



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

2022年11月 第44卷第11期



## 专业团队建设



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

广告

ISSN 0258-3283



9 770258 328225

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



化学试剂

CHEMICAL REAGENTS

Vol.44 No.11

November 2022

# 化学试剂

## 中文核心期刊

### 主要栏目

综述与专论  
生化与药用试剂  
功能材料  
分离提取技术  
电化学和新能源  
化学品与环境  
分析与测试  
标准物质与标准品  
合成与工艺技术



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

地址: 北京市西城区太平街8号院6号楼107室  
投稿网址: <https://hxsj.cbpt.cnki.net>

电话: (010) 58321793, (010) 58321153  
E-mail: [webmaster@chinareagent.com.cn](mailto:webmaster@chinareagent.com.cn)

1979年4月创刊·月刊

第44卷第11期

总第370期

2022年11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](mailto:webmaster@chinareagent.com.cn)  
名誉主编 王夔  
主编 何暉  
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

### · 综述与专论 ·

- 沸石分子筛绿色高效合成的研究进展 .....  
..... 吴春洋,王知微,赵莹,张红丹\*,程鹏(1543)
- 香芹酚及其衍生物的生物活性研究概述 .....  
..... 韩维玲,张冬城,王江河,贺银菊,陈阔,彭莘媚\*(1551)
- 分子印迹酶的研究现状及进展 ..... 金久煜,李兆周\*,  
陈秀金\*,王耀,李芳,高红丽,牛华伟,于慧春,袁云霞,殷勇(1558)
- 镍催化叔烷基亲电试剂参与碳碳键还原偶联反应研究 ...  
..... 高楠星,滕大为\*(1568)

### · 生化与药用试剂 ·

- 栽刺五加/桂皮紫萁海藻酸钠/羧甲基壳聚糖水凝胶伤口敷  
料的制备及其性能研究 .....  
..... 张莉弘,窦信,邱鹏,刘通,勾东霞\*,赵璐(1577)
- 具有生物活性的脱氢枞胺衍生物研究进展 .....  
..... 黄静玲,梁锦萍,周凤姬,何金芝,张振伟,陈清,林宁\*(1585)
- FMNH介导偶氮苯还原机理的密度泛函理论研究 .....  
..... 宋佳宸,  
郑大威,王圣博,王娇娇,孙国辉,张娜,赵丽娇\*,钟儒刚(1598)
- 胡椒酸己二醇单酯的降血脂作用及其与牛血清白蛋白相互  
作用研究 ..... 宝贵荣,金亮,包仓,博·格日勒图,领小\*(1605)

### · 功能材料 ·

- 化学气相沉积 SiO<sub>2</sub> 改性阻燃聚氨酯泡沫的制备及其性能  
..... 郑大为,朱英明\*,  
吴可荆,刘颖颖,唐思扬,刘胜强,付鹏程,鲁厚芳,梁斌(1610)

COF/CdS 复合材料的制备及其可见光催化性能研究 ……

韦云娇,韦欣仪,韦春雨,杨杰艺,覃仙红,袁香米,陆俊宇\*(1619)

### · 电化学和新能源 ·

Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂逆水煤气变换反应性能研究 ……

…………… 鲁新康,杨继亮,韩翠,公丹丹,王路辉\*(1627)

### · 化学品与环境 ·

磁性壳聚糖微球在有机废水处置领域的应用研究 ……

…………… 朱明新\*,张进雨,潘顺龙,刘家扬,周华(1634)

Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相的制备及其对染料吸附行为研究

…………… 王凯,李森,吕英\*(1642)

### · 分析与测试 ·

大别山区金寨县杂交天麻和红天麻质量差异分析 ……

…………… 巩晴晴,俞年军\*,王广政,邢丽花,程鹤,徐君,杜方平(1650)

自动化解析气质联用数据分析不同产地沙枣花中的挥发性成分 ……

…………… 吕毅,张佳妮,赵娟,都青钰,刘嘉楠,张霞,于永杰\*(1657)

右奈必洛尔中间体的手性光谱研究 …… 杨蓓蓓,李莉\*(1665)

新型低共熔溶剂液-液微萃取技术检测食品中的苏丹红类色素 ……

…………… 袁琳,单志卓,桂漪淳,张毅\*,王颖臻(1670)

### · 合成与工艺技术 ·

银催化的基于自由基加成的偶联反应研究进展 ……

…………… 叶之未,林艾妮,郇勇,程凯\*(1676)

稳定同位素标记苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的合成研究 ……

…………… 徐仲杰,戴春华,孙雯,张鹏帅,雷雯,胡祖明\*(1686)

树豆酮酸 B 的全合成 ……

…………… 殷智鑫,许小婷,郭兵,汤磊,王建塔,范菊娣\*(1690)

\* 通讯联系人

《化学试剂》介绍(前插页)·

中国学术期刊影响因子年报统计刊源证书(后插页)·

2023年《化学试剂》期刊征订单(后插页)·

## 《化学试剂》第四届编委会

顾问 何鸣元 林国强 傅若农

主任 王夔

副主任 柴之芳 李建华 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 郑岳青 朱永法

编委 (按拼音为序)

董方霆 顾小焱 何晖

胡跃飞 纪红兵 仇大器

刘昉 南山 牛刚

牛佳 邵学广 宋金链

孙继红 汤杰 汤磊

王保金 王德发 王旭

王玉成 王志刚 徐丽

应志耀 喻小琦 臧慕文

詹家荣 张磊 张庆

钟儒刚 周沛 朱志伟

(本期编辑:屈纓虹 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

## CONTENTS

- Research Progress of Green and Efficient Synthesis of Zeolite .....  
 ..... WU Chun-yang, WANG Zhi-wei, ZHAO Ying, ZHANG Hong-dan\*, CHENG Peng (1543)
- Research Overview on the Bioactivity of Carvacrol and its Derivatives .....  
 ..... HAN Wei-ling, ZHANG Dong-cheng, WANG Jiang-he, HE Yin-ju, CHEN Kuo, PENG Xin-mei\* (1551)
- Research Status and Progress of Molecularly Imprinted Enzymes ..... JIN Jiu-yu, LI Zhao-zhou\*,  
 CHEN Xiu-jin\*, WANG Yao, LI Fang, GAO Hong-li, NIU Hua-wei, YU Hui-chun, YUAN Yun-xia, YIN Yong (1558)
- Nickel-catalyzed Carbon-carbon Bond Formation via Reductive Couplings of Tertiary Alkyl Electrophiles .....  
 ..... GAO Nan-xing, TENG Da-wei\* (1568)
- Study on the Preparation and Properties of *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia*-loaded Sodium  
 Alginate-carboxymethyl Chitosan Hydrogel Wound Dressing .....  
 ..... ZHANG Li-hong, DOU Xin, QIU Peng, LIU Tong, GOU Dong-xia\*, ZHAO Jun (1577)
- Research Progress of Biological Activities for Dehydroabietylamine Derivatives .....  
 ..... HUANG Jing-ling, LIANG Jin-ping, ZHOU Feng-ji, HE Jin-zhi, ZHANG Zhen-wei, CHEN Qing, LIN Ning\* (1585)
- Reduction Mechanism of Azobenzene Mediated by FMNH: A DFT Investigation ..... SONG Jia-chen,  
 ZHENG Da-wei, WANG Sheng-bo, WANG Jiao-jiao, SUN Guo-hui, ZHANG Na, ZHAO Li-jiao\*, ZHONG Ru-gang (1598)
- Study on the Anti-hyperlipidemic Activity of 1,6-Hexanediol Piperinic-monoester and Its Interaction with Bovine Serum  
 Albumin ..... BAO Gui-rong, JIN Liang, BAO Cang, BORIJIHAN Gereltu, LING Xiao\* (1605)
- Preparation and Properties of SiO<sub>2</sub> Modified Flame-retardant Polyurethane Foams by Chemical Vapor Deposition .....  
 ..... ZHENG Da-wei, ZHU Ying-ming\*,  
 WU Ke-jing, LIU Ying-ying, TANG Si-yang, LIU Sheng-qiang, FU Peng-cheng, LU Hou-fang, LIANG Bin (1610)
- Preparation and Visible Light Photocatalytic Property of COF/Cds Composites .....  
 ..... WEI Yun-jiao, WEI Xin-yi, WEI Chun-yu, YANG Jie-yi, QIN Xian-hong, YUAN Xiang-mi, LU Jun-yu\* (1619)
- Study of the Catalytic Performance of Ni-K/SiO<sub>2</sub> Catalyst for Reverse Water-gas Shift Reaction .....  
 ..... LU Xin-kang, YANG Ji-liang, HAN Cui, GONG Dan-dan, WANG Lu-hui\* (1627)
- Application Research of Magnetic Chitosan Microspheres in the Field of Organic Wastewater Disposal .....  
 ..... ZHU Ming-xin\*, ZHANG Jin-yu, PAN Shun-long, LIU Jia-yang, ZHOU Hua (1634)
- Preparation of Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> and its Adsorption Properties for Dyes ..... WANG Kai, LI Sen, LV Ying\* (1642)
- Analysis on Quality Difference between Hybrid *Gastrodia elata* and *Gastrodia elata* F. *elata* in Jinzhai County of Dabie  
 Mountains Region .....  
 ..... GONG Qing-qing, YU Nian-jun\*, WANG Guang-zheng, XING Li-hua, CHENG He, XU Jun, DU Fang-ping (1650)
- Analysis of Volatile Compounds in the Flowers of *Elaeagnus angustifolia* L. by Automatic GC-MS Data Analysis Strategy .....  
 ..... LV Yi, ZHANG Jia-ni, ZHAO Juan, DU Qing-yu, LIU Jia-nan, ZHANG Xia, YU Yong-jie\* (1657)
- Chiroptical Study of the Key Intermediate of Dexnebevivolol ..... YANG Bei-bei, LI Li\* (1665)
- Deep Eutectic Solvent Assisted Liquid-liquid Microextraction of Susan Dyes from Food Samples .....  
 ..... YUAN Lin, SHAN Zhi-zhuo, GUI Yi-chun, ZHANG Yi\*, WANG Ying-zhen (1670)
- Research Progress on Silver-Catalyzed Coupling Reaction via Radical Addition .....  
 ..... YE Zhi-wei, LIN Ai-ni, LI Yong, CHENG Kai\* (1676)
- Synthesis of Stable Isotope Labeled Phenylalanine-D<sub>3</sub> .....  
 ..... XU Zhong-jie, DAI Chun-hua, SUN Wen, ZHANG Peng-shuai, LEI Wen, HU Zu-ming\* (1686)
- Total Synthesis of Cajanonic Acid B ..... YIN Zhi-xin, XU Xiao-ting, GUO Bing, TANG Lei, WANG Jian-ta, FAN Ju-di\* (1690)

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

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0320

化学试剂, 2022, 44(11), 1543~1550

综述与专论

## 沸石分子筛绿色高效合成的研究进展

吴春洋, 王知微, 赵莹, 张红丹\*, 程鹏

(沈阳师范大学 化学化工学院 能源与环境催化研究所, 辽宁 沈阳 110034)

**摘要:**沸石分子筛是一类多孔材料,因其具有有序的孔道结构、高的水热稳定性以及独特的催化活性,作为一种优异的固体催化剂广泛应用于化学工业中。沸石分子筛在制备过程需要使用含硅、铝的化工原料以及价格昂贵且有有毒害的有机模板剂。投入使用前需要通过煅烧去除有机模板剂,不但会产生污染环境的  $\text{NO}_x$  化合物与温室气体  $\text{CO}_2$ ,而且会提高分子筛的合成成本。此外,沸石分子筛的晶化时间长达数天,造成极大能源损耗。因此,如何绿色高效地合成沸石分子筛材料意义重大。主要从合成原料和合成方法两方面阐述沸石分子筛的绿色高效合成,就其存在问题进行讨论,并对其未来发展进行展望。

**关键词:**沸石分子筛;晶化;合成原料;羟基自由基辅助合成;微波辅助合成;无有机模板剂合成;无溶剂合成

**中图分类号:**TQ424.25 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1543-08

**Research Progress of Green and Efficient Synthesis of Zeolite** WU Chun-yang, WANG Zhi-wei, ZHAO Ying, ZHANG Hong-dan\*, CHENG Peng (Institute of Catalysis for Energy and Environment, College of Chemistry and Chemical Engineering, Shenyang Normal University, Shenyang 110034, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1543~1550

**Abstract:** Zeolite is a kind of porous material, which is widely used in chemical industry as an excellent solid catalyst due to its ordered pore structure, high hydrothermal stability and unique catalytic activity. Expensive and toxic organic templates as well as chemical raw materials containing silicon and aluminum are necessary in the synthesis of zeolite. Before usage, the organic templates need to be removed by calcination, which will not only produce  $\text{NO}_x$  and greenhouse gas  $\text{CO}_2$ , but also increase the synthesis cost of zeolite. In addition, the crystallization time of zeolite is up to several days, resulting in great loss of energy. Therefore, it is significant to synthesize zeolite via a green and efficient method. From two aspects of synthetic raw materials and synthetic methods expounded the green and efficient synthesis of zeolite, discussing its existing problems and prospecting its future development.

**Key words:** zeolite; crystallization; synthetic raw materials; hydroxyl radical-assisted synthesis; microwave-assisted synthesis; organotemplate-free synthesis; solvent-free synthesis

沸石分子筛是一类由  $\text{TO}_4$  (T=Si、Al 等) 四面体通过共用顶点构成的一类无机多孔材料,因其具有独特的择形选择性及可调节的酸性位点等特点,沸石分子筛成为最重要的固体催化剂之一,广泛应用于工业催化<sup>[1]</sup>、离子交换、气体分离等各个领域。目前分子筛主要的合成方法包括水热合成法、溶剂热合成法、离子热合成法等,其中水热合成法最为常用。

近年来“绿色化学”一词逐渐走进大众视野,它是指在化工生产中,尽可能地减少使用甚至是不使用对人体、环境有害的物质,同时减少在化工生产中的能源消耗。随着“绿色化学”理念深入人心,传统合成方法的缺点也随之暴露,如传统水热合成法多是在碱性条件下进行,反应后碱性物质残留于废液中造成环境污染;其次,水热合成法产率低,不能充分利用高压反应釜的空间,且反应

过程产生较大压力,对反应器材要求较高,同时存在安全隐患;另外,在合成过程中往往使用到有机模板剂,其价格昂贵,不能循环利用;分子筛合成后需要经过高温煅烧除去有机模板剂,煅烧过程中产生大量的  $\text{NO}_x$  化合物与  $\text{CO}_2$ ,造成环境污染;分子筛合成往往需要在高温条件下晶化数天,能

收稿日期:2022-04-28;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:国家自然科学基金项目(21701117, 22172102);辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC2007190);辽宁省自然科学基金指导计划项目(2019-ZD-0486);沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC210044)。

作者简介:吴春洋(1998-),女,辽宁铁岭人,硕士生,主要研究方向为分子筛材料的设计合成及催化研究。

通讯作者:张红丹, E-mail: 15843108426@163.com。

引用本文:吴春洋,王知微,赵莹,等.沸石分子筛绿色高效合成的研究进展[J].化学试剂,2022,44(11):1543-1550。

源消耗较大。为解决以上这些问题,研究人员对分子筛的合成原料、合成方法以及更加高效的合成路线进行探索。他们采用多种方法,从多角度使分子筛的合成过程趋于绿色化,如使用无毒无害、价格低廉的原料合成分子筛;使用特殊的合成方法缩短分子筛合成时间以及降低有毒有害原料的使用等,从而减少分子筛合成过程中对环境和人体造成的伤害,降低能耗,使分子筛的合成符合“绿色化学”理念,同时也促进了我国“碳达峰与碳中和”目标的实现。因此,本文分别从合成原料和合成方法两方面对当前沸石分子筛材料绿色合成的最新进展进行介绍。

## 1 合成原料

研究人员致力于寻求更为经济,且对环境更加友好的绿色合成原料,其中包括天然矿物以及有机模板剂绿色化的使用进程。天然矿物中,高岭土与硅藻土应用最为广泛;有机模板剂绿色化使用进程包含了廉价有机模板剂的使用、低毒有机模板剂的应用以及有机模板剂的循环利用,下面对这几种合成原料进行详细介绍。

### 1.1 高岭土

为寻求一条经济高效、环境友好地生产沸石分子筛的途径,Youssef 等<sup>[2]</sup>对用于沸石生产的高岭土进行深入研究。高岭土是以高岭石为主要成分的天然矿物,高岭石结构由二氧化硅四面体层状结构与氧化铝八面体层状结构交替组成<sup>[3]</sup>,层与层之间通过氢键作用相互连接,主要成分为  $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ ,其中硅原子与铝原子的比为 1:1(图 1)。随着研究人员对其进行深入研究,普遍

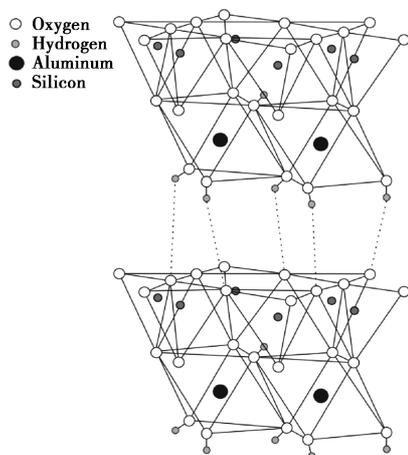
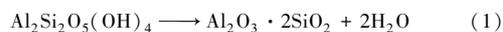


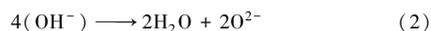
图 1 高岭土结构图<sup>[5]</sup>

Fig.1 Structure of Kaolin<sup>[5]</sup>

认为从高岭石转化为沸石分子筛有以下两个步骤:(1)高岭土活化,通过化学手段对高岭土进行活化,将其转化为偏高岭土;(2)向沸石转化,在碱性条件下以偏高岭土作为主要的硅源、铝源,通过水热合成形成沸石分子筛。研究人员对偏高岭土的反应机理进行如下解释:



其中,4 个氢氧根阴离子转化成 2 个水分子:



截止目前,高岭土原位晶化制备沸石分子筛已实现工业化,技术已经相当成熟,开发出众多高岭土基催化剂,如 Sholeha 等<sup>[4]</sup>以高岭土为原料合成 MFI、LTA、FAU 以及 BEA 型沸石分子筛,并以其为载体负载 Ni 纳米粒子,用于催化  $\text{CO}_2$  加氢转化为  $\text{CH}_4$ ,并表现出稳定的催化活性。

我国高岭土储量丰富、价格低廉,在合成过程中代替传统化工产品,表现出巨大潜力,拓宽了分子筛的应用范围。但高岭土活化过程不可避免地产生能耗,因此如何简单快速、低能耗地对高岭土进行活化,有效地去除其中残留的微量矿物杂质,仍是研究人员探索的重点和难点。

### 1.2 硅藻土

硅藻土是一种硅质沉积岩,源自古代硅藻的遗骸, $\text{SiO}_2$  含量在 60%~90%之间,无需经过活化处理,可直接用于合成沸石分子筛。但硅藻土的矿物中往往含有大量杂质,在用于合成沸石前需对其进行提纯预处理,常用焙烧法、碱浸法、酸浸法等化学方法进行提纯处理。

Chosh 等<sup>[6]</sup>首次以煅烧后的硅藻土为原料,通过水热法在 110 °C 的条件下晶化 51 h,得到结晶度为 92% A 型沸石。Sanhueza 等<sup>[7]</sup>研究发现以硅藻土为原料无论体系是否存在有机模板剂,在 180 °C 水热条件下晶化 2 d 都可以成功制备丝光沸石,并且得到的沸石具有较高的热稳定性。随后 Sanhueza 等<sup>[8]</sup>在相同条件下,晶化 40 h 合成出具有较高热稳定性 ZSM-5。Dai 等<sup>[9]</sup>在 90 °C 水浴条件下,以硅藻土为原料成功地制备出 P 型分子筛,使用六偏磷酸钠对硅藻土进行预处理,以除去硅藻土原料孔道中的杂质。近年来,随着对绿色合成研究的深入,使用硅藻土原料合成沸石分子筛的技术已趋于成熟。Garcia 等<sup>[10]</sup>以酸浸法处理过的硅藻土在 100 °C 条件下经过水热处理成功地合成 Y 型沸石。与高岭土相比,硅藻土表现出较多优势,但发展起步较晚,其具体机理仍存在

较多不明晰之处。

### 1.3 有机模板剂

现如今在合成沸石分子筛的过程中通常需要引入有机模板剂作为结构导向剂或填充剂。在过去几十年里,有机模板剂的使用很大程度上丰富了沸石分子筛的结构。但是有机模板剂价格昂贵伴有毒性,同时,在分子筛使用前需要经过高温煅烧,去除有机模板剂得到开放孔道结构,不但污染环境,而且造成有机模板剂的浪费。

众所周知,有机模板剂具有较强的毒性,部分研究人员致力于使用更加低毒的模板剂合成分子筛。贺大威等<sup>[11]</sup>把绿色无毒的氢氧化胆碱和氯化胆碱作为结构导向剂引入到 Y 型分子筛的合成凝胶中,成功合成出高结晶度、高硅的 Y 型分子筛材料。

尽管研究人员不断地探索更加绿色、低毒的材料代替昂贵的有机模板剂,但是在实际合成过程中,不可避免地使用有机模板剂去合成特定结构的分子筛材料。在合成沸石分子筛材料后,这些结构导向剂必须经过煅烧去除。因此,昂贵的有机模板剂在不经高温煅烧的情况下,实现循环利用也是一种降低合成成本的有效路径(图 2)。Lee 等<sup>[13]</sup>使用可降解的含缩酮结构导向剂合成了 ZSM-5 沸石分子筛,该有机模板剂与分子筛的无机骨架间相互作用较弱,将分子筛样品在 120 °C 的酸液中保留 3 h,再将其放入氢氧化钠

和氯化钠混合溶液中进行离子交换,可使材料中的有机模板剂完全去除。此外,Yang 等<sup>[14]</sup>开发了一条利用回收母液合成 Silicalite-1 的新路径(图 3)。将天然石英作为硅源的一部分,通过水热转化为硅酸凝胶,以硅酸凝胶和白炭黑作为硅源, $n(\text{TPABr}) : n(\text{SiO}_2) = 0.04 : 1$ ,晶化后回收母液。通过回收母液中残留的有机模板剂、NaOH 及水等反应物,最终实现反应物的重复利用。

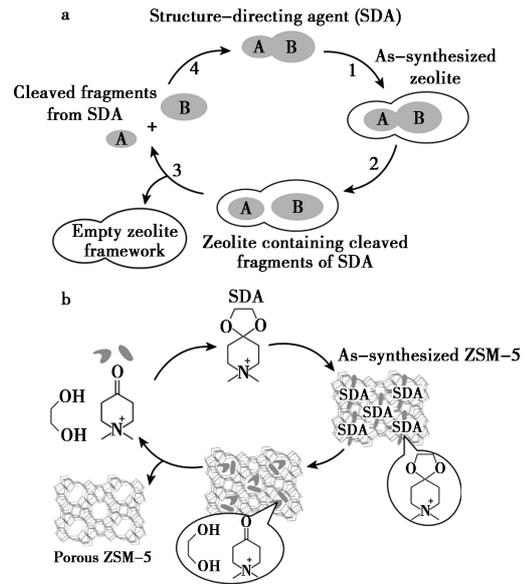


图 2 有机模板剂循环使用合成沸石分子筛示意图<sup>[12]</sup>  
Fig.2 Schematic diagram of synthetic zeolite recycled using organic template<sup>[12]</sup>



图 3 回收母液合成 Silicalite-1 示意图<sup>[14]</sup>

Fig.3 Schematic diagram of recycling mother liquor to synthesize Silicalite-1<sup>[14]</sup>

## 2 合成方法

### 2.1 羟基自由基辅助合成

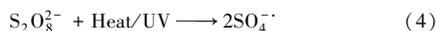
羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ )是一种具有强氧化性与

高活性的物质。Feng 等<sup>[15]</sup>研究发现在分子筛的水热合成体系中存在 $\cdot\text{OH}$ ,可有效促进硅铝酸盐初始凝胶中 Si—O—Si 键的解聚和聚合,从而缩

短分子筛晶化时间,减少能源消耗。在低温下(70 ℃),通过紫外辐射辅助,Silicalite-1 的晶化时间缩短了 20%。将·OH 引入合成体系中取代氢氧根阴离子可以显著加速分子筛晶化过程,并降低合成体系中碱性物质及有机模板剂的用量,为分子筛材料绿色、高效地制备提供了一种新的思路。·OH 可以通过物理或化学法产生,常见的物理方法如紫外线辐射法<sup>[16]</sup>、γ 射线辐射法等。常见化学方法中 Fenton 法是产生·OH 最常用的方法,其原理是将亚铁离子在酸性介质中通过催化过氧化氢分解产生·OH,其反应式如下:



此外,过硫酸盐也可用于产生·OH<sup>[17]</sup>。过硫酸盐可以在加热或紫外辐射的条件下产生硫酸根,硫酸根是一种强氧化剂,可用于产生·OH,其反应式如下:



Feng 等<sup>[15]</sup>还发现,·OH 可有效的降低合成体系的碱度,使合成过程更加绿色环保。此后,羟基自由基辅助合成走入研究人员的视野并引起广泛关注。随后,Chen 等<sup>[18]</sup>采用 γ 射线辐射法产生·OH 加速 NaA 沸石(图 4),研究发现分子筛的晶化时间随辐射强度的增加而缩短。在没有 γ 射线辐射时,晶化时间达到 102 h 才开始出现微弱 NaA 衍射峰;当辐射强度为 0.41 kGy/h 时,40.5 h 出现微弱的 NaA 衍射峰;当辐射强度为 6.10 kGy/h 时,18 h 出现了明显的 NaA 衍射峰,相比于无 γ 射线辐射的条件下,晶化时间缩短了

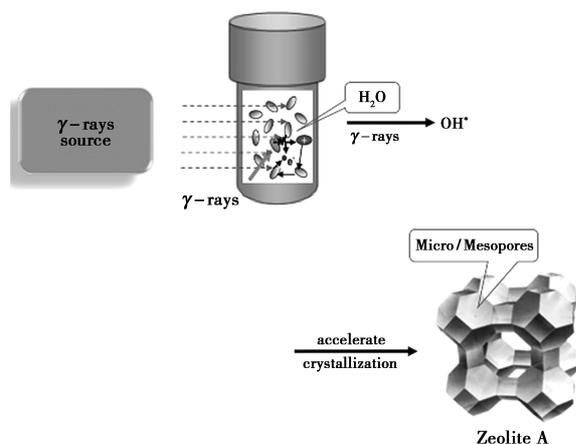
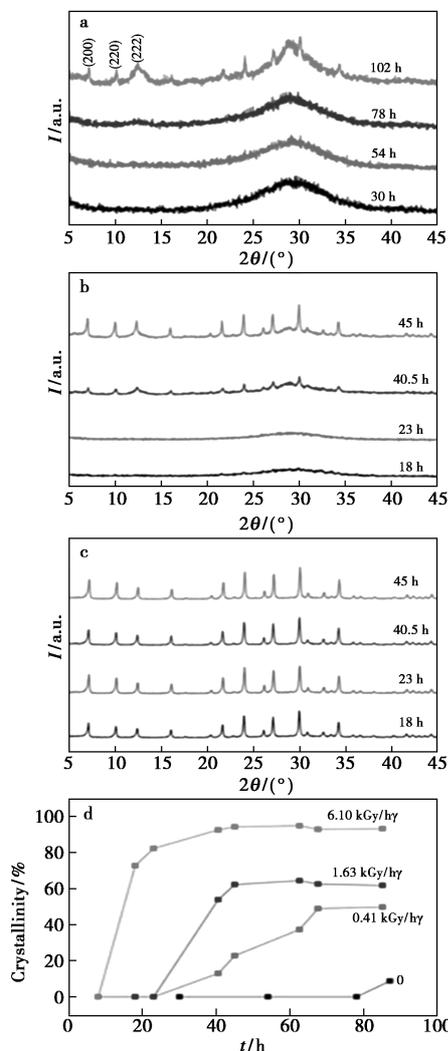


图 4 通过 γ 射线照射快速合成 NaA 型沸石分子筛示意图<sup>[18]</sup>

Fig.4 Schematic diagram of rapid synthesis of NaA zeolite by γ-ray irradiation<sup>[18]</sup>

84 h,且辐射强度为 6.10 kGy/h 时,18 h 的晶化度更高(图 5)。此研究发现,通过 γ 射线辐射法产生·OH 极大地缩短了分子筛合成的晶化时间,减少了合成过程中的能源消耗。



a.0 kGy/h;b.0.41 kGy/h;c.6.10 kGy/h;d.NaA 在 0、0.41、1.63、6.10 kGy/h 射线强度下的晶化动力曲线  
图 5 不同 γ 射线强度合成的 NaA XRD 谱图及晶化动力曲线图<sup>[18]</sup>

Fig.5 Different γ-ray intensities synthesized NaA XRD spectrum and crystallization power curve<sup>[18]</sup>

Cheng 等<sup>[19]</sup>通过向分子筛合成体系中引入过硫酸钠,诱导产生羟基自由基。发现向合成体系中引入过硫酸钠可以缩短晶化时间,另外研究发现当体系中有有机模板剂使用量减少一半同时向合成体系中引入 0.02 mol/L 的过硫酸钠时,其产率相较于正常合成条件下提高了 6%,同时还显著减少合成体系中有有机模板剂的用量。Cheng 等<sup>[20]</sup>将羟基自由基辅助合成与晶种法相结合,通过对晶种进行球磨使其成为自由基化晶种,在水

热条件下与水反应产生羟基自由基,使得产物晶化度更高、晶化时间更短。另外发现相同晶化时间时,自由基化的晶种产率为 50%,而普通晶种产率为 35%(图 6)。通过使用自由基化的晶种合成分子筛是合成分子筛的一种高效途径。

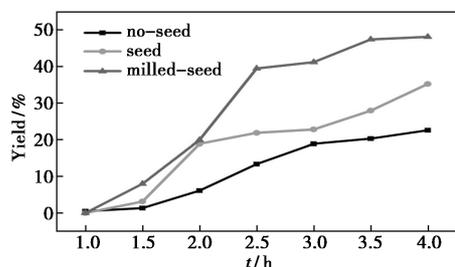


图 6 不同条件下固体产物的收率随时间的变化图<sup>[20]</sup>

Fig.6 Yield of solid products under different conditions changes with time<sup>[20]</sup>

Han 等<sup>[21]</sup>在无溶剂合成条件下采用 Fenton 试剂向合成体系引入·OH,在短时间的高温晶化下合成出晶化度极高的 Fe-ZSM-5 沸石分子筛,相比于传统条件下合成的分子筛,在催化苯酚羟基化反应中表现出更好的催化活性。Wang 等<sup>[22]</sup>以过氧化氢作为·OH 引发剂,采用羟基自由基辅助与后处理相结合的方法,得到具有高结晶度与高硅铝比的 Y 型沸石,同时通过密度泛函理论计算表明·OH 可以优先促进 Si—O—Si 键的聚合,从而使得合成过程中的 Si/Al 比提高。Zhou 等<sup>[23]</sup>研究发现·OH 辅助合成对 SAPO 结晶的促进作用不如硅铝酸盐明显,其使用过硫酸铵代替过硫酸钠作为·OH 引发剂辅助合成 SAPO-34 沸石分子筛,研究发现 1%的羟基自由基是促进分子筛合成的最佳浓度,显著缩短了晶化过程。在 MTO 催化过程中,·OH 辅助合成的 SAPO-34 在 200 °C 晶化 6 h 即可达到常规合成的 SAPO-34 在 200 °C 晶化 16 h 所表现出的效果。

羟基自由基辅助合成成为近年研究热点,·OH 可加速沸石结晶,显著地缩短了分子筛的晶化时间,从原本的数天到十几个小时甚至是几个小时。降低合成体系碱的用量以及有机模板剂的用量,为合成沸石分子筛提供了一种绿色、高效、低成本的路径。另外,·OH 的存在可促进 TEOS 的水解,有利于有机模板剂与无机硅酸盐之间相互作用。这在一定程度上促进了“绿色合成”的发展。但因·OH 的引入方法多种多样,因此寻找一个适用于工业化的绿色高效的合成方法是当前有待解决的问题。

## 2.2 微波辅助合成

上世纪 70 年代,微波辅助合成逐渐走入大众视野。研究发现,与传统水热合成相比,微波辅助合成可以使微晶快速成核,加速反应凝胶的溶解。微波辅助合成还可将能量迅速地转移到反应体系中,使结晶速度显著增快。因使得分子筛生长速度更快、晶化时间更短、所需能量更少,微波辅助合成常被认为是一种具有前景的绿色合成沸石分子筛的途径。随着微波辅助合成研究深入,已成功合成多种类型分子筛。其中,NaY 型因在 FCC 过程中表现出较好的催化效果而备受关注。研究发现,传统水热合成中 NaY 晶化时间为 10~30 h,而微波辅助合成仅需 10~15 min 即可制备高结晶度的 NaY 沸石,在其他条件不变的情况下极大地缩短了晶化时间,且不存在任何杂相。尽管微波辅助合成可以显著地节约能源,但因微波能量较高,辐射对人体会产生较大伤害,在密闭条件下会产生高压,因此在合成过程中必须严格监控内部压力,防止容器破裂。

## 2.3 无有机模板剂合成

上世纪 80 年代,无有机模板剂合成沸石分子筛成为研究重点。李赫咥等<sup>[24]</sup>首次在无有机模板剂的条件下,直接以水玻璃、硫酸铝、硫酸为原料合成 ZSM-5 分子筛,打开了无有机模板剂合成路线的大门。

Meng 等<sup>[25]</sup>首次使用 L 晶种导向液法成功合成出 ZSM-34 分子筛,为无有机模板剂合成硅铝酸盐分子筛开辟出全新的道路。晶种导向液是指含有分子筛次级结构单元的前驱溶液,将其引入分子筛合成体系中可在水热条件下提高分子筛的结晶度与纯度,同时显著地缩短分子筛的反应时间<sup>[26]</sup>。Liu 等<sup>[27]</sup>采用晶种导向液法合成出粒径在 200~400 nm 的多级孔 T 沸石。将原料搅拌均匀,初始反应凝胶最终配比为  $n(\text{SiO}_2) : n(\text{Al}_2\text{O}_3) : n(\text{Na}_2\text{O}) : n(\text{K}_2\text{O}) : n(\text{H}_2\text{O}) = 1 : 0.05 : 0.23 : 0.08 : 12$ ,随后将晶种导向液加入该凝胶中混合均匀,在 100 °C 下仅晶化 24 h 即能合成具有高结晶度的多级孔 T 沸石。晶种导向液的加入使得沸石分子筛结晶速率及纯度都大幅度提高,但因晶种导向液需要额外合成,使得合成步骤更加繁琐。

Gonthier 等<sup>[28]</sup>将晶种添加到初始凝胶中,不但可以抑制杂相的生成、控制生成晶体尺寸,还可以缩短结晶时间。通过添加不同晶种,可以很好地控制分子筛的粒径与形貌。但近年来,大量研

究人员尝试在使用极少量有机模板剂,甚至是不使用有机模板剂的条件下合成 Silicalite-1 沸石分子筛。Mi 等<sup>[29]</sup>调整合成体系中  $\text{TPA}^+/\text{SiO}_2$  物质的量比在 0.01~0.40 范围内,研究发现在无晶种的条件下, $\text{TPA}^+/\text{SiO}_2$  物质的量比为 0.042,是二氧化硅转化为 Silicalite-1 所需的最低值。随着晶种引入量增加,可使合成体系中有有机模板剂用量进一步减小。当晶种的负载量为 5% 时, $\text{TPA}^+/\text{SiO}_2$  的最低物质的量比为 0.035,当晶种负载量增加至 10% 时, $\text{TPA}^+/\text{SiO}_2$  的最低物质的量比为 0.01,探索出了合成 Silicalite-1 分子筛过程中有机模板剂的最低用量。Wu 等<sup>[30]</sup>在无溶剂且无有机模板剂存在的条件下,以晶种法与乙醇填充相结合的方法,将九水硅酸钠、晶种、白炭黑研磨使其混合均匀,放入反应釜中,再向其中加入一定量的乙醇作为填充剂成功地制备出 Silicalite-1。研究发现这种方法也可以拓展到 MTT、TON、MRE 等不同拓扑结构的沸石分子筛合成中,避免了有机模板剂的使用,同时原料中的乙醇可以回收循环利用,为无有机模板剂绿色合成分子筛材料开辟了新路径。

#### 2.4 无溶剂合成

早在上世纪 80 年代,有机化学家就认为在无溶剂条件下,将粉末状反应物直接混合反应可更有效地获得产物<sup>[31]</sup>。近年来随着研究的深入,无溶剂合成法已被引入到沸石分子筛的制备中。Ren 等<sup>[32]</sup>将固体反应物九水硅酸钠、白炭黑、有机模板剂(四丙基溴化铵)以及氯化铵研磨 10~20 min,使其均匀混合,移入高压反应釜中进行晶化。随着晶化时间从 10 h 增加至 18 h,无定形的  $\text{SiO}_2$  逐渐向 ZSM-5 转化,表明晶化过程已基本完成。Wang 等<sup>[33]</sup>采用无溶剂法与无有机模板剂相结合的路径合成出 EMT 型分子筛。通过研磨将偏铝酸钠、九水硅酸钠和二氧化硅混合均匀,随后转入密封的塑料管中,在 40 °C 的条件下晶化 4 d 制备出 Na-EMT 型分子筛。研究发现在无溶剂条件下,原料在 1~3 d 间内迅速从无定形向晶体转变,并在第 4 d 基本晶化完成。这一实验在无溶剂、不使用有机模板剂且低温条件下合成。无溶剂合成法有效地避免了传统水热合成过程中所产生的废液污染;不使用有机模板剂不但可以降低分子筛合成成本,而且可以省去空气煅烧,烧掉有机模板剂这一步骤,减少空气污染;低温条件减少了合成过程中的能量消耗。因此这种

方法更加绿色环保。此外,无溶剂合成已广泛应用于 CHA、Beta、MOR、FAU、LTA、SOD 等多种分子筛的合成<sup>[34-36]</sup>。

与传统的水热合成相比,无溶剂合成优势显而易见,如有效提高沸石产率;更好地利用高压反应釜的有限空间;产生较少污染物;反应过程中产生压力较小等。

#### 2.5 离子热合成

传统沸石分子筛的制备往往是在大量溶剂存在条件下进行,溶剂在高温条件下产生压力被认为是分子筛合成的关键因素。2004 年,Cooper 等<sup>[37]</sup>首次报道离子热合成法,其以离子液体或是低共熔物为反应介质,在合成过程中离子液体和低共熔物既能充当溶剂又能充当模板剂,具有双重功能,为合成新型沸石分子筛材料的探索创造了条件,其具体合成过程如图 7 所示。离子液体的蒸气压非常低,几乎可以忽略不计,有效地避免传统合成过程中压力较大的问题,同时也可以进一步提高分子筛的合成温度,为合成沸石分子筛材料提供了新策略。Deng 等<sup>[38]</sup>将微波辅助合成与离子热合成法相结合,不但可以降低微波辅助合成法的风险,而且显著地提高了微波辅助合成的效率。Cai 等<sup>[39]</sup>报道在铜铝合金上采用微波辅助离子热合成技术制备出具有较高取向性的分子筛涂层,该涂层广泛应用于航空航天工业,并表现出较好的防腐蚀效果。

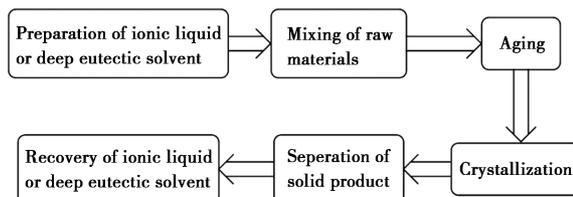


图 7 离子热合成法制备沸石分子筛的常规过程<sup>[1]</sup>

Fig.7 Conventional process of preparing zeolite by ionic thermal synthesis<sup>[1]</sup>

离子热合成最大的优点是可以在常压下进行,使得合成过程更加安全。但其合成过程较传统水热合成相比略显复杂,成本相对较高,很难进行大规模生产。

### 3 结语

当前,沸石分子筛的制备技术已非常成熟。合成原料及合成方法的选择都是影响分子筛制备的重要因素。使用天然矿物及工业原料合成沸石

分子筛更加绿色环保、价格低廉,但需要对矿物进行预处理,操作复杂且消耗更多能源,同时部分原料合成分子筛存在结晶度低、纯度低等问题;无溶剂法很好地利用了高压反应釜有限地空间,减小反应过程中压强,但往往需要使用到有机模板剂或是有机醇类等;晶种法和晶种导向液法可缩短晶化时间,抑制杂相产生且无需使用有机模板剂,但往往需要在水热条件下合成;羟基自由基辅助合成可以缩短合成时间节约能源,但通常需要水作溶剂促进自由基产生;微波辅助合成同样可以提高合成效率并节约能源,但是微波辐射不可忽视,同时还会产生高压,造成安全隐患。各种合成方法各有利弊,将几种不同的合成路线融会贯通,互相结合必将会为沸石分子筛的绿色高效合成开拓更加广阔的合成前景。

#### 参考文献:

- [1] XIAO F S, MENG X. Zeolites in sustainable chemistry [M]. Berlin: Springer, 2016.
- [2] YOUSSEF H, IBRAHIM D, KOMARNENI S. Microwave-assisted versus conventional synthesis of zeolite: A from metakaolinite [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2008, **115**(3): 527-534.
- [3] BRIGATTI, M F. Structure and mineralogy of clay minerals [J]. *Dev. Clay Sci.*, 2013, **5**: 21-81.
- [4] SHOLEHA N A, MOHAMAD S, BAHRUJI H, et al. Enhanced CO<sub>2</sub> methanation at mild temperature on Ni/zeolite from kaolin: Effect of metal-support interface [J]. *RSC Adv.*, 2021, **11**: 16 376-16 387.
- [5] CHENG H, LIU Q, JING Y, et al. The thermal behavior of kaolinite intercalation complexes-A review [J]. *Thermochim. Acta*, 2012, **545**: 1-13.
- [6] GHOSH B, AGRAWAL D C, BHATIA S. Synthesis of zeolite a from calcined diatomaceous clay: Optimization studies [J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2002, **33**(9): 2 107-2 110.
- [7] SANHUEZA V, KELM U, CID R. Synthesis of mordenite from diatomite: A case of zeolite synthesis from natural material [J]. *J. Chem. Technol. Biot.*, 2003, **78**(5): 485-488.
- [8] SANHUEZA V, KELM U, CID R, et al. Synthesis of ZSM-5 from diatomite: A case of zeolite synthesis from a natural material [J]. *J. Chem. Technol. Biot.*, 2010, **79**(7): 686-690.
- [9] DAI S H. Water-bathing synthesis of high-surface-area zeolite P from diatomite [J]. *Particuology*, 2011, **9**(2): 174-178.
- [10] GARCIA G, CARDENAS E, CABRERA S, et al. Synthesis of zeolite Y from diatomite as silica source [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2016, **219**: 29-37.
- [11] 贺大威, 袁丹华, 宋智甲, 等. 以胆碱为绿色无毒有机结构导向剂合成高硅 Y 型分子筛 (英文) [J]. *催化学报*, 2019, **40**(1): 62-69.
- [12] LEE H, ZONES S I, DAVIS M E A. Combustion-free methodology for synthesizing zeolites and zeolite-like materials [J]. *Nature*, 2003, **425**(6 956): 385-388.
- [13] LEE H, ZONES S I, DAVIS M E. Zeolite synthesis using degradable structure-directing agents and pore-filling agents [J]. *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**(6): 2 187-2 191.
- [14] YANG J, HUANG Y X, PAN Y, et al. Green synthesis and characterization of zeolite Silicalite-1 from recycled mother liquor [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2020, **303**: 110 247.
- [15] FENG G, CHENG P, YAN W, et al. Accelerated crystallization of zeolites via hydroxyl free radicals [J]. *Science*, 2016, **351**(6 278): 1 188-1 191.
- [16] GLIGOROVSKI S, STREKOWSKI R, BARBATI S, et al. Environmental implications of hydroxyl radicals ( $\cdot\text{OH}$ ) [J]. *Chem. Rev.*, 2015, **115**(24): 13 051-13 092.
- [17] BEITZ T, BECHMANN W, MITZNER R. Investigations of reactions of selected azaarenes with radicals in water. 2. Chlorine and bromine radicals [J]. *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**(34): 6 766-6 771.
- [18] CHEN X, QIU M, LI S, et al. Gamma-ray irradiation to accelerate crystallization of mesoporous zeolites [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **132**(28): 11 421-11 425.
- [19] CHENG P, FENG G, SUN C, et al. An efficient synthetic route to accelerate zeolite synthesis via radicals [J]. *Inorg. Chem. Front.*, 2018, **5**(9): 2 106-2 110.
- [20] CHENG P, SONG M, ZHANG H, et al. Accelerated synthesis of zeolites via radicalized seeds [J]. *J. Mater. Sci.*, 2019, **54**(6): 4 573-4 578.
- [21] HAN Z, ZHANG F, ZHAO X. Green energy-efficient synthesis of Fe-ZSM-5 zeolite and its application for hydroxylation of phenol [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2019, **290**: 109 679.
- [22] WANG J, LIU P, BORONAT M, et al. Organic free synthesis of zeolite Y with high Si/Al ratios: Combined strategy of in situ hydroxyl radical assistance and post synthesis treatment [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(39): 17 225-17 228.
- [23] ZHOU Y, SHEN X, LI J. Crystallization and MTO performance of SAPO-34 zeolite under the influence of hydroxyl radicals [J]. *Inorg. Chem. Commun.*, 2019, **107**: 107 462.
- [24] 李赫咄, 项寿鹤, 吴德明, 等. ZSM-5 沸石分子筛合成

- 的研究[J].高等学校化学学报,1981,(4):517-519.
- [25] MENG X, XIAO F S. Green routes for synthesis of zeolites[J]. *Chem. Rev.*, 2014, **114**(2): 1 521-1 543.
- [26] ZHANG L, CHEN L, LI Y, et al. Complete oxidation of formaldehyde at room temperature over an Al-rich Beta zeolite supported platinum catalyst [J]. *Appl. Catal. B*, 2017, **219**: 200-208.
- [27] LIU J, ZHANG J, ZHANG H, et al. Synthesis of hierarchical zeolite T nanocrystals with the assistance of zeolite seed solution [J]. *J. Solid State Chem.*, 2020, **285**: 121-228.
- [28] GONTHIER S, THOMPSON R W. Effects of seeding on zeolite crystallization, and the growth behavior of seeds [J]. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1994, **85**: 43.
- [29] MI Z, LI J, LU T, et al. Reducing the dosage of the organic structure-directing agent in the crystallization of pure silica zeolite MFI (Silicalite-1) for the volatile organic compounds (VOCs) adsorption [J]. *Inorg. Chem. Front.*, 2021, **8**: 3 354-3 362.
- [30] WU Q, ZHU L, CHU Y, et al. Sustainable synthesis of pure silica zeolites from a combined strategy of zeolite seeding and alcohol filling [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **131**(35): 12 266-12 270.
- [31] TANAKA K, TODA F. Solvent-free organic synthesis [J]. *Chem. Rev.*, 2000, **100**(3): 1 025-1 074.
- [32] REN L, WU Q, YANG C, et al. Solvent-free synthesis of zeolites from solid raw materials [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(37): 15 173-15 176.
- [33] WANG Y, ZHANG J, MENG X, et al. Sustainable and efficient synthesis of nanosized EMT zeolites under solvent-free and organotemplate-free conditions [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2019, **286**: 105-109.
- [34] KORNAS A, OLSZÓWKA J E, URBANOVA M, et al. Milling activation for the solvent free synthesis of the zeolite mordenite [J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2020, (**29**): 2 791-2 797.
- [35] GAO W, AMOO C C, ZHANG G, et al. Insight into solvent-free synthesis of MOR zeolite and its laboratory scale production [J]. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2019, **280**: 187-194.
- [36] ZHAI H, BIAN C, YU Y, et al. Sustainable route for synthesis of all-silica SOD zeolite [J]. *Crystals*, 2019, **9**(7): 338.
- [37] COOPER E R, ANDREWS C D, WHEATLEY P S, et al. Ionic liquids and eutectic mixtures as solvent and template in synthesis of zeolite analogues [J]. *Nature*, 2004, **430**(7 003): 1 012-1 016.
- [38] DENG S L, TAN Y Z, XIE S Y. Synthetic chemistry of fullerenes, modern inorganic synthetic chemistry [J]. *Elsevier*, 2011, **12**: 249-267.
- [39] CAI R, SUN M, CHEN Z, et al. Inside cover: Ionothermal synthesis of oriented zeolite AEL films and their application as corrosion resistant coatings [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**(3): 420.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0263

化学试剂,2022,44(11),1551~1557

## 香芹酚及其衍生物的生物活性研究概述

韩维玲,张冬城,王江河,贺银菊,陈阔,彭莘媚\*  
(黔南民族师范学院 化学化工学院,贵州 都匀 558000)

**摘要:**香芹酚存在于多种植物中,早期主要应用为食品添加剂、香料、抗氧化剂、驱虫剂及卫生杀菌剂。因其分子量小、结构简单、脂溶性高、生物活性多样、低毒副作用及临床耐受性好等特点逐步被广大医药研究者关注,其衍生物的获得与生物活性研究越来越多。基于近些年香芹酚及其衍生物在国内外的研究概况,综述了其在抗菌、抗氧化、抗癌、抗神经系统疾病及抗寄生虫等方面的生物活性研究进展,为香芹酚类化合物的进一步医药应用与开发提供参考。

**关键词:**香芹酚;抗菌;抗氧化;抗癌;抗神经系统疾病;抗寄生虫

**中图分类号:**R914.4 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1551-07

**Research Overview on the Bioactivity of Carvacrol and its Derivatives** HAN Wei-ling, ZHANG Dong-cheng, WANG Jiang-he, HE Yin-ju, CHEN Kuo, PENG Xin-mei\* (School of Chemistry and Chemical Engineering, Qiannan Normal University for Nationalities, Duyun 558000, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1551~1557

**Abstract:** Carvacrol exists in a variety of plants and was mainly used as food additive, spices, antioxidant, insect repellent and sanitary fungicide in the early stage. Due to the small molecular weight, simple structure, high lipid solubility, diverse biological activities, low-toxic side effects and good clinical tolerability et, carvacrol has gradually attracted the attention of medical researchers. More and more studies have been made on the preparation and biological activity of carvacrol derivatives. Based on the research situation of carvacrol and its derivatives at home and abroad in recent years, the research progress of its biological activities mainly in antibacterial, antioxidant, anti-cancer, anti-nervous system diseases and anti-parasite aspect was reviewed. It is hoped to provide reference for further medical application and development of carvacrol and its derivatives.

**Key words:** carvacrol; antibacterial; antioxidant; anticancer; anti-nervous system disease; anti-parasite

香芹酚是一种芳香酚单萜类化合物,与麝香草酚互为同分异构体,普遍存在于许多芳香植物的挥发油中,如牛至、百香果等。它在日常生活中得到了广泛应用,是常见的香料、食品添加剂、驱虫剂、卫生杀菌剂及抗氧化剂。香芹酚具有分子量小、脂溶性高、易通过细胞膜、低剂量对人体无毒<sup>[1]</sup>及临床耐受性好<sup>[2]</sup>等特点。同时,由于酚羟基存在,香芹酚又表现出一定的亲水性<sup>[3]</sup>,这些结构特点使香芹酚显示出多种生物活性<sup>[4-6]</sup>,如抗菌、抗氧化、抗炎等。基于此,越来越多的研究人员致力于对香芹酚进行更深入的研究。香芹酚的化学性质类似于酚,但它的羟基更具反应性。对其进行结构修饰和改造,可有效提高其衍生物的生物活性<sup>[7,8]</sup>和选择性,对人类健康事业具有重要的科学意义。通过查阅近些年香芹酚及其衍生

物在国内外的研究现状,本文主要从抗菌、抗氧化、抗癌、抗神经系统疾病及抗寄生虫等五个方面对其生物活性研究进展进行概述。

### 1 香芹酚及其衍生物的抗菌活性

抗菌药物滥用和细菌耐药已成为全球关注的公共卫生热点问题。目前抗生素耐药菌在全球范围内传播迅速且广泛,使得传统标准治疗变得无效,甚至存在交叉感染风险,新型安全有效的抗菌

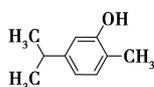


图 1 香芹酚的化学结构式

Fig.1 Chemical structure of carvacrol

收稿日期:2022-04-12;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:黔南民族师范学院大学生科技创新项目(QNSY2019DKC003);黔南民族师范学院产学研基地项目(Qnsyk201603);黔南民族师范学院产学研基地提升计划项目(QNSYCXJJD2018005)。

作者简介:韩维玲(1998-),女,贵州毕节人,本科生,主要研究方向为小分子活性化合物。

通讯作者:彭莘媚,E-mail:pxm325@163.com。

引用本文:韩维玲,张冬城,王江河,等.香芹酚及其衍生物的生物活性研究概述[J].化学试剂,2022,44(11):1551-1557。

药物研发迫在眉睫。开发具有抗菌活性的先导化合物是现代新药研究的基石,天然产物作为先导化合物的重要来源之一,越来越受到研究者的关注。香芹酚作为具有抗菌活性的天然产物,在研发新型抗菌药物领域具有潜在的研究价值。

### 1.1 香芹酚的抗菌活性

香芹酚对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌皆有抑制作用,能有效抑制枯草芽孢杆菌、产气荚膜梭菌、阴沟肠杆菌、大肠杆菌、伤寒沙门菌、阪崎克罗诺杆菌等的生长。在相同浓度时,香芹酚对革兰氏阳性菌的抑菌效果强于革兰氏阴性菌<sup>[9]</sup>。研究发现,香芹酚还可用作耐药菌的替代抗菌剂<sup>[10]</sup>。

香芹酚具有显著的抗菌活性,但其抗菌机理尚未完全阐明。甘盈盈等<sup>[11]</sup>发现香芹酚主要通过损伤耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的细胞壁、增加细胞膜的通透性来抑制其生长繁殖。Wijesundara 等<sup>[12]</sup>发现,香芹酚可破坏细胞膜的完整性,导致内容物泄漏,对化脓性链球菌具有瞬时杀菌活性,与克林霉素或青霉素具有累加协同作用。李博萍等<sup>[13]</sup>和戴雨芸等<sup>[14]</sup>在探究香芹酚对金黄色葡萄球菌的作用机制时发现,香芹酚可使金黄色葡萄球菌生物膜的弹性和稳定性降低,可抑制 *icaA*、*cidA* 和 *sarA* 基因的转录水平,减少细胞间多糖黏附素的合成与胞外 DNA 的释放,有效抑制生物膜的形成和清除成熟的生物膜。

### 1.2 香芹酚衍生物的抗菌活性

磺酰胺结构存在于多种活性化合物中,是抗菌、抗肿瘤、抗碳酸酐酶、抗糖尿病和镇痛等化合物的药效团。将磺酰胺基引入香芹酚结构中(香芹酚磺酰胺类衍生物 1a、1b),可增强香芹酚的抗菌活性,尤其是抗金黄色葡萄球菌活性,最小抑菌浓度(MIC)范围为 15.62~31.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,明显低于香芹酚(MIC = 390.62  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>[15]</sup>。含 4-氟苯基的香芹酚磺酰胺衍生物 1a 与四环素联用具有协同作用,与氨基西林联用具有部分协同作用,分

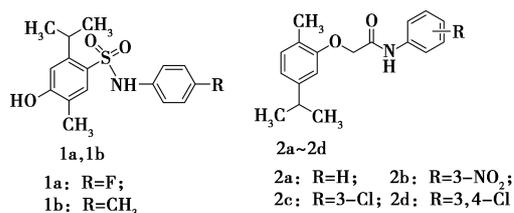


图 2 化合物 1 和 2 的化学结构式

Fig.2 Chemical structures of compounds 1 and 2

级抑菌浓度(FIC)指数在 0.50~0.75 之间。含 4-甲基苯基的香芹酚磺酰胺衍生物 1b 与红霉素联用具有协同作用,FIC 指数为 0.37。由此可见,在香芹酚分子中引入磺酰胺基是可行的,持续深入的研究可能会开发出有价值的抗生素补充剂。

香芹酚与各种取代的  $\alpha$ -氯代乙酰苯胺反应得到的香芹酚乙酰苯胺类衍生物 2a~2d 被发现具有一定的抗变形杆菌、抗金黄色葡萄球菌、抗大肠杆菌和抗枯草芽孢杆菌活性<sup>[16,17]</sup>。在浓度为 20 mg/mL 时,衍生物 2a 对枯草芽孢杆菌敏感(抑菌圈为 13 mm<sup>2</sup>),3-硝基类似物 2b 对大肠杆菌敏感(抑菌圈为 5 mm<sup>2</sup>),3-氯化物 2c 和 3,4-二氯化物 2d 对除大肠杆菌外的其他测试菌都具有较高的敏感性(抑菌范围为 10~21 mm<sup>2</sup>)。

药物杂合通常可改善单用药物的物理化学性质、生物制药特性和药物传递能力。利用直接偶联药物策略将香芹酚的羟基与氨基酸的羧基通过酯键相连可获得新型杂合物香芹酚氨基酸酯类化合物 3a~3c<sup>[18]</sup>。抗菌活性筛选发现,化合物 3b 具有较好的生物活性和较低的溶血毒性,其对除铜绿假单胞菌外的其他测试菌的 MIC 值和最小杀菌浓度(MBC)值均为 2.5 mg/mL。此外,化合物 3a~3c 对白色念珠菌也显示出抑制活性,MIC 值为 0.3~5.0 mg/mL,且化合物 3a 和 3c 表现出杀菌活性,MBC 值分别为 0.3、1.25 mg/mL。进一步研究显示,化合物 3b 不仅能够促进大肠杆菌细菌膜的渗透和失稳,对成熟生物被膜的干扰能力大于香芹酚,而且能够分布到白色念珠菌的脂质中,破坏其完整性,导致菌丝死亡。

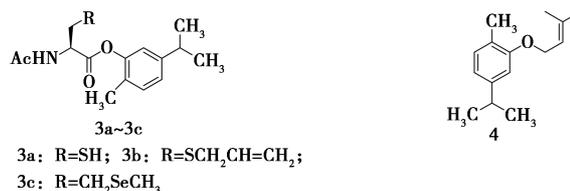


图 3 化合物 3 和 4 的化学结构式

Fig.3 Chemical structures of compounds 3 and 4

在药物化学领域,前药途径是提高药物利用率的有效策略。为了提高香芹酚的膜渗透性和口服吸收率,Marinelli 等<sup>[19]</sup>设计合成了亲脂性前药香芹酚甲基丁烯基醚(4)。该化合物可通过干扰金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的生物膜形成而显示出良好的抗菌活性,MIC 值分别为 64、128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。稳定性测试显示,化合物 4 在模拟液和人体血浆中都能稳定存在,并且在测试浓度下没有细胞毒性。

## 2 香芹酚及其衍生物抗氧化活性

氧自由基可以由机体的正常代谢产生,具有一定的生理功能,正常情况下可通过机体自身的抗氧化系统调节其生成和消除速率。但氧自由基过多则会损伤人体细胞,主要表现为破坏细胞膜稳定性,激活细胞凋亡信号转导通路,诱导细胞凋亡;引起细胞蛋白质、糖类和脂质的变性,造成蛋白质羧基修饰、糖基化产物与过氧化脂质形成,进而引发各种疾病。为削弱活性氧自由基对机体的损伤,许多新型的抗氧化剂被研发及使用。天然抗氧化剂因具有安全性高、低毒、抗氧化性强等特点,具有很大的应用市场。实验证明天然产物香芹酚所含的酚羟基可以作为氢供体与过氧自由基结合,阻断氧化链式反应,具有显著的抗氧化活性<sup>[20]</sup>。

### 2.1 香芹酚的抗氧化活性

丙二醛(MDA)是细胞内脂质氧化的终产物,其在组织中的含量可直接反映体内氧自由基的产生和释放水平;8-羟基脱氧鸟苷(8-OH-dG)的水平可反映 DNA 氧化损伤的程度。腹腔注射香芹酚治疗雨蛙素诱导的急性胰腺炎(AP)大鼠实验发现,香芹酚可降低 AP 导致的 MDA 和 8-OH-dG 的水平<sup>[21]</sup>。

超氧化物歧化酶(SOD)是细胞内主要的抗氧化酶和自由基清除剂,可减轻细胞抵抗氧自由基时对机体的损害。张崇媛等<sup>[22]</sup>在对衰老大鼠(15 月龄)卵巢的研究中发现,香芹酚可提高其体内的 SOD 含量,进一步证实了香芹酚的抗氧化性。张灵芝等<sup>[23]</sup>采用清除自由基的方法检测香芹酚的抗氧化活性,发现香芹酚可有效抑制脂质过氧化和酪氨酸酶活性,表现出明显的抗氧化性,且其抗氧化能力与浓度呈依赖性效应。

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素。李国亮等<sup>[24,25]</sup>研究发现香芹酚可通过抑制氧化应激反应减轻脊髓水肿以及通过抗细胞凋亡作用对脊髓损伤大鼠发挥神经保护作用,同时发现香芹酚可通过抑制脑水肿与氧化应激反应保护大鼠颅脑损伤。徐晓鸿<sup>[26]</sup>发现香芹酚可通过抑制氧化应激反应保护大鼠急性肺损伤,并能抑制 MDA、一氧化氮含量和一氧化氮合酶活性以及提高 SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽活性,从而减轻肺组织损伤。王妍军等<sup>[27]</sup>采用结扎大鼠左冠状

动脉前降支制作心肌缺血(30 min)/再灌注(120 min)模型发现,香芹酚可利用克制氧化应激反应及心肌细胞凋亡保护大鼠心肌缺血/再灌注损伤。Nouri 等<sup>[28]</sup>发现香芹酚可通过调节氧化应激和抑制炎症反应对双氯芬酸诱导的大鼠肾损伤发挥肾保护作用。

PTEN 诱导激酶 1 (PTEN Induced Putative Kinase 1, PINK1)/Parkin 介导的自噬通过有效地清除受损的线粒体和过量的活性氧(ROS)来维持细胞内线粒体的动态平衡。闫莉等<sup>[29]</sup>通过动物及细胞实验发现,香芹酚通过激活 PINK1/Parkin 通路增强自噬,可减少心肌细胞 ROS 生成和降低线粒体损伤,从而减轻心肌缺血再灌注损伤(MI-RI),并在防治 MIRI 中具有多种机制,有望成为缺血性心脏 MIRI 病的潜在治疗药物。

### 2.2 香芹酚衍生物的抗氧化活性

香芹酚是精油中最活跃的天然抗氧化剂,但由于其溶解性较差,治疗效果有限。以香芹酚为母体,对其进行有效的结构修饰可拓宽其作为抗氧化剂的选择范围。如由磺酰氯和香芹酚制备的香芹酚苯磺酰基衍生物显示出中等至较好的 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除活性。与相同浓度的标准抗坏血酸清除率(85.86%)相比,对甲基苯磺酰基香芹酚(5a)(清除率为 57.13%)和间三氟甲基苯磺酰基香芹酚(5b)(清除率为 57.71%)表现出较强的抗氧化活性。构效关系表明,卤代的香芹酚苯磺酰基衍生物的抗氧化活性低于甲基和三氟甲基修饰的香芹酚苯磺酰基衍生物<sup>[30]</sup>。另外,通过乙酰肼连接的香芹酚-邻甲酰基香芹酚(6a)和香芹酚-邻甲酰基百里香酚(6b)相比于标准物丁基羟基甲苯(BHT)也显示出优异的 DPPH 自由基清除能力<sup>[31]</sup>。化合物 6a、6b 的半最大效应浓度  $EC_{50}$  值分别为 0.16、0.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,与 BHT 相当( $EC_{50} = 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。

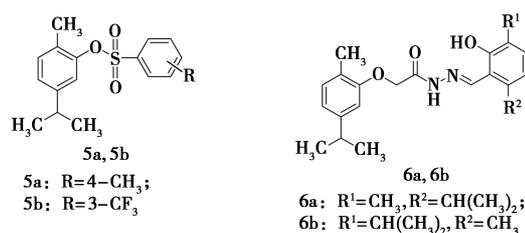


图 4 化合物 5 和 6 的化学结构式

Fig.4 Chemical structures of compounds 5 and 6

### 3 香芹酚及其衍生物的抗癌活性

近年来,随着预防和治疗癌症技术的不断进步,开发和改进新的化学预防及化疗药物已成为必然趋势。天然产物以其明确的抗癌有效性、候选资源的丰富性等优势,成为抗癌药物研发的重中之重。香芹酚及其衍生物的抗癌活性逐渐成为研究热点。

#### 3.1 香芹酚的抗癌活性

研究发现,香芹酚可呈剂量依赖性地通过改变线粒体凋亡途径和 MAPK、PI3K 信号通路,使细胞周期阻滞在 G2/M 期,诱导人结肠癌细胞株 HCT116 和 LoVo 凋亡<sup>[32]</sup>,也可通过 MAPK 通路抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭。罗磊<sup>[33]</sup>证实香芹酚能通过增加 caspase-9 的活性和抑制 MMP-9 的表达诱导 NCI-H1299 细胞凋亡,从而抑制肺癌细胞侵袭。另外,香芹酚可诱导胃癌细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

#### 3.2 香芹酚衍生物的抗癌活性

Rajput 等<sup>[31]</sup>发现香芹酚-百里香酚缩合物 6b 除具有较好的抗氧化活性外,还显示出与阿霉素(50%生长抑制所需的药物浓度  $GI_{50} = 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ )相当的抗胰腺癌 MIAPaCa-2 细胞抑制活性( $GI_{50} = 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ),而通过乙酰肼连接的香芹酚-邻甲酰基丁子香酚(7)对结肠癌 HCT-15 细胞显示出极好的细胞毒性( $GI_{50} = 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ),活性与阿霉素( $GI_{50} = 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ )相当。分子对接实验显示,化合物 6b、化合物 7 均与环氧合酶 2 (COX-2)具有良好的结合亲和力,尤其是结构中香芹酚的存在可与 COX-2 的活性口袋中的关键残基 TYR356、ARG121、IBP601 和 SER354 相互作用,可作为 COX-2 抑制剂进一步开发。

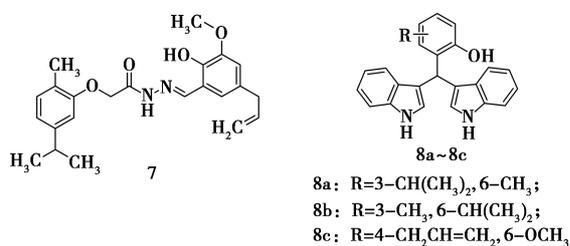


图 5 化合物 7 和 8 的化学结构式

Fig.5 Chemical structures of compounds 7 and 8

二吲哚甲烷具有诱导人类癌细胞凋亡、抗菌、抗炎、抗病毒和激素控制等活性,在生物系统中起着至关重要的作用。Rajput 等<sup>[35]</sup>通过酚类单萜类化合物(香芹酚、百里香酚和丁香酚)的邻位甲

酰化所得的二吲哚甲烷衍生物对人乳腺癌细胞 MCF7 具有中等抑制活性。含香芹酚的二吲哚甲烷衍生物 8a 优于同系列的含百里香酚和含丁香酚的二吲哚甲烷衍生物 8b 和 8c。与参考药物阿卡波糖( $IC_{50} = 50.26 \mu\text{g}/\text{mL}$ )相比,化合物 8a~8c 显示出较好的  $\alpha$ -淀粉酶抑制活性, $IC_{50}$  值范围为 56.46~110.18  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

### 4 香芹酚及其衍生物的抗神经系统疾病活性

香芹酚对神经系统疾病具有一定的治疗效果。艾立瑶等<sup>[36]</sup>发现浓度为 0.01 mmol/L 的香芹酚能明显降低细胞凋亡率,使神经突起延伸,促进神经元细胞突起生长。Haddadi 等<sup>[37]</sup>研究了香芹酚对帕金森氏病(PD)6-OHDA 模型中运动和记忆障碍以及疼痛的影响,发现香芹酚不仅改善了 PD 大鼠的短期记忆障碍,还改善了由毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱引起的空间记忆障碍。Lins 等<sup>[38]</sup>发现香芹酚在 PD 大鼠模型中显示出保护作用,可防止利血平引起的运动和神经化学损伤。因此,可以考虑使用香芹酚作为预防或治疗 PD 的新型药物。

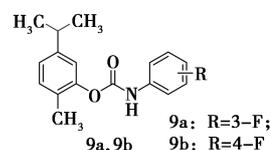


图 6 化合物 9 的化学结构式

Fig.6 Chemical structure of compound 9

阿尔茨海默氏病(AD)常与乙酰胆碱(ACh)水平降低有关。乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂可以通过抑制乙酰胆碱酯酶活性提高 AD 患者的 ACh 水平。氨基甲酸酯类 AChE 抑制剂可用于治疗涉及 AD 的多种疾病。香芹酚氨基甲酸酯衍生物显示出良好的 AChE 和丁酰胆碱酯酶(BuChE)抑制作用。3-氟苯基修饰的香芹酚化合物 9a 是最有效的 AChE 抑制剂, $IC_{50}$  值为 2.22  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,而 4-氟苯基修饰的香芹酚化合物 9b 对 BuChE 的抑制作用最强。分子对接显示,化合物 9a 和 9b 与 AChE 和 BuChE 的拟合对接分数分别为 -9.88、-9.89 kcal/mol,化合物 9a 能与 BuChE 的 Trp82 残基通过疏水作用相影响,化合物 9a 结构里的中心氮原子能与 His438 残基产生强的氢键作用,占据率为 87%。构效关系表明,若将同类衍生物苯环上的甲氧基从间位移至对位会导致 AChE 的抑制活性大幅下降,但将苯环上的硝基

从间位移至对位会使 AChE 的抑制活性显著增加,苯环间位氯原子的存在会增强 AChE 抑制活性<sup>[39]</sup>。香芹酚氨基甲酸酯值得进一步作为治疗 AD 的新型药物进行研究。

## 5 香芹酚及其衍生物抗寄生虫活性

疥疮是一种由外寄生虫疥螨感染引起的常见皮肤传染病,针对该病的特点及目前治疗药物的研究现状,科研者研究了精油对该病的治疗效果。通过体外触杀方法测试和滤纸浸药杀虫卵试验发现,0.5%的香芹酚的半数致死时间  $LT_{50}$  值为 6.7 min,  $EC_{50}$  值为 0.5%,同时香芹酚可以使虫卵在 0~24 h 内停止发育。说明香芹酚有望成为开发治疗疥疮的新型药物<sup>[40]</sup>。

曼氏血吸虫病是人类可感染的重要寄生虫病之一,临床上治疗血吸虫病的首选药物是吡喹酮,但对吡喹酮耐药性的关注重新引起了人们寻找新型抗血吸虫病药物的兴趣。香芹酚通过乙酰化反应可得到对曼氏血吸虫具有驱虫活性的香芹酚乙酰酯(10),其在浓度为 6.25~25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时可使雌雄曼氏血吸虫的肌肉组织发生痉挛性收缩,某些结节变得肿胀,在结节周围的皮中出现许多小水泡,从而影响其运动能力和生存能力。另外,化合物 10 对体外培养成虫的日产卵量也有抑制作用,值得深入研究<sup>[41]</sup>。

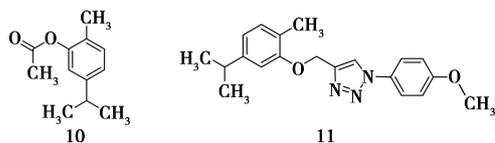


图 7 化合物 10 和 11 的化学结构式

Fig.7 Chemical structures of compounds 10 and 11

疟疾是全世界发病率和死亡率最高的传染病之一,严重威胁人类健康。世卫组织推荐了以青蒿素为基础的联合疗法,但近年来已有疟原虫对青蒿素类药物产生耐药性报道。在此形势下,探究新的控制策略势在必行。Uddin 等<sup>[42]</sup>为了开发一种有效的抗疟疾剂,对由 652 个化合物组成的内部库进行了虚拟筛选。结果发现,香芹酚对甲氧基苯基三唑(11)与蛋白质形成的配体复合物平均存在 3 个氢键,具有足够的稳定性,可作为潜在的抗疟疾药物。体外测试结果显示,该化合物抑制恶性疟原虫 Falcipain-2 蛋白酶的  $IC_{50}$  值为 20.56  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,在浓度为 12.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  时能降解恶性疟原虫的血红蛋白,抑制其生长的  $IC_{50}$  值为

8.8  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。深入研究显示,化合物 11 能显著降低伯氏疟原虫 ANKA 感染小鼠的寄生虫血症并延长其存活期,进一步说明该活性分子有开发为抗疟药的潜力。

## 6 香芹酚及其衍生物的其他生物活性

香芹酚能使 1 型糖尿病小鼠的血糖降低,让主动脉血管重构发生好转,对糖尿病及其并发的血管疾病具有一定的治疗效果<sup>[1]</sup>;同时,香芹酚对 2 型糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤具有保护作用<sup>[43]</sup>;另外,有研究揭示了香芹酚可以逆转心肌细胞凋亡以及延缓心肌纤维化,从而延缓心肌肥厚过程,为心肌肥厚药物新靶点的筛选提供一定的理论基础<sup>[44]</sup>。易杭等<sup>[45]</sup>发现香芹酚对急性酒精性肝损伤小鼠具有较为显著的解酒作用,但该数据有待进一步考究。梁艳等<sup>[46]</sup>发现香芹酚能下调 circ-0008717 的表达,并促进 miR-217 的表达,达到减弱白血病细胞增殖、克隆的能力,进而促进细胞凋亡。

## 7 总结与展望

综上所述,分子量小、脂溶性高、低毒、易于进行结构修饰等特点使香芹酚及其衍生物备受研究者关注,对其在抗菌、抗氧化、抗癌、抗神经系统疾病及抗寄生虫等多种生物学活性方面的研究取得了较多的成果,显示出了香芹酚类化合物用作新型医药的潜能。当前的国内外研究主要集中在对香芹酚的抗菌活性、抗氧化活性和抗癌活性及其机理的探究中,对香芹酚衍生物的生物活性拓展不多。因此,开发新型香芹酚衍生物,不断改良合成方法,提高合成效率,最大限度地发挥香芹酚的结构优势,研究香芹酚衍生物的其他生物活性和药用价值应是未来的研究要点。

## 参考文献:

- [1] 刘芸,马凯婷,袁晓悦,等.香芹酚对 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠主动脉血管重构的影响[J].中国药理学通报,2018,34(10):1 439-1 443.
- [2] GHORANI V, ALAVINEZHAD A, RAJABI O, et al. Safety and tolerability of carvacrol in healthy subjects: A phase I clinical study [J]. *Drug Chem. Toxicol.*, 2021, 44(2):177-188.
- [3] FRIEDMAN M. Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a com-

- ment of essential oils produced by aromatic plants and spices[J]. *J. Agric. Food. Chem.*, 2014, **62**(31): 7 652-7 670.
- [4] SAEED S, TAHEREH F, FARIBORZ S, et al. Protective effects of carvacrol against oxidative stress induced by chronic stress in rat's brain, liver, and kidney[J]. *Biochem. Res. Int.*, 2016, **26**(1): 1-7.
- [5] DIAS C J, COSTA H A, DIAS C A A, et al. Carvacrol reduces blood pressure, arterial responsiveness and increases expression of MAS receptors in spontaneously hypertensive rats[J]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2022, **917**: 174-177.
- [6] NAJAFIZADEH A, KAEIDI A, RAHMANI M, et al. The protective effect of carvacrol on acetaminophen-induced renal damage in male rats[J]. *Mol. Biol. Rep.*, 2022, **49**(3): 1 763-1 771.
- [7] BOUND D J, MURTHY P S, SRINIVAS P. 2, 3-Dideoxyglucosides of selected terpene phenols and alcohols as potent antifungal compounds[J]. *Food Chem.*, 2016, **210**: 371-380.
- [8] SILVA V B, TRAVASSOS D L, NEPEL A, et al. Synthesis and chemometrics of thymol and carvacrol derivatives as larvicides against *Aedes aegypti* [J]. *J. Arthropod-Borne Dis.*, 2017, **11**(2): 315-330.
- [9] 苗玉荣, 张鹏. 香芹酚的医学应用综述[J]. 宜春学院学报, 2019, **41**(3): 17-20, 34.
- [10] MEMAR M Y, RAEI P, ALIZADEH N, et al. Carvacrol and thymol: Strong antimicrobial agents against resistant isolates[J]. *Rev. Med. Microbiol.*, 2017, **28**(2): 63-68.
- [11] 甘盈盈, 袁中伟, 张天翼, 等. 香芹酚对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(USA300)抑菌机制的研究[J]. 四川农业大学学报, 2019, **379**(2): 276-282.
- [12] WIJESUNDARA N M, LEE S F, CHENG Z Y, et al. Carvacrol exhibits rapid bactericidal activity against *Streptococcus pyogenes* through cell membrane damage[J]. *Sci. Rep.*, 2021, **11**(1): 1-14.
- [13] 李博萍, 胡文春. 香芹酚的生物学活性概述[J]. 陇东学院学报, 2017, **28**(1): 48-52.
- [14] 戴雨芸, 李超, 袁中伟, 等. 香芹酚抑制金黄色葡萄球菌生物被膜的形成[J]. 微生物学通报, 2020, **47**(3): 813-820.
- [15] OLIVEIRA A S D, LLANES L C, BRIGHENTE I M C, et al. New sulfonamides derived from carvacrol: Compounds with high antibacterial activity against resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. *J. Biosci. Med.*, 2016, **4**(7): 105-114.
- [16] PATIL J U, SURYAWANSHI K C, PATIL P B. Synthesis and antibacterial activity of carvacryl ethers[J]. *J. Asian. Nat. Prod. Res.*, 2010, **12**(2): 129-133.
- [17] MARINELLI L, DI STEFANO A, CACCIATORE I. Carvacrol and its derivatives as antibacterial agents [J]. *Phytochem. Rev.*, 2018, **17**(4): 903-921.
- [18] CACCIATORE I, DI GIULIO M, FORNASARI E, et al. Carvacrol codrugs: A new approach in the antimicrobial plan [J]. *Plos One*, 2015, **10**(4): e0 120 937.
- [19] MARINELLI L, FORNASARI E, EUSEPI P, et al. Carvacrol prodrugs as novel antimicrobial agents [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **178**: 515-529.
- [20] 张显东. 香芹酚和百里香酚的作用机理及其在单胃动物中的应用研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2017, **53**(11): 25-30.
- [21] KILIC Y, GEYIKOGLU F, COLAF S, et al. Carvacrol modulates oxidative stress and decreases cell injury in pancreas of rats with acute pancreatitis [J]. *Cytotechnology*, 2016, **68**(4): 1 243-1 256.
- [22] 张崇媛, 胡萍, 张红, 等. 香芹酚通过抗氧化及抗细胞凋亡途径抑制大鼠卵巢衰老[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, **15**(15): 1 468-1 471.
- [23] 张灵芝, 徐佳, 舒青龙, 等. 香芹酚抗氧化和抑制酪氨酸酶活性的研究[J]. 现代食品科技, 2017, **33**(12): 84-88.
- [24] 李国亮, 邸方, 杨亚东. 香芹酚对大鼠急性脊髓损伤的保护作用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, **21**(9): 549-552.
- [25] 李国亮, 邸方, 杨亚东. 香芹酚通过抑制脑水肿与氧化应激反应保护大鼠颅脑损伤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, **21**(5): 283-286.
- [26] 徐晓鸿. 香芹酚通过抑制氧化应激反应抑制大鼠急性肺损伤[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, **16**(4): 320-322.
- [27] 王妍军, 王东文, 吴明营, 等. 香芹酚对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及相关机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, **17**(18): 1 911-1 914.
- [28] NOURI A, IZAK-SHIRIAN F, FANAIEI V, et al. Carvacrol exerts nephroprotective effect in rat model of diclofenac-induced renal injury through regulation of oxidative stress and suppression of inflammatory response [J]. *Heliyon*, 2021, **7**(11): e08 538.
- [29] 闫莉, 杨光, 程功. 香芹酚通过增强 PTEN 诱导激酶 1/Parkin 介导的自噬而减轻心肌缺血再灌注损伤的动物及细胞实验[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, **29**(11): 69-78.
- [30] BAGUL S D, RAJPUT J D, PATIL M M, et al. Synthesis, characterization and antioxidant activity of carvacrol

- based sulfonates [J]. *Med. Chem.*, 2017, **7**(10): 294-298.
- [31] RAJPUT J D, BAGUL S D, BENDRE R S, et al. Design, synthesis, biological screenings and docking simulations of novel carvacrol and thymol derivatives containing aceto-hydrazone linkage [J]. *Res. Chem. Intermed.*, 2017, **43**(8): 4 893-4 906.
- [32] FAN K, LI X L, CAO Y G, et al. Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2015, **26**(8): 813-823.
- [33] 罗磊. 香芹酚对非小细胞肺癌 1299 细胞功能影响的实验研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [34] 孙时华, 姜荣华, 祝海燕, 等. 香芹酚抑制人胃癌细胞增殖的体外实验研究 [J]. *中国药师*, 2015, **18**(4): 558-562.
- [35] RAJPUT J D, BAGUL S D, TADAVI S K, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel class diindolyl methanes (DIMs) derived from naturally occurring phenolic monoterpenoids [J]. *Med. Chem.*, 2016, **6**(2): 123-128.
- [36] 艾立瑶, 秦东旭, 王力波, 等. 香芹酚对  $H_2O_2$  诱导神经细胞突触损伤的修复作用 [J]. *四川师范大学学报 (自然科学版)*, 2020, **43**(4): 550-554.
- [37] HADDADI H, RAJAEI Z, ALAEI H, et al. Chronic treatment with carvacrol improves passive avoidance memory in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Arg. Neuro-Psiquiat.*, 2018, **76**(2): 71-77.
- [38] LINS L C R F, SOUZA M F, BISPO J M M, et al. Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine [J]. *Brain. Res. Bull.*, 2018, **139**: 9-15.
- [39] KURT B Z, GAZIOGLU I, DAG A, et al. Synthesis, anticholinesterase activity and molecular modeling study of novel carbamate-substituted thymol/carvacrol derivatives [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **25**(4): 1 352-1 363.
- [40] 李美林. 香芹酚和丁香酚杀螨功效及作用机制的研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2021.
- [41] DE MORAES J, CARVALHO A A L, NAKANO E, et al. Anthelmintic activity of carvacryl acetate against *Schistosoma mansoni* [J]. *Parasitol. Res.*, 2013, **112**(2): 603-610.
- [42] UDDIN A, SINGH V, IRFAN I, et al. Identification and structure-activity relationship (SAR) studies of carvacrol derivatives as potential anti-malarial against *Plasmodium falciparum* falcipain-2 protease [J]. *Bioorg. Chem.*, 2020, **103**: 104 142.
- [43] 鲁翠芳, 杨斌, 姚冬梅, 等. 香芹酚对 2 型糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤的保护作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, **46**(12): 1 486-1 491.
- [44] 田泽霖. TRPM7 的拮抗剂香芹酚对心肌肥厚的影响及其作用机制 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [45] 易杭, 徐启钟, 陈桢昌, 等. 香芹酚的解酒护肝作用的研究 [J]. *广州医药*, 2021, **52**(1): 18-21.
- [46] 梁艳, 杨爱莹, 刘敏, 等. 香芹酚对白血病细胞生物学行为的影响及其机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, **30**(2): 393-399.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0235

化学试剂,2022,44(11),1558~1567

## 分子印迹酶的研究现状及进展

金久煜<sup>a,b,c</sup>,李兆周<sup>\*a,b,c</sup>,陈秀金<sup>\*a,b,c</sup>,王耀<sup>a,b,c</sup>,李芳<sup>a,b,c</sup>,高红丽<sup>a,b,c</sup>,牛华伟<sup>a,b,c</sup>,  
于慧春<sup>a,b,c</sup>,袁云霞<sup>a,b,c</sup>,殷勇<sup>a,b,c</sup>

(河南科技大学 a.食品与生物工程学院,b.食品加工与安全国家级实验教学示范中心,  
c.河南省食品绿色加工与质量安全控制国际联合实验室,河南 洛阳 471000)

**摘要:**天然酶催化效率高、特异性强、反应条件温和,但对极端环境耐受性差、成本高、制备过程复杂。分子印迹聚合物是一类新兴的富集材料,具有广阔的应用前景。基于分子印迹材料构建模拟酶具有构象预定性、识别专一性、广泛适用性和制备便捷性,已成为研究的热点领域。概述了分子印迹酶的构建途径,总结了分子印迹酶的最新制备方法,介绍了新型分子印迹酶的研究进展及应用,分析了其中的理论和技术问题,最后对分子印迹酶的发展趋势进行了展望。所述内容有助于充实高效印迹酶的构建理论,发展新型制备方法,促进人工模拟酶的进一步推广应用。

**关键词:**分子印迹;模拟酶;制备;应用进展

中图分类号:O631 文献标识码:A 文章编号:0258-3283(2022)11-1558-10

**Research Status and Progress of Molecularly Imprinted Enzymes** JIN Jiu-yu<sup>a,b,c</sup>, LI Zhao-zhou<sup>\*a,b,c</sup>, CHEN Xiu-jin<sup>\*a,b,c</sup>, WANG Yao<sup>a,b,c</sup>, LI Fang<sup>a,b,c</sup>, GAO Hong-li<sup>a,b,c</sup>, NIU Hua-wei<sup>a,b,c</sup>, YU Hui-chun<sup>a,b,c</sup>, YUAN Yun-xia<sup>a,b,c</sup>, YIN Yong<sup>a,b,c</sup> (a.College of Food and Bioengineering, b.National Demonstration Center for Experimental Food Processing and Safety Education, c.Henan International Joint Laboratory of Food Green Processing and Quality Safety Control, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1558~1567

**Abstract:** Natural enzyme has high catalytic efficiency and specificity with gentle reaction conditions. However, it can not work in extreme environments, expensive, and the preparation process is complicated. Molecularly imprinted polymer is a kind of enrichment material that has wide application. With the properties of predetermined conformation, specificity of recognition, wide applicability, and ease of preparation, the mimic enzymes based on molecularly imprinted materials have become a research hotspot. The review outlined the construction pathways of molecularly imprinted enzymes, summarized the new preparation methods, introduced the research progress and application of new molecularly imprinted enzymes, and analyzed the theoretical and technical problems. Finally, the development prospects of molecularly imprinted enzymes were proposed. The review will enrich the construction theory of high-efficiency imprinting-enzymes, develop novel preparation methods, and promote the application of artificial mimic enzymes.

**Key words:** molecular imprinting; mimic enzyme; preparation; application progress

天然酶是生物大分子催化剂,具有催化效率高、专一性强及反应条件温和等特点,已广泛用于化学工程<sup>[1]</sup>、制药工程<sup>[2]</sup>、食品工业<sup>[3]</sup>和纺织加工<sup>[4]</sup>,但易受理化因素的影响而失活,分离纯化困难,成本高。目前,金属氧化物、贵金属和碳纳米材料等模拟酶已有相关报道,但特异性较差,催化性能有待提高。

分子印迹技术(Molecular Imprinting Technique, MIT)是空间结构和结合位点上与模板分子完全匹配的聚合物制备技术<sup>[5]</sup>。应用该技术,模板分子与特定的功能单体和交联剂自组装、共聚和洗脱后,能够获得具有特异性识别能力的分子印迹

聚合物(Molecularly Imprinted Polymers, MIPs)。

收稿日期:2022-04-06;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:河南省优秀青年科学基金项目(202300410121);国家自然科学基金项目(31701694, U1504330);河南省青年人才托举工程项目(2020HYTP029);河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目(2018GGJS048)。

作者简介:金久煜(1995-),女,安徽铜陵人,硕士生,主要研究方向为分子印迹模拟酶。

通讯作者:李兆周, E-mail: ilizhaozhou@126.com; 陈秀金, E-mail: chenxiujin9610@126.com。

引用本文:金久煜,李兆周,陈秀金,等.分子印迹酶的研究现状及进展[J].化学试剂,2022,44(11):1558-1567。

科研人员将 MIT 与催化化学相结合,构建和发展出特异、高效和稳定的分子印迹酶(Molecularly Imprinted Catalysts, MIC)。目前通过对构建方法、制备工艺和反应条件的探索和优化, MIC 的理论和应用已取得较大进展。

本文详细介绍了分子印迹酶的构建途径,包括印迹过渡态类似物、底物或产物类似物以及亲和聚集等;阐述了分子印迹酶的分类,包括共价、非共价、半共价和金属离子配位印迹这 4 类;归纳了不同分子印迹酶制备方法的优缺点,并介绍了计算机辅助构建印迹酶;最后总结了分子印迹酶在有机催化、生物医学、污染物降解以及食品安全等方面的应用,并对未来的发展趋势进

行了展望。

## 1 分子印迹酶的构建途径

传统 MIC 的构建途径主要包括印迹过渡态类似物(Transition State Analog, TSA)、底物或产物类似物以及亲和聚集。印迹 TSA 是构建模拟酶最广泛和最有效的途径之一,用 TSA 作为模板分子制备的聚合物具有相应 3D 记忆腔的存在,可以模拟天然酶的作用机理,降低反应活化能,提高反应速率。Mathew 等<sup>[6,7]</sup>以磷酸酯 TSA 为模板,合成胰凝乳蛋白酶 MIC,结果显示催化效率较空白聚合物提高了 45 倍,步骤如图 1 所示。

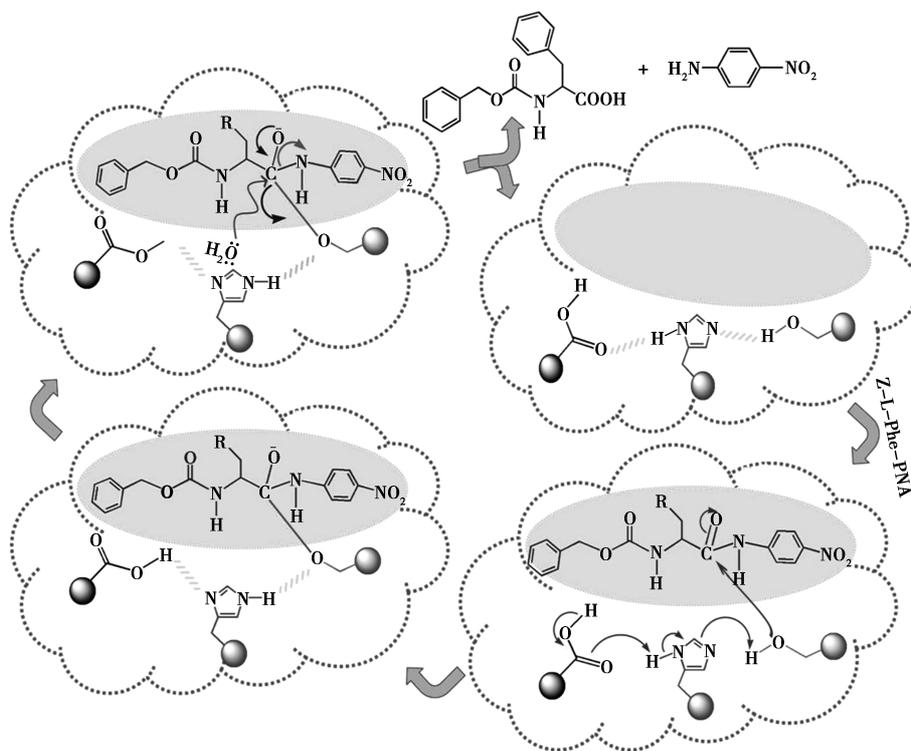


图 1 MIC 催化酰胺分解的示意图<sup>[7]</sup>

Fig.1 Schematic representation of MIC catalytic amidolysis<sup>[7]</sup>

在 MIC 的制备过程中, TSA 理化性质常常不稳定,难以制备<sup>[8]</sup>。印迹底物或产物类似物是更为便捷的方法,然而以产物类似物进行印迹可能会引发产物抑制,不利于反应的正向进行,因此底物类似物的印迹报道较多,也取得了较好的效果。Wang 等<sup>[9]</sup>以底物甲基对硫磷为模板,制备出催化有机磷农药水解的中空印迹磷酸三酯 MIC,其催化水解效率为空白聚合物的 3 倍,是底物自水解效率的 415 倍。目前通过这种方法制备出的模

拟酶仍在深入研究,相关的催化机理需要进一步研究和探讨。

亲和聚集是解决模板分子难以合成和选择的有效途径。该方法通过亲和作用以及介孔纳米材料的纳米限域效应,将反应物选择性地结合到印迹空腔合适位置,基于活性位点特异性催化反应的正向进行,提高分子的有效碰撞几率,提升反应速率,已成为构建 MIC 的新策略。何鑫沛<sup>[10]</sup>根据这一思路采用亲和聚集增强偶联方法(Affinity

Gathering Enhanced Coupling, AGECE), 设计了一种仿酶纳米反应器, 以三聚核苷酸的两个衍生物 (5'-TGT-3' 和 5'TGTp-3') 为底物, 以偶联后形成的六聚核苷酸产物 (5'-TGTTGT-3') 为模板, 通过亲和聚集作用, 反应速率比空白对照提高了 46.4~60.3 倍。

## 2 分子印迹酶的分类及制备

### 2.1 分子印迹酶的分类

根据模板分子与功能单体之间结合方式不同, MIC 可以分为共价、非共价、半共价和金属离子配位印迹这 4 类, 具体优缺点和适用范围见表 1。

表 1 不同类型 MIC 的比较

Tab.1 Comparison of different types of MIC

类别	作用力	优点	缺点	适用范围	参考文献
共价印迹	可逆共价键	结合位点均匀; 稳定性好	速度慢, 模板洗脱困难, 制备复杂	醇、硫醇、醛、酮、胺和羧酸等	[11]
非共价印迹	分子间作用力	适用范围最广; 制备简单, 模板易洗脱	稳定性差; 对底物分子的选择性差	丙烯酸类、丙烯酸酯类和乙烯基吡啶类等	[12]
半共价印迹	共价键及非共价键	稳定性好, 模板易洗脱, 结合位点均匀	操作复杂	酚、羧酸以及胺等	[13]
配位印迹	金属配位作用	对映体选择性好	适用范围窄	Ag <sup>+</sup> 、Au <sup>3+</sup> 及 Ni <sup>2+</sup> 等金属离子	[14]

共价法是指在聚合前模板分子与功能单体首先形成亚胺、席夫碱、硼酸酯和缩醛等预聚体, 再加入交联剂, 引发聚合后形成 MIPs, 用水解等方法除去模板分子后, 得到共价型 MIC。通过共价法制得的 MIC 具有较好的特异性识别能力, 但模板分子难以洗脱。非共价法是目前制备 MIC 最常用的方法, 模板分子和功能单体通过非共价键 (主要包括氢键、静电引力、疏水作用、电荷转移以及范德华力等) 作用结合形成预聚体, 引发聚合后制备 MIPs。与共价法相比, 非共价法操作较简单, 模板分子也更容易除去, 但识别性能易受溶液环境的影响。半共价印迹法结合了前两种方法的优点, 在聚

合时, 模板分子和功能单体通过共价键形成预聚体, 在识别时, 模板分子和功能单体又能通过非共价键作用进行结合和识别。通过这种方法制备的 MIC 既有亲和性强的特点, 也具备操作条件温和的优点。在 MIC 的研制过程中, 还可以通过金属离子与富电子配体间的配位作用搭建识别位点, 采用配位印迹法构建 MIC, 该方法可以实现水相印迹与识别, 具有结合和催化能力强、适用范围广等优点。

### 2.2 分子印迹酶的制备方法

按照合成方法的不同可以分为本体聚合、悬浮聚合、沉淀聚合、表面印迹、乳液聚合以及溶胶-凝胶等, 其优缺点比较见表 2。

表 2 不同 MIC 制备方法的比较<sup>[15]</sup>

Tab.2 Comparison of different preparation procedures of MIC

聚合方式	粒径范围	优点	缺点
本体聚合	1 μm~1 mm	制备简便, 无需复杂仪器, 印迹效果好	模板洗脱困难, 损失大, 形貌不规则
悬浮聚合	10 μm~1 mm	粒径均匀、形貌规整	水和残留的分散剂会影响特异识别性能
沉淀聚合	100 nm~10 μm	成本低、产率高、制备方法简单	模板需要过量; 在粘性较小的溶剂中会过度聚集
表面印迹	—	模板易洗脱、选择性好、结合能力强、吸附动力学快	基底表面积产生的识别位点的总量少
乳液聚合	100 nm~500 nm	可得到水溶性 MIC	残留的乳化剂会影响选择性
溶胶-凝胶	—	反应条件温和、改性方便	聚合方式单一, 可用功能单体少

其中本体聚合法具有制备快速、操作简便和印迹材料纯度高优势, 应用最为普遍, 但该方法制备的聚合物粒径不均一, 收率较低; 制备过程中的物理研磨会导致结合位点的破坏; 所得 MIC 的交联度较高, 大多数有效识别位点在材料内部, 致使靶物质传质困难, 有效识别位点的利用率低下。

为克服上述问题, 悬浮聚合和沉淀聚合法应运而生, 通过这两种方法所得聚合物形貌规整、比表面积大, 但仍未解决识别位点包埋过深的问题。近年来, 通过表面印迹法将模板分子与功能单体引入基体材料表面, 搭建相应的结合位点, 进行引发聚合。这样不仅可以有效避免传统印迹材料中识别位点分布不均匀、模板难以洗脱以及再生效

果差等缺陷,还可以一定程度上保留基底的特性,为印迹蛋白质和微生物等大分子模板提供了新的技术途径。蛋白质模板分子容易出现结构变性、印迹效率低和模板移除难的问题,选择合适的聚合材料和聚合方式非常重要。多巴胺具有类似生物贻贝的黏附性,聚合条件亲和,非常适合作为蛋白质印迹层。Xing 等<sup>[16]</sup>提出了硼亲和可控表面印迹法用于糖蛋白的印迹。首先对 SiO<sub>2</sub> 改性和接枝硼酸基团,将模板固定在 SiO<sub>2</sub> 表面,然后选择具有生物相容性和水溶性的单体多巴胺在水中自聚,根据印迹时间调节印迹壳层的厚度<sup>[17]</sup>,最后通过改变环境的 pH 值来调控模板的结合和解离,有效解决了上述问题。但该方法可选择的功能单体和模板分子较少。利用绿色溶剂在温和条件下制备印迹材料是解决大分子印迹难题的另一种策略。Wei 等<sup>[18]</sup>以溶菌酶作为模板蛋白,用离子液体作为功能单体和交联剂,以 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 作为基体,通过表面印迹技术制备了一种新型离子液体骨架型磁性核壳 MIC。其中绿色溶剂离子液体代替了传统有机试剂,降低了体系的污染性,提高了印迹材料的亲水性,有效拓宽分子印迹材料的适用范围。除了上述方法,溶胶-凝胶法反应条件温和,也为印迹生物大分子物质提供了有效途径<sup>[19]</sup>。

传统 MIC 的制备和应用主要局限于有机相中,而天然酶催化的反应常在水相中进行。乳液聚合方法可以通过乳化剂作用,形成均一的乳液反应体系,从而实现靶标的水相识别。陈志亮<sup>[20]</sup>以 Cr(VI) 为靶标,利用 Pickering 乳液技术制备氧化石墨烯(Graphene Oxide, GO) 包覆的 MIC,在此基础上构建 GO-Fe(III) 配位复合材料,制备细胞色素 C 模拟酶,并研究其特异性去除水体中 Cr(VI) 的效能与机理,建立水体中环境污染物的快速、高效、稳定及低成本清除方法,为环境污染问题的解决提供相应的技术支撑。

### 2.3 计算机辅助构建印迹酶

MIC 制备过程中印迹条件的优化多采用传统实验方法,针对性和预见性差,筛选效率低。通过计算机虚拟仿真设计,可大大减少实验次数,降低材料和人工成本,缩短实验时间。计算机模拟有助于解析印迹识别机理,便于聚合物的科学合理设计及制备,常用的计算机模拟方法主要有量子力学和分子动力学方法。

量子力学法通过求解薛定谔方程得出电子运动状态的波函数,进而计算微观参数,计算结果准确、精度高。何成自菁<sup>[21]</sup>对邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯和抗蚜威印迹聚合体系分别采用 PM3 半经验法和密度泛函方法,通过量子力学计算其分子构型、红外光谱、Mulliken 电荷和静电势等,考察模板分子与功能单体的结合位点,研究模板分子与功能单体的相互作用能,从理论上研究印迹体系的最佳组成,并用实验加以验证,为提升 MIC 的制备效率提供了新思路。这种方法计算量大、计算成本高,更适用于结构较为简单或原子数量较少的印迹体系。

分子动力学模拟依照经典力学,预测原子的速度与位置,从原子水平对 MIC 的设计进行精确计算,并且模拟高温、高压和水浴等多种实验条件下的力学变化规律,对多原子及分子体系的计算比量子力学更为快速<sup>[22]</sup>。但分子动力学模拟存在计算不够准确的问题,将上述两种计算方法相互结合,通过量子力学进行分子建模,应用分子动力学对识别原理进行模拟,可以最大程度发挥计算机模拟的优势。李曦同<sup>[23]</sup>应用 Material Studio 软件,采用 Dmol3 模块的量子力学算法进行建模与结构优化,再通过 Forcite 模块的经典力场分子动力学计算与模拟,成功筛选出最适的分子印迹体系,并研究了溶剂对预聚体系的影响,实验结果表明该方法具有较好的可行性和预测能力。

计算机辅助设计 MIC,提高了 MIC 的制备效率。但目前计算机模拟仍存在预测精确度较差、运算速度慢及成本高的问题。随着计算机运算能力的提升和新算法的开发,MIC 的结构预测、催化机制研究、构象动力学模拟以及分子设计改造会更加准确<sup>[24]</sup>。由于不同计算分析方法具有的优势各有不同,综合运用多种计算辅助方法会成为今后 MIC 设计的重要方向。

## 3 分子印迹酶的应用

### 3.1 有机合成催化

天然金属酶的催化性能主要取决于催化活性中心的金属离子。在 MIC 的活性中心搭建金属离子催化位点,即可模拟天然金属酶实现选择性催化。Tada 课题组根据这一思路,以 SiO<sub>2</sub> 负载铈、钪和钡等金属配体与 MIPs 结合,制备了多种表面分子印迹金属配位模拟酶,已成功应用于加

氢<sup>[25]</sup>、Suzuki 偶联<sup>[26]</sup>和环氧化<sup>[27]</sup>等有机合成反应中。Muratsugu 等<sup>[28]</sup>还在上述工作的基础上,设计出了一种分子印迹钕-卟啉模拟酶,首先将含有钕-卟啉配合物通过硅烷偶联剂负载于 SiO<sub>2</sub>,然后移除配体使钕配位点暴露出来可以结合模板分子,聚合后洗脱模板,得到可用于催化天然化合物合成的 MIC。

提高对目标产物的选择性,是目前多相催化面临的重大挑战。利用 MIT 在金属表面构建特异性识别的空腔,可以有效的提高催化剂的选择性。Wu 等<sup>[29]</sup>通过在 Pd 表面吸附各种不同的芳烃分子作为模板分子,经过二甲氨基丙胺(DMAPA)毒化,再洗脱模板,成功地制备了一系列的分子印迹负载型钯催化剂,步骤如图 2 所示。结果表明,该 MIC 的金属表面具有特定形状和大小的活性位点,在芳香族分子的氢化过程中具有随尺寸变化的反应性。此外,以苯为模板制备的 MIC 在芳烃混合物中表现出对苯的优先加氢,为选择性去除汽油中致癌物苯的实际应用带来了可能,并且为设计智能 MIC 开辟了新的路径。

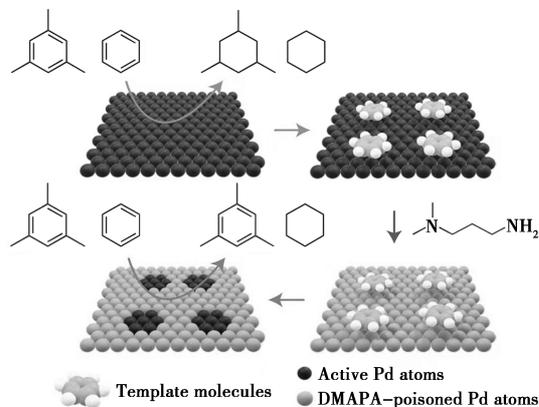


图 2 钯表面分子印迹策略图解<sup>[29]</sup>

Fig.2 Illustration of the molecular imprinting strategy over a palladium surface<sup>[29]</sup>

胶束可以为底物分子提供一个疏水环境,通过 MIT 可以在胶束内引入催化基团,与酶的结合部位类似<sup>[30]</sup>。Zhao Yan 课题组设计了一种在双交联胶束的纳米空间内进行印迹的方法,通过“点击”反应将印迹位点限制在表面活性剂胶束分子间。通过这种方法获得的 MIC 具有疏水/亲水的核壳结构,并且具有水相识别能力。研究人员通过这种方法已经开发了几种 MIC 用于水解对硝基苯己酸酯<sup>[31]</sup>、二(对硝基苯)碳酸酯<sup>[32]</sup>和

N-酰基高丝氨酸内酯<sup>[33]</sup>。尽管这种方法具有一定优势,但该胶束合成步骤冗长复杂,所使用的含铜“点击”反应具有一定的危险性,需要专业的有机合成实验室来操作,限制了它的进一步发展。通过对合成步骤优化,如采用无铜的“点击”反应以及采用具有类似性质的化合物代替,既保留了胶束的优异特性,又便于制备,是胶束型 MIC 今后发展的趋势。

### 3.2 生物医学

功能性 DNA 具有特异性识别和生物催化的独特功能,与 MIPs 结合可以增强对模板分子的识别。Zhang 等<sup>[34]</sup>以 10-乙酰基-3,7-二羟基吩嗪(Amplex Red, AR)为模板,以 DNA 适配体作为功能单体,设计了一种模拟 DNA 酶的 MIC。氧化和催化速率的计算结果表明,该 MIC 比空白对照高 2.7 倍以上,比游离的 DNA 酶高出了 3.5 倍,且印迹识别的特异性较好,可以选择性氧化 AR 荧光产物,同时抑制其他底物的氧化。该模拟酶克服了 DNA 酶胞内传递的局限性,为细胞内生物催化提供了一个完整的解决方案,拓宽了细胞内人工模拟酶的应用范围和场景。

将 MIT 和生物工程结合,Zhong 等<sup>[35]</sup>开发了具有生物酶功能特征的核壳型 MIC,可以特异性地识别、结合和水解细胞因子释放综合症(CRS)中的靶分子白细胞介素 6(IL-6)。研究人员通过共沉淀法将弹性蛋白酶与磷酸铜杂交形成纳米花作为核,以 IL-6 作为模板分子和多巴胺经过表面分子印迹技术聚合形成壳,最后去除模板。通过外壳结构的表面分子印迹位点识别并富集了目标分子。此外,结合的目标分子被核中具有生物酶特性的纳米花进一步降解使其失活。它可用于 CRS 中 IL-6 的过度分泌,达到辅助治疗 CRS 的目的,为类似靶标的高性能印迹与识别提供了新的技术路径。

金纳米粒子(Gold Nanoparticle, AuNPs)具有类葡萄糖氧化酶活性,可以催化葡萄糖反应生成葡萄糖酸和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,用于葡萄糖的检测,是一种应用广泛的纳米酶。如何提升其催化活性与底物选择性是目前金纳米材料类酶活性研究中的关键。Fan 等<sup>[36]</sup>以葡萄糖为模板分子,氨基苯硼酸为功能单体,在 AuNPs 表面制备了具有识别活性的多孔 MIPs 壳层,构建了一种基于 AuNPs 的 MIC,能够特异性识别、富集并捕获靶标。研究人员继续

在印迹材料中引入供氧基团,进一步提高了 AuNPs 的催化效率,  $K_{cat}/K_m$  值提高了约 270 倍,已成功用于血液中葡萄糖的检测。由于分子印迹纳米酶在成本和稳定性方面的优势,高选择性的 MIC 在生物医学领域具有广阔的应用前景。

### 3.3 污染物降解

在污水处理的化学方法中,光催化降解法的反应条件温和,没有二次污染,得到了广泛重视。以  $TiO_2$  为代表的光催化剂成本低廉、反应活性高,但催化的选择性不高,结合 MIT 可以有效解决这一问题。为解决外消旋体中特定对映体的选择性识别与催化,Zhang 等<sup>[37]</sup>将具有特异识别的 MIT 和传统的光电氧化催化法结合起来,在一维单晶  $TiO_2$  纳米棒表面构建非活性 2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸(S)的分子印迹位点,这种 MIC 具有较强的手性选择性识别能力,对(S)构型的降解速率为(R)构型的 2.6 倍,为废水处理中特定手性

农药对映体的去除提供了一种合理可行的途径。但  $TiO_2$  在可见光范围的光响应较差,导致催化效率不佳。

金属有机骨架(Metal Organic Frameworks, MOFs)具有超大吸附量,与 MIPs 结合,构建对目标污染物具有靶向催化作用的 MOFs 基 MIC,可以弥补  $TiO_2@MIPs$  的不足。Li 等<sup>[38]</sup>采用表面印迹法制备了铁基 MOFs 印迹催化剂 MIL100-MIP。在最适条件下, MIL100-MIP 的速率常数是 MIL100 的 4 倍,但合成的 MOFs 在水中不稳定,致使其对污染物的降解效率较低。Li 等<sup>[39]</sup>进一步制备了碳化 MOFs 衍生物 C-MIL-100-MIP,对污染物的去除效果提升了 60%。

近五年来,除了通过 MIT 对上述光催化剂进行改性,将 MIPs 与传统催化剂相结合来改善难降解污染物的靶向降解已经取得了广泛的应用<sup>[40]</sup>(表 3)。

表 3 MIC 催化降解污染物<sup>注</sup>

Tab.3 Degradation pollutants with molecularly imprinted catalysts

污染物	聚合方式	基底材料	去除率	降解率	效率	参考文献
四环素	沉淀聚合	ZnO@NH <sub>2</sub> -UiO-66	65%	—	1.9	[41]
环丙沙星	表面印迹	碳纳米片负载 TiO <sub>2</sub>	99%	0.025 min <sup>-1</sup>	2.5	[42]
诺氟沙星	沉淀聚合	TiO <sub>2</sub>	77%	0.114 min <sup>-1</sup>	1.4	[43]
对羟基苯甲酸乙酯	沉淀聚合	Ag/Zn-TiO <sub>2</sub>	3.16 mg/g	1.172 h <sup>-1</sup>	3.7	[44]
4-(9-氨基壬基)-苯酚	表面印迹	SnO <sub>2</sub>	95.3%	0.567 h <sup>-1</sup>	1.5	[45]
羟苯乙酯	沉淀聚合	TiO <sub>2</sub>	8.97 mg/g	—	2.0	[46]
DMP	沉淀聚合	铁碳气凝胶	83%	1.5 h <sup>-1</sup>	2.0	[47]
DMP	表面印迹	Fe-MOF-74	—	3.3×10 <sup>-3</sup> h <sup>-1</sup>	4.1	[48]
DMP	沉淀聚合	TiO <sub>2</sub>	—	0.032 min <sup>-1</sup>	1.5	[49]
双氯芬酸	表面印迹	TiO <sub>2</sub>	45.7%	—	2.6	[50]
DEP	表面印迹	Fe-MIL-100	25 mg/g	0.59 h <sup>-1</sup>	17.9	[51]
二甲戊灵	表面印迹	碳纳米点	90%	3.23×10 <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>	13.5	[52]
莠去津	表面印迹	ZnO	81.33%	—	13.2	[53]
莠去津	表面印迹	TiO <sub>2</sub>	—	0.28 h <sup>-1</sup>	2.3	[54]
吡虫啉	沉淀聚合	TiO <sub>2</sub>	—	2.25×10 <sup>-3</sup> min <sup>-1</sup>	2.0	[55]
2,4-D	沉淀聚合	TiO <sub>2</sub>	—	0.563 h <sup>-1</sup>	3.6	[56]
2,4-D	沉淀聚合	TiO <sub>2</sub> @SnO <sub>2</sub> -Sb	—	3.2×10 <sup>-3</sup> min <sup>-1</sup>	1.9	[57]
敌草隆	表面印迹	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -TiO <sub>2</sub>	2.5 mg/g	0.09 min <sup>-1</sup>	2.3	[58]
刚果红	表面印迹	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -GO	160.4 mg/g	0.096 min <sup>-1</sup>	3.4	[59]
亚甲基蓝	表面印迹	铁沸石	92.2%	1.32×10 <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>	1.5	[60]

注: DMP: 邻苯二甲酸二甲酯; DEP: 邻苯二甲酸二乙酯; 2,4-D: 2,4-二氯苯氧乙酸钠。

目前 MIC 的制备主要涉及单个模板分子或离子,这限制了 MIC 在同时识别和降解多个目标污染物的应用。通过使用多个目标作为模板,在单个聚合物材料中产生多种类型的识别位点,称

为多模板印迹。这种多模板印迹在 MIC 降解多个目标分析物方面可以提供高通量的目标监测和消除方法,符合可持续发展的理念,具有巨大的应用潜力<sup>[61]</sup>。

### 3.4 食品安全

食品中的农药残留即使在微量剂量下也会给人体带来极大的伤害,通过合成化学模拟生物酶逐渐成为农药降解的研究热点。Carboni 等<sup>[62]</sup>在氧化铁核上涂覆有机-无机杂化二氧化硅壳,制备了一种核-壳结构的磁性有机磷 MIC。结果表明该 MIC 可以使水解对氧磷反应速率加快 50%。除了对食品危害物的降解,食品检测也是酶催化重要的应用领域。张耀东等<sup>[63]</sup>利用 MIT 模拟有机磷水解酶活性中心,制备了有机磷水解 MIC,有望用于检测有机磷类仿生传感器的构建,从而提高此类生物传感器的实用性和稳定性。范霖<sup>[64]</sup>将制备的金纳米颗粒 MIC 和液相显色与电化学纸芯片两种方式结合,检测血液和市售饮料中的葡萄糖,可以获得与类似天然酶相同的检测结果。

### 3.5 其他

纳米酶具有易于修饰、成本低及稳定性高等独特优势,但没有底物结合位点,无法进行分子识别。Li 等<sup>[65]</sup>提出在纳米酶-底物结合体表面引发聚合反应从而形成分子印迹的水凝胶层,提高纳米酶底物的特异性。Zhang 等<sup>[66]</sup>以 3,3',5,5'-四甲基联苯胺和 2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸为模板分子,将 MIPs 结合在具有过氧化物活性的  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$  上,形成底物结合部位,与空白相比, MIC 活性增强了 16 倍,催化效率提高了约 100 倍。

Li 等<sup>[67]</sup>设计出了一种分子印迹葡萄糖苷酶,在非水性溶剂及高温下,这种 MIC 显示出更好的稳定性,在极性非质子溶剂/离子液体混合物中,它的催化速率比缓冲溶液中商业纤维素酶快 3.6 倍,并且使用 10 次后仍能保留 75% 的活性。

## 4 展望

目前 MIC 多处于实验室研究阶段,但其涉及领域已扩展到各种类型的有机催化反应、生化反应、食品检测 and 环境污染物降解。MIC 能够在接近生理条件下催化相关的生化反应,与天然酶相比,具有更高的稳定性和更低的成本。特别是将 MIC 与其他材料复合应用,不仅改善了其材料学性能,也提升了催化效果。纳米材料、MOFs、无机聚合物、氧化物和胶束的引入,不仅充实了 MIC 的设计理念,也为这些新材料更广泛的应用提供了可能。MIC 复合材料的研制及应用,将对化学

催化、生物医学、环境保护和食品安全保障领域产生积极和深远的影响。尽管目前对于 MIC 的研究不断深入,但不同反应的催化机理等方面仍需要进行深入的探讨。对于 MIC 未来的研究有以下趋势:1) 目前的 MIC 制备大多依赖于有机试剂,对环境存在污染,采用离子液体等绿色试剂,引入绿色合成方法,如点击化学,开发更多绿色的 MIC 体系;2) 开发多模板 MIC,使其能够同时识别和吸附不同目标分子,适用于更多的应用环境;3) 随着人工智能不断进步,通过计算机指导 MIC 设计和催化机理的研究,提高制备和催化效率;4) 探索 MIC 与新型复合材料的结合,增强其在回收、分离富集和催化方面的优势;5) 寻求可以大规模经济高效制备 MIC 方法,开展 MIC 从实验室研发到工业实际应用的推广工作。

### 参考文献:

- [1] BOSE I, ZHAO Y. Tandem aldol reaction from acetal mixtures by an artificial enzyme with site-isolated acid and base functionalities [J]. *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2021, **3**(5): 2 776-2 784.
- [2] SAVILE C K, JANEY J M, MUNDORFF E C, et al. Biocatalytic asymmetric synthesis of chiral amines from ketones applied to sitagliptin manufacture [J]. *Science*, 2010, **329**(5 989): 305-309.
- [3] SINDHU R, BINOD P, BEEVI U S, et al. Applications of microbial enzymes in food industry [J]. *Food Technol. Biotechnol.*, 2018, **56**(1): 16-30.
- [4] ALLEN T M, CULLIS P R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications [J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2013, **65**(1): 36-48.
- [5] 姜涛, 邱海燕, 王肖元, 等. 导电分子印迹膜化学修饰电极的制备及其对胭脂红的电化学检测 [J]. *复合材料学报*, 2021, **38**(10): 3 200-3 208.
- [6] MATHEW D, THOMAS B, DEVAKY K S. Amidase activity of phosphonate analogue imprinted chymotrypsin mimics in shape-selective, substrate-specific and enantioselective amidolysis of l-phenylalanine-p-nitroanilides [J]. *Mol. Catal.*, 2016, **415**: 65-73.
- [7] MATHEW D, THOMAS B, DEVAKY K S. Transition state analogue imprinted polymers as artificial amidases for amino acid p-nitroanilides: Morphological effects of polymer network on catalytic efficiency [J]. *Artif. Cell. Nanomed. B*, 2018, **46**(8): 1 830-1 837.
- [8] ZHU M J, WANG M F, QI W, et al. Constructing peptide-

- based artificial hydrolases with customized selectivity[J]. *J. Mater. Chem. B*, 2019, **7**(24): 381-384.
- [9] WANG R, PAN J, MENG Q, et al. Molecularly imprinted nanocapsule mimicking phosphor-triesterase for the catalytic hydrolysis of organophosphorus pesticides[J]. *Eur. Polym. J.*, 2019, **110**: 1-8.
- [10] 何鑫沛. 分子印迹聚合物模拟酶新策略研究[D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [11] WULFF G, SARHAN A. The use of polymers with enzyme-analogous structures for the resolution of racemates[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1972, **11**: 341-346.
- [12] 肖刚, 赵怡琳, 苏海佳. 分子印迹超分子技术监测及治理低浓度环境污染研究进展[J]. *中国科学: 化学*, 2018, **48**(3): 266-276.
- [13] WHITCOMBE M J, RODRIGUEZ M E, VILLAR P, et al. A new method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**(27): 7 105-7 111.
- [14] FUJII Y, KIKUCHI K, MATSUTANI K, et al. Template synthesis of polymer schiff base cobalt ( III ) complex and formation of specific cavity for chiral amino acid[J]. *Chem. Lett.*, 2006, **13**(9): 1 487-1 490.
- [15] 张忠. 新型表面印迹聚合物的制备及其在样品前处理和传感中的应用[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.
- [16] XING R, WANG S, BIE Z, et al. Preparation of molecularly imprinted polymers specific to glycoproteins, glycans and monosaccharides via boronate affinity controllable-oriented surface imprinting[J]. *Nat. Protoc.*, 2017, **12**(5): 964-987.
- [17] XING R, MA Y, WANG Y, et al. Specific recognition of proteins and peptides via controllable oriented surface imprinting of boronate affinity-anchored epitopes[J]. *Chem. Sci.*, 2019, **10**(6): 1 831-1 835.
- [18] WEI X, WANG Y, CHEN J, et al. Ionic liquids skeleton typed magnetic core-shell molecularly imprinted polymers for the specific recognition of lysozyme[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2019, **1 081**: 81-92.
- [19] JIA M F, ZHANG Z, LI J H, et al. Molecular imprinting technology for microorganism analysis[J]. *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, 2018, **106**: 190-201.
- [20] 陈志亮. 氧化石墨烯-Fe( III )@ 分子印迹复合材料模拟细胞色素 c 还原酶的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [21] 何成自菁. 用于食品安全检测的分子印迹聚合物计算模拟研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [22] MARIZ B, CARVALHO S, BATALHA I, et al. Artificial Enzymes bringing together computational design and directed evolution[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**(9): 1 915-1 925.
- [23] 李曦同. 分子印迹 MOFs 组装及其对水中邻苯二甲酸酯选择性识别及靶向催化降解的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [24] 程瑞琛, 刘艳丽, 戴大章. 计算机辅助糖苷酶分子设计与改造研究进展[J]. *分子催化*, 2020, **34**(5): 475-483.
- [25] WENG Z, MURATSUGU S, ISHIGURO N, et al. Preparation of surface molecularly imprinted Ru-complex catalysts for asymmetric transfer hydrogenation in water media[J]. *Dalton Trans.*, 2011, **40**(10): 2 338-2 347.
- [26] MURATSUGU S, MAITY N, BABA H, et al. Preparation and catalytic performance of a molecularly imprinted Pd complex catalyst for Suzuki cross-coupling reactions[J]. *Dalton Trans.*, 2017, **46**(10): 3 125-3 134.
- [27] MURATSUGU S, TADA M. Molecularly imprinted Ru complex catalysts integrated on oxide surfaces[J]. *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**(2): 300-311.
- [28] MURATSUGU S, BABA H, TANIMOTO T, et al. Chemo-selective epoxidation of cholesterol derivatives on a surface- designed molecularly imprinted Ru-porphyrin catalyst[J]. *Chem. Commun.*, 2018, **54**(40): 5 114-5 117.
- [29] WU D, BAAZIZ W, GU B, et al. Surface molecular imprinting over supported metal catalysts for size-dependent selective hydrogenation reactions[J]. *Nat. Catal.*, 2021, **4**(7): 595-606.
- [30] CHEN K, ZHAO Y. Molecular recognition of enzymes and modulation of enzymatic activity by nanoparticle conformational sensors[J]. *Chem. Commun.*, 2022, **58**(11): 1 732-1 735.
- [31] HU L, ZHAO Y. Molecularly imprinted artificial esterases with highly specific active sites and precisely installed catalytic groups[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**(31): 5 580-5 584.
- [32] HU L, ZHAO Y. A bait-and-switch method in the construction of artificial esterases for substrate-selective hydrolysis[J]. *Chemistry*, 2019, **25**(32): 7 702-7 710.
- [33] FA S, ZHAO Y. Synthetic nanoparticles for selective hydrolysis of bacterial autoinducers in quorum sensing[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, **29**(8): 978-981.
- [34] ZHANG Z, LIU J. Intracellular delivery of a molecularly imprinted peroxidase mimicking DNAzyme for selective

- oxidation [ J ]. *Mater. Horiz.*, 2018, **5**(4): 738-744.
- [ 35 ] ZHONG L, ZHAI J, MA Y, et al. Molecularly imprinted polymers with enzymatic properties reduce cytokine release syndrome [ J ]. *ACS Nano*, 2022, **16**(3): 3 797-3 807.
- [ 36 ] FAN L, LOU D, WU H, et al. A novel AuNP-based glucose oxidase mimic with enhanced activity and selectivity constructed by molecular imprinting and O<sub>2</sub>-containing nanoemulsion embedding [ J ]. *Adv. Mater. Interfaces*, 2018, **5**(22): 1 801 070.
- [ 37 ] ZHANG Y N, DAI W, WEN Y, et al. Efficient enantioselective degradation of the in-active (S)-herbicide dichlorprop on chiral molecular-imprinted TiO<sub>2</sub> [ J ]. *Appl. Catal. B*, 2017, **212**: 185-192.
- [ 38 ] LI X, WAN J, WANG Y, et al. Selective removal and persulfate catalytic decomposition of diethyl phthalate from contaminated water on modified MIL100 through surface molecular imprinting [ J ]. *Chemosphere*, 2019, **240**: 124 875.
- [ 39 ] LI X, WAN J, WANG Y, et al. Improvement of selective catalytic oxidation capacity of phthalates from surface molecular-imprinted catalysis materials: Design, mechanism, and application [ J ]. *Chem. Eng. J.*, 2021, **413**: 127 406.
- [ 40 ] LI X, YANG B, XIAO K, et al. Targeted degradation of refractory organic compounds in wastewaters based on molecular imprinting catalysts [ J ]. *Water Res.*, 2021, **203**: 117 541.
- [ 41 ] DU Q, WU P, SUN Y, et al. Selective photodegradation of tetracycline by molecularly imprinted ZnO@NH<sub>2</sub>-UiO-66 composites [ J ]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **390**: 124 614.
- [ 42 ] LI L, ZHENG X, CHI Y, et al. Molecularly imprinted carbon nanosheets supported TiO<sub>2</sub>: Strong selectivity and synergic adsorption-photocatalysis for antibiotics removal [ J ]. *J. Hazard. Mater.*, 2020, **383**: 121 211.
- [ 43 ] WEI D, LI S, FANG L, et al. Effect of environmental factors on enhanced adsorption and photocatalytic regeneration of molecular imprinted TiO<sub>2</sub> polymers for fluoroquinolones [ J ]. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2018, **25**(7): 6 729-6 738.
- [ 44 ] ZHU L, LIU X, WANG X, et al. Evaluation of photocatalytic selectivity of Ag/Zn modified molecularly imprinted TiO<sub>2</sub> by multiwavelength measurement [ J ]. *Sci. Total Environ.*, 2020, **703**: 134 732.
- [ 45 ] NIU B, CAI J, SONG W, et al. Novel electrochemical pretreatment for preferential removal of nonylphenol in industrial wastewater: Biodegradability improvement and toxicity reduction [ J ]. *Environ. Sci. Technol.*, 2020, **54**(2): 1 258-1 266.
- [ 46 ] ZHAN C, CAO X, XU B, et al. Visible light induced molecularly imprinted dawson-type heteropoly acid cobalt (II) salt modified TiO<sub>2</sub> composites: Enhanced photocatalytic activity for the removal of ethylparaben [ J ]. *Colloids Surf. A*, 2020, **586**: 124 244.
- [ 47 ] ZHAO H, WANG Q, CHEN Y, et al. Efficient removal of dimethyl phthalate with activated iron-doped carbon aerogel through an integrated adsorption and electro-fenton oxidation process [ J ]. *Carbon*, 2017, **124**: 111-122.
- [ 48 ] DING S, WAN J, MA Y, et al. Targeted degradation of dimethylphthalate by activating persulfate using molecularly imprinted Fe-MOF-74 [ J ]. *Chemosphere*, 2020, **270**: 128 620.
- [ 49 ] ZHANG J, TANG B, ZHAO G. Selective photoelectrocatalytic removal of dimethyl phthalate on high-quality expressed molecular imprints decorated specific facet of single crystalline TiO<sub>2</sub> photoanode [ J ]. *Appl. Catal. B*, 2020, **279**: 119 364.
- [ 50 ] DE ESCOBAR C C, MORENO RUIZ Y P, DOS SANTOS J H Z, et al. Molecularly imprinted TiO<sub>2</sub> photocatalysts for degradation of diclofenac in water [ J ]. *Colloids Surf. A*, 2018, **538**: 729-738.
- [ 51 ] LI X, WAN J, WANG Y, et al. Mechanism of accurate recognition and catalysis of diethyl phthalate (DEP) in wastewater by novel MIL100 molecularly imprinted materials [ J ]. *Appl. Catal. B*, 2020, **266**: 118 591.
- [ 52 ] SHAHNAZI A, NABID M R, SEDGHI R. Synthesis of surface molecularly imprinted poly-*o*-phenylenediamine/TiO<sub>2</sub>/carbon nanodots with a highly enhanced selective photocatalytic degradation of pendimethalin herbicide under visible light [ J ]. *React. Funct. Polym.*, 2020, **151**: 104 580.
- [ 53 ] ATARODI H, FAGHIHIAN H. Selective photodegradation of atrazine by a novel molecularly imprinted nanophotocatalyst prepared on the basis of chitosan [ J ]. *J. Photochem. Photobiol. A*, 2019, **382**: 111 892.
- [ 54 ] SHI H, WANG Y, TANG C, et al. Mechanism investigation on the enhanced and selective photoelectrochemical oxidation of atrazine on molecular imprinted mesoporous TiO<sub>2</sub> [ J ]. *Appl. Catal. B*, 2019, **246**: 50-60.
- [ 55 ] FIORENZA R, DI MAURO A, CANTARELLA M, et al. Preferential removal of pesticides from water by molecular imprinting on TiO<sub>2</sub> photocatalysts [ J ]. *Chem. Eng. J.*,

- 2020, **379**:122-309.
- [56] TANG B, ZHANG J, YANG N, et al. Selective photoelectrocatalytic removal of environmental pollutants on molecular imprints decorated TiO<sub>2</sub> single crystalline nanoarrays [J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **383**:123-188.
- [57] CHEN M, ZHENG J, DAI R, et al. Preferential removal of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid from contaminated waters using an electrocatalytic ceramic membrane filtration system: Mechanisms and implications [J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **387**:124-132.
- [58] ANIRUDHAN T S, CHRISTA J, SHAINY F. Magnetic titanium dioxide embedded molecularly imprinted polymer nanocomposite for the degradation of diuron under visible light [J]. *React. Funct. Polym.*, 2020, **152**:104-597.
- [59] YANG X, YOU X, ZHANG B, et al. Preparation of magnetic imprinted graphene oxide composite for catalytic degradation of congo red under dark ambient conditions [J]. *Water Sci. Technol.*, 2017, **76(7/8)**:1 676-1 686.
- [60] ZHANG Y, SHANG J, SONG Y, et al. Selective fenton-like oxidation of methylene blue on modified Fe-zeolites prepared via molecular imprinting technique [J]. *Water Sci. Technol.*, 2017, **75(3/4)**:659-669.
- [61] CHEN L, WANG X, LU W, et al. Molecular imprinting: Perspectives and applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45(8)**:2 137-2 211.
- [62] CARBONI D, LASIO B, MALFATTI L, et al. Magnetic core-shell nanoparticles coated with a molecularly imprinted organogel for organophosphate hydrolysis [J]. *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 2016, **79(2)**:395-404.
- [63] 张耀东, 马珂珂, 徐吉秀, 等. 有机磷水解模拟酶分子印迹聚合物微球的制备方法; CN 201 410 341 262.4 [P]. 2014-11-12.
- [64] 范霖. 金纳米颗粒类酶活性的研究及选择性模拟酶的构建 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
- [65] LI Y, LIU J. Nanozyme's catching up: Activity, specificity, reaction conditions and reaction types [J]. *Mater. Horiz.*, 2021, **8(2)**:336-350.
- [66] ZHANG Z, LI Y, ZHANG X, et al. Molecularly imprinted nanozymes with faster catalytic activity and better specificity [J]. *Nanoscale*, 2019, **11(11)**:4 854-4 863.
- [67] LI X, ZANGIABADI M, ZHAO Y. Molecularly imprinted synthetic glucosidase for the hydrolysis of cellulose in aqueous and nonaqueous solutions [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143(13)**:5 172-5 181.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0267

化学试剂, 2022, 44(11), 1568~1576

## 镍催化叔烷基亲电试剂参与碳碳键还原偶联反应研究

高楠星, 滕大为\*

(青岛科技大学 化工学院, 山东 青岛 266042)

**摘要:**镍金属催化的还原偶联反应可直接利用来源广泛、价格低廉的亲电试剂作为偶联底物,具有反应条件温和、能允许反应中存在少量水和空气、官能团兼容性好等优点。含有季碳结构的化合物广泛存在于多种药物和生物活性的分子中。叔烷基亲电试剂由于空间位阻大、反应活性低、在反应中容易生成其他副产物,作为底物参与还原偶联反应仍具挑战。综述了近十年关于叔烷基亲电试剂作为底物参与的碳碳键还原偶联反应研究进展,讨论了不同催化反应中底物范围及机理。

**关键词:**镍催化;叔烷基亲电试剂;亲电试剂;还原偶联反应;季碳化合物

**中图分类号:** O621.3    **文献标识码:** A    **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1568-09

**Nickel-catalyzed Carbon-carbon Bond Formation via Reductive Couplings of Tertiary Alkyl Electrophiles** GAO Nan-xing, TENG Da-wei\* (College of Chemistry Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1568~1576

**Abstract:** The nickel-catalyzed reductive coupling could directly use a wide range of inexpensive electrophiles as the coupling substrates, which has the advantages of mild reaction conditions, water- and air-insensitive, and shows good tolerance to functional groups. All-carbon quaternary scaffolds are prevalent in drugs and biologically active molecules. As a result of the high steric hindrance, low reactivity, and tendency to generate byproducts in the reactions, it is a challenge for the transformation of tertiary alkyl electrophiles in reductive couplings. Summarized the research progress in recent ten years of nickel-catalyzed carbon-carbon bond-forming reductive couplings, which involving the tertiary alkyl electrophiles as the substrates. The range of substrates and mechanisms of different catalytic systems were discussed.

**Key words:** nickel-catalyzed; tertiary alkyl electrophile; electrophile; reductive coupling; quaternary carbon compound

过渡金属催化的交叉偶联反应已发展为合成化学中最为重要的研究方向之一<sup>[1-5]</sup>。但金属亲核试剂的使用存在反应条件苛刻、需预制备有机金属试剂、增加反应步骤和反应成本等问题<sup>[6]</sup>。自 Périchon 团队<sup>[7-11]</sup>发现镍金属催化还原偶联反应以来,通过还原偶联反应构建新的化合物已成为一种有效手段,并得到了化学家们的广泛关注和深入研究<sup>[12-19]</sup>。

含季碳中心的化合物广泛存在于具有生物活性的天然产物和药物化合物中<sup>[20,21]</sup>,如四环素类抗生素、松叶菊碱、吗啡等<sup>[22-25]</sup>。考虑到在有机化合物中构建季碳结构的重要性,寻求实用、可靠的偶联反应合成这类化合物十分迫切。叔烷基亲电试剂作为偶联底物在参与反应时被证明是极具挑战性的,这是由于叔烷基亲电试剂空间位阻大、反应活性低、容易异构化,在反应中容易促进 $\beta$ -H消除,诱导氧化加成和还原消除副反应的发生,与伯、仲烷基亲电试剂作偶联底物相比更具挑战性,

因此难以高收率得到目标季碳化合物。目前合成季碳化合物的方法有很多,其中利用镍金属催化叔烷基亲电试剂参与还原偶联方法来构建这类化合物的研究发展迅猛,已成为构建这类化合物的有效方法。化学家们发现镍金属催化的叔烷基亲电试剂参与的还原偶联反应,生成的叔烷基-镍中间体竞争性 $\beta$ -H消除速率缓慢,因此有利于新的C—C键形成。在众多反应中,通常是利用容易获得和性质稳定的叔烷基亲电试剂作底物,如叔烷基卤化物、叔烷基羧酸酯、叔烷基氧化还原活性酯等。按反应类型综述了近十年关于镍金属催

收稿日期:2022-04-14;网络首发日期:2022-08-11

作者简介:高楠星(1993-),女,山东青岛人,硕士生,主要研究方向为精细化工。

通讯作者:滕大为, E-mail: dteng@qust.edu.cn。

引用本文:高楠星,滕大为.镍催化叔烷基亲电试剂参与碳碳键还原偶联反应研究[J].化学试剂,2022,44(11):1568-1576。

化叔烷基亲电试剂参与的碳碳键还原偶联反应研究进展。

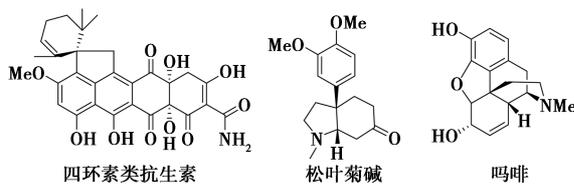


图 1 含有季碳中心骨架的代表性药物分子

Fig.1 Representative drug molecules containing quaternary carbon centers

## 1 叔烷基亲电试剂参与的 $Csp^3-Csp^2$ 还原偶联反应

### 1.1 金属还原剂参与叔烷基亲电试剂 $Csp^3-Csp^2$ 还原偶联反应

2014 年, Zhao 等<sup>[26]</sup> 首次以二价镍为金属催化剂、联吡啶为配体, 实现了未活化的叔烷基溴化物和脂肪酸的还原偶联反应研究, 为酮类化合物的合成提供了新方法。他们发现溶剂的选择对反应催化效果至关重要, 通过条件优化, 确定二甲基亚砜/乙二醇二甲醚双组分溶剂有利于反应的进行。氯化镁作为添加剂可以加速  $Ni^{II}$  配合物的还原, 反应条件温和, 具有良好的官能团兼容性, 偶联产物产率高达 84%。在反应中采用 1,4-顺式-(4-溴-4-甲基环己基) 苯与 3-苯基丙酸为底物, 以优异的非对映选择性 ( $dr > 99:1$ ) 得到反式环己基酮类化合物。

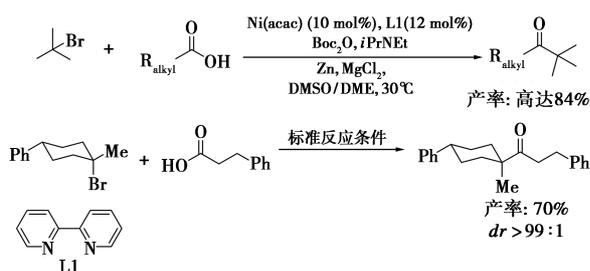


图 2 未活化的叔烷基溴化物和脂肪酸化合物的还原偶联反应

Fig.2 Reductive coupling of unactivated tertiary bromides with aliphatic carboxylic acids

2015 年, Wang 等<sup>[27]</sup> 继续研究了在温和的反应条件下, 采用乙酰丙酮镍为金属催化剂, 催化未活化的叔烷基卤化物与缺电子的芳基溴化物的还原偶联反应, 得到芳基取代的季碳化合物。采用缺电子芳基化合物作底物可以有效地抑制烷基异构化, 避免副产物的生成。加入吡啶或 4-(二甲

氨基) 吡啶可以显著提高偶联反应效果, 添加配体对反应的催化效果影响不明显。利用缺电子的芳基溴化物可以合成环状色胺类衍生物, 表明这个反应具有应用于构建复杂分子的潜力<sup>[28]</sup>。

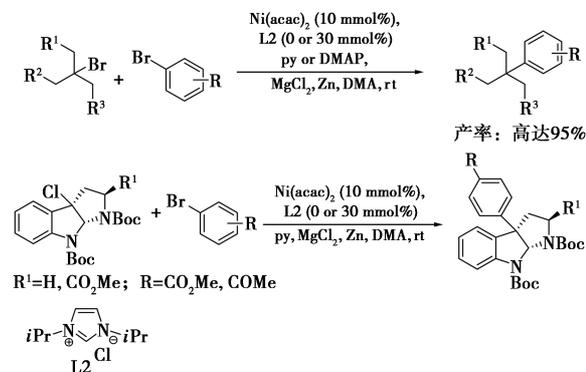


图 3 镍催化的叔烷基溴化物与缺电子芳基溴的还原反应及环状色胺类衍生物的合成

Fig.3 Nickel-catalyzed reductive coupling of tertiary alkyl bromides with electron-deficient bromoarenes and the synthesis of cyclotryptamine derivatives

富电子的芳基卤化物和叔烷基卤化合物反应时容易生成异构化产物, 偶联效率低, 无法有效的作为偶联反应底物。2018 年, Wang 等<sup>[29]</sup> 开发了使用 3-氟-吡啶既作为添加剂又作为配体, 与镍金

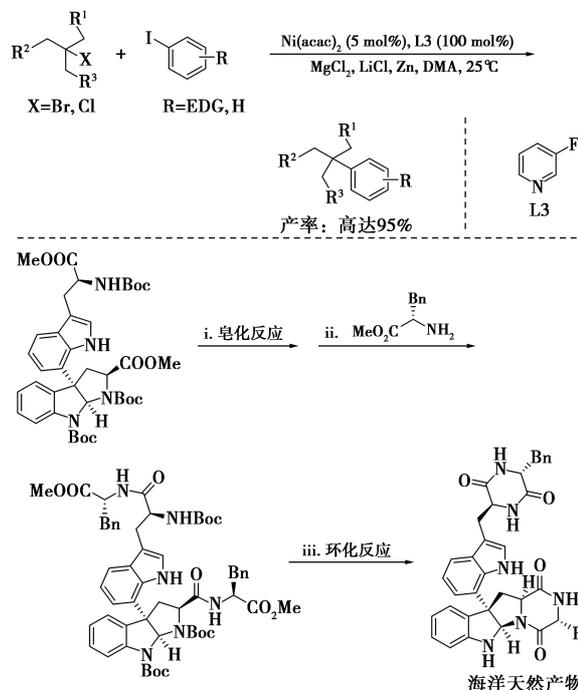


图 4 镍催化叔烷基卤化物与富电子芳基碘化物的还原偶联反应及应用

Fig.4 Nickel-catalyzed reductive coupling of tertiary alkyl halides with electron-rich aryl iodides and application

属催化实现了富电子芳基碘化物与叔烷基卤化物的还原偶联反应研究。反应能够兼容受保护的氨基、乙酰基、酮基等官能团。利用反应生成的季碳化合物为底物,经皂化反应,与 L-苯丙氨酸甲酯经缩合反应得到双酰胺类化合物,最后通过环化反应可以有效合成具有抗白血病功效的海洋天然产物及其类似物,证明了该合成方法的实用性。

2019 年, Ni 等<sup>[30]</sup>将叔烷基取代的 N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯与羧酸类化合物经镍金属催化得到酮类化合物。氯化镁作为添加剂在反应中有以下作用:作为路易斯酸有助于混合酸酐的形成;通过盐的复分解参与配体交换;促进镍金属还原。锌和 Ni<sup>I</sup> Ln 配合物均可诱导 N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯还原裂解生成相应的烷基自由基,经过详细的动力学研究和实验验证推测了反应机理: Ni<sup>0</sup>Ln 配合物 I 与酸酐发生氧化加成得到 Ni<sup>II</sup> 中间体 II, Ni<sup>II</sup> 中间体 II 的羧酸酯官能团与氯化镁进行复分解反应,经氯离子交换生成新的 Ni<sup>II</sup> 中

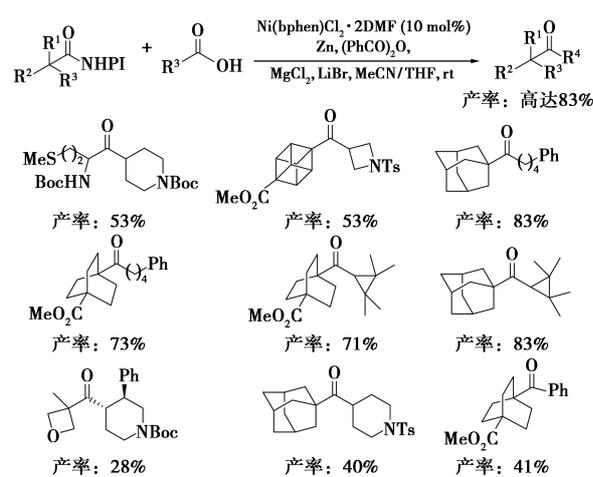


图 5 叔烷基 N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯与羧酸化合物的还原偶联反应及机理

Fig.5 Reductive coupling of tertiary NHPI esters with carboxylic acids and mechanism

间体 III。中间体 III 与叔烷基自由基经自由基加成得到 Ni<sup>III</sup> 中间体 IV, 经过快速还原消除得到最终产物和 Ni<sup>I</sup> 配合物 V。配合物 V 与 N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯结合, 生成另一分子叔烷基自由基参与下一个催化循环, 同时生成 Ni<sup>III</sup> 中间体 VI。在还原剂和添加剂的作用下, 中间体 VI 被还原成 Ni<sup>0</sup>Ln 配合物 I 完成催化循环。

2019 年, Ye 等<sup>[31]</sup>报道了以锌介导的叔烷基草酸酯与烯基化合物或芳基氯化物构建季碳化合物的合成, 实验发现锌作还原剂, 镍金属催化叔烷基草酸酯类化合物经过 Csp<sup>3</sup>-O 键断裂生成叔烷基自由基参与后续反应。将氯化镁和吡啶类化合物作为添加剂是该反应成功的关键, 经过研究认为添加剂可以去除还原剂表面的杂质, 活化锌粉的同时活化烷基草酸酯类化合物, 稳定自由基阴离子草酸酯中间体。采用该方法可以合成治疗心血管疾病的非诺贝特, 展示了该反应的应用潜力。

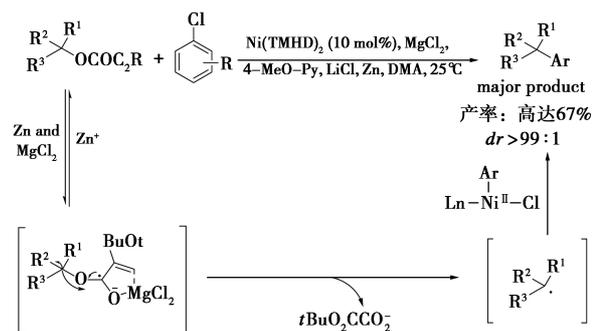


图 6 叔烷基草酸酯与芳基氯化物还原偶联反应

Fig.6 Reductive coupling of tertiary alkyl oxalates react with aryl chlorides

2019 年, Wang 等<sup>[32]</sup>利用乙二醇二甲醚溴化镍为金属催化剂和缺电子的联吡啶作配体, 将两种不同的羧酸酯(N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯和 2-吡啶-硫酯)作为底物, 经还原偶联反应实现了二

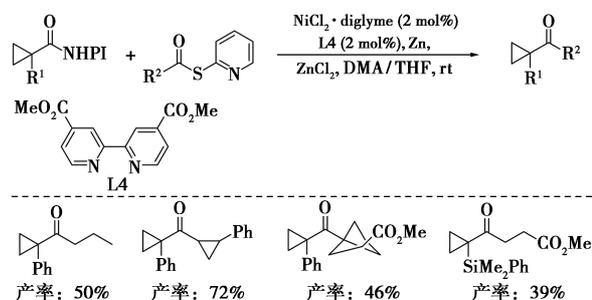


图 7 镍金属催化叔烷基 N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯和吡啶-硫酯还原反应

Fig.7 Nickel-catalyzed reductive coupling of tertiary NHPI esters with pyridyl thioesters

烷基酮类化合物的合成。实验发现采用四氢吡喃/*N,N*-二甲基乙酰胺混合溶剂有利于提高反应效果,氯化锌作为添加剂可提高 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯的反应活性。该反应利用了来源广泛的羧酸类化合物作底物,为酮类化合物的合成提供了新方法。

六氢吡咯吲哚生物碱类化合物广泛存在于自然界中<sup>[24]</sup>,这类化合物合成方法有限,通常利用富电子芳烃参与的 Friedel-Crafts 芳基化反应合成<sup>[33]</sup>。2021 年,Su 等<sup>[34]</sup>报道六氢吡咯吲哚生物与乙烯基三氟甲磺酸酯为底物的还原乙烯基化反应。使用溴化镍与联吡啶形成的金属配合物作催化剂,催化还原偶联反应得到一系列乙烯基取代的六氢吡咯吲哚生物。有空间位阻的支状乙烯基三氟甲磺酸酯作为底物在反应中具有良好的兼容性。含有乙烯基取代的六氢吡咯吲哚骨架化合物可进一步转化成更有价值的生物活性分子,和以往工作相比该反应在底物范围上获得重大突破。

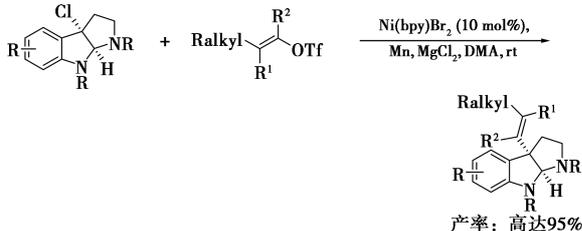


图 8 镍催化六氢吡咯吲哚生物与三氟乙烯酯的还原乙烯基化反应

Fig.8 Nickel-catalyzed reductive vinylation of chlorohexahydropyrroloindoline derivatives with vinyl triflates

### 1.2 非金属还原剂参与叔烷基亲电试剂 $Csp^3$ — $Csp^2$ 还原偶联反应

2016 年,Zhang 等<sup>[35]</sup>报道了镍催化与光氧化还原相结合的芳基溴化物与烷基溴化物的还原偶联反应。利用光氧化还原将溴化物中的溴离子经单电子转移生成溴自由基,随后快速从商业易得的三(三甲基硅基)硅烷的硅-氢键中夺取氢原子生成溴化氢和稳定的硅自由基中间体。该中间体从烷基溴化物中夺取卤素离子来活化烷基溴化物,得到相应的烷基自由基和溴代硅烷副产物。虽然该反应对叔烷基亲电试剂的研究较少,但也证明了叔烷基亲电试剂可以作为偶联底物与芳基亲电试剂进行还原偶联反应研究。

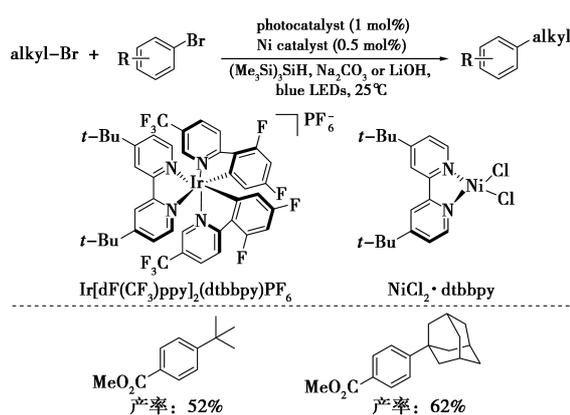


图 9 镍/光氧化还原催化芳基溴化物与烷基溴化物的还原偶联

Fig.9 Nickel/photoredox-catalyzed reductive coupling of alkyl bromides with aryl bromides

2017 年,Lu 等<sup>[36]</sup>报道了镍金属催化偕二氟烯烃类化合物与未活化的叔烷基溴化物的脱氟还原偶联反应研究。反应在温和的条件下进行,直接合成多种 (*Z*) 构型的单氟烯烃类化合物。在该反应体系中,采用了联硼酸频那醇酯/磷酸钾作为还原剂,表现出比锰、锌还原剂对叔烷基溴化物更好的活化性能,促进了具有高化学选择性的季碳中心化合物的合成。该反应为成功合成含有氨基甲酸酯基的羟基脯氨酸衍生物与果糖衍生物提供

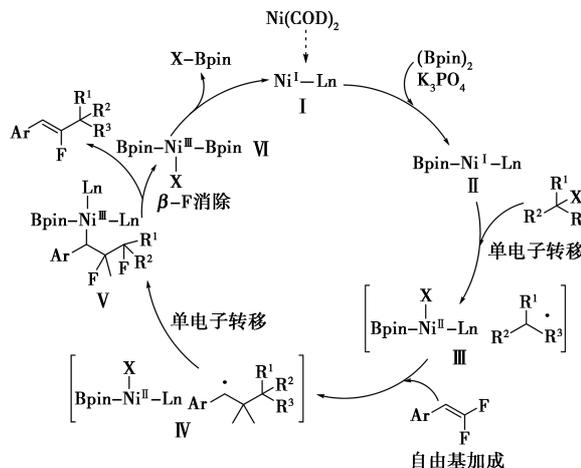
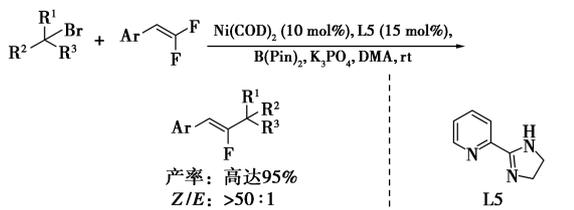


图 10 偕二氟取代的烯烃与未活化的叔烷基溴化物的还原偶联反应及机理

Fig.10 Reductive coupling of gem-difluoroalkenes with unactivated tertiary alkyl bromides and mechanism

了重要途径。通过对反应机理进行验证,他们认为反应经历自由基机理。催化反应起始于  $\text{Ni}^{\text{I}}-\text{Ln}$  配合物 I 的形成,在还原剂的作用下生成硼- $\text{Ni}^{\text{I}}$  配合物中间体 II,中间体 II 与叔烷基卤化物经单电子转移形成了笼状结构的叔烷基自由基和  $\text{Ni}^{\text{II}}$  金属中间体 III。叔烷基自由基与偕二氟烯烃化合物经自由基加成生成新的笼状烷基自由基 IV,经过单电子转移生成  $\text{Ni}^{\text{III}}$  金属中间体 V。反应经过  $\beta\text{-F}$  消除得到偶联产物, $\text{Ni}^{\text{III}}$  金属中间体 VI 被还原为  $\text{Ni}^{\text{I}}-\text{Ln}$  配合物 I 完成催化循环。他们推测由于  $\text{Ni}^{\text{III}}$  金属中间体 V 的形成,反应倾向于生成 (*Z*) 构型偶联产物。

2019 年,Zhou 等<sup>[37]</sup> 利用可见光与镍金属协同催化体系实现了未活化的叔烷基溴化物与烯基溴化物的偶联反应研究,三(三甲基硅基)硅烷作为原子转移试剂活化叔烷基溴化物。经研究发现,可见光和适宜的光氧化还原催化剂是反应进行的必要条件。该反应被证明可以用于生物活性分子的合成。

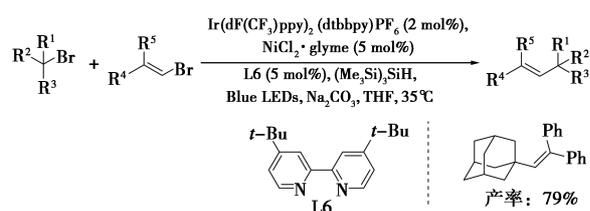


图 11 叔烷基溴化物与烯基溴化物的偶联反应

Fig.11 Reductive coupling of tertiary alkyl bromides with alkenyl bromides

2019 年,Yu 等<sup>[38]</sup> 报道了采用镍和光氧化还原双催化体系催化芳基卤代乙烯基化合物和未活化的叔烷基溴化物的还原偶联反应,在温和的反应条件下成功制备了一系列 (*E*) 构型叔烷基取代的乙烯基芳烃化合物。无论是环状还是非环状的

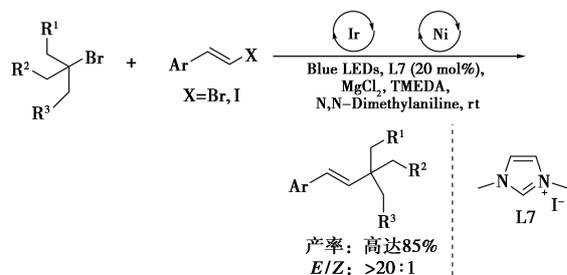


图 12 镍/光氧化还原催化烯基卤化物与叔烷基溴化物的还原偶联

Fig.12 Nickel/photoredox-catalyzed reductive coupling of alkenyl bromides with tertiary alkyl halides

叔烷基溴化物作底物,均能以较好的收率得到偶联产物。利用四甲基乙二胺作还原剂,有效避免了容易对环境造成污染的金属还原剂的使用。

## 2 叔烷基亲电试剂参与的 $\text{Csp}^3-\text{Csp}^3$ 还原偶联反应

虽然目前化学家们针对叔烷基亲电试剂参与的  $\text{Csp}^2-\text{Csp}^3$  还原偶联反应研究取得很大进展,但是对于叔烷基与其他烷基亲电试剂的还原偶联反应研究相对较少。因为在这类化合物参与的还原偶联反应中很容易发生亲电试剂脱卤和二聚副反应,一直以来也是化学家们研究的重点和难点<sup>[39]</sup>。

2013 年,Peng 等<sup>[40]</sup> 报道了镍/联吡啶配体催化叔烷基溴化物在室温条件下的还原二聚偶联反应,生成了双吡咯[2,3,b]吡啉衍生物。该反应利用了性质稳定、廉价易得的底物为原料,反应具有良好的官能团兼容性,为 ( $\pm$ ) 山腊梅碱类<sup>[41]</sup> 和 ( $\pm$ ) 叶坎生<sup>[42]</sup> 类化合物的合成提供了一种有效的方法,也为叔烷基亲电试剂参与的  $\text{Csp}^3-\text{Csp}^3$  还原偶联反应提供了理论基础。2014 年,Luo 等<sup>[43]</sup> 报道了镍金属催化叔烷基溴化物的还原二聚偶联反应生成 (-) 叶坎生等六氢吡咯吡啉生物碱。

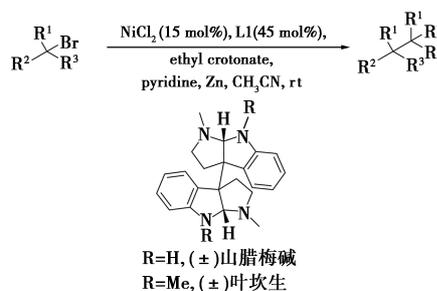


图 13 镍金属催化叔烷基溴化物还原二聚偶联反应

Fig.13 Nickel-catalyzed dimerization reaction of tertiary bromides

2017 年,Chen 等<sup>[44]</sup> 报道了未活化的叔烷基溴化物与烯丙基碳酸酯类化合物的还原偶联反应研究,针对不同类型的反应底物采用不同的催化反应条件,以中等至高的收率得到季碳中心偶联产物,为这类化合物的合成提供了一种有效的方法。烷基取代的烯丙基官能团在反应中表现出良好的兼容性。在反应中,不论是 C1-还是 C3-取代的烷基或芳基烯丙基碳酸酯类化合物,在偶联中都倾向于空间位阻小的烯丙基碳原子与叔烷基官

能团加成。这一研究也有效解决了在还原偶联反应中叔烷基亲电试剂与烯丙基亲电试剂生成偶联产物选择性差的问题。利用手性氘代烯丙基酯与甲基(2-苯并烯基)碳酸酯的还原偶联反应以 58% 的收率得到环化偶联产物,在形成手性季碳中心产物时非对映异构体比例为 1:1,因此认为反应中叔烷基自由基参与了烯丙基化过程。

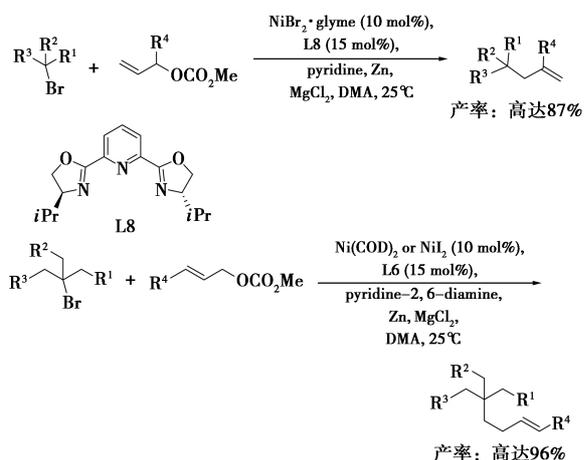


图 14 镍金属催化叔烷基溴化物与烯丙基碳酸酯类化合物的还原偶联反应研究

Fig.14 Nickel-catalyzed reductive coupling of tertiary alkyl bromides with allylic carbonates

2018 年, Yu 等<sup>[45]</sup>报道了镍金属催化烯丙基碳酸酯与氯-环色胺和二烯基亚甲基碳酸酯与叔烷基溴化物的  $Csp^3-Csp^3$  还原偶联反应研究,该反应具有广泛的底物范围。在反应中,不论是 2-芳基烯丙基碳酸酯中芳环带有吸电子基还是给电子基都能以良好的收率得到偶联产物。环色胺环中两个氮原子带有不同的保护基团(如—Boc、

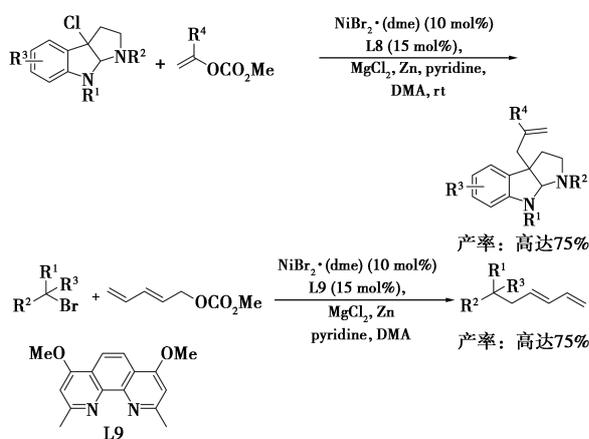


图 15 镍催化叔烷基卤化物与烯丙基碳酸酯的偶联反应研究

Fig.15 Nickel-catalyzed reductive coupling between tertiary alkyl halides with allylic carbonates

— $CO_2Me$ 、—Cbz、—Ts) 都可以作为有效的偶联底物参与反应。当采用 1-甲基取代的烯丙基碳酸酯作为偶联底物时并未得到相应的偶联产物。在二烯基亚甲基碳酸酯与叔烷基溴化物的还原偶联反应中,能兼容游离的酚羟基、伯烷基溴、对甲苯磺酸酯等官能团。该反应显示出了合成  $Csp^3-Csp^3$  季碳中心化合物的潜力。

2021 年, Wang 等<sup>[46]</sup>研究了镍催化叔烷基溴化物与氯化苄或氯甲酸苄酯的还原偶联反应研究,为构建季碳中心化合物提供了一种高效的方法,底物来源广泛并且反应具有良好的官能团兼容性(如苯甲酰氧基、酚羟基、甲氧基、苯甲酰基等)。他们推测碘化钠作为添加剂的作用是将氯化苄原位转化为低浓度的碘化物,从而使苄基亲电试剂与叔烷基亲电试剂的反应活性相匹配。在反应中,不论是链状还是环状的叔烷基溴化物都可以作为偶联底物有效的参与反应。对于空间位阻大的 3-溴-乙基戊烷作为偶联底物也能以中等收率得到相应的偶联产物。通过初步的实验验证了反应不是在原位生成有机锌试剂,排除了经历 Negishi 偶联反应途径,经过实验推测还原偶联反应过程中烷基自由基可能参与了反应。

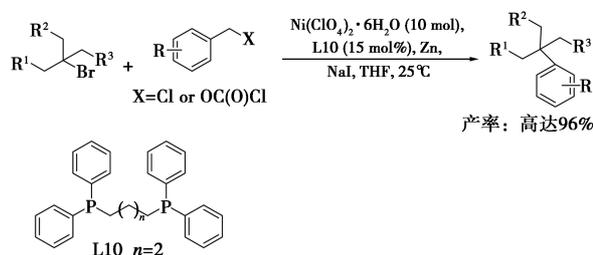


图 16 镍催化叔烷基溴化物与氯化苄或氯甲酸苄酯的还原偶联反应

Fig.16 Nickel-catalyzed reductive coupling of tertiary alkyl bromides with benzyl chlorides and chloroformates

### 3 叔烷基亲电试剂参与 $Csp^3-Csp^3$ 还原偶联反应

$CO_2$  气体在自然界中的含量很高、储量丰富,利用  $CO_2$  作为亲电试剂具有成本低、毒性小等特点。2012 年, Fujihara 等<sup>[47]</sup>利用双(三苯基膦)氯化镍为金属催化剂、锰粉为还原剂,实现了  $CO_2$  分别与芳基氯化物和乙烯基氯化物的还原偶联反应研究,为今后  $CO_2$  作为亲电试剂参与镍金属催化还原偶联反应奠定了研究基础。2013 年, Leon 等<sup>[48]</sup>报道了在温和的反应条件下,一种新型的镍

金属催化叔苄基溴化物与二氧化碳的还原偶联反应研究,为苯乙酸类化合物的合成提供了一种有效的途径。

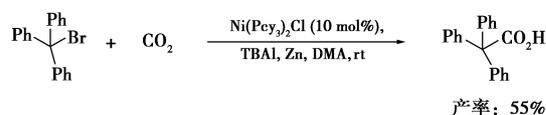


图 17 镍金属催化叔苄基溴化物与二氧化碳的还原偶联反应

Fig.17 Nickel-catalyzed reductive coupling of tertiary benzyl bromines with CO<sub>2</sub>

2014 年, Moragas 等<sup>[49]</sup>报道了烷基烯丙基酯与 CO<sub>2</sub> 的还原羧化反应,该反应具有反应条件温和,操作方法简单等优点,可以有效合成含有季碳中心的羧酸类化合物,反应中生成支状与链状产物的比例高达 99:1。

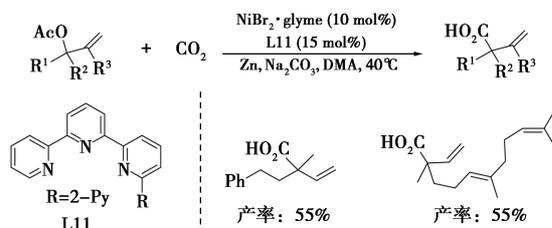


图 18 镍金属催化叔烷基烯丙基酯与 CO<sub>2</sub> 的还原羧化反应

Fig.18 Nickel-catalyzed reductive carboxylation of tertiary allyl esters with CO<sub>2</sub>

2016 年, Börjesson 等<sup>[50]</sup>报道了镍金属催化烷基氯化物与 CO<sub>2</sub> 的还原偶联反应研究,该反应能以 41% 收率得到金刚烷基羧酸化合物。2017 年,

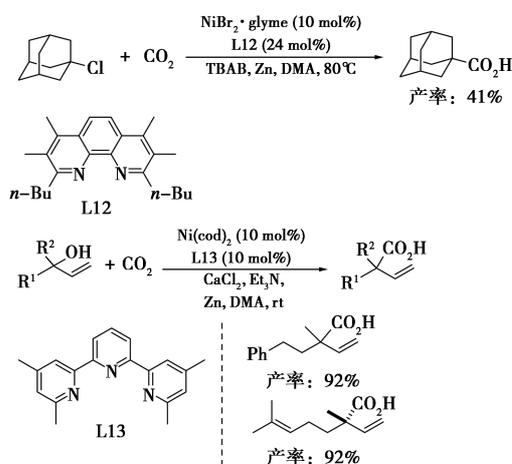


图 19 镍金属催化叔烷基亲电试剂与二氧化碳的还原偶联反应

Fig.19 Nickel-catalyzed the reductive coupling of tertiary alkyl electrophiles with CO<sub>2</sub>

Gemmeren 等<sup>[51]</sup>报道了烷基醇类化合物与 CO<sub>2</sub> 的还原偶联反应研究,进一步拓展了偶联底物范围。在室温的反应条件下可以实现叔烷基醇参与的还原偶联反应,产物收率高达 92%。

#### 4 总结与展望

过去十年见证了镍金属催化叔烷基亲电试剂参与碳碳键还原偶联反应的飞速发展。从上述研究可以看出,该领域已引起国内外学者的广泛关注。在天然产物、药物中间体和药物合成等方向都有广阔的应用前景。因此,开展镍金属催化的叔烷基亲电试剂参与的还原偶联反应研究是一项有意义的工作。在目前研究中涉及的还原偶联反应机理比较复杂,与金属、配体、还原剂、添加剂等密切相关。对叔烷基亲电试剂参与的 Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup> 和 Csp<sup>3</sup>-Csp 还原偶联反应有待于进一步研究,因此继续拓展叔烷基亲电试剂参与还原偶联反应的底物范围,开发简单、高效的反应催化体系仍是当前化学家们面临的一项重要挑战。相信随着国内外学者不断深入的研究,该领域将取得重大的研究进展。

#### 参考文献:

- [1] 张庆文. Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(4): 359-382.
- [2] PRIMER D N, MOLANDER G A. Enabling the cross-coupling of tertiary organoboron nucleophiles through radical-mediated alkyl transfer [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(29): 9 847-9 850.
- [3] NAKAMURA K, HARA R, SUNADA Y, et al. Radical-organometallic hybrid reaction system enabling couplings between tertiary-alkyl groups and 1-alkenyl groups [J]. *ACS Catal.*, 2018, **8**(8): 6 791-6 795.
- [4] HUANG C Y, DOYLE A G. Electron-deficient olefin ligands enable generation of quaternary carbons by Ni-catalyzed cross-coupling [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**(17): 5 638-5 641.
- [5] ZHOU Q, COBB K M, TAN T, et al. Stereospecific cross couplings to set benzylic, all-carbon quaternary stereocenters in high enantiopurity [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(37): 12 057-12 060.
- [6] STEIB A K, THALER T, KOMEYAMA K, et al. Highly diastereoselective iron-mediated C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) cross-coupling reactions between aryl grignard reagents and cyclic iodohydrine derivatives [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**(14): 3 303-3 307.

- [7] DURANDERRI M, SIBILLE S, NÉDÉLEC J Y, et al. A novel method of arylation of  $\alpha$ -chloroketones [J]. *Synth. Commun.*, 1994, **24**(2): 145-151.
- [8] DURANDERRI M, PÉRICHON J. Nickel-catalyzed electrochemical coupling of aryl, heteroaryl or vinyl halides with activated alkyl chlorides; Synthetic and stereochemical aspects [J]. *Synthesis*, 2004, (18): 3 079-3 083.
- [9] DURANDERRI M, NÉDÉLEC J Y, PÉRICHON J. Nickel-catalyzed direct electrochemical cross-coupling between aryl halides and activated alkyl halides [J]. *J. Org. Chem.*, 1996, **61**(5): 1 748-1 755.
- [10] DURANDERRI M, PÉRICHON J, NÉDÉLEC J Y. Asymmetric induction in the electrochemical cross-coupling of aryl halides with  $\alpha$ -chloropropionic acid derivatives catalyzed by nickel complexes [J]. *J. Org. Chem.*, 1997, **62**(23): 7 914-7 915.
- [11] CONAN A, SIBILLE S, D'INCAN E, et al. Nickel-catalysed electroreductive coupling of  $\alpha$ -halogenoesters with aryl or vinyl halides [J]. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, (1): 48-49.
- [12] WANG X, DAI Y J, GONG H G. Nickel-catalyzed reductive couplings [J]. *Top. Curr. Chem.*, 2016, **374**(4): 43.
- [13] EVERSON D A, WEIX D J. Cross-electrophile coupling: Principles of reactivity and selectivity [J]. *J. Org. Chem.*, 2014, **79**(11): 4 793-4 798.
- [14] KNAPPKE C E I, GRUPE S, GÄRTNER D, et al. Reductive cross-coupling reactions between two electrophiles [J]. *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**(23): 6 828-6 842.
- [15] XUE W C, JIA X, WANG X, et al. Nickel-catalyzed formation of quaternary carbon centers using tertiary alkyl electrophiles [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**(6): 4 162-4 184.
- [16] GAO N X, LI Y S, CAO G R, et al. Nickel-catalyzed cross-electrophile coupling of aryl bromides and cyclic secondary alkyl bromides with spiro-bidentate-pyox ligands [J]. *New J. Chem.*, 2021, **45**(36): 16 477-16 481.
- [17] GAO N X, LI Y S, TENG D W. Nickel-catalysed cross-electrophile coupling of aryl bromides and primary alkyl bromides [J]. *RSC Adv.*, 2022, **12**(6): 3 569-3 572.
- [18] HANSEN E C, PEDRO D J, WOTAL A C, et al. New ligands for nickel catalysis from diverse pharmaceutical heterocycle libraries [J]. *Nat. Chem.*, 2016, **8**(12): 1 126-1 130.
- [19] HANSEN E C, LI C, YANG S, et al. Coupling of challenging heteroaryl halides with alkyl halides via nickel-catalyzed cross-electrophile coupling [J]. *J. Org. Chem.*, 2017, **82**(14): 7 085-7 092.
- [20] QUASDORF K W, OVERMAN L E. Catalytic enantioselective synthesis of quaternary carbon stereocentres [J]. *Nature*, 2014, **516**(7 530): 181-191.
- [21] LIU Y Y, HAN S J, LIU W B, et al. Catalytic enantioselective construction of quaternary stereocenters; Assembly of key building blocks for the synthesis of biologically active molecules [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**(3): 740-751.
- [22] KIM J, MOVASSAGHI M. Concise total synthesis and stereochemical revision of (+)-naseezaines A and B; Regioselective arylative dimerization of diketopiperazine alkaloids [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**(38): 14 940-14 943.
- [23] LOACH R P, FENTON O S, MOVASSAGHI M. Concise total synthesis of (+)-asperazine, (+)-pestalazine A, and (+)-iso-pestalazine A. structure revision of (+)-pestalazine A [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(3): 1 057-1 064.
- [24] SOITTLER M, LUTSENKO K, CZEKELIUS C. Total synthesis of (+)-mesembrine applying asymmetric gold catalysis [J]. *J. Org. Chem.*, 2016, **81**(14): 6 100-6 105.
- [25] KIM J, MOVASSAGHI M. Biogenetically-inspired total synthesis of epidithiodiketopiperazines and related alkaloids [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**(4): 1 159-1 171.
- [26] ZHAO C L, JIA X, WANG X, et al. Ni-catalyzed reductive coupling of alkyl acids with unactivated tertiary alkyl and glycosyl halides [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(50): 17 645-17 651.
- [27] WANG X, WANG S L, XUE W C, et al. Nickel-catalyzed reductive coupling of aryl bromides with tertiary alkyl halides [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**(36): 11 562-11 565.
- [28] LIU J D, YE Y, SESSLER J L, et al. Cross-electrophile couplings of activated and sterically hindered halides and alcohol derivatives [J]. *Accounts Chem. Res.*, 2020, **53**(9): 1 833-1 845.
- [29] WANG X, MA G B, PENG Y, et al. Ni-catalyzed reductive coupling of electron-rich aryl iodides with tertiary alkyl halides [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(43): 14 490-14 497.
- [30] NI S, PADIAL N M, KINGSTON C, et al. A radical approach to anionic chemistry; Synthesis of ketones, alcohols, and amines [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**(16): 6 726-6 739.
- [31] YE Y, CHEN H F, SESSLER J L, et al. Zn-mediated fragmentation of tertiary alkyl oxalates enabling formation of alkylated and arylated quaternary carbon centers [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**(2): 820-824.

- [32] WANG J, CARY B P, BEYER P D, et al. Ketones from nickel-catalyzed decarboxylative, non-symmetric cross-electrophile coupling of carboxylic acid esters [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(35): 12 081-12 085.
- [33] KIEFFER M E, CHUANG K V, REISMAN S E. Copper-catalyzed diastereoselective arylation of tryptophan derivatives; Total synthesis of (+)-naseezazines A and B [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **135**(15): 5 557-5 560.
- [34] SU L, MA G B, SONG Y H, et al. Nickel-catalyzed reductive vinylation of chloro-hexahydropyrroloindoline derivatives with vinyl triflates [J]. *Org. Lett.*, 2021, **23**(7): 2 493-2 497.
- [35] ZHANG P, LE C C, MACMILLAN D W C. Silyl radical activation of alkyl halides in metallaphotoredox catalysis: A unique pathway for cross-electrophile coupling [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(26): 8 084-8 087.
- [36] LU X, WANG Y, ZHANG B, et al. Nickel-catalyzed defluorinative reductive cross-coupling of gem-difluoroalkenes with unactivated secondary and tertiary alkyl halides [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(36): 12 632-12 637.
- [37] ZHOU Q Q, DÜSEL S J S, LU L Q, et al. Alkenylation of unactivated alkyl bromides through visible light photocatalysis [J]. *Chem. Commun.*, 2019, **55**(1): 107-110.
- [38] YU W J, CHEN L, TAO J S, et al. Dual nickel- and photoredox-catalyzed reductive cross-coupling of aryl vinyl halides and unactivated tertiary alkyl bromides [J]. *Chem. Commun.*, 2019, **55**(42): 5 918-5 921.
- [39] ERICKSON L W, LUCAS E L, TOLLEFSON E J, et al. Nickel-catalyzed cross-electrophile coupling of alkyl fluorides: Stereospecific synthesis of vinylic cyclopropanes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(42): 14 006-14 011.
- [40] PENG Y, LUO L, YAN C S, et al. Ni-catalyzed reductive homocoupling of unactivated alkyl bromides at room temperature and its synthetic application [J]. *J. Org. Chem.*, 2013, **78**(21): 10 960-10 967.
- [41] SNELL R H, DURBIN M J, WOODWARD R L, et al. Catalytic enantioselective desymmetrisation as a tool for the synthesis of hodgkinsine and hodgkinsine B [J]. *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**(52): 16 754-16 764.
- [42] LI Y X, WANG H X, ALI S, et al. Iodine-mediated regioselective C2-amination of indoles and a concise total synthesis of (±)-folicanthine [J]. *Chem. Commun.*, 2012, **48**(17): 2 343-2 345.
- [43] LUO L, ZHANG J J, LING W J, et al. Unified synthesis of (-)-folicanthine and (-)-ditryptophenaline enabled by a room temperature nickel-mediated reductive dimerization [J]. *Synthesis*, 2014, **46**(14): 1 908-1 916.
- [44] CHEN H F, JIA X, YU Y Y, et al. Nickel-catalyzed reductive allylation of tertiary alkyl halides with allylic carbonates [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(42): 13 103-13 106.
- [45] YU Y Y, CHEN H F, QIAN Q, et al. An extension of nickel-catalyzed reductive coupling between tertiary alkyl halides with allylic carbonates [J]. *Tetrahedron*, 2018, **74**(39): 5 651-5 658.
- [46] WANG J B, GONG Y X, SUN D L, et al. Nickel-catalyzed reductive benzylation of tertiary alkyl halides with benzyl chlorides and chloroformates [J]. *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**(12): 2 944-2 948.
- [47] FUJIHARA T, NOGI K, XU T H, et al. Nickel-catalyzed carboxylation of aryl and vinyl chlorides employing carbon dioxide [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(22): 9 106-9 109.
- [48] LEON T, CORREA A, MARTIN R. Ni-catalyzed direct carboxylation of benzyl halides with CO<sub>2</sub> [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(4): 1 221-1 224.
- [49] MORAGAS T, CORNELLA J, MARTIN R. Ligand-controlled regiodivergent Ni-catalyzed reductive carboxylation of allyl esters with CO<sub>2</sub> [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(51): 17 702-17 705.
- [50] BÖRJESSON M, MORAGAS T, MARTIN R. Ni-catalyzed carboxylation of unactivated alkyl chlorides with CO<sub>2</sub> [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**(24): 7 504-7 507.
- [51] GEMMEREN V M, BCRJESSON M, TORTAJADA A, et al. Switchable site-selective catalytic carboxylation of allylic alcohols with CO<sub>2</sub> [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(23): 6 558-6 562.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0230

化学试剂,2022,44(11),1577~1584

## 生化与药用试剂

## 载刺五加/桂皮紫萁海藻酸钠/羧甲基壳聚糖水凝胶伤口敷料的制备及其性能研究

张莉弘, 窦信, 邱鹏, 刘通, 勾东霞\*, 赵珺

(长春大学 食品科学与工程学院, 吉林 长春 130118)

**摘要:**为设计一种对伤口无损伤、抑菌抗炎效果好的伤口敷料,选择海藻酸钠(SA)与羧甲基壳聚糖(CMCS)为原料,通过抗拉伸强度优化SA/CMCS水凝胶的制备条件;然后添加刺五加/桂皮紫萁提取物,制备载刺五加/桂皮紫萁SA/CMCS水凝胶伤口敷料,并对其性质和功能进行研究。结果表明,SA/CMCS水凝胶最佳制备工艺为NaCl浓度0.8%,1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐/N-羟基琥珀酰亚胺(EDC/NHS)添加量2.25%, $m(\text{SA}):m(\text{CMCS})=1:1$ ,此时抗拉伸强度为0.884 MPa。红外光谱分析表明SA与CMCS为化学交联。载刺五加/桂皮紫萁SA/CMCS水凝胶伤口敷料孔隙率为 $(90.5\pm 1.2)\%$ ,溶胀度为 $(133\pm 2.7)\%$ ,药物累计释放率为 $(93.34\pm 2.4)\%$ ,且具有良好缓释作用、抑菌抗炎性和生物相容性。制备的载刺五加/桂皮紫萁SA/CMCS水凝胶伤口敷料是一种良好的伤口敷料。

**关键词:**羧甲基壳聚糖;海藻酸钠;水凝胶;刺五加/桂皮紫萁提取物;伤口修复

**中图分类号:**R313 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1577-08

**Study on the Preparation and Properties of *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia*-loaded Sodium Alginate-carboxymethyl Chitosan Hydrogel Wound Dressing** ZHANG Li-hong, DOU Xin, QIU Peng, LIU Tong, GOU Dong-xia\*, ZHAO Jun (College of Food Science and Engineering, Changchun University, Changchun 130118, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1577~1584

**Abstract:** In order to design a wound dressing that does not damage to the wound, have good anti-bacterial and anti-inflammatory effect, sodium alginate (SA) and carboxymethyl chitosan (CMCS) were selected as raw materials, the preparation conditions of SA/CMCS hydrogel were optimized by tensile strength; *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia* extraction was compounded into hydrogel, to make *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia*-loaded SA/CMCS hydrogel wound dressing, the properties and functions were studied. The results showed that the optimal preparation process of SA/CMCS hydrogel was 0.8% NaCl, 2.25% EDC/NHS,  $m(\text{SA}):m(\text{CMCS})=1:1$ , under this condition, the tensile strength was 0.884 MPa. Infrared spectroscopy analysis showed that SA and CMCS was chemical cross-linking; the porosity of *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia* loaded SA/CMCS hydrogel was  $(90.5\pm 1.2)\%$ , the swelling was  $(133\pm 2.7)\%$ , the ratio of drug release was  $(93.34\pm 2.4)\%$ . At the same time, it showed good sustained release effect, antibacterial and anti-inflammatory effects, and excellent biocompatibility, as well. The results showed that the prepared *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia*-loaded SA-CMCS hydrogel could be used as a good wound dressing material.

**Key words:** carboxymethyl chitosan; sodium alginate; hydrogel; *Acanthopanax senticosus*/*Cinnamomum cassia* extraction; wound repair

伤口敷料是一类用于伤口修复的医用材料,其主要作用是吸收伤口渗出液防止感染周围正常皮肤,保护伤口免受细菌及尘粒等外源污染<sup>[1-3]</sup>。水凝胶类敷料具有透气、维持伤口湿润环境等优势,已经成为一种新兴的伤口敷料。传统水凝胶敷料的制备多是基于化学合成类聚合物,生物相容性较差。同时,在制备中残留的化学试剂不仅会刺激伤口,还可能存在毒性。因此,使用天然高分子材料制备水凝胶敷料是目前研究的方向。

羧甲基壳聚糖(CMCS)作为一种具有羧甲基

官能团的水溶性壳聚糖,具有良好的抗菌性<sup>[4]</sup>、

收稿日期:2022-04-03;网络首发日期:2022-08-12

基金项目:吉林省科技厅科技项目(20210204147YY);吉林省教育厅一般项目(JJKH20220608KJ)。

作者简介:张莉弘(1973-),女,吉林长春人,博士,副教授,主要研究方向为天然生物质材料的开发利用。

通讯作者:勾东霞,E-mail:goudx@ccu.edu.cn。

引用本文:张莉弘,窦信,邱鹏,等.载刺五加/桂皮紫萁海藻酸钠/羧甲基壳聚糖水凝胶伤口敷料的制备及其性能研究[J].化学试剂,2022,44(11):1577-1584。

无毒性、生物降解性和生物相容性,广泛应用于制备伤口修复的水凝胶<sup>[5]</sup>。海藻酸钠(SA)是由 $\beta$ -D 甘露糖醛酸(M)和 $\alpha$ -L 古糖醛酸(G)组成的一种天然高分子聚合物<sup>[6]</sup>,具有高吸水性和易成凝胶特性。SA 分子中糖醛酸结构含有大量的羧基和羟基,在特定条件下可以与 CMCS 中的氨基进行交联,得到具有特定性质和用途的水凝胶<sup>[7]</sup>。但 SA/CMCS 水凝胶的伤口修复能力不足,可以通过载药以提高水凝胶对伤口的修复性能<sup>[8]</sup>。

从天然产物中提取的活性成分如多糖和黄酮等,多具有清除自由基、抗炎、抑菌的作用,且作用温和、无耐药性,在伤口修复中具有重要作用。刺五加和桂皮紫萁是长白山地区的特色资源。刺五加具有多糖、黄酮、苷类等成分,其中刺五加多糖具有镇痛作用且可以调节炎症因子水平<sup>[9]</sup>;刺五加水提物通过诱导核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)抗氧化通路以及相关的抗氧化酶来抑制氧化应激反应<sup>[10]</sup>,有利于伤口的愈合。桂皮紫萁具有多糖、黄酮、氨基酸等成分,其中桂皮紫萁多糖对 ABTS<sup>+</sup>、O<sup>2-</sup>产生的自由基有清除作用<sup>[11]</sup>;桂皮紫萁黄酮类物质具有较宽的抑菌谱<sup>[12]</sup>。本文通过 SA 与 CMCS 以化学交联的方式制备水凝胶,负载 1% 刺五加/桂皮紫萁有效成分,不仅可以改善海藻酸钠水凝胶的力学性能,而且能够提高其对伤口修复的能力。本研究为开发更安全、更高效的水凝胶敷料提供理论基础,在药物载体、生物医学等领域具有广阔的应用前景。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司);GFL-230 型电热鼓风干燥箱(天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司);PX124ZH/E 型电子天平(奥豪斯仪器有限公司);3K15 型离心机(美国西格玛有限公司);NTS-4000 型恒温振荡水槽(东京理化株式会社);Nicolet iS5 FT-IR 型傅里叶红外光谱仪(美国赛默飞世尔科技有限公司);iMark 型酶标仪(美国 BIO-RAD 公司);QJ210-50N 型电子万能试验机(上海倾技仪器仪表科技有限公司)。

无水乙醇、氯化钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、N-羟基琥珀酰亚胺(上海麦克林生化科技有限公司);

DEME 培养基(上海帝博思生物科技有限公司);刺五加/桂皮紫萁提取物(主要成分为多糖和黄酮)由实验室制备。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 SA/CMCS 水凝胶的制备

将 SA 加入 NaCl 溶液中,常温搅拌均匀制得 3% SA 溶液,加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)混合溶液,4 ℃ 活化 3 h;制备 3% CMCS 水溶液,混匀两种液体制备水凝胶。

将制备的 SA/CMCS 水凝胶负载 1% 刺五加/桂皮紫萁有效提取物,得到载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶。

#### 1.2.2 抗拉伸强度的测定

室温下使用电子万能试验机对 SA/CMCS 水凝胶抗拉伸强度进行测试。将水凝胶制成 10 mm×7 mm 的矩形长条,置于电子万能试验机上测定抗拉伸强度,拉伸速度为 500 mm/min。

#### 1.2.3 SA/CMCS 水凝胶制备条件的优化

##### 1.2.3.1 单因素试验

以抗拉伸强度为指标,考察 NaCl 浓度(0.1%、0.5%、0.9%、1.3%、1.7%)、EDC/NHS 添加量(1.5%、2.25%、3%、3.75%、4.5%)、 $m(\text{SA}):m(\text{CMCS})=3:7,2:3,1:1,3:2,7:3$ 这 3 个因素对 SA/CMCS 水凝胶抗拉伸强度的影响。

##### 1.2.3.2 响应面试验

以抗拉伸强度为响应值,优化 SA/CMCS 水凝胶制备条件。基于单因素试验结果,选择每个相关变量的 3 个水平进行中心组合设计(Box-Behnken),以分析响应模式并建立模型。

#### 1.2.4 傅里叶红外光谱(FT-IR)测定

室温下使用傅里叶变换红外光谱仪对干燥的水凝胶样品进行测试。以 KBr 作为背景,按质量比 1:180 的比例加入烘干的水凝胶和 KBr 混合研磨,磨匀后的粉末放入压片机,将压片后的样品进行测量。扫描范围 400~4 000 cm<sup>-1</sup>。

#### 1.2.5 孔隙率测定

室温下使用无水乙醇测定水凝胶孔隙率。培养皿中装满无水乙醇,称得质量  $W_1$ ,称取质量为  $W_s$  的水凝胶放入无水乙醇中浸泡 1 h,整体计重  $W_2$ ,取出样品,剩下整体计重  $W_3$ 。按照式(1)计算水凝胶孔隙率。

$$\text{孔隙率}(\%) = [(W_2 - W_3 - W_s)/(W_1 - W_3)] \times 100\% \quad (1)$$

#### 1.2.6 溶胀度的测定

37 ℃ 使用称重法测定水凝胶溶胀度。参考

Bagher 等<sup>[13]</sup>方法,取 2 g 水凝胶在 37 °C 下浸泡于 10 mL (pH 7.4) 磷酸盐 (PBS) 缓冲液中,每 2 h 取出水凝胶,去除过量缓冲液后称重,所有实验进行 3 次。按照式(2)计算水凝胶溶胀度。

$$\text{溶胀度}(\%) = [(m_1 - m_0)/m_0] \times 100\% \quad (2)$$

式中: $m_0$  为水凝胶质量, g;  $m_1$  为溶胀后质量, g。

### 1.2.7 体外药物累积释放测定

通过多糖浓度的变化来评价载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶的药物缓释效果。将载药水凝胶浸入 10 mL (pH 7.4) PBS 缓冲液中,置于 37 °C 恒温水浴摇床中以 100 r/min 转速振荡,每 2 h 取 1 mL 液体测定药物释放量,并加入等体积的新鲜 PBS 来补偿释放介质。通过硫酸苯酚法测定释放介质中多糖的浓度<sup>[14]</sup>,换算出刺五加/桂皮紫萁的浓度,绘制药物累积释放曲线。

### 1.2.8 抑菌性测定

使用液体抑菌的方法测定水凝胶的抑菌率。选择大肠杆菌和金黄色葡萄球菌,采用细菌的吸光度 (OD 值) 法研究水凝胶的抗菌性能。取 0.1 g 水凝胶放入 1 mL LB 液体培养基,37 °C 下浸提 24 h,浸提液使用 0.22  $\mu\text{m}$  的滤膜过滤除菌。将菌液稀释至  $OD_{600\text{nm}}$  为 0.5,进一步以 1:100 的比例稀释。取 40  $\mu\text{L}$  稀释后的菌液加至 4 mL 浸提液中,在空白对照组加入 4 mL LB 培养基,阳性对照组加入 4 mL (0.5 mg/mL) 氯霉素 LB 培养基,以 180 r/min 转速于 37 °C 培养 12 h,测定此时的 OD 值。按式(3)计算抑菌率。

$$\text{抑菌率}(\%) = [1 - (OD_2 - OD_1)/OD_0] \times 100\% \quad (3)$$

式中: $OD_0$  为细菌正常生长吸光度值; $OD_1$  为水凝胶背景吸光度值; $OD_2$  为水凝胶培养细菌生长吸光度值。

### 1.2.9 抗炎性测定

使用 Raw264.7 小鼠巨噬细胞测定 NO 释放量,评价水凝胶的抗炎作用。取 0.1 g 水凝胶浸入 1 mL DEME 培养基,37 °C 下浸提 24 h。浸提液使用 0.22  $\mu\text{m}$  的滤膜过滤除菌。将 Raw264.7 小鼠巨噬细胞以  $2 \times 10^4$  个/mL 孔的密度接种于 96 孔板中,待细胞贴壁后,弃去培养液,对照组、实验组分别加入 100  $\mu\text{L}$  培养基和水凝胶浸提液,置于  $\text{CO}_2$  培养箱中 37 °C 培养 24 h,取上清液,采用 Griess 法测定 NO 含量<sup>[15]</sup>。空白对照组为正常培养基,阳性对照组为 LPS (100 ng/mL) 培养基。

### 1.2.10 细胞存活率测定

使用 Raw264.7 小鼠巨噬细胞测定水凝胶细胞相容性。参考王朝群等<sup>[16]</sup>方法测定细胞存活

率。将 Raw264.7 小鼠巨噬细胞以  $2 \times 10^4$  个/mL 孔的密度接种于 96 孔板中,待细胞贴壁后,弃去培养液,对照组、实验组分别加入 100  $\mu\text{L}$  培养基和水凝胶浸提液,置于  $\text{CO}_2$  培养箱中 37 °C 培养 24 h,培养结束后向各孔中分别加入 100  $\mu\text{L}$  (5 mg/mL) MTT。培养 4 h 后弃去上清液加入 150  $\mu\text{L}$  DMSO 振荡溶解,于 490 nm 测定吸光值,按式(4)计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率}(\%) = (OD_1/OD_2) \times 100\% \quad (4)$$

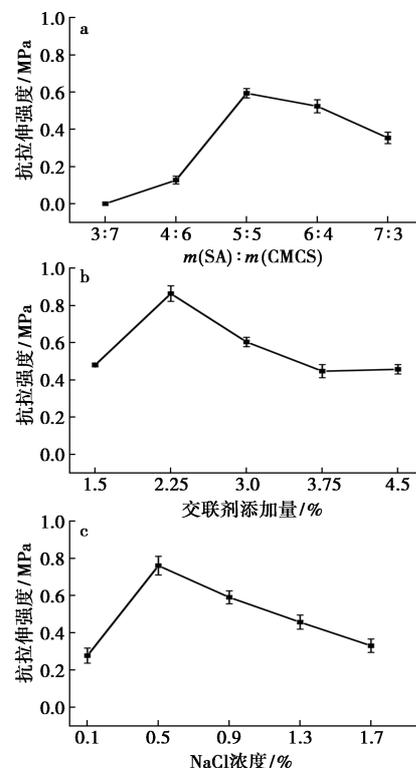
式中: $OD_1$  为水凝胶培养细胞生长吸光度值; $OD_2$  为细胞正常生长吸光度值。

## 2 结果与讨论

### 2.1 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶制备的最优条件

#### 2.1.1 单因素试验

SA 与 CMCS 质量比、NaCl 浓度、EDC/NHS 添加量均可影响水凝胶的抗拉伸强度。随着 SA 与 CMCS 质量比的增加,水凝胶抗拉伸强度呈先上升后下降的趋势(图 1a),当  $m(\text{SA}) : m(\text{CMCS}) = 1:1$  时,水凝胶抗拉伸强度达到最高,为 0.59 MPa,原因是当 SA 质量增加,SA 提供的负电荷与



a.SA 与 CMCS 质量比;b.EDC/NHS 添加量;c.NaCl 浓度  
图 1 单因素对 SA/CMCS 水凝胶抗拉伸强度的影响  
Fig.1 Effect of single factor on the tensile strength of SA/CMCS hydrogel

CMCS 提供的正电荷相互吸引,促进交联反应正向进行,水凝胶力学性能增强<sup>[17]</sup>;当 SA 过量时,SA 会自我交联<sup>[18]</sup>,此时的水凝胶抗拉伸强度低。随着 EDC/NHS 的增加,水凝胶抗拉伸强度呈先上升后下降的趋势(图 1b),当 EDC/NHS 添加量为 2.25% 时,水凝胶抗拉伸强度达到最高,为 0.86 MPa,原因是随着交联剂的增加,活化羧基形成的中间体越稳定,水凝胶结构越致密;过量的交联剂会增加水凝胶的脆性,降低水凝胶的抗拉伸强度。随着 NaCl 浓度的增加,水凝胶抗拉伸强度呈先上升后下降的趋势(图 1c),当 NaCl 浓度为 0.5% 时,水凝胶抗拉伸强度达到最高,为 0.76 MPa,原因是当 NaCl 增多时,溶液中离子浓度的增大可以抑制中间体的水解<sup>[19]</sup>,促进水凝胶的生成;过量 Cl<sup>-</sup> 会竞争性结合 CMCS 分子链上的 NH<sub>3</sub><sup>+</sup>,降低水凝胶的抗拉伸强度。

### 2.1.2 响应面回归模型的建立与分析

根据单因素试验的结果,设计响应面试验,因素水平见表 1,响应面试验结果见表 2,对数据进行回归拟合,可得关于 NaCl 浓度(A)、EDC/NHS 添加量(B)、SA 与 CMCS 质量比(C)与抗拉伸强度(Y)建立的回归模型方程为: $Y=0.93+0.033A+0.025B+0.25C+0.04AB+0.02AC-5\times 10^{-3}BC-0.31A^2-0.33B^2-0.25C^2$ 。

表 1 响应面试验设计

Tab.1 Response surface design of experiments

因素	水平		
	-1	0	1
A-NaCl 浓度/%	0.1	0.5	0.9
B-EDC/NHS 添加量/%	1.5	2.25	3
C-m(SA):m(CMCS)	2:3	1:1	3:2

表 2 响应面试验结果

Tab.2 Experimental results of the response surface

序号	A NaCl 浓度/ %	B EDC/NHS 添加量/%	C m(SA): m(CMCS)	抗拉伸强度/ MPa
1	0.9	2.25	3:2	0.67
2	0.5	1.50	2:3	0.08
3	0.9	3.00	1:1	0.40
4	0.1	2.25	2:3	0.11
5	0.5	2.25	1:1	0.94
6	0.5	2.25	1:1	0.91
7	0.5	2.25	1:1	0.93
8	0.5	1.50	3:2	0.58
9	0.1	3.00	1:1	0.25

续表

序号	A NaCl 浓度/ %	B EDC/NHS 添加量/%	C m(SA): m(CMCS)	抗拉伸强度/ MPa
10	0.1	1.50	1:1	0.26
11	0.5	3.00	3:2	0.60
12	0.9	1.50	1:1	0.25
13	0.5	3.00	2:3	0.12
14	0.1	2.25	3:2	0.57
15	0.9	2.25	2:3	0.13
16	0.5	2.25	1:1	0.91
17	0.5	2.25	1:1	0.94

由表 3 可知,该回归模型  $P<0.0001$  (极显著),失拟项为  $P=0.3886$  (不显著), $R^2=0.99$ ,表明该回归模型拟合度较高。由方差分析可知,所有一次项和二次项对水凝胶的抗拉伸强度均极显著( $P<0.01$ ),各因素对水凝胶抗拉伸强度的影响顺序为:C>A>B。交互项除 BC 外,其余两项对水凝胶抗拉伸强度显著( $P<0.05$ ),两交互项对水凝胶抗拉伸强度的影响顺序为:AB>AC>BC。

表 3 显著性和方差检验表<sup>注</sup>

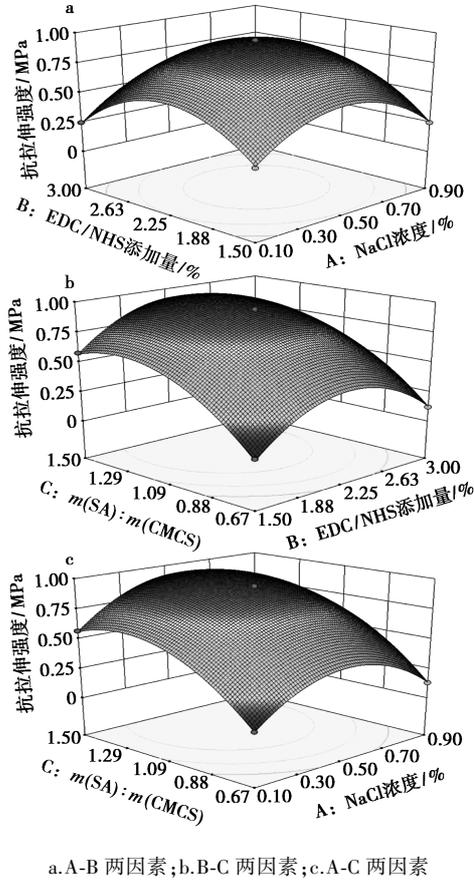
Tab.3 Significance and variance test table

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	1.757 8	9	0.195 3	751.178 0	<0.000 1	**
A	0.008 5	1	0.008 5	32.500 0	0.000 7	**
B	0.005 0	1	0.005 0	19.230 8	0.003 2	**
C	0.490 1	1	0.490 1	1 884.808 0	<0.000 1	**
AB	0.006 4	1	0.006 4	24.615 4	0.001 6	**
AC	0.001 6	1	0.001 6	6.153 8	0.042 2	*
BC	0.000 1	1	0.000 1	0.384 6	0.554 8	
A <sup>2</sup>	0.392 9	1	0.392 9	1 511.421 0	<0.000 1	**
B <sup>2</sup>	0.459 9	1	0.459 9	1 768.911 0	<0.000 1	**
C <sup>2</sup>	0.264 2	1	0.264 2	1 016.198 0	<0.000 1	**
残差	0.001 8	7	0.000 3			
失拟项	0.000 9	3	0.000 3	1.304 3	0.388 6	
纯误差	0.000 9	4	0.000 2			
总离合	1.759 5	16				

注:\*\*表示极显著( $P<0.01$ );\*表示显著( $0.01<P<0.05$ )。

交互项对水凝胶的抗拉伸强度响应曲面如图 2 所示。3 个因素与抗拉伸强度均呈二次抛物线关系<sup>[20]</sup>。对二次抛物线函数进行极值分析,得到水凝胶抗拉伸强度最佳制备工艺条件为:NaCl 浓度 0.81%,EDC/NHS 添加量 2.25%, $m(SA):m(CMCS)=5.5:4.5$ ,水凝胶理论抗拉伸强度为 0.885 MPa。根据实际条件对工艺参数进行修正,修正后的参数条件为:NaCl 浓度 0.8%,EDC/

NHS 添加量 2.25%,  $m(\text{SA}) : m(\text{CMCS}) = 1 : 1$ 。对最佳工艺条件进行验证, 抗拉伸强度为 0.884 MPa, 与理论值相符。



a. A-B 两因素; b. B-C 两因素; c. A-C 两因素  
图 2 两因素交互作用对 SA/CMCS 水凝胶抗拉伸强度影响的响应曲面图

Fig.2 Response surface graph of the effect of two-factor interaction on the tensile strength of SA/CMCS hydrogels

### 2.2 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的 FT-IR 分析

空白和载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的 FT-IR 如图 3 所示。空白 SA/CMCS 水凝胶敷料(曲线 1)在  $1\ 100\ \text{cm}^{-1}$  处有 CMCS 的

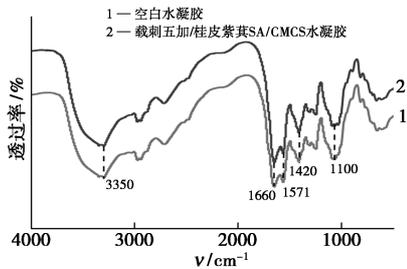


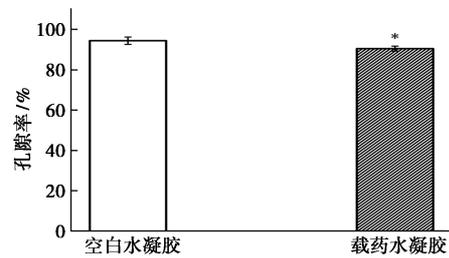
图 3 空白水凝胶和载刺五加/桂皮紫萁水凝胶红外谱图

Fig.3 FT-IR spectra of blank hydrogel and *Acanthopanax senticosus/Cinnamomum chinensis* hydrogel

C—O—C 特征伸缩振动(葡萄糖环)峰,  $1\ 420\ \text{cm}^{-1}$  处有 SA 的 COO—伸缩振动峰,  $1\ 571\ \text{cm}^{-1}$  为酰胺键峰<sup>[21]</sup>。载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料(曲线 2)除具备上述特征峰外, 在  $1\ 660\ \text{cm}^{-1}$  处显示了黄酮特征吸收峰,  $3\ 350\ \text{cm}^{-1}$  处显示了多糖特征吸收峰<sup>[22]</sup>, 说明水凝胶已成功负载刺五加/桂皮紫萁提取物, 且未改变提取物的有效成分。

### 2.3 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的孔隙率分析

空白和载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的孔隙率结果如图 4 所示。空白 SA/CMCS 水凝胶敷料孔隙率为  $(94.4 \pm 1.8)\%$ , 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料孔隙率为  $(90.5 \pm 1.2)\%$ , 二者具有显著性差异 ( $p < 0.05$ )。药物的加入占据水凝胶的孔隙, 有利于药物的缓释。实验结果表明, 制备的水凝胶有较多的孔隙结构, 吸液性和亲水性好, 使水凝胶内部液体扩散和流动更容易<sup>[23]</sup>, 多孔的结构能够促进血凝块的形成, 有利于促进伤口止血<sup>[24]</sup>。



\* 代表  $p < 0.05$

图 4 水凝胶孔隙率

Fig.4 Hydrogel porosity

### 2.4 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的溶胀度分析

水凝胶溶胀度能反映出水凝胶的吸水能力和孔结构。水凝胶中亲水性官能团, 如羟基、氨基和酰胺基团使水凝胶吸收大量的水, 导致水凝胶膨胀。在溶胀期间, 水凝胶的交联网络结构能够防止水凝胶完全被破坏<sup>[23]</sup>。SA/CMCS 水凝胶的溶胀曲线结果如图 5 所示, 空白和载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的溶胀度均随时间的增加而增加, 24 h 两种水凝胶敷料的溶胀度均达到最大, 分别为  $(133 \pm 2.7)\%$  和  $(135 \pm 3.6)\%$ 。其中, 空白 SA/CMCS 水凝胶敷料在 4~12 h 的溶胀度显著高于载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料, 可能是由于药物的加入会降低水凝胶的

松弛度,不能快速使水扩散到水凝胶的多孔结构中<sup>[25]</sup>,此时更有利于伤口附近组织液的吸收,对伤口的修复起积极作用。

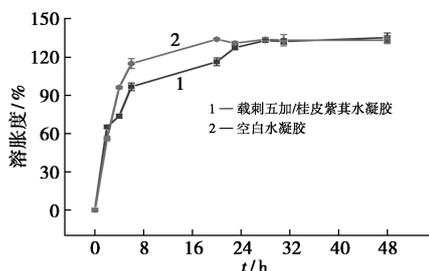


图5 水凝胶溶胀曲线

Fig.5 Swelling curve of hydrogel

## 2.5 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料药物释放分析

载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料在 PBS 中的累计释放曲线如图 6 所示,0~10 h 刺五加/桂皮紫萁提取物的释放量随着时间的增加而均匀增加,释放速度基本恒定,呈零级释药状态,在 10 h 时释放率为(79.3±1.7)%;随着释放时间的延长,提取物的释放速率降低,趋近于 0,当 24 h 时,药物累计释放率达到(93.34±2.4)%。释放结果表明,制备的 SA/CMCS 水凝胶敷料对刺五加/桂皮紫萁提取物具有缓释作用。良好的药物缓释可以长时间维持刺五加/桂皮紫萁提取物的有效浓度,延长其与伤口的作用时间,有利于伤口的修复。

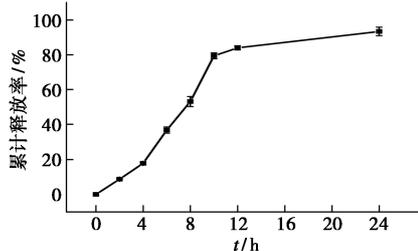


图6 水凝胶药物释放曲线

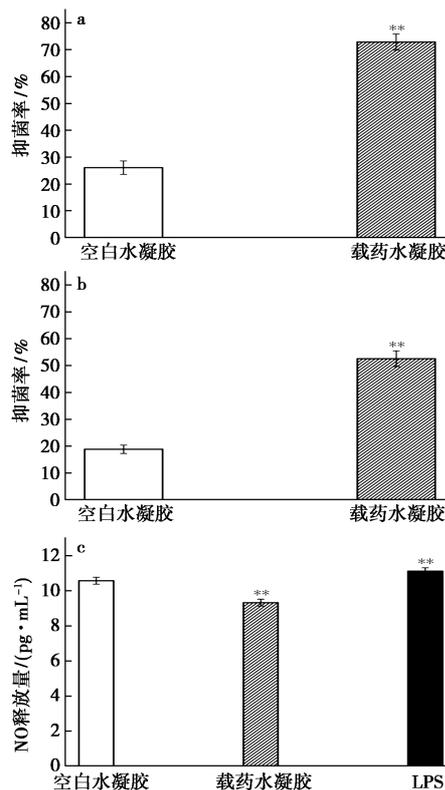
Fig.6 Hydrogel drug release curve

## 2.6 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料抑菌、抗炎作用分析

空白和载刺五加/桂皮紫萁水凝胶敷料的抑菌作用评价如图 7a 和 7b 所示。空白 SA/CMCS 水凝胶敷料对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌率分别为(26.1±2.4)%和(18.2±1.5)%,载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料对两种细菌抑菌率分别为(72.8±2.9)%和(52.6±2.9)%,载药水凝胶的抑菌率显著高于空白水凝胶( $p <$

0.01)。CMCS 的阳离子可以与细胞壁的阴离子基团相互作用,从而改变细菌细胞壁的通透性<sup>[26]</sup>,对细菌具有一定的抑制作用。刺五加/桂皮紫萁的有效成分黄酮和多糖可以抑制细菌中融合蛋白(Srt A)的活性,减少细菌生物膜形成过程中 eDNA 数量,从而发挥抑菌作用<sup>[27,28]</sup>。

NO 是常见的促炎因子,为评价空白和载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料的抗炎作用,在 Raw264.7 小鼠巨噬细胞上测定 NO 释放量,结果如图 7c 所示。阳性对照组(LPS)、空白 SA/CMCS 水凝胶敷料、载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料 NO 释放量分别为(11.1±0.1)、(10.6±0.1)、(9.3±0.1) pg/mL,三者具有显著性差异( $p < 0.01$ )。结果表明载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料能降低伤口 NO 释放量,说明载药水凝胶敷料具有抗炎效果<sup>[29]</sup>。



\*\* 代表  $p < 0.01$

a. 抑金黄色葡萄球菌; b. 抑大肠杆菌; c. NO 释放量

图7 水凝胶抑菌率和 NO 释放量

Fig.7 Bacteriostatic rate of hydrogel and NO release

## 2.7 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料生物相容性分析

在 Raw264.7 小鼠巨噬细胞上评价两种水凝胶敷料的生物相容性。由图 8 可知,空白和载刺

五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料对 Raw264.7 小鼠巨噬细胞的存活率分别为  $(89 \pm 3.6)\%$  和  $(91 \pm 2.5)\%$ , 均高于 85%, 说明二者均具有良好的生物相容性。细胞在载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料中的平均存活率更高, 原因可能是提取物中有多糖类成分, 可以成为细胞的碳源, 有利于细胞的繁殖。

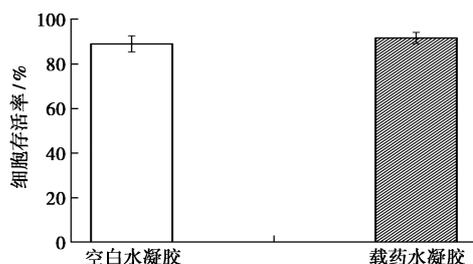


图 8 水凝胶生物相容性

Fig.8 Hydrogel biocompatibility

### 3 结论

本文以水凝胶抗拉伸强度为响应值, 优化出 SA/CMCS 水凝胶最佳制备条件为: NaCl 浓度 0.8%, EDC/NHS 添加量 2.25%,  $m(\text{SA}) : m(\text{CMCS}) = 1 : 1$ , 此条件下水凝胶抗拉伸强度为 0.884 MPa。在最佳条件下制备负载 1% 刺五加/桂皮紫萁提取物的水凝胶, FT-IR 表明 SA/CMCS 水凝胶敷料已成功负载提取物, 且未改变提取物的有效成分结构。SA/CMCS 水凝胶敷料具有良好的吸收伤口组织液的作用, 空白和载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶伤口敷料的溶胀度分别为  $(133 \pm 2.7)\%$  和  $(135 \pm 3.6)\%$ , 孔隙率分别为  $(94.4 \pm 1.8)\%$  和  $(90.5 \pm 1.2)\%$ 。载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料对提取物具有良好的缓释作用, 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和 NO 的释放均具有较好的抑制作用, 且具有良好的生物相容性。本研究结果表明, 载刺五加/桂皮紫萁 SA/CMCS 水凝胶敷料具有良好的机械强度、理化性能和抑菌抗炎功能, 具有开发成为新型伤口敷料的潜力。

### 参考文献:

[1] DING Y, SUN Z, SHI R, et al. Integrated endotoxin adsorption and antibacterial properties of cationic polyurethane foams for wound healing [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2019, **11**(3): 2860-2869.

[2] WENG W, CHI J, YU Y, et al. Multifunctional composite

inverse opal film with multiactives for wound healing [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2021, **13**(3): 4567-4573.

- [3] YANG Z, HUANG R, ZHENG B, et al. Highly stretchable, adhesive, biocompatible, and antibacterial hydrogel dressings for wound healing [J]. *Adv. Sci. (Weinh)*, 2021, **8**(8): 2003627.
- [4] WANG Y L, ZHOU Y N, LI X Y, et al. Continuous production of antibacterial carboxymethyl chitosan-zinc supramolecular hydrogel fiber using a double-syringe injection device [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **156**: 252-261.
- [5] YUAN D, CADIEN K, LIU Q, et al. Adsorption characteristics and mechanisms of O-carboxymethyl chitosan on chalcopyrite and molybdenite [J]. *J. Colloid. Interf. Sci.*, 2019, **552**: 659-670.
- [6] ABEBE M W, NTIAMOAH R A, KIM H. Alginate/chitosan bi-layer hydrogel as a novel tea bag with in-cup decaffeination [J]. *React. Funct. Polym.*, 2022, **170**: 105128.
- [7] 袁晓露, 李宝霞, 黄雅燕, 等. 海藻酸钠微囊的制备及应用进展 [J]. *化工进展*, 2022, **41**(6): 3103-3112.
- [8] WANG H, GONG X, MIAO Y, et al. Preparation and characterization of multilayer films composed of chitosan, sodium alginate and carboxymethyl chitosan-ZnO nanoparticles [J]. *Food Chem.*, 2019, **283**: 397-403.
- [9] 潘景芝, 金莎, 刘雅婧, 等. 刺五加多糖镇痛抗炎作用及其免疫调节机制的研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2019, **53**(10): 74-82.
- [10] 潘景芝, 金莎, 崔文玉, 等. 刺五加的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2019, **40**(23): 353-360.
- [11] 李雪影. 薇菜中几种功能性成分的研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2016.
- [12] 杨辑, 董洁娴, 赵晟楠. 薇菜异黄酮的微波辅助提取及其抑菌性研究 [J]. *食品工业*, 2014, **35**(1): 105-108.
- [13] BAGHER Z, EHTERAMI A, SAFDEL M H, et al. Wound healing with alginate/chitosan hydrogel containing hesperidin in rat model [J]. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.*, 2020, **55**: 101379.
- [14] ZHANG X, HU W, XIE X, et al. Arbuscular mycorrhizal fungi promote lead immobilization by increasing the polysaccharide content within pectin and inducing cell wall peroxidase activity [J]. *Chemosphere*, 2021, **267**: 128924.
- [15] 辛文好, 张天泰, 杜冠华. DL0309 对 LPS 诱导小鼠

- RAW264.7 细胞 NO 生成及 iNOS 表达的影响 [C]. 第十三届中国科协年会生物医药博士论坛论文集, 2011:77-80.
- [16] 王朝群, 白育军, 杨燕, 等. 松柏醇的化学合成及抗炎镇痛活性研究 [J]. 遵义医科大学学报, 2021, **44**(5): 594-599;606.
- [17] 刘琼琼. 海藻酸钠-壳聚糖聚离子复合物水凝胶的制备与性能研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [18] HU Y, ZHANG Z, LI Y, et al. Dual-crosslinked amorphous polysaccharide hydrogels based on chitosan/alginate for wound healing applications [J]. *Macromol. Rapid. Comm.*, 2018, **39**(20): e180069.
- [19] 竹泳俊, 李艳芳, 颜廷亭, 等. 壳聚糖/透明质酸钠偶联水凝胶的制备及性能研究 [J]. 化工新型材料, 2021, **49**(4): 190-3+8.
- [20] 牛鹤丽. 响应面法优化大蓟根总黄酮纯化工艺及其纯化前、后的抑菌活性比较 [J]. 食品工业科技, 2021, **42**(19): 211-217.
- [21] HE Y, ZHAO W, DONG Z, et al. A biodegradable antibacterial alginate/carboxymethyl chitosan/Kangfuxin sponges for promoting blood coagulation and full-thickness wound healing [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **167**: 182-192.
- [22] 白也明. 刺五加多糖的分离纯化和结构研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2015.
- [23] 刘坤. 壳聚糖水凝胶的研制及其改性研究 [D]. 武汉: 武汉理工大学, 2019.
- [24] 蓝广芊. 壳聚糖/明胶复合止血材料的研制及其性能研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [25] NAGAHAMA H, MAEDA H, KASHIKI T, et al. Preparation and characterization of novel chitosan/gelatin membranes using chitosan hydrogel [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2009, **76**(2): 255-260.
- [26] MOUSAVI S A, GHOTASLOU R, KHORRAMDEL A, et al. Antibacterial and antifungal impacts of combined silver, zinc oxide, and chitosan nanoparticles within tissue conditioners of complete dentures in vitro [J]. *Irish. J. Med. Sci.*, 2020, **189**(4): 1343-1350.
- [27] 王金宏, 潘琪, 石钰桐, 等. 芦丁的提取及抑菌活性研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2018, **31**(1): 22-24.
- [28] WANG Z, SUN Q, ZHANG H, et al. Insight into antibacterial mechanism of polysaccharides: A review [J]. *LWT-Food Sci. Technol.*, 2021, **150**: 111-129.
- [29] 李晓旭, 刘舒, 洪滨, 等. 裙带菜岩藻聚糖硫酸酯酸解工艺优化及降解产物对巨噬细胞的抗炎活性 [J]. 大连海洋大学学报, 2022, (1): 166-173.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0251

化学试剂,2022,44(11),1585~1597

## 具有生物活性的脱氢枞胺衍生物研究进展

黄静玲,梁锦萍,周凤姬,何金芝,张振伟,陈清,李宁\*

(广西中医药大学 药学院 广西壮瑶药工程技术研究中心,广西 南宁 530001)

**摘要:**脱氢枞胺是松香的重要改性物质之一,也是歧化松香胺的主要成分,分子中具有稳定的手性三环菲结构和可修饰的胺基,可以与生物大分子进行手性识别,是一类重要的药性骨架。脱氢枞胺衍生物具有抗菌、抗病毒、抗癌等多种生物活性,可作为先导化合物用于新药发现。以脱氢枞胺衍生物展现出的生物活性为依据进行分类,介绍近年来具有生物活性的脱氢枞胺衍生物的研究进展,以期为该化合物的后续研究提供参考。

**关键词:**脱氢枞胺;衍生物;先导化合物;生物活性;研究进展

**中图分类号:**R914.5 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1585-13

**Research Progress of Biological Activities for Dehydroabietylamine Derivatives** HUANG Jing-ling, LIANG Jin-ping, ZHOU Feng-ji, HE Jin-zhi, ZHANG Zhen-wei, CHEN Qing, LIN Ning\* (Guangxi Zhuang Yao Medicine Center of Engineering and Technology, School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1585~1597

**Abstract:** Dehydroabietylamine is one of the important modification substances of rosin, and also the main component of disproportionated rosin amine. It has a stable chiral tricyclic phenanthrene structure and modifiable amine group, which can be recognized with biological macromolecules. It is an important medicinal skeleton. Its derivatives have antibacterial, antiviral, and anticancer activities and can be used as lead compounds for new drug discovery. The biological activities of dehydroabietylamine derivatives were classified according to their different biological activities, and the research progress on the biological activities of dehydroabietylamine derivatives was introduced in order to provide a reference for the subsequent research of dehydroabietylamine derivatives.

**Key words:** dehydroabietylamine; derivative; lead compound; biological activity; research progress

脱氢枞胺是一种具有三环菲结构的松香改性产品,也是歧化松香胺的主要成分<sup>[1,2]</sup>,广泛应用于医药、造纸、染料、化学工业等领域<sup>[3-8]</sup>。由于在 4、5 及 10 位上含有 3 个手性碳原子,其手性支架结构可以与生物大分子进行手性识别,对药理活性的调控起着非常重要的作用,是一类特殊且重要的药性骨架<sup>[9]</sup>,具有此类骨架的化合物往往具有较好的生物活性与潜在药用价值<sup>[10,11]</sup>。此外,脱氢枞胺中的氨基又是一个很好修饰的官能团,通过活性叠加原理和亚结构拼接法可引入各种活性基团使其具备多种生物活性。因此,含脱氢枞胺结构的化合物常作为先导化合物应用于药物发现而被合成药物化学家所关注<sup>[12-14]</sup>。鉴于脱氢枞胺衍生物具有潜在的重要生物活性,本文分别以抗菌、抗寄生虫、抗阿尔兹海默症、抗病毒和抗肿瘤等方面的活性进行分类,介绍近年来取得的研究进展,以期为该化合物的合成及进一步的生物活性研究提供参考。

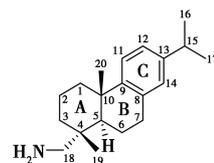


图 1 脱氢枞胺结构式

Fig.1 Dehydroabietylamine structural formula

收稿日期:2022-04-10;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:国家自然科学基金项目(21861009);广西自然科学基金项目(2021GXNSFDA075016, 2018GXNSFAA281317, 2020GXNSFAA297215);广西科技基地和人才专项项目(AD19245138);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2020190)。

作者简介:黄静玲(1995-),女,广西来宾人,硕士生,主要研究方向为药物分子设计合成及活性研究。

通讯作者:李宁, E-mail: linning@gxtcmu.edu.cn。

引用本文:黄静玲,梁锦萍,周凤姬,等.具有生物活性的脱氢枞胺衍生物研究进展[J].化学试剂,2022,44(11):1585-1597。

## 1 抗菌活性

2007 年, Zhao 等<sup>[15]</sup> 以脱氢枞胺和苯甲醛衍生物为原料, 合成系列席夫碱取代的脱氢枞胺衍生物, 并对其抗菌活性进行了评价。所合成的化合物均具有一定的杀菌活性, 其中 Cl-取代的苯甲醛脱氢枞胺衍生物 3 对枯草芽孢杆菌活性最好 (抑制区直径为 1.72 cm), 氟苯甲醛衍生物 4 对金黄色葡萄球菌活性最强 (抑制区直径为 1.65 cm)。此外, 观察到抗大肠杆菌活性效果最好 (直径抑制区为 1.15 cm) 的是无取代的苯甲醛衍生物 1, 在苯甲醛基团中引入取代基并不能增强脱氢枞胺席夫碱抗大肠杆菌的活性。

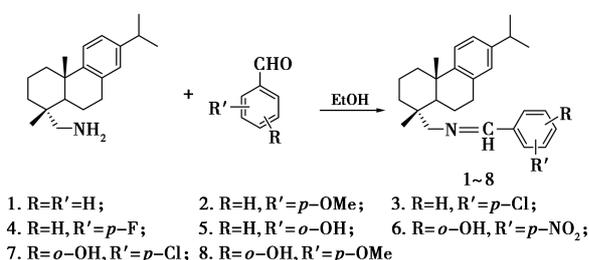


图 2 脱氢枞胺衍生物 1~8 的合成

Fig.2 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 1~8

2013 年, Salehi 等<sup>[16]</sup> 以脱氢枞胺、异构酞和不同的芳香醛为原料, 通过三组分反应合成了一系列新型 2,3-二氢喹唑啉-4(1*H*)-酮类化合物。并对两株革兰氏阳性菌和一株革兰氏阴性菌的抑菌活性进行了评价, 其中化合物 9~13 对蜡样芽孢杆菌的抑菌效果显著 (MIC = 4~16 μg/mL), 如间羟基苯甲醛衍生物 11、12 的 MIC 为 4 μg/mL。而脱氢枞胺对蜡样芽孢杆菌的抑菌效果 MIC = 128 μg/mL。

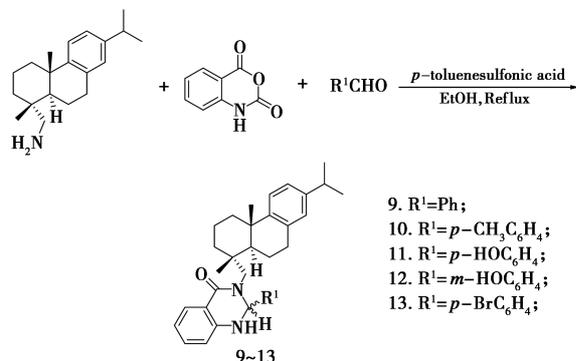


图 3 脱氢枞胺衍生物 9~13 的合成

Fig.3 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 9~13

由参考文献 [15]、[16] 可以看出, 基于脱氢枞胺的抗菌活性, 通过脱氢枞胺的伯胺与苯甲醛衍生物或异构酞等结构结合, 有时会产生协同作

用, 提高生物活性, 有时会产生拮抗作用, 从而调整药理学特性。

## 2 抗寄生虫活性

2016 年, Pirttimaa 等<sup>[17]</sup> 以脱氢枞胺与各种酰基化试剂为起始原料, 通过简单易行的酰化反应合成了一系列脱氢枞胺酰胺类衍生物, 并测定了这些化合物对致病性锥虫多诺瓦氏利什曼原虫和克氏锥虫的活性。其中化合物 14 对多诺瓦氏无鞭毛体的 IC<sub>50</sub> 值为 0.37 μmol/L, 选择性指数为 63; 化合物 14 还可完全抑制感染利什曼原虫的人巨噬细胞内无鞭毛体的生长, IC<sub>50</sub> 值低至 0.06 μmol/L。此外, 该化合物对 L6 细胞内的克氏无鞭毛菌也有较好的抑制作用, IC<sub>50</sub> 值为 0.6 μmol/L, 选择性指数为 58, 是对照品苯硝唑的 3.5 倍。化合物 14 的有效活性和相对较低的细胞毒性使其具有开发为治疗利什曼病和美洲锥虫病新药的潜力。



图 4 脱氢枞胺衍生物 14 的合成

Fig.4 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 14

同年, Dea-Ayuela 等<sup>[14]</sup> 对脱氢枞胺的 C-7 和 C-12 位进行官能化, 分别在 C-7 位引入羰基与在 C-12 位引入硝基, 并对所合成的化合物进行抗利什曼活性研究, 除化合物 17 外, 化合物 15~18 对婴儿利什曼虫病和亚马逊利什曼病选择性指数

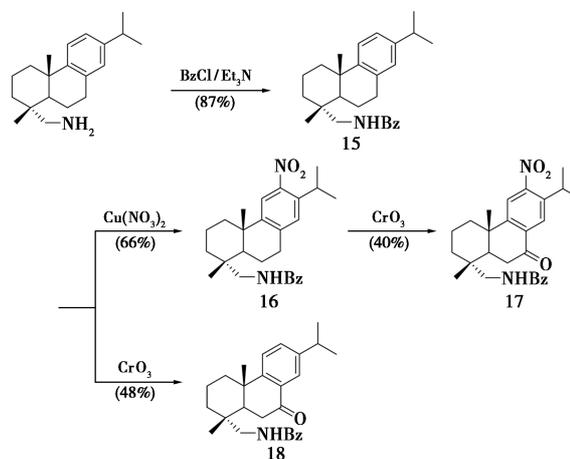


图 5 脱氢枞胺衍生物 15~18 的合成

Fig.5 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 15~18

(SI)值均大于 20,表明在 C-12 处引入硝基(化合物 16)或在 C-7 处引入羰基(化合物 18)可增加抗利什曼活性( $IC_{50} = 2.5 \sim 5.0 \mu\text{mol/L}$ )。需指出的是,在 C-12 与 C-7 均有取代的化合物 17 对婴儿利什曼虫病的活性明显下降( $IC_{50} = 17.5 \mu\text{mol/L}$ )。

以上研究表明,脱氢枞胺酰胺类衍生物的抗利什曼虫活性均优于脱氢枞胺 C-12 位硝化或 C-7 位羰基化的产物,且合成方法较简单易实现,相比于其他基团取代,丙烯酸酰胺取代的脱氢枞胺衍生物 14 表现出优异的抗寄生虫活性,其细胞毒性低,且结合了靶向感染细胞内寄生虫的能力,选择性好,可通过简单的合成方法获得,经进一步开发,有望成为治疗利什曼病和恰加斯病新的理想候选化合物。

### 3 抗阿尔兹海默病

2014 年, Cao 等<sup>[18]</sup>通过酰化反应<sup>[19]</sup>,在脱氢枞胺中引入对清除自由基有效果的酰肼、没食子酸、脲等基团,表现出对人骨髓神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中具有很好的抗氧化活性,对  $A\beta_{42}$  自介导的聚集和  $A\beta_{42}$  老化纤维的分解具有显著抑制活性。特别是化合物 19,在人骨髓神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中的抗氧化活性  $IC_{50} = (62.44 \pm 4.58) \mu\text{mol/L}$ ,并对  $A\beta_{42}$  自身介导的聚集具有强抑制活性( $IC_{50} = (3.96 \pm 0.33) \mu\text{mol/L}$ )。其机制是通过减少  $A\beta_{42}$  的产生,缓解转基因秀丽隐杆线虫 CL4176 因  $A\beta_{42}$  过多引起的麻痹,从而起到抗阿尔兹海默病作用。考虑到其多功能活性和低细胞毒性,化合物 19 被认为是一种潜在的治疗阿尔茨海默氏症的候选化合物。

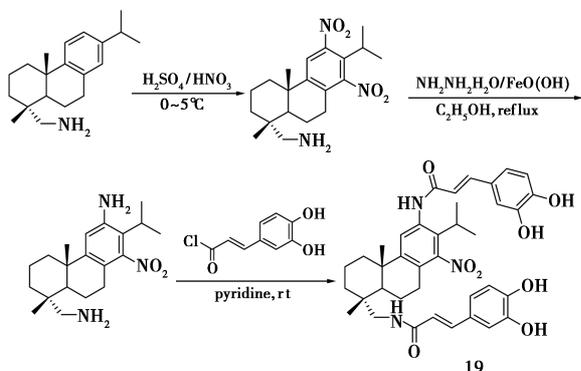


图 6 脱氢枞胺衍生物 19 的合成

Fig.6 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 19

抑制乙酰胆碱酯酶是治疗阿尔茨海默病

(症)的主要策略之一。2017 年, Wiemann 等<sup>[20]</sup>利用脱氢枞胺 C-18 位的氨基与邻苯二甲酸酐反应得到化合物 20。此外,脱氢枞胺与各种异氰酸酯缩合得到了第二类衍生化产物,以中等的收率合成了所需的尿素类似物 21~23。并用 Ellman 比色法筛选了它们对乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BChE)的抑制作用。脱氢枞胺 C-18 上 N-取代产物表现出对乙酰胆碱酯酶具有极好的抑制效果,特别是 N-邻苯二甲酸酐脱氢枞胺衍生物 20 与 N-苯甲酰脱氢枞胺衍生物 21~23,抑制率达 95.40%~98.98%,可媲美阳性药氢溴酸加兰他明(97.12%)。

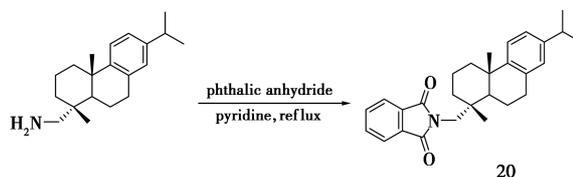


图 7 脱氢枞胺衍生物 20 的合成

Fig.7 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 20

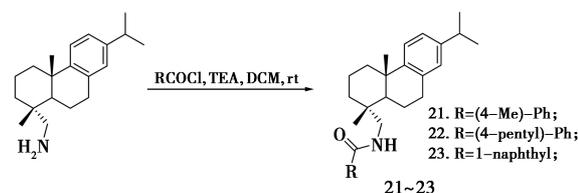
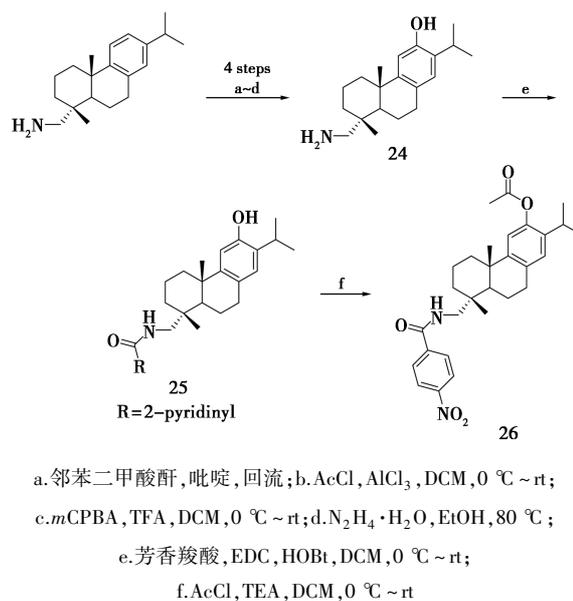


图 8 脱氢枞胺衍生物 21~23 的合成

Fig.8 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 21~23

2019 年, Loesche 等<sup>[21]</sup>又对脱氢枞胺骨架进行了修饰,通过对 C-12 位的羟基化与 C-18 位的



a. 邻苯二甲酸酐,吡啶,回流;b.  $\text{AcCl}, \text{AlCl}_3, \text{DCM}, 0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ ;  
c. *m*CPBA, TFA, DCM,  $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ ; d.  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}, \text{EtOH}, 80^\circ\text{C}$ ;  
e. 芳香羧酸, EDC, HOBT, DCM,  $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ ;  
f.  $\text{AcCl}, \text{TEA}, \text{DCM}, 0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$

图 9 脱氢枞胺衍生物 24~26 的合成

Fig.9 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 24~26

酰胺化得到了一组 12-羟基脱氢枞胺酰胺衍生物。利用 Ellman 比色法筛选化合物,确定其对乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和丁酰胆碱酯酶 (BChE) 的抑制能力。并且发现其中一些化合物具有 BChE 的选择性抑制作用,然后对所合成的化合物进行酶动力学检测,发现对硝基取代的化合物 26 和异烟酰类似物 25 抑制 BChE 的活性最好,抑制常数分别为  $K_i = (0.72 \pm 0.06)$ 、 $(0.86 \pm 0.19) \mu\text{mol/L}$ , 选择性指数分别为  $SI = 3.2$ 、 $3.7$ 。

综上所述,不管是通过清除自由基还是抗胆碱酯酶活性从而达到抗阿尔兹海默症的作用,脱氢枞胺衍生物的结构中均有 C-18 位的伯胺被酰胺取代,推测在脱氢枞胺的 C-18 位引入酰胺基团,可协同增加其活性。

#### 4 抗病毒活性

2017 年, Kovaleva 等<sup>[22]</sup>以 C-18 位伯氨基脱氢枞胺为原料,利用简单的缩合反应,合成了吡咯烷、哌啶、氮丙烷、吗啉、异吡啶啉和吡咯杂环化合物。并对获得的化合物进行了抗流感病毒 A/07/09(H1N1)pdm09 株的抗病毒活性测试,其中化合物 27 和 28 的结构中分别为含氮草环和吡咯环,表现出对甲型流感病毒的最强活性,选择性指数为 10,且化合物的毒性较低。

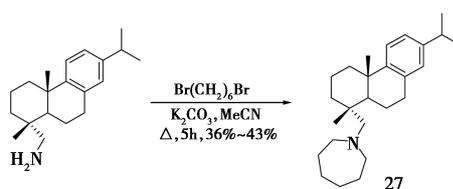


图 10 脱氢枞胺衍生物 27 的合成

Fig.10 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 27

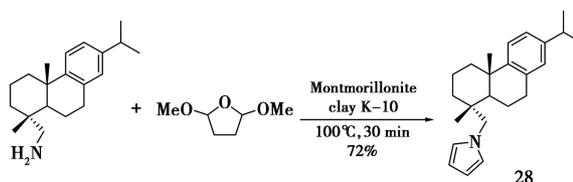


图 11 脱氢枞胺衍生物 28 的合成

Fig.11 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 28

2016 年, Roa-Linares 等<sup>[23]</sup>参考了文献[24]方法,以脱氢枞胺为原料,经酰化和氧化反应,合成了化合物 29~33。并以合成的脱氢枞胺衍生物对人疱疹病毒 1 型、人疱疹病毒 2 型和登革病毒 2 型的活性进行了研究。两种铁锈酚类似物 32、33 被发现在低微摩尔浓度下能持续抑制人类疱疹病毒(1 型和 2 型)和登革病毒 2 型。这些化合物表现出特异性的抗病毒活性,在感染期间显著降低病毒斑块大小。特别是化合物 32 对登革 2 型病毒效力 ( $EC_{50} = 1.4 \mu\text{mol/L}$ ) 比对照组

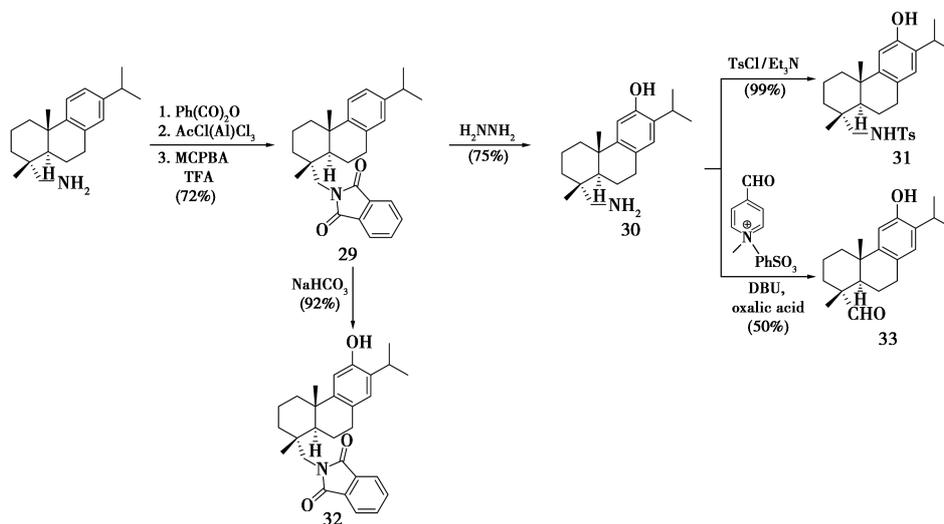


图 12 脱氢枞胺衍生物 29~33 的合成

Fig.12 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 29~33

利巴韦林高 10 倍,是很有前途的抗病毒先导化合物。

#### 5 抗肿瘤作用

2012 年, Chen 等<sup>[25]</sup>以脱氢枞胺为原料,通过

对 B 环 C-7 位的氧化、C 环 C-12 位的硝化和 C-18 位的酰胺化反应,合成了一系列脱氢枞胺衍生物。并采用 MTT 法检测这些化合物对人前列腺癌 PC-3 细胞和人卵巢癌 Hey-1B 细胞的毒性作用。结果表明,在苯甲酰胺取代 C-18 氨基的条件下,

C-7 位羰基化和 C-12 位上硝基化后使细胞毒活性增加。如 C-12 位上有硝基取代化合物 35 抗 PC-3 与 Hey-1B 的活性分别为  $IC_{50} = 5.7、16.0 \mu\text{g/mL}$ , C-7 位羰基化的化合物 36 抗 PC-3 与 Hey-1B 的活性分别为  $IC_{50} = 7.8、15.2 \mu\text{g/mL}$ , 结果表明, C 环上第 12 位的硝基或 B 环上第 7 位的羰基的存在对这些化合物的生物活性的测定起到重要作用, 该结果为脱氢枞胺衍生物构效关系的研究提供了更多的实验数据。

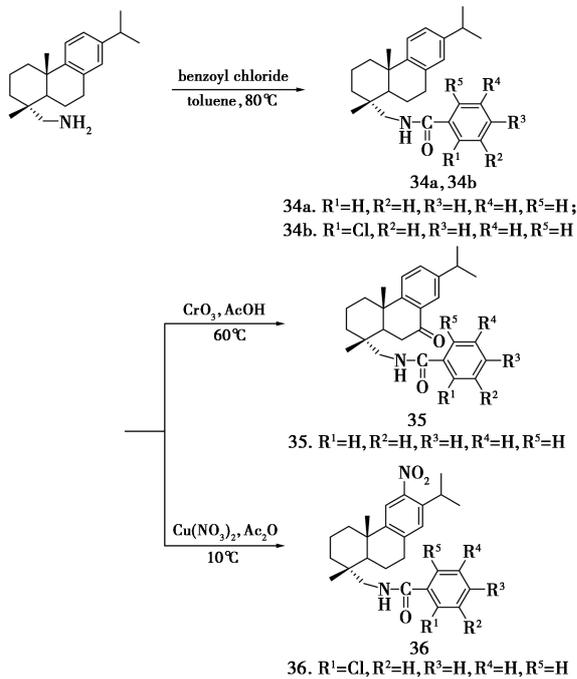


图 13 脱氢枞胺衍生物 34~36 的合成

Fig.13 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 34~36

2015 年, Yang 等<sup>[26]</sup> 通过两条相似的反应路线, 经 N-Boc 保护、氯乙酰氯反应, 再在 KOH 条件下经两步反应后再脱 Boc 保护, 合成了一系列哌嗪-环烯-脱氢枞胺类化合物, 并采用 CCK-8 法检测偶联物 37~40 对人乳腺癌 MCF-7 细胞和人肝癌 HepG-2 细胞的体外抗肿瘤活性,  $IC_{50}$  值为  $23.56 \sim 78.92 \mu\text{mol/L}$ 。特别是化合物 37 对 MCF-7 细胞株的抗肿瘤活性 ( $IC_{50} = (25.42 \pm 2.04) \mu\text{mol/L}$ ) 优于阳性对照 5-氟尿嘧啶 ( $IC_{50} = (27.12 \pm 1.95) \mu\text{mol/L}$ )。此外, 还对化合物 37 进行初步的抗肿瘤作用机制研究, 流式细胞仪检测结果显示, 具有代表性的偶联物 37 可诱导 MCF-7 肿瘤细胞凋亡, 且呈剂量依赖性。

2015 年, Ling 等<sup>[13]</sup> 首先通过多肽偶联法合成脱氢枞胺的酰胺和磺酰胺类化合物, 并利用 NP

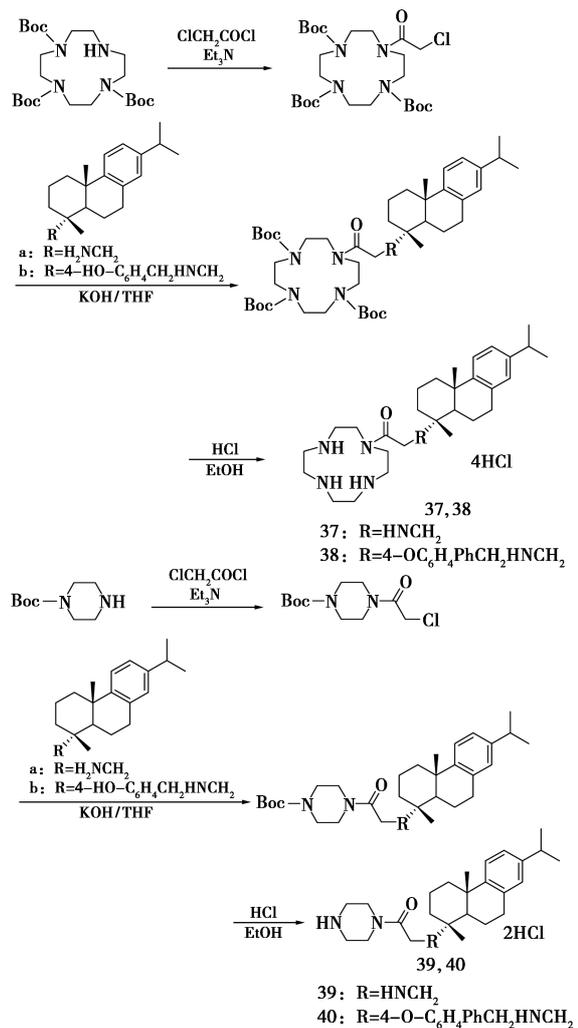


图 14 脱氢枞胺衍生物 37~40 的合成

Fig.14 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 37~40

法筛选此类化合物的活性, 确定了此类化合物对 TNBC 模型(人三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系)具有活性。研究表明, 酰胺的吸电子性质不影响化合物的生物活性, 而磺酰胺结构明显增加了脱氢枞胺衍生物的生物活性, 其中脱氢枞胺磺酰胺

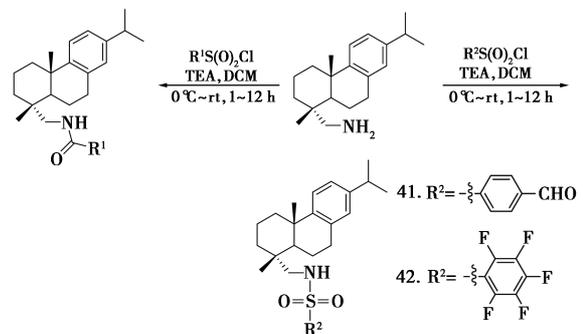


图 15 脱氢枞胺衍生物 41 和 42 的合成

Fig.15 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 41 and 42

类衍生物 41 和 42 通过对细胞周期 G0/G1 期阻滞从而抑制细胞增殖。此外,化合物 41、42 在上述 TNBC 模型中通过激活 caspase-9、caspase-3 和裂解 PARP 蛋白诱导细胞凋亡。

2018 年,Wiemann 等<sup>[27]</sup>通过 Ugi-4CR 反应合成了一组 16 个二萜脱氢枞胺衍生物。根据 SRB 实验结果,苯甲酸衍生的产物中,由于受芳香基团的对位取代基的影响,化合物 43 和 46 的  $EC_{50}$  值在 6.8~15.6  $\mu\text{mol/L}$  之间,而化合物 44 和 45 的  $EC_{50}$  值没有明显的细胞毒活性。进一步的结构活性关系表明,与受 N-Boc 保护的衍生物 48~51 和 DA-Ugi 产物 43~46 相比,具有游离氨基的化合物 52~55 导致细胞毒性活性显著增加。最后一组 DA-Ugi 衍生物罗丹明 B 偶联物 56~58 表现出明显的细胞毒活性,其  $EC_{50}$  值较低 (0.099~0.657  $\mu\text{mol/L}$ )。随后与通过 Schotten-Baumann 反应获

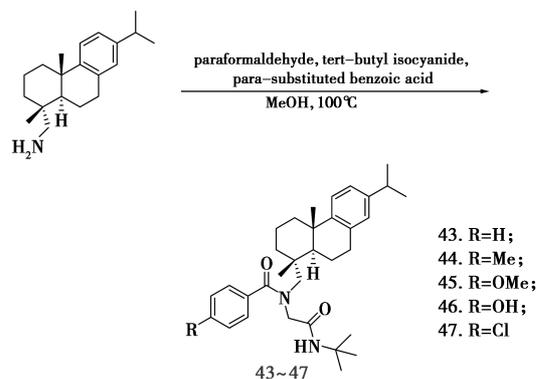


图 16 脱氢枞胺衍生物 43~47 的合成

Fig.16 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 43~47

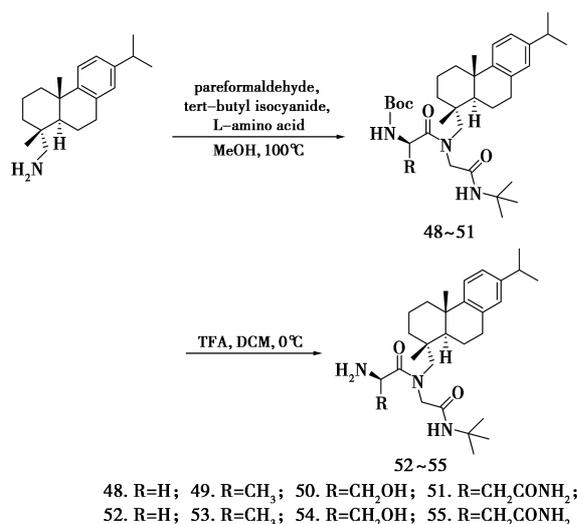


图 17 脱氢枞胺衍生物 48~55 的合成

Fig.17 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 48~55

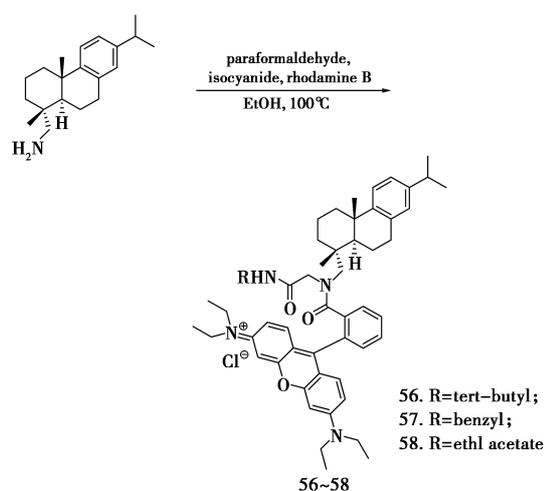
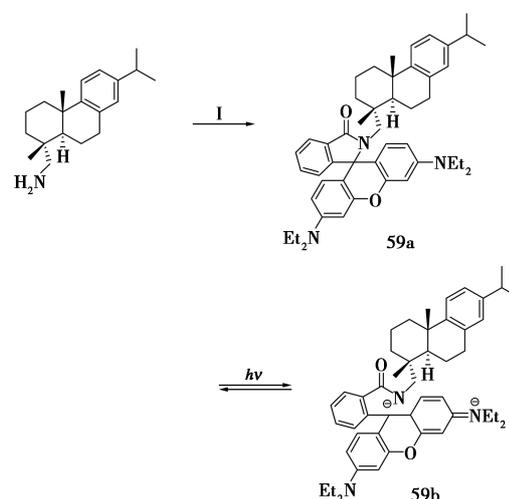


图 18 脱氢枞胺衍生物 56~58 的合成

Fig.18 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 56~58



I. 罗丹明 B, (COCl)<sub>2</sub>, DMF, DCM, 0 °C, 2 h, TEA, 催化, DMAP, DCM, 0 °C ~rt

图 19 脱氢枞胺衍生物 59 的合成

Fig.19 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 59

得罗丹明 B 酰胺化合物 59 进行比较,结果发现罗丹明 B 部分与二萜的连接显著影响其细胞毒性作用。如化合物 56 具有高度的细胞毒性,但是化合物 59 根本没有细胞毒性,这一研究结果表明分子中存在罗丹明 B 部分并不一定保证该化合物具有细胞毒活性,并强调了脱氢枞胺和罗丹明部分之间耦合类型的重要性。

同年,Wiemann 等<sup>[28]</sup>从脱氢枞胺出发,重点研究了 3 种不同的脱氢枞胺衍生物,分别为简单的酰胺衍生物、C 环修饰的酰胺和生物素化偶联物。该课题组从脱氢枞胺的 C-18 氨基部分开始,基于构效关系,通过 EDC/HOBt 偶联反应,以 51%~77% 的产率合成了一组对取代芳香酰胺。

接着,通过借鉴参考文献[29]的方法,在对脱氢枞胺 C-18 进行结构修饰的前提下,研究了 C 环修饰对脱氢枞胺生物活性的影响。最后,为了优化此类化合物对肿瘤的特异性,使用维生素介导的

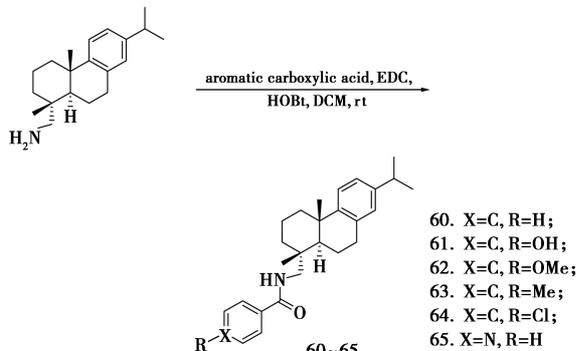
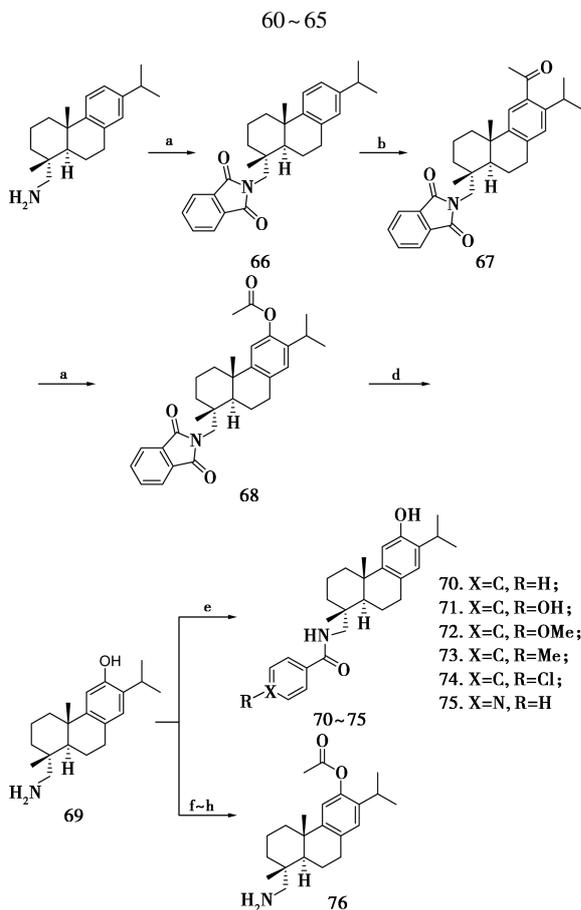


图 20 脱氢枞胺衍生物 60~65 的合成

Fig.20 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives



a.邻苯二甲酸酐,吡啶,回流,2.5 h,72%; b.AcCl, AlCl<sub>3</sub>, DCM, 0 °C to rt; c.mCPBA, TFA, DCM, 0 °C-rt; d.N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, 80 °C; e.芳香羧酸, EDC, HOBT, DCM, 0 °C-rt; f.Boc<sub>2</sub>O, NaOH, THF, 0 °C-rt; g.AcCl, TEA, DCM, 0 °C-rt; h.TFA, DCM, 0 °C-rt

图 21 脱氢枞胺衍生物 66~76 的合成

Fig.21 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives

66~76

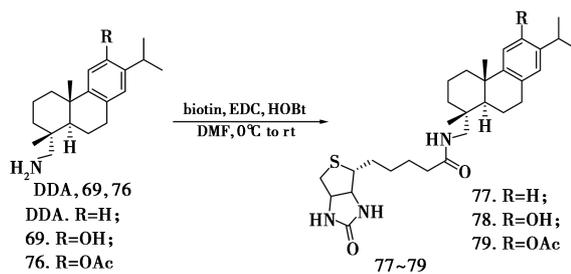


图 22 脱氢枞胺衍生物 77~79 的合成

Fig.22 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives

77~79

靶向机制策略<sup>[30,31]</sup>,由 3 种生物素化偶联物组成,以比较它们与脱氢枞胺的细胞毒活性和肿瘤特异性。从 DDA、化合物 69 和 76 开始,分别通过 EDC/HOBT 偶联反应合成了化合物 77~79。采用 SRB 比色法测定了脱氢枞胺衍生物 60~65 和 69~76 体外细胞毒活性作用;测定了 5 种人肿瘤细胞系和 1 个非恶性小鼠成纤维细胞的 EC<sub>50</sub> 值。首先研究了 C-18 氨基部分的酰胺化对体外细胞毒活性的影响,发现在芳基对位引入取代基可显著影响细胞毒性,如无取代的 N-苯甲酰脱氢枞胺(60)没有表现出明显的细胞毒活性作用 (EC<sub>50</sub>(MCF7) > 30 μmol/L),而 N-(4-甲氧基苯甲酰)脱氢枞胺(62)表现出良好的细胞毒活性 (EC<sub>50</sub>(MCF7) = (4.5 ± 1.5) μmol/L)。C 环修饰的酰胺和生物素化偶联物与 C-18 氨基部分的酰胺化产物相比,其体外细胞毒性明显提高(例如,12-羟基-N-苯甲酰脱氢枞胺(70)的 EC<sub>50</sub>(MCF7) = (4.8 ± 0.3) μmol/L 或 12-羟基-(4-氯苯甲酰)脱氢枞胺(74)的 EC<sub>50</sub>(MCF7) = (5.0 ± 0.5) μmol/L)。此外,12-羟基-N-(异烟碱基)脱氢枞胺(75)具有最高的细胞毒活性 (EC<sub>50</sub>(MCF7) = (4.3 ± 0.2) μmol/L),同时具有较高的选择性 (SI = 6.2)。生物素化衍生物 77~79 的 SRB 检测结果表明其对细胞毒活性没有任何积极影响;除细胞毒活性明显下降外,无明显的选择性。因此,脱氢枞胺的生物素化并不是提高其肿瘤特异性的合适方法。

2018 年,Zhao 等<sup>[32]</sup>以脱氢枞胺为原料与醛反应,合成了 5 种具有生物活性的脱氢枞胺席夫碱衍生物 80~84,化合物 80 与铜(II)乙酸酯反应得到配合物 Cu(80)<sub>2</sub>。利用 MTT 法检测了它们的体外抗肿瘤活性。通过比较化合物 80~84 的结构和体外细胞毒性关系,可以发现具有咪唑环的化合物 83、84 抗肿瘤活性高于具有苯环的化合物 80~82。癌细胞中含有羧基和氨基,在

咪唑环中容易与 N 类孤对电子形成氢键。此外,当化合物具有给电子基团和大空间位阻基团的苯环时,其抗肿瘤活性较低(化合物 80~82)。相比之下,含有二乙基氨基的化合物 82 活性高于含有叔丁基的化合物 80、81,可能是因为二乙基氨基中存在带有孤对电子的 N, N 容易与药物细胞形成氢键。引入含有氢键供体的极性基团可以提高抗肿瘤活性。该课题组还对抗 HepG2 细胞效果较好的化合物 83 (0.24  $\mu\text{mol/L}$ ) 和 84 (0.14  $\mu\text{mol/L}$ ) 的体外抗肿瘤作用机制进行研究,进一步的研究结果表明,化合物 83 和 84 可有效诱导 HepG2 细胞凋亡,并且与阳性药阿霉素一样,与 DNA 结合模式也是插入式

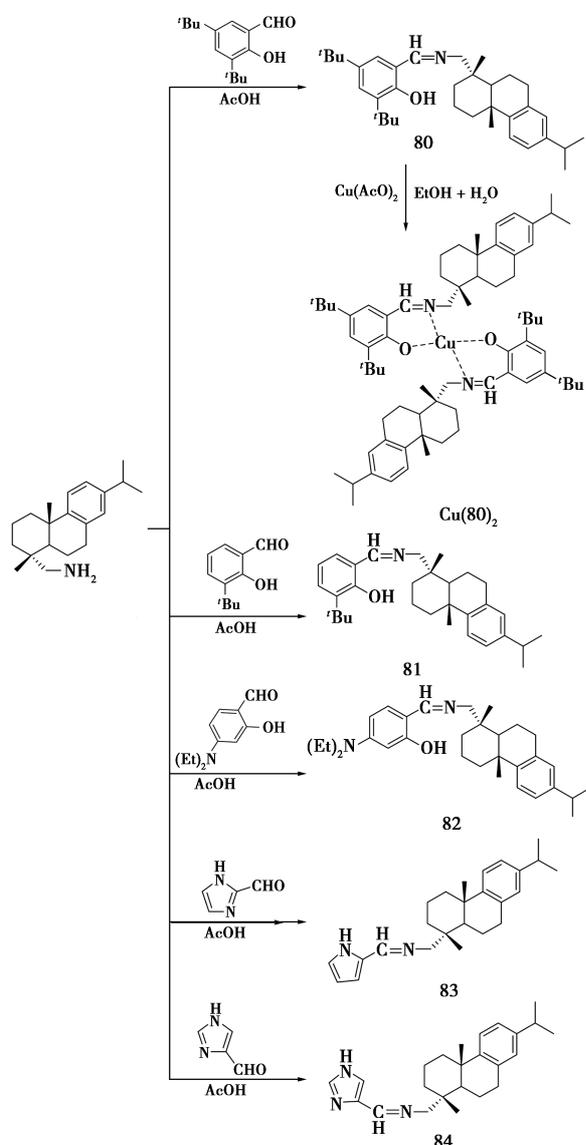


图 23 脱氢枞胺衍生物 80~84 的合成

Fig.23 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives  
80~84

的,由此证明这类化合物可能是一种潜在的抗肿瘤药物。

接着,Zhao 等<sup>[33]</sup>为了寻找更高效、低毒的抗癌化合物,基于前期的工作基础,又合成了几种脱氢枞胺咪唑酰胺类衍生物,包括有机盐(85 和 86)和酰胺类(87~89)。并利用 MTT 法检测其体外抗肿瘤活性。结果表明,几乎所有化合物的抗肿瘤活性均优于脱氢枞胺,且毒性较低。其中,有机盐化合物中有两分子脱氢枞胺的咪唑酰胺 86 ( $\text{IC}_{50} = 0.75 \mu\text{mol/L}$ ) 的抗肿瘤活性高于有一分子脱氢枞胺的咪唑酰胺 85 (1.85  $\mu\text{mol/L}$ ),这可能是由于抗肿瘤活性高的脱氢枞胺含量增加,有机盐的溶解度更好所致。此外,当化合物含有一  $\text{CH}_3$  给电子基团(87~89)时,其抗肿瘤活性低

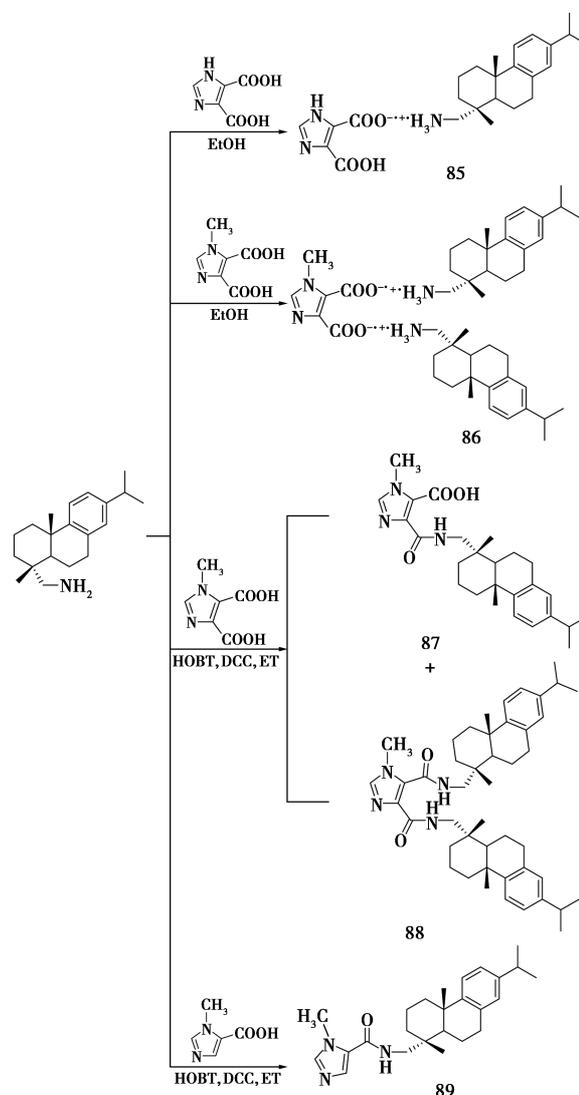


图 24 脱氢枞胺衍生物 85~89 的合成

Fig.24 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives  
85~89

于不含给电子基团的化合物 85。此外,化合物 85 和 86 可通过诱导细胞凋亡抑制癌细胞增殖,并通过插层的方式与 DNA 相互作用。这些研究结果对了解脱氢枞胺类似物的细胞毒性和 DNA 结合模式具有重要意义,同时也为合理设计新的、潜在的 DNA 靶向化合物奠定了基础。

为了探索具有快速作用、选择性好、生物利用度高、低毒、减少或几乎无副作用的抗癌药物,2020 年,Zhao 等<sup>[34]</sup>又成功地合成了几种具有生物活性的脱氢枞胺席夫碱(90~93)、酰胺(94~100)和配合物  $\text{Cu92}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(94)_3$ 、 $\text{Co}(95)_2\text{Cl}_2$ ,用于开发高效、低毒的抗增殖化合物。利用 MTT

法分析这些结构与细胞毒性的关系,发现席夫碱化合物(0.49~14.28  $\mu\text{mol/L}$ )的抗增殖活性高于酰胺类化合物(5.68~72.28  $\mu\text{mol/L}$ ),尤其是席夫碱化合物 90~92。可能的原因一方面是席夫碱的溶解度较好,提高了生物利用度;另一方面是化合物中的亚胺键  $\text{CH}=\text{N}$  与吡啶环共轭,提高了化合物的稳定性。此外,化合物 90 和 92 与 DNA 的结合方式为相互作用,当化合物以插层方式与 DNA 结合时,会改变或破坏 DNA 的结构,引起细胞凋亡,抑制癌细胞的生长。这些结果表明化合物 90 和 92 可能是一种很有前途的无毒副作用的抗增殖药物。

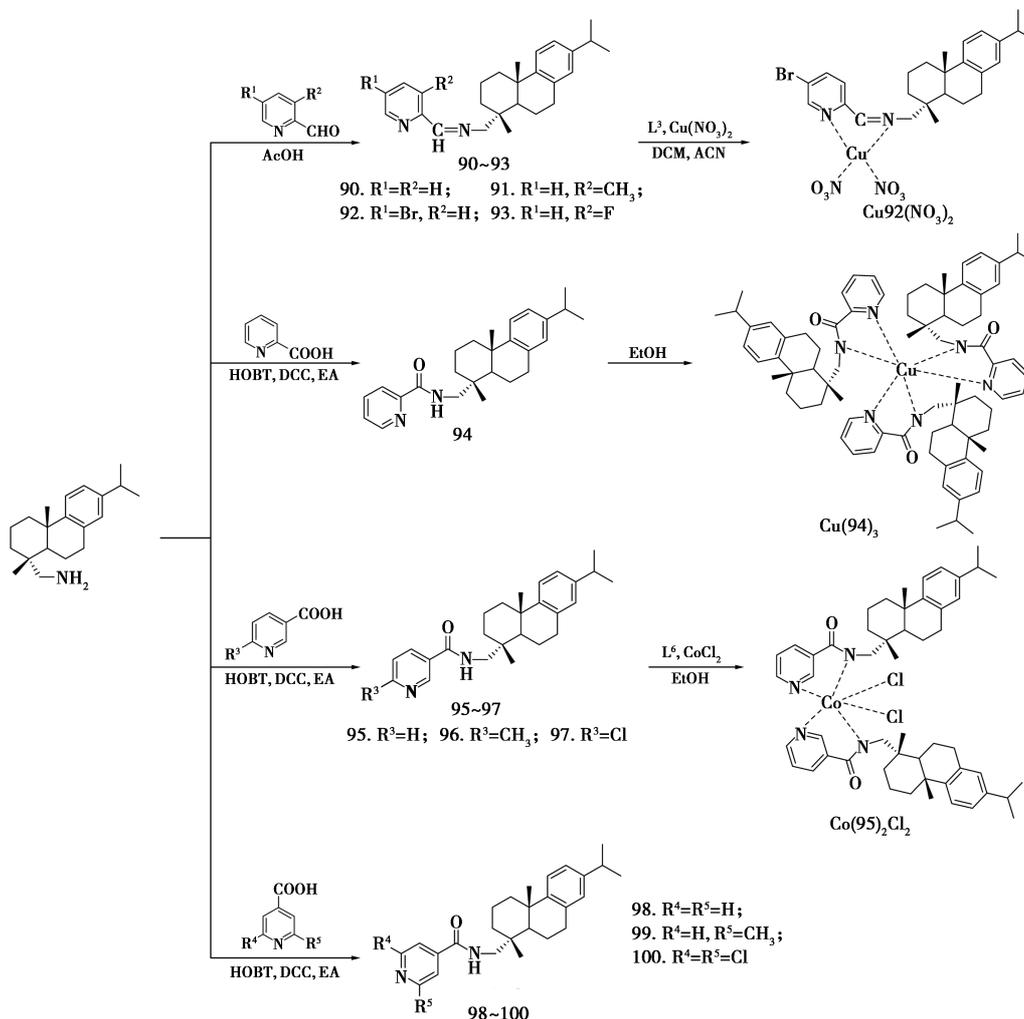


图 25 脱氢枞胺衍生物 90~100 的合成

Fig.25 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 90~100

此外,Zhao 等<sup>[35]</sup>还成功地合成了噻吩席夫碱(101~103)、噻吩酰胺(104~106)、吡嗪酰胺(107~110)等几种含杂环的脱氢枞胺衍生物,并且此类脱氢枞胺衍生物具有较高的抗增殖活性与

较低的毒性。其中化合物 101 和 103 在 HepG2 细胞中被证实具有高效的凋亡诱导和与 DNA 的插层结合模式。并且化合物 101 在体外和体内均无明显毒性,因此它是一种潜在、有效和无毒副作

用的抗肿瘤先导化合物。

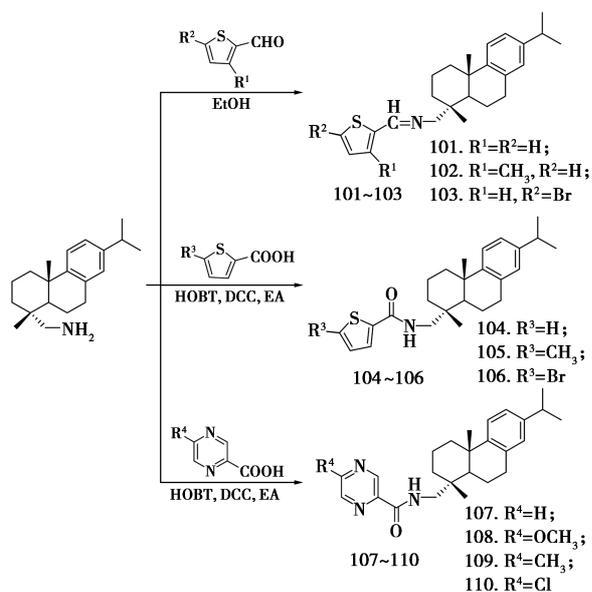


图 26 脱氢枞胺衍生物 101~110 的合成

Fig.26 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 101~110

2008年, Li等<sup>[36]</sup>以脱氢枞胺与苯甲醛类衍生物为原料, 合成了系列席夫碱脱氢枞胺衍生物, 研究了其抗增殖作用, 并探讨了其对肝癌 SMMC-7721 细胞的可能机制。其中, 化合物 111 对 SMMC-7721 细胞的生长具有明显的抑制作用, 且呈剂量和时间依赖性。结果表明, 所合成的化合物 111 可通过诱导细胞凋亡和降低线粒体膜电位有效抑制细胞增殖, 有望成为一类新型抗肿瘤药物。

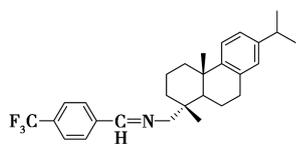


图 27 脱氢枞胺衍生物 111 的合成

Fig.27 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 111

2013年, Liu等<sup>[37]</sup>以脱氢枞胺为原料, 通过缩合、还原和水解等反应, 合成了一系列具有席夫碱取代的脱氢枞胺衍生物。并对其生物活性进行研究, 这些化合物对 Hey-1B 和 HepG2 细胞表现出一定的抗肿瘤活性。同时, 这些化合物还表现出对质粒 DNA (大肠杆菌) 的 DNA 裂解活性, 构效关系研究表明, 席夫碱结构上的取代基与抗肿瘤活性和 DNA 裂解活性有关。这些研究结果进一步揭示了化学结构、生物学功能和 DNA 裂解特性之间的关系。

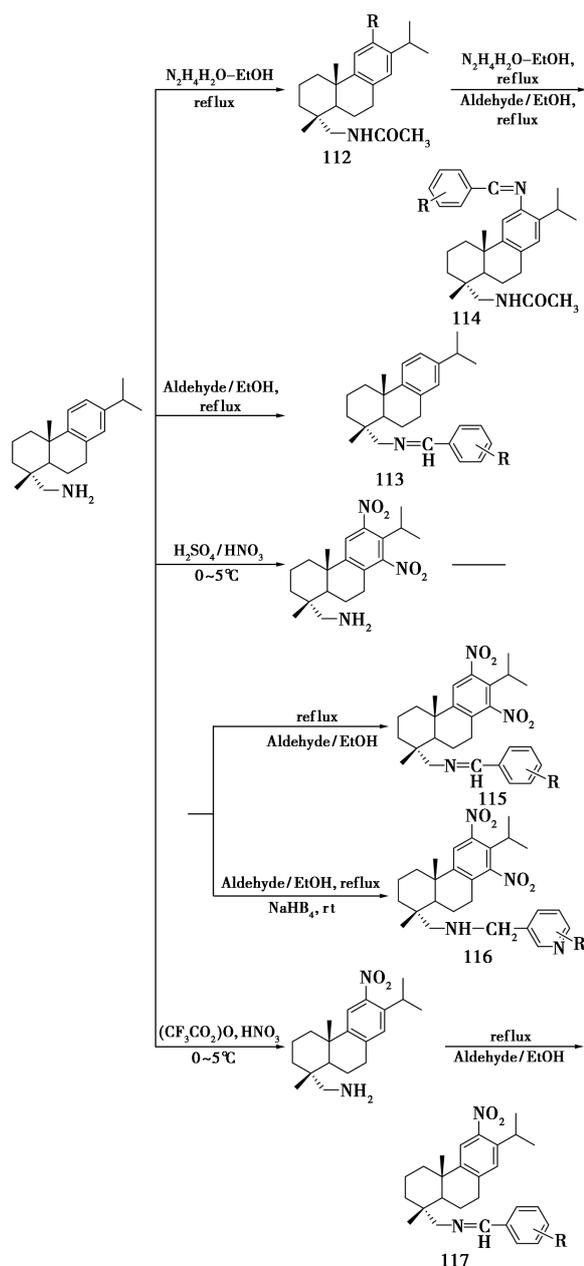


图 28 脱氢枞胺衍生物 112~117 的合成

Fig.28 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 112~117

同年, Liu等<sup>[38]</sup>又以邻苯二酚和脱氢枞胺衍生物为原料, 合成了一系列新的脱氢枞胺多酚类化合物 118~126。研究了这些化合物对 LO2 和 HepG2 细胞的活性。结果表明, 功能基团 (N-C) 在化合物 121 中的引入导致化合物的细胞毒性降低。而在 C-12/14 位置的硝基在对癌细胞的细胞毒性中发挥了重要作用, 如化合物 118~120 中, 无硝基取代的化合物 120 抗 HepG2 活性明显下降, 并且化合物 121 和 122 在相同浓度下对正常肝细胞 LO2 细胞的抑制作用较弱, 具有进一步开

发的潜力。同时,该系列多酚表现出较强的自由基清除活性。

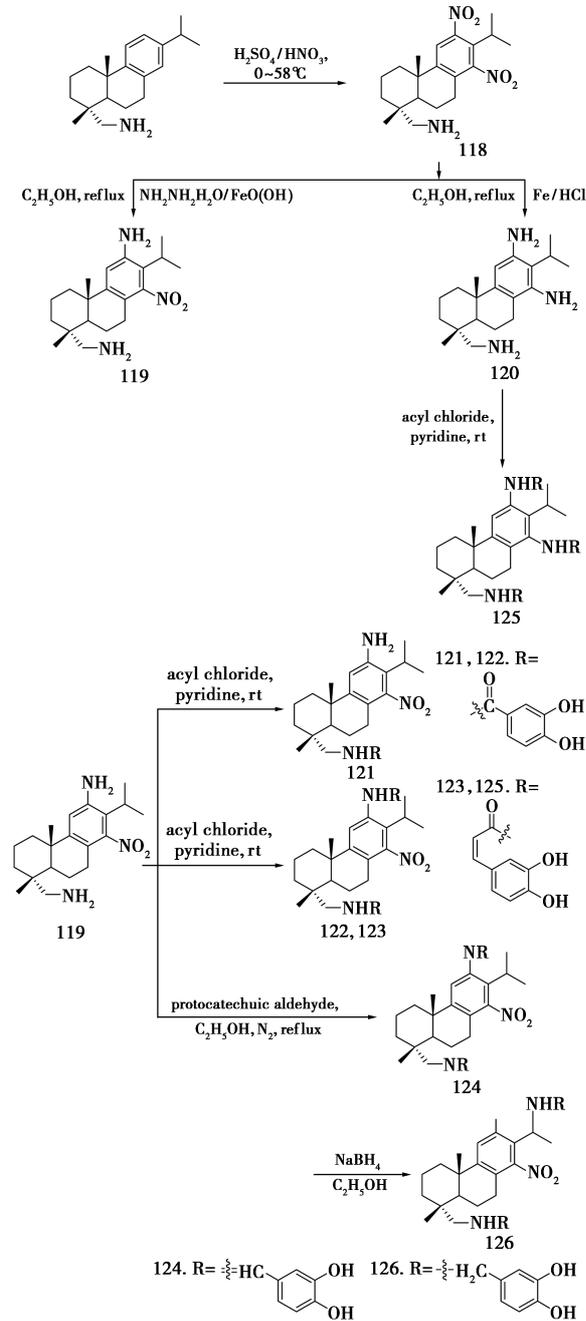


图 29 脱氢枞胺衍生物 118~126 的合成  
Fig.29 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 118~126

酪氨酸-DNA 磷酸二酯酶 1 (TDP1) 是一种 DNA 修复酶,在各种抗肿瘤药物引起的损伤修复中起关键作用<sup>[39]</sup>。2019 年, Kovaleva 等<sup>[40]</sup> 研究发现了一类新型的脲和硫脲脱氢枞胺衍生物具有抑制酪氨酸-DNA 磷酸二酯酶 1 (TDP1) 的作用,所合成的化合物对 TDP1 酶活性的 IC<sub>50</sub> 值在 0.1~3.7 μmol/L 范围内。他们首次发现 TDP1

抑制剂联合替莫唑胺对胶质母细胞瘤细胞的细胞毒作用在相同浓度下优于单独替莫唑胺。化合物 127 和 128~130 在纳摩尔浓度范围内表现出抑制活性,是该研究中最强的 TDP1 抑制剂。此研究对于开发新型和高效的脑肿瘤化疗药物具有重要意义。

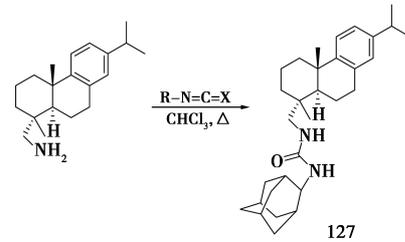


图 30 脱氢枞胺衍生物 127 的合成  
Fig.30 Synthesis of dehydroabietylamine derivative 127

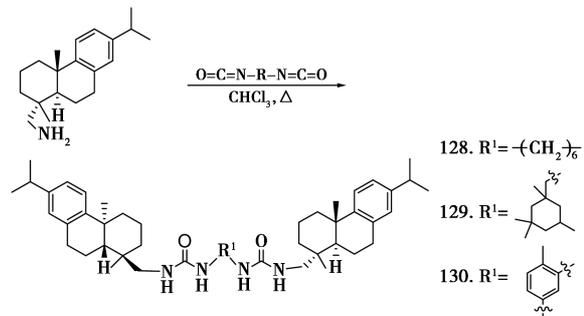


图 31 脱氢枞胺衍生物 128~130 的合成  
Fig.31 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 128~130

2021 年, Kovaleva 等<sup>[41]</sup> 以脱氢枞胺为原料,与异硫氰酸酯、溴乙酸乙酯反应,根据试剂的加成

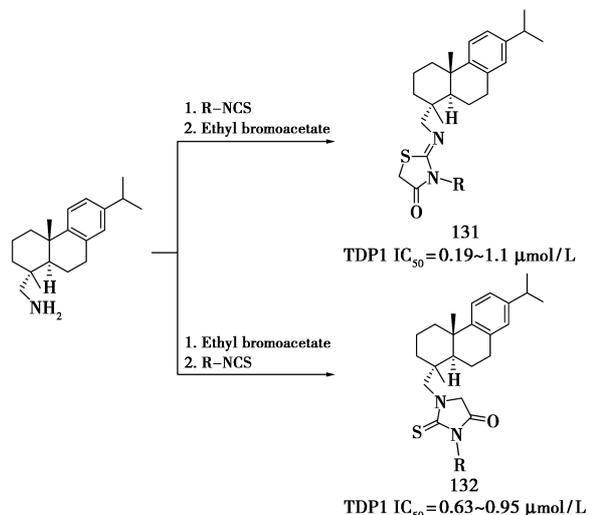


图 32 脱氢枞胺衍生物 131 和 132 的合成  
Fig.32 Synthesis of dehydroabietylamine derivatives 131 and 132

顺序,可以得到不同类别的 2-亚氨基噻唑啉和 2-硫氧基咪唑啉杂环衍生物。在 Lawesson 试剂的作用下,从 2-亚氨基噻唑啉中得到了 2-亚氨基噻唑啉-4-硫代化合物。结果发现,在亚微摩尔浓度下,化合物 131、132 均表现出了有效的 TDP1 抑制作用。

## 6 结论

近年来,研究者们合成了许多脱氢枞胺衍生物,并对其中一些化合物进行生物学性质研究。相比于松香的其他改性物质,脱氢枞胺由于具有更好可修饰性,易于改造成为具有潜在药理活性的衍生物,特别是一些脱氢枞胺酰胺、亚胺和脲类衍生物已被证明具有良好的生物活性。尽管脱氢枞胺衍生物在生物活性研究方面已取得一些进展,但还有些问题需要探讨,如:1) 目前对脱氢枞胺研究主要集中在 A 环 18 位的氨基衍生物上,而对 B 环和 C 环进行结构改造并开展活性研究的例子不多;2) 大多数对脱氢枞胺衍生物进行生物活性研究的报道中,有关结构与生物活性之间的构效关系讨论不够充分;3) 基于药物作用机制有目的地对脱氢枞胺进行理性药物分子设计的例子鲜有报道。因此,基于药物的构效关系和作用机制,充分利用脱氢枞胺具有稳定的手性三环菲结构,通过拼合原理引入具有生物活性的结构单元,在理性药物设计的指导下设计合成出具有期望活性的脱氢枞胺衍生物是今后研究的重要方向。

## 参考文献:

- [1] ALVAREZ-MANZANEDA E, CHAHBOUN R, CABRERA E, et al. First synthesis of picealactone C. A new route toward taxodione-related terpenoids from abietic acid [J]. *Tetrahedron. Lett.*, 2007, **48**(6): 989-992.
- [2] XIONG Y, WANG K, PAN Y, et al. Isolation, synthesis, and anti-tumor activities of a novel class of podocarpic diterpenes [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**(4): 786-789.
- [3] RAO X, SONG Z, HE L. Synthesis and antitumor activity of novel  $\alpha$ -aminophosphonates from diterpenic dehydroabietylamine [J]. *Heteroat. Chem.*, 2008, **19**(5): 512-516.
- [4] YANG X, QIN X, WANG Q, et al. Synthesis and antitumor activities of piperazine- and cyclen-conjugated dehydroabietylamine derivatives [J]. *Heterocycl. Commun.*, 2015, **21**(4): 233-237.
- [5] NEMETH N, SALMAN T. Adsorption of dehydroabietylamine acetate on quartz and hematite [J]. *Can. Metall. Q.*, 2013, **4**(1): 75-86.
- [6] WANG Y, CHEN Y, LI C, et al. Magnetic molecularly imprinted polymers based on dehydroabietylamine as chiral monomers for the enantioseparation of *RS*-mandelic acid [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(23): 14 977-14 984.
- [7] FEI B L, LI L Y, WANG P, et al. Multifunctional novel rosin derivatives based on dehydroabietylamine with metal ion sensing and DNA/BSA binding activities [J]. *J. Mol. Liq.*, 2022, **347**: 118 273-118 284.
- [8] ZHU Y, GE L, CHEN L, et al. An efficient process for recycle *S*-valsartan from the racemic coproduct via diastereomeric crystallization by using natural dehydroabietylamine as the enantioselective recognition media [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2022, **282**: 120 056-120 064.
- [9] LIU X, ZHANG R, LI T, et al. Novel fully biobased benzoxazines from rosin: Synthesis and properties [J]. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2017, **5**(11): 10 682-10 692.
- [10] MUSTUFA M, ASLAM A, OZEN C, et al. Phenacyl group containing amide derivative of dehydroabietylamine exhibiting enhanced cytotoxic activity against PLC and MCF7 cancer cell lines [J]. *Med. Chem. Res.*, 2017, **26**(7): 1 367-1 376.
- [11] SON K H, OH H M, CHOI S K, et al. Anti-tumor abietane diterpenes from the cones of sequoia sempervirens [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**(8): 2 019-2 021.
- [12] SINGH N, MISHRE B B, BAJPAI S, et al. Natural product based leads to fight against leishmaniasis [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, **22**(1): 18-45.
- [13] LING T, TRAN M, GONZALEZ M A, et al. (+)-Dehydroabietylamine derivatives target triple-negative breast cancer [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **102**: 9-13.
- [14] DEA-AYUELA M A, BILBAO-RAMOS P, BOLAS-FERNANDEZ F, et al. Synthesis and antileishmanial activity of C7- and C12-functionalized dehydroabietylamine derivatives [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **121**: 445-450.
- [15] ZHAO X, SONG D K, RADBIL A B, et al. Synthesis and biological activity of Schiff bases derived from dehydroabietylamine and benzaldehyde derivatives [J]. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2007, **80**(8): 1 373-1 375.
- [16] SALEHI P, AYYARI M, BARARJANIAN M, et al. Synthesis, antibacterial and antioxidant activity of novel 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one derivatives of dehydroabietylamine diterpene [J]. *J. Iran. Chem. Soc.*, 2013, **11**(3): 607-613.
- [17] PIRTTIMAA M, NASEREDDIN A, KOPELYANSKIY D, et al. Abietane-type diterpenoid amides with highly

- potent and selective activity against leishmania donovani and trypanosoma cruzi [ J ]. *J. Nat. Prod.*, 2016, **79**(2): 362-368.
- [ 18 ] CAO Y, WANG L, LIN Z, et al. Dehydroabietylamine derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [ J ]. *Med. Chem. Commun.*, 2014, **5**(11): 1 736-1 743.
- [ 19 ] LU Z, LIU C, YU X, et al. Synthesis and anti-free radical activities of several novel derivatives of dehydroabietylamine [ J ]. *Chin. J. Org. Chem.*, 2013, **33**(3): 562-567.
- [ 20 ] WIEMANN J, LOESCHE A, CSUK R. Novel dehydroabietylamine derivatives as potent inhibitors of acetylcholinesterase [ J ]. *Bioorgan. Chem.*, 2017, **74**: 145-157.
- [ 21 ] LOESCHE A, WIEMANN J, ROHMER M, et al. Novel 12-hydroxydehydroabietylamine derivatives act as potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors [ J ]. *Bioorgan. Chem.*, 2019, **90**: 103 092-103 099.
- [ 22 ] KOVALEVA K S, YAROVAYA O I, SHERNYUKOV A V, et al. Synthesis of new heterocyclic dehydroabietylamine derivatives and their biological activity [ J ]. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2017, **53**(3): 364-370.
- [ 23 ] ROA-LINARES V C, BRAND Y M, AGUDELO-GOMEZ L S, et al. Anti-herpetic and anti-dengue activity of abietane ferruginol analogues synthesized from (+)-dehydroabietylamine [ J ]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **108**: 79-88.
- [ 24 ] GONZALEZ M A, PEREZ-GUAITA D. Short syntheses of (+)-ferruginol from (+)-dehydroabietylamine [ J ]. *Tetrahedron*, 2012, **68**(47): 9 612-9 615.
- [ 25 ] CHEN Y, LIN Z X, ZHOU A M. Synthesis and antitumor activities of a novel class of dehydroabietylamine derivatives [ J ]. *Nat. Prod. Res.*, 2012, **26**(23): 2 188-2 195.
- [ 26 ] YANG X, QIN X, WANG Q, et al. Synthesis and antitumor activities of piperazine- and cyclen-conjugated dehydroabietylamine derivatives [ J ]. *Heterocycl. Commun.*, 2015, **21**(4): 233-237.
- [ 27 ] WIEMANN J, KESSLER J, STROHL D, et al. Ugi multi-component-reaction: Syntheses of cytotoxic dehydroabietylamine derivatives [ J ]. *Bioorgan. Chem.*, 2018, **81**: 567-576.
- [ 28 ] WIEMANN J, FISCHER L, ROHMER M, et al. Syntheses of C-ring modified dehydroabietylaminides and their cytotoxic activity [ J ]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **156**: 861-870.
- [ 29 ] GONZALEZ M A, PEREZ-GUAITA D. Short syntheses of (+)-ferruginol from (+)-dehydroabietylamine [ J ]. *Tetrahedron*, 2012, **68**(47): 9 612-9 615.
- [ 30 ] RUSSELL-JONES G, MCTAVISH K, MCEWAN J, et al. Vitamin-mediated targeting as a potential mechanism to increase drug uptake by tumours [ J ]. *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**(10): 1 625-1 633.
- [ 31 ] REN W X, HAN J, UHM S, et al. Recent development of biotin conjugation in biological imaging, sensing, and target delivery [ J ]. *Chem. Commun.*, 2015, **51**(52): 10 403-10 418.
- [ 32 ] ZHAO F, WANG W, LU W, et al. High anticancer potency on tumor cells of dehydroabietylamine Schiff-base derivatives and a copper ( II ) complex [ J ]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **146**: 451-459.
- [ 33 ] ZHAO F, LU W, SU F, et al. Synthesis and potential antineoplastic activity of dehydroabietylamine imidazole derivatives [ J ]. *Med. Chem. Commun.*, 2018, **9**(12): 2 091-2 099.
- [ 34 ] ZHAO F, LU W, XU Y, et al. Synthesis and high antiproliferative activity of dehydroabietylamine pyridine derivatives in vitro and in vivo [ J ]. *Biochem. J.*, 2020, **477**(12): 2 383-2 399.
- [ 35 ] ZHAO F, SUN X, LU W, et al. Synthesis of novel, DNA binding heterocyclic dehydroabietylamine derivatives as potential antiproliferative and apoptosis-inducing agents [ J ]. *Drug. Deliv.*, 2020, **27**(1): 216-227.
- [ 36 ] LI F, HE L, SONG Z Q, et al. Cytotoxic effects and proapoptotic mechanism of TBIDOM, a novel dehydroabietylamine derivative, on human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells [ J ]. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2008, **60**(2): 205-211.
- [ 37 ] LIU C X, LIN Z X, YU X, et al. A comparative study of antitumor activities and DNA cleavage on a class of dehydroabietylamine derivatives [ J ]. *Die. Pharm.*, 2013, **68**: 861-865.
- [ 38 ] LIU C X, LIN Z X, LU Z, et al. Antitumor and scavenging radicals activities of some polyphenols related to dehydroabietylamine derivatives [ J ]. *J. Asian. Nat. Prod. Res.*, 2013, **15**(8): 819-827.
- [ 39 ] LAEV S S, SALAKHUTDINOV N F, LAVRIK O I. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase inhibitors: Progress and potential [ J ]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, **24**(21): 5 017-5 027.
- [ 40 ] KOVALEVA K, OLESHKO O, MAMONTOVA E, et al. Dehydroabietylamine ureas and thioureas as tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors that enhance the antitumor effect of temozolomide on glioblastoma cells [ J ]. *J. Nat. Prod.*, 2019, **82**(9): 2 443-2 450.
- [ 41 ] KOVALEVA K, MAMONTOVA E, YAROVAYA O, et al. Dehydroabietylamine-based thiazolidin-4-ones and 2-thioxoimidazolidin-4-ones as novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors [ J ]. *Mol. Divers.*, 2021, **25**(4): 2 389-2 397.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0252

化学试剂, 2022, 44(11), 1598~1604

## FMNH 介导偶氮苯还原机理的密度泛函理论研究

宋佳宸, 郑大威, 王圣博, 王娇娇, 孙国辉, 张娜, 赵丽娇\*, 钟儒刚  
(北京工业大学 环境与生命学部 环境与病毒肿瘤学北京市重点实验室, 北京 100124)

**摘要:** 实体瘤的低氧微环境是恶性肿瘤的重要特征之一, 针对肿瘤低氧的靶向化疗药物为癌症治疗带来了新策略。偶氮苯中的偶氮基团具有低氧激活的特异性, 能够在常氧条件下稳定存在而在低氧条件下发生还原裂解, 因此一些偶氮苯衍生物前药也因其具有肿瘤低氧靶向潜力, 近年来被开发并应用于临床研究。使用密度泛函理论(DFT)对在辅酶还原型黄素单核苷酸(FMNH)作用下的偶氮苯还原机理进行了研究。结果表明, 优势反应路径为偶氮苯首先经过连续的两步  $1e^-/1H^+$  转移形成 1,2-二苯肼, 然后依次再发生第 3 次  $1e^-/1H^+$  转移、氮氮裂解和第 4 次  $1e^-/1H^+$  转移后最终形成两分子苯胺。其中, 前两步  $1e^-/1H^+$  转移需要克服最高能垒, 为反应的控速步骤。这些结果为设计开发新型的肿瘤靶向性低氧激活前药提供了重要理论依据。

**关键词:** 偶氮苯; 低氧激活前药; 还原机理; 密度泛函理论; 肿瘤低氧

**中图分类号:** O641 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1598-07

**Reduction Mechanism of Azobenzene Mediated by FMNH: A DFT Investigation** SONG Jia-chen, ZHENG Da-wei, WANG Sheng-bo, WANG Jiao-jiao, SUN Guo-hui, ZHANG Na, ZHAO Li-jiao\*, ZHONG Ru-gang (Beijing Key Laboratory of Environmental & Viral Oncology, Faculty of Environment & Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1598~1604

**Abstract:** The hypoxic microenvironment of solid tumor is a significant feature of malignant tumor, so that the hypoxia-targeted chemotherapies have become a new strategy for the treatment of cancer. The azo groups in azobenzene have the specificity of hypoxia activation, which can be stable under normoxic condition while be activated under hypoxic condition. Therefore, some azobenzene derivative prodrugs have been developed and applied to clinical research in recent years because of their tumor-hypoxia targeting potential. In this study, the reduction mechanism of azobenzene mediated by the coenzyme reduced flavin mononucleotide (FMNH) was studied by density functional theory (DFT). The results indicated that the dominant pathway of the reduction was that azobenzene underwent successive two steps of  $1e^-/1H^+$  transfer to yield 1,2-diphenylhydrazine, followed by the formation of two aniline molecules via the third  $1e^-/1H^+$  transfer, cleavage of azo groups and then the forth  $1e^-/1H^+$  transfer. The rate-determining step was the first two steps of  $1e^-/1H^+$  transfer, which needed to overcome the highest energy barriers. This study provided an important theoretical basis for the design and development of novel hypoxia-activated prodrugs with tumor targeting.

**Key words:** azobenzene; hypoxia-activated prodrug; reduction mechanism; density functional theory; tumor hypoxia

低氧是实体瘤普遍存在的重要特征之一<sup>[1]</sup>, 低氧环境可导致肿瘤组织中的硝基还原酶(NTR)、细胞色素 P450 酶(CysP450)、醌类还原酶和偶氮还原酶(AzoR)等一些还原酶的活性大大提高<sup>[2]</sup>。因此, 针对肿瘤低氧的靶向治疗以及基于还原酶的低氧激活前药(Hypoxia-activated Prodrug, HAP)的开发为恶性肿瘤治疗带来了新策略<sup>[3]</sup>, 如硝基芳香族杂环化合物、氮氧化物、醌类和过渡金属配合物等, 这些前药都能够特异性地在肿瘤组织中被激活, 从而释放具有抗肿瘤活性的药效团<sup>[4-8]</sup>。偶氮苯中的偶氮基团由于能够在常氧条件下稳定存在而在低氧条件下发生还原裂解, 因此一些偶氮苯衍生物近年来被广泛应用

于肿瘤靶向性 HAP 的研究, 如含有偶氮苯结构的纳米药物递送系统、低氧激活的 DNA 修复酶抑制

收稿日期: 2022-04-10; 网络首发日期: 2022-08-15

基金项目: 北京市百千万人才工程培养项目(2019A16); 北京市教委重点实验室项目(PXM2015-014204-500175); 国家自然科学基金资助项目(82003599); 北京市教委科技计划一般项目(KM202110005005)。

作者简介: 宋佳宸(1996-), 女, 山东济南人, 硕士生, 主要研究方向为计算机辅助药物设计及反应机理。

通讯作者: 赵丽娇, E-mail: zhaolijiao@bjut.edu.cn。

引用本文: 宋佳宸, 郑大威, 王圣博, 等. FMNH 介导偶氮苯还原机理的密度泛函理论研究[J]. 化学试剂, 2022, 44(11): 1598-1604。

剂和偶氮苯衍生物探针等<sup>[9-14]</sup>。偶氮苯类 HAP 的作用方式通常是通过偶氮键还原后裂解,进而释放两侧连接的药物基团,从而发挥低氧靶向性抗肿瘤作用;而 AzoR 在乏氧细胞中过表达,可将电子逐步转移至偶氮键从而将偶氮苯还原为两分子苯胺<sup>[15-17]</sup>。研究表明,实体瘤低氧环境下 AzoR 中的辅酶因子还原型黄素单核苷酸(FMNH)能够向偶氮键进行多步  $1e^-/1H^+$  转移,最后偶氮键断裂并转化成两个氨基<sup>[18]</sup>。然而,有关偶氮键还原为氨基的详细机制尚不清楚。为了深入揭示偶氮苯类 HAP 发挥低氧靶向性抗肿瘤作用的机制,本文对 FMNH 介导的偶氮苯类化合物还原的详细机制进行了研究,以期新型低氧靶向性抗肿瘤

药物的设计开发提供理论依据。

## 1 模型和计算方法

以 FMNH 和偶氮苯为模型,研究了偶氮苯经过多步酶促单电子还原后,偶氮基团断裂生成两分子苯胺的反应机制。为了简化计算模型,将 FMNH 分子中异咯嗪环上的磷酸尾链用甲基替代<sup>[19-26]</sup>。FMNH 介导的偶氮苯还原假设机理如图 1 所示,整个反应共经过 4 步  $1e^-/1H^+$  转移和一步氮氮键裂解:首先,偶氮苯分子经过两步  $1e^-/1H^+$  转移之后生成两个可能的中间体(3 和 4);然后,再经过两步  $1e^-/1H^+$  转移后氮氮键发生裂解生成两分子苯胺。

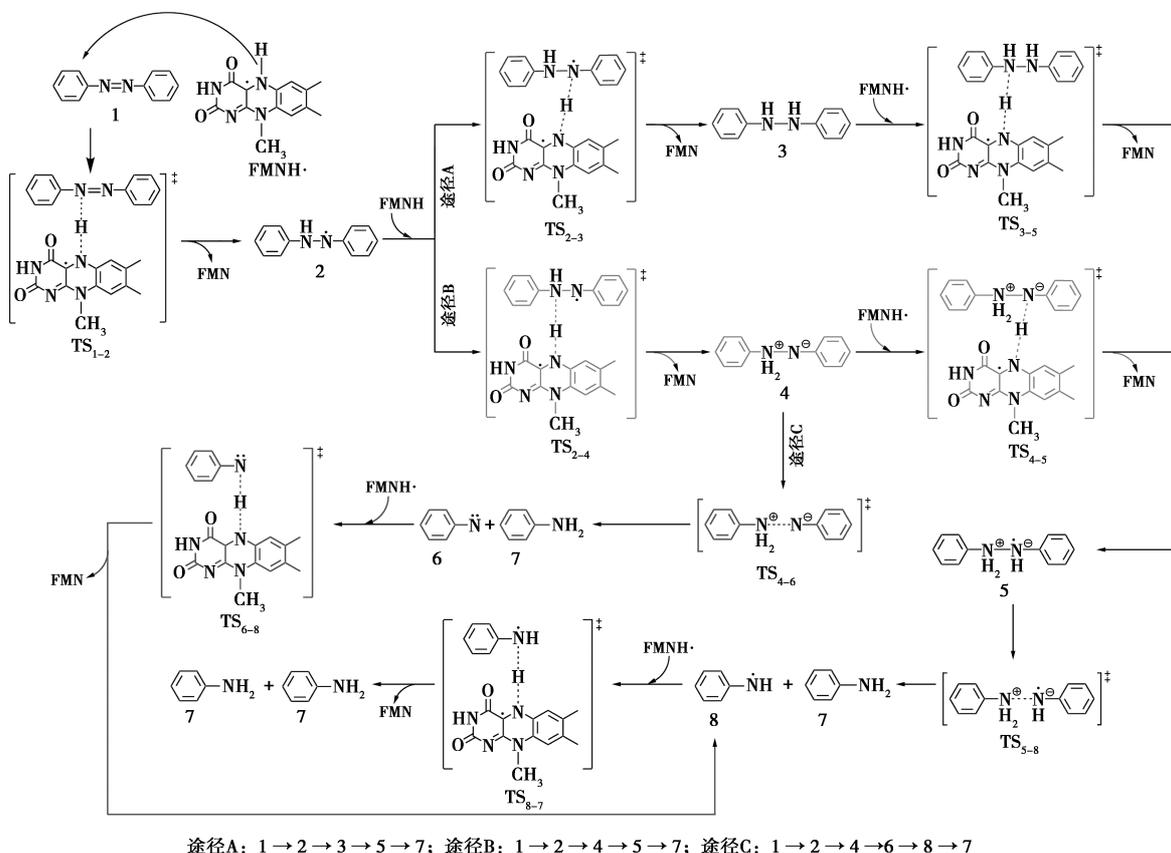


图 1 FMNH 介导的偶氮苯还原假设机理

Fig.1 Supposed mechanism of the reduction of azobenzene mediated by FMNH

使用 DFT-B3LYP 方法<sup>[27-29]</sup>对图 1 所示的 FMNH 介导的偶氮苯电子还原机理进行了研究。在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上对各驻点的几何结构进行了优化,并在相同水平上计算了振动频率,得到无虚频的稳定点和只有一个虚频的过渡态;在此基础上,进一步在(U)B3LYP/6-311+G(3df,2p)//(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上计算得到各驻点的单点能,以获得更为精确的能量

计算值。由于偶氮苯的还原反应是在酶体系参与下进行的,为了模拟在细胞蛋白中的环境,选择了 SMD 溶剂模型并设置不同极性的溶剂环境(包括水、氯苯、二氯乙烷、乙醇和乙腈,介电常数分别为 78.36、5.62、10.36、24.55 和 36.64)进行计算<sup>[30-33]</sup>,在 SMD-(U)B3LYP/6-311+G(3df,2p)//(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上得到了各驻点在溶剂中的单点能。所有计算均使用 Gaussian 09

软件进行,所有反应物、中间体、产物和过渡态的初始模型均使用 GaussView 构建。

## 2 结果与讨论

在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上优化得到偶氮苯(1),经一步 $1e^-/1H^+$ 转移反应生成中间体2,分子结构如图2所示。在质子转移过程中,FMNH异咯嗪环N5上的H·转移到化合物1的N1上,该过程经历过渡态 $TS_{1-2}$ ,振动模式对应N5—H键的断裂和H—N1键的生成且在 $-1780.42i\text{ cm}^{-1}$ 处有唯一的虚频。N5—H键从化合物1中的 $1.02\text{ \AA}$ 增长到 $TS_{1-2}$ 中的 $1.42\text{ \AA}$ ,这说明FMNH发生了N5—H键断裂;与此同时,化合物1中的N1与H之间由过渡态 $TS_{1-2}$ 中的 $1.21\text{ \AA}$ 缩短至中间体2中的 $1.02\text{ \AA}$ ,形成了新的H—N1键,键角N5—H—N1为 $166.5^\circ$ 。

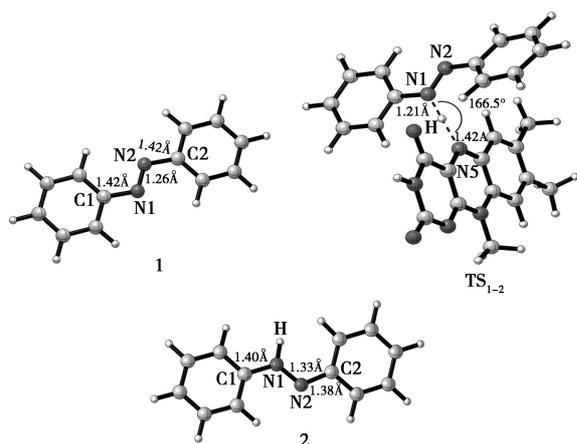


图2 在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上优化得到的化合物1、 $TS_{1-2}$ 和化合物2的分子结构

Fig.2 Optimized molecular structures of compound 1,  $TS_{1-2}$  and compound 2 obtained at the (U)B3LYP/6-31+G(d,p) theoretical level

接下来FMNH继续向中间体2进行一个氢质子和一个电子的转移。在该步质子转移过程中,中间体2经过 $1e^-/1H^+$ 转移的过程可能存在两种途径,一种是经过 $TS_{2-3}$ 生成1,2-二苯肼(3)(途径A),另一种是经过 $TS_{2-4}$ 生成中间体4(途径B)。优化得到分子结构如图3所示。在途径A中,异咯嗪环上N5的H·转移到中间体2的N2上生成中间体3,该过程经历过渡态 $TS_{2-3}$ 且在 $-730.92i\text{ cm}^{-1}$ 处有唯一的虚频。N5—H键从反应物中的 $1.02\text{ \AA}$ 增长到过渡态 $TS_{2-3}$ 中的 $1.15\text{ \AA}$ ,FMNH发生了N5—H键断裂;同时,N2

与H之间由 $TS_{2-3}$ 中的 $1.47\text{ \AA}$ 缩短至中间体3中的 $1.02\text{ \AA}$ ,形成了新的H—N2键; $TS_{2-3}$ 中,键角N5—H—N2为 $153.1^\circ$ ,振动模式对应N5—H键的断裂和H—N2键的生成。在途径B中,N5的H·向偶氮苯的N1转移,该过程生成 $TS_{2-4}$ 并且在 $-1313.87i\text{ cm}^{-1}$ 处有唯一的虚频,N5—H键从FMNH中的 $1.02\text{ \AA}$ 增长到 $TS_{2-4}$ 中的 $1.26\text{ \AA}$ ,同时N1与H之间由 $TS_{2-4}$ 中的 $1.33\text{ \AA}$ 缩短为中间体4中的 $1.02\text{ \AA}$ , $TS_{2-4}$ 的振动模式对应N5—H键的断裂和H—N1键的生成,键角N5—H—N1为 $168.3^\circ$ 。

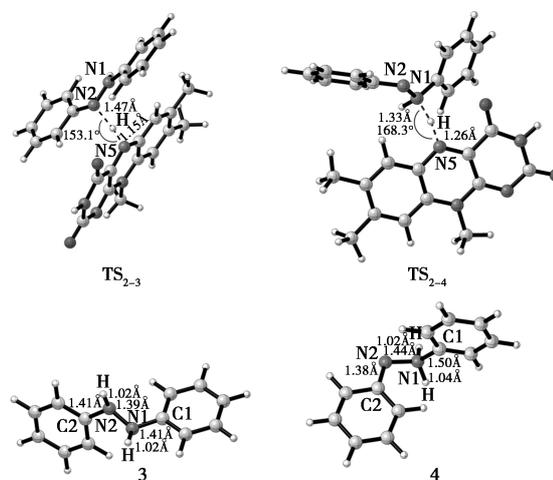


图3 在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上优化得到的 $TS_{2-3}$ 、 $TS_{2-4}$ 、化合物3和4的分子结构

Fig.3 Optimized molecular structures of  $TS_{2-3}$ ,  $TS_{2-4}$ , compound 3 and 4 obtained at the (U)B3LYP/6-31+G(d,p) theoretical level

在经历了前两步 $1e^-/1H^+$ 转移之后,中间体3和4继续发生第3步 $1e^-/1H^+$ 转移,二者均可生成中间体5,优化得到分子结构如图4所示。在途径A中,FMNH分子N5上的H·向中间体3的N1上转移,该过程经历过渡态 $TS_{3-5}$ (在 $-529.02i\text{ cm}^{-1}$ 处有唯一的虚频,其振动模式对应为N5—H键断裂和H—N1的生成)。N5—H键从中间体3中的 $1.02\text{ \AA}$ 增长到 $TS_{3-5}$ 中的 $1.47\text{ \AA}$ ,FMNH发生了N5—H键断裂;同时,N2与H之间由 $TS_{3-5}$ 中的 $1.18\text{ \AA}$ 缩短至中间体5中的 $1.02\text{ \AA}$ ,形成了新的H—N1键,键角N1—H—N5为 $159.9^\circ$ ,中间体5中的N1—N2键长为 $1.44\text{ \AA}$ ,说明此时氮氮键尚未发生裂解。在途径B中,中间体4的N2接受来自FMNH的一个质子和一个电子生成中间体5,该过程经历 $TS_{4-5}$ 且在 $-895.50i\text{ cm}^{-1}$ 处有唯一的虚频,N5—H键从中间体4中的 $1.02\text{ \AA}$ 增

长到  $TS_{4-5}$  中的  $1.22 \text{ \AA}$ , 同时  $N2$  与  $H$  之间由  $TS_{4-5}$  中的  $1.39 \text{ \AA}$  缩短至中间体 5 中的  $1.02 \text{ \AA}$ , 形成了新的  $H-N1$  键,  $TS_{4-5}$  中  $N2, H$  和  $N5$  原子接近一条直线 (键角  $N2-H-N5$  为  $176.9^\circ$ )。中间体 4 除了可能得到 FMNH 的  $1e^-/1H^+$  转移生成中间体 5 以外, 还可能直接发生氮氮键断裂 (途径 C), 生成中间体 6 和苯胺 (7)。  $TS_{4-6}$  为氮氮键断裂过程的过渡态, 在  $-607.71i \text{ cm}^{-1}$  处有唯一虚频, 振动模式对应为  $N1-N2$  键的断裂和生成; 二面角  $C1-N1-N2-C2$  为  $168.3^\circ$ ,  $N1-N2$  键从中间体 4 中的  $1.44 \text{ \AA}$  增长到  $TS_{4-6}$  中的  $1.94 \text{ \AA}$ , 说明偶氮键即将断裂。

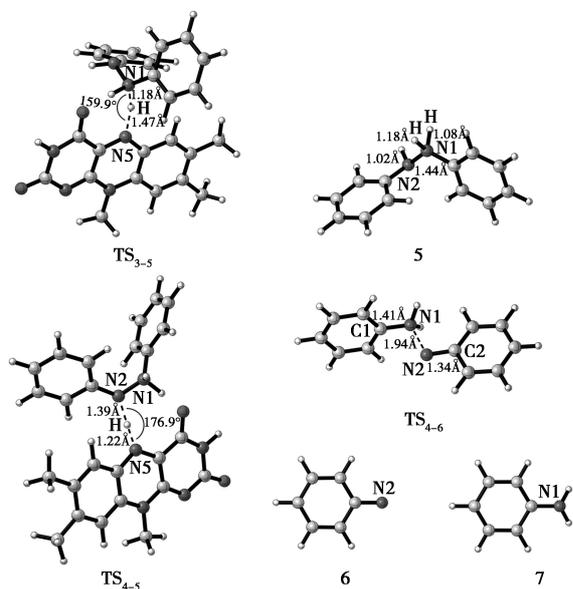


图 4 在 (U)B3LYP/6-31+G(d,p) 水平上优化得到的  $TS_{3-5}$ 、 $TS_{4-5}$ 、 $TS_{4-6}$ 、化合物 5~7 的分子结构

**Fig.4** Optimized molecular structures of  $TS_{3-5}$ ,  $TS_{4-5}$ ,  $TS_{4-6}$ , compounds 5~7 obtained at the (U)B3LYP/6-31+G(d,p) theoretical level

经途径 A 和 B 生成的中间体 5 不稳定, 可能发生氮氮键断裂而形成中间体 8 和苯胺。如图 5 所示, 该过程经历过渡态  $TS_{5-8}$  且在  $-594.55i \text{ cm}^{-1}$  处有唯一的虚频, 二面角  $C1-N1-N2-C2$  为  $159.5^\circ$ ,  $N1-N2$  键从中间体 5 中的  $1.44 \text{ \AA}$  增加到  $TS_{5-8}$  中的  $1.91 \text{ \AA}$ , 表明偶氮键逐渐断裂。途径 C 中生成的中间体 6 也可以将 FMNH 的一个氢质子转移到自身的  $N2$  上, 同时伴随 1 个电子的转移, 从而形成中间体 8。该过程经历  $TS_{6-8}$  (如图 5 所示), 在  $-1848.77i \text{ cm}^{-1}$  处有唯一的虚频,  $N5-H$  键从 FMNH 中的  $1.02 \text{ \AA}$  增长到  $TS_{6-8}$  中的  $1.18 \text{ \AA}$ , 同时伴随着  $TS_{6-8}$  中的  $H-N2$  由  $1.40 \text{ \AA}$  缩短为中

间体 8 中的  $1.02 \text{ \AA}$ , 形成了新的  $H-N2$  键。  $TS_{6-8}$  中键角  $N2-H-N5$  为  $163.1^\circ$ , 振动模式对应  $N5-H$  键的断裂和  $H-N2$  键的生成。最后, 中间体 8 再经历第 4 步  $1e^-/1H^+$  转移生成苯胺, 从而最终完成偶氮键还原为两分子苯胺的反应过程。该过程经历过渡态  $TS_{8-7}$  且在  $-324.87i \text{ cm}^{-1}$  处有唯一的虚频, 振动模式为  $N5-H$  键断裂伴随  $H-N2$  键的生成。  $N5-H$  键从 FMNH 中的  $1.02 \text{ \AA}$  增长到  $TS_{8-7}$  中的  $1.05 \text{ \AA}$ , 接下来  $TS_{8-7}$  中的  $H-N2$  由  $1.86 \text{ \AA}$  缩短为中间体 7 中的  $1.02 \text{ \AA}$ , 过渡态的结构更接近于反应物结构, 说明此步反应为放热反应。

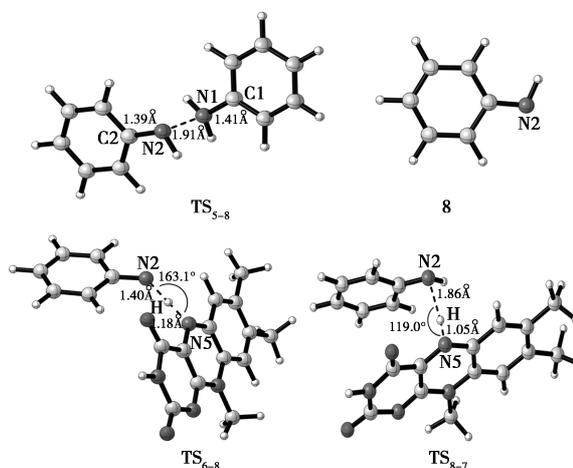


图 5 在 (U)B3LYP/6-31+G(d,p) 水平上优化得到的  $TS_{5-8}$ 、化合物 8、 $TS_{6-8}$  和  $TS_{8-7}$  的分子结构

**Fig.5** Optimized molecular structures of  $TS_{5-8}$ , compound 8,  $TS_{6-8}$  and  $TS_{8-7}$  obtained at the (U)B3LYP/6-31+G(d,p) theoretical level

整个反应过程的势能曲线如图 6 所示, 各驻点的相对能量列于表 1。由图 6a 和在 (U)B3LYP/6-311+G(3df, 2p)//(U)B3LYP/6-31+G(d,p) 水平上计算得到的气相中各驻点的相对能量可知, 化合物 1 进行氢迁移  $1e^-/1H^+$  转移的反应能垒不高 (为  $22 \text{ kcal/mol}$ ), 这使得 FMNH 转移一个氢质子和一个电子给偶氮苯的反应容易发生。中间体 2 经过  $1e^-/1H^+$  转移生成中间体 3 (途径 A) 的反应能垒与第 2 次  $1e^-/1H^+$  转移几乎相同, 比经过途径 B 生成中间体 4 的能垒低  $17 \text{ kcal/mol}$ ; 而且与途径 A 不同的是, 途径 B 是放热反应, 生成中间体 3 的相对能量比中间体 4 低约  $28 \text{ kcal/mol}$ 。这表明偶氮苯在发生第 1 次  $1e^-/1H^+$  转移后, 再经过  $TS_{2-3}$  生成化合物 3 的过程不仅有动力学上的优势, 而且在热力学上也是优势

途径。Zbaida 等<sup>[15-17]</sup>通过循环伏安法观察到偶氮基经过两个单电子还原转化成肼基之后快速质子化成氨基。Gavin 等<sup>[34]</sup>通过质谱法检测与产气荚膜梭菌共同孵育的偶氮苯类似物,观察到了加氢后的肼类化合物谱峰。Nam 等<sup>[35]</sup>通过高效液相

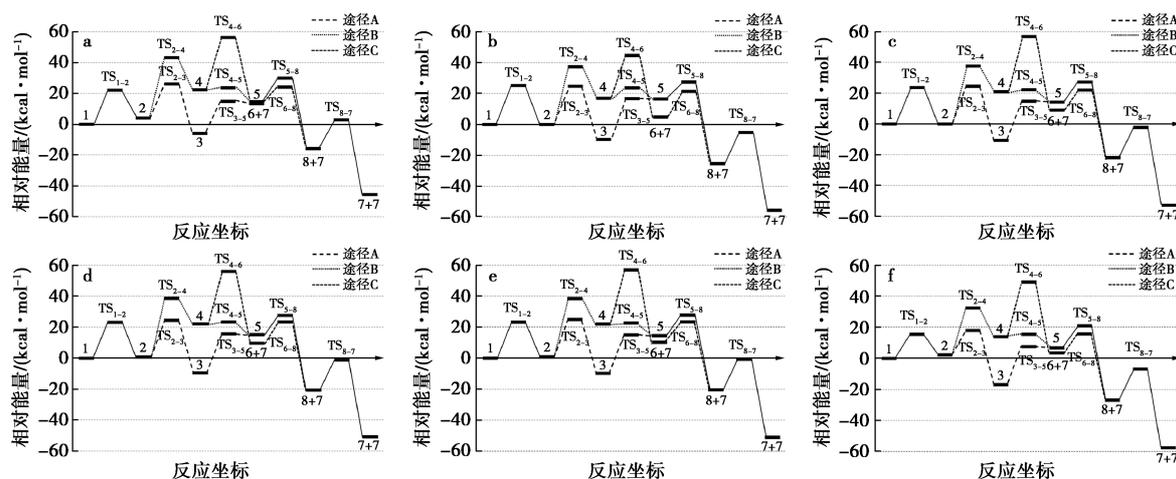
色谱法分析了由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)介导的对氨基苯磺酸、4-氨基苯磺酸和橙黄 I 还原反应的产物,证实了肼类中间体的存在。以上实验结果均为本研究提供了有力的支持,说明偶氮苯经过两步  $1e^-/1H^+$  转移后转化成肼类化合物。

表 1 FMNH 介导的偶氮苯还原过程中各驻点的热力学参数<sup>注</sup>

Tab.1 Thermodynamic parameters of stationary points for reduction of azobenzene mediated by FMNH (kcal/mol)

驻点	$E_1^{1)}$	$H^{2)}$	$G^{3)}$	$E_2^{4)}$	$E_{solv}^{5)}$				
					水	乙腈	乙醇	二氯乙烷	氯苯
1+FMNH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TS <sub>1-2</sub>	10.81	8.71	20.46	22.00	25.17	23.63	23.08	23.20	15.52
2+FMN	4.90	4.78	4.61	3.91	-0.03	0.08	0.72	0.80	2.24
TS <sub>2-3</sub>	12.94	11.69	25.20	26.03	24.81	24.43	24.36	24.98	17.90
3+FMN	-7.36	-6.53	-5.51	-6.03	-9.70	-10.69	-9.49	-9.67	-16.95
TS <sub>2-4</sub>	31.05	29.31	42.22	43.10	37.32	37.51	38.54	38.27	32.42
4+FMN	8.35	6.85	20.94	22.39	16.87	20.84	22.07	21.96	13.98
TS <sub>3-5</sub>	0.24	-0.66	12.59	14.89	16.55	14.71	15.68	14.88	7.33
TS <sub>4-5</sub>	8.90	7.39	21.48	23.55	23.81	22.10	23.40	22.64	15.29
5+FMN	0.30	-0.60	12.31	14.53	16.55	14.14	15.16	14.36	6.77
TS <sub>4-6</sub> +FMN	45.10	43.97	42.22	56.27	44.65	56.70	56.09	56.71	49.18
6+7+FMN	28.77	25.95	13.54	13.35	4.79	8.94	9.68	10.06	3.44
TS <sub>5-8</sub> +FMN	15.52	15.81	27.51	29.85	27.44	27.04	27.54	27.71	20.82
TS <sub>6-8</sub>	29.16	24.31	23.31	24.16	21.43	21.91	23.46	23.39	15.66
8+7+FMN	-1.40	-3.62	-15.13	-15.79	-25.49	-22.03	-20.65	-20.67	-27.03
TS <sub>8-7</sub>	3.11	1.69	2.89	2.83	-5.13	-2.33	-1.39	-0.67	-6.93
7+7+FMN	-32.81	-33.74	-44.54	-45.61	-55.50	-52.80	-50.84	-51.12	-57.50

注:1)在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上计算得到的气相中各驻点的相对能量;2)在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上计算得到的气相中各驻点的焓;3)在(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上计算得到的气相中各驻点的吉布斯自由能;4)在(U)B3LYP/6-311+G(3df,2p)/(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上计算得到的气相中各驻点的相对能量;5)在SMD-(U)B3LYP/6-311+G(3df,2p)/(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平上计算得到的各种溶剂中各驻点的相对能量。



a. 气相; b. 水; c. 乙腈; d. 乙醇; e. 二氯乙烷; f. 氯苯

图 6 (U)B3LYP/6-311+G(3df,2p)/(U)B3LYP/6-31+G(d,p)水平计算得到的不同溶剂环境中 FMNH 介导偶氮苯还原假设机理的反应势能图

Fig.6 Potential energy profile for the supposed reduction mechanism of azobenzene mediated by FMNH at the obtained by (U)B3LYP/6-311+G(3df,2p)/(U)B3LYP/6-31+G(d,p) theoretical level in different solvents

接下来化合物 3 继续得到来自 FMNH 的 1 个氢质子和 1 个电子形成中间体 5, 此步骤的能垒为 21 kcal/mol; 途径 B 中, 中间体 4 也可以经过  $1e^-/1H^+$  转移生成中间体 5, 且其能垒仅为约 1 kcal/mol, 大大低于途径 A 中由化合物 3 生成中间体 5 的能垒。而在途径 C 中, 中间体 4 通过氮氮键断裂生成苯胺和中间体 6 的反应能垒为 34 kcal/mol, 明显高于途径 A 和 B 的能垒。可见, 不论该反应生成中间体 3 还是中间体 4, 接下来继续发生  $1e^-/1H^+$  转移生成中间体 5 在动力学上均比氮氮键断裂生成中间体 6 更为有利。此外, 生成的中间体 5 和 6 的相对能量非常接近, 二者在热力学上的优势没有明显差异。因此, 生成中间体 5 是由动力学过程决定的更加有利的反应途径。然后, 中间体 5 经过氮氮键断裂生成苯胺和中间体 8 (能垒为 15 kcal/mol, 略高于途径 C 中中间体 6 生成中间体 8 的能垒 11 kcal/mol); 最后, 经历第 4 次  $1e^-/1H^+$  转移生成两分子的苯胺 (此步骤的能垒为 18 kcal/mol)。

从图 6 可以明显看出, 整个反应的优势途径为偶氮苯首先连续 3 次从 FMNH 得到一个氢质子和一个电子 (即连续 3 步  $1e^-/1H^+$  转移反应) 生成中间体 5, 然后中间体 5 发生氮氮键断裂生成苯胺和自由基中间体 8, 最后中间体 8 继续从 FMNH 得到一个氢质子和一个电子生成另一分子的苯胺。为了明确水溶液和酶体系中的蛋白环境对偶氮苯发生还原反应的影响, 使用 SMD 溶剂模型计算了该反应在水、氯苯、二氯乙烷、乙醇和乙腈 5 种具有不同介电常数的介质中各驻点的能量变化。如表 1 所示, 虽然气相中计算得到各驻点的相对能量值大多略高于各种溶剂中的计算值, 但是各步骤的反应能垒差别不大, 表明该反应在不同介质中的反应能量变化趋势与在气相中完全一致。

### 3 结论

本文使用 DFT 方法对 FMNH 介导的偶氮苯还原机理进行了研究, 并比较了偶氮苯在气相和不同溶剂模型中的反应势能变化情况, 明确了反应的优势路径为偶氮苯在 FMNH 作用下首先经过两步  $1e^-/1H^+$  转移形成 1,2-二苯肼; 然后再继续从 FMNH 获得一个氢质子和一个电子生成活泼的自由基中间体 5; 接着中间体 5 进一步发生氮氮键裂解释放一个苯胺分子并生成苯胺自由

基; 最后, 反应经过第 4 次  $1e^-/1H^+$  转移生成另一个苯胺分子。反应过程中前两步的  $1e^-/1H^+$  转移反应能垒最高, 均约为 22 kcal/mol, 为整个过程的控速步骤。本研究揭示了 FMNH 介导偶氮苯的还原机理, 不仅为含有偶氮苯基团的低氧激活前药的酶促还原反应机制提供了合理的阐释; 而且为开发新型偶氮苯类低氧激活前药提供了理论依据, 为高效低毒的肿瘤低氧靶向性药物的设计策略提供了新思路。

### 参考文献:

- [1] BROWN J M, WILSON W R. Exploiting tumor hypoxia in cancer treatment [J]. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, **4**: 437-447.
- [2] LIU J N, BU W B, SHI J L. Chemical design and synthesis of functionalized probes for imaging and treating tumor hypoxia [J]. *Chem. Rev.*, 2017, **117**(9): 6 160-6 224.
- [3] 余长顺, 欧阳洪贵, 胡斌. 低氧激活的抗肿瘤药物及其研究近况 [J]. *化学进展*, 2012, **36**(2): 65-72.
- [4] CAZARESC, ISABEL M, PALUMBO M, et al. CH-01 is a hypoxia-activated prodrug that sensitizes cells to hypoxia/reoxygenation through inhibition of Chk1 and AuroraA [J]. *ACS Chem. Biol.*, 2013, **8**(7): 1 457-1 459.
- [5] HICKS K O, SIIM B G, JAISWAL J K, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling identifies SN30000 and SN29751 as tirapazamine analogues with improved tissue penetration and hypoxic cell killing in tumors [J]. *Clin. Cancer Res.*, 2010, **16**(20): 4 946-4 957.
- [6] MOHAMMAD H, ADAMSKI N, FOETE R L. Hypoxia activated prodrugs of a 9-aza-anthrapyrazole derivative that has promising anticancer activity [J]. *J. Med. Chem.*, 2011, **54**(23): 8 224-8 227.
- [7] KOZSUP M, FARKASE, BENYEI A C, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(III) complexes with quinolone drugs [J]. *J. Inorg. Chem.*, 2019, **193**: 94-105.
- [8] SAGGARL J K, TANNOCK I F. Activity of the hypoxia-activated prodrug TH-302 in hypoxic and perivascular regions of solid tumors and its potential to enhance therapeutic effects of chemotherapy [J]. *Int. J. Cancer*, 2014, **134**(11): 2 726-2 734.
- [9] 余然, 张黎黎, 孙国辉, 等. 低氧激活偶氮苯类 AGT 抑制剂的合成及还原性研究 [J]. *化学试剂*, 2019, **41**(10): 1 011-1 019.
- [10] ZHU R, BAUMANN R P, PENKETH P G, et al. Hypoxia-selective  $O^6$ -alkylguanine-DNA alkyltransferase inhibitors: Design, synthesis, and evaluation of 6-(benzoxo)-2-(aryldiazonyl)-9H-purines as prodrugs of  $O^6$ -

- benzylguanine [ J ]. *Med. Chem.*, 2013, **56**(3): 1 355-1 359.
- [ 11 ] GAO Y Q, LIU Y X, LIU T, et al. Bioluminescent probe for tumor hypoxia detection via CYP450 reductase in living animals [ J ]. *Anal. Chem.*, 2017, **89**: 12 488-12 493.
- [ 12 ] 吴云雪, 张衡益, 刘育. 偶氮苯衍生物探针在乏氧细胞成像中的应用 [ J ]. *化学进展*, 2010, **33**(3): 331-340.
- [ 13 ] SUN T, WANG Q, BI Y K, et al. Supramolecular amphiphiles based on cyclodextrin and hydrophobic drugs [ J ]. *J. Mater. Chem. B*, 2017, **5**: 2 644-2 654.
- [ 14 ] BAI Y, LIU C P, SONG X, et al. Photo- and pH-dually-responsive  $\beta$ -cyclodextrin-based supramolecular prodrug complexes self-assemblies for programmed drug delivery [ J ]. *Chemistry*, 2019, **35**(4): 1 021-1 031.
- [ 15 ] ZBAIDA S, LEVINE W G. A novel application of cyclic voltammetry for direct investigation of metabolic intermediates in microsomal azo reduction [ J ]. *Chem. Res. Toxicol.*, 1991, **4**: 82-88.
- [ 16 ] ZBAIDA S, STODDART A M, LEVINE W G. Studies on the mechanism of reduction of azo dye carcinogens by rat liver microsomal cytochrome P450 [ J ]. *Chem. Biol. Interact.*, 1989, **69**: 61-71.
- [ 17 ] ZBAIDA S, LEVINE W G. Characteristics of two classes of azo dye reductase activity associated with rat liver microsomal cytochrome P450 [ J ]. *Biochem. Pharmacol.*, 1990, **40**(11): 2 415-2 423.
- [ 18 ] RYAN L. Azoreductases in drug metabolism [ J ]. *Brit. J. Pharmacol.*, 2017, **174**: 2 161-2 173.
- [ 19 ] CURTOLO F, ARANTES G M. Mechanisms for flavin-mediated oxidation: Hydride or hydrogen atom transfer [ J ]. *J. Chem. Inf. Model.*, 2020, **60**: 6 282-6 287.
- [ 20 ] HUANG W J, GAULD J W. Tautomerization in the UDP-galactopyranose mutase mechanism: A DFT-cluster and QM/MM investigation [ J ]. *J. Phys. Chem. B*, 2012, **116**: 14 040-14 050.
- [ 21 ] BONANATA J, COITINO E L. Understanding the mechanism of H<sub>2</sub>S oxidation by flavin-dependent sulfide oxidases: A DFT/IEF-PCM study [ J ]. *J. Mol. Model.*, 2019, **25**: 308.
- [ 22 ] LAN C L, CHEN S L. The decarboxylation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated acid catalyzed by prenylated FMN-dependent ferulic acid decarboxylase and the enzyme inhibition [ J ]. *J. Org. Chem.*, 2016, **81**: 9 289-9 295.
- [ 23 ] NAKAGAWA S, WEINGART O, MARIAN C M. Dual photochemical reaction pathway in flavin-based photoreceptor LOV domain: A combined quantum-mechanics/molecular-mechanics investigation [ J ]. *J. Phys. Chem. B*, 2017, **121**: 9 583-9 596.
- [ 24 ] SALZMANN S, SILVA-JUNIOR M R, THIEL W, et al. Influence of the LOV domain on low-lying excited states of flavin: A combined quantum-mechanics/molecular-mechanics investigation [ J ]. *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**: 15 610-15 618.
- [ 25 ] TANAKA T, TAMAOKI H, NISHINA Y, et al. Theoretical study on charge-transfer interaction between acyl-CoA dehydrogenase and 3-thiaacyl-CoA using density functional method [ J ]. *J. Biochem.*, 2006, **139**(5): 847-855.
- [ 26 ] HONG P, NING L C, WU A A, et al. Insights into the mechanism of fatty acid photodecarboxylase: A theoretical investigation [ J ]. *Chem. Phys. Lett.*, 2021, **771**: 138 550.
- [ 27 ] ZHAO Y, TRUHLAR D G. Density functionals with broad applicability in chemistry [ J ]. *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**(2): 157-167.
- [ 28 ] GOERIGK L, GRIMME S. A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions [ J ]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, **13**: 6 670-6 688.
- [ 29 ] YANG K, ZHENG J, TRUHLAR D G. Tests of the RPBE, revPBE,  $\tau$ -HCTHhyb,  $\omega$ B97X-D and MOHLYP density functional approximations and 29 others against representative databases for diverse bond energies and barrier heights in catalysis [ J ]. *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**(16): 10 757-10 766.
- [ 30 ] OGLIARO F, VISSER S P, SHAIK S. The 'push' effect of the thiolate ligand in cytochrome P450: A theoretical gauging [ J ]. *J. Inorg. Biochem.*, 2002, **91**: 554-567.
- [ 31 ] JI L, SCHUURMANN G. Computational evidence for  $\alpha$ -nitrosamino radical as initial metabolite for both the P450 dealkylation and denitrosation of carcinogenic nitrosamines [ J ]. *J. Phys. Chem. B*, 2012, **116**(2): 903-912.
- [ 32 ] GRANDNER J M, CACHO R A, TANG Y. Mechanism of the P450-catalyzed oxidative cyclization in the biosynthesis of griseofulvin [ J ]. *ACS Catal.*, 2016, **6**(7): 4 506-4 511.
- [ 33 ] SHAIKH A R, SAHNOUN R, BROCLAWIK E. Quantum chemical studies for oxidation of morpholine by cytochrome P450 [ J ]. *J. Inorg. Biochem.*, 2009, **103**(1): 20-27.
- [ 34 ] GAVIN J, RUIZ J F M, KEDZIORA K. Structure requirements for anaerobe processing of azo compounds: Implications for prodrug design [ J ]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**(24): 7 647-7 652.
- [ 35 ] NAM S, RENGANATHAN V. Non-enzymatic reduction of azo dyes by NADH [ J ]. *Chemosphere*, 2000, **40**(4): 351-357.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0260

化学试剂,2022,44(11),1605~1609

## 胡椒酸己二醇单酯的降血脂作用及其与牛血清白蛋白相互作用研究

宝贵荣<sup>1</sup>,金亮<sup>2</sup>,包仓<sup>1</sup>,博·格日勒图<sup>3</sup>,领小<sup>\*3</sup>

(1.呼和浩特民族学院 化学与环境学院,内蒙古 呼和浩特 010051;

2.内蒙古自治区国际蒙医医院国家新药临床试验机构,内蒙古 呼和浩特 010065;

3.内蒙古大学 化学化工学院 蒙药化学重点实验室,内蒙古 呼和浩特 010021)

**摘要:**以胡椒碱为起始原料,经水解和酯化反应合成了胡椒酸己二醇单酯,纯度为 99.43%,总产率为 36.21%,其化学结构经 IR、<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR、UV 和元素分析予以表征。同时建立 Wistar 大白鼠高脂模型评价降血脂活性,并采用紫外分光光度法和荧光光谱法研究胡椒酸己二醇单酯与牛血清白蛋白(BSA)相互作用。研究表明,胡椒酸己二醇单酯显著降低 Wistar 大白鼠血清中的总胆固醇(TC)水平,显著升高了高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,降低了甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;在模拟生理条件下(pH 7.40),胡椒酸己二醇单酯与牛血清白蛋白形成内源性荧光猝灭,主要为静态猝灭;猝灭常数随温度升高而降低,结合位点数  $n$  分别为 1.36(25 °C)和 1.33(37 °C);通过热力学参数分析,胡椒酸己二醇单酯与牛血清白蛋白的相互作用是吉布斯自由能降低和熵增加的自发过程,主要是疏水作用力。

**关键词:**胡椒碱;降血脂;牛血清白蛋白;荧光光谱

**中图分类号:** O657 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1605-05

**Study on the Anti-hyperlipidemic Activity of 1,6-Hexanediol Piperinic-monoester and Its Interaction with Bovine Serum Albumin** BAO Gui-rong<sup>1</sup>, JIN Liang<sup>2</sup>, BAO Cang<sup>1</sup>, BORIJIHAN Gereltu<sup>3</sup>, LING Xiao<sup>\*3</sup> (1. Department of Chemistry and Environment, Hohhot Minzu College, Hohhot, 010051, China; 2. State Clinical Trial Institution of New Drugs, International Mongolian hospital of Inner Mongolia, Hohhot 010065, China; 3. Institute of Mongolian Medicine Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China), *Huaxue Shiji*, 2022, **44**(11), 1605~1609

**Abstract:** Using piperine as the starting material, the unreported 1,6-hexanediol piperinic-monoester was synthesized by hydrolysis and esterification, with a purity of 99.43% and a total yield of 36.21%. Its chemical structure was characterized by IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, UV and elemental analysis. At the same time, a Wistar rat hyperlipidemia model was established to evaluate the antihyperlipidemic activity, and the binding effect of the compound to bovine serum albumin (BSA) was further studied by fluorescence spectroscopy and ultraviolet spectroscopy. The experimental results showed that the compound significantly reduced the level of TC in the serum of high-fat model Wistar rats, significantly increased the level of HDL-C, and decreased the levels of TG and LDL-C. Under the simulated physiological conditions of pH 7.40, the compound formed endogenous fluorescence quenching with BSA, and the main type was static quenching; the quenching constant decreased with the increase of temperature, and the number of binding sites  $n$  was 1.36 (25 °C) and 1.33 (37 °C), respectively. Through thermodynamic parameter analysis, the interaction between the compound and BSA was found to be a spontaneous process of Gibbs free energy decrease and entropy increase, and the main force was hydrophobic force.

**Key words:** piperine; anti-hyperlipidemia; bovine serum albumin; fluorescence spectroscopy

随着人们饮食结构和生活习惯的改变,引起血脂增高导致高脂血症的人群飙升<sup>[1]</sup>。近年来

研究表明,我国高脂血症发病率在不断的升高且趋于低龄化,而降血脂治疗的主要手段还是依靠

收稿日期:2022-04-12;网络首发日期:2022-08-12

基金项目:呼和浩特民族学院应用化学协同创新重点实验室经费资助项目(HM-SYS-202201)。

作者简介:宝贵荣(1975-),女,蒙古族,内蒙古通辽人,博士,教授,主要从事分析化学和蒙药分析的研究。

通讯作者:领小, E-mail: 283728376@qq.com。

引用本文:宝贵荣,金亮,包仓,等.胡椒酸己二醇单酯的降血脂作用及其与牛血清白蛋白相互作用研究[J].化学试剂,2022,44(11):1605-1609。

药物治疗,因而降血脂药物的研发一直是医学研究中的重点,也是发展较快的一个领域。

荜茇是临床上的常用蒙药药材,对多种疾病具有良好的疗效,如腹痛、呕吐、冠心病、肿瘤、氧化、消化不良、免疫调节、清除自由基等<sup>[1,2]</sup>。胡椒碱(Piperine)是一种生物碱又称哌啶酰胺胡椒酸,是荜茇的主要活性成分<sup>[3]</sup>。本课题组前期研究工作发现胡椒碱有降血脂活性<sup>[4]</sup>,是具有开发潜力的天然化合物。胡椒碱因其结构中的烷基链短且含有羰基和双键而难溶于水,这极大限制了胡椒碱的进一步应用<sup>[5,6]</sup>。为了进一步提高胡椒碱的降血脂活性,需要对其结构进行修饰,增大水溶性,降低毒副作用<sup>[7-9]</sup>。本研究针对该问题设计合成了胡椒酸己二醇单酯,从荜茇中提取胡椒碱,以胡椒碱为先导化合物水解制备胡椒酸,然后胡椒酸和己二醇合成胡椒酸己二醇单酯(HPM),其化学结构经 IR、<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR、UV 和元素分析予以表征。建立高血脂模型组,对目标化合物进行降血脂活性评价,以期获得降血脂效果良好的胡椒碱类衍生物。胡椒酸己二醇单酯具有良好的降血脂活性,因此进一步研究其与蛋白质的相互作用。在生理条件下采用荧光光谱法和紫外分光光度法测定和计算了 HPM 与 BSA 相互作用的结合常数、结合位点数、焓变、熵变、自由能等热力学参数以及 HPM 对 BSA 构象的影响,分析了两者的相互作用,以期开发降血脂天然药物提供理论参考。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

ACF2300 型核磁共振仪(TMS 为内标,以氘代氯仿为溶剂,德国 Bruker 公司);Nicolet Impact 410 型红外光谱仪(美国 Thermo Electron 公司);UV1601 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);Pronto Eolution 型全自动生化仪(意大利 BPC+BioSed 公司);RF-5301PC 型荧光光度计(日本岛津公司)。

荜茇(安国市万联中药有限公司);辛伐他汀(哈药集团三精制药有限公司);牛血清白蛋白(华美生物工程公司);Wistar 大白鼠(内蒙古大学动物研究中心);总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司)。

其他试剂均为分析纯,实验用水为二次蒸馏水。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 化合物的合成

将 3.5 g 1,6-己二醇参考文献[8]方法制备 3.0 g 胡椒酸,然后和催化剂量的对甲基苯磺酸投入 50 mL 甲苯中,充分搅拌,加热回流 24 h。反应结束,反应液倒入含有 25 g 冰块的容器中搅拌,无水乙醚萃取,硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,通过洗脱剂(*n*(乙酸乙酯):*n*(正己烷)=2:1)纯化粗产品,减压蒸馏,干燥,产率 36.21%。高效液相色谱 Symmetry<sup>®</sup> C18 分析柱(5 μm,3.9 mm×150 mm),用甲醇作流动相,保留时间为 1.288 min,纯度为 99.43%。

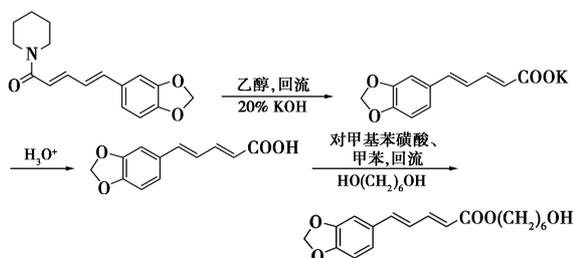


图 1 目标化合物的合成路线

Fig.1 Synthesis route of target compound

#### 1.2.2 荧光光谱测定

10 mL 比色管中依次加入一定量的 BSA 和 HPM,分别在 25、37 °C 下恒温 30 min,激发与发射狭缝宽度均为 3 nm,280 nm 下进行荧光扫描。相同实验条件下测定,样品在 300~500 nm 扫描紫外吸收光谱。HPM 溶液用 0.05 mol/L (pH 7.4) 的 Tris-HCl 缓冲溶液(含有 0.1 mol/L NaCl)稀释至  $1 \times 10^{-5}$  mol/L。

## 2 结果与讨论

### 2.1 结构表征

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz), δ: 1.44 (m, 2H, *J* = 10.1, 5.87, 2.87 Hz); 1.60 (m, 2H, *J* = 13.28, 6.60, 3.67 Hz); 1.70 (m, 2H, *J* = 13.4, 6.7, 3.89 Hz); 1.94 (m, 2H, *J* = 13.01, 6.47, 3.42 Hz); 3.66 (t, 2H, *J* = 13.1, 6.5 Hz); 4.17 (t, 2H, *J* = 13.37, 6.70 Hz); 5.95 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz); 5.99 (s, 2H); 6.70 (d, 1H, *J* = 7.88 Hz); 6.73 (d, 1H, *J* = 8.01 Hz); 6.80 (d, 1H, *J* = 7.97 Hz); 6.91 (d, 1H, *J* = 8.37 Hz); 6.99 (s, 1H); 7.41 (dd,

1H,  $J = 8.7, 6.2$  Hz)。 $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz),  $\delta$ : 25.79, 25.90, 28.72, 32.61, 62.76, 64.34, 101.40, 105.87, 108.44, 120.36, 122.96, 124.51, 130.57, 140.19, 144.80, 148.28, 148.55, 167.31。元素分析,  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ , 实测值(计算值), %: C 68.14 (67.92); H 7.01 (6.92)。IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 423.28, 2 935.02~2 782.44, 3 060.96, 3 029.39, 1 619.48~1 447.35, 1 701.62, 1 127.31。UV(95%乙醇作溶剂),  $\lambda_{\text{max}} = 347$  nm。

2.2 降血脂实验

雄性 Wistar 大白鼠 60 只, 体重(140±10) g, 喂普通饲料适应 5 d 后随机分 6 组, 除空白对照组外其他组用高脂饲料喂养, 空白对照组给予普通饲料。高脂饲料的配方是胆固醇 3%、猪油 10%、胆酸钠 0.5%、基础饲料 86.5%。Wistar 大白鼠自由饮水, 每组给的饲料量 20 g/只/d。每天上午 10:30 灌胃给药, 空白对照组和高脂模型组灌胃蒸馏水, 给药组将合成的化合物配制为 1.4 mg/mL 乳剂, 给药量为 5.6 mg/kg, 辛伐他汀配制为 2.5 mg/mL 乳剂, 给药量 5.6 mg/kg。灌胃 14 d, 第 15 d 实验终止, 禁食 12 h 后断头取血, 采用酶比色法在全自动生化仪上测定血清的 TC、HDL-C、TG 和 LDL-C, 实验结果见表 1。由表 1 可知, HPM 显著降低 Wistar 大白鼠血清中的 TC 水平, 显著升高 HDL-C 水平, 降低 TG、LDL-C 水平。HPM 的降血脂活性优于胡椒酸己二醇双酯和胡椒碱, 其降血脂机制可能与胡椒碱进行化学修饰后增加水溶性有关, 今后将进一步深入研究其降血脂机制。本文进一步研究了胡椒酸己二醇单酯与 BSA 的相互作用。

表 1 HPM 对大白鼠血脂 TC, TG, LDL-C, GLU 和 HDL-C 的影响<sup>注</sup>

Tab.1 Effects of HPM on serum TC, TG, LDL-C, GLU and HDL-C levels in mice (mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	1.25±0.24	0.35±0.75	0.85±0.15	0.42±0.08
模型组	6.06±1.65**	0.64±0.25**	3.13±0.70**	0.23±0.30**
辛伐他汀	4.71±0.91**	0.48±0.10	2.79±0.68	0.27±0.03*
胡椒碱	5.70±1.48*	0.58±0.35	2.68±0.78	0.28±0.08*
双酯	5.46±0.85**	0.56±0.10	2.59±0.49	0.28±0.04*
HPM	4.45±0.52**	0.50±0.06	2.73±0.56	0.26±0.03**

注: P 值是指各组与对照组比较; \* P<0.05, 有显著差异; \*\* P<0.01, 有极显著差异。

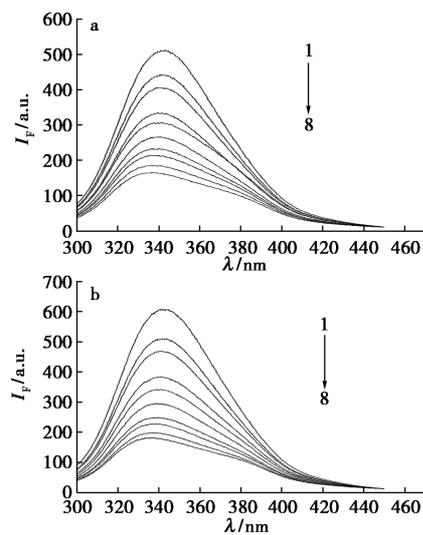
2.3 荧光猝灭机理

利用 Stern-Volmer 方程计算不同温度下 HPM 与 BSA 的猝灭常数<sup>[10-12]</sup>。

$$F_0/F = 1 + K_{SV}Q = 1 + K_q\tau_0Q \quad (1)$$

式中:  $F_0$  和  $F$  分别为没加入和加入猝灭剂时荧光强度;  $K_{SV}$  为猝灭常数, 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);  $\tau_0$  为没加入猝灭剂时荧光分子的平均寿命(约  $1 \times 10^{-8}$ ), s<sup>-1</sup>。

BSA 中有苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸残基使其本身具有内源荧光<sup>[13]</sup>。激发波长 280 nm 时, BSA 分子荧光发射峰在 345 nm, 而在相同条件下 HPM 没有荧光发射峰。HPM 和 BSA 相互作用的荧光光谱见图 2。从图 2 可知, 随着 HPM 浓度增加, 牛血清白蛋白在 345 nm 处的荧光强度逐渐降低, 出现典型的荧光猝灭现象, 因此 HPM 与 BSA 之间存在相互作用。



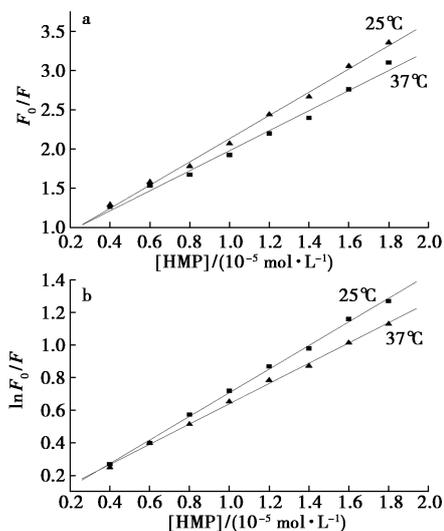
C(BSA) =  $1 \times 10^{-5}$  mol/L; 曲线 1~8 代表 HPM 浓度依次为: 0, 0.2, 0.4, 0.6, 1, 1.2, 1.4 和 1.6 ( $\times 10^{-5}$  mol/L) a. 25 °C; b. 37 °C

图 2 HPM 浓度对 BSA 荧光光谱影响

Fig.2 Effect of the HPM concentration on the fluorescence spectrum of BSA

根据 Stern-Volmer 方程, 由式(1)作  $F_0/F$  和  $Q$  图, 得不同温度下 HPM 对 BSA 的 Stern-Volmer 曲线, 如图 3 所示。从图 3 可以看出, HPM 浓度对 BSA 荧光猝灭的 Stern-Volmer 曲线呈良好的线性关系, 其猝灭速率常数为  $K_q = 1.48 \times 10^{13}$  L/(mol·s) (25 °C) 和  $1.276 \times 10^{13}$  L/(mol·s) (37 °C)。猝灭速率常数和相关系数见表 2。从表 2 可知, HPM 与 BSA 相互作用时, 随温度升高而  $K_{SV}$  降低, 且  $K_q$  (25, 37 °C) 值远大于最大扩散

碰撞猝灭常数  $2 \times 10^{10} \text{ L}/(\text{mol} \cdot \text{s})$ , 说明 HPM 对 BSA 的荧光猝灭属于静态猝灭。



a. Stern-Volmer 曲线; b. Perrin 曲线

图 3 HPM 对 BSA 的不同曲线

Fig.3 Different curves of HPM to BSA

表 2 由图 3 曲线拟合得到的  $K_{SV}$  和  $K_P$

Tab.2  $K_{SV}$  and  $K_P$  obtained by fitting the curves in Fig.3

$T/^\circ\text{C}$	$K_{SV}/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})$	$R$	$K_P/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})$	$R$
25	$1.480 \times 10^5$	0.997 7	$7.333 \times 10^4$	0.999 0
37	$1.276 \times 10^5$	0.994 0	$6.214 \times 10^4$	0.999 0

## 2.4 结合位点数及结合常数

HPM 与 BSA 相互结合为静态猝灭, 假设 HPM 与 BSA 相互作用时, BSA 上有  $n$  个相同且独立的结合位点, 则根据 Scatchard 方程求结合常数和结合位点数<sup>[11]</sup>:

$$\lg[(F_0 - F)/F] = \lg K_A + n \lg Q \quad (2)$$

由  $\lg[(F_0 - F)/F]$  和  $\lg Q$  作图, 方程截距等于  $\lg K_A$ , 斜率等于结合位点数  $n$ , 从而得 HPM 与 BSA 的结合常数  $K_A$  分别为  $0.93 \times 10^7$  (25 °C) 和  $1.1 \times 10^7$  (37 °C)。实验结果表明, 结合常数  $K_A$  随温度的升高而降低, 进一步证明 HPM 对 BSA 的相互作用中静态猝灭起主导作用。HPM 在 BSA 分子上结合位点数  $n$  分别为 1.36 (25 °C) 和 1.33 (37 °C), 表明 HPM 与 BSA 之间具有较强的结合作用。

## 2.5 热力学参数以及作用力类型

药物与 BSA 结合的主要作用力有范德华力、静电引力、氢键和疏水作用力。当温度变化不大时, HPM 与 BSA 结合反应的  $\Delta H$  近似常数<sup>[12,13]</sup>, 则由式(3)~式(5)计算得到 HPM 与 BSA 结合热

力学参数  $\Delta H$ 、 $\Delta G$  和  $\Delta S$ 。

$$\ln K_2/K_1 = (\Delta H/R)(1/T_1 - 1/T_2) \quad (3)$$

$$\Delta G = -RT \ln K_A \quad (4)$$

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

BSA 和药物小分子结合过程中,  $\Delta H > 0$  和  $\Delta S > 0$  时, 疏水性作用力;  $\Delta H \leq 0$ ,  $\Delta S > 0$  时, 静电作用力;  $\Delta H < 0$  和  $\Delta S > 0$  时, 主要作用力为氢键和范德华力<sup>[14]</sup>。结果表明,  $\Delta H > 0$  表明 HPM 和 BSA 的相互作用为吸热过程, 即二者的相互作用随温度升高而加强, 从荧光猝灭的角度来看, 温度升高使猝灭增强。且 HPM 与 BSA 是通过疏水性相互作用。

表 3 HPM-BSA 结合作用的热力学函数

Tab.3 Thermodynamic parameters of HPM-BSA

binding process			
$T/^\circ\text{C}$	$\Delta G/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta H/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta S/(\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1})$
25	-39.76	10.75	169.49
37	-41.79	10.75	169.48

## 2.6 结合距离

药物小分子进入生物体后与血清白蛋白结合, 按照 Förster 非辐射能量转移理论<sup>[14]</sup>, 能量转移效率  $E$  与供体-受体间距离  $r$  以及临界能量转移距离  $R_0$  之间的关系为:

$$E = [R_0^6/(R_0^6 + r^6)] = 1 - F/F_0 \quad (6)$$

由式(6)计算  $R_0$  为能量转移效率  $E = 50\%$  时临界距离。

$$R_0^6 = 8.8 \times 10^{-25} K^2 J N^{-4} \phi \quad (7)$$

在式(7)中, 偶极空间取向因子  $K^2$  值为  $2/3$ 、光量子效率  $\phi$  值为 0.118、介质折射指数  $N$  值为  $1.336$ <sup>[10]</sup>,  $J$  为供体 (BSA) 荧光光谱与受体 (HPM) 吸收光谱的重叠积分;

$$J = \left[ \int F(\lambda) \varepsilon(\lambda) \lambda^4 d\lambda \right] / \left[ \int F(\lambda) d(\lambda) \right] = \left[ \sum F(\lambda) \varepsilon(\lambda) \lambda^4 \Delta\lambda \right] / \left[ \sum F(\lambda) \Delta\lambda \right] \quad (8)$$

式中:  $F(\lambda)$  为荧光供体在波数为  $\lambda$  的荧光强度;  $\varepsilon(\lambda)$  为受体 (HPM) 在波数为  $\lambda$  时的摩尔吸光系数,  $\text{g/L}$ 。

当  $n(\text{HPM}) : n(\text{BSA}) = 1 : 1$  时, BSA 的荧光光谱与 HPM 的紫外-可见光谱重叠, 见图 4。应用矩形分割法求图中光谱的重叠部分面积, 重叠积分  $J = 2.06 \times 10^{-14} \text{ cm}^3 \cdot \text{L}/\text{mol}$  (25 °C)、 $J = 2.18 \times 10^{-14} \text{ cm}^3 \cdot \text{L}/\text{mol}$  (37 °C), 通过式(7)求出  $R_0$  为  $2.25 \text{ nm}$  (25 °C)、 $2.28 \text{ nm}$  (37 °C), 由式(6)求出  $E$  值为  $0.51$  (25 °C)、 $0.48$  (37 °C),  $r$  为  $2.23 \text{ nm}$  (25 °C)、 $2.67 \text{ nm}$  (37 °C)。从实验数据看出  $r$  均

小于 7 nm,表明 HPM 和 BSA 分子之间发生了非辐射能量转移而使 BSA 的荧光猝灭。

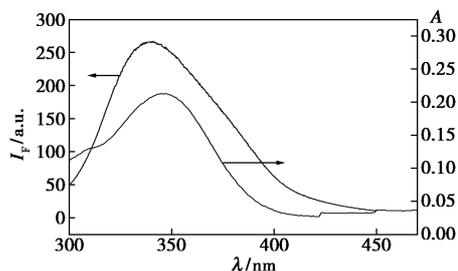


图 4 BSA 的荧光发射光谱和 HPM 的紫外吸收光谱

Fig.4 Fluorescence emission of spectrum of BSA and UV absorption spectrum of HPM

### 3 结论

本文合成了胡椒酸己二醇单酯,通过 NMR 以及元素分析等先进手段对结构进行表征,并研究其降血脂活性。HPM 具有良好的降血脂活性,因此进一步研究了其与 BSA 的结合特性。HPM 进入血液循环后与人血清白蛋白结合,并在人体内储存、转运和代谢,进而发挥药理作用。人血清白蛋白和牛血清白蛋白是同源蛋白,药物蛋白结合率会影响血液中的游离药物浓度,影响 HPM 的吸收和代谢。研究 BSA 与 HPM 物质的相互作用,对从分子水平上了解小分子化合物 HPM 在体内的传输和分布具有重要意义。在生理条件 pH 7.4 和两种温度下,采用荧光光谱和紫外分光光度法研究 HPM 与 BSA 的结合常数、结合距离、结合位点、热力学参数,进一步分析荧光猝灭机理。本文可为 HPM 的药代动力学研究和医学研究提供理论依据。

### 参考文献:

[1] ERDENBAATER S, GERELTU B, HURICHA B, et al. LC analysis and pharmacokinetic study of synthetic piperlonguminine in rat plasma after oral administration [J]. *Bi-*

*omed. Chromatogr.*, 2013, **27**(7): 821-824.

- [2] JAIN K S, KULKARNI R R, JAIN D P. Current drug targets for antihyperlipidemic therapy [J]. *Med. Chem.*, 2010, **10**: 232-262.
- [3] NIKHILESH A, MANGESH D K, CHAMANLAL J S, et al. Some molecular targets for antihyperlipidemic drug research [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **85**: 535-568.
- [4] HAN J F, GERELTU B, HURICHA B, et al. Synthesis and anti-hyperlipidemic activity of a novel starch piperinic ester [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2008, **71**: 441-447.
- [5] 闫伊狄, 孟鑫, 于小磊, 等. 柚皮中柚皮苷提取及其降血脂作用 [J]. *食品科学*, 2021, **46**(21): 230-236.
- [6] 白宝清, 贾槐旺, 张锦华, 等. 紫苏籽粕抗氧化肽的纯化、鉴定及降血脂功效研究 [J]. *中国粮油学报*, 2022, **3**: 1-13.
- [7] NARISU B, SARANGOWA O, ZHAORIGETU S, et al. Occurrence of piperidine alkaloids in Piper species collected in different areas [J]. *J. Nat. Med.*, 2014, **68**: 211-214.
- [8] 宝贵荣, 孟和, 娜日苏, 等. 胡椒酸 1,6-己二醇双酯的合成、结构表征和降血脂活性研究 [J]. *内蒙古大学自然科学学报*, 2016, **47**(1): 46-50.
- [9] 冯秀娥, 赵万一, 李青山. 6-氨基胡椒酸的合成工艺改进 [J]. *山西医科大学学报*, 2009, **40**(8): 711-712.
- [10] 陈毅挺, 李艳霞, 黄露, 等. 那格列奈与牛血清白蛋白的相互作用 [J]. *分析试验室*, 2015, **34**(4): 112-116.
- [11] 曾晓丹, 朱琳, 朱宝存. 光谱法研究萘酰亚胺类衍生物与牛血清白蛋白的相互作用 [J]. *理化检验(化学分册)*, 2016, **52**(7): 761-765.
- [12] 李佳欣, 李道亮, 周鸿媛, 等. 荧光光谱法研究链格孢霉毒素 TeA 与血清白蛋白的互作机理 [J]. *食品工业科技*, 2021, **11**: 1-14.
- [13] 领小, 包力尔, 乌云索德, 等. 胡椒酸与牛血清白蛋白相互作用的研究 [J]. *分析试验室*, 2013, **32**(1): 5-8.
- [14] 胡夏恬, 倪帅帅, 焦安妮, 等. 苦丁皂苷 L、苦丁皂苷 N 与牛血清白蛋白的相互作用研究 [J]. *食品工业科技*, 2020, **41**(9): 55-60.

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0239

化学试剂, 2022, 44(11), 1610~1618

功能材料

## 化学气相沉积 SiO<sub>2</sub> 改性阻燃聚氨酯泡沫的制备及其性能

郑大为<sup>1a</sup>, 朱英明<sup>\*1b</sup>, 吴可荆<sup>1b</sup>, 刘颖颖<sup>1b</sup>, 唐思扬<sup>1a</sup>, 刘胜强<sup>2</sup>, 付鹏程<sup>2</sup>, 鲁厚芳<sup>1a,1b</sup>, 梁斌<sup>1a,1b</sup>

(1. 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 610065;

2. 中储粮成都储藏研究院有限公司, 四川 成都 610091)

**摘要:**有机保温材料广泛应用于建筑节能,但有机保温材料极易燃烧。传统阻燃方法在提高阻燃性能的同时会牺牲有机保温材料的保温性能或力学性能。因此,提高其防火安全性能的同时保留其优异的隔热性能是亟需解决的问题。报道了一种高效、温和的脉冲化学气相沉积(Pulsed CVD)方法,在硬质聚氨酯泡沫表面沉积 SiO<sub>2</sub> 纳米层实现阻燃。改性后的阻燃聚氨酯复合材料保留了闭孔结构,导热系数测试结果为 30.3 mW/(m·K)。阻燃性能测试结果表明,极限氧指数大幅提高至 29.7%,通过了垂直燃烧 V-0 等级测试。阻燃机理分析结果表明, SiO<sub>2</sub> 促进了表面成炭阻燃过程,形成了更稳定有效的阻燃炭层结构。

**关键词:**化学气相沉积(CVD);表面阻燃技术;聚氨酯泡沫;二氧化硅

**中图分类号:**TQ328.3 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1610-09

### Preparation and Properties of SiO<sub>2</sub> Modified Flame-retardant Polyurethane Foams by Chemical Vapor Deposition

ZHENG Da-wei<sup>1a</sup>, ZHU Ying-ming<sup>\*1b</sup>, WU Ke-jing<sup>1b</sup>, LIU Ying-ying<sup>1b</sup>, TANG Si-yang<sup>1a</sup>, LIU Sheng-qiang<sup>2</sup>, FU Peng-cheng<sup>2</sup>, LU Hou-fang<sup>1a,1b</sup>, LIANG Bin<sup>1a,1b</sup> (1. a. School of Chemical Engineering, b. Institute of New Energy and Low-Carbon Technology, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. Sinograin Chengdu Storage Research Institute Co., Ltd., Chengdu 610091, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1610~1618

**Abstract:** Thermal insulation materials, especially polymeric materials, have been widely used in buildings to reduce energy consumption, but traditional polymeric thermal insulation materials are easily ignited. However, traditional methods will sacrifice the thermal insulation properties or mechanical properties of polymeric thermal-insulation materials while improving the flame retardant properties. Therefore, it is an urgent task to improve its fire safety performance while retaining its excellent heat insulation performance. The work reported an efficient and mild strategy of pulsed chemical vapor deposition (Pulsed-CVD) to generate the SiO<sub>2</sub> nano layer on the rigid polyurethane foams to achieve flame-retardancy. The SiO<sub>2</sub>/PUF showed closed-cell structure with extra-ordinary thermal conductivity of 30.3 mW/(m·K) and the value of limited oxygen index (LOI) substantially increased to 29.7% with silica nano layers. The mechanism of the enhanced flame retardancy highly related to the formation of stable chars by SiO<sub>2</sub> nano layers.

**Key words:** chemical vapor deposition (CVD); surface flame-retardant treatment; polyurethane foam (PUF); SiO<sub>2</sub>

有机保温材料在建筑中应用广泛,性能优异,但由于有机物热解温度低,能快速点燃,并产生大量可燃性小分子,存在极大的火灾风险,限制了其在建筑节能保温领域的应用<sup>[1,2]</sup>。聚氨酯泡沫作为其中性能最好的材料<sup>[3]</sup>,具有优异的保温性能、化学稳定性和耐渗透性,其稳定的物理性能与均匀的闭孔结构相关<sup>[4-6]</sup>。

传统的阻燃方法为阻燃添加剂处理。常见阻燃添加剂如卤族化合物<sup>[7]</sup>、含磷化合物<sup>[8-10]</sup>、蒙脱土<sup>[8]</sup>和石墨<sup>[6,9]</sup>等对结构破坏比较严重,如膨胀石墨的添加量需要达到 20 wt% 以上才能有比较明显的阻燃改性作用,同时聚氨酯的机械性能

和保温性能均剧烈下降。此外,添加型阻燃剂在使用中吸水,泄漏并伴随着潜在的环境危害<sup>[10]</sup>。新型添加剂如阻燃元素改性的聚合物单体,阻燃效果较差,如氢氧化铝(Aluminium Trihydrate, ATH)<sup>[11]</sup>和 2,4,6-三(3-磷酸苯甲酯)-1,3,5-三嗪

收稿日期:2022-04-06;网络首发日期:2022-08-16

作者简介:郑大为(1996-),男,四川雅安人,硕士生,主要研究方向为高分子材料阻燃。

通讯作者:朱英明, E-mail: zhuyingming@scu.edu.cn。

引用本文:郑大为,朱英明,吴可荆,等.化学气相沉积 SiO<sub>2</sub> 改性阻燃聚氨酯泡沫的制备及其性能[J].化学试剂, 2022, 44(11):1610-1618。

(TDHTPP)<sup>[12]</sup> 改性单体聚合后,氧指数仅为 25.0%和 24.5%,但高分子材料的成本大幅增加。

表面改性阻燃处理是一类新型高效的阻燃方法。表面阻燃改性由传统的涂料阻燃剂发展而来,但避免了涂料的耐候性差和用量大的问题。层层自组装(Layer-by-Layer Assembly)可以在材料表面多次沉积微米级阻燃层,但操作步骤繁琐,每次沉积都需要清洗而消耗大量溶剂,并且阻燃层多具有水溶性,稳定性较差<sup>[13-15]</sup>。溶胶-凝胶法(Sol-Gel)可以形成多孔阻燃层,但需要酸碱处理沉积,同时需要加热或冷冻处理,不可避免地对基体结构和组成造成破坏<sup>[16-18]</sup>。

二氧化硅(SiO<sub>2</sub>)是一种促进成炭阻燃材料,具有化学稳定性好、高温稳定性好、导热系数低的特点<sup>[19]</sup>。沉积纳米二氧化硅可赋予有机物材料阻燃屏障,可以在微观尺度为燃烧成炭过程提供丰富反应位点,成炭会更加快速<sup>[4,20-22]</sup>。此外,二氧化硅的低导热系数可维持保温材料优异的保温性能,避免形成热桥效应<sup>[23-25]</sup>。

本研究采用脉冲化学气相沉积(Pulsed-CVD)进行纳米二氧化硅的沉积,相比于其他在液相中完成沉积的方法,气相沉积避免了对有机物材料的破坏,原料利用率高,产物为 SiO<sub>2</sub> 和氯化氢(HCl),易于回收处理<sup>[26-29]</sup>。经过化学气相沉积处理的聚氨酯材料表现出优异的阻燃性能和保温性能,氧指数达到 29.7%,通过了垂直燃烧测试 V-0 等级测试,同时导热系数为 30.3 mW/(m·K)。本文还通过热重-红外联用测试、拉曼光谱分析等对阻燃机理进行了研究,结果证明生成更少的气

相可燃分子,并形成了更稳定的表面炭层。本工作为有机物材料表面阻燃改性提供了一种新的思路,通过脉冲化学气相沉积方法,在不牺牲保温材料结构和优异保温性的同时,也赋予了有机物材料优异的阻燃性能,为有机物材料阻燃的研究和应用提供了指导。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

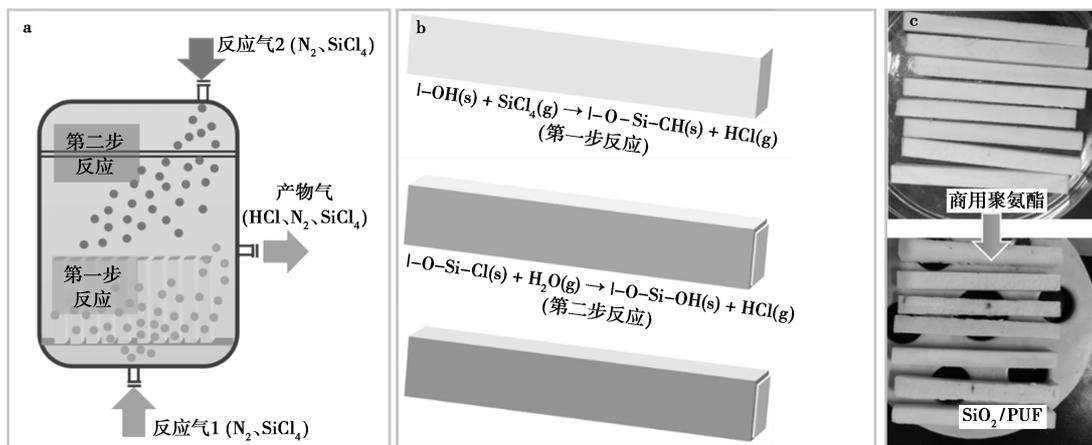
SHZ-D 型机械真空泵(河南迎工仪器设备有限公司);150 mm 型真空反应器(华鸥玻璃有限公司);101-3BS 型恒温鼓风干燥箱(上海力辰仪器科技有限公司);Regulus 8230 型扫描电子显微镜(SEM,日本 Hitachi 公司);Ultim Max<sup>N</sup> 型能谱仪(EDS,英国 Oxford 公司);iS50 FT-IR 型衰减全反射红外光谱仪(ATR,美国赛默飞公司);STA 449 F3 Jupiter 型同步热分析仪(TGA-DSC,德国 Netzsch 公司);2500-OT 型导热系数测试仪(瑞典 Hot Disk 公司);TL8000 型热重-红外联用分析仪(TG-IR,美国 Perkin Elmer 公司);Invia 型拉曼光谱分析仪(Raman spectra,英国 Renishaw 公司)。

聚氨酯泡沫(浙江金匠公司);四氯化硅(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 聚氨酯预处理

如图 1a 所示,将用于不同测试的聚氨酯样品裁切为相应尺寸(氧指数测试和垂直燃烧测试 10 mm×10 mm×1 000 mm;锥形量热测试为 100 mm×100 mm×20 mm),固定样品后置于真空反应器



a.二氧化硅/聚氨酯复合材料制备过程示意图;b.CVD 沉积机理;c.CVD 沉积前后聚氨酯样品照片

图 1 化学气相沉积制备 SiO<sub>2</sub>/PUF 过程示意图

Fig.1 Schematic process of CVD preparing SiO<sub>2</sub>/PUF

中,利用机械真空泵将反应器抽至真空,反应过程如图 1b 所示。

### 1.2.2 SiCl<sub>4</sub> 的表面沉积

取 2 g 四氯化硅液体,通入真空反应器并汽化,完全密封后在恒温鼓风干燥箱中反应,控制反应温度和时间,结束后吸收氯化氢气体,保持反应器密封性。

### 1.2.3 SiO<sub>2</sub>/PUF 的制备

利用机械真空泵将反应器抽至真空,取 2 g 去离子水,在恒温鼓风干燥箱加热后通入真空反应器中汽化,控制反应温度和时间,结束后吸收氯化氢气体,取出反应后的样品并充分干燥,准备相关测试,样品如图 1c 所示。

### 1.3 分析方法

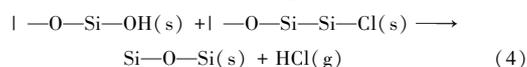
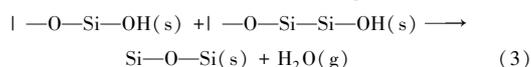
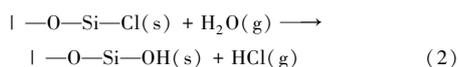
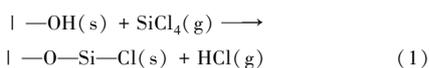
改性前后的聚氨酯样品分别进行如下测试。

- (1) 物理性能:扫描电子显微镜、能谱仪、衰减全反射红外光谱、同步热分析仪、导热系数测试仪。
- (2) 阻燃性能:极限氧指数测试、垂直燃烧测试、热重-红外联用分析(TG-IR)、拉曼光谱分析。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件对阻燃性能的影响

由于脉冲化学气相沉积是具有自限制特点的两步反应,沉积 SiO<sub>2</sub> 的机理可以用以下反应式所示的过程进行描述<sup>[26]</sup>。



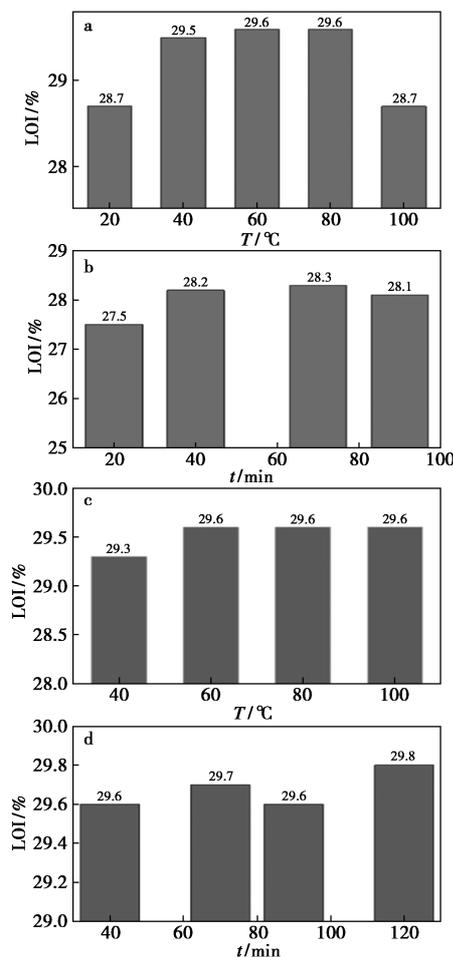
如制备流程图所示,通入 SiCl<sub>4</sub> 后反应为第一步反应(式 1),聚氨酯表面羟基完全反应,通入 H<sub>2</sub>O 后的连续反应为第二步反应(式 2),即表面成膜的反应。对两步反应的条件分别进行分析如下:

(1) 改变 SiCl<sub>4</sub> 沉积温度后的极限氧指数如图 2a 所示。随着温度升高,极限氧指数逐渐增加,说明提高温度有利于沉积,进而提高阻燃性能, SiO<sub>2</sub> 沉积反应加快,并有利于其形成均匀的晶核进一步发展为致密的膜层<sup>[28]</sup>,以达到提高阻燃性能的目的;但温度提高至 100 °C 后,极限氧指数从 29.6% 降低至 28.7%,阻燃性能的降低和聚

氨酯结构的破坏有关,反应式(1)、(2)和(4)中均有 HCl 产生,高温下增加了对聚氨酯的分解和表面的渗透。

(2) 改变 SiCl<sub>4</sub> 沉积时间后极限氧指数如图 2b 所示。在温度一定的情况下,反应时间增加,阻燃性能提高,但进一步增加未能提高聚氨酯的阻燃性,式(1)中表面羟基完全反应后,未反应的四氯化硅和氯化氢不会沉积而会在聚氨酯表面运动,在反应时间达到 90 min 时出现了氧指数的下降,可能和聚氨酯表面结构被渗透和破坏有关。

(3) 通入 H<sub>2</sub>O 后在不同反应温度下的极限氧指数如图 2c 所示。因 SiCl<sub>4</sub> 在表面沉积后生成的 I-O-Si-Cl 为反应底物,与 H<sub>2</sub>O 反应后发生进一步交联,形成 Si-O-Si 连续结构。在较低温度下,得到的 SiO<sub>2</sub> 膜为纳米级的无定形结构,升



a. 不同 SiCl<sub>4</sub> 沉积温度下的极限氧指数; b. 不同 SiCl<sub>4</sub> 沉积时间下的极限氧指数; c. 不同 H<sub>2</sub>O 沉积温度下的极限氧指数; d. 不同 H<sub>2</sub>O 沉积时间下的极限氧指数

图 2 SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料的极限氧指数

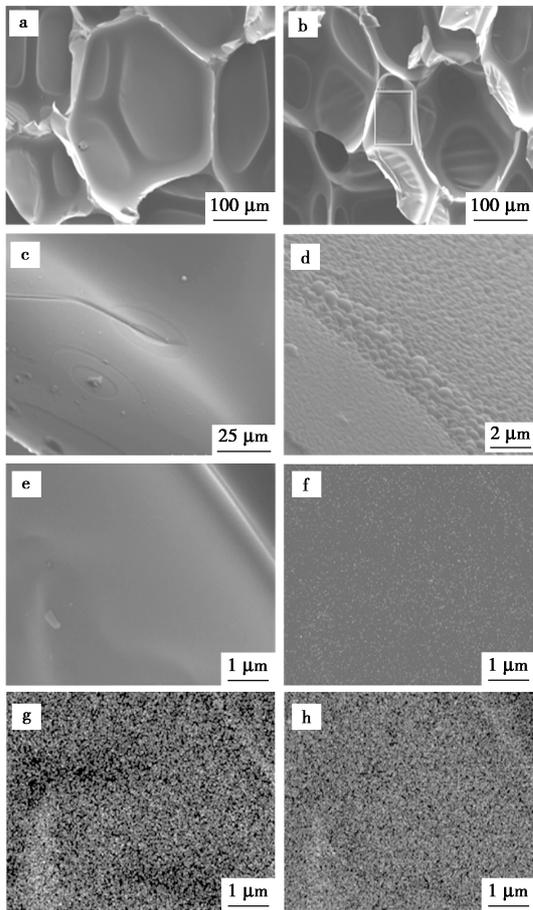
Fig.2 LOI of SiO<sub>2</sub>/PUF composites

高温有利于膜层的生长和发展<sup>[29]</sup>,但不增加沉积量,氧指数维持在 29.6%。由于形成了致密的 SiO<sub>2</sub> 纳米层,对聚氨酯基体有很好的结构保护作用。

(4) 通入 H<sub>2</sub>O 后在不同反应时间下极限氧指数如图 2d 所示。在沉积温度优化后,调节反应时间发现,反应时间的延长对材料的极限氧指数提高不明显,在 40~120 min 时间范围内,由于 H<sub>2</sub>O 参与的反应为自限制反应<sup>[29]</sup>,氧指数由 29.6% 提高至 29.8%,影响较小。

### 2.2 表面形貌和元素分析

为探究沉积方法对聚氨酯结构的影响,通过 SEM 对 SiO<sub>2</sub> 沉积前后聚氨酯表面形貌及其元素分布进行表征。如图 3a 所示,未经沉积处理的聚氨酯材料表面光滑,为规则排列的六边形闭合孔



a. 商用聚氨酯 SEM 照片; b~e. 不同倍率下 SiO<sub>2</sub>/PUF 照片; f. SiO<sub>2</sub>/PUF 表面碳元素分布; g. SiO<sub>2</sub>/PUF 表面氧元素分布; h. SiO<sub>2</sub>/PUF 表面硅元素分布

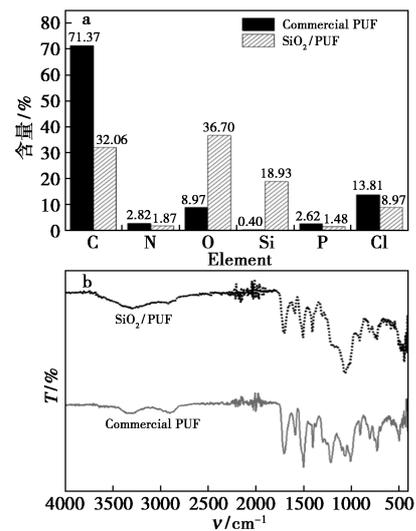
图 3 商用聚氨酯和 SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料的 SEM 和表面 EDS 结果

Fig.3 SEM and EDS results of commercial PUF and SiO<sub>2</sub>/PUF composites

构成的中空多孔结构。经过改性后的 SiO<sub>2</sub>/PUF 的结构如图 3b 所示,聚氨酯结构被完好地保留,其典型的六边形结构和闭合孔结构均清晰可见,说明聚氨酯沉积过程条件缓和,并未破坏聚氨酯内部的结构。由于化学气相沉积过程中,均相成核过程和异相成核过程同时存在,导致颗粒和薄膜同时存在于聚氨酯表面,如图 3c、3d 所示,能观察表面沉积层为较为均匀致密的纳米层,颗粒尺寸和膜层厚度约为 200 nm。另一方面, SiO<sub>2</sub> 纳米层的沉积保留了聚氨酯的微观形貌,印证了该方法对聚氨酯材料具有良好的保形性,减少了对聚氨酯的结构破坏。

SiO<sub>2</sub>/PUF 和商用 PUF 的 EDS 测试结果如图 3f~3h 所示, C、O、Si 等元素主要均匀分布在聚氨酯表面。如图 4a 所示, 经过表面改性后, 聚氨酯表面 Si 元素含量从 0.4% 增加至 18.93%, 元素分布结果也表明 Si 很均匀地沉积在聚氨酯表面。Si 元素和 O 元素同时增加与沉积后形成的 SiO<sub>2</sub> 结果相对应。而 C、N、P、Cl 等基体元素信号由于 SiO<sub>2</sub> 纳米层的存在而被削弱, 和 SEM 观察到的结果相吻合。

如图 4b 的红外分析(ATR)结果表明,聚氨酯表面化学气相沉积后,羟基含量减少,与沉积中四氯化硅与羟基的反应(式 1)相对应。同时,反应后 Si—O—Si、C—O—Si(均在 1 095 cm<sup>-1</sup>左右)和



a. EDS 结果图; b. ATR 结果图

图 4 商用聚氨酯和 SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料的 EDS 结果和 ATR 结果

Fig.4 EDS and ATR results of commercial PUF and SiO<sub>2</sub>/PUF composites

Si—O(800、460  $\text{cm}^{-1}$ )的吸收明显增强,与化学气相沉积过程的机理吻合。

### 2.3 机械性能分析

常用的阻燃处理技术对有机物机械性能的破坏十分严重,这是由于添加剂相容性差或需要在溶液中处理,并需要加热和冷冻处理,破坏了材料结构和机械性能<sup>[30]</sup>。相比之下, $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 复合材料结构完整。因此,考察聚氨酯的压缩性能可分析化学气相沉积方法对机械性能的影响,结果如图5所示。化学气相沉积改性后,聚氨酯压缩强度由191.7 kPa降低为179.2 kPa,降低了6.5%,杨氏模量降低了4.6%。总的来看,对机械强度存在影响,化学气相沉积方法对聚氨酯的结构性能的影响主要是由于HCl的存在,相较于其他表面改性方法,对机械性能的影响较小<sup>[31]</sup>。

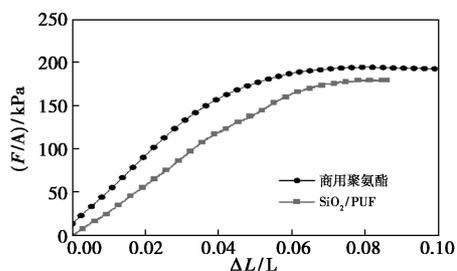


图5 商用聚氨酯和 $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 复合材料的单轴压缩测试曲线

Fig.5 Uniaxial compression results of commercial PUF and  $\text{SiO}_2/\text{PUF}$  composites

### 2.4 热稳定性分析

改性前后聚氨酯材料的热分解过程由热重(TG)进行测试分析,为模拟燃烧的条件,在空气气氛下采集样品热重数据。如图6所示,从35  $^{\circ}\text{C}$ 升温至800  $^{\circ}\text{C}$ 过程中,改性前后聚氨酯均存在两个分解阶段,分别对应聚氨酯分子结构中软段和硬段的分解,35~105  $^{\circ}\text{C}$ 范围内,聚氨酯的分解为

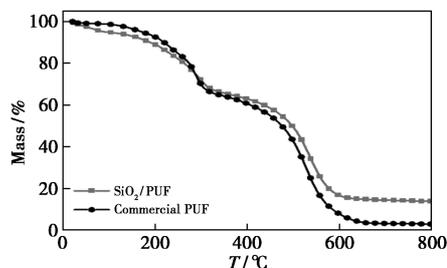


图6 商用聚氨酯和 $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 复合材料的热失重结果

Fig.6 TG results of commercial PUF and  $\text{SiO}_2/\text{PUF}$  composites

吸附的游离水脱附,改性前后聚氨酯第一分解阶段均在270  $^{\circ}\text{C}$ 出现,一般认为是异氰酸酯和多元醇之间断键。改性聚氨酯在第二阶段出现差异,第二阶段对应的是聚氨酯中分解脱水成炭的过程,在该阶段出现的差异可以推测纳米二氧化硅参与了成炭过程并形成了更多的炭,使得固体残留量达到了20%。而未改性的聚氨酯会有更多的小分子胺、烯烃和二氧化碳的生成,并伴随更剧烈的放热反应过程,反应更加完全,固体残留量为1%。

### 2.5 保温性能分析

导热系数(Thermal Conductivity)是判定材料传热过程中传热阻力大小的参数,现有的聚氨酯阻燃方法中,保温性能和阻燃性能相互矛盾, Ma等<sup>[25]</sup>通过表面涂层改善阻燃性,但导热系数增加至102  $\text{mW}/(\text{m}\cdot\text{K})$ ,保温性能大幅降低。如表1所示,改性后 $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 导热系数由30.7  $\text{mW}/(\text{m}\cdot\text{K})$ 降低至30.3  $\text{mW}/(\text{m}\cdot\text{K})$ ,保温性能提高了1.3%。由于 $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 表面闭孔结构完整, $\text{SiO}_2$ 具有较低的固体热导率,因此聚氨酯的保温性能得到提高。

表1 商用聚氨酯和 $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 复合材料物理性能结果

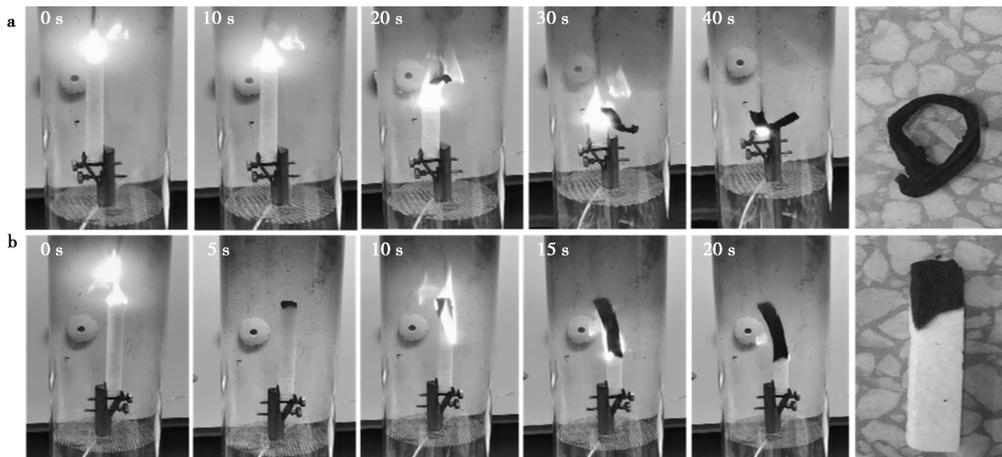
Tab.1 Physical properties results of commercial PUF and  $\text{SiO}_2/\text{PUF}$  composites

样品	导热系数/ ( $\text{mW}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )	压缩 强度/ MPa	杨氏 模量/ MPa	极限 氧指数/ %	UL-94 等级
商用聚氨酯	30.7	0.19	3.93	25.6	V-2
$\text{SiO}_2/\text{PUF}$	30.3	0.18	3.75	29.7	V-0

### 2.6 阻燃性能分析

如图7所示,聚氨酯通过化学气相沉积改性后,阻燃性能有了显著提高,经过条件优化, $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 复合材料的极限氧指数已经由未改性时的25.6%提高至29.7%,氧指数大幅提高,证明了在较高的氧浓度下, $\text{SiO}_2/\text{PUF}$ 复合材料具有良好的热稳定性和阻燃性能。作为对比,为了达到相同的极限氧指数,聚磷酸铵/聚氨酯的填料添加量需要达到20 wt%,这一结果体现了化学气相沉积方法具有极好的阻燃效率。

经过改性后聚氨酯样品通过了垂直燃烧测试V-0等级测试,相比之下,未改性聚氨酯快速燃烧并产生剧烈火焰。测试结果说明聚氨酯阻燃性能较好,能很好控制初期火焰,减少火焰蔓延的概率。



a.商用聚氨酯;b.SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料

图 7 不同材料的氧指数测试结果(氧气浓度 29.8%)

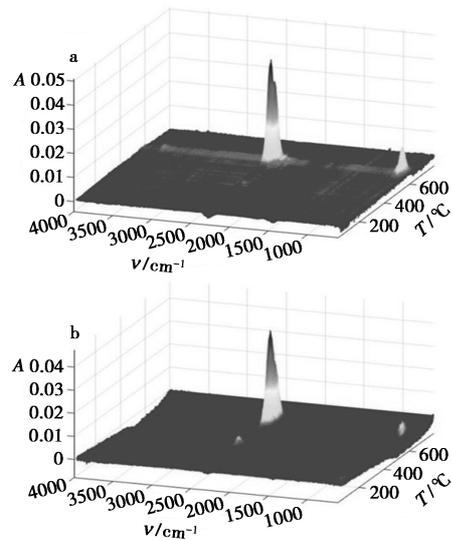
Fig.7 LOI results of different materials(29.8% O<sub>2</sub>)

### 2.7 燃烧过程分析

对分解过程产生的小分子挥发性产物采用 TG-IR 联用仪分析,以确定燃烧过程的化学变化,可以更全面地了解二氧化硅在燃烧过程中的作用和阻燃机理。

商用聚氨酯的 TG-IR 结果如图 8a 所示,气体产物出现与热失重 TGA 的结果相符合。从 300 °C 开始,采集到气相分解产物,这也说明聚氨酯失重的第一阶段主要是硬段分解,大分子分解为小分子烷烃(1 380、1 460 cm<sup>-1</sup>),芳香烃(1 510~1 610 cm<sup>-1</sup>)、碳氢化合物(2 850~2 975 cm<sup>-1</sup>)并释放,同时发生氧化反应,产生 H<sub>2</sub>O(3 750 cm<sup>-1</sup>)、CO、CO<sub>2</sub>(670、2 328、2 360 cm<sup>-1</sup>)和碳氧化物(1 650~1 750 cm<sup>-1</sup>)的特征峰。作为对比,SiO<sub>2</sub> 沉积后聚氨酯的 TG-IR 结果如图 8b 所示,其气相分解产物差异明显,首先是气体释放总量下降,CO 和 CO<sub>2</sub> 的下降对应着被彻底氧化的有机物减少,更容易在第二分解阶段形成阻燃炭层。同时可燃性有机小分子的减少,对应着热分解和扩散过程中有机小分子均受到抑制,分别是化学分解受到限制和扩散过程受炭层的阻碍作用。结合热失重过程分析,改性后聚氨酯的热释放和质量损失都显著减小,聚氨酯的氧化分解过程在 500 °C 后出现差异,推测与成炭过程密切相关,大量芳香族化合物在该温度下出现,但 SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料中芳香族小分子化合物的减少可能是芳碳结构交联形成了更稳定的大分子炭。综上所述,化学气相沉积的 SiO<sub>2</sub> 作为反应位点参

与了化学反应,导致产物的组成和含量变化,减少了可燃物和反应放热,炭层的存在增大了可燃物小分子和氧气的传质阻力,促进了阻燃性能的提高。



a.商用聚氨酯;b.SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料

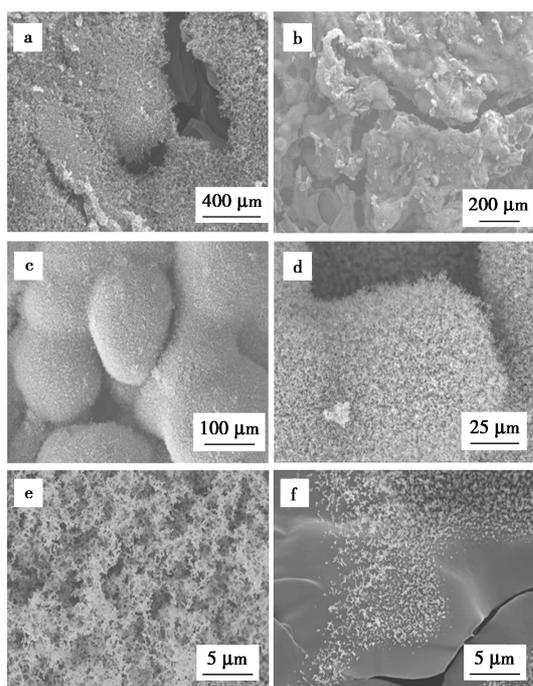
图 8 不同材料的 TG-IR 测试结果(空气气氛下)

Fig.8 TG-IR results of different materials (in air atmosphere)

### 2.8 燃烧残留炭分析

#### 2.8.1 残留炭形貌分析

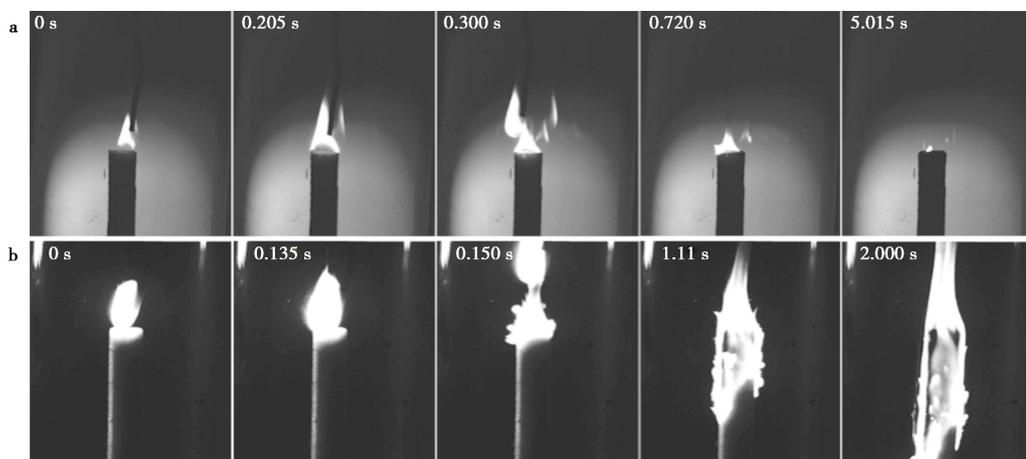
商用聚氨酯和 SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料燃烧后炭层结构如图 9 所示,从极限氧指数测试结果看,商用聚氨酯快速燃烧,结构萎缩并释放大量烟雾和热量,如图 9a、9b 所示,商用聚氨酯表面出现明显裂缝,裂缝宽度达到 20 μm,是聚氨酯材料失去屏



a, b. 商用聚氨酯燃烧后表面结构;  
c~f. SiO<sub>2</sub>/PUF 燃烧后的表面结构

图9 商用聚氨酯和 SiO<sub>2</sub>/PUF 材料燃烧后 SEM 图

Fig.9 SEM images of commercial PUF and SiO<sub>2</sub>/PUF residues



a. SiO<sub>2</sub>/PUF 燃烧过程高速摄像照片; b. 商用聚氨酯燃烧过程高速摄像照片

图10 燃烧过程高速摄像图(空气中, 1 000 Hz)

Fig.10 High speed photography of combustion process (in air atmosphere, 1 000 Hz)

复杂的表面热催化反应中形成了交联结构稳定的炭层<sup>[8]</sup>。因此,聚氨酯改性后具有更高的石墨化程度,代表其发生的氧化分解反应并不相同,而在表面形成的结构更稳定的炭层,促进了对内部结构的保护, SiO<sub>2</sub> 纳米阻燃层具有优异的催化成炭作用,促进聚氨酯中分解后的碳氧化物交联形成炭层,苯氧基的形成促进了交联和对小分子自

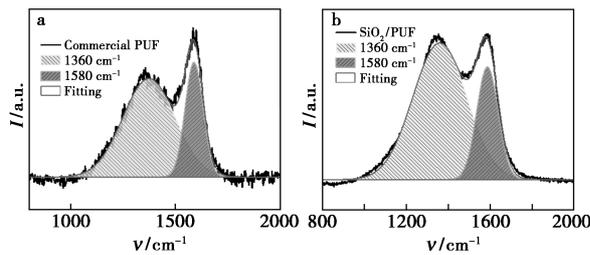
障作用的重要原因。而经过二氧化硅纳米阻燃层表面改性的聚氨酯,燃烧后聚氨酯表面炭层相对致密稳定,碳纳米颗粒在表面形成屏障。如图 9f 所示,燃烧过程中有一部分聚氨酯并未发生分解,这是由于在未施加持续热源的情况下,聚氨酯自身燃烧分解所需要的能量是自身氧化分解供应的,而未改性的聚氨酯表面炭层破裂,持续释放内部可燃小分子,这一结果与图 8 中收集到的碳氢化合物的减少相吻合。

### 2.8.2 残留炭结构分析

二氧化硅改性的聚氨酯在燃烧中检测到稳定的表面炭层结构,同时对内部可燃物小分子释放产生抑制作用,燃烧能量释放也降低。可以从分解产物的变化判断氧化分解过程不同,产生的炭层结构也因此有所区别,因此使用拉曼光谱检测炭层结构<sup>[32]</sup>。如图 11a、11b 所示,商用聚氨酯残留炭的  $I_{D(1360)} : I_{G(1580)} = 2.26$ , 聚氨酯改性后残留炭的  $I_{D(1360)} : I_{G(1580)} = 1.31$ , 具有更高的石墨化程度,对应更好的炭层稳定性,对阻燃过程具有更好的屏障作用。表面炭层稳定代表其热稳定性较好,多数有机物分解并未转化为小分子燃烧,而在

由基的捕获,可在 TG-IR 结果中得到相应的解释。同时,纳米 SiO<sub>2</sub> 影响反应路径,降低了反应热,对应形成更致密稳定的石墨化炭结构,提高了阻燃性能。

总体而言, SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料的阻燃抑烟机理可解释为:当聚氨酯被点燃时,表面的二氧化硅层作为物理屏障,延缓了火焰的发展,作为成炭反



a. 商用聚氨酯燃烧产物表面炭层;  
b. SiO<sub>2</sub>/PUF 燃烧产物表面炭层

图 11 商用聚氨酯和 SiO<sub>2</sub>/PUF 材料燃烧后拉曼光谱图

Fig.11 Raman results of commecial PUF and SiO<sub>2</sub>/PUF residues

应的表面位点,在温度升高以后交联成炭作用显著,同时抑制了小分子的分解和反应放热,稳定致密的阻燃炭层提供物理屏障阻断热量传递和小分子在炭层内的扩散,在炭化和反应阻燃的共同作用下, SiO<sub>2</sub>/PUF 复合材料表现出优异的阻燃性能。

### 3 结论

通过化学气相沉积方法,在聚氨酯表面沉积纳米 SiO<sub>2</sub> 阻燃层。(1)改性后聚氨酯继承了其固有的闭孔结构,导热系数为 30.3 mW/(m·K),保温性能略有提高,而由于反应中有 HCl 产生,其机械性能降低了 6.5%。(2)纳米 SiO<sub>2</sub> 改性后,聚氨酯的极限氧指数值大幅上升至 29.7%,燃烧过程中伴随着烟量释放和热量释放的降低,燃烧后材料结构完整,同时材料也体现出较高的热稳定性。(3)对纳米 SiO<sub>2</sub> 改性机理分析表明,一方面改性后聚氨酯分解产生的可燃小分子降低,自由基反应得到抑制,热释放也降低;另一方面聚氨酯表面形成的炭层是稳定的阻燃屏障,结构致密稳定,纳米碳颗粒结构形成的交联网络也能对热量和质量传递形成阻碍作用。

与其他阻燃处理相比,化学气相沉积方法用于表面改性阻燃具有创新性和广泛的应用价值,使聚氨酯材料在温和反应条件下获得优异的阻燃性能,同时保留了聚氨酯材料的其他性能,尤其是保温性能得到保留。

### 参考文献:

[1] MEQUANINT K, SANDERSON R, PASCH H. Thermogravimetric study of phosphated polyurethane ionomers

[J]. *Polym. Degrad. Stab.*, 2002, **77**(1): 121-128.

[2] 袁开军, 江治, 李疏芬, 等. 聚氨酯的热分解研究进展 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2005, (4): 51-54; 58.

[3] CUCE E, CUCE P M, WOOD C J, et al. Toward aerogel based thermal superinsulation in buildings: A comprehensive review [J]. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2014, **34**: 273-299.

[4] CHANG K J, WANG Y Z, PENG K C, et al. Preparation of silica aerogel/polyurethane composites for the application of thermal insulation [J]. *J. Polym. Res.*, 2014, **21**(1): 2-9.

[5] WANG S, WANG X, WANG X, et al. Surface coated rigid polyurethane foam with durable flame retardancy and improved mechanical property [J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **385**: 123 755.

[6] CHEN X, MA Y, CHENG Y J, et al. Synergistic effect between a novel silane-containing hyperbranched polyphosphamide and ammonium polyphosphate on the flame retardancy and smoke suppression of polypropylene composites [J]. *Polym. Degrad. Stab.*, 2020, **181**: 1-9.

[7] LIU Q, LI L, ZHANG X, et al. Uncovering global-scale risks from commercial chemicals in air [J]. *Nature*, 2021, **600**(7 889): 456-461.

[8] FU T, GUO D M, CHEN L, et al. Fire hazards management for polymeric materials via synergy effects of pyrolysates-fixation and aromatized-charring [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2020, **389**: 122 040.

[9] YANG Y D, DAI Z, LIU M R, et al. Flame retardant rigid polyurethane foam composites based on microencapsulated ammonium polyphosphate and microencapsulated expanded graphite [J]. *J. Mscromol.*, 2021, **58**(10): 659-668.

[10] LEROY A, BHATIA B, KELSALL C C, et al. High-performance subambient radiative cooling enabled by optically selective and thermally insulating polyethylene aerogel [J]. *Sci. Adv.*, 2019, **5**(10): 9 480.

[11] SCHARTEL B, KNOLL U, HARTWIG A, et al. Phosphonium-modified layered silicate epoxy resins nanocomposites and their combinations with ATH and organo-phosphorus fire retardants [J]. *Polym. Adv. Technol.*, 2006, **17**(4): 281-293.

[12] WANG S X, ZHAO H B, RAO W H, et al. Inherently flame-retardant rigid polyurethane foams with excellent thermal insulation and mechanical properties [J]. *Polymer*, 2018, **153**: 616-625.

[13] KOKLUKAYA O, CAROSIO F, GRUNLAN J C, et al.

- Flame-retardant paper from wood fibers functionalized via layer-by-layer assembly [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2015, **7**(42): 23 750-23 759.
- [14] RICHARDSON J J, CUI J, BJÖRNMALM M, et al. Innovation in layer-by-layer assembly [J]. *Chem. Rev.*, 2016, **116**(23): 14 828-14 867.
- [15] WANG Y, LI Z, LI Y, et al. Spray-drying-assisted layer-by-layer assembly of alginate, 3-aminopropyltriethoxysilane, and magnesium hydroxide flame retardant and its catalytic graphitization in ethylene-vinyl acetate resin [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2018, **10**(12): 10 490-10 500.
- [16] LIU Y, GAO J, GE Y, et al. A combined interfacial polymerization and in-situ sol-gel strategy to construct composite nanofiltration membrane with improved pore size distribution and anti-protein-fouling property [J]. *J. Membrane Sci.*, 2021, **623**: 119 097.
- [17] BO G, XU X, TIAN X, et al. Enhancing the flame retardancy for castor oil-based rigid polyurethane foams via silica aerogel [J]. *J. Non-Cryst. Solids*, 2021, **562**: 120 783.
- [18] WANG C, WU Y C, LI Y C, et al. Flame-retardant rigid polyurethane foam with a phosphorus-nitrogen single intumescent flame retardant [J]. *Polym. Adv. Technol.*, 2018, **29**(1): 668-676.
- [19] KASHIWAGI T, SHIELDS J R, HARRIS JR R H, et al. Flame-retardant mechanism of silica: Effects of resin molecular weight [J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2003, **87**(9): 1 541-1 553.
- [20] JIAO C M, CHEN X L. Influence of fumed silica on the flame-retardant properties of ethylene vinyl acetate/aluminum hydroxide composites [J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2011, **120**(3): 1 285-1 289.
- [21] YANG F, NELSON G L. Polymer/silica nanocomposites prepared via extrusion [J]. *Polym. Adv. Technol.*, 2006, **17**(4): 320-326.
- [22] FU M Z, QU B J. Synergistic flame retardant mechanism of fumed silica in ethylene-vinyl acetate/magnesium hydroxide blends [J]. *Polym. Degrad. Stab.*, 2004, **85**(1): 633-639.
- [23] LI T, SONG J, ZHAO X, et al. Anisotropic, lightweight, strong, and super thermally insulating nanowood with naturally aligned nanocellulose [J]. *Sci. Adv.*, 2018, **4**(3): 3 724.
- [24] YU Z L, YANG N, APOSTOLOPOULOU-KALKAVOURA V, et al. Fire-retardant and thermally insulating phenolic-silica aerogels [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(17): 4 538-4 542.
- [25] MA Z, LIU X, XU X, et al. Bioinspired, highly adhesive, nanostructured polymeric coatings for superhydrophobic fire-extinguishing thermal insulation foam [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(7): 11 667-11 680.
- [26] HILT F, GHERARDI N, DUDAY D, et al. Efficient flame retardant thin films synthesized by atmospheric pressure PECVD through the high Co-deposition rate of hexamethyldisiloxane and triethylphosphate on polycarbonate and polyamide-6 substrates [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2016, **8**(19): 12 422-12 433.
- [27] TSAPATSIS M, GAVALAS G R. A kinetic model of membrane formation by CVD of SiO<sub>2</sub> and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [J]. *AIChE J.*, 1992, **38**(6): 847-856.
- [28] HAUSMANN D, BECKER J, WANG S, et al. Rapid vapor deposition of highly conformal silica nanolaminates [J]. *Science*, 2002, **298**(5 592): 402-406.
- [29] GUO J, YUAN S, YU Y, et al. Room-temperature pulsed CVD-grown SiO<sub>2</sub> protective layer on TiO<sub>2</sub> particles for photocatalytic activity suppression [J]. *RSC Adv.*, 2017, **7**(8): 4 547-4 554.
- [30] LI M E, WANG S X, HAN L X, et al. Hierarchically porous SiO<sub>2</sub>/polyurethane foam composites towards excellent thermal insulating, flame-retardant and smoke-suppressant performances [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2019, **375**: 61-69.
- [31] THIRUMAL M, KHASTGIR D, SINGHA N K, et al. Effect of expandable graphite on the properties of intumescent flame-retardant polyurethane foam [J]. *J. Appl. Polym.*, 2008, **110**(5): 2 586-2 594.
- [32] SHENG C. Char structure characterised by raman spectroscopy and its correlations with combustion reactivity [J]. *Fuel*, 2007, **86**(15): 2 316-2 324.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0196

化学试剂,2022,44(11),1619~1626

## COF/CdS 复合材料的制备及其可见光催化性能研究

韦云娇,韦欣仪,韦春雨,杨杰艺,覃仙红,袁香米,陆俊宇\*

(河池学院 化学与生物工程学院,广西 宜州 546300)

**摘要:**为开发可见光响应型共价有机框架(COF)材料,以 COF 材料为基底构筑异质结催化剂,达到高效利用太阳能进行催化降解有机染料。首先以三醛基间苯三酚和 2,5-二氨基-1,4-苯二硫酚为构筑单体,制备一种巯基功能化 COF(HS-COF)作为基底材料,并利用巯基锚定  $\text{Cd}^{2+}$ ,然后以硫脲为硫源,通过原位生长法,实现在基底 HS-COF 表面原位生长 CdS 纳米颗粒,并利用透射电子显微镜、傅里叶红外光谱、X-射线衍射以及 X-射线光电子能谱对所制备的复合材料(COF/CdS)表面的微观形貌进行表征。实验以罗丹明 B(RhB)为模型污染物,在可见光照射条件下考察 COF/CdS 复合材料的光催化降解性能。结果表明,CdS 纳米颗粒成功固载在基底 COF 材料表面,其对 RhB 降解率高达 92.5%,反应速率常数为  $0.0145 \text{ min}^{-1}$ ,与单相 COF 材料、CdS 纳米颗粒及物理混合 COF/CdS 相比,其表现出更强的可见光催化性能,这表明 COF/CdS 具有优异的光催化活性。此外,该异质结催化剂具有良好的稳定性,经 5 次循环使用后对 RhB 降解率仍在 75%以上。

**关键词:**共价有机框架;硫化镉;光催化;降解;罗丹明 B

**中图分类号:**TB33 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1619-08

**Preparation and Visible Light Photocatalytic Property of COF/CdS Composites** WEI Yun-jiao, WEI Xin-yi, WEI Chun-yu, YANG Jie-yi, QIN Xian-hong, YUAN Xiang-mi, LU Jun-yu\* (College of Chemistry and Biology Engineering, Hechi University, Yizhou 546300, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1619~1626

**Abstract:** In order to develop visible light-responsive covalent organic frameworks (COF) materials, heterojunction catalysts were constructed based on COF materials to make efficient use of solar energy for photocatalytic degradation of organic dyes. First, trialdehyde phloroglucinol and 2,5-dimercapto-1,4-phenylenediamine as the building monomers, a thiol-modified COF (HS-COF) was prepared as a substrate material, and  $\text{Cd}^{2+}$  was anchored by thiol group, then thiourea was used as the sulfur source, CdS nanoparticles were grown on the surface of COF by in-situ growth method and various techniques, including transmission electron microscope, Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray diffraction and X-ray photoelectron spectroscopy were applied to evaluate the morphological features of the as-obtained photocatalysts. Under visible light irradiation, the photocatalytic degradation performance of COF/CdS composites was investigated by degradation of rhodamine B (RhB as model pollutant). The experiment results proved that CdS nanoparticles were successfully immobilized on the surface of COF substrate, and the photodegradation efficiency of COF/CdS composites was up to 92.5%, and the reaction rate constant was  $0.0145 \text{ min}^{-1}$ . Compared with pure COF materials, CdS nanoparticles and physical mixed COF/CdS, the prepared COF/CdS composites showed much higher photocatalytic performance. Besides, after the COF@CdS composites have been reused five times, the degradation efficiency was still over 75%, this result indicated that the as-prepared heterojunction catalyst has excellent stability.

**Key words:** covalent organic framework; CdS; photocatalytic; degradation; rhodamine B

罗丹明 B (RhB) 是一种阳离子碱性染料,具有价格低廉、色泽鲜艳、不易褪色及特殊荧光性等

优点,被广泛应用于纺织、印刷、油漆和荧光分析等行业,但是含 RhB 的工业废水具有毒性和难降

收稿日期:2022-03-25;网络首发日期:2022-07-19

基金项目:广西自然科学基金项目(2022GXNSFAA035470,2020GXNSFBA297138,2018GXNSFAA138140);河池学院高层次人才科研启动费项目(2021GCC022);河池学院大学生创新创业训练项目(202110605014,S202110605093)。

作者简介:韦云娇(1983-),女,广西崇左人,学士,实验师,主要研究方向为多孔材料制备及应用。

通讯作者:陆俊宇,E-mail:gxlujunyu@163.com。

引用本文:韦云娇,韦欣仪,韦春雨,等.COFCdS 复合材料的制备及其可见光催化性能研究[J].化学试剂,2022,44(11):1619-1626。

解性<sup>[1,2]</sup>,因此对水体中 RhB 的处理还面临诸多挑战。目前报道用于去除水体中 RhB 的方法有物理法、化学法和生物法等<sup>[2-5]</sup>。其中,化学法因具有催化效率高、可再生等优点而备受关注<sup>[3,6]</sup>。光催化法主要利用光驱动化学反应,是一种绿色的催化方式且反应条件比较温和,已被证明是一种处理水体中难降解有机污染物的有效方法<sup>[7-9]</sup>。

金属-有机骨架材料(MOFs)是利用有机配体与金属离子间的配位作用自组装形成的多维网状结构材料,因其具有高比表面积、结构独特且可设计性强等优点<sup>[10]</sup>,继而在气体吸附<sup>[11]</sup>、催化<sup>[12]</sup>、水处理<sup>[13]</sup>和能量存储<sup>[14]</sup>等领域获得了广泛的关注。近年来,MOFs 已被广泛应用于光催化降解有机污染物,例如,Nguyen 等<sup>[15]</sup>采用微波辅助溶剂热法合成了含双金属的 M/Fe-MOFs,并实现高效光降解甲基橙、结晶紫和罗丹明 B 等有机染料。Niyaz 等<sup>[16]</sup>成功合成了一种纳米多孔的 MOF-199,作为光催化剂并应用于碱性蓝 41 的光催化降解。然而,在水溶液中具有高稳定性的 MOFs 材料种类较少,在一定程度上限制了其在水体有机污染物催化降解中的应用<sup>[17]</sup>。共价有机框架(COF)是一种由有机构筑单体通过共价键连接形成稳定的多孔晶态材料,具有孔道结构规整、比表面积大以及孔隙率高等优点<sup>[18]</sup>,可应用于储能<sup>[19]</sup>、传感<sup>[20]</sup>、催化<sup>[21,22]</sup>等领域。在催化方面,He 等<sup>[23]</sup>以相同的醛和 3 种不同的含氮官能团单体为原料分别合成了具有不同光催化活性的 COF 材料,所制材料对甲基橙和苯酚都具有一定的降解效果。为了进一步拓展 COF 在光催化领域的应用,许多研究者利用 COF 的孔隙率高和结构可调性等特点,将 COF 与其他材料结合制备了复合光催化剂<sup>[24]</sup>。Peng 等<sup>[25]</sup>合成了一种新型 MOF@COF 核壳复合材料,用于光催化降解 RhB,降解速率约为纯 MOF 的 1.5 倍。Khaing 等<sup>[26]</sup>报道采用简易的水热法合成了一种二维的 MoS<sub>2</sub>/COF 复合材料,在模拟太阳光照射条件下,实现对有机污染物如四环素和 RhB 的有效降解。Liu 等<sup>[27]</sup>成功制备了一种 AgI 修饰 COF-PD 的光催化剂,在可见光照射条件下,不仅实现对大肠杆菌的催化杀菌,还可以对乙酰氨基酚和 RhB 等有机污染物催化降解。

据文献报道,半导体光催化剂已广泛应用于

水体中有机污染物的降解,成为一类性能优异的光催化材料<sup>[28]</sup>,尤其是硫化物,具有显著的光催化活性<sup>[29]</sup>。其中,CdS 是一种窄禁带宽度( $E_g \approx 2.3 \text{ eV}$ )的直接带隙半导体,已被广泛用作光敏化剂来提高其他较宽带隙半导体的可见光响应能力<sup>[29,30]</sup>。Ullah 等<sup>[31]</sup>制备了 CdS 纳米棒和纳米线,其亚甲基蓝降解率均高于 90%。由于纯 CdS 纳米材料在催化过程中易发生光化学腐蚀,导致使用寿命缩短<sup>[29]</sup>,但与其他材料复合可抑制光化学腐蚀并提升光催化效率<sup>[32]</sup>。Lin 等<sup>[32]</sup>通过水热法制备了 CdS/BiVO<sub>4</sub> 光催化剂,在紫外光照射下,该催化剂对 RhB 的降解率达 94.7%。Nivetha 等<sup>[33]</sup>制备了具有良好光催化活性的 NH<sub>2</sub>-MIL-125(Ti)/CdS-石墨烯复合材料,其对 RhB 的降解率为 95%。近年来,有研究者将纳米 CdS 与 COF 材料结合制备复合光催化剂并取得了较为广泛的研究成果。例如,Sun 等<sup>[34]</sup>制备的 CdS/COF 复合材料,对双酚 A 的降解率由 40.61% 提高到 85.68%。Zhang 等<sup>[35]</sup>通过在 COF 表面沉积 CdS 纳米粒子,提高对芳香醇的选择性氧化,光催化率达 97.1%。上述研究表明,COF 材料表面沉积纳米 CdS 能更有效的提高材料的光催化性能,但在基底 COF 材料表面固载 CdS 纳米颗粒并应用于 RhB 的催化降解尚未见有文献报道。

本文结合 COF 材料和 CdS 的优点,以三醛基间苯三酚和 2,5-二氨基-1,4-苯二硫酚为构筑单体,制备巯基功能化 COF(HS-COF)作为基底材料,利用巯基锚定 Cd<sup>2+</sup>,然后以硫脲为硫源,在 HS-COF 材料表面原位生长 CdS 纳米粒子,即制得一种可见光响应型的共价有机框架固载 CdS 纳米颗粒复合材料(COF/CdS),并利用多种技术对复合材料的表面微观形貌、光学性能、元素组成进行了表征。在可见光照射下降解 RhB 的效果来评价该复合材料光催化活性。另外,通过活性自由基捕获实验,对光催化机理进行探究。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

PL-03 型光化学反应仪(北京吉林塞斯科技有限公司);NICOLET6700 型傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR,美国尼力高公司);Agilent/8453 型紫外-可见分光光度计(UV-Vis,美国安捷伦科技有限公司);MiniFlex 600 型粉末 X-射线衍射仪

(XRD, 日本 Rigaku 有限公司)。

三醛基间苯三酚 (Tp, 吉林省研伸科技有限公司); 2, 5-二氨基-1, 4-苯二硫酚二盐酸盐 (Dmp)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、硫脲、四水合硝酸镉、罗丹明 B、1, 8-二氮杂二环 [5, 4, 0] 十一碳-7-烯 (DBU) (上海阿拉丁生化科技股份有限公司), 以上试剂均为分析纯。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 巯基功能化 COF 的合成

将 16.8 mg Tp 和 30 mg Dmp 分别溶于 8 mL 乙腈并转入反应釜中, 加入 2 mL (12 mol/L) 乙酸, 混匀后向混合液通入氮气 15 min, 然后立即密

封并于 85 °C 条件下反应 48 h。冷却后, 产物分别用乙腈、乙醇清洗并真空干燥, 即可制得 HS-COF 材料。

### 1.2.2 COF/CdS 复合材料的合成

COF/CdS 复合材料的制备过程如图 1 所示。首先将 25 mg HS-COF 分散于 15 mL 含 50  $\mu$ L DBU 的 DMF 混合溶液中, 接着加入 17 mg  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 混匀后置于室温搅拌 24 h, 反应结束后, 沉淀用甲醇清洗, 然后将其分散于 15 mL 含 38 mg 硫脲的 DMF 溶液中, 置于 80 °C 搅拌反应 24 h, 产物用甲醇清洗并真空干燥, 即制得 COF/CdS 复合材料。

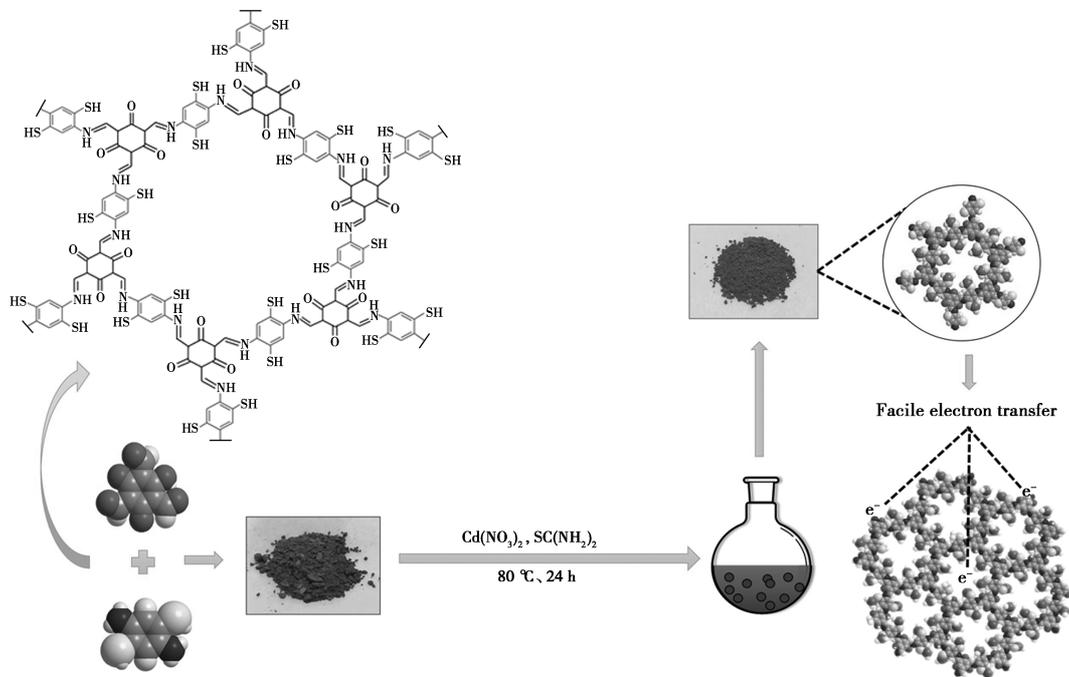


图 1 COF/CdS 复合材料的制备流程图

Fig.1 Schematic procedure of synthetic route of COF/CdS composites

### 1.3 光催化降解实验

取 10 mg COF/CdS 复合材料催化剂分散于 30 mL (13 mg/L) RhB 溶液, 在暗处平衡 20 min, 进行光照后每隔 20 min 取一定量溶液测其吸光度。RhB 的降解率 ( $D$ ) 根据公式 (1) 计算。

$$D(\%) = [(C_0 - C_t) / C_0] \times 100\% \quad (1)$$

式中:  $C_0$  为初始浓度, mg/L;  $C_t$  为光催化降解后的浓度, mg/L。

### 1.4 活性物种捕获实验

分别取 10 mg COF/CdS 复合材料分散于 30 mL (13 mg/L) RhB 溶液, 加入 0.2 mmol/L 对苯醌 (BQ)、异丙醇 (IPA)、乙二胺四乙酸二钠 (ED-

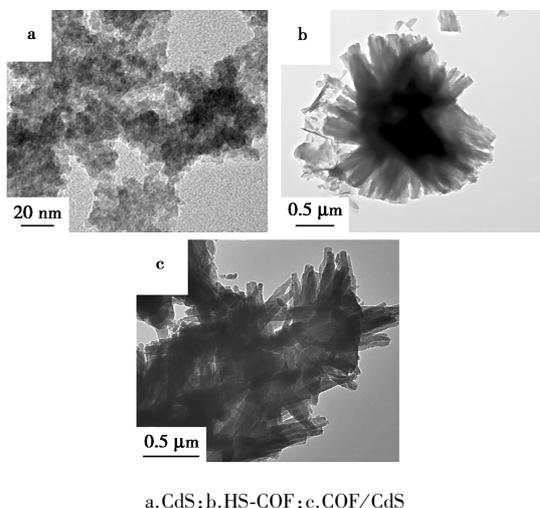
TA-2Na) 作为超氧自由基 ( $\cdot\text{O}_2^-$ )、羟基自由基 ( $\cdot\text{OH}$ )、光生空穴 ( $\text{h}^+$ ) 的清除剂, 其他步骤与光催化降解实验相同。

## 2 结果与讨论

### 2.1 形貌分析

为观察所制备材料的表面微观形貌, 利用 TEM 对 CdS 纳米粒子、HS-COF 和 COF/CdS 进行表征, 结果如图 2 所示。从图 2a 可看出, 所制备的 CdS 纳米粒子呈球形, 颗粒大小比较均匀, 其粒径大约为 1 nm。从图 2b 可明显观察到所制备的 COF 材料呈棒状结构, 表面较为光滑。从图 2c

可明显看到 COF 材料表面固载了球形的 CdS 纳米粒子,分布也比较均匀,使其表面变得更加粗糙,说明实验成功制备了 COF/CdS 复合材料。



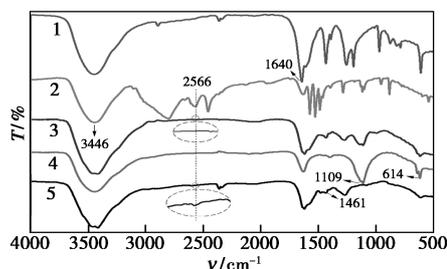
a. CdS; b. HS-COF; c. COF/CdS

图 2 CdS 纳米粒子、HS-COF 和 COF/CdS 复合材料的 TEM 图

Fig.2 TEM images of CdS nanoparticles, HS-COF and COF/CdS composites

## 2.2 傅里叶变换红外光谱分析

利用红外光谱可以知道复合材料表面官能团的变化情况,图 3 为 HS-COF、CdS、COF/CdS 复合材料及构筑单体 Dmp 和 Tp 的 FT-IR 谱图。从图中可以看出,在单体 Dmp 的 FT-IR 图中,在  $2566\text{ cm}^{-1}$  处有 S—H 特征吸收峰,与单体 Dmp 和 Tp 的 FT-IR 谱图相比,HS-COF 材料在  $3446$ 、 $1640$ 、 $1109$ 、 $614$ 、 $1461$  处的氨基和醛基伸缩振动吸收峰消失,在  $1461\text{ cm}^{-1}$  处出现新的伸缩振动峰,归属于 C—N 键的伸缩振动,这说明构筑单体之间已发生反应并生成了亚胺键。此外,在  $2566\text{ cm}^{-1}$  处还观察到 S—H 的特征吸收峰,这也证明合成 HS-COF 材料时巯基功能基团没有被氧化。与单相的



曲线 1~5 分别为 Dmp、Tp、HS-COF、CdS、COF/CdS 复合材料

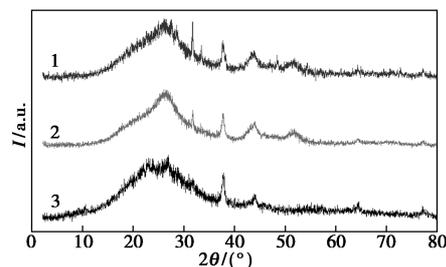
图 3 HS-COF、CdS 纳米粒子、COF/CdS 复合材料及其构筑单体 Dmp 和 Tp 的 FT-IR 谱图

Fig.3 FT-IR spectra of HS-COF, CdS nanoparticles, COF/CdS composites, Dmp and Tp

HS-COF 材料和 CdS 纳米粒子相比,在 COF/CdS 复合材料的 FT-IR 谱图中,在  $2566\text{ cm}^{-1}$  处的 S—H 伸缩振动吸收峰消失,而在  $614$  和  $1109\text{ cm}^{-1}$  处,出现了 CdS 特征吸收峰。另外,在  $1617\text{ cm}^{-1}$  处还观察到芳环骨架的伸缩振动吸收峰,这证明 COF 材料与 CdS 纳米粒子成功复合制得了 COF/CdS 复合材料。

## 2.3 X-射线衍射图谱分析

为评价所制备材料的晶相结构,利用 XRD 对所制备材料进行表征。如图 4 所示,HS-COF 在  $2\theta=25^\circ$  处有一个宽的衍射峰,且在  $2\theta=3.8^\circ$  处出现一个弱的衍射峰,可能是由于所制备的 HS-COF 结晶度较低。在  $2\theta=26.3^\circ$ 、 $37.6^\circ$ 、 $43.8^\circ$ 、 $52.8^\circ$  处出现较为明显的衍射峰,与 CdS (JCPDS 41-1049) 的 (002)、(102)、(110) 和 (201) 晶面衍射的数据基本一致。在 COF/CdS 复合材料中可以明显观察到 COF 和 CdS 的特征衍射峰,这表明 CdS 纳米颗粒已成功固载在 COF 材料的表面。



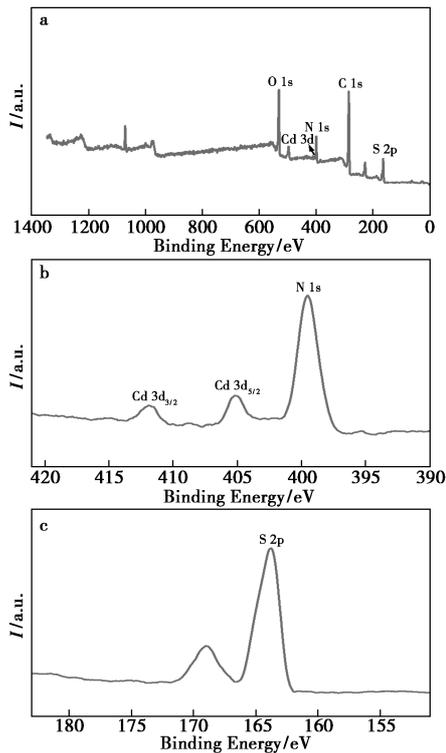
曲线 1~3 分别为 COF/CdS、CdS、HS-COF

图 4 HS-COF、CdS 纳米粒子和 COF/CdS 复合材料的 XRD 谱图

Fig.4 XRD patterns of HS-COF, CdS nanoparticles and COF/CdS composites

## 2.4 X-射线光电子能谱分析

为了解所制备复合材料表面的元素组成情况,利用 XPS 对 COF/CdS 复合材料进行表征。从复合材料全谱图 5a 可以明显看到 C、S、O、N 和 Cd 元素的特征峰。其中,在高分辨谱图 5b 中,结合能位置为  $405.1$  和  $411.3\text{ eV}$  处分别出现了 Cd  $3d_{5/2}$  和 Cd  $3d_{3/2}$  的特征峰,证明在 COF/CdS 复合材料中 Cd 元素以  $\text{Cd}^{2+}$  形式存在。同时,在结合能位置为  $399.5\text{ eV}$  处归属为 N  $1s$  的特征峰。在谱图 5c 中,结合能位置为  $163.1\text{ eV}$  处归属为 S  $2p$  的特征峰。上述结果进一步证明 CdS 纳米颗粒已成功固载在 COF 材料表面。



a.全谱;b.Cd 3d、N 1s;c.S 2p

图 5 COF/CdS 复合材料的 XPS 谱图

Fig.5 XPS spectras of COF/CdS composites

## 2.5 光催化降解性能研究

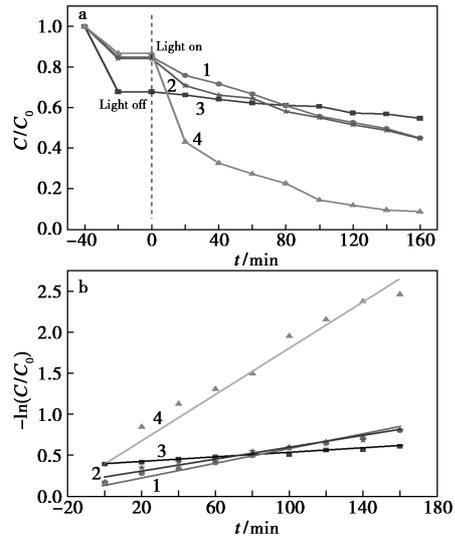
### 2.5.1 光催化降解 RhB 性能分析

通过在可见光照射下光催化降解 RhB 并研究了 COF/CdS 复合材料的光催化活性。在相同的条件下,对 HS-COF 和 CdS 纳米粒子、物理混合的 COF/CdS 以及 COF/CdS 复合材料 4 种材料的光催化性能进行了考察。在光照射之前,将含有 RhB 和光催化剂的溶液在黑暗中静置 20 min 以建立吸附-解吸平衡。如图 6a 所示,由图可知,经过光照 120 min 后,HS-COF 和 CdS 纳米粒子以及物理混合的 COF/CdS 这 3 种材料对 RhB 的降解率较低,分别为 45.44%、55.12%、55.41%。然而,在相同情况下,COF/CdS 复合材料则表现出更高的光催化效果,其光催化降解率远高于其他几种材料,降解率高达 92.5%,RhB 被降解并接近无色,这可能是基底 COF 材料和 CdS 纳米粒子之间形成了 Z 型异质结,从而实现有效抑制光生电子-空穴对的复合,达到提高光催化降解 RhB 的能力。图 6b 为 RhB 的光催化降解动力学曲线,发现其降解规律可用一级动力学模型描述:

$$-\ln(C/C_0) = kt \quad (2)$$

式中, $C_0$  为初始浓度,mg/L; $C$  为照射时间为  $t$  的剩余浓度,

mg/L; $t$  为光照时间,min; $k$  为一级反应速率常数, $\text{min}^{-1}$ 。



曲线 1~4 分别为 CdS、COF/CdS-mixed、HS-COF、COF/CdS

图 6 a.不同催化剂对 RhB 的光催化降解曲线;

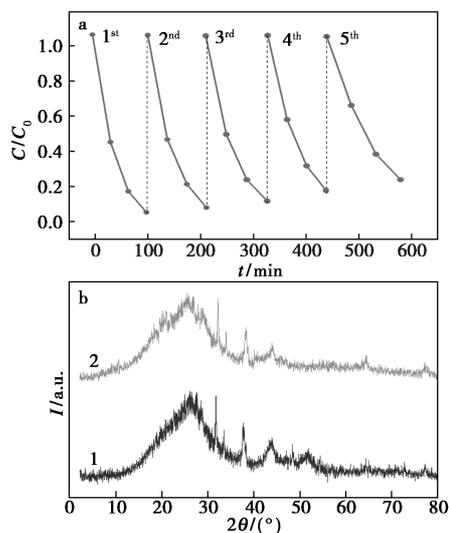
b.动力学拟合曲线图

Fig.6 a.Photocatalytic degradation of RhB by various as-prepared samples;b.Corresponding kinetic fitting curves

由图 6b 可知,COF/CdS 复合材料表现出最高的反应速率常数,为  $0.0145 \text{ min}^{-1}$ 。其中,HS-COF、CdS 纳米粒子以及物理混合的 COF/CdS 这 3 种材料的反应速率常数分别为  $0.001346$ 、 $0.003983$ 、 $0.003966 \text{ min}^{-1}$ 。然而,COF/CdS 复合材料的降解率分别为 HS-COF、CdS 纳米粒子以及物理混合 COF/CdS 这 3 种材料的 2、1.7 和 1.6 倍,其光催化活性的增强可能是由于 CdS 纳米粒子赋予 COF/CdS 复合材料更宽的可见光吸收能力和更高的光生电子-空穴对分离效率。

作为一种新型的光催化剂,重复使用性和稳定性评价至关重要。如图 7a 所示,经过 5 次光催化循环使用后,COF/CdS 复合材料对 RhB 的降解率仍高于 75%。其原因可能是 COF/CdS 复合材料形成了 Z 型异质结,基底 COF 材料和 CdS 纳米粒子间的电荷传输效率提高,其光生电子-空穴的复合率得到了有效抑制。在 5 次循环使用实验中,RhB 降解率虽稍有降低,但其原因可能是 COF/CdS 复合材料回收不完全,使其表面的催化活性位点减少,从而导致降解率下降。此外,经 5 次使用后对 COF/CdS 复合材料进行了 XRD 表征,结果如图 7b 所示。经 5 次循环使用后,该复合材料的晶相未发生太大改变,结果表明,通过原

位生长策略制得的 COF/CdS 复合材料具有良好的稳定性和优异的光催化性能。



曲线 1 和 2 分别为使用后 COF@CdS 和使用前 COF@CdS

图 7 a.CO/CdS 复合材料循环降解 RhB 曲线图;  
b.CO/CdS 复合材料使用前后的 XRD 图

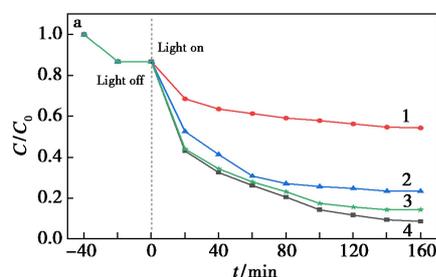
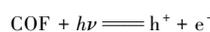
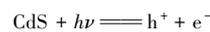
Fig.7 a.Reusability of COF/CdS for RhB degradation;  
b.XRD patterns of fresh COF/CdS and  
used COF/CdS

### 2.5.2 光催化降解机制分析

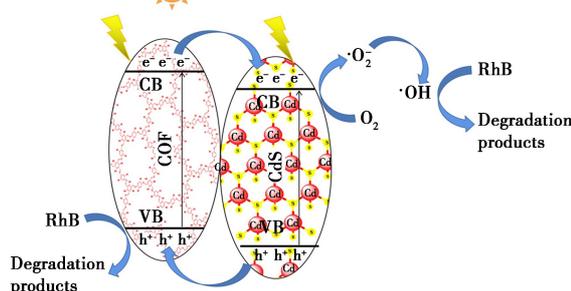
为确定光催化过程中的主要活性物质,分别使用 0.2 mmol/L BQ ( $\cdot\text{O}_2^-$  清除剂)、IPA ( $\cdot\text{OH}$  清除剂)、EDTA-2Na ( $\text{h}^+$  清除剂) 作为 COF/CdS 复合材料的清除剂。如图 8a 所示,无清除剂时,COF/CdS 复合材料对 RhB 的降解率为 92.5%,当添加 BQ 作清除剂时,RhB 的降解率明显降低,为 45.7%,说明  $\cdot\text{O}_2^-$  在光催化过程中起着关键作用。此外,在加入 EDTA-2Na 清除剂后,RhB 的降解率也有降低,为 77.8%,而添加 IPA 作清除剂时,对降解率的影响并不是很明显。上述实验结果证明,COF/CdS 复合材料在光催化降解 RhB 实验的过程中,产生的超氧自由基 ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) 和空穴 ( $\text{h}^+$ ) 起到了催化降解 RhB 的作用,其中超氧自由基 ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) 是参与光催化降解的主要活性物质。

根据实验结果,对 COF/CdS 复合材料光催化降解 RhB 提出可能的机制。如图 8b 所示,COF/CdS 复合材料在可见光照射下,COF 材料和 CdS 粒子都被激发并产生光生电子-空穴对。相对于 CdS 的导带而言,COF 的导带位置电位更低,光生电子从 COF 转移到 CdS 上,并且 CdS 导带位置上积累的电子会与吸附的  $\text{O}_2$  分子反应生成  $\cdot\text{O}_2^-$  降

解 RhB。这与活性物种的捕获实验结论一致。对于空穴而言,CdS 的价带位置比 COF 的价带位置电位更正,所以光生空穴将从 CdS 的价带迁徙到 COF 的价带上,从而实现了光生电子和空穴的有效分离。COF 与 CdS 复合形成的异质结结构使得更多的光生载流子参与到 RhB 降解反应中,显著提高了复合材料的光催化活性。光催化降解反应式如下:



b



曲线 1~4 分别为 BQ、EDTA-2Na、IPA、no scavenger

图 8 a.不同清除剂对 RhB 的降解曲线;

b.CO/CdS 复合材料降解 RhB 的光催化机制图

Fig.8 a.Photocatalytic degradation of RhB by using  
different scavenger;b.Proposed mechanism of COF/CdS  
composite in photocatalytic degradation of RhB

### 3 结论

本文利用原位生长法,在基底 HS-COF 材料表面固载 CdS 纳米粒子,制备了可见光响应型的 COF/CdS 复合材料,采用 TEM、FT-IR、XRD、XPS 等分析测试手段对催化剂的形貌与元素组成进行了表征,并以 RhB 为模型污染物进行可见光降解实验,评价其光催化性能。实验结果证明,与纯 HS-COF 材料、CdS 纳米颗粒及物理混合 COF/CdS 相比,COF/CdS 复合材料的催化性能有显著

提升,可能是由于 HS-COF 材料与 CdS 纳米颗粒成功复合形成了异质结,从而有效的抑制了电子-空穴对的复合。在模拟可见光照射条件下,该复合材料对 RhB 的降解率达到了 92.5%,材料经 5 次光催化循环使用后,其对 RhB 的降解率仍在 75% 以上。另外,捕获实验结果表明,光催化降解 RhB 实验过程中主要活性物质为超氧自由基( $\cdot\text{O}_2^-$ )与光生空穴( $\text{h}^+$ )。研究结果表明,制备的 COF/CdS 复合材料具有良好的光催化性能,在可见光催化降解水体有机污染物方面存在潜在应用价值。

### 参考文献:

- [1] 马超,武佳炜,朱琳,等.g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>/Ag 纳米复合材料表面增强拉曼基底对婴幼儿糖果中的罗丹明 B 的痕量检测[J].化学学报,2019,**77**(10):1 024-1 030.
- [2] 李肖乾,张华,路海健,等.内部萃取电喷雾电离质谱对二氧化钛纳米线阵列光催化降解罗丹明 B 反应机理的研究[J].高等学校化学学报,2020,**41**(9):2 003-2 010.
- [3] 王晓爽,李育珍,易思远,等.Bi<sub>2</sub>MoS<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 改性 g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 光催化降解罗丹明 B [J]. 复合材料学报,2022,**39**(8):3 845-3 851.
- [4] LI X D. Adsorption performance of pummelo peel to Rhodamine B [J]. *Appl. Mech. Mater.*, 2015, **3** 753: 697-700.
- [5] WALUJKAR S A, JADHAV S P, PATIL S S, et al. Utilizing the iron tolerance potential of bacillus species for biogenic synthesis of magnetite with visible light active catalytic activity [J]. *Colloids Surf. B*, 2019, **177**: 470-478.
- [6] 王儒杰,余锡孟,王芳芳,等.竹炭基铈掺杂氧化锌制备及催化降解亚甲基蓝 [J]. 复合材料学报,2021,**38**(6):1 890-1 904.
- [7] 傅艾兵,何海南,邓璇,等.Mn-P 共掺杂氮化碳的制备及其光催化性能研究[J].化学试剂,2022,**44**(3):408-414.
- [8] 李冬平,李彬,李长恒,等.Ni<sub>5</sub>P<sub>4</sub>/g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 复合光催化剂的制备及光催化性能 [J]. 高等学校化学学报,2021,**42**(4):1 292-1 298.
- [9] 沈启慧,朱自豪,高汉良,等.Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub>@SiO<sub>2</sub>@Ag 光催化剂的制备及其光催化活性研究[J].化学试剂,2021,**43**(4):405-411.
- [10] ZHANG X Y, ZHANG S T, TANG Y J, et al. Recent advances and challenges of metal-organic framework/graphene-based composites [J]. *Compos. Part B-Eng.*, 2022, **230**: 109 532.
- [11] LI J R, KUPPLER R J, ZHOU H C. Selective gas adsorption and separation in metal-organic frameworks [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**(5): 1 477-1 504.
- [12] HUANG X, ZHANG S T, TANG Y J, et al. Advances in metal-organic framework-based nanozymes and their applications [J]. *Coordin. Chem. Rev.*, 2021, **449**: 214 216.
- [13] LIU X G, SHAN Y Y, ZHANG S T, et al. Application of metal organic framework in wastewater treatment [J]. *Green Energy Environ.*, 2022, doi. org/10. 1016/j. gee. 2022.03.005.
- [14] 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.*, 2022, **9**(7): nwab197.
- [15] NGUYEN H T, TRAN K T, LAM V T, et al. Microwave-assisted solvothermal synthesis of bimetallic metal-organic framework for efficient photodegradation of organic dyes [J]. *Mater. Chem. Phys.*, 2021, **272**: 125 040.
- [16] NIYAZ M M, JAFAR A. Nanoporous metal-organic framework (MOF-199): Synthesis, characterization and photocatalytic degradation of Basic Blue 41 [J]. *Microchem. J.*, 2019, **144**: 436-442.
- [17] WANG C C, LI J R, LV X L, et al. Photocatalytic organic pollutants degradation in metal-organic frameworks [J]. *Energy Environ. Sci.*, 2014, **7**: 2 831-2 867.
- [18] YOU J H, ZHOU Y, WANG L, et al. Recent developments in the photocatalytic applications of covalent organic frameworks: A review [J]. *J. Clean. Prod.*, 2021, **291**: 125 822.
- [19] 彭正康,丁慧敏,陈如凡,等.共价有机框架在能源存储及转化中的研究进展[J].化学学报,2019,**77**(8): 681-689.
- [20] 杨涛,崔亚男,陈怀银,等.二维金属或共价有机骨架材料的制备及其化学与生物传感应用[J].化学学报,2017,**75**(4):339-350.
- [21] WANG J C, KAN X, SHANG J Y, et al. Catalytic asymmetric synthesis of chiral covalent organic frameworks from prochiral monomers for heterogeneous asymmetric catalysis [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**(40): 16 915-16 920.
- [22] 刘建国,张明月,王楠,等.共价有机框架材料催化研究进展[J].化学学报,2020,**78**(4):311-325.
- [23] HE S J, YIN B, NIU H Y, et al. Targeted synthesis of

- visible-light-driven covalent organic framework photocatalyst via molecular design and precise construction[J]. *Appl. Catal. B*, 2018, **239**: 147-153.
- [24] 李丽, 李鹏飞, 王博. 共价有机框架材料在光催化领域中的应用[J]. 高等学校化学学报, 2020, **41**(9): 1 917-1 932.
- [25] PENG Y W, ZHAO M T, CHEN B, et al. Hybridization of MOFs and COFs: A new strategy for construction of MOF@COF core-shell hybrid materials[J]. *Adv. Mater.*, 2018, **30**: 40-46.
- [26] KHAING K K, YIN D G, OUYANG Y G, et al. Fabrication of 2D-2D heterojunction catalyst with covalent organic framework (COF) and MoS<sub>2</sub> for highly efficient photocatalytic degradation of organic pollutants[J]. *Inorg. Chem.*, 2020, **59**(10): 6 942-6 952.
- [27] LIU F Y, NIE C Y, DONG Q Q, et al. AgI modified covalent organic frameworks for effective bacterial disinfection and organic pollutant degradation under visible light irradiation[J]. *J. Hazard. Mater.*, 2020, **398**: 122 865.
- [28] 孙凌波, 胡明忠, 梁明明, 等. 铋系半导体光催化剂研究进展[J]. 化工进展, 2022, **41**(9): 4 813-4 830.
- [29] 张克杰, 李宇, 夏源, 等. 核壳结构 CdS/CuS 纳米复合材料的制备及光催化性能[J]. 高等学校化学学报, 2019, **40**(3): 489-497.
- [30] SUNDARAM C K, YAO L, DENG L B, et al. Recent advances in metal sulfides: From controlled fabrication to electrocatalytic, photocatalytic and photoelectrochemical water splitting and beyond[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, **48**(15): 4 178-4 280.
- [31] ULLAH H, BARZGAR V M, BALKAN T, et al. Scaling-up photocatalytic activity of CdS from nanorods to nanowires for the MB degradation[J]. *Inorg. Chem. Commun.*, 2021, **130**: 108 744.
- [32] LIN Y, PAN D M, LUO H. Hollow direct Z-Scheme CdS/BiVO<sub>4</sub> composite with boosted photocatalytic performance for RhB degradation and hydrogen production[J]. *Mat. Sci. Semicond. Proc.*, 2021, **121**: 105 453.
- [33] NIVETHA R, GOTHANDAPANI K, RAGHAVAN V, et al. NH<sub>2</sub>-MIL-125 (Ti) doped CdS/Graphene composite as electro and photo catalyst in basic medium under light irradiation [J]. *Environ. Res.*, 2021, **200**(3): 111 719.
- [34] SUN C, KARUPPASAMY L, GURUSAMY L, et al. Facile sonochemical synthesis of CdS/COF heterostructured nanocomposites and their enhanced photocatalytic degradation of Bisphenol-A [J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2021, **271**: 118 873.
- [35] ZHANG K Y, LU G L, XI Z S, et al. Covalent organic framework stabilized CdS nanoparticles as efficient visible-light-driven photocatalysts for selective oxidation of aromatic alcohols [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2021, **32**(7): 2 207-2 211.

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0265

化学试剂, 2022, 44(11), 1627~1633

## 电化学和新能源

Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂逆水煤气变换反应性能研究

鲁新康, 杨继亮, 韩翠, 公丹丹, 王路辉\*

(浙江海洋大学 石油化工与环境学院, 浙江 舟山 316022)

**摘要:** 逆水煤气变换反应能够将 CO<sub>2</sub> 加氢转化为更有价值的 CO, 被认为是最有大规模应用前景的二氧化碳转化途径之一。通过浸渍法制备了不同 K 含量的 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂, 研究了 K 助剂对催化剂逆水煤气变换反应性能的影响。研究表明, 5% Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂中添加金属 K 作为助剂, 能够有效地抑制反应过程中副产物 CH<sub>4</sub> 的产生, 并且 K 含量为 3 wt% 时, 催化剂有着最好的催化性能。5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub> 催化剂在 600 °C 的高温中反应无 CH<sub>4</sub> 产生且反应 10 h 性能稳定。催化剂表征结果表明, 加入 K 助剂减弱了催化剂对 CO 的吸附强度, 使得 CO 更容易从催化剂表面脱附, 进而阻碍了 CO 进一步加氢生成 CH<sub>4</sub>。同时 K 助剂能够增强载体与 NiO 之间的相互作用, 提高了催化剂的稳定性。

**关键词:** 逆水煤气变换反应; 催化剂; K 助剂; 选择性

**中图分类号:** X701.3    **文献标识码:** A    **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1627-07

**Study of the Catalytic Performance of Ni-K/SiO<sub>2</sub> Catalyst for Reverse Water-gas Shift Reaction** LU Xin-kang, YANG Ji-liang, HAN Cui, GONG Dan-dan, WANG Lu-hui\* (College of Petrochemical and Environment, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316022, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1627~1633

**Abstract:** Reverse water gas conversion reaction can hydrogenate CO<sub>2</sub> into more valuable CO, which is considered to be one of the most promising methods for large-scale application of CO<sub>2</sub> conversion. The work prepared 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents by impregnation method and investigated the promotion effect of K additives on catalysts in the reverse water-gas shift reaction. The results showed that the addition of metal K to the 5% Ni/SiO<sub>2</sub> catalyst could effectively inhibit the production of CH<sub>4</sub> during the reaction, and the catalyst with K content of 3 wt% had the best catalytic performance, and 5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub> catalyst did not produce CH<sub>4</sub> at 600 °C and not deactivate for 10 h. The reason was that the addition of K additive reduced the production of CH<sub>4</sub> during the reaction. The catalyst characterization results showed that the addition of K weakens the adsorption strength of CO, which makes it easier to desorb CO from the catalyst surface and thus prevents further hydrogenation of CO to CH<sub>4</sub>, while the addition of K enhances the interaction between the support and Ni and improves the stability of the catalyst.

**Key words:** reverse water-gas shift; catalyst; K additive; selectivity

随着化石燃料的过度使用, CO<sub>2</sub> 的大量排放导致全球环境变暖与海洋酸化等严峻问题, 给地球的生态带来了巨大的挑战<sup>[1-3]</sup>。CO<sub>2</sub> 捕获、利用和储存(CCUS)作为减少温室气体排放的有效途径已经引起广泛关注<sup>[4-7]</sup>。逆水煤气变换反应(RWGS)(方程 1)能够将 CO<sub>2</sub> 加氢转化为更有价值的 CO, 被认为是最有大规模应用前景的 CO<sub>2</sub> 转化途径之一<sup>[8-10]</sup>。通过 RWGS 反应可以将 CO<sub>2</sub> 与绿色方法获得的 H<sub>2</sub> 化学转化为合成气, 并利用成熟的费托合成工艺生产多种化学产品<sup>[11, 12]</sup>。然而在 RWGS 反应过程中很容易发生 CO<sub>2</sub> 甲烷化反应生成 CH<sub>4</sub>(方程 2), 该反应发生时降低 RWGS 反应的选择率<sup>[13, 14]</sup>。此外, 由于 CO<sub>2</sub> 的化学稳定性, RWGS 反应是一个吸热反应, 因此高温

有利于提高 RWGS 反应的转化率, 而高温下易导致催化剂的失活。因此对于研制高选择性的热稳定 RWGS 反应催化剂具有重要意义。



Pt、Rh、Pd 等贵金属作为活性组分在 RWGS

收稿日期: 2022-04-13; 网络首发日期: 2022-08-15

基金项目: 舟山市科学技术局浙江海洋大学科技专项重点项目(2022C41002)。

作者简介: 鲁新康(1998-), 男, 江西上饶人, 硕士生, 主要研究方向为 CO<sub>2</sub> 催化加氢。

通讯作者: 王路辉, E-mail: wangluhui1008@zjou.edu.cn。

引用本文: 鲁新康, 杨继亮, 韩翠, 等. Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂逆水煤气变换反应性能研究[J]. 化学试剂, 2022, 44(11): 1627-1633。

反应中具有良好的催化性能<sup>[15-17]</sup>。但是贵金属的稀缺性及其昂贵价格,限制了贵金属在工业上的规模化应用。非贵金属 Ni、Co、Fe、Cu 等金属在 RWGS 反应中也具有催化活性<sup>[18-21]</sup>。Ni 基催化剂在 RWGS 反应中具有较好的活性,但容易生成副产物甲烷。粒径较小的 Ni 纳米粒子更容易在反应中产生 CO,而粒径较大的 Ni 纳米粒子更偏向于生成 CH<sub>4</sub><sup>[22,23]</sup>。但是粒径小的纳米粒子易在高温反应中烧结团聚导致催化剂活性下降。同时载体也会影响 Ni 基催化剂在 RWGS 反应中的选择性,利用 CeO<sub>2</sub> 与 TiO<sub>2</sub> 这类可还原载体能够提高催化剂的 RWGS 反应选择性<sup>[24-27]</sup>。SiO<sub>2</sub> 与 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 属于不可还原载体,在 RWGS 反应中容易生成副产物 CH<sub>4</sub><sup>[28,29]</sup>。此外,添加碱性助剂能够改变催化剂的 CO<sub>2</sub> 加氢选择性,如 Pt/莫来石催化剂中添加 K 能够显著抑制 CH<sub>4</sub> 的形成<sup>[30]</sup>;而在 Ru/TiO<sub>2</sub> 催化剂上添加碱性助剂(K、Na、Li 和 Cs),能够提高 CH<sub>4</sub> 选择性<sup>[31]</sup>。

为了深入了解 K 助剂对 Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂结构和其 RWGS 反应性能的影响,本研究利用共浸渍法制备了不同 K 含量的 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂,并考察其 RWGS 反应性能,通过多种表征手段对催化剂进行表征,探究了 K 助剂对催化剂性能的影响机制。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

TECNAI G2-F20 型透射电子显微镜(美国 FEI 公司);DX-2700 型 X-射线衍射仪(丹东方圆仪器有限公司);TP-5080 型全自动多用吸附仪(天津先权贸易发展公司);GC-7900 型气相色谱仪(配置 TDX-01 色谱柱和 TCD 检测器,鲁南瑞虹化工仪器有限公司);微型催化剂反应装置(天津大学北洋化工实验设备公司)。

硝酸镍(Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O)、二氧化硅(SiO<sub>2</sub>)、甘氨酸(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>)、硝酸钾(KNO<sub>3</sub>)(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

### 1.2 催化剂制备

以 5% Ni-1% K/SiO<sub>2</sub> 催化剂制备步骤为例,具体制备方法为:称取 0.940 g SiO<sub>2</sub> 粉末置于洁净的坩埚中,将称量的 0.248 g Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、0.026 g KNO<sub>3</sub> 与 0.074 g C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> 溶解于 1.5 mL 去离子水中。并将该溶液超声振荡 20 min,之后将溶液滴加到称量好的 SiO<sub>2</sub> 粉末中

进行等体积浸渍。将装有浸渍好样品的坩埚放置于阴凉处 24 h,之后将浸渍好的样品放在烘箱中 80 °C 干燥 6 h。干燥完成后将样品放在马弗炉中 600 °C 煅烧 4 h。运用同样的方法制备 K 助剂含量分别为 3 wt%、5 wt% 的催化剂,命名为 5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub>、5% Ni-5% K/SiO<sub>2</sub>,以及不含 K 助剂的 5% Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂。上述催化剂 Ni 负载量均为 5 wt%。

### 1.3 催化剂表征

#### 1.3.1 X-射线衍射(XRD)

X-射线衍射测试采用 Cu-Kα,特征谱线波长为 0.154 184 nm,管电压为 40 kV,管电流为 30 mA。测试过程中采用步进扫描,扫描步宽为 0.02°,采样时间为 1 s/步,测试角度为 2θ = 10° ~ 80°。根据测试结果,通过 Scherrer 公式计算催化剂中晶粒大小。

Scherrer 公式为:

$$D_{hkl} = K\lambda / (\beta \cos\theta_{hkl}) \quad (3)$$

式中:K 取 0.9;λ 为 X 射线波长,取 λ = 0.154 184 nm;β 为衍射峰强度极大值 1/2 处的峰宽,以弧度单位表示;θ 为衍射角,以角度单位表示。

#### 1.3.2 透射电子显微镜(TEM)

催化剂的表面形貌以及催化剂颗粒大小使用透射电子显微镜进行表征,测试电压为 200 kV。

#### 1.3.3 程序升温还原(H<sub>2</sub>-TPR)

催化剂的程序升温还原测试在 T 全自动化学吸附仪上进行。测试时,称取 50 mg 催化剂粉末置于石英管中并连接好设备,先在 He 气氛下 400 °C 预处理 25 min 以除去催化剂吸附的杂质气体,后冷却至室温,之后切换成 5% H<sub>2</sub>-Ar 混合气,待 TCD 检测器基线稳定后,以 10 °C/min 的升温速率从 20 °C 升到 900 °C 进行程序升温还原。

#### 1.3.4 CO<sub>2</sub> 程序升温脱附(CO<sub>2</sub>-TPD)

催化剂的 CO<sub>2</sub> 程序升温脱附测试在 TP-5080 型全自动化学吸附仪上进行。首先称量 100 mg 催化剂样品装填到石英管反应器中,在 5% H<sub>2</sub>-Ar 气氛下 700 °C 还原 40 min,然后保持温度不变将气体换为高纯 Ar 气吹扫 30 min 除去催化剂还原后金属表面吸附的 H<sub>2</sub>。在纯 Ar 气氛下将温度降低到 50 °C,将气体换成 CO<sub>2</sub> 下吸附 1 h 至吸附饱和,之后在高纯 Ar 气氛下吹扫 1 h,去除催化剂表面弱的物理吸附的 CO<sub>2</sub>。当 TCD 检测器基线平稳后,将测试设备设置为以 10 °C/min 的速度从 50 °C 升温至 800 °C 结束。

### 1.3.5 CO 程序升温脱附 (CO-TPD)

催化剂的 CO 程序升温脱附测试在 TP-5080 型全自动化学吸附仪上进行。首先称量 100 mg 催化剂样品装填在石英管反应器中,先在 5% H<sub>2</sub>-Ar 气氛下 700 °C 还原 40 min,然后保持温度不变将气体换成纯 Ar 气吹扫 30 min 除去催化剂还原后金属表面吸附的 H<sub>2</sub>。样品在纯 Ar 气氛下将温度降低到 50 °C,将气体换成 CO 下吸附 1 h 至吸附饱和,之后在 Ar 气氛下吹扫 1 h 以去除催化剂表面物理吸附的 CO。当 TCD 检测器基线平稳后,将测试设备开始以 10 °C/min 的速度从 50 °C 升温至 800 °C。

### 1.4 催化剂性能测试

常压下,在连续流动的固定床反应器中进行 RWGS 反应。测试所使用的催化剂用量为 10 mg。将催化剂与 100 mg 石英砂混合均匀作为床层填充在石英反应管 ( $d=8$  mm) 中,在反应前,催化剂于 700 °C 在 N<sub>2</sub> (40 mL/min) 与 H<sub>2</sub> (10 mL/min) 气氛下预处理 40 min,之后降温至 600 °C,在 CO<sub>2</sub> (50 mL/min) 与 H<sub>2</sub> (50 mL/min) 气氛下反应 600 min。反应出口气体先经过冷凝装置去除反应后气体中的水蒸气,然后利用在线气相色谱仪 (GC7900) 分析气体成分。催化剂的选择性与转化率按照如下公式计算:

$$\text{CO}_2 \text{ 转化率} = [(\text{CO}_2^{\text{in}} - \text{CO}_2^{\text{out}}) / \text{CO}_2^{\text{in}}] \times 100\% \quad (4)$$

$$\text{CH}_4 \text{ 选择性} = [\text{CH}_4^{\text{out}} / (\text{CO}_2^{\text{in}} - \text{CO}_2^{\text{out}})] \times 100\% \quad (5)$$

$$\text{CO 选择性} = 100\% - \text{CH}_4 \text{ 选择性} \quad (6)$$

式中:CO<sub>2</sub><sup>in</sup> 与 CO<sub>2</sub><sup>out</sup> 分别为反应体系入口与出口的 CO<sub>2</sub> 的体积流量, mL/min; CH<sub>4</sub><sup>out</sup> 为反应体系出口的 CH<sub>4</sub> 的体积流量, mL/min。

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂表征

#### 2.1.1 X-射线衍射

图 1 是不同 K 含量催化剂的 XRD 谱图。在图中可以发现两组衍射峰,其中以  $2\theta=22.1^\circ$  为中心的衍射峰属于无定型结构的 SiO<sub>2</sub>,其他 3 个位于  $2\theta=37.3^\circ$ 、 $43.3^\circ$ 、 $62.9^\circ$  分别归属于 NiO 的 (110)、(200) 与 (220) 晶面的特征峰 (JCPDS 78-0429)。并且在图中可以发现,在 K 含量低于 3 wt% 时, NiO 衍射峰非常微弱,只有 (200) 晶面的衍射峰能够观察到,这说明在催化剂中 NiO 的粒径很小,在载体表面有着较高的分散度。而当 K 的含量进一步增加到 3 wt%、5 wt% 时, NiO 的衍射峰明显增强、半峰宽变小,这说明 NiO 粒径

增大。XRD 结果说明,随着 K 助剂添加量的增加,催化剂中 NiO 的粒径会随之增大。在 XRD 谱图中没有发现 K<sub>2</sub>O 衍射峰,这说明在催化剂中 K<sup>+</sup> 物种以高分散的形式存在。

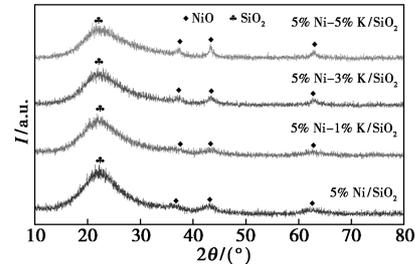
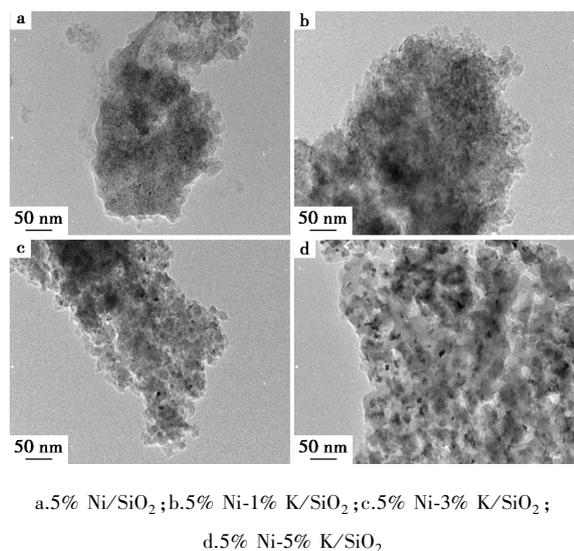


图 1 不同 K 含量 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂的 XRD 谱图

Fig.1 XRD patterns of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents

#### 2.1.2 透射电子显微镜

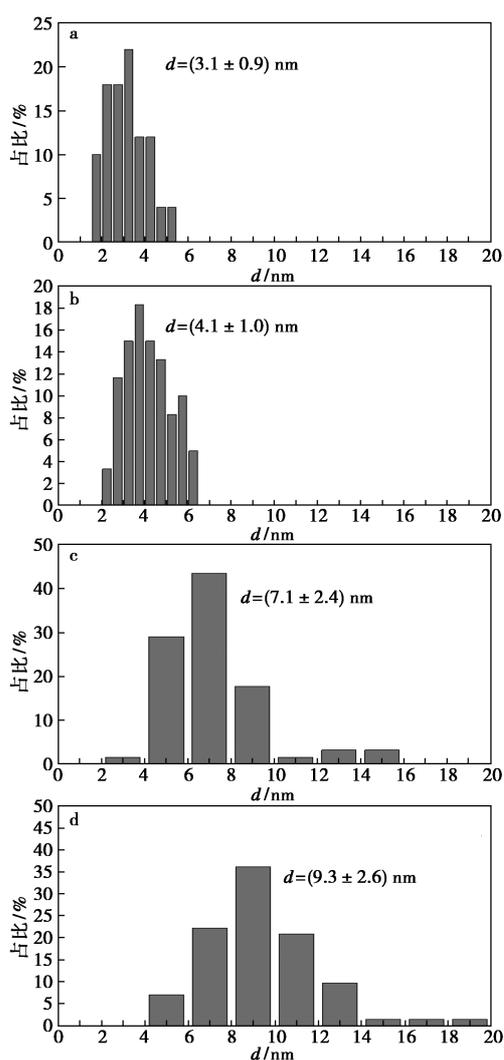
为了进一步研究 K 助剂对催化剂形貌以及粒径大小的影响,对 5% Ni/SiO<sub>2</sub>、5% Ni-1% K/SiO<sub>2</sub>、5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub> 和 5% Ni-5% K/SiO<sub>2</sub> 催化剂进行了 TEM 测试。图 2、3 分别为测试催化剂的电镜照片与 NiO 粒径分布图,从电镜图中可以清晰的观察到黑色 NiO 分布在载体 SiO<sub>2</sub> 上,随着 K 助剂添加量的变化,催化剂表面的粒径也发生了较大的变化,在 K 助剂的添加量为 0、1 wt% 时, NiO 颗粒均匀的分布在载体表面,而当 K 助剂添加量增加到 3 wt%、5 wt% 时,电镜图中黑色斑点明显变大,并且在部分区域出现了大块的聚集。通过图 3 的粒径分布图可以看出, K 助剂的添加



a.5% Ni/SiO<sub>2</sub>; b.5% Ni-1% K/SiO<sub>2</sub>; c.5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub>; d.5% Ni-5% K/SiO<sub>2</sub>

图 2 不同 K 含量 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂的 TEM 图

Fig.2 TEM images of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents



a.5% Ni/SiO<sub>2</sub>; b.5% Ni-1% K/SiO<sub>2</sub>; c.5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub>; d.5% Ni-5% K/SiO<sub>2</sub>

图3 不同K含量5% Ni-K/SiO<sub>2</sub>催化剂的NiO粒径分布图

Fig.3 NiO particle size distributions of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents

量为0、1 wt%、3 wt%、5 wt%时,其NiO的平均粒径分别为3.1、4.1、7.1、9.3 nm。说明K助剂添加量的增加会使得NiO的粒径增加,结果也与XRD的测试结果相吻合。

### 2.1.3 程序升温还原

为了探究添加K助剂后催化剂的金属-载体相互作用,采用H<sub>2</sub>-TPR对催化剂进行了表征。如图4所示,在未添加K的5% Ni/SiO<sub>2</sub>催化剂中,以410 °C与645 °C为中心各有一个还原峰。根据文献报道,温度较低的 $\alpha$ 峰归属于与载体相互作用较弱的NiO还原峰,而温度较高的 $\beta$ 峰则是与载体相互作用较强的NiO还原峰<sup>[32-34]</sup>。从

图4中可以发现,在添加K助剂后,催化剂在低温段的还原峰明显发生了向高温段的偏移,亦或是峰面积的降低,并且当K的添加量达到3 wt%、5 wt%时,催化剂在低温段没有明显的还原峰,只剩下一个很宽的高温还原峰 $\beta$ 。可见添加K助剂含量为3 wt%与5 wt%时,低温还原峰 $\alpha$ 明显减弱;高温还原峰 $\beta$ 的温度分别为725、710 °C,其温度明显高于未添加K的催化剂5% Ni/SiO<sub>2</sub>的高温还原峰温度(648 °C)。这说明添加K助剂后能够增强NiO与SiO<sub>2</sub>载体的相互作用。

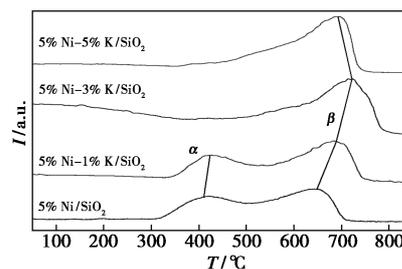


图4 不同K含量5% Ni-K/SiO<sub>2</sub>催化剂的H<sub>2</sub>-TPR测试图

Fig.4 H<sub>2</sub>-TPR patterns of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents

### 2.1.4 CO<sub>2</sub>程序升温脱附

图5为不同K含量的5% Ni-K/SiO<sub>2</sub>催化剂CO<sub>2</sub>-TPD谱图。由图5可以看出,不同K助剂含量的催化剂对于CO<sub>2</sub>的脱附峰有着明显的差异。当K含量从0增加到3 wt%时,CO<sub>2</sub>脱附峰逐渐增强。K含量为3 wt%的催化剂CO<sub>2</sub>脱附峰最大,K含量为5 wt%的催化剂CO<sub>2</sub>脱附峰开始变弱。与5% Ni/SiO<sub>2</sub>相比,添加K的催化剂中明显增加了CO<sub>2</sub>的脱附量,这是由于CO<sub>2</sub>属于酸性分子,添加K后生成的碱性物种能够有效的提高催化剂对CO<sub>2</sub>的吸附。文献[35]、[36]报道,在50~200 °C的解析峰与形成碳酸氢盐的弱碱性位点有

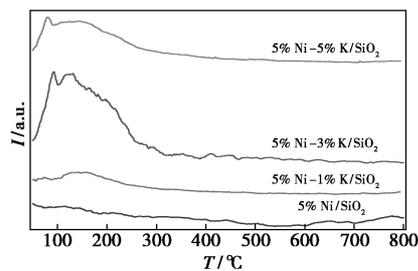


图5 不同K含量5% Ni-K/SiO<sub>2</sub>催化剂的CO<sub>2</sub>-TPD谱图

Fig.5 CO<sub>2</sub>-TPD patterns of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents

关,是由 CO<sub>2</sub> 和载体表面的 OH<sup>-</sup> 基团相互作用而形成的;200~400 °C 为中等碱性的 CO<sub>2</sub> 吸附位点。添加 K 助剂可以提高 CO<sub>2</sub> 的吸附,有利于提高催化剂的反应活性。K 含量为 5 wt% 的催化剂可能是由于 K<sup>+</sup> 物种较多而团聚,从而导致 CO<sub>2</sub> 吸附量下降。

### 2.1.5 CO 程序升温脱附

CO 作为 RWGS 反应中的产物,催化剂对其吸附能力的强弱在对催化剂的选择性方面有着至关重要的影响。对不同 K 含量的催化剂进行 CO 程序升温脱附测试,结果如图 6 所示。由图 6 可以看出,5% Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂在 220 °C 及 340 °C 附近出现两个脱附峰,低温 220 °C 外的脱附峰归属于弱吸附的 CO 脱附,高温 340 °C 外的脱附峰归属于强吸附的 CO 脱附<sup>[15]</sup>。而添加 K 的 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂的低温脱附峰移至 200 °C 以下,且峰强明显增加。这说明 K 助剂的加入降低了 Ni 对 CO 的吸附强度。文献[37]报道,在低温下的 CO 解吸峰与 CO 线性吸附有关,而在高温下的解吸峰与 CO 的桥连吸附有关,桥连吸附的 CO 更容易加氢生成 CH<sub>4</sub>。加入 K 促进剂后,催化剂对 CO 吸附强度减弱,从而减少了 CO 进一步加氢为 CH<sub>4</sub> 的可能性,进而能够抑制 CH<sub>4</sub> 的生成。

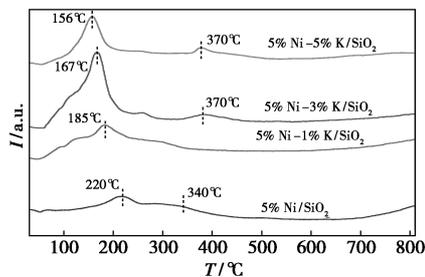


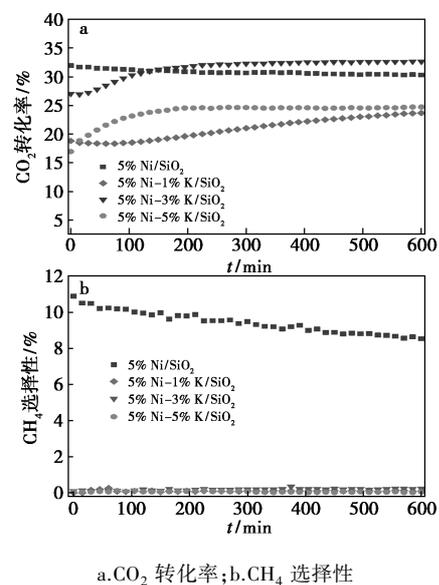
图 6 不同 K 含量 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂的 CO-TPD 测试图

Fig.6 CO-TPD patterns of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents

## 2.2 催化剂性能测试

对不同 K 含量催化剂在 600 °C 进行了性能测试。图 7 中显示的是不同 K 含量催化剂的 CO<sub>2</sub> 转化率随时间变化的曲线。从图中可以看出,5% Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂的 CO<sub>2</sub> 转化率由 32% 下降到约 30%,同时甲烷选择性在 8% 以上。加入 1 wt% K 后,催化剂的 CO<sub>2</sub> 初始转化率降至 18%,但催化剂的甲烷选择性明显减低。K 含量为 3 wt% 时,催化剂的 CO<sub>2</sub> 转化率在反应初始 300 min 内由

27% 上升至 33% 并保持稳定,同时 CH<sub>4</sub> 选择性几乎为零。K 含量为 5 wt% 时,催化剂依然保持较低的 CH<sub>4</sub> 选择性,但 CO<sub>2</sub> 转化率明显下降。由此可见,K 助剂的添加对 CH<sub>4</sub> 的抑制效果非常明显,并且在适当的添加量下能够实现整体性能的提升。5% Ni-3% K/SiO<sub>2</sub> 催化剂能够保持较高的 CO<sub>2</sub> 转化率,并有效抑制 CH<sub>4</sub> 生成,具有最优的 RWGS 催化性能。当 K 含量为 5 wt% 时,可能由于 Ni 颗粒较大,或由于 K<sup>+</sup> 物种含量太高进而覆盖了部分 Ni 表面,导致了催化剂的 CO<sub>2</sub> 转化率较低。



a. CO<sub>2</sub> 转化率, b. CH<sub>4</sub> 选择性

图 7 不同 K 含量 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂的催化性能  
Fig.7 Catalytic performance of 5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> catalysts with different K contents

综合催化剂的表征与性能测试结果,可见 5% Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂中加入 K 助剂后, Ni 颗粒粒径略有增大,金属与载体相互作用增强,催化剂的 CO<sub>2</sub> 吸附能力增强,同时其 CO 吸附强度下降,能够明显抑制甲烷生成,提高催化剂的 RWGS 反应选择性。5% Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂具有较低的 CO 吸附强度,有利于 RWGS 生成的 CO 从催化剂表面及时脱附,避免吸附的 CO 在催化剂表面进一步加氢生成副产物甲烷。同时加入 K 助剂后,TPR 结果显示能够增强金属与载体的相互作用,这也有利于提高催化剂在高温 RWGS 反应中的稳定性。

## 3 结论

本文通过浸渍法制备了不同 K 含量的 5%

Ni-K/SiO<sub>2</sub> 催化剂, 研究结果表明在 5% Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂中添加 K 助剂能够增强金属与载体的相互作用, 并能够提高催化剂对 CO<sub>2</sub> 的吸附能力, 提升催化剂的转化率与稳定性。K 助剂能减弱催化剂对 CO 的吸附强度进而抑制生成的 CO 进一步氢化为 CH<sub>4</sub>, 从而提高催化剂的选择性。其中 K 含量为 3 wt% 的催化剂有着最好的催化剂性能, 在 600 °C 性能测试中几乎不产生 CH<sub>4</sub>, 并且能够在 600 000 mL/(g<sub>cat</sub>·h) 高空速下保持良好的热稳定性。

此外, 研究结果也表明, 在 RWGS 反应中, 高分散的 Ni 并非抑制甲烷化反应的唯一途径, 添加 K 助剂的大颗粒 Ni 也能够有效抑制甲烷生成。K 助剂对 Ni/SiO<sub>2</sub> 催化剂 RWGS 选择性的促进作用能够为日后研制高选择性的 RWGS 催化剂提供一定的理论指导。

#### 参考文献:

- [1] SHAKOOR A, SHAHBAZ M, FAROOQ T H, et al. A global meta-analysis of greenhouse gases emission and crop yield under no-tillage as compared to conventional tillage[J]. *Sci. Total Environ.*, 2021, **750**: 142-299.
- [2] SAEIDI S, NAJARI S, HESSEL V, et al. Recent advances in CO<sub>2</sub> hydrogenation to value-added products—Current challenges and future directions[J]. *Prog. Energy Combust. Sci.*, 2021, **85**: 100-905.
- [3] COX P, BETTS R, JONES C, et al. Acceleration of global warming due to carbon-cycle feedbacks in a coupled climate model[J]. *Nature*, 2000, **408**: 184-187.
- [4] POLICICCHIO A, FLORENT M, CELZARD A, et al. Enhancing the gas adsorption capacities of UiO-66 by nanographite addition[J]. *Microporous Mesoporous Mater.*, 2020, **309**: 110-571.
- [5] ZHANG X, ELSAYED I, SONG X, et al. Microporous carbon nanoflakes derived from biomass cork waste for CO<sub>2</sub> capture[J]. *Sci. Total Environ.*, 2020, **748**: 142-465.
- [6] PARK J M, YOO D K, JHUNG S H. Selective CO<sub>2</sub> adsorption over functionalized Zr-based metal organic framework under atmospheric or lower pressure: Contribution of functional groups to adsorption[J]. *Chem. Eng. J.*, 2020, **402**: 126-254.
- [7] 吴何来, 李汪繁, 丁先. “双碳”目标下我国碳捕集、利用与封存政策分析及建议[J]. *电力建设*, 2022, **43**(4): 28-37.
- [8] SU X, YANG X, ZHAO B, et al. Designing of highly selective and high-temperature durable RWGS heterogeneous catalysts: Recent advances and the future directions[J]. *J. Energy Chem.*, 2017, **26**(5): 854-867.
- [9] TACKETT B M, GOMEZ E, CHEN J G. Author correction: Net reduction of CO<sub>2</sub> via its thermocatalytic and electrocatalytic transformation reactions in standard and hybrid processes[J]. *Nat. Catal.*, 2019, **2**(5): 466-466.
- [10] 潘冠福, 麻媛媛, 徐定华, 等. CO<sub>2</sub> 催化转化催化剂研究现状[J]. *环境工程技术学报*, 2022, **65**(1): 1-9.
- [11] JALAMA K, KABUBA J, XIONG H, et al. Co/TiO<sub>2</sub> Fischer-Tropsch catalyst activation by synthesis gas[J]. *Catal. Commun.*, 2012, **17**: 154-159.
- [12] IGLESIAS M, EDZANG R, SCHAUB G. Combinations of CO/CO<sub>2</sub> reactions with Fischer-Tropsch synthesis[J]. *Catal. Today*, 2013, **215**: 194-200.
- [13] ZHUANG Y, CURRIE R, MCAULEY K B, et al. Highly-selective CO<sub>2</sub> conversion via reverse water gas shift reaction over the 0.5 wt% Ru-promoted Cu/ZnO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst[J]. *Appl. Catal. A*, 2019, **575**: 74-86.
- [14] HE Y, YANG K R, YU Z, et al. Catalytic manganese oxide nanostructures for the reverse water gas shift reaction[J]. *Nanoscale*, 2019, **11**(35): 16 677-16 688.
- [15] ZHAO Z, WANG M, MA P, et al. Atomically dispersed Pt/CeO<sub>2</sub> catalyst with superior CO selectivity in reverse water gas shift reaction[J]. *Appl. Catal. B*, 2021, **291**: 120-101.
- [16] ZHANG Q, GUO L, HAO Z. Exploration of high-performance W6S8-supported single-atom Rh1 catalysts for reverse water-gas shift reaction and methanol formation via DFT computational study[J]. *Polyhedron*, 2018, **146**: 108-120.
- [17] 张殿宇, 刘放, 杜鹏飞, 等. Pd/FeOx 催化剂动态生成 Pd<sup>δ+</sup>-Fe<sup>2+</sup> 界面高效催化逆水煤气变换反应(英文)[J]. *无机化学学报*, 2021, **37**(1): 140-150.
- [18] WANG L, LIU H. Mesoporous Co-CeO<sub>2</sub> catalyst prepared by colloidal solution combustion method for reverse water-gas shift reaction[J]. *Catal. Today*, 2018, **316**: 155-161.
- [19] YANG L, PASTOR-PÉREZ L, VILLORA-PICO J J, et al. CO<sub>2</sub> valorisation via reverse water-gas shift reaction using promoted Fe/CeO<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts: Showcasing the potential of advanced catalysts to explore new processes design[J]. *Appl. Catal. A*, 2020, **593**: 117-442.
- [20] HU M, HE J, GUO R, et al. Visualizing oxidation of Cu nanoparticles at atomic resolution during the reverse water-gas shift reaction[J]. *Catal. Commun.*, 2020, **146**: 106-129.

- [21] 姜德月, 朱智杰, 徐杨帆, 等. 核壳结构增强光热逆水煤气变换催化性能(英文)[J]. *Science China (Materials)*, 2021, **64**(9): 2 212-2 220.
- [22] WU H C, CHANG Y C, WU J H, et al. Methanation of CO<sub>2</sub> and reverse water gas shift reactions on Ni/SiO<sub>2</sub> catalysts; The influence of particle size on selectivity and reaction pathway [J]. *Catal. Sci. Technol.*, 2015, **5**(8): 4 154-4 163.
- [23] ABDEL-MAGEED A M, WIESE K, HAUBLE A, et al. Steering the selectivity in CO<sub>2</sub> reduction on highly active Ru/TiO<sub>2</sub> catalysts; Support particle size effects [J]. *J. Catal.*, 2021, **401**: 160-173.
- [24] KATTEL S, YAN B, CHEN J G, et al. CO<sub>2</sub> hydrogenation on Pt, Pt/SiO<sub>2</sub> and Pt/TiO<sub>2</sub>; Importance of synergy between Pt and oxide support [J]. *J. Catal.*, 2016, **343**: 115-126.
- [25] KONSOLAKIS M, LYKAKI M, STEFA S, et al. CO<sub>2</sub> Hydrogenation over nanoceria-supported transition metal catalysts; Role of ceria morphology (nanorods versus nanocubes) and active phase nature (Co versus Cu) [J]. *Nanomaterials*, 2019, **9**: 1 739.
- [26] BAHMANPOUR A M, HÉROGUEL F, KILİÇ M, et al. Cu-Al Spinel as a highly active and stable catalyst for the reverse water gas shift reaction [J]. *ACS Catal.*, 2019, **9**(7): 6 243-6 251.
- [27] GIORIA E, INGALE P, POHL F, et al. Boosting the performance of Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> for the reverse water gas shift reaction through formation of CuNi nanoalloys [J]. *Catal. Sci. Technol.*, 2022, **12**(2): 474-487.
- [28] YE R P, LIAO L, REINA T R, et al. Engineering Ni/SiO<sub>2</sub> catalysts for enhanced CO<sub>2</sub> methanation [J]. *Fuel*, 2021, **285**: 119 151.
- [29] BAHMANPOUR A M, NUGUID R J G, SAVEREIDE L M, et al. Restructuring Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> by addition of Ga to shift product selectivity in CO<sub>2</sub> hydrogenation; The role of hydroxyl groups [J]. *J. CO<sub>2</sub> Util.*, 2022, **57**: 101 881.
- [30] LIANG B, DUAN H, SU X, et al. Promoting role of potassium in the reverse water gas shift reaction on Pt/mullite catalyst [J]. *Catal. Today*, 2017, **281**: 319-326.
- [31] PETALA A, PANAGIOTOPOULOU P. Methanation of CO<sub>2</sub> over alkali-promoted Ru/TiO<sub>2</sub> catalysts; I. Effect of alkali additives on catalytic activity and selectivity [J]. *Appl. Catal. B*, 2018, **224**: 919-927.
- [32] VOGT C, MONAI M, STERK E B, et al. Understanding carbon dioxide activation and carbon-carbon coupling over nickel [J]. *Nat. Commun.*, 2019, **10**(1): 5 330.
- [33] TANKSALE A, BELTRAMINI J N, DUMESIC J A, et al. Effect of Pt and Pd promoter on Ni supported catalysts—A TPR/TPO/TPD and microcalorimetry study [J]. *J. Catal.*, 2008, **258**(2): 366-377.
- [34] PU T, SHEN L, LIU X, et al. Formation and influence of surface hydroxyls on product selectivity during CO<sub>2</sub> hydrogenation by Ni/SiO<sub>2</sub> catalysts [J]. *J. Catal.*, 2021, **400**: 228-233.
- [35] ROMERO-SÁEZ M, DONGIL A B, BENITO N, et al. CO<sub>2</sub> methanation over nickel-ZrO<sub>2</sub> catalyst supported on carbon nanotubes; A comparison between two impregnation strategies [J]. *Appl. Catal. B*, 2018, **237**: 817-825.
- [36] ASHOK J, KATHIRASER Y, ANG M L, et al. Bi-functional hydrotalcite-derived NiO-CaO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts for steam reforming of biomass and/or tar model compound at low steam-to-carbon conditions [J]. *Appl. Catal. B*, 2015, **172/173**: 116-128.
- [37] WU H C, CHEN T C, WU J H, et al. Influence of sodium-modified Ni/SiO<sub>2</sub> catalysts on the tunable selectivity of CO<sub>2</sub> hydrogenation; Effect of the CH<sub>4</sub> selectivity, reaction pathway and mechanism on the catalytic reaction [J]. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2021, **586**: 514-527.

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0171

化学试剂, 2022, 44(11), 1634~1641

## 化学品与环境

## 磁性壳聚糖微球在有机废水处置领域的应用研究

朱明新\*, 张进雨, 潘顺龙, 刘家扬, 周华

(南京工业大学 环境科学与工程学院, 江苏 南京 211816)

**摘要:**随着工业化的发展,社会的进步,人类无可避免的产生各种有机废水。如何高效处置工业有机废水成为业界亟待解决的关键问题。以磁性壳聚糖微球为代表的吸附回收技术由于其吸附效率高、绿色环保、可回收利用等优点备受关注。基于此,系统综述了近年来磁性壳聚糖微球吸附剂国内外的相关研究进展,并对其未来发展趋势进行梳理和展望。该研究为磁性壳聚糖微球吸附剂在有机废水特别是工业有机废水处置领域的相关研究提供一定的理论基础。

**关键词:**磁性;壳聚糖;微球;吸附;有机废水

**中图分类号:**X703 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1634-08

**Application Research of Magnetic Chitosan Microspheres in the Field of Organic Wastewater Disposal** ZHU Ming-xin\*, ZHANG Jin-yu, PAN Shun-long, LIU Jia-yang, ZHOU Hua (School of Environmental Science and Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1634~1641

**Abstract:** With the development of industrialization and social progress, various organic wastewater was inevitably generated. How to efficiently dispose industrial organic wastewater had become a key issue to be solved urgently. Magnetic chitosan microspheres, as the representative of the adsorption-recovery technology had attracted much attention in the industry because of its high adsorption efficiency, green environment protection and recyclability. Herin, this work systematically reviewed the relevant research progress of magnetic chitosan microsphere adsorbents at home and abroad in recent years, summarized and prospected the future trend of magnetic chitosan microsphere adsorbents. It provided a certain theoretical basis for the research related to magnetic chitosan microsphere adsorbent in organic wastewater disposal, especially in the field of industrial organic wastewater.

**Key words:** magnetic; chitosan; microsphere; adsorption; organic wastewater

水是人类、动植物生活生产必不可少的资源,而地球上的淡水资源仅占到2.5%,且大部分以冰川形式存在两极,随着社会工业的发展,各种污染物不仅影响人类健康而且严重影响淡水资源。水资源的污染包括城市生活污水、工商业生产废水以及被农药或养殖业污染的地下水<sup>[1]</sup>。目前处理废水的方法一般有化学法、物理法、生物法3类。化学法包括吸附沉淀、氧化还原、电化学等;物理法包括凝聚法、离子交换、膜过滤;生物法则利用微生物分解和降解污染物。而壳聚糖作为废水吸附的绿色无污染高分子化合物,近年来备受关注,具备无毒无害、生物相容性好、来源广泛、价格低廉等优点,且具有一定的吸附能力和电中和能力,分子结构中含有氨基和羟基等配位基团,能与水中的重金属离子(如铬、铜、汞、砷、铅等)发生螯合吸附作用。但由于其在酸性条件下不稳定,限制了其在含酸废水中的吸附能力,所以需要引入和接枝其他基团,或包裹磁性的物质,

克服其应用局限性。磁性壳聚糖微球(MCM)是将可分离的磁性物质通过壳聚糖包裹而形成的微粒,具有可回收、吸附效率高等特点,因而在废水处理、医药、农业、纺织等领域得到广泛的应用<sup>[2]</sup>,特别是在化工生产废水处置行业。基于此,综述了磁性粒子制备方式、壳聚糖改性以及Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>基复合材料在有机废水中的应用研究,为解决MCM在废水治理方面提供一定思路。

收稿日期:2022-03-20;网络首发日期:2022-07-19

基金项目:国家自然科学基金项目(52000102);江苏省自然科学基金项目(BK20190689)。

作者简介:朱明新(1976-),男,江苏南通人,博士,副研究员,主要研究方向为工业三废高效预处理;工业三废深度处理与回用;工业生产过程清洁生产改造, E-mail: zmx@njtech.edu.cn。

引用本文:朱明新,张进雨,潘顺龙,等.磁性壳聚糖微球在有机废水处置领域的应用研究[J].化学试剂,2022,44(11):1634-1641。



图 1 MCM 的制备及应用

Fig.1 Preparation and application of MCM

## 1 磁性壳聚糖微球制备研究

### 1.1 磁性壳聚糖微球结构分类

MCM 可以分为以下 3 种类型(图 2):第 1 类如图 2 中的 A 型所示,无机磁性金属颗粒被壳聚糖聚合物包裹,从而提高磁性材料稳定性,形成典型的核壳结构。黄文涛等<sup>[3]</sup>利用壳聚糖包埋磁性的氧化石墨烯,制备核-壳型的壳聚糖功能化磁性氧化石墨烯(CS/MGO)复合材料,经过 SEM、TGA 测试发现复合材料具有更大的比表面积和更高的稳定性。在 pH 3、甲基橙(MO)初始吸附容量为 98.50 mg/g 情况下,解吸 5 次后,吸附容量为初始的 83.7%,证明包裹后的 CS/MGO 复合材料具有较好循环使用能力。第 2 类是以磁性物质为壳层,壳聚糖聚合物为壳芯,如图 2 中的 B 型所示,以静电吸附或配位等方式将磁性材料嵌入到壳聚糖微球表面,形成无机磁性壳层,可以减少磁性粒子团聚现象,优化吸附效果。刘叶峰等<sup>[4]</sup>通过静电配位金属氧酸盐负载至磁性壳聚糖表面上,制备出  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CS}@ \text{POM}$  复合微球。实验对比发现,纯  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{CS}@ \text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CS}@ \text{PW}_{12}@ \text{H}_2\text{O}_2$  催化四氢噻吩(THT)转化率分别为 28.86%、52.91%、98.25%,复合材料以  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{CS}$  作为载体吸附更多的 THT,因此催化效果更好。第 3 类为夹心结构,即内、外壳为壳聚糖高聚物,中间为磁性材料,如图 2 中的 C 型所示。此类复合微球是在第二类微球的基础上再包裹一层



图 2 MCM 结构分类

Fig.2 Structural classification of MCM

壳聚糖聚合物,可以减少 B 类型的粒子团聚,提高分子材料的吸附性、分散性,进一步增强了磁性粒子的抗氧化和耐环境性。

### 1.2 磁性壳聚糖微球制备方法

#### 1.2.1 常见的磁性粒子

目前,制备磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子的方法有以下几种:共沉淀法、微乳液法、水热合成法、热分解法、溶剂热法和溶胶-凝胶沉淀法等<sup>[5]</sup>。对壳聚糖本身改性有以下几种方法:接枝共聚改性、金属螯合、烷基化改性和分子印迹法等<sup>[6]</sup>。磁性纳米粒子因其独特的磁性能、良好的生物相容性以及在水处理、药物传递、生物分离检测等领域的潜在应用而被广泛研究<sup>[7]</sup>。然而,纳米级磁性粒子极易聚集,且由于缺乏官能基团,难以与分子直接偶联,限制了磁性纳米材料的应用。因此如何实现其功能化的同时避免团聚发生成为业界研究的重点。

#### 1.2.2 共沉淀法

共沉淀法是将三价铁离子( $\text{Fe}^{3+}$ )与二价铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ )在碱性条件下(氢氧化钠溶液或氨水)混合生成  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子。主要方程式如下:
$$\text{Fe}^{3+} + 2\text{Fe}^{2+} + 8\text{OH}^- \longrightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$$
操作简单方便,原材料易获得,工艺流程短,适合大规模制备,但是粒子团聚问题比较严重,粒子的颗粒形貌与产率不易控制。张旺喜等<sup>[8]</sup>采用化学共沉淀法制备出能在油性溶剂下依旧保持良好分散性能的磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子。此纳米颗粒具有良好的超顺磁性,磁响应能力强,研究发现采用氨水直接加入要比逐滴加入所产生的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  粒子更多,且以棒状  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  为主。李天琪等<sup>[9]</sup>则是分别比较化学共沉淀法、水热法、超声波化学法所制得的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子性能结构与差异。通过 TEM 比较发现,化学沉淀法产出的颗粒均匀性最好,XRD 也显示由化学沉淀法所制备的颗粒结构较好,纯度较高。但是由于化学反应造成部分颗粒被氧化,所得到的粒子磁性性能相比于其他方法较差。

#### 1.2.3 微乳液法

微乳液是由热力学稳定分散的互不相溶的两相液体组成的宏观上均一而微观上不均匀的液体混合物,其通常是由表面活性剂、助表面活性剂、油和水组成。通过调节各比例可以得到正向的微乳液油包水(W/O)型和反向微乳液水包油(O/W)型,每个乳液内部等同于一个微型反应器,控制反应物可以影响磁性微球成核及生长过程。

Lu 等<sup>[10]</sup>以正庚烷为油相,正己醇为表面活性剂采用油包水法合成  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子。微乳液中的胶束间交换依赖表面活性膜的弹性,而这层膜取决于表面活性剂,也就是说所得粒子在很大程度上受表面活性剂的影响。微乳液法制备的粒子尺寸通常在 10~20 nm 之间,且温度变化对粒径的大小没有显著影响。虽然通过微乳液法粒子粒径尺寸和稳定性得到很好控制,但也存在着一些不足:由于使用大量溶剂,合成成本较高;表面活性剂难以分离,所得到的纳米颗粒质量较差、产量较低;形成的粒子结晶晶型在部分应用领域具有一定局限性。

#### 1.2.4 水热合成法

水热法是指以水或乙醇为溶剂,在高温高压的水热釜内使难溶的前驱体溶解,再经过反应、离心、重结晶得到均匀产物。王昕怡等<sup>[11]</sup>采用水热合成法制备了能降解阳离子蓝染料的复合材料,研究发现,当水热温度为 160 °C、合成时间 6 h、 $m(\text{Fe}_3\text{O}_4):m(\text{La}(\text{NO}_3)_3)=3:1$ 时,可以有效降解阳离子蓝 X-GRL 染料,效果高达 98%。SEM 图像显示,复合材料粒径整体偏大,结构蓬松,表面凹凸不平,为反应提供了更大的比表面积和更多接触位点,吸附能力更强。朱孟林<sup>[12]</sup>将水热法和静电纺丝技术相结合,制备了  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CNFs}$  复合材料,并将其作为类 Fenton 反应催化剂,系统研究其对十二烷基苯磺酸钠、溴氨酸钠、甲基橙的降解效果。研究发现,在最佳反应条件下,  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CNFs}$  复合材料对十二烷基苯磺酸钠降解率可达 98%,对溴氨酸钠、甲基橙的脱色率可达 99%。

#### 1.2.5 热分解法

热分解法是通过铁金属化合物的前驱体(如  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 、 $\text{Fe}(\text{CuP})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3$ 、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  等)在高沸点溶剂和表面活性剂的作用下产生铁纳米颗粒,再将铁纳米粒子氧化得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 。通过控制金属有机物、表面活性剂(烷基二醇)和溶剂(苯醚、苜醚、十八烯)、反应温度、反应时间,可以控制磁性纳米粒子的性质。合成的纳米颗粒尺寸可控性好,产物结晶度高,但不适合大规模的生产。王新星等<sup>[13]</sup>以  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  为前驱体,采用超声雾化热分解得到  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  纳米粒子,得到的纳米粒子结晶度和饱和磁化强度随温度升高而增加。

#### 1.2.6 溶剂热法

溶剂热法和水热法类似,在高压高温密闭环

境内,以有机物或非水介质为溶剂,使前驱物发生非均相反应的一种方法,具有较高的产品纯度和粒子均匀性。徐吉良等<sup>[14]</sup>在高温高压下,采用乙二醇为反应介质,将柠檬酸钠、乙酸钠、六水氯化铁均匀搅拌,反应 10 h 后,用去离子水超声离心,烘干后得到平均粒径为 5~10 nm 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米晶粒,且粒径分布较窄,分散良好。同时这种方法具有普适性,可以用来制备其他金属纳米颗粒,利用相同的制备工艺制备了纳米  $\text{ZnO}$ 、 $\text{CuO}$  微球,得到了双层中空结构微球。唐蒙等<sup>[15]</sup>采用热溶剂法将磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  吸附在多碳纳米管(MWNTs)表面,制备了  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MWNTs}$  复合材料。

#### 1.2.7 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法是通过硫酸铁盐的水解和聚合反应得到金属氧化物的溶胶,再将浓缩后的凝胶溶液经磁场分离后得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒,经过洗涤、干燥,研磨得到磁性的颗粒。所需的温度条件简单,反应也容易进行且制得的产物纯度高,粒径分布均匀,广泛应用于玻璃、陶瓷、纤维、薄膜的制备。吴依琳等<sup>[16]</sup>采用溶胶-凝胶法制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{ZnO}$  的纳米微粒。将无水乙醇与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  均匀混合,随后在 60 °C 的水浴条件下均匀搅拌添加 NaOH 溶液,反应 6 h 后,通过无水乙醇清洗、磁场分离、烘干得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{ZnO}$  核壳结构微粒。

#### 1.3 常用交联剂

壳聚糖本身是线性分子,在弱酸条件下,结构不稳定,易溶解流失。通过交联剂可以与壳聚糖分子相互连接,形成网状结构,增强其机械能力和 pH 适用范围。常用的交联剂有戊二醛(GLA)、环氧氯丙烷(EPI)、三聚磷酸钠(TPP)、冠醚、硅烷偶联剂等。通过交联壳聚糖与磁性粒子,提高对重金属粒子与染料的吸附效果。

GLA 作为最常用的交联剂,其分子结构—CHO 与壳聚糖上的— $\text{NH}_2$  发生席夫碱反应,交联形成网状,结构稳定、疏水强度高。但是反应会占据壳聚糖一部分氨基,吸附位点减少,产物晶化程度不高,吸附能力有所下降,会出现产物大小不均匀的现象。石凤等<sup>[17]</sup>采用化学共沉淀法制备 SA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  复合粒子,使用戊二醛交联固化葡萄糖氧化酶,提高酶的活性与稳定性。王楠楠等<sup>[18]</sup>为保证脂肪酶的高效性,采用化学共沉淀法制备出 MCM 来作为载体,以 GLA 作为交联剂固化脂肪酶。傅明连等<sup>[19]</sup>也采用 GLA 制备了 MCM,且在

刚果红染料的吸附实验中取得很好的结果。

EPI 可以与壳聚糖的—OH 发生醚化反应,不占据壳聚糖上的氨基,从而与更多金属离子进行结合,交联效率高,产物更稳定,但这种交联剂更适用于碱性条件下,制备过程应先交联再与酸中和。马立成<sup>[20]</sup>以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁核、环氧氯丙烷为交联剂制备出了粒径为 1 mm 的磁性交联壳聚糖微球。

TPP 作为交联剂且无毒,提供  $-\text{PO}_4^{3-}$  与壳聚糖上经质子化的  $-\text{NH}^{3+}$  交联,提高物质化学稳定性,且本身具有配位金属离子的功能。但本身水溶液呈碱性,与壳聚糖交联时需在酸性条件下。贾双珠<sup>[21]</sup>以壳聚糖为碳源,三嵌段两亲性聚醚 F127 和三氯磷酸钠为交联剂制备含有氢键-离子键双驱型介孔碳。壳聚糖分子上的氨基、乙酰胺基、羧基与 F127 的醚基结合产生氢键,壳聚糖上的氨基与三氯磷酸钠中的磷酸根键合成离子键,在高温碳化过程中产生大量微孔和介孔。采用溶胶-水热法和溶胶-凝胶法制备的多孔碳用于吸附单宁酸,由于双键的驱动作用,介孔碳具有更多的活性位点,40 °C 条件下,吸附量分别为 93.2、160.7 mg/g。

冠醚具有一定的毒性,但由于分子结构环上的空腔大小能够变化,且与壳聚糖结合能够形成网状空间结构,提高了对一些重金属离子的选择性。程倩<sup>[22]</sup>通过低温相分离方法制备了高表面积冠醚壳聚糖纤维膜(CS-CE),在 pH 7 的条件下达到最大的吸附容量为 297 mg/g,在 5 次循环后,CS-CE 对锂离子的吸附量仍为 91.2%。Wang 等<sup>[23]</sup>通过冠醚改性壳聚糖制备了具有海绵状结构的壳聚糖-接枝苯并-15-冠醚(CTS-g-B15C5)/无纺布(NWF)复合膜。在核废水中能够很好的分离  $\text{Pd}^{2+}$ ,在 pH>4 时,仍保持着良好的稳定性和重复使用性。

硅烷偶联剂也是一种常见的交联剂。分子链上含有有机官能基和水解性官能基两种不同性质的基团,常常作为粘接剂,粘接有机与无机材料。赵敏敏<sup>[24]</sup>为了制备蒙脱土与壳聚糖复合材料,采用了 3 种偶联剂对蒙脱土进行改性,发现使用  $\gamma$ -氨丙基三乙氧基硅烷(KH550)改性后的蒙脱土具有更好的相容性。

#### 1.4 磁性壳聚糖微球的改性

虽然壳聚糖本身具有很多优良的性能,但将其直接应用于水处理时仍存在问题:一是粉

末状壳聚糖经吸附后难以循环利用;二是其本身的阳离子性对阳离子染料吸附容量较低、吸附选择性差,这些问题限制了其应用范围,有必要对其进行改性。一方面,壳聚糖基吸附剂通过物理改性可以改变其形貌,制备出微珠状或薄膜状吸附材料或凝胶吸附剂,降低其结晶度,增加颗粒内扩散,从而提高吸附效率。另一方面,壳聚糖可以利用分子链上的羟基和氨基进行化学改性,常用的化学改性方法有接枝共聚、螯合改性、烷基化改性和分子印迹改性,但交联过程中通常会消耗活性官能团,影响其吸附量,所以最常用的方法为接枝改性。

##### 1.4.1 接枝共聚改性

接枝共聚方法包括紫外线导致的接枝改性、氧化还原体系为引发剂的接枝改性、辐照引发体系和共价接枝等。孙其松等<sup>[25]</sup>将聚乳酸接枝到壳聚糖上,通过两者聚合,进一步提高壳聚糖的疏水性能,扩大其应用范围。实验发现,反应时间、温度、物料投料比对接枝率有明显影响。杨金艳等<sup>[26]</sup>以丙烯酸作为接枝对象,制得改性壳聚糖水凝胶,研究发现,该产物具有高比表面积和更多的吸附位点等特性,且 pH 呈酸性条件下,更有利于吸附。葛亚玲<sup>[27]</sup>在紫外线的照射下,以丙烯酰胺(AM)和甲基丙烯酰胺基三甲基氯化铵(MAPTAC)为壳聚糖接枝单体合成 CTS-g-PAMA,将其运用到高岭土和大肠杆菌的废水处理中发现,其结构的架桥作用、电中和作用和高比表面积的卷扫能力使得接枝后壳聚糖具有很好的凝絮杀菌能力。Abudonia 等<sup>[28]</sup>为克服聚丙烯(PP)的缺点,将改性的 PP 通过硝酸铈铵(CAN)混合并通过紫外线照射接枝到壳聚糖上,形成了具有优异的抗菌性和阻隔性 PP 薄膜。Tao 等<sup>[29]</sup>以马来酰 CS、丙烯酰胺、丙烯酸等为原料,采用自由基共聚方法接枝到壳聚糖上,不仅提高了聚合物的热稳定性和剪切稳定性,还显著提高了采油效率。

##### 1.4.2 金属螯合改性

螯合指金属离子和配位原子连接形成的具有杂环结构的过程。壳聚糖的活性基团主要是氨基与羧基,金属离子与其螯合,形成类似蟹钳的结构,具有更高的稳定性。Shen 等<sup>[30]</sup>制备了壳聚糖-Fe(III)水凝胶,在碱性条件下,由于壳聚糖上无法氨基质子化,因此水溶液中的阴离子无法静电吸引,此时螯合作用对 CI 酸性红 73 染料吸附

起到重要作用,在 pH 12 的条件下,吸附容量达到 294.5 mg/g,并且经过 5 次的解吸循环,吸附效率依旧保持不变。

### 1.4.3 烷基化改性

烷基化壳聚糖是指将烷基引入壳聚糖分子中的 N 或者 O 位置上,使得壳聚糖的溶解度发生一定变化。由于壳聚糖分子中的氨基基团和羟基基团的活性不同,氨基活性强于羟基基团,因此经过烷基化改性的产物通常被称为 N-烷基化产物。郭亮亮等<sup>[31]</sup>通过烷基化壳聚糖与白芨多糖制备了冻干粉用于止血凝血,产物结构呈三维多孔网状结构,具有较强的吸水 and 抑菌能力。靳宁宁等<sup>[32]</sup>将烷基化的壳聚糖、多巴胺、氧化石墨烯复配用于快

速止血,结构的化学相容性和稳定性使聚合物物质拥有优异的亲水力性和超高比表面积,并具备一定抗氧化特性,在未来将具备很大的研究潜能。

### 1.4.4 分子印迹改性

分子印迹指用模板分子与壳聚糖配位,在壳聚糖内部形成具有特定目标与功能的空穴后,再洗去模板分子,保留“记忆”得到具有特异性识别粒子的空腔。此方法形成的壳聚糖微球具有选择识别性强,吸附效率高等优点<sup>[33]</sup>。Fallah 等<sup>[34]</sup>通过溶胶-凝胶制备分子印迹聚合物,可以有效选择性吸附 Mo(VI) 离子。在经过 6 次循环吸附-解吸后,吸附容量仅下降 6%,具有较强的循环使用性与稳定性。

表 1 不同磁性壳聚糖改性方法比较

Tab.1 Comparison of different methods for magnetic chitosan modification

方法	改性策略	难度	吸附效果	应用
接枝共聚法	将更高活性的羧基、烯基、氨基等接入壳聚糖分子链上	较难	以丙烯酸为接枝单体,制备壳聚糖水凝胶吸附 Pb <sup>2+</sup> ,去除率达 96% <sup>[26]</sup>	酶固定、有机废水、乳化油废水、氯酚化合物处理
金属螯合法	氨基与溶液金属阳离子配位螯合	简单	将壳聚糖与 Fe <sup>3+</sup> 配位得到水凝胶,在 pH 12,最大吸附 CI 酸性红 73 量为 294.5 mg/g <sup>[30]</sup>	土壤修复、生活、染料废水处理
烷基化改性	官能团氨基含有一对孤对电子,可进行 N-烷基化反应	中等	N-烷基化壳聚糖在 pH 11 时,对水中砷离子的去除率达到 90%,在干扰离子 (Cl <sup>-</sup> 、SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> 、PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ) 作用下,去除率仍高于 80% <sup>[35]</sup>	医疗止血、抗菌、废水处理
分子印迹法	制备具有目标离子和特定结构的壳聚糖微球,再经去离子水洗去模板离子得到专一识别的空腔	较难	制备钼离子的印迹模板,在 25 °C, pH 3,对 Mo(VI) 吸附平衡时间为 10 min,最大吸附量为 131.75 mg/g,具备较强的重复使用性 <sup>[34]</sup>	污水分离纯化

## 2 磁性壳聚糖微球在有机废水处理中的应用研究进展

MCM 作为有机废水的吸附剂,通常有氢键、静电吸附、离子交换和范德华力等多重作用因素,而废水处理包括印染废水、乳化油废水、造纸废

水、含酚有机废水等。

### 2.1 磁性壳聚糖微球在印染废水处理中的应用研究

Quan 等<sup>[36]</sup>结合 MgO 和磁性 CS 的优点制备了能够在 pH 很宽的范围下进行自适应的吸附阴

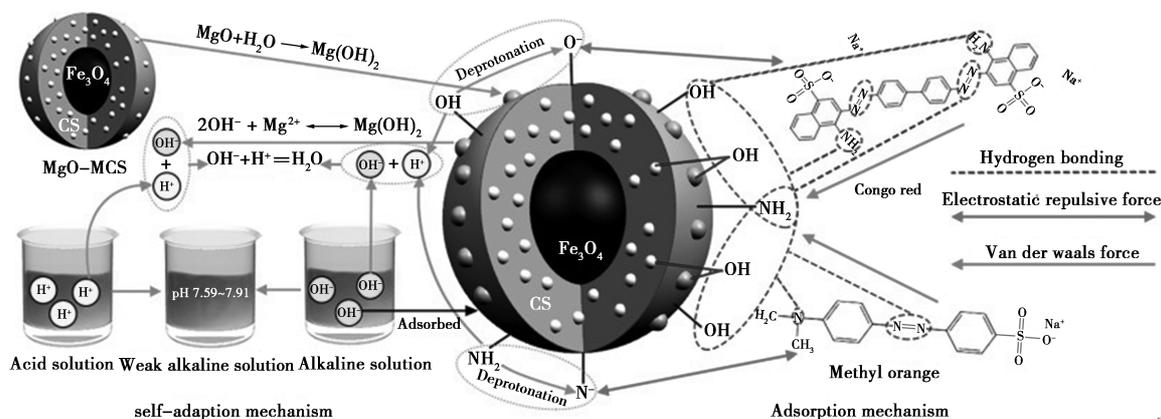


图 3 MgO-MCS 吸附机理<sup>[36]</sup>

Fig.3 Adsorption mechanism of MgO-MCS<sup>[36]</sup>

离子的吸附剂 (MgO-MCS), 当吸附剂用量从 0.05 g/L 增加到 0.3 g/L 时, 刚果红的去除率由 28.60% 提高到 92.79%, 在 pH 4~10 时, MgO-MCS 无论对刚果红还是甲基橙染料去除率都会高于 MCS。结果证明, MgO-MCS 吸附能力的提高来源于更多的微孔结构和范德华力的综合作用。

Wang 等<sup>[37]</sup> 利用玉米秸秆生物炭负载磁 CS 材料制得磁性壳聚糖生物炭 (MCB) 用以吸附苋菜红染料。MCB 具有磁性壳聚糖和生物炭双重吸附作用, 还可以快速分离重复使用。研究发现, 在 pH 3、吸附时间为 1500 min, 初始染料浓度 100 mg/L 条件下, 30 mg 的 MCB 对苋菜红染料吸附量达 404.18 mg/g, 远高于其他复合磁性 CS。但是在相同条件下, MCB 用于吸附其他 6 种不同染料的吸附效果较差。

## 2.2 磁性壳聚糖微球在乳化油废水中的应用研究

由于乳液空间存在结构障碍和静电斥力, 用传统方法分离乳液十分困难。经调研发现, 当前我国以各种方式流入海洋和湖泊的烃类油物质每年约有 100~500 万 t, 造成了严重的环境污染, 进一步加剧了我国水资源紧张的局面, 严重阻碍了我国“绿水青山”战略的实施。

Lv 等<sup>[38]</sup> 制备了磁性壳聚糖微球 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{APFS-G-CS}$ ), 并将其用于乳化油废水处置, 研究发现其在酸性和碱性条件下均具有优异的处置效果, 在经过 7 次循环之后依旧保持良好的破乳效果。

Xu 等<sup>[39]</sup> 制备了具有超顺磁性和超疏水性的磁性壳聚糖微球 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{CS} @ \text{NaOL}$ ), 并将其作为破乳剂用于乳化油废水处置, 系统研究了 pH 值、破乳剂用量、盐浓度等对乳化油处置效果的影响, 研究发现当  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{CS} @ \text{NaOL}$  投放量为 400 mg/L 时, 处置效果最佳, 同时发现经过 8 个循环周期, 其破乳效果无明显降低, 该研究为乳化油废水处置提供新的思路。

## 2.3 磁性壳聚糖微球在其他有机废水中应用

Shahabivand 等<sup>[40]</sup> 分别将焦化废水中的微生物菌株 Sahand110 固定在海藻酸钠 (NA) 和磁性壳聚糖-海藻酸盐 (MCA) 纳米颗粒上, 比较两者对苯酚的去除率。在最优温度和 pH 条件下, 固化后在 MCA 颗粒上的菌株能够在 96 h 内对 1 000 mg/L 的苯酚实现 100% 降解。

郑怀礼等<sup>[41]</sup> 以壳聚糖和  $\text{SiO}_2$  为壳, 磁性

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  为磁芯, 制备阳离子型壳聚糖絮凝剂 (FSCAD), 研究对 Cr(VI) 的去除率。通过添加丙烯酰胺 (AM) 和丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵 (DAC), 引入更多的活性基团, CS 的静电吸附能力有效提高。在 pH 3、絮凝剂含量为 900 mg/L 的情况下, 5、20、50 mg/L 的 Cr(VI) 离子溶液中去除率为 90.48%、84.91%、55.39%。

周丽莎等<sup>[42]</sup> 将四甲基吡啶 (TEMPO) 改性后的纳米纤维 (TOCNF) 与磁性羧甲基壳聚糖纳米粒子交联复合, 作为  $\text{Pb}^{2+}$  吸附剂。在 pH 5、 $\text{Pb}^{2+}$  初始浓度为 100 mg/L, 室温条件下吸附 240 min, 复合材料吸附容量为 193.5 mg/g, 比单纯添加 TOCNF 吸附量提高一倍。经过 5 次解吸后, 吸附效率仍为 87%。

Li 等<sup>[43]</sup> 为解决核废水中的放射性碘问题, 采用壳聚糖微球 (MCM) 去除放射性碘, 实验发现其吸附原理主要为静电吸引, 在酸性和碱性条件下, 对碘离子的去除效率都高于 90%, 同时具备较高的循环使用性, 在放射性废水处置领域具有巨大的应用潜力。

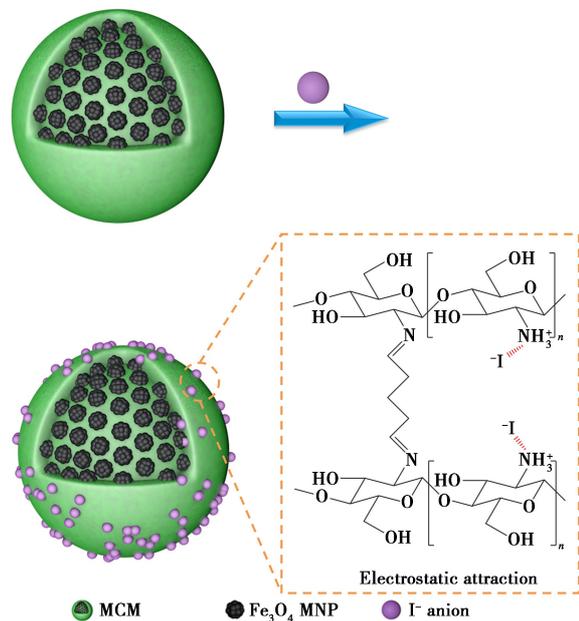


图 4 MCM 对碘离子的吸附机制<sup>[43]</sup>

Fig.4 Adsorption mechanism of MCM to  $\text{I}^-$  anion<sup>[43]</sup>

## 3 结论与展望

由于 MCM 具有无毒无害、绿色环保、易于获取等优点, 其广泛应用于医药、水处理等行业。特别是易于分离和回收的特点使 MCM 在水处理领域具有巨大优势。随着我国水污染特别是有机废

水问题的加剧,有机废水处置技术领域具有极大的发展空间。研究开发不同的磁性壳聚糖微球,优化工艺流程,选择绿色环保的改性单体,优化壳聚糖化学结构,强化分离重复性,拓展应用领域是未来重要的发展方向。

虽然目前 MCM 领域已取得极大进展,但是该领域仍然存在很大的发展空间。今后可以在以下几个方面开展重点研究:①目前 MCM 分离循环能力尚且不足,需要进一步设计制备磁性更高,稳定性更好的纳米粒子,保证其循环使用;②通过烷基化、羧甲基化、席夫碱等反应接枝到壳聚糖分子链上,使其形成更加稳定的立体网状结构,吸附效果更好、吸附选择能力更高;③为响应国家双碳政策,尽量开发绿色无污染的制备工艺,拓展 MCM 应用场景,统筹推进资源开发与环境协调发展,为构建绿色低碳社会做出贡献。

#### 参考文献:

- [1] 杨振彦,李巧玲.壳聚糖膜的改性及在废水处理中的应用进展[J].应用化工,2018,47(9):1 991-1 995.
- [2] 汤琦龙,傅晶依,窦信,等.改性壳聚糖磁性纳米材料的研究进展[J].复合材料学报,2022,39(3):1 017-1 025.
- [3] 黄文涛,邓呈逊,吉宇尘,等.壳聚糖功能化磁性氧化石墨烯复合材料的制备及对甲基橙的吸附[J].复合材料学报,2021,38(4):1 262-1 271.
- [4] 刘叶峰,吕迎,李瑞琪,等.磁性壳聚糖负载多金属氧酸盐及其催化氧化四氢噻吩的性能[J].功能高分子学报,2020,33(6):580-588.
- [5] 潘媛媛,李巧玲,李凯旋,等.磁性壳聚糖的改性研究及其在废水处理中的应用进展[J].化工技术与开发,2013,42(9):43-48.
- [6] 冯颖,崔倩,解玉鞠,等.磁性壳聚糖微球的改性研究进展及其在水处理中的应用[J].复合材料学报,2022,39(6):2 543-2 555.
- [7] 高琦.磁性壳聚糖复合微球的制备及其对布洛芬的吸附研究[D].上海:华东师范大学,2019.
- [8] 张旺喜,李恒涛,吕行,等.化学共沉淀法制备油溶性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒[J].中国粉体技术,2015,21(5):83-86.
- [9] 李天琪,孙宁,胡飞.不同合成途径磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒体系的组成结构特性研究[J].食品科技,2016,41(11):210-214.
- [10] LU T, WANG J, YIN J, et al. Surfactant effects on the microstructures of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles synthesized by microemulsion method[J]. *Colloid. Surface. A*, 2013, 436: 675-683.
- [11] 王昕怡,汤登科,章耀鹏,等.稀土-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-CD 复合材料制备及降解阳离子染料的性能研究[J].化学研究与应用,2021,33:1 595-1 601.
- [12] 朱孟林.水热法制备四氧化三铁碳基复合材料及其催化性能研究[D].苏州:苏州大学,2019.
- [13] 王新星,张宝林,王行展,等.雾化热分解-氧化五羰基铁制备磁性氧化铁纳米粒子[J].材料工程,2014,8:51-54.
- [14] 徐吉良,张健,汪长安.溶剂热法制备单分散良好的纳米四氧化三铁微球和表征[J].陶瓷学报,2018,39(2):149-153.
- [15] 唐蒙,刘刚,邢祎琳,等.溶剂热法制备四氧化三铁/聚乙烯亚胺修饰的多壁碳纳米管复合粒子及其吸波性能[J].应用化学,2017,34(2):225-232.
- [16] 吴依琳,宋晓蕾,麻文效,等.核壳结构四氧化三铁@氧化锌复合织物的制备及其电磁屏蔽性能研究[J].化工新型材料,2021,49(1):112-116.
- [17] 石凤,李丕武,董瑞真.磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 协同海藻酸钠固定化葡萄糖氧化酶[J].食品科技,2018,43(1):262-266.
- [18] 王楠楠,张大准,董发才.磁性壳聚糖的制备及在脂肪酶固定的应用[J].化学研究,2017,28(2):247-253.
- [19] 傅明连,林旺,陈彰旭,等.磁性壳聚糖微球的制备及其吸附行为研究[J].化工新型材料,2015,43(1):145-147.
- [20] 马立成.铜离子印迹磁性壳聚糖微球的制备和选择吸附性能研究[D].北京:北京有色金属研究总院,2015.
- [21] 贾双珠.氢键-离子键双驱动型壳聚糖介孔碳的制备及形成机理[D].贵州:贵州大学,2021.
- [22] 程倩.冠醚改性壳聚糖复合材料的制备及其选择性吸附锂离子的研究[D].常州:常州大学,2021.
- [23] WANG X M, YAN F, FANG Z, et al. Preparation of chitosan-graft-benzo-15-crown-5 ether film for heavy metal ions separation[J]. *Desalin. Water Treat.*, 2017, 81: 143-151.
- [24] 赵敏敏.蒙脱土改性及其与壳聚糖复合材料的性能研究[D].南京:南京林业大学,2017.
- [25] 孙其松,马博谋,梅华强,等.聚乳酸接枝改性壳聚糖性能[J].塑料,2019,48(2):109-113.
- [26] 杨金艳,蒲生彦,周艳,等.壳聚糖水凝胶制备及其对 Pb<sup>2+</sup> 吸附性能研究[J].环境工程,2016,34(1):16-20.

- [27] 葛亚玲.壳聚糖接枝共聚絮凝剂的制备及其絮凝性能[D].重庆:重庆大学,2017.
- [28] ABUDONIA K S, SAAD G R, NAGUIB H F, et al. Surface modification of polypropylene film by grafting with vinyl monomers for the attachment of chitosan [J]. *J. Polym. Res.*, 2018, **25**(5): 1-11.
- [29] TAO L, SHAO H G, LI H Z, et al. High-viscoelastic graft modified chitosan hydrophobic association polymer for enhanced oil recovery [J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2020, **138**(11): 50 004.
- [30] SHEN C, SHEN Y, WEN Y, et al. Fast and highly efficient removal of dyes under alkaline conditions using magnetic chitosan-Fe(III) hydrogel [J]. *Water Res.*, 2011, **45**(16): 5 200-5 210.
- [31] 郭亮亮, 靳宁宁, 王莹, 等. N-烷基化壳聚糖/白芨多糖复合材料制备 [J]. *应用化工*, 2020, **49**(3): 632-637.
- [32] 靳宁宁, 苏丽, 高海军, 等. 烷基化壳聚糖/多巴胺/氧化石墨烯粉末用于快速止血 [J]. *精细化工*, 2020, **37**(10): 2 009-2 014.
- [33] 孔志云, 樊龙伟, 杜亚杰, 等. 金属表面离子印迹材料的研究进展 [J]. *材料导报*, 2021, **35**(5): 15 143-15 152.
- [34] FALLAH N, TAGHIZADEH M, HASSANPOUR S. Selective adsorption of Mo(VI) ions from aqueous solution using a surface-grafted Mo(VI) ion imprinted polymer [J]. *Polymer*, 2018, **144**: 80-91.
- [35] PALACIO D A, VASQUEZ V, RIVAS B L. N-alkylated chitosan coupled to the liquid-phase polymer-based retention (LPR) technique to remove arsenic(V) from aqueous systems [J]. *J. Hazard. Mater.*, 2020, **400**: 123 216.
- [36] QUAN H, LIYING B, PING L, et al. Highly efficient removal of dyes from wastewater over a wide range of pH value by a self-adaption adsorbent [J]. *J. Mol. Liq.*, 2021, **331**: 115 719.
- [37] WANG F, LI L, IQBAL J, et al. Preparation of magnetic chitosan corn straw biochar and its application in adsorption of amaranth dye in aqueous solution [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2022, **199**: 234-242.
- [38] LV T, CHEN Y, QI D, et al. Treatment of emulsified oil wastewaters by using chitosan grafted magnetic nanoparticles [J]. *J. Alloy Compd.*, 2017, **696**: 1 205-1 212.
- [39] XU Z, ZHU Q, BIAN J. Preparation of a recyclable demulsifier for the treatment of emulsified oil wastewater by chitosan modification and sodium oleate grafting Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2021, **9**(4): 105 663.
- [40] SHAHABIVAND S, MORTAZAVI S S, MAHDAVINIA G R, et al. Phenol biodegradation by immobilized *Rhodococcus qingshengii* isolated from coking effluent on Na-alginate and magnetic chitosan-alginate nanocomposite [J]. *J. Environ. Manage.*, 2022, **307**: 114 586.
- [41] 郑怀礼, 钟政, 邹宏, 等. 磁性阳离子型壳聚糖絮凝剂去除 Cr(VI) [J]. *中国环境科学*, 2022, **42**(2): 745-752.
- [42] 周丽莎, 李若男, 卞雨洁, 等. TOCNF 与磁性羧甲基壳聚糖纳米粒子复合物的制备及吸附 Pb<sup>2+</sup> 的特性 [J]. *化工进展*, 2022, **41**(2): 901-910.
- [43] LI X, ZENG D, HE Z, et al. Magnetic chitosan microspheres: An efficient and recyclable adsorbent for the removal of iodide from simulated nuclear wastewater [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **276**: 118 729.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0180

化学试剂, 2022, 44(11), 1642~1649

## Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相的制备及其对染料吸附行为研究

王凯<sup>1</sup>, 李森<sup>2</sup>, 吕英<sup>\*1</sup>

(1.西安石油大学 材料科学与工程学院, 陕西 西安 710065;

2.中国石油长庆油田分公司 第十一采油厂, 甘肃 庆阳 745000)

**摘要:**采用原位 HF 部分蚀刻 MAX(Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub>) 制备了层状 MXene/MAX(Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub>) 复合相, 通过单因素分析法对 3 种染料亚甲基蓝(MB)、孔雀石绿(MG)和吡啶黄素(AF)进行吸附性能研究。采用 X-射线衍射仪(XRD)、场发射扫描电子显微镜(FE-SEM)、全自动比表面及孔隙度分析仪(BET)对样品物相、晶体结构、形貌和比表面积进行了表征, 系统研究了吸附剂投加量、染料初始浓度和溶液 pH 对 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相吸附 MB、MG、AF 这 3 种染料的性能影响。结果表明: Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相对 MB、MG、AF 这 3 种染料的最大去除效率分别为 99.56%、99.86% 和 79.32%, 最大吸附量分别为 59.35、95.74、12.12 mg/g, 均优于商用活性炭。同时, 发现 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相对 MB 和 MG 的吸附效果对 pH 没有依赖性, 对 AF 的吸附在酸性条件下效果更优。3 种染料吸附等温模型均符合 Freundlich 模型, 吸附动力学符合准二级动力学模型, 吸附过程主要归因于 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相表面官能团参与的化学吸附以及静电作用共同控制。

**关键词:** MXene; 染料; 吸附模型; 动力学; 吸附机理

**中图分类号:** TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1642-08

**Preparation of Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> and its Adsorption Properties for Dyes** WANG Kai<sup>1</sup>, LI Sen<sup>2</sup>, LV Ying<sup>\*1</sup> (1.School of Material Science and Engineering, Xi'an Shiyou University, Xi'an 710065, China; 2.Eleventh Oil Production Plant, Petro China Changqing Oilfield Branch, Qingyang 745000, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1642~1649

**Abstract:** The layered MXene/MAX (Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub>) composites were prepared by in situ HF partial etching of MAX (Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub>). The adsorption properties of methylene blue (MB), malachite green (MG) and acridine flavin (AF) were investigated by single-factor analysis method. The physical phase, crystal structure, morphology and specific surface area of the samples were characterized by XRD, FE-SEM and BET. The effects of adsorbent dosing, initial concentration of dyes and pH on the adsorption performance of Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> composites were systematically investigated. The results showed that the maximum removal efficiencies of Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> composites for MB, MG and AF dyes were 99.56%, 99.86% and 79.32%, respectively. The maximum adsorption capacities were 59.35, 95.74, and 12.12 mg/g, respectively, which were better than those of commercial activated carbon. Meanwhile, it was found that the adsorption effect of Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> composites on MB and MG was not dependent on pH, and the adsorption ability on AF was better under acidic conditions. The isothermal model for the adsorption of the three dyes were in accordance with the Freundlich model, and the adsorption kinetics were in accordance with the quasi-secondary kinetic model, which proved that the adsorption processes were mainly attributed to the joint control of chemisorption involving functional groups on the surface of Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> composite phase as well as electrostatic interactions.

**Key words:** MXene; dyes; adsorption model; kinetics; adsorption mechanisms

随着纺织工业的迅速发展,生态环境中的染料废水给水体生物和人类带来健康隐患<sup>[1]</sup>。生物处理<sup>[2]</sup>、吸附<sup>[3]</sup>、化学氧化<sup>[4]</sup>、膜分离<sup>[5]</sup>、电渗析<sup>[6]</sup>和离子交换<sup>[7]</sup>等多种方法已广泛应用于染料废水治理。其中,吸附法因其技术成本低、去除效果好、无二次污染、操作简单安全等优点,是去除染料废水的理想方法。目前已报道诸多染料吸附材料如活性炭<sup>[8]</sup>、蒙脱土<sup>[9,10]</sup>、高岭石<sup>[11]</sup>、沸石<sup>[12]</sup>、粉煤灰<sup>[13]</sup>、聚合物<sup>[14,15]</sup>等。然而,传统吸附剂存在诸如极性化合物吸附相对较差、动力学

缓慢、易与天然有机物配位等局限性。开发新型

收稿日期:2022-03-22;网络首发日期:2022-07-20

基金项目:陕西省自然科学研究计划青年项目(2021JQ-581);  
研究生创新与实践能力的培养计划项目(YCS20211048)。

作者简介:王凯(1994-),男,陕西咸阳人,硕士生,主要研究方向为光催化材料的制备和应用研究。

通讯作者:吕英, E-mail:180305@xsyu.edu.cn。

引用本文:王凯,李森,吕英. Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相的制备及其对染料吸附行为研究[J]. 化学试剂, 2022, 44(11): 1642-1649。

高效吸附剂、明确其吸附机理是拓展吸附材料广泛应用的关键所在。

近年来,新型二维过渡金属碳化物、氮化物或碳氮化物(MXenes)由于丰富的功能位点和独特的层状结构,赋予了其高电导率、亲水性、化学稳定性、出色的生物相容性以及环境友好等优点,被认为是一类极具潜力的环境吸附材料。李晴晴等<sup>[16]</sup>使用官能团接枝法将磺酸基团接枝到  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$  的表面,磺酸官能团的引入增大了  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$  的层间距,极大地提高了其在水溶液中的分散性,且在 20 min 内对重金属  $\text{Pb}^{2+}$  的最大吸附量为 733.6 mg/g。Zhang 等<sup>[17]</sup>通过磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  与 2D- $\text{Ti}_3\text{C}_2$  MXene 进行异质结复合,制备的 MXene@ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  复合材料表现出较好的亚甲基蓝吸附性,其最大吸附量为 11.68 mg/g,最佳 pH 条件为 pH 3 或 pH 11。因此,考察 MXenes 基复合材料对不同有机污染分子的吸附行为、明确吸附条件等因素对其吸附性能的影响规律和作用机制,对 MXenes 基复合材料在废水处理领域的应用具有极其重要的理论价值和应用潜力<sup>[18,19]</sup>。

本研究中,为了避免 HF 的严重腐蚀所带来的高风险,采用 LiF/HCl 进行原位 HF 方法刻蚀,合成了层状  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  复合材料,并系统研究了其作为吸附剂对亚甲基蓝(MB)、孔雀石绿(MG)和吡啶黄素(AF)3种有机染料的吸附行为,揭示了  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  复合材料的吸附机理。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

TG16-WS 型台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);UV-2700 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);DZ-2AIV 型真空干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);MS-05H 型磁力搅拌器(江苏迅迪仪器科技有限公司);6100 型 X-射线衍射仪(日本 Shimadzu 公司);Gemini SEM 500 型场发射高分辨扫描电子显微镜(FE-SEM,德国 Zeiss 公司);ASAP 2020 Plus HD88 型比表面与孔隙度分析仪(美国 Micromeritics 公司)。

$\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  粉末( $\geq 98.0\%$ ,上海麦克林生化科技有限公司);氟化锂、盐酸、亚甲基蓝、孔雀石绿、吡啶黄素、无水乙醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的合成

原位 HF 刻蚀合成  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  复合相:将 1 g  $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  粉末加入含有 1 g LiF 和 20 mL (9 mol/L) HCl 的聚四氟乙烯反应瓶中水浴搅拌反应 24 h,反应温度为 35 °C,采用去离子水洗涤反应产物,离心直至上清液为 pH 7。将沉淀反应物置于真空干燥箱,40 °C 干燥 24 h,得到黑色  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  粉末,用作 MB、MG 和 AF 染料吸附剂(图 1)。

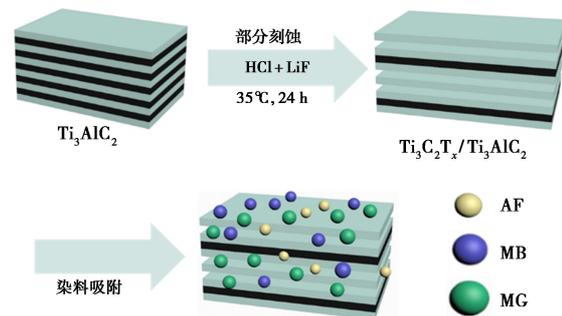


图 1  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  的制备示意图

Fig.1 Schematic of synthesis process of  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$

### 1.2.2 样品的性能及表征方法

采用 X-射线衍射仪对所制备的样品晶体结构进行表征,采用 Cu 靶和  $\text{K}\alpha$  射线源,扫描范围为  $2\theta = 5^\circ \sim 80^\circ$ ,扫描速率为  $10^\circ/\text{min}$ 。利用场发射高分辨扫描电子显微镜(FE-SEM)对样品进行微观形貌表征。通过比表面与孔隙度分析仪表征样品比表面积和孔径分布,吸附质为氮气,吸附-脱附等温线测试在液氮温度(77 K)下进行。

### 1.2.3 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的吸附性能测试

采用所制备的  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  复合材料为吸附剂对有机染料 MB、MG 和 AF 进行吸附实验。首先,配制质量浓度为 1 000 mg/L 的 MB、MG 和 AF 水溶液,置于阴暗处保存备用。将其分别配制成 10~30 mg/L 的 MB、MG 模拟废液和 2~10 mg/L 的 AF 模拟废液,取 10 mg  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  复合材料于锥形瓶中,加入 10 mL 一定浓度的模拟废液,室温条件下磁力搅拌反应,待反应完成后进行离心分离,通过紫外-可见分光光度计测定上清液的吸光度,分别利用公式(1)和(2)计算溶液中染料的去除率( $R$ )和吸附容量( $q_e$ )。

$$R = [(C_0 - C_t)/C_0] \times 100\% \quad (1)$$

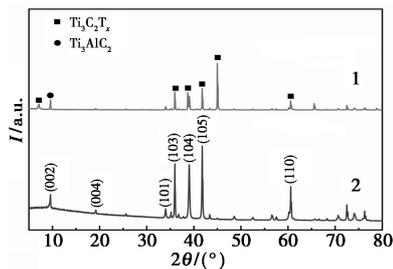
$$q_e = [(C_0 - C_t)V]/m \quad (2)$$

式中: $C_0$  为染料溶液初始浓度,mg/L; $C_t$  为  $t$  时刻染料溶液的浓度,mg/L; $V$  为吸附溶液的体积,L; $m$  为所用吸附剂的质量,g。

## 2 结果与讨论

### 2.1 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的表征分析

图2为MAX相( $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ )和部分刻蚀所得MXene/MAX( $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ )复合相的X-射线衍射图。由图可知, $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 的特征衍射峰出现在 $2\theta = 7.1^\circ$ 和 $39.0^\circ$ ,分别对应 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ (002)和(104)晶面。此外, $2\theta = 9.5^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $34.0^\circ$ 、 $36.8^\circ$ 、 $41.8^\circ$ 、 $61.0^\circ$ 分别为 $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 的(002)、(004)、(101)、(103)、(105)、(110)晶面的衍射峰。 $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 中A层“Al”被原位形成的HF部分蚀刻, $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 的(101)、(103)、(104)和(105)晶面特征峰强度显著降低, $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 的(002)晶面衍射峰由 $2\theta = 9.5^\circ$ 蓝移至 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ (002)晶面衍射峰 $2\theta = 7.1^\circ$ ,表明“Al”层被部分蚀刻,晶面间距 $d$ 从 $9.24 \text{ \AA}$ 增加至 $12.43 \text{ \AA}$ ,层厚度相应减少。 $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 的(002)晶面衍射峰的存在表明有未完全刻蚀的MAX相存在,这是由于与直接HF法相比,原位反应形成的HF不能进行充分刻蚀,因此所制备样品为 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相。



1.  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  复合相; 2.  $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$

图2 样品的XRD图谱

Fig.2 XRD patterns of the samples

图3为所制备样品的SEM图像及EDS图谱,结果表明,图3a中的MAX相( $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ )呈三维块体结构,经HF刻蚀24 h后, $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 的致密块状结构转变为开放堆叠的片层状,呈现出典型MXene相层状形貌(图3b),表明Al层被部分去除。图3元素分布中可观察到Ti元素和C元素分布比较均匀,在蚀刻过程中产生了F和O官能团,此外,仍有少量的Al元素存在,结合EDS中的Al元素含量可得,所制备样品为 $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 未完全刻蚀形成的 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相(图3d)。

图4为 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的 $\text{N}_2$ 吸脱附曲线和孔径分布,在相对压力0.4~1.0范围内其吸脱附曲线表现出典型的H3型回滞环,表明 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相中存在介孔结构,这是由于经原位HF刻蚀后,层片开裂形成间隙。 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$

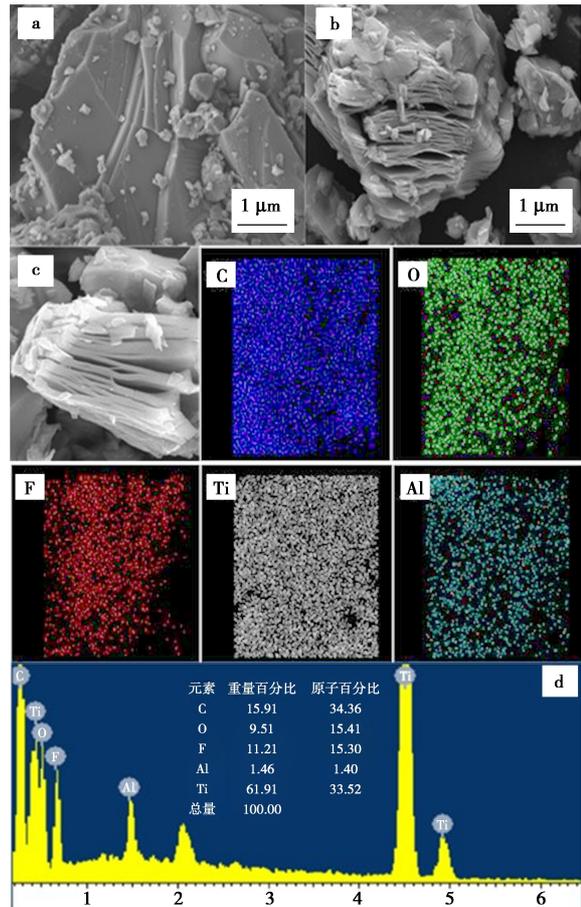
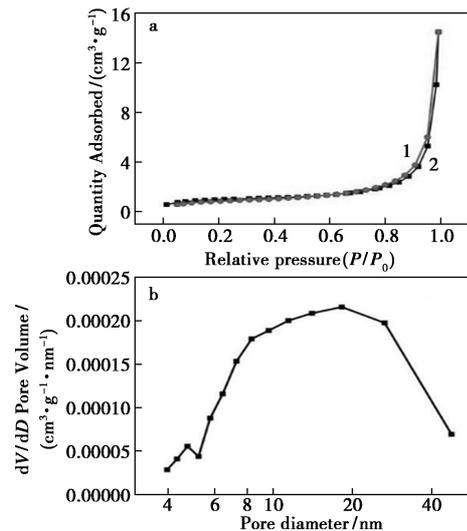


图3 a,b. $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 和 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的SEM图;c,d. $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的EDS图谱  
Fig.3 a,b.SEM images of  $\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  and  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  composites;c,d.EDS patterns of  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  composites



a.吸附-脱附等温线图,曲线1和2分别为解吸和吸附曲线;  
b.孔径分布图

图4  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$ 复合相的 $\text{N}_2$ 吸附-脱附等温线和孔径分布图

Fig.4  $\text{N}_2$  adsorption-desorption isotherm and pore size distribution of  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x/\text{Ti}_3\text{AlC}_2$  composites

复合相的孔径分布曲线表明其平均孔径为 9.04 nm, 即  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合层片间距形成的介孔。通过 BET 比表面积分析得到二维层状结构  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相的比表面积为  $3.5\text{ m}^2/\text{g}$ 。

## 2.2 吸附性能分析

### 2.2.1 吸附剂投加量对吸附性能的影响

以初始浓度 10 mg/L 的 MB、MG、AF 溶液为模拟染料废水溶液, 考察在一定反应时间下, 不同吸附材料投加量对  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相吸附 MB、MG、AF 的影响, 其对应吸附溶液吸光度曲线如图 5b ~ 5d 所示, 研究结果表明:  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 3 种染料分子均具有良好的吸

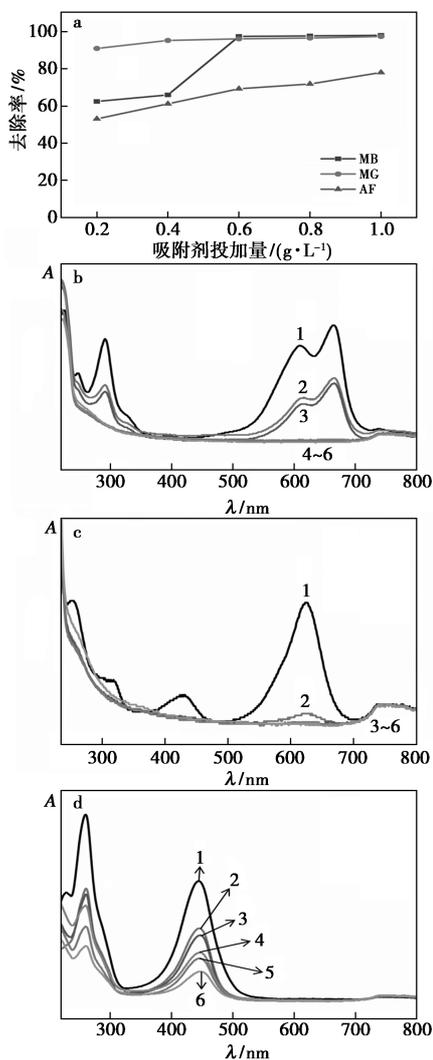
附能力。由图 5a 吸附剂投加量与去除率关系曲线可知,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 AF 的去除效率随着投加量的增加逐渐增大, 在 1.0 g/L 时达到最大, 去除率约为 78.04%。 $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MG 和 MB 的投加量分别为 0.4、0.6 g/L 时, 其对 MG 和 MB 的去除率为 99.56%、99.86%。由此可知,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相作为 MB、MG、AF 的吸附剂时, 其投加量分别为 0.6、0.4、1.0 g/L 时可达最大去除率。

### 2.2.2 染料初始质量浓度对吸附性能的影响

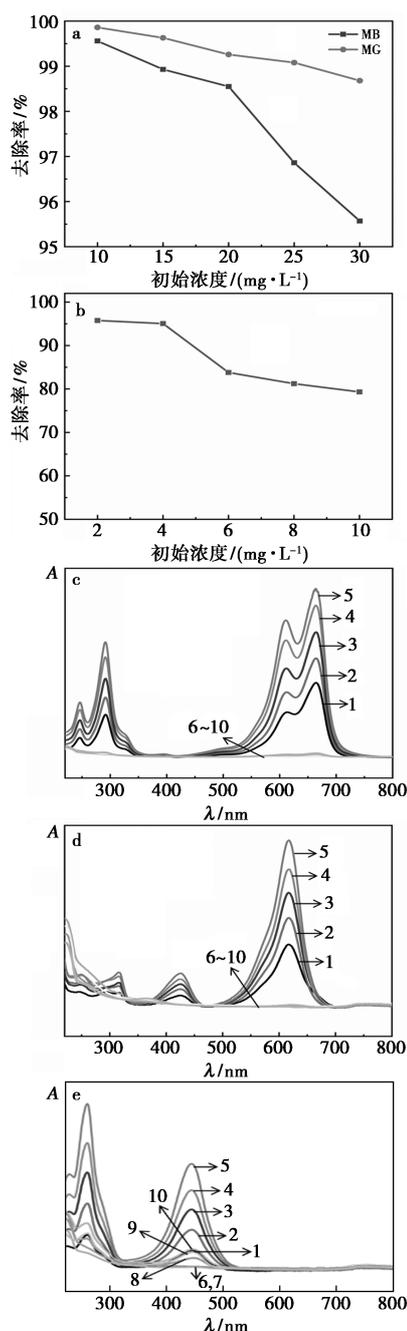
以不同初始质量浓度的 MB、MG、AF 溶液为目标污染物, 考察  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB、MG、AF 的吸附性能影响。由图 6a、6b 可知, 随着染料初始质量浓度增加, 吸附剂对染料的去除率均下降。其中, 当 MB 和 MG 初始质量浓度为 10 mg/L 时, 其去除率最大为 95.76% 和 98.68%; 当 AF 初始质量浓度为 10 mg/L 时, 其最大去除率为 79.32%。图 6c ~ 6e 为吸附反应前后 MB、MG 和 AF 溶液的吸光度曲线, 可以看出, MB、MG、AF 对应的最大吸收波长特征峰逐渐下降并消失, 这是由于单位质量吸附剂表面对染料分子的吸附达到饱和。由吸附量计算公式可得, MB、MG、AF 的饱和吸附量分别为 16.3、28.75、3.6 mg/g。

### 2.2.3 pH 值对吸附性能的影响

在最佳吸附剂投加量和最佳初始浓度条件下考察不同 pH 值  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB、MG、AF 的去除率, 研究结果如图 7a 所示, 溶液的初始 pH 并未明显影响其对 MB 和 MG 的吸附性能。染料溶液 pH 在 3 ~ 9 的范围内,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB 和 MG 的去除率均保持在 95% 以上。由 AF 在不同 pH 条件下的去除率结果可知, pH < 7 时, 随着 pH 值上升,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 AF 的去除率下降, pH > 7 时, AF 的去除率略有提升, 但远小于 pH 3 时的去除率。因此,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相在强酸性环境下对 AF 的吸附效果比在中性和碱性环境下的吸附效果优异。这主要归因于酸性条件下, AF 和  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相之间形成氢键的化学吸附作用。从图 7b ~ 7d 反应前后的吸光度曲线可知, 吸附反应后 MB、MG 和 AF 溶液的最大吸收波长对应特征峰消失或显著下降。综上所述,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB 和 MG 的吸附对溶



曲线 1~6 分别代表吸附染料的浓度为原液、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 g/L  
 图 5 a. 吸附剂投加量与去除率关系曲线;  
 b~d. MB、MG、AF 溶液吸光度曲线  
 Fig.5 a. Relationship curves between adsorbent dosage and removal rate; b~d. Absorbance curves of MB, MG, AF solutions



曲线 1~5 分别代表各不同染料的原液 (10、15、20、25、30 mg/L) 的吸光度曲线, 6~10 分别代表吸附后相应的吸光度曲线 (2、4、6、8、10 mg/L)

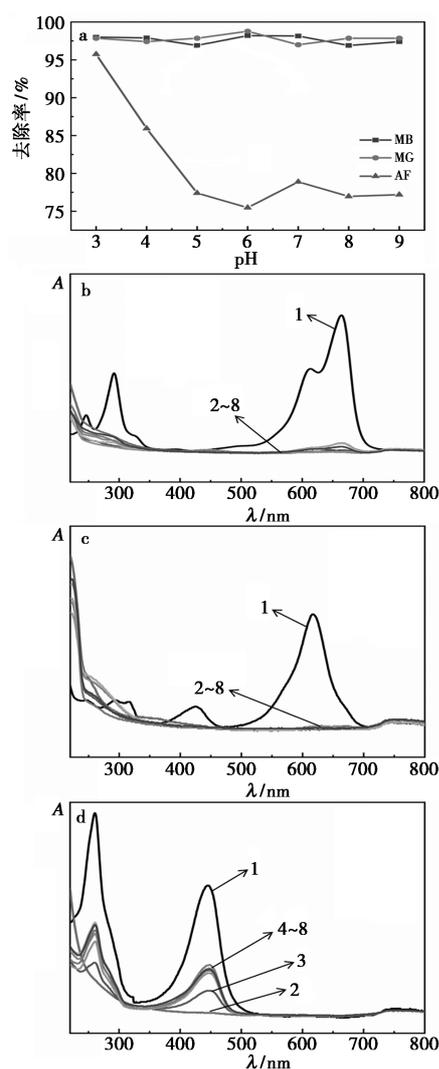
图 6 a. 染料初始浓度与去除率关系曲线图;

b. 染料 AF 初始浓度与去除率关系曲线图;

c~e. MB、MG、AF 溶液吸附前后的吸光度曲线图

Fig.6 a. Relationship between the initial concentration of dye and the removal rate; b. Relationship between the initial concentration of dye AF and the removal rate; c~e. Absorbance curves of MB, MG, AF before and after adsorption

液 pH 无依赖性, 对 AF 的吸附作用仅适用于强酸性环境。



曲线 1~8 分别代表各不同染料的原液、pH 3、pH 4、pH 5、pH 6、pH 7、pH 8、pH 9

图 7 a. 溶液初始 pH 对吸附性能的影响;

b~d. MB、MG、AF 吸附前后的吸光度曲线

Fig.7 a. Relationship curves between pH and adsorption performance; b~d. Absorbance curves of MB, MG, AF before and after adsorption

### 2.3 吸附动力学研究

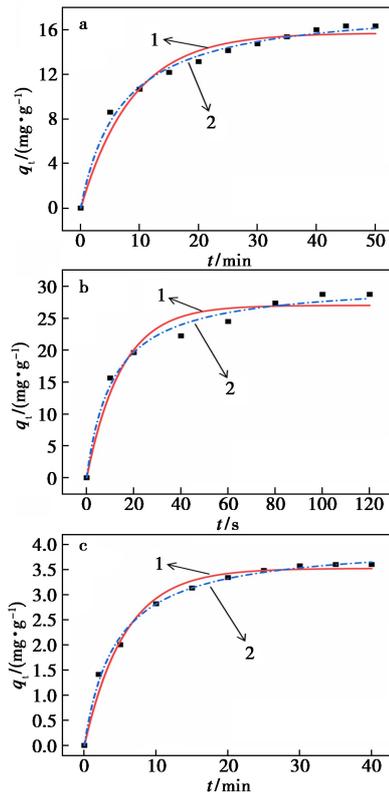
为了进一步研究  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相的吸附机理, 采用准一级和准二级动力学模型进行分析, 对吸附数据进行拟合, 准一级和准二级动力学模型见式 (3) 和式 (4)。

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - (k_1/2.303)t \quad (3)$$

$$t/q_t = 1/(k_2 q_e^2) + (1/q_e)t \quad (4)$$

式中:  $q_e$  为平衡时的吸附容量, mg/g;  $q_t$  为  $t$  时刻的吸附容量, mg/g;  $k_1$  为准一级方程速率常数,  $\text{min}^{-1}$ ;  $k_2$  为准二级方程速率常数,  $\text{g}/(\text{mg} \cdot \text{min})$ ;  $t$  为吸附时间, min。

图 8a~8c 分别为  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相吸附 MB、MG、AF 的准一级和准二级动力学模型。



1、2 分别是准一级、准二级动力学曲线  
a.MB;b.MG;c.AF

图 8 MB、MG、AF 的准一级和准二级吸附动力学  
Fig.8 Pseudo-first-order and pseudo-second-order adsorption kinetics fitting of MB, MG, and AF

由图可以看出, Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相对 MB、MG 和 AF 的准二级动力吸附速率模型拟合较好。由表 1 可知, MB、MG 和 AF 的准二级动力学的拟合相关系数 R<sup>2</sup> 分别为 0.992、0.985 和 0.996, 均高于准一级动力学的相关系数 (R<sup>2</sup> = 0.969、0.955、

0.983), 由准二级方程计算的理论平衡吸附量 (q<sub>e,cal</sub>) 与实验数据 (q<sub>e,exp</sub>) 相近, 表明准二级动力学模型可以更好的描述 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相对 MB、MG 和 AF 这 3 种染料的吸附过程, 可以推测其吸附过程主要为化学吸附而不是物理吸附。

表 1 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相对 MB、MG、AF 染料的吸附动力学拟合参数

染料	动力学模型	q <sub>e,exp</sub> / (mg·g <sup>-1</sup> )	q <sub>e,cal</sub> / (mg·g <sup>-1</sup> )	k	R <sup>2</sup>
MB	准一级	16.30	15.69	0.110	0.969
	准二级	16.30	16.33	0.008	0.992
MG	准一级	28.75	27.02	0.070	0.955
	准二级	28.75	29.32	0.003	0.985
AF	准一级	3.60	3.52	0.180	0.983
	准二级	3.60	3.59	0.060	0.996

### 2.4 吸附等温线和吸附等温模型

采用 Langmuir 和 Freundlich 两个吸附等温模型研究 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相对 MB、MG 和 AF 的吸附过程。对应的吸附等温方程见式(5)和式(6)。

$$C_e/q_e = 1/(q_m b) + C_e/q_m \quad (5)$$

$$\lg q_e = \lg K_F + \lg C_e/n \quad (6)$$

式中: C<sub>e</sub> 为平衡时溶液的浓度, mg/L; q<sub>e</sub> 为平衡时的吸附容量, mg/g; q<sub>m</sub> 为最大吸附量, mg/g; b 为 Langmuir 模型吸附常数, L/mg; K<sub>F</sub>, n 代表与吸附分子和吸附剂有关的常数。

图 9 是 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> 复合相吸附 MB、MG 和 AF 的 Langmuir 和 Freundlich 等温吸附模型, 从拟合结果来看, MB、MG 和 AF 的 Freundlich 等温吸附模型拟合系数 (R<sup>2</sup> = 0.996 21、0.997 51、0.991 72) 均优于其 Langmuir 等温吸附模型的拟合系数

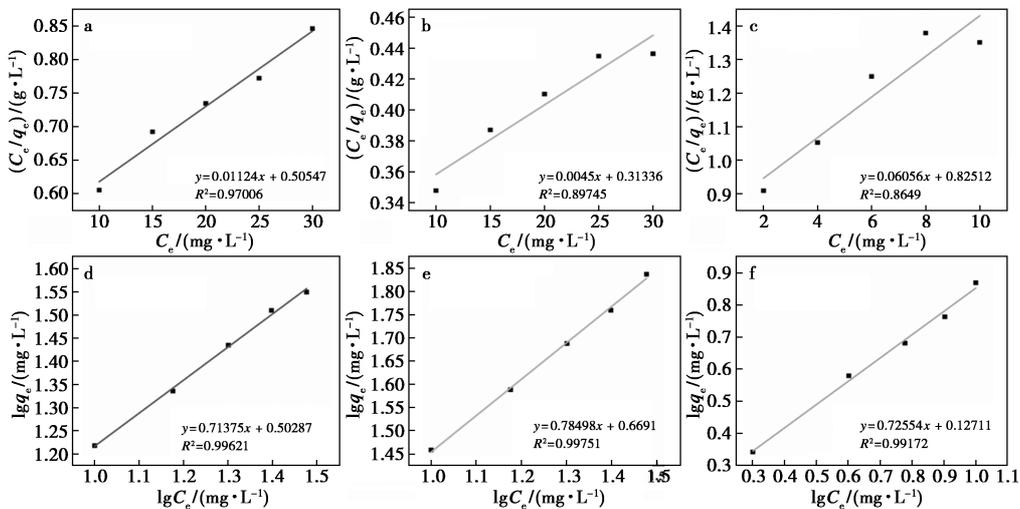


图 9 a~c.MB、MG、AF 的 Langmuir 吸附等温线; d~f.MB、MG、AF 的 Freundlich 吸附等温线

Fig.9 a~c.Langmuir adsorption isotherms of MB, MG, AF, d~f.Freundlich adsorption isotherms of MB, MG, AF

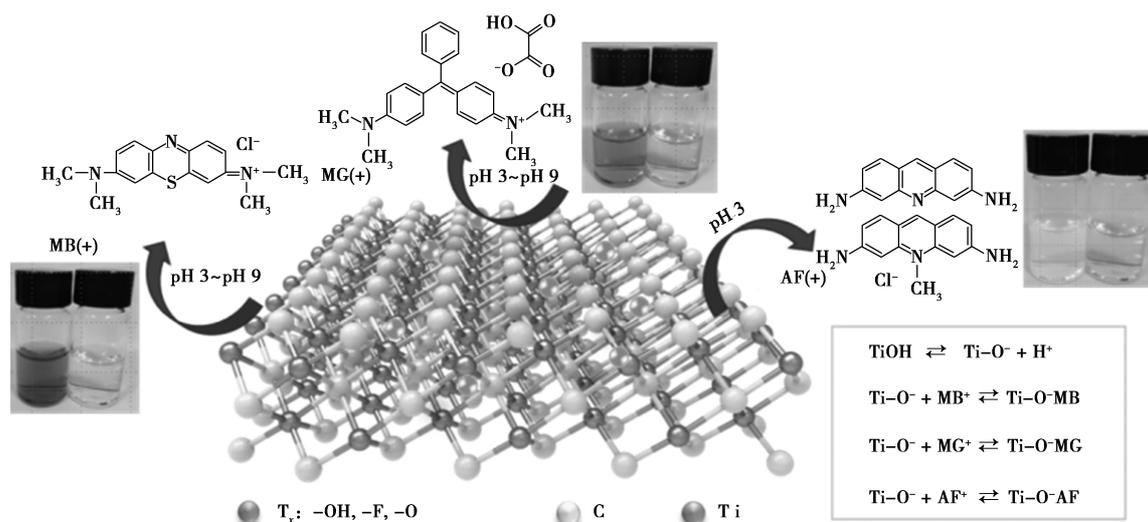


图 10 MB、MG 和 AF 的吸附机理

Fig.10 Adsorption mechanism of MB, MG and AF

( $R^2=0.970\ 06, 0.897\ 45, 0.864\ 9$ ), 表明 Freundlich 等温方程更适合于描述  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB、MG 和 AF 的吸附规律, 即 MB、MG 和 AF 染料分子在  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相表面的吸附过程主要为多相吸附, 其表面多重吸附位点—F、—OH、—O 官能团参与化学吸附反应。通过 Langmuir 模型计算  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB、MG 和 AF 的实际最大吸附量分别为 59.35、95.74、12.12 mg/g, 优于商用活性炭的吸附量。

### 2.5 吸附机理

图 10 为  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MB、MG 和 AF 的吸附机理示意图。 $Ti_3AlC_2$  经 LiF 和 HCl 刻蚀后, Al 层被部分剥离, 堆叠的块体结构转变为层片状, 吸附活性位点增多, 在一定程度上促进了  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相的吸附能力。另外, 由于 MB、MG 和 AF 均为阳离子染料, 其吸附过程由阳离子染料与  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相表面上存在的  $\pi$  电子之间的静电相互作用<sup>[20]</sup>, 即电子供体 ( $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相) 和受体 (阳离子染料) 之间的  $\pi$ - $\pi$  相互作用。首先,  $Ti_3C_2T_x$  表面带负电荷, 通过静电吸引作用将阳离子染料吸引到其表面。其次,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相原位刻蚀过程中引入了表面 —OH、—F、—O 官能团, MB、MG 和 AF 可以通过路易斯酸-碱作用与官能团发生相互作用, 与染料分子中的氮原子形成氢键, 从而以化学吸附方式附着在  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相表面。综上所述, MB、MG 和 AF 在  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相的吸附过程主要为其表面官能团参与的化学吸附以及静电作用共同控制。

### 3 结论

采用原位 HF 部分蚀刻 MAX 相 ( $Ti_3AlC_2$ ), 获得了  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相, 其微观结构表现为典型的 MXene 相层状结构, 孔径主要为层片间距形成的介孔结构, 平均尺寸为 9.04 nm 左右, 比表面积为  $3.5\ m^2/g$ 。 $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相作为有机染料吸附剂, 对 MG 和 MB 的投加量为 0.4 和 0.6 g/L 时, 去除率可达 99.56% 和 99.86%, 对 AF 的去除率最大为 79.32%, 对 MB、MG 和 AF 的最大吸附量分别为 59.35、95.74、12.12 mg/g。其中,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 MG 和 MB 的吸附性能无 pH 值依赖性, 对 AF 吸附性在强酸环境下表现优异, 主要归因于酸性条件下氢键的形成使溶液褪色。通过动力学研究表明,  $Ti_3C_2T_x/Ti_3AlC_2$  复合相对 3 种阳离子染料的吸附行为均符合准二级动力学模型和 Freundlich 等温吸附模型。

### 参考文献:

- [1] CERETTA M B, NERCESSIAN D, WOLSKI E A. Current trends on role of biological treatment in integrated treatment technologies of textile wastewater[J]. *Front. Microbiol.*, 2021, **12**:518.
- [2] BULGARIU L, ESCUDERO L B, BELLO O S, et al. The utilization of leaf-based adsorbents for dyes removal: A review[J]. *J. Mol. Liq.*, 2019, **276**:728-747.
- [3] IHSANULLAH I, BILAL M, JAMAL A. Recent developments in the removal of dyes from water by starch-based adsorbents[J]. *Chem. Rec.*, 2022, **21**:e202100312.

- [4] LIU X J, CHEN Z M, DU W Q, et al. Treatment of wastewater containing methyl orange dye by fluidized three dimensional electrochemical oxidation process integrated with chemical oxidation and adsorption[J]. *J. Environ. Manage.*, 2022, **311**: 114-117.
- [5] LIU Y, ZHAO Y C, ZHANG X B, et al. MoS<sub>2</sub>-based membranes in water treatment and purification[J]. *Chem. Eng. J.*, 2021, **422**: 130-138.
- [6] LI C B, RAMASAMY D L, SILLANPÄÄ M, et al. Separation and concentration of rare earth elements from wastewater using electrodialysis technology[J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2021, **254**: 117-124.
- [7] HASANPOUR M, HATAMI M. Application of three dimensional porous aerogels as adsorbent for removal of heavy metal ions from water/wastewater: A review study [J]. *Adv. Colloid. Interfac.*, 2020, **284**: 102-114.
- [8] 谈玄玄, 李小敏, 刘玲. 巴旦木壳活性炭的制备及吸附性能[J]. *印染助剂*, 2019, **36**(3): 19-23.
- [9] KANG S C, ZHAO Y L, WANG W, et al. Removal of methylene blue from water with montmorillonite nanosheets/chitosan hydrogels as adsorbent [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2018, **448**: 203-211.
- [10] 王彦博, 蒋文伟, 袁璐璇, 等. 功能季铵盐改性蒙脱土吸附刚果红染料[J]. *化工环保*, 2022, **42**(1): 87-93.
- [11] ASUHA S, FEI F, WURENDAODI W, et al. Activation of kaolinite by a low-temperature chemical method and its effect on methylene blue adsorption [J]. *Powder Technol.*, 2020, **361**: 624-632.
- [12] 姜娅娅, 王静, 董燕超, 等. 粘胶基沸石咪唑骨架材料的制备及其对染料的脱色 [J]. *纺织学报*, 2021, **42**(2): 142-147.
- [13] 陈岚, 权宇珩, 李志勇, 等. 超声波辅助粉煤灰去除水中亚甲基蓝染料的动力学分析[J]. *化工学报*, 2019, **70**(7): 2708-2716.
- [14] KHAN M A, GOVINDASAMY R, AHAMD A, et al. Carbon based polymeric nanocomposites for dye adsorption: Synthesis, characterization, and application [J]. *Polymers*, 2021, **13**(3): 419.
- [15] 刘佩莹, 葛圆圆, 李志礼, 等. 地质聚合物微球的制备及其对染料的吸附 [J]. *精细化工*, 2020, **37**(8): 1694-1702.
- [16] 李晴晴, 蒋豪丽, 葛梦妮, 等. 磺酸基改性二维 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub> 纳米材料制备及对 Pb<sup>2+</sup> 吸附性能研究 [J]. *复合材料学报*, 2021, **38**(11): 3888-3899.
- [17] ZHANG P, XIANG M X, LIU H L, et al. Novel two-dimensional magnetic titanium carbide for methylene blue removal over a wide pH range: Insight into removal performance and mechanism [J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2019, **11**: 24027-24036.
- [18] ZHAO X F, VASHISTH A, PREHN E, et al. Antioxidants unlock shelf-stable Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub> (MXene) nanosheet dispersions [J]. *Matter*, 2019, **1**(2): 513-526.
- [19] RASOOL K, PANDEY R P, RASHEED P A, et al. Water treatment and environmental remediation applications of two-dimensional metal carbides (MXenes) [J]. *Mater. Today*, 2019, **30**: 80-102.
- [20] KHAN T A, NOUMAN M, DUA D, et al. Adsorptive scavenging of cationic dyes from aquatic phase by H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> activated indian jujube (*Ziziphus mauritiana*) seeds based activated carbon: Isotherm, kinetics, and thermodynamic study [J]. *J. Saudi. Chem. Soc.*, 2022, **26**(2): 101-117.

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0130

化学试剂, 2022, 44(11), 1650~1656

## 分析与测试

## 大别山区金寨县杂交天麻和红天麻质量差异分析

巩晴晴<sup>1,2</sup>, 俞年军<sup>\*1,2,3,4,5</sup>, 王广政<sup>1,2</sup>, 邢丽花<sup>1,3</sup>, 程鹤<sup>1,2</sup>, 徐君<sup>1,2</sup>, 杜方平<sup>6</sup>

(1.安徽中医药大学药学院,安徽合肥 230012;2.安徽省中医药科学院中药资源保护与开发研究所,安徽合肥 230012;3.安徽道地中药材品质提升协同创新中心,安徽合肥 230012;4.中药研究与开发安徽省重点实验室,安徽合肥 230012;5.新安医学教育部重点实验室,安徽合肥 230012;6.金寨县药用菌种植专业合作社,安徽六安 237000)

**摘要:**通过指纹图谱结合主成分分析综合评价大别山区金寨县天麻质量差异性。采用中药指纹图谱软件结合6个成分含量测定以及主成分综合评价对21批金寨天麻药材进行分析。建立金寨县天麻药材的指纹图谱,确定共有峰11个,相似度均大于0.9。在含量测定中,对羟基苯甲醇、巴利森苷B、巴利森苷C、巴利森苷A这4个成分在杂交天麻和红天麻中有显著性差异,综合评价函数显示其中排名位于前3名的天麻变型分别是S14杂交天麻、S9杂交天麻、S20红天麻,研究发现大别山区金寨县杂交天麻和红天麻的质量具有一致性和差异性。

**关键词:**杂交天麻;红天麻;指纹图谱;主成分分析;差异性

**中图分类号:**R284.1 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1650-07

**Analysis on Quality Difference between Hybrid Gastrodia Elata and Gastrodia Elata F.elata in Jinzhai County of Dabie Mountains Region** GONG Qing-qing<sup>1,2</sup>, YU Nian-jun<sup>\*1,2,3,4,5</sup>, WANG Guang-zheng<sup>1,2</sup>, XING Li-hua<sup>1,3</sup>, CHENG He<sup>1,2</sup>, XU Jun<sup>1,2</sup>, DU Fang-ping<sup>6</sup> (1.School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2.Institute of Traditional Chinese Medicine Resources Protection and Development, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 3.Synergetic Innovation Center of Anhui Authentic Chinese Medicine Quality Improvement, Hefei 230012, China; 4.Anhui Key Laboratory of Research & Development of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 5.Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230012, China; 6.Medicinal Fungus Cultivation Cooperatives of Jinzhai, Luan 237000, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1650~1656

**Abstract:** To analyze the quality difference of *Gastrodia elata* in Jinzhai County, Dabie Mountains by fingerprint and principal component comprehensive evaluation. The similarity evaluation system for chromatographic fingerprint of traditional Chinese medicine (2012 Edition) was used to analyze the similarity of 21 batches of Jinzhai *Gastrodia elata*. The contents of gastrodin, *p*-hydroxybenzyl alcohol, parishin E, parishin B, parishin C, and parishin A of *Gastrodiae Rhizoma* were determined and analyzed in combination with principal component comprehensive evaluation. The fingerprints of *Gastrodia elata* medicinal materials with 11 peaks in total and the similarity greater than 0.9 were established in Jinzhai. In the content determination, there were significant differences between the four components of *p*-hydroxybenzyl alcohol, parishin B, parishin C, and parishin A in hybrid *Gastrodia elata* and *Gastrodia elata f.elata*. The comprehensive evaluation function showed that the top three varieties of *Gastrodia elata* were S14 hybrid *Gastrodia elata*, S9 hybrid *Gastrodia elata* and S20 *Gastrodia elata f.elata*. The quality of hybrid *Gastrodia elata* and *Gastrodia elata f.elata* in Jinzhai County, Dabie Mountains was consistent and different.

**Key words:** hybrid *Gastrodia elata*; *Gastrodia elata f.elata*; fingerprint; principal component analysis; difference

天麻,作为农民新兴的增产增收中药材之一, 茎<sup>[1]</sup>,具有镇静<sup>[2]</sup>、抗惊厥<sup>[3]</sup>、增智健脑<sup>[4]</sup>等药理作用。天麻成分复杂,主要含有酚类、苷类、甾醇

收稿日期:2022-03-10;网络首发日期:2022-07-19

基金项目:国家自然科学基金联合基金项目(U19A2009);安徽高校协同创新项目(GXXT-2019-043);安徽道地中药材品质提升协同创新中心项目(皖教科[2013]2号);安徽省教育厅项目(皖教秘科[2014]44号);2019年中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(财社[2019]43号)。

作者简介:巩晴晴(1997-),女,安徽亳州人,硕士生,主要研究方向为中药资源与中药质量。

通讯作者:俞年军, E-mail: ynj2005288@sina.com。

引用本文:巩晴晴,俞年军,王广政,等.大别山区金寨县杂交天麻和红天麻质量差异分析[J].化学试剂,2022,44(11):1650-1656。

等化学成分<sup>[5]</sup>。文献研究表明天麻中已知化学成分占比最高的成分类群为酚类<sup>[6-8]</sup>。2020 年《中国药典》天麻药材项下仅对天麻素和对羟基苯甲醇含量有要求,对天麻药材的主要成分含量测定及指标性成分分析略显不足。对含有多变量的天麻药材进行整合,统一分析,旨在全面反映中药质量的差异性<sup>[9,10]</sup>。

金寨县位于大别山腹地,自然环境优渥,天麻种植规模大,产量高,是皖西天麻的主要产地之一。通过采样发现,安徽省金寨县越来越多的农户选择种植杂交天麻。本实验选取生长快、适应性强的红天麻以及在安徽金寨广泛种植的杂交天麻作为试验材料。随机选取金寨县 6 个乡镇,收集相同产地不同品种的天麻药材,建立 HPLC 图谱,分离并指出 6 个化学成分,进行数据分析,探究杂交天麻与红天麻品种间内在质量差异性,为金寨天麻的合理种植生产提供实验数据支持。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

天麻素(纯度 $\geq 99\%$ ,中国药品生物制品鉴定所);对羟基苯甲醇(纯度 $\geq 98\%$ ,中国食品药品检定研究院);巴利森昔 A、巴利森昔 B、巴利森昔 C、巴利森昔 E(纯度 $\geq 98\%$ ,上海源叶生物科技有限公司);甲醇(纯度 $\geq 99.9\%$ ,瑞典 OCEANPAK 公司)。21 批天麻药材信息见表 1。经安徽中医药大学俞年军教授鉴定为兰科植物天麻(*G. elata* Bl.)的干燥块茎。

表 1 天麻样品信息<sup>注</sup>

Tab.1 Information of Gastrodiae Rhizoma samples

编号	采集人	天麻类型	经纬度
S1	姜可全	杂交天麻	E 115°61'06";N 31°41'98"
S2	姜可胜	杂交天麻	E 115°60'90";N 31°41'90"
S3	吴可耀	杂交天麻	E 115°62'23";N 31°41'90"
S4	罗先江	杂交天麻	E 115°59'02";N 31°21'23"
S5	李志国	杂交天麻	E 115°48'60";N 31°29'50"
S6	周希胜	杂交天麻	E 115°48'45";N 31°27'71"
S7	熊传涛	杂交天麻	E 115°49'29";N 31°27'40"
S8	杨显发	杂交天麻	E 115°46'23";N 31°37'71"
S9	郑齐升	杂交天麻	E 115°46'23";N 31°37'71"
S10	蒋功德	杂交天麻	E 115°58'59";N 31°59'78"
S11	吴述刚	杂交天麻	E 115°61'67";N 31°64'69"
S12	江伟民	杂交天麻	E 115°59'36";N 115°59'36"

续表

编号	采集人	天麻类型	经纬度
S13	曹中海	杂交天麻	E 115°50'56";N 31°56'75"
S14	陈家良	杂交天麻	E 115°66'66";N 31°67'70"
S15	姜可全	红麻	E 115°61'06";N 31°41'98"
S16	罗志亮	红麻	E 115°59'11";N 31°21'17"
S17	杨显发	红麻	E 115°46'23";N 31°37'71"
S18	陈家良	红麻	E 115°66'66";N 31°67'70"
S19	叶秉相	红麻	E 115°75'51";N 31°67'70"
S20	江伟宏	红麻	E 115°59'42";N 31°16'23"
S21	曹中海	红麻	E 115°50'56";N 31°56'75"

注:杂交天麻是以红天麻(♀)×乌天麻(♂)。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 HPLC 色谱条件

色谱柱:C18 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);检测波长 270 nm;柱温 35 ℃;进样量 10 μL;体积流量 1.0 mL/min;流动相为甲醇(B)-0.1%磷酸溶液(A),0~20 min,8% B;20~55 min,8% B→40% B;55~60 min,40% B→50% B;60~65 min,50% B→8% B;65~70 min,8% B。

### 1.2.2 供试品溶液的制备

采集新鲜天麻样品后,按 2020《中国药典》所载方法处理成粉。精密称取 1.0 g 天麻粉,加入 25 mL 稀乙醇,称重,超声处理 40 min,冷却,称重,用提取溶剂补足减少的重量。取滤液 10 mL 浓缩,用 10% 甲醇溶解定容至 10 mL 容量瓶中,约取 1 mL 溶液用 0.45 μm 膜滤过,即得。

## 2 结果与讨论

### 2.1 方法学考察

#### 2.1.1 线性关系考察

加 10% 甲醇制成含 0.333 mg/mL 天麻素、0.729 mg/mL 对羟基苯甲醇、0.335 mg/mL 巴利森昔 E、0.616 mg/mL 巴利森昔 B、0.272 mg/mL 巴利森昔 C、0.996 mg/mL 巴利森昔 A 的混合对照品溶液。精密量取 0.5、1、2、3、4、5 mL 此溶液,置于 5 mL 容量瓶中,制成对照品溶液。以峰面积平均值(y)对质量浓度(x)进行线性回归,结果见表 2。

表 2 对照品的线性回归数据

Tab.2 Linear regression data of reference substance

序号	化合物	回归方程	线性范围/ (mg·mL <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>
1	天麻素	$y = 14.177x + 1.0285$	0.033 3~ 0.333 0	0.999 7
2	对羟基苯甲醇	$y = 4.951.6x + 0.5173$	0.072 9~ 0.729 0	0.999 6

				续表
序号	化合物	回归方程	线性范围/ (mg·mL <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>
3	巴利森苷 E	$y=13.032x+0.0333$	0.033 5~ 0.335 0	0.999 8
4	巴利森苷 B	$y=6.642.1x-3.5063$	0.061 6~ 0.616 0	0.999 5
5	巴利森苷 C	$y=7.036.2x+0.8408$	0.027 2~ 0.272 0	0.999 5
6	巴利森苷 A	$y=10.658x-0.1611$	0.099 6~ 0.996 0	0.999 7

### 2.1.2 精密度试验

取 1.0 g 金寨天麻样品(S15),按 1.2.2 方法制备溶液,以 1.2.1 条件连续进样 6 次,得指纹图谱。以天麻素为参照峰,计算各共有峰相对峰面积的 RSD 为 0.10%~2.20%,相对保留时间的 RSD 为 0.03%~1.31%,表明仪器精密度良好。

### 2.1.3 重复性试验

精密称取 1.0 g 金寨天麻样品(S15),平行 6 份,按 1.2.2 方法制备溶液,1.2.1 条件测定,以天麻素为参照峰,计算各共有峰相对峰面积的 RSD 为 0.11%~1.88%,相对保留时间的 RSD 为 0.03%~1.14%,表明方法重复性良好。

### 2.1.4 稳定性试验

取 1.0 g 金寨天麻样品(S15),按 1.2.2 方法制备溶液,分别在 0、3、6、9、12、24 h 按 1.2.1 条件测定,以天麻素为参照峰,各共有峰相对峰面积的 RSD 为 0.05%~2.54%,相对保留时间的 RSD 为 0.02%~0.11%,表明金寨天麻样品在 24 h 内稳定。

### 2.1.5 加样回收率试验

精密称取已测定的 6 种成分含量的天麻药材粉末(S15)9 份,每份 0.5 g,分成 3 组,每组 3 份,分别精密加入含 0.121 mg/mL 天麻素、0.058 mg/mL 对羟基苯甲醇、0.061 mg/mL 巴利森苷 E、0.11 mg/mL 巴利森苷 B、0.032 mg/mL 巴利森苷 C、0.143 mg/mL 巴利森苷 A 的 0.5、0.7、1.0 mL 混合对照溶液,按照 1.2.1 色谱条件进样测定,计算平均加样回收率。天麻素、对羟基苯甲醇、巴利森苷 E、巴利森苷 B、巴利森苷 C、巴利森苷 A 的平均回收率分别为 98.99%、97.34%、100.26%、99.01%、98.19%、96.75%,RSD 分别为 0.71%、2.40%、0.27%、0.47%、2.05%、2.33%。

### 2.1.6 天麻药材含量测定

取 21 批金寨天麻药材,平行 3 份,按 1.2.2

方法制备溶液,按 1.2.1 色谱条件进行测定,记录峰面积,计算天麻除去含水量后的 6 种化学成分含量(表 3)。结果表明,各成分含量 RSD 分别为天麻素 27.809%、对羟基苯甲醇 38.964%、巴利森苷 E 25.238%、巴利森苷 B 24.231%、巴利森苷 C 36.680%、巴利森苷 A 35.379%。

表 3 21 批天麻样品中 6 种成分含量测定结果

Tab.3 Content of six compounds in 21 batches of

Gastrodiae Rhizoma samples (n=3)

编号	样品中含量测定/%					
	天麻素	对羟基苯甲醇	巴利森苷 E	巴利森苷 B	巴利森苷 C	巴利森苷 A
S1	0.156	0.218	0.223	0.410	0.087	0.589
S2	0.118	0.355	0.231	0.267	0.064	0.326
S3	0.263	0.355	0.249	0.511	0.179	0.891
S4	0.142	0.460	0.248	0.318	0.083	0.285
S5	0.221	0.168	0.334	0.434	0.149	0.589
S6	0.170	0.362	0.278	0.324	0.092	0.455
S7	0.164	0.278	0.112	0.397	0.104	0.551
S8	0.248	0.430	0.188	0.360	0.106	0.615
S9	0.201	0.255	0.298	0.376	0.101	0.513
S10	0.108	0.281	0.312	0.240	0.064	0.342
S11	0.131	0.347	0.159	0.325	0.073	0.518
S12	0.126	0.322	0.217	0.322	0.069	0.573
S13	0.160	0.391	0.245	0.340	0.092	0.390
S14	0.250	0.198	0.183	0.559	0.178	0.684
S15	0.255	0.630	0.124	0.557	0.156	0.991
S16	0.261	0.535	0.193	0.547	0.173	0.934
S17	0.240	0.590	0.209	0.413	0.158	0.464
S18	0.242	0.696	0.190	0.547	0.202	0.756
S19	0.168	0.396	0.205	0.507	0.121	0.840
S20	0.215	0.193	0.217	0.414	0.112	0.966
S21	0.147	0.507	0.236	0.353	0.089	0.492
最小值	0.108	0.168	0.112	0.240	0.064	0.285
最大值	0.263	0.696	0.334	0.559	0.202	0.991
平均值	0.190	0.379	0.221	0.406	0.117	0.608
标准差	0.053	0.148	0.056	0.098	0.043	0.215
RSD/%	27.809	38.964	25.238	24.231	36.680	35.379

杂交天麻的天麻素变幅为 0.108%~0.263%,含量达到(0.176±0.052)%;对羟基苯甲醇变幅为 0.168%~0.460%,含量达到(0.316±0.087)%;巴利森苷 E 变幅为 0.112%~0.334%,含量为(0.234±0.610)%;巴利森苷 B 变幅为 0.240%~0.559%,含量为(0.370±0.088)%;巴利森苷 C 变幅为 0.064%~0.179%,含量为(0.103±0.039)%;巴利森苷 A 变幅为 0.285%~0.891%,含量为(0.523±0.160)%。

红天麻的天麻素变幅为 0.147%~0.261%,含量达到(0.218±0.444)%;对羟基苯甲醇变幅为 0.193%~0.696%,含量达到(0.507±0.168)%;巴利森苷 E 变幅为 0.124%~0.236%,含量为(0.196±0.035)%;巴利森苷 B 变幅为 0.353%~0.557%,含量为(0.477±0.082)%;巴利森苷 C 变幅为 0.089%~0.202%,含量为(0.144±0.039)%;巴利森苷 A 变幅为 0.464%~0.991%,含量为(0.778±0.220)%。

在大别山金寨县杂交天麻与红天麻中,针对平均值是否相等的 T 检验,各成分在两个品种间差异性为:天麻素( $P=0.080>0.05$ )无显著性差异,对羟基苯甲醇( $P=0.002<0.01$ )有极显著性差异,巴利森苷 E( $P=0.149>0.05$ )无显著性差异,巴利森苷 B( $P=0.015<0.05$ )有显著性差异,巴利森苷 C( $P=0.032<0.05$ )有显著性差异,巴利森苷 A( $P=0.007<0.01$ )有极显著性差异。

## 2.2 天麻药材指纹图谱的建立及共有峰的标定

### 2.2.1 天麻药材指纹图谱的建立

分别精密称取 21 批 1.0 g 金寨天麻药材,按 1.2.2 方法制备溶液,1.2.1 色谱条件测定,在图谱软件中,设置 S15 为参照图谱,时间窗宽度为 0.1 min,校正后确定了 11 个共有峰,得到天麻药材指纹图谱叠加图,见图 1;生成金寨天麻药材的共有模式特征图谱,见图 2。

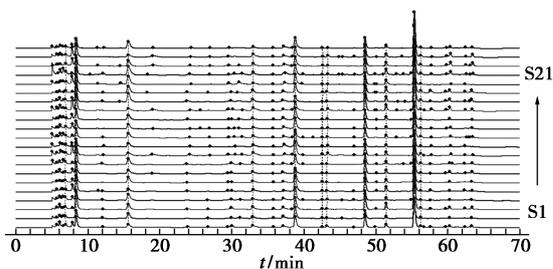


图 1 21 批天麻药材指纹图谱

Fig.1 Fingerprints of 21 batches of Gastrodiae Rhizoma

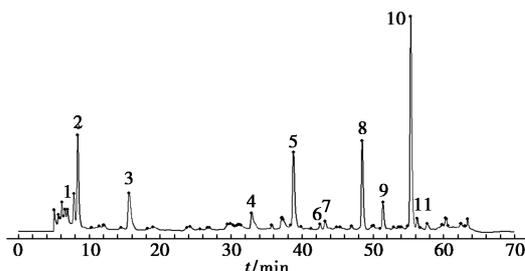


图 2 天麻药材指纹图谱共有模式图

Fig.2 Reference fingerprint common pattern of Gastrodiae Rhizoma

### 2.2.2 天麻药材指纹图谱共有峰的标定

与对照品的图谱进行比较指认了其中 6 个共有峰,分别为天麻素(2 号峰)、对羟基苯甲醇(3 号峰)、巴利森苷 E(5 号峰)、巴利森苷 B(8 号峰)、巴利森苷 C(9 号峰)、巴利森苷 A(10 号峰)。

### 2.2.3 天麻药材指纹图谱的相似度评价

计算大别山区金寨县天麻药材相似度,结果见表 4,21 批杂交天麻和红天麻药材的相似度均在 0.900 以上。

表 4 21 批天麻药材相似度

Tab.4 Similarity of 21 batches of Gastrodia Rhizoma

编号	相似度	编号	相似度	编号	相似度
S1	0.987	S8	0.984	S15	0.968
S2	0.951	S9	0.959	S16	0.982
S3	0.988	S10	0.914	S17	0.953
S4	0.918	S11	0.981	S18	0.966
S5	0.973	S12	0.986	S19	0.980
S6	0.978	S13	0.970	S20	0.965
S7	0.984	S14	0.967	S21	0.980

## 2.3 聚类分析

采用 SPSS 23.0 软件,以 21 批天麻药材共有峰的峰面积为变量,生成聚类分析图(见图 3)。当分类距离为 15 时,21 批样品被分为两类,S1、S2、S4~S13、S17、S21 样品聚为一类;S3、S14~S16、S18~S20 样品聚为另一类。

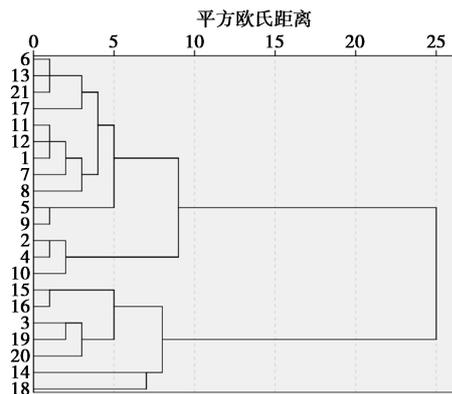


图 3 21 批天麻药材的聚类分析

Fig.3 Dendrogram of cluster analysis of 21 batches of Gastrodiae Rhizoma

## 2.4 主成分分析(PCA)

PCA 是将药材的无数个成分变量根据实验结果截取少量实验数据,所选取的少量实验数据对于复杂的中药体系而言,恰恰能够代表主成分数据以表征中药材数据的整体情况<sup>[11-13]</sup>。为了

进一步分析金寨县杂交天麻和红天麻药材间的差异,以主成分的特征值和累积贡献率,整合 SPSS 对 21 批天麻药材数据进行 PCA 分析。相关性矩阵见表 5,结果表明,色谱峰 2 和 8、色谱峰 2 和 9、色谱峰 4 和 7、色谱峰 8 和 9、色谱峰 8 和 10 有强

的相关性。由表 6 可知,以特征值 >1 为提取标准,3 个主成分的贡献率分别为 41.331%、28.718%、9.141%,当主成分个数达到 3 时,其累积方差贡献率达 79.190%,可代表金寨县杂交天麻和红天麻药材化学成分大部分的信息含量。

表 5 相关性矩阵

Tab.5 Correlation matrix

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1	0.134	0.547	-0.319	-0.279	-0.316	-0.476	0.172	0.222	0.066	0.215
2	0.134	1	0.290	0.451	-0.214	-0.224	0.123	0.811	0.895	0.695	0.529
3	0.547	0.290	1	-0.329	-0.383	-0.303	-0.547	0.288	0.375	0.156	0.122
4	-0.319	0.451	-0.329	1	0.045	0.474	0.871	0.497	0.396	0.535	0.572
5	-0.279	-0.214	-0.383	0.045	1	0.577	0.227	-0.394	-0.221	-0.402	-0.309
6	-0.316	-0.224	-0.303	0.474	0.577	1	0.504	-0.113	-0.198	-0.062	0.245
7	-0.476	0.123	-0.547	0.871	0.227	0.504	1	0.180	0.078	0.188	0.284
8	0.172	0.811	0.288	0.497	-0.394	-0.113	0.180	1	0.902	0.825	0.643
9	0.222	0.895	0.375	0.396	-0.221	-0.198	0.078	0.902	1	0.659	0.474
10	0.066	0.695	0.156	0.535	-0.402	-0.062	0.188	0.825	0.659	1	0.742
11	0.215	0.529	0.122	0.572	-0.309	0.245	0.284	0.643	0.474	0.742	1

表 6 特征值和方差贡献率

Tab.6 Characteristic value and variance contribution rate

成分	初始特征值			提取载荷平方和		
	特征值	方差百分比/%	累积/%	特征值	方差百分比/%	累积/%
1	4.546	41.331	41.331	4.546	41.331	41.331
2	3.159	28.718	70.049	3.159	28.718	70.049
3	1.006	9.141	79.190	1.006	9.141	79.190
⋮	⋮	⋮	⋮			
11	0.013	0.115	100			

第 1 主成分的初始特征值是 4.546,累积贡献率为 41.331%,共有峰 2(天麻素)、峰 8(巴利森苷 B)、峰 9(巴利森苷 C)、峰 10(巴利森苷 A)、峰 11 等在第 1 主成分中有较高的荷载,见表 7,

表 7 各指标主成分的特征向量

Tab.7 Characteristics of principal component vectors among all indexes

来源	T1	T2	T3
1	0.094	-0.373	0.479
2	0.410	-0.038	-0.045
3	0.140	-0.406	-0.045
4	0.279	0.421	-0.028
5	-0.198	0.287	0.454
6	-0.044	0.418	0.580
7	0.112	0.492	-0.126
8	0.445	-0.023	-0.031
9	0.412	-0.075	0.041
10	0.416	0.032	-0.094
11	0.363	0.101	0.268

说明这 5 种化学成分主要反映了第 1 主成分的信息;第 2 主成分的特征值为 3.159,累积贡献率为 70.049%,共有峰 4、7 等在第 2 主成分中有较高的荷载,说明这两种化学成分主要反映了第 2 主成分的信息;第 3 主成分的特征值是 1.006,累积贡献率为 79.190%,共有峰 1、3(对羟基苯甲醇)、峰 5(巴利森苷 E)、峰 6 等在第 3 主成分中有较高的荷载,说明这 4 种化学成分主要反映了第 3 主成分的信息。

## 2.5 杂交天麻和红天麻两种变型综合评价

计算得 3 个主成分得分  $F_1$ 、 $F_2$  和  $F_3$ ,  $F_1 = 0.094ZX1 + 0.410ZX2 + 0.140ZX3 + 0.279ZX4 - 0.198ZX5 - 0.044ZX6 + 0.112ZX7 + 0.445ZX8 + 0.412ZX9 + 0.416ZX10 + 0.363ZX11$ ;  $F_2 = -0.373ZX1 - 0.038ZX2 - 0.406ZX3 + 0.421ZX4 + 0.287ZX5 + 0.418ZX6 + 0.492ZX7 - 0.023ZX8 - 0.075ZX9 + 0.032ZX10 + 0.101ZX11$ ;  $F_3 = 0.479ZX1 - 0.045ZX2 - 0.045ZX3 - 0.028ZX4 + 0.454ZX5 + 0.580ZX6 - 0.126ZX7 - 0.031ZX8 + 0.041ZX9 - 0.094ZX10 + 0.268ZX11$ 。采用 3 个主成分对 21 批两种天麻变型进行综合评价。综合评价函数  $F = 0.41331 \times F_1 + 0.28718 \times F_2 + 0.09140 \times F_3$ , 杂交天麻和红天麻化学成分各主成分值、综合得分见表 8,结果表明,对大别山区金寨县杂交天麻和红天麻品种间综合得分顺序与品种之间并没有明显相关性,而是表现出一种无序

性。其中排名位于前者的天麻变型分别是 S14 杂交天麻、S9 杂交天麻、S20 红天麻,杂交天麻的平均  $F$  值为-0.238、红天麻的平均  $F$  值为 0.476,这表明主要化学成分含量较高的天麻药材在大别山金寨县两个品种间均有存在,杂交天麻与红天麻的综合得分排序存在无序性。

表 8 两种天麻变型主成分、综合得分与排序

Tab.8 Scoring and ranking of principal component and composition of two variants from *G. elate*

排名	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F$	药材
1	2.770	2.822	-0.951	1.868	S14
2	0.342	4.380	1.556	1.542	S9
3	1.432	2.658	-1.054	1.259	S20
4	3.205	-0.552	-0.003	1.166	S16
5	2.690	-0.358	1.061	1.106	S3
6	1.440	0.927	1.115	0.963	S19
7	3.473	-1.743	-0.978	0.845	S15
8	2.842	-2.232	0.169	0.549	S18
9	-0.417	1.203	0.020	0.175	S5
10	-0.420	0.120	0.899	-0.057	S1
11	0.231	-1.530	-0.540	-0.393	S8
12	0.461	-2.277	-0.188	-0.480	S17
13	-3.191	2.144	1.253	-0.588	S10
14	-1.012	-1.008	-0.134	-0.720	S11
15	-1.904	0.383	-0.654	-0.737	S12
16	-2.028	-0.265	0.825	-0.839	S6
17	-0.813	-1.470	-2.161	-0.955	S7
18	-1.809	-0.785	0.029	-0.970	S21
19	-2.117	-0.654	-0.978	-1.152	S13
20	-2.428	-0.966	0.138	-1.269	S4
21	-2.750	-0.798	0.575	-1.313	S2

## 2.6 讨论

本实验条件参考了《中国药典》(2020 版一部)第 59 页天麻含量测定项下内容,结合田孟华等<sup>[14]</sup>用 70%乙醇水浴回流提取,李平等<sup>[15]</sup>用稀乙醇超声提取处理,分析天麻有效成分的差异性。考察了回流法、超声提取法,同时比较以不同浓度乙醇作为提取溶剂,结果发现使用 50%乙醇超声提取简便高效;在提取时间上考察了超声提取 30、40、50 min,发现在 40 min 条件下各色谱峰响应度、成分分离较好;本实验考察了在 220、270 nm 双波长检测条件下的色谱峰情况,发现在 270 nm 条件下能更好地完成实验;同时比较了乙腈(B)-0.1%磷酸水(A)、甲醇(B)-水溶液(A)、甲醇(B)-0.1%磷酸水(A)等梯度洗脱情况,发现采用甲醇(B)-0.1%磷酸水(A)进行梯度洗脱时色谱峰较好。

对相同产地 21 批大别山金寨县天麻药材建立指纹图谱,指认出天麻素、对羟基苯甲醇、巴利森苷 E、巴利森苷 B、巴利森苷 C、巴利森苷 A 这 6 个成分,同时采用 PC、PCA 对天麻药材指纹图谱中 11 个共有峰进行分析,探究金寨天麻的一致性和差异性。结果发现,大别山区金寨县 21 批杂交天麻和红天麻药材的相似度全在 0.900 以上。其中,S1~S14 杂交天麻药材的相似度为 0.914~0.988,S14~S21 红天麻药材的相似度在 0.952 以上。21 批天麻药材的 11 个共有峰相对保留时间的 RSD 均小于 3%,相对峰面积 RSD 为 23.13%~45.77%。说明在大别山区金寨县杂交天麻和红天麻药材间显示出的整体成分基本一致,质量稳定。聚类分析显示 21 批天麻药材分为 2 类,表现为聚为一组的样品存在品种的差异性。此外,同品种内也存在差异性,此次实验建立的方法基本做到对 21 批金寨天麻中不同品种进行分类。结果表明天麻药材的指纹图谱与品种类型有很大的相关性,但不绝对相关。根据聚类结果显示,S3、S14 的天麻类型为杂交天麻,和其他红天麻聚为第 1 类,据采样记录表明种植棚高>2 m、种植地势合理,表现出通风顺畅、排水效果良好的优势;种植农户经验老道,所使用的菌材为含水量饱满的橡子树。S17、S21 的天麻类型为红天麻,和其他杂交天麻聚为第 2 类,采样时发现这两位种植人的种植习惯较为保守,忽略了就地采集菌材的含水量会因天气的变化而变化,导致天麻种植时菌材出现缺水现象,怀疑菌材的含水量影响密环菌与菌材的有效连接,降低菌材供给麻籽的营养成分,进而对天麻药材的质量造成影响。同一产地的天麻药材生态环境相似,药材质量差异可能来源于不同的菌材、麻籽、密环菌以及种植人的种植习惯的影响。此外,现代研究表明种质资源、种植环境、生产技术、人文等因素是药材质量是否优良的关键要素<sup>[16-18]</sup>。

## 3 结论

本实验就金寨天麻药材建立综合评价函数,结果表明金寨县综合得分较高的天麻在杂交天麻和红天麻间均有存在,但是杂交天麻与红天麻的综合得分存在明显的差异性。实验比较了大别山金寨县杂交天麻和红天麻的质量差异性,探究其差异在品种间的规律,以期推动金寨天麻的广泛生产。

## 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 邹宁, 吕剑涛, 薛仁余, 等. 天麻素对小鼠的镇静催眠作用[J]. 时珍国医国药, 2011, **22**(4): 807-809.
- [3] OJEMANN L M, NNISON W L, SHIN D S, et al. Tian ma, an ancient Chinese herb, offers new options for the treatment of epilepsy and other conditions [J]. *Epilepsy Behav.*, 2006, **8**(2): 376-383.
- [4] 高玉梅, 王晓玲, 邓于新, 等. 天麻粉预防痴呆小鼠模型发病及其对抗氧化作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, **26**(2): 52-58.
- [5] 周俊, 杨雁宾, 杨崇仁. 天麻的化学研究——I. 天麻化学成分分离和鉴定[J]. 化学学报, 1979, **3**: 183-189.
- [6] 李平, 郝敏, 苏联麟, 等. UPLC 指纹图谱结合多成分含量测定的天麻饮片质量研究[J]. 中草药, 2018, **49**(23): 5 665-5 671.
- [7] 王庆, 李丹丹, 陈艾萌, 等. 西南不同产区 3 种天麻变型主要化学成分含量比较[J]. 中草药, 2018, **49**(11): 2 646-2 652.
- [8] 方宣启, 王芳斌, 周彬彬, 等. 非线性化学指纹图谱技术结合高效液相色谱法鉴别天麻产地及活性成分测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, **24**(11): 54-60.
- [9] CAO X, SUN L, LI D, et al. Quality evaluation of phellodendri chinensis cortex by fingerprint chemical pattern recognition[J]. *Molecules*, 2018, **23**(9): 2 307.
- [10] 王露露, 孙倩怡, 杨慧海, 等. 模式识别及其在中药质量评价中的应用[J]. 中草药, 2016, **47**(23): 4 282-4 288.
- [11] 李靖华, 郭耀煌. 主成分分析用于多指标评价的方法研究——主成分评价[J]. 管理工程学报, 2002, **16**(1): 39-43; 3.
- [12] 王琪, 李晓琦, 黄萌萌, 等. 基于指纹图谱及多成分含量的化学模式识别法评价不同产地栀子药材的质量[J]. 中草药, 2019, **50**(11): 2 690-2 699.
- [13] 杨琪伟, 杨利, 熊爱珍, 等. 赤芍和白芍抗炎作用的 UPLC-MS 代谢组学初步研究[J]. 中国中药杂志, 2011, **36**(6): 694-697.
- [14] 田孟华, 袁天军, 周瑞, 等. 不同产地及变型天麻有效成分差异性分析[J]. 中成药, 2020, **42**(7): 1 824-1 829.
- [15] 李平, 许金国, 季德, 等. 天麻饮片传统性状与内在品质相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2019, **44**(20): 4 460-4 466.
- [16] 孟祥才, 沈莹, 杜虹韦. 道地药材概念及其使用规范的探讨[J]. 中草药, 2019, **50**(24): 6 135-6 141.
- [17] 黄璐琦, 郭兰萍. 环境胁迫下次生代谢产物的积累及道地药材的形成[J]. 中国中药杂志, 2007, **4**: 277-280.
- [18] 徐燕玲, 王振宇, 杨淑达, 等. 进化生态学在药用植物种质资源评价中的应用与展望[J]. 中草药, 2021, **52**(5): 1 221-1 233.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0264

化学试剂,2022,44(11),1657~1664

## 自动化解析气质联用数据分析不同产地沙枣花中的挥发性成分

吕毅<sup>1</sup>,张佳妮<sup>2</sup>,赵娟<sup>1</sup>,都青钰<sup>2</sup>,刘嘉楠<sup>2</sup>,张霞<sup>2</sup>,于永杰<sup>\*2</sup>

(1.宁夏食品检测研究院(国家市场监管重点实验室(枸杞及葡萄酒质量安全)),宁夏 银川 750002;

2.宁夏医科大学 药学院,宁夏 银川 750004)

**摘要:**将气质联用技术(Gas Chromatography-mass Spectrometry,GC-MS)与自主开发的化学计量学数据处理软件 autoGC-MSDataAnal 相结合,研究了我国西北地区沙枣花中的挥发性成分。采用同时蒸馏萃取技术提取样本中的挥发性成分,并利用气质联用仪采集化合物信息,将数据导入至 autoGCMSDataAnal 中自动进行色谱峰提取、共流出成分解析、化合物注册以及聚类分析。将筛选出的差异性成分导入 NIST 谱库鉴定出 48 个化合物(其中 25 个成分通过对照品予以验证),包括酯类、酸类、醛类、醇类、酚类、烯类等化合物,多数具有香味特征。主成分分析和层次聚类结果均显示不同地区的沙枣花样本能得到明显区分。不仅为不同产地沙枣花的精细化开发利用提供科学依据,所展示的技术也有望为植物样本中挥发性成分自动解析提供新的解决方案。

**关键词:**沙枣花;autoGCMSDataAnal;GC-MS;同时蒸馏萃取;挥发性成分;化学计量学

**中图分类号:**O657.6 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1657-08

### Analysis of Volatile Compounds in the Flowers of *Elaeagnus Angustifolia* L. by Automatic GC-MS Data Analysis Strategy

LV Yi<sup>1</sup>, ZHANG Jia-ni<sup>2</sup>, ZHAO Juan<sup>1</sup>, DU Qing-yu<sup>2</sup>, LIU Jia-nan<sup>2</sup>, ZHANG Xia<sup>2</sup>, YU Yong-jie<sup>\*2</sup> (1. Ningxia Food Testing and Research Institute (Key Laboratory of Quality and Safety of Wolfberry and Wine for State Administration for Market Regulation), Yinchuan 750002, China; 2. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1657~1664

**Abstract:** A strategy that combined gas chromatography-mass spectrometry with our developed chemometrics data processing software (autoGCMSDataAnal) to analyze *Elaeagnus angustifolia* L. flowers from the northwest China. The volatile components of all samples were extracted by using a simultaneous distillation extraction technique and compounds information was collected by GC-MS. The acquired data files were directly imported into autoGCMSDataAnal to automatically perform chromatographic peak extraction, coeluted component deconvolution, component registration, and sample clustering analysis. A total of 48 significant difference compounds were screened and identified by NIST spectrum library (25 compounds were verified by standards), including esters, acids, aldehydes, alcohols, and phenolics. Most of the compounds showed aroma characteristics. Results from both principal component analysis and hierarchical cluster analysis indicated that *Elaeagnus angustifolia* L. flowers from different regions can be clearly separated. This study can not only provide scientific basis for the refined development and utilization of *Elaeagnus angustifolia* L. flowers, but also show a new solution for the automatic analysis of volatile compounds in plant samples.

**Key words:** *Elaeagnus angustifolia* L. flowers; autoGCMSDataAnal; GC-MS; simultaneous distillation extraction; volatile compounds; chemometrics

沙枣(*Elaeagnus angustifolia* L.)树也称银柳、香柳、桂香柳等,主要分布于我国宁夏、甘肃、青海、新疆等干旱及半干旱地区,用于防沙固沙。沙枣花于每年的5、6月份盛开,香气浓郁,不仅是香精香料、精细化工品、抗菌剂和抗氧化剂的天然原料<sup>[1]</sup>,同时也是西北地区常见的蜂蜜来源。《中国沙漠地区药用植物》、《中药大辞典》、《宁夏中药志》等均明确记载沙枣花可以入药,具有止咳平喘等功效<sup>[2]</sup>。沙枣花因生长环境不同,所含的

收稿日期:2022-04-13;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21868028);宁夏回族自治区重点研发计划项目(2020BEG03039)。

作者简介:吕毅(1973-),男,宁夏银川人,学士,正高级工程师,主要研究方向为食品安全与技术。

通讯作者:于永杰,E-mail:yongjie.yu@163.com。

引用本文:吕毅,张佳妮,赵娟,等.自动化解析气质联用数据分析不同产地沙枣花中的挥发性成分[J].化学试剂,2022,44(11):1657-1664。

化学成分存在明显差异,研究不同产地沙枣花的化合物分布特征对实现沙枣花植物资源的精细化开发和利用具有实际意义。

目前已有学者对宁夏、甘肃、新疆等地的沙枣花开展了化学成分分析或生物活性研究,如王研等<sup>[3]</sup>采用气质联用技术从宁夏沙枣花中鉴定出 38 种芳香成分,表明宁夏地区的沙枣花可作为提取肉桂酸乙酯的天然原料;张振华等<sup>[4,5]</sup>研究表明宁夏沙枣花提取物具有清除自由基能力,可作为天然自由基清除剂;杨虎等<sup>[6]</sup>对甘肃沙枣花精油进行超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取和气质联用研究,分析了甘肃沙枣花精油中的化学成分并鉴定出 26 种化合物;刘晔玮等<sup>[7]</sup>应用高效液相色谱-二极管阵列检测法建立了沙枣花挥发油的指纹图谱,并明确了 6 个特征峰。沙枣花作为新疆当地重要的传统药物,也有许多学者对其进行了研究<sup>[8]</sup>,如陈晓雨等<sup>[9]</sup>从新疆沙枣花甲醇提取物的正丁醇部位中分离出 7 个芳香苷类化合物;吕虹霞<sup>[10]</sup>研究发现新疆沙枣花及叶中主要挥发性物质为酯类。现有文献表明,当前针对沙枣花的研究多以局部地区的植物资源研究为主,有待对不同地区沙枣花中挥发性成分的构成及含量分布特征开展较为系统的研究。

沙枣花挥发性成分的分析多基于 GC-MS 技术开展。现有研究多集中于沙枣花中挥发性成分的提取工艺考察,如水蒸气蒸馏法、固相微萃取法、超临界 CO<sub>2</sub> 萃取法等<sup>[11,12]</sup>。与实验优化相比,研究人员对于沙枣花挥发性成分的 GC-MS 信号分析的关注不够。大部分研究人员在进行样本分析时通过人工的方式对 GC-MS 信号中的总离子流色谱(Total Ion Chromatogram, TIC)峰进行分析,解析结果严重依赖分析人员的实际工作经验。实际上,沙枣花挥发性成分物质构成复杂,GC-MS 分析时难免出现化合物共流出,化合物信号互相干扰,给分析人员的精准解析带来挑战,甚至会导致不可靠的鉴定结果。针对这一问题,本课题组发展了 GC-MS 数据化学计量学自动解析方法 autoGCMSDataAnal<sup>[13]</sup>,该方法在 TIC 峰自动提取的基础上,利用多元曲线分辨-交替偏最小二乘法对每一个 TIC 峰自动进行解析,实现复杂基质中严重共流出峰的准确解析。在多样本分析时,autoGCMSDataAnal 还可以实现组别间差异性成分的筛查,实现化学计量学主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)和偏最小二乘判别分

析等,可导出兼容 NIST 的质谱谱图用于化合物鉴定。

本文以我国西北 6 个产地 72 份沙枣花样本为研究对象,利用同时蒸馏萃取技术(Simultaneous Distillation Extraction, SDE)提取并浓缩沙枣花中的挥发性成分,利用安捷伦 7890B-5977A 气质联用仪采集化合物信息,将数据导入 autoGCMSDataAnal,自动进行色谱峰提取、共流出成分解析、化合物注册,以及样本聚类分析等,最终明确了不同地区沙枣花中挥发性成分的构成及分布特点。本研究为我国不同地区沙枣花植物资源的精细化开发和利用提供科学依据。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

7890B-5977A 型气相色谱质谱联用仪(美国 Agilent 公司);FW80 型高速万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司);NP-30S 型涡旋仪(杭州旌斐仪器科技有限公司);AL204 型电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);同时蒸馏萃取装置(天长市康玻实验设备有限公司);98-II-B 型电子调温电热套(天津市泰斯特仪器有限公司)。

二氯甲烷(色谱纯,美国 Fisher 公司);正构烷烃(色谱纯,美国 Accustandard 公司);氯化钠(分析纯,徐州天鸿化工有限公司);无水硫酸钠(分析纯,上海广诺化学科技有限公司);蒸馏水(广州屈臣氏食品饮料有限公司)。

### 1.2 样本采集

本研究采用的沙枣花样本分别采自宁夏平罗、甘肃白银、新疆石河子、新疆乌鲁木齐、青海贵德、青海西宁共 6 个产地。样本均采摘于盛花期(100%花瓣开放),每个产地采集 12 个样本,共采集 72 个样本。采摘的新鲜样本立即密封保存并冷链运输转移至实验室进行同时蒸馏萃取实验。

### 1.3 样本前处理

分别称量 20 g 不同产地新鲜沙枣花,置于 1 000 mL 圆底烧瓶中,加入 350 mL 蒸馏水和 40 g 氯化钠;在另一侧 250 mL 烧瓶中加入 40 mL 二氯甲烷,电热套加热至保持沸腾,同时蒸馏萃取 2 h 后停止加热,取下二氯甲烷萃取物加入 2 g 无水硫酸钠除水 1 h,最后吸取上清液进样,该实验条件经前期方法摸索后确定。

质控(Quality Control, QC)样本由 6 个产地的 72 个新鲜沙枣花样本等量混合均匀而来,其前处理方式与上述步骤一致,在批量进样过程中每间隔 6 针样品插入一针 QC。配制浓度为 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的正构烷烃溶液用于后续 autoGCMSDataAnal 分析时计算保留指数。

#### 1.4 GC-MS 仪器参数设置

气相色谱条件:色谱柱为 DB-WAXETR (30 m $\times$ 0.25 mm,0.25  $\mu\text{m}$ ),载气为高纯氦气(纯度 99.999%),进样口温度 250  $^{\circ}\text{C}$ ,分流比 5:1。采用程序升温方法,初始温度以 50  $^{\circ}\text{C}$  保持 3 min,随后以 3  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的速率升高至 250  $^{\circ}\text{C}$  保持 10 min,后运行 15 min,进样量 2  $\mu\text{L}$ ,溶剂延迟时间为 4 min。

质谱条件:EI 离子源,离子源温度 230  $^{\circ}\text{C}$ ,MS 四极杆温度 150  $^{\circ}\text{C}$ ,碰撞能量 70 eV。数据采集模式选择全扫描,质荷比范围为 50~500 Da,扫描速度为 3 125  $\mu/\text{s}$ 。

#### 1.5 数据分析

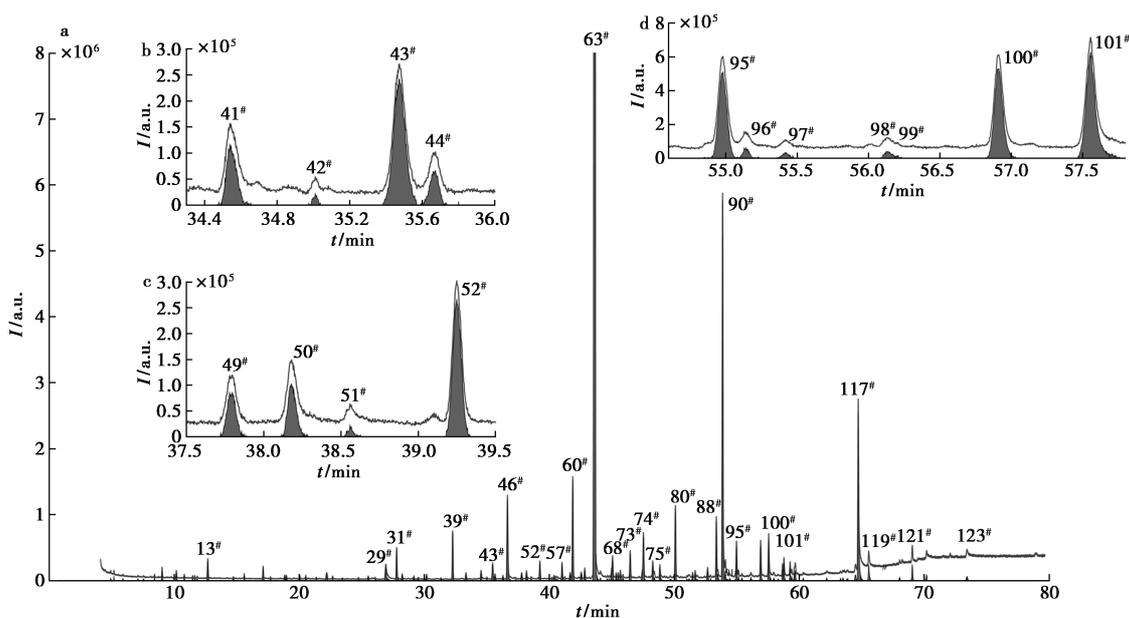
将仪器采集的原始数据导入 autoGCMSDataAnal 进行批处理。autoGCMSDataAnal 针对 GC-MS 信号中的 TIC 和提取离子色谱(Extracted Ion Chromatogram, EIC)峰进行分析,利用局部极小值策略校正信号中的基线,随后采用多尺度高斯平滑实现化合物色谱峰的提取。针对每一个 TIC

峰,利用多元曲线分辨交替最小二乘自动实现化合物的解析,获得样本中潜在的化合物。在多样本数据分析中,autoGCMSDataAnal 会利用化合物质谱谱图进行样本间时间漂移校正,并将不同样本中对应于同一个化合物的色谱峰面积自动注册到一个样本 $\times$ 化合物的列表中,便于方差分析、主成分分析、层次聚类(Hierarchical Clustering Analysis, HCA)、偏最小二乘等化学计量学分析。待数据分析完成后,autoGCMSDataAnal 会将筛查出的化合物质谱谱图写入兼容 NIST 的 MSP 文件中,便于研究人员进行化合物鉴定。

## 2 结果与讨论

### 2.1 TIC 峰提取和化合物解析

autoGCMSDataAnal 可自动实现气质联用数据的峰提取和峰解析。以沙枣花 QC 样本为例,图 1 给出了 TIC 信号中色谱峰的提取结果。autoGCMSDataAnal 分析该 TIC 信号后提取出 123 个 TIC 峰。从图中可以看出,新鲜沙枣花经同时蒸馏萃取后进样气质联用仪,出现一个强度高的 TIC 峰,其峰面积占 TIC 峰面积总和的 72.16%,以致其余 TIC 峰在信号中很难直接观察。图 1 中的插图作为局部放大图,插图显示的结果表明,autoGCMSDataAnal 对于峰面积相对较小的成分也可以给出合理的流出范围估计。



a. 整体; b~d. 局部放大图

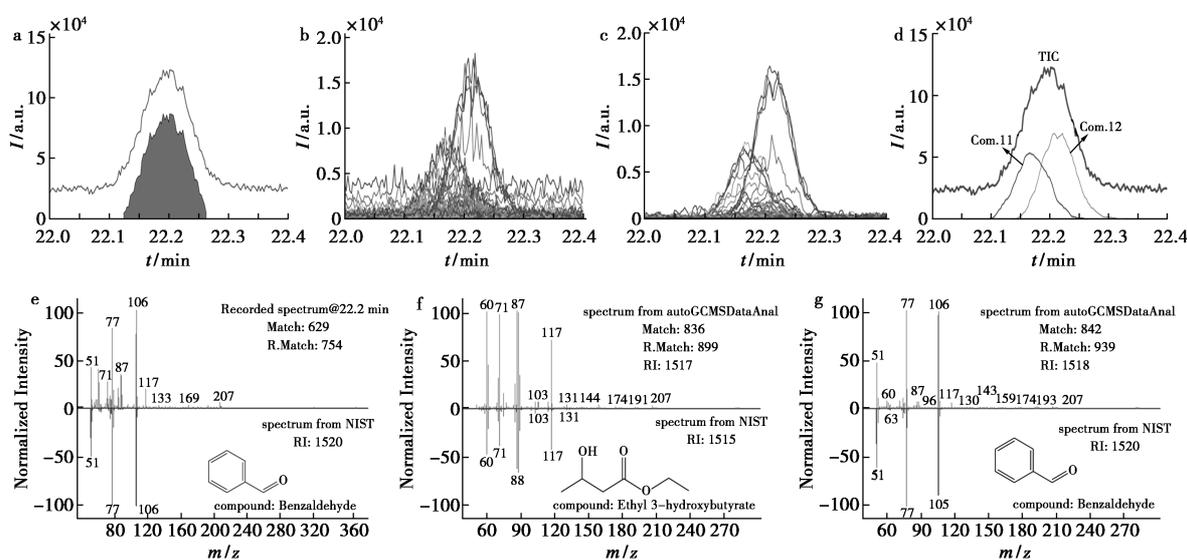
图 1 沙枣花 QC 样本的 TIC 峰提取结果

Fig.1 TIC peak detection results of QC sample of *Elaeagnus angustifolia* L. flowers

图2以QC样本中一个TIC峰为例展示了autoGCMSDataAnal的共流出化合物峰解析结果。图2a给出了流出时间为22.0~22.4 min范围内的TIC信号。可以看出在该流出区间,存在一个TIC峰。经autoGCMSDataAnal分析后,准确识别出该TIC峰,并给出了合理的化合物流出范围估计。图2b为该TIC流出范围内GC-MS记录到的所有EIC。从图中可以看出,该TIC峰下有两个组分共流出,且存在背景离子干扰。经过autoGCMSDataAnal进行基线校正后,背景离子干扰得到有效去除,且EIC中的信噪比得到增强。最终,autoGCMSDataAnal解析出两个共流出成分(见图

2d),分别标记为化合物11、12。

在实际分析中,分析人员多会将TIC峰顶点处的质谱谱图导入NIST库进行化合物鉴定。图2e给出了直接将仪器采集的质谱谱图扣除前后背景离子后,导入至NIST后所得的结果,从图中可以看出,NIST库给出的最佳匹配结果为苯甲醛,正反匹配度分别为629、754。而将autoGCMSDataAnal解析后的化合物导入NIST库匹配后,匹配到的化合物分别为3-羟基丁酸乙酯、苯甲醛,且化合物的匹配度获得大幅度提升,说明经autoGCMSDataAnal处理后的质谱图更有利于化合物鉴定,可用于沙枣花挥发性成分分析。



a.峰提取结果;b.提取离子色谱图;c.峰平滑结果;d.峰解析结果;e.原始质谱图直接导入NIST库的化合物匹配结果;

f.经autoGCMSDataAnal解析后化合物11的质谱图匹配结果;

g.经autoGCMSDataAnal解析后化合物12的质谱图匹配结果

图2 autoGCMSDataAnal进行TIC峰解析示例图

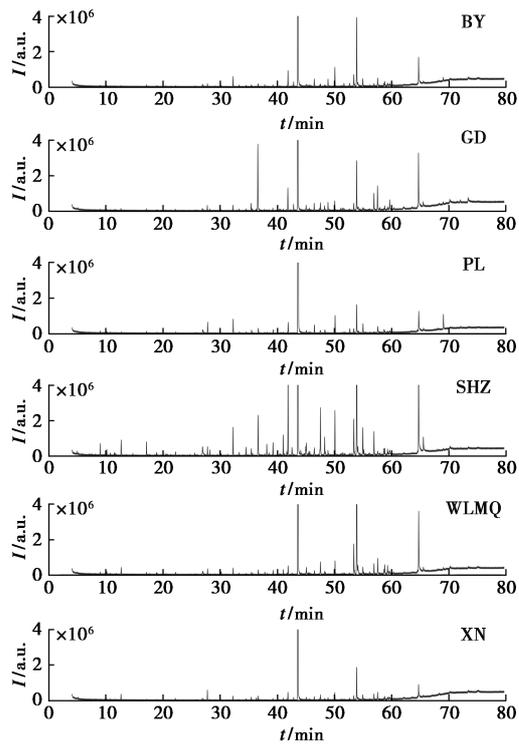
Fig.2 Example of TIC peak deconvolution by autoGCMSDataAnal

利用autoGCMSDataAnal对图1中的123个TIC峰进行解析,最终获得了94个潜在化合物。本实验中将采集的原始数据直接导入autoGCMSDataAnal进行分析,以获得不同样本×解析化合物的数据阵,用于后续分析。

## 2.2 不同产地沙枣花样本分析

图3展示了6个不同产地沙枣花样本的TIC峰总体比较图。利用autoGCMSDataAnal对不同产地沙枣花样本处理后,获得72×277的矩阵,其中72为样本数,277为潜在化合物个数。以80%的样品中都出现的化合物作为初始筛查条件,并结合方差分析( $p$ -value为0.01),最终筛选出不同产地沙枣花中具有差异性的成分72个。基于差异性成分对沙枣花样本进行主成分分析和层次聚

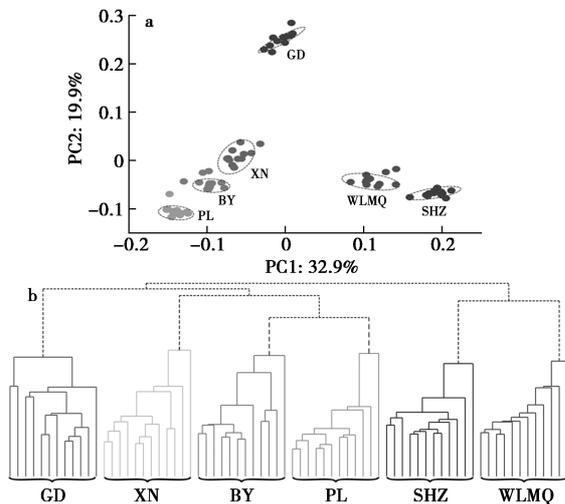
类分析,结果分别展示于图4a和4b中。PCA分析结果表明6个产地的沙枣花样本可得到合理区分,前两个主成分的贡献率为52.8%,表明数据中大部分的信息得到了有效提取。从PCA图中可以看出,来自乌鲁木齐和石河子的样本与其他地区的样本分别位于第一主成分轴的两侧,可能与新疆地区的气候条件有关。从第二主成分轴来看,贵德地区沙枣花区别于其他产地,这可能与贵德地区位于青藏高原,海拔较高有一定关系。相对而言,西宁、白银、平罗地区的沙枣花聚集更为接近。HCA图与PCA图结果相一致,从图4b可以看出,来自新疆乌鲁木齐和石河子地区的沙枣花在HCA图中先聚到一起。西宁、白银、平罗地区的沙枣花样本在HCA上较为接近。



BY: 白银; GD: 贵德; PL: 平罗; SHZ: 石河子;  
WLMQ: 乌鲁木齐; XN: 西宁

图 3 不同产地沙枣花样本的 TIC 比较

Fig.3 A comparison of TICs of *Elaeagnus angustifolia* L. flowers samples from different zones



GD: 贵德; XN: 西宁; BY: 白银; PL: 平罗; SHZ: 石河子;  
WLMQ: 乌鲁木齐

a. PCA 分析; b. HCA 分析

图 4 不同产地沙枣花样本的分析结果

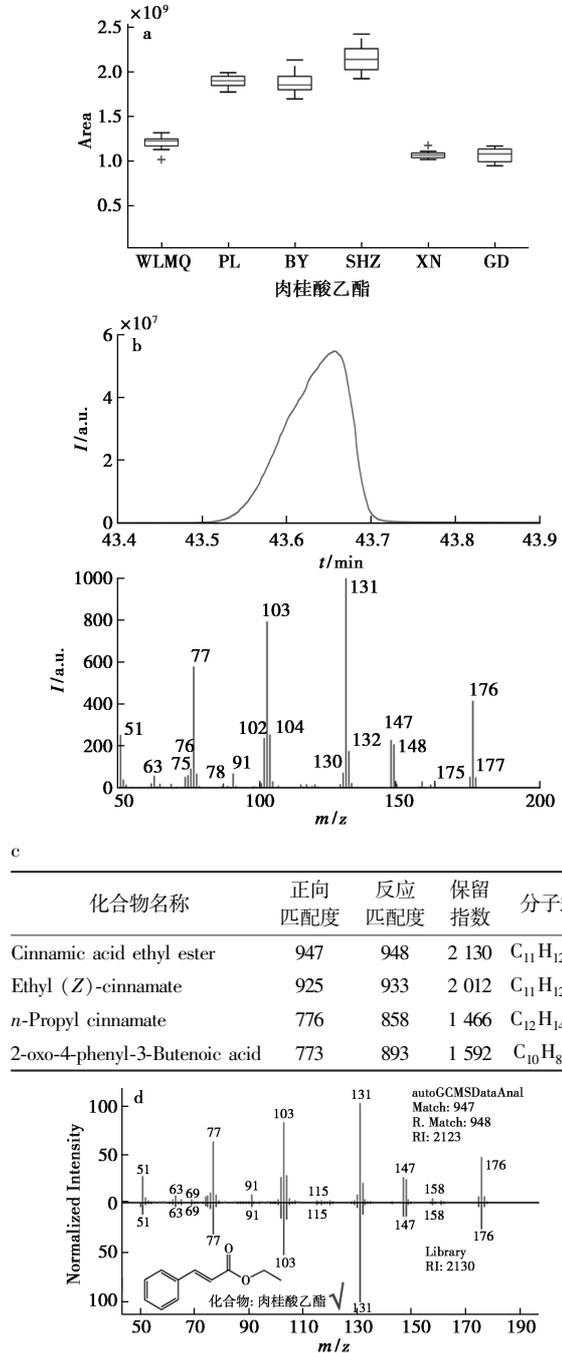
Fig.4 Analysis results of *Elaeagnus angustifolia* L. flowers samples from different zones

### 2.3 化合物鉴定

#### 2.3.1 化合物鉴定示例

将筛选出的差异性成分导入 NIST 库进行鉴

定。图 5 给出了一个成分进行鉴定的具体示例。其中图 5a 给出了该成分在不同产地间的色谱峰面积分布情况。从图中可以看出,该成分在平罗、白银、石河子地区沙枣花中的含量较乌鲁木齐、



WLMQ: 乌鲁木齐; PL: 平罗; BY: 白银; SHZ: 石河子;  
XN: 西宁; GD: 贵德

a. 差异性成分在不同产地间的含量分布图;

b. 经 autoGCMSDataAnal 分析后该差异性化合物的  
色谱图(上)和质谱图(下); c. NIST 库候选化合物列表;

d. 肉桂酸乙酯的质谱图匹配情况

图 5 化合物鉴定示例

Fig.5 Example of compound identification

西宁和贵德地区更高。图 5b 为经 autoGCMSData-Anal 分析后该成分的色谱和质谱谱图。将质谱谱图导入 NIST 谱库中进行化合物鉴定,匹配结果展示于列表 5c 中,可以看出前两个候选化合物匹配度较高,正反匹配度均大于 900。本文中利用保留指数对匹配到的化合物进行确证, autoGCMSDataAnal 计算出该组分的保留指数为 2123,与 NIST 谱库中给出的第一个候选化合物更为接近。最终将该成分鉴定为肉桂酸乙酯,化合物质谱图匹配结果见图 5d。

### 2.3.2 化合物鉴定结果

根据上述鉴定流程对 72 个差异性成分进行

鉴定,筛选质谱谱图正反匹配度均在 700 以上且保留指数允差小于 30 的化合物,并通过手动确认共鉴定出 48 个化合物(其中有 25 个化合物经过对照品验证),手动确认的原则是删去质谱图匹配较差、正反匹配度较低、软件计算的保留指数与 NIST 库中的保留指数相差较大的化合物。具体鉴定结果展示于表 1 中,其中包括 21 个酯类化合物、7 个酸类化合物、6 个醛类化合物、5 个醇类化合物、2 个酚类化合物、2 个烯类化合物、1 个醚类化合物和 4 个其他类化合物。标 \* 号的 25 个化合物经过对照品验证一致,感官分析结果表明大部分化合物都具有香味特性。

表 1 沙枣花中化合物鉴定结果<sup>注</sup>

Tab.1 Results of identified compounds in *Elaeagnus angustifolia* L.flowers

序号	保留时间/ min	软件计算的 保留指数	NIST 库中的 保留指数	化合物名称	分子式	CAS 号	正向 匹配度	反向 匹配度	分类	香味描述
1	5.164	1 042	1 051	2-甲基丁酸乙酯*	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	7452-79-1	747	904	酯类	果香
2	9.016	1 182	1 184	庚醛	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O	111-71-7	849	908	醛类	醛香
3	10.154	1 216	1 216	2-己烯醛*	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O	6728-26-3	858	958	醛类	醛香
4	10.800	1 233	1 233	己酸乙酯*	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	123-66-0	807	895	酯类	果香
5	11.457	1 249	1 250	(E)-B-罗勒烯*	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	3779-61-1	791	884	烯类	
6	11.626	1 253	1 261	苯乙烯	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>	100-42-5	799	882	烯类	
7	17.102	1 391	1 391	正壬醛*	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O	124-19-6	898	928	醛类	青香
8	18.831	1 434	1 435	辛酸乙酯*	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	106-32-1	882	957	酯类	果香
9	20.021	1 464	1 461	糠醛*	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	98-01-1	843	950	醛类	焦甜香
10	20.509	1 476	1 478	7-辛酸乙酯	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	35194-38-8	778	837	酯类	
11	22.155	1 517	1 515	3-羟基丁酸乙酯	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	5405-41-4	836	899	酯类	果香、青香
12	22.197	1 518	1 520	苯甲醛*	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O	100-52-7	842	939	醛类	生青坚果香
13	26.905	1 637	1 640	苯乙醛*	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	122-78-1	920	975	醛类	花香
14	27.772	1 661	1 658	苯甲酸乙酯*	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	93-89-0	944	949	酯类	花香
15	28.206	1 672	1 662	2-甲基丁酸	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	116-53-0	735	814	酸类	酸香
16	32.257	1 781	1 783	苯乙酸乙酯*	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	101-97-3	932	933	酯类	花香
17	33.325	1 810	1 823	大马士酮*	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O	23726-93-4	825	877	其他类	花香
18	34.515	1 845	1 846	己酸	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	142-62-1	891	935	酸类	酸香
19	35.446	1 872	1 870	苯甲醇	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O	100-51-6	926	948	醇类	果香
20	35.653	1 878	1 893	3-苯丙酸乙酯	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	2021-28-5	850	880	酯类	果香、花香
21	36.620	1 907	1 906	苯乙醇*	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O	60-12-8	952	956	醇类	花香
22	38.147	1 951	1 950	正庚酸	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	111-14-8	843	884	酸类	酸香
23	41.019	2 039	2 042	橙花叔醇*	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	40716-66-3	921	950	醇类	果香、花香
24	41.643	2 059	2 060	辛酸	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	124-07-2	822	899	酸类	油脂气息
25	41.864	2 066	2 074	肉桂酸甲酯*	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	1754-62-7	949	975	酯类	膏香
26	43.659	2 123	2 130	肉桂酸乙酯*	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	4192-77-2	947	948	酯类	果香
27	45.340	2 176	2 187	异丁香酚甲醚	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	93-16-3	863	882	醚类	辛香
28	45.672	2 187	2 188	4-乙烯基-2-甲氧基苯酚	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	7786-61-0	862	918	酚类	烟熏香
29	47.4155	2 246	2 243	肉桂酸异丁酯*	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	122-67-8	779	904	酯类	膏香、果香
30	47.538	2 250	2 251	棕榈酸乙酯*	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	628-97-7	899	911	酯类	微弱蜡香、奶香
31	48.270	2 275	2 281	9-十六碳烯酸乙酯	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	54546-22-4	854	870	酯类	
32	48.290	2 276	2 282	肉桂醇	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	4407-36-7	727	843	醇类	花香、膏香
33	50.073	2 338	2 354	(E)-2-甲氧基-4-(1-丙烯基)苯酚	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	5932-68-3	961	962	酚类	

续表

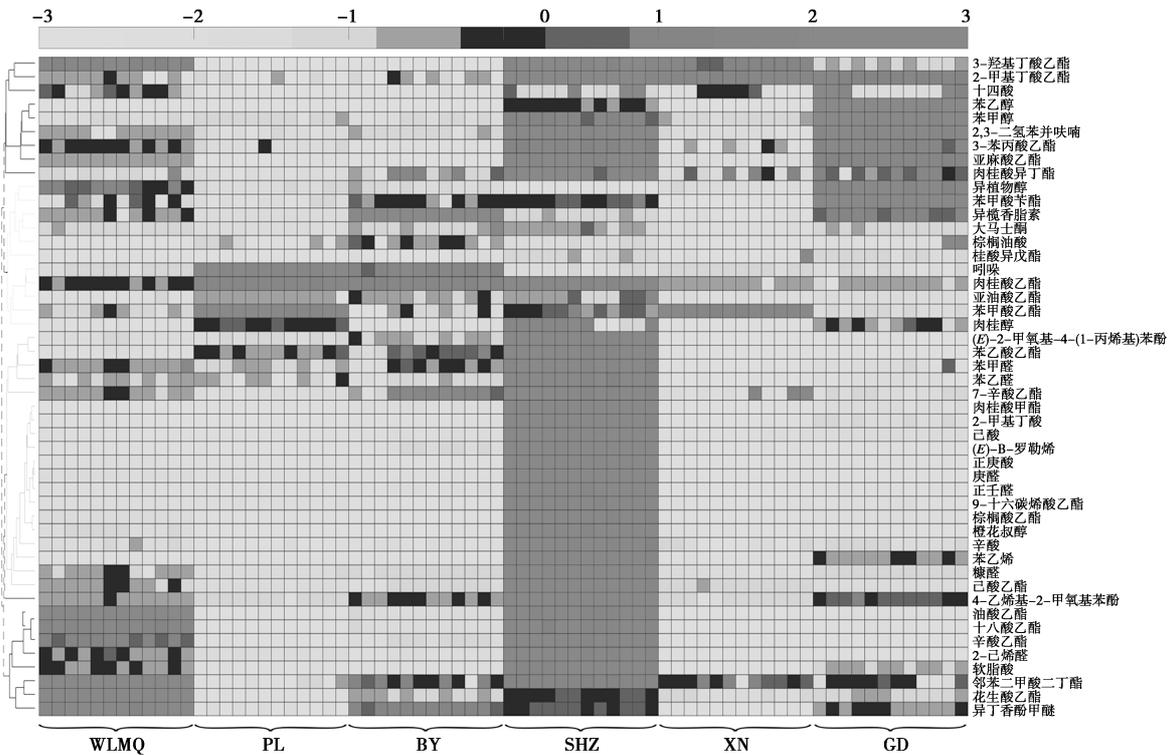
序号	保留时间/ min	软件计算的 保留指数	NIST 库中的 保留指数	化合物名称	分子式	CAS 号	正向 匹配度	反向 匹配度	分类	香味描述
34	51.015	2 370	2 361	桂酸异戊酯*	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	7779-65-9	714	847	酯类	膏香
35	51.449	2 385	2 389	2,3-二氢苯并呋喃	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	496-16-2	735	825	其他类	
36	51.661	2 393	2 399	异榄香脂素	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	487-12-7	846	870	其他类	
37	52.644	2 429	2 445	吡啶*	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N	120-72-9	808	907	其他类	粪臭气息
38	53.371	2 456	2 451	十八酸乙酯*	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>	111-61-5	915	922	酯类	蜡香
39	53.879	2 474	2 471	油酸乙酯*	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	111-62-6	932	932	酯类	花香
40	55.135	2 521	2 521	亚油酸乙酯*	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	544-35-4	867	867	酯类	
41	56.908	2 587	2 570	亚麻酸乙酯*	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	1191-41-9	907	934	酯类	
42	57.499	2 610	2 638	苯甲酸苄酯*	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	120-51-4	706	943	酯类	膏香
43	57.543	2 611	2 622	异植物醇	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O	505-32-8	919	932	醇类	
44	58.780	2 661	2 660	花生酸乙酯	C <sub>22</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub>	18281-05-5	818	855	酯类	
45	59.385	2 685	2 680	邻苯二甲酸二丁酯	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	84-74-2	771	941	酯类	
46	59.592	2 693	2 694	十四酸	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	544-63-8	766	862	酸类	
47	64.709	2 904	2 931	软脂酸	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	57-10-3	925	935	酸类	
48	65.543	2 939	2 926	棕榈油酸	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	373-49-9	788	833	酸类	

注:标有\*号的化合物表示通过对照品验证一致。

2.4 不同地区沙枣花中挥发性化合物分布

对化合物进行热图分析可直观展示不同产地沙枣花中化合物的含量分布情况。图 6 为鉴定成功的 48 个化合物在所有样本中峰面积的分布情况,其中横向为聚类样品信息,纵向为聚类成分。热图分析结果显示,不同地区沙枣花中所含化合物具有独特的地域性质,如石河子沙枣花中包含的化合物相对含量最为丰富,与其他产地有明显

区分;青海贵德地区沙枣花中以下物质相对含量较高,包括 2-甲基丁酸乙酯、十四酸、苯乙醇、苯甲醇、2,3-二氢苯并呋喃、3-苯丙酸乙酯、亚麻酸乙酯、肉桂酸异丁酯、异植物醇、苯甲酸苄酯、异榄香脂素;乌鲁木齐沙枣花中以异丁香酚甲醚、花生酸乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、辛酸乙酯、十八酸乙酯、油酸乙酯、异植物醇、3-羟基丁酸乙酯这 8 个化合物含量较高;宁夏平罗沙枣花中以苯甲酸乙



WLMQ:乌鲁木齐;PL:平罗;BY:白银;SHZ:石河子;XN:西宁;GD:贵德

图 6 不同产地沙枣花之间差异性化合物的热图分析

Fig.6 Heatmap analysis of differential compounds from *Elaeagnus angustifolia* L.flowers in different zones

酯、肉桂酸乙酯、吡啶含量相对较高;甘肃白银沙枣花中含量较高的化合物有异丁香酚甲醚、邻苯二甲酸二丁酯、7-辛酸乙酯、苯乙酸乙酯、肉桂酸乙酯、吡啶、异榄香酯素、肉桂酸异丁酯;青海西宁沙枣花中以苯甲酸乙酯、2-甲基丁酸乙酯和 3-羟基丁酸乙酯这 3 个化合物含量较高。

沙枣花虽小但香气浓郁,本研究表明其中包含大量的肉桂酸酯类化合物,如肉桂酸甲酯、肉桂酸异丁酯、肉桂酸乙酯,并且这 3 种化合物都可作为香精香料使用。沙枣花样本 TIC 峰中强度最高的峰被 autoGCMSDataAnal 解析为肉桂酸乙酯,该化合物具有类似水果的香气,可见肉桂酸酯类化合物在沙枣花的香气特征中起重要作用。同时肉桂酸酯类化合物也是众多中药的有效成分,文献研究发现其具有抑菌、杀虫<sup>[14]</sup>、抗肿瘤<sup>[15,16]</sup>、抗氧化等活性,可作为食品工业中的防腐剂以及农业中的天然杀虫剂<sup>[17]</sup>。本研究鉴定出沙枣花中含有的橙花叔醇是常见的药用植物精油成分,具有抗氧化、抗菌、抗溃疡、抗癌、抗寄生虫等作用,并且有望作为农业和医学领域的一种新型药物<sup>[18]</sup>。除此之外,沙枣花中鉴定出的化合物苯乙醇天然存在于各种植物精油中,该化合物吸引蜂蝶授粉和采蜜,可用于配制玫瑰香型香精和食用香精,是各种高档香水香精的最主要香料之一<sup>[1]</sup>。本文通过 autoGCMSDataAnal 对不同产地的沙枣花样本进行分析,从而鉴定出不同产地沙枣花中的差异性化合物,为我国不同地区沙枣花的精细化利用提供了科学依据。

### 3 结 论

本文主要研究了不同产地沙枣花之间的化合物分布情况,通过同时蒸馏萃取这一前处理手段结合 GC-MS 和 autoGCMSDataAnal,成功鉴定出 48 种化合物,其中大部分化合物都具有芳香气味,本研究为不同产地之间的沙枣花化学成分分析以及含量相对变化提供了一定的理论基础,旨在为沙枣花后期开发利用提供支撑。同时,本研究有望将 autoGCMSDataAnal 应用于评价其他植物来源样本中挥发性成分的研究(如宁夏地区葡萄酒呈香呈味成分分析)提供新的研究方法。

### 参 考 文 献:

[1] 吕金顺.沙枣花挥发性和半挥发性成分的分析[J].林业科学,2007,43(3):122-126.

[2] 邢世瑞.宁夏中药志(下卷)[M].银川:宁夏人民出版社,1990:15.

[3] 王妍,巨涛,王立新,等.超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取及气质联用研究宁夏沙枣花的芳香成分[J].香料香精化妆品,2007,3:1-4.

[4] 张振华,俞维,王基云.沙枣花超临界二氧化碳萃取物清除自由基的研究[J].时珍国医国药,2010,21(6):1 335-1 336.

[5] 张振华,解宁湘,王基云,等.DPPH 法测定沙枣花水提取物各组分清除自由基的研究[J].时珍国医国药,2011,22(11):2 703-2 704.

[6] 杨虎,高国强.超临界 CO<sub>2</sub> 萃取及气质联用分析沙枣花精油成分[J].食品科学,2013,34(14):152-156.

[7] 刘晔玮,邸多隆,王勤.沙枣花挥发油的化学成分及其指纹图谱的研究[J].食品科学,2003,24(7):111-113.

[8] XIE H, CHEN X, LI M, et al. Angustifoloid B, a flavonoid glycoside dimer with cyclobutane from *Elaeagnus angustifolia* flowers[J]. *Tetrahedron Lett.*, 2020, 61(23): 151 946.

[9] 陈晓雨,韩建欣,刘玉霜,等.维吾尔族医常用药材沙枣花的化学成分研究[J].中国中药杂志,2018,43(9):1 749-1 753.

[10] 吕虹霞.沙枣花及沙枣叶挥发性成分的对比研究[J].粮食与油脂,2018,31(9):73-76.

[11] 张瑜.沙枣花特征香气成分鉴别及其指纹图谱的建立[D].石河子:石河子大学,2018.

[12] 丁嘉文,陈易彤,谢晓,等.四种不同方法提取沙枣花挥发物的成分分析[J].植物科学学报,2015,33(1):116-125.

[13] ZHANG Y Y, ZHANG Q, ZHANG Y M, et al. A comprehensive automatic data analysis strategy for gas chromatography-mass spectrometry based untargeted metabolomics[J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, 1 616:460 787.

[14] ZHANG B Y, LU C, LI W B, et al. Ethyl cinnamate derivatives as promising high-efficient acaricides against *Psoroptes cuniculi*: Synthesis, bioactivity and structure-activity relationship [J]. *Chem. Pharm. Bull.*, 2015, 63(4):255-262.

[15] YEN G C, CHEN Y L, SUN F M, et al. A comparative study on the effectiveness of cis- and trans-form of cinnamic acid treatments for inhibiting invasive activity of human lung adenocarcinoma cells [J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011, 44(3):281-287.

[16] 薛颖,陈杭.沙姜中肉桂酸乙酯类化合物抗促癌作用的研究[J].卫生研究,2002,31(4):247-248;251.

[17] TORBATI M, ASNAASHARI S, HESHMATI AFSHAR F. Essential oil from flowers and leaves of *Elaeagnus Angustifolia* (Elaeagnaceae): Composition, radical scavenging and general toxicity activities[J]. *Adv. Pharm. Bull.*, 2016, 6(2):163-169.

[18] 佟彬良.LC-MS/MS 法测定大鼠体内反式-橙花叔醇的血药浓度及药动学的研究[D].石家庄:河北医科大学,2019.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0204

化学试剂,2022,44(11),1665~1669

## 右奈必洛尔中间体的手性光谱研究

杨蓓蓓,李莉\*

(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所,北京 100050)

**摘要:**1-[6-氟-(2*R*)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*)-1,2-乙二醇(INT)是合成选择性 $\beta$ 受体阻滞剂右奈必洛尔的关键中间体,其绝对构型决定了产物的立体化学特征。采用手性光谱学方法,对比其左旋异构体(-)-INT的实验电子圆二色谱(ECD)和(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT的理论ECD图谱,以及解析金属试剂 $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ 衍生化产生的诱导圆二色谱信号,确定(-)-INT异构体的绝对构型为(1*R*,2*R*)。同时,通过基于含时密度泛函理论的量化计算得到(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT的比旋光度,建立了甲醇和氯仿中的比旋光度符号与该结构绝对构型的关联,为快速准确判断其立体结构提供了依据。

**关键词:**右奈必洛尔;电子圆二色谱;比旋光度;含时密度泛函理论;绝对构型

**中图分类号:**0641.6 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1665-05

**Chiroptical Study of the Key Intermediate of Dexnebivolol** YANG Bei-bei, LI Li\* (Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1665~1669

**Abstract:** 1-[(2*R*)-6-Fluorochroman-2-yl]-(1*R*)-ethane-1,2-diol (INT) is a key intermediate in the synthesis route of dexnebivolol, which is a selective  $\beta$ -receptor blocker with antihypertensive activity. The absolute configuration of its levorotary isomer (-)-INT was established by multiple chiroptical methods, including comparison of experimental electronic circular dichroism (ECD) spectrum of (-)-INT and the calculated ECD of (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT, and dimolybdenum tetraacetate [ $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ ] method for chiral *vic*-diol moiety. Our results showed that (-)-INT should be 1*R*,2*R* configuration. Meanwhile, the specific optical rotation at the sodium D-line was calculated by using time-dependent density functional theory, to further correlate the relationship between the sign of optical rotation in methanol and chloroform and absolute configuration, which could facilitate the rapid and accurate discrimination of its stereostructure.

**Key words:** dexnebivolol; electronic circular dichroism; optical rotation; time-dependent density function theory; absolute configuration

$\beta$ 受体阻滞剂被广泛使用在各种心血管疾病,如高血压、心绞痛和心律失常等。奈必洛尔(Nebivolol)是第三代选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,用于轻至中度高血压的临床治疗,还可用于心绞痛和充血性心力衰竭的治疗。它能高度选择性地拮抗 $\beta_1$ 肾上腺素能受体,调节血管内皮释放一氧化氮,引起血管生理性扩张;还能诱导冠状动脉内皮依赖性扩张,保护心肌细胞免于单电子氧损伤<sup>[1]</sup>。

奈必洛尔的化学结构包含4个手性中心,理论上应该有16个光学异构体存在,但由于具有一个含氮原子的对称面,所以共有10个异构体。在这些异构体中,只有(+)-*SRRR*和(-)-*RSSS*两种异构体有显著的生物学活性,市售的奈必洛尔药品均为两者的混合物。(+) -*SRRR*异构体对选择性 $\beta_1$ 受体的阻滞作用比(-)-*RSSS*异构体强100倍,而(-)-*RSSS*异构体可以通过L-精氨酸-NO途

径控制一氧化氮的释放,具有内皮细胞依赖性血管扩张作用<sup>[2]</sup>。

手性转换(Chiral Switch)是手性药物开发的重要途径,通过将已上市的外消旋体药物转化为单一光学异构体,增加药效和选择性,降低毒副作用,同时减少在药代动力学中由立体选择性引起的药物相互作用<sup>[3,4]</sup>。因此,合成奈必洛尔的单一光学异构体,可以更好地利用其不同药理活性特点。

1-[6-氟-(2*R*)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*)-1,2-乙二醇(INT,图1)是右奈必洛尔合成

收稿日期:2022-03-28;网络首发日期:2022-08-16

作者简介:杨蓓蓓(1980-),女,北京人,硕士,助理研究员,主要研究方向为手性药物分析。

通讯作者:李莉, E-mail: annaleelin@imm.ac.cn。

引用本文:杨蓓蓓,李莉.右奈必洛尔中间体的手性光谱研究[J].化学试剂,2022,44(11):1665-1669。

过程中重要的手性构建单元。但大量文献检索结果显示,其标示为(1*R*,2*R*)-异构体的比旋光度(OR)符号有正有负,数值也有较大差异<sup>[5-10]</sup>。近年来重点开展手性药物和中间体的手性光谱研究,这一问题引起了极大的关注。手性光谱包括比旋光度(OR)、旋光光谱(ORD)、电子圆二色谱(ECD)和振动圆二色谱(VCD)等,是利用手性分子对左旋和右旋圆偏振光的吸收或折射不同,研究手性分子立体化学的光谱学方法。近年来,随着量化计算在手性光谱图谱解析中的应用,手性光谱学方法在手性药物、天然产物等绝对构型确定中发挥着越来越重要的作用<sup>[11,12]</sup>。

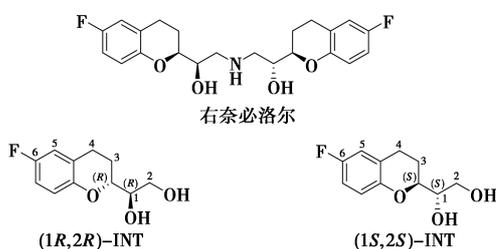


图1 右奈必洛尔及其中间体的化学结构

Fig.1 Structures of dexnebibivolol and its key intermediates

本文采用金属钼试剂方法确定侧链上与羟基相连的手性碳的绝对构型,结合对ECD和OR的实验测定和理论计算,最终确定(-)-INT的绝对构型为(1*R*,2*R*),并建立了比旋光度的符号与其绝对构型的关联。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

申光SGW-5型自动旋光仪(上海仪电物理光学仪器有限公司);Jasco J-815型圆二色谱仪(日本Jasco公司)。

甲醇、氯仿、DMSO(分析纯,北京化工厂);醋酸钼二聚体( $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ ,美国Sigma-Aldrich公司);右奈必洛尔合成中间体(-)-INT由中国医学科学院北京协和医学院药物研究所谢平教授课题组提供,化学纯度 $\geq 98\%$ ,光学纯度 $\geq 98\%$ ,相对构型通过核磁共振确证。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 电子圆二色谱(ECD)测定

精确称取(-)-INT样品,用甲醇溶解配制成0.2 mg/mL溶液。扫描速度为100 nm/min,石英杯厚度为1 mm。测定甲醇溶液的ECD图谱,并

将甲醇的ECD图谱作为本底从(-)-INT的实验图谱中扣除。

#### 1.2.2 $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ 试剂法

精密称量(-)-INT样品,用DMSO配制成0.5 mg/mL溶液,记录其ECD图谱。按照 $n(\text{DMSO溶液}) : n(\text{Mo}_2(\text{OAc})_4) = 1 : 2$ 的比例混合后充分溶解,记录ECD图谱,连续测定3次以上,直至图谱稳定,即Cotton效应强度无明显变化。扣除化合物本身的ECD信号,得到诱导的电子圆二色谱(ICD)。

#### 1.2.3 比旋光度(OR)测定

精密称量50 mg(-)-INT样品,用氯仿溶解并定容至10 mL,配制成5 mg/mL溶液。在20 °C下,于589.3 nm钠光源下测定旋光度,并计算比旋光度。

### 1.3 理论计算方法

采用B3LYP泛函在6-311+G(d,p)水平对(1*R*,2*R*)-INT的构象进行结构优化,并进行频率分析以确认构象的稳定性和计算Boltzmann分布。选择Boltzmann含量高于0.1%的构象,在B3LYP/6-311+G(d,p)基组水平进行ECD和OR的计算。在结构优化和ECD/OR计算过程中,使用基于密度的溶剂模型(Solvation Model Based on Density,SMD)和相应的测试溶剂模拟真实的溶剂环境。所有量化计算都运用Gaussian 16程序<sup>[13]</sup>进行。

## 2 结果与讨论

### 2.1 ECD实验图谱与理论计算

右奈必洛尔合成中间体(-)-INT的实验ECD图谱在甲醇中测试得到,结果如图2所示。其ECD图谱有两个Cotton效应带,在224.5 nm处为

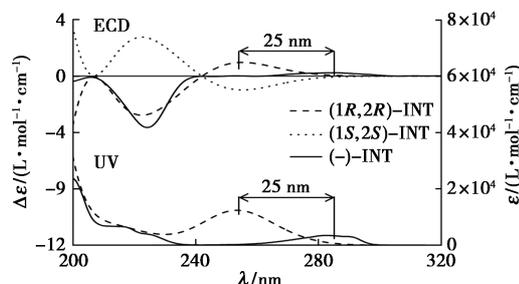


图2 (-)-INT的实验图谱与(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT的理论图谱比较

Fig.2 Comparison of experimental spectra of (-)-INT and theoretical spectra of (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT

一个强的负 Cotton 效应 ( $\Delta\varepsilon = -3.64 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ), 而 285 nm 处为一个较弱的正 Cotton 效应 ( $\Delta\varepsilon = +0.24 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )。

手性化合物的 ECD 图谱反映了分子中的紫外生色团受到手性因素的干扰情况, 根据 ECD 信号可以推测生色团周围的立体化学特点。在化合物 INT 的结构中, 生色团是 6-氟-3,4-二氢-苯并吡喃基团, 苯并吡喃环上 C2 原子的绝对构型对 ECD 图谱具有决定性的影响。尽管 ECD 方法经过几十年的发展, 已有许多针对特定结构类型的解谱经验规则。然而, 经查阅大量文献, 难以找到合适的经验规则解析该化合物的绝对构型。目前, 采用量化计算预测化合物的 ECD 图谱并与实验图谱比对, 是确定手性化合物绝对构型的重要方法, 已大量应用于天然产物和手性药物的立体化学研究<sup>[14,15]</sup>。因此, 为解析 1-[6-氟-(2*R*<sup>\*</sup>)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*<sup>\*</sup>)-1,2-乙二醇左旋异构体((-)-INT)的绝对构型, 通过基于含时密度泛函理论(TDDFT)的量化计算, 获得化合物(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT 的理论 ECD 图谱, 并与(-)-INT 的实验 ECD 图谱比较, 对(-)-INT 的绝对构型进行了归属。

由于不确定所研究化合物的真实绝对构型, 在量化计算时, 通常先假定该化合物为一种绝对构型。如果实验结果与所计算构型的理论结果一致, 表明该化合物具有所计算的绝对构型, 反之为其对应映体。本文以(1*R*,2*R*)-INT 为模板化合物, 首先采用 TDDFT 方法和 SMD 溶剂模型模拟甲醇的溶剂效应, 在 B3LYP/6-311+G(d,p) 水平对(1*R*,2*R*)-INT 的构象进行结构优化, 根据振动频率没有虚频确认了构象的稳定性, 同时获得各个构象的 Gibbs 自由能和 Boltzmann 分布含量。然后, 采用优化得到的稳定构象, 分别计算它们在 B3LYP/6-311+G(d,p) 基组水平的 60 个激发态, 峰展宽为 0.20 eV, 得到这些构象的 ECD 图谱。最后, 经 Boltzmann 分布权重加合主要构象的图谱, 得到(1*R*,2*R*)-INT 的理论 ECD 图谱(图 2)。由于一对对映体的手性光谱具有互为镜像的特点, 同时得到(1*S*,2*S*)-INT 的 ECD 图谱。结果显示, (1*R*,2*R*)-INT 在 224 nm 处有一个强的负 Cotton 效应, 在 260 nm 处有一个较弱的正 Cotton 效应, 与(-)-INT 的 ECD 图谱特征完全相符。与实验图谱相比, 理论 ECD 图谱中的第一个 Cotton

效应蓝移了 25 nm, 这与 UV 图谱中第一吸收带蓝移 25 nm 一致。由此, 可以判断(-)-INT 异构体具有(1*R*,2*R*)的绝对构型。

## 2.2 金属钼试剂方法及结果

醋酸钼二聚体( $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ )方法是确定邻二羟基手性碳原子绝对构型的一种快速、高效的方法<sup>[16,17]</sup>。其原理是,  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  与邻二羟基配位, 限定了手性化合物的构象, 而  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  作为紫外生色团受到配体分子手性中心的微扰, 在特定波长产生明确的 Cotton 效应。 $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  与手性分子形成配合物的过程无需特殊条件, 经过简单的混合即可完成。通过测定加入  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  前后的 ECD 图谱, 扣除化合物本身的 ECD 信号, 得到 ICD 图谱。该方法采用 Sznatzke's 规则解析图谱, 考察 ICD 图谱中 310 nm 附近的 Cotton 效应, 确定配体邻二醇手性碳原子的绝对构型。

从图 1 可知, 化合物 INT 的侧链上含有邻二醇结构片段。因此, 可以根据金属钼试剂方法, 获得 ICD 图谱, 确定羟基手性碳原子的绝对构型, 然后根据相对构型判断其他手性碳原子的绝对构型。

在 1-[6-氟-(2*R*<sup>\*</sup>)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*<sup>\*</sup>)-1,2-乙二醇左旋体((-)-INT)的 DMSO 溶液中加入  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  所得到的 ICD 图谱如图 3 所示, 在 310 nm 处显示正的 Cotton 效应 ( $\Delta\varepsilon = +2.84 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )。根据 Sznatzke's 规则, 邻二醇分子与金属试剂中心 Mo 原子的最佳配位方式是采取 (Mo—O)—C—C—(O—Mo) 扭角大约为 60° 的构象, 310 nm 附近的 Cotton 效应的符号与这个二面角的螺旋符号一致。最佳配位

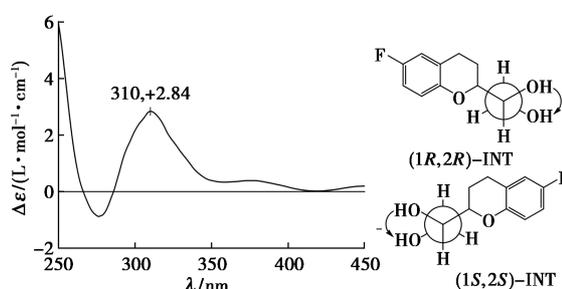


图 3 1-[6-氟-(2*R*<sup>\*</sup>)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*<sup>\*</sup>)-1,2-乙二醇((-)-INT)与  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  反应产生的 ICD 图谱

Fig.3 ICD spectra of in situ formed  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  of levo-1-(6-fluorochroman-2-yl) ethane-1,2-diol ((-)-INT)

构象由手性分子中取代基的大小决定,大体积的基团在配合物中总是倾向远离羟基的位置,以利于与金属中心的配位。因此,判断(1*R*,2*R*)-INT 产生正的 Cotton 效应,而(1*S*,2*S*)-INT 应该在 310 nm 处产生负的 Cotton 效应。由于(-)-INT 所得到的 ICD 图谱中,310 nm 处为正的 Cotton 效应,推断(-)-INT 为(1*R*,2*R*)构型。

### 2.3 比旋光度的实验测定与理论计算

通过查阅文献发现,对于 1-[6-氟-(2*R*<sup>\*</sup>)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*<sup>\*</sup>)-1,2-乙二醇的一对对映体,标示为(1*R*,2*R*)-INT 构型在文献中记载的 OR 数值差别较大,而且符号有正有负(表 1)。测定了(-)-INT 在氯仿中的 OR,结果为  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110.0$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>)。这与文献[6]、[10]所报道的比旋光度符号相同,数值相近,但与在甲醇中的数据符号相反<sup>[5,7-9]</sup>。

表 1 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT 的比旋光度数据

Tab.1 Optical rotation values of (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT

OR 实验值 标示为(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-INT 的样品	OR 计算值	
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-INT (CHCl <sub>3</sub> )	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-INT (CHCl <sub>3</sub> )
-96.1 ( $c = 0.72$ , CHCl <sub>3</sub> ) <sup>[6]</sup>	-136.79 (CHCl <sub>3</sub> )	+136.79 (CHCl <sub>3</sub> )
+63.08 ( $c = 0.1$ , CH <sub>3</sub> OH) <sup>[5,8]</sup>	-136.86 (CH <sub>3</sub> OH)	+136.86 (CH <sub>3</sub> OH)
+98.3 ( $c = 0.053$ , CH <sub>3</sub> OH) <sup>[7]</sup>		
+65.8 ( $c = 0.1$ , CH <sub>3</sub> OH) <sup>[9]</sup>		
-113.1 ( $c = 1$ , CH <sub>3</sub> OH) <sup>[10]</sup>		
-110.0 ( $c = 0.5$ , CHCl <sub>3</sub> )		

为进一步确认(-)-INT 异构体的绝对构型,对(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT 在甲醇、氯仿两种溶剂中的 OR 值进行了理论计算。采用模板化合物(1*R*,2*R*)-INT 在甲醇、氯仿中的稳定构象,计算单个构象在 589.3 nm 下的 OR 值,并通过 Boltzmann 分布权重加合得到(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-INT 的 OR 值。结果显示,(1*R*,2*R*)-INT 在甲醇和氯仿中的理论 OR 符号均为负,且数值接近,而(1*S*,2*S*)-INT 则在甲醇和氯仿中均显示为正的 OR 数据(表 1)。因此,可以判断(-)-INT 的绝对构型为(1*R*,2*R*),而比旋光度为正值样品具有(1*S*,2*S*)的构型。

### 3 结论

本研究通过基于含时密度泛函理论的量化计算和邻二醇的 Mo<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> 衍生化方法,确定了右

奈必洛尔合成中间体(-)-INT 的绝对构型为(1*R*,2*R*)。同时,建立了 1-[6-氟-(2*R*<sup>\*</sup>)-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-2-基]-(1*R*<sup>\*</sup>)-1,2-乙二醇的绝对构型与在各种溶剂中 OR 符号的关联。这为奈必洛尔单一光活体的立体定向合成提供了依据,也为手性医药中间体的立体结构分析方法提供了参考。

### 参考文献:

- [1] CICCERO A F G, KUWABARA M, BORGHI C. A critical review of nebivolol and its fixed-dose combinations in the treatment of hypertension [J]. *Drugs*, 2018, **78**: 1 783-1 790.
- [2] STEFANO E, ULISSE G, ANNA F P, et al. Effect of dl-nebivolol, its enantiomers and metabolites on the intracellular production of superoxide and nitric oxide in human endothelial cells [J]. *Pharmacol. Res.*, 2007, **55**(4): 303-309.
- [3] WSOL V, SKALOVA L, SZOTAKOVA B. Chiral inversion of drugs: Coincidence or principle [J]. *Cur. Drug Metabolism*, 2004, **5**(6): 517-533.
- [4] 陶林, 刘河, 仲伯华. 手性转换在手性药物研究中的应用 [J]. *化学试剂*, 2008, **30**(12): 903-907.
- [5] WANG N X, YU A G, LI Q S, et al. Synthesis of (*S*, *R*, *R*)- $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Iminobis(methylene) bis(6-fluoro-3*H*, 4*H*-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-methanol) [J]. *Synthesis*, 2007, **8**: 1 154-1 158.
- [6] CARREÑO M C, HERNÁNDEZ-TORRES G, URBANO A, et al. Sulfoxide-directed stereocontrolled access to 2*H*-chromans: Total synthesis of the (*S*, *R*, *R*)-enantiomer of the antihypertensive drug nebivolol [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **12**: 2 035-2 038.
- [7] YANG Y X, LIU S X. Asymmetric-catalysed preparation and stereochemistry of (*R*, *R*)-( *S*, *R*)-(6-fluoro-2-chromanyl)-1, 2-ethanediol [J]. *J. Chem. Res.*, 2007, **9**: 506-508.
- [8] YU A G, WANG N X, XING Y L, et al. A Convenient synthesis of 1-[6-fluoro-(2*S*)-3*H*, 4*H*-dihydro-2*H*-2-chromenyl]-(1*R*)-1, 2-ethanediol and 1-[6-fluoro-(2*R*)-3*H*, 4*H*-dihydro-2*H*-2-chromenyl]-(1*R*)-1, 2-ethanediol [J]. *Synlett*, 2005, **9**: 1 465-1 467.
- [9] CHANDRASEKHAR S, REDDY M V. Enantioselective total synthesis of the antihypertensive agent (*S*, *R*, *R*)-nebivolol [J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**(34): 6 339-6 344.
- [10] 郑志国. 奈必洛尔的合成方法及其中间体化合物: CN104 650 022[P]. 2018-9-25.

- [11] LLUÏSA P G, DAVID B A. Spontaneous resolution, whence and whither: From enantiomeric solids to chiral liquid crystals, monolayers and macro- and supramolecular polymers and assemblies [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**: 941-967.
- [12] GENNARO P, LORENZO D B, NINA B. Conformational aspects in the studies of organic compounds by electronic circular dichroism [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**: 4 603-4 625.
- [13] Gaussian 16, revision B. 01, Gaussian, Inc. Available from: [www.gaussian.com](http://www.gaussian.com).
- [14] LI L, LI C, SI Y K, et al. Absolute configuration of buagafuran: An experimental and theoretical electronic circular dichroism study [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2013, **24**(6): 500-502.
- [15] LI L, YANG B B, SI Y K. Chiroptical properties of artemisinin and artemether investigated using time-dependent density functional theory [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2014, **25**(12): 1 586-1 590.
- [16] LORENZO D B, GENNARO P, CARMELA P, et al. Determination of absolute configuration of acyclic 1,2-diols with  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4 \cdot 1$ . Snatzke's method revisited [J]. *J. Org. Chem.*, 2001, **66**: 4 819-4 825.
- [17] 刘静, 牡丹, 司伊康, 等.  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  试剂在邻二醇类结构绝对构型确定中的应用 [J]. *有机化学*, 2010, **30**: 1 270-1 278.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0284

化学试剂,2022,44(11),1670~1675

## 新型低共熔溶剂液-液微萃取技术检测食品中的苏丹红类色素

袁琳,单志卓,桂旖淳,张毅\*,王颖臻  
(昆明学院 化学化工学院,云南 昆明 650214)

**摘要:**建立了一种基于绿色低共熔溶剂(DES)的漩涡辅助分散液-液微萃取(VA-DLLME)技术与高效液相色谱联用测定食品中苏丹红类色素的方法。结果表明, $n$ (辛酸): $n$ (己醇)=1:1时组成的低共熔溶剂对苏丹红具有最佳的萃取效率。对影响萃取效率的各种参数,包括低共熔溶剂的组成和用量、漩涡时间以及盐浓度等进行了优化。最佳萃取条件为:低共熔溶剂用量 50  $\mu$ L,漩涡时间 4 min,盐浓度为 1 mg/mL。在最优条件下,该方法线性关系良好,相关系数大于 0.998 3,检出限和定量限分别为 1.0~1.5 ng/mL 和 3.0~4.7 ng/mL。对番茄酱、甜辣酱、西瓜味芬达饮料在加标浓度下测定苏丹红,加标回收率为 86.6%~114.8%,相对标准偏差均小于 9.8%,具有较好的重现性。该方法能简单、有效地应用于食品样品中苏丹红的检测。

**关键词:**低共熔溶剂;苏丹红类色素;漩涡辅助分散液-液微萃取;高效液相色谱(HPLC)

中图分类号:O656.3 文献标识码:A 文章编号:0258-3283(2022)11-1670-06

**Deep Eutectic Solvent Assisted Liquid-liquid Microextraction of Sudan Dyes from Food Samples** YUAN Lin, SHAN Zhi-zhuo, GUI Yi-chun, ZHANG Yi\*, WANG Ying-zhen (Department of Chemical Science & Technology, Kunming University, Kunming 650214, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1670~1675

**Abstract:** A vortex-assisted dispersive liquid-liquid microextraction method together with high performance liquid chromatography was developed for the determination of Sudan dyes in food samples. The hydrophobic deep eutectic solvent,  $n$ (caprylic acid) :  $n$ (hexanol) = 1:1 was used as the extraction solvent. The optimized conditions were as follows; amount of the eutectic solvent was 50  $\mu$ L, vortex time was 4 min and the salt concentration was 1 mg/mL. The method exhibited good linearity with linear coefficients greater than 0.998 3. Limits of detection and limits of quantification were in the range of 1.0~1.5 ng/mL and 3.0~4.7 ng/mL. Finally, the proposed method was successfully applied to the determination of three Sudan dyes in food samples (ketchup, sweet chili sauce and watermelon-flavored Fanta) with relative recoveries in the range of 86.6%~114.8%, and the relative standard deviations (RSDs) were all lower than 9.8%. Therefore, the method can be simply and effectively applied to the detection of Sudan dyes in food samples.

**Key words:** deep eutectic solvent; Sudan dyes; vortex-assisted liquid-liquid microextraction; high performance liquid chromatography (HPLC)

苏丹红为亲脂性偶氮化合物,主要包括 I、II、III 和 IV 这 4 种,其共有的偶氮基团与芳环构成的偶氮苯大共轭体系能够吸收一定波长的可见光,使其显现出一定的颜色。因此,该物质作为人工合成色素常被用于食品添加剂。经研究发现,该结构会对人体肝肾器官造成伤害,甚至致癌。国际癌症研究机构已把苏丹红 I、II、III 和 IV 列为动物致癌物<sup>[1]</sup>。我国食品药品监督管理局禁止将苏丹红作为食品添加剂用于改变食品的外观和色泽。

食品中苏丹红色素检测方法主要包括高效液相色谱法(HPLC)<sup>[2]</sup>、超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS)<sup>[3]</sup>和气相色谱-质谱(GC-MS)<sup>[4]</sup>

等。由于食品样品相对复杂且待测物含量低,在使用高效液相色谱和紫外联用技术检测时需辅以合适的样品前处理方法进行净化和富集。目前,

收稿日期:2022-04-20;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:云南省地方高校基础联合面上项目(ZX20220116);云南省地方高校基础联合青年项目(2018FH001-102);昆明学院人才引进项目(YJL18011)。

作者简介:袁琳(1977-),女,云南昆明人,博士,教授,主要研究方向为分析化学。

通讯作者:张毅,E-mail:zhangyi26@163.com。

引用本文:袁琳,单志卓,桂旖淳,等.新型低共熔溶剂液-液微萃取技术检测食品中的苏丹红类色素[J].化学试剂,2022,44(11):1670-1675。

固相萃取<sup>[5]</sup>、双溶液-搅拌棒微萃取<sup>[6]</sup>、U型-中空纤维液相微萃取<sup>[6]</sup>、分子基质固相萃取<sup>[7]</sup>以及分散液-液微萃取<sup>[8]</sup>等技术已广泛用于食品样品前处理中。其中分散液-液微萃取能快速且有效地分离有机相和水相,具有萃取时间短、萃取效率高优点,使其已被应用在多种样品的前处理中<sup>[9,10]</sup>。该方法主要的缺点之一是常用的萃取溶剂为四氯化碳、氯仿、氯苯等有毒化合物,与绿色分析的要求不符<sup>[11,12]</sup>。因此,开发一种更加环保、高效的萃取溶剂十分有必要。

低共熔溶剂(DES)是作为离子液体和有机溶剂的替代溶剂被提出,具有成本低、制备简单、纯度高和绿色环保等优点<sup>[13,14]</sup>。低共熔溶剂的制备是由氢键供体(HBD)和氢键受体(HBA)在氢键作用下相互连接,所形成的低共熔溶剂相比于单一组分熔点降低,并对有机、无机化合物表现出强大的溶解能力<sup>[15-17]</sup>,使其成为萃取溶剂的理想选择<sup>[18]</sup>。早期合成的低共熔溶剂是亲水性的,这极大的限制了其在水相样品中的应用。近年来,分析科学家已开始研究设计制备疏水性的低共熔溶剂,并用于水相样品前处理中。如陈梦轩等<sup>[19]</sup>等选取樟脑为氢键受体、对氯苯酚为氢键供体合成了新型高密度疏水性低共熔溶剂,并将其用于测定黄酒中黄曲霉毒素。本课题组也设计制备出多种疏水性低共熔溶剂,并且成功用于多种样品有机物的微萃取中<sup>[20-22]</sup>。目前,疏水性低共熔溶剂的种类较为有限,为了拓展其在液相微萃取中的应用,引入新的疏水性低共熔溶剂极为必要<sup>[23-25]</sup>。

本实验主要目的是建立一种简单、绿色的旋涡辅助分散液-液微萃取和高效液相色谱联用方法用于检测食品样品中的苏丹红。分别选取己醇和辛醇作氢键供体,而以辛酸和癸酸作氢键受体合成 4 种不同的疏水性低共熔溶剂作为萃取溶剂用于旋涡辅助分散液-液微萃取,并对萃取剂组成、用量、旋涡时间以及盐浓度等条件进行优化。最后将所建立的方法用于检测番茄酱、甜辣酱、西瓜味芬达饮料中的苏丹红。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

LC1260 型液相色谱仪(美国安捷伦科技(中国)有限公司);Vortex-Genie2 型涡旋振荡器(美

国 Scientific Industries 公司);HC-3018 型离心机(中科中佳公司);ME204/02 型万分之一天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

辛醇、己醇、辛酸、癸酸、氯化钠(分析纯)、苏丹红 I、苏丹红 III、苏丹红 IV(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯,德国 Merck 公司);实验用水为高纯水。

实际样品:该方法分析的食品样品分别为西瓜味芬达饮料、番茄酱和甜辣酱。所有的食品样品采购于云南省昆明市超市。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 低共熔溶剂的制备

量取适量的辛酸或癸酸、己醇或辛醇于一圆底烧瓶中,置于磁力搅拌器上在 60 °C 搅拌条件下反应 1 h,最后得到无色透明的低共熔溶剂,冷却后置于干燥器中放置备用。

#### 1.2.2 样品前处理

称取 0.5 g 番茄酱、甜辣酱样品置于塑料离心管内,加入 15 mL 乙腈,漩涡辅助混合 2 min 后,超声 20 min。5 000 r/min 离心 5 min 后,取 1 mL 上清液用水稀释至 10 mL,待萃取。西瓜味芬达饮料则用 0.45 μm 滤膜过滤待萃取。

#### 1.2.3 微萃取过程

在离心管内加入一定量的低共熔溶剂和待萃取试液,旋涡混匀后以 5 000 r/min 离心 5 min,管内混合溶液分为上(低共熔溶剂层)、下(水相)两层。将上层低共熔溶剂相取出,用 50 μL 甲醇溶解,注入高效液相色谱系统进行分析。

#### 1.2.4 苏丹红标准溶液配制

苏丹红标准储备液:用乙腈配制成浓度为 0.1 mg/mL,4 °C 下储存。标准使用液(80 ng/mL)的配制:准确移取上述标准储备液于容量瓶中,用水定容至刻度,临用现配。

#### 1.2.5 色谱条件

色谱柱:Zorbax Eclipse C18 柱,流动相为 V(超纯水):V(乙腈)=5:95,流速:1.0 mL/min。柱温:20 °C,进样量:10 μL,苏丹红 I 和苏丹红 III 的检测波长为 485 nm,苏丹红 IV 的检测波长为 515 nm。

## 2 结果与讨论

实验优化条件主要包括低共熔溶剂的组成和物质的量比、萃取溶剂的用量、萃取时间、盐浓度。

## 2.1 低共熔溶剂的选择

氢键供体和氢键受体的组成和物质的量比对低共熔溶剂的溶解度、疏水性、萃取效率等理化性质具有显著影响,本文为探究低共熔溶剂的组成及合成物质的量比对萃取效率的影响进行了实验。

### 2.1.1 低共熔溶剂的合成与选择

为探究低共熔溶剂的组成对萃取效率的影响,本实验分别选取己醇或辛醇作氢键供体(HBD)、以辛酸或癸酸作氢键受体(HBA)合成出4种物质的量比均为1:1的疏水性低共熔溶剂:辛酸和己醇(DES-1)、癸酸和己醇(DES-2)、辛酸和辛醇(DES-3)及癸酸和辛醇(DES-4)。将上述合成的4种低共熔溶剂用于萃取苏丹红色素,并进行萃取效率研究,实验结果如图1所示。当水溶液体积为8 mL,萃取剂用量为200  $\mu\text{L}$ 、旋涡时间为2 min、盐浓度为0 mg/mL时,DES-1获得的信号值普遍高于其他低共熔溶剂,且没有干扰峰出现。因此选择DES-1( $n(\text{辛酸}):n(\text{己醇})=1:1$ )作为萃取溶剂。

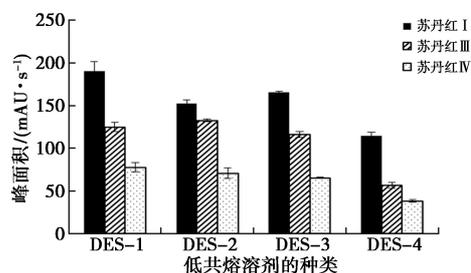


图1 低共熔溶剂组成对萃取效率的影响

Fig.1 Effect of the composition of DES on the extraction efficiency

### 2.1.2 氢键受体和氢键供体物质的量比的影响

为探究氢键受体和氢键供体合成物质的量比对萃取效率的影响,实验制备了辛酸与己醇不同物质的量比例的5种低共熔溶剂,分别为 $n(\text{辛酸}):n(\text{己醇})=3:1$ (A)、 $2:1$ (B)、 $1:1$ (C)、 $1:2$ (D)和 $1:3$ (E)。将上述合成的5种低共熔溶剂用于萃取苏丹红色素,结果如图2所示。当水溶液体积为8 mL,萃取剂用量为200  $\mu\text{L}$ 、旋涡时间为2 min、盐浓度为0 mg/mL时,组合C( $n(\text{辛酸}):n(\text{己醇})=1:1$ )获得的信号值明显高于其他低共熔溶剂,因此选择该低共熔溶剂进行后续优化实验。

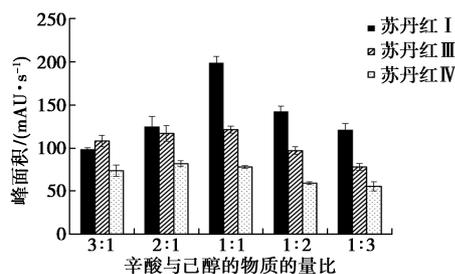


图2 氢键供体与氢键受体物质的量比对萃取效率的影响

Fig.2 Effect of molar ratio of HBA and HBD on the extraction efficiency

## 2.2 萃取剂用量的优化

待萃取物含量一定,萃取剂用量过多会使待萃取物浓度降低;过少会使待萃取物不能被全部萃取。为探究萃取剂用量对萃取效率的影响,本实验分别研究了50、100、150和200  $\mu\text{L}$ 低共熔溶剂的萃取性能,结果如图3所示。由图可知,当水溶液体积为8 mL、萃取溶剂为DES-1、旋涡时间为2 min、盐浓度为0 mg/mL;萃取剂用量在50  $\mu\text{L}$ 时峰面积最大,其原因可能是在50  $\mu\text{L}$ 时,待萃取物就能被完全萃取,之后用量的增加使得苏丹红浓度在萃取剂中反而降低。未研究萃取剂用量少于50  $\mu\text{L}$ 是因为难以操作。因此最终选择50  $\mu\text{L}$ 萃取剂做进一步的研究。

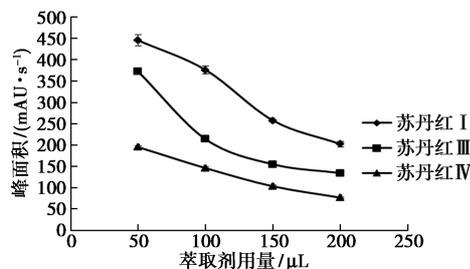


图3 萃取剂用量对萃取效率的影响

Fig.3 Effect of extraction solvent volume on the extraction efficiency

## 2.3 漩涡时间的优化

本实验是在漩涡仪辅助搅拌过程中对苏丹红进行萃取,萃取效率与漩涡时间有关。因此,本实验研究了漩涡时间为2~8 min的萃取效率,实验结果如图4所示,当水溶液体积为8 mL、萃取溶剂为DES-1、萃取剂用量为50  $\mu\text{L}$ 、盐浓度为0 mg/mL,所有分析物的峰面积在漩涡时间为4 min时达到最大值,此后略有下降。分析其原因可能是漩涡辅助分散是一个平衡过程,漩涡时间在4 min之前,未达到平衡状态,待测物未完全

进入萃取剂中;漩涡时间在 4 min 之后,有少量待测物从萃取剂中溢出。因此,选择漩涡时间为 4 min 继续优化实验。

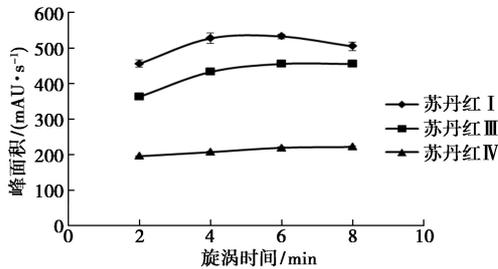


图 4 漩涡时间对萃取效率的影响

Fig.4 Effect of vortex time on the extraction efficiency

### 2.4 萃取液盐浓度的优化

萃取过程中,适量地加入盐可以利用盐析作用降低分析物在水相中的溶解度,而进入有机相中,由此提高萃取效率。为探究不同盐浓度对萃取效率的影响,本实验分别研究了萃取溶液盐浓度为 0、1、3、5、10 mg/mL 的萃取性能,结果如图 5 所示。当水溶液体积为 8 mL、萃取溶剂为 DES-1、萃取剂用量为 50  $\mu$ L、漩涡时间为 4 min、NaCl 浓度为 1 mg/mL 时,峰面积最大,分析原因可能是盐浓度低于 1 mg/mL 时,溶液中的分析物未能完全析出,萃取效率不佳;而盐浓度高于 1 mg/mL 时,过量的无机盐使溶液粘度增加,分析物从水相进入低共熔溶剂的速率降低,萃取效率反而下降。因此,选择 1 mg/mL NaCl 萃取液继续优化实验。

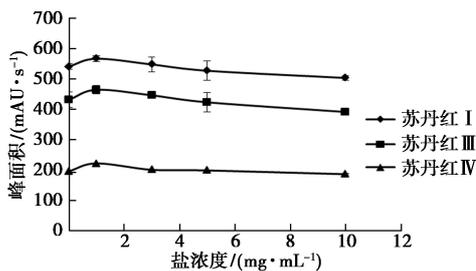


图 5 盐浓度对萃取效率的影响

Fig.5 Effect of salt concentration on the extraction efficiency

### 2.5 萃取苏丹红类色素的特征量分析

为了验证所建立方法的可靠性,依次考察了在实验最优条件下的 3 种苏丹红色素的线性范围、相关系数、检出限、定量限和相对标准偏差这 5 个分析特征量,结果如表 1 所示。由表可知,3 种苏丹红类的线性范围为 5~1 000 ng/mL,相关

系数( $r$ )皆大于 0.998 3,在线性浓度范围内,选择浓度为 10 ng/mL 的目标分析物作为加标浓度计算相对标准偏差(RSD)( $n=5$ ),其结果在 1.0%~6.7%范围内。检出限(LOD)定义为信噪比等于 3 时的浓度,为 1.0~1.5 ng/mL。定量限(LOQ)定义为信噪比等于 10 时的质量浓度,为 3.0~4.7 ng/mL。

表 1 方法的线性范围、相关系数、检出限、定量限和相对标准偏差

Tab.1 Linear ranges, correlation coefficients, limits of detection, limits of quantification and relative standard deviations of the developed method

待测物	线性范围/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	相关 系数	检出限/ (ng· mL <sup>-1</sup> )	定量限/ (ng· mL <sup>-1</sup> )	相对标准 偏差/%
苏丹红 I	5~1 000	0.998 3	1.0	3.0	1.0
苏丹红 III	5~1 000	0.998 7	1.5	4.7	6.7
苏丹红 IV	5~1 000	0.998 7	1.5	4.7	1.5

### 2.6 实际食品样分析

为了评价该方法的实用性,对食品样(番茄酱、甜辣酱、西瓜味芬达饮料)经处理后用分散液-液微萃取和高效液相色谱联用方法进行检测,并未检测到目标分析物,说明番茄酱、甜辣酱和西瓜味芬达中目标分析物的含量低于该检测方法的检出限或未添加目标分析物。为证明本方法的可行性,对经过 1.2.2 样品前处理的待萃取试液进行加标定量,加入量分别为 10、100、250 ng/mL。在最优化实验条件下,对每个食品样在加标浓度下平行测定 3 次,结果见表 2。由结果可知,苏丹红 I 的加标回收率为 86.6%~108.2%,RSD 为

表 2 本法应用于分析实际食品样中苏丹红的结果

Tab.2 This method was applied to the analysis of Sudan dyes in real food samples

样品	待测物	加标量					
		10 ng/mL		100 ng/mL		250 ng/mL	
		回收 率/%	RSD/ %	回收 率/%	RSD/ %	回收 率/%	RSD/ %
番茄酱	苏丹红 I	108.2	2.2	95.2	9.8	98.2	4.0
	苏丹红 III	108.4	5.8	93.7	1.2	96.5	5.4
	苏丹红 IV	94.0	3.8	93.9	2.4	97.5	4.6
甜辣酱	苏丹红 I	86.6	2.2	101.5	2.1	98.1	6.9
	苏丹红 III	94.4	8.3	102.4	3.4	97.9	8.0
	苏丹红 IV	101.6	1.4	102.5	3.5	97.4	8.4
西瓜味芬达饮料	苏丹红 I	104.9	7.2	97.2	5.8	101.1	8.3
	苏丹红 III	106.1	5.7	95.6	6.0	98.1	9.6
	苏丹红 IV	98.4	3.5	114.8	8.8	91.3	7.7

2.1%~9.8%;苏丹红Ⅲ的加标回收率为93.7%~108.4%,RSD为1.2%~9.6%;苏丹红Ⅳ的加标回收率为91.3%~114.8%,RSD为1.4%~8.8%,具有较好的重现性。这些结果说明该方法在实际食品样中具有良好的应用性。

### 3 结论

本文建立了一种基于绿色低共熔溶剂的漩涡辅助分散液-液微萃取技术与高效液相色谱联用测定食品样品中苏丹红类色素的方法。结果表明,以DES-1(*n*(辛酸):*n*(己醇)=1:1)为萃取溶剂,在萃取剂用量为50 μL、漩涡时间为4 min、盐浓度为1 mg/mL的萃取最优条件下,取得了较宽的线性范围(5~1 000 ng/mL)以及较低的检出限(1.0~1.5 ng/mL)、定量限(3.0~4.7 ng/mL)和较好的精密度和准确度。通过对实际食品样的分析表明,该方法的回收率为86.6%~114.8%,相对平均偏差均小于9.8%,说明该方法在实际食品样中有良好的应用性,可用于实际食品样中苏丹红色素的测定。

### 参考文献:

- [1] 宋雁, 李宁. 食品中苏丹红的危险性评估[J]. 环境卫生学杂志, 2005, **32**(3): 129-132.
- [2] LI W J, ZHOU X, YE J J, et al. Development of a  $\gamma$ -alumina-nanoparticle-functionalized porous polymer monolith for the enrichment of Sudan dyes in red wine samples [J]. *J. Sep. Sci.*, 2013, **36**(20): 3 330-3 337.
- [3] TONG S S, LIU Q W, LI Y C, et al. Preparation of porous polymer monolithic column incorporated with graphene nanosheets for solid phase microextraction and enrichment of glucocorticoids [J]. *J. Chromatogr. A*, 2012, **1 253**: 22-31.
- [4] CHANG W, KORENAGA T. Application of a monolithic silica capillary adsorbent for the preconcentration of airborne trichloroethylene and tetrachloroethylene [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2006, **385**(6): 1 149-1 152.
- [5] PING Q, TAO Z, WEN Z, et al. Interference-free simultaneous determination of Sudan dyes in chili foods using solid phase extraction coupled with HPLC-DAD [J]. *Food Chem.*, 2011, **125**(4): 1 462-1 467.
- [6] YU C H, LIU Q, LAN L D, et al. Comparison of dual solvent-stir bars microextraction and U-shaped hollow fiber-liquid phase microextraction for the analysis of Sudan dyes in food samples by high-performance liquid chromatography-ultraviolet/mass spectrometry [J]. *J. Chromatogr. A*, 2008, **1 188**(2): 124-131.
- [7] YAN H, WANG H, QIAO J, et al. Molecularly imprinted matrix solid-phase dispersion combined with dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of four Sudan dyes in egg yolk [J]. *J. Chromatogr. A*, 2011, **1 218**(16): 2 182-2 188.
- [8] GE D D, SHAN Z Z, PANG T Q, et al. Preparation of new hydrophobic deep eutectic solvents and their application in dispersive liquid-liquid microextraction of Sudan dyes from food samples [J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2021, **413**: 3 873-3 880.
- [9] REZAEI M, ASSADI Y, HOSSEINI M R M, et al. Determination of organic compounds in water using dispersive liquid-liquid microextraction. [J]. *J. Chromatogr. A*, 2006, **1 116**(1/2): 1-9.
- [10] 徐蕊, 高仕谦, 吴友谊, 等. 无分散剂微波辅助离子液体分散液液微萃取/胶束电动色谱检测食用油中丙烯酰胺和5-羟甲基糠醛残留 [J]. 分析测试学报, 2020, **39**(6): 722-728.
- [11] 王仕兴, 牛华, 张学忠, 等. 绿色分析测试技术在食品检验中的应用 [J]. 食品工业科技, 2012, **33**(22): 378-384.
- [12] 王欢, 韩硕, 吴享文. 绿色分析检测技术在食品检验中的应用研究 [J]. 粮食流通技术, 2020, (7): 123-125.
- [13] ABBOTTA P, CAPPER G, DAVIES D L, et al. Solubility of metal oxides in deep eutectic solvents based on choline chloride [J]. *J. Chem. Eng. Data*, 2006, **51**(4): 1 280-1 282.
- [14] OSCH D, KOLLAU L, BRUINHORST A, et al. Ionic liquids and deep eutectic solvents for lignocellulosic biomass fractionation [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**(4): 2 636-2 665.
- [15] FRANCISCO M, VAN DEN BRUINHORST A, KROON M C. Low-transition-temperature mixtures (LTTMs): A new generation of designer solvents [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**(11): 3 074-3 085.
- [16] ZHANG H M, WANG Y Z, ZHOU Y G, et al. Aqueous biphasic systems containing PEG-based deep eutectic solvents for high-performance partitioning of RNA [J]. *Talanta*, 2017, **170**: 266-274.
- [17] STEFANOVIC R, LUDWIG M, WEBBER G B, et al. Nanostructure, hydrogen bonding and rheology in choline chloride deep eutectic solvents as a function of the hydrogen bond donor [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**(4): 3 297-3 306.
- [18] 冯树波, 马尚文, 宋弥新, 等. 憎水性低共熔溶剂的合成及在萃取分离领域中的应用研究进展 [J]. 化学研

- 究与应用,2020,**32**(2):177-186.
- [19]陈梦轩,吴友谊,周韞璐,等.基于低共熔溶剂的涡旋辅助悬浮固化-分散液液微萃取/高效液相色谱法测定水中三氯生与三氯卡班[J].分析测试学报,2020,**39**(4):507-513.
- [20]GE D D,WANG Y,JIANG Q,et al.A deep eutectic solvent as an extraction solvent to separate and preconcentrate parabens in water samples using in situ liquid-liquid microextraction [J]. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2019,**30**(6):1 203-1 210.
- [21]GE D D,GAO Y,CAO Y X,et al.Preparation of a new polymeric deep eutectic solvent and its application in vortex-assisted liquid-liquid microextraction of parabens in foods, cosmetics and pharmaceutical products [J]. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2020,**31**(10):1 814-1 824.
- [22]GE D D,ZHANG Y,DAI Y X,et al.Air-assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on a new hydrophobic deep eutectic solvent for the preconcentration of benzophenone-type UV filters from aqueous samples [J]. *J. Sep. Sci.*, 2018,**41**(7):1 635-1 643.
- [23]熊大珍,张倩,樊静,等.疏水性低共熔溶剂及其在含水体系萃取分离中的应用 [J]. 中国科学:化学, 2019,**49**(7):933-939.
- [24]赵桐桐,张冬昊,郭振福,等.低共熔溶剂液相微萃取技术测定5种杀菌剂农药残留分析方法 [J]. 现代食品科技, 2019,**35**(240):287-292.
- [25]ZAINAL-ABIDIN M H,HAYYAN M,WONG W F.Hydrophobic deep eutectic solvents: Current progress and future directions [J]. *J. Ind. Eng. Chem.*, 2021,**97**:142-162.

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0249

化学试剂, 2022, 44(11), 1676~1685

## 合成与工艺技术

## 银催化的基于自由基加成的偶联反应研究进展

叶之未, 林艾妮, 郦勇, 程凯\*

(绍兴文理学院 浙江省精细化学品传统工艺替代技术研究重点实验室, 浙江 绍兴 312000)

**摘要:**近年来,银催化的偶联反应也已成为有机反应中一类新颖的重要合成策略,并广泛应用于各类碳-碳键和碳-杂键的构筑。银催化剂在氧化剂辅助下使底物生成自由基,经自由基加成过程实现条件温和、操作简单和可调控的选择性偶联反应。通过价廉稳定的银催化剂替代传统的过渡金属使得有机反应具有良好的选择性和官能团耐受性。从银催化的自由基加成型氟代反应、银催化的自由基加成型偶联反应构筑碳-杂键和银催化的自由基加成型偶联反应构筑碳-碳键三方面探讨了基于自由基加成型银催化偶联策略新反应的应用和进展。

**关键词:**银催化;偶联反应;自由基加成;氟化反应;碳-碳/碳-杂键形成

**中图分类号:** O621.3    **文献标识码:** A    **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1676-10

**Research Progress on Silver-Catalyzed Coupling Reaction via Radical Addition** YE Zhi-wei, LIN Ai-ni, LI Yong, CHENG Kai\* (Zhejiang Key Laboratory of Alternative Technologies for Fine Chemicals Process, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1676~1685

**Abstract:** Silver-catalyzed cross-coupling reactions have recently emerged as a new and important category of organic transformations that find versatile applications in the construction of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds in recent years. Silver-catalyzed selective coupling reaction of radical precursors are operational simplification under mild conditions, and could be proceeded via controllable free-radical addition with the assistance of oxidants. The application of relatively cheap and stable silver catalysts to replace traditional transition metal catalysts enables the organic reactions to proceed with good selectivities and functional group tolerance. The work summarized various types of silver-catalyzed coupling strategies by radical addition, such as silver-catalyzed fluorination, silver-catalyzed coupling for carbon-hetero bond formation and silver-catalyzed coupling for carbon-carbon bond formation.

**Key words:** silver-catalyzed; coupling reaction; radical addition; fluorination reaction; carbon-carbon/carbon-hetero bond construction

自由基反应通过单电子转移(SET)的方式实现新化学键的形成,是有机化学中一类非常重要的反应。这类反应因具有反应活性好、反应条件温和、官能团容忍性好等优点,已经成为有机合成中化学键构筑的有效方法之一。近几年,基于自由基加成有机反应研究引起了广泛的研究兴趣,其在碳-碳键及碳-杂键的构建中得到了广泛的应用。自由基加成反应往往由自由基供体和自由基受体两部分组成,而发展新型自由基加成反应、开拓新催化体系,进一步拓展自由基供体和自由基受体的范围具有重要意义。

银催化的自由基反应是近年来有机化学领域研究的热点,Ag(I)/Selectfluor<sup>®</sup>、Ag(I)/过氧化物、Ag(I)/路易斯酸等催化体系的不断涌现也使得银催化的新型自由基反应得到迅速的发展<sup>[1-5]</sup>。综述了近年来在银催化的自由基加成型

反应构筑碳-氟键、银催化的自由基加成型偶联反应构筑碳-杂键和银催化的自由基加成型偶联反应构筑碳-碳键3个方面的新反应研究进展。

### 1 银催化的自由基加成型反应构筑碳-氟键

自由基型加成反应包含了不饱和 $\pi$ 键和活泼 $\sigma$ 键的选择性切断和双官能化。碳-氟键的构

收稿日期:2022-04-10;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:国家自然科学基金项目(21402123);浙江省自然科学基金项目(LY18B020006);2019年国家级大学生创新创业训练计划项目。

作者简介:叶之未(2000-),女,浙江宁波人,本科生,主要研究方向为有机合成。

通讯作者:程凯, E-mail: chengkai@usx.edu.cn。

引用本文:叶之未,林艾妮,郦勇,等.银催化的基于自由基加成的偶联反应研究进展[J].化学试剂,2022,44(11):1676-1685。

筑是有机化学中的基础问题之一。近年来随着医药、农药、材料等领域发展日益增长的需求,向有机分子中直接引入氟原子和含氟基团越来越受到关注,并发展成为国际与化学相关的研究热点之一。

### 1.1 银催化的氟原子转移型(ATRA)烯烃自由基加成反应构筑碳-氟键

过渡金属催化的烯烃加成反应是有机化合物合成的重要策略,可以实现双杂原子、碳/碳、碳/杂等类型的烯烃双官能化。而研究表明银催化可以促进烯烃原子转移型自由基加成氟化反应,成为该类型反应的有力工具。2013年,Li等<sup>[6]</sup>报道了温和条件下银催化的非活化烯烃的分子内自由基胺氟化反应。各种 N-芳基-4-戊烯酰胺在硝酸银催化下与氟试剂反应,高效构建了 5-氟甲基取代的  $\gamma$ -内酰胺。机理包含了银催化氧化性酰胺氮自由基的产生和银促进的氟原子转移过程(如图 1 所示)。

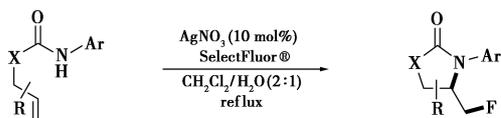


图 1 银催化的非活化烯烃的自由基胺氟化反应  
Fig.1 Silver-catalyzed radical aminofluorination of unactivated alkenes

Zhang等<sup>[7]</sup>报道了一种银催化的非活化烯烃在温和条件下的氟化磷酸化反应。在  $\text{AgNO}_3$  的催化下,于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  体系中,40 °C 条件下,各种非活化烯烃与亚磷酸二乙酯和氟试剂自由基加成得到了立体选择性好、官能团相容性好的  $\beta$ -氟烷基磷酸酯。作者提出了银催化氧化生成磷基自由基和银辅助氟原子转移的机理(如图 2 所示)。

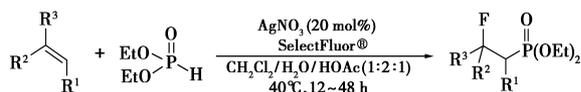


图 2 银催化的非活化烯烃的自由基氟化磷酸化反应  
Fig.2 Silver-catalyzed radical phosphonofluorination of unactivated alkenes

2014年,Zhu等<sup>[8]</sup>报道了相同体系下的氟原子转移的分子间自由基加成反应。在  $\text{NaOAc}$  存在的银催化下,非活化烯烃和活泼亚甲基化合物与氟试剂在水溶液中生成三组分产物,具有高度

选择性和良好的官能团兼容性。该氟原子转移自由基加成反应,提供了简便高效、结构多样、多功能有机氟化合物的有机合成中间体的制备方法(如图 3 所示)。

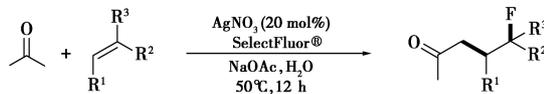


图 3 银催化的非活化烯烃与酮的碳氟化反应  
Fig.3 Silver-catalyzed carbonyl fluorination of unactivated alkenes with ketones

2017年,Chen等<sup>[9]</sup>又报道了银催化下非活化的烯烃同乙酸和氟试剂一步反应生成各种  $\gamma$ -氟代羧酸。反应经加成-环化-氟化顺序通过自由基氟化机理进行。该反应条件温和,具有高区域选择性和广泛的底物适用范围。该氟原子转移自由基加成反应为合成各种  $\gamma$ -氟代羧酸提供了便捷的途径,其官能团兼容性有助于合成更复杂的含氟化合物(如图 4 所示)。

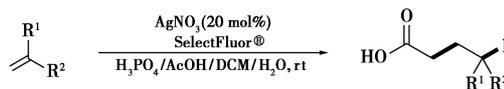


图 4 银催化的非活化烯烃与乙酸的自由基碳氟化反应

Fig.4 Silver-catalyzed radical carbonyl fluorination of unactivated alkenes with acetic acid

Li等<sup>[10]</sup>报道了银作用苯乙烯与氟试剂和水发生反马氏的羟化氟化反应,生成邻位氟代醇。反应操作简单、条件温和且官能团兼容性好,通过氟原子转移自由基加成过程一步合成羟化氟代产物(如图 5 所示)。

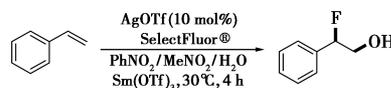


图 5 银催化的苯乙烯反马氏羟化氟化反应  
Fig.5 Silver-catalyzed anti-Markovnikov hydroxyfluorination of styrenes

### 1.2 银催化环烷醇的选择性自由基加成开环/氟化反应

近几年,人们发现了银催化下环烷醇的自由基加成历程的选择性开环/氟代反应。2015年,Ren等<sup>[11]</sup>报道了新颖的通过选择性 C—C 键的断裂合成  $\beta$ -氟代酮的方法。反应通过  $\text{Ag(I)}$ -催化的环丙醇参与的自由基重排的氟化作用,可以简洁高效地合成位点专一性的  $\beta$ -氟代酮,并可

以拓展至  $\gamma$ -、 $\delta$ -和  $\varepsilon$ -氟化酮的合成。反应在室温下即可进行,并适用于各种环烷醇结构的选择性 C—C 键的切断(如图 6 所示)。

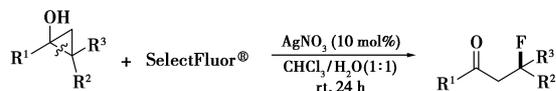


图 6 银催化环丙醇的氧化性氟化反应

Fig.6 Silver-catalyzed oxidative fluorination of cyclopropanols

随后,Zhao 等<sup>[12]</sup>也报道了相近的环丙醇和环丁醇通过银催化下区域选择性的开环构筑各种  $\beta$ -和  $\gamma$ -氟代酮结构的方法。初步机理研究表明,反应是通过自由基介导的 C—C 键断裂和 C—F 键的形成进行的(如图 7 所示)。

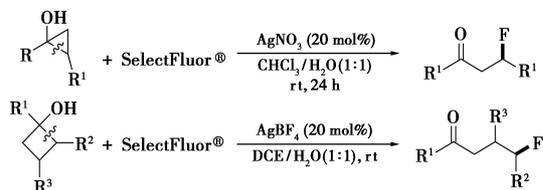


图 7 银催化的开环策略用于  $\beta$ -和  $\gamma$ -氟代酮的合成

Fig.7 Silver-catalyzed ring-opening strategy for the synthesis of  $\beta$ - and  $\gamma$ -fluorinated ketones

2016 年,Tian 等<sup>[13]</sup>报道了银催化下经过环扩张/氟化合成  $\beta$ -氟代-2-亚甲基环戊酮的反应。由 1-炔基环丁醇制备具有氟官能团的各种 2-亚甲基环戊酮,反应以水作为共溶剂,具有良好的产率和选择性,在室温下即可进行(如图 8 所示)。

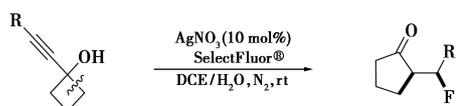


图 8 银催化的炔基环丁醇的自由基扩环/氟化反应

Fig.8 Silver-catalyzed radical ring expansion/fluorination of ethynyl cyclobutanols

## 2 银催化自由基加成型偶联反应构筑碳-杂键

### 2.1 银催化偶联构筑 C—S 键反应

2012 年,邓桂胜等<sup>[14]</sup>报道了一价银催化的磺酰氯与芳香端炔的反应,该反应以高立体选择性得到 *Z* 式烯基砜,产率 47%~72%。催化循环可能首先由炔基银与磺酰氯反式加成,随后从  $H_2O$  分子中夺取 H 原子,并消除次氯酸形成烯基银,烯基银夺取  $H^+$ ,C—Ag 键断裂后形成顺式烯基砜(如图 9 所示)。

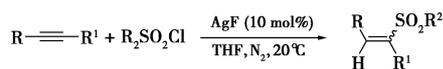


图 9 银(I)催化磺酰氯与芳香端炔的反应

Fig.9 Silver-catalyzed reaction of terminal arylacetylenes with sulfonyl chlorides

2014 年,Singh 等<sup>[15]</sup>报道了一种在硝酸银/过硫酸钾催化条件下,水溶液中直接合成  $\beta$ -酮砜的方法。烯烃经过氧化磺酰化作用,实现了烯烃和廉价的芳烃亚磺酸钠盐在空气( $O_2$ )存在下、温和条件下发生氧化磺酰化反应(如图 10 所示)。

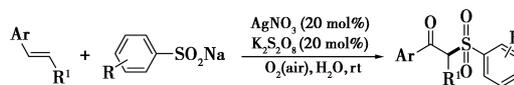


图 10 银催化的有氧条件下烯烃的氧化磺酰化反应

Fig.10 Silver-catalyzed aerobic oxysulfonylation of alkenes

同年,Singh 等<sup>[16]</sup>又报道了一个相似的合成  $\beta$ -酮砜的方法:在硝酸银催化下,苯硫酚在空气( $O_2$ )和过硫酸钾存在下与烯烃发生氧化磺化作用。作为环保型氧化剂烯烃的磺酰化,苯硫酚第一次在氧气活化中被用作磺酰化的前体。此外,该方法在室温下不使用任何引发剂能合成  $\beta$ -水合氧代硫化物(如图 11 所示)。

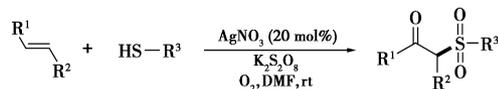


图 11 银催化的有氧条件下烯烃与苯硫酚的氧化磺酰化反应

Fig.11 Silver-catalyzed aerobic oxysulfonylation of alkenes with thiophenols

2016 年,Fang 等<sup>[17]</sup>报道了银催化的烯丙基和炔丙基醇的自由基磺酰化反应,此反应高效地合成了  $\gamma$ -羰基砜。反应中加入亚硫酸钠,反应过程中,磺酰基自由基加成到 C—C 叁键/双键,氢原子发生转移(如图 12 所示)。

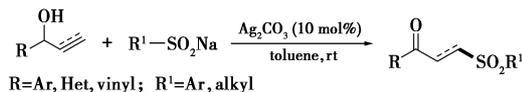


图 12 银促进的烯/炔丙醇的自由基氧化磺酰化反应

Fig.12 Silver(I)-promoted radical oxysulfonylation of allyl/propargyl alcohols

2017 年,Ning 等<sup>[18]</sup>又报道了银催化的末端炔烃与亚硫酸钠和三甲硅基叠氮的分子间氮化磺酰化反应。该三组分反应首先通过末端炔烃的氢

叠氮化加成反应生成乙烯基叠氮化物,并原位引入磺酰基自由基前体合成相应的磺酰烯胺产物。该方法可以立体选择性地合成范围广泛的氮原子上为非吸电子基团的 $\beta$ -磺酰烯胺,适合于各种进一步的转化和衍生化反应(如图 13 所示)。

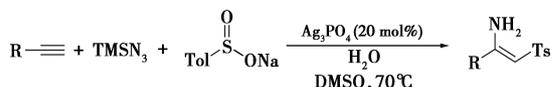


图 13 银催化的炔烃的立体选择性氨磺酰化反应

Fig.13 Silver-catalyzed stereoselective aminosulfonylation of alkynes

Wang 等<sup>[19]</sup>最近报道了亚硫酸钠与重氮酸酯的自由基型偶联反应。这种简单的自由基卡宾偶联(RCC)策略为以芳基亚磺酸钠和重氮化合物制备各种 $\beta$ -羰基芳基砜提供了一种有效的方法,其特点是底物范围广、反应规模易放大、操作简单、原料易得且反应条件温和(如图 14 所示)。

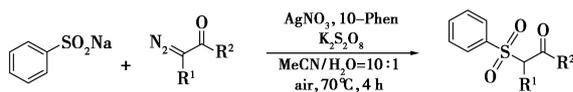


图 14 基于银卡宾的磺酰自由基的偶联反应生成 $\beta$ -羰基芳基砜

Fig.14 Cross coupling of sulfonyl radicals with silver-based carbenes to  $\beta$ -carbonyl arylsulfones

## 2.2 银催化偶联构筑 C—P 键反应

含磷有机化合物在药物化学、材料化学、有机合成化学等领域具有广泛应用,如何高效构建碳-磷键成为有机合成化学领域的研究热点。2014 年, Mi 等<sup>[20]</sup>报道了 $\alpha, \alpha$ -二芳基烯丙醇在银催化下的选择性碳磷化反应,合成了 $\beta$ -芳基- $\gamma$ -酮磷酸酯。机理研究表明反应中产生 P-自由基,然后经烯基产生新的自由基,再发生芳基 1,2-迁移形成 C(Ar)—C(sp<sup>3</sup>) (如图 15 所示)。

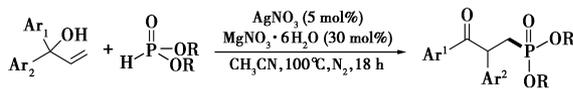


图 15 银催化的二芳基烯丙醇的碳磷化反应合成 $\beta$ -芳基- $\gamma$ -羰基磷酸酯

Fig.15 Silver-catalyzed carbonphosphonation of diaryl allylic alcohols for  $\beta$ -aryl- $\gamma$ -ketophosphonates

2015 年, Li 等<sup>[21]</sup>报道了非活化烯烃在银诱发下,发生自由基分子间的水合磷酸化反应,各种非活化的烯烃可以和亚磷酸酯化合物发生反应。他们使用电子自旋共振(ESR)和自由基钟实验

证明原子转移过程参与了该转化过程(如图 16 所示)。

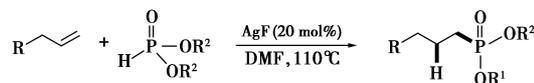


图 16 银催化的非活化烯烃的自由基分子间氢磷酸化反应

Fig.16 Silver-catalyzed free-radical intermolecular hydrophosphinylation of unactivated alkenes

2015 年, Yuan 等<sup>[22]</sup>报道了香豆素与亚磷酸酯在银催化下发生直接 Csp<sup>2</sup>—H 自由基的磷酸酯化,香豆素核在天然产物、材料化学和生物分子中是一种关键的结构,此反应为选择性生成香豆素-3-磷酸酯提供了一个可选择的方法,产率中等至良好,该方法也适用于喹诺酮类的磷酸酯化。反应通过银催化剂和硝酸镁的作用生成磷酰自由基,经与香豆素的自由基加成后氧化下去质子化,完成区域选择性磷酸酯化(如图 17 所示)。

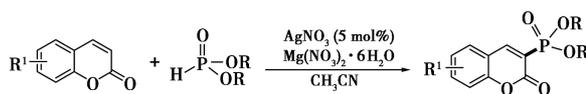


图 17 银催化的香豆素同磷酸酯的直接 Csp<sup>2</sup>—H 自由基磷酸化反应

Fig.17 Silver-catalyzed direct Csp<sup>2</sup>—H radical phosphorylation of coumarins with H-phosphites

Yuan 等<sup>[23]</sup>在 2016 年报道了银催化下 $\beta$ -芳基- $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物与亚磷酸酯发生了脱氢自由基磷酸酯化反应,得到反式取代的烯基磷酸酯,该反应在微波照射下发生。银催化 H-亚磷酸盐得到磷酰基自由基,与肉桂酸苯酯自由基加成后,经单键旋转、氧化下去质子化高立体选择性地形成反式烯基磷酸酯。该反应产率良好,具有宽泛的官能团耐受性,并且催化体系价廉易得(如图 18 所示)。

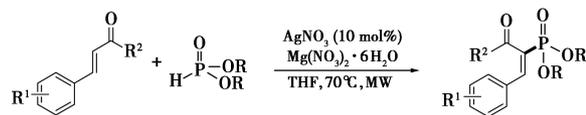


图 18 银催化的 $\beta$ -芳基- $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物同磷酸酯的区域选择性直接磷酸化反应

Fig.18 Silver-catalyzed direct regioselective phosphorylation of  $\beta$ -aryl- $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds with H-phosphites

2016 年, Sun 等<sup>[24]</sup>报道了硝酸镁存在下,碳酸银催化的吡啶选择性磷酸酯化反应。这个反应

获得 2-和 3-位取代的磷酸化吲哚,产率良好,经历自由基加成/银氧化/路易斯酸去质子化过程,以 P 为中心的自由基进攻  $C_{sp^2}-H$  键形成磷酸吲哚,结果说明适量的水在反应中起着重要作用(如图 19 所示)。

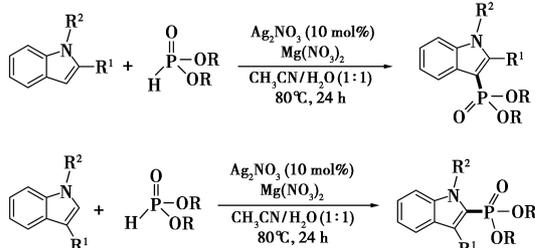


图 19 银催化的吲哚同磷酸酯的直接  $C_{sp^2}-H$  磷酸化反应

Fig.19 Silver-catalyzed direct  $C_{sp^2}-H$  phosphorylation of indoles with H-phosphites

Liu 等<sup>[25]</sup>拓展了末端炔烃的氢叠氮化加成反应的应用,通过原位生成的乙烯基叠氮化物被二芳基磷氧捕获,在水存在下发生氧化磷酸化反应。该反应提供了一种制备  $\beta$ -羰基二芳基氧化膦化合物的方法(如图 20 所示)。

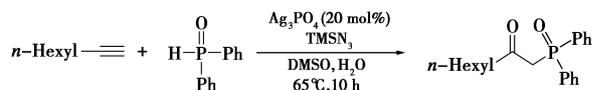


图 20 银催化的非活化炔烃同二芳基磷氧的氧化磷酸化反应

Fig.20 Silver-catalyzed oxyphosphorylation of unactivated alkynes with diarylphosphine oxide

### 3 银催化自由基加成型偶联反应构筑碳-碳键

#### 3.1 银催化环烷醇的选择性自由基开环反应

2015 年, Yu 等<sup>[26]</sup>报道了通过银催化的环扩张合成 1-萘酮的反应。温和条件下,由三级环丁醇制备得到 1-萘酮,研究表明反应包括自由基介导的  $C-C$  键断裂/ $C-C$  键形成的过程(如图 21 所示)。

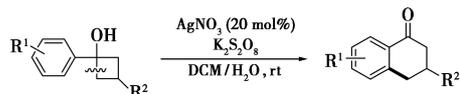


图 21 银催化的扩环反应区域选择性合成 1-四氢萘酮

Fig.21 Silver-catalyzed ring expansion for regioselective synthesis of 1-tetralones

2016 年, Wang 等<sup>[27]</sup>报道了环丙醇和 EBX 在

银催化下发生氧化开环/炔基化,从而合成 4-Yn-1-酮的方法,这个方法经过开环和炔基化形成烷基化炔烃,是个自由基过程。反应具有广泛的底物范围和极好的选择性(如图 22 所示)。

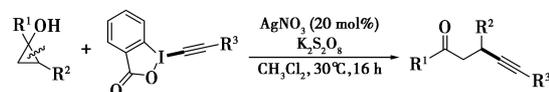


图 22 银催化的环丙醇氧化性扩环/炔基化反应  
Fig.22 Silver-catalyzed oxidative ring opening/alkynylation of cyclopropanols

2017 年, Lu 等<sup>[28]</sup>报道了叔烷醇在银催化下选择性的在杂芳烃的 C-2 位上发生烷基化,生成含羰基的烷基取代杂芳烃,这是个新颖的、原子经济性的方法。银作用下环丙醇发生开环的异核芳基化,适用于喹啉的 C2-烷基化。自由基过程包括选择性的  $C-H$  活化、 $C(sp^3)-C(sp^3)$  断裂和  $C(sp^3)-C(sp^2)$  键形成(如图 23 所示)。

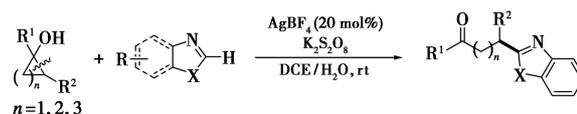


图 23 银催化的杂芳烃同环烷醇的 C2 选择性直接烷基化反应

Fig.23 Silver-catalyzed C2-selective direct alkylation of heteroarenes with cycloalkanols

最近, Che 等<sup>[29]</sup>报道了银催化的分子间的氧化性自由基加成反应,环丙醇和环丁醇通过选择性开环酰基化反应,与芳基醛反应生成 1,4-二酮和 1,5-二酮类化合物。该反应在温和的中性条件下进行,具有良好的官能团耐受性。反应机理包含自由基介导的  $C-C$  键断裂、与醛的自由基加成、水辅助的 1,2-HAT 和 SET 氧化过程。DFT 计算表明,1,2-HAT 使得热力学上不利的碳自由基对醛加成过程成为可能,为醛作为自由基受体的研究打开了新的大门(如图 24 所示)。

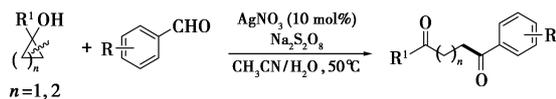


图 24 银催化的芳醛同环丙/丁醇的扩环酰基化反应  
Fig.24 Silver-catalyzed ring-opening acylation of cyclopropanols and cyclobutanols with aryl aldehydes

最近, Wang 等<sup>[30]</sup>进一步发展了环烷醇的选择性自由基开环反应,首次报道了银催化环醛亚胺与环丙醇/环丁醇的  $C-H$  键直接官能化反应。

反应条件温和,产率优良,底物范围宽,适用于克量级反应并可以进一步应用于复杂分子的结构构筑(如图 25 所示)。

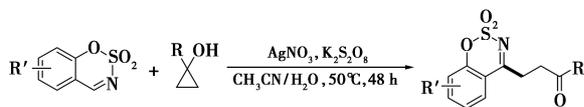


图 25 银催化的环状醛亚胺同环烷醇的扩环 C—H 官能化反应

Fig.25 Ag-catalyzed ring-opening of cycloalkanols for C—H functionalization of cyclic aldimines

### 3.2 银催化的自由基三氟甲基化

2013 年, Wu 等<sup>[31]</sup>报道了以  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  作为三氟甲基化的试剂,以醋酸高碘作为氧化剂,在银催化下,非活化的烯烃与  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  发生氢化三氟甲基化加成反应。机理研究表明,反应过程中存在  $\text{CF}_3$  自由基,在温和条件下即可有效地合成一系列反马氏区域选择性的端位三氟甲基化的烷烃化合物(如图 26 所示)。

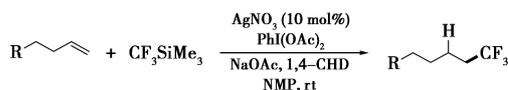


图 26 银催化的非活化烯烃同  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  的氢三氟甲基化反应

Fig.26 Silver-catalyzed hydrotrifluoromethylation of unactivated alkenes with  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$

2015 年, Teng 等<sup>[32]</sup>也选用  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  作为三氟甲基化的试剂,报道了关于银介导的具有富电子和亲核位点的亚磺酰亚胺的 N-三氟甲基化作用。在 N— $\text{CF}_3$  部分的 C—N 键长为 1.341 Å,比传统的 C—N 键短,与 C=N 双键相似(如图 27 所示)。

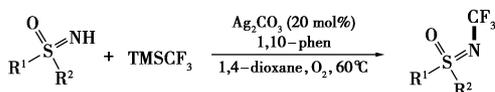


图 27 银促进的亚磺酰亚胺的 N-三氟甲基化反应

Fig.27 Silver-mediated N-trifluoromethylation of sulfoximines

2014 年, Maji 等<sup>[33]</sup>报道了由苯乙炔和 Langlois 试剂(三氟亚磺酸钠)合成  $\alpha$ -三氟甲基取代的苯乙酮反应。在银催化下, Langlois 试剂和  $\text{O}_2$  分子进入具有药理学活性的  $\alpha$ -三氟甲基酮化合物,这种方法成功地在杂环支架中生成  $\alpha$ -三氟甲基酮。实验发现,机理中涉及  $\alpha$ -苯乙炔基自由基中

间体和 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)溶剂,产生了 N-甲基丁二酰亚胺(如图 28 所示)。

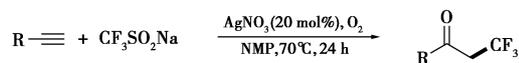


图 28 银催化的(杂)芳香炔烃的直接合成  $\alpha$ -三氟甲基酮的反应

Fig.28 Silver-catalyzed direct synthesis of  $\alpha$ -trifluoromethyl ketone from (hetero)arylacetylene

2019 年, Brochetta 等<sup>[34]</sup>研究了一种一价银催化的 Langlois's 试剂( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ )与联烯的区域选择性三氟甲基化反应。该转化可以直接方便地合成  $\alpha$ -三氟甲基化的丙烯醛衍生物,是许多含有乙烯基三氟甲基基团的药物和农用化学品的高价值合成子。该三氟甲基化方法具有多功能性、收率高、选择性好等优点。为了阐明该反应的机理,作者进行了初步的实验和计算研究(如图 29 所示)。

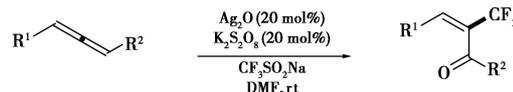


图 29 银催化的联烯的三氟甲基化合成  $\alpha$ -三氟甲基烯酮

Fig.29 Silver-catalyzed trifluoromethylation of allenes to  $\alpha$ -trifluoromethylated enones

2015 年, He 等<sup>[35]</sup>报道了一个通过使用简单的二氟和一氟代烷烃亚磺酸钠进行 N-芳基磺酰胺的氟代烷基芳基迁移的方法。苯并[d]的噻唑-2-基磺在  $\text{NaBH}_4$  作用下被还原得到  $\text{R}_f\text{SO}_2\text{Na}$ 。 $\text{R}_f\text{SO}_2\text{Na}$  是能与 N-芳基磺酰胺反应制备  $\alpha$ -芳基- $\beta$ -氟烷基胺良好的自由基氟烷基试剂。该反应具有广泛的底物范围,反应经过氟代烷基化/芳基迁移/ $\text{SO}_2$  消除的过程(如图 30 所示)。

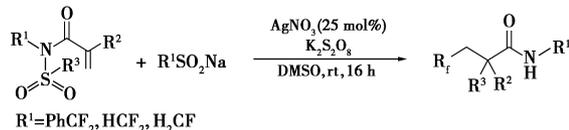


图 30 银催化的共轭 N-芳磺酰胺同亚磺酸钠的芳基迁移反应

Fig.30 Silver-catalyzed aryl migration of conjugated N-arylsulfonylated amides with sodium sulfinates

2019 年, Wang 等<sup>[36]</sup>以 2-氨基和 2-羟基-1,4-萘醌衍生物为自由基捕获剂,研究了银催化烯烃三组分双官能化反应。各种烯烃和具有不同的结

构和电子性质的 2-氨基-或 2-羟基-1,4-萘醌类化合物均可应用于该反应,该方法为三氟甲基官能化烷基取代的醌衍生物的合成提供了一种新的方法(如图 31 所示)。此外,作者在初步控制实验的基础上,提出了一种可能的反应自由基途径(如图 32 所示)。

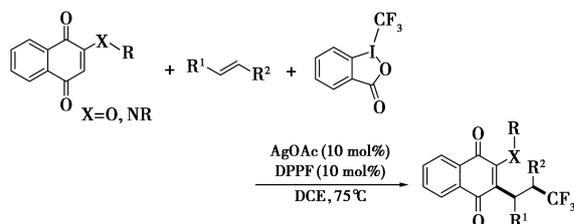


图 31 银催化的三组分烯烃的双官能化反应

Fig.31 Silver-catalyzed three-component difunctionalization of alkenes

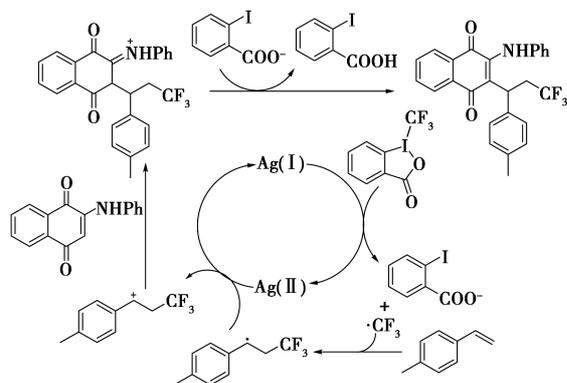


图 32 银催化的三组分烯烃的双官能化反应的可能机理

Fig.32 Possible mechanism of silver-catalyzed three-component difunctionalization of alkenes

随后,Ning 等<sup>[37]</sup>提供了一种制备三氟甲基或者磺酰基取代的 $\beta$ -烯胺酮的合成路线,反应条件温和。此路线中,烯基叠氮化物自由基加成产生亚甲基自由基,从而引发从碳中心向氮中心的 1,4-芳基迁移。两种不同模式的烯基叠氮化的活化引发该迁移过程,机理研究揭示了银催化剂的

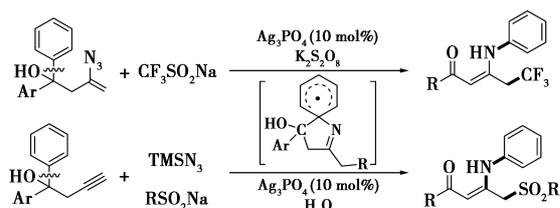


图 33 银催化的 C-到 N-中心的远程芳基迁移反应

Fig.33 Silver-catalyzed C- to N-center remote arene migration

双重作用,并阐述了芳烃取代基的位置对芳烃迁移能力的影响,深入了解迁移的性质。该方法通过从现有的前体原位生成关键的迁移底物,为实现 C-到 N-基团的远程迁移提供了一种新的策略,更广泛地适用于 C—C 键的活化(如图 33 所示)。

最近,Wang 等<sup>[38]</sup>发展了银催化的 $\alpha,\alpha$ -二氟芳基乙酸的脱羧性自由基烯丙基化反应,建立了 $\text{CF}_2$ -烯丙基键形成的新方法。作者以烯丙基砷为供体,各种官能团修饰的 $\alpha,\alpha$ -二氟取代芳基乙酸在温和的条件下发生烯丙基化得到一系列 3-( $\alpha,\alpha$ -二氟苯)-1-丙烯化合物。实验研究表明芳基乙酸的 $\alpha$ -氟代对自由基活性和反应性有很大的影响(如图 34 所示)。

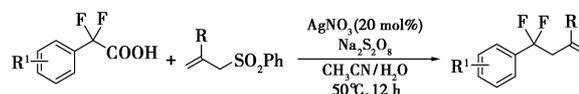


图 34 银催化的 $\alpha,\alpha$ -二氟芳基乙酸脱羧性自由基烯丙基化反应

Fig.34 Silver-catalyzed decarboxylative radical allylation of  $\alpha,\alpha$ -difluoroarylacetic acids

### 3.3 银催化偶联其他类型反应构筑碳-碳键

2014 年,Ge 等<sup>[39]</sup>报道了通过四氢呋喃自由基加成到 $\beta$ -溴硝基苯引发的级联反应,此反应在温和的碱性环境和空气存在下发生。用 $^{18}\text{O}_2$ 标记的实验表明双氧以形成羰基参与了机制(如图 35 所示)。

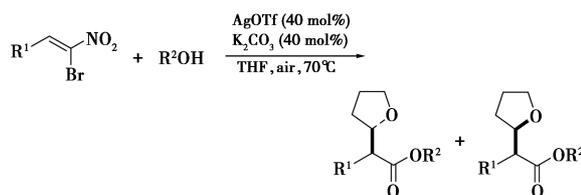


图 35 银催化的基于四氢呋喃与 $\beta$ -溴硝基苯自由基加成的串联反应

Fig.35 Silver-catalyzed cascade reactions initiated by radical addition of tetrahydrofuran to  $\beta$ -bromonitrostyrenes

2015 年,Liu 等<sup>[40]</sup>报道了银催化下异腈和活性亚甲基化合物的自由基交叉偶联。作者将异腈应用于自由基偶合/异构策略,实现了银催化活性亚甲基化合物的交叉偶联反应。该方法具有良好的区域选择性,在碱性和配体自由的条件下,实现了难于合成的 $\beta$ -烯胺酮和三羰基甲烷结构的构建(如图 36 所示)。

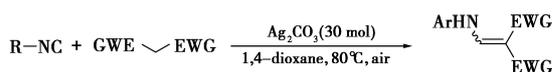


图 36 银催化的异腈和活性亚甲基化合物的  
自由基型交叉偶联反应

Fig.36 Silver-catalyzed cross-coupling of isocyanides and active methylene compounds by a radical process

2020 年, Li 等<sup>[41]</sup>建立了一种基于银催化脱羧性自由基反应的策略, 使用价廉易得的  $\alpha$ -亚氨基羧酸通过氧化性脱羧生成亚胺基自由基, 通过亚胺基自由基介导的 C—C 键裂解, 实现了杂环化合物和醌类化合物与环  $\alpha$ -亚氨基羧酸的 C—H 键直接氰化反应。该方法反应条件温和, 性价比高, 具有广泛的底物范围(如图 37 所示)。

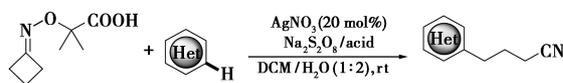


图 37 银催化的杂环/醌类化合物 C—H 键  
氰烷基化反应

Fig.37 Silver-catalyzed C—H cyanoalkylation of heterocycles and quinones

2021 年, Kudale 等<sup>[42]</sup>通过 C—C 键和 C—O 键的选择性切断, 发展了银催化的喹啉-2(1H)-酮的选择性 Menisci 型加成反应。该反应以 PEG-400 作为前体, 经氧化性过程序列生成乙醛、2-氧丙醛和 2-氧丙酸, 发生脱羧性裂解生成乙酰基。该方法使用廉价、易得、环保的 PEG-400 作为乙酰源和溶剂, PEG-400 原位生成的乙酰基自由基与缺电子的喹啉-2(1H)-酮化合物发生 Menisci 型偶联, 实现了喹啉-2(1H)-酮的 C3 位乙酰化反应(如图 38 所示)。

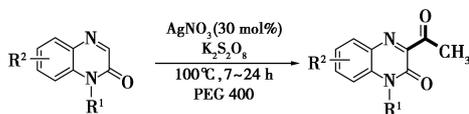


图 38 银催化的喹啉-2(1H)-酮 C3-乙酰化反应  
Fig.38 Silver-catalyzed C3-acetylation of quinoxalin-2(1H)-one

Li 等<sup>[43]</sup>发展了在温和的反应条件下, 利用  $\text{AgNO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  催化体系直接合成 3-取代-2H-吡唑衍生物的方法。该反应得到一系列 1,3-二羰基-2H-吡唑产物, 收率可达 82%。该策略的反应机理研究表明, 该反应通过自由基途径进行。该策略为功能化 2H-吡唑的合成提供了一种新的方法和思路(如图 39 所示)。

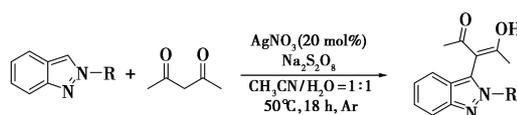


图 39 银催化的 2H-吡唑同 1,3-二羰基化合物的  
自由基反应

Fig.39 Silver-catalyzed radical reaction of 2H-indazoles with 1,3-dicarbonyl compounds

#### 4 总结与展望

有机自由基在传统上一直被视为高活性的中间体, 可控性差, 很难选择性地参与到反应中。有别于传统的离子型中间体, 中性的自由基难于通过外因(比如介质、添加剂、催化剂等)调控其活性和反应的选择性。近年来, 越来越多的报道表明, 通过合理设计反应体系, 自由基反应不仅能实现很好的化学选择性, 也能实现良好的立体选择性控制。20 世纪 80 年代初, 温和条件下的自由基加成反应就已经成为合成化学的有力工具。经过三十多年的发展, 基于银催化的自由基加成反应已经渗透到了有机合成的各个领域。大量的自由基加成反应已经成为一步构建多个碳-碳键和碳-杂键的常用方法。正因为自由基反应有以上优点, 基于自由基加成的偶联反应得到了广泛的关注和深入的研究。进入 21 世纪以来, 对原子经济性的要求进一步提高, 如何开发出具有实际用途的高效、高选择性的自由基加成反应是有机合成领域亟需解决的问题。

#### 参考文献:

- [1] LIU F, ZHANG Z, DIAO H Y, et al. Silver in  $\text{C}(\text{sp}^2)$ —H functionalization [J]. *ChemCatChem*, 2021, **13** (6): 1 475-1 497.
- [2] WU Y C, XIAO Y T, YANG Y Z, et al. Recent advances in silver-mediated radical difunctionalization of alkenes [J]. *ChemCatChem*, 2020, **12** (21): 5 312-5 329.
- [3] FANG G, CONG X, ZANONI G, et al. Silver-based radical reactions: Development and insights [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359** (9): 1 422-1 502.
- [4] 殷晓婷, 李文昊, 赵保丽, 等. 银催化的脱羧性偶联反应研究进展 [J]. *有机化学*, 2018, **38** (11): 2 879-2 887.
- [5] 季玉雯, 秦晓露, 殷晓婷, 等. 化学计量银促进的偶联反应研究进展 [J]. *化学试剂*, 2017, **39** (11): 1 169-1 174.
- [6] LI Z, SONG L, LI C. Silver-catalyzed radical aminofluori-

- nation of unactivated alkenes in aqueous media [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(12): 4 640-4 643.
- [7] ZHANG C, LI Z, ZHU L, et al. Silver-catalyzed radical phosphonofluorination of unactivated alkenes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(38): 14 082-14 085.
- [8] ZHU L, CHEN H, WANG Z, et al. Formal fluorine atom transfer radical addition; Silver-catalyzed carbofluorination of unactivated alkenes with ketones in aqueous solution [J]. *Org. Chem. Front.*, 2014, **1**(11): 1 299-1 305.
- [9] CHEN H, ZHU L, LI C. Silver-catalyzed radical carbofluorination of unactivated alkenes with acetic acid in aqueous solution [J]. *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**(4): 565-568.
- [10] LI Y, JIANG X, ZHAO C, et al. Silver-catalyzed anti-markovnikov hydroxyfluorination of styrenes [J]. *ACS Catalysis*, 2017, **7**(3): 1 606-1 609.
- [11] REN S, FENG C, LOH T P. Iron- or silver-catalyzed oxidative fluorination of cyclopropanols for the synthesis of  $\beta$ -fluoroketones [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**(18): 5 105-5 109.
- [12] ZHAO H, FAN X, YU J, et al. Silver-catalyzed ring-opening strategy for the synthesis of  $\beta$ - and  $\gamma$ -fluorinated ketones [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**(10): 3 490-3 493.
- [13] TIAN Q, CHEN B, ZHANG G. Silver-initiated radical ring expansion/fluorination of ethynyl cyclobutanols; Efficient synthesis of monofluoroethenyl cyclopentanones [J]. *Green Chem.*, 2016, **18**(23): 6 236-6 240.
- [14] 邓桂胜, 孙腾飞, 周佳. 新颖的银(I)催化磺酰氯与芳香端炔的反应 [J]. *有机化学*, 2012, **32**(10): 1 872-1 879.
- [15] SINGH A K, CHAWLA R, YADAV L D S. A direct approach to  $\beta$ -keto sulfones via  $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  catalyzed aerobic oxysulfonylation of alkenes in aqueous medium [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**(34): 4 742-4 746.
- [16] SINGH A K, CHAWLA R, KESHARI T, et al. Aerobic oxysulfonylation of alkenes using thiophenols; An efficient one-pot route to  $\beta$ -ketosulfones [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**(42): 8 550-8 554.
- [17] FANG G, LIU J, SHANG W, et al. Silver(I)-promoted radical sulfonylation of allyl/propargyl alcohols; Efficient synthesis of gamma-keto sulfones [J]. *Chem. Asian J.*, 2016, **11**(23): 3 334-3 338.
- [18] NING Y, JI Q, LIAO P, et al. Silver-catalyzed stereoselective aminosulfonylation of alkynes [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(44): 13 805-13 808.
- [19] WANG H, LIAN P, ZHENG Y, et al. Cross coupling of sulfonyl radicals with silver-based carbenes; A simple approach to  $\beta$ -carbonyl arylsulfones [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**(11): 2 163-2 169.
- [20] MI X, WANG C, HUANG M, et al. Silver-catalyzed carbonphosphonation of  $\alpha, \alpha$ -diaryl allylic alcohols; Synthesis of  $\beta$ -aryl- $\gamma$ -ketophosphonates [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**(42): 8 394-8 397.
- [21] LI Z, FAN F, ZHANG Z, et al. A silver-initiated free-radical intermolecular hydrophosphinylation of unactivated alkenes [J]. *RSC Adv.*, 2015, **5**(35): 27 853-27 856.
- [22] YUAN J W, LI Y Z, YANG L R, et al. Silver-catalyzed direct  $\text{Csp}^2\text{-H}$  radical phosphorylation of coumarins with h-phosphites [J]. *Tetrahedron*, 2015, **71**(42): 8 178-8 186.
- [23] YUAN J W, LI Y Z, MAI W P, et al. Silver-catalyzed direct regioselective phosphonation of  $\beta$ -aryl- $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds with H-phosphites under microwave irradiation [J]. *Tetrahedron*, 2016, **72**(22): 3 084-3091.
- [24] SUN W B, XUE J F, ZHANG G Y, et al. Silver-catalyzed direct  $\text{Csp}^2\text{-H}$  phosphorylation of indoles leading to phosphoindoles [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**(11): 1 753-1 758.
- [25] LIU B, SONG Q, LIU Z, et al. Silver-catalyzed oxyphosphorylation of unactivated alkynes [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**(13): 3 214-3 219.
- [26] YU J, ZHAO H, LIANG S, et al. A facile and regioselective synthesis of 1-tetralones via silver-catalyzed ring expansion [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**(29): 7 924-7 927.
- [27] WANG C Y, SONG R J, XIE Y X, et al. Silver-promoted oxidative ring opening/alkynylation of cyclopropanols; Facile synthesis of 4-yn-1-ones [J]. *Synthesis*, 2016, **48**(2): 223-230.
- [28] LU S C, LI H S, XU S, et al. Silver-catalyzed C2-selective direct alkylation of heteroarenes with tertiary cycloalkanols [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**(2): 324-327.
- [29] CHE C, QIAN Z, WU M, et al. Intermolecular oxidative radical addition to aromatic aldehydes; Direct access to 1,4- and 1,5-diketones via silver-catalyzed ring-opening acylation of cyclopropanols and cyclobutanols [J]. *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(10): 5 665-5 673.
- [30] WANG J, LIU X, WU Z, et al. Ag-catalyzed ring-opening of tertiary cycloalkanols for C-H functionalization of cyclic aldimines [J]. *Chem. Commun.*, 2021, **57**(12): 1 506-1 509.
- [31] WU X, CHU L, QING F L. Silver-catalyzed hydrotriflu-

- oromethylation of unactivated alkenes with  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**(8): 2 198-2 202.
- [32] TENG F, CHENG J, BOLM C. Silver-mediated N-trifluoromethylation of sulfoximines [J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(12): 3 166-3 169.
- [33] MAJI A, HAZRA A, MAITI D. Direct synthesis of  $\alpha$ -trifluoromethyl ketone from (hetero)arylacetylene: Design, intermediate trapping, and mechanistic investigations [J]. *Org. Lett.*, 2014, **16**(17): 4 524-4 527.
- [34] BROCHETTA M, BORSARI T, GANDINI A, et al. Trifluoromethylation of allenes: An expedient access to alpha-trifluoromethylated enones at room temperature [J]. *Chem. Eur. J.*, 2019, **25**(3): 750-753.
- [35] HE Z, TAN P, NI C, et al. Fluoroalkylative aryl migration of conjugated N-arylsulfonylated amides using easily accessible sodium di- and monofluoroalkanesulfonates [J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(8): 1 838-1 841.
- [36] WANG Q, WANG B, DENG H, et al. Silver-catalyzed three-component difunctionalization of alkenes via radical pathways: Access to  $\text{CF}_3$ -functionalized alkyl-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives [J]. *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(2): 1 006-1 014.
- [37] NING Y, MEKAREEYA A, BABU K R, et al. Silver-catalyzed C- to N-center remote arene migration [J]. *ACS Catalysis*, 2019, **9**(5): 4 203-4 210.
- [38] WANG P, DU P, SUN Q, et al. Silver-catalyzed decarboxylative radical allylation of  $\alpha$ ,  $\alpha$ -difluoroarylacetic acids for the construction of  $\text{CF}_2$ -allyl bonds [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**(9): 2 023-2 029.
- [39] GE X, HOANG K L M, LEOW M L, et al. Cascade reactions initiated by radical addition of tetrahydrofuran to  $\beta$ -bromonitrostyrenes [J]. *RSC Adv.*, 2014, **4**(85): 45 191-45 197.
- [40] LIU J, LIU Z, LIAO P, et al. Silver-catalyzed cross-coupling of isocyanides and active methylene compounds by a radical process [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**(36): 10 618-10 622.
- [41] LI X, YAN X, WANG Z, et al. Complementary oxidative generation of iminyl radicals from  $\alpha$ -imino-oxy acids: Silver-catalyzed C—H cyanoalkylation of heterocycles and quinones [J]. *J. Org. Chem.*, 2020, **85**(4): 2 504-2 511.
- [42] KUDALE V S, MUTRA M R, CHU C P, et al. Unusual C3-acetylation of quinoxalin-2(1H)-one via oxidative C—C and C—O bond cleavages of PEG-400 [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**(25): 5 567-5 571.
- [43] LI Z H, WANG W B, QIN J J, et al. Silver-catalyzed radical reaction of 2H-indazoles with 1,3-dicarbonyl compounds to access 3-dicarbonyl indazoles [J]. *Tetrahedron*, 2021, **91**: 132 227-132 235.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0199

化学试剂,2022,44(11),1686~1689

## 稳定同位素标记苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的合成研究

徐仲杰<sup>1,2</sup>,戴春华<sup>2</sup>,孙雯<sup>2</sup>,张鹏帅<sup>2</sup>,雷雯<sup>2</sup>,胡祖明<sup>\*1</sup>

(1.东华大学 材料科学与工程学院 化纤与高分子材料改性国家重点实验室,上海 201620;

2.上海化工研究院有限公司,上海 200062)

**摘要:**解决了新生儿苯丙酮尿症筛查所需关键内标试剂紧缺的现状,对稳定同位素标记苯丙氨酸的合成工艺进行研究。苯丙氨酸-D<sub>5</sub>的合成是以苯甲醛-D<sub>5</sub>为起始原料,经过还原、溴化得到溴化苄-D<sub>5</sub>,接着与二苯基亚甲基氨基乙腈反应制备得到苯丙氨酸-D<sub>5</sub>中间体,再经酸性条件下水解得到苯丙氨酸-D<sub>5</sub>。以投入的苯甲醛-D<sub>5</sub>的物质的量计算,苯丙氨酸-D<sub>5</sub>总产率为67.1%。所合成的苯丙氨酸-D<sub>5</sub>产物经核磁共振波谱、高效液相色谱和质谱等表征确认,化学纯度99.0%,同位素丰度99.5 atom% D,可作为同位素内标用于新生儿苯丙酮尿症筛查。

**关键词:**稳定同位素标记;苯丙氨酸-D<sub>5</sub>;内标试剂;合成

**中图分类号:**TQ421.6 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2022)11-1686-04

**Synthesis of Stable Isotope Labeled Phenylalanine-D<sub>5</sub>** XU Zhong-jie<sup>1,2</sup>, DAI Chun-hua<sup>2</sup>, SUN Wen<sup>2</sup>, ZHANG Peng-shuai<sup>2</sup>, LEI Wen<sup>2</sup>, HU Zu-ming<sup>\*1</sup> (1.State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials, College of Materials Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China; 2.Shanghai Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd., Shanghai 200062, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1686~1689

**Abstract:** In order to solve the shortage of the key internal standard reagent for neonatal phenylketonuria screening, the synthesis process of stable isotope labeled phenylalanine was studied. The synthesis of phenylalanine-D<sub>5</sub> was taken benzaldehyde-D<sub>5</sub> as starting material. Benzyl bromide-D<sub>5</sub> was obtained by reduction and bromination, and then the intermediate of phenylalanine-D<sub>5</sub> was prepared by reaction with diphenylmethylen amino-acetonitrile. At last, the phenylalanine-D<sub>5</sub> was obtained by hydrolysis under acidic conditions. The yield of phenylalanine-D<sub>5</sub> was 67.1% on the basis of the amount of benzaldehyde-D<sub>5</sub>. The synthesized phenylalanine-D<sub>5</sub> product was characterized by NMR, HPLC and MS. Its chemical purity was 99.0% and isotope abundance was 99.5 atom% D. The prepared phenylalanine-D<sub>5</sub> can be used as isotope internal standard reagent for screening newborn phenylketonuria.

**Key words:** stable isotope labeling; phenylalanine-D<sub>5</sub>; internal standard reagent; synthesis

苯丙酮尿症是一种先天代谢疾病,它是由于肝脏苯丙氨酸羟化酶缺乏而引起的。因苯丙氨酸代谢障碍导致大量的苯丙氨酸及其有毒代谢产物在脑液、血液中过量蓄积,造成神经系统受到损害,导致患者智力低下、语言障碍、癫痫等症状<sup>[1-3]</sup>,对新生患儿造成的伤害尤为严重。但新生患儿若是在早期发现该病并给予积极治疗,患儿智力可以完全恢复正常,是为数不多的几种可以通过早期诊断、治疗预防其智能障碍出现的疾病。因此,全面对新生儿进行苯丙酮尿症的早期筛查尤为重要,对患儿家庭幸福和社会经济意义重大。

针对苯丙酮尿症,其筛查和诊断检测的主要标记物是血液中苯丙氨酸浓度。目前,针对血液中苯丙氨酸的检测方法主要有细菌抑制法、荧光法、毛细管电泳法、高效液相色谱法、串联质谱法、同位素稀释质谱法等<sup>[4-9]</sup>。在这些检测方法中,同位素稀释质谱法能够很好的避免血液复杂的基质

效应和前处理的影响,方法灵敏度高、准确性好,从而被广泛的应用。但同位素稀释质谱法所用的内标试剂,基本上被国外公司所垄断。本研究旨在合成稳定同位素标记苯丙氨酸内标试剂,应用于血液中苯丙氨酸含量准确定量检测。

苯丙氨酸的制备方法主要有生物发酵法和化学合成法,生物发酵法选择性低,难于实现指定位置的标记合成。化学合成法制备苯丙氨酸主要有:以苯乙醛为原料的氰氨法、酰氨基丙二酸乙酯

收稿日期:2022-03-26;网络首发日期:2022-08-11

基金项目:上海市自然科学基金项目(19ZR1423600)。

作者简介:徐仲杰(1981-),男,山东莱州人,硕士,高级工程师,主要从事稳定同位素标记化合物、医药中间体等研究和开发。

通讯作者:胡祖明, E-mail: hzm@dhu.edu.cn。

引用本文:徐仲杰,戴春华,孙雯,等.稳定同位素标记苯丙氨酸-D<sub>5</sub>的合成研究[J].化学试剂,2022,44(11):1686-1689。

法、以苯甲醛为原料的缩合反应法和以氯化苄为原料的 $\alpha$ -取代基脂肪酸氨化法等<sup>[10-16]</sup>。但这些合成工艺路线有的反应条件较为苛刻,易造成同位素丰度稀释;有的用到剧毒药品,后处理繁琐,难于直接应用于同位素标记苯丙氨酸的合成。目前,稳定同位素标记苯丙氨酸-D<sub>5</sub>的合成鲜有公开文献报道。本课题组结合文献中对于天然丰度苯丙氨酸的合成方法,设计出稳定同位素标记苯丙氨酸-D<sub>5</sub>合成路线,具体如图1所示。

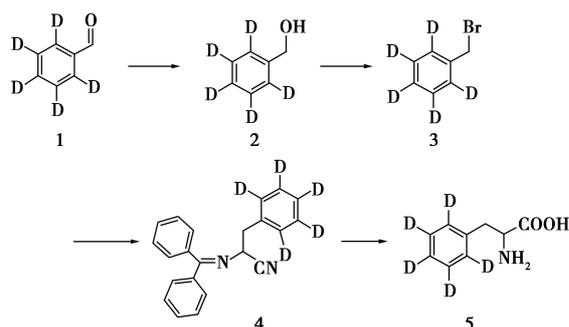


图1 苯丙氨酸-D<sub>5</sub>的合成路线

Fig.1 Synthetic route of phenylalanine-D<sub>5</sub>

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

C-MAG HS-7型加热磁力搅拌器(德国 IKA 公司);JNM-ECZ 500 MHz 型核磁共振波谱仪(日本电子株式会社);ACQuity H CLASS 型超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);TSQ QUANTUM ACCESS 型质谱仪(美国 Thermo Fisher 公司)。

苯甲醛-D<sub>5</sub>(上海化工研究院有限公司);氢化铝锂(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);三苯基膦(PPh<sub>3</sub>,百灵威科技有限公司);二苯基亚甲基氨基乙腈、三乙基苄基氯化铵(上海泰坦科技股份有限公司);乙醚、液溴、氢氧化钠、二氯甲烷、乙醇、无水硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司)。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 苄醇-D<sub>5</sub>(2)的制备

在 100 mL 三口烧瓶中加入 10 mL 无水乙醚,冷却至-15 °C,将 0.61 g (15 mmol) LiAlH<sub>4</sub> 缓缓投入其中,搅拌分散后,再称取 1.1 g (10 mmol) 的苯甲醛-D<sub>5</sub>(1)用 10 mL THF 稀释后,缓慢滴加到体系中,滴加完在冰水浴下搅拌反应 0.5 h,之后常温下反应 2 h,反应结束后滴入冰水淬灭反应。加入 20 mL 乙醚搅洗,抽滤,有机相用无水硫酸钠干燥后,旋蒸去除溶剂得到 1.14 g 苄醇-D<sub>5</sub>,产率

95.6%,丰度 99.5 atom% D。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), $\delta$ :4.67(s, 2H); 1.83(1H, brs)。ESI-MS,  $m/z$ :114.12[M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.2.2 溴化苄-D<sub>5</sub>(3)的制备

将 1.13 g (10 mmol) 化合物 2 加入到三口烧瓶中,加入 50 mL 乙腈溶解后,再加入 3.9 g (16 mmol) 三苯基膦,滴加 2.6 g (16.6 mmol) 液溴,保持 55 °C 反应 2 h,反应结束后,将反应液加入到 100 mL 30% 的双氧水与饱和碳酸氢钠水溶液中,振荡淬灭后,加入二氯甲烷洗涤。收集有机相,无水硫酸钠干燥,旋蒸浓缩后,柱层析提纯后,获得 1.76 g 溴化苄-D<sub>5</sub>,产率 96.1%,丰度 99.5 atom% D。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), $\delta$ :4.47(s, 2H)。ESI-MS,  $m/z$ :177.10[M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.2.3 苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub>(4)的制备

在 100 mL 双口烧瓶中,加入 12.5 g (60 mmol) 二苯基亚甲基氨基乙腈和 1.37 g (6 mmol) 三乙基苄基氯化铵,然后加入 30 mL 50% NaOH 溶液与 25 mL 甲苯,体系冷却至-10 °C,缓慢滴加 9.9 g (56 mmol) 化合物 3 和 5 mL 甲苯的混合液。滴加完毕后室温搅拌反应 12 h。TLC 确认原料完全反应后,将反应液倒入 120 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 160 mL 水组成的两相体系,分离有机相,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,旋蒸浓缩后,柱层析提纯得 13.3 g 苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub>,产率 78.5%,丰度 99.5 atom% D。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), $\delta$ :7.76~7.78(m, 4H);7.40~7.41(m, 4H);7.38~7.39(m, 2H);4.52~4.54(m, 1H);3.25~3.26(d, 2H,  $J$ =10.0 Hz)。ESI-MS,  $m/z$ :316.45[M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.2.4 苯丙氨酸-D<sub>5</sub>(5)的制备

将 3.2 g (10 mmol) 化合物 4 加入到 250 mL 三口瓶中,然后加入 60 mL (1 mol/L) 稀盐酸与 30 mL 乙醚的混合溶液,剧烈搅拌 12 h,停止反应。分液后弃去有机相,在水相中加入 60 mL 浓盐酸,回流 12 h,反应结束后,浓缩大量水,加入乙酸乙酯与少量甲醇溶液析出固体,抽滤,烘干后得到 1.4 g 白色晶体苯丙氨酸-D<sub>5</sub>,产率 85.3%,纯度 99.0%,丰度 99.5 atom% D。<sup>1</sup>HNMR(DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz), $\delta$ :12.18(s, 1H);3.66~3.67(m, 1H);2.12~2.13(d, 2H,  $J$ =10.0 Hz)。<sup>13</sup>CNMR(DMSO-D<sub>6</sub>, 120 MHz), $\delta$ :170.37, 139.09, 62.48, 30.79。ESI-MS,  $m/z$ :171.09[M+H]<sup>+</sup>。

### 1.3 产品结构表征

苯丙氨酸-D<sub>5</sub>的<sup>1</sup>HNMR谱图如图2所示。

谱图积分为 4 个氢(2 个氨基氢未出峰),与天然丰度的苯丙氨酸结构相比,苯环上的氢原子被氘取代,在低场区域没有出现苯环峰,与苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的结构吻合。

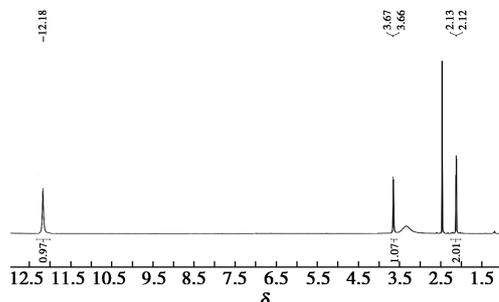


图 2 苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的 <sup>1</sup>H NMR 谱图

Fig.2 <sup>1</sup>H NMR of phenylalanine-D<sub>5</sub>

苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 产品的 MS-ESI 谱图如图 3 所示,其中最高峰  $m/z$  171.09 为苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的  $[M+H]^+$  峰,质量数  $171.09 \approx 170.19 + 1$  (170.19 为苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 分子量,1 为质子质量)。通过分子量结合核磁数据可以确定为目标产品苯丙氨酸-D<sub>5</sub>。由收集的  $[M+H-5]^+ \sim [M+H]^+$  峰的强度数据,采用质量簇的方法计算,合成苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 产品的丰度是 99.5 atom% D。

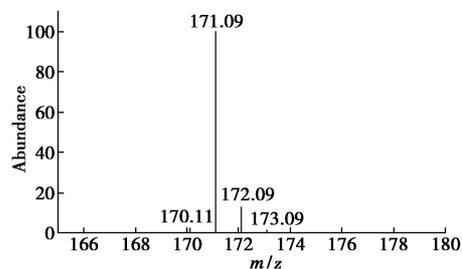


图 3 苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的 MS-ESI 谱图

Fig.3 MS-ESI of phenylalanine-D<sub>5</sub>

采用 Waters 超高效液相色谱仪对苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 化学纯度进行检测,检测条件为:色谱柱:Inert Sustain AQ C18 (3  $\mu$ m, 4.6 mm  $\times$  150 mm);流动相: $V(\text{乙腈}):V(\text{水})=1:9$ ;流速:0.7 mL/min;检

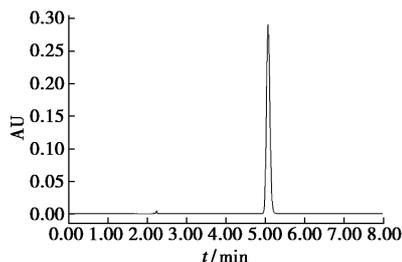


图 4 苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的 UPLC 谱图

Fig.4 UPLC of phenylalanine-D<sub>5</sub>

测波长:210 nm;柱温:30  $^{\circ}$ C。经超高效液相色谱检测,苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 的纯度为 99.0%,超高效液相色谱图如图 4 所示。

## 2 结果与讨论

### 2.1 溴化苄-D<sub>5</sub> 合成中溴化试剂的选择

苄醇-D<sub>5</sub> 溴化制备溴化苄-D<sub>5</sub> 可以采用多种溴化试剂,如:Br<sub>2</sub> 和 PPh<sub>3</sub>、48% HBr 溶液、NaBr 和硫酸、六溴丙酮和 PPh<sub>3</sub> 等。六溴丙酮和 PPh<sub>3</sub> 体系价格昂贵,原料不易获得。48% HBr 溶液、NaBr 和硫酸等作为溴化试剂,反应温度较高,反应体系是强酸环境,容易引起苯环上氘同位素稀释。综合考虑选择条件温和、廉价易得的 Br<sub>2</sub> 和 PPh<sub>3</sub> 体系作为苄醇-D<sub>5</sub> 的溴化试剂制备溴化苄-D<sub>5</sub>,产率和丰度都获得不错的效果。

### 2.2 制备苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 的影响因素

苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 的制备反应是整个反应中较为关键的步骤,对相转移催化剂种类、反应物物质的量比和反应温度等进行了探讨和优化,以期得到最佳的反应条件。

#### 2.2.1 相转移催化剂种类对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产率的影响

二苯基亚甲基氨基乙腈和溴化苄-D<sub>5</sub> 反应生成苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 是典型的两相反应,相转移催化剂的选择对反应产率影响较大,选择了不同的相转移催化剂进行反应,结果如表 1 所示。从表 1 可知,苄基三乙基氯化铵作为相转移催化剂效果最好,所以选择苄基三乙基氯化铵为反应的最优相转移催化剂。

表 1 不同种类相转移催化剂对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产率的影响<sup>注</sup>

Tab.1 Effects of different kinds of phase transfer catalysts on the yield of phenylalanine intermediate-D<sub>5</sub>

名称	产率/%	名称	产率/%
苄基三乙基氯化铵	78.5	十二烷基三甲基氯化铵	57.5
三辛基甲基氯化铵	68.7	聚乙二醇	53.7
四丁基溴化铵	64.6		

注:以投入的溴化苄-D<sub>5</sub> 的物质的量计算产率。

#### 2.2.2 反应物物质的量比对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产率的影响

为了提高贵重氘标记原料溴化苄-D<sub>5</sub> 的原子利用率,对溴化苄-D<sub>5</sub>、二苯基亚甲基氨基乙腈的物质的量比对反应产率的影响进行探索研究,结果如表 2 所示。

表 2 反应物物质的量比对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 合成的影响<sup>注</sup>

Tab.2 Effect of materials ratio on the synthesis of phenylalanine intermediate-D<sub>5</sub>

反应物物质的量比 <sup>1)</sup>	1:0.8	1:0.9	1:1.0	1:1.1	1:1.2	1:1.3
产率/% <sup>2)</sup>	62.4	78.6	76.1	67.9	63.7	55.4

注:1)反应物物质的量比为  $n$ (二苯基亚甲基氨基乙腈): $n$ (溴化苳-D<sub>5</sub>);2)产率以投入的溴化苳-D<sub>5</sub> 的物质的量计算。

从表中数据可以看出, $n$ (二苯基亚甲基氨基乙腈): $n$ (溴化苳-D<sub>5</sub>)=1:0.9 时,苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 的产率最高达到 78.6%。分析原因可能是小于这个物料比时,溴化苳-D<sub>5</sub> 的量较小,反应体系中有效物料浓度低,导致反应速率下降,进而降低整个反应的产率。当大于这个物料比时,过量的溴化苳-D<sub>5</sub> 会进一步消耗掉苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 生成二烷基化副产物,且副产物和苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 极性接近难于分离,造成了产率下降。

### 2.2.3 反应温度对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产率的影响

为了研究反应温度对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产率的影响,选择相转移催化剂为苳基三乙基溴化铵、反应时间 12 h、反应物物质的量比  $n$ (二苯基亚甲基氨基乙腈): $n$ (溴化苳-D<sub>5</sub>)=1:0.9。反应温度对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产率影响如表 3 所示,当温度低于 0℃ 时,反应进行缓慢,产率低,随着温度的逐渐升高,反应活性增加,反应的产率明显提高,当温度为 25℃ 时达到最大,产率为 78.5%。温度继续升高,产率反而有所下降,可能是因为温度过高,强碱性条件下,原料溴化苳-D<sub>5</sub> 和苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 产物会氧化降解,导致产率降低,因此选择 25℃ 为反应的优选温度。

表 3 反应温度对苯丙氨酸中间体-D<sub>5</sub> 合成的影响<sup>注</sup>

Tab.3 Effect of temperature on the synthesis of phenylalanine intermediate-D<sub>5</sub>

反应温度/℃	-5	0	5	10	15
产率/%	19.1	22.2	30.8	43.7	55.1
反应温度/℃	20	25	30	35	40
产率/%	69.4	78.5	75.1	70.6	61.4

注:产率以投入的溴化苳-D<sub>5</sub> 的物质的量计算。

## 3 结论

本文以苯甲醛-D<sub>5</sub> 为起始原料,经过还原、溴化、烷基化、水解 4 步反应制备得到苯丙氨酸-D<sub>5</sub>。以投入的苯甲醛-D<sub>5</sub> 的物质的量计算,苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 总产率为 67.1%。所合成的苯丙氨酸-D<sub>5</sub> 产物

经核磁共振波谱、高效液相色谱和质谱等表征确认,化学纯度 99.0%,同位素丰度 99.5 atom% D,可作为同位素内标用于新生儿苯丙酮尿症筛查。

## 参考文献:

- [1] ALIEN K R, DEGG T J, RUSHWOTRH P A, et al. Measurement of phenylalanine and tyrosine in plasma by high-performance liquid chromatography using the inherent fluorescence of aromatic amino acids [J]. *Ann. Clin. Biochem.*, 1999, **36**(2): 207-211.
- [2] TCHERKAS Y V, KARTSOVA L A, KRASNOVA I N. Analys of amino acids in human serum by isocratic reversed phase high-performance liquid chromatography with electro chemical detection [J]. *J. Chromatogr. A*, 2001, **913**(1/2): 303-308.
- [3] 喻唯民.积极开展新生儿筛查工作[J].中华检验医学杂志,2001, **24**(6): 325.
- [4] 吴红波,王平,何卫胜. Bio-Rad 酶定量法测定苯丙氨酸筛查新生儿苯丙酮尿症[J].医学理论与实践, 2006, **19**(1): 78-79.
- [5] 董存岩,唐爱国,莫喜明.高效液相色谱-紫外法在苯丙酮尿症筛查中的应用[J].中国医师杂志,2005, **7**(9): 1 271-1 273.
- [6] 闫卫东.苯丙酮尿症常用筛查方法的比较[J].生物学通报,2007, **42**(4): 10-11.
- [7] 邓春晖. GC-MS 方法诊断新生儿苯丙酮尿症[J].化学学报,2001, **59**(1): 133-136.
- [8] 韩连书,高晓岚,潘骏,等.串联质谱技术对苯丙酮尿症杂合子的检测[J].中华内分泌代谢杂志,2005, **21**(4): 377-379.
- [9] TUCHMAN M. Phenylalanine and tyrosine quantification by isotope dilution liquid chromatography mass spectrometry from filter paper blood spots [J]. *Clin. Chim. Acta*, 1999, **54**(4): 571-572.
- [10] TACHIBANA Y, ANDO M, KUZUHARA H. Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids by nonenzymatic transamination [J]. *J. Syn. Org.*, 1983, **42**(2): 134-142.
- [11] 洪泽湖. 苯丙氨酸制备技术的进展 [J]. 湖南化工, 1997, **27**(4): 11-14.
- [12] 齐欣,赵温涛,聂建明,等. DL-苯丙氨酸合成新方法 [J]. 化学工业与工程, 2002, **19**(5): 394-397.
- [13] OJIMA I, YODA N. N-carbamoyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidines (CAPP): Efficient new chiral ligands for asymmetric hydrogenation [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**(11): 1 051-1 054.
- [14] 罗勇,汤财德,李美华,等. <sup>15</sup>N 标记 L-胱氨酸 [J]. 同位素, 2010, **23**(2): 111-116.
- [15] 俞凌翀,梁惠标. 利用相转移催化烷基化合成  $\alpha$  氨基酸 [J]. 北京师范大学学报, 1983, (1): 94-96.
- [16] BALDWIN J E, ADLINGTON R M, RUSSELL M A, et al. Syntheses of [2-<sup>13</sup>C] and [1,2-<sup>13</sup>C] labelled  $\alpha$ -ketoglutaric acid [J]. *J. Label. Compd. Rad.*, 1998, **41**(12): 1 145-1 163.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0287

化学试剂, 2022, 44(11), 1690~1694

## 树豆酮酸 B 的全合成

殷智鑫<sup>1,2</sup>, 许小婷<sup>1,2</sup>, 郭兵<sup>3</sup>, 汤磊<sup>2</sup>, 王建塔<sup>1,2</sup>, 范菊娣<sup>\*1,2</sup>

(1. 贵州医科大学 药学院, 贵州 贵阳 550004;

2. 贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550004;

3. 贵州省常见慢性病发病机制和药物研究重点实验室, 贵州 贵阳 550004)

**摘要:** 树豆酮酸 B 显示出良好的过氧化物酶体增殖激活受体  $\gamma$  拮抗活性, 具有潜在抗糖尿病的生物活性。以 4-甲氧基水杨酸甲酯为起始原料, 经 Williamson 醚化、O[1,3] 迁移和 Claisen 重排一锅反应、酚羟基甲基化保护、酯水解、C—H 活化/环合级联反应、选择性脱甲基、水解 6 步反应合成树豆酮酸 B, 总收率为 18.2%, 化合物结构经 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 ESI-HRMS 表征, 与目标产物相符。报道树豆酮酸 B 的全合成路线, 为树豆酮酸 B 的开发应用奠定了基础。

**关键词:** 树豆酮酸 B; 糖尿病; Claisen 重排; C—H 活化/环合级联反应; 全合成

**中图分类号:** TQ460 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2022)11-1690-05

**Total Synthesis of Cajanonic Acid B** YIN Zhi-xin<sup>1,2</sup>, XU Xiao-ting<sup>1,2</sup>, GUO Bing<sup>3</sup>, TANG Lei<sup>2</sup>, WANG Jian-ta<sup>1,2</sup>, FAN Ju-di<sup>\*1,2</sup>  
(1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004; 2. Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guiyang 550004, China; 3. Guizhou Provincial Key Laboratory of Pathogenesis and Drug Research on Common Chronic Diseases, Guiyang 550004, China), Huaxue Shiji, 2022, 44(11), 1690~1694

**Abstract:** Cajanonic acid B exhibits good antagonistic activity on peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  and has potential anti diabetic biological activity. Cajanonic acid B was synthesized from methyl 4-methoxysalicylate via one pot reaction of Williamson etherification, O[1,3]-Migration and Claisen rearrangement, hydroxy protection, ester hydrolysis, C—H activation/annulation cascade reactions, selective demethylation, and hydrolysis with an overall yield of 18.2%. The chemical structure of synthesized compound was confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and ESI-HRMS, consistent with the target product. The synthetic route of cajanonic acid B was reported, and laid a foundation for the development and application of cajanonic acid B.

**Key words:** cajanonic acid B; diabetes mellitus; Claisen rearrangement; C—H activation/annulation cascade reactions; total synthesis

树豆 (*Cajanus Cajan* L.) 又名木豆、柳豆、扭豆等, 具有广泛的生物活性, 如抗病毒<sup>[1]</sup>、抗肿瘤<sup>[2]</sup> 及降糖<sup>[3,4]</sup> 等。树豆酮酸 A 是从树豆 (*Cajanus cajan* (Linn.) Millsp.) 叶中提取分离得到的萜类天然产物, 体内外实验研究表明树豆酮酸 A 是一种新型的过氧化物酶体增殖激活受体 (Peroxisome Proliferator-activated Receptor, PPAR) $\gamma$  亚型拮抗剂, 具有降糖及降脂活性, 且不会产生 PPAR $\gamma$  激动剂导致的体重增长的副作用<sup>[5-7]</sup>。因而, 树豆酮酸 A 可潜在用于糖尿病及其并发症的治疗。

2014 年, 本课题组<sup>[8]</sup> 首次报道了树豆酮酸 A 的全合成路线, 以乙酰乙酸乙酯为原料, 经芳构化环合、甲基化、苯甲酰化、去甲基化、异戊烯基化、内酯化环合及水解等 7 步反应得到目标化合物树豆酮酸 A, 总收率 7.8%。为满足衍生物的快速制备, 课题组随后对合成路线进行了改进, 采用一锅法进行甲基化与异戊烯基化, 然后经 Claisen 重排

得到目标中间体, 其他步骤与上述方法相同<sup>[9]</sup>, 改进后合成路线的总收率为 27.3%。随着对药物化学构效关系的深入研究发现, 树豆酮酸 A 系列衍生物具有较强的 PPAR $\gamma$  拮抗活性, 体内降糖活性良好<sup>[10]</sup>, 团队进一步对其合成方法进行了优化, 借助过渡金属 Rh 催化下的 C—H 活化方法, 使用苯甲酰基硫叶立德作为苯甲酰试剂, 在添

收稿日期: 2022-04-21; 网络首发日期: 2022-08-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81660573); 贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划项目 (黔教合 KY 字 [2017] 072); 贵州省研究生科研基金项目 (黔教合 YJSCXJH [2020] 148); 贵州省高层次创新型人才培养“百”层次人才项目 (黔科合人才 [2016] 4015 号)。

作者简介: 殷智鑫 (1995-), 男, 陕西西安人, 硕士生, 主要研究方向为药物分子的设计与开发。

通讯作者: 范菊娣, E-mail: 63402036@163.com。

引用本文: 殷智鑫, 许小婷, 郭兵, 等. 树豆酮酸 B 的全合成 [J]. 化学试剂, 2022, 44(11): 1690-1694.

加剂六氟锑酸银作用下, 引入苯甲酰官能团同时发生内酯化关环串联反应, 随后进一步发生脱甲基、异戊烯基化、重排及水解得到目标化合物树豆酮酸 A, 总收率 21.3%<sup>[11]</sup>。该路线有效避免了敏感试剂正丁基锂及二异丙基氨基锂的使用, 适合于相关衍生物的快速合成。

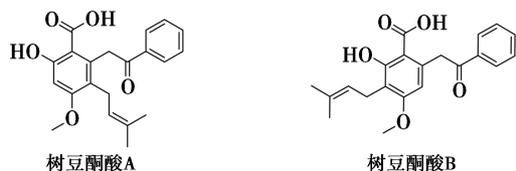


图 1 树豆酮酸 A 和树豆酮酸 B 的化学结构

Fig.1 Chemical structures of cajanonic acid A and cajanonic acid B

相比于树豆酮酸 A, 作为同分异构体的树豆酮酸 B 自 2017 年胡阳亮等<sup>[12]</sup>报道其结构以来, 尚未见其活性报道。作者通过双荧光素酶报告基因法检测树豆酮酸 A 和树豆酮酸 B 对罗格列酮激动活性的拮抗作用。结果显示, 树豆酮酸 B 在浓度 10  $\mu\text{mol/L}$  时, 能够抑制 82.8% 罗格列酮 (600 nmol/L) 的受体激动活性, 而相同浓度的树豆酮酸 A 的拮抗活性为 37.6%, 结果如图 2 所示。

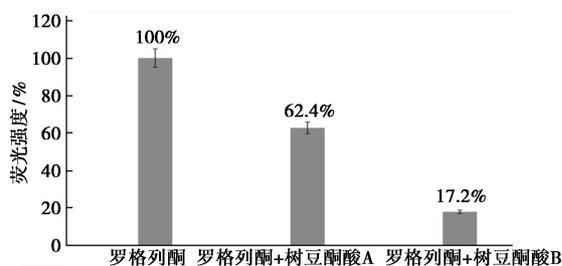
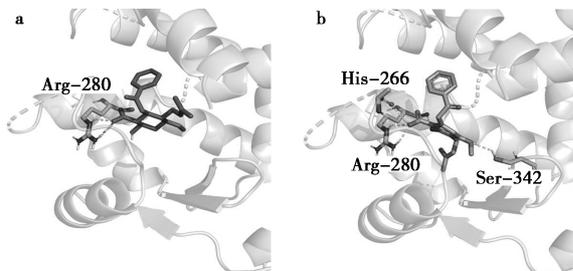


图 2 树豆酮酸 A 和树豆酮酸 B 对罗格列酮激动活性的拮抗作用

Fig.2 Antagonism of rosiglitazone agonistic activity by cajanonic acid A and cajanonic acid B



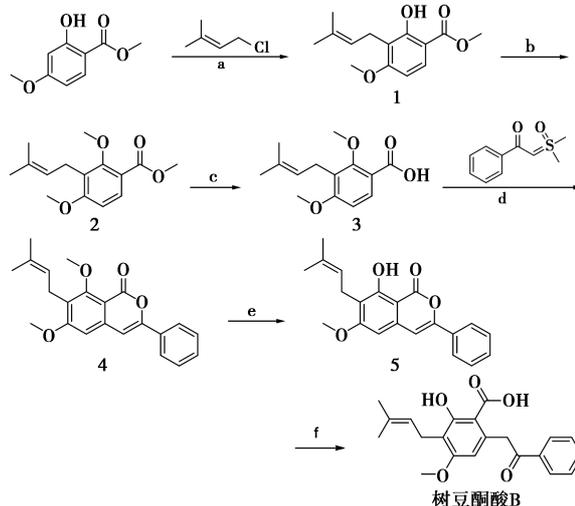
a. 树豆酮酸 A; b. 树豆酮酸 B

图 3 不同树豆酮酸与 PPAR $\gamma$  的结合模式

Fig.3 Binding mode of different cajanonic acid to PPAR $\gamma$

通过分子对接将树豆酮酸 A 和树豆酮酸 B 结合到 PPAR $\gamma$  (PDB ID: 6C5T), 结合模式表明树豆酮酸 A 与活性口袋中的 Arg-280 形成氢键相互作用 (图 3)。而树豆酮酸 B 除了与 Arg-280 形成氢键相互作用外, 还与 His-266、Ser-342 形成强的氢键作用, 提示树豆酮酸 B 具备更好的受体亲和性。

鉴于树豆酮酸 B 潜在的生物活性, 为了后续树豆酮酸 B 衍生物的设计与合成, 本研究在前期工作的基础上, 进一步改进树豆酮酸 B 的全合成路线。具体方法如下: 以 4-甲氧基水杨酸甲酯为起始原料, 在 NaH 和甲苯条件下与异戊烯基氯偶联反应得到 3-异戊烯基-4-甲氧基-水杨酸甲酯 (1); 中间体 1 经甲基化保护、水解得到 3-异戊烯基-2,4-二甲氧基苯甲酸 (3); 中间体 3 在二氯 (对甲基异丙基苯基) 钌 (II) 二聚体、六氟锑酸银的催化下与苯甲酰基硫叶立德进行 C—H 活化/环合级联反应得到 7-异戊烯基-3-苯基-6,8-二甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮 (4), 中间体 4 在氯化锂作用下选择性的脱甲基得到 7-异戊烯基-3-苯基-8-羟基-6-甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮 (5), 中间体 5 经水解得到树豆酮酸 B, 合成路线如图 4 所示。



反应条件: a. NaH, toluene, 25  $^{\circ}\text{C}$ , 20 min, 140  $^{\circ}\text{C}$ , 20 min, 80  $^{\circ}\text{C}$ , 6 h; b. MeI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AcN, 80  $^{\circ}\text{C}$ , 8 h; c. KOH, H<sub>2</sub>O/EtOH, reflux, 8 h, 30% HCl, rt; d. [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymene)]<sub>2</sub> (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub>, PivOH, CsOAc, 2, 2, 2-Trifluoroethanol, Ar, sealed, 140  $^{\circ}\text{C}$ , 24 h; e. LiCl, DMA, Ar, 140  $^{\circ}\text{C}$ , 6 h; f. KOH, H<sub>2</sub>O/EtOH, reflux, 3 h; 85% Formic acid, 0  $^{\circ}\text{C}$ 。

图 4 树豆酮酸 B 的合成路线

Fig.4 Synthetic route of cajanonic acid B

## 1 实验部分

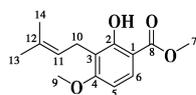
### 1.1 主要仪器与试剂

Bruker AVANCE NEO 600/400 MHz 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司); Waters Xevo G2-XS QToF 型高分辨质谱仪(美国 Waters 公司)。

4-甲氧基水杨酸甲酯、氢氧化钠、异戊烯基氯、碘甲烷、二氯(对甲基异丙基苯基)钨(II)二聚体、六氟铈酸银、氯化锂( $\geq 98\%$ ), 萨恩化学技术(上海)有限公司, 所用溶剂均为分析纯。

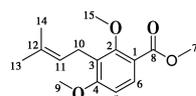
### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 3-异戊烯基-4-甲氧基-水杨酸甲酯(1)合成



称取 36.4 g (0.2 mol) 4-甲氧基水杨酸甲酯溶解于 720 mL 干燥甲苯中, 切换氩气保护, 搅拌下加入 9 g (0.22 mol) 60% 氢氧化钠, 室温搅拌 20 min, 随后升温至 140 °C, 搅拌 20 min, 降温至 80 °C, 加入 27 mL (0.24 mol) 异戊烯基氯, 80 °C 反应 6 h。减压回收甲苯, 残留物加入 400 mL 乙酸乙酯、400 mL 水、100 mL (1 mol/L) 盐酸, 搅拌 5 min, 分出有机相, 400 mL 水洗涤, 无水硫酸镁干燥后减压浓缩, 残留物硅胶柱层析(石油醚), 得 26.8 g 无色油状物, 产率 53.6%。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 11.05 (s, 1H); 7.70 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz); 6.44 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz); 5.21 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz); 3.90 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.36 (d, 2H,  $J=7.1$  Hz); 1.78 (s, 3H); 1.67 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz),  $\delta$ : 170.76, 162.73, 160.47, 131.80, 128.85, 122.12, 117.00, 105.91, 102.30, 55.70, 51.95, 25.80, 21.89, 17.78。HR-MS(ESI): C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>, 实测值(计算值),  $m/z$ : 251.127 2(251.128 3) [M+H]<sup>+</sup>。

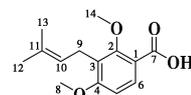
#### 1.2.2 3-异戊烯基-2,4-二甲氧基-苯甲酸甲酯(2)合成



将 26.8 g (107 mmol) 化合物 1 溶解于 260 mL 乙腈中, 依次加入 52.4 g (160 mmol) 碳酸铯、13.4 mL (214 mmol) 碘甲烷, 80 °C 回流反应 8 h。反应液冷却至室温, 减压滤除不溶物, 滤液浓缩, 硅胶柱层析( $V$ (石油醚): $V$ (乙酸乙酯)=97:3), 得

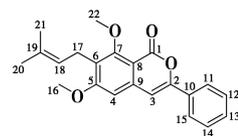
25.8 g 无色油状物, 产率 91.5%。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 7.78 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz); 6.67 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz); 5.16 (t, 1H,  $J=7.0$  Hz); 3.88 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.37 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz); 1.78 (s, 3H); 1.67 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz),  $\delta$ : 166.34, 161.94, 159.75, 131.58, 130.90, 124.76, 122.59, 116.53, 105.93, 62.36, 55.77, 51.87, 25.75, 22.81, 17.85。HR-MS(ESI): C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub>, 实测值(计算值),  $m/z$ : 287.123 9(287.125 9) [M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.2.3 3-异戊烯基-2,4-二甲氧基苯甲酸(3)合成



将 20.2 g (76.5 mmol) 化合物 2 溶解于 200 mL 乙醇中, 加入 200 mL 5% 氢氧化钾水溶液, 70 °C 回流反应过夜。冷却后减压浓缩除去乙醇。冰水浴冷却下用 2 mol/L 稀硫酸调至 pH 2~3, 继续搅拌 30 min, 抽滤, 水洗涤(100 mL×3)滤饼。滤饼用 300 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸镁干燥, 滤除不溶物, 减压浓缩至 30 mL 左右, 冷冻析晶 2 h。抽滤, 减压蒸干得 18.6 g 白色固体, 产率 89.4%。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 8.01 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz); 6.78 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz); 5.16 (t, 1H,  $J=6.8$  Hz); 3.90 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 3.38 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz); 1.78 (s, 3H); 1.69 (d, 3H,  $J=0.9$  Hz)。<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz),  $\delta$ : 167.13, 162.99, 158.87, 132.33, 132.13, 123.92, 121.95, 114.50, 107.23, 63.29, 55.99, 25.71, 22.94, 17.92。HR-MS(ESI): C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>4</sub>, 实测值(计算值),  $m/z$ : 273.109 8(273.110 3) [M+H]<sup>+</sup>。

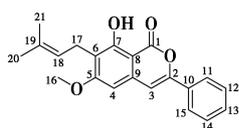
#### 1.2.4 7-异戊烯基-3-苯基-6,8-二甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮(4)合成



依次称取 0.68 g (2.74 mmol) 化合物 3、0.72 g (3.7 mmol) 苯甲酰基硫叶立德、80 mg (0.13 mmol) 二氯(对甲基异丙基苯基)钨(II)二聚体、95 mg (0.27 mmol) 六氟铈酸银、0.5 g (4.9 mmol) 三甲基乙酸、0.23 g (1.2 mmol) 乙酸铯(CsOAc)于耐压瓶中, 加入 10 mL 三氟乙醇, 氩气保护下

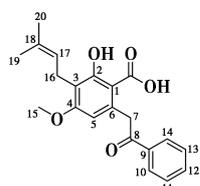
140 °C 油浴封管反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去不溶物, 45 °C 减压蒸除三氟乙醇, 残留物经硅胶柱层析( $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=17:3$ )得 0.6 g 黄色油状物, 产率 62.5%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600 \text{ MHz}), \delta: 7.86 \sim 7.79(\text{m}, 2\text{H}); 7.44 \sim 7.35(\text{m}, 3\text{H}); 6.82(\text{d}, 1\text{H}, J=3.6 \text{ Hz}); 6.64(\text{s}, 1\text{H}); 5.16(\text{t}, 1\text{H}, J=7.1 \text{ Hz}); 3.92(\text{s}, 3\text{H}); 3.91(\text{s}, 3\text{H}); 3.41(\text{d}, 2\text{H}, J=7.1 \text{ Hz}); 1.79(\text{s}, 3\text{H}); 1.67(\text{s}, 3\text{H})$ 。 $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 151 \text{ MHz}), \delta: 163.55, 160.86, 158.85, 153.46, 139.58, 131.98, 131.89, 129.81, 128.75, 125.13, 122.18, 114.50, 107.25, 102.54, 101.93, 62.21, 55.93, 25.82, 22.93, 17.90$ 。HR-MS(ESI):  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_4$ , 实测值(计算值),  $m/z: 351.1596(351.1596)[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 1.2.5 7-异戊烯基-3-苯基-8-羟基-6-甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮(5)合成



依次将 0.49 g (1.4 mmol) 化合物 4、1.2 g (28 mmol) 氯化锂投入于 50 mL 的反应瓶中, 加入 6 mL N, N-二甲基乙酰胺, 氩气保护下于 140 °C 回流反应 6 h。反应物冷却至室温, 加入 25 mL 水, 搅拌 30 min, 抽滤, 滤饼硅胶柱层析( $V(\text{石油醚}):V(\text{二氯甲烷})=3:1$ )得 0.39 g 类白色固体, 产率 82.8%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600 \text{ MHz}), \delta: 11.23(\text{s}, 1\text{H}); 7.82(\text{d}, 2\text{H}, J=7.7 \text{ Hz}); 7.51 \sim 7.37(\text{m}, 3\text{H}); 6.88(\text{s}, 1\text{H}); 6.44(\text{s}, 1\text{H}); 5.21(\text{t}, 1\text{H}, J=7.1 \text{ Hz}); 3.93(\text{d}, 3\text{H}, J=3.7 \text{ Hz}); 3.39(\text{d}, 2\text{H}, J=7.2 \text{ Hz}); 1.80(\text{s}, 3\text{H}); 1.69(\text{s}, 3\text{H})$ 。 $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 151 \text{ MHz}), \delta: 166.08, 164.34, 159.83, 152.66, 137.07, 132.29, 131.61, 129.97, 128.87, 125.08, 121.53, 116.78, 103.00, 100.41, 98.25, 55.89, 25.87, 22.09, 17.84$ 。HR-MS(ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4$ , 实测值(计算值),  $m/z: 337.1440(337.1440)[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 1.2.6 树豆酮酸 B 合成



将 0.34 g (1 mmol) 化合物 5 于 100 mL 反应

瓶中, 加入 30 mL 无水乙醇, 加入 8 mL 5% KOH 水溶液, 氩气保护 75 °C 下回流反应 3 h。冰水浴冷却, 滴加 360  $\mu\text{L}$  85% 甲酸, 继续搅拌 30 min, 抽滤, 滤饼经乙酸乙酯打浆得 0.27 g 白色固体, 产率 76.5%。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 600 \text{ MHz}), \delta: 13.68(\text{s}, 1\text{H}); 12.52(\text{s}, 1\text{H}); 8.03(\text{brs}, 2\text{H}); 7.65(\text{brs}, 1\text{H}); 7.55(\text{brs}, 2\text{H}); 6.58(\text{s}, 1\text{H}); 5.16(\text{brs}, 1\text{H}); 4.69(\text{s}, 2\text{H}); 3.82(\text{s}, 3\text{H}); 3.26(\text{d}, 2\text{H}, J=6.6 \text{ Hz}); 1.73(\text{s}, 3\text{H}); 1.63(\text{s}, 3\text{H})$ 。 $^{13}\text{C NMR}(\text{DMSO}-d_6, 151 \text{ MHz}), \delta: 197.77, 173.71, 162.04, 161.00, 138.62, 137.29, 133.50, 131.11, 129.19, 128.31, 122.74, 114.77, 108.14, 106.34, 56.19, 47.14, 25.97, 22.01, 18.12$ 。HR-MS(ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4$ , 实测值(计算值),  $m/z: 353.1389(353.1389)[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 2 结果与讨论

异戊烯基的引入是树豆酮酸 B 合成的一个关键点。参考文献[13]、[14]树豆酮酸 A 的合成方法, 通过 3-苯基-8-羟基-6-甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮与异戊烯基溴在碱性条件下经 Williams 醚化反应后, 在蒙脱土 K-10 条件下再经 O[1,3] 迁移和 Claisen 重排得到中间体 5。但是, 反应监测发现中间体 5 的产率 < 10%, 主要产物是经过两次 Claisen 重排生成的 5-异戊烯基-3-苯基-8-羟基-6-甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮, 影响中间体 5 的纯化。随后文献[15]尝试参考 Amorfrutin B 的合成方法, 串联异戊烯基醚化、O[1,3] 迁移和 Claisen 重排一锅反应, 但是 3-苯基-8-羟基-6-甲氧基-1H-苯并吡喃-1-酮在甲苯中基本不溶解, 反应受限。为此, 作者对异戊烯基的引入步骤前移。

本文以 4-甲氧基水杨酸甲酯为起始原料经串联的异戊烯基氯成醚、O[1,3] 迁移和 Claisen 重排一锅反应获得主产物为 3-异戊烯基-4-甲氧基-水杨酸甲酯, 副产物包括 5-异戊烯基-4-甲氧基-水杨酸甲酯和 4-甲氧基-2-异戊烯氧基-苯甲酸甲酯, 其原因是 4-甲氧基-2-异戊烯氧基-苯甲酸甲酯在本文反应条件下可经历热力学重排以及 O[1,3] 迁移和 Claisen 重排两个途径生成中间体 1<sup>[16]</sup>。中间体 1 作为优势重排产物, 可有效地提高树豆酮酸 B 的合成收率。

此外, 本研究同样借鉴前期树豆酮酸 A 合成的优化策略, 通过 C—H 活化/环合串联反应, 在

引入苯甲酰基的同时实现内酯化关环,缩短了反应步骤,提供了总收率,也为后续药物化学研究所需的大量衍生物提供了便捷途径。

### 3 结论

本研究采取的合成路线是以 4-甲氧基水杨酸甲酯为起始原料,经串联的异戊烯基醚化、O[1,3]迁移和 Claisen 重排一锅反应、酚羟基 Williams 醚化反应、酯水解、C—H 活化/环合级联反应、选择性脱甲基化、内酯水解得到终产物树豆酮酸 B,总收率为 18.2%。本文首次报道了树豆酮酸 B 的合成方法,为树豆酮酸 B 及其衍生物的研究奠定了基础。

### 参考文献:

- [1] JI X Y, CHEN J H, ZHENG G H, et al. Design and synthesis of Cajanine analogues against Hepatitis C virus through down-regulating host chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 [J]. *J. Med. Chem.*, 2016, **59**(22): 10 268-10 284.
- [2] 李恩念, 周娟, 谭海波, 等. 树豆叶二苯乙烯类成分的甲醚化和体外抗肿瘤活性[J]. *热带亚热带植物学报*, 2019, **27**(1): 115-120.
- [3] 罗明, 梁冰, 陈文章, 等. 树豆酮酸 A 对 HepG2 细胞体外糖代谢影响[J]. *中国公共卫生*, 2016, **32**(7): 928-930.
- [4] LUO Z, HUANG J, LI Z, et al. Cajanolactone A, a stilbenoid from *cajanus canjan* [ (L.) Millsp, prevents high-fat diet-induced obesity via suppressing energy intake [J]. *Front Pharmacol.*, 2021, **12**: 6 955-6 961.
- [5] 邱声祥, 沈小玲. 一种具有降血糖和减肥作用的蔗类化合物: CN101 422 450A [P]. 2009-05-06.
- [6] 沈小玲, 胡英杰, 邱声祥, 等. 具有蔗类化合物结构的降血糖和减肥药物: CN104 470 514A [P]. 2015-03-25.
- [7] 秦佑, 杨瑞仪, 陈梅果, 等. 树豆酮酸 A 抑制 3T3-L1 细胞脂肪合成与分解的作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, **32**(2): 189-193.
- [8] CHEN W Z, FAN L L, XIAO H T, et al. First total synthesis of natural products cajanolactone A and cajanonic acid A [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2014, **25**(5): 749-751.
- [9] 陈文章, 肖婉, 樊玲玲, 等. 树豆酮酸 A 合成路线的改进 [J]. *化学试剂*, 2015, **37**(2): 165-167.
- [10] WANG J T, PENG J G, XIA J, et al. Synthesis and biological evaluation of cajanonic acid A derivatives as potential PPAR $\gamma$  antagonists [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, **52**: 128 410.
- [11] 许小婷, 陈瑞, 郭兵, 等. 树豆酮酸 A 合成方法的改进 [J]. *化学研究与应用*, 2021, **33**(10): 2 039-2 043.
- [12] 胡阳亮, 沈小玲, 陈梅果, 等. 树豆内酯 A 粗品皂化产物的化学结构鉴定 [J]. *热带亚热带植物学报*, 2017, **25**(1): 93-97.
- [13] WANG J T, PENG J G, XIA J, et al. Synthesis and biological evaluation of cajanonic acid A derivatives as potential PPAR $\gamma$  antagonists [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, **52**: 128 410.
- [14] 许小婷, 陈瑞, 郭兵, 等. 树豆酮酸 A 合成方法的改进 [J]. *化学研究与应用*, 2021, **33**(10): 2 039-2 043.
- [15] DE GROOT J C, WEIDNER C, KRAUSZE J, et al. Structural characterization of amorfrutins bound to the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  [J]. *J. Med. Chem.*, 2013, **56**(4): 1 535-1 543.
- [16] HOU S, LI X, XU J. Mechanistic insight into the formal [1,3]-migration in the thermal Claisen rearrangement [J]. *J. Org. Chem.*, 2012, **77**(23): 10 856-10 869.



# 中国学术期刊影响因子年报

Annual Report for Chinese Academic Journals Impact Factors

## 统计刊源证书

《化学试剂》编辑部

经过多项学术指标综合评定，贵刊入选  
2022《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊。

特颁发此证书！

证书编号：LY 2022-HXSJ

证书有效期：2023年10月

《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司  
中国科学文献计量评价研究中心

2022年10月9日



## 2023 年《化学试剂》期刊征订单

《化学试剂》于 1979 年创刊,是主要报道化学试剂及相关领域的科技期刊,国内外公开发刊。

《化学试剂》是中文核心期刊、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),是《中国科技期刊数据库》《中国学术期刊综合评价数据库》《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊、中国石油和化工行业优秀期刊;是美国化学文摘(CA)主要摘录的千种期刊之一。

《化学试剂》快速报道和介绍化学试剂、精细化学品、专用化学品及相关领域的研究动态、理论知识、科研成果、技术经验、新产品的合成、分离、提纯以及各种测试技术等,及时反映国内外相关领域的发展水平。热情欢迎各界人士订阅本刊。

刊号:CN 11—2135/TQ,ISSN 0258—3283 邮发代号:2-444

国内订阅处:全国各地邮局

国外总发行:中国国际图书贸易总公司

国外代号:M591

定价:40 元/期 480 元/年

欢迎读者直接与编辑部联系订阅,并将订刊回执回传至编辑部,如需样刊也请与编辑部联系。

编辑部地址:北京市西城区太平街 8 号院 6 号楼 107 室 邮编:100050

电话:(010)58321153,(010)58321793 网址:<https://hxsj.cbpt.cnki.net> E-mail:[webmaster@chinareagent.com.cn](mailto:webmaster@chinareagent.com.cn)

### 订刊回执

单位		收刊人	
邮寄地址		邮编	
联系人		电话	
订刊时间	202 年 期~202 年 期	订阅份数	
电子邮件		寄款金额	

银行汇款方式如下,见款后寄发票

银行汇款:

户名:北京国化精试咨询有限公司

帐号:11171401040002050

开户行:中国农业银行股份有限公司北京朱雀门支行

广告

### 广告目次

国药集团化学试剂有限公司	封面(彩色)	上海馨晟试化工科技有限公司	QC5(彩色)
国药集团化学试剂有限公司	封二(彩色)	南京化学试剂股份有限公司	QC6(彩色)
天津市康科德科技有限公司	QC1(彩色)	天津市科密欧化学试剂有限公司	QC7(彩色)
上海阿拉丁生化科技股份有限公司	QC2(彩色)	广东光华科技股份有限公司	QC8(彩色)
天津阿尔塔科技有限公司	QC3(彩色)	北化试剂	封三(彩色)
江苏强盛功能化学股份有限公司	QC4(彩色)	西陇科学股份有限公司	封底(彩色)

QC:前部彩色广告插页

QD:前部单色广告插页

HC:后部彩色广告插页

HD:后部单色广告插页