(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2020 年 6 月 11 日 (11.06.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/113723 A1

(51) 国际专利分类号:
G01N 21/65 (2006.01) *B22F 9/16* (2006.01)
B82Y 40/00 (2011.01) *B22F 9/24* (2006.01)
G02B 5/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/124279

(22) 国际申请日: 2018 年 12 月 27 日 (27.12.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811479013.6 2018年12月5日 (05.12.2018) CN

(71) 申请人: 同 济 大 学 (**TONGJI UNIVERSITY**) [CN/CN]; 中 国 上 海 市 杨 浦 区 四 平 路 1239 号, Shanghai 200092 (CN)。

(72) 发明人: 车 顺 爱 (**CHE, Shunai**); 中 国 上 海 市 杨 浦区四平路1239号, Shanghai 200092 (CN)。 刘 泽 栖 (**LIU, Zexi**); 中 国 上 海 市 杨 浦 区 四 平 路 1239号, Shanghai 200092 (CN)。 段 瑛 滢 (**DUAN, Yingying**); 中 国 上 海 市 杨 浦 区 四 平 路 1239 号, Shanghai 200092 (CN)。

(74) 代理人: 上 海 德 昭 知 识 产 权 代 理 有 限 公 司 (**SHANGHAI DANRONG & ZONGDE INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.**); 中国上海市杨浦区国定路335号2号楼1708-1709室 郁旦蓉, Shanghai 200433 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) **Title:** BASE MATERIAL FOR DETECTING CHIRAL COMPOUND

(54) 发明名称: 用于对手性化合物进行检测的基底材料

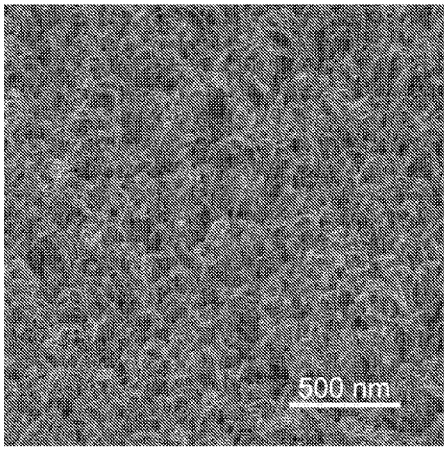

图 1

(57) **Abstract:** A base material for detecting a chiral compound. The base material is used in conjunction with a Raman spectrometer to detect the chiral compound; the base material is a surface plasmon resonance material having chirality. The base material can perform specific Raman scattering signal enhancement on the chiral compound, and has different enhancement degrees for different enantiomers, and therefore, the content ratio of the enantiomer of the base material may be calculated by means of characteristic peak intensity in a Raman spectrum. Compared with a detection means in the prior, the detection of the chiral compound can be realized by using the base material and combining the Raman spectrometer, and the present invention has the advantages, such as low costs, simple operation, little interference, accurate results, and wide application.

(57) 摘要: 一种用于对手性化合物进行检测的基底材料，与拉曼光谱仪配合使用从而对手性化合物进行检测，其特征在于：其中，基底材料为具有手性的表面等离子体共振材料。所述的基底材料能够对手性化合物进行特异性的拉曼散射信号增强，并且其对不同对映体的增强程度不同，因此，通过拉曼光谱中的特征峰强度即可推算得出其对映体含量比例。与现有技术中的检测手段相比，采用所述的基底材料结合拉曼光谱仪即可实现手性化合物的检测，具有成本低、操作简单、干扰小、结果准确、操作简单且应用广泛等优点。

WO 2020/113723 A1

[见续页]

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国**(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明：

— 关于发明人身份(细则4.17(i))

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

用于对手性化合物进行检测的基底材料

技术领域

本发明涉及一种用于对手性化合物进行检测的基底材料。

背景技术

手性化合物是指分子结构相同，但构象上互为镜像的一类化合物。在医药化工领域中，互为镜像的一对手性化合物之间通常具有不同的特性，例如，沙利度胺具有 S 和 R 两种互为镜像的对映体构象，其中 R 型具有中枢镇静作用，S 型却具有强烈的致畸作用。因此，在涉及手性化合物的研发生产过程中，对映体之间的区分及含量检测是至关重要的步骤。

现有技术中，手性化合物的分析检测方法主要包括两类，即光谱类和色谱类。光谱类的方法多利用手性化合物的旋光性和圆二色性（即，分别与左右圆偏振光发生不同的相互作用导致出射光发生偏转或椭圆度增加的特性）实现，其无法检测外消旋体系和不含有发色基团的分子，且难以消除左右圆偏振光切换过程中所产生的线偏振光的干扰。色谱类方法主要依赖于色谱柱固定相对不同构象手性化合物的相互作用不同而进行分离，然而，色谱类方法能够应用的范围有限，对分子量过大、分子量过小或没有极性的化合物等无法进行分离。

拉曼散射是指一定频率的激光照射到物质表面时，物质中的分子吸收了部分能量，发生不同方式和程度的振动，然后散射出较低频率的光，其频率的变化决定于散射物质的特性并表现为特征的“指纹光谱”，反映出物质的分子结构，利用该原理即可实现未知物质的检测。然而，互为对映体的手性化合物在分子结构上是相同的，普通的拉曼光谱仪无法对其进行区分。

现有技术中出现了一种通过采用圆偏振光源或圆偏振光检测器让拉曼光谱仪实现手性化合物检测的设备（即拉曼光学活性设备，简称 ROA 设备），其对蒎烯这种手性化合物的检测结果如图 22 所示。从图 22 中可以看出，当样品中含有蒎烯的两种对映体且两种对映体含量不同时， ROA 检测的特征峰强度有明显区别，因此能够得出不同构象手性化合物的含量比例。然而，这类 ROA 设备需要在普通的拉曼光谱仪中额外增设圆偏振光过滤组件（让光源产生的光分别成为左右圆偏振光）或使用圆偏振光检测器（分别检测出射的左右圆偏振光），因此仪器成本高。另外，利用 ROA 设备进行手性化合物检测的方法仍然存在信号强度低、易受假信号干扰等问题。

发明内容

为解决上述问题，本发明的发明人针对手性化合物的拉曼光学特性进行了研究，发现手性化合物具有如下特性：当采用具有手性的表面等离子体共振材料作为拉曼散射检测的基

底材料时，手性化合物的拉曼散射强度增加，且对不同对映异构体的拉曼散射增强程度不同。不仅如此，发明人还发现，具有手性的表面等离子体共振材料对手性化合物的增强作用与手性对映体的构象比例符合线性规律，因此根据拉曼光谱中待测手性化合物所对应的特征峰强度即可推算得出其含量比例。

基于上述发现，发明人提出了一种用于对手性化合物进行检测的基底材料，具体采用了如下技术方案：

本发明提供了一种用于对手性化合物进行检测的基底材料，用于与拉曼光谱仪配合使用从而对手性化合物进行检测，其特征在于：其中，基底材料为具有手性的等离子体共振材料。

本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，还可以具有这样的技术特征，其中，拉曼光谱仪的入射光和检测光均为非偏振光。

本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，还可以具有这样的技术特征，其中，基底材料为由金属或金属氧化物构成的具有手性结构的微纳米粉末材料或微纳米膜材料。

本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，还可以具有这样的技术特征，其中，金属为金、银、铜、铂中的一种或几种的组合物。

本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，还可以具有这样的技术特征，其中，金属氧化物为氧化铜、氧化钛、氧化锌、氧化锡、氧化铁、氧化钴中的一种或几种的组合物。

本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，还可以具有这样的技术特征，其中，手性结构为螺旋纤维结构、花形结构、扇形结构、螺旋桨形结构中的任意一种。

本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，还可以具有这样的技术特征，其中，螺旋纤维结构由单股螺旋或双股螺旋构成，单股螺旋及双股螺旋的直径为 5 nm – 20 nm，螺距为 25 nm – 85 nm。

发明作用与效果

根据本发明提供的用于对手性化合物进行检测的基底材料，由于该基底材料是具有手性的等离子体共振材料，能够作为拉曼散射检测时的基底材料对手性化合物进行特异性的拉曼散射信号增强，让互为对映体的手性化合物产生强度不同的拉曼散射信号，并且其对不同对映体的增强程度不同，因此，通过拉曼光谱中的特征峰强度即可推算得出其对映体含量比例。与现有技术中的检测手段相比，采用本发明的基底材料结合普通拉曼光谱仪即可实现手性化合物的检测，具有成本低、操作简单、干扰小、结果准确、操作简单且应用广泛等优点。

附图说明

图 1 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片；

图 2 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片；

图 3 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍透射电镜照片；

图 4 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍透射电镜照片；

图 5 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的圆二色光谱；

图 6 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行检测的拉曼光谱图；

图 7 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与对映体含量百分比的线性拟合图；

图 8 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-环己基甘氨酸和 D-环己基甘氨酸的混合物进行检测的拉曼光谱图；

图 9 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-环己基甘氨酸和 D-环己基甘氨酸的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与对映体含量百分比的线性拟合图；

图 10 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-苯基甘氨酸和 D-苯基甘氨酸的混合物的拉曼光谱图；

图 11 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-苯基甘氨酸和 D-苯基甘氨酸的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与对映体含量百分比的线性拟合图；

图 12 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 3.45 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片；

图 13 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 3.45 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片；

图 14 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 4.14 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片；

图 15 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 4.14 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片；

图 16 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 2.76 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片；

图 17 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 2.76 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片；

图 18 是采用本发明实施例三的金-银纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行检测的拉曼光谱图；

图 19 是采用本发明实施例三的金-银纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进

行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与手性对映体含量百分比的线性拟合图；

图 20 是本发明比较例的采用普通拉曼光谱仪对柠檬烯进行检测的拉曼光谱图；

图 21 是本发明比较例的采用普通拉曼光谱仪以及不具有手性的基底材料对柠檬烯进行检测的拉曼光谱图；

图 22 是采用 ROA 设备对蒎烯进行检测的光谱图。

具体实施方式

以下结合附图来说明本发明的具体实施方式。

<实施例一>

本实施例采用 L 型金纳米螺旋纤维阵列作为基底材料。该 L 型金纳米螺旋纤维阵列为一种膜材料，采用诱导生长的方法制备，具体包括如下步骤：

步骤 S1，将干净的硅基板置于含有浓硫酸、过氧化氢的混合溶液中，亲水化，60 ℃加热 2 小时，并超声半小时，然后取出基板，去离子水洗涤三次；

步骤 S2，将亲水化的基板放入 5 mM 氨基硅烷化试剂中，静置 2 小时从而进行氨基化，然后取出基板，去离子水洗涤三次；

步骤 S3，将氨基化的基板放入金种溶液中，浸泡 2 小时，将金种负载到基板表面；

步骤 S4，将负载金种的基板置于含有 3.45 mM 的手性诱导剂（N-乙酰-L-半胱氨酸或 N-乙酰-D-半胱氨酸）溶液中，2.76 mM 的 4-巯基苯甲酸，8.62 mM 的氯金酸，20.69 mM 的抗坏血酸溶液中，反应 15 分钟，取出，乙醇洗三次，干燥后得手性金纳米螺旋纤维阵列。

步骤 S5，采用循环伏安法去除手性金纳米螺旋纤维阵列中残留的有机物。

本实施例中，分别采用 N-乙酰-L-半胱氨酸以及 N-乙酰-D-半胱氨酸这两种手性诱导剂制备了 L 型（左手型）金纳米螺旋纤维阵列和 R 型（右手型）金纳米螺旋纤维阵列。

图 1 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片，图 2 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片，图 3 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍透射电镜照片，图 4 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍透射电镜照片。

上述图 1-图 4 均为 L 型金纳米螺旋纤维阵列的电镜照片，R 型金纳米螺旋纤维阵列在电镜照片中呈现的外观与图 1-图 4 近似，在此不再列出。

从图 1-图 4 可以看出，上述金纳米螺旋纤维阵列由整齐排列的单股金螺旋纤维构成，每根金螺旋纤维的直径约为 10 nm。经推算，每根金螺旋纤维的螺距约为 50 nm。

图 5 是本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的圆二色光谱。图 5 中，L-Au NHWs 为 L 型金纳米螺旋纤维阵列，R-Au NHWs 为 R 型金纳米螺旋纤维阵列。

如图 5 所示，L 型金纳米螺旋纤维阵列和 R 型金纳米螺旋纤维阵列具有明显的圆二色性，

说明二者具有相反的手性。

本实施例中，为了说明金纳米螺旋纤维阵列的作用，采用上述 L 型金纳米螺旋纤维阵列作为基底材料，结合拉曼光谱仪对手性化合物进行检测。即，将手性化合物的待测样品配制成浓度适当的溶液，将该溶液滴加至硅基板上的 L 型金纳米螺旋纤维阵列处，然后将硅基板放置于拉曼光谱仪的样品池处进行拉曼散射检测。

图 6 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行检测的拉曼光谱图。

图 6 中，-100%是仅含有 R-柠檬烯的样品，100%是仅含有 S-柠檬烯的样品，-50%是 R-柠檬烯与 S-柠檬烯的含量比为 75 : 25 的样品，0%是 R-柠檬烯与 S-柠檬烯的含量比为 50 : 50 的样品，50%是 R-柠檬烯与 S-柠檬烯的含量比为 25: 75 的样品。

图 7 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与手性对映体含量百分比的线性拟合图。图 7 中，横坐标为手性对映体含量百分比（*ee* 值），纵坐标为拉曼特征峰强度。

如图 6 和图 7 所示，当采用 L 型金纳米螺旋纤维阵列对柠檬烯这种手性化合物进行检测时，其拉曼信号强度与样品中的手性对映体比例呈正比关系。也就是说，当需要对两种异构体含量未知的柠檬烯样品进行检测时，将本实施例的 L 型金纳米螺旋纤维阵列作为基底材料进行拉曼散射检测，然后将其检测结果与标准品所形成的线性拟合图进行对比，即可计算得到待测样品中 S-柠檬烯和 R-柠檬烯的含量比例。

<实施例二>

本实施例采用与实施例一相同的 L 型金纳米螺旋纤维阵列作为基底材料对环己基甘氨酸进行检测，该 L 型金纳米螺旋纤维阵列的制备方法也与实施例一相同，在此不再赘述。

图 8 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-环己基甘氨酸和 D-环己基甘氨酸的混合物进行检测的拉曼光谱图。

图 8 中，-100%是仅含有 L-环己基甘氨酸的样品，100%是仅含有 D-环己基甘氨酸的样品，-50%是 L-环己基甘氨酸与 D-环己基甘氨酸的含量比为 75 : 25 的样品，0%是 L-环己基甘氨酸与 D-环己基甘氨酸的含量比为 50 :50 的样品，50%是 L-环己基甘氨酸与 D-环己基甘氨酸的含量比为 25 : 75 的样品。

图 9 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-环己基甘氨酸和 D-环己基甘氨酸的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与手性对映体含量百分比的线性拟合图。图 9 中，横坐标为手性对映体含量百分比（*ee* 值），纵坐标为拉曼特征峰强度。

如图 8 和图 9 所示，当采用 L 型金纳米螺旋纤维阵列对环己基甘氨酸这种手性化合物进行检测时，其拉曼特征峰强度与样品中的手性对映体含量百分比呈正比关系。也就是说，

当需要对两种异构体含量未知的环己基甘氨酸样品进行检测时，将本实施例的 L 型金纳米螺旋纤维阵列作为基底材料进行拉曼散射检测，然后将其检测结果与标准品所形成的线性拟合图进行对比，即可计算得到待测样品中 D-环己基甘氨酸和 L-环己基甘氨酸的含量比例。

另外，发明人还采用实施例一的金纳米螺旋纤维阵列为基底材料，配合拉曼光谱仪对其他多种手性化合物进行了检测，发现这种检测方法都能够实现不同构象的含量比例检测。

例如，图 10 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-苯基甘氨酸和 D-苯基甘氨酸的混合物的拉曼光谱图，图 11 是采用本发明实施例一的 L 型金纳米螺旋纤维阵列对 L-苯基甘氨酸和 D-苯基甘氨酸的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与手性对映体含量百分比的线性拟合图。

如图 10 及图 11 所示，当采用 L 型金纳米螺旋纤维阵列对苯基甘氨酸这种手性化合物进行检测时，其拉曼特征峰强度与样品中的手性对映体含量百分比呈正比关系。

经验证，其他多种常见手性化合物均能够通过实施例一的金纳米螺旋纤维阵列结合拉曼光谱仪进行含量比例检测，并且其 *ee* 值和特征峰强度均呈现正比关系。发明人验证过的手性化合物如下表 1 所示 ：

表 1 经验证能够通过金纳米螺旋纤维阵列结合拉曼光谱仪进行含量比例检测的手性化合物

序号	手性化合物（一对）	序号	手性化合物（一对）	序号	手性化合物（一对）
1	(R)-(-)-2,2,2-三氟-1-(9-蒽基)乙醇	32	D-(+)-3-苯基乳酸	63	S-2-丁醇
	(S)-(+)-2,2,2-三氟-1-(9-蒽基)乙醇		L-(-)-3-苯基乳酸		R-2-丁醇
2	(R)-(-)-1,2,3,4-四氢-1-萘酚	33	(S,S)-(-)-双(α-甲苄基)胺盐酸盐	64	L-苹果酸
	(S)-(+)-1,2,3,4-四氢-1-萘酚		(R,R)-(+)-双(α-甲苄基)胺盐酸盐		D-苹果酸
3	(R)-(+)-柠檬烯	34	S-(-)-4-吡啶-1-乙醇	65	R-1-吡啶-4-乙醇
	(S)-(-)-柠檬烯		R-(+)-4-吡啶-1-乙醇		S-1-吡啶-4-乙醇
4	L-(+)-环己基甘氨酸	35	(S)-1-氨基茚满盐酸盐	66	R-缩水甘油丁脂
	D-(-)-环己基甘氨酸		(R)-1-氨基茚满盐酸盐		S-缩水甘油丁脂

5	L-(+)-α-苯基甘氨酸	36	R-1,2-丁二醇	67	R-环氧氯丙烷
	D-(-)-α-苯基甘氨酸		S-1,2-丁二醇		S-环氧氯丙烷
6	(R)-(+)-α-甲基卞胺	37	R-沙利度安	68	(1R,2R) -N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺
	(S)-(-)-α-甲基卞胺		S-沙利度安		(1S,2S)-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺
7	(R)-(+)-1-苯基乙醇	38	(S)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐	69	S-1,2,3,4-四氢-1-萘胺
	(S)-(-)-1-苯基乙醇		(R)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐		R-1,2,3,4-四氢-1-萘胺
8	(R)-(-)-1-苯基 1,2-乙二醇	39	L-酒石酸	70	L-脯氨酰胺
	(S)-(+)-1-苯基 1,2-乙二醇		D-酒石酸		D-脯氨酰胺
9	(R)-(-)-1,2-丙二醇	40	L-蛋氨酸	71	L-亮氨醇
	(S)-(+)-1,2-丙二醇		D-蛋氨酸		D-亮氨酸
10	(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇	41	L-酪氨酸	72	L-哌啶酸
	(S)-(+)-3-氯-1,2-丙二醇		D-酪氨酸		D-哌啶酸
11	(1S,2S)-(+)-1,2-环己二胺	42	L-苏氨酸	73	L-甲氧基苯乙酸
	(1R,2R)-(-)-1,2-环己二胺		D-苏氨酸		D-甲氧基苯乙酸
12	R-联萘酚	43	L-谷氨酸	74	L-焦谷氨酸
	S-联萘酚		D-谷氨酸		D-焦谷氨酸
13	L-天冬酰胺	44	L-赖氨酸	75	S-1-(1-萘基) 乙胺
	D-天冬酰胺		D-赖氨酸		R-1-(1-萘基) 乙胺
14	右旋香芹酮	45	L-组氨酸	76	S-二苯基脯氨醇
	左旋香芹酮		D-组氨酸		R-二苯基脯氨醇
15	(R)-(+)-2-氯丙酸	46	L-胱氨酸	77	S-苯基丙酸
	(S)-(-)-2-氯丙酸		D-胱氨酸		R-苯基丙酸
16	(R)-(+)-N-苄基-1-苯乙胺	47	L-色氨酸	78	(S)-2-氨基-2-苯基乙酰胺

	(S)-(-)-N-苄基-1-苯乙胺		D-色氨酸		(R)-2-氨基-2-苯基乙酰胺
17	L-缬氨酸	48	L-半胱氨酸	79	左旋肉碱
	D-缬氨酸		D-半胱氨酸		右旋肉碱
18	L-缬氨醇	49	L-苯丙氨醇	80	L-甘露醇
	D-缬氨醇		D-苯丙氨醇		D-甘露醇
19	D-谷氨酰胺	50	L-青霉胺	81	L-山梨糖醇
	L-谷氨酰胺		D-青霉胺		D-山里糖醇
20	D-叔亮氨酸	51	L-葡萄糖	82	L-塔罗糖醇
	L-叔亮氨酸		D-葡萄糖		D-塔罗糖醇
21	L-苯甘氨酰胺	52	L-丙氨酸	83	L-艾杜糖醇
	D-苯甘氨酰胺		D-丙氨酸		D-艾杜糖醇
22	L-苯甘氨醇	53	L-脯氨酸	84	S-1,2-环氧丁烷
	D-苯甘氨醇		D-脯氨酸		R-1,2-环氧丁烷
23	R-3-氨基-3-苯基丙醇	54	L-樟脑磺酸	85	L-苯甘氨酸
	S-3-氨基-3-苯基丙醇		D-樟脑磺酸		D-苯甘氨酸
24	D-脯氨醇	55	L-苯丙氨酸	86	S-丁酸缩水甘油酯
	L-脯氨醇		D-苯丙氨酸		R-丁酸缩水甘油酯
25	D-亮氨醇	56	L-亮氨酸	87	S-N-甲基-1-苯基乙胺
	L-亮氨醇		D-亮氨酸		R- N-甲基-1-苯基乙胺
26	S-氨基丙醇	57	L-异亮氨酸	88	R-碳酸丙烯酯
	D-氨基丙醇		D-异亮氨酸		S-碳酸丙烯酯
27	R-3-氨基-1,2-丙二醇	58	L-精氨酸	89	R-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐
	S-3-氨基-1,2-丙二醇		D-精氨酸		S-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐
28	D-(-)-酒石酸二乙酯	59	L-丝氨酸	90	R-缩水甘油
	L-(+)-酒石酸二乙酯		D-丝氨酸		S-缩水甘油
29	D-(+)-乳酸甲酯	60	N-乙酰-L-半胱氨酸	91	D-安息香
	L-(-)-乳酸甲酯		N-乙酰-D-半胱氨酸		L-安息香
30	R-(-)-2-氯扁桃酸	61	L-天冬氨酸	92	反-均二苯乙烯氧化物
	S-(+)-2-氯扁桃酸		D-天冬氨酸		顺-均二苯乙烯氧化物

31	R-(-)-扁桃酸甲脂	62	L-扁桃酸
	S-(+)-扁桃酸甲脂		D-扁桃酸

根据表 1 可知，能够通过金纳米螺旋纤维阵列结合拉曼光谱仪进行对映体含量比例检测的手性化合物接近百对，并且这些手性化合物特性各异。例如，以手性中心数量分类，表 1 中包含了单手性中心化合物和多手性中心化合物；以极性分类，表 1 中包含了极性化合物和非极性化合物；另外，表 1 中还包含了有发色基团分子、无发色基团分子、大分子、小分子和生物分子等多种不同种类的手性化合物。可见，只要是具有拉曼散射特性的化合物，均可通过金纳米螺旋纤维阵列结合拉曼光谱仪来进行对映体含量比例检测。

<实施例三>

本实施例中，为验证不同制备条件对金纳米螺旋纤维阵列的影响，采用不同条件制备得到不同的金纳米螺旋纤维阵列，并采用这些金纳米螺旋纤维阵列作为基底材料分别进行拉曼散射检测试验。

本实施例一共制备了三种金纳米螺旋纤维阵列，该三种的制备过程与实施例一相同，但条件有所不同，具体如下：

第一种：步骤 S4 中的 4-巯基苯甲酸用量改为 3.45 mM；

第二种：步骤 S4 中的 4-巯基苯甲酸用量改为 4.14 mM；

第三种：步骤 S4 中的 N-乙酰 L-半胱氨酸用量改为 2.76 mM。

图 12 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 3.45 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片，图 13 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 3.45 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片。

如图 12 及图 13 所示，当 4-巯基苯甲酸用量为 3.45 mM 时，每根金螺旋纤维的直径约为 12 nm，同时每根金螺旋纤维的螺距约为 60 nm。

图 14 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 4.14 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片，图 15 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 4.14 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片。

如图 14 及图 15 所示，当 4-巯基苯甲酸用量为 4.14 mM 时，每根金螺旋纤维的直径约为 15 nm，同时每根金螺旋纤维的螺距约为 75 nm。

图 16 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 2.76 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的低倍扫描电镜照片，图 17 是本发明实施例二的 4-巯基苯甲酸用量为 2.76 mM 的 L 型金纳米螺旋纤维阵列的高倍扫描电镜照片。

如图 16 及图 17 所示，当 4-巯基苯甲酸用量为 2.76 mM 时，每根金螺旋纤维的直径约为 7 nm，同时每根金螺旋纤维的螺距约为 35 nm。

经拉曼散射检测试验，上述三种金纳米螺旋纤维阵列均能够表现出与实施例一的金纳米螺旋纤维阵列相同的特性。也就是说，不同制备条件得到的金纳米螺旋纤维阵列均可作为基底材料与拉曼光谱仪配合使用，从而实现待测样品中不同构象手性化合物的对映体含量比例检测。

<实施例四>

为验证其他种类的金属纳米螺旋纤维阵列是否也可用于进行手性化合物检测，本实施例制备了金-银纳米螺旋纤维阵列并采用该金-银纳米螺旋纤维阵列作为基底材料进行了拉曼散射检测试验。

本实施例中，金-银纳米螺旋纤维阵列的制备方法前四个步骤与实施例的步骤 S1-步骤 S4 相同。不同之处在于，在步骤 S4 后还进行了银的附着步骤，具体如下：

将步骤 S4 得到的金纳米螺旋纤维阵列放入含有 5 mM 的硝酸银、10 mM 抗坏血酸的溶液中，静置反应 5 分钟，取出，乙醇洗三次，干燥后得手性金-银纳米螺旋纤维阵列。

图 18 是采用本发明实施例三的金-银纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行检测的拉曼光谱图，图 19 是采用本发明实施例三的金-银纳米螺旋纤维阵列对 R-柠檬烯和 S-柠檬烯的混合物进行拉曼散射检测得到的拉曼特征峰强度与手性对映体含量百分比的线性拟合图。

如图 18 和图 19 所示，当采用金-银纳米螺旋纤维阵列对柠檬烯进行检测时，其拉曼信号强度与样品中的手性对映体比例也呈正比关系。也就是说，金-银纳米螺旋纤维阵列也可以作为基底材料与拉曼光谱仪配合使用，从而实现待测样品中不同构象手性化合物的对映体含量比例检测。

<比较例>

为说明本发明的具有手性的等离子体共振材料的作用效果，发明人还采用普通等离子体共振材料及普通拉曼光谱仪对实施例一中的两种柠檬烯进行了检测。

图 20 是本发明比较例的采用普通拉曼光谱仪对柠檬烯进行检测的拉曼光谱图。

如图 20 所示，采用普通拉曼光谱仪（不使用基底材料）对总含量相同但 *ee* 值不同的五个柠檬烯样品进行检测时，各个柠檬烯样品特征峰强度完全相同，说明普通拉曼光谱仪能够对柠檬烯样品进行定性（通过特征峰位移）和定量（通过特征峰强度），但无法区分对映体，也就无法实现不同构象的含量比例检测。另外，从图 20 可以看出，不使用基底材料时，拉曼光谱中的特征峰强度较低，因此还存在信号弱、定性和定量较为困难的问题。

图 21 是本发明比较例的采用普通拉曼光谱仪以及不具有手性的基底材料对柠檬烯进行检测的拉曼光谱图。

如图 21 所示，采用普通拉曼光谱仪以及不具有手性的等离子体共振材料（本比较例采用了金纳米颗粒，该金纳米颗粒为等离子体共振材料，但不具有手性结构）对总含量相同但 *ee* 值不同的五个柠檬烯样品进行检测时，各个柠檬烯样品特征峰强度整体较强，但这五种的拉曼图谱也是完全相同的，说明普通拉曼光谱仪结合不具有手性的通常等离子体共振材料能够很好地实现定性和定量，但无法区分对映体，无法实现不同构象的含量比例检测。

实施例作用与效果

从上述实施例中可以看出，当采用具有手性的等离子体共振材料作为基底材料对手性化合物进行拉曼散射检测时，其对手性化合物不同对映体的拉曼信号增强作用有明显区别，这样的区别反映到光谱图上就使得不同对映体的特征峰强度有明显差异。因此，通过拉曼光谱中的特征峰强度即可推算得出其含量比例。

将实施例一与比较例一对比可以看出，采用本发明的具有手性的等离子体共振材料作为基底材料配合拉曼光谱仪对柠檬烯进行检测时，不同 *ee* 值的柠檬烯样品表现出不同的特征峰强度，而普通基底材料则不具有这种特性。发明人推测，这种现象发生的原因可能是具有手性的金纳米螺旋纤维阵列在检测光照射下产生的电磁场也具有类似于手性的特性，可以特异性地增强某一种手性构象的拉曼信号（例如，L 型金纳米螺旋纤维阵列对 S-柠檬烯分子增强作用更强）而对另一种手性构象则几乎不具增强作用。

另外，从实施例二及实施例三可以得出如下结果：1、本发明的金纳米螺旋纤维阵列这种基底材料能够对上百种手性化合物实现检测；2、即使更换其他种类的具有手性的等离子体共振材料，本发明的检测方法也能够实现手性化合物的检测；3、不同条件制备得到的不同形貌（例如不同直径、不同螺距）的手性等离子体共振材料均能够实现手性化合物检测。

结合上述检测原理方面的推断可以得知，只要基底材料是具有手性的等离子体共振材料，其都能够或多或少地对手性化合物的拉曼信号进行特异性增强，因而也能够结合拉曼光谱仪来实现手性化合物的对映体含量比例检测。由于本发明的这种基底材料与普通的拉曼光谱仪配合使用就可以对手性化合物进行检测，因此，与现有技术中的手性化合物检测手段相比，采用本发明的基底材料结合拉曼光谱仪进行检测的方法具有成本低、操作简单、干扰小、结果准确、操作简单且应用广泛等优点。

上述实施例仅用于举例说明本发明的具体实施方式，而本发明的用于对手性化合物进行检测的基底材料不限于上述实施例所描述的范围。

实施例中，具有手性的等离子体共振材料为金纳米螺旋纤维阵列和金-银纳米螺旋纤维阵列。然而，在本发明中，具有手性的等离子体共振材料还可以是其他种类的具有手性的等离子体共振材料，包括由金属或金属氧化物构成的具有手性结构的微纳米材料粉末或微纳米膜材料。其中，金属可以是金、银、铜、铂中的一种或几种的组合物，金属氧化物可以是氧

化铜、氧化钛、氧化锌、氧化锡、氧化铁、氧化钴中的一种或几种的组合物；手性结构除了实施例的纳米螺旋纤维结构（即螺旋纤维结构）以外，还可以是花形结构、扇形结构、螺旋桨形结构等结构。这些材料均是具有手性的等离子体共振材料，能够在检测光照射下产生具有手性特性的电磁场而特异性地增强某一种手性构象的拉曼信号，因此均能够实现手性化合物的检测。

权 利 要 求 书

1. 一种用于对手性化合物进行检测的基底材料，用于与拉曼光谱仪配合使用从而对所述手性化合物进行检测，其特征在于：

其中，所述基底材料为具有手性的等离子体共振材料。

2. 根据权利要求 1 所述的用于对手性化合物进行检测的基底材料，其特征在于：

其中，所述拉曼光谱仪的入射光和检测光均为非偏振光。

3. 根据权利要求 1 所述的用于对手性化合物进行检测的基底材料，其特征在于：

其中，所述基底材料为由金属或金属氧化物构成的具有手性结构的微纳米粉末材料或微纳米膜材料。

4. 根据权利要求 3 所述的用于对手性化合物进行检测的基底材料，其特征在于：

其中，所述金属为金、银、铜、铂中的一种或几种的组合物。

5. 根据权利要求 3 所述的用于对手性化合物进行检测的基底材料，其特征在于：

其中，所述金属氧化物为氧化铜、氧化钛、氧化锌、氧化锡、氧化铁、氧化钴中的一种或几种的组合物。

6. 根据权利要求 3-5 中任一项所述的用于对手性化合物进行检测的基底材料，其特征在于：

其中，所述手性结构为螺旋纤维结构、花形结构、扇形结构、螺旋桨形结构中的任意一种。

7. 根据权利要求 6 所述的用于对手性化合物进行检测的基底材料，其特征在于：

其中，所述螺旋纤维结构由单股螺旋或双股螺旋构成，

所述单股螺旋及所述双股螺旋的直径为 5 nm – 20 nm，螺距为 25 nm – 85 nm。

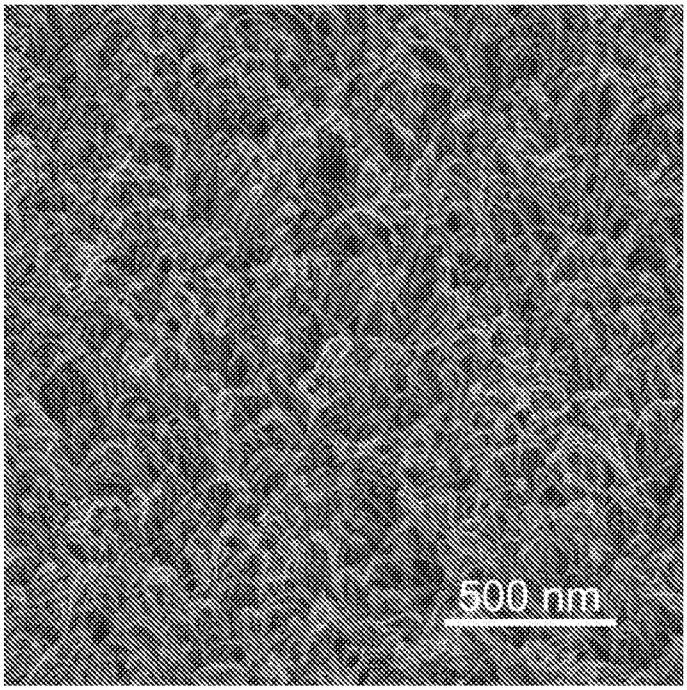

图 1

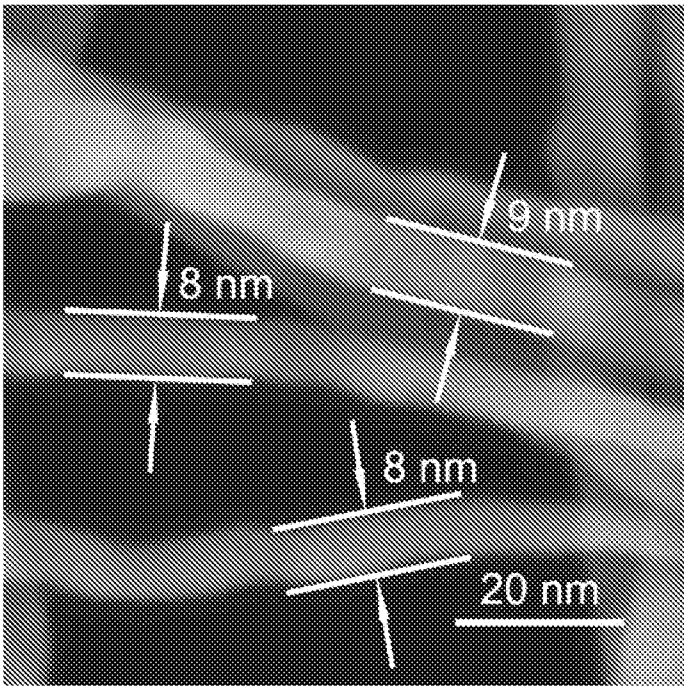

图 2

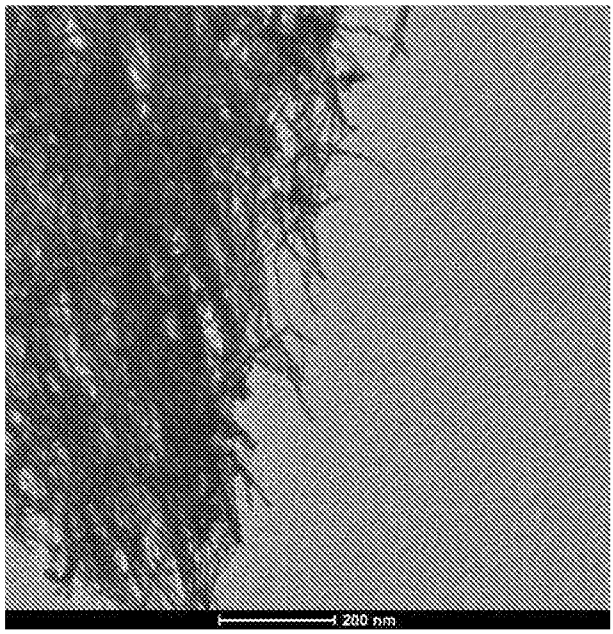

图 3

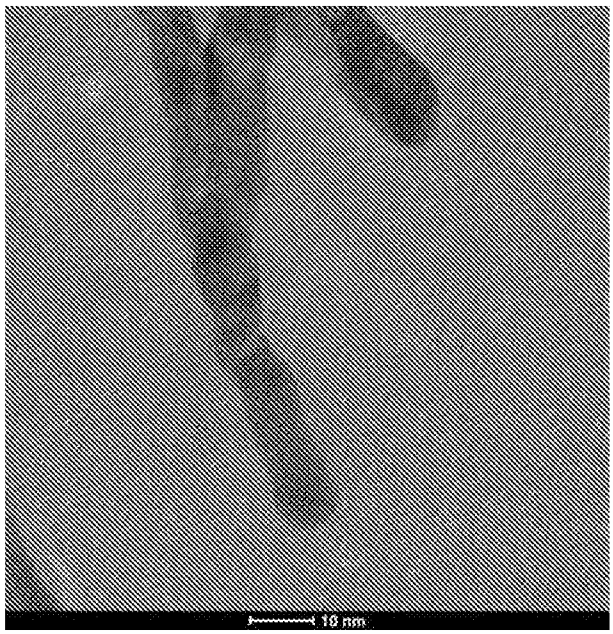

图 4

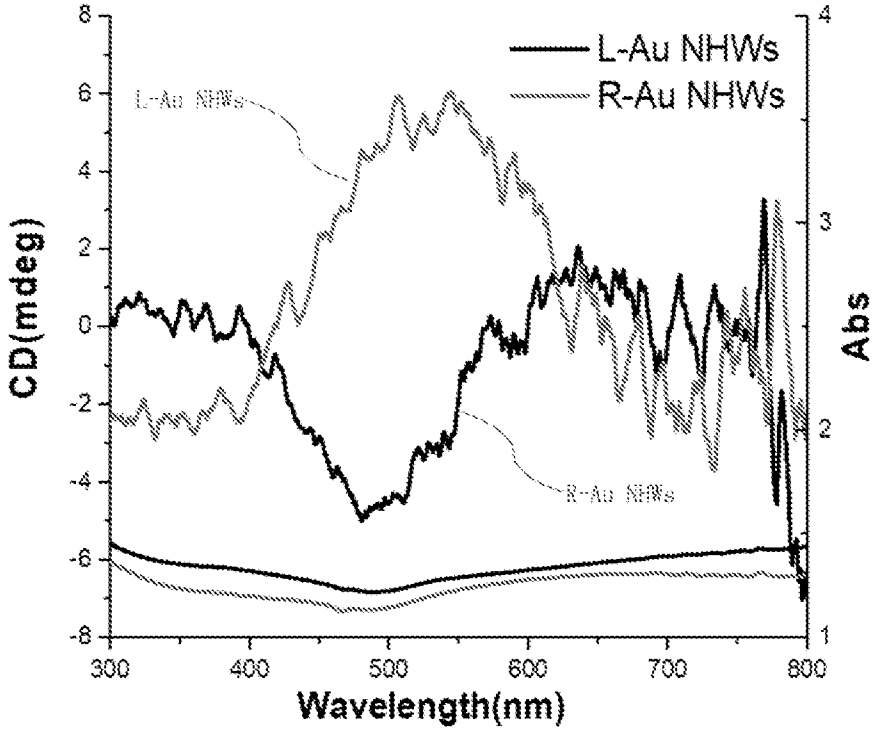
L-Au NHWs
R-Au NHWs
CD(mdeg)
Abs
Wavelength(nm)

图 5

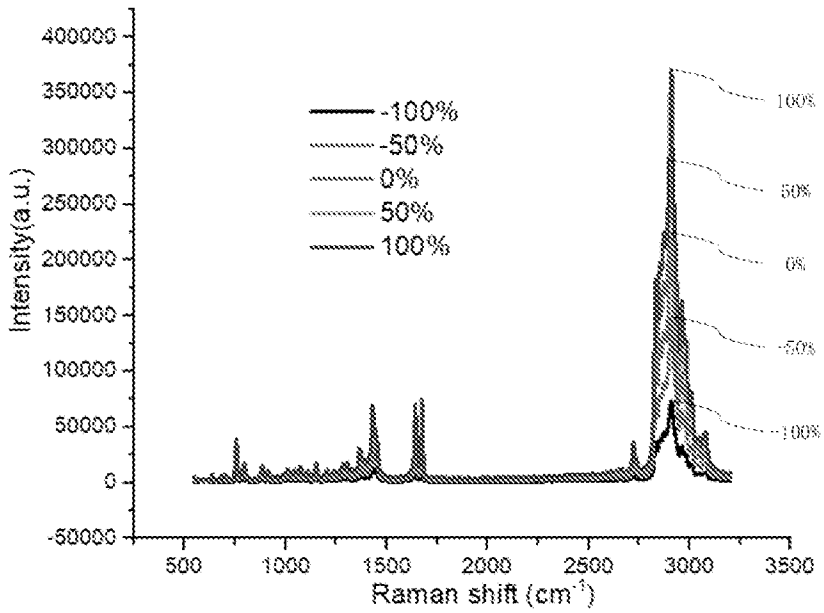
-100%
-50%
0%
50%
100%
Intensity(a.u.)
Raman shift (cm-1)

图 6

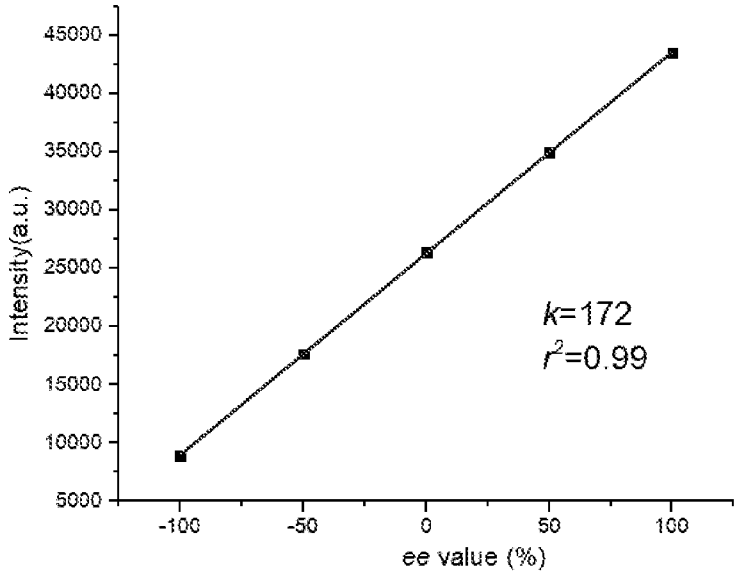
Intensity(a.u.)
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
-100
-50
0
50
100
ee value (%)
k=172
r²=0.99

图 7

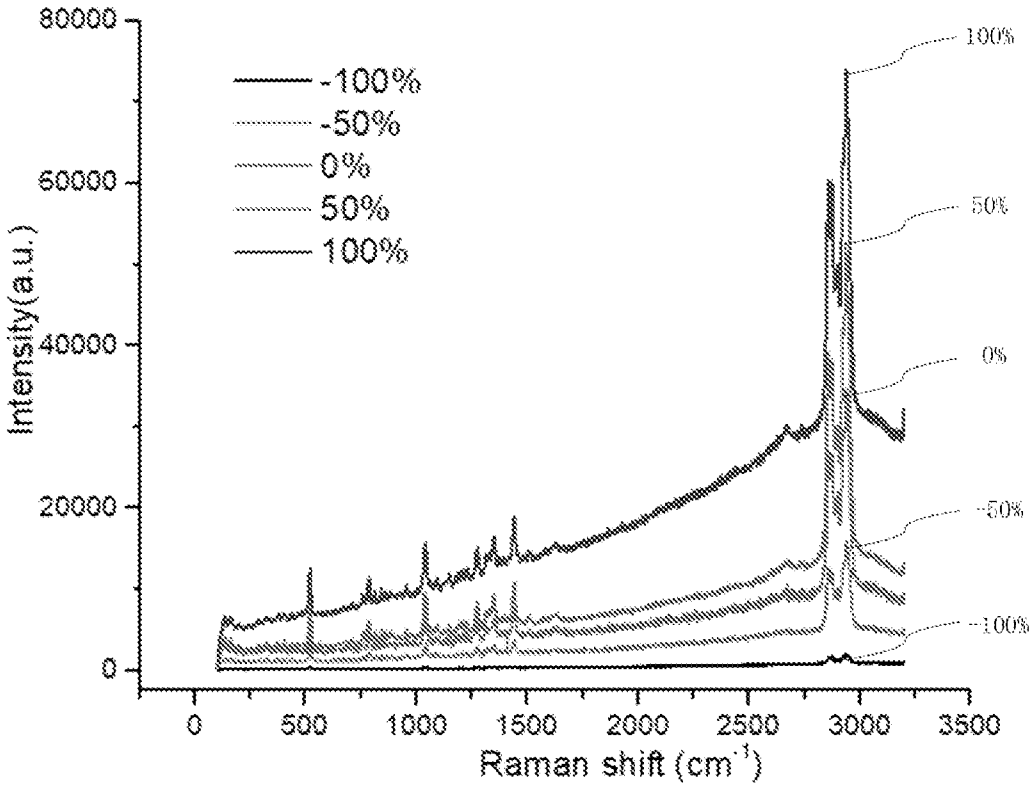
Intensity(a.u.)
80000
60000
40000
20000
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Raman shift (cm⁻¹)
-100%
-50%
0%
50%
100%
100%
50%
0%
-50%
-100%

图 8

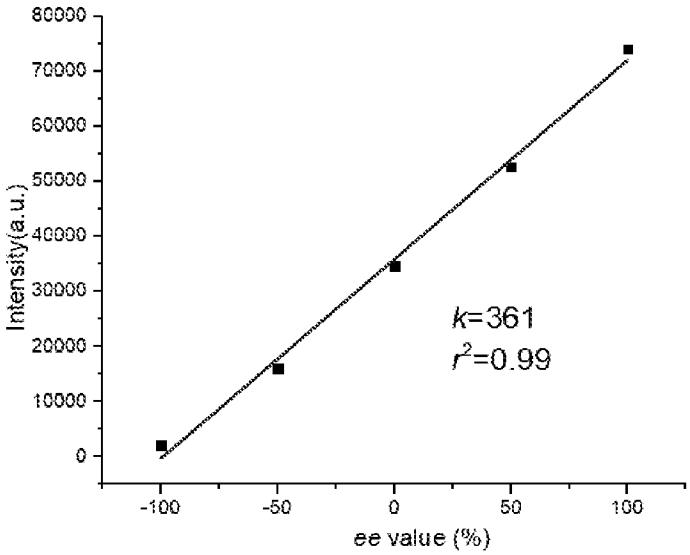
Intensity(a.u.)
ee value (%)
k=361
r²=0.99

图 9

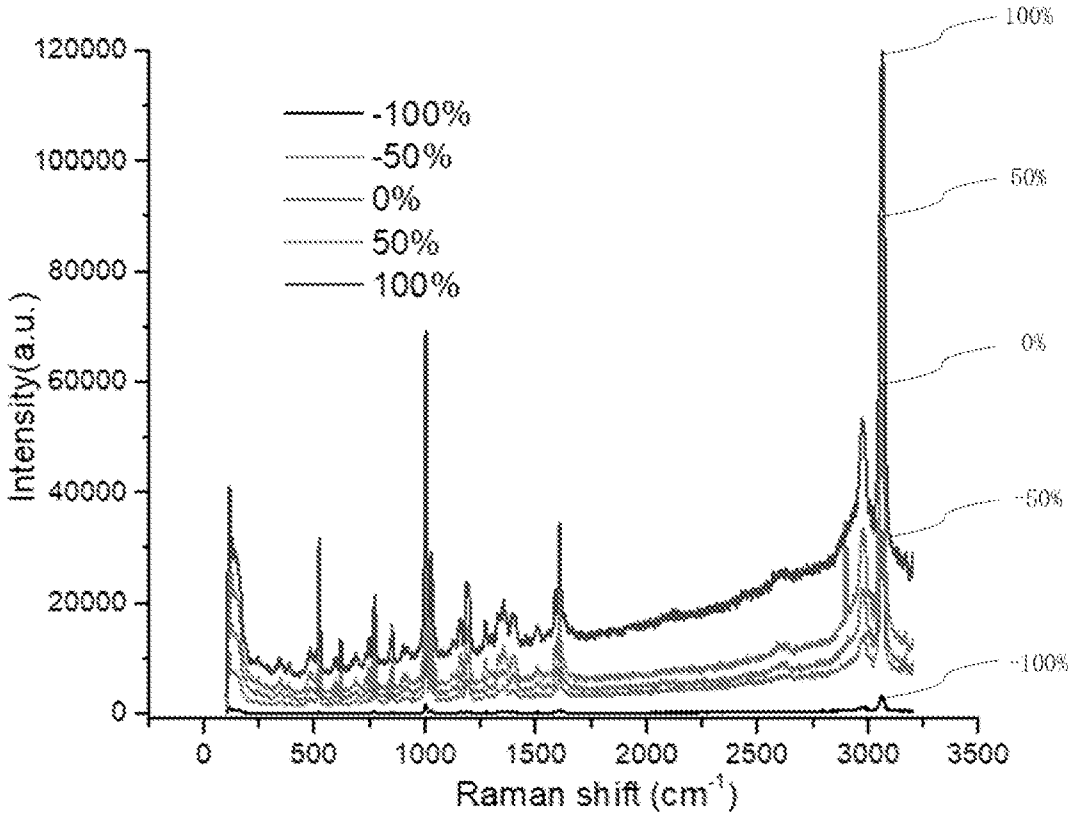
-100%
-50%
0%
50%
100%
Intensity(a.u.)
Raman shift (cm⁻¹)

图 10

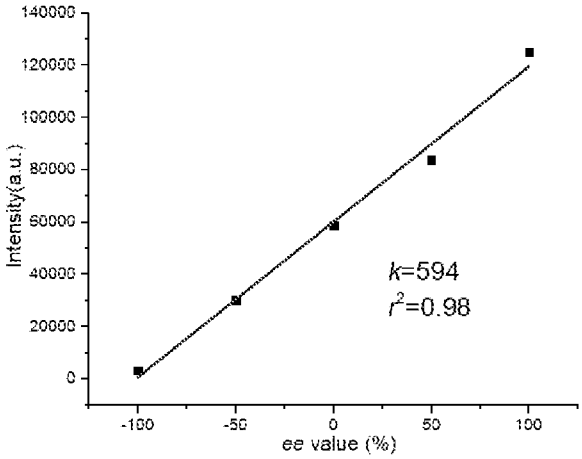
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
Intensity(a.u.)
-100
-50
0
50
100
ee value (%)
k=594
r²=0.98

图 11

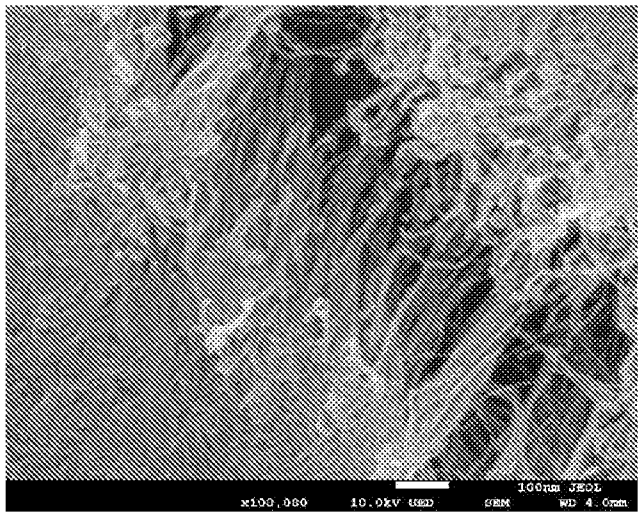
x100,000 10.0kV SEI SEM WD 4.0mm
100nm JEOL

图 12

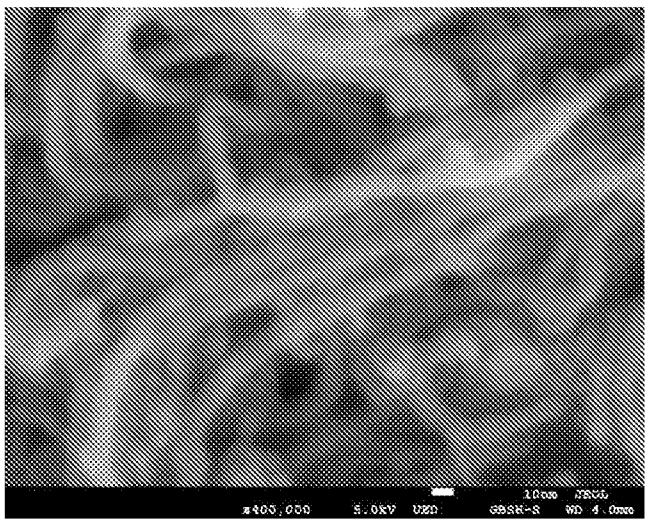
x400,000 5.0kV UED GBSH-S WD 4.0mm
100nm JEOL

图 13

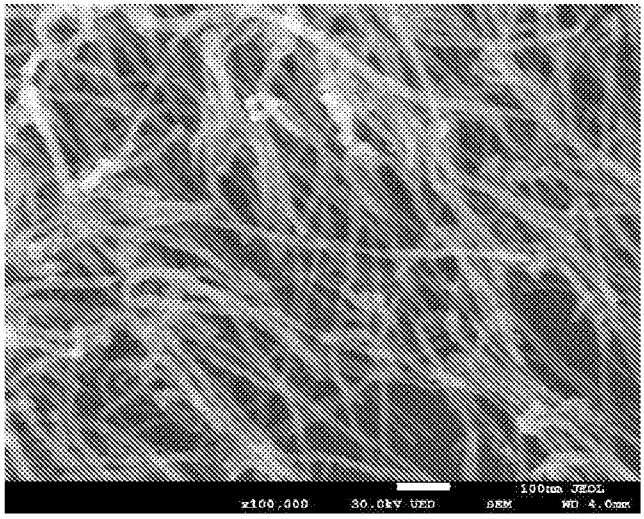
x100,000 30.0kV UED SEM WD 4.0mm
100nm JEOL

图 14

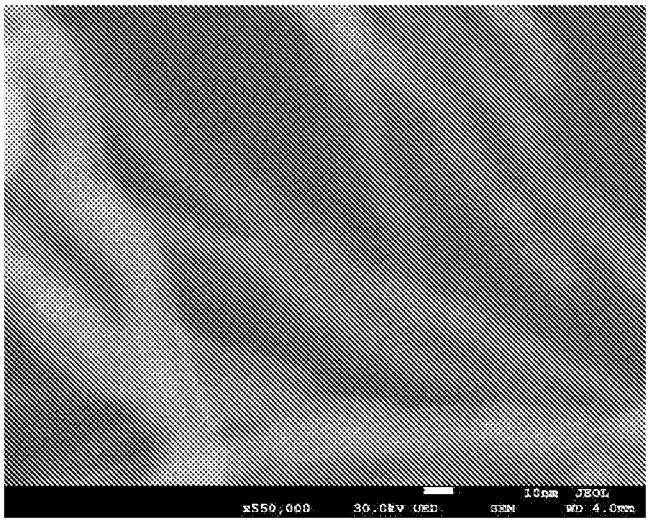
x550,000 30.0kV UED SEM WD 4.0mm
10nm JEOL

图 15

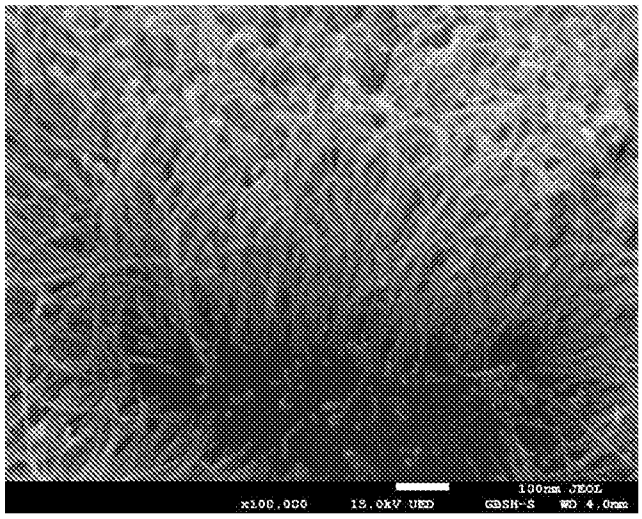
x100,000 15.0kV UED GBSH-S WD 4.0mm
100nm JEOL

图 16

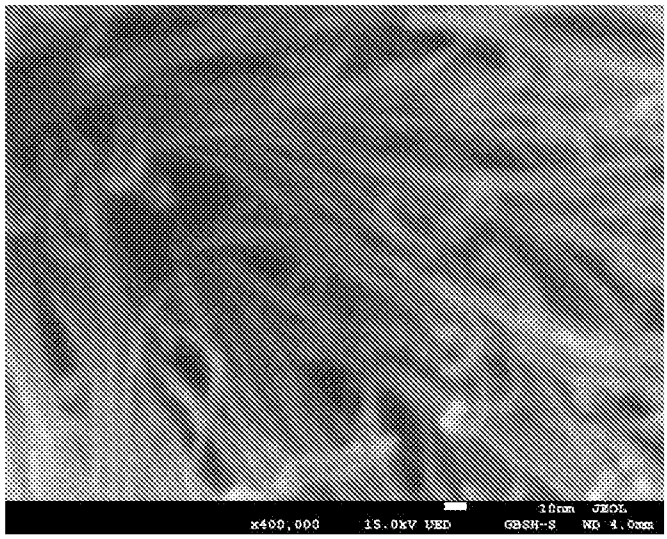
x400,000 15.0kV UED GeSH--S WD 4.0mm

图 17

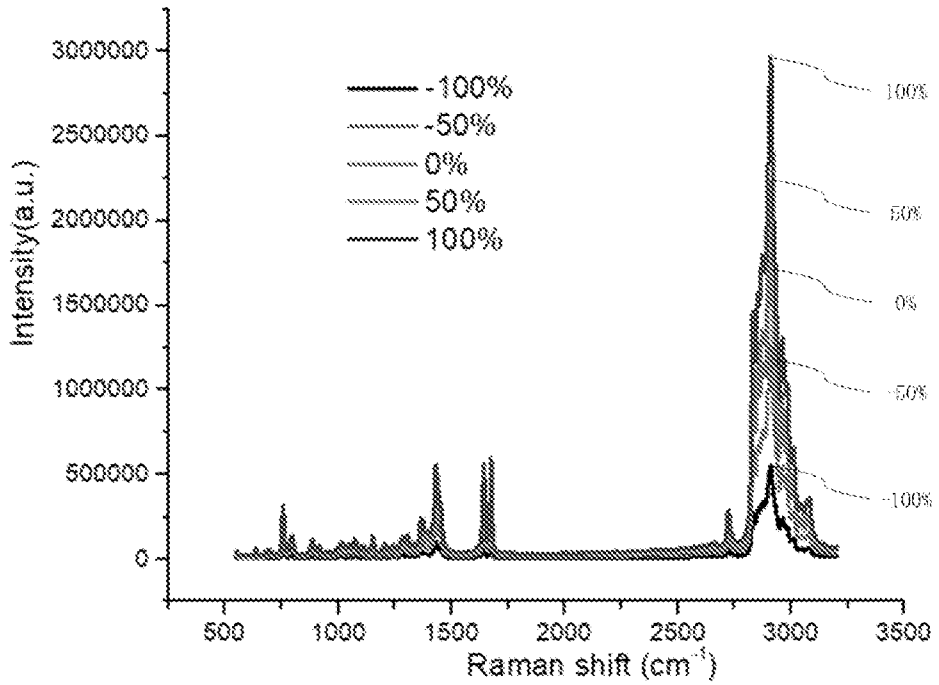
-100%
-50%
0%
50%
100%
Intensity(a.u.)
3000000
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Raman shift (cm-1)

图 18

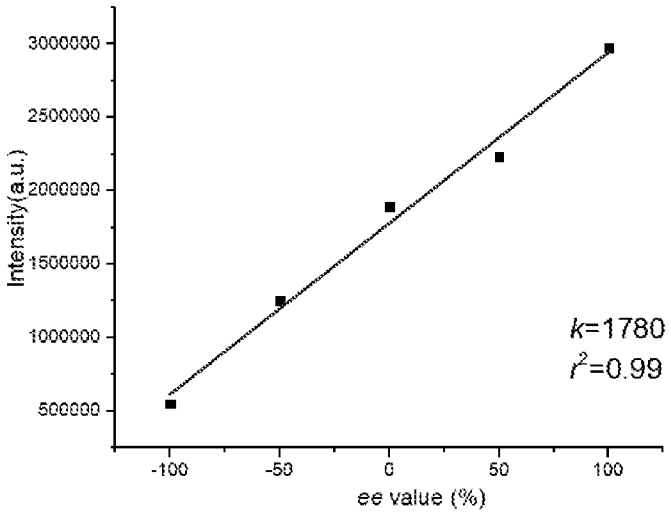
3000000
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
Intensity(a.u.)
-100
-50
0
50
100
ee value (%)
k=1780
r²=0.99

图 19

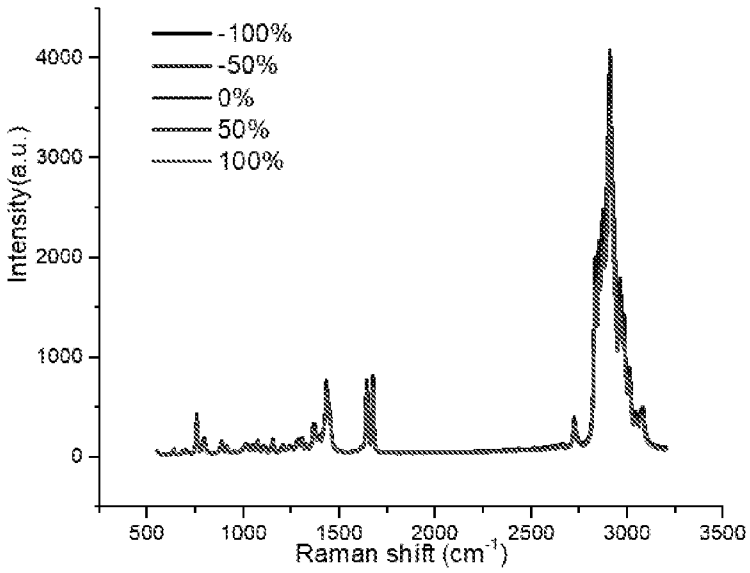
-100%
-50%
0%
50%
100%
4000
3000
2000
1000
0
Intensity(a.u.)
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Raman shift (cm⁻¹)

图 20

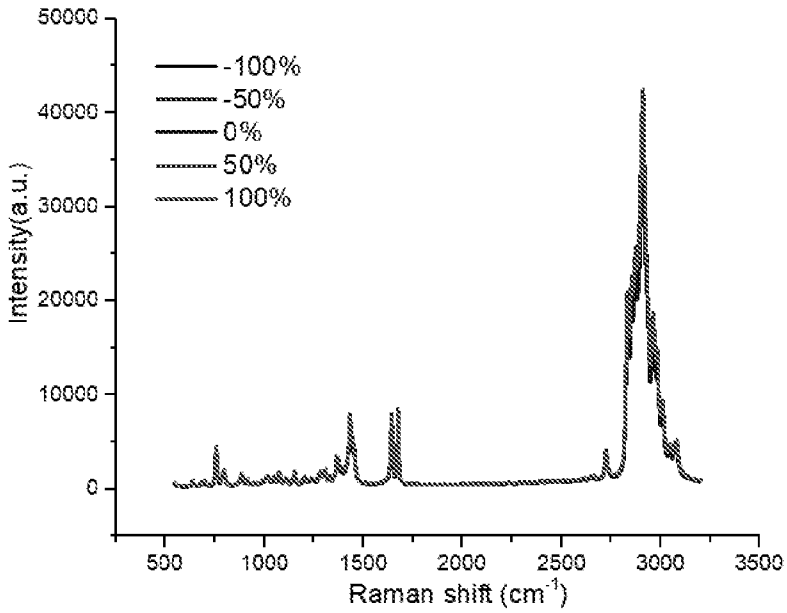
50000
40000
30000
20000
10000
0
Intensity(a.u.)
-100%
-50%
0%
50%
100%
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Raman shift (cm-1)

图 21

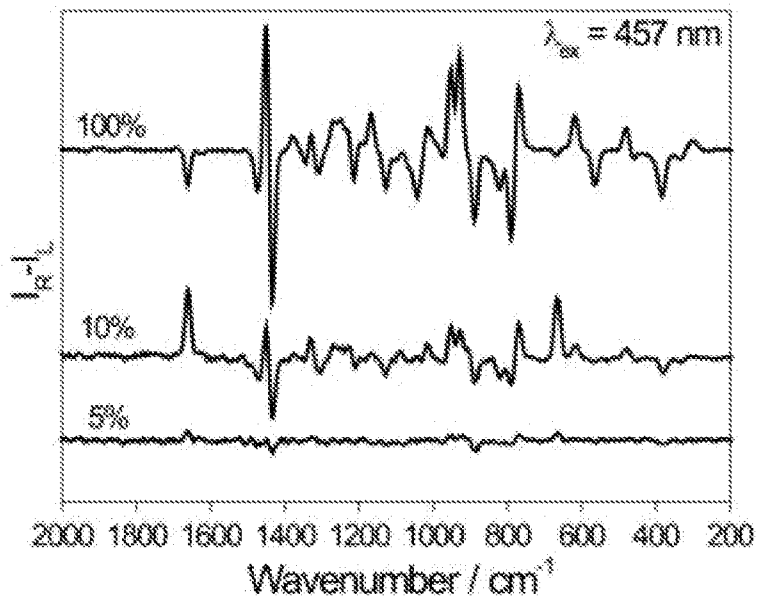
λex = 457 nm
100%
10%
5%
2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600 400 200
Wavenumber / cm-1

图 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/124279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 21/65(2006.01)i; B82Y 40/00(2011.01)i; G02B 5/00(2006.01)i; B22F 9/16(2006.01)i; B22F 9/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N; B82Y; G02B; B22F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, CNTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, STN; 车顺爱, 同济大学, 手性, 拉曼光谱, 表面增强拉曼散射, 螺旋, 等离子共振, 等离子体共振, 基底, 贵金属, 金, 银, chiral, Raman spectrum, helical, nobel-metal, nanopartica, plasmon resonance, localized surface-plasmon resonance, LSPR, surface, nobel-metal, gold, silver

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007134446 A1 (THE UNIVERSITY OF WESTERN ONTARIO) 29 November 2007 (2007-11-29) the abstract	1-7
X	CN 101776604 A (THE INSTITUTE OF OPTICS AND ELECTRONICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 14 July 2010 (2010-07-14) description, paragraphs [0004]-[0017]	1-5
X	CN 101865841 A (BEIHANG UNIVERSITY) 20 October 2010 (2010-10-20) description, paragraphs [0009]-[0011]	1-5
X	CN 105259157 A (HEIFEI UNIVERSITY) 20 January 2016 (2016-01-20) description, paragraph [0007]	1-5
A	CN 101695756 A (CHANGCHUN INSTITUTE OF APPLIED CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 21 April 2010 (2010-04-21) claim 1, and the abstract	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 2019	**30 July 2019**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/124279

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2007134446	A1	29 November 2007	US	2009170213	A1	02 July 2009
CN	101776604	A	14 July 2010	CN	101776604	B	12 June 2013
CN	101865841	A	20 October 2010	CN	101865841	B	29 August 2012
CN	105259157	A	20 January 2016	CN	105259157	B	16 January 2018
CN	101695756	A	21 April 2010	CN	101695756	B	22 June 2011

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2018/124279

A. 主题的分类

G01N 21/65(2006.01)i; B82Y 40/00(2011.01)i; G02B 5/00(2006.01)i; B22F 9/16(2006.01)i; B22F 9/24(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

G01N; B82Y; G02B; B22F

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, DWPI, CNTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, STN; 车顺爱，同济大学，手性，拉曼光谱，表面增强拉曼散射，螺旋，等离子共振，等离子体共振，基底，贵金属，金，银，chiral, Raman spectrum, helical, nobel-metal, nanopartica, plasmon resonance, localized surface-plasmon resonance, LSPR, surface, nobel-metal, gold, silver

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2007134446 A1 (THE UNIVERSITY OF WESTERN ONTARIO) 2007年 11月 29日 (2007-11-29) 说明书摘要	1-7
X	CN 101776604 A (中国科学院光电技术研究所) 2010年 7月 14日 (2010-07-14) 说明书第[0004]-[0017]段	1-5
X	CN 101865841 A (北京航空航天大学) 2010年 10月 20日 (2010-10-20) 说明书第[0009]和[0011]段	1-5
X	CN 105259157 A (合肥学院) 2016年 1月 20日 (2016-01-20) 说明书第[0007]段	1-5
A	CN 101695756 A (中国科学院长春应用化学研究所) 2010年 4月 21日 (2010-04-21) 权利要求1，说明书摘要	1-5

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2019年 7月 15日	2019年 7月 30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 王一婷 电话号码 010-53962245

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/124279

检索报告引用的专利文件	公布日（年/月/日）	同族专利	公布日（年/月/日）
WO 2007134446 A1	2007年 11月 29日	US 2009170213 A1	2009年 7月 2日
CN 101776604 A	2010年 7月 14日	CN 101776604 B	2013年 6月 12日
CN 101865841 A	2010年 10月 20日	CN 101865841 B	2012年 8月 29日
CN 105259157 A	2016年 1月 20日	CN 105259157 B	2018年 1月 16日
CN 101695756 A	2010年 4月 21日	CN 101695756 B	2011年 6月 22日