

天然药物化学史话：Mosher 法测定天然产物的绝对构型

李力更，王于方，付 炎，律 涛，顾玉诚，史清文*

河北医科大学药学院天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

摘 要：天然产物绝对构型的测定始终是科学家所面临的最为困难的工作之一。Mosher 法就是利用核磁共振波谱技术来确定复杂天然产物绝对构型时所采用的一种巧妙方法。本文通过介绍 Mosher 法及其测定天然产物绝对构型的实例，回顾老一辈科学家高超的技巧和严谨的思路。

关键词：天然药物史话；天然产物；Mosher 法；绝对构型；测定

中图分类号：

文献标识码：

文章编号：

DOI:

Historical Story on Natural Medicinal Chemistry: Determination of the Absolute Configurations of Natural Products by Mosher's Method

LI Li-geng, WANG Yu-fang, FU Yan, LV Tao, GU Yu-cheng, SHI Qing-wen*

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

Abstract: Determination of the absolute configuration is considered one of the most complicated works in the natural products study. Mosher's method provides a practical solution for the stereochemistry determination of natural products by means of NMR spectroscopy. This article, which reviewed the classic application of Mosher's method, is one of the series of historical stories on natural product chemistry published in this journal.

Key words: Historical story on natural medicinal chemistry; natural products; Mosher's method; absolute configuration; determination

1 前言

结构测定是对天然产物研究时必须完成的困难工作之一。构型 (configuration) 指分子的立体构型，即分子在三维空间的结构，或分子中的原子、基团在三维空间的相对位置或排列方式。有机化合物的数量巨大、结构类型繁多，原因就在于其结构上的加合性 (同系性) 和异构性，而立体异构即构型不同又是其中最主要的原因之一^[1]。

无论在有机合成、药物开发、天然产物研究还是涉及与生命有关的化学问题，如天然产

物立体构型与生物活性的关系、生化反应过程的分子立体构型与立体选择性之间的关系、药物分子立体构型与受体之间相互关系等等，都必须在三维空间明确分子的结构和性能^[2]。例如从河豚鱼肝脏中分离出来的河豚毒素^[3] (tertrodotoxin, TTX, 图 1)，其毒性与分子中 C*-9 的构型有关，C*-9 为 *S*-构型的天然产物分子毒性极强，而人工合成的 C*-9 为 *R*-构型的分子则毒性很小；又如曾引发惨剧的反应停 (thalidomide, 沙利度胺, 图 2)，化学名称为 *N*-(2,6-二氧-3-哌啶基)-邻苯二甲酰亚胺沙利度胺，是一个人工合成化学分子，在 20 世纪 50 至 60 年代作为抗妊娠反应药物在欧洲、南美洲和日本等地广泛销售，但是上市后不久即发现很多孕妇服用后生产出畸形胎儿，后经研究发现其 *R*-构型分子有镇静作用，而 *S*-构型分子则对胚胎有很强的致畸作用。

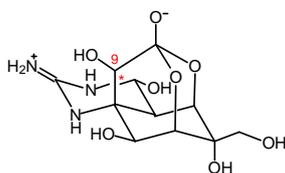


图 1 河豚毒素的化学结构

Fig. 1 The chemical structure of tertrodotoxin

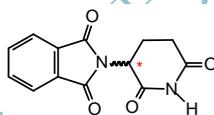


图 2 反应停的化学结构

Fig. 2 The chemical structure of thalidomide

正确地确定一个有机化合物的立体构型，是有机化学工作者尤其是药物研究工作者不可或缺的工作。关于复杂天然产物绝对构型的测定已经有文献总结报道^[4-7]。天然产物构型的测定方法主要有化学相关法 (chemical method)、旋光度法 (optical rotation)、紫外光谱法 (UV)、红外光谱法 (IR)、核磁共振波谱法 (NMR)、旋光色散光谱法 (optical rotatory dispersion, ORD) 和圆二色散光谱法 (circular dichroism, CD)、X-射线衍射法 (X-ray) 等，其中只有 CD 法、ORD 法和 X-ray 法是手性方法。Mosher 法 (Mosher's method) 就是在利用核磁共振波谱技术来确定复杂天然产物绝对构型时所发明的一种巧妙方法。本文通过介绍 Mosher 法及其测定天然产物绝对构型的实例，回顾老一辈科学家高超的技巧和严谨的思路。

2 Mosher 教授的思路

美国斯坦福大学 (Stanford University) 教授 Harry Stone Mosher (1915~2001, 图 3) 在 1973 年提出 ¹H-NMR 和 ¹⁹F-NMR 测定手性仲醇 (chiral secondary alcohols) 绝对构型的应用方法^[8]。



Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations *via* Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, *O*-Methylmandelate, and α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters^{1,2}

James A. Dale¹ and Harry S. Mosher^{2*}

Contribution from the Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305. Received April 10, 1972

Abstract: An empirically derived correlation of configuration and nmr chemical shifts for diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters has been developed and rationalized in terms of useful models 4 and 5. These models have been successfully applied to well over 40 examples as given in Table I. The correlations involve the relative chemical shifts of the proton resonances from the groups attached to the carbinyl carbon of these diastereomeric esters. This nmr-configurational correlation should prove to be widely applicable in assigning the configuration of additional secondary carbinols, as well as other chiral α -substituted carboxylic acid derivatives.

图3 Harry Stone Mosher 教授

Fig. 3 Prof. Harry Stone Mosher

Mosher 教授最初的思路是这样的：因为 NMR 是非手性谱，所以对于一对对映异构体在绝大多数情况（非手性条件）下，其 NMR 谱信号是相同的，或者说应用 $^1\text{H-NMR}$ 谱无法直接区别其绝对构型。但是如果将一对手性分子转化成适当的非对映体衍生物，就很可能有不同的 $^1\text{H-NMR}$ 信号，或者说是否可能用于区别其绝对构型的不同呢？如果将一个手性分子与一对手性试剂反应转化成适当的衍生物，是否可以通过衍生物的 $^1\text{H-NMR}$ 来推测手性分子的构型呢（图 4）？

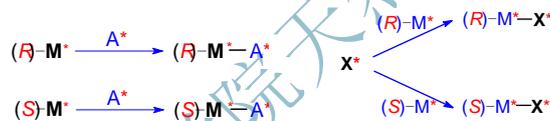


图4 有关反应示意图

Fig. 4 The sketches of the reactions

在图 4 中， $(R)\text{-M}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*$ 为一对手性分子， A^* 为一个手性分子， $(R)\text{-M}^*\text{-A}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*\text{-A}^*$ 为 $(R)\text{-M}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*$ 与 A^* 分别反应生成的分子，但是为非对映异构体。 X^* 为一个具有手性的未知构型的分子， $(R)\text{-M}^*\text{-X}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*\text{-X}^*$ 为 $(R)\text{-M}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*$ 与 X^* 分别反应生成的分子，同样也为非对映异构体。如果已知一对手性分子 $(R)\text{-M}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*$ 的构型，那么对于未知构型的手性分子 X^* 来说，其衍生物 $(R)\text{-M}^*\text{-X}^*$ 、 $(S)\text{-M}^*\text{-X}^*$ 就会有不同的 $^1\text{H-NMR}$ 信号，通过分析衍生物 $^1\text{H-NMR}$ 信号的不同，就能推测出 X^* 的构型。

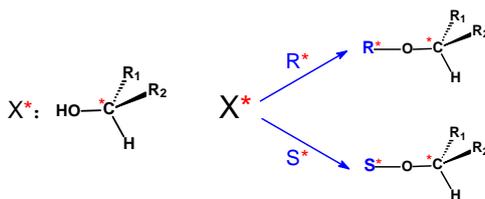


图5 有关反应示意图

Fig. 5 The sketche of the reactions

因为羟基 (hydroxyl) 是最活泼的基团之一, 非常容易与其他分子进行加成或取代反应, 所以 Mosher 教授选择了手性碳上连有羟基的仲醇进行研究。如果将一个未知构型的手性仲丁醇样品 X^* 与另一对已知构型的手性分子 (R^* 、 S^*) 分别发生“加成”反应, 例如酯化反应, 会得到两个产物分子 (图 5), 这两个产物分子是非对映异构体, 它们应该具有不同的 $^1\text{H-NMR}$ 信号。

3 经典 $^1\text{H-NMR}$ Mosher 法解析

Mosher 教授选择了一对手性试剂: α -甲氧基- α -三氟甲基-苯基乙酸, (α -methyloxy- α -trifluoromethyl-phenyl-acetic acid, MTPA), 亦称为 Mosher 酸 (Mosher acids), 其立体结构优势构象见图 6。

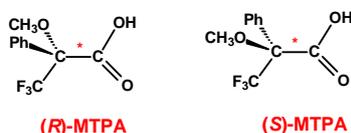


图 6 (R)-MTPA 和(S)-MTPA 的优势构象

Fig. 6 The preferred conformations of (R)-MTPA and (S)-MTPA

将一个手性仲醇分别与手性试剂 (R)-MTPA 和 (S)-MTPA 反应, 得到两个酯类衍生物 (MTPA derivatives), 称为 Mosher 酯 (Mosher esters), Mosher 酯的立体结构优势构象见图 7。

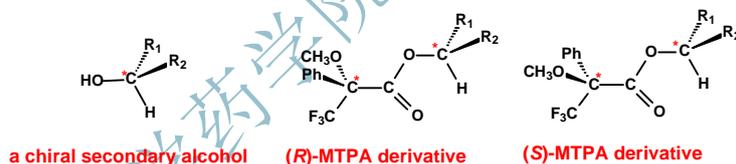


图 7 手性仲醇和其(R)-MTPA 酯、(S)-MTPA 酯的优势构象

Fig. 7 The preferred conformations of a chiral secondary alcohol and its (R)-, (S)-MTPA derivatives

Mosher 教授发现, 在 Mosher 酯的优势构象中, 醇基即“手性仲醇分子”上的 α -H、手性碳原子、氧原子以及 MTPA 上的羰基、羰基上的碳原子、 α -C、 α -三氟甲基上的碳原子共处同一平面, Mosher 教授将此平面称为 MTPA 平面 (MTPA plane) 或 Mosher 平面 (Mosher plane), 并设计了 Mosher 酯构型关系模式图 (Mosher model, configurational correlation model, 图 8)。

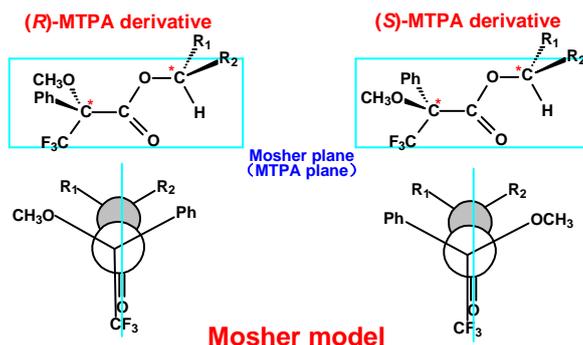
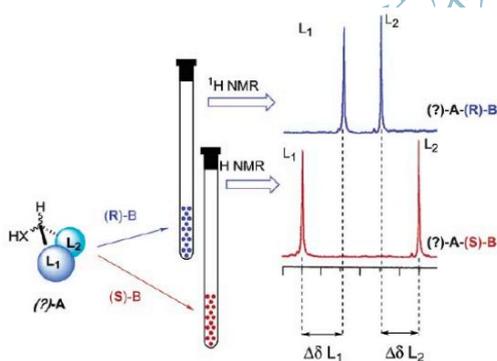


图 8 Mosher 酯构型关系模式图

Fig. 8 Mosher model or Configurational correlation model

从 Mosher 酯构型关系模式图可以看出，在 (*R*)-MTPA 酯分子中，醇基中取代基 R_1 处于酸基中的苯基 (Ph) 的面上，但是 R_1 与 Ph 又相处于 MTPA 平面的异侧， R_1 受苯环的抗 (逆) 磁屏蔽效应 (shielding effect) 较小；而在 (*S*)-MTPA 酯分子中， R_1 处于 Ph 的面上，但是 R_1 与 Ph 又相处于 MTPA 平面的同侧， R_1 受苯环的抗磁屏蔽效应较大。因此，(*R*)-MTPA 酯与 (*S*)-MTPA 酯相对比，(*R*)-MTPA 酯中 R_1 基团上的 β -H 处于较低场，而 (*S*)-MTPA 酯中 R_1 基团上的 β -H 处于较高场。同理，对于醇基中取代基 R_2 ，(*R*)-MTPA 酯与 (*S*)-MTPA 酯相对比，(*R*)-MTPA 酯中 R_2 基团上的 β -H 处于较高场，而 (*S*)-MTPA 酯中 R_2 基团上的 β -H 处于较低场！再从 $^1\text{H-NMR}$ 谱中得出的数据分析。比较产物 (*R*)-MTPA 酯、(*S*)-MTPA 酯中醇基上取代基 R_1 上 β -H 的 $^1\text{H-NMR}$ 信号，其位移值差值 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R < 0$ ；比较产物 (*R*)-MTPA 酯、(*S*)-MTPA 酯中仲醇基上取代基 R_2 上 β -H 的 $^1\text{H-NMR}$ 信号，其位移值差值 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R > 0$ (图 9)。

图 9 (*R*)和(*S*)-MTPA 酯在 $^1\text{H-NMR}$ 谱中的位移变化示意图Fig. 9 The difference between (*R*) and (*S*)-MTPA esters in $^1\text{H-NMR}$ chemical shift

Mosher 教授最终发现：将 $\Delta\delta$ 为负值的 β -H 所在基团 (R_1) 放在 Mosher 模式图中 MTPA 平面的左侧，将 $\Delta\delta$ 为正值 β -H 所在基团 (R_2) 放在 Mosher 模式图中 MTPA 平面的右侧，最终可判断仲醇样品手性碳的绝对构型 (图 10)。

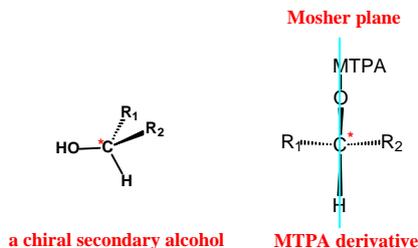


图 10 Mosher 酯构型关系模式图

Fig. 10 Mosher model or Configurational correlation model

测定及分析程序总结：①将一对手性试剂 (*R*)-MTPA 和 (*S*)-MTPA 分别与待测样品仲醇反

应，制备成 Mosher 酯；②分别测定(R)- Mosher 酯和(S)-Mosher 酯的 $^1\text{H-NMR}$ ，并归属各质子信号；③计算仲醇基手性碳上取代基上 $\beta\text{-H}$ 的 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$ 值；④ 将 $\Delta\delta$ 值为负值的 $\beta\text{-H}$ 所连取代基放在 Mosher 模式图中 MTPA 平面的左侧；⑤将 $\Delta\delta$ 值为正值的 $\beta\text{-H}$ 所连取代基放在 Mosher 模式图中 MTPA 平面的右侧；⑥推定出样品仲醇的绝对构型。

实例 1：见图 11^[4]。实例 2：(-)-menthol MTPA 酯 $^1\text{H-NMR}$ 的 $\Delta\delta$ 值 (图 12)，可应用 Mosher 法确定手性中心构型^[4]。实例 3：从海藻中分离得到一个化合物，通过应用 Mosher 法，确定了手性中心的绝对构型 (图 12)^[9]。

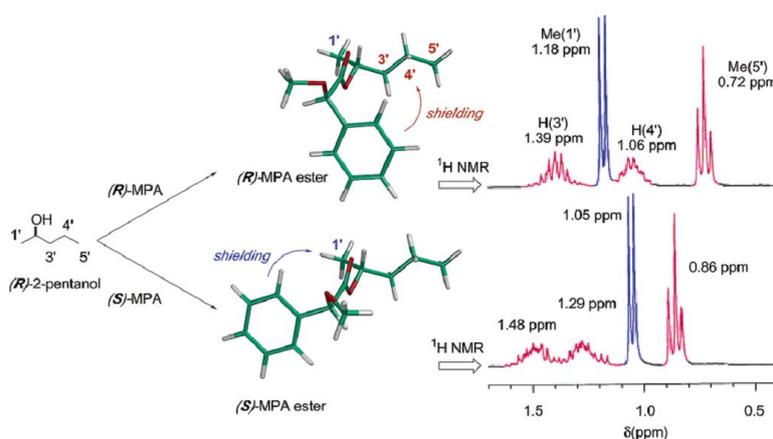


图 11 实例

Fig. 11 One example

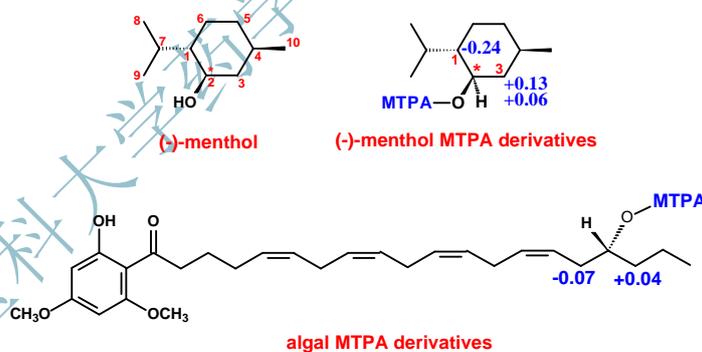


图 12 有关实例

Fig. 12 Related examples

4 改进的 Mosher 法

又有科学家通过研究又发现^[4]：在 MTPA 酯中，苯环对手性仲醇取代基非 β -位的远程质子同样存在抗磁屏蔽作用，而且对于与 $\beta\text{-H}$ 处于同侧的、更远的质子具有相同的抗磁屏蔽作用，只是作用强度大小不同。如日本科学家楠见武德 (Kusumi Takenori) 经过研究发现^[9]：苯环的磁屏蔽作用不仅限于手性仲醇取代基 $\beta\text{-H}$ 位质子，还可以向更远的质子延伸，如果将(R)-MTPA 酯、(S)-MTPA 酯中手性仲醇取代基上各质子的 $\Delta\delta$ 计算出来，发现正 $\Delta\delta$ 值和负 $\Delta\delta$ 值在

Mosher 模式图中两侧整齐排列。图 13 为改进的 $^1\text{H-NMR}$ Mosher 模式图，从中可以看出，由于苯环的抗磁屏蔽作用，在(*R*)-MTPA 酯中 H_A 、 H_B 、 H_C 、……的 $^1\text{H-NMR}$ 信号较(*S*)-MTPA 酯中相应的信号出现在较低场，所以 $\Delta\delta$ 为负值；相反， H_X 、 H_Y 、 H_Z 、……的 $\Delta\delta$ 则为正值。因此，根据 Mosher 模式图（图 13），将手性仲醇基上 $\Delta\delta$ 为负值的质子所在基团放在 MTPA 平面的左侧，将手性仲醇基上 $\Delta\delta$ 为正值质子所在基团放在 MTPA 平面的右侧，即可判断出该手性仲醇的绝对构型。改进的 $^1\text{H-NMR}$ Mosher 法得到的结果比仅运用 $\beta\text{-H}$ 的符号来判断手性碳的绝对构型的经典 Mosher 法所得结果更加可靠。

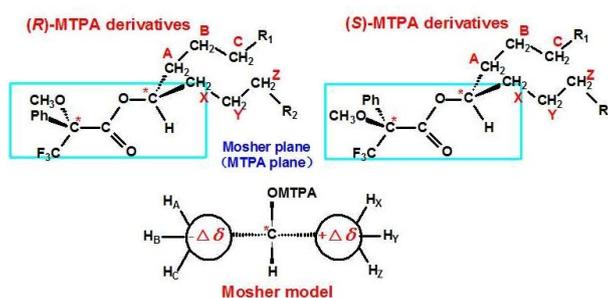


图 13 改进的 Mosher 酯构型关系模式图

Fig. 13 Mosher model or Configurational correlation model

实例4: (-)-menthol MTPA酯 $^1\text{H-NMR}$ 的 $\Delta\delta$ 值（图14）^[4]。实例5: Saccopetrin A是从番荔枝科植物囊瓣木中得到一个末端含饱和 γ -内酯环的新型长链内酯类化合物，我国科学家首次运用化学转化与Mosher法相结合确定了其绝对构型（图15）^[6]。实例6: 楠见武德从海洋生物海马 Hippocampus中分离得到的两个化合物A和C（图16）^[10,11]。水解后得到化合物B和D，用 $^1\text{H-NMR}$ Mosher法测定手性中心构型为*S*，并经单晶X-ray 结果证实。

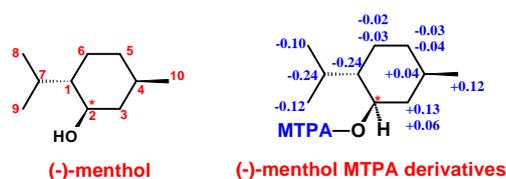


图 14 有关实例

Fig. 14 One example

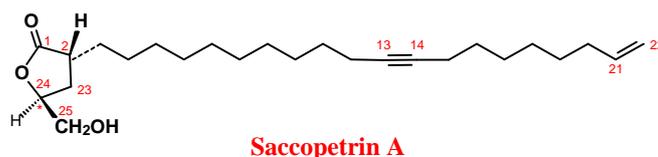


图 15 有关实例

Fig. 15 One example

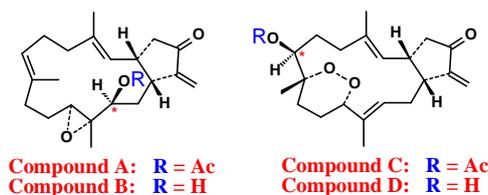


图 16 有关实例

Fig. 16 One example

5 经典 ^{19}F -NMR Mosher 法解析

在低场 NMR 条件下，对于较复杂的化合物准确归属质子的信号有时还是相当困难。因为 ^{19}F -NMR 图谱信号清楚简单，所以 Mosher 教授又提出了 ^{19}F -NMR Mosher 法（ ^{19}F -NMR Mosher's method）。 ^{19}F -NMR Mosher 法的应用前提是手性仲醇样品中手性碳上所连基团（即 β -位取代基）的立体空间大小要明显不同。MTPA 酯的 ^{19}F -NMR 构型关系模式图（预设基团体积 $R_1 > R_2$ ）见图 17。

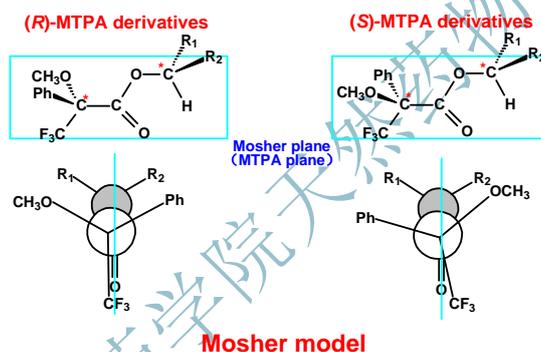


图 17 Mosher 酯构型关系模式图

Fig. 17 Mosher model or Configurational correlation model

从 MTPA 酯构型关系模式图（图 17）可以看出，在 MTPA 酯中， R_1 、 R_2 与甲氧基、苯环之间存在的空间或电子云的相互作用，致使三氟甲基偏离 MTPA 平面， ^{19}F -NMR 位移信号不同主要是由于上 MTPA 酯中羰基对 ^{19}F 的各向异性（anisotropy）去屏蔽作用（deshielding effect）不同引起的。若基团 R_1 比基团 R_2 的体积要大，在 (R)-MTPA 酯中，三氟甲基与羰基应更接近处于平面位置，因此 ^{19}F 受到羰基的顺磁屏蔽作用较强，其 ^{19}F -NMR 信号应处于较低场；在 (S)-MTPA 酯中，三氟甲基与羰基应较大偏离 MTPA 平面，因此 ^{19}F 受到羰基的顺磁屏蔽作用较弱，其 ^{19}F -NMR 信号应处于较高场。

Mosher 教授认为：若 (R)-MTPA 酯在较低场、(S)-MTPA 酯在较高场，则较大基团在 MTPA 平面的左侧；若 (R)-MTPA 酯在较高场、(S)-MTPA 酯在较低场，则较大基团在 MTPA 平面的右侧。

测定及分析程序：①待测手性仲醇样品分别与手性试剂 (R)-MTPA、(S)-MTPA 反应，制备

相应 MTPA 酯。②分别测定(*R*)-MTPA 酯和(*S*)-MTPA 酯的 ^{19}F -NMR。③比较(*R*)-MTPA 酯与(*S*)-MTPA 酯的 ^{19}F -NMR 化学位移值大小。④结合模型图确定出该手性仲醇样品的绝对构型。

6 结语

在研究天然产物应用 NMR 法测定有机化合物绝对构型的方法中，Mosher 法是比较常用的方法。在经典 Mosher 法中，MTPA 分子中苯环的屏蔽作用相对较弱，其样品衍生酯的 NMR 信号有时因样品分子中基团的重叠而难以得到准确的判断，特别是在长链化合物或空间位阻较大时尤为明显，因此限制了应用。有时还因为 MTPA 与手性醇生成的 MTPA 酯可能存在不稳定性，从而容易引起质子信号的相互干扰。

科学家们不断研究并发展了 Mosher 法，一些新的手性试剂被开发应用到绝对构型的测定，后经日本科学家大谷郁子(Ohtani Ikuko)、楠见武德等逐渐完善为“改进的 Mosher 法”(Modified Mosher's method) [12]。例如用新开发的手性试剂 methoxyphenylacetic acid (MPA)、1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (FFDNA)、9-anthranylmethoxyacetic acid (9ATMA) 以及 1-或 2-naphthylmethoxyacetic acid (NMA)、2-(2'-methoxy-1,1'-naphthyl)-3,5-dichlorobenzoic acid (MNCB)、2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid (MBNC) (图 18) 等代替 MTPA 作为手性试剂，并且在实际工作中得到较广泛应用 [9-13]。其中，9ATMA 引起的高场位移值约为 MTPA 的 6~10 倍，2NMA 引起的高场位移值约为 MTPA 的 3 倍，9ATMA 和 2NMA 产生的屏蔽效应要远远强于 MTPA，尤其适用于长链化合物中手性仲醇绝对构型的测定。因为 9ATMA、2NMA、1NMA 酯中 ^1H -NMR 的 $\Delta\delta$ 值较大，所以实际上手性样品仲醇只需要与一对手性试剂中的一个反应，再通过与手性样品仲醇中 ^1H -NMR 化学位移比较，即可推测出手性样品仲醇的绝对构型，由此还可大大节省手性试剂用量以及减小待测样品的消耗量。还发现 MNCB、MBNC 的适用范围更广，且可应用于有空间位阻的仲醇。

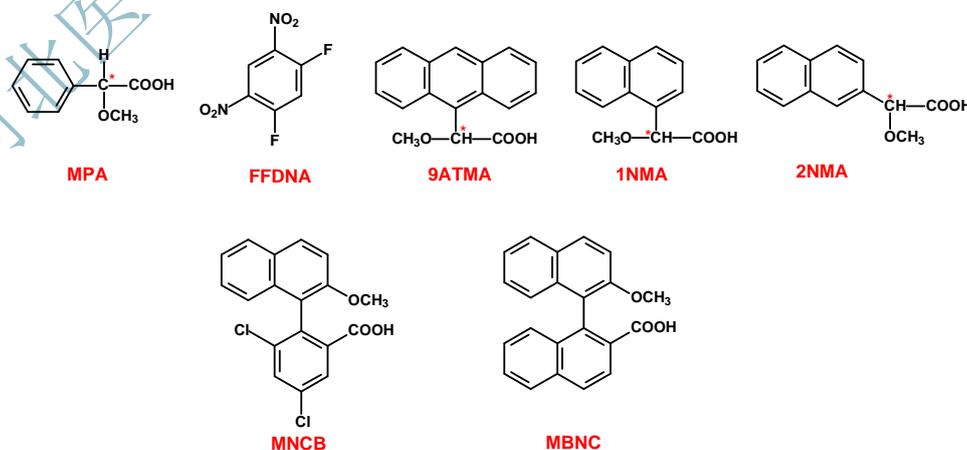


图 18 新手性试剂的化学结构

Fig. 18 The chemical structure of the new chiral reagents

无论用其中任何一对手性试剂进行测试，从原理上都是一致的，即采用手性试剂与待测手性样品仲醇生成衍生物，根据芳香环的屏蔽效应，再由 $^1\text{H-NMR}$ 谱中化学位移的差值和模型图来推测手性仲醇的绝对构型。Mosher 法已经成为应用广泛的决定仲醇构型的经典方法，已报道其应用于番荔枝内酯、多氧取代环己烯、二萜、三萜、甾醇、二氢呋喃等类化合物的研究。

在 Mosher 法基础上，研究者们还发现了各种新的扩展应用，如伯醇 β -位手性中心绝对构型的测定、羧酸 β -位手性中心绝对构型的测定、伯胺 α -位手性中心绝对构型的测定、醛 β -位手性中心绝对构型的测定等等，为复杂有机化合物的结构鉴定提供了更多的途径。近年随着高场核磁共振技术的发展和新的手性试剂的不断发现和应用，特别是二维核磁技术的应用，NMR 法在天然有机物绝对构型测定中越来越得到广泛应用，利用现代波谱技术进行结构鉴定也是科技的发展方向^[14]。不过，将抽象的数据、谱图转化为具体的分子结构，除必须有扎实的化学基础外，还必须要有深厚的谱学知识、逻辑推理能力、抽象的思维以及丰富的想象力。

复杂有机化合物结构的鉴定，是科学家必须完成的最为复杂、艰难的工作之一。上世纪最伟大的科学家之一、天然产物研究大师、著名有机合成化学家、诺贝尔化学奖获得者 Robert Burns Woodward (1917-1979) 曾经指出：“只有化学意义上新的分子才是新药开发。”化学意义上的新分子来源有二条途径，一是通过化学合成创造，二是在天然产物中发现，无论是哪条途径来源的分子，都必须明确其立体构型。Mosher 法的发明和应用，是 Mosher 教授为科学进步做出的一项具有推动作用的重要贡献，而科学史上每一个伟大的“第一次”也值得后人永远铭记。在此，再一次向前辈科学家表示崇高的敬意。

本文为作者所编著《天然药物化学史话系列》文章之一。文章中引用各方文献，在此表示衷心感谢。

参考文献：

- [1] 郭瑞霞, 李力更*, 王于方, 霍长虹, 付炎, 王磊, 史清文*. 天然药物化学史话：天然产物化学研究的魅力 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2019-2033.
- [2] 史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方.等. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1457-1463.
- [3] 郭瑞霞, 李力更, 王磊, 吴一兵, 史清文*. 天然药物化学史话：河豚毒素 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1330-1335.
- [4] Seco J M, Quinoa E, Riguera R. The assignment of absolute configuration by NMR [J]. *Chem Rev*, 2004, 104:

- 17-117.
- [5] Kong L Y, Wang P. Determination of the absolute configuration of natural products [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 193-198.
- [6] 王明雷, 杜江, 王嗣, 等. 核磁共振法在天然有机化合物绝对构型测定中的应用 [J]. *有机化学*, 2001, 21(5): 341-349.
- [7] 滕荣伟, 沈平, 王德祖, 等. 应用核磁共振测定有机化合物绝对构型的方法 [J]. *波谱学杂志*, 2002, 19(2): 107-127.
- [8] Dale J A, Mosher H S. Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters [J]. *J Amer Chem Soc*, 1973, 95(2): 512-519.
- [9] Kusumi T, Takahashi H, Xu P, *et al.* New chiral anisotropic reagents, NMR tools to elucidate the absolute configurations of long-chain organic compounds [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35(25): 4397-4400.
- [10] Kusumi T, Ohtani I, Inouye Y, *et al.* Absolute configurations of cytotoxic marine cembranolides; Consideration of Mosher's method [J]. *Tetrahedron Letts*, 1988, 29(37): 4731-4734.
- [11] Kusumi T. Determination of the absolute configuration of organic compounds by means of NMR spectroscopy - Modified Mosher's method [J]. *J Synth Org Chem Jap*, 1993, 51(6): 462-470.
- [12] Ohtani I, Kusumi T, Kashman Y, *et al.* High-field FT NMR application of Mosher's method. The absolute configurations of marine terpenoids [J]. *J Amer Chem Soc*, 1991, 113(11): 4092-4096.
- [13] Zhou B N, Baj N J, Glass T E, *et al.* Bioactive labdane diterpenoids from *Reinealmia alpinia* collected in the Suriname rainforest [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(12): 1287-1293.
- [14] 王思明, 付炎, 刘丹, 王于方, 李力更, 霍长虹, 李勇, 刘江, 张嫚丽, 史清文*. 天然药物化学史话: “四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用 [J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2779-2796.

基金项目: 河北省中医药管理局科研项目课题 (2015113, 2016040); 河北省教育厅科技课题 (QN2015249, ZD2016093); 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目 (2012yb-19, 2014yb-21, 2016yb-9); 2016年河北医科大学校内科研发展基金 (kyfz111)