



中文核心期刊
中国科技核心期刊
《中国科技期刊数据库》来源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊

《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊
美国《化学文摘》(CA)收录期刊
全国石油和化工期刊100强
全国石油和化工精品期刊40强

ISSN 0258-3283
CN 11-2135/TQ

化学试剂

CHEMICAL REAGENTS

2023年1月 第45卷第1期

瑞兔呈祥
喜迎新年



国药集团化学试剂有限公司
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.

ISSN 0258-3283



中国石油和化学工业联合会 主管

中国分析测试协会 主办
国药集团化学试剂有限公司
北京国化精试咨询有限公司





中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL
FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

化学试剂

经过多项学术指标综合评定及同行专家
评议推荐，贵刊被收录为“中国科技核心期
刊”（中国科技论文统计源期刊）。

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

2022年12月



1979 年 4 月创刊·月刊

第 45 卷 第 1 期

总第 372 期

2023 年 1 月 15 日出版

主管单位 中国石油和化学工业联合会

主办单位 中国分析测试协会

国药集团化学试剂有限公司

北京国化精试咨询有限公司

出版单位 化学试剂编辑部

地址 北京市西城区太平街 8 号院

6 号楼 2 层 107 室

邮政编码 100050

联系电话 010-58321793 010-58321723

广告及发行 010-58321153

投稿网址 <https://hxsj.cbpt.cnki.net>

E-mail webmaster@chinareagent.com.cn

名誉主编 王 夔

主 编 何 晖

印 刷 北京科信印刷有限公司

国内总发行 北京市报刊发行局

邮发代号 2-444

国内订阅处 全国各地邮电局

海外总发行 中国国际图书贸易集团

有限公司

国外代号 M591

连续出版物号 ISSN 0258-3283

CN 11-2135/TQ

广告发布登记 京西工商广登字

20170008 号

国内定价 40.00 元/本 480.00 元/年

化学试剂

HUAXUE SHIJI

目 次

· 特约专题 ·

Piers 硼烷的应用研究进展
..... 谭敬杰, 罗永安, 吴翊乐*, 赵玉芬 (1)

· 综述与专论 ·

Cu-MOF 基材料应用研究进展
..... 高春, 王嘉婧, 郭笑天, 李文婷, 张松涛*, 庞欢* (12)

多肽药物口服给药稳定性研究进展
..... 王彬, 段丛雪, 王珊珊, 陈旺, 冯自立* (24)

浅谈化学试剂产业的创新发展之路 王刚 (33)

· 生化与药用试剂 ·

溴代苯酚与牛血清白蛋白的相互作用研究
..... 梁雯洁, 蚁嘉颖, 张振轩*, 杨梦婷* (37)

刺糖多糖脱色脱蛋白工艺及抗氧化活性研究
..... 陈盈盈, 李杰, 宋建忠, 陈章浩, 李改茹, 常军民* (46)

上转换@聚多巴胺纳米光热剂的制备及载药与抗菌性能
... 陈文雪, 靳丹丹, 朱良亮, 袁善蓉, 王浩, 俞彬, 宫培军* (54)

· 功能材料 ·

共价有机框架材料在药物递送中的应用进展
..... 高嘉, 丁宣凯, 胡嘉欢, 王宜峰, 王燕飞, 付永前* (62)

发光金属有机框架材料在环境检测中的研究进展
..... 赵一鸣, 谭伟强, 关静, 李钰杰, 马雨欣, 柴会宁* (75)

硫化镉/金属-有机框架复合材料的制备及光催化应用 ...
..... 陈莲芬, 凌扬, 李耿扬, 刘子建, 徐晓磊, 康健* (85)

共价有机框架材料 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸用作高效
液相色谱手性固定相研究
..... 陈政, 禹紫云, 段爱红*, 刘华林, 袁黎明* (92)

Bi₂S₃/BaTiO₃ 复合光催化剂的制备及其光催化性能的研究

…… 董玮*, 林莉, 李向阳, 顾怀章, 王雷, 梁春华, 付定梅(99)

· 电化学和新能源 ·

石蜡基高热导率相变储能材料的制备

…… 王若钰, 梁斌, 朱英明, 鲁厚芳, 吴可荆*(108)

· 化学品与环境 ·

生物炭固定重金属的挑战及潜在负面效应研究

…… 陈晓青, 李亚, 巩冠群*(114)

二乙烯三胺改性磁性生物炭对 Cr(VI) 吸附性能研究

…… 杨鑫宇, 张全悦, 武中豪, 张娜, 赵俭波, 胡立兵*(122)

· 分析与测试 ·

加味桃红四物汤含量测定、指纹图谱以及抗氧化活性研究

张昊祯, 杨爱岗*, 张岩, 吴嘉佳, 陈跃龙, 严诗楷, 金慧子*(129)

高光谱结合图分割算法快速鉴别不同尺度产地陈皮

…… 张悦, 王游游, 张婷, 覃馥楚, 南铁贵, 杨健, 吕炎杰*(136)

乳蛋白高效液相色谱检测方法的优化及甘南牦牛乳指纹图

谱的建立…… 张琪玮*, 乔志刚, 葛静微, 马芮萍(144)

· 标准物质与标准品 ·

机动车排放监测用四元气体标准物质的研制

张体强, 胡树国, 周枫然, 杨扬仲夫, 冯和平, 刘智勇, 王德发*(150)

· 合成与工艺技术 ·

聚芳硫醚新型中间体 4-(苯硫基)苯甲亚砷(PSO)的合成

…… 吴炳辉, 马晓明, 陈康, 刘建武, 严生虎, 张跃*(157)

离子液体催化合成嘧啶氨基酸酯类化合物

…… 李熹, 李渺, 魏娟, 柏松*(163)

磷酰化苯并咪唑[2,1-a]并异喹啉衍生物的合成

…… 唐裕才*, 黎敏, 杨梦娜, 黄鸿鑫(169)

《化学试剂》第五届编委会

顾问 何鸣元 林国强 赵玉芬

傅若农 李建华

主任 王 夔

副主任 柴之芳 王 刚

副主编 (按拼音为序)

方岩雄 姜雪峰 李培武 余远斌

许家喜 张庆合 赵丽娇 赵黎明

郑岳青 朱永法

编委 (按拼音为序)

褚小立 董庆利 付海燕 顾小焱

何 晖 胡高飞 胡跃飞 黄跟平

黄年玉 黄 挺 纪红兵 蒋少华

金慧子 李春艳 李金花 刘 昉

马 强 牛 佳 庞 欢 彭 羽

邵学广 宋金链 孙继红 孙志鹏

汤 磊 王保金 王德发 王 旭

王昊阳 王晓晨 王玉成 王志刚

肖 雪 徐 丽 徐久振 应志耀

喻小琦 臧慕文 张 磊 张 庆

张国新 张立兵 朱志伟

(本期编辑: 刘文燕 孟翠苗)

中文核心期刊

中国科技核心期刊

《中国科技期刊数据库》来源期刊

《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊

《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊

美国《化学文摘》(CA) 收录期刊

全国石油和化工期刊 100 强

全国石油和化工精品期刊 40 强



《化学试剂》官方微信公众号

* 通讯联系人

《中国科技核心期刊》收录证书(前插页) ·

CONTENTS

Research Progress of Piers' Borane	TAN Jing-jie, LUO Yong-an, WU Yi-le*, ZHAO Yu-fen (1)
Recent Progress in the Applications of Cu-MOF-based Materials	GAO Chun, WANG Jia-jing, GUO Xiao-tian, LI Wen-ting, ZHANG Song-tao*, PANG Huan* (12)
Progress in Stability of Oral Administration of Peptide Drugs	WANG Bin, DUAN Cong-xue, WANG Shan-shan, CHEN Wang, FENG Zi-li* (24)
Discussion on the Innovative Development of Chemical Reagent Industry	WANG Gang (33)
Study on the Binding Interactions between Bromophenols and Bovine Serum Albumin	LIANG Wen-jie, YI Jia-ying, ZHANG Zhen-xuan*, YANG Meng-ting* (37)
Study on Decolorization and Deproteinization Process and Antioxidant Activity of Alhagi-Honey Polysaccharide	CHEN Ying-ying, LI Jie, SONG Jian-zhong, CHEN Zhang-hao, LI Gai-ru, CHANG Jun-min* (46)
Preparation, Drug Loading and Antibacterial Performance of Upconversion@ Polydopamine Photothermal Nanoagents	CHEN Wen-xue, JIN Dan-dan, ZHU Liang-liang, YUAN Shan-rong, WANG Hao, YU Bin, GONG Pei-jun* (54)
Application of Covalent Organic Framework Materials in Drug Delivery	GAO Jia, DING Xuan-kai, HU Jia-huan, WANG Yi-feng, WANG Yan-fei, FU Yong-qian* (62)
Research Progress of Luminescent Metal-Organic Framework Materials in Environmental Detection	ZHAO Yi-ming, TAN Wei-qiang, GUAN Jing, LI Yu-jie, MA Yu-xin, CHAI Hui-ning* (75)
Preparation and Photocatalytic Application of Cadmium Sulfide/Metal-Organic Framework Composites	CHEN Lian-fen, LING Yang, LI Geng-yang, LIU Zi-jian, XU Xiao-lei, KANG Jian* (85)
Covalent Organic Framework Material TpPa-NH ₂ -D(-)- α -Phenylglycine as Chiral Stationary Phase for High Performance Liquid Chromatography	CHEN Zheng, YU Zi-yun, DUAN Ai-hong*, LIU Hua-Lin, YUAN Li-ming* (92)
Synthesis and Photocatalytic Properties of Bi ₂ S ₃ /BaTiO ₃ Composite Photocatalysts	DONG Wei*, LIN Li, LI Xiang-yang, GU Huai-zhang, WANG Lei, LIANG Chun-hua, FU Ding-mei (99)
Preparation of Paraffin-based High Thermal Conductivity Phase Change Energy Storage Materials	WANG Ruo-yu, LIANG Bin, ZHU Ying-ming, LU Hou-fang, WU Ke-jing* (108)
Challenges and Potential Negative Effects of Biochar Fixation of Heavy Metals	CHEN Xiao-qing, LI Ya, GONG Guan-qun* (114)
Study on Adsorption of Cr(VI) on Magnetic Biomass Carbon Modified by Diethylenetriamine	YANG Xin-yu, ZHANG Quan-yue, WU Zhong-hao, ZHANG Na, ZHAO Jian-bo, HU Li-bing* (122)
HPLC Fingerprint and Multi Components Determination in Modified Taohong Siwu Decoction and its Antioxidant Activity	ZHANG Hao-zhen, YANG Ai-gang*, ZHANG Yan, WU Jia-jia, CHEN Yue-long, YAN Shi-kai, JIN Hui-zi* (129)
Identification of Citri Reticulatae Pericarpium Form Different Scales Geographical Origin by Hyperspectral Imaging Combined with Image Segmentation Algorithm	ZHANG Yue, WANG You-you, ZHANG Ting, QIN Yu-chu, NAN Tie-gui, YANG Jian, LV Yan-jie* (136)
Optimization of Detection Method of Milk Protein by High-Performance Liquid Chromatography and Establishment of Fingerprint of Gannan Yak Milk	ZHANG Qi-wei*, QIAO Zhi-gang, GE Jing-wei, MA Rui-ping (144)
Development of A Certified Reference Material with Four Gaseous Components for Automotive Exhaust Monitoring	ZHANG Ti-qiang, HU Shu-guo, ZHOU Feng-ran, YANG-YANG Zhong-fu, FENG He-ping, LIU Zhi-yong, WANG De-fa* (150)
Synthesis of a New Intermediate of Poly (Aryl Sulfide) 4-(Phenylthio) Benzyl Sulfoxide(PSO)	WU Bing-hui, MA Xiao-ming, CHEN Kang, LIU Jian-wu, YAN Sheng-hu, ZHANG Yue* (157)
Catalytic Synthesis of Pyrimidine Amino Acid Ester Derivatives by Ion Liquid	LI Xi, LI Miao, WEI Xian, BAI Song* (163)
Synthesis of Phosphorylated Benzimidazo[2,1-a] Isoquinolin-6(5H)-one Derivatives	TANG Yu-cai*, LI Min, YANG Meng-na, HUANG Hong-xin (169)

Sponsor: China Association for Instrumental Analysis
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.
Beijing Guohua Jingshi Consulting Co., Ltd.
Editor and Publisher: Chemical Reagents Editorial Board
(F2, Building No.6, Yard 8, Taiping Street,
Xicheng District, Beijing, China 100050)
Overseas Distributor: China International Books Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing, China (Code No.M591)

Honorary Editor-in-Chief: WANG Kui
Editor-in-Chief: HE Hui
Phone: (010) 58321793
Website: <https://hxsj.cbpt.cnki.net>
Subscription: Local Post Offices
Costal Distribution Code: 2-444

特约专题

Piers 硼烷的应用研究进展

谭敬杰¹, 罗永安¹, 吴翊乐^{*1}, 赵玉芬^{1,2}

(1. 宁波大学 新药技术研究院 天体化学与空间生命-钱学森空间科学协同研究中心, 浙江 宁波 315211;

2. 厦门大学 化学化工学院 福建省化学生物学重点实验室, 福建 厦门 361005)

摘要:基于主族元素的化学试剂和催化剂是当前研究的热点之一。 $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ 具有强路易斯酸性的硼中心, 因此在小分子活化中具有特殊地位, 可以活化包括一氧化碳在内的多种惰性小分子和化学键。同时, 由于 $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ 具有可衍生化的硼氢键, 因此也被用于构建含硼催化剂以及受阻路易斯酸碱对。经过多年的发展和使用, $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ 被广泛应用于合成化学, 并且以其发现者命名为 Piers' Borane 即 Piers 硼烷。综述了 Piers 硼烷近年来的应用进展, 旨在为硼化合物在有机催化和小分子活化等领域的研究提供参考。

关键词:路易斯酸; 有机硼化合物; 有机催化; 小分子活化; 受阻路易斯酸碱对

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0001-11

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0759

Research Progress of Piers' Borane TAN Jing-jie¹, LUO Yong-an¹, WU Yi-le^{*1}, ZHAO Yu-fen^{1,2} (1. Institute of Drug Discovery Technology, Qian Xuesen Collaborative Research Center of Astrochemistry and Space Life Sciences, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory for Chemical Biology of Fujian Province, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Main group compounds play important roles in the modern chemistry including catalysis and small molecule activation. The strong Lewis acid $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$, known as Piers' borane, can activate inert gas molecules such as carbon monoxide and nitrogen monoxide. Meanwhile, the B-H moiety is highly reactive and good for the introduction of a $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ moiety into variety unsaturated compounds via hydroboration. Thus, a series of boron-containing chiral catalysts and frustrated Lewis pairs have been synthesized from $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$. In this review, the use of Piers' borane in organic catalysis and small molecule activation was discussed.

Key words: Lewis acid; organic boron compound; organic catalysis; small molecule activation; frustrated Lewis pair

化石燃料是最重要的工业基础原料和主要能源, 它的大量使用产生了诸多环境和社会问题, 如温室气体排放、资源枯竭以及多次“石油危机”。实现化石气体原料和生物质资源的高效、绿色转化是当前研究的一大热点^[1]。在这些转化中, 过渡金属催化是目前广泛应用的成熟技术, 占据了包括合成氨、烯烃聚合等工业合成的最大份额。近年来, 基于非金属主族元素的催化剂, 也受到了较多关注。这些元素由于在地壳中丰度较高, 且生物毒性较低, 成为了目前面临资源枯竭问题的过渡金属催化剂的重要补充^[2]。

三(五氟苯基)硼烷($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$)首次报道于 1963 年^[3], 是一种大位阻强路易斯酸性的硼烷化合物, 被广泛应用于烯烃聚合、受阻路易斯酸碱对(Frustrated Lewis Pairs, FLP)化学、以及有机催化中^[4-6]。1995 年, Piers 课题组^[7]首次合成了二(五氟苯基)硼烷($\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$), 并于之后被化学

界命名为 Piers 硼烷^[8]。Piers 硼烷具有强酸性的硼中心, 同时留有可衍生化的硼氢键, 使其可以用于向各种不同的底物中引入强酸性的二(五氟苯基)硼基团, 从而获得结构丰富的各种强路易斯酸性硼烷分子。因此 Piers 硼烷被广泛应用于活化小分子、构建路易斯酸催化剂、改善材料性能等领域中。本文总结了 Piers 硼烷的合成及近年来在催化和小分子活化中的研究进展(图 1)。

收稿日期: 2022-10-12; 网络首发日期: 2022-10-31

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(202003N4094)。

作者简介: 谭敬杰(1997-), 男, 浙江丽水人, 硕士生, 主要研究方向为新型 13 族路易斯酸试剂的开发。

通讯作者: 吴翊乐, E-mail: wuyile@nbu.edu.cn。

引用本文: 谭敬杰, 罗永安, 吴翊乐, 等. Piers 硼烷的应用研究进展[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 1-11。

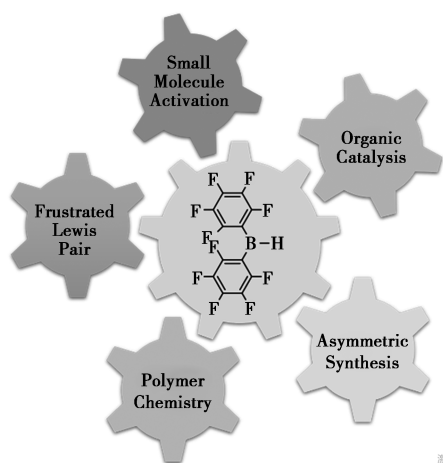


图 1 二(五氟苯基)硼烷及其应用研究

Fig.1 Bis-pentafluorophenyl borane and its application

1 Piers 硼烷活化小分子

由于 Piers 硼烷的结构中硼原子上连有两个强吸电子的五氟苯基取代基,使得硼中心具有较强的路易斯酸性,也使得其硼氢键较其他硼烷更为活泼。因此 Piers 硼烷有望用于不饱和有机底物或气体小分子的活化。

1.1 活化烯烃、炔烃、醛和酮

Piers 课题组^[7]在开发出 Piers 硼烷后,立即研究了其与炔烃和烯烃的反应,并发现 Piers 硼烷可以与烯烃、炔烃、醛和酮发生硼氢化加成反应,得到相应的含硼取代产物(图 2)。这一反应不需要催化剂,反应迅速,几乎当量反应。这些性质使得 Piers 硼烷作为一个有力的硼化试剂可以被用于诸多不饱和底物的改性修饰中^[8]。

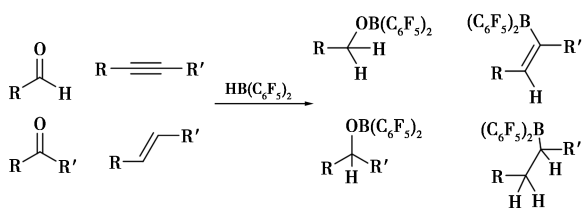


图 2 Piers 硼烷活化烯烃、炔烃、醛和酮

Fig.2 Activation of alkenes, alkynes, aldehydes and ketones by Piers' borane

Stephan 等^[9]发现,Piers 硼烷可以与 1,4-戊二烯(1)发生硼氢化反应,在 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下通过原位核磁共振跟踪,捕捉到了“范德华配合物(van der Waals Complexes, 2)”(图 3)。这一配合物可以在膦的作用下进一步环化,形成硼杂六元环产物(3)。

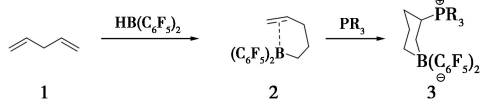


图 3 Piers 硼烷与 1,4-戊二烯形成范德华配合物

Fig.3 Formation of van der Waals complex from Piers' borane and 1,4-pentadiene

1.2 活化联烯

2017 年,Erker 等^[10]报道了联烯(4,丙二烯)在 Piers 硼烷催化下加热反应($60\text{ }^{\circ}\text{C}$),可以发生三聚反应,选择性地得到 1,3,5-三乙烯基环己烷(5)。对于含有取代基的联烯(如环己基),也可以在提高温度至 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后以接近 75% 的产率得到相应的三聚体产物。Piers 硼烷还可以进一步与 1,3,5-三乙烯基环己烷的碳=碳双键发生硼氢化反应,得到独特的三硼产物,六分子结构中含有 3 个强路易斯酸性的硼中心,可以进一步与叔丁基异氰配位,或者与炔烃发生 1,1-碳硼化反应(图 4)。

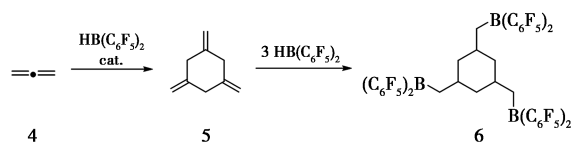


图 4 Piers 硼烷活化联烯

Fig.4 Activation of allene by Piers' borane

此后,Erker 等^[11]又发现,芳基联烯与等当量的 Piers 硼烷在室温下反应,可以获得联烯的二聚产物(图 5)。通过原位谱学跟踪,作者提出了一个硼氢化-二聚-异构的反应机理。从反应中,还分离得到了硼氢化的中间体,以及进一步二聚反应的中间体,从而证明了反应的机理。

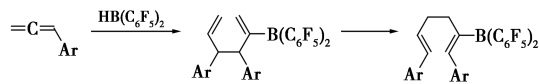


图 5 Piers 硼烷活化芳基联烯

Fig.5 Activation of aryl allene by Piers' borane

2 Piers 硼烷催化有机反应

2.1 催化炔烃的硼氢化反应

相比于其他较为活泼的硼烷,频哪醇硼烷 HBpin 较为惰性,通常需要在过渡金属的催化下才能实现与炔烃的硼氢化反应。2016 年,Stephan 等^[12]发现,Piers 硼烷可以高效地催化炔烃与频哪醇硼烷发生硼氢化加成反应,得到符合反马氏

规则的加成产物——烯基硼酸频哪醇酯(图 6)。以二氯甲烷为溶剂,该反应产率最高可达 99%,接近定量。该催化体系对底物适用性范围高,对含有供电子取代基(如甲氧基、酯基等)、吸电子取代基(氟、氯、氰基等)、芳香取代基(苯基、噻吩基等)和烷基取代基的端炔底物都可以适用。同时,如 1,2-二苯基乙炔、1-苯基-1-丙炔、1,2-二(三甲基硅基)乙炔、4-辛炔和 1-苯基-1-己炔等内炔底物也可以发生催化硼氢化反应,并获得较高的产率。

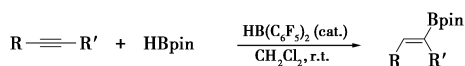


图 6 Piers 硼烷催化炔烃硼氢化反应

Fig.6 Piers' borane-catalyzed hydroboration of alkynes

2.2 催化环氧化合物的硅氢化反应

2017 年,Chang 课题组^[13]采用二(五氟苯基)硼酸(7)与 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(8)原位反应,生成 Piers 硼烷用于催化糖类化合物、环醚化合物的硅氢化开环反应,产率最高可以达到 97%(图 7)。对于部分较为活泼的环醚底物,如四氢呋喃,催化剂载量最低只需 0.01 mol%。该反应具有较好的官能团耐受性,对于含有氯、溴等活泼基团的环氧丙烷底物,产率可达 85% 以上,并且反应只需 10 min 便进行完毕。所得硅醚产物可以进一步在饱和的碳酸钾-甲醇溶液中进行水解,得到相应的醇。该反应具有选择性高,条件温和等优势,有望在环氧化合物的选择性还原中得到进一步的应用。

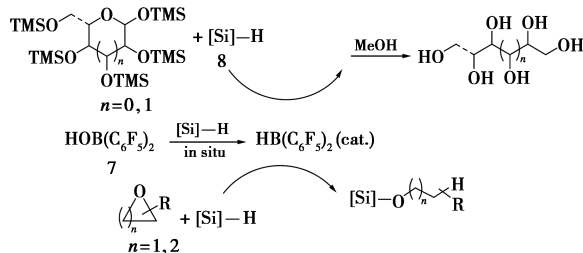


图 7 Piers 硼烷催化糖类和环氧化合物的硅氢化反应

Fig.7 Piers' borane-catalyzed hydrosilylation of saccharides and cyclic ethers

3 Piers 硼烷构建分子内受阻路易斯酸碱对

2006 年,Stephan 等^[15]报道并提出了受阻路易斯酸碱对(Frustrated Lewis Pairs, FLP)理论。在这一理论体系中,大位阻的路易斯酸和大位阻

的路易斯碱之间,由于空间位阻导致两者不能形成传统的配位键或配位平衡。因此两者中间形成了一个较强的静电场作用,可以活化许多小分子和有机底物。分子内受阻路易斯酸对,是指在一个分子内同时含有路易斯酸性基团和路易斯碱性基团,两者由于空间上的阻隔而不能形成配位键^[16]。由于连接臂的刚性连接,使得酸、碱中心被拉近,两者间的静电场要强于相应的分子间受阻路易斯酸碱对,从而可以活化更多的惰性化学键。Piers 硼烷是用于构筑分子内含硼受阻路易斯酸碱对的关键原料,通过二芳基乙烯基膦与 Piers 硼烷发生硼氢化反应,在一个分子中同时构筑含有大位阻的磷、硼基团^[17]。这类分子内磷/硼受阻路易斯酸碱对可以用于活化诸多小分子和有机底物。

3.1 活化气体小分子

Erker 等^[17]利用 Piers 硼烷构建的分子内受阻路易斯酸碱对(9),可以活化许多气体小分子(图 8)。例如,可以异裂氢气,形成相应的活化产物(10),产物结构中含有一个带正电荷的季磷中心和一个带负电的四配位硼中心;与一氧化碳反应,则得到磷/硼同时与碳基的碳端相结合的五元环产物(11)^[18];与一氧化氮反应,也得到与一氧化氮类似的氮端活化产物(12)^[19];与二氧化碳、二氧化硫的反应,则异裂了碳=氧^[20]、硫=氧^[21]双键,得到相应的活化产物(13,14),产物中的磷与硫、碳结合,而硼则与氧原子结合。

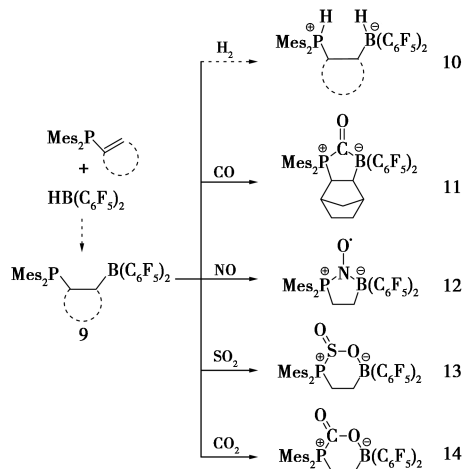


图 8 Piers 硼烷构建分子内受阻路易斯酸碱对并用于活化小分子

Fig.8 Piers' borane construction of intramolecular frustrated Lewis pairs for small molecule activation

Erker 等^[22]还报道了上述磷/硼受阻路易斯酸碱对(16)用于与 Piers 硼烷组成协同活化体系,对一氧化碳进行高效的还原和转化(图 9)。通过原位谱学表征发现,Piers 硼烷可以和一氧化碳在室温下进行可逆的结合,得到不稳定的羰基加合物(15)。这一加合物进一步被含有分子内受阻路易斯酸碱对的化合物 16 所稳定,从而分离得到稳定的碳-氧键加成的中间体(17)。一中间体还可以在氢气氛围下被进一步还原,得到 C—O 键彻底断裂的产物^[23]。

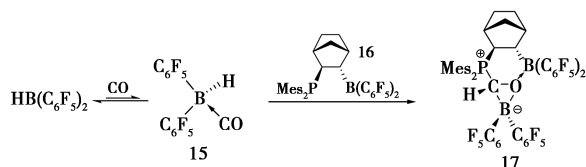


图 9 Piers 硼烷活化一氧化碳

Fig.9 Activation of carbon monoxide by Piers' borane

3.2 活化有机不饱和底物

上述化合物 9 也可以对炔烃、烯烃等不饱和底物进行活化(图 10)。例如,可以对 α -炔基酮类化合物的碳-碳三键进行加成,在低温下得到具有联烯结构的七元环产物^[24](18);可以活化醛的碳—氧双键,以及亚硝基苯的氮—氧双键,得到相应的六元环产物(19,20)^[25]。

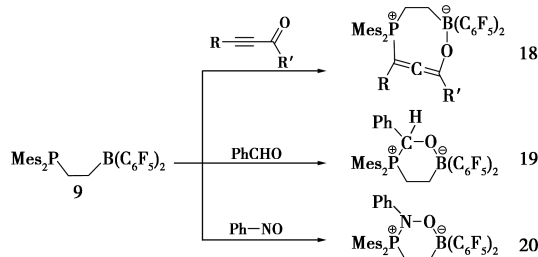


图 10 分子内磷/硼受阻路易斯酸碱对不饱和底物进行活化

Fig.10 Activation of unsaturated compounds by intramolecular P/B frustrated Lewis pair

3.3 其他分子内受阻路易斯酸碱对

Stephan 等^[26]利用 Piers 硼烷与碳二亚胺反应,构建了含有脒配体骨架的四配位硼化合物(21),这一化合物的硼-氮键可以表现出与受阻路易斯酸碱对相同的反应性质(图 11)。例如可以加成二氧化碳的碳=氧双键得到六元环产物(22);加成乙腈的碳=氮三键得到六元环产物(23);对一氧化碳的碳端进行活化,得到五元环产物(24);对端炔的碳—氢键进行异裂,得到化

合物 25 等。

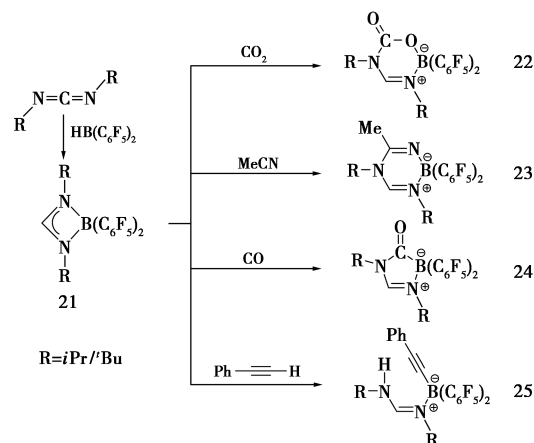


图 11 构建含有脒配体骨架的分子内受阻路易斯酸碱对

Fig.11 Intramolecular FLP with amidine ligand backbond in incorporating

此外,Stephan 等^[27]还报道了从 Piers 硼烷出发,构筑硫/硼分子内受阻路易斯酸碱对分子(26)。分子可以在光照下发生顺反异构体的互变,从而表现出不同的反应活性(图 12)。其中反式异构体在室温下与苯乙炔不反应,加热下表现出经典的分子内受阻路易斯酸碱活性,可以与苯乙炔发生的 1,2-环加成,得到化合物 27。而光照后形成的反式异构体,在室温下即可与炔烃发生环加成反应,得到化合物 28。

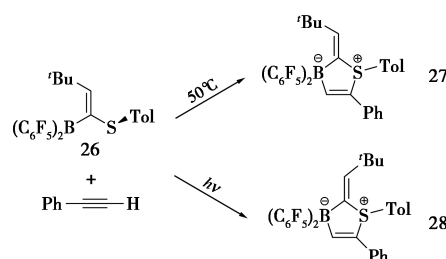


图 12 具有多重反应活性的分子内硼/硫受阻路易斯酸碱对

Fig.12 Diverse reactivities of intramolecular B/S FLP

4 Piers 硼烷构建聚合催化剂

在齐格勒-纳塔(Ziegler-Natta)类型烯烃聚合中,使用强路易斯酸性的三(五氟苯基)硼烷作为助催化剂,可以使过渡金属催化剂 Cp_2MR_2 ($M = Ti, Zr$, 等; $R =$ 烷基或卤素)发生脱烷基或脱卤素反应,形成过渡金属阳离子中心 $[Cp_2MR]^+ [RB(C_6F_5)_3]^-$,从而引发聚合反应。因此,实际操作中助催化剂需与过渡金属催化剂预先混合处

理,所需预处理时间根据底物及催化剂的种类的不同而有所不同^[28]。

在过渡金属配合物中预留不饱和官能团(如烯基、炔基、亚胺基等),与 Piers 硼烷发生硼氢化反应,可以引入具有强酸性的硼基团($-\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$),从而将催化剂-助催化剂结合在同一个分子中,称为“自活化催化剂”。这类“自活化催化剂”可以发生自活化效应,金属中心上的烷基或卤素基团可以被金属中心附近的硼基团夺走,成为具有空轨道反应位点的金属阳离子中心,进而活化烯烃底物发生聚合反应。因此,这类“自活化催化剂”减少了过渡金属催化剂的预活化步骤,节省了操作步骤及处理时间,因而受到了化学家的关注。这些催化剂主要为前过渡金属的茂配合物(图 13),例如(1)氢氯二茂锆的衍生物 29a^[29]; (2)C3 链连接硼基团的二茂锆氯化物 29b 和含有硅胺基的二茂锆氯化物 29c^[30]; (3)含有 β -二亚胺配体的锆氯化物 29d^[31]; (4)含 C4 烷基链连接的锆氯化物 29e^[32]。这些化合物在催化乙烯聚合中表现出较好的活性和产物分子量选择性,为研究齐格勒-纳塔催化剂活化烯烃的机理提供了新的思路和反应模型。

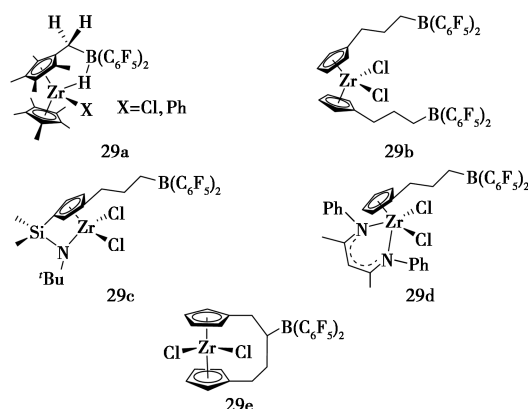


图 13 “自活化”型锆基烯烃聚合催化剂

Fig.13 “Self-activated” Zirconium catalyst for olefin polymerization

5 Piers 硼烷构建不对称催化体系

近年来,利用 Piers 硼烷构建的手性路易斯酸催化体系,在不对称催化中吸引了许多的关注。Piers 硼烷可以与一系列的手性烯基骨架前体发生硼氢化反应,近乎当量地得到具有一个或多个手性中心的强路易斯酸化合物,从而应用于不对称加氢、不对称转移氢化等反应中。

5.1 基于 D-樟脑(D-Camphor)衍生的手性硼路易斯酸催化

Klankermayer 课题组^[33]将 Piers 硼烷与 D-樟脑衍生的烯烃(30)的碳-碳双键反应,获得具有手性的硼化合物(31)。他们将这类硼化合物与三叔丁基磷在氢气的条件下反应得到化合物 32,应用于亚胺的不对称氢化中(图 14)。当催化剂用量为 0.5 mmol%时,氢化产率可达 95%,*e.e.*值达 79%。该催化体系对于含有不同官能团的亚胺底物也具有一定的兼容性。例如,底物芳基取代基含有甲氧基时,产率可达 99%以上,*e.e.*值为 81%;底物芳基取代基为萘基时,产率可达 93%,*e.e.*值为 80%。

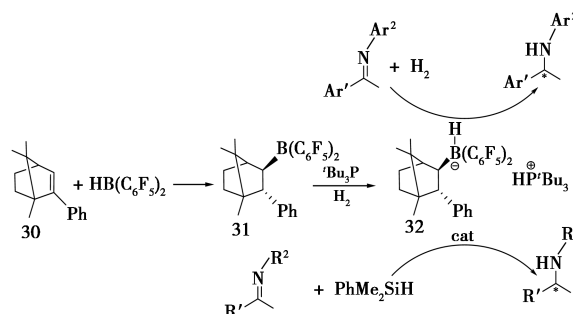


图 14 基于 D-樟脑(D-Camphor)衍生的手性硼催化体系

Fig.14 Chiral borane catalysis system incorporating α -pinene backbone

这类基于 D-樟脑骨架的手性硼路易斯酸催化体系也可以用于亚胺的不对称硅氢化还原反应中(图 14)^[34]。采用苯基二甲基硅烷作为还原试剂,对含有吸电子取代基(如氟、氯等)和供电子取代基(如甲氧基)等的底物都可以获得较高的产率,最高可达 90%,*e.e.*值最高可达 87%。

5.2 基于二茂铁骨架的手性硼路易斯酸催化

Erker 课题组^[35]采用具有面手性的二茂铁骨

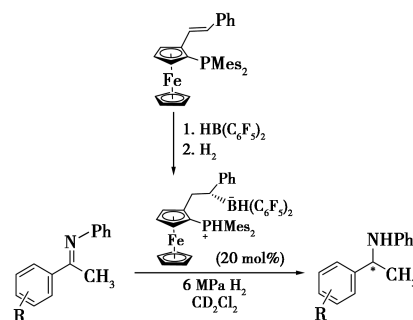


图 15 基于二茂铁骨架的手性硼/磷 FLP 催化

Fig.15 Chiral B/P FLP catalyst with ferrocene backbone

架,构筑了手性的分子内硼/磷路易斯酸碱对,并将其应用于亚胺的不对称还原反应中(图 15)。在 20 mol% 催化剂、6 MPa 氢气的条件下,可以使亚胺发生不对称氢化反应,得到产物手性胺。反应对不同底物的官能团兼容性一般。例如,底物取代基含甲氧基时,产率为 61%,*e.e.* 值为 69%;底物取代基含氯时,产率为 40%,*e.e.* 值为 58%。

5.3 基于联萘骨架的手性双硼路易斯酸催化剂

Du 等^[36]发展了一种原位生成的手性双硼路易斯酸催化体系。采用双乙烯基(或乙炔基)取代的手性联萘前体,与过量的 Piers 硼烷发生硼氢化反应,获得双硼路易斯酸催化剂(图 16,化合物 33a~33e)。基于联萘骨架取代基的修饰,可以获得一系列结构多变的催化体系,应用于多种不饱和底物的氢化还原反应。

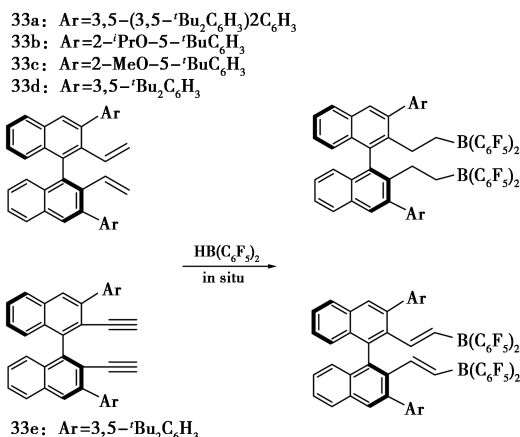


图 16 原位构建具有联萘骨架的双硼催化剂

Fig.16 In situ formation of chiral bisborane catalyst with binaphthyl backbone

5.3.1 亚胺的不对称氢化反应

对于亚胺的催化氢化体系,以芳香基团为苯基的亚胺作为模型底物时,当催化剂联萘骨架上的芳香取代基为 3,5-二(3,5-二叔丁基苯基)苯基时(33a),可以在 1,3,5-三甲苯作溶剂,2 MPa 氢气的条件下,室温反应 15 h 得到目标产物产率 98%,*e.e.* 值为 78%(图 17)。该催化体系对于不同取代基的底物,也具有很好的官能团耐受性。例如,对于含有苄氧基取代的底物,可以得到 91% 的产率和 89% 的 *e.e.* 值;对于含有三氟甲基的底物,可以得到 97% 的产率和 85% 的 *e.e.* 值。对于含有炔基取代的底物,该催化体系表现出优异的化学选择性,只对碳-氮双键进行氢化加成,而不影响碳-碳三键,产率可达 95%,*e.e.* 值可达 85%^[37]。

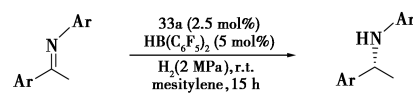


图 17 手性联萘双硼催化剂催化亚胺不对称氢化反应

Fig.17 Asymmetric hydrogenation of imines catalyzed by chiral binaphthyl bisborane

5.3.2 3-取代的 2-氢-1,4-苯并噁嗪的不对称氢化反应

对于 3-取代的 2-氢-1,4-苯并噁嗪的不对称氢化反应,采用上述手性双烯 33a 以及 Piers 硼烷组成催化体系,以二氯甲烷为溶剂,在 2 MPa 氢气下室温反应 12 h,对芳香基团为苯基的底物,可以得到氢化产物的产率为 95%,*e.e.* 值为 33%(图 18)。对于含有其他官能团的底物,例如芳基对位含有苯基取代时,产率为 90%,*e.e.* 值为 42%^[38]。

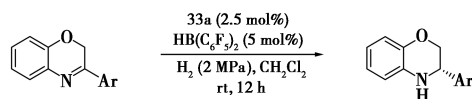


图 18 手性联萘双硼催化剂催化 2-氢-1,4-苯并噁嗪不对称氢化反应

Fig.18 Asymmetric hydrogenation of 2-H-1,4-benzoxazine catalyzed by chiral binaphthyl bisborane

5.3.3 喹啉的不对称氢化反应

对于 2,3,4-三取代喹啉底物,当催化剂联萘骨架上的芳基取代基为 2-异丙氧基-5-叔丁基苯基时(33b),可以在 2 MPa 氢气、甲苯作溶剂、40 °C 反应 20 h 的条件下对喹啉环进行氢化还原,得到手性的四氢喹啉产物(图 19)。对芳香基团为苯基的底物,产率和 *e.e.* 值都可达到 90%。该催化体系对官能团的耐受性高,含有苯基、乙基、噻吩基、三氟甲基、氯、溴等取代基的底物都能很好兼容,产率最高可达 97%,*e.e.* 值最高可达 99%^[39]。

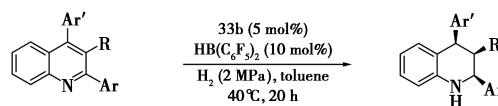


图 19 手性联萘双硼催化剂催化 2,3,4-三取代喹啉不对称氢化反应

Fig.19 Asymmetric hydrogenation of 2,3,4-trisubstituted quinoline catalyzed by chiral binaphthyl bisborane

对于 2,4-二取代喹啉底物,则采用含有 2-甲氧基-5-叔丁基苯基取代的联萘双硼催化剂(33c),在 20 个大气压的氢气条件下进行氢化还

原(图 20),在最佳条件下,对含有双苯基取代的模型底物,可以获得 91%的产率。97:3 的 *dr* 值,以及 91%的 *e.e.*值。该反应对于含有不同官能团的底物,如苯基、甲基、氯、氟、甲氧基、三氟甲基、呋喃基、环己烯基等都能很好兼容,产率最高可达 98%,*dr* 值最高大于 99:1,*e.e.*值最高可达 98%。对 2,3-二取代的喹啉底物,筛选出反应最佳的温度在 0 °C,对双苯基取代的模型底物,产率为 91%,*dr* 值为 99:1,*e.e.*值为 69%。同时三氟甲基、苯基、甲基、噻吩基等都可以兼容于该催化体系,得到最高 96%的产率和最高 80%的 *e.e.*值^[40]。

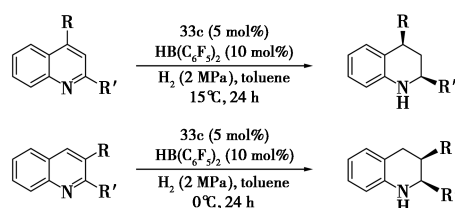


图 20 手性联萘双硼催化剂催化 2,4-二取代喹啉不对称氢化反应

Fig.20 Asymmetric hydrogenation of 2,4-disubstituted quinoline catalyzed by chiral binaphthyl bisborane

5.3.4 烯烃的不对称氢化反应

对于烯醇硅醚类底物,当催化剂联萘骨架上的芳香取代基为 3,5-二叔丁基苯基(33d)时,加入催化量三叔丁基膦与手性双硼化合物组成受阻路易斯酸碱对,可以在 4 MPa 的氢气条件下对底物的碳-碳双键进行加成。再经四丁基氟化铵(TBAF)脱去三甲基硅基,得到手性二级醇(图 21)^[41]。在最优条件下,对于模型底物(*R* = Ph, *R'* = H)可以得到 98%的产率和 95%的 *e.e.*值。该催化体系对于不同取代基的底物具有较高的官能团耐受性。对于含氟、氯等吸电子取代基,以及甲氧基、噻吩基等供电子取代基的底物,都取得很好的效果,产率最高可达 98%,*e.e.*值最高大于 99%。同时,对于非芳香性的环己烯取代基,该催化体系表现出较高的区域选择性,优先对烯醇硅醚的碳-碳双键进行加成,产率 98%,*e.e.*值 99%。

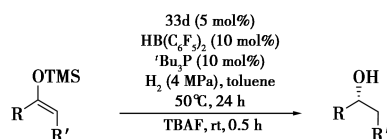


图 21 手性联萘双硼催化剂催化烯酮不对称氢化反应

Fig.21 Asymmetric hydrogenation of enol catalyzed by chiral binaphthyl bisborane

5.3.5 联苯甲酰的不对称硅氢化反应

Du 等^[42]还采用另一种含有双乙炔基取代的手性联萘配体(33e),与 Piers 硼烷原位发生硼氢化反应,得到双硼手性路易斯酸催化剂。该催化剂可以与三环己基膦组成受阻路易斯酸碱对,催化联苯甲酰(1,2-二苯基乙二酮)类底物的硅氢化反应(图 22)。该反应中采用二甲基苯基硅烷作为氢源,在甲苯中 60 °C 反应 5 h,然后经吡啶氢氟酸盐脱硅,得到手性的二级醇产物。对于芳基为苯基的模型底物。在最佳条件下可以得到目标产物产率 91%,*e.e.*值大于 99%。对含有不同取代基(如氟、氯、甲氧基、叔丁基等)的底物,产率最高可达 98%,*e.e.*值最高可达 99%。

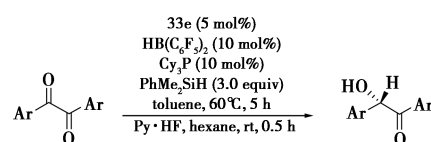


图 22 手性联萘双硼催化剂催化联苯甲酰不对称氢化反应

Fig.22 Asymmetric hydrosilylation of enol catalyzed by chiral binaphthyl bisborane

5.4 基于桥环和螺环骨架的手性双硼路易斯酸催化剂

Wang 等^[43]从 Piers 硼烷出发合成了一系列手性双硼路易斯酸催化剂,并在氮杂环化合物的不对称加成反应以及亚胺的不对称氢化反应中代替了传统的过渡金属催化体系,获得较高的产物产率和手性选择性(图 23)。

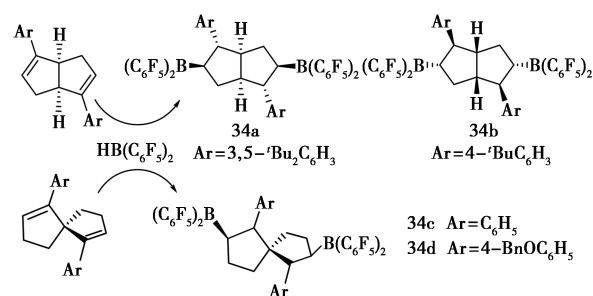


图 23 手性桥环、螺环双硼催化剂的合成

Fig.23 Synthesis of chiral endo- and spiro-bisborane catalyst

5.4.1 亚胺的不对称氢化反应

Wang 等^[44]采用具有手性的桥环双烯为原料,与 Piers 硼烷反应获得了具有 C2 对称性的桥环手性双硼催化剂(34a),并应用于亚胺的不对称氢化反应中。对于双苯基取代的亚胺底物,在

5 MPa 氢气、甲苯作为溶剂、5 mol% 的催化剂用量、25 °C 的条件下反应 2 h, 可以获得接近定量的转化率以及 78% 的 *e.e.* 值(图 24)。而将 Piers 硼烷五氟苯基取代基上 4-位的氟取代为氢, 得到相应的双硼催化剂, 在 -40 °C 下反应, 可以进一步将该不对称氢化反应 *e.e.* 值提升至 94%。

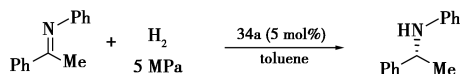


图 24 手性桥环双硼催化剂催化亚胺不对称氢化反应

Fig.24 Asymmetric hydrogenation of imines catalyzed by chiral endobisborane

5.4.2 α, β -不饱和酮的不对称烯基 Mannich 反应

α, β -不饱和酮与亚胺的不对称烯基化反应, 是构建手性胺类化合物的一种重要途径。经过一系列筛选发现, 采用芳基取代基为 4-叔丁基苯基取代基的桥环双硼催化剂(34b), 在三氟甲苯中 10 °C 条件下反应 24 h, 可以得到较高的产率(92%)及手性选择性(11/1 *dr*, 92% *e.e.*) (图 25)^[45]。这一催化体系的官能团耐受性较好, 在邻、间、对位上的供电子取代基(如甲氧基)以及吸电子取代基(如三氟甲基)都可以很好地兼容, 同时得到较高的产率(82%~98%), *dr* 选择性(>10/1 *dr*)及对映异构体选择性(>90% *e.e.*)。此外, γ 位取代基也可以兼容烷基、三甲基硅基和卤素等基团, 产率在 67%~88%。然而 γ 位为 H 时, 则产率降低到 55%, *e.e.* 值降低到 85%。

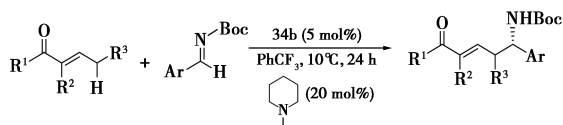


图 25 桥环手性双硼催化剂催化 α, β -不饱和酮的不对称烯基 Mannich 反应

Fig.25 Asymmetric vinyl Mannich reaction of α, β -unsaturated Ketone catalyzed by chiral endobisborane

5.4.3 喹啉不对称氢化反应

Wang 等^[46]利用 Piers 硼烷与芳基取代的螺环双烯(34c)反应, 开发出另一种具有 C2 对称性的螺环手性双硼催化剂, 并应用于 2-取代喹啉的不对称氢化反应(图 26)。当芳基取代基为苯基时, 可以达到最好的催化效果, 得到接近当量的转化率和 63% 的产物对映体 *e.e.* 值。而将 Piers 硼烷五氟苯基取代基上 4-位的氟取代为氢, 得到相

应的双硼催化剂, 在 -20 °C 下的三氟甲苯溶剂重反应, 可以进一步将该不对称氢化反应 *e.e.* 值提升至 92%。

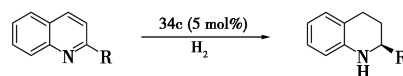


图 26 手性螺环双硼催化剂催化喹啉的不对称氢化反应

Fig.26 Asymmetric hydrogenation of 2-substituted quinine catalyzed by spirobisborane

5.4.4 2-烯基吡啉的选择性还原反应

利用上述螺环手性双硼催化剂(34c), 还可以实现 2-烯基吡啉与频哪醇硼烷(HBpin)的选择性硼氢化反应。经过一系列反应条件的筛选, 发现催化剂用量为 1 mol%, 溶剂为三氟甲苯, 加入含有双三氟甲基取代基的乙酰苯胺作为质子供体, 5 mol% 的三丁基苄基氯化铵作为相转移催化剂, 40 °C 反应 15 min 即可获得 88% 的产率和 91% 的 *e.e.* 值(图 27)^[47]。该反应具有较好的底物官能团耐受性, 含有各种取代基(如卤素、酯基、甲氧基、甲硫基等)的苯环、杂环(噻吩、呋喃等)、非芳香类取代基(如环己基、环戊基等)都可以很好地兼容, 得到较高的产率和 *e.e.* 值。同时, 在标准条件下放大反应, 也可以以较高产率(89%)和 *e.e.* 值(90%)获得克级的产物, 从而使该反应具有潜在的生产应用价值。

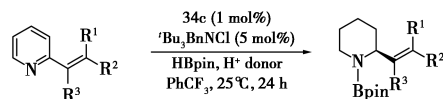


图 27 手性螺环双硼催化剂催化 2-烯基吡啉的不对称氢化反应

Fig.27 Asymmetric hydrogenation of 2-vinylpyridine catalyzed by spirobisborane

5.4.5 氢转移/[2+2]环加成串联反应

采用上述螺环手性双硼催化剂, 可以催化 1,2-二氢喹啉与炔酮的不对称氢转移/[2+2]环加成串联反应, 得到四氢喹啉并环丁烯产物(图 28)^[48], 双硼催化剂在这一串联过程中起到了双重催化作用, 首先催化了 1,2-二氢喹啉的氢转移反应, 得到 1,4-二氢喹啉; 然后双硼催化剂活化炔酮底物, 使之与原位生成的 1,4-二氢喹啉发生[2+2]环加成反应。经过条件筛选, 发现 4-苄氧基取代的螺环手性双硼催化剂(34d)效果最佳, 可以在最佳条件下得到 92% 的产率和 93% 的

*e.e.*值。同时,该反应对含有杂环、羰基、卤素等取代基的炔烃、以及卤素、烯基、炔基等取代基的 1,2-二氢喹啉底物都能较好兼容。而含有五元、六元环的烯胺底物,则得到了中等的产率(64%~72%)和较低的 *e.e.*值(33%~56%)。

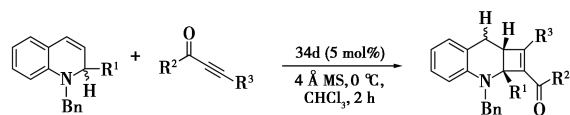


图 28 不对称氢转移/[2+2]环加成串联反应

Fig.28 Asymmetric cascade hydrogen transfer/[2+2] cycloaddition

5.5 与手性亚磺酰胺组成手性催化剂

Du 等^[49]发现,Piers 硼烷可以与手性叔丁基亚磺酰胺形成配合物,这一配合物可以原位生成,并用于催化亚胺-氮双键的不对称转移氢化反应中(图 29)。通过条件筛选,发现氢硼烷是这一反应中最佳的氢源。当采用甲苯作溶剂时,可以催化亚胺的不对称加氢反应。对于芳基为苯基的模型底物,在最佳反应条件下,转化率可达 99%,*e.e.*值达 92%。底物适用范围包括含有烷氧基、卤素、氰基和杂环等取代基的亚胺,转化率最高可达 99%,*e.e.*值最高可达 94%。当采用溴苯和正己烷的混合溶剂(3:7)时,该硼烷-亚磺酰胺体系(30 mol%)可以在相似的条件催化 2,3-二取代喹啉的不对称转移氢化反应。对于不同底物,在最佳条件下,产率最高可达 95%,*dr* 选择性最高可达 96:4,*e.e.*值最高可达 84%^[50]。

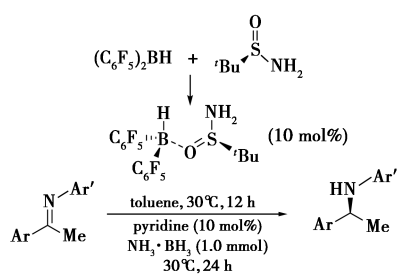


图 29 Piers 硼烷与手性叔丁基亚磺酰胺形成手性催化体系催化碳-氮双键的不对称转移氢化反应

Fig.29 Asymmetric transfer hydrogenation of carbon nitrogen double bonds catalyzed by Piers' borane and chiral tert butyl sulphonamide

6 结论

本文总结了 Piers 硼烷自发现以来的一系列应用,包括在活化小分子、催化有机反应、受阻路

易斯酸碱对、烯烃聚合催化、以及不对称催化等方面的研究。Piers 硼烷的开发为构筑含有强路易斯酸性硼中心的化合物提供了一种有力的工具,因此在有机化学、无机化学、物理化学等领域都引起了广泛的关注。

然而到目前为止,具有强路易斯酸性的硼烷及其他第 13 族氢化物试剂的种类较为有限,可以用于合成这类化合物的方法同样较少,且已有方法普遍存在条件苛刻、产率一般、原子经济性低等缺点。因此,未来在以下几个领域有望产出更多且突破性的研究成果:(1)开发较为绿色高效的强酸性硼烷的合成方法;(2)开发其他 13 族元素氢化物的合成方法及应用研究;(3)将强路易斯酸性 13 族氢化物试剂应用于聚合物、纳米粒子的改性中,获得具有强酸性的材料,应用于非均相催化、气体的吸附与分离、小分子的活化与转化等领域。

参考文献:

- [1] 张佳欣.科技支撑全球通往碳中和之路[N].科技日报. 2021-12-22, p.004.
- [2] 国务院.国务院关于《全国矿产资源规划(2016—2020 年)》的批复[J].中华人民共和国国务院公报,2016, 33:2.
- [3] BATTERSBY A R.The biosynthesis of alkaloids[J].*Proc. Chem.Soc.*, doi:10.1039/PS9630000189.
- [4] OESTREICH M, HERMEKE J, MOHR J.A unified survey of Si—H and H—H bond activation catalysed by electron-deficient boranes [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**: 2 202-2 220.
- [5] HONG M, CHEN J, CHEN E Y X.Polymerization of polar monomers mediated by main-group Lewis acid-base pairs [J].*Chem.Rev.*, 2018, **118**(20):10 551-10 616.
- [6] PIERS W E.The chemistry of perfluoroaryl boranes [J]. *Adv.Organomet.Chem.*, 2005, **52**:1-76.
- [7] PARKS D J, SPENCE R E V H, PIERS W E, et al.Bis (pentafluorophenyl) borane: Synthesis, properties, and hydroboration chemistry of a highly electrophilic borane reagent[J].*Angew.Chem.Int.Ed.*, 1995, **34**(7):809-811.
- [8] PATRICK E A, PIERS W E.Twenty-five years of bis-pentafluorophenyl borane: A versatile reagent for catalyst and materials synthesis [J]. *Chem. Commun.*, 2020, **56**(6): 841-853.
- [9] ZHAO X, STEPHAN D W.Olefin-borane “van der Waals complexes”: Intermediates in frustrated Lewis pair addi-

- tion reactions [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**(32): 12 448-12 450.
- [10] TAO X, KEHR G, ERKER G, et al. Selective metal-free $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ catalyzed allene cyclotrimerization: Formation of 1, 3, 5-trimethylenecyclohexane and its tris-hydroboration product [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(5): 1 376-1 380.
- [11] TAO X, DANILIUC C G, ERKER G, et al. Borane-induced dimerization of arylallenes [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(42): 13 922-13 926.
- [12] FLEIGE M, MÖBUS J, STEPHAN D W, et al. Lewis acid catalysis: Catalytic hydroboration of alkynes initiated by Piers' borane [J]. *Chem. Commun.*, 2016, **52**(72): 10 830-10 833.
- [13] ZHANG J, PARK S, CHANG S. Selective C—O bond cleavage of sugars with hydrosilanes catalyzed by Piers' Borane generated in situ [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(44): 13 757-13 761.
- [14] ZHANG J, PARK S, CHANG S. Piers' borane-mediated hydrosilylation of epoxides and cyclic ethers [J]. *Chem. Commun.*, 2018, **54**(52): 7 243-7 246.
- [15] WELCH G C, SAN JUAN R R, STEPHAN D W, et al. Reversible, metal-free hydrogen activation [J]. *Science*, 2006, **314**(5 802): 1 124-1 126.
- [16] STEPHAN D W, ERKER G. Frustrated Lewis pair chemistry: Development and perspectives [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**(22): 6 400-6 441.
- [17] SPIES P, ERKER G, STEPHAN D W, et al. Rapid intramolecular heterolytic dihydrogen activation by a four-membered heterocyclic phosphane-borane adduct [J]. *Chem. Commun.*, 2007, **47**: 5 072-5 074.
- [18] SAJID M, LAWZER A, ERKER G, et al. Carbonylation reactions of intramolecular vicinal frustrated phosphane/borane Lewis pairs [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(49): 18 567-18 574.
- [19] CARDENAS A J, CULOTTA B J, ERKER G, et al. Capture of NO by a frustrated Lewis pair: A new type of persistent N-oxyl radical [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**(33): 7 567-7 571.
- [20] MÖMMING C M, STEPHAN D W, ERKER G, et al. Reversible metal-free carbon dioxide binding by frustrated Lewis pairs [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**(36): 6 643-6 646.
- [21] SAJID M, STEPHAN D W, ERKER G, et al. Reactions of phosphorus/boron frustrated Lewis pairs with SO_2 [J]. *Chem. Sci.*, 2013, **4**(1): 213-219.
- [22] SAJID M, KEHR G, ERKER G, et al. Facile carbon monoxide reduction at intramolecular frustrated phosphane/borane Lewis pair templates [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**(8): 2 243-2 246.
- [23] SAJID M, KEHR G, ERKER G, et al. Formylborane formation with frustrated Lewis pair templates [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**(4): 1 118-1 121.
- [24] XU B H, KEHR G, ERKER G, et al. Reaction of frustrated Lewis pairs with conjugated ynones-selective hydrogenation of the carbon-carbon triple bond [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**(31): 7 183-7 186.
- [25] MÖMMING C M, KEHR G, ERKER G, et al. Addition reactions to the intramolecular mesityl₂P—CH₂—CH₂—B(C₆F₅)₂ frustrated Lewis pair [J]. *Dalton. Trans.*, 2010, **39**(32): 7 556-7 564.
- [26] DUREEN M A, STEPHAN D W. Reactions of boron amidinates with CO₂ and CO and other small molecules [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**(38): 13 559-13 568.
- [27] FAN L, JUPP A R, STEPHAN D W. Remote stereochemistry of a frustrated Lewis pair provides thermal and photochemical control of reactivity [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(26): 8 119-8 123.
- [28] CHEN E Y X, MARKS T J. Cocatalysts for metal-catalyzed olefin polymerization: Activators, activation processes, and structure-activity relationships [J]. *Chem. Rev.*, 2000, **100**(4): 1 391-1 434.
- [29] SUN Y M, PARVEZ M, YAP G P A, et al. Intramolecular ion-ion interactions in zwitterionic metallocene olefin polymerization catalysts derived from "tucked-in" catalyst precursors and the highly electrophilic boranes $\text{XB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (X = H, C₆F₅) [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**(22): 5 132-5 143.
- [30] SPENCE R E V H, PIERS W E. Toward one-component group 4 homogeneous Ziegler-Natta olefin polymerization catalysts: Hydroboration of Zirconium bisalkyls with pendant 2-propenyl groups using $[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{BH}]_2$ [J]. *Organometallics*, 1995, **14**(10): 4 617-4 624.
- [31] ROJAS R S, WIEGAND T, ECKERT H. Synthesis and structure of bifunctional Zirconocene/borane complexes and their activation for ethylene polymerization [J]. *Organometallics*, 2011, **30**(23): 6 372-6 382.
- [32] HÜERLÄNDER D, ERKER G, FRÖHLICH R, et al. Synthesis, structural and chemical characterization of unsaturated C₄- and C₁₀-bridged group-4 ansa-metallocenes obtained through a ring-closing olefin metathesis reaction [J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2002, **2 002**(10):

- 2 633-2 642.
- [33] CHEN D, WANG Y, KLANKERMAYER J. Enantioselective hydrogenation with chiral frustrated Lewis pairs[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**(49): 9 475-9 478.
- [34] CHEN D, LEICH V, KLANKERMAYER J, et al. Enantioselective hydrosilylation with chiral frustrated Lewis pairs[J]. *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**(17): 5 184-5 187.
- [35] YE K Y, WANG X, ERKER G. A Ferrocene-based phosphane/borane frustrated Lewis pair for asymmetric imine reduction[J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, **2 017**(2): 368-371.
- [36] MENG W, FENG X, DU H. Frustrated Lewis pairs catalyzed asymmetric metal-free hydrogenations and hydrosilylations[J]. *Acc. Chem. Res.*, 2018, **51**(1): 191-201.
- [37] LIU Y B, DU H. Chiral dienes as “ligands” for borane-catalyzed metal-free asymmetric hydrogenation of imines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(18): 6 810-6 813.
- [38] WEI S M, FENG X Q, DU H. A metal-free hydrogenation of 3-substituted 2H-1, 4-benzoxazines[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**(34): 8 026-8 029.
- [39] ZHANG Z, DU H. Cis-selective and highly enantioselective hydrogenation of 2, 3, 4-trisubstituted quinolines[J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(11): 2 816-2 819.
- [40] ZHANG Z, DU H. Enantioselective metal-free hydrogenations of disubstituted quinolines[J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(24): 6 266-6 269.
- [41] WEI S, DU H. A highly enantioselective hydrogenation of silyl enol ethers catalyzed by chiral frustrated Lewis pairs[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(35): 12 261-12 264.
- [42] REN X, DU H. Chiral frustrated Lewis pairs catalyzed highly enantioselective hydrosilylations of 1, 2-dicarbonyl compounds[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(3): 810-813.
- [43] YANG Z Y, ZHANG M, WANG X C. Synthesis and applications of chiral bicyclic bisborane catalysts[J]. *Synthesis*, 2022, **54**(6): 1 527-1 536.
- [44] TU X S, ZENG N N, WANG X C, et al. C₂-Symmetric bicyclic bisborane catalysts: Kinetic or thermodynamic products of a reversible hydroboration of dienes[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(46): 15 096-15 100.
- [45] TIAN J J, LIU N, WANG X C, et al. Borane-catalyzed direct asymmetric vinylogous Mannich reactions of acyclic α, β -unsaturated ketones[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(8): 3 054-3 059.
- [46] LI X, TIAN J J, WANG X C, et al. Spiro-bicyclic bisborane catalysts for metal-free chemoselective and enantioselective hydrogenation of quinolines[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(14): 4 664-4 668.
- [47] TIAN J J, YANG Z Y, WANG X C, et al. Borane-catalyzed chemoselective and enantioselective reduction of 2-vinyl-substituted pyridines[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(42): 18 452-18 456.
- [48] ZHANG M, WANG X C. Bifunctional borane catalysis of a hydride transfer/enantioselective [2+2] cycloaddition cascade[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**(31): 17 185-17 190.
- [49] LI S, LI G, DU H, et al. A frustrated Lewis pair catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of imines using ammonia borane[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(39): 12 956-12 962.
- [50] LI S, MENG W, DU H. Asymmetric transfer hydrogenations of 2, 3-disubstituted quinoxalines with ammonia borane[J]. *Org. Lett.*, 2017, **19**(10): 2 604-2 606.

综述与专论

Cu-MOF 基材料应用研究进展

高春¹, 王嘉婧², 郭笑天², 李文婷², 张松涛^{*2,3}, 庞欢^{*2}

(1.江苏商贸职业学院 继续教育学院, 江苏 南通 226011; 2.扬州大学 化学化工学院, 江苏 扬州 225009;

3.南京大学 配位化学国家重点实验室, 江苏 南京 210023)

摘要:近年来, MOF 材料由于具有独特的电子结构、易调节的规则孔道和高比表面积等优点被广泛应用于电化学、生物医药、吸附分离等领域, 但 MOF 材料较差的导电性限制了其应用。因此通过对 MOF 材料改性思路和复合策略的整合与比较可以为 MOF 材料的广泛应用提供参考价值。以经典的 Cu-MOF 为例, 重点回顾了近年来文献中报道的 Cu-MOF 基材料的制备路线及其在电化学储能领域的最新应用进展, 主要包括电池、超级电容器、电催化等。最后, 总结了 Cu-MOF 基材料研究中存在的问题和机遇, 并对其未来发展方向进行了展望, 旨在为 MOF 材料的设计策略与实际应用提供理论参考。

关键词: Cu-MOF; 制备策略; 复合材料; 电池; 超级电容器; 电催化

中图分类号: TB331 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0012-12

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0530

Recent Progress in the Applications of Cu-MOF-based Materials GAO Chun¹, WANG Jia-jing², GUO Xiao-tian², LI Wen-ting², ZHANG Song-tao^{*2,3}, PANG Huan^{*2} (1.College of Continuing Education, Jiangsu Commercial Vocational College, Nantong 226011, China; 2.College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 3.State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Nanjing University, Nanjing 210023, China)

Abstract: In recent years, MOF materials had been widely used in many fields such as electrochemistry, biomedicine, adsorption and separation due to their unique electronic structure, easily adjustable and regular pore channels and high specific surface area. However, the poor electrical conductivity of MOF materials had limited their applications. Therefore, the integration and comparison of MOF material modification ideas and compounding strategies could provide a reference value for the wide application of MOF materials. Taking classical Cu-MOF as an example, this paper focused on reviewing the preparation routes of Cu-MOF-based materials reported in the literature in recent years and their latest application progress in the field of electrochemical energy storage, mainly including batteries, supercapacitors, electrocatalysis, and so on. Finally, the problems and opportunities in the research of Cu-MOF-based materials were summarized, and their future development directions were prospected, aiming to provide theoretical references for the design strategies and practical applications of MOF materials.

Key words: Cu-MOF; preparation strategy; composite material; batteries; supercapacitors; electrocatalysis

金属有机骨架材料(Metal-organic framework, MOF)是一种由金属离子和有机配体通过配位键作用而构成的一类有机-无机多孔材料。MOF 因为具有较高的比表面积、可调节的孔径、较多的孔隙、多样的结构以及良好的化学稳定性等特征, 在储能、催化、传感、吸附分离等领域都表现出优良的性能^[1,2], 成为各种先进应用器件的首选材料。随着研究的不断深入, MOF 材料也常被用作制备其他高性能材料的前驱体。一种是通过化学修饰方法, 比如原子掺杂、缺陷工程和配体设计, 直接有效地调节材料的本征性质。通过引入其他金属离子来调整 MOF 的三维轨道, 提高材料的导电性, 加快物质的输运; 或是借助含大 π 键的 BHT、

HHTP 等大分子配体, 一步构筑高导电 MOF 等。二是将 MOF 与各种功能材料(如金属颗粒、碳材料、聚合物、酶等)结合, 衍生出功能多样的复合材料。三是通过衍生处理获得保持原有形貌和空

收稿日期: 2022-07-12; 网络首发日期: 2022-10-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(U1904215); 江苏省自然科学基金项目(BK20200044)。

作者简介: 高春(1970-), 男, 江苏沭阳人, 学士, 副教授, 主要研究方向为化学教育和功能纳米材料。

通讯作者: 张松涛, E-mail: zhangsongtao@yzu.edu.cn; 庞欢, E-mail: huanpangchem@hotmail.com; panghuan@yzu.edu.cn。

引用本文: 高春, 王嘉婧, 郭笑天, 等. Cu-MOF 基材料应用研究进展[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 12-23。

间结构的金属氧化物、硫化物或是碳骨架材料等。这些衍生材料在储能、催化、医学等领域都显示出广阔的应用前景。因此,进行 MOF 及其衍生材料的设计汇总具有重要的意义和应用潜力。

到目前为止,关于 MOF 材料在诸多新兴领域的应用已经发表了许多优秀的文章^[3,4],本文以

常见的 Cu-MOF 基材料为例,主要分析了 Cu-MOF 基材料的合成和设计策略(图 1),重点介绍了它们在储能和催化等领域的应用进展,最后展望了 Cu-MOF 基材料在实际应用中仍需面临的挑战和机遇。希望这篇综述能对新手和同行研究人员进一步探索基于 MOF 或其他类似材料有所帮助。

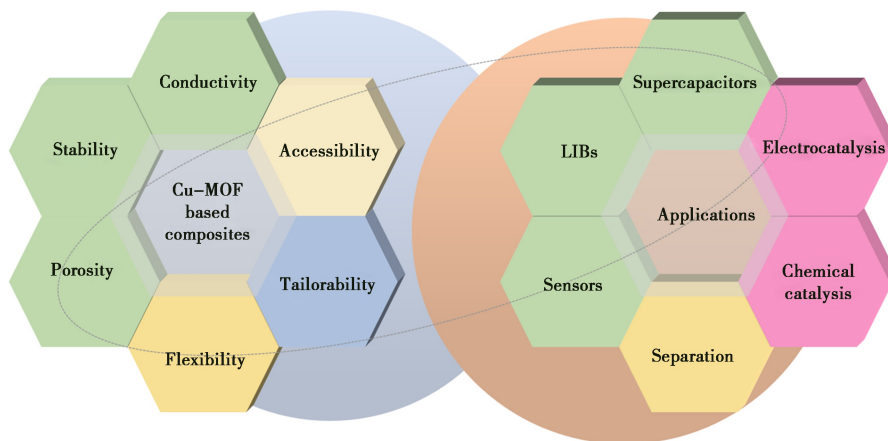


图 1 Cu-MOF 基材料的设计方向及不同应用

Fig.1 Design directions and different applications of Cu-MOF-based materials

1 制备方法及策略

1.1 Cu-MOF 的合成方法

MOF 中金属元素和有机配体的种类及配位方式的多样性,使得 MOF 的骨架结构具有无限可能。在此,以 Cu-MOF 为例,简要介绍了 MOF 材料的常用合成方法。

常温静置法:该法操作简单,条件易控,但耗时长,产率低。Ansari 等^[5]将含 H_2L 的 DMF 溶液和 $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ 的水溶液在加热条件下混合,加入 3 滴 1 mol/L HCl 溶液,充分混合后在室温下借助缓慢蒸发法获得了块状天蓝色 Cu-MOF 晶体(图 2a)。

溶剂热法:该法操作简单,产物形貌规整、结晶度高。Arul 等^[6]通过改变溶液的 pH 值,实现了 Cu-NDCA 的各向异性结构的调节(图 2b)。Zhang 等^[7]利用 CO_2 作为封端剂来控制 MOF 的定向生长(图 2c),获得了具有超小横向尺寸(~ 100 nm)和高活性位点的超薄纳米片。

超声法:该法主要利用超声波产生的高温、高压的环境,加快合成反应速度。该法能量效率高、耗时短,但形貌不易规整^[8]。Dadashi 等^[9]将搅拌均匀的硝酸铜和 1,3,5-均苯三甲酸的水溶液超声处理后得到了 Cu-MOF 产物(图 2d)。

微波法^[10,11]:借助微波施加的高频磁场能迅

速使分子产生热效应,使反应体系的温度快速升高进而发生化学反应。该方法适用于制备小尺寸的 MOF 晶体材料。

电化学法:Zhu 等^[12]以 CTAB 为软模板,1,4,8,11-四氮杂环十四烷为配体,在 Cu 衬底上电沉积得到空心 Cu-MOF 薄膜仅需 5 min(图 2e)。

在合成条件方面,通过优化溶剂种类、反应温度、反应时间、金属离子和有机配体的比例、调节 pH 值等均可实现对 MOF 的形貌调控。此外,大多数有机官能团的不稳定及其引起的空间位阻对结晶过程的干扰是影响 MOF 稳定性的关键因素,对配体进行预官能化是解决该问题的好方法。Rani 等^[13]证明了氨基酸功能化可使 HKUST-1 实现从亲水性到疏水性的转变行为。

1.2 Cu-MOF 基复合材料的制备策略

MOF 材料是当下最炙手可热的研究热点之一,但从实验室到实际生产之间还有不短的距离,在此,仅以 Cu-MOF 的改性、衍生与复合为例,总结概述近期 MOF 材料的设计思路。

Yola^[14]借助氨基功能化的 Au 纳米粒子(AuNPs)与含羧酸的 Cu-MOF 之间的酰胺化反应,成功合成了 AuNPs/Cu-MOF 复合材料。AuNPs 和 Cu-MOF 之间的稳定氢键大大提高了材料稳定性。MOF 还可用作构筑氧化物^[15-17]和硫化物^[18-20]

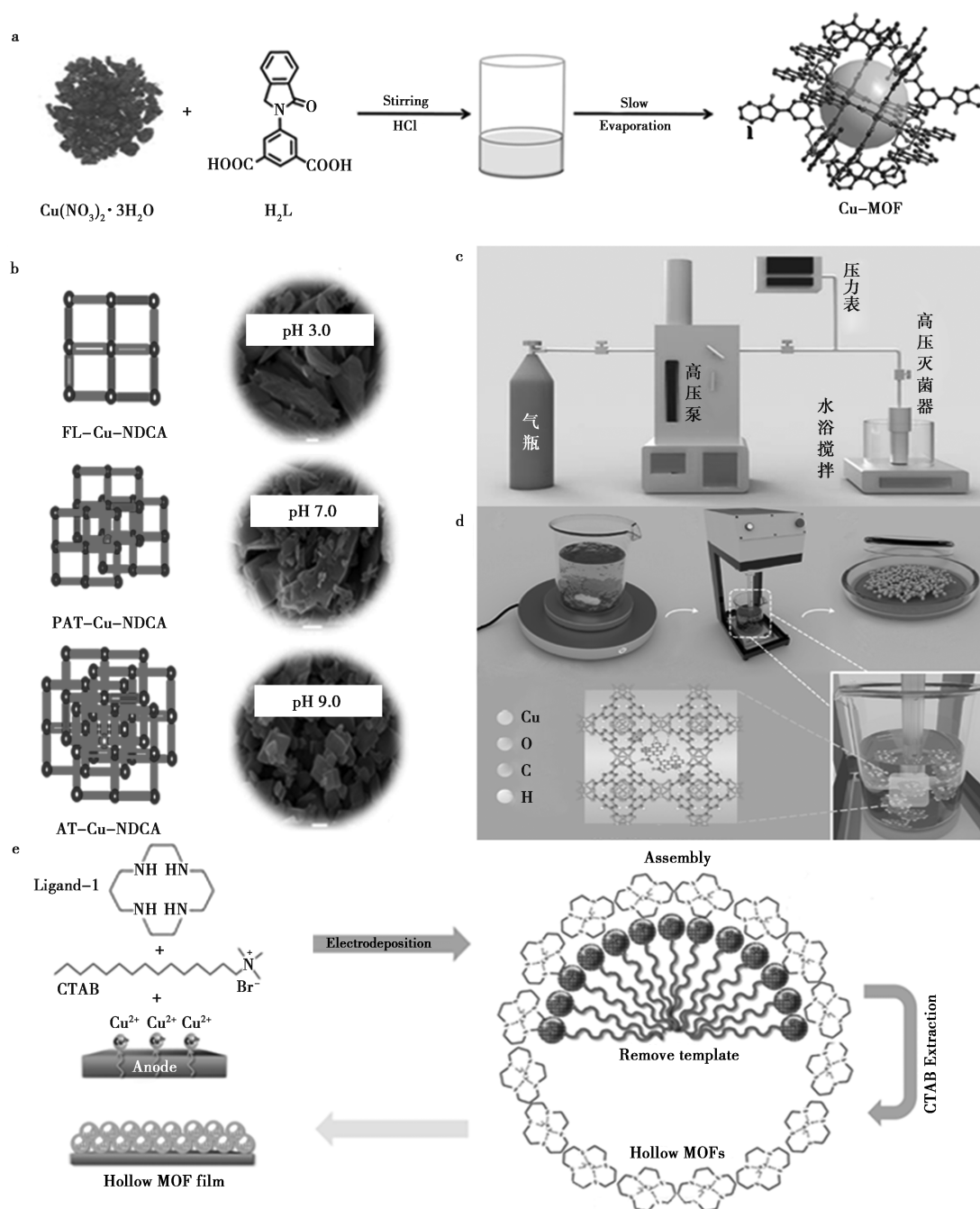


图 2 a. Cu-MOF 的合成示意图^[5]; b. Cu-NDCA 生长阶段的示意图^[6]; c. CO_2 调节设备示意图^[7]; d. Cu-MOF 材料的制备过程^[9]; e. 中空 Cu-MOF 薄膜的电生成过程示意图^[12]

Fig.2 a. Schematic diagram of the synthesis of Cu-MOF ^[5]; b. Schematic diagram of the growth stage of Cu-NDCA ^[6]; c. Schematic diagram of CO_2 regulation equipment^[7]; d. Fabrication process of the Cu-MOF composites^[9]; e. Schematic diagram of the electro-generation process of hollow Cu-MOF thin films^[12]

的理想模板。

Yuan 等^[21]以 Zn/Cu-MOF-199 八面体纳米粒子为牺牲模板, 获得了具有多孔八面体结构碳层包覆的 Zn 掺杂 Cu_2O 纳米粒子 ($\text{Zn/Cu}_2\text{O}@\text{C}$)。热解法获得的衍生物不仅可以继承 MOF 的复杂结构以及多孔隙特征(图 3a)^[11], 脱配体后, 金属

中心位点暴露, 离子可及性得到改善, 反应活性实现进一步提高。

以 MOF-74 为模板, Li 等^[22]设计并合成了各种形态(棒状、立方和十二面体)的空心 Cu_xS 。根据麦克斯韦-加内特理论, 外层的 Cu_2S 和/或 $\text{Cu}_{31}\text{S}_{16}$ 壳层具有优异的电子导电性和丰富的异质

界面。Wang 等^[23]通过简单硫化反应合成的 CuS@Cu-BTC 复合材料兼具 Cu-BTC 的较大比表面积和 CuS 的优良导电性。组分之间的协同效应不仅可以适应缓解电极体积变化产生的应力,而且有利于 Li^+ 的快速传输。通过直接硒化铜基 MOF 获得了具有优异的储钠性能的 $\text{Cu}_{1.8}\text{Se}/\text{C}$ 纳米片(图 3b)^[24]。借助甲酸钠的调节作用,Li 等^[25]在双溶剂体系中诱导三维有序硬模板原位结晶合成单晶有序大微孔 MOF(图 3c)。衍生物继承了有序互连的大孔结构,较低的电阻和结构坚固性,用作超级电容器电极时表现出优异的速率性能和循环稳定性。

为了改善 MOF 的导电性差的问题,常常将其与碳材料或是导电高分子复合。Meng 等^[26]将 rGO 引入 Cu-BHT,不仅将其用作电荷储存平台,而且能够大大提高材料的电子导电性,有效改善了 Li^+ 的分散动力学。Ansari 等^[27]以 H_2L 为连接

剂,合成了 IITI-1,采用超声技术制备了 IITI-1/CNT 杂化材料,IITI-1 的多孔结构刺激了电解质进入活性位点,而 CNT 的高电子电导率可以加速电子传输,协同提高电化学储能效率。Sun 等^[28]通过水热法制备了在 $P2_1/n$ 空间群中具有单斜对称性的 CuCe-MOF,并采用电沉积法原位包覆聚丙烯腈(PANI)以提高其导电性。

Wang 等^[29]采用原位刻蚀、溶解和重组的方法以不饱和氧化物为起点,构建了 Cu_2O 和 MOF 共存体系($\text{Cu}_2\text{O} @ \text{Cu-MOF}$)(图 3d)。Cheng 等^[30]在 Fe^{3+} 离子存在的条件下,通过氧化还原刻蚀方法选择性地去除 $\text{Cu}_2\text{O} @ \text{Cu-MOF}$ 纳米立方体的内部 Cu_2O 核使 Cu-MOF 层可控地负载在铁氢氧化物 $[\text{Fe}(\text{OH})_x]$ 纳米盒上。Zheng 等^[31]直接使用高导电金属作为前驱体在 CF 表面获得了均匀排布的 $\text{Cu}(\text{OH})_2$ 纳米棒,继而通过气相法原位生长制备 $\text{Cu}_{2+1}\text{O} @ \text{Cu-MOF}$ 团簇阵列(图 3e)。

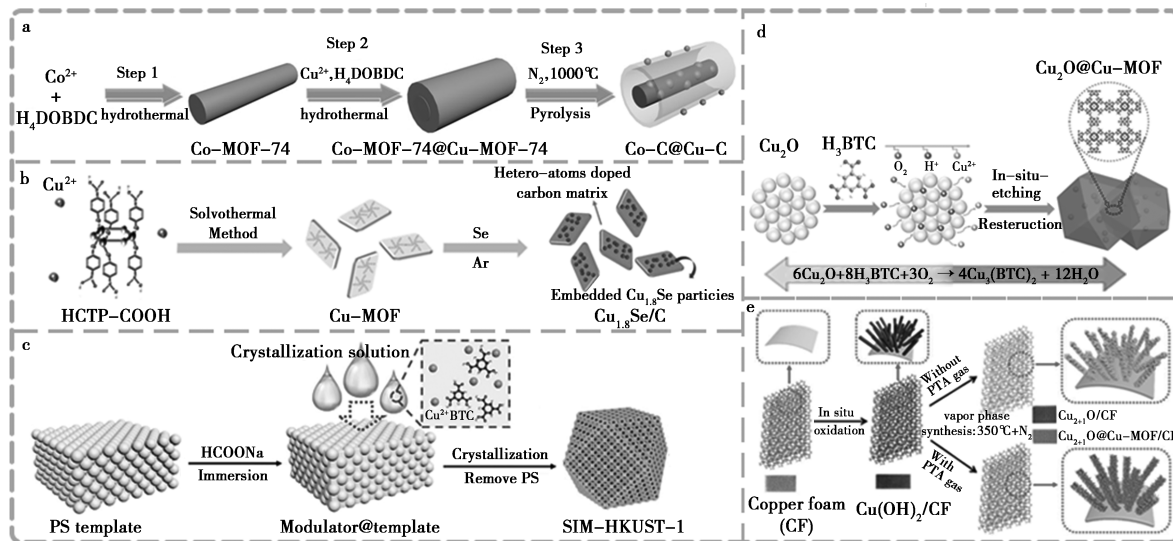


图 3 a. Co-C@Cu-C 的合成路线图^[11]; b. $\text{Cu}_{1.8}\text{Se}/\text{C}$ 的合成路线图^[24]; c. SIM-HKUST-1 合成路线图^[25];

d. $\text{Cu}_2\text{O} @ \text{Cu-MOF}$ 的合成路线图^[29]; e. $\text{Cu}_{2+1}\text{O} @ \text{Cu-MOF}/\text{CF}$ 的合成路线图^[31]

Fig.3 a. Schematic diagram of the synthesis of Co-C@Cu-C^[11]; b. Schematic diagram of the synthesis of $\text{Cu}_{1.8}\text{Se}/\text{C}$ ^[24];

c. Schematic diagram of the synthesis of SIM-HKUST-1^[25]; d. Schematic diagram of the synthesis of $\text{Cu}_2\text{O} @ \text{Cu-MOF}$ ^[29];

e. Schematic diagram of the synthesis of $\text{Cu}_{2+1}\text{O} @ \text{Cu-MOF}/\text{CF}$ ^[31]

2 应用最新进展

2.1 锂离子电池

锂离子电池(Lithiumion batteries, LIBs)具有能量密度高、循环稳定性好、安全环保等优势,已经在诸多领域中实现了广泛应用。MOF 作为一种新型储能多孔电极材料,具有广阔的应用前景。天津大学 Jiang 等^[32]采用简单的溶剂热法合成了

一种具有氧化还原活性的二维铜-苯醌金属有机骨架 Cu-THQ。丰富的孔隙率和本征的氧化还原特性赋予其良好的电化学活性。通过综合光谱技术证明了每个配位单元 3 个电子氧化还原反应和每个铜离子 1 个电子氧化还原反应的机理(图 4a)。

以 MOF 作为牺牲模板制备 MOF 衍生材料,不仅能够保留 MOF 的多孔结构,还能展现出良好

的导电性。将其应用于 LIBs 阳极材料时,可以极大地提高电池的能量密度和倍率性能。比如具有一维棒状 Cu-Co 双金属 MOF 退火处理后,有机骨架衍生碳原位覆盖在双金属氧化物纳米颗粒表面,产生大量多孔空间^[33]。由于双金属、独特的一维多孔结构和导电碳网络的协同作用, $\text{Cu}_x\text{Co}_{3-x}\text{O}_4/\text{C}$ 在 100 次循环后的容量保持率高达 92.4%,可逆容量仍保持在 900 mAh/g,循环稳定性优异。Qing 等^[20]开发了一种新的原位制备策略,通过对二维纳米片状钴掺杂 Cu-MOF 前驱体一锅硫化,得到了一种由钴掺杂的硫化铜纳米颗粒嵌入到纳

米碳片中的二维 $\text{Co-Cu}_2\text{S}@\text{C}$ 复合材料,用作 LIBs 阳极时,在 0.5 A/g 条件下,300 次循环后, $\text{Co-Cu}_2\text{S}@\text{C}$ 复合材料的比容量可保持在 780 mAh/g。此外,Liu 等^[34]通过碳化和低温磷化获得 $\text{Cu}_2\text{P}@\text{C}$ 复合材料,在熔盐中观察到 Zn^{2+} 对铜的异常氧化,导致形成了具有多孔蜂窝纳米结构均匀分布的超细 CuP_2 纳米晶体(图 4b)。独特的 3D 交联通道提供了快速的充放电离子通道。 $\text{CuP}_2@\text{C}$ 复合材料表现出优异的储锂性能、高可逆容量(1 146 mAh/g@0.2 A/g)以及卓越的循环稳定性。

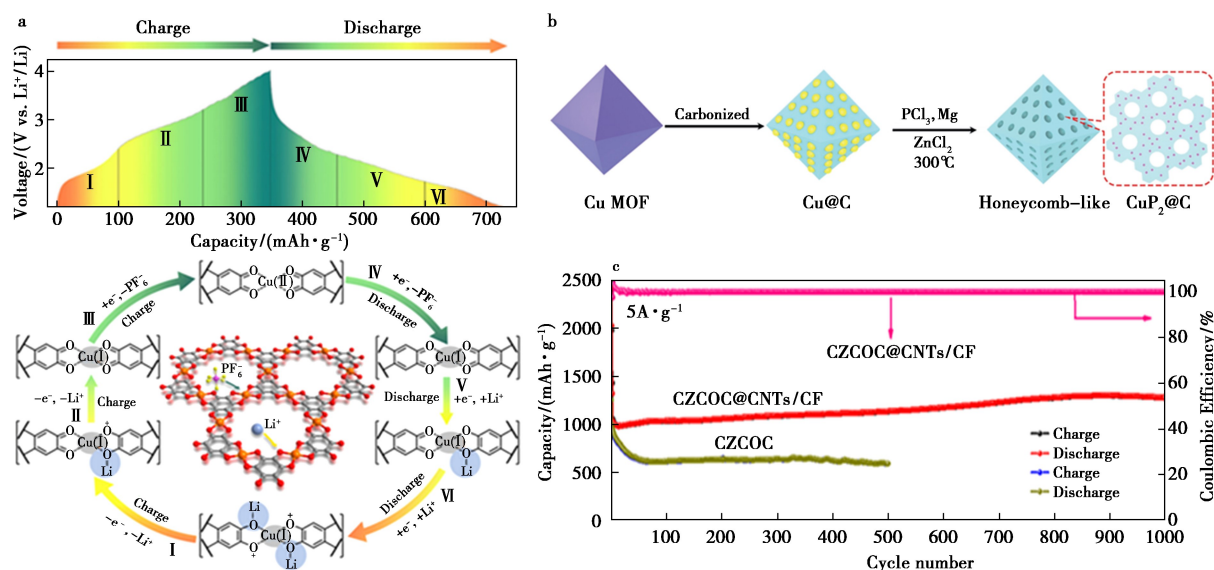


图 4 a.2D Cu-THQ MOF 重复配位单元在充放电过程中电子态的演变^[32];b.蜂巢状 $\text{Cu}_2\text{P}@\text{C}$ 复合材料的制备流程图^[34];c. $\text{Cu}_{0.39}\text{Zn}_{0.14}\text{Co}_{2.47}\text{O}_4\text{-CuO}@\text{CNTs}/\text{CF}$ 的循环性能图^[35]

Fig.4 a.Evolution of electronic states of repeated coordination units during charge and discharge of 2D Cu-THQ MOF^[32];b.Schematic diagram of the synthesis of honeycomb-like $\text{Cu}_2\text{P}@\text{C}$ ^[34];

c.Cycling stability of $\text{Cu}_{0.39}\text{Zn}_{0.14}\text{Co}_{2.47}\text{O}_4\text{-CuO}@\text{CNTs}/\text{CF}$ ^[35]

Lin 等^[35]通过阳离子交换法和原位溶剂热生长,制备了生长在碳纳米管(CNTs)表面的三金属 ZnCoCu-ZIF。退火处理获得长在集流体表面的多元金属氧化物 $\text{Cu}_{0.39}\text{Zn}_{0.14}\text{Co}_{2.47}\text{O}_4\text{-CuO}@\text{CNTs}/\text{CF}$ 。作为 LIBs 电极, $\text{Cu}_{0.39}\text{Zn}_{0.14}\text{Co}_{2.47}\text{O}_4\text{-CuO}@\text{CNTs}/\text{CF}$ 电极含导电剂且无需粘结剂,电化学行为以伪电容电荷储存机制和“电子共享金属-锂+双电层”为主,循环稳定性优异(图 4c)。由此可见,CNTs 和三维泡沫铜衬底的引入有效地提高了金属氧化物复合材料的机械稳定性和电子导电性,加速了 Li^+ 的扩散,降低了 Li^+ 在锂化/脱锂过程中的阻抗。Meng 等^[36]采用原位氧化还原法制备了自支撑 Cu-TCNQ 薄膜,将其用于 LIBs 阳极。

当电流密度为 100 mA/g,500 次循环后,比容量达到 280.9 mAh/g。这是由于金属离子和配体的多电子氧化还原转换反应,以及 Li^+ 在配体苯环中可逆的插入/脱嵌能力。

表 1 Cu-MOF 基材料在 LIBs 中的应用^注

Tab.1 Performance of Cu-MOF-based materials in LIBs

样品	CD/ (mA·g ⁻¹)	CN	SCs/ (mAh·g ⁻¹)	Ref.
Cu-BTC	100	100	626.4	[37]
$[\text{Cu}_2(\text{BIPA-TC})(\text{DMA})_2]_n$	100	500	~53%	[38]
Cu-TCNQ	100	500	280.9	[36]
rGO/Cu-BHT	500	300	1 131.4	[26]
Zn-Co-Cu-ZIF@CNTs/CF	5 000	1 000	1 282	[35]
AN-Cu _{2-x} Se@C	1 000	1 200	1 452	[39]

续表

样品	CD/ (mA·g ⁻¹)	CN	SCs/ (mAh·g ⁻¹)	Ref.
CuFe ₂ O ₄	200	200	1 155	[17]
Co-Cu ₂ S@C	500	300	780	[20]
CuP ₂ @C	1 000	600	720	[34]
Cu-THQ	50	100	340	[32]
CuS@Cu-BTC	100	200	1 609	[23]
SnO _x /Cu-C	1 000	300	668	[40]
Cu _x Co _{3-x} O ₄ /C	100	100	900	[33]

注: CD-电流密度; CN-循环次数; SCs-比容量。

2.2 超级电容器

超级电容器 (Supercapacitors, SCs) 是介于充电电池和常规电容器之间的一种新型储能装置, 功率密度高、循环寿命长。MOF 作为合成多孔储能电极材料的新平台显示出巨大的应用前景。Chai 等^[41]通过调节单活性中心, 设计和合成氧化状态不同的 Keggin 型多金属氧酸盐, 其中 2D 砖墙结构的 $[\text{Cu}_4\text{H}_2(\text{btx})_5(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 在 10 A/g 的电流密度下循环 1 000 圈后, 电容保持率约为 92.5% (图 5d)。这是由于 2D 结构缩短了电解液的扩散距离, 提供了较大的电解液接触界面, 更有利于法拉第电荷转移机制。

除了结构上的调整, 还可以通过材料的复合化提高材料性能。例如在层状 IITI-1 中引入碳纳米管, 利用多孔结构提高了电解液的可及性, 而碳纳米管的高电导率可以加速电子传输, 从而协同提高电化学储能效率, IITI-1/CNT 表现出较高的比电容 (380 F/g@1.6 A/g) 和良好的倍率性能^[27]。韩南大学的 Goda 等^[42]利用自下而上的方法在 GO 表面沉积 Cu-PBA, 用作超级电容器的无粘结剂电极。在 0.5 A/g 的电流密度下, SS/Cu-PBA@GO-12 电极的比电容可达 611.6 F/g, 是纯 Cu-PBA 电极 (225.93 F/g) 的 2.7 倍, 在 4 A/g 的电流密度下循环 2000 次后容量保持率约 86%, 循环稳定性良好。

通过原位气相合成方法获得的铜箔上的 $\text{Cu}_{2+1}\text{O}@ \text{Cu-MOF}$ 簇阵列, 具有紧密的多层结构且 Cu-MOF 团簇阵列的高度定向 (图 4a)。用作超级电容器显示出比单一组分更高的比电容, 很大程度上是由表面电容过程贡献的, 包括来自多孔 Cu-MOF 的双层电容和来自铜离子的法拉第电容以及 Cu_{2+1}O 和 Cu-MOF 之间的协同效应^[31]。Lu 等^[43]采用简单的溶剂热法和低温硫化反应制得了具有独特中空结构的 Cu-Co₉S₈ 纳米棒阵列 (图

5a、5b)。当电流密度为 2 A/g 时, Cu-Co₉S₈ 纳米阵列的比电容达到 2 636 F/g, 5 000 次循环后的容量保持率为 94.0%, 循环稳定性优异, 这主要

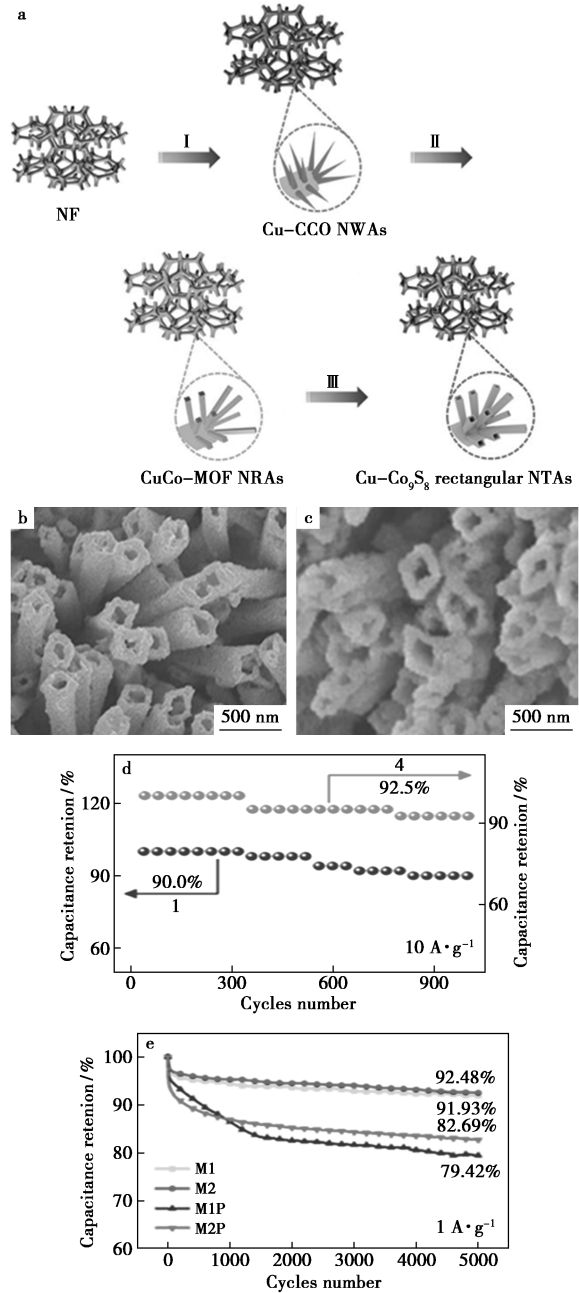


图 5 a. Cu-Co₉S₈ 的合成示意图^[43]; b. Cu-Co₉S₈ 循环前的 SEM 图像^[43]; c. Cu-Co₉S₈ 循环 5 000 圈后的 SEM 图像^[43]; d. $[\text{Cu}_4\text{H}_2(\text{btx})_5(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 电极的循环稳定性^[41]; e. Mn/Cu-MOF-rGO 与 PANI 复合后的循环性能^[44]

Fig.5 a. Schematic diagram of the synthesis of Cu-Co₉S₈^[43]; b. SEM image of Cu-Co₉S₈ before cycling^[43]; c. SEM image of Cu-Co₉S₈ after 5 000 cycles^[43]; d. Cycling stability of $[\text{Cu}_4\text{H}_2(\text{btx})_5(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[41]; e. Cycling stability of Mn/Cu-MOF-rGO and PANI composites^[44]

归因于独特的中空结构和成分优势(图 5c)。

与 MOF 材料相比, PANI 具有良好的柔韧性且密度不高,作为电解质快速运输的离子通道,能够适应较大的体积变化,并可以提供大量的活性中心,是组装柔性器件的理想材料^[28]。含 Cu-MOF 的复合材料可以作为苯胺聚合的催化剂,提高了 PANI 的浓度^[44]。PANI 的引入增加了复合材料的赝电容(276 F/g@0.5 A/g),提高了电极材料的工作性能和优良的循环稳定性 276 F/g@0.5 A/g(图 5e)。从 Ragone 横向对比图(图 6)可以看出,虽然 Cu-MOF 基材料经过改性仍与碳基材料的性能存在一定差距,但明显比纯高分子材料性能更优。

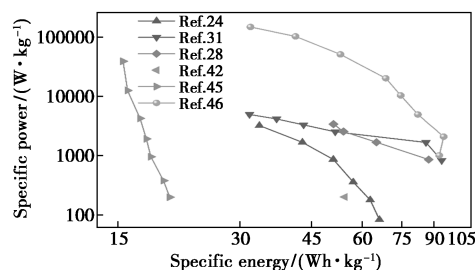


图 6 上述用作超级电容器电极的 Cu-MOF 基材料及导电高分子^[45]和 3D 碳骨架材料的 Ragone 横向对比图^[46]

Fig.6 Ragone plots of the above Cu-MOF based materials as supercapacitor electrodes, conductive polymers^[45] and 3D carbon framework^[46]

2.3 其他电池

Li 等^[47]以 Cu/Zn 共掺杂 ZIF-67 为前驱体,制备了多壳层空心碳包覆 $\text{Cu}_{39}\text{S}_{28}\text{-CoS}_2\text{-ZnS@N}$ 掺杂碳立方体(CCZS@NC@C-15)并成功应用于钠离子电池(图 7a)。独特的多壳层结构,不仅可以有效地缓冲 Na^+ 插入/提取过程中的体积应力,还可以提高阳极材料的体积利用率,多孔的碳立方体结构有效地防止了活性粒子的团聚。

锂硫电池(LSBs)价格低、能量密度高、环境友好,被视作下一代储能设备的理想选择。多硫化物“穿梭效应”严重阻碍其发展^[48]。 Cu^{2+} 对多硫化锂(Li_2S_x)具有较高结合能, Geng 等^[49]提出将其引入到 Al-MIL-53 中(图 7b),以提高 Li_2S_x 的吸附容量。实验证明 Al/Cu-MOF-S 组装的 LSBs 的循环性能明显优于单金属 Al-MOF(图 7c)。化学固定化 Lewis 酸碱性中心可以为 Li_2S_x 提供有效的结合位点,并将其强烈地限制在 MOF 孔内。而 Wu 等^[50]在商用 PP 基材两侧分别构建

有缺陷和无缺陷的 Cu-BTC, 组装了一种双层 MOF 分离器。阴极侧缺陷的存在增强了铜原子的电化学活性,通过大量亲和位点和混合离子/电子导电网络确保 Li_2S_x 的瞬时吸收/转化;阳极侧无缺陷 MOF 可以视作平衡内部电场的 Li^+ 导轨,表面周期性排列的 Cu-O 基团和增强的机械模量可以使 Li^+ 通量均匀化,从而实现稳定的 Li^+ 剥离/电镀和均匀的锂沉积,阻止锂枝晶生长。

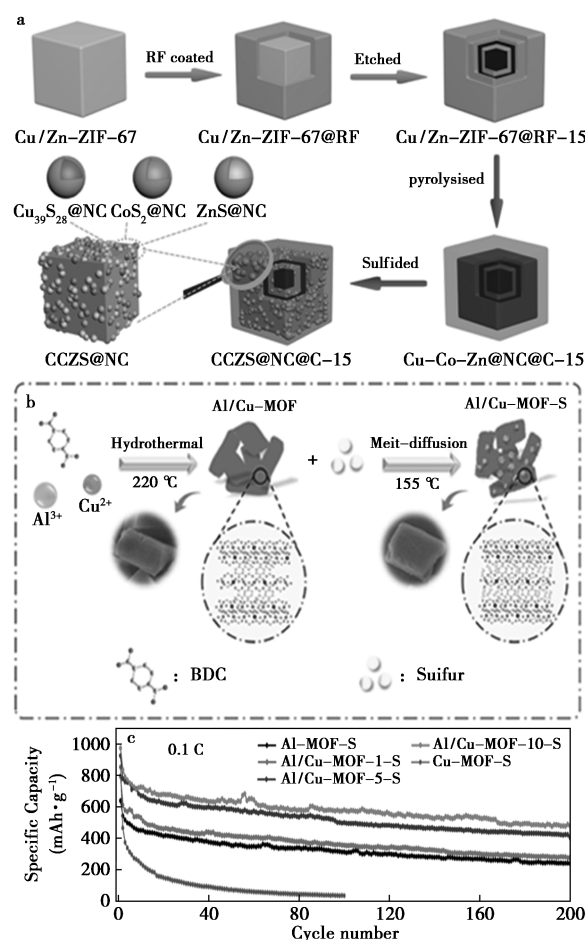


图 7 a. CCZS@NC@C-15 立方体的合成示意图^[47]; b. Al/Cu-MOF-S 的制备流程图^[49]; c. Al/Cu-MOF-S 的循环性能图^[49]

Fig.7 a. Schematic diagram of the synthesis of CCZS@NC@C-15 cubes^[47]; b. Schematic diagram of the synthesis of Al/Cu-MOF-S^[49]; c. Cycling stability of Al/Cu-MOF-S^[49]

与高能量密度 LIBs 相比,水基锌离子电池以其安全性高、成本低、倍率性能好等优点受到关注。二维导电 $\text{Cu}_3(\text{HHTP})_2$ 的高导电性(0.2 S/cm)和大孔特性(~ 2 nm)有利于电子和锌离子向活性中心传输^[51]。由于其独特的结构,嵌入的水合 Zn^{2+} 离子表现出较高的扩散速率和较低的界

面电阻。 $\text{Cu}_3(\text{HHTP})_2$ 在 1.06 和 0.88 V 表现出氧化还原开关,在 50 mA/g 下,其可逆容量高达 228 mAh/g。Yuan 等^[52]提出了一种多功能的单离子电解质,通过在 MOF 的开放金属位点上协调电解质中的阴离子来实现离子传输。将单离子电解质组装成 $\text{Li}_8\text{LiMn}_2\text{O}_4$ 电池,可抑制 Li 枝晶生长,减小 Li- O_2 电池的极化,抑制 Mn^{2+} 在电解液中的溶解,提高了 $\text{Li}_8\text{LiMn}_2\text{O}_4$ 电池的循环寿命和容量保持率。此外, Cu-MOF 还可用于负载复合凝胶聚合物电解质^[53]。

2.4 催化

催化剂的增强性能取决于载体、金属位点和接触面积^[54]。MOF 作为新兴的多孔材料,具有化学变异性 and 结构可调性。可调节的拓扑结构,可以有效增加参与反应的活性位点数量,有助于反应物与活性位点充分接触,增强其催化性能。

原始 MOF 直接用于电催化,在碱性溶液中的 HER 活性较差, Qiu 等^[55]设计和制备了 Co/Cu-MOF。Co/Cu-MOF 显示出显著改善的 HER 性能,过电位为 391 mV@10 mA/cm² 和低 Tafel 斜率为 94 mV/dec。OER 的过电位为 395 mV 和 Tafel 斜率为 94 mV/dec,在碱性条件下运行稳定。实验证明,当多种金属参与配位时更多的结构缺陷的引入有助增强于 OER 性能^[56]。具有高度暴露的活性中心、增强的电荷转移和坚固的中空纳米结构的 $\text{Fe}(\text{OH})_x @ \text{Cu-MOF}$ 纳米材料(图 8a)同样表现出优异的 HER 催化活性和稳定性(过电位 112 mV@10 mA/cm², Tafel 斜率为 76 mV/dec)^[30](图 8c)。X 射线吸收精细结构光谱结合密度泛函理论计算揭示了高度暴露的配位不饱和 Cu_1-O_2 中心可以有效地加速关键 *H 中间体的形成,从而实现快速 HER 动力学。

在燃料电池和金属-空气电池中, ORR 在将化学能转化为电能方面起着至关重要的作用。为了有效地将化学能转化为电能,需要一种高活性的 ORR 催化剂。Sanad 等^[57]以 1,2,4,5-苯四胺四盐酸盐(BTA)和均苯三甲酸(H_3BTC)作双配体,通过调节金属离子物质的量比获得了一种氧桥接的双金属簇构筑的高度多孔网络。其丰富的边/角结构增加了有效催化位点的数量,而 MOF 网络允许离子进入,从而提高了双金属 MOF 材料内的离子迁移速度,进一步提高了电催化效果(图 8b)。在 0.1 mol/L NaOH 中,1 000 次 ORR 循环后,起始电位为 1.06 V、半波电位为 0.95 V,

具有更高的电化学稳定性($\Delta E_{1/2} = 30 \text{ mV}$),优于 Pt/C 电极。这是由于 Co 和 Cu 之间的强电子耦合触发了有效的原子间电子转移过程,从而实现了性能的提升。

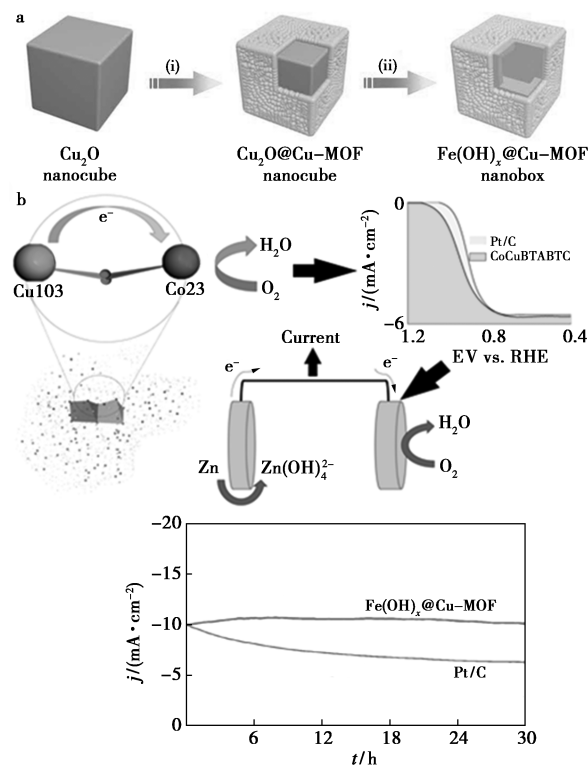


图 8 a. $\text{Fe}(\text{OH})_x @ \text{Cu-MOF}$ NBs 的合成过程示意图^[30]; b. Co-CuMOF 的 ORR 反应示意图及性能图^[57]; c. $\text{Fe}(\text{OH})_x @ \text{Cu-MOF}$ 纳米材料和 Pt/C 催化剂的 $I-t$ 曲线^[30]

Fig.8 a. Schematic diagram of the synthesis of $\text{Fe}(\text{OH})_x @ \text{Cu-MOF}$ NBs^[30]; b. Schematic diagram of ORR reaction and performance diagram of Co-CuMOF^[57]; c. $I-t$ curves of $\text{Fe}(\text{OH})_x @ \text{Cu-MOF}$ and Pt/C catalysts^[30]

在可再生能源的推动下,电化学将 CO_2 还原为碳氢化合物 C_xH_y ,既可以补救过度依赖化石燃料造成的温室气体排放,还可以生产增值的精细化学品。开发一种高效、选择性的铜催化剂用于 CO_2RR 是非常有必要的^[58]。Tan 等^[59]报道了一种定制的多功能偶联 Cu-MOF 催化剂 $\text{Cu}_2\text{O}@ \text{Cu-MOF}$,与单一的 Cu-MOF 相比,该催化剂具有较高的比表面积,较强的 CO_2 吸附能力和丰富的电催化活性中心以及更快的电荷转移能力,表现出高达 79.4% 的碳氢法拉第效率(FE),特别是甲烷的法拉第效率高达 63.2% (-1.71 V)(图 9a)。在泡沫铜载体上借助离子液体模板的电合成来沉积可控生长 MOF 纳米颗粒,制备了 $\text{Cu}_2(\text{L})-\text{e}/\text{Cu}$ 电

极(图 9b)^[60]。集成电极表面的 MOF 涂层薄且致密,结合了非耦合的 Cu(II)活性位点,显示出高导电性和稳定性。电子顺磁共振光谱和理论计算证实,模板化电合成在 MOF 膜中提供了结构缺陷,这些缺陷有利于 CO₂ 还原为甲酸而不是 H₂ 释放。

甲酸盐是一种具有相当经济价值的液体燃料。电化学将 CO₂ 还原成甲酸盐,对可再生能源的储存和环境的可持续发展具有重要意义。Zhu 等^[12]提出一种有效的原位策略,通过利用 Cu-MOF 作为 CO₂ 还原的介质,可扩展地制备由具有丰富活性位点的 d-Cu 组成的 3D 分层电极,实现了 CO₂ 到甲酸盐的高效电化学转化。优先暴露增加的活性位点有利于将 CO₂ 还原为甲酸盐。在离子液体基电解质和常用的 H 型电池中,对甲酸盐的生产表现出 98.2% 的高选择性。

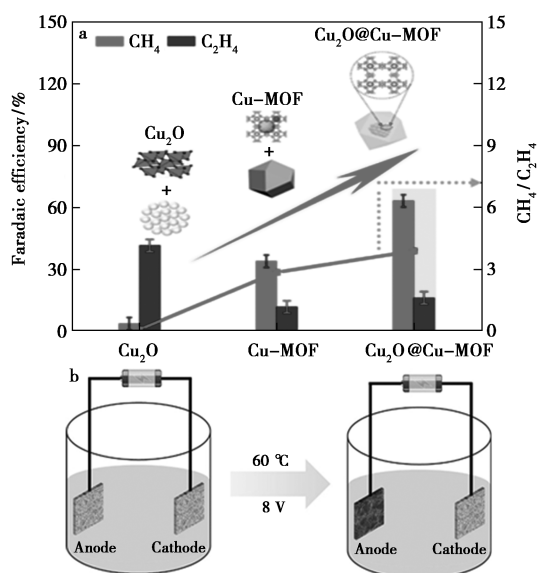


图 9 a. Cu₂O@Cu-MOF 的 CO₂RR 反应的法拉第效率^[59];

b. Cu₂(L)-e/Cu 电极的制备示意图^[60]

Fig.9 a. Faradaic efficiency of Cu₂O@Cu-MOF for CO₂ RR reaction^[59]; b. Schematic diagram of the synthesis of Cu₂(L)-e/Cu^[60]

3 结论和展望

目前,大的比表面积、高孔隙率和易调控的孔径分布等特点使 MOF 基材料在储能、催化、传感等领域蓬勃发展。然而,由于导电性能和稳定性较差,其发展十分受限。Cu-MOF 作为常见的 MOF 材料,诸位研究者因题而异,聚焦于不同的

侧重点,开发了结构和功能多样的新型材料,不仅继承了 MOF 的良好稳定性,而且在电化学性能、催化性能及其他方面都展现出广阔的前景。本综述旨在以 Cu-MOF 为例,梳理近年来针对 MOF 基材料的设计思路和应用效果,为铜基及其他金属中心的 MOF 基材料的研究提供参考。以下总结了 Cu-MOF 基材料的发展现状及未来可能的发展趋势:

3.1 由于 MOF 的本征特性有限,不同应用对材料的要求逐渐提高,随着研究的不断深入,表面修饰、杂原子掺杂等直接合成策略为 Cu-MOF 基材料的设计提供了更多的可能。

3.2 通过简单的煅烧处理获得的 MOF 基材料多孔衍生物(包括氧化物、硫化物、磷化物、碳材料等)可以保留 MOF 原有的骨架结构,增大比表面积,增加活性位点的密度。在实际应用中,MOF 基材料的煅烧衍生物具有良好的导电性,且具有作为电极材料的潜力。

3.3 为了提高 MOF 基材料的导电性,往往与碳基材料或导电高分子材料复合。此外,作为电极材料,MOF 基材料与集流体的粘合程度也具有较大影响。结合集流体金属特性,将其表面氧化用作 MOF 的活性中心,直接合成或通过电纺丝、电沉积等工艺直接在集流体表面负载 MOF 基材料是不错的选择。

随着科学技术的高速发展,更多、更新颖的合成方法会不断涌现。MOF 结构的高可设计性和复杂性保证了它们将会在未来在工业应用占据一席之地。虽然 MOF 基材料的发展还需要克服一些困难,但日趋成熟的改性和复合路线可以大大提高其导电性和结构稳定性,这些优势为 MOF 基材料实现工业应用提供了可能。有理由相信,在未来的研究中,MOF 基材料的实际应用会越来越成熟。

参考文献:

- [1] WANG J, SUN Y, ZHAO X, et al. A poly(amidoxime)-modified MOF macroporous membrane for high-efficient uranium extraction from seawater[J]. *e-Polymers*, 2022, 22(1): 399-410.
- [2] MA X, ZHAO S, TIAN Z, et al. MOFs meet wood: Reusable magnetic hydrophilic composites toward efficient water treatment with super-high dye adsorption capacity at high dye concentration[J]. *Chem. Eng. J.*, 2022, 446:

- 136 851.
- [3] MA X, XIONG Y, LIU Y, et al. When MOFs meet wood: From opportunities toward applications [J]. *Chemistry*, 2022, **8**(9): 2 342-2 361.
- [4] MENDES R F, FIGUEIRA F, LEITE J P, et al. Metal-organic frameworks: A future toolbox for biomedicine? [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**(24): 9 121-9 153.
- [5] ANSARI S N, KUMAR P, GUPTA A K, et al. Catalytic CO₂ fixation over a robust lactam-functionalized Cu(II) metal organic framework [J]. *Inorg. Chem.*, 2019, **58**(15): 9 723-9 732.
- [6] ARUL P, HUANG S T, GOWTHAMAN N S K, et al. Surfactant-free solvothermal synthesis of Cu-MOF via protonation-deprotonation approach: A morphological dependent electrocatalytic activity for therapeutic drugs [J]. *Mikrochim. Acta*, 2020, **187**(12): 650.
- [7] ZHANG F, ZHANG J, ZHANG B, et al. CO₂ controls the oriented growth of metal-organic framework with highly accessible active sites [J]. *Nat. Commun.*, 2020, **11**(1): 1 431.
- [8] TIAN H, ZHANG M, JIN G, et al. Cu-MOF chemodynamic nanoplatform via modulating glutathione and H₂O₂ in tumor microenvironment for amplified cancer therapy [J]. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2021, **587**: 358-366.
- [9] DADASHI F M, AKBARI A F, RABBANI E M, et al. Experimental and molecular dynamics study on dye removal from water by a graphene oxide-copper-metal organic framework nanocomposite [J]. *J. Water Process Eng.*, 2020, **34**: 101 180.
- [10] LIU Z, YE J, RAUF A, et al. A flexible fibrous membrane based on copper(II) metal-organic framework/poly(lactic acid) composites with superior antibacterial performance [J]. *Biomater. Sci.*, 2021, **9**(10): 3 851-3 859.
- [11] CAI J, ZHUANG Y, CHEN Y, et al. Co-MOF-74@ Cu-MOF-74 derived bifunctional Co-C@ Cu-C for one-pot production of 1,4-diphenyl-1,3-butadiene from phenylacetylene [J]. *ChemCatChem*, 2020, **12**(24): 6 241-6 247.
- [12] ZHU Q, YANG D, LIU H, et al. Hollow metal-organic-framework-mediated in situ architecture of copper dendrites for enhanced CO₂ electroreduction [J]. *Angew. Chem.*, 2020, **59**(23): 8 896-8 901.
- [13] RANI R, DEEP A, MIZAIOFF B, et al. Enhanced hydrothermal stability of Cu MOF by post synthetic modification with amino acids [J]. *Vacuum*, 2019, **164**: 449-457.
- [14] YOLA M L. Sensitive sandwich-type voltammetric immunosensor for breast cancer biomarker HER2 detection based on gold nanoparticles decorated Cu-MOF and Cu₂ZnSnS₄ NPs/Pt/g-C₃N₄ composite [J]. *Mikrochim. Acta*, 2021, **188**(3): 78.
- [15] YAN J, WANG H, JIN B, et al. Cu-MOF derived Cu/Cu₂O/C nanocomposites for the efficient thermal decomposition of ammonium perchlorate [J]. *J. Solid State Chem.*, 2022, **97**: 122 060.
- [16] XU Y, CHU K, LI Z, et al. Porous CuO@C composite as high-performance anode materials for lithium-ion batteries [J]. *Dalton Trans.*, 2020, **49**(33): 11 597-11 604.
- [17] DING L, ZENG M, WANG H, et al. Synthesis of MIL-101-derived bimetal-organic framework and applications for lithium-ion batteries [J]. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.*, 2021, **32**(2): 1 778-1 786.
- [18] WANG D, FAN M, HE T, et al. Cu/Cu_xS-embedded N, S-doped porous carbon derived in situ from a MOF designed for efficient catalysis [J]. *Chem. Eur. J.*, 2021, **27**(44): 11 468-11 476.
- [19] YOUNG C, YI B Y, CHEN H T. Template-assisted fabrication of CuS-C hybrid-structure-based electrodes for electrochemical applications [J]. *Chem. Eng. J.*, 2022, **428**: 132 549.
- [20] QING H, WANG R, CHEN Z, et al. In-situ embedding cobalt-doped copper sulfide within ultrathin carbon nanosheets for superior lithium storage performance [J]. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2020, **566**: 1-10.
- [21] YUAN Y, SUN L M, GAO H, et al. Engineering a highly improved porous photocatalyst based on Cu₂O by a synergistic effect of cation doping of Zn and carbon layer coating [J]. *Inorg. Chem.*, 2020, **59**(21): 16 010-16 015.
- [22] LI W, CHEN J, GAO P. MOFs-derived hollow copper-based sulfides for optimized electromagnetic behaviors [J]. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2022, **606**(Pt 1): 719-727.
- [23] WANG P, SHEN M, ZHOU H, et al. MOF-derived CuS@Cu-BTC composites as high-performance anodes for lithium-ion batteries [J]. *Small*, 2019, **15**(47): e1 903 522.
- [24] SHI X, YU J, LIU Q, et al. Metal-organic-framework-derived multi-heteroatom doped Cu_{1.8}Se/C composites for high-performance Na-ion hybrid capacitor [J]. *Sustain. Mater. Technol.*, 2021, **28**: e00 275.
- [25] LI Q, DAI Z, WU J, et al. Fabrication of ordered macro-

- microporous single-crystalline MOF and its derivative carbon material for supercapacitor [J]. *Adv. Energy Mater.*, 2020, **10**(33): 1 903-750.
- [26] MENG C, HU P, CHEN H, et al. 2D conductive MOFs with sufficient redox sites: Reduced graphene oxide/Cu-benzenethiolate composites as high capacity anode materials for lithium-ion batteries [J]. *Nanoscale*, 2021, **13**(16): 7 751-7 760.
- [27] ANSARI S N, SARAF M, GUPTA A K, et al. Functionalized Cu-MOF@ CNT hybrid: Synthesis, crystal structure and applicability in supercapacitors [J]. *Chem. Asian J.*, 2019, **14**(20): 3 566-3 571.
- [28] SUN P P, ZHANG Y H, SHI H, et al. Controllable one step electrochemical synthesis of PANI encapsulating 3d~4f bimetal MOFs heterostructures as electrode materials for high-performance supercapacitors [J]. *Chem. Eng. J.*, 2022, **427**: 130-836.
- [29] WANG Y, ZHU X, LIU D, et al. Synthesis of MOF-74-derived carbon/ZnCo₂O₄ nanoparticles @ CNT-nest hybrid material and its application in lithium ion batteries [J]. *J. Appl. Electrochem.*, 2019, **49**(11): 1 103-1 112.
- [30] CHENG W, ZHANG H, LUAN D, et al. Exposing unsaturated Cu₁-O₂ sites in nanoscale Cu-MOF for efficient electrocatalytic hydrogen evolution [J]. *Sci. Adv.*, 2021, **7**(18): 2580.
- [31] ZHENG K, TAN H, WANG L, et al. Vertically oriented Cu₂₊₁O@ Cu-MOFs hybrid clusters for high-performance electrochemical capacitors [J]. *Adv. Mater. Interf.*, 2021, **8**(10): 2 002-145.
- [32] JIANG Q, XIONG P, LIU J, et al. A redox-active 2D metal-organic framework for efficient lithium storage with extraordinary high capacity [J]. *Angew. Chem.*, 2020, **59**(13): 5 273-5 277.
- [33] HOU L, JIANG X, JIANG Y, et al. Facile preparation of porous rod-like Cu_xCo_{3-x}O₄/C composites via bimetal-organic framework derivation as superior anodes for lithium-ion batteries [J]. *ACS Omega*, 2019, **4**(4): 7 565-7 573.
- [34] LIU Z, YANG S, SUN B, et al. Low-temperature synthesis of honeycomb CuP₂@ C in molten ZnCl₂ salt for high-performance lithium ion batteries [J]. *Angew. Chem.*, 2020, **59**(5): 1 975-1 979.
- [35] LIN J, ZENG C, LIN X, et al. Trimetallic MOF-derived Cu_{0.39}Zn_{0.14}Co_{2.47}O₄-CuO interwoven with carbon nanotubes on copper foam for superior lithium storage with boosted kinetics [J]. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2019, **7**(18): 15 684-15 695.
- [36] MENG C, CHEN T, FANG C, et al. Multiple active sites: Lithium storage mechanism of Cu-TCNQ as an anode material for lithium-ion batteries [J]. *Chem. Asian J.*, 2019, **14**(23): 4 289-4 295.
- [37] HU P, YUAN A, MENG C, et al. Strategies to optimize the lithium storage capability of the metal-organic framework copper-1,3,5-trimesic acid (Cu-BTC) [J]. *Chem. ElectroChem*, 2020, **7**(19): 4 003-4 009.
- [38] LUO Y, WU M, PANG B, et al. Metal-organic framework of [Cu₂(BIPA-TC)(DMA)₂]_n: A promising anode material for lithium-ion battery [J]. *ChemistrySelect*, 2020, **5**(14): 4 160-4 164.
- [39] LUO W, CAO M, PAN H, et al. Ant-nest-like Cu_{2-x}Se@C with biomimetic channels boosts the cycling performance for lithium storage [J]. *Dalton Trans.*, 2021, **50**(24): 8 330-8 337.
- [40] LI X, ZHENG J, HE C, et al. MOF-derived Cu-C loaded with SnO_x as a superior anode material for lithium-ion batteries [J]. *Electrochim. Acta*, 2019, **326**: 134-960.
- [41] CHAI D, GOMEZ-GARCIA C J, LI B, et al. Polyoxometalate-based metal-organic frameworks for boosting electrochemical capacitor performance [J]. *Chem. Eng. J.*, 2019, **373**: 587-597.
- [42] GODA E S, HONG S E, YOON K R. Facile synthesis of Cu-PBA nanocubes/graphene oxide composite as binder-free electrodes for supercapacitor [J]. *J. Alloys Compd.*, 2021, **859**: 157-868.
- [43] LU W, YUAN Z, XU C, et al. Construction of mesoporous Cu-doped Co₉S₈ rectangular nanotube arrays for high energy density all-solid-state asymmetric supercapacitors [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2019, **7**(10): 5 333-5 343.
- [44] LE Q B, NGUYEN T H, FEI H, et al. Electrochemical performance of composite electrodes based on rGO, Mn/Cu metal-organic frameworks, and PANI [J]. *Sci. Rep.*, 2022, **12**(1): 664.
- [45] ZHANG X, ZHAO J, XIA T, et al. Hollow polypyrrole/cellulose hydrogels for high-performance flexible supercapacitors [J]. *Energy Stor. Mater.*, 2020, **31**: 135-145.
- [46] LENG C, ZHAO Z, SONG Y, et al. 3D carbon frameworks for ultrafast charge/discharge rate supercapacitors with high energy-power density [J]. *Nano Micro. Lett.*, 2020, **13**(1): 8.
- [47] LI X, XIANG Y, DENG R, et al. Metal organic frame-

- works-derived multi-shell copper-cobalt-zinc sulfide cubes for sodium-ion battery anode [J]. *Chem. Eng. J.*, 2021, **425**: 131-501.
- [48] JEON T, JUNG S C. The molecular sieving mechanism of a polysulfide-blocking metal-organic framework separator for lithium-sulfur batteries [J]. *J. Mater. Chem.*, 2021, **9**(42): 23 929-23 940.
- [49] GENG P, DU M, GUO X, et al. Bimetallic metal-organic framework with high-adsorption capacity toward lithium polysulfides for lithium-sulfur batteries [J]. *Energy Environ. Mater.*, 2021, **2**(5): 599-607.
- [50] WU H, YANG Y, JIA W, et al. Defect-engineered bilayer MOFs separator for high stability lithium-sulfur batteries [J]. *J. Alloys Compd.*, 2021, **874**: 159-917.
- [51] NAM K W, PARK S S, DOS REIS R, et al. Conductive 2D metal-organic framework for high-performance cathodes in aqueous rechargeable zinc batteries [J]. *Nat. Commun.*, 2019, **10**(1): 4 948.
- [52] YUAN S, BAO J L, WEI J, et al. A versatile single-ion electrolyte with a Grotthuss-like Li conduction mechanism for dendrite-free Li metal batteries [J]. *Energy Environ. Sci.*, 2019, **12**(9): 2 741-2 750.
- [53] ZHANG Z, HUANG Y, LI C, et al. Metal-organic framework-supported poly(ethylene oxide) composite gel polymer electrolytes for high-performance lithium/sodium metal batteries [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2021, **13**(31): 37 262-37 272.
- [54] MACEDO A A, LIU Z, GREWAL S, et al. MOF-derived Co/Cu-embedded N-doped carbon for trifunctional ORR/OER/HER catalysis in alkaline media [J]. *Dalton Trans.*, 2021, **50**(16): 5 473-5 482.
- [55] QIU Q, WANG T, JING L, et al. Tetra-carboxylic acid based metal-organic framework as a high-performance bifunctional electrocatalyst for HER and OER [J]. *Int. J. Hydrogen Energy*, 2020, **45**(19): 11 077-11 088.
- [56] ZHANG J, ZHANG C, DUO X, et al. Self-assembled acicular CuCo-MOF for enhancing oxygen evolution reaction [J]. *Ionics*, 2020, **26**(10): 5 123-5 132.
- [57] SANAD M F, PUENTE S A R, TOLBA S A, et al. Co-Cu bimetallic metal organic framework catalyst outperforms the Pt/C benchmark for oxygen reduction [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(10): 4 064-4 073.
- [58] HUANG X, LI J, ZHANG W, et al. Phase engineering of CoMoO₄ anode materials toward improved cycle life for Li⁺ storage [J]. *Chin. J. Chem.*, 2021, **39**(5): 1 121-1 128.
- [59] TAN X, YU C, ZHAO C, et al. Restructuring of Cu₂O to Cu₂O@Cu-metal-organic frameworks for selective electrochemical reduction of CO₂ [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2019, **11**(10): 9 904-9 910.
- [60] KANG X, LI L, SHEVELEVA A, et al. Electro-reduction of carbon dioxide at low over-potential at a metal-organic framework decorated cathode [J]. *Nat. Commun.*, 2020, **11**(1): 5 464.

多肽药物口服给药稳定性研究进展

王彬^a, 段丛雪^a, 王珊珊^a, 陈旺^{a,b}, 冯自立^{*a}

(陕西理工大学 a.生物科学与工程学院, b.陕西省资源生物重点实验室, 陕西 汉中 723000)

摘要:与小分子药物相比,多肽药物因其高选择性与高效性已在医药领域得到广泛应用。但由于较差的药代动力学与有限的生物屏障渗透性等问题,多肽药物的口服生物利用度较低,其通常通过胃肠外途径给药。主要为多肽药物的口服给药进行综述、介绍了多肽类药物面临的挑战及改善其口服稳定性的策略,如酸碱度调节、酶抑制剂、渗透促进剂及化学法修饰,并对纳米粒载体给药系统进行阐述,以期为未来开发设计临床多肽类口服药物提供参考。

关键词:多肽药物;口服给药;稳定性;纳米粒子;吸收机制

中图分类号:TQ464.7 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0024-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0365

Progress in Stability of Oral Administration of Peptide Drugs WANG Bin^a, DUAN Cong-xue^a, WANG Shan-shan^a, CHEN Wang^{a,b}, FENG Zi-li^{*a} (a. School of Biological Science and Engineering, b. Key Laboratory of resource biology of Shaanxi Province, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China)

Abstract: Compared with small molecule drugs, peptide drugs had been widely used in the pharmaceutical field because of their high selectivity and efficiency. However, due to their poor kinetics and limited biological barrier permeability, peptide drugs had low oral bioavailability and were usually administered by the parenteral route. This review focused on the oral administration of peptide drugs, introduced the challenges faced by peptide drugs and strategies to improve their oral stability, such as pH regulation, enzyme inhibitors, penetration enhancers and chemical modifications, and elaborated on the nanoparticle carrier delivery system, to provide a reference for the future development and design of clinical peptide oral drugs.

Key words: peptide drugs; oral administration; stability; nanoparticles; absorption mechanism

多肽类药物是指通过化学合成、基因重组或动植物中提取的具有特定治疗作用的多肽,是多肽在医药领域的具体应用。多肽药物具有毒副作用低、专一性强、药物活性高和不易在体内蓄积等优点。另外,多肽易于合成、改造和优化组合,能很快确定其药用价值。但多肽药物口服生物利用度低,在胃和肠液中的稳定性不佳,且通过肠屏障的吸收率较差,给药途径通常为胃肠外注射^[1]。因此,多肽口服给药是一项巨大的挑战。

多肽药物的口服给药系统开发困难,自从发现胰岛素后,多肽口服给药研发从未停止过(图1)^[2]。在开发的众多方法中,纳米粒子(Nanoparticles, NPs)技术代表了一种有效策略,其可保护包封药物免受外部苛刻条件的影响,进而有利于肠细胞的摄取^[3]。此外,相关学术研究也集中在开发一些新技术,以改善口服吸收的多肽类药物^[4,5]。本文通过查阅相关文献,综述了多肽药物口服给药的主要成药稳定性影响因素,多肽类药物口服给药的改善策略,并着重对纳米颗粒改善口服给药进行了阐述。

1 多肽类药物口服途径给药面临的挑战

开发多肽口服给药系统的主要障碍包括胃肠道环境恶劣、酶降解、分子直径大、亲水性高、跨膜渗透性差、制剂开发困难等^[6-8],生理屏障是阻碍多肽口服吸收的主要障碍。

1.1 生理因素

口服给药后,药物首先在胃中受到胃液的影响,然后大部分药物在小肠中被吸收。胃和肠的环境是完全不同的,包括酸碱度、酶、黏液以及上皮通透性,这些都会影响多肽药物的口服给药稳定性^[9]。

收稿日期:2022-05-13;网络首发日期:2022-10-17

基金项目:陕西理工大学博士启动基金项目(SLGQD2017-11);陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心产业化培育项目(QBXT-18-1)。

作者简介:王彬(1998-),男,陕西商洛人,硕士生,研究方向为天然药物生物技术。

通讯作者:冯自立, E-mail: fengzili@snut.edu.cn。

引用本文:王彬,段丛雪,王珊珊,等.多肽药物口服给药稳定性研究进展[J].化学试剂,2023,45(1):24-32。

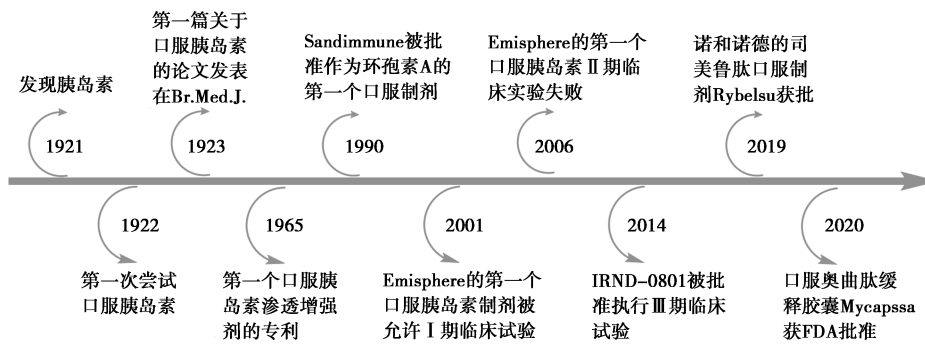


图 1 多肽口服给药系统发展中的重大历史事件^[2]

Fig.1 Major historical events in the development of peptide oral drug delivery systems^[2]

1.1.1 酸碱度

胃肠道 (Gastrointestinal, GI) 中每个区域的酸碱度都是完全不同的,并受到各种因素的影响,包括是否进食、病理状况,以及年龄和性别^[10,11]。胃肠道内复杂的酸碱度环境会导致多肽的构象改变或酶降解,从而导致多肽药物丧失治疗效果。一般来说,蛋白质在其 pI 附近的较窄 pH 范围内是稳定的。因此,由于 pH 诱导的解折叠,一些蛋白在胃液中无活性。此外,酶的活性取决于 pH,如胃蛋白酶在 pH 2~3 时,可发挥最强的降解能力,但在 pH 高于 5 时则完全失活^[9],多数多肽药物在健康成人的胃中降解极快^[12]。

1.1.2 酶降解

多肽对各种水解酶高度敏感,包括来自胃肠和胰腺分泌物的腔内酶、结肠中的细菌酶和粘膜酶^[13]。在渗透至黏液中之前,其主要被腔内酶降解(表 1)^[14]。此外,多肽被各种肽酶(例如氨肽

酶和二肽酶)转化为三肽、二肽和能够从上皮吸收到毛细血管中的相应氨基酸^[15]。大多数多肽在模拟胃液 (Simulated gastric fluid, SGF) 中快速降解,例如在 SGF 中孵育 30 min 后没有检测到胰岛素^[16]。通过人或猪胃肠液与 SGF 相比较, Wang 等^[17]发现肽在 SGF 和猪胃液中的稳定性与人胃液中的稳定性密切相关,而模拟肠液 (Simulated intestinal fluid, SIF) 中肽降解速率比人或猪的肠液中更快。

1.1.3 黏液

整个胃肠道 (GI) 的黏液由从管腔到上皮松散粘附的外黏液层和牢固黏附的内黏液层组成(图 2)^[2]。黏液对多肽药物进入粘膜下组织产生多重屏障,直接影响了多肽在小肠中的停留时间^[5]。黏液的持续分泌和替代使得多肽通过浸润穿过未被替代的黏液层变得非常困难。此外,由于其刷状支架结构,粘蛋白可作为尺寸排阻过滤器降低大分子化合物(如蛋白质、多肽)的流动性,从而阻碍了多肽的吸收^[18-20]。

表 1 降解蛋白质和肽 (Proteins and peptides, PPs) 的主要消化酶及其作用位点

Tab.1 Major digestive enzymes and their action sites that degrade proteins and peptides (PPs)

分泌部位	酶	作用位点
胃	胃蛋白酶	Asp、疏水性氨基酸
	胰蛋白酶	Arg、Lys
	糜蛋白酶	脂肪族氨基酸 (Phe、Tyr)
胰腺	羧肽酶 A	碳末端的芳香族氨基酸 (Tyr、Phe、Ile、Thr、Glu、His、Ala)
	羧肽酶 B	碳末端 Arg、Lys
	弹性蛋白酶	Ala、Gly、Ser
	氨肽酶 A	氮末端 Asp、Glu
	氨肽酶 N	氮末端 Ala、Leu
	氨肽酶 P	氮末端 Pro
	氨肽酶 W	氮末端 Trp、Tyr、Phe
	二肽基肽酶 IV	Pro、Ala
	肽酶 A	His-Leu
	内肽酶-24.11	疏水性氨基酸
小肠	内肽酶-24.18	芳香族氨基酸
	肠激酶	(Asp)4-Lys

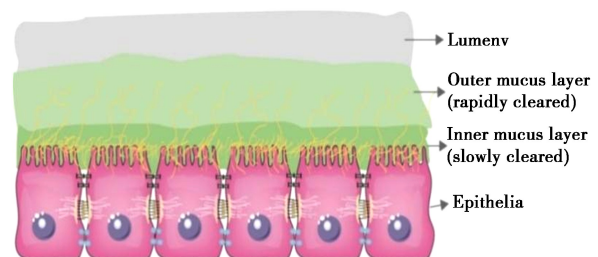


图 2 覆盖胃肠道的粘液层示意图^[2]

Fig.2 Schematic diagram of mucus layer covering the gastrointestinal tract^[2]

1.1.4 上皮屏障

位于黏液下的肠上皮细胞也是口服多肽类药物输送的一个主要限制因素。极化肠上皮细胞形成连续的单层细胞,将肠腔与下层固有层分离,在两

个相邻上皮细胞之间的紧密连接(Tight junctions, TJs)使肠上皮不可渗透,成为多肽吸收的障碍。

多肽药物的肠道吸收主要依赖于跨细胞途径。根据 Lipinski“5 法则”^[21],多肽被预测为跨细胞渗透性极低,其醇/水分配系数很可能低于 -1,即远低于 5。多肽有大量的氢键供体或受体,分子量远超过 500 Da,很难通过跨细胞途径吸收进入门静脉。而细胞旁途径是指药物通过 TJs 充满水的孔,大于 500 Da 的多肽不能通过这些小孔。

1.1.5 个体间差异

对于多肽口服给药,胃肠道生理的个体间差异显著影响了多肽药物的稳定性。例如黏液状况、酶的分泌和肠蠕动^[22]。特别是在某些疾病状态下,个体间的差异性更为明显。此外,大多数多肽是调节生理因子的内源性物质,但有些生理因子也会受到其他内源性多肽的影响。例如葡萄糖水平可以由胰岛素和胰高血糖素同时调节,胰高血糖素分泌的个体间差异也会导致不同患者口服胰岛素的不同降糖效果^[23]。

1.2 聚合

多肽聚集是所有生产和开发阶段遇到的最具挑战性的问题之一。多肽结构的破坏会增加多肽之间的相互作用,导致热力学驱动的聚集。自组装肽已经在各种疾病治疗中得到应用^[24],其基于肽对环境条件(如 pH、肽浓度和氨基酸序列)的自缔合能力。然而,与许多其他肽的情况相同,其自缔合倾向可能导致形成纤维和聚集体,从而降低活性和生物利用度^[25]。

2 多肽类药物口服给药稳定性的改善策略

2.1 酸碱度调节

胃肠酶是降解多肽的主要来源,但其需要最佳的 pH 环境才能发挥作用。例如胃蛋白酶可在酸性环境中裂解多种蛋白或多肽,但当 pH 超过 3 时,胃蛋白酶开始失去作用,若能够将微环境的酸碱度调节到 5,多肽就可在胃中免受降解^[26]。一些有机酸,如柠檬酸通常被用作降低 pH 值的试剂,以抑制肠道酶的活性。已经证明,柠檬酸和鲑鱼降钙素(Salmon calcitonin, sCT)的联合给药能通过降低胰蛋白酶的活性来增强 sCT 在比格犬中的口服吸收^[27]。

2.2 酶抑制剂

除上述调节酸碱度外,使用酶抑制剂也可提

高多肽药物稳定性。酶抑制剂通过可逆或不可逆地结合到酶的特定定位点来灭活靶酶^[28]。酶抑制剂有多种类型,包括氨基酸类、非氨基酸类、修饰氨基酸类、多肽类和修饰多肽类。氨基酸和修饰氨基酸类酶抑制剂因质量较低,其吸收速率超过多肽本身,导致抑制能力丧失。而肽和修饰肽衍生的酶抑制剂已被广泛研究,如抑肽酶、抑制胰蛋白酶和糜蛋白酶。然而,若长期使用这种酶抑制剂可能会导致人体内酶的缺乏。因此,鸡和鸭的卵类粘蛋白的开发,被认为更安全,可以有效的抑制 α -糜蛋白酶和胰蛋白酶的活性,并为胰岛素提供更大程度的保护^[29]。如 Shah 等^[30]比较了各物种卵类粘蛋白通过丝氨酸蛋白酶对鲑鱼降钙素(sCT)代谢的保护作用,并成功进行了 sCT 口服药物运输。此外, Wang 等^[17]还发现 3 种多肽在不添加酶抑制剂时孵育 30 min 后留在人的肠液中。这 3 种多肽分别是环孢素(99%)、去氨加压素(25%)和奥曲肽(22%),均被开发为口服治疗产品,命名为 Neoral、Minrin 和 Mycapssa。

2.3 渗透促进剂

紧密连接(TJs)可通过一些渗透促进剂(如瞬时渗透促进剂 TPE 和 SNAC)来调节,使孔径增大^[31,32]。Galloway 等^[33]研究发现,不含渗透促进剂的胰高血糖素以喷雾溶液或干粉制剂的形式进行家兔给药后,相对生物利用度分别为 0.8%、3.5%,然而,在加入渗透促进剂(5%的二甲基- β -环糊精)后,相对生物利用度分别提升至 82.2%、82.8%。索马鲁肽是人胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,其已被证明可显著改善血糖控制并减轻体重,作为 II 型糖尿病(T2D)患者每周一次的皮下注射药物^[34]。口服索马鲁肽是索马鲁肽与渗透促进剂 SNAC 的片剂共制剂, Bækdal 等^[35]研究发现口服索马鲁肽对赖诺普利、华法林和地高辛的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)和最大血浆浓度(C_{max})无明显影响;与单独使用二甲双胍相比,口服索马鲁肽联合给药使二甲双胍的 AUC 增加了 32%,而 C_{max} 未受影响;单独使用 SNAC 不影响赖诺普利、华法林、地高辛或二甲双胍的暴露。研究结果表明,口服索马鲁肽与赖诺普利、华法林、地高辛和二甲双胍联合使用具有良好的耐受性。

2.4 化学法修饰

2.4.1 聚乙二醇化

多肽药物的稳定性也可以通过与水溶性聚合

物聚乙二醇共价缀合来提高,即聚乙二醇化。聚乙二醇化常用于通过增加多肽在体循环中的稳定性来降低血浆清除率^[36]。其机制包括由于缀合物的尺寸增加而降低肾清除率和由于 PEG 空间屏蔽而抑制酶介导的降解和内含清除。同样,聚乙二醇可以提高多肽药物的酸碱度和热稳定性,还可以抵抗肠道蛋白酶水解消化。此外,支链聚乙二醇比直链聚乙二醇效果表现得更好^[37]。非格司亭(Filgrastim)是一种重组蛋氨酸人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),应用于化疗期间刺激中性粒细胞的供应,需每日注射。而聚乙二醇化的非格司亭只需每个周期注射一次^[38]。国内上市的 PEG 化生物药物有石药集团的聚乙二醇化重组人粒刺激因子(PEG-rhG-CSF)和长春金赛的聚乙二醇化重组生长激素 PEG-rhGH 等。

2.4.2 肽环化

肽环化是通过从肽分子中去除暴露的碳和氮末端使肽对水解酶不敏感^[39],该修饰方法来自天然的小环状蛋白质,如环孢菌素和去氨加压素。肽环化可以通过 4 种不同的方式实现:头-尾、头-侧链、侧链-尾或侧链-侧链相连。此外,环化还可以通过将肽折叠成生物活性构象来减少极性原子对周围环境的暴露,从而提高多肽口服给药的稳定性与生物利用度^[40]。如细胞黏附肽 Arg-Gly-Asp 用于器官手术时,易降解及缺乏选择性,通过在该肽链上连接双吡乙二醇(Diazaethyleneglycol)衍生物形成环状结构后,不但能同样抑制结合纤维蛋白原和纤维结合蛋白的能力,而且稳定性也有所提高^[41]。

3 纳米载体系统促进的口服给药

纳米粒子(NPs)的独特性质和粒径比小分子和较大的微米级颗粒具有更多优势,这些优势已在生物医药领域得到广泛开发(图 3)^[42]。NPs

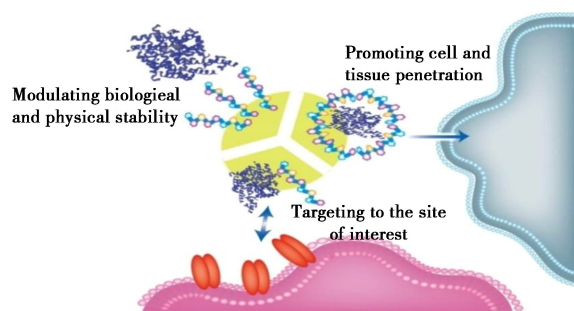


图 3 NPs 改善多肽药物稳定性^[42]

Fig.3 NPs improves peptide drug stability^[42]

溶解治疗分子、增强滞留和循环以及促进在靶组织中蓄积的能力使其成为克服多肽药物稳定吸收障碍的有吸引力的载体^[43]。

3.1 常用的纳米粒子

口服给药的最大障碍主要是酶降解和肠上皮渗透性差,大多数策略都是基于克服这两个障碍来提高多肽药物的口服给药稳定性。随着新技术的数量以指数级的速度增长,NPs 在材料、物理、工程和生物科学领域得到了广泛的应用。本文主要介绍几种最常用的纳米粒子在多肽药物中的应用(表 2)^[44]。

表 2 生物医学应用中最常用的纳米粒子

Tab.2 Most commonly used NPs in biomedical applications

粒子类型	材料	优势	不足之处
介孔二氧化硅纳米粒子	二氧化硅	可控孔隙率 可生物降解 装载量高 易于表面改性	降解产物的潜在毒性
脂质体纳米粒子	脂质体	低免疫原性和高生物相容性 易于功能化 结构调整灵活 可封装亲水性和疏水性物质	装载效率低、稳定性差,容易泄漏
聚合物纳米粒子	PLGA、PLA-PEG、壳聚糖	多功能和结构 易于修改和调整 可制成可降解或对刺激有响应的	NPs 和降解产物的潜在毒性

3.1.1 介孔二氧化硅纳米粒子

二氧化硅纳米粒子是无机纳米粒子中最常用的药物载体,因其具有良好的生物相容性和尺寸或形态可调性,介孔二氧化硅纳米粒子(Mesoporous silica nanoparticles, MSNs)已被广泛用于改善难溶性药物的口服生物利用度^[45],MSNs 可保护多肽药物免受恶劣 GI 环境的降解。此外,MSNs 的表面也可以被包覆或修饰,以提高稳定性和肠道运输,如 MSNs 容易被核内体所吞噬。Wu 等^[46]将精氨酸类似物多肽与 MSNs 偶联,避开了这种内吞作用;Luo 等^[47]设计了一种药物与治疗性多肽共传递的多功能 MSNs,它以 MSNs 为核心运载抗癌药物托普替康(TPT),然后在其表面以二硫键连接含有磷酸三苯酯和抗生素多肽的具有线粒体靶向作用的治疗试剂(Tpep),最后通过静电相互作用在 Tpep 上包覆带有相反电荷的聚阴离子,结果成功实现抗癌药物 TPT 靶向运输。由于无机纳米粒子在生物环境中不可降解,因此,生物安全性是药物递送中的一大关注点。

3.1.2 脂质纳米粒子

脂质纳米载体由天然脂质或磷脂组成,形成乳液、固体颗粒或囊泡。脂质体双分子层与细胞膜的相似性对多肽药物递送应用特别有吸引力^[48]。脂质体能够将亲水性多肽包裹在亲水性内部,在膜双分子层内包裹疏水性化合物,然而,脂质体的稳定性和药物释放效率难以控制。Parmentier 等^[49]发现含有生物增强剂及四醚脂的脂质体能够增强体外大分子(如人生长激素 hGH)的渗透性,此外他们还发现使用生物增强剂之后的人生长激素脂质体生物利用度提高了近 34 倍。

3.1.3 聚合物纳米粒子

聚合物纳米粒子通常由合成、半合成或天然聚合物组成,直径范围为 10~1 000 nm。天然聚合物大量存在于自然界中,具有良好的生物相容性。聚合物纳米粒子除了保护多肽药物在恶劣的肠胃环境中不被降解,还可以通过改善细胞摄取和抑制跨膜糖蛋白(P-gp)的流出来增加上皮细胞的转运^[50]。壳聚糖是最常见的聚合物纳米粒子递送材料,因为其具有粘膜粘附和渗透增强特性。此外,壳聚糖也容易被修饰以实现各种目的,例如 pH 响应释放、增加亲水性和正电荷或改善粘膜粘附能力^[51,52]。然而,由聚合物纳米颗粒递送的多肽药物的口服生物利用度仍然非常有限,不足以用于临床治疗。

3.2 纳米载体给药用于口服多肽制剂研发面临的主要挑战

3.2.1 纳米粒子材料

合成和天然材料的 NPs 已被广泛用于蛋白质和多肽药物的口服递送,合成高分子纳米材料的释放速率相对较慢,可以持续几天到几周,但存在毒副作用和生物降解性问题;天然高分子纳米材料的生物相容性较好,但其降解和药物释放的

速度较快,需频繁给药。NPs 是否能作为多肽药物递送载体的标准为:可以封装药物并保护其免受胃肠道环境的影响;NPs 的大小、形状和分布应符合要求;载药率和截留效率较高;药物释放周期应足以达到临床用药标准;载体材料必须是无毒和可生物降解的^[53]。

3.2.2 NPs 粒径

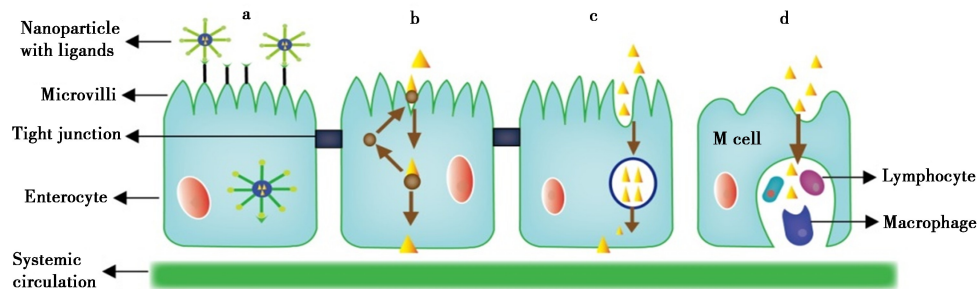
NPs 粒径是影响多肽纳米载体吸收的重要因素,NPs 大小会直接影响 M 细胞和肠细胞的摄取。NPs 可以通过小于 50 nm 的肠细胞的内吞作用优先转运,而 M 细胞优先在 20~100 nm 范围内转运 NPs^[54]。Desai 等^[55]以 BSA 为模型药物制备不同粒径的聚苯乙烯纳米颗粒,研究不同粒径 NPs 在小鼠的肠道中的吸收,结果显示:100 nm 纳米颗粒的吸收率是稍大颗粒的 15~250 倍;前者可以穿透肠上皮细胞,后者主要分布在小肠的上皮层,不能被吸收。因此,只有制备出合适粒径的 NPs 才能满足多肽口服给药纳米载体的临床需求。

3.2.3 表面电荷

由于小肠粘液层中的负电荷,带正电的 NPs (如壳聚糖)更容易粘附在小肠的粘液层上,延长 NPs 在小肠中的停留时间^[56]。然而,阳离子 NPs 和粘液层之间的离子相互作用阻碍了纳米颗粒通过粘液层进一步渗透到上皮细胞表面,从而影响上皮细胞对纳米颗粒的吸收。具有正表面电荷的 NPs 比具有负表面或中性表面电荷的 NPs 更容易在体内被除去,而中性表面最适合延长纳米颗粒在体内的循环时间^[57]。

3.3 纳米粒子作为多肽药物载体的吸收机制

多肽类药物纳米载体通过胃肠膜的途径有 4 种,分别是跨膜转运、受体介导转运、载体介导转运和 M 细胞转运(图 4)^[58]。



a.受体介导的转运;b.载体介导的转运;c.跨膜转运;d.M 细胞转运

图 4 转运机制的示意图^[58]

Fig.4 Schematic diagram of transport mechanism^[58]

3.3.1 跨膜转运与 M 细胞转运途径

膜转运途径是纳米颗粒利用内吞方式进入细胞,然后通过细胞基底膜释放到机体循环中。肠上皮细胞和 M 细胞是胃肠道中最重要的跨膜转运细胞,M 细胞是位于肠集合淋巴结中的微褶皱细胞,其中含有 M 细胞囊和和派尔淋巴聚集。M 细胞表面可吸收颗粒,并将抗原从肠腔转运至淋巴组织,从而诱导免疫应答^[59]。通常,多肽纳米给药系统的摄取主要发生在 M 细胞或细胞质中,M 细胞对多肽纳米给药系统的摄取和转运效率显著高于肠细胞^[60]。多肽等大分子可以选择性的粘附到相应的糖蛋白上,从而被 M 细胞吸收。同时,基底侧面的细胞膜上有凹陷,使其成为淋巴细胞、树突状细胞和吞噬细胞聚集和停留的天然场所,可有效缩短药物颗粒跨膜转运进入体循环的距离。因此,M 细胞的跨膜转运功能是口服多肽药物纳米颗粒通过胃肠道的潜在途径。

3.3.2 受体介导和载体介导转运途径

受体介导和载体介导的转运分别通过膜上或膜内载体上的受体与相应的配体结合,然后通过吞噬作用或细胞因子完成,具有高效性和选择性的特点。其中,受体介导的胞吞作用不受多肽药物分子大小的限制,而是受到受体类型的限制。已鉴定的配体包括凝集素、毒素、维生素和转铁蛋白^[7]。载体介导的转运主要针对小分子或寡肽,如单糖、血管紧张素转换酶和氨基酸^[61]。根据这两种转运途径的特点,可通过修饰多肽类药物结构中的配体,以及通过与肠细胞膜上的受体结合来增加多肽药物的渗透性^[62]。

基于上述胃肠转运机制和吸收特性,将多肽药物制备成口服纳米粒给药系统以提高其给药稳定性是一种很有前途的研究策略。通常,微米级的颗粒可以被派尔淋巴结吸收。因此,口服纳米粒可以靶向到胃肠道的派尔集合淋巴结,通过跨膜转运和吸收进入体循环,并可利用特殊的载体材料制备,如生物粘附性肠溶释放功能微球,可有效提高多肽类药物的口服给药稳定性与生物利用度。

4 总结与展望

在过去十年中,随着市场份额的增加,口服给药在多肽药物研发中变得越来越有吸引力。尽管多肽口服给药存在重大障碍,但在开发用于局部或靶向治疗的长效生物制剂方面已经取得了相当

大的进展,通过克服多肽药物在稳定性和渗透性方面的障碍来提高其口服稳定性的各种新技术正在出现。酶抑制剂、渗透促进剂以及化学修饰等技术已经成功应用于口服多肽产品。纳米粒子技术具有其他方法无可比拟的优势,是研究最多的多肽口服给药载体。然而,由于纳米粒子的复杂性,制备成本高且不易放大。NPs 载药技术用于口服多肽药物还有诸多挑战要面临,更重要的是阐明纳米粒子与多肽或胃肠道环境之间相互作用的机制。

纳米粒子能够促进多肽药物的肠道转运,且其结构相对稳定,可以在一定程度上保护多肽药物免受胃肠道消化酶的降解。同时,纳米颗粒具有缓控的特性,可以缓释多肽药物,延长作用时间。虽然口服多肽药物相比于皮下注射有很大的优势,但也存在一些问题。如口服多肽纳米粒相比于皮下注射,其稳定性不佳;目前口服多肽纳米粒仅在小鼠等动物体内进行试验,其实验数据尚不适用于人体。

随着多肽口服给药系统和纳米技术的迅速发展,人类对胃肠道吸收屏障和机制以及多肽吸收机制的了解,基于纳米粒子,有望通过大型计算机模拟药物释放和吸收对口服多肽药物的各方面进行优化,设计出可用于临床的多肽口服给药系统。

参考文献:

- [1] JAIN D, MAHAMMAD S S, SINGH P P, et al. A review on parenteral delivery of peptides and proteins[J]. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2019, **45**(9): 1 403-1 420.
- [2] ZHU Q, CHEN Z, PAUL P K, et al. Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2021, **11**(8): 2 416-2 448.
- [3] DELIE F, BLANCO-PRÍETO M J. Polymeric particulates to improve oral bioavailability of peptide drugs[J]. *Molecules*, 2005, **10**(1): 65-80.
- [4] MAHER S, MRSNY R J, BRAYDEN D J. Intestinal permeation enhancers for oral peptide delivery[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, **106**(Pt B): 277-319.
- [5] MAHMOOD A, BERNKOP-SCHNÜRCH A. Sedds: A game changing approach for the oral administration of hydrophilic macromolecular drugs[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2019, **142**: 91-101.
- [6] DURÁN-LOBATO M, NIU Z, ALONSO M J. Oral delivery

- of biologics for precision medicine[J]. *Adv. Mater.*, 2020, **32**(13): e1901935.
- [7] LIU C, KOU Y, ZHANG X, et al. Strategies and industrial perspectives to improve oral absorption of biological macromolecules[J]. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, 2018, **15**(3): 223-233.
- [8] SMART A L, GAISFORD S, BASIT A W. Oral peptide and protein delivery: Intestinal obstacles and commercial prospects[J]. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, 2014, **11**(8): 1323-1335.
- [9] STILLHART C, VUČIĆEVIĆ K, AUGUSTIJNS P, et al. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations—An UNGAP review[J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2020, **147**: 105280.
- [10] KHAN M S, ROBERTS M S. Challenges and innovations of drug delivery in older age[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2018, **135**: 3-38.
- [11] KOZIOLEK M, GRIMM M, BECKER D, et al. Investigation of pH and temperature profiles in the GI tract of fasted human subjects using the intellicap(®) system[J]. *J. Pharm. Sci.*, 2015, **104**(9): 2855-2863.
- [12] GRACIA R, YUS C, ABIAN O, et al. Enzyme structure and function protection from gastrointestinal degradation using enteric coatings[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2018, **119**: 413-422.
- [13] ZHANG W, LI Y, ZOU P, et al. The effects of pharmaceutical excipients on gastrointestinal tract metabolic enzymes and transporters—An update[J]. *AAPS J.*, 2016, **18**(4): 830-843.
- [14] WHITCOMB D C, LOWE M E. Human pancreatic digestive enzymes[J]. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, **52**(1): 1-17.
- [15] MINER-WILLIAMS W M, STEVENS B R, MOUGHAN P J. Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human[J]. *Nutr. Res. Rev.*, 2014, **27**(2): 308-329.
- [16] HE H, LU Y, QI J, et al. Biomimetic thiamine- and niacin-decorated liposomes for enhanced oral delivery of insulin[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2018, **8**(1): 97-105.
- [17] WANG J, YADAV V, SMART A L, et al. Toward oral delivery of biopharmaceuticals: An assessment of the gastrointestinal stability of 17 peptide drugs[J]. *Mol. Pharm.*, 2015, **12**(3): 966-973.
- [18] BOEGH M, NIELSEN H M. Mucus as a barrier to drug delivery—understanding and mimicking the barrier properties[J]. *Basic Clin. Pharm. Toxicol.*, 2015, **116**(3): 179-186.
- [19] WU L, SHAN W, ZHANG Z, et al. Engineering nanomaterials to overcome the mucosal barrier by modulating surface properties[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2018, **124**: 150-163.
- [20] ZHANG X, CHENG H, DONG W, et al. Design and intestinal mucus penetration mechanism of core-shell nanocomplex[J]. *J. Control. Release*, 2018, **272**: 29-38.
- [21] LIPINSKI C A, LOMBARDO F, DOMINY B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, **46**(1/3): 3-26.
- [22] TYAGI P, PECHENOV S, SUBRAMONY J. Oral peptide delivery: Translational challenges due to physiological effects[J]. *J. Control. Release*, 2018, **287**: 167-176.
- [23] AZAM Y J, MACHAVARAM K K, ROSTAMI-HODJEGAN A. The modulating effects of endogenous substances on drug metabolising enzymes and implications for inter-individual variability and quantitative prediction[J]. *Curr. Drug Metab.*, 2014, **15**(6): 599-619.
- [24] LEE S, TRINH T H T, YOO M, et al. Self-assembling peptides and their application in the treatment of diseases[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**(23): 5850.
- [25] AMBROSIO E, PODMORE A, GOMES DOS SANTOS A L, et al. Control of peptide aggregation and fibrillation by physical PEGylation[J]. *Biomacromolecules*, 2018, **19**(10): 3958-3969.
- [26] MAT D J L, CATTENOZ T, SOUCHON I, et al. Monitoring protein hydrolysis by pepsin using pH-stat: In vitro gastric digestions in static and dynamic pH conditions[J]. *Food Chem.*, 2018, **239**: 268-275.
- [27] LEE Y H, PERRY B A, LABRUNO S, et al. Impact of regional intestinal pH modulation on absorption of peptide drugs: Oral absorption studies of salmon calcitonin in beagle dogs[J]. *Pharm. Res.*, 1999, **16**(8): 1233-1239.
- [28] CHOONARA B F, CHOONARA Y E, KUMAR P, et al. A review of advanced oral drug delivery technologies facilitating the protection and absorption of protein and peptide molecules[J]. *Biotechnol. Adv.*, 2014, **32**(7): 1269-1282.
- [29] AGARWAL V, NAZZAL S, REDDY I K, et al. Transport studies of insulin across rat jejunum in the presence of chicken and duck ovomucoids[J]. *J. Pharm. Pharmacol.*,

- 2001, **53**(8):1 131-1 138.
- [30] SHAH R B, KHAN M A. Protection of salmon calcitonin breakdown with serine proteases by various ovomucoid species for oral drug delivery [J]. *J. Pharm. Sci.*, 2004, **93**(2):392-406.
- [31] SAM M, DAVID J, BRAYDE N. Overcoming poor permeability: Translating permeation enhancers for oral peptide delivery [J]. *Drug Discov. Today Technol.*, 2012, **9**(2): e71-e174.
- [32] SUZUKI T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions [J]. *Cell Mol. Life Sci.*, 2013, **70**(4):631-659.
- [33] GALLOWAY J A, CHANCE R E. Improving insulin therapy: Achievements and challenges [J]. *Horm. Metab. Res.*, 1994, **26**(12):591-598.
- [34] ARODA V R, BAIN S C, CARIOU B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endo.*, 2017, **5**(5):355-366.
- [35] BÆKDAL T A, BORREGAARD J, HANSEN C W, et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of lisinopril, warfarin, digoxin, and metformin in healthy subjects [J]. *Clin. Pharmacokinet.*, 2019, **58**(9):1 193-1 203.
- [36] ROBERTS M J, BENTLEY M D, HARRIS J M. Chemistry for peptide and protein PEGylation [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2002, **54**(4):459-476.
- [37] RYAN S M, WANG X, MANTOVANI G, et al. Conjugation of salmon calcitonin to a combed-shaped end functionalized poly (poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate) yields a bioactive stable conjugate [J]. *J. Control. Release*, 2009, **135**(1):51-59.
- [38] ARVEDSON T, O'KELLY J, YANG B B. Design rationale and development approach for pegfilgrastim as a long-acting granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Bio. Drugs*, 2015, **29**(3):185-198.
- [39] CONIBEAR A C, CHAOUSIS S, DUREK T, et al. Approaches to the stabilization of bioactive epitopes by grafting and peptide cyclization [J]. *Biopolymers*, 2016, **106**(1):89-100.
- [40] NIELSEN D S, SHEPHERD N E, XU W, et al. Orally absorbed cyclic peptides [J]. *Chem. Rev.*, 2017, **117**(12):8 094-8 128.
- [41] MAMADOU A S, ANNIE M, FREDERIC L, et al. Synthesis of RGD amphiphilic cyclic peptide as fibrinogen or fibronectin antagonist [J]. *Lett. Pept. Sci.*, 1997, **4**(4/6):455-461.
- [42] SPICER C D, JUMEAUX C, GUPTA B, et al. Peptide and protein nanoparticle conjugates: Versatile platforms for biomedical applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**(10):3 574-3 620.
- [43] SHI J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities [J]. *Nat. Rev. Cancer*, 2017, **17**(1):20-37.
- [44] BHATIA S. Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications [J]. *Natural Polymer Drug Delivery Systems*, doi: 10.1007/978-3-319-41129-3_2.
- [45] FLOREK J, CAILLARD R, KLEITZ F. Evaluation of mesoporous silica nanoparticles for oral drug delivery-current status and perspective of MSNs drug carriers [J]. *Nanoscale*, 2017, **9**(40):15 252-15 277.
- [46] WU C H, CHEN Y P, WU S H, et al. Enhanced non-endocytotic uptake of mesoporous silica nanoparticles by shortening the peptide transporter arginine side chain [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2013, **5**(23):12 244-12 248.
- [47] LUO G F, CHEN W H, LIU Y, et al. Multifunctional enveloped mesoporous silica nanoparticles for subcellular co-delivery of drug and therapeutic peptide [J]. *Sci. Rep.*, 2014, **4**:6 064.
- [48] LEE Y, THOMPSON D H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery [J]. *Wires. Nanomed. Nanobi.*, 2017, **9**(5):10.
- [49] PARMENTIER J, HOFHAUS G, THOMAS S, et al. Improved oral bioavailability of human growth hormone by a combination of liposomes containing bio-enhancers and tetraether lipids and omeprazole [J]. *J. Pharm. Sci.*, 2014, **103**(12):3 985-3 993.
- [50] LUNDQUIST P, ARTURSSON P. Oral absorption of peptides and nanoparticles across the human intestine: Opportunities, limitations and studies in human tissues [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, **106**(Pt B):256-276.
- [51] GRADAUER K, BARTHELMES J, VONACH C, et al. Liposomes coated with thiolated chitosan enhance oral peptide delivery to rats [J]. *J. Control. Release*, 2013, **172**(3):872-878.

- [52] YU Z, MA L, YE S, et al. Construction of an environmentally friendly octenylsuccinic anhydride modified pH-sensitive chitosan nanoparticle drug delivery system to alleviate inflammation and oxidative stress [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **236**: 115-972.
- [53] ZHAO Y N, XU X, WEN N, et al. A drug carrier for sustained zero-order release of peptide therapeutics [J]. *Sci. Rep.*, 2017, **7**(1): 5-524.
- [54] FRÖHLICH E, ROBLEGG E. Oral uptake of nanoparticles: Human relevance and the role of in vitro systems [J]. *Arch. Toxicol.*, 2016, **90**(10): 2-297-2-314.
- [55] DESAI M P, LABHASETWAR V, AMIDON G L, et al. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: Effect of particle size [J]. *Pharm. Res.*, 1996, **13**(12): 1-838-1-845.
- [56] PARK J H, SARAVANAKUMAR G, KIM K, et al. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2010, **62**(1): 28-41.
- [57] CHANG T Y, CHEN C C, CHENG K M, et al. Trimethyl chitosan-capped silver nanoparticles with positive surface charge: Their catalytic activity and antibacterial spectrum including multidrug-resistant strains of acinetobacter baumannii [J]. *Colloid. Surface. B*, 2017, **155**: 61-70.
- [58] YUN Y, CHO Y W, PARK K. Nanoparticles for oral delivery: Targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2013, **65**(6): 822-832.
- [59] TOORISAKA E, WATANABE K, ONO H, et al. Intestinal patches with an immobilized solid-in-oil formulation for oral protein delivery [J]. *Acta Biomater.*, 2012, **8**(2): 653-658.
- [60] SHAKWEH M, PONCHEL G, FATTAL E. Particle uptake by Peyer's patches: A pathway for drug and vaccine delivery [J]. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2004, **1**(1): 141-163.
- [61] RENUKUNTLA J, VADLAPUDI A D, PATEL A, et al. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins [J]. *Int. J. Pharm.*, 2013, **447**(1/2): 75-93.
- [62] AMET N, WANG W, SHEN W C. Human growth hormone-transferrin fusion protein for oral delivery in hypophysectomized rats [J]. *J. Control. Release*, 2010, **141**(2): 177-182.

浅谈化学试剂产业的创新发展之路

王刚

(国药集团化学试剂有限公司, 上海 200002)

摘要:化学试剂的研发与生产, 不仅对于科学研究、科技创新具有先导和支撑作用, 同时也影响着国民经济的各个领域。着眼创新型国家建设, 实现高水平科技自立自强, 化学试剂行业应更多围绕重点领域, 遵循国家战略发展需求, 开展关键核心技术攻关, 进一步发展高端试剂, 通过企业牵头、产学研合作的创新模式, 进行科技成果转化。同时加强创新型、应用型、技能型科技人才队伍建设, 完善多元化考核激励机制。作为创新的主体, 这是国有化学试剂企业在新时代创建创新型国家建设的新征程上需要肩负的重要使命和责任担当。

关键词:化学试剂; 创新发展; 高端试剂; 生物医药; 科技人才

中图分类号: O6-1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0033-04

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0856

Discussion on the Innovative Development of Chemical Reagent Industry WANG Gang (Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai 200002, China)

Abstract: The research and development, as well as production of chemical reagents not only play a leading and supporting role in scientific research and technological innovation, but also affect various fields of the national economy. Aiming at the construction of an innovative country and realizing the self-reliance of high-level science and technology, the chemical reagent industry should focus more on key areas, follow the national strategic development needs, promote core technology research, further develop high-end reagents, and transform scientific and technological achievements through the innovative model of enterprise-led, industry-university-academy collaboration. At the same time, it is critical to strengthen the development of innovative, application-oriented, and skilled scientific and technological talents, and improve the diversified assessment and incentive mechanism. As the main body of innovation, these are important missions and responsibilities for state-owned chemical reagent enterprises in the new journey of building an innovative country in the new era.

Key words: chemical reagents; innovation development; high-end reagents; biomedicine; technological talents

创新是一个国家、一个民族发展进步的不竭动力。党的十八大以来, 习近平总书记就创新发展做出一系列重要论述, 部署实施创新驱动发展战略, 推动经济发展质量变革、效率变革、动力变革, 进一步解放和发展了社会生产力。习近平总书记关于创新发展的重要论述丰富和发展了马克思主义生产力理论, 为我国加快建设创新型国家提供了科学指引。

党的二十大报告强调, 必须坚持科技是第一生产力、人才是第一资源、创新是第一动力, 深入实施科教兴国战略、人才强国战略、创新驱动发展战略, 开辟发展新领域新赛道, 不断塑造发展新动能新优势, 这是新时期我们党做出的事关社会主义现代化建设全局的重大决策。随着我国对科技创新的日益重视, 我国创新型国家的建设步伐日益加快, 创新要素总量已经接近于世界前列, 与发

达国家的差距正逐步缩小^[1,2]。

一、化学试剂行业发展概况

创新正渗透到科学技术以及经济社会发展的方方面面。被誉为“科学的眼睛”和“质量的标尺”的化学试剂, 服务于科学研究和国民经济发展, 是科学研究和分析检测必备的物质条件, 是科技发展不可缺少的功能材料和基础物资, 是国家科技发展的重要支撑^[3,4]。

收稿日期: 2022-11-23; 网络首发日期: 2022-12-14

作者简介: 王刚(1977-), 男, 浙江镇海人, 博士, 高级工程师, 主要研究方向为生物医药用高端试剂的研发与产业化、企业战略管理、公司治理等, E-mail: wanggang5@sinopharm.com。

引用本文: 王刚. 浅谈化学试剂产业的创新发展之路[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 33-36。

上世纪 50 年代末,由于国家发展科技的需求,一批试剂企业伴随着历史使命诞生。经过 60 多年的发展,化学试剂行业总资产增长显著,行业产能基本稳定,产品链上下游发展协同并进,技术创新和能力建设有了很大的发展。

目前,全球化学试剂品种达 20 万种以上,有物质安全数据单 (Material Safety Data Sheet, MSDS) 的试剂品种达 12 万种以上。国内试剂有十几万个品种,我国自主生产的有 1 万多种。试剂服务于科技研究和国民经济发展的各个领域,广泛应用于生物医药、食品安全、环境分析、检验检疫、高纯材料等领域。试剂行业已成为当今世界经济和科学飞速发展不可缺少的先行行业,试剂产品涉及了国民经济的很多重点行业,它的发展在一定程度上标志着一个国家经济和科技的发展水平。

2020 年新冠肺炎疫情发生以来,国有化学试剂企业充分彰显国资央企主力军的关键作用,为抗击疫情做出积极的努力。新冠诊断试剂盒、新冠病毒疫苗、新冠治疗药物等的研制和生产,国有化学试剂企业积极为相关科研机构、企业提供替代进口的关键核心小批量“卡脖子”试剂研发和保障供应。在新冠病毒疫苗项目启动后,国有化学试剂企业克服重重困难,高质量、高效率地提供项目所需的原辅料及设备耗材,全力做好新冠疫苗原辅料的保障工作。不仅为国内抗击疫情和保障广大人民群众的生命健康贡献了力量,也为世界上其他国家抗击疫情做出了积极的贡献。

因此,化学试剂的研发与生产,不仅对于科学研究、科技创新具有先导和支撑作用,同时也影响着国民经济的各个领域,从抗击疫情到疫苗生产,从航空航天到技术攻坚,从大国重器到人民健康,这是化学试剂行业特别是国有化学试剂企业在新时代创建创新型国家建设新征程上需要肩负的重要使命和责任担当。

二、现阶段面临的问题

化学试剂的研究、开发既是创新研究的内容之一,也是技术创新的前提之一。新型化学试剂的研究和开发不仅可以推动化学试剂行业自身的发展,甚至可以带动多个学科、多个领域的关联发展。

目前,我国化学试剂行业发展主要面临的问

题:一是在生产技术、产品开发等方面的研究相对国际水平总体滞后,对化学试剂的基础研究、开发应用研究投入不足^[3],产品以模仿和跟进为主,无法完全满足国内生产与科研的需求。尤其在前沿研究领域,国产化学试剂的市场占有率较低,高端试剂大都依赖进口,特别是高纯试剂、电子信息行业专用化学试剂等高端试剂的市场缺口较大,供需矛盾比较突出。

二是高层次科技创新人才匮乏。新时代创建创新型国家的要求是建设以企业为主体、产学研有机结合的技术创新体系。这就要求更多的人才流向企业,然而目前高层次的科技创新人才主要集中于大学和科研院所,企业中的高层次人才非常匮乏^[5]。由于许多企业在科技人才引进、培养和激励等方面缺乏成体系的制度性安排,科技创新人才在企业研发工作中所获得的研发支持、项目安排不具备固定周期,对其个人的成长也较少得到关注和长期规划安排,特别是职称评审、知识更新等,都较大地影响个人技术创新的积极性。科研类学科每年有大批的硕士和博士研究生毕业后选择继续留在高校和科研院所,只有少数人选择进入企业从事研发工作,但流动性也非常大。因此,要实现科技创新,企业必须要通过营造创新生态,深化体制机制改革,不断激发创新活力。要建设人才高地,通过科学制定人才培养的长远规划,构建高水平人才队伍。

三是科研成果转化率不高,产学研合作还不够深入。创新的目的是为了进行成果转化和产业化,并最终服务于国家战略需要和经济社会发展。如果科技发展与经济发展是相互独立的,未能通过系统化的运行相互结合,那么其各自发展的结果对于社会的贡献是较为单一的。特别是一些科研机构 and 大学虽然会对技术研发方面做大量工作,但由于其自身特点,往往对于行业市场缺乏一定的了解,导致研发产品对于真正市场需求缺乏足够的数据支持和预判,同时市场需求也是处于不断变动之中的。因此,我国的科技研发成果,不论是专利技术还是论文数量,都位于世界靠前水平,但真正对于经济社会发展所作的贡献和产业化率较低。相关专业高校和科研院所每年发表的文章较多,甚至不乏一些国际类期刊 (Nature、Science、Cell 等),但真正产业化的却少之又少,特别是在生物医药行业,创新药的设计开发仍然是

我国的“卡脖子”问题。另外在材料研发方面,一些重要的电子化学材料,例如光刻胶等也受到国外技术的制约。这其中的主要原因是平台搭建、机制建立以及人才建设问题,只有通过三者协同创新,突出产业链、创新链融合,协同攻关并进行成果转化,才能加快形成科技创新的强大推力、内生动力、系统合力和政策引力,推动科技创新取得新的重大突破。

三、未来发展的思考及展望

化学试剂虽然是一个较小的行业,但是地位和作用非常重要。未来化学试剂行业的发展趋势:一是类型从几种发展到多种,体系从简单到复杂;二是试剂的形式从原来的纯化学品发展到与新材料、生物等方面的交叉。例如近几年发展较快的湿电子化学品、医疗和诊断用生化试剂、药用中间体和辅料、环保试剂、新能源所需的高纯材料等。着眼创新型国家建设,实现高水平科技自立自强,化学试剂行业应更多围绕重点领域,遵循国家战略发展需求,开展关键核心技术攻关,进一步发展高端试剂,解决科研攻关和先进制造业的“卡脖子”难题,从而突破传统试剂行业创新动能不足、基础研究薄弱、缺乏核心关键技术的问题。

在生物医药、电子器件、航空航天、新材料、石油化工等科研和先进制造业领域,高端试剂在一定程度上支撑着这些行业的发展层次,甚至是部分行业的关键性基础材料。2022 年 11 月,上海市出台了《上海市加快打造全球生物医药研发经济和产业化高地的若干政策措施》,目标是到 2025 年,上海全球生物医药研发经济和产业化高地发展格局初步形成,到 2030 年,上海全球生物医药研发经济和产业化高地地位进一步凸显,研发经济成为上海生物医药产业发展的重要支撑力量。

针对在生物医药等领域的高端试剂研发和产业化,需要紧密结合生物医药等高端试剂领域发展特点与现状,通过企业牵头、产学研合作的创新模式,进行科技成果转化。对已经形成的相关技术进行放大、中试及生产线产出,提高国产试剂水平,使得产品能够达到或超过国外同类产品的技术指标。同时,再通过对标国际先进、稳定质量、取代进口,打破国外产品技术封锁,形成具有自主

品牌的核心产品。通过对生物医药领域高端试剂、预制试剂、标准品及对照品、超净高纯试剂等研发,同时开展产业化研究和推广,对于提高产业链自主配套水平有十分重要的作用。

此外,还需要进一步加强科研创新与市场需求的紧密结合度,通过市场需求导向,促进科研机构、高校与企业的合作,通过搭建创新协作平台,完善创新合作机制,加快科研成果转化,推动产学研合作发展^[6]。强化市场机制在技术创新中的作用,突破制约产业发展的关键核心技术,加速技术推广应用和产业化进程,形成优势互补、协同创新的科技创新机制^[7]。

针对创新型、应用型、技能型人才储备不足,高水平研发工程师和高技能研发人员不能满足科技创新需要的问题,需进一步加大人才队伍建设,结合市场需求以及行业发展制约问题的产品研发设计,不断加大市场研究力度和技术升级开发能力的建设。这就要求科技研发人员不仅要具备高水平的专业能力,还要具有较强的综合知识和管理能力。

为了适应创新型国家建设的需要,不断完善国家工程技术人才培养体系。近年来,国家设置了工程博士的培养,以满足对高层次工程技术人员特别是能够发挥领军作用的高端人才的需求。工程博士培养的目的主要是使具有坚实理论基础和系统专业知识的工程技术人员,同时具备把握产业方向以及组织、规划和实施的能力,从而助力产业发展以及相应领域取得创造性成果^[8]。同时,对于加强产学研一体化,加强产教融合、校企合作,促进科研成果转化具有十分重要的推动作用。

企业还可以探索科研奖惩激励机制新模式,通过“揭榜挂帅”、“赛马制”等模式,完善多元化考核激励机制,调动科研人员参与科研的积极性,引导科研人员参与科研活动,保证科研项目顺利开展,最大程度地激发和调动科研人员的科研热情和投身科研工作的积极性。

科技兴则民族兴,科技强则国家强。习近平总书记关于创新发展的重要论述,丰富和发展了马克思主义生产力理论,为我国加快建设创新型国家提供了科学指引,为企业的发展指明了方向、理清了思路、明确了目标。化学试剂行业也肩负着重大的责任和使命,在自主创新、产学研一体

化、促进科技成果转化方面需不断加快步伐,加大科技攻关和产业成果的转化,加快推进以科技创新为核心的全面创新,实现高端试剂的国产替代,锐意进取、攻坚克难,奋力打开创新驱动发展的新局面,为国家和社会发展做出我们应有的努力。

参考文献:

- [1] 颜欢.让科技成果为更多人所及所享[J].中国外资,2022,(21):80-81.
- [2] 赵敏.我国科技创新存在的问题及对策建议[J].山东青年政治学院学报,2015,31(1):114-118.
- [3] 李铜,刘冠军,徐博刚.简述绿色化学与化学试剂行业的发展[J].天津化工,2017,31(6):4-7.
- [4] 全国化学试剂信息中心.《2020—2021 年度中国试剂行业发展调研报告》[M].北京.
- [5] 徐冠华.关于建设创新型国家的几个重要问题[J].中国新技术新产品精选,2007,(1):4-6.
- [6] 顾小焱.基础科研用化学试剂共性关键技术的研发与应用示范[J].化学试剂,2016,38(12):1 137-1 140.
- [7] 顾小焱,刘征宙.浅谈试剂联盟建设协同创新模式进展[J].化学试剂,2020,42(4):389-395.
- [8] 中国学位与研究生教育信息网.我国将设置工程博士专业学位推进工程技术领军人才培养[J].中国西部科技,2011,10(7):84.

《化学试剂》期刊栏目介绍

1 特约专题

主要针对当前研究热点和某一领域突出创新成果进行组稿,约 3~5 篇,要求稿件质量好,研究价值大。

2 综述与专论

主要报道化学试剂、精细化学品、专用化学品、绿色化学品等应用领域的研究成果整理、分析与前景预测。

3 生化与药用试剂

主要报道生物材料、抗癌药物、诊断试剂、生化试剂等新方向的研究进展和成果展示。

4 功能材料

主要报道光催化材料、荧光探针、晶体配合物、吸附材料、纳米材料等方向的研究进展。

5 分离提取技术

主要报道与天然产物、精细化学品、化学试剂等成分分析相关的分离提取技术。

6 电化学和新能源

主要报道电极材料、电化学传感、生物质能等领域的创新成果。

7 化学品与环境

主要报道与环境相关的化学品应用研究,包括空气、土壤、水、食品等方面的化学物质检测。

8 分析与测试

主要报道分析方法、仪器检测、成分分析等方面的新技术、新工艺、新设备。

9 标准物质与标准品

主要报道标准物质与标准品的制备过程及发展现状、标准物质的纯度分析及评价。

10 合成与工艺技术

主要报道与化学试剂、精细化学品、专用化学品生产和研制有关的新成果和创新成果。

11 电子化学品

主要报道电子工业中常用的专用化学品,包括高纯试剂、特种气体、电镀化学品、PCB 化学品等。

生化与药用试剂

溴代苯酚与牛血清白蛋白的相互作用研究

梁雯洁^a, 蚁嘉颖^a, 张振轩^{*a,b}, 杨梦婷^{*a}

(深圳大学 a.化学与环境工程学院, b.机电与控制工程学院, 广东 深圳 518060)

摘要:消毒副产物(Disinfection By-products, DBPs)是水环境中一类重要的污染物,因其检出频率高于对人的健康风险而引起广泛关注。牛血清白蛋白(BSA)作为水溶性最大的蛋白,可通过与水中 DBPs 发生结合作用而影响其环境行为。选取溴代芳香族 DBPs 4-溴苯酚(4BPh)和 2,4-二溴苯酚(24DBPh),运用荧光光谱法、紫外-可见光谱法和分子对接法,研究了其与 BSA 的相互作用机制。结果显示,两种溴代 DBPs 均能与 BSA 结合而猝灭 BSA 的内源荧光,并使 BSA 构象发生改变,且溴化程度越高结合作用越强;290 K 条件下,4BPh 和 24DBPh 对 BSA 的结合常数分别为 5.391×10^2 、 2.644×10^4 L/mol。分子对接结果显示 4BPh 和 24DBPh 与 BSA 的结合位点均在结构域 III A 中,氢键是结合的主要作用力。研究结果有助于深入探明水环境中大分子如 BSA 对 DBPs 环境行为的影响机制。

关键词:消毒副产物;溴代苯酚;牛血清白蛋白;相互作用;分子对接

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0037-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0574

Study on the Binding Interactions between Bromophenols and Bovine Serum Albumin LIANG Wen-jie^a, YI Jia-ying^a, ZHANG Zhen-xuan^{*a,b}, YANG Meng-ting^{*a} (a. College of Chemistry and Environmental Engineering, b. College of Mechatronics and Control Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

Abstract: Disinfection byproducts (DBPs) in water environments received great attention due to the frequent detection of various water matrix and potential health risks to human beings. Interactions between bovine serum albumins (BSA), the most abundant water-soluble protein, and DBPs possibly occur, which as a result influence the environmental behaviors of DBPs. The binding interactions of 4-bromophenol (4BPh) and 2,4-dibromophenol (24DBPh) with BSA were investigated systematically in this study by using fluorescence spectrometry, UV spectrometry and molecular docking. The results indicated that both 4BPh and 24DBPh could quench the intrinsic fluorescence of BSA through binding interactions, accompanied with the conformation changes of BSA. The binding effects increased with the degree of bromination. 24DBPh ($K_b = 2.644 \times 10^4$ L/mol) showed higher binding affinity than 4BPh ($K_b = 5.391 \times 10^2$ L/mol), which determined by the binding constants (K_b) at $T = 290$ K. The docking analysis suggested that hydrogen bonding was the primary interaction forces and both of 4BPh and 24DBPh were located in the subdomain III A of BSA. The results of the present study were helpful in further understanding of influence mechanisms of macromolecules such as BSA on the environmental behaviors of DBPs in water environments.

Key words: disinfection by-products; bromophenol; bovine serum albumin; binding interaction; molecular docking

饮用水消毒能够通过灭活病原体、最大限度地减少水生疾病的传播,在保障公共卫生方面发挥了重要的作用^[1]。但消毒剂会跟水中的天然有机物发生反应生成消毒副产物(Disinfection Byproducts, DBPs)。毒理学研究显示 DBPs 具有细胞毒性、基因毒性、致癌致畸致突变性^[1]。从 20 世纪 70 年代 Richardson 首次发现三卤甲烷后,关于 DBPs 的研究不断深入,研究人员陆续在不同水体中发现的消毒副产物高达 700 余种,但我国纳入监管体系的只有 11 种^[2]。其中相较于纳入监管体系的常规脂肪族 DBPs,芳香族 DBPs 如卤代苯酚的真实环境浓度通常低于脂肪族

DBPs,但其毒性却显著升高,运用哺乳动物细胞

收稿日期:2022-07-27;网络首发日期:2022-08-18

基金项目:国家自然科学基金项目(51978405);深圳基础研究项目(JCYJ20170818091859147);广东省基础和应用基础研究项目(2020B15115120092)。

作者简介:梁雯洁(1998-),女,广东汕尾人,硕士生,主要研究方向为环境化学分析。

通讯作者:张振轩, E-mail: zxzhang@szu.edu.cn; 杨梦婷, E-mail: yangmt@szu.edu.cn。

引用本文:梁雯洁,蚁嘉颖,张振轩,等.溴代苯酚与牛血清白蛋白的相互作用研究[J].化学试剂,2023,45(1):37-45。

(中国仓鼠卵巢细胞)进行毒性评价,4-溴苯酚(4BPh, $LC_{50} = 3.08 \times 10^{-5}$ mol/L)、2,4-二溴苯酚(24DBPh, $LC_{50} = 1.09 \times 10^{-5}$ mol/L)的细胞毒性是三溴甲烷的 129 倍和 363 倍^[3,4]。因此,近年来芳香族卤代 DBPs 成为水环境化学研究的热点之一,如各类水体中(饮用水、泳池水、废水等)芳香族卤代 DBPs 的浓度水平及其对人体的潜在健康风险、生物毒性效应和环境生态风险等^[5]。废水中的有机物含量普遍偏高,其消毒后 DBPs 的生成水平($\mu\text{g/L}$)通常高于饮用水(ng/L)。废水中浓度过高的 DBPs 极有可能对水生生物产生毒性作用,如文献^[6]研究表明 DBPs 对斑马鱼的脂质代谢与运动能力存在显著影响。因此,水中的消毒副产物尤其是卤代芳香族 DBPs 的毒性机制与风险评估等应引起高度重视。

蛋白质是废水的主要成分之一,而牛血清白蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA)是水溶性最大的蛋白质,Westgate 等^[7]报道了某污水处理厂一级出水和二级出水中 BSA 浓度分别为 29.7 ~ 59.8、3.4 ~ 47.4 mg/L。DBPs 与 BSA 极有可能共存于实际水环境中,但 BSA 是否对水中 DBPs 的状态、毒性与生物可利用度存在影响,目前尚不清楚。而已有研究表明高浓度 BSA(10 和 20 mg/L)对污染物全氟烷化合物在大型蚤((*Daphnia magna*)体内的生物累积存在抑制作用,而在低浓度(1 mg/L)时则呈现相反趋势^[8]。因此,水环境中 BSA 是否会对与之共存的 DBPs 的环境行为存在类似的影响值得进一步探究。此外,血清白蛋白(Serum Albumin, SA)是人与动物血液中重要的载体蛋白,具有储存与运输各类内源性和外源性化合物的重要作用。BSA 与人血清白蛋白(Human Serum Albumin, HSA)是最常用的两种 SA,其中 BSA 因其与 HSA 结构相似(相似度高达 76.5%)、价格低廉与方便获取等优点成为诸多研究人员研究小分子有机物与蛋白质的相互作用的首选模型蛋白^[9]。因此,研究 DBPs 与 BSA 之间的相互作用还能够对 DBPs 在生物体内的迁移代谢、毒性效应与健康风险评价提供有价值的参考。

本文拟采用荧光光谱法、紫外-可见光谱法和分子对接法研究两种溴代芳香族 DBPs(4BPh 和 24DBPh)分别与 BSA 的相互作用,对荧光猝灭机制、相互作用力、结合位点等进行深入探究。本文

的研究结果对于深入揭示水环境中大分子如 BSA 对 DBPs 的环境行为影响机制以及评价 DBPs 在生物体内的毒性效应具有参考意义。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Lumina 型荧光分光光度计(美国赛默飞公司);UV-3200 扫描型紫外-可见分光光度计(上海美谱达公司);BSA224S-CW 型分析天平(德国赛多利斯公司)。

牛血清白蛋白(BSA,纯度约为 98%)、Tris-HCl 缓冲溶液(1 mol/L, pH 7.4)(北京索莱宝科技有限公司);氯化钠(NaCl,分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);无水乙醇(色谱纯)、4-溴苯酚(4-Bromophenol,分析纯)、2,4-二溴苯酚(2,4-Dibromophenol,分析纯)(美国西格玛奥德里奇公司)。

将 BSA 溶于 Tris-HCl 缓冲溶液,配成浓度为 5×10^{-5} mol/L 的 BSA 母液。将 4BPh 与 24DBPh 溶于无水乙醇中,分别配制成 7×10^{-2} 、 1.2×10^{-2} mol/L 母液。实验用水均为超纯水。

1.2 实验方法

1.2.1 荧光光谱测定

荧光分光光度计的参数设置如下:激发波长为 280 nm, PMT 电压为 500 V, PMT 积分时间为 50 ms,扫描速度为 600 nm/min,激发与发射狭缝宽度均为 5 nm。在 3 个不同温度(290、300、310 K)下,300 ~ 500 nm 波长范围内进行光谱测定,并设置激发与发射波长间隔为 15 nm 和 60 nm 进行同步荧光光谱测定。

荧光猝灭法常被用来研究配体与蛋白质之间的相互作用,而荧光猝灭现象的发生需要一定浓度的配体与蛋白质结合。通过预实验的结果证明在 0 ~ 10 mg/L 浓度范围内的两种溴代 DBPs 能明显猝灭 BSA 的内源荧光。此外,水中 DBPs 总含量通常以总有机卤素衡量^[10],Xie 等^[11]研究表明废水处理出水的总有机可吸附卤素浓度水平为 1.3 ~ 302.5 mg/L,这与能明显观测到荧光猝灭现象的浓度和废水出水中 BSA 的浓度都处于同一量级。因此,荧光光谱的所有测定中使用的 BSA 浓度均为 5×10^{-6} mol/L,而 4BPh 与 24DBPh 的浓度变化范围分别为 0 ~ 4.9×10^{-5} 、0 ~ 8.4×10^{-6} mol/L,对应浓度梯度为 0.7×10^{-5} mol/L、 $1.2 \times$

10^{-6} mol/L。

采用以下公式^[4]对荧光内滤效应进行校正:

$$F_{\text{cor}} = F_{\text{obs}} \times 10^{(A_{\text{ex}} + A_{\text{em}})/2} \quad (1)$$

其中, F_{cor} 与 F_{obs} 分别是校正后与观察到的荧光强度; A_{ex} 与 A_{em} 分别是 BSA 在 4BPh 或 24DBPh 存在时在激发 (280 nm) 和发射波长 300~500 nm 下的紫外吸收强度。

1.2.2 紫外-可见吸收光谱测定

紫外-可见吸收光谱扫描的狭缝宽度设为 1 nm。在 290 K 温度下对 190~350 nm 范围内进行紫外-可见吸收光谱测定。所有紫外-可见吸收光谱测定中除 24DBPh 的浓度变化范围为 0~ 8.4×10^{-5} mol/L, 浓度梯度为 1.2×10^{-5} mol/L, 其余均与荧光光谱测量保持一致。

1.2.3 分子对接分析

运用软件 Autodock 4.2 在分子水平上研究了 4BPh 或 24DBPh 和 BSA 之间的相互作用。首先运用量子化学计算软件 Gaussian 09^[12] 中的密度泛函理论方法在 B3LYP/6-311+G(d,p) 水平上对 4BPh 和 24DBPh 的最优能量和几何结构进行优化。从 RCSB 蛋白质数据库中检索 BSA 的三维结构 (PDB 代码: 3V03), 并去除水分子, 引入极性氢原子与电荷。使用 Autogrid 4.2 创建一个以 BSA 为中心, x 、 y 、 z 方向上的网格点数量均为 126, 间距为 0.700 Å 的对接网格。选择拉马克遗传算法, 对接次数设置为 50 次。AutoDock 评分功能可以对分子对接产生的每个结果进行评分, 得到结合亲和力最低的优化结合模式后, 利用软件 Pymol 1.7 进行对接结果的可视化展示。

2 结果与讨论

2.1 4BPh 和 24DBPh 对 BSA 荧光光谱的影响

2.1.1 荧光猝灭现象

图 1a~1f 展示了在 290、300 和 310 K 温度下不同浓度 DBPs 对 BSA 的荧光光谱的影响, 其中激发波长设为 280 nm 时, 波长范围设为 300~500 nm。由图可知, 340 nm 处有 BSA 的特征荧光峰, 并可以清楚观察到随着 4BPh 或 24DBPh 浓度的增加, BSA 的荧光强度逐渐减弱, 这表明 4BPh 和 24DBPh 对 BSA 存在荧光猝灭现象, 4BPh 或 24DBPh 与 BSA 之间存在相互作用。

2.1.2 荧光猝灭机制

荧光猝灭机制通常包括静态猝灭与动态猝灭, 但有些情况二者都涉及。二者最根本的区别

在于静态猝灭机制是猝灭剂能与具有荧光特性的大分子形成不具有荧光特性的基态复合物, 从而使荧光强度减弱的过程; 而动态猝灭则是指处于激发态的荧光物质与猝灭剂发生碰撞、接触等与扩散有关的分子相互作用的过程。猝灭机制可以根据其现象与温度、粘度和激发态的荧光寿命等之间的关系进行判断^[13]。例如, 扩散系数随着温度升高而增大, 意味着复合物更容易解离, 因此动态猝灭常数随温度升高而增大, 静态猝灭常数反之。此外, 当猝灭速率常数 (k_q) 远大于动态猝灭的最大散射碰撞 $k_q (2 \times 10^{10} \text{ L/mol} \cdot \text{s})$ 时, 表明存在静态猝灭^[14]。

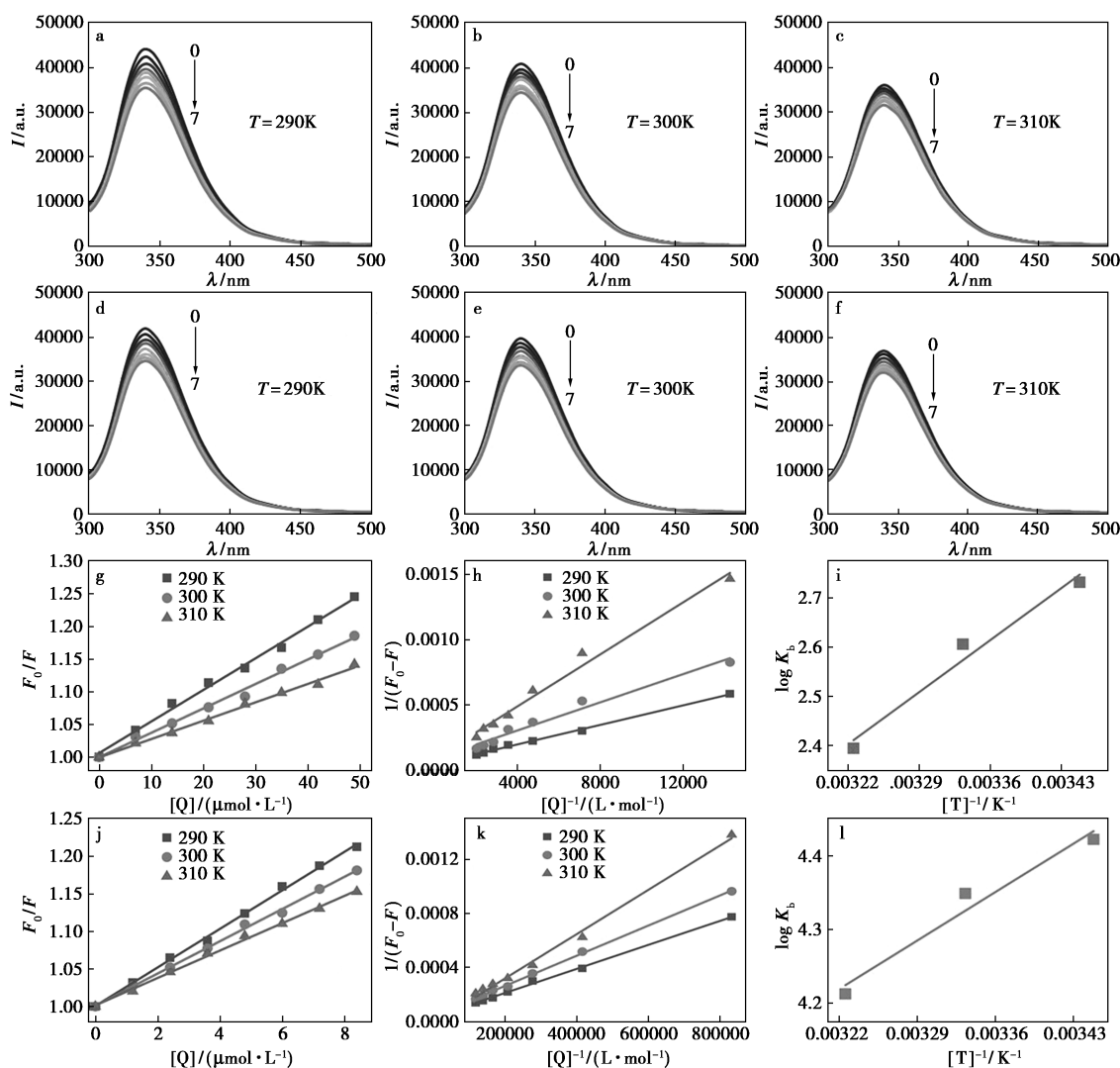
采用经典的 Stern-Volmer 方程^[4]对荧光数据进行拟合:

$$F_0/F = 1 + K_{\text{sv}}[Q] = 1 + k_q\tau_0[Q] \quad (2)$$

其中, F_0 和 F 分别为不存在和存在猝灭剂时体系的荧光强度; K_{sv} 为 Stern-Volmer 猝灭常数, L/mol; $[Q]$ 为猝灭剂浓度, mol/L; k_q 为荧光猝灭速率常数, L/(mol·s); τ_0 为无猝灭剂时大分子的荧光平均寿命, BSA 的荧光平均寿命为 $1 \times 10^{-8} \text{ s}$ ^[15]。

在拟合之前, 所有的荧光数据需要用公式 (1) 校正以去除内滤效应的影响。图 1g 和 1j 展示了 3 种不同温度下 4BPh、24DBPh 浓度对 BSA 荧光猝灭的 Stern-Volmer 拟合曲线图。曲线表现出良好的线性关系, 其斜率代表 K_{sv} , 从图中可以清楚观察到 K_{sv} 随着温度的升高逐渐减小, 因此可以判断 4BPh、24DBPh 与 BSA 相互作用机制属于静态猝灭。不同温度下 4BPh、24DBPh 对 BSA 的 K_{sv} 、 k_q 的结果如表 1 所示, 结果显示 4BPh 和 24DBPh 的 k_q 值都远大于 $2 \times 10^{10} \text{ L/mol} \cdot \text{s}$, 也可以证明 4BPh、24DBPh 与 BSA 的相互作用过程由静态猝灭主导。

与本研究相似的其他环境污染物如砒^[16]、三氯生^[17]等与 BSA 相互作用也遵循静态猝灭机制。相反, 环境污染物表面活性剂如十二烷基三甲基溴化铵、1-丁基-1-甲基-2-氧吡咯溴化铵离子液体各自与 BSA 的相互作用都由动态猝灭主导^[18,19]。这可能与配体的分子结构有密切关系, 如十二烷基三甲基溴化铵、1-丁基-1-甲基-2-氧吡咯溴化铵离子液体中都含有阳离子, 而砒和三氯生都不含有。最近的研究中也表明配体的分子结构对结合作用存在影响, 如 Yang 等^[20]报道了全氟化合物与人转甲状腺素蛋白的结合弱的原因是



a~c: 290, 300 和 310 K 温度下不同浓度 4BPh 与 BSA 的荧光光谱图 (0~7 代表 4BPh 的浓度变化范围 $0 \sim 4.9 \times 10^{-5}$ mol/L, 浓度梯度间隔为 0.7×10^{-5} mol/L); d~f: 290, 300 和 310 K 温度下不同浓度 24DBPh 与 BSA 的荧光光谱图 (0~7 代表 24DBPh 的浓度变化范围 $0 \sim 8.4 \times 10^{-6}$ mol/L, 浓度梯度间隔为 1.2×10^{-6} mol/L); g~i: 4BPh-BSA 体系的 Stern-Volmer 图、Lineweaver-Burk 图与 Van't Hoff 图; j~l: 24DBPh-BSA 体系的 Stern-Volmer 图、Lineweaver-Burk 图与 Van't Hoff 图

图 1 4BPh/24DBPh-BSA 体系的荧光光谱图、Stern-Volmer 图、Lineweaver-Burk 图与 Van't Hoff 图

Fig.1 Fluorescence emission spectra, Stern-Volmer plots, the Lineweaver-Burk plots and

Van't Hoff plot for the 4BPh-BSA and 24DBPh-BSA interaction

表 1 4BPh 和 24DBPh 在不同温度下对 BSA 的结合参数和热力学参数

Tab.1 Binding and thermodynamic parameters for the interactions of BSA with 4BPh/24DBPh at different temperatures

配体	温度 T/K	Stern-Volmer 猝灭常数 $K_{sv}/$ ($\times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$)	相关 系数 R^2	荧光猝灭 速率常数 $k_q/$ ($\times 10^{11} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	结合常数 $K_b/$ ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$)	相关 系数 R^2	焓变 $\Delta H^0/$ ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)	熵变 $\Delta S^0/$ ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)	温度 $\times$ 熵变 $T\Delta S^0/$ ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)	自由能变 $\Delta G^0/$ ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)
4BPh	290	4.84 ± 0.14	0.994 2	4.84 ± 0.14	5.391×10^2	0.997 0			-13.73	-15.26
	300	3.72 ± 0.13	0.992 0	3.72 ± 0.13	4.035×10^2	0.975 2	-28.99	-47.35	-14.20	-14.78
	310	2.81 ± 0.08	0.993 5	2.81 ± 0.08	2.476×10^2	0.985 4			-14.68	-14.31
24DBPh	290	25.7 ± 0.05	0.997 5	25.7 ± 0.05	2.644×10^4	0.998 2			6.61	-24.62
	300	21.5 ± 0.04	0.987 6	21.5 ± 0.04	2.232×10^4	0.999 1	-18.01	22.80	6.84	-24.85
	310	18.3 ± 0.04	0.996 6	18.3 ± 0.04	1.630×10^4	0.994 8			7.07	-25.08

其缺乏环状结构,因此不能与该蛋白形成阳离子— π 相互作用。由此可见,包括 DBPs 在内的诸多污染物能够与 BSA 相互作用这一研究结果已受到人们的高度关注。

2.1.3 结合常数

采用 Lineweaver-Burk 方程的双倒数形式进行结合常数(K_b)的计算^[21]:

$$(F_0 - F)^{-1} = (F_0)^{-1} + K_b^{-1} F_0^{-1} [Q]^{-1} \quad (3)$$

其中, F 、 F_0 和 $[Q]$ 与公式(2)含义相同, K_b 代表结合常数。

图 1h 与图 1k 展示了不同温度下 $(F_0 - F)^{-1}$ 和 $[Q]^{-1}$ 良好的线性关系。 K_b 的具体计算数值见表 1。由表可知,二者 K_b 的值都随着温度的升高而下降,这可能是由于 4BPh-BSA 与 24DBPh-BSA 复合物在高温条件下不稳定,这也再次证明了溴代苯酚与 BSA 的相互作用由静态猝灭机制主导。24DBPh 与 BSA 的 K_b 值比 4BPh 的高 100 倍,这意味着 24DBPh 与 BSA 的结合作用比 4BPh 的强。这与 DBPs 的大量毒理学研究取得的成果相吻合,即 DBPs 含卤素原子越多即卤化程度越高,与生物体内蛋白的结合作用更强,生物毒性更强。例如,Kollitz 等^[22]指出溴代苯酚与人和斑马鱼的甲状腺受体蛋白的结合亲和力与卤素的数量呈正相关,随着卤素数量的增加,溴代苯酚的相对分子质量、体积和疏水性增加,与蛋白的结合作用增强。DBPs 作为水中重要污染物之一,其水生生物毒性也引起研究人员的高度注意,如 Perveen 等^[23]和 Yoon 等^[6]分别报道了 DBPs 引起鲤鱼、斑马鱼认知与行动能力、血液和生化参数的显著变化。与本研究类似,Silva 等^[24]报道了环境污染物甲基对硫磷与鱼血清白蛋白具有较高的亲和力($K_b = 9.73 \times 10^3 \text{ L/mol}$)。Guan 等^[25]认为三氯卡班因其疏水性与亲脂性,使其具有环境持久性与强生物累积效应。此外,Min^[26]和 Deng 等^[27]的研究也证实了人的血液与尿液中确实存在 DBPs,因此 DBPs 与生物体内蛋白质势必存在一定相互作用。再者,目前许多研究已然证明天然水体环境中存在的大分子物质对污染物的去除与生物可利用度存在影响^[8,28]。Zhang 等^[29]的研究结果也表明食品添加剂环糊精能明显降低 DBPs 与 HSA 的结合常数,在降低 DBPs 在人体内的生物利用度与毒性等方面具有重要作用。同理,同时存在水中的 DBPs 与 BSA 之间的相互作用可以降低 DBPs 在水环境中的生物有效性。

2.2 热力学参数与相互作用力分析

蛋白质与配体之间的相互作用力包括氢键、范德华力、静电力与疏水作用等,判断依据主要是熵变(ΔS)与焓变(ΔH)的符号与大小,如 ΔS 的正值表明作用力主要是疏水作用,而 ΔS 的负值表明作用力主要是氢键与范德华力。假设 290~310 K, ΔH 的值无显著变化,则热力学参数可以根据以下方程确定^[30]:

$$\log K_b = -\Delta H / (2.303RT) + \Delta S / (2.303R) \quad (4)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (5)$$

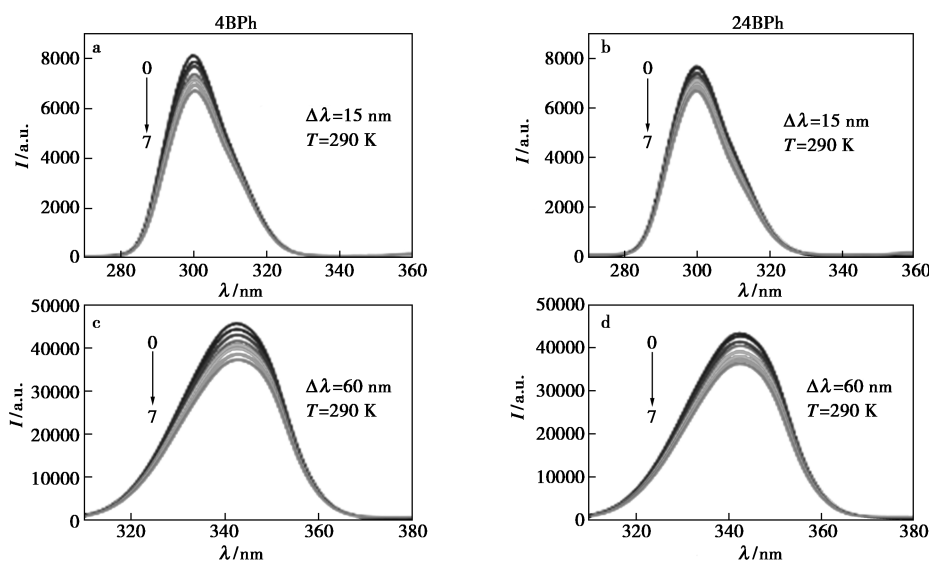
其中, K_b 与公式(3)含义相同, T 代表温度,K; R 代表气体常数,取 $8.3145 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$; ΔH 、 ΔS 和 ΔG 分别是焓变、熵变与吉布斯自由能变化。

图 1i 和图 1l 分别展示了 4BPh、24DBPh 与 BSA 相互作用时 $\log K_b$ 与 $1/T$ 之间的关系,根据其截距与斜率计算得到 ΔH 与 ΔS 的值后,根据公式(5)得到 ΔG ,具体数值如表 1 所示。由表可知, ΔG 的负值表明 4BPh 和 24DBPh 都能自发地与 BSA 形成复合物,因此,可以推断同时存在水环境中的 DBPs 与 BSA 的结合可以自发进行。另外,同一温度下 24DBPh 的 ΔG 都比 4BPh 的具有更大的负值,这表明 24DBPh-BSA 复合物更加稳定。另外,4BPh 和 24DBPh 的 ΔH 都是绝对值较高的负值,这证实了 4BPh、24DBPh 与 BSA 的体系中氢键的形成^[31],这也与下文中分子对接的结果相吻合。4BPh 的 ΔS 是负值,而 24DBPh 的 ΔS 却是正值,这一现象的原因可能是在有限的温度条件下(290~310 K)进行曲线拟合而推导计算得到的 ΔS 与 ΔH 存在一定误差,这对通过曲线外延得到截距再计算得到的 ΔS 的影响更加明显^[32]。不过,由此也可以得出,在 4BPh、24DBPh 与 BSA 的结合中,氢键是主要的作用力,同时也涉及疏水作用与范德华力,文献[31]也表明蛋白质与配体的结合通常不只是由某种特定的作用力驱动,而是由几种作用力共同作用的结果。

2.3 4BPh 和 24DBPh 对 BSA 构象的影响

2.3.1 同步荧光光谱分析

同步荧光光谱能够监测到蛋白质与配体相互作用时氨基酸残基的变化(其同步荧光峰波长($\lambda_{\max}$)的位移可以指示氨基酸残基微环境的极性与疏水性的变化),因而被广泛用于分析配体对蛋白质的构象影响^[33]。当 $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ 时,同步荧光光谱主要是观察酪氨酸残基的变化,而 $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$ 则是观察色氨酸残基的变化。图 2 展示了温度为 290 K 条件下 4BPh 和 24DBPh 的同步荧光光谱。



a、b: 290 K 温度下不同浓度 4BPh、24DBPh 与 BSA 在 $\Delta\lambda = 15$ nm 的同步荧光光谱图(0~7 代表 4BPh 的浓度变化范围 $0 \sim 4.9 \times 10^{-5}$ mol/L, 浓度梯度间隔为 0.7×10^{-5} mol/L); c、d: 290 K 温度下不同浓度 4BPh、24DBPh 与 BSA 在 $\Delta\lambda = 60$ nm 的同步荧光光谱图(0~7 代表 24DBPh 的浓度变化范围 $0 \sim 8.4 \times 10^{-6}$ mol/L, 浓度梯度间隔为 1.2×10^{-6} mol/L)

图 2 4BPh、24DBPh 对 BSA 同步荧光光谱的影响

Fig.2 Effect of 4BPh and 24DBPh on the synchronous fluorescence spectra of BSA

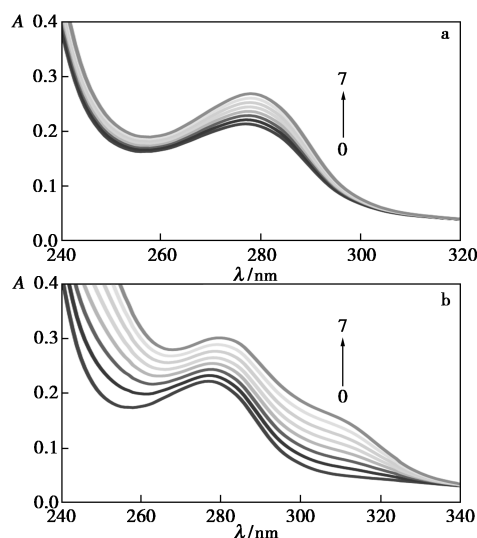
由图可知,随着 4BPh 和 24DBPh 浓度不断增加,BSA 的同步荧光光谱强度不断减小,说明 4BPh 和 24DBPh 对 BSA 的酪氨酸残基与色氨酸残基都存在明显的荧光猝灭作用,同时酪氨酸残基与色氨酸残基的 $\lambda_{\max}$ 都发生了不同程度的蓝移:前者蓝移了 1~2 nm,后者 5~6 nm。这表明 4BPh、24DBPh 可以对 BSA 的构象存在影响,表现为酪氨酸与色氨酸残基周围的微环境极性降低,疏水性增加与肽链的伸缩程度减小,而色氨酸残基的变化更大^[17,33]。

2.3.2 紫外-可见光谱分析

紫外-可见光谱因其成本低、高效且操作简便等优点也成为配体对蛋白质构象影响的有效工具^[33]。BSA 在 278 nm 处的紫外吸收峰是其肽链上酪氨酸和色氨酸的苯杂环 $\pi-\pi^*$ 跃迁引起的^[34]。从图 3 可以看出随着 4BPh 和 24DBPh 浓度逐渐增加,BSA 在 278 nm 处的紫外吸收峰逐渐增强,并发生明显蓝移。这与同步荧光光谱实验结果一致,表明 4BPh、24DBPh 使 BSA 的酪氨酸和色氨酸残基周围微环境极性降低,疏水性增加。

2.4 分子对接

分子对接既能验证光谱实验结果,又能合理且直观地在分子水平上模拟配体与蛋白质的相互作用机制。根据以往研究结果表明 BSA 与配体



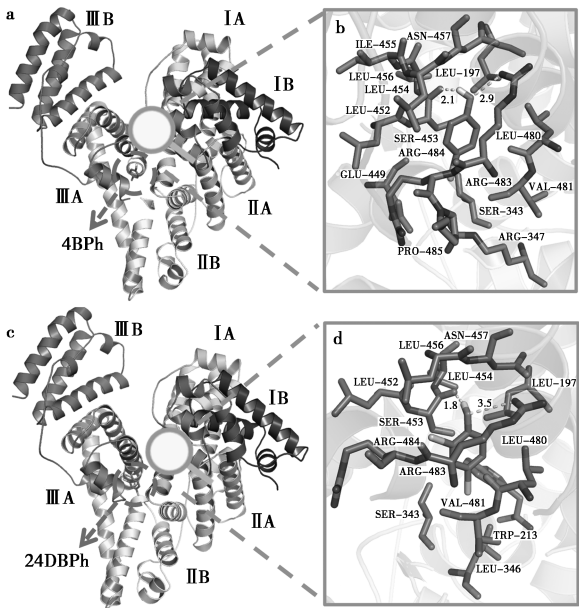
a. 290 K 温度下不同浓度 4BPh 与 BSA 的紫外吸收光谱图(0~7 代表 4BPh 的浓度变化范围 $0 \sim 4.9 \times 10^{-5}$ mol/L, 浓度梯度间隔为 0.7×10^{-5} mol/L); b. 290 K 温度下不同浓度 24DBPh 与 BSA 的紫外吸收光谱图(0~7 代表 24DBPh 的浓度变化范围 $0 \sim 8.4 \times 10^{-5}$ mol/L, 浓度梯度间隔为 1.2×10^{-5} mol/L)

图 3 4BPh、24DBPh 对 BSA 紫外吸收光谱的影响

Fig.3 Effect of 4BPh and 24DBPh on the UV absorption spectra of BSA

的主要结合位点是亚结构域 II A 与 III A^[35]。分子对接结果即 4BPh、24DBPh 与 BSA 结合的最稳定构象如图 4 所示,表明二者都结合在 BSA 的亚结构域 III A 中(BSA 的两个主要结合位点之一)。

分子对接模拟预测了 4BPh/24DBPh 与 BSA 结合时的能量(见表 2)。其中,静电势能、氢键能与范德华力都是利用 AutoDock 软件模拟蛋白质与配体对接时可能存在的各种情况并预测得到,二者之和为分子间能。结合能是指由分子对接预测的结合能,其值等于分子间能和扭转自由能之和;抑制常数由公式 $K_i = \exp(\Delta G/RT)$ 计算得到^[36]。其中, ΔG 为结合能(kcal/mol); R 的值为 $1.987\ 19 \times 10^{-3}$ kcal/(mol·K); T 的值为 298.15 K。由表 2 可知范德华力和氢键能的绝对值明显大于静电势能,表明氢键和范德华作用力是促进 4BPh/24DBPh 与 BSA 结合的主要作用力。图 4b 与图 4d 中也展示了 4BPh/24DBPh-BSA 体系中分别形成了长为 2.1、2.9 与 1.8、3.5 Å 的氢键。可见,氢键在 4BPh/24DBPh 与 BSA 的结合中发挥重要作用,这与上文热力学分析结果相吻合。



a、c.4BPh/24DBPh-BSA 的分子对接结果;
b、d.4BPh/24DBPh 与 BSA 周围残基的相互作用
图 4 BSA-4BPh 与 BSA-24DBPh 分子对接结果

Fig.4 Docking results of BSA-4BPh and BSA-24DBPh

表 2 4BPh/24DBPh 与 BSA 相互作用的结合能预测

Tab.2 Estimation of binding energy for the interaction of 4BPh/24DBPh with BSA

配体	结合能/ (kcal· mol ⁻¹)	静电势能/ (kcal· mol ⁻¹)	氢键能与 范德华力/ (kcal·mol ⁻¹)	抑制常数/ (μmol·L ⁻¹)
4BPh	-5.40	-0.15	-5.55	109.91
24DBPh	-6.06	-0.16	-6.20	36.30

此外,如表 2 展示的结合能所示,24DBPh-

BSA 比 4BPh-BSA 具有更高的负值,表明 24DBPh-BSA 更加稳定,这也解释了 24DBPh 展现出更强结合作用的原因。分子对接不仅能在分子水平上模拟配体与蛋白质的相互作用,同时能够提供一个量化配体对蛋白质的生物功能的抑制影响的参数即抑制常数,并表现为其值越低,生物毒性越高。由表 2 可知,24DBPh 的抑制常数大约是 4BPh 的 1/3,表明 24DBPh 毒性高于 4BPh,这与以往细胞毒性的研究结果^[4]相吻合。此外,在筛选治疗新型冠状病毒肺炎的候选药物时,Rahman 等^[37]报道了芦丁与新型冠状病毒的重要蛋白有显著结合作用,其分子对接研究显示芦丁与其重要蛋白的预测抑制常数值在 5.66~6.54 μmol/L 之间,这表明芦丁有望成为治疗新型冠状病毒肺炎的有效药物。同理,包括如溴代苯酚等芳香族 DBPs 在内的环境污染物表现出高毒性的原因可能在于其更容易与生物体内蛋白质发生结合,对蛋白质的生物功能的抑制作用更强。BSA 因其经济适用性与高度同源性,常被作为 HSA 的替代蛋白。Zhang 等^[4,29]的研究结果也表明 DBPs 与 HSA 存在较强的结合作用,这也许是流行病学研究中表明 DBPs 对人类构成较大潜在健康危害的原因之一。

3 结论

本文通过荧光光谱法、紫外-可见光谱法与分子对接法研究了 4BPh/24DBPh 与 BSA 之间的相互作用。结果表明 4BPh 和 24DBPh 都能猝灭 BSA 的内源荧光并遵循静态猝灭机制。24DBPh 与 BSA 的结合作用比 4BPh 更强,该结合常数对于评价 DBPs 的毒性效应具有一定参考意义。热力学分析及分子对接的结果均表明氢键是 4BPh/24DBPh 与 BSA 结合的主要作用力。4BPh 和 24DBPh 都结合在 BSA 的亚结构域 IIIA 中,可以一定程度改变 BSA 的构象。该研究结果有助于深入探明 DBPs 与水中的大分子如蛋白质结合后的环境行为,同时也为从分子水平上阐明 DBPs 对大分子蛋白的毒性机制提供了参考。本研究是在单一体系下进行 BSA 与两种溴代 DBPs 的相互作用研究,但 DBPs 在真实水环境中往往是以不同浓度和种类的混合物出现的,因此二元、三元甚至多元的研究体系应该是未来研究的重点之一。

参考文献:

- [1] RICHARDSON S D, TEMES T A. Water analysis; Emerging contaminants and current issues [J]. *Anal. Chem.*, 2018, **90**(1): 398-428.
- [2] RICHARDSON S D, TEMES T A. Water analysis; Emerging contaminants and current issues [J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(1): 382-416.
- [3] WAGNER E D, PLEWA M J. CHO cell cytotoxicity and genotoxicity analyses of disinfection by-products: An updated review [J]. *J. Environ. Sci.*, 2017, **58**: 64-76.
- [4] ZHANG Z X, YANG M T, YI J Y, et al. Comprehensive insights into the interactions of two emerging bromophenolic DBPs with human serum albumin by multispectroscopy and molecular docking [J]. *ACS Omega*, 2019, **4**(1): 563-572.
- [5] LIU X Y, CHEN L, YANG M T, et al. The occurrence, characteristics, transformation and control of aromatic disinfection by-products: A review [J]. *Water Res.*, 2020, **184**(13): 116 076.
- [6] YOON H, LIM Y, MAENG S, et al. Impact of DBPs on the fate of zebrafish; behavioral and lipid profile changes [J]. *Membr. Water Treat.*, 2020, **11**(6): 391-398.
- [7] WESTGATE P J, PARK C. Evaluation of proteins and organic nitrogen in wastewater treatment effluents [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2010, **44**(14): 5 352-5 357.
- [8] XIA X H, RABEARISOA A H, JIANG X M, et al. Bioaccumulation of perfluoroalkyl substances by daphnia magna in water with different types and concentrations of protein [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2013, **47**(19): 10 955-10 963.
- [9] TENG Y, LIU R T, LI C, et al. The interaction between 4-aminoantipyrine and bovine serum albumin: Multiple spectroscopic and molecular docking investigations [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2011, **190**(1-3): 574-581.
- [10] KRASNER S W, WEINBERG H S, RICHARDSON S D, et al. Occurrence of a new generation of disinfection by-products [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2006, **40**(23): 7 175-7 185.
- [11] XIE Y W, CHEN L C, LIU R. AOX contamination status and genotoxicity of AOX-bearing pharmaceutical wastewater [J]. *J. Environ. Sci.*, 2017, **52**: 170-177.
- [12] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 09, Rev A.1. [Z]. 2009.
- [13] AL-MEHIZIA A A, BAKHEIT A H, ZARGAR S, et al. Evaluation of biophysical interaction between newly synthesized pyrazoline pyridazine derivative and bovine serum albumin by spectroscopic and molecular docking studies [J]. *J. Spectro.*, 2019, **2 019**: 1-12.
- [14] ALI M S, AL-LOHEDAN H A, RAFIQUEE M Z A, et al. Spectroscopic studies on the interaction between novel polyvinylthiol-functionalized silver nanoparticles with lysozyme [J]. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2015, **135**: 147-152.
- [15] YAN W W, QIAN T T, ZHANG L, et al. Interaction of perfluorooctanoic acid with extracellular polymeric substances-Role of protein [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2021, **401**: 123 381.
- [16] XU C B, GU J L, MA X P, et al. Investigation on the interaction of pyrene with bovine serum albumin using spectroscopic methods [J]. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2014, **125**: 391-395.
- [17] WANG X F, ZOU L Y, MI C Y, et al. Characterization of binding interaction of triclosan and bovine serum albumin [J]. *J. Environ. Sci. Health. Part A Toxic/Hazard. Subst. Environ. Eng.*, 2020, **55**(3): 318-325.
- [18] DAS N K, PAWAR L, KUMAR N, et al. Quenching interaction of BSA with DTAB is dynamic in nature: A spectroscopic insight [J]. *Chem. Phys. Lett.*, 2015, **635**: 50-55.
- [19] KUMARI M, MAURYA J K, SINGH U K, et al. Spectroscopic and docking studies on the interaction between pyrrolidinium based ionic liquid and bovine serum albumin [J]. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2014, **124**: 349-356.
- [20] YANG X H, LYAKURWA F, XIE H B, et al. Different binding mechanisms of neutral and anionic poly-/perfluorinated chemicals to human transthyretin revealed by in silico models [J]. *Chemosphere*, 2017, **182**: 574-583.
- [21] PATHAW L, KHAMRANG T, KATHIRAVAN A, et al. Synthesis, crystal structure, bovine serum albumin binding studies of 1,2,4-triazine based copper(I) complexes [J]. *J. Mol. Struct.*, 2020, **1 207**: 127 821.
- [22] KOLLITZ E M, DE CARBONNEL L, STAPLETON H M, et al. The affinity of brominated phenolic compounds for human and zebrafish thyroid receptor beta: Influence of chemical structure [J]. *Toxicol. Sci.*, 2018, **163**(1): 226-239.
- [23] PERVEEN S, HASHMI I, KHAN R. Evaluation of genotoxicity and hematological effects in common carp (*Cyprinus carpio*) induced by disinfection by-products [J]. *J. Water Health*, 2019, **17**(5): 762-776.
- [24] SILVA D, CORTEZ-MOREIRA M, BASTOS V L F C, et al. Spectrofluorimetric study of the interaction of methylparathion with fish serum albumin [J]. *Fish Physiol. Biochem.*, 2010, **36**(3): 427-433.

- [25] GUAN J, YAN X, ZHAO Y J, et al. Binding studies of triclocarban with bovine serum albumin: Insights from multi-spectroscopy and molecular modeling methods [J]. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2018, **202**: 1-12.
- [26] MIN J Y, MIN K B. Blood trihalomethane levels and the risk of total cancer mortality in US adults [J]. *Environ. Pollut.*, 2016, **212**: 90-96.
- [27] DENG Y L, LUO Q, LIU C, et al. Urinary biomarkers of exposure to drinking water disinfection byproducts and ovarian reserve: A cross-sectional study in China [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2022, **421**: 126 683.
- [28] LIU G X, SHENG H J, FU Y H, et al. Extracellular polymeric substances (EPS) modulate adsorption isotherms between biochar and 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether [J]. *Chemosphere*, 2019, **214**: 176-183.
- [29] ZHANG Z X, ZHU Q Y, LIANG W J, et al. Investigation on detoxication effects of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin over two halogenated aromatic DBPs 2,4,6-trichlorophenol and 2,4,6-tri-bromophenol binding with human serum albumin [J]. *Food Chem.*, 2022, **382**: 132 349.
- [30] HE C Y, LIU X L, JIANG Z J, et al. Interaction mechanism of flavonoids and alpha-glucosidase: Experimental and molecular modelling studies [J]. *Foods*, 2019, **8**(9): 355.
- [31] GUO Q Q, YUAN J, ZENG J H. Binding of dihydromyricetin and its metal ion complexes with bovine serum albumin [J]. *Biotechnol. Biotechnol. Eq.*, 2014, **28**(2): 333-341.
- [32] MACII F, BIVER T. Spectrofluorimetric analysis of the binding of a target molecule to serum albumin: Tricky aspects and tips [J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2021, **216**: 111 305.
- [33] WANG Q, HUANG C R, JIANG M, et al. Binding interaction of atorvastatin with bovine serum albumin: Spectroscopic methods and molecular docking [J]. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2016, **156**: 155-163.
- [34] SHEN G F, LIU T T, WANG Q, et al. Spectroscopic and molecular docking studies of binding interaction of gefitinib, lapatinib and sunitinib with bovine serum albumin (BSA) [J]. *J. Photochem. Photobiol.*, 2015, **153**: 380-390.
- [35] JAHANBAN-ESFAHLAN A, PANAH-AZAR V. Interaction of glutathione with bovine serum albumin: Spectroscopy and molecular docking [J]. *Food Chem.*, 2016, **202**: 426-431.
- [36] IMAN M, SAADABADI A, DAVOOD A. Molecular docking analysis and molecular dynamics simulation study of amelolide analogous as a sodium channel blocker [J]. *Turk. J. Chem.*, 2015, **39**(2): 306-316.
- [37] RAHMAN F, TABREZ S, ALI R, et al. Molecular docking analysis of rutin reveals possible inhibition of SARS-CoV-2 vital proteins [J]. *J. Tradit. Complement. Med.*, 2021, **11**(2): 173-179.

刺糖多糖脱色脱蛋白工艺及抗氧化活性研究

陈盈盈¹, 李杰¹, 宋建忠^{1,2}, 陈章浩¹, 李改茹¹, 常军民^{*1}

(1.新疆医科大学 药学院, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2.新疆医科大学附属肿瘤医院药学部, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:为优化刺糖多糖脱色脱蛋白的最佳工艺,运用静态吸附-解吸的方法,从 8 种极性不同的树脂中筛选最佳纯化效果的树脂,并通过单因素实验结合响应面法设计优化树脂的最佳纯化工艺。对比纯化前后多糖紫外、红外图谱特征及清除 DPPH 自由基的能力。结果表明 XDA-1 型树脂脱色脱蛋白的效果最佳,最优工艺条件为:上样质量浓度为 0.03 g/mL,洗脱流速为 2 mL/min,上样量为 0.5 BV (1 BV = 100 mL);在此条件下脱色率为 (72.93±0.54)%,脱蛋白率为 (74.72±0.37)%,多糖的保留率为 (88.89±0.84)%;纯化后紫外谱图中蛋白质等杂质的特征吸收峰消失,多糖的红外特征吸收峰未发生变化,纯化后获得的刺糖多糖抗氧化活性增强。XDA-1 型大孔吸附树脂可用于刺糖多糖的高效纯化,优选的脱色脱蛋白工艺条件稳定可行。

关键词:刺糖多糖;脱色;脱蛋白;大孔吸附树脂;抗氧化

中图分类号:TQ9 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0046-08

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0371

Study on Decolorization and Deproteinization Process and Antioxidant Activity of Alhagi-Honey Polysaccharide CHEN

Ying-ying¹, LI Jie¹, SONG Jian-zhong^{1,2}, CHEN Zhang-hao¹, LI Gai-ru¹, CHANG Jun-min^{*1} (1. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Department of Pharmacy, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: To optimize the best process for decolorization and deproteinization of Alhagi-honey polysaccharide, the static and dynamic adsorption-desorption method was used to screen the resin with the best purification effect from eight resins with different polarities, and the best purification process was optimized by the single-factor experiment combined with the response surface methodology. The characteristics of UV and IR spectra of polysaccharides before and after purification and their ability to scavenge DPPH free radicals were compared. The results show that XDA-1 resin has the best decolorization and deproteinization effect, and the optimal process conditions are: the concentration of the sample is 0.03 g/mL, the elution flow rate is 2 mL/min, and the amount of the sample is 0.5 BV (1 BV = 100 mL); under these conditions, the decolorization rate was (72.93±0.54)%, the deproteinization rate was (74.72±0.37)%, and the polysaccharide retention rate was (88.89±0.84)%; the characteristic absorption peaks of proteins and other impurities disappeared after purification, the infrared characteristic absorption peak of the polysaccharide did not change, and the antioxidative activity of the purified Alhagi-honey polysaccharide was enhanced. XDA-1 macroporous adsorption resin can be used for efficient purification of Alhagi-honey polysaccharide, and the preferred decolorization and deproteinization process conditions are stable and feasible.

Key words: Alhagi-honey polysaccharide; decolorization; deproteinization; macroporous adsorption resin; antioxidant

刺糖(Alhagi-honey)是豆科植物骆驼刺枝叶分泌凝结而成的糖粒^[1],在中医临床用药具有悠久的历史。《本草纲目》将刺糖列为药中上品,记载其有滋养强健、平衡体液、祛痰止咳的功效。新疆民间常用其治疗神经性头痛、牙痛,与其它药材配伍可用于治疗痢疾、腹泻等疾病。研究发现刺糖中含有多糖、低聚糖、黄酮、挥发油等多种成分^[2,3],而多糖作为刺糖的主要活性成分,已经成为系统研究的热点问题。现代研究表明刺糖多糖

具有免疫调节^[4,5]、保肝保肾^[6]、抗氧化^[7]、降血

收稿日期:2022-05-15;网络首发日期:2022-10-29

基金项目:国家自然科学基金项目(82060756);新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室项目(XJDX1713)。

作者简介:陈盈盈(1994-),女,甘肃白银人,硕士生,主要研究方向为药物分析学。

通讯作者:常军民, E-mail:1617265908@qq.com。

引用本文:陈盈盈,李杰,宋建忠,等.刺糖多糖脱色脱蛋白工艺及抗氧化活性研究[J].化学试剂,2023,45(1):46-53。

糖^[8]、调节肠道菌群^[9]、抗神经炎^[10]等多种药理活性。

目前用水提醇沉法^[11,12]提取刺糖多糖,所提取的多糖色素深,含有较多蛋白质,这些蛋白质与多糖结合形成糖蛋白后,严重影响了多糖的药效,且给后期分离均一多糖及相关结构鉴定造成很大困扰。现阶段未有刺糖多糖脱色脱蛋白的工艺研究,前期分离均一多糖使用未经筛选的 AB-8 型大孔吸附树脂,存在脱色效率差、对多糖的损耗量大等问题^[8]。常见的除去多糖中蛋白质的方法有 savege 法和蛋白酶法。savege 法除蛋白效率低且对多糖损耗量大;酶法脱蛋白对条件要求较严格,在降解糖蛋白的同时会破坏多糖结构^[13]。本文研究通过化学测定方法筛选最优纯化效果的大孔吸附树脂,采用单因素试验结合响应面法优选刺糖多糖的脱色脱蛋白工艺,为刺糖多糖的纯化提供一种新的有效方法。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

UV-2700 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);AL204 型分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);Varian 1000 型傅里叶变换红外分光光度计(美国瓦里安公司)。

蕙酮(上海麦克林生化科技有限公司);牛血清白蛋白(德国 BioFroxx 公司);考马斯亮蓝 G-250、无水葡萄糖对照品(北京索莱宝科技有限公司);维生素 C 对照品(天津市天新精细化工开发中心);水为蒸馏水(实验室自制);试剂均为分析纯。刺糖药材购于新疆维吾尔自治区民族医院,由新疆医科大学生药/天药教研室鉴定为刺糖药材。

1.2 刺糖多糖的制备

参考课题组前期研究的方法制备刺糖多糖^[14]:刺糖药材经石油醚在 60 ℃ 水浴中回流脱脂,过滤后药渣经 95% 乙醇在 80 ℃ 水浴中回流除去小分子醇溶物;预处理后的药渣在 70 ℃ 水浴中用 9 倍体积的水提取 1.5 h,提取次数为 2 次;合并滤液浓缩至一定体积后,在滤液中加入一定量乙醇进行醇沉,使最终醇浓度达到 80%,冰箱静置 24 h 后抽滤,沉淀用无水乙醇、丙酮、乙醚等洗涤,冷冻干燥后得刺糖多糖。

1.3 测定方法

1.3.1 色素测定波长的选择及脱色率的计算

浓度为 1.00 mg/mL 的刺糖多糖溶液在 200~800 nm 范围内扫描吸收曲线,扫描结果显示无色素最大吸收波长。刺糖粗多糖溶液为深黄色,根据颜色互补原理,刺糖多糖溶液主要吸收蓝色波段可见光,蓝色光的波长为 450 nm 左右,因此刺糖粗多糖色素测定波长选为 450 nm^[15]。刺糖多糖的脱色率按以下公式计算。

$$\text{脱色率}(\%) = (A_{\text{纯化前}} - A_{\text{纯化后}}) / A_{\text{纯化前}} \times 100 \quad (1)$$

式中: $A_{\text{前}}$ 、 $A_{\text{后}}$ 为纯化前后溶液的吸光度。

1.3.2 多糖含量的测定及保留率、解吸率的计算

标准曲线的绘制参考文献[16]的方法稍作改变:称取 0.20 g 蕙酮,加硫酸定容至 100 mL;配制 0.1 mg/mL 的葡萄糖对照品储备溶液,分别取 0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 mL 对照品储备溶液于具塞比色管中,加水至 2 mL,再加 4 mL 蕙酮-硫酸溶液,摇匀后在冰水浴中放置 15 min,沸水浴中加热 5 min 后于冰水浴冷却,在 625 nm 处测定吸光度,以葡萄糖浓度和吸光度值绘制标准曲线,得回归方程为: $A = 0.0596X - 0.0777$ ($n=6$), $R^2 = 0.9991$,线性范围 5.15~14.73 $\mu\text{g/mL}$,式中 A 为吸光度, X 为葡萄糖浓度。刺糖多糖保留率、解吸率按以下公式计算。

$$\text{多糖保留率}(\%) = m_{\text{后}} / m_{\text{前}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{解吸率}(\%) = \text{解吸量} / \text{吸附量} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{吸附量} = (\text{纯化前多糖含量} - \text{纯化后多糖含量}) \times \frac{\text{溶液体积}}{\text{树脂质量}} \quad (4)$$

$$\text{解吸量} = \text{解吸液多糖含量} \times \text{解吸液体积} / \text{树脂质量} \quad (5)$$

式中: $m_{\text{前}}$ 、 $m_{\text{后}}$ 分别表示纯化前后所含多糖总质量。

1.3.3 蛋白质含量的测定及脱除率的计算

蛋白质标准曲线的绘制参考文献[17]的方法稍作改变:将 0.10 g 考马斯亮蓝 G-250 用 50 mL 95% 的乙醇溶液溶解,再加入 100 mL 85% 的磷酸溶液,用去蒸馏水稀释至 1 000 mL 作为考马斯亮蓝 G-250 溶液备用。配制 0.1 mg/mL 的标准蛋白对照品储备溶液,精密量取 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 mL 的储备溶液于具塞比色管中,加水至 1 mL,再加入 5 mL 准备好的考马斯亮蓝 G-250 溶液,摇匀后在 30 ℃ 恒温水浴中放置 10 min,冷却后在 595 nm 处测定吸光度,以蛋白质浓度和吸光度值绘制标准曲线,得回归方程为: $Y = 0.0484Z + 0.0364$ ($n=7$), $R^2 = 0.9995$,线

性范围 1.92~15.43 $\mu\text{g/mL}$, 式中 Y 为吸光度, Z 为蛋白质浓度。蛋白质脱除率按以下公式进行。

$$\text{蛋白质脱除率}(\%) = (\text{脱除蛋白质前含量} - \text{脱除蛋白质后含量}) / \text{脱除蛋白质前含量} \times 100 \quad (6)$$

1.4 最佳树脂的筛选实验

1.4.1 树脂的静态吸附实验

将 10 g 预处理好的 S-8、D301、HPD600、AB-8、XDA-1、H103、D101、LSA-10 等树脂加入到 50 mL 的锥形瓶中, 加入经 1 500 r/min 离心后的质量浓度为 0.02 g/mL 的刺糖多糖溶液, 上样 10 mL, 恒温静置 12 h 后。测定滤液中多糖含量和脱色率。过滤后的树脂加 20 mL 的去离子水, 相同条件下静置解吸 12 h, 测定滤液的吸光度值。以多糖保留率(a)、脱色率(b)和解吸率(c)为指标, 3 者的权重系数分别为 0.3、0.4、0.3, 以综合评分值 M 为指标进行单因素方差分析, 对树脂型号作初步筛选。

1.4.2 树脂的动态吸附实验

取 1.4.1 筛选的大孔吸附树脂, 选用直径为 2.4 cm 的柱子, 装柱至 22 cm, 加入质量浓度为 0.02 g/mL 的刺糖多糖溶液, 上样 50 mL, 控制流速为 4 mL/min, 用蒸馏水洗脱, 收集洗脱液, 加入浓 H_2SO_4 和 α -萘酚显色至反应为阴性, 洗脱体积为 6 BV (1 BV = 100 mL), 洗脱液浓缩至 50 mL, 计算多糖保留率、脱色率和脱蛋白率, 权重系数分别为 0.4、0.3、0.3, 对 M 值进行加权求和, 筛选最优树脂型号。

1.5 刺糖多糖脱色脱蛋白工艺优化

1.5.1 单因素实验

1.5.1.1 上样浓度的考察

按 1.4.2 筛选出的最优树脂和装柱方法, 上样量为 50 mL, 控制流速为 4 mL/min, 设定上样浓度分别为 0.01、0.03、0.05、0.07、0.09 g/mL, 筛选最佳上样浓度。

1.5.1.2 洗脱流速的考察

按 1.4.2 筛选出的最优树脂和装柱方法, 按 1.5.1.1 中筛选的最佳上样浓度上样, 上样量为 50 mL, 设定洗脱流速分别为 1、2、3、4、5 mL/min, 筛选最佳洗脱流速。

1.5.1.3 上样量的考察

按 1.4.2 筛选出的最优树脂和装柱方法, 以 1.5.1.1 和 1.5.1.2 中筛选的最佳上样浓度和洗脱流速进行实验, 每 10 mL 收集 1 管, 总共收集 9

管, 依次测定脱色率。

1.5.2 响应面实验

根据单因素实验结果对上样浓度(A)、洗脱流速(B)、上样量(C)这 3 个因素进行响应面实验设计, 以加权评分 M 值作为评估。响应面实验因素水平表如表 1 所示。

表 1 响应面实验因素水平

Tab.1 Response surface test factor levels

水平	上样浓度/ ($\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	洗脱流速/ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	上样量/ mL
-1	0.01	1	25
0	0.03	2	45
1	0.05	3	65

1.6 多糖纯化前后红外与紫外光谱特征分析

UV 光谱特征分析: 取纯化前后的刺糖多糖样品, 用蒸馏水配成 1.00 mg/mL 溶液, 进行紫外全波长扫描。

FT-IR 光谱特征分析: 称取 3 mg 左右纯化前后的刺糖多糖样品粉末, 压片后在 4 000~400 cm^{-1} 的红外区间进行红外分光光度计扫描。

1.7 纯化前后体外抗氧化活性对比实验

参考文献[18,19]方法, 称取 DPPH 粉末, 用无水乙醇配制浓度为 0.1 mmol/L 的 DPPH 储备液。将维生素 C 和刺糖多糖分别充分溶解于蒸馏水中, 配制成浓度为 0.2、0.5、1、2、4、8、10 mg/mL 的溶液, 试管中分别加入 2 mL 不同浓度的 Vc 或刺糖多糖溶液, 再加入 2 mL DPPH 储备液, 振荡使充分反应, 室温避光反应 30 min 后在 517 nm 处测定吸光度值, 按公式(7)计算 DPPH 自由基清除率。

$$\text{DPPH 自由基清除率}(\%) = [1 - (A_a - A_b)/A_c] \times 100 \quad (7)$$

式中: A_c 为空白对照; A_a 为反应液的吸光度值; A_b 为不加 DPPH 时多糖自身的吸光度值。

1.8 统计分析

测定结果以平均值 $\pm$ 标准差($n=3$)表示, 利用 SPSS 23.0 软件对实验数据进行单因素分析, $p<0.05$ 表示有显著性差异; 采用 Origin 2021 进行分析做图。

2 结果与讨论

2.1 树脂的筛选实验结果

2.1.1 树脂的静态吸附实验结果

研究表明树脂影响多糖纯化效果的因素有树

脂的结构、极性、比表面积、粒径、孔径及被吸附分子的极性、分子大小等^[20]。8 种树脂的静态吸附实验结果见表 2,可得非极性树脂 XDA-1 的加权评分 M 值最高,其他 7 种树脂与 XDA-1 的加权评分比较,D301 和 H103 型树脂统计学无差异,纯化效果较好。由实验结果可知极性较弱的树脂对多糖的脱色效果较好,而带有叔胺基的弱碱性阴离子交换树脂 D301 的脱色率是最高的,因此推测刺糖多糖中的色素可能含有酸性基团;XDA-1 和 H103 两种树脂因比表面积大,多糖在单位时间内通过树脂时增加了对色素的吸附,因此脱色率较其它树脂效果更好,这 3 种树脂对多糖的保留率和解吸率也较高。因此,综合实验结果选择这 3 种树脂进行下一步动态吸附实验。

表 2 刺糖多糖的静态吸附结果^注

Tab.2 Static adsorption results of Alhagi-honey polysaccharides

树脂 型号	极性	比表 面积/ ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	多糖 保留率/ %	脱色率/ %	解吸率/ %	加权 评分 M / %
HPD600	强极性	550~ 600	74.72± 1.94	24.26± 7.89	70.12± 1.85	53.16± 4.23 ^a
S-8	极性	100~ 120	73.85± 0.82	33.85± 2.55	59.53± 20.10	53.56± 5.24 ^a
D301	弱极性	550~ 600	79.18± 1.53	64.51± 1.37	76.48± 10.24	72.51± 3.88
AB-8	弱极性	480~ 520	69.85± 4.01	20.86± 2.47	62.31± 9.97	47.99± 4.48 ^a
LSA-10	弱极性	575	70.69± 3.58	33.57± 8.40	50.50± 4.11	49.79± 5.48 ^a
H103	非极性	100~ 1 100	76.36± 2.79	37.45± 2.16	87.53± 8.97	65.81± 1.74
D101	非极性	400	73.05± 2.29	16.67± 3.28	70.49± 6.26	49.73± 3.58 ^a
XDA-1	非极性	800~ 1 000	79.94± 2.11	57.02± 1.56	91.74± 5.46	74.31± 2.64

注:加权评分 M 值列,与 XDA-1 比较,a 表示 $p<0.05$ 。

2.1.2 树脂的动态吸附实验结果

树脂的动态吸附实验结果见表 3,由表 3 可知,高交联度、高比表面积、不带有官能团的非极性聚合物型树脂 XDA-1 的加权评分 M 值评分最高,H103 型树脂脱蛋白率效果较差。与 XDA-1 比较,弱碱性阴离子树脂 D301 对多糖的保留率较差,根据课题组前期研究,刺糖多糖经过 DEAE sepharose CL-6B 分离纯化的多糖组分含有葡萄糖

醛酸和半乳糖醛酸^[21],因此推测弱碱性阴离子树脂 D301 对多糖保留率较差的原因是一些酸性多糖的糖醛酸基团吸附在弱碱性阴离子树脂上,导致对多糖的损耗较大。综合考虑,最后筛选 XDA-1 为最优树脂型号来进行后续实验。

表 3 刺糖多糖的动态吸附实验结果

Tab.3 Experimental results of dynamic adsorption of Alhagi-honey polysaccharides

树脂 型号	多糖保留率/ %	脱色率/ %	脱蛋白率/ %	加权评分 M /%
XDA-1	90.24±3.95	73.53±4.80	58.90±4.53	75.83±3.02
D301	76.70±1.00	71.15±1.84	61.92±8.84	70.60±2.53
H103	90.42±0.99	30.92±5.19	20.34±5.40	51.55±2.62

2.2 单因素实验结果

2.2.1 上样浓度对加权评分 M 值的影响

由图 1 可知,当上样浓度为 0.03 g/mL 时加权评分最高,得分为 (71.33±2.60)%,根据实验结果可知随着上样浓度增加到一定程度后,加权评分 M 值降低,树脂对多糖的脱色率和脱蛋白率降低。分析其原因可能是当样品质量浓度较高时,多糖单位表面积内与大孔树脂接触量也就越大,多糖与蛋白质、色素、一些其他化合物存在吸附竞争关系,因此当多糖的质量浓度增加到一定程度时,大孔树脂表面的吸附率达到饱和使脱色率和脱蛋白率降低^[22]。因此选择 0.03 g/mL 作为多糖的最佳上样浓度。

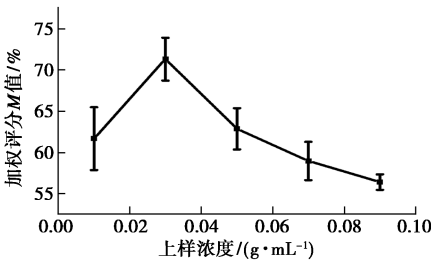


图 1 上样浓度对加权评分 M 值的影响

Fig.1 Effect of loading concentration on the weighted score M value

2.2.2 洗脱流速对加权评分 M 值的影响

由图 2 可知,当洗脱流速为 2 mL/min 时加权评分最高,得分为 (79.86±1.62)%,随着洗脱流速的增加,加权评分 M 值得分降低,推测其结果可能是随着洗脱流速的增加,单位时间内多糖流过大孔树脂表面越快,多糖还没来得及保留就被洗脱出来,造成脱色率和脱蛋白率降低,加权评分 M 值也随之降低。因此选择 2 mL/min 作为多糖

的最佳洗脱流速。

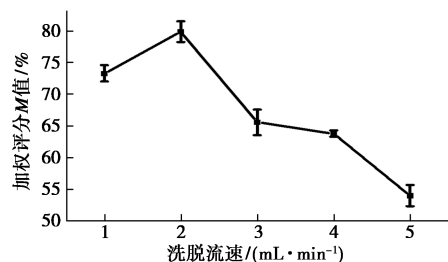


图 2 洗脱流速对加权评分 M 值的影响

Fig.2 Effect of elution rate on the weighted score M value

2.2.3 上样量对脱色率的影响

由图 3 可知,当第 5 管时平均脱色率为 $(70.60 \pm 1.34)\%$,在第 5 管以后脱色率小于 70%,推测当上样量达到一定程度时,树脂对色素的吸附量达到饱和,当增加上样量时造成脱色率的下降。因此上样量不超过 0.5 BV (1 BV = 100 mL) 时脱色效果比较好。

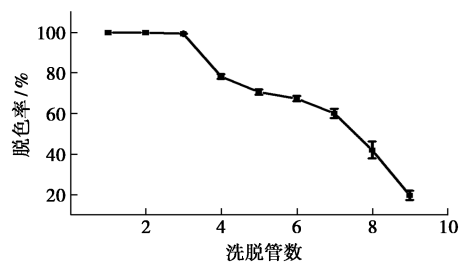


图 3 上样量对脱色率的影响

Fig.3 Effect of sample loading on the decolorization rate

2.3 Box-Behnken 试验结果与分析

依据响应面试验设计,得出以下响应面试验数据,详情见表 4,可知加权评分 M 值最高为 81.64%。

表 4 响应面实验结果

Tab.4 Response surface experimental results

序号	上样浓度/ (g·mL ⁻¹)	洗脱流速/ (mL·min ⁻¹)	上样量/ mL	M / %
1	0.01	2	65	66.52
2	0.05	3	45	64.43
3	0.05	2	25	70.76
4	0.03	2	45	81.45
5	0.03	1	25	63.74
6	0.03	3	25	71.13
7	0.05	2	65	73.99
8	0.01	1	45	50.94
9	0.03	1	65	64.77
10	0.03	2	45	81.64
11	0.03	2	45	80.73

续表

序号	上样浓度/ (g·mL ⁻¹)	洗脱流速/ (mL·min ⁻¹)	上样量/ mL	M / %
12	0.03	2	45	80.42
13	0.01	3	45	67.52
14	0.01	2	25	64.89
15	0.03	2	45	80.98
16	0.03	3	65	71.83
17	0.05	1	45	69.86

对表 4 的实验数据回归拟合后,得到以加权评分 M 值为响应值的回归方程: $Y = 81.04 + 3.65A + 3.20B + 0.82C - 5.50AB + 0.40AC - 0.082BC - 8.34A^2 - 9.51B^2 - 3.66C^2$ 。在 M 值为响应值的回归模型中,模型 P 值 < 0.0001 表示极显著, $P < 0.05$ 时表示显著。由表 5 可知,模型 P 值 < 0.0001 ,失拟项 P 值为 $0.0923 > 0.05$,说明该模型的拟合度较好,且因变量和全体自变量之间表现为较显著线性关系 ($R^2 = 0.9961$),因此用此模型来估算各因素对刺糖多糖脱色脱蛋白工艺的影响是可靠的,由响应面模型预测刺糖多糖脱色脱蛋白的最佳工艺条件为:样品浓度为 0.03 g/mL,洗脱流速为 2.11 mL/min,上样量为 47.44 mL,预测最大响应值 M 综合评分为 81.61%,考虑到实际应用的过程,依次修正后的工艺为:样品浓度 0.03 g/mL,洗脱流速 2 mL/min,上样量为 0.5 BV (1 BV = 100 mL)。

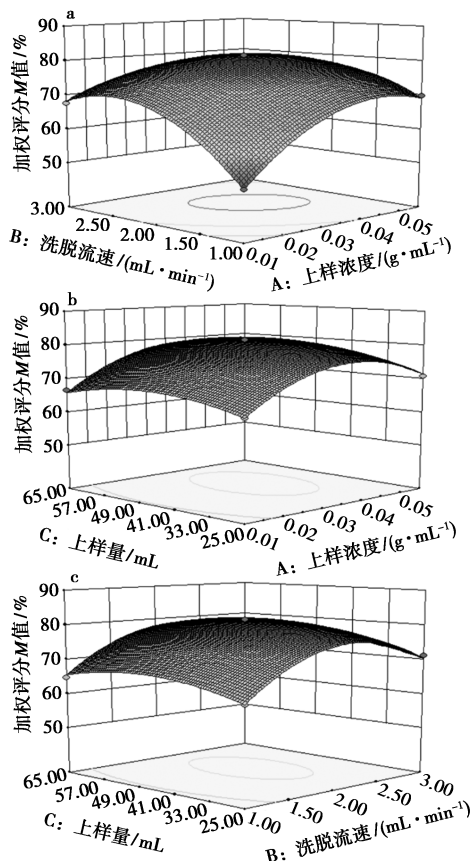
表 5 响应面法分析实验结果

Tab.5 Experimental results of response surface methodology analysis

方差来源	平方和	自由度	均方差	F 值	P 值
回归模型	1118.54	9	124.28	198.94	< 0.0001
A	106.36	1	106.36	170.26	< 0.0001
B	81.92	1	81.92	131.13	< 0.0001
C	5.43	1	5.43	8.69	0.0215
AB	121.11	1	121.11	193.86	< 0.0001
AC	0.64	1	0.64	1.02	0.3452
BC	0.027	1	0.027	0.044	0.8406
A^2	293.01	1	293.01	469.02	< 0.0001
B^2	381.16	1	381.16	610.14	< 0.0001
C^2	56.46	1	56.46	90.38	< 0.0001
残差	4.37	7	0.62		
失拟项	3.36	3	1.12	4.43	0.0923
纯误差	1.01	4	0.25		
总离差	1122.91	16			

利用 Design-Expert 8.0.6 软件做出响应面分析图 4,可知各因素对加权评分 M 值的影响依次

是:上样浓度和洗脱流速的交互作用>上样浓度和上样量的交互作用>洗脱流速和上样量的交互作用,因此各影响因素对加权评分 M 值的影响依次是样品浓度>洗脱流速>上样量。



a. 洗脱流速与上样浓度的响应曲面图; b. 上样量与上样浓度的响应曲面图; c. 上样量与洗脱流速的响应曲面图

图 4 上样浓度、洗脱流速、上样量对加权评分 M 值的响应曲面图

Fig.4 Response surface graph of loading concentration, elution flow rate, and loading amount to the weighted score M value

2.4 验证实验

综合分析后确定最佳工艺为:上样浓度 0.03 g/mL、洗脱流速 2 mL/min、上样量 0.5 BV (1 BV = 100 mL),按照最佳工艺条件平行 3 次实验,加权得分 M 值为 $(80.18 \pm 0.66)\%$,脱色率为 $(72.93 \pm 0.54)\%$,脱蛋白率为 $(74.72 \pm 0.37)\%$,多糖的保留率为 $(88.89 \pm 0.84)\%$,多糖的得率为 $(86.84 \pm 1.23)\%$,此工艺脱色脱蛋白效果稳定,工艺可行。

2.5 多糖纯化前后吸收光谱特征分析

UV 扫描谱图如图 5 所示,未纯化多糖在 400 nm 以下具有较强的杂吸收峰,并且在 260 和

280 nm 处有较强的吸收峰,表明粗多糖样品中存在较多蛋白质和核酸^[23],含有其它一些杂质,纯化后 400 nm 以下波长处的杂峰消失,说明经过 XDA-1 型大孔吸附树脂纯化后,蛋白质和核酸、其它杂质等被大量清除。

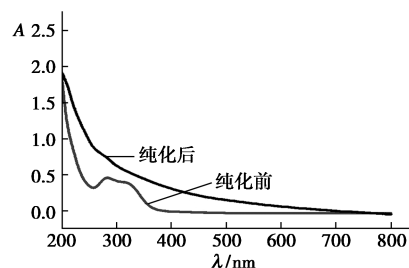


图 5 纯化前后多糖的紫外吸收谱图

Fig.5 UV absorption spectra of polysaccharides before and after purification

刺糖多糖纯化前后的 FT-IR 光谱图如图 6 所示,刺糖多糖纯化前后在 3400 cm^{-1} 左右的吸收峰为—OH 的伸缩振动, 2930 和 1415 cm^{-1} 处的吸收峰为 C—H 振动吸收峰^[24], 1602 cm^{-1} 左右可能为—OH 的弯曲振动^[25],在 1100 cm^{-1} 附近的吸收峰为 C—O 官能团的振动吸收峰。由 FT-IR 扫描谱图可以看出多糖的特征吸收峰在纯化前后吸收信号未发生改变,表明纯化前后刺糖多糖主要官能团结构未改变。而且纯化后样品的吸收信号变强,表明纯化后受杂质干扰较小,说明了刺糖多糖经此工艺纯化后有效清除了杂质且多糖结构未发生改变。

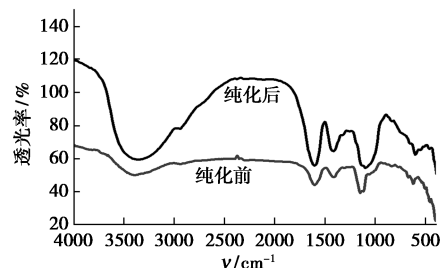


图 6 纯化前后多糖的红外吸收谱图

Fig.6 Infrared absorption spectra of polysaccharides before and after purification

2.6 纯化前后体外抗氧化活性实验

刺糖多糖清除 DPPH 自由基活性如图 7 所示,纯化前刺糖多糖浓度为 10 mg/mL 时对 DPPH 自由基的清除率为 $(73.77 \pm 0.47)\%$,纯化后刺糖多糖浓度为 10 mg/mL 时对 DPPH 自由基的清除率为 $(88.97 \pm 2.93)\%$,可见刺糖多糖经过脱色脱

蛋白处理后清除 DPPH 自由基的效果更好,这与朱家庆等^[26]研究的纯化后葛根多糖清除 DPPH 自由基能力增强的结果是一致的。推测其可能的原因是纯化后多糖的纯度提高,杂质的含量降低使清除 DPPH 自由基的能力得到提高,结果与多糖具有较强的抗氧化活性相符^[27],相关研究也表明糖醛酸含量的上升与自由基的清除能力有关^[28]。与抗氧化活性很强的 Vc 比较,纯化后的多糖在浓度为 10 mg/mL 时对 DPPH 自由基的清除率接近 Vc,因此说明脱色脱蛋白后的刺糖多糖具有良好的体外抗氧化能力。

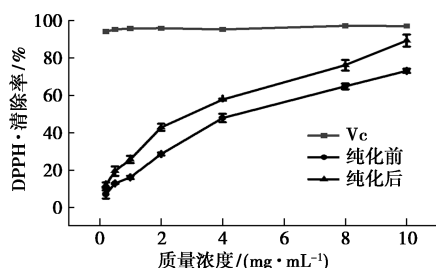


图 7 Vc 及多糖纯化前后对 DPPH 自由基的清除作用

Fig.7 Scavenging effects of Vc and polysaccharides on DPPH free radicals before and after purification

3 结论

响应面分析法以多元二次方程作为函数估算模型,能够把影响因素和实验结果的关系进行回归拟合,对比正交实验,考察范围更加全面,在实验寻优过程中可以连续考察实验的水平因素。本文通过筛选最佳纯化效果的大孔吸附树脂 XDA-1,采用单因素实验和响应面法相结合优化了最佳脱色脱蛋白工艺,3 次平行实验的加权得分 M 值为 $(80.18 \pm 0.66)\%$,与模型预测值 81.61% 比较误差较小,表明该模型稳定可靠。与其他纯化方法相比,此工艺操作简单,对多糖的保留率能达到 $(88.89 \pm 0.84)\%$,可见对多糖损耗量较小,且大孔吸附树脂再生处理简便、使用周期长,适合在工业生产中大量使用。本文研究的工艺纯化后多糖的红外特征吸收峰未发生改变,不会破坏多糖的结构,增强了刺糖多糖对 DPPH 自由基的清除率。因此,此工艺对刺糖多糖后期分离均一多糖、药理活性的研究以及抗氧化保健品的开发具有重要意义。

参考文献:

- [1] 程煜凤,李改茹,常军民.新疆维药刺糖化学成分研究[J].中国测试,2014,40(2):53-55.
- [2] 程煜凤.维药刺糖化学成分的基础研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2010.
- [3] JIAN L J, CHANG J M, ABLISE A, et al. Isolation, purification, and structural elucidation of polysaccharides from Alhagi-honey[J]. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2014, 16(7): 783-789.
- [4] LI G R, XIANG Y, ZHAO J, et al. In vitro Saccharum Alhagi polysaccharide-1 and -2 promote the immunocompetence of RAW264.7 macrophages[J]. *Exp. Ther. Med.*, 2018, 15(4): 3 556-3 562.
- [5] CAI G F, WU Y, WUSIMAN A, et al. Alhagi honey polysaccharides attenuate intestinal injury and immune suppression in cyclophosphamide-induced mice[J]. *Food Funct.*, 2021, 12(15): 6 863-6 877.
- [6] 库尔班江·麦提敏,艾力·艾尔肯,蒋志惠,等.刺糖对酒精性肝病 TNF- α 和 TLR4 表达及病理变化的影响[J].动物医学进展,2017,38(6):29-32.
- [7] 赵津,李改茹,郑杰,等.维药刺糖抗氧化活性多糖筛选研究[J].新疆医科大学学报,2015,38(12):1 479-1 481.
- [8] 郑杰.刺糖多糖分离纯化、结构分析及降血糖作用研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [9] CAI G F, WUSIMAN A, GU P F, et al. Supplementation of Alhagi honey polysaccharides contributes to the improvement of the intestinal immunity regulating the structure of intestinal flora in mice[J]. *Food Funct.*, 2021, 12(20): 9 693-9 707.
- [10] WEI F, YANG X, PANG K J, et al. Alhagi sparsifolia traditional uses, chemistry, pharmacology, toxicology and quality control of shap.: A Review[J]. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12: 761 811.
- [11] 吴晶,李改茹,常军民.刺糖中多糖的提取工艺研究[J].中成药,2011,33(5):902-904.
- [12] 王薇,刘文辉,常军民,等.人工神经网络—遗传算法模型优化刺糖多糖的水提取工艺[J].中国新药杂志,2015,24(21):2 511-2 520.
- [13] 潘峰,阮国永,杨建波,等.大孔吸附树脂纯化吴茱萸果实多糖工艺优化[J].现代食品科技,2021,37(9): 216-225;304.
- [14] 吴晶.刺糖中多糖的提取分离工艺及性质研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2011.
- [15] 陈卓尔,李敏,王小静,等.大孔吸附树脂对维药恰麻古粗多糖脱色纯化工艺研究[J].应用化工,2017,46(2):230-233;239.
- [16] 靳淑敏,齐鹏成,周娜,等.蒽酮-硫酸比色法测定三黄

- 糖敏汤中多糖的含量[J].中国药房,2015,26(6):811-812.
- [17]沈育伊,覃香香,滕秋梅,等.荸荠多糖中蛋白含量的测定[J].微量元素与健康研究,2019,36(6):50-52.
- [18]惠和平,李晓东,史彦斌,等.败酱草多糖的脱色工艺和抗氧化活性研究[J].现代化工,2021,41(S1):231-236;240.
- [19]叶兆伟,叶润,赫丁轩,等.息半夏多糖提取工艺优化及其抗氧化活性研究[J].中国食品添加剂,2022,33(1):90-98.
- [20]鲁晓丽,刘继婷,张自萍.大孔吸附树脂脱除枸杞多糖色素技术研究[J].食品工业科技,2014,35(18):293-297.
- [21]常军民,李改茹,郑杰,等.刺糖多糖结构表征[J].中国新药杂志,2016,25(24):2 826-2 830.
- [22]岑叶盛,李小龙,陈淑娟,等.大孔吸附树脂纯化白筋叶总多酚的工艺优化[J].中草药,2019,50(13):3 071-3 076.
- [23]高莉,王强,帕提古力·玛合木提.核桃隔膜多糖的分离纯化及单糖组成分析[J].食品科学,2010,31(21):182-185.
- [24]YE Z Q,LI T Y,QING D G,et al.Structural elucidation and osteogenic activity of a novel heteropolysaccharide from *Alhagi pseudalhagi* [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021,171:185-197.
- [25]BESEMER M,BLOEMENKAMP R,ARIESE F,et al. Identification of multiple water-iodide species in concentrated NaI solutions based on the raman bending vibration of water [J]. *J. Phys. Chem. A*, 2016, 120(5):709-714.
- [26]朱家庆,唐婷范,刘新梅,等.葛根多糖纯化工艺及其抗氧化性能研究[J].食品工业科技,2020,41(24):131-136.
- [27]张腊梅,黄红琴,李敏,等.超声酶法辅助提取水芹菜多糖工艺优化及生物学活性研究[J].化学试剂,2022,44(8):1 170-1 177.
- [28]陈兵兵.葛根多糖的提取分离、理化特性及生物活性研究[D].镇江:江苏大学,2016.

上转换@聚多巴胺纳米光热剂的制备及载药与抗菌性能

陈文雪, 靳丹丹, 朱良亮, 袁善蓉, 王浩, 俞彬, 宫培军*

(浙江师范大学 化学与生命科学学院 先进催化材料教育部重点实验室, 浙江 金华 321004)

摘要:癌症和致病细菌感染成为公共安全健康的严重威胁。采用反相微乳液法对上转换粒子 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}$ 包裹聚多巴胺(PDA)并接枝聚乙烯亚胺(PEI), 制备了核-壳结构纳米光热剂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}@\text{PDA-PEI}$, 表征了产物的形貌、化学组成、光学性质、光热和药载/释药性能。结果表明, 光热剂的光热能力随 PDA 壳的增厚而增强。在 PEI 接枝后, 光热剂在水中的分散效果获得改善, 但光热性能轻微减弱, 对盐酸阿霉素(DOX)的载药量高达 26.6%, 体外药物释放过程具有 pH 依赖和近红外光响应特征。载带盐酸四环素的纳米光热剂在 808 nm 激光照射下对大肠杆菌的抗菌活性优于光热剂或盐酸四环素。研究结果为发展应用于抗肿瘤或抗感染治疗的纳米光热剂提供了新思路。

关键词:上转换; 聚多巴胺; 光热治疗; 药物负载; pH 响应; 抗菌性能

中图分类号: TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0054-08

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0465

Preparation, Drug Loading and Antibacterial Performance of Upconversion@Polydopamine Photothermal Nanoagents

CHEN Wen-xue, JIN Dan-dan, ZHU Liang-liang, YUAN Shan-rong, WANG Hao, YU Bin, GONG Pei-jun* (Key Laboratory of the Ministry of Education for Advanced Catalysis Materials, College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, China)

Abstract: Cancer and pathogenic bacterial infection have become serious threats to public safety and health. Core-shell photothermal nanoagents $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}@\text{PDA-PEI}$, were prepared by coating $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}$ with polydopamine (PDA) via reverse phase microemulsion method and grafting with polyethyleneimine (PEI) subsequently. The morphology, chemical composition, optical properties, photothermal and drug loading/release performance of the obtained products were characterized. The results showed that the photothermal nanoagents with thick PDA shells had enhanced photothermal performance. After grafted with PEI, the nanoagents showed improved particle dispersion in water and slightly decreased photothermal performance. The drug loading of doxorubicin hydrochloride (DOX) for the nanoparticles was up to 26.6% and the in vitro drug release from nanoparticles was pH-dependent and near-infrared light-responsive. Moreover, the tetracycline hydrochloride-loaded photothermal nanoagents exhibited better antibacterial activities against *Escherichia coli* compared to both the nanoagent and tetracycline hydrochloride under 808 nm laser irradiation. These results provided new insight into the development of photothermal nanoagents for anticancer and anti-infection treatment.

Key words: upconversion; polydopamine; photothermal therapy; drug loading; pH-responsive; antibacterial activity

光热剂可以将光能转换为热能、借助高温杀灭肿瘤细胞或致病微生物, 由于治疗作用仅发生在药物富集部位, 激发光的照射和穿透区域有限, 光热疗法在肿瘤热疗、抗菌等应用中具有高安全性和低毒副作用^[1,2]。相比吡啶菁绿等小分子染料, 碳基材料、贵金属、过渡金属硫化物、聚苯胺等纳米光热剂对近红外(NIR)光的吸收截面更大、吸收能力更强, 可以一次给药多次治疗, 其制备与性能研究受到极大关注^[3-7]。然而, 由于目前上述材料在生物体内降解困难、代谢途径仍不够明确, 人们对此类光热剂的生物安全性存在担忧。

聚多巴胺(PDA)是一种与天然高分子黑色

收稿日期: 2022-06-16; 网络首发日期: 2022-10-18

基金项目: 浙江省公益技术应用研究计划项目(LGF20E-020001); 浙江省大学生创新创业训练计划项目(202010345-R118); 浙江省新苗人才计划项目(2022R404B054)。

作者简介: 陈文雪(1999-), 女, 浙江宁波人, 本科生, 主要研究方向为有机-无机纳米复合材料。

通讯作者: 宫培军, E-mail: skygpj@zjnu.cn。

引用本文: 陈文雪, 靳丹丹, 朱良亮, 等. 上转换@聚多巴胺纳米光热剂的制备及载药与抗菌性能[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 54-61。

素结构相近的合成高分子,具有生物相容性好、可体内降解和优良的光热转换能力等优点,可以通过盐酸多巴胺的氧化自聚合在不同基质的表面形成包裹层;同时,利用 PDA 链上的酚羟基等活性基团与含氨基或巯基的功能分子之间的席夫碱反应或迈克尔加成反应,可以方便地实现 PDA 的功能化修饰^[8,9]。上述优势使 PDA 纳米材料成为理想的光热剂,在体内抗肿瘤治疗中展示出良好的应用性能和安全性^[10,11]。此外,借助芳香环之间的 π - π 作用和羟基、氨基等极性官能团之间的氢键作用,研究人员在 PDA 基纳米材料上载带化疗药物或抗菌剂,达到化疗/光热疗协同抗肿瘤或抗菌的目的^[11-13]。为了准确评估治疗进程与用药效果,人们通常需要使用荧光分子或放射性核素标记纳米药物,借助光学或核医学成像技术监测纳米药物在体内组织中的分布情况和代谢进程。然而,常规有机荧光探针存在标记手续复杂、容易发生光漂白的不足,放射性核素的使用则增加了患者对健康的忧虑。

稀土掺杂的上转换纳米粒子(UCNPs)是一类可以吸收 NIR 光、发射紫外或可见光的功能材料,稳定的发光性质、良好的体内安全性以及 NIR 光的深组织穿透能力使 UCNPs 适用于体内光学成像^[14,15]。因此,以 UCNPs 和 PDA 构建的复合材料有望成为兼具成像和载药功能的光热剂。本文以 808 nm NIR 光激活的核壳结构 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}$ (UCNPs) 为核,通过包覆 PDA 制备了纳米光热剂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}@\text{PDA}$ (UP),利用 UCNPs 的发射光谱与 PDA 的吸收光谱的重叠引发的能量共振转移提高 UP 的光热性能。考虑到 PDA 具有很强的粘附性,为减轻 UP 粒子的团聚程度、改善其在水中分散效果,进一步采用正电性高分子聚乙烯亚胺(PEI)对 UP 接枝改性,研究了接枝反应时间对所得光热剂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}@\text{PDA-PEI}$ (UP-PEI) 的表面电位、粒径分布、光热性质和对模型化疗药物盐酸阿霉素(DOX)载带能力的影响以及负载 DOX 的光热剂的体外药物释放性能,并借助负载盐酸四环素(TC)的光热剂在 808 nm NIR 光照射下对大肠杆菌的杀灭效果初步评估了其用于光热抗菌的可行性。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

JEM-2100F 型透射电子显微镜(日本 JEOL

公司);P4 型紫外-可见分光光度计(上海美普达仪器有限公司);NEXUS670 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司);F7000 型荧光光谱仪(日本 Hitachi 公司);Zetasizer NanoZS 90 型纳米粒度和 Zeta 电位仪(英国 Malvern 公司);MS7-H550-S 型磁力搅拌器(北京大龙兴创实验仪器股份公司);TG16-ws 型高速离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司);MDL-H-808 型 808 nm 光纤耦合激光器(长春新产业光电技术有限公司);UT320 型数字式测温仪(中国优利德科技股份有限公司)。

六水合氯化镱(99.99%)、六水合氯化钕(99.99%)、六水合氯化钐(99.99%)、氢氧化钠、氟化铵、支化聚乙烯亚胺(PEI, $M_w = 10\ 000$, 99%)、盐酸阿霉素(DOX, 98%)、盐酸多巴胺(DA, 98%)、盐酸四环素(TC, 96%, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司);Lgepal CO-520、油酸(90%)、十八烯(90%, 百灵威科技有限公司);甲醇、乙醇、环己烷、氨水、三羟甲基氨基甲烷盐酸盐(Tris)、二甲亚砜(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 材料的制备

1.2.1 UCNPs 的制备

参考文献方法[16]首先制备 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}, \text{Nd}$ 纳米粒子($n(\text{Y}):n(\text{Yb}):n(\text{Nd}):n(\text{Er}) = 75:25:0.5:1$),将所得的 1 mmol 粒子分散在 20 mL 环己烷中备用。然后,将 0.130 1 g(0.35 mmol)六水合氯化钐、0.019 4 g(0.05 mmol)六水合氯化镱和 0.035 9 g(0.1 mmol)六水合氯化钕置于 100 mL 三口瓶中,加入 15 mL 十八烯和 6 mL 油酸,加热搅拌至固体完全溶解,加入 10 mL $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}, \text{Nd}$ 的环己烷分散液,85 °C 下蒸去环己烷,降温至 50 °C 后加入 2.5 mL 含 0.100 g(2.5 mmol)氢氧化钠和 0.092 6 g(2.5 mmol)氟化铵的甲醇溶液,搅拌反应 30 min 后升温至 110 °C 蒸去甲醇,抽真空后在 N_2 保护下升温至 310 °C,搅拌反应 1 h。冷却,加乙醇使固体沉降,用 $V(\text{乙醇}):V(\text{环己烷}) = 4:1$ 的混合溶剂洗涤固体 2 次,加入 10 mL 环己烷分散固体,离心去除不溶性固体,得到 808 nm NIR 光响应的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}$ (UCNPs) 的环己烷分散液。

1.2.2 纳米光热剂的制备

向 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 8 mL 环己烷、0.65 mL Lgepal CO-520、2 mL UCNPs 和 75 μL 氨水,搅拌 30 min 形成反相微乳液,用 80 μL 水溶

解 20 mg DA, 将 DA 溶液加入反应瓶后继续搅拌反应 24 h。加入乙醇使产物沉降, 离心并用乙醇和水洗涤固体各 2 次, 得到纳米光热剂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Nd}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Nd}, \text{Yb}@\text{PDA}$, 记为 UP20。改变 DA 的用量分别为 40、80 mg, 采用同样方法制备的产物分别记为 UP40 和 UP80。

将 7 mg UP80 分散在 6 mL (10 mmol/L, pH 8.5) Tris 缓冲液中, 加入 1 mL 含 10.5 mg PEI 的 Tris 缓冲溶液, 避光搅拌 1 h, 离心去上清液, 用水洗涤 3 次, 得到 PEI 修饰的纳米光热剂, 记为 UP80-PEI-1 h。调整接枝反应时间为 t h, 所得产物记为 UP80-PEI- t h。

1.3 样品的性能测试

1.3.1 光热性能

参考文献[6]所用方法测定样品的光热性质。将光热剂超声分散在水中得到 0.8 mg/mL 的分散液, 使用 808 nm (功率密度为 $1.2 \text{ W}/\text{cm}^2$) 近红外激光器照射分散液, 借助数字测温仪实时记录分散液的温度变化。

1.3.2 光热剂对 DOX 的负载和释放

DOX 负载: 以磷酸盐缓冲溶液 (PB, 10 mmol/L, pH 7.4) 溶解 DOX, 得到浓度为 0.3 mg/mL 的 DOX 溶液, 加入 UP80-PEI- t h 使粒子浓度为 1 mg/mL。避光搅拌 24 h 后离心, 用 PB (10 mmol/L, pH 7.4) 洗涤固体 2 次, 得到负载 DOX 的纳米光热剂 (UP80-PEI- t h/DOX)。合并上清液和洗涤液并稀释后测定其在 480 nm 处的吸光度 A 。依据 DOX 溶液的标准曲线 ($A = 19.685C + 0.090, 0 \leq C \leq 0.12 \text{ mg/mL}, R^2 = 0.9988$) 获得合并液中 DOX 的浓度 C , 并依据下式计算包封率和载药量:

$$\text{包封率}(\%) = \frac{\text{负载的 DOX 质量}}{\text{DOX 总质量}} \times 100$$

$$\text{载药量}(\%) = \frac{\text{负载的 DOX 质量}}{\text{载体质量}} \times 100$$

DOX 释放: 将 UP80-PEI-1 h/DOX 以 2 mg/mL 的浓度分散在不同酸度 (pH 5.0、6.5 和 7.4) 的 PB (10 mmol/L) 中, 在 37 °C 下避光搅拌释放, 在一定时间将样品离心, 吸出全部上清液, 测定其在 480 nm 处的吸光度, 确定上清液中 DOX 的浓度。使用等体积 PB 重新分散粒子, 继续搅拌释放 DOX, 计算获得 24 h 内的 DOX 累积释放率。此外, 对于 pH 5.0 的释放体系, 在预定时间使用 808 nm ($2.0 \text{ W}/\text{cm}^2$) NIR 光照射分散液 15 min, 测试光照前后释放液中的 DOX 浓度, 对比在黑暗环境下的累积释放率, 评估 NIR 光照射对 DOX

释放效果的影响。

1.3.3 纳米光热剂对 TC 的负载和抗菌性能

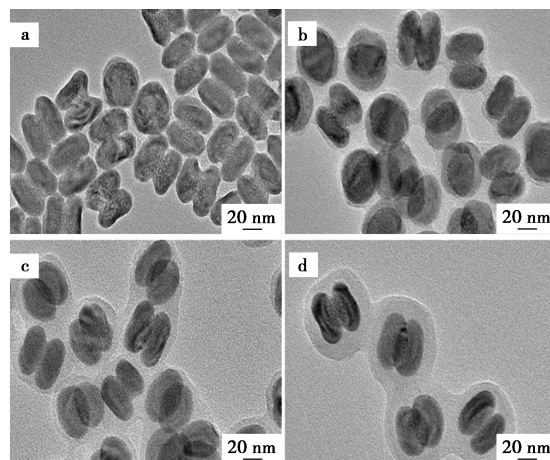
向 4 mL (0.2 mg/mL) 的 TC 溶液 (使用 $V(\text{乙醇}):V(\text{水}) = 22:1$ 的混合溶剂配制) 加入 4 mg UP80-PEI-1 h, 搅拌 24 h 后离心并洗涤, 得到 TC 负载的光热剂 UP80-PEI-1 h/TC。合并上清液与洗涤液并稀释, 测定其在 360 nm 处的吸光度 A , 由 TC 的标准曲线 ($A = 30.69C + 0.077, 0 \leq C \leq 0.06 \text{ mg/mL}, R^2 = 0.9982$) 计算载药量。

采用平板法评价样品的抗菌性能。将 100 μL (4 mg/mL) UP80-PEI-1 h/TC 加入 400 μL 含大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 的 ($3 \times 10^6 \text{ CFU/mL}$) LB 肉汤培养基并混匀, 使混合液中纳米抗菌剂的浓度为 0.80 mg/mL。将混合菌液在室温黑暗环境中孵育 20 min, 然后采用 808 nm ($1.2 \text{ W}/\text{cm}^2$) NIR 光照射混合菌液。在光照前、光照 15、30 min 时分别取样 20 μL , 用培养基稀释 60 倍, 取 40 μL 稀释菌液涂布在 LB 琼脂板上, 平行测试 3 份, 在 37 °C 培养箱内黑暗培养 24 h 后观测菌落分布情况。对比测定 UP80-PEI-1 h (0.80 mg/mL)、TC 溶液组 (22.4 $\mu\text{g/mL}$, 与 UP80-PEI-1 h/TC 组所含的 TC 浓度相同) 的菌落分布情况, 以不添加样品的体系作为空白组, 初步评估 UP80-PEI-1 h/TC 的抗菌性能。

2 结果与讨论

2.1 UP 的制备与表征

在反相微乳液体系中, 弱碱性水相中的 DA 被 O_2 氧化, 在表面活性剂 Lgepal CO-520 存在下聚合在油性 UCNP 的表面, 随着反应的进行,



a. UCNPs; b. UP20; c. UP40; d. UP80

图 1 样品的 TEM 图

Fig.1 TEM images of the samples

分散液逐渐呈现出 PDA 特征的棕色。图 1 为样品的 TEM 图。UCNPs 粒子呈现哑铃型,在 PDA 包覆后,复合物 UP 具有明显的核-壳结构,当 DA 用量为 20、40 和 80 mg 时,PDA 包覆层的平均厚度分别约为 3.4、5.7 和 10.8 nm,UP 的形貌由哑铃型逐渐转变为球形。

图 2a 为样品的 FT-IR 谱。UCNPs 在 2 923、2 852 和 1 560 cm^{-1} 处吸收峰分别对应表面油酸配体的 C—H 反对称和对称伸缩振动及羧酸根的伸缩振动。UP 在 1 606、1 511 cm^{-1} 处的芳环 C=C 伸缩振动和 N—H 弯曲振动^[5,6], 3 300 ~ 3 700 cm^{-1} 处重叠的 N—H 与 O—H 伸缩振动峰,均证明 UP 中含有 PDA。图 2b 为样品的 UV-Vis 吸收光谱。UP 在 200 ~ 900 nm 范围的吸收均强于 UCNPs,随着 PDA 厚度的增大,UP 的光吸收能力逐渐增强。由图 2c 可知,在 808 nm NIR 光激发下,UCNPs 在 410、523、543 和 658 nm 处的上转换发射峰分别对应于 Eu^{3+} 的 ${}^2F_{9/2}$ 、 ${}^2H_{11/2}$ 、 ${}^4S_{3/2}$ 和

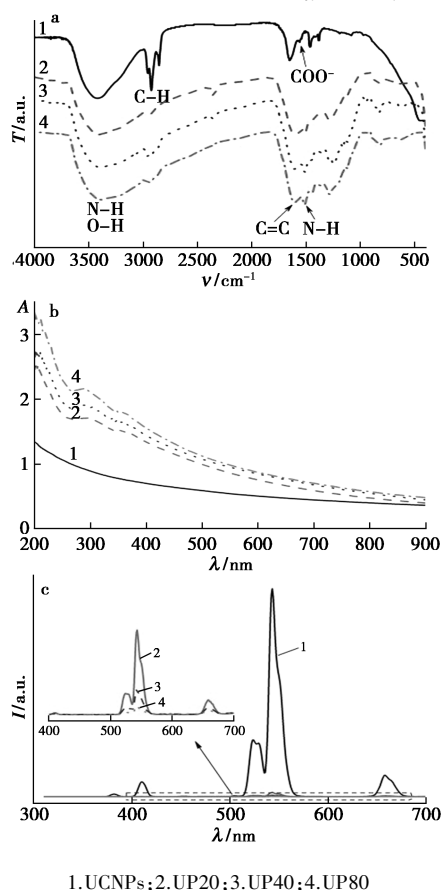


图 2 样品的 UV-Vis 吸收光谱、红外光谱和上转换发光光谱

Fig.2 UV-Vis absorption spectra, infrared spectra and upconversion luminescence spectra of the samples

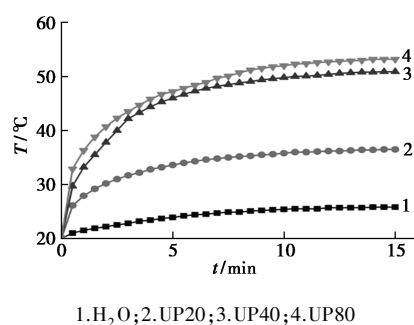


图 3 水和 UP 在 808 nm NIR 光下的温度曲线

Fig.3 Temperature curves of H_2O and UP exposed to 808 nm NIR laser

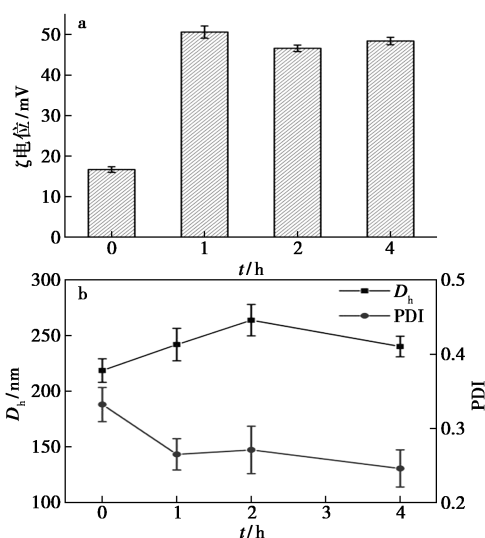
${}^4F_{9/2}$ 向 ${}^4I_{15/2}$ 的跃迁^[17]。相比之下,UP 的发射峰强度明显减弱且随 PDA 壳层的增厚逐渐减小。较厚 PDA 包裹层可以吸收更多的 NIR 光^[18], UCNPs 接收光子数的减少会导致 UP 发光的减弱;同时,由于 UCNPs 的发射峰与 PDA 的吸收带重叠且两组分的空间距离很近,二者之间有效的能量共振转移也会导致 UP 的发射强度减弱^[19]。能量共振转移作用和增强的光吸收能力意味着 UP80 有望呈现更好的光热性能。

图 3 为 UP 分散液在 808 nm NIR 光照射下的升温曲线图。在 15 min 内,UP20、UP40 和 UP80 分散液的温度由 20 $^{\circ}\text{C}$ 分别上升到 36.5、50.9 和 53.2 $^{\circ}\text{C}$,明显高于水的温度(25.8 $^{\circ}\text{C}$),大尺寸的复合物对 NIR 光的吸收能力较强、利用效率较高,其较厚 PDA 壳具有较强的光热性质,这些因素共同决定了 UP80 具有最佳的光热性能^[18-20]。由于 UP80 分散液的温度已超过杀灭肿瘤细胞和细菌等病原体所需的通常温度^[21],选择 UP80 作为优选材料开展后续研究。

2.2 PEI 接枝反应时间对光热剂性能的影响

借助席夫碱反应或迈克尔加成反应在 UP 表面接枝富含氨基的 PEI 链,研究了接枝反应时间 t 对纳米光热剂的 ζ 电位、分散性能和光热性能的影响。图 4a 为 UP80 在接枝 PEI 前后的 ζ 电位。UP80(对应于 $t=0$ h)的 ζ 电位值为 +16.7 mV,在接枝反应 1 h 后,产物 UP80-PEI-1 h 的 ζ 电位达到 +50.6 mV,远高于水相中胶体稳定分散通常需要具备的 ζ 电位值(+30 mV)。当 t 进一步延长时,UP80-PEI- t h 的 ζ 电位值基本稳定,表明反应 1 h 足以确保相当数量的 PEI 链接枝在 UP80 的表面。高的 ζ 电位为纳米光热剂提供了强的静电排斥力,有助于抑制粒子的团聚^[22]。图 4b 显示相比 UP80,UP80-PEI- t h 在水中的多分散系数

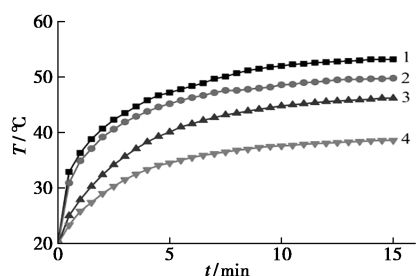
(PDI)随着 t 的增大逐渐变小,反映出 UP80-PEI- t h 的水力学粒径分布逐渐变窄、光热剂的分散效果获得改善。由于 PEI 链的修饰增大了粒子的直径和表面的正电荷密度,带来了额外的空间位阻效应,静电排斥力和位阻效应的同时发挥提高了 UP80-PEI- t h 的分散效果,使其平均水力学粒径 (D_h) 较 UP80 的 D_h 有所增大、PDI 减小。图 5 证实接枝反应时间的延长会导致 UP80-PEI- t h 分散液的升温幅度持续降低。由于 PEI 的接枝不会明显改变 UP80-PEI- t h 在 808 nm 处的光吸收能力,推测接枝反应改变了 PDA 分子链的共轭结构和排列有序性,进而影响光热剂的光热性能。



a. ζ 电位图; b. 平均水力学粒径和分散系数图

图 4 PEI 接枝反应时间对光热剂的 ζ 电位和水力学粒径分布的影响

Fig.4 Effects of PEI-grafting reaction time on ζ potential and size distribution of the photothermal agents



1. UP80; 2. UP80-PEI-1 h; 3. UP80-PEI-2 h; 4. UP80-PEI-4 h

图 5 PEI 接枝反应时间对光热剂的温度变化的影响

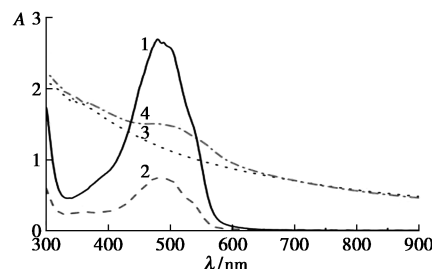
Fig.5 Effects of PEI-grafting reaction time on temperature curves of the photothermal agents

2.3 纳米光热剂对 DOX 的负载与释放性能

2.3.1 药物负载能力

以 DOX 为模型验证了纳米光热剂对小分子

药物的负载能力。图 6 显示,当 DOX 与 UP80-PEI-1 h 共孵育后,上清液中 DOX 在 480 nm 处的特征吸收峰明显减弱,产物粒子 UP80-PEI-1 h/DOX 在该波段附近的吸收峰增强,证明 DOX 已成功负载在 UP80-PEI-1 h 上。



1. 原始 DOX 溶液; 2. 载药后的上清液; 3. UP80-PEI-1 h; 4. UP80-PEI-1 h/DOX

图 6 载药前后 DOX 溶液和 UP80-PEI-1 h 的吸收光谱图

Fig.6 UV-vis absorption spectra of DOX solution and UP80-PEI-1 h before and after the drug loading process

图 7 为 UP80-PEI- t h 对 DOX 的载带能力图。对于 UP80, 载药量和包封率分别为 26.8%、89.2%, 较高 DOX 负载量归因于 PDA 与 DOX 所含的芳环共轭结构之间的 π - π 堆叠作用和羟基、氨基等官能团之间的氢键作用^[23]。当 t 从 1 h 延长至 4 h 时, 载药量和包封率分别由 26.6%、88.8% 降至 25.8%、85.9%, 表明 PEI 修饰会轻微削弱光热剂的载药能力, 这可能是源于 PDA 链上 PEI 的位阻效应对 DOX 的吸附具有的限制作用。

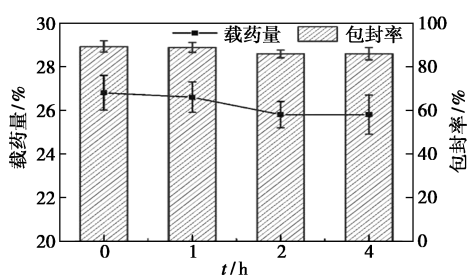


图 7 PEI 接枝反应时间对光热剂的载药性能的影响

Fig.7 Effects of PEI-grafting reaction time on drug-loading ability of the photothermal agents

2.3.2 体外药物释放性能

研究了 UP80-PEI-1 h/DOX 在不同酸度的 PB 缓冲液中的药物释放行为, 结果见图 8。在 pH 5.0、6.5 的 PB 中, DOX 在前 8 h 内快速释放, 此后释放速率减缓, 24 h 内的 DOX 累积释放率分别为 26.7%、11.0%, 远高于在中性体系 (pH 7.4) 中的释放率 (1.1%)。显然, 在弱酸性环境

中,PDA 和 DOX 所含氨基的质子化导致二者之间的静电斥力增强、削弱了 $\pi-\pi$ 堆叠作用,同时 DOX 的水溶性在酸性介质中有所改善,这些因素共同促进了 DOX 的释放^[17]。图 9 为在黑暗和 NIR 光照射下 UP80-PEI-1 h/DOX 在 pH 5.0 的 PB 中释放 DOX 的效果。光照组的 DOX 累积释放率略高于黑暗组,证实 NIR 光照射可以在一定程度上提高 DOX 的释放率。上述结果意味着负载 DOX 的纳米光热剂在近中性的正常体液环境中的药物泄露率非常低,在到达弱酸性的肿瘤组织或进入癌细胞内部后可以释放大量 DOX,NIR 光照射可以促进 DOX 的释放,提高药物的利用率和化疗的选择性^[24]。考虑到含 Gd 的 UCNP 作为造影剂可以增强 X 射线断层扫描成像和磁共振成像的对比度^[25,26],上述结果为探索该光热剂进一步用于多模态成像引导的光热-化疗协同抗肿瘤研究提供了契机。

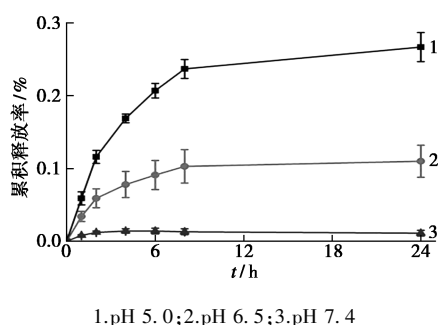


图 8 UP80-PEI-1 h/DOX 在不同 pH 值 PB 中的累积释放曲线

Fig.8 Release profiles of DOX from UP80-PEI-1 h/DOX in PB buffer at different pH values

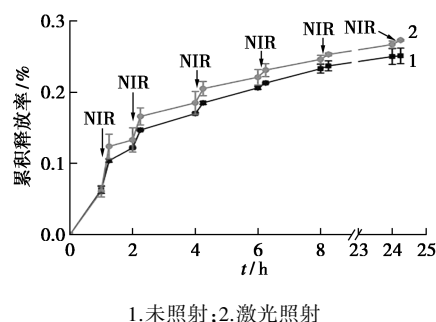


图 9 808 nm 激光照射对 UP80-PEI-1 h/DOX 在 pH 5.0 PB 中的药物释放的影响

Fig.9 Effect of 808 nm laser irradiation on release profiles of DOX from UP80-PEI-1 h/DOX in PB at pH 5.0

2.4 纳米光热剂的抗菌性能

依据优选纳米光热剂 UP80-PEI-1 h 具有的载药能力和光热转化性能,以大肠杆菌为模型菌,

采用平板法初步探究了负载抗生素 TC 的 UP80-PEI-1 h 在 808 nm 光照下的体外抗菌性能。载药实验证实载药量为 $(2.8 \pm 0.8)\%$, 包封率为 $(14.3 \pm 3.9)\%$ 。抗菌实验结果见图 10。空白实验显示 30 min NIR 光照射对大肠杆菌无抑制作用。在黑暗条件下,添加 UP80-PEI-1 h 和 TC 的琼脂板的菌落数均轻微减少,意味着在该测试浓度下 UP80-PEI-1 h 和 TC 具有轻微的抑菌作用。在 NIR 光下,TC 组的菌落分布无明显变化,UP80-PEI-1 h 显示出一定的光热抗菌能力,菌落数随光照时间的延长逐渐减少。UP80-PEI-1 h/TC 在黑暗环境和照射相同时间 NIR 光后的抗菌能力均优于 UP80-PEI-1 h 和 TC,这一结果可能的原因存在于:大肠杆菌的表面带负电性^[27],具有正 ζ 电位值的载药光热剂更容易静电吸附在细菌的表面,在 NIR 光下,光热剂的升温破坏了相邻大肠杆菌的细胞膜,这使得粒子在升温过程中释放的 TC 更容易进入细菌内部并发挥抗菌作用,最终实现光热抗菌和化学杀菌功效的协同发挥。深入研究光照条件、抗菌剂的载药量等因素对抗菌效果的影响以及对不同类型细菌的抗

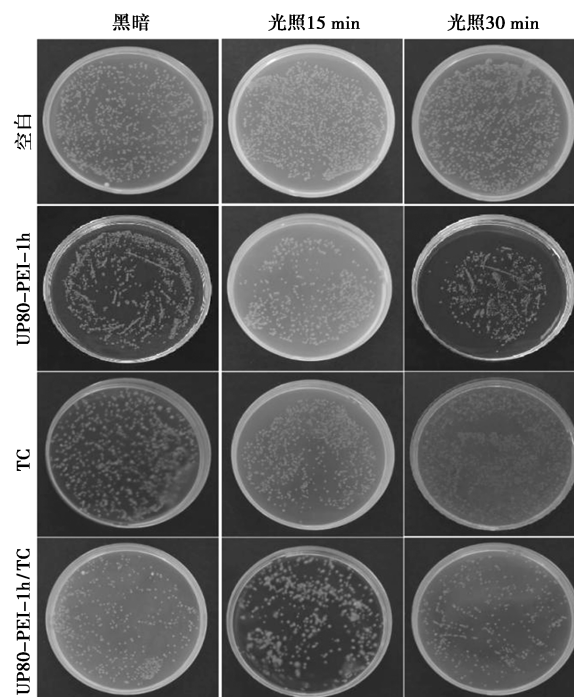


图 10 在黑暗环境和 808 nm NIR 光照射 15、30 min 时不同抗菌剂处理的大肠杆菌的菌落图像

Fig.10 Images of *Escherichia coli* colonies after treatment without and with different antimicrobial agents under dark condition and exposed to 808 nm NIR irradiation for 15 and 30 min, respectively

菌效果,有望更加全面评估纳米光热剂应用于抗菌领域的可能性。

3 结论

本文制备了一种核-壳结构纳米光热剂 UP-PEI。增加 PDA 层的厚度有助于提高光热剂的光热性能,适度时间的 PEI 修饰可以增加粒子的表面正电性和位阻作用,改善粒子在水中的分散效果,同时避免其光热性能和载带 DOX 能力的明显减弱。载带 DOX 光热剂的体外药物释放行为具有 pH 依赖和 NIR 光响应的特征,同时,UCNPs@PDA-PEI 在负载 TC 后在 NIR 光下展现出光热抗菌和化学抗菌的协同功效。借助 UCNPs 具有的多模态成像功能,该光热剂在负载小分子药物后有望用于影像引导的体内光热-化学协同抗肿瘤或抗感染治疗研究。

参考文献:

- [1] 王刚,雷梦颖,周艳林,等.基于光热治疗和光动力治疗的光学疗法用于肿瘤治疗[J].化学试剂,2022,44(4):504-513.
- [2] ZOU Y,ZHANG Y,YU Q,et al.Photothermal bactericidal surfaces:Killing bacteria using light instead of biocides[J].Biomater.Sci.,2021,9(1):10-22.
- [3] CHEN J,NING C,ZHOU Z,et al.Nanomaterials as photothermal therapeutic agents[J].Prog.Mater.Sci.,2019,99:1-26.
- [4] 南福春,薛小矿,葛介超,等.红光/近红外光响应碳点在肿瘤治疗中的应用进展[J].发光学报,2021,42(8):1155-1171.
- [5] 郭丰任,刘永佳,陆学民,等.聚多巴胺修饰金纳米花的可控制备及在光热治疗中的应用[J].高等学校化学学报,2020,41(3):465-472.
- [6] 秦玉杰,韩宇,靳杭,等.具有高光热转化率和环境 pH 响应的载药硫化铜纳米粒子[J].科学通报,2020,65(Z1):203-212.
- [7] 刘钊,王纪孝,孙亚伟.硫酸掺杂聚苯胺涂层的快速表面光热杀菌性能[J].材料导报,2019,33(14):2431-2435.
- [8] 李红,赵媛媛,彭浩南.多巴胺基纳米材料在生物医药中的应用[J].化学进展,2018,30(8):1228-1241.
- [9] CHENG W,ZENG X,CHEN H,et al.Versatile polydopamine platforms: Synthesis and promising applications for surface modification and advanced nanomedicine[J].ACS Nano,2019,13(8):8537-8565.
- [10] CHEN H,CHEN H,WANG Y,et al.A novel self-coated polydopamine nanoparticle for synergistic photothermal-chemotherapy[J].Colloid. Surface. B,2021,200:111596.
- [11] LI Y,JIANG C,ZHANG D,et al.Targeted polydopamine nanoparticles enable photoacoustic imaging guided chemo-photothermal synergistic therapy of tumor[J].Acta Biomater.,2017,47:124-134.
- [12] 邹鸿雁,郭青娟,黄承志.聚多巴胺包被的非计量铜硫属纳米颗粒用于肿瘤细胞光热-化疗协同作用研究[J].分析化学,2021,49(7):1228-1236.
- [13] 苏玉培,潘昊,刘丹丹,等.基于聚多巴胺特性构建的肿瘤靶向药物递送系统的研究进展[J].药学学报,2022,57(1):25-35.
- [14] LIU Q,SUN Y,YANG T,et al.Sub-10 nm hexagonal lanthanide-doped NaLuF₄ upconversion nanocrystals for sensitive bioimaging in vivo[J].J.Am.Chem.Soc.,2011,133(43):17122-17125.
- [15] XIONG L,YANG T,YANG Y,et al.Long-term in vivo biodistribution imaging and toxicity of polyacrylic acid-coated upconversion nanophosphors[J].Biomaterials,2010,31(27):7078-7085.
- [16] LIU J,ZHANG T,SONG X,et al.Enhanced red emission of 808 nm excited upconversion nanoparticles by optimizing the composition of shell for efficient generation of singlet oxygen[J].Opt.Mater.,2018,75:79-87.
- [17] LIU F,HE X,LEI Z,et al.Facile preparation of doxorubicin-loaded upconversion@polydopamine nanoplateforms for simultaneous in vivo multimodality imaging and chemophotothermal synergistic therapy[J].Adv.Healthc.Mater.,2015,4(4):559-568.
- [18] ZHENG R,WANG S,TIAN Y,et al.Polydopamine-coated magnetic composite particles with an enhanced photothermal effect[J].ACS Appl. Mater. Inter.,2015,7(29):15876-15884.
- [19] DING X,LIU J,LIU D,et al.Multifunctional core/satellite polydopamine@Nd³⁺-sensitized upconversion nanocomposite: A single 808 nm near-infrared light-triggered theranostic platform for in vivo imaging-guided photothermal therapy[J].Nano Res.,2017,10(10):3434-3446.
- [20] CARMIGNANI A,BATTAGLINI M,SINIBALDI E,et al.In vitro and ex vivo investigation of the effects of polydopamine nanoparticle size on their antioxidant and photothermal properties: Implications for biomedical ap-

- plications [J]. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2022, **5**(1): 1 702-1 713.
- [21] LIN F, DUAN Q, WU F. Conjugated polymer-based photothermal therapy for killing microorganisms [J]. *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2020, **2**(10): 4 331-4 344.
- [22] 胡静慧, 曹潇楠, 董孟杰, 等. 纳米光敏剂 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, $\text{Tm}@\text{NaGdF}_4:\text{Yb}@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2\text{-Au}$ 的制备和碘标记性能[J]. 科学通报, 2020, **65**(2/3): 155-166.
- [23] DING X, LIU J, LI J, et al. Polydopamine coated manganese oxide nanoparticles with ultrahigh relaxivity as nanotheranostic agents for magnetic resonance imaging guided synergetic chemo-/photothermal therapy [J]. *Chem. Sci.*, 2016, **7**(11): 6 695-6 700.
- [24] 刘宇炜, 郭卓. 聚多巴胺-阿霉素纳米颗粒对癌细胞的化疗-光热治疗协同作用[J]. 高等学校化学学报, 2015, **36**(7): 1 389-1 394.
- [25] NI J, XU H, ZHONG, et al. Activatable UCL/CT/MR-enhanced in vivo imaging-guided radiotherapy and photothermal therapy [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2022, **10**(4): 549-561.
- [26] ZHANG W, ZANG Y, LU Y, et al. Photothermal effect and multi-modality imaging of up-conversion nanomaterial doped with gold nanoparticles [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**(3): 1 227.
- [27] YAN L X, CHEN L J, ZHAO X, et al. pH switchable nanoplatfor for in vivo persistent luminescence imaging and precise photothermal therapy of bacterial infection [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, **30**(14): 1 909 042.

功能材料

编者按:有机框架材料是一类通过共价键连接形成的新兴多孔结构有机聚合物,具有比表面积大、孔隙高度可调及易于化学修饰等优点,在气体吸附和储存、催化、环境监测、电化学传感、药物递送等领域得到了广泛的应用并展现出良好的应用前景,是多孔材料领域的研究热点。

本栏目收录了 4 篇有机框架专题文章,主要涉及共价有机框架材料在药物递送中的应用进展、发光金属有机框架材料在环境检测中的研究进展、硫化镉/金属-有机框架复合材料的制备及光催化应用以及共价有机框架材料用作高效液相色谱手性固定相研究等。

共价有机框架材料在药物递送中的应用进展

高嘉¹,丁宣凯¹,胡嘉欢²,王宜峰³,王燕飞⁴,付永前^{*2}

(1.浙江理工大学 生命科学与医药学院,浙江 杭州 310018;2.台州学院 生命科学学院,浙江 台州 318000;

3.南京师范大学 食品与制药工程学院,江苏 南京 210023;4.台州市产品质量安全检测研究院,浙江 台州 318000)

摘要:共价有机框架(Coalent organic frameworks, COFs)是一类通过共价键连接形成的新兴多孔结晶有机聚合物,具有比表面积大、孔隙高度可调及易于化学修饰等特点,是近年来多孔材料领域的研究热点。载药量高、细胞毒性低、生物相容性好和药物释放能力高效等特点为 COFs 材料在药物递送领域提供了良好的应用潜力。简要总结了近年来药物递送载体的研究进展,介绍了 COFs 及其复合材料的合成方法及表征,列举了 COFs 作为几种模型药物(如阿霉素、5-氟尿嘧啶等)的载体在药物递送中的应用,提出了 COFs 材料在药物递送领域中的优势,最后对目前 COFs 材料在药物递送领域所面临的挑战和未来发展的机遇进行了总结和展望。

关键词:共价有机框架;药物递送;抗肿瘤药物;生物相容性;合成方法

中图分类号:Q819 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0062-13

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0475

Application of Covalent Organic Framework Materials in Drug Delivery GAO Jia¹, DING Xuan-kai¹, HU Jia-huan², WANG Yi-feng³, WANG Yan-fei⁴, FU Yong-qian^{*2} (1. College of Life Science and Medicine, Zhejiang Sci-tech University, Hangzhou 310018, China; 2. College of Life Science, Taizhou University, Taizhou 318000, China; 3. School of Food Science and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China; 4. Taizhou Institute of Product Quality and Safety Inspection, Taizhou 318000, China)

Abstract: Covalent organic frameworks (COFs) are a new class of porous crystalline organic polymers formed by covalent bonding. They have the characteristics of a large specific surface area, adjustable pore height, and easy chemical modification, which are the research hotspots in the porous material field. The characteristics of high drug loading, low cytotoxicity, good biocompatibility, and high drug release ability provide COFs with good application potential in the field of drug delivery. In recent years, the research progress of drug delivery carriers was briefly summarized, the synthesis methods and characterization of COFs and their composites were introduced, and COFs were listed as carriers of several model drugs (such as doxorubicin, 5-fluorouracil, etc.). The application of COFs materials in the field of drug delivery was proposed, and finally the challenges and future development opportunities were summarized and prospected.

Key words: covalent organic frameworks; drug delivery; anti-tumor drugs; biocompatibility; synthetic method

收稿日期:2022-06-22;网络首发日期:2022-10-31

基金项目:浙江省基础公益研究计划项目(LGG20B060001);浙江省重点研发计划项目(2020C02049)。

作者简介:高嘉(1998-),女,辽宁抚顺人,硕士生,主要研究方向为生物材料。

通讯作者:付永前, E-mail: bioengineer@163.com。

引用本文:高嘉,丁宣凯,胡嘉欢,等.共价有机框架材料在药物递送中的应用进展[J].化学试剂,2023,45(1):62-74。

药物递送系统(Drug delivery system, DDS)通过增强药物对靶点的传递,最大限度地减少药物在递送过程中的流失,促进患者的依从性从而改善患者的健康。自 1952 年以来,先后诞生了口服制剂、透皮制剂、注射剂等药物递送技术。2000 年随着纳米医学兴盛,开始使用纳米颗粒进行药物递送。由于纳米载体可能存在潜在危害,因此药物递送系统需要具备无毒、高载药量等条件。共价有机框架(COFs)是一类由 C、H、N、O、B 等轻质元素组成,通过共价键连接形成的多孔结晶有机聚合物。2005 年, Cote 等^[1]利用动态共价化学和对称的有机构筑单元合成了两个 2D 多孔结晶有机材料 COF-1 和 COF-5, 分别由硼氧烷和硼酸酯-酯键连接,首次提出 COFs 的概念。与无机多孔材料、普通聚合物和金属有机框架材料(Metal-organic frameworks, MOFs)相比, COFs 的研究时间较短,对于其结构、合成、性能等研究还需要不断地探索和优化。

COFs 首次应用于气体吸附和储存^[2,3],随后扩展到催化^[4]、光电子器件^[5,6]、导电性^[7]、光学传感^[8]和电化学传感^[9]等领域。经过十几年的发展, COFs 材料在分子筛薄膜^[10]、能源转化^[11]、荧光检测^[12]等方面也展现出良好的应用前景。除此之外, COFs 也被应用于生物成像^[13]、肿瘤治疗^[14]、免疫治疗^[15]等方面,在生物医学领域表现出极大的应用潜力。2015 年, Fang 等^[16]首次将 COFs 应用于药物递送系统,为 COFs 在生物医学领域的应用做出了巨大贡献。本文综述了近年来 COFs 及其复合材料作为阿霉素、5-氟尿嘧啶等模型药物的载体在药物传递领域的研究进展,并对目前存在的挑战与发展前景进行展望。

1 药物递送载体研究现状

药物递送系统是利用载体负载药物,在合适的时间将适量的药物输送到生物体内,并有效控制药物在生物体内特定位置的释放和分布。DDS 具有提高药物稳定性、减少药物降解、降低药物不良反应、实现药物控制释放和靶向释放等优势^[17]。

纳米技术在医药领域的研究盛行以来,几乎完全专注于肿瘤靶向药物递送部分^[18]。使用纳米颗粒来减少药物在递送时的毒副作用,但其载体系统本身可能存在潜在危害而给患者带来风险^[19]。无论是使用纳米技术给药还是传统给药

方式,有效的药物递送系统需要具备高药物负载、药物的持续释放、靶点释放的局部控制及在水中的溶解度等条件^[20]。此外, DDS 必须是无毒的,最好是具有良好的生物相容性。COFs 是由轻质元素组成,与金属有机框架材料相比, COFs 中金属离子的缺乏降低了自身的细胞毒性。因此,大孔径、低毒性、具有良好生物相容性的 COFs 在药物递送领域具有良好的发展前景。

2 COFs 材料的研究现状

2.1 COFs 材料的合成

在合成过程中, COFs 结构形成的关键是调节热力学平衡形成共价键,形成高度有序的共价网络^[21]。COFs 材料合成方法有溶剂热合成法^[22]、离子热合成法^[23]、微波辅助合成法^[24]、室温合成法^[25]、机械研磨法^[26]等。

溶剂热法是指在密闭体系下,以有机物或非水溶媒为溶剂,在一定的温度和压力下进行反应的一种合成方法。Xu 等^[27]在溶剂热条件下, 2,4,6-三(4-氨基苯氧基)-1,3,5-三嗪(TPT-NH₂)与 2,4,6-三(4-甲酰基苯氧基)-1,3,5-三嗪(TPT-CHO)和对苯二甲醛,通过缩合反应合成了两种基于三芳氧基三嗪的共价有机框架,即 TPT-COF-1 和 TPT-COF-2(图 1a)。这两种 COFs 具有高结晶度、大比表面积和易于制备等特点。溶剂热合成法的应用最广泛,合成的材料质量较好,但合成过程中条件要求高,反应时间长,难以用于 COFs 的大规模生产。

离子热合成法可以在常压下反应,稳定性好,但所需反应温度较高,会导致材料部分碳化,能耗较高。Guan 等^[28]在常温、常压的开放环境中,以 [BMI₃][NTf₂] 作为绿色溶剂,通过离子热合成法制备了一系列 3D-IL-COFs(图 1b)。这些 3D-IL-COFs 具有高结晶度、良好的比表面积和较好的 CO₂/N₂ 和 CO₂/CH₄ 的吸附选择性。而且 3D-IL-COFs 可以在短时间内合成,通过简单的过滤离子液体可以重复使用且不会造成明显的活性损失。

微波辅助合成法可以加速化学反应,缩短反应时间,但对反应装置要求较高,且会损耗大量能量。Makhseed 等^[29]在微波加热条件下, $n(1,4\text{-苯二硼酸}):n(2,3,6,7,10,11\text{-六羟基三苯})=3:2$, 采用微波法加热合成 COF-5。这种方法合成的 COF-5 比溶剂热方法快 200 倍,且比表面积更高。

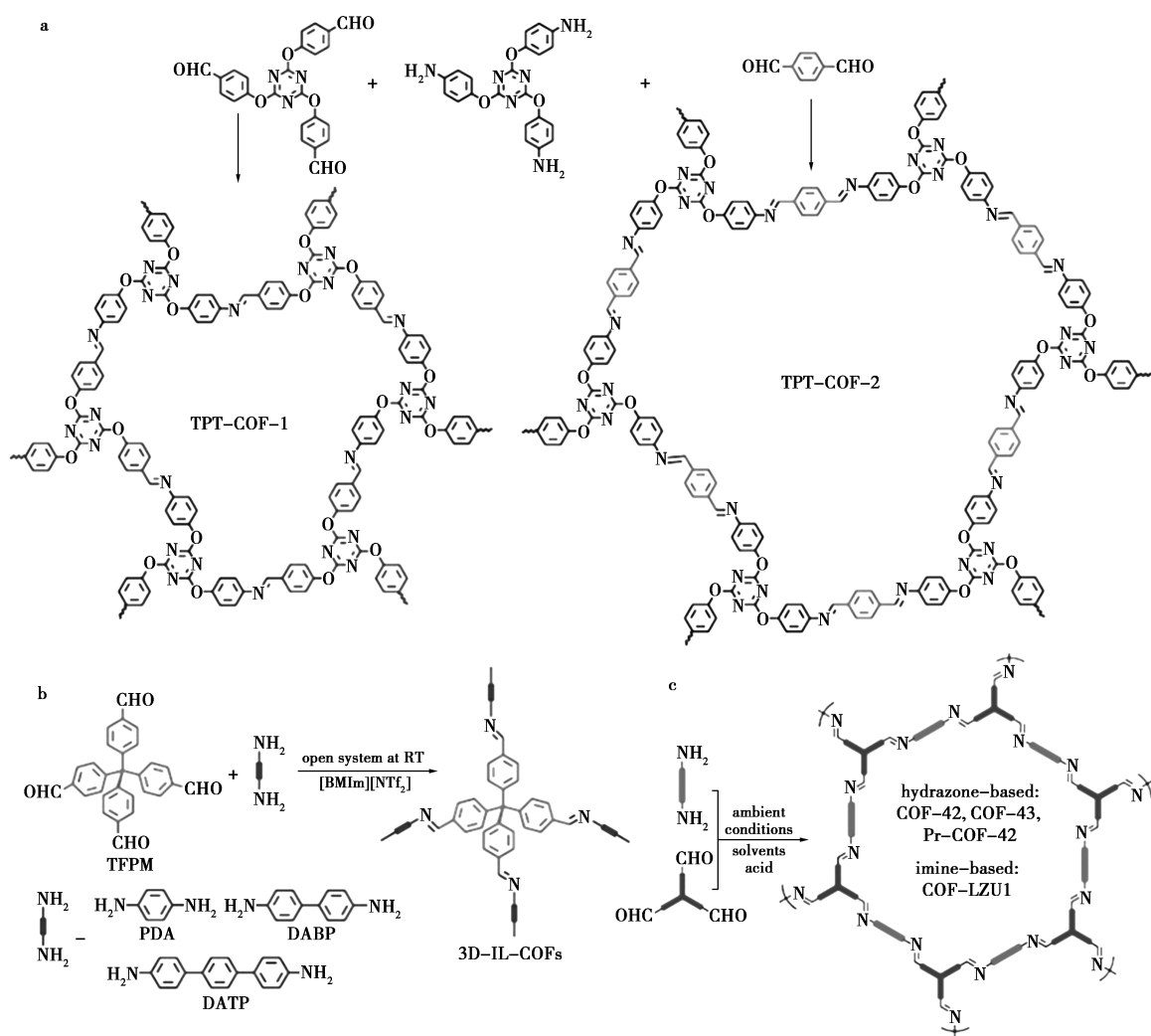


图 1 a.通过溶剂热合成法制备 TPT-COF-1&2 的示意图^[27];

b.通过离子热合成法制备 3D-IL-COFs 的示意图^[28];c.通过室温合成法制备 C=N 连接 COFs 的示意图^[30]

Fig.1 a.Schematic diagram of TPT-COF-1&2 prepared by solvothermal method^[27];b.Schematic diagram of 3D-IL-COFs prepared by ionothermal method^[28];c.Schematic diagram of C=N linked COFs prepared by room temperature method^[30]

与溶剂热合成法相比,室温合成法的反应温度较低,易于操作,但使用范围小,目前只能用于制备少量席夫碱类的 COFs。Ding 等^[30]通过醛和胺在室温条件下的共缩合,合成了 C=N 连接的结晶 COFs(图 1c),包括 3 种已知的 COFs 材料(COF-42、COF-43 和 COF-LZU1)和一种新的 COFs 材料(Pr-COF-42)。在室温条件下制备的 COFs 材料可与在密封安瓿中由溶剂热法制备的材料^[31]相媲美(以 COF-42 为例,表 1),同时可以大规模合成 C=N 连接的 COFs。机械研磨法可以以简单、绿色的途径构建化学键,合成的 COFs 在酸、碱和高温中仍可保持原有结构,但反应的可逆性和结晶性较差。Karak 等^[32]在研磨过程中以对甲苯磺酸和水为反应的催化剂,在几秒钟内快速合成了

12 种具有高比表面积、高结晶度和超多孔的 COFs 材料。

表 1 采用不同方法合成 COF-42 的比较

Tab.1 Comparison of synthesis of COF-42 by different methods

	室温合成法	溶剂热法
产率/%	42	48
SEM 图像	层状结构	层状结构
孔径/Å	20	23
比表面积/(m ² ·g ⁻¹)	446	710
总孔体积/(cm ³ ·g ⁻¹)	0.29	0.31
参考文献	[30]	[31]

2.2 COFs 材料的种类及特点

COFs 是一类由特定的有机单体进行可逆缩聚反应而形成的有机多孔材料。根据缩聚反应所

形成的共价键种类不同,COFs 材料可分为硼酸类、三嗪类、亚胺类、苯胺类、酮-烯胺类、聚酰亚胺类、酞菁类和卟啉类^[33]。根据构成 COFs 材料结构单体的不同,可分为硼酸型、三嗪类、席夫碱类、酰亚胺类等^[34]。根据空间构型的不同,COFs 材料可分为二维 COFs 和三维 COFs。根据 COFs 材料形成的孔道形状不同,可分为正四面体、正六边形、正方形、菱形、三角形等。

COFs 材料具有质量轻、密度低、孔道开放、大小均一、结构可调等优点。COFs 由有序的多孔网络组成,具有较大的孔径和较高的比表面积。与金属有机框架材料相比,COFs 材料具有更好的热稳定性和化学稳定性,同时 COFs 中金属离子的缺乏降低了自身的细胞毒性,这是 COFs 用作药物递送系统的天然优势^[35,36]。由于 COFs 的多孔结构、高表面积以及低细胞毒性,一些基于 COFs 的药物递送系统被证明具有高载药量和药物泄漏最小化的特点^[37,38]。

2.3 COFs 材料的表征

作为具有高载药能力和高效药物释放的药物递送载体,COFs 材料的生理稳定性差、非特异性作用和细胞膜渗透性低等局限性限制了其在生物医学领域的应用^[39,40]。为确保药物递送系统的安全性,即药物的安全运输和释放,需要考虑药物与 COFs 的细胞毒性与生物相容性。

共价有机框架材料常用红外光谱 (FT-IR)、固体核磁共振 (SSNMR)、粉末 X 射线衍射 (PXRD)、扫描电子显微镜 (SEM) 和透射电子显微镜 (TEM) 等实验方法^[41] 研究其形态,确定其结构的稳定性。FT-IR 可用于判断产物中连接基团的类型以及反应的进行程度等;SSNMR 通过比对 COFs 与原料分子以及参照物分子的谱图确定对应元素的原子连接方式;SEM 用于观测 COFs 的骨架结构、孔道形状以及其层状结构等;PXRD 测试 COFs 的晶体结构,通过衍射峰信号的强弱来判断材料结晶度的高低。通过热重分析实验 (TGA) 检验 COFs 材料的热稳定性;通过 PXRD 测试、N₂ 吸附等温试验检验 COFs 材料在水溶液或酸碱溶液中的稳定性^[42];通过紫外-可见分光光度法 (UV-Vis) 记录药物释放曲线,来确定载药量和药物释放速率 (表 2)^[43]。

生物相容性通常不是一种材料和一种细胞类型之间的简单相互作用,可能与降解的产物、药物和载体的分离效应及在不同时间出现的众多细胞

表 2 COFs 的比表面积、孔径和载药量

Tab.2 Specific surface area, pore size and drug load of COFs

命名	比表面积/ (m ² ·g ⁻¹)	孔径/ Å	载药量 wt/%	参考 文献
TAPB-DMTP-COF	1 000	32.98	32.1	[44]
HY/SS-COF	328	25	18	[45]
PI-3-COF	1 000	11	16	[46]
PI-2-COF	1 700	14	30	[46]
COF-HQ	80.478 1	37	—	[47]
PI-COF-4	2 403	13	24	[16]
PI-COF-5	1 876	10	20	[16]
PCTF	703	8、18、27	19	[48]
PCTF-Mn	1 089	7、14、17、 33、42	23	[48]
TTI-COF	2 197	23	—	[49]
DT-COF	—	30	31.32	[50]
COF-5	1622	26	—	[51]

类型相关。评价材料的生物相容性要遵循生物安全性和生物功能性两个原则,既要具备低细胞毒性的条件,同时在特定的情况下能够恰当地激发机体相应的功能。评估生物相容性通常进行体外和体内阶段的研究^[52]。体外研究可以通过 MTT 试验、DNA 合成和细胞增殖的测量及基于染料的细胞膜完整性测试等方法进行。常用检测苏木精-伊红 (HE) 染色石蜡切片,观察组织形态和组织反应进行生物相容性的体内研究。细胞毒性是药物作用于细胞基本结构 (如细胞膜或细胞骨架结构) 或生理过程 (如细胞的新陈代谢过程),导致细胞存活、增殖、功能紊乱。检测细胞毒性主要是根据细胞膜通透性发生的改变,常用 MTT 比色法测定细胞活性、荧光显微镜观察、流式细胞仪分析等方法检测药物的细胞毒性^[53]。

3 COFs 在药物递送中的应用

传统的药物递送系统利用全身给药,将药物分布到全身,这种给药方式可能伴有严重的副作用和药物向所需细胞的输送量不足的缺点。药物的吸收与利用与药物的递送方式有很大的关系 (表 3),可以采用 DDS 改善传统药物输送系统的不足^[54]。开发一个预防、控制和治疗衰弱性疾病的系统,更有效地将药物输送到目标区域是药物递送的最终目标。生物相容性较好的 COFs 作为药物载体时可以提高载药量、增强药物的控制释放、降低细胞毒性,相比较于传统的药物输送方

式, COFs 为药物递送提供了新的思路。

表 3 COFs 材料作为药物递送系统与传统药物递送系统的比较

Tab.3 Comparison of COFs material as drug delivery systems and traditional drug delivery systems

COFs 材料	负载药物	特点	较传统药物递送系统的优势	参考文献
TAPB-DMTP-COF	阿霉素	低毒性, 良好的生物相容性	肿瘤抑制效率高、药物摄取时间短、副作用减少	[44]
COF-HQ	5-氟尿嘧啶	低细胞毒性、良好的生物相容性、pH 敏感性	肿瘤抑制效率高、副作用减少、分散性良好	[47]
DT-COF	卡铂	化学稳定性好、高载药量、pH 响应性	可迅速释放、正常细胞中药物损失少	[50]
TTI-COF	槲皮素	高负载能力、良好的生物相容性、在水和酸中稳定性良好	增殖率低, 低细胞毒性, 分解速度慢	[49]
CF-25-CPT	喜树碱	良好的抗水解消化能力	低细胞毒性, 半数最大抑制浓度高	[51]
PI-COFs	布洛芬	高载药量、良好的热稳定性	良好的控释特性	[16]

3.1 负载抗癌抗肿瘤类化学药物递送的 COFs 材料

3.1.1 负载阿霉素递送的 COFs 材料

阿霉素 (Doxorubicin, DOX) 是一种肿瘤抗生素, 可抑制 RNA 和 DNA 的合成, 对 RNA 的抑制作用最强。阿霉素为广谱抗肿瘤药, 可对机体产生广泛的生物化学效应, 对多种肿瘤细胞表现出优异的杀伤效应, 具有强烈的细胞毒性作用。临床上主要用于治疗急性白血病, 对急性淋巴细胞白血病及粒细胞白血病均有效。Zhang 等^[55]通过自组装聚乙二醇修饰的单功能姜黄素衍生物 (PEG-CCM) 和胺功能化的 COFs 开发了一系列水分散性聚合物-COF 纳米复合材料, 即 PEG-CCM@APTES-COF-1 (图 2a)。通过药代动力学修饰剂 PEG-CCM 对 APTES-COF-1 进行表面修饰, 显著提高了纳米复合材料的生物相容性, 延长了其血液循环时间。与 APTES-COF-1@DOX 系统相比, PEG-CCM@APTES-COF-1@DOX 具有更高的穿透性、更长的保留时间和更好的肿瘤抑制效果。药物分布和体外分布荧光成像结果显示, PEG₂₀₀₀-CCM@APTES-COF-1@DOX 在肿瘤组织中药物流量更多。体内抗肿瘤检测进一步证明

了 PEG₂₀₀₀-CCM@APTES-COF-1@DOX 具有更优越的肿瘤抑制作用。

在室温下, 1,3,5-三(4-氨基苯基)苯 (TAPB) 与 2,5-二甲氧基对苯二甲醛 (DMTP) 通过席夫碱缩合反应合成了具有高表面积和大孔积的高度单分散的 TAPB-DMTP-COF 纳米颗粒^[56,57]。Liu 等^[44]首次通过一锅法成功将 DOX 原位封装在 TAPB-DMTP-COF 中形成 DOX@COF 复合材料 (图 2b), 可以缩短药物的吸收时间, 提高载药能力。pH 5.0 或 6.5 时, DOX 在最初 2 h 迅速释放, 在 24 h 内完成释放过程, 释放速率较快; 进一步降低 pH 值或增加反应时间, DOX@COF 在 PBS 中完全分解, 可导致 DOX 完全释放, 并显示出 pH 响应特性。体外和体内试验证明了 DOX@COF 的毒性低, 具有良好的生物相容性和优异的肿瘤抑制效率, 因此 DOX@COF 可以以高抑制效率作为一种抑制肿瘤生长的化疗平台。Gao 等^[58]将卟啉 COF NPs 作为模型药物阿霉素的载体, 设计了一种基于 COFs 的智能纳米系统 TpDh-DT, 采用卟啉共价有机框架 NPs 作为模型药物阿霉素 (DOX) 的载体, Cy5 标记的单链 DNA (ssDNA) 用于 TK1RNA 识别, 容易吸附在 DOX 负载共价有机框架纳米颗粒的表面。由于 COF NPs 的孔内负载的 DOX 可以增强 COF 和 ssDNA 之间的相互作用, 提高了 DNA 负载密度、荧光猝灭效率, 防止药物泄漏。该纳米系统在正常细胞中表现出低荧光信号和降低的毒性; 在癌细胞中, 过表达的 TK1 mRNA 和酸性微环境可能导致强烈的荧光信号和药物释放。

Wang 等^[45]设计并制备了一种新型的聚乙二醇化 pH 和氧化还原双敏感的 HY/SS-COFs (图 2c), 用于有效地装载和递送 DOX。由于 COFs 和 DOX 的芳环之间的强疏水相互作用和 π - π 堆积相互作用, HY/SS-COF 具有 DOX 高负载能力。在肿瘤细胞内微环境下, 具有可酸裂解的腓键和 GSH 可交换二硫键的 HY/SS-COFs 会迅速解体, 并有效释放 DOX 杀死肿瘤细胞。HY/SS-COFs 的制备工艺简单、形态可控且生物相容性良好, 在细胞外条件下可以实现较高的 DOX 负载量并保持稳定性, 但在低 pH 和高 GSH 浓度下可实现细胞内快速给药, 从而对肿瘤细胞产生有效的抗肿瘤活性。F68 链主要通过氢键相互作用吸附在纳米级 SS-COFs 表面, 生成 F68@SS-COFs^[59], 干燥状态下 F68@SS-COFs 呈球形, 单分散性较高 (图

2d)。F68@SS-COFs 具有尺寸可控、细胞稳定性高、生物相容性好及高载药量等特点,不仅可以通疏水作用和 π - π 堆积相互作用有效包裹 DOX, 而且在肿瘤细胞摄取后会发生结构解体,并在肿瘤细胞过表达 GSH 后迅速释放负载的 DOX 杀死肿瘤细胞。

Anbazhagan 等^[60]通过炔烃和叠氮化物之间的 Huisgen 环加成反应制备 TCOF,用聚乙二醇修饰 TCOF,并将修饰后的 TCOF 用作 DOX 递送的

载体,体外结果证实了 DOX 可从设计的 TCOF 载体持续释放。Ghahari 等^[61]通过分子动力学 (MD) 和动态模拟实验,在水环境中研究了 DOX 在 COFs 上的吸附行为。由于 DOX-FCOFs 体系中形成了更强的氢键,药物分子在 F-COFs 表面比原始 COFs 表面更容易吸附。Benyettou 等^[62]开发了一种可同时用于 MRI、化疗和热疗的磁性 nCOFs 复合材料,该系统由多孔亚胺共价有机骨架颗粒作为药物仓库,氧化铁纳米颗粒作为磁共

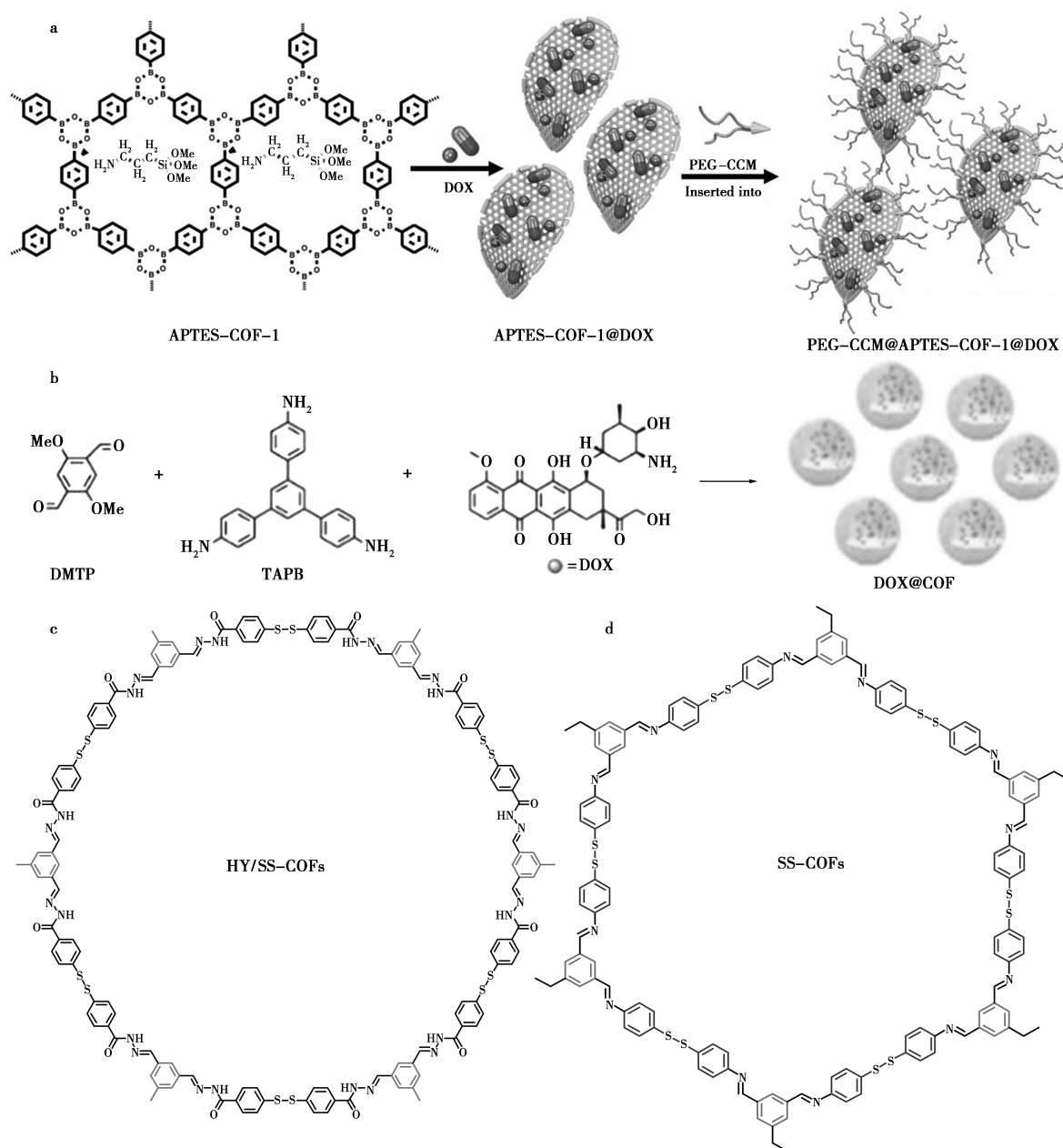


图 2 a.PEG-CCM@APTES-COF-1@DOX 的合成示意图^[55]; b.DOX@COF 的合成示意图^[44];

c.HY/SS-COFs 结构图^[45]; d.SS-COFs 结构图^[59]

Fig.2 a.Synthesis diagram of PEG-CCM@APTES-COF-1@DOX^[55]; b.Synthesis diagram of DOX@COF^[44];

c.Structure diagram of HY/SS-COFs^[45]; d.Structure diagram of SS-COFs^[59]

振成像探针, 磁场响应材料和聚(L-赖氨酸)阳离子聚合物作为稳定剂和 pH 响应剂组成。结合 nCOFs 和磁性纳米颗粒的优点, 构建一种功能和磁性均增强的新型纳米复合材料, 将促进用于治疗胶质母细胞瘤等疾病的纳米药物的开发。

3.1.2 负载 5-氟尿嘧啶递送的 COFs 材料

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU) 常作为治疗

恶性肿瘤的细胞抑制剂, 抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶, 阻断胸腺嘧啶核苷核的转换, 干扰 DNA 合成, 对 RNA 的合成也有一定的抑制作用。5-FU 口服吸收不规则, 需采用静脉注射的给药方式, 吸收后分布于全身体液, 肝和肿瘤组织中浓度较高, 半衰期为 10~20 min。Hashemzadeh 等^[63]通过量子力学计算、密度泛函计算和分子动力学模

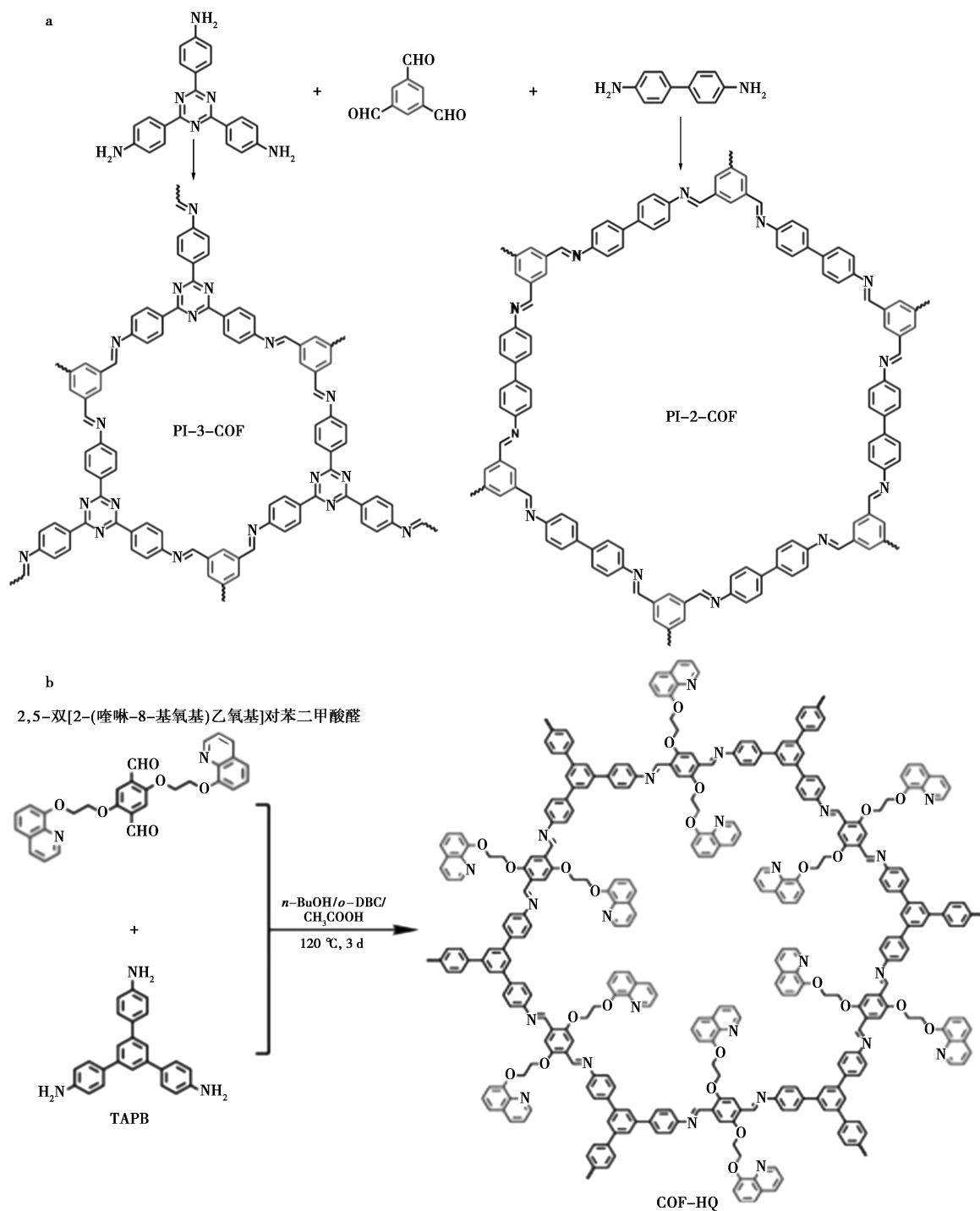


图 3 a.PI-3-COF&PI-2-COF 的合成示意图^[64,65];b.COF-HQ 的合成示意图^[66]

Fig.3 a.Synthesis diagram of PI-3-COF&PI-2-COF^[64,65];b.Synthesis diagram of COF-HQ^[66]

拟研究 5-FU 在 COFs 表面的吸附行为。5-FU 分子在 COFs 表面吸附后,其药物结构不会被降解,说明 π - π 相互作用是影响 5-FU@COF 稳定性的重要因素,可以将 5-FU 从 COFs 孔中缓慢释放出来。

在溶剂热条件下,2,4,6-三(4-氨基苯基)-s-三嗪和 4,4'-联苯二胺分别与 1,3,5-三甲酰基苯发生缩合反应,得到两种基于聚亚胺的 COFs,即 PI-3-COF 和 PI-2-COF (图 3a)^[64,65]。这两种 COFs 为分层堆积几何形状的多孔结构,其中 PI-3-COF 的形态呈针状,而 PI-2-COF 呈球形纳米颗粒状,具有孔道均匀、孔径可调的特性。将 5-FU 装载到这两种 COFs 中,得到 5-FU@PI-2-COF 和 5-FU@PI-3-COF^[46]。选择 MCF-7 细胞系评估其生物相容性,5-FU@COF 的细胞活力在 24 h 时高达 40%,在 48 h 时高达 10%。用 5-FU@PI-2-COF 处理的 MCF-7 细胞的活力低于 5-FU@PI-3-COF。基于 5-FU 的校准曲线,通过紫外-可见分光光度法监测实时药物释放行为,两个 5-FU@COF 的药物释放率几乎相似,大部分在 3 d 后释放,总释放量可达初始 5-FU 装载量的 85%。这两种 COFs 均具有较高的载药能力和良好的生物相容性,COFs 的孔径和几何结构与药物递送能力有关,与 PI-3-COF 相比,PI-2-COF 具有较大的孔径和较高的载药能力,更容易释放负载的药物。

在溶剂热反应下,合成了多孔 8-羟基喹啉功能化的有机共价框架(COF-HQ)^[66],具有稳定的晶体结构、合适的孔径和 pH 敏感性(图 3b)。由于 COF-HQ 中存在丰富的介孔结构和喹啉基团,5-FU@COF-HQ 给药系统表现出较高的 5-FU 负载效率。体外溶血和体内生物相容性实验证明 COF-HQ 具有低毒性和良好的生物相容性^[47]。通过研究 5-FU@COF-HQ 对具有 B16F10 细胞黑色素瘤模型的 C57BL/6 小鼠的抗肿瘤功效,发现与 PBS 组和游离 COF-HQ 相比,游离 5-FU、5-FU/COF-HQ 和 5-FU@COH-HQ 组的肿瘤生长受到抑制,且 5-FU@COF-HQ 组的平均相对肿瘤体积远小于游离 5-FU 和 5-FU/COF-HQ 组,表明 5-FU@COF-HQ 的抗肿瘤功效提高。各组肿瘤切片 H&E 染色显微图像显示,与对照组相比,5-FU@COF-HQ 组的肿瘤切片呈现大面积的坏死或凋亡区域,表明 5-FU@COF-HQ 对肿瘤细胞具有优异的抑制能力。Ouyang 等^[67]在铜锡氧化物玻璃上

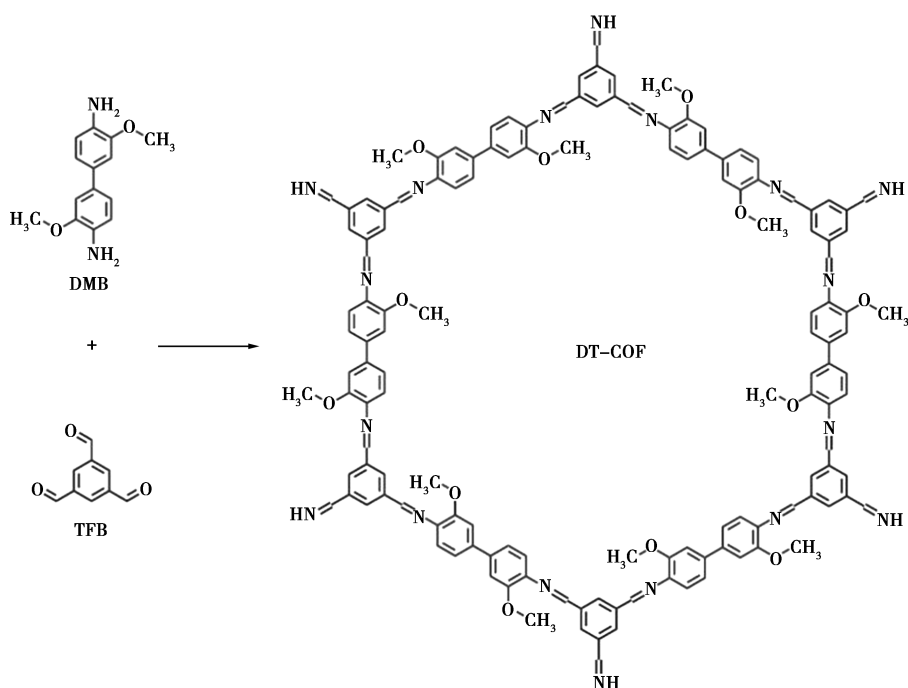
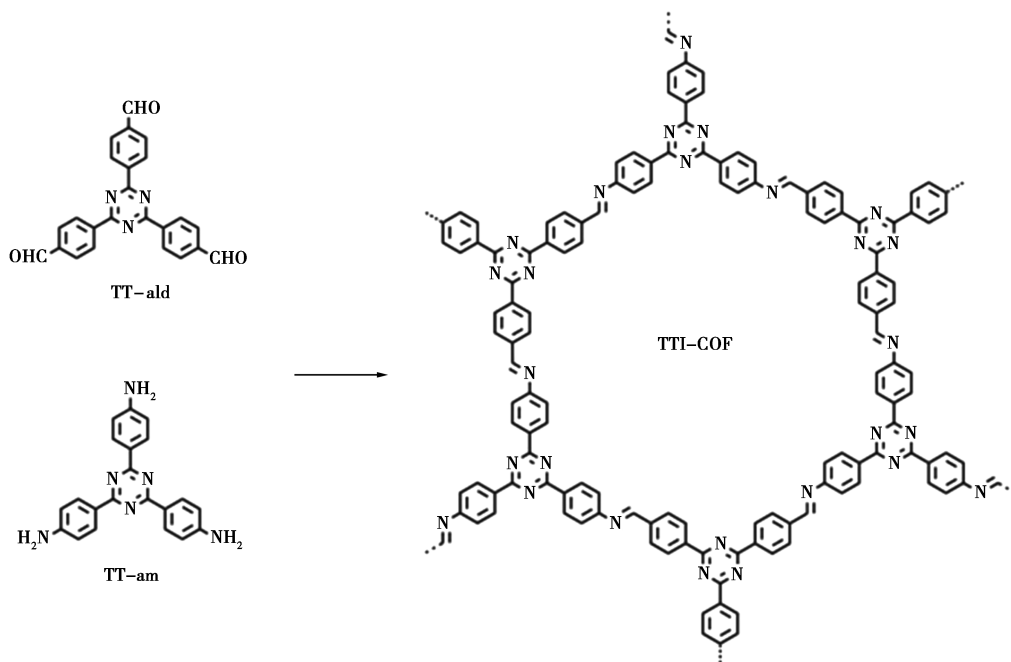
制备大面积、均匀稳定的共价有机框架纳米膜,建立一种基于 COFs 纳米膜的 LDI-MS 定量评价 5-FU 在小鼠血浆中的药代动力学方法。在静脉给药和灌胃给药后不同间隔时间,可视化观察小鼠肝内 5-FU 的空间分布,发现小鼠肝脏中 5-FU 的衰减符合 5-FU 药代动力学的趋势,拓展了 COF 纳米膜在质谱研究中的应用。

3.1.3 负载卡铂递送的 COFs 材料

卡铂(Carboplatin)为第二类铂类化合物,和顺铂同属细胞周期非特异性药物,可能产生细胞毒作用。卡铂为广谱抗肿瘤药,与其他抗肿瘤药无交叉耐药性,主要用于小细胞肺癌、睾丸肿瘤等癌症的治疗。卡铂口服给药无效,需采用静脉注射给药。Akyuz 等^[50]通过 3,3'-二甲氧基联苯胺与 1,3,5-三甲酰基苯的席夫碱缩合反应,合成了一种亚胺连接的 DT-COF,用作卡铂的药物递送载体(图 4)。SEM 图像显示 DT-COF 为均匀分布的纳米球形颗粒。通过分子间氢键、卡铂与 DT-COF 之间形成的疏水相互作用、垂直取向的 C—H— π 相互作用等促进了 DT-COF 的吸附稳定性。当 pH 达到癌细胞的目标值时,卡铂可以迅速从 DT-COF 中释放出来。合成的 DT-COF 分子可用作靶向药物递送系统的 pH 敏感药物载体,特别是用于癌症治疗,具有易于合成、药物分子易于装载和化学稳定性等特点。

3.2 负载抗癌抗肿瘤类中药递送的 COFs 材料

槲皮素(Quercetin)是植物界分布广泛,具有多种生物活性的黄酮醇类化合物,具有较好的祛痰、平喘、止咳作用,同时具有减少毛细血管脆性、降低血压血脂、增加冠脉血流量等作用。槲皮素可用于治疗慢性支气管炎,辅助治疗冠心病及高血压。Vyas 等^[49]利用亚胺氮原子上自由电子对的非共价相互作用,将 TTI-COF 作为运送槲皮素的药物递送载体(图 5)。SEM 图像显示 TTI-COF 为由小片状结构组成的细长棒结构,通过 TEM 观察发现这些棒状体和薄片上有小的突起,具有清晰可见的六角形孔隙。固态核磁共振实验证明在保留结晶度和孔隙率的同时,COFs 在水和弱酸中稳定存在,并显示出与亚胺氮的氢键相互作用。使用人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞进行的增殖控制实验表明,与直接给药相比,封装在 COFs 中槲皮素的增殖率较低,没有主要的细胞毒性,分解速度缓慢。

图 4 DT-COF 的合成示意图^[50]Fig.4 Synthesis diagram of DT-COF^[50]图 5 TTI-COF 的合成示意图^[49]Fig.5 Synthesis diagram of TTI-COF^[49]

喜树碱(Camptothecin, CPT)是一种细胞毒性喹啉类生物碱,能抑制 DNA 拓扑异构酶,是一种植物抗癌药物,用于治疗肠癌、直肠癌、胃癌和白血病等疾病。静脉注射后大部分与血浆蛋白结合,半衰期长,在血中可存留 6 d 以上。Oliveira 等^[51]通过一锅合成法用伯胺顺序修饰共价有机

框架(COF-5),实现孔壁功能化。这种纳米 COFs 的疏水性提高了在生理溶液中的稳定性,并促进了癌细胞的内化。修饰后的纳米 COFs 在细胞内有效内化,比游离药物具有更高的细胞毒活性,增强了疏水颗粒的稳定性,促进了亲脂性细胞膜的相互作用,显著改善了细胞摄取动力学。基于喜

树脂-20-*O*-半琥珀酸在氨基上的共价连接,合成后修饰提供了一种的新药物递送系统。该系统即使在低剂量下也能提供高细胞毒性活性,并能刺激细胞内药物释放。

3.3 负载布洛芬递送的 COFs 材料

布洛芬 (Ibuprofen, IBU) 属于解热镇痛类药物,是一种非甾体抗炎药,可用于治疗疼痛、炎症和风湿病。IBU 的生物半衰期很短,仅有 2 h,因此常作为研究控释或缓释的模型药物。2015 年 Fang 等^[16]通过亚胺化反应,将均苯四甲酸二酐 (PMDA) 分别与 1,3,5,7-四氨基金刚烷 (TAA) 和四(4-氨基苯)甲烷 (TAPM) 反应,生成两种新型的三维聚酰亚胺 COFs,即 PI-COF-4 和 PI-COF-5 (图 6a)。这两种 PI-COFs 具有非渗透或互渗透结构,SEM 图像下均显示为均匀的矩形形态结晶,均具有较高的热稳定性和表面积。在药物传

递实验中,PI-COF-4 和 PI-COF-5 的载药量分别为 24 wt% 和 20 wt%,12 h 后 PI-COF-4 的 IBU 释放率为 60%,而 PI-COF-5 为 49%。对于两种 PI-COF,大部分 IBU 在约 6 d 后释放,总递送量可达到初始 IBU 装载量的 95% 左右,表现出高载药量和良好的控释特性。Luo 等^[48]通过 Friedel-Crafts 反应制备两种以卟啉为基体的共价三嗪结构,即 PCTF 和 PCTF-Mn (图 6b),该反应条件温和、成本低、不需要有毒的催化剂。场发射扫描电子显微镜 (FESEM) 显示,PCTF 显示出不规则的纳米粒子,而 PCTF-Mn 呈板状形态,具有良好稳定性、大孔径、高表面积。采用紫外-可见分光光度法测定药物释放曲线,两种 PCTFs 的药物释放速率几乎相似,大部分装载的 IBU 在 48 h 后释放,总释放量分别达到初始 IBU 装载量的 90%、95%,在药物传递试验中表现出高载药量和良好的控释特性。

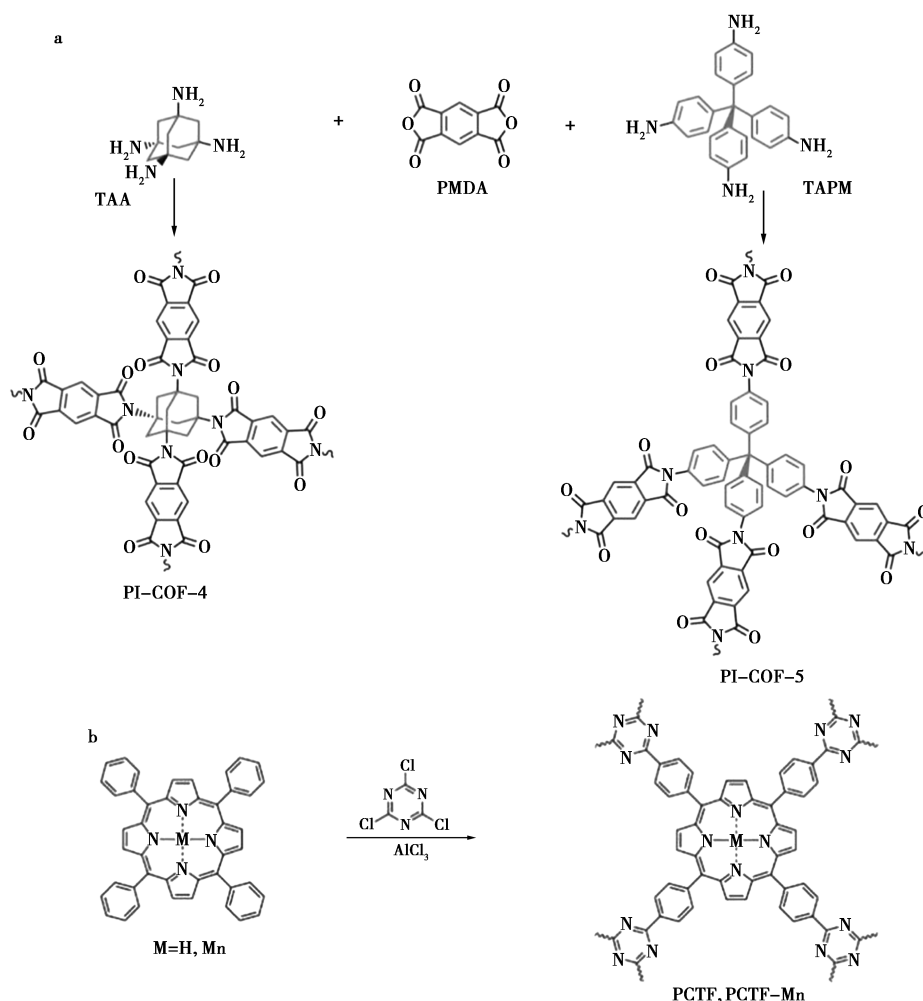


图 6 a.PI-COF-4 和 PI-COF-5 的合成示意图^[16];b.PCTF 和 PCTF-Mn 的合成示意图^[48]

Fig.6 a.Synthesis diagram of PI-COF-4 and PI-COF-5^[16];

b.Synthesis diagram of PCTF and PCTF-Mn^[48]

4 结论和展望

将活性治疗药物装载至 COFs, 不仅可以使药物稳定地存在于血液中, 而且能将药物选择性释放至靶向部位, 比如将 DOX、5-FU、卡铂、喜树碱等抗肿瘤药物装载至 COFs 上, 表现出优异的肿瘤抑制能力, 提高了抗癌药物的生物利用度、药代动力学, 改善了生物分布特征, 为癌症治疗提供了新思路。但 COFs 的研究时间较短, 在材料合成与应用方面存在诸多困难。从合成工艺角度来说, 目前 COFs 的合成大多操作繁琐, 反应条件苛刻, 成本较高且产量较低, 在合成过程中还存在环境污染的问题; 从应用角度来看, 目前仅有几种药物可以装载至 COFs 上, 导致其在药物递送领域的应用范围较小。

COFs 在药物递送领域的应用还处于起步阶段, 未来 COFs 在药物递送系统中的应用可围绕以下几个方面开展: (1) 优化 COFs 的反应条件, 使用绿色、低成本的反应物与溶剂进行 COFs 的合成, 或加入高效、可回收的催化剂加速反应进行, 设计出可用于工业化生产的反应路线。(2) 装载更多的模型药物, 扩大 COFs 在药物递送领域的应用。比如将拉罗替尼等广谱抗肿瘤药装载到 COFs 上, 探究其药物负载能力、靶向特异性、控制释放特性、生物毒性等。(3) 对装载在 COFs 上的模型药物的作用机制、耐药机制等方面进行研究。

参考文献:

- [1] COTE A P, BENIN A I, OCKWIG N W, et al. Porous, crystalline, covalent organic frameworks [J]. *Science*, 2005, **310**(5 751): 1 166-1 170.
- [2] MA H, REN H, MENG S, et al. A 3D microporous covalent organic framework with exceedingly high C₃H₈/CH₄ and C₂ hydrocarbon/CH₄ selectivity[J]. *Chem. Commun.*, 2013, **49**(84): 9 773-9 775.
- [3] PRAMUDYA Y, MENDOZA-CORTES J L. Design principles for high H₂ storage using chelation of abundant transition metals in covalent organic frameworks for 0-700 bar at 298 K [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(46): 15 204-15 213.
- [4] ZHANG S, XIA W, YANG Q, et al. Core-shell motif construction: Highly graphitic nitrogen-doped porous carbon electrocatalysts using MOF-derived carbon@COF heterostructures as sacrificial templates [J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **396**: 125 154.
- [5] WANG M, WANG M, LIN H H, et al. High-mobility semi-conducting two-dimensional conjugated covalent organic frameworks with p-type doping [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**(52): 21 622-21 627.
- [6] ROTTER J M, GUNTERMANN R, AUTH M, et al. Highly conducting wurster-type twisted covalent organic frameworks [J]. *Chem. Sci.*, 2020, **11**(47): 12 843-12 853.
- [7] MENG Z, STOLZ R M, MIRICA K A. Two-dimensional chemiresistive covalent organic framework with high intrinsic conductivity [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**(30): 11 929-11 937.
- [8] KULKARNI R, NODA Y, KUMAR BARANGE D, et al. Real-time optical and electronic sensing with a β -amino enone linked, triazine-containing 2D covalent organic framework [J]. *Nat. Commun.*, 2019, **10**(1): 3 228.
- [9] ZHAO X, PACHFULE P, THOMAS A. Covalent organic frameworks (COFs) for electrochemical applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**(12): 6 871-6 913.
- [10] LI Y, WU Q, GUO X, et al. Laminated self-standing covalent organic framework membrane with uniformly distributed subnanopores for ionic and molecular sieving [J]. *Nat. Commun.*, 2020, **11**(1): 599.
- [11] WANG D G, QIU T, GUO W, et al. Covalent organic framework-based materials for energy applications [J]. *Energ. Environ. Sci.*, 2021, **14**(2): 688-728.
- [12] LU Y, LIANG Y, ZHAO Y, et al. Fluorescent test paper via the in situ growth of COFs for rapid and convenient detection of Pd(II) ions [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2021, **13**(1): 1 644-1 650.
- [13] FENG L, QIAN C, ZHAO Y. Recent advances in covalent organic framework-based nanosystems for bioimaging and therapeutic applications [J]. *ACS Mater. Lett.*, 2020, **2**(9): 1 074-1 092.
- [14] ZHOU S, MENG T, HU D, et al. Characteristic synthesis of a covalent organic framework and its application in multifunctional tumor therapy [J]. *ACS Appl. Bio. Mater.*, 2022, **5**(1): 59-81.
- [15] ZHANG L, YANG L L, WAN S C, et al. Three-dimensional covalent organic frameworks with cross-linked pores for efficient cancer immunotherapy [J]. *Nano Lett.*, 2021, **21**(19): 7 979-7 988.
- [16] FANG Q, WANG J, GU S, et al. 3D porous crystalline polyimide covalent organic frameworks for drug delivery [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**(26): 8 352-8 355.
- [17] 武曲, 霍美蓉, 周建平. 新型药物递送系统研究新进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2013, **44**(2): 97-104.
- [18] WANG J, LI Y, NIE G. Multifunctional biomolecule nanostructures for cancer therapy [J]. *Nat. Rev. Mater.*,

- 2021, **6**(9):766-783.
- [19] DE JONG W H, BORM P J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards [J]. *Int. J. Nanomed.*, 2008, **3**(2):133-149.
- [20] MITRA S, SASMAL H S, KUNDU T, et al. Targeted drug delivery in covalent organic nanosheets (CONs) via sequential postsynthetic modification [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(12):4 513-4 520.
- [21] 王晓晨. 共价有机框架材料的制备和应用研究进展[J]. 化工新型材料, 2021, **49**(7):208-215.
- [22] WANG K, JIA Z, BAI Y, et al. Synthesis of stable thiazole-linked covalent organic frameworks via a multicomponent reaction [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**(25):11 131-11 138.
- [23] MASCHITA J, BANERJEE T, SAVASCI G, et al. Ionothermal synthesis of imide-linked covalent organic frameworks [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(36):15 750-15 758.
- [24] CHEN L, DU J, ZHOU W, et al. Microwave-assisted solvothermal synthesis of covalent organic frameworks (COFs) with stable superhydrophobicity for oil/water separation [J]. *Chem. Asian J.*, 2020, **15**(21):3 421-3 427.
- [25] LIU F, QIAN H L, YANG C, et al. Room-temperature preparation of a chiral covalent organic framework for the selective adsorption of amino acid enantiomers [J]. *RSC Adv.*, 2020, **10**(26):15 383-15 386.
- [26] DAS G, BALAJI SHINDE D, KANDAMBETH S, et al. Mechanosynthesis of imine, beta-ketoenamine, and hydrogen-bonded imine-linked covalent organic frameworks using liquid-assisted grinding [J]. *Chem. Commun.*, 2014, **50**(84):12 615-12 618.
- [27] XU L, DING S Y, LIU J, et al. Highly crystalline covalent organic frameworks from flexible building blocks [J]. *Chem. Commun.*, 2016, **52**(25):4 706-4 709.
- [28] GUAN X, MA Y, LI H, et al. Fast, ambient temperature and pressure ionothermal synthesis of three-dimensional covalent organic frameworks [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(13):4 494-4 498.
- [29] MAKHSEED S, SAMUEL J. Hydrogen adsorption in microporous organic framework polymer [J]. *Chem. Commun.*, 2008, **36**:4 342-4 344.
- [30] DING S Y, CUI X H, FENG J, et al. Facile synthesis of $\text{—C}\equiv\text{N—}$ linked covalent organic frameworks under ambient conditions [J]. *Chem. Commun.*, 2017, **53**(87):11 956-11 959.
- [31] URIBE-ROMO F J, DOONAN C J, FURUKAWA H, et al. Crystalline covalent organic frameworks with hydrozone linkages [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**(30):11 478-11 481.
- [32] KARAK S, KANDAMBETH S, BISWAL B P, et al. Constructing ultraporous covalent organic frameworks in seconds via an organic terracotta process [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(5):1 856-1 862.
- [33] 张关印, 关清卿, 庙荣荣, 等. 共价有机骨架材料的合成及应用 [J]. 材料导报, 2021, **35**(13):13 215-13 226.
- [34] 刘春晖, 马晓莉. 共价有机框架材料的最新进展 [J]. 化工进展, 2019, **38**(11):4 978-4 990.
- [35] ZHOU Z, LIU X, LIU Q, et al. Evaluation of the potential cytotoxicity of metals associated with implanted biomaterials (I) [J]. *Prep. Biochem. Biotech.*, 2009, **39**(1):81-91.
- [36] ZHOU Z, YI Q, GAO Y, et al. Evaluation of the potential cytotoxicity of metals associated with implanted biomaterials (II) [J]. *J. Med. Eng. Technol.*, 2010, **34**(7/8):455-461.
- [37] WANG K, ZHANG Z, LIN L, et al. Covalent organic nanosheets integrated heterojunction with two strategies to overcome hypoxic-tumor photodynamic therapy [J]. *Chem. Mater.*, 2019, **31**(9):3 313-3 323.
- [38] LIU H, SHI X, WU D, et al. Injectable, biodegradable, thermosensitive nanoparticles-aggregated hydrogel with tumor-specific targeting, penetration, and release for efficient postsurgical prevention of tumor recurrence [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2019, **11**(22):19 700-19 711.
- [39] ELSABAHY M, HEO G S, LIM S M, et al. Polymeric nanostructures for imaging and therapy [J]. *Chem. Rev.*, 2015, **115**(19):10 967-11 011.
- [40] JU Y, DAI Q, CUI J, et al. Improving targeting of metal-phenolic capsules by the presence of protein coronas [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2016, **8**(35):22 914-22 922.
- [41] 李路路, 刘帅, 章琴, 等. 共价有机框架材料研究进展 [J]. 物理化学学报, 2017, **33**(10):1 960-1 977.
- [42] KANDAMBETH S, VENKATESH V, SHINDE D B, et al. Self-templated chemically stable hollow spherical covalent organic framework [J]. *Nat. Commun.*, 2015, **6**:6 786.
- [43] LI M, PENG Y, YAN F, et al. A cage-based covalent organic framework for drug delivery [J]. *New J. Chem.*, 2021, **45**(6):3 343-3 348.
- [44] LIU S, HU C, LIU Y, et al. One-pot synthesis of DOX@ covalent organic framework with enhanced chemotherapeutic efficacy [J]. *Chemistry*, 2019, **25**(17):4 315-4 319.

- [45] WANG C, LIU H, LIU S, et al. pH and redox dual-sensitive covalent organic framework nanocarriers to resolve the dilemma between extracellular drug loading and intracellular drug release [J]. *Front. Chem.*, 2020, **8**: 488.
- [46] BAI L, PHUA S Z, LIM W Q, et al. Nanoscale covalent organic frameworks as smart carriers for drug delivery [J]. *Chem. Commun.*, 2016, **52**(22): 4 128-4 131.
- [47] JIA Y, ZHANG L, HE B, et al. 8-Hydroxyquinoline functionalized covalent organic framework as a pH sensitive carrier for drug delivery [J]. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2020, **117**: 111 243.
- [48] LUO Y, LIU J, LIU Y, et al. Porphyrin-based covalent triazine frameworks: Porosity, adsorption performance, and drug deliver [J]. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, 2017, **55**(16): 2 594-2 600.
- [49] VYAS V S, VISHWAKARMA M, MOUDRAKOVSKI I, et al. Exploiting noncovalent interactions in an imine-based covalent organic framework for quercetin delivery [J]. *Adv. Mater.*, 2016, **28**(39): 8 749-8 754.
- [50] AKYUZ L. An imine based COF as a smart carrier for targeted drug delivery: From synthesis to computational studies [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2020, **294**: 109 850.
- [51] OLIVEIRA A S, RIVERO-BUCETA E M, VIDAURRE-AGUT C, et al. Sequential pore wall functionalization in covalent organic frameworks and application to stable camptothecin delivery systems [J]. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2020, **117**: 111 263.
- [52] KOHANE D S, LANGER R. Biocompatibility and drug delivery systems [J]. *Chem. Sci.*, 2010, **1**(4): 441-446.
- [53] BHANJA P, MISHRA S, MANNA K, et al. Covalent organic framework material bearing phloroglucinol building units as a potent anticancer agent [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2017, **9**(37): 31 411-31 423.
- [54] 詹世平, 苗宏雨, 王景昌, 等. 生物医用材料用于药物递送系统的研究进展 [J]. *功能材料*, 2019, **50**(9): 9 056-9 062.
- [55] ZHANG G, LI X, LIAO Q, et al. Water-dispersible PEG-curcumin/amine-functionalized covalent organic framework nanocomposites as smart carriers for in vivo drug delivery [J]. *Nat. Commun.*, 2018, **9**(1): 2 785.
- [56] XU H, GAO J, JIANG D. Stable, crystalline, porous, covalent organic frameworks as a platform for chiral organocatalysts [J]. *Nat. Chem.*, 2015, **7**(11): 905-912.
- [57] SHI X, YAO Y, XU Y, et al. Imparting catalytic activity to a covalent organic framework material by nanoparticle encapsulation [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2017, **9**(8): 7 481-7 488.
- [58] GAO P, SHEN X, LIU X, et al. Nucleic acid-gated covalent organic frameworks for cancer-specific imaging and drug release [J]. *Anal. Chem.*, 2021, **93**(34): 11 751-11 757.
- [59] LIU S, YANG J, GUO R, et al. Facile fabrication of redox-responsive covalent organic framework nanocarriers for efficiently loading and delivering doxorubicin [J]. *Macromol. Rapid Commun.*, 2020, **41**(4): 1 900 570.
- [60] ANBAZHAGAN R, KRISHNAMOORTHY R, KUMAR-SAN S, et al. Thioether-terminated triazole-bridged covalent organic framework for dual-sensitive drug delivery application [J]. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2021, **120**: 111 704.
- [61] GHAHARI A, RAISSI H, FARZAD F. Design of a new drug delivery platform based on surface functionalization 2D covalent organic frameworks [J]. *J. Taiwan Inst. Chem. E*, 2021, **125**: 15-22.
- [62] BENYETTOU F, DAS G, NAIR A R, et al. Covalent organic framework embedded with magnetic nanoparticles for MRI and chemo-thermotherapy [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**(44): 18 782-18 794.
- [63] HASHEMZADEH H, RAISSI H. Covalent organic framework as smart and high efficient carrier for anticancer drug delivery: A DFT calculations and molecular dynamics simulation study [J]. *J. Phys. D Appl. Phys.*, 2018, **51**(34): 345 401.
- [64] BAI L, WANG P, BOSE P, et al. Macroscopic architecture of charge transfer-induced molecular recognition from electron-rich polymer interpenetrated porous frameworks [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2015, **7**(9): 5 056-5 060.
- [65] GAO Q, BAI L, ZENG Y, et al. Reconstruction of covalent organic frameworks by dynamic equilibrium [J]. *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**(47): 16 818-16 822.
- [66] CHEN L, HE L, MA F, et al. Covalent organic framework functionalized with 8-hydroxyquinoline as a dual-mode fluorescent and colorimetric pH sensor [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2018, **10**(18): 15 364-15 368.
- [67] OUYANG D, ZHENG Q, HUANG H, et al. Covalent organic framework nanofilm-based laser desorption/ionization mass spectrometry for 5-fluorouracil analysis and tissue imaging [J]. *Anal. Chem.*, 2021, **93**(47): 15 573-15 578.

发光金属有机框架材料在环境检测中的研究进展

赵一鸣, 谭伟强, 关静, 李钰杰, 马雨欣, 柴会宁*

(青岛理工大学 环境与市政工程学院, 山东 青岛 266520)

摘要:随着工业化、农业化水平的提高,大量污染物的产生严重危害了自然界生态平衡,并且增加了人类面临各种健康问题的风险。开发一种灵敏、稳定、快速、便捷的新型检测方法,对于环境监测具有重要意义。发光金属有机框架材料(Luminescent metal-organic frameworks, LMOFs)兼具了 MOFs 材料孔隙率高、比表面积大、易于结构修饰等特点和光致发光特性,在荧光传感方面展现出灵敏度高、选择性好、检测范围宽和抗干扰性能强等优点,因而在环境检测领域表现出良好的应用前景。主要介绍了 LMOFs 的发光类型和发光机理,然后评述了近年来 LMOFs 对环境金属离子、无机物、有机物的荧光传感的研究进展,并对 LMOFs 的发展前景进行了展望。

关键词:发光金属有机框架;荧光传感;发光类型;发光机理;环境检测

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0075-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0353

Research Progress of Luminescent Metal-Organic Framework Materials in Environmental Detection ZHAO Yi-ming, TAN Wei-qiang, GUAN Jing, LI Yu-jie, MA Yu-xin, CHAI Hui-ning* (Department of Environmental and Municipal Engineering, Qingdao University of Technology, Qingdao 266520, China)

Abstract: With the improvement of industrialization and agriculturalization, the resulting pollutants have seriously harmed the ecological balance of nature and risked human health. Developing rapid, sensitive, and accurate detection methods to strengthen environmental monitoring are of significant meaning. Luminescent metal-organic frameworks (LMOFs) combines the characteristics of MOFs materials, such as large high porosity, surface area, structural modification and photoluminescence characteristics, which show the good application prospect in the field of environmental testing because of the advantages of high sensitivity, good selectivity, wide detection range and strong anti-interference performance in fluorescence sensing. The luminescence types and luminescence mechanism of LMOFs were introduced, and then the research progress of LMOFs in fluorescence sensing of metal ions, inorganic and organic pollutants in the environment was reviewed. Finally, the future development of LMOFs in environmental detection was look forward.

Key words: luminous metal-organic frameworks; fluorescent sensing; luminescence types; luminescence mechanism; environmental detection

污染物的大量排放,导致环境问题日益加剧,已严重影响到人类健康^[1],采用一些有效的检测方法是必要的。传统的检测方式如:电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS),具有检测限低、检测精度良好的优点,但是由于仪器设备成本高,操作较为复杂,在一定程度上影响检测效率^[2,3];高效液相色谱法(HPLC)具有“三高一广一快”的特点,分离的效能高、检测灵敏度高、应用的检测范围较广、分析速度快,但存在日常维护成本高的缺点^[4,5];紫外-可见吸收光谱法(UV-Vis)能够实现微量检测,稳定性好,抗干扰能力强,分辨率高,并且可以进行多组分的检测,但检测工作量大,成本高,适应性较差^[6,7]。为弥补传统检测方法的不足,在环境检测中亟需便捷、灵敏、高选择性的新

型检测方式。

荧光传感器是通过传感材料与待测物相互作用引起的荧光信号变化进行分析的技术,待测物的定性和定量分析可以通过荧光信号的改变或发

收稿日期: 2022-05-10; **网络首发日期:** 2022-09-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21801158); 省部共建生物多糖纤维成形与生态纺织国家重点实验室(青岛大学)基金资助项目(KF2020201); 青岛市博士后应用研究资助项目(2020036)。

作者简介: 赵一鸣(1996-),男,山东青岛人,硕士生,主要研究方向为金属有机框架材料合成与环境污染分析。

通讯作者: 柴会宁, E-mail: chaihuiNING@qut.edu.cn。

引用本文: 赵一鸣, 谭伟强, 关静, 等. 发光金属有机框架材料在环境检测中的研究进展[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 75-84。

射波长的位移来确定^[8,9]。近年来,各种荧光材料被用于传感器的研究,主要包括碳量子点、荧光分子和荧光染料等。为优化荧光传感效果,开发具有优异性能的新型传感材料对环境与生物检测具有重要意义。

金属有机框架(MOFs)作为近几年新兴的材料,广泛运用于气体吸附、气体储存与分离、传感

和医疗诊断等方面,并展现出良好的优势^[10-13]。发光金属有机框架(LMOFs)兼具了 MOFs 材料的特点和光致发光特性,具有多孔性、灵敏度高、易改性优化、稳定性高和发光可调性等优点^[14]。本文介绍了 LMOFs 不同的发光类型和发光机理,以及对环境中的金属离子、无机物、有机物检测的最新进展(图 1)。

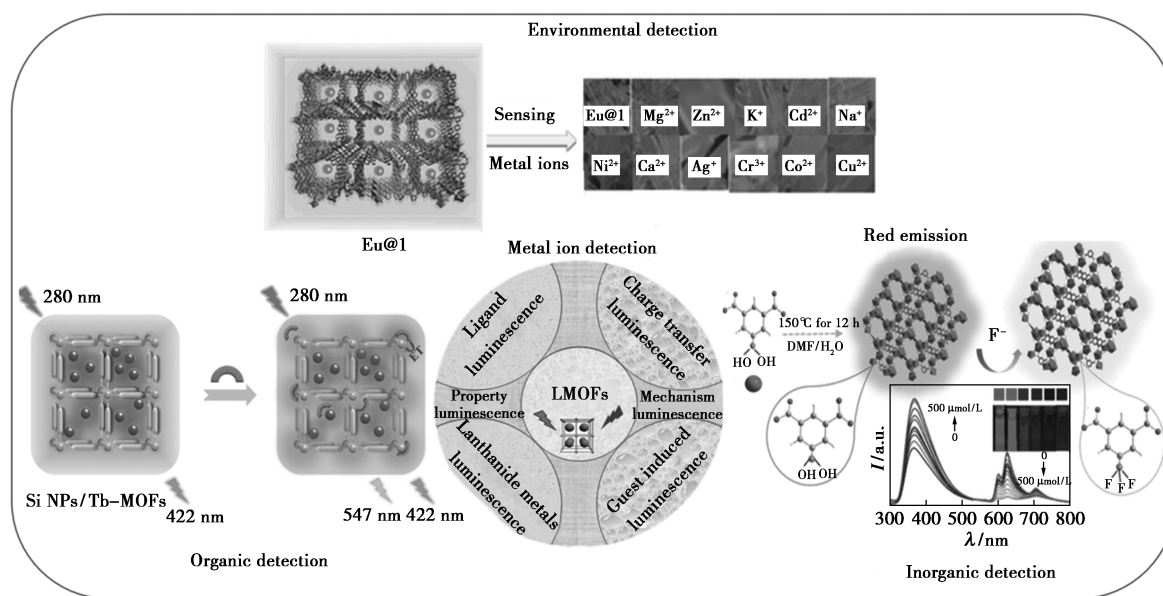


图 1 基于 LMOFs 的传感器在环境和生物检测中的应用

Fig.1 Application of sensors based LMOFs in environmental and biological detection

1 发光金属有机框架(LMOFs)

1.1 LMOFs 的发光方式

近年来,LMOFs 作为一种新兴的 MOFs 材料,在环境荧光检测领域得到了广泛的关注。LMOFs 荧光检测具有响应速度快、检测限低(LOD)、选择性好等特点。为保证 LMOFs 能够稳定发射,减少非辐射能量损失,通过非发光连接剂增加 LMOFs 的刚性,能够显著提高发光量子产率,增强荧光检测效果^[15]。根据发光机理的不同,LMOFs 可分为基于配体发光、基于金属离子发光、基于电荷转移发光和基于客体分子的发光。

1.1.1 基于配体发光

LMOFs 中采用一些高度共轭配体作为有机连接剂,当有机连接剂在光的激发下,使基态 S_0 的电子吸收光子能量发生跃迁,从基态跃迁到第一激发态 S_1 或者第二激发态 S_2 (也就是 $\pi-\pi^*$ 或 $n-\pi^*$ 跃迁)。而当电子从第一激发态回到基态时,就会产生荧光现象。

卟啉及其衍生物是合成 LMOFs 常见的有机

连接剂,它是一种高度共轭的有机配体,卟啉裸露的氮原子含有孤对电子,能和多数金属元素形成配合物。Cheng 等^[16]利用卟啉(TCPP)合成了 MOF-525 检测细胞中 Cu^{2+} 。MOF-525 具有尺寸小、结晶度良好、分散稳定和细胞亲和性的特点。MOF-525 的水溶液具有良好的水分散性,并且在紫外光激发下具有很强的红色荧光,当加入 Cu^{2+} 后,MOF-525 与 Cu^{2+} 结合,生成了一种非荧光配合物 MOF-525- Cu^{2+} ,产生荧光淬灭现象。同样以 TCPP 为配体,Cheng 等^[17]又合成了 PCN-222,用于检测磷酸根离子。利用 Zr 节点与磷酸盐亲和性的特性,使 PCN-222 的卟啉配体从 MOF 中解离,使荧光增强。

除了卟啉类分子作为荧光配体,2,5-二羟基对苯二甲酸(H_2dhtp)也是重要的合成中间体,用于生产着色剂和荧光物质。Wang 等^[18]以 H_2dhtp 作为荧光配体,以 Zr 为金属节点,合成了羟基修饰的 MOF ($\text{UiO}-66-(\text{OH})_2$),用于检测 Al^{3+} 。 H_2dhtp 配体发生激发态分子内质子转移(ESIPT)

过程,羟基 H 原子转移到相邻的羧基, Al^{3+} 和羟基的氧原子结合,极大地稳定 ESIPT 状态,提高了荧光强度。Henkelis 等^[19] 同样使用 H_2dhtp 作为有机连接配体,以 Mn^{2+} 为金属节点,合成了 MOF (Mn-DOBDC)。 Mn-DOBDC 在不同溶剂中具有可调的荧光发射特性, Mn-DOBDC 的可调荧光是由极性溶剂和 LMOFs 之间的分子内氢键引起的,在极性质子溶剂(甲醇和乙醇)中, Mn-DOBDC 荧光发射为绿色,在较低极性的溶剂中(N,N -二甲基甲酰胺和二氯甲烷)发射分别为绿色和蓝色,而在非极性溶剂中, Mn-DOBDC 产生荧光淬灭现象。

1.1.2 基于金属离子发光

这类金属离子主要为镧系离子(Ln^{3+}),采用 Ln^{3+} 合成的材料存在的跃迁形式是 4f 能级中的 f-f 跃迁,由于它的最外层电子 $5s^2 5p^6$ 轨道充满电子,导致未充满电子的 f 轨道产生跃迁,然而这种 f-f 跃迁属于禁阻跃迁,导致镧系金属对光的吸收能力较弱,只能通过与配体的耦合作用发生能量转换产生高能级的激发光“天线效应”^[20]。

Yang 等^[21] 利用 5-硼异酞酸(5-bop)和 Eu 构建了双发射 MOFs 荧光探针。5-bop 可与氟离子反应,使得配体的荧光增强,同时 Eu 的发光被淬灭,通过两种荧光信号的变化实现了对氟离子的比率检测。隗玉等^[22] 利用 Eu^{3+} 为金属节点,以 1,3,5-苯三甲酸(BTC)为有机配体,合成了 Eu-MOF,用于检测废水中的萘普生(Naproxen)。萘普生的紫外-可见吸收光谱与 Eu-MOF 的激发光谱位置重合,二者之间存在竞争吸收,产生内滤效应,导致 Eu-MOF 在 623 nm 处的荧光发射逐渐减弱,利用 BTC 配体与 Eu^{3+} 金属节点比率型荧光对萘普生进行检测。

1.1.3 基于电荷转移发光

电荷转移发光是配体或金属在原本能够产生荧光的基础上,电荷从激发态供体单元转移到受体单元,回到基态发生荧光变化,与待测物作用后进一步影响电荷转移的效果^[23,24]。电荷转移可以分为配体-金属电荷转移(LMCT)^[25,26] 和金属-配体电荷转移(MLCT)^[27,28]。

Ghosh 等^[29] 设计了一种可检测二甲基甲酰胺(DMF)中乙酰丙酮(ACAC)的 LMOF($\text{UiO-66-NH-SO}_2\text{-Ph-NO}_2$)。ACAC 在不破坏 LMOF 骨架的情况下,ACAC 分子可以取代 LMOF 孔内的 DMF 分子,与 LMOF 形成了一种客体诱导基态配

合物,基态配合物发生电子转移来增强 LMOF 的荧光效果,LOD 达到 $1.23 \mu\text{g/mL}$ 。Majee 等^[30] 以 $\text{Y}(\text{NO}_3)_3$ 、 MnCl_2 和 $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$ 为金属节点,2,6-吡啶二羧酸(PDA)为有机配体,合成了 Y/Mn/Tb-MOF,用于检测乙醇(EtOH)、甲醇(CH_3OH)、四氢呋喃(THF)、乙腈(CH_3CN)和正庚烷溶剂中的微量 H_2O 。Y/Mn/Tb-MOF 在 H_2O 的存在下,会与 Mn^{2+} 发生配位,促进了 Mn^{2+} 的 LMCT 态的形成,在 280 nm 的激发波长下,PDA 的 S_1 激发态部分能量转移到 LMCT 态,在 410 nm 处荧光逐渐增强,剩余的能量转移到 Tb^{3+} 的激发态,在 491、545、586 和 623 nm 处产生荧光。Hu 等^[31] 合成了 LMOF-241,用于高灵敏检测黄曲霉毒素。LMOF-241 的 LUMO 能态位于黄曲霉毒素分子的 LUMO 能态之上,使电子从 LMOF 有效转移到黄曲霉毒素分子上,产生荧光淬灭。

1.1.4 基于客体分子的发光

MOFs 具有高的比表面积和可调节的孔径等优点,将客体发色团引入 MOFs 孔径中,或者通过后修饰合成结合到 MOFs 表面,也是 LOMFs 发展的一个重要方向^[32,33]。

1.1.4.1 镧系金属掺杂

Zhou 等^[34] 利用 ZrCl_4 和 2,2-联吡啶-5,5-二羧酸(bpy),合成 bpy-UiO,然后借助联吡啶基与镧系金属间的配位作用,将 Eu^{3+} 掺杂在 bpy-UiO 中,生成 $\text{Eu}^{3+}@\text{bpy-UiO}$,实现了对具有相似结构和物理特性的芳香族挥发性有机化合物(VOCs)的检测。bpy 和 Eu^{3+} 都存在荧光发射峰,且 Eu^{3+} 的发光主要是配体能量转移造成。在 340 ~ 370 nm 的激发波长范围内,bpy 配体的发射强度随激发波长的增加而增加,而 Eu^{3+} 的发射强度随激发波长的增加而减弱。 $\text{Eu}^{3+}@\text{bpy-UiO}$ 的发射颜色会在 Eu^{3+} 和 bpy 配体双发射的协同作用下产生不同的发射颜色。Du 等^[35] 将 Tb^{3+} 和 2-氨基对苯二甲酸盐(atp^{2-})引入到 UiO-66 的骨架中,构建了新型 MOF($\text{Tb}@\text{UiO-66-(COOH)}_2\text{-NH}_2$),用于检测饮用水中消毒副产物四氯邻苯醌(o-TCBQ)。当 o-TCBQ 被 atp^{2-} 捕获,能量从 atp^{2-} 转移到束缚态的 o-TCBQ,从而使 atp^{2-} 的荧光淬灭,而 Tb^{3+} 荧光不变。Huang 等^[36] 合成了一种具有平行的 2D+2D 互穿层和管状通道的新型发光的 Zn-MOF,在此结构上显示出对 Ln^{3+} ($\text{Ln}^{3+} = \text{Eu}^{3+}$ 、 Tb^{3+} 或 $\text{Eu}^{3+}/\text{Tb}^{3+}$ 的混合物)有效地容纳效果,并且通

过调节 $\text{Eu}^{3+}/\text{Tb}^{3+}$ 不同的物质的量比例,可产生红色、绿色以及白色的可调荧光发射。

1.1.4.2 荧光基团修饰

基于 MOFs 多孔特性,与荧光官能团结合,会产生良好的荧光传感效果。Safaei 等^[37]使用具有荧光性质的噻唑修饰的 MOFs 作为 $(\text{Cr}_2\text{O}_7)^{2-}$ 阴离子传感器。 $(\text{Cr}_2\text{O}_7)^{2-}$ 与 LMOFs 在 360~500 nm 之间的激发光谱重叠较大,产生了对光源能量的竞争性吸收导致 LMOFs 荧光淬灭。Zhou 等^[38]将荧光染料封装到一个稳定的 Zr-MOF (Rh101@UiO-67) 中,通过 MOFs 孔隙限制效应很好地隔离了客体染料分子,抑制了染料分子间的非辐射能量传递过程。染料和有机连接剂之间独特的能量转移和反向能量转移 (BE nT) 过程,两种荧光效果表现出显著不同的热依赖关系,从而实现灵敏的比率测温。

1.2 LMOFs 的荧光检测机理

LMOFs 荧光传感通过荧光分子和待测物的反应,产生一系列荧光强度或荧光寿命的变化^[39]。根据荧光机理又可分为内滤效应 (IFE) 和荧光共振能量转移 (FRET)^[40,41]。

内滤效应是当荧光体浓度较大或与其他吸光物质共存时,由于荧光体或其他吸光物质对于激发光或发射光的吸收而导致荧光减弱的现象。Lin 等^[42]以 2-氨基对苯二甲酸 (BDC-NH_2) 和 AlCl_3 为原料,合成了一种球状晶体的介孔 LMOFs ($\text{MIL-101}(\text{Al})-\text{NH}_2$),实现了对水溶液中鞣花酸 (EA) 高灵敏检测。LMOFs 由 BDC-NH_2 配体和三聚体 $\text{Al}(\text{III})$ 簇合物组成,八面体配位金属离子与末端水分子结合,EA 中的 4 个羟基通过氢键作用与羧酸基团和/或末端水 Lewis 碱位相互作用,EA 通过 $\pi-\pi$ 叠加与 $\text{MIL-101}(\text{Al})-\text{NH}_2$ 表面相互作用,使发射光谱与荧光的激发光谱发生重叠,产生内滤效应 (图 2a)。荧光强度与 EA 的浓度在 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 范围内展现出良好线性关系,LOD 为 43.8 nmol/L。

荧光共振能量转移是当多个荧光基团接近 ($<100 \text{ \AA}$),且吸收光谱有一定的重叠时,供体荧光基团与受体荧光基团发生非辐射能量转移,产生荧光变化。Wu 等^[43]利用 $\text{NH}_2\text{-UiO-66}$ 和 ZIF-8 合成了一种 MOF@MOF 核壳结构的 $\text{NH}_2\text{-UiO-66@ZIF-8}$ (NUZ-8),通过 $\text{NH}_2\text{-UiO-66}$ 与 ZIF-8 的协同作用,检测红酒中的槲皮素 (QCT) (图 2b)。QCT 的紫外-可见吸收峰与 NUZ-8 的荧光激发

峰、发射峰存在重叠,存在内滤波效应与荧光共振能量转移,产生荧光淬灭。

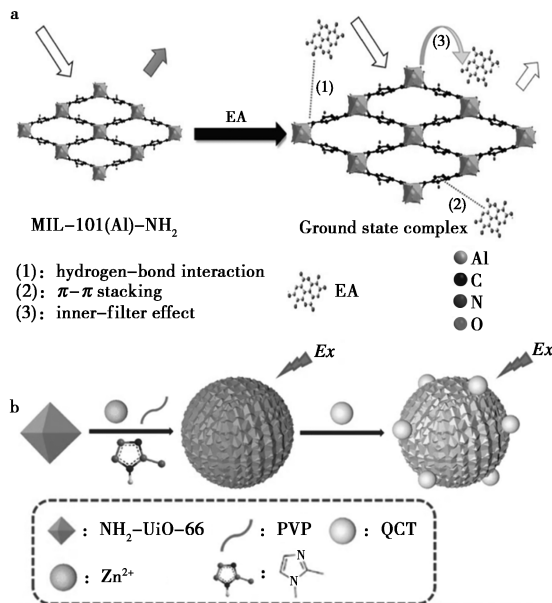


图 2 a. $\text{MIL-101}(\text{Al})-\text{NH}_2$ 纳米探针针对 EA 荧光传感机理示意图^[42]; b. 用于 QCT 检测的多面体复合材料 NUZ-8 示意图^[43]

Fig.2 a. Schematic diagram of fluorescence sensing mechanism of $\text{MIL-101}(\text{Al})-\text{NH}_2$ nano probe for EA^[42]; b. Schematic diagram of polyhedral composite NUZ-8 for QCT detection^[43]

2 LMOFs 在环境检测中的应用

LMOFs 作为一种超灵敏、快速、便捷的传感方式,其独特的发光机制和良好的稳定性决定了 LMOFs 在环境检测中的广泛应用^[44],并且在生物检测方面也展现出良好的前景。

环境中的污染物大体分为 3 类:金属离子、无机物和有机物。环境问题已经成为制约社会发展的主要因素,各种工业活动或人类活动产生的污染物引起环境质量下降或生态失调。反之,对人类的生产和生活产生更加恶劣的影响。因此,亟待开发新的技术检测环境中的污染物。

2.1 金属离子检测

矿冶、机械制造、化工、电子、仪表等工业中许多生产过程中产生的金属离子 (镉、铬、铜、汞、镍等) 废水对社会生活和人类健康造成了严重危害。开发灵敏度高、选择性好的 LMOFs 用于环境中的金属检测是非常重要的^[45,46]。

Cu^{2+} 是水中常见的污染物之一,体内残留大量 Cu^{2+} 会给体内的脏器造成负担导致一些疾病,

Cheng 等^[16]利用 TCPP 和 ZrCl_4 合成了 MOF-525, 用以检测 Cu^{2+} 。当检测体系存在 Cu^{2+} 时, 荧光淬灭。MOF-525 在 1.0~250 nmol/L 范围内呈现良好的线性关系, LOD 为 0.22 nmol/L。Ji 等^[47]设计了 Tb-MOF, 即 $[\text{Tb}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_5]_n$, 用于检测 Pb^{2+} 。Tb-MOF 在“天线效应”下呈现出绿色荧光。由于 Tb-MOF 中酚氧的 Lewis 碱性位点与 Pb^{2+} 发生相互作用, 影响配体向 Tb^{3+} 中心的能量转移, 产生荧光淬灭现象, LOD 为 0.07 $\mu\text{g/L}$ 。

Al 是地壳中最丰富的金属元素, 广泛应用于日常生活、工业和农业中, 对人的脑、心、肝、肾的功能和免疫力都有较大的损害, 会导致儿童智力发育障碍、中老年早衰、老年人发生痴呆症等健康危害。Wang 等^[18]合成了羟基修饰的 MOF ($\text{UiO}-66-(\text{OH})_2$), 用于检测 Al^{3+} 。2,5-二羟基对苯二甲酸 (H_2dhtp) 配体发生激发态分子内质子转移

(ESIPT) 过程, 羟基 H 原子转移到相邻的羧基, Al^{3+} 和羟基的氧原子结合, 极大地稳定 ESIPT 状态, 从而提高荧光强度, LOD 为 47 nmol/L。Parmar 等^[48]合成了两种热稳定、化学稳定和水稳定的 Zn-MOF 和 Cd-MOF, 用于检测水中的 $\text{Fe}^{3+}/\text{Pd}^{2+}$ 阳离子, 由于待测离子激发波长与 LMOFs 激发波长重叠造成的竞争吸收, 发生荧光淬灭 (图 3a)。Su 等^[49]合成的 $(\text{Cd}(\text{BIM})_2\text{Cl}_2)_n$, 实现了对 Fe^{3+} 的检测。当存在 Fe^{3+} 时, Fe^{3+} 的紫外-可见吸收光谱与 $(\text{Cd}(\text{BIM})_2\text{Cl}_2)_n$ 的激发光谱发生重叠, 产生内滤效应, 造成荧光淬灭, LOD 为 2.51×10^{-5} mol/L (图 3b)。Liang 等^[50]将 Eu^{3+} 封装在 Zn-MOF 中, 合成 LMOFs ($\text{Eu}@\text{Zn-MOF}$), 用于检测 Cu^{2+} 。由于 Cu^{2+} 可以适应 MOF 中的多种配位环境, 与 LMOFs 的阳离子产生交换, Cu^{2+} 将 Eu^{3+} 与 Zn^{2+} 取代出来, 荧光淬灭 (图 3c)。

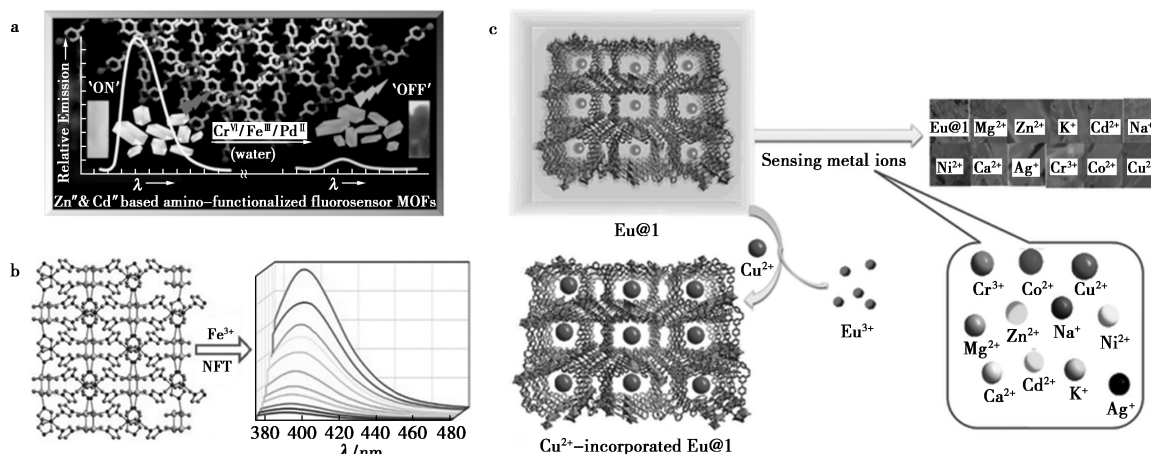


图 3 a. Zn(II)/Cd(II) 基 LMOFs 检测水溶液中 $\text{Cr}^{6+}/\text{Fe}^{3+}/\text{Pd}^{2+}$ “荧光开关”示意图^[48]; b. $(\text{Cd}(\text{BIM})_2\text{Cl}_2)_n$ 的结构示意图及检测 Fe^{3+} 的荧光淬灭图^[49]; c. $\text{Eu}@\text{Zn-MOF}$ 检测不同金属离子的荧光示意图^[50]

Fig.3 a. Schematic diagram of “fluorescence switch” for detecting $\text{Cr}^{6+}/\text{Fe}^{3+}/\text{Pd}^{2+}$ in aqueous solution by Zn(II)/Cd(II) based LMOFs^[48]; b. Structural diagram of $(\text{Cd}(\text{BIM})_2\text{Cl}_2)_n$ and fluorescence quenching diagram for detecting Fe^{3+} ^[49]; c. Fluorescence diagram of $\text{Eu}@\text{Zn-MOF}$ detection for different metal ions^[50]

2.2 无机物检测

由于工业化进程不断加快, 采矿、冶炼、机械制造、化工等工业生产排出的污染物中大量为无机污染物, 严重影响了生态环境和人类健康, 制备新兴的 LMOFs 为检测无机污染物提供了新的途径^[51]。

过量吸入氨引起呼吸系统的疾病, 使人头痛、流涕、咽喉痛、嗅觉失灵、多汗、呕吐、胸痛, 对皮肤和眼睛有强烈的刺激性。Ma 等^[52]合成了 $\text{Eu}@\text{UMOF-Eu-LA}$ 薄膜, 用于检测 NH_3 (图 4a)。由于多种配体的连接, 发生了 LMCT 效应, 使合成的薄

膜材料具有良好的发光性能。 NH_3 通过与配体氢键相结合, 增强了配体的三重态能级, 促进了能量向 Eu^{3+} 的转移, 可以使荧光信号增强进而达到选择性检测的目的。

气相中高浓度的 CO_2 也会造成人体的中毒。Shi 等^[53]研究了一种利用双三唑和双羧基的双功能化配体合成的 Zn-MOF, 它具有双向 (4,8) 连接的 scu 拓扑网络, 包含极性 1D 通道和不饱和的三唑氮原子, 不饱和的氮原子对 CO_2 有良好的吸附作用, 并且存在固态荧光现象 (图 4b)。二氧化硫会对人体造成危害, 主要是通过吸入后容易被湿

润的黏膜表面吸收,生成亚硫酸或硫酸,对眼及呼吸道黏膜有强烈的刺激作用,大量吸入可引起肺水肿、喉水肿、声带痉挛,严重的会引起窒息。Wang 等^[54]合成了一种检测 SO_2 及其衍生物的双镧系金属 MOF (Ce-PA-Tb)。其检测机理为 Ce^{4+} 具有氧化能力可以将 SO_3^{2-} 氧化成 SO_4^{2-} ,生成的 Ce^{3+} 充当光敏剂将能量转移给 Tb^{3+} , Tb^{3+} 荧光增强。Ce-PA-Tb 对 SO_3^{2-} 的荧光响应,在 0~1 000 nmol/L 范围内呈良好的线性关系, LOD 为 50 nmol/L (图 4c)。次氯酸盐 (ClO^-) 是漂白剂和消毒剂的主要成分,广泛存在于水环境中,并且能够产生有毒的氯气。Guo 等^[55]选择 UiO-66- NH_2 用于痕量 ClO^- 的特异性和灵敏检测,由于 UiO-66- NH_2 的多孔性和高比表面积,可以使氨基均匀固定在纳米级空腔中, ClO^- 与氨基之间形成氢键,通过氢键电子交换诱导的能量转移,使 LMOF 受激电子转移到 ClO^- 的激发态上,而 ClO^- 的基态电子补充到 LMOF 的基态,导致荧光淬灭, LOD 为 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 。砷作为一种有毒物质,会引起多发性神经炎,如感觉迟钝,四肢端麻木,行动困难,运动失调等,对人类健康造成较大危害。Liu 等^[56]报道了一种 Eu-MOF,对水中的砷酸盐进行高效的检测。砷酸根阴离子会与 Eu-MOF 的羟基和亚胺形成氢键,增强了 LMOFs 的刚性结构,减少了 Eu^{3+} 的非辐射能量损失,荧光增强, LOD 为 17.8 nmol/L。

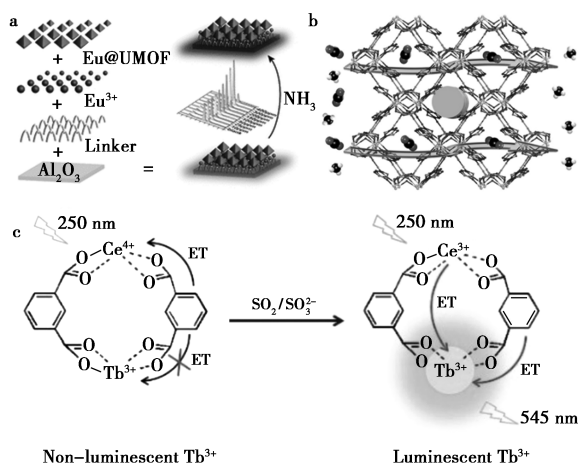


图 4 a. Eu@UMOF-Eu-LA 结构图^[52]; b. 具有 1D 通道的 3D Zn-MOF 对 CO_2 的荧光传感^[53];
c. Ce-PA-Tb 检测 SO_2 机理图^[54]

Fig.4 a. Structure of Eu@UMOF-Eu-LA^[52];
b. Fluorescence sensing of CO_2 by 3D Zn-MOF with 1D channel^[53];
c. Mechanism diagram of Ce-PA-Tb detection of SO_2 ^[54]

2.3 有机物检测

各种有机农药及生活污水的甲苯、甲醛和神经毒剂等不仅破坏了生态环境,更是损害人类的健康。基于 LMOFs 对有机污染物的快速、定量分析也是十分重要的^[57]。

甲醛 (FA) 近年来被广泛应用于建筑、家纺、防腐溶液中,因此大量的甲醛被释放到环境中,饮水和食物中微量的 FA 会对人体造成严重的危害, Zhang 等^[58]设计了一种便携式、自校准、可视化的传感器 (Eu^{3+} @Bio-MOF-1)。该传感器在 3 个不同浓度梯度范围,检测不同浓度 FA 时,在紫外光下肉眼很容易分辨出颜色差异。其检测机理为 LMOFs 中游离的氨基与 FA 通过相互作用,破坏配体与 Eu^{3+} 之间的“天线效应”,导致 Eu^{3+} 的荧光淬灭和配体的荧光增强, LOD 低至 6 $\mu\text{g/mL}$ (图 5a)。马兜铃酸 (AAs) 作为具有肾毒性的一类致癌物质,也引起了广泛关注。Song 等^[59]合成了一种新型的 LMOF (Zn-MOF),用于检测 AAs。由于 Zn-MOF 比 AAs 具有更高的 LUMO 能级,激发的电子可以从供体转移到缺电子受体,产生荧光共振能量转移,荧光淬灭。

卤代芳烃 (HAHs) 是一类有毒化合物,广泛存在于生态循环中,对人体具有严重影响。Norouzi 等^[60]利用溶剂热反应合成了一种具有热稳定性的碘功能化 MOF (UiO-67(I)_2),通过碘官能团与 HAHs 生成的卤素键,使 UiO-67(I)_2 荧光淬灭 (图 5b)。Leo 等^[61]开发了一种双模式传感的 LMOFs 材料,根据其发光热致变色的特性,作为光致发光温度计,同时溶液中甲苯能够对 LMOFs 产生动态淬灭, LOD 为 80 $\mu\text{mol/L}$ 。芳香族硝基化合物毒性较大、难以生物降解,同时具有爆炸性,对环境安全和人体健康构成严重威胁。Yang 等^[62]利用硅纳米颗粒 (Si NPs) 和铽基 MOF (Tb-MOF) 制备了一种新型的比率荧光探针 (Si NPs/Tb-MOF),用于检测二吡啶甲酸 (DPA)。其检测机制为 Si NPs 的紫外-可见吸收光谱与 Tb-MOF 荧光激发光谱重叠,产生 FRET 效应,使 Tb^{3+} 荧光淬灭。加入 DPA 后, Tb^{3+} 与 DPA 的羧基和氮原子螯合,成为能量转移的“天线”,增强 Tb^{3+} 的荧光,而 Si NPs 的荧光强度不变,该比率探针在 0~3 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈现良好的线性关系, LOD 为 5.3 nmol/L (图 5c)。Jiang 等^[63]将香豆素分子 (Coumarin) 封装在 CAU-10 中,合成 C-CAU-10,用于检测水环境中的苦味酸。当体系

中存在苦味酸时,激发光的能量不能有效地转移到 C-CAU-10,而是被苦味酸吸收,“天线效应”被阻断,产生共振能量转移现象,荧光淬灭(图 5d)。同时,由于苦味酸的硝基吸电子共轭效应,苦味酸和配体之间会产生强烈的静电效应,产生荧

光淬灭现象。Zhou 等^[64]合成了 Zr-MOF(PCN-128Y),实现了对四环素(TC)的检测。TC 的激发峰与 PCN-128Y 的激发峰会产生竞争出现内滤波效应(IFE),使 PCN-128Y 荧光淬灭,LOD 为 30 nmol/L。

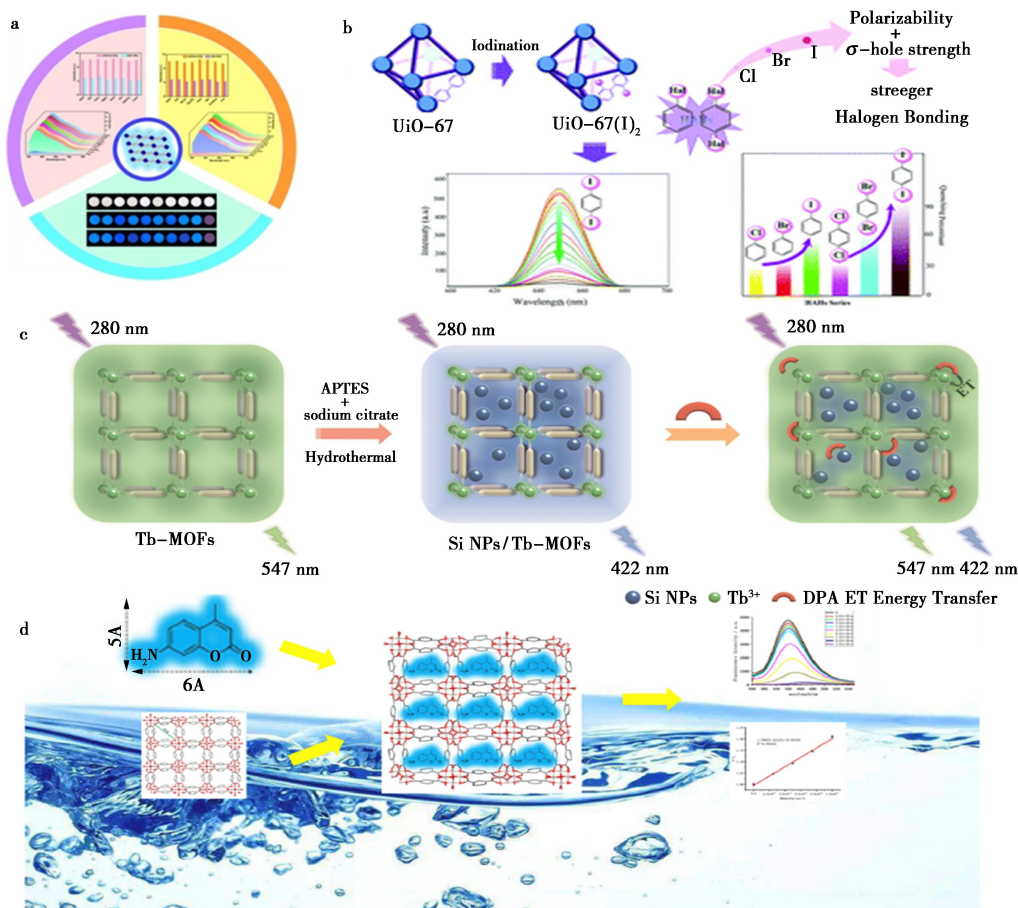


图 5 a. Eu^{3+} @Bio-MOF-1 传感器检测 FA 示意图^[58]; b. UiO-67(I_2) 对 HAHs 的荧光检测机理^[60]; c. Si NPs/Tb-MOFs 探针的制备过程和对 DPA 的传感过程的示意图^[62]; d. C-CAU-10 对水环境中的苦味酸检测^[63]

Fig.5 a. Schematic diagram of FA detected by Eu^{3+} @Bio-MOF-1 sensor^[58]; b. Fluorescence detection mechanism of HAHs by UiO-67(I_2)^[60]; c. Schematic diagram of preparation process of Si NPs/Tb-MOFs probe and sensing process of DPA^[62]; d. Detection of picric acid in water environment by C-CAU-10^[63]

3 结论与展望

目前,以 LMOFs 为基础的荧光检测,对环境中金属离子、无机物、有机物表现出良好的检测效果,在传感方面展现出了较为强劲的发展势头。然而,对于一些复杂基质的检测,LMOFs 材料在稳定性、选择性、灵敏度和便捷性等方面仍存在较大的挑战。对 LMOFs 荧光检测进行以下展望:

3.1 LMOFs 多样的结构对荧光传感至关重要,通过筛选合适的金属节点和有机配体,合成具有特定结构的 LMOFs,可以大幅度提高 LMOFs 的结

构稳定性及检测水平^[65,66]。

3.2 LMOFs 荧光传感与不同的技术手段联用,可以进一步提高传感的精准性、准确度,如:比率荧光法与比色法联用技术^[67],通过独特的视觉颜色变化,达到快速响应,以及更低的检出限,与电化学传感^[68]和表面等离子体共振传感(SPR)^[69]的联用也具有良好的性能。

3.3 LMOFs 荧光传感在环境检测的广泛应用,将 LMOFs 与便携式荧光检测仪或智能手机等设备结合,发展简单、快速、准确和便携的化学测量

方法,为环境检测提供更方便快捷的方法,这将是 LMOFs 传感未来研究的重点。

参考文献:

- [1] MIAO X, TANG Y H, WONG C W, et al. The latent causal chain of industrial water pollution in China [J]. *Environ. Pollut.*, 2015, **196**: 473-477.
- [2] LUM T S, LEUNG S Y K. Strategies to overcome spectral interference in ICP-MS detection [J]. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2016, **31**(5): 1 078-1 088.
- [3] HE M, HUANG L J, ZHAO B S, et al. Advanced functional materials in solid phase extraction for ICP-MS determination of trace elements and their species-A review [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2017, **973**: 1-24.
- [4] GAURAV, KAUR V, KUMAR A, et al. SPME-HPLC: A new approach to the analysis of explosives [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2007, **147**(3): 691-697.
- [5] KRAICZEK K G, BONJOUR R, SALVADE Y, et al. Highly flexible UV-Vis radiation sources and novel detection schemes for spectrophotometric HPLC detection [J]. *Anal. Chem.*, 2014, **86**(2): 1 146-1 152.
- [6] XIE Y P, GUAN Z F, CHENG J X, et al. Competition between Al^{III} and Fe^{III} for binding onto natural organic matter: In situ monitoring by UV-Vis absorbance spectroscopy [J]. *Chemosphere*, 2021, **270**: 128 655.
- [7] FEDENKO V S, SHEMET S A, LANDI M. UV-Vis spectroscopy and colorimetric models for detecting anthocyanin-metal complexes in plants: An overview of in vitro and in vivo techniques [J]. *J. Plant. Physiol.*, 2017, **212**: 13-28.
- [8] CHOI Y J, TAKAHASHI K, MISAWA N, et al. Multi-wavelength fluorescence detection of submicromolar concentrations using a filter-free fluorescence sensor [J]. *Sens. Actuator. B*, 2018, **256**: 38-47.
- [9] STARZAK K, MATWIJCZUK A, CREAVER B, et al. Fluorescence quenching-based mechanism for determination of hypochlorite by coumarin-derived sensors [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**(2): 281.
- [10] REGO R M, KURIYA G, KURKURI M D, et al. MOF based engineered materials in water remediation: Recent trends [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2021, **403**: 123 605.
- [11] XIONG Y Y, WU H Q, LUO F. The MOF⁺ technique: A potential multifunctional platform [J]. *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**(52): 13 701-13 705.
- [12] DUAN H Y, ZHAO Z M, LU J D, et al. When conductive MOFs meet MnO_2 : High electrochemical energy storage performance in an aqueous asymmetric supercapacitor [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2021, **13**: 33 083-33 090.
- [13] ZHANG G X, JIN L, ZHANG R X, et al. Recent advances in the development of electronically and ionically conductive metal-organic frameworks [J]. *Coordin. Chem. Rev.*, 2021, **439**: 213 915.
- [14] SHI L H, LI N, WANG D M, et al. Environmental pollution analysis based on the luminescent metal organic frameworks: A review [J]. *Trends Anal. Chem.*, 2021, **134**: 116 131.
- [15] LUSTIG W P, TEAT S J, LI J. Improving LMOF luminescence quantum yield through guest-mediated rigidification [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2019, **7**(46): 14 739-14 744.
- [16] CHENG C M, ZHANG R L, WANG J H, et al. An ultra-sensitive and selective fluorescent nanosensor based on porphyrinic metal-organic framework nanoparticles for Cu^{2+} detection [J]. *Analyst*, 2020, **145**(3): 797-804.
- [17] CHENG C M, ZHANG R L, WANG J H, et al. Porphyrinic metal-organic framework nanorod-based dual-modal nanoprobe for sensing and bioimaging of phosphate [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2020, **12**(23): 26 391-26 398.
- [18] WANG Q, DU X M, ZHAO B, et al. A luminescent MOF as a fluorescent sensor for the sequential detection of Al^{3+} and phenylpyruvic acid [J]. *New J. Chem.*, 2020, **44**(4): 1 307-1 312.
- [19] HENKELIS S E, RADEMACHER D, VOGEL D J, et al. Luminescent properties of DOBDC containing MOFs: The role of free hydroxyls [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2020, **12**(20): 22 845-22 852.
- [20] 赵小杨, 李红喜, 杨启山. Tb-MOFs 在荧光检测方面的研究进展 [J]. *化学通报*, 2020, **83**(12): 1 089-1 097; 1 103.
- [21] YANG Z R, WANG M M, WANG X S, et al. Boric-acid-functional lanthanide metal-organic frameworks for selective ratiometric fluorescence detection of fluoride ions [J]. *Anal. Chem.*, 2017, **89**(3): 1 930-1 936.
- [22] 隗玉, 张亚如, 陈企发, 等. 铜系金属有机骨架比例荧光检测茶普生 [J]. *分析测试学报*, 2021, **40**(3): 333-339.
- [23] YANG J, DAI Y, ZHU X Y, et al. Metal-organic frameworks with inherent recognition sites for selective phosphate sensing through their coordination-induced fluorescence enhancement effect [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2015, **3**(14): 7 445-7 452.
- [24] XING X S, CHEN Z W, CAI L Z, et al. An electron-transfer photochromic metal-organic framework (MOF) compound with a long-lived charge-separated state and high-contrast photoswitchable luminescence [J]. *RSC Adv.*, 2016, **6**(29): 24 190-24 194.
- [25] SETTER C J, PRICE M B, CONTE L, et al. Mixed do-

- nor, phenanthroline photoactive MOFs with favourable CO₂ selectivity [J]. *Chem. Commun.*, 2020, **56**(87): 13 377-13 380.
- [26] YANAGISAWA K, KITAGAWA Y, NAKANISHI T, et al. Enhanced luminescence of asymmetrical seven-coordinate Eu^{III} complexes including LMCT perturbation[J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, **2** 017(32): 3 843-3 848.
- [27] GARAKYARAGHI S, MCCUSKER C E, KHAN S, et al. Enhancing the visible-light absorption and excited-state properties of Cu^I MLCT excited states[J]. *Inorg. Chem.*, 2018, **57**(4): 2 296-2 307.
- [28] RODRIGUE-WITCHEL A, ROCHESTER D L, ZHAO S B, et al. Pressure-induced variations of MLCT and ligand-centered luminescence spectra in square-planar platinum(II) complexes [J]. *Polyhedron*, 2016, **108**: 151-155.
- [29] GHOSH S, DAS A, BISWAS S. A functionalized UiO-66 MOF acting as a luminescent chemosensor for selective and sensitive turn-on detection of superoxide and acetylacetone [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2021, **323**: 111 251.
- [30] MAJEE P, DAGA P, SINGHA D K, et al. A lanthanide doped metal-organic framework demonstrated as naked eye detector of a trace of water in organic solvents including alcohols by monitoring the turn-on of luminescence [J]. *J. Photochem. Photobiol.*, 2020, **402**: 112 830.
- [31] HU Z C, LUSTIG W P, ZHANG J M, et al. Effective detection of mycotoxins by a highly luminescent metal-organic framework [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**(51): 16 209-16 215.
- [32] LIU X Y, LUSTIG W P, LI J. Functionalizing luminescent metal-organic frameworks for enhanced photoluminescence [J]. *ACS Energy Lett.*, 2020, **5**(8): 2 671-2 680.
- [33] HE H J, CUI Y J, LI B, et al. Confinement of perovskite-QDs within a single MOF crystal for significantly enhanced multiphoton excited luminescence [J]. *Adv. Mater.*, 2019, **31**(6): e1 806 897.
- [34] ZHOU Y, YAN B. A responsive MOF nanocomposite for decoding volatile organic compounds [J]. *Chem. Commun.*, 2016, **52**(11): 2 265-2 268.
- [35] DU X M, WANG Q, LIU Q, et al. A dual-emissive MOF for the simultaneous detection of tetrachlorobenzoquinone isomers in their mixtures [J]. *J. Mater. Chem. C.*, 2019, **7**(28): 8 626-8 633.
- [36] HUANG W, PAN F F, LIU Y, et al. An efficient blue-emissive metal-organic framework (MOF) for lanthanide-encapsulated multicolor and stimuli-responsive luminescence [J]. *Inorg. Chem.*, 2017, **56**(11): 6 362-6 370.
- [37] SAFAEI S, WANG J, JUNK P C. Incorporation of thiazolothiazole fluorophores into a MOF structure: A highly luminescent Zn^{II}-based MOF as a selective and reversible sensor for Cr₂O₇²⁻ and MnO₄⁻ anions [J]. *J. Solid State Chem.*, 2021, **294**: 121 762.
- [38] ZHOU Y, ZHANG D N, ZENG J, et al. A luminescent lanthanide-free MOF nanohybrid for highly sensitive ratiometric temperature sensing in physiological range [J]. *Talanta*, 2018, **181**: 410-415.
- [39] LI J L, YUAN S, QIN J S, et al. Stepwise assembly of turn-on fluorescence sensors in multicomponent metal-organic frameworks for in vitro cyanide detection [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2020, **59**(24): 9 319-9 323.
- [40] KUMAR PANIGRAHI S, KUMAR MISHRA A. Inner filter effect in fluorescence spectroscopy: As a problem and as a solution [J]. *J. Photochem. Photobiol.*, 2019, **41**: 100 318.
- [41] ZONG H, WANG X X, MU X J, et al. Plasmon-enhanced fluorescence resonance energy transfer [J]. *Chem. Rec.*, 2019, **19**(5): 818-842.
- [42] LIN C H, ZOU Z F, LEI Z W, et al. Fluorescent metal-organic frameworks MIL-101(Al)-NH₂ for rapid and sensitive detection of ellagic acid [J]. *Spectrochim. Acta Part A*, 2020, **242**: 118 739.
- [43] WU P, DU Q Z, CHEN L C, et al. Fluorescence determination of quercetin in food samples using polyhedron-shaped MOF@MOF (NUZ-8) based on NH₂-UiO-66 and ZIF-8 [J]. *Mikrochim. Acta*, 2021, **188**(1): 29.
- [44] SOUSARAEI A, QUEIROS C, MOSCOSO F G, et al. Subppm amine detection via absorption and luminescence turn-on caused by ligand exchange in metal organic frameworks [J]. *Anal. Chem.*, 2019, **91**(24): 15 853-15 859.
- [45] SAMANTA P, LET S, MANDAL W, et al. Luminescent metal-organic frameworks (LMOFs) as potential probes for the recognition of cationic water pollutants [J]. *Inorg. Chem. Front.*, 2020, **7**(9): 1 801-1 821.
- [46] MAHMOUD M E, MOUSSA Z, PRAKASAM T, et al. Lanthanides based metal organic frameworks for luminescence sensing of toxic metal ions [J]. *J. Solid State Chem.*, 2020, **281**: 121 031.
- [47] JI G F, LIU J J, GAO X C, et al. A luminescent lanthanide MOF for selectively and ultra-high sensitively detecting Pb²⁺ ions in aqueous solution [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2017, **5**(21): 10 200-10 205.
- [48] PARMAR B, RACHURI Y, BISHT K K, et al. Mixed-lig-

- and LMOF fluorosensors for detection of Cr^{VI} oxyanions and $\text{Fe}^{3+}/\text{Pd}^{2+}$ cations in aqueous media [J]. *Inorg. Chem.*, 2017, **56**(18): 10 939-10 949.
- [49] SU C, GUO F. A Cd^{II} -based MOF as a dual-responsive luminescent probe for highly selective detection of Fe^{3+} cation and nitrofurantoin [J]. *Inorg. Chem. Commun.*, 2021, **125**: 108 427.
- [50] LIANG Y Y, LUO L J, LI Y, et al. A luminescent probe for highly selective Cu^{2+} sensing using a lanthanide-doped metal organic framework with large pores [J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2019, **2019**(2): 206-211.
- [51] TAO C L, YING Y M, WANG H, et al. Nonwoven fabric coated with a tetraphenylethene-based luminescent metal-organic framework for selective and sensitive sensing of nitrobenzene and ammonia [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2018, **6**(45): 12 371-12 376.
- [52] MA W P, YAN B. Lanthanide functionalized MOF thin films as effective luminescent materials and chemical sensors for ammonia [J]. *Dalton Trans.*, 2020, **49**(44): 15 663-15 671.
- [53] SHI W J, LI Y Z, HU Q X, et al. New scu topological MOF based on azolyl-carboxyl bifunctional linker: Gas adsorption and luminescence properties [J]. *J. Solid State Chem.*, 2020, **283**: 121 170.
- [54] WANG L, CHEN Y A. Reaction-triggered luminescent $\text{Ce}^{4+}/\text{Tb}^{3+}$ MOF probe for the detection of SO_2 and its derivatives [J]. *Chem. Commun.*, 2020, **56**(51): 6 965-6 968.
- [55] GUO L, LIU Y, QU F L, et al. Luminescent metal organic frameworks with recognition sites for detection of hypochlorite through energy transfer [J]. *Mikrochim. Acta*, 2019, **186**(11): 740.
- [56] LIU S Y, LIU M, GUO M M, et al. Development of Eu-based metal-organic frameworks (MOFs) for luminescence sensing and entrapping of arsenate ion [J]. *J. Lumin.*, 2021, **236**: 118 102.
- [57] JURCIC M, PEVELER W J, SAVORY C N, et al. Sensing and discrimination of explosives at variable concentrations with a large-pore MOF as part of a luminescent array [J]. *ACS. Appl. Mater. Interf.*, 2019, **11**(12): 11 618-11 626.
- [58] ZHANG Y, YAN B. A portable self-calibrating logic detector for gradient detection of formaldehyde based on luminescent metal organic frameworks [J]. *J. Mater. Chem. C*, 2019, **7**(19): 5 652-5 657.
- [59] SONG L J, LIU M Y, TIAN F L, et al. A novel luminescent metal-organic framework as a remarkable sensor for detecting aristolochic acids in biological fluids [J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2021, **2021**(17): 1 695-1 700.
- [60] NOROUZI F, KHAVASI H R. Iodine decorated-UiO-67 MOF as a fluorescent sensor for the detection of halogenated aromatic hydrocarbons [J]. *New J. Chem.*, 2020, **44**(21): 8 937-8 943.
- [61] LEO P, BRIONES D, GARCIA J A, et al. Strontium-based MOFs showing dual emission: Luminescence thermometers and toluene sensors [J]. *Inorg. Chem.*, 2020, **59**(24): 18 432-18 443.
- [62] YANG D, MEI S L, WEN Z Q, et al. Dual-emission of silicon nanoparticles encapsulated lanthanide-based metal-organic frameworks for ratiometric fluorescence detection of bacterial spores [J]. *Mikrochim. Acta*, 2020, **187**(12): 666.
- [63] JIANG B, LIU W, LIU S, et al. Coumarin-encapsulated MOF luminescence sensor for detection of picric acid in water environment [J]. *Dyes Pigments*, 2021, **184**: 108 794.
- [64] ZHOU Y, YANG Q, ZHANG D N, et al. Detection and removal of antibiotic tetracycline in water with a highly stable luminescent MOF [J]. *Sens. Actuator. B*, 2018, **262**: 137-143.
- [65] GENG P B, WANG L, DU M, et al. MIL-96-Al for Li-S batteries: Shape or size? [J]. *Adv. Mater.*, 2022, **34**: 2107836.
- [66] ZHENG S S, SUN Y, XUE H G, et al. Dual-ligand and hard-soft-acid-base strategies to optimize metal-organic framework nanocrystals for stable electrochemical cycling performance [J]. *Natl. Sci. Rev.*, 2021, **9**(6): nwab197.
- [67] SHI H, ZHAO F F, CHEN X H, et al. Colorimetric and ratiometric sensors derived from natural building blocks for fluoride ion detection [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**(52): 151 330.
- [68] LIU X X, SHI C D, ZHAI C W, et al. Cobalt-based layered metal-organic framework as an ultrahigh capacity supercapacitor electrode material [J]. *ACS. Appl. Mater. Interf.*, 2016, **8**(7): 4 585-4 591.
- [69] YANG X C, LU Y, LIU B L, et al. Simultaneous measurement of refractive index and temperature based on SPR in D-shaped MOF [J]. *Appl. Opt.*, 2017, **56**(15): 4 369-4 374.

硫化镉/金属-有机框架复合材料的制备及光催化应用

陈莲芬¹, 凌扬¹, 李耿扬¹, 刘子建¹, 徐晓磊², 康健^{*1}

(1.肇庆学院 环境与化学工程学院, 广东 肇庆 526061; 2.平煤高级中学, 内蒙古 赤峰 024076)

摘要:金属-有机框架(Metal-Organic Frameworks, MOFs)是近年来受到广泛关注的一类新型多孔材料,具有比表面积大、孔隙率高、结构多样、易于调节和修饰等优点。然而受可见光吸收效果差、光生电子利用效率低等问题影响,纯 MOFs 在光催化领域的应用比较局限。将 MOFs 与硫化镉半导体结合,不仅可以拓宽 MOFs 材料的吸光范围和避免硫化镉纳米粒子聚集,也能促进光生电子的传输,减少电子-空穴复合,从而提升光催化活性。综述了硫化镉/金属-有机框架复合材料的制备方法及其在光催化领域的应用进展,指出了存在的问题和可能的发展方向。

关键词:金属-有机框架;半导体;硫化镉;制备;光催化

中图分类号: O64 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0085-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0532

Preparation and Photocatalytic Application of Cadmium Sulfide/Metal-Organic Framework Composites CHEN Lian-fen¹, LING Yang¹, LI Geng-yang¹, LIU Zi-jian¹, XU Xiao-lei², KANG Jian^{*1} (1.School of Environmental and Chemical Engineering, Zhaoqing University, Zhaoqing 526061, China; 2.Pingmei Senior Middle School, Chifeng 024076, China)

Abstract: Metal-Organic Frameworks (MOFs) are a kind of porous material that has attracted wide attention in recent years. They have the advantages of large specific surface area, high porosity, diversified structure, and easy adjustment and modification. Due to the poor absorption of visible light and low utilization efficiency of photo-generated electrons, the application of MOFs in the field of photocatalysis is relatively limited. Combining MOFs with Cadmium sulfide semiconductor can not only broaden the light absorption range of MOF materials and avoid the accumulation of CdS nanoparticles, but also promote the transmission of photogenerated electrons and reduce the electron-hole recombination, thus improving the photocatalytic activity. Preparation methods of cadmium sulfide/metal-organic framework composites and their applications in the field of photocatalysis were reviewed, the existing problems were pointed out, and the possible development direction was forecasted.

Key words: metal-organic frameworks; semiconductor; cadmium sulfide; preparation; photocatalysis

全球面临非可再生矿物能源日趋枯竭的危机,寻找可替代的再生型能源是当今社会面临的挑战。太阳能是最清洁的能源之一,但是其存在能量密度低、易受气象条件影响等缺点。光催化技术能够将太阳能转变为化学能,是太阳能转化和利用的最佳方式之一。

1972 年, Fujishima 等^[1]研究发现以 TiO₂ 为电极,在紫外光照射下可以将水分解成氢气和氧气。自此之后,多种半导体材料,如 TiO₂^[2]、ZnO^[3]、金属硫化物^[4]、氮化碳材料^[5]等被用作光催化剂^[2,3]。然而,这些材料存在可见光捕获能力有限、带隙较宽或电荷复合速率过快等问题。因此开发新型、高效、稳定的光催化剂具有重要意义。

MOFs 是由金属离子或金属簇与有机配体通过自组装形成的具有周期性网络结构的晶态多孔材料。近年来,MOFs 光催化剂吸引了诸多研究

兴趣^[6]。相比于传统无机半导体而言,MOFs 基光催化剂主要有如下优点:(1)孔隙率高、比表面积大;(2)结构可调节,有助于增加光吸收范围;(3)有序的多孔结构,可以缩短电荷传递路径;

收稿日期:2022-07-13;网络首发日期:2022-10-31

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(22002139);广东省基础与应用基础研究基金联合基金项目(2019A1515110550);广东省普通高校特色创新人才项目(2019KQNCX174);大学生创新创业训练计划项目(S202210580063);肇庆学院优秀青年教师科研能力提升项目(YQ202109)。

作者简介:陈莲芬(1990-),女,湖北孝感人,博士,讲师,主要研究方向为功能配合物。

通讯作者:康健, E-mail: 549074880@qq.com。

引用本文:陈莲芬,凌扬,李耿扬,等.硫化镉/金属-有机框架复合材料的制备及光催化应用[J].化学试剂,2023,45(1):85-91。

(4) 助催化剂或光敏剂可锚定于孔内或外表面。

将 MOFs 与其他材料复合可以显著提升光催化活性,包括单原子^[7]、金属纳米粒子^[8]、二氧化钛^[9]、金属硫化物^[10]、氮化碳材料^[11]等。其中,金属硫化物/MOFs 复合材料是十分重要的一类。金属硫化物中,硫化镉(CdS)的带隙较窄、可吸收 520 nm 波长以下可见光,是一种受到广泛关注的半导体催化剂。然而,其发展受到两个因素限制:一是光生电子-空穴对的快速重组,二是纳米颗粒容易聚集。将 CdS 与 MOFs 复合,可以避免纳米粒子聚集,提升可见光利用率,且两种结构形成的异质结有利于电子传输,减少光生电子-空穴复合,从而提高光催化活性。

本文主要围绕 CdS/MOFs 复合材料的合成方法及其在光催化中的应用展开讨论(图 1),包括光解水制氢、光还原二氧化碳以及光催化环境污染降解、光催化氧化、还原等反应中的应用,并对存在的问题和可能的发展方向进行了总结与展望。

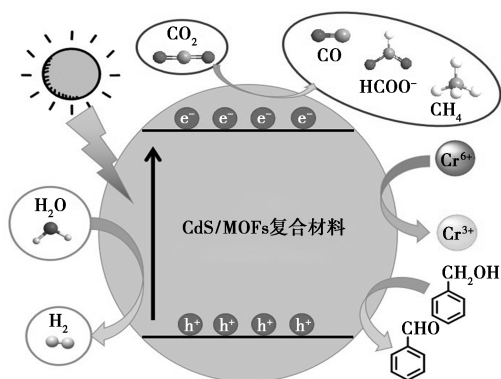


图 1 CdS/MOFs 复合材料在光催化中的应用

Fig.1 Application of CdS/MOFs composites in photocatalysis

1 合成策略

1.1 CdS 位于 MOFs 外表面

将预先合成的 MOFs 材料浸泡于 CdS 的前驱体中,通过合适的手段方法,在 MOFs 的外表面原位沉积 CdS,便得到 CdS 位于 MOFs 外表面的复合材料。

2013 年,He 等^[12]先通过溶剂热方法合成 MIL-101(Cr),再将不同比例的 MOFs 和镉盐分散于二甲基亚砷溶液中,经过加热、洗涤、干燥等过程,得到杂化结构 CdS/MIL-101(Cr)。透射电镜表明 CdS 负载于 MIL-101(Cr)的外表面,粉末 X-射线衍射(PXRD)表明杂化之后 MOFs 的框架结

构保持。2015 年,Zhou 等^[13]利用类似的原位合成手段,得到 CdS/UiO-66 复合结构。

硫代乙酰胺(Thioacetamide, TAA)也是常用的硫源。Xu 等^[14]将醋酸镉和 UiO-66 悬浮于溶剂中,缓慢加入硫代乙酰胺水溶液。反应一段时间后,得到 CdS/UiO-66 复合结构。某些 MOFs 的稳定性不够,可能在引入 CdS 过程中水解。例如,Bibi 等^[15]向 NH₂-MIL-125(Ti)的水溶液中加入 TAA 和醋酸镉,反应一段时间后,MOFs 被部分刻蚀为 TiO₂。延长反应时间,则 NH₂-MIL-125(Ti)全部转化 TiO₂,得到中空 TiO₂/CdS 杂化结构。Li 等^[16]的研究也得到类似结果。

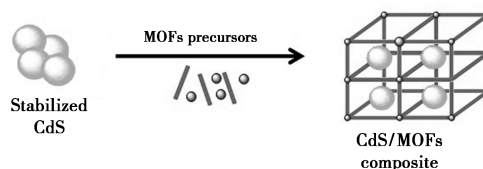
硫化钠也是一种简单通用的硫源。Gao 等^[17]将 NH₂-MIL-125(Ti)依次在 CdCl₂ 水溶液、纯水、硫化钠水溶液、纯水中浸泡,循环 5 次,最终得到 CdS @ NH₂-MIL-125(Ti) 复合结构。PXRD 测试表明负载后 NH₂-MIL-125(Ti) 的框架得以保持。

Chaturvedi 等^[18]将 MIL-53(Fe)分散于乙二醇中,依次加入醋酸镉和硫脲溶液,经超声、搅拌、加热等过程,得到目标结构 CdS/MIL-53(Fe)。Shen 等^[19]将含有 UiO-66(NH₂)、S₈、CdCl₂ 的悬浮液通过光照沉积,得到 CdS/UiO-66(NH₂) 复合材料。

1.2 CdS 位于 MOFs 内部孔洞

主要有两种途径将 CdS 引入 MOFs 内部(图 2)。第一种是“船外造瓶法(bottle-around-ship)”:预先合成 CdS 纳米材料,再与 MOFs 前驱体一起反应,便可得到 CdS 原位包裹于 MOFs 内部的 CdS/MOFs 复合材料。例如,Zeng 等^[20]将

Path 1: bottle-around-ship



Path 2: ship-in-a-bottle

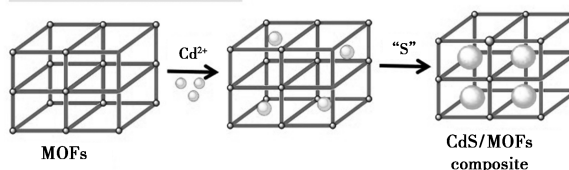


图 2 CdS 位于 MOFs 内部的材料合成途径

Fig.2 Synthetic paths for CdS located in internal channel of MOFs

CdS 纳米粒子的甲醇悬浮液加入至 2-甲基咪唑溶液中,再向其中加入硝酸锌溶液,室温静置 2 h 便得到 CdS@ZIF-8 复合材料。Malik 等^[21]则在混合 2-甲基咪唑溶液和氯化锌溶液的过程中,逐渐加入 CdS 悬浮液,最终也得到 CdS@ZIF-8 结构。

第二种是“瓶中造船法(ship-in-a-bottle)”:预先合成具有一定孔洞及稳定性的 MOFs,通过特殊基团(如氨基、巯基等)或亲水性-疏水性溶剂组合的方式,将 Cd^{2+} 引入至 MOFs 空腔内,再原位制备 CdS。例如,Wu 等^[22]采用正己烷-水作为双溶剂体系,将硝酸镉的水溶液加入至 MIL-101 的正己烷悬浮液中,然后加入 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ 。金属离子和 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ 通过毛细管作用,进入 MIL-101 的亲水性内表面,得到原位沉积于 MOF 孔道内的 CdS 纳米粒子。Mao 等^[23]以含有巯基的 UiO-66- $(\text{SH})_2$ 作为母体,通过碱性条件下巯基和 Cd^{2+} 之间的配位作用,将 Cd^{2+} 引入至 MOF 孔道内,然后以硫脲作为硫源,得到 CdS@MOF 复合材料。

2 CdS/MOFs 复合材料在光催化中的应用

2.1 光解水制氢

光催化水裂解制取氢气主要涉及 3 个步骤:(1)光敏剂吸光,产生光生电子和空穴;(2)光生电子和空穴的分离和迁移;(3) H^+ 被光生电子还原为 H_2 。提高光催化剂的催化性能,需结合这 3 个步骤考虑:催化剂需具备良好的可见光捕集效果;构建异质结以促进电荷分离、减小催化剂尺寸以促进电子运输等方法,提高光催化性能;通过提高催化剂比表面积、引入助催化剂等手段,加速表面反应,提高产氢效率。

UiO-66 是 MOFs 光催化体系常用的母体结构。Zhou 等^[13]通过溶剂热过程将 CdS 原位生长于 UiO-66 外表面并进行光解水制氢研究。最佳效果是 CdS 负载量为 16 wt% 时,产氢量为 235 $\mu\text{mol}/\text{h}$ 。光催化效率的提高归因于 CdS 向 UiO-66 的界面电荷高效传输,有效抑制了光生电子-空穴对的重组。Xu 等^[14]制备了 CdS/UiO-66 复合材料并研究了其光催化裂解水制氢的活性。CdS/UiO-66(10) 表现出最佳的产氢活性(1 725 $\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{h})$),约为 CdS 单独催化时的 8.4 倍。

若 CdS 和 MOFs 之间有化学键作为连接,则更有利于电荷传输,从而提高光催化活性。Mao 等^[23]以 UiO-66- $(\text{SH})_2$ 作为母体,合成了 UiO-66- $(\text{S}-\text{CdS})_2$ 复合材料。超快瞬态吸收光谱表明

UiO-66 与 CdS 之间的硫键有利于载流子转移,从而极大地促进了光生电子与空穴的界面转移过程,提高了光催化水裂解制氢活性。

将钛氧簇引入至 MOFs 中是一种常用的提高催化活性的策略。Hou 等^[24]对比研究了了几种不同的 CdS/MOFs 杂化材料的光催化水裂解制氢活性。结果表明,含 Zr、Ti-氧簇的 PCN-415- NH_2 催化活性最高,含 Ti-氧簇的 MIL-125- NH_2 活性居中,含 Zr-氧簇的 UiO-66- NH_2 活性最差。说明利用 Zr、Ti-氧簇作为 MOFs 节点,可兼顾结构稳定性和光催化活性。

MIL 系列结构也是常用的 CdS 载体。He 等^[12]研究了在 Pt 作为助催化剂条件下,CdS/MIL-101 在光催化裂解水制氢过程中的活性。MIL-101 能够有效分散 CdS 纳米颗粒,同时提供更多的活性吸附位点和催化反应中心,光催化活性显著提高。Li 等^[25]发现 CdS/MIL-53(Fe)可有效促进光解水产氢耦合苯甲醇的选择性氧化,无需额外添加牺牲剂,可一步得到两种高附加值产物 H_2 和苯甲醛,且活性优于 CdS 或 MOFs 单独催化时的活性。究其原因,CdS 和 MIL-53(Fe)复合形成的 Z-型异质结具有较快的电荷转移效率,从而抑制光生电荷和空穴的复合,提高了光催化活性。

二维(2D)MOFs 材料具有厚度薄、比表面积大、不饱和配位点丰富等优点,近年来广受关注^[26,27]。Ran 等^[28]使用 Ni 2D MOF 作为 CdS 的载体并进行光解水产氢活性研究。CdS/2D MOF 复合材料具有良好的光催化活性,产氢速率 45 201 $\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{h})$,是 Pt/CdS 活性的 1.85 倍,Pt/2D MOF 则几乎无活性。该报道说明利用廉价金属 N 基 MOFs 与 CdS 复合,可以制备性能优异的复合光催化剂。Guo 等^[29]用 Ni 基空心 MOFs 作为载体,在其表面负载 CdS 纳米粒子,得到无贵金属的复合光催化剂,其产氢速率是单一 CdS 体系的 8 倍。

2.2 光催化 CO_2 转化

2015 年,Wang 等^[30]以 CdS 作为催化剂,Co-ZIF-9 作为助催化剂,在可见光照条件下催化 CO_2 转化为 CO。近几年的研究表明,将 CdS 和 MOFs 杂化为复合材料,更有利于提升光催化活性。Liu 等^[31]以 CdS 为核,合成了 CdS/ZIF-8 杂化结构,该材料在 CO_2 的催化还原反应中表现出高反应活性和选择性。

Ding 等^[32]研究了 CdS/MIL-101(Cr) 复合材料在光催化 CO₂ 转化反应中的活性。36% CdS/MIL-101 表现最佳,得到主产物 CO 的速率为 $16.35 \times 10^{-2} \mu\text{mol/h}$,效果优于 CdS 和 MIL-101 的物理混合体系。CdS 与 MIL-101(Cr) 之间的相互作用促进了光生载流子的分离和转移,且提供了光电子从 CdS 到 MIL-101(Cr) 再到 CO₂ 光还原的特殊转移路径。

UiO-66 相关结构除了可用于光解水之外,也被广泛用于光催化 CO₂ 转化。Wang 等^[33]合成了系列 CdS@UiO-66-NH₂ 复合结构,所得材料能够有效催化 CO₂ 还原为 CO。在可见光照、无外加牺牲剂和光敏剂的条件下,CO 的生成速率可达 $280.5 \mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{h})$,性能优于单组分催化剂。Zhao 等^[34]以壳聚糖为载体制备了 CdS/NH₂-UiO-66 杂化膜,壳聚糖中存在丰富的氨基和羧基,有利于吸附 CO₂。光照 6 h 后,CO₂ 的主要还原产物 CO 产量为 $521.9 \mu\text{mol/g}$ 。与单一 CdS 或 NH₂-UiO-66 膜相比,复合膜表现出更高的光催化活性。且与粉末催化剂相比,膜状催化剂中的电子转移加快,光生电子-空穴对能够更好地分离。

过渡金属元素能够有效增强 CO₂ 光还原反应的活性和选择性,如 Co、Ni 等。Chen 等^[35]以 UiO-bpy(bpy: 联吡啶)作为母体 MOFs,利用联吡啶中的氮原子和 Cd²⁺ 的配位作用,将 Cd²⁺ 引入至 MOFs 内部,将其转化为 CdS 量子点后,再进一步引入 Co²⁺ 作为助催化剂,得到 CdS/UiO-bpy/Co 杂化结构。该复合材料能够高效地催化 CO₂ 还原过程,得到碳质产物 CO 的速率为 $235 \mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{h})$,选择性为 85%。Mu 等^[36]则使用 Co-MOF 作为桥梁,连接 CdS 光敏剂和分子催化剂 Co(bpy)₃²⁺,得到可以高效促进光催化 CO₂ 还原反应的催化体系。Xu 等^[37]以 Ni-MOF 作为母体,合成了 CdS/Ni-MOF 复合材料。在光催化 CO₂ 还原反应中,20% CdS/Ni-MOF 的 CO 产率最高,明显优于单一组分催化剂。

2.3 环境污染降解

有机染料、重金属离子(如 Cr⁶⁺)、抗生素类药物等均对生态环境和人类健康造成了严重危害。在它们的处理方法中,光催化降解是十分重要且具有广阔应用前景的一类。

He 等^[38]使用溶剂热法将 CdS 嵌入到 MIL-100 中,并探究了所得材料在可见光条件下催化亚硝酸盐降解活性。MIL-100 几乎无催化活性,

当负载 CdS 后,5% 的含量便可使效率提升到 48%。随着负载量增加,光催化降解效率可达 92%,是 CdS 单独催化时的 5 倍。光催化活性的提升归功于 CdS 增强了可见光吸收效果以及 MOFs 对 CdS 纳米粒子的支撑。

Chaturvedi 等^[18]研究了 CdS/MIL-53(Fe) 在可见光条件下催化酮咯酸氨丁三醇(KTC)降解过程的活性。在 CdS/MIL-53(Fe) 催化作用下,KTC 降解率在 330 min 达到 80%,而单独用 MIL-53(Fe) 时仅为 36%。

Wang 等^[39]通过紫外光照将金属硫化物沉积于 MIL-125(Ti) 上,得到系列复合材料。催化性质研究表明,这些杂化材料在可见光照条件下能够有效促进 Cr(VI) 的还原。在光照条件下,硫化物导带上的激发态电子倾向于转移到 MIL-125(Ti) 上,抑制了电子和空穴的复合。而在 MIL-125(Ti) 的导带上积累的电子则在酸性介质下将 Cr(VI) 还原为 Cr(III)。

Hu 等^[40]通过溶剂热方法合成了复合材料 CdS/MIL-53(Fe),并通过降解罗丹明 B,研究了该材料的光催化活性。结果表明,CdS 和 MIL-53(Fe) 的质量比为 1.5:1 时,催化活性最高,罗丹明 B 的降解效率可达 92.5%。Liang 等^[41]以 CdS 作为内核,原位合成了 CdS@UiO-66-NH₂ 核壳结构异质结。该复合材料可对孔雀石绿(MG)和甲基橙(MO)等有机染料进行光催化降解,并在 4 次循环后显示出优越的光稳定性。

2.4 其他反应

氧化反应是 MOFs 光催化中经常研究的一类有机反应。Shen 等^[19]通过光沉积方法制备了 CdS-UiO-66(NH₂) 复合材料,并研究了其光催化醇类氧化的活性,得到中等转化率。Li 等^[42]研究了 CdS/NH₂-MIL-125 在可见光下催化苯甲醇与丙二腈的氧化-Knoevenagel 缩合串联反应,发现 15% CdS/NH₂-MIL-125 的催化性能最高,对目标产品的转化率为 97%,选择性为 93%。该复合材料在光催化苯甲醇和苯胺的氧化-偶联串联反应中也表现出优异活性。Wu 等^[22]发现 CdS@MIL-101 在苯胺和对硝基苄醇的氧化-偶联串联反应以及苄胺的氧化偶联反应中均有良好活性。

Gao 等^[43]以 MOF-808、NU-1000 和 PCN-222 共 3 种 MOFs 作为母体,分别合成了 CdS/Zr-MOFs 复合材料。与单组分相比,这些复合材料在可见光条件下催化胺的氧化偶联反应活性显著

提高,且具有广泛的底物适用性。对于活性相对较低的脂肪胺,转化率也达到 95%,且得到单一亚胺产物。CdS/Zr-MOF 光催化性能的提高主要归因于其比表面积大、活性位点多、CdS 纳米离子分散性好,以及复合材料有利于调节带隙、拓宽光响应范围、促进载流子分离等优点。

除氧化反应之外,CdS/MOFs 复合材料也被用于还原反应研究。Liang 等^[44]通过光沉积方法制备了 CdS 修饰的 MIL-68(Fe) 复合材料(CdS-M68 NCs)。在可见光照射下,CdS-M68 NCs 可高效催化 4-硝基苯胺选择性还原为对苯二胺的过程,在照射 8 min 后,原料的转化率高达 99.5%,是 MIL-68(Fe) 的 32 倍,纯 CdS 的 4 倍。Wei 等^[45]利用具有大孔和介孔孔径的 UiO-66,合成了 CdS/UiO-66 催化剂,并探究了其在光催化 4-硝基苯胺还原反应中的活性。CdS/UiO-66 杂化体系的催化性能与孔径大小息息相关,大孔 CdS/UiO-66 对 4-硝基苯胺的光催化还原速率常数是介孔 CdS/UiO-66 的 3 倍。孔径大小影响了 CdS 纳米粒子的空间分布:CdS 倾向于沉积在介孔 UiO-66 的外表面,但自发进入到大孔 UiO-66 的内部孔洞中,这有利于缩短 CdS-MOF-反应物三者之间的电子传输距离,提高催化活性。

Lin 等^[46]通过简单的光沉积,得到 MIL-101@CdS-Ni 复合材料,并将其应用于催化含氮杂环的光化学脱氢反应(图 3)。MIL-101@CdS-Ni 的催化活性比 CdS-Ni 高 2.8 倍,比 MIL-101@CdS 高 8 倍。机理研究表明,活性 Ni 物种在加速光生载流子分离以及 C—H 和 N—H 键断裂过程中起到关键性作用。

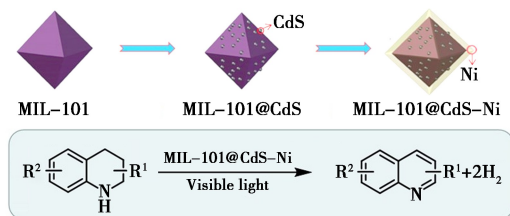


图 3 MIL-101@CdS-Ni 催化的含氮杂环的光化学脱氢反应

Fig.3 Photochemical dehydrogenation of N-heterocycles by MIL-101@CdS-Ni

3 结论

CdS 与 MOFs 的复合结构,既可分散 CdS 纳米粒子、避免聚集,也可增加 MOFs 对可见光的吸

收利用率,此外还能形成异质结,有利于电子传输、降低光生电子-空穴复合率,在光催化中往往表现出优于 CdS 或 MOFs 单一组分的催化效果。基于以上优点,CdS/MOFs 已被广泛应用于光催化裂解水制氢,光催化二氧化碳还原,光催化环境污染降解,光催化氧化或还原反应有机物等过程。

然而该领域的研究目前仍面临一些问题:(1)大多数研究中采用的是 Xe 灯作为光源,以实际的太阳能作为驱动还需更多努力;(2)目前 CdS 与 MOFs 之间往往只有物理作用,不利于光生电荷的高效传递,因此需发展新的材料设计和合成方法;(3)目前使用的 MOFs 仅限于 MIL、UiOs、ZIFs 等经典结构,需对新发展的 MOFs 材料加以重视。

参考文献:

- [1] FUJISHIMA A, HONDA K. Electrochemical photolysis of water at a semiconductor electrode [J]. *Nature*, 1972, **238**(5358):37-38.
- [2] GE M, LI Q, CAO C, et al. One-dimensional TiO₂ nanotube photocatalysts for solar water splitting [J]. *Adv. Sci.*, 2017, **4**(1):1 600 152.
- [3] LONG X, WANG C, WEI S, et al. Layered double hydroxide onto perovskite oxide-decorated ZnO nanorods for modulation of carrier transfer behavior in photoelectrochemical water oxidation [J]. *ACS Appl. Mater.*, 2020, **12**(2):2 452-2 459.
- [4] CHEN D, LEI H, ZHU C, et al. Epitaxial integration of multiple CdSe quantum dots in a colloidal Cd nanoplatelet [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(19):8 444-8 448.
- [5] LIANG D, WU J, XIE C, et al. Efficiently and selectively photocatalytic cleavage of C-C bond by C₃N₄ nanosheets: Defect-enhanced engineering and rational reaction route [J]. *Appl. Catal. B*, 2022, **317**:121 690.
- [6] XIAO J D, JIANG H L. Metal-organic frameworks for photocatalysis and photothermal catalysis [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**(2):356-366.
- [7] ZHANG H, WEI J, DONG J, et al. Efficient visible-light-driven carbon dioxide reduction by a single-atom implanted metal-organic framework [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**(46):14 310-14 314.
- [8] GUO J, WAN Y, ZHU Y, et al. Advanced photocatalysts based on metal nanoparticle/metal-organic framework composites [J]. *Nano Res.*, 2021, **14**(7):2 037-2 052.
- [9] JIA M, YANG Z, XIONG W, et al. Magnetic heterojunc-

- tion of oxygen-deficient Ti^{3+} - TiO_2 and $\text{Ar-Fe}_2\text{O}_3$ derived from metal-organic frameworks for efficient peroxydisulfate (PDS) photo-activation [J]. *Appl. Catal. B*, 2021, **298**:120-123.
- [10] LIU Y, HUANG D, CHENG M, et al. Metal sulfide/MOF-based composites as visible-light-driven photocatalysts for enhanced hydrogen production from water splitting [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2020, **409**:213-220.
- [11] WANG C C, YI X H, WANG P. Powerful combination of MOFs and C_3N_4 for enhanced photocatalytic performance [J]. *Appl. Catal. B*, 2019, **247**:24-48.
- [12] HE J, YAN Z, WANG J, et al. Significantly enhanced photocatalytic hydrogen evolution under visible light over CdS embedded on metal-organic frameworks [J]. *Chem. Commun.*, 2013, **49**(60):6 761-6 763.
- [13] ZHOU J J, WANG R, LIU X L, et al. In situ growth of CdS nanoparticles on UiO-66 metal-organic framework octahedrons for enhanced photocatalytic hydrogen production under visible light irradiation [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2015, **346**:278-283.
- [14] XU H Q, YANG S, MA X, et al. Unveiling charge-separation dynamics in CdS/metal-organic framework composites for enhanced photocatalysis [J]. *ACS Catal.*, 2018, **8**(12):11 615-11 621.
- [15] BIBI R, HUANG H, KALULU M, et al. Synthesis of amino-functionalized Ti-MOF derived yolk-shell and hollow heterostructures for enhanced photocatalytic hydrogen production under visible light [J]. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2019, **7**(5):4 868-4 877.
- [16] LI N, HUANG H, BIBI R, et al. Noble-metal-free MOF derived hollow CdS/ TiO_2 decorated with NiS cocatalyst for efficient photocatalytic hydrogen evolution [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2019, **476**:378-386.
- [17] GAO S, CEN W, LI Q, et al. A mild one-step method for enhancing optical absorption of amine-functionalized metal-organic frameworks [J]. *Appl. Catal. B*, 2018, **227**:190-197.
- [18] CHATURVEDI G, KAUR A, KANSAL S K. CdS-decorated MIL-53(Fe) microrods with enhanced visible light photocatalytic performance for the degradation of ketorolac tromethamine and mechanism insight [J]. *J. Phys. Chem. C*, 2019, **123**(27):16 857-16 867.
- [19] SHEN L, LIANG S, WU W, et al. CdS-decorated UiO-66 (NH_2) nanocomposites fabricated by a facile photodeposition process: An efficient and stable visible-light-driven photocatalyst for selective oxidation of alcohols [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**(37):11 473-11 482.
- [20] ZENG M, CHAI Z, DENG X, et al. Core-shell CdS@ZIF-8 structures for improved selectivity in photocatalytic H_2 generation from formic acid [J]. *Nano Res.*, 2016, **9**(9):2 729-2 734.
- [21] MALIK A, NATH M, MOHIYUDDIN S, et al. Multifunctional CdSNPs @ ZIF-8: Potential antibacterial agent against GFP-expressing escherichia coli and staphylococcus aureus and efficient photocatalyst for degradation of methylene blue [J]. *ACS Omega*, 2018, **3**(7):8 288-8 308.
- [22] WU R, WANG S, ZHOU Y, et al. Chromium-based metal-organic framework MIL-101 decorated with CdS quantum dots for the photocatalytic synthesis of imines [J]. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2019, **2**(11):6 818-6 827.
- [23] MAO S, ZOU Y, SUN G, et al. Thio linkage between CdS quantum dots and UiO-66-type MOFs as an effective transfer bridge of charge carriers boosting visible-light-driven photocatalytic hydrogen production [J]. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2021, **581**:1-10.
- [24] HOU W, CHEN M, CHEN C, et al. Increased production of H_2 under visible light by packing CdS in a Ti, Zr-based metal organic framework [J]. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2021, **604**:310-318.
- [25] LI P, YAN X, GAO S, et al. Boosting photocatalytic hydrogen production coupled with benzyl alcohol oxidation over CdS/metal-organic framework composites [J]. *Chem. Eng. J.*, 2021, **421**:129-137.
- [26] 陈莲芬, 陈燕珊, 康健. 二维金属-有机框架材料的制备、表征及其在异相催化中的应用进展 [J]. *材料研究与应用*, 2022, **16**(1):108-117.
- [27] ZHAO M, LU Q, MA Q, et al. Two-dimensional metal-organic framework nanosheets [J]. *Small Methods*, 2017, **1**(1/2):1 600-1 603.
- [28] RAN J, QU J, ZHANG H, et al. 2D metal organic framework nanosheet: A universal platform promoting highly efficient visible-light-induced hydrogen production [J]. *Adv. Energy Mater.*, 2019, **9**(11):1 803-1 807.
- [29] GUO J, LIANG Y, LIU L, et al. Noble-metal-free CdS/Ni-MOF composites with highly efficient charge separation for photocatalytic H_2 evolution [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2020, **522**:146-156.
- [30] WANG S, WANG X. Photocatalytic CO_2 reduction by CdS promoted with a zeolitic imidazolate framework [J]. *Appl. Catal. B*, 2015, **162**:494-500.
- [31] LIU Y, DENG L, SHENG J, et al. Photostable core-shell CdS/ZIF-8 composite for enhanced photocatalytic reduction of CO_2 [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2019, **498**:143-149.

- [32] DING D, JIANG Z, JIN J, et al. Impregnation of semiconductor CdS NPs in MOFs cavities via double solvent method for effective photocatalytic CO₂ conversion[J]. *J. Catal.*, 2019, **375**: 21-31.
- [33] WANG H N, ZOU Y H, FU Y M, et al. Integration of zirconium-based metal-organic framework with CdS for enhanced photocatalytic conversion of CO₂ to CO [J]. *Nanoscale*, 2021, **13**(40): 16 977-16 985.
- [34] ZHAO H, YANG X, XU R, et al. CdS/NH₂-UiO-66 hybrid membrane reactors for the efficient photocatalytic conversion of CO₂ [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2018, **6**(41): 20 152-20 160.
- [35] CHEN C, WU T, WU H, et al. Highly effective photoreduction of CO₂ to CO promoted by integration of CdS with molecular redox catalysts through metal-organic frameworks[J]. *Chem. Sci.*, 2018, **9**(47): 8 890-8 894.
- [36] MU Q, SU Y, WEI Z, et al. Dissecting the interfaces of MOF-coated CdS on synergized charge transfer for enhanced photocatalytic CO₂ reduction[J]. *J. Catal.*, 2021, **397**: 128-136.
- [37] XU M, SUN C, ZHAO X, et al. Fabricated hierarchical CdS/Ni-MOF heterostructure for promoting photocatalytic reduction of CO₂ [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2022, **576**: 151 792.
- [38] HE J, YANG H, CHEN Y, et al. Solar light photocatalytic degradation of nitrite in aqueous solution over CdS embedded on metal-organic frameworks[J]. *Water Air Soil Poll.*, 2015, **226**(6): 197.
- [39] WANG H, YUAN X, WU Y, et al. Photodeposition of metal sulfides on titanium metal-organic frameworks for excellent visible-light-driven photocatalytic Cr(VI) reduction[J]. *RSC Adv.*, 2015, **5**(41): 32 531-32 535.
- [40] HU L, DENG G, LU W, et al. Deposition of CdS nanoparticles on MIL-53(Fe) metal-organic framework with enhanced photocatalytic degradation of RhB under visible light irradiation[J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2017, **410**: 401-413.
- [41] LIANG Q, CUI S, LIU C, et al. Construction of CdS@UiO-66-NH₂ core-shell nanorods for enhanced photocatalytic activity with excellent photostability[J]. *J. Colloid Inter. Sci.*, 2018, **524**: 379-387.
- [42] LI S R, REN F D, WANG L, et al. Photocatalytic cascade reactions and dye degradation over CdS-metal-organic framework hybrids [J]. *RSC Adv.*, 2021, **11**(56): 35 326-35 330.
- [43] GAO K, LI H, MENG Q, et al. Efficient and selective visible-light-driven oxidative coupling of amines to imines in air over CdS@Zr-MOFs[J]. *ACS Appl. Mater.*, 2021, **13**(2): 2 779-2 787.
- [44] LIANG R, JING F, YAN G, et al. Synthesis of CdS-decorated MIL-68(Fe) nanocomposites: Efficient and stable visible light photocatalysts for the selective reduction of 4-nitroaniline to *p*-phenylenediamine in water[J]. *Appl. Catal. B*, 2017, **218**: 452-459.
- [45] WEI J, CHEN Y, ZHANG H, et al. Hierarchically porous s-scheme CdS@UiO-66 photocatalyst for efficient 4-nitroaniline reduction[J]. *Chinese J. Catal.*, 2021, **42**(1): 78-86.
- [46] LIN X Y, QI M Y, TANG Z R, et al. Photochemical dehydrogenation of *n*-heterocycles over MOF-supported CdS nanoparticles with nickel modification [J]. *Appl. Catal. B*, 2022, **317**: 121 708.

共价有机框架材料 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸 用作高效液相色谱手性固定相研究

陈政, 禹紫云, 段爱红*, 刘华林, 袁黎明*
(云南师范大学 化学化工学院, 云南 昆明 650500)

摘要: 共价有机框架(COFs)是通过共价键连接多齿有机结构单元而形成的一类新兴的多孔晶体材料,其成分、结构和功能均具有可调性。由于对手性多孔材料需求的不断增加,且 COFs 材料拥有比表面积大、有序和永久的孔隙率等优点,COFs 材料在不对称催化和分离领域越来越受到人们的重视。对映体之间通常因具有相类似的物理性质和化学性质,一直以来都是分离领域想要突破的难点。通过溶剂热法合成一种具有高结晶度和孔隙率以及在强酸和强碱中具有高化学稳定性的手性共价有机骨架(CCOFs)材料的手性衍生物 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸。采用“网包法”制备 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸手性固定相,并用其制备高效液相色谱手性柱,考察其对外消旋体拆分和苯系位置异构体的分离能力。TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱分开了 11 种手性化合物和 7 种苯系位置异构体,还具有较好的重现性,表明其分离效果良好。

关键词: 共价有机骨架;高效液相色谱;手性化合物;手性分离;手性固定相

中图分类号: O657.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0092-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0473

Covalent Organic Framework Material TpPa-NH₂-D-(-)- α -Phenylglycine as Chiral Stationary Phase for High Performance Liquid Chromatography CHEN Zheng, YU Zi-yun, DUAN Ai-hong*, LIU Hua-Lin, YUAN Li-ming* (School of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China)

Abstract: COFs are an emerging class of porous crystalline materials formed by covalently linking multidentate organic building blocks with tunable composition, structure, and function. Due to the increasing demand for chiral porous materials and the many advantages of COFs such as large specific surface area, and ordered and permanent porosity, COFs have attracted more and more attention in the field of asymmetric catalysis and separation. Enantiomers usually have similar physical and chemical properties, which has always been a difficult point in the separation field. In this paper, a CCOFs material TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine with high crystallinity and porosity and high chemical stability in strong acids and bases was synthesized by the solvothermal method. TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine chiral stationary phase was prepared by “net-encapsulation method”, and it was used to prepare high-performance liquid chromatography chiral column, and its racemate resolution and benzene series position were investigated. Separation ability of isomers. The TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine chromatographic column separated 11 chiral compounds and 7 benzene-based positional isomers with good reproducibility, indicating that the separation effect was well.

Key words: covalent organic framework; high-performance liquid chromatography; chiral compounds; chiral separation; chiral stationary phase

手性异构体是两种分子式相同但空间结构不同的化合物,由于其物理化学性质几乎相同,想要分离纯化很难^[1]。手性化合物广泛应用于药物、临床、病理等领域。不同的对映体在药理活性、代谢作用、毒性等方面存在巨大差异,甚至作用相反^[2]。然而,大多数手性化合物是以外消旋体形式存在的,因此实现手性化合物的选择性分离和纯化是非常重要的。手性分离的方法有化学法、生物法、结晶法、机械法、膜法和色谱法^[3]。色谱法当中的高效液相色谱法(HPLC)是手性分离领域中一种高效的分离分析方法,分离分析过程中

不会改变样品的构型,有较高的柱容量,在实验和工业规模中制备分离对映异构体具有极好的发展

收稿日期:2022-06-21;网络首发日期:2022-10-17

基金项目:国家自然科学基金资助项目(22174125)。

作者简介:陈政(1997-),男,贵州毕节人,硕士生,主要研究方向为手性分离。

通讯作者:袁黎明, E-mail: yuan_limingpd@126.com; 段爱红, E-mail: apzmdah@126.com。

引用本文:陈政,禹紫云,段爱红,等.共价有机框架材料 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸用作高效液相色谱手性固定相研究[J].化学试剂,2023,45(1):92-98。

潜力^[4,5],色谱对映体分离的关键因素是开发高效的手性固定相(CSP)^[6-8]。

为了实现对映异构体的有效分离,材料必须同时具有强手性环境和通过某些特定相互作用(例如氢键、范德华相互作用和静电相互作用)的优选结合能力。COFs 就具备这种能力,COFs 是一种新型的多孔聚合物,具有高度有序的晶体结构和灵活的几何结构^[9,10]。由于其全部轻元素(H、B、C、N、Si 和 O)的组成和牢固的共价键,COFs 具有许多独特的性质,包括低密度、高热稳定性和化学稳定性、永久孔隙率和大比表面积。有机建筑单元的多样性为 COFs 提供了丰富的结构和功能多样性,并决定了 COFs 的应用^[11,12]。COFs 是作为分析小有机化合物和生物大分子的 HPLC^[13-15]、气相色谱(GC)^[16]和毛细管电色谱(CEC)^[17]的潜在固定相。

Xu 等^[18]采用一锅法通过在氨基官能化 SiO₂ 表面生长手性 β -CD COF 制备核壳复合材料(β -CD-COF@SiO₂)用于 HPLC 对映体分离的新型 CSP,对 24 种手性化合物表现出优异的手性识别能力,与先前报道的用于 HPLC 对映体分离的手性 MOF *D*-his-ZIF8@SiO₂ 复合材料相比,核壳 β -CD-COF@SiO₂ 微球对大多数外消旋化合物表现出更高的对映选择性和更好的分离性能。说明手性 COF(CCOF)对手性化合物具有良好的手性识别能力。

本文采用溶剂热法合成了一种稳定的功能化 COFs 材料 TpPa-NH₂,即 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸,D-(-)- α -苯甘氨酸为手性源引入 TpPa-NH₂,并以 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸为手性选择剂,哌嗪为单体,1,3,5-苯三甲酰氯为交联剂,利用界面聚合原理将手性选择剂形成网状层包裹硅胶以制备 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸手性固定相^[19],用核磁共振氢谱、傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、扫描电镜(SEM)、透射电镜(TEM)、圆二色谱(CD)对合成材料进行表征,使用该固定相成功制备了高效液相色谱手性柱,在一定色谱条件下分开了 11 种手性化合物、7 种苯系位置异构体,还具有较好的重现性,表明其分离效果良好,其作为 CSP 具有较大的应用潜力。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

D-max-3B 型 X 射线粉末衍射仪(日本

Rigaku 公司);Nicoletti S10 型傅里叶红外光谱仪(美国赛默飞世尔科技公司);AVANCE III HD400 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司);Nova Nano SEM450 型扫描电子显微镜(美国 FEI 公司);JEM-2100 型透射电子显微镜(日本 JEOL 公司);Chirascan 型圆二色谱仪(英国 Applied Photophysics 公司);Elite UV P230 II 型紫外-可见检测仪、Elite P230 II 型高压恒流泵(大连依利特分析仪器有限公司);1666 型液相色谱装柱机、不锈钢液相色谱空柱(250 mm×4.6 mm)(美国 Alltech 有限公司);SHZ-D(III)型循环水式真空泵(巩义市予华有限责任公司)。

手性化合物(99%,美国 Sigma-Aldrich 有限公司);苯系位置异构体(99%)、六亚甲基四胺(C₆H₁₂N₄)、无水间苯三酚(C₆H₆O₃)、三氟乙酸(TFA)、1,4-二氧六环、无水氯化亚锡(SnCl₂)、苯甲醚(C₇H₈O)、1,3,5-苯三甲酰氯(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);四氢呋喃(THF)、甲醇(MeOH)(分析纯,成都科隆化学品有限公司);无水硫酸钠(Na₂SO₄)、乙酸(CH₃COOH)、二氯甲烷(DCM)、异丙醇、正己烷(分析纯,天津市风船化学试剂科技有限公司);甲苯(C₇H₈)、丙酮(CH₃COCH₃)、盐酸(HCl,36.0%~38.0%)(分析纯,云南杨林工业开发区汕滇药业有限公司);1,3,5-三甲苯(C₉H₁₂)、三吡咯烷基溴化六氟磷酸盐(PyBrOP)、哌嗪、2-硝基-1,4-苯二胺(Pa-NO₂)(分析纯,上海 Adamas 试剂有限公司);D-(-)- α -苯甘氨酸、三乙胺(C₆H₁₅N)(分析纯,北京伊诺凯科技有限公司);4-二甲氨基吡啶(DMAP,分析纯,大连美仑生物技术有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸合成

1.2.1.1 1,3,5-三甲醛间苯三酚(Tp)制备

按照文献[20]方法制备 Tp。分别称取 6.014 g (49 mmol) 无水间苯三酚(C₆H₆O₃)、15.098 g (108 mmol) 六亚甲基四胺(C₆H₁₂N₄),加入三颈圆底烧瓶中充分混匀,在 N₂ 的保护条件下加入 90 mL 的 TFA,在 100 °C 的条件下搅拌回流 3.5 h,直至溶液由黄色变为红褐色;加入 150 mL (0.3 mol/mL) HCl 反应 3 h 后用二氯甲烷进行少量多次萃取,加入无水 Na₂SO₄ 除水,旋干,用甲醇进行多次洗涤,干燥后所得产品为粉红色粉末。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 10.18 (s,

3H,—OH); 14. 15(s, 3H,—COH)。

1. 2. 1. 2 TpPa-NO₂ 合成

按照文献[21]方法合成了 TpPa-NO₂。分别称取 31.5 mg (0.3 mmol) 的 Tp、34.45 mg (0.45 mmol) 的 Pa-NO₂、0.25 mL 1,3,5-三甲苯、0.25 mL 1,4-二氧六环和 0.25 mL (3 mol/mL) 的 CH₃COOH 水溶液于耐热玻璃管中,将混合物超声处理 30 min 后将耐热玻璃管在 77 K 的液态 N₂ 浴中迅速将其冷冻,并通过连续 3 次冷冻-泵-解冻循环脱气,将耐热玻璃管密封;然后将其在温度为 120 °C 的条件下加热 3 d,将得到的混合物过滤收集得到暗红色的沉淀,并取适量的 CH₃COCH₃、THF、DCM 依次洗涤 3 次,并在 180 °C 下真空干燥 12 h,获得相应的 TpPa-NO₂。

1. 2. 1. 3 TpPa-NH₂ 合成

参考文献[22]方法合成 TpPa-NH₂。称取 2.52 g 无水 SnCl₂ 置于 5 mL 的除水 THF 中使其充分溶解,再加入 150 mg TpPa-NO₂,并将三者的混合物在温度为 50 °C 下搅拌回流 3 h,反应结束后将得到的产物离心并悬浮在 10 mL (1 mol/mL) HCl 中;然后依次用 1 mol/mL HCl (70 mL×10)、去离子水 (70 mL×3)、CH₃COCH₃ 洗涤 (100 mL×1);然后将得到的红棕色粉末重新悬浮于 5 mL 苯甲醚中,放入 25 mL 三颈圆底烧瓶中,将悬浮液在 120 °C 下搅拌回流 24 h;最后,用 100 mL 丙酮洗涤 1 次、过滤就得到 TpPa-NH₂。

1. 2. 1. 4 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸合成

实验前先将 DCM 除水。分别称取 91 mg D-(-)-α-苯甘氨酸和 300 mg PyBrOP,量取 5 mL DCM,将三者混合物超声 2 min 使之混合均匀后室温下反应大约 2 h;然后再加入 50 mg TpPa-NH₂ 和 156 mg DMAP 反应 4 d,将得到的产物用 100 mL 水离心洗去多余的 D-(-)-α-苯甘氨酸后就得到了 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸手性产物,合成路线如图 1 所示。

1. 2. 2 “网包法”制备 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸固定相

将 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸粉末置于研钵中研磨 14 d 左右,然后借助溶剂使其悬浮获得合适的粒径,实验前应先将三乙胺、正己烷、异丙醇 3 种溶液除水;称取的 4.0 g 硅胶浸入含有 100 mg TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸的 50 mL (0.05 mol/L) 1,3,5-苯三甲酰氯的正己烷溶液

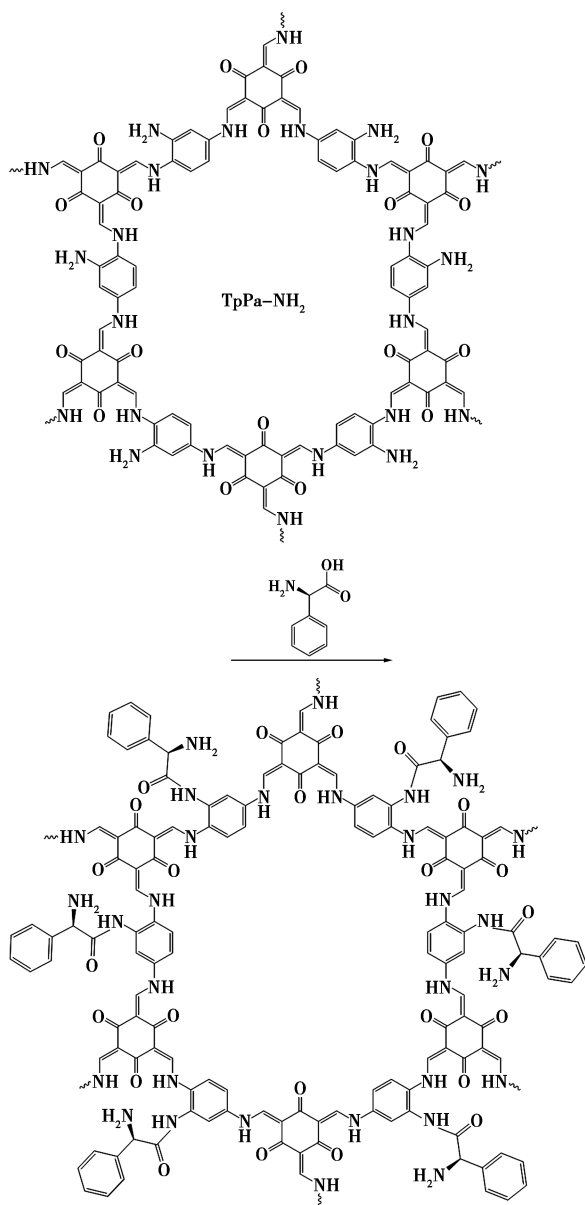


图 1 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸的合成路线

Fig.1 Synthetic route of TpPa-NH₂-D-(-)-α-phenylglycine

中,搅拌 30 min;然后除去过量的正己烷溶液,自然挥发 5 min 后,将 50 mL (0.46 mol/L) 哌嗪的异丙醇溶液 (其中含 2 mL 无水三乙胺) 缓慢倒在硅胶上,聚合 30 min 后排出多余溶液,再将其置于 110 °C 烘箱中热处理 15 min,得到 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸固定相。

1. 2. 3 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸液相色谱柱的制备

称取 4.0 g 制备好且已过筛 (250 目) 的 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸手性固定相于 50 mL 的烧杯中,将其分散在 40 mL (V(正己烷):

V(异丙醇)=9:1)的混合液中,使其悬浮均匀之后快速倒进匀浆罐中。且以 V(正己烷):V(异丙醇)=9:1的混合液为顶替液,并在 35 MPa 压力下将悬浮液填充到一个空的色谱柱(250 mm×4.6 mm)中保持 5 min,随后将压力调至 25 MPa,保持 30 min,缓慢减至常压后将其取下,再安装好筛板和柱头就得到了 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸液相色谱柱。

1.2.4 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸液相色谱柱分离性能测试

在柱温箱温度为 25 ℃,流动相分别为 V(正己烷):V(异丙醇)=9:1、V(甲醇):V(水)=9:1,流速 0.6 mL/min,紫外检测器检测波长分别为 254、230、205 nm 的条件下对外消旋体进行拆分实验,对苯系位置异构体进行分离实验, TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸液相色谱柱分离效能用保留因子 k 、分离因子 $\alpha_{1,2}$ 、分离度 R_s 评价:

$$k_1 = (t_1 - t_0)/t_0$$

$$k_2 = (t_2 - t_0)/t_0$$

$$\alpha_{1,2} = (t_2 - t_0)/(t_1 - t_0) = k_2/k_1$$

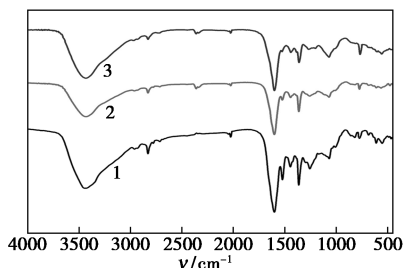
$$R_s = 1.18 \times [(t_2 - t_1)/(W_{1/2(1)} + W_{1/2(2)})]$$

式中: t_0 为用三叔丁基苯测量的色谱柱死时间,min; t_1 和 t_2 分别为两个对映体的保留时间,min; $W_{1/2(1)}$ 和 $W_{1/2(2)}$ 分别为两个对映体的半峰宽,min。

2 结果与讨论

2.1 TpPa-NO₂、TpPa-NH₂ 及 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸的红外光谱分析

为探究合成的 TpPa-NO₂ 和经还原后所得的 TpPa-NH₂ 以及衍生后所得的 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸所发生的反应,进行了红外光谱分析,结果见图 2。还原为 TpPa-NH₂ 后, TpPa-NO₂ 的硝基(—NO₂) 在 1 511 cm⁻¹ 处的特征伸缩振动吸收峰显著减弱,这表明了硝基已被成功还原。通



1. TpPa-NO₂; 2. TpPa-NH₂; 3. TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸

图 2 TpPa-NO₂、TpPa-NH₂ 及

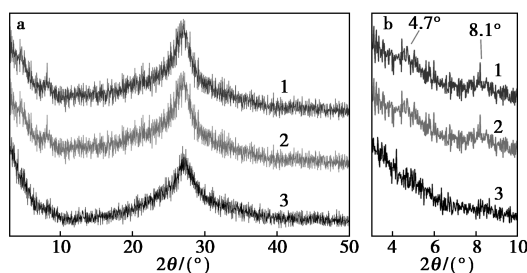
TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸红外光谱图

Fig.2 FT-IR of TpPa-NO₂, TpPa-NH₂ and TpPa-NH₂-D-(-)-α-phenylglycine

过红外光谱图得知经 D-(-)-α-苯甘氨酸手性修饰后的 COFs 仅在 770 cm⁻¹ 处苯环的特征吸收峰显著增强,可能因为 D-(-)-α-苯甘氨酸与 TpPa-NH₂ 特征吸收峰重合或修饰上的手性源较少,需结合 X 射线衍射和圆二色谱来证明 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸的成功合成。

2.2 TpPa-NO₂、TpPa-NH₂ 及 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸的 X 射线衍射(XRD)

对 TpPa-NO₂、TpPa-NH₂ 及 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸进行 XRD 表征,结果见图 3。COFs 表现出较高的结晶度, TpPa-NO₂ 和 TpPa-NH₂ 在低角度 4.7° 处出现第一个强的衍射峰,该峰对应于(100)面,而在 8.1° 和 27° 处的衍射峰,分别对应于(200)和(001)面。但是由图 3b 可以看出,在经过 D-(-)-α-苯甘氨酸衍生之后,CCOF 的衍射峰在 4.7° 和 8.1° 的衍射峰强度都略有减小,原因可能是修饰上去的 D-(-)-α-苯甘氨酸手性基团对该多孔材料产生了影响。



1. TpPa-NO₂; 2. TpPa-NH₂; 3. TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸

图 3 a. TpPa-NO₂、TpPa-NH₂ 及 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸 XRD 图; b. XRD 在 3°~10° 的放大图

Fig.3 a. XRD of TpPa-NO₂, TpPa-NH₂ and TpPa-NH₂-D-(-)-α-phenylglycine; b. Enlargement image of XRD between 3° and 10°

2.3 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸的圆二色谱(CD)分析

对 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸进行圆二色谱分析,结果见图 4。其具有明显的科顿(Cotton)

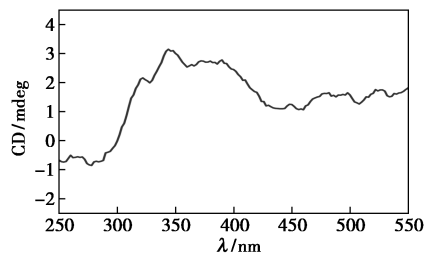


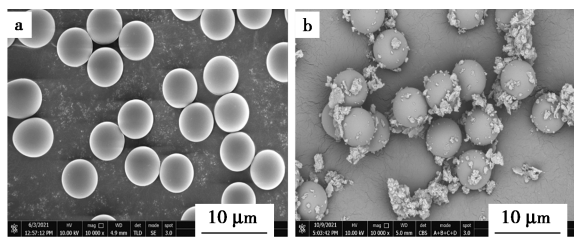
图 4 TpPa-NH₂-D-(-)-α-苯甘氨酸圆二色谱图

Fig.4 CD of TpPa-NH₂-D-(-)-α-phenylglycine

效应,由此说明 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸具有手性且进一步证明其合成成功。

2.4 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸固定相的扫描电镜(SEM)分析

对 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸固定相进行 SEM 表征,结果如图 5 所示。图 5a 为硅胶,与图 5b“网包法”制备的 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸固定相的扫描电镜图不同,显示出 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸包裹在硅胶的表面,表明材料通过“网包法”成功地固载在硅胶表面。



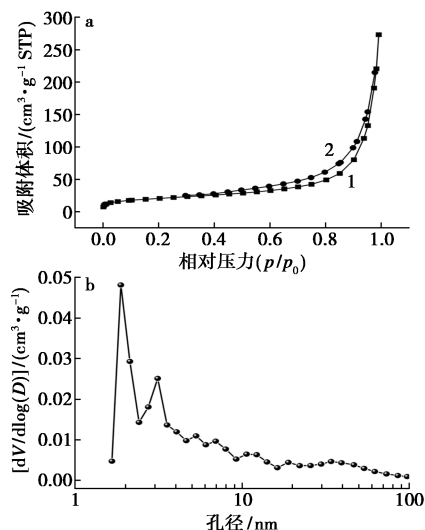
a. 硅胶; b. TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸固定相

图 5 硅胶和 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸固定相扫描电镜

Fig.5 SEM of silica gel and TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine stationary phase

2.5 N₂ 吸附脱附分析

对 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸在 77 K 下进行氮气吸附测试,测试之前,样品需在 120 °C 真



a. N₂ 吸附/脱附等温曲线,曲线 1、2 分别是吸附、脱附曲线; b. BJH 孔径分布曲线

图 6 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸固定相的 N₂ 吸附脱附分析和孔径分布曲线

Fig.6 Nitrogen adsorption-desorption isotherm and aperture distribution curve of TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine stationary phase

空条件下处理 12 h,结果见图 6。通过测试得到其比表面积是 232 m²/g,孔体积为 1.084 cm³/g,通过 BJH 吸附数据分析得到该材料的孔径大小是 1.87 nm,属于微孔材料。

2.6 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对外消旋体的拆分

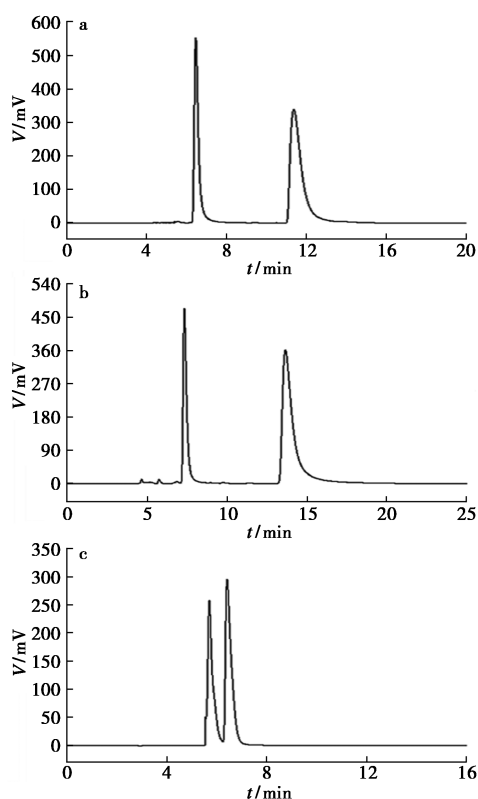
为了检测 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对外消旋体的拆分能力。在一定条件下,以 V(正己烷):V(异丙醇)=9:1 为色谱柱的流动相,流速为 0.6 mL/min,检测波长为 230、205 nm,柱温箱温度为 25 °C,用该色谱柱对手性化合物进行拆分,当检测波长为 230 nm 时拆分得到 1,1-联-2-萘酚、1,2-二苯基-1,2-乙二醇、1-苯乙醇;当检测波长为 205 nm 时拆分得到 2-己醇。在一定条件下,以 V(甲醇):V(水)=9:1 为色谱柱的流动相,流速为 0.6 mL/min,检测波长为 230、205 nm,色谱柱柱温为 25 °C,用该色谱柱对手性化合物进行拆分,其检测波长为 230 nm 时拆分得到吡啶洛尔;检测波长为 205 nm 时拆分得到 1-苯基-1 丙醇、1,2-丁二醇、1,2-环氧丁烷、2-甲基环己酮、1-(1-萘基)乙胺、 δ -己内酯,结果见表 1。

表 1 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对手性化合物的拆分情况

Tab.1 Resolution of separation of chiral compounds on TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine column

外消旋体	k_1	k_2	$\alpha_{1,2}$	R_s
1,1-联-2-萘酚	0.78	0.93	1.19	1.33
1,2-二苯基-1,2-乙二醇	0.46	1.73	3.76	8.36
1-苯乙醇	0.29	1.28	4.46	7.31
2-己醇	0.23	0.36	1.57	1.22
吡啶洛尔	0.52	0.68	1.31	0.91
1-苯基-1 丙醇	0.85	0.86	1.01	0.07
1,2-丁二醇	0.88	0.99	1.13	0.74
1,2-环氧丁烷	0.79	0.98	1.24	1.15
2-甲基环己酮	0.86	0.97	1.13	0.44
1-(1-萘基)乙胺	0.88	1.03	1.17	0.61
δ -己内酯	0.90	1.13	1.27	2.02

从拆分结果可以看出, TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对 1,2-二苯基-1,2-乙二醇、1-苯乙醇、 δ -己内酯 3 种手性化合物达到了基线分离,结果如图 7 所示。而对 1,1-联-2-萘酚、2-己醇、吡啶洛尔、1-苯基-1 丙醇、1,2-丁二醇、1,2-环氧丁烷、2-甲基环己酮、1-(1-萘基)乙胺 8 种手性化合物达到了不同程度的分离。

a.1,2-二苯基-1,2-乙二醇;b.1-苯乙醇;c. δ -己内酯图 7 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱
拆分 3 种手性化合物色谱图Fig.7 Chromatogram of separations of three chiral
compounds by TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine column

2.7 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对苯系位置异构体的分离

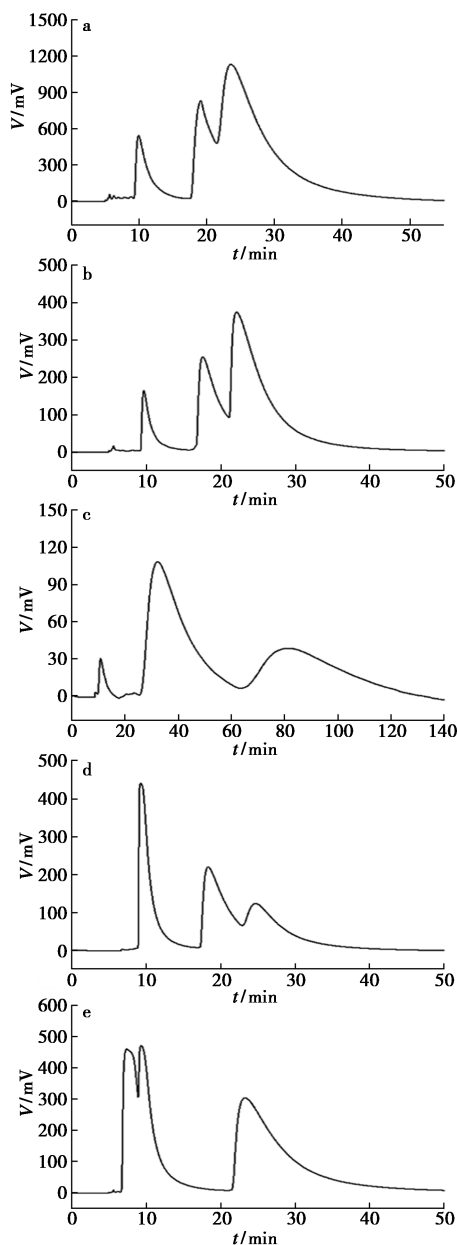
TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对苯系位置异构体的拆分进行检测实验。 $V(\text{正己烷}):V(\text{异丙醇})=9:1$ 为色谱柱的流动相,流速为 0.6 mL/min,检测波长为 254 nm,柱温箱温度为 25 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,该色谱柱对苯系位置异构体进行拆分,拆分开了 o,m,p -碘苯胺、 o,m,p -二硝基苯、 o,m,p -氯苯胺、 o,m,p -硝基苯胺、 o,m,p -硝基苯酚、

表 2 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱
对苯系位置异构体的分离情况Tab.2 Resolution of separation of benzene series position
isomers by TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine column

样品名称	k_1	k_2	k_3	$\alpha_{1,2}$	$\alpha_{2,3}$	$R_{s1,2}$	$R_{s2,3}$
o,m,p -碘苯胺	0.97	2.81	3.71	2.89	1.32	3.18	1.09
o,m,p -二硝基苯	0.59	0.99	3.89	1.69	3.91	1.22	1.33
o,m,p -氯苯胺	0.92	2.50	3.41	2.72	1.36	3.31	0.72
o,m,p -硝基苯胺	1.13	5.41	15.21	4.78	2.81	1.51	1.35
o,m,p -硝基苯酚	0.81	2.43	2.89	3.01	1.19	1.27	0.25
o,m,p -溴苯胺	0.85	2.66	3.93	3.14	1.48	2.96	1.47
o,m,p -溴硝基苯	0.47	0.86	3.64	1.81	4.26	0.56	1.88

o,m,p -溴苯胺、 o,m,p -溴硝基苯这 7 种苯系位置异构体,结果见表 2。

TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对 7 种苯系位置异构体都得到了不同程度的分离,对 o,m,p -碘苯胺、 o,m,p -氯苯胺、 o,m,p -硝基苯胺、 o,m,p -溴苯胺、 o,m,p -溴硝基苯达到部分基线分离,结果如图 8 所示。

a. o,m,p -碘苯胺;b. o,m,p -氯苯胺;c. o,m,p -硝基苯胺;
d. o,m,p -溴苯胺;e. o,m,p -溴硝基苯图 8 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱
拆分 5 种苯系异构体色谱图Fig.8 Chromatogram of separations of five benzene
series position isomers by TpPa-NH₂-D-(-)-
 α -phenylglycine column

2.8 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱的重复性

对 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱的重复性的探究。以 $V(\text{正己烷}):V(\text{异丙醇})=9:1$ 作为色谱柱的流动相,选取 1-苯乙醇作为分析测试物,往进样阀连续 5 次进样,结果如图 9 所示,其保留时间的 RSD 为 0.367%,峰面积的 RSD 为 2.49%,测试结果说明 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱具有较好的重复性。

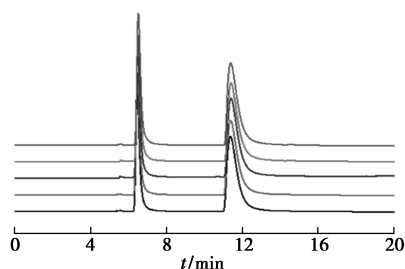


图 9 TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯甘氨酸色谱柱对 1-苯乙醇重复性检测谱图

Fig.9 Reproducible detection of 1-Phenylethanol on TpPa-NH₂-D-(-)- α -phenylglycine column

3 结论

本文在 TpPa-NH₂ 的基础上添加 D-(-)- α -苯甘氨酸手性源,成功合成 CCOF 材料,通过“网包法”制备的手性柱对 11 种手性化合物实现拆分,其中 3 种达到基线分离,还能对 7 种苯系异构体进行分离,具有良好的分离效率和重现性。因此, TpPa-NH₂-D-(-)- α -苯基甘氨酸 COFs 材料作为 CSP 在外消旋体拆分和苯系位置异构体分离方面具有较大的应用潜力。

参考文献:

- [1] 袁黎明.手性识别材料[M].北京:科学出版社,2020.
- [2] BARREIRO J C, TIRITAN M E, CASS Q B. Challenges and innovations in chiral drugs in an environmental and bioanalysis perspective [J]. *TrAC-Trend Anal. Chem.*, 2021, **142**: 116-132.
- [3] CHANKVETADZE B. Application of enantioselective separation techniques to bioanalysis of chiral drugs and their metabolites [J]. *TrAC-Trend Anal. Chem.*, 2021, **143**: 116-132.
- [4] PATEL D C, WAHAB M F, ARMSTRONG D W, et al. Advances in high-throughput and high-efficiency chiral liquid chromatographic separations [J]. *J. Chromatogr. A*, 2016, **1467**: 2-18.
- [5] 苏鹏, 彭博, 艾萍, 等. 基于 L-半胱氨酸的手性硅胶球固定相研究 [J]. *化学试剂*, 2021, **43**(2): 141-146.
- [6] ZHANG J H, XIE S M, YUAN L M. Recent progress in the development of chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography [J]. *J. Sep. Sci.*, 2022, **45**(1): 51-77.
- [7] 汤波, 王微, 罗爱芹. 新型多孔材料用作色谱手性固定相 [J]. *化学进展*, 2022, **34**(2): 328-341.
- [8] 徐文, 何义娟, 张鹏, 等. 高效液相色谱手性冠醚固定相的制备研究 [J]. *化学试剂*, 2020, **42**(3): 254-258.
- [9] GENG K Y, HE T, LIU R Y, et al. Covalent organic frameworks: Design, synthesis, and functions [J]. *Chem. Rev.*, 2020, **120**(16): 8814-8933.
- [10] 黄小莹, 张黎君, 孙淑香, 等. sp²-碳共价有机框架材料的研究进展 [J]. *化学试剂*, 2022, **44**(3): 349-363.
- [11] ZHANG S N, ZHENG Y L, AN H D, et al. Covalent organic frameworks with chirality enriched by biomolecules for efficient chiral separation [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(51): 16754-16759.
- [12] ZHUO S Q, ZHANG X Y, LUO H, et al. The application of covalent organic frameworks for chiral chemistry [J]. *Macromol. Rapid Comm.*, 2020, **40**(20): 2000404.
- [13] ZHENG Q, HUANG J J, HE Y T, et al. Single-crystalline covalent organic frameworks as high-performance liquid chromatographic stationary phases for positional isomer separation [J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, **14**(7): 9754-9762.
- [14] 熊婉淇. 手性共价有机骨架用于高效液相色谱固定相的研究 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2019.
- [15] YAN Y L, GUO D, WU J L, et al. Fabrication of cellulose derivative coated spherical covalent organic frameworks as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatographic enantioseparation [J]. *J. Chromatogr. A*, 2022, **1675**: 463-455.
- [16] QIAN H L, YANG C X, YAN X P. Bottom-up synthesis of chiral covalent organic frameworks and their bound capillaries for chiral separation [J]. *Nat. Commun.*, 2016, **7**: 12104-12110.
- [17] XU S J, WANG Y Y, LI W, et al. Covalent organic framework incorporated chiral polymer monoliths for capillary electrochromatography [J]. *J. Chromatogr. A*, 2019, **1602**: 481-488.
- [18] XU N Y, GUO P, CHEN J K, et al. Chiral core-shell microspheres β -CD-COF@SiO₂ used for HPLC enantioseparation [J]. *Talanta*, 2021, **235**: 122754.
- [19] 何义娟, 李克丽, 李倩, 等. 利用“网包法”制备高效液相色谱大环抗生素类手性固定相 [J]. *色谱*, 2019, **37**(4): 383-391.
- [20] CHONG J H, SAUER M, PATRICK B O, et al. Highly stable keto-enamine salicylideneanilines [J]. *Org. Lett.*, 2003, **5**(21): 3823-3826.
- [21] CHANDRA S, KANDAMBETH S, BISWAL B P, et al. Chemically stable multilayered covalent organic nanosheets from covalent organic frameworks via mechanical delamination [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(47): 17853-17861.
- [22] LOHSE M S, STASSIN T, NAUDIN G, et al. Sequential pore wall modification in a covalent organic framework for application in lactic acid adsorption [J]. *Chem. Mater.*, 2016, **28**(2): 626-631.

$\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BaTiO}_3$ 复合光催化剂的制备及其光催化性能的研究

董玮^{*a,b}, 林莉^c, 李向阳^c, 顾怀章^{a,b}, 王雷^{a,b}, 梁春华^{a,b}, 付定梅^a

(凯里学院 a.理学院, b.先进功能材料重点实验室, c.大健康学院, 贵州 凯里 556011)

摘要: 由于 BaTiO_3 (BTO) 面临着太阳能利用率低、光生载流子快速重组和稳定性差的问题, 严重限制其在可见光下降解有机污染物。以 BaTiO_3 为基体采用简单的水热法在其周围制备了不同物质的量比的 $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ $p-n$ 异质结, 以改善 BaTiO_3 的光催化性能。分别采用 XRD、SEM、EDS、TEM、XPS、PL、UV-Vis DR、EIS、瞬态光电流响应等表征手段对样品的结构、形貌、表面价态以及光电性能进行分析。以 RhB 为模拟污染物, 测试了复合材料的光催化活性和稳定性。结果表明, 与单组分催化剂相比, $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 复合材料的催化性能得到了显著提升。在可见光下照射 150 min 后, 对 RhB 的降解率高达 98.7%; 经 5 个循环, 降解率仍为 86%。通过对光催化剂的机理研究表明羟基自由基、超氧自由基、光生空穴均在光催化反应中起作用, 并提出了一种可能的 $p-n$ 异质结光催化机理。

关键词: Bi_2S_3 ; BaTiO_3 ; $p-n$ 异质结; 复合光催化剂; 光催化机理

中图分类号: TQ579 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0099-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0454

Synthesis and Photocatalytic Properties of $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BaTiO}_3$ Composite Photocatalysts DONG Wei^{*a,b}, LIN Li^c, LI Xiangyang^c, GU Huai-zhang^{a,b}, WANG Lei^{a,b}, LIANG Chun-hua^{a,b}, FU Ding-mei^a (a.College of Science; b.Key Laboratory of Advanced Functional Materials; c.College of Big Health, Carey College, Carey 556011, China)

Abstract: BaTiO_3 (BTO) faces the problems of low solar energy utilization, rapid recombination of photogenerated carriers and poor stability, which seriously limits the degradation of organic pollutants under visible light. To improve the photocatalysis performance of BaTiO_3 , $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ $p-n$ heterostructures with different material ratios were prepared around BaTiO_3 in simple hydrothermal method. XRD, SEM, EDS, TEM, XPS, PL, UV-Vis DR, EIS, transient photocurrent response and other characterization methods were used to analyze the structure, morphology, surface valence, and photoelectric properties of the samples. The photocatalytic activity and stability of the composites were tested with RhB as a simulated pollutant. The results showed that the catalytic performance of $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ composite had been significantly improved compared with the single component catalyst. After irradiation by visible light for 150 min, the degradation rate of RhB reached 98.7%. After 5 cycles, the degradation rate was still 86%. Through the mechanism study of photocatalyst, it was showed that hydroxyl radical, superoxide radical and photogenerated hole all played a role in the photocatalysis reaction, and a possible photocatalysis mechanism of $p-n$ heterojunction was proposed.

Key words: Bi_2S_3 ; BaTiO_3 ; $p-n$ heterojunction; composite photocatalyst; photocatalytic mechanism

化石能源的不合理消耗导致能源危机, 工业废水的肆意排放导致环境污染, 这一系列问题一直备受关注^[1-4]。工业废水中往往会存在甲基类染料、罗丹明 B (RhB) 等有机染料, 这些有机染料具有一定的毒性和致癌性, 化学稳定性高, 且在自然界中难以自分解^[5]。在大力提倡可持续发展的理念下, 这些污染物对水资源的破坏问题就显得尤为突出, 亟待改善和解决。光催化技术由于成本低、环境友好、可将污染物完全降解而无二次污染, 成为了一种极具发展前景的绿色环保技术^[6-8], 其原理是由光作用在半导体光催化剂上而产生的电子 (e^-) 和空穴 (h^+) 直接或间接地作用于污染物并将其分解。目前研究发现, 为了有效地利用太阳能来驱动光催化反应, 需要突破以下

两个瓶颈^[9-12]: 一是大多数的半导体光催化剂, 如钛基半导体, 通常有较大的带隙, 只能对紫外线 (UV) 光照射产生响应, 从而限制了太阳能的利用率; 二是光激发电子从半导体的导带 (CB) 容易衰减到其价带 (VB), 导致光激发载流子极易重组使

收稿日期: 2022-06-13; 网络首发日期: 2022-09-23

基金项目: 国家自然科学基金项目地区基金项目 (21966015); 贵州省教育厅青年人才资助项目 (黔教合 KY 字 [2020] 185)。

作者简介: 董玮 (1992-), 男, 贵州凯里人, 硕士, 讲师, 主要研究方向为催化化学, E-mail: dongwei1258@126.com。

引用本文: 董玮, 林莉, 李向阳, 等. $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BaTiO}_3$ 复合光催化剂的制备及其光催化性能的研究 [J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 99-107。

得在光催化反应中的利用率较低。

BaTiO₃ (BTO) 是一种典型的钙钛矿型氧化物半导体和电子陶瓷的基本原料,是最重要的钛氧化物 *n* 型半导体之一^[13-16]。由于其良好的化学稳定性、耐腐蚀性和对各种有机污染物的降解性,已成为一种很有前途的光催化剂。然而,单个钛酸钡的光催化性能仍然受到可见光捕获能力较弱和光诱导载流子分离效率较差的限制。为了提高钛酸钡的光催化性能,研究出了异质结结构的构建^[17-19]、贵金属沉积^[20-22]、形貌控制^[23,24]等多种途径。

Bi₂S₃ 是 V2~V3 族的 *p* 型半导体,属于正交(斜方)晶系,是暗棕色的粉末状。禁带宽度为 1.2~1.7 eV^[25]。由于 Bi₂S₃ 化学性能稳定、光电性优越、吸光能力强以及在光反应中具有很强的氧化还原能力,使之成为了一种潜在的光催化剂材料。虽然 Bi₂S₃ 的性质稳定,易吸收可见光,并易于激发产生光生载流子,但单一的 Bi₂S₃ 因具有较高的光生载流子复合率而使得光催化活性并不理想^[26-30]。

基于上述描述,本文采用简单的水热法,选用 Bi₂S₃ 引入到 BTO 中使其二者构建 *p-n* 异质结,从而克服 BTO 光响应范围窄和 Bi₂S₃ 电荷分离率低的缺点,以期制备出具有高催化降解率的复合光催化剂。通过研究 Bi₂S₃ 含量对 Bi₂S₃/BTO 复合材料光催化降解性能的影响,确定出最佳的配料比。以 RhB 为模拟污染物,利用制备出来的催化剂对其进行光催化降解实验来评价复合材料的光催化活性,并通过重复实验和捕获实验来探索催化剂的稳定性和催化机理。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

X'Pert PRO 型 X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司);Gemini SEM 300 型场发射扫描电子显微镜(德国蔡司公司);JEM-F200 型透射电子显微镜(日本株式会社);Scientific K-Alpha 型 X 射线光电子能谱仪(美国赛默飞公司);CHI 760E 型电化学工作站(上海辰华仪器有限公司);FLS980 型稳态/瞬态荧光光谱仪(英国爱丁堡公司);UV-2550 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司)。

钛酸钡、五水合硝酸铋、九水合硫化钠、硝酸、无水乙醇、对位苯醌、异丙醇、草酸铵、罗丹明 B(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);实验用

水为实验室自制的超纯水。

1.2 实验方法

1.2.1 催化剂制备

以 BaTiO₃ 为基体,采用简单的水热法制备 Bi₂S₃,使其与 BaTiO₃ 复合构建 *p-n* 型异质结。称取 1.331 4 g 的 Bi(NO₃)₃·5H₂O 固体溶于 20 mL (2 mol/L) 的硝酸中,得到 Bi(NO₃)₃ 溶液。称取 3.8 g 的 BaTiO₃ 将其分散在 Bi(NO₃)₃ 溶液中,超声 1 h 后得到悬浮液。称取 1 g 的 Na₂S·9H₂O 固体溶于 20 mL 的超纯水中得到 Na₂S 溶液,在悬浮液持续大力搅拌下逐滴滴加 Na₂S 溶液,随后持续搅拌 3 h,保证反应充分进行。将反应溶液全部转移至聚四氟乙烯反应釜中,于 120 °C 下水热反应 12 h 后自然冷却至室温。收集沉淀反复用超纯水和无水乙醇清洗数遍后将所得固体粉末转移至真空干燥箱于 70 °C 下干燥备用。在保证其他条件不变的情况下,根据 Bi₂S₃ 和 BaTiO₃ 的物质的量比(8%、12%、16%、20% 和 40%),通过改变 Bi(NO₃)₃·5H₂O 和 Na₂S·9H₂O 的添加量,制备不同配料比的复合光催化剂 X Bi₂S₃/BTO(X=8%、12%、16%、20%、40%)。

1.2.2 光催化活性评价

采用石英试管作为反应装置,500 W 的汞灯作为模拟光源,光源与样品间距为 10 cm,反应过程中开启仪器风扇和冷却循环水,保持整个过程在室温范围。移取 50 mL (10 mg/L) RhB 溶液至石英试管中,并取 50 mg 所制备的催化剂分散于各 RhB 溶液中。在黑暗条件下磁力搅拌 30 min,以建立催化剂与罗丹明 B 溶液的吸附-脱附平衡,随后对反应体系进行光照来实现降解反应。期间每 30 min 移取 4 mL 的反应液并将其离心后测量其吸光度,用催化降解后溶液的吸光度和初始吸光度之比,得到染料剩余浓度(*C*)与初始浓度(*C*₀)之比,以此来表征催化剂的光催化降解效率。通过式(1)计算 RhB 降解率:

$$\text{降解率} = (C/C_0) \times 100\% \quad (1)$$

式中:*C*₀ 指 RhB 的初始浓度值, mol/L; *C* 指光照后 RhB 的剩余浓度值, mol/L。

光催化剂的稳定性测试是在上述条件不变的情况下,将测试完的催化剂回收,用水洗和醇洗数遍后,再反复进行光催化性能实验。

捕获实验在上述光催化实验条件的基础上,以异丙醇作为羟基自由基(·OH)的捕获剂,草酸铵作为空穴(h⁺)的捕获剂,对苯醌作为超氧自由

基($\cdot\text{O}_2^-$)的捕获剂,在降解 RhB 过程中,分别加入相应的捕获剂来测定催化剂在光催化过程中的活性物种。

2 结果和讨论

2.1 催化剂的表征

2.1.1 XRD 分析

使用 XRD 来分析 Bi₂S₃、BaTiO₃ 和复合产物 Bi₂S₃/BTO 的物相组成和结构。结果如图 1 所示,所制备的纯 Bi₂S₃ 在 $2\theta = 15.66^\circ$ 、 17.57° 、 22.3° 、 23.67° 、 24.9° 、 28.6° 、 31.7° 、 35.6° 、 45.5° 、 46.4° 、 52.6° 处存在强的衍射峰,其分别对应正交 Bi₂S₃(JCPDS:17-320)的(020)、(120)、(220)、(101)、(130)、(211)、(221)、(240)、(002)、(431)、(351)晶面。纯的 BaTiO₃ 在 $2\theta = 22.6^\circ$ 、 31.49° 、 38.9° 、 44.88° 、 45.4° 、 50.61° 、 51.1° 、 55.96° 、 56.3° 、 65.7° 、 66.11° 、 70.35° 、 74.29° 、 75.09° 处出现较强的衍射峰,其分别对应 BaTiO₃(JCPDS:5-626)的(100)、(101)、(111)、(002)、(200)、(102)、(210)、(112)、(211)、(202)、(220)、(212)、(103)、(301)晶面。复合催化剂 Bi₂S₃/BTO 中出现了 Bi₂S₃ 和 BaTiO₃ 的衍射峰,且随着 Bi₂S₃ 的含量增加,Bi₂S₃ 的衍射峰强度逐渐增强。Bi₂S₃ 的引入不会影响 BaTiO₃ 的晶体结构。在复合催化剂的 XRD 谱图中未检测到其他杂峰,说明制备出来的复合催化剂无杂质存在,从一定角度可以说明复合物纯度较高。

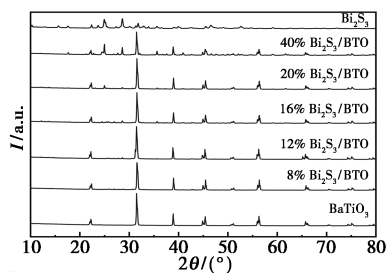


图 1 样品的 XRD 谱图

Fig.1 XRD pattern of the samples

2.1.2 微观形貌分析

为了进一步确定光催化剂的微观形貌和组成,分别利用扫描电镜和透射电镜对其进行分析。结果如图 2 和图 3 所示。从图 2a、2b 可清晰地看出 BTO 为规则的多面体块状颗粒,粒径尺寸约为 400 nm。而从图 2c、2d 可以看出,在引入 Bi₂S₃ 后,小块体中出现了少量的类似由片层而堆叠起

来的不规则大块体的形貌,其块体尺寸明显比 BTO 大,粒径约为 1 μm 。且可以清晰观察到小块状的 BTO 附着在大片块体表面。在透射电镜的结果图 3 中,同样也可以清晰观察到在复合催化剂中含有两种不同尺寸的多面体的块状物存在,且分散性较好。此外,图 3b 为 16% Bi₂S₃/BaTiO₃ 的 HRTEM 图像,图中可以清晰观察到 Bi₂S₃ 和 BaTiO₃ 的晶格条纹。其中晶格间距为 0.355 nm 条纹对应于 Bi₂S₃ 的(130)晶面,而 BaTiO₃ 的晶格条纹间距为 0.199 nm,对应其(200)晶面。二者存在一定的界面,这是形成异质结的初步判断。为了进一步确认复合催化剂的元素分布,对其进行了 EDS 分析,结果如图 3c 所示,进一步确认了

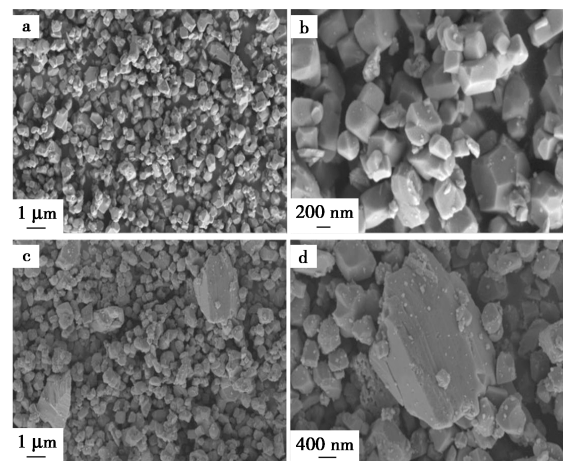


图 2 纯 BaTiO₃(a,b) 和 16% Bi₂S₃/BTO(c,d)

SEM 形貌

Fig.2 SEM images of BaTiO₃(a,b) and

16% Bi₂S₃/BTO (c,d)

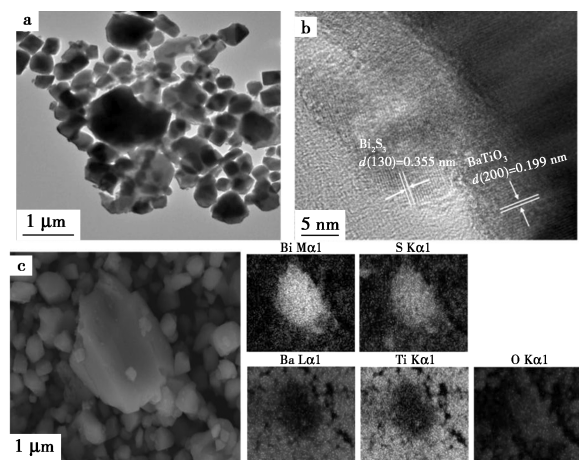


图 3 16% Bi₂S₃/BTO 复合材料的不同放大

倍数的透射电镜图(a,b)和 EDS 面扫结果(c)

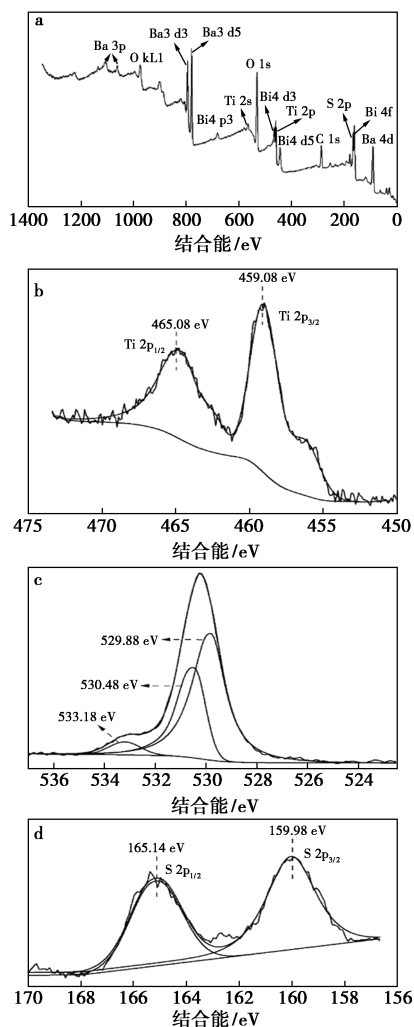
Fig.3 TEM of different magnification (a,b) and

EDS mapping image (c) of 16% Bi₂S₃/BTO

大块状的块体为 Bi_2S_3 , 显然 BaTiO_3 均匀地分布在 Bi_2S_3 的四周, 分布良好。

2.1.3 催化剂表面价态分析

为了进一步验证上述结果, 确定 Bi_2S_3 成功与 BTO 复合, 对复合试样 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 进行了 XPS 分析。结果如图 4 所示。从样品的全谱分析可以看出样品中含有 Ba、Ti、O、Bi、S 元素。采用高分辨率 XPS 研究了复合试样 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 的表面原子化学状态, 结果如图 4b~4d 所示, 分别给出了 Ti 2p、O 1s、S 2p 的精细谱。图 4b 的 Ti 2p 的精细谱中可以得出, 在 459.08 和 465.08 eV 处出现的两个峰分别归因于 Ti $2p_{3/2}$ 和 Ti $2p_{1/2}$, 即在 BaTiO_3 中存在 Ti^{4+} 。在 O 1s 光谱 (图 4c) 中, 在结合能分别为 529.88、530.48 和 533.18 eV 时, 可以观察到 3 个峰, 分别属于 BaTiO_3 的晶格氧和光催化剂表面的羟基。图 4d 为 S 2p 的精细



a. XPS 全谱; b. Ti 2p 谱; c. O 1s 谱; d. S 2p 谱

图 4 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 复合材料的 XPS 谱图

Fig.4 XPS spectras of 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$

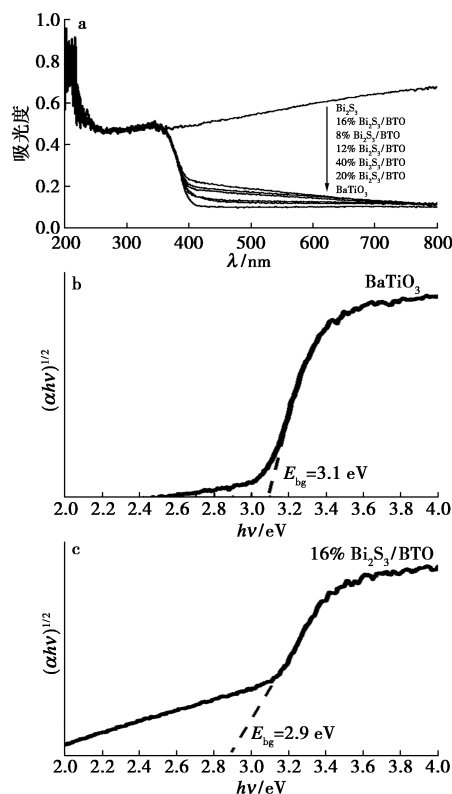
谱, 在 S 2p 的精细谱中在 159.98 和 165.14 eV 的两个峰分别对应由 Bi_2S_3 中 S^{2-} 衍生出的 S $2p_{3/2}$ 和 S $2p_{1/2}$ 。从以上分析结果可以预测, 已成功制备了 $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 复合材料。

2.1.4 紫外-可见漫反射光谱分析

采用紫外-可见漫反射光谱 (DRS) 研究了所制样品的光学响应性质。从图 5a 可以看出, BaTiO_3 的吸收边缘在 380 nm 左右, 随着引入 Bi_2S_3 , 复合产物的吸收边缘均有略微地拓宽, 可以发现 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 具有最大的红移量, 说明 $p-n$ 型光催化体系的构建有利于提高太阳光的利用效率, 且吸光强度也有了提升, 这意味着异质结的构建使得光吸收能力明显增加。通过公式 (2) 计算纯 BaTiO_3 的带隙。

$$(\alpha h\nu)^{1/n} = A(h\nu - E_g) \quad (2)$$

式中: α 为吸光指数, h 为普朗克常数, ν 为频率, A 为常数, E_g 为半导体禁带宽度, 指数 n 与半导体类型直接相关, 由于 Bi_2S_3 和 BaTiO_3 均为间接跃迁半导体, 所以 $n=2$ 。



a. 样品的紫外-可见漫反射吸收光谱图; b. BaTiO_3 的 Tauc 曲线;

c. 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 的 Tauc 曲线

图 5 样品的紫外-可见漫反射吸收光谱和 BaTiO_3 、

16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 的 Tauc 曲线

Fig.5 UV-Vis diffuse reflection spectra of samples and Tauc plots of BaTiO_3 & 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$

因此, 从图 5b 可看出, 制备的 BaTiO_3 的带隙

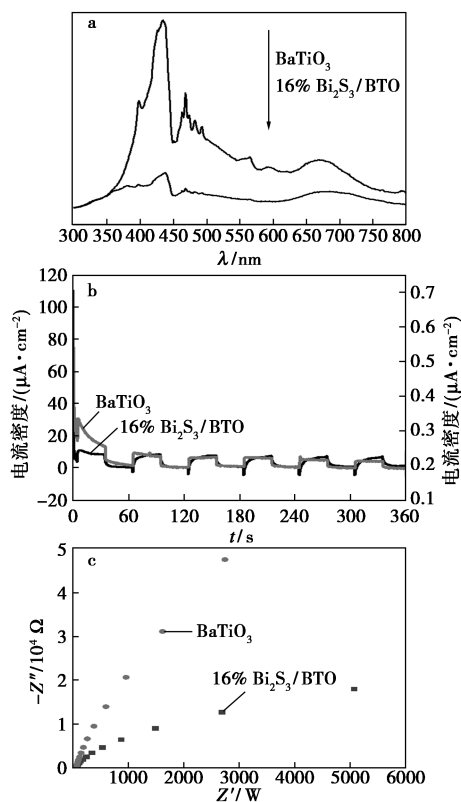
能(E_{bg})为 3.1 eV。引入 Bi₂S₃ 后,其复合产物 16% Bi₂S₃/BTO 的带隙能(E_{bg})有略微地降低,降低至 2.9 eV,这也有助于光催化活性的提升,因为一般窄的带隙能对应的催化活性高。

2.1.5 催化剂的光电性能测试

光致发光(PL)发射光谱常作为一种工具用来直接反映光诱导电子和空穴的复合速率。通常,PL 强度越高意味着光诱导载流子的重组率也就越高,而低 PL 强度意味着重组效率低^[31]。图 6a 显示了在 274 nm 波长激发下的 BaTiO₃ 和 16% Bi₂S₃/BTO 样品的 PL 光谱。显然,单一半导体 BaTiO₃ 具有较高的 PL 强度,表明其光诱导载流子的复合率较高。相比之下,引入 Bi₂S₃ 组合成的复合材料的 PL 强度显著降低,说明其具有较高的电子和空穴分离效率。它可能是因为 *p-n* 型异质结体系的构建使得在二者当中产生了一个特殊便捷的电子转移路径,其可以有效地促进光诱导载流子的分离。

利用瞬态光电流响应(TPR)的测量方法,可用于研究光催化剂中光生电子-空穴的分离效应。其中,光电流密度值越高光生电子-空穴的分离速率就越快,从而可以生成越多的电子数^[32],实现更多的反应活性位点使得光催化剂具有较高的电子-空穴分离效率和较高的催化活性。从图 6b 中可以观察到由这两个样品制备的电极在间歇性可见光的照射下都能产生瞬时光电流,且具备不同的光电流密度,这验证了 BaTiO₃ 和 Bi₂S₃ 能够通过可见光响应来产生电荷从而实现光催化作用。实验结果表明,BaTiO₃ 的光电流密度非常低,说明该单体的电子和空穴很容易复合。然而,复合材料 16% Bi₂S₃/BTO 显示出相对较高的光电流密度,比纯 BaTiO₃ 高出 30 倍左右。结果表明,*p-n* 型异质结体系的形成构建了一条专属的电子传输通道,有效地促进了电子的转移从而实现了电子-空穴对的分离。电化学阻抗谱(EIS)通常用来揭示光催化剂中光生电子在转移过程中所受电阻,常采用 EIS 谱的圆弧半径来表征其相关性能,半径越小则表明电子转移过程中的界面电阻就越低^[33],使得电荷的转移速度可以得到提升。从图 6c 可以看出,纯 BaTiO₃ 的电弧半径较大,说明其界面电荷转移的阻力较强,导致电子-空穴对容易重组。相比之下,16% Bi₂S₃/BTO 复合材料样品的圆弧半径较小。证明了这两种光催化剂异质结构建有利于载流子的转移,促进了光诱导电子和

空穴的分离。简而言之,通过 PL、TPR 和 EIS 的分析为 *p-n* 异质结 Bi₂S₃/BTO 光催化剂的卓越光催化性能提供了强有力的支持。



BaTiO₃ 和 16% Bi₂S₃/BTO 的 a.PL 光谱;b.TPR 图谱;
c.EIS 性能曲线

图 6 BaTiO₃ 和 16% Bi₂S₃/BTO 试样的
光电性能测试图

Fig.6 Photoelectric performance test chart of
BaTiO₃ and 16% Bi₂S₃/BTO

2.2 催化剂催化活性的研究

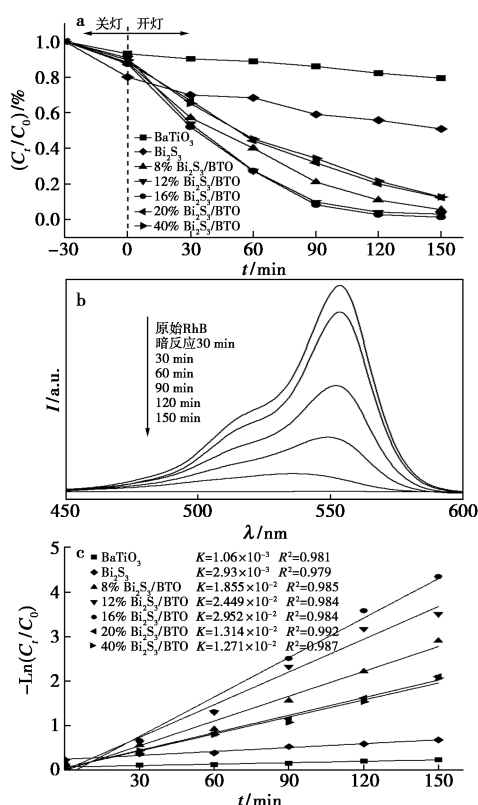
通过模拟太阳光照射下对 RhB 的降解反应来评价所制备的光催化剂的活性,结果如图 7a 所示。在光照 150 min 后,在反应体系中加入光催化剂后,RhB 的所有降解率均显著提高。BaTiO₃、Bi₂S₃、8% BaTiO₃/Bi₂S₃、12% BaTiO₃/Bi₂S₃、16% BaTiO₃/Bi₂S₃、20% BaTiO₃/Bi₂S₃ 及 40% BaTiO₃/Bi₂S₃ 对 RhB 的降解效率分别为 20.7%、49.1%、94.5%、97.0%、98.7%、87.7% 和 87.3%,可见引入 Bi₂S₃ 后,与单体 BaTiO₃ 相比复合光催化剂的光催化性能都有了明显的提升,其中获得最高光催化活性的复合光催化剂为 16% BaTiO₃/Bi₂S₃,其催化活性高达 98.7%,对模拟污染物几乎实现了完全降解。这很可能归因于 BaTiO₃ 和 Bi₂S₃ 复合所构建的异质结使得光生电子和空穴的分离率

大大提高,从而在降解过程中,提供了更多地活性反应位点,使得复合试样的光催化活性显著增强。采用一级动力学模型来对光催化的数据进行拟合处理并给出了反应的动力学曲线,结果如图 7c 所示。由图可直观地比较了各光催化剂对 RhB 的降解速率。为了定量地研究反应动力学,可以根据式(3)计算出反应速率常数

$$\ln(C_t/C_0) = kt + B \quad (3)$$

式中: k 为反应速率常数, min^{-1} ; C_0 和 C_t 分别为 RhB 溶液的初始浓度和瞬时浓度; B 为动力学曲线的截距。

根据拟合方程, BaTiO_3 、 Bi_2S_3 和 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 光催化剂的动力学常数分别为 0.001 06、0.002 93 和 0.029 52 min^{-1} 。结果表明, p - n 异质结 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 光催化剂对 RhB 的降解反应速率最高,分别是单体 BaTiO_3 和 Bi_2S_3 的 27 倍和 10 倍左右,也就是说 p - n 异质结具有最好的光催化活性。



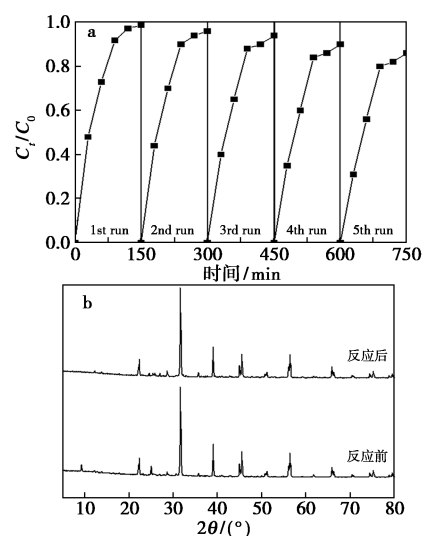
a. 催化剂在模拟太阳光下降解罗丹明 B 曲线;
b. 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 作用于 RhB 的吸光度变化曲线;
c. 降解动力学曲线

图 7 各催化剂对 RhB 光催化降解性能

Fig.7 Photocatalytic degradation of RhB by various catalysts

为了验证 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 光催化剂的稳定性,对其进行了循环光催化降解 RhB 的实验,结

果如图 8a 所示。结果表明,在光照射下,制备的复合光催化剂对 RhB 保持较强的降解能力,由图可知,经过 5 个循环的光催化反应后,复合光催化剂 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 依旧保持着很高的催化活性。此外,初始光催化剂的 XRD 图如图 8b 所示,衍射峰的强度略有下降,而衍射峰的位置保持一致。结果表明,所制备的光催化剂的晶体结构在使用前后没有发生任何变化。根据实验可以证实,所制备的 p - n 异质结能够保持较高的可回收和再利用的稳定性。



a. 催化剂 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 循环降解 RhB;

b. 循环实验反应前后 16% $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 的 XRD 图

图 8 催化剂稳定性循环实验

Fig.8 Catalyst stability cycle test

2.3 光催化剂降解 RhB 的机理研究

为了确定 p - n 异质结 $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{BTO}$ 在光催化反应中的活性物质,开展了活性剂的捕获实验。分别选取对位苯醌($\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2$, BQ)、异丙醇($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$, IPA)和草酸铵($(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$, AO)作为自由基 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 h^+ 的捕获剂。从图 9 可以看出,加入这 3 种捕获剂后, RhB 的光催化降解率发生了或多或少的变化。其中当向光催化系统里添加草酸铵、对位苯醌和异丙醇时,与未添加任何捕获剂相比, RhB 的降解率明显下降。其中,加入草酸铵使得 RhB 的降解率降低最多,为 66.2%。说明 h^+ 在 RhB 的降解中起着至关重要的作用。加入异丙醇和对位苯醌后,催化剂对 RhB 的降解率也均有一定地降低,其降解率分别为 69.9% 和 71.5%,说明在光催化反应过程中可以产生羟基和超氧自由基。因此, $\text{BaTiO}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ 在光催化降解反应中主要依赖的活性物质为 $\cdot\text{OH}$ 、 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 h^+ 。

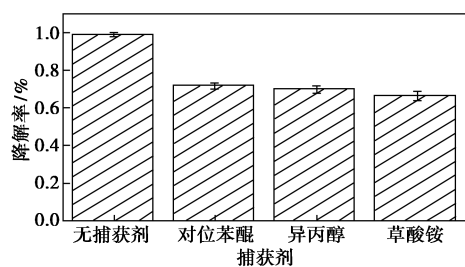


图 9 不同捕获剂对 16% Bi₂S₃/BTO 降解 RhB 的影响

Fig.9 Degradation efficiency of RhB with different scavengers by 16% Bi₂S₃/BTO

由于 BaTiO₃ 是 *n* 型半导体,它的平带电位接近其导带能级(CB)。而 Bi₂S₃ 是 *p* 型半导体,其平带电位近似等于其价带能级(VB)^[34]。其中,根据已有的研究表明 BaTiO₃ 的 CB 和 VB 电位分别为-0.27 和+2.99 V^[35]。Bi₂S₃ 的 CB 和 VB 电位为-0.33 和+1.27 eV^[36]。综上,本文绘制了 Bi₂S₃/BTO 复合材料降解 RhB 高催化活性可能的机理图。如图 10 所示,当 BaTiO₃ 多面体纳米粒子装饰在大块片层组织 Bi₂S₃ 上时,考虑到 Bi₂S₃ 的 CB 和 VB 电势分别比 BaTiO₃ 的负,在所构建的 Bi₂S₃/BTO 异质结处,光生电子从 *p* 型 Bi₂S₃ 向 *n* 型 BaTiO₃ 自发扩散,而光生空穴则从 *p* 型 Bi₂S₃ 扩散到 *n* 型 BaTiO₃。随着载流子不断扩散转移,在此过程中会在 Bi₂S₃/BTO 界面处产生一个内部电场(BaTiO₃ 界面为正电荷中心,Bi₂S₃ 界面为负电荷中心),当 Bi₂S₃/BTO 异质结的界面达到一个平衡状态时,该电场会起到一个进一步阻止载流子的持续扩散作用。光生电子-空穴的转移过程越长就可以从侧面反应出它们的寿命也就越长,可以充分地使它们更有效地参与对污染物的降解反应,这就是导致 Bi₂S₃/BTO 复合材料光催化活性比 BaTiO₃ 和 Bi₂S₃ 强的主要机制。

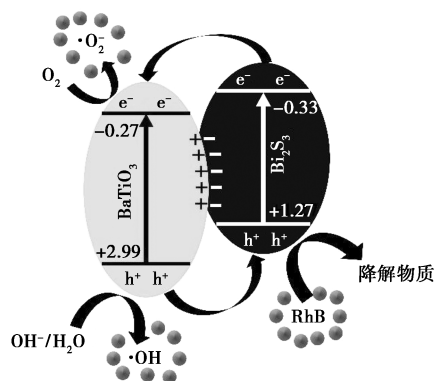


图 10 Bi₂S₃/BTO 光催化降解 RhB 的机理示意图

Fig.10 Mechanism schematic of the photocatalytic degradation of RhB over Bi₂S₃/BTO

由于 BaTiO₃ CB 中积累的电子其电位相对于 $E^0(\text{O}_2/\cdot\text{O}_2^-) = -0.046 \text{ V vs NHE}$ 更低,因此会与 O₂ 反应形成 $\cdot\text{O}_2^-$ 自由基。同时由于在 Bi₂S₃/BTO 复合材料中 Bi₂S₃ 仅占小部分,所以在 BaTiO₃ 价带上的空穴只能转移一小部分到 Bi₂S₃ 的价带上,BaTiO₃ 价带中剩余的空穴其电位高于 $E^0(\text{OH}^-/\cdot\text{OH}) = +1.99 \text{ V vs NHE}$ 和 $E^0(\text{H}_2\text{O}/\cdot\text{OH}) = +2.72 \text{ V vs NHE}$,表明它们能够与 OH⁻ 和 H₂O 反应生成更多的羟基自由基,从而提供了更多的反应活性位点,而 Bi₂S₃ VB 中累积的空穴直接参与了 RhB 的氧化降解反应。

3 结论

3.1 以 BaTiO₃ 为基体,采用简单的水热法生成 Bi₂S₃ 使其与 BaTiO₃ 复合以构建 *p-n* 异质结 Bi₂S₃/BTO,复合物具有良好的结晶度,BaTiO₃ 和 Bi₂S₃ 之间具有良好的结合。

3.2 通过对所制备出来的催化剂和单体催化剂进行光电性能分析可以比较出复合催化剂的催化活性高于单体催化剂。

3.3 通过以 RhB 为模拟污染物对复合物的光催化性能进行了一系列的评估,与 BaTiO₃ 和 Bi₂S₃ 单体相比,所制备的复合物对 RhB 的光催化能力明显增强。当 Bi₂S₃ 的加入量为 16% 时,对 RhB 的降解率在光照 150 min 后最高达到了 98.7%,分别是 BaTiO₃ 和 Bi₂S₃ 的 4.8 倍和 2.01 倍,对催化剂稳定性进行测试表明催化剂具有良好的稳定性,且对催化剂在催化反应中的活性物质研究表明 $\cdot\text{OH}$ 、 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 h^+ 3 种活性物质均作用于整个反应过程。通过载流子转移过程可以有效地解释 Bi₂S₃/BTO 复合材料增强 RhB 的光降解作用。

参考文献:

- [1] MEI R, WEI Q, ZHU C, et al. 3D microporous boron-doped diamond electrode with interconnected liquid flow channels: A high-efficiency electrochemical degradation of RB-19 dye wastewater under low current [J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2019, **245**: 420-427.
- [2] DONG J K, JO W K. Sustainable treatment of harmful dyeing industry pollutants using SrZnTiO₃/g-C₃N₄ heterostructure with a light source-dependent charge transfer mechanism [J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2019, **242**: 171-177.
- [3] ZHU Z J, HAN Q, YU D, et al. A novel *p-n* heterojunction

- of $\text{BiVO}_4/\text{TiO}_2/\text{GO}$ composite for enhanced visible-light-driven photocatalytic activity [J]. *Mater. Lett.*, 2017, **209**(15): 379-383.
- [4] LI S, JIA Z, LI Z, et al. Synthesis and characterization of mesoporous carbon nanofibers and its adsorption for dye in wastewater [J]. *Adv. Powder Technol.*, 2016, **27**(2): 591-598.
- [5] TKACZYK A, MITROWSKA K, POSYNIK A. Synthetic organic dyes as contaminants of the aquatic environment and their implications for ecosystems: A review [J]. *Sci. Total Environ.*, 2020, **717**(15): 137 222.1-137 222.19.
- [6] LINSEBIGLER A L, LU G, YATES J T. Photocatalysis on TiO_2 surfaces: Principles, mechanisms, and selected results [J]. *Chem. Rev.*, 1995, **95**(3): 735-758.
- [7] 陈卓元, 补钰煜. 异质结体系光催化材料 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [8] FUJISHIMA A, HONDA K. Electrochemical photolysis of water at a semiconductor electrode [J]. *Nature*, 1972, **238**(37): 5 358.
- [9] PIAO C, CHEN L, LIU Z, et al. Construction of solar light-driven dual Z-scheme $\text{Bi}_2\text{MoO}_6/\text{Bi}_2\text{WO}_6/\text{AgI}/\text{Ag}$ photocatalyst for enhanced simultaneous degradation and conversion of nitrogenous organic pollutants [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2021, **274**(1): 119 140-119 154.
- [10] SHEN Z K, YUAN Y J, LANG P, et al. Black phosphorus photocatalysts for photocatalytic H_2 generation: A review [J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **386**: 123 997-12 410.
- [11] WEON S, HE F, CHOI W. Status and challenges in photocatalytic nanotechnology for cleaning air polluted with volatile organic compounds: Visible light utilization and catalyst deactivation [J]. *Environ. Sci.: Nano*, 2019, **11**: 3 185-3 214.
- [12] HISATOMI T, DOMEN K. Reaction systems for solar hydrogen production via water splitting with particulate semiconductor photocatalysts [J]. *Nat. Catal.*, 2019, **2**(5): 387-399.
- [13] YADAV A A, HUNGE Y M, MATHE V L, et al. Photocatalytic degradation of salicylic acid using BaTiO_3 photocatalyst under ultraviolet light illumination [J]. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, 2018, **29**: 15 069-15 073.
- [14] KUMAR S, SHARMA M, POWAR S, et al. Impact of remnant surface polarization on photocatalytic and antibacterial performance of BaTiO_3 [J]. *J. Eur. Ceram. Soc.*, 2019, **39**(9): 2 915-2 922.
- [15] CORDERO F. Quantitative evaluation of the piezoelectric response of unpoled ferroelectric ceramics from elastic and dielectric measurements: Tetragonal BaTiO_3 [J]. *J. Appl. Phys.*, 2018, **123**(9): 94-103.
- [16] XU X, WU Z, XIAO L, et al. Strong piezo-electro-chemical effect of piezoelectric BaTiO_3 nanofibers for vibration-catalysis [J]. *J. Alloy. Compd.*, 2018, **762**(25): 915-921.
- [17] XIAN T, YANG H, DI L, et al. Enhanced photocatalytic activity of $\text{BaTiO}_3@ \text{g-C}_3\text{N}_4$ for the degradation of methyl orange under simulated sunlight irradiation [J]. *J. Alloy. Compd.*, 2015, **622**: 1 098-1 104.
- [18] LI R, LI Q, ZONG L, et al. $\text{BaTiO}_3/\text{TiO}_2$ heterostructure nanotube arrays for improved photoelectrochemical and photocatalytic activity [J]. *Electrochim. Acta*, 2013, **91**: 30-35.
- [19] REN P, FAN H, WANG X. Solid-state synthesis of $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{BaTiO}_3$ heterostructure: Preparation and photocatalytic degradation of methyl orange [J]. *Appl. Phys. A*, 2013, **111**(4): 1 139-1 145.
- [20] LI H, SUN Y, ZHANG W, et al. Preparation of heterostructured Ag/BaTiO_3 nanofibers via electrospinning [J]. *J. Alloys Compd.*, 2010, **508**(2): 536-539.
- [21] XU S, GUO L, SUN Q, et al. Piezotronic effect enhanced plasmonic photocatalysis by $\text{AuNPs}/\text{BaTiO}_3$ heterostructures [J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2019, **29**(13): 1 808 737.
- [22] XING J W, MULIANA A, RADOVIC M, et al. Characterization of thermal transport properties of Ag/BaTiO_3 composites using hot disk: Numerical simulations [J]. *Int. J. Heat Mass Transf.*, 2018, **116**: 599-608.
- [23] LIU Q, LIU J, LU D, et al. Dense Sm and Mn Co-doped BaTiO_3 ceramics with high permittivity [J]. *Materials*, 2019, **12**(4): 678.
- [24] KHALYAVKA T, SHCHERBAN N, SHYMANOVSKA V, et al. Cerium-doped mesoporous $\text{BaTiO}_3/\text{TiO}_2$ nanocomposites: Structural, optical and photocatalytic properties [J]. *Res. Chem. Intermediat.*, 2019, **45**(1): 4 029-4 042.
- [25] WANG D, HAO C, ZHENG W, et al. Bi_2S_3 nanotubes: Facile synthesis and growth mechanism [J]. *Nano Res.*, 2009, **2**(2): 130-134.
- [26] GAO X, HUANG G, GAO H, et al. Facile fabrication of $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{SnS}_2$ heterojunction photocatalysts with efficient photocatalytic activity under visible light [J]. *J. Alloys Compd.*, 2016, **674**: 98-108.
- [27] CHEN L, HE J, YUAN Q, et al. Environmentally benign synthesis of branched $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{-Bi}_2\text{S}_3$ photocatalysts by an etching and re-growth method [J]. *J. Mater. Chem. A*,

- 2015, **3**(3):1 096-1 102.
- [28] CUI Y, JIA Q, LI H, et al. Photocatalytic activities of Bi₂S₃/BiOBr nanocomposites synthesized by a facile hydrothermal process [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2014, **290**: 233-239.
- [29] CAO J, XU B, LIN H, et al. Novel heterostructured Bi₂S₃/BiOI photocatalyst: Facile preparation, characterization and visible light photocatalytic performance [J]. *Dalton T.*, 2012, **41**(37):11 482-11 490.
- [30] XU F, XU C, CHEN H, et al. The synthesis of Bi₂S₃/2D-Bi₂WO₆ composite materials with enhanced photocatalytic activities [J]. *J. Alloys Compd.*, 2019, **780**:634-642.
- [31] PERUMAL K, SHANAVAS S, KARTHIGEYAN A, et al. Hydrothermal assisted precipitation synthesis of highly stable g-C₃N₄/BiOBr/CdS photocatalyst with enhanced visible light photocatalytic degradation of tetracycline [J]. *Diam. Relat. Mater.*, 2020, **110**:108 091-10 814.
- [32] SEIA B, DRHA C, CHC D, et al. Rational design of hetero-dimensional C-ZnO/MoS₂ nanocomposite anchored on 3D mesoporous carbon framework towards synergistically enhanced stability and efficient visible-light-driven photocatalytic activity [J]. *Chemosphere*, 2020, **266**: 129 148-129 161.
- [33] CONG Z A, FR A, LIN D A, et al. Cellulose-assisted construction of high surface area Z-scheme C-doped g-C₃N₄/WO₃ for improved tetracycline degradation [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2021, **255**:117 343-117 358.
- [34] 崔晓莉. 半导体电极的平带电位 [J]. 化学通报, 2017, **80**(12):1 160-1 170.
- [35] WANG Y P, SUN X F, XIAN T, et al. Photocatalytic purification of simulated dye wastewater in different pH environments by using BaTiO₃/Bi₂WO₆ heterojunction photocatalysts [J]. *Opt. Mater.*, 2021, **113**: 110 853-110 866.
- [36] YUAN X, WU X, FENG Z, et al. Facile synthesis of heterojunctioned ZnO/Bi₂S₃ nanocomposites for enhanced photocatalytic reduction of aqueous Cr(VI) under visible-light irradiation [J]. *Catalysts*, 2019, **9**(7):624-638.

电化学和新能源

石蜡基高热导率相变储能材料的制备

王若钰^a, 梁斌^{a,b}, 朱英明^b, 鲁厚芳^{a,b}, 吴可荆^{*a,b}

(四川大学 a.化学工程学院, b.新能源与低碳技术研究院, 四川 成都 610207)

摘要:针对相变蓄能材料的相变点调节和热导率增强的问题,通过熔融混合法制备了一种低相变温度、高潜热的 C14~C18 石蜡基共熔相变材料,通过 DSC 和塔曼图对 C14~C18 混合物进行了分析,确定了共熔物的组成为 84.4 wt% C14~15.6 wt% C18,熔点和相变焓分别为 1.0 °C 和 205 kJ/kg。基于 C14~C18 石蜡共熔物作为相变储能材料,以 5 种不同压缩密度的膨胀石墨作为吸附基质,制备了 C14~C18/EG 复合材料。通过 SEM、FT-IR、XRD 表征了微观结构和形貌,通过 DSC 和 HOT-DISK 热常数分析仪测试了储能性能和导热性能,并探讨了不同压缩密度的膨胀石墨与复合材料的相变焓以及热导率的关系。实验结果表明:在实验条件范围内,相变焓与压缩密度成正比,热导率与压缩密度成反比;在 100 次吸放热试验后,样品形貌和热性质未发生变化,复合材料具有良好的循环稳定性和热稳定性。复合相变储能材料在低温储存领域具有应用潜力。

关键词:石蜡共熔物;相变储能材料;膨胀石墨;热导率;稳定性

中图分类号:O69 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0108-06

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0247

Preparation of Paraffin-based High Thermal Conductivity Phase Change Energy Storage Materials WANG Ruo-yu^a, LI-ANG Bin^{a,b}, ZHU Ying-ming^b, LU Hou-fang^{a,b}, WU Ke-jing^{*a,b} (a.School of Chemical Engineering, b.Institute of New Energy and Low-Carbon Technology, Sichuan University, Chengdu 610207, China)

Abstract: Aiming at the problems of phase change point adjustment and thermal conductivity enhancement of phase change energy storage materials, a kind of C14~C18 paraffin-based eutectic phase change material with low phase transition temperature and high latent heat was fabricated by melt mixing method. The C14~C18 mixture was analyzed by DSC and Tama diagrams, and the composition of the eutectic was determined to be between 84.4 wt% C14 and 15.6 wt% C18, and the melting point and phase change enthalpy were 1.0 °C and 205 kJ/kg, respectively. C14~C18/EG composites were prepared based on C14~C18 paraffin eutectic as phase change energy storage material and five kinds of expanded graphite with different compression densities as adsorption matrix. The microstructures and morphologies were characterized by SEM, FT-IR and XRD, while DSC and HOT-DISK thermal constant analyzer were used to evaluate the energy storage performance and thermal conductivity of the composites. Moreover, the relationship between expanded graphite with different compression densities and the phase change enthalpy and thermal conductivity of the composites was discussed. The experimental results indicated that within the range of the experimental conditions, the phase change enthalpy was proportional to the compressive density, while the thermal conductivity was inversely proportional to it. After 100 endothermic and exothermic tests, the sample morphology and thermal properties had not changed, evidencing good cycling and thermal stability of the composite material. Composite phase change energy storage materials have potential applications in the field of low temperature storage.

Key words: paraffin eutectics; phase change energy storage material; expanded graphite; thermal conductivity; stability

相变储能是应用最为广泛的储能技术^[1]。相变储能材料(Phase-change material, PCM)通过相变过程实现能量的储存和释放;在外界温度低时凝固放热,储存冷量,而在用冷时融化,释放出冷量,实现经济制冷^[2-4]。在低温储存领域,例如低温储粮(15 °C)应用,制冷过程需要消耗大量电能^[5],采用相变储能技术能够在低谷电价期制冷^[4],降低制冷成本,提高经济性。

PCM 的种类可以分为有机、无机和共熔类材

料^[6]。工业级石蜡是使用最广泛的有机 PCM 之一,其熔点一般随着链长的增长而增高,但由于纯

收稿日期:2022-04-08;网络首发日期:2022-09-19

作者简介:王若钰(1997-),女,甘肃兰州人,硕士生,主要研究方向为相变储能材料及应用。

通讯作者:吴可荆, E-mail: wukj@scu.edu.cn。

引用本文:王若钰,梁斌,朱英明,等.石蜡基高热导率相变储能材料的制备[J].化学试剂,2023,45(1):108-113。

组分的固定熔化温度,纯石蜡 PCM 难以满足不同温度范围的应用需求^[7]。而共熔 PCM 是指多种材料共混后拥有低于各个原材料的共同熔点,且在融化过程中不会发生相分离的材料,其最显著的优点是可以通过组分设计来调控熔点^[8],满足不同储存温度需求。使用价格低廉的工业级石蜡可以设计共熔 PCM,其优点在于:安全、稳定性高、熔点可以预估、无腐蚀、蒸气压低、热稳定性和稳定性高,在低温储存领域具有良好的应用前景。

然而,由于石蜡材料的热导率低(约 $0.2 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$)^[9],具有较高的热阻,导致换热效率低,需要进行复杂的传热强化手段,如降低热传导距离和大量使用翅片,将显著增加相变储能应用的成本。通过高导热材料与石蜡基共熔 PCM 的复合,可以显著提高 PCM 的热导率,提高储存释放能量的效率,实现高效的相变储能技术应用。

本文合成了 C14~C18 共熔物作为 PCM,采用膨胀石墨(EG)作为导热基质,通过吸附法制备了 5 种不同压缩密度的 C14~C18/EG 复合相变材料。通过 SEM、FT-IR 和 XRD 对其形貌以及结构进行了分析,使用 DSC 和 HOT DISK 热常数分析仪研究了复合材料的热特性以及循环稳定性,为高性能 PCM 的设计提供借鉴。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

ME204E 型电子分析天平(瑞士 METTLER TOLEDO 公司);REGULUS 8230 型高分辨场发射扫描电子显微镜(日本 HITACHI 公司);DSC 214 Polyma 型差示扫描量热仪(德国 Netzsch 公司);IR Prestige-21 型傅里叶红外光谱(日本岛津公司);2500-OT 型热常数分析仪(瑞典 HOT DISK 公司);XF-120YT 型密度天平(上海力辰仪器科技有限公司)。

正十四烷(C14)、正十八烷(C18)(分析纯,上海阿达玛斯试剂有限公司);可膨胀石墨(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 膨胀石墨的制备

采用微波膨胀法制备膨胀石墨。取 1~2 g 可膨胀石墨置于坩埚中,将坩埚放入微波炉内,在 800 W 功率下加热 10 s 即可得到膨胀石墨。这是由于石墨具有导电性,在微波处理下可产生涡电流导致剧烈的加热效应,从而使得插层离子分解

挥发,导致石墨片层剧烈膨胀。

1.2.2 C14~C18 共熔材料的制备

使用精度为 0.1 mg 的电子分析天平对 C14 和 C18 样品进行称重。不同质量比的混合物总质量约为 30 g, C14 质量分数范围为 0~1。称取的混合物样品置于干燥洁净的离心管中,将 C14~C18 混合物浸入 50 ℃ 的振荡水浴锅中。振荡 45 min 后将离心管从水浴中取出并冷却至室温。

1.2.3 C14~C18/EG 复合相变材料的制备

以 C14~C18 共熔物作为相变材料,使用压片机将膨化好的膨胀石墨分别压制为高度 0.5 cm、直径为 3 cm 的不同密度的石墨块。本实验中采用的膨胀石墨密度分别为 240、260、280、300、320 kg/m^3 。在室温下, C14~C18 共熔物呈液态,将膨胀石墨块浸在共熔混合物中,吸附 12 h,将样品块取出,擦干,称重;以 1 h 为周期进行吸附、称重,直到样品块的质量不再发生变化。将样品保存在玻璃容器中,放在冰箱内冷冻,得到不同压缩密度的 C14~C18/EG 复合相变材料,根据压缩密度的不同,将 C14~C18/EG 复合相变材料分别命名为 E240、E260、E280、E300、E320。

1.2.4 分析测试方法

1.2.4.1 扫描电镜(SEM)分析

使用扫描电镜观察了不同压缩密度的 EG 的微观结构。为了增强样品的导电性,扫描前先对样品进行了喷金处理。

1.2.4.2 差示扫描量热(DSC)分析

用差示扫描量热仪分析了 C14~C18 混合物以及样品 S240~S320 的相变性能。C14~C18 混合物的温度程序为:起始温度-10 ℃,恒温 1 min,以 1 K/min 的升温速率升温至 40 ℃,恒温 1 min,以 1 K/min 的降温速率降温至-10 ℃,结束操作。样品 S240~S320 的温度程序为:起始温度-15 ℃,恒温 1 min,以 1 K/min 的升温速率升温至 15 ℃,恒温 1 min,以 1 K/min 的降温速率降温至-15 ℃,结束操作。另外,还对 E300 进行了加速热循环实验,程序的最高温度为 20 ℃,最低温度设置为-10 ℃。程序的加热和冷却速率设置为 5 K/min,每个加热和冷却循环后设置 5 min 的等温段。每个样品经历 100 次热循环。

1.2.4.3 X 射线衍射(XRD)分析

X 射线衍射分析仪对膨胀石墨、C14~C18 共熔物以及 C14~C18/EG 复合相变材料进行了表征。使用铜靶为 X 射线源,入射线波长为

0.154 18 nm,管流、管压分别为 40 mA 和 40 kV,扫描步长为 0.05°,衍射角为 5~90°。

1.2.4.4 傅里叶红外光谱(FT-IR)分析

使用 KBr 片作为空白片,以分别添加了膨胀石墨、C14~C18 以及 E300 作为测试片,在 450~4 000 cm^{-1} 的透射模式下扫描了空白片和测试片的傅里叶红外光谱。

1.2.4.5 HOT DISK 热常数分析仪

使用 HOT DISK 热常数分析仪基于瞬变平面热源技术测试可以得到样品的热导率。分别取两块同样规格的样品放置在测试平台上,两块样品中间夹有 7577 聚酰亚胺热探头,然后盖上热保温罩。每个样品测试 5 次,取中间 3 个数字求平均值,得到各个样品的热导率,并进行对比分析。

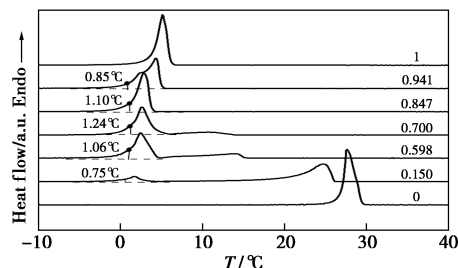
1.2.4.6 密度分析

共熔成分的密度分别是在 -5 $^{\circ}\text{C}$ 的固相以及 10、15、20 $^{\circ}\text{C}$ 的液相下测定的。固体和液体密度的测定都是基于阿基米德原理。固体的密度由将共熔材料浸入已知密度的液体中获得的重量与其在空气中的质量之间的差来确定。液体的密度由将已知体积的玻璃砝码(10 cm^3)浸入熔融共熔样品中获得的质量与其在空气中的质量之间的差来确定。采用与低温恒温水箱和双夹套烧杯相结合的装置,防止固态相变储能材料熔化。

2 结果与讨论

2.1 C14~C18 共熔材料

二元混合物在融化时,存在两种物理转变,非共熔成分的 DSC 分析图会出现两个主峰,如图 1 所示。每种成分的第 1 个峰出现在固定温度,根据文献[10、11],这是由于共熔成分存在恒定的相变。共熔点的温度可以通过外推的 DSC 峰的起始温度来定义。第 2 个峰的温度随组成而变化。当混合物的组成接近纯组分之一时,第 2



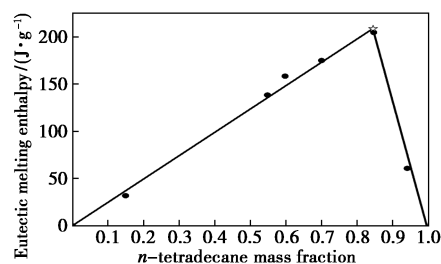
C14 的质量比以数字形式显示在热分析图中,曲线上方温度为共熔温度(用第 1 个峰的起始温度表示)

图 1 C14~C18 的 DSC 分析图

Fig.1 DSC analysis chart of C14~C18

个峰变大,峰温度也接近该纯组分。由图 1 可知,C14~C18 的平均共熔温度为 1.00 $^{\circ}\text{C}$,最低和最高熔化起始温度分别为 0.75、1.24 $^{\circ}\text{C}$ 。

根据 DSC 得到的共融温度,可以推断 C14 的质量比在 85%~95%之间时形成了共熔组分。然而,这些结果不足以准确地确定共熔成分的组成。为了确定 C14~C18 精确的共熔成分,构建了系统的塔曼图。塔曼图是基于杠杆规则在相图中的应用^[10],对于二元混合物系统,系统的最大共熔熔将出现在共熔成分处。其他不同质量比的二元混合物组分的共熔熔将从这个最大值开始线性减小,直到在共熔线左右端点(即纯物质组成)处变为零。根据线性相关性可以准确找到共熔点的组成。本研究将各组分热谱图的第 1 个峰积分作为其共熔熔化焓。根据图 2 可知,当混合物的质量比为 84.4 wt% C14~15.6 wt% C18 时获得共熔相变材料。



共熔物用星号标记

图 2 C14~C18 混合物塔曼图

Fig.2 Taman diagram of C14~C18 mixture

对 C14~C18 共熔物的共熔温度、熔化焓、密度、过冷度等进行了测试,结果如表 1 所示。通过 DSC 测量得到了 C14~C18 共熔物的熔点为 1.02 $^{\circ}\text{C}$,凝固点为 0.83 $^{\circ}\text{C}$,因此过冷度为 0.19 $^{\circ}\text{C}$,小于 1 $^{\circ}\text{C}$,说明 C14~C18 共熔材料的吸热放热范围较小,温度响应灵敏,适用性好。通过 DSC 峰积分获得其熔化焓为 205 kJ/kg ,通过 C14~C18 共熔物固液相密度可以得到体积膨胀系数为 $2.34 \times 10^{-3} \text{ K}^{-1}$,熔化过程中的体积膨胀占液体体积的 4.2%。以 10 $^{\circ}\text{C}$ 下测定的液体密度为

表 1 84.4 wt% C14~15.6 wt% C18 共熔材料性质

Tab.1 Properties of 84.4 wt% C14~15.6 wt% C18 eutectic materials

共熔 温度/ $^{\circ}\text{C}$	熔化焓/ $(\text{kJ} \cdot \text{kg}^{-1})$	过冷度/ $^{\circ}\text{C}$	固相密度/ $(\text{kg} \cdot \text{m}^{-3})$		液相密度/ $(\text{kg} \cdot \text{m}^{-3})$	
			-5 $^{\circ}\text{C}$	10 $^{\circ}\text{C}$	15 $^{\circ}\text{C}$	20 $^{\circ}\text{C}$
1.00	205	0.19	0.83	0.795	0.768	0.742

基准, C14~C18 体积储能密度为 164.10 MJ/m^3 。

2.2 C14~C18/EG 复合相变材料

2.2.1 材料形貌与结构

图 3 是膨胀石墨的 SEM 图, 其中图 3a、3b 分别放大了 30、1 000 倍。可以看到膨胀石墨整体呈蠕虫状, 膨胀石墨主要有大孔与中孔、开放孔、内部封闭孔, 开放孔和半开放孔在表面均有分布。从图 b 中可以看出膨胀石墨表面呈网状孔洞结构, 孔洞常见为狭缝型。构成孔壁的石墨片层很薄, 孔洞内部空间较大。当膨胀石墨表面有液态相变材料存在时, 膨胀石墨可以通过其微孔的吸附特性将液体吸附进储存空腔中, 以实现将相变材料与膨胀石墨结合的目的。图 3c 是经过压片机压制后的膨胀石墨块截面, 图片放大了 1 000 倍, 可以看到压片操作并不会对膨胀石墨的结构产生影响, 仍然对相变材料具有良好的吸附和包容性。

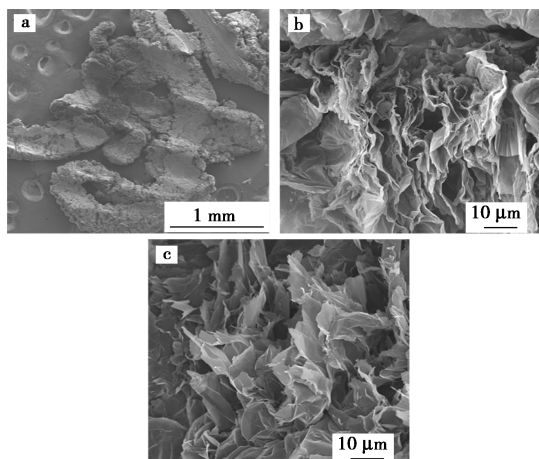


图 3 未压缩膨胀石墨(a、b)和压缩密度为 300 kg/m^3 的膨胀石墨(c)电镜图

Fig.3 SEM images of unexpanded expanded graphite (a,b) and expanded graphite with a compressed density of 300 kg/m^3 (c)

图 4 是 C14~C18、EG、C14~C18/EG 复合相变材料的红外光谱图。其中横纵坐标分别是被测物质的波数(cm^{-1})和透光性。C14~C18 共熔物在 2962 cm^{-1} 处出现了一个明显的吸收峰, 这是共熔物中甲基($-\text{CH}_3$)的不对称伸缩振动峰, 2908 、 2852 cm^{-1} 处出现的峰是亚甲基($-\text{CH}_2$)的不对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰。 1459 cm^{-1} 处是甲基($-\text{CH}_3$)的不对称变形振动峰。在 716 cm^{-1} 处出现的峰是 4 个以上的亚甲基($-\text{CH}_2$)相连时的水平摇摆振动峰。膨胀石墨在 3460 cm^{-1} 处出现的峰是 O—H 的伸缩振动峰, 这

可能是由于膨胀石墨中微量的吸附水导致的。出现在 2927 、 2852 cm^{-1} 处的峰是 C—H 键的伸缩振动峰, 1503 、 1387 cm^{-1} 处是 C—H 键的弯曲振动峰, 1649 cm^{-1} 处是 C=C 键的伸缩振动峰, 1127 cm^{-1} 处的峰说明在 EG 中存在 C—O 键。C14~C18/EG 复合相变材料(E4)的红外谱图显示, 复合材料在以上提及的各波数附近均有出峰, 未发生吸收峰偏移。另外, 也没有新的特征峰出现。这说明, EG 和 C14~C18 仅靠物理吸附和界面相互作用结合, 两者并未发生化学反应。

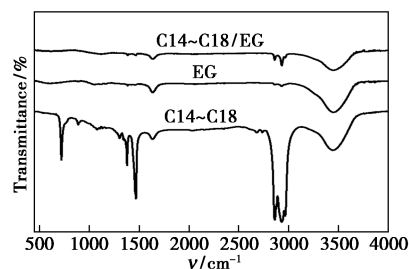


图 4 C14~C18、EG、C14~C18/EG 复合相变材料(E300)的红外光谱图

Fig.4 Infrared spectra of C14~C18, EG, C14~C18/EG composite phase change material (E300)

为了研究 C14~C18 与 EG 复合之后结构的变化, 图 5 是 EG、C14~C18 以及 C14~C18/EG 复合相变材料的 X 射线衍射峰。从图中可以看到, EG 在 26.45° 处有一个很强的衍射峰, 在 54.5° 处有一个稍弱的衍射峰, 这是膨胀石墨的特征峰。对比几个样品的 X 射线衍射光谱可以发现, 复合材料的衍射峰仅是共熔材料与膨胀石墨衍射峰的叠加, 各个峰的位置并未发生变化, 并且也没有产生新的衍射峰, 这再次证实了在复合过程中, 材料间并未发生化学变化, 仅靠物理吸附相结合, 因此, 相变材料的结构也未发生变化。

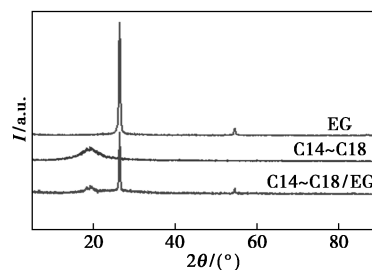


图 5 EG、C14~C18、C14~C18/EG 复合相变材料的 XRD 图

Fig.5 XRD patterns of EG, C14~C18, C14~C18/EG composite phase change materials

2.2.2 热特性与热导率

C14~C18/EG 复合相变材料的 DSC 曲线如

图 6 所示。由图中可以看出复合材料的热特性与 C14~C18 相似,相变温度与堆积密度无关。复合相变材料在熔融过程中仅发生一次固液相变,吸热峰较窄,相变范围较小,表明 EG 复合对 C14~C18 的共熔过程没有影响。

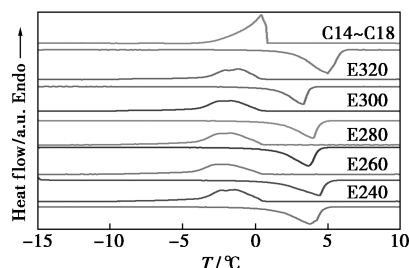


图 6 不同样品的 DSC 曲线

Fig.6 DSC curves of different samples

C14~C18/EG 复合相变材料的热性质列于表 2。根据表中数据,复合材料的熔融温度为 0.85~0.93 °C,与 C14~C18 共熔物的熔点 1.0 °C 相近,但略低于其熔点。这可能是由于复合材料具有较高的热导率,当环境温度上升时,复合材料能够迅速吸收外界的热量,将其在膨胀石墨构成的三维导热网络中快速扩散,帮助 C14~C18 共熔物更快的吸收储存热量,在环境温度低于其熔点时,积累足够的热量发生相变,融化成液体。另外,在复合材料放热凝固时,起始凝固温度为 0.83~0.92 °C,略高于 C14~C18 共熔物的凝固点 0.83 °C,这是当环境温度下降时,复合相变材料由于高热导率,热量通过膨胀石墨网络能够更快的从空腔内的相变材料中释放出来,因此在环境温度还高于其熔点时,相变材料就释放出了足够的热量,凝固成固体。另外,相变材料的熔融焓值如下表所示,这与根据复合材料中 C14~C18 共熔物的质量分数计算出来的理论焓值基本一致,证明了 C14~C18 共熔物与 EG 结合并不会改变它的相变情况。

表 2 各样品基础热特性^注

Tab.2 Basic thermal properties of each sample

样品	$\rho/$ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)	$H_m/$ ($\text{kJ} \cdot \text{kg}^{-1}$)	$H_s/$ ($\text{kJ} \cdot \text{kg}^{-1}$)	$T_m\text{-}0/$ °C	$T_m\text{-}p/$ °C	$T_s\text{-}0/$ °C	$T_s\text{-}p/$ °C
E240	240	154	158	0.87	3.62	0.85	-1.44
E260	260	147	151	0.88	4.35	0.86	-1.98
E280	280	137	139	0.88	3.69	0.85	-1.87
E300	300	130	132	0.93	3.92	0.92	-1.73
E320	320	118	121	0.85	3.25	0.83	-1.20

注: ρ 是膨胀石墨压缩密度, H_m 和 H_s 分别表示熔化和凝固潜热, $T_m\text{-}0$ 和 $T_m\text{-}p$ 表示初始和终点熔化温度, $T_s\text{-}0$ 和 $T_s\text{-}p$ 表示初始和终点凝固温度。

如表 2 所示,随着膨胀石墨压缩密度的增加, C14~C18/EG 复合材料的潜热降低,满足如下关系式。

$$H_m = 262.58 - 0.448\rho$$

该关系式的相关系数 R^2 为 0.99,表明复合材料中石蜡的潜热与膨胀石墨的压缩比之间存在线性关系。这是因为石墨 (2.24 g/cm^3) 具有比 C14~C18 更大的密度,占据了单位体积内 C14~C18 的空间,使体系的潜热降低。并且,改变压缩密度并不会对膨胀石墨的结构产生影响,但是会导致膨胀石墨能够吸收 C14~C18 的腔体空间随着压缩密度增大而线性下降。

在常温下使用热常数分析仪测得 C14~C18 共熔物的热导率为 $0.188 \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$,在常温下 E240~E320 样品的热导率测得分别是 C14~C18 共熔物热导率的 65、79、97、123 以及 141 倍。这是由于在膨胀石墨还未被压缩时,呈混合无序蠕虫状微观结构,松散的 EG 纤维孔隙率高,不能相互紧密接触。随着膨胀石墨的压缩,其孔隙率会逐渐降低,而石墨片之间接触的机会也会更多,扩大了膨胀石墨基体的接触面积,形成由石墨片组成的用于传热的连续骨架。另外,石蜡被分散在膨胀石墨的传热骨架之间,随着压缩密度增大,石墨基质与 C14~C18 的接触面积也增大,而 C14~C18 内的石墨骨架的高热导率使得热量在 C14~C18 中快速传递,从而提高热导率。

从图 7 中可以看出,在实验压缩密度范围内, C14~C18/EG 复合材料的热导率随膨胀石墨的压缩密度增大而增大。 $\lambda = -32.7 + 0.187\rho$,其中, λ 是复合材料的热导率, $\text{W/(m} \cdot \text{K)}$ 。图的线性相关系数 $R^2 = 0.98$,表明在实验条件下,复合材料的热导率与膨胀石墨的压缩比之间存在线性关系。

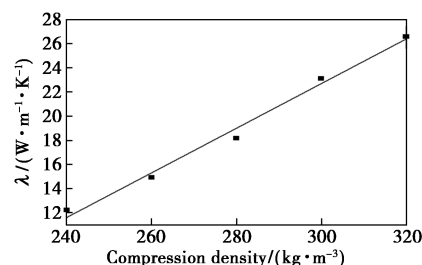


图 7 压缩密度与热导率的关系

Fig.7 Relationship between compressive density and thermal conductivity

根据表 2 与图 7 可知,随着膨胀石墨压缩密度的增大,复合材料的相变焓逐渐减小而热导率

逐渐升高。然而在实际应用中,较大的相变焓可以减少相变储能材料的存放空间而较大的热导率则会提高相变材料对环境温度波动的响应速率,从而更迅速的调节温度。因此在本例中,选取了相变焓与热导率都相对较高的 E300 进行下一步试验。另外,在实际应用中,可以按应用需求选取高热低热导率或低焓高热导率的复合相变材料使用。

2.2.3 循环稳定性

对 E300 样品做了 100 次加热冷却循环,并对比了循环前后样品的热性质和形貌结构的变化,如图 8 所示。在循环前后,E300 红外谱图的出峰位置基本都一致,说明冷热循环并不会改变样品的化学组成和官能团。另外在图 8 中可以看到,E300 在循环前后的红外谱图的特征峰位置和峰强度也基本未发生变化。

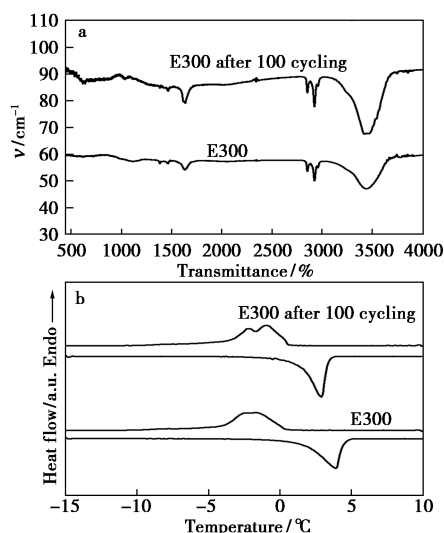


图 8 E300 样品循环前后红外谱图(a)、DSC 图(b)

Fig.8 Infrared spectrum (a) and DSC image (b) of E300 sample before and after cycling

根据循环前后 E300 的 DSC 图可以看出,在 E300 经历 100 次热循环后,其 DSC 曲线与热循环前基本一致,循环后的 E300 融化起始温度为 0.96 °C,凝固起始温度为 0.6 °C,熔化焓为 133 kJ/kg,凝固焓为 128 kJ/kg,与循环前基本一致。因此 C14~C18/EG 复合材料具有良好的循环热稳定性和循环结构稳定性,表现出较强的应用潜力。

3 结论

本文通过 DSC 分析和塔曼图确定了 84.4 wt% C14~15.6 wt% C18 的石蜡基共熔物相变材料,通过吸附法将共熔物复合到微波膨化法制备

的膨胀石墨材料中,制得了 C14~C18/EG 高热导率复合相变材料。结构和热性能测试结果表明:C14~C18/EG 复合相变材料的熔融焓与膨胀石墨的压缩密度成反比,热导率与膨胀石墨的压缩密度成正比。选取相变焓和热导率均相对较高的 E300 复合材料进行了循环实验,结果表明,经过 100 次循环后复合材料的结构与热特性均未发生明显变化,具有良好的循环热稳定性和循环结构稳定性。石蜡基共熔复合 PCM 在低温储存领域具有良好的应用潜力。

参考文献:

- [1] OGUNRINOLA I E, AKINYEMI M L, BOYO H O, et al. Evolvement of thermal energy storage systems [J]. *IOP Conference Series: Earth and Environ. Sci.*, 2018, **173**: 12 042.
- [2] WATERSON M. The characteristics of electricity storage, renewables and markets [J]. *Energ. Policy*, 2017, **104**: 466-473.
- [3] NKHONJERA L, BELLO-OCHEDE T, JOHN G, et al. A review of thermal energy storage designs, heat storage materials and cooking performance of solar cookers with heat storage [J]. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **75**: 157-167.
- [4] DA CUNHA J P, EAMES P. Thermal energy storage for low and medium temperature applications using phase change materials—A review [J]. *Appl. Energ.*, 2016, **177**: 227-238.
- [5] 李云霄, 叶坚, 王永巍, 等. 低温储粮综合控温设计探讨 [J]. *现代食品*, 2020, (6): 4-5; 33.
- [6] MILIAN Y E, GUTIERREZ A, GRAGEDA M, et al. A review on encapsulation techniques for inorganic phase change materials and the influence on their thermophysical properties [J]. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **73**: 983-999.
- [7] SGREVA N R, NOEL J, METIVIER C, et al. Thermophysical characterization of Hexadecane during the solid/liquid phase change [J]. *Thermochim. Acta*, 2022, **710**: 179 180.
- [8] CHANDEL S S, AGARWAL T. Review of current state of research on energy storage, toxicity, health hazards and commercialization of phase changing materials [J]. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **67**: 581-596.
- [9] CHANDEL S S, AGARWAL T. Review of cooling techniques using phase change materials for enhancing efficiency of photovoltaic power systems [J]. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **73**: 1 342-1 351.
- [10] RYCERZ L. Practical remarks concerning phase diagrams determination on the basis of differential scanning calorimetry measurements [J]. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2013, **113**(1): 231-238.
- [11] DIARCE G, GANDARIAS I, CAMPOS-CELADOR A, et al. Eutectic mixtures of sugar alcohols for thermal energy storage in the 50~90 °C temperature range [J]. *Sol. Energ. Mat. Sol. C.*, 2015, **134**: 215-226.

化学与环境

生物炭固定重金属的挑战及潜在负面效应研究

陈晓青¹, 李亚¹, 巩冠群^{*1,2}

(1. 中国矿业大学 化工学院, 江苏 徐州 221116;

2. 煤炭加工与高效洁净利用教育部重点实验室, 江苏 徐州 221116)

摘要:生物炭因其优越的吸附能力、原料广泛和制备工艺简单等特点在重金属污染土壤修复领域具有广泛的研究。然而,生物炭对重金属的固定化效果受到原料类型、制备工艺和其他外在条件的影响。此外,生物炭中含有的重金属存在着对土壤生态系统、环境安全和农业生产造成潜在危害的风险。这些挑战和风险严重阻碍了生物炭的实际应用进程。因此,本综述详细梳理了当前生物炭在固定土壤重金属领域所面临的问题和挑战,深入探索造成生物炭应用局限性的作用机制,从而为未来的生物炭研究方向提供建议,以期促进生物炭的高效生产和安全应用。

关键词:生物炭;重金属污染;负效应;土壤修复;环境行为

中图分类号:X53 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0114-08

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0425

Challenges and Potential Negative Effects of Biochar Fixation of Heavy Metals CHEN Xiao-qing¹, LI Ya¹, GONG Guan-qun^{*1,2} (1. School of Chemical Engineering & Technology, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, China; 2. Key Laboratory of Coal Processing and Efficient Clean Utilization, Ministry of Education, Xuzhou 221116, China)

Abstract: Biochar has been widely studied in the field of remediation of heavy metals contaminated soils due to its superior adsorption capacity, wide range of raw materials and simple preparation process. However, the immobilization effect of biochar on heavy metals was influenced by the type of feedstock, preparation process and other external conditions. In addition, the heavy metals contained in biochar carry the risk of causing potential harm to soil ecosystems, environmental safety and agricultural production. These challenges and risks had seriously hindered the practical application of biochar. Therefore, this review provides a detailed overview of the current problems and challenges faced by biochar in the field of fixing heavy metals in soil, explores in depth the mechanisms of action that contribute to the limitations of biochar, to provide suggestions for future research directions of biochar, in order to realize the efficient production and safe application of biochar.

Key words: biochar; heavy metal pollution; negative effect; soil remediation; environmental behavior

由于农药喷洒、工业废水排放和矿产资源开采等人为活动的影响,土壤重金属超标问题日益凸显。土壤中的重金属主要包括 Cd、Cr、Cu、Pb 和 Hg,给农牧业生产和人类安全带来了极大的危害^[1,2]。近年来,固化/稳定化修复技术(Solidification/stabilization, S/S)在重金属污染土壤修复领域显示出了巨大的应用前景。S/S 修复技术基于成本低廉、修复效率高的钝化材料来与土壤中的重金属发生物理吸附和化学反应(离子交换、络合和沉淀等),从而降低重金属的生物利用度^[3]。生物炭具有微孔结构发达、比表面积高、表面含氧官能团丰富和成本低等优势,已成为近十年来的热门钝化材料。以“生物炭”“重金属”“修复”“污染物”和“土壤”为关键词分别在中国

知网和爱思唯尔中进行文献检索,近十年论文发表数量如图 1 所示。从图 1 中可以看出,关于生物炭固定重金属的研究呈爆发式增长,国内外研究人员对生物炭用于土壤重金属的固定显示出了巨大的信心。

事实上,生物炭对重金属污染土壤的修复效

收稿日期:2022-06-03;网络首发日期:2022-10-17

基金项目:国家自然科学基金项目(21776299,21576281)。

作者简介:陈晓青(1998-),女,安徽池州人,硕士生,主要从事煤炭转化及高效利用研究。

通讯作者:巩冠群, E-mail: ggqzyj@126.com。

引用本文:陈晓青,李亚,巩冠群.生物炭固定重金属的挑战及潜在负面效应研究[J].化学试剂,2023,45(1):114-121。

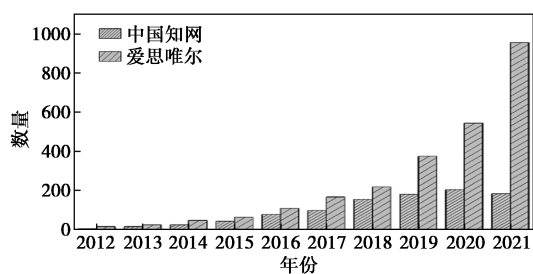


图 1 近十年来国内外在生物炭固定土壤重金属领域的论文发表数量

Fig.1 Number of papers published in the field of biochar fixation of soil heavy metals in recent ten years at home and abroad

果并不总是乐观的,其潜在的挑战和对环境的负效应不容忽视。如图 2 所示,生物炭不仅难以规模化生产,还是诸多重金属和有机污染毒物如多环芳烃 (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 和二噁英 (Polychlorinated dibenzo-p-dioxin/polychlorinated dibenzofuran, PCDDs/PCDFs) 的载体,生物炭的应用极有可能会给生态环境留下安全隐患^[1]。目前,有关生物炭的研究报道聚焦于对土壤环境、农业生产的正效应上,其面临的挑战及负效应鲜有报道。然而,这些局限性制约着生物炭的研究和实际应用进程。因此,本综述将着重探讨生物炭在固定土壤重金属方面所面临的风险和挑战,并总结其背后的作用机制,以期未来的生物炭研究方向提供建设性意见。

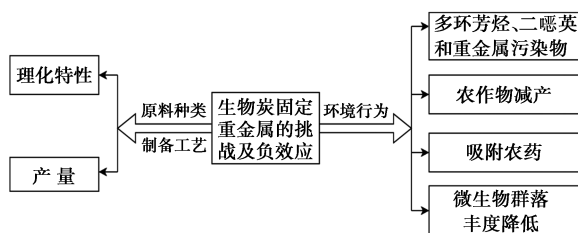


图 2 生物炭固定重金属的挑战及负效应

Fig.2 Challenges and negatives effects of biochar fixation of heavy metals

1 生物炭性能和产率的影响因素

生物炭的性能和产率受多方面因素影响,因而难以实现规模化生产和应用。生物炭自身理化特性如元素组成、官能团丰度、pH、阳离子交换容量 (Cation exchange capacity, CEC) 和 BET 比表面积是影响其性能的决定性因素。然而,生物炭的理化特性进一步受到原料、热解温度、升温速率和

停留时间等工艺条件的限制^[4,5]。此外,外在条件如污染土壤的重金属种类、农作物根系分泌物和气候变化等也会对生物炭的性能产生影响。生物炭的产率主要取决于其制备工艺。通过深入分析生物炭性能、产率与其影响因素之间的构效关系,有助于探索出高产率、高性能生物炭材料的制备方法。

1.1 原料的影响

用以制备生物炭的原料种类繁多,农林废弃物(如秸秆、木片、果壳、果皮和稻壳)是最主要的原料,其次包括城市固废(如畜禽粪便、餐厨垃圾、污泥)和其他有机废弃物材料。此外,藻类生物质因具有高营养含量(特别是富氮)而成为一种很有前景的生物炭原料^[6]。这些有机废弃物大都可以通过热解方式转化为生物炭^[7]。废弃有机物转化为生物炭是一条绿色、高效的废弃生物质资源化新途径,在一定程度上缓解了有机废弃物被就地掩埋或焚烧所造成的污染环境、浪费资源等问题^[8]。

有机废弃物由大量有机质(纤维素、半纤维素和木质素)和少量无机矿物组成。如图 3 所示,纤维素通过 β -D-葡萄糖单体缩聚而成,半纤维素主要是由五碳糖(D-木糖和 L-阿拉伯糖)和六碳糖(D-葡萄糖、D-半乳糖和 D-甘露糖)缩聚而成的高分子聚合物,而木质素是由 3 种单体(愈创木基、紫丁香基和对-羟基苯基)缩聚而成的芳香化聚合物^[9]。在热解过程中,纤维素和半纤维素稳定性较木质素差,热解产物通常呈气态析出,故富含纤维素和半纤维素的草本生物炭在热解过程中更易产生微孔结构^[10]。木质素的 O—CH₃ 和脂肪族取代基在热解过程中容易转化成环状结构,其较高的热稳定性有利于生物炭孔隙结构的生成^[11]。一般而言,木质生物炭比表面积高、孔隙结构发达。畜禽粪便中的无机矿物含量较高,无机矿物易在热解过程中转化为灰分,灰分往往会随热解进行被截留在孔隙中,导致生物炭孔隙堵塞,从而造成生物炭比表面积下降^[12]。

即使生产条件达到完全一致,由不同原料制备的生物炭在其理化特性上仍表现出巨大的差异。Promraksa 等^[13]以棕榈仁为原料制备的生物炭比表面积 (Specific surface area, SSA) 高达 389.020 0 m²/g,而油棕榈纤维生物炭 SSA 仅为 18.287 6 m²/g。表 1 列出了几类不同原料的纤维

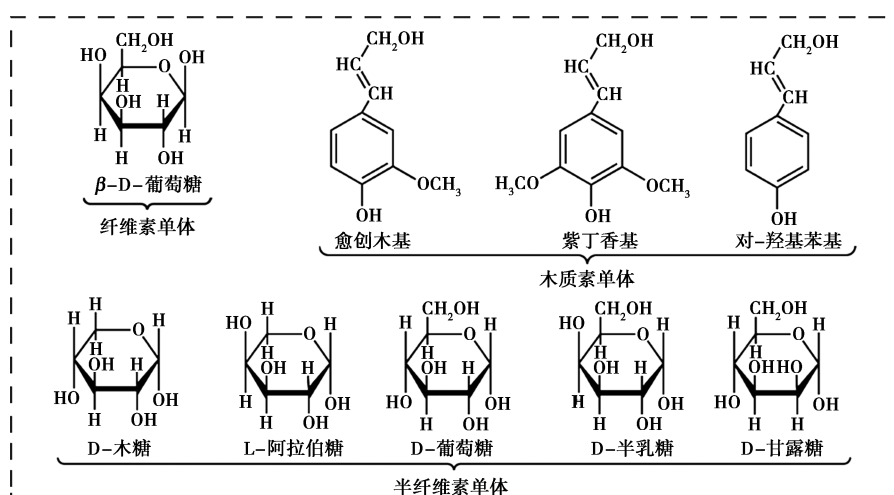
图 3 纤维素、半纤维素和木质素单体结构图^[9]Fig.3 Structure diagram of cellulose, hemicellulose and lignin monomers^[9]

表 1 原料种类及生物炭理化特性

Tab.1 Species of raw materials and physicochemical properties of biochar

原料	纤维分析/%		理化特性			参考文献
	纤维素	木质素	O/C	pH	BET 比表面积/($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	
粪便、污水污泥	17.81±16.64	9.43±1.67	0.25	10.93	5.50	[14-16]
树木、锯末	44.12±11.96	14.81±7.07	0.14	7.90	12.90	[14,17]
秸秆、稻壳、种子	44.16±10.89	14.23±6.21	0.25	10.23	23.12	[14,18]
藻类	—	—	—	9.40	22.72	[19]

分析和对应生物炭的理化特性,可以看出几类生物炭的原料组成和理化特性具有显著差异。农林废弃物纤维素和木质素含量较高,对应生物炭具有较高的 BET 比表面积,而污泥和粪便中纤维素和木质素含量明显低于前者,对应生物炭的 BET 比表面积也显著降低。较高的比表面积有利于生物炭固定更多的重金属。但粪便、污泥生物炭具有较高的 pH,这对于以与生物炭中的碱性物质发生离子交换和沉淀反应为主要作用机制的 Pb 和 Cd 等重金属的固定是十分有利的^[1]。

1.2 制备工艺的影响

生物炭的制备工艺主要包括热解、气化、水热碳化和闪速碳化^[20]。近几年,随生物炭回收利用的实际需求增加,微波热解被用于磁性生物炭制备^[21]。热解是制备生物炭最主要的工艺,按照热解温度、加热速度、碳化过程的停留时间等工艺参数又可以将热解进一步分为慢速热解、中速热解和快速热解^[22]。慢速热解耗时较长,较低的热解温度保证了较高的生物炭产率。詹舒婷等^[23]分别在 300、400、500 °C 下制备枸杞枝生物炭,停留时间不变,300 °C 下制备的生物炭产率高达

69.4%,而 500 °C 下制备的生物炭产率仅为 30.2%。快速热解工艺具有较高的热解温度和极短的停留时间,导致生物炭产率迅速下降,但生物炭中的稳定碳含量增加^[24]。气化工艺较少用来制备生物炭,其主要产物为气体,固体生物炭产量较低,一般仅占总产物的 10% 左右^[22,25]。与气化工艺相比,水热碳化工艺在生物炭产量方面具有优势。水热碳化需要在较低温度和较短停留时间下进行,产物以固体状态为主,但有机碳化程度较低,制备的生物炭含有较高浓度的有机质,不宜作为污染土壤修复材料^[26]。同样,闪速碳化工艺在生物炭产率方面也具有较大优势。据文献报道,生物质经过闪速碳化处理后约有 40% 的生物质被转化为生物炭^[27]。此外,生产的生物炭产品具有低 O/C 和高微孔率等特点^[28]。微波碳化工艺作为一门较为新兴的生产工艺,只需将生物质加热至 400~500 °C,就能在极短时间内获得产品生物炭^[29]。但与水热碳化工艺类似,生物炭中的有机质碳化程度较低,难以实现重金属污染土壤的有效修复^[30]。

对于同一制备工艺,工艺参数的不同也会对

生物炭性能产生极大的影响,其中最重要的工艺参数是反应温度。元素分析结果表明,生物炭随着热解温度的升高,H/C 和 O/C 比值降低^[23]。生物炭的 N₂ 物理吸附测试结果也表明了其比表面积、孔体积和平均孔径会随停留时间和热解温度的增加而增大^[31]。

1.3 其他外在条件的影响

我国重金属污染土壤情况较复杂,重金属污染类型分布具有明显的地域特征。据我国重金属污染土壤调查报告显示,广西省 Cd 和 Pb 含量最高,分别为 10.03、462 mg/kg;福建省和辽宁省 Zn 含量明显高于其他省份,分别为 611、608 mg/kg;Cu 含量以河北省最高,达 215 mg/kg^[32]。同一生物炭对不同重金属的修复效果具有显著差异。Igalavithana 等^[33]用同一生物炭对重金属污染土壤进行修复实验,研究结果表明,该生物炭对 Pb 的固定化效果较好,对 Cd 和 Zn 的固定化效果不明显,对 As 的固定化效果较差。这可能是由于生物炭修复重金属污染存在多种作用机制,如配合作用是固定 Cu 的关键作用机制,通过吸附-还原作用将 Cr(VI) 转化为毒性和溶解度较低的 Cr(III)是 Cr 被固定的关键机制^[1]。根系分泌物也能在一定程度上影响生物炭对重金属的固定化效果。研究发现,根系分泌物中的乙酸能与生物炭表面含氧官能团形成氢键,增加了生物炭对乙酸的吸附,导致生物炭在土壤中的稳定性和迁移能力降低^[34]。另外,生物炭性能受土壤环境和气候条件影响也不容忽视。Cai 等^[35]发现,高碱性土壤促进 Cd 水解,降低生物炭对 Cd 的吸附。气候条件如高温、雷雨和霜冻等会导致生物炭表面氧化和结构破碎,加速生物炭老化(图 4)^[36]。老化是生物炭在施用过程中必然发生的过程。Soares 等^[37]发现,随生物炭发生老化,其对 As 的固定能力下降。

2 生物炭对环境的负效应

2.1 有机毒物和重金属

生物炭能够有效固定土壤中的重金属,但其潜在的环境风险问题不可忽视。首先,生物质通过热解工艺制备生物炭的过程中伴随着 PAHs 和 PCDDs/PCDFs 等有机毒物的生成和释放(图 4)^[38]。热解制备生物炭的过程主要分为 3 个阶段:第 1

阶段为干燥阶段(100~200 ℃),吸附在有机质中的水分在此阶段被脱除,部分小分子气体如 CH₄ 和 CO₂ 挥发;第 2 阶段为有机质解聚阶段(200~500 ℃),半纤维素(200~260 ℃)、纤维素(240~500 ℃)和木质素(280~500 ℃)依次发生解聚反应,生成焦油和小分子气体;第 3 阶段为深度炭化阶段,焦油中的有机组分发生二次裂解、再聚合和重排反应等生成生物炭^[39,40]。有机质热解产生 PAHs 的反应机理尚未定论,研究人员推测 PAHs 主要通过以下两种途径生成。第 1 种途径是当热解温度低于 500 ℃时,即在生物质热解的第 2 阶段,热解产生的单分子通过成环、脱氢和脱烷基等反应生成 PAHs 或是木质纤维素的高聚物以及脂类化合物芳香化生成 PAHs,第 1 种途径主要产生小分子 PAHs;第 2 种途径以生成高分子 PAHs 为主,即在生物质热解的第 3 阶段(热解温度超过 500 ℃),在第 2 阶段生成的低分子 PAHs 通过复杂的反应过程合成高分子 PAHs,热解产生的带电自由基碎片也易形成高分子 PAHs^[39]。

其次,生物质原料自身可能富含重金属,施用由这些原料所制备的生物炭时,存在着向土壤环境引入重金属的巨大风险(图 4)。例如,一些动物饲料中滥用添加剂,导致养殖动物产生的粪便中可能存在较高浓度的重金属^[41],污水污泥中也含有各种各样的重金属。据报道,超过 20%的城市污泥中含有病原体、重金属和其他污染物^[42]。原料经过热解,部分有机物挥发,而重金属大多残留在固体中,导致生物炭中的重金属浓度超过原料本身。部分研究人员注意到这一点,并对生物炭中重金属的形态、生物有效性和环境风险展开研究。Wang 等^[43]指出不同种类重金属的挥发性存在差异,在 800 ℃的热解反应中,具有高挥发性的重金属化合物在反应过程中逐渐挥发(如 ZnCl₂、CdCl₂),而部分低挥发性的重金属化合物则会在配合作用下与残渣中的有机质结合而形成稳定性较高的可氧化态重金属,一部分重金属则被灰分中的矿物吸附或与之发生反应,从而转化为化学稳定形态,降低其生物利用度。目前,对生物质中重金属的形态转化研究较少,其对环境的潜在风险尚不得知。一旦重金属从生物炭中浸出并被土壤生物利用,将会造成严重的环境安全问题。

为了保证农用化学品的功效和环境安全,应根据污染程度、土壤性质、作物类型和目标地点的农药施用历史,谨慎地减少和控制生物炭的使用。

2.4 微生物群落

生物炭的应用可能会降低微生物群落丰度,对土壤微生物产生负面影响。曹昊宇等^[52]研究发现,生物炭配施缓释氮肥虽能使酸性和碱性汞污染土壤中的汞含量显著下降,但会导致酸性土壤中的微生物多样性下降,碱性汞污染土壤经过生物炭处理后,其微生物丰度和多样性都呈下降趋势。Nie 等^[53]发现甘蔗渣生物炭在降低土壤中交换态重金属含量的同时,土壤中的真菌数量显著减少(图4)。真菌在生态系统担任分解者角色,对保持土壤肥力至关重要^[54]。目前,生物炭对土壤微生物群落作用机制的认识是有限的,研究人员认为土壤 pH 和土壤营养物质变化是导致生物多样性降低的主要原因^[54,55]。生物炭的施用往往使土壤 pH 升高,可能会抑制耐碱性较差的微生物的生理活动,从而导致其数量下降,甚至丧失多样性。土壤营养物质和有机质循环受阻使微生物养分供应不足,也会导致微生物群落的丰度和多样性下降。

3 结论和展望

废弃生物质转化为生物炭用于重金属固定是一个实现废弃物资源化利用和环境治理的双赢措施。与此同时,生物炭的生产和应用面临着严峻的挑战,实现其高效生产和安全应用困难重重。

生物炭在固定土壤重金属上存在诸多局限性,针对上述问题,从以下方面进一步加强对生物炭的研究工作,确保未来生物炭材料能更高效、更安全的应用于重金属污染土壤的修复。

3.1 制定标准的生物炭制备工艺流程,针对生物炭的固定化效果建立相关评价体系。

3.2 改进生物炭生产工艺,将生物炭造成的环境威胁降到最低。

3.3 在对特定污染土壤进行修复前,应对污染土壤的重金属种类和理化特性进行勘察,根据调查结果制备专属生物炭,并开展田间实验(包括老化实验)。

3.4 加强长期环境效应研究,以期降低生物炭对环境安全和农业生产的负面影响。

参考文献:

- [1] CHENG S, CHEN T, XU W, et al. Application research of biochar for the remediation of soil heavy metals contamination: A review [J]. *Molecules*, 2020, **25**(14): 3 167.
- [2] 李争显, 李伟, LEI J J, 等. 常见金属元素对人体的作用及危害 [J]. *中国材料进展*, 2020, **39**(12): 934-944.
- [3] 刘雪梅, 屈凌霄. 土壤重金属污染钝化修复技术进展 [J/OL]. *应用化工*, 2022, **51**(6): 1-6.
- [4] CAI J F, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Remediation of cadmium-contaminated coastal saline-alkaline soil by *Spartina alterniflora* derived biochar [J]. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2020, **205**: 111 172.
- [5] NAEEM A, KHALID M, AON M, et al. Effect of wheat and rice straw biochar produced at different temperatures on maize growth and nutrient dynamics of a calcareous soil [J]. *Arch. Agron. Soil. Sci.*, 2017, **63**(14): 2 048-2 061.
- [6] YU K L, LAU B F, SHOW P L, et al. Recent developments on algal biochar production and characterization [J]. *Bioresour. Technol.*, 2017, **246**: 2-11.
- [7] YANG X, ZHANG S, JU M, et al. Preparation and modification of biochar materials and their application in soil remediation [J]. *Appl. Sci.*, 2019, **9**(7): 1 365.
- [8] 郭文斌, 齐文静, 王志鹏, 等. 混配成型条件下农林废弃物资源化利用现状及发展分析 [J]. *中国农业大学学报*, 2021, **26**(1): 143-150.
- [9] 刘振. 生物质制备可再生能源 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 5-7.
- [10] LI X, LI K, GENG C, et al. Biochar from microwave pyrolysis of *Artemisia slengensis*: Characterization and methylene blue adsorption capacity [J]. *Appl. Sci.*, 2019, **9**(9): 1 813.
- [11] ZHOU X, BROADBELT L J, VINU R. Mechanistic understanding of thermochemical conversion of polymers and lignocellulosic biomass [J]. *Adv. Mech. Eng.*, 2016, **49**: 95-198.
- [12] KE S, KANG M, ZHANG Z, et al. Impact of deashing treatment on biochar structural properties and potential sorption mechanisms of phenanthrene [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2013, **47**(20): 11 473-11 481.
- [13] PROMRAKSA A, RAKMAK N. Biochar production from palm oil mill residues and application of the biochar to adsorb carbon dioxide [J]. *Heliyon*, 2020, **6**(5): e04 019.
- [14] SUN X, SHAN R, LI X, et al. Characterization of 60 types of Chinese biomass waste and resultant biochars in terms of their candidacy for soil application [J]. *Glob.*

- Chang Biol.*, 2017, **9**(9): 1 423-1 435.
- [15] KHAN S, CHAO C, WAQAS M, et al. Sewage sludge biochar influence upon rice (*Oryza sativa* L.) yield, metal bioaccumulation and greenhouse gas emissions from acidic paddy soil [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2013, **47**(15): 8 624-8 632.
- [16] ZHANG P, LI Y, CAO Y, et al. Characteristics of tetracycline adsorption by cow manure biochar prepared at different pyrolysis temperatures [J]. *Bioresour. Technol.*, 2019, **285**: 121 348.
- [17] SUN Y, GAO B, YAO Y, et al. Effects of feedstock type, production method, and pyrolysis temperature on biochar and hydrochar properties [J]. *Chem. Eng. J.*, 2014, **240**: 574-578.
- [18] 杨放, 李心清, 王兵, 等. 热解材料对生物炭理化性质的影响 [J]. 农业环境科学学报, 2015, **34**(9): 1 822-1 828.
- [19] 石硕. 藻基多孔生物炭的制备及其吸附烟气中 CO₂ 的研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2021.
- [20] XIAO X, CHEN B, CHEN Z, et al. Insight into multiple and multilevel structures of biochars and their potential environmental applications: A critical review [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2018, **52**(9): 5 027-5 047.
- [21] WANG X, GUO Z, HU Z, et al. Recent advances in biochar application for water and wastewater treatment: A review [J]. *PeerJ*, 2020, **8**: e9 164.
- [22] NARTEY O D, ZHAO B. Biochar preparation, characterization, and adsorptive capacity and its effect on bioavailability of contaminants: An overview [J]. *Adv. Mater. Sci. Eng.*, 2014, **2** 014: 715 398.
- [23] 詹舒婷, 宋明丹, 李正鹏. 不同制备条件下枸杞枝生物炭的性质及对 NH₄⁺-N 吸附的影响 [J]. 青海大学学报, 2022, **40**(1): 62-66.
- [24] LENG L, HUANG H. An overview of the effect of pyrolysis process parameters on biochar stability [J]. *Bioresour. Technol.*, 2018, **270**: 627-642.
- [25] NATH H, SARKAR B, MITRA S, et al. Biochar from biomass: A review on biochar preparation its modification and impact on soil including soil microbiology [J]. *Geomicrobiol. J.*, 2022, **39**(3/5): 1-16.
- [26] LIBRA J A, RO K S, KAMMANN C, et al. Hydrothermal carbonization of biomass residuals: A comparative review of the chemistry, processes and applications of wet and dry pyrolysis [J]. *Biofuels*, 2011, **2**(1): 71-106.
- [27] MOXHIDZUKI K, SOUTRIC F, TADOKORA K, et al. Electrical and physical properties of carbonized charcoals [J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2003, **42**(21): 5 140-5 151.
- [28] HIRST E A, TAYLOR A, MOKAYA R. A simple flash carbonization route for conversion of biomass to porous carbons with high CO₂ storage capacity [J]. *J. Mater. Chem. A*, 2018, **6**(26): 12 393-12 403.
- [29] WANG H, XU J, SHENG L. Preparation of straw biochar and application of constructed wetland in China: A review [J]. *J. Clean. Prod.*, 2020, **273**: 123 131.
- [30] YANG X, ZHANG S, JU M, et al. Preparation and modification of biochar materials and their application in soil remediation [J]. *Appl. Sci.*, 2019, **9**(7): 1 365.
- [31] TUSHAR M S H K, MAHINPEY N, KHAN A, et al. Production, characterization and reactivity studies of chars produced by the isothermal pyrolysis of flax straw [J]. *Biomass Bioenerg.*, 2012, **37**: 97-105.
- [32] WU Y, LI X, YU L, et al. Review of soil heavy metal pollution in China: Spatial distribution, primary sources, and remediation alternatives [J]. *Resour. Conserv. Recycl.*, 2022, **181**: 106 261.
- [33] IGALAVITHANA A D, YANG X, ZAHRA H R, et al. Metal (loid) immobilization in soils with biochars pyrolyzed in N₂ and CO₂ environments [J]. *Sci. Total Environ.*, 2018, **630**: 1 103-1 114.
- [34] 潘岳, 张雨, 王洋, 等. 根系分泌物典型组分对生物炭胶体稳定性和迁移能力的影响 [J/OL]. 土壤学报, doi: 10.11766/trxb202107110358.
- [35] CAI J F, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Remediation of cadmium-contaminated coastal saline-alkaline soil by *spartina alterniflora* derived biochar [J]. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2020, **205**: 111 172.
- [36] WANG L, O'CONNOR D, RINKLEBE J, et al. Biochar aging: Mechanisms, physicochemical changes, assessment, and implications for field applications [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2020, **54**(23): 14 797-14 814.
- [37] SOARES M B, CERRI C E P, DEMATTE J A M, et al. Biochar aging: Impact of pyrolysis temperature on sediment carbon pools and the availability of arsenic and lead [J]. *Sci. Total Environ.*, 2022, **807**: 151 001.
- [38] WANG C, WANG Y, HERATH H. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in biochar-their formation, occurrence and analysis: A review [J]. *Org. Geochem.*, 2017, **114**: 1-11.
- [39] 赵英豪. Fe 复合型生物炭制备过程中多环芳烃 (PAHs) 的形成与环境风险 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.

- [40] 孙红文. 生物炭与环境[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013: 20-21.
- [41] YUE Y, YAO Y, LIN Q, et al. The change of heavy metals fractions during hydrochar decomposition in soils amended with different municipal sewage sludge hydrochars[J]. *J. Soils Sediment.*, 2017, **17**(3): 763-770.
- [42] SHEN Z, HOU D, ZHAO B, et al. Stability of heavy metals in soil washing residue with and without biochar addition under accelerated ageing[J]. *Sci. Total Environ.*, 2018, **619**: 185-193.
- [43] WANG A, ZOU D, ZENG X, et al. Speciation and environmental risk of heavy metals in biochars produced by pyrolysis of chicken manure and water-washed swine manure[J]. *Sci. Rep.*, 2021, **11**(1): 1-14.
- [44] CAO Y, JING Y, HAO H, et al. Changes in the physico-chemical characteristics of peanut straw biochar after freeze-thaw and dry-wet aging treatments of the biomass[J]. *BioResources*, 2019, **14**(2): 4 329-4 343.
- [45] YANG W, SHANG J, LI B, et al. Surface and colloid properties of biochar and implications for transport in porous media[J]. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, 2020, **50**(23): 2 484-2 522.
- [46] HUSSAIN M, FAROOQ M, NAWAZ A, et al. Biochar for crop production: Potential benefits and risks[J]. *J. Soils Sediment.*, 2017, **17**(3): 685-716.
- [47] GALE N V, SACKETT T E, THOMAS S C. Thermal treatment and leaching of biochar alleviates plant growth inhibition from mobile organic compounds[J]. *PeerJ*, 2016, **4**: e2 385.
- [48] HAFEZ E M, KHEIR A, BADAWY S A, et al. Differences in physiological and biochemical attributes of wheat in response to single and combined salicylic acid and biochar subjected to limited water irrigation in saline sodic soil[J]. *Plants*, 2020, **9**(10): 1 346.
- [49] 李经涵, 张建强, 夏丽琼, 等. 生物炭影响抗生素在土壤中环境行为的 Meta 分析[J/OL]. 环境科学, 2022: 1-11.
- [50] UCHIMIYA M, WARTELLE L H, BODDU V M. Sorption of triazine and organophosphorus pesticides on soil and biochar[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2012, **60**(12): 2 989-2 997.
- [51] WANG D, MUKOME F N D, YAN D, et al. Phenylurea herbicide sorption to biochars and agricultural soil[J]. *J. Environ. Sci. Health.*, 2015, **50**(8): 544-551.
- [52] 曹昊宇, 杨波, 郑向群, 等. 不同氮肥策略对汞污染土壤修复效果的影响[J]. 环境科学与技术, 2022, **45**(1): 28-38.
- [53] NIE C, YANG X, NIAZI N K, et al. Impact of sugarcane bagasse-derived biochar on heavy metal availability and microbial activity: A field study[J]. *Chemosphere*, 2018, **200**: 274-282.
- [54] TARIN M W K, FAN L, XIE D, et al. Response of soil fungal diversity and community composition to varying levels of bamboo biochar in red soils[J]. *Microorganisms*, 2021, **9**(7): 1 385.
- [55] FALLAH N, YANG Z, TAYYAB M, et al. Depth-dependent influence of biochar application on the abundance and community structure of diazotrophic under sugarcane growth[J]. *PloS One*, 2021, **16**(7): e0 253 970.

二乙烯三胺改性磁性生物炭对 Cr(VI) 吸附性能研究

杨鑫宇^{1,2}, 张全悦², 武中豪², 张娜^{1,2}, 赵俭波^{1,2}, 胡立兵^{*1,2}

(1.新疆兵团南疆化工资源利用工程实验室, 新疆 阿拉尔 843300;

2.塔里木大学 化学化工学院, 新疆 阿拉尔 843300)

摘要:为解决水体重金属 Cr(VI) 的环境污染问题, 以棉秆为原料制备生物炭(BC), 再采用液相沉淀法将 BC 赋磁, 得到磁性生物炭(MBC)。以二乙烯三胺(DETA) 为改性试剂, 对 MBC 进行氨基改性, 制备出氨基改性磁性生物炭吸附剂 DETA@ MBC。用 XRD、SEM、FT-IR、VSM 对 DETA@ MBC 进行表征, 证实了 Fe₃O₄ 成功负载在 BC 表面, MBC 的氨基改性没有破坏 Fe₃O₄ 的晶体构型, DETA@ MBC 表面有丰富的氨基功能团, 且饱和磁强度良好。研究其作为吸附剂在不同条件下对 Cr(VI) 的吸附性能。结果表明, 溶液 pH 值、吸附剂投加量、竞争性离子和温度等因素均会影响吸附效果。DETA@ MBC 对 Cr(VI) 的吸附更符合准二级动力学方程, 等温吸附过程符合 Freundlich 模型, $K_F = 25.287 \text{ mg}^{1-(1/n)} \cdot \text{L}^{1/n} \cdot \text{g}^{-1}$, $n = 2.538$, 吸附容易进行, 对 Cr(VI) 的吸附为自发的吸热过程。

关键词:生物炭; 氨基改性; 吸附; Freundlich 模型; 动力学

中图分类号: TQ424.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0122-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0471

Study on Adsorption of Cr(VI) on Magnetic Biomass Carbon Modified by Diethylenetriamine YANG Xin-yu^{1,2}, ZHANG Quan-yue², WU Zhong-hao², ZHANG Na^{1,2}, ZHAO Jian-bo^{1,2}, HU Li-bing^{*1,2} (1.Engineering Laboratory of Chemical Resources Utilization in South Xinjiang, Xinjiang Production & Construction Corps, Alar 843300, China; 2.College of Chemistry and Chemical Engineering, Tarim University, Alar 843300, China)

Abstract: In order to solve the problem of environmental pollution caused by heavy metal Cr(VI) in water, biochar (BC) derived from cotton stalk was prepared, and then magnetic biochar (MBC) was synthesized using the precipitation methods. Diethylenetriamine (DETA) was used as modification reagent to aminate the surface of magnetic biochar (MBC), so that amino modified magnetic biomass carbon material DETA@ MBC was prepared. DETA@ MBC was characterized by XRD, SEM, FT-IR and VSM techniques, which confirmed that Fe₃O₄ was successfully loaded on the surface of BC. The amino modification of MBC did not destroy the crystal configuration of Fe₃O₄. There were abundant amino functional groups on the surface of DETA@ MBC with high saturation magnetization. The adsorption properties of DETA@ MBC on Cr(VI) under different conditions were studied, which showed that the pH value of solution, the amount of adsorbent, competitive ions and temperature all affected the adsorption effect. The adsorption of Cr(VI) by DETA@ MBC was more consistent with the quasi-second-order kinetic equation. The isotherm adsorption process accorded with Freundlich model, $K_F = 25.287 \text{ mg}^{1-(1/n)} \cdot \text{L}^{1/n} \cdot \text{g}^{-1}$, $n = 2.538$, adsorption process was easy to proceed, and the adsorption of Cr(VI) was a spontaneous endothermic process.

Key words: biochar; amino modification; adsorption; Freundlich model; kinetics

铬在自然界中存在多种价态, 其中毒性最强的是六价铬离子 Cr(VI), 具有强烈的致癌性, 严重危害自然界中生物的生存^[1,2]。Cr(VI) 能通过多种途径进入人体, 造成人体的生理系统不可逆损坏, 出现各种严重疾病, 随着社会工业化的不断推进, 重金属离子 Cr(VI) 的环境污染问题变的越来越严重^[3]。针对目前重金属污染现状, 发展绿色、环保、可持续和适用范围广泛的重金属污水修复方法, 已经越来越重要。

生物质炭来源广泛, 成本低廉, 在重金属吸附、能源转化、净化空气等方面发挥了巨大作

用^[4,5]。生物炭因其具有较大比表面积, 可通过物理吸附去除水中重金属离子, 然而由于生物炭

收稿日期: 2022-06-19; 网络首发日期: 2022-09-19

基金项目: 塔里木大学校长基金资助项目(TDZKSS202127); 国家自然科学基金资助项目(21865026)。

作者简介: 杨鑫宇(1995-), 男, 湖北随州人, 硕士, 讲师, 主要研究方向为环境功能材料。

通讯作者: 胡立兵, E-mail: hlb148@163.com。

引用本文: 杨鑫宇, 张全悦, 武中豪, 等. 二乙烯三胺改性磁性生物炭对 Cr(VI) 吸附性能研究[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 122-128。

材料质轻、颗粒细小、吸附结束后存在固液分离困难,使其在环保、生态修复等领域的实际应用受到极大限制^[6,7]。将磁性 Fe_3O_4 颗粒引入生物炭中制备得到磁性生物炭颗粒,可在其吸附重金属后通过外加磁场的方式将其与水体分离,相比于传统的生物炭吸附剂,磁性生物炭吸附剂具有更高的表面活性,更好的吸附性能^[8,9]。但也存在一些不足,比如对重金属离子的去除机制以物理吸附为主,对重金属离子的选择性不强,吸附容量不高等。因此继续对其进行官能团修饰,将与重金属离子相互作用力强的活性基团氨基($-\text{NH}_2$)修饰在磁性生物炭表面,提高其对重金属离子的吸附能力^[10,11]。Su 等^[12]对比分析了氨基改性前后生物炭对铜离子的吸附情况,改性后的生物炭表面含有更多的氨基,对铜离子的吸附量提升了 5 倍,展现出了更加优异的吸附能力。

本研究选取棉花秸秆为原料制备 BC,在 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 浸渍的条件下制得 MBC,并以 DETA 为改性试剂,制备二乙烯三胺改性磁性生物炭材料 DETA@MBC。研究溶液 pH 值、吸附剂投加量、竞争性离子及循环利用次数等影响因素,建立吸附模型,以期为废弃棉杆的资源化利用及去除水环境中的 Cr(VI) 提供参考借鉴。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

LakeShore7404 型综合物性测试系统(美国 Quantum Design 公司);ZEISS Sigma 300 型扫描电子显微镜(德国 Zeiss 公司);Rigaku SmartLab SE 型 X 射线衍射仪(日本理学株式会社);TENSOR 型红外光谱仪(日本岛津仪器有限公司);SQP 型分析天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司);GZX-9246MBE 型鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);WXJ100 型粉碎机(浙江屹立工贸有限公司);HY-4 型调速多用振荡器(上海左乐仪器有限公司);TU-1901 型双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);SX-Q12123 型马弗炉(天津中环电炉股份有限公司);PHB-4 型 pH 计(杭州齐威仪器有限公司)。

六水合三氯化铁、七水合硫酸亚铁、重铬酸钾、无水乙醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);氢氧化钠、盐酸、硫酸(分析纯,上海阿拉

丁生化科技股份有限公司);磷酸、二苯基碳酰二肼、二乙烯三胺(分析纯,太仓美达试剂有限公司)。

1.2 二乙烯三胺改性磁性生物炭材料的制备

将棉花秸秆清洗,晒干破碎后过 40 目筛,放入 400 °C 马弗炉中热裂解反应得生物炭 BC,分别称取 0.5 g 生物炭、1.39 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 2.03 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 于三口烧瓶中,100 mL 去离子水溶解,缓慢滴加 1 mol/L 的 NaOH 溶液,至溶液为 pH 10,并搅拌反应 2 h,后用去离子水洗涤,60 °C 干燥得 MBC,储藏备用。

取 1 g 上述步骤得到的 MBC 和 0.5 mL 的 DETA 分散于 100 mL 的无水乙醇溶剂,超声分散 15 min,在氮气保护下 80 °C 水浴搅拌反应 8 h,反应结束后冷却至室温,无水乙醇洗涤至中性,60 °C 真空干燥 12 h 得到 DETA@MBC。

1.3 吸附实验

配制 10~100 mg/L 的 Cr(VI) 模拟废水,调节溶液 pH,取 50 mL Cr(VI) 的模拟溶液于锥形瓶,加入 DETA@MBC 吸附剂,在 303 K,恒温振荡吸附,磁分离,取上清液,采用二苯碳酰二肼(DPCI)分光光度法于 540 nm 处测定吸光度^[13]。并计算 DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附量和去除率。

2 结果与讨论

2.1 样品的表征

2.1.1 X 射线衍射分析

图 1 中 MBC 和 DETA@MBC 的 XRD 谱图中均出现了 Fe_3O_4 的 7 个典型特征峰(30.1°、35.5°、43.3°、53.4°、57.2°、62.6°和 74.8°),分别对应于 Fe_3O_4 的 7 个不同的晶面(220)、(311)、(400)、(422)、(511)、(440)和(533),表明成功的将 Fe_3O_4 颗粒负载在 BC 表面,且对 MBC 功能化修饰时,没有改变 Fe_3O_4 颗粒的晶体构型。

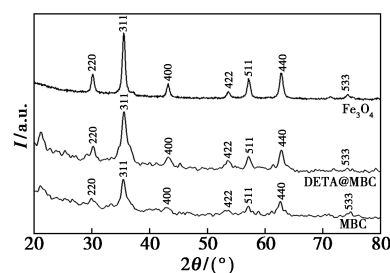


图 1 Fe_3O_4 、MBC 和 DETA@MBC 的 XRD 谱图

Fig.1 XRD spectrum of Fe_3O_4 , MBC and DETA@MBC

MBC 和 DETA@MBC 在 $2\theta = 22^\circ$ 的衍射峰属于生物炭的非晶衍射峰,为石墨碳的(002)晶面,表明制备的生物炭具有一定程度的结晶石墨化^[14]。

2.1.2 FT-IR 分析

图 2 为吸附前 DETA@MBC 的红外光谱图, 578 cm^{-1} 处吸收峰是 Fe—O 键振动吸收峰, $1\ 614\text{ cm}^{-1}$ 附近出现的峰为 N—H 键特征吸收峰,说明活性基团—NH₂ 成功修饰到磁性生物炭上。 $3\ 393\text{ cm}^{-1}$ 处的宽峰可能是表面—OH 或者水分的吸收峰与此处的 N—H 的特征峰重合导致的。吸附 Cr(VI) 后,DETA@MBC-Cr 的特征峰位置基本无变化,说明 DETA@MBC 吸附剂较稳定,但吸附后的 N—H 键特征峰强度有所变低,表明在吸附过程中,有部分 N—H 键和 Cr(VI) 发生反应而被消耗^[15,16],数量有所减少。

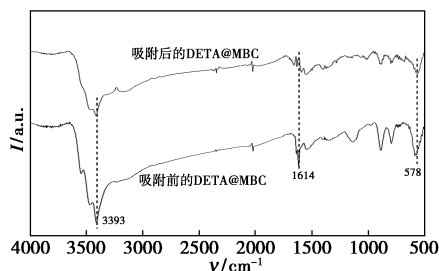


图 2 DETA@MBC 吸附 Cr(VI) 前后的红外光谱图

Fig.2 Infrared spectra of DETA@MBC before and after Cr(VI) adsorption

2.1.3 SEM 分析

对 MBC 和 DETA@MBC 进行了扫描电镜表征分析,如图 3 所示。图 3a 中展示了 MBC 表面结构褶皱丰富,孔洞数量多而密,表面细微的粗糙面是因为负载了 Fe₃O₄ 的小颗粒,而从图 3b 中可以看出 DETA 功能化修饰后,DETA@MBC 的表面部分沟壑被填充,表面变得光滑均匀,有着蓬松的结构,可以为 Cr(VI) 的吸附提供活性位点。

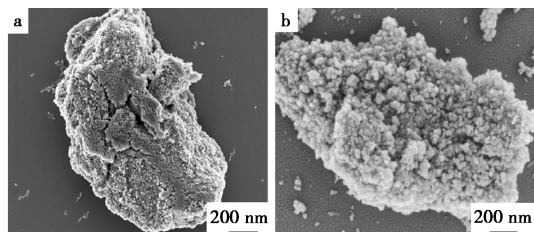


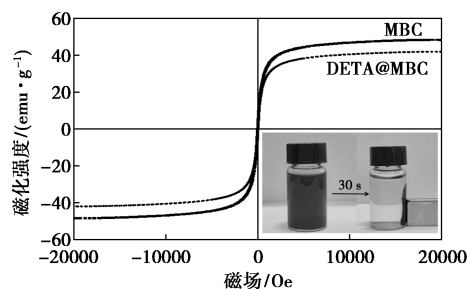
图 3 MBC(a) 和 DETA@MBC(b) 的扫描电镜图

Fig.3 SEM images of MBC(a) and DETA@MBC(b)

2.1.4 磁滞回线分析

图 4 为 MBC 和 DETA@MBC 的磁滞回线图, MBC 和 DETA@MBC 的饱和磁强度分别为 48.45

和 41.36 emu/g 。相比于 MBC,氨基功能化修饰后,DETA@MBC 饱和磁强度有所减小,这是由于对磁性物质进行氨基改性时,DETA 的加入覆盖在 Fe₃O₄ 表面,从而削弱了其磁强度。图 4 中可观察到在外加磁场下,DETA@MBC 可快速从水溶液分离。



内置图为 DETA@MBC 通过磁力从溶液中进行分离

图 4 MBC 和 DETA@MBC 的磁滞回线图

Fig.4 Magnetic hysteresis loop spectra of MBC and DETA@MBC

2.1.5 比表面积分析

MBC 和 DETA@MBC 的吸附脱附曲线如图 5 所示。从图可知,MBC 为 I 型曲线,表明 MBC 主要是微孔结构,DETA@MBC 呈现 IV 型曲线,表明其具有介孔材料的特性。测得 MBC 和 DETA@MBC 的比表面积分别为 72.17 和 $119.48\text{ m}^2/\text{g}$,平均孔径分别为 6.19 和 19.42 nm 。DETA@MBC 的比表面积和 MBC 相比较有所增大,在吸附过程中,DETA@MBC 可暴露更多的吸附位点,有利于吸附过程。在对 MBC 进行氨基改性过程中,由于氨基化试剂 DETA 的负载,在 MBC 表面形成堆积孔^[17],因此氨基改性后的 DETA@MBC 平均孔径有一定程度的增大,便于离子进入与吸附位点接触,提高其吸附性能。

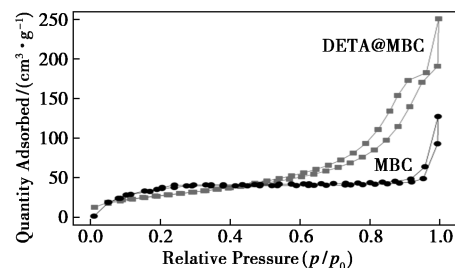


图 5 MBC 和 DETA@MBC 的 N₂ 吸附脱附曲线

Fig.5 N₂ adsorption-desorption isotherms of MBC and DETA@MBC

2.2 吸附剂的性能评价

2.2.1 不同吸附剂对 Cr(VI) 吸附效果对比

溶液 pH 2、吸附剂投加量 0.4 g/L 、Cr(VI) 初

始浓度为 50 mg/L、303 K, 分别用 DETA@MBC、MBC 和 BC 对 Cr(VI) 进行吸附, 由图 6 可以看出, 几种吸附剂的吸附效果为 DETA@MBC > MBC > BC, 单独用 BC 吸附重金属仅仅是依靠 BC 较高的比表面积进行物理吸附, 吸附量不高。而 MBC 的去除效果优于 BC, 表明 Fe_3O_4 的引入不仅赋予了 BC 磁性, 也增加了 BC 的吸附能力, 功能化修饰后的 DETA@MBC 对 Cr(VI) 的平衡吸附量更高, 是由于氨基活性基团和 Cr(VI) 能进行反应, 进一步提高了对 Cr(VI) 的吸附量, 表明相比于 MBC 和 BC 吸附剂, DETA@MBC 的吸附优势较大。

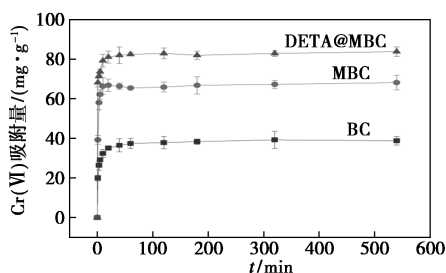


图 6 不同吸附剂对 Cr(VI) 的吸附效果

Fig.6 Adsorption effect of different adsorbents on Cr(VI)

2.2.2 初始 pH 对吸附的影响

吸附剂投加量 0.4 g/L、初始浓度为 50 mg/L、303 K, 由图 7 可知, 溶液 pH 由 1 增大至 2.5 时, DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附量呈上升趋势, 当 pH 2.5 时, 吸附量达到最大, 之后随着 pH 继续增大, 吸附量逐渐减小。DETA@MBC 表面氨基能和溶液中的 H^+ 发生质子化作用而带上正电, 进而与溶液中带负电的 HCrO_4^- 产生强的静电引力吸附 Cr(VI) [18]; 随着 pH 的升高, H^+ 浓度减小, 氨基质子化作用减弱, 对 Cr(VI) 的静电吸引作用力变小, 因此, 吸附容量减小。而 $\text{pH} < 2.5$ 时, 此时 Cr(VI) 在溶液中以 H_2CrO_4 分子为主要存在形式, 静电吸引减弱, 不利于吸附。后续吸附均在 pH 2.5 条件下进行实验。

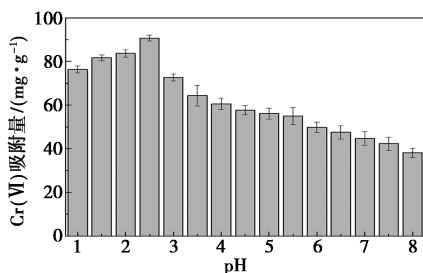


图 7 pH 对吸附的影响

Fig.7 Effect of pH on adsorption capacity

2.2.3 吸附剂投加量对吸附的影响

溶液 pH 2.5、初始浓度为 50 mg/L、303 K, 由图 8 可知, 吸附剂投加量增加, 导致吸附活性位点数目也随之增加, 故去除率随之增大。但随着投加量的增加, 打破了此前已经达到的吸附平衡, 原来吸附剂 DETA@MBC 表面吸附的 Cr(VI) 会解吸, 对 Cr(VI) 的平衡吸附量逐渐减小, DETA@MBC 的利用率降低 [19]。投加量从 0.8 g/L 增加到 1.0 g/L, 去除率由 77.35% 增至 83.97%, 此后继续增大投加量, 对 Cr(VI) 的去除率增幅变缓慢, 因此, 后续实验选用吸附剂投加量为 1.0 g/L 的条件下进行。

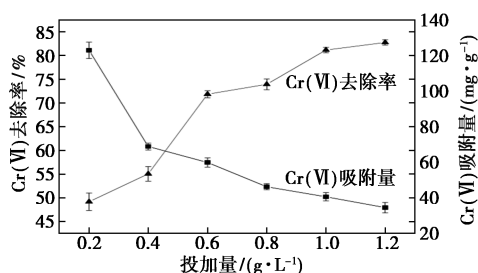


图 8 吸附剂投加量对吸附的影响

Fig.8 Effect of adsorbent dosage on adsorption

2.2.4 竞争性离子对吸附的影响

溶液 pH 2.5、吸附剂投加量 1 g/L、Cr(VI) 初始浓度为 50 mg/L、303 K, 如图 9 所示, 随着 Cl^- 、 SO_4^{2-} 和 PO_4^{3-} 浓度的增加, DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附量呈明显的下降趋势。因为 pH 2.5 时, Cr(VI) 在水溶液中主要以阴离子 HCrO_4^- 的形式存在, 溶液中不断增加的 Cl^- 、 SO_4^{2-} 和 PO_4^{3-} 将占据吸附剂表面的吸附位点, 从而与六价铬发生竞争吸附作用, 并且, 溶液中高浓度的竞争性离子会降低吸附剂和目标铬离子之间的有效碰撞, 从而影响吸附量。 PO_4^{3-} 带 3 个负电荷, 被吸附后会占据更多的有效吸附位点, 因此, 在竞争性阴离子 (SO_4^{2-} 、 Cl^- 和 PO_4^{3-}) 中, PO_4^{3-} 对 DETA@MBC 吸附 Cr(VI) 的影响最大。

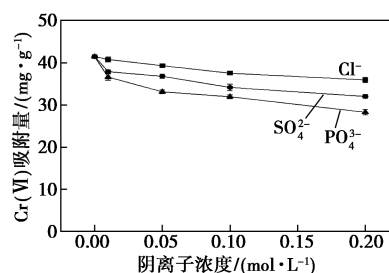


图 9 竞争性离子对吸附的影响

Fig.9 Effect of competitive ions on adsorption

2.2.5 循环利用次数对吸附的影响

将吸附后的 DETA@MBC 磁分离,置于 0.5 mol/L 的 NaOH 溶液,振荡解吸 2 h 洗至中性,干燥后获得再生的 DETA@MBC 再次进行吸附实验(溶液 pH 2.5、吸附剂 1 g/L、初始浓度 50 mg/L、303 K),由图 10 可知,经过 6 次循环吸附之后,DETA@MBC 的吸附量由 41.43 mg/g 降至 29.85 mg/g,原因可能是由于多次碱洗导致了 DETA@MBC 表面官能团的弱化,解吸不彻底^[20]。但是经过 6 次吸附-脱附-再生后,DETA@MBC 对 Cr(VI) 仍能保持一定的吸附量,说明该材料具有良好的循环使用性。

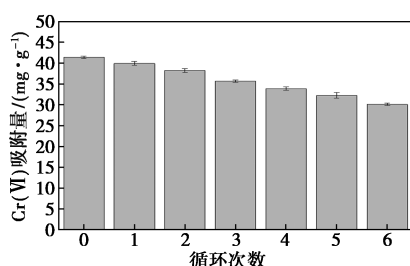


图 10 循环利用次数对吸附的影响

Fig.10 Effect of the number of cycles on the adsorption capacity

2.2.6 吸附动力学研究

在 pH 2.5,初始浓度分别为 50、70、100 mg/L,吸附剂 1 g/L,303 K 条件下进行吸附实验。如图 11 所示,前 30 min 吸附速度很快,DETA@MBC 对 Cr(VI) 具有较高的吸附效率,因为此时吸附剂上有大量的吸附活性位点,吸附剂具有很高的吸附动力,Cr(VI) 能快速进入 DETA@MBC 吸附剂的内外表面,并和大部分的活性位点结合。1 h 后吸附速度减慢,基本达到吸附平衡,此时溶液中 Cr(VI) 浓度梯度的减小会使吸附动力减弱,吸附过程变慢。DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附过程复杂,为了进一步明确吸附机理,采用拟一阶动力

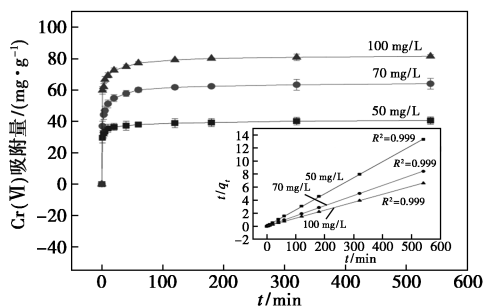


图 11 吸附动力学模型拟合

Fig.11 Fitting of adsorption kinetics model

学和拟二阶动力学模型对 DETA@MBC 吸附 Cr(VI) 的数据进行拟合^[21], 获知吸附反应的动力学参数。

拟合得到的相关动力学参数如表 1 所示, DETA@MBC 对溶液中 Cr(VI) 的吸附更加符合拟二阶动力学模型,对于不同初始浓度的 Cr(VI) 溶液,拟二阶动力学对吸附数据的拟合结果均要比拟一阶动力学的拟合效果好,拟二级动力学模型计算得到对 Cr(VI) 的平衡吸附量 q_e 与实际实验结果吻合度高,表明了 DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附过程是以化学吸附为主^[22]。

表 1 DETA@MBC 对 Cr(VI) 吸附动力学拟合方程

Tab.1 Fitting equation of DETA@MBC adsorption kinetics for Cr(VI)

初始 浓度/ (mg·L ⁻¹)	动力学模型	R ²	速率常数(k)	$q_{e,cal}/$ (mg·g ⁻¹)	$q_{e,exp}/$ (mg·g ⁻¹)
50	拟一级方程	0.916	$k_1 = 9.30 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$	—	—
	拟二级方程	0.999	$k_2 = 9.68 \times 10^{-3} \text{ g}/(\text{mg} \cdot \text{min})^{-1}$	40.486	40.515
70	拟一级方程	0.874	$k_1 = 1.09 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	—	—
	拟二级方程	0.999	$k_2 = 5.12 \times 10^{-2} \text{ g}/(\text{mg} \cdot \text{min})^{-1}$	64.103	64.032
100	拟一级方程	0.895	$k_1 = 1.08 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	—	—
	拟二级方程	0.999	$k_2 = 5.52 \times 10^{-2} \text{ g}/(\text{mg} \cdot \text{min})^{-1}$	81.301	81.503

2.2.7 吸附等温线

探究初始浓度在 10~300 mg/L 范围内变化对吸附的影响,结果如图 12 所示,分别采用 Langmuir 和 Freundlich 方程进行吸附拟合^[23], 计算相关参数见表 2。Freundlich 模型的线性相关性更好($R^2 = 0.993$), 能更好地描述 DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附过程。 K_F 是用来描述吸附剂吸附性能的参数,越大说明吸附性能越好。当 $1 < n < 10$

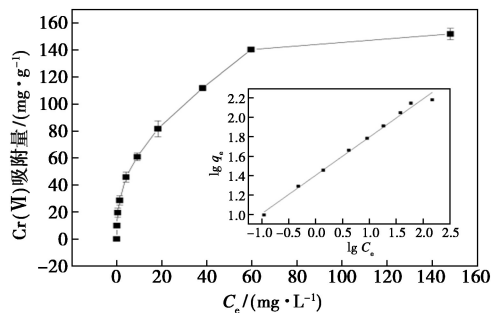


图 12 吸附等温线及吸附等温线拟合

Fig.12 Adsorption isotherm and adsorption isotherm fitting

时,表明 Cr(VI) 易于被 DETA@MBC 吸附,根据 Freundlich 方程计算得到 $K_F = 25.287 \text{ mg}^{1-(1/n)} \cdot \text{L}^{1/n} \cdot \text{g}^{-1}$, $n = 2.538$,表明吸附过程容易进行。

表 2 DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附等温线拟合参数

Tab.2 Fitting parameters of adsorption isotherm of DETA@MBC for Cr(VI)

Langmuir 模型			Freundlich 模型		
$K_L/(\text{L} \cdot \text{mg}^{-1})$	$q_m/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	R^2	$K_F/(\text{mg}^{1-(1/n)} \cdot \text{L}^{1/n} \cdot \text{g}^{-1})$	n	R^2
0.106	158.731	0.987	25.287	2.538	0.993

2.2.8 吸附热力学

考察吸附温度在 20、30、40 和 50 ℃ 条件下对吸附的影响。结果如图 13 所示,随着温度的升高,DETA@MBC 对水中 Cr(VI) 的吸附量有所增大。计算反应的 Gibbs 自由能 ΔG^0 , 熵变 ΔS^0 及焓变 ΔH^0 , 结果如表 3 所示。

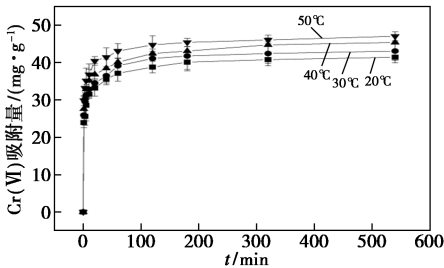


图 13 温度对吸附的影响

Fig.13 Effect of temperature on adsorption

表 3 DETA@MBC 吸附 Cr(VI) 热力学常数

Tab.3 Thermodynamic constants of Cr(VI) adsorbed by DETA@MBC

$\Delta G^0/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$				$\Delta H^0/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta S^0/(\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1})$
20 ℃	30 ℃	40 ℃	50 ℃		
-3.83	-4.59	-5.93	-7.39	31.32	119.32

DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附量随温度的升高而增大,升温提高了离子的运动速度^[24]。经过计算,在吸附温度分别为 20、30、40 和 50 ℃ 条件下,DETA@MBC 对 Cr(VI) 的吸附反应的 ΔG^0 均小于零,说明该吸附反应均能自发进行,熵变 ΔS^0 为 119.32 J/(mol·K),是熵增反应,吸附焓变 ΔH^0 为 31.32 kJ/mol,表明该吸附是吸热反应,在较高的温度下有利于 Cr(VI) 的吸附,与实验结果一致。

3 结论

SEM、XRD、FT-IR 和 VSM 分析表明,成功的将氨基修饰在磁性生物炭表面,制备得到的 DE-

TA@MBC 吸附剂磁性能良好,克服了传统重金属吸附剂难以从液相中分离的难题。DETA@MBC 对溶液中 Cr(VI) 的吸附更符合拟二阶动力学模型和 Freundlich 模型,表明吸附过程是以化学吸附为主体的多层吸附。DETA@MBC 吸附溶液中的 Cr(VI) 为自发的吸热反应, ΔS^0 为 119.32 J/(mol·K),焓变 ΔH^0 为 31.32 kJ/mol,升温有利于吸附的进行。经过 6 次吸附-脱附-再生后,DETA@MBC 仍能保持一定的吸附量,具有良好的循环使用性,是一种潜在的环保型生物质重金属吸附材料。

参考文献:

[1] JUNG M S, HWANG J P, KIM J H, et al. Risk of environmental contamination arising from concrete structures, Part II: Toxic substance [J]. *KSCE J. Civ. Eng.*, 2015, **19(6)**: 1 591-1 596.

[2] 郭修旺. 新型吸附剂的制备及其对溶液中重金属离子吸附净化研究[D]. 舟山: 浙江海洋大学, 2019.

[3] LIU J, LI N, ZHAN W, et al. Thallium contamination in farmlands and common vegetables in a pyrite mining city and potential health risks [J]. *Environ. Pollut.*, 2019, **248**: 906-915.

[4] YANG G X, JING H. Amino modification of biochar for enhanced adsorption of copper ions from synthetic wastewater [J]. *Water Res.*, 2014, **48(1)**: 396-405.

[5] 李宪. ZnCl₂ 活化秸秆基生物质炭的制备及吸附气态甲醛的实验研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2021.

[6] 刘臻. 磁性生物质炭的制备及对 Ni(II) 吸附性能研究 [D]. 沈阳: 辽宁大学, 2021.

[7] LIU X J, LI M F, MA J F, et al. Chitosan crosslinked composite based on corn cob lignin biochar to adsorb methylene blue: Kinetics, isotherm, and thermodynamics [J]. *Colloid. Surface. A*, 2022, **64**: 23-32.

[8] 周宇, 陈晓娟, 卢开红, 等. 生物质炭的制备、功能改性及去除废水中有机污染物研究进展 [J]. *人工晶体学报*, 2021, **50(12)**: 2 389-2 400.

[9] SUN X F, YUE M, LIU X W, et al. Sorption and detoxification of chromium(VI) by aerobic granules functionalized with polyethylenimine [J]. *Water Res.*, 2010, **44(8)**: 2 517-2 524.

[10] 刘伟, 杨琦, 李博, 等. 磁性石墨烯吸附水中 Cr(VI) 研究 [J]. *环境科学*, 2015, **36(2)**: 537-544.

[11] 杨海, 黄新, 林子增, 等. 离子交换法处理重金属废水

- 的研究进展[J].应用化工,2019,**48**(7):1 675-1 680.
- [12]SU H J, FANG Z Q, TSANG P E, et al. Stabilisation of nanoscale zero-valent iron with biochar for enhanced transport and insitu-remediation of hexavalent chromium in soil[J]. *Environ. Pollut.*, 2016, **214**:94-100.
- [13]刘冰,马荣华,刘春涛.高锰酸钾改性活性炭的表征及吸附 Cr(VI) 性能的研究[J].化学试剂,2016, **38**(9):819-823.
- [14]杨娟娟.生物质炭基复合材料的制备及对重金属污染物的去除研究[D].济南:齐鲁工业大学,2020.
- [15]TAN L S, XU J, XUE X Q, et al. Multifunctional nano-composite Fe₃O₄@SiO₂-mPD/SP for selective removal of Pb(II) and Cr(VI) from aqueous solutions[J]. *RSC Adv.*, 2014, **4**:45 920-45 929.
- [16]王飞.氨基改性磁性生物质炭的快速制备及对水中六价铬的吸附去除研究[D].厦门:厦门大学,2018.
- [17]傅瑞琪.功能化炭质材料的制备及其对 Pb(II) 和 Cu(II) 的去除研究[D].杭州:浙江大学,2017.
- [18]宋晓俊.磁性碳纳米吸附剂的制备及其去除水中六价铬离子的性能研究[D].大连:大连理工大学,2019.
- [19]杨晓武,李志刚,李培枝,等.海藻酸钠凝胶海绵体的制备及其对 Pb²⁺ 和 Cu²⁺ 的吸附[J].精细化工,2021, **38**(1):162-168.
- [20]高卫民,程寒飞,詹茂华,等.磁性纳米 Fe-S 复合材料的制备及其对 Cr(VI) 的处理性能研究[J].化学试剂,2020, **42**(3):238-243.
- [21]尹甲兴,王雪兆,齐连怀,等.氨基化磁性纳米粒子的制备及其对 Pb²⁺ 吸附性能研究[J].功能材料,2013, **44**(17):2 511-2 515.
- [22]ZHAO Y, PAN Y, LU W, et al. Removal of heavy metal ions from aqueous solutions by adsorption onto ZIF-8 nanocrystals[J]. *Chem. Lett.*, 2015, **44**(6):758-760.
- [23]郭宇,苗世举,吴红梅,等.NH₂-MCM-41 吸附剂的制备及其对铬离子(VI) 吸附行为的研究[J].现代化工,2020, **40**(6):89-94.
- [24]TAN C, DONG Y, FU D, et al. Chloramphenicol removal by zero valent iron activated peroxy monosulfate system: Kinetics and mechanism of radical generation[J]. *Chem. Eng. J.*, 2018, **334**:1 006-1 015.

分析与测试

加味桃红四物汤含量测定、指纹图谱以及抗氧化活性研究

张昊祯¹, 杨爱岗^{*2}, 张岩¹, 吴嘉佳¹, 陈跃龙², 严诗楷¹, 金慧子^{*1}

(1. 上海交通大学 药学院, 上海 200240; 2. 上海松皓生物科技有限公司, 上海 200331)

摘要:建立加味桃红四物汤(白及、桃仁、红花等)HPLC 指纹图谱,测定其中没食子酸、苦杏仁苷、绿原酸、芍药内酯苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、洋川芎内酯 I、毛蕊花糖苷、1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯、苯甲酰芍药苷和藁本内酯共 12 种成分的含量。色谱柱采用(250 mm×4.6 mm, 5 μm)Shim-pack VP-ODS 柱,柱温 30 ℃;以 0.05% 磷酸-甲醇为流动相梯度洗脱,体积流量为 1.2 mL/min,检测波长分别为 210、225、280 nm。10 批加味桃红四物汤样品指纹图谱中,共标定 26 个共有峰,不同批次间相似度均大于 0.96,且所有成分在各自范围内线性关系良好($R^2 \geq 0.998$),平均回收率 98.03%~101.43%,RSD 为 0.72%~1.93%。同时,对加味桃红四物汤的抗氧化活性进行测定,结果显示其清除 DPPH、ABTS 及羟基自由基的 IC_{50} 分别为 51.11、44.13、275.39 μg/mL。该方法准确、简便、快速,可用于抗氧化活性良好的加味桃红四物汤的质量控制。

关键词:桃红四物汤;指纹图谱;高效液相色谱;含量测定;抗氧化活性

中图分类号:R917.101 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0129-07

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0573

HPLC Fingerprint and Multi Components Determination in Modified Taohong Siwu Decoction and its Antioxidant Activity ZHANG Hao-zhen¹, YANG Ai-gang^{*2}, ZHANG Yan¹, WU Jia-jia¹, CHEN Yue-long², YAN Shi-kai¹, JIN Hui-zi^{*1}

(1. School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China; 2. Shanghai Songhao Biotechnology Company, Shanghai 200331, China)

Abstract: To establish a method for HPLC fingerprints and simultaneous content determination of gallic acid, amygdalin, chlorogenic acid, albizflorin, hydroxysafflor yellow A, paeoniflorin, ferulic acid, senkyunolide I, verbascoside, militarine, benzoylpaeoniflorin and ligustilide in Modified Taohong Siwu Decoction. Shim-pack VP-ODS column (250 mm×4.6 mm, 5 μm) was used and the column temperature was 30 ℃. The analysis was performed with methanol-0.05% phosphoric acid, flowing at 1.2 mL/min and the detection wavelengths were set at 210, 225, and 280 nm. Among 10 batches of samples, 26 common peaks were identified in the HPLC fingerprints with similarities of more than 0.96. Twelve constituents showed good linear relationships ($R^2 \geq 0.998$), whose average recoveries were 98.03%~101.43% with the RSD between 0.72% and 1.93%. The antioxidant activity was evaluated by the scavenging ability of DPPH, ABTS and hydroxyl free radicals. The IC_{50} of DPPH, ABTS and hydroxyl free radicals were 51.11, 44.13, and 275.39 μg/mL. This rapid, simple and precise method can be used for the quality control of modified Taohong Siwu Decoction with good antioxidant activity.

Key words: Taohong Siwu Decoction; fingerprint; high performance liquid chromatography (HPLC); content determination; antioxidant activity

桃红四物汤(Taohong Siwu Decoction, TSD)由红花、桃仁、当归、白芍、川芎、地黄 6 味药材组成,具有活血祛瘀、养血调经的功效,该方出自清代的《妇科冰鉴》,位列我国首批古代经典名方目录中^[1]。近年来随着对该方药理作用的深入研究,发现除传统功效之外,桃红四物汤还可表现出一定的神经保护、抗炎、降血脂等作用^[2]。除此之外,桃红四物汤可表现出一定的抗氧化活性,其中的芳香酸类及其苷类成分被认为是桃红四物汤发挥抗氧化作用的主要效应物质基础^[3]。白及为兰科白及属植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.)

Rchb.f. 的干燥块茎,可用于收敛止血、消肿生肌。现代药理学研究表明,白及的提取物及多糖均显示出一定的抗氧化活性^[4]。在桃红四物汤的基

收稿日期:2022-07-27;网络首发日期:2022-10-17

作者简介:张昊祯(1997-),女,加拿大籍,硕士生,主要研究方向为天然药物化学。

通讯作者:金慧子, E-mail: kimhz@sjtu.edu.cn; 杨爱岗, E-mail: yangaigang@163.com。

引用本文:张昊祯,杨爱岗,张岩,等.加味桃红四物汤含量测定、指纹图谱以及抗氧化活性研究[J].化学试剂,2023,45(1):129-135。

础上配伍白及可得到具有更优抗氧化活性的加味桃红四物汤(Modified Taohong Siwu Decoction)。

中药复方制剂成分复杂多样,指纹图谱技术是评价中药真伪及优劣并确保其一致性及稳定性的有效检测方法^[5]。为了进一步开发拓展经典名方桃红四物汤的临床应用,更加全面地展现中药复方制剂多靶点、多成分的应用特点,本研究建立了加味桃红四物汤的 HPLC 指纹图谱,指认并测定没食子酸、苦杏仁苷、绿原酸等 12 种成分的含量,评价其抗氧化活性,以期为加味桃红四物汤的质量控制提供理论研究基础,并进一步助力其药效物质基础研究。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);Shim-pack VP-ODS 型色谱柱(日本 Shimadzu 公司);精密电子天平(北京赛多利斯公司);SK250HP 型超声波清洗机(上海科导公司);Synergy LX 型多功能酶标仪(美国 BioTek 公司)。

过硫酸钾、硫酸亚铁(上海麦克林生化科技有限公司);1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH,上海源叶生物科技有限公司);2,2'-联氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二胺盐(ABTS)、抗坏血酸(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);水杨酸(上海阿达玛斯生化科技公司);过氧化氢(上海泰坦科技股份有限公司);藁本内酯、毛蕊花糖苷、绿原酸、没食子酸(上海历鼎生物技术公司);1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯(BT-BJ01)、芍药内酯苷(BT-SY12)、阿魏酸(BT-CQ02)、洋川芎内酯 I(BT-CQ17)、苦杏仁苷(K-001-150825)、苯甲酰芍药苷(BT-SY01)、芍药苷(BT-SY09)、羟基红花黄色素 A(BT-HH02)(北京倍特仁康生物医药科技公司);加味桃红四物汤(上海松皓生物科技有限公司),以上药品均为分析纯。

1.2 色谱条件

色谱柱:(250 mm×4.6 mm,5 μm) Shimadzu Shim-pack VP-ODS 柱;流动相:甲醇(A)-0.05% 磷酸水溶液(B)。梯度洗脱程序:0~5 min,5%~10% A;5~15 min,10%~22% A;15~25 min,22%~23% A;25~30 min,23%~25% A;30~45 min,25%~30% A;45~50 min,30% A;50~55 min,30%~32% A;55~65 min,32%~35% A;65~

70 min,35%~50% A;70~110 min,50%~70% A;110~125 min,75%~100% A。体积流量 1.2 mL/min;柱温 30 ℃;紫外检测波长切换如表 1;10 μL 进样量。

表 1 DAD 检测时间表

Tab.1 DAD testing time table

时间/min	检测波长/nm	时间/min	检测波长/nm
0~25	210	61~92	225
25~50	225	92~125	280
50~61	280		

1.3 混合对照品溶液

分别取 1~12 号成分对应标准品(没食子酸、苦杏仁苷、绿原酸、芍药内酯苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、洋川芎内酯 I、毛蕊花糖苷、1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯、苯甲酰芍药苷、藁本内酯)适量,精密称取后置于容量瓶中,加甲醇溶解并定容,分别得到质量浓度为 3.33、5.72、2.86、3.16、2.68、3.33、3.39、3.18、2.95、3.23、3.29、4.00 mg/mL 的对照品储备液。分别精密量取 12 种对照品储备液适量,混匀,配成混合对照品溶液,备用。

1.4 全方供试品溶液

取 11.2 g 加味桃红四物汤标准煎液,将其减压浓缩后充分干燥,得到 5.1 g 无流动性浸膏。精密称取 150.0 mg 上述浸膏,置于 5 mL 容量瓶中,加入 90% 甲醇震荡溶解浸膏并定容至刻度线,过 0.22 μm 滤膜,取续滤液,备用。

2 结果与讨论

2.1 方法学考察

2.1.1 重复性实验

取加味桃红四物汤样品,分别根据 1.4 中方法平行制备 6 份供试品溶液。重复 6 次注入 HPLC 色谱仪,色谱条件同 1.2,分析样品并记录图谱,将 18 号峰作为参比峰,各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.01%~0.88%,相对峰面积的 RSD 为 0.70%~2.87%。各数值均在 3% 以下,表明方法的重复性较好。

2.1.2 精密度实验

取加味桃红四物汤样品,根据 1.4 中方法制得供试品溶液,平行 6 次注入 HPLC 色谱仪。色谱条件同 1.2,分析样品并记录图谱,将 18 号峰作为参比峰,各共有峰相对保留时间的 RSD 为

0.03%~0.96%, 相对峰面积的 RSD 为 0.73%~2.76%。各数值均在 3% 以下, 表明仪器的精密密度良好。

2.1.3 稳定性实验

取加味桃红四物汤样品, 根据 1.4 中方法制得供试品溶液 1 份, 放置于室温, 分别于第 0、2、4、8、12、24 h 时进样分析, 色谱条件同 1.2, 记录图谱, 将 18 号峰作为参比峰, 各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.05%~1.36%, 相对峰面积的 RSD 为 1.36%~2.84%。各数值均在 3% 以下, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.2 图谱生成及相似度评价

根据 1.4 中方法制备 10 批样品溶液 (编号 S1~S10), 色谱条件同 1.2, 记录图谱, 导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》, 采用中位数法及多点校正, 时间宽度 0.1 min, 生成对照图谱。最终确定了 26 个共有峰 (见图 1), 根据对照品指出 12 个色谱峰 (即为 1~12 号成分), 分别是 1 号峰 (没食子酸)、5 号峰 (苦杏仁苷)、6 号峰 (绿原酸)、8 号峰 (芍药内酯苷)、9 号峰 (羟基红花黄色素 A)、10 号峰 (芍药苷)、11 号峰 (阿魏酸)、13 号峰 (洋川芎内酯 I)、14 号峰 (毛蕊花糖苷)、18 号峰 (1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯)、20 号峰 (苯甲酰芍药苷)、26 号峰 (藁本内酯)。10 批加味桃红四物汤的批次相似度分别为 0.99、0.969、0.999、0.997、0.991、0.999、0.998、0.992、0.972、0.997, 表明加味桃红四物汤不同批次间相似度良好。

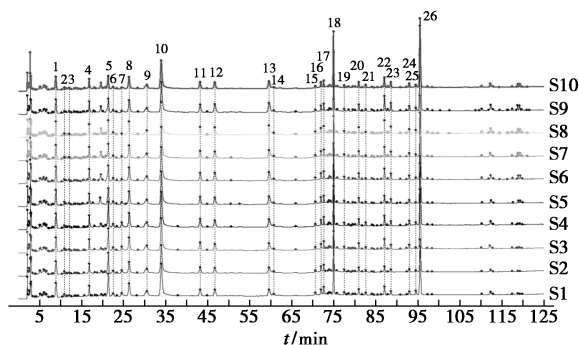


图 1 10 批样品 HPLC 指纹图谱

Fig.1 HPLC fingerprints for 10 batches of samples

2.3 聚类分析

使用 Heatmap Illustrator 软件, 根据样品测定结果, 进行聚类分析。将 10 批加味桃红四物汤的各色谱峰面积的自然对数值导入软件, 以平方

Euclidean 距离为指标, 按平均连接度进行聚类, 聚类结果如图 2 所示。10 批样品聚类后可以分为 2 类, S1~S7 为一类, S8~S10 为一类, 表明样品部分成分含量具有一定差异, 但总体质量较为稳定。

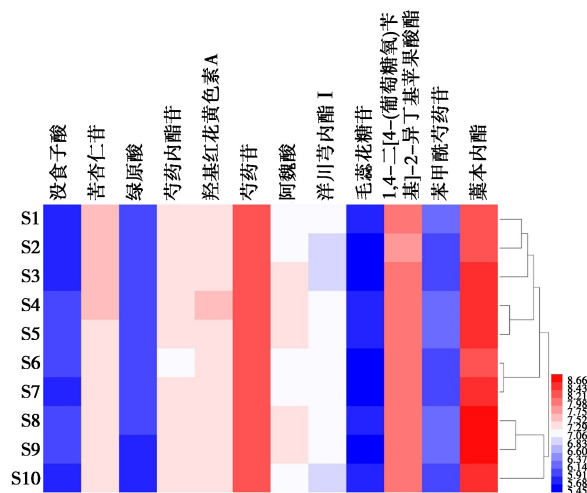


图 2 10 批样品中 12 种成分含量聚类分析 heatmap

Fig.2 Heatmap visualization of cluster analysis of 12 components in 10 batches of samples

2.4 OPLS-DA 分析

为了进一步研究不同批次间 12 种指标成分的具体含量差异, 对样品测定结果进行正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA)。将测定数据导入 SIMCA 14.1 软件, 将样品 S1~S10 设为变量 Y, 12 种成分的含量作为变量 X, 进行 OPLS-DA 处理, 分析结果见图 3、4。在置信区间 (95%) 内, 10 批样品存在一定差异性。根据结果图中样品的分布可将 10 批样品分为 S1~S7、S8~S10 两类。变量重要性投影 (VIP) 值与该成分对样品分类贡献程度成正比。根据图 4 分析结果显示, 样品中 VIP>1 的成分依次为藁本内酯、芍药内酯苷、芍药苷、苦杏仁苷以及羟基红花黄色素 A, 表明这 5 种成

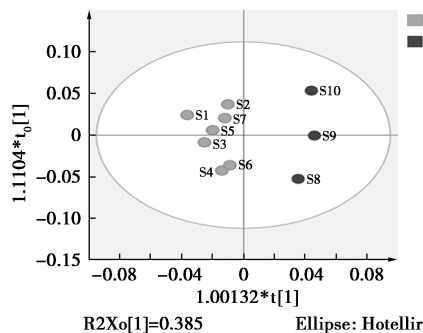


图 3 10 批样品的 OPLS-DA 得分图

Fig.3 OPLS-DA score plot of 10 batches of samples

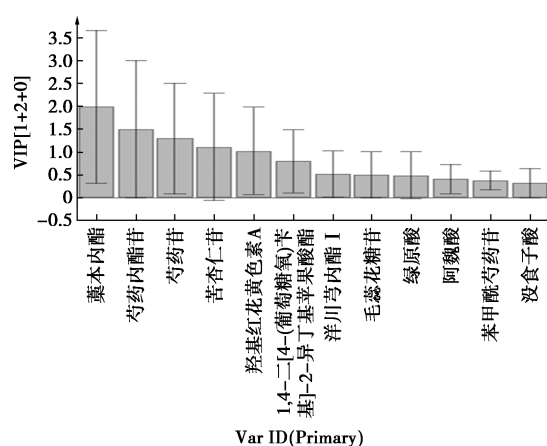


图 4 12 种成分的 VIP 值

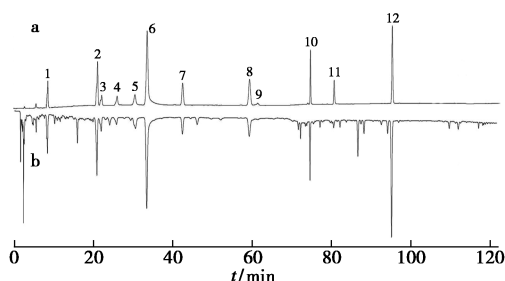
Fig.4 VIP value of 12 components

分是可能提示不同批次间样品质量差异的主要成分,可以作为指导加味桃红四物汤物质基准及质量控制的关键指标成分。

2.5 多成分含量测定

2.5.1 系统适用性考察

取制备好的供试品、对照品溶液各 10 μL ,分别注入 HPLC 色谱仪,按 1.2 色谱条件进行测定,图谱见图 5。结果显示,1~12 号成分色谱峰分离度良好,且理论塔板数均符合药典规定。



1.没食子酸;2.苦杏仁苷;3.绿原酸;4.芍药内酯苷;
5.羟基红花黄色素 A;6.芍药苷;7.阿魏酸;8.洋川芎内酯 I;
9.毛蕊花糖苷;10.1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基
苹果酸酯;11.苯甲酰芍药苷;12.藜本内酯
a.混合对照品;b.加味桃红四物汤供试品

图 5 混合对照品及加味桃红四物汤样品色谱图

Fig.5 Chromatograms of mixed standard and
Modified Taohong Siwu Decoction

2.5.2 线性关系考察

取 1.3 所得 1~12 号对照品储备液适量,分别加入甲醇逐级稀释,得到梯度浓度的对照品溶液。各对照品分别取梯度溶液进样分析,各浓度平行重复 3 次,按 1.2 色谱条件进行测定并记录峰面积。以质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),分别计算得到线性方程如表 2 所

示。表明各成分在各自范围内线性关系良好。

表 2 各成分线性关系

Tab.2 Linear equation of various constituents

化合物	回归方程	R^2	线性范围/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
没食子酸	$Y = 21\ 820X + 101.39$	0.999 2	0.02~0.11
苦杏仁苷	$Y = 8\ 257.2X - 148.71$	0.999 7	0.14~0.58
绿原酸	$Y = 19\ 126X - 6.225\ 8$	0.999 4	0.02~0.14
芍药内酯苷	$Y = 5\ 668.5X - 86.173$	0.999 2	0.03~0.32
羟基红花黄色素 A	$Y = 20\ 328X - 452.34$	0.999 1	0.07~0.34
芍药苷	$Y = 10\ 444X - 450.61$	0.999 2	0.25~1.10
阿魏酸	$Y = 39\ 189X + 14.131$	0.998 6	0.04~0.29
洋川芎内酯 I	$Y = 42\ 576X - 517.03$	0.999 5	0.02~0.16
毛蕊花糖苷	$Y = 13\ 411X - 83.26$	0.999 5	0.02~0.10
1,4-二[4-(葡萄糖 氧)苄基]-2-异丁 基苹果酸酯	$Y = 21\ 268X - 585.26$	0.998 6	0.09~0.22
苯甲酰芍药苷	$Y = 18\ 736X - 283.99$	0.998 7	0.03~0.26
藜本内酯	$Y = 48\ 499X + 1239.6$	0.999 2	0.03~0.39

2.5.3 重复性试验

取加味桃红四物汤样品,分别根据 1.4 中方法平行制备 6 份供试品溶液。重复 6 次注入 HPLC 色谱仪,色谱条件同 1.2,分析样品并记录图谱。测定结果显示,1~12 号成分对应的峰面积 RSD 分别为 1.82%、1.25%、1.66%、1.40%、1.93%、1.57%、1.56%、1.39%、0.84%、1.48%、1.61%、1.72%,表明该方法重复性良好。

2.5.4 精密度试验

取加味桃红四物汤样品,根据 1.4 中方法制得供试品溶液,平行 6 次注入 HPLC 色谱仪。色谱条件同 1.2,分析样品并记录图谱。测定结果显示,1~12 号成分对应的峰面积 RSD 分别为 0.37%、0.09%、0.56%、0.76%、0.62%、0.41%、0.58%、0.38%、1.17%、0.97%、0.74%、0.54%,表明仪器精密度良好。

2.5.5 稳定性试验

取加味桃红四物汤样品适量,根据 1.4 中方法制得供试品溶液 1 份,放置于室温,分别于第 0、2、4、8、12、24 h 时进样分析,色谱条件同 1.2,记录图谱。测定结果显示,1~12 号成分对应的峰面积 RSD 分别为 0.84%、1.85%、1.66%、1.54%、0.43%、0.75%、0.94%、0.44%、1.94%、1.20%、1.55%、0.21%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5.6 加样回收率试验

精密量取 9 份各成分含量已知的供试品溶

液,置于容量瓶中。再分别取不同浓度 1~12 号对照品溶液适量加入容量瓶,混匀后加入 90%甲醇定容至刻度线。依次进样,色谱条件同 1.2,分析样品并记录图谱,计算各成分的回收率。结果显示,12 种成分的平均加样回收率分别为 100.96%、99.15%、100.73%、100.56%、100.69%、99.02%、98.98%、98.03%、101.43%、

99.86%、99.89%、98.49%,RSD 分别为 1.66%、0.93%、1.93%、1.91%、1.17%、1.28%、1.40%、1.44%、1.81%、1.83%、1.79%、0.72%。

2.5.7 不同批次间样品含量测定

取 10 批加味桃红四物汤样品(编号 S1~S10),按 1.2 色谱条件进行分析并计算各成分含量,结果见表 3 和图 6。

表 3 10 批样品中 12 种成分的含量

Tab.3 Contents of 12 constituents in 10 batches of samples

批次	质量分数/%											
	没食子酸	苦杏仁苷	绿原酸	芍药内酯苷	羟基红花黄色素 A	芍药苷	阿魏酸	洋川芎内酯 I	毛蕊花糖苷	1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯	苯甲酰芍药苷	藜芦内酯
S1	0.035	0.828	0.067	0.865	0.346	1.401	0.114	0.123	0.088	0.572	0.125	0.209
S2	0.035	0.808	0.066	0.925	0.354	1.352	0.116	0.128	0.089	0.544	0.127	0.206
S3	0.038	0.795	0.071	0.940	0.358	1.437	0.128	0.120	0.080	0.591	0.127	0.234
S4	0.045	0.859	0.077	1.063	0.371	1.463	0.130	0.131	0.097	0.592	0.134	0.255
S5	0.044	0.711	0.066	0.874	0.339	1.463	0.118	0.131	0.082	0.575	0.121	0.205
S6	0.044	0.725	0.070	0.949	0.346	1.497	0.126	0.132	0.093	0.615	0.135	0.262
S7	0.039	0.779	0.067	0.900	0.327	1.392	0.115	0.135	0.076	0.558	0.124	0.241
S8	0.044	0.710	0.067	1.042	0.336	1.522	0.130	0.141	0.097	0.584	0.134	0.342
S9	0.045	0.758	0.060	0.966	0.314	1.360	0.126	0.142	0.087	0.554	0.134	0.404
S10	0.038	0.735	0.060	0.959	0.310	1.319	0.119	0.123	0.098	0.548	0.126	0.242

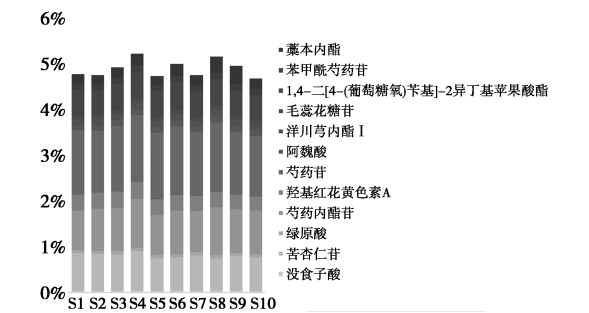


图 6 10 批样品中 12 种成分的含量
Fig.6 Contents of 12 constituents in 10 batches of samples

2.6 体外抗氧化活性测定

2.6.1 DPPH 自由基清除能力测定

参考文献[6]方法并略作修改,精密称取适量样品溶于 DMSO 中制得不同质量浓度(0.1~1.0 mg/mL)样品溶液。取 10 μ L 各浓度样品溶液于 96 孔板,加入 190 μ L(0.1 mmol/L)的 DPPH 乙醇溶液,平行 3 次,37 $^{\circ}$ C 避光反应 30 min,在 475 nm 处测定其吸光度,记为 A_i 。以抗坏血酸(V_c)为阳性对照, A_c 为无水乙醇替代 DPPH 溶液的吸光度, A_j 为 DMSO 作为空白对照的吸光度。按公式(1)计算清除率为:

$$\text{DPPH 自由基清除率}(\%) = [1 - (A_i - A_c)/A_j] \times 100\% \quad (1)$$

使用 SPSS 19.0 进行计算,加味桃红四物汤清除 DPPH 自由基的 IC_{50} 为 51.11 μ g/mL,阳性对照的 IC_{50} 为 3.69 μ g/mL。

2.6.2 ABTS 自由基清除能力测定

参考文献[7]方法并略作修改,精密称取适量样品溶于 DMSO 中制得不同质量浓度(0.1~1.0 mg/mL)样品溶液。取各浓度样品溶液 10 μ L 于 96 孔板,加入 ABTS 工作液 100 μ L,平行 3 次,37 $^{\circ}$ C 避光反应 30 min,在 734 nm 处测定其吸光度,记为 A_i 。以抗坏血酸(V_c)为阳性对照, A_c 为无水乙醇替代 ABTS 溶液的吸光度, A_j 为 DMSO 作为空白对照的吸光度。按公式(2)计算清除率为:

$$\text{ABTS 自由基清除率}(\%) = [1 - (A_i - A_c)/A_j] \times 100\% \quad (2)$$

使用 SPSS 19.0 进行计算,加味桃红四物汤清除 ABTS 自由基 IC_{50} 为 44.13 μ g/mL,阳性对照的 IC_{50} 为 3.90 μ g/mL。

2.6.3 羟基自由基清除能力测定

参考文献[8]方法并略作改动,精密称取适量样品溶于 DMSO 中制得不同质量浓度(0.1~1.0 mg/mL)样品溶液。取 $FeSO_4$ 溶液、水杨酸-乙醇溶液、过氧化氢溶液以及各浓度样品溶液各

50 μL 。避光条件下 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min, 然后在 510 nm 下测定其吸光度, 记为 A_i 。以抗坏血酸 (V_c) 为阳性对照, A_c 为蒸馏水替代过氧化氢的吸光度, A_j 为 DMSO 作为空白对照的吸光度。按公式(3)计算清除率为:

$$\text{羟基自由基清除率}(\%) = [1 - (A_i - A_c)/A_j] \times 100\% \quad (3)$$

使用 SPSS 19.0 进行计算, 加味桃红四物汤清除羟基自由基 IC_{50} 为 275.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 阳性对照的 IC_{50} 为 27.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.7 讨论

2.7.1 色谱条件的优化

实验前期, 综合考察了水相及有机相种类、检测波长、柱温、体积流量等多个色谱条件。在流动相的选择上, 水相比较了 0.1% 甲酸、0.1% 醋酸、0.1% 磷酸、0.05% 磷酸以及 0.1% 磷酸, 有机相则考察了乙腈及甲醇的洗脱效果, 根据基线情况以及各峰的响应度选择了 0.05% 磷酸-甲醇作为本方法的流动相。体积流量分别考察了 0.8、1.0、1.2 mL/min 这 3 种流速, 结果表明当体积流量为 1.2 mL/min 时, 肩峰和裂峰情况明显改善。根据加味桃红四物汤浸膏的溶解性, 经过预实验确定 90% 甲醇作为溶剂时该方溶解性最佳。由于本供试品中测定成分较为复杂, 且不同成分的最大吸收波长具有较大差异, 故先使用 DAD 检测进行全波长扫描, 根据各色谱峰响应的特征筛选合适的波长及转换时间点, 最终确定多波长切换法对加味桃红四物汤的样品进行测定。

2.7.2 指标成分的确定

结合桃红四物汤的相关文献报道及研究进展^[9], 参照《中国药典》2020 版及已有研究对加味桃红四物汤的指标成分进行规定^[10]。羟基红花黄色素 A、苦杏仁苷、芍药苷、1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯分别被规定为红花、桃仁、芍药、白及的药典含量测定指标成分。阿魏酸为川芎、当归药材的药典含量测定指标成分, 且研究表明阿魏酸等酚酸类物质是川芎的主要抗氧化药效成分^[11]。毛蕊花糖苷是地黄中含量测定的常见指标成分, 且谱效关系分析结果显示毛蕊花糖苷具有一定的抗氧化活性^[12,13]。藁本内酯是川芎、当归中的活性成分, 已有研究表明, 藁本内酯可作为当归挥发油中的主要抗氧化活性物质^[14]。绿原酸作为当归药材含量测定的常见指标成分, 具有显著的抗氧化活性^[15,16]。最终根据

药材中含量及成分药理作用, 选择上述 12 种成分进行含量测定。

2.7.3 HPLC 分析及活性测试

根据确定的色谱条件, 共对 10 批加味桃红四物汤进行了分析测定。HPLC 指纹图谱共标定了 26 个共有峰, 指认出其中 12 种成分, 批次间相似度在 0.969~0.999 之间, 表明加味桃红四物汤不同批次间相似度良好。聚类分析将 10 批样品分为 2 类, 表明其部分成分含量存在差异。OPLS-DA 分析结果显示, 包括藁本内酯、芍药内酯苷、芍药苷、苦杏仁苷以及羟基红花黄色素 A 在内的 5 种成分可能是提示不同批次间样品质量差异的主要成分。同时, 对加味桃红四物汤样品进行抗氧化活性测定, 结果显示加味桃红四物汤清除 DPPH、ABTS 及羟基自由基的 IC_{50} 分别为 51.11、44.13、275.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 表明加味桃红四物汤具有一定的抗氧化活性, 且其清除 DPPH 以及 ABTS 自由基的效果要强于羟基自由基, 可用于相关领域的进一步研究。

3 结论

本研究建立了加味桃红四物汤 HPLC 指纹图谱, 同时测定了没食子酸、苦杏仁苷、绿原酸、芍药内酯苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、洋川芎内酯 I、毛蕊花糖苷、1,4-二[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯、苯甲酰芍药苷、藁本内酯的含量, 并测定其抗氧化活性。本方法采用指纹图谱定性与有效成分定量相结合, 研究结果表明其分离度良好, 化学成分信息丰富, 可对加味桃红四物汤进行整体性评价并反映其内在质量差异, 为该制剂的质量控制提供了科学性参考, 同时也为经典名方桃红四物汤在传统功效之外的开发利用提供理论依据。

参考文献:

- [1] 杨艳玲, 刘彩凤, 黄嘉怡, 等. 经典名方桃红四物汤的古今文献分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 10-20.
- [2] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 桃红四物汤的药理作用研究进展[J]. 现代中医药, 2021, 41(2): 22-28.
- [3] 刘立, 段金殿, 唐于平, 等. 桃红四物汤抗氧化效应物质基础研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1591-1595.
- [4] 刘金梅, 安兰兰, 刘刚, 等. 白及化学成分和药理作用研究进展与质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学

- 刊,2021,**39**(6):28-37.
- [5] 刘东方,赵丽娜,李银峰,等.中药指纹图谱技术的研究进展及应用[J].中草药,2016,**47**(22):4 085-4 094.
- [6] FAROOQ M, MUMTAZ M, MUKHTAR H, et al. UHPLC-QTOF-MS/MS based phytochemical characterization and anti-hyperglycemic prospective of hydro-ethanolic leaf extract of *Butea monosperma* [J]. *Sci. Rep.*, 2020, **10**(1): 3 530.
- [7] MARFIL R, GIMENEZ R, MARTINEZ O, et al. Determination of polyphenols, tocopherols, and antioxidant capacity in virgin argan oil (*Argania spinosa*, Skeels) [J]. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.*, 2011, **101**(12):886-893.
- [8] 王焕弟.香榧子化学成分、抗氧化活性及可溶性蛋白研究[D].上海:上海交通大学,2008.
- [9] 成颜芬,江华娟,王琳,等.经典名方桃红四物汤化学指纹图谱及 9 种成分含量测定研究[J].中草药,2020,**51**(3):653-661.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020:106-290.
- [11] 张欣欣,管西芹,王婕,等.基于多成分溶出和生物效价关联的川芎抗氧化药效物质研究[J].山东中医药大学学报,2021,**45**(4):540-546.
- [12] 张留记,周志敏,屠万倩,等.HPLC 同时测定地黄中 5 种苷类成分的含量[J].天然产物研究与开发,2017,**29**(1):87-90.
- [13] 耿晓桐,王丰青,谢彩侠,等.基于 HPLC 指纹图谱技术的地黄块根抗氧化活性谱效关系研究[J].天然产物研究与开发,2019,**31**(11):1 864-1 872.
- [14] 邢冬梅,刘洁丽,邓淑芳,等.当归挥发油抗氧化谱效关系研究[J].化学世界,2020,**61**(4):280-286.
- [15] 卢晨娜,叶潇,刘晓谦,等.当归药材与饮片中 7 种成分含量测定及其物质传递规律研究[J].中国中药杂志,2021,**46**(23):6 196-6 203.
- [16] 王晓梅,奚宇,范新光,等.绿原酸的生物利用率和抗氧化活性研究进展[J].中国食品学报,2019,**19**(1):271-279.

高光谱结合图分割算法快速鉴别不同尺度产地陈皮

张悦^{1,4}, 王游游⁴, 张婷¹, 覃驭楚^{2,3}, 南铁贵⁴, 杨健⁴, 吕炎杰^{*2,3}

(1. 云南中医药大学 中药学院, 云南 昆明 650500; 2. 可持续发展大数据国际研究中心, 北京 100094;

3. 中国科学院 空天信息创新研究院数字地球重点实验室, 北京 100094;

4. 中国中医科学院中药资源中心 道地药材国家重点实验室培育基地, 北京 100700)

摘要:以中药材陈皮为研究对象, 建立一种高光谱结合图分割算法实现不同尺度产地陈皮样本快速无损鉴别方法。采集陈皮样品的高光谱图像并利用图分割算法快速获得相对反射率数据集, 多种预处理算法对光谱数据降噪处理后, 结合偏最小二乘判别分析(PLS-DA)、随机森林(RF)和支持向量机(SVM)建立分类模型, 利用预测集准确率筛选最佳模型, 混淆矩阵评估模型性能。图分割算法相比常规人工提取方法时间减少 80%。融合光谱一阶导结合 PLS-DA 模型是不同尺度产地陈皮样品的最优鉴别模型, 省级行政区域和新会不同区域的陈皮样品的鉴别准确率分别为 98.41% 和 99.05%。该新型图分割算法能够实现高光谱兴趣区域信息的快速、准确获取, 结合高光谱技术可实现不同尺度产地陈皮样品的快速鉴别。

关键词:高光谱技术; 图分割算法; 化学计量学; 陈皮; 产地鉴别

中图分类号:TS272.7 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0136-08

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0500

Identification of Citri Reticulatae Pericarpium Form Different Scales Geographical Origin by Hyperspectral Imaging

Combined with Image Segmentation Algorithm ZHANG Yue^{1,4}, WANG You-you⁴, ZHANG Ting¹, QIN Yu-chu^{2,3}, NAN Tie-gui⁴, YANG Jian⁴, LV Yan-jie^{*2,3} (1. School of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. International Research Center of Big Data for Sustainable Development Goals, Beijing 100094, China; 3. Key Laboratory of Digital Earth Science, Aerospace Information Research Institute, Chinese Academy Science, Beijing 100094, China; 4. State Key Laboratory Breeding Base of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: A hyperspectral imaging method combined with an image segmentation algorithm was developed for rapid nondestructive identification of Citri Reticulatae Pericarpium samples from different scales. Hyperspectral imaging of Citri Reticulatae Pericarpium samples from different scales was collected, and the relative reflectance data set of samples was quickly obtained by using self-developed image segmentation algorithm. After denoising the spectral data by various pre-processing algorithms, the classification and discrimination model was established by combining partial least squares discriminant analysis (PLS-DA), random forest (RF) and support vector machine (SVM). The accuracy of prediction results was used as an evaluation index to screen the best model, and the performance of the model was evaluated by Confusion matrix. Compared with the conventional manual extraction method, the time of the image segmentation algorithm was reduced by 80%. The PLS-DA model based on the fusion spectra was the optimal identification model for Citri Reticulatae Pericarpium samples from different scales. The identification accuracy of Citri Reticulatae Pericarpium samples from provincial administrative regions was 98.41%. The identification accuracy of Citri Reticulatae Pericarpium samples from different areas in Xinhui was 99.05%. The new image segmentation algorithm can achieve rapid and accurate acquisition of hyperspectral region of interest information, combined with hyperspectral imaging can achieve rapid identification of Citri Reticulatae Pericarpium samples from different scales.

Key words: hyperspectral imaging; graph separation algorithm; chemometrics; Citri Reticulatae Pericarpium; origin classification

收稿日期: 2022-06-30; 网络首发日期: 2022-10-17

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC1712700); 山东省重点研发计划项目(重大科技创新工程)(2021CXGC010508); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04005)。

作者简介: 张悦(1997-), 女, 北京人, 硕士生, 主要研究方向为中药资源鉴定与评价。

通讯作者: 吕炎杰, E-mail: lvylj@aircas.ac.cn。

引用本文: 张悦, 王游游, 张婷, 等. 高光谱结合图分割算法快速鉴别不同尺度产地陈皮[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 136-143。

陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮,为著名的药食两用中药,在《神农本草经》中被列为上品,具有理气健脾、燥湿化痰的功效,用于脘腹胀满、食少吐泻、咳嗽痰多等症状^[1]。陈皮药材分为“陈皮”(来源于多种柑桔植物如福橘、大红袍、蜜柑等)和“广陈皮”(主要来源于新会柑(茶枝柑)),主产于广东、广西、四川、江西等地。由于品种差异或受不同生长环境的影响,导致不同产地的陈皮药材化学成分存在较大差异^[2],其中以广东新会地区的陈皮最为地道,其市场价格也远高于其他产地的陈皮。同时,由于土壤条件、栽培技术、农田气候、种植传统等条件的差异,即使同在新会地区产出的陈皮也不相同,传统上细分为一线核心产区(天马村、梅江村、茶坑村等)、二线产区(三江镇、南坦镇等)、三线产区(双水镇、罗坑镇等)和四线产区(司前镇、沙堆镇等)等,不同产区的陈皮价格亦存在较大差异^[3]。近年来,由于陈皮市场需求量大,特定产区药材收益高,致使市场造假掺假现象屡见不鲜,产地冒充现象严重,严重损害了消费者的利益^[4]。

目前市场对于陈皮产地的鉴别主要采用望、闻、刮、吃、泡等方法,这些方法容易受到主观因素的干扰,很难实现标准化的检验。此外,主要采用化学分析技术如薄层色谱^[5]、高效液相色谱(HPLC)^[6]、气相-质谱联用技术(GC-MS)^[7]、超高效液质联用技术(UHPLC-MS/MS)^[8]等,对陈皮药材进行产地鉴别。这些检测技术受到仪器设备、技术人员、操作场地、经济成本等多方面的制约,存在检测成本高、操作难、耗时久和损坏样品等缺点。因此建立技术要求相对较低、快速、无损而又准确的陈皮产地识别方法,具有迫切的市场需求。高光谱成像技术是基于非常窄波段的影像数据技术,可以快速、无损的对样品进行定量和定性分析^[9],被广泛应用于食品^[10]、农产品^[11]、环境、土壤等领域,同时高光谱成像技术根据分析不同中药材的光谱特征可以高精度(95%以上)实现对八角^[12]、麦冬^[13]、桃仁^[14]等的有效鉴别;还可以对人参(亚洲人参)、西洋参、假人参和西伯利亚人参的原料和产品进行分类^[15];识别地蚕、蛹虫草掺杂的冬虫夏草粉末,提高了对冬虫夏草正品的识别度^[16]。

目前基于高光谱技术的鉴别模型构建,主要包括数据采集、光谱校正、兴趣区域识别、数据预

处理、模型构建、模型性能评估等多个技术环节。感兴趣区域识别是高光谱建模技术的关键步骤,目前主要通过 ENVI 软件手动提取或通过掩膜操作获得,这些方法操作相对繁琐、效率较低。本研究以中药材陈皮为研究对象,基于图分割方法开发了一种高效、准确的高光谱数据兴趣区域识别方法,实现对陈皮样品高光谱信息的快速自动化识别和信息提取,并结合模式识别方法建立分类模型,实现不同尺度产地陈皮的鉴别,以期提高高光谱数据提取效率,同时为中药陈皮所需产地快检技术提供方法参考。

1 实验部分

1.1 陈皮样品

陈皮样品均采自 2019 年 10 月至 12 月,包括广西(3 批)、湖北(3 批)、江西(3 批)、四川(4 批)、山东(3 批)和广东(16 批)6 个产地,共 32 个批次;新会陈皮则包括一线核心产区(天马村、梅江村、茶坑村,6 批)、二线产区(三江镇、南坦镇,6 批)和四线产区(司前镇,4 批)样品,共 16 个批次。所有样品经中国中医科学院中药资源中心张燕研究员鉴定为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮。每个批次随机抽取 30~40 个样本,共 979 个陈皮样本进行高光谱数据采集,同时将样本按 7:3 的比例随机分成训练集和预测集用于后续建模分析。

1.2 高光谱成像系统的数据采集

高光谱成像系统主要由 2 个成像模块、2 个 150 W 卤钨灯(150 W/12 V, H-LAM Norsk Elektro Optikk, 挪威)、1 个 CCD 探测仪、1 个水平移动平台(Standa translation stage, 立陶宛)和 1 个图像采集软件(HySpex Ground, Norsk Elektro Optikk, 挪威)组成。成像模块则包括 SN0605 VNIR(H-V16, Norsk Elektro Optikk, 挪威)与 N3124 SWIR(H-S16, Norsk Elektro Optikk, 挪威)两个镜头。

样品采集前,需提前对高光谱采集及成像系统进行预热。打开双侧卤钨灯,关闭环境灯光。样品采集时,光谱仪的镜头与样品的距离为 25 cm,平台移动速度为 1.5 mm/s, SN0605 VNIR 镜头的积分时间为 3 500 μ s, 帧时间为 18 000, 光谱范围 410~990 nm; N3124 SWIR 镜头积分时间为 4 500 μ s, 帧时间 46 928, 光谱范围 950~2 500 nm; VNIR 和 SWIR 镜头的光谱分辨率均为 6 nm。将每批陈皮样品选用 10~15 个样本按矩阵排列

在黑色水平移动平台上,同时在样品摆列尾部放置 Teflon 白板,采集陈皮样品高光谱图像,以完整采集到白板图像为截止,保存数据。为了减少自然光对实验的影响,整个实验在暗室中进行。

1.3 黑白校正

为消除仪器和环境对样品数据的影响,采用软件(HySpex RAD,Norsk Elektro Optikk,挪威)对原始光谱数据进行校正,随后进行黑白板校正。黑白板校正为光谱数据处理中的一种常用方法,用于消除空气以及周围环境对光谱图像的影响,同时可得出光谱的相对反射率。本文利用此方法,将样本与白板、黑板进行计算得到相对反射率

计算公式如下:

$$R = (R_{\text{raw}} - R_d) / (R_w - R_d)$$

其中: R 是校正后反射率图像, R_{raw} 是原始反射率图像, R_w 是白板参考图像,通过 Teflon 白板获取(反射率接近 1), R_d 是黑板参考图像,通过盖上镜头盖获取(反射率接近 0)。

1.4 兴趣区域识别

图像校正后,需要选取每个样品的光谱兴趣区域并进行兴趣区域光谱数据的提取与分析,本研究基于图分割方法开发了一种高效、准确的高光谱数据兴趣区域识别方法,实现高光谱样本的单体分割与兴趣区域光谱数据的自动化识别和信息提取,流程如图 1 所示。

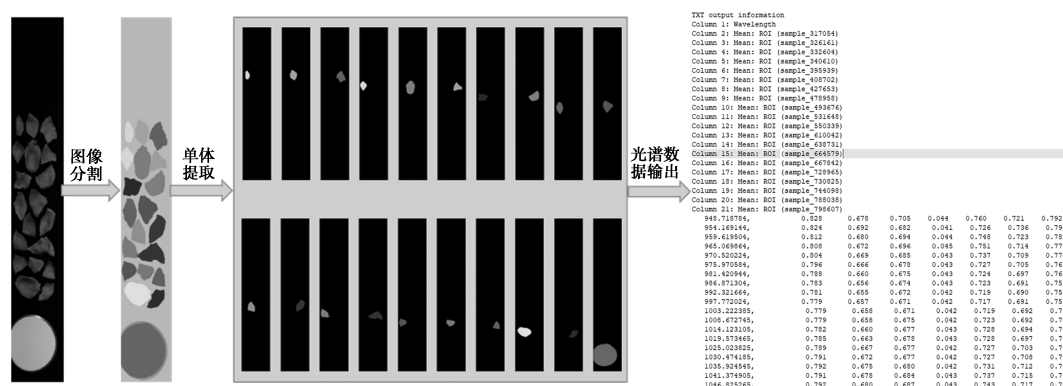


图 1 基于图分割算法的兴趣区域识别流程

Fig.1 Region of interest recognition process based on graph segmentation algorithm

该方法将高光谱图像用加权图抽象化表示为 $G=(V,E)$ (V 表示像素点, E 表示连接一对像素点的边), $(v_i,v_j) \in E$ 具有权重 $w(v_i,v_j)$, 表示像素点 v_i 和 v_j 之间的不相似度, 在光谱图像中用像素点的亮度来衡量两点的相似性。一个区域的类内差异 $\text{Int}(C) = \max_{e \in \text{MST}(C,E)} w(e)$ 定义为最小生成树 MST 中不相似度最大的一条边, 两个区域的类间差异 $\text{Dif}(C_1,C_2) = \min_{v_i \in C_1, v_j \in C_2, (v_i,v_j) \in E} w(v_i,v_j)$ 为两个区域最相似地方的不相似度。因此, 判断两个区域是否合并的标准可以表示为:

$$\text{Dif}(C_i,C_j) \leq \text{Mint}(C_i,C_j) = \min[\text{int}(C_i) + r(C_i), \text{int}(C_j) + r(C_j)]$$

增加项 $r(C)$ 是分割后图片大小的控制因子。

高光谱图像经过无效值掩膜和无效区域掩膜后, 通过相同区域的合并实现高光谱图像的分割, 得到目标图像集合 G_p , 针对目标图像集合中的每个目标对象, 建立目标图像的数据字典, 最后结合上述兴趣区域的选定原则, 对光谱原始数据进行处理, 实现兴趣区域数据提取与输出。

1.5 光谱数据预处理

光谱数据的预处理可以减少背景、噪声以及

其他物理因素所带来的干扰基线变化引起的误差, 提高模型预测能力及稳定性^[17]。本研究采用乘性散射校正 (Multiplicative scatter correction, MSC)、一阶导数 (Derivative, D1)、二阶导数 (Second derivative, D2)、SG 平滑 (Savitzky-Golay, SG) 和标准正态变量变换 (Standard normal variate transformation, SNV) 等 5 种方法对光谱数据进行预处理, 并对多种预处理方法进行比较。

1.6 分类模型建立及性能评估

偏最小二乘判别分析 (Partial least squares discriminant analysis, PLS-DA) 是一种基于偏最小二乘回归 (partial least squares regression, PLSR) 改编的用来建立自变量 X 与观测变量 Y 之间映射关系的一种监督分类算法^[18]。随机森林 (Random Forests, RF) 是利用有放回的采样, 以构建多个训练集的方法构建多个回归树, 是一种基于分类回归树的集成算法^[19]。支持向量机 (Support vector machine, SVM) 是一类按监督学习方式对数据进行分类的线性分类方法。本研究通过对 Kernel、degree、cost 以及 gamma 参数设定获

得模型分类错误率低的最佳参数组合,建立最适 SVM 模型。

分类准确率可以直观反应模型的精度,但在分类样本不平衡的情况下,单以分类准确率评价模型优劣是不全面的^[20]。因此,本研究建立分类模型并训练后,基于模型准确率结合混淆矩阵对模型性能进行评价。混淆矩阵是数据分析中对分类模型预测结果的一种评价方式,具体评价指标包括准确率(Accuracy)、灵敏度(Sensitivity)、特异性(Specificity)等,这些精度指标从不同的侧面反映了模型分类的精度。

$$\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{FN} + \text{FP} + \text{TN})$$

$$\text{Sensitivity} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

$$\text{Specificity} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP})$$

式中:TP 为真阳性的样本个数;TN 为真阴性的样本个数;FP 为假阳性的样本个数;FN 为假阴性的样本个数。

1.7 数据处理软件

本研究使用的图像校正工具为仪器自带 RAD 校正软件,兴趣区域识别及光谱信息提取使用 Python 3.7,代码均为本课题组自编。光谱数据预处理及分类模型构建等数据分析使用 Matlab 2020a(MathWorks,美国)软件实现,脚本均为本课题组自编。

2 结果与讨论

2.1 兴趣区域识别与光谱信息提取

将陈皮光谱图像经无效值掩膜和无效区域掩膜后输入到本研究建立的图分割算法,实现单体对象的提取,并以单体的光谱平均值为兴趣区域提取光谱数据;经光谱校正后,最终输出经过校正的兴趣区域光谱数据。该方法能够实现高光谱数据的快速自动化处理,本研究对不同样本密度下数据提取的时间进行了测试(图 2),测试环境配置如下:Win10,Intel(R) Core™ i7-10700 CPU,内存

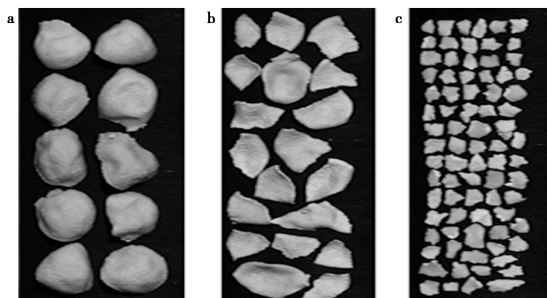


图 2 不同样本密度的兴趣区域光谱信息提取测试

Fig.2 Test for extracting spectral information from regions of interest with different sample densities

存 32 G。结果显示 10 个样品(图 2a)处理时间为 195 s, 19 个无规则样品(图 2b)处理时间为 242 s, 79 个样品(图 2c)处理时间为 370 s,表明该方法能够适应不同样本密度和样本大小的高光谱图像数据兴趣区域光谱信息的提取,且提取速度快,极大的提高了高光谱数据的处理能力。

2.2 原始光谱曲线分析

不同产地陈皮的光谱曲线(图 3)在可见-近红外(VNIR)波段有较明显的区别,在 600~700 nm 处,广东新会和广西的陈皮样品出现两个明显波谷,而其他产地的样品没有这个明显特征波段;其他 4 个产地的光谱曲线在这个波段则较为平滑,600~700 nm 是特定的叶绿素吸收波段,是

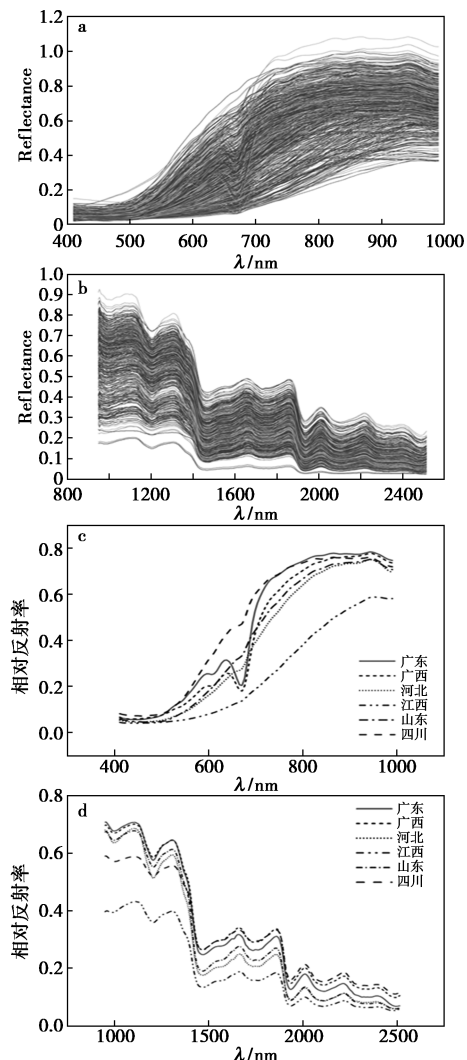


图 3 不同产地陈皮药材在(a,c)可见-近红外(VNIR)和(b,d)短波红外(SWIR)波段的光谱曲线及平均光谱曲线图

Fig.3 Raw spectra and mean reflectance spectra of Citri Reticulatae Pericarpium from different origins in the (a,c) VNIR range and (b,d) SWIR range

VNIR 波段中存在差异的主要光谱区域^[21]。此外,江西的样品光谱曲线反射率显著低于其它产地,具有鲜明的区域特征,表明其化学成分含量可能与其它产地存在差异,这可能是植物基源、环境条件以及种植方式不同造成的。而不同产地短波红外(SWIR)波段的光谱总体特征则较为相似,差异不大;与 VNIR 波段相似,江西的样品较其他产地相对反射率呈现更低的特点。

新会不同区域陈皮样品的平均光谱曲线图在 VNIR 和 SWIR 波段的变化趋势基本相似(图 4)。在波峰(580~630、1 100、1 300、1 700 和 1 800 nm)及波谷(600、1 200 和 1 650 nm)区域,新会 3 个区域的相对反射率呈现第一产区最高,第二产

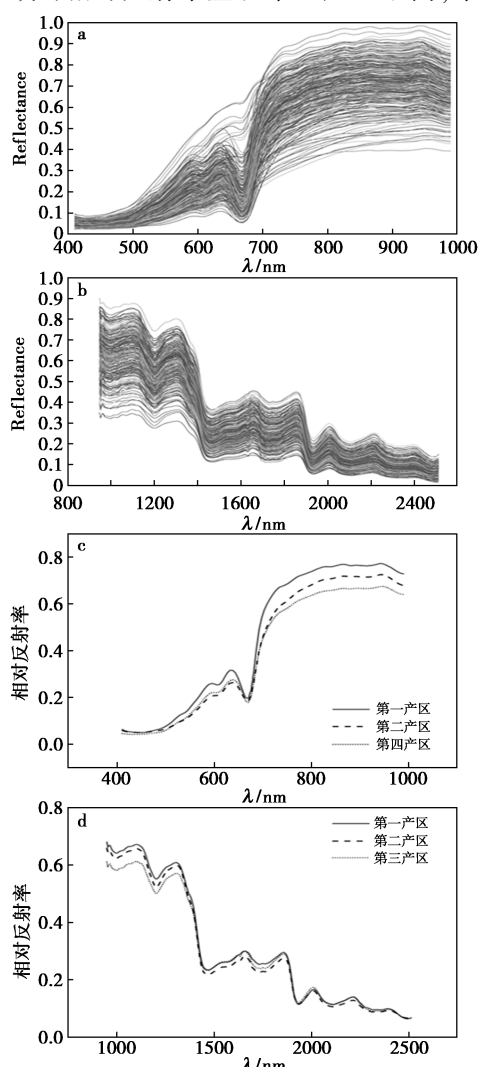


图 4 新会不同区域陈皮药材在(a,c)可见-近红外(VNIR)和(b,d)短波红外(SWIR)波段的光谱曲线及平均光谱曲线图

Fig.4 Raw spectra and mean reflectance spectra of Citri Reticulatae Pericarpium from different producing areas of Xinhui in the (a,c) VNIR range and (b,d) SWIR range

区次之,第四产区最低的特点,表明高光谱曲线与新会不同区域陈皮的差异具有相关性,这可能与其内部的化学成分含量或物理性质的差异有关。

对原始光谱的不同峰值进行归因,980、1 450 和 1 855 nm 附近的吸收峰主要来自于水分吸收^[22]。1 200 nm 附近的吸收峰对应 C—H 的第二拉伸泛音,主要来自碳水化合物和脂肪^[23]。1 300 nm 处的吸收峰是由 C—H 的面内弯曲振动形成的,1 650 nm 处的吸收峰是由酰胺基团的作用形成的^[24]。由于 O—H 伸缩振动和弯曲振动的共同作用,在 2 000 nm 处形成吸收峰,而 2 200 nm 处的吸收峰为 C—H 和 C—O 的联合吸收峰^[25]。虽然不同产地或不同小产区陈皮在出峰位置上具有较为相似的特征,但在同一出峰位置峰值强度存在明显的差异,说明不同产地陈皮的化学成分种类差异不大,但在化学成分含量上表现处较大的产地差异或组成比例差异。

2.3 预处理方法和分类模型的选择

将不同产地的 VNIR 和 SWIR 原始光谱数据经 MSC、一阶导数、二阶导数、SG 平滑、SNV 预处理并进行训练集/预测集的划分后输入变量,计算 PLS-DA、RF、SVM 分类鉴别方法的准确率(表 1)。

表 1 不同产地陈皮药材 VNIR 波段、SWIR 波段及全波段融合范围的预处理方法和分类模型的成对组合分类准确率

		Tab.1 Classification accuracies of pairwise combinations of pretreatment methods and classification models for VNIR, SWIR and fused spectral of Citri Reticulatae Pericarpium from different origins							
分类模型	预处理方法	VNIR 范围		SWIR 范围		全波段融合			
		训练集	预测集	训练集	预测集	训练集	预测集		
PLS-DA	原始数据	0.938 4	0.921 2	0.969 6	0.948 4	0.983 6	0.968 3		
	MSC	0.938 4	0.937 8	0.969 6	0.952 4	0.985 9	0.976 2		
	一阶导	0.986 3	0.937 8	0.995 3	0.944 4	0.997 7	0.984 1		
	二阶导	0.920 1	0.925 3	0.976 6	0.956 3	0.997 7	0.980 2		
	SG 平滑	0.929 2	0.916 3	0.967 2	0.940 5	0.983 6	0.968 3		
RF	SNV	0.945 2	0.929 5	0.976 6	0.940 5	0.981 3	0.964 3		
	原始数据	0.983 3	0.677 8	0.988 1	0.744 4	0.992 8	0.711 1		
	MSC	0.983 3	0.722 2	0.990 5	0.822 2	0.985 7	0.744 4		
	一阶导	0.997 6	0.888 9	0.995 2	0.783 3	0.995 2	0.883 3		
	二阶导	0.997 6	0.811 1	1.000 0	0.722 2	0.997 6	0.816 7		
SVM	SG 平滑	0.978 6	0.737 8	0.978 6	0.766 7	0.995 2	0.666 7		
	SNV	0.973 8	0.650 0	0.988 1	0.716 7	0.992 8	0.700 0		
	原始数据	0.940 5	0.900 0	0.945 2	0.783 3	0.964 2	0.844 4		
	MSC	0.926 2	0.927 8	0.942 8	0.911 1	0.942 9	0.888 9		
	一阶导	0.942 8	0.916 7	0.938 1	0.888 9	0.957 1	0.961 1		
	二阶导	0.714 3	0.705 6	0.476 2	0.477 8	0.764 3	0.722 2		
	SG 平滑	0.940 5	0.900 0	0.947 6	0.783 3	0.964 3	0.844 4		
	SNV	1.000 0	0.472 2	1.000 0	0.577 8	1.000 0	0.374 2		

3 种不同的分类模型中,一阶导数均为较优的预处理方法,训练集和预测集的准确率大都高于其他预处理方法。陈皮样品在 VNIR 波段下 PLS-DA 模型(98.63%,93.78%)准确率整体优于 RF 模型(99.76%,88.89%)和 SVM 模型(94.28%,91.67%);在 SWIR 波段 PLS-DA 模型(99.53%,94.44%)相较 RF 模型(99.52%,78.33%)和 SVM 模型(93.81%,88.89%),同样具有最优的分类准确率。

基于上述不同的预处理方法,新会不同区域的陈皮样品光谱数据分类模型准确率如表 2 所示,MSC 预处理方法在 3 种不同的分类模型中均显示出较优的准确率。在 VNIR 波段下,PLS-DA 模型(96.41%,95.24%)准确率整体优于 RF 模型(98.09%,88.89%)和 SVM 模型(96.67%,64.44%);在 SWIR 波段下 PLS-DA 模型(100.00%,98.02%)准确率显著优于 RF 模型(97.14%,78.89%)和 SVM 模型(96.67%,83.33%)。

可以看出,最优预处理方式结合 PLS-DA 模型在 VNIR 波段和 SWIR 波段均能取得较好的分类效果,因此,分别选择一阶导数和 MSC 预处理继续后续不同产地及新会不同区域陈皮融合光谱

表 2 新会不同区域陈皮药材 VNIR 波段、SWIR 波段及全波段融合范围的预处理方法和分类模型的成对组合分类准确率

Tab.2 Classification accuracies of pairwise combinations of pretreatment methods and classification models for VNIR, SWIR and fused spectral of Citri Reticulatae Pericarpium from different producing areas in Xinhui

分类模型	预处理方法	VNIR 范围		SWIR 范围		全波段融合	
		训练集	预测集	训练集	预测集	训练集	预测集
PLS-DA	原始数据	0.953 8	0.952 4	0.975 5	0.968 8	0.979 5	0.961 9
	MSC	0.964 1	0.952 4	1.000 0	0.980 2	0.994 9	0.981 0
	一阶导	0.985 2	0.958 8	0.974 9	0.910 9	1.000 0	0.990 5
	二阶导	0.960 8	0.937 5	0.984 6	0.961 9	0.989 7	0.981 0
	SG 平滑	0.955 7	0.927 8	0.979 9	0.930 7	0.980 4	0.968 8
RF	SNV	0.969 2	0.952 4	0.975 5	0.947 9	0.990 2	0.968 8
	原始数据	0.976 2	0.866 7	0.990 5	0.700 0	0.990 5	0.877 8
	MSC	0.980 9	0.888 9	0.971 4	0.788 9	0.995 2	0.777 8
	一阶导	1.000 0	0.755 6	0.995 2	0.833 3	1.000 0	0.744 4
	二阶导	0.995 2	0.766 7	0.980 9	0.844 4	1.000 0	0.733 3
SVM	SG 平滑	0.995 2	0.833 3	0.990 5	0.733 3	0.980 9	0.800 0
	SNV	0.976 2	0.844 4	0.990 5	0.688 9	0.990 5	0.866 7
	原始数据	0.990 5	0.622 2	0.990 5	0.688 9	0.995 2	0.500 0
	MSC	0.966 7	0.644 4	0.966 7	0.833 3	0.995 2	0.511 1
	一阶导	0.966 7	0.722 2	0.985 7	0.777 8	1.000 0	0.766 7
	二阶导	0.333 3	0.333 3	0.423 8	0.544 4	0.500 0	0.533 3
	SG 平滑	0.990 5	0.611 1	0.990 5	0.700 0	0.995 2	0.500 0
	SNV	1.000 0	0.466 7	1.000 0	0.400 0	1.000 0	0.355 6

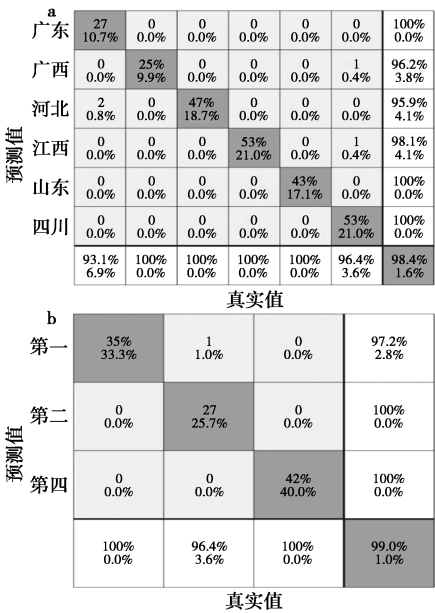
建模以及模型评估;相较 VNIR 波段,不同尺度产地的陈皮样品在 SWIR 波段建立的分类模型准确率更高。同时,针对类别不平衡数据,PLS-DA 模型相对 RF 模型和 SVM 模型表现出更好的稳定性。

2.4 VNIR 和 SWIR 融合分类

数据融合是一个对多传感器数据和其他信息的处理过程,不同来源的数据可以实现信息的互补,有效提高多分类模型的性能,从而提高建模的可靠性和准确性^[26]。多光谱数据融合技术是将不同类型的光谱数据整合在一起,获得更全面的光谱数据信息,本研究采用低层融合的方法,将同一样本集两个镜头(VNIR 镜头和 SWIR 镜头)所获的光谱数据连接在一起,形成新的融合光谱数据集,其优点是操作简单,数据全面,对原始数据和一阶数据具有较强的适用性。VNIR 和 SWIR 波段光谱融合能够提高模型分类鉴别的准确率(表 1、表 2)。如针对不同产地的陈皮样品分类鉴别,光谱融合之后,一阶导预处理结合 PLS-DA 模型的分类准确率(99.77%,98.41%)相对 VNIR 波段(98.63%,93.78%)和 SWIR 波段(99.53%,94.44%)均有较大的提升,表明融合光谱可以克服单一波段的某些弱点,获得更为丰富和全面的样品信息,提升模型的准确性。

2.5 分类性能评估

在分类问题中,混淆矩阵(Confusion matrix)



a.不同产地陈皮药材;b.新会不同区域陈皮药材

图 5 PLS-DA 分类模型预测结果的混淆矩阵

Fig.5 PLS-DA prediction result confusion matrix raw

是一种通过矩阵描述样本数据的真实类别属性和预测结果关系算法性能的可视化评价标准^[27]。混淆矩阵的行为真实标签,列为预测标签,对角线单元格为正确分类的结果。最右列显示属于每个类别的所有示例中正确和不正确分类的百分比,即精确率和假阴性率;最底行显示预测正确或不正确分类的百分比,即灵敏度和错误率。陈皮样品全波段光谱经一阶导数处理后,不同尺度 PLS-DA 分类模型预测结果生成的混淆矩阵见图 5。对于不同产地的陈皮样品,各产地 PLS-DA 分类模型下灵敏度大都达到 95% 以上,各产地精确率均达到 95% 以上;对于新会不同区域的红皮样品,不同产区 PLS-DA 分类模型精确率均达到 96% 以上,第一产区和第四产区的灵敏度达 100%,最优预处理方法结合 PLS-DA 模型在不同尺度产地陈皮的分类鉴别上表现出很好的性能。

2.6 分析与讨论

高光谱是一种特殊的成像技术,可以从可见光到红外波长范围内捕捉到连续相似的光谱,因此高光谱数据具有波段多和波段间相关性强等特性,包含有大量冗余信息,若对其直接处理易导致 Hughes 现象的发生^[28],因此如何高效的进行高光谱数据处理成为当前的研究热点问题。本研究所采用的图分割算法采用阈值分割和边缘检测结合的方法,利用边缘信息进行阈值选取,以保证最佳阈值分割结果的边缘与原始图像的边缘具有最大重合度。该方法具有实用性强的特点,提升了高光谱数据处理的效率,但也应针对不同的应用场景及适用药材调整算法的适用参数。

本研究采用 PLS-DA、SVM 和 RF 等 3 种化学计量学方法对不同尺度产地陈皮高光谱数据建模识别。SVM 利用内积核函数代替向高维空间的非线性映射,是一种有坚实理论基础的新颖的小样本学习方法,实现了高效的从训练样本到预测样本的“转导推理”,简化了通常的分类和回归等问题^[29]。但 SVM 对大规模训练样本难以实施,解决多分类问题存在困难。RF 是以决策树为基分类器进行集成的基础上,将基分类器得到的结果进行投票表决作为最终分类的结果。RF 简单,容易实现,能够处理高维度的数据,并且不用做特征选择,但在某些噪音较大的分类或回归问题上会出现“过拟合”现象^[30]。PLS-DA 为双线性模型,根据交叉验证选择最佳的隐变量(LVs)数,避免过拟合现象的出现,可以用于变量数多于样本

数时使用。高光谱数据为线性数据,且数据繁杂、背景噪声大、冗余数据多等因素对建模影响较大,可能更适合采用 PLS-DA 法建立相应的鉴别模型。

3 结论

以中药材陈皮为研究对象,基于图分割算法高效的对光谱图像实现自动分割,实现兴趣区域光谱数据的自动化提取。以融合光谱作为建模基础,分别选择一阶导结合 PLS-DA 和乘性散射校正结合 PLS-DA 的模型组合,实现不同尺度产地陈皮的准确鉴别,除产地鉴别中的广东省外,模型特异性和灵敏度均达到 95% 以上,表现出很好的性能。同时,不同密度样本兴趣区域提取测试结果表明该方法能够适应不同样本密度和样本大小的高光谱数据,在中药材产地鉴别技术研究领域具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] 张珂,许霞,李婷,等.利用 UHPLC-IT-TOF-MS 分析陈皮的化学成分[J].中国中药杂志,2020,45(4):899-909.
- [2] TURNER M F, HEUBERGER A L, KIRKWOOD J S, et al. Non-targeted metabolomics in diverse sorghum breeding lines indicates primary and secondary metabolite profiles are associated with plant biomass accumulation and photosynthesis[J]. *Front. Plant Sci.*, 2016, 7: 953.
- [3] 赖昌林. 中药广陈皮与新会皮历史考论[D]. 广州: 华南农业大学, 2018.
- [4] 余梅,李尚科,杨菲,等.基于近红外光谱技术与优化光谱预处理的陈皮产地鉴别研究[J].分析测试学报, 2021, 40(1): 65-71.
- [5] 巢颖欣,刘梦诗,杨秀娟,等.薄层色谱法快速鉴别广陈皮与陈皮[J].中成药,2021,43(7):1 937-1 940.
- [6] 胡继藤,刘基华,陈富钦,等.基于 HPLC 图谱和化学计量学方法对不同产地与种源陈皮的鉴别研究[J].今日药学,2019,29(6):383-386.
- [7] 胡继藤,唐铁鑫,刘韬,等.GC-MS 结合化学计量学方法鉴别不同产地与种源陈皮的研究[J].时珍国医国药,2017,28(7):1 665-1 667.
- [8] 李峰庆,王福,杨放晴,等.利用 UHPLC-ESI-MS/MS 法测定川陈皮与其混伪品中的黄酮类成分[J].天然产物研究与开发,2020,32(8):1 324-1 330.
- [9] ELMASRY G, KAMRUZZAMAN M, SUN D W, et al. Principles and applications of hyperspectral imaging in

- quality evaluation of agro-food products: A review [J]. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2012, **52**:999-1 023.
- [10] HE J, CHEN L, CHU B, et al. Determination of total polysaccharides and total flavonoids in *Chrysanthemum morifolium* using near-infrared hyperspectral imaging and multivariate analysis [J]. *Molecules*, 2018, **23**(9): 2 395-2 395.
- [11] PANDEY P, GE Y, STOERGER V, et al. High throughput in vivo analysis of plant leaf chemical properties using hyperspectral imaging [J]. *Front. Plant Sci.*, 2017, **8**:1 348.
- [12] VERMAKK I, VILJOEN A, LINDSROM S W. Hyperspectral imaging in the quality control of herbal medicines-the case of neurotoxic Japanese star anise [J]. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 2013, **5**(75):207.
- [13] XIA Z, ZHANG C, WENG H, et al. Sensitive wavelengths selection in identification of *Ophiopogon japonicus* based on near-infrared hyperspectral imaging technology [J]. *Int. J. Anal. Chem.*, 2017, **2** 017:6 018 769.
- [14] KAJINO A, BAI W, YOSHIMURA N, et al. Identification of peach and apricot kernels for traditional Chinese medicines using nearinfrared spectroscopy [J]. *Vib. Spectrosc.*, 2021, **3**(113):103 202.
- [15] SANDASI M, CHEN W, VERMAAK I, et al. Application of vibrational spectroscopy techniques in the qualitative assessment of material traded as ginseng [J]. *Molecules*, 2016, **21**(4):472.
- [16] SHEN T, YU H, WANG Y Z. Assessing geographical origin of *gentiana rigescens* using untargeted chromatographic fingerprint, data fusion and chemometrics [J]. *Molecules*, 2019, **24**(14):2 562.
- [17] BAI Z, HU X, TIAN J, et al. Rapid and nondestructive detection of sorghum adulteration using optimization algorithms and hyperspectral imaging [J]. *Food Chem.*, 2020, **331**:127 290.
- [18] 郑洁, 茹晨雷, 张璐, 等. 基于近红外高光谱成像技术对不同产地苦杏仁和桃仁药材的鉴别 [J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(10):2 571-2 577.
- [19] 赖长江生, 周融融, 余意, 等. 基于近红外分析和化学计量学方法对不同产地灵芝快速鉴别及多糖含量测定的研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, **43**(16):3 243-3 248.
- [20] 张璐, 茹晨雷, 殷文俊, 等. 基于近红外高光谱成像结合分水岭算法鉴别酸枣仁药材的产地 [J]. 药物分析杂志, 2021, **41**(4):726-734.
- [21] ZHANG J, WANG H, ZHOU Q, et al. Reflectance variation within the in-chlorophyll centre waveband for robust retrieval of leaf chlorophyll content [J]. *Plos One*, 2014, **9**(11):e110 812.
- [22] MA J, SUN D W. Prediction of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids of various processed pork meats using improved hyperspectral imaging technique [J]. *Food Chem.*, 2020, **321**:126 695.
- [23] YANG L, GAO H Q, MENG L W, et al. Nondestructive measurement of pectin polysaccharides using hyperspectral imaging in mulberry fruit [J]. *Food Chem.*, 2021, **334**:127 614.
- [24] LI X, FENG F, GAO R Z, et al. Application of near infrared reflectance (NIR) spectroscopy to identify potential PSE meat [J]. *J. Sci. Food. Agr.*, 2016, **96**:3 148-3 156.
- [25] MA C Y, REN Z S, ZHANG Z H, et al. Development of simplified models for nondestructive testing of rice (with Husk) protein content using hyperspectral imaging technology [J]. *Vib. Spectrosc.*, 2021, **114**:103 230.
- [26] 沈国芳, 黄俊航, 许麦成, 等. 基于近红外高光谱成像鉴别不同产地的红参 [J]. 世界中医药, 2021, **16**(23):3 419-3 423.
- [27] 殷文俊, 茹晨雷, 郑洁, 等. 基于高光谱成像技术融合光谱和图像特征鉴别不同产地的甘草 [J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(4):923-930.
- [28] HUGHES G. On the mean accuracy of statistical pattern recognizers [J]. *IEEE Trans. Inf. Theory*, 2003, **14**(1): 55-63.
- [29] QI L, LI J, LIU H, et al. An additional data fusion strategy for the discrimination of porcini mushrooms from different species and origins in combination with four mathematical algorithms [J]. *Food Funct.*, 2018, **9**(11): 5 903-5 911.
- [30] WU X, ZHANG Q, WANG Y. Traceability the provenience of cultivated *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* using ATR-FTIR spectroscopy combined with chemometrics [J]. *Spectrochim. Acta A*, 2019, **212**:132-145.

乳蛋白高效液相色谱检测方法的优化及 甘南牦牛乳指纹图谱的建立

张琪玮*, 乔志刚, 葛静微, 马芮萍

(甘肃省产品质量监督检验研究院, 甘肃 兰州 730050)

摘要:建立多种乳蛋白同时检测的高效液相色谱法,为乳及乳制品乳蛋白的分离检测提供方法,并建立甘南牦牛乳的指纹图谱。样品采用缓冲液使蛋白溶解变性,采用高效液相色谱检测,ZORBAX 300SB-C8 色谱柱,检测波长为 214 nm,柱温 40 ℃,流速 0.6 mL/min,梯度洗脱。所建方法能够分离乳中的 κ -酪蛋白、 α -酪蛋白、 β -酪蛋白、 α -乳白蛋白、 β -乳清蛋白,峰保留时间 RSD<1.3%,峰面积 RSD<3.3%。10 批甘南牦牛乳样品得到的指纹图谱相似度大于 0.99,指认了其中 9 个乳蛋白色谱峰。该方法操作简便、具有良好的重现性和专属性,适用于乳及乳制品中多种乳蛋白的分离检测。所建立的甘南牦牛乳指纹图谱为牦牛乳的质量控制提供参考依据。

关键词:乳蛋白;高效液相色谱;牦牛乳;指纹图谱;酪蛋白; α -乳白蛋白; β -乳清蛋白

中图分类号:TS252.7 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0144-06

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0380

Optimization of Detection Method of Milk Protein by High-Performance Liquid Chromatography and Establishment of Fingerprint of Gannan Yak Milk ZHANG Qi-wei*, QIAO Zhi-gang, GE Jing-wei, MA Rui-ping (Gansu Provincial Institute of Product Quality Supervision and Inspection, Lanzhou 730050, China)

Abstract: A high-performance liquid chromatography method for the simultaneous detection of multiple milk proteins was established to provide a method for the separation and detection of milk and dairy products, and to establish the fingerprint of Gannan yak milk for the quality control of Gannan yak milk. The sample was dissolved and denatured by buffer solution, and detected by a high-performance liquid chromatography. ZORBAX 300SB-C8 chromatographic column, the detection wavelength was 214 nm, the column temperature was 40 ℃, the flow rate was 0.6 mL/min, gradient elution. The established method can separate κ -casein, α -casein, β -casein, α -lactalbumin, β -lactalbumin. The repeatability and precision results showed that the peak retention time RSD<1.3%, and the peak area RSD<3.3%. The similarity between the characteristic chromatogram and chromatograms of 10 batches of Gannan yak milk was greater than 0.99. Nine peaks were identified. The method was easy to operate, had good reproducibility and specificity, and was suitable for the separation and detection of various milk proteins in milk and dairy products. The fingerprint of Gannan yak milk can provide a reference for the quality control of yak milk.

Key words: milk protein; high-performance liquid chromatography; yak milk; fingerprint; casein; α -lactalbumin; β -lactalbumin

蛋白质是乳的主要营养成分,牛乳中蛋白质的含量一般为 2.8%~3.5%,乳蛋白主要分为酪蛋白(CNs)和乳清蛋白,其中酪蛋白由 α -酪蛋白(α s1-CN、 α s2-CN)、 β -酪蛋白(β -CN)和 κ -酪蛋白(κ -CN)组成;乳清蛋白主要分为 α -乳白蛋白(α -La)和 β -乳球蛋白(β -Lg)^[1-3]。目前,国内外测定蛋白质的方法主要为凯氏定氮法,所测定的结果为蛋白质的总量,近年逐渐有关于乳蛋白单个组分的报道,主要为高效液相色谱法^[4-8]、毛细管电泳法^[9,10]、高效液相色谱-串联质谱法^[11,12]等方法来进行分离检测。其中,毛细管电泳法、高效液相色谱-串联质谱法只能检测部分乳蛋白或单一蛋白组分,而高效液相色谱(HPLC)法能够同时检

测多种乳蛋白,HPLC 是利用蛋白质疏水特性的差异进行分离,在分离过程中,蛋白质的氨基酸侧链与色谱柱内填料的疏水表面发生可逆的疏水相互作用,通过疏水特性的差异从而达到蛋

收稿日期:2022-05-17;网络首发日期:2022-10-17

基金项目:甘肃省市场监督管理局科技计划项目(SSCJG-SP-201904)。

作者简介:张琪玮(1984-),男,甘肃兰州人,硕士,高级工程师,主要研究方向为食品、化工产品质量控制,E-mail:54458042@qq.com。

引用本文:张琪玮,乔志刚,葛静微,等.乳蛋白高效液相色谱检测方法的优化及甘南牦牛乳指纹图谱的建立[J].化学试剂,2023,45(1):144-149。

白质的分离^[5,13]。

我国的牦牛主要分布于青海、西藏、甘肃等省的高海拔地区^[14]。牦牛乳比普通牛乳营养价值高,蛋白含量高于普通牛乳,具有抗氧化^[15,16]、抗肿瘤^[17]、提升耐力及耐缺氧能力^[18-20]等作用,但对其乳蛋白的研究较少,而且也未见牦牛乳乳蛋白的指纹图谱报道。本实验采用高效液相色谱法对各个乳蛋白进行分离,重点对色谱条件进行了优化,得到多种乳蛋白分离检测的 HPLC 法,并对甘南牦牛乳进行检测,通过乳蛋白的多态性建立指纹图谱,为牦牛乳的掺伪、质量控制及生产加工提供技术支撑。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

1260 型安捷伦高效液相色谱仪(配有自动进样器、DAD 检测器,美国 Agilent 公司);ME204 型万分之一电子天平、MS205DU 十万分之一型电子天平(美国梅特勒公司);Centrifuge5424 型高速离心机(德国 Eppendorf 公司);VORTEX-5 型涡旋混匀器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

乙腈、甲醇(色谱纯,德国 Merck 公司);三氟乙酸(TFA)、盐酸胍(分析纯,99.0%)、双(2-羟甲基)氨基-三(羟甲基)甲烷(Bis-Tris)缓冲溶液(0.2 mol/L, pH 7.0)(上海麦克林生化科技有限公司);二硫苏糖醇(DTT, Lot: 161025, 99%, 上海蓝季科技发展有限公司);柠檬酸钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);实验用水(Milli-Q 制水机自制)。

牛乳蛋白标准品: α -乳白蛋白(Lot: M16HS178372, 85%, BR)、 β -乳球蛋白 B(Lot: M16HG178369, $\geq 90\%$, PAGE, 来源于牛奶)、 κ -酪蛋白(Lot: M16HG178371, 来源于牛奶),来源于上海源叶生物科技有限公司。

本研究样品均为市售产品,购自兰州市、甘南藏族自治州市场。

1.2 色谱条件

色谱柱:ZORBAX 300SB-C8(150 mm $\times$ 4.6 mm, 3.5 μ m);流动相:流动相 A 为体积分数 0.1%三氟乙酸-水溶液;流动相 B 为体积分数 0.1%三氟乙酸-乙腈溶液,梯度洗脱;流速 0.6 mL/min;柱温 40 $^{\circ}$ C;进样量 10 μ L;检测波长 214 nm;梯度洗脱程序如表 1 所示。

表 1 流动相梯度洗脱条件

Tab.1 Mobile phase composition for gradient elution

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	67	33
5	65	35
9	63	37
18	60	40
22	59	41
27.5	59	41
28	57	43
36	55	45
37	67	33
50	67	33

1.3 溶液的制备

1.3.1 溶液的配制

溶液 I:称取 28.659 g 盐酸胍、0.058 05 g 柠檬酸钠、0.150 4 g 二硫苏糖醇,15 mL(0.2 mol/L) BisTris 缓冲溶液、10 mL 超纯水置于 50 mL 容量瓶中,加水定容至 50 mL(含 0.1 mol/L BisTris、6 mol/L 盐酸胍、5.37 mmol/L 柠檬酸钠、19.5 mmol/L 二硫苏糖醇),现用现配。

溶液 II:称取 21.494 g 盐酸胍,加入 50.0 μ L 三氟乙酸,用水定容至 50 mL(含体积分数 0.1%三氟乙酸、4.5 mol/L 盐酸胍),现用现配。

1.3.2 标准溶液的配制

准确称取蛋白标准品于 5 mL 容量瓶中,用超纯水稀释定容,制成浓度约为 10 mg/mL 的标准储备液,于 2~8 $^{\circ}$ C 储藏。

1.3.3 样品前处理

准确吸取 400.0 μ L 液体乳(如为固体乳粉,称取 100 mg 左右,加入 1.00 mL 超纯水,混匀后吸取 400.0 μ L),加入 400.0 μ L(与样品等体积)溶液 I,涡旋混匀,室温静置 1 h,将混合溶液 14 000 r/min、4 $^{\circ}$ C 离心 10 min,用枪头将表层乳脂移开,吸取底层溶液 300.0 μ L 于新的离心管中,加入 600.0 μ L 溶液 II,涡旋混匀,用 0.45 μ m 水相滤膜过滤待测。

1.3.4 标准工作液处理

准确吸取一定量的标准储备液,同样品前处理过程。

2 结果与讨论

2.1 乳蛋白的分离

国内外已报道的乳蛋白液相色谱方法大致相同,本实验参照文献[5-8]方法,所以乳蛋白的出

峰顺序及峰形相似,可作为对照判断色谱峰的位置。对于分离易受影响的 κ -酪蛋白、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白 B,使用标准溶液确定保留时间。所得乳蛋白的分离色谱图及标准品的色谱图见图 1。 κ -酪蛋白包含 3 个变异体,根据出峰次序将其分别标注为 κ -CN1、 κ -CN2、 κ -CN3。 α -酪蛋白在色谱图上表现为两个变体,依次为 α s2-CN、 α s1-CN,其中 α s1-CN在乳品中含量较高,峰较为突出,在鲜牛乳中为双头峰,但在高温处理过的乳制品中峰形有所改变。 β -酪蛋白包含 3 个变异体,出峰次序依次为 B 型、A1 型、A2 型^[6-8]。 β -乳球蛋白包含 2 个变异体,出峰次序依次为 B 型、A 型。

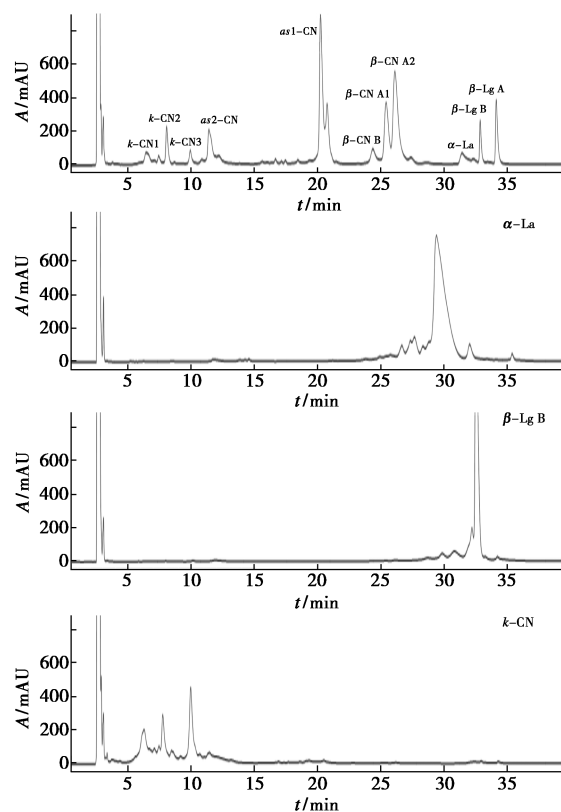


图 1 乳蛋白的色谱图

Fig.1 Chromatogram of milk protein

2.2 色谱条件的优化

2.2.1 不同流速、柱温对乳蛋白分离的影响

流速、柱温对色谱峰的峰形、分离均有影响。乳蛋白的分子量较大,在色谱柱上随着流动相进行吸附、洗脱,适当的流速、柱温能够分离乳蛋白,参考文献^[5,7,9,10]方法,选取分离效果较好的 A 法(柱温 40 °C、流速 0.6 mL/min)、B 法(柱温 45 °C、流速 0.5 mL/min)进行比较,不同方法下的乳蛋白色谱对比图见图 2。由图 2 可知,B 方法

中乳蛋白的保留时间推后,虽然 β -CN 的分离度略好,但是 α -La 与 β -Lg B 的分离度变差,而且 α -La 的峰形有所影响,其它乳蛋白的峰形和分离度影响甚微。考虑到 α -La 与 β -Lg B 的分离,本实验选择方法 A,即色谱柱柱温为 40 °C、流速为 0.6 mL/min。

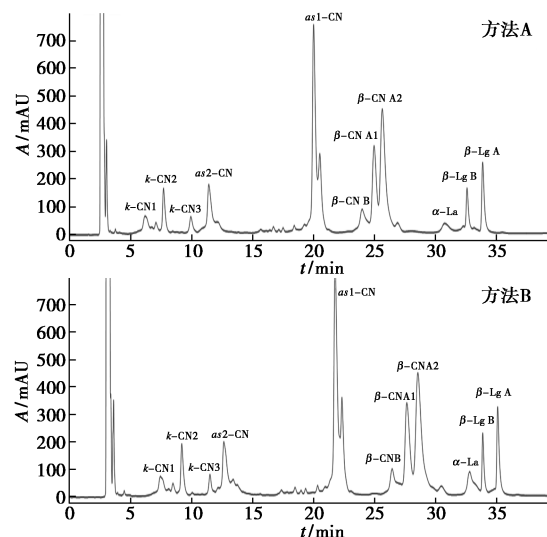


图 2 不同色谱方法下乳蛋白的色谱对比图

Fig.2 Chromatographic comparison diagram of milk protein with different chromatographic methods

2.2.2 乳蛋白检测波长的确定

本实验对同一样品在不同检测波长(214、280 nm)的乳蛋白色谱图进行对比,见图 3。由图 3 可知,214 nm 处的响应比 280 nm 处的响应高 10~14 倍。有文献报道检测波长为 280 nm 时乳蛋白受到的干扰较少^[4],由图 3 可知波长 280 nm 时乳清蛋白的杂峰减少,但对酪蛋白的影响较小,

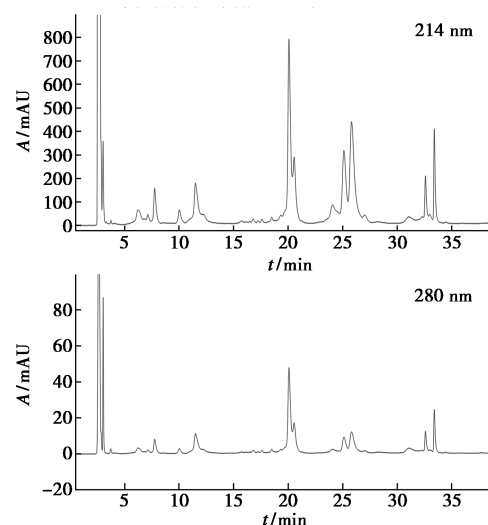


图 3 不同检测波长下乳蛋白的色谱图

Fig.3 Chromatographic comparison diagram

综合目标物的响应,选取 214 nm 为采集波长。

2.3 稳定性和重复性实验

精密量取同一份牛乳溶液,按 1.3.3 制备供试品溶液,按 2.2 色谱条件连续进样 6 次,其峰面积的 RSD 均小于 2.12%,其保留时间的 RSD 均小于 0.95%,仪器精密度良好。精密量取同一例样品 6 份,按 1.3.3 制备供试品溶液,其峰面积的 RSD 均小于 3.23%,其保留时间的 RSD 均小于 1.24%,说明该方法的重复性好,精密度和重复性实验结果见表 2。

表 2 乳蛋白的精密性、重复性实验结果

Tab.2 Precision and repeatability test results of

乳蛋白	重复性		仪器精密性	
	保留时间 RSD/%	峰面积 RSD/%	保留时间 RSD/%	峰面积 RSD/%
κ-CN1	0.96	2.13	0.68	0.84
κ-CN2	1.14	1.57	0.70	0.98
κ-CN3	0.55	1.68	0.65	1.28
αs2-CN	0.79	0.95	0.54	1.15
αs1-CN	1.01	2.88	0.65	0.77
β-CN B	0.94	1.54	0.62	1.33
β-CN A1	0.73	1.92	0.64	1.46
β-CN A2	0.85	1.15	0.72	1.28
α-La	1.24	3.23	0.85	1.31
β-Lg B	0.99	1.47	0.95	2.12
β-Lg A	0.89	2.82	0.64	0.79

2.4 实际样品的测定

分别对市售普通 UHT 乳、乳粉、新鲜牛乳运用上述方法进行检测,样品乳蛋白图谱见图 4。由图 4 可知,新鲜牛乳乳蛋白的色谱峰形较好,普通 UHT 牛乳、乳粉的 αs1-CN 峰形发生变化。

2.5 甘南牦牛乳指纹图谱的建立

随机选取市售的 10 批牦牛乳(编号为 S1~S10),按 1.3.3 制备供试品溶液,经检测将各样品的色谱图导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 年 A 版)软件进行分析,以编号 S1 的牦牛乳样品的色谱图作为参照图谱,αs1-CN 标记为 Mark 峰,中位数法生成对照图谱,时间窗宽度 0.5 s,经多点校正、自动匹配后生成对照指纹图谱和 10 批牦牛乳样品指纹图谱的匹配图,见图 5、6。根据 10 批样品的指纹图谱分析结果,牦牛乳中主要有 12 个共有峰,共指认出 9 个色谱峰,1 号峰为 κ-酪蛋白/κ-CN1、3 号峰为 κ-酪蛋白/κ-CN2、4 号峰为 α-酪蛋白/αs2-CN、6 号峰为 α-酪蛋白/αs1-CN、8 号峰为 β-酪蛋白/β-CN A1、9 号峰为 β-酪蛋白/β-CN A2、10 号峰为 α-乳白蛋白/α-La、11 号峰为 β-乳球蛋白/β-Lg B、12 号峰为 β-乳球蛋白/β-Lg A

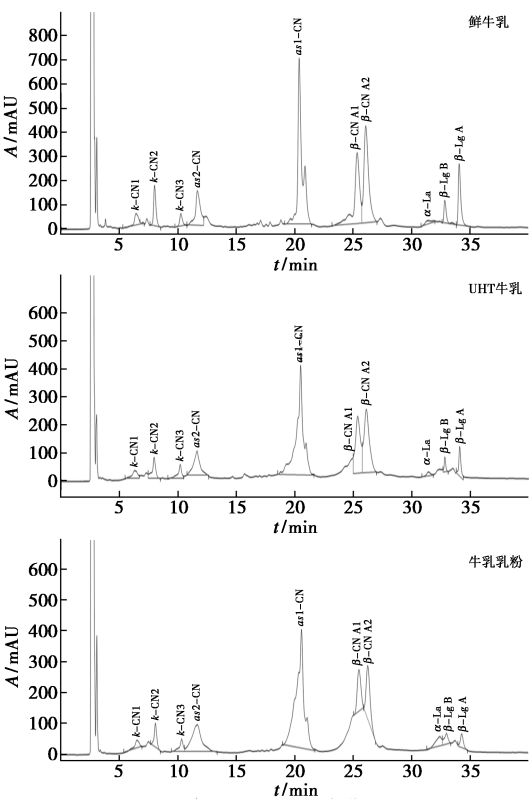
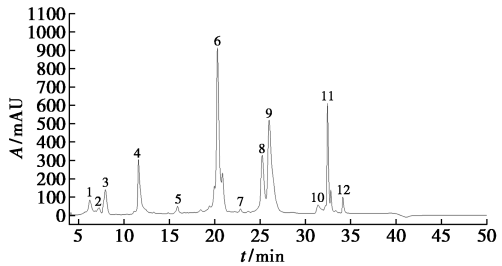


图 4 实际样品的乳蛋白色谱图

Fig.4 Milk protein chromatogram of actual samples



- 1.κ-酪蛋白/κ-CN1;3.κ-酪蛋白/κ-CN2;4.α-酪蛋白/αs2-CN;
6.α-酪蛋白/αs1-CN;8.β-酪蛋白/β-CN A1;
9.β-酪蛋白/β-CN A2;10.α-乳白蛋白/α-La;
11.β-乳球蛋白/β-Lg B;12.β-乳球蛋白/β-Lg A

图 5 牦牛乳蛋白对照指纹图谱

Fig.5 Control fingerprint of yak milk protein

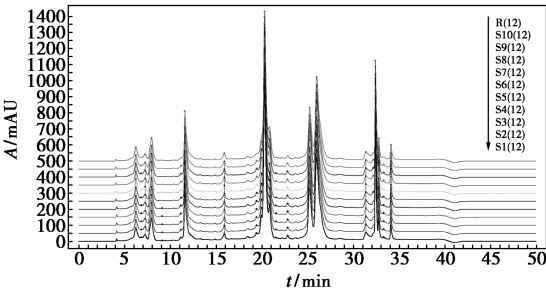


图 6 10 批牦牛乳蛋白指纹图谱

Fig.6 Protein fingerprint of 10 batches of yak milk

蛋白/ α s1-CN、8 号峰为 β -酪蛋白/ β -CN A1、9 号峰为 β -酪蛋白/ β -CN A2、10 号峰为 α -乳白蛋白/ α -La、11 号峰为 β -乳球蛋白/ β -Lg B、12 号峰为 β -乳球蛋白/ β -Lg A。利用中药色谱指纹图谱相似度评价软件(2012 版)进行分析,计算 10 批牦牛乳样品(S1~S10)的指纹图谱与对照指纹图谱的相似度,依样品编号顺序分别为 0.992、0.995、0.991、0.993、0.997、0.993、0.996、0.995、0.994、0.995,提示 10 批牦牛乳的指纹图谱与对照指纹图谱相似度较好。

2.6 牦牛乳和纯牛乳的相似度评价

随机选取市售的 4 批牦牛乳(编号为 S6~S9),6 批纯牛乳(编号为 S1~S5、S10),经检测后将其色谱图导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 年 A 版)软件进行分析,得到牦牛乳与纯牛乳的图谱见图 7。并对以上 10 批样品进行相似度计算,结果见表 3。由表 3 可知,S1~S5、S10 的相似度较高,都在 0.99 以上,即所有纯牛乳的乳蛋白非常相似;S6~S9 的相似度均在 0.99

以上,但是 S1~S5、S10 与 S6~S9 的相似度在 0.92~0.96 之间。牦牛乳和纯牛乳的乳蛋白比较相似,而含量不同,通过指纹图谱的相似度可将二者进行区分。另外由图 7 可知,牦牛乳中缺乏保留时间为 10.1 min 的色谱峰,即 κ -酪蛋白(κ -CN3),其次,牦牛乳与牛乳相比,在 15.8 min 处有一未知色谱峰,因本实验仅通过液相色谱检测分析,尚不能完全证明这两个峰为牦牛乳与牛乳的标志物,需更多的样品及试验论证。

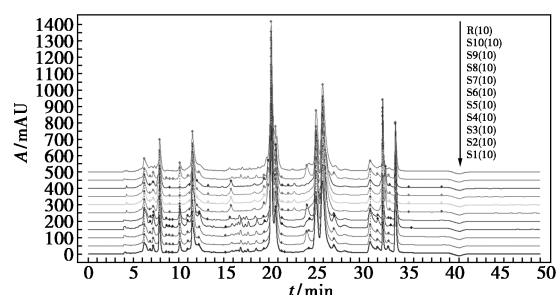


图 7 牦牛乳与纯牛乳蛋白指纹图谱

Fig.7 Protein fingerprint of yak milk and pure cow milk

表 3 牦牛乳与纯牛乳乳蛋白相似度匹配结果

Tab.3 Matching result of protein similarity between yak milk and pure cow milk

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
S1	1.000	0.995	0.992	0.993	0.996	0.961	0.954	0.958	0.942	0.991
S2	0.995	1.000	0.994	0.997	0.993	0.957	0.968	0.947	0.942	0.993
S3	0.992	0.994	1.000	0.991	0.992	0.942	0.958	0.949	0.940	0.994
S4	0.993	0.997	0.991	1.000	0.995	0.953	0.944	0.926	0.937	0.99
S5	0.996	0.993	0.992	0.995	1.000	0.945	0.918	0.931	0.940	0.995
S6	0.961	0.957	0.942	0.953	0.945	1.000	0.993	0.992	0.991	0.953
S7	0.954	0.968	0.958	0.944	0.918	0.993	1.000	0.987	0.996	0.962
S8	0.958	0.947	0.949	0.926	0.931	0.992	0.987	1.000	0.995	0.970
S9	0.942	0.942	0.940	0.937	0.940	0.991	0.996	0.995	1.000	0.960
S10	0.991	0.993	0.994	0.990	0.995	0.953	0.962	0.970	0.960	1.000

3 结论

本实验建立了乳蛋白高效液相色谱的分离方法,通过考察柱温、流速、检测波长等对乳蛋白分离检测的影响,确定了高效液相色谱分离乳蛋白的条件,即流速 0.6 mL/min、波长 214 nm、柱温 40 °C、采用梯度洗脱方法,能够分离乳中的 κ -酪蛋白(κ -CN1、 κ -CN2、 κ -CN3)、 α -酪蛋白(α s2-CN、 α s1-CN)、 β -酪蛋白(β -CN B 型、 β -CN A1 型、 β -CN A2 型)、 α -乳白蛋白、 β -乳清蛋白(β -Lg B、 β -Lg A)。通过乳蛋白的峰面积和保留时间的相对标准偏差计算结果,验证了方法的精密度和重复性,

重复性结果为峰保留时间 RSD 在 0.55%~1.24%,峰面积 RSD 在 0.95%~3.23%;精密度的结果为峰保留时间 RSD 在 0.54%~0.95%,峰面积 RSD 在 0.77%~2.12%。该法操作简便、精密度高及重复性好,适用于乳及乳制品中乳蛋白的分离分析。运用该方法对甘南牦牛乳进行检测,建立了甘南牦牛乳的指纹图谱,通过与牛乳乳蛋白的比较,得到甘南牦牛乳的乳蛋白色谱图中无 κ -酪蛋白(κ -CN3),且较牛乳乳蛋白色谱图多了 15.8 min 的未知色谱峰,目前未见相关报道,基于本实验仅通过液相色谱检测方法进行分析,

尚不能完全论证这两个峰为鉴别牦牛乳与牛乳的标志物,仍需更多的样品及方法进一步试验与论证。

参考文献:

- [1] 白沙沙,赵笑,孔凡华,等.乳及乳制品中蛋白组分测定方法研究进展[J].食品工业科技,2022,**43**(4):396-403.
- [2] 韩静雯,李国辉,王道兵,等.乳制品中主要乳蛋白检测技术的研究进展[J].食品与发酵工业,2021,**47**(22):288-294.
- [3] 赵笑,白沙沙,孔凡华,等.乳蛋白功能特性及其分析检测技术研究进展[J].中国乳品工业,2022,**50**(1):37-41.
- [4] 刘利娟,刘彦品,牟光庆,等.反相高效液相色谱法同时测定鲜牛乳中的乳清蛋白[J].食品科技,2015,**40**(5):313-317.
- [5] 雷颖颖.乳制品中蛋白质 RP-HPLC 指纹图谱的建立及其在乳源分析和乳制品质量控制中的应用[D].杭州:浙江大学,2017.
- [6] BONFATTI V, GIANTIN M, ROSTELLATO R, et al. Separation and quantification of water buffalo milk protein fractions and genetic variants by RP-HPLC [J]. *Food Chem.*, 2013, **136**(2):364-367.
- [7] BONFATTI V, GRIGOLETTO L, CECCHINATO A, et al. Validation of a new reversed-phase high-performance liquid chromatography method for separation and quantification of bovine milk protein genetic variants[J]. *J. Chromatogr. A*, 2008, **1195**(1):101-106.
- [8] 缪淑颖,任大喜,王侃,等.高效液相色谱法分析中国荷斯坦奶牛乳蛋白多态性[J].中国食品学报,2012,**12**(10):197-202.
- [9] 冯愿,丁晓静,高铁,等.毛细管区带电泳测定液态奶及奶粉中的 A2 β -酪蛋白及总 β -酪蛋白[J].色谱,2020,**38**(6):722-729.
- [10] 张明,任发政,方冰,等.毛细管电泳法测定不同体细胞数的原料乳的蛋白组成及含量[J].食品工业科技,2018,**39**(7):232-236.
- [11] CAIRA S, PINTO G, BALTEANU V A, et al. A signature protein-based method to distinguish Mediterranean water buffalo and foreign breed milk [J]. *Food Chem.*, 2013, **141**(1):597-603.
- [12] CHEN Y, QU S, HUANG Z, et al. Analysis and comparison of key proteins in Maiwa yak and bovine milk using high-performance liquid chromatography mass spectrometry [J]. *J. Dairy Sci.*, 2021, **104**(8):8 661-8 672.
- [13] 姜敏.乳制品中主要蛋白的色谱及高分辨质谱检测方法研究[D].西安:陕西师范大学,2017.
- [14] 代安娜,杨具田,丁波,等.牦牛乳组分及功能特性研究进展[J].动物营养学报,2022,**34**(6):1-11.
- [15] 柯义强.发酵法制备牦牛乳酪蛋白抗氧化肽的研究[D].兰州:西北民族大学,2021.
- [16] 崔光欣.青藏高原高寒植物及牦牛奶抗氧化特性研究[D].兰州:兰州大学,2016.
- [17] KAUR M, SINGH H, JANGRA M, et al. Lactic acid bacteria isolated from yak milk show probiotic potential [J]. *Appl. Microbiol. Biot.*, 2017, **101**(20):7 635-7 652.
- [18] 全国辉,胡馨瑜,高珊,等.牦牛奶冻干粉对小鼠耐缺氧及抗疲劳功能的研究[J].毒理学杂志,2015,**29**(3):197-200.
- [19] ZHANG W, CAO J L, WU S Z, et al. Anti-fatigue effect of yak milk powder in mouse model [J]. *Dairy Sci. Technol.*, 2015, **95**(2):245-255.
- [20] ZHANG W, WU S Z, CAO J L, et al. A preliminary study on anti-hypoxia activity of yak milk powder in vivo [J]. *Dairy Sci. Technol.*, 2014, **94**(6):633-639.

标准物质与标准品

机动车排放监测用四元气体标准物质的研制

张体强^{1,2}, 胡树国^{1,2}, 周枫然¹, 杨扬仲夫³, 冯和平^{1,2}, 刘智勇^{1,2}, 王德发^{*1,2}

(1. 中国计量科学研究院, 北京 100029; 2. 国家气体产品质量检验检测中心, 北京 100029;

3. 中国计量测试学会, 北京 100029)

摘要:随着我国第六阶段机动车污染物排放标准的出台,对机动车的排放要求更加严格,其尾气检测需要有合适的标准物质作为测量依据。通过开展一种四元气体标准物质的研制,将气体逐步充装至气瓶中混合制备,采用称量法定值。该标准物质包含二氧化碳($100 \sim 18.0 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$ 、一氧化碳($100 \sim 10.0 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$ 、丙烷($50.0 \sim 1.20 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$ 、一氧化氮($50.0 \sim 0.400 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$,氮气为平衡气。对 4 种主要组分的分析方法进行了开发,方法精密度较好。对标准气体特性量值的均匀性、稳定性、不确定度进行了评价。结果显示:该气体标准物质在 12 个月内稳定性良好,特性量值的相对扩展不确定度为 1% ($k=2$)。

关键词:机动车;排放;气体;标准物质;二氧化碳;一氧化碳;丙烷;一氧化氮

中图分类号: O657.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0150-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0598

Development of A Certified Reference Material with Four Gaseous Components for Automotive Exhaust Monitoring

ZHANG Ti-qiang^{1,2}, HU Shu-guo^{1,2}, ZHOU Feng-ran¹, YANG-YANG Zhong-fu³, FENG He-ping^{1,2}, LIU Zhi-yong^{1,2}, WANG De-fa^{*1,2} (1. National Institute of Metrology, Beijing 100029, China; 2. National Quality Inspection and Testing Center for Gas Products, Beijing 100029, China, China; 3. Chinese Society For Measurement, Beijing 100029, China)

Abstract: With the introduction of China's XI vehicle pollutant emission limited standards, exhaust detection required more stringent, which rely on the appropriate reference materials to make more precise measurement results. In this paper, the development of a 4-component gaseous certified reference material was carried out, the certified value of gas concentration was assigned by the gravimetric method, and the preparation of the mixture was achieved by filling parent gas into cylinders step by step. The mixtures contain carbon dioxide ($100 \sim 18.0 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$, carbon monoxide ($100 \sim 10.0 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$, propane ($50.0 \sim 1.20 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$ and nitric oxide ($50.0 \sim 0.400 \times 10^4$) $\mu\text{mol/mol}$, nitrogen does as balance gas. The analysis methods of the four main components were developed, which gave good precisions. The homogeneity, stability and uncertainty of the characteristic values of the standard gas were evaluated. The results showed that the gas reference material had good stability within 12 months, and the relative expansion uncertainty of the characteristic quantity value was 1% ($k=2$).

Key words: vehicle; emission; gas; certified reference material; carbon dioxide; carbon monoxide; propane; nitric oxide

机动车尾气中包含二氧化碳(CO_2)、一氧化碳(CO)、氮氧化物(NO_x)、碳氢化合物(HC)、颗粒物(PM)等温室气体和污染物气体成分,对于机动车保有量大、人口密集城市的空气质量产生较大的负面影响。以氮氧化物为例,在 2020 年 6 月公布的《第二次全国污染源普查公报》中显示,2017 年中移动源排放的氮氧化物量为 1 064.88 万 t,占氮氧化物总排放量的 59.95%,超过工业源占比的 36.18%及生活源占比的 4.08%,高居排放量的第一位,其中机动车排放量为 595.14 万 t^[1,2]。2019 年机动车氮氧化物排放量为 635.6 万 t^[3],

2020 年机动车的氮氧化物量为 623.6 万 t^[4],总体上机动车排放的氮氧化物总量维持在较高的水平,是氮氧化物的主要排放源。从机动车尾气的

收稿日期:2022-08-02;网络首发日期:2022-10-18

基金项目:国家科技基础条件平台项目(APT1902-10)。

作者简介:张体强(1982-),男,吉林永吉人,博士,副研究员,主要研究方向为气体分析与计量。

通讯作者:王德发, E-mail: wangdf@nim.ac.cn。

引用本文:张体强,胡树国,周枫然,等.机动车排放监测用四元气体标准物质的研制[J].化学试剂,2023,45(1):150-156。

成分组成上看,二氧化碳是最主要的温室气体成分,其与污染物一氧化碳、一氧化氮(NO)、颗粒物是大气监测的常规六参数的组成。氮氧化物作为大气氧化物之一,其与挥发性有机物、羰基化合物等又是产生臭氧及二次细颗粒物的重要前体物,加上碳氢化合物的影响,容易造成大气的光化学污染^[5-9]。因此,加强机动车排放的监测与治理将缓解空气污染,提升环境质量。

欧盟早于 2011 年启动了对机动车尾气排放检测新兴技术的研究项目,项目由德国联邦物理技术研究院(PTB)主导,8 个国家的计量/技术机构加入研究^[10]。我国近年来针对机动车尾气排放的监测需求,国家、部门、地方分别从不同层面相序出台了标准、规程等文件,对机动车的排放限值及检测方法进行了规范。《重型柴油车污染物排放限值及测量方法(中国第六阶段)》(GB 17691—2018)及《轻型汽车污染物排放限值及测量方法(中国第六阶段)》(GB18352.6—2016)分别对重型柴油车与轻型汽车的污染物排放限值及测量方法做了规定,此两项国家标准分别于 2019 年 7 月及 2020 年 7 月实施^[11,12]。国家计量检定规程《汽车排放气体检测仪检定规程》(JJG 688—2017)、环境保护标准《在用柴油车排气污染物测量方法及技术要求(遥感检测法)》(HJ 845—2017)、地方计量技术规范《遥感式在用汽车排气污染物检测仪》(JJF(冀) 161—2019)等对机动车尾气检测用设备的计量及污染物测量方法等方面进行了阐述与规范,并对所需的气体标准物质组分种类、浓度范围、不确定等参数提出了要求^[13-15]。

基于国际、国内对机动车排放监测的重视及要求,本文开展了一种机动车排放监测用四元混合气体标准物质的研制,该标准物质包含 4 种主要组分:一氧化碳、二氧化碳、一氧化氮、丙烷,平衡气为氮气。通过称量法原理制备,量值可直接溯源至国际单位制(SI)基本单位。并进行了分析方法及特性量值的评价,结果显示标准物质性能良好,可以满足实际的检测需求。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

混合气体充装站(自制);气瓶自动称量系统(韩国标准与科学研究院);Micro GC 490 型便携

式气相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);2032 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 MKS 公司);TSH 071E 型分子泵机组(德国 Pfeiffer 公司);XP26003L 型质量比较仪(瑞士梅特勒公司);铝合金气瓶(抚顺洁能科技有限公司);纯化器(加拿大 Nupure 公司)。

二氧化碳纯气(99.999%,北京市北温气体制造厂);一氧化碳纯气(99.999%)、一氧化氮纯气(99.99%)(绿菱电子材料(天津)有限公司);丙烷纯气(99.9%,大连大特气体有限公司);氮气纯气(99.999%,氮普北分气体有限公司)。

1.2 气体标准物质的制备

本次研究的气体标准物质主组分包括二氧化碳、一氧化碳、丙烷及一氧化氮,平衡气为氮气,各组分的浓度范围见表 1。气体标准物质采用称量法制备^[16],通过加入到气瓶中的气体质量、原料气的纯度及各组分的摩尔质量可得到混合气体中各组分的浓度和不确定度。为了准确得到加入的气体质量,需对气瓶进行精确称量,称量时目标气瓶与参考气瓶采用交替方式进行称量^[17],该过程可减少天平示值漂移对称量结果的影响。气体标准物质的制备过程如图 1 所示,主要包含了气体的称量与混合。同时,本研究制备了覆盖浓度范围混合气体的典型浓度,既浓度范围内低浓度点(混合气 A)和高浓度点(混合气 B),其制备信息可见图 1,低浓度点混合气体分别可经过 1~3 步混合得到,而高浓度混合气体中的组分多数一步混合即可,但一氧化氮通常需要 2 步混合。称量法引入的相对标准不确定度均小于 0.1%。

表 1 气体标准物质信息

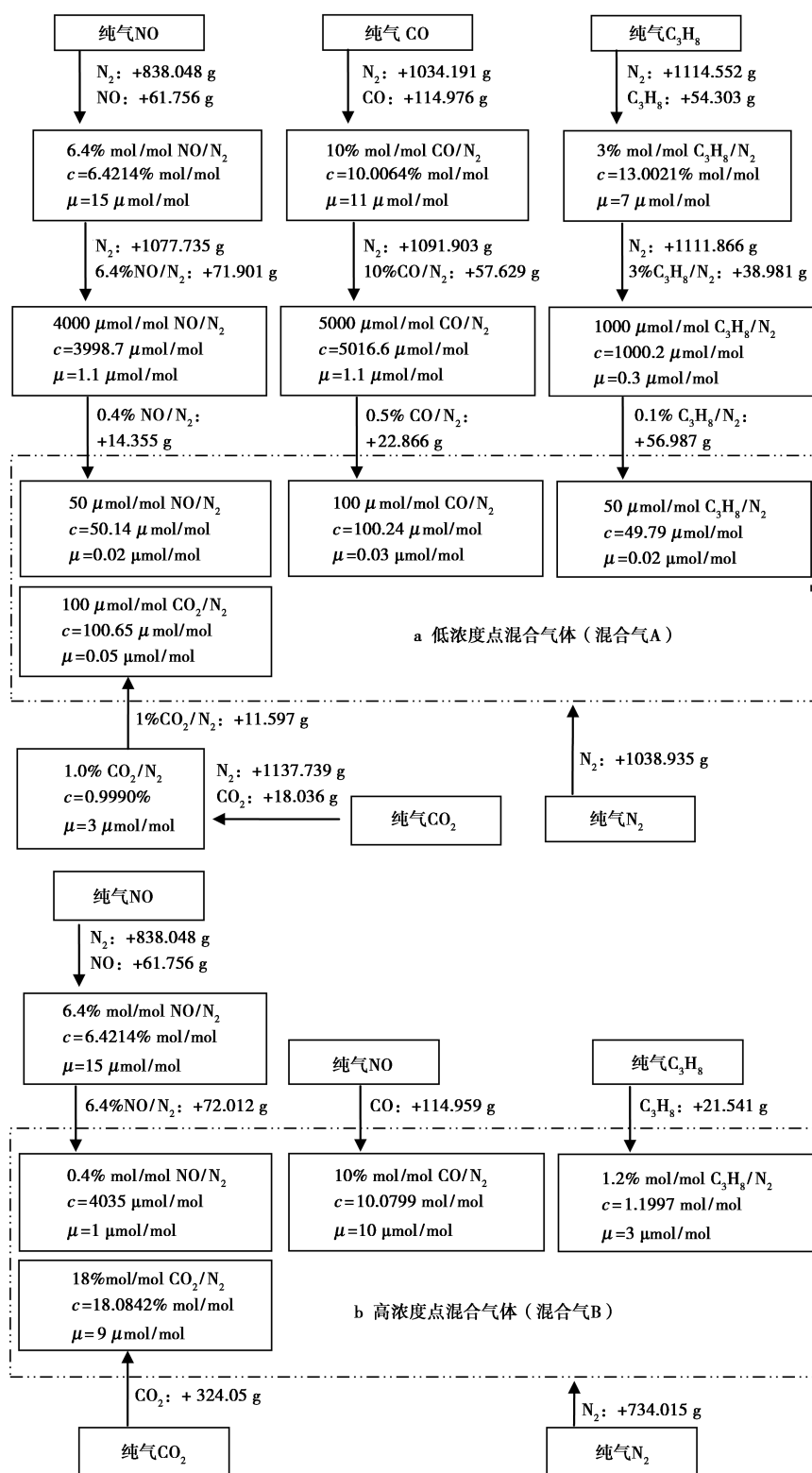
Tab.1 Information about the gaseous standard material

主组分	浓度范围/($10^{-6}\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$)
二氧化碳	100~18.0 $\times 10^4$
一氧化碳	100~10.0 $\times 10^4$
丙烷	50.0~1.20 $\times 10^4$
一氧化氮	50.0~0.400 $\times 10^4$

2 结果与讨论

2.1 标准物质特性量值的分析方法

制备的混合气体在进行主组分分析时,采用了两种分析方法,分别为气相色谱法(GC)及傅里叶变换红外光谱法(FT-IR),气相色谱仪用于分



图中的 μ 代表气体加入质量的标准不确定度 μ_{grav} ; c 代表混合气体的摩尔分数

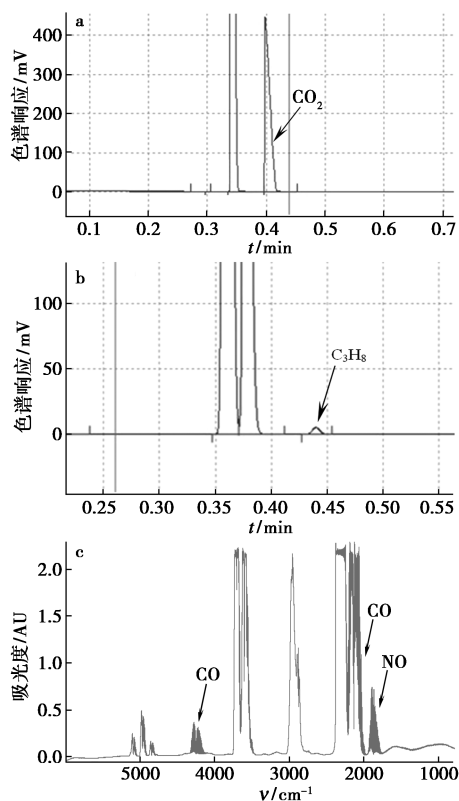
a. 低浓度混合气体 (混合气 A); b. 高浓度混合气体 (混合气 B)

图 1 典型浓度混合气体的制备流程图

Fig.1 Flow chart of preparation for gas mixtures with typical mole fraction

析二氧化碳及丙烷, FT-IR 用于分析 NO 及 CO, 其典型谱图如图 2 所示。

使用的便携式气相色谱仪 (Micro-GC) 有 4 个通道, 可用于检测不同的组分, 均配备 TCD 检测



a.CO₂ 分析;b.C₃H₈ 分析;c.CO 与 NO 分析

图 2 混合气主组分分析典型谱图

Fig.2 Typical chromatogram and spectrum for the components in the gas mixture

器。本研究选用了通道二和通道四,通道二配备了 10 m 长的 PPU 色谱柱,通道四配备了 8 m 长的 5CB 色谱柱,均为氮载气,并采用静态压力模式进,初始压力 160 KPa。通道二柱温 70 ℃,通道四柱温 80 ℃。进样方式均采用泵吸式进样,通道二进样时间 100 ms,通道四进样时间 120 ms。

FT-IR 配置了 5 m 长的样品池,检测器为 MCT。光谱仪机体由箱体包裹,内部用高纯氮气吹扫,防止空气渗入,空气组分不会对采集的信号产生干扰,背景稳定,每个谱图的采集时间约为 1 min。

在气相色谱^[18]中,二氧化碳及丙烷分别可与其它组分较好的分离,在通道二及通道四中均可以独立出峰,如图 2a、2b 所示。便携式气相色谱的分析速度快,在 0.5 min 内可以完成一次进样分析。在 FT-IR^[19,20]中尽管混合气体组分较多导致了谱图复杂,但各个组分因特征吸收不同也能进行很好的区分。一氧化氮的吸收位置在波数 1 900 cm⁻¹附近。CO 可显示出两个吸收位置,分别在波数 2 100 cm⁻¹附近及波数 4 200 cm⁻¹附近,

前者由于响应强,灵敏度高,可用于低浓度 CO 的分析,后者由于响应较弱,可用于高浓度 CO 的分析。

考察了 4 种主组分的高浓度点和低浓度点的示值重复性(见表 2),每种组分在低浓度点的相对标准偏差均大于高浓度点的相对标准偏差,最大值为二氧化碳在低浓度点的 0.43%,最小值为丙烷在高浓度点的 0.03%。根据重复性测量的数据,显示本文所使用的分析方法具有较好的测量重复性,满足预期不确定度为 1%的气体标准物质均匀性和稳定性评价的需要。

表 2 示值重复性^注

Tab.2 Repeatability of readings						
主组分	浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$)	响应值 ¹			平均值 ²	相对标准偏差 (RSD)
NO	50.0	48.64	48.51	48.48	48.52	0.15%
		48.55	48.43	48.47		
	0.400×10 ⁴	4 336	4 335	4 338	4 337	0.03%
		4 337	4 337	4 339		
CO	100	91.68	91.56	91.98	91.71	0.31%
		91.22	91.85	91.94		
	10.0×10 ⁴	99 996	99 735	99 695	99 803	0.16%
		99 906	99 801	99 685		
C ₃ H ₈	50.0	11 670	11 671	11 602	11 612	0.42%
		11 558	11 570	11 599		
	1.20×10 ⁴	4 371 703	4 371 969	4 371 353	4 371 440	0.03%
		4 373 545	4 369 945	4 370 125		
CO ₂	100	15 285	15 445	15 362	15 410	0.43%
		15 445	15 478	15 321		
	18.0×10 ⁴	29 756 019	29 540 026	29 631 785	26 593 023	0.15%
		29 784 418	29 589 700	29 610 579		

注:1 响应值的单位对于 NO 与 CO 为 $\mu\text{mol}/\text{mol}$,对于 C₃H₈ 与 CO₂ 为 $\text{mV}\cdot\text{min}$;2 平均值的单位与响应值相同。

2.2 压力稳定性评价

气体标准物质在不同的使用压力下是否稳定可由不同压力下的量值变化来进行评价,本研究按照约 2 MPa 的压力间隔,每组混合气设置了 6 个放压实验点,压力分别为 10、8、6、4、2、0.5 MPa,测量每个压力点的组分浓度值,并结合 F 检验法考查量值的稳定性^[21-23]。不同压力下的浓度测量结果如图 3 所示,低、高浓度混合气 A、B 在压力下降时各组分的浓度量值依旧保持稳定,说明混合气在实际使用时的压力下降不会对量值带来实质性的影响。表 3 总结了压力稳定性对各组分的特性量值引入的不确定度,以相对标准不确定度表示,其在低浓度的混合气 A 中相对标准

不确定度最大为 NO 的 0.09%, 此处高、低浓度混合气各组分的不确定度可统一表示为均小于 0.1%。

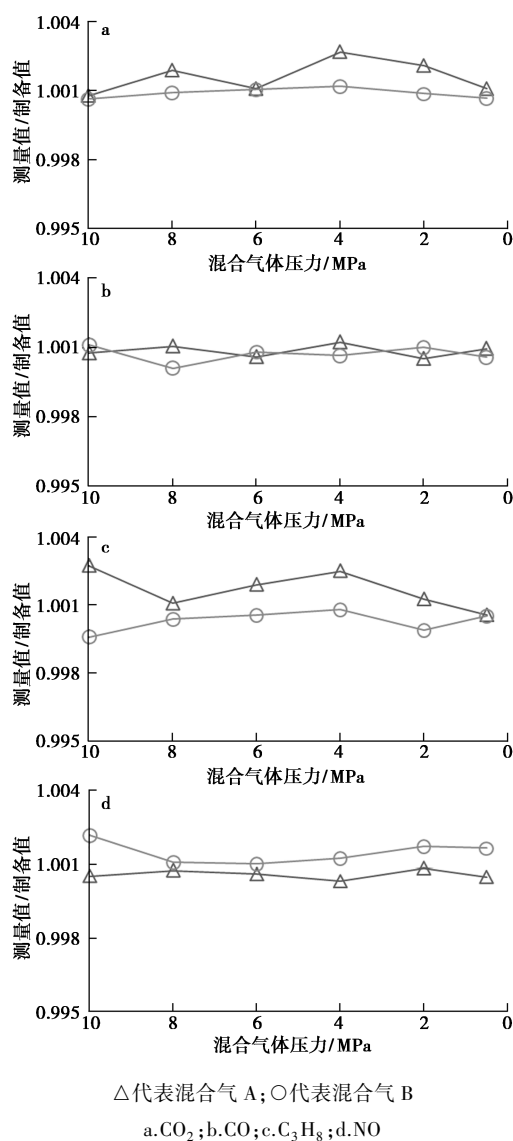


图 3 混合气体各组分浓度随气体压力的变化情况

Fig.3 Variation of components' concentration in the mixtures with changing of inner pressure of the cylinder

表 3 压力稳定性引入的相对标准不确定度

Tab.3 Relative standard uncertainty comes from pressure stability

混合气 编号	相对标准不确定度/%			
	CO ₂	CO	C ₃ H ₈	NO
A	0.04	0.04	0.03	0.09
B	0.01	0.02	0.02	0.03

2.3 长期稳定性评价

经典稳定性评估方法^[22,23]可用于气体标准物质的长期稳定性研究, 本研究采用经典稳定性评估方法对混合气体长期稳定性进行了考察。混

合气体制备后, 在不同的时间点对其进行测量, 建立测量值与时间的关系, 并结合趋势分析评价长期稳定性。混合气体中主组分浓度随时间的变化如图 4 所示, 在 12 个月的存放期内, 高、低浓度混合气体的量值均保持稳定。长期稳定性引入的不确定度列于表 4, 以相对标准不确定度表示, 最

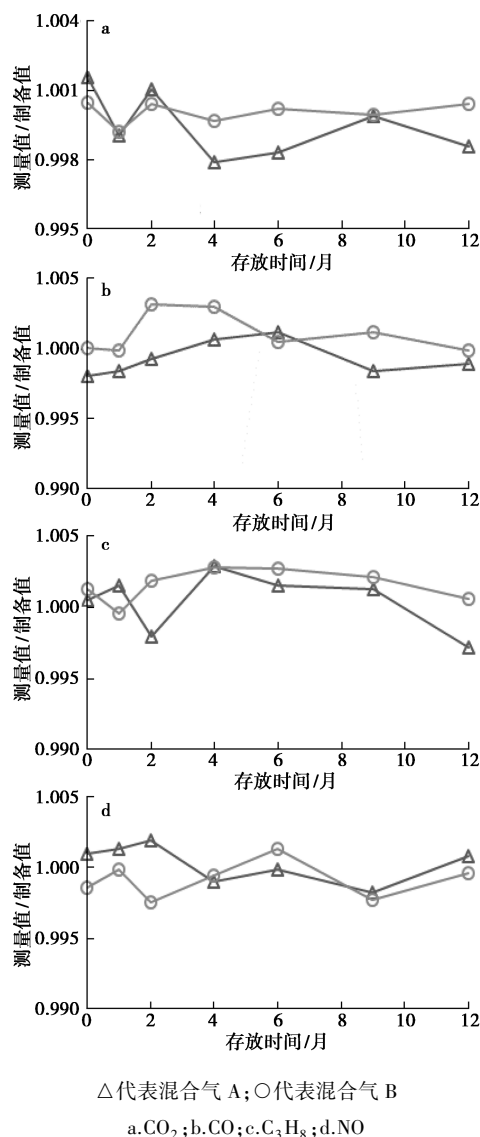


图 4 混合气体各组分浓度随存放时间的变化情况

Fig.4 Variation of components' concentration in the mixtures with prolonging of storage time

表 4 长期稳定性引入的相对标准不确定度

Tab.4 Relative standard uncertainty comes from long term stability

混合气 编号	相对标准不确定度/%			
	CO ₂	CO	C ₃ H ₈	NO
A	0.15	0.15	0.24	0.14
B	0.06	0.07	0.18	0.16

大值为丙烷的 0.24%, 二氧化碳、一氧化碳、丙烷及一氧化氮 4 个组分长期稳定性引入的不确定度可统一表示为均小于 0.3%。

2.4 混合气特性量值的不确定度评价

本研究所制备的气体标准物质均采用重量法定值。

即:

$$C_{\text{ref}} = C_{\text{grav}}$$

根据 JJF 1344—2012, 气体标准物质特性量值的不确定度评价考虑以下 3 个方面的来源, 即:

- 重量法配气引入的不确定度, 表示为 $u_{\text{grav}, r}$;
 - 压力稳定性引入的不确定度, 表示为 $u_{\text{ps}, r}$;
 - 长期稳定性引入的不确定度, 表示为 $u_{\text{ls}, r}$;
- 最终定值的不确定度可以通过下式获得:

相对标准不确定度:

$$u_{\text{ref}, r} = \sqrt{u_{\text{grav}, r}^2 + u_{\text{ps}, r}^2 + u_{\text{ls}, r}^2}$$

相对扩展不确定度:

$$U_{\text{ref}, r} = k u_{\text{ref}, r} (k = 2, \text{置信概率} = 95\%)$$

表 5 气体标准物质特性量值的不确定度

Tab.5 Uncertainty for characteristic values of gas standard materials

主组分	量分数/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{mol}^{-1}$)	$u_{\text{grav}, r}$	$u_{\text{ps}, r}$	$u_{\text{ls}, r}$	$u_{\text{ref}, r}$	$U_{\text{ref}, r}$ ($k = 2$)
CO ₂	100~18.0×10 ⁴	0.10%	0.10%	0.30%	0.33%	0.66%
CO	100~10.0×10 ⁴	0.10%	0.10%	0.30%	0.33%	0.66%
C ₃ H ₈	50.0~1.20×10 ⁴	0.10%	0.10%	0.30%	0.33%	0.66%
NO	50.0~0.400×10 ⁴	0.10%	0.10%	0.30%	0.33%	0.66%

从表 5 中可以看出, 对于研制的气体标准物质, 当扩展因子 $k = 2$ 时, 主组分特性量值的相对扩展不确定度均不超过 1%。

3 结论

基于气体标准物质的称量法制备原理, 研制了氮中二氧化碳、一氧化碳、丙烷、一氧化氮混合气体标准物质。对压力稳定性、长期稳定性进行了评估, 压力稳定性结果显示瓶内压力 0.5 MPa 以上时各组分浓度没有显示变化, 长期稳定性结果显示在制备后 12 个月内, 气体标准物质的稳定性良好。研究的气体标准物质的特性量二氧化碳的浓度范围为 (100~18.0×10⁴) $\mu\text{mol}/\text{mol}$, 一氧化碳的浓度范围为 (100~10.0×10⁴) $\mu\text{mol}/\text{mol}$, 丙烷的浓度范围为 (50.0~1.20×10⁴) $\mu\text{mol}/\text{mol}$, 一氧化氮的浓度范围为 (50.0~0.400×10⁴) $\mu\text{mol}/\text{mol}$,

通过对称量法制备、压力稳定性和长期稳定性 3 种主要来源引入的不确定度的评价, 特性量值的相对扩展不确定度为 1% ($k = 2$)。该标准气体的量值确定是基于称量法, 可以有效溯源到国际基本单位, 支持国六排放标准机动车尾气的检测需求, 具有较好的计量溯源性。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国生态环境部, 国家统计局, 中华人民共和国农业农村部. 第二次全国污染源普查公报 [EB/OL]. 北京, 2020. https://www.mee.gov.cn/xxgk2018/xxgk/xxgk01/202006/t20200610_783547.html.
- [2] 韩红, 张君臣, 贺琳. 污普数据为“十四五”污染物排放总量控制明确方向 [J]. 环境经济, 2021, (7): 65-67.
- [3] 2020 年中国移动源环境管理年报—第 I 部分 机动车排放情况 [J]. 环境保护, 2020, 48(16): 47-50.
- [4] 2021 年中国移动源环境管理年报 (摘录一) [J]. 环境保护, 2021, 49(Z2): 82-88.
- [5] 师耀龙, 柴文轩, 李成, 等. 美国光化学污染监测的经验与启示 [J]. 中国环境监测, 2017, 33(5): 49-56.
- [6] 李博, 王玲玲. 我国霾和光化学污染观测研究进展 [J]. 环境与发展, 2019, 31(4): 120-122.
- [7] 黄丽华. 丙烷、异丁烷及异己烷光氧化的烟雾箱研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2012.
- [8] 曹玮, 曾立民, 吴宇声, 等. 大气 NO_x 测量准确性问题分析 [J]. 环境科学学报, 2013, 33(2): 346-355.
- [9] RAVINA M, CARAMITTI G, PANEPINTO D, et al. Air quality and photochemical reactions: Analysis of NO_x and NO₂ concentrations in the urban area of Turin, Italy [J]. Air Qual., Atmos. Health, 2022, 15(3): 541-558.
- [10] THEDENS M. Emerging requirements for measuring pollutants from automotive exhaust emissions [R]. Germany: EURAMET, 2016.
- [11] 生态环境部, 国家市场监督管理总局. 重型柴油车污染物排放限值及测量方法 (中国第六阶段): GB 17691—2018 [S]. 北京: 中国环境科学出版社出版, 2018-07-13.
- [12] 环境保护部, 国家质量监督检验检疫总局. 轻型汽车污染物排放限值及测量方法 (中国第六阶段): GB 18352.6—2016 [S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2016-12-23.
- [13] 国家质量监督检验检疫总局. 汽车排放气体检测仪检定规程: JJG—2017 [Z]. 北京: 中国之间出版社, 2017-11-20.
- [14] 环境保护部. 在用柴油车排气污染物测量方法及技

- 术要求(遥感检测法):HJ 845—2017[S].北京:中国环境科学出版社,2017-07-27.
- [15]河北省市场监督管理局.遥感式在用汽车排气污染物检测仪校准规范:JJF(冀)161—2019[Z/OL].2019-04-18.
- [16]Gas analysis—Preparation of calibration gas mixtures—Part 1: Gravimetric method for class I mixtures: ISO 6142-1 2015[S/OL].2016-02-10.
- [17]ALINK A, VEEN A M H V D. Uncertainty calculations for the preparation of primary gas mixtures. Part 1: Gravimetry[J]. *Metrologia*, 2000, **37**(6): 641-650.
- [18]TIQIANG Z, SHUGUO H, QIAO H. Determination of trace impurities in high purity gases by gas chromatography with a pulsed discharge helium ionization detector [C]. Beijing: The Fifth International Symposium on Test Automation & Instrumentation, 2014: 516-520.
- [19]王德发,周枫然,叶菁,等. FT-IR 在气体标准物质研究中的应用[J]. 计量科学与技术, 2021, **65**(5): 67-76.
- [20]周枫然,韩桥,张体强,等. 傅里叶变换红外光谱技术的应用及进展[J]. 化学试剂, 2021, **43**(8): 1 001-1 009.
- [21]吴海,韩桥,倪晓丽. JJF 1344—2012《气体标准物质研制(生产)通用技术要求》解读[J]. 中国计量, 2013, (8): 121-122.
- [22]王德发,韩桥,张体强,等. 一种新型汽车排气标准物质的研制[J]. 化学试剂, 2020, **42**(4): 420-424.
- [23]国家质量监督检验检疫总局. 标准物质定值的通用原则及统计学原理: JJF 1343—2012[S]. 北京: 中国质检出版社, 2012-04-17.

合成与工艺技术

聚芳硫醚新型中间体 4-(苯硫基)苯甲亚砷(PSO)的合成

吴炳辉^{1a}, 马晓明^{1b,2}, 陈康³, 刘建武^{1b,2}, 严生虎^{1b,2}, 张跃^{*1a,2}

(1. 常州大学 a. 石油化工学院, b. 药学院, 江苏 常州 213164;

2. 石油和化工行业连续流技术工程实验室, 江苏 常州 213164;

3. 江苏苏化集团有限公司, 江苏 苏州 215006)

摘要:以廉价的二苯硫醚为起始原料,经氯磺化(Reed)反应并还原芳基磺酰氯合成了 4-(苯硫基)苯硫醇,进一步以四丁基碘化铵(TBAI)催化端基硫醇,再与硫酸二甲酯发生甲基化反应,最终将甲基苯基硫醚高选择性地氧化成亚砷,得到聚芳硫醚合成的关键中间体 4-(苯硫基)苯甲亚砷(PSO);考察了磺化试剂、磺酰氯还原体系(二氯二甲基硅烷-锌)、甲基化试剂、催化剂、溶剂和反应时间等对产率的影响,并对工艺进行了优化。该方法与其他路线相比,解决了使用液溴、硝酸等物质导致设备腐蚀问题的同时,大大提高了产率与纯度。

关键词:聚芳硫醚;硫鎓离子;PSO;硫醇氧化;端基硫醚

中图分类号:TQ612.9 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0157-06

DOI:110.13822/j.cnki.hxsj.2022.0453

Synthesis of a New Intermediate of Poly (Aryl Sulfide) 4-(Phenylthio) Benzyl Sulfoxide (PSO) WU Bing-hui^{1a}, MA Xiao-ming^{1b,2}, CHEN Kang³, LIU Jian-wu^{1b,2}, YAN Sheng-hu^{1b,2}, ZHANG Yue^{*1a,2} (1a. School of Petrochemical Engineering, 1b. School of Pharmacy, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. Continuous Flow Engineering Laboratory of National Petroleum and Chemical Industry, Changzhou 213164, China; 3. Jiangsu Suhua Group Co., Ltd., Suzhou 215006, China)

Abstract: Using inexpensive diphenyl sulfide as a starting material, the 4-(thiophenyl) benzenethiol was synthesized by chlorosulfonation (Reed reaction) and reduction of benzenesulfonyl chloride. Further, the terminal thiols were catalyzed by tetrabutylammonium iodide (TBAI), followed by methylation with dimethyl sulfate. Ultimately, 4-(thiophenyl) benzyl sulfoxide (PSO), a key intermediate in the synthesis of poly (arylene sulfide), was obtained by highly selective oxidation of the Methyl phenyl sulfide to sulfoxide. The article investigated the effects of sulfonation reagent, sulfonyl chloride reduction system (dichlorodimethylsilane-Zn), methylation reagent, catalyst, solvent and reaction time on the yield, and determined the optimal reaction conditions, as well as optimized the reaction process. Compared with other routes, this method solved the problem of equipment corrosion caused by using liquid bromine and nitric acid, while greatly improving the yield and purity.

Key words: poly (arylene sulfide); sulfonium ion; PSO; thiol oxidation; terminal thioether

聚芳硫醚(PAS)是指结构为硫及芳基重复单元的一类高聚物,因为分子链中特殊的结构,具有抗热氧化性、耐化学腐蚀性和极佳的力学性能。自 1897 年首次用苯和硫磺在催化剂 AlCl_3 的作用下合成以来,已被应用在电子电器、汽车零件、航空航天等重要领域^[1]。

目前有关聚芳硫醚的主要合成方法有硫化钠法^[2]、硫磺溶液法^[3]、对卤代苯硫磺盐熔融法^[4]等,其中工业上主要生产方法为硫化碱(或硫磺)与对二氯苯合成,这些合成方法多数采用含氯的芳基化合物与单质硫磺,原料简单易得,但反应条件较高,常在高压釜中进行聚合,副反应较多,生成大量的废盐氯化钠。而以苯基二硫化物、环状

苯硫醚与有机铈离子为原料的合成路线,改变了传统方法高温、高压的反应条件,同时利用原料的良好溶解性,可在聚合中间阶段进行各类改性,进

收稿日期:2022-06-13;网络首发日期:2022-10-18

基金项目:国家工信部化学原料药环保安全技术服务平台项目(2020-0107-3-1);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX22_3014)。

作者简介:吴炳辉(1997-),男,辽宁大连人,硕士生,主要研究方向为聚芳硫醚材料及其改性研究。

通讯作者:张跃, E-mail: zyjs@cczu.edu.cn。

引用本文:吴炳辉,马晓明,陈康,等.聚芳硫醚新型中间体 4-(苯硫基)苯甲亚砷(PSO)的合成[J].化学试剂,2023,45(1):157-162。

而合成多种功能化材料,是合成聚芳硫醚及其衍生物的新思路。

Tsuchida 等^[5,6]和 Aida 等^[7]通过傅克反应,使用 SbCl_5 等路易斯酸或 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 等更高效的催化氧化体系,氧化二苯二硫醚,使二硫键与对位苯环发生亲电偶联;而通过环状苯硫醚开环聚合^[8,9]合成聚芳硫醚,是在生产聚芳硫醚的母液中提取出环状苯硫醚低聚物(c-PPS)^[10],低聚物在催化剂作用下开环,并与对二氯苯聚合^[11]。前者因为温度的限制导致产物过早析出,致使分子链无法增长,后者是在聚芳硫醚的生产过程中开发出来的,则因提取工艺难度较大,反应温度较高(300℃),且有长链树脂从 c-PPS 中心穿过的可能性,无法应用于工业化生产。

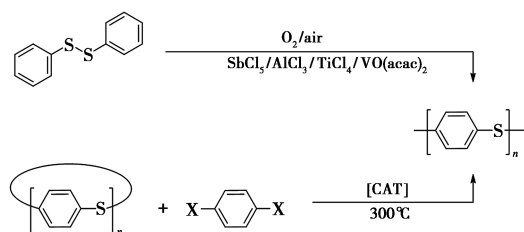


图 1 氧化二苯二硫醚与环状苯硫醚开环合成聚芳硫醚路线图

Fig.1 Ring-open synthesis of polyaryl sulfides from oxidized diphenylene disulfide and cyclic diphenylene sulfides

通过有机铈离子中间体缩聚是上个世纪 90 年代才提出的^[12,13],以苯甲硫醚或其氯代物为原料,合成聚合单体 4-(硫苯基)苯甲亚砷(PSO),再经过自缩聚合成聚[甲基[4-(苯硫基)-苯基]铈三氟甲磺酸盐](PPST),最后通过吡啶等亲核试剂脱甲基形成聚苯硫醚(PPS)。为了避免使用液溴、硝酸等物质,又开发出将二苯胺与苯甲亚砷产生的羟甲基苯基铈阳离子在强酸中自缩聚^[14]和四步法合成 PPS^[15],促进了铈阳离子在苯环对位碳原子上的亲电取代反应。

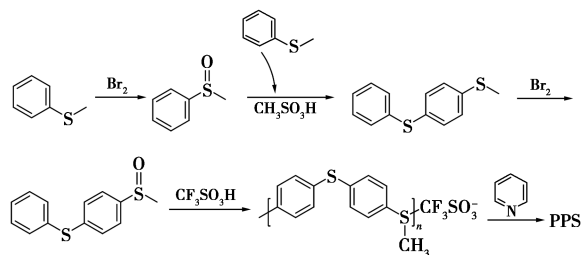


图 2 有机铈离子中间体缩聚合成聚芳硫醚路线图

Fig.2 Synthesis of polyaryl sulfide by polymerization of organic intermediates containing sulfonium ion

针对部分路线原料价格高,反应条件苛刻,或单体活性低、制备、分离困难,本文在有机铈离子合成工艺的基础上,以价格低廉的二苯硫醚为原料,经过 Reed 反应、选择性水解(芳基磺酰氯的还原)、甲基化反应、并将甲基苯基硫醚高选择性地氧化成亚砷,合成了聚苯硫醚关键中间体 PSO,确定了最佳反应条件。

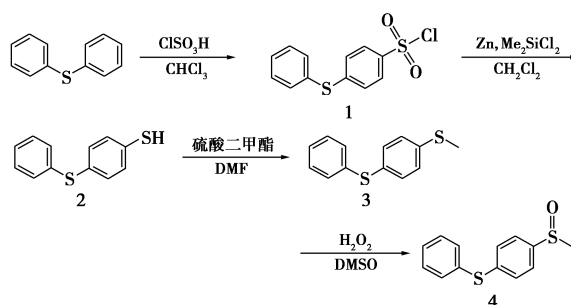


图 3 聚芳硫醚新型中间体 4-(苯硫基)苯甲亚砷(PSO)的合成路线图

Fig.3 Synthesis of a new intermediate of polyaryl sulfide, 4-(phenylthio)benzoyl sulfone (PSO)

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Avance III 400M 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司);Pyris-1 型差示扫描量热仪(美国 Perkin-Elmer 公司);RE-52A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪厂);JH30 型视频熔点仪(中国佳航仪器仪表公司);AB4000 型三重四极杆串联质谱仪(美国 ABSciex 公司)。

二苯硫醚、氯磺酸、氯化亚砷、二甲基亚砷(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇钠、硫酸二甲酯(分析纯,萨恩化学技术(上海)有限公司);1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、四丁基碘化铵(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);冰醋酸、碳酸铯、硫酸铜、过氧化氢(分析纯,上海麦克林生化科技有限公司);二氯二甲基硅烷(化学纯,湖北康迪斯化工有限公司);锌粉(工业品,江苏科锌化工有限公司);4-羟基-TEMPO(化学纯,美国 Alfa 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 4-(苯硫基)苯磺酰氯(1)的合成

在冰水浴中,向装有 2.98 g(16 mmol)二苯硫醚与 50 mL 三氯甲烷的烧瓶里,0.5 h 内滴加 1.98 g(17 mmol)氯磺酸,冰水浴下搅拌 2 h 后减

压蒸发浓缩,再加入 0.72 mL (10 mmol) 亚硫酰氯与 0.12 mL DMF,在 60 °C 下搅拌 3.5 h。用 100 mL 水和 50 mL×3 乙酸乙酯处理,合并有机相减压浓缩至干,粗产物用冰醋酸重结晶,得到 3.91 g 白色固体,产率为 86.1%, m. p. 71.3 ~ 74.1 °C。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz); 7.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz); 7.25 ~ 7.12 (m, 5H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 142.6, 142.2, 134.3, 130.1, 129.8, 128.6, 128.5, 126.5。ESI-MS, m/z : 285.0 [M+H]⁺。

1.2.2 4-(苯硫基)苯硫醇(2)的合成

将 2.87 g (42 mmol) Zn 粉、4.72 g (36 mmol) 二氯二甲基硅烷与 50 mL 1,2-二氯乙烷混合,向混合的悬浮液中加入 3.45 g (12 mmol) 化合物 1、30 mL 含 3.13 g (36 mmol) N,N-二甲基乙酰胺的 1,2-二氯乙烷溶液,75 °C 下搅拌 1 h,待锌粉几乎消失后将溶液过滤,向残余物中加入甲醇(50 mL×3),然后蒸发,并通过高压制备液相色谱分离纯化,得到 2.55 g 白色固体,产率为 95%, m. p. 48.0 ~ 49.6 °C。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.26 ~ 7.13 (m, 7H); 7.02 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 3.33 (s, 1H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 134.3, 132.2, 131.0, 130.0, 129.8, 128.7, 126.5, 119.5。ESI-MS, m/z : 219.1 [M+H]⁺。

1.2.3 4-(苯硫基)苯甲硫醚(3)的合成

将 2.24 g (10 mmol) 化合物 2、0.54 g (11 mmol) 碳酸钾、2.58 g (7 mmol) 四丁基碘化铵、30 mL DMF 在略低于室温(0~10 °C)条件下搅拌 1.5 h,向体系中缓缓滴入 2.90 g (23 mmol) 硫酸二甲酯,使温度缓慢提高至室温。反应结束冷却后向体系中加入饱和食盐水与二氯甲烷(3×60 mL)洗涤,减压浓缩有机相得到粗产物,收集 155~160 °C 的馏分(0.4 kPa),得到 1.97 g 粘稠固体,产率为 84.1%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.34 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.30 ~ 7.22 (m, 5H); 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 2.44 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 137.1, 134.3, 130.9, 129.8, 129.0, 128.7, 127.9, 126.5, 16.1。ESI-MS, m/z : 233.1 [M+H]⁺。

1.2.4 4-(苯硫基)苯甲亚砷(4)的合成

向烧瓶中加入 1.95 g (8 mmol) 化合物 3、20 mL DMSO、5 mL 乙酸、2 mL 水,再倒入 8.46 mL 35% 的 H₂O₂ 和 0.10 g (0.6 mmol) 4-羟基-TEMPO。将混合物在室温下搅拌 2 h,并在 80 °C 下回流

2.5 h,用 100 mL 水稀释并用二氯甲烷萃取,水洗干燥后,蒸干溶剂,将残余物在 V(氯仿):V(石油醚) = 1:1 中结晶,得到 1.90 g 产品,产率为 95.8%, m. p. 71.5 ~ 73.8 °C (文献^[16]值: 72 ~ 73 °C)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz); 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz); 7.25 ~ 7.12 (m, 5H); 2.61 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ : 144.9, 134.2, 132.6, 129.8, 128.6, 126.5, 125.5, 125.2, 44.0。ESI-MS, m/z : 249.0 [M+H]⁺。

2 结果与讨论

2.1 化合物 1 的合成

传统磺酰化反应中,往往采用添加过量的氯磺酸,溶解原料的同时并参与反应,体系中不仅产生大量的废酸,其副反应也增加近一倍^[17]。本工艺采用添加亚硫酰氯作为二次磺化试剂进行磺化反应,与使用三氯氧磷相比较^[18],大大减少酸使用量的同时,增加了磺化产物的产率。实验以 16 mmol 二苯硫醚作为原料,一次磺化在冰水浴中反应 2 h,二次磺化时间为 3.5 h,温度为 60 °C,探究原料与氯磺酸、亚硫酰氯用量对比对产率的影响,结果如表 1 所示。

表 1 氯磺酸与亚硫酰氯用量对比对化合物 1 产率的影响

Tab.1 Effect of the dosage ratio of chlorosulfonic acid and thionyl chloride on the yield of compound 1

序号	n (二苯硫醚): n (氯磺酸): n (亚硫酰氯)	产率/%
1	1:0.94:0.59	72.9
2	1:0.94:0.63	85.3
3	1:0.94:0.66	78.4
4	1:1:0.63	82.9
5	1:1.06:0.63	92.5
6	1:1.13:0.63	87.8

一次磺化时的最佳配比为 n (氯磺酸): n (原料) = 1.06:1,继续提高氯磺酸的用量并不能使产率有显著提高,且可能有副反应的产生。由表 1 可知,二次磺化的产率最高时, n (亚硫酰氯): n (二苯硫醚) = 0.63:1,投料比选择 1:1.06:0.63 较为合理。同时因为体系中酸的量较少,反应得到的粗产物可直接在冰醋酸中重结晶,防止产物水解并产生副反应。

2.2 化合物 2 的合成

利用二氯二甲基硅烷-锌作为还原体系,通过加入适量常见的酰胺类化合物如二甲基甲酰胺、

二甲基乙酰胺等,在 75 ℃、 $n(\text{锌粉}):n(\text{化合物 1})=3.5$ ^[19]、搅拌 1 h 的条件下,考察溶剂、反应时间与不同酰胺类化合物对化合物 1 中芳基磺酰氯还原成芳基硫醇的效果,具体方案见表 2。

表 2 溶剂、反应时间与不同酰胺类化合物对化合物 2 产率的影响

Tab.2 Effect of solvent, reaction time and different amide compounds on the yield of compound 2

序号	酰胺类化合物	溶剂	$n(\text{二氯二甲基硅烷}):n(\text{酰胺类化合物})$	反应时间/min	产率/%
1	—	DCE	—	60	5.8
2	DMF	THF	1:1	30	18.6
3	DMA	DCE	1:1	60	87.5
4	己内酰胺	MeCN	1:1	90	84.8
5	DMF	THF	1:1.2	60	24.8
6	DMA	DCE	1:1.2	90	94.1
7	己内酰胺	MeCN	1:1.2	30	56.7
8	DMF	DCE	1:1.4	30	53.5
9	DMA	MeCN	1:1.4	60	77.7
10	己内酰胺	THF	1:1.4	90	26.0
11	DMF	MeCN	1:1	90	72.5
12	DMA	DCE	1:1	30	95.0
13	己内酰胺	THF	1:1	60	70.4
14	DMF	DCE	1:1.2	90	88.3
15	DMA	MeCN	1:1.2	30	36.8
16	己内酰胺	THF	1:1.2	60	31.5
17	DMF	MeCN	1:1.4	60	71.9
18	DMA	THF	1:1.4	90	29.6
19	己内酰胺	DCE	1:1.4	30	45.0

该反应主要利用金属锌与磺酰氯的氧化加成^[20],解决了传统使用硫酸或冰醋酸还原硫醇,产率不超过 80% 的痛点。化合物 1 与二甲基乙酰胺混合容易生成 Vilsmeier 型亚胺盐^[21],这种磺酰化亚胺离子中间体容易被还原;相同条件下,在不加入酰胺类化合物时,仅有 5% 的原料转化为硫醇,随着 DMA 的添加,产率逐渐增长,证明了其优越效果。此外,使用己内酰胺(PA6)作为酰胺类化合物,同样接近添加 DMA 的产率,也说明酰胺类化合物中甲氧基对亚胺离子的还原起促进作用,且抑制了双硫键的产生。此外,实验说明使用二氯乙烷作溶剂还原芳基磺酰氯时,仅需 1 h 反应产率就达到 95%。而 THF 与乙腈溶剂条件下,不仅产率较低,且副反应较多,不易分离。

2.3 化合物 3 的合成

该反应在氮气氛围下,向无水 DMF 中加入四

丁基碘化铵(TBAI),通过碳酸钾调节碱性,使化合物 2 的芳基硫醇产生阴离子电位,再通过与硫酸二甲酯烷基化,制备得到化合物 3。不同于使用乙醇溶液作溶剂、氢氧化钠提供碱性,该反应使用碳酸钾调节碱性,在四丁基碘化铵的催化下,目标化合物 3 的产率可提升 30% 以上。表 3 在实验条件为 $n(\text{化合物 2}):n(\text{TBAI}):V(\text{DMF})=1 \text{ mmol}:0.7 \text{ mmol}:3 \text{ mL}$ 的情况下,分别探究不同碳酸盐提供的碱性条件、硫酸二甲酯用量及反应时间对产率的影响。

表 3 不同碳酸盐与硫酸二甲酯用量及反应时间对化合物 3 产率的影响

Tab.3 Effect of different carbonate and dimethyl sulfate and time on the yield of compound 3

序号	碳酸盐	$n(\text{化合物 2}):n(\text{碳酸盐})$	$n(\text{化合物 2}):n(\text{硫酸二甲酯})$	反应时间/min	产率/%
1	碳酸钠	1:0.9	1:1.1	30	41.9
2	碳酸铯	1:0.9	1:2.3	30	76.7
3	碳酸钾	1:0.9	1:3.1	30	79.0
4	碳酸钾	1:1.1	1:2.3	15	43.1
5	碳酸钾	1:1.1	1:2.3	30	82.8
6	碳酸钾	1:1.1	1:2.3	45	92.0
7	碳酸钾	1:1.1	1:2.3	60	92.2
8	碳酸钾	1:1.3	1:2.3	30	87.5

通过数据对比发现,使用碳酸钾带来的化学选择性避免了氢氧化钠等与水的两相反应,也进一步增强了 TBAI 的催化条件,在低温条件时,带有吸电子基团的芳基硫醇被催化产生硫醇阴离子,当 $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{原料})=2.3$,反应时长为 60 min 时,效果最佳;而使用碳酸铯(表 3,序号 2)产率增高的原因可能是因为铯效应^[22]。

2.4 化合物 4 的合成

不同于 Reddy 等^[23]使用溴水氧化甲基苯基硫醚,我们拟采用绿色氧化方法生成亚砷,与在蓝色灯照射下、以醋酸铈酰锌为催化剂、使用足量氧气氧化硫醚^[24]相比,文献[16]的方法虽然产率较低,但材料更易获取。通过在混合溶剂中加入 TEMPO,使其与过氧化氢一同作用,实现了化合物 3 中甲基苯基硫醚的选择性快速氧化,而不必担心二苯硫醚被氧化^[25]。表 4 主要考察了溶剂配比与 4-羟基-TEMPO 添加量对氧化效果的影响,TEMPO 的催化氧化与过氧化氢催化过程协同,同样可以达到添加溴化物^[16]或硝酸盐^[26]的选择性以及产率,证实了过氧化氢产生的自由基

可以显著提高氧化硫醚的选择性^[24,27],避免了工业化过程中的强腐蚀性物质对设备的影响。

表 4 溶剂配比与 TEMPO 添加量对氧化效果的影响

Tab.4 Effect of solvent ratio and TEMPO addition on oxidation results

序号	n (化合物 3): n (4-羟基-TEMPO)	V (二甲基亚砷): V (乙酸)	产率/ %
1	—	1:1	65.0
2	1:0.63	1:1	92.5
3	1:0.68	1:2	88.7
4	1:0.68	2:1	63.5
5	1:0.38	1:1	88.1
6	1:0.5	1:1	90.0
7	1:0.75	1:1	93.8
8	1:0.88	1:1	90.6

3 结论

本文以廉价的二苯硫醚为起始原料,经氯磺化(Reed)反应并还原芳基磺酰氯合成了 4-(苯硫基)苯硫醇,进一步以四丁基碘化铵(TBAI)催化端基硫醇,再与硫酸二甲酯发生甲基化反应,最终将甲基苯基硫醚高选择性地氧化成亚砷,得到聚芳硫醚合成的新型中间体 4-(苯硫基)苯甲亚砷(PSO),产品总产率达 68%~75%。该方法开发了一条合成聚芳硫醚新型中间体 PSO 的绿色环保型新路线,与其他路线相比较,解决了使用液溴、硝酸等物质导致设备腐蚀问题的同时,提高了产品的产率,是一条具备工业化价值的实用路线。

参考文献:

- [1] MACALLUM A D. A dry synthesis of aromatic sulfides: Phenylene sulfide resins[J]. *J. Org. Chem.*, 1948, **13**(1): 154-159.
- [2] ZUO P, TCHARKHTCHI A, SHIRINBAYAN M, et al. Overall investigation of poly (phenylene sulfide) from synthesis and process to applications—A review[J]. *Macromol. Mater. Eng.*, 2019, **304**(5): 1 800 686.
- [3] RAHATE A S, NEMADE K R, WAGHULEY S A. Polyphenylene sulfide (PPS): State of the art and applications[J]. *Rev. Chem. Eng.*, 2013, **29**(6): 471-489.
- [4] YOSHINO K, YUN M S, OZAKI M, et al. Carrier mobility in poly-*p*-phenylenesulfide [J]. *Japanese J. Appl. Phys.*, 1984, **23**(1A): L55.
- [5] TSUCHIDA E, YAMAMOTO K, JIKEI M, et al. Oxidative polymerization of diphenyl disulfides with quinones: Formation of ultrapure poly(*p*-phenylene sulfide)s[J]. *Macromolecules*, 1990, **23**(4): 930-934.

- [6] TSUCHIDA E, YAMAMOTO K, NISHIDE H, et al. Poly (*p*-phenylene sulfide)-yielding polymerization of diphenyl disulfide by SS bond cleavage with a Lewis acid[J]. *Macromolecules*, 1987, **20**(8): 2 030-2 031.
- [7] AIDA F, TAKATORI Y, KIYOKAWA D, et al. Enhanced catalytic activity of oxovanadium complexes in oxidative polymerization of diphenyl disulfide [J]. *Polym. Chem.*, 2016, **7**(11): 2 087-2 097.
- [8] QIU X, GAO Y, WANG X, et al. Cyclic (phenylene sulfide) treated carbon fiber for facile preparation of high performance PEEK based anti-wear composites [J]. *Master. Chem. Phys.*, 2022, **278**: 125 665.
- [9] CHOI M, LEE J, RYU S, et al. Fabrication and applications of polyphenylene sulfide (PPS) composites: A short review[J]. *Comp. Res.*, 2020, **33**(3): 91-100.
- [10] HORIUCHI S, YAMAMOTO D, KAIHO S, et al. Well-controlled synthesis of poly (phenylene sulfide) (PPS) starting from cyclic oligomers [C]. *Macromol. Symp.*, 2015, **349**(1): 9-20.
- [11] DING Y, HAY A S. Novel synthesis of poly (p-phenylene sulfide) from cyclic disulfide oligomers[J]. *Macromolecules*, 1996, **29**(13): 4 811-4 812.
- [12] TSUCHIDA E, SHOUJI E, YAMAMOTO K. Synthesis of high-molecular-weight poly (phenylene sulfide) by oxidative polymerization via poly (sulfonium cation) from methyl phenyl sulfoxide [J]. *Macromolecules*, 1993, **26**(26): 7 144-7 148.
- [13] YAMAMOTO K, SHOUJI E, NISHIDE H, et al. Aryl sulfide bond formation using the sulfoxide-acid system for synthesis of poly (*p*-phenylene sulfide) via poly (sulfonium cation) as a precursor[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**(13): 5 819-5 820.
- [14] MIYATAKE K, OYAZU K, NISHIMURA Y, et al. Polymerization of methyl phenyl sulfoxide under acidic conditions: Synthesis and X-ray structure analysis of a phenylene sulfonium polymer [J]. *Macromolecules*, 2001, **34**(5): 1 172-1 179.
- [15] 刘烨, 卢建军, 葛超, 等. 以可溶性聚硫阳离子为前驱体合成高分子量线型聚苯硫醚的研究[J]. *塑料工业*, 2019, **5**: 153-157.
- [16] JÍLEK J, HOLUBEK J, SVÁTEK E, et al. Potential metabolites of the neuroleptic agents belonging to the 8-methylthio-10-piperazino-10, 11-dihydrodibenzo [b,f] thiepin series; synthesis of 2-hydroxy and 3-hydroxy derivatives [J]. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1985, **50**(10): 2 179-2 190.

- [17] LU D, ZOU H, GUAN R, et al. Sulfonation of polyether-sulfone by chlorosulfonic acid [J]. *Polym. Bull.*, 2005, **54**(1): 21-28.
- [18] DI MASO M J, REN H, ZHANG S W, et al. Development of a green and sustainable manufacturing process for gefapixant citrate (MK-7264). Part 5: Completion of the API free base via a direct chlorosulfonylation process [J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**(11): 2 491-2 497.
- [19] UCHIRO H, KOBAYASHI S. Non-aqueous reduction of aromatic sulfonyl chlorides to thiols using a dichlorodimethylsilane-zinc-dimethylacetamide system [J]. *Tetrahedron lett.*, 1999, **40**(16): 3 179-3 182.
- [20] MOSKVICHEV Y, SAPUNOV V, MIRONOV G. Synthesis of aromatic sulfonyl chlorides-monomers for sulfur-containing polycondensation polymers [J]. *J. Appl. Chem. USSR*, 1980, **53**(7): 1 264-1 268.
- [21] KOJTSCHIEFF T, WOLF F, WOLTER G. Zur reaktionsfähigkeit von säureamid-säurechlorid-komplexen auf basis dimethylformamid und sulfurylchlorid [J]. *Zeitschrift Für. Chem.*, 1966, **6**(4): 148-149.
- [22] FANG C, LU C, LIU M, et al. Selective formylation and methylation of amines using carbon dioxide and hydrosilane catalyzed by alkali-metal carbonates [J]. *ACS Catal.*, 2016, **6**(11): 7 876-7 881.
- [23] REDDY P G, PAL S P, KUMAR P, et al. Polyarylenesulfonium salt as a novel and versatile nonchemically amplified negative tone photoresist for high-resolution extreme ultraviolet lithography applications [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2017, **9**(1): 17-21.
- [24] LI Y, RIZVI S A E A, HU D, et al. Selective late-stage oxygenation of sulfides with ground-state oxygen by uranyl photocatalysis [J]. *Angew. Chem.*, 2019, **131**(38): 13 633-13 640.
- [25] MADESCLAIRE M. Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers [J]. *Tetrahedron*, 1986, **42**(20): 5 459-5 495.
- [26] YUAN Y, SHI X, LIU W. Transition-metal-free, chemoselective aerobic oxidations of sulfides and alcohols with potassium nitrate and pyridinium tribromide or bromine [J]. *Synlett*, 2011, **2 011**(4): 559-564.
- [27] LI Y, WANG M, JIANG X. Controllable sulfoxidation and sulfenylation with organic thiosulfate salts via dual electron-and energy-transfer photocatalysis [J]. *ACS Catal.*, 2017, **7**(11): 7 587-7 592.

离子液体催化合成嘧啶氨基酸酯类化合物

李熹², 李渺¹, 魏娟¹, 柏松^{*1}

(1. 贵州理工学院 化学工程学院, 贵州 贵阳 550003; 2. 贵州省煤田地质局实验室, 贵州 贵阳 550008)

摘要:以离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑氯盐([BMIM]Cl)为催化剂,合成了嘧啶氨基酸酯类化合物。研究了不同的常规溶剂和离子液体溶剂对嘧啶氨基酸酯类化合物产率的影响,以离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑溴盐([BMIM]Cl)为催化剂,在温度为 90 ℃ 的最优反应条件下一锅法合成了 8 个嘧啶氨基酸酯衍生物(4a~4h),具有较高的产率(82%~93%)。通过离子液体回收利用实验结果表明,重复使用 5 次后活性无明显下降,此外,生物活性测试结果表明,该类衍生物对猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌具有一定的活性,其中,2-((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(4-氯苯基)甲基丙二酸二酯对猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌活性分别为 71.5%、63.0%、55.4%,优于对照药剂叶枯唑对 3 种病菌的抑制活性。

关键词:嘧啶氨基酸酯;离子液体催化剂;合成;抗菌活性;精细化工中间体

中图分类号:O626 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0163-06

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0491

Catalytic Synthesis of Pyrimidine Amino Acid Ester Derivatives by Ion Liquid Li Xi², Li Miao¹, Wei Xian¹, Bai Song^{*1}

(1. School of Chemical Engineering, Guizhou Institute of Technology, Guiyang 550003, China; 2. Laboratory of Coalfield Geology Bureau of Guizhou Province, Guiyang 550008, China)

Abstract:Pyrimidine amino acid ester derivatives were synthesized by using ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ([BMIM]Cl) as catalyst. The effects of different common solvents and ionic liquid solvents on the yield of pyrimidine amino acid ester derivatives were investigated. Eight pyrimidine amino acid ester derivatives (4a~4h) were synthesized by one-pot method using ([BMIM]Cl) as the catalyst under the optimal reaction conditions at 90 ℃. The reaction has high yield (82%~93%). The experimental result of ionic liquid recycling showed that the activity did not decrease significantly after repeated use for 5 times. In addition, the biological activity test results showed that the derivatives had certain activities against *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* (Psa), *Xanthomonas citri* pv. *citri* (Xac) and *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (Xoo). Among them, the activity of diethyl 2-((5-chloro-4-methoxy-6-methylpyrimidin-2-yl) amino) (4-chlorophenyl) methyl malonate against Psa, Xac, Xoo were 71.5%, 63.0%, and 55.4%, respectively, which were better than that of the control antibacterial agent Bismethiazol.

Key words: pyrimidine amino acid ester; ionic liquid catalyst; synthesis; antibacterial activity; fine chemical intermediate

在农药的研究开发中,杂环化合物由于表现出较好的生物活性、结构多样性等优点,成为当今农药领域开发的热点^[1]。嘧啶类衍生物具有广泛的生物活性,如除草^[2-4]、杀虫^[5,6]、杀菌^[7,8]等活性且对环境友好,在农药开发方面受到很大的重视。除此之外,氨基酸酯类衍生物广泛存在于自然界中,是药物化学合成中常用的结构单元,由于具有广泛的生物活性^[9-11],如:抗真菌^[12-14]、抗肿瘤^[15]、抗病毒^[16,17]活性等,其合成方法也成为化学研究者们研究的热点。在以往的研究中,常用路易斯酸来催化合成芳族或脂肪族胺的亚胺类化合物,但由于体系中有有机胺的存在,当有机胺含量超过催化剂允许值,可能会导致酸性催化剂快速失活,导致产物的产率下降^[18],使该类衍生物

的发展受到了限制。离子液体(ILS)是一种对环境友好、可回收的新型的绿色催化剂,ILS 在不需

收稿日期:2022-06-26;网络首发日期:2022-09-19

基金项目:贵州省科技计划资助项目(黔科合支撑[2020]1Y135号,黔科合基础-ZK[2022]重点025);贵州省普通高等学校科技拔尖人才资助项目(黔教合KY字[2021]037);贵州理工学院大地论文工程科技专项项目(KJZX20-005);贵州理工学院高层次人才科研启动经费资助项目(XJGC20190632);贵州理工学院学术新苗培养及探索创新资助项目(GZLGXM-03&GZLGXM-14)。

作者简介:李熹(1984-),男,安徽合肥人,硕士,高级工程师,主要研究方向为理化分析;李渺(1994-),女,硕士生,贵州贵阳人,主要研究方向为理化分析与有机合成。

通讯作者:柏松, E-mail: Basonmail@163.com。

引用本文:李熹,李渺,魏娟,等.离子液体催化合成嘧啶氨基酸酯类化合物[J].化学试剂,2023,45(1):163-168。

要任何有机溶剂的情况下有效催化许多有机反应^[19-21]。基于此,为寻找一种简单、安全、目标产物产率高、对环境友好的合成方法,以离子液体为催化剂利用一锅法合成了嘧啶氨基酸酯类化合物(图 1)并测试了目标化合物对猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌的抑制活性,以期发现具有更高抗植物病菌活性的药物分子。

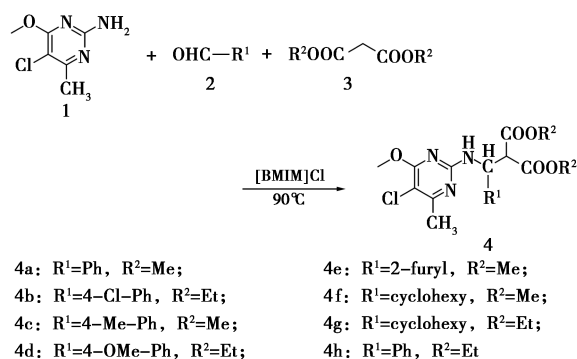


图 1 嘧啶氨基酸酯类化合物的合成路线

Fig.1 Synthetic route of pyrimidine amino acid esters derivatives

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Shimadzu IRPrestige-21 型红外光谱测定仪(德国 Bruker 公司); JEOL-500 MHz 型核磁共振仪(捷欧路(北京)科贸有限公司); Vario EL III 型元素分析仪(德国 ELEMENTAR 公司); X-4 型显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); UV-5600 型紫外可见分光光度计(苏州江东精密仪器有限公司); Sartorius BS224s 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司)。

所有试剂均为市售分析纯。测试所用猕猴桃溃疡病菌(*Psa*)、柑橘溃疡病菌(*Xac*)、水稻白叶枯病菌(*Xoo*)为贵州理工学院化学工程学院提供。

1.2 目标化合物的合成

称取 1 mmol 代醛、1 mmol 5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-胺以及 1.5 mmol 丙二酸二甲酯于 100 mL 圆底烧瓶中,再加 1 g 离子液体[BMIM]Cl 作为催化剂,搅拌加热至 90 °C 反应,TLC 跟踪反应进程,待反应结束后,在圆底烧瓶中加入适量水猝灭反应,用乙酸乙酯萃取(10 mL×4),合并有机相后用无水硫酸钠进行干燥,过滤后减压脱溶,柱

层析纯化(*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:2)得到目标化合物。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(苯基)甲基)丙二酸二甲酯(4a):黄色油状产物,产率 91%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 7.41 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz); 7.28 (dd, 2H, *J* = 14.0, 6.6 Hz); 7.22 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz); 6.36 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz); 5.96 (s, 1H); 3.97 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz); 3.81 (s, 3H); 3.66 (d, 6H, *J* = 4.9 Hz); 2.24 (s, 3H)。¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ: 170.6, 168.0, 167.5, 161.2, 140.2, 128.4, 127.5, 126.6, 109.9, 57.1, 53.1, 52.6, 23.7。IR(KBr), *ν*, cm⁻¹: 3 104, 2 996, 1 712, 1 585, 1 553, 1 494, 1 477, 1 248, 1 091, 1 052, 860。元素分析, C₁₈H₂₀ClN₃O₅, 实测值(计算值), %: C 54.90 (54.92); H 5.12 (5.13); N 10.67 (10.68)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(4-氯苯基)甲基)丙二酸二乙酯(4b):黄色油状产物,产率 93%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 7.34 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz); 7.28 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz); 6.42 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz); 5.93 (s, 1H); 4.29~4.02 (m, 4H); 3.92 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz); 3.78 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 1.21~1.01 (m, 6H)。¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ: 170.6, 168.0, 167.7, 167.0, 161.1, 139.0, 133.1, 128.5, 128.2, 109.9, 61.7, 57.1, 53.1, 52.3, 50.5, 23.7, 13.8。IR(KBr), *ν*, cm⁻¹: 3 111, 2 986, 1 735, 1 582, 1 555, 1 491, 1 476, 1 294, 1 236, 1 081, 1 054, 787。元素分析, C₂₀H₂₃Cl₂N₃O₅, 实测值(计算值), %: C 52.64 (52.68); H 5.08 (5.10); N 9.21 (9.23)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(对甲苯基)甲基)丙二酸二甲酯(4c):黄色油状产物,产率 85%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ: 7.28 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz); 7.11 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz); 6.38 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 5.95 (s, 1H); 3.98 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz); 3.81 (s, 3H); 3.64 (d, 6H, *J* = 7.7 Hz); 2.28 (s, 3H); 2.20 (s, 3H)。¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ: 170.6, 167.9, 167.6, 161.3, 137.2, 129.1, 126.5, 109.9, 57.2, 53.8, 53.1, 52.6, 23.7, 21.0。IR(KBr), *ν*, cm⁻¹: 3 118, 2 997, 1 722, 1 554, 1 540, 1 490, 1 475, 1 242,

1 171, 1 052, 861。元素分析, $C_{19}H_{22}ClN_3O_5$, 实测值(计算值), %: C 55.95 (55.98); H 5.44 (5.46); N 10.30 (10.32)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(4-甲氧基苯基)甲基)丙二酸二乙酯(4d):黄色油状产物, 产率 83%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.31 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz); 6.81 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz); 6.31 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz); 5.93 (s, 1H); 4.23 ~ 3.99 (m, 4H); 3.90 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz); 3.81 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 1.15 (dt, 6H, $J = 14.5, 7.1$ Hz)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 170.6, 167.9, 167.2, 161.3, 158.8, 132.4, 127.9, 113.7, 109.9, 61.6, 57.5, 55.2, 53.1, 23.7, 13.9。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 071, 2 978, 1 726, 1 584, 1 557, 1 496, 1 473, 1 237, 1 173, 1 059, 866。元素分析, $C_{21}H_{26}ClN_3O_6$, 实测值(计算值), %: C 55.81 (55.84); H 5.80 (5.83); N 9.30 (9.31)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(呋喃-2-基)甲基)丙二酸二甲酯(4e):黄色油状产物, 产率 90%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.33 (s, 1H); 6.26 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz); 6.18 ~ 6.02 (m, 2H); 4.15 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz); 3.87 (s, 3H); 3.70 (d, 6H, $J = 18.5$ Hz); 2.25 (s, 3H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 170.7, 168.1, 168.0, 167.4, 161.1, 152.8, 141.9, 110.4, 109.9, 106.8, 54.5, 53.2, 52.5, 48.6, 23.7。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 101, 2 932, 1 726, 1 715, 1 583, 1 551, 1 496, 1 473, 1 247, 1 090, 782。元素分析, $C_{16}H_{18}ClN_3O_6$, 实测值(计算值), %: C 50.07 (50.09); H 4.73 (4.75); N 10.95 (10.96)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(环己基)甲基)丙二酸二甲酯(4f):黄色油状产物, 产率 82%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 5.72 (s, 1H); 4.73 (s, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.81 (s, 1H); 3.73 (d, 3H, $J = 14.3$ Hz); 3.59 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 1.85 (s, 1H); 1.75 ~ 1.44 (m, 4H); 1.43 ~ 0.85 (m, 6H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 170.5, 168.7, 162.3, 109.9, 54.8, 53.0, 52.4, 41.5, 30.3, 29.4, 26.1, 25.9, 23.7。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 075, 2 982, 2 664, 1 557, 1 443, 1 269, 1 244, 1 163, 1 045, 1 018, 901。元素分析,

$C_{18}H_{26}ClN_3O_5$, 实测值(计算值), %: C 54.07 (54.09); H 6.55 (6.56); N 10.51 (10.53)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(环己基)甲基)丙二酸二乙酯(4g):黄色油状产物, 产率 82%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 5.75 (s, 1H); 4.67 (s, 1H); 4.16 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz); 4.05 ~ 3.89 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.69 (s, 1H); 2.14 (s, 3H); 1.79 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz); 1.66 ~ 1.41 (m, 4H); 1.29 ~ 0.78 (m, 12H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 170.4, 168.3, 168.0, 162.3, 109.9, 61.35, 54.7, 53.4, 53.0, 41.7, 29.9, 29.4, 29.2, 26.1, 25.9, 23.6, 14.0, 13.7。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 088, 2 984, 2 662, 1 552, 1 435, 1 278, 1 237, 1 169, 1 040, 1 004, 893。元素分析, $C_{20}H_{30}ClN_3O_5$, 实测值(计算值), %: C 56.13 (56.15); H 7.07 (7.08); N 9.82 (9.83)。

2-(((5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基)(苯基)甲基)丙二酸二乙酯(4h):黄色油状产物, 产率 85%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.40 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.33 ~ 7.27 (m, 2H); 7.24 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz); 6.38 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz); 6.01 (s, 1H); 4.12 (dt, 4H, $J = 13.3, 6.9$ Hz); 3.96 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz); 3.81 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 1.14 (dd, 6H, $J = 15.3, 7.4$ Hz)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 170.6, 167.9, 167.2, 161.3, 140.3, 128.4, 127.4, 126.7, 109.9, 61.6, 57.4, 53.9, 53.1, 23.7, 13.9。IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 088, 2 984, 2 662, 1 552, 1 435, 1 278, 1 237, 1 169, 1 040, 1004, 893。元素分析, $C_{20}H_{24}ClN_3O_5$, 实测值(计算值), %: C 56.94 (56.98); H 5.73 (5.74); N 9.96 (9.96)。

1.3 抗菌活性测试

采用浊度法对所合成的目标化合物进行活性测试^[22], 制备浓度为 100 $\mu g/mL$ 的被测化合物药液。配制 NB 培养基(3.0 g 牛肉提取物、5.0 g 蛋白胨、1.0 g 酵母粉、10.0 g 葡萄糖、1 000 mL 蒸馏水、pH 7.0~7.2), 分别用接菌环划一小块含有病菌的培养基放入两个 NB 培养基中, 塞好塞子, 在 28 $^{\circ}C$ 、180 r/min 恒温摇床振荡培养到生长对数期($OD = 0.6 \sim 0.8$)备用。取 40 μL 的菌液、4 mL 0.1% Tween 20、1 mL 配制好的化合物溶液, 将试

管(28±1)℃下培养,并以 180 r/min 连续摇动 1~3 d。通过测量 600 nm(OD600)处的光密度来监测细菌的生长,将含有同样浓度的溶剂和 0.1% Tween 20 作为空白对照,叶枯唑作为对照药剂,每处理重复 3 次。通过以下公式计算药剂对细菌的抑制率:

$$I = (C_{\text{tur}} - T_{\text{tur}}) / C_{\text{tur}} \times 100\%$$

式中: I 为抑制率, C_{tur} 为未经药物处理的试管中细菌生长的校正的浊度值(空白对照), T_{tur} 为经化合物处理的试管中细菌生长的校正的浊度值。

2 结果与讨论

2.1 反应条件筛选

以 1.0 mmol 5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-胺、1.0 mmol 苯甲醛和 1.5 mmol 丙二酸二甲酯合成化合物 4a 为模板反应,对反应溶剂和温度进行了筛选,结果如表 1 和表 2 所示。当使用四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙醇、甲苯、对二甲苯(PX)等常规溶剂时,30℃条件下,化合物 4a 在以对二甲苯为溶剂时的产率最好(52%)。在此基础上,研究了反应温度对化合物 4a 的影响,产物产率随温度的升高而增加,当温度升为 100℃时,产率最佳(76%);当使用 [BMIM]DCN、[BMIM]BF₄、[BMIM]NO₃、[BMIM]MBS、[BMIM]PF₆、[BMIM]BF₆、[BMIM]HSO₄、[BMIM]Cl 等离子液体催化剂时,

表 1 在常规溶剂中合成化合物 4a^注

Tab.1 Synthesis of compound 4a in common solvents

序号	温度/℃	溶剂	反应时间/h	产率/%
1	30	THF	22	23
2	30	DCM	22	32
3	30	DMF	26	42
4	30	DMSO	24	40
5	30	EtOAc	25	33
6	30	PhMe	22	48
7	30	PX	20	52
8	40	PX	18	54
9	50	PX	18	58
10	60	PX	16	61
11	70	PX	16	68
11	80	PX	16	72
12	90	PX	15	75
13	100	PX	15	76
14	110	PX	15	76

注:反应条件为 1.0 mmol 5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-胺、1.0 mmol 苯甲醛和 1.5 mmol 丙二酸二甲酯。

表 2 离子液体作为催化剂合成化合物 4a^注

Tab.2 Ionic liquids as catalysts for the synthesis of compound 4a

序号	温度/℃	溶剂	反应时间	产率/%
1	30	[BMIM]DCN	1 h	54
2	30	[BMIM]BF ₄	1 h	58
3	30	[BMIM]NO ₃	1 h	65
4	30	[BMIM]MBS	1 h	40
5	30	[BMIM]PF ₆	1 h	55
6	30	[BMIM]BF ₆	1 h	46
7	30	[BMIM]HSO ₄	1 h	51
8	30	[BMIM]Cl	1 h	62
9	40	[BMIM]Cl	1 h	68
10	50	[BMIM]Cl	1 h	75
11	60	[BMIM]Cl	1 h	78
12	70	[BMIM]Cl	55 min	83
13	80	[BMIM]Cl	55 min	87
14	90	[BMIM]Cl	50 min	91
15	100	[BMIM]Cl	50 min	91

注:反应条件为 1.0 mmol 5-氯-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-胺、1.0 mmol 苯甲醛和 1.5 mmol 丙二酸二甲酯。

30℃条件下时,化合物 4a 在以 [BMIM]Cl 为溶剂时的产率最好(62%)。在此基础上,研究了反应温度对化合物 4a 的影响,产物产率随温度的升高而增加,当温度升为 90℃时,产率最佳(91%)。

2.2 底物适应性

确定最佳反应条件后,对该反应的底物进行了扩展,结果如表 3 所示,在 90℃、以离子液体 [BMIM]Cl 为催化剂的条件下合成嘧啶氨基酸酯类化合物 4a~4h 都有较好的产率,产率为 82%~93%,当氨基酸的氨基上连有吸电子基团时(编号 2、5)的目标产物的产率优于连有供电子基团(编号 3、4、6、7、8)。

表 3 离子液体 [BMIM]Cl 催化合成嘧啶氨基酸酯类化合物 4a~4h

Tab.3 Ionic liquid [BMIM]Cl catalyzed synthesis of pyrimidine amino acid esters 4a~4h

序号	化合物	R ¹	R ²	产率/%
1	4a	Ph	Me	91
2	4b	4-Cl	Et	93
3	4c	4-Me-Ph	Me	85
4	4d	4-OMe-Ph	Et	83
5	4e	2-furyl	Me	90
6	4f	Cyclohexy	Me	82
7	4g	Cyclohexy	Et	82
8	4h	Ph	Et	85

2.3 催化剂的循环使用实验

离子液体可循环使用,使得离子液体作溶剂比传统溶剂更加绿色环保。由于离子液体的不挥发、蒸气压极低的特性,选择化合物 4a 作为模板反应,考察离子液体的重复使用性。从表 4 的结果中可以看出,当循环使用 5 次,使用 [BMIM]Cl 催化目标化合物的产率有少量下降趋势,但 [BMIM]Cl 的产率没有显著降低,说明 [BMIM]Cl 可以良好的催化嘧啶氨基酸酯类化合物的合成并可以循环使用。

表 4 离子液体 [BMIM]Cl 的循环使用

Tab.4 Reuse of ionic liquid [BMIM]Cl

序号	循环次数	化合物 4a 产率/%	[BMIM]Cl 产率/%
1	1	91	88
2	2	90	90
3	3	88	84
4	4	86	86
5	5	85	85

2.4 抗猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌活性

以叶枯唑为对照药剂,在 100 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下,采用浊度法对嘧啶氨基酸酯类化合物 4a~4h 的抗猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌活性进行了测试,测试结果如表 5 所示。测试结果表明,在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时,嘧啶氨基酸酯类化合物 4a~4h 都表现出一定的抑菌活性,其中,化合物 4b 的活性最好,对猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌的抑制活性分别为

表 5 目标化合物抗猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌活性 (100 $\mu\text{g/mL}$)^注

Tab.5 Inhibitory effect of the target compound against *Psa*, *Xac*, *Xoo* in vivo at 100 $\mu\text{g/mL}$

化合物	抑制率/%		
	<i>Psa</i>	<i>Xac</i>	<i>Xoo</i>
4a	55.1 $\pm$ 2.3	42.3 $\pm$ 2.6	35.1 $\pm$ 1.3
4b	71.5 $\pm$ 2.9	63.0 $\pm$ 2.1	55.4 $\pm$ 2.2
4c	43.1 $\pm$ 3.3	49.3 $\pm$ 4.0	48.8 $\pm$ 1.5
4d	53.2 $\pm$ 2.2	47.2 $\pm$ 4.6	42.1 $\pm$ 4.3
4e	69.1 $\pm$ 2.9	44.3 $\pm$ 3.4	55.7 $\pm$ 2.3
4f	47.5 $\pm$ 2.4	38.3 $\pm$ 2.5	38.9 $\pm$ 2.5
4g	68.2 $\pm$ 3.1	58.6 $\pm$ 1.8	50.1 $\pm$ 2.4
4h	42.3 $\pm$ 2.3	35.5 $\pm$ 4.0	28.1 $\pm$ 2.9
BT ¹⁾	66.3 $\pm$ 3.1	62.9 $\pm$ 2.0	54.3 $\pm$ 2.2

注:3 次平行实验平均值;1) 商品药剂叶枯唑 (Bismethiazol) 为对照药剂。

71.5%、63.0%、55.4%, 优于对照药剂叶枯唑对 3 种病菌的抑制活性 (66.3%、62.9%、54.3%), 除此之外, 化合物 4e 和 4g 对猕猴桃溃疡病菌的活性分别为 69.1%、68.2%, 优于对照药剂叶枯唑 (66.3%); 化合物 4e 的抗水稻白叶枯病菌的活性 (55.7%) 优于对照药剂叶枯唑对水稻白叶枯病菌的活性。

3 结论

以环境友好、可回收的离子液体 [BMIM]Cl 为催化剂, 一锅法合成了 8 个嘧啶氨基酸酯类化合物, 与使用传统溶剂相比, 该方法能获得较高的产率且反应时间短。生物活性测试结果表明, 嘧啶氨基酸酯类化合物对猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌表现出一定的抑制活性, 可作为潜在的抗猕猴桃溃疡病菌、柑橘溃疡病菌、水稻白叶枯病菌药剂, 为研制新的抗植物病菌药物奠定了基础。

参考文献:

- [1] 王大翔. 杂环化合物在农药发展中的重要作用[J]. 农药, 1995, **34**(1): 6-9.
- [2] 苏少泉. 除草剂新品种 Pyroxasulfone 的开发与使用[J]. 世界农药, 2001, **23**(4): 133-134.
- [3] 赵青山, 付颖, 叶非. 三唑并嘧啶磺酰胺类除草剂的研究概况[J]. 植物保护, 2011, **37**(2): 14-19.
- [4] 费学宁, 宋洪海, 王翔, 等. 某些芳氧基嘧啶醚类化合物的合成及除草活性[J]. 高等学校化学学报, 2000, **19**: 237-240.
- [5] 高原, 孙晨熹, 李万龙, 等. 2 种有机磷类杀蚊幼剂现场灭蚊幼实验研究[J]. 中华卫生杀虫药械, 2010, **4**: 269-271.
- [6] 郭彦玲, 薛思佳, 李景智. 2-(N'-二氯菊酰脲基)嘧啶衍生物的合成与杀虫活性测定[J]. 有机化学, 2006, **26**(5): 667-670.
- [7] 林学圃. 杀菌剂嘧菌胺 (mepanipyrim) 的开发[J]. 农药译丛, 1998, **20**(1): 30-36.
- [8] 李慧超, 柴宝山, 彭永武, 等. (E)-2-(2((6-环丙基-2-(苯胺基)嘧啶-4-基氧基)甲基)苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯的合成与杀菌活性[J]. 农药, 2009, **48**(4): 245-246.
- [9] VILLALBA M L, ENRIQUEA V, HIGGS J, et al. Novel sulfamides and sulfamates derived from amino esters: Synthetic studies and anticonvulsant activity[J]. Eur. J. Pharmacol., 2016, **774**: 55-63.

- [10] STACHULSKI A V, SWIFY K, COOPER M, et al. Synthesis and pre-clinical studies of new amino-acid ester thiazolide prodrugs [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **126**: 154-159.
- [11] KHATTAB S N, HAIBA N S, ASAL A M, et al. Synthesis and evaluation of quinazoline amino acid derivatives as mono amine oxidase (MAO) inhibitors [J]. *Bioorgan. Med. Chem.*, 2015, **23**(13): 3 574-3 585.
- [12] RANJITH P K, RAJEESH P, HARIDAS K R, et al. Design and synthesis of positional isomers of 5 and 6-bromo-1-[(phenyl) sulfonyl]-2-[(4-nitrophenoxy) methyl]-1*H*-benzimidazoles as possible antimicrobial and antitubercular agents [J]. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**(18): 5 228-5 234.
- [13] SHARMA S, PANDEY A K, SHUKLA P K, et al. Synthesis and 2D QSAR of O-sulphonated β -aminols derivatives as novel antifungal and antibacterial agents [J]. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**(21): 6 476-6 481.
- [14] GELLERMAN G, PARIENTE N, PAZ Z, et al. Synthesis and antifungal activity of β -trifluoroalkyl aminovinyl ketone derivatives [J]. *J. Arg. Food. Chem.*, 2009, **57**(18): 8 303-8 307.
- [15] MA C, CAO R, SHI B, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of N_2 -benzylated quaternary β -carboline amino acid ester conjugates [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**(4): 1 515-1 523.
- [16] SEKIYA K, TAKASHIMA H, UEDA N, et al. 2-Amino-6-arylthio-9-[2-(phosphonomethoxy) ethyl] purine bis (2,2,2-trifluoroethyl) esters as novel HBV-specific antiviral reagents [J]. *J. Med. Chem.*, 2002, **45**(14): 3 138-3 142.
- [17] FU X, JIANG S, LI C, et al. Design and synthesis of novel bis (L-amino acid) ester prodrugs of 9-[2-(phosphonomethoxy) ethyl] adenine (PMEA) with improved anti-HBV activity [J]. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**(2): 465-470.
- [18] 20SAHOO S, JOSEPH T, HALLIGUDI S B. Mannich reaction in Brönsted acidic ionic liquid: A facile synthesis of β -amino carbonyl compounds [J]. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2006, **244**(1/2): 179-182.
- [19] LEE S, PARK J H, KANG J, et al. Lanthanide triflate-catalyzed three component synthesis of α -amino phosphonates in ionic liquids. A catalyst reactivity and reusability study [J]. *Chem. Commun.*, 2001, **17**: 1 698-1 699.
- [20] YADAV J S, REDDY B V S, SREEDHAR P. An eco-friendly approach for the synthesis of α -aminophosphonates using ionic liquids [J]. *Green. Chem.*, 2002, **4**(5): 436-438.
- [21] ZHAO G, JIANG T, GAO H, et al. Mannich reaction using acidic ionic liquids as catalysts and solvents [J]. *Green. Chem.*, 2004, **6**(2): 75-77.
- [22] 郭成. 猕猴桃溃疡病绿色防控技术研究与示范 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2019.

磷酰化苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉衍生物的合成

唐裕才*, 黎敏, 杨梦娜, 黄鸿鑫

(湖南文理学院 化学与材料工程学院 水处理功能材料湖南省重点实验室

电镀废水回用技术湖南省工程技术研究中心, 湖南 常德 415000)

摘要: 苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉衍生物是一类重要的生物医药和导电高分子材料。开发其绿色的合成新方法具有重要的意义。在硝酸银为催化剂, 空气为氧化剂的条件下实现了磷自由基的温和引发并应用于构建苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉衍生物。在最佳反应条件下, 以 40%~65% 产率合成了 17 种不同磷酰化苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉化合物, 采用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 对终产物进行了结构鉴定。机理验证实验表明, 该反应经历了磷自由基生成、对碳碳双键加成/环化、氧化脱氢历程。该方法具有绿色环保、条件温和等优势。

关键词: 银催化; 空气氧化; 苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉; 磷酰化; 绿色合成

中图分类号: O626 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)01-0169-08

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0427

Synthesis of Phosphorylated Benzimidazo[2,1-*a*] Isoquinolin-6(5*H*)-one Derivatives TANG Yu-cai*, LI Min, YANG Meng-na, HUANG Hong-xin (Hunan Province Engineering Research Center of Electroplating Wastewater Reuse Technology, Hunan Provincial Key Laboratory of Water Treatment Functional Materials, College of Chemistry and Materials Engineering, Hunan University of Arts and Science, Changde 415000, China)

Abstract: Benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5*H*)-one derivative is an important class of pharmaceutically active compounds and functional materials. It is of great scientific significance to develop a new efficient and green method for the synthesis of benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5*H*)-ones. In this paper, a silver catalyzed radical coupling reaction has been developed for the synthesis of benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5*H*)-ones under air as an oxidant. Under the optimized reaction conditions, seventeen phosphorylated benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5*H*)-ones were obtained with a yield of 40%~65%. Their structures were determined by ^1H NMR and ^{13}C NMR. Control experiments showed that the present reaction underwent generating phosphorus radical, radical addition/cyclization and deprotonate process. This protocol has the advantages of mild condition, green and simple operations.

Key words: silver catalysis; air oxidation; benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5*H*)-one derivative; phosphorylation; green synthesis

苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉结构是一类重要的含氮杂环化合物, 是许多活性药物分子的核心骨架, 如抗糖尿病、抗炎症和抗肿瘤药物^[1-4]。此外, 在材料科学中也有广泛的应用, 可进一步制备高分子导电材料^[5-8]。因此, 构建苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉及其衍生物已成为医药和高分子化学的研究热点。

目前对于苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉结构的合成已有相关报道。2006 年, 有关研究人员^[9]报道了 $\text{Bu}_3\text{GeH}/\text{AIBN}$ 体系下 N-(2-苯基)乙基苯并咪唑化合物发生分子内自由基环化反应构建苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉化合物(图 1)。该反应受限于需要经多个步骤制备反应底物以及复杂的反应条件。

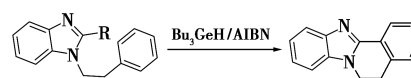


图 1 $\text{Bu}_3\text{GeH}/\text{AIBN}$ 体系构建苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉化合物

Fig.1 $\text{Bu}_3\text{GeH}/\text{AIBN}$ catalyzed construct benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5*H*)-one derivatives

收稿日期: 2022-06-05; 网络首发日期: 2022-10-31

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2020JJ5390); 湖南省科技创新计划资助项目(2021RC1013); 湖南文理学院科学研究重点项目。

作者简介: 唐裕才(1987-), 男, 湖南常德人, 博士, 讲师, 主要研究方向为绿色有机合成, E-mail: yctang1009@163.com。

引用本文: 唐裕才, 黎敏, 杨梦娜, 等. 磷酰化苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉衍生物的合成[J]. 化学试剂, 2023, 45(1): 169-176。

2018 年, Song 等^[10]报道了 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 催化下 2-芳基咪唑与 α -重氮酮酯发生 [4+2] 环化反应合成苯并咪唑 [2,1-*a*] 并异喹啉衍生物 (图 2)。该反应具有较宽的底物适用范围, 而且原料大多市售可得, 然而该反应仍然无法避免使用到昂贵的 Rh 催化剂和易爆炸的重氮化合物, 限制了其在工业合成中的应用。

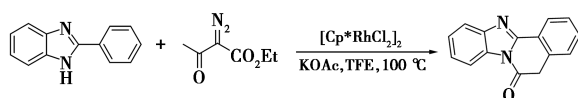
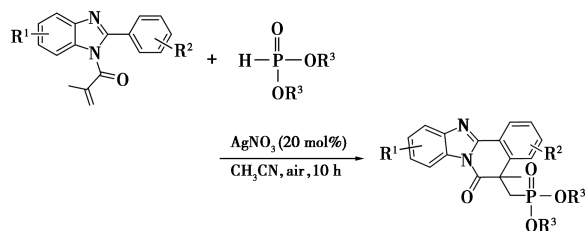


图 2 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 催化 2-芳基咪唑与 α -重氮酮酯发生 [4+2] 环化反应

Fig.2 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ catalyzed [4+2] cycloaddition of 2-arylimidazoles and α -diazoketoesters

本文在相关文献的基础上^[11,12], 设计了一条合成磷酸化苯并咪唑 [2,1-*a*] 并异喹啉化合物方法, 即以 N-苯并咪唑基丙烯酸酯为自由基受体, 亚磷酸酯为磷自由基来源, 硝酸银为催化剂, 空气为氧化剂, “一锅法” 制备磷酸化苯并咪唑 [2,1-*a*] 并异喹啉结构 (图 3)。



$\text{R}^1=\text{H}, \text{CH}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br};$
 $\text{R}^2=\text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{Cl}, \text{Br};$
 $\text{R}^3=\text{Et}, \text{tBu}, \text{Bn}$

图 3 银催化构建磷酸化苯并咪唑 [2,1-*a*] 并异喹啉衍生物

Fig.3 Silver catalyzed radical coupling towards phosphorylated benzimidazo[2,1-*a*] isoquinolin-6(5H)-ones

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振仪、AC-400 型核磁共振仪 (TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, 瑞士 Bruker 公司); SB-1100 型旋转蒸发器 (郑州长城科工贸有限公司); DLSB-10/40 型低温冷却液循环泵 (巩义市予华仪器有限责任公司); 薄层色谱 (TLC, 所用硅胶为 GF254, 波长 254 nm 紫外灯下观察, 青岛海洋化工厂)。

苯并咪唑、亚磷酸酯、硫酸银、碳酸银、硝酸

银、醋酸锰、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙腈 (分析纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。

1.2 磷酸化苯并咪唑 [2,1-*a*] 并异喹啉化合物的通用合成方法

在圆底烧瓶中依次加入 65.5 mg (0.25 mmol) N-苯并咪唑基丙烯酸酯, 69 mg (0.5 mmol) 亚磷酸二乙酯, 8.49 mg (0.05 mmol) 硝酸银及 2 mL CH_3CN 作溶剂。混合物在 80 °C 下置于空气中搅拌反应 10 h。经 TLC 检测反应结束后, 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$ 进行柱层析分离, 得到目标产物 3a~3q。

[(5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯 (3a)^[13]: 淡黄色液体, 产率为 63%。¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.51 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar—H); 8.38 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, Ar—H); 7.82 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, Ar—H); 7.65~7.37 (m, 5H, Ar—H); 3.78~3.47 (m, 4H, 2CH₂); 3.12 (t, 1H, $J=16.5$ Hz, CH₂); 2.64 (t, 1H, $J=16.2$ Hz, CH₂); 1.76 (d, 3H, $J=3.6$ Hz, CH₃); 0.85 (q, 6H, $J=6.7$ Hz, 2CH₃)。 ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 172.0, 149.7, 143.9, 140.1, 131.5, 131.4, 128.1, 126.9, 125.9, 125.6, 122.5, 119.8, 115.7, 61.8, 61.3, 61.3, 46.1, 38.1, 36.7, 32.4, 32.2, 15.9, 15.8, 15.7。

[(3-甲氧基-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯 (3b): 淡黄色液体, 产率 60%。¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.42 (d, 1H, $J=8.5$ Hz); 8.36 (d, 1H, $J=8.3$ Hz); 7.80 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.52~7.34 (m, 2H); 7.05~6.91 (m, 2H); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.85~3.50 (m, 4H, 2CH₂); 3.26~3.03 (m, 1H, CH₂); 2.68 (t, 1H, $J=16.2$ Hz, CH₂); 1.75 (s, 3H, CH₃); 1.06~0.85 (m, 6H, 2CH₃)。 ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 172.7, 148.9, 144.8, 137.1, 136.9, 132.8, 130.3, 126.8, 124.8, 124.5, 121.9, 119.3, 60.9, 60.3, 54.8, 37.5, 36.9, 32.1, 15.5。 HR-MS (ESI), $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$, 实测值 (计算值), m/z : 429.157 9 (429.157 3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[(2,5-二甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]

咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3c):淡黄色液体,产率58%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.51~8.20(m, 2H, Ar—H); 7.81(d, 1H, J =9.1 Hz, Ar—H); 7.41(d, 4H, J =11.5 Hz, Ar—H); 3.86~3.47(m, 4H, 2CH₂); 3.23~3.02(m, 1H, CH₂); 2.62(t, 1H, J =16.2 Hz, CH₂); 2.46(s, 3H, CH₃); 1.73(s, 3H, CH₃); 1.06~0.71(m, 6H, 2CH₃)。 ¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 172.2, 149.9, 143.9, 138.0, 137.2, 132.5, 131.5, 126.9, 125.9, 125.8, 125.5, 122.2, 119.7, 61.8, 61.3, 37.9, 36.6, 32.3, 20.9, 15.8。 HR-MS(ESI), C₂₂H₂₆N₂O₄P, 实测值(计算值), m/z : 413.163 0(413.162 5)[M+H]⁺。

[(1-甲氧基-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3d):淡黄色液体,产率65%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.44(d, 1H, J =8.7 Hz); 8.35(d, 1H, J =8.3 Hz); 7.78(d, 1H, J =7.7 Hz); 7.49~7.38(m, 2H); 7.13~6.95(m, 2H); 3.65(s, 3H, OCH₃); 3.83~3.44(m, 4H, 2CH₂); 3.21~3.01(m, 1H, CH₂); 2.58(t, 1H, J =16.1 Hz, CH₂); 1.72(s, 3H, CH₃); 1.12~0.78(m, 6H, 2CH₃)。 ¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 172.6, 148.9, 144.1, 138.0, 137.1, 131.8, 131.5, 126.8, 125.9, 125.5, 124.8, 121.9, 119.7, 61.8, 61.1, 55.2, 37.9, 36.3, 32.2, 15.7。 HR-MS(ESI), C₂₂H₂₆N₂O₅P, 实测值(计算值), m/z : 429.157 9(429.157 4)[M+H]⁺。

[(5,9-二甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3e):淡黄色液体,产率55%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.40(d, 1H, J =7.7 Hz, Ar—H); 8.25~8.00(m, 1H, Ar—H); 7.83~7.34(m, 4H, Ar—H); 7.20(q, 1H, J =8.9, 8.4 Hz, Ar—H); 3.22~2.92(m, 4H, 2CH₂); 2.44(s, 3H, CH₃); 2.26(s, 3H, CH₃); 1.99(d, 1H, J =8.9 Hz, CH₂); 1.89(d, 1H, J =9.4 Hz, CH₂); 0.81(s, 6H, 2CH₃)。 ¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 171.1, 140.9, 134.9, 130.2, 127.0, 126.2, 125.9, 124.8, 124.7, 118.7, 118.2, 114.8, 61.7, 61.6, 42.9, 41.6, 30.4, 28.7, 15.3, 14.8。 HR-MS(ESI), C₂₂H₂₆N₂O₄P, 实测值(计算值), m/z : 413.163 0

(413.162 6)[M+H]⁺。

[(5,8-二甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3f):淡黄色液体,产率54%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.47(d, 1H, J =7.6 Hz, Ar—H); 8.11(d, 1H, J =7.8 Hz, Ar—H); 7.73~7.02(m, 5H, Ar—H); 3.59(s, 3H, CH₃); 2.66(d, 4H, J =7.4 Hz, 2CH₂); 1.96(d, 1H, J =7.0 Hz, CH₂); 1.86(d, 1H, J =7.4 Hz, CH₂); 1.67(s, 3H, CH₃); 0.77(q, 6H, J =6.9 Hz, 2CH₃)。 ¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 170.9, 169.8, 147.8, 142.1, 138.8, 135.1, 130.1, 128.9, 126.9, 125.9, 125.6, 125.4, 124.9, 124.4, 112.1, 75.8, 61.0, 60.9, 45.0, 36.7, 35.4, 31.3, 17.1, 15.6, 14.6。 HR-MS(ESI), C₂₂H₂₆N₂O₄P, 实测值(计算值), m/z : 413.163 0(413.162 4)[M+H]⁺。

[(3-氯-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3g):淡黄色液体,产率64%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.54(d, 1H, J =8.9 Hz, Ar—H); 8.35~8.31(d, 1H, J =6.5 Hz, Ar—H); 7.72(d, 1H, J =8.9 Hz, Ar—H); 7.54~7.38(m, 4H, Ar—H); 3.73~3.41(m, 4H, 2CH₂); 3.10(t, 1H, J =16.5 Hz, CH₂); 2.61(t, 1H, J =16.2 Hz, CH₂); 1.73(d, 3H, J =3.6 Hz, CH₃); 1.23~0.87(q, 6H, J =6.7 Hz, 2CH₃)。 ¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 172.5, 149.9, 144.1, 137.9, 137.2, 132.4, 130.8, 126.6, 126.0, 125.7, 125.5, 122.2, 118.1, 61.8, 61.3, 37.9, 36.5, 32.2, 15.7。 HR-MS(ESI), C₂₁H₂₃ClN₂O₄P, 实测值(计算值), m/z : 433.108 4(433.108 2)[M+H]⁺。

[(3-溴-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3h):淡黄色液体,产率61%。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.36(d, 2H, J =7.9 Hz, Ar—H); 7.89~7.75(m, 1H, Ar—H); 7.64(d, 2H, J =8.3 Hz, Ar—H); 7.53~7.36(m, 2H, Ar—H); 3.69(dd, 4H, J =45.7, 14.7, 7.9, 7.0 Hz, 2CH₂); 3.14(t, 1H, J =16.5 Hz, CH₂); 2.58(t, 1H, J =16.1 Hz, CH₂); 1.76(s, 3H, CH₃); 0.98(t, 3H, J =7.1 Hz, CH₃); 0.83(t, 3H, J =7.1 Hz, CH₃)。 ¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 171.3, 148.8, 143.8,

141.9, 131.4, 130.2, 127.4, 126.0, 125.9, 125.8, 121.6, 119.9, 115.70, 61.8, 61.5, 61.4, 46.1, 37.8, 36.4, 32.3, 32.1, 15.9, 15.8, 15.7。HR-MS (ESI), $C_{21}H_{23}BrN_2O_4P$, 实测值(计算值), m/z : 477.057 9(477.058 0) $[M+H]^+$ 。

[(2-溴-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3i): 淡黄色液体, 产率 50%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.65(s, 1H, Ar—H); 8.36(d, 1H, $J=5.8$ Hz, Ar—H); 7.82(d, 1H, $J=6.5$ Hz, Ar—H); 7.68(d, 1H, $J=10.7$ Hz, Ar—H); 7.49~7.34(m, 3H, Ar—H); 3.69(dd, 4H, $J=9.8, 8.4$ Hz, $2CH_2$); 3.24~2.99(m, 1H, CH_2); 2.60(t, 1H, $J=16.2$ Hz, CH_2); 1.74(s, 3H, CH_3); 0.88(q, 6H, $J=6.7$ Hz, $2CH_3$)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 171.5, 148.3, 143.8, 138.8, 134.2, 131.4, 128.7, 128.5, 126.1, 126.0, 124.4, 122.1, 120.0, 115.7, 61.9, 61.5, 61.4, 46.0, 45.9, 37.8, 36.4, 32.1, 31.9, 15.8, 15.7。HR-MS (ESI), $C_{21}H_{23}BrN_2O_4P$ 实测值(计算值), m/z : 477.057 9(477.057 8) $[M+H]^+$ 。

[(1-溴-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3j): 淡黄色液体, 产率 51%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.52(d, 1H, $J=7.1$ Hz, Ar—H); 8.43~8.36(m, 1H, Ar—H); 7.85~7.82(m, 1H, Ar—H); 7.70~7.56(m, 2H, Ar—H); 7.45(tdd, 2H, $J=6.9, 4.7, 1.7$ Hz, Ar—H); 3.75~3.44(m, 4H, $2CH_2$); 3.10(t, 1H, $J=16.4$ Hz, CH_2); 2.62(t, 1H, $J=16.2$ Hz, CH_2); 1.75(d, 3H, $J=3.6$ Hz, CH_3); 1.26~0.84(q, 6H, $J=6.7$ Hz, $2CH_3$)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 172.4, 150.0, 143.9, 137.9, 137.2, 132.3, 131.4, 127.0, 126.1, 125.8, 125.5, 122.2, 119.7, 61.8, 61.3, 38.0, 36.4, 32.3, 15.7。HR-MS(ESI), $C_{21}H_{23}BrN_2O_4P$, 实测值(计算值), m/z : 477.057 9(477.058 0) $[M+H]^+$ 。

[(9-溴-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3k): 淡黄色液体, 产率 49%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.43(d, 1H, $J=34.8$ Hz, Ar—H); 8.27~7.77(m, 2H, Ar—H); 7.74~7.34

(m, 4H, Ar—H); 4.11~3.39(m, 4H, $2CH_2$); 3.24~2.89(m, 1H, CH_2); 2.59(t, 1H, $J=15.3$ Hz, CH_2); 1.66(s, 2H, CH_2); 0.81(dd, 6H, $J=12.5, 6.0$ Hz, $2CH_3$)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 171.9, 150.7, 145.2, 142.9, 131.7, 130.4, 129.1, 128.5, 127.0, 126.1, 122.7, 120.8, 118.9, 118.7, 116.7, 61.9, 46.0, 38.0, 36.6, 32.1, 15.8。HR-MS(ESI), $C_{21}H_{23}BrN_2O_4P$, 实测值(计算值), m/z : 477.057 9(477.057 5) $[M+H]^+$ 。

[(9,10-二氟-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3l): 淡黄色液体, 产率 64%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.33(dd, 1H, $J=74.9, 4.2$ Hz, Ar—H); 7.55(d, 5H, $J=44.7$ Hz, Ar—H); 4.10~3.31(m, 4H, $2CH_2$); 3.10(t, 1H, $J=16.4$ Hz, CH_2); 2.66(t, 1H, $J=16.3$ Hz, CH_2); 1.75(s, 3H, CH_3); 1.09~0.80(m, 6H, $2CH_3$)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 172.8, 140.1, 131.7, 130.9, 129.3, 129.1, 128.2, 127.0(q, $J=32.4$ Hz), 125.9(q, $J=269.5$ Hz), 122.1, 119.5(q, $J=3.6$ Hz), 61.9, 61.6, 47.4, 46.2, 38.9, 38.2, 32.0, 31.9, 30.20, 29.7, 20.6, 15.8。HR-MS(ESI), $C_{21}H_{22}F_2N_2O_4P$, 实测值(计算值), m/z : 435.128 5(435.128 1) $[M+H]^+$ 。

[(9,10-二氯-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3m): 淡黄色液体, 产率 56%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.65~8.25(m, 2H, Ar—H); 7.90(d, 1H, $J=30.1$ Hz, Ar—H); 7.75~7.31(m, 3H, Ar—H); 4.03~3.41(m, 4H, $2CH_2$); 3.08(d, 1H, $J=16.3$ Hz, CH_2); 2.66(t, 1H, $J=16.3$ Hz, CH_2); 1.77(d, 3H, $J=15.2$ Hz, CH_3); 0.92(dt, 6H, $J=24.4, 7.0$ Hz, $2CH_3$)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 171.8, 151.3, 143.3, 140.2, 131.9, 130.4, 129.8, 129.4, 128.2, 127.0, 126.2, 125.5, 121.9, 120.9, 117.0, 61.9, 61.8, 61.6, 61.5, 46.1, 38.0, 36.6, 32.2, 32.0, 29.7, 15.9。HR-MS(ESI), $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4P$, 实测值(计算值), m/z : 467.069 4(467.069 7) $[M+H]^+$ 。

[(9,10-二溴-5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3n): 淡黄色液体, 产率 44%。 1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.67 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, Ar—H); 8.41 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, Ar—H); 8.21 ~ 7.98 (m, 1H, Ar—H); 7.81 ~ 7.42 (m, 3H, Ar—H); 3.96 ~ 3.39 (m, 4H, 2CH_2); 3.27 ~ 3.02 (m, 1H, CH_2); 2.80 ~ 2.58 (m, 1H, CH_2); 1.25 (s, 3H, CH_3); 0.91 (d, 6H, $J = 25.8$ Hz, 2CH_3)。 $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 171.9, 148.7, 147.6, 147.1, 143.9, 132.0, 129.3, 129.0, 128.7, 128.3, 127.0, 126.3, 125.6, 124.7, 124.1, 121.4, 120.1, 62.0, 31.4, 29.7, 15.9。 HR-MS (ESI), $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, 实测值(计算值), m/z : 554.968 4 (554.967 9) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[(5,9,10-三甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二乙酯(3o): 淡黄色液体, 产率 51%。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.52 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, Ar—H); 8.12 (s, 1H, Ar—H); 7.66 ~ 7.43 (m, 3H, Ar—H); 3.74 ~ 3.41 (m, 4H, 2CH_2); 3.15 ~ 3.08 (m, 1H); 2.64 ~ 2.58 (m, 1H); 2.43 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2CH_3); 1.71 (s, 3H, CH_3); 1.23 ~ 0.87 (q, 6H, $J = 6.7$ Hz, 2CH_3)。 $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 171.0, 140.8, 135.0, 130.1, 126.9, 126.1, 125.8, 124.7, 118.7, 118.0, 113.9, 61.6, 42.8, 41.6, 30.3, 28.6, 15.2, 14.7。 HR-MS (ESI), $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, 实测值(计算值), m/z : 427.178 7 (427.178 4) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[(5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二异丁酯(3p): 淡黄色液体, 产率 40%。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.76 ~ 8.17 (m, 2H, Ar—H); 7.93 ~ 7.75 (m, 1H, Ar—H); 7.73 ~ 7.07 (m, 5H, Ar—H); 3.86 (s, 1H, CH); 3.68 ~ 3.03 (m, 4H, 2CH_2); 2.91 ~ 2.58 (m, 1H, CH_2); 2.35 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, CH_2); 2.03 (s, 1H, CH); 1.77 (t, 2H, $J = 9.5$ Hz, CH_2); 1.65 ~ 1.21 (m, 4H, 2CH_2); 0.96 (dd, 3H, $J = 13.7, 6.4$ Hz, CH_3); 0.88 ~ 0.41 (m, 6H, 2CH_3)。 $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 172.0, 149.6, 143.9, 140.1, 131.4, 128.0, 126.9, 126.0, 125.8, 125.5, 122.5, 119.8, 115.7, 71.7, 71.4, 46.1, 36.3, 32.7, 28.8, 18.6, 18.5, 18.3。 HR-MS (ESI), $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, 实测值(计算值), m/z : 455.210 0 (455.210 4) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[(5-甲基-6-氧亚基-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉-5-基)甲基]磷酸二苄基酯(3q): 淡黄色液体, 产率 48%。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.35 (dd, 2H, $J = 68.4, 7.5$ Hz, Ar—H); 7.78 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar—H); 7.64 ~ 7.24 (m, 9H, Ar—H); 7.23 ~ 7.05 (m, 4H, Ar—H); 6.92 (dd, 2H, $J = 27.5, 3.9$ Hz, Ar—H); 4.88 ~ 4.28 (m, 4H, 2CH_2); 3.40 ~ 3.16 (m, 1H, CH_2); 2.73 (t, 1H, $J = 16.1$ Hz, CH_2); 1.69 (s, 3H, CH_3)。 $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 171.9, 149.3, 139.8, 135.7, 135.5, 135.24, 131.5, 131.3, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 126.9, 126.1, 125.8, 125.64, 119.7, 68.1, 67.4, 67.0, 46.4, 44.1, 42.8, 37.6, 36.2, 29.7。 HR-MS (ESI), $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, 实测值(计算值), m/z : 523.178 7 (523.178 0) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2 结果与讨论

2.1 磷酰化苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉化合物的合成

将 N-苯并咪唑基丙烯酰胺和亚磷酸酯衍生物在室温下溶解于乙腈中, 再加入硝酸银催化剂, 置于一定温度下反应得到磷酰化苯并咪唑[2,1-*a*]并异喹啉衍生物 3a~3q。以制备化合物 3a 为模板, 就反应条件对产率的影响进行了探讨。

2.1.1 不同反应温度对反应产率的影响

按照上述方法, 在整个反应中, 分别筛选了 3 种不同的反应温度, 发现不同的反应温度对于产率有较大影响, 具体见表 1。

表 1 反应温度对化合物 3a 产率的影响

反应温度/℃	100	80	60
产率/%	62	63	28

2.1.2 不同催化剂对反应产率的影响

按照上述方法, 在整个反应中, 分别采用了 4 种不同的催化剂, 发现不同的催化剂对于产率有较大影响, 具体见表 2。

表 2 催化剂对化合物 3a 产率的影响

催化剂	Ag_2SO_4	Ag_2CO_3	AgNO_3	$\text{Mn}(\text{OAc})_3$
产率/%	trace	trace	63	56

2.1.3 不同的反应溶剂对产率的影响

按照上述方法,在整个反应中,分别采用了 6 种不同的溶剂,发现不同的溶剂对于产率有较大影响,具体见表 3。

表 3 反应溶剂对化合物 3a 产率的影响

Tab.3 Effect of solvents on the yield of compound 3a

溶剂	四氢呋喃	N,N-二甲基甲酰胺	二甲亚砜	1,2-二氯乙烷	1,4-二氧六环	V(乙腈)/V(水)=1:1
产率/%	11	trace	trace	46	54	0

2.1.4 反应底物扩展

在上述确定的反应条件下,对该反应体系的底物适用范围进行了考察,结果见表 4。当芳香环 Ar_1 和 Ar_2 上连有不同取代基团时,如供电子取代基团为烷氧基和甲基时,反应底物均可以顺利的和亚磷酸二乙酯发生偶联反应得到目标产物 3b~3f,产率为 54%~65%。当取代基团为吸电子基团如卤素 Cl 和 Br 时,无论处于对位、间位还是邻位时,各种 N-苯并咪唑基丙烯酸酯底物同样均可以顺利的得到终产物 3g~3k (49%~64%)。此外,当芳香环 Ar_1 上连双取代基团时,如 2,3-二氟、2,3-二氯、2,3-二溴和 2,3-二甲基基团时也表现出较好的反应活性,得到目标产物 3l、3m、3n 和 3o 的收率分别为 64%、56%、44% 和 51%。总体来看,芳香环上连有取代基团的电子效应和空间效应对该反应均没有明显的影响。此外,不同的亚磷酸酯衍生物,如亚磷酸二异丙酯和亚磷酸二异丁酯也能较好的适用于该反应体系,分别以 40% 和 48% 的收率得到目标产物 3p 和 3q。

表 4 磷酸化苯并咪唑[2,1-a]并异喹啉衍生物

Tab.4 Phosphorylated benzimidazo[2,1-a]isoquinolin-6(5H)-one derivatives

序号	产物	产率/%
3a		63
3b		60
3c		58

续表

序号	产物	产率/%
3d		65
3e		55
3f		54
3g		64
3h		61
3i		50
3j		51
3k		49
3l		64
3m		56
3n		44
3o		51

续表		
序号	产物	产率/%
3p		40
3q		48

为了探究可能的反应机理,进行了一系列对比实验,如图 4 所示。首先在标准反应条件下不添加催化剂 AgNO_3 ,未检测到任何目标产物,反应原料仍然大量存在于溶液中,表明 AgNO_3 催化剂在体系中是必需的(Entry 1)。随后进一步开展了自由基抑制实验。当在反应体系中加入 0.5 mmol 的自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)后,反应过程被抑制,无目标产物生成,说明该反应有可能是按照自由基历程进行(Entry 2)。

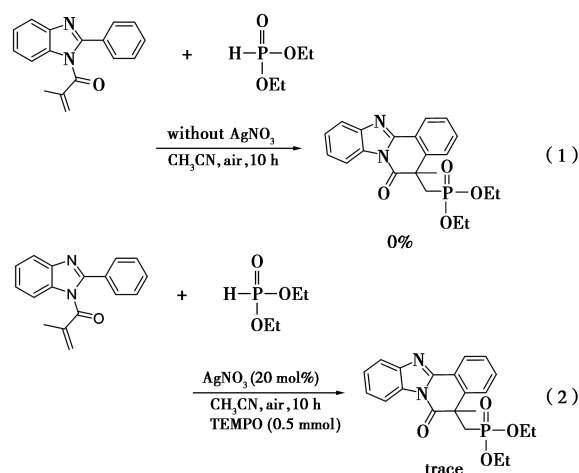


图 4 对比实验

Fig.4 Control experiments

根据文献报道和实验结果分析^[13-17],提出如下可能的反应过程,如图 5 所示:首先在 AgNO_3 催化作用下,亚磷酸二乙酯与一价银反应生成银-二乙基磷酸酯氧化物 A,脱去零价银后产生磷自由基 B。随后磷自由基 B 对 N-苯并咪唑基丙烯酸酯结构中的碳碳双键发生自由基加成反应生成活泼的中间体 C,环化得到自由基中间体 D。随后中间体 D 与一价银发生单电子转移过程形成阳离子中间体 E,一价银转化为零价银。最后中间体 E 在硝酸根负离子作用下脱去质子生成最终

产物,而零价银在氧气作用下则被进一步氧化成一价银参与到整个催化循环中。

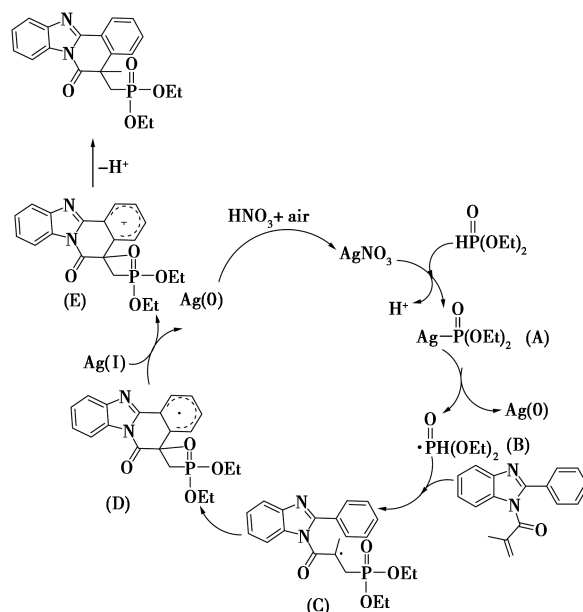


图 5 可能的反应机理

Fig.5 Proposed mechanism

3 结论

本文报道了一种 AgNO_3 催化下 N-苯并咪唑基丙烯酸酯和亚磷酸酯的自由基偶联反应合成苯并咪唑[2,1-a]并异喹啉结构衍生物的方法。该反应具有无需过量的氧化剂、反应条件中性、操作简便等优点。筛选了最优的反应条件并在此基础上制备了 17 个含不同取代基的磷酰化苯并咪唑[2,1-a]并异喹啉衍生物,目标产物产率为 40%~65%。该研究为合成磷酰基取代苯并咪唑[2,1-a]并异喹啉类化合物提供了一条绿色、简便的新方法。

参考文献:

- [1] LYGIN A V, MEIJERE A D. Isocyanides in the synthesis of nitrogen heterocycles [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**(18): 9 094-9 124.
- [2] PATIL N T, YAMAMOTO Y. Coinage metal-assisted synthesis of heterocycles [J]. *Chem. Rev.*, 2008, **108**(8): 3 395-3 442.
- [3] GUO X X, GU D W, WU Z, et al. Copper-catalyzed C—H functionalization reactions; Efficient synthesis of heterocycles [J]. *Chem. Rev.*, 2015, **115**(3): 1 622-1 651.
- [4] WU B, YOSHIKAI N. Recent developments in synthetic methods for benzo [b] heteroles [J]. *Org. Biomol. Chem.*,

- 2016, **14**(**24**): 5 402-5 416.
- [5] PAN F, SHU C, YE L W. Recent progress towards gold-catalyzed synthesis of N-containing tricyclic compounds based on ynamides [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**(**40**): 9 456-9 465.
- [6] XIE W, WU Y, ZHANG J, et al. Design, synthesis and biological evaluations of novel pyridone-thiazole hybrid molecules as antitumor agents [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **145**(**1**): 35-40.
- [7] ALAM K, HONG S W, OH K H, et al. Divergent C—H annulation for multifused N-heterocycles: Regio- and stereospecific cyclizations of N-alkynylindoles [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(**43**): 13 387-13 391.
- [8] TAUBLAENDER M J, GLKLHOFFER F M, UNTERLASS M M, et al. Green and rapid hydrothermal crystallization and synthesis of fully conjugated aromatic compounds [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(**38**): 12 270-12 274.
- [9] ALLIN S M, BOWMAN W R, KARIM R, et al. Aromatic homolytic substitution using solid phase synthesis [J]. *Tetrahedron*, 2006, **62**(**18**): 4306-4316.
- [10] MAI S Y, LUO Y X, HUANG X Y, et al. Diversity-oriented synthesis of imidazo[2,1-*a*]isoquinolines [J]. *Chem. Commun.*, 2018, **54**(**73**): 10 240-10 243.
- [11] SUN K, LI S J, CHEN X L, et al. Silver-catalyzed decarboxylative radical cascade cyclization toward benzimidazo[2,1-*a*]isoquinolin-6(5*H*)-ones [J]. *Chem. Commun.*, 2019, **55**(**19**): 2 861-2 864.
- [12] YUAN Y, ZHENG Y, XU B, et al. Mn-catalyzed electrochemical radical cascade cyclization toward the synthesis of benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-6(5*H*)-one derivatives [J]. *ACS Catal.*, 2020, **10**(**12**): 6 676-6 681.
- [13] SUN K, SI Y F, CHEN X L, et al. Synthesis of phosphoryl-substituted benzimidazo[2,1-*a*]isoquinolin-6(5*H*)-ones from 2-arylbenzimidazoles and diarylphosphine oxides [J]. *Asian. J. Org. Chem.*, 2019, **8**(**11**): 2042-2045.
- [14] JIANG S S, XIAO Y T, WU Y C, et al. Manganese(III)-promoted tandem phosphinoylation/cyclization of 2-arylindoles/2-arylbenzimidazoles with disubstituted phosphine oxides [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**(**25**): 4 843-4 847.
- [15] YUAN J W, LI Y Z, YANG L R, et al. Silver-catalyzed direct C(sp²)-H radical phosphorylation of coumarins with H-phosphites [J]. *Tetrahedron*, 2015, **71**(**42**): 8 178-8 186.
- [16] CHU X Q, ZI Y, MENG H, et al. Radical phosphinylation of α,α -diaryl allylic alcohols with concomitant 1,2-aryl migration [J]. *Chem. Commun.*, 2014, **50**(**57**): 7 642-7 645.
- [17] MI X, WANG C, HUANG M, et al. Silver-catalyzed synthesis of 3-phosphorated coumarins via radical cyclization of alkynoates and dialkyl H-phosphonates [J]. *Org. Lett.*, 2014, **16**(**12**): 3 356-3 359.