**)：白色固体，产率 86% [*V*(石油醚)：*V*(乙酸乙酯)=5：1]，84% *ee*. m.p. 100～102 ℃；$[\alpha]_D^{20}$ −135.1 (*c* 0.00074, CH_2Cl_2)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64～7.58 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.14 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.08～6.95 (m, 3H), 5.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.6, 143.4, 138.6, 136.9, 134.9, 129.4, 129.3, 128.7, 127.7, 127.2, 124.3, 59.3, 53.0, 21.5, 21.2; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 356.0927, found 356.0924. **2c** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得，采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID)，条件：*V*(*n*-hexane)：*V*(*i*-PrOH)=70：30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=11.0 min, t_{major}=15.0 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(o-甲苯基)乙酸(**2d**)：白色固体，产率 88% [*V*(石油醚)：*V*(乙酸乙酯)=5：1]，67% *ee*. m.p. 128～130 ℃；$[\alpha]_D^{20}$ +105.6 (*c* 0.161, CH_2Cl_2)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.19～7.17 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=5.4, 2.9 Hz, 1H), 7.12～7.08 (m, 1H), 7.05～7.01 (m, 2H), 5.62 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.9, 143.4, 137.0, 136.6, 133.6, 130.9, 129.4, 128.6, 127.1, 126.9, 126.4, 56.2, 52.9, 21.5, 19.2; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 356.0927, found 356.0925. **2d** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得，采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID)，条件：*V*(*n*-hexane)：*V*(*i*-PrOH)=70：30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=9.6 min, t_{major}=24.3 min.

(*S*)-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2e**)：白色固体，产率 92% [*V*(石油醚)：*V*(乙酸乙酯)=5：1]，84% *ee*. m.p. 145～147 ℃；$[\alpha]_D^{20}$ −135.1 (*c* 0.00074, CH_2Cl_2)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23～7.18 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=8.7

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.8, 159.8, 143.5, 136.9, 129.5, 128.4, 127.3, 127.2, 114.2, 58.8, 55.3, 53.0, 21.5; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NNaO_5S$ [M + Na]$^+$ 372.0876, found 372.0874. **2e** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: V(n-hexane)∶V(i-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=18.0 min, t_{major}=22.1 min.

(S)-甲基-2-(4-(叔丁基)苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2f**): 无色油状, 产率 92% [V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=5∶1], 90% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ +93.8 (c 0.288, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=15.0, 8.2 Hz, 4H), 5.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.7, 151.6, 143.3, 137.1, 132.0, 129.4, 127.2, 126.9, 125.7, 59.1, 52.9, 34.5, 31.6, 21.5; HRMS calcd for $C_{20}H_{25}NNaO_4S$ [M+Na]$^+$ 398.1396, found 398.1391. **2f** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: V(n-hexane)∶V(i-PrOH)=90∶10, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=29.9 min, t_{major}=32.2 min.

(S)-甲基-2-(4-氟苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2g**): 白色固体, 产率 86% [V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=5∶1], 82% *ee*. m.p. 121～123 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +95.5 (c 0.471, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23～7.17 (m, 4H), 6.96～6.88 (m, 2H), 5.88 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.4, 164.0, 161.5, 143.7, 136.9, 131.2 (d, J=3.3 Hz), 129.5, 129.0 (d, J=8.4 Hz), 127.2, 115.8, 115.6, 58.6, 53.1, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: −113.0; HRMS calcd for $C_{16}H_{16}FNNaO_4S$ [M+Na]$^+$ 360.0676, found 360.0676. **2g** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: V(n-hexane)∶V(i-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=12.8 min, t_{major}=17.9 min.

(S)-甲基-2-(4-氯苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2h**): 白色固体, 产率 86% [V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=5∶1], 81% *ee*. m.p. 127～129 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +102.7 (c 0.185, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63～7.58 (m, 2H), 7.21～7.17 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.1, 143.7, 136.8, 134.6, 133.8, 129.5, 128.9, 128.6, 127.2, 58.7, 53.2, 21.5; HRMS calcd for $C_{16}H_{15}ClNO_4S$ [M−H]$^-$ 352.0416, found 352.0419. **2h** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: V(n-hexane)∶V(i-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=11.6 min, t_{major}=15.1 min.

(S)-甲基-2-(4-溴苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2i**): 白色固体, 产率 91% [V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=5∶1], 82% *ee*. m.p. 111～113 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +96.8 (c 0.186, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.1, 143.8, 136.8, 134.3, 131.9, 129.5, 128.9, 127.2, 122.8, 58.8, 53.2, 21.5; HRMS calcd for $C_{16}H_{15}BrNO_4S$ [M−H]$^-$ 396.9973, found 396.9975. **2i** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: V(n-hexane)∶V(i-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=12.2 min, t_{major}=15.1 min.

(S)-甲基-2-(3-氟苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2j**): 白色固体, 产率 86% [V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=5∶1], 78% *ee*. m.p. 120～122 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +98.2 (c 0.163, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65～7.60 (m, 2H), 7.22 (td, J=8.0, 1.8 Hz, 3H), 7.05～7.01 (m, 1H), 6.98～6.89 (m, 2H), 5.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.1, 164.0, 161.6, 143.8, 137.6 (d, J=7.2 Hz), 136.8, 130.4 (d, J=8.2 Hz), 129.6, 127.2, 123.0 (d, J=3.1 Hz), 115.6 (d, J=21.1 Hz), 114.3 (d, J=22.8 Hz), 58.9 (d, J=2.2 Hz), 53.3, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: −112.0; HRMS calcd for $C_{16}H_{16}FNNaO_4S$ [M+Na]$^+$ 360.0676, found 360.0677. **2j** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: V(n-hexane)∶V(i-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=10.7 min, t_{major}=12.5 min.

(S)-甲基-2-([1,1'-联苯 l]-4-基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸(**2k**): 白色固体, 产率 85% [V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)=5∶1], 92% *ee*. m.p. 200～202 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ + 188.4 (c 0.138, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.53～7.50 (m, 2H), 7.47～7.41 (m, 4H), 7.38～7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (101

MHz, $CDCl_3$) δ: 170.5, 143.5, 141.6, 140.3, 136.9, 134.1, 129.5, 128.8, 127.6, 127.5, 127.2, 127.0, 59.1, 53.1, 21.5; HRMS calcd for $C_{22}H_{21}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 418.1083, found 418.1084. **2k** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=90∶10, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=22.0 min, t_{major}=24.6 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(萘-2-基)乙酸(**2l**): 白色固体, 产率 84% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 85% *ee*. m.p. 122～124 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +138.5 (*c* 0.26, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.79～7.75 (m, 1H), 7.70 (dd, *J*=9.0, 3.3 Hz, 2H), 7.65～7.62 (m, 1H), 7.61～7.57 (m, 2H), 7.49～7.45 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.95 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.5, 143.5, 137.0, 133.1, 133.0, 132.3, 129.4, 128.8, 128.0, 127.6, 127.2, 126.8, 126.6, 126.5, 124.4, 59.6, 53.1, 21.4; HRMS calcd for $C_{20}H_{19}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 392.0927, found 392.0926. **2l** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=90∶10, 0.8 mL/min, 254 nm; t_{minor}=24.6 min, t_{major}=27.5 min.

(*S*)-乙基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-乙酸苯酯(**2m**): 白色固体, 产率 91% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 77% *ee*. m.p. 103～105 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +103.4 (*c* 0.116, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.26～7.16 (m, 7H), 5.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.07～3.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.1, 143.5, 137.0, 135.4, 129.5, 128.8, 127.2, 127.1, 62.2, 59.4, 21.5, 13.8; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 356.0927, found 356.0926. **2m** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=9.5 min, t_{major}=20.7 min.

(*S*)-甲基-2-(甲基磺酰胺基)-2-乙酸苯酯(**2n**): 无色油状, 产率 92% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 77% *ee*, $[\alpha]_D^{20}$ +116.4 (*c* 0.378, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41～7.35 (m, 5H), 5.74 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.8, 135.7, 129.2, 129.1, 127.4, 59.5, 53.2, 42.1; HRMS calcd for $C_{10}H_{13}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 266.0457, found 266.0458. **2n** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=13.4 min, t_{major}=15.1 min.

(*S*)-甲基-2-((4-氟苯基)磺酰胺基)-2-苯基乙酸(**2o**): 白色固体, 产率 92% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 83% *ee*. m.p. 127～129 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +92.5 (*c* 0.227, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72～7.68 (m, 2H), 7.26～7.21 (m, 3H), 7.20～7.17 (m, 2H), 7.06～7.01 (m, 2H), 5.89 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.5, 166.3, 163.8, 136.2 (d, *J*=3.3 Hz), 135.0, 129.9 (d, *J*=9.4 Hz), 128.9, 128.8, 127.3, 116.2, 115.9, 59.5, 53.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: −105.2; HRMS calcd for $C_{15}H_{13}SNO_4S$ $[M-H]^-$ 253.1057, found 253.1071. **2o** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=12.6 min, t_{major}=32.8 min.

(*S*)-甲基-3,3-二甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)丁酸甲酯(**2p**): 白色固体, 产率 84% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 47% *ee*. m.p. 110～112 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +51.0 (*c* 0.225, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.00 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.41 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.78 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.5, 143.7, 136.5, 129.6, 127.6, 64.3, 51.8, 34.7, 26.4, 21.6; HRMS calcd for $C_{14}H_{21}NNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 322.1083, found 322.1084. **2p** 的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=21.8 min, t_{major}=24.2 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-苯基乙酸-*d* (**2a'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 85% *ee*. m.p. 131～133 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +98.4 (*c* 0.122, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.26～7.16 (m, 7H), 5.78 (s, 1H), 5.06 (d, *J*=8.0 Hz, 0.17H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.6, 143.6, 136.9, 135.2, 129.5, 128.8, 128.6, 127.2, 127.2, 127.1, 59.4～58.8 (m), 53.0, 21.5; HRMS calcd for $C_{16}H_{16}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 343.0833, found 343.0828. **2a'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=14.3 min, t_{major}=29.2 min.

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(*p*-甲苯基)乙酸-*d* (**2b'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 86% *ee*. m.p. 125～127 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +119.3 (*c* 0.204, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22～7.18 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.01 (d, *J*=8.0 Hz, 0.07H), 3.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.8, 143.6, 138.7, 137.1, 132.4, 129.6, 127.4, 127.2, 59.1 (d, *J*=30.6 Hz), 53.0, 21.6, 21.2; HRMS calcd for $C_{17}H_{18}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 357.0990, found 357.0988. **2b'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=11.4 min, t_{major}=17.7 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(*m*-甲苯基)乙酸-*d* (**2c'**): 白色固体, 产率 82% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 83% *ee*. m.p. 101～103 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +108.1 (*c* 0.148, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=8.0 Hz, 0.06H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.6, 143.5, 138.6, 137.0, 134.9, 129.4, 129.5, 128.7, 127.7, 127.2, 124.3, 61.0～58.12 (m), 52.9, 21.5, 21.2; HRMS calcd for $C_{17}H_{18}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 357.0990, found 357.0989. **2c'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=11.0 min, t_{major}=14.9 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(o-甲苯基)乙酸-*d* (**2d'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 86% *ee*. m.p. 130～132 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +80.0 (*c* 0.15, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.60～7.57 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (t, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.05～7.02 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.30 (d, *J*=7.5 Hz, 0.13H), 3.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 171.0, 143.5, 137.1, 136.7, 133.7, 131.0, 129.5, 128.7, 127.2, 127.0, 126.5, 57.1～54.9 (m), 53.0, 21.6, 19.3; HRMS calcd for $C_{17}H_{18}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 357.0990, found 357.0961. **2d'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=9.6 min, t_{major}=24.3 min.

(*S*)-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-*d* (**2e'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 88% *ee*. m.p. 155～157 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +116.5 (*c* 0.103, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.00 (d, *J*=7.8 Hz, 0.11H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.8, 159.8, 143.5, 137.1, 129.5, 128.4, 127.3, 127.2, 114.2, 58.8, 55.3, 52.9, 21.5; HRMS calcd for $C_{17}H_{18}DNNaO_5S$ $[M+Na]^+$ 373.0939, found 373.0936. **2e'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=18.2 min, t_{major}=22.2 min.

(*S*)-甲基-2-(4-(叔丁基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸-*d* (**2f'**): 无色油状, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 90% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ +92.2 (*c* 0.206, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.63～7.56 (m, 2H), 7.25～7.20 (m, 2H), 7.18～7.09 (m, 4H), 5.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J*=8.2 Hz, 0.10H), 3.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.7, 151.6, 143.3, 137.1, 132.0, 129.4, 127.2, 126.9, 125.7, 60.1～57.0 (m), 52.9, 34.5, 31.3, 21.5; HRMS calcd for $C_{20}H_{24}DN$- NaO_4S $[M+Na]^+$ 399.1459, found 399.1452. **2f'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=90∶10, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=29.9 min, t_{major}=32.3 min.

(*S*)-甲基-2-(4-氟苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸-*d* (**2g'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 86% *ee*. m.p. 104～106 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +98.2 (*c* 0.224, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.64～7.59 (m, 2H), 7.22～7.17 (m, 4H), 6.95～6.89 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.05 (d, *J*=7.7 Hz, 0.14H), 3.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.5, 164.1, 161.6, 143.8, 137.0 (d, *J*=1.9 Hz), 131.2 (d, *J*=3.3 Hz), 129.6, 129.1 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz), 127.3, 115.9, 115.7, 59.1～57.8 (m), 53.2, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) *δ*: −113.0; HRMS calcd for $C_{14}H_{15}DFNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 361.0739, found 361.0736. **2g'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=12.7 min, t_{major}=17.8 min.

(*S*)-甲基-2-(4-氯苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸-*d* (**2h'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙

酯)=5∶1], 82% *ee*. m.p. 107～109 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +82.0 (*c* 0.244, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.14～7.10 (m, 4H), 7.09～7.06 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.96 (d, *J*=7.6 Hz, 0.09H), 3.50 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.2, 143.8, 136.9, 134.7, 133.8, 129.6, 129.0, 128.7, 127.2, 59.1～58.1 (m), 53.2, 21.6; HRMS calcd for $C_{14}H_{14}DClNO_4S$ $[M-H]^-$ 353.0479, found 353.0476. **2h'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=11.5 min, t_{major}=14.8 min.

(*S*)-甲基-2-(4-溴苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸-*d* (**2i'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 86% *ee*. m.p. 111～113 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +56.8 (*c* 0.088, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.59 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.08 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=7.3 Hz, 0.10H), 3.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.0, 143.7, 136.8, 134.2, 131.9, 131.7, 129.5, 128.9, 128.3, 127.1, 122.8, 59.1～58.0 (m), 53.2, 21.5; HRMS calcd for $C_{14}H_{14}DBrNO_4S$ $[M-H]^-$ 395.9911, found 395.9910. **2i'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=12.2 min, t_{major}=15.0 min.

(*S*)-甲基-2-(3-氟苯基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸-*d* (**2j'**): 白色固体, 产率 87% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 79% *ee*. m.p. 121～122 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +102.3 (*c* 0.088, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.25～7.18 (m, 3H), 7.07～7.00 (m, 1H), 6.99～6.88 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.05 (d, *J*=7.6 Hz, 0.12H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.1, 164.1, 161.6, 143.9, 137.6 (d, *J*=7.1 Hz), 136.8, 130.5 (d, J=8.2 Hz), 129.6, 127.2, 123.0 (d, *J*=3.1 Hz), 115.7 (d, *J*=21.1 Hz), 114.4 (d, *J*=22.8 Hz), 58.8～58.3 (m), 53.2, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) *δ*: −112.0; HRMS calcd for $C_{14}H_{15}DFNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 361.0739, found 361.0741. **2j'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=10.6 min, t_{major}=12.5 min.

(*S*)-甲基-2-([1,1'-联苯]-4-基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)乙酸-*d* (**2k'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 86% *ee*. m.p. 202～204 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +142.0 (*c* 0.162, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.47～7.40 (m, 4H), 7.35 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.11 (d, *J*=7.8 Hz, 0.08H), 3.60 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.5, 143.5, 141.6, 140.3, 137.0, 134.0, 129.5, 128.8, 127.6, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 59.46～58.18 (m), 53.1, 21.5; HRMS calcd for $C_{22}H_{19}DNO_4S$ $[M-H]^-$ 395.1181, found 395.1184. **2k'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=90∶10, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=21.7 min, t_{major}=24.3 min.

(*S*)-甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-(萘-2-基)乙酸-*d* (**2l'**): 白色固体, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 86% *ee*. m.p. 135～137 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +144.9 (*c* 0.214, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.77 (dd, *J*=6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=9.1, 3.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.60～7.56 (m, 2H), 7.47 (dt, *J*=6.3, 3.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.84 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.45～5.04 (m, 0.10H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.5, 143.5, 137.0, 133.1, 133.0, 132.3, 129.4, 128.8, 128.0, 127.6, 127.2, 126.8, 126.6, 126.5, 124.4, 62.2～57.3 (m), 53.1, 21.4; HRMS calcd for $C_{20}H_{18}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 393.0990, found 393.0989. **2l'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=90∶10, 0.8 mL/min, 254 nm; t_{minor}=24.3 min, t_{major}=27.0 min.

(*S*)-乙基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)-2-苯基乙酸-*d* (**2m'**): 白色固体, 产率 91% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 78% *ee*. m.p. 102～104 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +98.1 (*c* 0.214, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.25 (ddt, *J*=7.4, 6.2, 3.1 Hz, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.74 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=8.2 Hz, 0.2H), 4.07～3.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.0, 143.5, 136.9, 135.3, 129.5, 128.8, 128.5, 127.2, 127.1, 127.0, 62.2～59.0 (m), 58.8, 21.5, 13.8; HRMS calcd for $C_{17}H_{18}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 357.0990, found 357.0988. **2m'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=9.5 min, t_{major}=20.3 min.

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

(*S*)-甲基-2-(甲基磺酰胺基)-2-苯基乙酸-*d* (**2n'**): 无色油状, 产率 86% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 80% *ee*. m.p. 125～127 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +116.9 (*c* 0.248, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.38 (d, *J*=3.2 Hz, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.44～5.05 (m, 0.11H), 3.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.9, 135.8, 129.3, 129.2, 127.5, 61.5～57.9 (m), 53.3, 42.3; HRMS calcd for $C_{10}H_{12}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 267.0520, found 267.0520. **2n'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=13.4 min, t_{major}=15.1 min.

(*S*)-甲基-2-((4-氟苯基)磺酰胺基)-2-苯基乙酸-*d* (**2o'**): 白色固体, 产率 92% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 84% *ee*. m.p. 125～127 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +101.8 (*c* 0.167, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.73～7.69 (m, 2H), 7.25～7.20 (m, 3H), 7.20～7.17 (m, 2H), 7.05～7.00 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 170.5, 166.3, 163.7, 136.3 (d, *J*=3.3 Hz), 134.9, 129.9 (d, *J*=9.3 Hz), 128.9, 128.8, 127.3, 59.5, 60.2～58.1 (m), 53.1; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) *δ*: −105.2; HRMS calcd for $C_{15}H_{12}DFNO_4S$ $[M-H]^-$ 323.0618, found 323.0618. **2o'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=12.7 min, t_{major}=32.1 min.

(*S*)-甲基-3,3-二甲基-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)丁酸甲酯-*d* (**2p'**): 白色固体, 产率 84% [*V*(石油醚)∶*V*(乙酸乙酯)=5∶1], 47% *ee*. m.p. 111～113 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +50.9 (*c* 0.275, CH_2Cl_2), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.50 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.74 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 171.4, 143.7, 136.5, 129.6, 127.6, 51.8, 34.6, 26.4, 21.6; HRMS calcd for $C_{14}H_{20}DNNaO_4S$ $[M+Na]^+$ 323.1146, found 323.1148. **2p'**的对映选择性是通过高效液相色谱测得, 采用的色谱柱为手性 OJ-H 柱(2 cm×25 cm×0.46 cm ID), 条件: *V*(*n*-hexane)∶*V*(*i*-PrOH)=70∶30, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{minor}=21.6 min, t_{major}=24.1 min.

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 谱 **2a**～**2p**, **2a'**～**2p'**. 这些材料可以免费从本刊网站(http://sioc-journal.cn/)上下载.

References

[1] Choi, K. Y. *ChemBioEng Rev.* **2021**, *8*, 1.
[2] Bongioanni, A.; Bueno, M. S.; Mezzano, B. A.; Longhi, M. R.; Garnero, C. *Int. J. Pharm.* **2022**, *613*, 121375.
[3] Diaz, I.; Namkoong, J.; Wu, J. Q.; Giancola, G. *J. Cosmet. Dermatol.* **2022**, *7*, 3046.
[4] Zhao, C. J.; Schieber, A.; Gänzle, M. G. *Food Res. Int.* **2016**, *89*, 39.
[5] Xue, Y. P.; Cao, C. H.; Zheng, Y. G. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1516.
[6] (a) Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.
(b) Tung, R. D. *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 491.
(c) Schofield, J.; Derdau, V.; Atzrodt, J.; Zane, P.; Guo, Z.; van Horn, R.; Czepczor, V.; Stoltz, A.; Pardon, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3831.
[7] (a) Zhang, J. Y.; Yuan, Z. K.; Zhang, Y.; Han, W. N. *J. Harbin Med. Univ.* **2014**, *48*, 255 (in Chinese).
(张佳宇, 苑振宽, 张宇, 韩维娜, 哈尔滨医科大学学报, **2014**, *48*, 255.)
(b) Li, X. H.; Lu, H. M.; Wang, X. L.; Cheng, Q.; Li, D. G.; Jiang, Z. M.; Gu, H. D.; Xia, Z. Q.; Dai, T. C.; Zhang, J. H. *Chin. J. Dig.* **1994**, 182 (in Chinese).
(李宣海, 陆汉明, 王秀玲, 陈强, 李定国, 蒋祖明, 顾鹤定, 夏宗勤, 戴腾昌, 张建华, 中华消化杂志, **1994**, 182.)
[8] Faraggi, T. M.; Virbel, C. R.; Rincón, J. A.; Barberis, M.; Mateos, C.; Cerrada, S. G.; Agejas, J.; Frutos, O.; MacMillan, D. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1966.
[9] He, J.; Li, S.; Deng, Y.; Fu, H.; Laforteza, B. N.; Spangler, J. E.; Homs, A.; Yu, J. Q. *Science* **2014**, *343*, 1216.
[10] Knoevenage, E.; Bergdolt, B. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2857.
[11] Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621.
[12] Shang, G.; Yang, Q.; Zhang, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360.
[13] (a) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15.
(b) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.
(c) Saudan, L. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309.
(d) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300.
(e) Wang, C.; Wu, X.; Xiao, J. *Asian J. Org. Chem.* **2008**, *3*, 1750.
(f) Blaser, H. U. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 997.
[14] Chen, J. Z.; Li, F. L.; Wang, F.; Hu, Y. W.; Zhang, Z. F.; Zhao, M.; Zhang, W. B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9060.
[15] Liu, D.; Li, B. W.; Chen, J. Z.; Gridnev, I. D.; Yan, D. Y.; Zhang, W. B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1.
[16] Marques, C. S.; Burke, A. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10091.
[17] Yang, F.; Chen, J. C.; Shen, G. L.; Zhang, X. X.; Fan, B. M.; Etayo, P.; Ferran, V. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4963.
[18] Wang, Z. T.; Yang, C. H.; Chen, J. C. Yang, F.; Khan, R.; Yang, Y.; Qiao, X. f.; Su, Z. M.; Fan, B. M. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1.
[19] (a) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758.
(b) Zhang, Z. D.; Wen, J.; Wang, M.-Y.; Yan, C.-G.; Shi, Z.-Z. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 275.

(Cheng, F.)

 © 2022 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS