

手性有机化合物分析方法研究进展

张 妞¹, 原焱焱², 陈磅宽^{2*}

(1. 北京理工大学 分析测试中心, 北京 102488; 2. 北京理工大学 化学与化工学院, 北京 102488)

摘要: 手性是自然界的核心基本属性之一。手性物质不仅与生命起源、遗传信息密切相关, 而且手性也对物质的功能及用途产生重要影响。尽管在不同学科领域, 人们对手性研究所关注的角度和层次有所差异, 但是外消旋体的有效分离是手性科学研究的关键环节。如具有不同立体构型的手性化合物对映异构体在生命体系中可表现出截然不同的生理活性、代谢行为与功能特征。因此, 高光学纯度手性化合物的精准获取与分析检测已成为现代制药、精细化工、材料科学与生物医学领域的核心需求。该文梳理了手性化合物的主流获取技术, 包括外消旋体拆分、动力学拆分等分离策略, 以及不对称合成等方法。详细阐述了各技术的核心原理、研究进展、优势与局限性。同时介绍了手性功能材料在发光传感和生物医学等领域的前沿应用。最后对该领域未来发展方向进行了展望, 以为手性分离分析技术的发展与应用提供参考。

关键词: 手性分离; 不对称合成; 动力学拆分; 手性色谱表征; 手性功能材料

中图分类号: O657.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)08-1808-15

Recent Advances in Analytical Methods for Chiral Organic Compounds

ZHANG Niu¹, YUAN Yan-yan², CHEN Pang-kuan^{2*}

(1. Analysis & Testing Centre, Beijing Institute of Technology, Beijing 102488, China; 2. School of Chemistry and Chemical Engineerings, Beijing Institute of Technology, Beijing 102488, China)

Abstract: Chirality is one of the most fundamental intrinsic properties of the natural world. Chiral substances are not only inextricably linked to the origin of life and genetic information transmission, but their stereochemical features also directly determine the functional performance and application potential of related compounds. While researchers across diverse disciplines focus on distinct aspects of chirality science, the efficient isolation of enantiomers from racemates remains an indispensable prerequisite for all in-depth chiral studies. Enantiomers are a pair of chiral compounds with identical molecular formula but non-superimposable mirror-image stereochemistries, which exhibit drastically divergent physiological activities, metabolic pathways, pharmacokinetic profiles, and functional properties when interacting with the stereospecific microenvironment of complex biological systems in living organisms. Accordingly, the precise and scalable production of chiral compounds with ultra-high optical purity, coupled with the development of reliable and highly sensitive analytical detection methods, has become a critical unmet demand across a wide range of high-tech fields, including modern pharmaceutical development, fine chemical manufacturing, advanced functional materials science, and cutting-edge translational biomedicine. In this review, we systematically summarize the mainstream technical approaches for obtaining enantiopure compounds, which mainly include well-established separation strategies such as direct and indirect racemate resolution, kinetic resolution, and dynamic kinetic resolution, as well as state-of-the-art asymmetric catalytic synthetic methodologies. We elaborate on the core working mechanism, latest research advances, distinct merits, and inherent limitations of each technical route. Meanwhile, we highlight the cutting-edge application progress of chiral functional materials in emerging fields, with a special focus on luminescence-based chiral sensing and biomedicine. Finally, we provide an outlook on the future development directions of this rapidly evolving field, aiming to provide a systematic and valuable reference for the further innovation and practical translation of high-performance chiral separation and analytical tech-

收稿日期: 2026-04-07; 修回日期: 2026-05-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22471014); 北京理工大学分析测试中心资助

* 通讯作者: 陈磅宽, 博士, 教授, 研究方向: 手性科学与发光材料, E-mail: pangkuan@bit.edu.cn

网络首发日期: 2026-06-09

nologies.

Key words: chiral separation; asymmetric synthesis; kinetic resolution; chiral chromatographic characterization; chiral functional materials

手性(Chirality)是指物体无法通过平移、旋转或对称操作与其镜像重合的特性,例如左手和右手,它们互为镜像但无法完全重合。手性是自然界和物质结构的内在基本属性之一,从小分子如氨基酸,到大分子如蛋白质,甚至在宇宙中的飓风和星云等大尺度现象中,都具有手性(见图1)^[1-2]。互为镜像的对映异构体虽然在常规环境下具有几乎相同的物理和化学性质,但在高度手性的生物体内环境(如由酶、受体和核酸构成的微环境)中,往往表现出截然不同的生理识别、代谢途径、药理活性及毒理学特征^[3-4]。例如,在手性药物中,某一特定构型的对映体可能发挥关键的靶向疗效,而其镜像异构体不仅可能无效,甚至会引发严重的心血管毒性等副作用。如用于治疗哮喘的支气管扩张药物沙丁胺醇,其*R*-对映体具有支气管扩张活性,而*S*-对映体则可能诱导气道炎症反应并加重不良效应^[5];用于手术和疼痛的局部麻醉药物罗哌卡因左旋化合物具有局部麻醉活性,而右旋异构体则可能导致心脏毒性^[6];用于治疗孕妇早期妊娠反应的沙利度胺,其*R*-构型具有镇静作用,而*S*-构型则具有强烈的致畸作用,导致孕妇畸胎^[7]。手性药物的对映体差异不仅体现在药效强弱,更涉及靶点选择性、信号通路偏向性以及代谢等,从而在药效与毒性之间形成复杂关系,这也是当前药物设计从消旋体向单一对映体转变的重要原因。除了生命健康领域,手性在先进功能材料等科学前沿同样发挥着不可替代的作用^[8-10]。这也是国家于2018年启动“多层次手性物质的精准构筑”重大研究计划的驱动力之一。实现单一镜像异构体的高效制备,发展精准和创造手性功能分子和材料的关键技术,阐明手性物质的结构-功能构效关系,形成新的学科生长点,有望显著提升我国在手性物质研究领域的原始创新能力和国际竞争力。

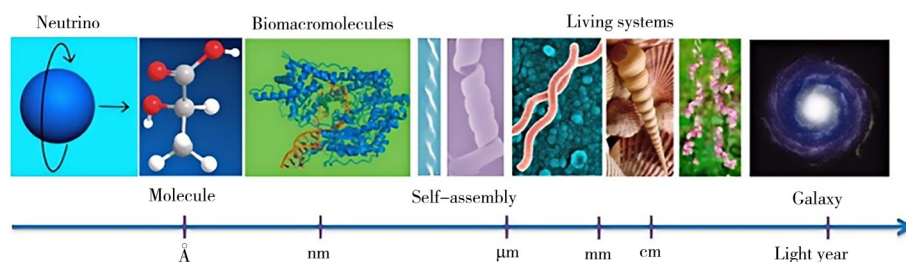


图1 自然界中不同尺度的手性结构及其演化示意图^[2]

Fig. 1 Schematic representation and evolution of chiral structures at various scales in nature^[2]

因此,为确保安全与疗效,获取高光学纯度的单一对映体已成为现代新药研发中强制性的监管要求,并在手性农药^[11]、精细化工^[12]、食品^[13]及功能材料^[14]等领域具有十分重要的科学意义与应用价值。然而,对映异构体理化性质的高度相似性使其选择性分离与提纯极具挑战。为突破这一瓶颈并满足日益增长的手性纯品需求,近年来各类手性获取与拆分策略得到了深入研究与快速发展。如今,手性科学的研究已深入拓展至新型材料领域,尤其是手性功能材料在信息传递、生物医学以及先进光学器件等方面均展现出重大的研究意义与应用潜力。如何对光学异构体进行有效拆分,成为手性研究成功的核心前提与基础。本文系统综述了上述技术的原理与最新研究进展,对比了不同方法的优劣势与适用场景,同时介绍了手性功能材料的前沿应用,领域面临的挑战以及未来发展方向,以为手性分离分析与合成化学的发展提供参考。

1 手性化合物分离策略

1.1 结晶拆分法

1.1.1 间接结晶拆分法 间接结晶拆分法又称非对映体结晶法^[15],是目前工业领域应用最为成熟的结晶手性拆分技术,该法通过引入手性拆分剂,将非手性环境中理化性质完全一致的对映体转化为理化性质存在显著区别的非对映异构体(包括非对映体盐、共价衍生物、配位/包含复合物等)。针对手性酸或手性碱这类典型外消旋底物,该方法通过手性拆分剂与外消旋体发生特异性作用生成两种溶解度差异显著的非对映体盐,最终借助结晶工艺实现非对映异构体的高效分离^[16]。如图2所示,Hisaki等^[17]

通过结合热力学结晶和动力学的对映选择性溶解,有效克服了固溶体在热力学平衡下结晶纯度受限的难题,通过先使固溶体达到热力学平衡进行初步富集,随后将结晶相短时间浸入溶剂中选择性溶出亚稳态异构体的间接结晶策略实现了高效的手性拆分,最终获得了光学纯度高达 96% ee 的目标对映体。

间接结晶拆分法是当前工业化制备的首选方案。该方法的核心优势在于生产成本低廉、工艺放大难度低、拆分规模适配性广,且所用手性拆分剂可回收循环使用。但其仍存在明显的技术局限,不仅高度依赖化学计量的手性拆分剂,对拆分剂的手性选择性与经济性均提出了严苛要求,还存在底物普适性差的固有限制,仅适用于带有特定官能团、可形成稳定非对映体盐的底物。

1.1.2 直接结晶拆分法 直接结晶拆分法则无需将对映体转化为非对映异构体,可直接利用外消旋体系中对映体自身的结晶行为差异实现拆分,该方法主要包括优先结晶、动力学结晶拆分、共晶拆分及手性添加剂诱导结晶等技术^[18]。其中优先结晶法工艺简单、成本低、效率高,是一种理想的拆分方法,被广泛用于手性药物的生产,例如用于治疗重度抑郁症的米那普仑^[19]、N-甲基麻黄碱(潜在的中枢神经兴奋剂)^[20]和依托度酸对映体^[21]等。最近,Leysens 等^[22]提出了一种通过优先共结晶同时对两种外消旋化合物进行手性拆分的新方法(见图 3)。他们选择外消旋扁桃酸(MAN)和外消旋乙拉西坦(ETI)作为研究对象,将这两种外消旋体结合形成具有对映专一性的共晶体,构建了一个稳定的聚集体系。在此基础上,他们开发了一种循环晶种等温优先结晶(SIPC)工艺,通过单一结晶过程成功实现了两种化合物的同步分离。该方法的核心优势是无需使用手性拆分剂,原料经济性高,但存在适用范围窄、拆分效率与光学纯度受结晶条件影响等局限性。

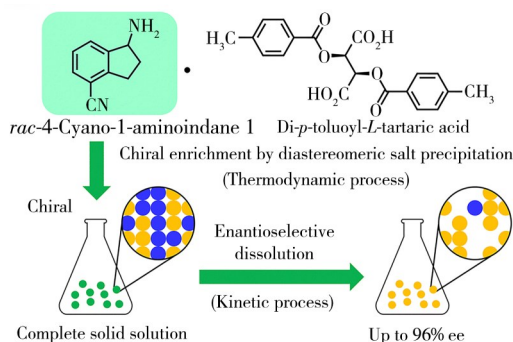


图 2 基于非对映体盐沉淀与对映选择性溶解相耦合的氨基茛苳生物手性富集与拆分机制^[17]

Fig. 2 Mechanism of chiral enrichment and resolution of aminoindane derivatives coupled with diastereomeric salt precipitation and enantioselective dissolution^[17]

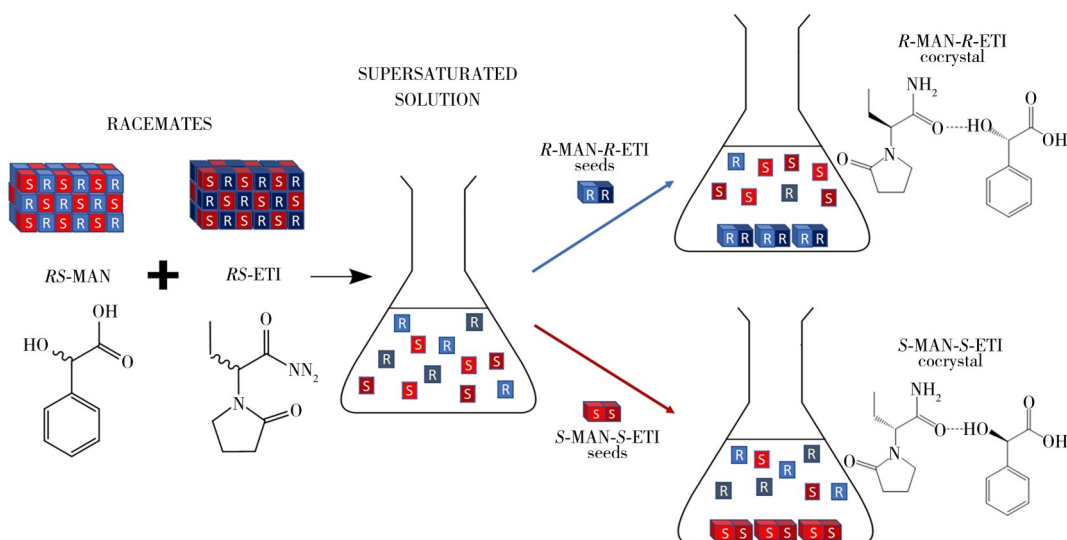


图 3 基于对映专一性共晶系统的循环晶种等温优先结晶法实现两种外消旋体同步分离的原理图^[22]

Fig. 3 Schematic diagram of synchronous separation of two racemates via cyclic seeded isothermal preferential crystallization based on an enantiospecific cocrystal system^[22]

近年来,微流控、纳米限域、外场辅助等新兴结晶分离技术的快速发展,为难以拆分的外消旋化合物体系提供了绿色高效的新方案。例如,微流控结晶可通过微尺度流体控制实现传质传热与结晶过程的精准调控,为揭示手性成核动力学机制提供了全新研究平台,已成功应用于手性药物纳米晶的可控制备^[23];手性 MOFs 材料可依赖其规整微孔的限域效应增强立体选择性识别能力,显著放大对映体间的立体结构差异,从而实现 α -氨基酸与小分子手性化合物的高效对映体拆分^[24];外场辅助与动态去消旋化技术(如 Viedma 熟化、温度循环)则成功将结晶拆分的适用范围从传统外消旋聚集体系,拓展

至极具挑战性的外消旋化合物体系^[25-26]。

1.2 色谱拆分法

手性识别是所有手性分离技术的核心基础，其本质是对映异构体与手性选择剂之间形成的非对映异构复合物在稳定性上存在差异。手性识别机制通常依赖于多点相互作用模型，即手性选择剂与对映体之间通过氢键、静电作用、 $\pi-\pi$ 相互作用及空间位阻等协同作用，实现对不同立体构型的高效精准区分。手性色谱分离是基于对映体与手性选择剂之间的非共价相互作用差异，通过保留时间的不同实现对映体分离的技术^[27]，是目前实验室与工业领域实现对映体拆分与光学纯度检测最有效、应用最广泛的方法，也是手性化合物对映体过量值(ee)测定的标准。根据分离模式与仪器体系的不同，主流手性色谱拆分方法，可分为高效液相色谱法(HPLC)^[28]、气相色谱法(GC)^[29]、超临界流体色谱法(SFC)^[30]、毛细管电泳法(CE)^[31]、薄层色谱法(TLC)^[32]与模拟移动床色谱法(SMB)^[33]，如表1所示^[18]。

表1 主流手性色谱拆分方法的综合对比分析^[18]

Table 1 Comprehensive comparative analysis of mainstream chiral chromatographic resolution methods^[18]

Method	Separation principle	Advantage and limitation	Chiral resolution reagent	Representative drug	Reference
HPLC	手性固定相识别	操作简单、分辨率高、应用范围广，成本较高	环糊精、大环抗生素、冠醚、金属有机框架、共价有机框架、多糖等	氟西汀、布洛芬、黄烷酮、萘普生等	[34-36]
GC	气相分配差异	快速简便、重复性和准确度高；适用范围有限	多糖、手性离子液体、环肽等	氨基酸、手性醇等	[37-39]
SFC	超临界流体分配	分离快速高效、通量高；但对药物溶解性有要求	SFC手性固定相是在HPLC和GC基础上开发的	维拉帕米、戈洛帕米、拉米夫定等	[40-41]
CE	电泳迁移差异	分析速度快、分辨率高、处理简单、成本低且无柱污染；但重复性较差	冠醚、多糖、金属有机框架、共价有机框架、环糊精及手性离子液体等	佐匹克隆、沙丁胺醇、色氨酸、色氨酸醇、氯苯那敏	[42-44]
TLC	吸附能力差异	设备简单、成本低、适合快速筛选；分辨率和重现性低，定量能力弱	手性衍生化试剂、手性固定相(如纤维素衍生物、环糊精键合硅胶)	布洛芬、萘普生、氨基酸、 β -受体阻滞剂等	[45-46]
SMB	连续逆流分离	适合大规模连续制备分离，产率和效率高；但设备操作复杂，对工艺参数敏感	与制备型HPLC一致，多为多糖类、环糊精类手性固定相	抗抑郁药、抗癫痫药、抗病毒药、非甾体抗炎药等	[47]

HPLC是目前实验室最常用的手性拆分方法，其核心是通过手性固定相(CSPs)实现对外消旋体的选择性分离，目前广泛应用的CSPs可分为多糖类、大环抗生素、蛋白质类、MOF/COF及手性聚合物等^[48]。

HPLC依赖CSPs实现对映体的选择性分离，但各类CSPs的底物普适性与稳定性差异显著。多糖类CSPs应用最广，对多数手性底物的选择性优异，但存在不耐强酸碱、强极性溶剂及高温易导致构型翻转的缺陷。蛋白质类CSPs立体选择性极高，适于生物基质中痕量手性药物的拆分，却受限于负载量低、柱寿命短及流动相严苛而难以规模化应用。大环抗生素类CSPs具备多重作用位点及宽泛的流动相相容性，但面临成本高昂且批次重现性欠佳的瓶颈。冠醚类CSPs基于主客体包合作用，对伯胺类分离具专一性优势，但普适性弱。新兴的MOFs/COFs类CSPs凭借规整孔道与可定制手性位点极具潜力，但目前机械强度弱、柱效及重现性差限制了其工业化。因此，实际应用中需根据目标化合物的物理特性选用合适的CSPs体系。

HPLC的核心优势在于流动相组成与固定相种类可灵活调节，能够适配不同极性、不同结构的手性化合物，兼具分离制备与定量检测功能。GC则特别适用于挥发性、半挥发性且热稳定的外消旋体拆分，凭借高灵敏度与高分离效率，在环境样品、食品中挥发性手性污染物的检测中应用广泛，但由于对药物热稳定性和挥发性的要求，其进一步应用受到限制。SFC的低粘度流动相允许使用更高流速，分离通量显著高于HPLC，且有机溶剂消耗量极低，并因其在制备规模上的优势在实验室制备与工业化放大中展现出巨大潜力。CE是以高压电场为驱动力、毛细管为分离通道的高效分离技术。基于溶质电泳迁移率的差异，在电渗流与电泳迁移的协同作用下，分析物因电荷密度、分子尺寸与构象差异产生不同迁移速度，从而实现对映体分离。该方法消耗量极低，分离效率高，尤其适用于极性、离子型手性化合物的快速分离。TLC则凭借操作简便、成本低廉的特点，主要用于手性分离条件的快速初筛，但其分离分辨率与重现性显著低于HPLC。而SMB通过多根色谱柱串联与阀切换技术，可实现连续逆

流分离, 凭借其高生产率、低溶剂消耗的显著优势, 成为目前手性化合物工业化规模化生产的核心技术。例如, 2002 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准的首个 SMB 手性药艾司西酞普兰, 基于 6 柱 SMB 系统的连续拆分工艺, 单位时间处理量是传统单柱制备级 HPLC 的 15 倍。采用 12 柱 SMB 系统拆分镇痛药曲马多, 可实现 $0.600 \text{ kg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的比生产率, 且 ee 值大于 99%; 拆分愈创甘油醚与福莫特罗时, 与传统单柱制备型 HPLC 相比, SMB 可实现 24 h 连续运行, 溶剂消耗显著降低, 产品回收率均高于 90%, 展现了该技术的可行性与经济竞争力^[49-50]。

尽管手性色谱拆分方法已发展成为手性化合物对映体分离分析的主流方法, 但仍对部分结构复杂的手性体系的分离选择性不足, 难以实现理想的基线拆分。近年来, 随着手性功能材料体系向大共轭、多构象及柔性大环骨架方向发展, 传统单次色谱分离方法在分辨率与通量方面逐渐显现出局限性。其中, 循环色谱作为一种通过多次重复利用色谱柱分离实现分辨率累积放大的策略^[51], 逐渐成为复杂手性体系分离的重要手段。如图 4 所示, 该方法通过阀控系统使未完全分离的组分反复进入色谱柱, 在不增加柱长的前提下显著提升分离效率, 尤其适用于结构相似度极高、对映体能垒较低或构象互变较快的手性大环分子体系。但该方法存在峰展宽、时间长、系统复杂、收率纯度难兼顾、维护成本高等问题。

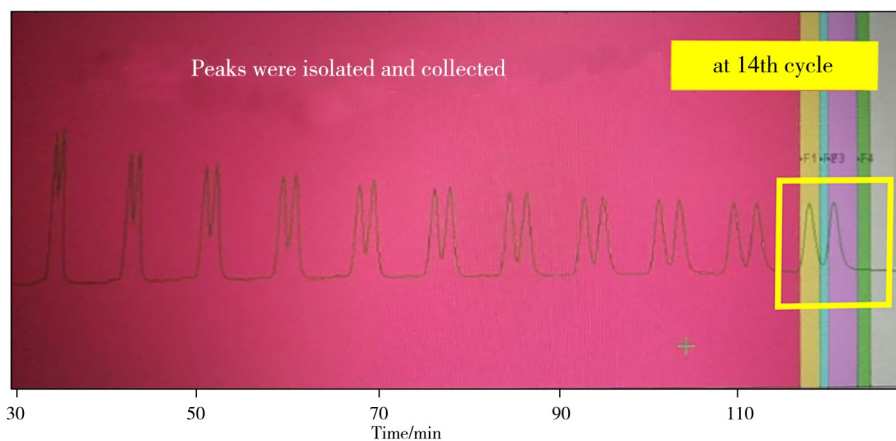


图 4 循环色谱的分辨率累积放大策略应用示意图^[51]

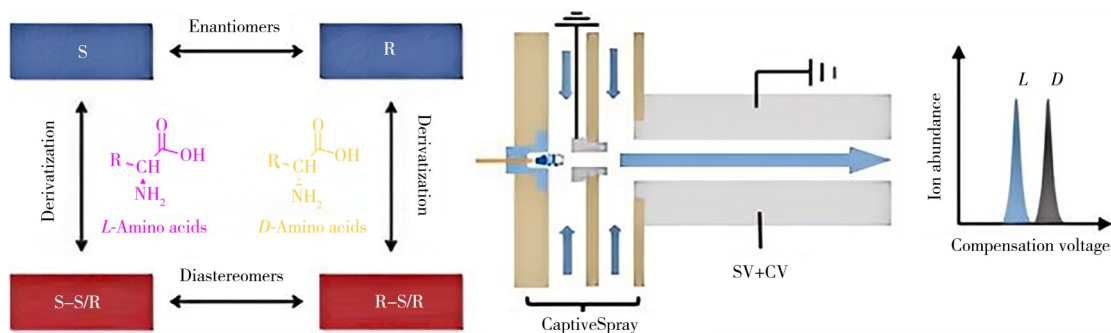
Fig. 4 Schematic diagram of the application of the cumulative resolution amplification strategy in recycling chromatography^[51]

1.3 化学衍生化拆分法

化学衍生化拆分法是经典的间接手性分离技术, 其核心是利用光学纯手性衍生化试剂(CDRs)与目标手性对映体发生特异性反应, 生成理化性质差异显著的非对映异构体衍生物, 从而在常规非手性色谱固定相上实现高效分离, 是手性药物拆分与对映体定量分析的核心方法之一(图 5)^[52]。该方法可有效弥补手性固定相法成本高、底物适用范围窄的缺陷, 尤其适配生物基质中痕量手性对映体的定量检测, 通过引入特征发色团或荧光团可显著提升检测灵敏度与分离选择性^[53-54]。目前已开发出异硫氰酸酯类、Sanger 型、手性胺类等多类成熟衍生化试剂, 其中 GITC、Marfey 试剂等经典试剂已广泛用于氨基酸、 β 受体阻滞剂、非甾体抗炎药等手性药物对映体的拆分^[55]。衍生化试剂的立体结构刚性、反应位点与手性中心的距离及色谱分离模式的选择, 是决定非对映体分离效果的核心因素。该方法的局限性在于衍生化反应需严格把控温度、pH 值等条件, 操作流程复杂、耗时久、成本高, 且不适用于热不稳定、反应活性低的手性分子^[56]。

1.4 萃取与膜分离法

手性萃取与膜分离法是基于对映体在两相中的分配差异或膜的对映选择性渗透实现拆分的技术, 凭借低能耗、操作简便、易于连续化与工业化放大的特点, 成为大规模手性分离领域极具潜力的发展方向^[57-58]。手性萃取在传统液-液萃取、固相萃取的基础上, 引入手性选择剂或手性识别材料, 实现对映体的优先分配与选择性分离^[59]。液-液手性萃取通过水相-有机相间的手性配体、环糊精衍生物等手性选择剂, 实现对映体的选择性萃取^[60]。固相手性萃取则通过手性吸附介质的特异性识别作用, 实现对映体的选择性吸附与洗脱, 兼具分离与富集功能, 适用于复杂基质中痕量手性化合物的分离检测^[61]。

图5 手性衍生化拆分法分离手性对映体的原理与分析流程图^[52]Fig. 5 Schematic diagram of the principle and analytical workflow for chiral derivatization-based enantioseparation^[52]

手性膜分离的原理是基于膜的选择透过性，只允许特定结构的化合物通过，对映异构体中不符合要求的组分则被截留下来，从而达到手性拆分的目的。与色谱等传统分离方法相比，手性膜分离法具有高效简便、分离精度高、可连续操作以及低能耗等优点，具备广阔的应用前景^[62]。手性膜可以通过分子相互作用、尺寸排斥和扩散速率的差异来区分对映异构体，为对映选择性分离提供了高效且可扩展的途径^[63-64]。但目前手性膜的分离选择性与通量的协调问题仍未解决，且普遍稳定性不足。近年，金属有机框架(MOFs)、共价有机框架(COFs)等手性多孔材料的发展^[65-66]，为手性固膜的设计与制备提供了全新平台，显著提升了膜的分离选择性与通量。

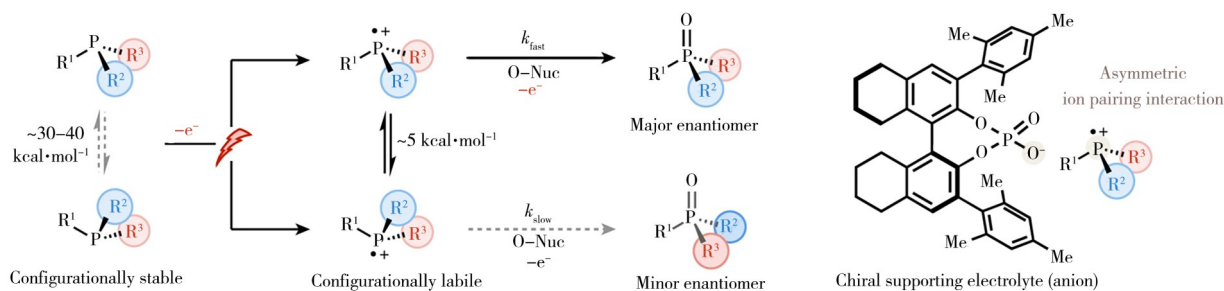
2 手性化合物的动力学拆分策略

2.1 经典动力学拆分

经典动力学拆分(KR)的核心机制是利用手性催化剂(酶或化学催化剂)对对映体反应进行区分，使快反应对映体优先转化为产物^[67-68]。根据催化剂类型的不同，传统KR可分为酶催化动力学拆分与化学催化动力学拆分。其中，酶催化动力学拆分以脂肪酶(如南极假丝酵母脂肪酶B, CALB)为代表，具有立体选择性极高、反应条件温和、绿色环保等优势，可在水相或有机溶剂中适配醇、胺、羧酸等各类底物^[69-73]。然而KR策略的理论最高收率仅为50%，导致原子经济性极低，且反应结束后体系中始终混杂着产物与剩余的慢反应底物，后续需进行产物与剩余底物的分离，工艺复杂^[74]。因此，传统KR技术已难以满足当前手性化学品及高纯度功能材料前驱体的高效制备需求。

2.2 动态动力学拆分

动态动力学拆分(DKR)通过将对手体的选择性拆分与底物的原位快速消旋化反应相耦合，使慢反应底物不断转化为快反应对映体，理论上可获得100%的光学纯产物^[75-77]。当前，DKR体系中最典型的化学酶法(如过渡金属协同脂肪酶)虽已广泛用于手性醇、胺的制备，但仍受制于双催化体系兼容性差、动力学速率匹配严苛、底物范围极窄以及药物重金属残留等问题。近年来，DKR技术的应用边界得到持续拓展。2025年，Lin等^[78]报道了一种新型DKR策略(图6)，以手性磷酸盐为支持电解质，成功实现了外消旋三价磷的对映选择性氧化，获得了高光学纯度的手性磷氧化物，为手性磷配体的高效合成提供了全新路径。该研究不仅极大拓宽了复杂杂原子底物的适用边界，更为规避传统化学酶法存在的双动力学匹配难题提供了全新的路径。

图6 利用手性支持电解质实现外消旋三价磷对映选择性氧化的电化学生态动力学拆分(DKR)策略^[78]Fig. 6 Electrochemical dynamic kinetic resolution (DKR) strategy for the enantioselective oxidation of racemic trivalent phosphines using a chiral supporting electrolyte^[78]

2.3 平行动力学拆分

与动态动力学拆分通过原位消旋突破收率上限的思路不同, 平行动力学拆分(PKR)从反应路径设计层面解决传统动力学拆分 50% 收率的固有局限^[79]。其利用一对手性互补或完全正交的催化剂, 引导两种对映体沿不同路径同步转化为结构可区分的非对映异构体, 二者在反应过程中不存在竞争与抑制, 也无需严格控制反应终点, 理论上可实现外消旋底物的完全转化与两种手性产物的同步获取, 从反应原理上突破了传统动力学拆分的收率瓶颈。这种策略从根本上规避了底物消旋化的难题。然而, 在均相体系中寻找两对互不干扰且反应速率高度一致的催化剂极具挑战。如图 7 所示, Bressy 等^[80]提出的区室化平行动力学拆分(CPKR)策略, 利用具有选择渗透性的聚二甲基硅氧烷(PDMS)膜构建双区室反应器, 将构型互补的 Jacobsen 催化剂进行物理隔离。这种将化学合成与膜分离工程深度耦合的创新, 成功实现了外消旋末端环氧化物的高效双转化, 为解决 PKR 体系的均相干扰提供了极具启发性的通用方案。但是 PKR 体系对双平行反应的动力学速率匹配要求严苛, 对反应条件波动高度敏感, 并且由于生成的非对映产物结构高度相似, 分离纯化难度极大, 严重制约了其实际应用。

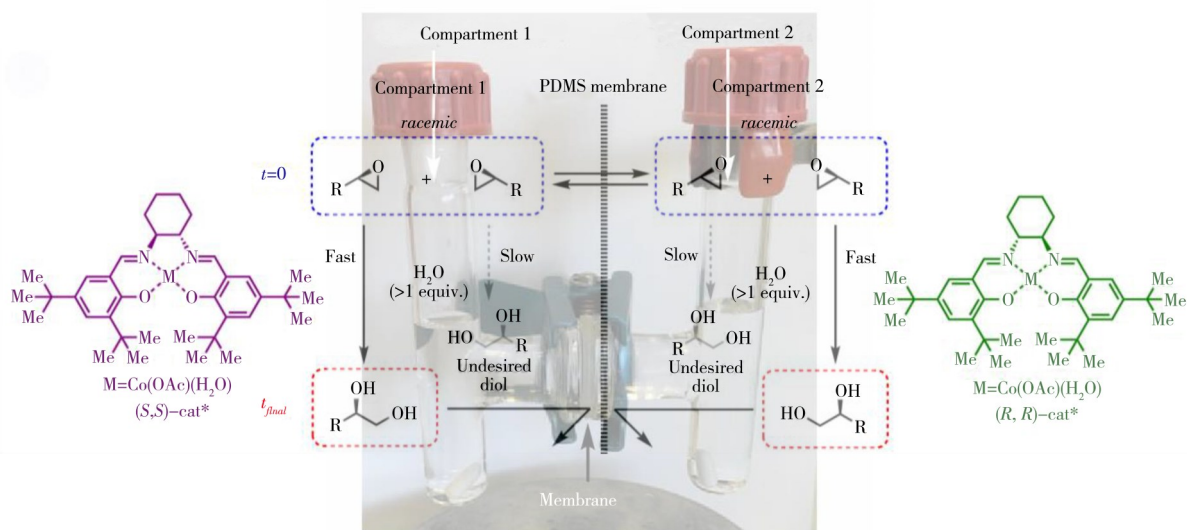


图 7 基于双区室反应器与互补手性催化剂协同的外消旋末端环氧化物平行动力学拆分(PKR)策略^[80]

Fig. 7 Parallel kinetic resolution (PKR) strategy of racemic terminal epoxides enabled by the synergy of a two-compartment reactor and complementary chiral catalysts^[80]

3 不对称合成法

不对称合成是从分子源头实现手性精准构建、避免后续拆分步骤的核心策略, 仅需通过手性环境的诱导, 即可将非手性底物转化为高光学纯度的手性产物, 从而在根本上解决拆分技术 50% 理论收率的瓶颈。目前, 不对称合成主要包括手性池、手性辅基诱导以及不对称催化等策略。经典手性池策略以自然界中来源广泛、成本低廉的光学纯天然手性砌块为核心, 通过定向化学转化在最大限度保留手性中心的前提下, 实现复杂手性分子的模块化构建, 但其底物结构高度受限天然手性源, 应用范围存在显著局限。手性辅基诱导策略通过化学计量的手性辅基构建不对称反应微环境, 实现反应的高非对映选择性控制, 具有结果可预测和工艺易放大的优势, 但辅基的引入与脱除增加了合成步骤, 且对大位阻复杂底物的手性诱导效果显著下降。相比之下, 不对称催化合成凭借使用催化量手性催化剂即可实现手性放大的核心优势, 成为现代不对称合成领域最核心的前沿方向, 并具有原子经济性高、底物普适性强及立体选择性可调等优点。主流催化体系包括过渡金属不对称催化、有机小分子不对称催化、酶催化等^[81]。

3.1 过渡金属不对称催化

过渡金属催化体系发展最成熟, 通过手性配体与过渡金属中心配位形成手性催化活性物种, 已实现不对称氢化、环加成、交叉偶联等反应的高效立体控制, 但存在贵金属残留、配体合成成本高的问题^[82]。此外, 在应对复杂多变的空间构象(如难以成环的柔性大环)时, 仍面临诸多局限与瓶颈。

Jacobsen 等^[83]引入了手性氢键给体与钌配合物协同的“阴离子结合”策略，有效突破了传统内配位模式的限制，实现了高对映选择性的炔丙基取代反应，并显著提升了反应速率。Zhang 等^[84]通过多重非共价相互作用调控，利用地球丰产的廉价镍催化体系，实现了 α -取代丙烯酸的高效不对称氢化。该方法不仅展现出极高的对映选择性与破纪录的催化转化数，更在青蒿素、布洛芬等关键手性药物及中间体的规模化制备中展现出卓越的工程与经济优势。在复杂大环骨架的精准构筑方面，Lu 等^[85]受天然环肽生物合成的启发，开发了钌催化的“金属偶极中继”策略。该策略巧妙利用底物的逐步应力释放作为驱动力，成功攻克了轴手性大环化合物难以高对映选择性合成的难题，极大拓展了手性大环的结构多样性。

3.2 有机小分子不对称催化

有机小分子催化无金属残留、反应条件温和，但存在催化剂负载量高、催化活性受底物位阻影响大的局限。Wu 等^[86]通过设计有机催化不对称缩合策略，利用金鸡纳生物碱衍生双功能催化剂主导的动态动力学不对称转化过程，高效实现了 $P(V)$ -手性磷中心的精准调控，拓宽了手性磷类生物活性分子的合成途径。在惰性底物的不对称碳-磷键构建中，Guo 等^[87]利用手性磷酸(CPA)作为有机催化剂，成功实现了低反应活性的 β -取代 α , β -不饱和氮杂芳环的加氢磷化反应，该无金属策略不仅克服了反应能垒，更以优异的对映选择性(高达96% ee)拓展了高价值手性 P, N-配体骨架的合成边界。Huber 等^[88]开发了不对称反离子定向卤键催化(XB-ACDC)体系，利用手性二磺酰亚胺阴离子与碘(III)基催化剂构建精密手性口袋，显著放大了卤键在 Diels-Alder 反应中的手性诱导效应，实现了高达98:2 er的高选择性突破。

3.3 酶催化与人工酶催化

酶催化具有极致的立体与位点选择性，是手性药物绿色合成的核心发展方向，但天然酶的底物普适性有限。近年来，光/电协同不对称催化以光能或电能为驱动力，为突破热力学限制与拓展反应边界提供了新路径。为构建非天然催化中心，Zhou 等^[89]通过原位生物合成并基因编码非天然氨基酸，创制了全新人工酶。该策略有效提升了催化微环境的立体匹配度，成功实现了极具挑战的高对映选择性串联傅克烷基化-质子化反应。在光能驱动上，Huang 等^[90]开发的协同光酶催化体系，实现了高对映选择性三组分自由基的交叉偶联，显著克服了酶难以同时管控多种自由基的局限。在电能驱动方面，Huang 等^[91]通过引入二茂铁介导异相电子转移，成功实现了 α -支链醛的非天然动态动力学氧化路径。该策略实现了向 S-布洛芬类手性药物的高效不对称转化，极大拓展了电酶催化在手性医药合成领域的应用潜力。

4 手性检测与表征方法

4.1 核磁共振

核磁共振(NMR)是测定对映体纯度与三维构型的核心手段。传统技术主要通过引入手性溶剂化或衍生化试剂，构建非对映异构环境以实现信号拆分，其核心优势在于无需预分离即可实现原位检测，并能实时监测构象互变与消旋化等关键动力学过程。Inagaki 等^[92]将手性衍生化、噻唑烷原位制备与¹H NMR 结合，建立了单糖对映体的快速分析法(图8)。该方法利用原位反应的便捷性与高分辨氢谱特征，成功鉴定了多种单糖及人参皂苷中糖基组分的构型。然而，当体系内存在自由基或顺磁物种时，剧烈的弛豫效应常导致谱峰严重增宽乃至消失，成为解析含杂原子复杂手性骨架的核心痛点。随着现代NMR表征向各向异性与绝对无损识别方向发展，通常可利用手性液晶产生的残余偶极耦合结合高精度密度泛函理论^[93]，超越标量化学位移，深度解析手性分子的电子分布与能垒。而最新研究开发的双共振射频NMR探测器^[94]，通过施加射频电场诱导分子的电偶极与磁偶极产生耦合，利用对称性破缺直接在自由感应衰减信号中精准区分对映体。这一彻底消除手性试剂依赖的本征测定机制，标志着手性分析化学的重大发展。

4.2 手性光学表征

手性光学光谱是揭示体系从基态到激发态本征光物理特征的核心表征技术。电子圆二色(ECD)光谱通过检测体系对左、右旋圆偏振光的摩尔吸收差值，直观反映电子跃迁过程中的本征手性信息^[95-96]。

对于 π -共轭功能材料, ECD 谱图中的 Cotton 效应特征不仅与分子的螺旋手性(如 *P/M* 型)存在严格对应关系, 其吸收峰强度更能定量表征手性传递效率与分子间耦合作用。结合含时密度泛函理论(TD-DFT), ECD 已成为确证绝对构型的常规手段。然而, 由于稳态 ECD 信号极易受溶剂极性与柔性骨架动态波动的干扰, 复杂体系的深度构象解析往往需依赖振动圆二色(VCD)或拉曼光学活性(ROA)技术。这些振动光学表征能够精准捕获对分子微观扭曲更为敏感的指纹区信息, 从而提供更为严谨的结构证据。

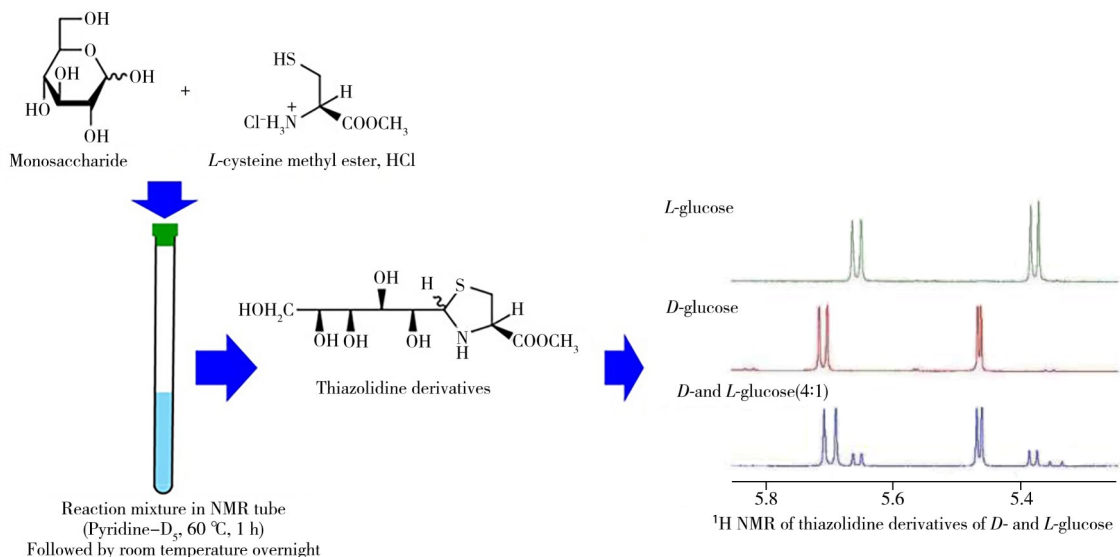


图 8 *D*-葡萄糖与 *L*-半胱氨酸甲酯盐酸盐在 NMR 管内的衍生化反应流程, 通过加热生成非对映异构噻唑烷衍生物, 用于单糖对映体的 ^1H NMR 鉴别^[92]

Fig. 8 In NMR tube derivatization of *D*-glucose with *L*-cysteine methyl ester hydrochloride, affording diastereomeric thiazolidine derivatives for the enantiomeric discrimination of monosaccharides by ^1H NMR spectroscopy^[92]

在激发态手性功能评估方面, 圆偏振发光(CPL)光谱与聚焦基态吸收的 ECD 存在本质区别^[97-98]。CPL 技术聚焦手性体系激发态弛豫过程中的偏振光子发射行为, 以发光不对称因子(g_{lum})为核心量化指标, 可对材料的本征圆偏振发光效能实现直接、精准的定量表征。 g_{lum} 值的高低不仅与圆偏振有机发光二极管(CP-OLEDs)的电光转换效率及信息加密能力相关, 更决定了其在近红外活体靶向成像等前沿应用中的技术天花板。当前的研究热点在于利用 CD 与 CPL 信号的原位动态响应, 追踪手性组装体在外部刺激下的微观构象演化。此外, 在测试高亮度固态薄膜或高各向异性聚集体时, 样品的宏观取向极易引入强烈的线性双折射与线性二色性伪影。

4.3 手性诱导自旋选择性效应

手性诱导自旋选择性(CISS)效应是一种量子物理现象, 当电子穿过手性分子时, 手性分子产生的有效螺旋势可使电子自旋沿特定方向取向^[99]。在该效应中, 手性材料独特的非中心对称势场与自旋-轨道耦合(SOC)协同作用, 从而打破了电子传输的自旋简并态。这使得手性分子及手性有机-无机杂化材料具有自旋过滤功能, 即当电子穿过手性介质时, 特定自旋取向的电子传输概率显著高于相反自旋, 从而实现无需外加永磁体的室温自旋极化输运^[100]。这种机制不仅在分子尺度上建立了几何构型与量子自旋态的直接映射, 更为跨越层级的手性功能调控提供了全新视点。基于这一自旋操控机制, CISS 效应在电子器件与化学合成中展现出广阔的应用潜力。得益于 CISS 效应赋予的自旋过滤功能, 手性材料为构筑新一代室温自旋阀及自旋发光二极管奠定了基础^[101]。在不对称催化中, CISS 效应可通过调控电子自旋平行对齐, 为高纯度手性药物分子的自旋依赖型不对称合成提供新路径^[102]。

尽管 CISS 效应已得到广泛研究并展现出重要的应用潜力, 但其潜在机制仍不清楚, 尤其在复杂环境与实际应用场景下的机理解释。手性结构与自旋极化输运、外场相互作用等自旋相关行为的构效关系尚未被系统阐明, 不同尺度手性体系(分子、纳米颗粒、晶体等)调控电子自旋极化的微观路径及其对材料性能的影响规律仍不清楚。

4.4 质谱与手性离子迁移谱

常规质谱(MS)因对映异构体具有完全相同的质荷比(m/z),无法直接实现手性识别与拆分^[103]。近年来,离子迁移质谱(IM-MS)的快速发展,为手性分析提供了全新的气相检测策略。IM-MS实现手性分离的核心思路,是在气相体系或电喷雾溶剂中引入手性改性剂(如环糊精、手性冠醚、光学纯氨基酸等主体分子),借助超分子主客体特异性识别作用,与目标外消旋体发生非共价结合,原位生成非对映异构复合物。这类气相超分子组装体在空间构象与碰撞截面积(CCS)上存在固有差异,使其在缓冲气体氛围的漂移管中表现出显著不同的迁移速率,进而可在毫秒时间尺度上实现高效的手性拆分^[104]。相较于依赖色谱固定相的传统分离方法,手性离子迁移质谱联用技术无需漫长的色谱保留过程,具有分析通量高、样品耗量极低、检测灵敏度优异等突出优势。

4.5 手性检测技术的总结与挑战

在手性分析检测领域,手性色谱法是 ee 值测定的黄金标准,但难以满足复杂体系中原位、动态、实时的手性分析需求。基于手性功能材料的光学传感平台,凭借快速、无损、高灵敏度、原位检测的优势,成为手性分析领域的重要发展方向。其中,CD与CPL光谱联用技术,可从宏观光物理层面揭示分子自组装与超分子主客体相互作用中的手性放大效应;结合手性溶剂化试剂的高分辨NMR与MS联用技术,是确证手性微观绝对构型及靶向识别机制的核心手段。构建从高分离度色谱提纯,到高灵敏度多维光谱、波谱联合确证的标准化手性分析检测平台,已成为推动手性发光材料从基础研究走向高端器件应用的关键。

然而,现有手性检测技术仍面临许多挑战,痕量手性化合物的光学信号易受背景荧光、聚集猝灭及自由基干扰,复杂生物基质中的动态消旋化现象导致检测结果失真,缺乏高时空分辨的原位动态监测手段。这些挑战也为手性功能材料的设计与应用指明了方向。

5 手性在功能材料中的应用

5.1 纯有机光电功能材料中的应用

在光电器件领域,CP-OLED备受瞩目。尽管基于固有手性的纯室温磷光(RTP)和热活化延迟荧光(TADF)材料在提升 g_{lum} 方面进展显著,但高亮度下的效率滚降仍是制约其发展的核心瓶颈。为此,引入多重共振(MR)骨架成为极具前瞻性的破局策略。以硼氮骨架为例,其通过相反的共振效应定域前线轨道,不仅实现了极窄的半峰宽,结合手性环境构建的MR-TADF体系还能利用刚性骨架加速反向系间窜越过程,有效抑制激子猝灭。例如,Zhong等^[105]开发的手性MR-TADF发光材料,在实现高色纯度圆偏振电致发光的同时,显著降低了实际CP-OLED器件在高亮度下的外量子效率滚降。在可见光区域,Wang等^[106]通过设计双杂[7]螺烯分子,利用杂原子的引入有效锁定了高度刚性的双螺旋手性骨架。该策略不仅提升了构象稳定性,更极大放大了可见光区的手性光学响应。目前部分基于手性材料构筑的CP-OLED的应用及性能如表2所示。

表2 基于手性材料的CP-OLEDs代表性构筑策略与器件性能

Table 2 Representative construction strategies and device performances of CP-OLEDs based on chiral materials

The layer of CP-OLED	Construction strategy	Chiral material	Emitter	g_{EL}	$EQE_{max}/\%$	Reference
发光层	手性聚合物主体	手性聚苄主体	R/S-BN-MDPA	9.1×10^{-2}	0.18	[107]
发光层	手性小分子主体	R/S-双咪唑衍生物	R/S-DC-TRZ	$+2.7 \times 10^{-2}$	4.36	[108]
				-2.2×10^{-2}	4.58	
发光层	手性向列相液晶共组装	P/M-THH	BCz-BN	+0.61	9.0	[109]
				-0.6	8.9	
发光层	手性主体超分子组装体系	L/D-HP	L/D-HP-NTi	$+2.2 \times 10^{-2}$	2.1	[110]
				-2.3×10^{-2}	2.3	
发光层	手性激基复合物主体材料	R/S-TPPT	PO-T2T	$+1.45 \times 10^{-2}$	9.0	[111]
				-1.49×10^{-2}	8.9	
空穴传输层	手性空穴传输材料	R/S-NPACZ	BN1	$+2.0 \times 10^{-3}$	14.1	[112]
				-2.3×10^{-3}	30.7	

(续表 2)

The layer of CP-OLED	Construction strategy	Chiral material	Emitter	g_{EL}	$EQE_{max}/\%$	Reference
电子传输层	手性电子传输材料	<i>R/S</i> -TOx ^{iPr}	Eu(Tp ₂ Et) ₂	+1.4×10 ⁻³	6.1	[113]
			Ir(bt) ₂ acac	-1.0×10 ⁻³ ; +1.2×10 ⁻³	5.7; 5.5	
			AC-CNP	0.7×10 ⁻³	6.1; 1.5	
				+4.2×10 ⁻³ -2.2×10 ⁻³	2.2	

5.2 生物学中的应用

生物大分子构成的复杂手性微环境,决定了外源手性化合物在体内极端的药代动力学与药效学对映选择性。在此,生物体系中普遍存在的动态消旋化现象成为严峻挑战,部分体外稳定的手性药物进入体内后,受特定代谢酶或生理 pH 值诱导极易发生原位手性翻转而丧失药效。因此,构建具有稳定手性特征的材料载体成为新一代药物设计趋势。如图 9 所示, Mao 等^[114]基于主客体动态相互作用,构建了负载手性氨基酸的柱[5]芳烃超分子靶向平台。该平台不仅表现出显著的手性转移与放大效应,更通过构建特定的手性微环境,实现了对特定肿瘤细胞增殖的高效对映选择性抑制,验证了操纵材料手性干预生物分子相互作用的可行性。在精准诊断领域,基于 CPL 的成像技术利用病灶组织对左/右旋圆偏振光散射吸收的本征差异,能够从物理机制上滤除背景干扰,实现极高信噪比的活体成像。为应对血清蛋白非特异性结合等生理环境对手性构象的破坏,开发具有高度刚性骨架的手性受体成为核心策略。Zhao 等^[115]系统构建的硼手性近红外 BODIPY 染料库,清晰揭示了分子手性在细胞识别中的决定性作用。硼手性 BODIPY 染料的对映选择性细胞摄取及亚细胞定位差异,主要源于染料经由细胞内化并自蛋白质载体中释放后,其独特的三维构象能够与细胞内本征手性微环境(如蛋白质、糖类及 DNA 等生物大分子)发生立体特异性匹配和识别,从而精准主导了高度对映选择性的细胞内靶向分布。该染料探针被内吞后会与其蛋白质载体发生解离,这明确表明主导其靶向分布差异的决定性因素是 BODIPY 分子的本征手性,而非外源递送载体。这些探针展现出显著的对映选择性细胞摄取与定位差异,并成功实现了高分辨率的近红外活体成像,为手性驱动精准靶向诊疗提供了有力证据。此外,将发光波长拓展至近红外(NIR)区域对深层组织高分辨成像战略意义重大。然而,传统纯有机共轭或柔性体系在近红外区极易引发强烈的非辐射跃迁猝灭。针对此, Sabapathi 等^[51]基于 BF₂ 络合与分子内共价耦合策略,将易发生构象转化的分子成功锁定为高度刚性的“8 字形”螺旋构象,借助高分辨循环色谱系统实现基线拆分后,清晰观测到该类分子延伸至近红外区域(692 nm)的强烈 CD 信号。这种刚性锁构理念突破了长波长发光的猝灭限制,为开发抗干扰的近红外手性生物荧光探针奠定了基础。

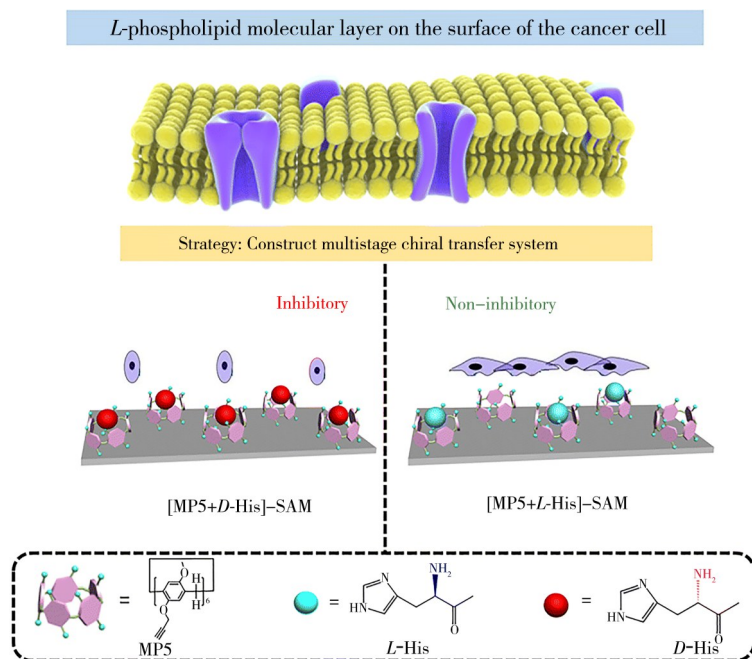


图 9 用于抑制肿瘤细胞的多级手性转移表面制造示意图^[114]

Fig. 9 Schematic representation for the fabrication of a multistage chiral transfer surface for tumour cell suppression^[114]

5.3 手性传感与检测中的应用

手性识别与传感对于调控分子的生物及化学活性至关重要。尽管手性色谱法(如 HPLC 和 NMR) 已确立为对映体纯度测定的适用标准,但其前处理繁琐、耗时长,难以满足复杂体系原位、动态的分析需求。因此,将 CD 和 CPL 转化为高灵敏度的光学传感检测器件,是手性化学走向应用的关键跨越。然而,常规光学探针在面对血液或环境水体等复杂实际基质时,极易受体系中广泛存在的顺磁性金属离子、有机自由基及背景荧光干扰,导致手性光学信号严重猝灭或识别失真。此外,现有传感多局限于静态浓度响应,缺乏高时空分辨的动态监测能力。

相较于传统小分子传感器,具有持久螺旋手性与高度刚性骨架的超分子大环探针展现出颠覆性优势。这类大环分子能提供高度预组织的刚性限域空腔,不仅可通过多重非共价相互作用对特定分析物实现高亲和力靶向包裹,更能凭借其刚性壁垒有效屏蔽外界自由基或顺磁物种的猝灭干扰。更为关键的是,客体的特异性结合能诱导探针发生微观构象的精准重排,触发手性信号的巨幅放大。例如, Fu 等^[116]构建了一种强发光的纯有机手性共轭大环受体,实现了对手性胺的超高亲和力与极高对映选择性识别,并将其直接转化为显著的发光响应。在动态智能调控方面, Ning 等^[117]开发了集光开关与手性放大功能于一体的 π -共轭手性大环分子。该体系通过外部光刺激精确调控宏观组装与微观构象的动态重排,触发 CD 和 CPL 信号的巨幅放大,为开发高灵敏、抗干扰的刺激响应型智能手性检测器件提供了全新范式。近年来,手性传感技术在分子识别与分析领域取得了重要进展。2023 年, Chen 等^[118]报道了基于“自限域与镜面上纳米颗粒”策略构筑的表面增强拉曼散射(SERS)传感平台。以奎宁作为手性识别单元利用氢键作用与脂肪族氨基酸 D/L-对映体产生差异化结合,从而实现了脂肪族氨基酸对映体的同步手性识别与结构鉴定。2024 年,他们又利用金属锌离子配体辅助策略设计了响应型手性发光分子镊,借助差异化的主客体氢键作用驱动力,实现了对 31 种手性伯胺化合物的高选择性荧光定量判别;同年,该团队进一步利用氢键诱导手性功能化金核银壳纳米颗粒发生特异性聚集,构筑了基于等离激元耦合效应的高灵敏光热手性传感平台^[119-120]。上述超分子组装体系与等离激元纳米结构能够精准捕获客体分子并显著放大微弱的手性信号差异,为进行更复杂的高分辨率手性分析创造了有利条件。在后续工作中,该课题组^[121]利用超分子等离激元纳米间隙工程构建了巯基功能化的 β -环糊精(β -CD)纳米粒子镜面平台,不仅实现了对芳香族氨基酸对映体的高灵敏 SERS 鉴定,还通过引入机器学习(ML)算法解码,实现了对复杂多组分芳香族氨基酸混合物的高精度同步分类与未知样本预测。

6 总结与展望

手性科学已从单纯聚焦立体异构体分离的阶段,演化为融合合成方法学、材料科学与生物医学的多学科交叉前沿。本综述系统梳理了手性获取技术从经典拆分向光/电协同不对称催化的范式跃迁,展示了高分辨循环色谱与新型手性多孔材料在分离极其复杂的柔性大环与多构象体系中的核心优势。针对大共轭与自由基体系中的表征痛点,结合高分辨循环色谱、二维 NMR、IM-MS 与 CPL 光谱的标准化多维表征平台,成功构建起从微观构型确证到宏观光物理性质解析的系统研究体系。同时,本文探讨了手性单一对映体在硼基多重共振光电材料、生物医学及高灵敏度传感中的应用潜力。

尽管手性分离、合成与表征技术已取得长足进步,但在处理实际复杂体系和材料应用时,仍存在显著的局限性与发展空间。第一,复杂体系分离难以兼顾选择性与分离通量,严重制约了低成本规模化制备。第二,痕量分子的光学信号极易受背景荧光、聚集猝灭及自由基干扰,叠加生理环境的动态消旋化,使原位实时监测极其困难。第三,微观至宏观的跨尺度手性传递规律与生物靶向机制多停留在表象观测,手性识别位点的动态构象演化仍难以被精准捕获。

面对上述分析的复杂性与机制的模糊性,采用超分子动态限域、光/电场辅助不对称诱导以及人工智能辅助的晶体学预测等特殊策略,是突破现有技术瓶颈的潜在趋势。未来手性科学的突破将高度依赖于以下基础前沿的探索:

(1)复杂动态体系的原位高分辨时空追踪:在多手性中心柔性骨架的动态互变,或活体细胞等极度复杂的微环境中,现有的静态表征手段往往面临分辨率失效。未来待开发具备飞秒级时间分辨率与纳米级空间分辨率的原位多维联用技术,以从根本上揭示超分子识别、光诱导构象翻转以及瞬态反应中

间体演化的微观动力学机制。

(2)跨尺度手性传递与激子自旋操控的本征物理机制：在先进手性光子学材料中，微观分子中心手性如何实现宏观圆偏振发光不对称因子的完美放大，其本征物理图像仍未被完整阐释。未来的研究应深度聚焦杂原子(如 B、N、S)耦合引起的刚性锁构效应与分子间多重弱相互作用的协同。通过结合高精度的理论计算，深入阐明自旋-轨道耦合(SOC)及系间窜越(ISC)路径的化学依赖性，从而在量子层面上实现对暗态激子演化及自旋偏振光子发射的绝对操控。

(3)手性诱导自旋选择(CISS)效应与量子生物学的深度融合：随着 CISS 效应被深入揭示，手性分子的角色已从简单的立体异构体跃升为天然的“量子自旋过滤器”。进一步探究复杂手性发光材料与生物大分子界面处的自旋极化电子传输机制，不仅能为构建无需外加磁场的室温自旋光电子器件奠定物质基础，更有望为揭示手性生命分子的起源法则提供全新的量子物理学解释。

参考文献：

- [1] Liu M H, Zhang L, Wang T Y. *Chem. Rev.*, **2015**, 115(15): 7304–7397.
- [2] Wu Y, Li M Q, Zheng Z G, Yu Z Q, Zhu W H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(24): 12951–12966.
- [3] Chen L R, Yan T, Huang D T, Xu W, Liu Y J, Wang X Y, Li H. *Molecules*, **2025**, 30(9): 2038.
- [4] Li Z C, Wang Y M, Li R H, Liu Y, Sun Y. *Adv. Membr.*, **2026**, 6: 100185.
- [5] Marques L, Vale N. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23: 14207.
- [6] Butiulca M, Farczadi L, Vari C E, Imre S, Pui M, Lazar A. *Front. Mol. Biosci.*, **2023**, 10: 1243103.
- [7] Wnendt S, Zwingerberger K. *Nature*, **1997**, 385: 303–304.
- [8] Chen J F, Yin X D, Wang B W, Zhang K, Meng G Y, Zhang S H, Shi Y F, Wang N, Wang S, Chen P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(28): 11267–11272.
- [9] Chen J F, Gao Q X, Liu L J, Chen P, Wei T B. *Chem. Sci.*, **2023**, 14: 987–993.
- [10] Xue Y T, Shi Y F, Chen P. *Adv. Opt. Mater.*, **2024**, 12(18): 2303322.
- [11] Liu M, Liu K, Yang J, Liu J, Wang P. *Nat. Commun.*, **2025**, 16: 8668.
- [12] Slabu I, Galman J L, Lloyd R C, Turner N J. *ACS Catal.*, **2017**, 7(12): 8263–8284.
- [13] Liu Z, Zhou X, Chen B, Xia L, Li G K. *Food Res. Int.*, **2026**, 229: 118349.
- [14] Shi W, Zhuang Q, Zhou R, Hou X, Zhao X, Kong J, Fuchter M J. *Adv. Energy Mater.*, **2023**, 13(17): 2300054.
- [15] Kovalenko V, Čísařová I. *Chirality*, **2023**, 35(12): 1012–1018.
- [16] Collet A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37(23): 3239–3241.
- [17] Oketani R, Shiohara K, Hisaki I. *Chem. Commun.*, **2023**, 59: 6175–6178.
- [18] Teng Y, Gu C L, Chen Z H, Jiang H, Xiong Y, Liu D, Xiao D L. *Chirality*, **2022**, 34: 1094–1119.
- [19] Sanfilippo C, Forni A, Patti A. *RSC Adv.*, **2016**, 6: 49876–49882.
- [20] Kort A-K, Lorenz H, Seidel-Morgenstern A. *Chirality*, **2016**, 28(6): 514–520.
- [21] Dung P T, Trung T Q, Kim K H. *Arch Pharm Res.*, **2009**, 32: 1425–1431.
- [22] Zhou F, Shemchuk O, Charpentier M D, Matheys C, Collard L, ter Horst J H, Leyssens T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(37): 20264–20268.
- [23] Shi H H, Xiao Y, Ferguson S, Huang X, Wang N, Hao H X. *Lab Chip*, **2017**, 17: 2167–2185.
- [24] Liu C Q, Quan K J, Li H, Shi X F, Chen J, Qiu H D. *Chem. Commun.*, **2022**, 58: 13111–13114.
- [25] Engwerda A H J, van Schayik P, Jagtenberg H, Meekes H, Rutjes F P J T, Vlieg E. *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24: 2863–2867.
- [26] Uwaha M, Katsuno H. *J. Cryst. Growth.*, **2022**, 598: 126873.
- [27] Peluso P, Mamane V, Dallochio R, Dessì A, Cossu S. *J. Chromatogr. A*, **2020**, 1623: 461202.
- [28] Shi Y F, Li X Y, Di J Q, Xue Y T, Zhang N, Jin T Y, Chen C F, Chen P. *CCS Chem.*, **2025**, 7: 2781–2797.
- [29] Wang W, Wang Z, Wang Y W, Sun L Q, Zhang J J, Zhang Y K, Luo A Q. *Chirality*, **2025**, 37(1): e70011.
- [30] Ali I, Raja R, Alam S D, Jain A K, Yusuf K, Aljuwayid A M, Sillanpää M. *Chirality*, **2022**, 34(10): 1383–1388.
- [31] Bernardo-Bermejo S, Sánchez-López E, Castro-Puyana M, Marina M L. *Trends Anal. Chem.*, **2020**, 124: 115807.
- [32] Vallamkonda B, Satti P R, Das D K, Sharma G, Yadav S, Vashistha V K. *J. Planar Chromatogr.*, **2024**, 37: 311–318.
- [33] Marek W K, Lee J W, Seidel-Morgenstern A, Antos D. *Sep. Purif. Technol.*, **2025**, 361: 131497.
- [34] Asmari M, Wang X Y, Casado N, Piponski M, Kovalenko S, Logoyda L, Hanafi R S, El Deeb S. *Molecules*, **2021**, 26(17): 5241–5259.
- [35] Jiang H, Yang K W, Zhao X X, Zhang W Q, Liu Y, Jiang J W, Cui Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143(1): 390–398.
- [36] Yu Y Y, Yuan B Y, Xu N Y, Zhang J H, Fu N, Xie S M, Yuan L M. *J. Instrum. Anal.* (余云艳, 袁宝燕, 许娜艳, 章俊辉, 富楠, 谢生明, 袁黎明. 分析测试学报), **2020**, 39(2): 167–173.

- [37] Opekar S, Zahradnickova H, Vodrazka P, Rimnacova L, Simek P, Moos M. *Amino Acids*, **2021**, 53: 347–358.
- [38] Ran X Y, Xiong T J, Yang Y P, Luo Z H, Liu C, Zhu Y L, Zhang J H, Wang B J, Xie S M, Yuan L M. *Chin. Chem. Lett.*, **2026**, 37: 111864.
- [39] Zhang Z Y, Li D Y, Xie Y X, Zhang C Y, Chen M M, Xu R, Yan Z X, Kang J. *J. Instrum. Anal.* (张振永, 李东阳, 解艺璇, 张辰元, 陈闵敏, 许瑞, 阎振鑫, 康健. 分析测试学报), **2025**, 44 (4): 714–719.
- [40] de Mas N, Natalie K J, Quiroz F, Rosso V W, Chen D C, Conlon D A. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20(5): 934–939.
- [41] Raja R, Alam S D, Mukhopadhyay D, Shirsath V, Jain A K, Alothman Z A, Locatelli M, Ali I. *Chirality*, **2022**, 34(3): 514–520.
- [42] Gao L, Zhao X, Qin S, Dong Q, Hu X, Chu H. *Chirality*, **2022**, 34(3): 537–549.
- [43] Mu Y, Wu X, Huang Y P, Liu Z S. *Electrophoresis*, **2019**, 40(15): 1992–1995.
- [44] Gogolashvili A, Tatumashvili E, Chankvetadze L, Giunashvili L, Hefnawy M, Ali I. *Talanta*, **2025**, 293: 128004.
- [45] Nessiem M A, Riad S M, Fayed A S, Arafa R M. *Sustainable Chem. Pharm.*, **2024**, 37: 101358.
- [46] Bhushan R. *Chem. Rec.*, **2022**, 22: e202100295.
- [47] Chen T, Chen X G, Xu J Y, Fan J, Yu Y, Zhang W G. *Chin. J. Chromatogr.* (陈韬, 陈贤铭, 徐俊烨, 范军, 俞英, 章伟光. 色谱), **2016**, 34(1): 68–73.
- [48] Papp L A, Szabó Z I, Hancu G, Farczádi L, Mircia E. *Molecules*, **2024**, 29(6): 1346.
- [49] Rajendran A, Paredes G, Mazzotti M. *J. Chromatogr. A*, **2009**, 1216: 709–738.
- [50] Juza M, Mazzotti M, Morbidelli M. *Trends Biotechnol.*, **2000**, 18: 108–118.
- [51] Spergen A, Bal P V, Shameem A K S, Joshy A, Nambiar A P, Andrews A P, Sabapathi G. *Chem. Sci.*, **2025**, 16: 19164–19171.
- [52] Zhang S, Chen X, Lui T Y, Hu D, Chan T W D. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2025**, 36: 1208–1212.
- [53] Song Y, Xu C, Kuroki H, Liao Y, Tsunoda M. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2018**, 147: 35–49.
- [54] Sun X X, Sun L Z, Aboul-Enein H Y. *Biomed. Chromatogr.*, **2001**, 15: 116–132.
- [55] Ilisz I, Berkecz R, Péter A. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2008**, 47: 1–15.
- [56] Chen C, Li R J, Wu H. *J. Chromatogr. B*, **2023**, 1215: 123572.
- [57] Boelo S, Bastiaan J V V, Adriaan J M, de Vries J G, Hero J H, Ben L F. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9: 36–51.
- [58] Han H D, Liu W, Xiao Y, Ma X F, Wang Y. *New J. Chem.*, **2021**, 45: 6586–6599.
- [59] Pinxterhuis E B, Gualtierotti J B, Heeres H J, de Vries J G, Feringa B L. *Chem. Sci.*, **2017**, 8: 6409–6418.
- [60] Tang K, Miao J, Zhou T, Liu Y. *Chin. J. Chem. Eng.*, **2011**, 19(3): 397–403.
- [61] Naghdi E, Ahmadloo R, Shadi M, Moran G E. *Trends Environ. Anal. Chem.*, **2023**, 40: e00219.
- [62] Chen W B, Qiu X, Chen Y T, Bai X P, Liu H X, Ke J, Ji Y B, Chen J Q. *Sep. Purif. Technol.*, **2023**, 327: 124898.
- [63] Xie S M, Wang W F, Ai P, Yang M, Yuan L M. *J. Membr. Sci.*, **2008**, 321: 293–298.
- [64] Zhou Z Z, Cheng J H, Chung T S, Hatton T A. *J. Membr. Sci.*, **2012**, 389: 372–379.
- [65] Gong W, Chen Z J, Dong J Q, Liu Y, Cui Y. *Chem. Rev.*, **2022**, 122(9): 9078–9144.
- [66] Wang B Y, Ji Z X, Yang H. *Coord. Chem. Rev.*, **2026**, 558: 217816.
- [67] Zhang P L, Chen J, Sun B Z, Sun C R, Xu W F, Tang K W. *Biochem. Eng. J.*, **2021**, 173: 108066.
- [68] Mendonça R C Z, Esteves L M, Oliveira H A, de Lima S M, de Siqueira F A. *Catal. Lett.*, **2022**, 152: 1205–1214.
- [69] El Bliidi L, Nechab M, Vanthuyne N, Gastaldi S, Bertrand M P, Gil G. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(7): 2901–2903.
- [70] Sayago F J, Laborda P, Calaza M I, Jiménez A I, Cativiela C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2011(10): 1827–1830.
- [71] Ahn Y, Ko S B, Kim M J, Park J. *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252: 647–658.
- [72] Ozyilmaz E, Ascioglu S, Yilmaz M. *ChemCatChem*, **2021**, 13: 3687–3694.
- [73] Xu M J, Tan Z T, Zhu C J, Zhuang W, Ying H J, Ouyang P K. *Chin. J. Chem. Eng.*, **2021**, 30: 146–167.
- [74] Paetzold J, Backvall J E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(50): 17620–17621.
- [75] Kamal A, Azhar M A, Krishnaji T, Malik M S, Azeeda S. *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252: 569–592.
- [76] Xu G, Dai X T, Fu S M, Wu J P, Yang L R. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55(2): 397–402.
- [77] de Miranda A S, Miranda L S M, de Souza R O M A. *Biotechnol. Adv.*, **2015**, 33(5): 372–393.
- [78] Mao K N, Liu C F, Wang Y, Gu C X, Putziger J M, Cemalovic N I, Muniz C, Qi Y, Lin S. *Nature*, **2025**, 643: 1288–1296.
- [79] Kreituss I, Bode J W. *Nat. Chem.*, **2017**, 9: 446–452.
- [80] Hou J, Chevallier-Michaud S, Jean M, Favre L, Hérault D, Bressy C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(50): 27236–27241.
- [81] Schanze K S, Tsogoeva S B. *ACS Cent. Sci.*, **2025**, 11(10): 1784–1788.
- [82] Hu J, Ferger M, Shi Z, Marder T B. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50: 13129–13188.
- [83] Ovian J M, Vojáčková P, Jacobsen E N. *Nature*, **2023**, 616: 84–89.
- [84] Li B, Wang Z, Luo Y, Wei H, Chen J, Liu D, Zhang W. *Nat. Commun.*, **2024**, 15: 5482.
- [85] Qu B L, Xiao M, He L, Shi J W, Zhang Z, Xiao W J, Lu L Q. *Nat. Catal.*, **2025**, 8: 368–377.

- [86] Che F R, Hu J Y, Liao M H, Luo Z F, Long H Y, Li B P, Chi Y R, Wu X X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(49): 33763–33773.
- [87] Chen L R, Lu G F, Wang G Y, Ma Z F, Fan B M, Guo Y F. *Org. Lett.*, **2025**, 27(17): 4597–4602.
- [88] Reinhard D L, Iniutina A, Reese S, Shaw T, Merten C, List B, Huber S M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(10): 8107–8112.
- [89] Sheng Y, Fu Y, Zhou Z. *Org. Lett.*, **2025**, 27(45): 12490–12495.
- [90] Xing Z, Liu F, Feng J, Yu L, Wu Z, Zhao B, Chen B, Ping H, Xu Y, Liu A, Zhao Y, Wang C, Wang B, Huang X. *Nature*, **2025**, 637: 1118–1123.
- [91] Zhao B, Xu Y, Zhu Q, Liu A, Peng X, Zhang T, Yu L, Zhang Y, Huang X. *Nature*, **2025**, 643: 699–704.
- [92] Inagaki M, Iwakuma R, Kawakami S, Otsuka H, Rakotondraibe H L. *J. Nat. Prod.*, **2021**, 84(7): 1863–1869.
- [93] Fuentes-Monteverde J C, Noll M, Das A, Immel S, Reggelin M, Griesinger C, Nath N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, 62: e202309981.
- [94] Wadhwa S, Buyens D, Korvink J G. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(40): 2408547.
- [95] Cui T, Jia M, Wu P, Hu K, Wang X, Zhang S, Pan H, Chen J. *Chin. J. Chem. Phys.*, **2024**, 37: 449–460.
- [96] Di J Q, Han S R, Chen P. *Chin. J. Chem.*, **2025**, 43(2): 219–238.
- [97] Kitzmann W R, Freudenthal J, Reponen A–P M, VanOrman Z A, Feldmann S. *Adv. Mater.*, **2023**, 35: 2302279.
- [98] Zhao F, Zhao J Y, Liu H T, Wang Y, Duan J X, Li C L, Di J Q, Zhang N, Zheng X Y, Chen P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(18): 10092–10103.
- [99] Van Orman Z A, Kitzmann W R, Reponen A–P M, Deshpande T, Jöbsis H J, Feldmann S. *Nat. Rev. Chem.*, **2025**, 9: 208–223.
- [100] Tian R, Li Y, Zhou B W, Yao L. *Sci. China Chem.*, **2026**, 69: 45–72.
- [101] Kim Y H, Zhai Y X, Lu H, Pan X, Xiao C X, Gaulding E A, Harvey S P, Berry J J, Vardeny Z V, Beard M C. *Science*, **2021**, 371(6534): 1129–1133.
- [102] Metzger T S, Siam R, Kolodny Y, Goren N, Sukenik N, Yochelis S, Abu-Reziq R, Avnir D, Paltiel Y. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, 12(23): 5469–5472.
- [103] Xu W, Rathahao–Paris E, Alves S. *Molecules*, **2025**, 30(12): 2497.
- [104] Zhang S, Chen X, Lui T Y, Hu D, Chan T W D. *J. Mass. Spectrom.*, **2025**, 60(7): e5155.
- [105] Zhong X S, Xi J Q, Yan Z P, Hu J J, Wang Y, Yuan L, Song S Q, Zuo J L, Zheng Y X. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(35): 2504525.
- [106] Li J K, Chen X Y, Guo Y L, Wang X C, Sue A C H, Cao X Y, Wang X Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143(43): 17958–17963.
- [107] Moreno–Naranjo J M, Furlan F, Wang J X, Ryan S T J, Matulaitis T, Xu Z Y, Zhang Q Y, Minion L, Di Girolamo M, Jávorfí T, Siligardi G, Wade J, Gasparini N, Zysman–Colman E, Fuchter M J. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(33): 2402194.
- [108] Ye X Y, Chen Y C, Song X J, Ren T W, Wang J F, Xie Y J, Ma D G, Wu J S, Li Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2026**, 65(19): e5815007.
- [109] Yu Z X, Chen X W, Chen C F, Li M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(47): e202517906.
- [110] Geng Z X, Liu Z, Li H, Zhang Y, Zheng W H, Quan Y W, Cheng Y X. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(8): 2209495.
- [111] Xie Y F, Zeng S K, Huang W B, Wei C L, He Z K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(36): e202511414.
- [112] Zhong X S, Yuan L, Liao X J, Hu J J, Xing S, Song S Q, Xi J Q, Zheng Y X. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(18): 2311857.
- [113] Huo P H, Yang T Y, Fang P Y, Li Y J, Zheng N L, Gong M, Bian Z Q, Liu Z W. *Sci. China Chem.*, **2024**, 67: 3777.
- [114] Mao X W, Liu Y C, Wang Y, Periyasami G, Zhao Z H, Hu S H, Noruzi E B, Hou B M, Li J, Lu Z Y, Li H B. *Mater. Chem. Front.*, **2026**, 10: 964–970.
- [115] Zhao J Y, Ren L Q, Lan D R, Zhan B Q, Zhang J Y, Mu J, He C. *Nat. Commun.*, **2025**, 16: 9719.
- [116] Fu R, Zhao Q Y, Han H, Li W L, Chen F Y, Tang C, Zhang W, Guo S D, Li D Y, Geng W C, Guo D S, Cai K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, 62(51): e202315990.
- [117] Ning L J, Sun C L, Zhang X M, Wang Y L, Song Y H, Feng J K, Liu F, Gong Q Y, Mai Y Y, Zhang Q C, Huang Y J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(41): e202513070.
- [118] Zhang Z, Chen K, Tang K, Chen K, Li R, Sun X, Hu Y, Liu Q, Chen M, Yang H, Chen X. *Anal. Chem.*, **2023**, 95(11): 4923–4931.
- [119] Zhang Z, Li X, Cheng Y, Yao Y, Li R, Liu Q, Yang H, Chen X. *Anal. Chem.*, **2024**, 96(49): 19632–19640.
- [120] Zhang Z, Liu Q, Chen K, Li X, Li R, Chen X. *Anal. Chem.*, **2024**, 96(16): 6292–6300.
- [121] Zuo J, Zhang Z, Li X, Long C, Yao Y, Cheng Y, Liu Q, Chen X. *Anal. Chem.*, **2026**, 98(10): 7792–7802.