

轴手性在药物研究与开发中的重要性

苏海国, 周勤梅, 沈垠桥, 郭力, 戴鸥*

(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 中药资源系统研究与开发利用省部共建
国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 在早期的药物研发过程中,由于当时条件和认识的局限,人们常将对应异构体当成单一光学纯化合物处理。随着手性拆分技术的发展以及人们对于手性药物认识的提高,手性对于药物的药理活性、毒性、代谢性质的影响逐渐被重视,一些与手性相关的不良反应事件发生,如欧洲“反应停”事件,使药物研发人员对药物中的手性因素更加关注。轴手性是手性的一种特殊形式,是由于空间位阻或电子效应导致共价键不能自由旋转而产生。轴手性对于化合物的药理活性、代谢性质也有广泛的影响,但由于分子中不具手性中心,而容易被忽视。药物研发是一个漫长而昂贵的过程,因此在早期阶段就应该给予轴手性足够的重视,最大的降低药物后期研发和临床试验的风险。对于具手性中心的手性药物,FDA已于1992年出台相关文件指导其研究开发,但是对于轴手性药物的研发却没有明确规定。本文从轴手性化合物的产生、构型判断、轴手性-活性关系以及轴手性药物发展趋势4个方面对轴手性化合物的研究进展进行综述和探讨,阐述轴手性在药物研发过程中的重要性,为轴手性药物的研究和开发提供参考。

[关键词] 轴手性; 阻转异构; 活性差异; 构型判断

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0201-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010201

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1443.068.html>

[网络出版时间] 2017-10-11 14:43

Importance of Axial Chirality in Drugs Research and Development

SU Hai-guo, ZHOU Qin-mei, SHEN Yin-qiao, GUO Li, DAI Ou*

(College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine of Ministry of Education, State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** In the early stages of drug research and development, the enantiomers were usually treated as a single optical pure compound due to the limitations of knowledge and conditions. With the development of chiral separation technology and the increasing awareness of chiral drugs, the effects of chirality on pharmacological activity, toxicity, and metabolic properties of drugs have been gradually regarded. Several adverse reactions due to the chirality, such as the ‘thalidomide event’ in Europe, have led drug developers to pay more attention to chiral factors in drugs. Axial chirality is a special form of chirality, where the covalent bond cannot rotate freely due to steric hindrance or electronic effects. Axial chirality also has extensive effects on pharmacological activity and metabolic properties of compounds, but it is usually neglected since the molecule does not possess a stereogenic center. Drug research and development is a lengthy and expensive process. Therefore, axis chirality should be paid enough attention in the early stage to minimize the risks in advanced development and clinical trials. For chiral drugs, FDA has issued relevant documents to guide the research and development since

[收稿日期] 20170707(012)

[基金项目] 四川省青年科技创新研究团队专项计划项目(2017TD0001)

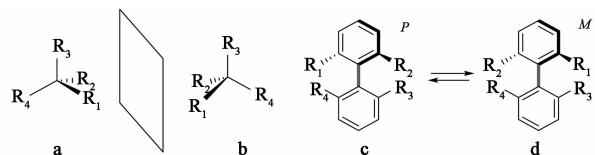
[第一作者] 苏海国,在读硕士,从事中药药效物质基础研究,Tel:028-61800231,E-mail: haiguo1993@163.com

[通信作者] *戴鸥,硕士,讲师,从事中药药效物质及其应用开发,Tel:028-61800045,E-mail: haiou0505@126.com

1992. However, there is no specific provision for the development of axial-chiral drugs. In this paper, the progress of axis-chiral drugs research is reviewed and discussed from four aspects: generation, configuration judgment, axial chirality-activity relationship, and development trend of axis-chiral drugs. The importance of axis-chirality in the process of drug research and development is also discussed, which is of reference value for the research and development of axis-chiral drugs.

[Key words] axial chirality; atropisomerism; activity difference; configuration judgment

随着美国食品药品监督管理局(FDA)于 1992 年公布手性药物开发的正式指导性文件,手性药物在药品市场中愈发受到重视^[1-2],而且随着合理药物设计思想的日益深入,化合物结构趋于复杂,药物出现手性的可能性越来越大。生命活动中的大分子如核酸、蛋白质、多糖等均具有手性,形成具有立体选择性的手性内环境,与手性药物相互作用,表现为手性药物消旋体及单一对映体间药理活性及药动学的不同,也存在毒性和不良反应发生、发展的差异^[3],由于手性与活性之间的密切关系,具有经典手性中心的化合物(图 1)已受到广泛的关注和重视^[4]。如经典抗菌药氯霉素,其具有良好的广谱抗菌活性,对革兰氏阳性菌、阴性菌、立克次体、衣原体等都有抑制作用,结构中含有两个手性中心,但是其具有高度立体专属性,仅有 1*R*,2*R*-(-)-异构体才显示抗菌活性^[5]。



a. S 型; b. R 型; c. aS 型; d. aR 型

图 1 具有经典手性中心的手性化合物(a, b)和轴手性化合物(c, d)示意

Fig. 1 Schematic diagram of chiral compounds with classical chiral centers(a, b) and axis-chiral compounds(c, d)

有些分子虽然不含手性中心,但在分子中存在一个轴,由于空间位阻或电子约束,使得轴不能随意旋转,也会产生实体与镜像不能够重合的对映体,称这类旋光异构体具有轴手性(图 1)。两个构型之间旋转需要克服一定的能垒,若能垒 $> 96.27 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,这两种构型在室温下就能够稳定存在,故称这类异构体为阻转异构^[6-7]。

阻转异构现象在化合物中非常普遍,特别是在有机合成领域,立体选择性合成阻转异构化合物更是研究的热门^[8-11]。和具手性中心的手性化合物一样,轴手性对于药物的药效和药代性质都有一定影响^[12],当一个化合物既有手性中心又有轴手性存在

时,相较于手性中心,轴手性对化合物活性的影响可能更大^[13]。由于轴手性化合物没有手性中心,其轴手性-活性关系容易被大家所忽视。笔者通过查阅 Web of Science, SciFinder, PubMed, 中国知网, 维普等数据库关于轴手性的报道,从轴手性化合物的产生、构型判断、轴手性-活性关系以及轴手性药物发展趋势 4 个方面对轴手性化合物的研究进展进行综述和探讨,阐述轴手性在药物研发过程中的重要性,为轴手性药物的研究和开发提供参考。

1 手性差异对化合物活性的影响

目前已上市的药物中,许多药物都因手性不同而表现出活性差异。普萘洛尔为常见的 β -受体阻断药,在心脏疾病领域有着广泛的应用, S-构型异构体(1)比 R-构型异构体(2)的活性高 100 倍^[14](图 2A)。由于立体构型不同,甚至存在一种光学异构体有效,而另一种有严重不良反应的情况,典型的例子是 1950 年代末期发生在欧洲的“反应停”事件, 酞咪哌啶酮(Thalidomide, 俗称反应停)包含 2 种光学异构体,其中 R-构型异构体(4)起到了镇静安眠的作用,而 S-构型异构体(3)不仅无镇静作用,还可致婴儿畸型^[15](图 2B)。

天然产物大多具有手性,为新药研发的重要来源,由于手性不同而导致活性差异的例子更加普遍,张卫东课题组从滇西八角(*Illicium merrillianum*)中分离得到一对对映体, (-)-merrilliaquinone(5)和 (+)-merrilliaquinone(6),研究发现 (+)-merrilliaquinone, (-)-merrilliaquinone 对人肝癌细胞株 SMMC7721 的半数抑制浓度(IC_{50})分别为 $0.91, 37.79 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,对 HuH7 的细胞增殖抑制 IC_{50} 值分别为 $1.29, 27.01 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (+)-merrilliaquinone 对 2 种癌细胞的细胞增殖抑制分别为 (-)-merrilliaquinone 41 和 21 倍,而 2 个化合物对正常肝细胞 LO₂ 的细胞增殖抑制却基本相同,表现出了构效差异和高度的选择性^[16](图 3A)。郝小江课题组从木竹子(*Garcinia multiflora*)中分离得到了 2 个结构新颖的多环杂萜类化合物 (+)-garcimulin A(7)和 (-)-garcimulin A(8)(图 3B),

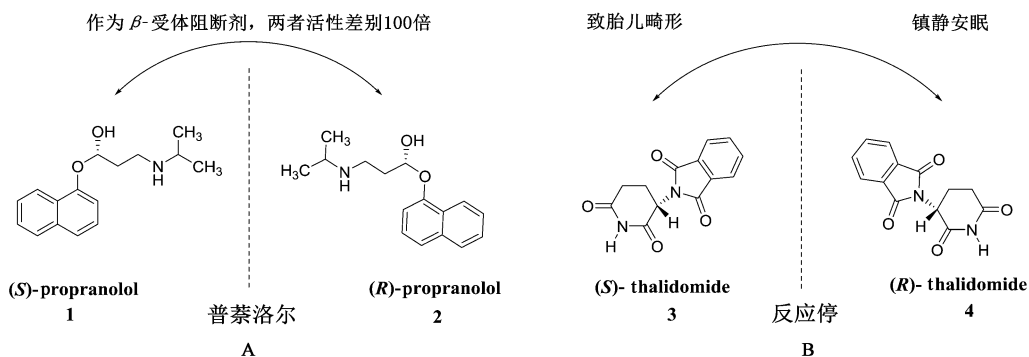


图 2 普萘洛尔和反应停的构型-活性关系

Fig. 2 Configuration-activity relationship of propranolol and thalidomide

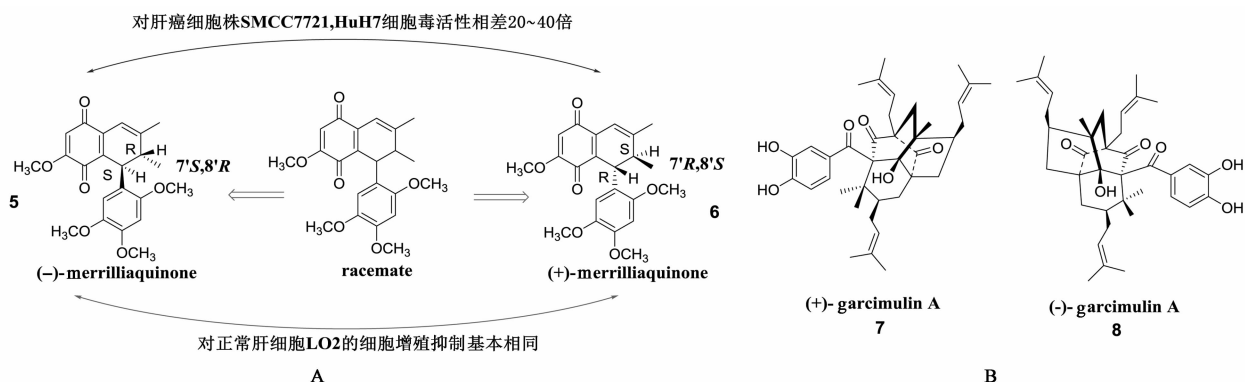


图 3 构型对天然产物活性的影响

Fig. 3 Effects of configuration on activity of natural products

并对 2 个化合物进行了细胞增殖抑制筛选,发现 (+)-garcimulin A 抑制 HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7, SW480 增殖的 IC_{50} 分别为 3.42, 4.19, 4.51, 4.18, 7.22 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而 (-)-garcimulin A 对 5 种癌细胞的细胞增殖抑制 IC_{50} 都 $>20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 两者活性存在着显著性差异^[17]。因此,化合物的手性是影响其活性和毒性的重要因素。

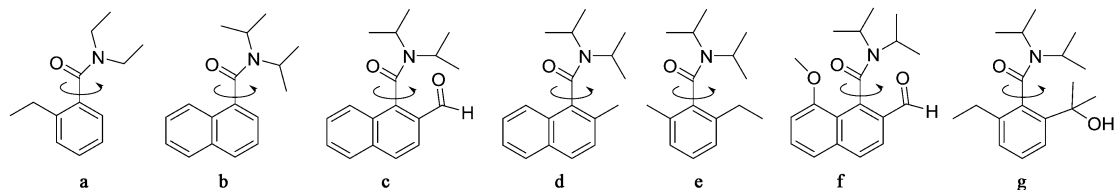
2 轴手性差异对化合物活性的影响

2.1 轴手性产生 在 20 世纪初,联苯类化合物由于本身不含手性中心,却能产生光学活性的现象,引起了大家的关注,对于这种现象很久都没有合理的解释,直到 1922 年,Christie and Kenner 对这种现象

做出了正确的解释:联苯类化合物位阻过大,使得中间的单键不能自由旋转,从而产生了轴手性,这种现象被称为阻转异构现象(atropisomerism)^[18]。

当旋转位阻足够大的时候,阻转异构体是能够稳定存在的,Laplante 等^[19]选择了 7 个化合物,计算出了他们的旋转能垒和互变半衰期(图 4,表 1)。化合物空间位阻越大,旋转速度越慢,互变半衰期越长,而旋转所需的能量也越高。当阻转异构体的互变半衰期 $>1000 \text{ s}$ 时,就能够被分离开,表明轴手性化合物可以和其他手性化合物一样,以单一对映体稳定存在。

轴手性化合物可以分为两大类,一类是联芳类,二类是非联芳类。其中联芳类化合物是最经典也是



a ~ g. 不同的轴手性化合物(表 1 同)

图 4 7 个典型轴手性化合物结构

Fig. 4 Structure of different axis-chiral compounds

表 1 典型轴手性化合物的旋转能垒和互变半衰期
Table 1 Rotational energy barrier and interconversion half-life of different axis-chiral compounds

化合物	旋转能垒/ $J \cdot mol^{-1}$	互变半衰期
a	59 439	0.000 2 s
b	74 926	1 s
c	90 414	0.2 h
d	105 064	75 h
e	107 576	10 d
f	>122 226	>10 年
g	125 575	>10 年

最常见的阻转异构^[20],包括简单联苯、联萘、联菲、多聚黄酮以及一些联苯生物碱等^[21-23]。此外,由于空间位阻或电子效应,有些 CO—C, C—N, N—N, B—C 键不能自由旋转也会产生阻转异构^[24-27]。
2.2 轴手性化合物的构型判断 轴手性化合物通常采用 *P* (或 *aS*), *M* (或 *aR*) 表示其绝对构型。首先

找出化合物的手性轴,从手性轴的任意一端向另一端观察,画出化合物的纽曼式;在轴手性化合物构型的判断过程中,规定眼睛观察一端的基团优先于另一端的基团,然后再根据顺序规则判断每侧取代基的优先顺序^[28],图 5 中 A, B, C, D 4 个基团的优先顺序依次降低。若从左侧观察此化合物,则 A, B, C, D 4 个基团的优先顺序为 $A > B > C > D$,若从右侧观察此化合物,则 A, B, C, D 4 个基团的优先顺序为 $C > D > A > B$;最后根据近端环最优先基团到远端环最优先基团最短 90° 路径来判断其构型,若弧度为顺时针则为 *P* 构型,若弧度为逆时针则为 *M* 构型。若以 *aS* 或 *aR* 来表示其绝对构型,可以以同样方式观察化合物,用粗十字方法来表示,近端环的取代基用粗线表示,远端环的取代基用细线表示,近端环的取代基优先于远端环,如果其中 3 个较优先的基团优先顺序递减为顺时针,构型为 *aR*,如果基团优先顺序递减为逆时针,则构型为 *aS*^[29-31]。

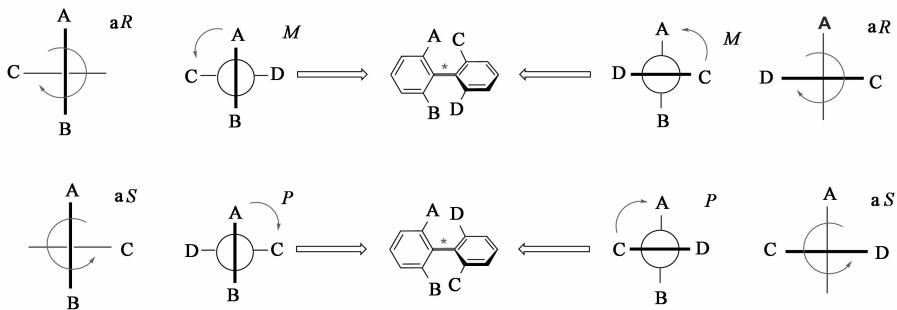


图 5 轴手性化合物构型的判断方法
Fig. 5 Method for judging configuration of axial-chiral compounds

2.3 联芳类轴手性化合物的构型活性关系 联芳类阻转异构现象非常常见,例如,五味子中发现的联苯环辛烯型木脂素^[32-33]、白及中的联菲类化合物^[34-35],火把莲属 (*Kniphofia*) 植物中苯代蒽醌、二聚蒽醌类成分^[36-37]。另外,临床常见的广谱抗生素万古霉素 (Vancomycin) 也是联芳类阻转异构体的经典的例子^[38]。

随着研究的不断深入,发现某些具有轴手性的联苯类化合物由于构型不同,活性存在显著的差异。如棉酚是一个研究比较深入的多酚联萘,具有抗肿瘤和抗生育活性,由于其良好的抗肿瘤的作用,棉酚及其衍生物目前已经作为抗肿瘤药进行临床 I 期和 II 期试验,研究发现 *M* 构型 (**9**) 抗肿瘤活性远远大于 *P* 构型 (**10**)^[39] (图 6);此外,两者在抗疟原虫活性中也表现出了极大的差异,*M* 构型活性约为 *P* 构型的 11 倍^[40]。Joncour 等^[41] 合成了两个对映体

(**11**, **12**), 化合物 **11** 可以明显的抑制微管蛋白聚合, IC_{50} 为 $4.9 \mu mol \cdot L^{-1}$, 而化合物 **12** 却无明显抑制活性^[42]。化合物 **13** 和 **14** 是从一种刚果钩枝藤属 (*Ancistrocladus*) 植物的叶子中分离得到的一对萘基异喹啉类生物碱二聚体,两者都显示出有良好的抗疟原虫活性,但是由于手性轴的存在,导致活性也有较大的差异,mbandakamine A 体外抗疟原虫活性 (IC_{50} 为 $0.043 \mu mol \cdot L^{-1}$) 为 mbandakamine B (IC_{50} 为 $0.148 \mu mol \cdot L^{-1}$) 的 3~4 倍^[43]。

2.4 非联芳类轴手性化合物的构型活性关系 除了联芳类化合物,由于 CO—C, C—N 键等旋转受阻而产生的阻转异构体在活性上也表现出巨大的差异。替仑西平 (**15**) 为 M_1 受体拮抗剂,主要用于治疗消化性溃疡,由于苯环和酰胺相连接的单键受到了巨大的空间位阻,导致轴手性的产生,研究发现其右旋体对于大鼠大脑皮层毒蕈碱受体的亲和力约为

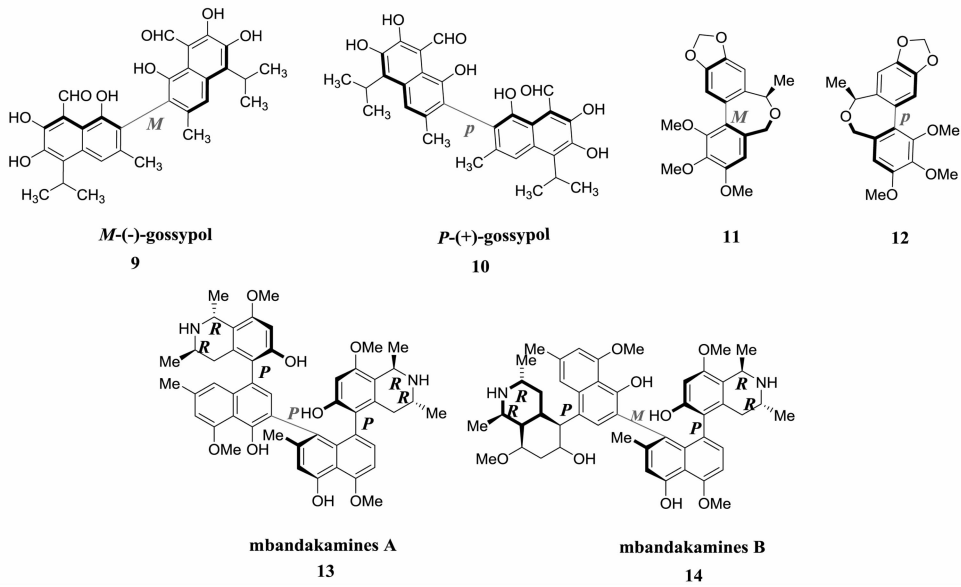


图 6 几种联芳类轴手性天然产物的结构

Fig. 6 Structures of several biaryl natural products with axial chirality

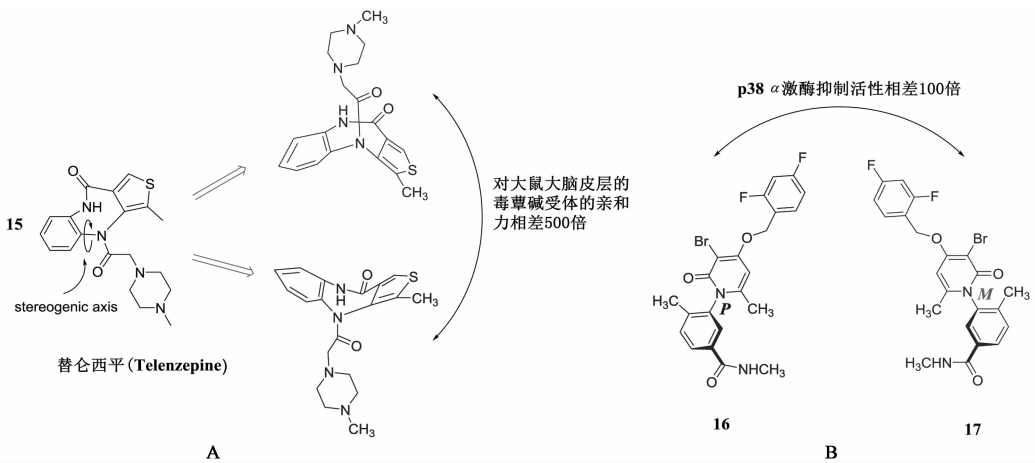


图 7 化合物 15~17 的轴手性活性关系

Fig. 7 Axial chirality activity relationship of compounds 15-17

左旋体的 500 倍^[44],如图 7A 所示。p38 α 激酶是丝裂原活化蛋白激酶(MPA)家族中的一员,可调节炎症细胞因子如 IL-1 β ,IL-6 和 IL-8 的生成,临床常通过抑制其活性来治疗类风湿关节炎等疾病,化合物 16 和 17 为 p38 α 激酶抑制剂,研究发现轴手性对于化合物 16 和 17 抑制 p38 α 激酶受体的活性具有显著影响,化合物 16 抑制 p38 α 激酶的 IC₅₀ 为 16.4 nmol·L⁻¹,而化合物 17 的 IC₅₀ 为 1 760 nmol·L⁻¹,两者活性相差 100 倍^[45](图 7B)。

在图 8 中,化合物 18 和 19 通过手性柱拆分得到,具有抑制 BRS-3 受体活性,其中 S-构型抑制 BRS-3 受体的 IC₅₀ 为 1.4 nmol·L⁻¹,而 R-构型的 IC₅₀ 为 169 nmol·L⁻¹,两者活性相差 100 倍^[46]。吲哚美辛(20)是一种临床常用的非甾体抗炎药(NSAID),

能够显著抑制 COX-1 和 COX-2 活性,但近年来陆续发现吲哚美辛具有多种副作用,所以,为发展新一代 NSAID 药,研究人员开展了广泛的探索,发现手性轴是影响其药物性质的重要因素,Takahashi 等在其 2' 和 6' 位分别引入了 I 和 Cl(21 和 22),增加其旋转位阻,以探讨轴手性与其抑制 COX-1 和 COX-2 活性的关系,结果表明化合物 21 和 22 组成的外消旋体抑制 COX-1 的 IC₅₀ 为 13.4 μ mol·L⁻¹,化合物 22 抑制 COX-1 的 IC₅₀ 为 15.6 μ mol·L⁻¹,而化合物 21 未表现出 COX-1 抑制活性,表明手性轴导致了化合物 21 和 22 之间的活性差异^[47]。

3 轴手性药物的发展趋势

新药研发是一个长期的、昂贵的过程,通过上述例子可知,和普通手性药物一样,轴手性对药物的药

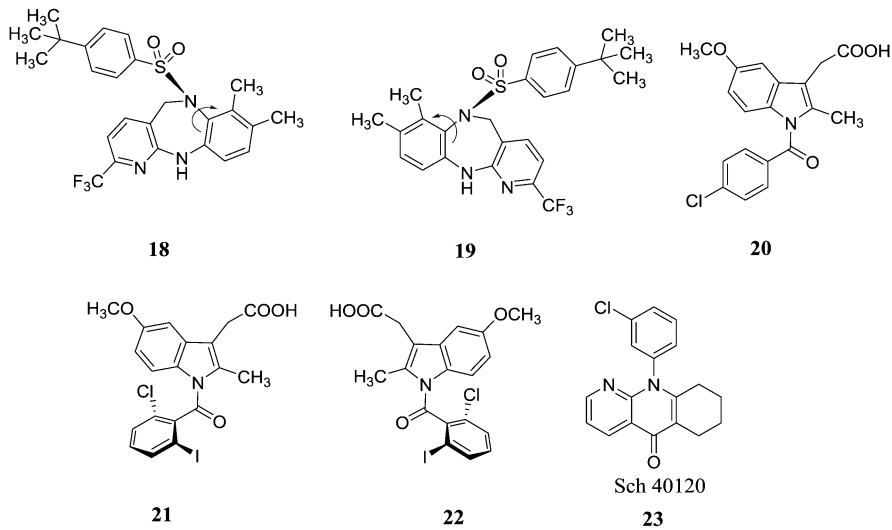


图 8 化合物 18~23 的结构

Fig. 8 Structures of compounds 18-23

理活性、毒性均有明显影响,因此在药物研发的早期阶段应该给予轴手性足够的重视,这样能够极大的降低新药后期研发和临床实验过程中的失败风险^[42,48-49]。所以在具有轴手性药物的研发中,应该根据药物的不同性质采取不同的策略。若 2 个对映体能够稳定存在,而且不同光学单体之间活性或其他性质差别较大,这类药物应该作为单一异构体开发,如前面提到的替仑西平,活性差别巨大,而且光学单体能够稳定存在,互变半衰期 > 1 000 年,完全符合发展成单一异构体的条件;若化合物对映异构体之间转换较快,互变半衰期较短,此类化合物则只能作为外消旋体开发,如 Sch 40120 (**23**) 为 5-脂氧化酶抑制剂,用于严重的炎症疾病如牛皮癣等的治疗,通过手性柱可将 Sch 40120 拆分,但是 2 个异构体之间的互变半衰期非常短,在 37 °C 下为 1.6 min,所以 Sch 40120 就只适合开发为外消旋体^[50]。

4 结语

在早期的药物开发研制过程中,一方面,人们对药物手性、活性、毒性的关系缺乏深入研究和认识;另一方面受到当时技术条件的限制和药物成本的影响,手性药物的研究没有得到足够的重视。因此, FDA 等药政部门在审批时基本上把对映异构体药物当作同一物质处理^[51]。随着手性拆分技术的成熟与发展,以及对药物手性认识的加深, FDA 于 1992 年开始出台相关政策,用以指导手性药物的研发,鼓励手性药物向单一异构体发展。除非这些异构体在体内有明显的协同作用,否则,外消旋体药物难以通过 FDA 的审批^[49, 52]。

目前对于轴手性药物的研发并没有相关的指导

文件,药物研发人员对于药物结构中存在的轴手性没有给予足够的重视,本文列举了大量的实例来论证轴手性在新药研发中的重要性,希望能为轴手性药物的研发提供一定参考。

[参考文献]

- [1] 徐慰倬,秦斌,陈奕南,等. 生物催化在手性药物制备中的应用[J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(6): 420-428.
- [2] 卢定强,李衍亮,凌岫泉,等. 手性药物拆分技术的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1731-1734.
- [3] 宋海波,杨乐,郭晓昕,等. 药品不良反应的手性因素[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(10): 616-619.
- [4] 杨千姣,刘丹,曲蕾,等. 手性拆分技术及其在手性药物合成中的应用新进展[J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(6): 429-435, 462.
- [5] 雷小平,徐萍. 药物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2010: 161-162.
- [6] Clayden J, Moran W J, Edwards P J, et al. The challenge of atropisomerism in drug discovery [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(35): 6398-6401.
- [7] Smyth J E, Butler N M, Keller P A. A twist of nature—the significance of atropisomers in biological systems [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(11): 1562-1583.
- [8] Fäseke V C, Sparr C. Stereoselective arene-forming aldol condensation: synthesis of axially chiral aromatic amides [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(25): 7261-7264.
- [9] Schmitz P, Malter M, Lorscheider G, et al. Towards the enantioselective synthesis of axially chiral cyclic bis (bibenzyls) through sulfoxide-controlled

- diastereoselective Suzuki coupling [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(34): 5230-5237.
- [10] YAO Q J, ZHANG S, ZHAN B B, et al. Atroposelective synthesis of axially chiral biaryls by palladium-catalyzed asymmetric C-H olefination enabled by a transient chiral auxiliary [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(23): 6617-6621.
- [11] Lotter D, Neuburger M, Rickhaus M, et al. Stereoselective arene-forming aldol condensation: synthesis of configurationally stable oligo-1, 2-naphthylenes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(8): 2920-2923.
- [12] Lodola A, Bertolini S, Biagetti M, et al. Atropisomerism and conformational equilibria: impact on PI3K δ inhibition of 2-((6-amino-9H-purin-9-yl) methyl)-5-methyl-3-(*o*-tolyl) quinazolin-4(3H)-one (IC87114) and its conformationally restricted analogs [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(10): 4304-4315.
- [13] Tabata H, Yoneda T, Oshitari T, et al. Tolvaptan-type vasopressin receptor ligands: important role of axial chirality in the active form [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(10): 4503-4059.
- [14] Zask A, Ellestad G A. Recent advances in stereoselective drug targeting [J]. *Chirality*, 2015, 27(9): 589-597.
- [15] Blaser H U. Chirality and its implications for the pharmaceutical industry [J]. *Rend Fis Acc Lincei*, 2013, 24(3): 213-216.
- [16] TIAN X H, LI L, PEI J P, et al. (-) and (+)-Merrilliaquinone, a pair of new quinone enantiomers from *Illicium merrillianum* and their distinctive effect on human hepatoma and hepatic cells [J]. *Rsc Adv*, 2015, 5(93): 75857-75862.
- [17] FAN Y M, YI P, LI Y, et al. Two unusual polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols, including a pair of enantiomers from *Garcinia multiflora* [J]. *Org Lett*, 2015, 17(9): 2066-2069.
- [18] Bringmann G, Gulder T, Gulder T A M, et al. Atroposelective total synthesis of axially chiral biaryl natural products [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(2): 563-639.
- [19] Laplante S R, Edwards P J, Fader L D, et al. Revealing atropisomer axial chirality in drug discovery [J]. *Chemmedchem*, 2011, 6(3): 505-513.
- [20] LI W S, WU J, LI J, et al. Krishnadimer A, an axially chiral non-biaryl natural product: discovery and biomimetic synthesis [J]. *Org Lett*, 2017, 19(1): 182-185.
- [21] GAO H, XU Q L, Keene C, et al. Practical organocatalytic synthesis of functionalized non-C₂-symmetrical atropisomeric biaryls [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(2): 566-571.
- [22] Covington C L, Junior F M, Silva J H, et al. Atropisomerism in biflavones: the absolute configuration of (-)-agathisflavone via chiroptical spectroscopy [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(10): 2530-2537.
- [23] Górecki M, Roszkowski P, Błachut D, et al. Atropisomerism in mono- and diaryl-substituted 4-amino-2,6-lutidines [J]. *Eur J Org Chem*, 2016, 2016(17): 2966-2971.
- [24] Mazzanti A, Mercanti E, Mancinelli M. Axial chirality about boron-carbon bond: atropisomeric azaborines [J]. *Org Lett*, 2016, 18(11): 2692-2695.
- [25] Takahashi Y, Wakamatsu S, Tabata H, et al. Isolation of atropisomers of *N*-benzoylated pyrroles and imidazoles [J]. *Synthesis*, 2015, 47(14): 2125-2128.
- [26] YAN Y, MA Y T, YANG J, et al. Tropolone ring construction in the biosynthesis of rubrolone B, a cationic tropolone alkaloid from endophytic *Streptomyces* [J]. *Org Lett*, 2016, 18(6): 1254-1257.
- [27] Barrett K T, Miller S J. Enantioselective synthesis of atropisomeric benzamides through peptide-catalyzed bromination [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(8): 2963-2966.
- [28] Prelog V, Helmchen G. Basic principles of the CIP-system and proposals for a revision [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1982, 21(8): 567-583.
- [29] 周宏. 含手性轴化合物的构型标定法 [J]. *安庆师范学院学报: 自然科学版*, 2000, 6(4): 88-90.
- [30] 黄小齐. 一种标定手性轴化合物构型的简便方法 [J]. *化学通报*, 1990(9): 50-54.
- [31] Bringmann G, Price Mortimer A J, Keller P A, et al. Atroposelective synthesis of axially chiral biaryl compounds [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44(34): 5384-5427.
- [32] Ikeya Y, Taguchi H, Mitsunashi H, et al. A lignan from *Schizandra chinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(2): 569-573.
- [33] LIU Y, WANG Y M, WU W M, et al. Triterpenoids and lignans from the fruit of *Schizandra sphenanthera* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 116: 10-16.
- [34] BAI L, Kato T, Inoue K, et al. Blestrianol A, B and C, biphenanthrenes from *Bletilla striata* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(8): 2733-2735.
- [35] QIAN C D, JIANG F S, YU H S, et al. Antibacterial

- biphenanthrenes from the fibrous roots of *Bletilla striata* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(4): 939-943.
- [36] DAI Y, Harinantenaina L, Bowman J D, et al. Isolation of antiplasmodial anthraquinones from *Kniphofia ensifolia*, and synthesis and structure-activity relationships of related compounds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(1): 269-276.
- [37] Bringmann G, Mutanyatta-Comar J, Knauer M, et al. Knipholone and related 4-phenylanthraquinones: structurally, pharmacologically, and biosynthetically remarkable natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(4): 696-718.
- [38] Williams D H, Bardsley B. The vancomycin group of antibiotics and the fight against resistant bacteria [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38(9): 1172-1193.
- [39] QIU J, Levin L R, Buck J, et al. Different pathways of cell killing by gossypol enantiomers [J]. *Exp Biol Med*, 2002, 227(6): 398-401.
- [40] Sprogøe K, Staek D, Ziegler H L, et al. Combining HPLC-PDA-MS-SPE-NMR with circular dichroism for complete natural product characterization in crude extracts: levorotatory gossypol in *Thespesia danis* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(4): 516-519.
- [41] Joncour A, Décor A, Thoret S, et al. Biaryl axis as a stereochemical relay for the enantioselective synthesis of antimicrotubule agents [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45(25): 4149-4152.
- [42] Zask A, Murphy J, Ellestad G A. Biological stereoselectivity of atropisomeric natural products and drugs [J]. *Chirality*, 2013, 25(5): 265-274.
- [43] Bringmann G, Lombe B K, Steinert C, et al. Mbandakamines A and B, unsymmetrically coupled dimeric naphthylisoquinoline alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* species [J]. *Org Lett*, 2013, 15(11): 2590-2593.
- [44] Eveleigh P, Hulme E C, Schudt C, et al. The existence of stable enantiomers of telenzepine and their stereoselective interaction with muscarinic receptor subtypes [J]. *Mol Pharmacol*, 1989, 35(4): 477-483.
- [45] XING L, Devadas B, Devraj R V, et al. Discovery and characterization of atropisomer PH-797804, a p38 MAP kinase inhibitor, as a clinical drug candidate [J]. *Chemmedchem*, 2012, 7(2): 273-280.
- [46] LIU P, Lanza T J Jr, Chioda M, et al. Discovery of benzodiazepine sulfonamide-based bombesin receptor subtype 3 agonists and their unusual chirality [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(12): 933-937.
- [47] Takahashi H, Wakamatsu S, Tabata H, et al. Atropisomerism observed in indometacin derivatives [J]. *Org Lett*, 2011, 13(4): 760-763.
- [48] Laplante S R, Forgione P, Boucher C, et al. Enantiomeric atropisomers inhibit HCV polymerase and/or HIV matrix: characterizing hindered bond rotations and target selectivity [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1944-1951.
- [49] Laplante S R, Fader L D, Fandrick K R, et al. Assessing atropisomer axial chirality in drug discovery and development [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(20): 7005-7022.
- [50] Friary R J, Spangler M, Osterman R, et al. Enantiomerization of an atropisomeric drug [J]. *Chirality*, 1996, 8(5): 364-371.
- [51] 耿小兰. 手性药物的研究进展 [J]. *云南化工*, 2007, 34(4): 87-91.
- [52] Ogino Y, Asahi T. Model of complex chiral drug metabolic systems and numerical simulation of the remaining chirality toward analysis of dynamical pharmacological activity [J]. *J Theor Biol*, 2015, 373: 117-131.

[责任编辑 顾雪竹]