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12月 第44卷第12期

国药集团化学试剂有限公司
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.
携手共赢未来
广告

ISSN 0258-3283
9 770258 328225 12>

中国石油和化学工业联合会 主管
中国分析测试协会
国药集团化学试剂有限公司 主办
北京国化精试咨询有限公司

化学试剂 CHEMICAL REAGENTS Vol.44 No.12 December 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　　电话：（010）58321793，（010）58321153
投稿网址：https://hxsj.cbpt.cnki.net　　E-mail：webmaster@chinareagent.com.cn

1979 年 4 月创刊 · 月刊
第 44 卷 第 12 期
总第 371 期
2022 年 12 月 15 日出版

主管单位 中国石油和化学工业联合会
主办单位 中国分析测试协会
国药集团化学试剂有限公司
北京国化精试咨询有限公司

出版单位 化学试剂编辑部
地 址 北京市西城区太平街 8 号院 6 号楼 2 层 107 室
邮政编码 100050
联系电话 010-58321793 010-58321723
广告及发行 010-58321153
投稿网址 https://hxsj.cbpt.cnki.net
E - mail webmaster@chinareagent.com.cn
名誉主编 王 夔
主 编 何 晖

印 刷 北京科信印刷有限公司
国内总发行 北京市报刊发行局
邮发代号 2-444
国内订阅处 全国各地邮电局
海外总发行 中国国际图书贸易集团有限公司
国外代号 M591
连续出版物号 ISSN 0258-3283
CN 11-2135/TQ
广告发布登记 京西工商广登字 20170008 号
国内定价 40.00 元/本 480.00 元/年

化学试剂
HUAXUE SHIJI

目 次

· 综述与专论 ·

三氟甲基化试剂的研究进展 …… 牛腾*,杨天宇,邓周斌,姜立萍,魏惠荣,刘琦敏,张慧芳,郭昊岩(1695)

指纹氨基酸检测技术及其在法庭科学中的应用 …… 田师思,王利雪,李泽龙,刘兆伦,刘硕,张婧文,赵雅彬*(1705)

不对称催化制备手性苯并磺内酰胺的研究进展 …… 李延顺,曹国锐,郭伟,孟春甫,滕大为*(1712)

· 生化与药用试剂 ·

低共熔溶剂在生物催化中的应用研究进展 …… 仝争,王渝,何晓希,赵祥杰,王朝宇,杨荣玲*,谢烨晴(1723)

二硫代氨基甲酸盐金配合物的抗肿瘤活性研究进展 …… 陈秋梅,陈施施,吴相华*(1731)

· 功能材料 ·

纤维素/丝素蛋白复合水凝胶作为金纳米粒子的选择性载体:合成和催化应用研究 …… 薛新新,邹光龙*(1738)

碳热还原一步构建氧化铝修饰 CuNi 合金催化剂及其乙酰丙酸转移加氢性能 …… 俞南汐,鲁厚芳,吴可荆*(1747)

高强度稀土纳米复合发光水凝胶中的级联能量传递 …… 朱孔义,董宁宁,秦艳,李彬,李志强*(1756)

吲哚乙酸磁性分子印迹聚合物的制备及性能研究 …… 刘恋,冯淋,乔晨,樊世萌,尤祥宇*,苏江涛(1762)

· 分离提取技术 ·

菱角壳木质素提取分离及其抗氧化活性评价 …… 李锋,毛海立,曾承露,徐平*(1768)

基于苄基三乙基溴化铵和正辛酸的低共熔溶剂的制备及其在分散液液微萃取中的应用 …… 葛丹丹*,黄兴,马兴娅,石毓秀(1775)

电子级 3-乙氧基丙酸乙酯的提纯制备 ……
…… 杨长青*,邹德强,王大松,马群(1782)

·电化学和新能源·

甘氨酸辅助浸渍法制备高分散 Ni/SBA-15 低温甲烷干重整催化剂研究 ……
…… 杨继亮,鲁新康,韩翠,刘辉,公丹丹,王路辉*(1789)

·化学品与环境·

多氨基硅烷改性 SBA-15 分子筛对 Cr^{3+}的吸附性能研究
…… 陈强强,齐迹,郭宇*,吴红梅(1796)
PDMDAAC 功能化二氧化钛复合材料对金属离子吸附研究
…… 姚培,李树白*,张启蒙,刘媛,王鲁超,秦建国*(1804)

·标准物质与标准品·

润滑油中元素检测方法及标准研究进展 ……
…… 屈小梭,李硕*,谢琼,杜彪,李庆武(1810)
2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质定值方法及不确定度评估
… 吴雨芯,王敏,刘亚轩,刘权辉,周剑,王彤彤,杨梦瑞*(1817)
降糖类口服液甲苯磺丁脲等 5 种非法添加物基体标准物质的研制 …… 时玲,国振,赵光亮,李秀琴*,张庆合(1824)
监测环境空气醛酮用溶液标准样品的研制 ……
…… 杨刚,赵亚娴*,黄林艳,赵彦辉,田中男(1830)

·合成与工艺技术·

2,5-二特辛基对苯二酚合成工艺研究 ……
…… 沈京华,张念椿*,薛冰凡,郑鹤立(1838)
噻唑联苯并呋喃衍生物的设计、合成及活性研究……
…… 谢珺,苗菁,崔杏,王建塔,王聪*,汤磊*(1843)

*通讯联系人

《化学试剂》介绍(前插页)·
《化学试剂》期刊栏目介绍(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
佘远斌　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　伉大器
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:彭展南　孟翠苗)

第 44 卷　卷终(附总目次)

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

Vol.44, No.12 **HUAXUE SHIJI** Dec.15, 2022

(CHEMICAL REAGENTS)

CONTENTS

Research Progress in Trifluoromethylation Reagents ····· *NIU Teng**, *YANG Tian-yu*, *DENG Zhou-bin*, *JIANG Li-ping*, *WEI Hui-rong*, *LIU Qi-min*, *ZHANG Hui-fang*, *GUO Hao-yan* (1695)

Detection Technologies of Amino Acids in Fingerprint and Their Applications in Forensic Science ····· *TIAN Shi-si*, *WANG Li-xue*, *LI Ze-long*, *LIU Zhao-lun*, *LIU Shuo*, *ZHANG Jing-wen*, *ZHAO Ya-bin** (1705)

Research Advances on Asymmetric Catalyzed Synthesis of Chiral Benzosultams ····· *LI Yan-shun*, *CAO Guo-rui*, *GUO Wei*, *MENG Chun-fu*, *TENG Da-wei** (1712)

Research Progress on the Properties of Deep Eutectic Solvents and Their Application in Biocatalysis ····· *TONG Zheng*, *WANG Yu*, *HE Xiao-xi*, *ZHAO Xiang-jie*, *WANG Zhao-yu*, *YANG Rong-ling**, *XIE Ye-qing* (1723)

Progress in Antitumor Activity of Dithiocarbamate Gold Complexes ··· *CHEN Qiu-mei*, *CHEN Shi-shi*, *WU Xiang-hua** (1731)

Cellulose/silk Fibroin Composite Hydrogels as Selective Support Carriers of Gold Nanoparticles: Synthesis and Catalytic Application Research ····· *XUE Xin-xin*, *ZOU Guang-long** (1738)

Alumina-modified CuNi Alloy Catalyst Prepared by One-step Carbothermic Reduction and Its Levulinic Acid Transfer Hydrogenation Properties ····· *YU Nan-xi*, *LU Hou-fang*, *WU Ke-jing** (1747)

Sequential Energy Transfer in Tough Nanocomposite Luminescent Hydrogel ····· *ZHU Kong-yi*, *DONG Ning-ning*, *QIN Yan*, *LI Bin*, *LI Zhi-qiang** (1756)

Preparation and Properties of Magnetic Molecularly Imprinted Polymer of Indole Acetic Acid ····· *LIU Lian*, *FENG Lin*, *QIAO Chen*, *FAN Shi-meng*, *YOU Xiang-yu**, *SU Jiang-tao* (1762)

Evaluation of Antioxidant Activity of Lignin Extracted from Water Caltrop Shell ····· *LI Feng*, *MAO Hai-li*, *ZENG cheng-lu*, *XU ping** (1768)

Preparation of A Deep Eutectic Solvent Based on Benzyltriethylammonium Bromide and Octanoic Acid and Its Application in Dispersion Liquid-liquid Microextraction ····· *GE Dan-dan**, *HUANG Xing*, *MA Xing-ya*, *SHI Yu-xiu* (1775)

The Purification of Electronic Grade Ethyl 3-ethoxypropionate ····· *YANG Chang-qing**, *ZOU De-qiang*, *WANG Da-song*, *MA Qun* (1782)

Highly Dispersed Ni/SBA-15 Catalyst Prepared by Glycine-assisted Impregnation Method for Low-temperature Dry Reforming of Methane ····· *YANG Ji-liang*, *LU Xin-kang*, *HAN Cui*, *LIU Hui*, *GONG Dan-dan*, *WANG Lu-hui** (1789)

Preparation of Muti-Amino Silane Functionalized SBA-15 Molecular Sieve for the Adsorption of Cr^{3+} from Aqueous Solution ····· *CHEN Qiang-qiang*, *QI Ji*, *GUO Yu**, *WU Hong-mei* (1796)

Adsorption of Metal Ions by Polydimethyldiallyl Ammonium Chloride Functionalized Titanium Dioxide Composite Materials ····· *YAO Pei*, *LI Shu-bai**, *ZHANG Qi-meng*, *LIU Yuan*, *WANG Lu-chao*, *QIN Jian-guo** (1804)

Research Progress on Detection Methods and Standards of Elements in Lubricating Oil ····· *QU Xiao-suo*, *LI Shuo**, *XIE Qiong*, *DU Biao*, *LI Qing-wu* (1810)

Purity Determination and Uncertainty Assessment of Certified Reference Material of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid ····· *WU Yu-xin*, *WANG Min*, *LIU Ya-xuan*, *LIU Quan-hui*, *ZHOU Jian*, *WANG Tong-tong*, *YANG Meng-rui** (1817)

Development of Matrix Reference Material of 5 Illegal Additives Such As Tolbutamide in Hypoglycemic Oral Liquid ····· *SHI Ling*, *GUO Zhen*, *ZHAO Guang-liang*, *LI Xiu-qin**, *ZHANG Qing-he* (1824)

Development of Aldehyde Ketone Solution Reference Material for Ambient Air Monitoring ····· *YANG Gang*, *ZHAO Ya-xian**, *HUANG Lin-yan*, *ZHAO Yan-hui*, *TIAN Zhong-nan* (1830)

Study on Synthesis Technology of 2,5-di-tert-octyl Hydroquinone ····· *SHEN Jing-hua*, *ZHANG Nian-chun**, *XUE Bing-fan*, *ZHENG He-li* (1838)

Design, Synthesis and Activity Study of Thiazole Linking Benzofuran Derivatives ····· *XIE Jun*, *MIAO Jing*, *CUI Xing*, *WANG Jian-ta*, *WANG Cong**, *TANG Lei** (1843)

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.2022.0280　　化学试剂,2022,44(12),1695~1704

综述与专论

三氟甲基化试剂的研究进展

牛腾*[1],杨天宇[2],邓周斌[3],姜立萍[1],魏惠荣[1],刘琦敏[1],张慧芳[1],郭昊岩[1]
(1.兰州文理学院 化工学院,甘肃 兰州　730000;2.北京大学 化学与分子工程学院,北京　100871;
3.西北师范大学 化学化工学院,甘肃 兰州　730070)

摘要:近年来,三氟甲基化成为有机氟化学的研究热点,其主要驱动力是含有三氟甲基基团的有机分子常常表现出独特的物理和化学性质,具有广泛的应用。三氟甲基试剂是向目标分子中引入三氟甲基基团的重要方法之一。综述了三氟甲基化试剂的类型、特点、适用范围等,并对三氟甲基试剂的应用前景作出了展望。

关键词:三氟甲基化;三氟甲基试剂;亲电三氟甲基化试剂;亲核三氟甲基化试剂;自由基三氟甲基试剂
中图分类号:O621.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1695-10

Research Progress in Trifluoromethylation Reagents *NIU Teng**[1], *YANG Tian-yu*[2], *DENG Zhou-bin*[3], *JIANG Li-ping*[1], *WEI Hui-rong*[1], *LIU Qi-min*[1], *ZHANG Hui-fang*[1], *GUO Hao-yan*[1](1.School of Chemical Engineering, Lanzhou University of Arts and Science, Lanzhou 730000, China; 2.College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China; 3.College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1695~1704

Abstract: Organic molecules containing trifluoromethyl groups often exhibit unique physical and chemical properties, and have found extensive applications. Therefore, they have become a hot research topic in organic fluorochemistry. Among these methods, trifluoromethylation is a critical method to install trifluoromethyl group into organic molecules. Their characteristics, scope, limitations, as well as reactive mechanism were discussed in detail, and a perspective on the further development by using trifluoromethylation reagents was put forward.

Key words: trifluoromethylation; trifluoromethylation reagents; electrophilic trifluoromethylation reagents; nucleophilic trifluoromethylation reagents; radical trifluoromethylation reagents

氟是地球上平均丰度排名第十三的元素,其主要在自然界以原生矿石形式存在,如萤石(CaF_2),氟磷灰石($Ca_5F(PO_4)_3$),冰晶石(Na_3AlF_6)和黄玉(含氟铝硅酸盐矿物)。虽然含氟的无机化合物在自然界分布较多,但含氟的天然有机化合物只有 12 个,而且大多数的含氟有机物还是通过合成的方式得到[1]。氟原子相比于其他原子具有较小的半径(除氢原子)以及最强的电负性等独特的性能,将其引入药物分子中可以改变药物分子的酸性、亲脂性、代谢稳定性等药物活性[2]。目前,已有 340 种含氟医药和 424 种含氟农药上市,市场占比达到 30%~40%[3,4]。材料分子中将氟原子引入也可以改变材料的性能,使材料具有不易老化、低易燃性、低折射率、低介电常数等优异的材料性能[5]。因此,有机氟化学是现代有机化学及材料科学的重要分支之一。

目前,工业上的有机氟化反应的起始原料是氢氟酸和氟气,其制备过程利用萤石(CaF_2)与浓硫酸反应得到氟化氢气体,随后将氟化氢气体液化得到氢氟酸,再进行电解氢氟酸得到氟气。最后将氢氟酸或者氟气与有机物反应得到相应的含氟化合物。但是,氟化氢或者氟气并不是一类环境友好的氟化试剂,同时会对设备有一定腐蚀且操作不简便,相应的技术成本也随之增加[6]。

如何安全且高效地将氟原子引入有机分子中

收稿日期:2022-04-18;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:甘肃省高等学校创新基金资助项目(2020B-253);甘肃省自然科学基金资助项目(20JR10RA144);国家大学生创新资助项目(202111562004);甘肃省大学生创新资助项目(S202111562012,S202111562011)。
作者简介:牛腾(1974-),甘肃通渭人,博士,副教授,主要研究方向为有机合成、有机氟化学,E-mail:1351976653@qq.com。
引用本文:牛腾,杨天宇,邓周斌,等.三氟甲基化试剂的研究进展[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1695-1704。

是氟化学发展的方向和前进动力。早期有机化学家开展了以 CF_3OF、$FClO_3$(被称之为“亲电含氟试剂”)等能够提供氟正离子的含氟试剂的反应研究,研究发现这类试剂的稳定性较差[7,8]。随之,Umemoto 等[9,10]和 Desmarteau 等[11,12]分别开发了较为稳定的 N-F 类的亲电氟化试剂。同时,为了使亲电氟化试剂更加稳定,底物的氟化选择性更高。Banks 小组开发了一种 TEDA 的四氟硼酸盐的 N-F 试剂,商品名为 Selectfluor®,以及以双苯磺酰亚胺(BBI)为母体的 N-F 试剂,其商品名是 NFSI®[13,14]。相比较发展迅猛的亲电氟化试剂,亲核的氟化试剂多为金属氟化物[15,16]、DAST[17]和 Deoxofluor[18]。其中,金属氟化物在氟化反应过程中,由于溶剂效应和氢键作用,降低了氟负离子的亲核性,而且大多数金属氟化物多为碱金属或者碱土族金属,在反应中体现出较强的碱性,使反应过程中存在消除反应的可能[19]。尽管 DAST 等这类具有 N-S-F 结构的亲核氟化试剂的底物适用性高,官能团耐受性好,操作简便(与 SF_4 比较)[20],但在一定温度下 DAST 这类试剂在反应过程中会发生爆炸[21]。

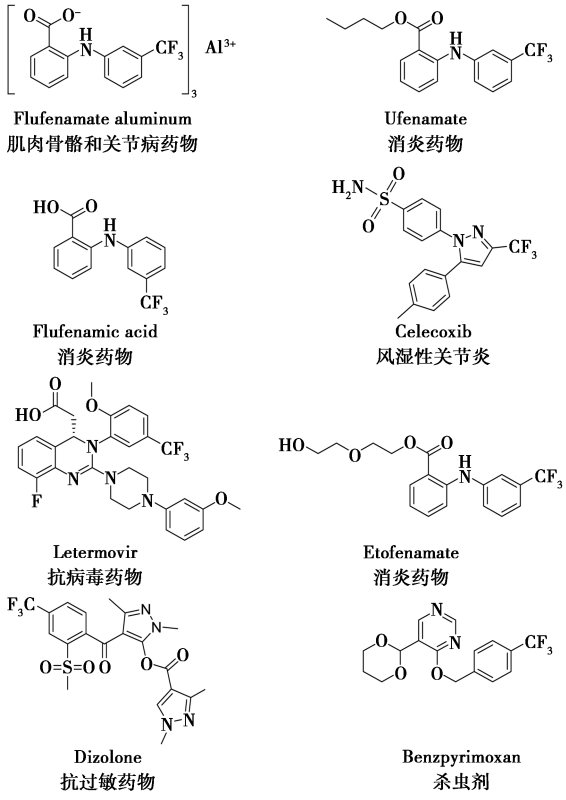


图 1 含三氟甲基的活性分子的代表示例

Fig.1 Representative examples of trifluoromethylated molecules

相比于其他的含氟化合物而言,含有三氟甲基的有机化合物的种类比重较大。主要原因是三氟甲基具有稳定的 C—F 键,较强的吸电子效应,而且将三氟甲基引入有机化合物中可显著地改变化合物的亲油性、亲脂性和代谢稳定性[22,23]。例如,用于消炎的药物 Flufenamate aluminum、治疗皮肤病的 Ufenamate、镇痛消炎的 Etofenamate 以及抗病毒药物 Letermovir 等均含有三氟甲基基团(图 1)。

如何将三氟甲基基团引入目标分子中是有机氟化学最有潜力的课题之一。向母体化合物中引入三氟甲基主要有两种方式:一是利用三氟甲基试剂法,即亲核、亲电以及自由基三氟甲基化试剂直接引入;二是利用三氟甲基合成砌块法通过相应的有机反应将含有三氟甲基的有机小分子直接引入所需构建的目标分子中。

三氟甲基化试剂的优势是,在合成反应的任何过程中均可以将 CF_3 基团引入有机分子中。为了满足生产及生活中对含三氟甲基化合物的需求,越来越多的含三氟甲基的试剂被开发出来(图 2)。本文对近年来的三氟甲基化反应进行了总结研究,主要介绍并总结了各类三氟甲基试剂及其适用的范围。

1 “S-CF_3”类三氟甲基化试剂

1.1 陈氏试剂

Zhao 等[24]报道了含有 FSO_2CF_2COOMe 这类结构的新型三氟甲基化试剂。该试剂以四氟乙烯为原料与三氧化硫反应合成氟代环丁磺酸酯,随后在甲醇或者甲醇钠作用下即可得到。该试剂的反应过程是“陈氏试剂”与一价铜盐作用,脱出二氧化碳和二氧化硫得到二氟卡宾,二氟卡宾与氟负离子反应得到三氟甲基负离子,得到的三氟甲基负离子与一价铜盐作用形成三氟甲基铜盐,随后与卤代烃发生亲核取代反应,从而得到相应的含三氟甲基的化合物。该型试剂反应的效果良好,但底物适用范围比较小[25,26]。

随着自由基化学发展以及光催化技术的应用,陈氏试剂也可作为氟化自由基试剂。在碘化钾的作用下产生二氟甲基自由基,能与烯烃或者醛作用到二氟化的产物。同时,在光催化剂的作用下,产生二氟乙酸乙酯自由基与底物作用得到含有二氟乙酸乙酯结构的产物[27,28]。

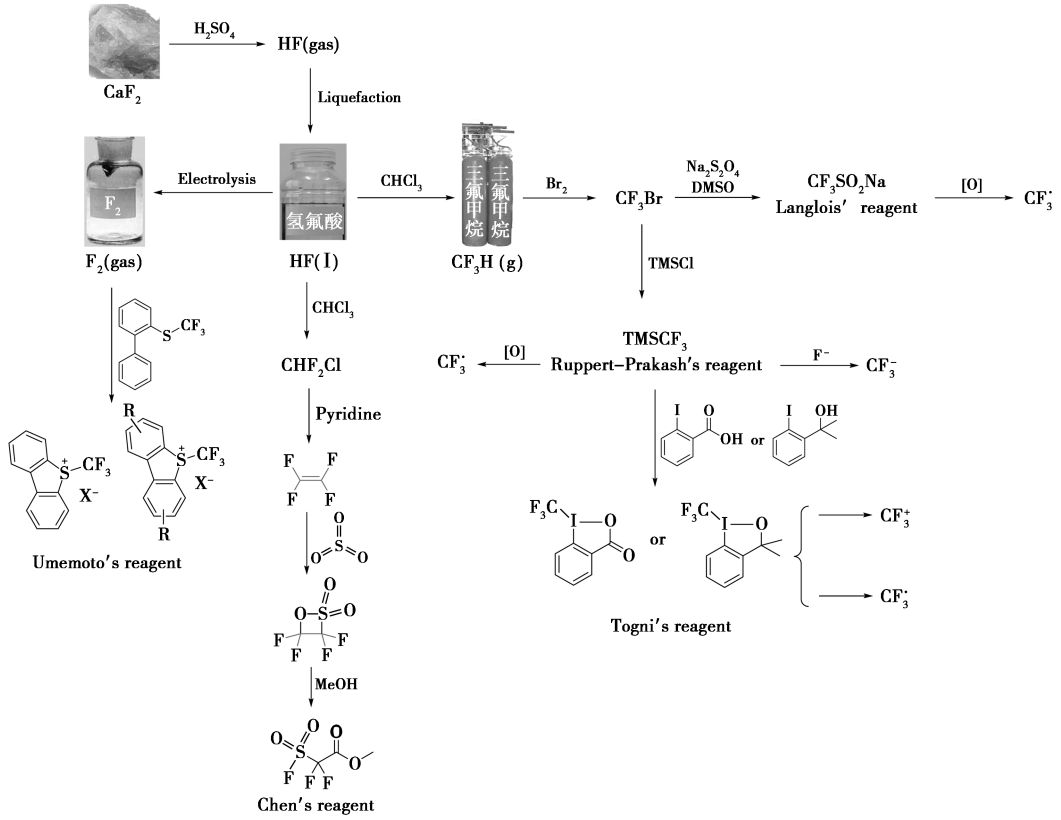


图 2　三氟甲基化试剂的来源

Fig.2　Source of trifluoromethyl reagents

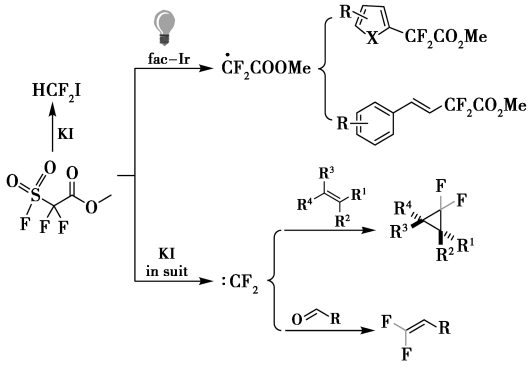


图 3　陈氏试剂参与的二氟甲基化反应

Fig.3　Difluoromethylation reaction involving Chen′s reagents

1.2　Langlois(CF_3SO_2Na)试剂

Langlois 试剂与其他三氟甲基化试剂相比,具有易制备、易存储、生产成本低等优点。自 Langlois 等[29,30]首次利用该试剂实现了富电子烯烃的三氟甲基化以来,历经 30 年的发展,该试剂已在热化学、光催化以及电催化条件下被广泛用于三氟甲基化反应[31-33]。此外,该试剂在三氯化磷的作用下,可实现吲哚衍生物的三氟甲硫基化或三氟甲基亚砜化反应[34]。

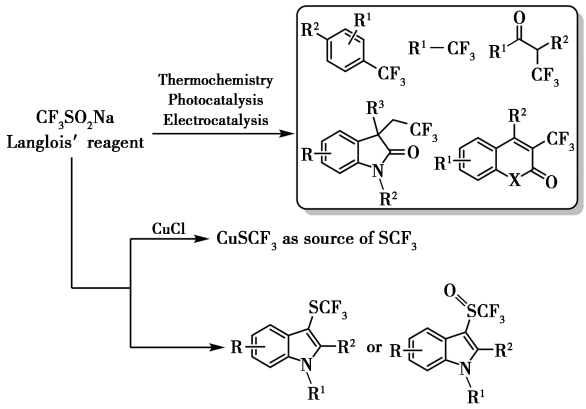


图 4　Langlois 试剂的制备和三氟甲基化反应研究

Fig.4　Preparation of Langlois′ reagents and trifluoromethylation reactions

1.3　类 Umemoto 试剂

1.3.1　Umemoto 试剂

1990 年,Umemoto 等[35]发展了一类稳定且操作简便的亲电三氟甲基试剂。该试剂一经问世就得到了氟化学家的青睐,实现了不同类型底物的亲电三氟甲基化反应[36]。

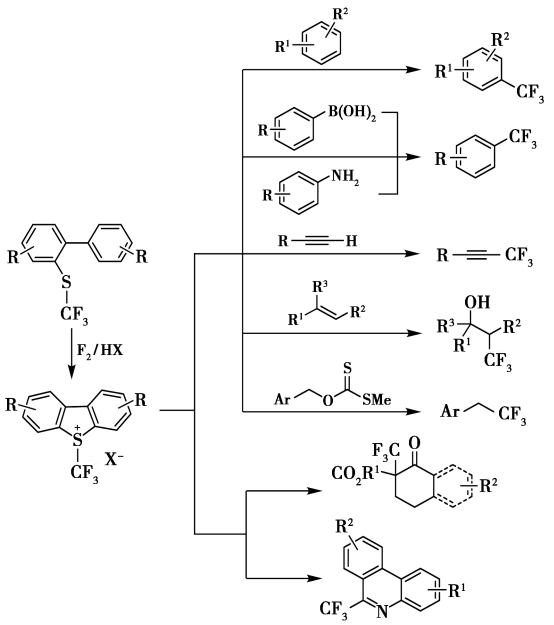


图 5 Umemoto 试剂的制备和参与亲电三氟甲基化反应

Fig.5 Preparation of Umemoto′s reagents and the electrophilic trifluoromethylation reactions

早期 Umemoto 试剂制备步骤冗长(9 步)且反应后有大量副产物二苯并噻吩产生,极不利于试剂制备和反应的原子经济性。为了使该试剂更有利于工业化生产及应用,Umemoto 等[37]已实现该试剂的“一锅三步”法的制备。同时,实现副产物的回收并进一步转换为 Umemoto 试剂,大大节省了试剂的生产成本。当钌(Ⅱ)和铱(Ⅲ)的金属配合物被用于光催化反应中,Umemoto 试剂也不再是传统的亲电三氟甲基化试剂,其在光催化剂的作用下已转变为一类新型的自由基三氟甲基化试剂[38-41]。

1.3.2 Ritter 试剂(TT-$CF_3^+OTf^-$)

2021 年,Jia 等[42]开发了一种多功能型三氟甲基化试剂(TT-$CF_3^+OTf^-$)。该试剂相比较于 Umemoto 试剂制备过程简便、条件温和且该试剂在不同反应条件下,可分别实现亲电、亲核和自由基三氟甲基化反应。这扩展了“S-CF_3”键类的三氟甲基化试剂的反应类型。

1.4 叶立德型三氟甲基化试剂

如何使三氟甲基化试剂制备来源简单、生产成本低及试剂稳定且反应活性高,这是开发新型三氟甲基化试剂的风向标。Liu 等[43]开发了一类叶立德型的亲电三氟甲基化试剂,可实现绝大多数底物的三氟甲基化。此外,该小组也实现了

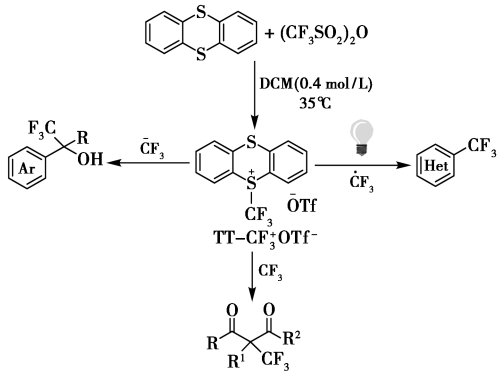


图 6 Ritter 试剂的制备及三氟甲基化反应

Fig.6 Preparation of Ritter reagents and trifluoromethylation reactions

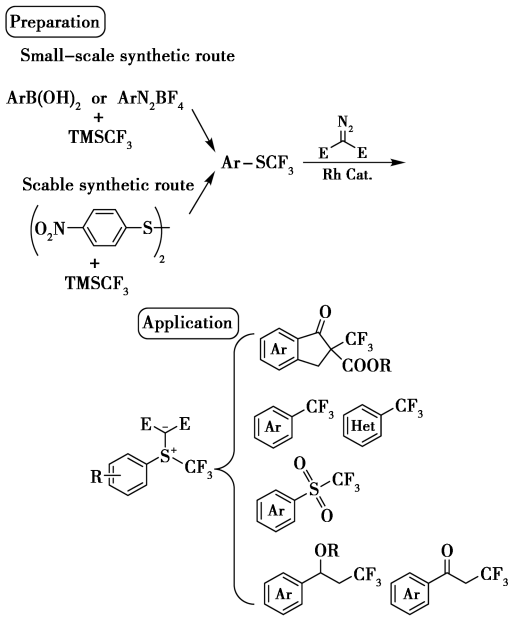


图 7 硫叶立德试剂的制备及亲电三氟甲基化反应

Fig.7 Preparation of sulfonium ylide reagents and trifluoromethylation reactions

光催化下,硒叶立德型三氟甲基化试剂的反应研究[44]。

1.5 三氟甲基磺酸类三氟甲基化试剂

三氟甲基磺酸(CF_3SO_3H,TfOH)是一类具有广泛用途的化工中间体和基础化工原料。由于其自身的高质子化能力和低亲核性,这使得三氟甲基磺酸在有机合成反应中常作为亲电芳香取代反应、C—C 和 C-杂原子键的形成等其他类型反应的催化剂[45]。在有机氟化学的研究中,三氟甲基磺酸及衍生物可作为自由基三氟甲基试剂,实现芳环、芳杂环以及烯烃等富电子体系的化合物的三氟甲基化[46-49]。此外,Xiao 等[50]结合之前三氟甲基磺酸酐的研究工作,制备了一种稳定的三氟

甲基磺酸的吡啶盐(TFSP),实现光催化下对烯烃类化合物的自由基三氟甲基化反应。

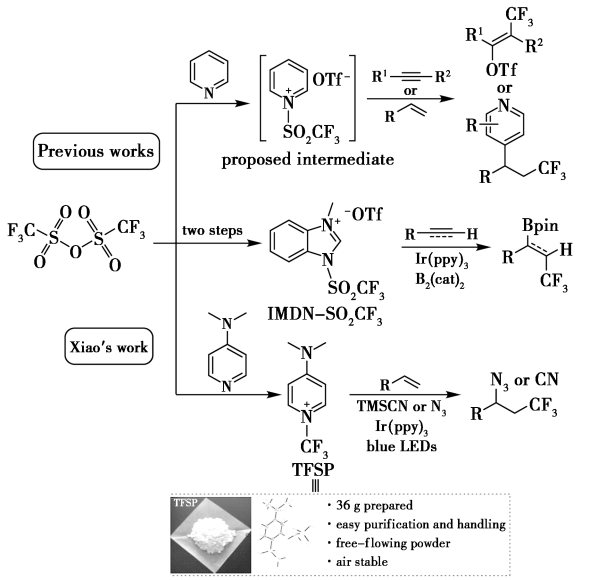


图 8　三氟甲基磺酸参与的三氟甲基化反应

Fig.8　Trifluoromethylation reactions of trifluoroethylsulfonic acid

磺酰肼是一类性质稳定,低毒性的有机合成砌块。在合成反应中,磺酰肼可用于双键的还原以及脒类和砜类化合物制备的前体。而且非氟类磺酰肼也可作为芳基、烷基和芳硫基自由基试剂[51]。Guo 等[52]和 Wang 等[53]制备了稳定的三氟甲基磺酰肼(TfNHNHBoc),该试剂可在氧化剂或电催化的条件下,实现自由基三氟甲基化反应。此外,该试剂也可用于含三氟甲硫基的杂环化合物的构筑[54,55]。

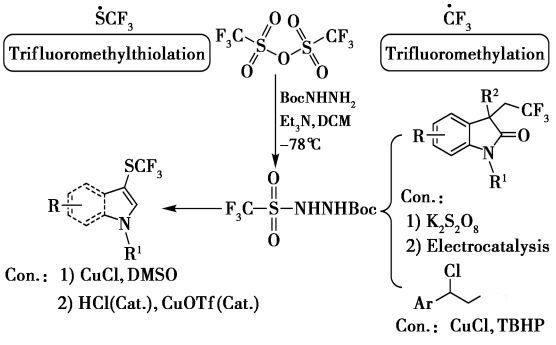


图 9　三氟甲基磺酰肼参与的三氟甲基化反应

Fig.9　Trifluoromethylation reactions of TfNHNHBoc

2　Ruppert-Prakash 试剂(TMSCF$_3$)

Ruppert 等[56]于 1984 年开发了一种以“Si-CF$_3$”键连接且结构相对稳定的亲核三氟甲基试剂,其制备方法是:利用金属试剂或者膦或者胺试剂形成中间体与三氟溴甲烷或者三氟碘甲烷反应。随后,Prakash 等[57]改进了合成方法,直接利用氟仿作为三氟甲基源在强碱 KHMDS 的作用合成不同取代基的类 TMSCF$_3$ 试剂。Ruppert-Prakash 试剂不仅能够与醛、酮等羰基化合物以及含有杂原子(S)的底物发生亲核反应,得到相应的三氟甲基产物。而且作为亲核三氟甲基试剂也可在氧化剂的存在下,生成三氟甲基自由基与底物发生氧化偶联三氟甲基化反应[58,59]。近年来,Ruppert-Prakash 试剂也可用于二氟甲基化反应的研究。在碱的作用下形成二氟卡宾,与底物发生卡宾插入反应得到相应的二氟化产物[60,61]。

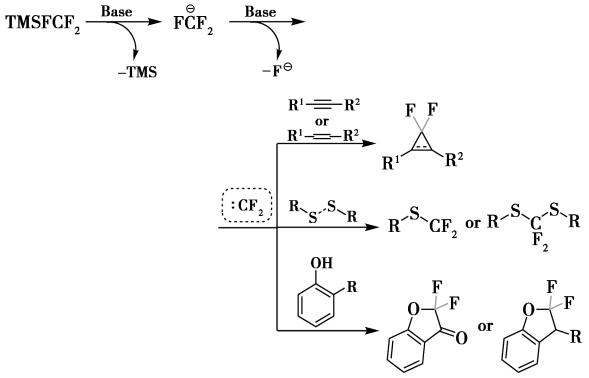


图 10　Ruppert-Prakash 试剂参与的二氟卡宾反应

Fig.10　Difluorocarben reactions with Ruppert-Prakash reagent

3　高价碘类三氟甲基化试剂

3.1　Togni 试剂

为使亲电的三氟甲基化反应更为简便高效,Togni 等[62]在氧化剂的作用下,以邻碘苯甲酸为母核,TMSCF$_3$ 作为三氟甲基来源,制备了高碘型的亲电三氟甲基试剂[63]。该试剂具有宽泛的底物适用性,良好的官能团耐受性。2021 年,Jiang 等[64]利用 Togni 试剂作为三氟甲基源,实现了芳基卤代物的三氟甲基砜的反应研究。

Togni 实现了该试剂的“一锅法”合成,大大简化了试剂制备的步骤,使 Togni 试剂更易于工业化制备和应用[65]。2012 年,Togni 等[66]在研究芳烃和杂芳烃类化合物的三氟甲基化反应时,发现 Togni 试剂在甲基三氧化铼作用下,Togni 试剂具有实现自由三氟甲基化的能力。基于 Togni 等报道的工作,Chen 等[67]利用亚铜盐作为引发剂,

实现了烯丙醇类衍生物的自由基三氟甲基/半频那醇重排反应的研究。

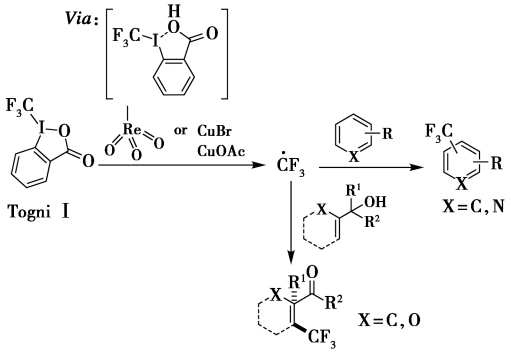


图 11 Togni 试剂参与自由基三氟甲基化反应（金属催化剂）

Fig.11 Radical trifluoromethylation reactions with Togni′s reagent (metal catalyst)

Togni 试剂在较为温和的条件下(0~25 ℃和 pH 为中性),其具有较高的反应活性。Zhang 等[68]研究发现,Togni 试剂在碱性的条件下,可释放出三氟甲基自由基。这使得该试剂可在无金属催化下,实现自由基三氟甲基化反应。此外,当使用有机染料作为光催化剂时,Togni 也可作为三氟甲基自由试剂使用[69]。

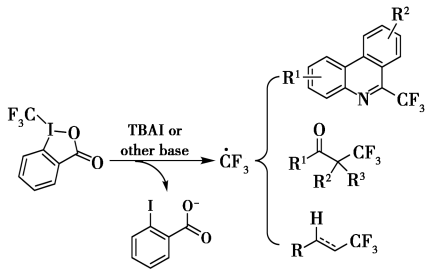


图 12 Togni 试剂参与自由基三氟甲基化反应

Fig.12 Radical trifluoromethylation reactions with Togni′s reagent

3.2 苯基三氟甲基-λ^3-碘甲烷($PhICF_3Cl$)试剂

高价碘类型的三氟甲基试剂已被广泛应用于有机氟化学领域,但 Togni 试剂高昂的价格以及反应后大量副产物邻碘苯甲酸的产生,制约了其在工业上的应用。Xu 等[70-72]和 Zhang 等[73]选取双三氟乙酰碘苯通过配体交换反应,制备了价格便宜且稳定的 $PhICF_3Cl$ 试剂。该分子结构中 I-CF_3 可表现出离子键的特性,这比起共价型的 Togni 试剂具有更强的三氟甲基转移的能力。可在无催化剂或引发剂的条件下,实现三氟甲基化的制备反应。

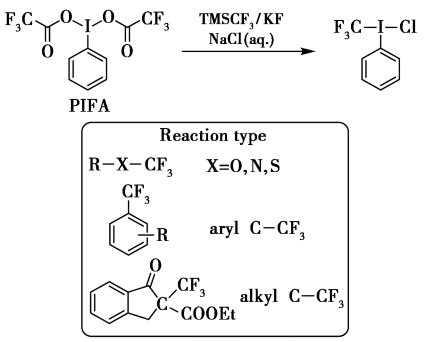


图 13 $PhICF_3Cl$ 试剂参与的三氟甲基化反应

Fig.13 Trifluoromethylation reactions with $PhICF_3Cl$ reagent

4 三氟乙酸衍生的三氟甲基化试剂

三氟乙酸在有机合成中常作为基团的保护/脱保护的试剂、反应的脱水剂及环化反应的催化剂等[74]。早期,三氟乙酸和三氟乙酸酐被用于三氟甲基农药中间体分子的关键合成步骤中[75]。最近,相关文献[76-79]利用三氟乙酸及衍生物作为含氟合成砌块,实现了含氟以及三氟甲基化合物的构建。随着自由基化学的发展,氟化学家研究发现三氟乙酸可在强氧化剂的作用下,实现自由基三氟甲基化反应,但反应条件的苛刻以及底物适用范围受限,不利于该试剂的工业化应用[80]。随后,Beatty 等[81-83]利用吡啶氧化物与三氟乙酸酐原位形成肟酯中间体,在光诱导作用下实现三氟乙酸衍生物的温和的自由基三氟甲基化反应。Zhang 等[84]受之前工作的启发,成功制备出稳定且操作简便的自由基三氟甲基化试剂 NHBC,实现了烯烃衍生物的自由基三氟甲基化反应。

5 总结与展望

近些年来,随着含氟药物分子的研究不断推进,向有机分子中引入含氟基团的方法也不断地推陈出新。其中,三氟甲基化的研究已取得了重大的进展,涌现出大量新型三氟甲基化试剂以及新的反应技术。但是三氟甲基化研究的过程中仍面临着挑战:1)更加温和、绿色且高效的三氟甲基化试剂的开发;2)具有立体选择的三氟甲基化试剂的开发,以及手性的三氟甲基化反应研究;3)三氟甲基化试剂的工业化生产成本的降低以及试剂在工业上的应用。相信在不远的将来,三

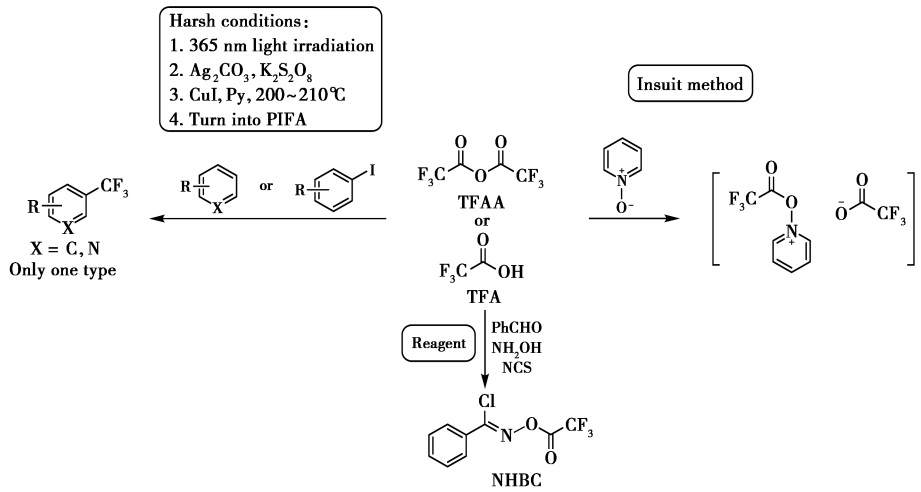


图 14　三氟乙酸参与的三氟甲基化反应

Fig.14　Trifluoromethylation reactions with TFA

氟甲基化试剂将会完成从文章到产品的转变,加速有机氟化学及氟化工业的发展。

参考文献:

[1] QIU X L, QING F L. Recent advances in the synthesis of fluorinated amino acids [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **2 011**(**18**): 3 261-3 278.

[2] ZHOU Y, WANG J, GU Z, et al. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase Ⅱ ~ Ⅲ clinical trials of major pharmaceutical companies: New structural trends and therapeutic areas [J]. *Chem. Rev.*, 2016, **116**(**2**): 422-518.

[3] INOUE M, SUMII Y, SHIBATA N. Contribution of organofluorine compounds to pharmaceuticals [J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(**19**): 10 633-10 640.

[4] OGAWA Y, TOKUNAGA E, KOBAYASHI O, et al. Current contributions of organofluorine compounds to the agrochemical industry [J]. *Science*, 2020, **23**(**9**): 101 467-101 500.

[5] VITALE A, BONGIOVANNI R, AMEDURI B. Fluorinated oligomers and polymers in photopolymerization [J]. *Chem. Rev.*, 2015, **115**(**16**): 8 835-8 866.

[6] SANDFORD G. Elemental fluorine in organic chemistry (1997—2006) [J]. *J. Fluorine Chem.*, 2007, **128**(**2**): 90-104.

[7] BARTON D H R, GODINHO L S, HESSE R H, et al. Organic reactions of fluoroxy-compounds: Electrophilic fluorination of aromatic rings [J]. *Chem. Commun.*, 1968, **1 968**(**14**): 806-808.

[8] SCHACK C J, CHRISTE K O. Reactions of fluorine perchlorate with fluorocarbons and the polarity of the oxygen-fluorine bond in covalent hypofluorites [J]. *Inorg. Chem.*, 1979, **18**(**9**): 2 619-2 620.

[9] UMEMOTO T, TOMIZAWA G. Highly selective fluorinating agents: A counteranion-bound N-fluoropyridinium salt system [J]. *J. Org. Chem.*, 1995, **60**(**20**): 6 563-6 570.

[10] UMEMOTO T, NAGAYOSHI M, ADACHI K, et al. Synthesis, properties, and reactivity of N, N′-difluorobipyridinium and related salts and their applications as reactive and easy-to-handle electrophilic fluorinating agents with high effective fluorine content [J]. *J. Org. Chem.*, 1998, **63**(**10**): 3 379-3 385.

[11] SINGH S, DESMARTEAU D D, ZUBERI S S, et al. N-Fluoroperfluoroalkylsulfonimides. Remarkable new fluorination reagents [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**(**23**): 7 194-7 196.

[12] DESMARTEAU D D, WITZ M. N-fluoro-bis (trifluoromethanesulfonyl) imide. An improved synthesis [J]. *J. Fluorine Chem.*, 1991, **52**(**1**): 7-12.

[13] SINGH R P, SHREEVE J M. Recent highlights in electrophilic fluorination with 1-chloromethyl-4-fluoro-1, 4-diazoniabicyclo [2. 2. 2] octane bis (tetrafluoroborate) [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**(**1**): 31-44.

[14] KISELYOV A S. Chemistry of N-fluoropyridinium salts [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**(**12**): 1 031-1 037.

[15] KIM D W, AHN D S, OH Y H, et al. A new class of SN_2 reactions catalyzed by protic solvents: Facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**(**50**): 16 394-16 397.

[16] WATSON D A, SU M J, TEVEROSKIY G, et al. Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic conversion of aryl triflates to aryl fluorides [J]. *Science*, 2009, **325**(**5 948**): 1 661-1 664.

[17] MDDLETON W J. New fluorinating reagents. Dialkylaminosulfur fluorides[J]. *J. Org. Chem.*, 1975, **40**(**5**): 574-578.

[18] LAL G S, PEZ G P, PESARESI R J, et al. Bis(2-methoxyethyl) aminosulfur Trifluoride: A new broad-spectrum deoxofluorinating agent with enhanced thermal stability[J]. *J. Org. Chem.*, 1999, **64**(**19**): 7 048-7 054.

[19] HOLLINGWORTH C, GOUVERNEUR V. Transition metal catalysis and nucleophilic fluorination[J]. *Chem. Commun.*, 2012, **48**(**24**): 2 929-2 942.

[20] YU W, OUYANG Y, XU X H, et al. Visible light-induced methoxycarbonyldifluoromethylation of trimethylsilyl enol ethers and allyltrimethylsilanes with $FSO_2CF_2CO_2Me$[J]. *Chin. J. Chem.*, 2018, **36**(**11**): 1 024-1 030.

[21] TEWSON T J, WELCH M J. New approaches to the synthesis of 3-deoxy-3-fluoro-D-glucose[J]. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**(**6**): 1 090-1 092.

[22] FUJIWARA T, O'HAGAN D. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals[J]. *J. Fluorine Chem.*, 2014, **167**: 16-29.

[23] JESCHKE P. The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals[J]. *Pest Manag. Sci.*, 2010, **66**(**1**): 10-27.

[24] ZHAO G, WU H, XIAO Z, et al. Trifluoromethylation of haloarenes with a new trifluoro-methylating reagent $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$[J]. *RSC Adv.*, 2016, **6**(**55**): 50 250-50 254.

[25] LIU C, CHEN Q Y. Fluoroalkylation of porphyrins: A facile synthesis of trifluoromethylated porphyrins by a palladium-catalyzed cross coupling reaction[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, **2 005**(**17**): 3 680-3 686.

[26] MADDESS M L, SCOTT J P, ALORATI A, et al. Enantioselective synthesis of a highly substituted tetrahydrofluorene derivative as a potent and selective estrogen receptor beta agonist[J]. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2014, **18**(**4**): 528-538.

[27] THOMOSON C S, MARTINEZ H, DOLBIER W R. The use of methyl 2, 2-difluoro-2-(fluorosulfonyl) acetate as the difluorocarbene source to generate an in situ source of difluoromethylene triphenylphosphonium ylide[J]. *J. Fluorine Chem.*, 2013, **150**: 53-59.

[28] YU W, XU X H, QING F L. Photoredox catalysis mediated application of methyl fluorosulfonyldifluoroacetate as the CF_2CO_2R radical source[J]. *Org. Lett.*, 2016, **18**(**19**): 5 130-5 133.

[29] TORDEUX M, LANGLOIS B R, WAKSELMAN C. Reactions of bromotrifluoromethane and related halides. 8. Condensations with dithionite and hydroxymethanesulfinate salts[J]. *J. Org. Chem.*, 1989, **54**(**10**): 2 452-2 453.

[30] LANGLOIS B R, LAURENT E, ROIDOT N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions[J]. *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**(**51**): 7 525-7 528.

[31] ZHANG C. Application of langlois reagent in trifluoromethylation reactions[J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**(**14/15**): 2 895-2 906.

[32] KABOUDIN B, GHASHGHAEE M, BIGDELI A, et al. Recent advances on the application of Langlois′ reagent in organic transformations[J]. *Chemistry Select*, 2021, **6**(**45**): 12 998-13 014.

[33] SHEN J, XU J, HE L, et al. Application of Langlois′reagent ($NaSO_2CF_3$) in C—H functionalisation[J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2022, **33**(**3**): 1 227-1 235.

[34] ZHAO X, WEI A, YANG B, et al. Transition-metal-free direct trifluoromethylthiolation and trifluoromethylsulfoxidation of electron-rich aromatics with CF_3SO_2Na in the presence of PCl_3[J]. *J. Org. Chem.*, 2017, **82**(**17**): 9 175-9 181.

[35] UMEMOTO T, ISHIHARA S. Power-variable trifluoromethylating agents, (trifluoromethyl) dibenzothio- and -selenophenium salt system[J]. *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**(**25**): 3 579-3 582.

[36] ZANG C. Recent advances in trifluoromethylation of organic compounds using Umemoto′s reagents[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**(**34**): 6 580-6 589.

[37] UMEMOTO T, ZHOU X, LI Y. A new version of Umemoto′s reagents: A three-step one-pot preparation of 2, 3, 7, 8-tetrafluoro-S-(trifluoromethyl) dibenzothiophenium triflate[J]. *J. Fluorine Chem.*, 2019, **226**: 109 347-109 353.

[38] CHEN L, MA P, YANG B, et al. Photocatalyst and additive-free visible light induced trifluoromethylation-arylation of N-arylacrylamides with Umemoto′s reagent[J]. *Chem. Commun.*, 2021, **57**(**8**): 1 030-1 033.

[39] MEI L, MOUTET J, STULL S M, et al. Synthesis of CF_3-containing spirocyclic indolines via a red-light-mediated trifluoromethylation/dearomatization cascade[J]. *J. Org. Chem.*, 2021, **86**(**15**): 10 640-10 653.

[40] JANG J, KIM D Y. Visible light photocatalytic trifluoromethylation/SET oxidation/cycloaddition sequences of 2-vinyl phenols: Multicomponent synthesis of 4*H*-chromenes[J]. *Asian J. Org., Chem.*, 2021, **10**(**4**): 799-802.

[41] MAQUILON C, MONICA F D, LIMBURG B, et al. Photocatalytic synthesis of substituted cyclic carbonate monomers for ring-opening polymerization [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**(**16**): 4 033-4 040.

[42] JIA H, HARING A P, BERGER F, et al. Trifluoromethyl thianthrenium triflate: A readily available trifluoromethylating reagent with formal CF_3^+, $CF_3\cdot$, and CF_3^- reactivity [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(**20**): 7 623-7 628.

[43] LIU Y, LING Y, GE H, et al. Rational design and development of low-price, scalable, shelf-stable and broadly applicable electrophilic sulfonium ylide-based trifluoromethylating reagents [J]. *Chin. J. Chem.*, 2021, **39**(**6**): 1 667-1 682.

[44] GE H, WU B, LIU Y, et al. Synergistic lewis acid and photoredox-catalyzed trifluoromethylative difunctionalization of alkenes with selenium ylide-based trifluoromethylating reagent [J]. *ACS Catal.*, 2020, **10**(**21**): 12 414-12 424.

[45] KAZAKOVA A N, VASILYEV A V. Trifluoromethanesulfonic acid in organic synthesis [J]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2017, **53**(**4**): 485-509.

[46] OUYANG Y, XU X H, QING F L. Trifluoromethanesulfonic anhydride as a low-cost and versatile trifluoromethylation reagent [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(**23**): 6 926-6 929.

[47] WANG H, SHI W, LI Y, et al. Photoinduced radical relay way toward α-CF_3 ketones with low-cost trifluoromethylation reagents [J]. *CCS Chem.*, 2020, **3**(**6**): 1 710-1 717.

[48] KAWAMOTO T, IKAWA K, KAMIMURA A. One-pot synthesis of CF_3-substituted vinyl trifluoromethanesulfonamides from imines and trifluoromethanesulfonic anhydride [J]. *J. Org. Chem.*, 2021, **86**(**21**): 15 818-15 824.

[49] HUANG H G, LI W, ZHANG D, et al. Trifluoromethanesulfonyl azide as a bifunctional reagent for metal-free azidotrifluoromethylation of unactivated alkenes [J]. *Chem. Sci.*, 2021, **12**(**9**): 3 210-3 215.

[50] ZHANG M, LIN J H, XIAO J C. A readily available trifluoromethylation reagent and its difunctionalization of alkenes [J]. *Org. Lett.*, 2021, **23**(**15**): 6 079-6 083.

[51] YANG F L, TIAN S K. Sulfonyl hydrazides as sulfonyl sources in organic synthesis [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**(**6**): 487-504.

[52] GUO J Y, WU R X, JIN J K, et al. TfNHNHBoc as a trifluoromethylating agent for vicinal difunctionalization of terminal alkenes [J]. *Org. Lett.*, 2016, **18**(**15**): 3 850-3 853.

[53] WANG H, XIE Y, ZHOU Y, et al. Catalyst-free, direct electrochemical trifluoromethylation/cyclization of N-arylacrylamides using TfNHNHBoc as a CF_3 source [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2022, **33**(**1**): 221-224.

[54] GUO J Y, DAI R H, XU W C, et al. TfNHNHBoc as a SCF_3 source for the sulfenylation of indoles [J]. *Chem. Commun.*, 2018, **54**(**65**): 8 980-8 982.

[55] LIU K, LI Q, XI X, et al. Copper-catalyzed direct trifluoromethylthiolation of indoles by tert-butyl 2-((trifluoromethyl) sulfonyl) hydrazine-1-carboxylate [J]. *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**(**21**): 3 088-3 092.

[56] RUPPERT I, SCLICH K, VOLBACH W. Die ersten CF_3-substituierten organyl (chlor) silane [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**(**21**): 2 195-2 198.

[57] PRAKASH G K S, JPG P V, BATAMACK P T D, et al. Taming of fluoroform: Direct nucleophilic trifluoromethylation of Si, B, S, and C centers [J]. *Science*, 2012, **338**(**6 112**): 1 324-1 327.

[58] LIU X, XU C, WANG M, et al. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic trifluoromethylation and beyond [J]. *Chem. Rev.*, 2015, **115**(**2**): 683-730.

[59] LIU H, GU Z, JIANG X F. Direct trifluoromethylation of the C—H bond [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**(**4**): 617-626.

[60] BARRETT C, KRISHNAMURTI V, OLIVEIRA A R, et al. One-pot preparation of $(RSe)_2CF_2$ and $(RS)_2CF_2$ compounds via insertion of $TMSCF_3$-derived difluorocarbene into diselenides and disulfides [J]. *Tetrahedron*, 2019, **75**(**31**): 4 167-4 173.

[61] CAI Y, ZHU W, ZHAO S, et al. Difluorocarbene-mediated cascade cyclization: The multifunctional role of ruppert-prakash reagent [J]. *Org. Lett.*, 2021, **23**(**9**): 3 546-3 551.

[62] EISENBERGER P, GISCHIG S, TOGNI A. Novel 10-I-3 hypervalent iodine-based compounds for electrophilic trifluoromethylation [J]. *Chem.-Eur. J.*, 2006, **12**(**9**): 2 579-2 586.

[63] CHARPENTIER J, FRUH N, TOGNI A. Electrophilic trifluoromethylation by use of hypervalent iodine reagents [J]. *Chem. Rev.*, 2015, **115**(**2**): 650-682.

[64] LI K, WANG M, JIANG X F. Full-spectrum fluoromethyl sulfonation via modularized multicomponent coupling [J]. *CCS Chem.*, 2021, **3**(**6**): 1 735-1 743.

[65] MATOUSEK V, PIETRASIAK E, SCHWENK R, et al. One-pot synthesis of hypervalent iodine reagents for electrophilic trifluoromethylation [J]. *J. Org. Chem.*,

2013,**78**(**13**):6 763-6 768.

[66]MEJIA E,TOGNI A.Rhenium-catalyzed trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by hypervalent iodine reagents[J].*ACS Catal.*,2012,**2**(**4**):521-527.

[67]CHEN Z M,BAI W,WANG S H,et al.Copper-catalyzed tandem trifluoromethylation/semipinacol rearrangement of allylic alcohols[J].*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**(**37**):9 781-9 785.

[68]ZHANG B,MUCK-LICHTENFELD C,DANILIUC C G, et al. 6-Trifluoromethyl-phenanthridines through radical trifluoromethylation of isonitriles[J].*Angew. Chem. Int. Ed.*,2013,**52**(**41**):10 792-10 795.

[69]CHEN J Y,HUANG J,SUN K,et al.Recent advances in transition-metal-free trifluoromethylation with Togni′s reagents[J]. *Org. Chem. Front.*, 2022, **9**(**4**): 1 152-1 164.

[70]XU C,SONG X,GUO J,et al.Synthesis of chloro(phenyl) trifluoromethyliodane and catalyst-free electrophilic trifluoromethylations[J].*Org.Lett*,2018,**20**(**13**):3 933-3 937.

[71]XU C, HUANG W, ZHANG R, et al. Trifluoromethylations of alkenes using $PhICF_3Cl$ as bifunctional reagent [J].*J.Org.Chem.*,2019,**84**(**21**):14 209-14 216.

[72]HUANG W,XU C,YU J,et al.ZnI_2-Catalyzed aminotrifluoromethylation cyclization of alkenes using $PhICF_3Cl$ [J].*J.Org.Chem.*,2021,**86**(**2**):1 987-1 999.

[73]ZHANG R,ZHANG R,WANG S,et al.An N-trifluoromethylation/cyclization strategy for accessing diverse N-trifluoromethyl azoles from nitriles and 1,3-dipoles[J]. *Angew.Chem.Int.Ed.*,2022,**61**(**1**):e202 110 749.

[74]NORRIS M D.Trifluoroacetic acid (TFA)[J].*Synlett*, 2015,**26**(**3**):418-419.

[75]王宁,薛振祥.当今热点农药的含氟中间体开发[J].现代农药,2004,**3**(**5**):1-8.

[76]LIN B,WU W,WENG Z.Synthesis of 3-perfluoroalkyl-substituted 1,2,4-triazinones through copper(I)-catalyzed interrupted click reaction[J].*Tetrahedron*,2019, **75**(**19**):2 843-2 847.

[77]CHEN T,WU W,WENG Z.Visible-light photoredox catalyzed synthesis of polysubstituted furfuryl trifluoroacetamide derivatives [J]. *Tetrahedron*, 2019, **75**(**51**): 130 751.

[78]WANG Z, YOU C, WANG C, et al. Perfluorocarboxylic anhydrides triggered cyclization:Access to 4-perfluoroalkylpyridines[J].*J. Org. Chem.*, 2019, **84**(**22**): 14 926-14 935.

[79]YUAN Z, CHEN S, WENG Z, et al. Copper-catalyzed synthesis of trifluoromethylated bis(indolyl) arylmethanes from 2-arylindoles and 2,2,2-trifluoroacetohydrazide[J].*Org.Chem.Front.*,2020,**7**(**3**):482-486.

[80]季小明,史广法,张扬会.以三氟乙酸及其衍生物为三氟甲基源的三氟甲基化反应研究进展[J].有机化学,2019,**39**(**4**):929-939.

[81]BEATTY J W,DOUGLAS J J,COLE K P,et al.A scalable and operationally simple radical trifluoromethylation [J].*Nature Commun.*,2015,**6**:7 919-7 925.

[82]BEATTY J W,DOUGLAS J J,MILLER R,et al.Photochemical perfluoroalkylation with pyridine N-oxides: Mechanistic insights and performance on a kilogram scale[J].*Chem*,2016,**1**(**3**):456-472.

[83]MCATEE R C,BEATTY J W,MCATEE C C,et al.Radical chlorodifluoromethylation:Providing a motif for (hetero)arene diversification[J].*Org.Lett.*,2018,**20**(**12**): 3 491-3 495.

[84]ZHANG W,ZOU Z,WANG Y,et al.Leaving group assisted strategy for photoinduced fluoroalkylations using N-hydroxybenzimidoyl chloride esters[J].*Angew.Chem. Int.Ed.*,2019,**58**(**2**):624-627.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0440　　化学试剂,2022,44(12),1705~1711

指纹氨基酸检测技术及其在法庭科学中的应用

田师思[1a],王利雪[2],李泽龙[1b],刘兆伦[1a],刘硕[1a],张婧文[1a],赵雅彬*[1a]
(1.中国人民公安大学 a.侦查学院,b.信息网络安全学院,北京　100032;
2.安徽省公安教育研究院,安徽 合肥　230031)

摘要:指纹是犯罪现场最重要的痕迹物证之一。氨基酸是指纹内源性分泌物的主要成分,指纹遗留物中的氨基酸常用作显现指纹纹线的反应物。但现场指纹往往模糊而缺乏形态学价值,检测潜在指纹中氨基酸含量并挖掘其更多维的证据信息则成为法庭科学领域的必然趋势。化学分析方法和生物学分析方法使得检测指纹中的超微量氨基酸成为可能。从氨基酸及其检测方法与在法庭科学中的应用展开综述,并比较各种化学分析方法的优劣,以期为氨基酸检测技术在法庭科学的应用奠定理论基础。

关键词:指纹;氨基酸;超微量检测;法庭科学;串联质谱
中图分类号:O657.34　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1705-07

Detection Technologies of Amino Acids in Fingerprint and Their Applications in Forensic Science *TIAN Shi-si*[1a], *WANG Li-xue*[2], *LI Ze-long*[1b], *LIU Zhao-lun*[1a], *LIU Shuo*[1a], *ZHANG Jing-wen*[1a], *ZHAO Ya-bin**[1a](1.a.Academy of Investigate and Forensic Science, b.Academy of Police Information Engineering and Network Security, People's Public Security University of China, Beijing 100032, China; 2. Anhui Public Security Education Research Institute, Hefei 230031, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1705~1711

Abstract: Fingerprints are one of the most important trace evidences at crime scenes. Amino acids are the main components of endogenous secretions of fingerprints, and amino acids in fingerprint residues are often used as target reactants for showing fingerprint ridge. However, fingerprints at crime scenes are often ambiguous and lack morphological value. It has become an inevitable trend in forensic science to detect amino acid content in potential fingerprints and excavate its more multidimensional evidence information. Chemical analysis methods and biological analysis methods make it possible to detect ultra-micro amino acids in fingerprints. This paper reviewd amino acids and related detection methods and their applications in forensic science. The advantages and disadvantages of various chemical analysis methods were compared in order to lay a theoretical foundation for the application of amino acids detection technologies in forensic science.

Key words: fingerprint; amino acid; ultra-micro detection; forensic science; tandem mass spectrometry

指纹是侦查破案中能够进行“同一认定”的重要痕迹物证,其主要成分包括汗腺分泌的汗液、皮脂腺分泌的皮脂以及外源性沾染物。氨基酸是汗液中的主要有机物质。近年来,许多研究者都对指纹的皮脂腺分泌物与外源性沾染物进行了深入研究[1-3],但是对指纹氨基酸成分的研究大多停留在显现领域,而并未充分挖掘其证据价值。当指纹模糊而丧失形态学价值,如何利用指纹潜在的证据价值成为了法庭科学领域关注的热点问题。由 Web of Science 检索近 10 年主题中包含“指纹”与“法庭科学”且与显现无关的文献,关键词聚类分析结果如图 1 所示。由此可以看出,近年来分析潜在指纹的化学成分及其分析技术引起了很多关注。

1910 年丝氨酸作为 β-萘磺酸从汗液中分离出来,人们首次发现汗液中游离氨基酸的存在[4]。随着分析技术的进步,氨基酸的检验方法也趋于成熟。主要包括化学分析法和生物学方法两大类。超高效液相色谱-质谱(Ultra Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, UPLC-MS)因其高灵敏和无需衍生化的优势而逐

收稿日期:2022-06-08;**网络首发日期**:2022-08-11
基金项目:公安部科技计划面上项目(2021JSM01);中国人民公安大学基本科研项目(2021JKF219)。
作者简介:田师思(1998-),女,北京人,硕士生,主要研究方向为痕迹检验技术。
通讯作者:赵雅彬,E-mail:zhaoyb04@ gmail.com。
引用本文:田师思,王利雪,李泽龙,等.指纹氨基酸检测技术及其在法庭科学中的应用[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1705-1711。

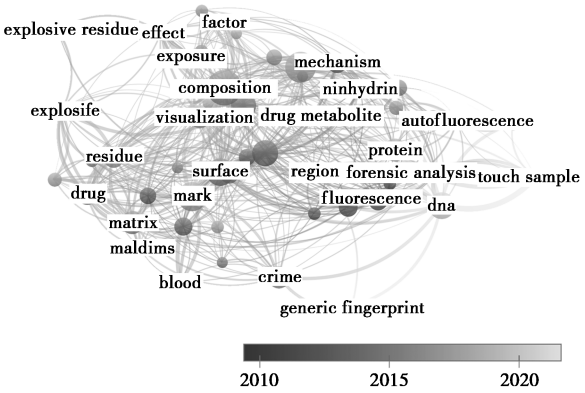


图 1 关键词聚类结果

Fig.1 Clusters of keywords

渐成为分析指纹中氨基酸含量的主流方法。氨基酸含量可以作为划分不同性别、饮食、生活习惯、疾病、服药等特征人群的指标(见图 2)。本文对氨基酸的基本性质、检测方法与其在法庭科学中的应用展开综述。



图 2 指纹中氨基酸的多维信息

Fig.2 Multidimensional information of amino acids in fingerprints

1 指纹氨基酸简介

1.1 指纹氨基酸的来源及性质

汗液中游离的氨基酸主要来源于组成人体屏障的表皮蛋白[5,6]。常见的氨基酸除脯氨酸外,结构上共同的特点是与羧基相邻的 α-碳原子上都有一个氨基,因此被称为 α-氨基酸[7,8],结构通式如下。

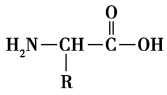


图 3 氨基酸结构通式

Fig.3 General structure of amino acids

氨基酸不发生光降解,但具有热分解性,可在温度 100 ℃下 3 min 后发生热分解[9]。指纹中含量丰富的丙氨酸在可控条件下受热缩合为 3,6-二甲基哌嗪-2,5-二酮,天冬氨酸的热分解产物为马来酰亚胺和 2,5-呋喃二酮。二者反应过程如下图所示[10]。

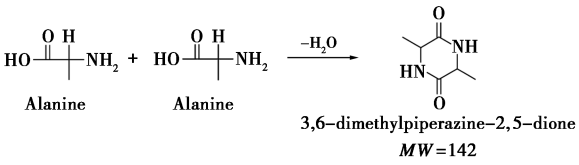


图 4 丙氨酸缩合反应

Fig.4 Condensation of alanine

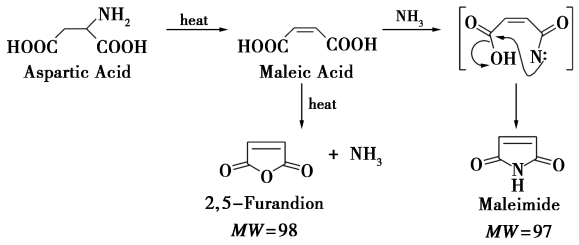


图 5 天冬氨酸热分解

Fig.5 Thermal decomposition of aspartic acid

1.2 指纹中氨基酸含量与疾病的关联

氨基酸作为人体的内源性代谢产物,其含量是人体代谢相关的诸多因素(如性别、年龄、种族、健康状况、饮食习惯等)共同作用的结果。人体的氨基酸除了在指纹显现试剂中作为显色反应靶向目标外,还能够提供指纹遗留者疾病信息。

分析潜在指纹遗留物并依据其中氨基酸种类与含量,可以准确地识别地中海贫血患者。鸟氨酸、赖氨酸、脯氨酸的相对百分比是诊断的主要标志物;同时地中海贫血症患者指纹中赖氨酸的含量低于正常水平[11]。氨基酸是天然保湿因子的主要成分[12],天然保湿因子异常可能导致皮肤屏障功能障碍。所以汗液中游离氨基酸的定量分析可作为一些特应性皮肤病,比如特应性皮炎的非侵入性诊断生物标记[13]。小麦中富含谷氨酸,过量摄入小麦可能导致谷氨酸水平增加[14]。24 h 内吸食过大麻的志愿者,指纹中丙氨酸浓度平均高出未吸食者 18.6%[15]。24 h 内饮酒超过 150 mL 纯酒精的志愿者指纹中脯氨酸浓度高于不饮酒的志愿者,该研究还发现在过去 24 h 内服用过摇头丸的志愿者的指纹中,色氨酸比未服用摇头丸的志愿者高 38.5%[13]。这可能是因为摇头丸抑制色氨酸羟化酶活性[17-19]。与不喝苏打水或喝普通苏打水的捐赠者相比,喝无糖苏打水的志愿者指纹中天冬酰胺含量分别高出 27.2%、26.0%。阿斯巴甜是常见的代糖,摄入后水解成色氨酸和天冬氨酸[20],天冬氨酸在天冬酰胺合成

酶的作用下合成天冬酰胺[21],所以造成了天冬酰胺含量的升高。

2　指纹中氨基酸检测技术

对于潜在指纹中氨基酸成分的分析主要采用仪器分析法和生物学方法。其中,仪器分析法常用光谱分析技术、色谱、质谱与联用技术。

2.1　仪器分析法

仪器分析法检测潜在指纹中氨基酸是通过氨基酸的某些物理或物理化学性质的参数及其变化来获得氨基酸的化学组成、成分含量及化学结构。

2.1.1　光谱分析技术

利用光谱分析技术对指纹中的氨基酸成分进行分析具有简单便捷、成本低廉、无损且可以同时获得指纹成像的优点。但目前,许多指纹中氨基酸的定量分析方法还停留在实验室阶段,有待进一步深入探究。并且与联用技术相比,灵敏性较低,能检测出的氨基酸种类有限。

2005 年,Zubavichus 等[22]利用近边 X-射线吸收精细结构(Near Edge X-ray Absorption Fine Structure,NEXAFS)光谱测定了 22 种氨基酸,建立了相应的光谱库。但该方法尚未应用到实际指纹中氨基酸成分的测定中。Fournier 等[23]利用二维红外光谱(Two-dimensional Infrared Four Wave Mixing,2DIR FWM)对指纹遗留物中蛋白质内的苯丙氨酸和酪氨酸进行相对定量分析,精度为±12.5%,证实了二维红外光谱法具有分析蛋白质组学的灵敏度和高通量,可以对指纹中氨基酸进行定性和相对定量分析。Ricci 等[24]利用衰减全反射傅里叶变换红外(Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared,ATR-FT-IR)原位光谱成像技术,在控制湿度和温度的条件下研究了在 ZnSe 晶体表面留下的指纹中的脂质和氨基酸成分的分布。有研究进一步地运用傅里叶变换红外显微镜(Fourier Transform Infrared Microscopy,μ-FTIR)发现随着遗留时间的推移,脂质光谱峰值强度降低,而小汗腺物质光谱完全消失[25]。Widjaja 等[26]将从各种表面提取小颗粒的胶带提取方法与拉曼光谱技术结合起来,凭借布洛芬、精氨酸和碳酸氢钠不同的拉曼光谱特征,借助多元统计方法将分别粘附布洛芬、精氨酸和碳酸氢钠的指纹正确区分开来。Connatser 等[27]利用表面增强拉曼光谱(Surface-enhanced Raman Spectroscopy,SERS)检测到了 10 种氨基酸。与 FT-IR 成像和其他更传统的成像方法相比,表面增强拉曼成像可以直接测定指纹中的氨基酸成分,而不是依赖于常见碳氢化合物信号的响应或反应性。2012 年,Lambrechts 等[28]采用薄层色谱法(Thin Layer Chromatography,TLC)和荧光光谱法对手印的自荧光成分进行鉴定,证实了色氨酸结合蛋白质是自荧光的主要成分。但是该研究并没有进行定量分析,仅停留在定性阶段。2017 年,Andersson 等[29]利用拉曼光谱结合荧光光谱观察到了潜在指纹在 1 630 cm^{-1} 处拉曼光谱强度略有增强,表明了芳香族氨基酸侧链被氧化。这为光谱分析方法判定指纹遗留时间奠定了基础。激光诱导击穿光谱法(Laser-induced Breakdown Spectrometry,LIBS)是一种用于原子发射分析的方法。有研究使用 LIBS 和拉曼光谱分析潜在指纹留下后 0~60 min 内甘氨酸、天冬氨酸和丝氨酸的激光光谱差异,证实了干燥、脱水、降解和迁移等环境影响会随着时间的推移改变脂肪酸和氨基酸的结合模式,并增加 C═N 双键或 C≡N 三键的数量[30]。

2.1.2　色谱、质谱与联用技术

因单枚指纹中氨基酸含量较低,检测指纹中的氨基酸成分对检测设备有着很高的要求。联用技术因结合不同仪器设备的优点而普遍应用于指纹中的氨基酸测定。随着科学技术的发展,对指纹中氨基酸的测定灵敏度、精确度越来越高。各类检验方法如表 1 所示。

表 1　色谱、质谱与联用技术检测指纹氨基酸比较

Tab.1　Comparison of fingerprint amino acids detection by chromatography, mass spectrometry and combined techniques

Detection Method	Type of Amino acids (Cumulative Number)	LOD	Is derivatization necessary or not	LOQ	R^2	Reference
CE-MS	Ala Arg Asn Asp Glu Gln His Ile Lys Met Orn Phe Pro Ser Thr Tyr Val Trp cPhe 4Hyp(20)	24~180 ng	not necessary	48~425 ng	0.917 2 -0.988 5	[41]
CE	Arg His Lys Orn(4)	0.2~0.6 μmol/L	not necessary		0.998 2 -0.999 1	[33]
GC-MS	Ala Gly Val Leu Iso Thr Ser Asp Glu Phe Lys Tyr(12)		necessary			[39]

续表

Detection Method	Type of Amino acids (Cumulative Number)	LOD	Is derivatization necessary or not	LOQ	R^2	Reference
GC-MS	Ala Gly Val Leu Pro Asp Glu Phe Lys(9)	1.4~20 μmol/L	necessary		0.959 -0.981	[43]
UPLC	Asp Glu Asn His Cit Ser Thr Gly Ala Arg Pro Val Nva Met Ile Leu Nle Phe Trp Cys Orn Lys Tyr(23)	4~20 pg/μL	necessary	12~60 pg/μL	0.959 2 -0.998 0	[44]
LC-MS	Gly Ala Ser Pro Val Thr Cys Leu Iso Asp Asn Glu Met His Phe Tyr Try Lys Orn(20)	0.116~0.185 μmol/L	necessary		≥0.95	[45]
UPLC-QqQ MS/MS	Ala Arg Asp Asn Cys Glu His Hyd Pro Leu Lys Met Orn Phe Pro Ser Thr Try Tyr Val(21)	0.03~1.04 ng	not necessary	0.11~3.46 ng	0.981 -0.999	[46]
UPLC-TOF MS	Ala Arg Asp Asn Cys Glu His Hyd Pro Leu Lys Met Orn Phe Pro Ser Thr Try Tyr Val(21)	0.04~1.96 ng	not necessary	0.14~4.84 ng	0.988 -0.999	[46]

1965 年,Hamilton 等[31]利用离子交换色谱从单枚拇指指纹中测量出 23 种氨基酸的含量。1966,Andersson 等[32]利用高压电泳结合纸色谱分析汗液氨基酸的组成,并检测到 21 种氨基酸。毛细管电泳(Capillary Electrophoresis,CE)具有多组分分析能力,广泛应用于体液的检验。Hirokawa 等[33]利用毛细管电泳同时分离并定量分析汗液中的无极阳离子、胺和氨基酸,检测到了 4 种氨基酸。Shama 等[34]利用该方法成功分离出了结缔组织中的 17 种氨基酸并对其进行定量分析。2012 年,Atherton 等[35]首次使用 CE-MS 检测指纹中的氨基酸成分。CE-MS 无需衍生化,虽然检出限高于 GC-MS,但可以检测到 GC-MS 无法检测到的精氨酸和组氨酸[36]。而 GC-MS 可以同时分析 LOD 较低的氨基酸和脂肪酸,功能性高。CE 特别适合于组氨酸、精氨酸、鸟氨酸和赖氨酸,它们在短时间内迁移,并产生尖锐的电泳峰,与其他氨基酸相比,具有较低的 LOD[35]。磁性固相萃取(Magnetic-solid Phase Extraction,MSPE)是一种利用磁性或者磁性颗粒作为分析专用吸附剂的萃取过程。利用二氧化硅纳米颗粒作为 MSPE 和表面辅助激光解析/电离飞行时间质谱(Surface Assisting Agents During Laser Desorption/ionization Time-of Flight-mass Spectrometry,SALDI-TOF-MS)组合的增强剂,可以直接将指纹成分中的角鲨烯与氨基酸进行分离并定性检测,6 种预设的氨基酸仅能检测到 3 种,灵敏度较低。但是无需进行洗脱,减少了样品损失和制备时间[37]。Kaplan-sandquist 等[38]用基质辅助激光解析/电离飞行时间质谱(Matrix-assisted Laser Desorption/ionization time-of-flight Mass Spectrometry,MALDI/TOF MS)对人工氨基酸指纹和自然指纹进行了化学成分的检验,但该研究主要聚焦于无损地检验外源性沾染物。Gorka 等[39]利用基质辅助激光解析/电离结合质谱和成像(Matrix-assisted Laser Desorption/ionization Combined with Mass Spectrometry and Imaging,MALDI-MSI)研究指纹残留物的化学成分,证实同一人的指纹成分在短时间内具有一致性,并且可以根据物质含量区分汗指纹、油指纹以及自然指纹,并且能够利用指纹物质成分的差异将 4 名志愿者成功区分开来。

在法庭科学领域,应用最为普遍的指纹中氨基酸检测技术是 GC-MS 与 LC-MS。2006 年,Croxton 等[40]建立了一种能够同时检测出 12 种氨基酸与 10 种脂肪酸的气质联用方法对指纹的化学成分进行分析。该方法以氯甲酸乙酯(ECF)作为衍生化试剂,同时对氨基酸和脂肪酸进行衍生化。在此基础上,该课题组又运用该方法研究个体间潜在指纹中氨基酸和脂肪酸含量的定性和定量变化,并同时探究了遗留指纹类型(自然指纹、油指纹)对指纹残留物成分的影响[41]。并且在后续的研究中比较了基质辅助激光解析/电离(Matrix-assisted Laser Desorption Ionization,MALDI)、飞行时间二次离子质谱(Time-of-flight Secondary Ion Mass Spectrometry,TOF-SIMS)、兆电子伏二次质谱(Mega electron Volt Secondary Mass Spectrometry,MeV-SIMS)等新技术与传统技术 GC-MS、X-射线光电子能谱(X-ray Photoelectron Spectroscopy,XPS)和 ATR-FT-IR 对潜在指纹的内源性物质的检验能力。研究结果表明,GC-MS 的灵敏度低于其他检验方法,但是该方法检验出了指纹中的 11 种氨基酸,而其余方法均未检测到氨基酸[42]。Mangle 等[43]以氯甲酸丙酯(PCF)作为衍生化试剂成功利用 GC-MS 测定渗透性客体上

与氨基酸灵敏试剂显现后指纹中 9 种氨基酸余量,但是鸟氨酸并没有得到可信的检测结果。同时结果表明,茚三酮比 DFO 消耗更多的氨基酸,因此应当在 DFO 显现后再用茚三酮进行显现。2008 年,杨瑞琴等[44]以 N-甲基-N-三甲基硅烷基三氟乙酰胺(MSTFA)为衍生化试剂,利用 GC-MS 检测出了指纹中的 7 种氨基酸。医学上运用高效液相色谱检测到了指纹中的 23 种游离氨基酸,并将氨基酸含量作为一些代谢疾病的标志[11]。De 等[45]以 FMOC 为衍生化试剂利用 LC-MS 检测了 20 名志愿者指纹中的 20 种氨基酸含量。该研究进一步使用酰胺固定相的超高效液相色谱法(Ultra Performance Liquid Chromatography,UPLC)分别串联四极杆(Triple Quadrupole,QqQ)MS/MS 和飞行时间质谱(TOF-MS)检验指纹中的氨基酸。该方法无需衍生化氨基酸,缩短并简化了样品制备过程。研究发现,虽然三重四极杆质谱具有较高的灵敏度,但是 TOF-MS 的检测结果对于同一名志愿者指纹的氨基酸测定具有更高的稳定性[46]。同时发现,随着仪器设备的发展,测定指纹中氨基酸的精度得到了显著的提升。2020 年的一项研究中使用氯甲酸 9-芴甲酯(FLEC)作为衍生化试剂,借助 UPLC-MS/MS 成功检测 40 名志愿者 6 个月内不同遗留时间的指纹中 7 种氨基酸的 D/L 对映体比率,为判定指纹遗留时间提供了一种新思路[47]。

2.2　生物学方法

法庭科学的一个新兴研究方向是借助抗体功能化纳米颗粒运用免疫标记方法对潜在指纹进行化学成像。抗体是属于糖蛋白家族的可溶性蛋白质。抗原可以是任何具有特异性结合免疫反应成分能力的物质。由于抗原结合位点形成独特的三维结构,抗体对个体抗原具有高度特异性[48]。Spinder 等[49]选择抗 L-氨基酸抗体,通过直接静电吸附或共价酰胺键与硫醚结合的方式与金纳米颗粒(直径 16 nm)结合,从而显现非渗透性客体上的陈旧潜在指纹。该方法具有高灵敏度与高选择性的优势,是十分有潜力的指纹显现技术,但应用该方法对指纹氨基酸的定量测定仍有待开发。

3　指纹氨基酸检验技术在法庭科学中的应用

随着各种指纹氨基酸检验技术趋于成熟,法庭科学领域的研究者们逐渐聚焦于借助氨基酸含量构建指纹遗留人的相关分类模型,例如指纹遗留时间、遗留人性别、饮食习惯、疾病和药物习惯等,以期获得更多的信息。

许多研究致力于通过所遗留的指纹判定遗留人性别。三酶(丙氨酸转氨酶、丙酮酸氧化酶、辣根过氧化酶)定向联合作用于丙氨酸,可在 405 nm 波段光源激发下产生蓝色荧光[50]。利用三酶联合法测定志愿者指纹中氨基酸浓度,最终以 99.8% 的准确率区分真实指纹志愿者的性别[51]。坂口实验同样可以应用于区分志愿者性别。该方法是以精氨酸为目标物的比色分析法[52]。在碱性条件下,阿尔法萘酚和次氯酸盐与精氨酸中特异性结构胍基反应生成红色配合物,可以在 500 nm(精氨酸波长)处进行分光光度测量。Moini[53]以 100% 的正确率成功区分指纹志愿者的性别。

指纹遗留时间的确定也同样是法庭科学的研究重点。氨基酸外消旋是一种考古学中常见测定年份的方法,原理是具有光学活性的 L-氨基酸通常会随着时间的推移发生外消旋化,最终生成 D-氨基酸,常用天冬氨酸 D/L 对映体的比率作为定年的指标。研究表明,在 6 个月内丝氨酸的 D/L 比率产生了明显的变化,呈现出随着遗留时间而增长的趋势[47]。有研究运用 CE-MS 方法,利用丝绸中天冬氨酸的消旋率判定丝织品时间[50]。有研究运用茚三酮显现后比色法、坂口实验比色法与 Bradford 比色法均成功区分了遗留时间 84 d 内的陈旧女性指纹与新鲜男性指纹[54]。素食者与杂食者的自然指纹的氨基酸成分有一定差异,素食者指纹中的丙氨酸、甘氨酸和丝氨酸含量均高于杂食者自然指纹中的含量,并且年龄大于等于 21 岁志愿者与年龄小于 21 岁的志愿者的氨基酸成分具有统计学上的显著性差异。但是该研究没有发现吸烟者与不吸烟者指纹中脂肪酸、氨基酸含量的差异性[40]。

4　结论与展望

汗液中的游离氨基酸含量与表皮蛋白中的氨基酸成分具有显著的相似性,常被用作显现指纹纹线的显影试剂反应物。除了形态学价值,其在指纹中的表达量能够体现遗留者的多维信息。目前常采用仪器分析法和生物学方法对指纹中的氨基酸进行鉴定,其中 UPLC-MS 因其高灵敏度和无需衍生化的优点而成为了最主流的检测方法。充

分考虑各种变量影响,大量收集不同人群的指纹样本并对样本中的氨基酸含量进行检测并构建人群分类模型是刑事科学技术的一个重要研究方向。

参考文献:

[1]李文杰,孙令辉,游伟,等.基于指纹物质飞行时间二次离子质谱成像信号的指纹遗留人性别识别[J].分析化学,2022,**50**(**1**):112-118.

[2]李文杰,王利雪,孙令辉,等.基质辅助激光解吸电离质谱成像在指纹分析中的研究进展[J].应用化学,2020,**37**(**10**):1 137-1 146.

[3]李文杰,孙令辉,游伟,等.基于飞行时间二次离子质谱成像技术的人民币上指纹化学成像研究[J].分析化学,2020,**48**(**11**):1 511-1 518.

[4]EMBDEN G,TACHAU H.The occurrence of serine in human sweat[J].*Biochem.Z.*,1910,**28**:230-236.

[5]STEVEN A C,STEINERT P M.Protein composition of cornified cell envelopes of epidermal keratinocytes[J].*J. Cell Sci*,1994,**107**(**2**):693-700.

[6]RAWLINGS A V,HARDING C R.Moisturization and skin barrier function[J].*Dermatol.Ther.*,2004,**17**:43-48.

[7]张艳贞,宣劲松.蛋白质科学[M].北京:北京大学出版社,2013:11-28.

[8]杨荣武.生物化学原理[M].北京:高等教育出版社,2018:50-59.

[9]DE PAOLI G,LEWIS SR S A,SCHUETTE E L,et al. Photo- and thermal-degradation studies of select eccrine fingerprint constituents[J].*J.Forensic Sci.*,2010,**55**(**4**):962-969.

[10]RICHMOND-AYLOR A,BELL S,CALLERY P,et al. Thermal degradation analysis of amino acids in fingerprint residue by pyrolysis GC-MS to develop new latent fingerprint developing reagents [J]. *J. Forensic Sci.*, 2007,**52**(**2**):380-382.

[11]KHEDR A.The profile of free amino acids in latent fingerprint of healthy and beta-thalassemic volunteers[J]. *J.Chromatogr.B*,2010,**878**(**19**):1 576-1 582.

[12]KEZIC S,O′REGAN G M,YAU N,et al.Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity[J].*Allergy*, 2011,**66**(**7**):934-940.

[13]MARK H,HARDING C R.Amino acid composition,including key derivatives of eccrine sweat:Potential biomarkers of certain atopic skin conditions[J].*Int.J.Cosmetic Sci.*,2013,**35**(**2**):163-168.

[14]TAKASHINA C,TSUJINO I,WATANABE T,et al.Associations among the plasma amino acid profile,obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance[J].*Nutri.Metab*,2016,**13**(**1**):1-10.

[15]VAN HELMOND W,VAN HERWIJNEN A W,VAN RIEMSDIJK J J H,et al.Chemical profiling of fingerprints using mass spectrometry [J]. *Forensic Chem.*, 2019,**16**:100 183.

[16]TARTER R E,VAN THIEL D H.Alcohol and the brain: Chronic effects[M].Berlin:Springer Science & Business Media,2013:19-68.

[17]SCHMIDT C J,TAYLOR V L.Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymethamphetamine [J]. *Biochem.Pharmacol.*,1987,**36**(**23**):4 095-4 102.

[18]STONE D M,STAHL D C,HANSON G R,et al.The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain[J].*Eur.J.Pharmacol.*,1986,**128**(**1/2**):41-48.

[19]STONE D M,MERCHANT K M,HANSON G R,et al. Immediate and long-term effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on serotonin pathways in brain of rat [J].*Neuropharmacology*,1987,**26**(**12**):1 677-1 683.

[20]MAGNUSON B A,BURDOCK G A,DOULL J,et al.Aspartame:A safety evaluation based on current use levels,regulations,and toxicological and epidemiological studies[J].*Crit.Rev.Toxicol.*,2007,**37**(**8**):629-727.

[21]LOMELINO C L,ANDRING J T,MCKENNA R,et al. Asparagine synthetase:Function,structure,and role in disease[J]. *J. Biol. Chem.*, 2017, **292**(**49**): 19 952-19 958.

[22]ZUBAVICHUS Y,SHAPORENKO A,GRUNZE M,et al.Innershell absorption spectroscopy of amino acids at all relevant absorption edges[J]. *J. Phy. Chem.*, 2005, **109**(**32**):6 998-7 000.

[23]FOURNIER F,GARDNER E M,GUO R,et al.Optical fingerprinting of peptides using two-dimensional infrared spectroscopy:Proof of principle [J]. *Anal. Biochem.*, 2008,**374**(**2**):358-365.

[24]RICCI C,PHIRIYAVITYOPAS P,CURUM N,et al. Chemical imaging of latent fingerprint residues[J].*Appl. Spectrosc.*,2007,**61**(**5**):514-522.

[25]GIROD A,XIAO L,REEDY B,et al.Fingermark initial composition and aging using Fourier transform infrared microscopy (μ-FTIR)[J].*Forensic Sci.Int.*,2015,**254**: 185-196.

[26]WIDJAJA E.Latent fingerprints analysis using tape-lift, Raman microscopy,and multivariate data analysis methods[J].*Analyst*,2009,**134**(**4**):769-775.

[27]CONNATSER R M,PROKES S M,GLEMBOCKI O J,et al.Toward surface-enhanced Raman imaging of latent fingerprints[J]. *J. Forensic Sci.*, 2010, **55**(**6**): 1 462-1 470.

[28]LAMBRECHTS S A G,VAN DAM A,DE VOS J,et al. On the autofluorescence of fingermarks[J].*Forensic Sci. Int.*,2012,**222**(**1/3**):89-93.

[29] ANDERSSON P O, LEJON C, MIKAELSSON T, et al. Towards fingermark dating: A Raman spectroscopy proof of concept study[J]. *Chemistry Open*, 2017, **6**(**6**): 706-709.

[30] YANG J H, YOH J J. Reconstruction of chemical fingerprints from an individual's time-delayed, overlapped fingerprints via laser-induced breakdown spectrometry (LIBS) and Raman spectroscopy[J]. *Microchemical J.*, 2018, **139**: 386-393.

[31] HAMILTON P B. Amino-acids on hands[J]. *Nature*, 1965, **205**(**4 968**): 284-285.

[32] ANDERSSON P O, LEJON C, MIKAELSSON T, et al. The amino acid content of sweat in normal adults[J]. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1966, **18**(**5**): 373-378.

[33] HIROKAWA T, OKAMOTO H, GOSYO Y, et al. Simultaneous monitoring of inorganic cations, amines and amino acids in human sweat by capillary electrophoresis[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2007, **581**(**1**): 83-88.

[34] SHAMA N, BAI S W, CHUNG B C, et al. Quantitative analysis of 17 amino acids in the connective tissue of patients with pelvic organ prolapse using capillary electrophoresis-tandem mass spectrometry[J]. *J. Chromatogr. B*, 2008, **865**(**1/2**): 18-24.

[35] ATHERTON T, CROXTON R, BARON M, et al. Analysis of amino acids in latent fingerprint residue by capillary electrophoresis-mass spectrometry[J]. *J. Sep. Sci.*, 2012, **35**(**21**): 2 994-2 999.

[36] CROXTON R S, BARON M G, BUTLER D, et al. Variation in amino acid and lipid composition of latent fingerprints[J]. *Forensic Sci. Int.*, 2010, **199**(**1/3**): 93-102.

[37] LIM A Y, MA Z, MA J, et al. Separation of fingerprint constituents using magnetic silica nanoparticles and direct on-particle SALDI-TOF-mass spectrometry[J]. *J. Chromatogr. B*, 2011, **879**(**23**): 2 244-2 250.

[38] KAPLAN-SANDQUIST K, LEBEAU M A, MILLER M L. Chemical analysis of pharmaceuticals and explosives in fingermarks using matrix-assisted laser desorption ionization/time-of-flight mass spectrometry[J]. *Forensic Sci. Int.*, 2014, **235**: 68-77.

[39] GORKA M, AUGSBURGER M, THOMAS A, et al. Molecular composition of fingermarks: Assessment of the intra-and inter-variability in a small group of donors using MALDI-MSI[J]. *Forensic Chem.*, 2019, **12**: 99-106.

[40] CROXTON R S, BARON M G, BUTLER D, et al. Development of a GC-MS method for the simultaneous analysis of latent fingerprint components[J]. *J. Forensic Sci.*, 2006, **51**(**6**): 1 329-1 333.

[41] BAILEY M J, BRIGHT N J, CROXTON R S, et al. Chemical characterization of latent fingerprints by matrix-assisted laser desorption ionization, time-of-flight secondary ion mass spectrometry, mega electron volt secondary mass spectrometry, gas chromatography/mass spectrometry, X-ray photoelectron spectroscopy, and attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopic imaging: An intercomparison[J]. *Anal. Chem.*, 2012, **84**(**20**): 8 514-8 523.

[42] MINK T, VOORHAAR A, STOEL R, et al. Determination of efficacy of fingermark enhancement reagents; the use of propyl chloroformate for the derivatization of fingerprint amino acids extracted from paper[J]. *Sci. Justice*, 2013, **53**(**3**): 301-308.

[43] MANGLE M F, XU X, DE PUIT M. Performance of 1,2-indanedione and the need for sequential treatment of fingerprints[J]. *Sci. Justice*, 2015, **55**(**5**): 343-346.

[44] 杨瑞琴,赵永峰.气相色谱-质谱联用法分析手印残留物中氨基酸的研究[J].分析测试学报, **2008**(**S1**): 276-277.

[45] DE PUIT M, ISMAIL M, XU X. LCMS analysis of fingerprints, the amino acid profile of 20 donors[J]. *J. Forensic Sci.*, 2014, **59**(**2**): 364-370.

[46] VAN HELMOND W, KUIJPERS C J, VAN DIEJEN E, et al. Amino acid profiling from fingerprints, a novel methodology using UPLC-MS[J]. *Anal. Methods*, 2017, **9**(**38**): 5 697-5 702.

[47] VAN HELMOND W, WEENING M, VLEER V, et al. Analysis of amino acid enantiomers from aged fingerprints[J]. *Anal. Methods*, 2020, **12**(**15**): 2 052-2 057.

[48] WEI Q, ZHANG M, OGOREVC B, et al. Recent advances in the chemical imaging of human fingermarks (a review)[J]. *Analyst*, 2016, **141**(**22**): 6 172-6 189.

[49] SPINDLER X, HOFSTETTER O, MCDONAGH A M, et al. Enhancement of latent fingermarks on non-porous surfaces using anti-l-amino acid antibodies conjugated to gold nanoparticles[J]. *Chem. Commun.*, 2011, **47**(**19**): 5 602-5 604.

[50] HALAMEK J, BOCHAROVA V, CHINNAPAREDDY S, et al. Multi-enzyme logic network architectures for assessing injuries: Digital processing of biomarkers[J]. *Mol. BioSys.*, 2010, **6**(**12**): 2 554-2 560.

[51] BRUNELLE E, HUYNH C, ALIN E, et al. Fingerprint analysis: Moving toward multiattribute determination via individual markers[J]. *Anal. Chem.*, 2018, **90**(**1**): 980-987.

[52] WEBER C J. A modification of Sakaguchi's reaction for the quantitative determination of arginine[J]. *J. Bio. Chem.*, 1930, **86**(**1**): 217-222.

[53] MOINI M. High-Throughput capillary electrophoresis-mass spectrometry: From analysis of amino acids to analysis of protein complexes[M]. Totowa: Humana Press, 2013: 79-119.

[54] BRUNELLE E, ELDRIDGE M, HALÁMEK J. Determination of time since deposition of fingerprints via colorimetric assays[J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(**19**): 12 898-12 903.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0314 化学试剂,2022,44(12),1712~1722

不对称催化制备手性苯并磺内酰胺的研究进展

李延顺[1],曹国锐[1],郭伟[2],孟春甫[1],滕大为*[1]
(1.青岛科技大学 化工学院,山东 青岛 266042;2.山东达因海洋生物制药股份有限公司,山东 威海 264300)

摘要:手性苯并磺内酰胺类化合物广泛存在于各种药物结构和天然产物中,是抗菌、抗肿瘤、抗病毒等药物的重要组成部分。有机小分子催化剂和有机金属配合物催化剂的发展,使催化不对称合成手性苯并磺内酰胺领域涌现大量研究成果。综述了手性苯并磺内酰胺的不对称催化合成方法进展,包括不对称氢化还原、有机硼试剂不对称加成、不对称傅克反应和不对称曼尼希反应等反应类型,并重点阐述了不同类型的手性催化剂或手性配体对反应产率和对映选择性的影响。

关键词:手性苯并磺内酰胺;不对称合成;手性催化剂;产率;对映选择性
中图分类号:O625.29 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1712-11

Research Advances on Asymmetric Catalyzed Synthesis of Chiral Benzosultams *LI Yan-shun*[1], *CAO Guo-rui*[1], *GUO Wei*[2], *MENG Chun-fu*, *TENG Da-wei**[1] (1.College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China; 2.Shandong DYNE Marine Biopharmaceutical Co., Ltd., Weihai 264300, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1712~1722

Abstract: Chiral benzosultams are widespread among various drug structures and natural products, and play as an important component in antibacterial drugs, antineoplastic drugs, antiviral drugs, etc. A large number of scientific research results have emerged in the field of asymmetric synthesis with the development of organocatalysts and organometallic complexes. The research advances of asymmetric catalytic synthesis reactions of chiral benzosultams, including asymmetric hydrogenation reaction was reviewed, organoboron reagent asymmetric addition reaction, asymmetric Friedel-Crafts reaction and asymmetric Mannich reaction, and the effect of chiral catalyst or chiral ligand on reaction yield and enantioselectivity was highlighted.

Key words: chiral benzosultams; asymmetric synthesis; chiral catalyst; yield; enantioselectivity

苯并磺内酰胺类化合物广泛存在于各种药物结构和天然产物中,其结构中含有 N、O、S 这 3 种杂原子,而其中的磺酰胺基是抗菌药、抗肿瘤药、抗病毒药等药物的重要组成部分[1-5],也是功能性化合物和候选药物重要的骨架结构。其中美洛昔康、吡洛昔康和安吡昔康等消炎镇痛药物已经在临床使用了几十年,治疗牙痛、腰背痛、颈肩腕综合征及类风湿性关节炎等疾病具有良好的效果,且副作用较低。除此之外,具有苯并磺内酰胺结构的化合物也被用于食品[6]、农用化学品[7]和催化剂[8]等领域。鉴于苯并磺内酰胺类化合物重要的药用价值和人们对手性药物需求的增加,各国科学家将关注目光聚集于设计和开发各种不对称催化方法,近二十年来手性苯并磺内酰胺的合成方法取得突破性进展,通过有机金属复合物和有机小分子的催化,不对称的氢化还原、芳基硼酸不对称加成、不对称傅克反应和不对称曼尼希反

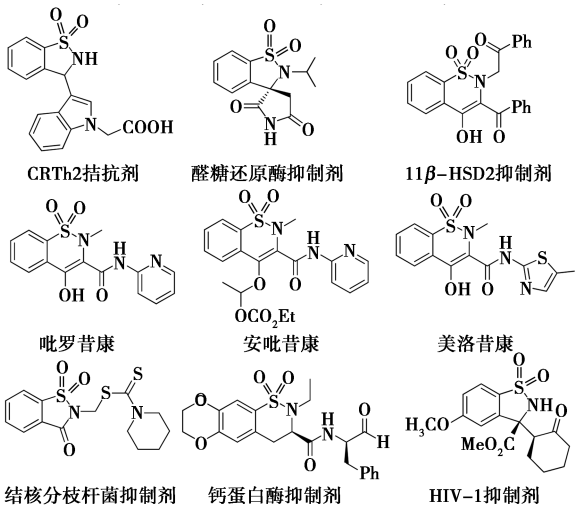


图 1 具有生物活性的苯并磺内酰胺类化合物

Fig.1 Structures of biologically active benzosultams

收稿日期:2022-04-28;**网络首发日期**:2022-09-19
作者简介:李延顺(1983-),男,山东青岛人,博士,高级工程师,主要研究方向为药物合成。
通讯作者:滕大为,E-mail:dteng@qust.edu.cn。
引用本文:李延顺,曹国锐,郭伟,等.不对称催化制备手性苯并磺内酰胺的研究进展[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1712-1722。

应等成为制备手性苯并磺内酰胺的有效途径。在构建手性苯并磺内酰胺过程中,可以将其他药用骨架引入,使其成为众多治疗领域药物的候选化合物。按反应类型综述了近二十年来关于有机金属复合物和手性小分子催化制备手性苯并磺内酰胺反应的研究进展。

1　不对称氢化还原制备手性苯并磺内酰胺

不对称氢化还原是人们最早研究的不对称催化反应[9-11],也是制备手性苯并磺内酰胺的重要方法之一。苯并噻二嗪是苯并磺内酰胺重要的衍生物,各种苯并噻二嗪已被证明可以提高记忆力、克服学习障碍、修复中枢神经系统创伤。特别是手性苯并噻二嗪二氧化物被证明是比消旋体更具药用价值的选择性 AMPA 受体阳性调节剂[12]。2003 年,Cobley 等[13]报道了以金属钌和(*R*)-BINAP 配合物催化制备手性苯并噻二嗪二氧化物的方法。作者以二氢吡咯-苯并噻二嗪二氧化物为底物,在手性催化剂的催化氢化下,以 97%的产率和 87%的 *e.e.*值合成了 AMPA 受体阳性调节剂四氢吡咯-苯并噻二嗪二氧化物(S18986),经过进一步纯化后的 *e.e.*值可以达到 99%以上。

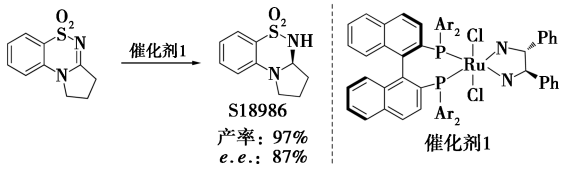


图 2　催化不对称氢化制备 S18986

Fig.2　Synthesis of S18986 via catalytic asymmetric hydrogenation

2010 年,Chen 等[14]开发了一种手性阳离子催化剂 Ru-MsDPEN(2),用于环状 N-磺酰亚胺的不对称氢化反应,经过对比,所得产物的绝对构型为 *R*。反应溶剂对产物的 *e.e.*值有一定影响,以二氯甲烷和甲醇为混合溶剂的反应,所得产物的 *e.e.*值高于单独使用二氯甲烷或者甲醇。经过进一步条件优化,亚胺底物以大于 99%的转化率得到手性苯并磺内酰胺化合物,产物的 *e.e.*值在 20%~94%之间。

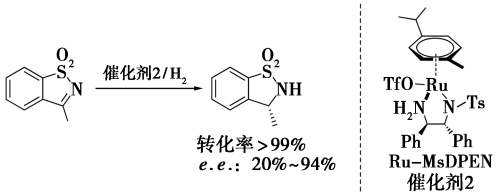


图 3　Chen 报道的催化不对称氢化制备苯并磺内酰胺

Fig.3　Synthesis of benzosultam via catalytic asymmetric hydrogenation by Chen

2015 年,Xu 等[15]以廉价的镍金属和双膦配体 BDE(L1)完成了手性苯并磺内酰胺的制备。作者以甲基和苯基的 3-位取代的磺酰亚胺为底物,甲酸铵为氢源,以最高 99%的产率和 96%的 *e.e.*值得到了手性苯并磺内酰胺化合物。该反应亮点在于没有使用贵金属进行手性催化,而使用了廉价的金属镍。当 3-位取代基为甲基时,产物的产率和 *e.e.*值分别为 99%和 96%;当 3-位取代基为苯基时,产物的产率和 *e.e.*值分别为 98%和 93%。同时作者也使用镍催化剂对直链的亚胺进行了不对称的催化氢化反应,均得到了较好的实验结果。

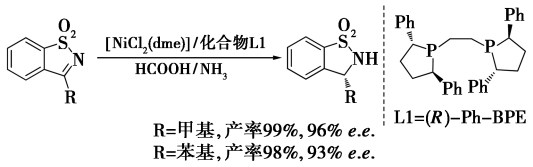


图 4　Xu 报道的催化不对称氢化制备苯并磺内酰胺

Fig.4　Synthesis of benzosultam via catalytic asymmetric hydrogenation by Xu

金属钯在不对称催化氢化制备手性苯并磺内酰胺中有重要作用,也是在氢化还原制备苯并磺内酰胺中使用最广泛的金属催化剂。2007 年,Wang 等[16]考察了多种双膦配体和钯的配合物对直链和环状亚胺的催化还原反应。其中三氟乙酸钯和双膦配体 SegPhos(L2)的配合物对环状亚胺的催化效果优异,同时作者发现,该反应对溶剂依赖性强,只有溶剂是三氟乙醇时才能取得较好的催化效果,3-位甲基底物转化率高于 95%,产物的 *e.e.*值 92%。但是当使用甲醇、乙醇和异丙醇为溶剂进行该反应,产物产率低于 5%。当 3-位取代

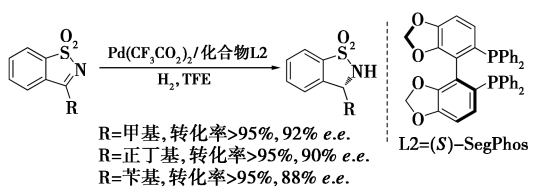


图 5　Wang 报道的催化不对称氢化制备苯并磺内酰胺

Fig.5　Synthesis of benzosultam via catalytic asymmetric hydrogenation by Wang

基分别为正丁基和苄基时,转化率也高于 95%,*e.e.*值分别为 90%和 88%。

2008 年,在之前研究的基础上,Wang 等[17]继续扩大了底物范围的研究,研究了六元环手性苯并磺内酰胺类化合物的不对称氢化还原方法。经过配体的筛选,作者发现(*S*,*S*)-f-binaphane 配体(L3)在此反应中是最合适的配体,同样三氟乙酸钯和三氟乙醇分别是最优的金属催化剂和溶剂,得到的六元环苯并磺内酰胺产率 88%~99%,*e.e.*值 90%~99%。当 X 为氧原子,R 基团为对氟苯基、对甲基苯基或者邻甲基苯基,R′为 7-甲基时,所得产物产物和 *e.e.*值最高,均能达到 99%。

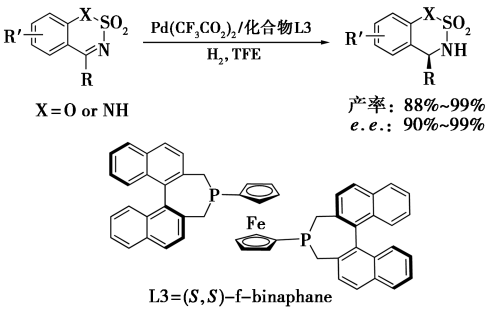


图 6 催化不对称氢化制备六元环苯并磺内酰胺

Fig.6 Synthesis of six-menbered benzosultam via catalytic asymmetric hydrogenation

2011 年,Yu 等[18]在之前以五元环和六元环的环状亚胺为底物进行研究的基础上,继续扩展了底物范围,将亚胺底物更换为环外烯胺和环内烯胺,开发了以烯胺作为底物制备手性苯并磺内

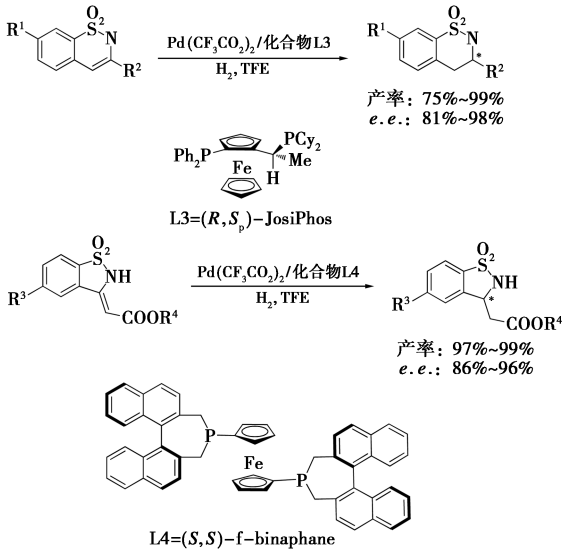


图 7 钯催化的磺酰烯胺不对称氢化还原

Fig.7 Asymmetric Pd-catalyzed hydrogenation of enesulfonamides

酰胺的新方法。经过配体和金属的筛选以及反应条件的优化,均能以 99%的产率和高对映选择性制备得到相应的五元环和六元环的手性苯并磺内酰胺化合物。R^1 为氢原子、R^2 为对氟苯基的六元环烯胺为底物时,产物可以获得 99%的产率和 98% *e.e.*值。R^3 为甲基、R^4 为乙基的五元环烯胺为底物时,产物可以获得 99%的产率和 87% *e.e.*值。

2015 年,Yu 等[19]又开发了第一个均相形式的双膦配体 L5 和钯复合物催化的不对称氢化反应,应用于外消旋芳基和烷基取代的 N-磺酰基氧杂吖丙啶,以 94%~98%的产率和 93%~99%的 *e.e.*值获得了手性磺苯并磺内酰胺类化合物。作者通过机理研究证明,底物 N-磺酰基氧杂吖丙啶在反应中首先在 L-樟脑磺酸(L-CSA)催化下氮-氧键断裂,底物发生开环反应生成叔醇中间体,而叔醇中间体极易脱水成为亚胺结构,然后即是亚胺中间体的不对称氢化反应过程。当 R 基团为邻甲氧基苯基时,此时产物的产率和 *e.e.*值均为 98%。当 R 基团为邻甲基苯基时,此时产物 *e.e.*值最高,达到 99%,产物产率为 96%。

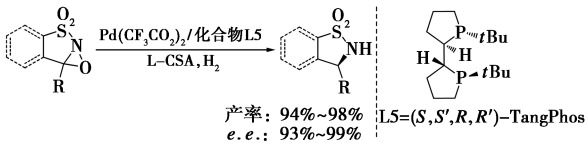


图 8 钯催化的 N-磺酰基氧杂吖丙啶不对称氢化还原

Fig.8 Asymmetric Pd-catalyzed hydrogenation of racemic N-sulfonyloxaziridines

2 有机硼试剂不对称加成制备手性苯并磺内酰胺

有机硼试剂和 N-磺酰亚胺的不对称加成反应是制备手性苯并磺内酰胺的重要方法,手性配体和金属配合物在催化反应中承担着重要的作用。2012 年,Luo 等[20]报道了铑催化制备手性六元环苯并磺内酰胺的方法。手性二烯配体 L6 和

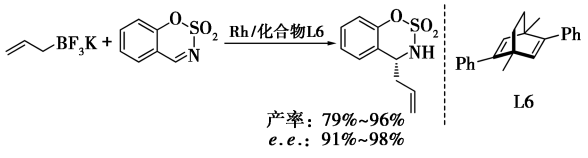


图 9 Luo 报道的铑催化不对称加成制备苯并磺内酰胺

Fig.9 Synthesis of benzosultam via Rh-catalytic asymmetric addition by Luo

铑配合物已被证明是催化烯丙基三氟硼酸钾与环状醛胺和酮亚胺不对称加成的非常有效的催化剂。这也是第一例铑催化的烯丙基硼化合物对亚胺的不对称加成反应,产物具有良好的产率和对映选择性,不同取代基的底物产率 79%~96%,*e.e.*值 91%~98%。

受 Luo 等[20]工作的启发,2018 年,Wu 等[21]以手性双噁唑啉配体 L7 和廉价的 $Co(ClO_4)_2\cdot 6H_2O$ 配合物为催化剂,实现了五元环亚胺酯和烯丙基三氟硼酸钾的高对映选择性的加成反应,不同取代基产物的产率 78%~98%,*e.e.*值 53%~99%。取代基在 5-位时,产物的产率和 *e.e.*值保持较高水平;在苯环其他位置时,产率有一定下降。作者对反应的机理进行了研究,随着催化剂用量的增大,产物的 *e.e.*值并没有呈现正相关,根据与其他 Lewis 酸催化剂的对比,作者推测反应中 Co(Ⅱ)应与两个底物同时配位,而且两个钴催化剂的中心可能相互链接。

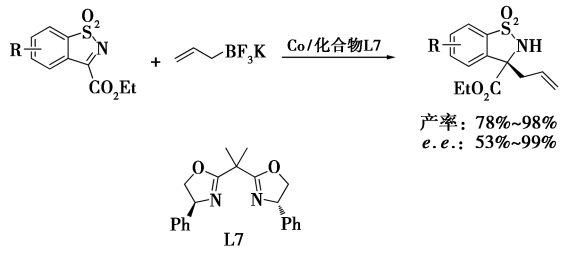


图 10　Wu 报道的钴催化不对称加成制备苯并磺内酰胺

Fig.10　Synthesis of benzosultam via Co-catalytic asymmetric addition by Wu

2019 年,Zhao 等[22]在之前研究工作基础上成功地开发了一种高效的合成手性七元环苯并磺内酰胺的方法。作者以含有联苯基结构的七元环磺酰亚胺和芳基硼酸为底物,筛选了双膦配体、双

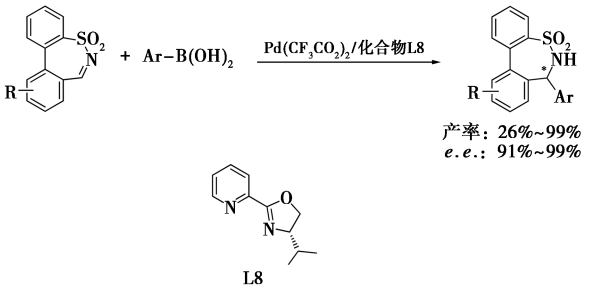


图 11　Zhao 报道的钯催化不对称加成制备苯并磺内酰胺

Fig.11　Synthesis of benzosultam via Pd-catalytic asymmetric addition by Zhao

氮配体和膦氮配体后,发现吡啶噁唑啉配体 L8 和三氟乙酸钯配合物是最优的催化剂,产物取得了优异的产率和对映选择性,产率 26%~99%,*e.e.*值 91%~99%。不同 R 取代基的七元环磺酰亚胺和不同芳基硼酸对产物的产率和 *e.e.*值没有明显影响。但是含氧杂环结构的硼酸参与反应时,产物的产率明显下降,最低下降至 26%。

除去上述所报道的双膦配体和双氮配体外,手性的膦氮配体也在构建手性苯并磺内酰胺中起着重要作用。2017 年,Quan 等[23]开发了第一例 $Ni(ClO_4)_2\cdot 6H_2O$ 催化的芳基硼酸与环状醛亚胺和酮亚胺的不对称加成,在三氟乙醇为溶剂的反应条件下,使用膦-噁唑啉配体 L9,产物产率 65%~99%,*e.e.*值 82%~99%。当 R 为氢原子时,不同取代基的芳基硼酸在反应中对产物的产率和 *e.e.*值没有明显影响;不同 R 取代基的磺酰亚胺与苯硼酸反应的产物,产率和 *e.e.*值也保持较高水平。但是当磺酰亚胺和芳基硼酸的苯环均含有取代基时,产物的产率下降,但是 *e.e.*值仍能大于 98%。2018 年,Sun 等[24]合成了具有六甲基结构的螺环膦-噁唑啉配体 L10,作者将其用于 $Ni(ClO_4)_2\cdot 6H_2O$ 催化的六元环醛亚胺的不对称芳基化反应,采用了与 Wu 等[21]相似的反应条件,也取得了优异的催化效果。产物产率 51%~94%,*e.e.*值 91%~99%。只有当芳基硼酸为邻氯苯硼酸时,产物的产率降低为 51%。

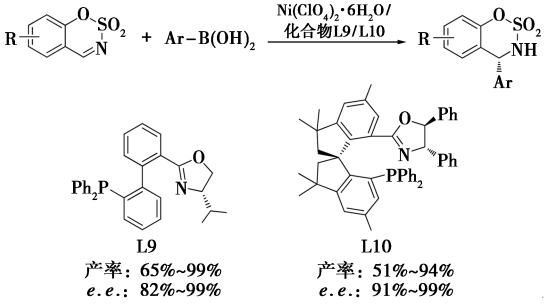


图 12　P,N-配体参与的 Ni(Ⅱ)催化不对称加成制备苯并磺内酰胺

Fig.12　Synthesis of benzosultam via P,N-ligand/Ni(Ⅱ)-catalytic asymmetric addition

2019 年和 2020 年,本课题组[25,26]分别报道了新型的手性螺环膦-噁唑啉配体 SMI-Phox(L11)催化的环状酮亚胺和醛亚胺与芳基硼酸的不对称加成反应。在 2019 年的报道中,以叔丁基的螺环膦-噁唑啉配体和三氟乙酸钯的配合物催化得到了五元环和六元环的手性苯并磺内酰胺化

合物,产物的产率 81%~99%,*e.e.*值 96%~99%,只有 R 基团为甲基时,产物产率降低至 81%,而其他取代基的底物参与反应,产物的产率和 *e.e.* 值均高于 96%。而在 2020 年的报道中,以廉价的 $Ni(ClO_4)_2·6H_2O$ 替换了贵金属钯催化剂,同样实现了产物的高产率和高对映选择性,产物产率 80%~99%,*e.e.*值 71%~99%。同时,根据实验数据也建立了过渡态模型分析,从理论方面分析了产物的绝对构型产生的机理。这也是本课题组设计的非 C_2 对称的手性螺环膦-噁唑啉配体在不对称反应中的应用之一。

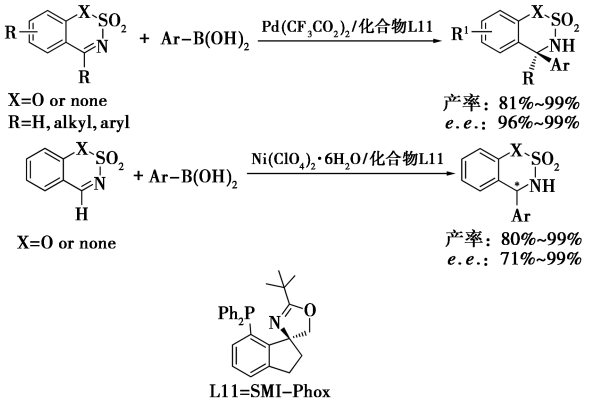


图 13 本课题组报道的钯和镍催化不对称加成制备苯并磺内酰胺

Fig.13 Synthesis of benzosultam via Pd or Ni-catalytic asymmetric addition by our group

3 不对称傅克反应制备手性苯并磺内酰胺

不对称催化的傅克反应是制备手性苯并磺内酰胺的重要方法之一,在手性金属配合物催化剂和有机小分子催化剂的催化下,可以高产率和高对映选择性得到了目标产物。

Zhao 等[27]在之前的研究工作基础上,在手性钯的配合物催化下完成了七元环磺酰亚胺和芳基硼酸的不对称加成,随后继续以七元环磺酰亚胺为底物,研究了有机小分子金鸡纳霜碱衍生物催化剂 3 催化的不对称傅克反应。在温和的反应条件下,芳基萘酚作为亲核试剂,与七元环磺酰亚胺反应,产物产率 90%~98%,*e.e.*值 63%~92%,R 基团对产物的产率和 *e.e.*值没有明显影响,但是含有氧杂结构的萘酚会降低产物产率。通过一系列实验数据,推测金鸡纳霜碱衍生物催化剂与两个底物形成氢键作用,亲核试剂芳基萘酚从 *Si* 面进攻得到了绝对构型为 *R* 的产物。

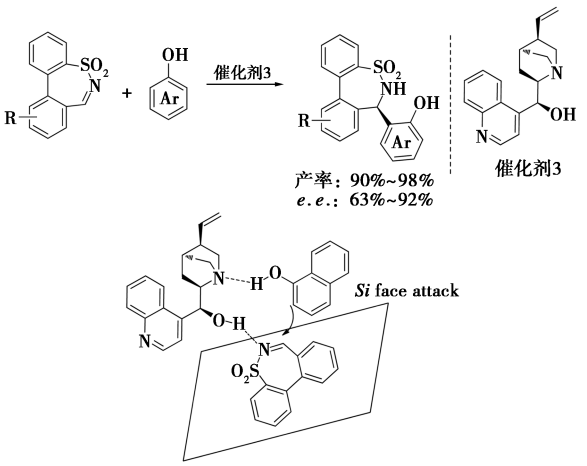


图 14 金鸡纳霜碱衍生物催化的不对称傅克反应制备苯并磺内酰胺

Fig.14 Synthesis of benzosultam via cinchona alkaloid derivant catalytic asymmetric Friedel-Crafts reaction

2015 年,Vila 等[28]利用奎宁衍生的双功能催化剂 4,研究了 2-萘酚与六元环醛亚胺的有机催化对映选择性傅克反应。该方法使用 2-萘酚作为亲核试剂,扩大了目前不对称合成苯并磺内酰胺的亲核试剂底物范围。但是产物的产率和 *e.e.* 值仅能达到中等水平,产率 65%~85%,*e.e.*值 77%~88%,不同 R 基团的产物产率和 *e.e.*值无明显区别。

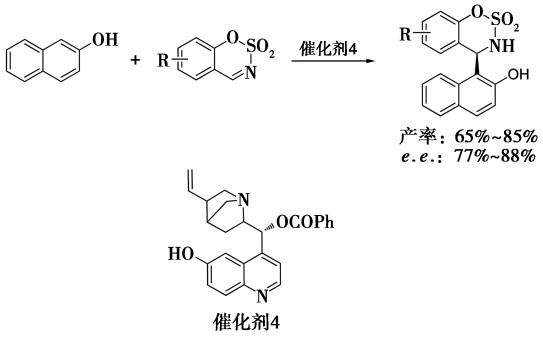


图 15 奎宁衍生物催化的不对称傅克反应制备苯并磺内酰胺

Fig.15 Synthesis of benzosultam via quinine derivant catalytic asymmetric Friedel-Crafts reaction

以 BINOL 骨架衍生的手性磷酸是新世纪以来发展的一类催化剂,其具有独特的结构特征,分子中同时具有 Brønsted 酸结构和 Lewis 碱结构,其手性轴在催化过程中保持稳定,可以通过调整 3,3′-位官能团改变催化剂的空间效应和电子效应,是一类应用广泛的有机催化剂[29-34]。Kim 等[35-37]以手性磷酸为催化剂,以六元环醛亚胺为底物,进一步拓展了亲核试剂的范围,开发了多种

小分子杂环化合物的不对称 Friedel-Crafts 反应。以 N-甲基吲哚为底物的不对称反应,作者提出了反应过渡态的模型,六元环醛亚胺在反应中被手性磷酸的质子活化,亲核试剂 N-甲基吲哚从 *Si* 面进攻醛亚胺,从而得到了绝对构型为 *S* 的加成产物。因为电子性质和空间位阻的不同,不同 R 取代基的底物在反应中获得的产物产率和 *e.e.*值区别较大,产率最低仅为 42%,而 *e.e.*值最低仅为 6%。

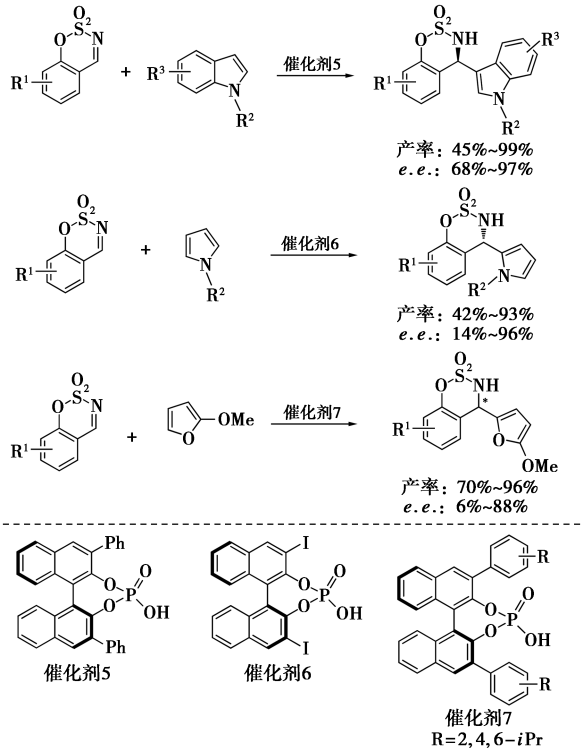


图 16　手性磷酸催化的不对称 Friedel-Crafts 反应制备苯并磺内酰胺

Fig.16　Synthesis of benzosultam via Chiral phosphoric acid catalytic asymmetric Friedel-Crafts reaction

吲哚是众多抗癌药、镇痛药、消炎药和抗高血压药物的母核结构,特别是抗肿瘤靶向药物 EGFR 突变体抑制剂奥希替尼的上市,使人们意识到吲哚类药物的重要作用。开发高效的不对称催化的方法制备更多含有苯并磺内酰胺和吲哚这两种骨架的候选药物,成为有机化学和药物化学领域的研究热点[38,39]。Wu 等[40]将苯并磺内酰胺和吲哚这两个手性骨架相组合,制备了含有 C-3 取代吲哚基团的手性苯并磺内酰胺,作者使用了双噁唑啉(L12)作为配体,金属筛选过程发现三氟甲磺酸铜是最佳的金属催化剂,经过条件筛选,产物产率 67%~96%,*e.e.*值 25%~99%,R^1 为 4-甲氧基时,产物 *e.e.*值为 25%,但是通过进一步降低反应温度,可以将其 *e.e.*值提高至 92%。在底物拓展过程中,作者发现吲哚和 N-烷基化的吲哚参与不对称反应,产物均能得到高产率和高 *e.e.*值。苯环上不同位置吸电子和供电子取代基的吲哚对反应产率和 *e.e.*值没有明显影响。为了进一步拓展底物范围,作者又以吡咯作为亲核试剂参与反应,取得了 90%的产率和 98%的 *e.e.*值。但是当以二甲基苯胺为亲核试剂参与反应,产物只取得了 62%的产率和 81%的 *e.e.*值。Wang 等[41]以手性磷酸催化剂进行了相同的反应,但是从底物拓展过程分析,吲哚自由的 N—H 键是该反应获得高 *e.e.*值产物的关键,推测可能是手性磷酸与吲哚的氮原子形成氢键,N-烷基化的吲哚无法与催化剂形成氢键,因此不能得到高对映选择性的产物。

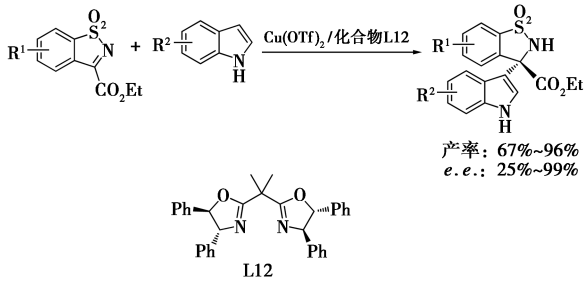


图 17　Wu 报道的铜催化不对称傅克反应制备苯并磺内酰胺

Fig.17　Synthesis of benzosultam via Cu-catalytic asymmetric Friedel-Crafts reaction by Wu

4　不对称曼尼希反应制备手性苯并磺内酰胺

包括向山-曼尼希在内不对称的曼尼希型反应是有机化学中一类重要的反应,是构建手性苯并磺内酰胺的最有效方法之一。为了进一步丰富和扩展手性苯并磺内酰胺的合成方法,各国科学家设计合成了众多手性有机小分子催化剂和手性金属配合物催化剂。在这些催化剂的催化下,不对称的曼尼希型反应在合成苯并磺内酰胺方面取得了巨大的进步,底物的范围进一步扩展,反应的条件逐渐温和,而且产物的产率和对映选择性不断提高。

在酶催化的曼尼希反应中,半缩醛胺是生成亚胺和亚胺离子的重要中间体。受酶催化的曼尼希反应的启发,Raheem 等[42]在半缩醛胺衍生物作为亲电试剂的不对称反应中做出了广泛的研究。然而,半缩醛胺与羰基化合物的曼尼希型反应直到最近才由 Shi 等[43]和 Koley 等[44]取得显

著的突破。在脱水曼尼希反应中,由于结构不够稳定,未保护的半缩醛胺化合物是一类极具挑战性的底物,其受到的关注远远不够。2015 年,Zhang 等[45]报道了一种底物适应范围极广的高对映选择性无保护半缩醛胺脱水的不对称曼尼希反应。以含有手性胺的磺酰肼为催化剂,实现了未保护的半缩醛胺与烷基酮或芳基酮的脱水不对称曼尼希反应,含三氟甲基的手性苯并磺内酰胺产率和对映选择性均保持较高水平,产物产率 74%~99%,*e.e.*值 87%~99%。R 基团对产物产率和 *e.e.*值影响很小,R^1 基团对产物的产率影响较大,最低下降至 74%。

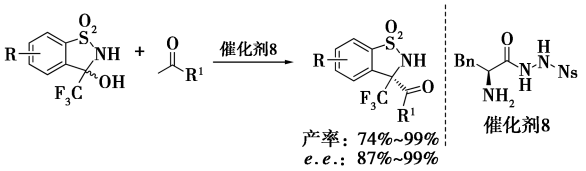


图 18 Zhang 报道的有机小分子催化的不对称曼尼希反应

Fig.18 Organocatalytic asymmetric Mannich reaction by Zhang

2015 年,Zhang 等[46]以相同的催化剂催化了磺酰亚胺酯与酮类化合物的不对称曼尼希反应。含有不同取代基的磺酰亚胺酯与丙酮、苯乙酮均取得了高产率和高对映选择性,产物产率 60%~99%,*e.e.*值 90%~99%。在与环戊酮等环状酮的不对称反应中,产物产率 73%~99%,*e.e.*值 95%~99%,产物的非对映选择性同样优秀,最高时大于 99∶1。R^1 为 7-氯取代基时,产物产率较低,其他

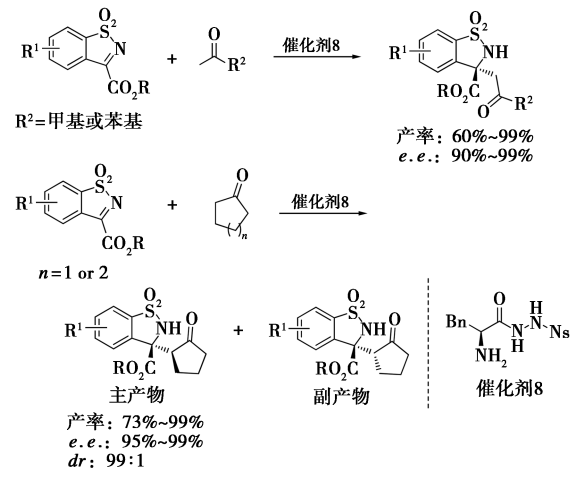


图 19 Zhang 报道的有机小分子催化的不对称曼尼希反应

Fig.19 Organocatalytic asymmetric Mannich reaction by Zhang

位置的取代基对产物产率和 *e.e.*值没有较大影响。

近年来,β,γ-不饱和烯丙基酮作为高活性亲核试剂,被广泛应用于多种不对称催化反应中。2015 年,Qiao 等[47]报道了环磺酰亚胺酯与烯丙基酮的不对称曼尼希反应。在糖衍生的手性叔氨基硫脲催化剂催化下,一系列烯丙基酮和磺酰亚胺酯以高产率合成了手性苯并磺内酰胺,产物具有良好的区域选择性、非对映选择性和对映选择性。产物产率 45%~99%,*e.e.*值 77%~97%,*dr* 值 20∶1。只有当 R^2 为正己基时,产物产率和 *e.e.*值有明显下降,其余取代基对产物的产率和 *e.e.*值影响较小。

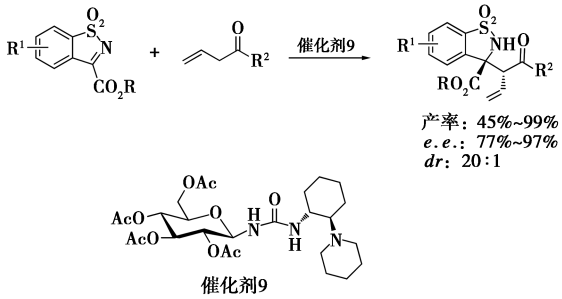


图 20 Qiao 报道的有机小分子催化的不对称曼尼希反应

Fig.20 Organocatalytic asymmetric Mannich reaction by Qiao

2015 年,Nakamura 等[48]报道了磺酰亚胺酯与丙二酸半硫酯在有机小分子催化下对映选择性曼尼希脱羧反应。脱羧反应之前,丙二酸半硫酯与磺酰亚胺酯从 *Si* 面发生亲核加成反应形成一个具有高 *e.e.*值的中间体,该中间体随后即释放出 CO_2,得到绝对构型为 *R* 的产物。产物产率 95%~99%,*e.e.*值 84%~92%,不同 R^1 取代基的

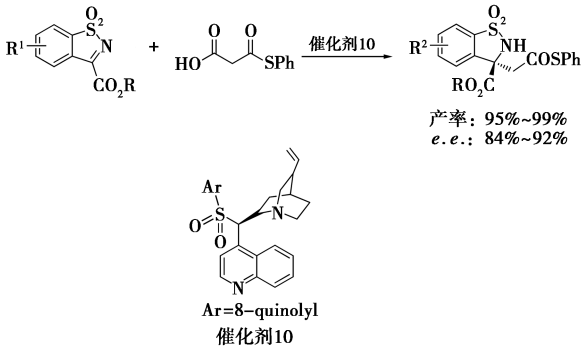


图 21 Nakamura 报道的有机小分子催化的不对称曼尼希反应

Fig.21 Organocatalytic asymmetric Mannich reaction by Nakamura

底物对产物产率和 *e.e.*值影响较小。

2011~2018 年美国 FDA 批准的 270 多个新药中,含氟结构接近 60 个。但是相对于热门的三氟甲基(—CF_3)药物,人们对二氟亚甲基(—CF_2)药物研究较少。二氟亚甲基可以改善药物分子的溶解性和渗透性,制备含有二氟亚甲基结构的手性化合物可以为药物提供备选分子结构,进一步扩展含氟药物的应用。2016 年,Yu 等[49]报道了第一例以奎宁衍生的硫脲双功能小分子催化的磺酰亚胺酯和二氟烯醇硅醚的不对称向山曼尼希反应,得到了含有二氟亚甲基结构的手性苯并磺内酰胺,产物产率 61%~98%,*e.e.*值 84%~94%。R 为苯基,R^1 为 H 或者 7-氯,R^2 为甲基或乙基时,产物的产率和 *e.e.*值均能保持在 90%以上。

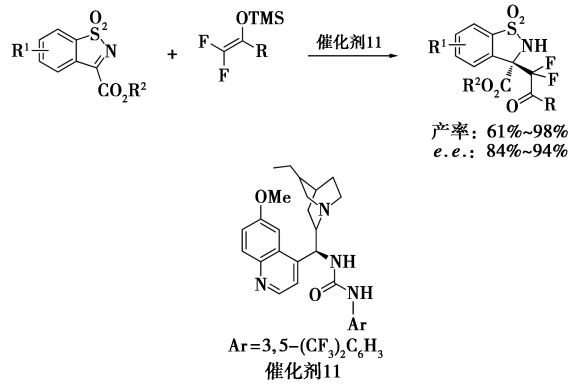


图 22　Yu 报道的有机小分子催化的不对称向山曼尼希反应

Fig.22　Organocatalytic asymmetric Mukaiyama-Mannich reaction by Yu

2014 年,Zhang 等[50]报道了六元环醛亚胺与 β-酮酸的高对映选择性的脱羧曼尼希反应。作者以双噁唑啉配体和廉价的 CuI 配合物为催化剂,在-20 ℃条件下,得到了手性苯并磺内酰胺。该催化体系底物适应范围广,六元环醛亚胺苯环上不同位置的取代基对反应产率和对映选择性没有明显影响,产物产率 90%~99%,*e.e.*值 92%~99%。而不同结构的 β-酮酸参与反应时,产物的产率和 *e.e.*值同样保持较高水平。但是当使用非环状的醛亚胺为底物时,在相同条件下,虽然产物的产率依然可以保持较高水平,但是产物的 *e.e.*值下降明显,只能得到最高 31%的 *e.e.*值。

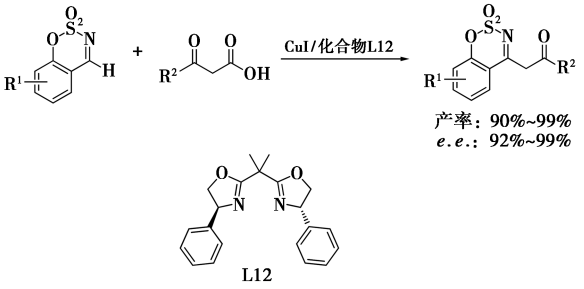


图 23　Zhang 报道的铜催化的不对称曼尼希反应

Fig.23　Cu-catalytic asymmetric Mannich reaction by Zhang

5　其他不对称反应制备手性苯并磺内酰胺

2015 年,Liu 等[51]开发了五元环亚胺酯与烯烃不对称加成制备苯并磺内酰胺的方法。作者以五元环亚胺酯为亲电体,研究了末端烯烃、环状烯烃和 α-甲基苯乙烯在反应中的影响。首先作者以五元环亚胺酯和苯乙烯为反应模板,考察了 6 种手性双噁唑啉配体的催化效果,但是催化效果并没有令人满意。随后作者在换用(*S*)-BINAP 配体和 $Ni(ClO_4)_2·6H_2O$ 的配合物作为催化剂后,在保持 67%~81%产率下,将产物的 *e.e.*值提高至 94%~99%。而对于环状的烯烃,相同的条件下也得到了 95%的 *e.e.*值。随后作者又考察了 α-甲基苯乙烯与环状亚胺酯的不对称反应,(*S*)-BINAP 配体和 $Ni(ClO_4)_2·6H_2O$ 催化剂依然显示了优异的催化效果,主产物和副产物的产率分别为 87%和 5%,*e.e.*值分别为 75%和 91%。以克级投料量的五元环亚胺酯和苯乙烯反应,所得到的产物,依然可以保持 72%的产率和 95%的 *e.e.*值。

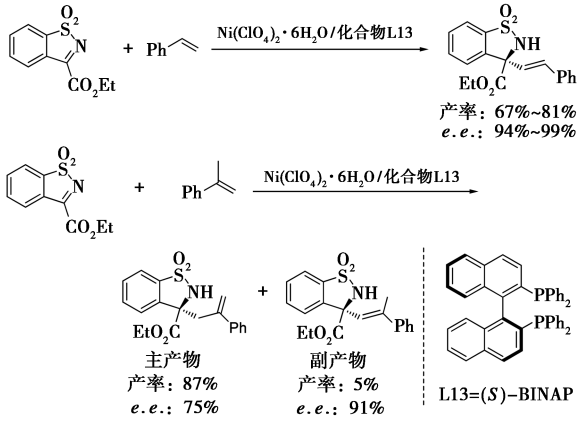


图 24　Liu 报道的镍催化的不对称加成反应制备苯并磺内酰胺

Fig.24　Synthesis of benzosultam via Ni-catalytic asymmetric addition reaction by Liu

2017 年,Ling 等[52]以双噁唑啉配体和 $Cu(OAc)_2·H_2O$ 配合物为催化剂,通过炔基化反应制备了手性苯并磺内酰胺。作者以 $Cu(OAc)_2·H_2O$ 为催化剂,筛选了 16 种双噁唑啉配体,确定了最优的配体。同时在反应中加入 5 Å 分子筛和

LiOAc 作为反应的添加剂,将产率和 *e.e.*值分别提高至 88%和 96%。作者尝试将含有炔基的手性苯并磺内酰胺进一步衍生化,考察产物的对映选择性变化。产物无论是经钯炭催化剂还原得到烷基苯并磺内酰胺或者是经林德拉催化剂的还原得到的烯烃苯并磺内酰胺,产物的对映选择性得到了很好的保持。

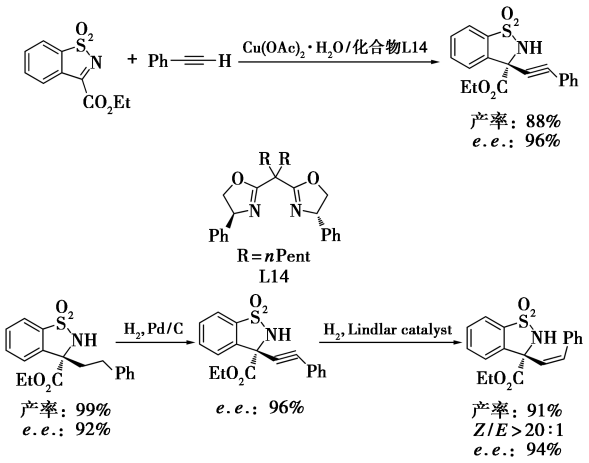


图 25 Ling 报道的铜催化的不对称加成反应制备苯并磺内酰胺

Fig.25 Synthesis of benzosultam via Cu-catalytic asymmetric addition reaction by Ling

6 总结与展望

综上所述,手性苯并磺内酰胺是许多天然产物和生物活性分子中的重要组成部分,是许多已上市药物和候选药物的骨架结构。通过有机金属催化剂和有机小分子催化剂催化的包括氢化还原、有机硼试剂加成、傅克反应和曼尼希反应等方法,各国科学家开发了多种制备手性苯并磺内酰胺的方法。这些方法条件温和,底物适应范围广泛,产物的产率和对映选择性高。含有杂原子的小分子化合物作为亲核试剂与五元环、六元环、七元环的磺酰亚胺和烯胺通过不对称催化反应所构建的手性苯并磺内酰胺可以进一步衍生化,成为候选药物的骨架。

虽然目前手性苯并磺内酰胺的制备方法取得较大进展,但目前仍存在许多问题,如底物范围较窄,多数以亚胺为底物;适用反应类型较少,氢化还原和有机硼加成反应使用的钯、铑等金属催化剂价格高昂。随着人们对手性苯并磺内酰胺化合物需求量的增大和环境保护的日益重视,将来不对称催化方法制备手性苯并磺内酰胺的发展应当更加关注廉价高效催化剂的使用,避免使用价格高昂的贵金属,以最低负载量的催化剂得到最高产率和对映选择性的产物。开发底物适用范围广的有机催化剂、手性配体和生物催化剂是解决这一问题的方法,同时催化剂的回收和循环使用也是应当研究的方向之一。随着各国学者的不断深入研究,相信在该领域将产生新的发展与突破。

参考文献:

[1]宋浩斌,曹胜利,郑晓霖.磺酰胺类抗肿瘤药物研究进展[J].中国新药杂志,2009,**18**(**2**):108-115.

[2]王小玲,王宪龙,耿蓉霞,等.含磺酰胺结构的抗微生物药物研究进展[J].中国新药杂志,2010,**19**(**22**):2 050-2 059.

[3]WELLS G J,TAO M,JOSEF K A,et al.1,2-Benzothiazine 1,1-dioxide P2-P3 peptide mimetic aldehyde calpain I inhibitors [J]. *J. Med. Chem.*, 2001, **44**(**21**): 3 488-3 503.

[4]TUMEY N,ROBARGE M,GLEASON E,et al.3-Indolyl sultams as selective CRTH2 antagonists[J].*Bioorg.Med. Chem.Lett.*,2010,**20**(**11**):3 287-3 290.

[5]KNOTTENBELT C,HAMBERS G C,AULTAND E G,et al.The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines[J].*J.Small.Anim.Pract.*,2006,**47**(**1**):14-20.

[6]COHEN S M.Saccharin:Past,present,and future[J].*J. Am.Diet.Assoc.*,1986,**86**(**7**):929-931.

[7]PASTERIS R J.Novel phenyl-substituted sulfonamides: US 0 107 979[P].1983-09-20.

[8]TAKEUCHI Y,SUZUKI T,SATOH A,et.al.N-Fluoro-3-cyclohexyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[1,2-d]isothiazole 1,1-dioxide:An efficient agent for electrophilic asymmetric fluorination of enolates [J]. *J. Org. Chem.*, 1999, **64**(**15**):5 708-5 711.

[9]NOZAKI H,MORIUT S,TAKAYA H,et al.Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate[J].*Tetrahedron Lett.*, 1966, **7**(**43**): 5 239-5 244.

[10]KNOWLES W S,SABACKY M J,VINEYARD B D,et al.Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine[J].*J.Am.Chem.Soc.*,1975, **97**(**9**):2 567-2 568.

[11]OHTA T,TAKAYA H,KITAMURA M,et al.Asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids catalyzed by BINAP-ruthenium(Ⅱ) complexes[J].*J.Org.Chem.*,

1987,**52**(**14**):3 174-3 176.

[12]DESOS P, SERKIZ B, MORAIN P, et al. Enantioselective synthesis of a pyrrolo-benzothiadiazine derivative S18986, a new AMPA receptor positive modulator[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**(**24**):3 003-3 008.

[13]COBLEY C J, FOUCHER E, LECOUVE J P, et al. The synthesis of S18986, a chiral AMPA receptor modulator, via catalytic asymmetric hydrogenation[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**(**22**):3 431-3 433.

[14]CHEN F, LI Z W, HE Y M, et al. Asymmetric hydrogenation of cyclic N-sulfonylimines with phosphine-free chiral cationic Ru-MsDPEN catalysts[J]. *Chinese J. Chem.*, 2010, **28**(**9**):1 529-1 532.

[15]XU H Y, YANG P, CHUANPRASIT P, et al. Nickel-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of hydrazones and other ketimines[J]. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2015, **54**(**17**):5 112-5 116.

[16]WANG Y Q, LU S M, ZHOU Y G. Highly enantioselective Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of activated Imines[J]. *J. Org. Chem.*, 2007, **72**(**10**):3 729-3 734.

[17]WANG Y Q, YU C B, WANG D W, et al. Enantioselective synthesis of cyclic sulfamidates via Pd-catalyzed hydrogenation[J]. *Org. Lett.*, 2008, **10**(**10**):2 071-2 074.

[18]YU C B, GAO K, WANG D S, et al. Enantioselective Pd-catalyzed hydrogenation of enesulfonamides[J]. *Chem. Comm.*, 2011, **46**(**17**):5 052-5 054.

[19]SONG B, YU C B, HUANG W X, et al. Formal palladium-catalyzed asymmetric hydrogenolysis of racemic N-sulfonyloxaziridines[J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(**2**): 190-193.

[20]LUO Y F, HEPBURN H B, CHOTSAENG N, et al. Enantioselective rhodium-catalyzed nucleophilic allylation of cyclic imines with allylboron reagents[J]. *Angew. Chem.*, 2012, **124**(**33**):8 434-8 438.

[21]WU L, SHAO Q H, YANG G Q, et al. Cobalt-catalyzed asymmetric allylation of cyclic ketimines[J]. *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**(**6**):1 241-1 245.

[22]ZHAO Z B, SHI L, MENG F J, et al. Synthesis of chiral seven-membered cyclic sulfonamides through palladium-catalyzed arylation of cyclic imines[J]. *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**(**10**):1 572-1576.

[23]QUAN M, TANG L, SHEN J Q, et al. Ni(Ⅱ)-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to cyclic imines[J]. *Chem. Comm.*, 2017, **53**(**3**):609-612.

[24]SUN W Y, GU H R, LIN X F. Synthesis and application of hexamethyl-1, 1′-spirobiindane-based phosphine-oxazoline ligands in Ni-catalyzed asymmetric arylation of cyclic aldimines[J]. *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(**7**):4 034-4 043.

[25]仇中选.单茚满骨架手性螺环膦-噁唑啉配体的设计合成及应用研究[D].青岛:青岛科技大学,2019.

[26]孙芮.镍-螺茚膦噁唑啉不对称催化苯并磺酰亚胺芳基化反应研究[D].青岛:青岛科技大学,2020.

[27]ZHAO Z B, SHI L, LI Y M, et al. Facile synthesis of chiral ε-sultams via an organocatalytic aza-Friedel-Crafts reaction[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**(**26**):6 364-6 368.

[28]MAGRANERA M M, CANTÓNA R, VILA C, et al. Organocatalytic enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of 2-naphthols with benzoxathiazine 2, 2-dioxides[J]. *RSC Adv.*, 2015, **5**(**74**):60 101-60 105.

[29]高文义,王彬,王霞,等.手性磷酸在不对称傅克烷基化反应中的应用[J].精细化工中间体,2010,**40**(**4**):14-18.

[30]陈小芬,刘增路,毛振民.手性磷酸催化剂在不对称合成中的应用[J].化学进展,2018,**20**(**10**):1 534-1 543.

[31]冯翠兰,徐海云,耿凤华.BINOL 衍生手性磷酸在傅克反应中的应用进展[J].广州化工,2011,**39**(**11**):16-18.

[32]杨翠凤,徐泽刚,陈涛,等.(*R*)-BINOL 制备的手性磷酸在不对称 Mannich 反应中的应用[J].化学试剂,2019,**41**(**3**):229-237.

[33]黄帅,曹国锐.手性磷酸在氮杂 Diels-Alder 反应中的应用[J].化学试剂,2019,**41**(**4**):334-340.

[34]那斐,李红亮.手性磷酸催化的不对称转移氢化反应及磷酸硼烷的应用[J].当代化工,2020,**49**(**11**):2 621-2 624.

[35]LEE S G, KIM S G. An asymmetric Brønsted acid-catalyzed Friedel-Crafts reaction of indoles with cyclic N-Sulfimines[J]. *RSC Adv.*, 2017, **7**(**54**):34 283-34 286.

[36]CHOI S Y, KIM S G. Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of pyrroles with cyclic N-Sulfimines catalyzed by chiral BINOL-phosphoric acid[J]. *B. Korean Chem. Soc.*, 2018, **39**(**11**):1 340-1 343.

[37]LEE J, KIM S G. Asymmetric phosphoric acid-catalyzed aza-Friedel-Crafts reaction of furan with cyclic N-Sulfimines[J]. *B. Korean Chem. Soc.*, 2019, **40**(**6**):606-609.

[38]严忠,高翔,周永贵.有机催化吲哚与环状酮亚胺膦酸酯的傅-克反应合成含手性季碳胺基膦酸衍生物[J].催化学报,2017,**38**(**5**):784-792.

[39]SUGIMOTO H, SHICHIJO M, IINO T, et al. An orally bioavailable small molecule antagonist of CRTH2, ramatroban (BAY u3405), inhibits prostaglandin D2-in-

duced eosinophil migration in vitro[J]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, **305**(**1**): 347-352.

[40] WU L, LIU R R, ZHANG G Q, et al. Enantioselective construction of cyclic indolyl α-amino esters via a Friedel-Crafts alkylation reaction[J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**(**4**): 709-713.

[41] WANG L, RAHMAN A, LIN X F. Enantioselective synthesis of cyclic quaternary α-amino acid derivatives by chiral phosphoric acid catalysis[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**(**28**): 6 033-6 041.

[42] RAHEEM I T, THIARA P S, PETERSON E A, et al. Enantioselective Pictet-Spengler-type cyclizations of hydroxylactams: H-bond donor catalysis by anion binding [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**(**44**): 13 404-13 405.

[43] SHI S, WEI X, SHIMIZU Y, et al. Copper(I)-catalyzed enantioselective incorporation of ketones to cyclic hemiaminals for the synthesis of versatile alkaloid precursors [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(**41**): 17 019-17 022.

[44] KOLEY D, KRISHNA Y, SRINIVAS K, et al. Organocatalytic asymmetric Mannich cyclization of hydroxylactams with acetals: Total syntheses of (−)-Epilupinine, (−)-Tashiromine, and (−)-Trachelanthamidine[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**(**48**): 13 196-13 200.

[45] ZHANG S, LI L J, HU Y B, et al. Highly enantioselective construction of fluoroalkylated quaternary stereocenters via organocatalytic dehydrated Mannich reaction of unprotected hemiaminals with ketones[J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(**20**): 5 036-5 039.

[46] ZHANG S, LI L J, HU Y B, et al. Bifunctional amino sulfonohydrazide catalyzed direct asymmetric Mannich reaction of cyclic ketimines with ketones: Highly diastereo- and enantioselective construction of quaternary carbon stereocenters[J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(**4**): 1 050-1 053.

[47] QIAO B K, HUANG Y J, NIE J, et al. Highly regio-, diastereo-, and enantioselective Mannich reaction of allylic ketones and cyclic ketimines: Access to chiral benzosultam[J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(**18**): 4 608-4 611.

[48] NAKAMURA S, SANO M, TODA A, et al. Organocatalytic enantioselective decarboxylative reaction of malonic acid half thioesters with cyclic N-sulfonyl ketimines by using N-heteroarenesulfonyl cinchona alkaloid amides [J]. *Chem. Euro. J.*, 2015, **21**(**10**): 3 929-3 932.

[49] YU J S, ZHOU J. Organocatalytic enantioselective Mukaiyama-Mannich reaction of fluorinated enol silyl ethers and cyclic N-sulfonyl ketimines[J]. *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**(**3**): 298-303.

[50] ZHANG H X, NIE J, CAI H, et al. Cyclic aldimines as superior electrophiles for Cu-catalyzed decarboxylative Mannich reaction of β-ketoacids with a broad scope and high enantioselectivity [J]. *Org. Lett.*, 2014, **16**(**9**): 2 542-2 545.

[51] LIU R R, WANG D J, WU L, et al. Nickel-catalyzed enantioselective addition of styrenes to cyclic N-sulfonyl α-ketiminoesters[J]. *ACS Catal.*, 2015, **5**(**11**): 6 524-6 528.

[52] LING Z, SINGH S, XIE F, et al. Copper-catalyzed asymmetric alkynylation of cyclic N-sulfonyl ketimines[J]. *Chem. Comm.*, 2017, **53**(**39**): 15 364-15 367.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0370　　化学试剂,2022,44(12),1723~1730

生化与药用试剂

低共熔溶剂在生物催化中的应用研究进展

仝争,王渝,何晓希,赵祥杰,王朝宇,杨荣玲*,谢烨晴
(淮阴工学院 生命科学与食品工程学院,江苏 淮安　223003)

摘要:近年来,新型低共熔溶剂(Deep eutectic solvents,DESs)不断开发,已成为替代传统有机溶剂和离子液体的一种绿色溶剂,其具有熔点低、不易挥发、易合成、成本低、易回收等优点,在生物催化反应中具有重要的应用前景。对不同 DESs 的结构及类型进行了总结,并对其密度、粘度、导电性、凝固点、热稳定性等理化性质进行了详细说明,进而对其细胞毒性和生物降解性进行了阐述,重点对其在酯交换反应、还原反应、水解反应等生物催化反应中的应用进行了总结,进一步对存在的问题和研究的方向进行了总结和展望。

关键词:低共熔溶剂;性质;生物催化;细胞毒性;生物降解性
中图分类号:TQ413　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1723-08

Research Progress on the Properties of Deep Eutectic Solvents and Their Application in Biocatalysis *TONG Zheng*, *WANG Yu*, *HE Xiao-xi*, *ZHAO Xiang-jie*, *WANG Zhao-yu*, *YANG Rong-ling**, *XIE Ye-qing* (School of Life Science and Food Technology, Huaiyin Institute of Technology, Huai'an 223003, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1723~1730

Abstract: New deep eutectic solvents (DESs) have been continuously developed in recent years, which have been shown to be a kind of green solvents that could replace traditional organic solvents and ionic liquids in biological catalysis reactions. DESs have displayed the advantages of low melting point, non-volatile, easy synthesis, low cost and easy recovery properties. They have important application prospects in biocatalytic reactions. The structure and types of different DESs summarized and its physical and chemical properties such as density, viscosity, conductivity, freezing point and thermal stability were described in detail. And, the cytotoxicity and biodegradability characteristics of DESs were also introduced, with emphasis on its application in biocatalytic reactions such as esterification reaction, reduction reaction and hydrolysis reaction. Further, the existing problems and research directions are summarized and prospected.

Key words: deep eutectic solvents; properties; biocatalysis; cytotoxicity; biodegradability

生物催化是近年来新兴的研究领域,是指由生物催化剂(酶或细胞)介导的物质变化过程及结果,具有催化效率高、对底物专一性强、环境友好等优势。在生物催化反应中,反应介质对生物催化剂的活性、稳定性、选择性及底物、产物的溶解度都有一定的影响,是影响生物催化反应的一个重要因素。自 1984 年 Klibanov 等[1]在 Science 上报道了脂肪酶在有机介质中具有催化活性,非水相生物催化便应运而生,成为催化领域的重要研究方向。然而,在非水相生物催化中,传统有机溶剂易挥发、易燃、易爆且具有一定的毒性,在药品、食品等领域中的应用受到限制。因此,借助于"介质工程"手段,寻找安全环保的绿色反应介质受到人们的关注。

离子液体由于其独特的物理化学性质,如可忽略的挥发性、热稳定性和相对较高的极性,使其成为生物催化的绿色溶剂,但同时离子液体也不可避免地存在着成本高、粘度大等缺点[2]。Abbott 等[3]在 2003 年提出的一种新型可持续溶剂——低共熔溶剂(Deep eutectic solvents,DESs),该溶剂具有熔点低、两种或多种溶剂组分

收稿日期:2022-05-15;**网络首发日期**:2022-08-12
基金项目:国家自然科学基金项目(21706088);江苏省六大人才高峰项目(2018-SWYY-020)。
作者简介:仝争(1991-),男,江苏徐州人,硕士生,主要研究方向为生物转化。
通讯作者:杨荣玲,E-mail:yangrongling@hyit.edu.cn。
引用本文:仝争,王渝,何晓希,等.低共熔溶剂在生物催化中的应用研究进展[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1723-1730。

互相熔融以及常温下为液体的性质,即成溶剂各组分按一定物质的量比例加热混合,由于氢键等不同分子间相互作用使得共熔混合物熔点低于单组分熔点,一般低于 100 ℃,并且可以被当作良好溶剂使用的液体,其物化特性,如极性、疏水性、溶解性及粘度等,可通过改变氢键供体和受体的结构及比例进行调节,故又称为“设计溶剂”(Designed solvents)。和离子液体类似,DESs 热稳定性高、蒸气压低,对各种有机物和无机物溶解能力强。与离子液体不同的是,DESs 的合成步骤简单,仅需在一定的温度下将两种组分简单地搅拌混合即可,其收率达 100%;且无需使用溶剂,零排放。因此,DESs 因易于制备、生物相容性良好、溶解性能好,成为可替代离子液体和传统有机溶剂的新型“绿色溶剂”,在生物催化领域中的应用受到越来越多研究者的关注。基于此,本文综述了 DESs 的理化性质、细胞毒性、生物降解性及其生物催化领域方面的应用。

1 DESs 的结构及类型

从结构上来说,DESs 是由氢键供体(Hydrogen bond donor, HBD)以及氢键受体(Hydrogen bond acceptor, HBA)以一定的物质的量比混合加热形成的低共熔混合物。氢键受体一般为季铵盐类及其衍生物,如烟酸(Nicotinic acid, NA)、氯化胆碱(Choline Chloride, ChCl)、利多卡因(Lidocaine, L)、丙氨酸(Alanine, A)、组氨酸(Histidine, H)、氯化乙酰胆碱(Acetylcholine chloride, AC)、脯氨酸(Proline, P)、甘氨酸(Glycine, G)及四乙基铵(Tetraethylammonium, TEA)、氯化乙基氨(Ethylammonia chloride, EAC)、乙酰胆碱(Cholineacetate, ChOAc)、乙酰胺及四氟硼酸胆碱(Choline tetrafluoroborate, ChTe)等;氢键供体主要包括糖、醇、羧酸类化合物,如尿素(Urea, U)、琥珀酸(Succinic acid, SA)、苯甲酸(Benzoic acid, BA)、苯乙酸(Phenylacetic acid, PA)、苯酚(Phenol, Pe)、咪唑(Imidazole, I)、硬脂酸(Stearic acid, SC)、苯甲酰胺(Benzamide, B)、乙酰丙酸(Levulinic acid, LA)、间苯二酚(Resorcinol, R)、己二酸(Adipic acid, AA)、甘油(Glycerol, Gly)、没食子酸(Gallic acid, GA)、酒石酸(Tartaric acid, TA)、草酸(Oxalic acid, OA)、油酸(Oleic acid, OC)、木糖醇(Xylitol, X)、乳酸(Lactic acid, LC)、咖啡酸(Caffeic acid, CA)、肉桂酸(Cinnamic acid, CC)、乙二醇(Ethylene glycol, EG)、三甘醇(Triethylene glycol, Teg)、1,4-丁二醇(1,4-butanediol, Bd)、葡萄糖(Glucose, Glc)、果糖(Fructose, Fru)、木糖(Xylose, Xyl)、丙二酸(Malonic acid, MC)及苹果酸(Malic acid, MA)等(见图 1)。

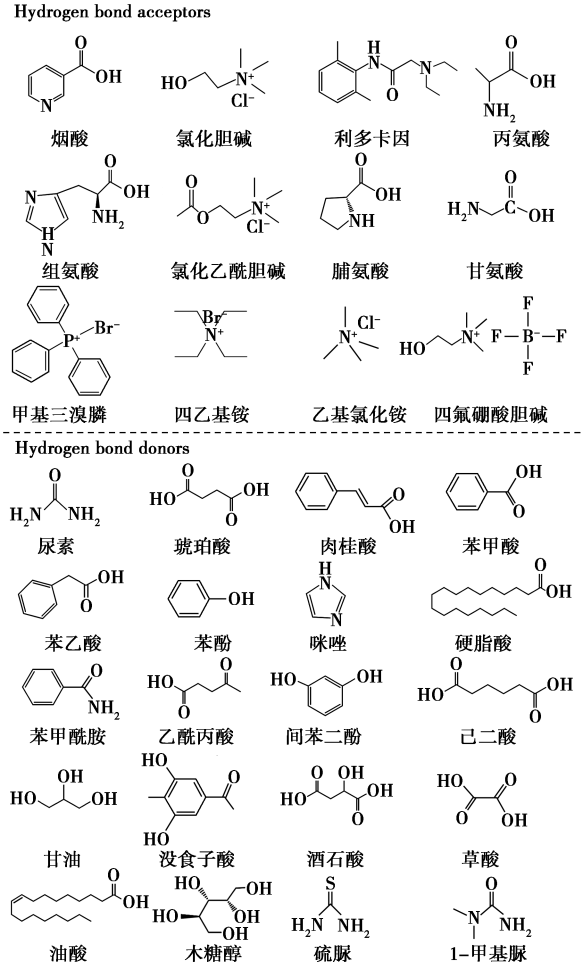


图 1 常见氢键受体(HBA)和氢键供体(HBD)的化学结构

Fig.1 Chemical structures of common hydrogen bond acceptors (HBA) and hydrogen bond donors (HBD)

2014 年,Smith 等[4]提出了 DESs 的一般公式,将 DESs 分成 4 种不同的类型,从组成上看均为两种不同组分制备而成的二元构型,从表 1 可以看出,第 1 类 DESs 和第 2 类 DESs 最大的不同在于结合水,这就使得许多水合卤化物盐用作 HBD 以合成 DESs 成为可能,所以第 2 种类型的 DESs 倾向多于第 1 种类型的 DESs。第 3 类 DESs 是目前研究最多的,该类 DESs 可由酰胺、氨基酸、生物体中常见的醇类、有机酸等形成,因丰富的 HBA 和 HBD 来源而应用较为广泛[5,6]。第 4

种类型的应用研究报道较少。随着 DESs 溶剂系统的不断发展,其具有的安全性好、成本低、合成步骤简单等诸多优势,使其成为生物催化领域研究热点[7]。

表 1　DESs 的主要类型[注]

Tab.1　Main types of DESs

类型	通式	条件	例子
1	Cat^+X^- $MetCl_m$	Met:Zn,Sn,Fe,Al,Ga,In,…	$ChCl+ZnCl_2$
2	Cat^+X^- $MetCl_m \cdot nH_2O$	Met:Cr,Co,Cn,Ni,Fe,…	$ChCl+CoCl_2 \cdot 6H_2O$
3	Cat^+X^- R-Z	Z:$CONH_2$,COOH,OH,… R:Substituent group	ChCl+U
4	$MetCl_m$ R-Z	Met:Al,Zn,… Z:$CONH_2$,OH R:Substituent group	$ZnCl_2$+U

注:Cat^+:季盐离子(如铵盐、鏻盐);X^-:卤化物阴离子;m,n:分子数目。

2　DESs 的理化性质

2.1　密度和粘度

密度和粘度是 DESs 的两个重要的特征,通常,DESs 的密度要比水的密度高,例如,$ZnCl_2$ 作为 HBD 的 DESs 密度要高于 1.3 g/cm^3;n(氯化锌):n(尿素)= 1:1.35 和 n(乙酰胺):n(尿素)= 1:4,其密度分别是 1.63、1.36 g/cm^3,这可能是由于 DESs 的密度随着 DESs 内分子排列的变化而变化,此外,DESs 的密度还高于其氢键供体的密度[8]。研究人员测量了作为 DESs 氢键受体的苯铵盐以及甘油、乙二醇、二乙烯或三乙二醇的密度,结果表明,基于甘油的 DESs 的密度要比基于乙二醇的 DESs 密度高的多[9]。DESs 有着非常高的粘度(10~1 000 Pa·s),在一定程度上阻碍着 DESs 作为溶剂系统的使用。通常,DESs 的粘度主要受到其化学性质、温度及水含量的影响,也有研究表明,DESs 具备这种特性可能是由于 DESs 组分间存在大量氢键,从而使其具有很高的粘度,进而流动性大大降低[9]。在应用过程中,当 DESs 的粘度较低时,液体流速非常有效,但如果粘度高于流体的流速时,液体流速会较慢,因此 DESs 的粘度是影响其应用的一个重要指标[9]。

2.2　导电性

DESs 的导电性与粘度具有很强的关联,粘度越高,其导电性越低。在室温环境下,大多数 DESs 具有非常低的导电性,一般低于 1 ms/cm[10],而低粘度的 DESs,例如,包含乙二醇或咪唑类的 DESs 表现出较高的导电性[11,12]。因此,DESs 的导电性和它的粘度是相反的,这种现象在空穴理论中有它的解释,即在非常高的粘度下,DESs 很少是可以移动的,因此其电导率会降低[4]。Abbott 等[3]于 2003 年首次研究了 n(氯化胆碱):n(尿素)= 1:2型 DESs 的电导率,氯化胆碱-尿素型 DESs 随着温度的升高,电导率也在增大,这是由于分子动能增强和分子间碰撞频率增加的结果。也有研究表明,溶液的电导率随着离子浓度的增加而增加,随着离子浓度的变换,电导率的变化取决于离子的类型和 HBD[8]。此外,有机盐/氢键供体物质的量比的变化也会很大程度上影响 DESs 的粘度,这些参数也会极大的影响到 DESs 的导电性[13]。

2.3　凝固点

凝固点是表征低共熔溶剂性质的一个重要理化参数,目前已报道的 DESs 凝固点均低于 150 ℃,这显著低于组成 DESs 的熔盐温度[14,15],与离子液体类似,DESs 的凝固点取决于 HBA 和 HBD 组分的结构以及两者分子间的氢键相互作用强弱,但同时取代基团、结构对称性、链长等也对 DESs 凝固点的确定产生重要作用[15,16]。通常,凝固点在 50 ℃以下的 DESs 更易受到研究者的青睐,这是由于它们在很多领域可以作为成本低廉和使用安全的溶剂[8],目前已知大多数 DESs 凝固点介于 -38 ~ 150 ℃范围之间[3],这表明 DESs 在低温下有较好的性能[15],而有些高凝固点的 DESs(n(氯化胆酰):n(尿素)= 1:2)有在高温下形成氨的趋势,这使得 DESs 的应用受到极大限制[16,17]。此外,在 DESs 制备过程中,由于不易挥发的溶质和部分有机盐(例如铵盐或膦盐)影响[18],可导致溶剂的凝固点降低[19],低凝固点使 DESs 在生物催化进程中保持为液体成为可能,这有利于大多数生物催化反应在单相或两相液体环境中进行。

2.4　热稳定性

DESs 的热稳定性是指 DESs 对热的耐受程度,DESs 的热稳定性是其制备过程中一项重要的标准,这是因为 DESs 溶剂是由其他材料混合加热制备而成的。DESs 在聚合物的萃取、溶解、改性和塑化过程中必须有良好的热稳定性[13]。研究发现 DESs 的碱度或酸度和热稳定性密切相关,DESs 的热稳定性随着它的酸度而改变,酸度

越高,DESs 的热稳定性越大[20]。DESs 的热稳定性受 HBA 和 HBD 的物质的量比以及加热周期的影响[21]。陈文君等[22]探究了氢键供体、阴离子、物质的量比等几种因素对 DESs 热稳定的影响,结果表明选择合适的 HBD 和 HBA,特别是 HBD,则可制备具有适当热稳定性的 DESs。Zhao 等[23]发现漆酶在醇类 DESs 中具有较好的热稳定性,特别在 n(甜菜碱):n(木糖醇):n(水)= 1:1:6的 DESs 体系中,可以显著提高漆酶的热稳定性,进一步表明选择合适的 HBD 和 HBA 可以提高 DESs 的热稳定性。

2.5 溶解性

DESs 对底物的溶解性在生物转化过程中起到关键作用,因此研究不同 DESs 对底物的溶解性,有利于选择合适的共熔体系,促进生物转化反应的进行。Morisson 等[24]研究了 ChCl/尿素和 ChCl/丙二酸的 DESs 对苯甲酸、灰黄霉素、达那唑、伊曲康唑等几种难溶性化合物的溶解性效果,结果表明,与化合物在纯水中溶解度相比,其在上述 DESs 中的溶解度增加了 5 ~ 22 000 倍。Francissco 等[25]探究了不同生物质(如木质素、纤维素等)在 DESs 中的溶解度,研究发现,木质素在 ChCl/LC 的 DESs 中表现出较高的溶解度,而生物质的高溶解度也为其在生物染料中的应用提供了重要技术支撑。此外,Yang 等[26]在 DESs 体系中选用纺缍形赖氨酸芽孢杆菌(*Lysinibacillus fusiformis*)催化异丁子香酚合成香草醛,在缓冲液中加入的 21 个 DESs 均可以使异香酚的溶解度提高 1.9 ~ 2.7 倍,进一步说明了 DESs 具有良好的溶解性能。

3 DESs 的细胞毒性和生物降解性

3.1 细胞毒性

由于合成 DESs 供体和受体大多数都是天然化合物,广义上一般被认为是无毒的,但在微生物参与的生物转化过程中,有些 DESs 会对细胞产生毒性作用。大肠杆菌可作为评价 DESs 毒性的一个很好的模式微生物,将大肠杆菌分别接种到含 DESs 的 Mueller-Hinton 肉汤培养基和无 DESs 的相同培养基中进行培养,发现在较低 DESs 浓度(<75 mmol/L)条件下,DESs 对细菌生长的影响基本是可以忽略的,抑制指数低于 10%。然而,当 DESs 浓度继续增加时,所有测试的 DESs 对细菌生产影响较大,在 0.75 mol/L DESs 的条件下,抑制指数可达 72.8% ~ 93.8%,远高于 DESs 组分的抑制指数[27]。由此可见,DESs 在低浓度条件对细菌基本上是无毒的,但在较高的浓度条件下,DESs 拥有抗菌活性。Hayyan 等[28]报道了基于胆碱型 DESs(氯化胆碱/甘油、氯化胆碱/乙二醇、氯化胆碱/三甘醇、氯化胆碱/尿素)的细胞毒性,研究人员使用两种革兰氏阳性细菌(枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌)和两种革兰氏阴性细菌(大肠杆菌和铜绿假单胞菌)进行毒性研究,结果表明基于氯化胆碱的 DESs 对所研究的细菌均没有毒性作用。此外,Shekaari 等[29]探究了一些胆碱型 DESs 的细胞毒性,用 DESs 处理的细胞过夜培养 72 h,通过光学显微镜观察细胞表面的变化,实验表明,细胞毒性强度依次是:ChCl/EG>ChCl/Gly>ChCl/U,进一步说明了 DESs 具有中度细胞毒性。

3.2 生物降解性

生物降解性是除了细胞毒性之外的另外的一个重要特性,很大一部分 DESs 被认为是“易于生物降解的”,可能是因为大多数形成 DESs 的成分是天然产物[30,31]。Wen 等[32]通过密封瓶法来评估 DESs 的生物降解性,将 DESs 接种到含氧和废水微生物的水介质中,定期测定溶解氧的去除率,一般认为复合物的 ThOD 在 14 d 内达到 60%,则可认为生物降解是有效的。结果发现测试的 8 组 DESs 中,只有两组 DESs,即 ChCl/U 和 ChCl/acetamide 被认为是易于生物降解的,而其他的 DESs 生物降解率低于 60%。而 Radosevic 等[30]研究发现,所有基于 ChCl 的 DESs 在 14 d 后其生物降解率均可达到 60%以上,生物降解率的大小为:氯化胆碱/丙三醇>氯化胆碱/葡萄糖>氯化胆碱/乙二酸,其最高和最低生物降解率分别为 96%和 68%。此外,在 7 d 后,氯化胆碱/丙三醇和氯化胆碱/乙二酸生物降解率分别达到 84%和 66%。通常,可降解化合物以自由扩散、主动运输等方式通过磷脂双分子层进入细胞,然后通过生物体内酶的氧化作用进行降解,由于组成 NADESs 的天然组分,如葡萄糖、甘油等可以进入糖酵解途径,这也是 NADESs 具有良好生物降解性的主要原因。

4 DES 在生物催化反应中的应用

随着生物催化技术的快速发展,研究者们对于反应介质的改造逐渐从传统的水溶剂和有机溶

剂改用“绿色”的离子液体,但基于离子液体成本高、有毒、粘度高等不利因素,研究者们逐渐将目光投向 DESs 溶剂,下面就 DESs 作为反应介质在生物催化反应中的应用作系统介绍。

4.1　酯交换反应

Gorke 等[33]首次证明脂肪酶在 n(氯化胆碱):n(乙二醇)= 1:2,n(氯化胆碱):n(甘油)= 1:2,n(氯化胆碱):n(尿素)= 1:2,n(氯化乙基氨):n(甘油)= 1:1.5 形成的 DESs 介质中可高效地催化戊酸乙酯和丁醇的转酯反应,脂肪酶 CALB 在 n(氯化胆碱):n(尿素)= 1:2体系中的反应速度和产率远高于在离子液体或有机溶剂中的相应值(图 2);脂肪酶 PCL 在氯化胆碱/丙三醇形成的 DESs 中的催化反应效率明显高于有机溶剂,由此开创了继离子液体之后,第二代新型绿色溶剂 DESs 中生物催化研究的新时代。近年来,研究者们在生物柴油的合成中致力于对反应介质的改造,将传统反应介质有机溶剂或离子液体转向成本更低、生物相容性更好、生物降解性更佳的 DESs 溶剂。Zhao 等[23,34]研究了 DESs 介质(乙酰胆碱/甘油)中脂肪酶 Novozym 435 催化辛酸/癸酸甘油三酯制备生物柴油,3 h 内甘油三酯的转化率可高达 97%;当在氯化胆碱/甘油(物质的量比为 1:2)反应体系中利用脂肪酶 Novozym 435 催化大豆油制备生物柴油时,发现甘油三脂转化率在 24 h 内达到 88%,并且酶在此反应体系中具有高的操作稳定性,重复使用 4 次其活性仍然没有损失。Liu 等[35]以氯化胆碱/羧酸(氯化胆碱/甲酸、氯化胆碱/乳酸、氯化胆碱/醋酸、氯化胆碱/丙二酸、氯化胆碱/二水合草酸、氯化胆碱/柠檬酸)为原料合成各种 DESs,并将其用作预处理介质通过酯交换反应制备纤维素纳米纤维(CFNs),结果 CFNs 的收率可高达 72%~88%。此外,以氯化胆碱和乙酰胆碱为氢键受体与丙三醇、尿素为氢键供体制备 DESs 可以有效地促进脂肪酶催化的酯交换反应,在含 n(乙酰胆碱):n(甘油)= 1:1.5 反应介质中,脂肪酶 Novozym 435 催化辛酸/癸酸催化三甘油酯与甲醇的酯交换反应,生物柴油的收率可高达 97%,高于传统离子液体[36]。

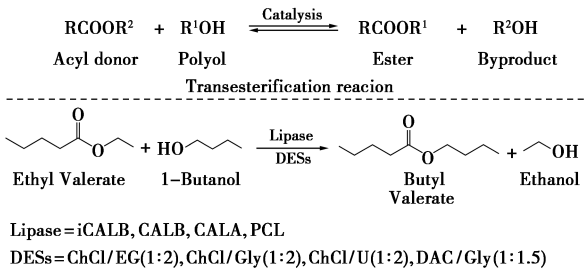


图 2　DESs 介质中脂肪酶催化戊酸乙酯通过酯交换合成戊酸丁酯

Fig.2　Synthesis of butyl valerate from ethyl valerate by transesterification catalyzed by lipase in DESs medium

4.2　还原反应

生物催化的还原反应大多数是利用还原酶将一种低附加值的底物转化为高附加值的产物,实现增值的目的。还原酮和醛中的羰基可以制备手性醇,生成新的手性中心[37]。自 21 世纪初,作为主要反应介质或共溶剂,DESs 已被用作生物催化中的新型绿色溶剂[38,39]。近年来,DESs 亦作为反应介质引入生物催化的还原反应中。Peng 等[40,41]研究了 5 种低共熔溶剂(DESs)对从土壤中筛选出来的吉氏库特菌(*Kurthia gibsonii* SC0312)催化 2-羟基苯乙酮合成(*R*)-1-苯基-1,2-乙二醇的影响(图 3),发现该菌株在手性苯基乙二醇的合成中表现出高度的对映选择性,其中在含有氯化胆碱/1,4-丁二醇的体系中 30 mg/mL 的湿细胞可以高效还原 80 mmol/L 的 2-羟基苯乙酮,(*R*)-苯基乙二醇的产率达到 80%,光学纯度>99%。Bubalo 等[42]报道了在水和 DESs 混合溶液中利用面包酵母对乙酰乙酸乙酯立体选择性生物还原为(*R*)-3-羟基丁酸乙酯,当 n(氯化胆碱):n(甘油)= 1:2在水中的含量大于 80%时,(*R*)-3-羟基丁酸乙酯有 95%的收率,产物的对映体选择性达到 95%(图 4)。Ru 等[43]以 n(氯化胆碱):n(甘油)= 1:2、n(氯化胆碱):n(乙二醇)= 1:2、n(氯化胆碱):n(葡萄糖)= 2:1、n(氯化胆碱):n(果糖)= 3:2、n(氯化胆碱):n(木糖)= 2:1、n(氯化胆碱):n(苹果酸)= 1:1、n(氯化胆碱):n(草酸)= 1:1和 n(氯化胆碱):n(尿素)= 1:2合成不同类型的 DESs,在 DESs 和水混合液中利用面包酵母生物催化还原乙酰乙酸乙酯,发现 HBD 的类型和 DESs 中的水含量对反应收率影响很大,DESs 中含水量为 w(DESs):w(H_2O)= 50%:50%时,在含有糖类(葡萄糖、果糖和木糖)或甘油作为 HBD 的 DES 的水溶液中,产物产率达到 93%;当 ChCl/甘油中的含水量从 10%增加到 50%时,反应产率从 75.5%增加到 91.3%,可以看出提高 DESs 中的含水量有益于还原产物产率的增加。

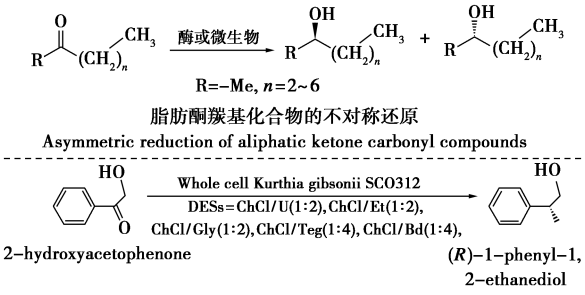


图 3 DESs 介质中 *Kurthia gibsonii* SC0312 全细胞催化 2-羟基苯乙酮(HPA)还原为(*R*)-1-苯基-1,2-乙二醇

Fig.3 The reduction of 2-hydroxyacetophenone to (*R*)-1-phenyl-1,2-ethanediol catalyzed by whole cell of *Kurthia gibsonii* SC0312 in DESs medium

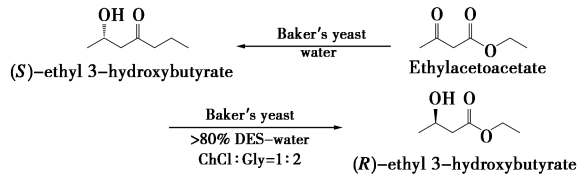


图 4 面包酵母催化乙酰乙酸乙酯生物还原为(*R*)-3-羟基丁酸乙酯

Fig.4 Baker's yeast catalyzes the biological reduction of ethyl acetoacetate to (*R*)-ethyl 3-hydroxybutyrate

4.3 水解反应

脂肪酸、甘油及单甘酯等的制备可以通过生物转化过程中的传统水解反应来完成(图 5),然而近年来 DESs 在生物催化水解反应中的应用得到越来越多的关注。Juneidi 等[44]进行了 DESs-水双相体系中 *Burkholderia cepacia* 脂肪酶(BCL)水解对硝基苯基棕榈酸酯的研究,发现缓冲液体系中添加 4% 的 DESs 时,酶活性比在磷酸缓冲液、离子液体和甲醇体系中分别提高了 2.6 倍、1.5 倍和 14 倍,说明 DESs 可以提高 BCL 的活性和稳定性;当 DESs(n(ChCl):n(EG)= 1:2)的含量为 40%时,BCL 活性比未添加 DESs 体系中的提高了 230%。曾朝喜[45]探究了季铵盐双水相体系中脂肪酶催化水解橄榄油,选择脂肪酶 AYS 作为催化剂,甜菜碱/PEG600 作为反应体系,测试了 4 个不同组分(m(甜菜碱):m(PEG600):m(水)= 0.8:1.0:1.0、0.9:0.9:1.0、1.0:0.8:1.0、1.1:0.7:1.0)的 DESs 体系和一个传统的纯水体系(m(甜菜碱):m(PEG600):m(水)= 0:0:1.0)的水解反应,结果发现橄榄油水解 3 h 后,在包含 DESs 的双水相体系中脂肪酸的含量为 91.44%,而在传统体系中脂肪酸为 89.43%,显然一定 DESs-水双相体系的条件优化可以提高水解反应的效率。

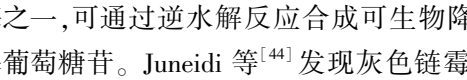


图 5 天然油脂的水解反应

Fig.5 Hydrolysis reaction process of natural oils

葡萄糖苷酶是化学合成中应用最广泛的商业化酶之一,可通过逆水解反应合成可生物降解的烷基葡萄糖苷。Juneidi 等[44]发现灰色链霉菌 β-葡萄糖苷酶的活性取决于 DESs 组分的性质和其在低共熔混合物中的比例,以及反应体系中的含水量。当体系中 n(氯化胆碱):n(甘油)形成的 DES 含量达到 40%时,灰色链霉菌 β-葡萄糖苷酶的最适温度从 70 ℃升高到 80 ℃,且酶的半衰期在 60、80 ℃增加了 2 倍和 3 倍,说明氯化胆碱/甘油形成的 DESs 能增加灰色链霉菌 β-葡萄糖苷酶的热稳定性。此外,在 DESs 体系中(ChCl/Gly)灰色链霉菌 β-葡萄糖苷酶可以通过逆水解合成丁基葡萄糖苷。Lindberg 等[46]在氯化胆碱/乙烷二醇、氯化胆碱/甘油、氯化胆碱/尿素中,利用马铃薯环氧化物水解酶(StEH1)催化水解环氧化物,在甘油或乙烷二醇存在的 DESs 中,(1*R*,2*R*)-2-反式甲基苯乙烯氧化物的区域选择性显著得到了改变,有利于苄基碳上的环氧化物开环,与磷酸盐缓冲液相比,在 DESs 溶液中的环氧化物溶解度提高了 1.5 倍,说明选择合适的助溶剂可以提高反应物的浓度,且能提高反应的区域选择性,从而提高产物纯度。

5 结论与展望

DESs 作为一种新型绿色生物催化反应溶剂,在生物转化反应中可以充当反应介质,其在生物降解性、生物相容性及生物催化等方面的应用,相比传统有机溶剂和离子液体凸显出很大优势。DESs 在生物催化的酯交换、还原、水解等反应中展现出了很好的协同作用,不但能增强酶的稳定性、保持酶的活性,而且能够提高微生物细胞膜的通透性,增强底物与胞内酶的接触,减少底物抑制,提高产物的收率。然而,在以 DESs 作为底物溶剂的生物催化反应中仍需进行很多探究,例如在 DESs 介质中反应酶的固定化研究,如何达到尽可能节约成本,促进酶促反应;其次,部分 DESs 粘度相对较大,如何强化反应体系的传质效率,这些都是后续需要深入研究和解决的问题。

参考文献:

[1]ZAKS A,KLIBANOV A M.Enzymatic catalysis in organic media at 100 ℃[J].*Science*,1984,**224**:1 249-1 251.

[2]PARK S,KAZLAUSKAS R J.Biocatalysis in ionic liquids-advantages beyond green technology[J].*Curr. Opin. Biotechnol.*,2003,**14**:432-437.

[3]ABBOTT A P,CAPPER G,DAVIES D L,et al.Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures[J].*Chem.Commun.*,2003,**9**(**1**):70-71.

[4]SMITH E L,ABBOTT A P,RYDER K S.Deep eutectic solvents (DESs) and their applications[J].*Chem.Rev.*,2014,**114**(**21**):11 060-11 082.

[5]SONG Y L,SHI X Y,MA S,et al.A novel aqueous gallic acid-based natural deep eutectic solvent for delignification of hybrid poplar and enhanced enzymatic hydrolysis of treated pulp[J].*Cellulose*,2020,**27**(**14**):8 301-8 315.

[6]AI B L,LI W Q,WOOMER J,et al.Natural deep eutectic solvent mediated extrusion for continuous high-solid pretreatment of lignocellulosic biomass[J].*Green Chem.*,2020,**22**(**19**):6 372-6 383.

[7]CRAVEIRO R,AROSO I,FLAMMIA V,et al.Properties and thermal behavior of natural deep eutectic solvents[J].*J.Mol.Liq.*,2016,**215**:534-540.

[8]ZHANG Q H,ROYER S,JÉRÔME F,et al.Deep eutectic solvents:Syntheses,properties and applications[J].*Chem. Soc.Rev.*,2012,**41**:7 108-7 146.

[9]SINGH M B,KUMAR V S,CHAODHARY M,et al.A mini review on synthesis,properties and applications of deep eutectic solvents[J].*J.Indian Chem.Soc.*,2021,**98**:1-15.

[10]GARCÍA R,APARICIO S,ULLAH R,et al.Deep eutectic solvents:Physicochemical properties and gas separation applications[J].*Energ.Fuel*,2015,**29**:2 616-2 644.

[11]HOU Y,GU Y,ZHANG S,et al.Novel binary eutectic mixtures based on imidazole[J].*J.Mol.Liq.*,2008,**143**:154-159.

[12]SHAH D,MJALLI F S.Effect of water on the thermophysical properties of reline:An experimental and molecular simulation based approach[J].*Phys.Chem.Chem. Phys.*,2014,**16**(**43**):23 900-23 907.

[13]ABBOTT A P,BOOTHBY D,CAPPER G,et al.Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids:Versatile alternatives to ionic liquids[J].*J.Am.Chem.Soc.*,2004,**126**:9 142-9 147.

[14]VARNEK A,KIREEVA N.Exhaustive QSPR studies of a large diverse set of ionic liquids:How accurately can we predict melting points?[J].*J.Chem.Inf.Model*,2007,**47**:1 111-1 122.

[15]DONATO M T,COLACO R,BRANCO L C,et al.A review on alternative lubricants:Ionic liquids as additives and deep eutectic solvents[J].*J.Mol.Liq.*,2021,**333**:1-26.

[16]YIM S D,KIM S J,BAIK J H,et al.Decomposition of urea into NH_3 for the SCR process[J].*Ind.Eng.Chem. Res.*,2004,**43**:4 856-4 863.

[17]TISCHER S,BÖRNHORST M,AMSLER J,et al.Thermodynamics and reaction mechanism of urea decomposition[J].*Phys. Chem. Chem. Phys.*,2019,**21**:16 785-18 797.

[18]ZHANG Q,DE OLIVEIRA V K,ROYER S,et al.Deep eutectic solvents:Syntheses,properties and applications[J].*Chem.Soc.Rev.*,2012,**41**:7 108-7 146.

[19]KHAJEH A,SHAKOURIAN-FARD M,PARVANEH K.Quantitative structure-property relationship for melting and freezing points of deep eutectic solvents[J].*J.Mol. Liq.*,2021,**321**:1-8.

[20]CAO J,WU R,ZHU F,et al.Enzymes in nearly anhydrous deep eutectic solvents:Insight into the biocompatibility and thermal stability[J].*Enzyme Microb.Technol.*,2022,**157**:1-9.

[21]KUDŁAK B,OWCZAREK K,NAMIEŚNIK J.Selected issues related to the toxicity of ionic liquids and deep eutectic solvents-a review[J].*Environ.Sci.Pollut.Res.*,2015,**22**:11 975-11 992.

[22]陈文君,薛智敏,王晋芳,等.低共熔溶剂的热稳定性研究[J].物理化学学报,2018,**34**(**8**):904-911.

[23]ZHAO H,BAKER G A,HOLMES S,et al.New eutectic ionic liquids for lipase activation and enzymatic preparation of biodiese[J].*Org.Biomol.Chem.*,2011,**9**:1 908-1 916.

[24]MORRISON H G,SUN C C,NEERVANNAN S,et al.Characterization of thermal behavior of deep eutectic solvents and their potential as drug solubilization vihicles[J].*Int.J.Pharm.*,2009,**378**:136-139.

[25]FRANCISCO M,VAN DEN BRUINHORST A,KROOM M C.New natural and renewable low transition temperature mixtures(LTTMs):Screening as solvents for lignocellulosic biomass processing[J].*Green. Chem.*,2012,**14**:2 153-2 157.

[26]YANG T X,ZhAO L Q,WANG J,et al.Improving whole-cell biocatalysis by addition of deep eutectic solvents and natural deep eutectic solvents[J].*ACS Sustain. Chem.Eng.*,2017,**5**(**7**):5 713-5 722.

[27]WU J Y,YIN T X.Novel paeonol-matrine deep eutectic

solvent:Physicochemical properties and cytotoxicity[J]. *J.Mol.Liq.*,2022,**348**:1-8.

[28]HAYYAN M, HASHIM M A, HAYYAN A, et al. Are deep eutectic solvents benign or toxic? [J]. *Chemosphere*,2013,**90**(**7**):2 193-2 195.

[29]SHEKAARI H, ZAFARANI-MOATTAR M T, MOKHTARPOUR M, et al. Exploring cytotoxicity of some choline-based deep eutectic solvents and their effect on the solubility of lamotrigine in aqueous media [J].*J.Mol.Liq.*,2019,**238**:834-842.

[30]RADOSEVIC K, BUBALO M C, SRCEK V G, et al. Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents[J].*Ecotoxicol.Environ.Saf.*,2015,**112**:46-53.

[31]TÜRKER D A,DOGĂ N M.Application of deep eutectic solvents as a green and biodegradable media for extraction of anthocyanin from black carrots[J]. *Food. Sci. Tech-Brazil*,2021,**138**:1-8.

[32]WEN Q,CHEN J X,TANG Y L,et al.Assessing the toxicity and biodegradability of deep eutectic solvents[J]. *Chemosphere*,2015,**132**:63-69.

[33]GORKE J T,SRIENC F,KAZLAUSKAS R J.Hydrolase-catalyzed biotransformations in deep eutectic solvents [J].*Chem.Commun.*,2008,**10**:1 235-1 237.

[34]ZHAO H,ZHANG C,CRITTLE T D.Choline-based deep eutectic solvents for enzymatic preparation of biodiesel from soybean oil[J]. *J. Mol. Catal. B Enzym.*, 2013, **85/86**:243-247.

[35]LIU S ZHANG Q GOU S H,et al.Esterification of cellulose using carboxylic acid-based deep eutectic solvents to produce high-yield cellulose nanofibers[J].*Carbohyd. Polym.*,2021,**251**:1-10.

[36]HE Y J,LI K,BO G X,et al.Enhancing biodiesel production via liquid *Yarrowia lipolytica* lipase 2 in deep eutectic solvents[J].*Fuel*,2022,**316**:1-10.

[37]程思佳,李顺祥.生物转化技术在中药和天然药物开发中的应用进展[J].世界中医药,2021,**16**(**13**):2 051-2 057.

[38]MAUGERI Z, DOMÍNGUEZ DE MARÍA P. Whole-cell biocatalysis in deep-eutectic-solvents/aqueous mixtures [J].*ChemCatChem*,2014,**6**:1 535-1 537.

[39]GUAJARDO N, MÜLLER C R, SCHREBLER R, et al. Deep eutectic solvents for organocatalysis, biotransformations, and multistepor-ganocatalyst/enzyme combinations [J].*ChemCatChem*,2016,**8**:1 020-1 027.

[40]PENG F,CHEN Q S,LI F Z,et al.Using deep eutectic solvents to improve the biocatalytic reduction of 2-hydroxyacetophenone to (*R*)-1-phenyl-1, 2-ethanediol by *Kurthia gibsonii* SC0312[J].*Mol. Catal.*,2020,**484**:1-8.

[41]PENG F,OU X Y,ZHAO Y,et al.Highly selective resolution of racemic 1-phenyl-1, 2-ethanediol by a novel strain *Kurthia gibsonii* SC0312[J].*Lett.Appl.Microbiol.*, 2019,**68**:446-454.

[42]BUBALO M C,MAZUR M,RADOŠEVIĆ K,et al.Baker′s yeast-mediated asymmetric reduction of ethyl 3-oxobutanoate in deep eutectic solvents[J].*Process.Biochem.*,2015,**50**(**11**):1 788-1 792.

[43]RU J J,HUA Y X,XUN C Y,et al.Preparation of porous lead from shape-controlled PbO bulk by *in situ* electrochemical reduction in ChCl-EG deep eutectic solvent [J].*Appl.Surf.Sci.*,2015,**357**:2 094-2 102.

[44]JUNEIDI I,HAYYAN M,HASHIM M A,et al.Pure and aqueous deep eutectic solvents for a lipase-catalysed hydrolysis reaction[J].*Biochem. Eng. J.*, 2017, **117**:129-138.

[45]曾朝喜.天然低共熔溶剂理化性质及其在脂肪酶催化转化应用中的研[D].广州:华南理工大学,2016.

[46]LINDBERG D,REVENGA M D L F,WIDERSTEN M. Deep eutectic solvents(DESs) are viable cosolvents for enzyme-catalyzed epoxide hydrolysis[J].*J.Biotechnol.*, 2010,**147**(**3**):169-171.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0329　　化学试剂,2022,44(12),1731~1737

二硫代氨基甲酸盐金配合物的抗肿瘤活性研究进展

陈秋梅,陈施施,吴相华*
(云南师范大学 化学化工学院,云南 昆明　650500)

摘要:金属配合物作为抗癌药物的研究已受到广泛关注。金属药物的毒性、生物利用度和特异性可由金属配合物的结构和配体属性进行微调。金(Ⅰ,Ⅲ)配合物因具有优良的抗肿瘤活性被广泛研究。拥有配位功能的二硫代氨基甲酸盐具有潜在的化学保护功能,可用于治疗细菌和真菌感染,甚至癌症。稳定的二硫代氨基甲酸盐配体与金(Ⅰ,Ⅲ)的结合物因展现出优异的抗肿瘤活性而被广泛关注和研究,为癌症治疗提供了一种新的有效方法。主要综述了二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ)和金(Ⅲ)配合物的抗肿瘤活性研究进展,以期为相关研究和应用提供参考。

关键词:金属药物;二硫代氨基甲酸盐;金(Ⅰ,Ⅲ)配合物;抗肿瘤;作用机制
中图分类号:R914.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1731-07

Progress in Antitumor Activity of Dithiocarbamate Gold Complexes *CHEN Qiu-mei, CHEN Shi-shi, WU Xiang-hua** (College of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1731~1737

Abstract: The research of metal complexes as anticancer drugs has attracted extensive attention. The toxicity, bioavailability, and specificity of metallodrug candidates can be fine-tuned by the structure of metal complexes and the properties of ligand. Gold (Ⅰ, Ⅲ) complexes have been widely studied because of their excellent antitumor activity. Coordinated dithiocarbamates were reported to possess potential chemoprotective function, treatment of bacterial and fungal infections, and cancer. The combination of stable dithiocarbamate ligand and gold (Ⅰ, Ⅲ) has been widely concerned and studied because of its excellent antitumor activity, which provides a novel and effective method on cancer treatment. The research progress of antitumor activity of dithiocarbamate gold(Ⅰ) and gold(Ⅲ) complexes was reviewed, which aims to provide reference for related research and application.

Key words: metallodrugs; dithiocarbamates; gold(Ⅰ, Ⅲ) complex; antitumor; mechanism of action

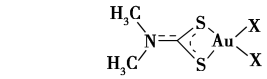
顺铂在抗癌化疗中的成功已经引起了人们对金属配合物作为抗肿瘤药物研究的极大兴趣。然而,铂(Ⅱ)类药物存在一些明显的副作用,这促使人们展开铂类替代金属药物的研究。二硫代氨基甲酸盐本身具有生物活性,当它与不同的主族金属或过渡金属结合时,这种活性可以被修饰、微调和增强[1-4]。二硫代氨基甲酸盐中的硫原子具有很强的亲核性和氧化还原性,它们长期以来一直被用于治疗威尔森病,有助于清除多余的铜,并降低与顺铂治疗相关的肾毒性[5]。近期相关研究显示二硫代氨基甲酸盐金属配合物具有良好的抗肿瘤活性,从主族金属锡[6]和铋[7],到过渡金属,如锌[8]、铜[9]、钯[10]。其中,由于其抗增殖能力强,二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ,Ⅲ)配合物表现的更突出[11,12]。在金的氧化状态中,只有金的0、Ⅰ和Ⅲ是最稳定的,并且发现其化合物在几种形式的条件下具有高度活性,如金硫基丁二酸钠和金诺芬作为抗关节炎药物已被临床广泛使用[13]。本综述重点介绍了以二硫代氨基甲酸盐为配体的各种形式的金(Ⅰ,Ⅲ)配合物的抗肿瘤活性研究进展。

1　二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)配合物

对金配合物的研究源自于在+3 价氧化状态下金与铂(Ⅱ)是等电子的,四配位金(Ⅲ)配合物

收稿日期:2022-05-05;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:云南省科技厅科技计划项目(202001AT070068);云南师范大学大学生创新创业项目(202010681021)。
作者简介:陈秋梅(1997-),女,贵州毕节人,硕士生,主要研究方向为药物化学。
通讯作者:吴相华,E-mail:chxhwu@sina.com。
引用本文:陈秋梅,陈施施,吴相华.二硫代氨基甲酸盐金配合物的抗肿瘤活性研究进展[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1731-1737。

的平面几何结构类似于顺铂,使它们成为基于铂药物的潜在替代品。Ronconi 等[14,15]设计合成了多个二硫代氨基甲酸酯类配体(DMDT、ESDT 等)的金(Ⅲ)配合物 1~4。抗肿瘤研究表明,这些化合物被发现能抑制顺铂诱导的肾毒性,并对多种人类肿瘤细胞系显示出体外细胞毒性,与顺铂相比,即使在纳摩尔浓度下,其 IC_{50} 值比对照药物低 1~4 倍。另外,这些二硫代氨基甲酸盐配合物表现出比顺铂更快的 DNA 损伤,对一些顺铂耐药性的肿瘤细胞仍然表现出优异的活性。然而这些配合物和顺铂相比,DNA 并不是它们的主要靶标[15]。研究表明金(Ⅲ)配合物 1~4 可抑制硫氧还蛋白还原酶活性。该结果表明该类金配合物的主要靶标可能为硫氧还蛋白还原酶[16]。


[(DMDT)$AuCl_2$],化合物1
[(DMDT)$AuBr_2$],化合物2

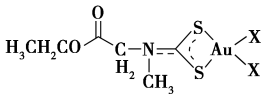
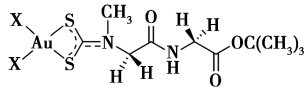
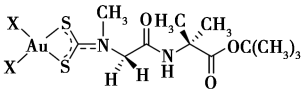

[(EMDT)$AuCl_2$],化合物3
[(EMDT)$AuBr_2$],化合物4

图 1 化合物 1~4 的结构式

Fig.1 Structures of compounds 1~4

基于上述研究结果,Kouodom 等[17]报道了“第二代”二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)抗癌药物:二肽二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)衍生物 5~10。配合物 5~8 对 L540 细胞展现出良好的细胞毒性,其 IC_{50} 值(1.5~3.4 μmol/L)与顺铂(2.5 μmol/L)相当。配合物 5~8 对两种前列腺癌细胞株 PC3 和 DU145 都表现出更强的细胞毒性,其 IC_{50} 值分别比顺铂低 4、3 倍。配合物 7 和 8 对卵巢腺癌 2008 细胞呈现出显著的细胞毒性,其 IC_{50} 值分别为 4.5、4.7 μmol/L(约为顺铂活性的 4 倍)。相反,金(Ⅲ)衍生物 9 和 10 没有表现出显著的细胞毒性。金(Ⅲ)衍生物 5~10 对顺铂耐药的 C13 细胞株比对照药物更为活跃,表现最好的是配合物 7 和 8,其 IC_{50} 值比顺铂低 31 倍。总的来说,金(Ⅲ)衍生物 7 和 8 的细胞活性表现最好,同时发现凋亡是抑制 PC3、DU145 和顺铂耐药的 C13 细胞生长的主要机制。这也是第一次以金属为基础的专门设计用于靶向肽转运体类肽抗癌剂。


[$Au^{Ⅲ}X_2$(dtc-Sar-Gly-O(*t*-Bu))] (X=Br,化合物5; Cl,化合物6)


[$Au^{Ⅲ}X_2$(dtc-Sar-Aib-Gly-O(*t*-Bu))] (X=Br,化合物7; Cl,化合物8)

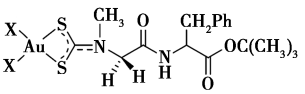

[$Au^{Ⅲ}X_2$(dtc-Sar-L-Phe-Gly-O(*t*-Bu))] (X=Br,化合物9; Cl,化合物10)

图 2 化合物 5~10 的结构式

Fig.2 Structures of compounds 5~10

随后,Brustolin 等[18]报道了一系列 L-脯氨酸二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)配合物 11~14,其中这种氨基酸被公认具有选择地将细胞毒性单元递送到侵袭性癌细胞的能力。研究结果表明该类配合物具有良好的细胞活性,其 IC_{50} 值低于 10 μmol/L。特别是,它们对 HepG2/SB3(一种过度表达抗凋亡蛋白 SerpinB3 的侵袭性细胞)具有选择性作用。

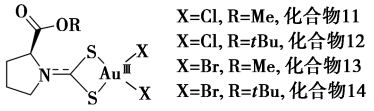

X=Cl, R=Me,化合物11
X=Cl, R=*t*Bu,化合物12
X=Br, R=Me,化合物13
X=Br, R=*t*Bu,化合物14

图 3 化合物 11~14 的结构式

Fig.3 Structures of compounds 11~14

Shaik 等[19]和 Vela 等[20]针对膦亚胺-二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)配合物 15 和 16 的抗肿瘤活性进行了探究。研究发现该类配合物对 HeLa 细胞系显示出显著的细胞毒性,其 IC_{50} 值是未被取代的金(Ⅲ)配合物或顺铂的 4 倍。配合物 15 和 16 对 Jurkat-GPF 细胞系具有相当高的细胞毒性,其 IC_{50} 值分别为 1、2.5 μmol/L。作用机理表明配合物 15 对两种模型蛋白(细胞色素 C 和硫氧还蛋白还原酶)都表现出高反应活性,与 DNA 损伤无关。

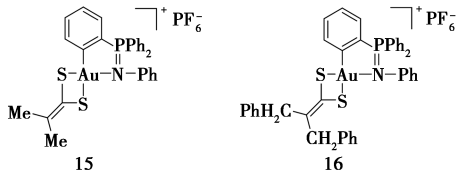
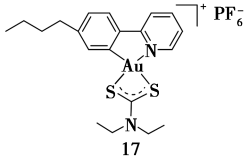

15 16

图 4 化合物 15、16 的结构式

Fig.4 Structures of compounds 15,16

Zhang 等[21]设计合成了一系列含二硫代氨基甲酸盐配体的 2-苯基嘧啶-金(Ⅲ)配合物 [$Au^{Ⅲ}$(C^N)(R_2NCS_2)]$^+$(HC^N = 2-苯基吡啶)。在配合物中,金(Ⅲ)离子与 2 个硫、1 个碳和 1 个氮供体原子配位可以使[$Au^{Ⅲ}$(C^N)(R_2NCS_2)]$^+$在生理条件下稳定。生物活性研究表明该类配

合物显示出显著的去泛素酶(dubs)抑制活性;配合物 17 对乳腺癌细胞 MCF-7 展示出显著细胞毒性(IC_{50}值为 0.9 μmol/L),这可能与细胞摄取金配合物和诱导细胞周期停滞相关。研究表明配合物 17 诱导细胞周期停滞和凋亡,显示出明显的抗血管生成作用,对不同的 DUB 表现出中度选择性。



17

图 5　化合物 17 的结构式

Fig.5　Structure of compound 17

Willams 等[22]对上述环金属化金(Ⅲ)二硫代氨基甲酸盐配合物的结构进行微调,并研究了其抗肿瘤活性。配合物 18 和 19 对肺癌 A549 细胞的活性分别是顺铂的 7 倍和 12 倍,对乳腺癌细胞 MCF-7 和白血病细胞 HL60 的活性分别是顺铂的 15 倍和 15 倍以上。配合物对结肠癌 HCT-116 细胞系的活性是顺铂的 2 倍以上,而配合物 19 对转移性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的活性是顺铂的 15 倍以上。细胞摄取研究表明配合物 18 和 20,其 IC_{50}值分别为 1.4、1.7 μmol/L,均表现出较高的摄取水平,尤其是配合物 18 的细胞摄取量是配合物 20 的 3 倍以上。配合物 19 对硫氧还蛋白还原酶(TrxR)具有良好的抑制活性,其 IC_{50}为 0.31 μmol/L,该结果表明 TrxR 是该类化合物的另一个潜在细胞内靶点。

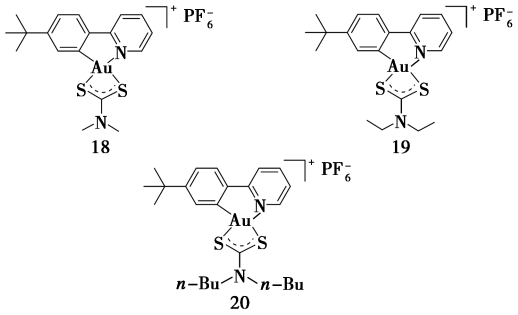


图 6　化合物 18~20 的结构式

Fig.6　Structures of compounds 18~20

Altaf 等[23]则探究了一系列联吡啶-二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)配合物的抗癌活性。研究表明该类金属配合物在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌细胞系和霍奇金淋巴瘤细胞中显示出有效的细胞毒活性。配合物 21 的细胞毒性最强,其 IC_{50}值分别为 0.27 μmol/L(MCF-7)、0.42 μmol/L(PC3)、0.18 μmol/L(A2780)、0.17 μmol/L(A2780cis)。特别是在抑制卵巢癌顺铂耐药细胞 A2780cis 和乳腺癌 MCF-7 的增殖方面,配合物 21 的活性分别是顺铂的 60、80 倍。研究发现配合物 21 的抗癌活性是通过线粒体内源性凋亡途径发挥的。



图 7　化合物 21 的结构式

Fig.7　Structure of compound 21

Quero 等[24]通过与锡配合物的转化反应合成一系列新的混合巯基-硫代二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)衍生物。与自由配体相比,配合物 22~24 具有更高的细胞毒性。这些新的衍生物对结肠癌细胞具有很高的抗增殖作用,它们主要是通过内在的凋亡途径降低细胞活力。蛋白酶体可能是这些配合物的细胞靶点。

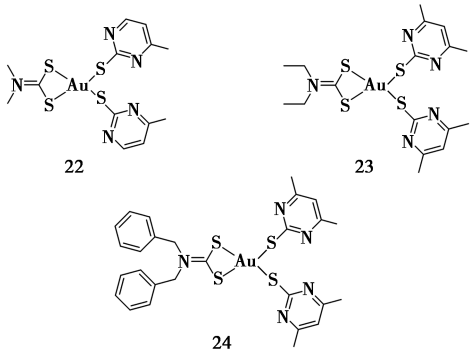
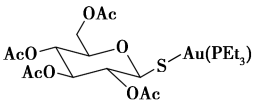


图 8　化合物 22~24 的结构式

Fig.8　Structures of compounds 22~24

2　二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ)配合物

人们之所以关注金化合物,除了金(Ⅲ)中心与铂(Ⅱ)化合物为等电子中心,并且采用与顺铂相似的方形平面结构;金(Ⅰ,Ⅲ)化合物是众所周知的药物,其中金诺芬(Auranofin,25)作为抗关节炎药物在临床中使用。金诺芬也展示出良好的抗肿瘤活性。



Auranofin (25)

图 9　化合物 25 的结构式

Fig.9　Structure of compound 25

研究发现制备金(Ⅰ)抗癌药物的一种有效策略是设计具有含硫配体-膦金(Ⅰ)结构单元(P-Au-S)[25]。因此,二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ)配合物的抗肿瘤活性也成为研究热点。Gandin 等[26]报道了二硫代氨基甲酸盐有机膦金(Ⅰ)配合物[(Et_3P)Au(S_2CNEt_2)]对包括肺癌细胞(A549)、结肠癌细胞(HCT-15)、乳腺癌细胞(MCF-7)、宫颈癌细胞(HeLa)、白血病(HL60)和黑色素瘤(A375)的细胞活性。研究发现[(Et_3P)Au(S_2CNEt_2)]对 HeLa 细胞活性最好,其 IC_{50} 值为 0.54 μmol/L,是顺铂的十五分之一。

Jamaludin 等[27]报道了二硫代氨基甲酸盐膦金(Ⅰ)配合物 $R_3PAu[SC(=S)N(^iPr)CH_2CH_2OH]$(R=Ph,26;Cy,26;Et,27)的细胞活性,并特别研究了膦配体上取代基对 MCF-7R 乳腺癌细胞体外毒性和细胞死亡途径的影响。其中配合物 26 表现较好的细胞毒性,其 IC_{50} 值为 4.4 μmol/L,是顺铂的约 4.5 倍。机理研究发现配合物 26 诱导细胞凋亡,而配合物 27 和 28 引起的细胞死亡机制是坏死。化合物 26 激活 p53 基因,化合物 27 只激活 p73 基因,而化合物 28 同时激活 p53 和 p73 基因。化合物 26 和 28 被证明激活了 NF-κB,抑制拓扑异构酶Ⅰ。

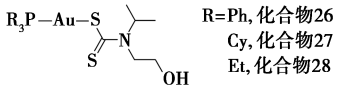


图 10 化合物 26~28 的结构式

Fig.10 Structures of compounds 26~28

N-杂环卡宾是类似于膦的配体,其金配合物突显出优异的抗肿瘤活性[28]。Altaf 等[29]报道了一系列二硫代氨基甲酸盐 N-杂环卡宾金(Ⅰ)配合物的抗肿瘤活性。研究发现配合物 29 和 30 对人结肠癌细胞 HCT15 细胞毒性高于游离金(Ⅰ)前体和顺铂,其 IC_{50} 值分别为 24.5、27.4 μmol/L。这些配合物显示出比游离金(Ⅰ)前体更好的抗癌活性,这可能归因于与中心金(Ⅰ)离子结合的二硫代氨基甲酸盐配体。由于它们具有很强的

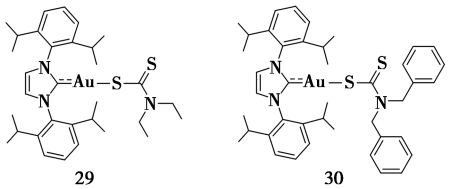


图 11 化合物 29、30 的结构式

Fig.11 Structures of compounds 29,30

Au—C 键和立体拥挤的卡宾配体减缓了金配合物的分解及其与癌细胞的相互作用。

Sun 等[30]报道了一系列单、双齿卡宾配体的吡咯烷二硫代氨基甲酸盐双核金(Ⅰ)配合物。研究发现双齿配合物 31 对 A2780cis 的活性是顺铂的 40 倍以上,其 IC_{50} 值为 0.83 μmol/L。实验证明配合物 31 是通过诱导这些癌细胞凋亡。

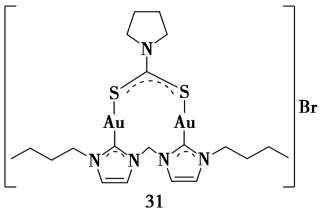


图 12 化合物 31 的结构式

Fig.12 Structure of compound 31

Altaf 等[31]设计了两种新的含立体拥挤的三叔丁基膦和二烷基二硫代氨基甲酸盐配体的金(Ⅰ)配合物 32 和 33,并研究了两种配合物对肺癌细胞(A549)、乳腺癌细胞(MCF-7)和宫颈癌细胞(HeLa)的体外细胞毒性。研究发现这两种配合物对 HeLa 细胞的细胞毒性是顺铂和金(Ⅰ)前体配合物的 6~8 倍,其 IC_{50} 值分别为 2.11、3.18 μmol/L。这可能是由于二硫代氨基甲酸盐是一种与中心金(Ⅰ)离子结合不稳定的配体。该研究也表明线性 S-Au-PR_3 结构的存在可以在肿瘤组织中起选择性地作用,并进行生物配体交换反应,从而表现出强大的细胞毒性活性。

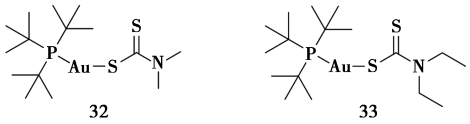


图 13 化合物 32、33 的结构式

Fig.13 Structures of compounds 32,33

对于膦金(Ⅰ)配合物,膦配体的性质在调节配合物抗肿瘤行为中起着重要作用。Altaf 等[32]以单膦-三叔丁基膦为对照,比较研究了以二硫代氨基甲酸盐和单膦[(^tBu)$_3$P,三叔丁基膦]或双膦[1,1-二(二苯基膦)甲烷,dppm]为配体的金(Ⅰ)配合物 34~37。研究发现,对 HeLa、A549 和 HCT15 癌细胞株的体外细胞毒性顺序为化合物 35>化合物 36>顺铂>化合物 34>化合物 37。具有二烷基二硫代氨基甲酸配体的金(Ⅰ)配合物(化合物 35 和 36)的 IC_{50} 值显示出比具有二芳基二硫代氨基甲酸配体的 金(Ⅰ)配合物(化合物 34 和 37)更好的细胞毒性。金(Ⅰ)配合物(化合物 34

和 37)较低的细胞毒性活性是由于二硫代氨基甲酸盐配体的体积大,大体积配体的空间位阻使金(Ⅰ)离子很难接近这些配合物中的生物分子。另外,金(Ⅰ)配合物(化合物 35 和 36)对 3 种细胞株的细胞毒性作用趋势是 HeLa>A549>HCT15。

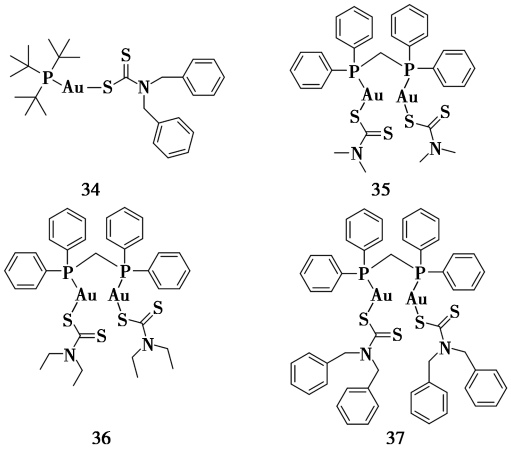


图 14　化合物 34~37 的结构式

Fig.14　Structures of compounds 34~37

Keter 等[33]选择具有药用性质的吡唑和吲唑作为二硫代氨基甲酸盐的骨架,设计了一系列单、双核金(Ⅰ)配合物,探究了不同性质的膦配体(三苯基膦、1,2-双(二苯基膦)乙烷、1,3-双(二苯基膦)丙烷、1,6-双(二苯基膦)己烷)对配合物抗肿瘤活性的影响。研究发现以 1,2-双(二苯基膦)乙烷为配体的配合物在溶液中不稳定,转化为 Au18 团簇。研究发现所有在溶液中稳定的配合物都对人宫颈癌(HeLa)细胞有活性,而含有 1,6-双(二苯基膦)己烷配体的双核金(Ⅰ)配合物(化合物 38 和 39)对 HeLa 细胞的选择性最强,其 IC_{50}值分别为 0.51、0.14 μmol/L。配合物 38 和 39 对 HeLa 细胞的选择性是正常细胞的 25.0 倍和 70.5 倍。该研究也表明 P-Au-S 部分对化合物的活性至关重要。研究还发现配合物 38 和 39 在体外对其他 9 种癌细胞系具有优异的活性。在测试的 9 种癌细胞系中,发现配合物 38 对 RPMI-8226 的活性最佳,其抑制细胞生长 50% 的浓度

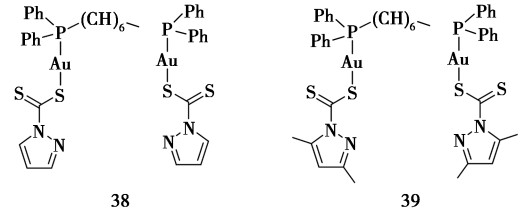


图 15　化合物 38、39 的结构式

Fig.15　Structures of compounds 38,39

GI_{50}值为 0.19 μmol/L,而配合物 39 对 SR 细胞的活性最佳,其 GI_{50}值为 0.03 μmol/L。这与 Horvath 等[34]的观察结果相似,具有较长 CH_2 连接物的双核二(烷基膦)-金(Ⅰ)似乎比其较短的 CH_2 连接物具有更好的抗癌前景。

Al-Jaroudi 等[35]探究了不同性质的单膦配体对含二烷基二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ)配合物活性的影响。研究发现金(Ⅰ)配合物 40~44 对人肺癌 A549 和 HepG2 细胞株都显示出显著的细胞毒性作用,并且均优于顺铂。所有的配合物对 A549 的活性是顺铂的 4~6 倍,对 HepG2 的活性是顺铂的 3~5 倍。配合物 40 对 HepG2 癌细胞体活性最高(IC_{50}值为 7.76 μmol/L),而配合物 41 对 A549 活性最高(IC_{50}值为 4.87 μmol/L)。配合物与 CT-DNA 的相互作用方式研究表明配合物 43 与 CT-DNA 的结合比其他类似物更为紧密。与短链类似物相比,长的烷基链导致更疏水性,因此与 DNA 的结合亲和力更高。这可能是配合物 43 具有较高结合亲和力的原因。分子对接研究表明,金(Ⅰ)配合物(化合物 40~44)能引起 DNA 双螺旋的畸变。这一结果表明,金(Ⅰ)配合物在体外以细胞内 DNA 为靶点。

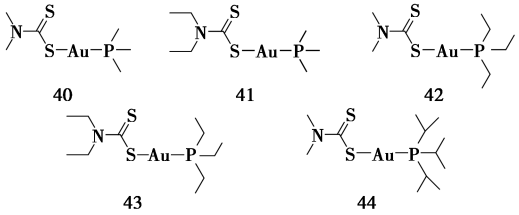


图 16　化合物 40~44 的结构式

Fig.16　Structures of compounds 40~44

Le 等[36]设计了 4 种二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ)配合物,并研究了它们对卵巢癌细胞的活性。研究发现 4 种金(Ⅰ)配合物对卵巢癌细胞均表现出比顺铂更高的细胞毒性。特别是配合物 46 对 A2780 和 A2780cis 的细胞毒性较金诺芬分别高 7 倍和 4 倍。与顺铂相比,包括金诺芬在内的所有金(Ⅰ)配合物显示出较低的耐药因子值,表明其在治疗顺铂耐药性肿瘤方面的潜力与二硫代氨基甲酸盐金(Ⅲ)配合物相似。研究表明,活性最高的金(Ⅰ)配合物 46 的细胞毒性与其有效的细胞积累有关。其作用机制是通过 ROS 损伤、细胞周期干扰、内质网应激等综合应激诱导细胞凋亡。内质网应激被配合物 46 激活后,钙网蛋白(Calreticulin,CRT)易位到细胞膜,这与免疫系统

反应的激活有关。

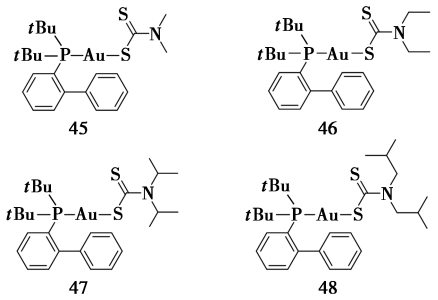


图 17 化合物 45~48 的结构式

Fig.17 Structures of compounds 45~48

3 结论

金配合物的药用价值是当今研究的热点之一。本综述主要集中于二硫代氨基甲酸盐金(Ⅰ,Ⅲ)配合物的治疗癌症潜力。二硫代氨基甲酸盐在生物系统中具有高水溶性和良好的稳定性,被认为是生物分子(蛋白质、肽、药物、基因)靶向、细胞内运输和传递的分子载体。二硫代氨基甲酸盐是双齿螯合配体,与金属离子中心配位后的金(Ⅰ,Ⅲ)配合物相当稳定。这种特性可能会避免金属中心与其他含硫醇的生物分子的辅助相互作用,从而避免严重的副作用,如肾毒性。二硫代氨基甲酸盐配体是一种比氯离子更好的离去基团,这可能促进金原子与肿瘤细胞相互作用以抑制体外肿瘤生长。为了提高药物的活性和减少副作用,当今抗癌药物的开发已经从细胞毒性药物转向分子靶向药物。二硫代氨基甲酸盐配体在这方面具有明显的优势。因此,设计新型二硫代氨基甲酸盐配体及其金配合物可能是未来该类配合物的重点研究方向,相信未来二硫代氨基甲酸盐金配合物为创造具有独特化学和临床意义的金属候选药物提供巨大的潜力。

参考文献:

[1] BUAC D, SCHMITT S, VENTRO G, et al. Dithiocarbamate-based coordination compounds as potent proteasome inhibitors in human cancer cells [J]. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2012, **12**(**12**): 1 193-1 201.

[2] NAGY E M, RONCONI L, NARDON C, et al. Noble metal-dithiocarbamates precious allies in the fight against cancer[J]. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2012, **12**(**12**): 1 216-1 229.

[3] HOGARTH G. Metal-dithiocarbamate complexes: Chemistry and biological activity [J]. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2012, **12**(**12**): 1 202-1 215.

[4] AHMED A J. Metal complexes of dithiocarbamate derivatives and its biological activity[J]. *Asian J. Chem.*, 2018, **30**(**12**): 2 595-2 602.

[5] SCHMALBACH T K, BORCH R F. Diethyldithiocarbamate modulation of murine bone marrow toxicity induced by *cis*-diammine (cyclobutanedicarboxylato) platinum (Ⅱ) [J]. *Cancer Res.*, 1989, **49**(**23**): 6 629-6 633.

[6] KADU R, ROR H, SINGH V K, et al. Diphenyltin (Ⅳ) dithiocarbamate macrocyclic scaffolds as potent apoptosis inducers for human cancer HEP 3B and IMR 32 cells: Synthesis, spectral characterization, density functional theory study and in vitro cytotoxicity[J]. *Appl. Organomet. Chem.*, 2015, **29**(**11**): 746-755.

[7] LI H, LAI C S, WU J, et al. Cytotoxicity, qualitative structure-activity relationship (QSAR), and anti-tumor activity of bismuth dithiocarbamate complexes[J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2007, **101**(**5**): 809-816.

[8] NAGY E M, SITRAN S, MONTOPOLI M, et al. Zinc(Ⅱ) complexes with dithiocarbamato derivatives: Structural characterisation and biological assays on cancerous cell lines[J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2012, **117**: 131-139.

[9] MILACIC V, CHEN D, GIOVAGNINI L, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate-zinc(Ⅱ) and -copper(Ⅱ) complexes induce apoptosis in tumor cells by inhibiting the proteasomal activity[J]. *Toxcol. Appl. Pharmacol.*, 2008, **231**(**1**): 24-33.

[10] KHAN S Z, AMIR M K, ULLAH I, et al. Heteroleptic palladium(Ⅱ) dithiocarbamates: Synthesis, characterization and in vitro biological screening [J]. *J. Mol. Struct.*, 2018, **1 156**: 564-570.

[11] SHINDE S D, SAKLA A P, SHANKARAIAH N, et al. An insight into medicinal attributes of dithiocarbamates: Bird′s eye view[J]. *Bioorg. Chem.*, 2020, **105**: 104 346.

[12] ADOKOH C K. Therapeutic potential of dithiocarbamate supported gold compounds[J]. *RSC Adv.*, 2020, **10**(**5**): 2 975-2 988.

[13] YANG Z, JIANG G, XU Z, et al. Advances in alkynyl gold complexes for use as potential anticancer agents [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2020, **423**: 213 492.

[14] RONCONI L, GIOVAGNINI L, MARZANO C, et al. Gold dithiocarbamate derivatives as potential antineoplastic agents: Design, spectroscopic properties, and in vitro antitumor activity[J]. *Inorg. Chem.*, 2005, **44**(**6**): 1 867-1 881.

[15] RONCONI L, MARZANO C, ZANELLO P, et al. Gold (Ⅲ) dithiocarbamate derivatives for the treatment of cancer: Solution chemistry, DNA binding, and hemolytic

properties[J].*J.Med.Chem.*,2006,**49**(**5**):1 648-1 657.

[16]MILACIC V,CHEN D,RONCONI L,et al.A Novel Anticancer gold(Ⅲ) dithiocarbamate compound inhibits the activity of a purified 20S proteasome and 26S proteasome in human breast cancer cell cultures and xenografts[J].*Cancer Res.*,2006,**66**(**21**):10 478-10 486.

[17]KOUODOM M N,RONCONI L,CELEGATO M,et al. Toward the selective delivery of chemotherapeutics into tumor cells by targeting peptide transporters:Tailored gold-based anticancer peptidomimetics [J]. *J. Med. Chem.*,2012,**55**(**5**):2 212-2 226.

[18]BRUSTOLIN L,PETTENUZZO N,NARDON C,et al.Au(Ⅲ)-Proline derivatives exhibiting selective antiproliferative activity against HepG2/SB3 apoptosis-resistant cancer cells[J].*Dalton Trans.*,2019,**48**(**42**):16 017-16 025.

[19]SHAIK N,MARTíNEZ A,AUGUSTIN I,et al.Synthesis of apoptosis-inducing iminophosphorane organogold(Ⅲ) complexes and study of their interactions with biomolecular targets [J]. *Inorg. Chem.*, 2009, **48**(**4**): 1 577-1 587.

[20]VELA L,CONTEL M,PALOMERA L,et al.Iminophosphorane-organogold(Ⅲ) complexes induce cell death through mitochondrial ROS production[J].*J.Inorg.Biochem.*,2011,**105**(**10**):1 306-1 313.

[21]ZHANG J J,NG K M,LOK C N,et al.Deubiquitinases as potential anti-cancer targets for gold(Ⅲ) complexes [J].*Chem.Commun.*,2013,**49**(**45**):5 153-5 155.

[22]WILLAMS M R M,BERTRAND B,HUGHES D L,et al. Cyclometallated Au(Ⅲ) dithiocarbamate complexes: Synthesis,anticancer evaluation and mechanistic studies [J].*Metallomics*,2018,**10**(**11**):1 655-1 666.

[23]ALTAF M,MONIM-UL-MEHBOOB M,KAWDE A N,et al.New bipyridine gold(Ⅲ) dithiocarbamate-containing complexes exerted a potent anticancer activity against cisplatin-resistant cancer cells independent of p53 status [J].*Oncotarget*,2017,**8**(**1**):490-505.

[24]QUERO J,CABELLE S,FUERTES T,et al.Proteasome versus thioredoxin reductase competition as possible biological targets in antitumor mixed thiolate-dithiocarbamate gold (Ⅲ) complexes [J]. *Inorg. Chem.*, 2018, **57**(**17**):10 832-10 845.

[25]OTT I, QIAN X, XU Y, et al. A gold(Ⅰ) phosphine complex containing a naphthalimide ligand functions as a TrxR inhibiting antiproliferative agent and angiogenesis inhibitor[J].*J.Med.Chem.*,2009,**52**(**3**):763-770.

[26]GANDIN V,FERNANDES A P,RIGOBELLO M P,et al.Cancer cell death induced by phosphine gold(Ⅰ) compounds targeting thioredoxin reductase[J].*Biochem. Pharmacol.*,2010,**79**(**2**):90-101.

[27]JAMALUDIN N S,GOH Z J,CHEAH Y K,et al.Phosphane gold(Ⅰ) dithiocarbamates,$R_3PAu[SC(=S)N(^iPr)CH_2CH_2OH]$ for R=Ph,Cy and Et:Role of phosphane-bound R substituents upon in vitro cytotoxicity against MCF-7R breast cancer cells and cell death Pathways[J].*Eur.J.Med.Chem.*,2013,**67**:127-141.

[28]LIU W,GUST R.Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs[J].*Chem.Soc. Rev.*,2013,**42**(**2**):755-773.

[29]ALTAF M,MONIM-UL-MEHBOOB M,SELIMAN A A A,et al.Synthesis,X-ray structures,spectroscopic analysis and anticancer activity of novel gold(Ⅰ) carbene complexes[J].*J.Organomet.Chem.*,2014,**765**:68-79.

[30]SUN R W Y,ZHANG M,LI D,et al. Dinuclear gold(Ⅰ) pyrrolidinedithiocarbamato complex:Cytotoxic and antimigratory activities on cancer cells and the use of metal-organic framework [J]. *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**(**51**):18 534-18 538.

[31]ALTAF M,MONIM-UL-MEHBOOB M,SOHAIL M,et al.Synthesis,characterization and anticancer activity of gold(Ⅰ) complexes that contain tri-tert-butylphosphine and dialkyl dithiocarbamate ligands[J]. *Eur. J. Med. Chem.*,2015,**95**:464-472.

[32]ALTAF M,MONIM-UL-MEHBOOB M,SELIMAN A A A,et al.The synthesis,spectroscopic characterization and anticancer activity of new mono and binuclear phosphanegold(Ⅰ) dithiocarbamate complexes [J]. *New J. Chem.*,2015,**39**(**1**):377-385.

[33]KETER F K,GUZEI I A,NELL M,et al.Phosphinogold(Ⅰ) dithiocarbamate complexes:Effect of the nature of phosphine ligand on anticancer properties [J]. *Inorg. Chem.*,2014,**53**(**4**):2 058-2 067.

[34]HORVATH U E I,DOBRZANSKA L,STRASSER C E,et al. Amides of gold(Ⅰ) diphosphines prepared from N-heterocyclic sources and their in vitro and in vivo screening for anticancer activity[J].*J.Inorg.Biochem.*, 2012,**111**:80-90.

[35]AL-JAROUDI S S,ALTAF M,SELIMAN A A,et al.Synthesis,characterization,in vitro cytotoxicity and DNA interaction study of phosphanegold(Ⅰ) complexes with dithiocarbamate ligands[J]. *Inorg. Chim. Acta*, 2017, **464**:37-48.

[36]LE H V,BABAK M V,EHSAN M A,et al.Highly cytotoxic gold(Ⅰ)-phosphane dithiocarbamate complexes trigger an ER stress-dependent immune response in ovarian cancer cells[J].*Dalton Trans.*,2020,**49**(**22**): 7 355-7 363.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0392 化学试剂,2022,44(12),1738~1746

功能材料

纤维素/丝素蛋白复合水凝胶作为金纳米粒子的选择性载体:合成和催化应用研究

薛新新,邹光龙*
(贵州民族大学 化学工程学院,贵州 贵阳 550025)

摘要:展示了一种以乙酰丙酸基质子型离子液体(Lev-PILs)为溶剂制备纤维素/丝素蛋白复合水凝胶(CSH)的新工艺。并利用水凝胶在负载贵金属纳米粒子上的优势,实现了在 CSH 中原位负载 Au 纳米粒子,最终得到 3 种不同比例的 CSH@ Au 复合材料。通过扫描电子显微镜(SEM)、透射电子显微镜(TEM)、能量色散 X 射线光谱(EDX)、X 射线衍射(XRD)和电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)等一系列手段对复合材料的性质进行了研究,结果表明 CSH 对金纳米粒子具有良好的固定能力和选择性吸附能力。将制备的 CSH@ Au 复合材料用来催化水中污染物——对硝基苯酚(4-Np)的还原反应。结果显示,CSH@ Au 复合材料具有优异的催化性能和循环使用性能。此外,对该反应的动力学进行了深入的研究,最终活化参数通过计算可得 E_a = 20.71 kJ/mol,$\Delta H^{\#}$ = 17.84 kJ/mol 和 $\Delta S^{\#}$ = −268.0 J/(mol·K)。丝素蛋白在水凝胶中的存在被证明是稳定金纳米颗粒的关键因素,这是由于金属和载体之间的相互作用,利用这种方法可以扩展到制备其他不同用途的纳米颗粒。

关键词:纤维素;丝素蛋白;水凝胶;金纳米粒子;催化过程;4-硝基苯酚
中图分类号:O643.3 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1738-09

Cellulose/silk Fibroin Composite Hydrogels as Selective Support Carriers of Gold Nanoparticles: Synthesis and Catalytic Application Research *XUE Xin-xin, ZOU Guang-long** (School of Chemical Engineering, Guizhou Minzu University, Guiyang 550025, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1738~1746

Abstract: A new process for the preparation of cellulose/silk fibroin composite hydrogels (CSH) using levulinate-based protic ionic liquids (Lev PILs) as solvent was demonstrated. Taking advantage of hydrogel in loading noble metal nanoparticles, three different ratios of CSH@ Au composites were obtained by in-situ loading of Au nanoparticles in CSH. The properties of the composites were investigated by scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX), X-ray diffraction (XRD) and inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy (ICP-OES). The results showed that CSH had good immobilization and selective adsorption ability for gold nanoparticles. The prepared CSH@ Au composites were used to catalyze the reduction reaction of 4-nitrophenol (4-NP), a pollutant in water. Moreover, the prepared composites had excellent catalytic performance and recycling performance. And the kinetics of the reaction were studied in depth, where the activation parameters were calculated to be E_a = 20.71 kJ/mol, $\Delta H^{\#}$ = 17.84 kJ/mol, and $\Delta S^{\#}$ = −268.0 J/(mol·K). The presence of silk fibroin in the hydrogel had been proved to be a key factor in stabilizing gold nanoparticles due to the interaction between the metal and the carrier. This method can be extended to the preparation of nanoparticles for other different purposes.
Key words: cellulose; silk fibroin; hydrogel; Au nanoparticles; catalytic process; 4-nitrophenol

近年来,金纳米粒子(Au NPs)由于其独特的光学特性,催化特性和高化学稳定性,在催化[1,2]、传感器[3,4]、癌症诊断和治疗[5,6]、药物输送[7-9]等领域的应用备受关注。在金纳米粒子的表面具有许多的活性位点,所以极易和其他原子结合,使得金纳米粒子在电化学催化和催化氧化反应中的活性较高。虽然小尺寸的金纳米粒子具有高比表面积和催化活性,但它的表面能很高,导致易发生聚集[10],从而使金纳米粒子比表面积大幅度下降,使用效率也随之降低。因此,需要将金纳米粒子先固定到载体上,防止其聚集,以提高金

收稿日期:2022-05-24;**网络首发日期**:2022-06-14
基金项目:国家自然科学基金资助项目(21363004);贵州民族大学自然科学基金项目(GZMUZK[2021]YB04)。
作者简介:薛新新(1995-),女,内蒙古通辽人,硕士生,主要研究方向为凝胶催化。
通讯作者:邹光龙,E-mail:zgl20170524@163.com。
引用本文:薛新新,邹光龙.纤维素/丝素蛋白复合水凝胶作为金纳米粒子的选择性载体:合成和催化应用研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1738-1746。

纳米粒子的强度和稳定性[11,12]。

为了防止金纳米颗粒的聚集,已经出现了大量固定金纳米颗粒的载体材料,这类材料包括纳米晶纤维素[13],功能聚合物[14],还原氧化石墨烯[15],水凝胶[16,17],磷腈微球[18],粉煤灰[19]和淀粉[20]等。其中,水凝胶是用于合成金属纳米颗粒的良好载体材料。在水凝胶的结构中存在大量亲水性和疏水性的官能团,在水性环境中可能具有不同的溶胀和收缩行为[21]。正是由于这些特性,水凝胶具有许多应用,如有毒化学物质的吸收,药物释放和离子物质的分离等[22,23]。水凝胶的特殊结构可以均匀分散金属纳米粒子,在一定程度上避免了团聚现象的发生,同时为反应中的传质过程提供通道,使反应物与金属催化剂充分接触,从而使反应速率和产率得到提高。因此,水凝胶的材料构建在该研究领域中具有重要意义。

近年来,生物可再生资源由于成本低、资源丰富、绿色无污染和潜在的生物相容性等特点,饱受研究者们的关注。其中,丝素蛋白是一种重要的天然高分子材料,其化学组成主要包括通过二硫键连接的两条链状多肽。此外,丝素蛋白分子中的半胱氨酸(Cys)中含有巯基(—SH)[24],金离子可以与半胱氨酸的巯基形成 Au—S 键,从而可以形成稳定的凝胶材料。但是丝素蛋白本身很难形成凝胶。因此,引入了另外一种天然高分子材料纤维素作为支撑骨架,这是由于纤维素中含有大量的羟基,并且容易形成凝胶。基于丝素蛋白和纤维素的优异性能和独特结构,已成功合成了对金离子具有选择性支撑的复合凝胶材料。

丝素蛋白和纤维素的内部结构非常复杂,它们具有很强的氢键相互作用,很难直接溶于常规溶剂中。而现有的酸碱溶剂体系又具有成本高、污染严重等缺点。因此,寻找有效的环保溶剂是材料领域发展的趋势所在。质子型离子液体的存在能够满足此要求,它的一大特点是离子液体中的离子可以自由的组合和配对,从而可以引入对丝素蛋白和纤维素能够产生溶解作用的有效离子,进一步可以破坏纤维素和丝素蛋白中的氢键相互作用,从而达到溶解的目的。其中,1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)和乙酰丙酸(LA)形成的质子型离子液体溶解体系具有高效、易回收、可重复利用等优势而引起了广泛的关注。该溶剂体系不仅可以同时快速溶解纤维素和丝素蛋白,而且还可以保持聚合物结构的完整性并易于回收[25]。

随着我国工业的迅速发展,水体污染变得非常严重,引发了人们的高度重视。其中,4-硝基苯酚(4-Np)具有刺激性和高毒性,在水中很难自然降解。从水中除去 4-Np 最常用的方法是通过催化还原反应将其转化为 4-氨基苯酚(4-Ap),而 4-Ap 是制药行业中有些药品的重要合成中间体,使得这一反应变成一种非常重要的化工催化过程[26]。鉴于 4-Np 的还原反应涉及诸多领域,并且在不添加催化剂的情况下,反应速率特别低,因此急需开发一种高效、易回收的催化剂。

本研究工作利用丝素蛋白和纤维素的优异性能对其进行功能开发,同时还利用了水凝胶负载纳米金属粒子上的优势,使用丝素蛋白和纤维素制备水凝胶,形成纤维素-丝素蛋白复合水凝胶,用其负载纳米金属,将最终制备的复合凝胶材料催化降解水中污染物,符合绿色化学的理念,这一过程具有重要的意义和前景。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

DL-1 型机械搅拌器、ZNCL-G 型恒温油浴锅(重庆东悦仪器有限公司);FD-2A 型冷冻干燥机(北京博医康实验仪器公司);TG16-WS 型高速离心机(湖南湘仪仪器开发有限公司);ZEISS MERLIN 型扫描电镜(德国蔡司股份公司);Tecnai G2 F20 型透射电镜(美国赛默飞世尔科技公司);SHZ-82A 型水浴恒温振荡器(常州奥华仪器有限公司);X′Pert Powder 型 X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司);Aglient 5110 型电感耦合等离子体发射光谱仪(杭州瑞析科技有限公司);Tecnai G2 F20 型透射电子显微镜(美国 FEI 公司);UV-2700 型紫外光谱仪(日本岛津公司)。

1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(98%)、乙酰丙酸(95%)、四氯金酸钠二水合物(Au 40~50%)、无水乙醇(分析纯)、二水氯化铜(分析纯)、无水氯化钴(99.7%)(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);无水氯化镍(98%,萨恩化学技术(上海)有限公司);硼氢化钠(98%,天津科密欧化学试剂有限公司);4-硝基苯酚(99%,上海能源化工有限公司)。

1.2　实验步骤

1.2.1　纤维素/丝素蛋白复合凝胶(C5S5H、C8S2H、C3S7H)和纯纤维素凝胶(CH)的制备

取 50 g DBN 和 LA 的混合溶液,浓度为 5 wt%。

首先在 0 ℃的冰浴下,按照 1∶1的比例在两口瓶中先后加入 DBN 和 LA,搅拌 5 min,形成黄色透明的乙酰丙酸基质子型离子液体,然后在 100 ℃油浴锅机械搅拌下,进行了不同比例的纤维素/丝素蛋白复合凝胶和纯纤维素凝胶的合成。

本实验一共合成了 3 种不同比例的纤维素/丝素蛋白复合凝胶。分别是纤维素和丝素蛋白比例为 8∶2(C8S2H)、5∶5(C5S5H)和 3∶7(C3S7H)。将 2、1.25、0.75 g 的棉浆纤维素和 0.5、1.25、1.75 g 的丝素蛋白分别溶解在 Lev-PILs 中。快速搅拌混合物,大约 50 min,丝素蛋白和纤维素几乎全部溶解完全。而纯纤维素凝胶(CH)的制备是将 2.5 g 棉浆纤维素溶解在 Lev-PILs 中。快速搅拌混合物,大约 30 min,纤维素几乎全部溶解完全。反应完成后,取出混合物置于培养皿中,常温下静置 1 d,再使用无水乙醇反复清洗,将形成的 4 种复合凝胶用打孔器打孔。然后将其浸泡在纯水中 12 h,期间更换纯水。即可得到 C5S5H、C8S2H、C3S7H、CH。

1.2.2 C3S7H@Au、C5S5H@Au、C8S2H@Au 和 CH@Au 的制备

在制备的 C5S5H、C8S2H、C3S7H 和 CH 凝胶基础上,对金离子进行选择性吸附和还原。为了在水凝胶的网络结构中制备金纳米粒子,将若干颗大小均等的凝胶浸泡在 50 mL(1.5 mmol/L)金溶液中 24 h 进行吸附反应。然后用纯水反复洗涤吸附金离子后的凝胶,最后转移到 30 mL(0.1 mol/L)$NaBH_4$ 溶液中并在其中保持 12 h 进行还原。将还原后的凝胶取出后用纯水反复洗涤,最终得到 C3S7H@Au、C5S5H@Au、C8S2H@Au 和 CH@Au。

1.2.3 CH@Au、C8S2H@Au、C5S5H@Au 和 C3S7H@Au 催化 4-硝基苯酚(4-Np)的还原

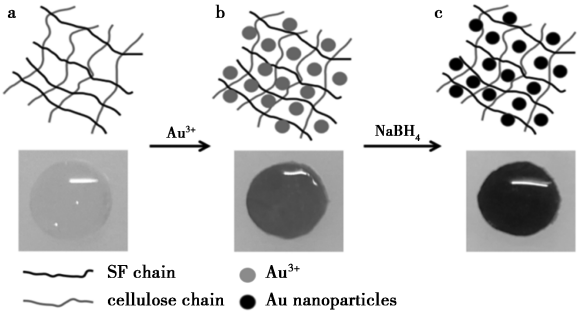
在 5.5 mL(15 mmol/L)$NaBH_4$ 和 0.5 mL(0.15 mmol/L)4-Np 的混合水溶液中加入一定量的 C5S5H@Au 或 C8S2H@Au 或 C3S7H@Au 或 CH@Au。发现溶液的颜色逐渐由亮黄色变为无色。使用紫外-可见分光光度计监测反应过程。样品在前次反应后直接过滤并回收用于进一步实验。

2 结果与讨论

2.1 C5S5H@Au 的结构与形貌表征

2.1.1 C5S5H@Au 的合成过程

使用 $NaBH_4$ 还原法,首先将一定数量的 C5S5H 浸泡在 $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ 的水溶液中,使凝胶负载上 Au^{3+},然后用去离子水洗去物理吸附的 Au^{3+},留下能与凝胶之间存在配合作用的 Au^{3+},最后将负载上 Au^{3+}的凝胶浸泡于 $NaBH_4$ 水溶液中,使 Au^{3+}原位还原成 Au^0,形成 Au 纳米粒子。实验表明,C5S5H 在负载 Au 纳米粒子的过程中颜色发生较大的变化,在未负载 Au^{3+}时,凝胶呈无色透明状,负载了 Au^{3+}后,凝胶呈紫色半透明状,而经过 $NaBH_4$ 将 Au^{3+}还原为 Au^0 后,颜色变为黑色。



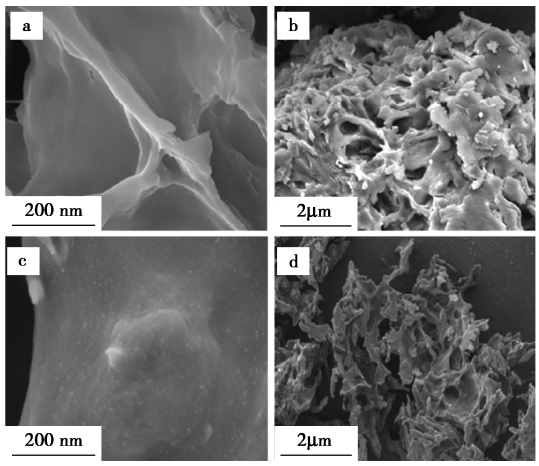
a.负载前;b.负载 Au^{3+}后;c.还原后

图 1 C5S5H@Au 的合成过程

Fig.1 Synthetic process of C5S5H@Au

2.1.2 SEM 分析

利用扫描电镜对 C5S5H 和 C5S5H@Au 的微观形貌进行了表征,从图片上可以看到,C5S5H 具有三维网络结构,这有利于水和反应介质在通道中的传递。从图 2a 可以看到 C5S5H 的表面非常光滑,这使得介质的传输阻力大大降低。从图 2c、2d 可以看出,负载了 Au 纳米颗粒后的 C5S5H 凝胶的表面变得非常粗糙,并且发现金纳米颗粒均匀分布在凝胶表面上。



a、b.C5S5H;c、d.C5S5H@Au

图 2 样品的 SEM 照片

Fig.2 SEM photographs of samples

2.1.3　EDS 分析

为了证明 C5S5H@ Au 中的各种元素以及 Au 纳米粒子的均匀分布,进行了 EDS mapping 扫描。结果表明,无论是代表丝素蛋白的 N 元素和 S 元素,还是代表纤维素的 C 元素和 O 元素以及代表 Au 纳米粒子的 Au 元素,在凝胶内部分散的都很均匀,证明了 C5S5H 凝胶能够实现原位负载分散均匀的 Au 纳米粒子。

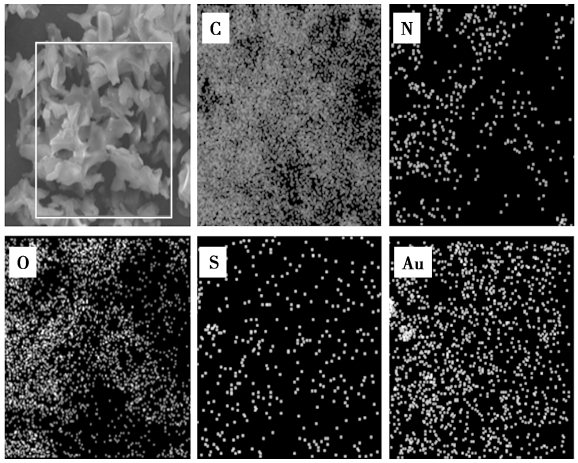
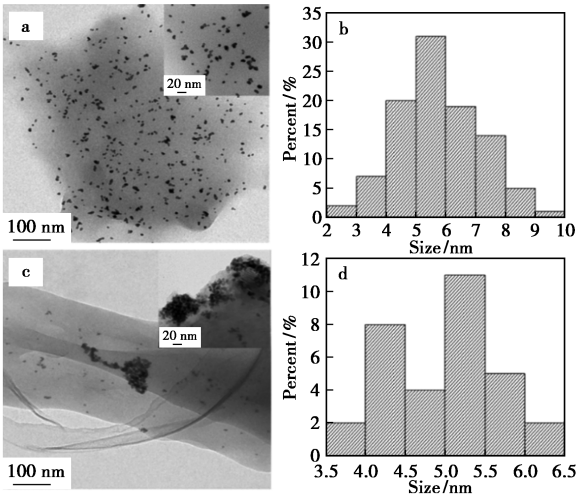


图 3　C5S5H@ Au 中 C、O、N、S、Au 的元素分布

Fig.3　Elemental distribution of C, O, N, S and Au in C5S5H@ Au

2.1.4　TEM 分析

图 4 显示了 CH@ Au 和 C5S5H@ Au 复合凝胶中金纳米粒子的 TEM 图像和尺寸分布,其中在 C5S5H 中发现的金纳米粒子含量最高,分布良好,尺寸和形态均一,这表明 C5S5H 可作为金纳米粒子的良好载体材料。从图像中可以看到,金纳米粒子的大小约为 5 nm。然而在 CH@ Au 的凝胶网络结构中仅观察到少量的金纳米粒子且分散相对集中。高分辨率 TEM 数据表明,Au 纳米颗粒严重聚集。这是由于在 CH@ Au 中,能够有效配合金离子的官能团特别少(仅含羟基),故对金纳米粒子的负载能力很差,使得金纳米颗粒不稳定,从而分散不均匀。



a、b.C5S5H@ Au;c、d.CH@ Au

图 4　样品的 TEM 和尺寸分布图像

Fig.4　TEM and size distribution images of samples

2.1.5　HRTEM、SAED、EDX 和 XRD 分析

采用 HRTEM、SAED、EDX 和 XRD 技术对 C5S5H@ Au 进行了进一步表征,如图 5 所示。Au 纳米粒子的 HRTEM 图像显示,Au 纳米粒子具有明显的晶格条纹,间距为 0.24 nm,与 Au(111)的晶面相对应。证实了金纳米粒子的成功合成并且成功负载到凝胶上。选区电子衍射(SAED)可知 Au 纳米颗粒呈现多晶结构。其多晶衍射环对应 Au 的晶面。C5S5H 和 C5S5H@ Au 的 XRD 图谱如图 5b 所示,C5S5H 在 2θ 角为 10°~30°的范围内具有无定形的结构,同样的,在 C5S5H@ Au 的 XRD 图谱的同一区域也可以看到类似的峰。相比于 C5S5H, C5S5H @ Au 在 2θ 角为 38.5°、44.4°、64.8°和 77.6°处出现 4 个尖锐的峰。这些峰分别对应于金的(111)、(200)、(220)和(311)晶面。以上结果证明了在 C5S5H 水凝胶的网络结构中成功制备了金纳米粒子,并且这些金纳米粒子的结晶性很好。C5S5H@ Au 的 EDX 谱图

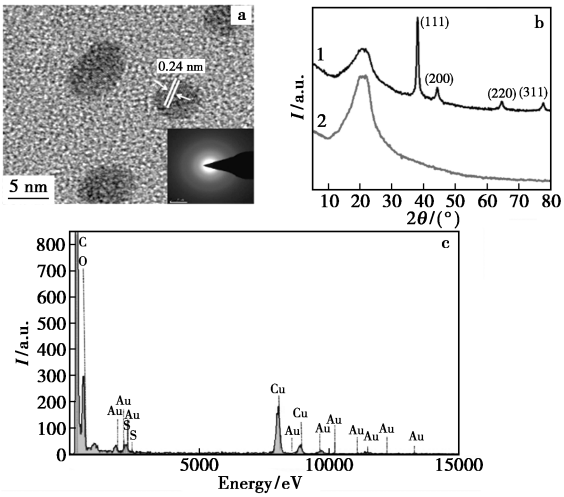


图 5　a.C5S5H@ Au 的 HRTEM 和 SAED 图像;b.样品的 XRD 谱图(曲线 1 为 C5S5H@ Au;曲线 2 为 C5S5H);c.C5S5H@ Au 的 EDX 结果

Fig.5　a.HRTEM and SAED images of C5S5H@ Au; b.XRD spectrum of samples (Linear 1: C5S5H@ Au; Linear 2: C5S5H); c.EDX result of C5S5H@ Au

(图 5c)也表明该材料含有 Au 元素,这进一步证明了金纳米粒子成功地合成在 C5S5H 网络结构中。

2.2 ICP-OES 分析

2.2.1 4 种复合凝胶的 Au 含量对比

通过 ICP-OES 技术检测了 4 种复合凝胶中的 Au 含量。结果显示,C3S7H@ Au 材料对 Au 的负载量最高,达到 3.22 wt%,C5S5H @ Au 和 C8S2H@ Au 对 Au 的负载量分别为 1.82 wt%和 0.92 wt%,而 CH@ Au 对 Au 的负载量仅为 0.18 wt%。结果表明,随着丝素蛋白含量的增加,吸附的金纳米粒子也就越多。这主要是由于在丝素蛋白中含有多种功能性基团,如—COOH、—SH 或—NH_2,根据软硬酸碱理论,贵金属离子优先与电负性施主原子(比如 N 和 S)配合。因此,丝素蛋白分子的存在大大提高了复合凝胶对 Au 的负载能力。

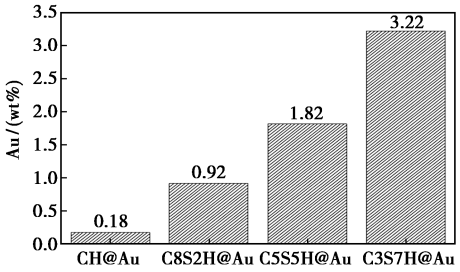


图 6 C3S7H@ Au、C5S5H@ Au、C8S2H@ Au、CH@ Au 中的 Au 含量对比

Fig.6 Comparison of Au content of C3S7H@ Au、C5S5H@ Au、C8S2H@ Au、CH@ Au

2.2.2 C5S5H 对不同金属离子吸附的含量对比

将若干颗同样大小的 C5S5H 水凝胶球分别保持在 50 mL(1.5 mmol/L) Co(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)、Cu(Ⅱ)和 Au(Ⅲ)溶液中 1 d 时间,进行 C5S5H 的选择性金属离子吸附实验。此后,用蒸馏水反复洗涤水凝胶球并转移到 30 mL(0.1 mol/L) $NaBH_4$ 溶液中并在其中保持 12 h 进行还原反应,然后将还原后的水凝胶球取出后用去离子水冲洗,最终将洗涤干净的水凝胶球浸泡于水中。利用 ICP-OES 测定冷冻干燥后 C5S5H 吸附的不同金属离子的含量。

表 1 C5S5H 吸附的不同金属离子含量

Tab.1 Content of different metal ions adsorbed by C5S5H

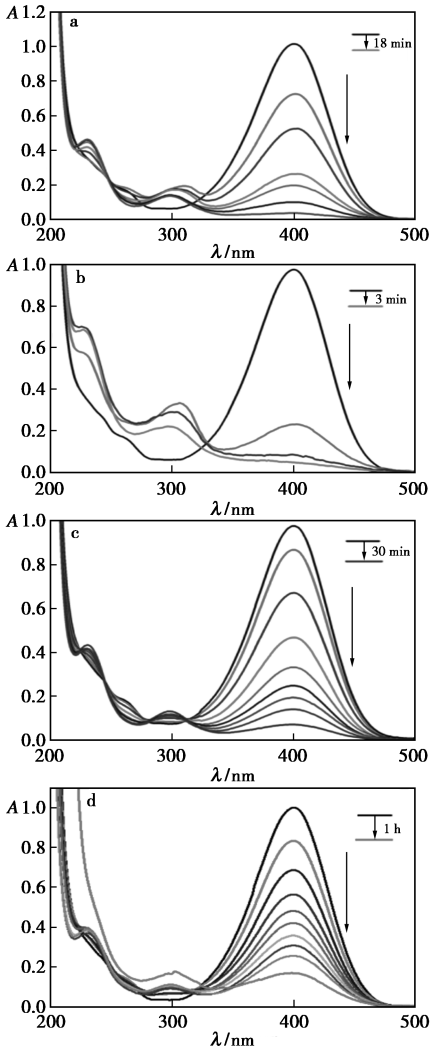
金属离子溶液	Au(Ⅲ)	Co(Ⅱ)	Ni(Ⅱ)	Cu(Ⅱ)
元素含量/(wt%)	1.82	0.14	0.17	0.24

表 1 分别给出了 C5S5H 在金离子、铜离子、钴离子和镍离子溶液中吸附的金属离子的含量。根据吸收值可以确定,本实验合成的 C5S5H 对混合介质中的金离子具有选择性,吸附含量达 1.82 wt%,比其他 3 种金属离子的吸附量高出很多,这主要是由于在丝素蛋白中含有很多功能基团,如—COOH、—OH、—SH 或—NH_2,它们能够有效的配位金属离子。故本实验中合成的 C5S5H 对金离子具有选择性支撑。该凝胶可以充当选择性催化剂的载体材料。

2.3 复合凝胶催化 4-Np 降解反应的研究

2.3.1 丝素蛋白分子的引入对复合凝胶催化活性的影响

使用 4 种复合凝胶对 4-Np 的还原反应进行



a.C5S5H@ Au;b.C3S7H@ Au;c.C8S2H@ Au;d.CH@ Au

图 7 紫外-可见分光光度计监测样品催化的 4-硝基苯酚降解

Fig.7 UV-Vis spectrophotometer monitored the degradation of 4-nitrophenol catalyzed by samples

了催化。相比于 CH@ Au,在 C5S5H@ Au、C8S2H@ Au 和 C3S7H@ Au 中含有巯基、酰胺和羧基等官能团,能够有效的配位金属离子,故对 Au 的负载性能更优。下面对比了 4 种材料的催化性能。

为了比较 4 种复合材料的催化性能,选择在 $NaBH_4$ 存在下 4-Np 还原为 4-Ap 的反应作为模型反应。在 4 种复合催化剂存在下,使用 UV-vis 对整个反应过程中 4-Np 和 4-Ap 的浓度变化进行了监测。首先,反应开始前,在 400 nm 处有一吸收峰,代表 4-Np 的吸收峰,这时 4-Np 的浓度最高,300 nm 处则代表 4-Ap 的吸收峰,此时还未出现吸收峰。随着反应的进行,4-Np 的吸收峰值逐渐降低,而 4-Ap 的吸收峰值逐渐升高。反应结束后,4-Np 的峰值降到了最低,说明此时绝大部分 4-Np 已反应完全,而 4-Ap 的峰值达到最高,说明生成了大量的 4-Ap。与此同时,反应介质的颜色由亮黄色变为无色。从图 8 中可知,催化速率高低的顺序依次为:C3S7H @ Au、C5S5H @ Au、C8S2H@ Au、CH@ Au,由此可以得出结论,催化速率随着丝素蛋白含量的增加而增加。这一结果与上述测试的 ICP 数据和下方的表观速率常数(k_{app})一致。

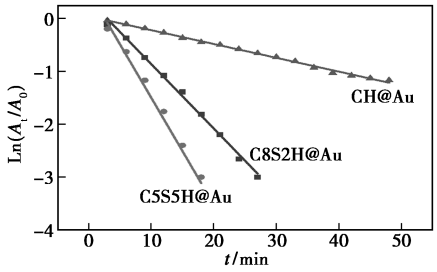


图 8　C8S2H@ Au、C5S5H@ Au、CH@ Au 催化 4-Np 还原反应的拟一级反应动力学对比

Fig.8　Quasi-first-order reaction kinetic comparison of 4-Np reduction catalyzed by C8S2H@ Au, C5S5H@ Au and CH@ Au

4-Np 的还原反应被看作是一个经典的反应模型。在这个反应中,如果控制 $NaBH_4$ 过量,那么反应速率可近似看作仅与 4-Np 的浓度有关。因此,可以将 4-Np 的还原反应作为拟一级反应处理,进而建立拟一级反应动力学方程。

$$\ln(C_t/C_0) = \ln(A_t/A_0) = -k_{app}t \quad (1)$$

基于拟一级反应动力学方程,在获取的紫外数据的基础上对反应动力学进行研究,做出 $\ln(A_t/A_0)$ 与时间(t)的拟合一次函数图像,斜率即反应的表观速率常数 k_{app}。由图 8 可知,随着时间的增加,C5S5H@ Au 的 $\ln(A_t/A_0)$ 的值下降最快,说明在同样的时间内 C5S5H@ Au 催化还原的 4-Np 最多,C8S2H@ Au 次之,CH@ Au 最少。这一结果与 3 种复合材料的其他表征数据相符合。由此可得到结论,由于在 C5S5H@ Au 中丝素蛋白含量最多,能够与金属离子配合的功能性基团也越多,因此吸附的 Au 的含量就越多,催化反应速率最快。C8S2H@ Au 次之,相比之下,CH@ Au 中 Au 的含量最低,因为 CH@ Au 中能够产生作用的催化活性位点较少,所以反应速率最慢。

2.3.2　丝素蛋白分子的引入对复合凝胶稳定性的影响

良好的可回收性和重复使用性不仅是催化剂用于实际应用的前提,也是评估催化剂催化性能的一大指标。相比 CH,在 C5S5H 中含有大量能有效配位金属离子的功能性基团,对于 Au 的负载效果更好。因此,测试了 C5S5H@ Au 和 CH@ Au 的循环使用性能。

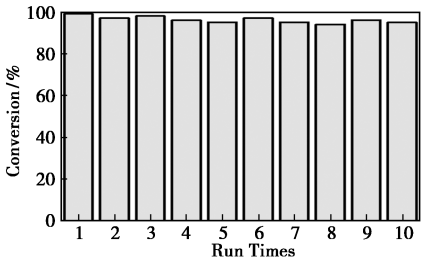


图 9　C5S5H@ Au 的循环性能

Fig.9　Cycle performance of C5S5H@ Au

首先,使用 C5S5H@ Au 用来催化 4-Np 的还原反应,然后测试了 C5S5H@ Au 的循环使用性能。将 C5S5H@ Au 加入反应体系中,在催化一次反应后,直接取出并用去离子水洗干净,随即便可加入到下一次的反应体系中。由上图可知,C5S5H@ Au 对 4-Np 的还原反应具有优异的催化性能,在 10 次循环使用后转化率没有发生明显的降低,保持在 90%以上。

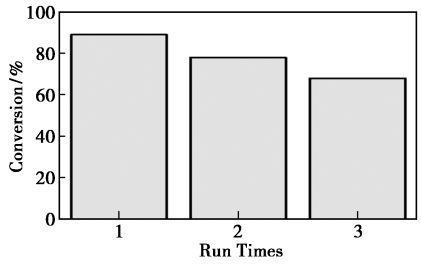


图 10　CH@ Au 的循环性能

Fig.10　Cycle performance of CH@ Au

测试了样品 CH@ Au 的循环使用性能。根据图 10 可知,在 3 次循环使用后,反应的转化率发生了明显的降低,至 70%左右。这说明在 CH@ Au 中能与金属离子配位的官能团特别少,所以它对 Au 的负载能力较差,从而导致 CH@ Au 的稳定性很差。在一次催化使用后,Au 纳米颗粒流失很多,使 CH@ Au 的催化性能大大降低。这一结果说明丝素蛋白的引入对提升复合凝胶的稳定性非常重要。

2.3.3 不同温度下 C5S5H@ Au 和 CH@ Au 催化 4-Np 还原反应的动力学研究

化学反应的表观速率常数可以衡量反应发生的快慢,这属于化学反应动力学范围,在某种程度上也体现了催化剂的催化性能。然而,表观速率常数受温度等条件的影响非常大,仅用表观速率常数来评价催化剂的催化性能是不准确的。而反应活化能(E_a)是从反应动力学角度评估催化剂催化性能的另一依据,可以通过阿伦尼乌斯方程(2)计算得出。

$$\ln k = \ln A - E_a/(RT) \quad (2)$$

反应的活化焓($\Delta H^{\#}$)、活化熵($\Delta S^{\#}$)也是反应动力学的重要参数,可以将其用来判断反应发生的难易程度。可以通过艾林方程(3)计算化学反应的 $\Delta H^{\#}$与 $\Delta S^{\#}$。

$$\ln(k/T) = \ln(k_B/h) + \Delta S^{\#}/R - (\Delta H^{\#}/R)(1/T) \quad (3)$$

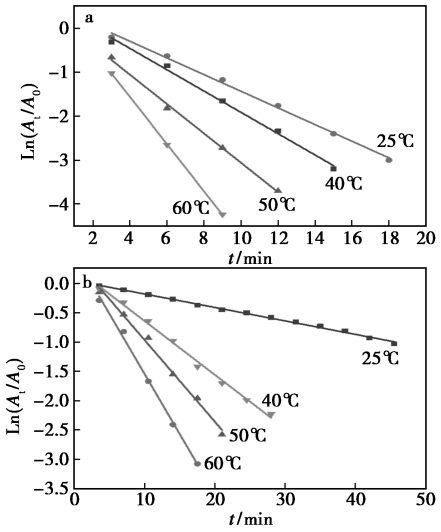


图 11 不同温度下(a)C5S5H@ Au 和(b)CH@ Au 催化 4-Np 降解反应的 $\ln(A_t/A_0)$ 与 t 的拟合图

Fig.11 Fitting plots of $\ln(A_t/A_0)$ versus time for the degradation of 4-Np catalyzed by (a)C5S5H@ Au and (b)CH@ Au at different temperatures

表 2 不同温度下 C5S5H@ Au 和 CH@ Au 催化 4-Np 还原反应的动力学参数

Tab.2 Kinetic parameters of 4-Np reduction catalyzed by C5S5H@ Au and CH@ Au at different temperatures

Catalyst	Temperature/℃	k/min^{-1}	E_a/(kJ·mol^{-1})	$\Delta H^{\#}$/(kJ·mol^{-1})	$\Delta S^{\#}$/(J·mol^{-1}·K^{-1})
C5S5H@ Au	25	0.190	20.71	17.84	−268.0
	40	0.242			
	50	0.334			
	60	0.537			
CH@ Au	25	0.023	45.80	43.54	−196.0
	40	0.092			
	50	0.139			
	60	0.204			

从两种复合材料催化 4-Np 降解反应的动力学参数可以看出,随着温度的升高,反应的速率常数也逐渐增大,说明反应速率随着温度的升高而增大。然而,无论在室温、40 ℃还是 50 ℃的情况下,CH@ Au 的反应速率都低于 C5S5H@ Au 在室温下的反应速率。通过阿伦尼乌斯和艾林方程计算可得到反应的活化能(E_a)、活化焓($\Delta H^{\#}$)和活化熵($\Delta S^{\#}$)。C5S5H@ Au 催化 4-Np 还原反应的活化能为 20.71 kJ/mol,而使用 CH@ Au 作为催化剂时,反应的活化能为 45.80 kJ/mol,这一结果说明了 C5S5H@ Au 的催化效果比 CH@ Au 好。C5S5H@ Au 作为催化剂时反应的 $\Delta H^{\#}$和 $\Delta S^{\#}$分别为 17.84 kJ/mol 和 −268.0 J/(mol·K),而当 CH@ Au 作为催化剂时反应的 $\Delta H^{\#}$和 $\Delta S^{\#}$分别为 43.54 kJ/mol 和−196.0 J/(mol·K)。由此可以看出 C5S5H@ Au 因为引入了丝素蛋白分子,对 Au 的负载能力显著增强,因此其催化能力明显优于不含丝素蛋白分子的 CH@ Au。

表 3 不同材料催化 4-Np 降解反应的 k_{app}和 TOF 对比

Tab.3 Comparison of k_{app} and TOF of 4-Np degradation reaction catalyzed by different materials

Catalyst	k_{app}/min^{-1}	TOF/h^{-1}	Refs.
p(AAm-co-MTM)@ Au	0.138	322.89	[27]
Au/graphene hydrogel	0.190	12.00	[28]
PS/Au	0.113	—	[29]
PVP/Au	0.070	—	[30]
Chitosan/Au	0.156	—	[31]
p(AMPS)-Cu	0.103	86.40	[32]
Pd/Fe_3O_4/PPy	0.122	—	[33]
CNCs-Au	0.882	641.00	[34]
Pd@ CHI	0.139	25.14	[35]
C5S5H@ Au	0.190	340.90	本文

表 3 中给出了各种不同催化剂催化 4-Np 还原反应的 k_{app} 和 TOF 值,从表中可以得出以下结论,C5S5H@ Au 的 k_{app} 值在同类型的催化材料中表现出偏高水平,超越了文献中的大部分催化材料。为了研究金的负载量与催化性能的关系,采用单位时间内单一活性位点催化的反应底物的量(TOF)来评价 C5S5H@ Au 的催化性能。由表中数据可知,C5S5H@ Au 的 TOF 值同样也比大部分类似的催化剂高,这说明了 C5S5H 作为负载金纳米粒子的载体具有很大的优势。

3　结论

综上所述,本研究工作基于天然高分子材料纤维素和丝素蛋白的优异性能以及对其功能性开发的迫切需要,结合质子型离子液体的固有优势。利用 Lev-PILs 溶剂体系成功将纤维素和丝素蛋白溶解,创新设计并制备了纤维素/丝素蛋白复合水凝胶。经研究发现,与纯 CH 相比,C5S5H 在金纳米粒子负载、稳定和 4-NP 的催化还原方面表现出更好的性能。故 C5S5H 可作为金纳米粒子的良好载体和稳定剂。对 4 种温度下 C5S5H@ Au 和 CH@ Au 催化 4-NP 还原反应的动力学进行了研究,其活化参数分别为 E_a = 20.71 kJ/mol, $\Delta H^{\#}$ = 17.84 kJ/mol 和 $\Delta S^{\#}$ = −268.0 J/(mol·K); E_a = 45.80 kJ/mol, $\Delta H^{\#}$ = 43.54 kJ/mol 和 $\Delta S^{\#}$ = −196.0 J/(mol·K)。这项工作证实了水凝胶中丝素蛋白的存在是决定其对 Au NPs 的吸附能力、分散性和稳定能力的关键性因素,这归因于丝素蛋白分子中的 N、S 原子与 Au 之间潜在的配位作用。这项工作为制备基于丝素蛋白和纤维素稳定金纳米粒子的特殊催化剂提供了一种绿色便捷的方法。

参考文献:

[1]王莹,焦体峰,谢丹阳,等.金纳米颗粒制备及应用研究进展[J].中国无机分析化学,2012,**2**(**4**):15-21.

[2]CAMPBELL C T,SHARP J C,YAO Y X,et al.Insights into catalysis by gold nanoparticles and their support effects through surface science studies of model catalysts [J].*Faraday Discuss.*,2011,**152**:227-239.

[3]OMIDFAR K,KHORSAND F,AZIZI M D.New analytical applications of gold nanoparticles as label in antibody based sensors [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2013, **43**: 336-347.

[4]HERNANDEZ-SANCHEZ D, VILLABONA-LEAL G, SAUCEDO-OROZCO I, et al. Stable graphene oxide-gold nanoparticle platforms for biosensing applications [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, **20**(**3**): 1 685-1 692.

[5]FAN M,HAN Y,GAO S,et al.Ultrasmall gold nanoparticles in cancer diagnosis and therapy [J]. *Theranostics*, 2020,**10**(**11**):4944.

[6]LLEVOT A, ASTRUC D. Applications of vectorized gold nanoparticles to the diagnosis and therapy of cancer[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**(**1**): 242-257.

[7]CHENG J,GU Y J,CHENG S H,et al.Surface functionalized gold nanoparticles for drug delivery [J]. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2013, **9**(**8**): 1 362-1 369.

[8]KUMAR A,ZHANG X,LIANG X J.Gold nanoparticles: Emerging paradigm for targeted drug delivery system[J]. *Biotechnol. Adv.*, 2013, **31**(**5**): 593-606.

[9]冷玉敏,贺艳婷,冷玉芹,等.金纳米粒子在生物医学领域应用综述[J].南阳师范学院学报,2015,**14**(**9**): 38-45.

[10]WU X,SHI Z,FU S,et al.Strategy for synthesizing porous cellulose nanocrystal supported metal nanocatalysts [J]. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2016, **4**(**11**): 5 929-5 935.

[11]王亮,孟祥举,肖丰收.负载型纳米 Au 催化剂催化氧化反应的研究进展[J].石油化工,2010,**39**(**8**):827-833.

[12]姚欣蕾,周淑君,周涵,等.用于 CO 催化氧化的负载型纳米金催化剂的研究进展[J].材料导报,2018, **31**(**9**):97-105.

[13]YAN W,CHEN C,WANG L,et al.Facile and green synthesis of cellulose nanocrystal-supported gold nanoparticles with superior catalytic activity [J]. *Carbohyd. Polym.*, 2016, **140**: 66-73.

[14]AMARI H, GUERROUACHE M, MAHOUCHE-CHERGUI S, et al. 2-Aminothiazole-functionalized triazine-modified polystyrene decorated with gold nanoparticles as composite catalyst for the reduction of 4-nitrophenol [J]. *React. Funct. Polym.*, 2017, **121**: 58-66.

[15]CAO M,FENG L,YANG P,et al.Fabrication of reduced graphene oxide decorated with gold and nickel for the catalytic reduction of 4-nitrophenol [J]. *J. Mater. Sci.*, 2018, **53**(**7**): 4 874-4 883.

[16]KUDAIBERGENOV S E,TATYKHANOVA G S,SELENOVA B S.Polymer protected and gel immobilized gold and silver nanoparticles in catalysis[J]. *J. Inorg. Organomet. P*, 2016, **26**(**6**): 1 198-1 211.

[17]SZUCS R, BALOGH-WEISER D, SANTA-BELL E, et

al. Green synthesis and in situ immobilization of gold nanoparticles and their application for the reduction of p-nitrophenol in continuous-flow mode[J]. *RSC Adv.*, 2019, **9**(**16**): 9 193-9 197.

[18] FU J, WANG S, ZHU J, et al. Au-Ag bimetallic nanoparticles decorated multi-amino cyclophosphazene hybrid microspheres as enhanced activity catalysts for the reduction of 4-nitrophenol[J]. *Mater. Chem. Phys.*, 2018, **207**: 315-324.

[19] OZAY H. Comparison study of low cost fly ash supported Cu, Co and Ni metal catalyst systems for the reduction of 4-nitrophenol[J]. *Sci. Adv. Mater.*, 2013, **5**(**6**): 575-582.

[20] CHAIRAM S, KONKAMDEE W, PARAKHUN R. Starch-supported gold nanoparticles and their use in 4-nitrophenol reduction[J]. *J. Saudi. Chem. Soc.*, 2017, **21**(**6**): 656-663.

[21] ILGIN P, SELCUK ZORER O, OZAY O, et al. Synthesis and characterization of 2-hydroxyethyl-methacrylate/2-(3-indol-yl) ethylmethacrylamide-based novel hydrogels as drug carrier with in vitro antibacterial properties[J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2017, **134**(**47**): 45 550.

[22] OZAY O, OZAY H. Separation and speciation of iron ions by using colorimetric hydrogels[J]. *J. Macromol. Sci. A*, 2014, **51**(**4**): 308-317.

[23] OZAY H, OZAY O. Rhodamine based reusable and colorimetric naked-eye hydrogel sensors for Fe^{3+} ion[J]. *Chem. Eng. J.*, 2013, **232**: 364-371.

[24] 刘永成, 邵正中, 孙玉宇, 等. 蚕丝蛋白的结构和功能[J]. 高分子通报, 1998, (**3**): 17-23.

[25] BECHERINI S, MEZZETTA A, CHIAPPE C, et al. Levulinate amidinium protic ionic liquids (PILs) as suitable media for the dissolution and levulination of cellulose[J]. *New J. Chem.*, 2019, **43**(**11**): 4 554-4 561.

[26] 王珍珍, 翟尚儒, 翟滨, 等. 基于对硝基苯酚还原模型反应的纳米金催化材料[J]. 化学进展, 2014, **26**(**203**): 234.

[27] ILGIN P, OZAY O, OZAY H. A novel hydrogel containing thioether group as selective support material for preparation of gold nanoparticles: Synthesis and catalytic applications[J]. *Appl. Catal. B*, 2019, **241**: 415-423.

[28] LI J, LIU C, LIU Y. Au/graphene hydrogel: Synthesis, characterization and its use for catalytic reduction of 4-nitrophenol[J]. *J. Mater. Chem.*, 2012, **22**(**17**): 8 426-8 430.

[29] ZHAO Y Q, WU Z F, LI Y X, et al. Facile fabrication of polystyrene microsphere supported gold-palladium alloy nanoparticles with superior catalytic performance for the reduction of 4-nitrophenol in water[J]. *Colloid. Surface A*, 2017, **529**: 417-424.

[30] FU Y, LU Y, POLZER F, et al. In-situ synthesis of stabilizer-free gold nanocrystals with controllable shape on substrates as highly active catalysts for multiple use[J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**(**9**): 1 440-1 448.

[31] WU X Q, WU X W, HUANG Q, et al. In situ synthesized gold nanoparticles in hydrogels for catalytic reduction of nitroaromatic compounds[J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2015, **331**: 210-218.

[32] SAHINER N, OZAY O. Enhanced catalytic activity in the reduction of 4-nitrophenol and 2-nitrophenol by p(AMPS)-Cu(0) hydrogel composite materials[J]. *Curr. Nanosci.*, 2012, **8**(**3**): 367-374.

[33] YAO T, ZUO Q, WANG H, et al. A simple way to prepare Pd/Fe_3O_4/polypyrrole hollow capsules and their applications in catalysis[J]. *J. Colloid Interface Sci.*, 2015, **450**: 366-373.

[34] YAN W, CHEN C, WANG L, et al. Facile and green synthesis of cellulose nanocrystal-supported gold nanoparticles with superior catalytic activity[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2016, **140**: 66-73.

[35] LI X, DONG F, ZHANG L, et al. Cellulosic protic ionic liquids hydrogel: A green and efficient catalyst carrier for Pd nanoparticles in reduction of 4-nitrophenol in water[J]. *Chem. Eng. J.*, 2019, **372**: 516-525.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0241　　化学试剂,2022,44(12),1747~1755

碳热还原一步构建氧化铝修饰 CuNi 合金催化剂及其乙酰丙酸转移加氢性能

俞南汐[a],鲁厚芳[b],吴可荆*[a]
(四川大学 a.新能源与低碳技术研究院,b.化学工程学院,四川 成都　610065)

摘要:在以异丙醇为氢供体的乙酰丙酸转移加氢反应中,催化剂需同时具有用于氢转移的加氢位点和用于乙酰丙酸与醇酯化的酸性位点。以氧化铝为酸性位点,铜镍为加氢位点,以碳热还原法一步构建了酸修饰的 CuNi 合金催化剂。碳热还原温度大于 450 ℃时,能得到 CuNi 合金;过高的还原温度下,部分铜还没有进入合金相就已经被还原成 Cu_2O,不利于铜镍合金的形成。还原温度较低的催化剂上虽然零价金属较少,但反应过程中异丙醇能把金属氧化物还原至零价金属;还原温度较高时,得到的零价金属较多,但颗粒团聚更严重。这些作用拉平了还原温度的影响,在 300~600 ℃下碳热还原得到的催化剂表现出相近的催化活性。

关键词:转移加氢;乙酰丙酸;酸性位;CuNi 合金;碳热还原
中图分类号:O69　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1747-09

Alumina-modified CuNi Alloy Catalyst Prepared by One-step Carbothermic Reduction and Its Levulinic Acid Transfer Hydrogenation Properties *YU Nan-xi*[a],*LU Hou-fang*[b],*WU Ke-jing**[a](a.Institute of New Energy and Low-Carbon Technology,b. School of Chemical Engineering,Sichuan University,Chengdu 610065,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1747~1755

Abstract:In the transfer hydrogenation reaction of levulinic acid with isopropanol as hydrogen donor,the catalyst should have both a metal site for hydrogen transfer and an acid site for the esterification of levulinic acid with alcohol.Acid modified CuNi alloy catalyst was constructed by carbothermic reduction with alumina as acid site and copper and nickel as hydrogenation site.CuNi alloy can be obtained when the reduction temperature was higher than 450 ℃.At high reduction temperature,part of copper had been reduced to Cu_2O before entering the alloy phase,which was not conducive to the formation of CuNi alloy.Catalysts with lower reduction temperatures had less zero-valent metals,but isopropanol can reduce metal oxides to metals in the reaction.When the calcination temperature was higher,more zero-valent metals were obtained,but the agglomeration of particles were more serious.These effects smoothen the effect of reduction temperature,and the catalyst obtained by carbothermic reduction at 300~600 ℃ exhibits similar catalytic activity.

Key words:transfer hydrogenation;levulinic acid;acid site;CuNi alloy;carbothermal reduction

在生物质平台乙酰丙酸化合物的转化利用中,戊内酯作为乙酰丙酸的加氢产物,是一种高价值化学品,具有高沸点、高闪点和低毒等良好的理化性质,在燃料、化工、食品等领域具有广泛的应用[1,2]。

乙酰丙酸加氢制戊内酯分为 H_2 直接加氢和转移加氢两种方式[3,4]。转移加氢不使用气态 H_2,是以具有活性氢的溶剂如甲酸、乙醇或异丙醇等作为氢供体[5],该方法对设备的要求更低,氢利用效率高,更加绿色和安全,其中异丙醇因脱氢产物稳定、脱氢活性高等优势,是常用的转移加氢反应氢供体[6]。

在以醇类作为氢供体的乙酰丙酸转移加氢中,催化剂需同时具有用于氢转移的金属位点和用于乙酰丙酸和醇类氢供体酯化的酸性位点[7-10]。铜镍合金对乙酰丙酸转移加氢具有良好的催化活性,氧化铝可以有效地为反应提供酸性位点。常规催化剂合成方法是将铜镍前驱体直接浸渍在酸性氧化铝载体表面,通过氢气还原获得铜镍合金[11-13]。该方法可为催化剂提供足量的

收稿日期:2022-04-01;**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(21808148)。
作者简介:俞南汐(1995-),女,重庆人,硕士生,主要研究方向为生物质催化转化。
通讯作者:吴可荆,E-mail:wukj@ scu.edu.cn。
引用本文:俞南汐,鲁厚芳,吴可荆.碳热还原一步构建氧化铝修饰 CuNi 合金催化剂及其乙酰丙酸转移加氢性能[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1747-1755。

酸性位,但由于金属氧化物比表面积不理想,为了活性组分的高分散,目前普遍的设计思路为构建比表面积更大的复合金属氧化物,常用的方法有共沉淀法[14]、溶剂蒸发诱导自组装法[15]和溶胶-凝胶法[16,17]等。但是,对酸性位的单独定量调控仍较困难,且存在着酸性位的浪费。

多孔碳作为载体的催化剂拥有理想的比表面积,保证了活性位点的高分散,且在高温下可以直接通过碳热还原反应将金属前驱体还原得到纳米合金。Wang 等[18]以碳热还原法制备了 Ni_3Fe/AC 催化剂,铁和镍的硝酸盐在 N_2 氛围下经过活性炭还原得到了 Ni_3Fe 合金。Li 等[19]把镍和锌用自制的多级孔碳碳热还原为 Ni_3ZnC,用于催化乙酰丙酸加氢。但碳基载体自身酸性位点不足[20-22],常用增加酸性位方法为添加磺酸基团[23]或磷酸基团[24],以及直接负载磷钨酸或硅钨酸[25]。

本文通过一步碳热还原法,将铜镍合金和氧化铝一同负载在活性炭表面。氧化铝用于提供足够的酸中心,以解决多孔碳载体自身酸性位点不足的问题。在铜、镍、铝 3 个组分共同存在的条件下,研究碳热还原过程中铜镍合金形成和铝的转化过程,以有效合成酸修饰的铜镍合金催化剂,实现乙酰丙酸原位加氢制戊内酯。本文旨在研究组分配比和还原温度对各组分转化过程的影响,获得不同碳热还原条件下催化剂性质的变化规律,并探究不同合成条件下催化剂的乙酰丙酸转移加氢活性和催化剂稳定性。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

DX-2700 型 X-射线衍射仪(丹东浩元仪器有限公司);Hitachi Regulus 823 型扫描电子显微镜(日本日立公司);FEI Talos F200S 型高倍透射电子显微镜、Escalab Xi+型 X-射线光电子能谱仪、Agilent 5110 型电感耦合等离子体发射光谱仪(美国赛默飞公司)。

异丙醇、活性炭、三水硝酸铜、六水硝酸镍、九水硝酸铝(分析纯,成都市科隆化学品有限公司);反 3-己烯酸乙酯、乙酰丙酸、戊内酯(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);高纯氮气(四川金瑞气体有限公司)。实验用水为去离子水。

1.2 实验方法

1.2.1 Al 修饰 CuNi 催化剂的合成

1.2.1.1 Cu/Ni 物质的量比不同

制备 Cu/Ni 物质的量比不同的催化剂,其中镍和铜的总元素质量为活性炭质量的 5 wt%,$m(Al):m(CuNi)=1:1$,煅烧温度为 500 ℃。将 0.697 g $Al(NO_3)_3\cdot 9H_2O$ 和一定量的 $Ni(NO_3)_2\cdot 6H_2O$ 与 $Cu(NO_3)_2\cdot 3H_2O$ 充分溶解于 2.000 g 去离子水,加入 1.000 g 活性炭,活性炭已经在 60 ℃烘箱中干燥过 24 h,轻磕烧杯,保证活性炭完全被溶液浸湿,浸湿后的活性炭放入超声机,保证超声机中水位高于活性炭,室温下超声 2 h。超声后的混合物放入 60 ℃的真空烘箱,干燥 24 h。干燥后的样品放入石英管,石英管的两头用石英棉堵住,保护样品不会倒出,石英管放入管式炉,使用 99% N_2 为保护气,调节 N_2 流量为 60 mL/min,设置起始温度为 50 ℃,升温速率为 2 ℃/min,设定 500 ℃为煅烧温度,在 500 ℃下保持 2 h。加热结束后,保持 N_2 流量为 25 mL/min,自然降温至室温,所得固体用研钵研磨后过 200 目筛,收集后直接用于转移加氢实验。样品记为“Cu_aNi_b-Al/AC”,其中“a”和“b”分别表示铜和镍物质的量比例。

1.2.1.2 煅烧温度不同

制备煅烧温度不同的催化剂,其中镍和铜的总元素质量为活性炭质量的 5 wt%,$n(Cu):n(Ni)=3:7$,$m(Al):m(CuNi)=1:1$。将 0.169 g $Ni(NO_3)_2\cdot 6H_2O$、0.060 g $Cu(NO_3)_2\cdot 3H_2O$ 和 0.697 g $Al(NO_3)_3\cdot 9H_2O$ 充分溶解于 2.000 g 去离子水,加入 1.000 g 活性炭,活性炭已经在 60 ℃烘箱中干燥过 24 h。之后的制备过程,除煅烧温度不同之外,其余与“Cu_aNi_b-Al/AC”样品制备方法完全相同。不同煅烧温度下 Al 修饰 CuNi 催化剂记为“CuNi-Al/AC(z)”,“z”表示目标煅烧温度。

1.2.2 实验方法

催化剂的转移加氢活性测试在一个 50 mL 不锈钢高压釜中进行,高压釜自配有磁力搅拌、压力表和自动温度控制装置。反应前,将 120 mg 固体催化剂分散到 60 mg 反应物乙酰丙酸和 30 mL 异丙醇的混合溶液中。升温到 180 ℃后开始计时,保持 2 h 后停止加热,反应搅拌速度为 500 r/min。

反应后,将反应釜中的液体和催化剂都用滴

管全部转移到离心管中,并用异丙醇洗涤反应釜两次,洗涤液也全部收集到离心管中合并,离心后固体催化剂沉降,用注射器吸取液体后,以注射器专用的 0.45 μm 微孔膜过滤器过滤,过滤后的液体收集于离心管中。底部的催化剂再次加入 5 mL 异丙醇,充分振荡后再次离心并收集上层液体,液体过滤后合并到收集的液体中,如此重复两次。向收集的液体中加入 25 mg 的内标物反-3-己烯酸乙酯,用作产物分析。洗涤后的催化剂常温干燥后存放在离心管中。

1.2.3　分析方法

采用气相色谱测定了液体产物中乙酰丙酸转化率和各个产物的产率。所用色谱柱型号为 HP-5MS,毛细管柱为 30 m×0.25 mm×0.25 m。以 99.99%的氮气(30 mL/min)作为载气。进样器和检测器的温度均为 280 ℃。色谱柱程序升温为 50 ℃(1 min);4~100 ℃(1 min)。3 μL 的液体产物以 60∶1的分流比注入到进样口。乙酰丙酸(LA)转化率和各个产物产率按下列公式计算,其中 GVL 为戊内酯,LA-IPA 为乙酰丙酸异丙酯,4H-LA-IPA 为 4-羟基乙酰丙酸异丙酯。

$$\text{LA 转化率}(\%) = (\text{LA 消耗质量}/\text{LA 初始质量}) \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{GVL 产率}(\%) = (\text{GVL 在产物中的实际质量}/\text{GVL 在产物中的理论质量}) \times 100\% \quad (2)$$

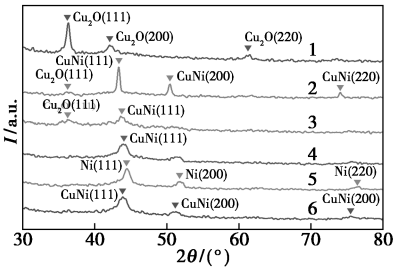
$$\text{LA-IPA 产率}(\%) = (\text{LA-IPA 在产物中的实际质量}/\text{LA-IPA 在产物中的理论质量}) \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{4H-LA-IPA 产率}(\%) = (\text{4H-LA-IPA 在产物中的实际质量}/\text{4H-LA-IPA 在产物中的理论质量}) \times 100\% \quad (4)$$

2　结果与讨论

2.1　催化剂表征

为了分析铜和镍在 500 ℃煅烧温度下的碳热还原行为,探究了 Cu/Ni 物质的量比例变化对催化剂结构的影响,不同 Cu/Ni 物质的量比例催化剂的 XRD 图如图 1 所示。Cu-Al/AC 的 XRD 谱图中位于 36.4°、42.3°、61.3°和 73.2°的衍射峰归属于 Cu_2O(PDF-#05-0667)。Ni-Al/AC 的 XRD 谱图中位于 44.5°、51.8°和 76.4°的衍射峰归属于 Ni(PDF-#04-0850)。只负载了铜镍的 Cu_7Ni_3/AC 的 XRD 图谱中出现 CuNi 合金峰[26-28],说明碳热还原法能够得到铜镍合金,且 Cu_7Ni_3-Al/AC、Cu_5Ni_5-Al/AC 和 Cu_3Ni_7-Al/AC 的 XRD 谱图中的衍射峰也都归属于 CuNi 合金,说明铝不影响铜镍合金的形成。样品的 XRD 图中都没有看到铝的衍射峰,说明铝不是以 γ-Al_2O_3 的形式存在[29-31],可能以无定型的氧化铝的形式存在,即 600 ℃以下不会被还原为 Al 单质。



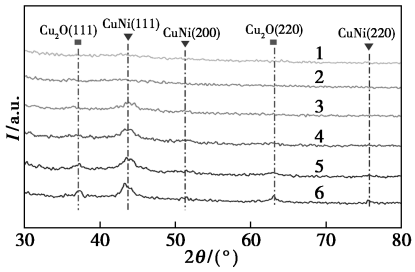
1.Cu-Al/AC;2.Cu_7Ni_3-Al/AC;3.Cu_5Ni_5-Al/AC;4.Cu_3Ni_7-Al/AC;5.Ni-Al/AC;6.Cu_3Ni_7/AC

图 1　X-射线衍射图

Fig.1　X-ray diffraction patterns

500 ℃煅烧温度下,只有镍时,镍被还原成 Ni;在镍组分中引入少量铜,可以得到 CuNi 合金;继续增加铜时,部分铜会直接与活性炭反应形成 Cu_2O,不会与镍形成合金,从而阻碍合金的形成和结晶;进一步提高铜的比例,除了 Cu_2O 晶相外,观察到了更强的 CuNi 合金峰,且(111)晶面出峰位置发生了偏移,说明可能形成了不同 CuNi 比例的合金;当只有铜时,铜前驱体则是直接碳热还原形成 Cu_2O。结果表明,Cu 和 Ni 在 500 ℃的碳热还原晶相显著不同,在低 Cu/Ni 比时形成 CuNi 合金,提高 Cu/Ni 比则会伴随 Cu_2O 的形成,CuNi 合金相也会发生变化。

Cu_3Ni_7-Al/AC 中只含 CuNi 合金,不含金属的氧化物,因此选择 Cu_3Ni_7-Al/AC 来讨论还原温度对催化剂结构的影响。实验中以氮气为煅烧气体,改变样品在管式炉中的煅烧温度,不同煅烧温度下的催化剂的 XRD 图如图 2 所示。煅烧温度为 300、400 ℃时,样品的 XRD 图中没有观察到 CuNi



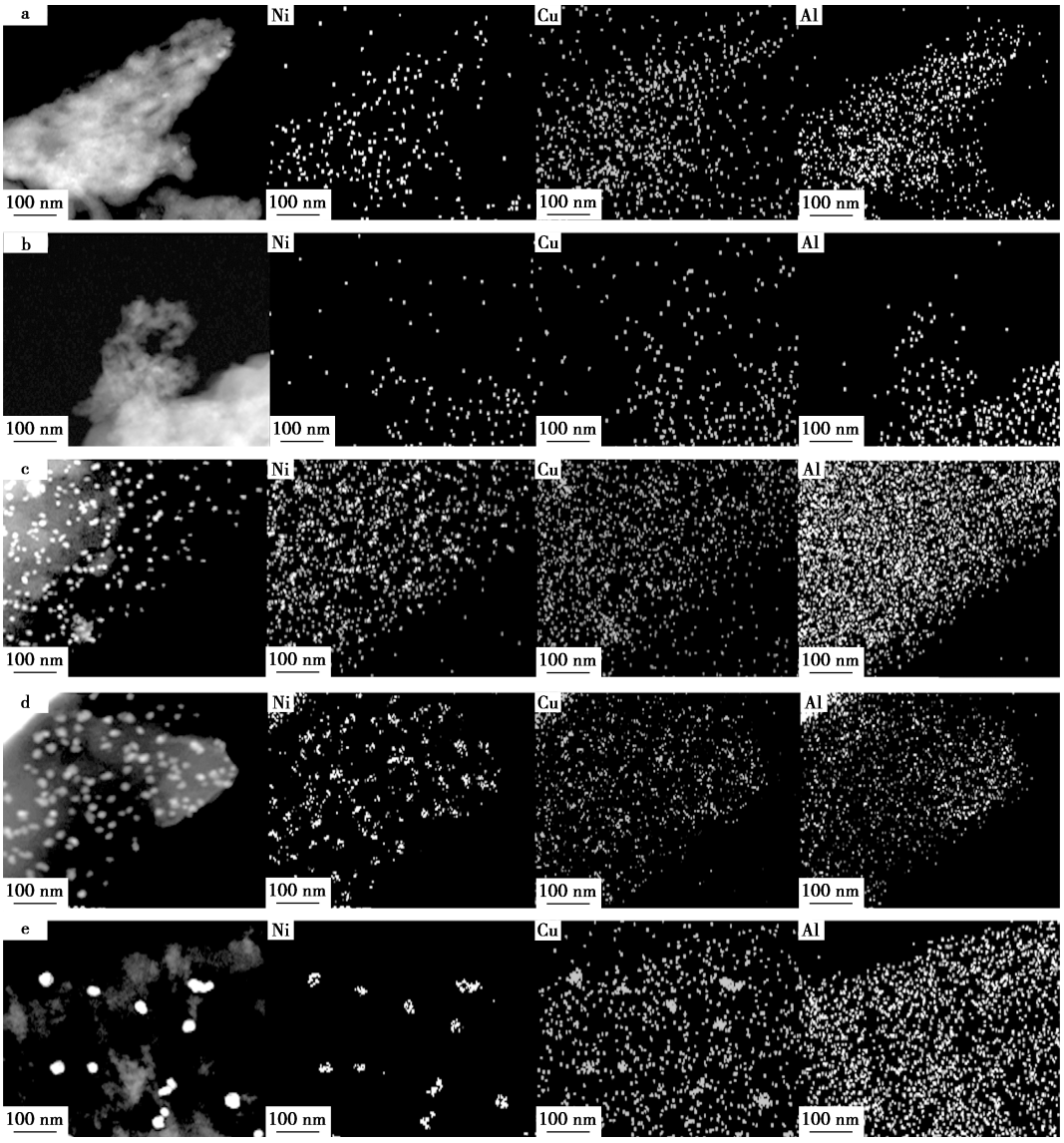
1.CuNi-Al/AC(300);2.CuNi-Al/AC(400);3.CuNi-Al/AC(450);4.CuNi-Al/AC(500);5.CuNi-Al/AC(550);6.CuNi-Al/AC(600)

图 2　X-射线衍射图

Fig.2　X-ray diffraction patterns

衍射峰。CuNi-Al/AC(450)的 XRD 图谱出现 CuNi 合金(111)晶面的衍射峰。结果表明,低于 450 ℃碳热还原温度时,不会形成 CuNi 合金;高于 450 ℃时,铜和镍可以被还原为 CuNi 合金,这与文献结果吻合[32]。随着碳热还原温度的继续上升,CuNi 合金的衍射峰强度继续增强,表明 CuNi 结晶程度增加。煅烧温度为 600 ℃时,XRD 图谱中在 37.0°处出现 Cu_2O 的衍生峰,来源于铜前驱体直接碳热还原。样品的 XRD 图中没有看到铝的衍射峰,铝可能以无定形的氧化铝的形式存在,即 600 ℃以下不会被还原为 Al 单质[33]。总之,当碳热还原温度大于 450 ℃时,能得到 CuNi 合金;过高的温度可能不利于铜镍合金的形成,部分铜不能形成合金相,而是被直接还原为 Cu_2O。

以 TEM 和 EDS 研究不同煅烧温度得到的催化剂上的颗粒变化。图 3 为不同煅烧温度得到的催化剂上镍、铝的元素分布图。当还原温度为 300 ℃和 400 ℃时,难以观察到负载的 CuNi 颗粒分布,结合 XRD 结果,此时 CuNi 可能还处于氧化物状态或无定形状态;随着碳热还原温度的提高,逐渐观察到从小到大的颗粒,该颗粒主要由 CuNi 组成,结合 XRD 结果,此时形成了 CuNi 合金。因此,更高的温度有利于 CuNi 合金的结晶长大。

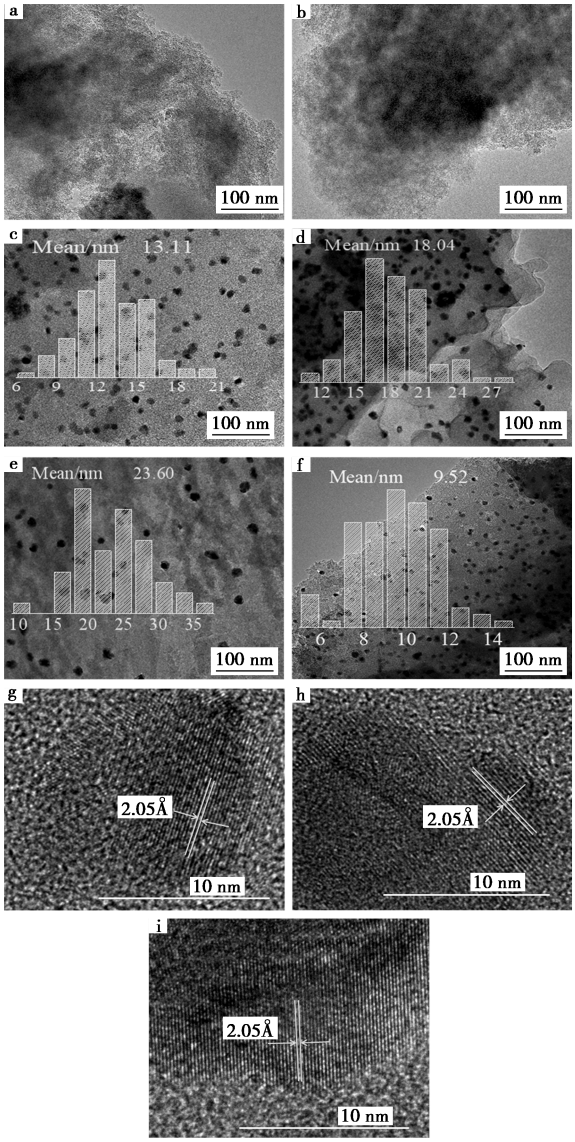


a.CuNi-Al/AC(300);b.CuNi-Al/AC(400);c.CuNi-Al/AC(450);d.CuNi-Al/AC(500);e.CuNi-Al/AC(550)

图 3 元素分布图

Fig.3 Elemental mapping

图 4 为不同碳热还原温度得到的催化剂 TEM 表征图。CuNi-Al/AC(300)和 CuNi-Al/AC(400)的 TEM 表征图中没有观察到负载颗粒。CuNi-Al/AC(450)、CuNi-Al/AC(500)和 CuNi-Al/AC(550)的 TEM 表征图中观察到的颗粒,经过晶格尺寸分析确定为 CuNi 合金。以 100 nm 为单位尺度统计了颗粒粒径,CuNi-Al/AC(450)、CuNi-Al/AC(500)和 CuNi-Al/AC(550)上的颗粒平均尺寸分别为 13.11、18.04 和 23.60 nm,颗粒的平均粒径随着煅烧温度的升高而增大,和 EDS 的结果保持一致。图 4f 为没有引入氧化铝的 CuNi/AC(500)的 TEM 图,颗粒平均尺寸为 9.52 nm,对比 CuNi-Al/AC(500)的颗粒尺寸,说明铝虽然不影响 CuNi 结晶,但会增加铜镍的粒径。

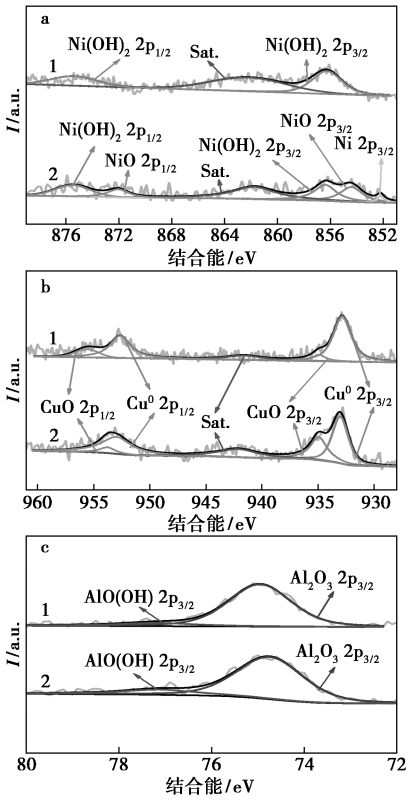


a.CuNi-Al/AC(300)的 TEM 图;b.CuNi-Al/AC(400)的 TEM 图;c.CuNi-Al/AC(450)的 TEM 图;d.CuNi-Al/AC(500)的 TEM 图;e.CuNi-Al/AC(550)的 TEM 图;f.CuNi/AC(500)的 TEM 图;g.CuNi-Al/AC(450)的 HRTEM 图;h.CuNi-Al/AC(500)的 HRTEM 图;i.CuNi-Al/AC(550)的 HRTEM 图

图 4　透射电镜图

Fig.4　Transmission electron microscope

研究煅烧温度对催化剂的表面金属状态的影响,对催化剂进行了 XPS 表征。图 5 为 CuNi-Al/AC(300)和 CuNi-Al/AC(500)催化剂的镍、铜、铝和氧的 XPS 结果以及拟合分峰。300 ℃下碳热还原得到的催化剂中,镍以 $Ni(OH)_2$ 形式存在[18],铜以 Cu 和 CuO 形式存在[16,34],铝以 Al_2O_3 和 AlO(OH)形式存在。500 ℃下碳热还原得到的催化剂中,镍以 NiO 和 Ni 形式存在,铜仍然以 Cu 和 CuO 形式存在,铝仍以 Al_2O_3 和 AlO(OH)形式存在。



1.CuNi-Al/AC(300);2.CuNi-Al/AC(500)

a.Ni 2p 的 XPS 图;b.Cu 2p 的 XPS 图;c.Al 2p 的 XPS 图

图 5　X-射线光电子能谱图

Fig.5　X-ray photoelectron spectroscopy spectra

碳热还原温度为 300、500 ℃的催化剂中各个金属价态含量之间比例具体列于表 1 中。300 ℃煅烧温度下,镍未被还原为金属,铜的金属活泼性弱于镍,更容易还原成金属 Cu。500 ℃煅烧温度下,还原温度的升高促进了镍的还原,$Ni(OH)_2$ 分解并还原得到了 NiO 和 Ni。过高的温度可能

使得部分铜还没有进入合金相就以 Cu_2O 形式固定在活性炭上,煅烧温度越高,得到的 Cu_2O 越多,但 Cu_2O 的特征峰与 Cu 的峰重叠,因此不能直接从图中看到。由于 Cu_2O 不稳定,在催化剂的存储过程中可被空气中的氧气氧化成 CuO,导致 CuO 含量增加,这与表 1 中的数据保持一致。该结果也佐证了 XRD 中随着煅烧温度的升高,催化剂的 Cu_2O 衍射峰强度增强的结果。

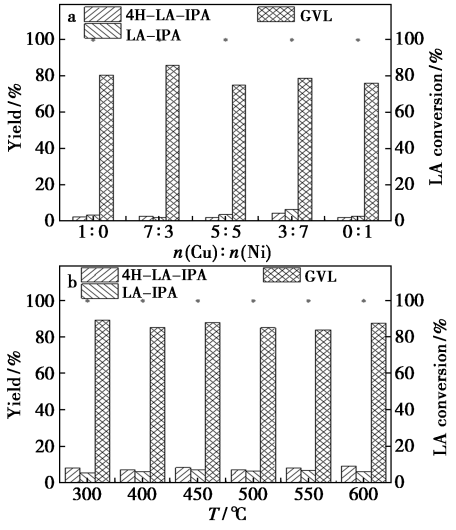
表 1 CuNi-Al/AC(300)和 CuNi-Al/AC(500)中各个金属价态的比例

Tab.1 Proportion of metal valence states in CuNi-Al/AC(300) and CuNi-Al/AC(500)

催化剂	镍			铜	
	$Ni(OH)_2$/%	NiO/%	Ni/%	CuO/%	Cu/%
CuNi-Al/AC(300)	100.0	0.0	0.0	10.7	89.3
CuNi-Al/AC(500)	49.0	43.5	7.5	33.5	66.5

2.2 转移加氢活性

不同 Cu/Ni 物质的量比例的催化剂在乙酰丙酸转移加氢反应中的催化性能如图 6a 所示,其中 Cu_7Ni_3-Al/AC 上戊内酯产率最大,为 85.7%。分析催化剂的活性变化:在镍组分中引入少量铜形成 CuNi 合金,相较单独的 Ni 催化剂活性有所提升;继续增加铜导致氧化亚铜形成,且阻碍了合金的形成和结晶,活性降低;进一步增加铜,强化了合金的形成,同时形成氧化亚铜提供良好的酸性位,促进转移加氢,活性最高;而只有铜时,氧化亚铜的加氢活性低于合金,导致活性降低。



a.不同 Cu/Ni 比例的催化剂的催化效果;
b.不同煅烧温度的催化剂的催化效果

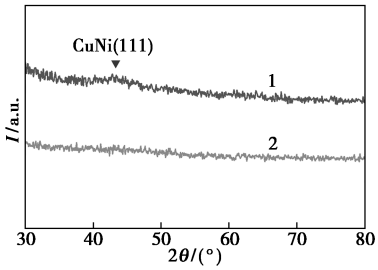
图 6 不同催化剂的转移加氢性能

Fig.6 Transfer hydrogenation performance of catalysts

研究了碳热还原温度对催化剂性能的影响,不同还原温度得到的催化剂催化效果如图 6b 所示。随着煅烧温度从 300 ℃提升到 600 ℃,催化剂对戊内酯的产率分别为 89.3%、85.3%、87.9%、85.1%、84.1%和 87.6%。4H-LA-IPA 和 LA-IPA 的产率都在 10%以下波动。分析催化结果,本文的反应体系中金属/金属氧化物异质结、负载颗粒的团聚和金属氧化物在反应溶液中的自还原,均可能影响催化剂的转移加氢性能,拉平了碳热还原温度对催化剂转移加氢的性能。

金属/金属氧化物异质结的协同效应已被证实对转移加氢反应有促进作用。Song 等[35]通过控制催化剂在氢气中的还原温度,设计了 Ni/NiO 异质结催化剂;120 ℃下,Ni/NiO 单位质量催化活性是 NiO 的 19 倍、Ni 的 11 倍。Gong 等[36]制备了 Cu/AC 用于转移加氢反应,催化剂为 Cu/CuO/Cu_2O 结构,CuO 和 Cu_2O 位点能提供路易斯酸性位点以吸附反应物,Cu 位点脱除异丙醇中的活泼氢,并快速地转移到邻近的被吸附的乙酰丙酸上。

金属氧化物可以在还原性溶液中发生还原反应,成为金属单质。采用 XRD 表征了 CuNi-Al/AC(300)循环使用 5 次前后结构的变化,如图 7 所示。在 XRD 谱图中,观察到属于 CuNi 双金属(111)晶面的衍射峰,新出现的衍射峰说明在异丙醇的还原下铜和镍发生了原位还原反应,得到了 CuNi 合金。Lv 等[37]研究 Ni/MgO 催化剂在异丙醇溶液中的转移加氢性能中发现,催化剂的 NiO 在反应条件下被异丙醇还原成有催化加氢活性的金属 Ni。Zhang 等[38]也在对加氢催化剂 CuAg/Al_2O_3 的研究中发现,仅在空气中煅烧得到的 Cu^{2+}能在反应中被异丙醇还原成金属 Cu,成为加氢活性位点。同时从不同煅烧温度的催化剂 TEM 表征图(图 4)中可以看到,随着煅烧温度的升高,负载颗粒有明显团聚现象。



1.CuNi-Al/AC(300)循环后;2.CuNi-Al/AC(300)循环前

图 7 X-射线衍射图

Fig.7 X-ray diffraction patterns

综上所述,随着碳热还原温度的提高,双金属结构中的 CuNi 合金的比例增加,增加反应活性位点;但同时,合金颗粒也逐渐团聚,减少了表面活性位点数量。当煅烧温度较低时,虽然已被还原的金属颗粒数量较少,但 CuNi 组分高度分散在活性炭表面,在反应过程中被异丙醇还原为合金,实现转移加氢过程。因此,碳热还原温度对乙酰丙酸转移加氢活性影响较小。

2.3　催化剂循环稳定性

催化剂循环使用性对于潜在的工业应用价值非常重要,对 CuNi-Al/AC(300)和 CuNi-Al/AC(500)的循环稳定性进行了考察,结果如图 8 所示。CuNi-Al/AC(500)对于戊内酯的产率持续下降,4 次循环使用后产率从 81.2%降至 48.8%。CuNi-Al/AC(300)在经过 4 次循环使用后,对戊内酯的产率从 84.4%降至 65%,且活性下降趋于平缓。

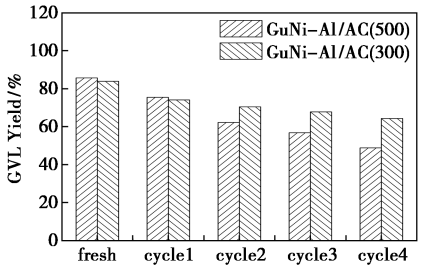


图 8　CuNi-Al/AC(300)和 CuNi-Al/AC(500)的循环性能

Fig.8　Performance of CuNi-Al/AC(300) and CuNi-Al/AC(500) for cycles

用 ICP 表征催化剂上负载金属量的变化,结果如表 2 所示。CuNi-Al/AC(500)循环 4 次后,镍、铜和铝的剩余质量为原来的 78.9%、68.8%和 82.9%。CuNi-Al/AC(300)循环 4 次后,镍、铜和铝的剩余质量分别为原来的 92.5%、82.3%和 75.6%。相较于 CuNi-Al/AC(500)催化剂,CuNi-Al/AC(300)稳定性明显更高。CuNi-Al/AC(500)的主要失活原因是加氢位点的流失,而 CuNi-Al/AC(300)在反应中通过原位还原形成 CuNi 合金,能够在一定程度上避免 CuNi 颗粒的长大,增强了催化剂对颗粒脱落的抗性,提高了催化剂的循环稳定性。

表 2　CuNi-Al/AC(300)和 CuNi-Al/AC(500)循环前后的金属含量

Tab.2　Content of metals in CuNi-Al/AC(300) and CuNi-Al/AC(500) during the cycle

催化剂	金属含量/(wt%)		
	Ni	Cu	Al
CuNi-Al/AC(500)	3.8	1.6	4.7
CuNi-Al/AC(500)循环后	3.0	1.1	3.9
CuNi-Al/AC(300)	3.7	1.7	4.8
CuNi-Al/AC(300)循环后	3.4	1.4	3.6

3　结论

本文用碳热还原法一步制备了酸修饰的 CuNi 合金催化剂。500 ℃的碳热还原下,铜镍的硝酸盐分别经过活性炭还原可得到 Cu_2O 和 Ni。铜镍同时加入时可形成 CuNi 合金,Cu/Ni 比值较大时出现 Cu_2O,且 CuNi 合金相发生变化,其中结晶度良好的 CuNi 合金更有利于转移加氢反应。碳热还原温度为 300 ℃时,镍以 $Ni(OH)_2$ 的形式存在,金属性更弱的铜被还原为 Cu 或 Cu_2O;提高还原温度有助于 CuNi 合金的形成和 CuNi 合金结晶度的增强;温度超过 500 ℃时,部分的铜直接以 Cu_2O 的形式固定在载体上。铝在 600 ℃以下始终以无定形氧化铝的形式存在以提供酸性位点。不同还原温度下的催化剂都对戊内酯表现出良好的选择性,催化活性没有明显差异性。分析原因为随着还原温度的升高,合金结晶程度增加,但颗粒尺寸的增加减少了可参与反应的金属位点的数量;较低的还原温度下的催化剂虽然没有形成 CuNi 合金,但金属氧化物可在反应中自还原,从而得到用于氢转移的金属位点。

参考文献:

[1] HORVATH I, MEHDI H, FABOS V, et al. Gamma-valerolactone-a sustainable liquid for energy and carbon-based chemicals[J]. *Green Chem.*, 2008, **10**(**2**): 238-242.

[2] WRIGHT W R, PALKOVITS R. Development of heterogeneous catalysts for the conversion of levulinic acid to gamma-valerolactone[J]. *Chem. Sus. Chem.*, 2012, **5**(**9**): 1 657-1 667.

[3] OBREGON I, CORRO E, IZQUIERDO U, et al. Levulinic acid hydrogenolysis on Al_2O_3-based Ni-Cu bimetallic catalysts[J]. *Chinese J. Catal.*, 2014, **35**(**5**): 656-662.

[4] OBREGON I, GANDARIAS I, MILETIC N, et al. One-pot 2-methyltetrahydrofuran production from levulinic acid in green solvents using Ni-Cu/Al_2O_3 catalysts[J]. *Chem. Sus. Chem.*, 2015, **8**(**20**): 3 483-3 488.

[5] TANG X, ZENG X H, LI Z, et al. Production of γ-valerolactone from lignocellulosic biomass for sustainable fuels

and chemicals supply[J]. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2014, **40**: 608-620.

[6] SHAO Y W, SUN K, LI Q Y, et al. Copper-based catalysts with tunable acidic and basic sites for the selective conversion of levulinic acid/ester to gamma-valerolactone or 1,4-pentanediol[J]. *Green Chem.*, 2019, **21**(**16**): 4 499-4 511.

[7] LICURSI D, ANTONETTI C, FULIGNATI S, et al. Cascade strategy for the tunable catalytic valorization of levulinic acid and γ-valerolactone to 2-methyltetrahydrofuran and alcohols[J]. *Catalysts*, 2018, **8**(**7**): 277.

[8] LI J, ZHAO S, LI Z, et al. Efficient conversion of biomass-derived levulinic acid to gamma-valerolactone over polyoxometalate@ Zr-Based metal-organic frameworks: The synergistic effect of bronsted and lewis acidic sites[J]. *Inorg. Chem.*, 2021, **60**(**11**): 7 785-7 793.

[9] YU Z, LU X, BAI H, et al. Effects of solid acid supports on the bifunctional catalysis of levulinic acid to gamma-valerolactone: Catalytic activity and stability[J]. *Chem. Asian J.*, 2020, **15**(**8**): 1 182-1 201.

[10] 姚彬. 非贵金属催化剂催化乙酰丙酸加氢制 γ-戊内酯的研究进展[J]. 合成技术及应用, 2021, **36**(**2**): 25-28.

[11] PRIMO A, CONCEPCION P, CORMA A. Synergy between the metal nanoparticles and the support for the hydrogenation of functionalized carboxylic acids to diols on Ru/TiO_2[J]. *Chem. Comm.*, 2011, **47**(**12**): 3 613-3 615.

[12] AL-SHAAL M G, WRIGHT W R H, PALKOVITS R. Exploring the ruthenium catalysed synthesis of gamma-valerolactone in alcohols and utilisation of mild solvent-free reaction conditions[J]. *Green Chem.*, 2012, **14**(**5**): 1 260-1 263.

[13] MOHAN V, VENKATESHWARLU V, PRAMOD C V, et al. Vapour phase hydrocyclisation of levulinic acid to gamma-valerolactone over supported Ni catalysts[J]. *Catal. Sci. Technol.*, 2014, **4**(**5**): 1 253-1 259.

[14] YE L, HAN Y W, XI J R, et al. Differences of short straight-chain monoalcohols in the value-added conversion of furfural catalyzed by Zr_3Al_1-MMO: Effect of hydroxyl position and carbochain length[J]. *ACS Sust. Chem. Eng.*, 2021, **9**(**39**): 13 312-13 323.

[15] ZHOU W W, YANG L, LIU L, et al. Synthesis of novel NiMo catalysts supported on highly ordered TiO_2-Al_2O_3 composites and their superior catalytic performance for 4,6-dimethyldibenzothiophene hydrodesulfurization[J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2020, **268**(**5**): 118 428.

[16] XIE Z B, CHEN B F, WU H R, et al. Highly efficient hydrogenation of levulinic acid into 2-methyltetrahydrofuran over Ni-Cu/Al_2O_3-ZrO_2 bifunctional catalysts[J]. *Green Chem.*, 2019, **21**(**3**): 606-613.

[17] XU Q, LI X L, PAN T, et al. Supported copper catalysts for highly efficient hydrogenation of biomass-derived levulinic acid and γ-valerolactone[J]. *Green Chem.*, 2016, **18**(**5**): 1 287-1 294.

[18] WANG H J, CHEN C, ZHANG H M, et al. An efficient and reusable bimetallic Ni_3Fe NPs@ C catalyst for selective hydrogenation of biomass-derived levulinic acid to gamma-valerolactone[J]. *Chinese J. Catal.*, 2018, **39**(**10**): 1 599-1 607.

[19] LI Z X, WEI X Y, LIU G H, et al. Highly selective hydrogenation of furfural and levulinic acid over $Ni_{0.09}Zn$/NC_{600} derived from ZIFW-8[J]. *Mol. Catal.*, 2020, **480**: 110 651.

[20] LIU L J, LOU H, CHEN M. Selective hydrogenation of furfural to tetrahydrofurfuryl alcohol over Ni/CNTs and bimetallic Cu-Ni/CNTs catalysts[J]. *Int. J. Hydrogen Energ.*, 2016, **41**(**33**): 14 721-14 731.

[21] LIU D W, ZHANG L N, HAN W P, et al. One-step fabrication of Ni-embedded hierarchically-porous carbon microspheres for levulinic acid hydrogenation[J]. *Chem. Eng. J.*, 2019, **369**(**1**): 386-393.

[22] XU H, HU D, YI Z X, et al. Solvent tuning the selective hydrogenation of levulinic acid into biofuels over Ni-metal organic framework-derived catalyst[J]. *ACS Appl. Energy Mater.*, 2019, **2**(**10**): 6 979-6 983.

[23] JORI P K, JADHAV V H. Efficient synthesis of γ-valerolactone: A potential fuel from biomass derived levulinic acid using catalytic transfer hydrogenation over Hf@ CC-SO_3H catalyst[J]. *Catal. Lett.*, 2020, **150**(**7**): 2 038-2 044.

[24] HUANG R L, LIU Y, ZHANG J H, et al. Catalytic transfer hydrogenation of levulinic acid to γ-valerolactone over an acids-base trifunctional Hf-bagasse coordination complex derived catalyst[J]. *Fuel*, 2021, **305**(**1**): 121 557.

[25] WINOTO H P, FIKRI Z A, HA J M, et al. Heteropolyacid supported on Zr-Beta zeolite as an active catalyst for one-pot transformation of furfural to γ-valerolactone[J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2019, **241**: 588-597.

[26] NAGHASH A R, ETSELL T H, XU S. XRD and XPS study of Cu-Ni interactions on reduced copper-nickel-aluminum oxide solid solution catalysts[J]. *Chem. Mater.*, 2006, **18**(**10**): 2 480-2 488.

[27]GUPTA S S R, KANTAM M L. Selective hydrogenation of levulinic acid into γ-valerolactone over Cu/Ni hydrotalcite-derived catalyst[J]. *Catal. Today*, 2018, **309**(**1**): 189-194.

[28]MENG F H, YANG M, LI Z Q, et al. HCOOH dissociation over the Pd-decorated Cu bimetallic catalyst: The role of the Pd ensemble in determining the selectivity and activity[J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2020, **511**(**1**): 145 554.

[29]GUNDEBOINA R, GADASANDULA S, VELISOJU V K, et al. Ni-Al-Ti hydrotalcite based catalyst for the selective hydrogenation of biomass-derived levulinic acid to gamma-valerolactone[J]. *Chem. Select*, 2019, **4**(**1**): 202-210.

[30]KUMAR V V, NARESH G, SUDHAKAR M, et al. An investigation on the influence of support type for Ni catalysed vapour phase hydrogenation of aqueous levulinic acid to γ-valerolactone[J]. *RSC Adv.*, 2016, **6**(**12**): 9 872-9 879.

[31]盖媛媛,李建法,孙瑞霞,等. Ni/SiO_2-Al_2O_3 催化乙酰丙酸加氢制 γ-戊内酯[J]. 分子催化, 2018, **32**(**5**): 415-423.

[32]SONG Q, CAI J Y, ZHANG J J, et al. Hydrogenation and cleavage of the C—O bonds in the lignin model compound phenethyl phenyl ether over a nickel-based catalyst[J]. *Chinese J. Catal.*, 2013, **34**(**4**): 651-658.

[33]LIU W, YANG Y, CHEN L, et al. Atomically-ordered active sites in NiMo intermetallic compound toward low-pressure hydrodeoxygenation of furfural[J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2021, **282**: 119 569.

[34]张子健,权遇治,王瑶,等. CuNiAl 催化乙酰丙酸转移加氢制备 γ-戊内酯的研究[J]. 现代化工, 2021, **41**(**12**): 107-112.

[35]SONG S, YAO S K, CAO J H, et al. Heterostructured Ni/NiO composite as a robust catalyst for the hydrogenation of levulinic acid to gamma-valerolactone[J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2017, **217**(**15**): 115-124.

[36]GONG W B, CHEN C, FAN R Y, et al. Transfer-hydrogenation of furfural and levulinic acid over supported copper catalyst[J]. *Fuel*, 2018, **231**(**1**): 165-171.

[37]LV J K, RONG Z M, WANG Y, et al. Highly efficient conversion of biomass-derived levulinic acid into gamma-valerolactone over Ni/MgO catalyst[J]. *RSC Adv.*, 2015, **5**(**88**): 72 037-72 045.

[38]ZHANG L, MAO J B, LI S M, et al. Hydrogenation of levulinic acid into gamma-valerolactone over in situ reduced CuAg bimetallic catalyst: Strategy and mechanism of preventing Cu leaching[J]. *Appl. Catal. B: Environ.*, 2018, **232**(**15**): 1-10.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0290 化学试剂,2022,44(12),1756~1761

高强度稀土纳米复合发光水凝胶中的级联能量传递

朱孔义[1],董宁宁[2],秦艳[1],李彬[2],李志强*[2]
(1.内蒙古伊泰石化有限责任公司,内蒙古 鄂尔多斯 010700;2.河北工业大学 化工学院,天津 300130)

摘要:光捕获系统在自然光合作用和光电子器件中发挥着重要作用。制备具有多步连续能量转移特征,并能实现高效能量传递的光捕获材料对解决人类面临的能源问题和人工模拟光合作用都具有重要意义。水凝胶与生物体中的许多组织,如肌肉、软骨和皮肤等具有相似的结构,加之其良好的生物相容性,使得它比其他任何人工材料更接近于活体组织,是人造替代器官的理想材料。因此,水凝胶中的光捕获系统更加备受关注。通过将稀土配合物、N-异丙基丙烯酰胺(NIPA)、罗丹明 B(RhB)和锂皂石纳米片原位共聚合构筑了高强度纳米复合发光水凝胶。该水凝胶实现了从天线分子到稀土再到 RhB 的级联能量传递。与目前被广泛报道的超分子凝胶能量传递体系相比,锂皂石和稀土配合物同时作为交联剂显著提高了水凝胶的机械强度,该策略有望为高强度光捕获凝胶体系的构筑提供一种通用方法。

关键词:稀土配合物;水凝胶;能量传递;锂皂石;荧光性能
中图分类号:O64 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1756-06

Sequential Energy Transfer in Tough Nanocomposite Luminescent Hydrogel *ZHU Kong-yi*[1],*DONG Ning-ning*[2],*QIN Yan*[1],*LI Bin*[2],*LI Zhi-qiang**[2](1.Inner Mongolia Yitai Petrochemical Co.,Ltd.,Erdos 010700,China;2.School of Chemical Engineering and Technology,Hebei University of Technology,Tianjin 300130,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1756~1761

Abstract:Light harvesting system plays an important role in photosynthesis and photoelectronic devices,thus,the preparation of light capture materials with efficient sequential energy transfer characteristics is of great significance for solving energy problems and artificial simulating photosynthesis.Hydrogels have similar structures to many tissues,such as muscle,cartilage,and skin,together with good biocompatibility,making them promising candidates for artificial organs.Therefore,light harvesting in hydrogels has attracted more attention.We reported the construction of nanocomposite luminescent hydrogel via in situ copolymerization of lanthanide complex,NIPA,rhodamine B,and laponite nanosheets.Sequential energy transfer from antenna molecule to lanthanide ion,and rhodamine B was observed.Both laponite nanosheets and lanthanide complex can crosslink the hydrogel network and thus significantly improve the mechanical strength of the obtained nanocomposite hydrogels.This strategy is expected to provide a general method for the construction of a light harvest system in the robust hydrogel.

Key words:lanthanide complex;hydrogel;energy transfer;laponite;luminescence

光捕获系统在自然光合作用和光电子器件中发挥着重要作用,其在生物成像、光催化等方面均具有重要意义[1-3]。制备具有多步连续能量转移特征,并能实现高效能量传递的光捕获材料对解决人类面临的能源问题和人工模拟光合作用都具有重要意义。水凝胶是通过化学或者物理交联形成的亲水三维空间网络及包含在网络中的水组成的软材料,已广泛应用于石化、食品、日用品等领域[4,5]。水凝胶与生物体中的许多组织,如肌肉、软骨和皮肤等具有相似的结构,加之其良好的生物相容性,使得它比其他任何人工材料更接近于活体组织,是人造替代器官的理想材料[6,7]。因此,水凝胶中的光捕获系统备受关注。

在众多发色团中,稀土配合物具有吸光能力强、量子效率高、发射谱线丰富、色谱纯度高等优点,此外稀土配合物的荧光寿命很长,可达到毫秒级,这有利于增强能量转移后的受体的发射寿命,因此稀土配合物是理想的能量传递供体[8,9]。然而,目前关于含稀土发光水凝胶的报道较少。造

收稿日期:2022-04-21;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:国家自然科学基金资助项目(22171069,21871075)。
作者简介:朱孔义(1987-),男,山东临沂人,硕士,副高级工程师,主要研究方向为稀土发光材料及烯烃分离纯化。
通讯作者:李志强,E-mail:zhiqiangli@ hebut.edu.cn。
引用本文:朱孔义,董宁宁,秦艳,等.高强度稀土纳米复合发光水凝胶中的级联能量传递[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1756-1761。

成这一现象的主要原因是:水分子中 O—H 的高频伸缩振动与稀土离子发生耦合,导致中心稀土离子产生非辐射跃迁,造成荧光猝灭[10,11];稀土配合物存在光热稳定性差等不足。国内外课题组前期工作发现,稀土杂化发光材料不但可以提高稀土离子量子效率,同时还可显著改善其光热稳定性[12]。通过将稀土配合物与二氧化硅、纳米粘土等基质相结合制备得到的稀土杂化发光水凝胶。在这类水凝胶中,稀土配合物不仅发光性能得到了明显改善,其用量也大大降低,同时凝胶的机械强度也有了极大的提高,这为含稀土发光水凝胶的进一步器件化及实现从实验室向商业应用的转化奠定了坚实的基础。在众多基质中,锂皂石因其良好的分散性、增稠性和触变性而被广泛用于凝胶增韧[13,14],锂皂石是属于蒙皂石族的一种层状硅酸盐矿物,其基本结构单元是上下两层硅氧四面体中间夹一层镁氧八面体的三明治结构[15,16]。同时,锂皂石在构建光捕获系统方面表现出了极大的优势,因为它在水中可以剥离成直径为 25 nm,厚度为 0.9 nm 的分散纳米片层,层间依靠较弱的非共价键结合在一起,可以有效地负载发色团[16-18]。

基于此,如图 1 所示,将含可聚合双键的稀土配合物、N-异丙基丙烯酰胺(NIPA)、罗丹明 B 染料(RhB)和锂皂石纳米片通过原位聚合制得了高强度纳米复合发光水凝胶。锂皂石作为无机交联点可明显提高凝胶的机械强度,稀土配合物也可以作为交联剂将聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPA)网络交联,进一步提高凝胶的机械强度。并且,凝胶中同时存在配体到稀土离子(Tb^{3+})和 Tb^{3+}到 RhB 的能量传递。水凝胶中能量传递效率随着 RhB 浓度的增大而提高,其中最高能量传递效率为 51.2%。

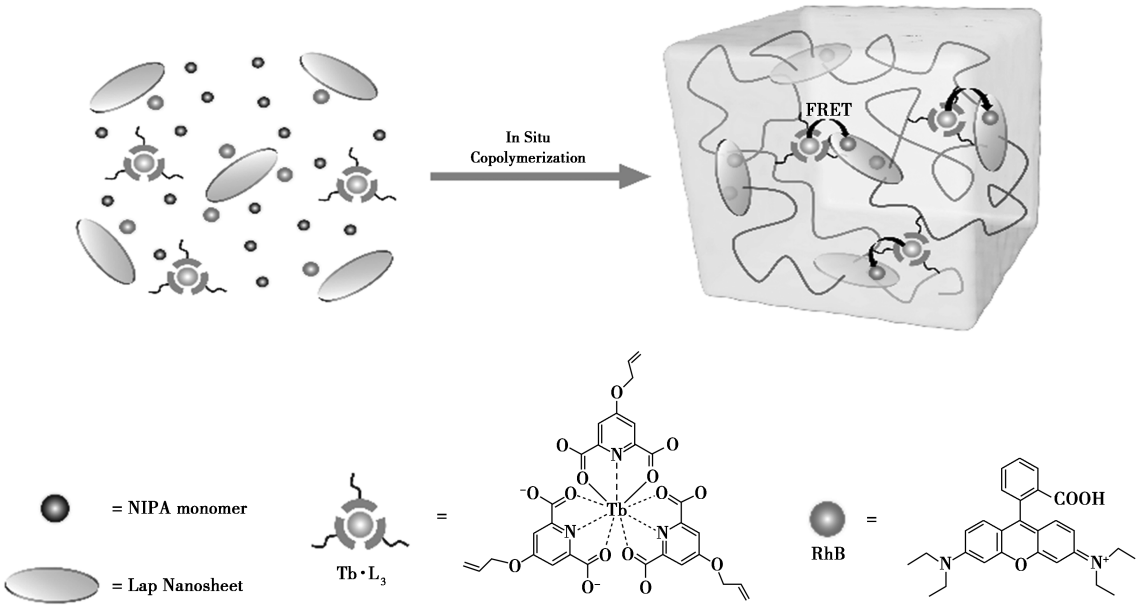


图 1　纳米复合发光水凝胶的结构及构筑过程

Fig.1　Structures and preparation routes of the nanocomposite hydrogel

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

TENSOR 27 型傅里叶变换红外光谱仪(德国 Bruker 公司);FS920P 型分光计荧光光谱仪(英国 Edinburgh 公司);Cray 100 型紫外-可见光吸收光谱仪(美国 Agilent 公司);CMT 6104 型微机控制电子万能试验机(深圳新三思计量公司);AVANCE 400 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker Biospin AG 公司);SDT/Q600 型热重分析仪(美国 TA 公司);Flash EA 1112 型全自动元素分析仪(美国热电有限公司);AR-2140 型电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);ZF-20D 型暗箱式紫外分析仪(北京鑫有研电子科技有限公司);DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司);H1850 型离心机(湘仪离心机仪器有限公司)。

吡啶-2,6-二羧酸(分析纯)、过硫酸钾(分析纯)、四甲基乙二胺(分析纯)、N-异丙基丙烯酰胺(98%)(百灵威科技有限公司);罗丹明 B 染料(分析纯,上海麦克林生化科技有限公司);六水

合氯化铽(99.99%)、白屈氨酸(分析纯)(北京华威锐科化工有限公司);碳酸氢钠、碳酸钾(分析纯,天津市福晨化学试剂有限公司);浓盐酸、浓硫酸(分析纯,天津市化学试剂一厂);乙醇、氢氧化钾(分析纯,天津市风船化学试剂科技有限公司);烯丙基溴(98%,北京伊诺凯科技有限公司);丙酮(分析纯,天津星通昊天有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 4-烯丙氧基-吡啶-2,6-二羧酸二乙酯(2)的合成

按文献[19]合成烯丙基修饰吡啶-2,6-二羧酸 Tb^{3+} 配合物($Tb\cdot L_3$),化合物 2 的合成:将 239 mg(1 mmol)白屈氨酸乙酯(3)、240 mg(2 mmol)烯丙基溴、690 mg(5 mmol)K_2CO_3 和 30 mL 丙酮加入到圆底烧瓶,在 N_2 气氛下加热至 70 ℃反应 24 h。反应结束后,将混合物冷却至室温,然后过滤,并用 CH_2Cl_2 洗涤残渣,浓缩滤液。所得固体残留物溶于 100 mL CH_2Cl_2 中,并用饱和食盐水洗涤 2 次,有机相浓缩干燥。粗品经硅胶柱层析纯化(洗脱液为 V(石油醚):V(乙酸乙酯)= 2∶1)得到化合物 2,产率为 92%。^{1}HNMR($CDCl_3$,400 MHz),δ:7.80(s,2H);6.05(m,1H);5.43(ddd,2H,J=13.9,11.7,1.2 Hz);4.71(d,2H,J=5.4 Hz);4.48(q,4H,J=7.2 Hz);1.46(t,6H,J=7.1 Hz)。元素分析,$C_{14}H_{17}NO_5$,实测值(计算值),%:C 60.18(60.21);H 6.54(6.14);N 4.97(5.02)。ESI-MS,m/z:实测值(计算值),280.1183(280.1185)$[C_{14}H_{18}NO_5]^+$。

1.2.2 配体 L 的合成

将 280 mg(1 mmol)的化合物 2 溶于 20 mL 四氢呋喃中,滴入 2 mL(2 mol/L)KOH 水溶液,加热至 60 ℃反应 2 h。反应结束后,旋蒸处理除去四氢呋喃,用盐酸将剩余水溶液酸化至 pH 4,所得白色沉淀经离心收集,冷水洗涤 2 次,真空干燥得产物 L,产率为 80%。^{1}HNMR(D_2O,400 MHz),δ:7.74(s,2H);6.02(ddd,1H,J=22.7,10.7,5.5 Hz);5.46~5.30(m,2H);4.89(d,2H,J=5.4 Hz)。元素分析,$C_{10}H_9NO_5$,实测值(计算值),%:C 53.18(53.82);H 4.54(4.06);N 6.07(6.28)。ESI-MS,m/z:实测值(计算值),221.7(222.0)$[C_{10}H_8NO_5]^-$。

1.2.3 $Tb\cdot L_3$水溶液的配制

首先将 67.3 mg(1.2 mmol)KOH 加入到 10 mL 水中配制成氢氧化钾水溶液待用。将 66.9 mg(0.3 mmol)配体 L 加入到 14 mL 水中,超声至均匀分散后,向其中加入 5 mL KOH 水溶液,使配体 L 去质子化,从而使配体 L 在水中完全溶解。最后在配体 L 的水溶液中加入 1 mL(0.1 mol/L)$TbCl_3$ 水溶液,超声使溶液充分混合均匀,得到浓度为 5 mmol/L 的 $Ln\cdot L_3$水溶液。

1.2.4 发光水凝胶的制备

向 10 mL 的 RhB 水溶液中加入 36 mg(50 mmol)的 $Tb\cdot L_3$,配制稀土离子浓度为 5 mmol/L 的 RhB 水溶液。然后向其中加入 120 mg 锂皂石,搅拌 1 h 至锂皂石片层均匀分散在溶液中。然后加入 400 mg NIPA,搅拌至 NIPA 完全溶解后,加入 20 μL(50 g/L)的过硫酸钾溶液作为引发剂,10 μL 的 N,N,N′,N′-四甲基乙二胺溶液作为催化剂,将溶液搅拌均匀后迅速转移到模具中,原位聚合 24 h。改变 RhB 水溶液的浓度即可得到具有不同荧光颜色的杂化发光水凝胶。

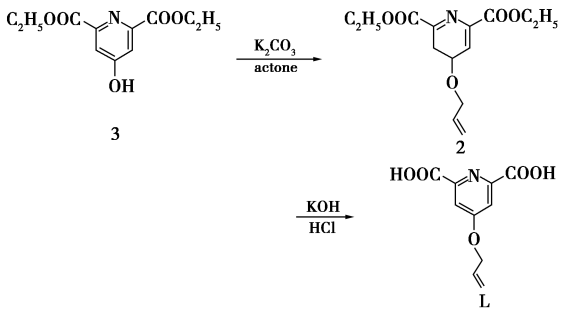


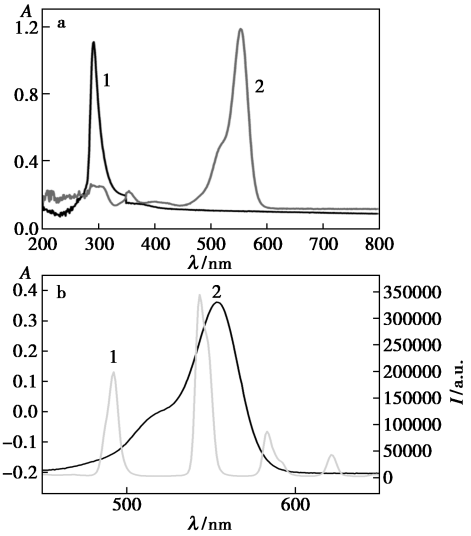
图 2 配体 L 的合成路线

Fig.2 Synthetic route of ligand L

2 结果与讨论

2.1 紫外光谱分析

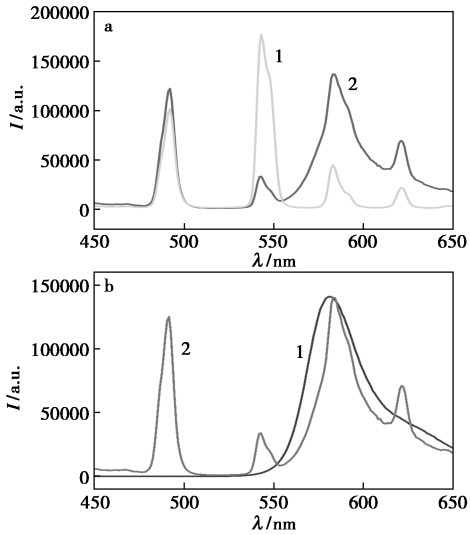
一般来讲,荧光共振能量转移(FRET)要求供体发射光谱与受体吸收光谱间存在重叠,且二者的发射光谱相距较远,同时两基团间距小于 100 Å。分别测试了浓度为 5 mmol/L 的 $Tb\cdot L_3$和 RhB 的紫外吸收光谱,如图 3a 所示,$Tb\cdot L_3$的紫外吸收峰出现在 280 nm 左右,归属于吡啶-2,6-二羧酸的特征吸收峰,证明存在吡啶-2,6-二羧酸到 Tb^{3+}的能量传递[13,20]。而 RhB 的紫外光谱中的特征吸收峰在 550 nm 左右,供体和受体的紫外特征吸收峰相距足够远。同时,RhB 的吸收光谱和 $Tb\cdot L_3$的发射光谱有很大重叠,且凝胶网络可有效拉近供受体之间的距离,并抵御水分子的竞争配位[21],这些都为 $Tb\cdot L_3$到 RhB 的荧光共振能量转移提供了有利条件。



a.紫外吸收光谱,曲线 1 和 2 分别是 Tb·L_3和 RhB;b.光谱图,曲线 1、2 分别是 Tb·L_3的发射光谱、RhB 的紫外吸收光谱

图 3　RhB 和 Tb·L_3在水溶液中的紫外-可见吸收光谱和 RhB 的紫外-可见吸收光谱和 Tb·L_3的发射光谱

Fig.3　UV-Vis absorption spectra of RhB and Tb·L_3 in aqueous solution and UV-Vis absorption spectrum of RhB and emission spectra of Tb·L_3



a.荧光发射光谱,曲线 1 和 2 分别是 NC-Tb·L_3和 NC-Tb·L_3-RhB;b.荧光发射光谱,曲线 1 和 2 分别是 RhB 和 NC-Tb·L_3-RhB

图 4　NC-Tb·L_3和 NC-Tb·L_3-RhB 水凝胶的发射光谱和 NC-Tb·L_3-RhB 和 RhB 水溶液的发射光谱

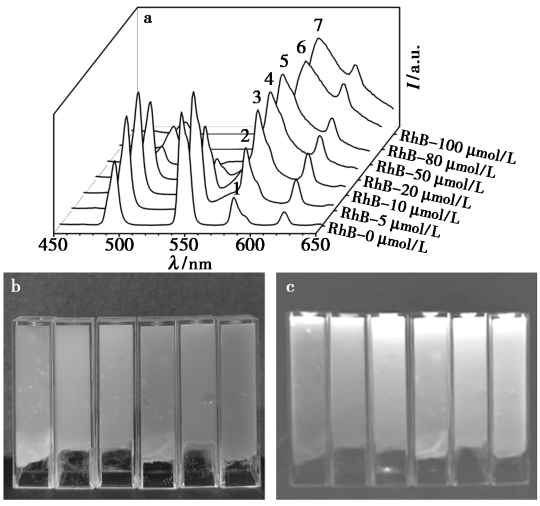
Fig.4　Emission spectra of NC-Tb·L_3 and NC-Tb·L_3-RhB hydrogels and emission spectra of NC-Tb·L_3-RhB and RhB aqueous solutions

2.2　荧光发射光谱分析

为了进一步证明 Tb·L_3和 RhB 作为供体-受体对可以在纳米复合水凝胶内发生荧光能量传递,以 544 nm 为检测波长,以 280 nm 作为激发波长,表征了 Tb·L_3水凝胶(不含 RhB)和 RhB 浓度为 20 μmol/L 的复合水凝胶的发射光谱;并以 550 nm 作为激发波长测试了 RhB 水溶液的荧光发射光谱。从图 4 观察到,Tb·L_3水凝胶在 490、544、582 和 621 nm 处出现了 4 个尖锐的发射峰,分别归属于 Tb^{3+}的 $^5D_4\rightarrow{}^7F_J$(J=6、5、4、3)能级跃迁[22,23],其中在 544 nm 处的发射峰使 Tb·L_3水凝胶呈现绿色荧光。而向凝胶中掺入 RhB 后,纳米复合水凝胶在 544 nm 处的特征发射峰强度出现明显的下降,583 nm 处出现了一个新的强发射峰。RhB 的荧光发射光谱表明 RhB 的特征发射峰在 581 nm 处。因此纳米复合水凝胶在 583 nm 处的峰归属于 RhB 的发射峰,与纯的 RhB 的特征发射峰相比,凝胶中归属于染料的发射峰出现了红移,符合 FRET 现象。由此,通过原位聚合成功地构建了纳米复合水凝胶荧光共振能量转移体系。

2.3　纳米复合水凝胶内级联能量传递

NC-Tb·L_3水凝胶在紫外灯下显示出 Tb^{3+}的



a.荧光发射光谱,曲线 1~7 RhB 浓度分别为 0、5、10、20、50、80 和 100 μmol/L;b.日光灯下的照片,从左到右 RhB 浓度依次增大;c.紫外灯下的照片,从左到右 RhB 浓度依次增大

图 5　具有不同 RhB 浓度的 NC-Tb·L_3水凝胶在 λ_{ex}=280 nm 下的荧光发射光谱及其在日光灯和紫外灯下的电子照片

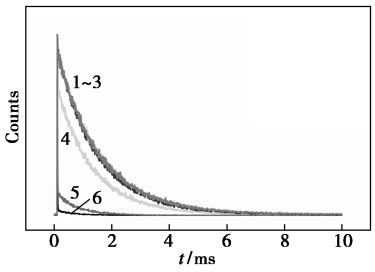
Fig.5　Luminescence emission spectra (λ_{ex}=280 nm) of the nanocomposite hydrogel (NC-Tb·L_3-RhB) with various RhB concentration and their digital photos under daylight and UV light

特征绿色荧光,证明吡啶-2,6-二羧酸作为天线分子将能量传递给了 Tb^{3+},敏化其发光。随着 RhB 的加入,处于激发态的 Tb^{3+} 又将能量传递给 RhB,从而使凝胶的绿色荧光减弱,橙色荧光增强,实现了 NC 凝胶内的高效级联荧光共振能量传递。为了进一步验证能量传递效率和 RhB 的关系,测定了不同 RhB 浓度复合水凝胶的荧光发射光谱。图 5 展示了 RhB 浓度为 0、5、10、20、50、80、100 μmol/L 的纳米复合杂化发光水凝胶的发射光谱和照片。掺入 RhB 后,随着 RhB 的浓度逐渐增加,583 nm 处的特征发射峰的强度逐渐增大,归属于 Tb^{3+} 的特征发射峰的强度逐渐减弱,在 544 nm 处的发射峰强度下降尤为明显。这些现象说明了能量传递效率随着 RhB 浓度的增大而逐渐提高,导致了水凝胶在紫外灯下的荧光颜色发生了改变(从深到浅)。

还对纳米复合杂化发光水凝胶的寿命进行了表征(图 6),通过单指数函数拟合了水凝胶的荧光寿命,并根据公式 1 计算得出了能量传递效率的具体数值(表 1)[21]。

$$E = 1 - \tau_{DA}/\tau_D \quad (1)$$

式中:E 表示荧光共振能量传递效率;τ_{DA} 表示掺杂 RhB 后的水凝胶荧光寿命;τ_D 表示未掺杂染料的水凝胶寿命。



曲线 1~6 的 RhB 浓度分别为 0、5、10、20、50 和 80 μmol/L

图 6 NC-Tb·L_3 水凝胶在以 280 nm 为激发波长,以 544 nm 为检测波长下的寿命衰减曲线

Fig.6 Lifetime decay curves of NC-Tb·L_3 hydrogel at 280 nm as excitation wavelength and 544 nm as monitoring wavelength

表 1 掺杂不同 RhB 浓度的 NC-Tb·L_3-RhB 水凝胶的能量传递效率

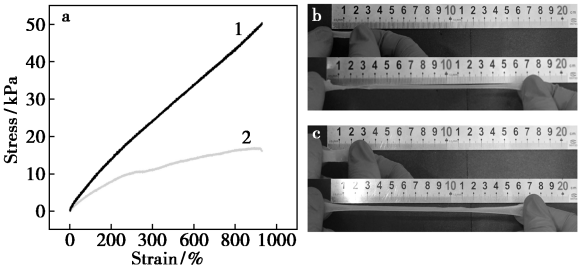
Tab.1 Energy transfer efficiency data of NC-Tb·L_3-RhB hydrogels with different RhB concentrations

RhB 浓度/(μmol·L^{-1})	0	5	10	20	50
能量传递效率/%	0	1.5	6.5	18.2	51.2

根据公式 1 计算得出的能量传递效率结果表明,随着 RhB 浓度的增大,Tb^{3+} 的激发态寿命逐渐降低,凝胶体系内能量传递效率逐渐提高,当 RhB 浓度增加到 50 μmol/L 时,其能量传递效率就已经达到了 50%以上,证明 RhB 的浓度较高时,供体和受体之间发生了高效的荧光共振能量传递。

2.4 纳米复合水凝胶力学性能分析

进一步测试了所制备凝胶的力学性能。单纯的 PNIPA 水凝胶强度太弱,无法得到有效拉伸曲线,应力应变曲线显示(图 7),锂皂石纳米片的加入极大地改善了凝胶的机械强度,断裂应力为 16.8 kPa,这与之前文献报道结果一致[24]。与锂皂石增韧的水凝胶相比,稀土配合物的加入进一步提高了纳米复合发光水凝胶的强度,其断裂应力达 50.1 kPa,最大断裂伸长率都达到 800%。这是由于双键修饰后的稀土配合物 Tb·L_3 可以作为多功能化学交联剂[25,26],不仅赋予水凝胶优异的荧光性能,同时能显著提高水凝胶的力学性能。



a.拉伸应力-应变曲线,曲线 1 和 2 分别是 NC-Tb·L_3 和 NC;b.日光灯下的照片,从上到下分别是 NC-Tb(DPA)$_3$-RhB 水凝胶未拉伸和拉伸状态;c.日光灯下的照片,从上到下分别是 NC-Tb·L_3-RhB 水凝胶未拉伸和拉伸状态

图 7 拉伸应力-应变曲线和拉伸照片(DPA 为吡啶 2,6-二羧酸)

Fig.7 Tensile stress-strain curves and the elongation image(DPA is pyridine 2,6-dicarboxylic acid)

3 结论

通过将稀土配合物,RhB 和锂皂石纳米片原位共聚合,构建了具有优异力学性能的纳米复合杂化发光水凝胶。以水凝胶为平台实现了从天线分子到稀土再到 RhB 的级联能量传递。与目前被广泛报道的超分子凝胶能量传递体系相比,NC 凝胶显著改善了具有能量传递体系水凝胶的力学性能,具有超过 800%的断裂伸长率,断裂应力可达 50.1 kPa。相信通过改变稀土离子和染料的种类,构筑不同波长高强度级联的光捕获体系,因此,该方法有望为高强度光捕获凝胶体系的构建提供一种通用策略。

参考文献:

[1]SCHLAU-COHEN G S.Principles of light harvesting from single photosynthetic complexes[J]. *Interface Focus*, 2015,**5**(**3**):20 140 088.

[2]STOLLEY R M,HELM M L.Soft support for energy conversion[J].*Nat.Chem.*,2014,**6**(**11**):949-950.

[3]SUN Y,GIEBINK N C,KANNO H,et al.Management of singlet and triplet excitons for efficient white organic light-emitting devices[J]. *Nature*, 2006, **440**(**7 086**): 908-912.

[4]BHATTACHARYA S,SAMANTA S K.Soft-nanocomposites of nanoparticles and nanocarbons with supramolecular and polymer gels and their applications[J].*Chem.Rev.*, 2016,**116**(**19**):11 967-12 028.

[5]YUK H,LU B,ZHAO X.Hydrogel bioelectronics[J]. *Chem.Soc.Rev.*,2019,**48**(**6**):1 642-1 667.

[6]BILLIET T,VANDENHAUTE M,SCHELFHOUT J,et al. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(**26**):6 020-6 041.

[7]严昊,唐萍,李书宏,等.仿生各向异性聚(N-异丙基丙烯酰胺)水凝胶智能响应驱动器的研究进展[J].高等学校化学学报,2020,**41**(**5**):936-946.

[8]苏锵.稀土化学[M].郑州:河南科学技术出版社,1993.

[9]黄春辉.稀土配位化学[M].北京:科学出版社,1997.

[10]XU J,CORNEILLIE T M,MOORE E G,et al.Octadentate cages of Tb(Ⅲ) 2-hydroxyisophthalamides:A new standard for luminescent lanthanide labels[J]. *J. Am. Chem.Soc.*,2011,**133**(**49**):19 900-19 910.

[11]LI Z,HOU Z,FAN H,et al.Organic-inorganic hierarchical self-assembly into robust luminescent supramolecular hydrogel[J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2017, **27**(**2**): 1 604 379.

[12]FENG J,ZHANG H.Hybrid materials based on lanthanide organic complexes:A review[J].*Chem. Soc. Rev.*, 2013,**42**(**1**):387-410.

[13]LI Z,WANG G,WANG Y,et al.Reversible phase transition of robust luminescent hybrid hydrogels[J].*Angew. Chem.Int.Ed.*,2018,**57**(**8**):2 194-2 198.

[14]WEI H,DU S,LIU Y,et al.Tunable,luminescent,and self-healing hybrid hydrogels of polyoxometalates and triblock copolymers based on electrostatic assembly[J]. *Chem.Commun.*,2014,**50**(**12**):1 447-1 450.

[15]SANCHEZ C,BELLEVILLE P,POPALL M,et al.Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials:From laboratory to market[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2011,**40**(**2**):696-753.

[16]LEZHNINA M M,GREWE T,STOEHR H,et al.Laponite blue:Dissolving the insoluble[J].*Angew.Chem.Int. Ed.*,2012,**51**(**42**):10 652-10 655.

[17]STANIFORD M C,LEZHNINA M M,GRUENER M,et al.Photophysical efficiency-boost of aqueous aluminium phthalocyanine by hybrid formation with nano-clays[J]. *Chem.Commun.*,2015,**51**(**70**):13 534-13 537.

[18]FELBECK T,MUNDINGER S,LEZHNINA M M,et al. Multifold fluorescence enhancement in nanoscopic fluorophore-clay hybrids in transparent aqueous media[J]. *Chem.-Eur.J.*,2015,**21**(**20**):7 582-7 587.

[19]LI B,DING Z J,LI Z,et al.Simultaneous enhancement of mechanical strength and luminescence performance in double-network supramolecular hydrogels[J]. *J. Mater. Chem.C*,2018,**6**(**25**):6 869-6 874.

[20]LI Z,LIU X,WANG G,et al.Photoresponsive supramolecular coordination polyelectrolyte as smart anticounterfeiting inks[J].*Nat.Commun.*,2021,**12**(**1**):1 363.

[21]LI Z,CHEN H,LI B,et al.Photoresponsive luminescent polymeric hydrogels for reversible information encryption and decryption[J].*Adv.Sci.*,2019,**6**(**21**):1 901 529.

[22]LI B,SONG Z,ZHU K,et al. Multistimuli-responsive lanthanide-containing smart luminescent hydrogel actuator[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, **13**(**17**): 20 633-20 640.

[23]FENG T,YE Y,LIU X,et al.A robust mixed-lanthanide polyMOF membrane for ratiometric temperature sensing [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(**48**): 21 752-21 757.

[24]HARAGUCHI K,TAKEHISA T.Nanocomposite hydrogels:A unique organic-inorganic network structure with extraordinary mechanical,optical,and swelling/de-swelling properties[J]. *Adv. Mater.*, 2002, **14**(**16**): 1 120-1 124.

[25]LI B,QIN Y,LI Z,et al.Smart luminescent hydrogel with superior mechanical performance based on polymer networks embedded with lanthanide containing clay nanocomposites[J]. *Nanoscale*, 2021, **13**(**26**): 11 380-11 386.

[26]DONG N,SONG Z,ZHU T,et al.Co-cross-linked lanthanide-containing nanocomposite luminescent hydrogels [J].*New J.Chem.*,2021,**45**(**11**):5 252-5 257.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0367 化学试剂,2022,44(12),1762~1767

吲哚乙酸磁性分子印迹聚合物的制备及性能研究

刘恋,冯淋,乔晨,樊世萌,尤祥宇*,苏江涛
(湖北工业大学 生物工程与食品学院,湖北 武汉 430068)

摘要:以氨基化磁性材料为内核,吲哚乙酸(IAA)为模板分子、甲基丙烯酸(MAA)为功能单体、偶氮二异丁腈(AIBN)为引发剂、乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)为交联剂、乙腈为溶剂制备核壳型磁性分子印迹聚合物(IAA-MMIPs)。探索了模板、功能单体和交联剂的最佳比例及最优聚合时间;通过等温吸附、动力学吸附及人工尿样中对 IAA 的吸附等实验,对 IAA-MMIPs 的吸附性能进行评价。结果显示,IAA-MMIPs 对 IAA 有较强的吸附效果,在人工尿样中对 IAA 的吸附能力显示出较好的应用潜力。

关键词:吲哚乙酸;尿毒症毒素分子;分子印迹;磁性材料;吸附
中图分类号:TB34 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1762-06

Preparation and Properties of Magnetic Molecularly Imprinted Polymer of Indole Acetic Acid *LIU Lian*, *FENG Lin*, *QIAO Chen*, *FAN Shi-meng*, *YOU Xiang-yu**, *SU Jiang-tao* (School of Bioengineering and Food Science, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1762~1767

Abstract: The design and preparation of adsorbent materials for protein-bound uremic toxins, such as indoleacetic acid (IAA), is of interest in the field of hemodialysis. Core-shell magnetic molecularly imprinted polymers (IAA-MMIPs) were prepared with aminoated magnetic materials as cores, IAA as template molecule, methacrylic acid (MAA) as functional monomer, 2,2′-azodiisobutyronitrile (AIBN) as initiator, ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as cross-linker, and acetonitrile as solvent. The optimal ratio of template, functional monomer, and cross-linker and the optimal polymerization time were explored. The adsorption performance of IAA-MMIPs was evaluated by isothermal adsorption, kinetic adsorption, and adsorption of IAA in artificial urine samples. The results showed that IAA-MMIPs had a strong adsorption effect on IAA. The adsorption ability of IAA-MMIPs on IAA in artificial urine samples demonstrated its potential for application in complex sample environments such as hemodialysis.

Key words: indoleacetic acid; uremic toxins; molecular imprinting; magnetic material; adsorption

尿毒症毒素是指在肾病后期,滞留在人体血液中,对机体产生不良影响的物质[1]。吲哚乙酸(IAA)是蛋白质结合性尿毒症毒素中的一种,因微溶于水,其蛋白结合率高于 90%。IAA 主要来源于肠道细菌从膳食氨基酸中的代谢物质,通过肾小管基底膜侧的有机阴离子转运体分泌排泄。当 IAA 在体内积累过多,对肾脏、心血管、骨骼系统都会产生负面影响,如 IAA 促进肾脏纤维化和血管损伤,加速动脉衰老作用,抑制成骨细胞的生长等[2]。大多数尿毒症蛋白结合性毒素与蛋白的结合能力较强,用传统基于人血清白蛋白(HSA)的透析方法很难将其清除[3]。因此,设计对 IAA 有强吸附作用的透析材料在血液透析领域有一定的应用价值。

利用分子印迹技术(MIT),通常先将模板分子与功能单体形成预聚物,后加入交联剂与引发剂,在一定条件下反应,制得高度交联的分子印迹聚合物(MIPs)。一定条件下去除模板分子后,聚合物内留下与模板分子尺寸、形状、化学结构相匹配的空穴;这些空穴能以氢键、范德华力等作用力再次特异性的结合模板分子[4,5]。MIPs 具有识别效率高、特异性强、理化性质稳定等特点,因此被广泛应用于分析检测、色谱分离等领域[6-9]。磁性材料尤其是磁性纳米颗粒(MNPs)是一类特殊的生物医学材料,由于其易于合成和表面化学修饰、可被远端的磁场检测和操纵等特点,在生物传感、药物递送、磁成像、热疗等领域有着广泛的应用前景[10,11]。通过采用表面包覆或表面功能化策略,磁性材料常用于样品制备过程中目标分析物的分

收稿日期:2022-05-13;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81703409)。
作者简介:刘恋(2001-),女,湖北黄石人,本科生,主要研究方向为功能高分子材料。
通讯作者:尤祥宇,E-mail:youxiangyu@hbut.edu.cn。
引用本文:刘恋,冯淋,乔晨,等.吲哚乙酸磁性分子印迹聚合物的制备及性能研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1762-1767。

离和浓缩。将 MIT 和磁力分离技术相结合,以磁性材料为内核,制备磁性分子印迹聚合物(MMIPs),能进一步加快结合在 MIPs 表面的模板分子与复杂样品的分离过程,避免分离过程效率低、分离材料污染样品、分离时间长造成模板泄漏等缺点[12-15]。本文利用表面分子印迹技术,以氨基化磁性材料为内核,以 IAA 为模板,制备吲哚乙酸磁性分子印迹聚合物(IAA-MMIPs),利用磁性材料优异的分离效率,研究了 IAA-MMIPs 对诸如人工尿样的复杂样品背景中 IAA 的吸附性能,分析其应用于血液净化领域去除尿毒症毒素分子的潜力。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

UV-Lambda35 型紫外-可见分光光度计(美国珀金埃尔默仪器有限公司);IKA-C-MAGHS7 型控温电磁搅拌器(德国 IKA 集团)。

吲哚乙酸(IAA,美国 Sigma-Aldrich 公司);六水氯化铁($FeCl_3\cdot 6H_2O$)、无水乙酸钠(NaAc)、1,6-己二胺、一缩二乙二醇、乙腈、甲醇、无水乙醇、乙酸、氯化钠(NaCl)、氯化钾(KCl)、氯化钙($CaCl_2$)、硫酸镁($MgSO_4$)、尿素($CO(NH)_2$)、氨水(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);甲基丙烯酸(MAA)、偶氮二异丁腈(AIBN)、乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);实验用水均为去离子水。

1.2　IAA-MMIPs 和 MNIPs 的合成

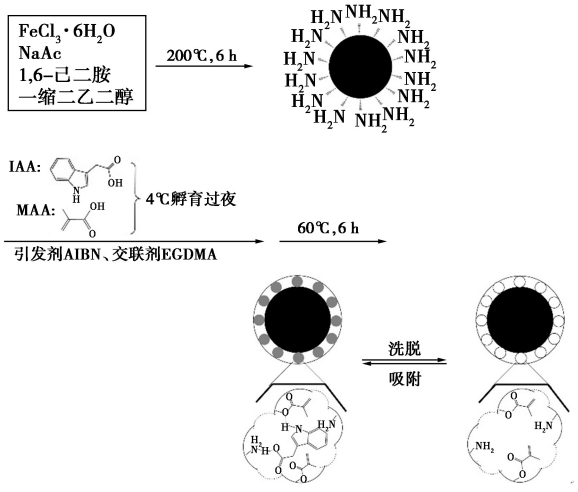


图 1　吲哚乙酸磁性分子印迹聚合物(IAA-MMIPs)的制备流程图

Fig.1　Flow chart of preparation of magnetic molecularly imprinted polymers of indole acetic acid (IAA-MMIPs)

1.2.1　Fe_3O_4@NH_2 的制备[16]

将 1.5 g $FeCl_3\cdot 6H_2O$、6 g NaAc 加入 45 mL 一缩二乙二醇中,搅拌至完全溶解后加入 9.75 g 1,6-己二胺,继续搅拌至溶液澄清,转移至高压反应釜中,200 ℃反应 6 h,反应完毕后将产物先后用去离子水、无水乙醇各洗涤 3 次,真空干燥得氨基化磁性材料(Fe_3O_4@NH_2)。

1.2.2　IAA-MMIPs 的制备

将 65 mg IAA、350 μL MAA 超声溶解于 30 mL 乙腈中,4 ℃避光孵育过夜,取出后加入 0.1 g Fe_3O_4@NH_2、25 mg AIBN、2 mL EGDMA,在超声作用下至分散均匀后,在 N_2 保护下,60 ℃避光反应 6 h。反应结束后,产物先后用 V(甲醇):V(乙酸)= 9∶1洗脱液、甲醇各洗涤 3 次,直至上清液中无 IAA 检出,冷冻干燥后得以 IAA 为模板的磁性分子印迹聚合物(IAA-MMIPs);作为对照,利用相同方法无模板制备磁性分子非印迹聚合物(MNIPs)。

1.3　吸附实验

1.3.1　动力学吸附实验

为探讨 IAA-MMIPs 对 IAA 的最佳聚合时间,进行动力学吸附实验。分别称取若干份 5 mg IAA-MMIPs 或 MNIPs 置于离心管中,各加入 5 mL 含 100 μg/mL IAA 的乙醇溶液,25 ℃恒温振荡孵育。在不同时间停止孵育,磁力分离 IAA-MMIPs(或 MNIPs)取上清液,紫外-可见分光光度计波长 221 nm 下测量吸光度,计算上清液中 IAA 含量,按公式(1)计算 IAA-MMIPs(或 MNIPs)对 IAA 的吸附量 Q(μg/mg)。

1.3.2　等温吸附实验

为探讨 IAA-MMIPs 对 IAA 的最大吸附量,进行等温吸附实验。分别称取若干份 5 mg IAA-MMIPs 或 MNIPs 于离心管中,各加入 5 mL 含不同浓度 IAA 的乙醇溶液,25 ℃恒温振荡孵育。1 h 后停止孵育,磁力分离 IAA-MMIPs(或 MNIPs)取上清液,紫外-可见分光光度计波长 221 nm 下测量吸光度,计算上清液中 IAA 含量,按公式(1)计算 IAA-MMIPs(或 MNIPs)对 IAA 的吸附量 Q(μg/mg)。

1.3.3　对人工尿样的吸附实验

为评价 IAA-MMIPs 在复杂样品环境下对 IAA 的吸附性能,进行人工尿样吸附实验。参考许定花等[17]人工尿样的制备方法,分别称取 1.41 g NaCl、0.28 g KCl、0.06 g $CaCl_2$、0.043 g

$MgSO_4$、1.73 g $CO(NH_2)_2$，加入 0.19 mL 25%氨水，用 0.02 mol/L 盐酸定容至 100 mL 配制人工尿样。基于等温吸附实验结果选择以 200 μg/mL 的 IAA 进行吸附实验探索。配制一系列 5 mL 含 200 μg/mL IAA 的人工尿样，后加入不同质量的 IAA-MMIPs 或 MNIPs（人工尿样与 IAA-MMIPs 或 MNIPs 的体积质量比（mL/mg）分别为 1∶1、1∶2、1∶3、1∶4、1∶6、1∶8、1∶10），将其置于 25 ℃恒温振荡孵育。1 h 后停止孵育，磁力分离 IAA-MMIPs（或 MNIPs）取上清液，紫外-可见分光光度计波长 221 nm 下测量吸光度，计算上清液中 IAA 含量，按公式（1）计算 IAA-MMIPs（或 MNIPs）对 IAA 的吸附量 Q（μg/mg）。

$$Q = (C_0 - C) \times V/m \quad (1)$$

式中：Q 为 IAA-MMIPs（或 MNIPs）对 IAA 的吸附量，μg/mg；C_0 为吸附前溶液 IAA 浓度，μg/mL；C 为吸附后溶液 IAA 浓度，μg/mL；V 为 IAA 溶液体积，mL；m 为 IAA-MMIPs（或 MNIPs）质量，mg。

1.4 IAA-MMIPs 的重复利用

为进一步评价洗脱模板 IAA 后回收的 IAA-MMIPs 对 IAA 再吸附性能，进行 IAA-MMIPs 重复利用实验。分别称取若干份 5 mg IAA-MMIPs 和 MNIPs 于离心管中，各加入 5 mL（120 μg/mL）IAA 溶液，25 ℃恒温振荡孵育。1 h 后停止孵育，磁力分离 IAA-MMIPs（或 MNIPs）取上清液。磁力分离的 IAA-MMIPs（或 MNIPs）先后用 V（甲醇）∶V（乙酸）= 9∶1洗脱液、甲醇各洗涤 3 次，直至上清液中无 IAA 检出，冷冻干燥后收集。将回收的 IAA-MMIPs 或 MNIPs，循环重复以上吸附、洗脱实验 4 次；将 5 次吸附实验后取得的上清液，紫外-可见分光光度计波长 221 nm 下测量吸光度，计算上清液中 IAA 含量，按公式（1）算出 IAA-MMIPs（或 MNIPs）对 IAA 的吸附量 Q（μg/mg）。

2 结果与讨论

2.1 IAA-MMIPs 合成反应的优化

在印迹反应过程中，模板分子、功能单体以及交联剂之间的比例对 MMIPs 的识别位点的准确性和选择性产生较大影响。参考蒋旭红等[18]探讨的模板分子、功能单体、交联剂三者反应物质的量比例及制备 MIPs 的方法，基于 MAA 作为功能单体一贯的良好性能，选择 MAA 为功能单体、EGDMA 为交联剂用于制备 IAA-MMIPs，进一步优化并选择模板分子、功能单体、交联剂的物质的量比为 1∶2∶10、1∶4∶20、1∶6∶30 进行深入考察，如图 2 所示，当聚合时间为 6 h、三者物质的量比为 1∶4∶20 时所制备的 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附效果最好，推测在此比例下制备的 IAA-MMIPs 表面的对 IAA 有特异性识别的分子印迹空穴数量最多，最有利于空穴内 MAA 识别 IAA 形成氢键；当偏离这个比例时，都将影响生成的特异性印迹空穴的数量及 MAA 对 IAA 的识别效率。

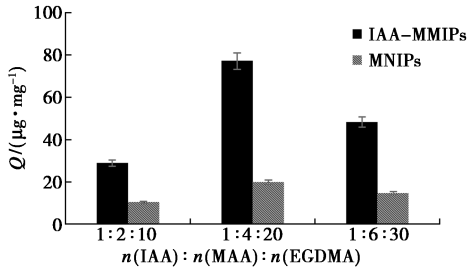


图 2 模板分子、功能单体、交联剂比例对 IAA-MMIPs & MNIPs 吸附 IAA 的影响

Fig.2 Effect of template molecule, functional monomer and crosslinking agent ratio on IAA-MMIPs & MNIPs adsorption of IAA

根据上述优化后的模板分子、功能单体、交联剂比例，进一步对聚合时间进行优化，探究在 2、4、6、12、18、24 h 不同聚合时间制备的 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附能力。如图 3 所示，随着聚合时间增加，IAA-MMIPs 对 IAA 吸附量呈先增后减趋势，且当聚合时间为 6 h 时吸附量最大。推测聚合时间较短时，与模板分子结构吻合的、具有特异性识别的空穴还未完全形成；而聚合时间过长时，功能单体易发生自身缔合，影响 IAA 与功能单体识别，无法形成足够数量的印迹腔。

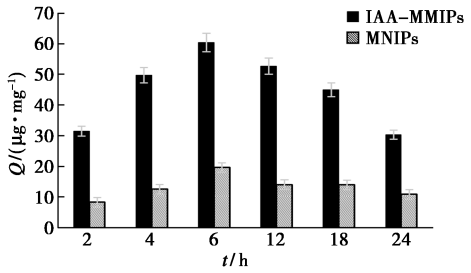


图 3 聚合时间对 IAA-MMIPs & MNIPs 吸附 IAA 的影响

Fig.3 Effect of polymerization time on IAA-MMIPs & MNIPs adsorption of IAA

2.2 IAA-MMIPs 对 IAA 的动力学吸附曲线

动力学吸附实验结果如图 4 所示，在 1 h 内 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附量随吸附时间增加而快速增加，在 1 h 后 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附量

随吸附时间增加而趋于稳定。对比 IAA-MMIPs 和 MNIPs 对 IAA 的吸附曲线可知,在 1 h 内 IAA-MMIPs 和 MNIPs 都有随吸附时间增加对 IAA 吸附量增加的趋势,但二者增加的速率差异明显,且 IAA-MMIPs 对 IAA 吸附量恒大于 MNIPs。这是因为 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附主要是特异性吸附,在 1 h 内 IAA 快速进入 IAA-MMIPs 的印迹空穴,并通过形成氢键而相对稳定的滞留在空穴内;而 MNIPs 对 IAA 的吸附主要是通过 MNIPs 表面的非特异性吸附。1 h 后,随着没有被 IAA 结合的印迹空穴或聚合物表面非特异吸附位点越来越少,吸附过程趋于稳定。

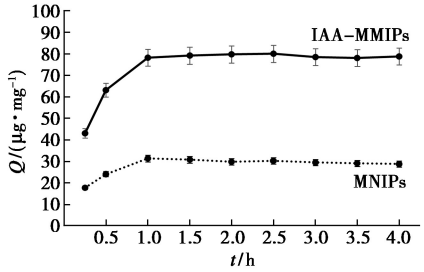


图 4　IAA-MMIPs & MNIPs 对 IAA 的动力学吸附曲线

Fig.4　Kinetic adsorption curve of IAA-MMIPs & MNIPs for IAA

为进一步研究 IAA-MMIPs 的吸附特性,将准一级、准二级动力学吸附模型用于拟合 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附特性[19]。根据拟合数据对比,图 4 数据更符合拉格尔格伦(Lagergren)准一级动力学吸附模型。Lagergren 准一级动力学吸附模型的方程式为:

$$Q = Q_t^* [1 - \exp(-k_f t)] \quad (2)$$

其中,Q 为 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附量,μg/mg;Q_t^* 表示 IAA-MMIPs 对 IAA 的平衡吸附量,μg/mg;k_f 表示一级吸附速率常数,t 表示吸附时间,h。

由图 5 可知,准一级动力学模型计算的 Q_t 值(≈79.8 μg/mg)与实验测出的 Q_t 值(≈78.3 μg/mg)吻合较好。Lagergren 准一级动力学吸附

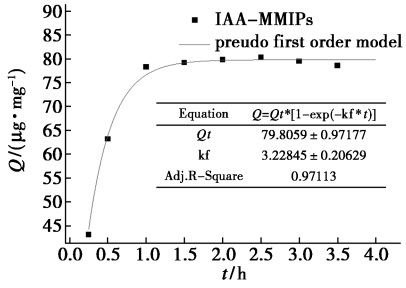


图 5　IAA-MMIPs 对 IAA 的动力学吸附拟合曲线

Fig.5　Kinetic adsorption curve of IAA-MMIPs for IAA

模型表明,影响 IAA-MMIPs 对 IAA 吸附量 Q 值的最主要变量是时间。

2.3　IAA-MMIPs 对 IAA 的等温吸附曲线

等温吸附实验结果如图 6 所示,当 IAA 浓度为 0~120 μg/mL 时,IAA-MMIPs 随 IAA 浓度增加对 IAA 吸附量快速上升;IAA 浓度为 120~200 μg/mL 时,IAA-MMIPs 随 IAA 浓度增加对 IAA 吸附量有一定增加,但增长速率较缓;IAA 浓度 200~400 μg/mL 时,IAA-MMIPs 随 IAA 浓度增加对 IAA 吸附量无明显变化,表明 IAA-MMIPs 对 IAA 吸附趋于饱和状态,最大吸附量为 96 μg/mg。由图 6 分析可得,IAA-MMIPs 和 MNIPs 的吸附量均随 IAA 浓度的增大而增大,且 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附量始终大于 MNIPs,同时按公式(3)计算得印迹因子约为 2.5。这说明 IAA-MMIPs 对 IAA 有较好的吸附性能,能形成特异性识别空穴识别 IAA 且当特异性空腔逐渐被占据至饱和后,吸附量基本趋于稳定。

$$IF = Q_{\text{IAA-MMIPs}} / Q_{\text{MNIPs}} \quad (3)$$

其中,$Q_{\text{IAA-MMIPs}}$ 是 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附量,μg/mg;Q_{MNIPs} 是 MNIPs 对 IAA 的吸附量,μg/mg,IF 为印迹因子。

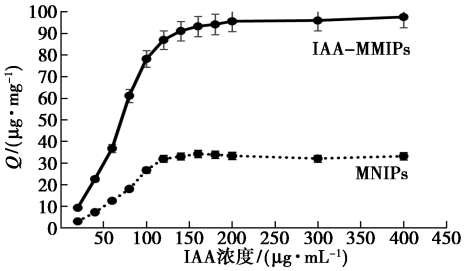


图 6　IAA-MMIPs & MNIPs 对 IAA 的等温吸附曲线

Fig.6　Isothermal adsorption curve of IAA-MMIPs & MNIPs for IAA

2.4　IAA-MMIPs 对人工尿样中 IAA 的吸附实验

通过 IAA-MMIPs 对人工尿样中 IAA 的吸附实验,可以更加客观的评估 IAA-MMIPs 在复杂样品背景下对 IAA 的吸附性能。如图 7 所示,随着吸附体系内投入的 IAA-MMIPs(或 MNIPs)的质量增加,IAA 溶液与 IAA-MMIPs 体积质量比(mL/mg)减小,IAA-MMIPs(或 MNIPs)对 IAA 的吸附都不断增加;但 IAA-MMIPs 对 IAA 吸附量始终远大于 MNIPs。当 IAA 溶液与 IAA-MMIPs 体积质量比(mL/mg)为 1∶4,按公式(3)计算得此时 IAA-MMIPs 的印迹因子为 2.6。当 IAA 溶液与 IAA-MMIPs 体积质量比(mL/mg)变为 1∶6、1∶8、

1∶10 时,IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附量 Q(μg/mg)值呈下降趋势,而体系中未被吸附的游离 IAA 含量仅略下降,推测此时 IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附已呈动态平衡状态。由此表明,当体积质量比为 1∶4时,IAA-MMIPs 对 IAA 的吸附效率最高。由于人工尿样样品背景复杂,且主要溶剂为水而非乙醇,IAA-MMIPs 离在乙醇溶剂下能达到的最大吸附量还有很大差距,但考虑到实际的应用环境,通过增加体系中 IAA-MMIPs 的量仍可以获得较好的吸附效果。

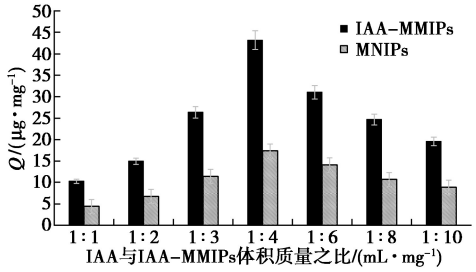


图 7 IAA-MMIPs & MNIPs 对人工尿样中 IAA 的吸附

Fig.7 Adsorption of IAA in artificial urine by IAA-MMIPs & MNIPs

2.5 IAA-MMIPs 的可重复使用性

将与功能单体结合的模板分子洗脱掉后可实现 IAA-MMIPs 对 IAA 的重复吸附。对印迹聚合物进行 5 次吸附-洗脱循环实验,以进一步评价 IAA-MMIPs 的稳定性以及特异性吸附能力。实验结果如图 8 所示,IAA-MMIPs 对 IAA 首次吸附量可达 80 μg/mg,在经历 5 次循环试验后对 IAA 吸附量仍可占首次吸附量的 94.8%,推测在各次重复吸附实验之前存在少量洗脱不完全的现象,但模板分子洗脱后再次形成的空腔仍可重复吸附 IAA。由此可说明,IAA-MMIPs 具有较强的稳定性且对 IAA 有较优良的识别选择能力。

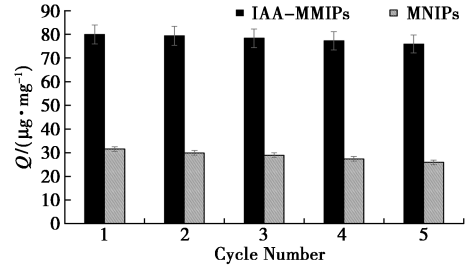


图 8 IAA-MMIPs 在 5 次吸附-洗脱循环中对 IAA 的吸附量

Fig.8 Adsorption capacity of IAA-MMIPs to IAA in five adsorption-elution cycles

3 结论

本文将氨基修饰的磁性材料与 MIT 联用,设计了一种制备特异性吸附 IAA 的 MIPs 的方法。通过动力学吸附和等温吸附等实验发现,IAA-MMIPs 最佳聚合时间为 6 h,且在 1 h 时对 IAA 的吸附达到平衡,最大吸附量约为 96 μg/mg,印迹因子约为 2.5,此结果表明 IAA-MMIPs 对 IAA 有较强的选择吸附性和吸附效率。同时 IAA-MMIPs 具有良好的稳定性,印迹聚合物在 5 次吸附-洗脱循环的实验后对 IAA 仍有较大吸附量,表现出较强的可重复利用性。在对含 IAA 的人工尿样的吸附实验中,当加入的 IAA 溶液与 IAA-MMIPs 体积质量比为 1∶4(mL/mg)时,印迹因子约为 2.6,说明 IAA-MMIPs 在应用于复杂样品中有良好潜力,在血液透析领域有一定应用前景。

参考文献:

[1] MADERO M, CANO K B, CAMPOS I, et al. Removal of protein-bound uremic toxins during hemodialysis using a binding competitor[J]. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2019, **14**(**3**): 394-402.

[2] 成云,曹学森,邹建洲.肠源性尿毒症毒素硫酸对甲酚和硫酸吲哚酚的研究进展[J].中国临床医学,2015, **22**(**6**):815-818.

[3] STEENBEKE M, VALKENBURG S, GRYP T, et al. Gut microbiota and their derived metabolites, a search for potential targets to limit accumulation of protein bound uremic toxins in chronic kidney disease[J]. *Toxins* (*Basel*), 2021, **13**(**11**): 809.

[4] CHEN L, WANG X, LU W, et al. Molecular imprinting: Perspectives and applications[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**(**8**): 2 137-2 211.

[5] VIVEIROS R, REBOCHO S, CASIMIRO T. Green strategies for molecularly imprinted polymer development[J]. *Polymers* (*Basel*), 2018, **10**(**3**): 306.

[6] LI G Z, ROW K H. Recent applications of molecularly imprinted polymers (MIPs) on micro-extraction techniques [J]. *Sep. Purif. Rev.*, 2018, **47**(**1**): 1-18.

[7] SUN D, SONG Z, ZHANG Y, et al. Recent advances in molecular-imprinting-based solid-phase extraction of antibiotics residues coupled with chromatographic analysis [J]. *Front. Environ. Chem.*, 2021, **2**: 703 967.

[8] 张杰,唐丽,卜明,等.铜滤膜基环丙沙星分子印迹复合膜的制备、吸附性能及表面增强拉曼散射活性研究

[J].化学试剂,2022,**44**(**6**):850-857.

[9]LOBATO A,PEREIRA E A,GONÇALVES L M.Combining capillary electromigration with molecular imprinting techniques towards an optimal separation and determination[J].*Talanta*,2021,**221**:121 546.

[10]WU K,SU D,LIU J,et al.Magnetic nanoparticles in nanomedicine:A review of recent advances[J].*Nanotechnology*,2019,**30**:502 003.

[11]LIU S,YU B,WANG S,et al.Preparation,surface functionalization and application of Fe_3O_4 magnetic nanoparticles[J].*Adv.Colloid.Interface.Sci.*,2020,**281**:102 165.

[12]HUANG S,XU J,ZHENG J,et al.Synthesis and application of magnetic molecularly imprinted polymers in sample preparation[J].*Anal. Bioanal. Chem.*, 2018, **410**(**17**):3 991-4 014.

[13]MEHMET D,CEM E,BORIS M.Recent advances on core-shell magnetic molecularly imprinted polymers for biomacromolecules[J].*TrAC Trends Anal.Chem.*,2019, **114**:202-217.

[14]ALI Z M,RIZQI U A,HANDAYANI N,et al.Removal of phthalate ester compound from PVC plastic samples using magnetic molecularly imprinted polymer on the surface of superparamagnetic Fe_3O_4 (Fe_3O_4 @ MIPs)[J].*Environ. Nanotechnol. Monitor. Manage.*, 2022, **17**: 100 646.

[15]LI C,MA X,ZHANG X,et al.Preparation of magnetic molecularly imprinted polymer nanoparticles by surface imprinting by a sol-gel process for the selective and rapid removal of di-(2-ethylhexyl) phthalate from aqueous solution[J].*J.Sep.Sci.*,2017,**40**(**7**):1 621-1 628.

[16]刘浩,欧阳敬禹,刘恋,等.一种制备唾液酸磁性表面分子印迹聚合物的新方法[J].化学试剂,2022,**44**(**1**):73-79.

[17]许定花,刘丽强,郑蓓蓓,等.胶体金免疫层析法参数的优化[J].食品科学,2009,**30**(**20**):155-159.

[18]蒋旭红,张汉辉,周昱喆,等.喜树碱分子印迹聚合物的计算机模拟及性能[J].高分子材料科学与工程,2021,**37**(**6**):99-108.

[19]EL-SAYED H E M,EL-SAYED M M H.Assessment of food processing and pharmaceutical industrial wastes as potential biosorbents:A review[J].*Biomed. Res. Int.*, 2014,**2 014**(**10**):146 769.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0296 化学试剂,2022,44(12),1768~1774

分离提取技术

菱角壳木质素提取分离及其抗氧化活性评价

李锋[a,b],毛海立[a,b],曾承露[a],徐平*[a]
(黔南民族师范学院 a.化学化工学院,b.黔南环境治理与污染控制工程研究中心,贵州 都匀 558000)

摘要:为研究菱角壳木质素的结构和功能特性,采用 4 种方法提取分离菱角壳中木质素,利用紫外吸收光谱、凝胶渗透色谱、傅里叶变换红外光谱和热重分析进行木质素结构表征,并对其抗氧化活性进行评价。结果表明:4 种方法提取的菱角壳木质素结构保留完整,主要有紫丁香基和愈创木酚基结构单元组成。除碱木质素外,其他木质素的相对分子量较低,且分散度均小于 2.5。热重分析表明菱角壳木质素热解过程主要发生在 200~500 ℃之间。此外,4 种木质素均表现出良好的抗氧化活性,其中在木质素浓度为 0.4 mg/mL 时,AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 对 DPPH 自由基清除率分别可达 84.63%、86.62%和 62.3%。通过研究以期为菱角壳组分分离和高值化开发利用提供技术支撑。

关键词:菱角壳;木质素;结构表征;抗氧化活性;热解
中图分类号:TQ35 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1768-07

Evaluation of Antioxidant Activity of Lignin Extracted from Water Caltrop Shell *LI Feng*[a,b],*MAO Hai-li*[a,b],*ZENG cheng-lu*[a],*XU ping**[a](a.School of Chemistry and Chemical Engineering,b.Qiannan Engingineering Research Center for Environmental Governanen and Contamination Control,Qiannan Normal College for Nationalities,Duyun 558000,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1768~1774

Abstract:Four lignin samples were isolated and their structural characteristic were investigated using ultraviolet spectroscopy (UV),gel permeation chromatography (GPC),infrared spectroscopy (FT-IR) and thermogravimetric analysis (TGA).The evaluation of the antioxidant activity showed that the benzene ring of lignin with syringl and guaiacyl units remained complete.Compared to AL,the other lignin samples presented low relative molecular mass and polydispersity index (PDI<2.5).TGA showed that the thermal stability of lignin samples was excellent,and most of them degraded in the temperature range of 200~500 ℃.Moreover,these four samples exhibited distinct antioxidant activity.Under the lignin concentration of 0.4 mg/mL,the capability of AAL,*p*-TsOH,and Bet/LA samples to scavenge DPPH radical were up to 84.63%,86.62% and 62.3%,respectively.These findings provide a novel way to fractionate lignin from water caltrop shell,contributing to extend the opportunities of lignin valorization into added-value products.

Key words:water caltrop shell;lignin;structural characterization;antioxidant;pyrolysis

菱角是我国多个地区的重要经济作物,每年菱角食品加工产生大量果壳,其中含有丰富的多糖和多酚等活性物质,并已深入开展相关研究。然而,有关菱角壳中占比最大的“三素”组分的研究相对较少。作为“三素”之一的木质素,因其是天然芳香族有机聚合物,且含有多种活性官能团,如羟基、羧基和甲氧基等,故可将其转化为高附加值化学品,应用于化工、医药、食品和能源等领域。

木质素提取方法种类繁多,如碱法、酸法、酶法、有机溶剂法等[1-3],但不同工艺分离的木质素结构存在较大差异,导致其应用领域也不同。Luo 等[4]利用 3 种有机溶剂提取杨木木质素,结果发现不同溶剂提取的木质素中苯丙烷基结构单元之间的连接键存在显著差异,如利用甲醇提取的木

收稿日期:2022-04-23;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:贵州省教育厅青年科技人才成长资助项目(黔教合 KY[2020]204);贵州省科技计划资助项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 545);黔南民族师范学院引进高层次人才研究资助专项项目(QNSY2019RC11);贵州省普通高等高校工程研究中心资助项目(黔教合 KY 字[2018]487 号)。
作者简介:李锋(1982-),男,河北石家庄人,博士,副教授,主要研究方向为农业废弃生物质资源高值化利用。
通讯作者:徐平,E-mail:zengcl@ sgmtu.edu.cn。
引用本文:李锋,毛海立,曾承露,等.菱角壳木质素提取分离及其抗氧化活性评价[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1768-1774。

质素在碳的 α 位羟基发生反应形成甲氧基。崔兴凯等[5]利用5 种方法提取甘蔗渣木质素并研究其结构及热解特性,结果表明 5 种木质素相对分子量和热解特性存在较大差异,其中乙酸分离木质素的酚羟基含量和重均分子量均高于 Acetosolv 木质素。Pin 等[6]利用不同类型质子型离子液体提取甘蔗渣木质素,发现[Etid][Lac]型离子液体分离的木质素中 β-O-4 键可达 48.2%,而[2He][Lac]型离子液体分离的木质素中 β-O-4 键仅为 19.3%。Wei 等[7]采用有机溶剂法和球磨法提取桉树木质素,分析结果显示磨木木质素中 β-O-4、β-β、β-5 和 β-1 键的比例分别为 52.19%、15.38%、5.13%和 1.44%,而有机溶剂法提取木质素中 4 种化学键相对较少,分别为 7.74%、5.71%和 0.82%,且不含有 β-1 键;此外,磨木木质素中甲氧基含量高于有机溶剂法提取的木质素,但其羟基含量低于有机溶剂法提取;进一步通过木质素抗氧化活性试验,发现有机溶剂法提取木质素清除自由基能力明显高于磨木木质素。综上所述,木质素提取方法不同,从而导致其结构和生物活性存在较大差异。

目前,关于菱角壳木质素的提取分离、组成结构及其潜在的生物活性功能尚未有系统研究,因此,本研究利用 4 种不同方法分离菱角壳木质素,并采用紫外吸收光谱、红外光谱、凝胶渗透色谱和热重分析等技术手段对其化学结构和热解特性进行研究,此外,并进一步评价菱角壳木质素的抗氧化活性。该研究通过比较不同方法分离的木质素在化学结构、分子量、热稳定性和抗氧化活性存在的差异,以期为探索不同方法分离菱角壳木质素及其高值化利用提供有益参考。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

GreatWall HWCL-3 型集热恒温磁力搅拌油浴锅(郑州长城科工贸有限公司);TGL-16M 型台式冷冻高速离心机(上海卢湘仪离心机有限公司);TU-1901 型双光束紫外可见分光光度计(北京普析仪器有限公司);Nicolet iS20 型傅里叶变换红外光谱仪(美国赛默飞世尔科有限公司);TDA/DSC 2 型热重/差热同步分析仪(瑞士梅特勒-托利多仪器公司);waters1525/waters 2414 型液相色谱-凝胶渗透色谱仪(美国沃世特科技公司)。

石油醚(分析纯)、1,4-二氧六环(分析纯)、乙醚(分析纯)、对甲苯磺酸(分析纯)、乳酸(分析纯)、甜菜碱(分析纯)、1,1-二苯基-2-苦基肼(HPLC≥98.5%)(上海麦克林生化科技有限公司);无水乙醇(分析纯)、冰乙酸(分析纯)、氢氧化钠(分析纯)、硫酸(分析纯)、吡啶(分析纯)、醋酸酐(分析纯)、四氢呋喃(色谱纯)(国药集团化学试剂有限公司)。菱角壳购自山东省微山县本地农贸市场,自然风干,粉碎后过 80 目标准筛,收集备用。

1.2　实验方法

1.2.1　化合物低共熔溶剂(DES)的合成

甜菜碱作为氢键受体,乳酸作为氢键供体,按 n(甜菜碱):n(乳酸)= 1:2混合后,置于 80 ℃恒温的油浴锅中反应 2 h,充分混合成为透明均一液体,得到甜菜碱/乳酸低共熔溶剂(Bet/LA),取出冷却后密封保存,备用。

1.2.2　不同方法制备木质素

1.2.2.1　碱法提取木质素

1 g 菱角壳粉末与 10 mL 浓度为 3%的 NaOH 溶液充分混合后,置于 90 ℃油浴锅中,搅拌反应 90 min,过滤得到澄清黑液,逐滴加入 4%硫酸至黑液中,调节溶液至 pH 2.0,离心得到析出固体,水洗至中性,用 V(1,4-二氧六环):V(水)= 9:1溶液溶解固体,离心除去不溶物,减压浓缩液体,加入 10 倍体积的去离子水,析出木质素,离心,获得木质素固体,冷冻干燥后得到碱木质素,标记为 AL。

1.2.2.2　乙酸法提取木质素

在固液比(质量浓度 g/mL,下同)为 1:10 条件下,菱角壳粉末与含 0.3%硫酸的 55%乙酸/水溶液充分混合后,置于 104 ℃油浴锅中,搅拌反应 120 min,过滤去除残渣,液体通过旋蒸浓缩,添加 10 倍体积去离子水,析出固体,离心得到木质素固体,用水洗至中性,冷冻干燥后得到乙酸木质素,标记为 AAL。

1.2.2.3　对甲苯磺酸法提取木质素

提取方法参考文献[8]中描述方法适当修改,具体方法如下:10 g 菱角壳粉末与 100 mL 质量分数为 40%的对甲苯磺酸(p-TsOH)溶液混匀后,置于 80 ℃油浴锅中,搅拌反应 20 min,冷却后离心得到透明液体,用去离子水稀释至 p-TsOH

质量分数为4%,析出木质素固体,用去离子水洗涤至中性,冷冻干燥后得到木质素,标记为 *p*-TsOH。

1.2.2.4 低共熔溶剂(DES)法提取木质素

菱角壳粉末与甜菜碱/乳酸 DES 充分混合后(固液比为 1∶20),置于 120 ℃油浴锅中,搅拌反应 6 h,冷却后离心得到透明液体,残渣用无水乙醇洗涤 3~5 次,合并过滤液体,减压蒸发出无水乙醇,将浓缩液缓慢加入 4 L 去离子水中,随后收集析出固体沉淀。用无水乙醇多次洗涤析出木质素,确保无 DES 残留;将离心得到的 DES 提取木质素冷冻干燥,标记为 Bet/LA。

以上 4 种粗木质素均按照文献[5]描述的方法进一步纯化。

1.3 木质素结构表征

1.3.1 紫外光谱分析

将一定质量木质素溶解于氢氧化钠溶液(pH 12)和 1,4-二氧六环溶液后,利用 TU-1901 紫外分光光度计在波长 200~400 nm 范围内,进行光谱扫描。

1.3.2 傅里叶变换红外光谱(FT-IR)分析

取 1 mg 干燥纯化的木质素与 100 mg 光谱纯溴化钾在玛瑙研钵中充分研磨至粒径小于 2 μm,利用压片机进行制样,获得厚度均匀透明的薄片,采用 Nicolet iS20 FT-IR 进行图谱扫描,波数范围为 500~4 000 cm^{-1},扫描次数 32 次,分辨率 4 cm^{-1}。

1.3.3 凝胶渗透色谱分析

按照文献[9]描述的方法对木质素进行乙酰化,2 mg 乙酰化木质素完全溶于 1 mL 四氢呋喃(THF),用有机系滤头过滤溶液,取 10 μL 进样,采用凝胶渗透色谱仪测定相对分子量,配备 Agilent PLgel 5 μm MIXED-C 色谱柱,柱温:35 ℃,流动相:四氢呋喃,流速:1 mL/min,以不同分子量聚苯乙烯作为标准品绘制标准曲线。

1.3.4 热重分析

木质素热解特性采用热重/差热同步分析仪进行测试,在高纯氮气(纯度 99.999%)的氛围下,测定温度范围:30~1 000 ℃,升温速率:20 ℃/min。

1.4 木质素抗氧化活性测定

将不同质量木质素溶于体积分数为 90% 1,4-二氧六环/水溶液中,制得 0.2~1.0 mg/mL 的木质素溶液,取 0.1 mL 的木质素溶液置于 10 mL 棕色离心管中,加入 3.9 mL(质量浓度为 25 mg/L) DPPH 的乙醇溶液,摇匀后,放置于 25 ℃的水浴摇床中,静置 30 min 后,利用紫外分光光度计在波长 517 nm 处测量溶液吸光度。根据以下公式计算 DPPH 自由基清除率:

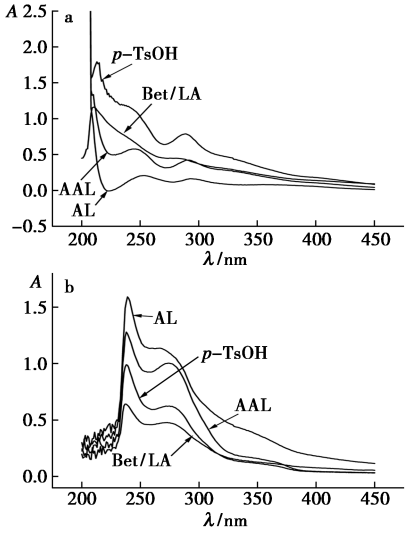
$$\text{DPPH 自由基清除率}(\%) = (A_0 - A_i)/A_0 \times 100\%$$

式中:A_0 为空白组吸光度,A_i 为待测样品吸光度。

2 结果与讨论

2.1 菱角壳木质素紫外吸收光谱分析

木质素结构中存在大量苯环结构和共轭羰基等活性基团,因此对紫外光具有强烈的吸收性能。图 1 为 4 种木质素在氢氧化钠溶液和 1,4-二氧六环溶液中的紫外吸收光谱图,其中 4 种木质素在 1,4-二氧六环溶液中存在相似的紫外吸收光谱图,而在氢氧化钠溶液中时木质素吸收峰可能由于活性基团种类或含量差异较大,吸收峰位置出现蓝移或红移。在氢氧化钠溶液中时,4 种木质素在 210 nm(共轭烯键)、240~250 nm(共轭双键的 π-π^* 跃迁产生的 K 吸收带)和 285~295 nm 附近有明显的吸收峰[10],但 Bet/LA 在 250 nm 附近未有明显吸收峰,可能是由于木质素中官能团相互作用导致出现特征吸收峰叠加现象,以及 AL 和 AAL 在 210 nm 处的吸收峰出现蓝移。在 1,4-二氧六环溶液中,AL、AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 仅在 240 nm 处和 280 nm 处出现吸收峰,而 210 nm 处未出现吸收峰。通常情况下在 280 nm 处吸收



a.NaOH 溶液;b.1,4-二氧六环溶液

图 1 木质素样品的紫外光谱图

Fig.1 UV spectrum of lignin samples

峰被认为是木质素特征峰(苯环的吸收带),但菱角壳木质素在碱溶液中 290 nm 处出现吸收峰,可能是由于苯环的取代基不同,导致苯环上的 π 电子云密度降低,并且碱性溶液会使木质素中的酚羟基解离,从而出现最大吸收波长发生一定程度的红移[11]。

2.2　菱角壳木质素相对分子量

为了解 4 种菱角木质素的相对分子量和分布均匀性,采用凝胶渗透色谱测量木质素样品的数均分子量(M_n)、重均分子量(M_w)和分散度(PDI),结果如表 1 所示。4 种木质素分子量存在较大差异,AL、AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 的 M_w 分别为 42312、10149、16482 和 4 737 g/mol,AL 的 M_w 最大,由此表明利用碱法提取木质素较好的保留了菱角壳中原始木质素结构。然而,利用 DES 分离的木质素的 M_w 最低,与其他利用 DES 提取木质素结果类似,可能是由于低共熔溶剂可以解聚木质素大分子结构中的芳醚键等化学键,使其降解为小分子物质溶出[12]。此外,碱木质素的分散度较大(PDI:6.21),表明其分子量分布较广,而利用乙酸、*p*-TsOH 和 DES 分离得到的木质素分散度较小,均未超过 2.5,表明此类方法得到的木质素分子结构更均一。综上所述,碱法和有机溶剂法(乙酸和 *p*-TsOH)适合应用于高分子量的木质素,DES 法适合分离低分子量的木质素,木质素分子量的高低会直接影响其应用领域。

表 1　木质素样品的重均分子量(M_w)及其分散度(PDI:M_w/M_n)

Tab.1　Average molecular weights (M_w) and polydispersity indexes (PDI:M_w/M_n) of lignin samples

类型	M_n/(g·mol^{-1})	M_w/(g·mol^{-1})	PDI
AL	6 813	42 312	6.21
AAL	4 140	10 149	2.45
p-TsOH	7 640	16 482	2.15
Bet/LA	3 022	4 737	1.56

2.3　菱角壳木质素红外光谱分析

FT-IR 能够直观反应木质素的特征化学结构和功能基团,图 2 为 4 种木质素的红外吸收光谱图,参考已发表文献总结木质素红外光谱图吸收峰的归属[13-15]。4 种木质素光谱图相似度较高,表明它们的化学结构和官能团组成较相似,由于官能团含量存在差异,导致特征吸收峰的强度差别较大。为比较 4 种木质素官能团的相对含量,以 1 510 cm^{-1}处的吸收峰(木质素的特征吸收峰,归属于芳香族苯环骨架振动)作为参比[11]。AL、AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 均在 3 400、2 930 和 2 845 cm^{-1}附近存在吸收峰,表明木质素结构中存在羟基、甲基、亚甲基和甲氧基。木质素中代表羟基特征峰(约 3 400 cm^{-1}附近)与木质素特征峰(1 510 cm^{-1}处的吸收峰)的吸收强度比值(I_{3400}/I_{1510}),可以反映其羟基相对含量。AL、AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 的特征峰相对强度比值分别为 0.9、0.6、0.68 和 0.75,AL 吸收峰相对强度比值较高,表明利用碱法提取的菱角木质素结构中含有较多羟基功能团。

利用乙酸、*p*-TsOH 和 DES 提取的 3 种木质素在 1 720 cm^{-1}处存在明显吸收峰,其归属于非共轭的酮、羰基或酯基的 C═O 伸缩振动,而碱木质素中不存在此吸收峰,表明此 3 种方法在提取木质素过程中破坏了部分苯环结构并生成醌型结构[11]。4 种木质素均在 1 615、1 510、1 424 cm^{-1}处存在较强吸收峰,分别归属于苯环骨架振动与 C═O 伸缩振动、苯环骨架振动(*G*>*S*)和苯环骨架振动结合 C—H 在平面变形,以上 3 个吸收峰代表木质素结构的特征峰,说明木质素提取过程中苯环骨架结构保留完好。此外,在 1 335、1 218、1 125 cm^{-1}附近存在吸收峰归属于紫丁香基单元结构(*S* 型),1 260 cm^{-1}处吸收峰为愈创木酚基环和 C═O 伸缩振动,表明菱角壳木质素属于典型的 *G*/*S* 型木质素[16]。综上所述,由红外光谱图分析结果可知,4 种方法提取菱角木质素结构中的官能团及化学键类型存在的差异,可能会导致其生物活性存在差异。

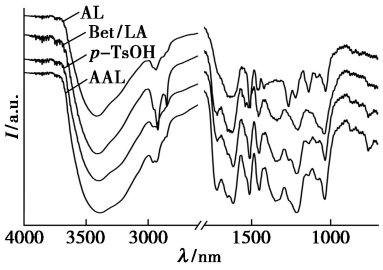


图 2　不同溶剂提取的木质素红外光谱图

Fig.2　FT-IR spectra of lignin samples extracted with different solvents

2.4　菱角壳木质素热稳定性

木质素是通过多种化学键连接苯丙烷基单元

结构形成的高分子聚合物,化学键的类型和含量会直接影响其热解特性,可以用来评价不同方法提取木质素化学结构中存在的差异。在升温速率为 20 ℃/min,菱角壳木质素从室温至 1 000 ℃的热失重曲线大致可分为 3 个阶段,如图 3 所示,4 种木质素的热失重曲线存在较大不同,主要表现在热解温度和热解速度。第一阶段为 30~120 ℃之间,主要为木质素中的自由水和结合水的挥发,4 种木质素失重率均未超过 10%。第二阶段为 200~400 ℃,4 种木质素分解速率加速,此阶段主要是木质素的热降解,涉及化学键断裂,主要是芳醚结构的 C—O、C—C 的断裂和侧链氧化(如羰基化、羧基化或脱氢反应等)[17]。4 种木质在失重率和热解速率上存在较大差异,表明木质素含有的 β-O-4 键、C—C 键的含量及化学官能团类型和数量不同,其中 AAL 的失重最明显,说明其热稳定性较差。当温度高于 400 ℃以上时,此阶段主要是木质素骨架结构苯环的 C—C 键裂解和脱甲氧基[18,19],所有木质素的失重速率和失重率均趋于平缓,至 1 000 ℃时,AL、AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 的碳残渣率分别为 36.82%、38.35%、40.67%和 39.91%。此外,由 DTG 曲线可知,AL、AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 的最大失重速率对应的热解温度分别为 370、319、336 和 340 ℃。AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 最快失重峰的热解温度较低,可能主要是由于它们分子量较低,需要热解断裂的化学键能较少。综上所述,菱角壳木质素的热稳定依次为:*p*-TsOH>Bet/LA>AAL>AL,对甲苯磺酸法提取的木质素较适合应用于开发对热稳定性要求高的生物材料。

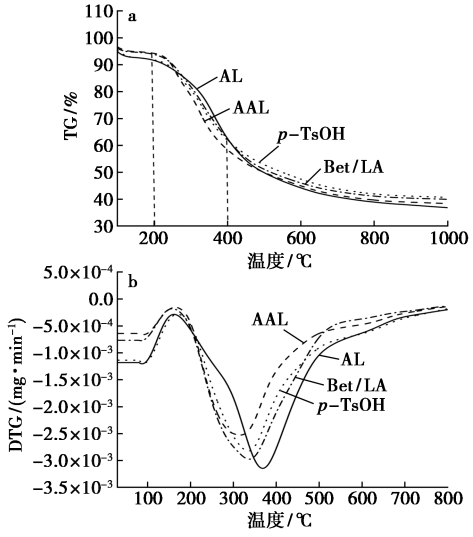


图 3 木质素样品的 TG(a)和 DTG(b)曲线

Fig.3 TG (a) and DTG (b) curves of lignin samples

2.5 菱角壳木质素抗氧化活性

近年来,已有研究表明木质素结构中存在大量酚羟基和脂肪族羟基,在清除自由基方面表现出良好的活性,因此,选择常用的 DPPH 作为自由基试剂,考察不同方法分离的菱角木质素的抗氧化活性。4 种木质素对 DPPH 自由基的清除能力,如图 4 所示。4 种菱角壳木质素均呈现随着浓度增加,其 DPPH 清除能力逐渐增强,但不同类型木质素对 DPPH 的清除能力存在较大差异。AAL 和 *p*-TsOH 在较低浓度(0.2 mg/mL)时,均表现出较好的自由基清除能力,DPPH 清除率分别可达 73.9%和 76.47%,而 Bet/LA 和 AL 的清除率分别为 41.66%和 7.92%;随着木质素浓度增加,AAL 和 *p*-TsOH 对 DPPH 的清除能力趋于稳定,维持在 86%~87%之间,当浓度达到 1 mg/mL 时,Bet/LA 的 DPPH 清除能力也可达到 87.93%;以上结果表明木质素浓度在一定范围时,其 DPPH 的清除能力也趋于饱和状态;同时,这 3 种木质素的相对分子量较小且分散度分布较窄,这是由于连接木质素结构单元的 β-O-4 断裂后,产生较多羟基结构,从而使它们的抗氧化能力保持较强活性[20]。AL 对 DPPH 的清除率最高才达到 40.5%,远低于其他 3 种木质素,可能是由于其结构中的甲氧基和酚羟基形成分子内氢键,从而使其抗氧化活性降低[21]。4 种木质素的抗氧化能力存在较大差异,说明木质素样品在发生氧化还原反应时能够提供电子转移的氢质子数量有着显著不同,进而影响其抗氧化能力[21]。Dizhbite 等[22]研究发现木质素结构中的酚羟基和脂肪族羟基对其抗氧化能力具有促进作用。

与已报道的其他类木质素抗氧化活性进行比较,Yun 等[23]利用有机溶剂分离的毛竹木质素对 DPPH 自由基清除能力进行评价,发现当木质素浓度为 1.0 mg/mL 时,清除率才能达到 80%以上;龚卫华等[24]利用乙酸提取的葵花籽壳木质素,当浓度达到 4 mg/mL 时,DPPH 清除率才能达到 80%以上;朱梦妮等[25]通过碱法分离核桃壳、稻壳、玉米秸秆和芦苇木质素,当木质素浓度为

0.4 mg/mL 时,对 DPPH 自由基的清除率在 14.9%~53.5%之间。然而,本研究发现利用乙酸和对甲苯磺酸提取的菱角木质素浓度在 0.4 mg/mL 时,表现出良好的自由基清除能力,DPPH 自由基清除率均可达到 80%以上;以上分析结果表明菱角壳木质素具有作为天然抗氧化剂的潜力。

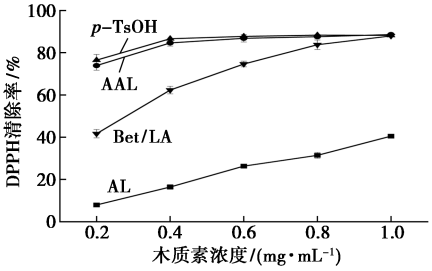


图 4　木质素样品的 DPPH 自由基清除能力

Fig.4　DPPH radical scavenging capacity of lignin samples

3　结论

利用 NaOH、乙酸、对甲苯磺酸和 DES 法从菱角壳中分离得到 4 种木质素,紫外吸收光谱图和红外光谱图结果显示木质素结构中较完整保留芳香族结构(紫丁香基和愈创木酚基结构单元)和多种类型官能团。由于分离方法不同,得到的木质素相对分子量也存在较大差异,其中碱木质素具有较高的相对分子量和分散度,而其他方法分离的木质素相对分子量低且分布较窄。从热解特性分析,4 种木质素样品热失重温度主要集中于 200~500 ℃之间,均具有较好的热稳定性。进一步评价 4 种菱角壳木质素抗氧化活性,结果显示当木质素浓度为 1 mg/mL 时,AAL、*p*-TsOH 和 Bet/LA 对 DPPH 自由基清除率最大值分别为 88.6%、88.2%和 87.93%,均表现出良好的抗氧化活性,由此表明菱角壳木质素具备作为天然抗氧化剂的潜力。

本研究利用乙酸、对甲苯磺酸和 Bet/LA DES 分离的菱角壳木质素分子量分布窄且生物活性较好,解决了传统碱法提取的木质素存在的相对分子量分布较广的问题,为开发环境友好的木质素分离技术提供借鉴。本研究尚未完全阐明不同方法提取的木质素分子结构中 β-O-4、β-β、β-5、β-1 等化学键和官能团(如甲基、甲氧基和酚羟基等)在其结构中所占比例的问题,故不能详细阐述在低浓度时不同类型木质素的抗氧化活性存在较大差异。下一步研究应着重关注以下两方面:1)利用核磁共振技术深入研究木质素的主要官能团与其抗氧化活性之间的关系;2)探索新颖木质素选择性溶解体系,尽可能保留木质素原始结构,如 β-O-4 键在提取过程中不被破坏。

参考文献:

[1]LIU E,SEGATO F,PRADE R A,et al.Exploring lignin depolymerization by a bi-enzyme system containing aryl alcohol oxidase and lignin peroxidase in aqueous biocompatible ionic liquids[J].*Bioresource Technol.*,2021,**338**:125 564.

[2]SATLEWAL A,AGRAWAL R,BHAGIA S,et al.Natural deep eutectic solvents for lignocellulosic biomass pretreatment:Recent developments,challenges and novel opportunities[J].*Biotechnol.Adv.*,2018,**36**(**8**):2 032-2 050.

[3]CHEN Z,RAGAUSKAS A,WAN C.Lignin extraction and upgrading using deep eutectic solvents[J].*Ind. Crop. Prod.*,2020,**147**:112 241.

[4]LUO H,ABU-OMAR M M.Lignin extraction and catalytic upgrading from genetically modified poplar[J].*Green Chem.*,2018,**20**(**3**):745-753.

[5]崔兴凯,赵雪冰,刘德华.五种甘蔗渣分离木质素热解特性及动力学[J].化工进展,2017,**36**(**8**):2 910-2 915.

[6]PIN T C,NAKASUA P Y S,MATTEDI S,et al.Screening of protic ionic liquids for sugarcane bagasse pretreatment[J].*Fuel*,2018,**235**(**1**):1 506-1 514.

[7]WEI X,LIU Y,LUO Y,et al.Effect of organosolv extraction on the structure and antioxidant activity of eucalyptus kraft lignin[J].*Int. J. Biol. Macromol.*,2021,**187**:462-470.

[8]崔莹,甘林火,李爱多,等.一步法快速提取浅色甘蔗渣木质素的工艺优化[J].精细化工,2020,**37**(**9**):1 864-1 869;1 925.

[9]刘金科,杨桂花,齐乐天,等.胆碱类低共熔溶剂选择性分离杨木中木质素的研究[J].中国造纸,2020,**39**(**4**):1-9.

[10]金春德,杨巍,韩申杰,等.制造无胶纤维板过程中木质素的变化规律——以酸性蒸气蒸煮热磨制造方法为例[J].东北林业大学学报,2014,**42**(**4**):89-92.

[11]崔兴凯,陈可,赵雪冰,等.甘蔗渣木质素的结构及其对纤维素酶解的影响[J].过程工程学报,2017,

17(**5**):1 002-1 010.

[12]BRANDT A,CHEN L,VAN DNGEN B E,et al.Structural changes in lignins isolated using an acidic ionic liquid water mixture[J].*Green Chem.*,2015,**17**(**11**):5 019-5 034.

[13]POPOVA Y A,SHESTAKOV S L,BELESOV A V,et al.Comprehensive analysis of the chemical structure of lignin from raspberry stalks (*Rubus idaeus* L.)[J].*Int.J.Biol.Macromol.*,2020,**164**:3 814-3 822.

[14]HE M K,HE Y L,LI Z Q,et al.Structural characterization of lignin and lignin-carbohydrate complex (LCC) of sesame hull[J].*Int.J.Biol.Macromol.*,2022,**209**:258-267.

[15]RAMAKOTI B,DHANAGOPAL H,DEEPA K,et al.Solvent fractionation of organosolv lignin to improve lignin homogeneity:Structural characterization[J].*Bioresource Technol.Rep.*,2019,**7**:100 293.

[16]杨增玲,梅佳琪,曹聪,等.基于红外光谱的不同农作物秸秆磨木木质素差异表征[J].农业工程学报,2018,**34**(**19**):219-224.

[17]LIN X,SUI S,TAN S,et al.Fast pyrolysis of four lignins from different isolation processes using Py-GC/MS[J].*Energies*,2015,**8**(**6**):5 107-5 121.

[18]曾诚,宋国杰,孙海彦,等.甘油预处理蔗渣的木质素分离提取及结构表征[J].化工进展,2020,**39**(**11**):4 418-4 426.

[19]王则祥,李航,谢文銮,等.木质素基本结构、热解机理及特性研究进展[J].新能源进展,2020,**8**(**1**):6-14.

[20]程鹏,郭宗伟,许阳蕾,等.甲酸/盐酸胍低共熔溶剂温和高效分离毛竹木质素[J].精细化工,2022,**39**(**2**):345-351.

[21]黄曹兴,房伶晏,赖晨欢,等.不同预处理对毛竹木质素抗氧化性的影响[J].林业工程学报,2018,**3**(**3**):73-80.

[22]DIZHBITE T,TELYSEVA G,JURKJANE V,et al.Characterization of the radical scavenging activity of lignins—Natural antioxidants[J].*Bioresource Technol.*,2004,**95**(**3**):309-317.

[23]YUN J,WEI L,LI W,et al.Isolating high antimicrobial ability lignin from bamboo kraft lignin by organosolv fractionation[J].*Front.Bioeng.Biotech.*,2021,**9**:363.

[24]龚卫华,马玥,吕霞,等.葵花籽壳木质素的结构分析及抗氧化活性[J].食品科学,2017,**38**(**7**):23-28.

[25]朱梦妮,田维珍,王兴,等.不同来源木质素抗氧化活性研究[J].中国造纸学报,2019,**34**(**4**):14-20.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0301　化学试剂,2022,44(12),1775~1781

基于苄基三乙基溴化铵和正辛酸的低共熔溶剂的制备及其在分散液液微萃取中的应用

葛丹丹*[1],黄兴[2],马兴娅[1],石毓秀[1]
(1.昆明学院 化学化工学院,云南 昆明　650214;
2.中国热带农业科学院 环境与植物保护研究所,海南 海口　571101)

摘要:以苄基三乙基溴化铵和正辛酸制备出新型低共熔溶剂,并作为萃取溶剂建立了漩涡辅助分散液-液微萃取结合高效液相色谱测定 3 种苏丹红染料的方法。对影响萃取效率的各种参数,包括低共熔溶剂的组成、萃取时间、萃取剂用量、溶液 pH 值和盐浓度等进行了优化。结果表明最佳萃取条件为:以苄基三乙基溴化铵与正辛酸物质的量比 1∶2制备出的低共熔溶剂为萃取溶剂,萃取剂用量为 50 μL,萃漩涡时间为 2 min,溶液 pH 7,盐浓度为 0 mg/mL。在最优化条件下,3 种苏丹红染料在 8~1 000 ng/mL 范围内线性关系良好,相关系数均大于 0.995 6,检出限和定量限范围分别为 2~2.5 ng/mL 和 6~8 ng/mL,对果汁和环境水样进行加标实验,回收率为 82.3%~111.5%,相对平均偏差范围为 0.5%~7.2%。方法简单、快速、绿色环保,可用于真实样品中苏丹红染料的分析检测。

关键词:低共熔溶剂;分散液-液微萃取;苏丹红染料;饮料分析;水样分析
中图分类号:O661　**文献标识码**:A　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1775-07

Preparation of A Deep Eutectic Solvent Based on Benzyltriethylammonium Bromide and Octanoic Acid and Its Application in Dispersion Liquid-liquid Microextraction *GE Dan-dan**[1], *HUANG Xing*[2], *MA Xing-ya*[1], *SHI Yu-xiu*[1] (1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Kunming University, Kunming 650214, China; 2. Environment and Plant Protection Institute, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences, Haikou 571101, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1775~1781

Abstract: A new hydrophobic deep eutectic solvent (DES), formed from benzyltriethylammonium bromide and octanoic acid, was used as an extraction solvent in vortex-assisted dispersive liquid-liquid microextraction combined with high-performance liquid chromatography for the preconcentration and detection of three Sudan dyes from food samples. Factors affecting the extraction efficiency including the type and volume of extraction solvent, extraction time, solution pH and salt concentration were optimized. The optimum extraction conditions were: volume of extraction solvent was 50 μL, vortex time was 2 min, solution pH was 7, salt concentration was 0 mg/mL. Under the optimized condition, a linear range was in the range of 8~1 000 ng/mL with a correlation coefficient higher than 0.995 6, limits of detection ranged from 2 to 2.5 ng/mL, and limits of quantification from 6 to 8 ng/mL. The food samples were spiked with 20, 50, and 100 ng/mL of Sudan dyes, and the extraction recoveries ranged from 82.3% to 111.5% with RSDs ranging from 0.5% to 7.2%. The developed method is simple, quick, and environmentally friendly, which can be applied to detect the Sudan dyes in real food samples.

Key words: deep eutectic solvent; dispersive liquid-liquid microextraction; Sudan dyes; drink analysis; water analysis

苏丹红染料是一类具有偶氮结构合成的偶氮染料。因其较强的染色能力、低廉的价格以及较强的着色能力,使其在墨水、汽油、塑料、地板抛光剂等工业中应用广泛[1]。由于苏丹红类物质及其衍生物具有致癌性[2-4],国际癌症研究总署已将其列为 3 类致癌物,在世界范围内已禁止其作为食品添加剂使用[5]。但是由于经济利益的驱使,仍有不法商贩把苏丹红违法加入食品进行染色[6]。因此,建立简单、高效、可靠的苏丹红染料检测方法显得尤为重要。

由于真实样品相对复杂且苏丹红含量低,在

收稿日期:2022-04-25;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:云南省高校食品安全检测技术重点实验室项目(2019);云南省地方本科高校基础研究联合专项资金项目面上项目(ZX20220116);海南省院士创新平台资金专业学位项目(2021);云南省研究生教学案例库项目建设《高等分离工程》教学案例库建设资助项目(2022)。
作者简介:葛丹丹(1986-),女,云南玉溪人,博士,副教授,主要研究方向为样品前处理技术,E-mail:dandangeiris@163.com。
引用本文:葛丹丹,黄兴,马兴娅,等.基于苄基三乙基溴化铵和正辛酸的低共熔溶剂的制备及其在分散液液微萃取中的应用[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1775-1781。

仪器测定前需对其进行分离富集。近年来,许多样品前处理方法如磁固相萃取法[7]、基质固相分散法[8]、浊点萃取法[9]、分子印迹萃取法[10]、液液微萃取法(Dispersive liquid-liquid microextraction,DLLME)[11,12]等已成功用于食品中苏丹红染料的检测中。其中,DLLME 因优异的绿色化学指标和较高的萃取效率而备受青睐[13]。作为 DLLME 的核心部分,萃取溶剂的选择是目标有机污染物能否被高效萃取的关键因素[14]。传统萃取溶剂主要是氯仿、四氯化碳、氯苯等有机溶剂和离子液体,但其大多具有毒性,且部分具有挥发性,因此,研究高性能、易于制备且价廉的绿色溶剂已成为 DLLME 的研究热点。低共熔溶剂(Deep eutectic solvent,DES)作为离子液体和有机溶剂的替代溶剂被提出,它具有成本低、制备简单、纯度高、可生物兼容和绿色环保的优点[15,16]。DES 通常由两种及以上的廉价绿色组分混合而成,包括氢键供体(Hydrogen bond donor,HBD)和氢键受体(Hydrogen bond acceptor,HBA),不同组分因为氢键作用相互连接形成溶剂,其熔点相比较单一组分熔点降低,且对有机、无机化合物具有良好的萃取吸附能力[17-19]。自 2015 年首次报道以来,国内外高校和科研机构已把 DES 用于 DLLME 萃取水相样品中的待测物。如氯化胆碱和苯酚合成的 DES,已广泛用于微萃取水相样品中的苯系物和多环芳烃、孔雀石绿、磺胺类药物、抗抑郁药物、有机磷农残等物质[20-22]。但上述研究所使用的 DES 均为水溶性,在水中易分解,这已成为制约 DES 在样品前处理中应用的关键因素之一[23]。因此,设计及制备稳定的疏水性 DES 极为必要。目前,国内外科研工作者已开始设计及合成疏水性的 DES。甲基三辛基氯化铵和四丁基溴(氯)化铵作为氢键受体和脂肪酸(醇)等氢键供体合成出强疏水性 DES 是研究应用最广泛的,已成功用于微萃取水相样品中的多种物质[24-26]。如本课题组把薄荷醇和正癸酸合成的 DES 用于液相微萃取水样中的紫外吸收剂和尼泊金酯类物质[27-29]。但目前报道的疏水性 DES 种类仍较有限,大部分是季铵盐类和薄荷醇类,制备出新的 DES 将有利于其在样品前处理中的应用。

因此,本研究以苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基溴化铵、苄基三丁基氯化铵、苄基三丁基溴化铵作为氢键受体与正辛酸作为氢键供体制备出新型低共熔溶剂,并作为萃取溶剂用于漩涡辅助 DLLME(Vortex-assisted DLLME,VA-DLLME)中,并与高效液相色谱连用检测样品中的苏丹红 G、Ⅲ、Ⅳ。对影响萃取效率的因素包括萃取溶剂的组成和体积、萃取时间、溶液 pH 和盐浓度进行了优化。最后将所发展的方法用于饮料和环境水样中苏丹红染料的检测中。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Zorbax Eclipse C_{18} 型色谱柱、LC1260 型液相色谱仪(美国安捷伦公司);DZF-6020 型真空干燥箱(上海一恒科技有限公司);ME204/02 型万分之一天平(瑞士梅特勒-托利多公司);Vortex-Genie2 型涡旋振荡器(美国 Scientific Industries 公司);超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

苏丹红 G(98%)、苏丹红Ⅲ(98%)、苏丹红Ⅳ(99%)、苄基三乙基溴化铵(98%)、苄基三丁基溴化铵(98%)、苄基三乙基氯化铵(98%)、苄基三丁基氯化铵(98%)、正辛酸(98%)(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);氢氧化钠、盐酸(分析纯,百灵威科技有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯,德国默克公司)。实验用水为美国 Millipore 纯水系统制得的高纯水。

将各标准品用乙腈配制成为 0.1 mg/mL 的标准储备液,然后在 4 ℃下储存备用。分别准确移取适量上述储备液用高纯水稀释至 80 ng/mL 的混合标准工作液。

研究所用西瓜果汁、树莓果汁购买于本地超市(昆明),水样采集于滇池和宝象河。对于每个样品,用 0.45 μm 的滤膜过滤后备用。加标样是把储备液加入过滤过的样品中,保存在玻璃容器中置于 4 ℃下避光保存。

1.2 DES 的制备

把各氢键受体和正辛酸按一定的物质的量比精确称取后,置于 50 mL 圆底烧瓶中,放入磁子后在 70 ℃下不断搅拌至固体完全溶解,直到液体呈透明澄清的均一液体。所制备的 DES 冷却至室温,保存在干燥器中备用。

1.3 VA-DLLME

为了进行 VA-DLLME,把 8 mL 水溶液/样品转移到 10 mL 塑料离心管中,然后加入 50 μL DES 到该水溶液中。然后将混合溶液置于旋涡仪上混匀,以确保 DES 能完全分散到水相中,分散过程中可观察到离心管中逐渐形成了细小 DES

液滴,溶液呈白色浑浊状。之后把离心管转移至离心机中,5 000 r/min 离心 5 min 后,可观察到溶液分成两层。最后收集下层的 DES 相注入进样瓶中,加入 50 μL 甲醇稀释的 DES,最后把液体注入高效液相色谱系统进行分析。

1.4　高效液相色谱条件

液相条件:流动相由乙腈(A)和水相(B)组成,$V(A):V(B)=95\%:5\%$ 等度洗脱。流速为 1 mL/min,柱温为 30 ℃,进样体积为 10 μL,苏丹红 G 和苏丹红Ⅲ的检测波长是 480 nm,苏丹红Ⅳ的检测波长是 515 nm。

2　结果与讨论

2.1　DES 的组成

氢键供体和氢键受体的组成是影响 DES 形成和萃取效率的重要因素之一。本实验以苄基三乙基溴化铵、苄基三丁基溴化铵、苄基三乙基氯化铵或苄基三丁基氯化铵为氢键受体,正辛酸为氢键供体,以不同物质的量比制备出 DES(DES-1~6),如表 1 所示,并对这些 DES 进行萃取效率研究,实验结果如图 1 所示。由图可知,DES-2 对苏丹红染料的萃取峰面积最大,因此最终选择苄基三乙基溴化铵和正辛酸组成的 DES 做进一步研究优化。

氢键供体和氢键受体的物质的量比对 DES 的理化性质有显著影响,为研究物质的量比对萃取效率的影响,实验对 n(苄基三乙基溴化铵)和 n(正辛酸)= 1:2、1:3和 1:4的 DES 对苏丹红染料的萃取效率进行了探究,物质的量比大于 1:2的 DES 由于黏度过大或者合成过程中有固体析出没有进行讨论。结果如图 2 所示,n(氢键受体):n(氢键供体)= 1:2时苏丹红染料的响应峰面积达到峰值。因此,选择 n(苄基三乙基溴化铵)和 n(正辛酸)= 1:2时制备出的 DES 作为萃取溶剂。

表 1　低共熔溶剂的制备[注]

Tab.1　Preparation of deep eutectic solvents

缩写	氢键受体	物质的量比
DES-1	苄基三乙基氯化铵	1:2
DES-2	苄基三乙基溴化铵	1:2
DES-3	苄基三丁基氯化铵	1:2
DES-4	苄基三丁基溴化铵	1:2
DES-5	苄基三乙基溴化铵	1:3
DES-6	苄基三乙基溴化铵	1:4

注:氢键供体为正辛酸。

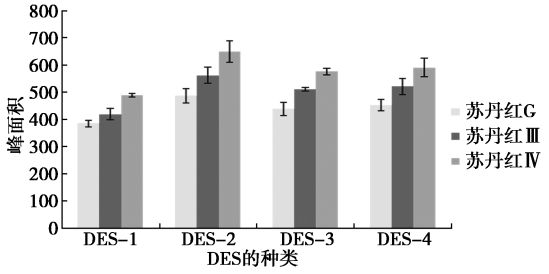


图 1　DES 类型对萃取效率的影响

Fig.1　Effect of the type of DES on the extraction efficiency

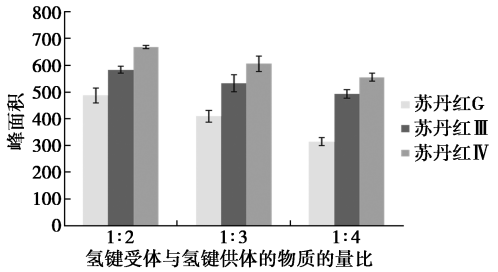


图 2　氢键受体和氢键供体的物质的量比对萃取效率的影响

Fig.2　Effect of substantial amount ratio of HBA and HBD of DES on the extraction efficiency

2.2　DES 的体积

分析物进入萃取剂是一个扩散的过程,过小会导致待测物不能被萃取完全,因此为了达到较好的萃取效果,需考察萃取剂体积对萃取效率的影响。实验考察了 50、75、100、150 和 200 μL 的 DES 对萃取效率的影响。由图 3 可知,在相同的萃取时间内,当萃取剂体积在 50~200 μL 时,随着萃取溶剂体积的增大,萃取的苏丹红染料的峰面积反而减小。原因是随着溶剂体积增加,稀释作用导致峰面积降低。因此,实验采用 50 μL 的萃取溶剂进行后续实验。

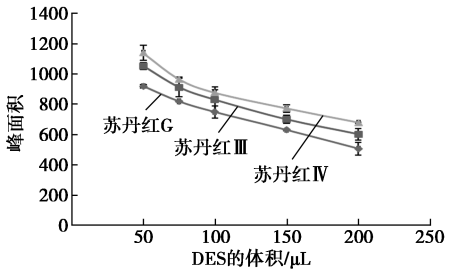


图 3　DES 的体积对萃取效率的影响

Fig.3　Effect of DES volume on the extraction efficiency

2.3　萃取时间

在 DLLME 过程中,分析物在萃取平衡时的萃取量达到最大,时间过长或过短萃取效果都会受到影响,达到萃取平衡所需时间,即为萃取时间,本实验用旋涡时间来反应萃取时间。考察了

旋涡时间分别为 1、2、3 和 4 min 时方法对苏丹红染料萃取效率的影响。由图 4 所示,当旋涡时间为 2 min 时,峰面积达到最大,之后随萃取时间的增加,峰面积略有下降。其可能原因是随着萃取时间的增加,少部分苏丹红染料会从萃取溶剂中溢出至水溶液中,使得苏丹红染料在萃取溶剂中的浓度降低。综合考虑,选取萃取时间为 2 min 进行后续实验。

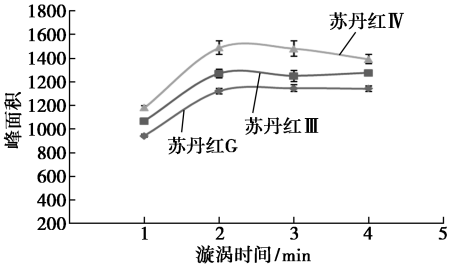


图 4 漩涡时间对萃取效率的影响

Fig.4 Effect of vortex time on the extraction efficiency

2.4 溶液 pH

溶液 pH 对萃取过程中的萃取效果和萃取速率有一定的影响,调整溶液 pH 可以改变一些非中性目标分析物在溶液中的电离平衡,使其尽可能转变为中性分子,提高萃取效率,本实验中所涉及到的 3 种苏丹红染料是中性分子,在酸性或碱性环境中不会发生解离。本实验以 0.5 mol/L HCl 和 0.5 mol/L NaOH 溶液来调节样品溶液的 pH 值,分别考察 pH 为 3、5、7(不调节)、9 和 11 时对萃取效果的影响。由图 5 知,当溶液的 pH 处于 3~7 时萃取效果最好,随着 pH 值进一步增加至 9 和 11,峰面积略有降低。因此,为了操作简便,本实验中不再添加试剂调节溶液的 pH 值。

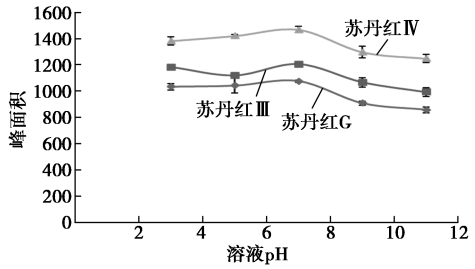


图 5 溶液 pH 值对萃取效率的影响

Fig.5 Effect of solution pH on the extraction efficiency

2.5 盐浓度

在样品溶液中加入一定量的无机盐,一方面可增加溶液的离子强度,降低分析物的溶解度,从而提高萃取效率;另一方面无机盐加入也会产生负面影响,过高的无机盐浓度会降低物质的传质速度,导致萃取效率降低。因此,实验考察了 NaCl 的质量浓度分别为 0、1、3、5、10 mg/mL 时对目标分析物萃取效率的影响。从图 6 可以看出,当 NaCl 质量浓度为 0 mg/mL 时,萃取效果最好,随着 NaCl 含量的增加,萃取效率逐渐降低,可能是加入盐导致样品黏度增加,使得苏丹红染料由水相到 DES 相的扩散速率降低,进而导致萃取效率降低。故选择不加入 NaCl。

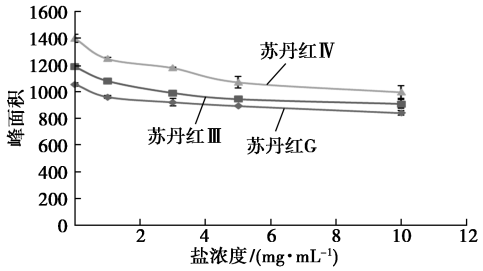


图 6 盐浓度对萃取效率的影响

Fig.6 Effect of salt concentration on the extraction efficiency

2.6 特征量分析

为了验证基于 DES 的 VA-DLLME 方法的可靠性,在实验的最优条件,依次考察了这 3 种苏丹红染料各自的线性范围、相关系数、定量限、检出限和精密度这 5 个分析特征量,结果汇总于表 2 中。由结果可知,3 种苏丹红染料的线性范围均为 8~1 000 ng/mL,线性相关系数(r^2)不低于 0.995 6。本实验中用日间精密度和日内精密度来考察方法的精密度。在相同实验条件下,选择线性范围内 10 ng/mL 的目标分析物作为加标浓度,在一天内平行检测 6 次和连续 6 天每天检测一次所得结果计算相对标准偏差(Relative standard deviations,RSD),日内 RSD 为 2.7%~3.6%,日间

表 2 该方法的线性范围、相关系数、检出限、定量限和相对标准偏差

Tab.2 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⁻¹)	相关系数	检出限/(ng·mL⁻¹)	定量限/(ng·mL⁻¹)	相对标准偏差(n=6)/%	
					日内	日间
苏丹红Ⅰ(Sudan Ⅰ)	8~1 000	0.997 2	2	6	3.6	4.1
苏丹红Ⅲ(Sudan Ⅲ)	8~1 000	0.995 6	2.5	8	3.1	5.8
苏丹红Ⅳ(Sudan Ⅳ)	8~1 000	0.996 8	2.5	8	2.7	4.7

RSD 为 4.1%~5.8%。这些结果说明该方法重现性良好,可满足日常分析的要求。以信噪比等于 3(S/N = 3)时对应的质量浓度定义为检出限(LOD),3 种苏丹红染料的检出限范围为 2~2.5 ng/mL。以信噪比等于 10(S/N = 10)时对应的质量浓度作为定量限(LOQ),3 种苏丹红染料的定量限均在 8 ng/mL 以下。

2.7　与现有方法的对比

将本方法与文献中其他苏丹红染料微萃取方法进行对比,包括 DLLME[30],基于离子液体的 DLLME(Ionic liquid DLLME,IL-DLLME)[31]、磁固相萃取(Magnetic solid phase extraction,MSPE)[32]和原位离子液体 DLLME(In-situ-IL-DLLME)[33],所得结果列于表 3 中。如结果所示,本方法得到的重现性结果与其他微萃取结果相当,检出限略高于其他微萃取方法,其可能的原因是 DES 和苏丹红的相互作用为氢键、π-π 和静电等弱相互作用,方法缺乏更为有效的萃取因素。为了提高方法的检出限,在低共熔溶剂中引入功能化基团使其具备与待测物相互作用位点,将有助于提高方法的检出限。另外,与其他微萃取方法相比,本方法所需萃取时间最短,节约时间成本。最后,本方法所用萃取溶剂无需使用有毒的有机溶剂或离子液体,而是绿色环保的 DES,对实验人员和环境友好。

表 3　本方法与其他萃取方法分析特征量的对比

Tab.3　Comparison of analytical features of different extraction methods

方法	萃取溶剂	检出限/(ng·mL^{-1})	相对标准偏差(RSD)/%	萃取时间/min	参考文献
DLLME	氯苯	0.18~0.46	3.7~5.9	37	[30]
IL-DLLME	1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐	0.428~1.454	1.42~6.19	10	[31]
MSPE	乙腈	0.0039~0.017	2.6~9.4	15	[32]
In-situ IL-DLLME	1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐	0.299~0.655	0.97~7.85	6	[33]
VA-DLLME	DES-2	2.0~2.5	0.4~7.6	7	本方法

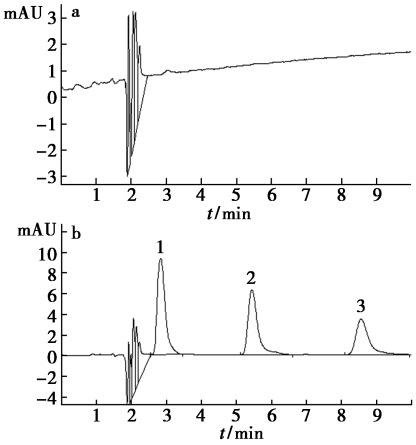
2.8　实际样品的分析

为了考察发展方法的有效性和实用性,把所发展的方法用于西瓜味饮料、树莓饮料和环境水样中苏丹红染料的检测中,结果列于表 4 中。由表中结果可知,4 种样品中均未检测到目标分析物,说明这 4 种真实样品中的苏丹红染料的含量低于该检测方法的检出限或未添加苏丹红染料。为研究本方法的基质效应,对实际样品进行加标(25、50、100 ng/mL),对每个样品在其加标浓度下平行测定 3 次,加标回收率为 82.3%~111.5%、相对标准偏差的结果在 0.4%~7.2%范围之内。从实验结果可以看出,该方法满足真实食品样品的分析测定。图 7 为西瓜汁未加标和加标 25 ng/mL 的色谱图。

表 4　实际样品中苏丹红的平均回收率和相对标准偏差

Tab.4　Average recoveries and RSD of Sudan dyes in real samples

样品	待测物	25 ng/mL		50 ng/mL		100 ng/mL	
		回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
西瓜味饮料	Sudan G	95.4	2.3	97.6	0.4	96.1	2.3
	Sudan Ⅲ	95.1	3.1	85.8	3.6	90.0	0.9
	Sudan Ⅳ	97.3	1.1	98.7	2.8	85.7	2.4
树莓饮料	Sudan G	100.7	4.5	93.3	5.1	88.6	7.2
	Sudan Ⅲ	99.4	1.1	98.5	3.1	93.7	0.8
	Sudan Ⅳ	96.7	3.5	82.3	5.7	96.1	3.1
河水	Sudan G	98.6	5.8	97.6	0.5	92.3	5.3
	Sudan Ⅲ	91.2	7.1	99.3	2.8	98.1	0.6
	Sudan Ⅳ	96.5	2.4	95.4	3.5	90.5	4.1
湖水	Sudan G	111.5	6.3	92.1	6.0	96.5	3.4
	Sudan Ⅲ	96.5	5.0	99.2	1.4	90.1	2.4
	Sudan Ⅳ	97.4	1.3	100.1	2.8	100.7	3.0



苏丹红 G(峰 1)、苏丹红Ⅲ(峰 2)和苏丹红Ⅳ(峰 3)

图 7　西瓜汁未加标(a)和加标(b)色谱图(加标浓度为 25 ng/mL)

Fig.7　Chromatograms of watermelon juice sample before (a) and after (b) spiked of 25 ng/mL of analytes

3　结论

本文建立了基于 DES 的 VA-DLLME 样品前

处理方法,并与高效液相色谱连用,实现了食品样品中 3 种苏丹红染料(苏丹红 G、Ⅲ、Ⅳ)的分析检测。与大量使用有机溶剂、反复净化和浓缩萃取的传统样品前处理方法相比,本方法只使用了 50 μL 的 DES 作为萃取溶剂,无需使用分散剂,减少了有机溶剂的使用。在最优化条件下,方法取得了较宽的(如 8~1 000 ng/mL)、相关度较好(其中 $r^2 \geqslant 0.995\ 6$)的线性范围、较低的 LOD(2~2.5 ng/mL)和 LOQ(6~8 ng/mL)以及较好的精密度。且通过对实际样品的检测表明,该方法的回收率为 82.3%~111.5%,RSD 均低于 7.2%,这些结果说明该方法在实际样品中有良好的应用性,可用于真实样品中苏丹红染料的分析。

参考文献:

[1] YAN H, QIAO J, PEI Y, et al. Molecularly imprinted solid-phase extraction coupled to liquid chromatography for determination of Sudan dyes in preserved beancurds[J]. *Food Chem.*, 2012, **132**: 649-654.

[2] PAN H, FENG J, HE G X, et al. Evaluation of impact of exposure of Sudan azo dyes and their metabolites on human intestinal bacteria[J]. *Anaerobe*, 2012, **18**: 445-453.

[3] QI P, ZENG T, 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.

[4] KUJAWA J, KUJAWSKI W, KOTER S, et al. Efficiency of grafting of Al_2O_3, TiO_2 and ZrO_2 powders by perfluoroalkylsilanes[J]. *Colloids Surf. A*, 2013, **420**: 64-73.

[5] MO Z, ZHANG Y, ZHAO F, et al. Sensitive voltammetric determination of Sudan I in food samples by using gemini surfactant-ionic liquid-multiwalled carbon nanotube composite film modified glassy carbon electrodes [J]. *Food Chem.*, 2010, **121**: 233-237.

[6] KILINÇ E, ÇELIK K S, BILGETEKIN H. γ-Fe_2O_3 Magnetic nanoparticle functionalized with carboxylated multiwalled carbon nanotube for magnetic solid phase extractions and determinations of Sudan dyes and Para Red in food samples[J]. *Food Chem.*, 2018, **242**: 533-537.

[7] WANG Y P, SUN Y, WANG Y, et al. Determination of Sudan dyes in environmental water by magnetic mesoporous microsphere-based solid phase extraction ultra fast liquid chromatography [J]. *Anal. Methods*, 2013, **5**(**6**): 1 399-1 406.

[8] ENRIQUEZ-GABEIRAS L, GALLEGO A, GARCINUNO R M, et al. Interference-free determination of illegal dyes in sauces and condiments by matrix solid phase dispersion (MSPD) and liquid chromatography (HPLC-DAD) [J]. *Food Chem.*, 2012, **135**(**1**): 193-198.

[9] CHEN B, HUANG Y M. Dispersive liquid-phase microextraction with solidification of floating organic droplet coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of sudan dyes in foodstuffs and water samples[J]. *J. Agr. Food Chem.*, 2014, **62**(**25**): 5 818-5 826.

[10] YAN H, QIAO J D, WANG H, et al. Molecularly imprinted solid-phase extraction combined with ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of four Sudan dyes in sausage samples[J]. *Analyst*, 2011, **136**(**12**): 2 629-2 634.

[11] GE D, SHAN Z, PANG T, 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**(**15**): 3 873-3 880.

[12] BAZREGAR M, RAJABI M, YAMINI Y, et al. Centrifugeless dispersive liquid-liquid microextraction based on salting-out phenomenon followed by high performance liquid chromatography for determination of Sudan dyes in different species[J]. *Food Chem.*, 2018, **244**: 1-6.

[13] SAJID M. Dispersive liquid-liquid microextraction coupled with derivatization: A review of different modes, applications, and green aspects [J]. *TrAC-Trend Anal. Chem.*, 2018, **106**: 169-182.

[14] LI G, ROW K H. Utilization of deep eutectic solvents in dispersive liquid-liquid micro-extraction[J]. *TrAC-Trend Anal. Chem.*, 2019, **120**: 115 651.

[15] ÖZEL N, ELIBOL M. A review on the potential uses of deep eutectic solvents in chitin and chitosan related processes[J]. *Carbohyd. Polym.*, 2021, **262**: 117 942.

[16] GUTIERREZ A, ATILHAN M, APARICIO S. Molecular dynamics study on water confinement in deep eutectic solvents[J]. *J. Mol. Liq.*, 2021, **339**: 116 758.

[17] ALAM M A, MUHAMMAD G, MOFIJUR M, et al. Choline chloride-based deep eutectic solvents as green extractants for the isolation of phenolic compounds from biomass[J]. *J. Clean. Prod.*, 2021, **309**: 127 445.

[18] WANG W, LEE D J. Lignocellulosic biomass pretreatment by deep eutectic solvents on lignin extraction and saccharification enhancement: A review[J]. *Michrochem. J.*, 2019, **147**: 832-837.

[19] ELIK A, BINGÖL D, ALTUNAY N. Ionic hydrophobic

deep eutectic solvents in developing air-assisted liquid-phase microextraction based on experimental design: Application to flame atomic absorption spectrometry determination of cobalt in liquid and solid samples[J]. *Food Chem.*, 2021, **350**: 129 237.

[20] KHEZELI T, DANESHFA A, SAHRAEI R. Emulsification liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvent: An extraction method for the determination of benzene, toluene, ethylbenzene and seven polycyclic aromatic hydrocarbons from water samples[J]. *J. Chromatogr. A*, 2015, **1 425**: 25-33.

[21] AYDIN F, YILMAZ E, SOYLAK M. A simple and novel deep eutectic solvent based ultrasound-assisted emulsification liquid phase microextraction method for malachite green in farmed and ornamental aquarium fish water samples[J]. *Michrochem. J.*, 2017, **132**: 280-285.

[22] LIU L, ZHU T. Emulsification liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvents: An extraction method for the determination of sulfonamides in water samples[J]. *Anal. Methods*, 2017, **9**: 4 747-4 753.

[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**: 933-939.

[24] JI Y, MENG Z, ZHAO J, et al. Eco-friendly ultrasonic assisted liquid-liquid microextraction method based on hydrophobic deep eutectic solvent for the determination of sulfonamides in fruit juices[J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1 609**: 460 520.

[25] ZHANG K, LIU C, LI S, et al. A hydrophobic deep eutectic solvent based vortex-assisted liquid-liquid microextraction for the determination of formaldehyde from biological and indoor air samples by high performance liquid chromatography[J]. *J. Chromatogr. A*, 2019, **1 589**: 39-46.

[26] WANG H, HU L, LIU X, et al. Deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of ultraviolet filters in water samples[J]. *J. Chromatogr. A*, 2017, **1 516**: 1-8.

[27] GE D, WANG Y, JIANG Q, et al. A deep eutectic solvent as an extraction solvent to separate and concentrate parabens in water samples using in situ liquid-liquid microextraction [J]. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2019, **30**(**6**): 1 203-1 210.

[28] GE D, GAO Y, CAO Y, 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.

[29] GE D, ZHANG Y, DAI Y, 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.

[30] ZHOU Q, ZHAO K, XING A. Dispersive liquid-liquid microextraction combined with high-performance liquid chromatography for the enrichment and sensitive determination of Sudan Red pollutants in water samples[J]. *J. Sep. Sci.*, 2014, **37**(**22**): 3 347-3 353.

[31] SUN S, WANG Y, YU W Z, et al. Determination of Sudan dyes in red wine and fruit juice using ionic liquid-based liquid-liquid microextraction and highperformance liquid chromatography [J]. *J. Sep. Sci.*, 2011, **34**(**14**): 1 730-1 737.

[32] YU X, SUN Y, JIANG C Z, et al. Magnetic solid-phase extraction and ultrafast liquid chromatographic detection of Sudan dyes in red wines, juices, and mature vinegars [J]. *J. Sep. Sci.*, 2012, **35**(**23**): 3 403-3 411.

[33] XU B, SONG D, WANG Y, et al. In situ ionic-liquid-dispersive liquid-liquid microextraction of Sudan dyes from liquid samples [J]. *J. Sep. Sci.*, 2014, **37**(**11**): 1 967-1 973.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0315 化学试剂,2022,44(12),1782~1788

电子级 3-乙氧基丙酸乙酯的提纯制备

杨长青*[1],邹德强[2],王大松[1],马群[1]
(1.北京化学试剂研究所有限责任公司,北京 大兴 102607;
2.大连第一有机化工有限公司,辽宁 大连 116308)

摘要:电子级 3-乙氧基丙酸乙酯(EEP)是集成电路(IC)和液晶面板(LCD)行业必须的清洗剂和溶剂。着重研究适合大规模生产的电子级 EEP 的提纯工艺,实验采用工业级 EEP 为原料,使用吸附、离子交换、反应精馏等工艺进行提纯,产品满足电子级 3-乙氧基丙酸乙酯 SEMI G3 指标要求。分析 3-乙氧基丙酸乙酯的分解原因和精馏液泛的原因,通过改变交换基来减少 EEP 的分解,通过计算对液泛速度和塔径进行修正,解决液泛问题。

关键词:电子级 3-乙氧基丙酸乙酯(EEP);提纯;分子筛;离子交换;精馏;液泛
中图分类号:TQ421.4 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1782-07

The Purification of Electronic Grade Ethyl 3-ethoxypropionate *YANG Chang-qing**[1],*ZOU De-qiang*[2],*WANG Da-song*[1],*MA Qun*[1](1.Beijing Institute of Chemical Reagents Co.,Ltd.,Beijing 102607,China;2.Dalian First Organic Chemical Co.,Ltd.,Dalian 116308,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1782~1788

Abstract:Electronic grade ethyl 3-ethoxypropionate (EEP) is a necessary cleaning agent and solvent in the integrated circuit (IC) and liquid crystal display (LCD) industry.The purification process of electronic grade EEP suitable for large-scale industrial production was studied.Industrial EEP was used as the raw material in the experiment.Many processes including adsorption,ion exchange,and reactive distillation were applied in the purification,and the resulted product met the requirements of SEMI G3 for electronic grade EEP.The reasons for the decomposition of ethyl 3-ethoxypropionate and the flooding of distillation were analyzed.The decomposition of EEP was reduced by changing the exchange basis.The problem of distillation flooding was solved by calculation to correct the flooding speed and tower diameter.

Key words:electronic grade ethyl 3-ethoxypropionate (EEP);purification;molecular sieve;ion exchange;reactive distillation;flooding

3-乙氧基丙酸乙酯(Ethyl 3-ethoxypropionate,简称 EEP,化学式:$C_7H_{14}O_3$,沸点为 169~171 ℃)是一种低挥发性醚酯,无色有特殊香味、对人体无毒,是一种重要的有机溶剂和有机合成中间体。EEP 对于多种涂料聚合物都具有良好的溶解性,可替代传统醇醚及醚酯溶剂并有着更优良的性能。且 EEP 溶剂具有低表面张力以及高电阻率的特点,作为电子化学品广泛应用于液晶面板和集成电路制造中[1],用作光刻胶残留清洗剂、光阻稀释剂、光阻去除剂、剥离剂、IC 用清洗剂、去光阻缓冲液等,同时还广泛用作电子材料生产溶剂。它还具有防止银粉返粗、发黑的特殊功能。

硅片或芯片加工所使用的液体化学品称之为超净高纯试剂或工艺化学品,也叫做湿电子化学品。电子化学品的质量标准一般采用 SEMI 标准。

集成电路电子化学品对其纯度有着极高的要求,主要控制指标包括颗粒、金属离子、阴离子、非金属离子、有机物等杂质,统称为化学沾污[2,3]。当晶片由液体中转移出来时,总会有一层薄的液体附着在其表面,这一层液体挥发后杂质就残留在其表面上了,这就是杂质向硅片的转移[2,4-8]。

在集成电路的生产过程中,颗粒能引起电路开路或短路,造成光刻缺陷,氧化层不平等问题[4,5]。金属离子可以在整个硅片中移动,严重损坏器件的电性能和可靠性,非金属离子中的卤素阴离子会影响化学气相淀积(CVD)工艺,钝化工艺可导致外延片层错增加,硅酸根会使磷硅玻璃起雾[2]。

根据公开的市场资料,国内厂家目前没有规

收稿日期:2022-04-28;**网络首发日期**:2022-09-21
作者简介:杨长青(1968-),男,北京人,工程师,主要研究方向为试剂提纯离子交换过滤,E-mail:2539497770@qq.com。
引用本文:杨长青,邹德强,王大松,等.电子级 3-乙氧基丙酸乙酯的提纯制备[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1782-1788。

模化生产符合 SEMI G3 标准(金属杂质<1 μg/L)的电子级高纯 3-乙氧基丙酸乙酯的工艺技术,只能生产工业级 EEP 产品,电子级 3-乙氧基丙酸乙酯产品目前一直依赖进口。一些韩国和台湾企业从中国大陆采购初级工业品 EEP,通过提纯工艺加工为电子级高纯产品后返销大陆市场,产品利润率远高于工业级 EEP。为此专门研究适合大规模生产的电子级 EEP 的提纯工艺。实验以工业级 EEP 为原料,通过吸附-离子交换-反应精馏等工艺进行提纯,生产满足 SEMI G3 标准的电子级 EEP 产品,反应精馏工艺对于除杂反应物需要巧妙的设计。EEP 的特性导致精馏过程中极易发生液泛,对精馏塔防止液泛的设计需经过周密的计算和推演,并在实验中反复验证,反应精馏塔计算和设计思路在本文做了详细介绍。

电子级 3-乙氧基丙酸乙酯指标要求见表 1。

表 1　电子级 3-乙氧基丙酸乙酯(SEMI G3)主要指标

Tab.1　Main indicators of electronic grade EEP (SEMI G3)

主体含量	水分	醇含量	酸值	金属杂质
≥99.8%	≤0.03%	≤0.1%	≤0.2/mg KOH	≤1 μg/L

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

Agilent 7850 型电感耦合等离子体质谱仪、Agilent 7890A 型气相色谱仪(美国 Agilent 公司);Dionex AQUION (AQ) IC 型离子色谱仪(美国 Thermo Fisher 公司);C20 型卡尔费休水分测试仪(瑞士 Mettler-Toledo 公司);Avio 200 型电感耦合等离子体发射光谱仪(美国 Perkin Elmer 公司);4 Å 分子筛(上海环球分子筛厂);Amberlyst15 型阳离子交换树脂、AmberliteA21 型阴离子交换树脂(上海罗门哈斯化工有限公司);0.1 μm 10 英寸标准滤芯过滤器(美国 Pall 公司)。

工业级 3-乙氧基丙酸乙酯(纯度≥99.6%,江西原石科技有限公司)。

精馏塔、吸附柱和离子交换柱为自行设计,定制加工。

1.2　实验方法

根据对 EEP 产品的化学性质分析,为满足电子级高纯指标的要求,结合 EEP 在提纯工艺中容易分解的特点,本实验采取吸附剂吸附-微滤-离子交换-反应精馏系列方法联用的提纯工艺路线[1]。

工业级 EEP 原料以一定流速通过活性炭吸附柱脱除大分子有机物、胶体和重金属杂质后[9,10],再通过分子筛吸附柱脱除水分[11]。初步除杂的 EEP 原料经过一次微滤过滤器,先除掉颗粒物杂质,再进入两级离子交换柱,通过转型后的阴阳离子树脂交换作用,除掉绝大部分的金属阳离子和阴离子基团[12-14]。经过上述工艺处理过的 EEP 原料,此时 EEP 中水分和以离子形态存在的元素都得到有效控制,可称之为精制原料。精制原料大量存储在中间品储罐中,通过泵输送到反应精馏塔内,流量可控。在反应精馏塔内同时发生化学反应和精馏过程[1,3],通过反应精馏工艺得到的产品,收集在成品储罐中,轻馏分和釜残定期回收处理。

实验样品经 ICP-MS、气相色谱、液相色谱、卡尔费休水分仪等仪器设备检测。根据实验结果调整流速、空速、树脂转型试剂浓度等参数,进一步优化工艺条件。

1.3　工艺流程和装置示意图

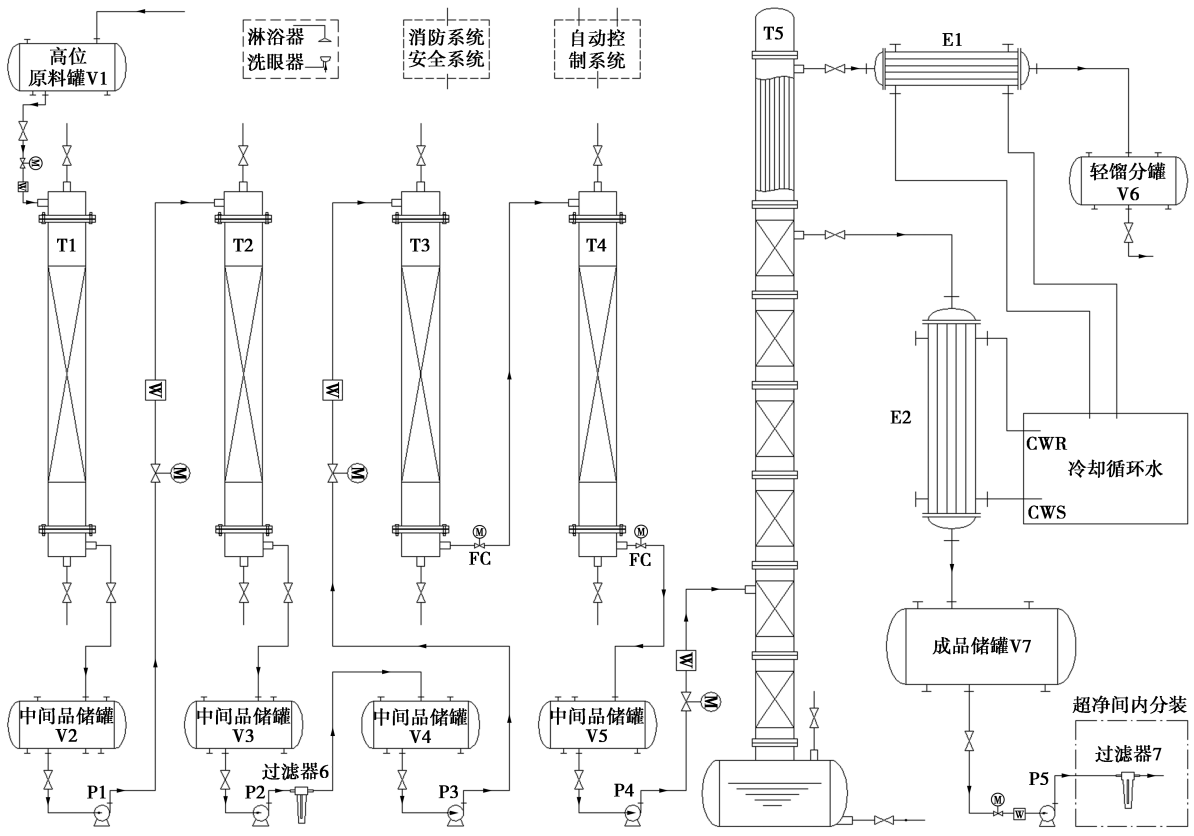
制备高纯度电子级 3-乙氧基丙酸乙酯的关键是脱去工业 EEP 的各种有机杂质和金属杂质。因此,本试验采用活性炭吸附-中和分子筛吸附-离子交换-微滤-反应精馏等工艺流程,考察了对工业 EEP 原料的提纯效果[1]。中试规模电子级 3-乙氧基丙酸乙酯提纯装置工艺流程如图 1 所示。

1.4　实验过程

活性炭吸附柱设计为 ϕ 60 mm×900 mm,活性炭填装高度为 600 mm,活性炭颗粒为 6~8 目,活性炭使用前需经预处理。

抽取工业级 3-乙氧基丙酸乙酯溶剂以 1.7 L/h(1 倍活性炭体积/h)的流速通过活性炭吸附柱。同时,活性炭装柱后初次接触 EEP 时,体系有明显温升现象。首次使用活性炭柱必须打开柱端放空阀,分次浸润活性炭柱。每次进料 200 mL 后暂停,然后间隔 15 min 后再次进料 200 mL,如此重复动作直至全部浸润完毕,柱温正常后开始连续进料,去头 1 000 mL,收集吸附液至中间品储罐。

分子筛吸附柱设计柱径 ϕ 60 mm,分子筛的填装高度为分子筛吸附柱柱径的 15 倍即 900 mm。分子筛吸附柱初次接触 3-乙氧基丙酸乙酯同样有明显温升现象,处理方法同活性炭柱。



T1 为活性炭吸附柱;T2 为分子筛吸附柱;T3、T4 为离子交换柱;T5 为精馏塔;E1、E2 为冷凝器;P1、P2、P3、P4、P5 为蠕动泵

图 1 中试规模 3-乙氧基丙酸乙酯提纯装置

Fig.1 Pilot-scale purification unit of ethyl 3-ethoxypropionate

将活性炭吸附柱处理后得到的 EEP 溶剂以 12 L/h(约 5 倍分子筛体积/h)的流速通过分子筛吸附柱,去除原料中水、乙醇、丙酸等杂质,收集吸附液至中间品储罐。

将经过分子筛吸附柱处理后得到的 EEP 溶剂,以流速为 90 L/h、压力为 0.01~0.05 MPa 进行微米级过滤,其滤芯孔径为 0.1 μm,得到精制滤液,收集过滤液至中间品储罐。

离子交换柱为两根,设计规格 ϕ 60 mm×1 200 mm。选用的离子交换树脂为强酸性阳离子交换树脂与强碱性阴离子交换树脂,离子交换树脂的填装高度为 900 mm,阴、阳离子树脂按比例混合装柱。精制滤液以 12 L/h 流速通过离子交换柱,收集交换液至中间品储罐。

精馏塔全高 3 300 mm,精馏塔塔径 ϕ 70 mm,拉西环填料规格 6.5 mm×6.5 mm,精馏塔包括提馏段、精馏段、分馏段以及塔釜。提馏段为 4 块理论塔板,精馏段为 16 块理论塔板,分馏段 4 块塔板,塔釜为 20 L,材质为石英玻璃。在塔釜中预先加入分析纯 $CuCO_3$、CaO、SiO_2 的粉末各 10 g,将经过离子交换得到的 EEP 溶剂通入精馏塔中进行反应精馏。首先缓慢加热,使 EEP 溶剂中的微量杂质与上述粉末在塔釜中发生反应,以形成不易挥发的化合物或沸点高于 3-乙氧基丙酸乙酯沸点的化合物。开精馏塔开始精馏,控制回流比 1∶4,塔顶出现回流时,去头 500 mL 馏出液后收集成品,蒸发至塔釜还剩 5 L 液体时补加料至 15 L。

去头馏出液收集后返回原料罐重复使用,塔釜每精馏 200 L 原料排残一次,收集成品经微滤后,在洁净环境中、氮气保护下灌装。

1.5 取样送检

取样瓶放入超声波清洗槽,超声处理 10 min,然后用二次纯水清洗,并在洁净室内完全干燥,在洁净环境中取样。取样前用清洁氮气吹出瓶内空气,在氮气保护下灌装产品。取样并密封,送样检测。

2 结果与讨论

2.1 实验工艺路线的优化

基于电子级 3-乙氧基丙酸乙酯对金属杂质

的严格要求,为达到高效除杂的目的,实验考察了多种提纯方法,不同提纯工艺所得到的产品检测数据有明显差别,结果见表 2,本文根据检测数据对不同工艺的特点及改进方法分别讨论。

表 2　不同工艺样品实测及标准对比

Tab.2　Comparison of the test results of samples with different processes and standard values

样品	主体含量/%	水分/%	醇含量/%	酸值/mg KOH	金属杂质/($\mu g \cdot L^{-1}$)
样品 01	99.57	0.05	0.21	0.32	Na 14,Zn 11,Pb 2.7,Ba 1.2,K 1.5
样品 02	99.46	0.3	0.33	0.14	Zn 15,Al 3.7,Mn 2.1,Fe 2.5
样品 03	99.74	0.1	0.11	0.13	<1
样品 04	99.82	0.028	0.08	0.15	<1
标准	≥99.8	≤0.03	≤0.1	≤0.2	<1

2.1.1　3-乙氧基丙酸乙酯精馏提纯工艺

实验初期使用普通精馏塔,内径 ϕ 55 mm×2 200 mm,精馏段内装 ϕ6 mm×6 mm 石英拉西环,理论塔板 30 块,进料速度 5 L/h。从结果看部分碱土金属离子,绝大多数副族元素含量<1 μg/L 范围,但 Na、K、Zn、Pb、Ba 等元素高于 1 μg/L,其中 Na、Zn 元素在 10~20 μg/L 之间,同时 3-乙氧基丙酸乙酯主体含量下降至 99.57%,醇含量上升至 0.21%,实验所用原料主体含量 99.6%,醇含量为 0.13%,酸值也有上升(表 2 样品 01),检测发现 3-乙氧基丙酸乙酯在精馏时有少量分解,生成相应的酸和醇,普通精馏不是 EEP 溶剂纯化的有效手段。

2.1.2　3-乙氧基丙酸乙酯的离子交换提纯工艺

离子交换树脂柱材质为玻璃,柱高 1 200 mm,柱径 ϕ 600 mm,树脂装柱高度 900 mm(约 15 倍柱径),一级柱填装 Amberlyst15(阳)—H 型树脂,二级柱填装 AmberliteA21(阴)—OH 型树脂,3-乙氧基丙酸乙酯(EEP)以 11 L/h 流速顺序经过一级柱二级柱,去头 20 L 后取样送检,Na、K、Ca、Mg、Li 等元素含量<1 μg/L,Zn 元素含量仍然在 10~20 μg/L 之间,Mn、Al、Fe 等元素含量在 2~4 μg/L 之间(表 2 样品 02),这说明一部分高价态金属离子在 EEP 溶液中是以非离子态形式存在,它与其他离子基形成配位体。同时 3-乙氧基丙酸乙酯主体含量下降至 99.46%,水含量上升至 0.3%,分析原因是经过烘干的离子交换树脂仍有微量水分残留对实验造成干扰。实验发现酸性条件和碱性条件都能引起 3-乙氧基丙酸乙酯的少量分解,在碱性条件下分解更快速一些,含有半游离基 OH^- 的 AmberliteA21 型树脂可以看成是固体的中强碱[12,13],因此含羟基的阴性离子交换树脂可促进 3-乙氧基丙酸乙酯分解导致主体含量下降,需要避免。

2.1.3　精馏工艺的改进——引入反应精馏

3-乙氧基丙酸乙酯中杂质组成为低沸点有机物(乙醇、丙酸和少量易挥发杂质等)和高价态金属离子形成的高沸点物质,新设计的精馏塔采取提馏、精馏、分馏相结合[11],提馏分离将物料中易挥发的组分尽量提出,分馏是沸腾汽化的气体通过分馏柱并在柱中进行热交换的过程。上升的气相中高沸点的物质首先被冷凝下来,低沸点的气相继续上升,从而使不同沸点的物质得到分离。引入反应精馏工艺,在塔釜中预先加入反应物为 $CuCO_3$、CaO、SiO_2 的粉末,反应精馏启动时缓慢加热,使 EEP 溶剂中的微量水分与 CaO 发生反应达到去除微量水分的目的,以 Zn、Pb 为中心形成的易挥发配位体被 Cu、Ca、Si 抑制和替代。初次精馏实验中 Zn 元素含量为 11 μg/L,Pb 为 2.7 μg/L,分析其原因为微量的 Zn、Pb 元素作为中心配位体与乙基形成了挥发性的配位化合物,例如二乙基锌、四乙基铅。Cu、Ca、Si 元素外层电子云架构与 Zn、Pb 元素相似,但体积小于 Zn、Pb 元素,在加热状态下能干扰 Zn、Pb 元素作为中心配位体与乙基形成了挥发性的配位化合物,或替换中心配位体,以形成不易挥发的化合物或沸点高于 3-乙氧基丙酸乙酯沸点的化合物。

2.1.4　反应精馏与离子交换柱组合

原料 3-乙氧基丙酸乙酯以 11 L/h 通过离子交换柱,至中间品储罐,然后以 5 L/h 流速进入精馏塔,收集成品送检,金属杂质含量<1 μg/L,乙氧基丙酸乙酯主体含量 99.74%,水含量 0.1%,醇含量 0.11%(表 2 样品 03),新精馏塔与离子交换柱组合后,样品指标得到显著提升。

2.1.5　对强碱型阴离子交换树脂的转型

由于碱性条件下可以促进 3-乙氧基丙酸乙酯分解,需要降低离子交换树脂的碱性即用性质柔和的基团取代羟基[12],考虑到交换基对成品的沾污,交换基选用—HCO_3 为宜。图 2 为苯乙烯-二乙烯苯季铵型阴离子交换树脂单体,树脂交换

基转型过程如图 3 所示。

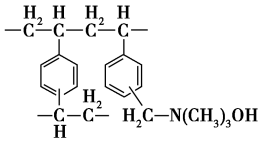


图 2 苯乙烯-二乙烯苯季铵型阴离子交换树脂单体

Fig.2 Monomer of styrene-divinyl benzene quaternary ammonium anion exchange resin

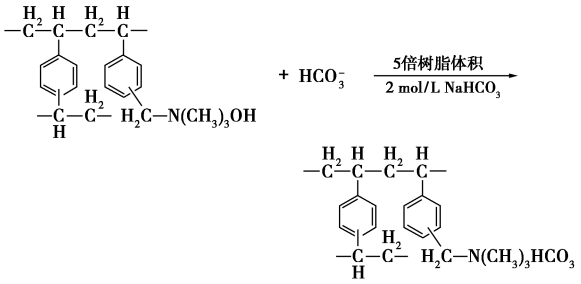


图 3 苯乙烯-二乙烯苯季铵型阴离子交换树脂转型

Fig.3 Transformation of styrene-divinyl benzene quaternary ammonium anion exchange resin

配制 2 mol/L $NaHCO_3$ 溶液 40 L($NaHCO_3$ 溶液量≥5 倍树脂体积),取 5 L AmberliteA21 型树脂装柱,$NaHCO_3$ 溶液以 10 L/h 速度从上口进入树脂柱淋洗树脂后从下口收集循环使用,8 h 后停止淋洗,静置浸泡过夜,转接纯水淋洗,淋洗速度 20 L/h,淋洗 6 h 后,pH<9,转型完成。树脂在离心机甩出水分,于真空烘箱烘干。—HCO_3 型 AmberliteA21 树脂与 Amberlyst15 树脂按体积比 2∶1混合装柱可有效调整树脂柱酸碱环境以减少 3-乙氧基丙酸乙酯主体的分解,转型树脂柱与新精馏塔组合样品完全符合标准要求(表 2 样品 04)。

2.1.6 实验结果

实验样品检测方法参考 GB/T 606—2003、GB/T 9736—2008、GB/T 23942—2009、SEMI G3 等标准,通过气相色谱法检测 3-乙氧基丙酸乙酯主体含量和醇含量,使用卡尔费休水分测试仪检测水分含量,使用滴定法测定酸值,使用 ICP-MS 法检测铝(Al)、钡(Ba)、钙(Ca)、钠(Na)、锶(Sr)、锡(Sn)、锌(Zn)等金属杂质含量,检测结果见表 3。

2.2 对液泛速度和塔径的修正

实验发现精馏 3-乙氧基丙酸乙酯加热电压在 131 V 时,塔釜液温度维持在 166.7 ℃,塔釜溶液不沸腾,当电压调至 135 V 时,塔釜液持续沸

表 3 试验样品与原料对照

Tab.3 Comparison between test sample and raw material

项目	标准	工业原料实测	实验样品
主体含量	99.8%	99.6%	99.81%
水分	≤0.03%	0.1%	≤0.024%
醇含量	≤0.1%	0.1%	≤0.1%
酸值	≤0.2/mg KOH	≤0.3/mg KOH	0.18/mg KOH
Al	1 μg/L	10 mg/L	0.2 μg/L
Ba	1 μg/L	4 mg/L	0.2 μg/L
Ca	1 μg/L	17 mg/L	0.5 μg/L
Cr	1 μg/L	0.6 mg/L	0.1 μg/L
Co	1 μg/L	0.4 mg/L	0.07 μg/L
Fe	1 μg/L	7 mg/L	0.1 μg/L
Cu	1 μg/L	1 mg/L	0.7 μg/L
Pb	1 μg/L	0.8 mg/L	0.09 μg/L
Li	1 μg/L	0.2 mg/L	0.4 μg/L
Mg	1 μg/L	1.8 mg/L	0.1 μg/L
Mn	1 μg/L	0.1 mg/L	0.08 μg/L
Ni	1 μg/L	0.1 mg/L	0.02 μg/L
K	1 μg/L	1 mg/L	0.3 μg/L
Ag	1 μg/L	0.1 mg/L	0.2 μg/L
Na	1 μg/L	74 mg/L	0.9 μg/L
Sr	1 μg/L	0.1 mg/L	0.1 μg/L
Sn	1 μg/L	1.3 mg/L	0.7 μg/L
Zn	1 μg/L	2 mg/L	0.4 μg/L

腾,温度保持在 166.7 ℃,运行约 15 min 后出现液泛现象,此时塔头还没有出现回流,精馏塔填料层没有完全浸润。原因可能是主链对 C═O 中 O 的电子云吸引,O 的电子云偏移使 O 显示出部分负电荷性,而主链同样对—CH_2—CH_3 中 H 的电子云产生吸引,使 H 显示出部分正电荷性。因此相邻的 3-乙氧基丙酸乙酯分子间会产生类似氢键的缔合(图 4)。

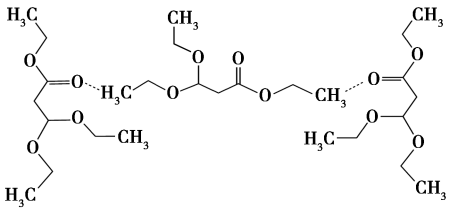


图 4 3-乙氧基丙酸乙酯分子缔合假设

Fig.4 Molecular association hypothesis of ethyl 3-ethoxypropionate

3-乙氧基丙酸乙酯(EEP)分子汽化时由于“缔合键”的脆弱性,能量积累产生断键汽化。实验发现精馏 3-乙氧基丙酸乙酯时最初沸腾运行阶段填料中的持液量是理想精馏状态 2 倍左右,

因此必须对精馏塔液泛速度进行修正[15-21]。

对于乱堆型填料塔而言,液泛速度求解有许多经验公式可用[15-23],较常用的有如下形式:

$$\log[((\alpha_t\omega_f^2)/(g\varepsilon^3))(\gamma_G/\gamma_L)\mu_L^{0.16}] = b - 1.75(L'/V')^{1/4}(\gamma_G/\gamma_L)^{1/8} \quad (1)$$

式中:γ_G/γ_L 为气体和液体密度之比,γ_G 据理想气体状态方程 $pV=nRT$,故 γ_G 为 4.053 kg/m^3,γ_G/γ_L 为 4.32×10^{-3};α_t 为填料比表面积;m^2/m^3;L'/V'为液体和气体质量速度之比;ε 为填料空隙率;μ_L 为液体粘度,cP;g 重力加速度,m/s^2;ω_f 为液泛速度,m/s;b 拉西环为 0.022;ε 为填料空隙率。

乱堆型拉西环有以下关系式[17]:

$$\varepsilon = 0.395 + 0.605(d_1/d_2)^2 \quad (2)$$

式中:d_1 为拉西环内径,5 mm;d_2 为拉西环外径,6.5 mm。

对温度在 223~609 K 之间的有机液体,其粘度 μ_L 有如下关系式[18]:

$$\log\mu_L = A + B/T + CT + DT^2$$

式中:A、B、C、D 为经验常数;A:-8.051 17,B:13.544×10^2,C:$1.624\ 5\times10^{-2}$,D:$-1.446\ 8\times10^{-5}$[18];T 为绝对温度。

填料比表面积 α_t 和拉西环填料理论直径 d_p(m)在 1/4~3 之间乱堆型装填时有如下关系式[16]:

$$\alpha_t d_p \approx 4.8$$

式中:d_p 为拉西环填料理论直径,$d_p=(d_1+d_2)/2$。

L'/V'为向下回流液体和向上流动气体质量速度之比;理想汽化时 L'/V',填料塔在保温情况下因热量损失出现的自然回流比为 4.0~4.5,一般情况下沸点低于 100 ℃物质热量损失小,L'/V'值靠近 4.0,沸点高于 200 ℃物质热量损失大,L'/V'值靠近 4.5,3-乙氧基丙酸乙酯,沸点温度维持在 166.7 ℃,L'/V'值为 4.2。

经计算 ε 为 0.753,μ_L 为 0.236,α_t 为 835,代入(1)式,理想汽化时 L'/V'值为 4.2,求解:

$$\omega_f = 0.284 \text{ m/s}$$

本实验中实测发现,向下回流液体量(精馏 3-乙氧基丙酸乙酯时最初沸腾运行阶段填料中的持液量)是理想气化条件的 2.1 倍左右,故本实验中 L'/V'修正值为 9,实验数据代入(1)式求解:

$$\omega_f = 0.210 \text{ m/s}$$

对于乱堆型填料塔塔径有以下关系式[17]:

$$D_T = \sqrt{4V/\pi\omega} \quad (3)$$

式中:D_T 为塔径,m;V 为实际全塔最大体积流量,m^3/s,$V=3.26\times10^{-4}$ m^3/s;ω 为空塔气速,m/s,$\omega_f\times(0.4\sim0.8)=\omega$。

计算空塔气速涉及到安全因数的取值。因填料和物料差异,安全因数通常取中值 0.6,易液泛和粘度比较大的情况下取值靠近 0.4。

理想汽化条件 $\omega=\omega_f\times0.6=0.170$ m/s,将理想汽化条件下 ω 值代入(3)式,求解出 5 L/h 产能乙氧基丙酸乙酯实验精馏塔塔径为 $D_T=49$ mm,规整为 50 mm。液泛修正条件 $\omega=\omega_f\times0.5=0.105$ m/s,将实验修正 ω 值代入(3)式,求解出 5 L/h 产能 3-乙氧基丙酸乙酯实验精馏塔塔径为 $D_T=65$ mm,规整为 70 mm。

以修正后 ω 值为基础设计实验精馏塔的单位通量是实验初期精馏塔 1.6 倍,新塔解决了精馏开始汽化时的液泛问题,实现连续稳定运行,产品质量合格,实验数据见表 2、表 3。

2.3　对分子筛和离子交换树脂的保护

工业级 3-乙氧基丙酸乙酯产品中含有合成阶段的水、乙醇、丙烯酸等残留,需要使用分子筛吸附除杂[9]。实验发现工业 EEP 原料进入分子筛吸附柱和离子交换柱运行一段时间后,分子筛和离子交换树脂很快失去交换活性。分析其原因是工业 EEP 中含有各种胶体类杂质,包括硅胶等,与 EEP 溶剂相溶解的塑料、树脂等聚合物,低温缩聚和催化聚合形成的胶体等,因此需要增加前置活性炭吸附柱[1,10,11]。活性炭吸附柱的作用是吸附胶体等杂质,对下一级的分子筛吸附柱和离子交换树脂柱起保护作用,防止胶体聚集在分子筛和离子交换树脂表面造成堵塞,导致除杂单元功能快速失效[1]。将经过分子筛吸附柱和离子交换柱得到的产品进行微米级过滤,其滤芯规格为 0.1 μm,去除活性炭和分子筛脱落的细小残渣、固体颗粒等,收集能通过微米级滤芯的滤液。

3　结论

实验中发现,3-乙氧基丙酸乙酯溶液中存在部分非离子态的高价态金属元素,单纯依靠精馏、离子交换或分子筛吸附任意一种提纯手段,都无法使产品达到电子级 3-乙氧基丙酸乙酯 SEMI G3 的指标要求。主体分解和精馏液泛是两个必须解决的核心问题。经过计算,以修正后的液泛速度 ω_f 值为基础,设计的新精馏塔能够稳定运行,解决了液泛问题。同时通过转型手段挂载-HCO_3 型的 AmberliteA21 树脂与 Amberlyst15 树脂按体积比 2:1混合装柱,可有效降低树脂柱酸碱强度,解决了 EEP 主体分解的问题。由此确定了稳定的 EEP 提纯工艺。

本工艺采用活性炭吸附-分子筛吸附-离子交

换-微滤-反应精馏几个提纯过程,并经过模拟计算和优化,确定最佳工艺参数,实现了以工业级3-乙氧基丙酸乙酯为原料,在中试规模上,多批次连续生产出高纯度电子级 EEP,产品品质符合 SEMI G3 标准,取得了国内高纯电子级 3-乙氧基丙酸乙酯生产技术的巨大突破。

本中试装置单套可实现年产 10 t 高纯电子级3-乙氧基丙酸乙酯产品。未来可以在中试装置的基础上设计放大提高产能,满足集成电路和液晶面板行业的产品需求,利润前景可观。

参考文献:

[1]杨长青,杨晓红.一种 EEP 溶剂及其除杂工艺和除杂系统:202 011 540 447X[P].2020-12-09.

[2]MICHAEL Q,JULIAN S,韩郑生,等译.半导体制造技术[M].北京:电子工业出版社,2004.

[3]卡尔雅金,安捷洛夫.纯化学试剂(苏)[M].北京:高等教育出版社,1989.

[4]储佳,马向阳,杨德仁,等.硅片清洗研究进展[J].半导体技术,2001,**26**(**3**):17-24.

[5]林晓杰,王维升,刘汝刚.硅片沾污检测及清洗技术研究进展[J].微处理机,2012,**3**(**6**):7-10.

[6]SKIDMORE K. Cleaning techniques for wafer surfaces [J].*Semicon.Int.*,1987,**10**(**9**):80-85.

[7]OHMI T.Total room temperature wet cleaning for SI substrate surface [J]. *J. Electrochem. Soc.*, 1996, **143**(**9**): 2 957-2 964.

[8]DE GENDT S,KENIS K,BAEYENS M,et al.Silicon surface metal contamination measurements using grazing-emission XRF spectrometry [J].*MRS Online Proceeding Library Archive*,1997,**477**:397.

[9]王重庆,刘健,居沈贵.4A 分子筛吸附净化异丙醇中微量水的研究[J].化工科技,2007,**15**(**6**):4.

[10]罗安涛.粉末活性炭用于反渗透进水预处理的试验研究[D].北京:北京化工大学,2006.

[11]廖丙权.活性炭在制糖清净工艺中的实验研究[D].南宁:广西大学,2015.

[12]王方.国际通用离子交换技术手册[M].北京:科学技术文献出版社,2000.

[13]于荣睿,魏荣宝.离子交换树脂在酯化反应中的应用[J].精细石油化工,1993,**5**:47-53.

[14]蔡成魁,滕军,常忠.离子交换树脂在明胶稀胶液纯化过程中的应用[J].明胶科学与技术,2000,**20**(**2**):89-91.

[15]KU NIEWSKA-LACH I.Estimation of phase velocity at flooding point in packed columns for any gas/liquid system[J].*Can.J.Chem.Eng.*,1999,**77**(**3**):439-446.

[16]张峰,金伟娅,方志明,等.填料塔液泛性能的研究现状与发展趋势[J].轻工机械,2012,**30**(**5**):104-107.

[17]冈田功,荻野典夫.袖珍化工手册(日)[M].南京:江苏科学技术出版社,1985.

[18]马沛生.有机化合物实验物性数据手册[M].北京:化学工业出版社,2006.

[19]周安,罗光熹.填料塔液泛气速计算公式的评选[J].大庆石油学院学报,1995,**19**(**2**):49-54.

[20]陈晓波.填料塔液泛气速、压力降计算方法的讨论[J].硫酸工业,1998,**3**:7-12.

[21]麦本熙.填料塔研究进展[J].化学工业与工程,1993,**10**(**1**):16-27.

[22]黄圣惠,江体乾,袁渭康,等.基础化学工程[M].上海:上海科学技术出版社,1978.

[23]中国化工装备总公司.塔填料产品及技术手册[M].北京:化学工业出版社,1995.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0266　化学试剂,2022,44(12),1789~1795

电化学和新能源

甘氨酸辅助浸渍法制备高分散 Ni/SBA-15 低温甲烷干重整催化剂研究

杨继亮[a,b],鲁新康[a,b],韩翠[a,b],刘辉[c],公丹丹[a,b],王路辉*[a,b]
(浙江海洋大学 a.浙江省石油化工环境污染控制重点实验室,b.石油化工与环境学院,
c.食品与药学学院,浙江 舟山　316022)

摘要:甲烷干重整反应可以将甲烷和二氧化碳这两种温室气体转化为更有价值的合成气,而镍基催化剂被认为是最有应用前景的甲烷干重整催化剂之一。将 Ni/SBA-15 催化剂用于低温甲烷干重整反应,研究在浸渍过程中添加甘氨酸对催化剂结构和甲烷干重整反应性能的影响。XRD、TEM 和 TPR 表征结果表明,甘氨酸辅助浸渍法能够减小催化剂中 NiO 粒径,增强 NiO 与载体的相互作用,从而有利于在还原后催化剂中形成高分散、热稳定的 Ni 颗粒。在 600 ℃的甲烷干重整反应中,与普通浸渍法制备的 Ni/SBA-15 催化剂相比,甘氨酸辅助浸渍法制备的 Ni/SBA-15-G 催化剂活性和稳定性明显提高,且催化剂积碳量明显降低。Ni/SBA-15-G 催化剂良好的催化性能归因于较小的 Ni 粒径。

关键词:甲烷干重整;CO_2;Ni 基催化剂;甘氨酸;高分散
中图分类号:X701　**文献标识码**:A　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1789-07

Highly Dispersed Ni/SBA-15 Catalyst Prepared by Glycine-assisted Impregnation Method for Low-temperature Dry Reforming of Methane *YANG Ji-liang*[a,b],*LU Xin-kang*[a,b],*HAN Cui*[a,b],*LIU Hui*[c],*GONG Dan-dan*[a,b],*WANG Lu-hui*[*a,b](a.Zhejiang Provincial Key Laboratory of Petrochemical Pollution Control,b.School of Petrochemical Engineering and Environment,c.School of Food and Pharmaceutical,Zhejiang Ocean University,Zhoushan 316022,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1789~1795

Abstract:The dry reforming of methane reaction can convert two greenhouse gases,methane and carbon dioxide,into more useful syngas,and nickel-based catalysts are considered to be one of the most promising catalysts for dry reforming of methane.Ni/SBA-15 catalyst was used for low-temperature dry reforming of methane reaction,and the effect of adding glycine during the impregnation process on the catalyst structure and catalytic performance during dry reforming of methane was investigated.The results of XRD,TEM and TPR showed that the glycine-assisted impregnation method could reduce the NiO particle size and increase the interaction between NiO and the support,which was conducived to the formation of highly dispersed and thermally stable Ni particles in the reduced catalyst.During the dry reforming of methane reaction at 600 ℃,the activity and stability of Ni/SBA-15-G catalyst prepared by glycine-assisted impregnation method were significantly higher than that of Ni/SBA-15 catalyst prepared by common impregnation method,and the amount of carbon deposition of the Ni/SBA-15-G catalyst was significantly less.The good catalytic performance of Ni/SBA-15-G catalyst was attributed to the small Ni particle size.

Key words:dry reforming of methane;CO_2;Ni-based catalysts;glycine;highly dispersed

甲烷(CH_4)和二氧化碳(CO_2)作为两种主要的温室气体,其转化和利用引起人们的广泛关注[1-3],这已成为催化、能源和环境研究领域的重要课题之一[4-6]。甲烷干重整反应(DRM:$CH_4+CO_2 \longrightarrow 2CO+2H_2$,$\Delta H_{298\,K}=+247$ kJ/mol)可以将 CH_4 和 CO_2 转化为合成气(H_2 和 CO 的混合气)[7-9],合成气可进一步经费托合成转化为甲醇、液态烃和其他有价值的化学品[10,11]。因此,高性能甲烷干重整催化剂的研究,对碳达峰、碳中和目标的实现具有重要意义。

由于 DRM 反应的强吸热性[12],大多数研究的反应温度通常在 700 ℃以上。与贵金属基催化

收稿日期:2022-04-14;**网络首发日期**:2022-08-11
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);浙江省石油化工环境污染控制重点实验室开放基金项目(2021Z01)。
作者简介:杨继亮(1997-),男,浙江杭州人,硕士生,主要研究方向为 CO_2 的资源化利用。
通讯作者:王路辉,E-mail:wangluhui1008@zjou.edu.cn。
引用本文:杨继亮,鲁新康,韩翠,等.甘氨酸辅助浸渍法制备高分散 Ni/SBA-15 低温甲烷干重整催化剂研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1789-1795。

剂相比,Ni 基 DRM 催化剂由于价格便宜、活性高而受到研究人员的关注[13-16]。然而,Ni 基 DRM 催化剂在高温下工作时面临积碳和 Ni 颗粒烧结两大挑战[17,18]。首先,烧结来源于 Ni 纳米颗粒在载体表面的迁移和团聚,这会导致金属分散度以及金属-载体接触界面的降低,即活性位点的减少,从而导致催化剂失活。一般而言,提高金属-载体相互作用可以有效抑制高温下 Ni 纳米颗粒的迁移现象,从而增强抗烧结能力[19]。另一方面,Ni 基 DRM 催化剂由于 CO 歧化($2CO \longrightarrow C+CO_2$, $\Delta H_{298\,K}=-171.0$ kJ/mol)和 CH_4 裂解($CH_4 \longrightarrow C+2H_2$, $\Delta H_{298\,K}=+75.0$ kJ/mol)副反应容易产生严重的积碳,积碳会覆盖催化剂表面,阻碍气体和活性位点的接触,进而导致催化剂失活,甚至造成反应器堵塞[20,21]。热力学计算表明,CO 歧化反应的上限温度为 700 ℃,CH_4 裂解反应的下限温度为 550 ℃,因此理论上这两种积碳过程会在 550~700 ℃范围内同时发生[22]。根据 Palmer 等[23]报道,在相同条件下,550~600 ℃工作的催化剂积碳量要显著大于更高温度(>600 ℃)下工作的催化剂。此外,虽然高温有利于 CH_4 裂解反应而产生更多积碳,然而在此温度下,由甲烷裂解产生的碳比较活泼,更易被 CO_2 气化而消除[24]。因此,在低温下使用的 DRM 反应催化剂会发生更严重的积碳。因此,常规镍基催化剂的低稳定性限制了其工业化应用[25],并且由于低温下 Ni 基催化剂的高积碳特性,该方面的研究尚鲜有报道。此外,考虑到能耗问题,提升 Ni 基催化剂在低温 DRM 反应中的性能具有重要意义。

由于 SBA-15 具有规整的孔结构和高比表面积,Ni/SBA-15 在甲烷干重整反应中应用广泛[26]。然而常规浸渍法制备 Ni 基催化剂的 NiO 颗粒主要分布在 SBA-15 外表面,NiO 颗粒较大且与载体相互作用较弱,导致催化剂在甲烷干重整反应中容易积碳和烧结。将镍组分高度分散在 SBA-15 载体的孔道中可以提高催化剂在甲烷干重整反应中的抗积碳和抗烧结能力。

为了利用浸渍法制备出高分散的 Ni/SBA-15 催化剂,本文在浸渍法制备 Ni/SBA-15 催化剂的过程中添加不同量的甘氨酸,制备出一系列 Ni/SBA-15 催化剂,测试了其 DRM 反应性能,并利用多种手段对催化剂进行了表征,研究了甘氨酸的添加对催化剂结构、低温 DRM 性能的影响并分析其构效关系。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

TAS-990 型原子吸收分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);DX-2700 型 X-射线衍射仪(丹东浩元仪器有限公司);TP-5080 型全自动多用吸附仪(天津市先权仪器有限公司);HCT-1 型综合热分析仪(北京恒久仪器厂);Tecnai G2 F20 型透射电子显微镜(美国 FEI 公司);Scientific K-Alpha 型 X-射线光电子能谱仪(美国 Thermo Fisher 公司);微型催化反应装置(天大北洋化工设备有限公司);GC-7900 型气相色谱仪(上海天美科技有限公司)。

六水合硝酸镍($Ni(NO_3)_2\cdot 6H_2O$)、甘氨酸($C_2H_5NO_2$)、P123(PEO-PPO-PEO)、正硅酸四乙酯、无水乙醇、盐酸、氢氟酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),所有溶液均由去离子水配制。

1.2 实验方法

1.2.1 催化剂的制备

SBA-15 载体的制备:首先,将 16.387 g 聚合物 P123 加入到 500 mL(2 mol/L)盐酸中。将烧杯移至 40 ℃的恒温水浴锅并持续搅拌 1 h 直至 P123 全部溶解,此时溶液呈淡蓝色。持续搅拌,移取 36.1 mL(34 g)正硅酸四乙酯(TEOS)并逐滴滴加至混合溶液中,继续 40 ℃恒温水浴搅拌 4 h,此时溶液呈乳白色。将溶液倒入水热釜并置于 100 ℃烘箱中处理 48 h,之后取出水热釜并冷却至常温。取出釜内液体并以间隔使用水和乙醇抽滤洗涤,直至抽滤过程不再出现泡沫,将得到的白色固体置于 80 ℃烘箱中干燥过夜。最后,将干燥的白色固体研磨成粉并置于坩埚中,于 600 ℃马弗炉(升温速率为 1 ℃/min)中煅烧 4 h,冷却至室温后得到 SBA-15。

Ni/SBA-15-G 和 Ni/SBA-15 的制备:首先将 0.050 g 六水合硝酸镍和 0.027 g 甘氨酸溶解于 0.2 mL 去离子水中(甘氨酸的适宜添加量已由前期实验确认),超声振荡 20 min 以充分混合均匀,将上述混合液逐滴加入 0.180 g SBA-15 粉末中,快速不断搅拌 20 min 直至样品呈稠状,之后将样品在室温下静置 24 h。最后将上述样品置于 600 ℃马弗炉(升温速率为 2 ℃/min)中焙烧 4 h,冷却至室温后得到 Ni/SBA-15-G 催化剂。用同样方法,不添加甘氨酸制备出 Ni/SBA-15 催化剂。测得新鲜 Ni/SBA-15-G 和 Ni/SBA-15 催化剂的实际 Ni 含量分别为 5.3 wt%和 5.4 wt%,由于负载

量较低,经预还原的催化剂与新鲜催化剂的实际 Ni 含量差距忽略不计。

1.2.2　催化剂的表征

催化剂的实际 Ni 含量由原子吸收分光光度计测定,测试前先使用少量氢氟酸将催化剂溶解。

X-射线衍射(XRD)测试采用 Cu 靶,管电压 40 KV,管电流 30 mA。采用步进扫描方式,步宽 0.02°,采样时间为 1 s/步。X-射线光电子能谱(XPS)采用 Al Kα 射线,$h\nu$ = 1486.6 eV;透射电子显微镜(TEM)在 200 kV 下操作。

为了研究催化剂金属氧化物之间或金属氧化物与载体之间的相互作用,在全自动多用吸附仪上对样品进行了氢气程序升温还原(H_2-TPR)测试。首先,称取 50 mg 样品并置于两端有石英棉的石英管中。在测试之前,样品在 Ar 气氛(20 mL/min)中 400 ℃预处理 5 min。在室温下 5% H_2/Ar(30 mL/min)气氛中稳定色谱基线 15 min 之后,从室温升至 900 ℃(升温速率为 10 ℃/min),用 TCD 检测器监测该过程的耗氢量。

为了测定催化剂在甲烷干重整反应中的积碳量,反应后的催化剂在综合热分析仪上进行热重(TG)测试,测试温度范围为 20~800 ℃,升温速率为 10 ℃/min,空气流速为 30 mL/min,催化剂用量为 10 mg。

1.2.3　催化剂的低温 DRM 反应性能测试

样品在常压下、600 ℃的甲烷干重整反应性能测试是在一个内径为 8 mm 的固定床反应器中进行。将 10 mg 催化剂置于流量为 100 mL/min(气体比例 $V(CO_2):V(CH_4):V(N_2)=15:15:70$)、总质量空速(GHSV)为 6×10^5 mL/(g_{cat}·h)的反应气氛中,并在两端用石英棉固定。在反应前,样品先在 $V(H_2):V(N_2)=1:3$(总流量为 40 mL/min)还原气氛中从室温以 10 ℃/min 升温速率升至 600 ℃还原 90 min,之后再将进料气体引入反应器。采用配备有 TDX-01 型填充柱和热导检测器(TCD)的在线气相色谱仪检测原料气和反应后的尾气的成分,用以计算转化率和选择性,所使用的公式如下:

$$CO_2\ 转化率 = [(CO_2^{in} - CO_2^{out})/CO_2^{in}] \times 100\% \quad (1)$$

$$CH_4\ 转化率 = [(CH_4^{in} - CH_4^{out})/CH_4^{in}] \times 100\% \quad (2)$$

$$n(H_2)/n(CO) = (H_2^{out}/CO^{out}) \times 100\% \quad (3)$$

式中:CO_2^{in}、CH_4^{in} 分别为进料气中 CO_2 和 CH_4 的体积流量,CO_2^{out}、CH_4^{out}、H_2^{out} 和 CO^{out} 分别为反应器出口尾气中 CO_2、CH_4、H_2 和 CO 的体积流量,mL/min。

2　结果与讨论

2.1　催化剂的表征

2.1.1　催化剂的 XRD 分析

图 1 为 Ni/SBA-15 和 Ni/SBA-15-G 催化剂的 XRD 谱图,样品在 20°~25°的宽峰归因于无定型 SiO_2(SBA-15)[24]。Ni/SBA-15 催化剂在衍射角 2θ 为 37.2°、43.3°和 62.9°处显示出明显的尖峰,这分别归属为大颗粒 NiO 的(111)、(200)和(220)晶面[27]。使用 Scherrer 公式计算出 NiO 的晶粒尺寸为 11.6 nm。与 Ni/SBA-15 相比,添加甘氨酸的 Ni/SBA-15-G 样品仅在 43.3°附近观察到了微弱的 NiO(200)晶面的衍射峰。由于 Ni/SBA-15-G 样品的 NiO 衍射峰太弱,具体的晶粒尺寸已无法通过 Scherrer 公式计算,这表明甘氨酸的添加能够有效减小 NiO 的粒径,促进 NiO 在 SBA-15 载体表面的分散。金属 Ni 表面是 DRM 反应的活性位点,因此 Ni/SBA-15-G 催化剂的高 Ni 分散度将有利于提高 DRM 反应的活性。

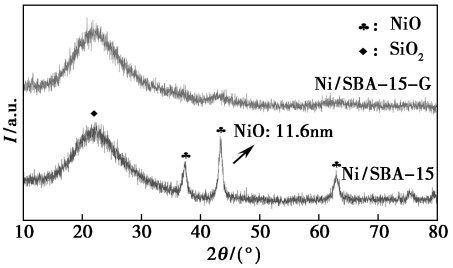


图 1　Ni/SBA-15 和 Ni/SBA-15-G 催化剂的 XRD 谱图

Fig.1　XRD patterns of Ni/SBA-15 and Ni/SBA-15-G catalysts

2.1.2　催化剂的 H_2-TPR 分析

使用 H_2-TPR 对催化剂的金属-载体相互作用和还原行为进行了分析,结果如图 2 所示。Ni/SBA-15 样品的还原峰主要分为两个部分:低温段(300~450 ℃)的大还原峰主要归因于大颗粒的 NiO 或位于 SBA-15 外表面的 NiO 的还原[28];450~570 ℃的小还原峰归因于小颗粒 NiO 或与 SBA-15 载体相互作用较强的 NiO 的还原[29]。这表明在该样品中,NiO 大多以弱金属-载体相互作用的大颗粒形式存在。对于 Ni/SBA-15-G 样品,其还原峰也主要分为两部分:300~450 ℃还原峰较小,而其主要的大还原峰集中在 450~700 ℃的高温段,这归因于强金属-载体相互作用的 NiO 的还原。H_2-TPR 结果表明,在浸渍过程中添加甘氨酸能显著提高 NiO 和 SBA-15 载体间的相互作用。金属-载体相互作用可以在高

温下有效束缚 Ni 颗粒,从而防止其转移和团聚。结合 XRD 结果,可以得出 Ni/SBA-15 中镍物种主要以大颗粒 NiO 形式存在,其与载体的相互作用较弱;而在 Ni/SBA-15 中,镍物种主要以与载体有强相互作用的高分散 NiO 形式存在。

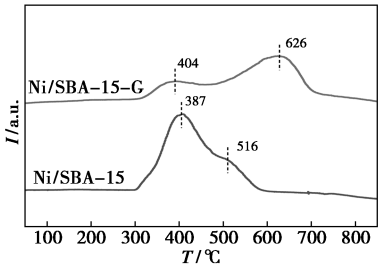


图 2 Ni/SBA-15 和 Ni/SBA-15-G 催化剂的 H_2-TPR 谱图

Fig.2 H_2-TPR patterns of Ni/SBA-15 and Ni/SBA-15-G catalysts

2.1.3 催化剂的 XPS 分析

为了研究催化剂表面元素的化学状态和结构,对样品进行了 XPS 测试。图 3 显示了新鲜催化剂的 Ni $2p_{3/2}$ 自旋轨道的 X-射线光电子能谱,其中位于约 864 eV 处归属于振激峰。不添加甘氨酸的 Ni/SBA-15 催化剂在 Ni $2p_{3/2}$ 处出现了典型的 NiO 双峰,分别位于较低结合能(854.7 eV)和较高结合能(856.7 eV)处[30]。其中低结合能处归因为与 SBA-15 载体弱相互作用的表面 NiO,而高结合能处归因为与 SBA-15 载体较强相互作用的 NiO,且峰面积明显更大,这表明弱金属-载体相互作用的 NiO 在样品中占主导地位。

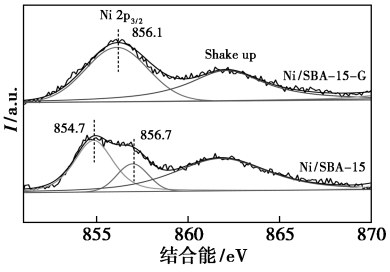


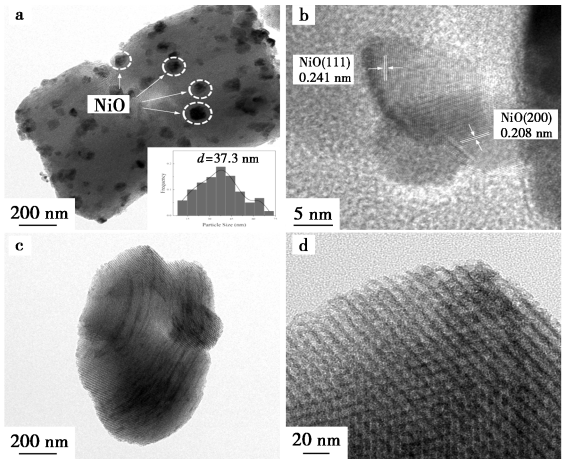
图 3 Ni/SBA-15 和 Ni/SBA-15-G 催化剂的 Ni $2p_{3/2}$ X-射线光电子能谱图

Fig.3 X-ray photoelectron spectra of Ni $2p_{3/2}$ for Ni/SBA-15 and Ni/SBA-15-G catalysts

与 Ni/SBA-15 不同的是,Ni/SBA-15-G 催化剂仅在 856.1 eV 处观察到高结合能的单宽峰,这可以归因为羟基氧化镍 NiOOH 或镍硅酸盐 $NiSiO_3$,或是与载体强相互作用的高分散 NiO[31,32]。然而,合成催化剂的 pH 及焙烧温度并不适宜合成羟基氧化镍 NiOOH,且在 XRD 图谱并未观察到归属于镍硅酸盐 $NiSiO_3$ 衍射峰。因此,结合 H_2-TPR 和 XRD 结果,可以合理地将其归因为具有强金属-载体相互作用的高分散 NiO。

2.1.4 催化剂的 TEM 分析

为了观察催化剂的微观样貌和结构,使用了透射电子显微镜(TEM)对样品进行表征,图 4 是 Ni/SBA-15 和 Ni/SBA-15-G 催化剂的 TEM 图。如图 4a 所示,Ni/SBA-15 催化剂中具有典型 SBA-15 分子筛的六方有序孔道结构,孔的排列方向垂直于电子束并表现出规则的孔间距(约 10 nm),而大颗粒的 NiO 分布在 SBA-15 载体表面。在图 4a 中可以清楚观察到 Ni/SBA-15 催化剂中的许多大颗粒 NiO,并在高分辨 TEM 图(图 4b)中可以观察到 NiO 的(111)和(200)晶面[33]。统计了图 4a 中所有 NiO 的粒径,大多数的 NiO 粒径位于 20~50 nm 之间,平均粒径约为 37.3 nm,并且还观察到了接近 100 nm 的更大块 NiO,而对于存在如此大晶粒且尺寸分布十分不均匀的材料,XRD 已经失去了确定晶粒尺寸的有效性[34-36],因此通过 TEM 统计得到的平均粒径远大于使用 Scherrer 公式计算出 NiO 的晶粒尺寸。



a,b.Ni/SBA-15;c,d.Ni/SBA-15-G

图 4 催化剂的 TEM 图

Fig.4 TEM images of the catalysts

图 4c、4d 是 Ni/SBA-15-G 催化剂的 TEM 图。如图 4c 所示,SBA-15 有序介孔结构在甘氨酸辅助浸渍过程后依然得到了保留。添加甘氨酸后,在图 4c 中已经无法观察明显的 NiO 颗粒,而是在 SBA-15 载体的孔道方向上呈现出大面积的深色区域,说明高分散的 NiO 已经进入了 SBA-15 的孔道。图 4c、4d 表明 NiO 颗粒过于细小以至于无

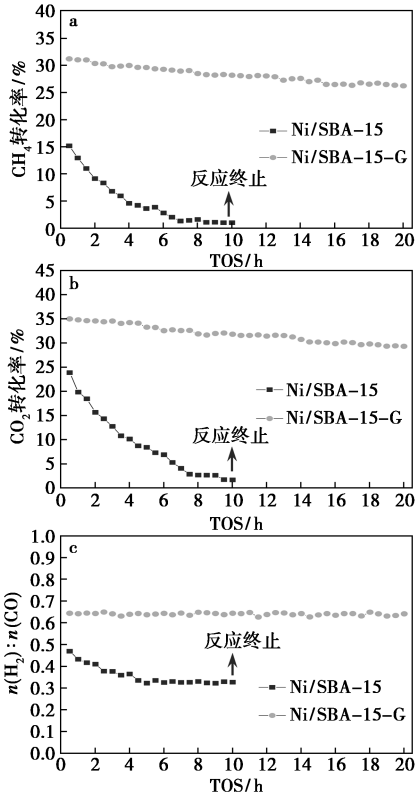
法通过 TEM 被观察到,可以推测 NiO 进入 SBA-15 介孔孔道并高度分散,粒径应远小于 SBA-15 的孔径(约 10 nm),具体的颗粒大小已经无法统计。Liu 等[37]在使用环糊精辅助浸渍的 Ni/SBA-15 催化剂上观察到了相似的情况。

2.2　催化剂的 DRM 测试结果

在 600 ℃、空速 GHSV 为 6×10^5 mL/(g_{cat}·h)、$CH_4/CO_2/N_2=15/15/70$(体积比)、常压条件下对催化剂进行了 DRM 反应性能测试。图 5a、5b 显示了两个催化剂的 CH_4 转化率和 CO_2 转化率。由于逆水煤气变换反应(RWGS)的发生,同一催化剂的 CO_2 转化率明显高于其 CH_4 转化率[38]。Ni/SBA-15 催化剂的初始 CH_4 和 CO_2 转化率仅为 15.2%和 23.7%,随着催化反应的进行,该催化剂的活性迅速下降,10 h 后转化率接近 0,这表明催化剂已经严重失活。这主要是由于 Ni 粒子的迅速烧结或是催化剂表面出现了大量的碳沉积,覆盖了催化剂金属活性位点。

对于 Ni/SBA-15-G 催化剂,催化剂的初始 CH_4 和 CO_2 转化率分别达到 31.2%和 35.1%,反应 20 h 后仍为 26.2%和 30.0%,其活性和稳定性较 Ni/SBA-15 大幅度提高。这可分别归因于制备出的催化剂中 NiO 的高分散度和 NiO 与载体的强相互作用。Ni/SBA-15-G 催化剂中高分散的 NiO 有利于提高还原后催化剂的 Ni 金属比表面积,从而提高了催化剂的甲烷转化率;而 NiO 与载体的强相互作用则有利于提高催化剂的稳定性,抑制 NiO 在还原过程中形成大颗粒金属 Ni,保障催化剂在反应过程中的稳定性。

图 5c 显示了 H_2/CO 比率对比结果,H_2/CO 比率的大小归因于催化剂表面 DRM 反应和 RWGS 等副反应活性位的差异,当 H_2/CO 比率较高时,表明催化剂表面利于 DRM 反应进行,RWGS 等副反应进行的程度较低,在催化反应进行的过程中,由于 Ni 颗粒烧结团聚或是焦炭的沉积,催化剂表面的活性位也会发生变化,从而导致 H_2/CO 比率随时间的变化。Ni/SBA-15 催化剂的 H_2/CO 比率始终小于 0.5,且在 10 h 内从 0.47 下降到了 0.33,这表明在 DRM 反应过程中,有很大程度的 RWGS 副反应发生。当添加甘氨酸后,Ni/SBA-15-G 催化剂的 H_2/CO 比率始终稳定在 0.62~0.64,远高于 Ni/SBA-15,这也表明该样品在 DRM 反应过程中的结构几乎未发生变化,Ni 颗粒的团聚和表面积碳程度非常低,具有很高的稳定性。



a.CH_4 转化率;b.CO_2 转化率;c.H_2/CO 比率

图 5　催化剂在 DRM 反应中的性能测试结果

Fig.5　Catalysts stability on stream in DRM reaction

2.3　使用后催化剂的 TG 测试结果

使用 TG 测试表征了反应后催化剂的积碳量,结果如图 6 所示。催化剂在 550 ℃之后的明显失重归因为积碳在空气中氧化为碳氧化物,这一段的失重量(即积碳量)标示在图 6 中。Ni/SBA-15 催化剂反应 10 h 的积碳量为 7.8%,积碳速率为 8.5 mg/(g_{cat}·h)。Ni/SBA-15 催化剂较高的积碳量会破坏覆盖金属 Ni 表面或导致 Ni 烧结,这将导致活性位点的减少,最终导致催化剂失活。而反应 20 h 的 Ni/SBA-15-G 催化剂上积碳为 2.2%,积碳速率为 1.1 mg/(g_{cat}·h)。与 Ni/SBA-15 催化剂相比,Ni/SBA-15-G 催化剂的积碳速率下降了 87%,说明利用甘氨酸辅助浸渍法能够显著提高 Ni/SBA-15 催化剂的抗积碳性能。在 200~500 ℃之间,Ni/SBA-15-G 催化剂的质量略有上升,这是由于在升温过程中催化剂中的金属 Ni 被氧化成 NiO。Ni 基催化剂的抗积碳性能与 Ni 粒径大小有关,较小的 Ni 粒径能够有效抑制积碳的生成,而较大的 Ni 粒径则容易生成大量积碳。Ni/SBA-15-G 催化剂良好的抗积碳性

能与其具有较小的 Ni 粒径有关。

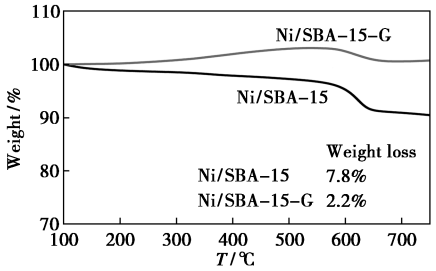


图 6 反应后催化剂的 TG 曲线

Fig.6 TG profiles for spent catalysts

综合催化剂的表征和性能测试结果,可见甘氨酸辅助浸渍法能够显著减小催化剂中的 NiO 粒径、增强 NiO 与载体的相互作用,从而提高了催化剂的活性、稳定性和抗积碳性能。甘氨酸作为一种双齿螯合配体,具有羧基和氨基,其中羧基能够与金属离子形成离子键,氨基能够与金属离子形成配位键。在甘氨酸辅助浸渍法制备催化剂过程中,甘氨酸能够通过氨基和羧基中的 N 和 O 与 Ni^{2+}配位形成配合物,进入 SBA-15 的孔道,从而防止 Ni 离子聚集,保证了催化剂后续焙烧过程中形成高分散的 NiO。

3 结论

利用甘氨酸辅助浸渍法能够显著减小 Ni/SBA-15 催化剂中 NiO 颗粒粒径并提高 NiO 与载体相互作用,从而有利于催化剂还原后形成高分散、热稳定的 Ni 颗粒。小的 Ni 纳米颗粒可以提供丰富的活性位点并有助于抑制 DRM 反应过程中的焦炭沉积,NiO 与载体强相互作用可以抑制 NiO 颗粒还原过程中在载体上的迁移和团聚,并增强催化剂在 DRM 反应中的稳定性。因此,Ni/SBA-15-G 催化剂在低温甲烷干重整反应过程中表现出良好的活性、稳定性和抗积碳能力。本文使用简单的甘氨酸辅助浸渍法,利用甘氨酸的金属螯合作用,显著减小了 Ni 基催化剂中 NiO 的粒径并提升了 NiO 与载体的相互作用,对其他高分散、热稳定金属催化剂的制备具有重要参考价值。

参考文献:

[1] BAUDOUIN D, RODEMERCK U, KRUMEICH F, et al. Particle size effect in the low temperature reforming of methane by carbon dioxide on silica-supported Ni nanoparticles[J]. *J. Catal.*, 2013, **297**: 27-34.

[2] ELSAYED N H, ROBERTS N R M, JOSEPH B, et al. Low temperature dry reforming of methane over Pt-Ni-Mg/ceria-zirconia catalysts[J]. *Appl. Catal. B*, 2015, **179**: 213-219.

[3] 赵健,周伟,汪吉辉,等.甲烷干重整研究进展[J].天然气化工(C1 化学与化工),2011,**36**(**6**):53-60;65.

[4] MO L, LEONG K K M, KAWI S. A highly dispersed and anti-coking Ni-La_2O_3/SiO_2 catalyst for syngas production from dry carbon dioxide reforming of methane[J]. *Catal. Sci. Technol.*, 2014, **4**(**7**): 2 107-2 114.

[5] KATHIRASER Y, THITSARTARN W, SUTTHIUMPORN K, et al. Inverse $NiAl_2O_4$ on $LaAlO_3$-Al_2O_3: Unique catalytic structure for stable CO_2 reforming of methane[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2013, **117**(**16**): 8 120-8 130.

[6] KATHIRASER Y, WANG Z, KAWI S. Oxidative CO_2 reforming of methane in $La_{0.6}Sr_{0.4}Co_{0.8}Ga_{0.2}O_{3-\delta}$ (LSCG) hollow fiber membrane reactor[J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2013, **47**(**24**): 14 510-14 517.

[7] BAHARI M B, PHUC N H H, ABDULLAH B, et al. Ethanol dry reforming for syngas production over Ce-promoted Ni/Al_2O_3 catalyst[J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2016, **4**(**4B**): 4 830-4 838.

[8] VALIN S, CANCES J, CASTELLI P, et al. Upgrading biomass pyrolysis gas by conversion of methane at high temperature: Experiments and modelling[J]. *Fuel*, 2009, **88**(**5**): 834-842.

[9] HE X, JIN L, WANG D, et al. Integrated process of coal pyrolysis with CO_2 reforming of methane by dielectric barrier discharge plasma[J]. *Energ. Fuel.*, 2011, **25**(**9**): 4 036-4 042.

[10] PEÑA M A, G MEZ J P, FIERRO J L G. New catalytic routes for syngas and hydrogen production[J]. *Appl. Catal. A*, 1996, **144**(**1**): 7-57.

[11] WOOD D A, NWAOHA C, TOWLER B F. Gas-to-liquids (GTL): A review of an industry offering several routes for monetizing natural gas[J]. *J. Nat. Gas Sci. Eng.*, 2012, **9**: 196-208.

[12] KODAMA T, KIYAMA A, SHIMIZU K I. Catalytically activated metal foam absorber for light-to-chemical energy conversion via solar reforming of methane[J]. *Energ. Fuel.*, 2003, **17**(**1**): 13-17.

[13] LU Y, GUO D, RUAN Y, et al. Facile one-pot synthesis of Ni@ HSS as a novel yolk-shell structure catalyst for dry reforming of methane[J]. *J. CO_2 Util.*, 2018, **24**: 190-199.

[14] XU J, XIAO Q, ZHANG J, et al. NiO-MgO nanoparticles confined inside SiO_2 frameworks to achieve highly cata-

lytic performance for CO_2 reforming of methane[J].*Mol. Catal.*,2017,**432**:31-36.

[15]黄艳丽,李晓东,黄伟.高稳定甲烷干重整 Ni 基催化剂的制备及其催化性能研究[J].天然气化工(C1 化学与化工),2020,**45**(**5**):18-23;38.

[16]林俊明,岑洁,李正甲,等.Ni 基重整催化剂失活机理研究进展[J].化工进展,2022,**41**(**1**):201-209.

[17]WANG M,ZHANG Q,ZHANG T,et al.Facile one-pot synthesis of highly dispersed Ni nanoparticles embedded in HMS for dry reforming of methane[J].*Chem.Eng.J.*,2017,**313**:1 370-1 381.

[18]阮勇哲,卢遥,王胜平.甲烷干重整 Ni 基催化剂失活及抑制失活研究进展[J].化工进展,2018,**37**(**10**):3 850-3 857.

[19]ZHANG L,WANG F,ZHU J,et al.CO_2 reforming with methane reaction over Ni@ SiO_2 catalysts coupled by size effect and metal-support interaction[J].*Fuel*,2019,**256**:115 954.

[20]RABELO-NETO R C,SALES H B E,INOC NCIO C V M,et al. CO_2 reforming of methane over supported $LaNiO_3$ perovskite-type oxides[J].*Appl. Catal. B*,2018,**221**:349-361.

[21]陈楠,岑洁,姚楠.适用于甲烷干重整反应的镍基催化剂[J].石油化工,2019,**48**(**6**):606-611.

[22]LIN S,WANG J,MI Y,et al.Trifunctional strategy for the design and synthesis of a Ni-CeO_2 @ SiO_2 catalyst with remarkable low-temperature sintering and coking resistance for methane dry reforming[J].*Chin.J.Catal.*,2021,**42**(**10**):1 808-1 820.

[23]PALMER C,UPHAM D C,SMART S,et al.Dry reforming of methane catalysed by molten metal alloys[J].*Nat.Catal.*,2020,**3**(**1**):83-89.

[24]DAS S,ASHOK J,BIAN Z,et al.Silica-ceria sandwiched Ni core-shell catalyst for low temperature dry reforming of biogas:Coke resistance and mechanistic insights[J].*Appl.Catal.B*,2018,**230**:220-236.

[25]PARK J H,HEO I,CHANG T S.Dry reforming of methane over Ni-substituted $CaZrNiO_x$ catalyst prepared by the homogeneous deposition method[J]. *Catal. Commun.*,2019,**120**:1-5.

[26]张腾飞,王明智,王一茹,等.镍盐前驱体对 Ni/SBA-15 催化剂上甲烷干重整反应性能的影响[J].精细化工,2016,**33**(**1**):42-48.

[27]DE LA CRUZ-FLORES V G,MARTINEZ-HERNANDEZ A,GRACIA-PINILLA M A.Deactivation of Ni-SiO_2 catalysts that are synthetized via a modified direct synthesis method during the dry reforming of methane[J]. *Appl.Catal.A*,2020,**594**:117 455.

[28]WANG F,HAN B,ZHANG L,et al.CO_2 reforming with methane over small-sized Ni@ SiO_2 catalysts with unique features of sintering-free and low carbon[J].*Appl.Catal. B*,2018,**235**:26-35.

[29]ZHANG Q,TANG T,WANG J,et al.Facile template-free synthesis of Ni-SiO_2 catalyst with excellent sintering- and coking-resistance for dry reforming of methane [J].*Catal.Commun.*,2019,**131**:105 782.

[30]KONG W,FU Y,SHI L,et al.Nickel nanoparticles with interfacial confinement mimic noble metal catalyst in methane dry reforming[J].*Appl. Catal. B*,2021,**285**:119 837.

[31]EMAMDOUST A,LA PAROLA V,PANTALEO G,et al.Partial oxidation of methane over SiO_2 supported Ni and NiCe catalysts[J].*J.Energy Chem.*,2020,**47**:1-9.

[32]GROSVENOR A P,BIESINGER M C,SMART R S C,et al.New interpretations of XPS spectra of nickel metal and oxides[J].*Surf.Sci.*,2006,**600**(**9**):1 771-1 779.

[33]DAOURA O,FORNASIERI G,BOUTROS M,et al.One-pot prepared mesoporous silica SBA-15-like monoliths with embedded Ni particles as selective and stable catalysts for methane dry reforming[J].*Appl.Catal.B*,2021,**280**:119 417.

[34]PABISCH S,FEICHTENSCHLAGER B,KICKELBICK G,et al.Effect of interparticle interactions on size determination of zirconia and silica based systems-A comparison of SAXS,DLS,BET,XRD and TEM[J].*Chem.Phys. Lett.*,2012,**521**:91-97.

[35]GARCIA-MATEO C,JIMENEZ J A,LOPEZ-EZQUERRA B,et al.Analyzing the scale of the bainitic ferrite plates by XRD,SEM and TEM[J].*Mater. Charact.*,2016,**122**:83-89.

[36]ZHONG Y,PING D,SONG X,et al.Determination of grain size by XRD profile analysis and TEM counting in nano-structured Cu[J].*J.Alloys Compd.*,2009,**476**(**1**):113-117.

[37]LIU H,LI Y,WU H,et al.Effects of α- and γ-cyclodextrin-modified impregnation method on physicochemical properties of Ni/SBA-15 and its catalytic performance in CO_2 reforming of methane[J]. *Chin. J. Catal.*, 2015,**36**(**3**):283-289.

[38]WAN C,SONG K,PAN J,et al.Ni-Fe/Mg(Al)O alloy catalyst for carbon dioxide reforming of methane:Influence of reduction temperature and Ni-Fe alloying on coking[J].*Int.J.Hydrogen Energ.*,2020,**45**(**58**):33 574-33 585.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0339 化学试剂,2022,44(12),1796~1803

化学品与环境

多氨基硅烷改性 SBA-15 分子筛对 Cr^{3+} 的吸附性能研究

陈强强,齐迹,郭宇*,吴红梅
(辽宁工业大学 化学与环境工程学院,辽宁 锦州 121001)

摘要:以多氨基硅烷(NQ-62)为改性剂,采用后嫁接法制备了氨基改性的 SBA-15 介孔分子筛(SN-SBA-15)。利用扫描电子显微镜、透射电子显微电镜、能量色散 X 射线光谱、X-射线衍射、氮气吸附-脱附、热重、红外光谱等表征手段对样品的形貌、结构进行了分析。结果表明,与 SBA-15 相比较,SN-SBA-15 的比表面积和孔径较小,但表面形貌和晶体结构没有明显改变。以 SN-SBA-15 为吸附剂,对水中 Cr^{3+} 的吸附过程进行了动力学与热力学行为分析。研究表明,氨基改性过程可以显著增强 SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附能力,当溶液初始 pH 值为 6.0,吸附时间为 390 min,其最大吸附量可达 88.6 mg/g。SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附过程符合准二级动力学模型,吸附行为可以用 Langmuir 模型描述,吸附为自发、吸热、熵增加的过程。而且,SN-SBA-15 重复再生后吸附性能较稳定,经过 5 次吸附与再生循环,吸附量仅降低了 16.1%。

关键词:SBA-15 分子筛;氨基;改性;吸附;Cr^{3+}
中图分类号:O655.4 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1796-08

Preparation of Muti-Amino Silane Functionalized SBA-15 Molecular Sieve for the Adsorption of Cr^{3+} from Aqueous Solution *CHEN Qiang-qiang, QI Ji, GUO Yu*, WU Hong-mei* (School of Chemical and Environmental Engineering, Liaoning University of Technology, Jinzhou 121001, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1796~1803

Abstract: A novel amino-functionalized SBA-15 (SN-SBA-15) was synthesized by using post-grafting method, in which 3-[2-(2-aminoethylamino) ethylamino] propyl-trimethoxysilane (NQ-62) was used as modified regent. The morphologies and structures of the samples were characterized by means of scanning electron microscope (SEM), transmission electron microscope (TEM), energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX), X-ray diffraction (XRD), nitrogen adsorption-desorption, thermal analysis (TGA) and fourier transform infrared spectra (FT-IR). In comparison with SBA-15, SN-SBA-15 exhibited a smaller BET surface area and pore size, but the modification process did not make significant surface morphology and crystal structure of SBA-15 change. The SN-SBA-15 was used to remove Cr^{3+} from the aqueous solution. The adsorption kinetics and thermodynamics were investigated. The results showed that amino functionalization of SBA-15 improved the adsorption capacity toward Cr^{3+}. When the pH value was 6.0 and the contact time was 390 min, the maximum adsorption capacity was up to 88.6 mg/g. The kinetic and adsorption isotherms of Cr^{3+} ions on the SN-SBA-15 were correlated well with the pseudo-second-order mode and Langmuir isotherm model. Thermodynamic analysis indicated that the adsorption process was a spontaneous endothermic process of increased entropy. Moreover, SN-SBA-15 exhibited good reusability for application in the adsorption of Cr^{3+} ions, the adsorption capacity of SN-SBA-15 showed a loss of 16.1% after 5 cycles of adsorption and regeneration.

Key words: SBA-15 molecular sieve; amino groups; functionalization; adsorption; Cr^{3+}

近年来,伴随着化工、冶炼、制革、印染和电镀等行业的快速发展,不可避免地产生了大量含有重金属离子的废水,从而导致环境污染程度加重。铬(Cr)作为一种主要的重金属污染源,对人类和生态系统危害极大[1,2]。进入水体中的铬主要以 Cr^{3+} 和 Cr^{6+} 两种价态存在。由于 Cr^{6+} 具有强致癌致畸性、较高的溶解度和流动性,已得到人们的重点关注。实际上,Cr^{3+} 同样具有很强的生理毒性[3,4],而且环境发生变化时,Cr^{3+} 很容易被氧化成 Cr^{6+},加重环境的污染程度。因此,迫切需要采取新方法去除水体中 Cr^{3+}。目前,水中的 Cr^{3+} 主

收稿日期:2022-05-07;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:国家自然科学基金资助项目(21601075);辽宁省“兴辽英才计划”资助项目(XLYC2007171);辽宁省“百千万人才工程”资助项目(辽人社函〔2020〕78 号);辽宁省自然科学基金资助项目(2021-MS-321)。
作者简介:陈强强(1980-),男,甘肃天水人,硕士,实验师,主要研究方向为无机催化材料制备及应用。
通讯作者:郭宇,E-mail:guoyu@ lnut.edu.cn。
引用本文:陈强强,齐迹,郭宇,等.多氨基硅烷改性 SBA-15 分子筛对 Cr^{3+} 的吸附性能研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1796-1803。

要通过吸附、沉淀、电解、过滤和膜分离等方法加以去除[5-9]。其中,吸附法因其操作简单,吸附剂大都可以再生使用,不易产生新的污染物等诸多优点,被认为是一种较为理想的去除 Cr^{3+} 的方法[10]。吸附法的关键在于开发高效吸附剂。沸石分子筛由于其特有的多孔结构和强大的离子交换性能,能够根据分子的大小和极性进行选择性吸附,因而越来越受到人们的重视。SBA-15 分子筛具有较大的比表面积和高度有序的通孔结构,孔壁厚且水热稳定性高,已被广泛应用于吸附分离领域[11-13]。特别是,经官能团修饰的 SBA-15 分子筛,可以改变孔表面的电荷密度和配位性能,增加孔表面的活性位,从而使其对重金属离子的吸附性能更加优异[14-18]。基于此,本研究利用二乙烯三胺基丙基三甲氧基硅烷(NQ-62)丰富的氨基基团,对 SBA-15 分子筛进行改性,制备了氨基改性 SBA-15 分子筛(SN-SBA-15),借助其表面嫁接的多氨基官能团实现对水体中 Cr^{3+} 的高效吸附,并详细研究了 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附行为。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

Hitachi SU8010 型扫描电镜和附带能谱仪(SEM-EDX,日本日立公司);JEM-2010 型透射电镜(TEM,日本电子株式会社);XRD-7000 型 X 射线衍射仪(XRD,日本岛津制作所);NOVA2000e 型吸附仪(美国 Quantachrome 公司);STA 8000 型同步热分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司);TENSOR Ⅱ型红外光谱仪(FT-IR,德国 Bruker 公司)。

三嵌段共聚物(P123,郑州艾克姆化工有限公司);正硅酸乙酯(TEOS,天津市大茂化学试剂厂);二乙烯三胺基丙基三甲氧基硅烷(NQ-62,湖北成丰化工有限公司);硝酸铬(天津市天力化学试剂有限公司);硝酸(锦州古城化学试剂有限公司);无水乙醇(天津市永大化学试剂有限公司)。以上试剂均为分析纯。

1.2　SN-SBA-15 制备

将 5 g P123、160 mL(2 mol/L)HCl 和 20 mL 去离子水加入三口烧瓶中,在 40 ℃下磁力搅拌至溶液澄清,缓慢滴加 11 mL TEOS,持续搅拌 8 h,然后转入带内衬的反应釜中,在 100 ℃下晶化 24 h。取出冷却至室温,抽滤并用去离子水洗涤至中性,滤饼在 100 ℃下干燥 12 h,然后在 550 ℃下焙烧 4 h,得到 SBA-15 分子筛。取 2 g 制备的 SBA-15、120 mL 无水乙醇加入三口烧瓶中,室温下搅拌使分散均匀,在氮气保护下滴加 2.8 mL NQ-62,并在 70 ℃下搅拌回流 24 h。然后抽滤,用无水乙醇洗涤固体 3 次,最后在 100 ℃下干燥 24 h,即可获得氨基改性 SBA-15 吸附剂(SN-SBA-15),制备路线见图 1。

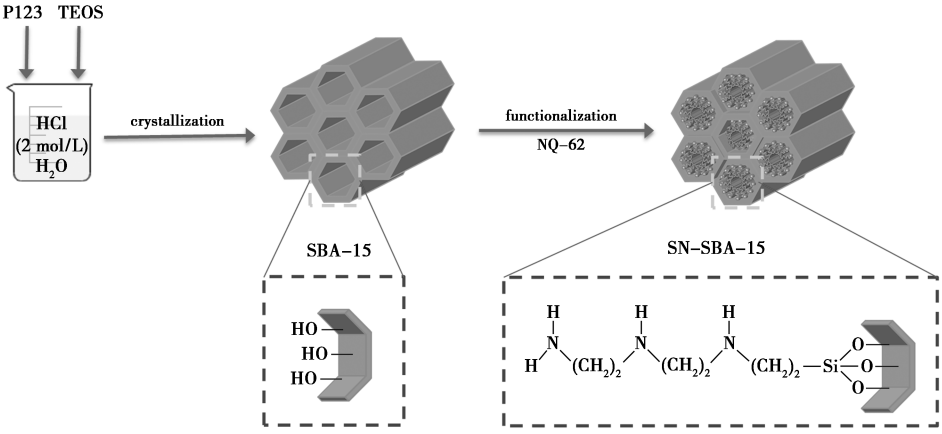


图 1　SN-SBA-15 分子筛合成路线示意图

Fig.1　Schematic representation for the formation of SN-SBA-15 molecular sieve

1.3　吸附实验

将 30 mg SN-SBA-15 样品加入 50 mL Cr^{3+} 溶液中,在一定温度下磁力搅拌进行吸附实验。吸附一定时间后将混合液进行离心分离,移取吸附后的溶液,利用原子吸收光谱仪测定溶液中 Cr^{3+} 浓度。SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附容量按式(1)计算。

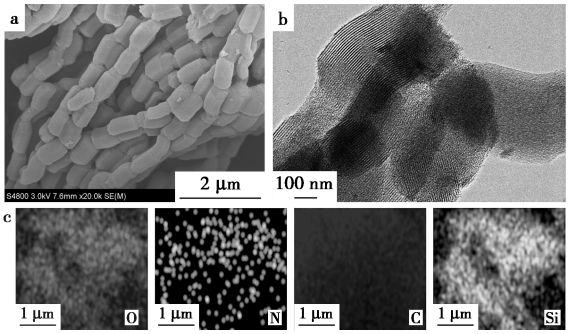
$$q = [(C_0 - C) \times V]/m \quad (1)$$

式中:q 为 SN-SBA-15 样品的吸附量,mg/g;C_0 为 Cr^{3+} 的初始浓度,mg/L;C 为吸附后溶液中 Cr^{3+} 的浓度,mg/L;V 为溶液体积,mL;m 为 SN-SBA-15 吸附剂质量,g。

2 结果与讨论

2.1 表征分析

图 2a 是 SN-SBA-15 分子筛样品的 SEM 图。图 2a 显示制备的 SN-SBA-15 分子筛样品呈短棒状,这是典型的 SBA-15 分子筛的形貌[19],说明利用硅烷偶联剂 NQ-62 对 SBA-15 改性后,分子筛表面形貌没有发生明显改变。而且,SN-SBA-15 分子筛仍然保持着高度有序的孔道结构,见图 2b。图 2c 是 SN-SBA-15 分子筛的 EDX 面扫描图。SN-SBA-15 分子筛表面元素不仅含有 C、O 和 Si,而且可以清楚的看到 N 元素的存在,说明 NQ-62 已成功嫁接到 SBA-15 分子筛上。



a.SEM;b.TEM;c.EDX 面扫描分析

图 2 SN-SBA-15 的 SEM 图、TEM 图和 EDX 面扫描分析

Fig.2 SEM image, TEM image and EDX mapping analysis of SN-SBA-15

图 3 是 SN-SBA-15 样品的 XRD 图。图 3 显示,SN-SBA-15 样品在 2θ 为 0.9°附近的主峰为(100)晶面的衍射峰,2θ 为 1.5°和 1.7°附近 2 个弱峰是(110)和(200)晶面的衍射峰,这 3 个衍射峰是二维六方结构分子筛的典型特征衍射峰[20,21]。0.9°附近的主峰具有较高强度,说明改性过程没有破坏分子筛结构的规整有序性,仍具有良好的结晶度,这与 TEM 的表征结果一致。

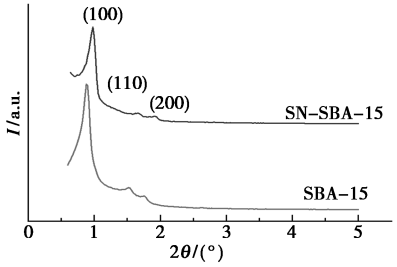


图 3 样品的 XRD 图

Fig.3 XRD patterns of samples

为了进一步研究氨基修饰过程对 SBA-15 分子筛比表面积和孔径大小的影响,对样品进行了 N_2 物理吸附表征,N_2 吸附-脱附曲线见图 4。由图 4 可以看出,SN-SBA-15 的 N_2 吸脱附等温线从 $P/P_0=0.65$ 开始出现吸附和脱附曲线分离,呈现 H1 型回滞环,该曲线属于典型的Ⅳ型等温线,表明样品为有序的介孔孔道结构[22],这与 SBA-15 的分析结果一致。采用 Brunauer-Emmett-Teller (BET) 和 Barrett-Joyner-Halenda (BJH) 方程分别计算了样品的比表面积和孔径,计算结果见表 1。由表 1 可见,SBA-15 和 SN-SBA-15 样品的比表面积分别为 830.634、360.033 cm^2/g,孔径分别为 7.20、6.71 nm,说明 SBA-15 经硅烷偶联剂 NQ-62 修饰后,SBA-15 的比表面积和孔径均降低。

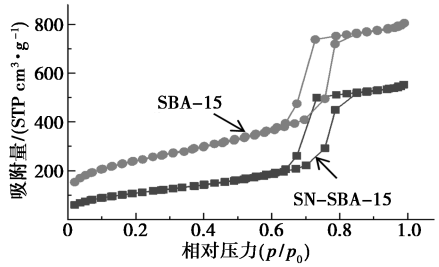


图 4 样品的 N_2 吸附-脱附曲线

Fig.4 N_2 adsorption-desorption isotherms of samples

表 1 样品的结构特性

Tab.1 Structure properties of samples

Sample	$S_{BET}/(cm^2\cdot g^{-1})$	Pore size/nm
SBA-15	830.634	7.20
SN-SBA-15	360.033	6.71

SBA-15 和 SN-SBA-15 的热失重曲线如图 5 所示。对样品的热失重过程分析可知,SBA-15 和 SN-SBA-15 的质量都随着温度的升高有较大损失,失重过程可分为两个阶段。第一阶段为 30~150 ℃之间,两个样品均快速失重,该阶段损失的重量归因于样品吸附空气中水分和杂质气体的蒸发。当升温到 150 ℃时,SBA-15 失重 4.99%,SN-SBA-15 失重 2.53%,前者的失重量大约是后者的 2 倍。根据前述样品的孔结构特性数据分析(表 1),未经修饰的 SBA-15 具有更大的比表面积和孔径,相同环境下 SBA-15 孔道内填充了更多了水分和杂质气体,因而加热至 150 ℃时 SBA-15 失重率远大于 SN-SBA-15 失重率。第二阶段是 150~800 ℃之间,SBA-15 的质量损失随温度变化比较缓慢,质量损失为 3.33%,这主要是由于残留模板剂的分解和表面羟基脱落造成的[12,23];相比较,SN-SBA-15 的质量损失要明显大得多,为

11.91%,其损失的质量除了残留模板剂的分解和表面羟基脱落以外,嫁接在分子筛上的 NQ-62 也随之分解。

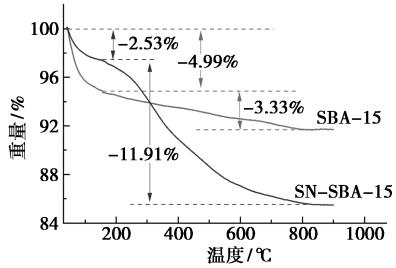


图 5　SBA-15 和 SN-SBA-15 的热重曲线图

Fig.5　TG curves of SBA-15 and SN-SBA-15

为确定改性过程对 SBA-15 表面官能团的影响,采用 FT-IR 光谱对 SBA-15 和 SN-SBA-15 进行了表面官能团分析,见图 6。由图 6 中 SBA-15 样品的红外吸收曲线可知,在 3 425 cm^{-1} 处的宽峰是分子筛壁上的 Si—OH 之间及 Si—OH 和 H_2O 分子之间相互作用吸收峰;1 639 cm^{-1} 处的吸收峰是分析筛吸附水的伸缩振动峰;1 080 cm^{-1} 处的吸收峰是分子筛骨架上 Si—O—Si 的非对称伸缩振动峰;962 cm^{-1} 处的吸收峰是分子筛表面的 Si—O—H 在平面内伸缩振动吸收;800、460 cm^{-1} 处的吸收峰是分子筛骨架中 Si—O—Si 键的对称伸缩振动峰和弯曲振动峰[22,24,25]。与 SBA-15 相比,SN-SBA-15 样品的红外吸收曲线在 1 570 cm^{-1} 处出现了伯胺—NH_2 弯曲振动特征吸收峰[26],且 3 425 cm^{-1} 处硅羟基的伸缩振动峰减弱,这是由于分子筛的硅羟基与 NQ-62 发生硅烷化反应导致的。在 2 819~2 995 cm^{-1} 之间原有吸收峰增强,而且出现了新吸收峰,这是 NQ-62 上—CH_2、—CH_3 基团的 C—H 键伸缩振动的结果,同时在 1 433~1 510 cm^{-1} 之间出现 C—H 的变形振动峰[22]。FT-IR 分析结果同样表明,NQ-62 已成功嫁接到 SBA-15 上。

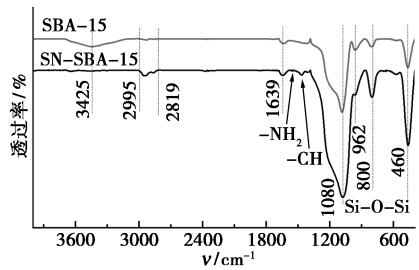


图 6　样品的 FT-IR 光谱图

Fig.6　FT-IR spectra of samples

2.2　溶液 pH 对 Cr^{3+} 吸附的影响

图 7 是溶液 pH 值对 SN-SBA-15 吸附性能的影响。由图 7 可知,当溶液 pH 值在 2.0~6.0 时,SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附量随 pH 值的增大而增加,当 pH 为 6.0 时,吸附量最大为 88.60 mg/g。这是由于溶液 pH 值较低时,SN-SBA-15 表面官能团(—NH_2)被质子化,形成—N^+H_3,使吸附剂表面带正电,导致其与 Cr^{3+} 相排斥,不利于吸附;随着溶液 pH 值的增大,表面基团会去质子化,负电荷增加对金属阳离子的吸附更为有利[17,24]。当 pH>6 时,溶液中的 Cr^{3+} 开始水解生成 $Cr(OH)_3$ 沉淀。因此,溶液初始 pH 为 6.0 时,SN-SBA-15 最适宜吸附 Cr^{3+}。

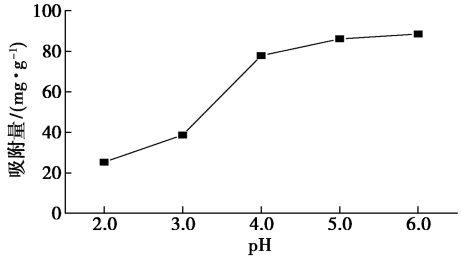


图 7　溶液 pH 值对 SN-SBA-15 吸附性能的影响

Fig.7　Effect of solution pH on the adsorption of SN-SBA-15

2.3　吸附动力学研究

图 8 为不同初始浓度的 Cr^{3+} 溶液中 SN-SBA-15 的吸附量随时间变化的曲线。由图 8 可以看出,在吸附初期,SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附量随时间的延长增加较快,在吸附进行到 390 min 左右时吸附量趋于平稳,说明吸附已达到平衡。值得注意的是,在相同的吸附时间内,SN-SBA-15 样品在初始浓度高的溶液中具有更大的吸附量,即:q_t(100 mg/g)>q_t(75 mg/g)>q_t(50 mg/g)。这主要是与 Cr^{3+} 和吸附剂表面的活性位点的比例有关[2,27,28],在吸附初期或较高的 Cr^{3+} 浓度下,传质

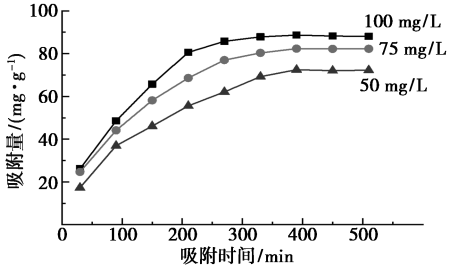


图 8　吸附时间对 SN-SBA-15 吸附性能的影响

Fig.8　Effect of adsorption time on SN-SBA-15 adsorption capacity

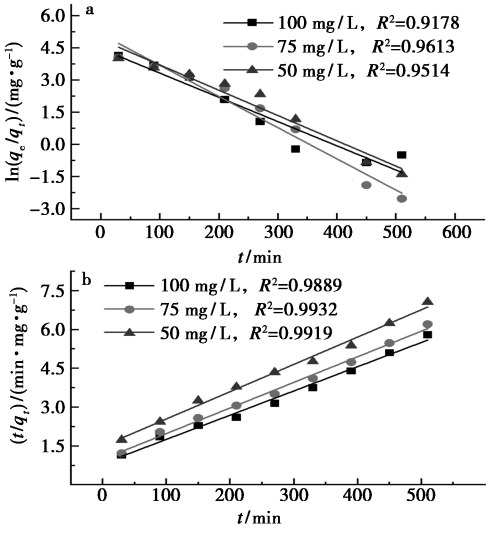
驱动力较大，Cr^{3+} 与吸附剂上氨基活性位点的接触机率较大，从而吸附速率大。图 8 显示在 Cr^{3+} 初始浓度为 100 mg/L 的溶液中，SN-SBA-15 样品最大吸附量达到 88.6 mg/g。然而，未经氨基功能化的 SBA-15 分子筛对 Cr^{3+} 的吸附量仅为 15.2 mg/g，说明氨基功能化过程能够显著提高 SBA-15 分子筛的吸附性能。

为了进一步研究 SN-SBA-15 对溶液中 Cr^{3+} 的吸附行为，将实验数据利用准一级动力学方程（式(2)）和准二级动力学方程（式(3)）进行线性拟合[29]，拟合结果见图 9，相关动力学参数见表 2。表 2 显示准二级动力学方程拟合的线性相关系数 R^2 明显高于准一级动力学方程的拟合结果。此外，准二级动力学方程拟合得出的理论吸附量（$q_{e,cal}$）与实验所得值（$q_{e,exp}$）更接近。因此，SN-SBA-15 对溶液中 Cr^{3+} 的吸附过程更符合准二级动力学模型。该吸附行为主要以化学吸附为主，这主要是由于 SN-SBA-15 表面具有大量的氨基，其能够与 Cr^{3+} 发生配位螯合作用，从而实现了对 Cr^{3+} 的有效吸附。

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - K_1 t \quad (2)$$

$$1/q_t = 1/(K_2 q_e^2) + t/q_e \quad (3)$$

式中：q_t 和 q_e 分别为吸附进行到某一时刻的吸附量和吸附达到平衡时的吸附量，mg/g；t 为吸附时间，min；K_1 为准一级动力学模型吸附速率常数，min^{-1}；K_2 为准二级动力学模型吸附速率常数，g/(mg·min)。



a.准一级动力学模型拟合曲线；
b.准二级动力学模型拟合曲线

图 9 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附动力学分析

Fig.9 Adsorption kinetics of Cr^{3+} with SN-SBA-15

表 2 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 吸附的动力学参数

Tab.2 Kinetic parameters for Cr^{3+} adsorption onto SN-SBA-15

C_0/(mg·L⁻¹)	$q_{e,exp}$/(mg·g⁻¹)	准一级动力学方程			准二级动力学方程		
		$q_{e,cal}$/(mg·g⁻¹)	K_1/(min⁻¹)	R^2	$q_{e,cal}$/(mg·g⁻¹)	K_2/(g·mg⁻¹·min⁻¹)	R^2
100	88.60	85.28	0.011 28	0.917 8	106.84	1.07×10^{-4}	0.988 9
75	86.34	170.07	0.014 52	0.961 3	101.11	9.91×10^{-5}	0.993 2
50	72.49	131.22	0.011 77	0.951 4	94.79	7.49×10^{-5}	0.991 9

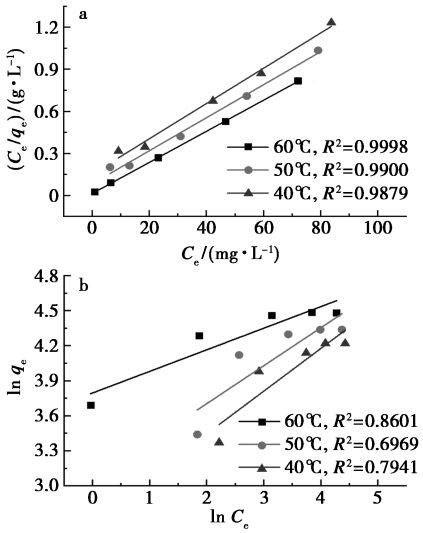
2.4 吸附等温线模型

为了分析不同温度下 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附行为，测定了 SN-SBA-15 在 40、50 和 60 ℃下的平衡吸附量 q_e 及吸附质 Cr^{3+} 在溶液中的平衡浓度 C_e。对此条件下测定的等温吸附数据分别用 Langmuir 等温吸附方程（式(4)）和 Freundlich 等温吸附方程（式(5)）进行线性拟合[30]，拟合结果如图 10 所示，拟合参数见表 3。

$$C_e/q_e = C_e/q_{max} + 1/(q_{max}K_L) \quad (4)$$

$$\ln q_e = (1/n)\ln C_e + \ln K_F \quad (5)$$

式中：C_e 为吸附平衡时 Cr^{3+} 浓度，mg/L；q_e 为吸附平衡时的吸附量，mg/g；q_{max} 为吸附剂的最大吸附量，mg/g；K_L 为 Langmuir 吸附模型的平衡常数；K_F 为 Freundlich 吸附模型的平衡常数；n 为吸附强度。



a.Langmuir 等温吸附模型；b.Freundlich 等温吸附模型

图 10 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的等温吸附模型拟合

Fig.10 Isotherm adsorption fitting curves of Cr^{3+} on SN-SBA-15

根据表 3，对于 40、50 和 60 ℃下测定的吸附数据，Langmuir 等温吸附模型拟合的相关系数 R^2 值分别为 0.987 9、0.990 0 和 0.999 8，Freundlich

表 3　吸附等温线模型拟合参数

Tab.3　Fitting parameters of adsorption isotherm models

Temperature/℃	Langmuir			Freundlich		
	q_m/(mg·g^{-1})	K_L/(L·mg^{-1})	R^2	K_F/(mg·g^{-1})	n	R^2
60	90.17	0.810 1	0.999 8	44.476 0	5.412 7	0.860 1
50	84.96	0.141 4	0.990 0	21.188 3	3.078 1	0.696 9
40	79.55	0.082 4	0.987 9	15.098 3	2.737 6	0.794 1

等温吸附模型拟合的相关系数 R^2 值分别为 0.794 1、0.696 9 和 0.860 1,可见 Langmuir 模型拟合的相关系数 R^2 较大,均高于 Freundlich 等温吸附模型。而且,由 Langmuir 等温吸附方程计算的最大吸附量 q_{max} 与实验测定值较接近。这说明 Langmuir 等温吸附模型更适合解释 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附行为,同时,也说明 Cr^{3+} 在吸附剂表面是均匀的单分子层吸附。在所研究的温度范围内,Langmuir 吸附模型的平衡常数 K_L 在 0 和 1 之间,表明 SN-SBA-15 容易吸附水中的 Cr^{3+}[31]。

2.5　吸附热力学研究

为了进一步研究 SN-SBA-15 吸附 Cr^{3+} 的热力学行为,按照式(6)、(7)计算吸附过程中的吉布斯自由能(ΔG),再根据式(8)、(9),以 $1/T$ 对 $\ln K_c$ 作图(图 11),从而得到吸附过程的焓变(ΔH)和熵变(ΔS)[32]。相关热力学参数见表 4。

$$K_c = q_e/C_e \tag{6}$$

$$\Delta G = -RT\ln K_c \tag{7}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \tag{8}$$

$$\ln K_c = \Delta H/(RT) + \Delta S/R \tag{9}$$

式中:K_c 为吸附过程的浓度平衡常数,C_e 为吸附平衡时 Cr^{3+} 浓度,mg/L;q_e 为吸附平衡时的吸附量,mg/g;R 为摩尔气体常数,8.314 J/(mol·k);T 为吸附温度,K。

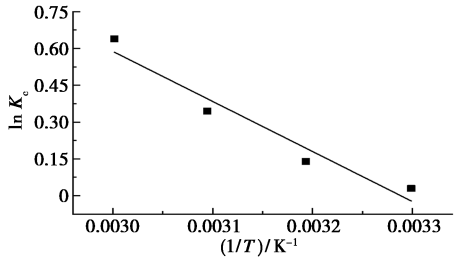


图 11　SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 吸附热力学拟合曲线

Fig.11　Adsorption thermodynamic fitting curve of Cr^{3+} by SN-SBA-15

由表 4 可见,在吸附温度为 303~333 K,SN-SBA-15 吸附 Cr^{3+} 时,ΔG 均小于零,这说明该吸附过程是自发的;而且 ΔG 随着温度的升高逐渐减小,说明温度升高有利于增大吸附的自发程度。吸附过程的 ΔH 大于零(16.96 kJ/mol),表明该吸附过程是吸热的,这与 Langmuir 等温吸附模型分析结果一致。ΔS 大于零,说明 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附导致固液两相界面混乱度增加[33,34]。因此,SN-SBA-15 在水溶液中吸附 Cr^{3+} 过程是自发、吸热和混乱度增加的过程。

表 4　SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 吸附热力学参数

Tab.4　Thermodynamic parameters for adsorption of Cr^{3+} on SN-SBA-15

Temperature/K	K_c	ΔG/(kJ·mol^{-1})	ΔH/(kJ·mol^{-1})	ΔS/(J·mol^{-1}·K^{-1})
303.15	1.0303	−0.08	16.96	55.78
313.15	1.1492	−0.36		
323.15	1.4120	−0.93		
333.15	1.8943	−1.77		

2.6　SN-SBA-15 的再生性能研究

用酸洗脱法对吸附 Cr^{3+} 后的 SN-SBA-15 进行再生。将 30 mg 已吸附饱和的 SN-SBA-15 样品置于 0.5 mol/L 的 HNO_3 溶液中进行解吸,室温下磁力搅拌 3 h,离心分离掉再生液,用去离子水洗涤吸附剂 3 次,烘干后重复使用。经过连续吸附与再生循环,SN-SBA-15 的吸附效果见图 12。从图 12 可以看出,随循环吸附次数的增多,SN-SBA-15 的吸附量逐渐降低。但经过 5 次吸附再生循环过程,吸附量仅下降了 16.1%,SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 仍保持高效的吸附性能,这表明 SN-SBA-15 用于 Cr^{3+} 吸附时具有很好的重复再生利用性能。

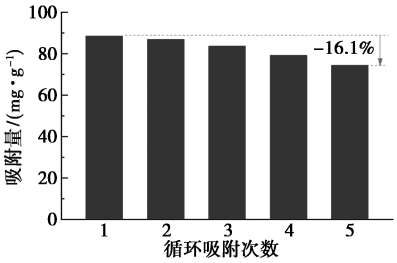


图 12　SN-SBA-15 吸附剂的再生性能

Fig.12　Regeneration property of SN-SBA-15 adsorption

3　结论

利用多氨基硅烷(NQ-62)对所制备的 SBA-15 分子筛进行修饰,获得了 SN-SBA-15 分子筛,实现了 SBA-15 分子筛的氨基功能化。与未改性 SBA-15 相比较,由于 NQ-62 独特氨基官能团的引

入,有效增加了分子筛表面的活性吸附位点,使 SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附能力显著提高。当 Cr^{3+} 初始浓度为 100 mg/L、溶液初始 pH 为 6.0、吸附时间为 390 min 时,其最大吸附量可达 88.6 mg/g。SN-SBA-15 对 Cr^{3+} 的吸附过程符合准二级动力学模型和 Langmuir 等温吸附模型,且该吸附是能够自发进行的吸热过程,吸附导致 SN-SBA-15 表面混乱度增加。SN-SBA-15 经过 5 次再生循环使用,吸附量仅降低 16.1%,说明其稳定性好,实际应用价值可观。

参考文献:

[1]李靖,范明杰,刘翔,等.双表面活性剂修饰下纳米零价铁对水中 Cr(Ⅵ)污染去除研究[J].环境科学学报,2019,**39**(**10**):3 402-3 409.

[2]KASSIMI A E,ACHOUR Y,NADIR I,et al.Application of factorial design for the optimization of hexavalent chromium removal using a new low-cost adsorbent:Adsorption isotherms,thermodynamic and kinetic studies[J].*Biointerface Res.App.Chem.*,2022,**12**(**1**):1 247-1 262.

[3]MAO C P,SONG Y X,CHEN L X,et al.Human health risks of heavy metals in paddy rice based on transfer characteristics of heavy metals from soil to rice[J].*Catena*,2019,**175**:339-348.

[4]陈杰,杨承杰,刘海腾,等.三价铬的安全性研究综述[J].中国皮革,2013,**42**(**23**):34-36;40.

[5]MA H R,HEI Y N,HUA L,et al.Fabrication of zirconium-pillared montmorillonite porous ceramic as adsorbents for Cr^{3+} removal and recycling[J].*Ceram. Int.*,2016,**42**(**13**):14 903-14 909.

[6]李博文,刘登峰,李文德,等.改性氢氧化镁制备及其去除地下水中 Cr^{3+} 性能研究[J].环境科学学报,2014,**7**:1 766-1 770.

[7]CHIRANGANO M,TONNI A K,AHMAD B A.Comparative biosorption of chromium(Ⅵ) using chemically modified date pits (CM-DP) and olive stone (CM-OS):Kinetics,isotherms and influence of co-existing ions[J].*Chem.Eng.Res.Des.*,2020,**156**:251-262.

[8]徐永瑶,沈王庆,刘银,等.壳聚糖负载纳米零价铁对 Cr(Ⅵ)吸附性能的研究[J].化工新型材料,2022,**50**(**1**):228-233.

[9]赵永.连续管式微滤+RO 膜过滤技术在 PCB 行业重金属废水回用中的应用[J].环境工程,2012,**12**:17-19.

[10]李晓东,翟庆洲.SBA-15 纳米介孔分子筛对 Cr(Ⅲ)的吸附性能研究[J].湿法冶金,2019,**3**:215-221.

[11]WU W F,GUO W L,JI Z,et al.Static and dynamic sorption study of heavy metalions on amino-functionalized SBA-15[J].*J.Disper.Sci.Technol.*,2018,**4**(**39**):1-11.

[12]LI G,WANG B D,SUN Q,et al.Adsorption of lead ion on amino-functionalized fly-ash-based SBA-15 mesoporous molecular sieves prepared via two-step hydrothermal method[J].*Microporous Mesoporous Mater.*,2017,**252**:105-115.

[13]山少斌,马文辉,吕磊,等.香豆素负载 SBA-15 材料及其对 Cu^{2+} 的识别和吸附性能[J].化学试剂,2015,**37**(**11**):981-984.

[14]魏建文,韦真周,廖雷,等.氨基修饰介孔分子筛 SBA-15 对水中 Pb^{2+} 吸附性能[J].环境工程学报,2014,**8**(**5**):1 025-1 030.

[15]WU H M,XIAO Y,GUO Y,et al.Functionalization of SBA-15 mesoporous materials with 2-acetylthiophene for adsorption of Cr(Ⅲ) ions[J].*Microporous Mesoporous Mater.*,2020,**292**:109 754.

[16]邵艳秋,芦原萱,付文婷,等.盐对氨基改性 SBA-15 吸附 Pb^{2+} 性能的影响研究[J].硅酸盐通报,2016,**11**(**35**):3 649-3 653.

[17]LEILA H,SAEEDE A,ALIREZA B,et al.Amino ethyl-functionalized SBA-15:A promising adsorbent for anionic and cationic dyes removal[J].*Iran. J. Chem. Chem. Eng.*,2017,**36**(**1**):97-108.

[18]张春华,陈满生,许金生,等.多胺基功能化 SBA-15 材料对 Cd(Ⅱ)的吸附[J].过程工程学报,2014,**14**(**4**):677-682.

[19]沈蔚,洪周琴,罗超,等.基于微波法快速合成短棒状 SBA-15 的探析[J].有色金属材料与工程,2018,**39**(**3**):43-47.

[20]HAKIKI A,BOUKOUSSA B,ZAHMANI H H,et al.Synthesis and characterization of mesoporous silica SBA-15 functionalized by mono-,di-,and tri-amine and its catalytic behavior towards Michael addition[J].*Mater.Chem.Phys.*,2018,**212**:415-425.

[21]陈晓蕊,鲁新,孙俊芝,等.氨基改性 SBA-15 介孔分子筛固定化双酶/环氧复合涂层的制备及其耐蚀性[J].腐蚀与防护,2020,**41**(**12**):7-14;20.

[22]GHODSI M Z,ALIREZA B,SOMAYEH M,et al.Application of amino-functionalized SBA-15 type mesoporous silica in one-pot synthesis of spirooxindoles[J].*Chinese J.Catal.*,2012,**33**(**11/12**):1 832-1 839.

[23]CEN S,LI W,RONG H,et al.Preparation of an ion im-

printed functionalized mesoporous silica for rapid and specific absorption Cr(Ⅲ) ions in effluents[J]. *RSC Adv.*,2017,**7**(**60**):37 778-37 786.

[24]SHAHBAZI A, YOUNESI H, BADIEI A. Functionalized SBA-15 mesoporous silica by melamine-based dendrimer amines for adsorptive characteristics of Pb(Ⅱ), Cu(Ⅱ) and Cd(Ⅱ) heavy metal ions in batch and fixed bed column[J]. *Chem. Eng. J.*, 2011, **168**(**2**): 505-518.

[25]郭宇,姜晓庆,吴红梅,等.2-羟基-1-萘甲醛功能化 SBA-15 吸附剂的制备及其对 Cr(Ⅲ)的吸附性能[J].无机材料学报,2021,**36**(**11**):1 163-1 172.

[26]SAFAEI-GHOMI J, TEYMURI R, BAKHTIARI A. Co-aminobenzamid@ Al-SBA-15: A favorable catalyst in synthesis of 2, 3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones[J]. *BMC Chem.*, 2019, **13**(**1**): 1-12.

[27]ANIRUDHAN T S, JALAJAMONY S, SUCHITHRA P S. Improved performance of a cellulose-based anion exchanger with tertiary amine functionality for the adsorption of chromium(Ⅵ) from aqueous solutions[J]. *Colloid. Surfaces A*, 2009, **335**(**1/3**): 107-113.

[28]YAVUZ M, GODE F, PEHLIVAN E, et al. An economic removal of Cu^{2+} and Cr^{3+} on the new adsorbents: Pumice and polyacrylonitrile/pumice composite[J]. *Chem. Eng. J.*, 2008, **137**(**3**): 453-461.

[29]宋恩军,张东,徐亮子,等.有机皂土的 PAN 修饰及其对水中镉离子的吸附行为[J].离子交换与吸附,2010,**26**(**1**):16-23.

[30]那立艳,张丽影,张凤杰,等.固液界面吸附热力学参数的计算[J].材料导报,2020,**34**(**22**):22 030-22 035.

[31]SONG X T, NIU Y Z, ZHANG P P, et al. Removal of Co(Ⅱ) from fuel ethanol by silica-gel supported PAMAM dendrimers: Combined experimental and theoretical study[J]. *Fuel*, 2017, **199**(**1**): 91-101.

[32]刘国,徐丽莎,李知可,等.羟基磷灰石/膨润土复合材料对水中 Cd^{2+} 吸附研究[J].硅酸盐学报,2018,**46**(**10**):1 414-1 425.

[33]李荣华,岳庆玲,孟昭福,等.氨基改性 SBA-15 有序介孔材料对 Cd(Ⅱ)的吸附热力学特征研究[J].环境科学学报,2011,**31**(**6**):1 241-1 247.

[34]GUO Y, XIAO Y, WU H M, et al. Efficient removal of Pb(Ⅱ) ions from aqueous solution by using a novel functionalized bio-material with two tridentate coordinated units[J]. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2021, **96**(**6**): 1 709-1 719.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0072 化学试剂,2022,44(12),1804~1809

PDMDAAC 功能化二氧化钛复合材料对金属离子吸附研究

姚培[1],李树白*[1],张启蒙[1],刘媛[1],王鲁超[2],秦建国*[3]
(1.常州工程职业技术学院 化工与制药工程学院,江苏 常州 213164;
2.常州大学 石油工程学院,江苏 常州 213164;3.上海沃凯生物技术有限公司,上海 201506)

摘要:以钛酸四丁酯为前驱体,聚二甲基二烯丙基氯化铵(PDMDAAC)为改性剂,采用凝胶-溶胶法制备功能化二氧化钛,通过 XRD、SEM 和 BET 等方法对其性能进行表征。以金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}为研究对象,研究了不同掺杂比及不同吸附参数对吸附率的影响。结果表明,当 PDMDAAC 物质的量比为钛酸四丁酯的 0.2%时,20 ℃、pH 8.5、离子强度取 NaCl 质量浓度 10%、10 mg 功能化二氧化钛处理 100 mg/L 的混合废水中,5 min 之内 Al^{3+}、Cr^{3+}去除率可以达到 99%以上,属于快吸附。Cu^{2+}、Pb^{2+}在 50 min 达到吸附平衡,去除率为 99.5%,符合准二级动力学模型。混合金属离子的吸附存在竞争吸附。功能化二氧化钛重复可使用 8 次,吸附率仍能保持在 84%以上。

关键词:聚二甲基二烯丙基氯化铵;二氧化钛;金属离子;掺杂;吸附
中图分类号:X703 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1804-06

Adsorption of Metal Ions by Polydimethyldiallyl Ammonium Chloride Functionalized Titanium Dioxide Composite Materials *YAO Pei*[1],*LI Shu-bai**[1],*ZHANG Qi-meng*[1],*LIU Yuan*[1],*WANG Lu-chao*[2],*QIN Jian-guo**[3](1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering,Changzhou Vocational Institute of Engineering,Changzhou 213164,China;2.School of Petroleum Engineering,Changzhou University,Changzhou 213164,China;3.Shanghai Our ChemBio-Technology Co.,Ltd.,Shanghai 201506,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1804~1809

Abstract:Tetra-butyl titanate was used as the precursor,the strong cationic electrolyte polydimethyldiallyl ammonium chloride (PDMDAAC) was used as a modifier,and PDMDAAC functionalized titanium dioxide was prepared by the gel-sol method.The properties of functionalized titanium dioxide were achieved by means of XRD,SEM and BET.The simulated wastewater of metal ions Al^{3+},Cr^{3+},Cu^{2+},and Pb^{2+} were the research objects,and the effects of different doping ratios and different adsorption parameters on the adsorption rate were studied.The results showed that the removal rate of Al^{3+} and Cr^{3+} could reach more than 99% within 5 min,when the amount ratio of PDMDAAC was 0.2% of tetra-butyl titanate,pH was 8.5,ionic strength was 10%,the dosage of functionalized titanium dioxide was 10 mg,and the mixed wastewater concentration of metal ion was 100 mg/L.The adsorption equilibrium of Cu^{2+} and Pb^{2+} reached at 50 min,and the corresponding removal rate was 99.5%,the kinetic model of which fitted with the pseudo-second-order model.During adsorption process,the adsorption of mixed metal ions has competitive adsorption.Functionalized TiO_2 can be reused for 8 times,and its adsorption rate is still above 84%.

Key words:polydimethyldiallyl ammonium chloride;titanium dioxide;metal ion;doped;adsorption

金属废水因其对环境污染严重、危害人类健康而越来越引起人们的重视[1]。金属离子通常采用化学沉淀法[2,3]、溶剂萃取法[4]、吸附法[5,6]、膜分离法[7]等方法进行去除。然而在使用过程中,由于污泥和硫化物的污染、处理成本大、溶剂萃取中的流失及再生能源消耗大、膜分离法投资大等原因,影响了化学沉淀法、氧化还原法、溶剂萃取法和膜分离法的广泛应用。吸附法由于操作方便且金属易于被回收,因此该方法较适合处理含高浓度金属废水。吸附剂的制备及改性成为金属离子处理中的研究热点[8,9]。

在环境治理和防治中,二氧化钛(TiO_2)因其半导体特性用于光催化,降解污染物。二氧化钛

收稿日期:2022-05-26;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:江苏高校“青蓝工程”优秀教学团队资助项目(苏教师函[2020]10 号);江苏省高职院校教师专业带头人高端研修资助项目(苏高职培函[2020]10 号);院级科技创新团队资助项目(2020)。
作者简介:姚培(1981-),女,湖南益阳人,博士,副教授,主要研究方向为绿色化工。
通讯作者:李树白,E-mail:65459690@qq.com;秦建国,E-mail:qinjianguo@sinopharm.com。
引用本文:姚培,李树白,张启蒙,等.PDMDAAC 功能化二氧化钛复合材料对金属离子吸附研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1804-1809。

合成方法已很成熟,大多采用溶剂热法、水热法、模板法、静电纺丝法、溶胶凝胶法、化学气相沉淀法、胶束和反胶束法以及电沉淀法等方法制备。湿化学溶胶-凝胶法制备 TiO_2,以有机钛醇盐或者无机钛盐为前驱体,经过水解、聚合之后形成稳定的溶胶。大多学者通过对钛酸异丙酯[10,11]、钛酸四正丁酯[12,13]做前驱体制备和调控 TiO_2。在纳米 TiO_2 合成中,钛酸异丙酯水解速度极快,相比起来,钛酸四丁酯合成较容易控制,价格低廉。但因为 TiO_2 较低的催化性能阻碍了其广泛的应用,通过改性提高其催化能力[14]。

二氧化钛(TiO_2)由于具有优异的物理化学性能和环境友好性,近年来被广泛应用于去除水体中金属离子的去除。Hu 等[15]采用不同添加剂对 TiO_2 改性,实现对 Pb(Ⅱ)、Cu(Ⅱ)、Zn(Ⅱ)去除率达到 92%以上。周赛赛等[16]在碱性条件下通过氧化生成水合 TiO_2 沉淀絮体在曝气条件下对水体 Mn^{2+}的吸附。李静萍等[17]通过 TiO_2-WO_3 复合改性凹凸棒石实现对 Pb(Ⅱ)的吸附率达 98.41%。通过改性 TiO_2 作为金属离子吸附剂,需要寻求合适的改性剂。

PDMDAAC 是一种强阳离子聚电解质,由于电荷密度高,它是废水处理中最理想的聚合物[18-20]。PDMDAAC 主链上有带正电荷的铵基环状结构,有粘结剂的作用,改善颗粒和基材之间的附着力。通过 PDMDAAC 改性 TiO_2 并用于金属离子的去除研究未见报道。

本文以钛酸四丁酯为前驱体,以 PDMDAAC 为改性剂,采用凝胶-溶胶法制备功能化 TiO_2。在不同的工艺条件(pH、离子强度、吸附时间、吸附温度、吸附浓度)下探讨改性 TiO_2 的吸附效率,并回收处理。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

DZF-6020 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);国华 SHA-C 型恒温振荡器、Synergy 型纯水机(德国默克密理博公司);Optima 8300 型电感耦合等离子体-发射光谱仪(美国铂金埃尔默公司);Zeiss Supra 55 型场发射扫描电镜(德国卡尔蔡司公司);D8 Advance 型 X 射线衍射仪(德国布鲁克公司);Micromeritics ASAP 2020 型比表面仪(美国 Micromeritics 公司)。

无水乙醇、钛酸四丁酯、乙酸、硝酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);聚二甲基二烯丙基氯化铵(40%水溶液,上海恒力水处理材料有限公司)。

金属离子溶液制备:在恒温洁净室内,在(20.0±0.3)℃下将 1%硝酸分别稀释定容 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}单元素标准溶液,混匀,得到 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}储备液,使用前将上述 4 种储备液混合得到工作溶液。以上 4 种单元素标准溶液均由国家有色金属及电子材料分析测试中心制备。

1.2　功能化二氧化钛的制备

1.2.1　凝胶-溶胶法制备二氧化钛

采用凝胶-溶胶法制备二氧化钛,将 0.1 mol 酞酸四丁酯以 1 滴/s 的速度滴加到 2 mol 无水乙醇中,磁力搅拌 1 h,得到溶液 A(澄清淡黄色)。将 1 mol 无水乙醇、20 g 去离子水、8.4 g 冰醋酸与少量硝酸调节溶液至 pH 2~3,磁力搅拌 1 h,得到溶液 B。将溶液 B 以缓慢的速度 2 滴/s 滴加至溶液 A,磁力搅拌 2 h,置于室温陈化至淡黄色稳定凝胶。放入烘箱 80 ℃保温 3 h,凝胶脱水分成小颗粒,研磨过筛,550 ℃马弗炉中煅烧 1 h,最终得纯二氧化钛粉末。

1.2.2　PDMDAAC 功能化二氧化钛(PDMDAAC@TiO_2)

与 **1.2.1** 步骤相同制得溶液 A,在制备溶液 B 时掺杂物质的量比分别为 0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%的 PDMDAAC 搅拌,进行相同步骤,得到 PDMDAAC 功能化二氧化钛(PDMDAAC@ TiO_2)。PDMDAAC 掺杂物质的量比为 0.2%时,改性后二氧化钛对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率均可以达到 98%以上,在之后的实验中,选择掺杂物质的量比为 0.2%的二氧化钛进行实验。

1.3　吸附实验

准确称取 10.0 mg PDMDAAC@ TiO_2 于离心管中,加入 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}金属离子溶液,浓度 100 mg/L,离子强度调至 10.0%(质量/体积),调至 pH 8.5,定容至 200.0 mL,室温振荡 50 min,8 000 r/min 离心分离 10 min,取上清液,进入 ICP-OES 测定。

2　结果与讨论

2.1　二氧化钛的表征

图 1 为 TiO_2 和 PDMDAAC@ TiO_2 X 射线粉末衍射图。根据 XRD 谱图分析,TiO_2 各个衍射峰

与标准锐钛矿晶型 TiO_2 的衍射峰峰位相符，25.3°(101)、38°(004)、47.7°(105)、54.8°(204)相对应，不存在 30.8°(121)衍射峰对应的板钛矿晶型[21]，样品与 TiO_2 标准卡片 JCPDS 21-1272 一致，说明 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 均为单一锐钛矿晶型。在加入 PDMDAAC 后，N、C、Cl 掺杂后，分散性得到了改善，更有利于水处理中的应用。

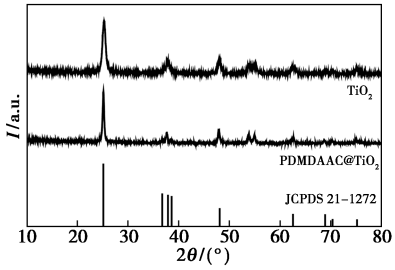


图 1 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 XRD 图谱

Fig.1 XRD Spectrum of TiO_2 and PDMDAAC@TiO_2

图 2 为 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 扫描图，可以看到，溶胶-凝胶法制备的 TiO_2 结构比较紧致，而通过阳离子电解质 PDMDAAC 功能化改性，得到的 TiO_2 表面结构疏松，表面粗糙，孔洞增加，不容易结块。

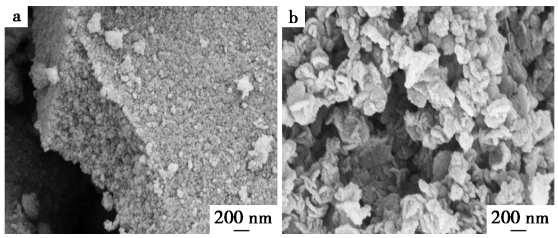


图 2 TiO_2(a)和 PDMDAAC@TiO_2(b)扫描图

Fig.2 SEM of TiO_2(a) and PDMDAAC@TiO_2(b)

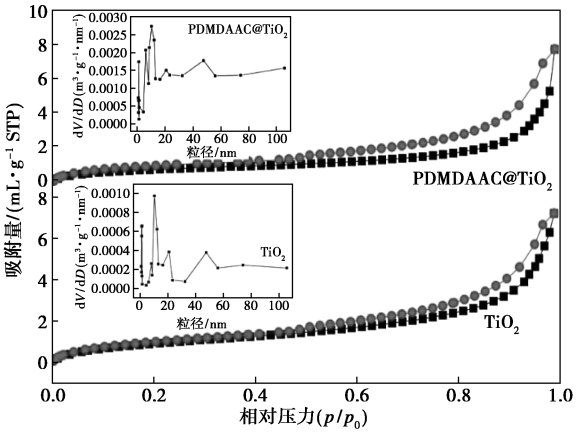


图 3 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 的 N_2 吸附-脱附曲线及粒径分布

Fig.3 N_2 adsorption-desorption curve and size distribution of TiO_2 and PDMDAAC@TiO_2

图 3 中 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 的吸附曲线属于有明显 H3 滞后Ⅳ等温线，平均孔径属于介孔材料。如表 1 所示，通过改性，PDMDAAC@TiO_2 比表面积比 TiO_2 明显增大，说明通过聚阳离子电解质的改性改变了 TiO_2 的表面结构，使得吸附位点增多，提高对金属离子的吸附率。图 4 为 PDMDAAC@TiO_2 等电点图。

表 1 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 的 BET 分析结果

Tab.1 BET analysis results of TiO_2 and PDMDAAC@TiO_2

材料	BET 比表面积/($m^2 \cdot g^{-1}$)	Langmuir 比表面积/($m^2 \cdot g^{-1}$)	孔隙体积/($cm^3 \cdot g^{-1}$)	平均孔径/nm
TiO_2	23.4	24.63	0.008 6	10.24
PDMDAAC@TiO_2	98.3	101.92	0.024 2	15.68

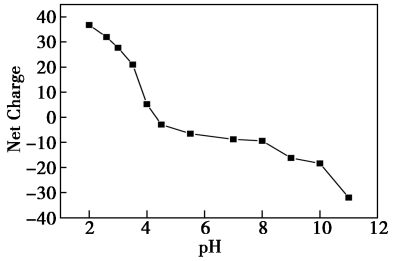


图 4 PDMDAAC@TiO_2 的等电点曲线

Fig.4 Isoelectric point curve of PDMDAAC@TiO_2

2.2 TiO_2 和 PDMDAAC@TiO_2 对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}的吸附

TiO_2、PDMDAAC 和 PDMDAAC@TiO_2 对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附效率如图 5 所示，结果表明，PDMDAAC@TiO_2 对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}表现较好的吸附性，可能原因是 PDMDAAC 的改性，增大了 TiO_2 的比表面积，增大对金属离子的吸附位点，与表面改性基团形成金属螯合物。

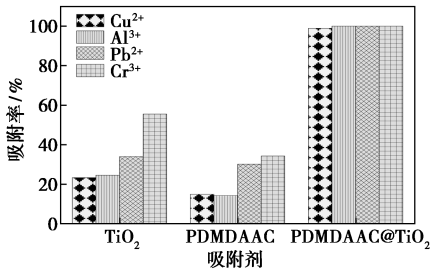


图 5 TiO_2、PDMDAAC 和 PDMDAAC@TiO_2 对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}的吸附效率比较

Fig.5 Comparison of adsorption efficiencies of TiO_2, PDMDAAC and PDMDAAC@TiO_2 for metal ions Al^{3+}, Cr^{3+}, Cu^{2+} and Pb^{2+}

2.3　功能化二氧化钛吸附金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}工艺条件优化

2.3.1　pH 对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响

图 6 为 pH 对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2++}吸附率的影响。PDMDAAC@TiO_2 吸附金属离子主要存在静电引力,分子间作用力和螯合作用,pH 对这 3 种作用均有较大影响。考察了不同 pH 对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响。由图 6 可知,pH<7.0 时,4 种金属元素吸附率均随着 pH 的增长而增长,Al^{3+}在 pH 7.0 处达到吸附平衡,Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}在 pH 8.5 处达到吸附平衡;pH>10.0,Cr(Ⅲ)吸附率随着 pH 增长而减小。PDMDAAC@TiO_2 的 pH 4.35(图 4),因此 pH>4.35(pI)时,吸附剂表面带负电荷,有利于阳离子吸附;反之,吸附剂表面带正电荷,有利于阴离子吸附[22]。4.0<pH≤8.5 时,溶液中 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}能被表面带负电荷的 PDMDAAC@TiO_2 定量吸附。pH>10.0,Cr^{3+}以 CrO_2^- 的形式存在,所以吸附率减小[23]。综上,PDMDAAC@TiO_2 与 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}元素之间存在的静电引力对吸附过程起主要作用,另外,Al^{3+}和 Cu^{2+}与 PDMDAAC@TiO_2 之间还存在螯合作用。吸附实验中选择 pH 8.5。

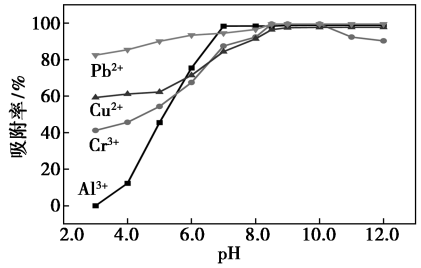


图 6　pH 对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}吸附率的影响

Fig.6　Effect of pH on adsorption rates of metal ions Al^{3+}, Cr^{3+}, Cu^{2+} and Pb^{2+}

2.3.2　离子强度对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响

水体中无机离子的影响,以最常见的 Na^+为考察对象,研究共存离子对吸附 4 种金属离子行为的影响。考察了 NaCl 溶液(0、5%、10%、15%、20.0%)对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响。图 7 结果表明,随着离子强度的增大,Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}均在离子强度 10.0% 处达到吸附平衡,因 NaCl 增大了吸附剂与 Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}的静电作用;随着 NaCl 的继续加入,影响 TiO_2 团聚,使得吸附位点减少[24],Cu^{2+}去除率逐渐减小,由于过量的 Na^+促使吸附剂难以吸附 Cu^{2+}[25]。Al^{3+}去除率不受离子强度影响,主要原因可能是 NaCl 在 TiO_2 孔隙中无停留[26]。实验中选择 10.0%(质量/体积)的 NaCl。

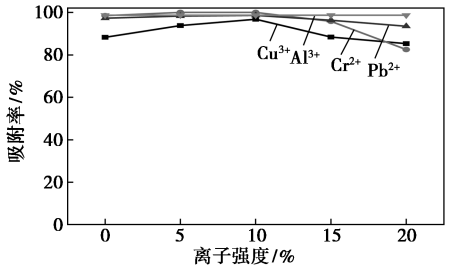


图 7　离子强度对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}吸附率的影响

Fig.7　Effect of ion strength on adsorption rates of metal ions Al^{3+}, Cr^{3+}, Cu^{2+} and Pb^{2+}

2.3.3　吸附温度对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响

实验考察了不同温度(10、20、30、40、50 ℃)对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响。结果显示,20 ℃时 Cu^{2+}吸附率达到最大,并随温度的升高保持平稳;温度对 Al^{3+}、Cr^{3+}和 Pb^{2+}吸附率没有影响。为了操作简便,选择室温为最佳吸附温度。

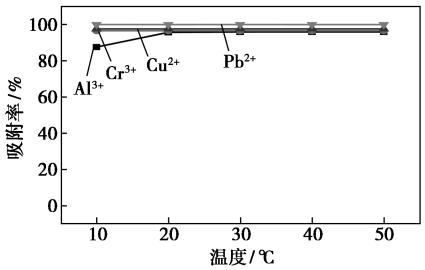


图 8　吸附温度对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+}吸附率的影响

Fig.8　Effect of adsorption temperature on adsorption rates of metal ions Al^{3+}, Cr^{3+}, Cu^{2+} and Pb^{2+}

2.3.4　吸附时间对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附率的影响

pH 8.5、20 ℃、10.0%(质量/体积)的 NaCl 条件下研究萃取时间对 4 种金属去除率的影响。结果如图 9 所示,Al^{3+}、Cr^{3+}在 5 min 内达到吸附平衡,属于快吸附;Cu^{2+}、Pb^{2+}在 50 min 达到吸附平衡,采用动力学模型拟合,符合准二级动力学模型:$t/q_t=1/(k_2q_e^2)+(1/q_e)t$,$q_e$ 表示平衡吸附量,q_t 表示时间为 t 时的吸附量,k_2 表示二级吸附速

率常数，如内插图所示，$R^2_{Cu(Ⅱ)}$ = 0.998，$R^2_{Pb(Ⅱ)}$ = 0.996。因此，该吸附过程是化学吸附过程[27]。

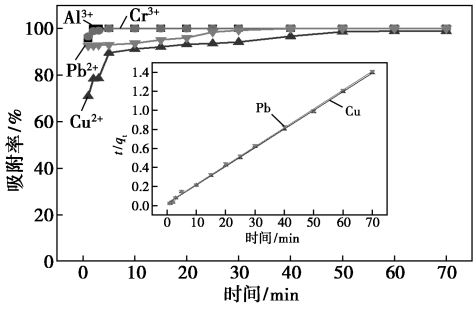


图 9 吸附时间对金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}和 Pb^{2+} 吸附率的影响

Fig.9 Effect of adsorption time on adsorption rates of metal ions Al^{3+}, Cr^{3+}, Cu^{2+} and Pb^{2+}

2.3.5 金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}浓度对吸附率的影响

20 ℃、离子强度 NaCl 为 10%、pH 8.5 时，吸附时间为 50 min，1 g 吸附剂分别对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}不同浓度溶液单独进行吸附去除，同时对 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+} 4 种金属溶液混合吸附去除。吸附剂用量为 1 g，金属离子浓度在不同浓度下，吸附浓度结果如图 10 所示。

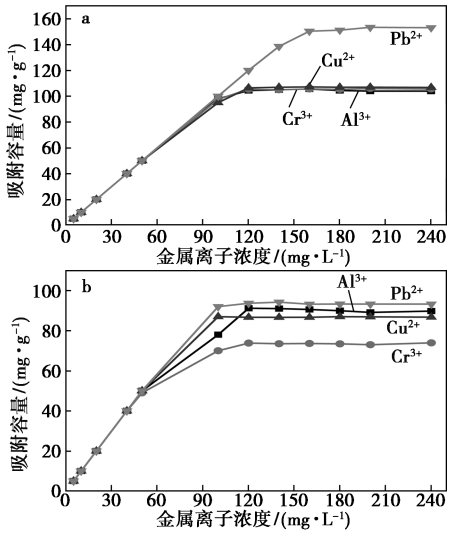


图 10 (a)单独金属离子吸附和(b)混合溶液吸附

Fig.10 (a) Solitary metal ion adsorption and (b) mixed solution adsorption

结果如图 10 所示，图 10a 为 1.0 g 吸附剂吸附 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+} 最大量，分别为 105.6、106、107.2、153.4 mg/g；图 10b 为 1.0 g 吸附剂吸附 4 种金属元素混合溶液的最大量，分别是 91.2、73.8、87、94.21 mg/g。金属离子混合后吸附剂的吸附容量低于单独对每一种离子的吸附，主要是因为多种金属元素之间存在竞争吸附。

2.4 功能化 TiO_2 回收再用

采用酸性洗脱剂 0.1 mol/L 柠檬酸将金属元素从萃取剂上洗脱下来，在常温操作下，对 Al^{3+}、Cr^{3+}和 Pb^{2+}洗脱率能达到 100%，对 Cu^{2+}洗脱率 99%以上。PDMDAAC@TiO_2 的重复利用 8 次后，吸附率仍能保持在 84%以上。

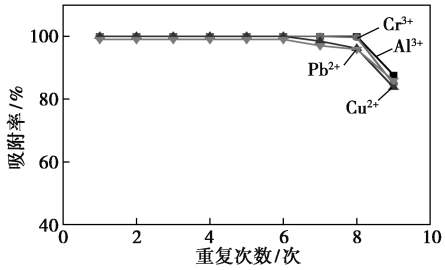


图 11 功能化 PDMDAAC@TiO_2 重复再用

Fig.11 Reused of functionalized PDMDAAC@TiO_2

3 结论

3.1 采用凝胶-溶胶法制备以钛酸四丁酯为前驱体，以 PDMDAAC 为改性剂，采用凝胶-溶胶法制备 N、C、Cl 掺杂的功能化二氧化钛，XRD 表征属于锐钛矿晶型，SEM 和 BET 表征表明，改性后结构疏松，比表面积增大，有利于吸附。

3.2 以金属离子 Al^{3+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、Pb^{2+}为研究对象，当 PDMDAAC 掺杂物质的量比为二氧化钛的 0.2%时，室温条件下，pH 8.5，离子强度取 NaCl 质量浓度为 10%，功能化二氧化钛用量为 10 mg 处理浓度为 100 mg/L 的混合废水，去除率达到 99%以上。

3.3 吸附剂对 Al^{3+}、Cr^{3+}去除属于快吸附。而对 Cu^{2+}、Pb^{2+}吸附动力学模型拟合，符合准二级动力学模型。金属离子吸附时，存在竞争吸附，吸附容量相比单独吸附时有所减小。

3.4 改性吸附剂经 0.1 mol/L 柠檬酸溶液洗脱再用，可重复利用 8 次，吸附率仍保持 84%以上。

参考文献：

[1] 许友泽，成应向，付广义，等.PSAF-DMDAAC 复合絮凝剂的制备及含铊废水的处理[J].化学通报，2020，**83**(**10**)：62-67.

[2] 姜浩.Cu-C 异质极板脉冲电场-共沉淀法对含铬工业废水中铬的去除及其效率的研究[D].昆明：云南大学，2016.

[3] 郭燕妮，方增坤，胡杰华，等.化学沉淀法处理含重金属废水的研究进展[J].工业水处理，2011，**31**(**12**)：9-

13.
[4]黄草明,肖发新,张伟哲,等.萃铜余液深度净化除杂提钴工艺[J].材料与冶金学报,2020,**19**(**4**):270-276.
[5]李茹霞,钟文彬,谢林华,等.金属有机框架材料对Cr(Ⅵ)离子的吸附去除研究进展[J].无机化学学报,2021,**37**(**3**):385-400.
[6]董佳伟,刘雪虎,张丹丹,等.聚马来酸二钠树脂的合成及其对重金属离子的吸附行为和机制[J].离子交换与吸附,2020,**36**(**6**):505-519.
[7]张艳秋.多巴胺界面反应构筑高效复合纳滤膜及其分离性能研究[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2016.
[8]余守宽,潘欢迎,梁莉莉.二氧化锰改性沸石对废水中Pb^{2+}的吸附性能及其影响因素研究[J].安全与环境工程,2021,**28**(**2**):204-212.
[9]SUN Q,LI H,NIU B,et al.Nano-TiO_2 immobilized on diatomite:Characterization and photocatalytic reactivity for Cu^{2+} removal from aqueous solution[J]. *Proced. Eng.*, 2015,**102**:1 935-1 943.
[10]杨宏伟,王小娟,王婷婷,等.球形介孔二氧化钛的合成与表征[J].水处理技术,2020,**46**(**5**):71-74.
[11]WANG J,FAN C Y,RENG Z M,et al.Preparation of ruthenium-loaded CNT-TiO_2 nanohybrids and their catalytic performance for the selective oxidation of benzyl alcohol[J].*Dalton Trans.*,2014,**43**:13 783-13 791.
[12]LI J,LIU X Y,REN S X,et al.Preparing visible photocatalytic paper with improved catalytic activity by adding N-TiO_2/diatomite@ regenerated cellulose composite filler[J].*J.Wood Chem.Technol.*,2021,**41**(**6**):1 983 606.
[13]SONG Y L,ZHAO F,LI Z Z.Electrospinning preparation and anti-infrared radiation performance of silica/titanium dioxide composite nanofiber membrane[J]. *RSC Adv.*,2021,**11**:23 901-23 907.
[14]ZHANG Q,AN Q,LUAN X L,et al.Achieving significantly enhanced visible-light photocatalytic efficiency using a polyelectrolyte:The composites of exfoliated titania nanosheets,graphene,and poly(diallyl-dimethylammonium chloride)[J]. *Nanoscale*,2015,**7**:14 002-14 009.
[15]HU J X,SHIPLEY H J.Regeneration of spent TiO_2 nanoparticles for Pb(Ⅱ),Cu(Ⅱ),and Zn(Ⅱ) removal[J].*Environ.Sci.Pollut.Res.*,2013,**20**:5 125-5 137.
[16]周赛赛,赵金金,张彬彬,等.新生成的 TiO_2 沉淀絮体对水体中 Mn^{2+} 的吸附[J].净水技术,2022,**41**(**4**):93-99.
[17]李静萍,薛田田,苏可心,等.TiO_2-WO_3-ATP 复合吸附剂对 Pb(Ⅱ)的吸附性能研究[J].兰州交通大学学报,2021,**40**(**6**):124-132.
[18]陈金苹,朱斌,张建法.复合高分子絮凝剂的研究进展[J].水处理技术,2014,**40**(**4**):6-10.
[19]谭丽泉,胡相红,余梅,等.聚二甲基二烯丙基氯化铵改性油页岩灰渣吸附水中 Cr(Ⅵ)[J].水处理技术,2018,**44**(**10**):71-74.
[20]ZENG X H,DANQUAH M K,ZHENG C,et al.NaCS-PDMDAAC immobilized autotrophic cultivation of Chlorella sp.For wastewater nitrogen and phosphate removal[J].*Chem.Eng.J.*,2012,**187**:185-192.
[21]于秀娟,杨莉莎,程修文.N-CI-TiO_2 光催化剂的制备、表征及性能[J].材料科学与工程学报,2012,**30**(**6**):810-815.
[22]SOURABH S N,PRAKASHA S,VIGNESHA D,et al. Structure,stability and reactivity of neutral and charged monomeric chromium oxide clusters[J].*Comput.Theor. Chem.*,2016,**1 082**:58-66.
[23]SHISHEHBORE M R,AFKHAMI A,BAGHERI H.Salicylic acid functionalized silica-coated magnetite nanoparticles for solid phase extraction and preconce-ntration of some heavy metal ions from various real samples[J]. *Chem.Cent.J.*,2011,**5**:41-47.
[24]FRENCH R A,JACOBSON A R,KIM B,et.al.Influence of ionic strength,pH,and cation valence on aggregation kinetics of titanium dioxide nanoparticles[J].*Environ. Sci.Technol.*,2009,**43**(**5**):1 354-1 359.
[25]EL-BAYAA A A,BADAWY N A,ALKHALIK E A. Effect of ionic strength on copper and chromium ions by vermiculite pure clay mineral[J]. *J. Hazard. Mater.*, 2009,**170**(**2/3**):1 204-1 209.
[26]ALIESFANDYARI B,RADZUAN J,MOHD N D,et al. TiO_2 Nanoparticle transport and retention through saturated limestone porous media under various ionic strength conditions[J].*Chemosphere*,2015,**134**:7-15.
[27]MACHIDA M,KIKUCHI Y,AIKAWA M,et al.Kinetics of adsorption and desorption of Pb(Ⅱ) in aqueous solution on activated carbon by two-site adsorption model[J]. *Colloid. Surfaces A: Phys. Eng. Aspect.*, 2004, **240**(**1**):179-186.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0512 化学试剂,2022,44(12),1810~1816

标准物质与标准品

润滑油中元素检测方法及标准研究进展

屈小梭[1],李硕*[2],谢琼[1],杜彪[3],李庆武[2]
(1.中国环境科学研究院 国家环境保护机动车污染控制与模拟重点实验室,北京 100012;
2.中国计量科学研究院,北京 100029;3.北京易兴元石化科技有限公司,北京 101301)

摘要:由于发动机等机械磨损维修费用很高,因此建立发动机和机械正常运转条件的判断方法,以便监控其运转状态十分必要。测定润滑油中磨损元素含量变化是设备状态监测工作正常与否的一项重要诊断方法。可用于预判早期的机械磨损。污染物元素浓度的显著增加表明润滑油中可能混入外来物质,这些物质会导致设备的磨损或润滑油的衰变降解。研究润滑油中金属和污染物元素含量随时间和工作强度的变化规律,有助于必要时采取相应的措施,避免灾难性事故的发生。综述了润滑油中元素检测的研究现状及进展,梳理了国内外有关标准方法的制修订状况,以期为润滑油中元素检测方法的创新及标准的及时更新提供思路。

关键词:润滑油;检测方法;行业标准;磨损金属;污染物元素
中图分类号:TQ646.1 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1810-07

Research Progress on Detection Methods and Standards of Elements in Lubricating Oil *QU Xiao-suo*[1],*LI Shuo*[*2],*XIE Qiong*[1],*DU Biao*[3],*LI Qing-wu*[2](1.State Environmental Protection Key Laboratory of Vehicle Emission Control and Simulation,Chinese Research Academy of Environmental Sciences,Beijing 100012,China;2.National Institute of Metrology,Beijing 100029,China;3.Beijing Yixingyuan Petrochemical Technology Co.,Ltd.,Beijing 101301,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1810~1816

Abstract:Since the maintenance cost of the engine and other machinery is very high after mechanical wear,it is necessary to establish a judgment method for the normal operating conditions of the engine and the machinery to monitor its operating state.Determining the change in the content of wear elements in lubricating oil is an important diagnostic method to monitor whether the working state of the equipment is normal,and can be used to predict the early mechanical wear.Early wear can be predicted by comparing the presence or abnormal concentration growth of wear metals with baseline concentration data.The significant increase in the concentration of contaminant elements indicated that the lubricating oil may be mixed with foreign substances,which can cause the wear of equipment or the decay and degradation of the lubricating oil.By capturing the trend in metal and pollutant elements content over time and work intensity,corresponding measures can be taken when necessary to help avoid the occurrence of catastrophic accidents.The research progress of element detection in lubricating oil was reviewed,and the formulation and revision of relevant domestic and international standard methods was sorted out,so as to provide ideas for the innovation of element detection methods and the timely update of standards in lubricating oil.

Key words:lubricating oil;testing method;industry standard;wear metals;contamination element

润滑油中的金属可以有各种来源,如磨损、污染和添加剂等。磨损是由于发动机部件,如活塞和轴承等,在运行过程中的摩擦或腐蚀造成的[1,2]。润滑油中磨损元素是润滑油使用中由于机械间相互摩擦作用从而进入润滑油中的元素。不同的磨损元素可以反映出润滑油和设备的运行状况,提示可能存在的设备故障,同时可以判断润滑油的使用寿命。润滑油中污染元素可能来自污垢、泄漏或残留的金属碎片。润滑油中的添加元素主要来自于复合添加剂,添加剂不仅可以提高润滑油的润滑性、清洁性、氧化安定性、低温性能等,也是润滑油中非常重要的成分,因此准确测定润滑油中添加元素的含量,有助于确定润滑油的

收稿日期:2022-07-06;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:移动源污染排放控制技术国家工程实验室开放基金资助项目(NELMS2019A05)。
作者简介:屈小梭(1989-),男,重庆人,硕士,助理研究员,主要研究方向为机动车污染防治。
通讯作者:李硕,E-mail:pahayokolide@sina.com。
引用本文:屈小梭,李硕,谢琼,等.润滑油中元素检测方法及标准研究进展[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1810-1816。

性能和使用环境,防止润滑油被错误地使用[3]。例如,Mg、Mo、Ca、Zn、Ba、P 等添加剂元素含量通常为油品质量和使用性能的重要指标[4],而 Ni、Ti、Cr、Fe、Sn、Al、Mn、Si、Pb、Cu、Ag 等磨损和污染元素含量则是监控润滑油使用性能和预测各种润滑机械故障的重要参数[5-7]。此外,润滑油基础油中元素含量的测定也十分重要,微量元素的含量不仅可以反映基础油的精炼程度,也可以用来评定基础油是否满足相应的产品规格。

磨损元素可以动态显示机件磨损的程度,通过测定润滑油中磨损金属的含量,可以诊断设备的运行状态和性能,从而确定机件换油期、判断发动机部件的异常磨损,以便进行预防性维护程序,提高设备的可靠性。如通过测定航空润滑油中的磨损元素,可以有效地掌握飞机发动机的运行状况,监控航空润滑油的使用性能,了解机件的磨损程度和失效周期,从而预测各种润滑和机械故障、确保飞机发动机正常运转、预防事故的发生以及发生故障时为查找原因提供可靠的依据[5,6]。因此对润滑油中磨损元素的准确测量尤为关键。

目前,测定润滑油中元素含量的常用方法包括仅适用于单元素测定的重量分析法[8]、紫外可见分光光度法[8]、滴定法[8]等方法,也包括可用于多元素同步测定的 X-射线荧光光谱法[9,10]、原子吸收光谱法[11-13]、电感耦合等离子体质谱法[14]、电感耦合等离子体原子发射光谱法[15-22]等。随着检测技术发展及对安全保障的需要,电感耦合等离子体发射光谱法,因其具有对多元素同时进行测定、线性范围宽、灵敏度高等优点,在润滑油元素分析领域得到了广泛应用。本文通过结合国内外标准,对润滑油领域元素含量的检测方法进行综述,以期为润滑油领域元素检测方法的创新和发展提供参考和研究思路。

1　单元素检测方法

1.1　重量分析法

重量分析法是通过称量物质的质量来确定被测物质组分含量的一种分析方法。分析时,一般先采用适当方法将被测组分从试样中分离出来,转化为一定的称量形式并称重,由所称得的质量计算被测组分的含量。根据被测组分与试样中其他组分分离的不同途径,重量分析法可分为沉淀法、汽化法、电解法及萃取法。例如,SH/T 0197—1992《润滑油中铁含量测定法》B 法—重量法[23]:将试样燃烧并灰化,然后用稀盐酸溶液溶解,向经蒸馏水稀释后的试样溶液中加入硝酸,并在加热条件下加入氨水,将生成的氢氧化铁絮状沉淀洗涤、煅烧后进行恒重称量;SH/T 0225—1992《添加剂和含添加剂润滑油中钡含量测定法》[24]:将试样煅烧成灰烬,再将灰烬溶于盐酸中,然后加入硫酸使钡从溶液中沉淀出来;SH/T 0226—1992《添加剂和含添加剂润滑油中锌含量测定法》A 法——8-羟基喹啉法[25]:试样灰化后,经盐酸溶解,溶液用氨水中和后,锌以羟基喹啉锌盐重量法测定。由此可见,润滑油中的元素测定以重量分析法中的沉淀法为主,由于该法费时费力,目前已较少使用。

1.2　紫外可见分光光度法

紫外线可见分光光度法是通过发生化学反应,使显色剂将不显色的元素转化为有色分子团。有色分子团在特定波长下的吸光度与其浓度成正比关系。配制标准工作曲线,通过对比获得试样中元素含量的方法。紫外线可见分光光度法在测定润滑油中元素含量的应用主要包括:SH/T 0197—1992《润滑油中铁含量测定法》A 法—比色法[23]:将试样燃烧并灰化,然后用稀盐酸溶液溶解。向经蒸馏水稀释后的试样溶液用分光光度计在 510 nm 处测其吸光度;SH/T 0296—1992《添加剂和含添加剂润滑油的磷含量测定法(比色法)》[26]:在高温下,用氧化锌作捕获剂,使试样中的磷生成五氧化二磷,留在氧化锌中,然后用硝酸将氧化锌溶解,使五氧化二磷转变成磷酸根。在一定酸度范围内,磷酸根与钒酸铵-钼酸铵形成稳定的黄色配合物,在波长 460 nm 处测量其吸光度。紫外线可见分光光度法灵敏度较低,容易受到干扰,测试所用试剂的数量和类别较多,部分试剂毒性较强,可能会对测试人员造成伤害,目前已很少采用该方法测定元素含量。

1.3　滴定法

滴定法是用一种已知准确浓度的试剂溶液滴加到被测物质的溶液中,直到化学反应完全为止,然后根据试剂的用量和浓度求得被测元素的含量。滴定法按照原理可分为:氧化还原滴定法、络合滴定法,酸碱滴定法和沉淀滴定法。氧化还原滴定法在润滑油中元素的测定应用主要包括:SH/T 0197—1992《润滑油中铁含量测定法》C 法—容量法[23]:将试样燃烧并灰化,然后用稀盐酸溶液溶解,加入碘化钾,用硫代硫酸钠标准滴定

溶液滴定析出的碘;SH/T 0270—1992《添加剂和含添加剂润滑油的钙含量测定法》[27]:将试样灰化,用盐酸溶解,使钙生成难溶的草酸钙,从溶液中沉淀析出并过滤。沉淀用硫酸溶解,以高锰酸钾标准滴定液滴定。络合滴定法在润滑油中元素的测定应用主要包括:SH/T 0226—1992《添加剂和含添加剂润滑油中锌含量测定法》B 法——络合滴定法[25]:将试样在高温炉中灼烧,然后用盐酸溶解残渣,在 pH 5.5 的条件下,以二甲酚橙为指示剂,用 EDTA 标准滴定溶液进行滴定。滴定法测定润滑油中元素含量存在测定步骤繁琐、试剂用量大、干扰因素多、灵敏度低、污染严重等问题,目前也已很少采用。

2 多元素检测方法

2.1 X 射线荧光光谱法

X 射线荧光光谱法(X-ray fluorescence spectrometry,XRF)可分为波长色散 X 射线荧光(Wavelength dispersive X-ray fluorescence,WDXRF)和能量色散 X 射线荧光(Energy dispersive X-ray fluorescence,EDXRF)。WDXRF 用于元素分析时,样品发出的特征辐射的不同能量被分析晶体或单色计衍射到不同的方向。探测器置于一定的角度,就可以测量出具有一定波长 X 射线的强度。通过调整测角仪上的移动探测器,使测角仪通过一个角度范围来测量多个不同波长的强度,或者配备固定的探测系统,每个系统测量特定元素的波长,从而获取元素特征信息。WDXRF 系统的主要优点是较高的分辨率和较小的光谱重叠。EDXRF 用于元素分析时,采用能量色散探测器结合多通道分析仪,可以同时采集样品发出的荧光辐射,然后将不同元素的特征辐射的不同能量分离出来。EDXRF 系统的分辨率更依赖于探测器,其主要优点是简单、高效。汪鹤鸣[28]采用波长色散 X 荧光光谱法对润滑油样品中 Fe、Cu、Sn、Al、Si、Mo、Mn、Zn、P、Ca、Ni、Cr、Na、Mg 和 Pb 等 15 种元素同时进行测定,操作简便,各元素的检出限在 0.32~4.93 μg/mL 之间。

2.2 原子吸收光谱法

原子吸收光谱法(Atomic absorption spectrometry,AAS)是利用待测元素基态原子对特征波长辐射的吸收程度进行定量检测的方法,具有检出限低、灵敏度高、分析速度快等特点。AAS 根据原子化方式的不同可分为火焰原子吸收法(Flame atomic absorption spectrometry,FAAS)和石墨炉原子吸收法(Graphite furnace absorption spectrometry,GFAAS)等。FAAS 仪器简单,但需要可燃气体,操作不当可能存在安全隐患,在检测时可能受到部分特定元素谱线干扰。刘立行等[29]在润滑油添加剂样品溶液的制备中采用乳化技术,在样品的乙酸乙酯溶液中加入 Triton X-100 进行乳化,所得乳化样品溶液直接用于 Ba 及 Zn 的火焰原子吸收光谱法测定,分析结果的相对标准偏差为 2.0%~3.5%(n=6),回收率结果在 95.4%~103.0%之间。石墨炉原子吸收光谱法又称电热原子吸收光谱法(Electrothermal atomic absorption spectrometry,ETAAS),通过消耗少量样品就能实现元素痕量和超痕量的定量分析技术。在石墨原子吸收光谱法中,将样品通过进样器注入含有涂层或不含涂层的石墨管中,以石墨管作为电阻发热体,通电后使电阻发热体升温,从而达到样品原子化的目的。采用 GFAAS 分析时,由于样品前处理过程中的消解方式、酸的种类及浓度、样品自身基质等因素会对检测结果产生较大影响,通常需要添加基体改进剂以消除干扰。

2.3 原子荧光光谱法

原子荧光光谱法(Atomic fluorescence spectrometry,AFS)是基态原子吸收特定频率的辐射后被激发至高能态,去激发过程中以光辐射形式发射出特征波长的荧光,通过测定荧光强度进行定量分析的方法。AFS 检出限较低、灵敏度高。此外,该方法谱线简单、干扰较少、工作曲线线性范围宽,但其适用分析的元素范围有限。原子荧光光谱法中最常见的是氢化物发生-原子荧光光谱法(HG-AFS)。该方法的准确性受样品溶液的酸度影响较大,通过控制样品预处理过程中的赶酸温度和赶酸时间,能够有效改善测量结果的准确性。

2.4 电感耦合等离子体质谱法

电感耦合等离子体质谱法(Inductively coupled plasma-mass spectrometry,ICP-MS)是利用电感耦合等离子体使样品经气化、原子化、离子化,进入质谱分析仪进行检测。ICP-MS 具有检出限低、灵敏度高、可同时对多元素进行分析的特点。仪器价格相对昂贵,需要较高的维护成本。ICP-MS 实际应用中还可能存在光谱干扰问题及基体效应。例如,光谱干扰包括同量异位素的干扰、多原子分子离子的干扰、多电荷离子的干扰等;基体

效应包括雾化效应、电离效应、空间电荷效应等。此外,样品中高浓度分析物对仪器系统污染产生的记忆效应也会对连续进样测量结果产生影响。郑存江等[14]采用电感耦合等离子体质谱法对使用过的润滑油中 Al、Ba、Cu、Cr、Cd、Fe、Mg、Mn、Mo、Ni、Pb、Sn、Sb、Ti、V 和 Zn 等元素进行含量测定,首先将润滑油样品置于石英烧杯中,在 350、450 和 550 ℃分段低温灰化,然后加入硝酸和高氯酸消化,再用 ICP-MS 对样品中的元素进行含量测定。在经优化的实验条件下,所测元素的检出限为 5 ~ 100 ng/g,加标回收率为 95.6% ~ 104%,测定值的相对标准偏差为 0.34% ~ 2.3%(n = 12)。

2.5　电感耦合等离子体发射光谱法

电感耦合等离子体发射光谱法(Inductively coupled plasmas optical emission spectrometry,ICP-OES),也可称为(Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy,ICP-AES),是将待测元素气化形成气态原子,处于基态的气态原子被激发并辐射出特征谱线,通过分析特征谱线强度进行定量分析。检测过程中 ICP-OES 的射频功率是影响仪器灵敏度的关键参数之一,增加射频功率,可以增强元素峰强度,从而提升仪器灵敏度。徐少丹等[21]采用微波消解-电感耦合等离子体发射光谱法对润滑油样品中 Al、Ba、Ca、Cu、Fe、Mg、Mn、Pb、Zn 等 9 种微量金属元素进行同时测定,方法加标回收率为 93% ~ 102%,相对标准偏差均小于 3%(n = 7)。杨桂珍等[22]采用 ICP-OES,对废润滑油中 Zn、Al、Fe、Co、Pb、Cd、Mn、Mg、Cu、Ca、Ba 和 Na 等 12 种金属元素含量进行测定。废润滑油样品采用燃烧灰化法于 600 ℃处理 3 h,残渣用盐酸(1+1)溶液溶解后浓缩至 1~2 mL,然后用 0.1 mol/L 盐酸稀释定容至 25 mL,用 ICP-OES 进行含量测定,该方法用于报废摩托车润滑油中 12 种金属元素测定的相对标准偏差为 1.19% ~ 10.50%(n = 6),加标回收率为 92.4% ~ 107.4%。由此可见,ICP-OES 具有选择性好、灵敏度高、分析速度快和多元素同时分析等特点。

虽然电感耦合等离子体发射光谱仪等大型仪器价格昂贵,但由于我国检验检测行业已进入竞争白热化阶段,不仅政府部门下属事业单位检测机构以及改制后的检验检测机构,也包括第三方检测公司,只要有元素分析业务需求,或者拟承担的政府采购服务中涉及元素分析业务,通常都配备了各类大型分析仪器。在这种背景下,只要国家标准或行业标准中涉及的分析仪器,都逐渐演变成必备仪器,否则无法开展相应业务,仪器价格因素早已成为非主要因素。此外,国家标准及行业标准直接限定了仪器的使用,检验机构需根据客户需求、样品性质、人员及耗材试剂成本等选择适合的仪器。表 1 对润滑油中元素分析所用的部分仪器方法特点进行了比较。对于开展润滑油中元素分析的科研人员,可以针对研究内容和研究目的开发或选择适宜的检测方法,而不必拘泥标准方法。

表 1　润滑油中元素分析主要仪器方法比较

Tab.1　Comparison of instrumental method applied to determination of the element content in lubricating oil

仪器分析方法	主要特点
X 射线荧光光谱法	分析速度高、非破坏性、样品制备简单
原子吸收光谱法	灵敏度高、检测限低
原子荧光光谱法	灵敏度高、检测限低、适用的元素范围有限
电感耦合等离子体质谱法	可同时检测多种元素、灵敏度高、检测限低、检测范围宽
电感耦合等离子体发射光谱法	可同时检测多种元素、灵敏度高、检测限低、检测范围宽、可测量同位素

3　国内外润滑油中元素检测的标准方法

3.1　国内润滑油中元素检测的标准方法

为了解我国润滑油中元素检测领域现行有效的标准方法,以“润滑油”为关键词,通过在“全国标准信息公共服务平台”(http://std.samr.gov.cn/)上进行检索,将检测结果中涉及元素分析的标准方法列于表 2。经检索发现,我国润滑油中元素含量测定标准中,主要为行业标准,包括以中国石油化工总公司为主管部门的石油化工行业标准和以国家能源局为主管部门的能源行业标准。除行业标准外,还包括国家推荐性标准,如 GB/T 17476—1998(等效采用 ASTM D5185-95)。从表 2 可以看出,我国润滑油中元素含量测定标准不仅涵盖单元素测定方法,也涵盖多元素测定方法。单元素测定方法的标准普遍制定时间较早,基本上为上个世纪 90 年代的产物。GB/T 17476—1998 已有 20 年未修订,大大落后于时代的发展,且现有标准检测范围只包括使用过的润滑油和基础油中的元素含量,而在实际分析工作中未使用的润滑油中添加剂元素含量也是非常重要的指标。此外,该现行标准中还存在部分错误[3,30],例如:“9.2 内标溶液”中对于内标元素的选择,现有

标准中文本为“钙、钴或钇(或其他适合的内标金属元素)”,但钙为标准中的待测元素,不能用作内标,更不属于其他适合的内标金属元素,ASTMD5185 标准原文为“cadmium, cobalt, or yttrium (or any other suitable metal)”,应该是翻译过程中导致的错误;文本“11.2.1 绝对浓度配制法”所述“放入能容纳 113.4 g(4 OZ)玻璃瓶中”,而 ASTM D5185 标准原文为“into a 4 oz glass bottle”,显然标准制定者(翻译人员)不知道“oz”既可以表示质量,也可以表示体积,而 ASTM D5185 标准中的“4 oz”翻译为体积单位才是题中应有之义,此外,“oz”作为体积单位通常并不大写;“11 试样溶液及标准溶液的制备”中“11.2 工作标准溶液的制备”添加了说明“ASTMD5185-95 采用绝对标准浓度法配制工作标准溶液;本标准增加了采用相对标准浓度法配制工作标准溶液,其测量结果与绝对标准浓度配制法一致”,但“11.4”、“11.5”中以 m(油):m(溶剂)= 1∶10 的稀释比进行稀释的表述,相当于稀释了 11 倍,两者稀释倍数不同,测量结果不相一致。由此可见,对标准的修订,已经迫在眉睫。

虽然根据“全国标准信息公共服务平台”显示,表 2 中所列标准均为现行有效,但在实际应用中,由于比色法、重量法、滴定法等传统化学分析方法,例如 SH/T 0296—1992 等发布实施已 30 年的标准,存在操作步骤繁琐、检测效率偏低、仅适用于单元素分析、检测结果易受到的干扰因素较多等缺点,无法适应大批量样品、多元素高通量同时分析等市场需求,逐渐被束之高阁。取而代之的是如 GB/T 17476—1998 等能对多元素同时进行检测的仪器分析方法。在检测效率上,虽然分析仪器价格昂贵,远高于化学分析所采用的小型设备,但仪器分析可以大大提高工作效率、减低用工成本;在检测效果上,仪器分析通常具有更高的灵敏度、更广泛的元素检测范围,从而满足不同样品的检测需求。

表 2 我国现行标准中润滑油中元素含量的测定方法[注]

Tab.2 Methods for the determination of element content in lubricating oil in the current standards in China

标准号	实施日期	检测方法	适用范围
SH/T 0929—2016	2017-05-01	电感耦合等离子体发射光谱法	Cl
NB/SH/T 0822—2010	2010-10-01	能量色散 X 射线荧光光谱法	P、S、Ca、Zn
NB/SH/T 0824—2010	2010-10-01	电感耦合等离子体原子发射光谱法	B、Ba、Ca、Cu、Mg、Mo、P、S、Zn
SH/T 0605—2008	2008-10-01	原子吸收光谱法(火焰原子吸收光谱法)[1)]	Mo
SH/T 0749—2004	2004-09-01	电感耦合等离子体发射光谱法	B、Ba、Ca、Co、Mg、P、S、Zn、Li
GB/T 17476—1998	1999-01-01	电感耦合等离子体发射光谱法	Al、Ba、B、Ca、Cr、Cu、Fe、Pb、Mg、Mn、Mo、Ni、P、K、Na、Si、Ag、S、Sn、Ti、V、Zn
SH/T 0631—1996	1996-12-01	X 射线荧光光谱法	Ba、Ca、P、S、Zn
SH/T 0617—1995	1995-10-01	原子吸收光谱法(火焰原子吸收光谱法)	Pb
SH/T 0582—1994	1994-10-01	原子吸收光谱法(火焰原子吸收光谱法)	Na
SH/T 0309—1992	1992-05-20	络合滴定法	Ca、Ba、Zn
NB/SH/T 0880—2014	2014-11-01	波长色散 X 射线荧光光谱法	Ca、Cl、Cu、Mg、P、S、Zn
NB/SH/T 0865—2013	2013-10-01	旋转圆盘电极原子发射光谱法	Al、Ba、B、Ca、Cr、Cu、Fe、Pb、Li、Mn、Mg、Mo、Ni、P、K、Si、Ag、Na、Sn、Ti、W、V、Zn
SH/T 0102—1992	1993-01-01	原子吸收光谱法(火焰原子吸收光谱法)	Cu
SH/T 0296—1992	1992-05-20	比色法(紫外可见分光光度法)	P
SH/T 0197—1992	1992-05-20	A 法—比色法(紫外可见分光光度法);B 法—重量法;C 法—容量法(滴定法)	Fe
SH/T 0225—1992	1992-05-20	(重量法)	Ba
SH/T 0270—1992	1992-05-20	(滴定法)	Ca
SH/T 0226—1992	1992-05-20	A 法 8-羟基喹啉法(重量法);B 法络合滴定法	Zn
SH/T 0472—1992	1992-05-20	原子吸收法(火焰原子吸收光谱法)	Cu、Fe、Mg、Ni、Co、Ag
SH/T 0077—1991	1992-12-01	原子吸收法(火焰原子吸收光谱法)	Fe
SH/T 0061—1991	1992-07-01	原子吸收法(火焰原子吸收光谱法)	Mg

注:1)为详细了解标准中所采用的具体分析方法,括号中内容为作者标注。

3.2　国外油品中元素标准检测方法

为了解美国材料与试验协会(American Society for Testing Materials,ASTM)润滑油中元素检测标准方法现状,分别以“LUBRICATING OILS”、“LUBRICATION”、“LUBRICANTS”为关键词,通过在“ASTM INTERNATIONAL”(https://www.astm.org/)上进行检索,将检测结果中涉及元素分析的标准方法列于表 3。由于根据搜索中所输入的关键字难以囊括所有可适用于润滑油的标准,表 3 仅为部分润滑油中元素含量测定标准方法。经与我国标准进行比较发现,虽然由于采标等原因,我国标准与 ASTM 标准适用范围基本相同,但 ASTM 标准的更新批次较高。以 GB/T 17476—1998 等效采用的 ASTM D5185-95 为例,近 20 年来,ASTM D5185 标准已历经 02、02E01、02E02、05、09、13、13E01、18 等多次版本更新和修订,现行有效的标准为最近一次更新的 18 版标准。

表 3　ASTM 现行标准中润滑油中元素含量的测定方法

Tab.3　Current ASTM method for determination of the element content in lubricating oil

标准号	更新日期	检测方法	适用范围
ASTM D7751-16(2021)	2021-08-10	能量色散 X 射线荧光光谱法	Mg、P、S、Cl、Ca、Zn、Mo
ASTM D4047-18	2018-04-12	喹啉磷钼酸盐法	P
ASTM D4628-16	2017-01-18	原子吸收光谱法	Ba、Ca、Mg、Zn
ASTM D4951-14(2019)	2019-12-16	电感耦合等离子体发射光谱法	Ba、B、Ca、Cu、Mg、Mo、P、S、Zn
ASTM D6443-14(2019)e1	2019-07-09	波长色散 X 射线荧光光谱法	Ca、Cl、Cu、Mg、P、S、Zn
ASTM D5185-18	2018-04-12	电感耦合等离子体发射光谱法	Al、Ba、B、Ca、Cr、Cu、Fe、Pb、Mg、Mn、Mo、Ni、P、K、Na、Si、Ag、S、Sn、Ti、V、Zn
ASTM D6595-17	2017-05-10	旋转圆盘电极原子发射光谱法	Al、Ba、B、Ca、Cr、Cu、Fe、Pb、Mn、Mg、Mo、Ni、P、K、Si、Ag、Na、Sn、Ti、V、Zn
ASTM D6481-14(2019)	2019-07-02	能量色散 X 射线荧光光谱法	P、S、Ca、Zn
ASTM D8315-20	2020-07-09	扫描平板电极原子发射光谱法	Al、Ba、B、Ca、Cr、Cu、Fe、Pb、Li、Mn、Mg、Mo、Ni、P、K、Si、Ag、Na、Sn、Ti、W、V、Zn
ASTM D4927-20	2021-01-12	波长色散 X 射线荧光光谱法	Ba、Ca、P、S、Zn

4　总结和展望

从单元素分析到多元素同步分析的技术革新,不仅提升了工作效率,也有利于对机械工况的整体把握。虽然 ICP-MS、ICP-OES 等仪器可以实现多种元素的同步定性和定量分析,但这些方法都需要复杂的样品前处理,且由于润滑油本身具有较高黏度和高碳含量的特性,未被完全气化的碳会在 ICP 锥孔发生沉积,不仅损害仪器,也降低传输效率,影响测定结果。相对于重量法、滴定法等传统方法,仪器分析对操作人员技术水平要求较高。但无论对于传统化学方法还是仪器分析方法来说,高效、便捷、自动化的批量样品前处理技术仍然是未来研究的重点和难点,其中包括提高样品处理效率、降低前处理过程中元素的损失、减少废气的产生和废液的排放。鉴于此,润滑油中元素检测技术的发展趋势应为便携式一体化检测仪器的研发及相应快速检测标准方法的建立,并在此基础上进一步提高检测灵敏度、降低检出限、提升检测效率,以期实现无干扰在线实时监测,早日在油品领域实现“最严谨的标准”。

参考文献:

[1]龚堤.润滑油金属颗粒物检测技术研究[D].广州:华南理工大学,2016.

[2]陶树豪.现代检测技术在润滑油检测中的研究进展[J].广州化工,2022,**50**(**6**):37-39.

[3]中国石油化工股份有限公司石油化工科学研究院.《润滑油和基础油中多种元素的测定电感耦合等离子体发射光谱法》国家标准征求意见稿及编制说明[R/OL].2022-06-06.

[4]董增鹏,王稳.发动机润滑油抗磨减摩添加剂研究现状与发展[J].润滑油,2022,**37**(**1**):29-34.

[5]黄宗平.电感耦合等离子体原子发射光谱法在润滑油杂质元素分析中的应用[J].冶金分析,2006,(**2**):43-46.

[6]彭显才,费逸伟,吴楠,等.ICP-AES 测定航空润滑油中磨损元素的前处理方法[J].合成润滑材料,2017,**44**(**4**):37-39.

[7]赵金伟,程薇,封亚辉.ICP-AES 法测定润滑油中磨损

金属元素的含量[J].光谱学与光谱分析,2004,**24**(**6**):733-736.

[8]杨康.重油及润滑油中常见金属元素的测定方法[J].石化技术,1994,(**2**):117-120.

[9]周天龙,龚坚强,黎鸿举,等.X 射线荧光光谱法测定润滑油中 22 种添加剂元素和磨损金属元素[J].理化检验(化学分册),2010,**46**(**3**):279-282.

[10]田旻洁,周海明,闵红,等.全反射 X 射线荧光光谱法直接测定润滑油中的 10 种微量金属元素[J].分析试验室,2013,**32**(**12**):16-21.

[11]LEITE C C,ZMOZINSKI A V,VALE M G R,et al.Determination of Fe,Cr and Cu in used lubricating oils by ET AAS using a microemulsion process for sample preparation[J].*Anal.Methods*,2015,**7**(**8**):3 363-3 371.

[12]CALDAS L F S,BRUM D M,PAULA C E R D,et al.Application of the extraction induced by emulsion breaking for the determination of Cu,Fe and Mn in used lubricating oils by flame atomic absorption spectrometry[J].*Talanta*,2013,**110**:21-27.

[13]GONCALVES I M,MURILLO M,GONZÁLEZ A M.Determination of metals in used lubricating oils by AAS using emulsified samples[J].*Talanta*,1998,**47**(**4**):1 033-1 042.

[14]郑存江,孙朝阳,包成林,等.电感耦合等离子体质谱法测定使用过的润滑油中金属元素含量[J].理化检验(化学分册),2013,**49**(**7**):863-866.

[15]AZCARATE S M,LANGHOFF L P,CAMIA J M,et al.A green single-tube sample preparation method for wear metal determination in lubricating oil by microwave induced plasma with optical emission spectrometry[J].*Talanta*,2019,**195**:573-579.

[16]GARCÍA M, AGUIRRE M Á, CANALS A. A new multinebulizer for spectrochemical analysis:Wear metal determination in used lubricating oils by on-line standard dilution analysis (SDA) using inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES)[J].*J.Anal.Atom.Spectrom.*,2020,**35**:265-272.

[17]鲁毅,柳洪超,郭国建,等.ICP-AES 法测定润滑油元素含量的前处理方法[J].化学分析计量,2013,(**6**):103-106.

[18]孙亚丹,丘晖饶,车超萍,等.ICP-OES 法测定润滑油中钙、锌、磷、铁、铜等金属元素[J].分析仪器,2022,(**2**):39-43.

[19]邵国庆,杨洋,王勇,等.乳化-湿式消解-电感耦合等离子体发射光谱法测定润滑油中 5 种磨损元素[J].化学分析计量,2022,**31**(**5**):23-27.

[20]黄宗平,金献忠.湿式消化-ICP-AES 法测定航空润滑油中镍钛镁铬钼锡[J].理化检验(化学分册),2005,(**6**):403-405.

[21]徐少丹,凌飞,余德清,等.微波消解-电感耦合等离子体发射光谱法同时测定燃料油及润滑油中 9 种微量金属元素[J].分析科学学报,2016,**32**(**5**):737-740.

[22]杨桂珍,杨建男,陈伟珍.电感耦合等离子体原子发射光谱法测定废润滑油中 12 种金属元素[J].理化检验(化学分册),2010,**46**(**3**):303-306.

[23]中国石油化工总公司.润滑油中铁含量测定法:SH/T 0197—1992[S].北京:中国标准出版社,1992-05-20.

[24]中国石油化工总公司.添加剂和含添加剂润滑油中钡含量测定法:SH/T 0225—1992[S].北京:中国标准出版社,1992-05-20.

[25]中国石油化工总公司.添加剂和含添加剂润滑油中锌含量测定法:SH/T 0226—1992[S].北京:中国标准出版社,1992-05-20.

[26]中国石油化工总公司.添加剂和含添加剂润滑油的磷含量测定法(比色法):SH/T 0296—1992[S].北京:中国标准出版社,1992-05-20.

[27]中国石油化工总公司.添加剂和含添加剂润滑油的钙含量测定法:SH/T 0270—1992[S].北京:中国标准出版社,1992-05-20.

[28]汪鹤鸣.波长色散 X 荧光光谱法测定润滑油中 15 种元素[J].中国有色冶金,2018,**47**(**5**):61-65.

[29]刘立行,刘丽君.乳化进样-火焰原子吸收光谱法测定润滑油添加剂中钡及锌[J].理化检验(化学分册),2007,(**10**):873-874;876.

[30]国家质量技术监督局.使用过的润滑油种添加剂元素、磨损金属和污染物以及基础油中某些元素测定法(电感耦合等离子体发射光谱法):GB/T 17476—1998[S].北京:中国标准出版社,1998-08-20.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0575　　化学试剂,2022,44(12),1817~1823

2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质定值方法及不确定度评估

吴雨芯[1,2],王敏[1],刘亚轩[2],刘权辉[1],周剑[1],王彤彤[1],杨梦瑞*[1]
(1.中国农业科学院农业质量标准与检测技术研究所 农业农村部农产品质量安全重点实验室,北京　100081;
2.天津农学院 食品科学与生物工程学院,天津　300380)

摘要:研制 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质。采用质量平衡法和氢谱定量核磁法对 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质候选物进行纯度定值,对主组分影响较大的水分含量采用卡尔费休法准确测量。对 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质进行了均匀性检验、稳定性考察以及不确定度评估。2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质的纯度值为 99.6%,扩展不确定度为 0.2%(k=2),水分含量为 0.291%,特性量值均匀性良好,12 个月内稳定性可靠。2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质符合国家有证标准物质条件并获得国家一级标准物质认定,编号为 GBW09291。

关键词:2,4-二氯苯氧乙酸;纯度标准物质;定量核磁法;质量平衡法;不确定度
中图分类号:F767.2　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1817-07

Purity Determination and Uncertainty Assessment of Certified Reference Material of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid

WU Yu-xin[1,2],*WANG Min*[1],*LIU Ya-xuan*[2],*LIU Quan-hui*[1],*ZHOU Jian*[1],*WANG Tong-tong*[1],*YANG Meng-rui**[1](1.Key Laboratory of AgO-Product Quality and Safety,Chinese Academy of Agricultural Sciences,Institute of Quality Standard and Testing Technology for Agro-Products of CAAS,Beijing 100081,China;2.Faculty of Food Science and Bioengineering,Tianjin Agricultural University,Tianjin 300380,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1817~1823

Abstract:This study aims to develop purity reference material of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.Purity rating of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid purity reference standard candidate was performed by mass balance method and ^{1}HNMR-based quantitative method,while the moisture content that has a large impact on the main component was accurately measured by Karl Fischer method. The purity reference standard 2,4-dichlorophenoxyacetic acid was subjected to homogeneity study,stability studies,and uncertainty assessments.The purity value of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid standard material was 99.6%,the expansion uncertainty was 0.2% (k=2),the moisture content was 0.291%,the characteristic value was uniform,and the stability was reliable within 12 months.The purity standard 2,4-dichlorophenoxyacetic acid met the conditions of the national certified standard substance and had been recognized as a national first-class standard substance,numbered GBW09291.

Key words:2,4-dichlorophenoxyacetic acid;purity reference material;^{1}HNMR-based quantitative method;mass balance method;uncertainty

2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-Dichlorophenoxyacetic acid),简称 2,4-滴或 2,4-D,是无味的白色至棕褐色固体,可溶于大多数有机溶剂,不吸湿,具有一定的腐蚀性[1]。目前,2,4-二氯苯氧乙酸主要应用在除草剂、植物生长调节剂和水果保鲜剂方面[2,3]。随着 2,4-二氯苯氧乙酸广泛应用,其残留量、检测方法以及毒性危害引起相关部门重视并开展相应研究。2,4-二氯苯氧乙酸对人体神经系统、免疫系统及精子数量造成影响,可能诱发癌症[3-8]。因此,GB 2763—2021 中明确规定了 2,4-二氯苯氧乙酸的最大限量值。尽管如此,2,4-二氯苯氧乙酸因其有效性和低成本仍被大量应用于农产品,为保障农产品重量安全对 2,4-二氯苯氧乙酸的溯源、检测迫在眉睫。

现有的 2,4-二氯苯氧乙酸残留检测主要是环境水以及柑橘、豆芽等常见果蔬方面[9-19],国内外对 2,4-二氯苯氧乙酸检测方法主要有气相色谱-串联质谱法、拉曼光谱检测法、高效液相色谱-

收稿日期:2022-07-28;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:国家重点研发计划项目课题“食品领域 RM 发展战略和蔬菜、谷物及制品中农药等 RM 关键技术”研究资助项目(2019YFC1604801)。
作者简介:吴雨芯(2000-),女,贵州贵阳人,硕士生,主要研究方向为食品加工与安全方面研究。
通讯作者:杨梦瑞,E-mail:yangmengrui2014@163.com。
引用本文:吴雨芯,王敏,刘亚轩,等.2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质定值方法及不确定度评估[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1817-1823。

串联质谱法等[20-31]。通过检索发现国内 2,4-二氯苯氧乙酸相关的标准物质种类较少且均是二级标准物质,难以保障农产品的质量安全。

为了保障分析检测结果的可比性,可通过纯度有证标物的溯源链将结果与 SI 单位直接相关。关于纯度标准物质的定值方法可分为基准测量方法和其他的化学分析和仪器分析方法,常用的主要是质量平衡法、定量核磁等方法[32]。

本研究采用质量平衡法和定量核磁法两种不同原理定值方法研制具有准确纯度及不确定度水平的 2,4-二氯苯氧乙酸一级纯度标准物质。填补了国内 2,4-二氯苯氧乙酸一级纯度有证标准物质空白,为 2,4-二氯苯氧乙酸药物相关检测提供了量值溯源与传递的基础,保障了检测结果的可靠性、可比性及溯源性。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

FIRT racer-100 型红外光谱仪(日本 Shimadzu 公司);Q Exactive HF 型高分辨液相色谱质谱仪(赛默飞世尔科技(中国)有限公司);Bruker AVANCE Ⅲ型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);XS105 型分析天平(瑞士梅特勒公司);气相色谱仪、ICP-MS Agilent 7500a 型电感耦合等离子体质谱仪(美国安捷伦公司);Anton Paar 型微波消解仪(科电贸易(上海)有限公司)。

甲酸、乙腈(99.95%,德国 Merck 公司);2,4-二氯苯氧乙酸纯品(美国 TCI 公司);苯甲酸国家一级标准物质、固体水分标准物质、一水合乳糖水分标准物质、二水合酒石酸钠水分标准物质、国家一级标准物质邻苯二甲酸氢钾(中国计量科学研究院);氘代试剂(百灵威科技有限公司);SRM-914a 肌酐标准物质(美国国家标准与技术研究院)。

1.2 实验方法

1.2.1 定值方法

根据 JJF 1342—2012,本研究选用了不同原理的质量平衡法和定量核磁共振法对 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质进行定值分析。为保证测量结果的溯源性和准确性,使用的仪器设备经过计量检定或标准物质校准。

1.2.1.1 质量平衡法定值

液相色谱对 2,4-二氯苯氧乙酸主组分纯度定量分析的工作条件如下:色谱柱:Agilent Plus C18(5.0 μm,4.6 mm×250 mm);流动相:V(磷酸水):V(甲醇)= 45∶55;流速:1.0 mL/min;进样量:20 μL;检测波长:230 nm。

对 7 个 2,4-二氯苯氧乙酸包装单元采用 DL32 型微量水分测定仪,依据 GB/T 606 对 2,4-二氯苯氧乙酸标准物质候选物进行水分含量测定。本实验过程中,每次取样量为 50 mg,测定前采用 3 种固体水分国家一级标准物质对卡尔费休仪器校准。

将 2,4-二氯苯氧乙酸用超纯水溶解,配制成 1 mg/mL,采用 DB-624 色谱柱(30 m,0.32 mm×1.8 μm),程序升温条件:初始 45 ℃保持 8 min,以 7 ℃/min 升温至 65 ℃,再以 17 ℃/min 升温至 200 ℃。氢气和空气流量分别为 40、400 mL/min,进样量:1 mL;分流比:5∶1;恒温炉、检测器、样品流路、传输线温度分别为:100、265、115、110 ℃。

本实验选用微波消解-ICPMS 半定量检测 2,4-二氯苯氧乙酸中不挥发性杂质含量。准确称取 50 mg 2,4-二氯苯氧乙酸样品,与 5 mL 硝酸和 1 mL 双氧水置于消解管,静置 2 h 后置于高压罐内再微波消解试样。ICP-MS 分析参数条件如下:射频功率 1 450 W;等离子体气流速 16 L/min;载气流速 1.23 L/min;采样深度 7.8 mm;蠕动泵转速 0.3 r/min;雾化室温度 2 ℃;同位素驻留时间 0.1 s。

质量平衡法纯度定值公式如下:

$$P_{MB} = P_O \times (100\% - X_W - X_V - X_{NV}) \times 100\%$$

式中:P_O 为由色谱的面积归一化法计算获得的有机纯度,%;X_W 为水分含量,%;X_V 为挥发性组分含量,%;X_{NV} 为不挥发性组分含量,%。

1.2.1.2 定量核磁共振法定值

随机抽取 7 个分装样品,进行定量核磁共振法定值。采用国家一级标准物质苯甲酸作为内标物,将 6 mg 2,4-二氯苯氧乙酸标准物质、3 mg 苯甲酸内标物溶于氘代二甲基亚砜,振荡至完全溶解后置于 0.8 mL 核磁试管(d=5 mm)中待测。

^{1}HNMR 测定参数如下设定:脉冲序列 zgig;采样时间 4.0 s;时间域数据点 64 K;扫描谱宽 δ 16.00;激发中心 δ 7.51;扫描宽度 8 000.256 Hz;弛豫延迟 21.14 s;累计采样 128 次;探头温度 299.0 K;偏置频率 2 985.12 Hz;接收增益 128,定量峰为 δ 7.95 和 δ 7.07。根据 Topspin 2.1 软件对实验结果进行数据处理分析。

核磁共振法纯度定值计算方法公式如下:

$$P_{qNMR} = (I_x/I_{std}) \cdot (N_{std}/N_x) \cdot (M_x/M_{std}) \cdot (m_{std}/m_x) \cdot P_{std}$$

式中:P_{qNMR} 为采用定量核磁共振法测得的被测物的纯度,%;N_{std} 为内标物指定峰的自旋核数目;I_x 为样品指定峰的积分面积;M_x 为样品的摩尔质量,g/mol;m_{std} 为添加的内标物的质量,mg;I_{std} 为内标物指定峰的积分面积;N_x 为样品指定峰的自旋核数目;M_{std} 为内标物的摩尔质量,g/mol;m_x 为样品的称样量,mg;P_{std} 为内标物的纯度,%。

1.2.2　均匀性检验

随机抽取 15 个 2,4-二氯苯氧乙酸标准物质进行均匀性检验。每个包装单位称取 3 个子样品,称样量为 3 mg,配制成浓度为 1 000 mg/L 的甲醇溶液,对其进行编号,每个单元进行 3 次平行测定。均匀性实验结果采用单因素方差分析法(ANOVA)和 F 检验进行统计检验。

1.2.3　稳定性考察

长期稳定性考察是通过依次对 0、1、3、6、12 个月样品进行稳定性检测,每次实验随机抽取 2 个样品,每个样品进行 3 次平行实验,采用重量-容量法配制成 1 000 mg/L 的溶液。短期稳定性利用恒温箱模拟 20、60 ℃的运输条件,将 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质置于其中保存,分别在第 0、1、3、5、7 d 进行稳定性监测。测定方法与长期稳定性监测相同,对监测数据选用趋势分析(t 检验)进行考察。

2　结果与讨论

2.1　定值测量

本研究将购买的 2,4-二氯苯氧乙酸纯品经过红外光谱法、高分辨质谱法以及核磁氢谱定性分析后分装于 4 mL 棕色玻璃瓶,每瓶为 100 mg,共 200 个包装单元,作为纯度标准物质候选物,置于-20 ℃冷冻避光保存。

2.1.1　质量平衡法定值

基于查阅相关文献,选用 Agilent Plus C18 柱作为本实验色谱柱,流动相选用磷酸甲醇混合溶液。为确保杂质的充分响应,本实验分别配制了 100、500、1 000 mg/L 浓度的甲醇中的 2,4-二氯苯氧乙酸,结果如图 1 所示。随着样品浓度升高,未出现新杂质,主成分的纯度结果没有显著变化。

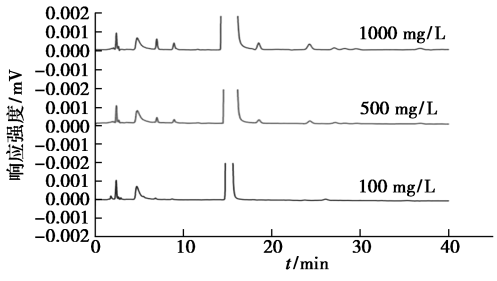


图 1　不同进样浓度杂质与主成分响应情况

Fig.1　Response of impurities and principal components at different injection concentrations

在此基础上,进一步优化了流动相比例,结果如图 2 所示,当 V(水相):V(有机相)= 40∶60 时,出峰较快,但存在杂质未能分开的情况,水相比例提升至 60%时,杂质可与主成分分离,但洗脱时间较长,进一步改变 V(水相):V(有机相)= 45∶55 时,结果发现杂质均能洗脱,主成分与杂质之间分离度良好,满足要求。因此,确定流动相比例为 45∶55。

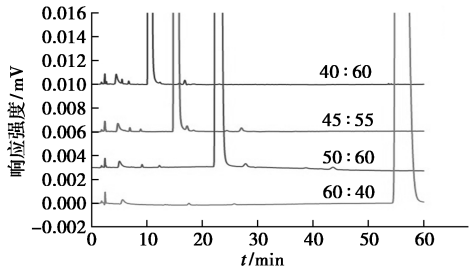


图 2　不同比例流动相

Fig.2　Different proportions of mobile phases

因此,**1.2.1**中提及的色谱条件可满足 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质的色谱测量要求。在实验过程中使用的试剂或器皿,可能会向 2,4-二氯苯氧乙酸引入部分杂质,因此需对杂质含量进行确定。本实验对 7 瓶 2,4-二氯苯氧乙酸标准物质进行平行测定,采用卡尔费休法测定 2,4-二氯苯氧乙酸中水分含量、GC-FID 测定挥发性杂质含量以及 ICP-MS 不挥发性杂质含量结果如表 1 所示,2,4-二氯苯氧乙酸质量平衡法纯度定值结果为 99.51%。

表 1　2,4-二氯苯氧乙酸质量平衡法定值结果

Tab.1　Results of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid mass balance statutory　(%)

样品编号	主组分纯度值	水分含量	挥发性组分	不挥发性组分	定值结果
1	99.85	0.275			99.55
2	99.85	0.301			99.53
3	99.82	0.246			99.55
4	99.82	0.233	0.006 7	0.015	99.57
5	99.80	0.337			99.44
6	99.83	0.306			99.50
7	99.80	0.340			99.44
平均值	99.82	0.291	0.006 7	0.015	99.51
标准偏差	0.021	0.042			0.053

2.1.2 定量核磁共振法定值

根据标准物质技术规范要求,同一家实验室应采用不少于两种的不同原理定值方法定值。因此,本文开展了2,4-二氯苯氧乙酸定量核磁定值研究。选择内标物时应考虑其结构的稳定性,在氘代试剂中的溶解度以及是否与目标物反应[33],因此选取苯甲酸作为内标物,结果如图3所示。本实验采样次数为128次,以zgig脉冲激发为定量脉冲序列,对内标物、脉冲驰豫延迟和定量峰进行优化。

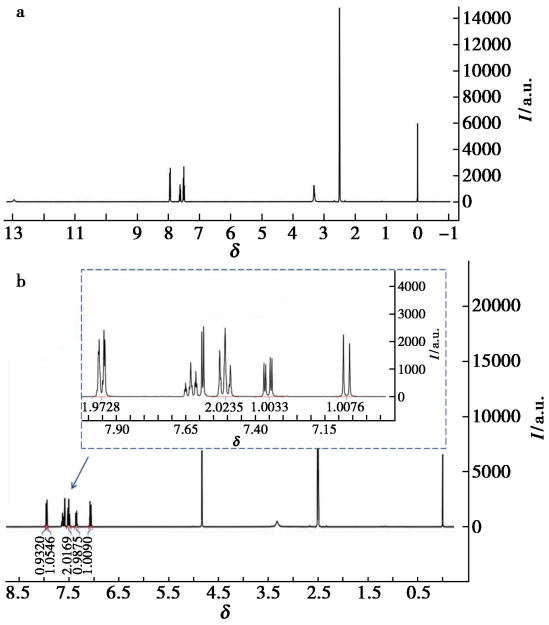


图3 (a)苯甲酸和(b)苯甲酸在2,4-二氯苯氧乙酸混合样品的^{1}HNMR谱图

Fig.3 ^{1}HNMR spectra of (a)benzoic acid and (b) benzoic acid in 2,4-dichlorophenoxyacetic acid mixture

2.1.2.1 定量峰的选择

2,4-二氯苯氧乙酸中碳相连的质子峰的化学位移值均处于在δ 7.07以下,低场区的耦合裂分简单,质子峰之间不存在干扰,满足定量峰的要求。因此,2,4-二氯苯氧乙酸和苯甲酸的定量峰选择化学位移处于δ 7.07(s)的双峰与δ 7.95(m)。通过将共振偏置置于定量峰的中心可减少脉冲序列激发造成的偏共振效应,以确保定量的准确性。将参数O1P确定为δ 7.51和参数SWH确定为δ 16.0,可使内标与样品的频率范围得到全覆盖。

2.1.2.2 脉冲驰豫延迟时间的选择

为了保证定量峰的原子核能够达到99.9%以上的弛豫,必须使$D_1/T_1 \geqslant 7$。本实验通过优化D_1/T_1的比值,以达到定量核磁的要求。通过反转-恢复实验,公式拟合实验数据得到:2,4-二氯苯氧乙酸定量峰为(δ 7.07)的T_1为1.33 s;苯甲酸定量峰(δ 7.95)的T_1为3.02 s。本实验选择脉冲驰豫延迟时间D_1最优设定为21.14 s。

2.1.2.3 定量核磁法定值结果

随机抽取7个2,4-二氯苯氧乙酸标准物质候选物进行平行测定,结果见表2。由定量核磁法测定的2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质的纯度值为99.65%。

表2 定量核磁定值结果

Tab.2 Quantitative nuclear magnetic results

样品	1	2	3	4	5	6	7
P_{qNMR}	99.66%	99.62%	99.56%	99.74%	99.57%	99.73%	99.69%
平均值	99.65%						
标准偏差	0.071 5%						

2.2 2,4-二氯苯氧乙酸纯度定值

对两组结果采用F检验进行等精度检验,公式如下:

$$F = s_{MB}^2/s_{qNMR}^2 = (0.053\,1\%)^2/(0.071\,5\%)^2 = 0.551\,7$$

且$f_{0.95}(6,6) = 4.28$, $1/f_{0.95}(6,6) < F < f_{0.95}(6,6)$,表明两组数据等精度。

对两组结果采用t检验进行结果一致性检验,

$$t = (|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|)/\sqrt{\{[(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2)]/(n_1+n_2-2)\} \times [(n_1+n_2)/(n_1n_2)]} = 4.220$$

且$t_{0.95,12} = 2.18$, $t < t_{0.95,12}$,表明两组数据平均值不一致。按照JJF 1855—2020的要求,以平均值作为定值结果,但是不确定度评估中应考虑两种方法结果差值。

因此,纯度定值的结果取两种方法定值结果的平均值:

$$P = (P_{MB} + P_{qNMR})/2 = (99.65\% + 99.51\%)/2 = 99.58\%$$

综上所述,2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质定值结果为99.6%。

2.3 均匀性检验

均匀性检验采用高效液相色谱峰面积归一法,本实验按照封装时间的前、中、后顺序随机抽取15个2,4-二氯苯氧乙酸标准物质进行均匀性检验,结果如图4所示。通过数据统计分析可知$F < F_{0.05}(14.30)$,说明2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质在分装单元中的均匀性良好,符合技术规

范要求。

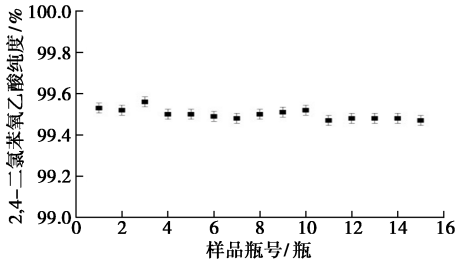


图 4　均匀性检验测试结果

Fig.4　Measurement results of homogeneity testing

2.4　稳定性考察

按照 JJF 1343—2012,本研究中长期稳定性评估采用的是经典稳定性评估方案,短期稳定性评估采用的是同步稳定性评估方案。

短期稳定性结果如图 5a 所示,通过 t 检验观察斜率 β_1 的显著性来评估短期稳定性。对短期稳定性考察结果进行统计分析可知 $|\beta_1|<t_{0.95,3}\cdot s(\beta_1)$,说明 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质在 20 ℃和 60 ℃运输条件下,7 d 内可保证纯度量值稳定。

长期稳定性考察数据见图 5b,通过对此数据分析可知 $|\beta_1|<t_{0.95,3}\cdot s(\beta_1)$,说明 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质在 12 个月内量值稳定性良好。为避免量值存在波动等问题,2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质在运输过程中应使用干冰或冰袋低温运输,温度控制在 20 ℃以下。

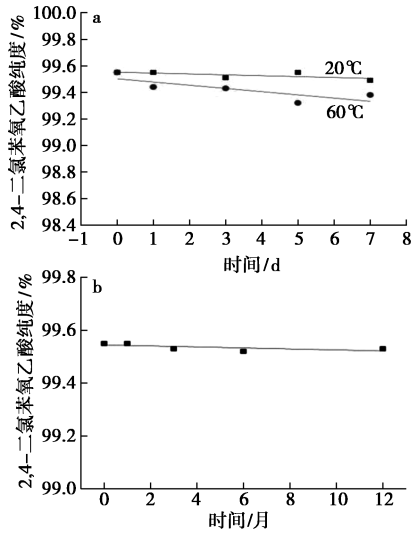


图 5　20 ℃和 60 ℃下短期稳定性结果(a)和 20 ℃条件下长期稳定性结果(b)

Fig.5　Short-term stability results at 20 ℃ and 60 ℃ (a) and long-term stability results at 20 ℃ (b)

2.5　不确定度评定

基于前期研究报道的不确定度评估与计算方法[34,35],系统分析评估 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质在研制过程确定度,评估方法及结果如表 3 所示。

表 3　2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质不确定度评估结果

Tab.3　Uncertainty assessment results for 2,4-Dichlorophenoxyacetic purity reference materials

不确定来源	评估	不确定度/%
定值引入 $u_{char,rel}$	$u_{char,rel}=\sqrt{[u_{rel}(P_{MB})/2]^2+[u_{rel}(P_{qNMR})/2]^2+[(P_{MB}-P_{qNMR})/(2\times P)]^2}$	0.090 1
质量平衡法引入	$u(P_{MB})=P_{MB}\cdot u_{rel}(P_{MB})=P_{MB}\cdot\sqrt{[u_{rel}(P_O)]^2+([u(X_W)]^2+[u(X_V)]^2+[u(X_{NV})]^2)/(1-X_w-X_V-X_{NV})^2}$	0.053 4
主组分测量引入	$u_{rel}(P_O)=\sqrt{u_{1,rel}^2+u_{2,rel}^2+u_{3,rel}^2+u_{4,rel}^2}$	0.021
水分含量测量引入	$u(X_W)=X_W\sqrt{u_{1,rel}^2+[u(m)/m]^2+[u(W)/W]^2+[u(f)/f]^2}$	0.046
其他杂质引入	即为挥发性组分和费挥发性组分含量	0.021 7
定量核磁引入	$u_{rel}(P_{qNMR})=\sqrt{\begin{matrix}[u(I_x/I_{std})/(I_x/I_{std})]^2+[u(M_x)/M_x]^2+[u(M_{std})/M_{std}]^2+\\ [u(m_x)/m_x]^2+[u(m_{std})/m_{std}]^2+[u(P_{std})/P_{std}]^2\end{matrix}}$	0.096 2
均匀性引入 $u_{bb,rel}$	$u_{bb}=s_{bb}=\sqrt{(s_1^2-s_2^2)/n}$, $u_{bb,rel}=u_{bb}/\bar{X}$	0.014
长期稳定性引入 $u_{lts,rel}$	$u_{lts}=s(\beta_1)\times X$, $u_{lts,rel}=u_{lts}/\bar{X}$	0.012
短期稳定性引入 $u_{sts,rel}$	$u_{sts}=s(\beta_1)\times X$, $u_{sts,rel}=u_{sts}/\bar{X}$	0.066

标准物质的相对不确定度计算公式如下:

$$u_{CRM,rel}=\sqrt{u_{char,rel}^2+u_{bb,rel}^2+u_{lts,rel}^2+u_{sts,rel}^2}=\sqrt{(0.090\,1\%)^2+(0.014\%)^2+(0.012\%)^2+(0.028\%)^2}=0.096\,1\%$$

标准物质的标准不确定度计算公式如下:

$$u_{CRM}=P\times u_{CRM,rel}=99.6\%\times 0.096\,1\%=0.095\,7\%$$

扩展不确定度为:

$$U_{CRM}=k\times u_{CRM}\approx 0.2\%(k=2)$$

3 结论

本研究建立了质量平衡法和定量核磁法两种不同原理的方法用于 2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质定值,以上方法的精密度和准确度达到纯度标准物质的研制需求。本研究详细描述了不确定度评估过程,提供了两种定值方法中可优化的方向。明确了质量平衡法和定量核磁法在方法优化中可考虑的参数。2,4-二氯苯氧乙酸纯度值为(99.6±0.2)%,研制单位已采用此方法研制成功并申报国家一级标准物质,标准号为 GBW09291。此纯度标准物质为监测食品中 2,4-二氯苯氧乙酸提供溯源性、可比性。

参考文献:

[1]刘蕊,李德红,李玲.2,4-二氯苯氧乙酸的研究进展[J].生命科学研究,2004,(**S2**):71-75.

[2]李莹,周晓晶,王尉,等.防腐剂 2,4-二氯苯氧乙酸标准物质研制[J].分析试验室,2015,**34**(**11**):1 306-1 310.

[3]薄存香,张振岭,戈扬,等.2,4-二氯苯氧乙酸毒性效应研究进展[J].中国职业医学,2011,**38**(**1**):75-76.

[4]张大雷.2,4-二氯苯氧乙酸的生殖毒性作用及其机制[D].南昌:南昌大学,2018.

[5]张梦云,徐培渝.2,4-二氯苯氧乙酸的毒理学及流行病学研究进展[J].毒理学杂志,2014,**28**(**2**):156-159.

[6]LI K,WU J Q,JIANG L L,et al.Developmental toxicity of 2,4-dichlorphenoxyacetic acid in zebrafish embtyos[J] *Chemosphere*,2017,**171**:40-48.

[7]TAN Z Y,ZHOU J,CHEN H Y,et al.Toxic effects of 2,4-dichlorphenoxyacetic acid on human sperm function in vitro[J]*J.Toxical.Sci*,2016,**41**(**4**):543-549.

[8]ZHANG D L,WU Y L,YUAN Y Y,et al.Exposure to 2,4-dichlorphenoxyacetic acid induces oxidative stress and apoptosis in mouse testis[J]*Pestic Biochem.Physiol.*,2016,**141**:18-22.

[9]EVY A A M,MELVIN S S,NEEDHIDASAN S,et al.Stratagems employed for 2,4-dichlorphenoxyacetic acid removal from polluted water sources[J]*Clean Techn.Environ.Policy*,2017,**19**(**6**):1 607-1 620.

[10]WILMER M,TRAU D,RENNEBERG R,et al.Amperometric immunsensor for the detection of 2,4-dichlorphenoxyacetic acid in water[J]*Anal.Lett.*,2006,**30**(**3**):515-525.

[11]郑志福,翁文婷,谢晓兰.芦柑果皮 2,4-二氯苯氧乙酸丁酯残留的 GC-ECD 快速筛查[J].江苏农业科学,2019,**47**(**20**):218-220.

[12]耿志明,陈明,王冉,等.高效液相色谱法测定柑橘中2,4-二氯苯氧乙酸残留[J].江苏农业学报,2007,**1**:67-70.

[13]银珍红,陈小明.2,4-二氯苯氧乙酸分子印迹整体柱的制备、表征及色谱性能研究[J].分析测试学报,2009,**28**(**8**):949-953.

[14]陆益民.水果常用植物生长调节剂分析方法的研究[D].广州:广东工业大学,2011.

[15]夏慧,陆自强,杨益众.高效液相色谱法测定豆芽中2,4-二氯苯氧乙酸残留[J].扬州大学学报(农业与生命科学版),2011,**32**(**4**):86-89.

[16]陈丽丽.高效液相色谱法测定黄瓜中 2,4-二氯苯氧乙酸的含量[J].科技与企业,2014,**22**:155.

[17]李晋国,余万青.高效液相色谱法监测水源中 2,4-二氯苯氧乙酸的含量[J].光谱实验室,2011,**28**(**1**):348-351.

[18]李金昶,王璐,韩明友,等.固相萃取富集高效液相色谱法测定苯氧乙酸和 2,4-二氯苯氧乙酸[J].分析化学,2001,**5**:580-582.

[19]NAKAZAWA H,TAKAHASHI N,INOUE K,et al.Rapid and simultaneous analysis of dichlorvos,malathion,carbaryl,and 2,4-dichlorophenoxy acetic acid in citrus fruit by flow-injection ion spray ionization tandem mass spectrometry[J].*Talanta*,2004,**64**(**4**):899.

[20]BORODULEVA A Y,EREMIN S A.Determination of 2,4-dichlorphenoxyacetic acid in cereals by fluorescence polarization immunoassay[J]*J.Anal.Chem.*,2016,**71**(**9**):949-954.

[21]龚睿蓉,金悦敏.气相色谱法测定豆芽中 2,4-二氯苯氧乙酸残留量[J].农业工程,2016,**6**(**3**):46-49.

[22]段丹丹,马青青,张利锋,等.气相色谱串联质谱检测豆芽中生长调节剂残留[J].食品工业,2017,**38**(**3**):265-268.

[23]LIU M,XIE Y,LI H Y,et al.Multiresidue determination of 29 pesticide residues in pepper through a modified QuECHERS method and gas chromatography mass spectrometry[J].*Biomed.Chromatogr.*,2016,**30**(**10**):1 686-1 695.

[24]马瑜璐,朱斌,徐昕荣,等.HPLC 法检测豆芽、芒果、番茄中 2,4-二氯苯氧乙酸的残留量[J].广东化工,2013,**40**(**15**):166-167.

[25]韦航,邹强,荣杰峰,等.高效液相色谱-串联质谱同时测定豆芽中 8 种生长调节剂残留量[J].广东化工,2016,**43**(**23**):118-120,126.

[26]候德莉,梁振纲,陈文慧,等.分散固相萃取-HPLC-MS/MS 法测定热带水果中 4-氯苯氧乙酸[J].食品工业,2019,**40**(**12**):301-304.

[27]WANG X Y,YU J L,WU X Q,et al.A molecular imprintingbased turn-on ratiometricfluorescence sensor for highly selective and sensitive detection of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid(2,4-D)[J].*Biosens. Bioelectron.*,2016,**81**:438-444.

[28]魏茂琼,刘宏程,林涛,等.直接竞争 ELISA 法检测蔬菜中 2,4-二氯苯氧乙酸[J].食品安全质量检测学报,2015,**6**(**12**):4 961-4 965.

[29]余若祯,施汉昌,何苗,等.2,4-二氯苯氧乙酸完全抗原和抗体的制备[J].中国环境科学,2005,**3**:288-292.

[30]YU R Z,SHI W C,HE M,et al.Preparation of complete antigens and antibodies to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid[J].*China Environ.Sci.*,2005,**3**:288-292.

[31]王乾龙,丁立生,王甜甜,等.直接竞争 ELISA 法快速检测豆芽中 2,4-二氯苯氧乙酸的残留[J].食品科技,2017,**42**(**5**):290-295.

[32]卫晓丹,祝永卫,张萍,等.2,4-二氯苯氧乙酸的表面增强拉曼光谱快速检测[J].农药,2018,**57**(**10**):739-741,746.

[33]杨梦瑞,王敏,周剑,等.氟罗沙星纯度标准物质的研制[J].农产品质量与安全,2016,**6**:31-36.

[34]宋印清,王敏,王彤彤,等.反门控去耦技术在定量 ^{1}HNMR 测定苯乙醇胺 A 纯度中的应用[J].分析测试学报,2017,**36**(**7**):933-936.

[35]YANG M R,WANG M,ZHOU J,et al.Development of a new certified reference material of tinidazole for quality and safety of agro-products[J].*Accreditation Qual. Assur.*,2016,**21**(**5**):341.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0564 化学试剂,2022,44(12),1824~1829

降糖类口服液甲苯磺丁脲等 5 种非法添加物基体标准物质的研制

时玲,国振,赵光亮,李秀琴*,张庆合
(中国计量科学研究院 化学计量与分析科学研究院,北京 100029)

摘要:采用添加法制备了降糖类口服液中甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮和瑞格列奈基体标准物质候选物;建立了高效液相色谱方法准确定值方法,甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈的加标回收率分别为 100.3%~104.8%、94.4%~102.9%、97.7%~102.7%、96.2%~103.7%、96.6%~103.1%,RSD 依次为 1.0%~3.1%、0.9%~1.8%、0.6%~1.0%、1.0%~1.9%、0.8%~1.6%。标准物质均匀性和稳定性均良好。并对该标准物质的不确定度进行系统评估,定值结果为:甲苯磺丁脲(63.6±1.1) mg/kg、马来酸罗格列酮(42.2±1.2) mg/kg、格列本脲(22.6±0.7) mg/kg、格列喹酮(19.7±0.6) mg/kg、瑞格列奈(60.0±1.5) mg/kg,扩展因子 $k=2$。该标准物质可用于食品检测实验室相关项目的方法开发、日常检测质量控制以及实验室能力验证等领域,保证实验室检测数据质量,提升检测能力。

关键词:降糖类口服液;标准物质;非法添加物;高效液相色谱法;不确定度评估
中图分类号:O652.1 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1824-06

Development of Matrix Reference Material of 5 Illegal Additives Such As Tolbutamide in Hypoglycemic Oral Liquid *SHI Ling, GUO Zhen, ZHAO Guang-liang, LI Xiu-qin**, *ZHANG Qing-he* (Division of Chemical Metrology and Analytical Science, National Institute of Metrology, Beijing 100029, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1824~1829

Abstract: This study developed matrix reference material (RM) candidates of tolbutamide, rosiglitazone maleate, glibenclamide, gliquidone, and repaglinide in hypoglycemic oral liquid using an additive method. A high performance liquid chromatography (HPLC) method for determining quasi-deterministic values was established. The spiked recoveries of tolbutamide, rosiglitazone maleate, glibenclamide, gliquidone and repaglinide were 100.3% ~ 104.8%, 94.4% ~ 102.9%, 97.7% ~ 102.7%, 96.2% ~ 103.7% and 96.6% ~ 103.1%, respectively, with corresponding RSDs of 1.0% ~ 3.1%, 0.9% ~ 1.8%, 0.6% ~ 1.0%, 1.0% ~ 1.9%, 0.8% ~ 1.6%. The reference materials have good homogeneity and stability. The uncertainties of the RM candidates were systematically evaluated to be: tolbutamide (63.6 ± 1.1) mg/kg, rosiglitazone maleate (42.2 ± 1.2) mg/kg, glibenclamide (22.6±0.7) mg/kg, gliquidone (19.7±0.6) mg/kg, and repaglinide (60.0±1.5) mg/kg, with an extension factor $k=2$. The RMs developed could be applied in methods development, quality control, and verification for food testing laboratories to improve accuracy and enhance measurement capability.

Key words: hypoglycemic oral liquid; reference material; illegal addition; HPLC; uncertainty evaluation

伴随人们生活条件的改善与健康意识的增强,降糖类保健品的市场越来越大。面对高额利润诱惑,不法商贩在保健品中超剂量添加价格低廉、副作用明显的降糖类西药,增强产品功效,给国民身体健康造成了严重威胁。2022 年版的国家食品安全监督抽检实施细则中明确规定了甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈等共 13 种为禁止添加的降糖类药物。目前降血糖类保健品违禁添加药物检测相关的标准有 3 项,BJS 201901《食品中二甲双胍等非食品用化学物质的测定》和 BJS201710《保健食品中 75 种非法添加化学药物的检测》均采用高效液相色谱-串联质谱法检测多种非法添加药物,《国家药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2009029 降糖类中成药中非法添加化学药品补充检验方

收稿日期:2022-07-24;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:国家市场监督管理总局科技计划资助项目(2021MK156);中央级公益性科研院所基本科研业务费资助项目(AKYZZ2117);婴幼儿配方奶粉中维生素等标准物质研制资助项目(AKYZZ2219)。
作者简介:时玲(1989-),女,河北辛集人,硕士,助理工程师,主要研究方向为食品安全化学计量。
通讯作者:李秀琴,E-mail:lixq@nim.ac.cn。
引用本文:时玲,国振,赵光亮,等.降糖类口服液甲苯磺丁脲等 5 种非法添加物基体标准物质的研制[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1824-1829。

法》采用高效液相色谱法检测 11 种降糖西药。目前文献报道的降糖类保健品中违禁添加药物的检测方法主要有高效液相色谱-串联质谱法[1-3]、高效液相色谱法[5]、薄层色谱法[6]、表面增强拉曼光谱法[7]、离子迁移谱法[9]、近红外光谱法[11,12]。

保健品中非法添加药物检测数据质量直接关系到保健品市场的监管和健康发展,本文研制降糖口服液基体中 5 种常见违禁药物的基体标准物质,能够有效保障检测结果准确可靠,一致可比,有效提升实验室的检测能力,助力保健品市场监管。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

SHIMADZU LC-20AD 型高效液相色谱仪(配有二极管阵列检测器,日本 Shimadzu 公司);ZORBAX 型 Eclipse plus C18 色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm,美国 Agilent 公司);XP205 型天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);KQ-300VDV 型双频数控超声波清洗器(中国昆山舒美公司);Vortex-Genie 型涡旋混合器(美国赛默飞科技公司);Universal 320R 型高速冷冻离心机(德国 Hettich 公司);聚四氟乙烯滤膜(孔径 0.45 μm,天津市津腾实验设备有限公司)。

乙酸铵、磷酸(色谱纯,霍尼韦尔贸易(上海)有限公司);磷酸二氢钾(分析纯,北京化工厂);甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈(纯度≥99%,中国食品药品检定研究院)。

1.2　标准溶液的配制

准确称取 5 种标准品各 20~60 mg,分别置于 10 mL 容量瓶中,用甲醇定容至刻度,得储备液,甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、瑞格列奈浓度约为 5 mg/g,格列本脲浓度约为 1 mg/g、格列喹酮浓度约为 2.5 mg/g。再从各储备液中准确移取 1.0~5.0 g,置于同一 25 mL 容量瓶中,用甲醇定容至刻度,得混合工作液。待测定时,稀释定容配制成与待测样品各自目标物浓度相近(偏差±3%)的混合标准使用液。

1.3　基体标准物质的制备

取空白口服液样品以 8 000 r/min 离心 10 min,除去沉淀以及不溶物,收集上层样品。按照图 1 流程图制备保健品中甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈的候选物,充氮进行分装,共分装 170 瓶,10 g/瓶。

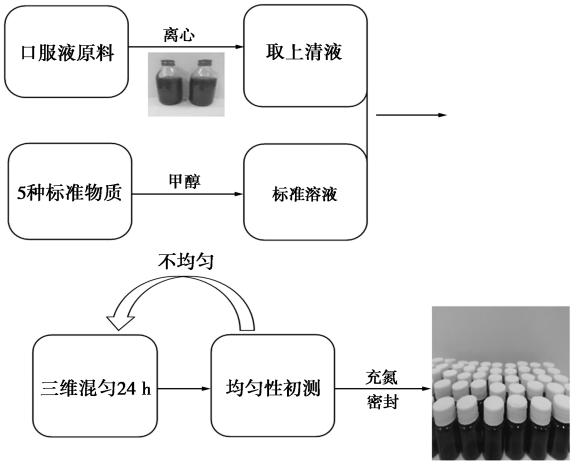


图 1　口服液中甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮和瑞格列奈基体标准物质制备流程图

Fig.1　Flow chart of preparation of tolbutamide, rosiglitazone maleate, glibenclamide, gliquidone and repaglinide matrix reference materials in oral liquid

1.4　样品前处理

取 5 g 样品于 25 mL 容量瓶中,称重,加入 18 mL 纯甲醇,超声 30 min,冷却至室温,加入甲醇至刻度线,摇匀,称重,过 0.45 μm 聚四氟乙烯膜,上机测试。

1.5　液相色谱条件

色谱柱 ZORBAX Eclipse Plus C18 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);柱温:30 ℃;进样量:10 μL;检测波长:235 nm(扫描波长 200~400 nm);流速:1.0 mL/min;流动相:A 为 0.01 mol/L 乙酸铵溶液,B 为甲醇;梯度洗脱程序为 0.01~8 min:55% B;8~17 min:55%→80% B;17~22 min:80% B;22~30 min:55% B。

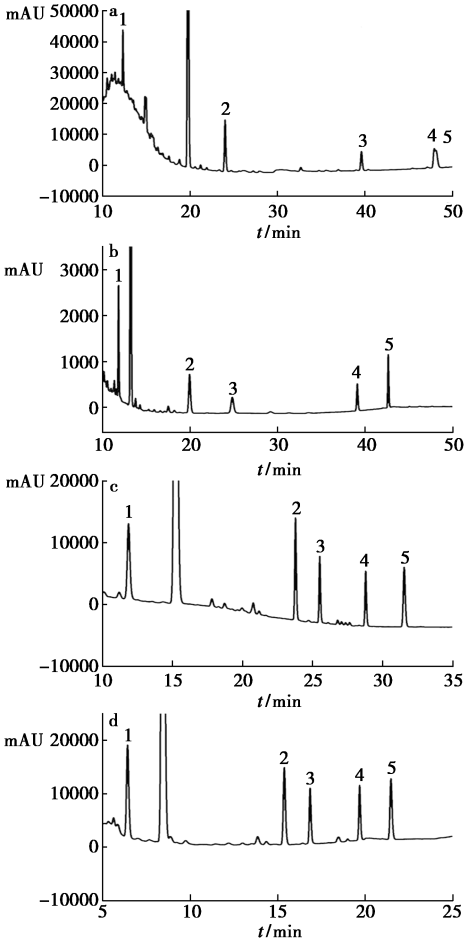
2　结果与讨论

2.1　定值方法建立

2.1.1　流动相及色谱条件的选择

本实验比较 4 种不同的流动相组成及梯度洗脱条件下,甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈的色谱保留与分离情况。通用条件为:色谱柱 ZORBAX Eclipse Plus C18 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);柱温:30 ℃;进样量:10 μL;流速:1.0 mL/min。方法 1 为:流动相 A:0.05 mol/L 磷酸二氢钾(含 0.1%磷酸),B:甲醇,梯度洗脱程序:0~3 min:40% B;3~10 min:40%→60% B;10~30 min:60% B;30~40 min:

60%→80% B;40~60 min:80% B;60~60.1 min:80%→40% B;60.1~70 min:40% B。方法 2 为:流动相 A:0.01 mol/L 乙酸铵溶液,B:甲醇,梯度洗脱程序:0~3 min:40% B;3~10 min:40%→60% B;10~30 min:60% B;30~40 min:60%→80% B;40~60 min:80% B;60~60.1 min:80%→40% B;60.1~70 min:40% B。方法 1 和方法 2 均为国家药品检验补充检验方法和检验项目批准件 2009029 降糖类中成药中非法添加化学药品补充检验方法中标准方法。方法 3 为:流动相 A:0.02 mol/L 乙酸铵溶液,B:V(甲醇):V(乙腈)=3:1,梯度洗脱程序:0.01~12 min:42%→45% B;12~25 min:45%→75% B;25~35 min:75%→80% B;35~40 min:80% B;40~40.1 min:80%→42% B;40.1~48 min:42% B。方法 4 为:流动相 A:0.01 mol/L 乙酸铵溶液,B:甲醇,梯度洗脱程序:0.01~8 min:55% B;8~17 min:55%→80% B;17~22 min:80% B;22~22.1 min:55%→80% B;22.1~30 min:55% B。由图 2 可以看出,方法 1 中格列喹酮和瑞格列奈无法分离,方法 1 和方法 2 中甲苯磺丁脲无法与基质干扰完全分离,干扰准确定量,这两种方法洗脱时间均较长,分析效率低。在方法 3 和 4 条件下 5 种化合物能够得到很好的分离度且峰形较对称,因方法 4 的洗脱时间更短,检测效率更高,所以确定仪器方法为方法 4。



1.甲苯磺丁脲;2.马来酸罗格列酮;3.格列本脲;4.格列喹酮;5.瑞格列奈

a.方法 1;b.方法 2;c.方法 3;d.方法 4

图 2 不同仪器方法得到 5 种化合物的色谱图

Fig.2 Chromatograms of 5 compounds were obtained by different instrument methods

2.1.2 针筒过滤器(微孔滤膜)的选择

标准物质候选物为中药口服液,基质干扰杂质较多[13],需要使用过滤器对样品进行净化[14]。因为前处理实验中提取剂为甲醇,所以选择尼龙(Nylon)、聚醚砜(PES)、聚四氟乙烯(PTFE)3 种过滤器进行比较。由图 3 可看出,尼龙膜对于马来酸罗格列酮有明显的吸附,聚醚砜膜对瑞格列奈有明显的吸附,而聚四氟乙烯膜对于 5 种目标物都没有吸附,所以选择聚四氟乙烯过滤膜对样品进行净化。

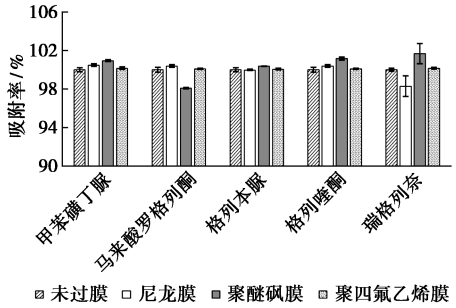


图 3 不同过滤膜对于 5 种化合物的回收率

Fig.3 Recoveries of 5 compounds by different filtration membranes

2.1.3 定量校准方法的比较

为了提高标准物质定值的准确性,本文比较

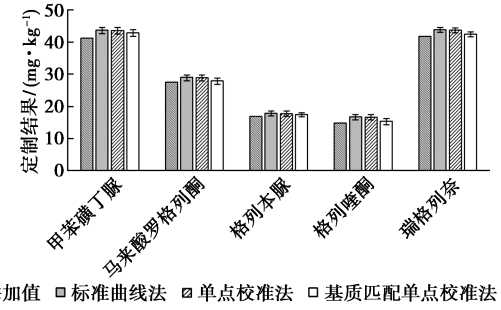


图 4 不同定量校准方法得到的测定结果

Fig.4 Determination results obtained by different quantitative correction methods

标准曲线法、单点校准法、基质匹配单点校准法对定量结果的影响。结果如图 4 所示,用标准曲线法和单点校准法进行校正时,因为受基质的影响,校正结果偏高,基质匹配单点校准法得到的结果比其他两种方法更接近添加值,校正得到的结果准确度更高,因此以基质匹配单点校准法作为定量校准方法。

2.1.4　定值方法验证

取空白口服液,分别添加低、中、高浓度的甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈标准溶液。实验结果如表 1 所示,甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈加标回收率分别为 100.3% ~ 104.8%、94.4% ~ 102.9%、97.7% ~ 102.7%、96.2% ~ 103.7%、96.6% ~ 103.1%,RSD 依次为 1.0% ~ 3.1%、0.9% ~ 1.8%、0.6% ~ 1.0%、1.0% ~ 1.9%、0.8% ~ 1.6%。结果表明,本方法的准确度及精密度良好。

表 1　各加标水平的加标回收率

Tab.1　Recoveries of each standard level　(n=6)

化合物	回收率/%		
	低浓度	中浓度	高浓度
甲苯磺丁脲	100.3±3.1	104.8±1.8	103.8±1.0
马来酸罗格列酮	94.4±1.8	102.9±1.1	101.4±0.9
格列本脲	97.7±1.0	101.3±0.6	102.7±0.6
格列喹酮	96.2±1.9	103.7±1.1	102.5±1.0
瑞格列奈	96.6±1.6	103.1±1.0	101.4±0.8

2.2　均匀性检测结果

均匀性是标准物质的基本属性,用于描述标准物质特性的空间分布特征[15]。随机抽取 11 瓶样品于室温下解冻 2 h 后检测,每瓶 2 个子样,每个子样 3 次平行测定后取平均值。以格列喹酮为例,标准物质中格列喹酮的瓶间不均匀性引入的不确定度预期值为 3%,单因素方差分析法计算瓶间不均匀性引入的不确定度为 0.1 mg/kg,以测定结果平均值为参考值,瓶间不均匀性引入的不确定为 0.16%,实际得到的不确定度小于预期值,根据 JJF1343—2012 判定,该标准物质中格列喹酮的均匀性良好。类似的,标准物质中其余 4 种化合物瓶间不均匀性引入的不确定度预期值均为 3%,实际计算得到的不均匀性引入的不确定度分别为甲苯磺丁脲(0.1 mg/kg)、马来酸罗格列酮(0.5 mg/kg)、格列本脲(0.2 mg/kg)、瑞格列奈(0.3 mg/kg),以各自测定结果平均值为参考值,其对应的瓶间不均匀性引入的不确定度分别为 0.24%、2.21%、1.02%、0.50%,判定可知标准物质中 5 种化合物均匀性良好。图 5 为标准物质中格列喹酮的均匀性结果归一化后的分布图。由图可知标准物质中格列喹酮的均匀性良好。

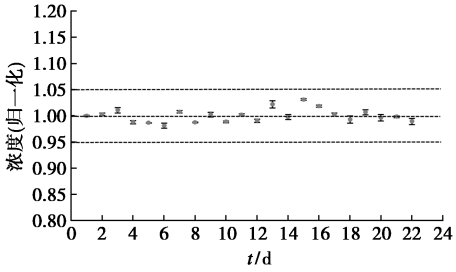


图 5　格列喹酮的均匀性测定结果分布图

Fig.5　Distribution diagram of the uniformity measurement results of gliquidone

2.3　短期稳定性检验

由于本样品的长期稳定性监测还未完成 6 个月监测,本部分仅报道短期稳定性监测结果。在 4 ℃条件下,分别监测 0、2、4、6、14 d,每个时间点取两瓶样品,依次转移到参考温度条件(-20 ℃)保存。按照 **1.4** 和 **1.5** 确定的检测方法,同时进行检测,结果进行趋势分析,若 $|\beta_1| < t_{0.95,n-2} \cdot s(\beta_1)$,表明斜率不显著,化合物的稳定性良好[16]。经计算,甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈对应的 $|\beta_1|$ 分别为 0.002 9、0.037、0.003 5、0.021、0.015,其对应的 $t_{0.95,n-2} \cdot s(\beta_1)$ 分别为 0.028、0.049、0.026、0.022、0.037,判定可知,5 种化合物短期稳定性良好,其短期稳定性引入的不确定度分别为 0.2、0.2、0.2、0.1、0.2 mg/kg。以格列喹酮为例,其检测结果进行归一化处理后,得到图 6,可以观察到在 4 ℃温度放置 14 d 后格列喹酮没有明显的变化趋势。

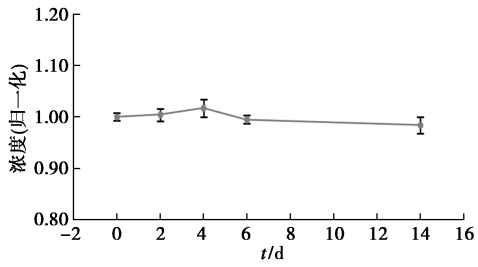


图 6　格列喹酮的稳定性测定结果

Fig.6　Stability measurement results of gliquidone

2.4　标准物质的定值

定值结果由单一实验室的不同分析者进行测

定得到,取独立测量数据的平均值作为定值结果,两组独立测量数据经夏皮罗-威尔克法检验为正态分布,用狄克法和格拉布斯法判定没有离群值。定值结果(n = 12)分别为:甲苯磺丁脲 63.6 mg/kg、马来酸罗格列酮 42.2 mg/kg、格列本脲 22.6 mg/kg、格列喹酮 19.7 mg/kg、瑞格列奈 60.0 mg/kg,5 种化合物定值的相对标准偏差范围为 1.90%~4.11%,定值结果精密度良好。

表 2 标准物质中 5 种化合物定值结果

Tab.2 Determination results of 5 compounds in reference materials

分析者	甲苯磺丁脲		马来酸罗格列酮		格列本脲		格列喹酮		瑞格列奈	
	Analyst-1	Analyst-2	Analyst-1	Analyst-2	Analyst-1	Analyst-2	Analyst-1	Analyst-2	Analyst-1	Analyst-2
检测值/(mg·kg^{-1})	65.0	62.9	42.8	43.7	23.3	22.2	19.4	20.5	58.7	62.6
	65.0	62.2	42.0	41.4	22.3	23.2	18.8	20.1	58.7	61.9
	64.9	62.2	41.4	42.4	22.3	22.6	18.2	20.0	58.1	61.2
	65.0	62.3	41.9	42.5	22.1	23.0	18.6	20.7	58.1	61.4
	65.4	62.6	41.0	42.6	22.0	23.0	19.1	20.7	58.0	61.9
	63.7	62.2	41.2	43.4	22.5	22.7	19.5	20.2	58.0	61.5
平均值/(mg·kg^{-1})	64.8	62.4	42.4	43.9	22.4	22.8	18.9	20.4	58.3	61.7
标准偏差/(mg·kg^{-1})	0.5	0.3	0.6	0.7	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.5
相对标准偏差/%	0.83	0.44	1.42	1.70	1.96	1.46	2.36	1.30	0.54	0.73
总平均值/(mg·kg^{-1})	63.6		42.2		22.6		19.7		60.0	
标准偏差/(mg·kg^{-1})	1.3		0.8		0.4		0.8		1.8	
相对标准偏差/%	2.02		1.96		1.90		4.11		2.97	

2.5 定值不确定度评估

标准物质定值的不确定度主要由定值过程引入的不确定度、均匀性引入的不确定度 u_{bb} 及稳定性引入的不确定度 u_{ss} 组成。定值过程引入的不确定度分量,按属性分类其主要来源分为两部分:(1)随机效应带来的不确定度 u_r;(2)系统效应带来的不确定度 u_s[15]。以格列喹酮为例。

2.5.1 定值过程引入的不确定度 u_r

1)随机效应引入的不确定度

本次实验的随机效应带来的不确定度 u_r,由 12 个独立样品定值结果相对标准偏差引入,u_r = 4.11%/$\sqrt{12}$ = 1.19%。

2)系统效应引入的不确定度 u_s

(1)格列喹酮储备液制备引入

格列喹酮纯物质的相对扩展不确定度为 1%(k = 2),标准物质纯度引入不确定度 $u_{格列喹酮}$ = 0.5%,纯物质称量和溶剂称量不确定度来源主要包括称量时浮力、天平变动性和最大允差,合成后为

$$u_{solution} = \sqrt{u^2_{格列喹酮} + u^2_{rel称重1} + u^2_{rel称重2}} = \sqrt{0.50\%^2 + 0.16\%^2 + 0.000\,4\%^2} = 0.52\%$$

(2)校准溶液引入的不确定度

储备液通过两次稀释得到工作校准溶液用于样品定量校正。

a.第一次稀释引入的不确定度,此次为 5 种标准物质的储备液配制混合标准溶液,并用甲醇进行稀释,此次不确定度为各储备液和甲醇的称量引入的。

b.第二次稀释引入的不确定度,此次为用空白基质提取液稀释中间液,此次不确定度为称量中间液和空白基质提取液引入的。

合成格列喹酮工作校准溶液不确定度

$$u_{rel-格列喹酮} = \sqrt{0.003\,1\%^2 + 0.006\,2\%^2 + 0.010\%^2 + 0.007\,1\%^2 + 0.011\%^2 + 0.000\,85\%^2 + 0.004\,5\%^2 + 0.001\,1\%^2} = 0.049\%$$

(3)样品称重引入的不确定度 $u_{格列喹酮\text{-}m}$ = 0.00 20%

将上述得到的不确定度进行合成,得到系统效应带来的不确定度 u_s,

$$u_s = \sqrt{0.52\%^2 + 0.049\%^2 + 0.002\,0\%^2} = 0.52\%$$

2.5.2 均匀性引入的不确定度

瓶间不均匀性引入的不确定度 u_{bb} = 0.1(mg/kg)/19.7(mg/kg) = 0.51%。

2.5.3 稳定性引入的不确定度

短期稳定性不确定度 u_{ss} = 0.1(mg/kg)/19.7(mg/kg) = 0.51%。

2.5.4 合成标准物质定值不确定度

合成不确定度

$$u_{CRM} = \sqrt{u_r^2 + u_s^2 + u_{bb}^2 + u_{ss}^2} = \sqrt{1.19\%^2 + 0.52\%^2 + 0.51\%^2 + 0.51\%^2} = 1.48\%$$

相对扩展不确定度 $U_{CRM} = k \times u_{CRM} = 2 \times 1.48\% = 2.96\%$。

根据上述方法评估其他 4 种目标物的不确定

度,见图 7,由图可知对于甲苯磺丁脲、格列喹酮、瑞格列奈的不确定度最大影响因素是定值过程中随机效应引入的,而马来酸罗格列酮和格列本脲的不确定度最大影响因素是均匀性引入的,分析原因可能是混匀时间对于两种目标物的影响较大,需相应延长混匀时间,因两种物质的均匀性不确定度在预期范围内,所以不影响评定结果。

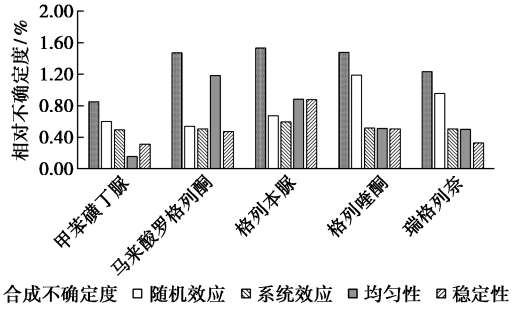


图 7　甲苯磺丁脲和其余 4 种目标物的不确定度分量评估结果

Fig.7　Evaluation results of uncertainty components of tolbutamide and other 4 targets

3　结论

本研究研制了降糖类口服液中甲苯磺丁脲、马来酸罗格列酮、格列本脲、格列喹酮、瑞格列奈基体标准物质,均匀性良好,冷藏条件下稳定性良好,通过优化建立的高效液相色谱法对标准物质进行定值,并系统评估标物的不确定度。该标准物质可用于食品检测实验室相关项目的方法开发、质量控制以及实验室能力验证等领域,保证实验室检测数据质量,提升检测能力。

参考文献:

[1]CHANG C G,FENG S,SHU Y J,et al.Identification,confirmation and quantitation of illegal adulterated antidiabetics in herbal medicines and dietary supplements using high-resolution benchtop quadrupole-Orbitrap mass spectrometry[J].*J.Chromatogr.B*,2014,**967**:174-182.

[2]曾羲,蔡伟谊,陈羽中,等.超高效液相色谱-串联质谱法同时测定保健品中非法添加的降糖减脂和利尿类药物[J].食品安全质量检测学报,2020,**11**(**10**):3306-3 312.

[3]朱峰,阮丽萍,马永健,等.超高效液相色谱-串联质联用法同时检测降糖类和减肥类保健品中 20 种非法添加的化学降糖药物[J].色谱,2014,**32**(**1**):13-20.

[4]隋海山,王立娟,谢非.高效液相色谱-二极管阵列检测器法测定保健食品和中成药中违法添加的 10 种降糖类西药[J].2015,**24**(**22**):110-112.

[5]黎隽,裴小龙,张丽,等.降糖类中成药和保健食品中 13 种非法添加成分检测方法改进[J].中国药业,2019,**28**(**15**):26-29.

[6]张宏莲,李莉,许凤,等.薄层色谱法检测降糖中药及保健品非法添加的双胍类成分[J].科技创新导报,2013,**3**:252-253.

[7]王琳,王雪,田静秒,等.表面增强拉曼光谱检测保健品中的盐酸吡咯列酮、盐酸罗格列酮与盐酸苯乙双胍[J].食品工业科技,2016,**13**(**37**):295-298,303.

[8]吴国萍,周亚红,曹晨曦,等.纳米金表面增强拉曼光谱检测保健食品中非法添加的罗格列酮和吡格列酮[J].理化检验-化学分册,2019,**55**:695-700.

[9]徐硕,金鹏飞,徐文峰,等.离子迁移谱技术在中药和保健品中非法添加化学药物检测中的应用[J].中南药学,2020,**18**(**4**):620-626.

[10]朱莉,冯雪,尹利辉.离子迁移谱法快速筛查保健食品中非法添加降糖类药品[J].分析科学学报,2018,**34**(**2**):165-170.

[11]郑凤玲,刘莉,黄双,等.近红外光谱法快速分析降糖中成药中盐酸二甲双胍、格列齐特[J].化学分析计量,2021,**30**(**8**):34-38.

[12]张昊天,孙超,宋志铭.近红外聚类分析法快速检验中成药及保健品中的非法添加 4 种降糖类药物[J].黑龙江医药,2017,**30**(**2**):237-241.

[13]洪海云,沈江南,高从堦.集成膜分离技术澄清中中药口服液的研究[C].2016 年中国-欧盟医药生物膜科学与技术研讨会论文集,2016:125-128.

[14]国振,周霞,赵博,等.高效液相色谱法测定面粉及面粉处理剂中新型非法添加剂[J].分析化学,2021,**49**(**4**):504-511.

[15]肖月婷,刘书好,李晓敏,等.奶粉中睾酮和甲睾酮基体标准物质的定值及不确定度评定[J].化学试剂,2021,**43**(**11**):1 556-1 560.

[16]纪洁,李秀琴,毛婷.苹果醋中安赛蜜、山梨酸和日落黄成分分析标准物质的研制[J].计量学报,2017,**38**(**4**):507-512.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0534 化学试剂,2022,44(12),1830~1837

监测环境空气醛酮用溶液标准样品的研制

杨刚[1,2],赵亚娴*[1,2],黄林艳[1,2],赵彦辉[1,2],田中男[1,2]
(1.生态环境部环境发展中心环境标准样品研究所,北京 100029;
2.国家环境保护污染物计量和标准样品研究重点实验室,北京 100029)

摘要:为满足环境空气中醛酮类化合物分析监测质量要求,针对我国目前未有醛酮类溶液有证标准样品的现状,研制了乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品。通过研究高纯原料中主成分含量、水分和无机元素等杂质,利用质量平衡法确定纯度,使用高纯衍生物质制备以醛酮化合物质量计的混合溶液标准样品。研究建立了高效液相色谱法,对样品的均匀性、稳定性及标准值进行不确定度评估。结果表明,醛酮衍生物纯度为 99.45%~100%,研制的乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品均匀性良好,在 18 个月冷藏保存条件下量值稳定,标准样品特性量值为 10.0 μg/mL,相对扩展不确定度为 1.8%~4.6%。该标准样品可用于环境空气中醛酮类化合物分析监测的质量控制和质量保证。

关键词:醛酮;衍生物;标准样品;均匀性;稳定性
中图分类号:X831 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1830-08

Development of Aldehyde Ketone Solution Reference Material for Ambient Air Monitoring *YANG Gang*[1,2], *ZHAO Ya-xian**[1,2], *HUANG Lin-yan*[1,2], *ZHAO Yan-hui*[1,2], *TIAN Zhong-nan*[1,2](1.Institute for Environmental Reference Materials, Environmental Development Centre of the Ministry of Ecology and Environment, Beijing 100029, China; 2.State Environmental Protection Key Laboratory of Environmental Pollutant Metrology and Reference Materials, Beijing 100029, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1830~1837

Abstract: In order to meet the quality requirements for the analysis and monitoring of aldehyde ketone in the ambient air, 13 kinds of Aldehyde Ketone certified reference material in acetonitrile were developed in view of the lack of related CRM in China. The purity of Aldehyde Ketone derivative was analyzed by mass balance method, and impurities such as principal component analogs, water, and inorganic elements in pure raw materials were detected. Preparing the solution reference material was based on the mass of Aldehyde Ketone compounds with high-purity derivatives. The analysis method of high-performance liquid chromatography was built, which was used to assess the homogeneity, stability, and the standard values of the samples. The results showed that the purity of Aldehyde Ketone derivative was 99.45%~100%, the value of which were rather stable at 4 ℃ for 18 months. The characteristic value of the reference material was 10.0 μg/mL, and the relative extended uncertainty was 1.8%~4.6%. These 13 kinds of Aldehyde Ketone in acetonitrile solution reference material can be used for quality control and quality assurance in analyzing and monitoring aldehydes and ketones in ambient air.

Key words: Aldehyde Ketone; derivatives; solution certified reference; homogeneity; stability

醛酮类化合物是对流层臭氧和有机气溶胶等二次污染物的重要前体物,其光化学反应会导致大气光化学烟雾事件发生,对眼睛、呼吸道都有很强的刺激性,损害人体肺功能和农作物[1-3]。为了加强环境中醛酮类的监测与管理,我国颁布了多项相关监测方案和分析方法标准。《2021 年国家生态环境监测方案》中进一步明确和细化了我国环境空气 VOCs 监测的目标组分,其中就包括 13 种醛酮类监测指标;近年来相继颁布了《空气 醛、酮类化合物的测定 高效液相色谱法》(HJ 683—2014)、《环境空气 醛、酮类化合物的测定 溶液吸收-高效液相色谱法》(HJ 1154—2020)等多种醛酮类相关分析方法。目前我国环境标准样品体系中尚未有醛酮类混合溶液有证标准样品。为了支撑我国醛酮类相关监测方案和方法标准实施,满

收稿日期:2022-07-14;**网络首发日期**:2022-09-21
基金项目:环境空气挥发性有机物手工监测自动采样进样系统及质控样品的开发资助项目(SQ2020YFF0426325)。
作者简介:杨刚(1989-),男,北京人,学士,高级工程师,主要研究方向为环境标准样品研究。
通讯作者:赵亚娴,E-mail:zhao.yaxian@ierm.com.cn。
引用本文:杨刚,赵亚娴,黄林艳,等.监测环境空气醛酮用溶液标准样品的研制[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1830-1837。

足我国生态环境中醛酮类监测和污染防治工作需求,本文开展了乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品的相关研究。

因醛酮类化合物性质活泼、稳定性差[4,5],故研究利用其衍生物使用称量-容量法进行制备,质量浓度以醛酮化合物计。乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品的组分包括甲醛、乙醛、丙烯醛、丙酮、丙醛、丁烯醛、甲基丙烯醛、2-丁酮、正丁醛、苯甲醛、戊醛、间甲基苯甲醛、己醛。采用质量平衡法[6-8]对 13 种醛酮类化合物进行纯度分析,通过准确测定高纯试剂中结构相近的有机杂质、水分、无机杂质含量,再从主成分中扣除水分和无机杂质得到各高纯物质的纯度。使用高效液相色谱法(HPLC)研究标准样品均匀性和稳定性[9-12],分析影响样品量值的各项不确定度来源,全面评价了标准样品的不确定度,保证了标准样品量值溯源性,为环境空气中分析监测醛酮类化合物提供质量控制和质量保证。

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

7890A/5975C 型气相色谱/质谱联用仪、7890A 型气相色谱仪(美国 Agilent 公司);iCAP Qc 型电感耦合等离子体质谱仪(美国 Thermo 公司);831 型库伦法卡尔费休水分测定仪(瑞士 Metrohm 公司);XP240 型精密电子天平(瑞士 Mettle-Toledo 公司);容量瓶、移液管(德国 Brand 公司);中国计量科学研究院对以上仪器和器皿均已检定,检定合格并在有效期内。

甲醛-2,4-二硝基苯腙(甲醛-DNPH)等 13 种高纯纯品(纯度大于 99.0%,美国 Chemservice 公司);乙腈(色谱级,美国 J.T.Baker 公司)。

1.2　标准样品制备

本研究乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品采用称量-容量法制备。

根据研制标准样品的醛酮类目标浓度、醛酮化合物及其衍生物分子量、衍生物纯度和配制体积等计算所需 13 种醛酮类衍生物纯品的用量。配制样品前,提前将乙腈溶剂放入(20±1) ℃恒温箱中恒温。在 20 ℃的超净实验室内,依次准确地适量地称量 13 种醛酮类衍生物纯品分别置于 20 mL 容量瓶中,再用提前恒温的乙腈溶解,分别转移至预先加入适量乙腈的 2 000 mL 容量瓶中,使用乙腈反复洗涤容量瓶 6 次,并将洗液也全部转移至 2 000 mL 容量瓶中。将 2 000 mL 容量瓶放入(20±1) ℃恒温箱中恒温后,使用乙腈准确定容、充分摇匀,得到质量浓度以醛酮化合物计 10.0 μg/mL 的标准样品。将样品转移至洁净的容器中,冷冻-18 ℃保存 1 h 后取出容器,再次摇匀。样品使用有机自动灌封设备,每瓶灌装量不少于 1.2 mL,灌装于 2 mL 棕色玻璃安瓿瓶中。称量衍生物质量公式:

$$m_1 = C_1 \times (M_2/M_1) \times V \div \rho \div 1\,000\,000$$

式中:C_1 为醛酮计浓度,μg/mL;M_1 和 M_2 分别为醛酮类分子量和其衍生物分子量;V 为配制体积,mL;m_1 为计算称量衍生物质量,g。

1.3　仪器分析

由于醛酮类衍生物较低的挥发性和较差的热稳定性,根据 13 种醛酮类衍生物性质和极性特点,本研究采用高效液相色谱法二极管阵列检测器测定化合物主成分并进行均匀性和稳定性研究。液相柱 C18 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5.0 μm);检测波长 360 nm;进样量 3 μL;流动相为乙腈和水,0~20 min 乙腈和水分别恒定 60%和 40%,20~25 min 乙腈升至 100%,25~29 min 乙腈降至 60%。通过对流动相等条件优化确保色谱峰分离,得到乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品色谱图如图 1 所示。

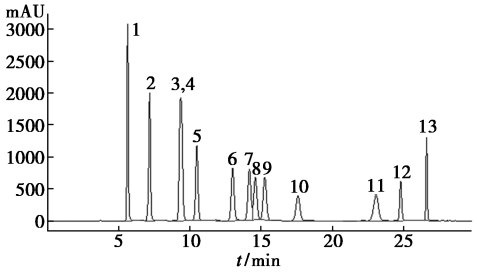


图 1　乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品色谱图

Fig.1　Chromatogram of 13 kinds of Aldehyde Ketone solution in acetonitrile

在上述仪器分析条件下,对同一瓶浓度为 10.0 μg/mL 的样品平行测定 10 次考察精密度,13 种醛酮类测定 10 次的相对标准偏差为 0.18%~0.31%,方法精密度良好。对浓度为 1.00 μg/mL 的 13 种醛酮类溶液平行测定 10 次考察本方法检出限,以 3 倍的测定数据标准偏差作为检出限,该分析方法 13 种醛酮类的各组分检出限为 0.02~0.03 μg/mL。考察方法线性范围,分别配制浓度为 1.0、5.0、10、20、50、66.7、100 μg/mL 系列梯度标准溶液,以不同浓度化合物的响应作为纵坐标,醛酮类浓度为横坐标,得到线性

回归方程相关系数均为 0.999 9。表明在 1.0~100.0 μg/mL 浓度范围内,醛酮类浓度与其峰面积线性关系良好。

2 结果与讨论

2.1 纯品纯度测定

2.1.1 色谱法测定主成分

本文采用 HPLC 法对醛酮衍生物纯品主成分进行测定。对于醛酮类衍生物纯度测定液相色谱条件的优化主要从几方面进行,即色谱柱、检测波长、流动相等。根据《空气 醛、酮类化合物的测定 高效液相色谱法》(HJ 683—2014),为排除杂质对目标组分间的相互干扰,保证 13 种醛酮类衍生物具有较好的分离度,选择 ZORBAX Eclipse Plus C18 色谱柱,4.6 mm×250 mm,粒径 5.0 μm;比较 V(甲醇):V(水)为 60:40、70:30、80:20 的流动相体系,V(甲醇):V(水)= 60:40 较其他比例峰型对称、出峰时间适中、醛酮衍生物与杂质易分离;根据紫外吸收光谱图,综合比较在最大吸收波长下主成分与杂质响应、基线噪音等因素,纯度测试波长选择 360 nm。因此,确定的色谱条件为:ZORBAX Eclipse Plus C18 色谱柱,4.6 mm×250 mm,粒径 5.0 μm,流速为 1.0 mL/min,流动相为 V(甲醇):V(水)= 60:40,进样浓度为 100 μg/mL,进样量 10 μL,检测器:紫外 360 nm。

采用峰面积归一化法计算,以平行测定 6 次的结果作为纯度测试值,13 种醛酮衍生物纯品的证书纯度和测定纯度值 P_{HPLC} 列于表 1 中。结果可见测定值均在证书给定的不确定度范围内。

表 1 证书纯度和测定纯度

Tab.1 Certified purity and analytical purity

化合物	证书纯度/%	测定纯度/%
甲醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00
乙醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	99.78
丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	99.40	99.68
丙酮-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00
丙醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	99.45
丁烯醛-2,4-二硝基苯腙	99.00	99.86
甲基丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	99.00	98.86
2-丁酮-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00
正丁醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00
苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00
戊醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	99.91
间甲基苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00
己醛-2,4-二硝基苯腙	99.50	100.00

将配制标准样品使用的色谱级乙腈溶剂浓缩 10 000 倍后,采用气相色谱/质谱联用仪全扫描进行检测,全扫色谱图中未检出醛酮类衍生物组分,表明乙腈对于溶液标准样品的配制没有杂质干扰。

2.1.2 水分的测定

本文采用卡尔费休法测定 13 种醛酮类衍生物纯品中的含水率,分别大约量取 100 mg 醛酮类衍生物纯品进行水分测定,记录称量质量,连续测定 6 份样品,计算每克样品水分的平均值作为纯品的含水量。经计算,测定结果见表 2。

表 2 含水率测定结果

Tab.2 Determination results of water content (%)

化合物	1	2	3	4	5	6	均值	标准偏差
甲醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 6	0.000 2	0.000 5	0.000 4	0.000 4	0.000 9	0.000 5	0.000 2
乙醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 0	0.001 0	0.000 0	0.000 1	0.000 0	0.000 0	0.000 2	0.000 4
丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	0.001 2	0.000 9	0.000 4	0.000 0	0.000 7	0.001 3	0.000 7	0.000 5
丙酮-2,4-二硝基苯腙	0.000 0	0.000 3	0.000 5	0.001 1	0.000 9	0.000 4	0.000 5	0.000 4
丙醛-2,4-二硝基苯腙	0.001 0	0.001 3	0.002 3	0.001 1	0.000 4	0.000 3	0.001 1	0.000 7
丁烯醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 0	0.000 7	0.000 0	0.000 5	0.000 3	0.000 1	0.000 3	0.000 3
甲基丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 5	0.000 3	0.000 0	0.000 0	0.000 2	0.000 1	0.000 1	0.000 7
2-丁酮-2,4-二硝基苯腙	0.000 0	0.000 0	0.001 5	0.000 5	0.000 7	0.000 0	0.000 5	0.000 6
正丁醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 7	0.000 4	0.000 2	0.001 5	0.001 7	0.002 0	0.001 1	0.000 7
苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	0.002 2	0.001 5	0.002 4	0.001 2	0.002 4	0.001 3	0.001 8	0.000 6
戊醛-2,4-二硝基苯腙	0.001 0	0.000 0	0.000 6	0.000 4	0.000 2	0.000 0	0.000 4	0.000 4
间甲基苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 2	0.000 0	0.000 6	0.001 4	0.001 5	0.000 3	0.000 7	0.000 6
己醛-2,4-二硝基苯腙	0.000 7	0.000 8	0.001 2	0.001 2	0.001 3	0.000 6	0.001 0	0.000 3

2.1.3　无机杂质的测定

本文采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP/MS)测定醛酮类衍生物中无机元素,制备浓度为 1.00 mg/mL 的 13 种醛酮类衍生物的甲醇溶液,直接进 ICP/MS 进行检测,共测定了钙、镁、铁、锂等 37 种无机元素,测定结果换算为各纯品中无机元素的总量,醛酮类衍生物纯品中的总无机元素含量见表 3。

表 3　无机元素测定结果

Tab.3　Determination results of inorganic elements

元素/溶液	总含量/($ng \cdot mL^{-1}$)	杂质百分比/%
甲醛-2,4-二硝基苯腙	1.066	0.000 1
乙醛-2,4-二硝基苯腙	14.940	0.001
丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	9.667	0.001
丙酮-2,4-二硝基苯腙	31.420	0.003
丙醛-2,4-二硝基苯腙	27.360	0.003
丁烯醛-2,4-二硝基苯腙	30.990	0.003
甲基丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	28.870	0.003
2-丁酮-2,4-二硝基苯腙	25.050	0.003
正丁醛-2,4-二硝基苯腙	6.604	0.001
苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	11.990	0.001
戊醛-2,4-二硝基苯腙	32.480	0.003
间甲基苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	7.243	0.001
己醛-2,4-二硝基苯腙	21.330	0.002

2.1.4　纯度定值结果

采用质量平衡法计算纯度值,即纯度值为主成分含量扣除水分、无机元素的结果,即

$$P_{总} = P_{HPLC} \times (1 - \%_{water} - \%_{inorganic})$$

纯度计算结果见表 4。

表 4　纯度计算结果

Tab.4　Results of purity

化合物	均值/%
甲醛-2,4-二硝基苯腙	100.00
乙醛-2,4-二硝基苯腙	99.78
丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	99.68
丙酮-2,4-二硝基苯腙	100.00
丙醛-2,4-二硝基苯腙	99.45
丁烯醛-2,4-二硝基苯腙	99.86
甲基丙烯醛-2,4-二硝基苯腙	98.86
2-丁酮-2,4-二硝基苯腙	100.00
正丁醛-2,4-二硝基苯腙	100.00
苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	100.00
戊醛-2,4-二硝基苯腙	99.91
间甲基苯甲醛-2,4-二硝基苯腙	100.00
己醛-2,4-二硝基苯腙	100.00

2.2　均匀性研究

醛酮衍生物化合物溶解在乙腈中分布的均匀程度、以及溶液样品灌封分装过程中溶剂、溶质挥发引起的瓶间量值差异等因素是影响均匀性的主要原因。本研究将灌装过程按样品数量分成前、中、后三个阶段,采用分层随机抽样法,在灌装每个阶段各随机抽取溶液标准样品 5 支,共抽取 15 支样品每支重复测定 3 次。依据《标准样品工作导则(3)标准样品定值的一般原则和统计方法》(GB/T 15000.3—2008)的要求,使用单因素方差分析法对均匀性研究数据统计和评价。根据显著性水平 α 和自由度(ν_1,ν_2),查得临界值 $F_{\alpha(\nu_1,\nu_2)}$,若统计量 F 小于 $F_{\alpha(\nu_1,\nu_2)}$,则认为样品瓶内和样品瓶间无明显差异,样品是均匀的;反之,样品不均匀。乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品均匀性统计结果如表 5 所示。检验结果可见,统计量 F 小于临界值 $F_{0.05(14,30)}$,说明本研究研制的乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品均匀性良好。

表 5　均匀性统计结果

Tab.5　Homogeneity statistical results

化合物	瓶间		瓶内		统计量 F
	平方和 $SS_{间}$	均方 $MS_{间}$	平方和 $SS_{内}$	均方 $MS_{内}$	
甲醛	0.15	0.01	0.31	0.01	1.02
乙醛	0.15	0.01	0.22	0.01	1.48
丙烯醛	0.16	0.01	0.24	0.01	1.42
丙酮	0.16	0.01	0.24	0.01	1.42
丙醛	0.16	0.01	0.26	0.01	1.28
丁烯醛	0.16	0.01	0.56	0.02	0.60
甲基丙烯醛	0.16	0.01	0.27	0.01	1.27
2-丁酮	0.16	0.01	0.24	0.01	1.43
正丁醛	0.14	0.01	0.26	0.01	1.18
苯甲醛	0.19	0.01	0.25	0.01	1.60
戊醛	0.17	0.01	0.23	0.01	1.63
间甲基苯甲醛	0.11	0.01	0.25	0.01	0.98
己醛	0.24	0.02	0.28	0.01	1.82

2.3　稳定性研究

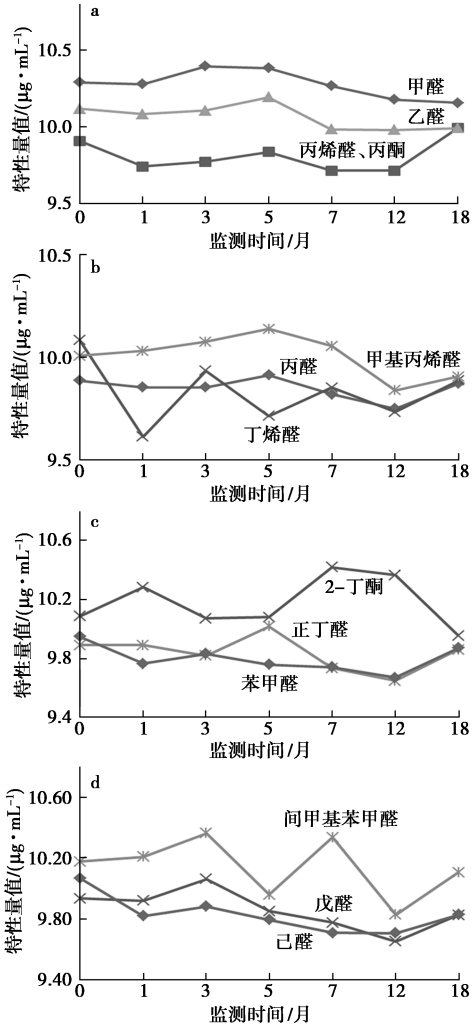
2.3.1　长期稳定性研究

考察乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品的长期稳定性,监测时间为样品制备完成后的当月、1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、18 个月。样品制备完成后 4 ℃冷藏保存,每次随机抽取 3 支样品,每支样品平行测定 3 次,以 3 支样品测定结果的平均值作为该监测时间点稳定性测定结果。采用 t 检验进行测定结果的稳定性评价。

表 6 长期稳定性研究统计结果

Tab.6 Test results of long-term stability

组分	b_0	b_1	$s(b_1)$	$t_{(0.95,n-2)}$
甲醛	10.350	−0.011	0.004	2.57
乙醛	9.792	0.001	0.006	2.57
丙烯醛	10.140	−0.010	0.004	2.57
丙酮	10.140	−0.010	0.004	2.57
丙醛	9.868	−0.003	0.003	2.57
丁烯醛	9.840	−0.002	0.011	2.57
甲基丙烯醛	10.080	−0.011	0.005	2.57
2-丁酮	10.200	−0.003	0.012	2.57
正丁醛	9.880	−0.007	0.008	2.57
苯甲醛	9.817	−0.003	0.006	2.57
戊醛	9.942	−0.012	0.007	2.57
间甲基苯甲醛	10.220	−0.013	0.012	2.57
己醛	9.892	−0.009	0.007	2.57



a.甲醛、乙醛、丙烯醛、丙酮;b.丙醛、丁烯醛、甲基丙烯醛;c.2-丁酮、正丁醛、苯甲醛;d.戊醛、间甲基苯甲醛、己醛

图 2 醛酮各组分稳定性趋势图

Fig.2 Variation trend of stability of Aldehyde Ketone

乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品的长期稳定性监测统计检验结果见表 6,长期稳定性趋势见图 2。

如图 2 趋势图所示,稳定性监测数据显示标准溶液中 13 种醛酮类各组分测定量值随着储存时间的增加无显著性上升或者下降趋势。假设以 X 表示稳定性监测时间点(月),Y 表示每次稳定性监测的特性量值,稳定性监测时间点与特性量值存在线性关系。通过比较斜率的绝对值$|b_1|$与$t_{(\alpha,n-2)}\times s(b_1)$的大小,考察斜率 b_1 的显著性。由统计结果可知,标准样品中 13 种醛酮类组分均满足$|b_1|$均小于$t_{(\alpha,n-2)}\times s(b_1)$。表明在 18 个月的稳定性监测时间内,研制的乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品在 4 ℃冷藏条件下稳定性良好。

2.3.2 短期稳定性研究

由于标准样品量值可能受到运输过程中极端天气的影响,考察了模拟极端天气(50 ℃恒温烘箱中模拟极热天气)标准样品在一定时间间隔内的短期稳定性,以模拟极端条件下的 4、7、15 d 作为标准样品短期稳定性的 3 个监测时间点,每次随机抽取样品 3 支,每支样品平行测定 3 次,每个时间点的监测数据为 3 支样品测定平均值。对测定值与配制值的一致性用 t 检验法检验,检验公式为:

$$t = (|\bar{x}_i - \mu|)/(s/\sqrt{n})$$

式中:μ 为特性量值的配制值;x 为一次监测时间点的稳定性测量均值;n 为测定次数;s 为 n 次测量的标准偏差。

在限定置信度水平条件下,与查得 t 分布的临界值 $t_{\alpha(n-1)}$ 进行比较,当 t 实验小于 $t_{\alpha(n-1)}$ 时,表明样品特性量值与配制值一致性良好,未发生趋

表 7 短期稳定性 t 检验结果

Tab.7 T-test results of short-term stability

测量值/化合物	4	7	14	x_i	μ	s	t 实验	$t_{0.05(2)}$
甲醛	10.120	10.000	10.050	10.060		0.06	1.63	
乙醛	10.050	9.941	9.990	9.994		0.05	0.20	
丙烯醛	10.060	10.060	10.060	10.060		0.06	1.93	
丙酮	10.000	10.080	10.110	10.060		0.06	1.93	
丙醛	10.070	9.974	10.020	10.020		0.05	0.77	
丁烯醛	9.871	9.855	9.702	9.809		0.09	3.54	
甲基丙烯醛	9.914	9.752	9.745	9.804	10.00	0.10	3.56	4.3
2-丁酮	10.280	10.220	10.050	10.183		0.12	2.66	
正丁醛	9.968	9.892	9.823	9.894		0.07	2.52	
苯甲醛	10.080	9.955	10.030	10.020		0.06	0.60	
戊醛	10.010	9.885	9.825	9.907		0.09	1.71	
间甲基苯甲醛	10.050	10.120	10.210	10.130		0.08	2.74	
己醛	10.500	10.800	10.110	10.470		0.35	2.35	

势变化;反之,稳定性欠佳。从表 7 可见,$t_{实验} < t_{0.05(2)}$,极端条件下本标准样品短期稳定性量值良好。

2.4　标准值及其不确定度评定

本文中溶液标准样品采用称量-容量法制备,样品配制值即标准值,乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品的标准值为 10.0 μg/mL。分析标准样品特性量值不确定度的主要来源[13],主要由配制不确定度分量 u_{char}、瓶间均匀性不确定度分量 u_{bb}和长期稳定性不确定度分量 u_{lts}组成,标准样品标准值的不确定度 u_{CRM}按以下公式合成:

$$u_{CRM} = \sqrt{u_{char}^2 + u_{bb}^2 + u_{lts}^2}$$

2.4.1　配制不确定度的计算

评价乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品的配制不确定度,主要由衍生物纯品纯度、称量质量以及配制体积的不确定度三部分组成。标准的配制不确定度分量按此公式合成:

$$u_{char} = \sqrt{[u(P)/P]^2 + [u(m)/m]^2 + [u(V)/V]^2} \times C$$

2.4.1.1　纯度不确定度 $u(P)$

主成分测量相对不确定度 u_{HPLC}由测量重复性相对不确定度 u_1、不同波长下主成分与杂质响应差异引入的相对不确定度 u_2、仪器检测线性引入的相对不确定度 u_3 和仪器检出限引入的相对不确定度 u_4 四部分组成,因此,主成分测量不确定度 u_{HPLC}合成公式为:

$$u_{HPLC} = u_{HPLC}' = \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2} \times P_{HPLC}$$

色谱仪器的稳定性、色谱峰面积的重复性,溶液浓度和进样体积的微量差异等对测量结果造成的误差决定测量重复性不确定度 u_1 大小。测量重复性不确定度 u_1 用 6 次重复测量结果的相对标准偏差计算。

由于杂质的最大吸收波长与目标物的最大吸收波长一致,因此 u_2 该部分忽略不计。

由于纯度分析进样浓度均在仪器检测线性范围内,因此 u_3 该部分忽略不计。

仪器检出限引入的不确定度 u_4 根据仪器可检出的杂质的最低浓度与目标物溶液浓度的比值计算而得,u_4=0.01%。

13 种醛酮类衍生物水分测定含量为0.000 1%~0.001 8%,无机杂质测定含量为 0.000 1%~0.003%,由于水分和无机杂质的测量结果与主成分测量结果相差两个数量级,同时代表水分和无机杂质测量重复性的 6 次重复测量结果的标准偏差数值小至万分之一单位,因此水分测量不确定度 u_w 和无机杂质测量不确定度 u_{in}相对 u_{HPLC}而言可忽略不计。

由上述 3 部分不确定度分量合成而得纯度不确定度分量:

$$u(P) = \sqrt{u_{HPLC}^2 + u_w^2 + u_{in}^2} = u_{HPLC}$$

2.4.1.2　称量质量不确定度 $u(m)$

分析评价称量质量的不确定度 $u(m)$的主要来源,包括天平校准的不确定度和天平称量的不确定度,根据天平的最大允许误差和天平重复测量的标准偏差,计算而得:

$$u(m) = \sqrt{(0.4)^2 + (0.1)^2} = 0.41 \text{ mg}$$

表 8　主成分测量不确定度结果

Tab.8　Uncertainty of principal component measurement　(%)

化合物	1	2	3	4	5	6	u_1	u_{HPLC}'	u_{HPLC}
甲醛	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01
乙醛	99.65	99.65	100.00	100.00	99.70	99.69	0.17	0.17	0.17
丙烯醛	99.69	99.69	99.66	99.63	99.69	99.69	0.03	0.03	0.03
丙酮	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01
丙醛	99.55	99.44	99.43	99.42	99.42	99.41	0.05	0.05	0.05
丁烯醛	99.86	99.86	99.86	99.85	99.85	99.85	0.01	0.01	0.01
甲基丙烯醛	98.86	98.86	98.86	98.86	98.86	98.86	0.00	0.01	0.01
2-丁酮	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01
正丁醛	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01
苯甲醛	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01
戊醛	99.85	99.91	99.91	99.92	99.92	99.92	0.03	0.03	0.03
间甲基苯甲醛	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01
己醛	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	0.01	0.01

2.4.1.3 体积不确定度 $u(V)$

分析评价定容体积引入的不确定度的主要来源,包括容量瓶校准的不确定度、溶剂定容的不确定度和温度影响的不确定度合成而得,通过 2 000 mL 容量瓶校准不确定度、溶剂定容重复性实验的标准偏差、通过乙腈膨胀系数计算温度影响溶液体积的变化,计算得到:

$$u(V) = \sqrt{0.41^2 + 0.07^2 + 3.95^2} = 3.97 \text{ mL}$$

2.4.1.4 配制不确定度 u_{char}

由以上的分析得到的纯度不确定度分量 $u(P)$、称量质量不确定度分量 $u(m)$ 和体积不确定度分量 $u(V)$,合成配制不确定度 u_{char},计算结果见表 9。

表 9 配制不确定度

Tab.9 Uncertainty of preparation (%)

化合物	$u(P)/P$	$u(m)/m$	$u(V)/V$	u_{char}
甲醛	0.000 1	0.000 6	0.004 0	0.04
乙醛	0.001 7	0.000 8	0.004 0	0.04
丙烯醛	0.000 3	0.001 0	0.004 0	0.04
丙酮	0.000 1	0.001 0	0.004 0	0.04
丙醛	0.000 5	0.001 0	0.004 0	0.04
丁烯醛	0.000 1	0.001 1	0.004 0	0.04
甲基丙烯醛	0.000 1	0.001 1	0.004 0	0.04
2-丁酮	0.000 1	0.001 2	0.004 0	0.04
正丁醛	0.000 1	0.001 2	0.004 0	0.04
苯甲醛	0.000 1	0.001 5	0.004 0	0.04
戊醛	0.000 3	0.001 3	0.004 0	0.04
间甲基苯甲醛	0.000 1	0.001 6	0.004 0	0.04
己醛	0.000 1	0.001 5	0.004 0	0.04

2.4.2 瓶间均匀性不确定度 u_{bb} 的计算

根据《标准样品定值的一般原则和统计方法》(GB/T 15000.3—2008)和 **2.2** 中均匀性研究结果,通过标准样品均匀性不确定度计算公式:

当 $F<1$ 时:$u_{bb} = \sqrt{MS_{内}/n} \times \sqrt[4]{2/\nu_{MS_{内}}}$

当 $F \geqslant 1$ 时:$u_{bb} = \sqrt{(MS_{间} - MS_{内})/n}$

乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品瓶间均匀性不确定度结果见表 9。

2.4.3 长期稳定性不确定度 u_{lts}

根据 **2.3** 中稳定性研究结果,研制的乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品在 4 ℃冷藏条件下,有效期可达 18 个月。通过 GB/T 15000.3—2008 中长期稳定性不确定度计算公式:

$$u_{lts} = s(b_1) \times t$$

乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品稳定性不确定度结果见表 10。

2.4.4 总不确定度的合成

合成标准不确定度的计算公式:

$$u_{CRM} = \sqrt{u_{char}^2 + u_{bb}^2 + u_{lts}^2}$$

本标准样品相对扩展不确定度:

$$U_{CRM} = k \times (u_{CRM}/x_{CRM}) \times 100\%$$

在 95%置信水平下,取扩展因子 $k=2$,相对扩展不确定度结果见表 10。

表 10 标准样品各不确定度统计结果

Tab.10 Statistical results of each uncertainty in standard samples ($\mu g \cdot mL^{-1}$)

组分	不确定度分量			合成不确定度	相对扩展不确定度
	u_{char}	u_{bb}	u_{lts}	(u_{CRM})	(U_{CRM})
甲醛	0.04	0.01	0.08	0.09	1.8%
乙醛	0.04	0.04	0.10	0.11	2.2%
丙烯醛	0.04	0.03	0.08	0.10	2.0%
丙酮	0.04	0.03	0.08	0.10	2.0%
丙醛	0.04	0.03	0.07	0.09	1.8%
丁烯醛	0.04	0.04	0.20	0.21	4.4%
甲基丙烯醛	0.04	0.03	0.10	0.11	2.2%
2-丁酮	0.04	0.04	0.22	0.23	4.6%
正丁醛	0.04	0.02	0.14	0.15	3.0%
苯甲醛	0.04	0.04	0.11	0.12	2.4%
戊醛	0.04	0.04	0.13	0.14	2.8%
间甲基苯甲醛	0.04	0.03	0.22	0.23	4.6%
己醛	0.04	0.05	0.13	0.15	3.0%

3 结论

采用称量-容量法使用衍生化物质制备了乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品。通过测定衍生物纯品中色谱纯度、水分和无机杂质,采用质量平衡法合成纯度。均匀性和稳定性研究结果表明,研制的标准样品特性值是均匀的,在 4 ℃冷藏保存条件下 18 个月内具有良好的稳定性。乙腈中 13 种醛酮类混合溶液标准样品采用配制值,不确定度由配制不确定度、均匀性不确定度和长期稳定性不确定度分量合成,相对扩展不确定度为 1.8%~4.6%,为我国环境空气中醛酮类的分析检测提供了实物标准支撑。

参考文献:

[1]许旺,沈隽,王伟东,等.不同饰面刨花板醛酮类化合物释放特征分析[J].中南林业科技大学报,2022,**3**:

152-161.
[2]畅云霞,李凡修,陈炫.太原市冬、夏季醛酮化合物污染特征及来源分析[J].中国环境监测,2022,**38**(**2**):37-45.
[3]李元昭,李少华,张成龙,等.北京市大兴区夏季大气中醛酮类化合物的污染水平、来源及影响[J].环境化学,2021,**40**(**7**):1 999-2 015.
[4]张鑫,李红,张成龙,等.环境空气中醛酮类化合物检测方法优化与初步应用[J].环境科学研究,2019,**32**(**5**):821-829.
[5]唐致远,袁兴中,曹亮,等.低氧烘焙对杉木屑储藏中品质变化和醛酮类气体生成行为的影响[J].中南林业科技大学学报,2021,**41**(**3**):157-169.
[6]黄林艳,刘海萍,赵彦辉,等.2,3,3′,4,4′-五氯联苯(PCB 105)溶液标准样品的研制[J].中国给水排水,2021,**37**(**14**):162-168.
[7]周瑾艳,黄彦捷,白英臣,等.差示扫描量热法和质量平衡法测定林丹的纯度[J].食品安全质量检测学报,2018,**9**(**15**):3 932-3 937.
[8]孟娇然,夏娃,段嫂雷,等.乙酰苯胺纯度标准物质的定值及不确定度评定[J].上海计量测试,2019,**46**(**6**):14-17.
[9]马渊,李妍静,王惠丽,等.高效液相色谱法测定车内空气中 14 种醛酮类化合物[J].化学分析计量,2022,**31**(**4**):50-54.
[10]田衍,贺岩涛,张覃,等.环境标准样品均匀性检验数据漂移校正方法探讨[J].岩矿测试,2020,**39**(**3**):425-433.
[11]谢明明,崔玉青.工业氧化钼标准样品研制[J].理化检验:化学分册,2021,**57**(**12**):1 123-1 128.
[12]赵亚娴,王伟,刘海萍,等.五氯苯溶液标准样品的制备及量值评定[J].中国测试,2016,**42**(**11**):35-38.
[13]中国合格评定国家认可委员会.化学分析中不确定度的评估指南[M].北京:中国标准出版社,2019.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0608 化学试剂,2022,44(12),1838~1842

合成与工艺技术

2,5-二特辛基对苯二酚合成工艺研究

沈京华[1],张念椿*[1],薛冰凡[2],郑鹤立[1]
(1.西陇科学股份有限公司,广东 广州 510535;
2.达高工业技术研究院(广州)有限公司,广东 广州 510535)

摘要:2,5-二特辛基对苯二酚是一种性能优良的酚类抗氧化剂,选用三氟甲磺酸作为催化剂,催化二异丁烯与对苯二酚的傅克烷基化反应来进行合成。比较了三氟甲磺酸与硫酸、磷酸的催化性能,结果表明三氟甲磺酸在较低的催化剂浓度下即表现出较高的催化活性,反应物转化率高且体系副反应程度较低,反应条件温和,并且不会产生大量酸性废水。对反应条件进行了优化,研究了原料配比、催化剂用量、反应温度、反应时间等工艺条件对反应结果的影响。通过洗涤与重结晶的方法对反应粗品进行了提纯,研究了不同溶剂及比例对重结晶产率与产物纯度的影响,确认最佳溶剂体积比为 V(石油醚):V(乙酸乙酯)= 20∶1,产品纯度达到 99.2%。最适宜的反应条件为:反应温度 60 ℃,反应时间 4 h,n(酸):n(酚)= 0.01∶1,n(烯):n(酚)= 2.6∶1,产率 90.2%。

关键词:傅克烷基化;2,5-二特辛基对苯二酚;三氟甲磺酸;重结晶;合成;
中图分类号:TQ243.1 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2022)12-1838-05

Study on Synthesis Technology of 2,5-di-tert-octyl Hydroquinone *SHEN Jing-hua*[1], *ZHANG Nian-chun**[1], *XUE Bing-fan*[2], *ZHENG He-li*[1](1.Xilong Scientific Co., Ltd., Guangzhou 510535, China; 2.Dagao Industrial Technology Research Institute (Guangzhou) Co., Ltd., Guangzhou 510535, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(**12**), 1838~1842

Abstract: 2,5-di-tert-octyl hydroquinone is a good phenolic antioxidant. Trifluoromethanesulfonic acid was used as a catalyst to catalyze the Friedel-Crafts alkylation of diisobutene and hydroquinone for synthesizing 2,5-di-tert-octyl hydroquinone. Under the same conditions, the catalytic performance of trifluoromethanesulfonic acid was compared with sulfuric acid and phosphoric acid. The results showed that trifluoromethanesulfonic acid exhibited higher catalytic activity at lower catalyst concentration and high reactant conversion. And the reaction was performed under mild condition with few side products and did not produce a large amount of acidic wastewater. The reaction conditions were optimized by investigating the effects of raw material ratio, catalyst dosage, reaction temperature and reaction time on the reaction results. Moreover, the crude product was purified by washing and recrystallization. The effects of different solvents and ratios on the recrystallization recovery and product purity were studied. It was confirmed that the best solvent ratio was V (petroleum ether):V(ethyl acetate)= 20∶1, and the product purity reached 99.2%. The optimum reaction conditions were as follows: reaction temperature 60 ℃, reaction time 4 h, n(acid):n(phenol)= 0.01∶1, n(ene):n(phenol)= 2.6∶1, and the yield was 90.2%.

Key words: Friedel-Crafts alkylation; 2,5-di-tert-octyl hydroquinone; trifluoromethanesulfonic acid; recrystallization; synthesis

酚类抗氧化剂凭借其优异的高熔点、耐热性,以及良好的相似相溶性、低毒和低污染等特性而在许多领域得到了广泛的应用[1-3],依据所含酚环数量,可将酚类抗氧化剂划分为“多酚类”和“单酚类”两种[4]。2,5-二特辛基对苯二酚是其中性能较好的一类,作为抗氧化剂在国内外生产的彩色相纸、电影正片、胶卷等感光材料中使用较多[5]。其具备 2 个羟基,且其邻位较大的取代基团破坏了苯环与酚羟基氧的共轭作用,削弱了酚羟基的氢氧键,氢离去后形成的自由基趋于稳定,抗氧化性能得到提高。

2,5-二特辛基对苯二酚可以通过对苯二酚与 2,4,4-三甲基戊烯(二异丁烯)的傅克烷基化反应制备(图 1)[6-8],但目前未有关于其具体合成工艺条件的研究报道。传统方法主要通过向对苯二酚与二异丁烯中缓慢滴加大量浓硫酸进行催化制

收稿日期:2022-08-04;**网络首发日期**:2022-09-19
作者简介:沈京华(1994-),男,湖南益阳人,硕士,助理工程师,主要研究方向为有机小分子的合成研究。
通讯作者:张念椿,E-mail:zhangnianchun@xilongs.com。
引用本文:沈京华,张念椿,薛冰凡,等.2,5-二特辛基对苯二酚合成工艺研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1838-1842。

备,反应时间长、产率低、产生大量酸性废水,并且反应结束后经分液、纯水多次淋洗、真空干燥后得到的粗品,纯度较低,还需多次重结晶精制提纯[5,7]。三氟甲磺酸是一种很强的有机超强酸之一,其酸性强,性质稳定,在很多场合可以替代传统的硫酸,盐酸等传统无机酸。它也可以作为一类高效烷基化催化剂[9,10],本文通过选用三氟甲磺酸作为催化剂,利用其优异的催化性能,克服了传统烷基化催化剂工艺要求高、反应条件苛刻、污水量大等缺点。研究了催化剂/底物配比(n(酸):n(酚))、反应物配比(n(烯):n(酚))、反应温度、反应时间等因素对实验结果的影响,筛选出最佳反应条件。同时通过一次洗涤与重结晶的方法对反应粗品进行了提纯,研究了不同溶剂及比例对重结晶产率与产物纯度的影响。

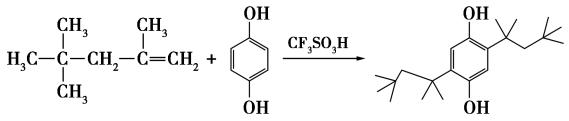


图 1　2,5-二特辛基对苯二酚的合成路线

Fig.1　Synthetic route of 2,5-di-tert-octyl hydroquinone

1　实验部分

1.1　主要仪器与试剂

1100 型液相色谱仪、5975-7890 型气相色谱-质谱联用仪(美国安捷伦科技有限公司);UV-2700 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司);HH-WO-5L 型集热式恒温搅拌油浴锅(郑州杜甫仪器厂);AVANCE Ⅲ HD 型核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司);Nicolet iS10 型傅里叶红外光谱仪(美国赛默飞世尔公司)。

对苯二酚、甲醇、石油醚、乙酸乙酯、甲酸、亚硫酸氢钠、二异丁烯(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);三氟甲磺酸(上海麦克林生化科技有限公司)。

1.2　实验方法

1.2.1　2,5-二特辛基对苯二酚的合成

向配有滴液漏斗、回流冷凝管、温度计的四口烧瓶中先加入 50 g 质量分数为 50%的甲醇水溶液[8],之后加入 22 g(0.2 mol)对苯二酚与 60.1 g(0.52 mol)二异丁烯,并开启搅拌。常温搅拌 10 min 之后开始缓慢滴入 0.31 g(0.002 mol)三氟甲磺酸,滴加完毕后设置油浴 60 ℃加热,保温反应 4 h(油浴 60 ℃),保温反应结束后降温至体系温度低于 30 ℃,进行过滤,滤饼用大量热水淋洗 3 遍。固体 80 ℃真空干燥 12 h,得到 65.8 g 产品 2,5-二特辛基对苯二酚,产率 90.2%,纯度 91.7%。

1.2.2　2,5-二特辛基对苯二酚的精制

取 120 mL 重结晶溶剂(V(石油醚):V(乙酸乙酯)= 20:1)与 40 g 2,5-二特辛基对苯二酚混合,之后加入总质量 1%的亚硫酸氢钠,搅拌加热至沸腾,保温 5 min,降温冷却至内温低于 25 ℃,过滤,滤饼用少量冷却石油醚淋洗 2 遍,最后固体于 80 ℃真空干燥 16 h,得到 24.8 g 产品 2,5-二特辛基对苯二酚,产率 62%,纯度 99.2%。^{1}HNMR(DMSO-d_6,400 MHz),δ:8.25(s,2H);6.56(s,2H);1.89(s,4H);1.30(s,12H);0.70(s,18H)。IR(KBr),ν,cm^{-1}:3 614,3 414,2 955,2 905,2 869,1 638,1 469,1 400,1 375,1 364,1 259,1 191,870,801。MS,m/z:334.3[M]$^+$。

1.3　分析方法

通过比对标准物质与合成产物在高效液相色谱中的保留时间来对产物进行定性分析。

利用高效液相色谱,通过配制标准样品的液相外标曲线来对不同反应条件下的产物进行定量分析。色谱柱:ZORBAX Eclipse XDB-C18(4.6 mm×150 mm,5 μm);色谱柱温度:25 ℃,检测器波长:240 nm,流动相:乙腈,流动相流速:1.5 mL/min。

通过核磁谱图、质谱、红外谱图来对产物结构进行表征分析。

2　结果与讨论

2.1　催化剂对实验结果的影响

通过对苯二酚与二异丁烯反应合成 2,5-二特辛基对苯二酚,是属于典型的傅克烷基化反应[11,12]。首先二异丁烯在催化的作用下生成碳正离子,作为亲电试剂向苯环进攻,形成新的碳正离子,然后失去质子形成烷基取代苯。传统的烯烃烷基化反应催化剂主要有氢氟酸、浓硫酸[13,14]与磷酸。因氢氟酸毒性较强且会腐蚀玻璃,前期主要考察了磷酸、浓硫酸与三氟甲磺酸的催化性能对比。

对苯二酚:0.2 mol,反应温度:60 ℃,反应时间:4 h,甲醇:25 g,纯水:25 g,n(烯):n(酚)= 2.6:1,结果如表 1 所示。

表 1 催化剂对实验结果的影响

Tab.1 Effects of different catalysts on experimental results

催化剂	n(酸)∶n(酚)	产率/%
磷酸	0.01∶1	0
磷酸	0.1∶1	0
磷酸	0.2∶1	0
磷酸	1.2∶1	35.8
硫酸	0.01∶1	0
硫酸	0.1∶1	0
硫酸	0.2∶1	0
硫酸	1.2∶1	48.7
三氟甲磺酸	0.005∶1	65.7
三氟甲磺酸	0.008∶1	81.4
三氟甲磺酸	0.01∶1	90.2

在相同试验条件下,当催化剂添加量为 n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1、0.1∶1和 0.2∶1时,使用磷酸或硫酸在反应体系中均未检测到相关产物的生成。当 n(酸)∶n(酚)= 1.2∶1时,使用磷酸与硫酸作为催化剂的反应产率分别为 35.8%、48.7%。这可能是因为体系中低浓度的磷酸或硫酸催化活性较低,导致无法催化烷基化反应的发生。但若不断增加硫酸/磷酸的用量,一方面会使反应体系不够经济环保,另一方面较高浓度的硫酸/磷酸可能会加剧原料、溶剂等其他副反应的进行,导致产率降低[5]。而使用三氟甲磺酸作为催化剂时,添加量仅 n(酸)∶n(酚)= 0.005∶1时就能得到 65.7%的产率,继续增加 n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1时,产率可达到 90.2%。相比于硫酸、磷酸,三氟甲磺酸在较低添加量的情况下即可表现出极好的催化活性,且体系副反应程度较低。因此,选择三氟甲磺酸作为反应催化剂。

对苯二酚:0.2 mol,反应温度:60 ℃,反应时间:4 h,甲醇:25 g,纯水:25 g,n(烯)∶n(酚)= 2.6∶1,n(酸)∶n(酚)分别是 0.005∶1、0.006∶1、0.008∶1、0.01∶1、0.012∶1、0.016∶1、0.02∶1、0.03∶1进行实验,结果见图 2。

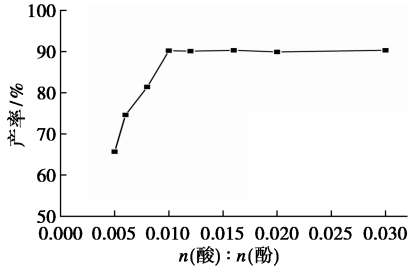


图 2 催化剂量对实验结果的影响

Fig.2 Effects of different catalysts amount on experimental results

当 n(酸)∶n(酚)= 0.005∶1时,催化剂就表现出较好的反应活性,产率为 65.7%。提高催化剂的用量产率随之增加,当 n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1时,产率达到 90.2%。但继续提高催化剂用量,可以看到产物产率趋于稳定。表明在一定范围内催化剂用量的增加,不会促进体系中副反应的程度。因此出于经济环保角度,选择 n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1为最佳比例。

2.2 原料配比对实验结果的影响

选用对苯二酚:0.2 mol,反应温度:60 ℃,反应时间:4 h,甲醇:25 g,纯水:25 g,n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1,n(烯)∶n(酚)分别为 2∶1、2.2∶1、2.4∶1、2.6∶1、2.8∶1、3∶1进行实验。结果见图 3。

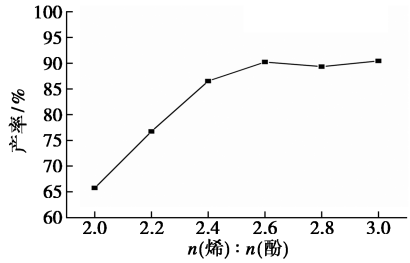


图 3 原料配比对实验结果的影响

Fig.3 Effects of raw material ratio on experimental results

反应原料 n(二异丁烯)∶n(对苯二酚)= 2∶1,所以选择此为初始比例。从图中可以看出,随着 n(烯)∶n(酚)从 2∶1开始增加,产物产率不断增加,当 n(烯)∶n(酚)= 2.6∶1时,产率为 90.2%。继续提高 n(烯)∶n(酚)值,产物产率不再随着原料二异丁烯的增加而提高,而是趋于稳定。因此,在后续实验中选用 n(烯)∶n(酚)= 2.6∶1作为最佳原料配比。

2.3 反应温度对实验结果的影响

选用对苯二酚:0.2 mol,反应时间:4 h,甲醇:25 g,纯水:25 g,n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1,n(烯)∶

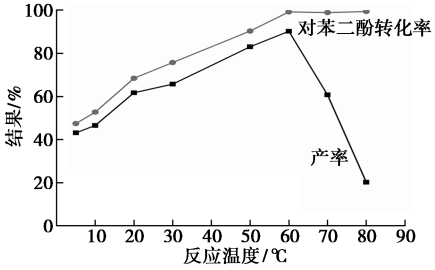


图4 反应温度对实验结果的影响

Fig.4 Effects of reaction temperature on experimental results

n(酚)= 2.6∶1,反应温度分别是 5、10、20、30、50、60、70、80 ℃进行实验。结果见图 4。

反应在低温时进行的比较缓慢,在 5 ℃时反应 4 h,对苯二酚的转化率为 47.4%,随着温度的升高,在相同的反应时间内反应物转化率增加,当温度升高到 60 ℃时基本转化完全,对苯二酚的转化率为 99.2%,产率 90.2%;在温度低于 60 ℃时目标产物表现出较高的选择性,而当继续提高反应温度会出现明显的下降。这可能一方面是因为部分产物在高温下被氧化,另一方面温度过高可能引起烷基化副反应程度加剧,反应向生成其他副产物方向进行,从而导致产率降低。因此选择 60 ℃作为最佳反应温度。

2.4　反应时间对实验结果的影响

选用对苯二酚:0.2 mol,反应温度:60 ℃,甲醇:25 g,纯水:25 g,n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1,n(烯)∶n(酚)= 2.6∶1,反应时间分别为 1、2、3、4、6、8、24 h 进行实验。结果见图 5。

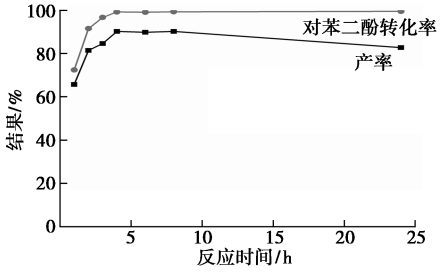


图 5　反应时间对实验结果的影响

Fig.5　Effects of reaction time on experimental results

反应在刚开始时反应速率较快,反应 1 h 转化率为 72.4%。反应在 4 h 基本反应完全,转化率不再随着反应时间的延长而增加。但当反应 24 h 后,反应产率有一个小幅的降低,猜测可能是由于部分产物被缓慢氧化导致。因此选择 4 h 作为最佳反应时间。

2.5　重结晶溶剂对产品纯度的影响

反应得到的粗品含量一般在 90%左右,颜色为土黄色至淡黄色。使用重结晶方法与溶剂直接洗涤方法[15,16]对产物提纯方式进行了研究,前期试验发现溶剂直接洗涤方法对产物纯度提高影响程度较小。因此本文主要针对重结晶方法,选用单一、混合溶剂重结晶方式对产物纯度影响方面进行试验研究,结果见表 2。

采用单一溶剂石油醚、环已烷进行重结晶操作,产率分别为 75%、45%,但对产品纯度影响较小,提纯后产品纯度为 92%~93%。使用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂进行重结晶提纯性能较好,通过调整溶剂配比 V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)= 20∶1,提纯后产品纯度可达到 98.9%。在重结晶过程中可能也存在部分产物被氧化的情况,因此在石油醚/乙酸乙酯混合重结晶过程中加入少量甲酸或亚硫酸氢钠(1 wt%),在相同情况下添加亚硫酸氢钠的抗氧化性能较好,纯度可达到 99.2%,且对重结晶产率没有较大影响。因此选择 V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)= 20∶1混合溶剂作为最佳重结晶溶剂。

表 2　重结晶溶剂对产品纯度的影响

Tab.2　Effects of of recrystallization solvent on product purity

溶剂	比例	抗氧化剂	重结晶产率/%	纯品含量/%
环已烷	1	无	45	92.3
石油醚	1	无	75	93.5
V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)	10∶1	无	50	95.8
V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)	20∶1	无	65	98.9
V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)	20∶1	甲酸	63	98.8
V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)	20∶1	亚硫酸氢钠	62	99.2

3　结论

3.1　本文选三氟甲磺酸作为催化剂,以二异丁烯与对苯二酚为原料在溶剂中进行傅克烷基化反应,制备 2,5-二特辛基对苯二酚,在相同条件下与硫酸、磷酸的催化性能进行对比,三氟甲磺酸在较低的催化剂浓度下表现出较高的催化活性,且体系副反应程度较低,反应条件温和,并且不会产生大量酸性废水。

3.2　研究了原料配比、催化剂用量、反应温度、反应时间等工艺条件对反应结果的影响,优化后的工艺条件为:反应温度 60 ℃,反应时间 4 h,n(酸)∶n(酚)= 0.01∶1,n(烯)∶n(酚)= 2.6∶1,产率可达 90.2%。

3.3　通过重结晶提纯方式,研究了不同溶剂及比例对重结晶产率与产物纯度的影响,同时在重结晶过程中添加少量抗氧化剂,减少过程中产物被氧化。在重结晶溶剂配比 V(石油醚)∶V(乙酸乙酯)= 20∶1时,提纯后产物纯度可达 99.2%。

参考文献:

[1]向海松.抗氧化剂研究进展[J].中国药学杂志,1990,**25**(**12**):4.

[2]徐保明,裴智山,韩洋洋,等.聚合型受阻酚抗氧化剂的研究进展[J].化学世界,2014,**55**(**9**):3.

[3]李翠勤,王俊,方宏,等.新型受阻酚类抗氧剂的合成与性能研究[J].中国塑料,2011,**25**(**1**):5.

[4]朱玉强.天然抗氧化剂研究进展[J].甘肃石油和化工,2008,**22**(**2**):8-16.

[5]秦长喜,刘瀛.2,5-二特辛基对苯二酚的合成及酚类衍生物抗氧化性能的研究[J].影像技术,1999,(**2**):18-21.

[6]FREIRE M A,MENDES D,FREITAS L S,et al.Acid-catalyzed liquid-phase alkylation of phenol with branched and linear olefin isomers[J]. *Catal. Today*, 2017, **289**: 192-203.

[7]DOUGHERTY S M,DEBORD S D,MALESKI R J,et al. Process for the C-alkylation of aromatic hydroxyl compounds:US 6 255 538B1[P].2001-07-03.

[8]SERRANO C,DURY M,DESMURS J R,et al.Method for C-alkylating hydroxylated aromatic compounds:EP 1 021 391A1[P].2000-08-26.

[9]WILSDORF M, LEICHNITZ D, REISSIG H U. Trifluoromethanesulfonic acid catalyzed Friedel-Crafts alkylations of 1, 2, 4-trimethoxybenzene with aldehydes or benzylic alcohols[J]. *Org. Lett.*, 2013, **15**(**10**): 2 494-2 497.

[10]TACHRIM Z P, WANG L, MURAI Y, et al. Trifluoromethanesulfonic acid as acylation aatalyst: Special feature for C-and/or O-acylation reactions[J].*Catalysts*, 2017,**7**(**2**):40.

[11]AFREEN G, UPADHYAYULA S. Alkylation of phenol and substituted phenols with C1~C4 alcohols/olefins as an upgrading route for bio-oil oxygenates:A review[J]. *Renew.Sust.Energy Rev.*,2021,**147**:111 189.

[12]WU S,DONG J,ZHOU D,et al.Phosphorous acid-catalyzed alkylation of phenols with alkenes[J]. *J. Org. Chem.*,2019,**85**(**22**):14 307-14 314.

[13]何涛波,高飞.硫酸烷基化反应技术进展[J].化工技术与开发,2015,**9**:4.

[14]XIN Z,JIANG H,ZHANG Z,et al.Kinetic model of olefins/isobutane alkylation using sulfuric acid as catalyst [J].*ACS Omega*,2022,**7**(**11**):9 513-9 526.

[15]谢玉洁,乐园,王洁欣,等.反溶剂重结晶法制备青蒿素超细粉体[J].化工学报,2012,**63**(**5**):8.

[16]唐渝,张渊明,杨骏.2,5-二叔丁基对苯二酚的简便脱色方法[J].精细化工,2002,**19**(**5**):3.

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0124　　化学试剂,2022,44(12),1843~1848

噻唑联苯并呋喃衍生物的设计、合成及活性研究

谢珺[a,b],苗菁[a],崔杏[a,b],王建塔[a,b],王聪*[a,b],汤磊*[a,b]
(贵州医科大学 a.药学院,b.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)

摘要:黄嘌呤氧化酶是治疗高尿酸血症、痛风等相关疾病的重要靶点。通过对非布索坦的构效关系的分析,并基于药物化学的拼合原理,将非布索坦的噻唑环和苯溴马隆的苯并呋喃环拼合,设计合成了 12 个化合物,结构经过 ^{1}HNMR、^{13}CNMR 和 HRMS 鉴定。对目标化合物进行黄嘌呤氧化酶的活性测试,2-(2-乙基-5-氟苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸具有相对较好的活性。分子对接的结果说明 2-(2-乙基-5-氟苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸与黄嘌呤氧化酶的相互作用和非布索坦相似。该化合物结构可以进步优化,为黄嘌呤氧化酶抑制剂的提供候选化合物。

关键词:非布索坦;黄嘌呤氧化酶抑制剂;痛风;设计;生物活性
中图分类号:R914.5　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2022)12-1843-06

Design,Synthesis and Activity Study of Thiazole Linking Benzofuran Derivatives *XIE Jun*[a,b], *MIAO Jing*[a], *CUI Xing*[a,b], *WANG Jian-ta*[a,b], *WANG Cong**[a,b], *TANG Lei**[a,b](a.College of Pharmacy,b.Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D,Guizhou Medical University,Guiyang 550004,China),Huaxue Shiji,2022,**44**(**12**),1843~1848

Abstract:Xanthine oxidase is an important target for the treatment of hyperuricemia,gout,and other related diseases.Based on the analysis of the structure-activity relationship of febuxostat and the principle of pharmaceutical chemistry,12 compounds were designed and synthesized by combining the thiazole ring of febuxostat with the benzofuran ring of benbromarone,and their structures were identified by ^{1}HNMR,^{13}CNMR and HRMS spectra.Moreover,the xanthine oxidase activities of the target compounds were tested,and the results showed that 2-(2-ethyl-5-fluorobenzofuran-3-ethyl)-4-methyl-5-thiazole carboxylic acid had the good activity.Molecular docking results revealed that the interaction between 2-(2-ethyl-5-fluorobenzofuran-3-ethyl)-4-methyl-5-thiazole carboxylic acid and xanthine oxidase was similar to febuxostat.In future,this structure can be further optimized as an candidate for xanthine oxidase inhibitor.

Key words:febuxostat;xanthine oxidase inhibitor;gout;design;biological activity

黄嘌呤氧化酶(XO)是嘌呤代谢途径中的一种关键酶,催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,最终生成尿酸[1]。尿酸产生过多可导致高尿酸血症,高尿酸血症已被确定为痛风的主要病因[2,3]。研究表明,抑制 XO 可有效降低尿酸水平,XO 抑制剂可作为降尿酸药物用于治疗高尿酸血症和痛风[4-7]。

别嘌呤醇是一种经典的 XO 抑制剂,几十年来一直用于治疗高尿酸血症。但是别嘌呤醇作为嘌呤的类似物,会影响嘌呤的代谢并导致严重的危及生命的副作用[8]。因此,开发非嘌呤 XO 抑制剂非常有必要。非布索坦(Febuxostat)在 2009 年 FDA 批准了上市[9],2013 年另一种非嘌呤 XO 抑制剂 Topiroxostat 也获批上市[10]。它们都显示出比别嘌呤醇更有效、更持久的降低尿酸的作用(图 1)。2019 年,FDA 增加了一项方框警告,非布索坦会增加心脏相关死亡的风险,而非布索坦引起心脏毒性的机制尚不清楚[11,12]。因此,目前仍需要新的非嘌呤 XO 抑制剂来满足治疗高尿酸血症和痛风[13]的临床需要。已报道非嘌呤类 XO 抑制剂,噻唑类[14-17]非布索坦衍生物的结构优化(图 1a),其化合物均有较好的黄嘌呤氧化酶抑制活性。

苯溴马隆(Benbromarone)是有别于非布索坦

收稿日期:2022-03-09;**网络首发日期**:2022-09-19
基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目(gzwkj2023-232);化学药仿创技术应用国家地方联合工程技术研究中心资助项目(2019);贵州省常见重大慢性疾病发病机制及药物开发应用创新基地资助项目(黔科中引地[2021]4029)。
作者简介:谢珺(1977-),女,贵州贵阳人,硕士,副教授,主要研究方向为药物分子的设计和合成。
通讯作者:汤磊,E-mail:tlei1974@hotmail.com;王聪,E-mail:kingland1@163.com。
引用本文:谢珺,苗菁,崔杏,等.噻唑联苯并呋喃衍生物的设计、合成及活性研究[J].化学试剂,2022,**44**(**12**):1843-1848。

的降尿酸药物,它属于促尿酸排泄的药物,广泛用于临床但是有肝脏毒性,并且肝毒性的产生主要是苯环上接的溴[18]。近几年,苯溴马隆衍生物的结构优化有保留苯并呋喃环(图 1b)[19-21],这些化合物降尿酸的效果活性优于苯溴马隆,且肝毒性明显降低。本文应用经典的药物化学拼合设计原理,保留非布索坦的噻唑环,芳环部分引入苯溴马隆的苯并呋喃环,并在苯并呋喃环上接吸电子取代基,设计合成一系列的新化合物(图 2)。

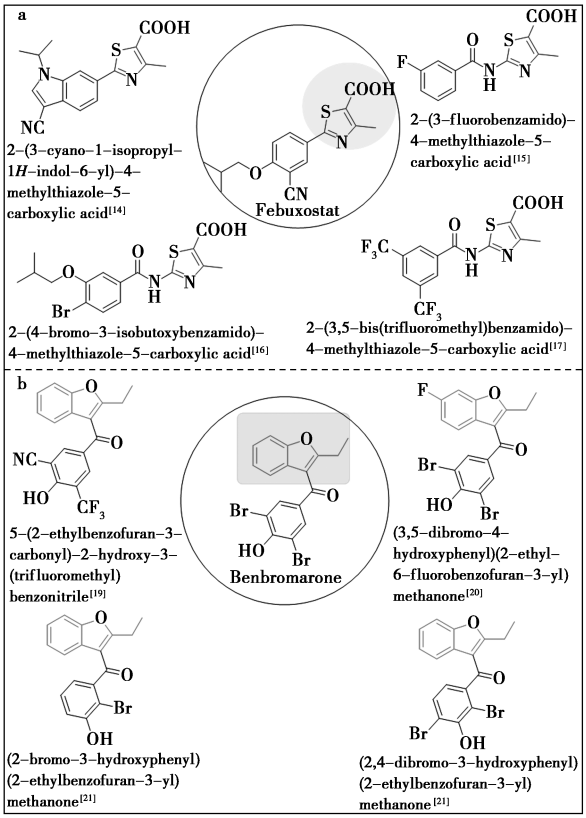


图 1 非布索坦(a)和苯溴马隆(b)的衍生物

Fig.1 Derivatives of febuxostat(a) and benbromarone (b)

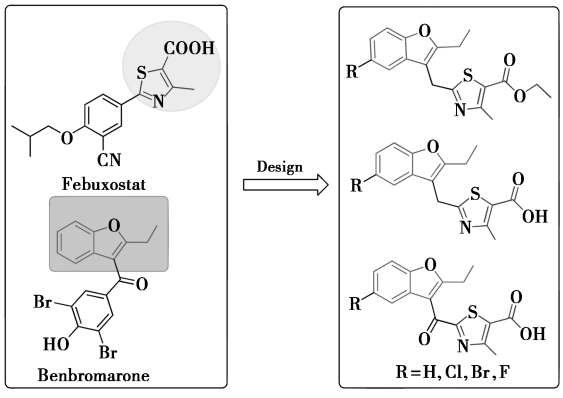


图 2 目标化合物的设计

Fig.2 Design of the target compound

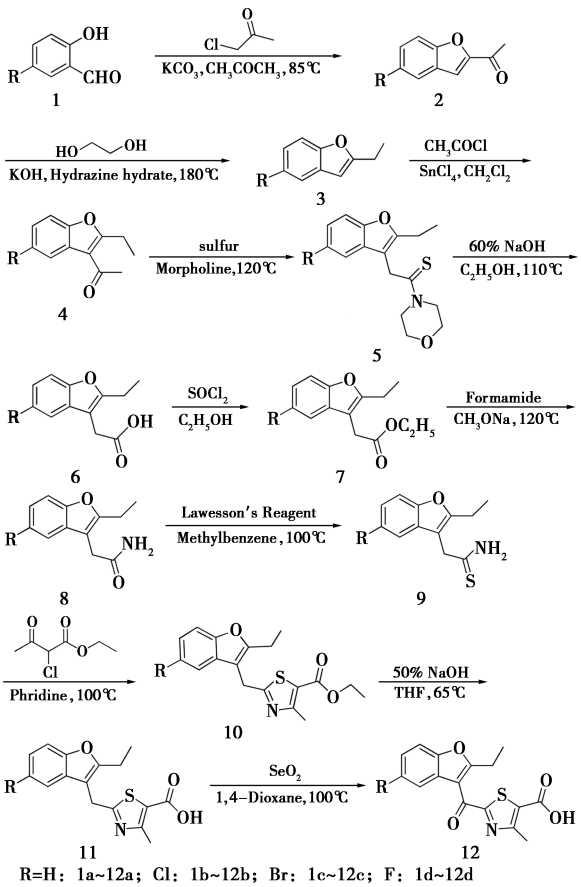


图 3 目标化合物的合成路线

Fig.3 Synthesis route of the target compound

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

BRUKER Avance 400 MHz 型核磁共振仪、Bruker Daltonics Bio-TOF-Q Ⅲ型质谱仪(瑞士 Bruker 公司);XT-4 型显微熔点仪(美国 Perkin-Elmer 公司);RE52CS 型真空旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)。

石油醚、乙酸乙酯、吡啶、甲醇、吡啶、乙醇、四氢呋喃(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);劳森试剂、二氧化砷(分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);黄嘌呤氧化酶试剂盒(合肥莱尔生物科技有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物 10a~10d 的合成

将 50 mg (0.2 mmol) 2-乙基-5-苯并呋喃-3-乙硫代酰胺(9a),加入 2 mL 无水乙醇,0.15 mL (1 mmol) 2-氯乙酰乙酸乙酯,1 mL 吡啶,氮气保护,100 ℃油浴回流,TLC 检测原料反应完成,浓缩、蒸干溶剂。柱层析(V(石油醚):V(乙酸乙

酯)= 5∶1)过柱,得 28 mg 淡黄色固体 2-(2-乙基-5-苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯(10a):产率 42%, m.p. 203 ~ 204 ℃。^{1}HNMR ($CDCl_3$-d_6, 400 MHz), δ: 7.79 ~ 7.70 (m, 1H); 7.75 ~ 7.67 (m, 1H); 7.29 ~ 7.25 (m, 2H); 3.75 (s, 2H); 2.98 ~ 2.96 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 2.68 (s, 3H); 1.32 ~ 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。^{13}CNMR (DMSO-d_6, 101 MHz), δ: 169.5, 166.5, 160.0, 153.9, 152.7, 129.9, 126.1, 124.9, 123.9, 122.2, 114.8, 111.1, 60.9, 31.1, 23.0, 17.8, 14.1, 12.3。HR-MS(ESI), $C_{18}H_{19}NO_3S$, 实测值(计算值), m/z: 330.116 4(330.115 4)$[M+H]^+$。

参考化合物 10a 的方法合成化合物 10b~10d。

2-(2-乙基-5-氯苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯(10b):淡黄色固体,产率 86%, m.p.283 ~ 284 ℃。^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ: 7.58 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 7.46 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.25 ~ 7.23 (m, 1H); 4.50 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 4.40 (s, 2H); 2.90 (d, 2H, J = 7.5 Hz); 2.60 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 1.33 (t, 3H, J = 5.3 Hz)。^{13}CNMR (DMSO-d_6, 101 MHz), δ: 171.9, 163.4, 159.8, 158.8, 152.3, 130.6, 127.6, 124.1, 119.3, 116.4, 112.9, 110.6, 61.0, 27.1, 19.7, 17.4, 12.9, 12.5。HR-MS(ESI), $C_{18}H_{18}ClNO_3S$, 实测值(计算值), m/z: 364.077 0(364.077 4)$[M+H]^+$。

2-(2-乙基-5-溴苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯(10c):白色结晶,产率 77.6%, m.p.275 ~ 276 ℃。^{1}HNMR ($CDCl_3$-d_6, 600 MHz), δ: 7.53 (d, 1H, J = 1.6 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7, 1.8 Hz); 7.32 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 3.80 (s, 2H); 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H); 2.57 (s, 3H); 1.35 (t, 3H, J = 4.8 Hz); 1.33 (t, 3H, J = 5.3 Hz)。^{13}CNMR ($CDCl_3$-d_6, 151 MHz), δ: 162.5, 160.1, 158.8, 155.8, 152.9, 130.3, 127.3, 121.2, 116.5, 116.2, 112.7, 105.1, 61.0, 31.2, 20.0, 16.9, 14.3, 12.5。HR-MS (ESI), $C_{18}H_{18}BrNO_3S$, 实测值(计算值), m/z: 408.025 8(408.026 9)$[M+H]^+$。

2-(2-乙基-5-氟苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯(10d):黄白色固体,产率 15.2%, m.p.284 ~ 286 ℃。^{1}HNMR ($CDCl_3$-d_6, 600 MHz), δ: 7.38 (dd, 1H, J = 8.9, 4.0 Hz); 7.06 (dd, 1H, J = 8.2, 2.6 Hz); 6.98 (td, 1H, J = 9.0, 2.6 Hz); 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 3.81 (s, 2H), 2.79 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 2.56 (s, 3H); 1.34 (t, 3H, J = 4.5 Hz); 1.32 (t, 3H, J = 5.0 Hz)。^{13}CNMR ($CDCl_3$-d_6, 151 MHz), δ: 162.6, 160.6, 160.2, 158.7, 156.0, 150.3, 129.1, 116.5, 112.045, 105.7, 104.4, 104.2, 61.0, 31.4, 20.1, 17.0, 14.3, 12.6。HR-MS(ESI), $C_{18}H_{18}FNO_3S$, 实测值(计算值), m/z: 348.106 5(348.107 0)$[M+H]^+$。

1.2.2　化合物 11a~11d 的合成

将 0.161 g(4 mmol)化合物 10a,加入 10 mL 甲醇,溶解后,加入 6 mL 四氢呋喃,加入 5 mL 50%氢氧化钠,65 ℃回流反应过夜,减压蒸干溶剂,用水溶解,1 mol/L 盐酸调至 pH 2,有棕色固体析出,抽滤,滤饼用 75%乙醇重结晶,抽滤,得 0.155 g 白色固体 2-(2-乙基-5-苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(11a):产率 96%, m.p. 184 ~ 186 ℃。^{1}HNMR ($CDCl_3$-d_6, 400 MHz), δ: 7.81 ~ 7.79 (m, 1H); 7.67 ~ 7.65 (m, 1H); 7.39 ~ 7.30 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 3.80 (s, 2H); 2.98 ~ 2.96 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 2.68 (s, 3H); 1.29 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 1.32 ~ 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。^{13}CNMR (DMSO-d_6, 101 MHz), δ: 169.49, 166.5, 160.03, 153.86, 152.7, 129.9, 126.13, 124.95, 123.98, 122.22, 114.78, 111.06, 31.09, 23.04, 17.82, 12.34。HR-MS(ESI), $C_{16}H_{15}NO_3S$, 实测值(计算值), m/z: 302.084 3(302.085 1)$[M+H]^+$。

参考化合物 11a 的方法合成化合物 11b~11d。

(2-乙基-5-氯苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(11b):淡黄色固体,产率 86%, m.p.261 ~ 263 ℃。^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ: 7.61 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 7.56 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.29 ~ 7.26 (m, 1H); 4.38 (s, 2H); 2.86 (d, 2H, J = 7.5 Hz); 2.57 (s, 3H); 1.24 (s, 3H)。^{13}CNMR (DMSO-d_6, 101 MHz), δ: 171.89, 163.44, 159.76, 158.78, 152.32, 130.61, 127.56, 124.08, 119.27, 116.40, 112.85, 110.61, 27.14, 19.72, 17.35, 12.95。HR-MS(ESI), $C_{16}H_{14}ClNO_3S$, 实测值(计算值), m/z: 336.046 1(336.046 1)$[M+H]^+$。

2-(2-乙基-5-溴苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(11c):白色固体,产率 88.6%, m.p. 256 ~ 258 ℃。^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ: 7.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz); 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.40 (dd, 1H, J = 8.7, 1.5 Hz); 4.39 (s,

2H);2.87(q,2H,J=7.5 Hz);2.59(s,3H);1.25(t,3H,J=7.5 Hz)。^{13}CNMR(DMSO-d_6,101 MHz),δ:172.12,163.27,159.58,159.09,152.67,131.18,126.75,123.15,122.23,115.46,113.32,110.43,27.14,19.70,17.39,12.94。HR-MS(ESI),$C_{16}H_{14}BrNO_3S$,实测值(计算值),m/z:379.993 9(379.995 6)[M+H]$^+$。

2-(2-乙基-5-氟苯并呋喃-3-乙基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(11d):白色固体,产率 90%,m.p.263~264 ℃。^{1}HNMR(DMF-d_6,400 MHz),δ:7.55(dd,1H,J=8.9,4.1 Hz);7.35(dd,1H,J=8.9,2.6 Hz);7.09(td,1H,J=9.2,2.7 Hz);4.38(d,2H,J=7.2 Hz);2.86(q,2H,J=7.5 Hz);2.59(s,3H);1.25(t,3H,J=7.5 Hz)。^{13}CNMR($CDCl_3$-d_6,101 MHz),δ:172.21,163.29,160.07,159.13,157.77,150.10,130.04,123.08,112.37,111.65,111.08,105.31,27.27,19.78,17.38,12.97。HR-MS(ESI),$C_{16}H_{14}FNO_3S$,实测值(计算值),m/z:320.075 6(320.075 7)[M+H]$^+$。

1.2.3 化合物 12a~12d 的合成

将 213 mg 化合物 11a,加入 714 mg 二氧化硒,22.5 mL 1,4-二氧六环,在油浴锅中 100 ℃搅拌回流反应 2 h,TLC 监测原料反应完全,生成黑色固体,抽滤,收集滤液,减压浓缩,硅胶柱分离纯化(V(二氯甲烷):V(甲醇)=30∶1),减压浓缩得到黄色固体 2-(2-乙基-5-苯并呋喃-3-羰基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(12a):产率 56%,m.p.259~260 ℃。^{1}HNMR($CDCl_3$-d_6,600 MHz),δ:7.81~7.79(m,1H);7.67~7.65(m,1H);7.39~7.30(m,2H);2.98~2.96(q,2H,J=7.6 Hz);2.68(s,3H);1.32~1.30(t,3H,J=7.2 Hz)。^{13}CNMR(DMSO-d_6,151 MHz),δ:182.01,169.49,153.86,126.13,124.95,123.98,122.22,114.78,111.06,77.44,67.14,31.09,23.04,17.82,12.34。HR-MS(ESI),$C_{16}H_{13}NO_4S$,实测值(计算值),m/z:316.064 0(316.064 4)[M+H]$^+$。

参照化合物 12a 的方法合成化合物 12b~12d。

2-(2-乙基-5-氯苯并呋喃-3-羰基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(12b):黄色固体,产率 44.7%,m.p.172~174 ℃。^{1}HNMR($CDCl_3$-d_6,400 MHz),δ:7.93(s,1H);7.40(d,1H,J=8.7 Hz);7.29(d,1H,J=1.8 Hz);3.09(q,2H,J=7.3 Hz);2.85(s,3H);1.41(t,3H,J=7.4 Hz)。^{13}CNMR($CDCl_3$-d_6,101 MHz),δ:181.3,170.8,169.3,166.6,162.4,152.2,129.7,127.7,127.4,125.1,122.2,114.4,111.9,23.1,17.7,12.1。HR-MS(ESI),$C_{16}H_{12}ClNO_4S$,实测值(计算值),m/z:350.025 5(350.025 4)[M+H]$^+$。

2-(2-乙基-5-溴苯并呋喃-3-羰基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(12c):黄色固体,产率 78.3%,m.p.171~173 ℃。^{1}HNMR($CDCl_3$-d_6,400 MHz),δ:7.93(d,1H,J=1.9 Hz);7.41(d,1H,J=8.7 Hz);7.29(dd,1H,J=8.7,2.0 Hz);3.09(q,2H,J=7.5 Hz);2.85(s,3H);1.41(t,3H,J=7.5 Hz)。^{13}CNMR($CDCl_3$-d_6,101 MHz),δ:181.3,170.8,169.3,165.9,162.4,152.2,129.7,127.4,125.1,122.2,114.4,111.9,29.7,23.1,17.7,12.2。HR-MS(ESI),$C_{16}H_{12}BrNO_4S$,实测值(计算值),m/z:393.974 8(393.974 9)[M+H]$^+$。

(2-乙基-5-氟苯并呋喃-3-羰基)-4-甲基-5-噻唑甲酸(12d):淡绿色固体,产率 55%,m.p.162~164 ℃。^{1}HNMR(DMF-d_6,600 MHz),δ:7.51(dd,1H,J=8.9,4.1 Hz);7.33(dd,1H,J=8.6,1.5 Hz);6.96(td,1H,J=8.9,1.7 Hz);2.99(q,2H,J=7.7 Hz);2.78(s,3H);1.33(t,3H,J=7.6 Hz)。^{13}CNMR($CDCl_3$-d_6,151 MHz),δ:181.3,171.1,160.5,158.9,149.9,127.1,127.0,114.8,112.5,111.4,108.4,29.7,23.1,17.6,14.2,11.1。HR-MS(ESI),$C_{16}H_{12}FNO_4S$,实测值(计算值),m/z:334.054 8(334.054 9)[M+H]$^+$。

1.3 黄嘌呤氧化酶的活性测试

目标化合物的黄嘌呤氧化酶的活性测试参考文献[22,23]。尿酸在 295 nm 处有特征吸收峰,可采用酶标仪检测 295 nm 处体系尿酸的变化量,进而得到黄嘌呤氧化酶酶活力的大小。实验试剂的配制:(1)0.1 mol/L NaOH 溶液:称取 0.20 g NaOH 固体,溶于 50 mL 蒸馏水中即得。(2)0.2 mol/L 磷酸缓冲液(pH 7.5):称取 0.248 8 g KH_2PO_4、1.858 8 g K_2HPO_4 和 0.023 2 g EDTA-2Na,用超纯水溶解后,定容至 500 mL。(3)黄嘌呤溶液:称取 9.3 mg 黄嘌呤,用 1 mL NaOH 溶液溶解,配制成 0.06 mol/L 的母液,用 PBS 缓冲液稀释至所需浓度。(4)黄嘌呤氧化酶溶液:将黄嘌呤(5 U/450 μL)用 PBS 缓冲液稀释至所需浓度。

在 96 孔板中 5 个复孔中加入 50 μL 不同浓度的样品溶液(终浓度含 1%(*V*(DMSO):*V*(吐温)= 1:1)、50 μL PBS 缓冲液、50 μL(终浓度 0.025 U/mL)黄嘌呤氧化酶溶液,最后加入 50 μL(终浓度 0.225 mmol/L)底物,混合均匀后,在 37 ℃下用酶标仪记录 295 nm 处 15 min 后的 OD 值。对照样中把黄嘌呤氧化酶用 PBS 缓冲液代替。空白对照中不加待测化合物或阳性药,用 PBS 缓冲液(终浓度含 1%(*V*(DMSO):*V*(吐温)= 1:1)溶液)代替。

$$抑制率(\%) = [1 - (OD_1 - OD_2)/(OD_3 - OD_4)] \times 100\%$$

式中:OD_1 指含底物、酶溶液、样品溶液的反应体系的 OD 值;OD_2 指底物和样品溶液的体系的 OD 值;OD_3 指不含样品的底物和酶液体系的 OD 值;OD_4 指不含样品和酶液的底物体系的 OD 值。

1.4　分子对接

为了研究化合物与 XO 之间的结合模式,采用 SYBYL X-2.0(Tripos,L.P)的 Surflex-dock 模块进行分子对接。检索自 RCSB 蛋白数据库(http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do)。对接实验中,从 XO 活性位点提取共结晶配体,然后重新对接到蛋白的结合位点,以评估生成的 Surflex-dock 协议的对接可靠性。首先,使用 Chem3D Pro 14.0 (PerkinElmer,Inc.)绘制所选化合物的三维结构。然后,对缺失的残基和末端进行修复。然后,采用减水加氢原子的方法制备受体,利用基于 mmff94 力场的 SYBYL 工具能量最小化算法对 proteir 进行能量优化。根据所制备的配体和蛋白质,预测了配体与蛋白质活性结合袋之间的相互作用模式,观察分子与蛋白的结合方式以及相互作用。

2　结果与讨论

2.1　黄嘌呤活性测试

为了确定目标化合物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性,在 100、80、40 μmol/L 的浓度下对 12 个目标化合物进行了活性测试,阳性对照药是非布索坦,结果如表 1 所示。从表 1 中可以看出,所设计的化合物活性最好的是化合物 11d,是有希望进一步结构优化的化合物。化合物 10a~10d 没有活性,因为噻唑环上是酯键,对比其他化合物结构及活性,说明噻唑环上的羧基是必须基团。化合物 11a~11d 比化合物 12a~12d 的活性好,说明噻唑环和苯并呋喃连接,将亚甲基氧化成羰基不能增加化合物的活性。

表 1　化合物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性[注]

Tab.1　Inhibitory activities of compounds on xanthine oxidase

Compound	Inhibitory activity/%			IC_{50}/
	100 μmol/L	80 μmol/L	40 μmol/L	(μmol·L^{-1})
10a	NT	−15.79%	NT	—
10b	NT	−16.35%	NT	—
10c	NT	−8.70%	NT	—
10d	NT	−4.16%	NT	—
11a	20.13%	0.05%	NT	—
11b	23.23%	1.16%	NT	—
11c	25.53%	1.27%	NT	—
11d	72.85%	49.97%	1.53%	29.9
12a	48.35%	29.46%	NT	—
12b	27.56%	4.70%	NT	—
12c	22.40%	1.70%	NT	—
12d	28.75%	5.89%	NT	—
Febuxostat				0.004

注:NT 为 No test。

2.2　分子对接

为了进一步探索化合物与 XO 受体之间的具体相互作用,与非布索坦为参照,对化合物 11d 与 XO(PBD ID:1N5X)进行分子对接研究,见图 4。由图可以发现:(1)去质子化后的—COO—基团与 AGR880、THR1010 间有明显的氢键作用;(2)五元杂环与 PHE1009 之间存在 π-π 相互作用;(3)π 体系与结合位点的多个氨基酸残基之间存在 π-烷基相互作用。化合物 11d 的氟与非布索坦的氰基和 PHE1013 间有明显的氢键作用,与活性测试的结果一致,化合物 11d 是这一系列化合物中活性最好的化合物。

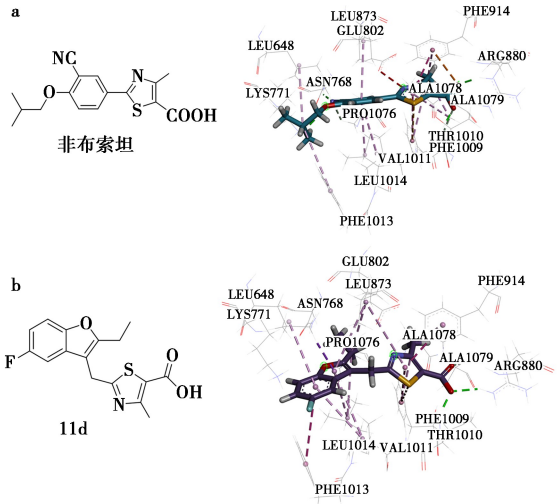


图 4　非布索坦(a)和化合物 11d(b)与黄嘌呤氧化酶的分子对接图

Fig.4　Docking modes of febuxostat(a) and compound 11d(b) with xanthine oxidase

3 结论

化合物 11d 对黄嘌呤氧化酶的抑制率活性优于其他化合物,但是活性仍低于非布索坦。分子对接研究化合物 11d 和 PHE1013 间有明显的氢键作用,但是非布索坦和蛋白的对接提示,推测苯并呋喃环和噻唑环直接连接,有希望得到活性更好的化合物,进一步优化的新化合物的合成正在进行中,该系列的研究为黄嘌呤氧化酶抑制剂的改良提供参考。

参考文献:

[1] LUNA G, DOLZHENKO A V, MANCERA R L, et al. Inhibitors of xanthine oxidase: Scaffold diversity and structure-based drug design[J]. *Chem. Med. Chem.*, 2019, **14**: 714-743.

[2] ROBINSIN P C. Gout-an update of aetiology, genetics, comorbidities and management[J]. *Maturitas*, 2018, **118**: 67-73.

[3] REES F, HUI M, DOHERTY M. Optimizing current treatment of gout[J]. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2014, **10**: 271-283.

[4] KUMAR R, DARPAN, SHARMA S, et al. Xanthine oxidase inhibitors: A patent survey[J]. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2011, **21**: 1 071-1 108.

[5] OJHA R, SINGH J, OJHA A S, et al. An updated patent review: Xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011—2015)[J]. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2017, **27**: 311.

[6] CHEN C, LU J M, YAO Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview[J]. *Med. Sci. Monit.*, 2016, **22**: 2 501-2 512.

[7] FAIS A, ERA B, ASTHANA S, et al. Coumarin derivatives as promising xanthine oxidase inhibitors, Int.[J]. *Biol. Macromol.*, 2018, **120**: 1 286-1 293.

[8] KUMAR R, JOSH G, KLER H, et al. Toward an understanding of structural insights of xanthine and aldehyde oxidases: An overview of their inhibitors and role in various diseases[J]. *Med. Res. Rev.*, 2018, **38**: 1 073-1 125.

[9] BURN C M, WORTMAN R L. Gout therapeutics: New drugs for an old disease[J]. *The Lancet*, 2011, **377**: 165-177.

[10] MATSUMOTO K, OKAMOTO K, ASHIZAWA N, et al. FYX-051: A novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase[J]. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010, **336**: 95-103.

[11] CHOI H, NEOGI T, STAMP L N, et al. New perspectives in rheumatology: Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated food and drug administration public safety alert[J]. *Arthritis Rheum.*, 2018, **70**: 1 702-1 709.

[12] FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat) https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat.

[13] SMELCEROVIC A, TOMOVIC K, SMELCEROVIC Z, et al. Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacoki-netics and toxicity[J]. *Eur. Med. Chem.*, 2017, **135**: 491-516.

[14] SONG J U, CHOI S P, KIM T H, et al. Design and synthesis of novel 2-(indol-5-y1) thiazole derivatives as xanthine oxidase inhibitms[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**(**6**): 1 254-1 258.

[15] RAHMAT M, SURESH K, OBAID A, et al. 2-Benzamido-4-methylthiazole-5-carboxylic acid derivatives as potential xanthine oxidase inhibitors and free radical scavengers[J]. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2017, **350**(**2**): 1 600 313-1 600 326.

[16] 张蕾,严定安,田金英,等.酰胺类黄嘌呤氧化酶抑制剂的设计合成及活性评价[J].药学学报, 2017, **52**(**6**): 952-958.

[17] GURINDER K, JATINDER V, SINGH M K, et a1. Thiazole-5-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors: Design, synthesis, in vitro evaluation, and molecular modeling studies[J]. *Med. Chem. Res.*, 2020, **29**: 83-89.

[18] MCDONALD M G, RETTIE A E. Sequential metabolism and bioactivation of the hepatotoxin benzbromarone: Formation of glutathione adducts from a catechol intermediate[J]. *Chem. Res. Toxicol.*, 2007, **20**(**12**): 1 833-1 842.

[19] 史东方,傅长金,承曦.用于治疗或预防高尿酸血症或痛风的化合物:CN 106 065 010A[P].2016-11-02.

[20] WANG H, PENG Y, ZHANG T J, et a1. Metabolic epoxidation is a critical step for the development of benzbromarone-induced hepatotoxicity[J]. *Drug Metab. Dispos.*, 2017, (**45**): 1 354-1 363.

[21] TOMOYUKI O, RYUTARO U, YUMIN K, et a1. Synthesis of novel benzbromarone derivatives designed to avoid metabolic activation[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2018, (**28**): 3 708-3 711.

[22] UMAMAHESWARI M, ASOKKUMAR K, SIVASHANMUGAM A T, et al. In vitroxanthine oxidase inhibitory activity of the fractions of Erythrina stricta Roxb[J]. *Ethnopharmacol*, 2009, **124**: 646-648.

[23] KUMAR D, KAUR G, NEGI A, et al. Synthesis and xanthine oxidase inhibitory activity of 5,6-dihydropyrazolo/pyrazolo[1, 5-c] quinazoline derivatives[J]. *Bioorg. Chem.*, 2014, **57**: 57-64.

2022 年第 44 卷总目次

特约专题

N-磷酰化氨基酸的研究进展和试剂化前景展望 …… 罗建红,赵玉芬,倪锋*(4-485)
敞开式离子化质谱技术在中药材及中药饮片质量评价中的应用进展 ……
…… 黄文静,叶楚璇,徐浩然,黄志伟,王登辉,王乐琪,李莎莎*,严诗楷,肖雪*(8-1079)
植物乳杆菌发酵黑果枸杞的代谢组学研究 …… 李丽,冯华峰*,周淳,胡坪,章弘扬*(8-1088)
基于中药 Q-marker 理论的经典名方枳实薤白桂枝汤关键成分发现与量质传递研究 ……
…… 李明潺,杨红素,徐家山,曲珍妮,段宏泉,董林毅*,孙露*(8-1097)
2D-LC 在中药分析与质量控制中的应用进展 ……
…… 叶楚璇,黄文静,覃思意,麦子盈,王乐琪,李莎莎*,徐浩然,王登辉,严诗楷,肖雪*(8-1103)
小叶黄杨的化学成分及心肌细胞保护作用研究 ……
…… 王瑞,张岩,MUHAMMAD Ishaq,田艳,付登林,郁华军*,肖雪,严诗楷,金慧子*(8-1111)
标准物质领域发展现状及趋势 …… 卢晓华*,薄梦,吴雪,陆琳,汪斌(10-1403)

综述与专论

质谱分析导向的稳定同位素标记技术进展 …… 张倩,宋玮,王昊阳*(1-1)
低共熔溶剂在天然产物萃取中的应用进展 …… 黄一波*,蒋磊(1-10)
作用于 γ-氨基丁酸受体的杀虫剂研究进展 …… 刘东东,朱晨,王峰,高一星,张静,张立新*(1-21)
重氮化合物的合成方法…… 袁鑫,许家喜*(2-161)
基于半导体量子点的电致化学发光试剂的研究进展 …… 张连梅*,王宇红,赵英杰,刘璐,毛雪,邸萌婕(2-169)
可见光催化构建碳氮键的研究进展 …… 范玉兰,蔡刘欢,郭维*(3-317)
pH 和温度响应型介孔 SiO_2 杂化材料的药物控释研究进展 …… 徐小欢,孙继红*(3-328)
基于 TCF 的荧光探针的设计与应用研究进展 …… 李朝政,陈骏,杨金华,周莉佳,裴叔宸*(3-339)
sp^2-碳共价有机框架材料的研究进展 …… 黄小莹,张黎君,孙淑香*,徐元清*(3-349)
不同官能团改性壳聚糖吸附重金属的研究进展 …… 刘义,张淑琴*,任大军,张晓晴(4-495)
基于光热治疗和光动力治疗的光学疗法用于肿瘤治疗 …… 王刚,雷梦颖,周艳林,邹节明*,奉建芳*(4-504)
青蒿素及其衍生物的抗寄生虫活性研究进展 …… 翟荣航,王合珍,王京,张磊*,徐应淑*(4-514)
基于氟硼二吡咯亚甲基荧光探针的研究进展 …… 朱金彪,闫力强*,吴雄志*(5-633)
核取代萘二酰亚胺衍生物超分子自组装体系的研究进展 …… 仇中选,张娟,辛飞飞*(5-643)
碱土金属配合物催化丙交酯开环聚合的研究 …… 刘娜,由晓蕾,王玲芳,张金策,魏杰*,房大维*(5-653)
丝氨酸蛋白酶有机小分子荧光探针的研究进展…… 尧功梅,庞承云,蒙柳卫,李清*(6-791)
基于纳米材料的比色适配体传感器的应用 …… 韩高寰,李静*,张冰,王之飞,汤顺洁,赵志换,高文超*(6-801)
CeO_2 纳米酶活性与抗菌性能研究进展 …… 郭佳靖,高艳芳,张欣*(9-1249)
植物酯酶应用于农药残留检测的研究进展 …… 罗俊霞,赵建波*,张洁*,张刚,刘青,潘玲,马蕾,王倩,张威(9-1257)
抗菌肽的结构修饰及活性研究进展 …… 段丛雪,王彬,王珊珊,陈旺,冯自立*(10-1411)
Gd(Ⅲ)-DOTA 类磁共振成像造影剂的合成策略与进展 …… 张元红,王艳芳,万福贤*(10-1421)
有机铋化合物参与的氧化还原反应…… 贾自自,吴孝兰*(10-1433)
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(11-1543)
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,彭苹媚*(11-1551)

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(11-1558)
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*(11-1568)
三氟甲基化试剂的研究进展…… 牛腾*,杨天宇,邓周斌,姜立萍,魏惠荣,刘琦敏,张慧芳,郭昊岩(12-1695)
指纹氨基酸检测技术及其在法庭科学中的应用 …… 田师思,王利雪,李泽龙,刘兆伦,刘硕,张婧文,赵雅彬*(12-1705)
不对称催化制备手性苯并磺内酰胺的研究进展 …… 李延顺,曹国锐,郭伟,孟春甫,滕大为*(12-1712)

生化与药用试剂

酒糟总氨基酸、总多酚、多糖含量测定及抗氧化活性研究…… 许世浩,刘宏炳,何晨露,黎玲玲,燕雪花*(1-32)
EGFR(T790M)抑制剂的设计、合成及活性评价 … 黄怀征,姚华良,张洁,曾宪霞,覃廷胜,梁倩,曹思思,何林洪*(1-39)
芦丁与弹性蛋白酶相互作用的研究…… 姚红柳,付金凤,尹广婷,周雪健,苏丽红*(1-46)
含亚胺结构片段的喹唑啉酮衍生物的合成与抗肿瘤活性研究 …… 鄢龙家,王琴,刘力,乐意*(1-52)
基于超临界萃取技术的泰国青柠果皮精油成分解析及其抗肿瘤活性研究 …… 郑莹,李天娇,包永睿,王帅,杨欣欣,赵国斌,孟宪生*(2-178)
齐墩果酸-川芎嗪衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 …… 王璇,姜晓晔,黎七雄*(2-186)
白术-白芍活性成分治疗肠易激综合征的网络药理学研究 …… 丁凌,孙九许,侯思瀚,乌恩奇,令亚琴,裴凌鹏*(2-195)
托盘根中总多酚提取工艺及抗氧化活性研究 …… 赵楠*,张春楠,柴军红,何婷婷(3-364)
朝鲜淫羊藿中性多糖与酸性多糖的理化特征及抗氧化活性的比较 …… 李波,李珺铭,刘富饶,王哲*,焦丽丽*(3-369)
咪唑喹啉衍生物与小牛胸腺 DNA 作用机理研究 …… 王炜祺,陈昌云*,许小青,鲍真真,钟娜,吴洁(3-376)
两种河南产迷迭香精油成分分析及抗氧化活性研究 …… 叶兆伟,李金平,叶润,李琪琪,陈琼*(5-662)
2-三氟甲基喹唑啉衍生物的合成及抗肿瘤活性研究…… 吴辉,余佳,余刚,曾晓萍,徐广灿,孟雪玲*,徐必学*(5-668)
红景天内生微生物代谢产物化感作用研究…… 刘香余,唐小渊,章煜,黄丹叶,陈愉,郑渝,齐智敏,卢轩*(5-674)
雷公藤红素与人血清白蛋白的相互作用 …… 刘浩,樊世萌,欧阳敬禹,尤祥宇*,苏江涛,李玲玲,肖红卫(6-810)
以 3,5-二芳基取代吡唑为 Cap 的新型选择性 HDAC6 抑制剂:设计、合成及抑酶活性评价 …… 何格,张明明,李志,徐星星,袁真,王琴,马晓东*(6-816)
突变异柠檬酸脱氢酶抑制剂治疗胶质瘤的研究进展 …… 王健博,孟晓燕,张雍鑫,孔晓华,徐中琦,李兴伟,靳京,杨天明*,黄长江*(8-1118)
雷公藤甲素丁二酸单酯对 A549/DDP 细胞的抑制作用研究 … 杨俊,王丹丹,梁玉清,丁丽娜,卓俊睿,梁光平*(8-1128)
喹啉类 mTOR/HDAC 双靶抑制剂的设计、合成与体外活性评价 …… 李志,张明明,陶强强,何格,赵灿,钟国琛*,马晓东*(8-1136)
NO 供体型丹皮酚氧异丁酸硝酸酯类衍生物的合成及降血脂活性研究…… 李光耀,陈诚,卞在东,刘鹏,徐森焱,黄鹏*(9-1266)
基于 Click 反应的 5-氟尿嘧啶与 4-苯胺喹唑啉骨架的拼接合成及其抗肿瘤活性评价 …… 梁光平,杨杰,梁光焰,王道平,杨俊*(9-1272)
pH 敏感型二氧化硅纳米载体的制备研究…… 赵宇,梁旭阳,刘超,尹付琳,周国永*(10-1439)
硅钨酸盐-双氢氧化物复合材料选择性分离人全血中血红蛋白 …… 陈晴,王蒙蒙,张杨,张丹丹*(10-1445)
基于二氧化锰纳米片-纳米金共振光散射法测定碱性磷酸酶…… 邹明静*,马凯霞,马雪峰(10-1451)
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(11-1577)
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*(11-1585)
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(11-1598)

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*(11-1605)
低共熔溶剂在生物催化中的应用研究进展 …… 仝争,王渝,何晓希,赵祥杰,王朝宇,杨荣玲*,谢烨晴(12-1723)
二硫代氨基甲酸盐金配合物的抗肿瘤活性研究进展 …… 陈秋梅,陈施施,吴相华*(12-1731)

功能材料

新型花菁近红外荧光探针 CySeN 的合成及其识别性能 …… 赵鹏宇,冯书晓*,曹泽林,王开开,孙静静,马军营*(1-59)
改性水滑石/聚乙烯醇复合膜的制备及性能 …… 郑秀君*,江欣悦,李木子,赵冬梅,初小宇(1-65)
一种制备唾液酸磁性表面分子印迹聚合物的新方法 … 刘浩,欧阳敬禹,刘恋,樊世萌,尤祥宇*,李玲玲,苏江涛(1-73)
4-[(1*H*-苯并咪唑-2-亚氨基)-甲基]-1,3-苯二醇的合成及金属离子识别研究 …… 侯学清,刘恩弟,王军刚,宝冬梅,陶敏,何淑花*(1-80)
基于 1,8-萘酰亚胺的甲醛荧光探针研究进展 …… 曹碧霞,刘荣*,高玉清,刘婷,岳胜利(2-203)
基于碳纳米点荧光试纸可视化探针的构建及应用 …… 黄诚*,张帅帅,权一鸣,任科旭,田燕琳,朱森强,刘睿(2-212)
基于萘酚席夫碱结构的荧光增强型铝离子探针 …… 刘玉村*,于晓凡,赵妍,吴森,王媛,赵际涵(2-219)
新型咔唑衍生物的合成及发光性能研究 …… 曹建华*,李敏,赵雷,韩洪波,田会强,邓师勇(2-224)
Cu-N/C 单原子催化剂用于芳基硼酸羟基化反应 …… 李晓怡,朝飞,麦悦贤,梁广锋,郎睿*,吴传德*(2-233)
星点设计-效应面法优化羧甲基壳聚糖包覆纳米粒处方工艺 …… 黄欣瑜,何李浩,姜佳妙,夏晓静*(2-239)
光诱导锰羰基化合物释放一氧化碳研究…… 张俊蝶,王雪梅,潘滢滢,吴晓君,李爱云,姜秀娟*(2-245)
二氧化硅/聚噻吩复合吸附剂处理 Pb^{2+} 和 Cd^{2+} …… 张丽丽(3-385)
新型生物质果胶吸附材料的制备及水溶液中铜离子(Ⅱ)吸附性能研究 …… 姚元勇,何来斌,张萌,陈仕学*,吴兰艳(3-393)
磁性聚苯胺纳米纤维吸附性能的探究 …… 李大为,陶玉仑*,李硕,邱海芳,朱贵生(3-401)
Mn-P 共掺杂氮化碳的制备及其光催化性能研究 …… 艾兵*,何海南,邓璇,孙立新,杨立喜,李德刚(3-408)
基于三苯胺的 D-A-π-A-D 型化合物的合成及光物理性能 …… 窦立薇,高亚楠,高宏*,翟兆兰(3-415)
玉米芯基碳点的制备、表征及其对 Cr(Ⅵ)的荧光检测研究 …… 黎海涛,施家威,郭燕,张小涛,黎挺挺*(3-422)
可连续识别 Cu^{2+} 和 PPi 的荧光探针的合成及性能研究 …… 李生玲*,常西亮,孔祥鹏,成果,王明亚(3-427)
手性胆甾类荧光探针在食品检测中对中性分子的识别研究 …… 罗黎霞,马文珍,刘哲,叶英*,韩丽娟(4-522)
新型近红外氧杂蒽荧光染料用于线粒体荧光成像…… 曾红,郭小美,朱玉莲,练萍,范小林,吴勇权*(4-531)
基于四苯基乙烯-罗丹明的 HClO/ClO^- 可视化荧光探针的合成及性质研究 …… 张珍,陈佳敏,来素涵,曾竟*,李佳佳(4-538)
偶氮基双核钴配合物的合成、结构及光学性质 …… 潘昊,陈琪骐,谢燕婷,梁晓彤,卢子豪,邱燕璇*(4-544)
三维网状化合物[(H_2DABCO)$CaCl_4$(H_2O)$_2$]的合成、结构及性能…… 胡宏志,刘洋*,刘颖,徐慧婷,刘尊奇*(4-550)
金属-有机框架在离子电容器中的应用与研究 …… 林玮昆,史晓艳*,孙志鹏*(5-679)
基于锌-MOF 衍生自掺杂氮多孔炭在超级电容器中的研究 …… 黄思赟*,李帅,丁万,王一(5-691)
ZIF-8@SA 对 Pb(Ⅱ)的吸附性能和机理研究 …… 付秋平,张海润,石登红,娄杰,莫昌琍,罗军,严伟*(5-697)
碳纳米管表面分子印迹聚合物的制备及固相萃取韭菜中呋喃丹 …… 张文骥*,耿广军(5-703)
CeO_2 改性水热炭对厌氧发酵体系 H_2S 减量的研究…… 张凯,韦秀丽*,李平,蒋滔,刘科(5-710)
一种 BAPTA 荧光探针的合成、光谱性能与识别机制 …… 成昭,郑蕾,徐玥*,何昊(5-715)
色酮-3-甲醛席夫碱新型荧光探针高选择性检测 CN 离子…… 赵俊,蔡小华*(5-724)
FeOOH/MoS_2 的制备及其活化过一硫酸盐的性能 …… 刘欣悦,吴丹,胡婉洁,赵焕新*,张志傲(5-729)
改性柚子皮生物炭吸附亚甲基蓝性能研究 …… 张妍杰,王欢,蔡玉福,边子琦,赵兴,刘彦琳,赵永华*(6-822)
纳米零价铁吸附法去除废水中的 Pb^{2+} …… 左国强*,苏小莉,刘改云,宋欣宇,张露露(6-828)

氯化铁改性椰壳活性炭去除 2,4-二氯苯酚的吸附性能研究 …… 刘雪平,闫晓乐,张焕,张瀚月,田丽,宋忠贤,毛艳丽,张霞,延旭,康海彦*(6-835)
板栗壳活性炭对中性红和活性蓝 19 的吸附行为 …… 韦琴*,周帆(6-841)
CdI_2-phen/bpy 溶剂热体系中 Cd(Ⅱ)配合物的合成、晶体结构及荧光传感性能研究 …… 朱圣加,陈飞,张柔,付玉,许伟*,罗云杰(6-846)
铜滤膜基环丙沙星分子印迹复合膜的制备、吸附性能及表面增强拉曼散射活性研究 …… 张杰,唐丽,卜明,马玉坤,王海君*,王静(6-850)
过渡金属取代磷钼酸催化剂的制备及氧化脱硫性能研究 …… 高爽,张俊茹,李佳其,于悦,韩璐,肖舒宁,袁运鸿,陈晓陆*(6-858)
基于甘草酸的荧光纳米碳点的合成及性能研究 …… 黄湘,周莉佳,粟小燕,裴叔宸,柴水琴,管天冰*(8-1142)
β-FeOOH 改性凹凸棒土的制备及其对单宁酸吸附性能研究…… 袁大英,张红军,潘绪华,徐轶群,胡庆松*(8-1148)
液晶型适配体生物传感器无标记快速检测黏蛋白 …… 潘兴隆,于依楠,李宁伟,武雅静,侯利杰,申炳俊,金丽虹*(8-1157)
两例基于对氯苯乙酸配体构筑的铜(Ⅱ)配合物晶体结构及荧光性能测试 …… 李波,沈红*,王霏宇,毛逢银,李勇辉(8-1164)
基于靛红酸酐-苯并噻唑的 Hg^{2+} 可视化荧光探针的合成及性能研究 …… 赵小丽,吴林利,杨迪,冷艳丽,李小红*,蔡小华*(9-1280)
氨基修饰的 N-O 功能化金属有机框架材料的发光性能 …… 张文谦*,牛亚杰,曹铎(9-1287)
一个单核钴(Ⅱ)超分子配合物的合成、晶体结构及类 Fenton 催化性质研究 …… 张倩*,叶英杰,于琼燕,陈垒(9-1294)
海藻酸钠/聚乙烯亚胺复合材料对 Pb(Ⅱ)的吸附性能研究 …… 付秋平,张海润,罗云,娄杰,石登红,莫昌琍,罗军,严伟*(10-1457)
基于 1,4-萘二膦酸钴化合物的合成、晶体结构及磁性质 …… 徐艳*,王宣,王肖阳,崔磊*(10-1463)
铁酸钴纳米团簇模拟酶的制备及其应用研究 …… 宋玉哲,左显维*,何永成,刘一丹,王焱,何欣,韩根亮(10-1468)
化学气相沉积 SiO_2 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(11-1610)
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*(11-1619)
纤维素/丝素蛋白复合水凝胶作为金纳米粒子的选择性载体:合成和催化应用研究…… 薛新新,邹光龙*(12-1738)
碳热还原一步构建氧化铝修饰 CuNi 合金催化剂及其乙酰丙酸转移加氢性能…… 俞南汐,鲁厚芳,吴可荆*(12-1747)
高强度稀土纳米复合发光水凝胶中的级联能量传递 …… 朱孔义,董宁宁,秦艳,李彬,李志强*(12-1756)
吲哚乙酸磁性分子印迹聚合物的制备及性能研究…… 刘恋,冯淋,乔晨,樊世萌,尤祥宇*,苏江涛(12-1762)

分离提取技术

草果不同极性萃取物总黄酮、总多酚含量与其抗氧化活性的相关性 …… 师聪,宫号,李茹,李璐璐,陈学红*(1-84)
黑果腺花楸不同极性物质抗氧化及抗炎镇痛研究 …… 苟鼎*,张腊梅,黄红琴,李敏(1-90)
基于鲁米诺-白藜芦醇荧光体系检测花生衣中的白藜芦醇和苷 …… 宋吉英,汪琪琦,王艳丽*(1-97)
超声波辅助双水相体系优化橘红花总黄酮提取工艺及其抗氧化活性 …… 臧青民,李秋珊,徐燕波,蒋德旗,李海东,章烨雯*(4-557)
室温下柱层析法同时提取刺玫果肉中维生素 C 和花色苷及其体外活性研究 …… 崔遥,戴鹂莹,钟方丽,王晓林*,王若男(5-736)
正交试验法优化复方玉液汤提取工艺及对小鼠的急性毒性研究 …… 张文祥,郭凤,陈鹏德,吴思宇,姚蓝*(6-865)

超声酶法辅助提取水芹菜多糖工艺优化及生物学活性研究 …… 张腊梅*,黄红琴,李敏,苟鼎(8-1170)
超声-微波协同辅助提取蓝莓花色苷及其抗肿瘤活性研究 …… 姚会敏,孟宇竹,李向果,耿晓东*(8-1178)
脱脂油茶籽粕多糖的提取及抗氧化活性研究 …… 林莉*,石庆楠,周敏,杨卫林,龙开伟,罗丽君(9-1299)
赤芝、紫芝孢子粉总三萜的提取工艺优化……
…… 崔馨戈,张静,袁抒捷,李思雨,祝朋玲,王雯,阚家义,周俊,彭灿*(10-1475)
菱角壳木质素提取分离及其抗氧化活性评价…… 李锋,毛海立,曾承露,徐平*(12-1768)
基于苄基三乙基溴化铵和正辛酸的低共熔溶剂的制备及其在分散液液微萃取中的应用 ……
…… 葛丹丹*,黄兴,马兴娅,石毓秀(12-1775)
电子级 3-乙氧基丙酸乙酯的提纯制备 …… 杨长青*,邹德强,王大松,马群(12-1782)

电化学和新能源

金属酞菁/卟啉分子电催化 CO_2 还原的研究进展 …… 曹茂启,吴大旺,李晓凤,向丁玎,罗骏,李云萍,代虹镜*(2-250)
石墨炔碳材料在新型电池中的研究进展…… 何珺(5-744)
基于石墨烯金粒子的肾上腺素分子印迹电化学传感器研究 …… 孙晨阳,康天放*,鲁理平,程水源(6-872)
茜素绿染料的 Ti/PbO_2 电极与 $Ti/IrO_2+Ta_2O_5$ 电极催化降解比较研究……
…… 沈宏*,章维维,姚春冀,杨叶,范宏亮,鞠莉(6-880)
基于 Nafion/GSH-Fe_3O_4@ Cs/Pt/GCE 检测丙烯酰胺…… 尚平*,杨永,赵荣敏,崔文广(6-888)
基于二苯并噻吩砜多孔聚合物光解水制氢研究 …… 王首明,黄晓锋,罗锦新,金耀城*,霍延平*(8-1184)
铝离子电池正极材料的研究进展 …… 谭斌,罗文斌*,晁自胜*(9-1306)
金属-有机骨架/石墨烯基复合材料在电化学领域的应用…… 高春,张松涛*,庞欢*(10-1482)
Ni-K/SiO_2 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*(11-1627)
甘氨酸辅助浸渍法制备高分散 Ni/SBA-15 低温甲烷干重整催化剂研究 ……
…… 杨继亮,鲁新康,韩翠,刘辉,公丹丹,王路辉*(12-1789)

化学品与环境

甲醛吸附与催化氧化技术基础原理及研究进展…… 魏家锋,沈王庆*(1-102)
酸碱净化-改进的衍生化气相色谱/质谱法测定土壤中 11 种酚类化合物 … 侯博*,范艳,韩永辉,张国龙,安国荣(1-110)
改性花生壳吸附亚甲基蓝动力学与机理研究 …… 吕东灿,王志敏,姜广策,王佳雯,李演鑫,朱乾臣,李鑫*(2-259)
基于高分辨质谱技术的植物源性药食同源特色农产品中 10 种农药残留的测定和快速筛查……
…… 谢昊臻,胡婷婷,王佳慧,付瑶,陈光宇,李爱军,荣会,张勋*,张哲*(2-266)
固相萃取法与 GC-FPD 联用分析海水中 13 种有机磷 …… 彭诗琪,赵嘉辉,黄晓玲,吴志鹏,张傲,陈婷,赖华杰*(2-273)
基于 NO_2 的分离与富集光度法测定水中痕量 NO_2^- …… 王春雨,李晓惠*,田亚赛,刘静璇,刘恩,许艳广(4-564)
微波辅助制备巴旦木壳吸附剂对活性艳红 X-B 吸附性能研究 …… 张建,陈彦萍,李小敏*(4-569)
不同氧化剂对土壤中有机氯农药 γ-HCH 降解效果的影响 …… 项文霞*,李义连,李钊,陈金国(4-577)
在线监测直接进样和罐采样方法一次性分析 117 组分 VOCs 的比较 …… 王潇,王成然,李志昂,王凯,周鑫*(8-1191)
基于沸石咪唑酯骨架结构材料 11 的微固相萃取结合高效液相色谱用于水样中五种紫外吸收剂的测定……
…… 王颖臻,葛丹丹*,宋家漫,沈茂珍(8-1197)
虚拟模板分子印迹材料固相萃取磺胺类抗生素 ……
…… 王艺晓,孙宏宵,王莉燕,纪灵*,孙大妮,刘惠涛,宋志花,李金花*(9-1314)
汞离子荧光探针的研究进展…… 张人杰,史纪福,王雪,冯贞,刘姝荫*(9-1325)
喹诺酮类抗生素的分子印迹电化学传感检测 …… 温宇浩,孙大妮,张悦,周娜,刘惠涛,李金花*,庄旭明*(9-1334)
环境新污染物风险防范与化学品环境管理 …… 时巧翠,傅佳宇,陈金媛*,周宇畅(9-1342)

分子印迹技术用于抗生素残留检测的研究进展 …… 赵广丽,张悦,孙大妮,周娜*,韩铠营,闫李霞,于佳洛,宋志花,李桂生*(9-1350)
MnOOH@ g-C_3N_4 的制备及其活化 PMS 降解苯酚的研究 …… 陈文凯,曹宇,赵焕新*,刘欣悦,刘宇琪,王妍,张志傲(10-1491)
高温灰化-酸溶-离子选择性电极法测定生态地球化学评价生物样品中的痕量氟 …… 双龙(10-1500)
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(11-1634)
$Ti_3C_2T_x$/Ti_3AlC_2 复合相的制备及其对染料吸附行为研究 …… 王凯,李森,吕英*(11-1642)
多氨基硅烷改性 SBA-15 分子筛对 Cr^{3+} 的吸附性能研究 …… 陈强强,齐迹,郭宇*,吴红梅(12-1796)
PDMDAAC 功能化二氧化钛复合材料对金属离子吸附研究 … 姚培,李树白*,张启蒙,刘媛,王鲁超,秦建国*(12-1804)

分析与测试

液相色谱串联质谱法检测油菜籽中 27 种除草剂残留 …… 汪雪芳,戚欣,马飞,王秀嫔*,张良晓*,李培武(1-116)
ICP-MS 检测三氟化硼-苯甲醚配合物中 ^{11}B 同位素的丰度…… 任倩倩,李瑜哲,艾波,吴高胜,高慧敏,宗睿,雷雯,陆铭捷,许保云*(1-123)
QuEChERS-HPLC-MS/MS 法快速筛查与确证人参花中 14 种农药残留 …… 胡婷婷,韩颖,赵巍巍,葛丽蕊,赵韫慧,杨璐,宋清莲,李燕鹭,张勋*(1-128)
基于近红外光谱快速测定雪菊的总黄酮含量…… 冯昱龙,彭娟,贺小刚,于佳萍,韩想,楚刚辉*(2-279)
液相色谱串联质谱与通过式固相萃取结合测定人体血液和血清中的伏立康唑和卡马西平 …… 杨飞,鞠华波,刘卫,杨进,王颖,邓惠敏,范子彦,纪元,唐纲岭*(2-285)
ICP-OES 法测定不同水源地饮用矿泉水中 35 种矿物质元素 …… 贡慧*,杨震,窦培谦,孟燕华,赵秋生,任国友,徐桂芹(2-293)
柱串联凝胶色谱分离表征多分散聚乙二醇羧酸衍生物的方法研究 …… 张安林,马宁,张径*,张爱玲(2-298)
电感耦合等离子体串联质谱法测定高纯氧化钆中 20 种痕量元素含量…… 胡芳菲*,刘鹏宇,于磊,王长华,陈雄飞(2-306)
藜麦产地的红外光谱鉴别 …… 严伟敏,刘刚*,田雪,欧全宏,车前,时有明(3-436)
不同采收期水冬瓜叶的主成分分析及抗炎镇痛谱效关系研究 …… 韩忠耀*,张涛,黄春丽,田浩,王万乐,卢洋,王小建,罗浩(3-442)
超声辅助悬浮固化液液微萃取-液相色谱荧光法测定血清中阿齐沙坦 …… 龚爱琴*,姜业朝,陈娟,陈丽萍(3-450)
UPLC-MS/MS 法测定食用植物油中 15 种全氟化合物 …… 张文*,闫君,陈婷,潘建忠,王行智,张新中(3-455)
气相色谱质谱联用测定植物油中的非皂化物质…… 王建鑫,曹旭妮*(4-584)
UHPLC 快速测定豆浆粉中大豆异黄酮…… 李永利*,李杰,姜阳,吴建军,薛民杰(4-590)
超高效液相色谱串联质谱法测定中药类保健品中 6 种有毒生物碱 …… 许晓辉,王瑞,党子龙,王小乔*,张虹艳,潘秀丽,李晨曦,李赟(4-594)
QuEChERS-分散液液微萃取结合 GC-MS 测定土壤中的多环芳烃残留…… 王传咪,谭华东*,武春媛*,翟金玲(5-755)
HPLC-DAD-ELSD 联用法同时测定华佗救心丸中 13 种成分的含量 …… 朱雅琴,赵冰,祝宇龙,闫富龙,张云静,吴德玲,彭灿,吴欢*(5-762)
醇类香料单体在加热卷烟中的转移行为研究 …… 徐如彦,朱梦薇,饶先立,王鸣,胡玉轩,李朝建,师东方,石怀斌,郑晓云*(6-894)
HPLC 测定人血清中三种抗 HIV 药 …… 龚爱琴(6-904)
中缅管输进口原油微量元素分析研究…… 李秀林,韩家曦,刘汗青,武梦琦,王群威,杨新周*(6-908)
利用不稳定 Konig 体系的中间产物光度法快速测定水中氰化物 …… 李晓惠*,刘海军,许艳广(6-915)
气相色谱-质谱联用法测定杜仲叶中活性成分肉桂酸 …… 吕竹茵,陈燕秋,徐增益,肖斌,李猷,雷雯*(8-1203)

基于氧化石墨烯和三链 DNA 的三聚氰胺检测研究 …… 张丽媛,范淼,卢宏飞,张廉奉*,邢小静*(8-1208)
高效液相色谱法测定工业双酚 A 中的微量杂质 …… 黄煜*,李杰(8-1213)
基于稳定同位素比质谱技术的进口牛肉产地溯源技术研究 ……
…… 陈庚超,杨雪娇*,王静,徐正华,吴思超,郭媛媛,郑思圻,黄智娟,房晓晴,李星颖(8-1218)
分子印迹技术在中药研究中的应用进展 …… 韩铠营,张悦,宋志花*,毕毅,杨刚强,李桂生*(9-1360)
LC-MS 方法分析皮肤表面鞘脂的组成 …… 佟薇,江芝婷,胡坪,章弘扬*(9-1368)
稳定性同位素分析在毒品溯源中的应用研究进展 …… 赵志东,孟娇,巩京慧,王晓卉,王燕,张显强*(9-1376)
QuEChERS-GC-MS/MS 法测定新疆伽师瓜中 74 种农药残留 ……
…… 阿不力米提·玉麦尔,曹续,崔智超,阿卜杜拉·玉苏普*(10-1506)
高效液相色谱法同时测定白芷药材中的 9 种香豆素成分及其质量分析 ……
…… 刘志荣,张明童*,张平,李冬华,马潇,谢楠,郭朝晖(10-1513)
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(11-1650)
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*(11-1657)
右奈必洛尔中间体的手性光谱研究 …… 杨蓓蓓,李莉*(11-1665)
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,桂旖淳,张毅*,王颖臻(11-1670)

标准物质与标准品

锑元素溶液标准物质的研制 …… 孙倩芸,吕邓义,高捷,张森,王云,郭波*(3-462)
稳定同位素氘标记盐酸曲托喹酚的制备 …… 秦爽,韩世磊,邵文哲,徐银,石静飞,佟庆龙,张磊*(4-599)
氘标记克伦丙罗新的合成方法研究与结构表征 …… 曹炜东,韩世磊,马秀婷,徐银,石静飞,佟庆龙,张磊*(4-604)
盐酸莱克多巴胺-D_6 新的合成方法研究与结构表征 …… 刘晓佳,韩世磊,孔香玲,徐银,石静飞,佟庆龙,张磊*(4-608)
乙酰苯胺元素含量标准物质的研制 …… 王海峰*,李佳,孙国华(5-767)
土壤基质中不同目标浓度重金属标准样品的研制 …… 陈晋,徐冬梅,唐晓菲,张敏*(6-920)
喹喔啉-2-羧酸标准品的制备与表征 …… 时若寒,刘洪斌,叶子煜,雷春娟,韩雪*,蔡英华*(8-1224)
多环芳烃类标准物质使用的稳定性评价 …… 马宇熙,张莹,房苗,阿力腾巴特,孙向涛*(9-1385)
润滑油中元素检测方法及标准研究进展 …… 屈小梭,李硕*,谢琼,杜彪,李庆武(12-1810)
2,4-二氯苯氧乙酸纯度标准物质定值方法及不确定度评估 ……
…… 吴雨芯,王敏,刘亚轩,刘权辉,周剑,王彤彤,杨梦瑞*(12-1817)
降糖类口服液甲苯磺丁脲等 5 种非法添加物基体标准物质的研制 …… 时玲,国振,赵光亮,李秀琴*,张庆合(12-1824)
监测环境空气醛酮用溶液标准样品的研制 …… 杨刚,赵亚娴*,黄林艳,赵彦辉,田中男(12-1830)

合成与工艺技术

以苦参碱类生物碱为前体的 D 环抗肿瘤活性结构改造 …… 赵俊,蔡小华*(1-136)
系列三联吡啶衍生物的合成及在催化氧化中的应用 …… 范伟伟,刘建奇,李攀攀,詹红菊,熊航行*(1-142)
不饱和脘类化合物的三氟甲基化反应 …… 李志刚*(1-147)
三组分串联反应合成苯并硫氮杂卓衍生物 …… 张杰*,吴庆国,贾纪萍,吴卓航,唐盈盈,耿梦囡,汤伟(1-153)
氮杂环基取代丙氨酸及其衍生物的合成、晶体结构及荧光性能研究 …… 雷红琴,王吉德*,史岷山(2-310)
芳香羧酸脱羧-偶联反应研究 …… 钟辉,吴聪,文旺,丁阳,周旭东,盛文兵*(3-468)
N-苄基吲哚类熊果酸衍生物的合成及抗肝癌活性 …… 田宁,刘晓娟,张大军,栾天*(3-477)
4-氯-6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉的合成 …… 赵培培,王刚,张帆*(4-613)
度鲁特韦的合成工艺改进 …… 侍笑娜,刘建武*,刘涛,严生虎,张跃,沈介发,马晓明,辜顺林(4-617)

轴手性酰基硫脲催化合成吡唑啉酮衍生物…… 杨兰西,秦婷,安雪婕,陈治明*(4-623)
稳定同位素标记丹磺酰氯-D_6 的合成方法研究 …… 刘家兴,汪满江措,张国宁,臧清策,王玉成,张瑞萍*(5-773)
苯甲酸催化的三组分[3+2]环加成反应合成六氢吡咯并[2,1-*a*]异喹啉化合物 ……
…… 蒋少栋,江多镀,马晓明,刘建武,严生虎,张跃*(5-777)
Fries 重排合成 3-乙酰基-2-羟基苯甲醛肟 …… 王琳,侯家宁,卢玺盟,田宇,常远,耿佳鑫,冯玉玲,孙京国*(5-786)
2-(1,3-二氢异苯并呋喃)-1-苯乙酮类衍生物的合成 …… 赵美玲,刘芊芊,张翠兰,龙思会*,李立*,刘娥(6-926)
吴茱萸次碱合成工艺改进 …… 陈仕云,高永好,吴宗好,桂双英,何勇*(6-931)
硫酸苯肼的合成及分析方法 …… 祁锴铌,辜顺林,刘建武,张跃,严生虎*(6-936)
β-硫代糖苷的合成方法研究及晶体结构表征 …… 华敏,熊涛,陈绍彦,曹燕来,姚辉,黄年玉*,刘明国*(8-1233)
新型 ^{18}F 标记的多巴胺正电子发射显影剂前体的合成 …… 陈瑜,李如雯,谢树英,刘中强*(8-1241)
抗癌药艾乐替尼关键中间体的合成工艺改进 …… 田岩,吴芳珍*,黄一波,张奉志,张万妹,苏怡(9-1393)
乙内酰脲衍生物 RU58841 的合成工艺研究 …… 王晓霞,曹碧霞,杨欣梓,李泽坤,刘荣*(9-1398)
环己二胺类负载催化剂的制备及性能研究 …… 高华,刘正,李春龙*(10-1519)
电化学合成 C-3 位芳酰基取代的咪唑并[1,2-*a*]吡啶衍生物 … 张杰*,耿梦囡,王天俊,钱嘉豪,张玉凤,张建(10-1525)
非均相条件下茴脑氧化制备 4-甲氧基肉桂醛 …… 贾均松,唐海涛,潘英明*(10-1532)
硒粉催化合成 *N*-乙烯基双苯磺酰胺类化合物 …… 鲍峰玉*,祁成龙,张婉,梁城铭(10-1537)
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*(11-1676)
稳定同位素标记苯丙氨酸-D_5 的合成研究 …… 徐仲杰,戴春华,孙雯,张鹏帅,雷雯,胡祖明*(11-1686)
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*(11-1690)
2,5-二特辛基对苯二酚合成工艺研究 …… 沈京华,张念椿*,薛冰凡,郑鹤立(12-1838)
噻唑联苯并呋喃衍生物的设计、合成及活性研究 …… 谢珺,苗菁,崔杏,王建塔,王聪*,汤磊*(12-1843)

青年编委专辑

面向新能源的稀土催化材料研究进展…… 海波,于涵,魏航,褚海斌*(7-941)
基于近红外和中红外光谱的杜仲产地溯源 ……
…… 刘庭恺,胡子康,龙婉君,雷光华,王芯恬,何杰灵,杨小龙,杨健,付海燕*(7-952)
天然产物及其有效成分在化妆品领域的研究与开发…… 尹德航,施乐洋,叶雨涵,陈丹,王郅炫,高文超*(7-960)
水中抗病毒药物前处理技术及检测方法的研究进展 …… 武英欣,邹红艳*,黄跟平*(7-968)
天然甘草酸基功能材料研究进展…… 唐宁,胡君*(7-979)
稠环与非稠环芳烃对大鼠致癌性的定量构效关系研究 …… 李非凡,范腾蛟,孙国辉*,赵丽娇,钟儒刚(7-990)
曲酸类酪氨酸酶抑制剂研究进展…… 何敏,凡美艳,杨维,冯倩倩,马雪,李勇军,王广成*(7-1001)
酸催化基于环己二烯衍生物的转移氢化反应研究进展 …… 周新悦,王晓晨*(7-1012)
生物样品中短链脂肪酸的分析方法研究进展 ……
…… 麦子盈,覃思意,李莎莎*,黄文静,李冰,何永宁,贾彬,王乐琪,严诗楷,肖雪*(7-1020)
葡萄籽-菊花-三七复合物的急毒、遗传毒性及长期毒性研究 …… 张佳,杨静*(7-1028)
磷掺杂镍铁氮碳材料的制备及其锌空气电池应用研究…… 马莽,李宗阁,张国新*(7-1036)
农田土壤中有机磷酸酯的污染状况及健康风险研究进展 …… 王涛,张虹*,王耀强,李祷曦,张勇,韩永和*(7-1044)
吗啉类衍生物的合成与 HIV-1 蛋白酶抑制活性的研究 …… 杨帆,周慧宇,王玉成,朱梅*(7-1054)
二硫化钼的制备及其电化学传感应用研究进展 …… 孙誉铢,张立兵*,张瑞中*(7-1063)
非晶合金在水处理应用中的研究进展 …… 梁雄,张振轩*,马将*(7-1071)

《化学试剂》期刊栏目介绍

《化学试剂》创刊于1979年,是有关化学试剂及相关领域的专业性刊物。主要报道国内外化学试剂、精细化学品、专用化学品及相关领域的创新成果、先进技术和发展水平等。

本刊设立了特约专题、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、电子化学品等栏目。

1　特约专题

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

2　综述与专论

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

3　生化与药用试剂

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

4　功能材料

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

5　分离提取技术

主要报道与天然产物、精细化学品、化学试剂等成分分析相关的分离提取技术。

6　电化学和新能源

主要报道电极材料、电化学传感、生物质能等领域的创新成果。

7　化学品与环境

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

8　分析与测试

主要报道分析方法、仪器检测、成分分析等方面的新技术、新工艺、新设备。

9　标准物质与标准品

主要报道标准物质与标准品的制备过程及发展现状、标准物质的纯度分析及评价。

10　合成与工艺技术

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

11　电子化学品

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

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,国内外公开发行。

《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**:M59l
定　　价:40 元/期　　480 元/年

欢迎读者直接与编辑部联系订阅,并请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

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