Hans汉斯

Progress in Microwave Chemistry

微波化学研究进展

—— 京东祥鹄微波化学联合实验室
微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集

胡嬰玺 王存文 闵清 尤进茂 马密霞 胡文祥 编著

汉斯出版社

Progress in Microwave Chemistry
微波化学研究进展

——京东祥鹄微波化学联合实验室

微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集

胡嬰玺　王存文　闵　清　尤进茂　马密霞　胡文祥　编著

Hans汉斯

微波化学研究进展

出版发行：汉斯出版社

出版年份：2019年

ISBN: 978-1-61896-733-6

Web: http://www.hanspub.org/

地址：5005 Paseo Segovia, Irvine, CA 92603-3334, USA

版权所有，侵权必究。

本书中文版由作者授权汉斯出版社独家出版发行，未经出版者预先书面许可，不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。禁止用于任何形式的信息存储和检索，电子改编，计算机软件，禁止通过相同或不同的已知或未来开发的方法使用本书。

有任何疑问请发邮件至：book@hanspub.org

内容提要

本书收集了我国知名航天军事医学和有机微波化学专家胡文祥教授领导的京东祥鹄微波化学联合实验室，在微波化学相关领域辛勤耕耘近四十年所取得的学术成就，包括荣获国家和军队、省部级一、二等成果奖目录，相关国家和国防发明专利目录，相关国家软件著作权目录和出版相关著作目录以及非保密研究内容公开发表的部分论文。

从中可以窥探从化学催化到微波、超声波等物理催化(催化化学的第一次飞跃)，从单一物理催化到组合物理催化(催化化学的第二次飞跃)，再从组合物理催化到组合物理、化学和生物催化(催化化学的第三次飞跃)，这样催化化学的三次飞跃，引发相关化学领域革命性的变化。

本书可供物理、化学、生物等相关学科领域，材料、环境、食品、医药卫生等相关应用研究部门及交叉边缘学科领域的科技工作者和高校师生参考。

目录

内容提要.....1

胡文祥学术简历.....8

前言.....21

微波化学领域相关成果、专利和软件著作权及著作目录.....24

1. 相关省部级二等奖以上科技成果奖目录.....24
2. 相关国家和国防发明专利目录.....29
3. 相关国家软件著作权目录.....30
4. 出版相关著作目录.....31

微波化学领域非保密研究内容发表相关部分论文

1. 胡文祥，恽榴红. 超声波技术在有机药物化学中的应用. 中国药物化学杂志，1993, 3(1): 76-78.....34

2. 胡文祥. 比较学与比较化学导论[J]. 科学(Scientific American 中文版)，1994, (7): 1-7；比较化学，2017, 1(1): 14-22.....37

3. 陆模文，胡文祥，恽榴红. 有机微波化学研究进展.有机化学，1995, 15(6): 561-566.....46

4. 胡文祥，恽榴红. 超声波、微波和酶催化在有机药物合成中的某些应用.军事医学科学院院刊，1995, 19(4): 253.....52

5. 杨日芳，胡文祥，恽榴红.模拟酶研究新进展.科学(Scientific American 中文版)，1995, (11): 58-61.....53

6. 胡文祥，袁承业. 烷基膦酸单酯的合成.化学学报，1996, 54(1): 77-83.....57

7. 胡文祥，恽榴红.有机药物合成化学中生物、化学和物理催化方法.科技通报，1996, 12(5): 320.....64

8. 曹晔，胡文祥，谭生建.光纤温度传感器.科学(Scientific American 中文版)，1996, (12): 41-42.....65

9. 陆模文，胡文祥.有机磁合成化学研究进展.有机化学，1997, 17(4): 289-294.....67
10. 崔瑞芳，胡文祥，谭生建，恽榴红.磁学在生物医药学和分子生物学中的应用.中国医学物理学杂志，1997, 14(4): 259-260.....73
11. 胡文祥，王建营，谭生建，张向先.褪黑素的设计合成及应用研究.高等学校化学学报，1998, 19(8s): 86-87.....75
12. 胡文祥，恽榴红，曹晔.一种简易微波反应装置.现代仪器使用与维修，1998, (6): 48-49, 32.....77
13. 胡文祥.广义组合化学.化学通报，1999, (10): 34-38.....80
14. 胡文祥，胡文辉，王建营，丁景范，恽榴红.微波催化药物合成研究进展.中国药物化学杂志，1999, 9(1): 70-78.....85
15. 曹晔，胡文祥.微波场测温方法.化学通报网络版，1999, C99070: 1-3.....94
16. 胡文祥，恽榴红，曹晔.超声波回流反应器的研制.现代仪器，1999, (1); 41-42.....97
17. 王建营，李银奎，胡文祥，龙永福，李德湛.超声波催化合成一甲氧基-4-烷氧基苯.厦门大学学报(自然科学版)，1999, 38(s): 362.....99
18. 胡文祥，刘云．恽榴红，王宗君．邻苯二甲酰亚胺己过氧酸的合成及其漂白性能研究．军事医学科学院院刊，1999, 23(2): 157-158.....100
19. 曹晔，胡文祥．微波在实验室中的应用研究．仪器仪表与分析监测，1999, (4): 56-58.....102
20. 王宗君，胡文祥．二苯羟乙酸糖酯酶促合成．广西大学学报(自然科学版)，1999, 24(s): 70-72.....105
21. 曹晔，曹泮香，胡文祥.微波密封消解 AAS 法测定螺旋藻中的金属元素含量.现代科学仪器，2000, (5): 47, 36.....108
22. Hu W. X., Peng QT. Rapid synthesis of tetraphenylporphyrin with microwave irradiation. Chem J Intnet, 2000, 2 (12); 54-55.....110
23. Hu W. X., Wang J. Y. Combinatorial catalysis with physical,chemical and biological methodologies. Chem J Intnet, 2001, 3(9): 44-46.....112
24. 孔伟，曹佳，胡文祥，王培民.微波环境作业人员个性测评.中国健康教育，2002, 18(5): 310-311.....116
25. 王建营，吴福丽，胡文祥，延玺，刘连英.超声催化 DCC 法合成邻苯二酚类铀促排化合物.有机化学，2003, 23(s): 416.....118
26. 王陆瑶，胡文祥. “分子温度”与微波的非热效应.中国化学会全国微波化学学术研讨会论文摘要集，2005: 156.....119
27. 贺凤丹，吴强三，孙治国，王陆瑶，胡文祥.微波有机合成化学数据库的使用.辽宁石油化工

大学学报，2006, 26(4): 109-111.....120
28. 王陆瑶，田敏，胡文祥，史真.微波辐射下新型苯并咪唑抑菌剂的合成、表征及活性测定.应用化学，2007, (5): 507-511.....123
29. 王陆瑶，胡文祥，杨秉勤，史真. 微波辐射下 2-取代苯并咪唑衍生物库的平行合成. 化学通报，2007, (7): 547-551.....128
30. 胡文祥，王陆瑶，孔博，周洪斌，贺风丹，李瑞芹，王惠.微波有机合成化学数据库的研制.辽宁石油化工大学学报，2006, 26(4): 145-148.....133
31. 胡文祥，刘明，弓亚玲.微波催化有机药物反应机理及其应用研究.压电与声光，2008, 30 (2s), 9-11.....137
32. 胡文祥，刘明，卢建勋，孔博. 微波催化有机合成反应研究.王静康主编，现代化工，冶金与材料技术前沿，中国工程院化工、冶金与材料工程学部第七届学术会议论文集(上册)，北京：化学工业出版社，2009: 492-496.....140
33. 刘明，胡文祥. 微波催化方法用于诱导 GFP 蛋白表达实验. 生物学通报，2009, 44(9): 46-47.....145
34. 冯琳，胡文祥.微波与离子液体组合催化合成反恐药物中间体.王彦吉，何林涛主编，公共安全中的化学问题研究进展.北京：中国人民公安大学出版社，2010: 274-277.....147
35. 马密霞，胡文祥.微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用.中国医药导刊，2010, 12(9): 1583-1585.....151
36. Ming Liu, Wenxiang Hu. The applications of microwave irradiation as greener and convenient procedure in organic synthesis. Proceedings of 2010 the Second China Energy Scientist Forum, 2010, 1: 94-97. Scientific Research Publishing, USA 2010. ISBN 978-1-935068-37-2.....154
37. Ming Liu, Wenxiang Hu. Highly efficient microwave-assisted and ultrasonic-assisted extraction. Proceedings of 2010 the Second China Energy Scientist Forum, 2010, 1: 98-101. Scientific Research Publishing, USA 2010. ISBN 978-1-935068-37-2.....158
38. 刘明，彭惺蓉，刘接卿，邱明华，胡文祥. 微波催化在有机化学中的应用研究. 昆明理工大学学报(自然科学版)，2011, 36(8): 199-209.....162
39. 王浩宇，胡文祥.微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂.何林涛，王彦吉主编，胡文祥，孙玉波，李文君副主编，公共安全中的化学问题研究进展(第二卷).北京：中国人民公安大学出版社，2011: 769-772.....173
40. 胡文祥，刘明，贺风丹.微波超声波组合催化应用于羟甲基芬太尼不对称合成研究.何林涛，王彦吉主编，胡文祥，孙玉波，李文君副主编，公共安全中的化学问题研究进展(第二卷).北京：

中国人民公安大学出版社，2011: 773-776.....177
41. 卢建勋，胡文祥，刘明.卡芬太尼的微波催化合成研究.何林涛，王彦吉主编，胡文祥，孙玉波，李文君副主编，公共安全中的化学问题研究进展(第二卷).北京：中国人民公安大学出版社，2011: 777-780.....182
42. 魏国强，徐高，胡文祥.金催化化学概况及新进展.化学通报，2011,74(2):99-105.....185
43. 董继东，杨新伟，杨丽鹏，王乔，Yinan Zhao，胡文祥.祥鸽电脑双控微波消解仪消解空心胶囊实验.昆明理工大学学报(自然科学版)，2012, 37(s): 240-243.....192
44. Yinan Zhao，王乔，刘明，邵华宙，胡文祥.祥鸽微波超声波紫外光组合仪合成二甲硫醚锂.昆明理工大学学报(自然科学版)，2012, 37(s): 244-250.....196
45. 王乔，刘明，邵华宙，胡文祥. 微波催化有机药物合成研究进展.昆明理工大学学报(自然科学版)，2012, 37(s): 97-106.....203
46. 马密霞，胡文祥.微波化学理论及其应用研究进展.昆明理工大学学报(自然科学版)，2012, 37(s): 107-112.....213
47. Liu M, Hu WX. Recent progress of microwave irradiation in synthesis and diagnosis treatment. Advanced Material Research, 2013, 616-618: 1711-1716.....219
48. 王乔, 邵开元, 邢欣, 胡文祥. 微波催化快速合成几种溴代烷烃. 何林涛，张振宇主编，公共安全中的化学问题研究进展(第三卷)[M]. 辽宁：辽宁大学出版社，2013: 451-455.....225
49. ShenXizhou, He Huajun, Yang Bowen, Zhao Zhigang, Shao Kaiyuan, Hu Wenxiang. Studies on the activities of electrophilic sites on benzene ring of 4-substituted anilines and their acyl compounds with multiphilicity descriptor. Chemical Reaserch in Chinese University, 2017, 33(5): 773-778.....230
50. 胡文祥，编辑部. 《比较化学》创刊词——用比较思维圆成功梦想[J]. 比较化学 (Journal of Comparative Chemistry), 2017, 1(1): 1-2.https://doi.org/10.12677/cc.2017.11001.....236
51. 高婷，杨萱平，胡文祥. 土壤样品前处理—微波消解研究[J]. 环境保护前沿，2017, 7(2): 170-179. https://doi.org/10.12677/AEP.2017.72025.....238
52. Han Xie, Shao Kaiyuan, Hu Wenxiang. Synthesis of 9-substituted berberine derivatives with microwave irradiation. Chemical Research in Chinese University, 2018, 34(4): 571-577.....248
53. 秦宁，闵清，邵开元，胡文祥. 间甲基苯甲脒盐酸盐的合成研究[J]. 化工学报, 2019, 70(s1): 242-247.....255
54. 马密霞，秦宁，闵清，胡文祥. 微波超声波联用萃取白藜芦醇及其苷的 HPLC 测定[J]. 化工学报, 2019, 70(s1): 124-129.....261
55. Yang BW, An QF, Zhao ZG, Shao KY, Hu WX. Research on chemical reactivity of nitrotriazolam in its process of preparation.Chemical Research in Chinese University, 2019, 35(4): 680-685.

doi:10.1007/s40242-019-8339-7.....267

中文国际学术期刊《微波化学》相关论文

56. 胡文祥，编辑部.《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001.....273

57. 韩谢，吴元欣，邵开元，胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用[J]. 微波化学，2017, 1(1): 3-7. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11002.....276

58. 韩谢，邵开元，胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 8-14. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11003.....282

59. 韩谢，邵开元，胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展[J]. 微波化学，2017, 1(1): 15-21. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11004.....290

60. 马密霞，韩谢，胡文祥. 微波消解–火焰原子吸收分光光度法测定黑茶中金属元素的含量[J]. 微波化学，2017, 1(1): 22-27. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11005.....298

61. 马密霞，胡文祥. 微波消解在农业化学中的应用研究进展[J]. 微波化学，2017, 1(1); 28-33. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11006.....304

62. 马密霞，杨博文，赵志刚，胡文祥. 微波消解–火焰原子吸收分光光度法测定大米中金属元素的含量[J]. 微波化学，2017, 1(1): 34-38. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11007.....311

63. 杨博文，赵志刚，邵开元，胡文祥. 2-氯丙酸微波合成 2-氟丙酸及过渡态能垒计算[J]. 微波化学，2017, 1(1): 39-44. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11008.....317

64. 韩谢，杨萱平，邵开元，胡文祥. 微波辐射和超声波催化有机合成实验[J]. 微波化学，2018, 2(1): 1-6. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21001.....324

65. 付梦蕾，曲有乐，马密霞，韩谢. 书评：《分析样品制备》[J]. 微波化学，2018, 2(1): 7-14. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21002.....331

66. 杨博文，付梦蕾，赵志刚，曲有乐，马密霞，刘明. 书评：《反恐技术方略》[J]. 微波化学，2018, 2(1): 15-25. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21003.....340

67. 闵清，白育庭，吴诗，秦宁，张军军，陈梦雅，李庶心. 书评:《阿片受体分子药学》[J]. 微波化学，2018, 2(1): 26-30. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21004.....353

68. 秦宁，闵清，付梦蕾，曲有乐，邵开元，胡文祥. 间甲基苯脒肟的微波超声波催化合成[J]. 微波化学，2018, 2(2): 31-36. https://doi.org/10.12677/MC.2018.22005.....359

69. 张军军，白育庭，付梦蕾，邵开元，胡文祥. 微波法提取分离肉桂醛[J]. 微波化学，2018, 2(2): 37-410. https://doi.org/10.12677/MC.2018.22006.....366

70. 杨萱平，胡婴玺，胡文祥. Honeycomb XH-800X 微波消解工作站研制及性能测试[J]. 微波化学，2018, 2(2): 42-49. https://doi.org/10.12677/MC.2018.22007.....371

71. 秦宁，闵清，马密霞，张军军，白育庭，邵开元，胡文祥. 花生芽中白藜芦醇的微波和超声波组合提取研究[J]. 微波化学，2018, 2(2): 50-55. https://doi.org/10.12677/MC.2018.22008.....380
72. 张军军，白育庭，邵开元，胡文祥. 微波化学技术在废水处理中的应用[J]. 微波化学, 2018, 2(3): 57-62. https://doi.org/10.12677/MC.2018.23009.....387
73. 秦宁，闵清，胡文祥. 莲子心化学成分及药理作用研究进展[J]. 微波化学，2018, 2(3): 63-69. https://doi.org/10.12677/MC.2018.23010.....394
74. 刘明，胡文祥. 微波催化有机合成化学反应[J]. 微波化学，2018, 2(3): 70-78. https://doi.org/10.12677/MC.2018.23011.....402
75. 秦宁，闵清，马密霞，胡文祥. 微波辅助提取中药成分研究进展[J]. 微波化学，2018, 2(3): 79-84. https://doi.org/10.12677/MC.2018.23012.....412
76. 张军军，白育庭，邵开元，胡文祥. 微波法提取肉桂醛的正交实验[J]. 微波化学，2018, 2(4): 85-90. https://doi.org/10.12677/MC.2018.24013.....419
77. 秦宁，马密霞，胡宁，闵清，邵开元，胡文祥. 藜芦的微波超声波提取研究[J]. 微波化学, 2018, 2(4): 91-95. https://doi.org/10.12677/MC.2018.24014.....425
78. 秦宁，闵清，马密霞，邵开元，胡文祥. 微波无机化学相关研究进展[J]. 微波化学, 2018, 2(4): 96-101. https://doi.org/10.12677/MC.2018.24015.....430
79. 张军军，白育庭，邵开元，胡文祥. 微波技术在石油化工中的应用[J]. 微波化学, 2018, 2(4): 102-106. https://doi.org/10.12677/MC.2018.24016.....437
80. 李冉，闵清，胡文祥. 桂花研究进展[J]. 微波化学, 2019, 3(1): 1-6. https://doi.org/10.12677/MC.2019.31001.....442
81. 邹芳芳，郝静远，张行程，胡文祥. 微波环境化学[J]. 微波化学, 2019, 3(1): 7-13. https://doi.org/10.12677/MC.2019.31002.....449

附录一.....458

附录二.....502

附录三.....560

附录四.....571

附录五.....572

附录六.....584

胡文祥学术简历

基本情况

胡文祥，博士、教授、博士生导师，中国人民解放军战略支援部队航天系统部研究员，北京神剑天军医学科学院院长。

教育经历

2012 年至 2013 年北京大学党政干部理论学习班

2002 年 12 月访问欧洲

2001 年至 2002 年北京大学光华管理学院 EMBA 学习班

1999 年 1 月至 3 月美国麻省理工学院访问学者

1997 年 12 月访问香港科技大学和驻港部队

1985 年至 1989 年理学博士、研究生联合会主席，中国科学院上海有机化学研究所

1982 年至 1985 年工学硕士，总参谋部防化研究院第四研究所

1982 年至 1984 年北京大学医学部药学院(原北京医科大学)攻读研究生基础课程

1983 年 7 月至 9 月北京大学化学系教育部化学动力学研讨班

1978 年至 1982 年工学学士，武汉工程大学化工与制药学院

工作经历

2016 年至今中国人民解放军战略支援部队航天系统部研究员、北京神剑天军医学科学院院长

2006 年至 2015 年北京市特聘教授、首都师范大学物理有机与药物化学研究所所长、解放军总装备部某部研究员

1996 年至 2005 年中国人民解放军总装备部军事医学研究所研究员、所长，大校军衔

2003 年 5 月中国工程院院士正式候选人

1989 年至 1995 年军事医学科学院六所助研、副研、院学委会药化秘书

学术成就

胡文祥以航天军事医学和有机药物化学为主轴、以哲学和宇宙学为两翼，进行多学科交叉和跨领域的创新研究探索，取得了一系列令人瞩目的成就，部分体现在下列几个主要方面。

1. 创立了以比较化学和有机微波化学等为代表的一系列交叉边缘新学科。

2. 二大统一论(精神神经递质统一论和物理化学重要公式的统一基础)，二大药学原理(广义电子等排原理、量子药理学或量子酶学原理)。

3. 三大药学规律(抗胆碱能药物抗 N 样作用规律、天然药物全息生物学规律、药效基组合规律)，三大规则(四原子规则、有机化学反应选择性规则、有机离子反应催化剂选择规则)，三大效应(F 轨道配位场效应、DNA 中电子的隧道效应、非经典跨环轨道超共轭效应)，三大哲学或社科新概念(讨论出真知、多角度定律、后共产主义时代)。

非有机、药物化学专业的部分新论点被收集在已出版的在三卷本的《千桥飞梦》著作中。

业余合作创作了三首主旋律歌曲，分别发布在兵团卫视和全国主要知名网站上：《就这样跟你走——献给十八大的歌》《反恐战士之歌》《东方气韵——献给十九大的歌》。

4. 四大天体物理学论点(宇宙元素有限论、地球膨胀论、大陆漂移新因论、太阳活动影响的世界

和平论)，四大“广义”概念(广义哲学、广义组合化学、广义酶和广义 DNA)，四大组合方法学(组合理论计算、组合分子设计、组合催化合成、组合筛选方法)，有力推动相关学科领域向深度和广度发展。

5. 预言五大力场波(预言弱力波、强力波、超弦波、斥力波和第五种力场波的存在，就像爱因斯坦预言的引力波那样，百年内就有可能被人类检测到)。

担任五个国际学术期刊主编：《药物化学》《合成化学研究》《微波化学》《比较化学》《交叉科学快报》，后三个学术期刊是他创办的。

先后任《化学通报》《中国药物化学杂志》《科学 Scientific American 中文版》《中国医药导刊》《武汉工程大学学报》等学术期刊编委。

中国大地震地缘分布的 2H 五平行线区域理论。

6. 先后发起或举办了“全国火箭推进剂学术大会”、“全国隐身功能材料学术研讨会”、“中国化学会全国微波化学学术研讨会”、“全国分析样品制备学术研讨会”、“全国公共安全中的化学问题学术研讨会”、“后基因组时代国际新药研发学术研讨会”等一系列学术会议。

在制海权、制陆权和制空权基础上，又提出了制天权、制电磁权、制网权、制心权、制金权及制组合权等军事科学新概念。

7. 成功研发了七大系列国防高科技新产品(微波化学系列仪器、飞天系列健康保障品、火箭推进剂系列防护装备与救援药物、有机磷农药和神经性化学战剂中毒防治药物、三降药物与保健食品、反恐系列机动装备)，其中，飞天系列健康保障品注册了两大类共 19 个商标：太空类 10 个，包括飞天、天军、星空、神舟祥瑞、天王星、海王星、火卫一、木卫二、土卫六、军王星；强军类 9 个，包括：强军康、眠尔康、钙维康、钙力康、军泰康、军旨康、军唐康、利军康、军王康。

特别是祥鸽系列微波化学仪器和飞天(航天)系列健康保障品两大类高科技产品，分别荣获中国产学研合作创新成果一等奖和中国发明协会发明创业成果一等奖，已经推广军民两用，成为我国民族产业的知名品牌，产生了显著的军事经济社会效益。

8. 大力倡导八大系列交叉边缘新学科，如下所示。

(1) 比较论系列：除了比较文学、比较解剖学等外，比较化学、比较哲学、比较政治学、比较社

会学、比较生物学、比较人类学、比较考古学、比较历史学、比较地理学、比较天文学、比较宇宙学、比较人工智能学、比较网络学等。

(2) 组合论系列：除了组合数学外，组合化学、协同组合化学、广义组合化学、组合社会学、组合生物学、组合仪器学、组合宇宙学等。

(3) 统一论系列：除物理学统一论、几何学统一论(欧几里德几何学)外，还主张化学统一论、生物学统一论、神经科学统一论等。

(4) 地(金)缘论系列：除地缘政治学外，地缘人类学、地缘生物学、地缘语言学、地缘经济学、地缘社会学、地缘法律学(比较法学)、地缘军事学、天缘生物学、天缘经济学、金缘政治学等。

(5) 力学系列：除传统的经典力学即牛顿力学、分析力学即拉格朗日力学、电动力学、统计力学、量子力学、材料力学、地质力学等外，政治力学、经济力学、社会力学、心理力学、军事力学、文化力学等。

(6) 热力学系列：经济热力学、政治热力学、社会热力学、天体热力学和宇宙热力学等。

(7) 网络系列：除网络战争学(网战、网络空间战)外，网络社会学、网络经济学、网络政治学、神经网络学、网络计算学、网络药理学等。

(8) 其它系列：社会生物学、生物社会学等，控度论、经济控制论、社会控制论、生物控制论等，社会进化论、文化进化论等，社会协同论、文化协同论等，分子社会学、分子心理学、分子美食学、分子文物学或分子考古学等等。

指导培养博士后、博士研究生和硕士研究生共 88 名，部分同志已留学海外，部分同志已成长为祖国社会主义建设的栋梁之才。

9. 创立著名的胡氏九大公式，包括胡氏公式(核磁共振)、胡氏方程式(不对称合成热力学)、胡氏不等式(微波化学或催化化学)、胡氏自由能方程(萃取及湿法冶金)、胡氏近平衡态方程(近平衡态动力学)和胡氏约等式(社会生物学)、胡氏生物寿命计算公式(寿命生物学)、胡氏周期元素数量计算公式(化学元素周期表)、胡氏心理力学第四定律公式(心理学)等。

推广建立了九大宇宙学原理(微宇自旋普存原理、宇宙成团普存原理、宇宙易感普存原理、天体

液滴原理、宇宙相对性原理、宇宙不完备性原理、宇宙重演律、宇宙差异律、广义马赫原理)。

先后兼任九所高等院校教授：清华大学客座教授，华中科技大学、第三军医大学、昆明理工大学、西南民族大学、青海民族大学、北京工商大学兼职教授，武汉工程大学教授，首都师范大学特聘教授。

先后担任九个学会职务：中国军事未来研究会副理事长、中国医药保健研究会副理事长、中国分析仪器学会副理事长、中国化学会公共安全化学专业委员会副主任、中国化学会应用化学学科委员会委员、中国电子学会微波化学专业委员会副主任、中国化工学会微波能化工应用专业委员会副主任、中国化学会常务理事、中国能源学会常务理事。

10. 撰著或主编出版了十二部影响较广泛深远、颇受读者喜爱的著作：《协同组合化学》《比较化学－－构筑量子化学通向分子药学的桥梁》《分析样品制备》《微波卫生防护概论》《载人航天工程火箭推进剂安全科学概论》《火箭推进剂损伤应急救援工程》《航天与健康》《心理战与反心理战》《阿片受体分子药学》《微波化学研究进展》和《反恐技术方略》(后者获 2014 年中国石油与化学工业优秀出版物奖一等奖)；英文著作《催化合成和取代基效应》一部。

先后应邀到下列十个部队单位做学术演讲，受到热烈欢迎。这些单位包括：酒泉卫星发射中心、太原卫星发射中心、西昌卫星发射中心、第二十三试验训练基地、第三十一试验训练基地、第三十三试验训练基地、中国航天员科研训练中心、北京航天城、空军医学研究所、第三军医大学等。

应邀先后到下列二十所高等院校做学术报告，颇受广大师生喜爱。这些高校包括：清华大学、北京大学、北京工业大学、首都师范大学、北京工商大学、天津大学、武汉大学、武汉工程大学、湖北师范学院、中南民族大学、重庆大学、广西大学、广州大学、大连民族学院、青海民族大学、邯郸学院、西南民族大学、华东师范大学、浙江海洋大学、昆明理工大学等。

应邀到全国各地发表公众(每次几百人至几千人)科普演讲几百次，常常激动人心；多次应邀到全国学术会议或国际会议做大会或分会邀请报告。

11. 胡文祥 18 岁时就解决了一大世界难题：推导出了宇宙中化学元素个数的极限值 138。26 岁解决了两个世界化学难题：一是在归纳总结磷－31 核磁共振化学位移变化五条经验规律基础上，创立了重核核外电子云球对称性屏蔽效应新原理，并依此建立了各类有机磷酸酯 P-31 NMR 化学位移计算方程。二是在建立双环磷酸酯模型基础上，成功分离了有机磷化合物取代基的极性与空间效应，解决了这一物理有机化学领域难题，建立了有机磷酸酯萃取分离金属离子线性自由能关系。37 岁解决了人类

寿命到底可以延长多久这一世界难题，在现有基因结构基本不变的前提下，人类个体理想的最长寿命可望达到 225 岁。

12. 先后荣获国家科技进步二等奖 2 项(排名第一)，军队科技进步一等奖及其他省部级科技进步一等奖或者技术发明一等奖 4 项(排名第一)，军队科技进步二等奖和国防科工委科技进步二等奖共 9 项、军队科技进步三等奖 32 项。发表中英文学术论文 626 篇、出版著作 30 部，个人论著数量和获奖数量居全军之首。

获得国家或国防发明专利 35 项，成功主持研发了多个高科技产品，配发相关航天部队和联合国维和部队。

荣获中国化学会优秀青年化学奖，中国物理学会王天眷波谱学奖，政府特殊津贴，中国科协“求是”杰出青年实用工程奖，总装载人航天工程创新二等奖，科学中国人年度人物、杰出青年科学家奖，荣聘北京市特聘教授。

所获国务院、中央军委及北京市政府奖励现价值总额超过了两个诺贝尔奖金之和。

荣立了个人三等功 1 次、个人二等功 1 次和集体二等功 2 次。

Resume of Wenxiang Hu

Basic Information

Wenxiang Hu, doctoral degree, professor, doctoral supervisor, researcher of the PLA Strategic Support Force, and president of Beijing Shenjian Tianjun Academy of Medical Sciences

Educational Experience

2012-2013 Theory Class for Party and Government Cadres, Peking University

December 2002 Visiting to Europe

2001-2002 EMBA class of Guanghua School of Management, Peking University

January-March 1999 Visiting scholar at Massachusetts Institute of Technology

December 1997 Visiting to Hong Kong University of Science and Technology and the Hong Kong Troops

1985-1989 Doctor of Science, President of Graduate Union, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

1982-1985 Master of Engineering, The Fourth Institute of the General Staff Academy of Chemical Defense

1982-1984 Studying basic postgraduate courses in School of Pharmacy, Department of Medicine, Peking University (formerly Beijing Medical University)

July-September 1983 Chemical Dynamics Seminar, Department of Chemistry, Peking University and Ministry of Education

1978-1982 Bachelor of engineering, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology

Work Experience

2016 up to now Researcher of the Aerospace Systems Department of the PLA Strategic Support Force, and president of Beijing Shenjian Tianjun Academy of Medical Sciences

2006-2015 Specially appointed professor of Beijing Municipality, director of Institute of Physical Organic and Medicine Chemistry, Capital Normal University, and researcher of PLA General Armaments Department

1996-2005 Researcher, director and party secretary of the Military Medical Research Institute of PLA General Armaments Department, and rank of senior colonel

May 2003 Candidate of academician of Chinese Academy of Engineering

1989-1995 Research assistant, associate researcher and secretary of Pharmaceutical Chemistry Committee of Academy of Military Medical Sciences

Academic Achievements

With aerospace military medicine and organic medicinal chemistry as the main axis and with philosophy and cosmology as the two wings, Professor Wenxiang Hu has made a series of remarkable achievements in the interdisciplinary innovative research and exploration. Some are summarized in the following major aspects.

1. He established a series of new interdisciplinary disciplines represented by comparative chemistry and organic microwave chemistry etc.

2. He put forward two unified theories (the theory of spirituality and neurotransmitter unification and the unified basis for important formulas of physical chemistry), and two principles of pharmacology (generalized electron isosterism principle and principle of quantum pharmacology or quantum enzymology).

3. He discovered three pharmaceutical laws (functional law of anticholinergic drug with anti-nicotic activity, natural drug holographic biological law, and law of pharmacophore combination), three rules (four atomic rules, selectivity rule for organic chemical reaction, and selection rule for organic ion reaction catalyst), three major effects (F orbital ligand field effect, the tunnel effect of electrons in DNA, and non-classical transannular hyperconjugation effect), and put forward three new concepts of philosophy or social sciences (Accessing to true knowledge through discussion, multi-anglelaw, and the post-communist era); some new arguments for disciplines other than organic and medicinal chemistry are collected in the published three volumes of *Qianqiao Feimeng*. In spare time he also co-authored three theme songs (“Follow You—a Song Consecrated for the 18th CPC National Congress”, “The Song of the Warriors against terror” and “Oriental Charm—a Song Consecrated for the 19th CPC National Congress”), which were respectively published on military satellite TV and the major websites in China.

4. He bears four astrophysical viewpoints (viewpoint of finite cosmic element, viewpoint of earth

expansion, viewpoint of new reasons of continental drift, viewpoint of solar activity affecting world peace), put forward four “generalized” concepts (generalized philosophy, generalized combinatorial chemistry, generalized enzyme and generalized DNA), developed four combinatorial methodologies (combinatorial theoretical calculation, combinatorial molecular design, combinatorial catalytic synthesis, and combinatorial screening method). He has vigorously promoted the development of relevant disciplines in both depth and breadth.

5. He predicted the existence of five field waves (weak wave, strong wave, superstring wave, repulsive wave and the fifth kind of field wave, just like the gravitational wave predicted by Einstein, which may be detected by human beings within a hundred years); He is Chief editor of five international academic journals: *Pharmaceutical Chemistry*, *Microwave Chemistry*, *Comparative Chemistry*, *Interdisciplinary Science Letters*, *Synthetic Chemistry Research*. Successively serves as the editorial board member *of* many academic journals such as *Chemical Bulletin*, *Chinese Journal of Pharmaceutical Chemistry*, *Scientific American Chinese Edition*, *Chinese Medical Journal and Journal of Wuhan Institute of Technology*. He put forward the regional theory of five parallel lines for the geographical distribution of China’s large earthquakes.

6. He successively launched or held a series of academic conferences, such as the “national rocket propellant academic conference”, “national conference on stealth functional materials”, “national conference on microwave chemistry, Chinese chemical society”, “national conference on analytical sample preparation”, “national conference on chemistry in public safety”, and “international academic seminar on new drug development in the post-genome era”; On the basis of the control of sea, land and air, he proposed some new military scientific concepts, such as the control of sky, the control of electromagnetism, the control of net, the control of mind, the control of gold and the control of combination.

7. He successfully developed 7 series of high-tech new products in national defense (microwave chemistry series instruments, flying series health-care products, rocket propellant series protective equipments and rescue medicines, organophosphorus pesticide and neurochemical warfare agents poisoning prevention medicines, drugs and health-care food of reducing three major indexes (hypertension, hyperglycemia and hyperlipidemia), and anti-terrorism series mobile equipments).

Among them, a total of 19 trademarks of two categories were registered in the flying series health-care products, namely, 10 in space category: Flying sky, Space force, Starry sky, Shenzhou Auspicious, Uranus, Neptune, Phobos, Europa, Titan and Junwang Star; 9 in strengthening army category: Qiangjunkang, Mianerkang, Gaiweikang, Gailikang, Juntaikang, Junzhikang, Juntangkang and Junwangkang.

Especially two major categories of high-tech products, namley, Xianghu series of microwave chemical instruments and flying (space) series health-care products, have been promoted to the military and civilian

use, becoming a famous brand in China's national industry and making significant military, economic and social benefits.

8. He vigorously advocates eight series of new interdisciplinary disciplines as shown below:

1) Comparative theory series: in addition to comparative literature and comparative anatomy, he advocates comparative chemistry, comparative philosophy, comparative politics, comparative sociology, comparative biology, comparative anthropology, comparative archaeology, comparative history, comparative geography, comparative astronomy, comparative cosmology, comparative artificial intelligence study and comparative network study, etc.

2) Combinatorial theory series: in addition to combinatorial mathematics, he advocates combinatorial chemistry, synergistic combinatorial chemistry, generalized combinatorial chemistry, combinatorial sociology, combinatorial biology, combinatorial instrumentation and combinatorial cosmology, etc.

3) Unified theory series: apart from unified theories of physics and geometry (Euclidean geometry), he also advocates unified theories of chemistry, biology and neuroscience, etc.

4) Geo-(gold-) theory series: in addition to geopolitics, he advocates geo-anthropology, geo-biology, geo-linguistics, geo-economics, geo-sociology, geo-jurisprudence (comparative law), geo-military science, astrobiology, astroeconomics and gold-politics, etc.

5) Mechanics series: apart from the traditional classical mechanics, namely Newtonian mechanics, and analytical mechanics, namely Lagrangian mechanics, electrodynamics, statistical mechanics, quantum mechanics, material mechanics, and geological mechanics, etc., he advocates political mechanics, economic mechanics, social mechanics, psychological mechanics, military mechanics, cultural mechanics, etc.

6) Thermodynamics series: economic thermodynamics, political thermodynamics, social thermodynamics, celestial thermodynamics and cosmic thermodynamics, etc.

7) Network series: in addition to network warfare (cyber warfare and cyber space warfare), he advocates network sociology, network economics, network politics, neural networks, network computing, and network pharmacology, etc.

8) Other series: sociobiology, bio-sociology, control theory, economic control theory, social control theory, biological control theory, social evolutionism, cultural evolutionism, social and cultural synergism, molecular sociology, molecular psychology, molecular gastronomy, the science of molecular cultural relics or molecular archaeology, etc.

Besides, he has guided and trained a total of more than 88 postdoctoral, doctoral and postgraduate students, some of whom have studied abroad, and some of whom have grown into pillars of the socialist construction of the motherland.

9. He founds famous Hu's nine formulas, including Hu's formula (NMR), Hu's equation (asymmetric synthesis thermodynamic), Hu's inequality (microwave chemistry or catalytic chemistry), Hu's free energy equation (extraction and hydrometallurgy), Hu's near-equilibrium equation (near equilibrium dynamics) and Hu's approximate equation (social biology), Hu's biological life calculation equation (lifebiology), Hu's periodic element quantity calculation formula (chemical element periodic table), Hu's fourth law of psychological mechanics formula (psychology), etc.

In addition, he promotes and establishes 9 cosmological principles (the principle of universal self-rotation of the universe, the principle of universal formation, the principle of universal susceptibility, the principle of celestial droplets, the principle of universal relativity, the principle of universal incompleteness, the law of universal recurrence, the law of universal difference and generalized Mach principle).

He has served as a professor in 9 institutions of higher learning: visiting professor of Tsinghua University, and adjunct professor of Huazhong University of Science and Technology, The Third Military Medical University, Kunming University of Science and Technology, Southwest University for Nationalities, Qinghai University for Nationalities, Beijing Technology and Business University, professor of Wuhan Institute of Technology, and specially appointed professor of Capital Normal University.

Besides, he held positions in 9 academic societies: vice president of the Chinese Society for Future Military Studies, vice president of Chinese Medicine and Health-Care Research Association, vice president of China's Analytical Instruments Society, deputy director of Professional Committee of Public Safety Chemistry of Chinese Chemical Society, member of Applied Chemistry Discipline Committee of Chinese Chemical Society, deputy director of Professional Committee of Microwave Chemistry of Chinese Electronic Society, deputy director of Professional Committee of Microwave Chemical Application of Chemical Industry and Engineering Society of China, standing director of Chinese Chemical Society, and standing director of China Energy Society.

10. He has published 12books which are widely influential and quite popular with readers as compiler or editor, namely, *Collaborative Combinatorial Chemistry*, *Comparative Chemistry—Building a Bridge between Quantum Chemistry and Molecular Medicine*, *Analysis Sample Preparation*, *An Introduction to Microwave Health Protection*, *Introduction to Safety Science of Rocket Propellant for Manned Space Engineering*, *Rocket Propellant Damage Emergency Rescue Project*, *Aerospace and Health*, *Psychological Warfare and Anti-psychological Warfare*, *Opioid Receptor Molecular Medicine*, Progress in Macrowave

Chemistry and *The Strategy of Anti-Terrorism Technology* (the latter won the first prize of excellent publication award of China petroleum and chemical industry in 2014). Besides, he writes *Catalytic Synthesis and Substituent Effect* in English.

He was invited to make academic speeches in the following ten units, which were warmly welcomed: Jiuquan Satellite Launch Center, Taiyuan Satellite Launch Center, Xichang Satellite Launch Center, the 23rd Test and Training Base, the 31st Test and Training Base, the 33rd Test and Training Base, China Astronaut Scientific Research and Training Center, Beijing Space City, Air Force Medical Research Institute, and the Third Military Medical University.

In addition, he was invited to make academic reports in the following 20 institutions of higher learning: Tsinghua University, Peking University, Beijing University of Technology, Capital Normal University, Beijing Industry and Commerce University, Tianjin University, Wuhan University, Wuhan Institute of Technology, Hubei Normal College, Central South University for Nationalities, Chongqing University, Guangxi University, Guangzhou University, Dalian Nationalities University, Qinghai University for Nationalities, Handan College, Southwest University for Nationalities, East China Normal University, Zhejiang Ocean University, Kunming University of Science and Technology, which are quite popular with teachers and students.

He was invited to give hundreds of exciting popular science lectures to the public (hundreds to thousands of people at a time) all over China.

He was invited to attend national academic conferences or international conferences for many times.

11. At the age of 18, he solved one of the world's most difficult problems: he deduced the extreme number (138) of chemical elements in the universe.

At the age of 26, he solved two difficult chemical problems in the world: first,on the basis of summarizing 5 empirical rules of the chemical shift change of p-31 nuclear magnetic resonance, he established the new principle of symmetrical shielding effect of heavy nucleus and external electron cloud, and then established the calculation equation of chemical displacement of various organic phosphate ester P-31 NMR.

Second, on the basis of the establishment of the bicyclic phosphate ester model, he successfully separated the polar and spatial effects of the substituent groups of organophosphorus compounds, solving the problem in the field of physical organic chemistry, and establishing the linear free energy relationship of metal ion separation by organic phosphate ester extraction.

At the age of 37, he solved the world puzzle how long human life expectancy could be extended. He

argued that the ideal maximum life span of an individual human could be expected to 225 under the premise that the existing genetic structure was basically unchanged.

12. He won 2 items of the second prize of national scientific and technological progress award (ranking first), 4 items of the first prize of military science and technology progress award and the first prize of other provincial science and technology progress award or technical invention award (ranking first), a total of 9 items of the second prize of military science and technology progress award and the second prize of scientific and technological progress award endowed by the Commission of Science and Technology for National Defense, and 32 items of the third prize of military science and technology progress award.

He has published 626 academic papers in both Chinese and English, and published 30 books, with the largest number of individual works and with the awards ranking first in the whole army. Furthermore, he has obtained 35 national or national defense invention patents, successfully presided over the research and development of a number of high-tech products, which are deployed to relevant space forces and United Nations peacekeeping forces.

He was awarded the Outstanding Youth Chemistry Award by Chinese Chemical Society, Wang Tianjuan Spectrum Science Award by Chinese Physical Society, special government allowance, Practical Engineering Award of “Seeking Truth” Outstanding Youth by China Association for Science and Technology, the second prize of innovation of final assembly manned space engineering, and Chinese scientist of the year, outstanding young scientist award.

The total value of the awards he gets from the State Council, the Central Military Commission and Beijing Municipal Government exceeds that of two Nobel prizes. Additionally, he was awarded individual third-class merit once, individual second-class merit once and collective second-class merit twice.

前言

根据当前流行的宇宙大爆炸膨胀理论，早在 138 亿年前，微波在宇宙创生初期就诞生了，据说，现普遍存在各处的 3K 微波背景辐射是宇宙大爆炸理论的依据之一。微波的广泛而重要的应用应该是 20 世纪通讯和军事迫切需求所催生的。

化学起源于炼金术时代，自那时起至 20 世纪中叶，近千年来，人类都是用传统加热的方法来促进物质发生变化(生成新物质的变化称为化学变化，否则为物理变化)，即使到了化学较繁荣的李比希时代，这一状况仍未有任何改变。随着二十世纪中叶世界科技大发展，在军事领域作用极大的微波技术开始进军化学领域，引发了化学相关领域的革命性变化。

早在 1952 年，H. P. Broida 等用形成微波等离子体的办法以发射光谱法测定了氘同位素的含量，之后又测定了氮的稳定同位素，从而开创了微波等离子体原子发射光谱分析的新领域。20 世纪 60 年代后，微波等离子体用于合成材料取得了巨大成功，包括金刚石、多晶硅、氮化硼等超硬材料，有机导电膜、超细纳米粉体材料，蓝色激光材料 c-GaN，单重激发态氧 $^1O_2$ 的合成；高分子材料的表面修饰和微电子材料的加工等，其中不少现已形成了规模产业。

有机微波化学的发展要晚许多年。胡文祥早在 1984 年在世界上首先萌生了这个概念，1985 年考入中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位、师从我国著名有机化学家袁承业先生后，立即用微波、超声波催化有机磷酸酯水解和酯化反应，取得了很好的效果。稍后的 1986 年，法国化学家 Gedye R 等开始用微波催化酯化、水解、氧化和亲核取代等反应。从此以后，有机微波化学就蓬勃发展起来了，逐渐形成了有机化学和药物化学中的热门交叉分支学科和研究领域。

值得指出的是：选择微波化学反应的介质也非常重要，极性溶剂和离子液体是微波吸收的良好载体。前者常随温度升高而微波吸收能力减弱，后者往往相反，随着温度升高，微波吸收能力有所增强。要根据具体反应情况，参考溶剂的介电常数或偶极矩，来选择反应介质。要避免选择高能键的化合物如炸药和单质金属导体等来进行微波化学反应！

此外，微波技术在物理化学、无机化学、分析化学、生物化学、材料化学、环境化学、石油化工、冶金化工等诸多领域应用也愈来愈广泛，不断产生深远影响。

微波或超声波等单一物理催化方法的建立，大大改变了原有化学催化的面貌，实现了催化方法技术的第一次飞跃。

胡文祥早在 20 世纪 80 年代和 90 年代，大力倡导比较学与比较化学、组合学与组合化学及广义组合化学，指导北京祥鹄科技发展有限公司在世界上率先研制成功了微波、超声波、紫外光、红外光组合催化仪并投入市场，受到广泛欢迎和好评。组合物理催化方法的建立，实现了催化方法技术的第二次飞跃。

在组合物理催化技术的同时，胡文祥博士还马不停蹄，于 20 世纪 80 年代末期至 90 年代早期，积极倡导物理催化技术与化学催化、生物催化方法的组合运用，使一些通常条件下认为不可能发生的化学反应或者进行得很慢的反应，变成了可能或快速完成。物理、化学、生物催化组合方法的建立，实现了催化方法技术的第三次飞跃。

京东祥鹄微波化学联合实验室积极运用微波化学及其组合技术方法，取得了骄人的科研成就。其主要相关研究成果，分别获得国家科技进步二等奖 2 项，省部级技术发明一等奖、科技进步一等奖和军队科技进步一等奖 3 项，军队科技进步奖二等奖和国防科工委科技进步二等奖 2 项，有力推动了我国相关领域的快速发展。

回顾以往，胡文祥之所以能在世界上于 1985 年首创有机微波化学，不仅源于其数理基础比较好，更是由于他对物理“波”的热爱和着迷！惠更斯波、电磁波、德布罗意物质波、引力波……令人目不暇接，波谱奥秘多，三波(核磁共振波谱学、微波化学、预言五种力场波)当自强。

传统观点认为：核磁共振屏蔽效应主要由电子云密度决定，其化学位移的高低场取决于核外电子云密度的大小。胡文祥在中国科学院上海有机化学研究所做博士论文期间发现，对许多重核核磁共振化学位移来说，许多情形与此不一致，甚至是相反。经过深入探讨，他总结了有机磷化合物 ^{31}P 核磁共振化学位移变化的五条经验规律，进一步发现了决定重核磷化学位移变化的不是磷核外电子云密度，而是磷核外的电子云球对称性，据此建立了计算各类有机磷化合物化学位移的统一方程。这一方程被称为“胡氏公式”，得到了广泛应用，并被知名有机化学家、中国科学院院士赵玉芬教授编进清华大学研究生教材《元素有机化学》一书中。科研成果“有机磷酸酯 $^{31}PNMR$ 化学位移及谱构关系研究”于 1996 年获得了军队科技进步二等奖。由于对核磁共振波谱学研究的突出贡献，他于 1996 年荣获中国物理学会颁发的天王眷波谱学奖，成为历次获奖者中唯一一位非波谱专业的获奖专家。

胡文祥在世界上首创有机微波化学及其组合化学，建立的微波催化不等式，及大力支持北京祥鹄

科技发展有限公司成功研发了二十多种祥鹄微波化学系列仪器与组合仪器，满足国内外市场需求，产生了良好的经济社会效益，有力推动了相关领域的科技进步。科研成果“微波化学系列仪器研制及其应用研究”，于 2015 年荣获中国产学研合作创新成果一等奖。在此之前，采用微波化学方法进行的相关开创性研究成果，已荣获国家科技进步二等奖和军队科技进步一等奖及省部级技术发明一等奖共 5 项。2017 年，在汉斯出版社的大力支持下，创办了中文国际网上学术期刊《比较化学》《交叉科学快报》《微波化学》。2019 年出版《微波化学进展——京东祥鹄微波化学联合实验室微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集》。

在宇宙学方面，胡文祥建立和推广了九大宇宙学原理：微宇自旋普存原理、宇宙成团普存原理、宇宙易感普存原理、天体液滴原理、宇宙相对性原理、宇宙不完备性原理、宇宙重演律、宇宙差异律和广义马赫原理。尤其是 2016 年大年初五，美国宣布引力波的发现激发胡文祥教授大胆地预言了人类尚不知道的五大力场波：弱力波、强力波、斥力波和超弦波及第五种力场波的存在，就像爱因斯坦预言的引力波那样，百年内有可能被人类探测到并引发相关领域的革命性变化。三波相关研究重大进展，有可能多次荣登诺贝尔奖领奖台。

本书收集了我国知名航天军事医学和有机微波化学专家胡文祥教授领导的京东祥鹄微波化学联合实验室，在微波化学相关领域辛勤耕耘近四十年所取得的主要学术成就，包括荣获国家和军队、省部级一、二等科研成果奖目录，相关国家和国防发明专利目录，相关国家软件著作权目录，出版相关著作目录以及非保密研究内容公开发表的部分论文，也涉及到材料制备、微波消解、天然产物微波萃取等相关学科领域，仅供参考。不妥之处，敬请广大读者批评指正！

同时，我们想借此机会，呼吁广大科教工作者和相关产业科技人员，尤其是中轻年学者，积极应用微波化学等新的技术方法，在相关领域不断创造惊人业绩，大力推动我国的科技进步和社会发展。

微波化学领域相关成果、专利和软件著作权及著作目录

1. 相关省部级二等奖以上科技成果奖目录

成果名称	奖励等级	胡教授排名	年份
特殊性能化合物设计合成方法及应用工程研究	**国家科技进步二等奖**	第一	2002
航天发射火箭推进剂监测防护及应急救援应用工程	**国家科技进步二等奖**	第一	2003
特殊性能化合物设计合成方法研究	**军队科技进步一等奖**	第一	2001
芳香重氮甲烷与酰氯类荧光探针的设计合成研究	**国防科工委科技进步二等奖**	第一	1998
物理和生物催化在有机药物化学中的应用 及催化原理研究	**军队科技进步二等奖**	第一	1999
微波化学系列仪器研制及其应用研究	**中国产学研合作创新成果一等奖** (相当于省部级科技进步一等奖)	第一	2015
褪黑素的合成及其在生物钟调控中的应用	**中国发明协会** **发明创业成果一等奖** (相当于省部级技术发明一等奖)	第一	2018
飞天系列健康保障品研制及其应用	**中国产学研合作创新成果一等奖**	第一	2019

国家科学技术进步奖

证　书

为表彰国家科学技术进步奖获得者，特颁发此证书。

项目名称：特殊性能化合物设计合成方法及应用工程研究

奖励等级：二　　等

获 奖 者：胡 文 祥

中华人民共和国国务院

2003 年 1 月 31 日

证书号：2002-J-245-2-01-R01

国家科学技术进步奖

证　书

为表彰国家科学技术进步奖获得者，特颁发此证书。

项目名称：航天发射火箭推进剂监测防护及应急救援应用工程研究

奖励等级：二　　等

获 奖 者：胡 文 祥

中华人民共和国国务院

2004 年 1 月 20 日

证书号：2003-J-245-2-07-R01

为表彰在促进军队科学技术进步工作中做出贡献者，特颁发此证书，以资鼓励。

获奖项目：特殊性能化合物设计合成方法研究

奖励等级：军队科技进步壹等奖

获 奖 者：胡文祥

奖励日期：2001 年 9 月

证 书 号：2001LJ1001-1

中国人民解放军总装备部

为表彰在国防科学技术进步工作中做出重大贡献者，特颁发国防科工委科学技术进步奖证书，以资鼓励。

获奖项目：芳香重氮甲烷及酰氯类荧光探针的设计合成研究

奖励日期：一九九八年十月

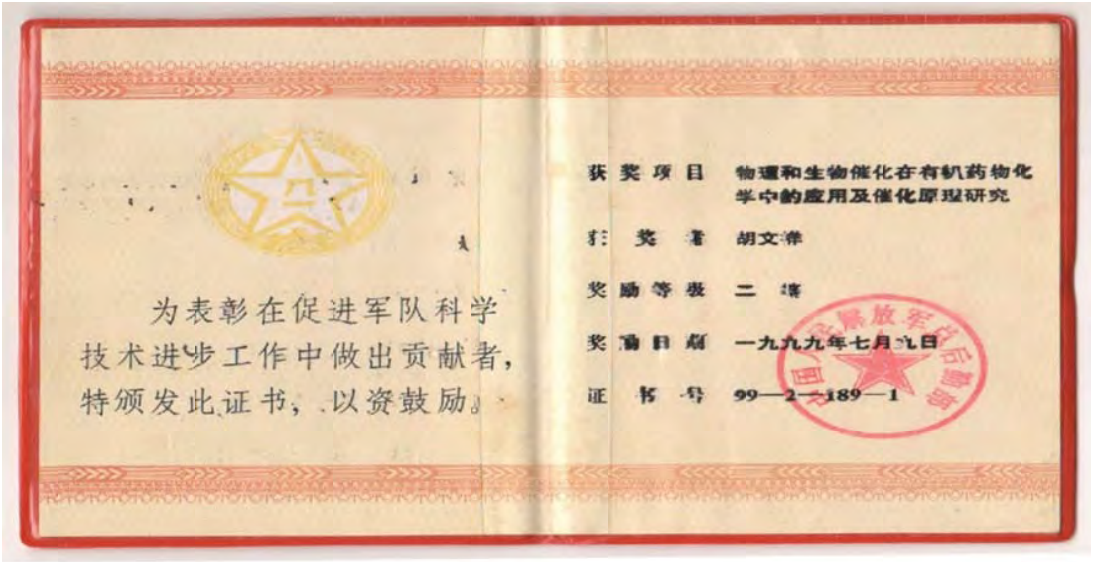
证 书 号：980121-1

WEIJIJIANG

奖励等级：国防科工委科技进步贰等奖

获 奖 者：胡文祥

国防科学技术工业委员会
科技进步奖评审委员会



为表彰在促进军队科学技术进步工作中做出贡献者，特颁发此证书，以资鼓励。

获 奖 项 目　物理和生物催化在有机药物化学中的应用及催化原理研究

获 奖 者　胡文祥

奖励等级　二 等

奖励日期　一九九九年七月九日

证 书 号　99—2—189—1

中国人民解放军总装备部

证　书

国科奖社证字第0191号

北京祥鹏科技发展有限公司、首都师范大学物理有机与药物化学研究所

经评审，你单位申报的“微波化学系列仪器研制及应用研究”，被授予2015年中国产学研合作创新成果一等奖。

特颁此证。

主要完成人：胡文祥、杨萱平、刘明、赵志刚、宋萍、杨新伟、周鸿斌

中国产学研合作促进会

2015年12月

证书号：20156121

证　书

国科奖社证字第0123号

为表彰发明创业成果奖获得者，特颁发此证书。

项目名称：褪黑素的合成及其在生物钟调控中的应用

奖励等级：一等

获 奖 者：胡文祥（北京神剑天军医学科学院）

中国发明协会

二零一八年十二月

证书号：2018-CAICG-1-J04-1

2. 相关国家和国防发明专利目录

1) 胡文祥. 褪黑素简易合成路线[P]. 中国国防发明专利: ZL97109466.7

2) 胡文祥, 恽榴红, 曹惠生, 等. 新型微波反应器[P]. 中国专利: ZL 97201861.1

3) 胡文祥, 恽榴红, 曹晔等. 超声波回流反应器[P]. 中国专利: ZL 97214448.X

4) 胡文祥, 恽榴红, 王建营, 等. 一种稠芳醛衍生化肼类化合物的紫外或荧光检测方法[P]. 中国发明专利: ZL97119148.

5) 胡文祥, 谭生建, 陈倍让, 等. 中性补钙制剂. 中国发明专利: ZL97115225.X

6) 胡文祥, 殷建刚, 张光友, 等. 导弹卫星发射突发事故应急保障指挥车[P]. 中国专利: ZL01278780.9

7) 王建营, 胡文祥, 李银奎. 碳纤维表面超声浸渍涂覆装置[P]. 中国专利: ZL 01274731.9

8) 胡文祥, 王建营. 褪黑素的制备方法[P]. 中国国防发明专利: ZL 02101035.8

9) 胡文祥, 陆模文, 王建营, 等. 取代三环羟乙酸酯类化合物及其应用[P]. 中国国防发明专利: ZL02101018.8

10) 胡文祥, 徐楠楠, 王卓, 等. 一种降糖及降脂药物组合物及其制备方法[P]. 中国发明专利: ZL200710179390.3

11) 胡文祥, 王陆瑶, 夏龙凤, 等. 一种降脂药物组合物[P]. 中国发明专利: ZL200710063859.7

12) 胡文祥, 杨萱平. 智能微波合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL 200820079378.5.

13) 胡文祥, 杨萱平. 微波超声波组合合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL 200820079506.6.

14) 胡文祥, 杨萱平. 低温超声波合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL 200820079528.2.

15) 胡文祥, 杨萱平. 智能超声波细胞破碎仪[P]. 中国专利: ZL 201520105010.1.

16) 胡文祥，杨萱平．多用途微波化学合成仪[P]．中国专利: ZL 201520162931.1.

17) 胡文祥，杨萱平．紫外光催化平行合成仪[P]．中国专利: ZL 201520154843.7.12.

18) 胡文祥，杨萱平．智能温控双频超声波合成萃取仪[P]．中国专利: ZL 201520162932.6.

19) 胡文祥，杨萱平．微波水热平行合成仪[P]．中国专利: ZL 201520155353.9.

20) 胡文祥，杨萱平．智能温压双控微波消解仪[P]．中国专利: ZL 201520106984.1.

21) 胡文祥，杨萱平．电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪[P]．中国专利: ZL 201520106808.8.

22) 杨萱平，胡文祥，傅文杰，等．一种基于微波加热的装置[P]．中国发明专利：CN 201710938347.4.

23) 杨萱平，胡文祥，傅文杰，等．一种基于微波加热的装置[P]．中国专利: ZL 201721280009.8.

24) 杨萱平，胡文祥，胡曌玺，等．电脑管道流动式微波反应器[P]．中国专利: ZL 201820220370.X

25) 杨萱平，胡文祥，胡曌玺，等．电脑微波固化反应器[P]．中国专利: ZL 201820220350.2

26) 杨萱平，胡文祥，杨新伟，胡曌玺．智能微波消解仪(六边形) [P]．中国专利: ZL 201730609346.6

27) 杨萱平，胡文祥，胡曌玺，等．电脑双频超声波微波紫外光组合催化合成仪[P]．中国专利: ZL 201820220062.7

28) 胡文祥，邵华宙，林长江，王存文，吴云韬，李文欣．4-甲硫甲基芬太尼及其类似物[P]．中国国防发明专利: 201818012928.0

3. 相关国家软件著作权目录

1) 电脑微波超声波组合合成萃取仪控制系统

2) 祥鹄 Honeycomb 微波消解工作站控制系统

3) 祥鹄电脑微波超声波紫外光组合催化合成萃取仪控制系统

4) 祥鹄电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪控制系统

5) 祥鹄电脑微波催化合成萃取仪控制系统

6) 祥鹄电脑微波固液相合成萃取仪控制系统

7) 祥鹄电脑温压双控微波消解仪控制系统

8) 祥鹄多用途微波化学合成仪控制系统

9) 祥鹄管道流动式微波反应器控制系统

10) 祥鹄实验室微波合成反应仪控制系统

11) 祥鹄微波水热合成仪控制系统

12) 祥鹄微波水热平行合成仪控制系统

13) 祥鹄智能温控低温超声波催化合成萃取仪控制系统

14) 祥鹄智能温控双频超声波萃取仪控制系统

15) 祥鹄智能温压双控微波消解仪控制系统

16) 祥鹄紫外光催化平行合成仪控制系统

4. 出版相关著作目录

1) 金钦汉，主编．微波化学．胡文祥等参与撰著第五、七、十五章．北京：科学出版社, 1999.

2) 胡文祥，主编．微波卫生防护概论．北京：解放军出版社, 2001.

3) 阎军，胡文祥，主编．分析样品制备．北京：解放军出版社, 2003.

4) 邓勃，主编．应用原子吸收与原子荧光光谱分析．何帮平，何薇，曹晔，胡文祥参与撰著．第 11 章．北京：化学工业出版社, 2003.

5) 胡文祥, 王建营, 著. 协同组合化学. 北京: 科学出版社, 2003.

6) 李明等, 主编. 有机化学实验. 胡文祥作为编委参加撰写第五章实验 81 等内容. 北京: 科学出版社, 2010.

6') 李明等, 主编. 有机化学实验(第二版). 胡文祥作为编委参加撰写第五章实验 59, 60 等内容, 普通高等教育"十三五"规划教材, 北京: 科学出版社, 2019.

7) 胡文祥, 主编. 反恐技术方略. 北京: 化学工业出版社, 2013 (获 2014 年度中国石油和化学工业优秀出版物奖一等奖).

8) 胡文祥, 刘明著. 阿片受体分子药学. 北京: 化学工业出版社, 2014.

9) 胡文祥, 主编. 航天与健康. 北京: 中国医药科技出版社, 2014.

10) Wenxiang Hu. Catalytic Synthesis and Substituent Effect. Wuhan: Hans Publishers, 2018.

11) 胡墨玺, 王存文, 闵清, 尤进茂, 马密霞, 胡文祥, 编著. 微波化学研究进展——京东祥鹄微波化学联合实验室微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集. 武汉: Hans Publishers, 2019.

微波化学领域非保密研究内容

发表相关部分论文

DOI:10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.1993.01.019

第3卷 第1期 中国药物化学杂志 Vol.3 No.1 p.76
1993.6 总8期 Chinese Journal of Medicinal Chemistry June 1993 Sum 8

超声波技术在药物化学中的应用

胡文祥[1] 悻榴红
(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

超声技术已在工业、国防和医疗卫生事业中获得了广泛的应用,B超检查作为一种特别有效的临床诊断技术已遍及各家医院,已有专门的医学超声诊断杂志[1],现在已利用超声波来做繁杂的清洗工作。

在药物化学中,要改变反应体系的活性,通常是通过调节某些物理和化学条件来实现,如热、光、压力、催化剂等,因而发展了相应的催化技术,超高压、高真空技术以及有机光化学技术等。超声波属于机械波,与电磁波引起分子中的电子跃迁实现或改变化学反应不同,声波的频率(<16KHz)远不足以改变分子结构和键合方式。目前一般认为:超声波的"空化"作用是造成反应体系活性变化的主要原因之一。当超声波作用于液体时,介质粒子处于约为其重力10^4倍的加速度交替周期波动中,波的压缩和稀疏作用使之形成负压位相和过压位相,使借助分子间作用力连在一起的液体被"撕裂",导致微小空穴的瞬时形成、生长和崩溃,空化作用的反应体系中形成了足以引发和加速反应的局部高温高压状态。在有固体试剂参与的反应中,空化作用在其表面或其附近产生的瞬时高压将迫使反应物或溶剂进入表面微孔,随后的负压又强行将其"拉出",一些颗粒被迫自表面脱落,产生腐蚀,造成缺陷,形成反应中心。

除了空化作用外,超声波的许多次级效应,如机械振荡、乳化、扩散、击碎等,将有利于反应物的充分混合,促使反应进行,并且超声波比机械搅拌有更好的混合作用,机械搅拌只是一种方向混合,而超声波是从各个方向混合,因此超声波催化比一般相转移催化和机械搅拌更为有效地促进反应的顺利进行[2]。

近几年,我们将超声波技术用于催化有机药物荧光检测探针的合成,例如我们在合成稠环芳香重氮甲烷时,用超声波催化使不能进行的反应顺利进行了(见Fig.1).

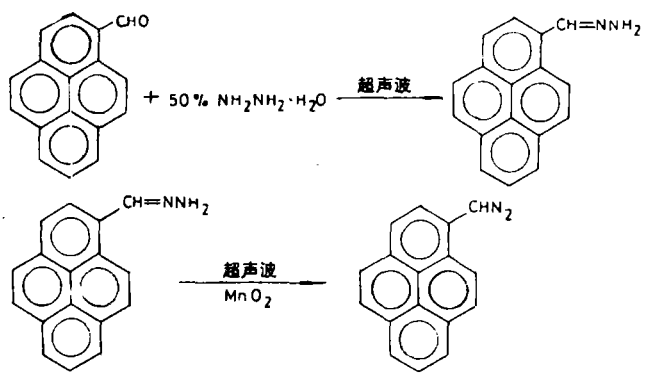


Fig. 1

类似地,超声波也能加快9-蒽甲腙的生成(见Fig.2).

这类化合物作为荧光检测探针,可在室温下超微量分析含羧基的各类药物或其它物质,包括氨基酸、多肽和蛋白质,而使活性氨基不受影响,保证了不损害这些物质的生物活性[3]。

收稿日期:1992-08-22 1)通讯联系人

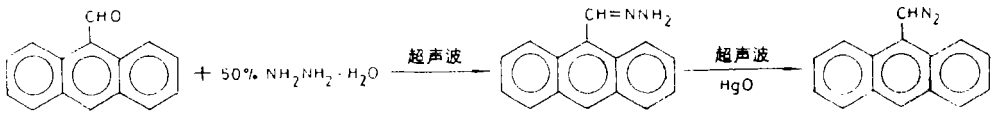


Fig. 2

我们在合成羟基药物荧光探针和抗精神病新药麦普替林的重要中间体 9-蒽丙酸时,使用超声波催化,使反应产率从30%提高到 60%以上,反应时间缩短到原来的二分之一至三分之一[4](见 Fig. 3).

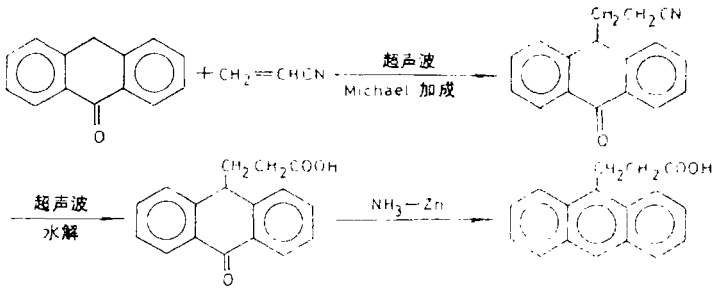


Fig. 3

我们还曾在有机磷化合物的烷基化和水解反应中,应用超声波催化提高了反应产率、缩短了反应时间[5,6](见 Fig. 4).

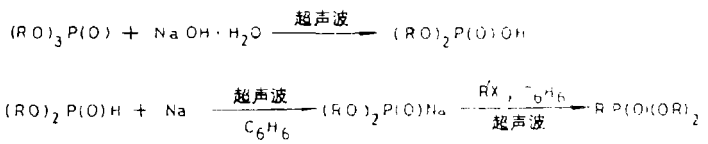


Fig. 4

对于水杨醛的合成,超声波也能发挥较好的作用,能有效地催化 Riemer-Tiemann 反应(见 Fig. 5).

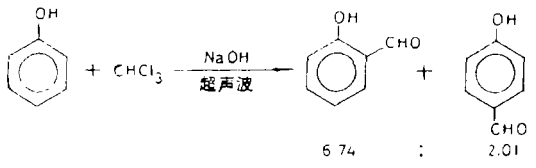


Fig. 5

同时还在草酸酯的制备、酯的水解等有机或药化反应中使用超声波催化技术,得到了较好的结果。此外金属有机化合物的制造,是超声波技术的一项很有前途的应用,含碳骨架的有机分子与金属锂和锌反应可制成医用麻醉剂;利用这门技术,人们还可以制得充有空气的微蛋白球,这可以通过向含有蛋白质的水中播放超声波的方法来制得,关于微蛋白球的各项应用研究工作正在加紧进行,如果研制掺有血红素的微蛋白球获得成功的话,将意味着人类在关于人造血的制造研究方面已取得了实质性进展[7]。

总之,超声技术在国防科研和医疗等领域获得了广泛的应用。由于超声波强烈的搅拌和"空化"作用,使其在药物化学领域也大有用武之地。我们的上述研究表明:药物或中间体的合成反应,例如 Michale 加成、水解、烷基化、醛胺(肼)缩合、芳香重氮甲烷的制备;以及在制剂学中微球的制备等等,使用超声波技术可以大大加速反应或过程的进行,甚至使一些难以进行的过程可以顺利进行,取得了较好的结果。可以预见,随着超声波技术的广泛应用和超声仪器的进一步改进,药物化学的一些面貌将大为改观,其应用前景十分广阔。超声波作为高技术之一,将在药物研究及其它领域中发挥愈来愈重要作用。

参考文献

1 中国超声诊断情报中心.中国超声医学杂志,1992;8:1
2 胡文祥.理学博士论文.中国科学院上海有机化学研究所,1988
3 胡文祥,吴海勇等.羧基药物荧光检测探针—芳香重氮甲烷的合成.北京轻工业学院优秀论文,1992
4 胡文祥,荆海强等.9-蒽羧酸类化合物的合成.北京轻工业学院优秀论文,1991
5 胡文祥,肖专政等.烷基膦酸酯的合成.中国化学会首届全国磷化学会议报告,1988
6 Hu Wenxiang, et al. Syntheses of hindered alky phosphonates and phosphonic & phosphinic acids. Chin Chem Lett, 1992;3(3):167
7 The Economist, 1991;7727:100

(上接75页)

6 Furuta K, et al. Tetrahedron Letts, 1987;28(47):5841
7 a. Katagiri N, et al. J Org Chem, 1988;53(1):226
b. Katagiri N, et al. J Chem Soc Chem Commun,1987;(19):1422
8 Rosa M, et al. Tetrahedron, 1988;44(6):1711
9 Kawanami Y, et al. Bull Chem Soc Jpn,1987;60(11):4190
10 a. Detoin A, et al. Helv Chim Acta,1991;74(1):103
b. Gouverneur U,Ghosez L. Tetrahedron:Asymmetry,1990;1:363
c. Whitesell JK,Chem Rev,1989;89:1581
11 Evans DA, et al. J Am Chem Soc,1988;110:(4):1238
12 a. Poll T, et al. Tetrahedron Letts, 1989;30(41):5595
b. Linz G, et al. Tetrahedron Letts, 1989;30(41):5599
13 Herbert W. J Org Chem,1988;53(26):6133
14 Kunz H, et al. Angew Chem Int Ed Engl,1987;26(3):267
15 a. Weibitzky O, et al. Lieb Ann Chem, 1990;267
b. Feber H, et al. Helv Chim Acta,1986;69(5):1137
c. Felber H, Dissertation Techn Univ Munchen,1988
16 Anao W, et al. J Org Chem, 1986;51:2122
17 Yoshitsugu A, et al. Chem Lett, 1987:(1):185
18 a. Takayama H, et al. Chem Pharm Bull, 1987;35:433
b. Takayama H, et al. J Chem Soc Chem Commun,1986;(9):771
19 Mehmandoust M, Tetrahedron Letts,1988;29(35):4423
20 Yoshitsugu A, et al. Synth Commun,1986;16(3):233
21 Christian M, Tetrahedron Letts,1988;29(23):2823(Fr)
22 Kishikawa K,Yamamoto M. Chem Lett,1988;(10):1623
23 Pouilhes A, et al. Tetrahedron Letts,1989;30(11):1395
24 Kouklovsky C, et al. J Am Chem Soc,1990;112(18):6672
25 Bianca F, et al. J Chem Soc Chem Commun,1988;(5):365
26 张明哲,曹立传.化学通报,1988;12:23(索引文献)
27 Ortuno RM, et al. Tetrahedron Letts,1986;27(9):1081
28 Mattay J, et al. Chem Ber,1989;122(2):327
29 a. Liu HJ, et al. Tetrahedron Letts,1991;32(8):2005
b. Ratel M, et al. J Org Chem,1985;50;1904
30 Willam G, et al. J Org Chem,1990;55(8):2391
31 a. Mehta G, et al. J Am Chem Soc, 1990;112(8):2942
b. Gopidas KR, et al. J Org Chem, 1989;54(6):1342
c. Mehta G,Padma S. J Am Chem Soc,1987;109:(23):7230
32 Gandi RP,Ishar MPS. Indian J Chem, 1989;28B(4):287
33 Waldmann H, et al. Ann Chem, 1989;(3):231

Journal of Comparative Chemistry 比较化学, 2017, 1(1), 14-22
Published Online October 2017 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/cc
https://doi.org/10.12677/cc.2017.11004

Comparative Studies and Comparative Chemistry

Wenxiang Hu[1,2]

[1]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
Email: huwx66@163.com

Received: Jul. 17th, 2017; accepted: Aug. 4th, 2017; published: Aug. 7th, 2017

Abstract

This paper discusses the basic concepts of comparative studies and comparative chemistry and their application, which is of great significance for promoting the development of interdisciplinary science.

Keywords

Comparative Studies, Comparative Chemistry, Generalized Organic Chemistry, Isolbal Analog, Principles of Celestial Droplets

比较学与比较化学

胡文祥[1,2]

[1]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹊微波化学联合实验室，北京
Email: huwx66@163.com

收稿日期：2017年7月17日；录用日期：2017年8月4日；发布日期：2017年8月7日

摘　要

本文论述了比较学与比较化学的基本概念及其应用简例，对于推动交叉边缘学科的发展具有重要意义。

关键词

比较学，比较化学，广义有机化学，等瓣类似性，天体液滴原理

文章引用：胡文祥. 比较学与比较化学[J]. 比较化学, 2017, 1(1): 14-22.
DOI: 10.12677/cc.2017.11004

Copyright © 2017 by author and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 前言

用对比、类比、相关、归纳、联想等比较学方法研究事物间的异同之处和相互影响及相互联系，可以产生许多新思想、新科学、新规律，这种比较学方法在科学研究乃至人类社会生活中占有重要地位。

科学的创造、发现、发明，新概念、新理论的产生需要才智、努力和机遇，有其偶然性、神秘性，常常认为一般人难以掌握。这里介绍的比较学说，只要在学习、工作、研究及日常生活中应用它，就会有所启迪、有所发明、有所创造、有所前进。在这种意义上，比较学也可称之谓“创新软科学”。亿万年来，人类逐渐领悟了对比区分事物。早在 19 世纪初叶创立原子分子论时代(1803 年英国的 J.Dalton，1808 年法国的 Joseph L G. Lussac，1811 年意大利的 A.Avogadro，1860 年意大利的 S.Cannizzaro 等)，对比方法就获得了广泛的应用，自然辩证法建立时已将对比方法作为科学方法学之一。通过分析对比，人们逐渐认识了自然、认识了社会，以至人类本身。然而一些领域的比较学理论如比较文学、比较法学、比较语言学、比较解剖学等都只是在 20 世纪初才产生发展起来的，这些比较学科已不仅仅是一种单纯的对比方法了，而是运用了多种方法、并且已发展成为有自己的历史、研究对象、任务和作用的独立学科了。

例如，由于各国、各民族文学很不相同，逐渐产生了它们之间的比较研究，并自成体系，形成了一个独立学科——比较文学。他采用的方法是按照“影响研究”(各种文学之间的相互影响和联系，包括渊源学、媒介学等)和“平行研究”(主要探讨并无直接关系的不同国家的文学主题、题材、文体类别、典型、风格特点等方面实际存在的类同和差异，包括主题学、类型学、形态学和比较诗学即比较批评等)的原则和要求来研究各国文学之间的相互关系、相互影响和异同之处。比较文学已作为一门独立课程在大学里讲授，比较文学教授沃尔·索因卡还获得了 1986 年诺贝尔文学奖。比较生物学也是因生物种类千差万别而产生的。许多方法如归纳方法中的求同法、求异法和剩余法都离不开比较。新学科丛书如《比较思想论》、《比较政治学》、《比较政治学分析》等都已出版。但是这些比较学科还没有作为教程在大学里讲授，已出版的一些比较科学著作中还没有系统应用比较学，许多精彩的内容、思想没有挖掘出来；令人遗憾的是，许多学科本身及学科之间的比较学迄今尚未建立起来，更谈不上比较学说的一般理论了。

2. 比较学概念

给一个学科下一个十分完备、准确的定义是十分困难的(恩格斯曾经讲过：绝对的分明和无条件的界限是不存在的)，往往也没有这个必要。许多概念是经过数十年、数百年后才逐渐得到阐明的，即使明确了，随着时间的推移和事物的发展，概念的内涵和外延也会发生变化。如化学中的元素周期律的实质、“活化能”概念，物理学中的“波粒二象性”，热力学总的“熵”的概念(1979 年度诺贝尔物理学奖获得者普利高津在 1989 年还说：“什么是熵？不可能做一个完备的描述”)，文学中的比较文学(至今没有一个确切的定义)等都是如此。所谓比较学，就是利用对比、类比、相关、归纳、推广、联想学等方法，采用直接比较和渗透比较等方式来研究事物间的异同之处和相互影响、相互联系的科学。比较学方法大致可分为两类即直接比较和渗透比较。直接比较法：按同一概念或同一标准划分的类别之间可直接比较，包括平行比较和归纳比较方法等，还包括相似性、重演性、对称性、全息律、美学原则、相异性、分析论、统一论等。渗透比较法：按不同概念或不同标准分类成的各类别因素之间的相互渗透、相互联系、相互影响、相互借鉴等，主要包括相关研究(因果关系)和渗透研究即不同学科、方法、思想的结合和渗透，

这样可以产生许多新思想、新学科(边缘学科)。

比较空间：在比较学理论中，可将要研究的主要对象划分为不同的比较空间，广义的比较空间是无所不包的。对特定的研究内容与研究对象划分的比较空间为基空间，由一个以上基空间组成的比较空间为复空间，基空间是随着研究的对象不同而变化的，如比较物理学与化学，则物理学为一基空间，化学为一基空间，但是在化学中研究各分支化学如有机、无机、分析、物化等之间的比较，化学就为一复空间。两者之间的比较可称为二维比较，三者之间的比较称为三维比较，还有多维比较。因此将来可以用数学语言、数学方法(如集合论、群论、几何学、函数论及模糊数学等)来叙述比较学，使之精确化、定量化或计算机化。

比较学研究范畴包括自然科学、社会科学、思维科学等各个学科领域及它们之间的边缘学科。例如，比较哲学、比较法律学、比较政治学、比较语言学、比较宗教学(神学)、比较伦理学、比较天体学(宇宙学)、比较地质学、比较考古学、比较海洋学、比较气象学、比较历史学、比较地理学(如政治地理或地缘政治学、经济地理学等)，比较军事学、比较经济学、比较社会学、比较新闻学、比较心理学、比较文学、比较美学、比较艺术(比较表演学、比较音乐等)、比较化学、比较生物学(人类学)、比较医学(解剖学、内分泌学、药理学、生理学)、比较模糊学、比较物理学、比较数学等。例如将力学与社会(或自然)科学有关学科可进行比较学研究，可以形成社会力学、政治力学、经济力学、心理力学等一系列新学科。

每门学科各分支学科本身及其之间的比较学，社会科学中各分支学科本身及其之间的比较学，自然科学中各分支学科本身及其之间的比较学，社会科学与自然科学各学科之间的比较学，学科历史的比较学(时代背景的比较，过去、现在、将来的比较)，学科地理的比较学(不同国家、不同民族、不同人研究学科的比较)……

这样看来，比较学不是一个单一的学科而是一个巨大的“学科群”，而且每个分支比较学科有可能形成一个“小”的学科群，这么广阔的范围、这样丰富的内容是靠一篇专论或一本专著写不完的。建立一门新学科是一项相当艰巨的工程，建立“学科群”更加艰巨。笔者以《比较学和比较化学》为题在上海生命科学青年科技作品交流会(1987 年 11 月 7 号)上发表演讲并获一等奖(见上海科技报)，引起了大家极大的兴趣。许多专家提出了许多有益的建议，包括建议比较时应加些“边界条件”，这是一个好主意。由于可比的东西可进行直接比较；任何事物都具有某些可比性；不可比的可找到它们之间的某些联系等，因此在比较学研究中加“边界条件”(即限定条件)，这些条件不是苛刻的而是宽松的，是容易达到和满足的。

在比较学中可以运用现代科学的各种知识和经验，可以产生许多新思想、新学科。比较学提供了研究不同学科、分科之间的关系和异同点的新途径。科学发展史上许多最伟大的成就，都是自觉或不自觉地应用了比较学思想的。例如，达尔文将生物界与马尔萨斯《人口论》中关于优胜劣汰的思想进行比较，创立了“物竞天择，适者生存”的生物进化学说；人脑与机器的比较产生了电子计算机(仿生学与逆仿生学)；物理学上物质波概念和量子力学的产生，麦克斯韦电磁场统一方程以及现代系统论(包括一般系统论、灰色系统论、一般生命系统论和系统动力学)、控制论、信息论、突变论、相对论、广义进化论等无一不是从比较思想而来。尤其是德国理论物理学家赫尔曼•哈肯博士创立的协同论(学)，更加闪耀着比较思想的光辉，它采用不同领域分析类比的方法研究各种复杂系统共同演化规律，是一门以研究完全不同类型的系统(物理、化学、生物、社会)中存在的某种共同本质特征为目的的综合性横断学科，它不仅是自然科学研究的前沿课题，而且对社会科学的发展有着重大的意义。伟大的科学巨匠牛顿曾将苹果下落与月亮绕地球旋转联系起来，发现了万有引力定律。赢得了“电学之牛顿”称誉的法国科学家安培从小读过一篇关于音乐与数学的谐调关系的文章(和谐学涉及规律性和联系性)，对他日后的科学思想和实践产生了巨大影响，他对自然现象之间的关联产生兴趣，使他成了首先认识到电力与磁力之间的科学家之一。如果自觉强化比较学思想，随时会有新的创造。

比较学将在 21 世纪繁荣兴旺起来，从下列三个方面可以得到充分说明：1) 现在一些比较学科正在产生，如比较化学，比较政治学、比较新闻学等方兴未艾，再过十几年，产生的比较学科就更多；2) 21 世纪是新思想和许多边缘学科兴起的世纪，而比较学中的直接比较法和渗透比较法等能产生许多新思想、新学科，因此将受到热烈欢迎；3) 在一般比较学产生以前，边缘学科的创立具有一定的盲目性，从比较学可以较容易产生边缘学科，因此它是创立边缘学科的行动指南，在 21 世纪将大受青睐。

3. 比较学原理的应用

我们用比较学思想进行科学研究，得到了许多有意义的成果，如笔者将力学与社会科学进行比较学研究，建立了社会力学、经济力学、政治力学、心理力学等，并发现了许多重要规律。我们还对太阳活动高峰期与世界动荡两者之间的关系进行了研究，发现两者有一定的相关性，天体活动尤其是离地球较近的太阳和月亮的活动影响人类的物质环境和精神状态。微粒自旋与天体自转的比较研究可以发现微宇自旋普存原理。这是一种相关研究方法，物理学、化学及医学中的结构与性能的关系研究也是采用类似的方式，在数学上可用合适的函数或矩阵来表示。

将老人与儿童的性格进行比较研究，发现有许多惊人的相似之处。例如，老人的心理承受力不如青、壮年人，与儿童相似，是相对较脆弱的，不能容忍批评、经受不起大的冲击等都是例证。另外，老人与儿童可以相处得很好(相似相好原理)，无怪乎俗称“老小孩”呢。这也许是生物全息律中重演律的一个具体体现，老人“重演”了儿时的性格。只要用比较学思想进行研究，就会发现宇宙中许多情形下就一些主要特征而言，一部分与另一部分、部分与整体、整体与整体、现在和过去与将来存在广泛的相似性、重演性和对称性，有人称之为宇宙全息律。

同时我们研究了其他方面的比较学，若时间允许我们会把它们写出来的，第二次世界大战时期英国卓越的首相、诺贝尔文学奖获得者丘吉尔先生说得好：“创造历史的最好办法就是把它们书写出来！”下面一些比较例子，可以让人们领略一下比较思想带来的新境界。

1) 科学发展的成双性与单一化

现在许多科学史著作往往忽略了比较、相关、相互影响等研究(如我们提出的比较历史学，比较科学史)，而仅为一些历史事件的叙述，因此科学发展的一些内在规律、历史规律就被忽略掉了，不能不令人遗憾。

经过比较学研究，我们观察到重大的科学创造往往有两个或多个人同时做出，见表 1。

在大多数领域，往往只有一位名望高的人(当然名望还与宣传、历史条件等有关)。原因何在呢？这也许是因为一位能深入研究并勇于预言和推广，结果被公认为这一领域的一位泰斗，这称之为单一化过程。最著名的例子要算元素周期律的发现，起先德国迈尔的元素周期表比俄国门捷列夫的要好，但他不敢做出预言，而门捷列夫则相反，勇敢地预言了几个还未发现的元素的性质，后被证实，结果门捷列夫成了元素周期律的发现者。当然在某些领域，两人或多人又在不同方面做深入研究、勇于开拓、勇于预言，这样就无单一化现象了。若想登上诺贝尔讲台，首先要有勇气。

2) 科学发现与生活背景有关

科学发现除与通常人们所说的知识经验、刻苦程度、天资等因素有关外，还与创造欲望、生活(时代)背景等直接密切相关。如果用这样的观点去分析科学发展史，人们就会看到一幅幅壮丽的图像。

许多自然辩证法的书中都论述了科学发现及其必然性和偶然性，社会生产力和科技本身发展到一定阶段，就面临着科学的突破了，于是客观条件成熟了就有科学的发现，具体某人某时某地发现重大规律，则具有一定的偶然性，科学发现与人的勇气、知识、智慧、刻苦程度、思想敏感度等各方面均有关。早在 20 世纪 80 年代初，笔者体会到满怀创造的欲望去进行研究工作，新思想就会曾出不穷，就有可能随

Table 1. Important scientific discoveries
表 1. 重大科学发现

编号	科学原理、规律或方法	所属学科	主要发现者
1	微商求导术	数学(微积分)	牛顿与莱布尼兹
2	历史唯物主义	哲学(马克思主义)	马克思与恩格斯
3	化学元素周期表	无机化学(周期律)	门捷列夫与迈克尔
4	自然选择法则	生物学(进化论)	达尔文与华莱士
5	与距离平方呈反比关系	经典力学(万有引力)	牛顿与虎克
6	时间与空间变换公式	现代物理学(相对论)	爱因斯坦与彭加勒
7	短阵力学和波动力学	现代物理学(量子力学)	海森堡与薛定谔
8	DNA 晶体双螺旋结构	生物学(分子生物学)	沃森与克里克

时有新的发现。现在暂不论这些，只谈谈科学发展与生活背景密切相关这个命题。的确，一个人的生活背景会对其性格、思维等各方面产生巨大影响，从而影响科学发现。生活背景环境(时代背景)给人以启示或解决问题的原始推动力，从而导致重大的科学发现。

人们会记得 1981 年获诺贝尔化学奖的日本京都工业大学教授福井谦一，是他创立了前线轨道理论，用以解释有机反应过程。大家是否考虑过：他怎么想到：“前线轨道”这个概念？除了原子中外层电子活泼对他有启发之外，你能保证第二次世界大战没有在他的心灵中留有深刻印象吗？经典战争不像现代战争难分前后方、主要在前线进行，这难道对他的前线轨道概念的形成没有深刻影响吗？

另举一个例子，有机化学教科书上的黄鸣龙还原法，在碱性水溶液中能还原羰基(而 Worlff-Kishner 还原法是在无水的高温密封管或高压釜中反应)，你能保证上海潮湿空气在黄博士的潜意识中没有留下深深的印象吗？倘若是北京人，生活在气候干燥的环境里，人们并没有强烈的愿望(包括潜意识)：最好能在水体系中进行反应。

如果用这种思维方法分析研究科学史，现在的科学史著作或许会有一个大的改观。

相关研究是比较学的一个重要方法，世界上万事万物都有不同程度的相互联系或相互影响，故比较学大有用武之地。例如，笔者 20 多年前曾进行太阳活动与世界动荡之间相关关系研究，得到了许多有益的结果。

3) 长处与短处的相对性

在评价一位历史人物，甚至评价历史和现在的每一个人时，往往太极端，要么把他说得一无是处，要么洁白无瑕，这是不符合客观实际的，也不符合辩证法(当然一些事件在其主要的某一方面在那历史阶段中可能是优良的或是不良的，这是可以评判的，否则就会陷入不可评判论的深渊，但并不是每一个事件的评价都是正确的，往往被历史的证明所推到)。

一个人在某一方面最伟大的地方，在另一方面往往也是他最大的不足之处。同样一个人精明的地方往往也是他最粗糙之处。例如，曾在 1905 年诺贝尔化学奖的阿伦尼乌斯在下述思想的启发下提出了活化能的概念。

依热力学公式：

$$\mathrm{d}\ln K/\mathrm{d}T = \Delta U/RT^2 \tag{1}$$

如果把反应时内能增量ΔU看做是两项某种能量之差，即

$$\Delta U = E_+ - E_-$$

则式(1)分为两个等式分别属于正向与逆向反应

$$\mathrm{d}\ln k_{+}/\mathrm{d}T - \mathrm{d}\ln k_{-}/\mathrm{d}T = E_{+}/RT^{2} - E_{-}/RT^{2}$$

所以

$$\mathrm{d}\ln k_{+}/\mathrm{d}T = E_{+}/RT^{2} + C,\ \mathrm{d}\ln k_{-}/\mathrm{d}T = E_{-}/RT^{2} + C \tag{2}$$

试把上述常数 C 视为零积分，可得

$$\ln k = -E/RT + C$$

或

$$k = A\cdot\exp\left(-E/RT^{2}\right) \tag{3}$$

这就是著名的阿伦尼乌斯公式，并把 E 认为是活化能。他把式(2)的常数 C 视为零，从而得到公式(3)，这是他最精明的地方，由此可得到活化能的概念。但这也是他最粗糙的地方，在一些情况下，式(2)的 C 常常不为零，从这就难得到活化能的概念。当然事后评价一个人的历史功过是比较容易的，事后“诸葛亮”好做！游人可以按图索骥直达目的地，而探险者却只能一边开辟新路，一边寻找心中的目标。只有经过未知物的折磨，才能享受发现的快乐。

上述命题不仅仅对某一具体人、事适用，笔者认为它是一个较普遍的哲学命题。

4. 比较化学

也许有人认为，因为各国的文学不一样，所以有比较文学；生物种类不一样，故有比较生物学；化学则是相通的，在全世界都一样，这也许是迄今为止没有人提出比较化学概念和理论的原因吧。尽管一部分人不自觉或多或少地用到了一些比较的化学方法。众所周知，当今的学科分类是越来越细、越来越多、越来越专，向生物种类划分一样，比较学大有用武之地。化学中分门别类很严重，比较化学产生的时刻已经到来。应用比较学原理研究化学内部各分支学科之间及化学与其它学科之间相互联系的学科群称为比较化学。

比较化学的研究范围极为广泛(任何一门比较学科的内容都非常丰富)，比较化学包括各分支学科之内、之间的相互的比较研究；化学历史的比较(即比较化学史)如时代背景的比较，过去与现在的比较；地理化学的比较如不同国家、不同地区、不同民族、不同学者研究化学的比较以及其他自然科学甚至社会科学与化学的比较研究。具体包括：比较无机化学(包括比较无机合成)、比较有机化学(包括比较有机合成)、比较物理化学(结构化学)、比较分析化学、比较生物化学、比较植物化学、比较天体化学、比较地球化学、比较核(粒子)化学、有机与无机化学的比较学、比较量子化学(分子力学，分子图形学)或比较计算机化学、比较海洋化学、物理化学与有机化学的比较学、无机化学与物理化学的比较学、光化学与热化学的比较学、化学动力学与热力学的比较学、理论化学与实验化学的比较学、比较化学史、数学与化学的比较学、物理学与化学的比较学、生物学与化学的比较学(包括分子生物学、分子药理学、分子药理热力学、生物化学、神经化学、化学进化、量子生物学、仿生化学等)、社会学与化学的比较学、经济学与化学的比较学……可见要论述比较化学并非易事。首先分类也很困难，高度交叉是分类学的难题，这一难题的存在并不十分显著影响其应用。下面仅举浅显简单几例说明比较化学原理的简单应用。

1) 广义有机化学

现在狭义的有机化学——即用经典的化学方法研究含碳氢氧化合物的化学，已失去原有的魅力，而有机化学与元素周期表中其他元素的结合，与物理、生物、药理应用等等方面的结合和渗透——即广义的有机化学，方兴未艾。

1) 与周期表结合，如非金属元素有机化学：包括有机碳化学，IV 族元素有机化学；有机磷化学，V 族元素有机化学；有机硫化学，VI 族元素有机化学；有机氟化学，VII 族元素有机化学；有机硼化学，III 族元素有机化学；金属元素有机化学：包括过渡金属元素有机化学、催化有机化学，第 IB、IIB、IIIB 族元素有机化学，第 IA、IIA 元素有机化学；有机化学与 O 族元素的结合(1962 年 Bartlett 首先合成 $Xe^{+}PtF^{6-}$)。

2) 与物理技术结合，如有机热化学、热反应(普通有机化学)，有机光化学、光反应、激光化学，有机微波化学，有机声化学，有机磁化学(磁场影响反应速率、自由基反应更是如此)，有机电化学(如有机电合成化学等)，航天有机化学(如蛋白质、有机物在微重力下即在航天飞机或卫星上的结晶学等)，计算机有机化学，自动化有机化学(化工)，高温或低温、高压或高真空有机化学，有机核化学等。

3) 与生物、材料、应用学科等结合，或与物理、结构、物化原理和仪器分析的结合，如药物有机化学(药物化学)，生物有机化学(生命化学、多肽化学、核酸化学、多糖化学、酶促合成化学等)，食品有机化学，农业有机化学，萃取有机化学(分离有机化学)，有机分析化学，材料有机化学(包括高分子化学、有机超导体等)、天然有机化学、海洋有机化学、地球有机化学，天体有机化学、物理有机化学(包括量子有机化学)及催化(物理、化学或生物催化合成有机化学)等，这些都为广义的有机化学，它们是有机化学的生长点，是有机化学发展的新趋势。

2) 大陆漂移之因

原始大陆是连在一块的，经过亿万斯年的地质变化才漂移形成今天四大洋、七大洲这个样子，大陆漂移学说几乎得到了举世公认，但是大陆为什么会漂移呢？各种说法不一，有人认为是由于板块结构的运动，那么请问板块结构在什么作用下运动呢？这些理论仍不能自圆其说。将地球与水滴进行比较研究给我们提供了一条解答这一难题的途径。在物理化学(表面化学)中，倘若液滴出现不规则形状则在液面的不同部位处，其弯曲方向和曲率半径都不一样，由此而产生附加压力也就不同，这不平衡的力将迫使液滴成球形，这样才能稳定存在，此时表面能最低，如图 1 所示。

原始地球也类似，原始大陆处物质多引力大，必然会导致大陆的漂移，而且还会继续漂移，致使大陆在整个地球表面上成不规则分布，使其大体上保持球对称性(由于运转而造成的赤道与南北极半径之差不在此列)。这简洁明了之考虑还有待进一步研究。

运用胡氏天体液滴原理还可以阐明地球上约 70%为海洋之现象，因为这样可保持地球大部分表面接近球形而趋稳定(当然还有海水白天吸热、晚上散热原理，以保持地球温度变化区间不大、适宜生命存在等方面的理由)，故地球这个蓝色的星球，虽不是宇宙的中心，虽存在火山、地震，但她仍然是宇宙中最稳定、最温和的天体之一，这也就是人类这样的高级生物在这里生息繁衍、充满无限生机的主要原因。

3) 等瓣类似性

R. Hoffmann 在 1981 年获诺贝尔化学奖讲演中论述的等瓣类似性(isolobal analogy)，即无机和有机组成碎片或基团的前线轨道的电子密度等高图的相似性，建立了从有机化学通向无机化学(包括金属有机化学)的理论桥梁。应用这一概念，可以将复杂的无机分子和已知简单的有机分子相联系，使人们容易理解它们；有趣的是这一过程也可以逆转，把已知的无机分子和尚未合成的有机分子相联系(见表 2)。

同样，CH_3、CH_2 和 CH 有等瓣类似性。这样就可以理解较复杂的无机分子(1)与简单的有机分子正庚烷(2)有类似性了。用这样的方法来阐明复杂无机络合物质的结构就方便简明多了。这个等瓣类似性的概念可以说是杰出的霍夫曼博士不自觉地应用了比较化学原理的结果。

$$Cp(CO)_3\,Cr\text{-}AsMe_2\text{-}Cr(CO)_2\,Cp\text{-}AsMe_2\text{-}Co(CO)_3\text{-}AsMe_2\text{-}Fe(CO)_4 \quad (1)$$

$$CH_3\text{-}CH_2^{-}\text{-}CH_2^{+}\text{-}CH_2^{-}\text{-}CH_2^{+}\text{-}CH_2^{-}\text{-}CH_3^{+}$$

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \quad (2)$$

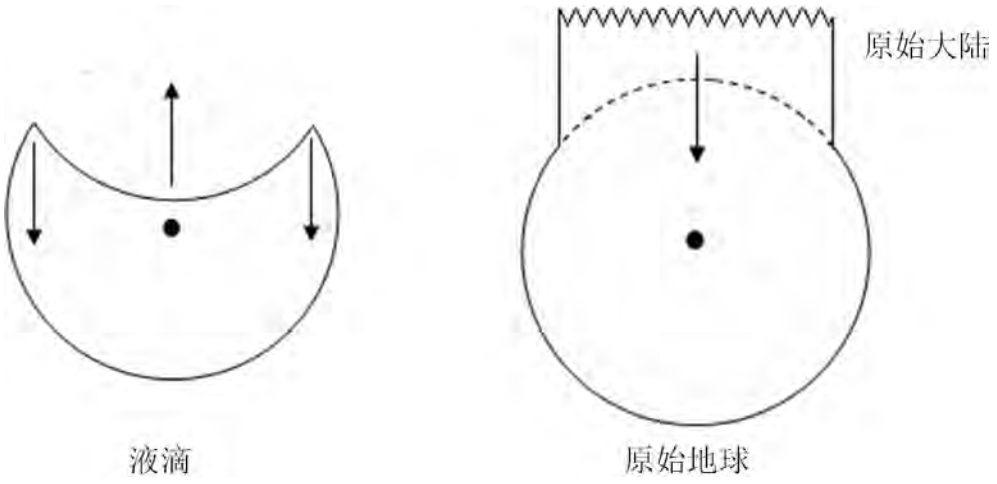


Figure 1. Schematic diagram of celestial droplet principle
图 1. 天体液滴原理示意图

Table 2. Isolbal analogy
表 2. 等瓣类似性

有机碎片	过渡金属配位数				
	9	8	7	6	5
CH_3	d^1ML_8	d^3ML_7	d^5ML_6	d^7ML_5	d^9ML_4
CH_2	d^2ML_7	d^4ML_6	d^6ML_5	d^8ML_4	$d^{10}ML_3$
CH	d^3ML_6	d^5ML_5	d^7ML_4	d^9ML_3	

笔者在提出比较学与比较化学概念时，并没有读到 R. Hoffmann 博士的这一伟大的报告，在 1987 年获奖以后进行深入的比较化学研究的 1989 年读到了《有机化学》杂志上登载的、由陆熙炎先生翻译的 R.Hoffmann 博士获诺贝尔奖演讲，感到非常震撼，R.Hoffmann 博士的伟大思想与笔者的比较化学思想如出一辙，真是有点太妙了。今天让我们深刻的认识到当时给笔者授奖的戴立信院士等有机化学前辈们的过人之处了。

从那以后，我们马不停蹄，不断的深入探索，完成了比较化学许多方面的研究工作，部分已公开发表[1]-[23]。例如，比较有机磷化学研究，催化剂、光和取代基效应等主要作用本质的相似性研究，物理化学重要公式的统一基础研究，有机化学反应选择性规律研究等，在许多复杂现象里面一定蕴藏着统一性。

人们说 21 世纪是有机化学的世纪，无机化学的世纪，分析化学的世纪，物理化学的世纪；是天体化学、海洋化学、军事化学、微波化学、组合化学、绿色化学的世纪；我们都同意、也不持异议，但我们更要说，21 世纪是比较化学的新纪元，是交叉边缘学科发展的新纪元！

参考文献 (References)

[1] 胡文祥. 比较学与比较化学[R]. 上海生命科学青年学术报告会大会报告, 上海科技报, 1987 年 11 月.
[2] 胡文祥. 比较学导论[J]. 科学学研究, 1994, 12(3): 6-13.
[3] 胡文祥. 比较学与比较化学导论[J]. 科学(Scientific American 中文版), 1994(7): 1-7.
[4] 胡文祥. 广义组合化学[J]. 化学通报, 1999(10): 34-38.
[5] 胡文祥. 广义组合化学(上)[J]. 科学(Scientific American 中文版), 1999(12): 9-11.

[6] 胡文祥. 广义组合化学(下) [J]. 科学(Scientific American 中文版), 2000(1): 54-57.

[7] 胡文祥, 王建营. 协同组合化学[M]. 北京: 科学出版社, 2003.

[8] Hu, W.X., Li, S. and Yuan, C.Y. (1992) Polar Substituent Effects of Organophosphorus Esters in Structure-Reactivity Studies. *Chinese Chemical Letters*, **3**, 579-582.

[9] 胡文祥, 恽榴红, 李树森. 抗胆碱能药物的构象研究[J]. 军事医学科学院院刊, 1992, 17(2): 101-107.

[10] 胡文祥. 有机磷化学与有机碳化学的比较研究[J]. 军事医学科学院院刊, 1992, 16(3): 221-228.

[11] 焦克芳, 胡文祥, 鲁中正, 恽榴红. 分子力学 MMPM 与量子化学 MNDO 联算[J]. 军事医学科学院院刊, 1992, 16(2): 159.

[12] 胡文祥, 恽榴红, 司伊康, 黄量. 棉酚及其相关化合物的分子力学和分子图形学研究[J]. 中国药物化学杂志, 1992, 2(2): 28-30.

[13] 胡文祥, 恽榴红. 胆碱能神经系统新的分子药理学[J]. 中国药理学通报, 1992, 8(4): 316-317.

[14] Yuan, C.Y., Li, S., Hu, W.X. and Fan, H.Z. (1993) Studies on Organophosphorus Compounds 61. Substituent Effects in Organophosphorus Esters. *Heteroatom Chemistry*, **4**, 23-31. https://doi.org/10.1002/hc.520040105

[15] 胡文祥, 崔淑华, 袁承业, 恽榴红. 有机药物化学中不对称合成手性产率及其随温度变化规律研究[J]. 中国药物化学杂志, 1993, 3(2): 79-84.

[16] Hu, W.X. and Yun, L.H. (1994) Molecular Pharmacology of Anti Nicotinic Activity of Cholinolytic Drugs. *Chinese Science Bulletin*, **39**, 856-860.

[17] Zhang, Z.Y., An, L.Y., Hu, W.X. and Xiang, Y.H. (2007) 3D-QSAR Study of Hallucinogenic Phenylalkyl-Amines by Using CoMFA Approach. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **21**, 145-153. https://doi.org/10.1007/s10822-006-9090-y

[18] Zhu, H.W., Fang, H., Wang, L.Y., Hu, W.X. and Xu, W.F. (2008) 3D-QSAR Study with Pharmacophore-Based Molecular Alignment of Hydroxamic Acid-Related Phosphinates That Are Amino-Peptidase N Inhibitors. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **2**, 192-197.

[19] 胡文祥. 研究生课程《理论有机化学》教学改革初探[J]. 首都师范大学学报自然科学版, 2007(28): 25-26.

[20] 胡文祥, 恽榴红, 王建营. 量子药理学规律考察[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(6): 575-576.

[21] 张月潭. 创新之歌[N]. 大众科技报, 2003 年 4 月 27 日.

[22] 中央电视台, 国防时空[Z]. 2003 年 10 月.

[23] 胡文祥, 李博. 比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

Hans汉斯

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD
   下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2574-4127，即可查询
2. 打开知网首页 http://cnki.net/
   左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：http://www.hanspub.org/Submission.aspx
期刊邮箱：cc@hanspub.org

有机化学 YOUJI HUAXUE, 1995, *15*, 561～566 综述与进展

有机微波化学研究进展

陆模文 胡文祥* 恽榴红
(军事医学科学院六所，北京，100850)

摘要：本文综述了近几年来微波技术在有机合成方面的研究和应用进展。初步探讨了微波催化有机反应的作用机理，并展望了有机微波化学的发展前景。

关键词：有机微波化学，有机反应，微波辐射

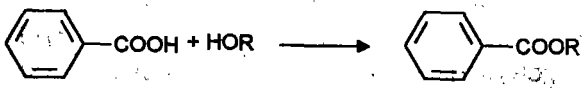
随着科学技术的不断发展，越来越多的交叉学科正在形成。微波技术最早应用于军事，尔后逐步进入了人类社会的各个领域。如微波在医学上可用来杀虫灭菌，诊断、治疗各种疾病。微波在生物学方面的应用，如组织固定、免疫组织化学、免疫细胞化学、电镜制样技术等，国内有关这方面的研究工作也愈来愈多[1]。自从 1970 年 Harwell 实验室使用微波炉装置成功地处理了核废料以来，微波辐射技术扩展到了化学领域并逐步形成了一门新的交叉学科 —— 微波化学，无论是在基础理论方面，还是应用技术方面，这无疑是化学领域中的一大新进展，正在向传统的方法提出挑战。如在无机、材料化学方面，用微波辐射技术进行了沸石分子筛与水滑石的合成，为制备新型的功能材料与催化剂提供了方便而快速的途径和方法[2～5]。用微波等离子体技术，制备了金刚石膜、钴薄膜等金属膜[6]。在分析化学方面，用微波进行了样品溶解，蛋白质水解等方面的研究[7]，开辟了一种快速、高效的新实验方法。在高分子化学方面，对微波法制备一些聚合物进行了研究[8]。微波在有机化学方面应用更多[9～14]，本文对近年来国内外在有机微波化学方面的最新进展作一综述。

1 微波在有机化学（有机合成）方面的应用

催化有机合成反应的方法，一般来说有三种，即：物理催化，化学催化，生物催化[15～18]。利用物理催化中的微波技术，通过控制反应条件，可使许多有机反应的速度提高约 200 倍，一些反应甚至可比传统方法快 1240 倍[10]。微波催化的 Diels–Alder 反应、Claisen 反应、Ene 反应、氧化和重排反应[9,10,19～21]等已经实现。

1.1 酯化反应

用微波炉进行酯化反应，比用传统的回流方法，速率一般可提高 1.3～180 倍[22]，而且反应速率的提高与所用的溶剂（一般为相应的醇）的沸点有关，醇的沸点越高，则提高的倍数越小，如下列反应：



(1)

当 R = Me, *n*–Pr, *n*–Bu, *n*–C_5H_{11} 时，提高的倍数从 96 降到 1.3[9]。

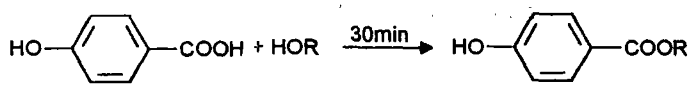
镧系金属的三卤化物(LnX_3)，其 Lewis 酸性很弱，但在微波辐射下，$LnBr_3$ 可催化苄基醚和羧酸的反应[23]，生成相应的酯。

1994–11–29 收稿，1995–03–15 修回。

$$ArCH_2OR + R'COOH \xrightarrow{LnBr_3} ArCH_2OCOR' + ROH \qquad (2)$$

反应(2)的微波作用时间不超过 2min，得到了较高的产率(61%～84%)。

微波催化酯化反应的一个应用便是尼泊金酯类化合物的合成[24]：



(3)

这为广泛应用的该类防腐剂的生产开辟了一条节时（原反应需 5h 完成）省能的工艺路线，具有良好的应用前景。

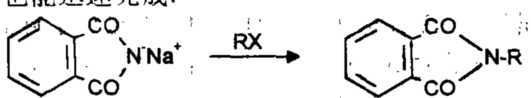
1.2 烷基化，相转移反应

有机物的烷基化反应，往往涉及到相转移催化，利用微波辐射结合相转移催化方法，有些反应甚至不用溶剂即可进行（有机干反应），反应速度可提高约 200 倍[11,12]。微波作用下的 *O*-烷基化反应已有报道[11]，*C*-烷基化和 *N*-烷基化反应近来也已实现，如下列反应：

$$CH_3COCH_2CO_2Et \xrightarrow{RX \cdot KOH-K_2CO_3 \cdot PTC} CH_3COC(R)HCO_2Et \qquad (4)$$

在微波作用下，乙酰乙酸乙酯的 C-烷基化产物很容易得到，整个反应只需 3～4.5min，产率 59～82%[25]。

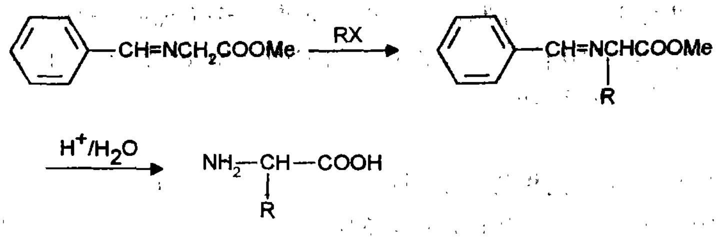
同样，N-烷基化反应也能迅速完成：



(5)

反应(5)只需 2～10min，在有相转移催化剂 TEBA 存在的条件下，产率达 58～97%。即使没有 TEBA，有些反应也能进行，产率可高达 91%[26]。

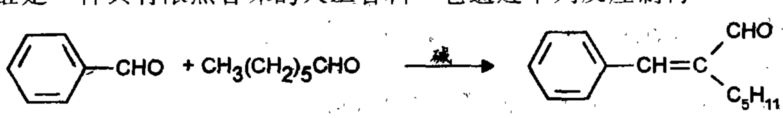
利用微波催化烷基化反应，可用来合成 α-氨基酸[27]，其特点是快速，只需 1～2min，不需溶剂，且产率较高。



(6)

1.3 缩合反应

茉莉醛是一种具有浓烈香味的人工香料，它通过下列反应制得：



(7)

但是，在反应进行过程中，存在着严重的副反应 —— 庚醛的自身缩合：

$$2CH_3(CH_2)_5CHO \xrightarrow{碱} CH_3(CH_2)_5CH{=}C(CHO)C_5H_{11} \qquad (8)$$

此外，反应中还存在着苯甲醛的 Cannizzaro 反应，如果用微波技术，不仅可提高茉莉醛的产率，简化处理步骤，而且反应更具选择性。反应(7)的产率可达 82%，而反应时间则由原先的

72h 缩短到 1min[28]。

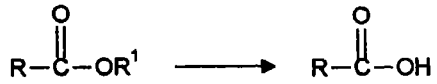
1.4 Tipson-Cohen 反应

(9)

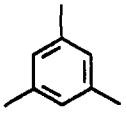
这是合成不饱和吡喃糖苷的反应，用传统的方法，需在 *N*, *N*-二甲基甲酰胺中回流 4h，产率只有 35%。而用微波辐射催化，只需 8min，产率已达 89%[29]。

1.5 皂化反应

有位阻的酯通常水解比较困难，如下列反应:



(10)

当 R=  ，R^1=Me 和 n-C_8H_{17} 时，一般需在 85℃ 反应 5h，产率分别为 93%和 87%。用微波加热，则分别只需 2min 和 4min，产率可达到 87%和 82%[30]。

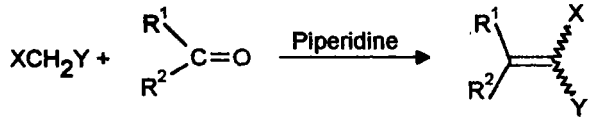
1.6 Krapcho 反应

(11)

Krapcho 反应是当今有机化学中传播较广的阴离子反应之一。一般是在 DMSO 中高温反应 (>160℃)，如果用微波技术，则可以避免使用 DMSO，产率与传统方法相同或稍高一些，且大大缩短了反应时间[31]。

1.7 Knoevenagel 反应

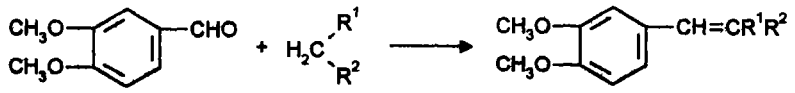
法国化学家 Villemin, D. 及其合作者对微波辐射下的 Knoevenagel 干反应进行了大量研究，取得了颇有价值的研究成果[32]。近来发现一个不同的反应:



(12)

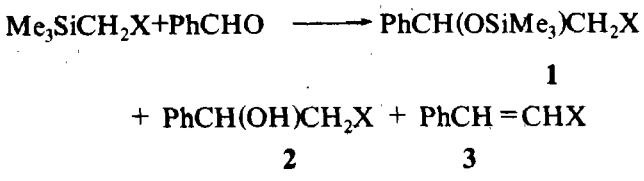
此反应需适量的哌啶作溶剂，3～15min 即可完成，产率 98%[33](其中 X，Y 都为吸电子基团)。

有些芳香醛与含有活泼亚甲基的化合物反应数 h 产率仍只有 3～20%，但在微波辐射下，只需几 min，即可达到相当高的产率（95%）[32]:



(13)

1.8 Reformatsky 型反应



(14)

1　　**2**　　**3**

在上述反应中，当 X=CN 时，控制反应条件，可得到单一产物 **1**。一般需在室温(20℃)反应 24h，产率 40%，还剩下 50%未反应的苯甲醛。在微波催化下只需 3min，产率达 62%，若改变反应条件，还可得到单一产物 **3**[34]。

1.9 有机金属反应

这项工作最先是由英国牛津大学的 Boghurst. D. R.等完成的。他们利用微波炉，不仅合成出了铑和依的二烯烃化合物，而且还合成了夹心型的$[Rh(\eta\text{-}C_5H_5)_2]^+$阳离子化合物[13]。

$$MCl_3 \cdot xH_2O + C_8H_{12} \longrightarrow [M(C_8H_{12})Cl]_2 \quad (15)$$

M = Rh, Ir

反应(15)若用传统的方法，需在水和醇溶液中回流 4～36h，用微波炉只需 45–50s，产率分别为 91%和 72%。

微波技术还能应用于芳香环上的金属取代反应、配位体的再分配反应、配合物的合成及有机金属化合物与二醇(酚)的反应等[14]。

$$Ph_3Bi + 3BiCl_3 \rightleftharpoons 3PhBiCl_2 \quad (16)$$

反应(16)用传统的方法需在异丙醇中回流 3～4h，产率 30～68%，而用微波炉加热，只需 6min，产率 46%。

1.10 由醛合成腈

$$R-C(=O)-H \longrightarrow R-C\equiv N \quad (17)$$

此反应一般先制成醛肟，然后再脱水得产物。虽然也可进行一锅反应，但多数情况下只限于芳香醛。若在微波条件下，这些限制将不复存在，在第一步生成醛肟的过程中甚至不需溶剂，而且总产率可高达 89%[35]。

1.11 其它反应

微波除上述应用外，尚能在许多其它有机反应中发挥作用，如成环反应[36]，制备碳烯的反应[37]等，我们实验室已进行了酯交换反应和环合反应等，得到了较满意的结果[38]。此外，还能制备一些用传统方法不易制得的化合物，如吖啉化合物的合成等[39]。

2 微波作用机理

微波是指波长很短，即频率很高的无线电波，又称超高频。其波长范围通常在 1m～1mm 之间。有机微波化学，是指利用微波辐射来加速有机反应、改变反应机理或启通新的反应通道的一门交叉学科。一般来说，微波目前用于热反应，而对于光反应等的催化作用尚未见报道。此外，微波对反应物的加热速率，溶剂的性质，反应体系以及微波的输出功率等都能影响反应的速度。反应物吸收微波能量的多少和快慢与分子的极性有关[1,13]。极性分子由于分子内电荷分布不平衡，在微波场中能迅速吸收电磁波的能量，通过分子偶极作用以每秒数十亿次的高速旋转产生热效应，加热是由分子自身运动引起的，称为"内加热"[32]。而传统的加热方法如回流则是靠热传导和热对流来实现的，因此加热速度慢。内加热的优越之处在于加热快，受热体系温度均匀，分子的偶极矩越大，则加热越快，此时能显著提高有机反应的速度。如果在密闭容器中反应，随温度升高，体系的压力增大，加快了反应速度，因此，在某种程度上压力的因素可归结为温度因素。对于非极性分子，由于其在微波场中不能产生高速运动，所以微波对这类物质的反应作用很小甚至没有作用。对于极性分子在非极性溶剂（如 CCl_4)中的反应，由于极性分子吸收微波能量

后，通过分子碰撞而转移到非极性分子上，使得加热速率大为降低，非极性物质在极性介质中的反应也有类似之处。所以微波不能显著提高这类反应的速度，除非改变反应条件，或增加极性物质的比例，或加大微波输出功率[10,19]。此外，反应容器的大小，反应物的体积等都对反应速率有影响[10]。不同的反应需通过实践才能得到最佳条件。总之，微波作用于反应物后，加剧了分子的运动，提高了分子的平均能量，即降低了反应的活化能，大大增加了反应物分子的碰撞频率，使反应迅速完成。这就是微波提高化学反应速度的主要原因。

微波氚标记方法在药物分子与受体结合机理研究中有着重要作用，其实验技术可分为普通微波氚标记和流气式微波氚标记等[40,41]，其方法原理与上述有机微波化学反应机理有所不同，是用微波激发金属表面的电子来电离氚分子为氚自由基，氚自由基再与有关药物分子发生自由基反应，与分子上的氢交换而标记上去。我们实验室有关人员在这一领域也做了许多有益的探索[41,42]。综上所述，微波催化可称为有机合成化学中的"高能技术"。

虽然微波化学处于初期阶段，在基础理论和应用研究方面还存在许多有待解决的问题，但随着微波技术的发展，将会有越来越多的反应能在微波条件下实现，其显示出的优越性（快速、高产率、反应选择性等）使人们可以预测：微波在未来的化学各分支学科及化工、医药等领域有着广阔的应用前景。

参　考　文　献

[1] 高德禄、张和民，现代科学仪器，**1993**，*2*，42。

[2] 贺鹤鸣、蒋大振、孙　铁，高等学校化学学报，**1992**，*13*，1462。

[3] 宋天佑、徐家宁、徐文国、孟宪平、冯　洪等，高等学校化学学报，**1992**，*13*，1209。

[4] 矫庆泽、郭金福、毛丽秋、蒋大振，应用化学，**1994**，*11*(3)，84。

[5] 回瑞发、徐玉书、许　静、张　涛，吉林大学自然科学学报，**1994**，*3*，71。

[6] 于爱民，李全忠、金钦汉，高等学校化学学报，**1993**，**14**，935。

[7] 韩　铠，现代科学仪器，**1993**，*3*，39。

[8] 陈学民，化学通报，**1992**，*11*，29。

[9] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L., *Tetrahedron Lett.*, **1986,** *3*, 279.

[10] Gedye, R. N.; Smith, F.; Westaway, K. C., *Can. J. Chem.*, **1988,** *66*, 17.

[11] Bram, G.; Loupy, A.; Maudoub, M., *Synth. Commun.*, **1990,** *1*, 125.

[12] Wang, Y. L.; Jiang, Y. Z., *Synth. Commun.*, **1992,** *15*, 2287.

[13] Baghurst, D. R.; Micheal, D.; Mingos, P.; Watson, M. J., *J. Organomet. Chem.*, **1989,** *C43*, 368.

[14] Ali, M.; Bond, S. P.; Mbogo, S. A.; Mcwhinnie, W. R., *J. Organomet. Chem.*, **1989,** *371*, 11.

[15] Hu, W. X.; Yuan, C. Y.; Li, S., *Chin. Chem. Lett.*, **1992,** *3*, 167.

[16] 胡文祥、恽榴红，中国药物化学杂志，**1993**，*2*，18；化学通报，**1995**，(8)，35。

[17] 胡文祥、恽榴红，军事医学科学院学委会*1992*年度药化专业学术年会报告，北京，**1992**。

[18] 徐　庚，化学进展，**1994**，*2*，125。

[19] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1986,** *41*, 4945.

[20] Alloum, A. B.; Labiad, B.; Villemin, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989,** 386.

[21] Gutierrze, E.; Loupy, A.; Bram, G.; Ruiz-Hitzky, E., *Tetrahedron Lett.*, **1989,** *8*, 945.

[22] 徐美忠、谢毓元，化学通报，**1993**，6、8。

[23] Jiang, Y. L.; Yuan, Y. C., *Synth. Commun.*, **1994**, *7*, 1045.
[24] 陈新容、洪品杰、戴树珊，化学通报，**1993**，*5*，38。
[25] Deng, R. H.; Wang, Y. L.; Jiang, Y. Z., *Synth. Commun.*, **1994**, *1*, 111.
[26] Ding, J. C.; Gu, H. G.; Wen, J. Z.; Lin, C. Z., *Synth. Commun.*, **1994**, *3*, 301.
[27] 邓润华、宓爱巧、蒋耀忠，应用化学，**1993**，*10*(5)，108。
[28] AbeniiAim, D.; NgocSon, C. P.; Loupy, A.; BAiiEP, N., *Synth. Commun.*, **1994**, *9*, 1199.
[29] Baptistella, L. H. B.; Neto, A. Z.; Onaga, H.; Godoi, E. A. M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *52*, 8407.
[30] Loupy, A.; Pigeon, P.; Ramdani, M.; Jacquault, P., *Synth. Commun.*, **1994**, *2*, 159.
[31] Loupy, A.; Pigeon, P.; Ramdani, M.; Jacquault, P., *J. Chem. Research(s)*, **1993**, 36.
[32] 黄 昆、嵇学林、刘 华，化学世界，**1994**，*2*，57。
[33] Ayoubi, S. A.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J., *Synthesis*, **1994**, *3*, 258.
[34] Latouche, R.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *9*, 1179.
[35] Villemin, D.; Lalaoui, M.; Alloum, A. B., *Chem. Ind.*, **1991**, *5*, 176.
[36] Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7099.
[37] 陈新容，洪品杰，戴树珊，化学通报，**1993**，*11*，29。
[38] 胡文祥、恽榴红，军事医学科学院院刊，**1995**，*19*，253；科技通报，**1996**，*12*(6)，inpress。
[39] Petit, A.; Loupy, A.; Maillard, Ph.; Momenteau, M., *Synth. Commun.*, **1992**, *8*, 1137.
[40] 沈德存、孙志伟、孙家秀、廖 莎、同位素，**1988**，*1*(2)，28。
[41] 陈兰福、李德有，中国药物化学杂志，**1993**，*1*，6。
[42] 李德有、陈兰福、龚雄麒，军事医学科学院院刊，**1988**，*2*，147。

The Progress in the Organic Microwave Chemistry

LU Mo-Wen, HU Wen-Xiang*, YUN Liu-Hong
(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, 100850 Beijing)

Abstract: The recent progress in the research and application of the microwave technique in organic synthesis is reviewed. The catalytic mechanism of the microwave irradiation to organic reactions and the development of microwave chemistry are discussed.

Key words: organic microwave chemistry, organic reaction, microwave irradiation

rCHO cell culture. Western blotting analysis showed that these antibodies recognized the high molecular weight uPA(5.4×10^4 u) and the low molecular weight enzyme(3.3×10^4 u) in different degree, but did not bind the fragment(1.8×10^4 u) derived from the large molecule. They did not interact with BSA and the culture supernatant of wild type CHO cell and t-PA. ELISA showed that these McAbs could bind with five different epitopes of uPA. X15 McAb was used to prepare an immunosorbent for the purification of uPA antigen from the cell culture supernatant, and then got rid of the low molecule fractions by Sephacryl S-200. The purification of uPA was about 157-fold and 85% of enzyme activity was recovered. SDS-PAGE showed that the purified uPA was a single band(5.4×10^4 u) with the purity of 95%.

Key words urokinase; antibodies, monoclonal; hybridoma; chromatography, affinity

微波、超声波和酶催化在有机药物合成中的某些应用

胡文祥 恽榴红

（北京毒物药物研究所 北京 100850）

在有机药物合成反应中采用物理催化（超声波、微波、光波、电场和磁场等催化）和生物催化（脂肪酶、蛋白酶等多种水解酶、酵母、抗体酶、核酸酶和微生物催化等）技术，有可能缩短反应时间，提高反应的选择性和收率，使合成反应面貌大为改观。

芳香甲醛类化合物难于与 50%$NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 反应，我们用超声波催化了这类反应，成功地合成了 9-蒽甲腙和 1-芘甲腙，并进一步用超声波催化合成了 9-蒽重氮甲烷和 1-芘重氮甲烷，这些重氮甲烷类化合物较容易衍生化多肽和蛋白质中的羧基，而氨基活性基本上不受影响，因此它们是检测这类生理活性物质较好的荧光探针。我们还用超声波催化酯化、酰化和酯交换反应以及中性磷（膦）酸酯的水解反应，甚至包括萃取、均匀分散等物理过程，得到了满意结果。

在我们首先将超声波反应仪引入我所合成实验室并得到较广泛应用之后，在参考有关文献的基础上，我们又率先将微波炉引入实验室，展开了微波催化合成反应研究。例如二苯羟乙酸甲酯的合成及其酯交换反应是制备抗胆碱能药物的重要途径之一，反应时间由原来的 5～8 h 缩短到微波辐照 5 min，反应收率有所提高，反应产物经折光、元素分析和波谱鉴定。二取代苯甲醛与 CH_3NO_2 在冰醋酸中回流反应（120℃）3 h 发生亲核脱水过程属于 Knovenagel 型反应，用微波催化反应 3 min，反应即可完成。邻苯二甲酸酐与己内酰胺反应生成的邻苯二甲酰亚胺己酸，是日化工业上制备漂白剂的重要中间体之一，原来需加压 304 kPa，温度 160 ℃，反应 5 h 才能完成。而用微波催化反应，用少量水引发，仅 5 min 产率可达 60%以上，进一步的探索还可优化反应条件。用对硝基苯甲酸作催化剂，在 45 ml 二甲苯中，用 4 分子吡咯（1.4 ml）与 4 分子苯甲醛（2.1 ml）进行反应生成四苯基卟啉（$TPPH_2$），回流反应 2 h，产率约 10%；虽用超声波催化反应 30 min，效果不理想（可能由于该反应负熵效应太大，超声空化和搅拌效应太剧烈，而难使 8 个分子凑在一块形成卟啉环）；可用微波辐射 3 min 后，用乙醇重结晶，产率可达 30%～40%，产品通过了元素分析和波谱鉴定。

我们还首次用脂肪酶和蛋白酶在非水极性介质（如吡啶）中催化了二苯羟乙酸酯与多羟基化合物（糖）的选择性酯交换反应，得到了有意义的结果。结合上述合成研究工作实际，我们还初步探讨了有关催化反应的机制。

关键词 催化作用；微波；超声波；酶促合成；药物合成；

中国图书资料分类法分类号 R914

1995—04—24 收稿

模拟酶研究新进展

杨日芳　胡文祥*　恽榴红

按照模拟酶的属性将其分为：主一客体酶模型、膜和胶束酶模型、肽酶、抗体酶和分子印迹酶模型，并分别对其研究的一些最新情况进行了综述。还作了展望。

自然界对科学界的最大智慧挑战之一就是恰当地理解酶是如何发生效力的。现阶段的解释仅是，酶先是对底物的结合。进而选择性稳定某一特定反应的过渡态 Crs)、降低反应活化能。从而加快反应速度。然而这一层次的理解却不能经受较为严格的实践检验。那就是设计和制造效力能与天然酶抗衡的人工酶系统一模拟酶或酶模型(enzymemimics)。

模拟酶是有机化学家和生物化学家长期以来努力追求的目标。传统的策略一方面基于酶的作用机理，另一 方面则基于对简化的人工体系中识别，给合和催化的研究．要想得到一个真正有效的模拟酶．这两种方法就必须统一结合．而一个真正的模拟酶意味着对非天然的有趣反应比酶蛋白更耐用，另一方面不可避免的是一个真正意义上的酶一有酶样的催化能力[1]。最近的几篇非凡报道[2-3]给这一努力洒下了光环。

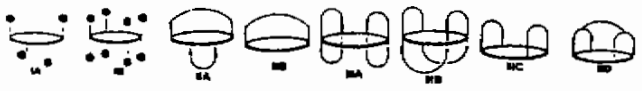
根据 Kirby 分类法[4]模拟酶可分为：(1)单纯酶模型(enzyme—based mimics)。更确切地说就是改良酶(modified enzyme)。即以化学方法通过天然酶活性部位的模拟来重建和改进酶活性，如肽酶(peptideen．zyme，pepzyme)；(2)机理酶模型 (mechanism—basedmimicB)。即通过对酶作用机理诸如识别、结合和过渡态(TS)稳定化作用的认识，来指导酶模型的设计和生产；(3)单纯合成酶产(synzyme)，即一些化学合成的具有醇样催化活性的简单分子。

按照模拟醇的属性分类则有：(1)主一客体酶模型．包括冠醚、穴醚、环糊精衍生物、卟啉类衍生物及其类似体；(2)膜和胶束酶模型：(3)膜和胶束酶模型；(3)肚酶；(4)抗体酶；(6)分子印迹酶模型。下面我们按照这一分类就模拟酶的近期进展作一综述。

主一客体酶模型

1987 年诺贝尔化学奖获得者 Cram、Pederson 和 Lehn 分别对主一客体化学和超分子化学作出了卓越的贡献。根据酶催化反应机理，若合成出能识别酶底且具有酶活性部位催化基团的主体分子。同时底物能与主体分子发生多种分子间相互作用，那就能有效地模拟酶分子的催化过程[5]。这种分子识别 (或分子互补性)指导下的有机分子设计，要求对模拟对象的作用过程及其产分子结构基础有所了解．对互补双方(主体一客体，受体一供体)的结构关系要有预先的设定，在设计分子的结构时，要同时想着其功能[4]。主一客体酶模型包冠醚、穴醚、环糊精衍生物、卟啉类衍生物及其类似体。更广义地说，还包括一些非常成功的接近酶活性的金属络合物催化剂。有关冠醚、穴醚、环糊精衍生物的研究极多。下面只就卟啉类衍生物及其类似体作进一步的综述。

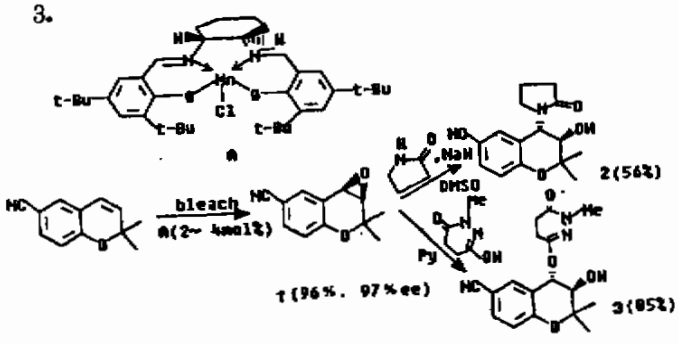
Colman[10]就卟啉类衍生物区域选择性和立体选择性催化环氯化在近期的进展进行了总结和讨论。他们认为，环氧化的选择性受底物和催化剂的立体和电子效应的综合影响与控制。比如 3．7 一二甲基一 2，6 一二烯一 1 一辛醇以简单的金属卟啉氧化时，6，7 一烯键的环氧化是相对缺电子的 2，3 一烯键的 32 倍；而柠檬烯以锰卟啉衍生物氧化时.随着卟啉环上取代基的增大，主导产物由相对富电子而又大位阻的环内双键环氧化产物变为环外双键环氧化产物。而卟啉类衍生物的合成可变性(synthetic variability)--环上取代基的可变性一对获得更为有效的不对称环氧化催化剂是至关重要的．他们将这些催化剂分为三大类：I 类称为手性篱桩(nicketfence)卟啉，包括上下各两桩的和上下都四桩的两种：Ⅱ类称为手性提篮(basket handle) 卟啉。包括上下分别对角带连的和上面一对角带的两种；III 类称为“邻带”卟啉，包括四种：桥连或不桥连的单面邻带的及两面重叠或交叉邻带的。示意图如下：



环绕卟啉环的手性基团离中心金属离子的须便于底物进入并能防止分子内氧化降解，而又足够产生高的立体选择性。

解决手性催化内在问题有如下四种策略:(1)将大的取代基(如双萘基)置于大环之上，与底物产生强烈作用;(2)采用多手性中心的取代基;(3)将和性取代基桥连于大环的中上部，使手性靠近反应物;(4)利用除了立体排斥之外的手性单元与底物之间的相互作用(如π－堆积作用)，而使烯键作特异的接近。这样，三类金属卟啉均可能取得高区域选择性和高立体选择性催化环氧化效果，达到高的ee值[10]。Sandcrs的研究小组最近报道了一个可以识别吗啡的锌卟啉环胆酸酯的碗形分子;而以乙炔连接的环状锌卟啉三聚体可以加速3－(4－吡啶基)呋喃与N－(4－吡啶甲基)马来酰亚胺的外式环加成，遗憾的是由于强烈的产物抑制作用而没有转换度[11]。

喹啉(salens)类似于卟啉，可与过渡金属以平面四方形构型特征结合。由于这类手性配体可以方便且相对廉价合成，并具有高立体选择性，可以合用廉价的可化学计量的氧化剂，使得喹啉成为非官能团化的烯烃环氧化最实用易得的手性催化剂。自Jacobsen及其同事于1990年首次报道手性Mn(Ⅲ)喹啉络合物的不对称催化作用以来，已有大量的Mn(Ⅲ)喹啉衍生物研究报道;这类催化剂的主要缺陷是转换度通常低于40，及烯胺键容易氧化降解[10]。Jacobsen小组以Mn(Ⅲ)喹啉衍生物A 作催化剂，漂白粉(NaOC1)作氧化剂，成功地将一系列二甲基色烯高立体选择性地环氧化。其中环氧化物1可用于一步合成E.Merck分司的K⁺一通道开放剂2和3。



膜和胶束酶模型

国内的教科书对膜和胶束酶模型已有所描述[7,8]，周晴中等[14]就不含蛋白质的功能泡囊膜发表了一篇综述。泡囊所提供的微环境比胶束更接近于细胞膜，若把具有活性的辅酶模拟物和其它手性基团引入泡囊中，就可以模拟一些酶促反应，以致进行立体选择性反应。吴惊涛和邓景发[16]以溶胶－凝胶法制备的多孔氧化铝膜作反应器，可催化甲醇脱氢。

最为杰出的是Menger和Fei的报道[1,8]，从生物进行过程得到启示，采用"横向思维(lateral thinking)"方法，将一系列端基为咪唑基、羧基、羟基或氨基的长链化合物溶于水，形成"簇(chumps)"，每一个簇为一个多组分物种的混合体系，每一个物种含有一个潜在的催化基团，可与相邻的催化基团协同作用。筛选时，惊奇地发现，这些体系能催化溴化(N,N－二甲基－N－十二烷基)甘氨酸硝基苯酯的快速水解，其中纯的十六烷酸盐形成的胶束最快。更有趣的是，十六酸盐的胶束还能催化溴化(N,N－二甲基－N－十二烷基)甘氨酰硝基苯胺的水解。这是由于底物与十六酸盐形成疏水的簇，进而酶样催化快速水解。该胶束还有一定程度的底物专一性，它不降解嗅化4－(N,N－二甲基－N－十二烷基)氨基丁酰硝基苯胺。与抗体酶 NPN43C9[18]类比，其水解效率更快，反应条件更温和，又更方便易得。该方法值得指出的是，它类似人于生物进化，从大量易得的体系中筛选最好的，而不是去合成复杂的精心设计的体系，且取得了非凡的效果(催化加速因子约10^8)。

肽酶(Pepzymc)

肽酶就是模拟天然酶活性部位而人工合成的具有催化活性的肽。这是多肽合成的一大热点。已有许多相关的报道。

Johnsson等[17]为克服苯丙氨酸工业合成的关键步骤草酰乙酸(2－氧丁酸) 脱羧反应中所用酶需金属辅酶的不便，想探寻与此不同反应机理的不需金属辅助的脱羧酶。可资借鉴的认识只有:胺可以催化草酰乙酸脱羧，其历程是先形成烯胺，进而脱去CO_2。然而尚未发现采用烯胺历程的天然脱羧酶，全新合理设计就成了唯一可行的办法。他们基于胺催化脱羧的六大特性和α－螺旋在催化活性中的重要性的认识，以烯胺机理设计出两个多肽Oxaldicl、2.结果发现，其催化效率比丁胺高3～4个数量级，然而比天然酶低得多。进而分析认为烯胺形成并不是脱羧酶催化的决速步骤。

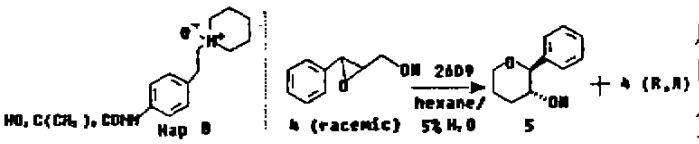
最杰出的是，Atassi和Manshouri利用化学和晶体图象数据所提供的主要活性部位(包括结合部位和作用部位)残基的序列位置和分隔距离，采用"表面刺激"合成法，将构成酶活性部位位置相邻的残基以适当的空间位置和取向通过肽键连接，而分隔距离则无侧链取代的甘氨酸或半胱氨酸调节，这样就能模拟酶活性部位残基的空间位置和构象。他们所设计合成的两个29肽—ChPepz和TrPepz分别模拟了α－糜蛋白酶和胰蛋白酶的活性部位，二者水解蛋白的活性分别与其模拟的酶

相同;在水解2个或2个以上串联的赖氨酸和/或精氨酸残基的C－键时，TrPepz比胰蛋白酶的活性更强。对于苯甲酰酪氨酸乙酯的水解，ChPepz比α－糜蛋白酶的活性稍小，而TrPepz则无活性;对于对甲苯磺酰精氨酸甲酯的水解，TrPepz比胰蛋白酶的活性稍小，而ChPepz则无催化活性。

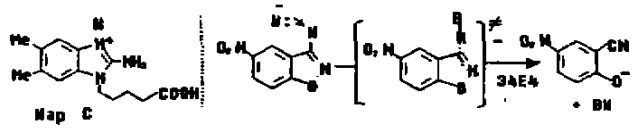
抗体酶(AbE)

抗体酶(AbE)，又称为催化抗体，就是利用人工抗原诱导产生的具有酶样催化活性的抗体。AbE的发展代表着酶工程的新前沿，其研究十分活跃和热门。这里仅就几个非常成功的作一介绍，更详细的情况可参见我们新近所写的一篇综述[18]及所引的参考文献。

Janda等[19]以TS稳定类似物的一一个取代的环已胺的N－氧化物(B)作半抗原，与血蓝蛋白的(KLH)的偶联物可诱导产生AbE—26D9，后者可催化化学上不利的立体选择性"六元内式环合"。在克服了活性蛋不耐有机溶剂的困难后，成功地将26D9应用于有机合成实践，完成了一个克级不对称合成的自动化[20]。



Hilverrt小组[4]采用一种新颖的策略，即对TS中所有参与反应的键进行准确的几何模拟，而电性与TS恰好互补，这样与产物就少相似，因而避免了产物抑制作用。如此设计的半抗原C，诱导产生的AbE—34E4在催化一个协同E_2消除反应时，反应加速因子达10^8，突破了已往AbE的框限(10^2～10^6)。表明精致的半抗原设计可以克服AbE催化速率不够高的限制，从而更好地达到类酶活性。



罗贵民等则利用化学诱变法模拟了有医疗价值的谷胱甘肽过氧化酶(GPX)。他们先制备针对GPX底物之一—谷胱甘肽(GSH)衍生物的单抗，使单抗具有底物的结合部位(SCS)，然后利用苯甲磺酰氟将SCS的Ser活化，再以硒化氢处理，生成GPX的催化基团SeCys，最后所得的单抗就是具有GPX活性的AbE。其催化活性是已往最好模拟物PZ51的1100倍，与GPX在同一数量级，动力学行为也天然酶相似[5]。

随着分子生物学的发展，更多的新技术(如免疫球蛋白的组合库技术、异原免疫(heterogeneous immunization)技术和点突变技术等)应用于催化抗体的研究，及AbE筛选技术的完善和效率的提高，加上半抗原合理精致的设计，AbE的研究无疑将有更大的发展。由于天然酶种类和酶源都是有限的，AbE可以按照人们的需要而构建，从免疫学角度来看，抗体酶不受反应种类的限制，只要能根据反应TS设计并合成其稳定类似物，就可制备相应的AbE催化反应，因而AbE的应用范围更加广泛。AbE不仅将为各类精细化工和合成工业提供所需的具有精确底物专一性、区域专一性和立体专一性的高效催化剂，还将广泛应用于医学上的诊断和治疗。在有机合成中，AbE催化不同立体异构体发生同样反应和高专一性催化产生多种可能异构体中的一种，及催化化学上不利的反应进行，是最值得以后开发的。

分子印迹酶模型

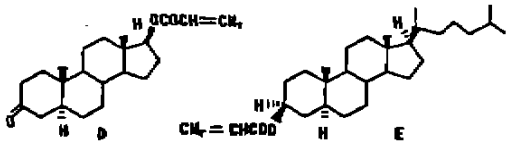
分子印迹(molecular imprinting)是指制备对某一特定分子(印迹分子或模板)具有选择性的聚合物的过程，该技术又称为"主－客"聚合或"模板"聚合。其过程包括:(1)选定印迹分子和单体，让它们之间发生互补作用;(2)在印迹分子－单体复合物周围发生聚合反应;(3)用抽提法等从聚合物中除去印迹分子，聚合物中留有恰似印迹分子的空间。生物印迹类似于分子印迹，只不过主体分子是生物分子。应用分子印迹时，可遵照如下两种方法:(1)印迹分子被共价、可逆结合在单体分子上;(2)单体与印迹分子之间的最初作用是非共价的。分子印迹技术在有机合成中被用作催化剂和拆分剂。

与以过渡态(TS)类似物法制备抗体酶的原理相同，若用TS类似物作为印迹分子，则所得的聚合物应具有相应的催化活性，只不过以人工聚合物代替了抗体。与低分子量的主体分子不同，使用聚合物作催化剂的活性部位的载体正是考虑了酶的大分子特性(如功能基的高度协同性和诱导契合、别构效应、空间张力等动态效应)。

Robinson和Mosbach从TS类似物法制备AbE中得到启示，首次将TS类似物法应用于分子印迹。它们以羧酸酯水解的TS稳定类似物—膦酸酯作印迹分子，将含水解功能基的4(5)－乙烯基咪唑和双功能交联剂1,4－二溴丁烷进行模板聚合，然后洗去印迹分子—甲膦酸对硝基苯酯，所得的聚合物催化水解乙酸对硝基苯酯的活性比未用印迹分子的相应聚合物高60%[21]。

Bystrom等[22]以D或E作印迹分子，将它们分别与二乙烯基苯共聚，洗去未反应的单体，以$LiAlH_4$/THF除去印迹分子，如此多次处理，可得低膨胀率(120%)和高膨胀率(200%)的模板聚合物，其印迹分子的除去率分别为50～60%和70～80%，分子空腔内带有游离的羟基。然后以$LiAlH_4$的THF溶液活化，洗去未反应的LiA

$1H_4$，就可分别获得定向留17－或3－位官能团(氢化物)化的模板聚合物珠。将它们悬浮于THF中，可高区域选择性还原甾体酮(17－或3－位)，其α－型羟基产物明显增加。



Mosbach小组以正丙醇沉淀α－胰凝乳蛋白酶和N－乙酰－D－色氨酸乙酯的复合物，干燥后放在环已烷中反应，可以催化合成N－乙酰－D－色氨酸乙酯。然而，酶被冻结的接受D－型衍生物的构象在水中会变回其天然构象，在水中即失去对D－型氨基酸的专一性[6]。

展　望

自古以来，自然界就是人类各种科学技术原理及重大发明的源泉。人类运用其观察、思维和设计能力，对生物体进行模仿，并通过创造性劳动，来增强其与自然界斗争的本领和能力；从不自觉的模仿到自觉的模拟，进而开始创造发明。今天，几乎化学的各个领域都可找到生物学渗透的踪迹，不但扩大和丰富了化学的研究内容；同时，由于从生物学中吸取了许多新概念、新方法，也就促进了化学的发展。化学家利用酶及细胞膜的模型物来了解一些分子集合体在生命过程中的作用，并研究如何将这些仿生体系应用于有机合成，这就是近年来开展的微环境和分子识别的研究。对于高效率、有选择而又完全在控制下进行的生化反应—生命现象的探索是充满魅力的课题，而开发具有酶和膜功能的人工酶，是化学领域的主要课题之一。仿生化学就是从分子水平模拟生物体的反应和酶功能等生物功能的边缘学科，是生物学和化学相互渗透的学科。对生物体反应的模拟就是模仿其机理，进而开发比自然界更优秀、在工艺上易行、应用范围更加广泛的体系。主－客体酶模型、膜和胶束酶模型、肽酶、抗体酶和分子印迹酶模型就是这一研究体系的重要成员，目前已取得长足的发展，以后必会有更大的发展，并将逐步得到广泛应用。

参考文献

1 Kirby,A.J.Enzyme mimics.*Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*,1994,33:551

2 Atassi,M.Z.,Manshourri,T.Design of peptide enzymes(pepzymes):Surface－stimulation synthetic peptides that mimic the chymotrypsin and trypsin active site exhibit the activity and specificity of respective enzyme.*Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1993,90:8282*

3 Menger,F.M.Fei,Z.M.Fast amide cleavage under mild conditions:An evolutionary approach to bioorganic catalysis.*Angew.Chem.Int.Ed.Engl.,1994,33:346*

4 Thorn,S.N.,Daniels,R.G.,Auditor,M.－T.M.,Hilvert,D.Large rate accelerations in antibody catalysis by stregic use of haptenic charrge.*Nature,1995,373:228*

5 罗贵民．人工模拟酶研究的新动向．生物化学一生物物理进展，1994，21:290

6 吴毓林，陈耀全．分子识别指导下的有机分子设计、合成和组装一世纪交替时代的有机化学．化学进展，1994，6:294

7 郭奇珍，陈明德 编著．仿生化学．化学工业出版社，1990:11

8 张佩瑛，岳保珍，等 编．生物有机化学．北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1991:152

9 罗美明，谢如刚，赵华明．桥联环糊精仿酶研究进展．有机化学，1995，15:1

10 Collman,J.P.,Zhang,X.,Lee,V.J.,et al.Regioselective and enantioselective epoxidation catalyzed by metalloporrphyrins.*Science*,1993,261:1404

11 Bonar－Law,R.P.,Mckay,L.G.,Walter,C.J.,et al.Towards synthetic enzymes based on porphyrins and steroids.*Pure Appl.Chem.*,1994,66:803

12 Nugent,W.A.,RajanBabu,T.V.,Burk,M.J.Beyond nature's chiral pool:Enantoselective catalysis in industry.*Science*,1993,259:479

13 Lee,N.H.,Muci,A.R.,Jacobsen,E.N.Enantiomerically pure epoxychromans via asymmetric catalysis.*Tetrahedron Lett.*,1991,32(28):5055

14 周啸中，陈志宽，林圭．不含蛋白质的功能泡囊膜对酶的模拟．化学通报，1992，(1):7

15 吴惊涛，邓景发．膜催化研究．Ⅱ．多孔无机膜的制备与表征及其反应器对甲醇脱氢的促进作用．化学学报，1994，52:42

16 Thomas,N.R.Hapten design for the generation of catalytic antibodies.*Appl.Biochem.Biotech.,1994,47:354*

17 Johnsson,K.,Allemann,R.K.,Widmer,H.,et al.Synthesis, structure and activity of artificial,rationally designed catalytic polypeptides.*Nature*,1993,365:530

18 杨日芳，恽榴红，丁振陶．催化抗体的研究进展．中国药物化学杂志(待发表)

19 Janda,K.D.,Shelvin,C.G.,Lerner,R.A.Antibody catalysis of a disfavored chemical transformation.*Science*,1993,259:490

20 Shelvin,C.G.,Hilton,S., Janda, K.D.Automation of antibody catalysis:A practical methodology for the use of catalytic antibodies in organic synthesis.*Bioorg. Med.Chem.Lett*1994,4:297

21 Robinson,D.K.,Mosbach,K.H.Molecular imprinting of a transition state analogue leads to a polymer exhibiting esterolytic activty.*J.Chem.Soc.,Chem.Commun*,1989,969

22 Bystrom,S.E.,Borje,A.,Akermark,B.Selective reduction of steroid 3－and 17－ketoes using $LiAlH_4$ activated template polymers.*J.Am.Chem.Soc.*,1993,115:2081.

RECENT PROGRESS IN STUDIES OF ENZYME MIMICS

YANG Ri—Fang HU Wun—Xiang YUN Liu—Hong

(Insituute of Pharmacology and Toxicology,Academy of Military Medical Sciences,Beijing 100850)

Abstract:New advances in stuudies of enzyme mimics were reviewed.Enzyme mimics were suubvided,according to their characteristics and properties,into host－guest enzyme mimics,membranes and micelles enzyme,pepzymes,abzymes,and molecular imprinting enzyme mimcs; and their recent progress and practical prospect were stated respectively.

Key words:Enzyme mimics,Host－guest enzyme mimics,Membranes and micelles enzyme mimics,Pepzyme,Abzymi,Molecular imprinting enzyme mimics

烷基膦酸单酯的合成

胡文祥* 袁承业

（中国军事医学科学院 北京 100850）（中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032）

摘要 用烷基膦酸二酯催化水解合成了相应的酸性单酯. 首次建立了用叔丁基氯制成的 Grignard 试剂与亚磷酸二酯反应、继而用 Todd 碱性氧化法合成高位阻叔丁基膦酸单酯的新的合成路线，这一合成路线比用 Clay 反应、继而醇解和水解的方法得率高.

关键词 烷基膦酸单酯，催化水解，格氏试剂，Clay 反应，Todd 反应

烷基膦酸单酯是一类重要的酸性磷酸酯，在有机磷化合物的取代基效应和构效关系研究以及溶剂萃取分离领域有重要应用[1～3]. 烷基膦酸单酯的合成有双酯水解法[4,5]、二元酸酯化法[6]和亚膦酸酯氧化法[7]，后两者反应收率低，故我们采用双酯水解法，即从对应的双酯碱性水解制备单酯：

$$RP(O)(OR^1)_2 \xrightarrow[Cat.]{H_2O,\ NaOH} R(R^1O)P(O)OH$$

R = CH_3(**1**); *n* - C_3H_7(**2**); *n* - C_4H_9(**3**); *i* - C_4H_9(**4**); *n* - C_5H_{11}(**5**); *i* - C_5H_{11}(**6**); *n* - C_8H_{17}(**7**); *i* - C_8H_{17}(**8**); *i* - C_3H_7(**9**); *s* - C_4H_9(**10**); *s* - C_8H_{17}(**11**); *t* - C_4H_9(**12**); R^1 = *n* - C_6H_{13}

同时合成了叔丁基膦酸单正丁酯（R = *t* - C_4H_9, R^1 = *n* - C_4H_9），除了化合物 **3** 外，其余均未见文献报道. 对于化合物 **1**～**8**，用 6mol·dm^{-3}NaOH 水解得到较满意的结果（见表 1）.

但对于某些位阻较大的化合物 **9**～**12**，在相同条件下反应 40h，反应仍难完成（层析鉴定还有中性膦酸二酯未水解），表明高位阻烷基膦酸酯的合成存在一定困难. 为此我们研究了在有机碱[5]如乙醇胺催化下的均相水解，发现这一反应专一性较差（有二元酸生成），反应温度亦较 NaOH 水解法的高. 故进一步研究了 NaOH 催化水解法，用冠醚、季铵盐、聚乙二醇、DMSO、NaI 以及超声波等催化水解反应，得到了较好的结果. 从表 2 结果可以看出，NaI 是较好的催化剂，超声波也能较好地催化中性膦酸酯的水解反应，这些均未见文献报道.

1 结果与讨论

1.1 合成结果与催化机理讨论

用烷基膦酸二正己酯碱性水解生成烷基膦酸单正己酯的合成结果见表 1，部分催化水解反应条件见表 2.

1994 - 02 - 01 收到. 修改稿于 1994 - 09 - 12 收到. 国家自然科学基金资助的项目.

表 1 烷基膦酸单正己酯 [RP(O)(OC_6H_{13})OH]的合成结果

No	R	NaOH ($mol\cdot dm^{-3}$)	反应时间(h)	产率 (%)	酸纯度 (%)	pK_a 实测值	pK_a 计算值	催化剂
1	CH_3	6	15	90.4	99.8	3.85	3.89	
2	$n-C_3H_7$	6	18	64.7	99.5	4.20	4.17	
3	$n-C_4H_9$	6	20	81.1	99.8	4.25	4.22	
4	$i-C_4H_9$	6	20	81.0	99.4	4.36	4.25	
5	$n-C_5H_{11}$	6	20	84.8	99.2	4.28	4.23	
6	$i-C_5H_{11}$	6	20	95.8	99.1	4.28	4.23	
7	$n-C_8H_{17}$	6	20	95.0	99.6	4.25	4.21	
8	$i-C_8H_{17}$	6	20	94.5	98.9	4.40	4.37	
9	$i-C_3H_7$	10	11	91.0	98.9	4.45	4.39	季铵盐
10	$s-C_4H_9$	10	10	84.0	98.6	4.50	4.42	NaI
11	$s-C_8H_{17}$	10	12	62.0	99.0	4.60	4.49	季铵盐
12	$t-C_4H_9$	10	20	不完全	98.5	4.70	4.58	冠醚

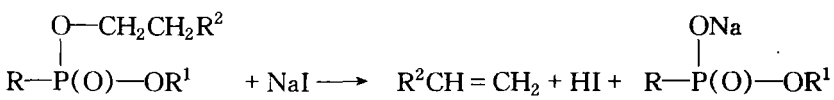
* 按公式 $pK_a = 3.78 - 3.10\Sigma\sigma_1 + 0.80\Sigma E_s^p$ 计算[1].

表 2 烷基膦酸二正己酯[$n-C_6H_{13}O)_2P(O)R$]的催化水解

R	催化剂	NaOH ($mol\cdot dm^{-3}$)	反应完成时间(h)	产率* (%)
n-or$i$-C_mH_{2m+1}, $m>3$	三乙基苄基氯化铵	6	15～20	70～98
		6	<5	65～95
CH $MeCH_2CH_3$		10	40h 反应未完成	
	18-冠醚-6	10	12	60
	三乙基苄基氯化铵	3	18	73
	三乙基苄基氯化铵	10	12	76
	四丁基溴化铵	10	11	77
	聚乙二醇($M=1000$)	6	16	55
	NaI	10	10	84
	超声波	6	15	60
	饱和 DMSO		12	50
	乙醇胺		10	86
$CH(CH_3)_2$	三乙基苄基氯化铵	10	11	91
$CHMe(CH_2)_5CH_3$	三乙基苄基氯化铵	10	12	62

* 由于纯化方法不同,因此产率也不同.

表 2 结果表明:聚乙二醇、DMSO、NaI 和超声波等催化膦酸二酯水解反应效果与相转移催化剂冠醚和季铵盐相当.聚乙二醇(分子量为 1000)结构单元$[CH_2CH_2O]_n$ 中的氧同 NaOH 形成离子对参与反应,与季铵盐类似;同样 DMSO 中的氧使 OH^- 更裸露而有利于亲核进攻,在这种情况下,即使不加碱,DMSO 也能催化水解,这是很有趣的现象.NaI 能较好催化水解,而且在分离纯化过程中很容易除去,其催化机理可能是亲核性很强的 I^- 进攻 P 消除 OR^1,或者断裂 O—C 键,从而加快水解反应:



超声波催化反应的机理我们作过叙述[8].

1.2 酸性膦酸酯的纯化方法

烷基膦酸单酯的钠盐不溶于乙醚而溶于石油醚中，可能是由于钠盐在非极性溶剂中聚合度较大，其疏水性增大，故可溶于石油醚中；此外烷基膦酸单酯的钠盐不溶于 6mol·dm^{-3} NaOH 水溶液，可溶于 1～3mol·dm^{-3} NaOH 水溶液. 当分子中碳原子数较多时，即使在低浓度的 NaOH 水溶液中，烷基膦酸单酯钠盐因溶解度小而自成一相，此时可用铜盐法纯化产品[9]. 用不同浓度的碱液进行水解反应，若用钠盐法[9]纯化产品，操作程序应有所不同：当碱液浓度大于 6mol·dm^{-3}时，可直接将碱性反应液与有机层分开，去掉碱层，再处理有机层. 当碱液浓度小于 6mol·dm^{-3}时，可先将碱层与有机层分开，分别对碱层和有机层进行处理，碱层可直接酸化到 pH<1，萃取提取产品；有机层需先调节 pH 至 10，用乙醚（不能用石油醚）提取中性物质弃之，再将其酸化至 pH<1，萃取产品，然后合并萃取液，水洗至无 Cl^-（5% $AgNO_3$ 鉴定），无水硫酸钠干燥，减压蒸去低沸物，即得较纯产品. 另外还可用二环己胺盐纯化法[10]和层析纯化法[7]来纯化酸性磷酸酯.

1.3 叔丁基膦酸单酯的合成方法

对于位阻特别大的叔丁基膦酸单酯，用上述催化水解法，产率仍然很低. 我们采用 Clay 反应[11,12]先制备叔丁基膦酰氯，继而控制醇解和水解来合成：

$$t\text{-BuCl} + PCl_3 \xrightarrow{AlCl_3} [t\text{-BuPCl}_3][AlCl_4]$$

$$\xrightarrow[\text{控制}]{H_2O} t\text{-BuP(O)Cl}_2 \xrightarrow[\text{控制}]{n\text{-}C_6H_{13}OH} t\text{-BuP(O)Cl(OC}_6H_{13}\text{-}n) \xrightarrow{H_2O} t\text{-BuP(O)(OH)(OC}_6H_{13}\text{-}n)$$

产率为 14%，用季铵盐催化水解，产率可提高到 23%. 我们在合成二烷基膦酸的过程中，发现了一条新的合成路线可以合成高位阻烷基膦酸单酯：

$$t\text{-BuCl} + Mg \xrightarrow{Et_2O} t\text{-BuMgCl} \xrightarrow[Et_2O]{(n\text{-BuO})_2P(O)H}$$

$$t\text{-BuP(O)H(OBu}\text{-}n) \xrightarrow[\text{或 } H_2O_2 \text{ 法}]{OH^-,\,CCl_4} t\text{-BuP(O)(OH)(OBu}\text{-}n)$$

产率可达 33%. 当用低位阻卤代烃进行这一反应时，只能得到双烷基膦酸[13]. 在这一反应中，我们观察到：用叔氯代烷比叔溴代烷制备格氏试剂得率高，因后者更易发生消除反应；亚磷酸二乙酯与格氏试剂反应易结块，不如亚磷酸二丁酯的反应效果好.

2 实验

红外光谱用 IR-440 型红外仪（液膜法）测定. ^1H NMR 核磁共振谱测定用 EM-360 型 NMR 仪，TMS 为内标，$CDCl_3$ 或 CCl_4 为溶剂；^{31}P NMR 用 FX-90 型 NMR 仪，在质子去偶下测定，$(CD_3)_2CO$ 为锁场物质，CCl_4 为溶剂，85% H_3PO_4 为外标. 薄层层析展开剂为 25:15:2 氯仿-异丙醇-2%氨水 (v/v)（酸性磷展开剂）或 3:5 氯仿-异丙醇（中性磷展开剂），显色剂为碘或自制磷显色剂. 本文所用的烷基膦酸二正己酯由本实验室合成[14]. pK_a及酸含量的测定用 636 型自动酸碱滴定仪，使用甘汞标准电极和玻璃电极，75% 乙醇为溶剂，pK_a 自动打印

出来,酸含量按所用碱的摩尔计算.

2.1 甲基膦酸单正己酯(1)的合成

在装有搅拌器、回流冷凝管和温度计的50mL三颈瓶中,放入5.28g(0.02mol)甲基膦酸二正己酯和9mL的6 mol·dm^{-3}NaOH溶液,回流搅拌15h(次日成糊状物),冷至室温,用石油醚溶解,硅胶层析检测为一个斑点.6mol·dm^{-3}盐酸酸化,用2×10mL石油醚萃取两次,再用3×10mL乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,水洗至无Cl^-(5% $AgNO_3$溶液鉴定),无水硫酸钠干燥,蒸去溶剂和低沸物(≤100℃,2666Pa),得剩余物3.2g,产率90.4%,pK_a 3.85(75%乙醇),酸纯度99.8%,$C_7H_{17}O_3P$(计算值:C,46.66;H,9.51;P,17.19.实测值:C,46.51;H,9.62;P,17.30).ν_{max}:1180(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:181($[M+1]^+$,基峰),165($[M-CH_3]^+$,15%),65($[P(OH)_2]^+$,5).

2.2 正丙基膦酸单正己酯(2)的合成

在同上装置的100mL三颈瓶中,放入8.7g(0.03mol)正丙基膦酸二正己酯,加入6mol·dm^{-3}NaOH溶液15mL,回流搅拌18h,硅胶层析为一个斑点(水相和用乙醚提取的有机相薄层层析无磷化合物,表明膦酸单酯的钠盐既不溶于乙醚中,也不溶于6mol·dm^{-3}NaOH水溶液中).冷至室温,加100mL石油醚溶解有机相,分出水层,有机相用6mol·dm^{-3}HCl酸化,用100mL石油提取水相,合并有机相,用4×50mL蒸馏水洗至无Cl^-,无水Na_2SO_4干燥,蒸去溶剂,减压蒸去低沸物(≤100℃,2666Pa),得剩余物4.0g,产率64.7%,pK_a 4.20(75%乙醇),酸纯度99.5%,$C_9H_{21}O_3P$(计算值:C,51.91;H,10.17;P,14.87.实测值:C,51.85;H,10.25;P,15.10).ν_{max}:1180(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:209($[M+1]^+$,基峰),65($[P(OH)_2]^+$,8).

2.3 正丁基膦酸单正己酯(3)的合成

在同上装置的250mL三颈瓶中,放入30.6g(0.1mol)正丁基膦酸二正己酯和80mL 6mol·dm^{-3}NaOH(~0.48mol)水溶液,在90℃回流搅拌20h,硅胶层析为一个斑点,冷至室温,分出有机层钠盐,用乙醚提取中性物弃之,钠盐层用6mol·dm^{-3}HCl酸化,用4×50mL石油醚萃取水相,合并有机层,水洗至无Cl^-(用5% $AgNO_3$鉴定),无水硫钠干燥,蒸除溶剂和低沸物(100℃,2666Pa),得产物18g,产率81.1%,酸纯度99.8%,pK_a=4.25,$C_{10}H_{23}O_3P$(计算值:C,54.04;H,10.43;P,13.94.实测值:C,53.83;H,10.64;P,13.86).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.

2.4 化合物4,5,6,7,8的合成

合成程序同上2.3(结果见表1),其分析结果如下: **4** $C_{10}H_{23}O_3P$(计算值:C,54.04;H,10.43;P,13.94.实测值:C,53.92;H,10.68;P,14.21).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:223($[M+1]^+$,基峰). **5** $C_{11}H_{25}O_3P$(计算值:C,55.91;H,10.66;P,13.11.实测值:C,53.89;H,10.88;P,13.01).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:237($[M+1]^+$,基峰). **6** $C_{11}H_{25}O_3P$(计算值:C,55.91;H,10.61;P,13.11.实测值:C,56.05;H,10.58;P,13.40).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:237($[M+1]^+$,基峰). **7** $C_{14}H_{31}O_3P$(计算值:C,60.40;H,11.22;P,11.13.实测值:C,60.70;H,11.01;P,11.25).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:279($[M+1]^+$,基峰). **8** $C_{14}H_{31}O_3P$(计算值:C,60.40;H,11.22;P,11.13.实测值:C,60.20;H,11.35;P,11.36).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.m/z:279($[M+1]^+$,基峰).

2.5 仲丁基膦酸单正己酯(10)的合成

2.5.1 *乙醇胺水解法* 在同上述2.3装置的100mL三颈瓶中,放入9.18g(0.03mol)仲丁基膦酸二正己酯,9.16g(0.15mol)乙醇胺,在140℃下搅拌反应12h,硅胶层析为一个斑点.用冰水冷却反应器,加6mol·dm^{-3}HCl酸化,3×15mL石油醚萃取水层,合并有机相,水洗至无Cl^-,无水Na_2SO_4干燥,减压蒸除低沸物(100℃,2666Pa),得粗样5.5g,粗产率85.6%,酸纯度为95%,经钠盐法纯化后,酸纯度为98.6%,pK_a 4.50(75%乙醇).$C_{10}H_{23}O_3P$(计算值:C,54.04;H,10.43;P,13.94.实测值:C,53.96;H,10.56;P,14.01).ν_{max}: 1185 (s, P═O),980 (s,POC)cm^{-1}. m/z: 223([M+1]$^+$,基峰),65([P(OH)$_2$]$^+$,5).

2.5.2 *催化NaOH水解法(冠醚催化)* 在同上2.3装置的150mL三颈瓶中,放入9.2g(0.03mol)的仲丁基膦酸二正己酯,40mL 10mol·dm^{-3}的NaOH溶液和0.63g(按8% mol量加入)的18-冠醚-6,回流搅拌反应14h,直到硅胶层析得一色斑.冷至室温,转入分液漏斗中,分去碱液层,将有机层用6mol·dm^{-3}的盐酸调至pH=10,用乙醚提取中性物质两次(2×50mL)弃之,碱层继续用6mol·dm^{-3}的盐酸酸化至pH<1,再用3×15mL乙醚萃取析出的油层三次,合并,蒸馏水洗至无Cl^-,无水Na_2SO_4干燥过夜,减压蒸去低沸物(100℃,2666Pa),钠盐法纯化后得产品3.9g,产率59%,薄层层析为一色斑,pK_a为4.50,酸纯度98.7%.ν_{max}:1670(br,OH),1185 (s, P═O),985 (s,POC),722[w,$(CH_2)_n$, $n\geqslant 4$]cm^{-1}.

2.6 用季铵盐、聚乙二醇、DMSO、NaI、超声波等催化水解反应

操作与上述冠醚催化水解法相同,结果见表2.化合物**9**和**11**的合成方法也与此相同,其分析结果如下: **9** $C_9H_{21}O_3P$(计算值:C,51.91;H,10.17;P,14.87.实测值:C,51.76;H,10.36;P,15.10).ν_{max}:1185(s, P═O),980(s,POC)cm^{-1}.δ_H:0.8~1.5(18H,m,i-C_3H_7和n-C_5H_{11}),3.9(2H,m,OCH_2). m/z: 209([M+1]$^+$,基峰). **11** $C_{14}H_{31}O_3P$(计算值:C,60.40;H,11.22;P,11.13.实测值:C,60.15;H,11.41;P,11.31).ν_{max}: 1185 (s, P═O),980 (s,POC)cm^{-1}.δ_p:33.42. m/z: 209([M+1]$^+$,基峰),65([P(OH)$_2$]$^+$,5).

2.7 叔丁基膦酸单正己酯(12)的合成

2.7.1 *叔丁基氯的制备* 在250mL分液漏斗中加入15.5g(0.21mol)叔丁醇和150mL浓盐酸,振摇10min后,加入无水氯化钙饱和,再振摇5min,分出水层,有机层用无水氯化钙干燥过夜,用N_2赶走盐酸气,蒸馏收集50~52℃馏分,得产品16.2g,得率83.6%.

2.7.2 *叔丁基膦酰二氯的制备* 在500mL的四颈瓶中,加入用4A分子筛干燥过的二氯甲烷250mL,放入研细的无水$AlCl_3$ 33.5g (0.25mol)和PCl_3 34.3g(0.25mol),在搅拌下滴加叔丁基氯29.6g(0.32mol),在室温下使固体全部溶解,再用250mL干燥过的二氯甲烷转入1000mL的三口瓶中,在-30℃(干冰-乙醇)下慢慢滴加63g (3.5mol)水,滴加速度使温度不超过-25℃(约2h滴加完毕),有很多白色固体生成,立即快速过滤,蒸去溶剂,减压蒸馏得白色升华固体35g(80~82℃,666Pa),产率80%.δ_H:1.31[9H,d,$^3J_{P-H}$=24Hz,$C(CH_3)_3$].

2.7.3 *叔丁基膦酰二氯控制醇解、再水解(方法a)* 在装有搅拌器、温度计、滴液漏斗及回流冷凝管的250mL四颈瓶中,加入叔丁基膦酰二氯17.5g(0.1mol)及25mL苯于3℃时滴加由10.2g(0.1mol)干燥过的正己醇、15.8g(0.1mol)干吡啶及25mL苯配合的混和液,加热回流反应12h,冷却,过滤.将滤液浓缩后加入60mL 6mol·dm^{-3}的NaOH溶液,回流搅拌反应14h,冷却至室温.将碱性反应液用6mol·dm^{-3}的盐酸调至pH为10,用2×50mL乙醚洗涤两次,除去中性物质,水相继续用6mol·dm^{-3}的盐酸酸化至pH<1,用3×50mL乙醚萃取三次,合并乙醚

层,再用1%的 $NaHCO_3$ 溶液 50mL 洗涤一次,用 2×50mL 蒸馏水洗两次.有机层用无水 Na_2SO_4 干燥过夜,减压蒸去溶剂(60℃,2666Pa),得叔丁基膦酸单正己酯产品 3.1g,产率 14%,pK_a 4.70. ν_{max}: 1185 (s, P═O),980 (s, POC)cm^{-1}.

2.7.4 叔丁基膦酰二氯与醇钠控制醇解,季铵盐催化水解(方法 b) 在 250mL 三颈瓶中加入 3.5g(0.15mol)切细的金属钠和经钠干燥过的 100mL 苯,搅拌下滴加 10.2g(0.1mol)正己醇,加完后再将温度升到 50℃ 搅拌反应 2h,使反应完全,冷至室温,将反应液转入滴液漏斗中,滴加到由 50mL 苯溶解的 17.5g(0.1mol)叔丁基膦酰二氯中,回流搅拌反应 25h,冷却至室温,过滤.蒸除溶剂,再加 60mL 6mol·dm^{-3}的 NaOH 溶液,1.8g 三乙基苄基氯化铵($BzNEt_3Cl$),回流搅拌反应 42h,将反应液冷却至室温,用 6mol·dm^{-3}盐酸将反应液调至 pH 为 10,用 2×50mL 乙醚萃取两次中性物质弃之,水相继续用 6mol·dm^{-3}的盐酸酸化至 pH<1,用 3×50mL 乙醚萃取三次,合并乙醚层,用 1%的 $NaHCO_3$ 溶液 50mL 洗涤一次,再用蒸馏水洗至无 Cl^-,无水 Na_2SO_4 干燥过夜,减压蒸去溶剂(60℃,2666Pa),得产品 5.0g 产率 23%,硅胶层析为一色斑,$C_{10}H_{23}O_3P$(计算值:C, 54.04; H, 10.43; P, 13.94. 实测值:C, 53.95; H, 10.61; P, 14.05). ν_{max}: 1680(br, OH), 1180 (s, P═O), 980 (s, POC), 720[w, $(CH_2)_n$, $n>4$]cm^{-1}. m/z: 209 ($[M+1]^+$, 基峰), 207($[M-CH_3]^+$, 20).

2.8 叔丁基膦酸单正丁酯的合成

在装有搅拌器,回流冷凝管(带无水 $CaCl_2$ 干燥管)和滴液漏斗的 250mL 三口瓶内,放置 12.2g(0.5mol)的镁屑,加少量无水乙醚将之覆盖,在滴液漏斗中装入由 74g(0.8mol)的氯代叔丁烷和 80mL 无水醚配成的溶液,向烧瓶内加 5mL 氯代叔丁烷溶液,加少许碘引发反应,控制滴速保持回流,加完后升温回流至反应完成.

然后滴加由 32g(0.167mol)亚磷酸二正丁酯和 30mL 无水乙醚配成的溶液,维持溶液回流,加完后升温回流 1h.在冰水冷却下加入 25%硫酸溶液 60mL,分出醚层用 6×60mL 蒸馏水洗涤,蒸去低沸物.

将剩余物转移至 250mL 装有搅拌器和回流冷凝管、滴液漏斗、温度计的四颈瓶中,加入 80mL CCl_4,在搅拌下滴加由 30g NaOH 和 60mL 蒸馏水配成的溶液,室温搅拌 5h,升温回流搅拌 3.5h,然后 HCl 酸化分出有机层,水层用 2×20mL CCl_4 萃取两次,合并有机层,3×50mL 水洗三次,无水 Na_2SO_4 干燥过夜,蒸出溶剂和低沸物 (60℃, 2666Pa) 得糖浆状液体 11.5g,得率 33% (以亚磷酸二正丁酯量计算).纯化后 pK_a(75%乙醇) 4.65,酸纯度 98.5%,$C_8H_{19}O_3P$(计算值:C, 49.47; H, 9.86; P, 15.95. 实测值:C, 49.11; H, 10.02; P, 16.06). ν_{max}: 1185 (s, P═O), 980 (s, POC)cm^{-1}. m/z: 195($[M+1]^+$, 基峰), 180($[M-CH_3]^+$, 26), 65($[P(OH)_2]^+$, 6).

参考文献

1 胡文祥,理学博士论文,中国科学院上海有机化学研究所,上海,**1988**.

2 W. Hu, C. Yuan, S. Li, *Chin. Chem. Lett.*, **1992**, 3(3), 167; **1992**, 3(8), 579.

3 C. Yuan, S. Li, W. Hu, H. Fen, *Heteroat. Chem.*, **1993**, *4*(1), 23.

4 M. Kosolapoff (Ed.), "*Organic Phosphorus Compounds*", New York: Wiley Interscience, **1976**, *7*, 18.

5 K. K. Kem, N. V. Nguyen, D. J. Gross, *J. Org. Chem*, **1981**, *46*, 5188.

6 H. Hoffmann, *Synthesis*, **1986**, (7), 557.

7 袁承业,周国伟,化学学报,**1986**, *44*, 314.

8 胡文祥,恽榴红,中国药物化学杂志,**1993**, 3(1), 76.

9 袁承业,严金英,冯涵真,龙海燕,吴甫炳,金品利,中国科学(B辑),**1986**, (11), 1150.

10 袁承业,叶伟贞,马恒励,王国梁,龙海燕,谢继发,秦秀清,周永昌,中国科学(B辑),**1982**, (3), 193.

11 J. P. Clay, *J. Org. Chem.*, **1951**, *16*, 892.

12 A. M. Kinnear, E. A. Perren, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3437.

13 胡文祥,高等学校化学学报,**1994**, *15*(6), 849.

14 胡文祥,袁承业,中国药物化学杂志,**1994**, *4*(1), 51.

Synthesis of Mono - Ester of Alkylphosphonates

HU Wen - Xiang*

(*Iustitute of Pharmacology and Toxicology, AMMS, Beijing*, 100850)

YUAN Cheng - Ye

(*Shanghai Institute of Organic Chemistry, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai*, 200032)

Abstract A series of mono - ester of alkylphosphonates was synthesized by hydrolysis of corresponding phosphonates. As indicated by our experimental results, both quaternary ammonium halides and sodium iodide served as good catalysts for the hydrolysis reaction. It is possible to find wider application in industry. It was found that the rtaction between dibutyl phosphite and Grignard reagent of *tert* - alkylchloride is a new synthetic method for the preparation of monoester of highly hindered alkylphosphonic acids.

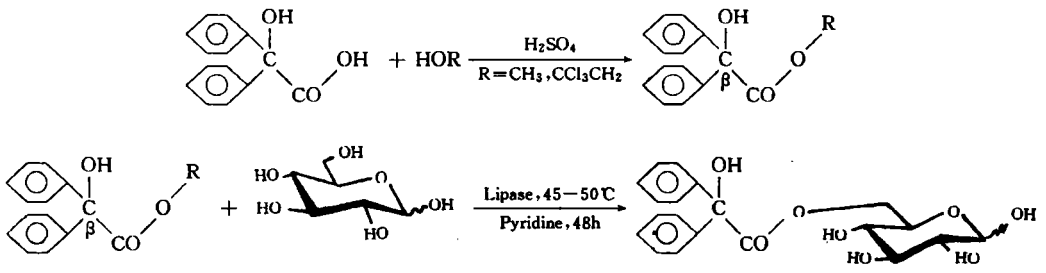
DOI:10.13774/j.cnki.kjtb.1996.05.017

有机药物合成化学中的生物、化学和物理催化方法

现在合成化学研究进展仍然很快，新反应、新试剂和新的催化手段以及计算机辅助合成路线设计等方面的研究日新月异，使原来难于合成的复杂分子或步骤长、成本高的合成路线变得容易实现和经济实用. 在有机药物合成化学中采用化学催化(金属、矿物、酸碱、手性诱导试剂和分子识别或互补催化及相转移催化等)，物理催化(机械方法、超声波、微波、光波包括各个波段的电磁波甚至激光和同步辐射、电和磁场等催化)和生物催化亦即仿生催化(酵母、酯酶、蛋白酶、抗体酶、核酸酶和微生物催化等)技术，有可能缩短反应时间，提高反应的选择性和收率，使反应面貌大为改观.

例如，微波和超声波催化方法可称为有机合成中的“高能”技术，一般对那些需要能量的反应催化效果较好. 我们实验室在引进带探头的超声波反应仪之后，已用其催化了加成、取代、水解、酯化、酯交换、烷基化、缩合、脱氢、环合、氧化等许多类型的有机反应，并用于头发萃取、洗涤剂的均匀分散、肺上皮Ⅱ型细胞的均匀破碎等物理过程，均取得了良好的效果. 我们实验室还用微波辐射催化了酯化、酯交换、烷基化、关环、缩合、酰胺化、Knovenagel 型等反应，取得了一定的效果. 同时初步研究了超声波、微波和磁场等物理高技术影响反应速率的能量效应和熵效应机理.

我们曾用保护基方法合成了二苯羟乙酸 1-O-吡喃果糖酯和 3-O-呋喃葡萄糖酯，这样需要保护和脱保护步骤. 酶催化的特征之一是其选择性，在不保护糖羟基的情况下，吡啶作溶剂，用脂肪酶催化选择性合成了二苯羟乙酸 6-O-吡喃葡萄糖酯和 6-O-呋喃果糖酯，前者合成反应如下：



总之，随着物理催化、生物催化和新的化学催化思想方法的广泛应用和有关仪器、试剂的改进和创制，传统有机合成的概念将被扩充、更新和进一步丰富，与之相关的化工、医药、国防等工业部门将会焕然一新.

胡文祥 (国防科工委军事医学所 北京 100101)
怿榴红 (中国军事医学科学院六所 北京 100850)

收稿日期:1995-04-11

光纤温度传感器

曹晔　胡文祥*　谭生建

1 引　言

光纤传感器是本世纪七十年代中期发展起来的一种新型传感器，其基本原理可以描述为：由光源发出的光经过光纤送入调制区，在被测对象的作用下，光的强度、波长、频率、相位、偏振态等光学性质发生了变化，使它成为被调制了的信号光，在经过光纤送入光探测器和一些电信号处理装置，最终获得待测对象的信息。

与传统传感器相比，光纤传感器有一些独特的优点，如抗电磁干扰、耐腐蚀、耐高压、防爆防燃、光路可挠曲性好、频带宽、动态范围大、柔软芯细、几何形状具多方面的适应性，而且易于实现远距离多通道测量与控制，可做成任意形状的传感器和传感器阵列；同一光纤可以制成传感多个不同物理量的传感器；便于与计算机联接，便于与光纤传输系统联网，以实现系统的遥测和控制，并进而满足多功能、智能化的要求。当然还有结构简单、体积小、重量轻、耗电小等优点。从七十年代中期至今，已研究成功百余种光纤传感器，其应用十分广泛，已涉及到国防军事、航天航空、工矿农业、能源环保、生物医学、计量测试、自动控制和家用电器等各种领域。

按工作原理分可分为两大类，一类是功能型光纤传感器(传感型传感器)，这类传感器中，光纤不仅起传光作用，而且利用外界因素使其传光特性发生变化以实现传感测量。第二类是非功能型光纤传感器(传光型传感器)，在这类传感器中，光纤仅仅作为传光的媒介，对待测对象的调制功能是依仗其它物理性质的敏感元件来实现的。按照被测对象的不同，光纤传感器有温度传感器、流量传感器、速度传感器、位移传感器、压力传感器、磁场传感器、电流传感器、电压传感器、图象传感器、医用传感器以及化学和生物传感器等，其中温度传感器是应用最广泛，研制生产最多的光纤传感器之一。在许多特殊环境和特殊要求如高电压、强电磁干扰、易燃易爆环境及快速动态测量中，传统的温度传感器很难对其进行实时有效的监测，而以光作为信息载体并充分发挥了光纤种种特性的光纤温度传感器，为解决光作为信息载体并充分发挥了光纤种种特性的光纤温度传感器，为解决传统传感器难以解决甚至不能解决的测试技术难题提供了途径，特别是可望解决我们实际研究中微场温度测量问题。

*通讯联系人，国防科工委军事医学研究所，(北京100101)

2 光纤温度传感器的分类

根据调制原理，可以归纳为以相位干涉、偏振干涉等相位调制型光纤传感器和以辐射、半导体吸收、荧光等强度调制型光纤温度传感器。目前国内外研制较多的是强度调制型光纤传感器。光纤温度传感器最高温度分辨率可达0.00005℃，能测量的最高温度为2000℃。有单探头的点式测量，也有多探头的分布式测量。光纤温度传感器主要有下列几类。

(1)光－电混合型温度传感器

这种传感器是把来自热电阻或热电偶的温度电势，用电光变换器变换成光信号后，由光纤进行传输的光电混合型传感器。

(2)光路遮断型(开关型)光纤温度传感器

其原理是：从光源来的光用光纤送到传感部位，由透镜变成准直平行光射入空间，通过传感器后，再汇集到光纤里，传送到检测部位。适用于火灾报警和设备温度监视系统。

(3)光纤辐射温度传感器

处于比绝对零度稍高的物体，将辐射出与它的温度和表面相对应的电磁波。光纤辐射温度传感器的测量原理就是把热辐射体视为绝对黑体的黑体辐射定律。辐射温度传感器为非接触测量，测量范围在300～1850℃之间，能广泛用于冶金、窑炉、电站、高频淬火等测温场合。

(4)半导体吸收光纤温度传感器

由于有些半导体材料如CdTe、GaAs等半导体材料的光吸收特性与温度有关，所以在入射光纤与出射光纤之间夹入半导体吸收材料，就可构成测温光传感器。该法测温范围在－40℃～120℃之间。

(5)荧光辐射式光纤温度传感器

这种传感器是利用物质的荧光辐射现象构成的光纤测量系统，该法测温范围在－30～200℃之间，测量精度为±1℃。

(6)红外线式光纤温度传感器

加热物体能增强该物体内部的分子振动，由此辐射出的电磁波(红外光)能量与绝对温度成正比，温度上升，红外光的频谱峰值会向短波长移动，这是该传感器的设计原理。

(7)光纤液体温度传感器

作为光纤包层的特种液体的折射率随温度变化而变化，利用此特性构成光纤液体温度传感器。

(8)光纤热色温度传感器

有许多无机溶液的颜色是随温度升降而变化的，由此，溶液的光吸收谱线也随温度升降而显出差异，可把这种盐溶液制成光纤热色温度传感器的探头，这种传感器测温范围在5～75℃之间，精度可达±0.2℃。

(9)干涉型光纤温度传感器

温度变化可引起干涉仪相位的变化，通过光纤干涉来检测相位的变化就可测得测温度，这是这种温度传感器的测温原理。

(10)光纤偏振温度传感器

此传感器是利用硅的剩光性随温度调制的原理制成，其测温范围在18～180℃之间，分辨率为2℃。

(11)分布型光纤温度传感器

其工作原理是：激光器向光纤注入一系列窄光脉冲，经定向耦合器射向传感光纤，传感光纤对入射的光脉冲产生喇曼散射，背向散射光的反斯托克斯光、斯托克斯光的光强比与所处环境温度成指数关系，据此实现温度传感，而根据信号到达系统测量端端在时间上的先后，可确定接收到的光信号在光纤上的对应位置，从而用一根光纤实现待测温度场的分布测量，其测温范围可从－100～150℃，光纤长度可达2km，测温分辨率可达0.1℃。

3 光纤温度传感器的发展概况及发展动向

光纤温度传感器作为国内外研究和应用最多的光纤传感器，其发展和光纤传感器的发展密切相关。

早在1977年，美国海军研究所就开始执行光纤传感系统计划，这以后世界上许多实验室里开始了光纤传感器的研究。1981年，在伦敦召开了第一届国际光纤传感器学术会议，从此国际间的学术交流日趋活跃，至今国际光纤传感器会议已经召开了16届，第十一届国际光纤传感器会议于1996年5月在日本札幌召开。美国在光纤传感器研究开始最早，投资最大，单是1982年就投入12～14亿美元，从1981年至1990年十年间光纤传感器的产值增长15倍，年产值从1200万美元增至1.8亿美元，美国市场信息公司预测，至1998年光纤传感器销售额将增加到8.35亿美元，此后每年以20%的增幅增长。日本曾制定了1979－1986年"光应用计划"控制系统七年规划，投资70亿美元，并取得一系列成果，近几年投资规模更大。此外，德国、英国等欧洲国家很重视光纤传感器技术，学术活动极频繁。

在温度传感器研究方面，美、日等发

达国家处于领先地位。他们研制的各种温度传感器在军事、航空、工业等领域应用广泛，不少的光纤温度传感器已经商品化。目前较成熟的光纤温度传感器多为强度调制型，如热辐射式、光路遮断式、荧光辐射式、半导体吸收式等。还有一个趋向成熟的温度传感器是分布式光纤温度传感器，也是国际上研究较多的温度传感器。自1983年英国Hartog用液体光纤的激光喇曼光谱效应进行分布式光纤传感器原理性实验以来，该技术发展迅速。早在90年代初英国的约克公司就推出用背向喇曼散射法测温的分布式光纤传感器。日本、美国等国家也都有商品出售。光纤分布式温度传感器主要用于大型水坝、隧道等内部温度监测，发电机组、大型工业变压器内部温度安全监测，大型建筑火灾监测等。

在高温测量方面，80年代以来研制发展的蓝宝石单晶光纤高温传感器成功地解决了特殊环境的测量问题。八十年代中期，美国Accufiber公司推出蓝宝石高温光纤温度计，最高测定温度可达到2000℃，在1000℃时灵敏度可达0.0002℃，精度为0.1%。目前国外石英光纤辐射测温仪的下限已伸到200℃。低温段的光纤测温仪也有研制报道并有产品的出售。如加拿大Nortech Fibronic公司专门生产能在工业环境中测量各种可变物理量的光纤温度传感器，其中一种称为Noemi－Ts的传感器，测温范围为－40℃～300℃，精度优于1℃。美国培安公司的微波消解系统采用了高纯度熔化的二氧化硅制成的光纤温度传感器作为测温装置，测温上限可达到200℃以上，精度±0.5℃。日本松下电器公司生产的光纤温度计测温范围为－10～40℃，测量精度为±0.05℃。此外光纤温度传感器还在医学领域发挥着有效作用，如用于微波治癌的光纤温度传感器，能严格控制肿瘤区的温度在42.5～43℃之间，这方面最早的是美国Luxtron公司的产品，分为双波长型和荧光寿命型，测温43℃，精度达±0.2℃。但是即使在美国，光纤温度传感器的应用局面也未完全打开。美国National Materials Advisory Board最近在一篇报道中呼吁加强新型光纤传感器在工业和研究中的应用，在某些控温过程中用光纤温度传感器取代应用广泛的热电偶。

我国在70年代末也开展了光纤传感器的研究工作。1983年，国家科委新技术局在杭州召开了光纤传感器第一次全国会议，以后又召开了多次光纤传感器学术会议，大大推动了我国光纤传感器技术的发展。我国还在"七五"规划中列入了包括光纤温度传感器在内的十五种光纤传感器项目，研究水平达到了美、日等国八十年代初、中期水平，使我国在光纤传感器的整体水平及其配套性方面都已产生直接的经济效益。例如，光纤高温测量仪用于军工生产部门，得到一些急需的数据。"八五"期间，国家安排了包括分布式光纤温度传感器在内的有关光纤传感器的研究课题，这些课题的完成使中国光纤温度传感器等产品问世。

目前，我国光纤传感器的研究的工作主要还在各大学和科研院所，参与研制光纤温度传感器的单位有数十家，并取得不少成果。其中700℃以上高温段的光纤测温仪研制生产的较多，如浙大丁祖昌等利用自制的宝石单晶光纤研制成单晶光纤高温测温计。该项目是863高技术计划资助课题，其生长的宝石单晶光纤各项性能指标均满足制作高温测温传感头的要求，1989年11月经专家鉴定已达到国际80年代中期水平[11]。此外，清华大学也有自制的蓝宝石光纤高温测温仪问世；北京科技大学研制成功的HT－Y3多模光纤温度测温仪有便携式，台式共22种系列产品曾投放市场，温度测量范围为800～1800℃，精度达±1%；重庆大学研制的分布式光纤测温系统系国家"八五"攻关项目，已通过专家鉴定，测温范围是－18～125℃，测量长度为2km，温度分辨率±3℃。中低温段测温仪也有研制报导，如采用硫化铅探测器，把石英光纤辐射测温仪的下限降至200℃，采用国产氟化物光纤及硒化铅探测器构成的光纤测温仪，可测最低温度为80℃，误差为±1℃。用半导体材料GaAs的吸收特性构成的光纤温度传感器测温范围可以控制在10～160℃；重庆大学也有类似产品，其测温范围在0～150℃，温度分辨率为0.5℃。

目前我国光纤传感技术经过十余年的努力，已经有了长足的进步，但发展水平与国外相比，仍有较大差距。光纤温度传感器虽有少量产品投放市场，但由于经费不足、器件配套、质量不够稳定等诸多原因，产品尚未形成规模。

光纤传感器是融光学、化学、微电子学、精密机械和计算机为一体的高新技术，光纤传感技术在化学、生物和机敏材料方面的发展也方兴未艾，但光纤温度传感器的市场销售额目前还不到全部传感器的1%。究其原因，除了成本较高和使用习惯的问题外，还与产品的性能和稳定性较差有关。光纤温度传感器也有同样的问题。从大量文献资料看，光学温度传感器的研究有以下几个动向：

(1)解决光纤温度传感器长时间的漂移影响，提高产品可靠性。许多文献认为，光纤传感器相当大的漂移来自组成光纤传感器测量系统的各部分，如光源及光电元件，为了从技术上解决漂移问题，可采用参考光路信号加以解决[12]。

(2)深入研究传感器的理论和技术，发展新原理新应用的光纤温度传感器。如美国G.Smith等研制的光纤反射温度传感器，国内曾广兴等提出的以"积分球"式光耦合系统及单片机检测电路构成的新型光纤温度传感器，孙晓燕研制的比色光纤传感器。

(3)网络化、阵列化或组合化。利用光纤传感器和光纤网络系统构成的光纤传感网络系统可用于多点和多参量的测量，进一步发挥光纤传感和光纤传输的优势，如分布式光纤温度传感器等。

(4)加强光纤基础元器件的研制，包括各种特种光纤以及光源、探测器、联接器、耦合器和偏振器等有源无源器件。发展趋势向着低成本、轻重量、低损耗、低噪声、温度范围大发展。

综上所述，光纤温度传感器仍处在研制发展阶段，其发展速度可以说是日新月异，其性能和应用前景是无可估量的。随着光纤技术的高速发展，不久的将来会如不少专家预言的那样有可能逐步取代热电偶等传统温度传感器的主导地位，成为常规测温和特殊场合(如国防工业部门)测温的有力工具，伴随人类迈向二十一世纪光电子和生物高技术时代。

参考文献

[1] 赵仲刚，光纤通信与光纤传感，上海：上海科学技术文献出版社，1993:383

[2] 刘瑞复，史锦瑞，光纤传感及其应用，北京：机械工业出版社，1987:4

[3] A.Katzir,F.Bowman,Y.Affowr,A.Zur,C.R.Valer,Appl.Phys.Lett.1988,53:1877

[4] D.Varshneya,J.W.Berthold,Fiber optic noncontact temperature probe system.SPIE Vol.718 Fiber optic and sensors IV,1986,142

[5] 王玉堂，张经武，王惠文，李乃吉，光纤传感器研究进展，光电子·激光1996,7(1):1

[6] R.R.Dils,J.Appl.Phys,1983,54(3):1198

[7] D.A.Tichenor,R.R.Dils,L.I.A.1984,45:1

[8] J.R.cooper,Photonics Spectra,1985,19(11):71

[9] National Materials Advisory Board, National academy of sciences issues report predicting bright future for fiber optic sensors.Fiber Optic Sensors and Systems,1995,9(8):1

[10] 廖延彪，中国光传感技术发展的概况，激光与红外，1996,26(4):245

[11] 丁祖昌，陈继勤，宝石单晶光纤与高温光纤测温计，高技术通讯，1992,6:28

[12] 顾华，林应文，中低温光纤辐射测温技术的研究，自动化仪表，1994,15(5):26

[13] 杨文晖，双波长光纤温度传感器的研究，仪器仪表学报，1995,16(2):151

[14] G.W.Baxter,E.Maurice,G.Monnom,D.B.Ostrowsky,Development of an intrinsic optical fiber point temperature sensor using the green fluorescence intensity ratio in Er－Doped silica.Fiber Optic Sensors and Systems,1995,9(6):10

[15] 刘洪祥，光纤传感器中光源不稳定性及光电器件零漂的处理方法，仪表技术与传感器，1996,(1):13

[16] G.Smith,P.Axon,Temperature measurements and analysis of an optical fibre reflectometer with thin film amorphous semiconductor interfaces. Fiber Optic Sensors and Systems,1995,9(7):11

[17] 曾广兴，李光云，新型光纤传感器的设计和制造，仪表技术与传感器，1996,(7):14

[18] 孙晓燕，比色光纤传感器及测温系统，仪表技术与传感器，1996,(3):22

有机化学 YOUJI HUAXUE,**1997**,*17*,289～294 **综述与进展**

有机磁合成化学研究进展

陆模文 胡文祥*

(中华人民共和国国防科工委军事医药研究发展中心,北京, 100101)

摘要: 通过磁场对聚合反应、酯化反应、光还原反应和不对称合成等的影响,论述了有机磁化学的理论研究和应用进展。磁场在一定程度上影响有机反应的反应速率 、产率 、反应途径和产物构成。同时初步探讨了磁场影响化学反应速率的机理,并展望了磁化学的发展前景。

关键词 : 有机磁化学,磁场效应 ,磁场依赖

1 前言

磁学是一门最古老的学科之一,随着科技的发展和人类社会的进步, 磁学已从最初的纯物理学逐渐渗透到化学、生物学、医学、地学和天文学等许多学科领域中。磁学与化学的结合,便产生了磁化学,早在本世纪初,伟大的电磁学奠基者迈克尔·法拉第 (Micheal Faraday) 就已发现了磁场与化学之间有着密切的关系,然而在五十年代以前对磁化学的研究仍只偏重于对传统的磁学理论的叙述、物质的磁性与化学结构的关系研究等。只有到了六十年代后期,由于量子化学的快速发展,人们发现并解释了在化学反应中原子核与电子的自旋极化现象之后,磁化学才有了巨大的发展,尤其是近十年来,随着计算机技术的发展和实验手段的提高,外磁场对化学反应的影响研究更是取得了长足的进步,开辟了控制化学过程的新途径,促进了磁化学的基础理论研究和应用发展。

磁化学从广义来讲,是指研究磁学技术中一切有关化学问题的一门学科,狭义的磁化学主要研究分子磁性与化学结构的关系,磁场对分子性质行为的影响等。有机磁化学是研究外磁场对有机化学反应影响的一门交叉边缘学科,主要研究磁场对有机反应的催化作用、反应选择性、反应速率和产率的影响等内容,已成为有机化学的一个新的生长点[1]。参加化学反应的粒子, 通常需在热运动中获取一定的能量,粒子间发生有效碰撞,化学反应才能进行。过去化学家们总认为磁场与分子作用的能量与一般反应的活化能相比是微不足道的,反应粒子与磁场的相互作用能仅是粒子热运动能量的百分之一到百万分之一,不足以显著影响一般的化学反应速率,因此认为磁场对化学反应基本不起作用。然而随着理论和实验研究的深入发展,人们已逐渐认识到磁场不仅能改变化学反应的速率,而且能影响化学反应的产率,甚至通过选择合适的反应条件,还能控制反应途径,改变反应产物的构成,决定某些反应的发生与否等。此外,磁化学还是研究化学反应机理的一个重要手段。因此,对磁化学进行深入细致的研究,对于化学、化工及医药工业的发展具有重要的理论和实践意义,甚至可能改变或完善传统的化学理论,开辟化学科学的新方向。

2 有机磁合成化学研究进展

控制化学反应进行的方法,一般可分为物理催化、化学催化和生物催化[2,3]。在物理催化技术中,除了温度、压力因素外,还有机械方法、冲击波、超声波、微波、电场和磁场等物理手段能影响化

1995－09－04 收稿,1996－07－12 修回。

学反应的进行历程[4～8]。早在十几年前，我国学者就曾利用外加磁场对合成氨及氨触媒(AGS型)做过实验，发现交变磁场对合成氨有催化作用，在常压及交变磁场作用下，合成氨的转化率可比无磁场时增加 40%以上，而直流磁场对合成氨则有阻化作用[9]。近些年来，关于磁场对有机合成影响的研究日渐增多[10～13]，主要可分为以下几类。

2.1 磁场对聚合反应的影响

这类反应人们研究的较多[10,14,15]，磁场的作用主要表现在影响聚合物的平均分子量、聚合产率、反应速率和立体构型等方面。如乙酸乙烯酯乳液的聚合[16]，在 0～0.1T(特斯拉)磁场中，分子量随磁场强度的增加急剧上升，在 0.1～0.52T 时，分子量不变，在 0.52～1.00T 时，分子量随场强增加而迅速下降。对于反应速率而言，在 0.04～0.3T 时，随磁场强度的增加几乎是直线上升的，而在 0.3～0.8T 时，则随磁场强度的增加，明显下降。此外，苯乙烯在磁场中的聚合时间也可由无磁场时的 20h 缩短为 6h[10]。磁场对聚合物立体构型的影响，表现为影响聚合物间同立构百分含量(S%)的值[14]，实验表明，聚甲基丙烯酸甲酯的 S%值随磁场强度的增加而按指数关系增加，在没有外磁场时，热聚合和光聚合对聚合物分子链中间同立构含量的影响相差不大，两者只差 1%，但有外磁场时，随磁场强度的增加，聚合物的 S%值可相差 6.5%，而且由于磁场使聚甲基丙烯酸甲酯聚合时规整化排列，使得分子链中连续出现间同立构的几率亦增加，说明外磁场对聚合物的间同立构含量有着明显的影响。

2.2 磁场对酯化反应的影响

外磁场对乙酸乙酯的合成有催化作用[17]，不仅能提高酯化反应的产率，而且能使反应体系的电导率发生变化，使乙醇的氢键缔合程度降低，从而使反应速度加快。

$$CH_3COOH + CH_3CH_2OH \longrightarrow CH_3COOCH_2CH_3 \qquad (1)$$

反应体系在0.35T的磁场中处理后，乙醇的NMR化学位移发生了变化，乙酸的电导率增加了 $0.201\mu s\cdot cm^{-1}$，酯净增率超过 50%。根据此原理，可用磁场催化白酒的老熟，经过一次磁化处理的酒，其自然老熟期可缩短 3～4 个月，处理后的酒变得醇和香宜且杂味减少，使酿酒费用大为降低。国内外一些酿酒企业已运用磁化技术已取得了良好的经济效益[18]。

2.3 磁场对光还原反应的影响

对于下列光还原反应：

$$^3Ph_2C^*O + PhSH \longrightarrow Ph_2\dot{C}OH + Ph\dot{S} \qquad (2)$$

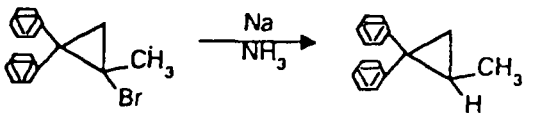
以前曾有文献[19]认为在磁场强度低于 0.32T 时，在十二烷基磺酸钠(SDS)胶束溶液中此反应没有磁场效应。后来经过进一步的研究，人们发现 $Ph\dot{C}OH$ 和 $Ph\dot{S}$ 自由基的逃逸产率在 0～10T 的磁场中，随场强的增大而减小，其中 $Ph\dot{S}$ 的逃逸产率在 10T 时是 0T 时的 0.9 倍。这是由于在 0～10T 的磁场中，自由基对的三重态—单重态转化的速率加快，从而导致逃逸产率的降低[20]。

磁场除能影响光化学反应的反应速率和产率外，还常常可能改变反应物或中间体的光学活性和其他行为，如自由基的寿命、特征谱带的位移和强度的变化等。

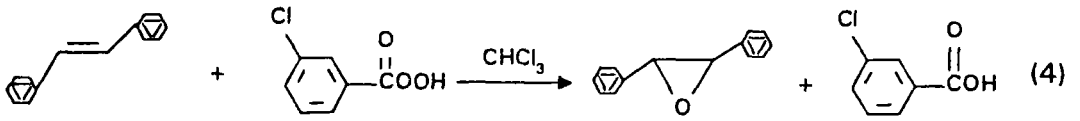
2.4 磁场影响不对称合成的有关研究

早在上个世纪中叶，路易斯·巴斯德 (Louis Pasteur) 凭借他伟大的直觉认为磁场可用于绝对不对称合成，并花费了大量的精力和物力，进行了一些希冀能获得重大发现的试验，如模仿地磁的作用，在强磁铁间制备结晶，模仿地球自转，使植物在不断旋转的发条机械上生长等，由于当时条件所限，没有获得成功，但却开辟了人类用物理手段来研究有机生命现象的先河。此后，有关这方面的研究越来越深入，1975 年德国的 P. Gerike 提出了在物理条件下进行绝对不对称合成的三种可能

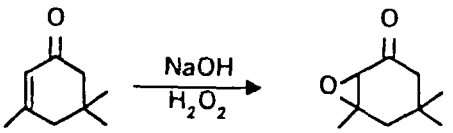
性:I 偏振光; II 磁场中的偏振光; III 放射性衰减下的电子辐射。在电磁场的作用下,其完成了六个不同的绝对不对称反应,包括异佛尔酮的氧化、甲基丙烯酸甲酯和过乙酸的聚合反应、溴化反应和格氏反应等[21]。可是两年后,又有人运用数学和物理方法试图从理论上证明电磁场并不能导致绝对不对称合成[22]。紧接着 R. William 等人提出上述证明方法并不正确,其推论是建立在完全热力学平衡的基础上的,而从理论上讲,稳定均匀的电磁场能够改变前手性反应的动力学而使得不对称合成成为可能[23]。在此后的几年中,不断有物理场(电磁场或重力场)引导不对称合成成功的文献[24 ~ 27]发表,有的从理论上证明,有的则以实验证实, 如下列三个反应:



(3)

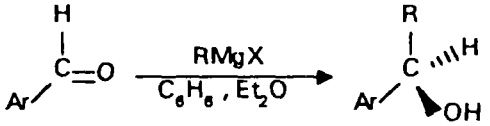


(4)

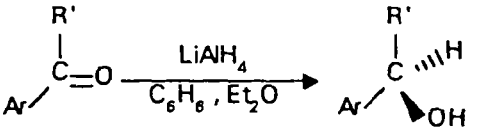


(5)

这三个反应是在 1.1T 的磁场中完成的,反应时间≤4h,反应生成了过量的对映体,导致产物的旋光度发生了改变[26]。进入 90 年代以后, 这方面的争论更趋激烈,如 1994 年有一篇文献[28]报道说静磁场能导致对映体的选择性反应,并完成了以下两个羰基不对称还原反应:



(6)



(7)

反应(6)在 1.2T 的磁场中进行,其过量的对映体产率为 57~ 98%(ee%),反应(7)在 0.4~2.1T 的磁场中进行,对映体过量产率为 11 ~ 68%(ee%)(视取代基 R 的不同而异)。这篇文献引起了一系列反驳的论文在同一刊物上发表[29~31], 一些学者在重复这两个反应的时候,并没有得到上述结果。

类似的争论今后可能还会继续下去, 但是在非平衡热力学中, 重力的 微小差异能 被放大而导致 选 择 不同 的模式[32]。根据现代物理学的弱电统一理论和爱因斯坦的广义相对论, 光学异构体在能量上与其对映体存在着微小的差异[33,34],或者两个对映异构体在不对称环境的影响下,其过渡态能量或熵变存在差异[35~38],在磁场的作用下, 这种微小的差异有可能被放大而发生选择性或专一性的反应,从而生成一方过量的光学异构体[38]。相信随着这方面研究的深入,磁化学将

会在涉及手性物质的反应、转化和相转移等过程和天然产物方面的研究中开创出一个新的领域。

2.5 磁场在化学其他领域的作用

磁学与化学结合开创了一个新的研究领域，尤其是应用方面不断取得进展。如可用来杀菌，治疗胆石症，选育菌种[39]等。利用磁化装置释放药物，可引导药物直接并且固定作用于病灶部位，使药物更有效地发挥作用。利用磁性材料还可用于制冷，甚至能使液体变成固体[40]。在生物化学方面，磁场可提高酶的活性，如 B_{12}依赖酶 EAL(ethanolamine ammonia lyase) 可将乙醇胺催化分解为乙醛和氨，在 0.01～0.3T 的磁场中，随磁场强度的增加，EAL 酶对乙醇胺的分解速率加快[41]。经磁化处理后制得的磁性酶不但可以很好地分散于苯、三氯乙烷等有机溶剂中，还可以在磁场中回收再利用[42]。此外，电磁场还能干扰生物代谢过程，影响昆虫精子及其 DNA 的取向等。

3 磁场影响化学反应速率和产率的机理初探

虽然磁化学这一术语很早就已经被提出了，人们也早就观察到化学反应的各种磁现象，但是有关这方面的理论研究还远远落后于实践。因为磁场影响化学反应速率的机理十分复杂，涉及到反应进程中磁场与反应体系中各分子、原子及电子的相互作用，这就不可避免地要涉及到量子化学理论。所以，只有当量子化学快速发展完善起来以后，才有可能从本质上来探讨磁场影响化学反应速率的机理。

一般情况下，分子的磁化率 χ (单位 cm^3mol^{-1}) 为：

$$\chi = \chi_D + \chi_P = -\frac{Ne^2}{6mc^2}\sum_{i=1}^{n}\vec{r}_i^{\,2} + \frac{N\mu_m^2}{3kT} \tag{1}$$

式(1)中 μ_m 为分子磁矩。(1)式右边第一项为反磁性($\mu_m^D \neq 0$)，右边第二项为顺磁性(μ_m^P)。当 $\mu_m^P \neq 0$ 时，一定有 $\mu_m^P >> \mu_m^D$，此时尽管有反磁性存在，但总的表现为顺磁性。根据量子力学，轨道磁矩为：

$$\mu_{m轨} = -\mu_B\sqrt{L(L+1)} \tag{2}$$

自旋磁矩为：

$$\mu_{m自} = -2\mu_B\sqrt{S(S+1)} \tag{3}$$

对于未配对电子数为 n 的分子或原子，$S=\frac{n}{2}$，顺磁化率主要由电子自旋贡献，则有：

$$\vec{\mu}_m = -\mu_B\sqrt{n(n+2)} \tag{4}$$

因此磁场对具有未配对电子的反应体系影响甚大。磁矩与磁场的相互作用能量为：

$$E = -\vec{\mu}_m\vec{H} \tag{5}$$

具有磁矩的分子表现为顺磁性，E 为负值，影响磁性分子的取向，亦即影响体系的熵。对于磁矩为零的分子或原子，根据(1)式，其反磁性总是存在的，磁场亦可在一定程度上影响其取向；另一方面，类似于非极性分子的“瞬时偶极矩”一样，磁矩为零的分子也有可能存在“瞬时磁矩”，从而使磁场对其取向施加影响。根据化学反应过渡态理论，反应速率常数 k：

$$k = \frac{RT}{Nh}e^{\frac{\triangle S_{\neq}^0}{R}}e^{\frac{-\triangle H_{\neq}^0}{RT}} \tag{6}$$

除了浓度、温度影响反应速率外，还有两个结构因素：活化焓(在液、固态反应时，约等于活化能)和活化熵能影响化学反应，即一个能量因素，一个熵因素。磁场对反应体系能量的影响一般较小，主要是影响分子、原子及电子的自旋方式和自旋取向，即影响反应体系的熵，从而影响反应速率。这

一点与超声波、微波等主要影响反应体系能量(一般是降低反应活化能)的机理有所不同。后两者可称为有机反应的"高能"技术。

除上述磁场影响化学反应速率的机理外,磁场影响化学反应的机理还有多种,如自由基对机理,三重态－三重态机理,三重态－偶极子对机理和三重态机理等[43]。其中自由基对机理研究得较多,也比较深入,但其它机理在光化学和化学动力学方面也有许多独到之处。自由基对机理可以很好地说明磁场对反应产率的影响。在自由基反应中存在着一组竞争反应,决定着最后生成笼(cage)产物或非笼产物。若自由基对以三重态相位相遇,起反应的可能性很小;若以单重态相位相遇,则很可能发生反应,而生成笼产物。否则,生成逃逸(escape)产物。三重态－单重态的相互转化取决于系间窜越的速率,而系间窜越的速率则受到外磁场的影响,随磁场强度的变化,系间窜越反应可加快或减慢,从而可控制生成笼产物或逃逸产物的比例。人们根据这一机理,选用适当的磁场强度,可选择性地提高所需产物的产率。自由基对机理用于磁场催化化学反应的解释,并不是包罗万象的,还存在着许多理论上尚难说清的问题,有待于人们进一步地去探索。

4 结语

磁化学发展至今已取得了一些令人瞩目的成就,为人们提供了许多具有神奇功能的磁化物质,有些理论研究已相当深入,尤其动态磁化学进展迅速,如用磁场捕集反应中新生成的离子或自由基,在阐明反应机理和鉴定产物方面有重要作用。但是,有机磁化学领域中也还存在着许多问题尚待探索,对于磁场影响化学反应的机理解释,还没有形成一个完整的理论体系。虽然磁场在一定条件下能有效地控制某些化学反应的反应速率和产率,影响化学反应的历程,但对有些化学反应则正好是相反的结果[13],特别是对于那些磁矩较小或瞬时磁矩很小的反应、新生分子数目较少或熵效应很小的反应体系,外磁场对其影响较小。目前有机磁化学的研究应用还较多停留在实验室阶段和经验性阶段,还有待加强其基础理论研究和开发应用研究。随着科学技术的发展和实验手段的提高,兆高斯超强超导磁场的出现,人们对有机磁化学的研究必将越来越深入,从而逐步完善这个领域的理论体系,再应用于实践,理论与实验相互促进,设计出特殊的反应途径,开拓新的反应通道,可望合成出用其他手段难以奏效的新奇产物,从而对医药、化工、材料和国防等部门产生深远的影响。

致谢:感谢恽榴红研究员的有益讨论和指正。

参考文献

[1] 胡文祥,科学(*Scientific American* 中文版),**1994**,*7*, 1.
[2] 胡文祥、恽榴红,科技通报,**1996**,*12*,320.
[3] 胡文祥,化学通报,**1995**, *8*,35.
[4] 胡文祥、恽榴红,军事医学科学院院刊,**1995**, *19*,253.
[5] 胡文祥、恽榴红,中国药物化学杂志,**1993**,*3*,76.
[6] 陆模文、胡文祥、恽榴红,有机化学,**1995**,*15*,561.
[7] 胡文祥,化学学报,**1996**,*54*,77.
[8] Hu, W.X.; Li, S.; Yuan,C., *Chin. Chem. Lett.*, **1992**, *3*, 167.
[9] 朱传征,科学,**1995**,*47*, 32.
[10] Turro, N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7391.
[11] Mclauchlan, K. L., *Sci. Progr.*, **1981**, *67*, 509.
[12] Turro,N.J.; Weed,G.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1861.
[13] Gould,I.R.; Turro,N.J.; Zimmt, M.B., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1984**, *20*, 1.

[14] 周朝华、苏致兴,高等学校化学学报,**1981**,*2*,372.
[15] Turro,N.J.; Chow,M.F.; Chung,C.J.; Tung,C.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1572.
[16] 苏致兴、姚芳连、张萍,高等学校化学学报,**1989**,*10*,667.
[17] 陈文纳、李丽琳、肖少荣、王清,有机化学,**1991**,*11*,538.
[18] 潘忠汉,中国酿造,**1986**,*1*,6.
[19] Bohne,C.; Alnajjar,M.S.; Griller,D.; Scaiano,J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1444.
[20] Waksa,M.; Sakaguchi,Y.; Hayashi,H., *Chem. Lett.*, **1994**, *1*, 49.
[21] Gerike, P., *Naturwissenschaften*, **1975**, *62*, 38.
[22] Mead, C. A.; Moscowitz, A.;Wyhberg, H.; Meuwese, F., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *12*, 1063.
[23] William, R.; Ralph, C.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6247.
[24] Ralph, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 380.
[25] Deborah, E.; Keith, C.; Ralph, C. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**,*102*, 381.
[26] Krystyna, P.; Deborah, E. ; Alan, M. ; Ralph, C. D. ,*Naturwissenschaften*, **1980**, *67*, 442.
[27] Barron, L. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5539.
[28] Zadel, G.; Eisenbraun, C.; Wolff, G-J.; Breitmaier, E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 454.
[29] Golitz, P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1457.
[30]Feringa, B.L.; Kellogg, R. M.; Hulst, R.; Zonderran, C.; Kruizinga, W. H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1458.
[31] Kaupp, G.; Marquardt, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1459.
[32] Ilya Prigogine, Isabelle Stengers. Order out of chaos. *Bantam Books, Inc.*, **1984.**
[33] 胡文祥、恽榴红,军事医学科学院学委会药化学术年会报告,**1990.**
[34] 王文清、潘宪明、王孔江,自然科学进展——国家重点实验室通讯,**1994**,*4*,708.
[35] 胡文祥、恽榴红,化学通报,**1993**,*3*,41.
[36] 胡文祥,科技通报,**1994**,*10*,281.
[37] 胡文祥、崔淑华、恽榴红,中国药物化学杂志,**1993**,*3*,79.
[38] Barron,L.D., *Science*, **1994**, *266*, 1491.
[39] 白秀峰、王永金、张鸿明,沈阳药学院学报,**1992**,*9*,269.
[40] Klingenberg,D.J., 科学(*Scientific American* 中文版),**1994**,*2*, 75.
[41] Harkins,T.T.; Grissom,C.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 566.
[42] 曹淑桂,化学通报,**1995**,*5*,5.
[43] Steiner,U.E.; Ulich,T., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 52.

Progress in the Organic Synthesis Catalyzed by Magnetic Field

LU Mo-Wen HU Wen-Xiang*
(*The center of Research and Development of Pharmaceuticals, COSTIND, 100101 Beijing*)

Abstract: The progress in theoretical and applied research such as esterification, polycondensation, photoreduction and asymmetric synthesis of organic magnetic chemistry are reviewed. The reaction rates, yields, ratio of products and reaction pathways may be affected by magnetic field. The mechanism of magnetic field effects on reaction rates and the development of the magnetic chemistry are also discussed.

Key words: organic magnetic chemistry, magnetic field effects, magnetic field dependence

中国医学物理学杂志　第 14 卷 第 4 期　1997 年 10 月 CHINESE J MED PHYS Vol. 14 No. 4 Oct. 1997

磁学在生物医药学和分子生物学中的应用

崔瑞芳　胡文祥*　谭生建*　恽榴红**

(总后医专 *国防科工委军事医学研究所　** 军事医学科学院六所 北京 100101)

摘 要: 本文概述了近几年来磁学在医学、药学和分子生物学等领域的有关应用研究新进展,叙述了生物效应的熵变化机制,并展望了生物磁学的发展前景。

关键词: 磁场 磁学 生物磁学 医学 药学 分子生物

磁学是一门古老的学科，我们祖先很早以前已经开始了磁的应用，中华民族四大发明之一指南针的发现，使人类的航海事业得到了蓬勃发展，就是很好的例子。古磁学的不断发展，为现代磁学的广泛应用打下了良好的基础。而现代磁学与量子理论密切相关，以量子力学与统计物理学为基础可以阐明物质的抗磁性、顺磁性和铁磁性等。磁性与生物学特性之间相互联系并相互影响，其有关的研究就形成了生物磁学。磁的生物学效应在医学、药学、农业、环境保护和生物技术等领域中得到了广泛应用，日益发挥着越来越大的作用。

1 磁学在医学上的应用

随着人们物质文化生活水平的提高，磁疗法已被越来越多的人应用，各种磁疗按摩器越来越多的出现在人们的生活中，而且还发展了磁性液体、磁示踪剂、磁控加热和磁场镇痛等新的应用。磁疗法是应用磁场作用于人体以治疗疾病的一种方法,主要作用于人体的神经、体液等引起一系列的变化。具有活血、化瘀、消炎、镇静等作用，用于治疗各种疼痛性的疾病、软组织损伤、炎症、肛肠疾患等。

磁场还可用于减肥[1]，磁场的作用在于打通全身经络、保持身体阴阳平衡、调整内分泌功能、增加饱感和加强排泻功能，使机体适应环境的变化，从而使内分泌得到稳定，有助于脂肪燃烧及重新分布，使之体形健美。此外，磁场也可用于治疗动脉粥样硬化[2]，脉冲磁场能抑制癌瘤[3]，提高人体免疫力。

美国华盛顿大学医学院研究人员正在试验一种称为脑中的磁体[4]，是采用磁性定向的安全的神经外科手术，定向性是外科医生直接经脑插入针或电极以治疗颅内深部病灶的技术。在施术过程中，会损伤到正常健康组织或重要神经，而磁性定向术则是外科医生通过颅骨上的小钻空，将一谷粒大小的磁丸插入颅内，然后将病人的头置于含有六个超导体的如同小洗衣机大小的箱内，用磁共振扫描引导，外科医生就能通过调节各磁体的力来引导磁丸在颅内的方向，磁丸可牵入一管电极或其它装置以治疗病损神经组织。运用磁体引导外科医生能避开特别重要的神经元，此外也能在整个损伤区域内到处移动磁丸。此技术还可推广到如肝或血管等身体其它部分，从而避免损伤正常健康组织，减小了危险性，还缩短了手术时间，减少了病人的痛苦。

心脏或脑发生的生物磁信号是反应机体功能的重要医学信息。近 20 年来,生物磁信号的检测很少用于临床实践，而临床上用的单磁探测仪检查花费时间长。德国 Er langen 大学医学部第一个接受了 Sinemens 公司提出的 K renikon 系统，并试用于临床。该系统能在 37 个测量点同时记录单独测出的生物磁信号。这些信号读数经处理后可显示出人体生物磁信号的完整图像，因此检查时间可缩短 5～ 30 分钟， Sinemens 公司正在为该大学研制一种试图帮助分析导致脑中风和癫痫的脑区域定位，同时能为心律失常查找病因的新系统。如同脑电图和心电图一样，脑磁图和心磁图可望在不久的将来成为诊断疾病的常规工具。解剖学家和病理学家多年来就知道脑组织中有无机物微粒团，称为“脑砂”[5]。它的量随年龄增长而增加。 美国 Santa Barbara 市加里福尼亚大学、瑞士 ET H、法国 CEA /D SM /DRECA M 及美国明尼苏达大学的 J. R. Dunn 等人从病人的海马区尸检及活检样品中发现有磁铁矿沉积。他们发现有磁性区、顺磁性区及超磁性区。这些磁性颗粒 (5～ 10μm)含大约 50% 的铝，25% 的钙，24% 的铁和少量钾。现在还不知道这些脑砂只不过是正常的血红蛋白-铁代谢的表现呢，还是目前尚不清楚的不正常状态。他们认为很可能在这种磁铁

本文于 1997 年 3 月 10 日收到

矿位于重要的突触区时，由它们产生的磁场可能触发癫痫，从而为查找癫痫的病因提供了依据。

磁场的生物效应与磁场的频率和强度等因素有关。虽然频率在0.16～1.36Hz的磁场可用于理疗，并且脉冲磁场可以抑制癌瘤、提高人体免疫力等，但长期处在频率过高、磁感应过强环境中易得癌。意大利医学专家们认为，磁感应强度超过0.2微特斯拉、频率超过50Hz的电磁场容易诱发癌症，尤其会使儿童白血病患者增多。这一结论是从意大利全国医学最高委员会最近的一项调查报告中得出的。意大利医学专家认为，随着人们生活质量的日渐提高，越来越多的现代化电器设备走进人们的家庭。家用电器、电线等产生的电磁场这一无形无色的"杀手"(专家们称之为"电子烟雾")正威胁着人们的健康。报告指出，目前意大利全国每年有400名儿童患白血病，其中2至7岁的儿童发病原因主要是距电线太近而受到了过强的电磁辐射。对长时间在输电线、电源线附近工作的人员调查后发现，目前家庭所用电器设备及电源线造成的低频磁场"可能致癌"、增加淋巴组织瘤、白血病的发病率，所以电源线最好不要裸露设置。我们曾经考察过微波等电磁波的生物学效应及其卫生防护问题，我们研究磁的生物学效应，就是为了更好地利用其有利的一面，避免其危害人类健康等不利影响。

此外，磁共振成像成为各大、中型医院常规诊断方法，已有许多文献介绍，在此不详论了。

2 磁学在药学上的应用

天然的吸铁石，又称磁铁矿石，是一种中药石，是中华民族传统医药宝库中的一员，主要含有Fe_3O_4，性寒，味辛，功能重镇、潜阳。主治头晕目眩、耳鸣、耳聋、心悸等症。

利用磁化装置释放药物可引导药物直接并且固定作用于病灶部位，使药物更有效的发挥作用。

磁场还可用于选育菌种，如磁场在庆大霉素菌种选育中的应用[6]，磁场对庆大霉素产生菌降红小孢菌GB_5的孢子、发芽孢子和原生质体的磁致诱导效应。在所选用的九种磁场剂量处理后，三种状态的菌种的死亡率均在60%以上，其中原生质体的死亡率达98%以上，正变率约在12%以上，最高达49.1%，变异率在21%以上，摇瓶初筛获得抗生素产量提高10%以上的菌种占过筛菌株数6.1%，其中产量提高30%以上的占1.5%，这一实验充分说明了磁场产生着生物学效应，并有一定的杀菌作用。

我们曾用自己制作的新型微波反应装置和超声波回流反应器(均为国家专利产品)研究了酒的陈化作用，结果表明：电磁波和机械波都具有良好的催陈效果。磁场也具有高效的催陈作用。如利用磁场对新酒进行预处理，然后添加微量对人体无害的催陈剂，使酒当即具有经过半年到2年陈化后所具有的特点，并且不会出现返回现象，不损害酒的酒度。采用这种方法陈化酒，每瓶酒的陈化处理成本只需几分钱。

此外，磁场在促进有机药物合成上也有较大作用[7]，例如我们曾经考察过磁场可加快酯化反应等，再例如VB_{12}依赖酶EAL(ethanolamine ammonia lyase)可将乙醇胺催化分解为乙醛和氨，在0.01～0.37T(特斯拉)的磁场中，随磁场强度的增加，酶对乙醇胺的分解速度加快。经磁化处理后制得的磁性酶不但很好地分散于苯、三氯乙烷等有机溶剂中，还可以在磁场中回收再利用。

3 磁学在分子生物学中的应用

磁共振是一种多功能的物理测试技术，它在解析化学物质结构和研究化学反应性能方面得到广泛应用，高分辨率的磁共振技术适用于体内和体外各种磁性核的测定研究，磁共振波谱学已成为研究蛋白质、核酸、多糖等生物大分子及组织、器官和活体动物状态的有力工具，是结构与功能关系研究中的重要工具[8]。

英国MRC分子生物实验室的Zuki与日本蛋白质工程研究所的Nakamura发现：在0.88KG的弱磁场中，小鼠的精子定向排列，研究人员认为这是由于精子内DNA对磁场的应答造成DNA碱基对中的π电子在碱基平面上形成环流，可诱导一个垂直于该平面的反磁场，这个诱导磁场方向基本上与DNA螺旋轴平行，磁场引起生物体的遗传变异机制尚不清楚，科学家研究表明，磁场可能使DNA分子中隧道效应增强或减弱，也有可能改变DNA分子中碱基能级结构，最可能的是改变熵效应[9]，从而改变遗传密码的特性[10]。磁场的化学和生物医药学效应可能主要来源于其引起的熵效应的变化[7,9]。

几个世纪以来，人类在利用磁场方面已取得了长足进步。例如应用磁场实现热核聚变反应的研究正如火如荼；高能加速器更是离不开磁场对高能粒子的约束；利用天体的磁场变化来研究其结构及特征；超导磁场的应用已相当普及；日本大阪府立大学尖端科学技术所最近在室温条件下研制显示强磁性的实用型纯有机化合物-有机磁体；美国贝尔实验室已建造创世界纪录的磁铁；磁场还能吸引液体等等，这些均能在生物医药领域获得有价值的应用。

生物磁学发展到今天，已取得了一些令人瞩目的成就，为人类提供了许多具有神奇 (下转封底)

Vol. 19 高等学校化学学报 No. 8(增刊)
1998年8月 CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES 86~87

褪黑素的设计合成及应用研究

胡文祥* 王建营 谭生建 张向先

(中华人民共和国国防科工委军事医药研究发展中心，北京 100101)

褪黑素（melatonin），又名松果体素或褪黑激素，是脊椎动物脑中松果腺体合成和分泌的一种吲哚类激素，化学名称是N-乙酰基-5-甲氧基色胺。近20年国内外对此激素研究应用表明：褪黑素在动物体内的合成和分泌主要是由松果体和视网膜感受外界光的昼夜节律来调节的。松果体分泌出来的褪黑素可以调节其它激素，使其它激素维持正常的浓度及循环，而其它激素则控制人体的机能。褪黑素通过影响其它激素，间接地控制人体全身的机能，从而成为人体的重要信息物质之一。人到中年后，其分泌量下降，于是等待褪黑素供给的器官或组织，也跟着老化而发生故障，从而产生许多生理功能失调现象，诸如睡眠障碍、精力与免疫力下降等，外源给入褪黑素可改善上述症状。褪黑素因其具有的催眠和抗衰老等重要生理作用和几乎无副作用，将成为人类二十一世纪关注的热点之一，现已作为一种新药品和保健食品风靡全球。

褪黑素开始是从动物脑中的松果体提取，但生物提取来源有限，成本高、产量低。目前可用化学合成的方法大量生产，国内外主要是以5-甲氧基吲哚为原料进行合成，或用5-羟色胺甲基化后酰胺化制备。这些合成路线重复性较差，原料来源困难且昂贵，原料制备方法较繁琐，合成步骤多，一般需10步以上反应方可完成，而且反应条件不易控制。因此，寻找一条经济实用的合成工艺路线成为人们关注的重要课题。

本文以邻苯二甲酰亚胺为载体，经六步反应合成褪黑素，反应路线见图1。

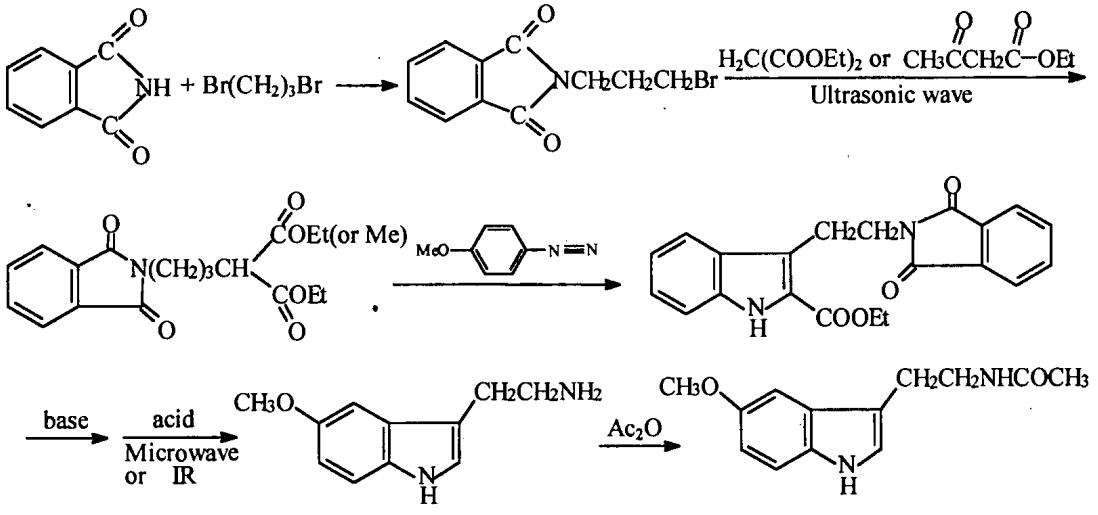


图1 褪黑素的合成路线

首先是邻苯二甲酰亚胺与1,3-二溴丙烷发生N-烷基化反应，得到3-溴丙基邻苯二

甲酰亚胺，然后与丙二酸二乙酯或乙酰乙酸乙酯反应，产物进一步与对甲氧基苯肼发生成环反应，最后经皂化、脱羧以及乙酰化反应而得到褪黑素；有关反应用超声波、微波与红外等物理催化方法或新的化学催化方法或组合方法催化，产生了良好效果。

合成路线1较传统的反应步骤有所缩短，而且结合合理组合运用物理催化与化学催化方法，提高了褪黑素的产率，缩短了反应时间。类似地我们还建立了6条合成路线合成褪黑素及其一系列衍生物。

本文还拓展了褪黑素的应用范围，使其应用到海、陆、空、国防科工委、战略导弹部队和武警、保安部队及其它特种部队与战场应激等军事领域。空军飞行员在执行任务前服用催眠剂，醒后24小时，中枢神经仍处于抑制状态，影响参战和执行任务。而服用褪黑素后，在7～10小时之内，飞行员便可从睡眠中清醒过来，醒后中枢神经的抑制状态即可解除，不会影响飞行员执行战斗任务。在战时，可保证飞行员高质量睡眠，包括白天睡眠、晚上战斗的情形，不致贻误战机。海军广大水兵在舰船电磁场、噪声、高温环境下，机体易出现疲劳、注意力分散、睡眠紊乱等症状，服用褪黑素可迅速恢复特殊作业人员的作业能力。另外，长期在潜艇、核潜艇环境下，自然光完全屏蔽会引起机体生理功能的变化，适当服用褪黑素，可以调节舰员的生物节律，确保舰员健康，提高作业效能。陆军、武警部队和保安人员常常需要夜晚行车、执行勤务，白天可服用褪黑素保证睡眠休息，以便晚上精力充沛地投入工作和完成任务。国防科工委所属部队承担着我国卫星发射任务，由于实际需要，卫星发射时间常常在夜晚或凌晨，需要承担发射任务人员在发射现场保持良好的生理和心理状态，服用褪黑素保证白天睡眠休息，以确保发射任务的顺利完成或对意外突发事故及时采取有效措施；特别是宇航员在太空中没有24小时节律，其作息可用褪黑素来调控；航天测控船的工作人员出海远航，航行中往往跨越七八个时区，其时差不适感十分严重，也可服用褪黑素来调节。作战人员因环境变化及夜间作战，易发生机体免疫力低下、紧张、失眠等变化，利用褪黑素可在一定程度上对上述症状进行治疗，有助于缓解身体不适，预防疾病，提高战斗力。

远洋航天测控是国防科工委的一项重要试验任务，航天测控船每次载400～500人出海，来往跨越7～8个时区，时间常常超过100天。过去，船员的时差不适感是一大问题，严重时差不适者经常失眠，精神状态欠佳，影响了试验工作的正常进行。对时差严重不适者服用褪黑素基本上解决了这一问题，并对抗电磁辐射、抗高温有较好效果。尤其是将褪黑素与我们研制的高效中性补钙剂钙维康一起联合使用，称之为催眠抗衰老型钙维康（又称眠尔康），取得了良好效果。推广应用已经取得了良好的社会、军事和经济效益。

一种简易微波反应装置

胡文祥* 恽榴红[1] 曹 晔

（国防科工委军事医学研究所 北京 100101）

（[1]军事医学科学院六所 北京 100850）

摘 要 本文简述了我们研制的简易微波反应装置的制作及应用，利用该装置可以大大加快化学反应的速度。

关键词 微波 催化 化学反应

化学反应往往需要加热或者高温、高压，以往的加热方法都是用热传导和热对流的方式，致使反应速度相对较慢，反应收率和选择性也不太令人满意；另外用传统的化学催化方法来加快、改良有机和药物化学反应尽管有效，但已远远不能满足当今时代高速发展的要求。所以，加快化学反应速度、增加反应收率、简化后处理过程、改善反应的选择性、提高科研和生产效率，已经成为人们迫切需要解决的重大课题。

微波作为一种加热能源，还没有见到将其用于催化药物合成的报道。6年前，我们改造微波炉，用于催化化学反应，尤其是有机和药物化学反应，发现它具有诱导或加速化学反应的热效应和熵效应。于是我们研制了一种简易微波反应装置，作为一种加热、催化手段的化学反应装置，可用于有机或药物化学的多种反应及分子生物学和材料科学的有关反应。该装置应用微波这一加热及物理催化新技术，缩短了化学反应的时间，提高了反应的选择性和收率，可催化多种类型反应，为微波技术在有机合成化学、分子生物学、分析化学、无机化学、矿物化学、材料科学、药物化学和生物医药学等相关领域的推广应用作出了贡献。

新型微波反应装置由四个部分组成：微波炉、反应容器、冷却装置和温度传感器。其中，反应容器置于微波炉中，冷却装置可连接在反应容器的上部，温度传感器可插入反应容器中。上述的冷却装置是回流冷凝管，或锥形瓶上放置带冰袋的漏斗或高烧杯上放置带冰袋的表面皿。温度传感器是指由热敏电阻—高阻导线组成的温度传感器，或光纤温度传感器，或带屏蔽保护套的热电偶或红外温度传感器。反应容器是指二颈瓶、三颈瓶、锥形瓶或烧杯、烧瓶及玻璃、塑料、陶瓷或其它可用在微波炉中的器皿，或用可透过微波的由高聚物制造的带压力传感器的一个或多个密封耐压反应罐，或将2个及其以上多至960个反应容器包括试管在内合理组合在一起的组合化学盘。

如图1所示的装置是新型微波反应装置的一种，它主要包括微波炉1，三颈瓶2，回流冷凝器3，温度传感器4，其中微波炉是用频率为2.45GHz的家用微波炉改装而成。

这种新型微波反应装置由微波炉1作为反应器主体，在微波炉顶部钻孔安装了回流冷凝管3，并通过接头和微波炉1内的三颈瓶2连接，开孔处用微波屏蔽材料密封；经过微波炉左边或右边的通风孔安装了由热敏电阻-高阻导线组成的温度传感器4，通过三颈瓶的侧口插入三颈瓶中，通过数码管5可实时显示反应容器内的温度，反应时间和功率由控制板6调节。该新型微波反应装置经有关单位泄漏测试符合国家安全标准。

我们已经用新型微波反应装置成功地完成了多种类型的化学反应，并总结创制了几种有效的方法用于完成不同的反应。新型微波反应装置不仅能高效率地完成低沸点或有刺激性气味的溶液反应，还可在不装回流冷凝管、用铜网覆盖反应器顶部孔道的情况下较好地催化有机固相反应和高沸点极性液相反应或液固敞开或密闭反应。我们用新型微波反应装置完成的研究工作包括：酯化反应、酯交换反应、缩合反应、成环反应、关环反应、烷基化反应、相转移反应、水解反应、皂化反应、加成反应、消去反应、取代反应、Tipon

* 通迅联系人

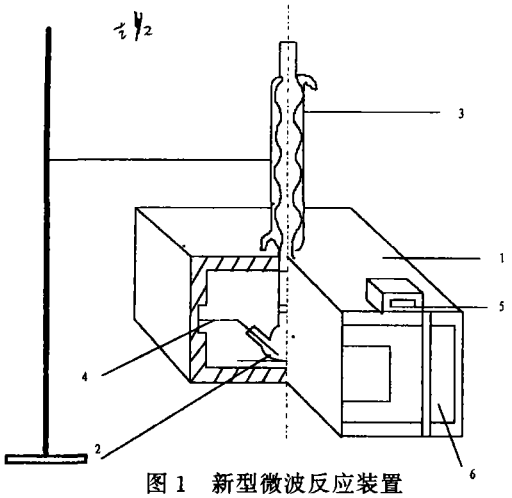


图1 新型微波反应装置

1. 微波炉 2. 三颈瓶 3. 回流冷凝管 4. 温度传感器 5. 数码管显示器 6. 微波炉控制面板

—Cohen 反应、Krapcho 反应、Knoevenagel 反应、Reformatsky 反应、有机金属反应等许多类型的有机化学和药物合成反应，高聚物的合成和降解、超导材料和矿物材料的有关反应，以及糖的合成和降解、多肽的合成和降解、DNA 和 RNA 的合成及剪接反应等分子生物学领域的有关反应，以及微波生物效应的研究和应用。我们用的实验方法主要有回流反应、密封反应、组合化学合成反应以及不同催化方法包括化学催化或超声波催化与微波催化的合理组合运用。实验结果表明，新型微波反应装置在加快有机药物化学反应速度、提高反应选择性和收率等方面显示出许多优越性，使过去许多难以发生或速度很慢的化学反应变得容易实现并高速完成。

下面举例说明本装置的部分应用。

1. 用新型微波反应装置合成二苯羟乙酸甲酯

将二苯羟乙酸 1.14g (0.005mol)，甲醇 10ml 置于 50ml 锥形瓶中，滴入 6 滴浓 H_2SO_4，放入 WP800BS 型格兰仕微波炉内的三颈瓶中。通过连接管连接回流冷凝管，将热敏电阻-高阻导线组成的温度传感器通过三颈瓶侧口插入其中。微波功率 800W，低火反应 3min，得到橙红色溶液。加入 10ml 水，用 20%的 Na_2CO_3 溶液中和至中性，用 4×10ml 乙醚萃取，合并乙醚层，用 2×10ml 蒸馏水洗涤，将得到的乙醚溶液用无水 $MgSO_4$ 干燥、过滤，用旋转薄膜蒸发仪浓缩溶液，用苯结晶，得到漂亮的白色晶体 0.85g，产率 72.5%。反应产物经元素分析和波谱鉴定。反应时间比用加热回流的方法所用的时间缩短 80 倍，反应收率也较原 50%有较大幅度提高。

2. 用新型微波反应装置制备邻苯二甲酰亚胺己酸

在 50ml 的锥形瓶中加入研磨均匀的 5.66g (0.005mol) 己内酰胺，7.41g (0.005mol) 邻苯二甲酸酐，加水 2 滴，锥形瓶上放置带冰袋的漏斗，置于松下 NN-K652 型微波炉中，功率 850W，中火 3min，高火 1min，得浅红褐色晶体。薄层分析产率 60%。

同时应用 6 个密封压力罐，微波加热，功率 850W，中火 3min，产率 65%，产品通过分析鉴定。而原来需加压 304KPa，温度 160℃，反应 5h，产率 55%。

3. 用新型微波反应装置实现四苯基卟啉成环反应

取 1.4ml 吡咯和 2.1ml 苯甲醛，加入到 45ml 二甲苯中，用对硝基苯甲酸作化学催化剂，将以上混合物放入 150ml 的三颈瓶中，再放入松下 NN-K652 型微波炉内，通过连接管装上回流冷凝管，微波功率 850W，高火加热 5min。然后冷却至室温，生成物用乙醇重结晶 2～3 次，得到紫色的纯四苯基卟啉，产率 40%，产品通过了元素分析和波谱鉴定。用普通加热回流的方法，反应 4h，产率小于 10%；用超声波催化反应约 30min，效果也不理想，可能由于该反应负熵太大，超声空化和搅拌效应太剧烈，而难使 8 个分子凑在一块形成卟啉环。可见，用化学催化与微波催化合理组合运用，可以使难以发生的反应以较高速度进行。

以上三个例子表明，应用新型微波反应装置及有关方法，不仅可以大大提高反应速度，简化后处理过程，还可大幅度提高反应产率，在制药、化工、材料和国防等领域应用前景广阔。

（下转 32 页）

表 2

	Zn	Ca	Ba	P	结果
B4SE	0.0	32.73	2.39	50.0	假
Y4CD	774	18.38	1.74	753	假
L3CD	291	64.7	925	411	假
La3CD	434	67	998	501	假
Q3SE	29	40	115	50	假
J3SE	406	77	3179	783	假
SH4SE	0.49	28	2.13	50	假
Ba4SE	354	61	2099	679	假
Zn4CD	276	43	1092	530	假
Zn3SE	1079	906	1.42	1045	真

四、结　论

利用 MOA 仪器可以方便而准确地判别真伪润滑油。本方法无需对油样做任何处理，在 30s 内即可完成样品分析。

参考文献

[1] 赵格尔．《润滑油》1996 (1) 57～62

APPLICATION OF MOA SPECTROMETER IN IDENTIFICATION OF TRUE LUBRICATING OIL FROM FALSE

Jin Zhongling　Li Songtao

(Great Wall Lubricating Oil Group Co., SINOPEC　Beijing　100085)

Abstract　MOA spectrometer has been used to detemine the content of various elements quickly. By comparison of the data of true lubricating oils with those of false oils, the identification of true and false oil can be achieved . The method is of fast and precise characteristics and has high practical value.

Key word　MOA spectrometer　Lubricating oil　content of element

(上接 49 页)

A Convenient Microwave Reaction System

Hu Wenxiang　Yun Liuhong *　Cao Ye

(Institute of Military Medicine, COSTIND, Beijing　100101)

*** (Institute of pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing　100850)**

Abstract　A convenient microwave reaction system was discribed in this paper. This instrument was designed, made and applied to increase the speed of the chemical reactions.

Key words　Microwaves, Catalysis, Chemical Reaction

DOI: 10.14159/j.cnki.0441-3776.1999.10.009

广义组合化学

胡文祥
(中国人民解放军总装备部军事医学研究所 北京 100101)

摘 要 积极合理运用组合学方法于化学领域的探索研究,可望产生许多新思想、新方法、新技术和新学科,这一现代"炼金术"是新世纪人类建设美好新生活的强有力杠杆。

关键词 组合化学 广义组合化学 新化学 组合方法学

Abstract Applying combinatorial methodology to the fields of chemistry is rationally called extentional ombinatorial chemistry, and by means of which a great deal of novel ideas, methodologies and new technology can be produced. It is a powerful tool for mankind to create a glorious future in the new century.

Key words Combinatorial chemistry, Extensional combinatorial chemistry, New chemistry, Combinatorial methodologies

组合是从 M个不同的元素中按一定规则取 N个构成一组,即把性质相近或互补的事物系统地合置在一起发挥作用。运用组合方法学思想理论于化学领域,形成了一门新的边缘、交叉、综合性学科—广义组合化学。广义组合化学的内容是如此之丰富、范围是如此之广泛,以致于用任何一篇论文都难以阐清其轮廓,用任何一本专著都难以穷尽其内容,它不仅涉及化学内部各分支学科之间的合理组合,还涉及到化学与物理学、生物学、社会学和哲学等大学科之间的合理组合,以及各种技术方法在化学及其相关领域的合理组合运用等。运用组合理论于物理学、生物学、形态学、计算机科学(算法、编码、网络等)及至社会学、政治学、经济学及哲学等领域,同样可以获得巨大成功。

1 狭义组合化学

狭义组合化学通常所指的是 1984年由 Geysen[1]提出的大量化合物之合成策略,即组合合成,它是合成大量新化合物的有力工具。

狭义组合化学可以定义为平行、系统、反复地共价连接不同结构的"构建单元"(Building blocks),得到大量合成化合物进行高通量筛选的一类策略与方法。这个方法可以一次性或批量地获得很大数量的类似化合物—化合物库(Chemical library)以供高通量筛选,寻找先导化合物。采用这种方法,可以大大增加找到具有化学家所希望的特殊性能的化合物的机会。狭义组合化学有多种合成法,如多中心合成法(Multipin synthesis)、茶叶袋法(Tea-bag method)、并行合成法(Parallel synthesis)、裂分合成法(Split synthesis)、光控合成法(Combinatorial libraries by light-directed)以及以纤维素和交联聚苯乙烯-聚乙烯为载体的组合合成法等[2]。

狭义组合化学发展仅 10余年时间,但已进入了几乎所有制药公司的研究部门,也影响到了广大的从事基础研究的大学和科研机构。目前虽然编码标识技术和高通量筛选方法发展缓慢制约了组合化学的蓬勃发展,但随着固相有机合成技术的发展,狭义组合化学必将得到更大发展。狭义组

胡文祥 男,1961年生,博士,研究员,博士生导师,所长,目前主要从事分子设计、军事化学与医学及广义组合化学等领域研究。
1999-02-10收稿,1999-09-06修回

合化学已被广泛应用到了受体和抗体的研究及材料科学包括超导材料的研制领域,在药学、有机化学、生命科学和材料科学中扮演了愈来愈重要的角色。

2 分析检测组合方法

广义组合化学在分析检测领域的具体体现主要在三个方面: (1)组合方法在分析科学中的合理应用,包括各种方法技术组合检测应用; (2)组合化学中的分析策略; (3)其它有关学科方法技术与分析化学的相互渗透、交叉与组合。

组合论和组合设计思想概念与分析科学相结合,将诞生一些新的学科增长点。如有人将 5832个不同的环六肽库加入 CE支持电解质作为手性选择剂,使之成为分离水溶性小分子体的有力工具。另有人利用组合合成产生的多样性光导纤维,对性质相近物质产生分子识别作用。

狭义组合化学主要由三部分组成: 组合库的合成、库的筛选、库的分析和表征。随着组合合成开始进行,库的分析和表征方法出现。目前以质谱法为主,包括电子喷雾离子 MS电子喷雾离子 Fourier变换 MS基体辅助的激光解吸/电离飞行时间 MS等技术的应用,可对固相载体表面进行非破坏性的分析,得到详细的库信息,探测库的多样性和复杂性。将纳什电喷雾、同位素标记和四极杆/飞行时间质谱联用,并改进软件数据库,实现对未知蛋白的测序。将电喷雾电离与傅利叶变换质谱联机,可以进行生物大分子物质测量,并且具有很高的质量分辨率。多维 NMR技术和生物质谱技术发展十分迅速,仪器分析与生命科学相互组合渗透必将产生新的辉煌。化学衍生化一荧光检测法组合运用,可以大大提高物质的可检测性和检测灵敏度。

将某些实用新技术与现代分析技术合理组合,可以极大地扩展分析测试领域的深度和广度。在仪器分析中已有多种新技术组合联用的传统,除 GC-MS外,还有 ICP(等离子体)-MS ICP-AES LC-MS MS-MS LC-NMR LC-NMR-MS(设想)、LC-MS-IR等联用技术。以氢化物发生法为例,60年代,人们首次将氢化物发生法(HG)与原子吸收光谱法联用测定 As, 70年代逐步扩大测定范围,发展到测定 Se、Bi及 Pb等。到 80至 90年代,又出现了许多新的组合,如 HG-ICP、HG-ES(发射光谱)、HG-NAA(中子活化分析)、HG-SP(分光光谱)、HG-AFS(原子荧光光谱分析)等。

离开了仪器、方法及技术之组合,现代科学研究及工业生产的数据就难以迅速和准确地测定出来。多种方法或技术合理组合运用,使现代分析检测领域的发展一日千里。

3 催化合成组合方法

在“抗体酶”、“核酸酶”概念及糖化学等发展基础上,我们提出了“糖酶”、“高聚物酶”及广义酶与广义催化作用的概念[3]。特别是我们曾用最小的二碳糖-聚乙二醇及聚葡糖等催化了磷酸二酯的水解反应。糖酶及其它高聚物酶的研究发展将可能对新世纪的生命起源研究及至整个生命科学产生深远影响。糖化学和糖生物学研究已在世界上掀起热潮。

我们首次发现,脂肪酶在 50℃以下超声波作用 2h,酶的活力仍然保持完好状态,这为首次建立酶(或微生物)促一超声波催化联用方法提供了基础。例如我们在用二苯羟乙酸活化酯与单糖或双糖进行选择性酶促酯化反应时,达到同样产率,用超声波只需催化 0.5~ 1h,而常规搅拌反应则需 6d~ 10d,大大提高了反应速度。

红外、微波或超声波催化与化学催化联用也可取得较好结果。例如我们用二取代羟乙酸与甲醇或乙醇发生酯化反应,用浓硫酸作为化学催化剂,常规回流搅拌 4h方可使反应基本完成,倘若在微波反应器中回流 3~ 5min即可达到同样收率。

应用脉冲电化学技术可以简易地得到高活性锌粉用于还原反应。利用一支钛制号角为阴极,同

时作为超声波发生器,脉冲式电流在阴极上产生出高密度金属微粉,超声脉冲则将其逐离阴极表面,也即超声为金属粉末沉积不断提供新的阴极表面,这样产生的锌粉比市售锌粉的活性高 3倍。

磁场与酶促、磁场与化学催化包括相转移催化、磁场与超声或微波,电场与超声、光与超声催化等相结合的方法,红外、微波与其它方法的组合运用等也在研究之中。我们合理组合采用均匀设计与超声波或微波组合化学方法,大大提高了科研效率,并节省了经费。红外也是一个很好的加热和催化技术,我们曾分别用红外和磁场加速酯化等反应,效果很好。

通过实验和理论探索,我们建立了超声波催化与化学催化、超声波催化与酶促合成、红外或微波催化与化学催化等相结合的方法,首次提出了"微波组合化学"[4]、"超声组合化学"及"催化方法组合学"等概念,即化学 (酸碱、金属、非金属、矿物、相转移催化剂、手性诱导试剂、分子识别或互补催化、其它化学物质……)、生物 (酵母、脂肪酶、酯酶、蛋白酶、高聚物酶、抗体酶、核酸酶、糖酶、"脂酶"、细胞、微生物……)和物理 (机械方法如研磨、搅拌、挤压等,冲击波、超声波、电磁波如微波、红外、激光、同步辐射等,电场、磁场……)三大类催化方法两者或三者或多者合理组合运用,即物理方法与物理或化学或生物方法,化学与化学或生物方法,生物与生物方法等组合运用,可以克服单一方法的不足之处,充分发挥有关方法的长处,取长补短、优势互补,扬长避短,协同作用,使过去难以发生或进展缓慢的反应变得容易完成,达到更有效催化无机、有机和药物及生物化学反应之目的[5]。此外,运用许多物理方法于有机合成领域,可以形成许多新边缘学科,如有机声化学、有机激光化学、有机磁化学、有机电化学、有机光化学、有机微波化学等。

4 药物分子设计组合方法及理论化学组合方法

药物设计方法的合理组合,将对新药有关研究产生重要的推动作用。经典药物设计原理,如电子等排原理、同系、同型、异构、拼合、前药原理、软药原理、代谢拮抗、代谢调节原理等、Hansch方法、Me too方法、分子连接性指数等拓扑学方法、亚结构剖析法、我们建立的四原子规则、全新分子设计、反义药物设计、集合论、统计学、狭义组合化学、模式识别、神经网络与合理药物设计、受体导向、抗体导向和酶导向、量子力学、半经验量子化学方法、abinitio 分子静电势、超分子体系弱相互作用的量化计算法、分子力学、分子动态学、分子图形学、联算法、三维结构搜法 (CONCORD, SOLON, ALADDIN等)、Homology-Docking, CoMFA Apdex、3D-QSAR等、晶体学、NMR热力学、动力学、仿生学、非线性科学等方法,有机合理地组合运用或改进运用 (组合方法学),取长补短,必将使药物设计和构效关系等领域的研究水平提高到一个崭新的高度。

将狭义组合化学 (追求多样性)与合理药物设计 (追求定向性)等相互结合,就有可能更高效地寻找到较理想的新药。将 CoMFA与 Hansch方法结合运用,就有可能相互印证和补充,使 QSAR研究跃上一个新台阶。再如将热力学与动力学方法相互结合就有可能解决合成化学、理论化学和药物代谢等领域的许多问题等等。杜邦制药公司的研究者将组合化学 (随机设计、合理筛选)与合理药物设计 (合理设计、随机筛选)两种不同方法联合运用设计合成了新奇的胶原酶抑制剂,它能够抑制引起癌转移和关节炎的胶原酶 (Collagenases),这些工作有利于获得更有效的抑制癌细胞转移和治疗关节炎的新药物。

药学与物理学、化学、经济学、社会学等自然和社会科学计多新老学科的相互结合、渗透和比较,可以产生许多药学新概念和新学科,如同经济包装、文艺包装一样,可以有"药学包装"的概念,还可建立药学集团股份论、药学突变论、控制论 (或控制论药学)、系统论、信息论和协同论、药学相对论、药物社会学、药物经济学、非线性医药学等许多药学新的学科群,这是十分艰巨的系统工程,其有关研究必将对新世纪医药学产生深远影响。

分子力学与量子力学的出发点完全不同,前者假定原子核振动,而后者假定原子核不动、电子绕原子核运动。将分子力学与量子力学结合或联合运用,配合计算机图形界面,就有可能解决生物大分子与配体分子或较大药物分子的相互作用的空间、电性等结构及构效关系问题。

集团与集团之间的匹配组合在化学、药学及生命科学中占有十分重要的地位。药效基集团与受体之间存在几何互补关系和电性互补关系(包括正负匹配、酸碱匹配、软硬匹配、氢键匹配和轨道匹配等)及疏水亲脂区域较好叠合等匹配的锁-钥关系,即药效基集团与受体活性区域集团结构互相适应匹配,可称为集团结构匹配组合原理或称结构域匹配组合原理[6]。

要自觉地大力弘扬热力学、动力学、分子力学、量子力学、相对论、系统论、控制论、协同论和信息论及非线性科学理论在化学、生命科学及相关领域的合理组合应用。

5 其它一些组合方法

随着社会发展,新原理、新方法和新技术层出不穷,我们应特别重视高新技术及其组合运用。

激光技术在化学中的应用又获新生。多年来化学家们一直试图用激光控制化学反应,期望激光频率与某一化学键频率相同时可以发生共振,而使该化学键断裂,实现人类"分子剪裁"的美好愿望,激起人们的无限遐想。但是,由于分子轨道的非定域性及多分子吸收后能量容易传递到分子其它部位,导致这一美好愿望成为泡影。然而近年科学家们发现,利用两系列相互干涉的组合激光脉冲与物质相互作用的复杂量子效应(这些效应在很大程度上为人们所忽视),可以初步实现一定程度的"分子剪裁"。

太空结晶和制药技术是令人神往的。测定化学物质、蛋白质和受体等生物大分子的三维结构,以利于分子设计和阐明生命现象,通常使用晶体 X射线衍射技术,这就首先要解决如何制造物质晶体问题。在地球表面的重力场和大气压下,有些有机药物分子特别是生物大分子很难结晶,更难生长成单晶。航天技术为人类提供了太空实验室。在人造地球卫星、航天飞机、宇宙飞船及其他航天器等太空实验室中,大气压接近于零,重力接近于零,姑且称其为无(微)重力、零气压实验室。在太空实验室里,因摆脱了地球引力场和大气压的束缚,在地球表面难以生成的物质晶体包括单晶,较容易自由生长。有了单晶,就可以应用 X射线衍射技术测定其三维结构,以此为基础,进而实现分子设计。用太空结晶和溶剂蒸发(太空实验室可提供地球表面难以达到的高真空)等技术提纯药物,建立太空制药厂,用太空技术保护和修复文物、培育优良品种等,在不太久的将来可以变为现实。同时合理组合应用高技术还可以制造反物质火箭推进剂及太空武器。

联用或组合运用之方法有:同一领域的技术联用、不同领域的技术联用,高新技术之间的联用、高新技术与低旧技术之间的联用等。高技术与低技术组合,现代技术与传统技术组合等可以产生许多经济实用的新技术。

在化学和生命科学等领域,要多采用组合学和比较学思想方法,要特别注重计算机辅助分子设计技术、分子和量子计算技术、分子纳米技术、激光、同步辐射及全波谱范围内的各种技术、核技术、等离子体技术、宇航技术及基因工程等分子生物学技术等的应用及合理组合应用,只要学会驾驭这些技术组合之法,就会不断取得丰硕成果。

生命体中许多结构与功能都存在十分巧妙的组合,这是生命的真正奥秘之所在。如果人类能学会并利用这些巧妙组合方法,就能解决当今人类面临的诸多自然和社会问题。

其它组合如学科交叉,色彩组合,军事武器装备组合,国际象棋战术组合,交通组合,生物医学组合,家庭组合,时装组合,音响组合,舞台组合,旅游组合,建筑组合和教育组合等。

6 展望

在某种意义上讲,组合就是发明,就是创造;组合可以生奇谋,组合可以出良策。我们要想创造性地开展工作,获得突破性的业绩,就不能忽视组合学思维,这是通向成功不可缺少的捷径之一!

组合方法甚多,有相似组合、相异组合、相反组合、互补组合、协同组合、比较组合(或类比组合或借鉴其它学科的有关方法),哲学上、数学上的有关方法包括多维组合和组合空间等概念均可以借鉴和参考。但合理组合必须遵循下列四大原则:① 最优(佳)配置原则,即让新组合之系统达到最优(佳)状态;② 可行性原则也可称为可操作性原则,即一个实用组合,必须在现实条件下是可以操作的。这里也不排斥虚拟组合(超现实组合)、理想组合、思维组合等;③ 创新性原则,即新组合在某一方面或多方面或整体性能上优于未组合之前的状态;④ 经济节约原则,即组合过程尽量少甚至不产生副产品或副功能,同时能用简要组合解决问题,就不使用复杂的,但不排斥必需的复杂组合。只要遵循这些主要原则和有关法则,创造性地巧妙使用组合学,就可以不断创造人间奇迹。

任何成功的事情或事物都是巧妙的合理的组合。1, 2, 3, 4, 5, 6, 7这七个音符可以组合成最美妙的音乐旋律。赤、橙、黄、绿、青、兰、紫这七色光(实际上用三原色即可)可以组合成美丽的画卷和五彩缤纷的世界;喜、怒、哀、乐、悲、恐、惊七种情感可以组合构成斑斓的人生。尽管当代民族矛盾、地区冲突如火如荼,但马丁·路德金博士的目标"我有一个梦想"—— 各民族平等相处和睦组合、幸福生活,终将在我们这个星球上实现!

千百年的实践已经证明,并且还将继续证明,组合得好的石头能成为宏伟建筑,组合得好的词汇能成为不朽文章,组合得好的想象和激情能成为优美的诗篇,其奥秘就在于组合方法学。组合方法学,是推动政治、军事、经济、科技乃至整个社会全面进步的有力杠杆。

化学起源于远古的炼金术时代,认为物质的转换将带来健康和财富。广义组合化学是类似于现代炼金术的重要形式之一,是人类建设美妙新生活的强有力的杠杆。有人说 21世纪是绿色化学世纪、是针尖化学世纪、是网络化学世纪、是微型化学世纪、是军事化学世纪、是天体化学世纪、是海洋化学世纪、是生命化学世纪等等,笔者也同意,但在这里笔者要强调说,21世纪是广义组合化学的新纪元,因为上述各种新化学都离不开组合方法学,例如绿色化学是要求将原子重新巧妙组合,实现"零排放"的原子经济节约反应,生产环境友好产品,服务于人类,所以绿色化学也称为环境无害化学、环境友好化学或清洁化学等。纳米学也是科学与想象的组合。笔者 80年代大力倡导"比较学与比较化学"[7],90年代又倡导"组合学与广义组合化学",在人类科研、工作乃至整个社会生产中,积极采用比较学,大力发展组合学,面向世界,开创未来,不断提出新概念,合成新物质,制造新工具,发明新技术,创立新原理,这是新世纪对全球科学家和工程技术专家的呼唤!

参 考 文 献

[1] Geysen HM, Meloen RH, Barteling SJ. Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81: 3998.

[2] Terrett NK. Combinatorial chemistry. Oxford University Press, 1998, 235.

[3] 胡文祥,曹晔,恽榴红. 糖酶的分子设计及其三维构效关系与分子医学研究. 科学(Scientific American) 1998, (6): 54~ 55.

[4] 胡文祥,胡文辉,王建营等. 微波催化药物合成研究进展. 中国药物化学杂志, 1999, 9(3): 70.

[5] Hu W X. Extensional combinatorial chemistry. Invited Lecture of Harvard University and Massachusetts Institute of Technology, Boston, 1999.

[6] 胡文祥,恽榴红. 药效基集团及集团结构匹配原理考察. 科学(Scientific American), 1997, (9): 54~ 55

[7] 胡文祥,比较学与比较化学. 科学(Scientific American), 1994, (7): 1~ 7.

第 9 卷 第 1 期 中 国 药 物 化 学 杂 志 Vol. 9 No. 1 p. 70
1999 年 3 月 总 31 期 Chinese Journal of Medicinal Chemistry Mar. 1999 Sum. 31

微波催化药物合成研究进展

胡文祥[1] 胡文辉 王建营 景范[2] 恽榴红[3]
（中华人民共和国国防科工委军事医药研究发展中心, 北京 100101）

摘 要 综述了微波辐照技术在药物合成方面的应用和研究进展, 以及微波在药物氚标记、组合化学上的应用, 并初步展示了微波化学的发展前景.

关键词 微波药物合成化学; 微波催化; 微波氚标记法; 微波组合化学; 催化方法组合学

微波化学作为化学领域中一门新兴的边缘学科, 在即将来临的 21 世纪中将方兴未艾、蓬勃发展. 从 1986 年 Gedye RN 及其合作者发现微波照射可以促进有机反应以来, 化学家们对微波的催化机制及其应用研究正趋于成熟与完善。其催化机制在于微波的能级恰好与极性分子的转动能级相匹配, 这就使得微波能可以被极性分子迅速吸收, 从而与平动能发生自由交换, 使反应活化能降低, 进而使反应活性大为提高. 现已有敞开式、密闭式、回流式、管道流动式四种不同类型的微波催化反应装置已进入实验室, 并逐步进入药厂、化工厂和其他有关企业. 微波药物合成化学是一门颇具特色的药物化学分支. 微波有机合成化学与微波药物合成化学没有本质的区别, 只是后者对象限制在药物和生物活性分子及其中间体等范围内, 当然会有些特殊的研究方法, 如微波组合化学及微波氚标记方法等. 本文对此领域近几年的研究进展作一综述.

1 微波催化在药物合成中的应用

众所周知, 一些传统的药物合成方法有的反应复杂、难度大、费时费力, 还有的反应进行得很慢甚至难以发生, 选用微波催化方法则可大大优化反应条件, 加快反应速度, 提高反应选择性和反应收率, 使过去难以发生或速度很慢的反应得以高速完成, 同时还能大大简化后处理过程. 这方面研究越来越多, 下面按有机药物化学反应主要类型分类叙述.

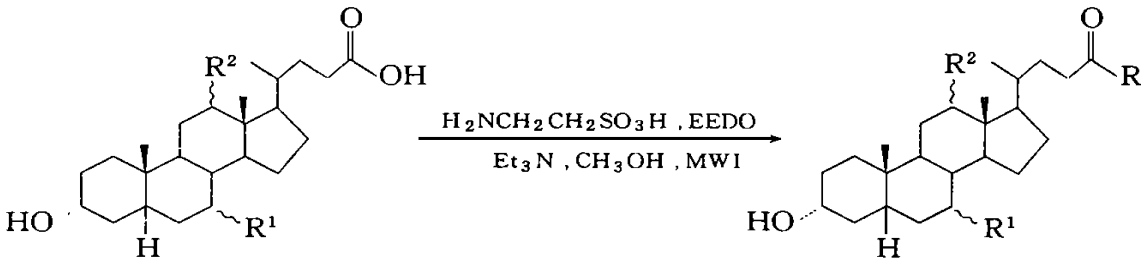
1.1 酰化反应

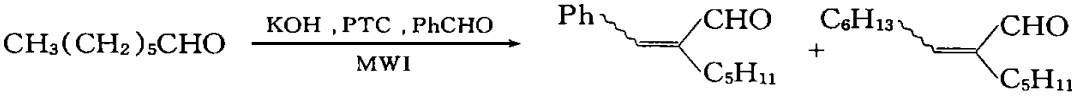
Dayal B[1]等利用微波炉由胆汁酸与牛黄酸合成胆汁酸共轭物, 整个过程只用了 10 min, 而传统的方法则需 30 ~40 h, 且产率低.

在庚醛与苯甲醛的缩合反应中, Ayoubi SA 等[2]发现, 用微波技术仅用 1 min 就可得到 82%的主产物和 18%的自缩合副产物, 且反应装置简单, 后处理过程容易操作.

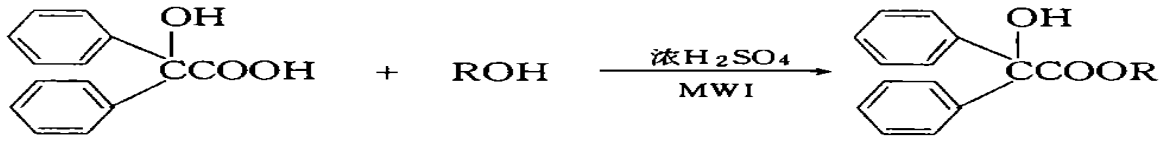
醇的酰化反应是药物合成的重要反应, 也是微波催化研究得最多、最成熟的反应类型之一[3], 这方面的例子很多. 例如: 6, 11-二氢-11-氰基二苯并〔b, e〕氧杂䓬, 经多聚磷酸甲酯(PPE—CH_3)水解后, 可以得到三环类高效抗胆碱能药物的重要中间体. 传统的加热需较长时

收稿日期: 1998-06-27
[1] 通讯联系人 北京 9702 信箱 15 号 [2] 山西大学化学系, 太原 030006
[3] 军事医学科学院六所, 北京 100850

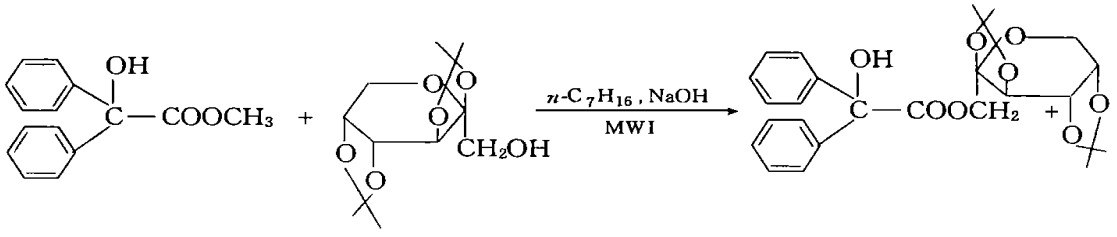




间, 而在微波照射下, 几分钟内就可顺利完成反应, 不但缩短了反应时间, 而且优化了反应条件[4]. 二苯羟乙酸酯也是合成药物的重要中间体. 传统方法需要对二苯羟乙酸与低碳脂肪醇回流 4 h, 方可得到一定产率的酯. 胡文祥[5]等用微波照射技术, 仅用了 10 min 就完成了反应.

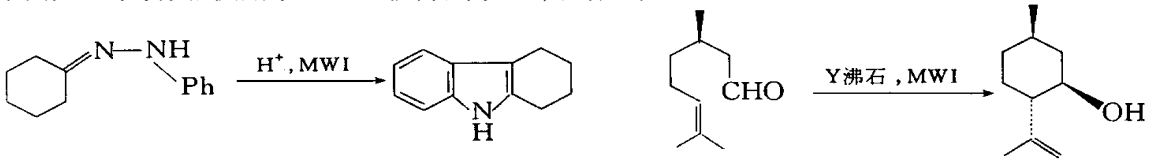


尼泊金酯类防腐剂由于毒性低、无刺激性及适用于较宽 pH 范围等特点, 广泛应用于食品、化妆品、医药工业. 但其传统生产工艺需反应 3 h, 且后处理过程较麻烦, 而微波照射则可避免这些问题[6]. 此外, 氰乙酸酯类化合物的合成, 通常的加热酯化法需 8 ~ 10 h, 改用微波照射后, 可缩短到 20 ~ 30 min[7].



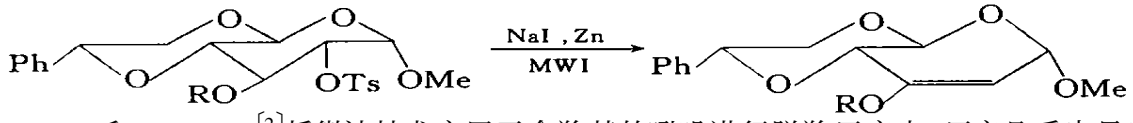
被保护的果糖和取代羟乙酸活化酯在正庚烷中进行酯交换反应, 采用微波催化改进后[8], 10 min 即得到了 50% ~90%的新型抗胆碱能化合物, 而传统方法则需要 6 h 也难以完成.

邻苯二甲酰亚胺己过氧酸是一种优良的漂白剂, 它在消毒及卫生保健方面有许多独特的优点, 但其合成(*N*-酰化反应)需在 160 ℃下, 加压 160 kPa, 反应 5 h. 胡文祥等[9]用微波催化, 伴以少量水引发, 仅用了 5 min 就得到了 60%的产率.

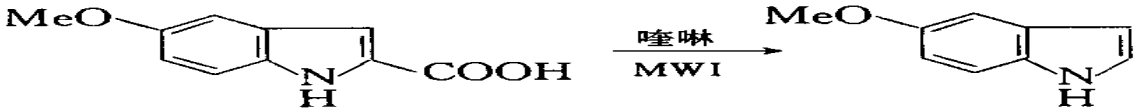


1.2 消除反应

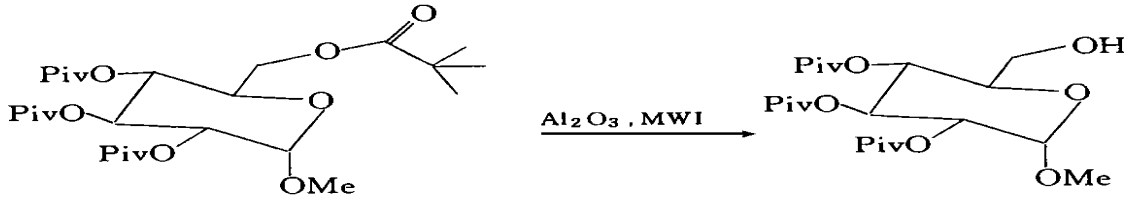
Bose AK[2]研究发现利用微波技术,可以很容易地将6,6-二溴青霉烷酸转化为主产物 *cis*-6-溴青霉烷酸.不饱和吡喃糖苷的合成为大量天然产物的合成及 Diels-Alder 反应提供了重要中间体.传统方法需加热4 h,产率为44%,而用微波改进后反应仅需14 min,产率为88%.



Jones 和 Chapman[2]将微波技术应用于含羧基的吲哚进行脱羧反应中,反应几乎定量完成.该法很容易得到2-取代的吲哚,它是一种极有用的药物中间体.

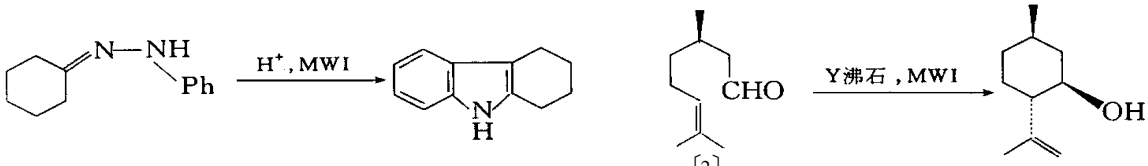


在药物的合成中常常会遇到官能团的保护与脱保护问题,微波可用于加速这类反应.Abenhaim D 等[2]将该技术应用于三甲基乙酰的脱保护反应中.

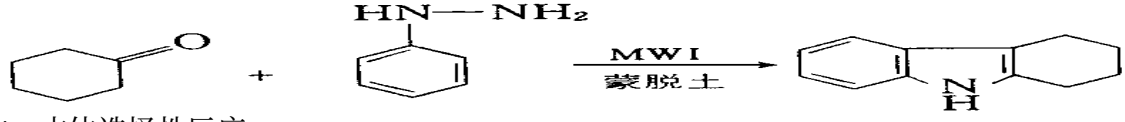


1.3 重排反应

Abramovitch 研究小组对 Fischer 成环过程中发生的[3.3]-σ-重排反应使用了微波技术,结果得到了非常高的产率,反应几乎定量完成.Ipaktschi[2]等对 σ-重排反应进行了微波催化,发现仅用5 min 就得到了95%的高产率.

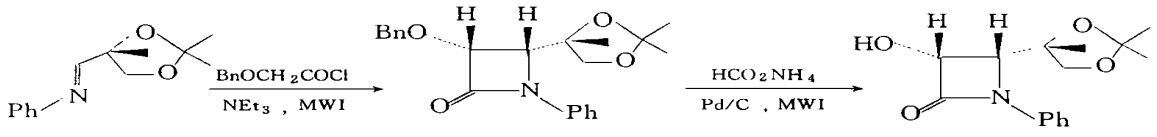


粘土用来催化有机反应,已有不少报道.Villemin 等[2]采用这种方法并以微波辅助进行了 Fischer 吲哚的合成,用5 min 得到了85%的产率.



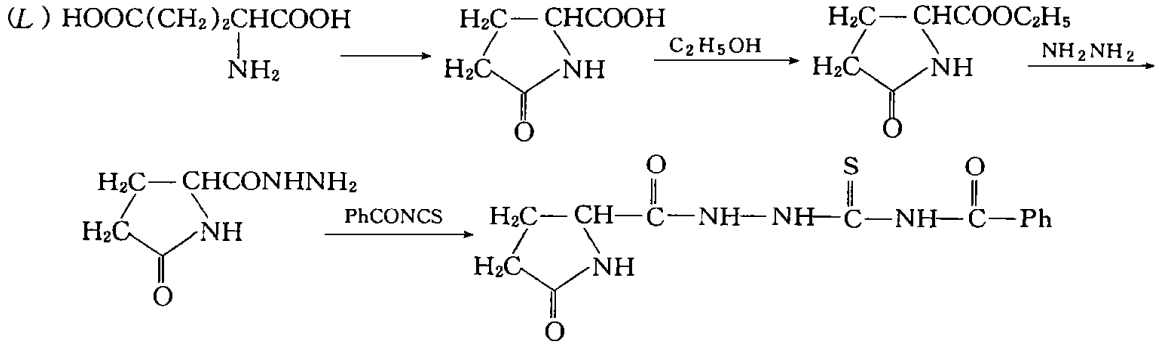
1.4 立体选择性反应

Banik[2]研究小组利用微波技术,以甘露糖醇二丙酮化合物为原料,仅用数分钟即得到了具有光学活性的抗菌素类的重要中间体β-内酰胺,而且两步产率都很高,分别为75%和90%.



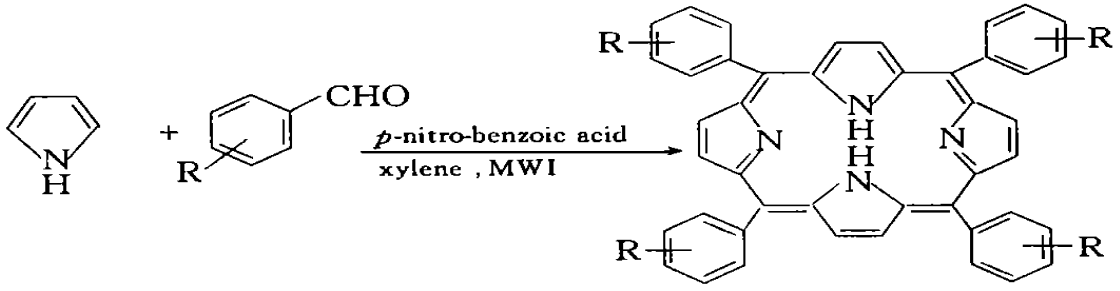
Villemin D[10]利用三氧化二铝-氟化钾载体催化与微波照射结合使用, 在苯基异噁唑啉-5-酮与噻吩甲醛反应中, 仅用 15 min 便得到了 92%的 *E* 式构型产物.

硫脲衍生物是一类具有多种生物活性的化合物, 刘福安等[11]采用微波常压反应装置较好地完成了 *L*-焦谷氨酰-4-苯甲酰基硫脲的全合成.

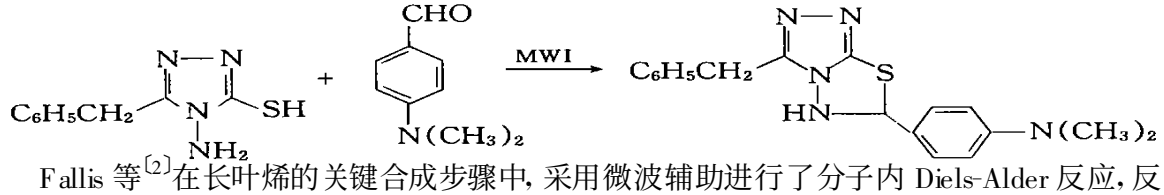


1.5　成环反应

Petit A[2]等在由吡咯与苯甲醛反应合成具有人体生化意义的四苯基卟啉的实验中, 采用微波干反应技术, 在 10 min 内完成, 产率为9.5%. 虽产率没有明显提高, 但简化了产物的分离与提纯过程. 胡文祥等[12]采用微波湿反应技术也同样取得了成功, 且速度和产率均有所提高, 加热 5 min 就得到了 40%的产率. 而传统的加热回流需 4 h, 且产率低于 10%. 由于这一反应由 8 个分子碰撞在一起形成目标产物, 负熵效应大, 超声催化反应效果并不理想.

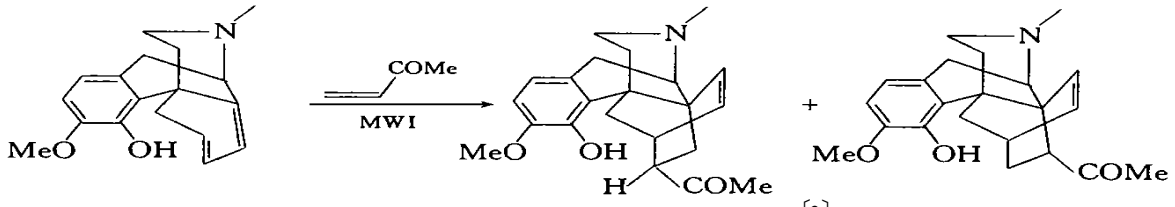


三氮唑化合物与 4-二甲氨基苯甲醛在微波照射下 3 min, 即可制得产率为 90%的取代噻二唑化合物. 而传统方法则需 9 h, 收率为 77%[13].

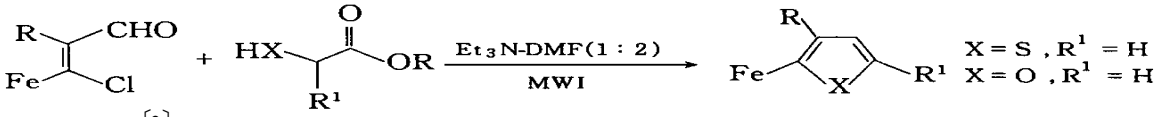


Fallis 等[2]在长叶烯的关键合成步骤中, 采用微波辅助进行了分子内 Diels-Alder 反应, 反应 2 h 得到了 92%的产率.

Linders和Kokje及其合作者在蒂巴因衍生物与甲乙烯基酮的环加成过程中应用了微波技术，在24 h内得到了24%的产率，还简化了后处理过程[2]，这是合成某些高效镇痛药的途径之一.



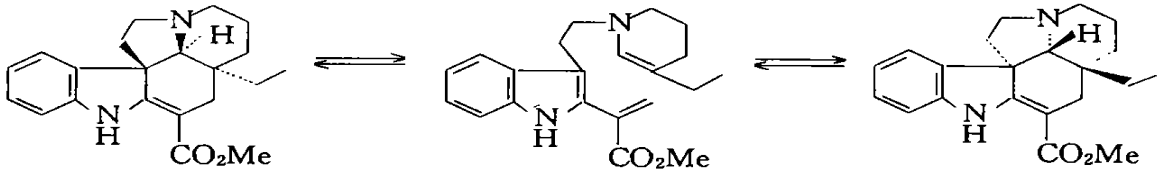
含二茂铁取代基的丙烯醛与酯生成杂环的反应中，Puciovia[2]等使用了微波技术，结果产率分别达到85%和35%.



Bram G[2]应用微波技术合成重要的工业原料蒽醌，使其产率较传统方法(50%)大为提高.取代吡啶并色满酮是药物合成的重要中间体，它一般由取代苯氧烟酸分子内缩合生成，但传统的方法反应时间长，且后处理麻烦.经改进后，仅用微波催化5 min就完成了反应，产率可达94%[14].

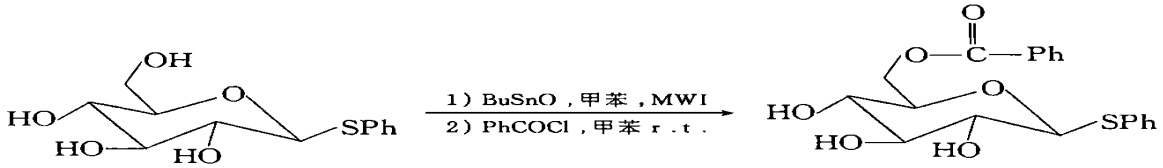
1.6 差向异构化反应

Takano[2]等在一个因环反转而引发的外消旋反应中发现，使用微波照射仅需20 min就可完成这个反应，而在传统的加热条件下则很难进行.

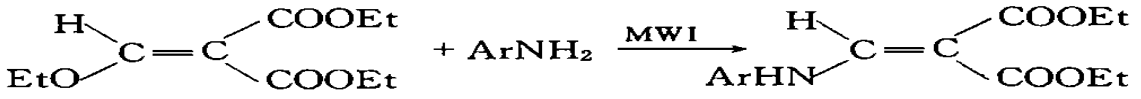


1.7 烃化反应

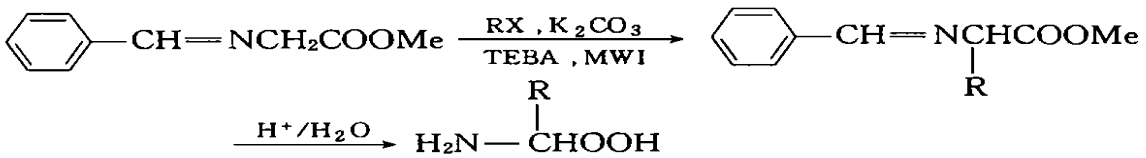
在三氯化铝催化下的苯和甲苯的Friedel-Crafts甲锗烷基化反应中，使用微波技术可使反应时间由传统方法的24 h缩短为2 h，产率由20%提高到了25%[2].Herradon等在一缩醛的苯甲酰化反应中采用微波技术，经30 min产率可达70%，而传统加热则需数小时[2].



芳香亚甲基丙二酸二乙酯是一类重要的合成中间体，它通过关环反应可以制备具有抗菌生理活性的喹啉衍生物.通常它的制备需长时间的加热回流，由黄宪等[13]采用微波技术仅用9 min就高产率地完成了反应，产物的收率在81% ~90%之间.



将微波技术与相转移催化技术结合运用, 可以成功地合成 α-氨基酸, 反应只需 1 ~ 2 min, 且不需溶剂, 产率高[14].



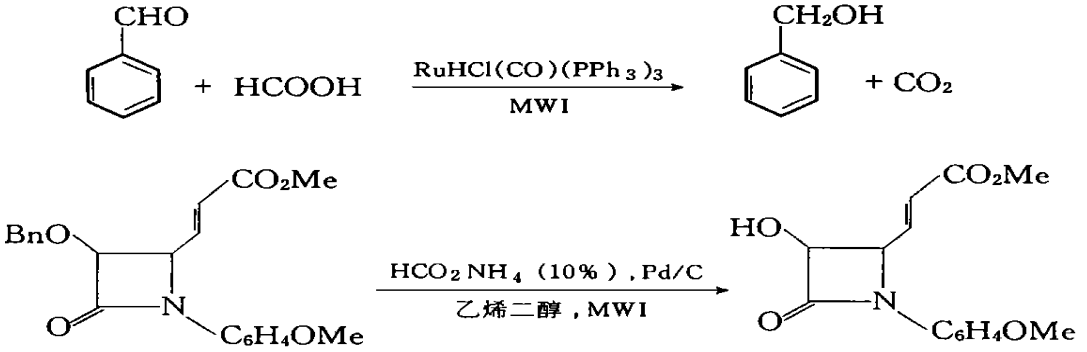
磺酰基乙酸酯的二烷基化反应可用于前列腺素类活性化合物和萜类化合物的合成, 普通加热条件需 1 ~6 h, 经微波改进后只需 2 min[15].

1. 8　金属有机反应

在二茂铁肟的制备中, Puciova 与 Toma[2] 发现使用微波催化可以得到热力学稳定的产物, 他们在 20 s 的时间内就得到了 97%的产率. 此外, 采用微波反应装置, 可以在不到 1 min 的时间内合成出高产率的铑、铱的二烯类络合物, 而传统加热则需几个小时[16]. 而且采用这种新技术可以直接由 $RhCl_3 \cdot XH_2O$ 与 C_6H_5 合成阳离子 $[Rh(\eta\text{-}CH_5)_2]^+$.

1. 9　还原反应

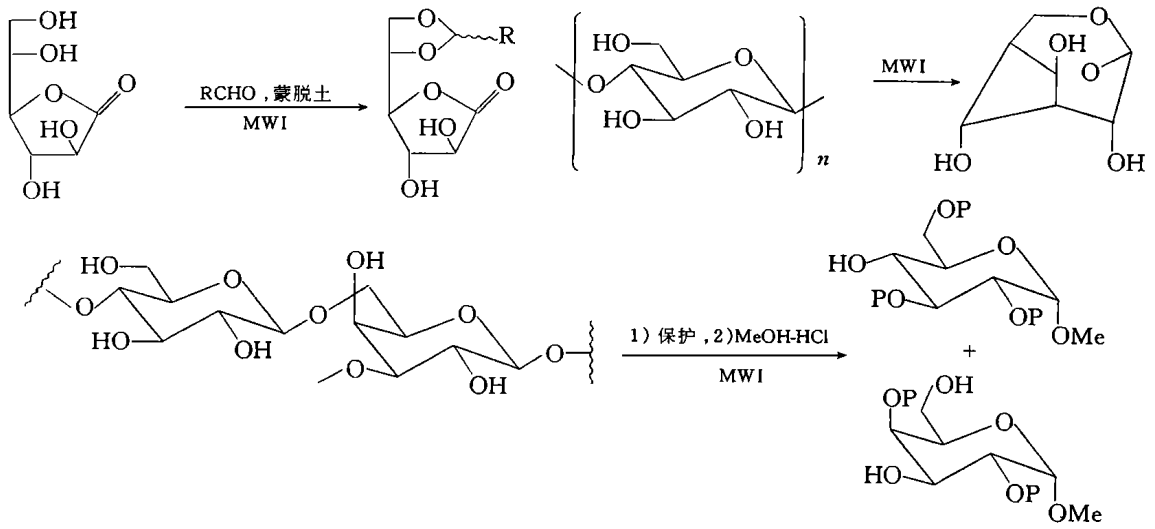
Gordon EM[2] 等在苯甲醛的催化氢化生成苯甲醇的过程中, 应用了微波技术, 结果发现仅用 7 min 就完成了反应, 而传统回流方法则需 3 h. Bose[2] 及其合作者对钯-炭或 Raney 镍催化下的β-内酰胺的氧化, 使用了微波技术, 使反应得以高速完成, 产率在 80% ~90%之间.



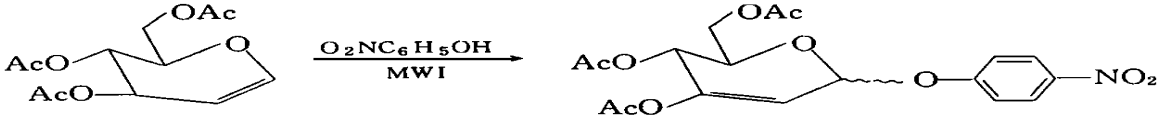
1. 10　糖类化合物的某些反应

在半乳糖 1, 4-内酯的合成过程中, 一般的方法只能得到 22% ~38%的产率, 而选用微波催化来进行反应, 则可得到 60% ~66%的产率, 反应时间仅需 10 min[2]. Straathof 等人[2] 将微波技术运用到淀粉制备 1, 6-脱水葡萄糖的反应中, 很有推广应用价值.

Nakanishi 等[2] 用微波催化对低聚糖进行了甲醇解, 发现适当的保护可以导致产物的异构变换.



三乙酰基-*D*-葡萄糖同硝基苯酚在微波照射下，仅需 1 min 即可得到 2，3-位不饱和糖苷的产物，产率为 72%，而传统的方法需 7 h，产率为 75%．微波催化使其速度提高了 180 倍[2]．



长期以来，由于人们只发现微波对需要加热的反应十分有效，使得更多的人相信微波的热机制，然而 Pagnotta[2]等却发现一个例外，α-*D*-葡萄糖苷的变旋光反应在微波的照射下同样能有很快的速率，而且溶剂的不同还会导致两者的比例发生变化，使旋光度发生改变．同时，作者成功地用焓效应阐明了电磁波和机械波的热效应，为熵效应阐明了它们的非热效应．

1.11 其它反应

由于微波催化的快速性，美国华盛顿大学 Welch M 等利用微波炉生产了半衰期短的放射性标记药物，取得了反应时间短、产率高、杂质少的良好效果．此外微波还在药物的结晶、提取、制剂和中、西药的干燥及药物样品的溶解、制备等过程中有许多重要应用．它还可以促进蛋白质的水解及污水中汞的萃取等．

2 微波组合化学

组合化学是近年来发展起来的一种有机合成与生物评价技术，在新药研究中占有重要地位，其基本方法是在高聚物支撑材料上进行大规模多种化合物的合成，以产生大型化合物库，并实施高通量的快速筛选．组合化学技术可大大简化新药筛选的过程．但是由于组合化学要求不同组分的反应能力要尽量相同，而非肽类化合物的合成往往是不能满足这一条件的，这又限制了它的推广应用．胡文祥和恽榴红教授曾提出微波组合化学概念，合理地运用微波化学与组合化学的优点，可望弥补上述缺陷，合成了一系列重要药物中间体[17, 18]．这种新颖而又富有创造性的药物合成技术，可以实现小分子药物的组合合成，在组合盘内一次即可完成多种实验条件或正交设计和均匀设计的试验，具有简便、快速、高效、易于实现自动化等特点．将两反应物用量（摩尔数）及催化剂种类等三种因素按 5 个水平设置（3 因素 5 水平），全面试验需 125（5^3）次，正交设计需作试验 25（5^2）次，而均匀设计需 5 次．若运用微波组合化学方法，一次完成正

交设计 25 次和均匀设计 5 次试验, 两者所得结果经统计分析处理基本相同. 对于多因素、多水平的试验, 合理组合采用均匀设计和微波(或超声波)组合化学方法, 往往一次就能得到较好的结果, 这是令人欢欣鼓舞的, 必将大大提高工作效率、节省经费、产生巨大的经济和社会效益.

除了微波技术、红外技术和超声波技术可用于组合化学外, 其它物理和化学及生物催化方法也可用于组合化学, 这必将对新药研究过程中先导化合物的发现和优化两个环节产生重大的影响; 同时对于开发超导体和其它新材料、发展有机合成和药物合成化学及分子生物学反应等方面还将产生深远的影响.

3　微波氚标记

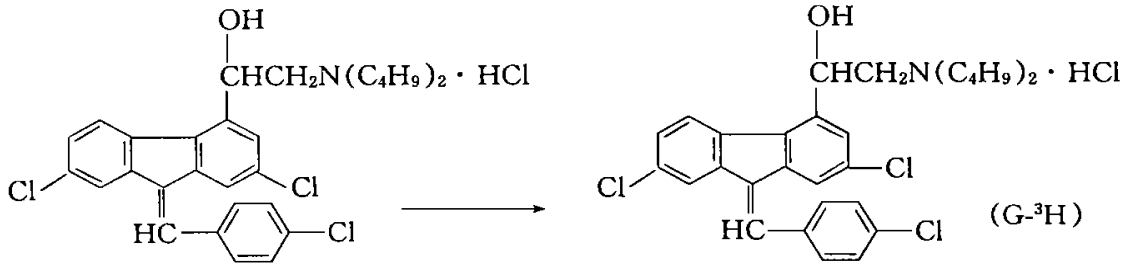
微波氚标记方法在药物分子与受体结合机理研究中有着重要的作用. 微波氚标记方法是应用微波能在低氚气压力条件下, 使氚活化产生自由原子(基)或等离子体, 从而发生 H-T 交换反应, 最终获得氚标记化合物的方法. 往往标记分子中所有的氢原子都可以被取代, 但机率各不相同, 被称为全标记(非均匀全标记). 其实验技术可分为普通微波氚标记和流气式微波全标记. 其典型反应机理如下:

$$^{3}H:^{3}H \longrightarrow {}^{3}H^{\circ} + {}^{3}H^{\circ}$$

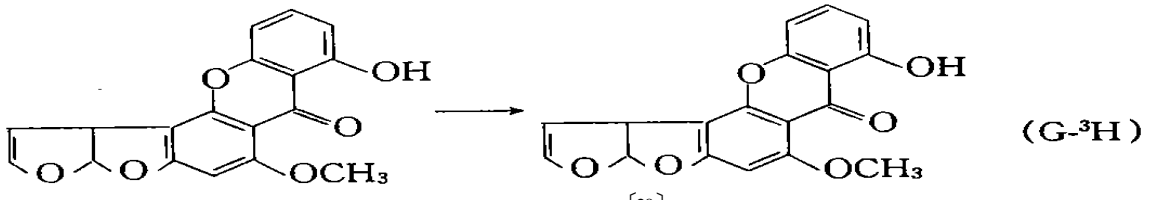
$$^{3}H + R:H \longrightarrow R^{\circ} + {}^{3}H:H$$

$$R^{\circ} + {}^{3}H_2 \longrightarrow R:{}^{3}H + {}^{3}H^{\circ}$$

它的特点是反应时间短、标记效率高、方法简便、耗氚量少, 且所得的产品保持原有的生物活性. 已有许多不同类型的反应应用微波氚标记法.



其放射比度为 26.7 GBq/mmol, 放化纯度大于 98%[19].



其放射性比度大于 37 GBq/mmol, 放化纯度大于 95%[20]. 微波氚标记化合物是在膜上进行的 H-T 置换, 李德有等[21]在研究中发现膜越薄反应效果越好, 并实现了许多新药的氚标记反应.

4　催化方法组合学

本世纪 80 年代初期胡文祥曾提出: 化学、生物和物理三大类催化方法合理相互组合运用, 可以克服单一方法的不足之处, 充分发挥有关方法的长处. 随后又同恽榴红教授合作通过实验和理论探索, 建立了微波催化与化学催化、超声波催化与化学催化、超声波催化与酶促合成等

相结合的方法，提出了“微波组合化学”、“超声组合化学”及“催化方法组合学”等概念. 例如在二取代羟乙酸与甲醇或乙醇发生酯化的反应中，用浓硫酸作为化学催化剂，常规回流搅拌4 h方可使反应完成，倘若在微波的反应器中回流 3～5 min 即可达到同样收率. 研究发现，脂肪酶在 50 ℃以下超声波作用 1 h，酶的活力仍然保持完好状态，这就为建立酶(或微生物)促-超声波催化联用方法提供了依据. 例如在用二苯羟乙酸活化酯与单糖或双糖进行选择性酶促酯化反应时，要达到同样产率，超声波只需 0.5～1 h，而常规搅拌反应则需 6 d.

磁场与酶促、磁场与化学催化(包括相转移催化)、磁场与超声或微波、电场与超声、光与超声催化等相结合的方法，以及红外、微波与其它方法的组合运用等将会有广泛的应用前景，可大大提高科研效率，节省经费. 显然这些催化方法的合理运用或组合运用可以取长补短，从而达到更有效地催化有机、药物及生物化学反应的目的.

随着对微波技术进行广泛的横向研究(在不影响通讯的情况下)，必将会为人们提供更多的技术手段，合理地组合运用微波、红外、磁场、超声波等物理催化手段及新的化学催化方法和生物(酵母、脂肪酶、酯酶、蛋白酶及我们首次提出的“糖酶”[21]等)催化方法[22～25]，将极大地改变现有化学合成反应(尤其是药物合成)的现状，并在即将来临的21世纪中得到更加广泛的应用.

参 考 文 献

1 Dayl B, Rapole KR, Salen G, *et al*. Microwave-iduced rapid synthesis of bile acid conjugates. Synlett, 1995, 8: 861～862
2 Caddick S. Microwave assisted organic reactions. Tetrahedron, 1995, 51(38): 10403～10432
3 陆摸文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展. 有机化学, 1995, 15(6): 561～566
4 高守海, 恽榴红. 微波条件下的 6, 11-二氢-11-氰基二苯〔b, e〕氧杂草-11-羧酸甲酯的合成. 现代应用药学, 1995, 12(5): 22～23
5 张连锋, 胡文祥, 恽榴红. 二苯羟乙酸醇酯的微波合成. 第一届全国微波化学学术讨论会论文集, 长春: 中国电子学会微波分会, 1996. 52～53
6 陈新容, 洪品杰, 戴树姗. 尼泊金酯类的微波合成. 化学通报, 1993, (5): 38～39
7 汪家钰, 李辉. 氰乙酸酯类微波合成法. 全国第六届有机合成化学学术讨论会论文摘要集, 上海: 中国化学会, 1995. 18
8 胡文祥, 张连锋, 恽榴红. 二苯羟乙酸葡萄糖酯的微波合成. 第一届全国微波化学学术讨论会论文集, 长春: 中国电子学会微波分会, 1996. 48～49
9 胡文祥, 张连锋, 恽榴红, 等. 邻苯二甲酰亚胺己过氧酸的合成及其漂白性能的研究. 军事医学科学院院刊, 1999, 23(2): 81～83
10 Villemin D, Martin B, Garrigues B. Potassium fluoride on alumna; dry condensation of 3-phenylisoxazol-5-one with aldehydes under microwave irradiation. Synth Commun, 1993, 23(16): 2251～2257
11 刘福安, 李耀先, 郭乐. 微波常压合成光学活性的 *L*-焦谷氨酰-4-苯甲酰基硫脲. 全国第六届有机合成化学学术讨论会论文摘要集, 上海: 中国化学会, 1995. 104
12 Lu MW, Hu WX, Yun LH. The rapid synthesis of tetraphenyl porphyrin with microwave irradiation. Proceedings of First National Conference on Microwave Chemistry, 1996. 54～55
13 徐才丁, 陈国英, 黄宪. 微波条件下芳香甲叉丙二酸二乙酯类化合物的制备. 全国第六届有机合成化学学术讨论会论文摘要集, 上海: 中国化学会, 1995. 24
14 邓润华, 宓爱巧, 蒋耀忠. 微波快速烷基化合成α-氨基酸. 应用化学, 1993; 10(5): 108～109
15 王玉良, 王宁, 蒋耀忠, 等. 微波促进的苯磺酰基乙酸乙酯的二烷基化反应. 第一届全国微波化学学术讨论会论文集, 长春: 中国电了学会微波分会, 1996. 44
16 Rhaghurst D, Mingos DMP, Watson MJ. Application of microwave dielectric loss heating effects for the rapid and convenient synthesis of organometallic compounds. Organometallic Chem, 1989, 368: 43～45
17 胡文祥. 广义组合化学. 化学通报, (in press)
18 Li WZ, Yun LH, Ding ZK, *et al*. Microwave promoted nucleophilic substitution reaction of chloride with amines and their application for generation of arylamine livrary with molecular diversity. In: Wu YD, Yan YJ, eds. Proceedings of Symposium on Frontiers of Chemisty in Conjunction with the Second Conference for Worldwide Chinese Young Chemists. Hong Kong: The Hone Kong University of Science and Technology, 1997
19 陈兰福, 李德有. 微波氚标记法与化合物结构的关系. 中国药物化学杂志, 1993, 3(1): 6～9
20 李德有, 陈兰福, 张作恩, 等. 微波氚标记化合物的研究. 核技术, 1991, 14(8): 71～73
21 胡文祥, 恽榴红, 曹晔. 糖酶的分子设计及其三维构效关系与分子医学研究. 科学(Scientific American), 1998, (6): 54～55
22 胡文祥, 恽榴红. 超声波技术在有机药物化学中的应用. 中国药物化学杂志, 1993, 3(1): 76～78
23 胡文祥. 有机化学反应选择性经验规律. 化学通报, 1995, (5): 35～38, 50
24 陆摸文, 胡文祥. 有机磁合成化学研究进展. 有机化学, 1997, 17(4): 289～294
25 Hu WX, Wang JY, Yun LH, *et al*. Some applications of physical and biological catalysis in organic or medicinal chemistry. In: Wu YD, Yan YJ, eds. Invited Lecture and Proceedings of Symposium on Frontiers of Chemistry in Conjunction with the Second Conference for Worldwide Chinese Young Chemists. Hong Kong: The Hong Kong University of Science and Technology, 1997. 45～46

Methods of Temperature Measurement in Microwave Field

Cao Ye, Hu Wenxiang*
(Institute of Military Medical Sciences, Department of General Equipment, Beijing 100101, P.R.China)

Abstract This paper summarizes several major methods of temperature measurement in microwave field.

Key words Microwave , Temperature sensor , Temperature measurement
摘要 本文概述了微波场测温的几种主要方法并对其进行了讨论。
关键词 微波 温度传感器 温度测量

微波场测温方法

曹晔 胡文祥**
(总装备部军事医学研究所 北京 100101)

微波是指频率范围为300MHz到300GHz的电磁辐射，由于它的频率很高，在电磁波谱中属于超高频电磁波。60年代以后，微波作为一种新型热源得到迅速发展，由于微波能迅速、均匀地加热物体，因而被广泛用于医疗、化学研究、食品加工、材料热处理等行业中，但由于强电磁场的存在，在微波场下的温度测量依然是一个技术难题。我们研制的微波反应器的温度测量也遇到同样的问题。在强电磁场下，当用常规温度传感器（如热电偶、热电阻等）测温时，金属材料制作的测温探头及导线在高频电磁场下产生感应电流，由于集肤效应和涡流效应，使其自身温度升高，对温度测量造成严重干扰，使温度示值产生很大误差或者无法进行稳定的温度测量。因此，研究用于微波场下无干扰的温度传感器具有重大的现实意义。我们结合微波反应器的测温问题，对可用于微波场测温的几种方法进行了比较研究。

1 常规热电偶、热电阻用于测量微波场下的温度

常规热电偶和热电阻具有准确、稳定、可靠及价廉等优点。但由于它们本身及其传输线是金属材料，可产生感生电流，如何消除或减少干扰是用热电偶、热电阻测温的关键。一般采用以下方法来解决：（1）尽可能减少金属元件的厚度和传输线的直径，如采用极细的材料作热电偶并选用电导率低、导磁率低的材料制作传输线和元件，以减少涡流效应、集肤效应和欧姆热效应的影响；（2）尽量减少处于电磁场中的闭合回路的环包面积，以减少感生电流；（3）在仪表输入端增设滤波电容；（4）调整元件和传输线的走向，使其尽可能与电场方向垂直，以减弱电磁耦合；（5）必要时采取停机测温方法，即关掉电器设备，在没有电磁场的条件下测温，待温度测量完毕后再开机工作。

采用上述方法，并事先通过实验，做出干扰对示值的综合影响量，并在测量时对测温结果作一定修正[1]，可使结果更可靠些。也可采用煤油玻璃温度计与热电偶相结合的方法测温[2]，但煤油温度计的精度和灵敏度都很低，测温范围也有限。但上述方法在连续测温、自动控温方面都不太理想。

由于金属材料对微波辐射具有较强的反射作用，常被用作微波屏蔽材料，可以把这些材料做成屏蔽保护套，加在热电偶或热电阻及导线外部，以屏蔽微波辐射的干扰[3]，此方法已见于报道。

2 热敏电阻－高阻导线组成抗电磁干扰温度传感器

这种传感器是采用半导体热敏电阻器作测温探头，用非金属的高阻导线作信号传输线，热敏电阻器－高阻导线－金属传输线间的连接采用导电胶粘接，再配以简单的测量电路构成。电磁场中，介质材料析出的热量主要由材料中带电质点相互摩擦引起，单位体积中析出的热功率为：

$$P=2\pi f \varepsilon E^2 \operatorname{tg}\phi_c$$

式中：f——电场频率，ε——介质的介电常数，E——电场强度的有效值，ϕ_c——介质耗损角。

半导体介于介质和导体之间，其性质更接近于介质，其损耗角和介电常数都很小，在电磁场

下析出的热功率很小。因无感应电流或感应电流极小，基本上不带来电磁干扰。

图1是一个典型的热敏电阻－高阻导线测温仪原理方块图，整个传感器采用四线引出，两根作为电源线，两根作为信号线，工作时通过恒流源供给热敏电阻电流，热敏电阻两端的电压用高输入阻抗放大器放大，再通过对数放大器实现热敏电阻－温度特性线性化校正之后，送给显示记录仪表。

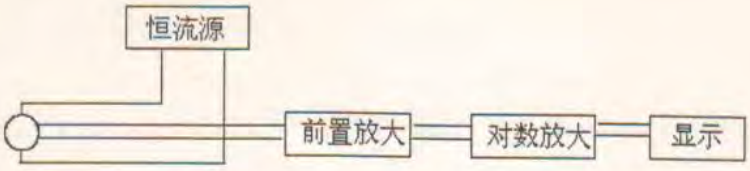


图1 热敏电阻－高阻导线测温仪

实验证明[4]，这种测温方法既利用了半导体热敏电阻灵敏度高、体积小、反应迅速等优点，又有效地避免了强电磁干扰和自热误差。但是，这种传感器由于采用了非金属制的高阻导线，存在以下问题：（1）与高阻导线相匹配的高阻值热敏电阻不论在稳定性还是一致性上都较低阻者差，缺少长期的校准稳定性和非线性响应[5]；（2）高阻导线要求与其配合工作的前置放大器必须是高灵敏度、高输入阻抗的；（3）高阻导线是碳制的，稳定性差，电阻温度系数大，电路设计上必须克服这些干扰；（4）高阻导线的机械强度差、直径大。由于这种测温方法价格低廉，抗电磁干扰，经不断改进，还是极具推广价值的。

3 光纤温度传感器用于微波场温度测量

光纤测温是七十年代发展起来的一门新兴测温技术，与传统温度传感器相比，光纤温度传感器有一些独特的优点，如抗电磁干扰、耐高压、耐腐蚀、防爆防燃、体积小、重量轻等，为微波场的测温问题提供了一条有效途径。

光纤温度传感器按工作原理分为两大类，一类是传感型光纤温度传感器，这类传感器中，光纤不仅起传光作用，而且利用外界因素使其传光特性发生变化，以实现传感测量。第二类是传光型光纤温度传感器，在这类传感器中，光纤仅仅作为传光的媒介，对待测对象的调制功能是依仗其它物理性质的敏感元件来实现的。目前，国内外以传光型光纤温度传感器应用较广，适用于微波场测温的主要有以下几类：（1）半导体吸收式光纤温度传感器，它是利用GaAs、CdTe等半导体材料的光吸收特性与温度的关系构成，这类温度传感器国内已有研制报道[6]；（2）荧光辐射式光纤温度传感器，这种传感器是利用物质的荧光辐射现象构成[7]。通常设在光纤的一端固结着微量稀土磷化合物，受紫外光照射后，激励其发出荧光。此荧光强度随温度变化而变化。如美国培安公司的微波消解系统就是采用这类传感器测温的；（3）光纤热色温度传感器，可在光纤端面上配置液晶芯片，利用液晶独有的热色效应，即温度不同时液晶颜色不同的原理来测量温度；（4）光纤辐射温度传感器，为非接触测量，如国内有报道用国产氟化物光纤及硒化铅探测器构成光纤测温仪[8]；（5）干涉型光纤温度传感器[9]，属于传感型光纤传感器。温度变化可引起干涉仪相位变化，通过光纤干涉仪来检测相位的变化可测待测温度。

光纤温度传感器目前仍处在研究发展阶段[10]，在许多方面优于热电偶等常规测温传感器，但由于产品稳定性较差，造价高，限制了它在微波场测温中的推广应用。

4 红外测温仪和超声测温仪

红外测温仪是一种非接触测量仪表，用于对不同温度物体的表面温度测量。它根据被测物的红外辐射强度确定其温度。由于其非接触性，测量时不破坏被测物的温度测量，所以也可用于微波场温度测量。但自身的局限性也限制了它的应用范围，如，红外测温仪测温时要受物体发射率、气雾的影响，我们经实地实验，红外测温仪直接用于微波反应器测温受到视场小的局限，使用起来也不太便捷。

其它方法还有用超声波测温技术用于微波场测温，但造价昂贵，有待进一步开发研究。

随着微波加热技术在各行各业的广泛应用，能够抗强电磁场干扰、稳定性好、造价低的温度传感器，必然具有广阔的应用前景。

5 参考文献

[1] 张立儒. 特殊条件下的温度测量. 北京：中国计量出版社，1987:168
[2] 陈涵奎. 微波生物效应应用与防护基础. 上海：中国电子学会微波专业学会，1981:98
[3] 葛玻. 微波炉温度的单片机控制. 自动化仪表，1996，（17）6:20

[4] 王世杰.一种抗强电磁场干扰的温度传感器.传感器技术,1996,(1):49
[5] Michael J. Suess . 非电离辐射的防护.北京:人民卫生出版社,1986:164
[6] 杨文晖. 双波长光纤传感器的研究.仪器仪表学报,1995,16(2):151
[7] G.W. Baxter , E.Maurice , G.Monnom,D.B.Ostrowsky . Development of an intrinsic optical fiber point temperature sensor using the green fluorescence intensity ratio in Er-Doped silic. Fiber Optic Sensors and Systems,1995,9(6):10
[8] 颜华.中低温光纤辐射测温技术的研究.自动化仪表,1994,15(5):26
[9] G .Smith , P .Axon .Temperature measurements and analysis of an optical fibre reflectometer with thin film amorphous semiconductor interfaces . Fiber Optic Sensors and Systems , 1995 , 9(7):11
[10] 曹晔,胡文祥,谭生建.光纤温度传感器.科学(Scientific American 中文版),1996,(12):41

曹晔 女,32岁,助研,从事仪器分析和应用等工作。 **联系人
99-01-28收稿,99-05-03修回

[Registration] [Back] [Home] [Up] [Next]

Copyright *1999* 化学通报

超声回流反应器的研制

胡文祥　恽榴红[1]　曹　晔

（国防科工委军事医学研究所　北京 100101）

摘　要　本文简述了超声波回流反应器的研制和应用实例。

关键词　超声波　催化　化学反应

超声回流反应器是用超声波催化化学反应的装置，用于催化有机、药物化学和生物化学的多种反应。

超声波是指频率高于 20000Hz 的声波。它在媒质中传播能引起媒质分子间的剧烈摩擦和热量耗散，从而产生各种初级和次级超声波效应，如超声波热效应、化学效应、空化效应及其它物理效应等。因此，超声技术被广泛用于清洗、粉碎、除尘及工业、国防和医疗等许多领域。在有机和药物化学反应中，要改变反应体系的活性，往往是通过调节某些物理和化学条件来实现，如加热和加压，尤其是使用催化剂等，因而发展了相应的催化技术。由于超声波的“空化”作用可造成反应体系活性的变化，产生足以引发化学反应的瞬时高温高压，形成了局部高能中心，促进化学反应的顺利进行，这是超声波催化化学反应的主要因素。超声波的次级效应如机械振荡、乳化、扩散、击碎等都有利于反应物的全方位充分混合，比一般相转移催化和机械搅拌更为有效地促使反应顺利进行，所以超声波技术也逐步进入化学实验室，作为一种物理催化手段，使有机药物化学的反应面貌大为改观。

我们将超声波技术引入有机药物化学实验室，并将其改造成超声波回流反应器，目的是提供一种方便实用的化学回流反应催化装置，以缩短化学反应时间，提高反应的选择性和收率，催化多种类型的有机、药物化学、组合化学和生物化学反应。

超声波回流反应器由四部分组成：同时或相继配带一种或多种探头的超声波发生器、反应容器、冷凝装置和温控系统，其中，反应容器包括标准的或按需要自制的二颈瓶、或三颈瓶、或四颈瓶、或同时使用多探头时它们的合理组合运用。温控系统包括液氮浴、或干冰丙酮（乙醇）浴、或冰盐浴、或冰浴、或由温度控制器控制的水浴或油浴。

如图 1 所示是超声波回流反应器的一种，其中超声波发生器 1 的探头 2 插入到三颈瓶 3 的液面下，并用密封圈 4 密封，回流冷凝管 5 和温度计 6 分别插入到三颈瓶 3 的两个侧口内，回流冷凝管顶端接氯化钙干燥管 7，三颈瓶 3 浸入到水浴或油浴 8 中，水浴或油浴的温度由温度控制器 9 配带的电阻丝 10 加热。

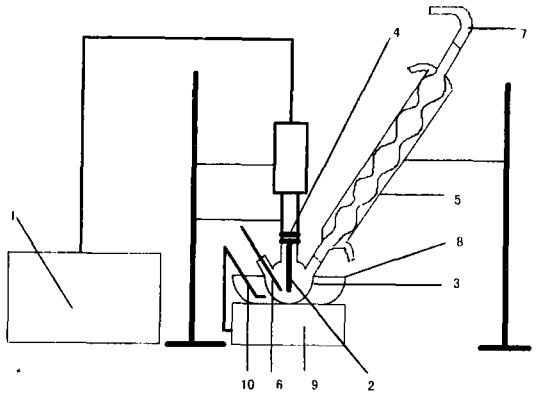


图 1　超声波回流反应器

1. 超声波发生器　2. 探头　3. 三颈瓶　4. 密封圈
5. 回流冷凝管　6. 温度计　7. 氯化钙干燥管
8. 水浴（油浴）　9. 温度控制器　10. 电阻丝

我们先后用超声波回流反应器催化加成、取代、水解、酯化和酯交换、烷基化、酰基化、缩合、脱氢、环合、氧化等许多类型的有机药物和生物化学反应及许多组合化学合成反应、分子生物学和材料制备反应，并将其用于天然产物提取、头发萃取、药物制剂或洗涤剂的均匀分散、肺上皮Ⅱ型细胞的均匀破碎等物理过程，都取得了良

好效果。在不需要回流的情况下（如高沸点液体的中、低温反应），可直接将探头简单地插入反应容器中即可。同时我们还首创了超声波催化与化学催化、超声波催化与酶促合成、超声波与微波催化等合理组合运用的新方法，显示了更大的优越性。实验结果表明，超声回流反应器在加快有机药物或生物化学反应速度、提高反应选择性和收率等方面显示出许多优越性，使过去许多难以发生或速度很慢的化学反应或物理过程变得容易实现并快速完成。

下面举例说明本装置的部分应用。

1. 用超声波回流反应器制备 9-蒽甲腙

将 9-蒽甲醛 2.23g（0.0108mol），无水乙醇 37.5ml，50%的水合肼 3.3ml（3.4g，0.034mol），依次加到作为反应容器的 10ml 三颈烧瓶中，用超声回流反应器催化反应 1h，产率 89.0%，mp. 123.5℃～124.5℃，其中超声波发生器的型号为：美国芝加哥 Cole-Parmer 仪器公司生产的 Ultrasonic Homogeniter 系列 4710 型。产品通过了元素分析和波谱鉴定。若用常规热反应方法，搅拌反应 48h，反应几乎没有发生。

2. 用超声波回流反应器合成 1-茋重氮甲烷

将 1-茋甲腙 0.900g（0.00369mol），无水乙醚 150ml 和活性二氧化锰 3.10g（0.0357mol）先后加入 500ml 的三颈烧瓶中，用超声回流反应器催化反应 10min，用砂心漏斗过滤，得到紫红色液体。蒸出溶剂，得红色固体 0.703g，产率 78.9%，mp. 123℃～124℃，产品通过了元素分析和波谱鉴定。

The Design of the Ultrasonic Reflux Reactor

Hu Wenxiang Yun Liuhong* Cao Ye

（Institute of Military Medicine COSTIND Beijing 100101）

***（Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences Beijing 100850）**

Abstract This paper presents the design, preparation and applications of the ultrasonic reflux reactor.

Key words Ultrasonic Reflux Catalysis Chemical Reaction

第 38 卷　增刊　　厦门大学学报(自然科学版)　　Vol. 38 Sup.
1999 年 10 月　　Journal of Xiamen University (Natural Science)　　Oct. 1999

超声波催化合成 1-甲氧基-4-烷氧基苯

王建营　李银奎+　胡文祥　龙永福+　李德湛+

（解放军总装备部军事医学研究所，　9702 信箱 15 号，北京 100101 ）

（国防科技大学材料工程与应用化学系，长沙，　410073 ）

1-甲氧基-4-烷氧基苯（ MOAOB ）是有机合成的重要中间体，也是合成电致发光聚合物 PPV 及芳酯类液晶的中间体[1,2]，其合成通常采用 Willamson 法。已有许多学者应用各种不同的方法合成过 MOAOB ，但往往存在反应过程复杂或产率低缺陷。超声波催化作为近来发展起来的一种新型催化方式，已在有机和药物化学中发挥了重要作用。将超声波用于有机合成已有许多报道。

本文在以往合成 MOAOB 的基础上，首次采用超声波催化方式进行了 MOAOB 的合成，合成途径如下：

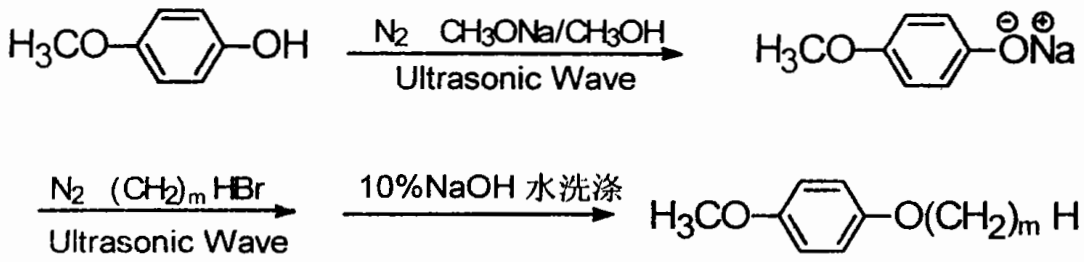


图 1 超声波催化合成 MOAOB

在 N_2 气氛中，将对甲氧基苯酚加入到甲醇钠的甲醇溶液中，超声 5~10mins ，随后将适量的一溴代烷滴加到反应混合物中，继续超声催化反应 2~8hrs ；冷却， 10% NaOH 水溶液洗涤，过滤即得对甲氧基烷氧基苯。同以前的方法相比，采用超声波催化合成 MOAOB ，不仅缩短了反应时间（由原来的 16h 缩短为 5h ），而且提高了反应产率（>98%），还简化了后处理过程，反应产物直接用 10 %NaOH 洗涤即可，避免了使用乙醚萃取带来的浪费和污染。产品的结构经 IR 和 ^1H NMR 得到确认。

参考文献

1. Wang J Y, Li Y K, Hu W X, et al. Chin Chem Lett, 1998, 9(1):75
2. 王建营，李银奎，胡文祥等。高等学校化学学报，1998，(5)：1703

邻苯二甲酰亚胺己过氧酸的合成及其漂白性能研究

研究简报

胡文祥　刘　云*　恽榴红**　王宗君
总装备部军事医药研究发展中心　北京　100101

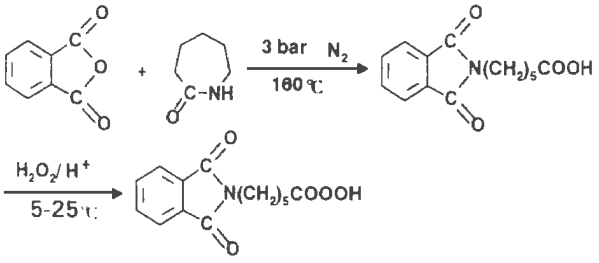
洗涤剂工业一直在不断寻找一种在低温下具有优良漂白性能的漂白剂。为达到降低洗涤温度的目的,漂白活化剂应运而生。但在过去很长一段时间内,各种漂白活化剂都因存在种种缺陷而不能广泛推广应用。近几年来,邻苯二甲酰亚胺己过氧酸(phthalamidoperoxycaproic acid, PAP)在国外受到相当重视,因为 PAP在 5~ 85℃均具有良好的漂白作用,而且相对于其他的过酸类又显得稳定,便于存储。PAP已被用作氧化剂、漂白剂、杀菌消毒剂等,并且它对于因经常穿洗而在衣服上滞留的浅黄或灰的特殊油腻污点具有极佳的漂洗效果。另外 PAP在卫生保健方面也有许多独特的优点。

PAP的合成原料易得,合成产率高,在民用、卫生、航空和国防部门等有较大的开发应用价值,推广使用可望取得良好的经济效益。

1 结果与讨论

1.1 PAP的合成改进

PAP合成路线如下:



邻苯二甲酰亚胺己酸(PAC)的合成对反应条件要求较苛刻,由于己内酰胺在 70℃就可能分解氧化,在 100℃可生成己二酰胺和己二酸单酰胺,并能进一步聚合,所以要求反应时隔绝氧气。鉴于此,小剂量制备时在封管中进行,大剂量制备时在高压釜中进行。通过多次探讨优化实验条件,选择 180℃、反应时间 7 h、配料比邻苯二甲酸酐:己内酰胺:水= 1 : 1: 1(摩尔分数)为较佳反应条件。我们还用微波催化此反应[3],用少量水引发,反应 5 min,产率可达 60%以上。

在 PAP的合成中,分别以 98%的浓硫酸和甲磺酸作催化剂,30% H_2O_2作氧化剂进行过氧化反应。实验结果表明,两种酸都具有较好的催化性能,均可达到较高的产率。甲磺酸催化效果(产率 80.7%)稍优于浓硫酸(77.4%),并且 PAC在甲磺酸中的溶解度比在浓硫酸中大,溶解后不会出现泛黄现象,但是实际应用中常因甲磺酸价格较贵而用浓硫酸居多。

在对 PAP的后处理中,我们对文献[1]中复杂的后处理过程进行了改进,先用水稀释,得到白色悬浮固体,过滤时水洗至 pH6~ 7,除掉过量的酸和 H_2O_2,用乙酸乙酯重结晶得到纯品。

1.2 PAP活性氧测定

PAP活性氧含量的测定结果见表 1 其平均测定值为 4.98%,即 PAP活性氧含量为 4.98%。

表 1 PAP活性氧含量

次数	PAP (m/g)	$KMnO_4$浓度 (c_B/mol L^{-1})	$KMnO_4$用量 (V/ml)	活性氧含量 (%)
1	0.2077	0.1	13.2	5.1
2	0.2406	0.1	14.1	4.7
3	0.1893	0.1	11.6	4.9
4	0.2207	0.1	14.0	5.2

1.3 PAP漂白性能

我们测试了 PAP的漂白性能,对于漂白亚甲蓝污布和酱油污布的漂白率(%)分别超过了 60%和 90%,如表 2所示。实验结果表明,PAP单独用作漂白剂时,具有较好的漂白效果,它与常用的洗涤剂成分链烷基苯磺酸钠(LAS)也有较好的配伍性,实验结果见表 2

表 2 PAP漂白性能及其配伍性

序号	成　分	去污率,%	
		亚甲蓝污布	酱油污布
1	PAP	64.6	91.4
2	0.7PAP+ 0.3 LAS	46.2	88.3
3	0.7PAP+ 0.2 LAS+ 0.1月桂酸	41.3	76.4
4	0.7PAP+ 0.3熊猫洗衣粉	50.4	88.4
5	熊猫洗衣粉	53.6	86.1

2 实验部分

2.1 PAC的制备

将 1.480 g(0.01 mol)邻苯二甲酸酐, 1.132 g己内酰胺,研磨均匀,装入小封管中(= 3.6 cm),加入 0.18 ml水,N_2保护下封口,铁套控温 160℃,反应 5 h 得到白色晶体,研细,乙酸乙酯重结晶,得到针状晶体,过滤,真空干燥。mp 104.6~ 105.3℃(文献值 104~ 105℃)。元素分析 $C_{14}H_{15}NO_4$

* 北京轻工业学院化工系　北京　100037
** 军事医学科学院毒物药物研究所　北京　100850
国家自然科学基金资助项目(39200155)
胡文祥,男,1961年 11月生,博士,研究员

(M= 261.28),计算值(%): C 64.36, H 5.79, N 5.36;实测值(%): C 64.39, H 5.70, N 5.19. IR(漫反射法) ν_{max} cm^{-1}: 3 450~2 900(OH缔合峰), 1 772.3(C=O), 1 724.1(C=O). MS(m/z): 262.1(M+1), 244.1(M-OH), 217(M-CO_2). ^{1}H-NMR[$(CD_3)_2CO$]δ ppm: 10.4(s, 1H), 7.78(s, 4H), 3.6(t, 2H), 2.26(t, 2H), 1.61(m, 4H), 1.34(m, 2H). ^{13}C-NMR[$(CD_3)_2CO$]δ ppm: 175.1(2×C=O), 169.2(C=O), 135.3(Ar, 2×β-C), 133.5(Ar, 2×γ-C), 124.1(Ar, 2×α-C), 38.7, 34.4, 29.4, 27.4, 25.6[$(CH_2)_5$].

用高压釜方法重复此实验,油浴控温 180℃,反应 6~8 h,得黄色晶体,重结晶过滤,真空干燥得白色针状晶体. mp 104.3℃。产率为 84.9%。在用微波合成探讨中,中火反应 5 min,得浅红褐色晶体. 薄层层析,有目的产物存在,产率约 60%。

2.2 PAP的制备

在 50 ml烧杯中加入 2.12 g 96%的 H_2SO_4, 20℃下缓慢加入 1.31 g(0.005 mol) PAC,磁力搅拌,待完全溶解后,冰浴控温 25℃,缓慢滴加 3.40 g 30% H_2O_2(0.03 mol),搅拌 1.5 h(其间可补加少量的浓硫酸保持液相),将所得物冰浴冷却,加入 8 ml 20%的硫酸铵,控温 5℃,搅拌 15 min,过滤,将其悬浮在 10 ml 8%的 Na_2SO_4溶液中, 25℃下用 15%的 Na_2CO_3溶液中和至 pH6,过滤,冰水洗涤 2×10 ml,真空干燥,得白色晶体. 产率 82.1%, mp 89.8~90.6℃(文献值 89~90℃)。元素分析 $C_{14}H_{15}O_5$(M= 277.28),计算值(%): C 60.64, H 5.45, N 5.05;实测值(%): C 60.63, H 5.38, N 5.11. IP(漫反射法) ν_{max} cm^{-1}: 3 399.9(OH), 1 772.3(C=O), 1 712.5(C=O), 1 558.2, 1 398.2(Ar). ^{1}H-NMR[$(CD_3)_2CO$]δ ppm: 12.19(s, 1H), 7.79(s, 4H), 3.60, 2.32, 1.64, 1.35(m, 10H); ^{13}C-NMR[$(CD_3)_2CO$]δ ppm: 173.2(C=O), 169.2(C=O), 135.4(2×β-C), 133.6(2×γ-C). 124.1(2×α-C), 38.6, 31.3, 29.2, 27.3, 25.5[$(CH_2)_5$]. MS(m/z): 227(M), 244(M-OOH), 216(M-COOOH), 160[M-$(CH_2)_4$-COOOH], 88(C_6H_8)。

用等量的甲磺酸代替浓硫酸重复实验,产率为 80.7%。

2.3 PAP活性氧测定

参照中华人民共和国国标洗涤剂测试方法测定活性氧. 用 0.1 mol/L $KMnO_4$氧化还原滴定 PAP,但因 PAP不溶于水,滴定效果不佳,后试用丙酮溶解,再用 0.1 mol/L $KMnO_4$溶液滴定,效果有较大改善。

活性氧含量 $X=V\times10^{-3}\times c\times0.8/m$,其中 V为测定耗用 $KMnO_4$标准溶液的体积(ml), c为 $KMnO_4$标准溶液浓度(mol/L), m为试验中 PAP的质量(g)。

2.4 PAP漂白性能测试

选用亚甲蓝和酱油污染过的污布作漂洗对象,参照美国专利 US 5279575和中华人民共和国国标洗涤剂测试方法,进行 PAP漂白性能测试。

关键词 邻苯二甲酸酐类;己内酰胺;催化作用;氧化剂
中国图书资料分类法分类号 TQ649
(1998-09-10 收稿)

微波在实验室中的应用研究

曹晔　胡文祥
(总装备部后勤部军事医学研究所　北京　100101)

微波是指频率范围为300MHz到300GHz的电磁辐射，由于它的频率很高，在电磁波谱中属于超高频电磁波。广播、电视和通讯事业都依赖微波作为传输手段，国防上新概念武器电磁脉冲干扰武器和微波武器基于微波作为其高功率源。六十年代以后，微波作为一种新型热源得到迅速发展，被广泛用于医疗、食品加工、橡胶硫化、材料加工、微波等离子体产生及微波化学反应和应用等各行各业中。

下面结合我们的研究工作从三个方面简述微波在实验室中的应用。

1　微波催化有机化学反应

化学反应往往需要热源，以往的加热方法都是用热传导和热对流的方式，致使反应速度相对较慢，反应效率和选择性也不太令人满意；另外用传统的化学催化方法来加快、改良有机化学反应尽管有效，但已远远不能满足当今时代高速发展的要求。

十几年前，胡文祥博士利用和改造微波炉，并把它引入化学实验室，使之用于催化化学反应，尤其是有机和药物化学反应，发现它具有诱导或加速化学反应的热效应和熵效应。并研制了一种简易的微波反应装置，可用于加热和催化有机或药物化学的多种反应及分子生物学和材料科学的有关反应。该装置应用微波这一加热及物理催化新技术，缩短了化学反应的时间，提高了反应的选择性和收率，可催化多种类型反应。

微波反应装置如图1所示，1998年获得国家专利。它主要包括微波炉1、三颈瓶2、回流冷凝管3、温度传感器4；其中微波炉是用频率为2.45GHz的家用微波炉改装而成。这种新型微波反应装置由微波炉1作为反应器主体，在微波炉顶部钻孔安装了回流冷凝管3，并通过接头和微波炉1内的的三颈瓶2连接，开孔处用微波屏蔽材料密封；经过微波炉左边或右边的通风孔安装了由热敏电阻－高阻导线组成的温度传感器4，通过三颈瓶的侧口插入三颈瓶中，通过数码管5可实时显示反应容器内的温度，反应时间和功率由控制板6调节。

微波反应装置不仅能高效率地完成低沸点或有刺激性气味的溶液反应，还可在不装回流冷凝管、用铜网覆盖反应器顶部孔道的情况下较好地催化有机固相反应和高沸点极性液相反应或液固敞开或密闭反应。

下面是该装置的一个应用实例。

用新型微波反应装置合成二苯羟乙酸甲酯

将二苯羟乙酸1.14g(0.005mol)，甲醇10mL置于50mL锥形瓶中，滴入6滴浓H_2SO_4，放入WP800BS型格兰仕微波炉内的三颈瓶中。通过连接管连接回流冷凝管将热敏电阻－高阻导线组成的温度传感器通过三颈瓶侧口插入其中。微波功率800W，低火反应3min，得到橙红色溶液。加入10mL水，用20%的Na_2CO_3溶液中和至中性，用4×10mL乙醚萃取，合并乙醚层，用2×10mL蒸馏水洗涤，将得到的乙醚溶液用无水$MgSO_4$干燥、过滤，用旋转薄膜蒸发仪浓缩

溶液，用苯结晶，得到漂亮的白色晶体 0.85g，产率 72.5%。反应产物经元素分析和波谱鉴定。反应时间比用加热回流的方法所用的时间缩短 80 倍，反应收率也较原 50% 有较大幅度提高。

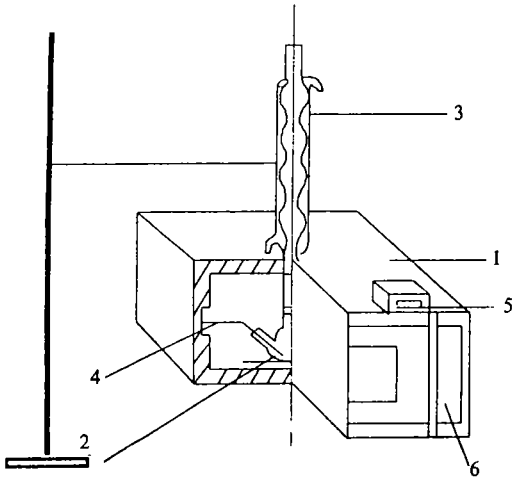


图 1　新型微波反应装置

2　微波溶样

微波溶样也就是通常所说的微波消解技术，它是把微波快速加热能力与应用密闭微波罐结合起来制备样品的一种新技术。该技术具有快速、耗电低、试剂用量少、污染少、消化完全等优点，保证了分析的准确性和高效性。在用原子吸收法 (AAS 法) 分析螺旋藻中微量元素时我们尝试了这种预处理方法。

2.1　微波消解 (螺旋藻) 方法

实验装置：WP800B 不锈钢腔胆格兰仕微波炉，MD－21 高效微波消解罐。

预处理方法：准确称取螺旋藻样品 0.40g，装于 100mL 消化罐内杯底部，加入 HNO_3 3.0mL，使酸完全浸没样品，浸泡 10min，加入 H_2O_2 2.0mL，浸泡 30min 后，盖上密封盖后放入微波炉中。设计消解程序，见表 1。消解后将消化罐从微波炉中取出，置于冰箱冷藏室中保存 15min 左右 (或在室温状态保存 30min 以上)，打开罐后即得无色透明消化液。

表 1　螺旋藻的微波消解程序

步骤 (N)	1	2	3	4	5
功率 (W)	240	240	240	400	560
时间 (min)	3	5	5	5	2

2.2　讨论

2.2.1　微波消解的优越性

螺旋藻的微波消解只用了 20 分钟左右，比湿法消解速度快二十倍以上，大大加快了样品制备的速度。在分析的准确性方面，微波消解具备了密闭式消化的低背景、低污染，对易挥发的元素，基本上没有损失，回收率较高。另外，由于微波消解是利用微波使极性分子每秒产生五十亿次分子的碰撞，增快加热速度，用较少的试剂量即可得到样品全溶的效果。从安全角度，微波消解以其密闭高效的消解方式使操作者免于酸及其它有害气体的污染毒害。

2.2.2　微波炉功率、消解时间及消解体系的选择

HNO_3 用量和微波功率对消解时间有影响。若选择功率太低，反应速度变慢，消解时间长。若选择功率过高，易产生泄压现象，逸出的酸气不仅腐蚀微波炉内安全线圈，而且影响消解效果。可采用逐步增加功率的办法，即先用低功率，后用中、高档功率，消解时间根据选择功率及样品组成而定，消解效果较好。

在微波消解时，通常选用 $HNO_3+H_2O_2$ 作为微波消解体系。$HNO_3-H_2O_2$ 体系的消解样品的机理是利用这两种试剂产生高能态氧的作用，达到消解目的。由于罐体积小且又密封加压一定时间，可增加反应物分子的活性，使有机质彻底破坏。

如选用 HNO_3-HClO_4 消解体系，需用此混酸将样品浸泡较长时间再行消化。否则，由于 $HClO_4$ 的沸点较低，和有机化合物易发生爆炸反应，易造成消解罐泄压甚至损坏消解罐。HCl 与 HNO_3 混合也具有强氧化性，

适于含碳酸盐丰富的有机样品(如贝壳)的消解。H_2SO_4、H_3PO_4的沸点均较高,在微波加热下,不能运行较长的时间,通常不选用H_2SO_4和H_3PO_4。

3 微波消毒

微波的热效应还可用于实验室中的消毒灭菌。与压力蒸汽灭菌的方法比较,具有灭菌快速、效果可靠,作用温度低及对物品损坏小等优点,更能够适应特殊情况下大量器材快速灭菌的需要。

军事医学科学院五所近几年就微波对微生物的杀灭效果进行了多次实验观察,结果表明,将含水量为10%—15%的敷料包、器械包置于微波灭菌器中作用7min(100度),可将大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、白色念珠菌杀灭,作用13min,可将其内HbsAg抗原性破坏,作用13—19min可将敷料包以及牙科器械进行快速消毒。

另外,我们利用实验室的微波炉对纸张和纸币进行初步消毒实验,也证明选择合适的微波功率和时间,并使微波炉内保持一定湿度,即可实现对容易沾染细菌的纸张如医院处方等进行消毒。对人民币进行消毒时,50和100元的纸币由于有金属水线,需用含水的包布包裹,且一次不宜过多。对人民币消毒的最佳条件及效果还有待进一步实验。

除以上三个方面的应用,我们最近又对微波快速炮制中药的效果进行了研究,取得了一些初步进展。微波在实验室中的应用范围很广,对其的应用研究可以大大地提高科研和工作的效率。

****

(上接53页)

对H_2S气体进行吸收后,再对该样品做天然气的组份分析,结果见表1。

表1 天然气组份分析表

组份	氮气	甲烷	乙烷	丙烷	异丁烷	正丁烷	异戊烷	正戊烷
样品1	3.23	89.79	3.21	1.75	0.85	0.78	0.21	0.18
样品2	3.30	89.67	3.30	1.73	0.82	0.74	0.24	0.20
平均值	3.26	89.73	3.26	1.74	0.84	0.76	0.22	0.19
相关系数	0.9999							
备注	样品1为未进行H_2S气体吸收的气样,样品2为已进行H_2S气体吸收的气样。							

3 结论

由表1可知,'样品1'和'样品2'测试结果的相关系数为0.9999,可以确认进行H_2S气体吸收不影响气样其它组份的定量。并且进行H_2S气体吸收的操作是比较简便的,易于在基层化验室推广使用。

式(1)或知,1mol的$Zn(AC)_2$可吸收1mol的硫化氢气体,一次吸收过程量的转换如下。

5ml 5%$Zn(AC)_2$溶液$\Rightarrow$0.25g$Zn(AC)_2\Rightarrow$0.046gH_2S

以瓶中平均含气400ml计,硫化氢粗含量按式(2)计算

硫化氢粗含量(g/ml)=(n×0.046)/400 (2)

n—注入5ml 5%$Zn(AC)_2$溶液的次数

上述方法可对天然气中硫化氢含量进行粗定量,该方法精密度不高,但对硫化氢含量较高的天然气样品有很好的准确性。

二苯羟乙酸糖酯酶促合成

王宗君[1)]　胡文祥[2)]

(1)广西南宁化工学校,南宁,530004;2) 军事医学科学院,北京,100850;第一作者 27 岁,男,助教)

摘　要　二苯羟乙酸衍生物及糖类化合物分别具有重要的生理功能.二苯羟乙酸糖酯有可能同样具有一定的生理价值.本文着重对这类化合物的酶促合成进行探讨,选择定位合成二苯羟乙酸糖酯.

关键词　二苯羟乙酸糖酯;酶促合成;选择定位

分类号　TQ 464.1

二苯羟乙酸酯类化合物多数具有重要的生理功能,其在军事和民用上的重要运用已得到广泛认同.例如,美国研究的抗胆碱能药物二苯羟乙酸-3-奎宁酯(QNB)具有很强的拟精神作用,曾用作新型化学战剂——失能剂.二苯羟乙酸-2-(二乙胺基)-乙酯的盐酸盐(Bewactyzine)是治疗胃绞痛良药之一[1].糖类与多羟基环己烷类衍生物 1,4-顺-二羟基(一个 a 键,一个 e 键)两氧相距 0.455 nm,与烟碱中两个氧相距 0.45 nm 接近,这是该类化合物具有抗 N 样胆碱作用的结构基础[2].传统的糖酯合成方法,一般都需要反复地保护羟基、糖苷化、脱保护等操作,合成步骤多,路线长,分离和提纯十分繁琐和困难.近十年,酶促(Enzyrnatic Synthesis)糖酯合成是无保护基糖酯合成最有前途方法之一[3,4].

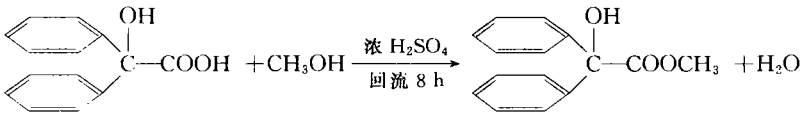
1　实　验

1.1　仪器与试剂

红外光谱由 FT-IR-408 型测定,KBr 涂片,^{1}H-NMR 由 JNM-GX400 型测定,$(CD_3)_2CO$ 作溶剂,质谱由 MAT-711 型测定.葡萄糖、D-果糖、乳糖为分析纯试剂,其余为化学纯试剂,水为蒸馏水,酶比活$>$3 000 aμ/g.

1.2　二苯羟乙酸甲酯的合成

反应式:



将 11.412 g 二苯羟乙酸,89 mL 无水甲醇,置于 250 mL 三口烧瓶中,搅拌加热至 45℃,开始滴加浓 H_2SO_4,回流 8 h,减蒸除去甲醇($<$70℃),所得物冰浴冷却稀释,20%Na_2CO_3 碱化至 pH=9,分出有机相和水相,水相经乙醚提取,合并有机相,水洗、干燥、减蒸,得白色颗粒状晶体,产率 68.6%,m_p 67.7℃.元素分析($C_{15}H_{14}O_3$),计算值:C 74.37　H 5.82;实测值:C 74.56　H 5.88.

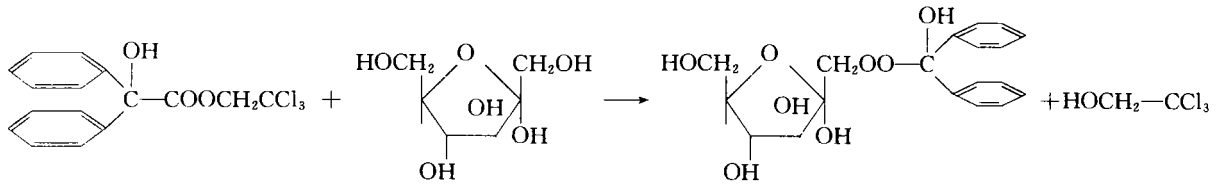
1.3　二苯羟乙酸甲酯与葡萄糖酶促反应

在装有温度计,带 $CaCl_2$ 干燥管、回流冷凝管的 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 3.63 g 二苯羟乙酸甲酯、6.48 g 葡萄糖、3 g 活性酶 A、50 mL 无水吡啶作溶剂,用适量分子筛脱水、脱醇,油浴控温 50℃,搅拌 80 h,抽滤、减蒸、洗涤(二甲苯可微热)、柱层析得淡黄色粘稠糖浆体.

1.4　二苯羟乙酸三氯乙醇酯与 D-果糖酶促反应

反应式:

收稿日期:1999-11-21



将 5.71 g 二苯羟乙酸三氯乙醇酯,5.79 g D-果糖,2 g 活性酶 A,50 mL 无水吡啶,适量分子筛置于 100 mL 三口圆底烧瓶中,控温 50℃,磁力搅拌 80 h,抽滤、洗涤(水洗两次,后用二甲苯洗涤),柱层析纯化得红棕色粘稠体. 元素分析($C_{20}H_{22}O_8$),计算值:C 61.53　H 5.68;实测值:C 61.27　H 5.39.

1.5　二苯羟乙酸甲酯与(+)—乳糖酶促反应探讨

在 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 3.64 g 二苯羟乙酸甲酯,10.27 g(+)—乳糖,50 mL 无水吡啶,3 g 活性酶 B,适量分子筛脱水、脱醇,控温 55℃,回流 80 h,抽滤,浓缩得红棕色粘稠体.

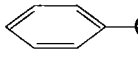
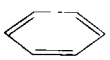
2　结果与讨论

2.1　产物结构分析

2.1.1　二苯羟乙酸甲酯

IR,V_{max}(cm^{-1},漫反射):3 514.0(V_s,b_r,OH),3 059.7,3 029.0(m,Ar-H),2 958.1,2 837.8(m,C-H),1 730.5(V_s,C=O),1 599.4,1 490.8,1 447.8(m,苯环骨架振动). M_s(FAB,m/z):241(M−1),225(M−OH　100%),197[$(C_6H_5)_2\overset{+}{C}OCH_3$　26%],183[$(C_6H_5)_2\overset{+}{C}OH$ 46%],105($C_6H_5\overset{+}{C}{=}O$　57%),76.9(C_6H_5　8%).

2.1.2　二苯羟乙酸 D-果糖酯

IR,V_{max}(cm^{-1},漫反射法):3 450.0(V_s,宽,缔合 OH),1 700.4(W, C=O ,杂质)1 630.2(V_s, C=O),1 500,1 460(苯环骨架振动). M_s(FAB,m/z):391(M+1),373(M−OH　58%),105( +100%),77( +　49%).

2.2　中间体二苯羟乙酸甲酯合成方法比较

本实验采用 Fischer 酯化法,根据相平衡浓度原理和反应动力学原理,我们采用甲醇过量,并控制适当的滴加速度和恒温条件,充分虑及催化酶活性因素. 因反应中有水生成,保持反应的无水体系也相当重要,通常加入一些脱水剂(分子筛)或通过蒸除去水的方法来保持体系无水. 微波在有机合成方面文献报道颇多,利用其已成功地完成了 Diels-Alder 反应、Claisen 反应,重排、成环、碳烯反应等. 也有资料表明,超声波技术也成功地运用到了有机合成当中,并且实现了固相化学反应. 对于中间体的合成,实验当中我们比较了上述三种方法,结果如表 1 所示.

表 1　二苯羟乙酸甲酯合成方法对照表

合成方法	反应体系			反应时间	产量/g	产率/%	熔　点
	二苯羟乙酸/g	甲醇/mL	H_2SO_4/mL				
Fischer	45.65	400	22	8 h	41.81	86.4	67.7
超声波催化	2.28	35	1.4	30 min	1.62	66.9	68
微波催化	2.28	40	1.5	微火 5 min 中火 4 min	1.29	53.3	67.6

上述结果表明,三种合成方法均能得到较为理想的收率,超声波、微波在有机合成过程中可以提高反应速度,缩短反应时间,耗能少,污染轻,更适合自动化操作.

2.3　酶促反应(Enzymatic Synthesis)结果分析

糖酯合成,一般要首先保护部分羟基,再糖苷化,脱保护基,分离提纯过程非常繁杂. 酶是具有高度不对称性和生物活性的蛋白质,在催化时表现出专一性、选择性和高效性. 实验过程中,运用酶的催化活性,选择定位合成二苯羟乙酸单糖酯和双糖酯. 实验所得结果见表 2.

表2 糖酯酶促合成结果

合成方法	投料/g	催化酶/g	温度/C	反应时间/h	粗产品	产率估计/%
二苯羟乙酸甲酯+葡萄糖	3.64+6.48	3	40～50	80	淡黄色糖浆体	20
三氯乙醇酯+葡萄糖	5.71+5.79	3	50	80	红棕色糖浆体	26
甲酯+乳糖	7.28+20.54	3	55	80	黄棕色糖浆体	6
三氯乙醇酯+乳糖	10.8+20.54	3	55	80	红褐色糖浆体	8

表2结果表明,酶促条件下,活化酯与糖的酯交换反应是可以实现的,三氯乙醇酯的活性比甲酯高,单糖酯比双糖酯的酯交换能力强.这是因为—OCH_2CCl_3比—OCH_3结构更复杂,电负性高,更易离去,易被亲核基团所取代;二糖是单糖的二聚体,相对而言,空间位阻大,醇羟基极化效应趋同,选择定位性下降.

2.4 糖酯后处理

所得的粗产品为很粘稠的糖浆体,且伴有着色物.在分离提纯过程中,采用水相和有机相(乙醚)同时溶解混合物,将所得有机相水洗除去未反应的糖,二甲苯微热洗涤除去未反应的活化酯.然后,经浓缩和高效分离手段——柱层析,分离效率可达90%以上.

3 结 论

1) 本文在合成二苯羟乙酸甲酯过程中,采用了传统Fischer法和现代合成技术——微波催化和超声波催化,均得到了可观的产率,后两者在时间和操作方面具有大的优势.

2) 本文在合成活化酯中间体的基础上,探索了活化酯与糖类进行酯交换酶促反应条件,这种合成方法比传统糖酯合成方法简便,易操作,产率要高.

参 考 文 献

1 Nishikawar, et al. Chem Pharm Bull, 1992,(24):387

2 胡文祥,恽榴红.抗胆碱能药物抗N样作用的分子药理学研究.科学通报,1984,39(1):79～81

3 曹淑桂.有机溶剂中酶催化研究的新进展.化学通报,1995,(3):5～13

4 Therisod M,Klibanov Am. Regioselective acylation of secondary hydroxyl groups in sugars catalyzed by lipase in organic solvents. J Am Chem Soc,1987,(109):3977～3981

Enzymatic Synthesis of Benzilic Sugar Esters

Wang Zongjun Hu Wenxiang

(1)Guangxi Nanning Chemical Industrial School,Nanning,530001;

2)Academy of Military Medical Sciences,Beijing,100850)

Abstract The derivatives of benzilic acid and fructose are significan in life sciences. Carbohydrate molecules represent aparticularly chalenging target for regioselective modifications due to their multiple hydroxyl groups. The 1-fructopyranosyl benzilate was synthesized by enzyme-catalyzed regioselective eaterification of fructose and actived esters of diphenyl glycolic acid in anhydrous pyridine with porcine pancreatic lipase.

Key words sugar esters of benzilic acid;enzymatic synthesis;regioselective

(责任编辑 刘海涛)

微波密封罐消解 AAS 法测定螺旋藻中金属元素含量

AAS Determination of Metallic Elements in Stiralina by Mico Wave Digestion in Sealed Jar

曹　晔　曹泮香　胡文祥

（总装备部后勤部军事医学研究所，北京 100101）

摘要：本文利用普通微波炉及带安全膜片的双筒密闭罐消解螺旋藻，用原子吸收法测定了螺旋藻中钙、铁、铜、锌、铅、镉。研究了微波功率、消解时间、不同混酸等因素对螺旋藻消解效果的影响。

关键词：微波消解；AAS 法；金属元素

中图分类号：O657.31　　文献标识码：A　　文章编号：1003－8892(2000)05－0047－02

实验室用微波消解系统自动化程度较高，有压力监测和控制系统，使用方便。但价格较高，不是每个实验室都有条件购置的。我们认为，只要选择适当的消解程序，用普通家用微波炉和消解罐进行微波消化可以达到和微波消解系统一样的效果。在用原子吸收法（AAS 法）分析螺旋藻中微量元素时，我们使用了这种预处理方法。结果表明这种预处理方法同样具有快速、耗电低、试剂用量少，污染少，消化完全等优点，并保证了分析的准确性和高效性。

1　实验部分

1.1　仪器

SAS/727 原子吸收光谱仪，WP800B 不锈钢腔胆格兰仕微波炉，MD－21 高效微波消解罐。

1.2　样品与试剂

螺旋藻干粉，钙、铁、锌、铜、铅、镉标准溶液，优级纯的 HNO_3、H_2O_2、$HClO_4$，去离子蒸馏水。

1.3　分析方法

1.3.1　样品的预处理

准确称取螺旋藻样品 0.30－0.50g，装于 100mL 消化罐内杯底部，加入 HNO_3 2.0－6.0mL，使酸完全浸没样品，浸泡 10min，加入 H_2O_2 2.0－3.0mL，浸泡 20min 后，盖上密封盖，擦干内杯外表面，放入外壳，拧紧外壳压盖后放入微波炉中。设计消解程序，见表 1，按消解程序的步骤，分 5 步进行消解。消解后将消化罐从微波炉中取出，置于冰箱冷藏室中保存 15min 左右（或在室温状态保存 30min 以上），然后再打开罐，将溶液转移至适当容量瓶中，定容，摇匀备用。

（下接 36 页）

收稿日期：2000－04－18

（上接 47 页）

表 1　螺旋藻的微波消解程序

步骤（N）	1	2	3	4	5
功率（W）	240	0	240	400	640
时间（min）	2	3	5	5	5

表 2　仪器工作条件

元素	测定方式	波长（nm）	光谱通带（nm）	灯电流（mA）	助燃比	灰化温度℃	原子化温度（℃）
Pb	GFAAS	283.4	0.4	4	4∶1	450	2000
Cd	GFAAS	228.0	1	5	4∶1	350	1800
Cu	FAAS	324.8	1	5	5∶1		
Zn	FAAS	213.9	1	6	4∶1		
Fe	FAAS	248.3	0.2	8	5∶1		
Ca	FAAS	422.7	0.4	6	4∶1		

1.3.2　仪器工作条件

各元素仪器工作条件见表 2

1.3.3　样品测定

用 FAAS 法（火焰原子吸收法）测定钙、铜、铁、锌，用 GFAAS 法（石墨炉原子吸收法）测定铅、镉，分别绘制各元素标准曲线，测定样品吸光度，计算各待测元素浓度。

2　结果与讨论

2.1　测定结果

螺旋藻样品各金属元素的测定结果见表 3。

表 3　螺旋藻中钙、铁、锌、铜、铅、镉测定结果（μg/g）

元素	钙	铁	锌	铜	铅	镉
结果	2496.7 ± 19.6	1100 ± 16.7	16.21 ± 3.21	3.14 ± 0.78	0.44 ± 0.03	0.06 ± 0.01

2.2　讨论

2.2.1　微波消解系统和微波炉加消解罐两种微波消解方式的比较

结果表明，只要选择适当的消解程序，用普通家用微波炉和消解罐进行微波消化可以达到和微波消解系统一样的效果。微波炉最好选择带不锈钢内胆并且功率连续可调；消解罐应选用带安全膜片的双筒消解罐，用以防止超压后造成消解罐破裂和爆炸。

2.2.2　湿法消解与微波消解的比较

可由以下几方面进行比较速度：微波消解比湿法消解速度快 10 倍以上。例如用湿法消化螺旋藻，需 10h 以上，用微波消解只需 1h 左右。

准确性：湿法消解人为误差因素多，回收率低，重复性差；微波消解背景低、污染低，易挥发元素，基本上无损失，回收率较高。

试剂用量：湿法消解试剂用量大；微波消解加热速度快，用较少的试剂量即可使样品全溶。

安全：传统的湿法消解劳动强度大，操作者极易受到酸及其它有害气体的污染毒害，浓酸飞溅还易灼伤人。微波消解以其密闭高效的消解方式保护了操作者的安全。

综上所述，微波消解比传统消解方法更加适应现代科技发展对化学分析质量和速度的要求，微波消解逐步取代传统样品预处理方法成为一种趋势。

Rapid Synthesis of Tetraphenylporphyrin with Microwave Irradiation

Wenxiang Hu, Qingtao Peng

Institute of Military Medicine, Headquarters of General Equipment, Beijing

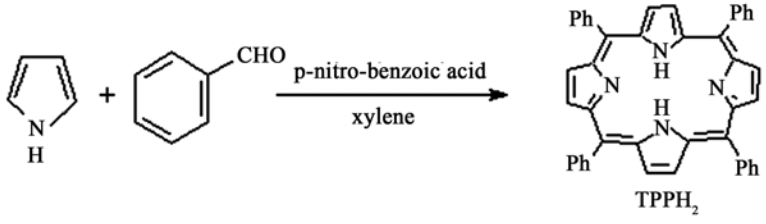
Received July 23, 2000; Supported by National Natural Science Foundation of China

Abstract: Rapid reaction of pyrrole and benzaldehyde in xylene with microwave irradiation affords the tetraphenylporphyrin in good yield, and purification of the product is very simple. Combination of physical-chemical catalysis is a very useful tool to catalyze chemical reaction.

Keywords: Rapid Synthesis, Tetraphenylporphyrin, Microwave Irradiation

During recent years, many different types of organic reactions have been reported to be efficiently carried out under microwave irradiation conditions. By using microwave irradiation, many reactions proceed fast with high chemical yields [1]. This rapid new synthetic method could be used to synthesize a wide range of organic compounds, such as tetraphenylporphyrin ($TPPH_2$) which plays an important role in bionics, host-guest chemistry and bioinorganic chemistry.

The synthesis of tetraphenylporphyrin has been very well documented in the literature [2] [3] [4] [5]. The classical methods involve the refluxing of benzaldehyde with pyrrole in the presence of acid as catalyst. These reactions have some limitations such as relatively poor yields, severe reaction conditions and intractable purification problems. Loupy and co-workers reported the preparation of tetraphenylporphyrins under microwave irradiation in dry media in 1992 [6], but the reaction suffered from small scale and low yield. In this work a procedure to perform rapid and efficient synthesis of tetraphenylporphyrin in microwave oven (**Scheme 1**) is described.



Scheme 1.

This reaction is modified by changing media and catalyst. We have found that in the presence of p-nitro-benzoic acid as catalyst, the product ($TPPH_2$) was easily obtained by microwave irradiation of the mixture of benzaldehyde and pyrrole in xylene for a few minutes. Recrystallization of crude product from

ethanol yields about 30% yield of pure $TPPH_2$ and at least twofold higher than that of dry reactions [6]. The other advantage is the ease of product purification when compared to the conventional methods. The product was identified on the basis of elemental analysis, NMR, FT-IR and FAB-MS. With decreasing activation energy and increasing reaction rate, the microwave techniques may be called “high-energy techniques” in organic synthesis [1]. With other examples reported by us, we have shown that microwave irradiation, coupled with other techniques are very useful tools in chemical synthesis [7] [8] [9] [10].

Experimental

The microwave oven used for this study is a domestic National model NN-K652. The NMR spectra was recorded with a JNM-GX400 NMR spectrometer (using TMS as an internal standard) and the FT-IR spectra with a Nicolet Magna-LR spectrometer, FAB-MS datas were obtained using a Labspec instrument.

A solution of pyrrole (1.4 mL) and benzaldenyde (2.1 mL) was added in xylene (45 mL), and catalyzed by 4-nitro-benzoic acid. The mixture was introduced into a microwave oven, and heated for 3 minutes in 850 watts setting. After cooling to room temperature, the crude product was recrystallized with ethanol 2 - 3 times to yield pure tetraphenylporphyrin with violet color, m. p. = 370˚C. Anal. Found (%) (Calcd. %) C 85.16 (85.91), H 4.87 (4.89), N 8.92 (9.12). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3436.6, 3315.1 (ν_{NH}); 3052.8, 3030.6 (ν_{NH}, ArH); 1594.9, 1473.4, 1442.5 (In-plane skeletal vibrations); 798.4, 698.1 (δ_{CH}, out-of-plane bending deformation, monosubstitute benzene). ^{1}HNMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.78 (3H × 4, o, p-position of benzyl), 8.24 (2H × 4, pyrrole), 8.86 (2H × 4, m-position of benzyl). ^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 142.2, 134.5, 130.8, 128.0, 127.7, 126.7, 120.1. FAB-MS [propanetriol (M = 92) was used as substrate in FAB-MS]: 613 ($M^+ - 1$), 370 (1/2M + 64 − 1), 462 (370 + 92), 554(462 + 92), 644 (554 + 90), 276 (370 − 94), 167, 259 (167 + 92), 351 (167 + 92'2), 443 (167 + 92'3), 535 (167 + 92'4), 184 (92'2), 94 (92 + 2).

References

[1] Lu M W, Hu W X, Yun L H. Chin. J. Org. Chem., 1995, 15, 561-566; 1997, 17, 289-294.

[2] Rothemund P. J. Am. Chem. Soc., 1935, 57, 2010-2020.

[3] Adler A D. J. Org. Chem., 1967, 32, 476-479.

[4] Treibs A, Haberle N. Liebigs Ann. Chem., 1968, 718, 183-191.

[5] Lindsey J S. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 4969-4973.

[6] Petit A, Loupy A. Synth. Commun., 1992, 22 (8), 1137-1140.

[7] Hu W X, Yun L H. Sci. Techno. Bull., 1996, 12, 320-321.

[8] Hu W X, Yun L H. Bull. Acad. Mili. Med. Sci., 1995, 19, 253-254.

[9] Hu W X. Chemistry (HuaxueTongbao), 1995, (8), 35-39; 1999, (10), 34-38.

[10] Hu W X. Chin. Chem. Lett., 1992, 3 (3), 167-170; ActaChemicaSinica, 1996, 54, 77-83.

Combinatorial Catalysis with Physical, Chemical and Biological Methodologies

Wenxiang Hu, Jianying Wang

The Institute of Military Medicine, Headquarters of General Equipment, P.O.Box 9702, Beijing

Received on May 16, 2001; Supported by National Sciences Foundation of China

Abstract: This paper reports the application of physical and biological catalysis in organic or medicinal chemistry, especially illustrates the advantages of microwave, ultrasonic wave, lipase catalysis and combinatorial methodologies in organic synthesis or medicinal chemistry.

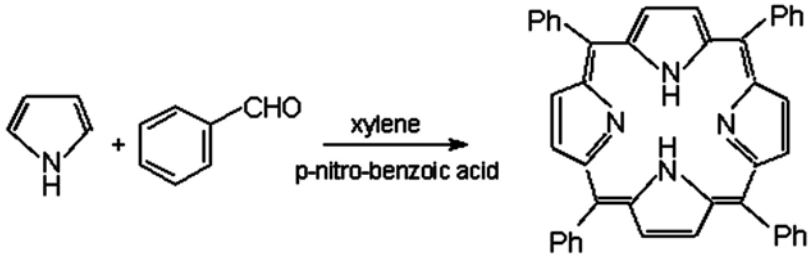
Keywords: Physical Catalysis, Biological Catalysis, Combinatorial Methodologies, Synthesis

Organic synthetic chemistry has made rapid progress during recent years. The new reactions, novel reagents, novel catalytic methodologies and computer aided design of synthetic route have found wide application. This made the complex reactions to be performed, easier and more economic. Application of physical catalysis (mechanic methods, ultrasonic wave, microwave irradiation, x-ray, light wave including electromagnetic wave of all wave band even laser, synchro-irradiation, electronic field and magnetic field) and biological catalysis (esterase, lipase, protease, abzymes, nucleicacidase, tissue, cell, yeast, microbe, “saccharinase” and “polymer enzyme” as we found in 1986) or mimic enzyme catalysis techniques can speed up the rate of synthesis of organic compounds or pharmaceuticals, improve the selectivity and increase yield of the reaction. So the whole appearance of reaction takes on a good look [1] [2] [3] [4] [5].

Microwave, IR, UV, laser and ultrasonic wave catalysis techniques may be called “high-energy” techniques in organic synthesis. We have invented a new type of microwave reaction system (CN P ZL 97201861). This instrument can be applied in organic, inorganic, medicinal, analytical chemistry, molecular biology, material science and biological medicine. We have used the set to catalyze esterification, ester exchange, alkylation, condensation and Knovenagel reaction, and achieved good results. A new type of ultrasonic wave flux reaction vessel (CN P ZL 97216451) has been used by us in organic reactions such as addition, substitution, hydrolysis, esterification, transesterification, alkylation, condensation, dehydrogenation, oxidation etc. In the meantime, this instrument has been applied to the physical process of hair extraction, well-distributed disperse of detergent and the well-distributed broken cell. The experiments mentioned above have given satisfactory results.

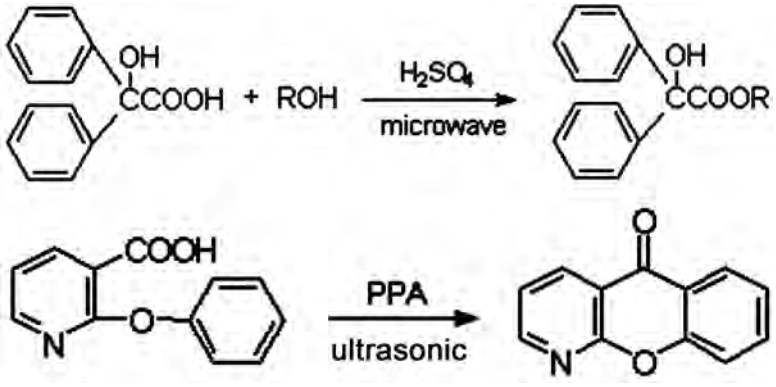
Rapid reaction of pyrrole and benzaldehyde in xylene with microwave irradiation afforded the tetraphenylporphyrin in good yield (about 30%) which was twofold higher than that of dry reactions. Another

advantage is the easiness of product purification when compared with the normal methods.



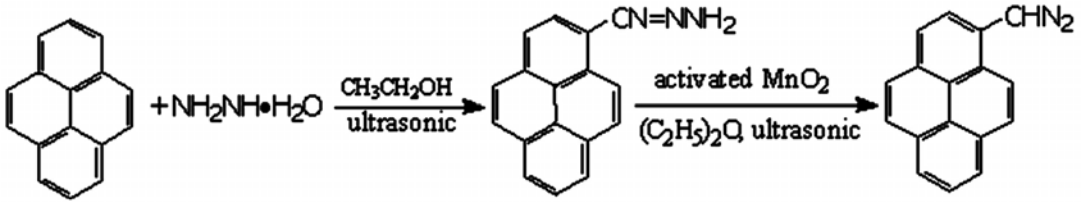
Scheme 1. The synthetic reaction of tetraphenylporphyrin by microwave irradiation.

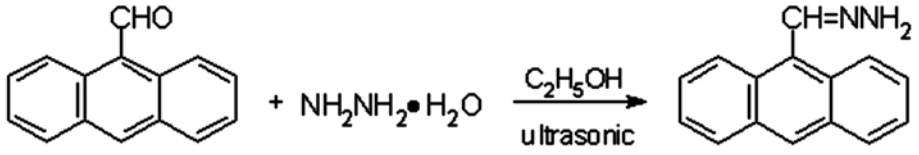
To the mixture of benzilic acid and methanol, was added drops of concentrated sulphuric acid and the reaction mixture was irradiated for 5 minutes under microwave (800 w) to afford 72.5% yield of methyl benzilate. The reaction product was identified by elemental analysis and spectroscopy. The reaction time is shortened by 100 times compared to the method of heating at reflux temperature, and the yield is increased by 30%. Successful closed-ring synthesis of pyridochromanone with the reaction of PPA and phenoxynicotinic acid by microwave irradiation for 3 minutes was reported here.



Scheme 2. The synthetic reactions of methyl benzilate and pyridochromanone by microwave irradiation.

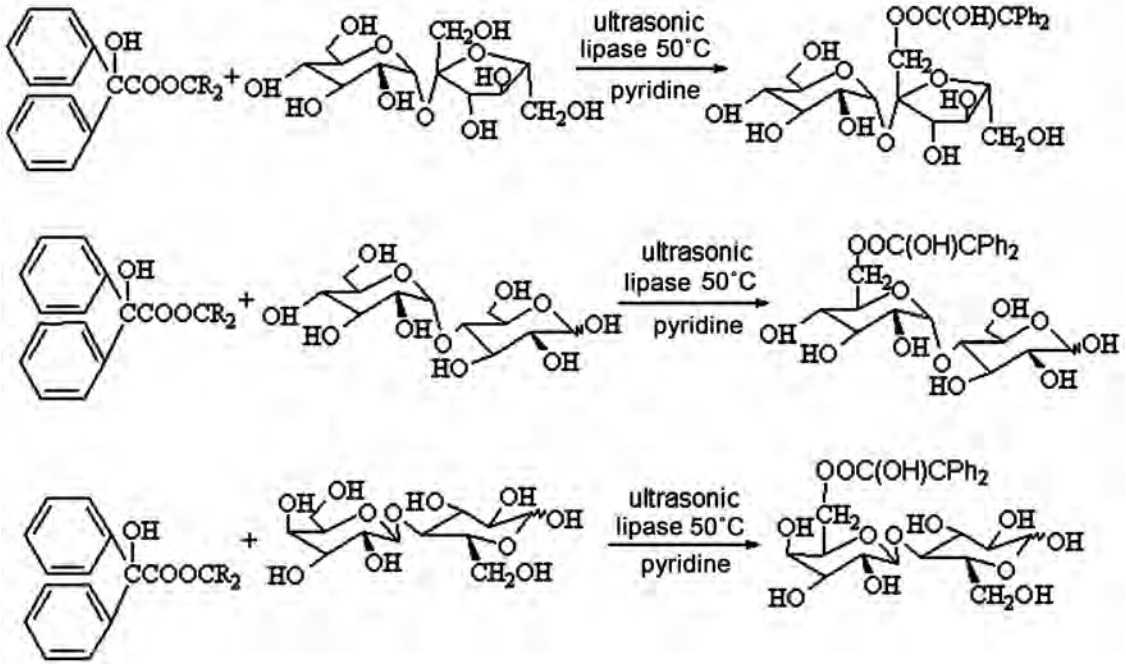
9-Anthraldehyde and 50% hydrazine hydrate were heated to reflux for 1 hour to produce 9-anthraldehyde hydrazone with the yield of 89.0% under ultrasonic wave catalysis. The transformation, however, could not take place on conventional heating condition even if the reactants were stirred for 48 hours. The synthesis of *β*-(1-Pyrene) hydrazone and *β*-(1-Pyrene) diazomethane was also accomplished with ultrasonic catalysis.





Scheme 3. Synthesis of 9-anthraldehyde hydrazone and *β*-(1-pyrene) diazomethane with ultrasonic.

Enzyme is a type of biological catalyst [7] [8] [9]. Enzyme-catalyzed regioselective reactions, such as the transesterification catalyzed by lipase between benzilic acid and monose (D-glucose and D-fructose) or biose (sucrose, lactose and maltose) was performed respectively, and the results showed that the reaction yield of monose were better than that of biose. Owing to the different steric configuration of glucose and fructose, the esterifying positions is different, glucose afforded 6-position esterifying product while fructose afforded 1-position product. We tried to perform the above reactions with yeast instead of lipase, and the same results were achieved. This showed that yeast has some catalytic effect. Especially, when the ultrasonic wave catalysis combined with enzyme-catalyzed was utilized, the regioselective of transesterification of monose and biose can be enhanced and the yield increased from 5% by enzyme-catalyzed to 30% by combinatorial method, while the reaction time decreased from 6 days to 2 hours. The results indicated that combinatorial method have more advantages than single catalytic method. The combinatorial methodologies were also established among the physical, chemical and biological catalysis [10] [11]. This catalytic mechanism may be explained by transition state theory including enthalpy and entropy effects.



Scheme 4. The transesterification of sugars and benzilic with enzyme-catalyzed.

The evidence above indicate that applying physical, biological or chemical catalysis and their combinatorial methodologies to synthesis, not only can greatly speed up the reaction rate and simplify the purification

procedure, but also increase the yield and improve the selectivity of reaction. The following ten kinds of combinatorial methodologies, ultrasonic-enzyme-catalyzed, ultrasonic-enzyme-chemical-catalyzed, microwave-chemical-catalyzed, electronic field-ultrasonic-chemical catalyzed, electronic field-quaternaries-enzyme-catalyzed, infrared-chemical-catalyzed, ultrasonic-chemical-catalyzed, electronic field-chemical-catalyzed, magnetic field-chemical-catalyzed and enzyme-chemical-catalyzed, combined with new experimental tools, would replace and improve the concept of conventional organic synthesis, including combinatorial chemistry. And the related chemical industry, pharmaceuticals, biomedicines and national defense would gain a great advantage in the new century.

References

[1] Hu W X, Yun LH. Chin. J. Med. Chem. (ZhongguoYaowuHuaxueZazhi), 1993, 3: 76-78.

[2] Hu W X, Yuan C Y, Li S. Chin. Chem. Lett. (ZhongguoHuaxueKuaibao), 1992, 3: 167-170.

[3] Hu W X, Yuan C Y. ActaChemicaSinica (KexueTongbao), 1996, 54: 77-83.

[4] Michel T, Klibanov A M. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109: 3977-3983.

[5] Lu M W, Hu W X, Yun L H. Chin. J. Org. Chem. (Youji Huaxue), 1995, 15: 561-566; 1997, 17: 289-294.

[6] Petit A, loupy A, et al. Synth. Commun, 1992, 22 (8): 1137-1141.

[7] Hu W X, Yun L H. Chin. Bull. Sci.Technol (KejiTongbao), 1996, 12 (5): 320-321.

[8] Gao S H, Hu W X. Chin. J. Appl. Environ. Biol. (YingyongHuanjingShangwuXuebao), 1996, 2 (4): 415-423.

[9] Hu W X. Chemisry (HuaxueTongbao), 1995, (8): 35; 1999, (10): 34.

[10] Li W Z, Yun L H, Hu W X. Symposium on Frontiers of Chemistry in Conjunction with the Second Conferences for Worldwide Chinese Young Chemists, Hong Kong, 1997

[11] Hu W X. Scientific American in Chinese (Kexue), 1999, (12): 9-11; 2000, (1): 54-57.

微波环境作业人员个性测评

Personality Assessment of Operators in Environments with Microwave

孔 伟[1]，曹 佳[2]，胡文祥[1]，王培民[3]

KONG Wei, CAO Jia, HU Wen-xiang, WANG Pei-min

【中图分类号】B844.3 【文献标识码】A 【文章编号】1002－9982（2002）05－0310－02

【关键词】 微波环境作业人员；个性；心理健康

微波能产生生物损伤效应，在无防护措施条件的微波环境中工作身体可能受到一定的损害[1]。对微波环境作业人员来说，也会产生一定的心理问题。本文对解放军某部微波环境作业人员的心理健康作一测评，报告如下：

对象和方法

1. 对象 解放军某部微波环境作业人员106人，男66人，女40人，平均年龄23.50±3.94岁。

2. 方法 （1）测评工具：采用中国科学院心理研究所宋维真及香港中文大学心理系张妙清等人编制的“中国人个性测量表”（CPAI, Chinese Personality Assessment Inventory），其内容包括正常及病态个性两个分部量表[2]。（2）调查方法：采用在同一时间集中测试的方法，测试前，向受试者讲明调查的意义、目的和实施方法，统一发放问卷，统一回放。（3）统计分析方法：全部数据用SPSS10.0统计软件处理。

结 果

1. 微波环境作业人员CPAI与中国正常人常模比较 在正常人格方面，微波环境作业人员与中国正常人常模比较，和谐性（HAR）、人情取向（REN）、家庭取向（FAM）、理智－情感（L－A）、责任感（RES）、严谨性（MET）、老实－圆滑（V－S）、外－内控制点（E－I）、乐观－悲观（O－P）、情绪性（EMO）、冒险性（ADV）、自卑－自信（I－S）等12个维度与中国正常人常模有显著差异。其中，前8个维度平均数均低于中国正常人常模，后4个维度平均数均高于中国正常人常模（见表1）。

表1 微波环境作业人员CPAI正常人格量表测量值与中国正常人常模比较（$\bar{x}\pm S$）

维度	微波环境作业人员（n=106）	中国正常人（n=1888）
自我－社会取向	7.39±2.90	6.94±2.80
宽容－刻薄	10.3±3.20	10.73±2.83
内向－外向	7.17±3.09	7.19±3.32
和谐性	9.09±2.97**	11.33±2.41
领导性	7.53±2.99	7.41±3.49
面子	7.67±3.06	7.45±3.44
人情取向	10.28±3.20**	12.65±2.01
家庭取向	5.3±2.89**	10.4±2.87
乐观－悲观	10.35±2.42**	9.48±2.83
灵活性	6.67±2.83**	6.66±2.94
理智－情感	8.29±2.87	9.23±2.96
现代性	9.46±2.94	9.93±2.62
情绪性	6.11±2.79	4.75±2.90
节俭－奢侈	8.19±2.96	8.55±2.94
责任感	8.29±2.77	9.63±3.10
冒险性	9.08±2.68	7.9±2.96
严谨性	8.87±2.51	9.7±2.90
防御性	5.97±3.22	5.97±3.00
老实－圆滑	9.55±2.36	11.75±2.65
务实性	9.72±2.97	10.06±2.61
外－内控制点	6.59±2.62	7.35±2.93
自卑－自信	6±3.19	4.76±2.57

** $P<0.01$

在病态个性方面，微波环境作业人员与中

【作者单位】1 总装备部军事医学研究所，北京 100101

2 第三军医大学预防医学系，重庆 400038

3 63880部队防检所，河南 洛阳 471003

【作者单位】孔伟（1968－），男，辽宁庄河人，硕士，主管医师，主要从事部队健康教育工作。

国正常人常模比较，各维度均高于中国正常人常模（见表 2）。

表 2　微波环境作业人员 CPAI 病态个性量表测量值与中国正常人常模比较（$\bar{x}\pm S$）

维度	微波环境作业人员（n= 106）	中国正常人（n= 1888）
躯体化	5. 92±3. 19 **	5. 11±2. 68 **
抑郁	5. 55±2. 98 **	4. 47±3. 06 **
身体症状	4. 94±2. 68 **	3. 38±2. 56
反社会行为	5. 71±3. 88 **	2. 81±2. 29
焦虑	5. 66±3. 54 **	3. 57±3. 07
性适应问题	3. 67±2. 74 **	2. 28±1. 85
脱离现实	4. 88±3. 49 **	2. 44±2. 12
猜疑	4. 43±3. 66 **	1. 8±1. 93
需要关注	5. 19±3. 72 **	2. 74±2. 51
兴奋状态	6. 83±3. 15 **	4. 06±2. 82
病态依赖	4. 69±3. 77 **	1. 28±1. 77

** $P<0.01$

2. 微波环境作业人员 CPAI 测评结果在性别、职别、从事本工作时间上的差异　在性别上，微波环境作业人员 CPAI 测评结果的差异主要表现在现代性（MOD）上，男性为 10. 08±2. 52，女性为 12. 00±3. 00，$t=4.982$，$P<0.05$。在职别方面，主要表现在自卑—自信（I—S）上，干部为 5. 69±3. 35，战士为 3. 76±2. 05，$t=4.863$，$P<0.05$。在从事本工作时间上除了现代性（MOD）外，其他维度没有显著性差异。

3. 微波环境作业人员 CPAI 量表在文化程度方面的差异　在文化程度方面，本文分 3 个文化层次进行了比较，分别为初中、高中及中专、大专及以上，测评结果差异最显著的表现在焦虑（ANX）上，分别为 2. 35±1. 59，4. 06±3. 10，6. 65±1. 83，$F=6.247$，$P<0.001$。

讨　论

在正常人格方面，微波环境作业人员 CPAI 与中国正常人常模比较结果表明，他们乐观、自信、积极向上，敢于冒险，具有自我牺牲精神，处理问题时倾向于强调自己个人的能力，行事主动，相信事情的成败掌握在自己手中，但是，由于他们更重于事业，所以，他们有时对家庭关心不够，与朋友交往不多，难以得到亲友的理解。这些特质，和军人特点是相吻合的[3]。

在病态个性方面，微波环境作业人员 CPAI 与中国正常人常模比较结果表明，微波环境作业人员往往会产生恐惧、焦虑、紧张情绪，有的人会出现不同的身体症状，如失眠、头晕等，并因此易染上不良嗜好。这些现象和其工作环境及没有防护措施有关。因此，必须要有完善的防护措施。

调查结果表明，性别对微波环境作业人员心理的影响不是很明显。女性的性平均（MOD）数高于男性，说明女性更宽容、浪漫，但这只是一般心理活动的性别差异而已。在职别方面，干部的自卑—自信（I—S）平均数高于战士，说明干部比战士普遍有一种自卑感。分析原因，干部都是大学毕业生，有的还有硕士、博士学位，他们工作的地方偏远，条件艰苦，又有不利因素，与他们的那些工作在大城市或者出国的同学相比，感己不如人，比较自卑[4]。

【参考文献】

[1] 程天民，晃福寰，徐德忠，等. 军事预防医学概念 [M]. 人民军医出版社，1999. 228—229.

[2] 宋维真，张建新，张建平，等. 编制中国人个性测量表（CPAI）的意义与程序 [J]. 心理学报，1993，4：400—407.

[3] 刘民力，马　虹，程　彦，等. 751 名部队官兵心理卫生服务需求调查分析 [J]. 解放军卫勤杂志，2001，3：177.

[4] 王焕林，孙　剑，宗海鹰，等. 我国军人症状自评量表常模的建立及结果分析 [J]. 中国精神科杂志，1999，32（1）：38

【收稿：2002—03—26　修回：2002—05—08】
（本文编辑：周　玮）

超声催化 DCC 法合成邻苯二酚类铀促排化合物

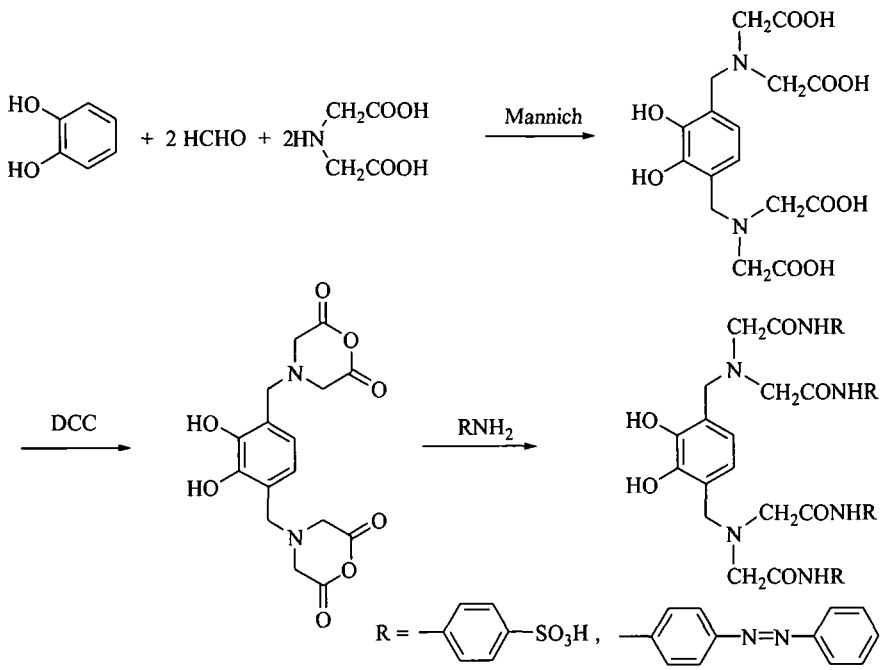
王建营[a]　吴福丽[a,b]　胡文祥*,[a]　延　玺[b]　刘连英[b]

([a] 总装备部军事医学研究所　北京 100101)

([b] 北京师范大学化学系　北京 100875)

随着原子能利用的飞速发展,作为核燃料和核反应堆填料的铀被广泛应用,尤其是具有超强穿透力的贫铀武器在战争中的应用,使得铀污染问题越来越受到人们的重视.铀对人体健康危害极大,主要沉积在骨骼和肾脏中,造成骨骼中钙的流失,引起肾衰竭甚至造成死亡.目前,促排是降低铀污染对人体伤害的最有效途径.铀促排化合物的研究始于十九世纪四十年代,在四十多年的研究中取得了一定的进展.

1950 年,Lusky 等即发现钛铁试剂(Tiron)对铀中毒有一些预防作用,开始了人们对邻苯二酚类化合物的研究.本文利用超声催化这一高效手段,采用 DCC(二环己基碳二亚胺)法,三步反应合成了两个邻苯二酚类化合物,反应时间短,产率高.



所有化合物的结构都经 IR, ^{1}H NMR, MS 得到验证.

References

1　Xu, M.-Z.; Xie, Y.-Y. *Acta. Pharm. Sin.* **1986**, *21*(2), 148 (in Chinese).
(徐美忠, 谢毓元, 药学学报, **1986**, *21*(2), 148.)

2　Qin, Z.-H.; Xie, Y.-Y. *Acta. Pharm. Sin.* **1994**, *29*(12), 929 (in Chinese).
(覃兆海, 谢毓元, 药学学报, **1994**, *29*(12), 929.)

3　Tymen, H.; Gerasimo, P.; Hoffschir, D. *Int. Radio. Bio.* **2000**, *76*(10), 1417.

“分子温度”与微波的非热效应

王陆瑶　胡文祥*
首都师范大学化学系，北京　100037

自 1986 年 Gedye 和本课题组分别报道了微波辐射在有机反应中的应用以来，微波辐射在有机化学中的应用得到了蓬勃的发展。然而，微波加速有机化学反应的原理，却一直存在争论。

一种观点认为：微波化学反应加速反应原理主要归于微波辐射对极性分子的选择性加热，即微波的热效应。由于微波的热效应，反应体系温度升高，反应物分子运动速度增加，平均动能增加，从而活化能降低。另一种观点认为反应物分子吸收了微波的能量，反应分子被激发，能量增高而引起了化学反应，即微波非热效应。一般说来，热效应就是与温度相关的效应，非热效应是与温度关系不大的效应。由于微波的非热效应，反应体系可在较低温度发生反应，这是常规加热法不能达到的。

常规加热法中的有机化学反应，反应体系热平衡后，局部分子温度和体系温度相等，即：Tm = Ts，局部分子和体系分子同时越过活化能垒发生反应；微波辐射下的有机化学反应，存在局部过热现象，Tm 〉〉Ts，局部高温，而体系处于常温或低温，单个分子的平均能量可能高于反应活化能，越过活化能垒，使反应发生，反应从单个分子开始弥漫至整个体系，宏观上表现为：微波辐射下的化学反应在较低温度下即可进行（其中：Ts 表示整个体系的宏观温度，Tm 表示单个分子的微观温度。）

用“分子温度”来表征单个分子能量。分子温度 Tm 是一个微观物理量，是单个分子动能的标志，微波的非热效应可能是提高了局部单个分子的动能（即分子温度），而发生化学反应，这个体系的温度没有太大改变。因此，宏观角度上的非热效应在微观角度上也可以归结为局部单个分子的热效应。

文章编号:1672-6952(2006)04-0109-03

微波有机合成化学数据库的使用

贺凤丹，吴强三，孙治国，王陆瑶，胡文祥*
（首都师范大学物理有机与药物化学研究所微波化学研究中心，北京 100037）

摘　要： 报道了微波有机化学数据库的研制，介绍了该数据库的概况、特点、安装和使用方法。

关键词： 微波有机合成化学；　数据库；　ODBC；　检索方法
中图分类号： O641　　**文献标识码：** A

Application of Database of Microwave Organic Synthetic Chemistry

HE Feng-dan, WU Qiang-san, SUN Zhi-guo, HU Wen-xiang*
(*Research Center of Microwave Chemistry, Institute of Physical Organic and Medicinal Chemistry, Capital Normal University, Beijing* 100037, *P. R. China*)

Received 22 *September* 2006; *revised* 25 *September* 2006; *accepted* 25 *September* 2006

Abstract: The report in this paper is about the establishment of database of microwave organic synthetic chemistry and introduces the general situation of database, characters, fixing and use.

Key words: Microwave organic synthetic chemistry, database, ODBC, Retrieval method

* Corresponding author. Tel.: +86-10-68404756; e-mail: huwx66@163.com

微波促进有机化学技术是一种将微波作为有机合成反应热源的新技术。与传统热源相比，微波可从分子水平对物质进行加热、搅拌，因此，具有加热快速、均匀的特点。从1986年开始，国内外学者先后应用微波辐射技术成功地优化了许多反应，几乎涵盖了有机合成的各种反应[1-5]。

为了满足研究人员对微波化学相关文献查询、检索的需要，提高文献检索、查询的效率；同时也为了填补国内微波化学专题数据库的空白，以适应信息化条件下我国信息资源建设与国际接轨的需要，我们于2006年初自行设计研制出了简易的微波有机化学数据库。该数据库与其他数据库相比其显著特点是：

1)单机版，非网络数据库检索系统，只需安装在电脑上就可以使用；

2)设计简洁，易操作；

3)数据库检索方法灵活，简单易学，检索入口不繁琐，只支持反应类型、反应产物、作者3种检索方法；

4)对于文章的内容概括性高，简单到只用反应方程式、反应条件、时间及收率来概括全文的内容，使用户可以根据陈列的内容一目了然地获得所需要的信息。为了方便用户的查询，现就其安装、使用方法和注意事项做一个说明。

1　数据库的安装

首先，安装软件，搭建数据库结构，然后对ODBC (Open Database Connectivity，开放数据库互连)数据源进行手动配置即可，其配置过程如下：

进入“控制面板”，选择“切换到经典视图”，进入“管理工具”，双击“数据源(ODBC)”，选择“添加”(如图1)，选择“Driver do Microsoft Access(*.mdb)”，单击“完成”，在“数据源名”中(如图2)输入“微波化学合成数据库”，单击“选择按钮”(如图3)选择相应路径下的“微波有机合成化学数据库.mdb”，选中左侧的“微波有机合成化学数据库”字样(如图4)，一路点击“确定”即可。

收稿日期：2006-09-22
作者简介：贺凤丹(1982-)，女，山东临沂市，在读硕士。
* 通讯联系人。

图 1 ODBC 配置步骤 1

图 2 ODBC 配置步骤 2

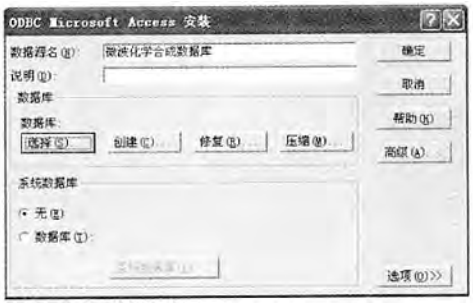


图 3 ODBC 配置步骤 3

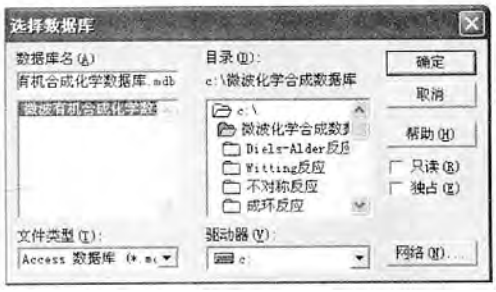


图 4 ODBC 配置步骤 4

2 数据库的具体查询方法

2.1 数据库检索界面的进入

因为是单机版，所以在电脑上安装完之后，只要打开微波数据在标题栏写有“首都师范大学”界面上的任意处单击一下就可以直接进入检索界面。

2.2 数据库的检索方法

该数据库支持三种查询方式：按反应类型查询、按反应产物查询以及按作者查询。

2.2.1 按反应类型查询 进到检索界面后，数据库所包涵的各类相关信息就会展现在面前。找到【按反应类型查询】的字样后，选中其前面的复选框。单击【类型选择】按钮，出现一对话框，该对话框的右侧是列有 22 种反应类型的列表，左侧是需要查找的反应类型的空白列表，在右侧列表中可以对所要检索查询的反应类型进行选择。如果只要查询其中的一个或几个反应类型，则选中所要查询的反应类型后单击“添加”按钮，就会在右边的编辑框中显示出选中的反应类型；若要查询所有的反应类型，只需单击“全部选择”按钮，22 种反应类型将在右面的编辑框中全部显示出来。

选好需要检索查询的反应类型后，单击“确定”按钮，系统将回到前一界面。然后单击【全库查找】，所需要的信息就会显示在界面上。双击某一反应前的序号，就可以查看该反应的基本信息，点击【查看反应详细信息】按钮，就可查看该文献的具体内容。

2.2.2 按反应产物查询 选中【按反应产物查询】前的复选框，激活后面的编辑栏，在编辑栏中输入所要查询的产物名称或部分名称，然后单击【全库查找】，则系统将在全部数据中查找出产物名称中含有相应字段的数据，给出需要的信息。其它的操作同上。

2.2.3 按作者查询 选中【按作者查询】前的复选框，激活后面的编辑栏，输入想要查询的作者名，然后单击“全库查找”按钮，则系统将在全部数据中查找到所有该作者的数据。其它的操作同上。

另外，如果不清楚要查找的作者全名，也可只输入名字的一部分，系统也会给出与之相关的所有信息。

3 注意事项

1. 对 ODBC (Open Database Connectivity，开放数据库互连)数据源进行手动配置是决定该数据库

能否正常运行的关键一步,若数据源配置不正确,操作查询时会显示一提示框,如下图。

此时需要删除原来的链接,重新对数据源进行配置。

2.该数据库最大的特点是,用户可以改正其录入时校对不到的错误,并根据自己的需要对相关的内容进行更改、添加或删除。

该数据库也许只能算是微波有机化学数据库的一个雏形。在设计过程中可能由于时间紧、水平有限、考虑不够全面等因素而存在许多问题。用户在使用过程中会发现其弊端,我们希望收集用户的反馈意见,解决用户遇到的困难,共同探讨数据库的改进方案,进一步提高系统功能。以便提高系统的查全率和查准率;加强标准化工作,以适应我国微波信息资源建设与国际接轨的需要。

参 考 文 献

[1] 陆模文,胡文祥,恽留红.有机微波化学研究进展[J].有机化学,1995,(6):561－566.
[2] 李丽华,翟玉春,张金生,王吉林,于廷云. 微波技术在催化领域中应用的研究进展[J].材料与冶金学报,2005,14(11):40－43.
[3] 王静,姜凤超. 微波有机合成反应的新进展[J].有机化学.2002,22(3):212－219.
[4] 金钦汉,戴树珊,黄卡玛. 微波化学[M]. 北京:科学出版社,1999.
[5] 胡文祥,胡文辉,王建营,丁景范,恽榴红.微波催化药物合成研究进展[J].中国药物化学杂志,1999(1):70－78.

(Ed.: ZW,Z)

(上接第 108 页)

参 考 文 献

[1] Tsipis E V, Kharton V V, Vyshatko N P, et al. Stability and oxygen ionic conductivity of zircon－type $Ce_{1-x}A_xVO_{4+\delta}$(A=Ca, Sr)[J]. J. solid state chem., 2003,176:47－56.
[2] Cousin R, Courcot D, Abi－Aad E, et al. 51V MAS NMR characterization of V－Ce－O catalysts. colloids and curfaces [J]. Colloids and surfaces A: pyhsicochem. eng. aspects,1999,158:43－49.
[3] Hirata T, Watanabe A. A comparison between the raman spectra of $Ce_{1-x}Ca_xVO_{4-0.5x}$($0\leqslant x\leqslant 0.41$) and $Ce_{1-x}Bi_xVO_4$($0\leqslant x\leqslant 0.68$) [J]. J. solid state chem., 2001,158:264－267.
[4] Nüchter M, Ondruschka B, Bonrath W, et al. Microwave assisted synthesis－a critical technology overview[J]. Green chem., 2004,6:128－141.
[5] Rao K J, Vaidhyanathan B, Ganguli M,et al. Synthesis of inorganic solids using microwaves[J]. Chem. mater., 1999,11:882－895.
[6] 钟声亮,张迈生,苏锵.微波热法煅烧高岭土的机理研究[J].中山大学学报, 2005,44(3):71－72.
[7] 罗根祥,刘春生,秦永航,等.分子筛孔道内聚苯胺的微波合成[J].石油化工高等学校学报, 2003,13(3):5－8.

(Ed.: ZZH,Z)

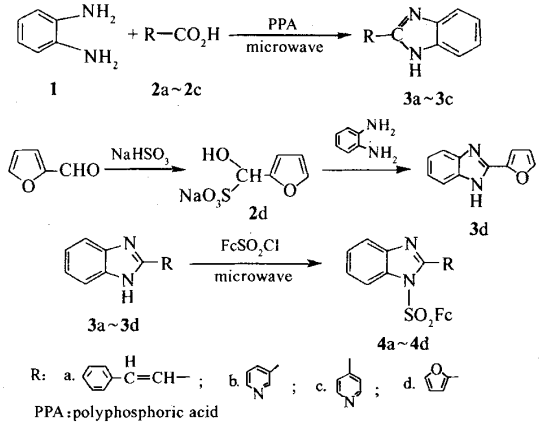
微波催化新型杂环基苯并咪唑杀菌剂的合成、表征及活性测定

王陆瑶[a]　田　敏[b]　胡文祥[a]　史　真[b*]
([a]首都师范大学化学系　北京 100037;[b]西北大学化学系　西安 710069)

摘　要　以邻苯二胺及相应羧酸为原料,经环化、二茂铁磺酰化,合成了 4 种未见文献报道的二茂铁磺酰基苯并咪唑衍生物,经元素分析、MS、^{1}H NMR 测试技术确证结构。通过 X 射线衍射,测定了化合物 **4b** 的晶体结构,该晶体属单斜晶系,空间群 P2(1)/c。晶胞参数:a = 0.983 45(6) nm, b = 1.702 37(11) nm, c = 1.180 96(7) nm, α = 90°, β = 100.998(4)°, γ = 90°, V = 1.144 3(2) nm^3, Z = 4, F(000) = 1 744, M_r = 443.30, D_c = 1.517 g/cm^3, R_1 = 0.098 3, wR_2 = 0.110 1。通过琼脂稀释法初步测定了目标化合物 **4a** ~ **4d** 的杀菌活性,并与商品化的苯并咪唑杀菌剂麦穗宁进行对照试验。结果表明,化合物 **4a** ~ **4d** 具有良好的杀菌活性,其中化合物 **4d** 杀菌活性最高,对 5 个被测菌种的 EC_{50} 在 17.12 ~ 37.11 mg/L。

关键词　二茂铁磺酰基苯并咪唑,合成,晶体结构,杀菌活性
中图分类号:O626.2　　文献标识码:A　　文章编号:1000-0518(2007)05-0507-05

苯并咪唑类化合物是一类活性很强的内吸型杀菌剂,广泛运用于国内外的农业生产中。此类杀菌剂主要通过与植物病原菌的 β-微管蛋白结合,抑制病原菌的有丝分裂[1],杀死真菌。然而随着使用时间增长,病原菌的抗药性也越来越强,导致在部分地区失效,给农业生产带来了巨大损失[2,3]。因此迫切需要寻找低毒高效的新型杀菌剂。近年来,金属有机化合物,包括二茂铁衍生物等,因膜透性好、低毒高效等特点引起了普遍关注[4]。根据药物拼合原理,本课题组将 2 个具有生物活性的基团键合,对新型杀菌剂的研究进行探索,取得了一定进展[5,6]。本文以邻苯二胺及相应羧酸为原料,微波辐射下,经过环化、二茂铁磺酰化等步骤,合成了 4 种未见文献报道的苯并咪唑二茂铁磺酰基衍生物,经^{1}H NMR、MS 和元素分析测试技术确证了其结构,以商品化的苯并咪唑类杀菌剂麦穗宁(fuberidazole)为对照,通过琼脂稀释法测定了该系列化合物对马铃薯干腐病(*Pythium solani*)、番茄早疫病(*alternaria lycopersici*)、烟草赤星病(*gibberella nicotiancola*)、小麦赤霉病(*Gibberella saubinetii*)、西瓜枯萎病(*Fusarium oxysporiun f. sp. niveum*)5 种常见植物病原菌的抑制活性。测定了化合物 **4b** 的晶体结构。合成路线如 Scheme 1 所示:



Scheme 1　Synthetic route of ferrocenesulfonyl benzimidazole derivatives

2007-01-04 收稿,2007-03-20 修回
国家自然科学基金(20472067)资助项目和北京市科技新星(2006A64)资助项目
通讯联系人:史真,男,教授; E-mail:shizhen@nwu.edu.cn; 研究方向:有机合成与药物化学

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

祥鸽-100A 型微波催化合成/萃取仪(北京祥鸽科技发展有限公司);X-4 型数字显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司),温度未校正;VarioEL Ⅲ CHNOS 元素分析仪(德国 Elementar 公司);INOVA-400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司),溶剂为 $DCCl_3$,TMS 作内标,反应用 TLC 检测,使用 Alugramsilica gel/uv 254 薄层板;Bruker Smart APEX Ⅱ 型 X 射线单晶衍射仪(德国布鲁克 AXS 公司),单色化的 Mo$K\alpha$ 射线(λ = 0.071 073 nm)为光源,$\omega/2\theta$ 扫描方式。所用试剂均为化学纯。二茂铁磺酰氯参照文献[7]方法合成,产率 61.2%,mp 74 ~ 75 ℃(文献值[7]73 ~ 74 ℃)。

1.2 1-二茂铁磺酰基苯并咪唑衍生物 4a ~ 4d 的合成

1.2.1 *2-取代苯并咪唑 3a ~ 3d 的合成* 50 mL 烧杯中加入 5 mmol 邻苯二胺,5 mmol 相应羧酸,5 mL 多聚磷酸(PPA),搅拌均匀后,置于微波催化合成仪中,以 400 W 功率辐射 6 min。反应液冷却至 80 ℃,倾入冰水中,用质量分数为 10% NaOH 溶液调 pH 值为 9 ~ 10,产生大量沉淀,抽滤,干燥得粗品,用 V(乙醇):V(水) = 1:1 水溶液重结晶,得化合物 **3a** ~ **3c**。化合物 **3a**,白色晶体,产率 75%,mp 198 ~ 199 ℃(文献值[8]:199 ℃);化合物 **3b**,白色晶体,产率 85%,mp 266 ~ 267 ℃(文献值[8]:265 ℃);化合物 **3c**,白色晶体,产率 88%,mp 90 ~ 91 ℃(文献值[8]:90 ℃)。

化合物 **2d** 在微波辐射下易分解,化合物 **3d** 参考文献[9]方法合成,产率 52%,mp 285 ℃(文献值[9]:286 ℃)。

1.2.2 *1-二茂铁磺酰基苯并咪唑衍生物 4a ~ 4d 的制备* 液相微波辐射合成:在 100 mL 圆底烧瓶中加入 0.005 mol 二茂铁磺酰氯、30 mL 乙腈及约 0.03 g 无水碳酸钠,将反应混合物置于微波催化合成/萃取仪中,电磁搅拌下滴加 0.005 5 mol 2-取代苯并咪唑的乙腈溶液 5 mL,将微波功率调至 500 W,反应温度控制调至 80 ℃,反应时间 12 min。TLC 监测反应进程,反应完全后,减压除溶剂,粒径约 75 μm 硅胶柱分离提纯,用 V(氯仿):V(石油醚) = 1:1 的混合溶剂洗脱,得化合物 **4a** ~ **4d**。

1.2.3 *固相微波辐射合成* 5 mmol 二茂铁磺酰氯、5 mmol 相应苯并咪唑,少量硅胶及催化量 TBAB(四丁基溴化胺)置于 50 mL 烧杯中,充分研磨后放入微波催化反应仪中,500 W 功率下辐射 18 min,TLC 监测反应进程。反应完全后,用氯仿萃取(10 mL × 3),合并萃取液。减压除溶剂,硅胶柱分离提纯,得目标化合物 **4a** ~ **4d**,产率分别为 45%、48%、51% 和 55%。

1.3 化合物 4b 的晶体结构测定

选取尺寸为 0.48 mm × 0.34 mm × 0.31 mm 的单晶,X 射线单晶衍射仪上,在室温 293(2) K,2.30° ≤ θ ≤ 29.00° 范围内收集了 21 969 个衍射点,其中 9 604 个可观察点[$I \geq 2\sigma(I)$]用于晶体结构解析,所有计算由 SHELXL-97 程序包解出,非氢原子坐标和各向异性温度因子经全矩阵最小二乘法修正,所得数据经 LP 因子及经验吸收校正。晶体结构由直接法和 Fourier 合成解出,最终偏差因子 R_1 = 0.098 3,wR_2 = 0.110 1,GOF = 0.884。精修参数为 263 个,最终差值在 Fourier 上的最大残余峰为 0.256 × 10^3 e/nm^3,最小残余峰为 −0.337 × 10^3 e/nm^3。

1.4 生物活性测定

1.4.1 *菌种活化* 将待测菌种在 PDA 培养基上连续培养 3 代,试验前 3 d,转移 1 次,待用。

1.4.2 *药液准备* 称取 4.0 mg 样品,加入 2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺,微热使其完全溶解,冷却后,移至 10 mL 容量瓶中,加入蒸馏水,定容。再通过解析法,配制浓度为 200、100、50 和 25 mg/L 的待测药液。对照药剂麦穗宁溶液均按上述方法配制。空白溶液用 2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺加蒸馏水至 10 mL 配成。

1.4.3 *含药培养基的制备* 分别从低浓度到高浓度吸取 1 mL 待测药液,放入 25 mL 刻度试管,将已融化的 PDA 培养基趁热倒入至 10 mL,迅速摇匀,倒入直径为 9 cm 的培养皿中,制成薄厚均匀的平板。

1.4.4 *接菌* 选用马铃薯干腐病(*Pythium solani*),番茄早疫病(*alternaria lycopersici*),烟草赤星病(*gibberella nicotiancola*),小麦赤霉病(*Gibberella saubinetii*),西瓜枯萎病(*Fusarium oxysporiun f. sp. niveum*)为测试对象。无菌条件下,将供试菌种用 0.4 cm 的打孔器打出菌饼,用接菌针将菌饼移至含药培养

基上,每皿 1 块,放在中央,每个剂量 28 ℃恒温箱中培养 72 h,平行测试 3 次。

1.4.5　数据处理　培养 72 h 后,取出培养皿,用游标卡尺测量菌落直径,取 3 次试验的平均值,按照下列公式计算抑制率。

$$抑制率(\%) = \frac{菌落直径 - 空白菌落直径}{菌落直径 - 0.4} \times 100\%$$

对药剂浓度的对数值 X 与抑制率 Y 作图,进行相关分析,得出毒力回归方程,相关系数 R,半数抑制浓度 EC_{50} 和 95% 抑制浓度 EC_{95}。

2　结果与讨论

2.1　微波液相合成与微波固相合成比较

微波辐射几乎适用于所有的有机反应,同传统合成方法相比,微波辐射有机合成具有反应速度快、产率高等优点。微波辐射有机反应主要分为液相微波合成和固相微波合成,其中液相微波合成,体系均一、温度易控;微波固相合成,操作简便、节约成本,二者各具特色。比较目标化合物 **4a** ~ **4d** 的 2 种微波合成产物收率和反应速度可知,微波固相合成的产率低,反应速度慢,前者主要由于固相反应中体系温度不易控制,极易出现局部过热,导致部分反应物炭化,副产物较多引起的。后者则主要是因为在微波固相反应中多使用硅胶、粘土等对微波辐射几乎无吸收的惰性化合物作为载体,微波辐射后载体温度几乎无变化,无法为反应体系提供所需高温;因而反应速度慢。

2.2　目标化合物的理化数据

目标化合物的产率、物理常数和元素分析见表 1,^{1}H NMR 见表 2。

表 1　目标化合物的产率、熔点和元素分析数据

Table 1　Yields, melting points, MS and elemental analysis data for the target compounds

Compd.	Formula	Yield/%	mp/℃	MS/m/z(%)	Elemental analysis(calcd.)/%		
					C	H	N
4a	$C_{25}H_{20}FeN_2O_2S$	65	198 ~ 199	468(M^+,100),185(70), 129(25)	64.50(64.11)	4.09(4.31)	5.73(5.98)
4b	$C_{22}H_{17}FeN_3O_2S$	60	170 ~ 171	443(M^+,100),185(65),129(35)	59.28(59.61)	3.67(3.87)	9.37(9.48)
4c	$C_{22}H_{17}FeN_3O_2S$	68	188 ~ 189	443(M^+,100),185(90),129 (25)	59.39(59.61)	3.59(3.87)	9.46(9.48)
4d	$C_{21}H_{16}FeN_2O_3S$	72	177 ~ 178	432(M^+,100),185(55),129(25)	58.49(58.35)	3.94(3.73)	6.58(6.47)

表 2　目标化合物的核磁共振氢谱数据

Table 2　^{1}H NMR data for the target compounds

Compd.	^{1}H NMR($CDCl_3$,400 MHz),δ
4a	4.39 ~ 4.73(m,9H,$C_{10}H_9Fe$),7.34 ~ 7.36(m,2H,benzimidazole),7.39 ~ 7.42(m,1H,═CH—Ph),7.45 ~ 7.48(m, 2H,C_6H_5),7.68 ~ 7.69(m,3H,C_6H_5),7.83 ~ 7.86(m,1H,═CH—benzimidazole),791 ~ 7.95(br,1H,benzimidazole), 8.00 ~ 8.02(m,1H,benzimidazole)
4b	4.33 ~ 4.39(m,9H,$C_{10}H_9Fe$),7.38 ~ 7.47(m,3H,(2H)benzimidazole,(1H)C_5H_4N),7.73 ~ 7.75(d,1H,benzimidazole,J = 7.6 Hz),8.02 ~ 8.04(d,1H,C_5H_4N,J = 8.0 Hz),8.07 ~ 8.09(d,1H,benzimidazole,J = 8.2 Hz),8.78 ~ 8.81(m,2H,C_5H_4N)
4c	4.33 ~ 4.40(m,9H,$C_{10}H_9Fe$),7.38 ~ 7.46(m,2H,benzimidazole),7.73 ~ 7.75(d,1H,benzimidazole,J = 8.0 Hz),8.04 (br,1H,benzimidazole H),8.07 ~ 8.08(d,2H,C_5H_4N,J = 8.2 Hz),8.82(br,2H,C_5H_4N)
4d	4.40 ~ 4.65 (m,9H,$C_{10}H_9Fe$),6.64(s,1H,C_4H_3O),7.40 ~ 7.42(m,2H,benzimidazole),7.45(m,1H,C_4H_3O),7.70 (br,1H,benzimidazole),7.81(m,1H,C_4H_3O),8.05 ~ 8.07(d,1H,benzimidazole,J = 8.0 Hz)

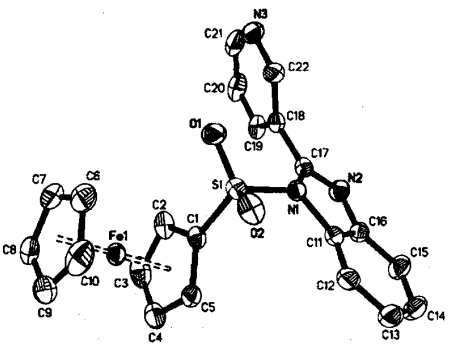
2.3　晶体学数据表征

通过 X 射线衍射,测定了化合物 **4b** 的晶体结构,该晶体属单斜晶系,空间群 P2(1)/c。晶胞参数:a = 0.983 45(6) nm,b = 1.702 37(11) nm,c = 1.180 96(7) nm,α = 90°,β = 100.998(4)°,γ = 90°,V = 1.144 3(2) nm^3,Z = 4,F(000) = 1 744,M_r = 443.30,D_c = 1.517 g/cm^3。化合物 **4b** 的分子结构见 Scheme 2,部分键长、键角见表 3。

2.4　目标化合物 4a ~ 4d 的杀菌活性

目标化合物 **4a** ~ **4d** 的杀菌活性测试结果列于表 4。从表中可看出:(1)与对照药剂比较,引进二茂铁磺酰基的目标化合物 **4a** ~ **4d** 有较高的杀菌活性,其中在麦穗宁(*fuberidazole*)结构基础上改造的化合

物4d杀菌活性最高,对于5种常见病原菌 EC_{50} 为17.12~37.11 mg/L,EC_{95} 为31.04~59.99 mg/L,低于对照杀菌剂麦穗宁的 EC_{50} 为24.94~73.61 mg/L,EC_{95} 为44.32~122.34 mg/L。由此可知,呋喃环是杀菌剂中不可缺少的活性基团,化合物4d有望成为新型杀菌剂的先导化合物;(2)与对照药剂类似,目标化合物4a~4d对番茄早疫病菌(*alternaria lycopersici*)、烟草赤星病菌(*gibberella nicotiancola*)、小麦赤霉病菌(*gibberella saubinetii*)的抑制活性优于马铃薯干腐病菌(*Pythium solani*)和西瓜枯萎病菌(*Fusarium oxysporiun f. sp. niveum*)。



Scheme 2 Molecular structure of compound 4b

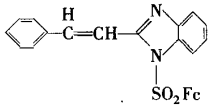
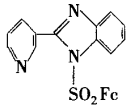
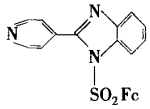
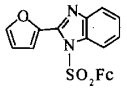
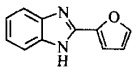
表3 化合物4b的部分键长(×10 nm)、键角(°)

Table 3 Selected bond lengths(×10 nm) and bond angles(°) of compound 4b

Bond length(×10 nm)					
Fe(1)—C(1)	1.991 0(13)	Fe(1)—C(2)	2.022 3(15)	Fe(1)—C(3)	2.052 3(16)
Fe(1)—C(4)	2.057 9(16)	Fe(1)—C(5)	2.039 6(14)	Fe(1)—C(6)	2.027 4(16)
Fe(1)—C(7)	2.035 9(17)	Fe(1)—C(8)	2.036 0(16)	Fe(1)—C(9)	2.035 3(19)
Fe(1)—C(10)	2.028 3(18)	N(3)—C(22)	1.330(2)	N(1)—C(17)	1.412 6(16)
N(3)—C(21)	1.342(3)	S(1)—C(1)	1.719 0(13)	S(1)—O(2)	1.417 5(11)
Bond angle/(°)					
C(17)—N(1)—S(1)	126.01(9)	O(1)—S(1)—N(1)	106.14(6)	N(2)—C(16)—C(15)	128.48(15)
C(11)—N(1)—S(1)	122.60(9)	N(1)—S(1)—C(1)	102.88(6)	C(22)—N(3)—C(21)	116.44(16)
N(2)—C(17)—C(18)	121.68(12)	C(12)—C(11)—N(1)	132.94(14)	N(3)—C(22)—C(18)	123.68(15)

表4 化合物4a~4d的杀菌活性测试结果

Table 4 *In vitro* antimicrobial activities of compounds 4a~4d

Compd.	Structrue	Fungicide Name	Toxicity regression equation	R	EC_{50}/(mg·L^{-1})	EC_{95}/(mg·L^{-1})
4a		*Pythium solani*	$Y=-6.577+7.433X$	0.982 3	36.10	60.00
		alternaria lycopersici	$Y=-1.677+5.433X$	0.911 0	16.94	33.95
		gibberella nicotiancola	$Y=-4.483+6.667X$	0.943 9	26.45	46.60
		gibberella saubinetii	$Y=-6.380+7.300X$	0.986 4	36.22	60.75
		Fusarium oxysporiun f. sp. niveum	$Y=-9.263+7.467X$	0.984 4	83.69	134.8
4b		*Pythium solani*	$Y=-10.27+8.833X$	0.991 4	53.55	82.11
		alternaria lycopersici	$Y=-3.323+6.067X$	0.952 4	23.54	43.87
		gibberella nicotiancola	$Y=-6.733+7.667X$	0.948 7	33.91	55.49
		gibberella saubinetii	$Y=-5.390+6.900X$	0.974 4	32.05	55.40
		Fusarium oxysporiun f. sp. niveum	$Y=-9.263+7.467X$	0.984 4	81.31	134.8
4c		*Pythium solani*	$Y=-10.70+8.633X$	0.996 9	65.86	102.0
		alternaria lycopersici	$Y=-6.793+7.667X$	0.933 8	34.53	56.50
		gibberella nicotiancola	$Y=-9.490+8.900X$	0.955 4	42.47	64.92
		gibberella saubinetii	$Y=-9.047+8.633X$	0.965 7	42.38	65.63
		Fusarium oxysporiun f. sp. niveum	$Y=-10.28+7.667X$	0.986 1	98.39	161.0
4d		*Pythium solani*	$Y=-4.746+6.634X$	0.961 9	29.45	52.04
		alternaria lycopersici	$Y=-2.829+6.347X$	0.992 3	17.12	31.04
		gibberella nicotiancola	$Y=-4.777+7.411X$	0.990 9	20.86	34.72
		gibberella saubinetii	$Y=-3.949+6.836X$	0.996 4	20.38	35.40
		Fusarium oxysporiun f. sp. niveum	$Y=-7.341+7.863X$	0.947 2	37.11	59.99
Fuberidazole		*Pythium solani*	$Y=-9.780+8.800X$	0.985 0	47.81	73.44
		alternaria lycopersici	$Y=-4.173+6.567X$	0.928 1	24.94	44.32
		gibberella nicotiancola	$Y=-5.497+7.133X$	0.943 9	29.62	50.30
		gibberella saubinetii	$Y=-7.623+8.067X$	0.953 9	36.71	58.62
		Fusarium oxysporiun f. sp. niveum	$Y=-8.877+7.433X$	0.997 9	73.61	122.34

上述结果表明,微波辐射下二茂铁磺酰基苯并咪唑衍生物**4a**~**4d**的合成速度快,产率高;经初步杀菌活性实验表明,2-呋喃基1-二茂铁磺酰基苯并咪唑化合物**4d**,较对照杀菌剂及同系列化合物生物活性高,为新型杀菌剂的研究开发提供了一条新思路。

参 考 文 献

1 LIU Chang-Ling(刘长令),ZHAI Yu-Zhe(翟煜霁),ZHANG Xiao-Yun(张晓运),HUANG Zhao-Xin(黄兆信). *Chinese J Pest*(农药)[J],2000,**39**(3):1

2 ZHOU Ming-Guo(周明国),YE Zhong-Yin(叶钟音),HANG Jian-Sheng(杭建胜). *J Nanjing Agricul Univ*(南京农业大学学报)[J],1990,**13**(3):57

3 SI Nai-Guo(司乃国),ZHANG Zong-Jian(张宗俭),LIU Jun-Li(刘君丽),LI Zhi-Nian(李志念),ZHANG Dong-Ming(张冬明),CHEN Liang(陈亮),WANG Li-Zhong(王力钟). *Chinese J Pest*(农药)[J],2004,**43**(1):16

4 Dombrowski K E,Balswin W,Baldwin W. *J Organomet Chem*[J],1986,**302**:281

5 WANG Lu-Yao(王陆瑶),SHI Zhen(史真). *Chemistry*(化学通报)[J],2005,**68**(3):193

6 WANG Lu-Yao(王陆瑶),GAO Yong(高勇),YANG Bing-Qin(杨秉勤),SHI Zhen(史真). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报)[J],2005,**26**(12):2 241

7 Van-der-want G M. *Recl Trav Chim*[J],1948,**67**:45

8 Bapat D G,Shirsat M V. *Indian J Chem*[J],1965,**3**:81

9 SONG Xiao-Ping(宋小平),HAN Chang-Ri(韩长日),SHU Huo-Ming(舒火明). Pest Manufacturing Technology(农药制造技术)[M]. Beijing(北京):Scientific and Technical Documents publishing House(科学技术文献出版社),2001

Ferrocenesulfonyl Benzimidazole Derivatives Synthesized under Microwave Irradiation and Their Crystal Structure and Antimicrobial Activity

WANG Lu-Yao[a], TIAN Min[b], HU Wen-Xiang[a], SHI Zhen[b]*

([a]*Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing*;
[b]*Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an* 710069)

Abstract Four Benzimidazole ferrocenesulfonyl derivatives were prepared by the reaction of ferrocenesulfonyl-chloride with the corresponding benzimidazoles under microwave irradiation. The compounds were characterized by means of elemental analysis, MS and ^{1}H NMR. Henna prismatic crystals of compound **4b** were obtained, and the crystal structure was determined by virtue of X-ray diffraction. The crystal is monoclinic with space group P2(1)/c, and the unit cell parameters are a = 0.983 45(6) nm, b = 1.702 37(11) nm, c = 1.180 96(7) nm, α = 90°, β = 100.998(4)°, γ = 90°, V = 1.144 3(2) nm^3, Z = 4, F(000) = 1 744, M_r = 443.30, D_c = 1.517 g/cm^3, R_1 = 0.098 3, wR_2 = 0.110 1. The preliminary bioassay results indicate that compounds **4a**~**4d** have antimicrobial activity to a certain degree. Compound **4d** shows excellent activities against 5 kinds of tested fungus at EC_{50} 17.12~37.11 mg/L.

Keywords ferrocenesulfonyl benzimidazole, synthesis, crystal structure, antimicrobial activity

DOI:10.14159/j.cnki.0441-3776.2007.07.011

微波辐射下 2-取代苯并咪唑衍生物库的平行合成

王陆瑶 胡文祥 杨秉勤# 史真#*

（首都师范大学化学系，北京 100037；#西北大学化学系，西安 710069）

摘 要 以邻苯二胺及相应羧酸为原料，于多聚磷酸存在下，由微波辐射平行合成了一个小型 2-取代苯并咪唑衍生物库，反应时间由常规加热的几小时到几天缩短为 20min，且产率较高。经元素分析和^{1}H NMR 确证了产物结构。

关键词 2-取代苯并咪唑衍生物库 微波辐射 平行合成

Parallel Synthesis of a 2-Substituted Benzimidazole Library under Microwave Irradiation

Wang Luyao, Hu Wenxiang, Yang Bingqin#, Shi Zhen#*

(Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100037;

#Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069)

Abstract A minilibrary of 18 kinds of 2-substituted benzimidazole derivatives was synthesized by the reaction of *o*-phenylenediamine with the corresponding acid in the presence of PPA under microwave irradiation. The compounds were obtained in good yields and the reaction time was shortened to 20min. The compounds were characterized by elemental analysis and ^{1}H NMR.

Key words 2-Substituted benzimidazole library, Microwave, Parallel synthesis

苯并咪唑是广泛存在于多种药物及中间体的重要结构单元，许多苯并咪唑类化合物都具有重要的生物活性[1,2]，例如，作为 DNA 拓扑异构酶抑制剂、HIV 逆转录酶抑制剂、新型质子泵抑制剂等[3]。所以，合成具有苯并咪唑环的化合物对新药开发和生物化学研究都有非常重要的意义。

组合化学源于 Merrifield 发表的“肽的固相合成研究”[4]，该法实现了肽的快速合成，他本人也因此被授予 1984 年的诺贝尔化学奖。20 世纪 90 年代，国内外化学家相继提出了“组合合成”和“广义组合化学”的新概念[5]。目前，组合化学广泛应用于药物研发，大大提高了先导化合物的合成筛选，加快了新药研发速度[6~9]。但是固相合成耗时长、效率低，具有一定局限性，限制了组合化学的发展。

自 1986 年 Gedye 等[10] 首次将微波辐射用于有机合成以后，微波辅助下的有机化学得到了迅速发展。微波辐射下的有机合成，能够在相同条件下，快速高效地发生反应，完全符合组合合成的要求。1998 年，Khmelnitsky 等[11] 首次报道了微波辐射下吡啶衍生物库的合成，并提出了微波组合合成 MICROCOS(microwave-assisted combinatorial synthesis)的新概念。近年来，微波组合合成在有机小分子化合物库的合成中得到了广泛应用。

苯并咪唑及其衍生物的合成方法很多。例如，在强酸条件下芳香二胺与羧酸及其衍生物的环缩合反应[12,13] 和芳香二胺与醛在四醋酸铅[14]、锰酸钡[15]、三氯化铁[16]、硝基苯[17] 等氧化剂作用下的环合反应。这些方法反应条件剧烈、操作不便，且在使用金属催化剂时，由于苯并咪唑衍生物上氮原子强烈的配位作用，产率较低[18]。本课题组曾经报道微波辐射下几种特殊 2-取代苯并咪唑衍生物的合成[19]，本文进一步报道微波辐射下 2-取代苯并咪唑衍生物小型库的平行合成。通过目标化合物的熔点和部分化合物的元素分析、^{1}H NMR 等物理数据确证结构，并通过对反应时间、辐射功率的讨论，优化了反应条件。合成路线如图式 1 所示。

国家自然科学基金(20472067)和北京市科技新星(2006A64)资助项目

2006 年 12 月 31 日收稿，2007-03-08 接受

1 2a~2s 3a~3s

图式 1 2-取代苯并咪唑衍生物的合成路线

Scheme 1 The Synthesis route of 2-substitued benzimidazole derivatives

图式中的 R 见后文表 1。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

祥鹄-100A 型微波催化合成/萃取仪(北京祥鹄科技发展有限公司); 德国 VarioEL ⅢCHNOS 元素分析仪(德国 Elementar 公司); X-4 型数字显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司, 温度未校正); HEWLETT 5973 型质谱仪(美国惠普公司); INOVA-400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司); 反应上使用 Alugram silica gel/uv 254 薄层板的 TLC 检测, 所用试剂均为化学纯。

1.2 2-取代苯并咪唑衍生物库的微波平行合成

18 个 10mL 反应器中加入 5mmol 邻苯二胺、5mmol 相应羧酸和 2mL 多聚磷酸(PPA), 搅拌均匀后, 将反应混合物按照顺序编号, 均匀置于微波反应仪中, 600W 功率辐射 20min。反应完全后, 将反应混合物冷却至 80℃, 倾入冰水, 有沉淀生成。抽滤, 将滤饼分散至水中, 用 10%的 NaOH 溶液调节 pH 为 9~10, 抽滤, 干燥, 粗品用 V(乙醇):V(水) = 1:1 的混合溶剂重结晶, 得产物 **3a~3s**。部分化合物的 ^{1}H NMR 和元素分析结果如下。

3d: 白色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.70~3.36 (m, 9H, 环戊烷氢), 7.21~7.27 (m, 2H, C5-H, C6-H), 7.55~7.57 (m, 2H, C4-H, C7-H); 元素分析: $C_{12}H_{14}N_2$, 实测值(计算值)/%: C 77.30(77.37), H 7.52(7.58), N 15.04(15.05)。

3e: 浅粉色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25~1.83 (m, 9H, 环戊烷氢), 2.94 (d, 2H, CH_2, J = 8.0Hz), 7.21~7.26 (m, 2H, C5-H, C6-H), 7.54~7.57 (m, 2H, C4-H, C7-H); 元素分析: $C_{13}H_{16}N_2$, 实测值(计算值)/%: C 77.80(78.00), H 8.02(8.00), N 13.92(14.00)。

3f: 白色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.27~1.74 (m, 10H, 环己烷氢), 2.89~2.97 (m, 1H, 环己烷氢), 7.20~7.26 (m, 2H, C5-H, C6-H), 7.55~7.57 (m, 2H, C4-H, C7-H); 元素分析: $C_{13}H_{16}N_2$, 实测值(计算值)/%: C 77.95(78.00), H 8.03(8.00), N 13.98(14.00)。

3g: 白色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.01~1.90 (m, 11H, 环己烷氢), 2.80 (d, 2H, CH_2, J = 5.6Hz), 7.21~7.26 (m, 2H, C5-H, C6-H), 7.54~7.57 (m, 2H, C4-H, C7-H); 元素分析: $C_{14}H_{18}N_2$, 实测值(计算值)/%: C 78.46(78.45), H 8.48(8.47), N 13.08(13.19)。

3k: 白色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 7.27~7.32 (m, 2H, C5-H, C6-H), 7.34~7.38 (m, 1H, 苯环H), 7.59 (d, 1H, 苯环H, J=7.2Hz), 7.67~7.68 (m, 2H, C4-H, C7-H), 7.98 (d, 1H, 苯环H, J=7.2Hz), 8.22~8.23 (m, 1H, 苯环H), 元素分析: $C_{13}H_9BrN_2$, 实测值(计算值)/%: C 57.73(57.17), H 3.10(3.32), N 10.76(10.26)。

3o: 白色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 4.70 (s, 2H, CH_2), 7.17~7.20 (m, 2H, C5-H, C6-H), 7.42~7.47(m, 4H, 萘环氢), 7.47~7.51 (m, 2H, C4-H, C7-H,), 7.83~7.89 (m, 2H, 萘环氢), 7.99 (d, 1H, 萘环氢, J = 8.0 Hz); 元素分析: $C_{18}H_{14}N_2$, 实测值(计算值)/%: C 83.56(83.69), H 5.36(5.46), N 10.76(10.84)。

3p: 白色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 4.37 (s, 2H, CH_2), 7.21~7.23(m, 2H, C5-H, C6-H), 7.32~7.35(m, 1H, 萘环氢), 7.47~7.50 (m, 2H, 萘环氢), 7.51~7.53 (m, 2H, C4-H, C7-H), 7.68~7.82 (m, 4H, 萘环氢); 元素分析: $C_{18}H_{14}N_2$, 实测值(计算值)/%: C 83.44(83.69), H 5.33

(5.46), N 10.77(10.84)。

3q: 白色片状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 7.26～7.31(m, 2H, C5-H, C6-H), 7.41～7.45 (m, 1H, 吡啶环 H), 7.65～7.67 (m, 2H, C4-H, C7-H), 8.48～8.50(d, 1H, 吡啶环 H), 8.66～8.67 (m, 1H, 吡啶环 H), 9.30(s, 1H, 吡啶环 H); 元素分析: $C_{12}H_9N_3$, 实测值(计算值)/%: C 73.82(73.85), H 4.44(4.61), N 21.38(21.54)。

3r: 白色片状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 7.27～7.36(m, 2H, C5-H, C6-H), 7.70～7.67(s, 2H, 吡啶环 H), 7.96～7.97(m, 2H, C4-H, C7-H), 8.77～8.78 (m, 2H, 吡啶环 H); 元素分析: $C_{12}H_9N_3$, 实测值(计算值)/%: C 73.73(73.85), H 5.01(4.61), N 20.91(21.54)。

3s: 浅黄色针状晶体, ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ: 4.43 (s, 2H, CH_2), 7.07～7.11(m, 1H, 吲哚环氢), 7.16～7.25(m, 5H, C5-H, C6-H, 吲哚环氢), 7.41(d, 1H, 吲哚环氢, J = 8.0 Hz), 7.46～7.48 (m, 2 H, C4-H, C7-H); 元素分析: $C_{16}H_{13}N_3$, 实测值(计算值)%: C 77.61(77.71), H 5.21(5.30), N 16.88(16.99)。

2 结果与讨论

2.1 微波辐射下反应加速、产率提高的原因

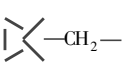
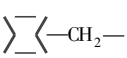
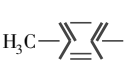
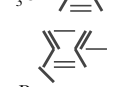
本文以邻苯二胺及羧酸为原料, 经环化、脱水等步骤制备 2-取代苯并咪唑衍生物 **3a**～**3s**, 反应中使用了 PPA。PPA 为无色粘稠液体酸, 沸点高(300 ℃), 密度大(2.03 g/mL), 易潮解, 对有机化合物也有一定溶解性。微波辐射下, PPA 迅速吸收能量, 反应体系也快速升温, 反应物分子的内能增加, 有效碰撞几率增加, 所以加快了反应速度。邻苯二胺及羧酸的环合反应中脱出了 2 分子 H_2O, 被强吸水性的 PPA 所吸收, 使化学平衡向右移动, 反应进行得更彻底, 从而提高了产率。

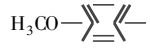
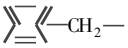
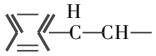
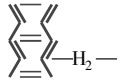
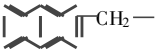
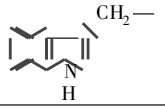
2.2 不同取代基对反应产率的影响

平行合成的实质是快速合成大量类似化合物。本文中的邻苯二胺可看作反应底物 S、不同羧酸可看作是反应物 R^1、R^2、R^3、……、R^{18}, 生成一个含有 18 个产物的 SR^1、SR^2、SR^3、……、SR^{18}的小型 2-取代苯并咪唑衍生物库, 化合物 **3a**～**3s** 的熔点和产率见表 1。

表 1 2-取代苯并咪唑衍生物(**3a**～**3s**)的熔点和产率

Tab. 1 Physical properties of compounds 3a～3s

化合物编号	R	m. p. (Lit.[20～23]) /℃	产率/%
3a	H-	172～173 (172～173)	75
3b	CH_3-	174～176 (177～177.5)	70
3c	CH_2CH_3-	173～174 (173～175)	62
3d		260～261	65
3e		204～205 (205～206)	60
3f		282～283	52
3g		244～245	55
3h		292～293(294.5～295.5)	68
3i		289～290(290～291)	55
3j		268～270(269～270)	65
3k		243～244(244～245)	48

化合物编号	R	m. p. (Lit.[20~23]) /℃	产率/%
3l	H_3CO— 	224~225(228)	52
3m		186~187(185)	57
3n		198~199(199~199.5)	55
3o		230~231(230~232)	52
3p		202~203(203~205)	55
3q		256~257(253.6~254)	68
3r		219~220(219~220)	65
3s		195~197(194~194.5)	52

2.3 平行合成条件的优化

平行反应的反应物结构近似,反应类型相似,但每个反应的最佳反应并不相同。为此,本文选取反应物中原料价格昂贵、反应较难以进行的化合物 **3d**、**3n**、**3s** 的合成为参考,优化整个平行反应的条件。考察了不同辐射功率和时间对化合物 **3d**、**3n**、**3s** 的影响,由表 2 列出的结果可以看出,该平行反应的较优条件为:辐射功率 600W 反应 20min。

表 2 辐射功率和辐射时间对化合物产率的影响

Tab. 2 Effects of microwave power and irradiation time on yield

编号	**3d**				**3n**				**3s**			
微波功率/W	500		600		500		600		500		600	
辐射时间/min	20	25	20	25	20	25	20	25	20	25	20	25
产率/%	52	60	65	68	46	52	55	50	44	48	52	49

以上结果表明,微波辐射下平行合成 2-取代苯并咪唑衍生物库简便快捷、产率增加,为此类化合物的制备提供了一条有效途径。

参 考 文 献

[1] M J Tebbe, C B Jensen, W A Spitzer et al. Antiviral Res., 1999, 42(1): 25~33.

[2] J S Kim, B Gatto, C Yu et al. J. Med. Chem., 1996(4), 39: 992~998.

[3] T Roth, M L Morningstar, P L Boyer et al. J. Med. Chem., 1997, 40: 4199~4207.

[4] R B Merrifield. J. Am. Chem. Soc., 1963, 85: 2149~2154.

[5] 胡文祥. 化学通报, 1999(10): 34~38.

[6] 廖春阳, 李伯玉, 张梦军 等. 重庆大学学报, 2003, 26(4): 80~85.

[7] M J Plunkett, J A Ellman. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117: 3306~3310.

[8] J A Ellman, B A Bunin. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114: 10997~10998.

[9] S Y Stevens, B A Bunin, M J Plunkett et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 10650~10656.

[10] R Gedye, F Smith, K Westaway et al. Tetrahedron Lett., 1986, 27: 279~282.

[11] I C Cotterill, A Ya, Y L Khmelnitsky et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39: 1117~1120.

[12] I Oren, O Temiz, I Yalcin et al. Eur. J. Pharm. Sci., 1998, 7: 153~160.

[13] S Padmanabhan, S Seshadri. Indian J. Chem., 1985, 24B: 1111~1116.

[14] S Kumar, V K Kansal, A P Bhaduri. Indian J. Chem. B, 1981, 20: 254 ~ 256.
[15] R G Srivastava, P S Venkataramani. Synth. Commun., 1988, 18: 1537 ~ 1544.
[16] N J Coville, E W Neuse. J. Org. Chem., 1977, 42: 3485 ~ 3491.
[17] B Yadagiri, J W Lown. Synth. Commun., 1990, 20: 955 ~ 963.
[18] R Y Yang, L X Dai, J. Org. Chem., 1993, 58: 3381 ~ 3384.
[19] 王陆瑶, 田敏, 史真 等. 化学通报, 2005, w033.
[20] P C Guillenmo, B A Imelda, G L Jose et al. Synth. Commun., 2000, 30: 2191 ~ 2195.
[21] H J Pool, H J Harwood, A W Ralston. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59: 178 ~ 179.
[22] 路军, 葛红光, 白银娟. 有机化学, 2002, 22(10): 782 ~ 784.
[23] V P Reddy, P L Prasunamba, P S N Reddy et al. Indian J. Chem., 1983, 22B: 917 ~ 918

第26卷第4期　　辽宁石油化工大学学报　　Vol.26 No.4
2006年12月　JOURNAL OF LIAONING UNIVERSITY OF PETROLEUM & CHEMICAL TECHNOLOGY　Dec. 2006

文章编号:1672-6952(2006)04-0145-04

微波有机合成化学数据库的研制

胡文祥，王陆瑶，孔　博，周鸿斌，贺凤丹，李瑞芹，王　惠
（首都师范大学物理有机与药物化学研究所，北京 100037）

摘　要： 研制了我国第一个微波有机合成化学数据库，论述了该专题数据库的研制过程及检索查询方法，举例介绍了收录到数据库中的数据资料。

关键词： 微波有机合成化学；　数据库；　微波催化
中图分类号： O641　　**文献标识码：** A

Establishing Database of Microwave Organic Synthetic Chemistry

HU Wen-xiang, WANG Lu-yao, KONG Bo, ZHOU Hong-bin, HE Feng-dan, LI Rui-qin, WANG Hui
(*Department of Chemistry, the Institute of Physical Organic and Medicinal Chemistry, Capital Normal University, Beijing* 100037, *P. R. China*)

Received 22 *September* 2006; *revised* 24 *September* 2006; *accepted* 26 *September* 2006

Abstract: The first database of microwave organic synthetic chemistry was established in China. The research process was discussed and the search method of the database was described, and the search examples were introduced.

Key words: Microwave organic synthetic chemistry; Database; Microwave catalysis

Corresponding author. Tel.: +86-10-68904756; e-mail: huwx66163.com

1　建立数据库的意义

自20世纪40年代后期开始，微波技术逐渐应用于工业、农业、医疗、科学研究等领域[1-3]。20世纪70年代开始，微波技术逐渐应用于化学领域。无论是在基础理论方面，还是在应用技术方面，这无疑都是化学领域中的一大新进展，如在无机、材料化学方面，用微波辐射技术进行了沸石分子筛、水滑石等的合成；用微波等离子体技术合成了碳纳米材料和纳米复合材料等纳米材料，为制备新型功能材料与催化剂提供了方便而快速的途径和方法[3-5]。在分析化学方面，用微波进行了样品溶解，蛋白质水解等方面的研究[6-9]，开辟了一种快速、高效、环保的新实验方法。

微波加热应用于有机反应始于20世纪80年代。1985年胡文祥用微波加热有机磷酸酯水解反应，得到了较好结果。1986年，当年加拿大化学家Gedye等发现，在微波辐射条件下，可以使4-氰基苯氧离子与苄氯的SN_2亲核取代反应的反应速率提高1 240倍，并且收率也有不同程度的提高。这一发现得到人们的高度重视并引起有机化学界的极大兴趣。自此，在短短的十几年里，微波辐射促进有机化学反应的研究已成为有机化学领域中的一个热点，并逐步形成了一门引人注目的全新领域MORE化学(Microwave Induced Organic Reaction Enhancement Chemistry)[3]。

从微波技术应用于有机合成反应以来，因其具有高速率，高收率，高立体选择性且后处理方便、绿色环保[10]，引起了各国科学家的广泛兴趣。已经有越来越多的反应能够用微波催化的方式加速其反应并提高产物收率。国内外已经有越来越多的研究人员投入到有关微波化学的研究工作当中，他们迫切需要建立一个微波化学专题数据库，来满足研究人员对微波化学相关文献的查询、检索的需要。但是现在国内还没有一个有关微波化学的专题数据库，国外在数据库的建立上也只是处于研制阶段，为了填补这一空白，我们初步研制建立了简易的单机版

收稿日期： 2006-09-22
作者简介： 胡文祥(1961-)，男，湖北咸宁市，教授，博士。

微波有机合成化学数据库,收集整理了国内外有关微波有机合成的文献近1 000条。

2 数据库系统结构设计

2.1 系统架构

微波合成数据库是基于ACCESS2003的数据源,通过VC++6.0编写的数据库管理应用程序,二者通过ODBC进行连接实现。其具体结构如图1所示。

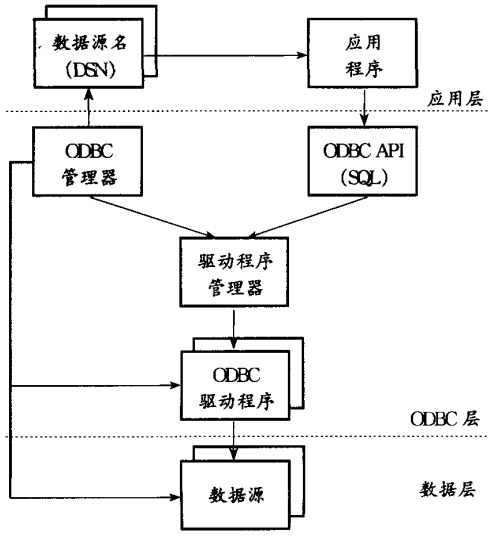


图1 数据库系统架构

2.2 数据库设计

为了方便数据库的管理,以及按照微波化学数据的特点,根据反应类型将数据库设计成包含24张表,其中一张为反应类型名称的表,称为总表,以及23张不同反应的表。这23张表具有相同的结构。对应关系如图2所示。

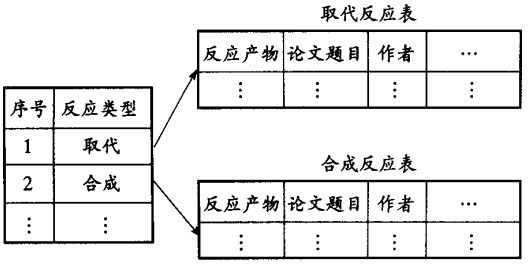


图2 数据库结构

2.3 ODBC的实现

在完成数据库结构的搭建过程后,只需对ODBC数据源进行手动配置即可,其配置过程如下:进入"控制面板",选择"切换到经典视图",进入"管理工具",双击"数据源(ODBC)",选择"添加",选择"Driver do Microsoft Access(*.mdb)",单击"完成",在"数据源名"中输入"微波化学合成数据库",单击"选择按钮",选择相应路径下的"微波有机合成化学数据库.mdb",不断单击"确定"即可。设置过程可参考有关专业书籍。

2.4 数据库管理软件

数据库管理软件使用VC++6.0开发,基于对话框形式。Visual C++6.0是微软公司推出的功能最强大、最复杂的语言产品之一。它是目前为止在Windows环境下进行软件开发的首选。它是以C++语言为基础开发的可视化集成开发工具。VC++中的ODBC类库可以帮助程序员完成绝大多数的数据库操作。利用ODBC技术使得程序员从具体的数据库管理系统中解脱出来,从而极大的减少了软件开发的工作量,缩短开发周期,提高了效率和软件的可靠性。

本数据库的管理软件功能主要为查询。如果用户选择了反应类型查询,则打开相应的反应类型表进行遍历操作,取出每条记录。同时判断用户是否选择了产物名称查询和作者查询,进行匹配。如果用户没有选择反应类型查询,则直接遍历每一张表,同时根据产物和作者进行匹配。

3 文献的收集与整理

3.1 文献的初步整理

自2005年底开始,陆续通过网络数据库,成书等各种途径[11-13],收集了有关微波有机合成的中、英、日文文献,共收集自1996年以来的文献1 000余篇,在此基础上,我们对这些文献进行了初步整理。首先,为了突出有机合成的数据库主题,暂时淘汰了无机化学、分析化学方面的文献;其次,我们将综述性文章集中在一起,并继续回溯查询其引用文献,扩大数据库的信息来源。经过初步整理,我们收集文献共约1 000篇,其中英文约600篇、日文9篇、中文约400篇。

3.2 信息的录入和整理

初步整理结束后,按照预先讨论决定的数据库中需要提供的信息,我们开始对这近1 000篇文献进行信息采集。提取出每篇文章的论文题目、作者、期刊名、发表时间、卷(期)、页码、反应产物和摘要,并按其有机合成反应的所属类别进行分类。共分为22类,分别是:Diels-Alder反应、Witting反应、加成反应、金属有机反应、高分子反应、催化加氢反应、自由基反应、取代反应、重排反应、消除反应、水解反

应、成环反应、糖化反应、不对称反应、分子生物学反应、聚合反应、开环反应、氧化反应、烷基化和酰基化反应、缩合反应、酯化反应以及其他反应类型[14-25],另外还介绍了几篇重要的综述及成书。同时给出了每个反应的反应方程式和微波反应条件,有的还与传统加热方式进行了比较。

3.3 存在的问题和解决方法

在数据整理的过程中,我们遇到了很多问题。特别是对于反应的分类,是一个难点。经过反复研讨,基本上达成了一个统一的分类办法。即:(1) 若一个反应可以分属不同的反应类别,则在这些反应类别中均有其信息。(2) 多步反应按照其中使用微波催化的一步反应分类;若均使用微波催化,则按最后一步反应分类。

4 数据库系统功能

数据库的基本功能如图 3 所示[26]。

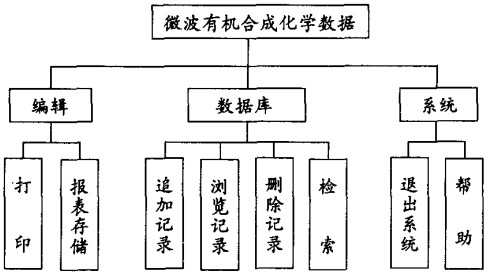


图 3 数据库基本功能

打开微波化学合成数据库后,单击进入检索界面。主检索界面如图 4。

图 4 检索主界面

本专题数据库支持 3 种查询检索方式:按反应类型查询、按反应产物查询以及按作者查询。

(1)按反应类型查询:选中“按反应类型查询”前的复选框,单击“类型选择”按钮,会打开一个新的对话框,列出了全部 22 种反应类型。在这个对话框中可对所要检索查询的反应类型进行选择。

如果只要查询其中的一个或几个反应类型,则选中所要查询的反应类型之后单击“添加”按钮,就会在右边的“需要查找的反应类型”编辑框中显示出选中的反应类型。

若要查询全部 22 种反应类型,则单击“全部选择”按钮,22 种反应类型将全部被选中,在右面的“需要查找的反应类型”编辑框中将显示全部 22 种反应类型。

选好需要检索查询的反应类型后,单击“确定”按钮,系统将回到前一界面。然后单击“全库查找”按钮,系统将在所有的数据中查找符合该反应类型的数据。例如:查询“烷基化和酰基化反应”,则全部属于“烷基化和酰基化反应”的数据将在编辑框中显示。

(2)按反应产物查询:选中“按反应产物查询”前的复选框,激活后面的编辑框,在编辑框中输入所要查询的产物名称,然后单击“全库查找”按钮,系统将在全部数据中查找出产物名称中含有相应字段的数据。例如:输入“丁酯”,则会查找到所有反应产物名称中含有“丁酯”字段的数据。

(3)按作者查询:选中“按作者查询”前的复选框,激活后面的编辑框,输入想要查询的作者名,然后单击“全库查找”按钮,则系统将在全部数据中查找到所有该作者的数据。例如:输入“屠树江”,则会查到所有该作者的数据。

如果不知道需要查找的作者全名,也可只输入一部分,系统将查询到所有含有该字段的数据。例如:输入“树江”,则会查找到所有作者名中含有该字段的数据。

在使用本数据库查询时,会在界面下方列出有关文献的基本信息。包括:反应类型、产物类型、期刊名、出版年份、卷(期)、页数、论文题目、作者以及合成摘要等。如果查询结果多于一条,系统将自动显示第一条数据的基本信息。如需要查看其他条目的信息,双击该条目前的序号即可。

当找到想要查找的信息条目后,单击合成摘要对话框旁边的“查看反应详细信息”按钮,系统将自动链接到一个 word 文档,在该文档中给出了反应的化学方程式以及微波反应条件等信息,有些反应还与传统方法作了比较。

5 数据库特点

本数据库最大的特点就是将反应的化学方程式放在了word文档中最显眼的位置，当使用者链接到某反应的word文档时，立刻就能看到该反应的化学方程式，对于化学工作者来说，化学方程式是最醒目、最形象的描述某反应的手段之一。本数据库的创新也在于此。同时须说明的是本数据库并不是全文数据库，只提供有关该反应文献的基本信息、反应方程式，以及微波反应条件等与微波化学领域有关的信息。如果想进一步看全文，则需在其他数据库中，根据本数据库提供的基本信息进行二次检索。

6 结束语

自微波技术应用于有机合成以来的二十年时间里，微波化学从单纯的代替传统加热方式渐渐发展成现在的微波干法、微波酶催化等协同组合反应，微波组合化学应运而生，微波技术在有机合成领域得到了越来越广泛的应用。微波有机合成化学数据库的建立将为更多从事微波有机合成研究的研究人员们，提供专业的、迅捷的检索查询服务，促进微波化学在中国的发展。

致谢：感谢北京祥鹤科技发展有限公司的大力支持和帮助。

参 考 文 献

[1] 陆模文，胡文祥，恽留红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学，1995(6)：561－566.
[2] 李丽华，翟玉春，张金生，等. 微波技术在催化领域中应用的研究进展[J]. 材料与冶金学报，2005，14(11)：40－43.
[3] 王静，姜凤超. 微波有机合成反应的新进展[J]. 有机化学，2002，22(3)：212－219.
[4] 贺鹤明，蒋大振，孙铁. 微波场下水滑石的快速合成制备[J]. 高等学校化学学报，1992(11)：1462－1465.
[5] 矫庆泽，郭金福，毛丽秋，等. 微波辐射下 LaNaY 沸石的水热交换反应[J]. 应用化学，1994(3)：84－87.
[6] 曹晔，曹泮香，胡文祥. 微波密封罐消解 AAS 法测定螺旋藻中金属元素含量[J]. 现代科学仪器，2000，(5)：47－48.
[7] 于爱民，李全忠，金钦汉. 表面波激发微波等离子体－醋酸钴解离沉积钴薄膜的研究[J]. 高等学校化学学报，1993(7)：935－937.
[8] 黄生乔，马兵. 微波等离子体化学合成纳米粉体材料研究与应用[J]. 过程工程学报，2002，2(6)：564－569.
[9] 欧阳志强. 微波辐射技术在化学中的应用[J]. 江西化工，2002(4)：24－27.
[10] 德田昌生. 高効率、高選択的な合成反応 [J]. ファインケミカル(精细化学品)，2005，34(9)：16－26.
[11] 金钦汉，戴树珊，黄卡玛. 微波化学[M]. 北京：科学出版社，1999.
[12] 胡文祥，王建营. 协同组合化学[M]. 北京：科学出版社，2003.
[13] 田中孝一. 无溶剂有机合成[M]. 北京：化学工业出版社，2005.
[14] 胡文祥，刘云，恽榴红，等. 邻苯二甲酸亚胺己过氧酸的合成及其漂白性能研究[J]. 军事科学医学院院刊，1999，23(2)：157－158.
[15] Donati D, Morelli C, Taddei M. A rapid microwave－assisted esterification utilizing the Mukaiyama supported reagent[J]. Tetrahedron letters, 2005(16): 2817－2819.
[16] Sridhar M, Leela K, Jampani K. Rao M. Synthesis and dielsI－alder cycloaddition reactions of [(2,2－dichloro－1－fluoroethenyl)sulfinyl] benzene and [(2－chloro－1,2－difluoro[J]. Tetrahedron, 2000(22): 3539－3545.
[17] Pradeep N D, Singh, Klima R F. Muthukrishnan S. An efficient one－pot synthesis of pyrrolines and tetrahydropyridines from their chloro－precursors via in situ aza－wittig reaction[J]. Tetrahedron letters, 2005(24): 4213－4217.
[18] 王香善，史达清，王苏惠，等. 微波辐射下 2－氨基苯并[h]喹唑啉衍生物的合成[J]. 有机化学，2003(10)：1152－1154.
[19] 胡文祥，胡文辉，王建营，等. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志，1999(1)：70－78.
[20] 小島秀子. マイクロ波無溶媒有機合成 [J]. ファインケミカル(精细化学品)，2005(9)：27－32.
[21] Hu Wenxiang, Peng Qingtao. Rapid synthesis tetraphenylporphyrin with microwave irradiation[J/DL]. Chemical journal on internet. 2000, 2(12) http://www.chemistrymag.org/cji/2000/02c054ne.htm.
[22] Mingos D M P, Baghurst D R. Application of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry [J]. Chem. soc. rev., 1991, 21: 1－47.
[23] 胡文祥. 中国化学会全国微波化学学术研讨会论文摘要集[C]. 2005.
[24] 胡文祥. 第一届全国分析样品制备技术学术报告会论文摘要集[C]. 2005.
[25] 胡文祥，闵庆旺. 微波卫生防护概论[M]. 北京：解放军出版社，2002.
[26] 华丽. 超硬材料与磨料磨具文献信息数据库的开发[J]. 金刚石与磨料磨具工程. 2003(1)：46－48.

(Ed.: ZW, Z)

文章编号:1004-2474(2008)S2-0009-03

微波催化有机药物反应机理及其应用研究

胡文祥，刘　明，弓亚玲
(首都师范大学 物理有机与药物化学研究所，北京 100048)

摘　要:微波化学近20年发展迅猛,微波催化在有机药物化学和分子生物学中的应用越来越广泛,受到越来越多的学者青睐,我们有幸参与了这一领域的创建和发展过程,见证了其如火如荼的发展速度。该文回顾了我们所展开的6个方面的研究工作,包括指导微波催化合成萃取仪的研制,建立了微波超声波组合催化方法,研制了微波有机合成数据库,微波催化有机药物合成反应,天然药物有效成分的微波萃取和微波催化有机化学反应机理初探。微波催化应用于生物化学和分子生物学领域,并展望其广阔的应用前景。

关键词:微波催化;有机合成;药物化学
中图分类号:TQ217　　**文献标识码**:A

Research on Mechanism of Microwave Catalysis Organic Reactions and Its Applications in Medicinal Chemistry

HU Wen-xiang, LIU Ming, GONG Ya-ling
(Institute of Physical Organic and Medicinal Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract: Microwave chemistry has made great progress in the last two decades. Microwave catalysis is an important branch of microwave chemistry, and has been widely used in the field of organic medicinal chemistry as well as molecular biology. Fortunately, we have taken part in the process of its foundation and development. This paper has overviewed our ongoing research work, including the new equipment of microwave organic synthesis which are appraised; the assisted synthesis under microwave and ultrasonic wave; the establishment of the first database of microwave organic synthetic chemistry, the synthesized conjugate by chemical catalysis and microwave irradiation, microwave-assisted extraction(MAE) on efficient elements of natural medicines; the principle of MWI and so on. Our research indicates that microwave catalysis could be applied to many fields of chemistry.

Key words: microwave catalysis; organic synthesis; medicinal chemistry

20世纪80年代至今,我们曾指导或协助军事医学科学院六所、总装备部军事医学研究所和北京祥鹄科技发展有限公司成功研制了微波合成装置、超声波回馏反应器、祥鹄智能微波催化合成萃取仪、低温超声波合成萃取仪和微波超声波组合催化合成萃取仪等系列实验仪器设备,并获得了国家发明专利,已销往清华大学、北京师范大学、首都师范大学、北京工商大学、武汉工程大学、湖北大学等200多所高等院校、科研院所及国防科研单位,并出口美国、南非和东南亚。仪器采用高精度屏蔽式传感器和非接触式红外传感器实现多通道快速实时测温;应用先进的电脑自学习技术自动调节功率,实现智能控温保温,精度达±1 ℃;融合电脑控制技术和实时通信技术,实现多阶段的温度控制,并可进行功率的自动补偿。实时显示温度、功率曲线,实时刷新和记录反应数据,随时在线修改不适应反应条件的参数,具有保存和查询实验记录的功能。仪器具有良好的人机交互界面,微波化学合成数据库功能为您提供了大量的实验方法和文献,您可轻松定制不同的实验方案。工作站具有强大的容错功能,在误操作的情况下有效地保了证实验的顺利进行。液晶显示屏幕及电脑系统可以同步实时显示反应数据,使实验过程更加清晰,让您真正体验到实验不再是枯燥乏味的工作。

1　建立了微波超声波组合催化方法

我们在进行酶促合成反应时,为了克服反应速度太慢的缺点,应用超声波催化,促进了反应的进行。在60 ℃,再加微波催化,反应速度和产率进一步提高,比单一催化方法更为有效,从而建立了微波超声波与其他方法组合应用的先例。同时研制了微波超声波组合催化合成萃取仪,并获得了广泛应用。

收稿日期:2008-08-04
作者简介:胡文祥(1961-),男,湖北咸宁人,博士生导师,主要从事航天化学、微波化学与有机药物化学研究。

在有机药物合成反应中采用物理(催化超声波、微波、光波、电场和磁场等催化)和生物催化(脂肪酶、蛋白酶等多种水解酶、酵母、抗体酶、核酸酶和微生物催化等)技术，有可能缩短反应时间，提高反应的选择性和收率，使合成反应面貌大为改观[1]。

2 研制了微波有机合成数据库

微波技术应用于有机合成反应，因其具有高速率，高产率，高立体选择性且后处理方便，绿色环保，引起了各国科学家的广泛兴趣。国内外越来越多的研究人员投入到有关微波化学的研究工作中，发表了多篇综述和各类微波催化有机合成论文。他们迫切需要建立一个微波化学专题数据库，来满足研究人员对微波化学相关文献的查询、检索的需要，但现在国内还没有一个有关微波化学的专题数据库，国外在数据库的建立上也只是处于研制阶段。为了填补这一空白，以适应信息化条件下我国信息资源建设与国际接轨的需要，我们于2006年初收集整理了国内外有关微波有机合成的文献近1 000条，自行设计并初步研制建立了简易的单机版微波有机合成化学数据库，研制成我国第一个微波有机合成化学数据库[2-3]。微波合成数据库是利用基于ACCESS2003的数据源，通过VC++6.0编写的数据库管理应用程序，两者通过ODBC进行连接实现。可通过作者、反应类型和化合物名称等信息查询相应的微波合成文献，该数据库与其他数据库相比其显著特点是：

(1) 单机版，非网络数据库检索系统，只需安装在电脑上就可以使用。

(2) 设计简洁，易操作。

(3) 数据库检索方法灵活，简单易学，检索入口不繁琐，只支持反应类型、反应产物、作者3种检索方法。

(4) 对于文章的内容概括性高，简单到只用反应方程式、反应条件、时间及收率来概括全文的内容，使用户可以根据陈列的内容一目了然地获得所需要的信息。

3 微波催化有机药物合成反应

我们应用上述研制的微波催化合成萃取仪，进行了有机药物合成反应，包括取代、加成、酯化、水解、烷(酰)基化、聚合、缩合、环化和氧化等许多类型的有机、药物化学反应，如酰化反应、消除反应、重排反应、立体选择性反应、成环反应、差向异构化反应、烃化反应、金属有机反应、还原反应和糖类化合物的某些反应，并完成了200多个化合物的合成[4]。选用微波催化方法优化反应条件，加快反应速度，提高反应收率，使过去难以发生速度很慢的反应得以高速完成，同时还简化了后处理过程。

4 天然药物有效成分的微波萃取

微波催化在其他反应中，如药物的结晶、提取、制剂、中西药干燥和药物样品的溶解、制备等过程中有许多重要应用。运用上述自行研制的仪器，我们还进行了天然植物药和食品有效成分，如绞股蓝、山楂、麦芽、黄芪、黄莲、钩藤、黄芩、葛根和茶叶等的溶剂萃取研究，用正交设计或均匀设计，摸索最佳萃取条件，取得了较好效果。

胡文祥和恽榴红教授曾提出微波组合化学概念，合理运用微波化学与组合化学的优点，可望弥补非肽类合成的缺陷，并合成了一系列重要药物中间体[4]。运用这种新颖而又富有创造性的药物合成技术，可实现小分子药物的组合合成，在组合盘内一次就可完成多种实验条件或正交设计和均匀设计的试验，具有简便、快速、高效、易于实现自动化等特点。将两反应物用量(摩尔数)及催化剂种类等3种因素按5个水平设置(3因素5水平)，全面试验需125(5^3)次，正交设计需作试验25(5^2)次，而均匀设计需5次。若运用微波组合化学方法，一次完成正交设计25次和均匀设计5次试验，两者所得结果经统计分析处理基本相同。对于多因素、多水平的试验，合理组合采用均匀设计和微波(或超声波)组合化学方法，往往一次就能得到较好的结果，这是令人欢欣鼓舞的，必将大大提高工作效率，节省经费，产生巨大的经济和社会效益。

5 微波催化有机化学反应机理初探

我们运用碰撞反应理论、过渡态反应理论及其他学说来阐明微波催化有机化学反应的机理[5-6]，对“分子温度”做推断、假设，探讨非热效应的本质研究，并得到了一些初步的结果，有关深入研究尚在进行之中[7-12]。

6 微波催化在生物化学和分子生物学领域的应用

微波对生物催化剂-酶本身的报道并不多。在生物催化反应体系中运用微波辐射-酶耦合催化方法，催化酶的水解作用，如对植物纤维素降解，可降低纤维素聚合度，而操作稳定性不变。采用不同条件处理酶液，研究酶的最适温度、时间及热稳定性，在不同pH条件下测定酶的水解活力。蛋白质的鉴定是蛋白质组学中关键的一环。利用质谱对蛋白质一级结构鉴定时，用微波辐射对蛋白质样品裂解，确

定蛋白质和氨基酸组分，微波能量的快速吸收导致完全水解时间缩短，从过去的几小时到现在的几分钟。微波辅助蛋白质组成分析新技术，如微波辅助酶催化反应及气相微波辐射细胞壁水解等微波技术，应用于蛋白质鉴定中，将在生物工程、蛋白质组学及分子生物学研究中起更加重要的作用。

参考文献：

[1] 胡文祥，恽榴红. 超声波、微波和酶催化在有机药物合成中的某些应用[J]. 军事医学科学院院刊，1995，19(4)：253-255.

[2] 胡文祥，王陆瑶，周鸿斌，等. 微波有机合成化学数据库的研制[J]. 武汉工程大学学报，2007，29(1)：1-5.

[3] 贺风丹，胡文祥. 微波有机合成化学数据库的使用[J]. 辽宁石油化工学报，2006，26(4)：109-111.

[4] 胡文祥，胡文辉，王建营，等. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志，1999(1)：70-78.

[5] 胡文祥. 微波催化有机合成反应[R]. 武汉：第五届全国微波化学会议邀请报告，2004.

[6] 胡文祥，王建营. 物理催化化学反应原理[M]. 北京：科学出版社，2003：166-185.

[7] HU W X, WANG J Y. Combinatorial catalysis with physical, chemical and biological methodologics[J]. Chem J I, 2001, 3(9):44-66.

[8] HU W X, PENG Q T. Rapid synthesis of tetrapheny porphyrin with microwave irradiation[J]. Chem J I, 2000, 2(12):54-55.

[9] 陆模文，胡文祥，恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学，1995，15(6)：561-566.

[10] 金钦汉. 微波化学[M]. 北京：科学出版社，1999.

[11] 胡文祥. 广义组合化学[M]. 化学通报，1999(10)：34-38.

[12] 胡文祥，刘　明，弓亚玲，等. 微波组合催化在有机药物化学中的应用研究[R]. 天津：中国化学会第 26 届学术，2008.

（上接第 8 页）

由于碳热还原反应中产生的气体 CO_2 分子为多原子气体，能级结构复杂，通常在电子能级上叠加一系列的分子振动能级，而在每一振动能级上，又叠加了一系列分子转动能级[16]。这些能级均属于 CO_2 分子电子基态上所叠加的一系列振动能级，因振动能级的能级差较小，所需激励能量较其他种类的气体低，因此，CO_2 分子轨道在微波场中易变形。

4　结束语

在微波场中进行固-固相金属氧化物碳热还原反应，生成的气体有可能发生等离子化现象，这种作用可加速碳的气化和还原进程。这对深入研究微波场中的碳热还原具有重要意义。

参考文献：

[1] 黄希祜. 钢铁冶金原理[M]. 北京：冶金工业出版社，1981：256-257.

[2] 陈　津，刘　浏，曾加庆，等. 微波加热还原含碳铁矿粉试验研究[J]. 钢铁，2004，39(6)：1-5.

[3] 张云鹏，庞金富. 等离子体及其应用[J]. 现代物理知识，2003，15(5)：31-32.

[4] 傅慈海，杨英杰. 物理电子技术原理[M]. 广州：华南理工大学出版社，1991：189.

[5] 博伊德，桑德森. 等离子体动力学[M]. 北京：科学出版社，1977：1-2.

[6] 赵化侨. 等离子体化学与工艺[M]. 合肥：中国科学技术大学出版社，1993：107-108，3-15.

[7] BOGERTS A, NEYTS E N, RENAAT, et al. Gas discharge plasmas and their applications[J]. Spectrochimica Acta Oart B, 2002, 57: 609-658.

[8] 黄　平，徐廷献，季惠明. 均匀等离子体与 2.45 GHz 微波相互作用的数值分析[J]. 微波学报，20004，20(3)：69-73.

[9] 张兆镗，钟若青. 微波加热技术基础[M]. 北京：电子工业出版社，1988：68-69.

[10] 陈大凯，刘　静. 等离子体技术在材料中的应用[J]. 武汉科技大学学报(自然科学版)，2001，24(4)：345-348.

[11] 金钦汉，戴树珊，黄卡玛. 微波化学[M]. 北京：科学出版社，1999：11-12.

[12] 代　斌，宫为民，张秀玲，等. 等离子体催化二氧化碳转化的研究进展[J]. 化学进展，2005，14(3)：225-230.

[13] 代　斌，宫为民，张秀玲，等. 冷等离子体作用下 CO_2-CO 的转化[J]. 天然气化工，2000，25(6)：11-14.

[14] MEDARD N, SOUTIF J C, EPAILLARD F P. Characterization of CO_2 plasma-treated polyethylene surface bearing carboxylic groups[J]. Surface and Coatings Technology, 2002, 160: 197-205.

[15] INDDARTO A, YANG D R, CHOI J W, et al. Gliding arc plasma processing of CO_2 conversion[J]. Journal of Hazardous Materials, 2007: 1-7.

[16] 陈德万. 普通物理学[M]. 北京：中国农业出版社，2000：269-670.

微波催化有机合成反应研究

胡文祥，刘 明，卢建勋，孔 博
（首都师范大学物理有机与药物化学研究所，北京 100048）

摘要：本文使用新近研制的微波催化合成萃取仪，开展了微波催化有机合成反应实验研究，包括酯化反应的微波催化，微波催化下9-呫吨羧酸甲酯的正交设计合成和卡芬太尼的微波催化合成反应。研究结果表明，微波催化反应可以大大缩短反应时间，通过探讨催化剂用量，微波功率和时间对该酯化反应的影响，找到了最佳合成实验条件，同时观察到在极性反应体系中微波加快有机化学反应速度更加显著，可提高反应最终产率。本研究为进一步探讨微波催化有机合成反应机理奠定了实验基础。

关键词：微波催化；有机合成；酯化反应

Study on microwave-assisted organic synthesis reaction

HU Wenxiang, LIU Ming, LU Jianxun, KONG Bo
(*Institute of Physical Organic and Medicinal Chemistry, Capital Normal University, Beijing* 100048, *China*)

Abstract: This paper mainly described the new instruments of microwave-promoted organic synthesis which were appraised, and several microwave-assisted synthesis reactions, such as esterification reaction, orthogonal experimental design and fentanyl synthesis reactions. In comparison with traditional methods of organic synthesis, microwave-assisted chemistry could make high-speed processing of chemical transformation, to ensure short reactions times and allow for an optional-reproducibility, optimization process, optional power levels and the other optional reaction conditions. Our ongoing research work may lay foundation on investigating the mechanism of microwave-promoted organic synthesis reactions.

Key words: microwave-assisted; organic synthesis; esterification reaction

引 言

传统有机合成常常用加热的办法促进反应的进行，自二十世纪八十年代中期利用微波代替传统加热方法来促进有机反应获得成功以后，微波有机化学迅猛发展，我国和世界各国许多实验室都尝试用微波技术来加快有机化学反应的进行并不断取得新成果。现已有敞开式、密闭式、回流式、管道流动式四种不同类型的微波催化反应装置已进入实验室，并逐步进入药厂、化工厂和其他有关企业。微波化学作为化学领域中一门新兴的边缘学科，在21世纪将方兴未艾、蓬勃发展[1-6]。

微波是波长在100cm至1mm范围内的电磁波，其交变电场与偶极分子相互作用的振动频率在每秒数十亿次以上。由于偶极分子难以振动如此之快，跟不上交变电场的频率，产生“内摩擦”，从而产生能量，提高了反应分子的平均动能和碰撞频率，加快了有机化学反应速度，这就是微波催化有机化学反应的基本原理的通俗表述。或用另外一种方式叙述为微波催化机制在于微波的能级恰好与极性分子的转动能级相匹配，这就使得微波能可以被极性分子迅速吸收，从而与平动能发生自由交换，使反应活化能降低，进而使反应活性大为提高。因此在极性反应体系中微波加快有机化学反应速度更加显著。

1 微波催化有机反应原理

微波是波长在100cm至1mm范围内的电磁波，其交变电场与偶极分子相互作用的振动频率在每秒数十亿次以上。由于偶极分子难以振动如此之快，跟不上交变电场的频率，产生“内摩

联系人及第一作者：胡文祥，男，教授，博士生导师。**E-mail**：huwx66@163.com
基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 20872095）。

擦”，从而产生能量，提高了反应分子的平均动能和碰撞频率，加快了有机化学反应速度，这就是微波催化有机化学反应的基本原理的通俗表述。或用另外一种方式叙述为微波催化机制在于微波的能级恰好与极性分子的转动能级相匹配，这就使得微波能可以被极性分子迅速吸收，从而与平动能发生自由交换，使反应活化能降低，进而使反应活性大为提高。因此在极性反应体系中微波加快有机化学反应速度更加显著。

2 常用微波催化合成仪器

常用微波催化合成仪器有 10 余种，包括美国 CEM 公司的 Discover 系列和北京祥鹄科技发展有限公司的 XH 系列[7,8]。通常用于实验教学的为 XH-100A 型祥鹄电脑微波催化合成/萃取仪。该仪器主要由微波催化反应仪主机、温度智能控制系统、高精度铂金温度传感器、回流冷凝系统等组成。其最大特点是测温控温精度高，超过了美国同类仪器。

结构示意如图 1 所示。

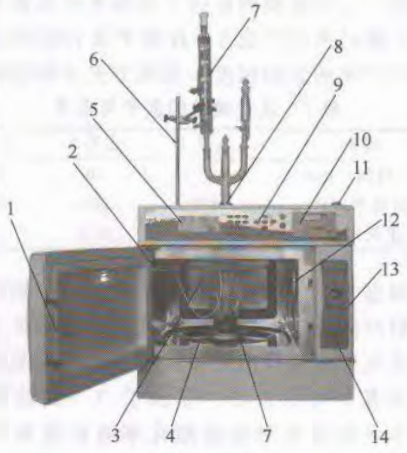


图 1 XH-100A 电脑微波催化合成/萃取仪外形图

1—炉门：多层防护，具有良好的微波屏蔽效果；2—传感器插座；3—高精度温度传感器：测温范围 0～300℃，测温精度±0.2℃；控温精度±0.2℃；4—大容量不锈钢腔体；5—液晶显示屏；6—立柱及试管夹，立柱插在仪器后方的插槽内，拧紧锁紧螺丝即可；7—玻璃仪器；8—波导截止管，防止微波泄漏；9—主面板键盘；10—微型打印机；11—整机电源开关；12—照明灯；13—侧面板；14—电磁搅拌转速调节旋钮

实验装置的安装步骤如下：将反应试剂加入三口烧瓶中，加入搅拌磁子，将其平稳放在聚四氟乙烯垫圈上，置于炉腔正中央。从波导截止管顶部插入三通玻璃管与连接若干磨口转接头的烧瓶连接，连接牢固后，三通玻璃管两边的两个接口应分别接球型冷凝管和滴液漏斗。

另外，为了使整套仪器安装稳固，我们还配备了用于固定玻璃仪器的立柱与三爪试管夹。如下图所示，立柱的安装插孔位于机壳上方后部。安装时，将立柱从插孔中插入，拧紧机身后部的三个旋钮，松紧程度应使立柱无法前后晃动为准。

立柱安装完毕后，便可将试管夹用十字转接夹固定在立柱上，然后用试管夹夹住冷凝管使其稳定。

传感器安装在实验仪腔体内，其探头穿过橡皮塞，再通过三口烧瓶的侧口插入溶剂液面下，其信号线通过腔体侧面的接口与控制电路连接。

整体安装效果如图 2 所示。

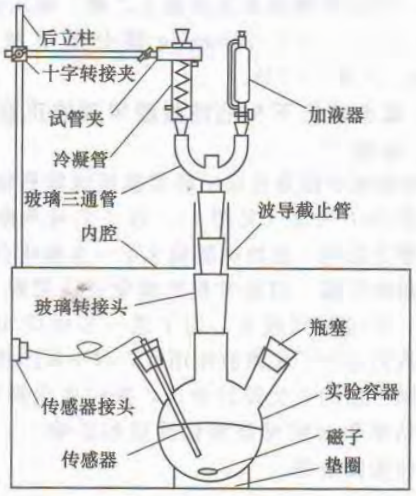


图 2 实验仪器整体安装效果

3 微波催化有机反应实验

3.1 酯化反应的微波催化

羧酸与醇反应生成羧酸酯是最经典的有机反应之一（见图 3）。常规加热回流，反应时间偏长，用微波催化反应可以大大缩短反应时间。

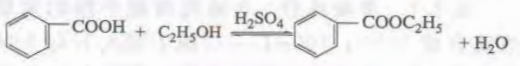


图 3 苯甲酸乙酯的合成反应

3.1.1 *常规加热方法* 在带电磁搅拌的恒温油浴上装置 500mL 三颈瓶，向瓶中分别加入

16g 苯甲酸，50mL 无水乙醇和 6mL 浓硫酸，90℃下搅拌回流 1.5h。将反应液倒入盛有 120mL 冷水的烧杯中，在搅拌下分批加入碳酸钠粉末至无二氧化碳气体产生，PH 试纸检验呈中性。分液分出有机相后，水层用 20mL * 3 乙醚萃取 3 次。合并有机相，用无水氯化钙干燥过夜。抽滤，用旋转薄膜蒸发器蒸去乙醚，减压蒸馏，收集 101～102℃/20mmHg 馏分苯甲酸乙酯 15.0g，产率 75.8%。

3.1.2 *微波催化方法* 在祥鹄微波催化合成萃取仪中装上 500mL 三颈瓶，分别加入 16g 苯甲酸，50mL 无水乙醇和 6mL 浓硫酸，90℃下搅拌回流 10min。将反应液倒入盛有 120mL 冷水的烧杯中，在搅拌下分批加入碳酸钠粉末至无二氧化碳气体产生，PH 试纸检验呈中性。用分液漏斗分出有机相后，水层用 20mL * 3 乙醚萃取 3 次。合并有机相，用无水氯化钙干燥过液。抽滤，用旋转薄膜蒸发器蒸去乙醚，减压蒸馏，收集 101～102℃/20mmHg 馏分苯甲酸乙酯 14.6g，产率 73.7%。

3.2 微波催化下 9-呫吨羧酸甲酯的正交设计合成[9]

9-呫吨羧酸甲酯是合成呫吨类抗胆碱能药物的一种重要的中间体（见图 4）。以 9-呫吨羧酸、无水甲醇为原料，在浓硫酸催化下一步酯化合成 9-呫吨羧酸甲酯，但是常规的酯化反应需要 18 个小时，反应时间较长，为了进一步优化实验条件，我们设计了在微波作用下，对中间产物 9-呫吨羧酸甲酯的正交设计合成，探讨催化剂用量，微波功率和时间对该酯化反应的影响[3]，找到了最佳实验条件。

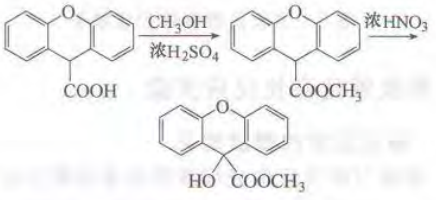


图 4 9-羟基-9-呫吨羧酸甲酯的合成

3.2.1 *实验操作* 9-呫吨羧酸甲酯的常规方法合成[10,11]：100mL 三口瓶中加入 1.4g 9-呫吨羧酸、20mL 氯仿，搅拌溶解。再加入 1mL 无水甲醇，搅拌下滴加 0.5mL 浓硫酸，加热回流 18h。减压蒸除溶剂，冰水浴冷却下，加入 20mL H_2O，用 20% Na_2CO_3 溶液调节 pH 约为 9，用 10mL 氯仿萃取未溶解的固体，水相再分别用 10mL 氯仿萃取两次，合并有机相，用 20mL H_2O 洗涤 2 次，无水 Na_2SO_4 干燥过夜。滤去干燥剂，减压蒸除溶剂，得到白色晶体，mp：98～100℃。

正交设计微波作用下合成 9-呫吨羧酸甲酯：100mL 三口瓶加入 2.28g（0.01mol）9-呫吨羧酸、40mL 无水甲醇，搅拌溶解，搅拌下滴加浓硫酸，放置于祥鹄微波催化合成萃取仪中，控制微波功率和反应时间，反应温度 68℃。后处理方法与常规方法相同，得到白色晶体，mp：98～103℃。

3.2.2 *结果与讨论* 在采用微波加热法合成 9-呫吨羧酸甲酯中，影响反应产率的因素很多，主要体现在催化剂用量、微波功率、时间等几个方面。本实验根据单因素初步研究的结果在选定催化剂和投料量的情况下，选择了辐射时间，微波功率和催化剂用量等 3 个因子作为考察对象，各个因子取 3 水平，用 L27（3^{13}）正交表安排实验，合成了 9-呫吨羧酸甲酯。通过考察反应的产率，探讨各因子及其交互作用对反应效果的影响。正交试验的各因子和水平选择如表 1 所示，实验结果列于表 2，各因子及它们间的交互作用对产率的影响程度，采用方差分析法讨论。

表 1 正交试验的因子与水平

因子	水平 1	水平 2	水平 3
A(时间)/min	15	30	60
B(功率)/W	400	500	600
C(催化剂用量)/mL	0.1	0.3	0.5

根据表 2 的实验数据，采用方差分析法得出了辐射时间、微波功率和催化剂用量等 3 个因子及其交互作用对反应产率的影响程度（见表 3）。

由表 3 可以看出：①因子 A（微波辐射时间）水平的改变对反应酯化率有比较显著的影响，因子 B（微波辐射功率）和因子 C（催化剂用量）水平的改变对反应酯化率影响不显著；②因子 A、B 的交互作用对反应酯化率有比较显著的影响。因子 A、C 及 B、C 之间交互作用对反应酯化率无明显影响。综上所述，当 A 因子选取 2 水平，B 因子选取 2 水平，C 因子选取 2 水平时，合成 9-呫吨羧酸甲酯可获得最高的反应产率。

实验结果表明：辐射时间的改变对反应酯化率的影响比较显著，催化剂用量和微波功率的改变对产率的影响不明显。当这 3 个因子相互作用时，时间和功率相互作用对反应产率影响比较显著，但其他两因子的相互作用影响较弱。

表 2 正交设计实验结果

实验编号	时间 /min	微波功率 /W	催化剂用量 /mL	产率 /%
1	15	400	0.1	73.2
2	15	400	0.3	80.5
3	15	400	0.5	82.8
4	15	500	0.1	76.4
5	15	500	0.3	81.5
6	15	500	0.5	83.2
7	15	600	0.1	74.0
8	15	600	0.3	83.0
9	15	600	0.5	85.2
10	30	400	0.1	86.2
11	30	400	0.3	87.5
12	30	400	0.5	90.2
13	30	500	0.1	87.0
14	30	500	0.3	91.9
15	30	500	0.5	88.6
16	30	600	0.1	86.5
17	30	600	0.3	87.8
18	30	600	0.5	93.5
19	60	400	0.1	82.1
20	60	400	0.3	87.0
21	60	400	0.5	91.9
22	60	500	0.1	82.9
23	60	500	0.3	85.4
24	60	500	0.5	89.4
25	60	600	0.1	84.6
26	60	600	0.3	85.4
27	60	600	0.5	91.9

表 3 反应产率的方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F 比	显著性
时间	0.038	2	1.839	比较显著
功率	0.001	2	0.048	
催化剂	0.023	2	1.113	
A * B	0.016	4	2.000	比较显著
A * C	0.022	4	1.833	
B * C	0.007	4	0.001	
误差	0.07	6		

3.3 卡芬太尼的微波催化反应[10]

卡芬太尼（Carfentanil）化学名为 1-(2-苯基乙基)-4-(N-丙酰-N-苯基氨基)-4-哌啶羧酸甲酯，是一个高效的麻醉性镇痛药，约为吗啡的 10000 倍[11,12]。传统的卡芬太尼合成路线是以苯乙基哌啶酮为起始反应物，通过亲核取代、氧化、酸化、酯化、酰化等反应制备而成（图 5），此反应路线存在时间长、产率低等缺点[13]，用微波催化可以使之改观。

3.3.1 化合物 1 制备化合物 2 的微波催化反应 常规条件下由 1-(β-苯乙基)-4-腈基-4-苯胺基哌啶（1）制备 1-(-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酰胺（2），存在反应时间长（72h），反应产率低（23.0%左右），副产品多（磺化产物，逆反应生成的苯乙基哌啶酮等）。

用微波催化反应，反应物投料量为 1-(β-苯乙基)-4-腈基-4-苯胺基哌啶（1）10.0g，5%的硫酸溶液 30.0mL。反应温度 40℃，反应 10min 后，将反应液倾入到冰水混合液 10.0mL 中，用氨水调节 pH 值至 8.0 左右，用氯仿萃取，浓缩干燥，柱分离得到化合物 2，产率达 47.5%。

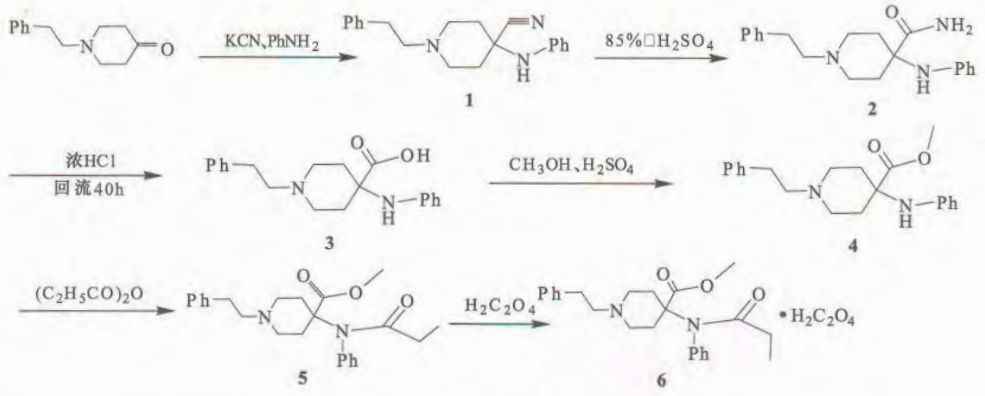


图 5 卡芬太尼的合成路线

3.3.2 化合物2一步合成化合物4的微波催化反应 常规条件下，由化合物2制备化合物4[1-(β-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酸甲酯]，需要2步反应，反应时间为81h左右，中间产物3[1-(β-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酸]的后处理较复杂，最终产率约为30.0%左右。

在微波催化条件下，从化合物2一步制备化合物4。反应物投料量：1-(-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酰胺（2）10.0g；无水甲醇30.0mL；98%浓硫酸10.0mL。反应温度80℃，反应30min后，将反应产物投入到冰水混合物10.0mL中，用氨水调节pH值至8.0左右，用氯仿回流萃取，产品浓缩后用正己烷重结晶，产率27.5%。

卡芬太尼是一类重要的反恐活性化合物，其相关数据库[14]和微波催化有机合成数据库[15]已经初步研制成功，为后续研究工作奠定了坚实的基础[16,17]。

参考文献

[1] Hu W X, Wang J Y. *Chem J I*, 2001, 3 (9): 44-46

[2] Hu W X, Peng Q T. *Chem J I*, 2000, 2 (12): 54-55

[3] 陆模文，胡文祥，恽榴红. 有机化学，1995，15 (6)：561-566

[4] 胡文祥，胡文辉，王建营等. 中国药物化学杂志，1999，9 (1)：70-78

[5] 胡文祥，孔博等. 武汉工程大学学报，2007，1 (29)：1-5

[6] 胡文祥，王建营. 协同组合化学. 北京：科学出版社，2003：166-185

[7] 胡文祥. 智能微波合成萃取仪：中国，ZL 2008 2 0079378. 5

[8] 胡文祥. 微波超声波组合催化合成萃取仪：中国，ZL 2008 2 007 9506. 6

[9] 孔博，弓亚玲，胡文祥. 化学通报，(in press)

[10] 胡文祥，刘明，卢建勋等. 中国化学会第26届学术年会论文摘要集（第三分册），2008，06-P-144

[11] Fuji K, Ueda M, Sumi K, et al. *Synth Commun*, 1981, 11 (3): 209-215

[12] Ueda I. *Bull Chem Soc Japan*, 1975, 48 (8): 2306～2309

[13] Ravil R P, Ruben S V, Yeon S L, et al. *Bioorg & Med Chem*, 2006, 16: 4948

[14] 胡文祥，弓亚玲，刘小利等. 反恐活性化合物数据库的研制. (to be Submitted)

[15] Zhu H W, Fang H, Wang L Y, Hu W X, Xu W F. *Drug Discov Ther*, 2008, 2 (1): 192-197

[16] Zhang Z Y, An L Y, Hu W X, Xiang Y H. *J Comput Aided Mol Des*, 2007, 21: 145-153

[17] Hu W X, Liu M, Gong Y L. *Piezoelectrics and Acoustooptics*, 2008, 30 (2sup): 9-11

微波催化方法用于诱导 GFP 蛋白表达实验*

刘 明[1] 胡文祥[2**]

(1 首都师范大学生命科学学院 北京 100048 2 首都师范大学物理有机与药物化学研究所 北京 100048)

摘要 通过在本科生实验教学“生物技术综合实验”和硕士研究生的“细胞及分子生物学实验”中,尝试使用微波超声波组合催化仪器代替溶菌酶和超声波细胞破碎的方法来裂解细胞,IPTG 诱导蛋白表达,建立了微波单一催化的实验方法,可以准确表达 GFP 蛋白,不需要过夜反应,大大加快了反应速度,缩短反应时间,节约了实验课时间。绿色化学中的微波技术催化方法在生物化学和分子生物学领域也得到推广和应用。

关键词 微波辅助 蛋白表达 实验教学

中国图书分类号:Q684 **文献标识码**:A

在首都师范大学生命科学学院开展的本科生实验教学“生物技术综合实验”和硕士研究生的“细胞及分子生物学实验”中都涉及到了绿色荧光蛋白(GFP)的诱导表达实验,在科研中也经常要做诱导蛋白表达和纯化实验。实验中通常使用的是 IPTG 诱导方法,在细胞破裂时,采用溶菌酶和超声波细胞破碎的方法来裂解细胞,使蛋白表达。在科学研究中表达其他蛋白时,例如在做阿片 μ 型受体的表达,由于表达的蛋白含量极少,1 g 纯化的阿片 μ 型受体中仅可表达 1 pg 蛋白,需要用到蛋白质印迹(Westen-blotting)才可以检测到。所以要尽量减短时间,并保持蛋白活性。在常规情况下,融合蛋白的诱导表达实验中,融合蛋白的亲和层析实验前,需要将转入到大肠杆菌细胞进行破碎。破碎大肠杆菌细胞时,取出保存的细菌,加入 1 mL 裂解缓冲液,充分混匀后再加入溶菌酶,使得终浓度为 1 mg/mL,放置冰浴中 30~60 min 充分酶解。冰上用超声波(200~300 W)破碎细胞,每次 10 s,间歇 10 s,共做 6 次。常规方法需要同时用到溶菌酶和超声波细胞破碎,而且要过夜培养,蛋白不稳定,含量降低,实验时间由于要过夜,很长。尤其是超声波破碎要求绝对的低温,需要在冰上操作。如果对于 120 人的实验课,2 个人一组,实验耗费的时间相当长,不利于出现好的实验效果。

微波技术是近几年迅速发展的技术,可以加快反应速度,节约反应时间。随着绿色化学的快速发展,微波辅助反应得到广泛应用,其对于可持续发展战略和环境保护有促进效果,并具有长远的经济效益。近年来,微波催化在生物化学和分子生物学领域也得到应用。微波对生物催化剂——酶的反应有一定影响,在生物催化反应体系中运用微波辐射-酶耦合催化方法,催化酶的水解作用,如对植物纤维素降解,可降低纤维素聚合度,而操作稳定性不变,采用不同条件处理酶液,研究酶的最适温度、时间及热稳定性,在不同 pH 条件下测定酶的水解活力。微波超声波组合催化方法,通常是用于有机药物合成反应中,采用物理(催化超声波、微波、光波、电场和磁场等)催化和生物催化(脂肪酶、蛋白酶等多种水解酶、酵母、抗体酶、核酸酶和微生物催化等)技术,可以缩短反应时间,提高反应的选择性和收率,使合成反应大为改观。对于多因素、多水平的试验,合理组合采用均匀设计和微波组合化学方法,往往一次就能得到较好的结果。

在本科生和研究生实验教学中,用微波催化方法替代原来采用的溶菌酶和超声波细胞破碎的方法,笔者尝试使用北京祥鹄科技发展有限公司研制的微波超声波组合催化仪器。首先要设定好仪器程序,通过几次预备实验,确定仪器参数。仪器采用高精度屏蔽式传感器和非接触式红外传感器实现多通道快速实时测温;应用先进的电脑自动技术自动调节功率,实现智能控温保温,精度达±1℃;实现多阶段的温度控制,并可进行功率的

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(NO. 20872095)

** 通讯作者

自动补偿。实时显示温度、功率曲线,实时刷新和记录反应数据,随时在线修改不适应反应条件的参数,具有保存和查询实验记录的功能。实验中尽量保持低温,根据融合蛋白的量,微波催化反应时间控制在 3~5 min,再用 1 mL Ni-NTA 填料与 4 mL 澄清的裂解液用漩涡振荡器,以 220 RPM 速度混合均匀,4℃,1 h。通过 Ni-NTA 纯化后,SDS-PAGE 电泳结果较好,色带较深,提高了蛋白产率,从而建立了微波单一催化的实验方法,可以准确表达 GFP 蛋白,不需要过夜反应,大大加快了反应速度,节约了实验课时间。

主要参考文献

1 胡文祥, 恽榴红. 超声波、微波和酶催化在有机药物合成中的某些应用.军事医学科学院院刊, 1995,19(4):253.

2 胡文祥, 王建营著. 协同组合化学. 北京科学出版社, 2003: 166—185.

3 Hu W. X., Wang J. Y.. Combinatorial catalysis with physical, chemical and biological methodologics. Chem J I, 2001, 3(9): 44—66.

4 Hu W.X., Peng Q.T.. Rapid synthesis of tetrapheny porphyrin with microwave irradiation.Chem J I,2000,2(12):54—55.

5 刘明,赵琦,王晓菁等. 植物的光受体及其调控机制的研究. 生物学通报,2005,40(5):10—12.

6 刘明,刘晓晴,祁晓廷. 硕士生分子生物学的实验教学改革. 实验室研究与探索,2005,24(10):70—72.

7 刘明,祁晓廷. "总 RNA 提取和鉴定"的实验技巧和方法改进.生物学通报,2005,40(11):62.

8 Hu Wen-Xiang,Liu Ming,Gong Ya-Ling..Research on mechanism of microwave catalysis organic reactions and Its applications in medicinal chemistry. piezoelectrics and acoustooptics,v 30,suppI.2008,2:9—11.

9 Vivek Polshettiwar and Rajender S.Varma, Aqueous microwave chemistry;a clean and green synthetic tool for rapid drug discover.Chem.Soc.Rev.,2008,37,1546—1557.

10 M. Vtrot *et al*, Green procedure with a green solvent for fat and oils determination Microwave-integrated Soxhlet using limonene followed by microwave Clevenger distillation.J.Chromatogra,A 1196—1197,2008:147—152.

(E-mail:dianalm@126.com

胡文祥　E-mail:huwx66@163.com)

微波与离子液体组合催化合成反恐药物中间体*

冯　琳　胡文祥

（首都师范大学化学系　北京　100048）

摘　要　利用微波条件下离子液体催化合成芬太尼类化合物重要中间体：1-(β-羟乙基)-4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶，优化了反应条件，不但反应时间大大缩短，而且产率也大幅度提高，为进一步合成目标化合物提供基础。

关键词　芬太尼　微波化学反应　离子液体

Microwave-assisted Synthesis of an Anti-terrorism Drug Intermediate using Ionic Liquid

Feng Lin, Hu Wenxiang

(Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048)

Abstract　1-(β-hydroxyethyl)-4-methoxycarbonyl-4-propionylanilino piperidine, a sort of vital intermediate of anti-terrorism drug, was synthesized in ionic liquid under microwave irradiation and optimum conditions were given. The reaction time was drastically reduced as compared to conventional methods, and good yields were obtained, which provided essential piece to further study.

Key words　Fentanyl, Microwave chemical reaction, Ionic liquid

芬太尼类化合物，属专一性作用于 μ 型阿片受体的激动剂，[1] 具有高效的全身麻醉性镇痛功能，且潜伏期短，作用时间适中，有解药救治。特别是以 4-取代基芬太尼类化合物[2,3] 为代表的麻醉镇痛剂，具备反恐药物的高效性、非致命性条件，可考虑作为反恐药剂使用。

1　4-甲氧羰基芬太尼类化合物的 1-位取代基修饰

为了寻找麻醉镇痛活性高且安全的反恐药剂，本文拟定 4-甲氧羰基芬太尼类化合物[4~6] 为研究对象，对其的 1-位取代基进行结构修饰。

一般认为，R_1 基团在乙基的 β 位上连接具有 π 电子云的基团或具有 Pπ 共

* 国家自然科学基金项目(20872095)资助

轭体系的基团，是作用于阿片受体的一个重要位点，具有高的生物活性。在合成上，除了结构较为简单的化合物如β-苯乙基等少数几个活性基团外，多数活性基团要么采用1-(β-溴代)乙基-4-甲氧羰基芬太尼与π电子云的基团或具有Pπ共轭体系的基团连接，要么采用二溴乙烷与π电子云的基团或具有Pπ共轭体系的基团相连接，然后再与芬太尼的脱苄物发生烷基化反应获得目标物相连接。

因此，卤代烃基化合物与仲胺基团反应是芬太尼类化合物1-位修饰的关键。本文以1-(β-羟乙基)-4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶合成方法为例，说明微波和离子液体催化卤代烃基化合物与仲胺基团的烷基化反应。

2 1-(β-羟乙基)-4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶合成

1-(β-羟乙基)-4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶是制备某些芬太尼类化合物重要的中间体。一般采用2-溴乙醇与4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶在缚酸剂存在下，进行烷基化反应。但用常规合成方法，不但周期长，室温下需时3d，且产率较低，副产物多且复杂，一般产率不高于45%。[7]

离子液体具有独特的性质，如导电性好，具有较宽的电化学窗口、高热稳定性、低蒸气压、操作简易及可同时溶解有机物和无机物等。离子液体符合绿色化学的原则，因而被称为绿色溶剂，离子液体的研究日益受到重视，使其应用越来越广泛。在化学合成应用上，离子液体通常被用来作为介质和催化剂。

微波加速和改善有机化学反应的原理，20年来学术界一直存在着两种不同的观点，一种观点认为微波化学反应的原理主要归于微波对极性有机物的选择性加热，即微波的热效应所致，另一种观点认为微波对化学反应的作用是反应物分子吸收了微波的能量提高了运动速度，反应分子被激发使其能量增高而引起了化学反应是微波非热效应所致。但不管什么原理，微波可以加速化学反应，是不争的事实。利用微波使化学物质进行反应，其反应速度较传统加热方法快十倍乃至千倍。这种化学反应的加速是一种催化过程，完全不同于那些通常使用特定的化学物质作催化剂的过程。许多化学反应，应用传统的化学反应方法可能需要较为苛刻的条件，有些是化学合成实验室难以达到的条件，但由于微波化学合成的应用，使得这些实验室难以进行的化学反应有可能在实验室顺利完成。

微波化学反应一般都需要在极性介质下进行，由于溶解度问题，使得微波化学反应受到一定的限制。但如果微波化学反应与离子液体相结合，就可以解决溶解度的问题，从而拓宽了微波化学反应的研究领域。

本文就是根据微波和离子液体的催化反应原理，对2-溴乙醇与4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶反应进行研究探讨。

本研究采用微波和离子液体[BMIM]BF_4作为催化反应条件，使用不同极

性的有机试剂和有机碱作缚酸剂。实验表明，采用微波和离子液体催化反应后，反应时间大大缩短，特别是采用二甲亚砜作溶剂，仅用1h，反应完全，且产率高达90%以上。

3　实验

本实验所采用的实验设备为XH-300A微波超声波组合催化合成/萃取仪（北京祥鹄科技发展有限公司），实验原料为4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶、2-溴乙醇，用三乙胺作为缚酸剂，离子液体[BMIM] BF_4 作为催化剂。所用试剂有：二甲亚砜、无水甲醇、乙腈、三氯甲烷、二氯甲烷、甲苯，所选用的试剂均在实验前进行无水处理。

实验步骤：将0.5g（1.7mmol）的4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶、0.25g（2.0mmol）2-溴乙醇、缚酸剂1.25g三乙胺混合在50mL溶剂中，再加入适量的离子液体，放入微波合成仪中（微波功率400W，预设温度30℃），并开启反应器反应。在给定的时间后，取出，旋蒸除去溶剂后层析过柱，得到产物。

实验结果如表1所示。

表1　烷基化反应条件及其产率对比表

微波功率/W	[BMIM] BF_4 用量/g	介质			反应时间/h	产率/%
		溶剂	极性值	用量/mL		
400	1	二甲亚砜	7.2	100	1	80
					2	89
					3	90
	3				1	92
					2	94
					3	95
400	1	无水甲醇	6.6	100	1	55
					2	67
					3	84
	3				1	75
					2	89
					3	90
400	1	乙腈	6.2	100	1	52
					2	62
					3	77
	3				1	70
					2	85
					3	88
400	1	三氯甲烷	4.4	100	1	45
					2	56
					3	60
	3				1	64
					2	78
					3	80

续前表

微波功率/ W	[BMIM] BF_4 用量/g	介质			反应时间/h	产率/%
		溶剂	极性值	用量/mL		
400	1	二氯甲烷	3.4	100	1	37
					2	54
					3	58
	3				1	56
					2	64
					3	70
400	1	甲苯	2.4	100	1	26
					2	28
					3	30
	3				1	30
					2	35
					3	46

4 讨论

上述实验结果初步表明:(1)随着溶剂的极性增加,反应产率显著增加。特别是采用极性最大的二甲亚砜作溶剂,反应时间在 1h 内完成,产率达到 90%。(2)在微波条件下用离子液体催化合成 1-(β-羟乙基)-4-甲氧羰基-4-丙酰苯胺基哌啶的反应不仅有效地提高了产率,还大大缩短了反应时间。(3)离子液体量对反应影响较大,加入的离子液体量越大,反应越快,产率越高。

参 考 文 献

[1] D M Ljiljana, I Milovan, M Vuk. Bioorg. Med. Chem., 2006, 14(9): 2887~2895.

[2] P G H Van Dacle, M F L De Bruyn, J M Boey et al. Arzneim Forsch., 1976, 26: 1521~1531.

[3] 陈常英, 李玉林, 连洪寿等. 物理化学学报, 1990,6(1): 19~24.

[4] 杨春霞, 胡文祥. 中华医学研究杂志, 2006, 6(10): 1098~1103.

[5] 杨玉龙,卢志英. 药学学报,1991, 26(7): 493~498.

[6] 杨玉龙,朱新文, 朱国政等. 药学学报,1990, 25(4): 253~259.

[7] A K G Aberg, G E Wright, J L Chen. USP 6413987B1, 2002.

微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用

马密霞[1],胡文祥[2]
([1]北京联合大学特殊教育学院,北京 100075;[2]首都师范大学化学系,北京 100037)

【关键词】微波萃取;中药;提取;综述
【中图分类号】R284.2 【文献标识码】A 【文章编号】1009-0959(2010)09-1583-03

传统的中药有效成分的提取常用煎煮法、浸渍法、浸漉法等[1]方法。这些方法存在着提取时间长,溶剂用量大,提取效率不高等缺点。20世纪80年代发展起来的微波萃取技术,具有省资源、少污染、减成本的绿色、低碳等特点,被誉为"绿色萃取技术",是中药提取方法的新技术之一。微波提取技术具有穿透力强、选择性好、加热效率高等特点。本文简要介绍了微波萃取技术的原理、特点及其在中药有效成分提取中的应用,并提出今后微波萃取技术的主要研究方向。

1 微波萃取技术的原理

微波是一种波长在l~l 000mm,频率介于300MHz~300GHz之间的电磁波。因其波长介于远红外线和短波之间,故称为微波。微波萃取是利用电磁波穿透能力强,能够穿过坚硬或柔软的细胞表皮,穿透细胞壁,达到物料内部的维束管和腺体系统,使细胞膨胀破裂,使细胞内的有效成分克服细胞壁、内部基质、固液界面、流体膜阻力[2],在一定浓度梯度下扩散到溶剂中,即在非常短的时间内实现分子自内向外的迁移,达到高效的提取目的。

2 微波萃取技术的特点[3]

(1)热效率较高。传统加热方法是热量由器壁传向溶剂,溶剂再传向物料,是由外向内的传递过程,这种热量传递方式热能损失大,加热效率低。而微波加热是内外同时加热的过程。分子的剧烈摩擦和振动产生热能,是由微波能量直接转化为热能,是整体的加热过程,没有热传递造成的温度梯度和热量损失,因而加热均匀,热效率较高。(2)选择性较好。中药里的不同组分对微波的吸收能力有差异,这种差异使不同组分的吸收热能不同导致其温度不同,故从基质中分离的速率也有差别,这样可以对各个组分进行选择性加热,使目标组分从基体中快速分离。另外,利用不同极性的萃取溶剂,可针对性地用于不同性质的有效成分进行分离,提高萃取效率和产品纯度。(3)设备易得,工艺简单。利用家用微波炉就可以进行微波加热中药,这种微波炉造价低,体积小,设备易得。此外,药材无需提前干燥,萃取的结果不受药材含水量的影响,简化了预处理工艺,减少了投资。(4)微波加热时间短,不存在热惯性,因而过程易于控制。(5)提取过程试剂用量少,污染小,节能环保。(6)微波萃取也存在一定的局限性。例如,对热不稳定的组分,微波加热可能使分解变性或失活;再如,微波萃取过程中,有些杂质组分也会溶解于溶剂中,从而使微波萃取的选择性降低。

3 微波萃取的影响因素

微波萃取过程中,影响萃取效果的因素较多,包括萃取剂、微波剂量、时间、温度、物料含水量、物料粒度、操作压力及溶剂pH等。在萃取过程中,不同的溶剂对萃取率的影响不同,一般极性有效成分的提取选择极性溶剂,而非极性有效成分的提取选择非极性溶剂;不同的物质,所用溶剂量不同;所用功率一般在l00~1 000W之间;微波的作用时间在5~30min之间,不同的物质,最佳萃取时间也不同;在萃取时温度最好控制在低于溶剂沸点下操作;物料中要有一定的含水量;粒度一般选用过40~80目筛的物料。

4 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用

4.1 黄酮类物质的提取

黄酮类成分具有降压、降血脂和抑制血小板聚集等功能,黄酮类化合物在大部分中药中存在。微波提取在黄酮类化合物的提取中应用日渐广泛。黄酮类化合物的传统提取方法主要有水煎煮法、浸提法或索氏提取法,但提取时间长,所用试剂多,效率较低。采用微波萃取黄酮类化合物具有良好的效果,在提取过程中具有高效性和选择性好等特点。

原雪等[4]对肿节风的六种不同提取方法进行比较研究。同时以富马酸含量为考查指标进行含量测定。结果表明:超声提取及微波萃取所得提取物中有效成分的含量相对较高。汪河滨等[5]通过常规法、超声波、微波、超声-微波协同萃取四种方法提取甘草黄酮的比较,结果4种方法提取的甘草黄酮含量分别为1.78%,1.85%,1.92%,2.04%。结果表明:超声-微波协同萃取法效果好。金汝城等[6]采用密闭微波提取装置,通过单因素和正交试验对红车轴草异黄酮提取工艺的研究。在最佳提取工艺条件下,异黄酮提取率可达到98.91%。

薛梅等[7]运用微波技术提取麻黄总黄酮和多糖。结果得到麻黄中总黄酮含量为6.64%,多糖含量为4.83%。结果表明:此方法反成速度快,提取效率高。刘春泉等[8]采用微波法研究了从北冬虫夏草中提取黄酮类化合物的工艺。确定在适宜工艺参数下,黄酮产量可达到14.69mg/g。蔡凌云等[9]采用微波辅助法提取白箭叶中的黄酮类化合物,通过正交实验确定最佳提取工艺,按最佳工艺条件提取总黄酮含量为50.04mg/g。

总之,采用微波萃取技术提取药材中的黄酮类化合物,与传统的提取方法比较,具有有效成分得率高、提取速度快、溶剂用量少,工艺简易可行等优点,为进一步工业生产工艺的开发提供较好的参考价值。

4.2 生物碱的提取

生物碱是生物体内一类含氮有机物的总称,多数生物碱有显著的生理作用,是中药有效成分之一。传统的生物碱提取方法报道的较多。近年来,微波提取或微波辅助萃取技术应用于生物碱的提取逐渐增多。

马燮等[10]利用微波辅助萃取技术,研究了蛇足石杉中总生物碱的提取工艺。指出提取的最优条件为:1%盐酸用量为1:15(g/ml);微波辅照时间为180s;加热功率600W。该技术与传统的浸提工艺相比[11],总生物碱回收率提高15.7%。牟璠松等[12]采用此技术提取长春花中的长春碱,通过提取时间、乙醇体积分数、微波功率、固液比(g/ml)、浸泡时间5个影响因素,筛选出提取最佳工艺条件。结果表明微波提取长春花叶片中长春碱的提取率为0.011427%,表明微波提取率最高。

4.3 苷类物质的提取

刘忠英等[13]用微波辅助提取法提取刺五加中总皂苷。考查了溶剂、微波辐射时间、提取压力和料液比对刺五加中总皂苷提取率的影响,并得到最佳提取条件为溶剂70%乙醇、提取压力700kPa、提取时间10min、料液比1:30,在此条件下,刺五加中总皂苷提取效率最高。与传统的索氏提取法比较,微波辅助提取效率可提高34%。

毛祖林等[14]采用正交实验法,研究人参皂苷的微波提取工艺。结果表明:最佳条件是乙醇浓度70%,提取时间2min,固液比1:10。该提取法具有设备简单,热能利用率高,操作简便,省时省力,人参皂苷提取率高等优点,华小黎[15]采用微波萃取工艺,用均匀设计法优选菝葜有效成分皂苷的最佳工艺条件为:原料粉碎度20目,萃取时间1min,萃取温度100℃,液固比12:1,溶剂为30%乙醇。孙秀利等[16]利用微波法从陈皮中提取有效成分橙皮苷。考查了微波加热温度、辐照时间、输出功率、溶剂浓度、液固比等影响提取率的因素。确定了最佳工艺,橙皮苷提取率可达到2.40%。表明微波法该提取方法具有提取时间短,节省生产成本的优点。

4.4 多糖类物质的提取

中药多糖是一类具有显著生物活性的物质,在生物体内,多糖不仅提供能量和参与结构,同时参与细胞的各种活动,具有抗肿瘤,消炎,抗病毒,降血压,降血脂,抗衰老,抗凝血,免疫调节等方面的生物活性。因此,多糖的提取研究得到许多研究者的关注。

李志英等[17]采用微波技术,以天麻多糖为研究对象,采用正交实验法对天麻多糖提取工艺进行了探讨,比较了功率、温度、提取时间及液料比等因素对多糖提取率的影响。确定的最佳工艺条件为:功率500W,温度70℃,加热时间120 s,液料比40:1。该法具有省时、节能、环保、操作便利且提取率高等优点。

黄芪多糖具有促进免疫功能、改善心血管功能等多种生物活性。赵凤春等[18]比较了水浸提、微波及超声辅助提取黄芪多糖,3种方法均能有效地提取多糖。采用微波辅助萃取10min,多糖得率及纯度可达到3.75%、49.22%;介于水浸提法和超声辅助萃取之间,但微波提取时间短,效率高。龚苏晓等[19]运用微波辅助技术提取黄芪多糖,最佳功率为900W,时间30min。结论该技术,反应速度加快,实验结果令人满意。

李静威等[20]以雪莲果叶片多糖的提取率为评价指标,比较了微波提取法与传统热水提取法对雪莲果叶片多糖提取率的影响。通过研究确定的优选方案为:微波功率280W,提取2次,每次15 min。结果表明:采用微波技术提取雪莲果叶中的多糖比采用传统的热水提取法更有效。

4.5 挥发油的提取

黄琼等[21]采用微波辐射法提取牡荆的挥发油,运用毛细管气相色谱-质谱联用法结合计算机检索,对其化学成分分别进行分析和鉴定,并测定各化合物在挥发油中的相对含量。共鉴定出16个化合物,挥发油的主要成分为石竹烯(20.14%)、4-羟基-苯甲酸(21.16%)、桉叶油素(12.79%)。结果表明:通过微波辅助萃取法可以高效提取牡荆挥发油。

王平等[22]采用微波萃取技术提取温莪术挥发油,分析了挥发油的成分及含量,并通过正交实验对影响因素进行了单因素考查,并与水蒸气蒸馏法和超临界CO_2萃取法进行比较,根据比较结果确定出微波萃取挥发油的最佳工艺条件为:以石油醚为溶剂,液固比8:1(ml/g),功率700W,辐照时间55min。挥发油中含姜黄醇0.82%、大根香叶酮3.80%和β-榄香烯1.94%。该方法提取速率快,出油率高,有效成分含量也较高,且挥发油质量较好,是较为理想的一种提取方法。

4.6 其它物质的提取

有关微波提取有机酸、色素、蒽醌等物质的研究也在进一步深入。雷黎明等[23]、黄秀香等[24]、高岐等[25]用微波法分别提取板蓝根中总有机酸、毛老虎茎中总三萜酸、葵花籽仁中的绿原酸,确定了最佳提取条件,收到良好效果。

陈斌等[26]用微波辅助萃取-高效液相色谱法测定鱼腥草药材中槲皮素的含量,陈代武等[27]用微波辅助提取法绞股蓝中槲皮素,分别确定微波提取是快速高效的提取槲皮素的方法。赵二劳等[28]微波辅助提取葛根素,分别确定了最佳工艺条件,得到较好的提取率。

5 今后研究的方向

(1)采用微波萃取技术提取中药的有效成分,其药理作用和疗效尚未见报道。加强中药有效成分的药理和疗效研究,有助于推动微波提取技术的规模化发展;(2)微波处理具有一定的选择性,对富含挥发性物质、淀粉或树胶的天然植物不适合微波干燥,对于热不稳定物质,如蛋白质、多肽、酶等,由于微波加热能导致变性或失活,不适合用微波提取其有效成分。加强微波萃取技术的选择性研究及报道,有助于研究者借鉴经验,少走弯路;(3)多数微波萃取过程属于实验室小试阶段,应选择提取效果好的试验,进行放大研究,以推动微波技术的实现工业化;(4)加强微波萃

取技术的配套设备的设计和开发,为微波萃取技术的工业化提供所需的基础数据。

参考文献

1 马玉哲,张俊杰,李红霞.中药有效成分提取分离技术最新进展[J].河北理工大学学报,2009;31(1):99~101
2 苏佳华.微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用[J].海峡药学,2008;20(7):123~125
3 王志祥,李红娟,万水昌,等.微波萃取技术及其在中药有效成分提取中的应用[J].时珍国医国药,2007;18(5):1245~1247
4 原雪,刘元慧,斯金平,等.肿节风不同提取方法的比较研究[J].中药材,2008;31(9):1415~1418
5 汪河滨,周忠波,罗锋,等.甘草黄酮提取方法及抗氧化活性研究[J].时珍国医国药,2008;19(9):2106~2107
6 金汝城,赵国磊,李贵文,等.微波辅助提取红车轴草异黄酮的工艺研究[J].食品科学,2007;28(9):165~168
7 薛梅,王新兵,阎豫君,等.麻黄中总黄酮和多糖的微波提取与含量测定[J].郑州大学学报,2006;41(6):1087~189
8 刘春泉,韩晨,李大婧,等.微波法提取北冬虫夏草中黄酮类化合物[J].江苏农业学报,2007;23(4):356~359
9 蔡凌云,黎云祥,权秋梅.白箭叶总黄酮提取工艺和含量测定研究[J].中药材,2008;31(10):1575~1577
10 马燮,刘丽娟,杨虎,等.微波辅助萃取蛇足石杉总生物碱的工艺研究[J].中成药,2008;30(10):1544~1546
11 刘建廷,黎艳,严伟.石杉碱甲提取工艺研究[J].天然产物研究与开发,2006;18(2):298~301
12 牟璠松,罗猛,付玉杰,等.正交实验优化长春碱微波辅助提取工艺[J].化学工程,2008;36(7):62~65
13 刘忠英,晏国全, 胡秀丽,等.中药刺五加中总皂苷的微波辅助提取方法研究[J].药物分析杂志,2007;27(1):25~28.
14 毛祖林,李晓波,龚文明,等.范薇人参皂苷提取工艺优选[J].时珍国医国药,2008;19(11):2762~2763
15 华小黎,于丽秀,陈东生,等.均匀设计法优选微波萃取菝葜总皂苷的工艺[J].中国医院药学杂志.2008;28(21):1824~1827
16 孙秀利,张力,秦培勇,等.微波法提取陈皮中橙皮苷[J].中药材.2007;30(6):712~714
17 李志英,双少敏,张海容,等.微波法提取天麻多糖的研究[J].山西大学学报,2008;31(4):573~576
18 赵凤春,杨克迪,欧阳葭,等.黄芪多糖微波、超声辅助提取研究[J].中成药,2008;30(4):620~623
19 龚苏晓,高展,张铁军,等.微波辅助提取黄芪多糖及含量测定[J].时珍国医国药,2008;19(4):784~786
20 李静威,刘坚,殳永,等.雪莲果叶片多糖的微波提取技术改进[J].中药材,2007;30(11):1449~1452
21 黄琼,陈丽芬,陈海燕,等.微波辅助萃取牡荆挥发油的气相色谱-质谱分析[J].中国现代医学杂志,2008;18(12):1715~1716,1721
22 王平,柯敏,王妙冬,等.微波提取温莪术挥发油及其成分分析[J].高校化学工程学报,2008;22(2):229~233
23 雷黎明,蒋云凯,高倩,等.正交试验优选微波法提取板蓝根总有机酸的工艺[J].中国药房,2008;19(24):1866~1867
24 黄秀香,林翠梧,陈丽芬.微波提取毛老虎茎中总三萜酸的正交实验研究[J].中药材,2008;31(1):123~125
25 高岐,窦宪民.微波法提取葵花籽仁中的绿原酸[J].中国油脂,2009;6:68~69
26 陈斌,郁颖佳,归靓,等.微波辅助萃取~高效液相色谱法测定鱼腥草药材中槲皮素的含量[J].复旦学报,2008;35(1):142~144
27 陈代武,李杰红.绞股蓝中槲皮素提取条件的优化[J].时珍国医国药,2009;20(6):1407~1408
28 赵二劳,郭青枝,赵德千.微波辅助提取葛根素的研究[J].时珍国医国药,2009;20(2):321~322

The Applications of Microwave Irradiation as Greener and Convenient Procedure in Organic Synthesis

Ming Liu, Bo Kong, Fengdan He, Wenxiang Hu

Capital Normal University Beijing, P.R.China 100048

Email: dianalm@163.com, huwx66@163.com

Abstract: This paper mainly described the new instruments of microwave-promoted organic synthesis which were appraised, and several microwave-assisted synthetic reactions, such as esterification reaction, orthogonal experimental design and fentanyl synthetic reactions. In comparison with traditional methods of organic synthesis, microwave-assisted chemistry could make high-speed processing of chemical transformation, to ensure short reactions times and allow for an optional-repro- ducibility, optimization process, optional power levels and the other optional reaction conditions. Our ongoing research work may lay foundation on investigating the mechanism of microwave-promoted organic synthetic reactions.

Keywords: microwave-assisted; organic synthesis; carfentanyl; stereospecific synthesis; combinatorial catalysis; ohmefentanyl

1 Instruction

The new kind of chemical revolution, green chemistry, play a vital role in environmental protection and social sustainability. The fundamental idea of green chemistry is that the designer of a chemical is responsible for considering what will happen to the world. Human should take on the responsibility of saving the environment and protecting nature in green cities[1,2]. The efficiency of microwave flash heating in accelerating organic transformations (reaction times reduced from days and hours to minutes and seconds) has recently been proven in several different fields of organic chemistry. The science of green chemistry was developed to meet the increasing demand for environmentally benign chemical processes. We believe the combination of techology and microwave heating will be of importance in the search for green laboratory-scale synthesis[3,4].

This paper mainly addressed the new instruments of microwave-promoted organic synthesis which were appraised, as shown in Figure 1, and several microwave-assisted synthetic reactions, such as esterification reaction, orthogonal experimental design and fentanyl synthetic reactions. In comparison with traditional methods of organic synthesis, microwave-assisted chemistry could make high-speed processing of chemical transformation, to ensure short reactions times and allow for an optional-reproducibility, optimization process, optional power levels and the other optional reaction conditions[5-7]. Our ongoing research work may lay foundation on investigating the mechanism of microwave-promoted organic synthetic reactions[8-10].

2 Experimental

The design and synthesis of 9-xanthene carboxylic acid methyl usd microwave catalysis. Methyl 9-hydroxyl-9-xanthene carboxyate which is an important intermediate of xanthene anticholiergic drugs, was easily synthesized from methyl 9-xanthene carboxyate. Synthesis of methyl 9-xanthene carboxyate by using microwave catalysis was studied through orthogonal design, the effect of irradiation time, microwave power and the amount of catalyst were investigated. It was found that the effect of reaction time was notable.

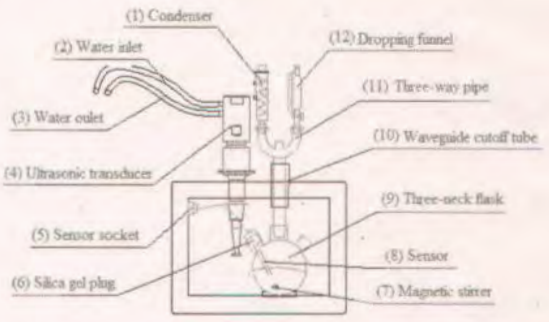


Figure 1 Microwave experimental device installation

According to Table 2 experimental data, the influence degree of irradiation time microwave power, catalyst amount, and their interactions to reaction degree were obtained by using variance analysis method, the results were shown in Table 3.

The reaction of carboxylic acid and alcohol generating to carboxylic ester is one of the classical reaction.Usually, heating and refluxing will cost long time, using microwave catalytic treatment may remarkably reduce reaction time. 9-xanthene carboxylic acid methyl is the main important intermediate of synthesis of xanthene type anticholinergic drug.Using and as materials, but the usual may cost 18 hours.The reaction time is too long. In order to further optimized the experimental systhetic to under microwave condition, investigate

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

catalyzed amount,microwave power and time to reation, influence, finding the optimal experimental condition.

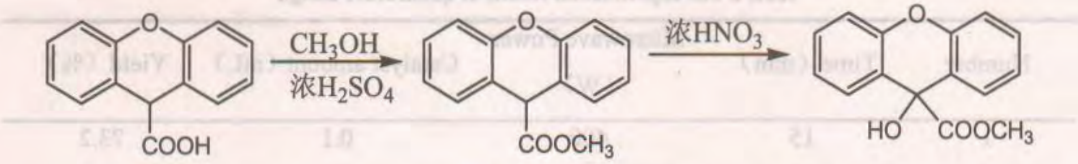


Figure 2 The synthesis of 9-hydroxy-xanthene carboxylic acid methyls

3 Results and Discussion

When using microwave method to synthesis 9-xanthene carboxylic acid methyl ,as shown in Figure 3, Figure4, the influence factors are many, including cataly amount, microwave power and time. In order to single factor prelimany study results, after we seclect inventory rating and catalytic agent , we seclect radiation time,microwave power and amount as the every factor seclet three levels, using L27(313) table arrange experiments synthesis.Through investigate reaction to study each factors and their interaction, influence on reaction results. Each factor of experiment and level were shown in Table 1. Experiment results were shown in Table 2. Variance analysis method were used to discuss each factor and their interactions.

As shown in Table 3, factor A(microwave radiation time)'s level changing had remarkable influence, as factor B(microwave power) and factor C(catalyst amount)'s had remarkable influence on reaction. Factor A select two levels, factors B seclect two levels, factors seclect two levels, synthesis may gain high reaction yield when synthsis 9-xanthene carboxylic acid methyl.

Our results showed that the radiation time may have great influence on esterification ratio, while the changing of catalyst amount and microwave power may had little influence on reaction yield. When the three factors interact with each other, the reaction time and power's interaction may have significant influence on reaction yield, but the other two factors may had weaker interaction effect with each other[11].

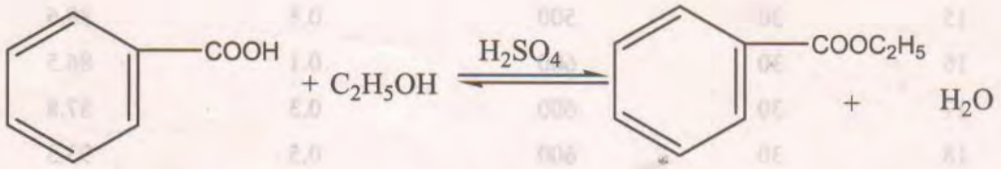


Figure 3 The synthesis of ethyl benzoate

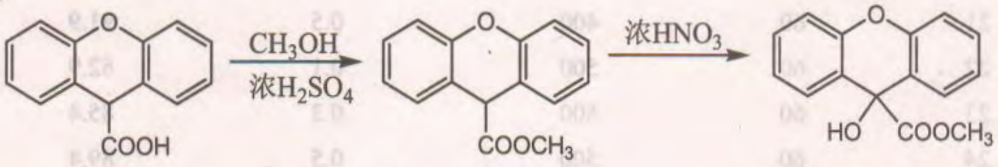


Figure 4 The synthesis of 9-hydroxy-xanthene carboxylic acid methyls

Table 1 Orthogonal text factors and levels

Factors	Level 1	Level 2	Level 3
A（Time/min）	15	30	60
B（Power/W）	400	500	600
C（catalyst amount/mL）	0.1	0.3	0.5

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

Table 2 The experimental results of quadrature design

Number	Time（min）	Microwave Power（W）	Catalyst amount（mL）	Yield（%）
1	15	400	0.1	73.2
2	15	400	0.3	80.5
3	15	400	0.5	82.8
4	15	500	0.1	76.4
5	15	500	0.3	81.5
6	15	500	0.5	83.2
7	15	600	0.1	74.0
8	15	600	0.3	83.0
9	15	600	0.5	85.2
10	30	400	0.1	86.2
11	30	400	0.3	87.5
12	30	400	0.5	90.2
13	30	500	0.1	87.0
14	30	500	0.3	91.9
15	30	500	0.5	88.6
16	30	600	0.1	86.5
17	30	600	0.3	87.8
18	30	600	0.5	93.5
19	60	400	0.1	82.1
20	60	400	0.3	87.0
21	60	400	0.5	91.9
22	60	500	0.1	82.9
23	60	500	0.3	85.4
24	60	500	0.5	89.4
25	60	600	0.1	84.6
26	60	600	0.3	85.4
27	60	600	0.5	91.9

Table 3 The variance analysis of reaction yield

factors	Deviation sum of square	Degree of freedom	F ratio	significance
time	0.038	2	1.839	Relatively re-

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

power	0.001	2	0.048	markable
Catalyst	0.023	2	1.113	
A*B	0.016	4	2.000	Relatively re-markable
A*C	0.022	4	1.833	
B*C	0.007	4	0.001	
errors	0.07	6		

4 Conclusions

Ohmefentanyl is potential analgesics and selective μ-opioid receptor agonist. Due to its high analgesics activity and unique structure, it has been the typical anti-terrorism compound. Using microwave and ultrosonic wave combinatorial catalysis method, the synthesis rout of intermediate of Ohmefentanyl was improved and one compound was dealde with a simple method[12]. The optical isomer of intermediate of Ohmefentanyl was splited by chemistry method and the stereospecific synthesis of Ohmefentanyl had been accomplished.

The stereospecific synthesis of ohmefentanyl had been accomplished by using microwave and ultrasonic wave combinatorial catalysis method, the synthesis rout of intermediate of ohmefentanyl was improved and one compound was treated with a simple method[13]. The optical isomer of intermediate of ohmefentanyl was separated by chemistry method.The synthesis of carfentanil assisted by microwaves can reduce the reaction steps, shorten the reaction time and raise the product yield. This is a good method in synthesis of carfetanil.

References

[1] Hu Wenxiang, Wang Jianying, Chem J I, vol.3, pp44-46. September 2001.

[2] Hu Wenxiang, Peng Qingtao[J], Chem J I, vol.2, pp54-55, December 2000.

[3] M.E.Báez, A.Aponte, F.Sánchez-Rasero, "Microwave-assisted solvent extraction of the herbicide methabenzthiazuron from soils and some soil natural organic and inorganic constituents. Influence of environmental factors on its extractability," Analyst, vol.128, pp1478-1484, December 2003.

[4] Huang Jianlin and Zhang Zhanxia, "Microwave-Assisted Extraction of Quercetin and Acid Degradation of its Glycosides in Psidium Guajava Leaves", Analytical Sciences, vol.20, 2004, pp395-397.

[5] H.W.Zhu, H.Fang, L.Y. Wang, Hu Wenxiang, Drug Discov Ther, vol.2, pp192-197, January 2008.

[6] Zhang Zhuoyong, An Liying, Hu Wenxiang, J Comput Aided Mol Des, vol.21, 2007, pp145-153.

[7] Hu Wenxiang , Liu Ming, Gong Yaling, "Research on mechanism of microwave catalysis organic reactions and its applications in medicinal chemistry,"Piezoelectrics and Acoustooptics, vol.30, 2008, pp 9-11.

[8] G. Sabatino, A.M. Papini, "Advances in automatic, manual and microwave-assisted solid-phase peptide synthesis," Curr Opin Drug Discov Devel, vol. 11, pp762-70, June 2008.

[9] P. Grieco , M.Cai , L.Liu , A.Mayorov , K.Chandler , D.Trivedi , G.Lin, P.Campiglia, E.Novellino, "Hruby V. Design and microwave-assisted synthesis of novel macrocyclic peptides active at melanocortin receptors: discovery of potent and selective hMC5R receptor antagonists," J Med Chem., vol.51, pp2701-2707, September 2008.

[10] Zhu Huawen, Fang Hong, Wang Yao, Hu Wenxiang , Drug Discov Ther, vol.2, pp192-197, January2008.

[11] Tu Shanghui, Hu Wenxiang, Zhang Ao. J Org Chem, vol.74, 2009, pp6111-6119.

[12] M. Marchetti-Deschmann , J. Kemptner , C. Reichel , G. Allmaier, "Comparing standard and microwave-assisted staining protocols for SDS-PAGE of glycoproteins followed by subsequent PMF with MALDI MS,"J Proteomics, vol. 72, pp628-39, April 2009.

[13] He Fengdan, Hu Wenxiang, Xu Jiaxi,"First and convergent synthesis of hybrid sulfonophosphinopeptides," Org Lett, vol.11, 2009, pp3922-3925.

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

Scientific Research

2010 The Second China Energy Scientist Forum

Highly Efficient Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Extraction

Ming Liu[1], Wenxiang Hu
Capital Normal University Beijing, P.R.China 100048
Email: dhanalm@163.com, huwx66@163.com

Abstract: Various extraction techniques were applied in the extraction of the biologically active constituents. The methods employed were traditional maceration extraction, microwave-assisted extraction(MAE), and ultrasound extraction (UE). Compared to the maceration extraction, MAE and UE methods provided high extraction yield, requiring short time frames and less labour. Microwave irradiation is a proven technique to be widely used in biotechnology.

Keywords: microwave-assisted extraction (MAE); ultrasonic-assisted extraction (UAE); microwave- assisted organic synthesis (MAOS)

1. Microwave-assisted extraction (MAE)

Among the emerging techniques, MAE, which had been succeeded in the extraction of organic compounds from solid samples such as soil, sediments, plants and animal tissues, needs less organic solvent and shorter extraction time than traditional extraction methods such as Soxhlet extraction. MAE, UAE and pressurized liquid extraction are relative newly developed extraction techniques designed to minimize the drawbacks of soxhlet extraction. Comparing with conventional extraction, MAE has some advantages in high efficiency and low cost. It can save time and money, and provide higher extraction yield.

High sample throughput is realized by a simultaneous sample treatment with microwave irradiation in an oven. Possible degradation of some compounds caused by contact with metals can be avoidable, because metal vessels are unnecessary. In addition, the MAE apparatus is relatively simple and reliable. The optimization of MAE procedures and comparison with other extraction techniques were reported in many articles. For MAE technique, water is a good solvent, as it possesses a high dielectric constant; hence it is characterized by a high ability to absorb microwave energy. Besides, a salt-out effect often improves the recovery in conventional extraction procedures. In this system, addition of ionic salts to sample solution could decrease the solubility of analyte and enhance the extracted quantity. Thus, saturated sodium chloride aqueous solution was added to the sample.

However, there are several disadvantages in using organic solvent for microwave-assisted extraction. First of all, most organic solvents may be dangerous to the operators and may result in environmental pollution because of the waste solvent disposal. Second, the organic solvent should generally be capable of absorbing the microwave energy. In some cases, solvents with low dielectric constants (low absorption of microwave energy) may be used, so a material may be added to absorb the energy and transfer it to the sample. Most of the time, this could be achieved by adding water to the the equipment, especially the extraction vessel. Some researches have reported the microwave-assisted sample matrix. Moreover, organic solvents at relative high temperature and pressure may corrode extraction of organic pollutants (e.g. organochlorine pesticides in medicinal plants) by using water as the solvent.

Improving the techniques used for the analysis of substance in solid matrices has been widely investigated to increase the recovery yields of analytes, to minimize waste solvents, and to shorten the analytical procedures and time. Emerging techniques, microwave-assisted extraction (MAE), pressurized fluid extraction (PFE) and supercritical fluid extraction (SFE) need a relatively short extraction time and a small amount of solvent. They sometimes give higher recovery yields of the analytes compared with conventional soxhlet extraction or saponification, because the extraction temperature can be increased higher than the boiling point of the extraction solvent under atmospheric pressure by performing the extraction procedures in closed pressure-resistant vessels.

Besides, there have been few investigations on the extraction, cleanup and determination of deca-BDE in waste electrical and electronic equipment. In this contribution, the microwave-assisted extraction coupled to headspace solid-phase microextraction (MAE-HS-SPME) and GC-MS spectrometry was investigated to develop a simple, rapid and solvent-free process to analyze essential oils in Magnolia bark. A microwave-assisted solvent extraction (MASE) method for the determination of methabenzthiazuron (MBT) in soil samples by HPLC-DAD (diode array detection) was evaluated[1].

Project supported by National Natural Science Foundation of China (No 20872095).

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

2 . Microwave-assisted organic synthesis (MAOS)

MAOS has had a significant impact on organic and medicinal chemistry by dramatically shortening reaction times, producing cleaner product mixtures, and making high-energy transformations routine that might otherwise be avoided . Within the last five years, microwave technology has also been applied to reactions performed in a flowed format. Flowed chemical synthesis offers numerous advantages over traditional batch-reactor technology . Independent inlet streams allow reactive inter-mediates to be kept separate until brought together in miniscule amounts to react immediately; this rapidly depletes the starting materials and continuously physically moves the product away from the infusing stream. In batch reactors, product molecules form in the presence of a vast excess of starting materials that can lead to significant byproduct formation. Further, a moving synthesis platform allows for in-line analysis and instantaneous changes to reaction conditions for process optimization that can be automated readily. To gain the full advantage of working in flow, reactions should proceed very rapidly and ideally reach completion during the time in which the reactants reside in the flow tube. Microwave heating has been used to drive a wide variety of reactions to high levels of completion in a flowed format .

A microwave-assisted extraction (MAE) protocol and an efficient HPLC analysis method were first developed for the fast extraction and simultaneous determination of bisphenol F diglycidyl ether (Novolac glycidyl ether 2-Ring), Novolac glycidyl ether 3-Ring, Novolac glycidyl ether 4-Ring, Novolac glycidyl ether 5-Ring, Novolac glycidyl ether 6-Ring, bisphenol A diglycidyl ether, bisphenol A (2,3-dihydroxypropyl) glycidyl ether, bisphenol A (3-chloro-2-hydroxypropyl) glycidyl ether, bisphenol A bis(3-chloro-2-hydroxypropyl) ether, bisphenol A (3-chloro-2-hydroxypropyl) (2,3-dihydroxypropyl) ether in canned fish and meat. After being optimized in terms of solvents, microwave power and irradiation time, MAE was selected to carry out the extraction of ten target compounds. Analytes were purified by poly(styrene-co-divinylbenzene) SPE columns and determinated by HPLC-fluorescence detection. This proposed method was successfully applied to canned fish and meat, and the results acquired were in good accordance with the studies reported. Compared with the conventional liquid-liquid extraction and ultrasonic extraction, the optimized MAE approach gained the higher extraction efficiency .

3. Microwave-assisted combined with ultrasound extraction

Recently, modern extraction methods have been developed for the fast and efficient extraction of organic compounds from solid matrices, with microwave-assisted extraction (MAE) and ultrasonic extraction(UE) among the most promising for the extraction of natural products . MAE is the process of using microwave energy to heat solvents in contact with a sample in order to partition some chemical components from the matrix into the solvent. The benefits of UE are thought to be due mainly to the mechanic effects of acoustic cavitation. Both methods have recently demonstrated the potential to reduce extraction times significantly and increase extrac-tion yields in a number of studies on medicinal plants .

Resent research also showed that the total amounts of extracted phenolics and flavonoids were determined, and the effectiveness of the methods compared. MAE was very rapid but led to the extraction of a large amount of non-phenolic and non-flavonoid material. UE gave the highest percentage of extracted phenolics. Compared to the maceration extraction, MAE and UE methods provided high extraction yield, requiring short timeframes and lesslabour. UE was shown to be the most efficient method based on yield, extraction time and selectivity.MAE of bioactive phenolics and flavonoids from poplar type propolis was found to be a very fast extraction method, compared to maceration and even UE. However, the extraction selectivity was low, with significant amounts of unwanted wax was found to have been extracted. In addition, longer irradiation times resulted in a decrease in the percentage of extracted active compo-nents, presumably owing to degradation processes. UE has been shown to be the most efficient extraction method, taking into consideration yield, short extraction time and high selectivity. saponification, sonication, and Soxhlet extraction, are also given in this report. The techniques gave comparable results with the values obtained by other extraction techniques and the certified values in the samples. However, the observed concentration values of mono- and dichlorinated biphenyls varied depending on the extraction temperature.

The aim of the preliminary study is to compare the effectiveness of the extraction of bioactive components from poplar propolis (phenolics, flavones/flavonols and flavanones/dihydroflavonols) using the maceration method, MAE and UE. Scientists have chosen to quantify groups of active compounds with the same or similar chemical structure rather than individual substances. Recently, it has been demonstrated that the concentration of such compound groups in propolis extracts correlates much better with the levels of antibacterial activity and is more informative than the concentration of individual components.

Microwave-assisted extraction (MAE) and microwave-assisted hydrolysis (MAAH) were developed for the sample preparation of guava leaves prior to GC determination of quercetin and its glycosides. Ethanol was selected as the solvent. To evaluate the merits of the developed MAE and MAAH methods, the quercetin

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

yields obtained were compared with those obtained by reflux heating. The results showed that can be seen that MAE and MAAH gave the highest quercetin yield within minutes, whereas reflux heating took hours with even lower quercetin yield. It is considerable that the main reason for these diverse results is due to the fundamental difference between microwave heating and conventional heating. The rotation of molecules in an attempt to align themselves with an applied microwave field and the strong interaction of ions with the electrical field of microwaves produce specific effects: superheating, mass heating and fast heating which cannot be obtained by conventional heating[2].

4. Microwave-assisted extraction(MAE) applicated to biotechnology

One application of biotechnology is to use human genetic information to discover, develop, manufacture, and commercialize biotherapeutics. Recombinant proteins can be produced in large quantities at high purity. High-throughput proteomic analysis is at the heart of the biotechnology research and development process, and the industry is constantly striving to streamline and automate the analytical processes involved. Microwave-assisted proteomics has recently emerged as a tool for increasing the bio-catalysis of several processes including tryptic digestions lipase selectivities, identification of metal-catalyzed oxidation sites on proteins, identification of protein N- and C-termini and enzyme catalyzed N-linked deglycosylation. We may explore the above mentioned methods, and describe our experiences evaluating microwave-technology for other common proteomic protocols including: removal of N-terminal pyroglutamyl for antibody characterization, beta elimination and Michael addition for identification of phosphorylation sites on recombinant proteins and enzyme mediated O-linked deglycosylation[3].

Microwave irradiation is a proven technique to reduce post-mortem protein degradation. In curtail post-mortem protein degradation, a number of methods have been employed, including the use of transgenic mice lacking carboxypeptidase activity, focused microwave irradiation for animal sacrifice, and rapid post-sacrificial microwave irradiation. Microwave irradiation heat deactivates endogenous proteases and arrests post-mortem protein degradation, resulting in a clean neuro-peptide sample for MS analysis. However, the equipment employed in focused microwave irradiation sacrifice is expensive and requires the restraint of the animal during sacrifice. In contrast, post-sacrifice microwave irradiation employs an inexpensive household microwave. However, this technique still requires the time and animals to develop consistent protocols. On the basis of experiments employing protease heat deactivation, scientists had developed a neuropeptide extraction protocol which combined snap-freezing, cryostat dissection, and a boiling extraction buffer to curtail protein degradation without the use of microwave irradiation[4].

A simple analytical procedure for the simultaneous determination of eight endogenous steroids in aquatic molluscs by solid-phase extraction (SPE) and gas chromatography/mass spectrometry (GC–MS) has been developed. After a microwave-assisted extraction, samples were further extracted and purified using two successive SPE (EnviChrom-P and NH_2)cartridges[5,6].

Solid-phase strategies speed up the production of both short- and long-sequence peptides compared with solution methodologies. Therefore, solid-phase peptide synthesis (SPPS), proposed by Merrifield in the early 1960s, contributed to the 'Peptide Revolution' in the fields of diagnostics, and drug and vaccine development. Since then, peptide chemistry research has aimed to optimize these synthetic procedures, focusing on areas such as amide bond formation (the coupling step), solid supports and automation. Particular attention was devoted to the environmental impact of SPPS: the requirement for large amounts of organic solvents meant high costs for industrial peptide manufacturing that needed to be reduced. SPPS, alone or in hybrid technologies, has become strategic for the production of peptides as active pharmaceutical ingredients on a commercial scale[7].

Differentiation of the physiological role of the melanocortin receptor MC5R from that of other melanocortin receptors will require development of high affinity and selective antagonists. To date, a few synthetic antagonist ligands active at hMC5 receptor are available, but most do not have appreciable selectivity. With the aim to gain more potent and selective antagonists for the MC5R ligands, we have designed, synthesized, and pharmacologically characterized a series of alkylthioaryl-bridged macrocyclic peptide analogues derived from MT-II and SHU9119. These 20-membered macrocycles were synthesized by a tandem combination using solid phase peptide synthesis and microwave-assisted reactions[8].

p53 is widely used as an indicator of tumor aggression and progression. Fixation methods especially formaldehyde based fixation may mask the immunohistochemical detection of p53 protein but antigen retrieval methods enhance the inmmunohistochemical detection of p53 protein by remodification of protein structure. Studies was designed to evaluate the efficacy of different fixatives, of microwaving and microwave pretreatment method to retrieve p53 immunoreactivity in paraffin-embedded non-lesioned (adjacent normal tissue) human skin samples or pathological human skin samples diagnosed as basal cell carcinoma. Optimal results were obtained using samples fixed in alcohol either at room temperature or in microwave oven[9].

The detection of glycoproteins on SDS-PAGE gels is a very challenging task as glycan moieties can inhibit the protein-dye interaction or protein-silver reaction

slowing down or even completely preventing the staining process. The staining procedures were performed with and without the assistance of microwave irradiation. Microwave treatment resulted in comparable band intensities and sensitivities as obtained by the original staining protocols, but staining duration was significantly reduced. PMF analysis by MALDI mass spectrometry was not affected by the microwave treatment. It was found that the total number of detected tryptic peptides has increased when applying microwave irradiation during the staining process[10].

References

[1] M.E. Báez , A.Aponte, F.Sánchez-Rasero, "Microwave-assisted solvent extraction of the herbicide methabenzthiazuron from soils and some soil natural organic and inorganic constituents. Influence of environmental factors on its extractability," Analyst, vol.128, pp1478-1484, December 2003.

[2] Huang Jianlin and Zhang Zhanxia, "Microwave-Assisted Extraction of Quercetin and Acid Degradation of its Glycosides in Psidium Guajava Leaves", Analytical Sciences, vol.20, 2004, pp395-397.

[3] W.N. Sandoval, V.Pham, E.S.Ingle, P.S.Liu, J.R.Lill , "Applications of microwave-assisted proteomics in biotechnology,"Comb Chem High Throughput Screen, vol.10, pp751-65, September 2007.

[4] A.James, Dowell, William Vander Heyden, and Li Lingjun, "Rat neuropeptidomics by LC-MS/MS and MALDI-FTMS: Enhanced Dissection and Extraction Techniques Coupled with 2D RP-RP HPLC," Journal of Proteome Research, vol., 5, pp3371, December 2006.

[5] Marie-Hélene Dèviera, Pierre Labadiea, Anne Togolaa, Hélène Budzinski, "Simple methodology coupling microwave-assisted extraction to SPE/GC/MS for the analysis of natural steroids in biological tissues: Application to the monitoring of endogenous steroids in marine mussels mytilus sp. Analytica Chimica Acta,"vol.657, 2010, pp28-35.

[6] Boryana Trusheva, Dorina Trunkova and Vassya Bankova, "Different extraction methods of biologically active components from propolis: a preliminary study," Chemistry Central Journal, vol.1, 2007, pp114-117.

[7] G. Sabatino, A.M. Papini, "Advances in automatic, manual and microwave-assisted solid-phase peptide synthesis," Curr Opin Drug Discov Devel, vol. 11, pp762-70, June 2008.

[8] P. Grieco , M.Cai , L.Liu , A.Mayorov , K.Chandler , D.Trivedi , G.Lin, P.Campiglia, E.Novellino, "Hruby V. Design and microwave-assisted synthesis of novel macrocyclic peptides active at melanocortin receptors: discovery of potent and selective hMC5R receptor antagonists," J Med Chem., vol.51, pp2701-2707, September 2008.

[9] E.Evke, F.Z.Minbay , S.G.Temel, Z.Kahveci, "Immunohistochemical detection of p53 protein in basal cell skin cancer after microwave-assisted antigen retrieval,"J Mol Histol., vol.40, pp13-21, Janurary 2009.

[10] M. Marchetti-Deschmann , J. Kemptner , C. Reichel , G. Allmaier, "Comparing standard and microwave-assisted staining protocols for SDS-PAGE of glycoproteins followed by subsequent PMF with MALDI MS,"J Proteomics, vol. 72, pp628-39, April 2009.

978-1-935068-37-2 © 2010 SciRes.

微波催化在有机化学中的应用研究

刘 明[1]，彭惺蓉[2]，刘接卿[3]，邱明华[3]，胡文祥[1]*
（1. 首都师范大学，北京 100048；2. 云南农业大学，昆明 650201；3. 中国科学院昆明植物研究所，昆明 650204）

摘要：微波辐射作为一种非传统能量来源作用于有机化学反应中已成为一项非常有用的技术．由于微波辐射有很高的加热效应，因此，在某些反应中可显著增加反应速率，大大缩短反应时间．近几年来在有机合成领域中，许多应用微波电解质加热效果的有机合成反应已被报道．同时，微波还具有非热效应，该效应可改变反应的动力学性质，降低反应的活化能，从而起到加速有机化学反应的作用．本文根据微波在有机化学中的机理，阐述了近几年微波在有机化学中的应用，并对其研究进展作了简要概括．

关键词：微波化学；有机合成；微波催化；过热效应；非热效应
中图分类号：O644 **文献标识码**：A **文章编号**：1007－855X（2011）Sup－0199－11

Applications of Microwave Catalysis in Organic Chemistry

LIU Ming[1], PENG Xing-Rong[2], LIU Jie-Qing[3], QIU Ming-Hua[3], HU Wen-Xiang[1]*
(1. Capital Normal University, Beijing 100048, China; 2. Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China; c. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Science, Kunming 650204, China)

Abstract: Microwave radiation as a function of nontraditional energy source in organic reactions has become a very useful technique. Because of high microwave overheating effect, microwave can accelerate the rate of chemistry reaction and shorten the time. In recent years, in the field of organic synthesis many electrolyte heating effect of microwave in organic synthesis reactions have been reported. Meanwhile, the microwave also has non-thermal effect, the effect can change the kinetic properties, reduce the activation energy and play a role in accelerating organic reactions. According to the mechanism of microwave in organic chemistry, this text described the application of microwave in organic chemistry and a brief summary of their research.

Key words: microwave chemistry; organic synthesis; microwave catalyst; overheating effect; non-thermal microwave effect

0 引 言

微波（Microwave，MV）指波长1μm～1mm，频率从300MHz～300GHz的超高频电磁波．为避免干扰，国际上规定民用微波频率一般为900（±15）MHz和2450（±50）MHz．作为一种传输介质和加热能源，微波已被广泛应用于各学科领域．微波在化学中的应用开辟了微波化学这一化学新领域，即微波直接与化学体系发生作用，从而促进各类化学反应的进行．早在1967年N. H. Williams就报道了用微波加快化学反应的实验结果，此后用微波加快和控制化学反应就受到了人们的高度重视．研究微波与化学反应系统的相互作用，几年来发展很快，并得到愈来愈多的关注，著名的Nature杂志2003年初一

收稿日期：2011－05－19．**基金项目**：国家自然科学基金项目（20872095）资助．
第一作者简介：刘明（1968－），女，博士，副教授．主要研究方向：受体生化药理学，微波辅助合成化学．
E－mail：dianalm@126.com
通讯作者：胡文祥，博士，教授，博士生导师．主要研究方向：有机药物化学与航天化学．
E－mail：huwx66@163.com

篇评论[1]讨论了当前微波化学的优势和研究热点．微波化学在相关产业中的应用可以降低能源消耗，减少污染，改良产物特性，因此被誉为“绿色化学”，并有着巨大的应用前景．

1 微波催化的应用机理

对于微波的作用原理，有两种不同的观点．一种认为微波诱导有机合成反应速率或产率的提高在于微波的致热作用和过热作用；另一种观点则认为在微波作用下存在着其独特的非致热效应[2]．

前者认为，对于凝聚态物质，微波主要通过两种机制起到加热作用：一种是极化机制，另一种是离子传导机制．通常极化有电子极化、原子极化、偶极极化和界面极化四种类型．其中偶极极化和界面极化对微波介电加热起了主要的作用；而离子传导机制则是介质内的离子在电磁场中产生迁移电流，进而产生电流损失（即产生热）．在微波场中，这两种机制通常是共存的，一般来说，离子化合物离子传导机制占主导，共价化合物则是极化机制占主导，金属则不发生加热机制[3]．微波作用于反应物，加剧分子的运动，提高了分子的平均动能，加快了分子的碰撞频率，从而改变反应速率．这种通过微波加热，使温度升高，改变反应速率的现象称为热效应[4]．在微波场作用下，不同的介质在微波电磁场中的升温速率也不同，因而，在微波电磁场中非均相反应体系呈现出热力学非平衡态．特别是固相催化剂的表面活性微区，由于界面极化的作用，会出现很陡峻的温度梯度．因而在微波反应中，很容易出现微波加热的过热现象，溶剂温度可以超过沸点而不沸腾，产生过热温度，这是由于微波是从物质内部直接供热的加热方式，反应器器壁较难为其提供气化中心而产生沸腾，溶剂易产生过热温度[5]．

另一种观点认为微波加热还具有特殊效应，或者说是“非热效应”．他们认为微波的辐射能量大约为（10～100）J/mol，而一般的化学键的键能为（100～600）kJ/mol，氢键的键能为（8～50）kJ/mol，因此不足以激发分子进入高能级，不会造成化学键的断裂．但由于其频率与分子的转动频率相近，微波被极性分子吸收时，可以通过在分子中储存微波能量与分子平动能量发生自由交换，即通过改变分子排列等焓或熵效应来降低反应活化能，从而改变了反应的动力学，同时微波场的存在会对分子运动造成取向效应，使反应物分子在连心线上分运动相对加强，造成有效碰撞频率增加，从而促进反应进程[5]．但是由 Kappe 等[6]研究发现反应的速率加快是由于热效应现象造成的，只是在大多试验中并未准确定量温度，因此，并不是由于所谓的“非热效应”．然而，确切的解释还需要进一步作深入研究[7]．

2 微波催化在有机化学反应中的应用

微波技术应用于有机合成中始于1986年，是由 Gedye 和 Giguere/Majetich 利用家用微波炉进行化学合成反应[8]，之后随着微波技术的成熟，逐渐运用到了各类反应中．

2.1 酯化反应

己二酸二乙酯为无色油状液体，是有机合成的重要溶剂和中间体，广泛应用于日用化学工业和食品工业．目前，己二酸二乙酯的制备大都采用传统的硫酸催化法、对甲苯磺酸催化法和杂多酸催化法等进行了合成．董迎等[9]尝试用微波辐射改进该反应，用微波功率为420W，醇、酸摩尔比为2.0∶0.5，反应22min，收率为80%左右．限于其微波辐射装置，该反应过程中未能使用分水器，这对酯化反应收率有一定的影响，还有待于进一步改进该装置．但是，用上述传统方法需进行2h的酯化反应，才能达到此效果，而利用微波催化，则仅需22min．

2.2 氧化反应

刘彤等[10]发现在用苯制备苯酚时，羟基的获得可以以铁类似物（$Fe^{2+}+H_2O_2\rightarrow HO^{\cdot}+OH^{-}+Fe^{3+}$）作为催化剂并利用微波辐射．传统的加热法苯酚的产率只有0.6%，而采用微波辐射后提高了产率，为13.9%．（图1）在反应中微波为羟基的获得提供了足够的能量，使得反应速率提高、反应时间缩短．

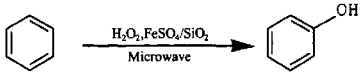


图1 苯环的氧化

2.3 缩合反应

程青芳等[11]以香草醛为反应底物，丙二酸为试剂，醋酸铵为催化剂，采用微波辐射技术，经 Knoevenagel－Doebner 反应，在无溶剂条件下合成了阿魏酸．研究了酸、醛和醋酸铵用量，微波功率和辐射时间对阿魏酸收率的影响．得到了较佳工艺条件，在此条件下产率为 86．9%，阿魏酸的质量分数超过 98%（如图 2 所示）．

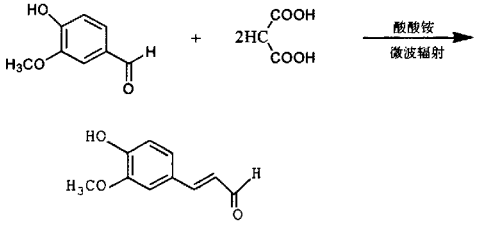


图 2 缩合反应

2.4 有机物和无机物的杂合聚合反应

有机物和无机物的杂合聚合反应可在多种条件的刺激下得到不同的产物，这些条件为紫外辐射和加热．随着微波技术的发展，微波被利用到促进有机物和无机物的杂合聚合反应中．例如溶胶反应，Clark 等[12]报道了微波加速 alkoxysilane 和 tetraethoxysilane 的溶胶反应，实验结果显示微波刺激可加快反应速度，改变杂合聚合物的性质．

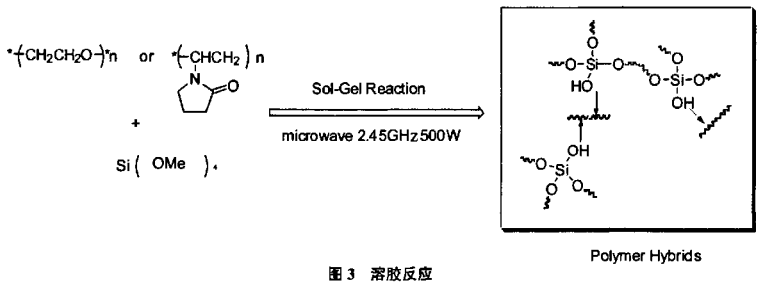


图 3 溶胶反应

2.5 成环反应

2.5.1 聚合物作载体的成环反应

乙内酰脲的合成类似于熟知的 Edman 降解，环的形成是基于 N 端为游离氨基的异硫氰酸酯通过脱氨基酸后关环而成．乙内酰脲类似物的合成已有报道，包括固相合成和液相合成．Wen－Ben Yeh 等[13]将微波技术应用于 thiohydantoins 和 thioxotetrahydropyrimidinones 的固相合成中，即将液相载体聚合物（HO－PEG－OH，MW～6000）溶解于二氯甲烷中，并在此溶液中加入氟保护氨基酸，溶于 DCC/DMAP 中，用微波照射 14min 即可．实验结果显示微波技术可以大大缩短反应时间，同时作为载体的聚合物暴露在微波中也能够保持稳定．

2.5.2 Biginelli 环合

由三个化合物进行的 Biginelli 环合反应，这三个化合物分别是酮、醛和氨类成分．Biginelli functionalized diydroppyrimidines（DHPMs）具有一定的生物特性，尤其是可作为钙离子通道阻断剂，而且许多先导化合物都是基于这个片段而合成的[14]．早期报道了利用家用微波炉进行环合反应[15]，在微波的作

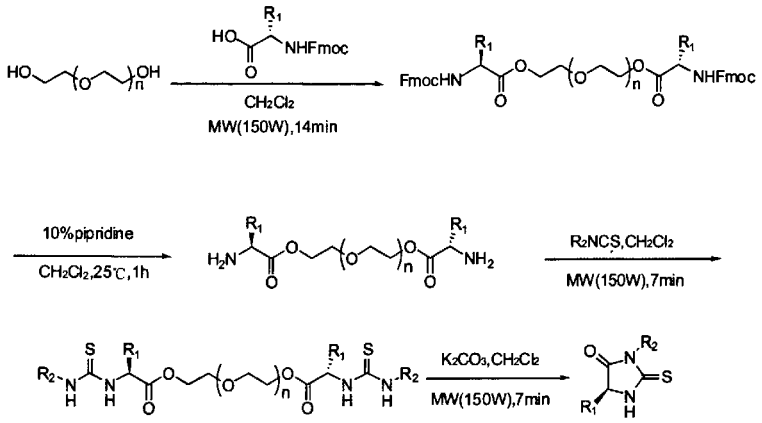


图4 Edman降解

用下，使DHPMs的产率提高到95%[16]，并且极大地缩短了反应时间.

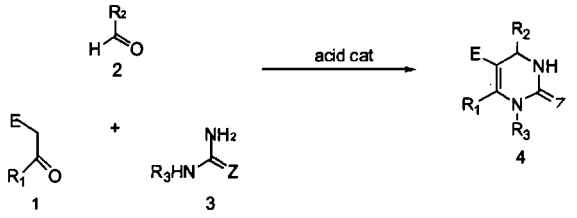


图5 Biginelli环合反应

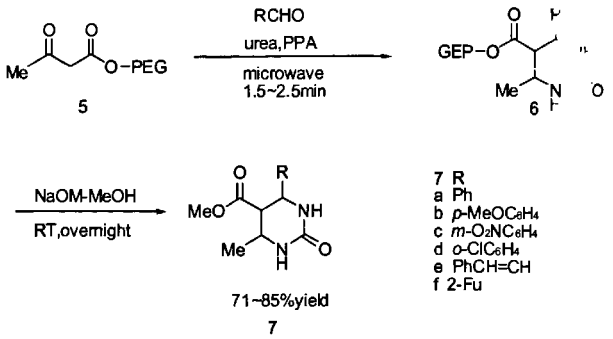


图6 Biginelli环合反应

2.6 开环反应

Goverdhan 等[17]在微波辐射条件下利用相转移催化剂实现了环酯与环醚的开环反应，反应时间较短，产物的纯度得到提高（图7）.

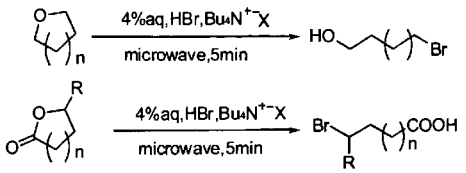


图7 环酯与环醚的开环反应

2.7 酰胺化反应

Doris 等[18]利用微波在溶液中通过两步合成 N－酰基二氢嘧啶，第一步在微波下实现酰基化，第二步在微波下除去杂质，反应时间从几小时降低到几分钟.

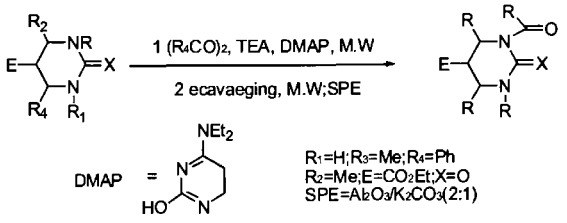


图8 N-酰基二氢嘧啶的合成

Krishna 等[19]利用微波辐射，在水溶液中一步法即伯醇和伯胺类化合物直接酰基化，反应时间较常规法大大减少并且产率有所提高.

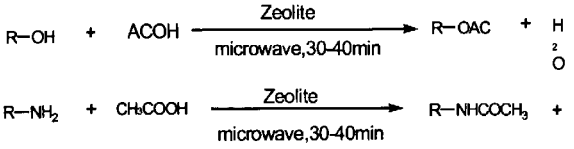


图9 伯醇与伯胺的直接酰基化

2.8 水解反应

魏俊发等[20]报道了一种微波促进快速水解法，用95%～98%硫酸对甲苯磺酰化全氮冠醚进行水解，比常规加热水解所需时间缩短3000～8000倍，浓硫酸用量减少，产率提高.

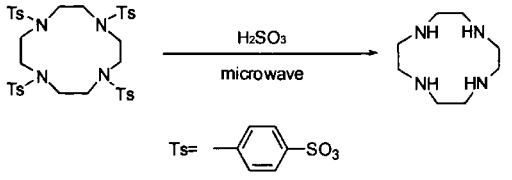


图10 对甲苯磺酰化全氮冠醚的水解

2.9 Ugi 反应

Ugi 反应是一个四组分的缩合反应，包括氨、醛或酮、碳酸和氢氰类化合物[21]. 在固体作载体的前提下，利用微波来促进 Ugi 反应，四种化合物在微波刺激下 3～5min 即可得到理想产率的产物并且具有较高的纯度[22]

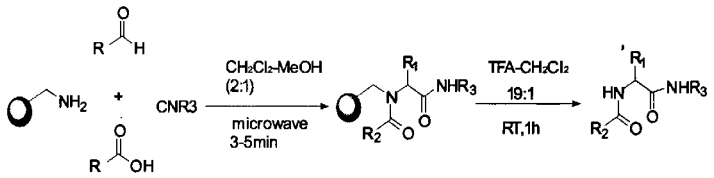


图 11 Ugi反应

2.10 聚合物的合成反应

微波技术在化学反应中表现出了明显的优势，它增加了化学反应的选择活性的同时使化学反应达到最优化. 同样在大分子反应中，微波为单体和聚合物合成提供了有利条件，并且加快了聚合物类似物的合成反应. 通过何荣红等[23]利用微波辐射技术合成了 Poly［2，2'－（m－phenylene）－5，5'－bibenzimidazole］（PBI）和 Poly（2，5－benzimidazole）（ab－PBI）（图12，图13），我们可以发现在微波作用下有更高的产率和更短的反应时间. 同时，也显示出了微波效应可以作为加快单体和聚合物合成的一种有效的方法[24].

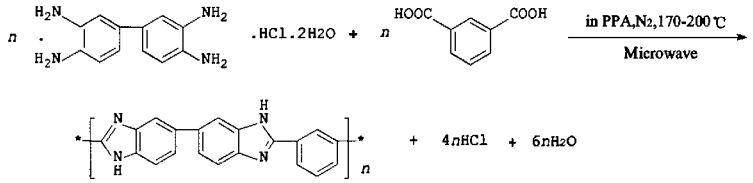


图 12 PBI的合成

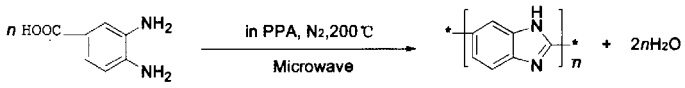


图 13 ab-PBI的合成

2.11 微波催化 9－羟基－9－吨羧酸甲酯和中间体的合成

9－羟基－9－吨羧酸甲酯是合成吨类抗胆碱能药物的一种重要的中间体. 但其合成方法较为复杂. 采用脂肪族羰基化合物的 α－羟基化方法来合成，但是其在反应条件、产物分离等方面存在一定的困难. 如果以吨酮为起始原料，在金属钠还原下，通过干冰与羰基的自由基加成反应，生成羟基吨羧酸，再经过酯化反应得到目标化合物，但该反应需要高纯干冰和金属钠，反应条件较为苛刻. 鉴于以上原因，本课题组以9－吨羧酸为原料，通过微波催化先合成了中间体9－吨羧酸甲酯，然后很简便地得到了9－羟基－9－吨羧酸甲酯. 在中间体的合成中，利用正交设计，探讨了微波辐射时间、功率以及催化剂用量对反应的影响，实验结果表明微波辐射时间的影响最为显著[25,26].

3 微波应用新技术

随着微波技术的不断成熟以及与其它新技术的联用，使得微波技术在有机化学中的应用范围不断扩大，下面介绍几种应用于有机化学中的比较新的技术.

3.1 微波技术与氟技术联用的化学反应

将微波加热和氟纯化技术联合应用是高速液相合成反应的一项新技术. 氟技术的发展为把液相反应和相标记分离结合起来提供了一个契机. 含氟的烷基链如 C_6F_{13}、C_8H_{17}作为相标记物可使分离过程大大简化. 通常含氟链是通过一个（CH_2）m 片段与母体分子相连的. 在反应式中，含氟链 C_nF_{2n+1}（CH_2）m 可缩写成 Rf_nh_m. 通常任何传统的液相反应或者是聚合物键合化学反应都适用于含氟的合成反应. 氟被用作标记试剂或是标记底物，氟标记试剂通常用于单步或简单步骤的平行合成，而氟标记底物则多适用于多步平行合成中[27].

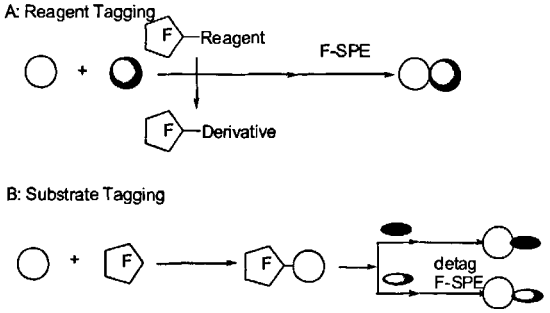


图 14　含氟的合成反应

将微波技术应用于化学反应，尤其是与氟技术联合应用更显出其重要性. Curran 和 Hallberg[28]第一次将微波加热应用于氟的 Stille 反应中. 该反应在微波作用下不到两分钟即完成. 反应的混合物可分作

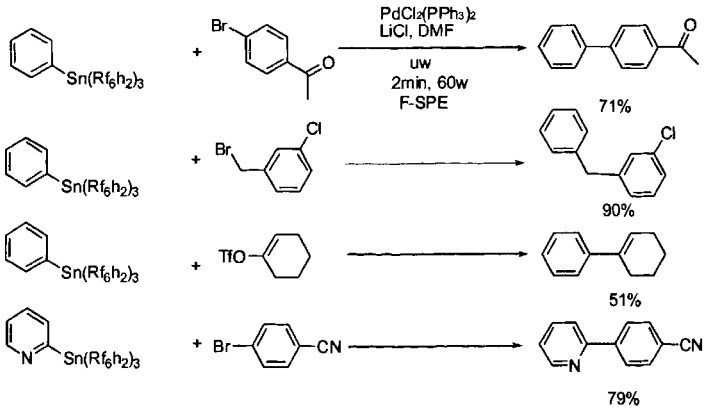


图 15　Stille反应

三相，FC－84层、二氯甲烷层及水层．其中含氟和锡的衍生物和未反应的锡试剂分布在底层的FC－84中，产物和催化剂则分布在中间的二氯甲烷层中，LiCl盐溶液则溶解于上层的水中．产物可通过氟层被分离出来．

3.2 水性微波化学

“绿色有机化学”的发展是由于人们认识到环境的重要性，例如得到环境友好型产物和工艺，这也是因为长期以来传统的合成方式导致了大量污染和副产物，不仅污染环境而且浪费能源和材料．以水为介质并应用微波技术的有机合成反应的出现是其必然结果．“绿色有机化学”是有机合成中的一次革命，从本质上讲，它推动了化学和药剂学家们去思考并不断探索一种新的、经济的、环保的、更有效地方法进行药物合成[29]，如图16所示．

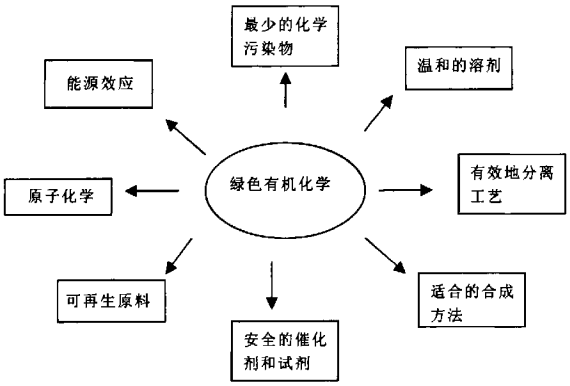


图16 绿色有机化学

化学反应中溶剂是影响环境的最重要的因素，与有机溶剂相比，水具有无毒性、非腐蚀性和不易燃的特性，最重要的是容易获得，这使得水成为了较好的选择．尽管许多有机物很难溶于水，而且产物从水中分离较困难，但是这些都可以通过微波加热的方法来克服．这是因为水在微波刺激下能够迅速达到较高温度，这使得水的特性类似于有机溶剂——伪有机溶剂．同时，水具有很高的热熔，这样就能够精确地控制反应温度．微波促进化学反应是基于反应物在电磁波作用下发生的分子碰撞，这称为“微波介质效应”[30]．这个过程主要依赖于分子极性．因为水是极性分子，它能够很好地吸收微波，并将其转化为热能，所以与传统的加热相比以水为介质的微波加热能使反应速度加快．

Leadbeater和Marco[31]研究了以水为介质通过微波加热的Suzuki反应来制备联苯衍生物，其中反应物为芳基卤化物和苯酸（图17）．

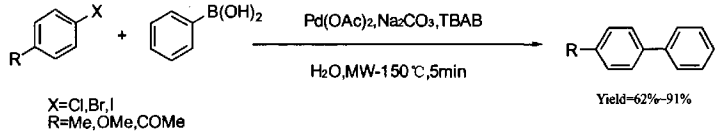


图17 Suzuki反应

3.3 微波催化新技术

常规催化理论源于1925年，由Tailor H S提出的活性中心学说，主要经历了中间化合物理论，催化

电子理论和均相配合酶催化理论3个阶段. 把微波加热手段和催化技术结合应用，往往得到令人想象不到的结果[32]. 由于微波独特的加热方式，在有机合成中越来越显示出其反应迅速完全，收率高，选择好等优点.

3.3.1 配合物催化

配位化学是化学领域中最活跃的前沿学科之一，几乎渗透到了所有的学科. 高军军[31]等以肉桂酸钠和氯化苄为原料，四丁基氯化铵作为催化剂，采用微波辐射技术，在常压下直接合成肉桂酸苄酯，考察催化剂用量、微波辐射功率和辐射时间对酯收率的影响，最适宜的反应条件为：当肉桂酸钠与氯化苄的摩尔为1:1:2时，采用1.0mol四丁基氯化铵和0.05mol肉桂酸钠，微波功率为300W，辐射25min，收率达到84%以上.

3.3.2 酶催化剂

酶是一种高效的生物催化剂，它催化的反应速度比非酶催化的反应速度一般要快$10^6 \sim 10^{12}$倍. 微波辐射可以改善酶的“微环境”，从而可能提高酶催化的专一性，酶催化体系经过微波辐射后，增强活性中心的立体结构与相关底物基因的诱导和定向作用，使底物分子中参与反应的基团与酶活性中心更接近，并严格定位，使酶催化反应具有更高效率和专一性. Parker研究了非水相微波辐射条件下酶催化酶交换反应，实验结果表明，由于微波加热时内加热方式，反应物在较短周期内将得到很快的均匀加热，反应时间过长反而影响收率. Carrillo－Munoz等研究微波辐射下的脂肪酶催化反应——1－苯基乙醇的手性拆分，认为微波辐射固定化酵催化反应相对于传统加热方式，提高脂肪酶在酯化和转酯化反应中对底物的亲和性和反应选择性[32].

3.4 微波与超声波及光波组合催化新技术

本世纪初，北京祥鹄科技发展有限公司率先研制了微波超声波组合催化合成萃取仪（XH－300A型和XH－300B型），仪器具有微波、超声波、微波超声波组合三种模式. 大功率侵入式超声波换能器具有特殊的水冷功能，可以在300℃以下的环境中长期工作，频率有25kHz、40kHz可选，三个脉冲工作方式可调，可以根据反应物的量和黏稠度更换超声波探头，具有频率自动跟踪功能. 仪器采用低功耗的32位高性能嵌入式芯片，多处理器控制，实时显示试验数据、温度曲线、功率曲线，具有参数修改、数据回放、保存设置的功能. 大屏幕彩色液晶显示器，友好的人机界面和触摸屏，通过简明的屏幕提示，容易完成操作过程. USB接口可连接鼠标和优盘，随时下载和储存反应数据. 反应当中，可随时将屏幕切换成反应腔体内视频图像，实时监视反应和萃取进程. 开放式反应体系，可安装滴液漏斗和冷凝管等进行回流反应. 微波合成模式时可提供不同速度的磁力搅拌，使反应更加充分，温度更加均匀[34].

最近几年，北京祥鹄科技发展有限公司又率先发展了微波、超声波与光波三者催化合成仪（XH－300UL型），在中科院有关单位取得了较好的应用效果. 同时，该公司还研发了超声波－超声波组合催化仪（XH－2008DE型）等新仪器，有较好的应用效果[35-37].

微波超声波组合催化应用于羟甲基芬太尼（OMF）不对称合成：羟甲芬太尼是一种强效镇痛药，是具有选择性的阿片μ受体激动剂，镇痛活性强且结构独特，是非常有代表性的反恐化合物. 运用微波超声波组合催化，对羟甲芬太尼中间体的合成步骤做了改进，简化了化合物后处理步骤，完成了羟甲基芬太尼中间体光学异构的拆分和羟甲基芬太尼的不对称合成[38].

4 展望

总之微波促进有机化学反应的低能耗、快速高效、高产率和优异的选择性等已经显示出巨大优越性，特别是随着绿色化学和组合化学的蓬勃发展，微波技术以应用到生态友好绿色合成、原子经济性合成、化合物库合成等新型的国际高新研究领域中. 可以预测，在绿色、经济的21世纪化学工业发展中，微波技术在化学各分支学科及化工、医药、环保等领域有着广阔的应用前景.

参考文献：

[1] Adam D. Microwave Chemistry: Out of the Kitchen [J]. Nature., 2003, 421: 571-572.

[2] 张先如，徐政. 微波在有机合成化学中的应用及进展 [J]. 合成化学，2005，13 (1)：1-5.

[3] 孟庆华，陈虹锦，方能虎，等. 面向化学研究的化学反应器 [J]. 实验室研究与探索，2003，22 (3)：94-97.

[4] 夏相学，刘长军，闫丽萍，等. 微波化学的应用研究进展 [J]. 化学研究与应用，2004，16 (4)：441-444.

[5] 孟庆华，章烨，黄孟娇，等. 微波加热过热效应及其在有机化学中的应用 [J]. 辽宁石油化工大学学报，2006，26 (4)：100-102.

[6] KAPPE CO, STADLER A 著. 麻远译. 微波在有机和医药化学中的应用 [M]. 北京：化学工业出版社，2007，180-189.

[7] 许家喜. 有机合成中的微波非热效应研究进展 [J]. 电压与声光，2008，30 (2)：27-29.

[8] 胡玉才，林洁，李敏，等. 微波辐射对有机合成反应的促进作用 [J]. 辐射研究与辐射工艺学报，2005，23 (3)：129-134.

[9] 董迎，范嘉，李文鹏，等. 己二酸二己酯合成中的微波催化行为研究 [J]. 天津理工学院学报，2003，19 (2)：106-108.

[10] Liu Tong, Wei Xianyong, Zhao Jianjun, et al. Microwave-assisted hydroxylation of benzene to phenol with H_2O_2 over Fe-SO_4/SiO_2 [J]. Mining Science and Technology, 2010, 20 (1): 93-06.

[11] 程青芳，王启发，许兴友，等. 无溶剂下微波辐射合成阿魏酸 [J]. 日用化学工业，2010，40 (2)：101-103.

[12] Di Fiore RR. and Clark DE. Microwave processing of silica sol-gels [J]. Ceram. Eng. Sci. Proc., 1995, 16 (5): 1089-1096.

[13] Wen-Ben Yeh, Mei-Jung Lin, Ming-Juan Lee, et al. Microwave-enhanced liquid-phase synthesis of thiohydanoins and thioxotetrahydropyrimidinones [J]. Molecular Diversity, 2003: 185-18.

[14] Mark C. Bagley. M. Caterina Lubinu. Microwave-assisted multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles [J]. Top.Heterocycl Chem., 2006, 1: 31-58.

[15] Yadav JS, Subba Reddy BV, Jagan Reddy E, et al. Microwave-assisted synthesis of hetero cycles [J]. J Chem Res Synop, 2000, 354.

[16] Khanetskyy B, Dallinger D, Kappe CO. Combining Biginelli multicomponent and click chemistry: generation of 6-(1, 2, 3-triazol-1-yl)-dihydropyrimidone libraries [J]. J Comb Chem., 2004, 6: 884-892.

[17] Goverdhan L. K. Functional group transformations of diols, cyclic ethers, and lactones using aqueous hydrobromic acid and phase transfer catalyst under microwave Irradiation [J]. J Org. Process Res. Dev. 2003, (7): 339-343.

[18] Doris, D. High throughput synthesis of N-3-acylated dihydropyrimidines combining microwave-assisted synthesis and scavenging techniques [J]. J Org. Lett., 2003, 5 (8): 1250-1208.

[19] Krishns KV., Narender N., Kulkamj SJ. Zeolite catalyzed of alcohols and amines with acetic acid under microwave irradiation [J]. J Green Chem., 2006 (8): 368-372.

[20] 魏俊发，石先莹，何地平. N，N′，N″，N‴-四对甲苯磺酰-1，4，7，10-四氮杂环十二烷的微波常压快速水解 [J]. 有机化学，2003，23 (10)：1142-1145.

[21] Ugi I, Heck S. The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry [J]. Comb. Chem. High Throughput Screen., 2001, 4 (1): 1-34.

[22] Zhu J. Recent Development on the Isonitrile-based Multicomponent Synthesis of Heterocycles (Invited Review)" [J]. Eur. J. Org. Chem. 2003, 7, 1133-1144.

[23] Sinnwell S, Schmidt A M, Ritter H. Direct synthesis of (Meth-) acrylate poly (ε-caprolactone) macromonomers [J]. J. Macromol. Sci.., part A: Pure Appl. Chem. 2006, A43 (3): 469-476.

[24] He RH, Sun BY, Yang JS, etal. Synthesis of poly [2, 2′-(m-phenylene) -5, 5′-bibenzimidazole] and poly (2, 5-benzimidazole) by microwave irradiation [J]. Chem. Res. Chinese Universities, 2009, 25 (4): 585-589.

[25] Wei Z. Microwave-enhanced High-speed fluorous synthesis [J]. Top Curr Chem., 2006, 266: 145-166.

[26] Larhed M, Hoshino M, Hadida S, Curran DP, Hallberg. Rapid fluorous stille coupling reactions conducted under microwave irradiation [J]. J. Org. Chem., 1997, 62 (16): 5583-5587.

[27] Vivek Polshettiwar and Rajender S. Varma. Aqueous microwave chemistry: a clean and green synthetic tool for rapid drug

discovery [J]. Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 1546 - 1557.

[28] Loupy A., Varma RS. Microwave effects in organic synthesis: Mechanistic and reaction medium considerations [J]. Chim. Oggi 2006, 24, 36 - 40.

[29] Leadbeater N E, Marta Marco. Rapid and amenable Suzuki coupling reaction in water using microwave and conventional heating [J]. J. Org. Chem., 2003, 68 (3): 888 - 892.

[30] 陈小兵，李丽，王昭，等. 微波催化技术的应用研究进展 [J]. 辽宁石油化工大学学报，2006，26 (4)：15 - 17.

[31] 高军军，胡书明，吾满江，等. 微波催化技术在有机合成中的作用 [J]. 新疆师范大学学报，2005，24 (1)：40 - 44.

[32] 陆模文，胡文祥，恽榴红. 有机微波化学研究进展 [J]. 有机化学，1995，15 (6)：561 ~ 566

[33] 阎军，胡文祥等. 分析样品制品 [M]. 北京：解放军出版社，2003：236.

[34] 胡文祥，恽榴红. 有机药物合成化学中生物、化学和物理催化方法 [J]. 科技通报，1996，12 (5)：320.

[35] Hu WX, Peng QT. Rapid synthesis of tetraphenylporphyrin with microwave irradiation [J]. Chem J I, 2000, 2 (12): 54 - 55

[36] 胡文祥，胡文辉，王建营，等. 微波催化药物合成研究进展 [J]. 中国药物化学杂志，1999，9 (1)：70 - 78

[37] Hu WX, Wang JY. Combinatorial catalysis with physical, chemical and biological methodologies [J]. Chem J I, 2001, 3 (9): 44 - 46

[38] Hu WX, Liu M, Gong YL. Research on mechanism of microwave catalysis organic reactions and its applications in medicinal chemistry [J]. Piezoelectrics and Acoustooptics, 2008, 30 (2s), 9 - 11.

微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂

王浩宇 胡文祥*

（首都师范大学物理有机与药物化学研究所 北京 100048）

摘 要 本文采用微波和紫外光组合催化方法高效合成了甲硫甲基锂，并将其与N－苯乙基哌啶酮反应，得到了相应的N－苯乙基－4－甲硫甲基哌啶醇。在合成甲硫甲基锂过程中，设计了微波和紫外线照射的时间和产率之间的关系，确定了最佳的催化反应时间。

关键词 微波 紫外光 二甲硫醚 正丁基锂 苯乙基哌啶酮 苯乙基哌啶醇

The Synthesis of Methylthiomethyllithium Under Microwave And Ultraviolet Irradiation

Wang Haoyu, Hu Wenxiang*

(Institute of Physical Organic and Medicinal Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048)

Abstract The highly reactive reaction irradiated by microwave and ultraviolet readily metalated dimethyl sulfide to give high yields of methylthiomethyllithium, which proof for the existence of 1－phenethyl－4－Methylthiomethyl－4－piperidinol was obtained by reaction of methylthiomethyl lithium with 1－phenethyl－4－iperidone. The relationships between the time of using the microwave and ultraviolet irradiation on the yield were devised in the reactions, and the optimization time was confirmed.

Keywords Microwave, Ultraviolet, Dimethyl sulfide, N－butyllithium, 1－phenethyl－4－iperidone, 1－phenethyl－4－Methylthiomethy l－4－piperidinol

1 前言

甲硫甲基锂是医药工业的重要中间体，是化合物结构中引入甲硫甲基的重要途径。甲硫甲基锂是由二甲硫醚（MSDS）与正丁基锂反应获得。这是具有弱酸性质的有机化合物制备金属有机化合物广泛使用的合成方法。20世纪60年代，Gilman和他的同事对利用正丁基锂合成苯甲硫醚锂进行了大量的研究，但效果不是很好。后来，Corey和Seehech[1]在研究苯甲硫醚锂时，采用了1,4－二氮杂二环[2.2.2]辛烷与正丁基锂反应形成一个复合物，然后将这个复合物与苯甲硫醚反应，快速且有效地生成了金属有机物：苯甲硫醚锂。然而，为了制备二烷基硫醚锂时，采用了同样的办法，却没有达到预期的结果，而D. J. Peterson-

* 国家自然科学基金资助项目。

deng[2]采用了四甲基乙二胺与正丁基锂反应生成了新的复合物，将这个复合物与二甲硫醚在常温下反应，能较快（大约4个小时）地且较完全地生成了二甲硫醚锂。本方法得到了广泛地应用，一直成为甲硫甲基锂最常规的合成方法。

但是，这种方法制备的二甲硫醚锂因存在大量的四甲基乙二胺，对进一步的合成反应，会产生一些不利的影响。为了克服四甲基乙二胺可能对进一步的合成反应造成不利的影响，2005年，Kai Ruth等人采用了直接反应方法，即二甲硫醚与正丁基锂/正己烷，在隔绝空气和搅拌的条件下，回流反应5天，几乎可以产生100%的二甲硫醚锂。[3]

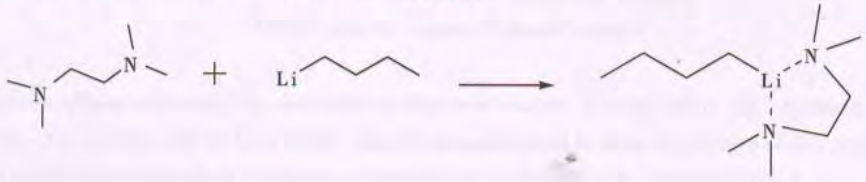
本法的缺点是耗费的时间过长，优点是产物较为干净，除了易除去的正丁烷、正己烷和过量的二甲硫醚外，没有其他杂物。

近年来，微波催化反应和紫外催化反应在有机合成中得到了广泛的应用。实验表明，某些化学反应，采用微波催化后，能大大加快反应进程，有的还大大提高了产率。特别是某些适应于有机金属催化剂的化学反应，微波催化或紫外催化，更加有效。

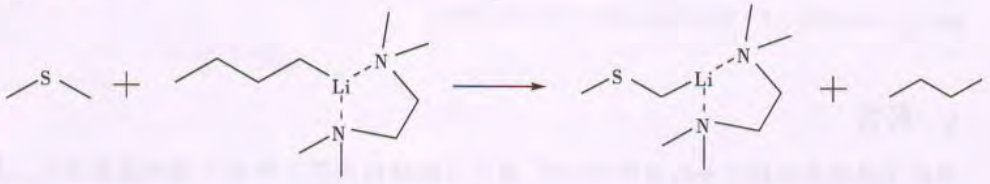
本研究拟在正丁基锂和二甲硫醚直接法反应制备甲硫甲基锂，采用微波和紫外联合催化下，以期缩短反应时间，提高合成效率。

2　甲硫甲基锂合成方法研究

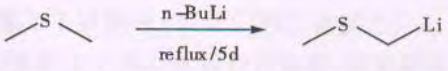
甲硫甲基锂的合成方法，主要分为间接合成法和直接合成法两类。间接合成法是先将正丁基锂与四甲基乙二胺（TMEDA）络合成复合物。



然后，在形成的复合物中，滴入二甲硫醚，此时，二甲硫醚与正丁基交换，并在4个小时左右完成反应。



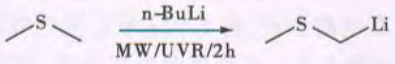
直接合成法，是将二甲硫醚与正丁基锂直接合成生成甲硫甲基锂。但需要大约5天的回流，才能反应完全。



S、P、Si等第三周期元素，拥有d层电子空轨道，具有接受电子形成稳定态的趋势，其中S比P、Si更具吸电子性。因此，它从邻碳上吸引电子，造成了邻碳－氢键易断裂，形成较为

稳定的负碳离子，锂离子结合，形成了产物，然而，正丁基锂虽然反应性很强，但造成锂碳键断裂需要一定的能量。而四甲基乙二胺与正丁基锂形成了具有稳定结构的复合物，大大削弱了正丁基锂中的锂－碳键，即此时锂－碳键容易断裂，具有形成锂离子的趋势。所以，四甲基乙二胺正丁基锂复合物，加快了与二甲硫醚反应的进程。

本研究是在直接法制备二甲硫醚锂的基础上，拟采用了微波辐射方法，来缩短反应时间，结果虽能减少一定的时间，但不理想。后来改采用了微波和紫外光复合照射，成功且高效地合成了二甲硫醚锂，反应时间缩短为 2 个小时。



我们设定了 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4 个小时照射，来考察最佳的反应时间。下表是由甲硫甲基锂与苯乙基哌啶酮反应并水解后的产物，经液质联用相关数据反推而得。

表 1　甲硫甲基锂产率与微波－紫外照射时间关系

微波和紫外照射时间(h)	甲硫甲基锂含量
0.5	33%
1	58%
1.5	76%
2	87%
2.5	85%
3	80%
4	74%

3　结果与讨论

采用微波和紫外光照射方法，使得由二甲硫醚制备甲硫甲基锂化合物时，不使用四甲基乙二胺，既能使反应得到较高的产率，又大大缩短了反应时间。实验表明，2 个小时为最佳的反应时间，反应近乎完全，几乎没有副产物。少于 2 个小时，反应不完全，超过 2 个小时产生了未知的副产物。

二甲硫醚是一个非常弱的酸，一般条件下十分稳定。为了促进 S－H 键断裂，需要特殊的能量。微波和紫外光，能够在分子内部增加其能量。微波和紫外光的能量，一方面增加了 C－Li 键的断裂趋势，另一方面也增加了二甲硫醚中 S－H 键的断裂，从而加速了反应进程。

实验表明，本文在制备甲硫甲基锂的过程中，紫外光能量是最重要的因素。

4　实验

4.1　实验药品、仪器及条件

正丁基锂 n－Butyllithium(1.6M solution in hexanes, 800mL, Amethyst Chemicals)，二甲硫醚 Methyl sulfide(ACROS ORGANICS)，正己烷(分析纯，北京试剂)，四氢呋喃(分析纯，北京试剂)，苯乙基哌啶酮(自制)。

XH－300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司),设定反应温度 45℃、微波功率 400w、紫外光(UV－365,强度 152μw/cm^2)。

4.2　合成方法

甲硫甲基锂合成:在 0℃并有氮气保护的条件下,将 8mL 正己烷、8mL 二甲硫醚加入到 100mL 石英玻璃三口烧瓶中,搅拌滴入正丁基锂 5mL。滴完,将石英玻璃三口瓶放入微波仪,设定反应条件,反应时间为 2 个小时,全程氮气保护紫外光照射微波加热搅拌回流。反应结束得到白色固体甲硫甲基锂Ⅰ,冷却至室温备用。

苯乙基－4－甲硫甲基－哌啶醇合成:将 1.92g 苯乙基哌啶酮溶于 20mL 干燥的四氢呋喃,在 0℃并有氮气保护下搅拌滴入Ⅰ。滴完室温搅拌过夜,加水终止反应,分出有机相,分别用 20mL 乙酸乙酯提取水层三次,混合有机相,加无水硫酸镁干燥,过滤除干溶剂即得。

参　考　文　献

[1] E. J. Corey and D. Seebach. J. Org. Chem. 1966,31, 4097.

[2] D. J. Peteron. The Procter & Gamble Company, Miami Valley Laboratories, Cincinnati, Ohio 46259. Received January 31, 1967.

[3] Kai Ruth, Robert E. Dinnebier, Stefan W. Tonnes, Edith Alig, Ingeborg Sanger, Hans－Wolfram Lerner and Matthias Wagner. Chem. Commun. 2005, 3442～3444.

微波超声波组合催化应用于羟甲基芬太尼不对称合成研究

胡文祥* 刘 明 贺风丹

（首都师范大学物理有机与药物化学研究所 北京 100048）

摘 要 羟甲芬太尼是一种强效镇痛药，是具有选择性的阿片 μ 受体激动剂，镇痛活性强和结构独特，而成为非常有代表性的反恐化合物。运用微波超声波组合催化，对羟甲芬太尼中间体的合成步骤作了改进，简化了化合物后处理步骤，完成了羟甲基芬太尼 OMF 中间体光学异构的拆分和羟甲基芬太尼的不对称合成。

关键词 微波辅助 组合催化 羟甲芬太尼 不对称合成

Study on Stereospecific Synthesis of Ohmefentanyl with Microwave and Ultrosonic wave Combinatorial Catalysis

Hu Wenxiang*, Liu Ming, He Fengdan

(Institute of Physical Organic and Medicinal Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048)

Abstract Ohmefentanyl is potential analgesics and selective μ - opioid receptor agonist. Due to its high analgesics activity and unique structure, it has been the typical anti - terrorism compound. Using microwave and ultrosonic wave combinatorial catalysis method, the synthesis rout of intermediate of Ohmefentanyl was improved and one compound was dealde with a simple method. The optical isomer of intermediate of Ohmefentanyl was splited by chemistry method and the stereospecific synthesis of Ohmefentanyl had been accomplished.

Keywords Microwave - assisted, Combinatorial catalysis, Ohmefentanyl, Stereospecific synthesis

1 反恐活性化合物 - 羟甲芬太尼(OMF)

寻找新的强效镇痛剂成为国际药理专业人员研究的热点。芬太尼是新型强效麻醉性镇痛剂，由于镇痛活性强和结构独特，而成为非常有代表性的反恐化合物。阿片类镇痛药物具有立体结构专一性、药物作用的高效及严格的结构选择性和存在特异性拮抗剂，这些都是作用于受体所需的条件。羟甲芬太尼(Ohmefentanyl，OMF)是一种强效镇痛药，是具有选择性的阿片 μ 受体激动剂，其活性为吗啡(Morphine)的 6000 余倍，它有 3 个手性中心，8 个对

* 国家自然科学基金资助项目。

映异构体。经过对照 8 个对映异构体的药理特性，发现 3R、4S、2'S－OMF 和 3R、4S、2'R－OMF 是 OMF 立体异构体中 2 个最强的化合物，其中 F－9204 小鼠热板法镇痛 ED50 仅为 1.1μg/kg，是目前最强的镇痛药之一；F－9204 和 F－9202 对 μ 阿片受体的选择性极高，μ/δ 受体亲和力之比达到 2 万倍以上，是当前选择性最高的 μ 受体激动剂。[1,2] 羟甲芬太尼立体异构体的依赖性有很大差别，如 3R、4S、2'S－OMF 和 3R、4S、2'R－OMF 对 μ 受体的亲和力及镇痛作用相近，而生理依赖性指数却相差 600 倍，说明配体和受体结合的立体结构特性在成瘾性中有重要的关系。[3]

2　微波超声波组合催化

微波合成是一种很先进的合成方法，它为化学研究开拓了一个全新的领域。微波技术用于加快化学反应的进行并不断取得新成果。我们有幸参与了微波催化绿色技术领域的创建和发展过程，开展了六个方面的研究工作，包括指导微波催化合成萃取仪的研制、建立了微波超声波组合催化方法、研制了微波有机合成数据库、微波催化有机药物合成反应、天然药物有效成分的微波萃取、微波催化有机化学反应机理初探等。[4,5]

在进行酶促合成反应时，为了克服反应速度太慢的缺点，应用超声波催化，促进了反应的进行。例如，在 60 ℃下反应，再加微波催化，反应速度和产率进一步提高，比单一催化方法更为有效，从而建立起微波超声波与其他方法组合应用的先例，同时研制了微波超声波组合催化合成萃取仪，并得到了广泛应用。与传统实验方法相比，其优点很多，反应时间缩短，副产物少，能使某些利用传统方法不能进行的实验进行反应。[6,7] 此反应路线存在时间长、产率低等缺点，用微波超声波组合催化可以使之改观。

3　应用研究实例

图 1 表示 OMF 光学异构体的合成路线。以 1－卞基－3－甲基－4－哌啶酮为原料，与苯胺经缩合，还原合成 1－卞基－3－甲基－4－苯亚胺基哌啶(4)，将该化合物与草酸在不同的溶剂中结晶得到纯的 cis－4 和 trans－4 的草酸盐。将母液转化成游离碱后，经 20% Pb(OH)2－C 在乙醇中常压氢化脱卞得 cis－(±)－5，其与不同构型的酒石酸成盐后就拆分出一对纯对映异构体，再合成 OMF 的其余部分。[8,9]

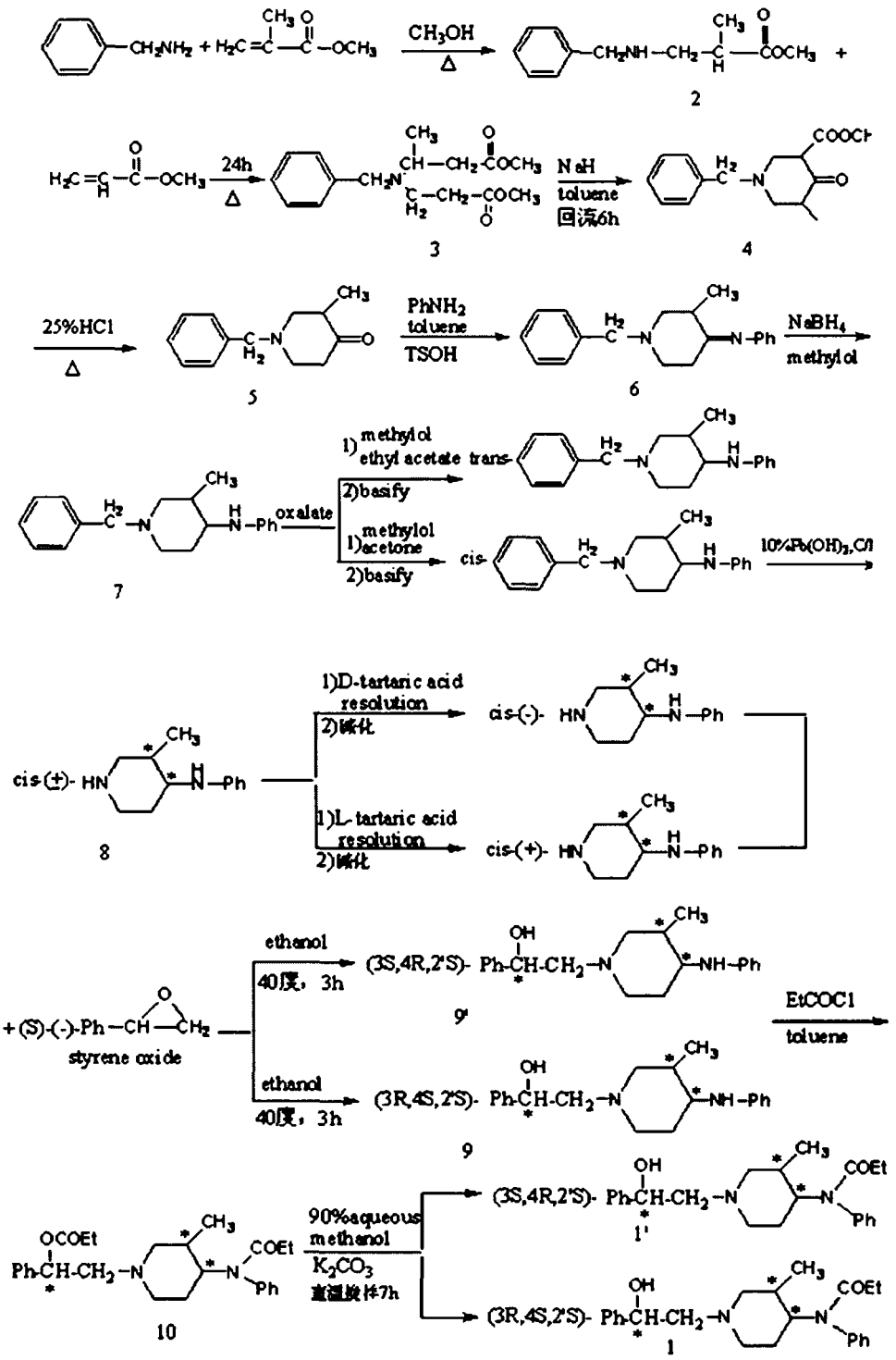


图 1 羟甲基芬太尼的不对称合成

Fig. 1 The Stereospecific Synthesis Rout of Ohmefentanyl

参 考 文 献

[1] 王智贤，朱友成，陈新建，嵇汝运. 药学学报，1993，28(12)：905～910.

[2] ZX Wang，YC Zhu，WQ Jin. J Med Chem，1995，69：3652～3659.

[3] 陆模文，胡文祥，恽榴红. 有机化学，1995，15(6)：561～566.

[4] 胡文祥，刘明，弓亚玲. 压电与声光，2008，30(2)：9～11.

[5] 胡文祥，刘明，卢建勋，孔博. 微波催化有机合成反应研究. 王静康主编，现代化工、冶金与材料技术前沿，北京：化学工业出版社，2009：492～496.

[6] 胡文祥，胡文辉，王建营，丁景范，恽榴红. 中国药物化学杂志，1999，9(1)：70～78.

[7] YS Lee，R Petrov，CK Park，SW Ma，P Davis. J Med Chem，2007，50：5528～5532.

[8] F D He，F H Meng，X L Song，W X Hu，J X Xu. Org Lett，2009，11(17)：3922～3925.

[9] CY Ding，S H Tu，F Y Li，Y X Wang，Q Z Yao，W X Hu，H Xie，L H Meng，A Zhang. J Org Chem，2009，74：6111～6119.

卡芬太尼的微波催化合成研究

卢建勋 胡文祥* 刘 明

（首都师范大学化学系 北京 100048）

摘 要 卡芬太尼是一种强效麻醉剂，传统的合成方法反应时间长、产率低，利用微波催化来合成卡芬太尼可以简化反应步骤，缩短反应时间，提高反应产率，达到理想的合成效果。

关键词 微波催化 卡芬太尼 合成方法

The Synthesis of Carfentanil Catalyzed By Microwaves

Lu Jianxun, Hu Wenxiang*, Liu Ming

(Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048)

Abstract The synthesis of carfentanil catalyzed by microwaves can shorted the reaction steps and the reaction time, raised the product yield, proving that it's a good method in carfetanil synthesis.

Keywords Microwaves, Carfentail, Synthetic method

1 前言

卡芬太尼(Carfentanil)化学名为1-(2-苯基乙基)-4-(N-丙酰-N-苯基氨基)-4-哌啶羧酸甲酯[1](图1)，系芬太尼的类似物，是一个快速、高效的麻醉性镇痛药。卡芬太尼的麻醉强度是吗啡的100031倍，治疗指数比吗啡大152倍，比芬太尼大38倍，[2]由于其强大的麻醉功效，俄罗斯特种部队已经应用其作为反恐战剂用于处理劫机、人质劫持等恐怖事件。

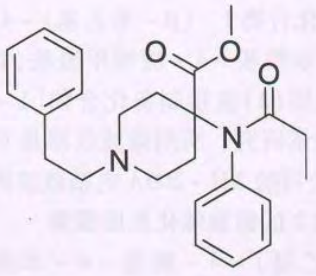


图1 卡芬太尼结构式

Fig. 1 The structure of carfentanil

* 国家自然科学基金资助项目。

传统的卡芬太尼合成路线是以苯乙基哌啶酮为起始反应物，通过亲核取代、氧化、酸化、酯化、酰化等反应制备而成，如图 2 所示，此反应路线存在时间长、产率低等缺点，[3]限制了卡芬太尼的高效、快速合成。微波是频率在 300 MHz ~ 300 GHz 之间的电磁波，位于电磁波谱的红外辐射和无线电波之间。20 世纪 80 年代微波技术开始在化学领域中得到广泛的应用，并取得了很大的进展。随着研究的进一步深化，微波技术在有机反应合成中越来越显示出其反应迅速、完全、产率高、选择性好等优点，目前广泛用于酯化反应、合成醚反应、亲核取代反应、皂化反应、缩合反应、成环反应、开环反应、偶合反应、硝化反应、消除反应、Knoevenagel 反应、重排反应、类 Reform atsky 反应、烷基化反应、Krapcho 反应、合成杂环化合物及去保护基等方面。为改进卡芬太尼的合成工艺，在卡芬太尼的部分合成步骤中引入微波催化等技术手段，实验结果表明，微波催化的方法的引入，可以很好地达到缩短反应时间、提高反应产率的效果，并且在常规条件下不能或很难进行的反应，在微波催化条件也可以较好地反应。目前，微波催化在卡芬太尼合成中的作用机理仍在进一步的研究探索当中。

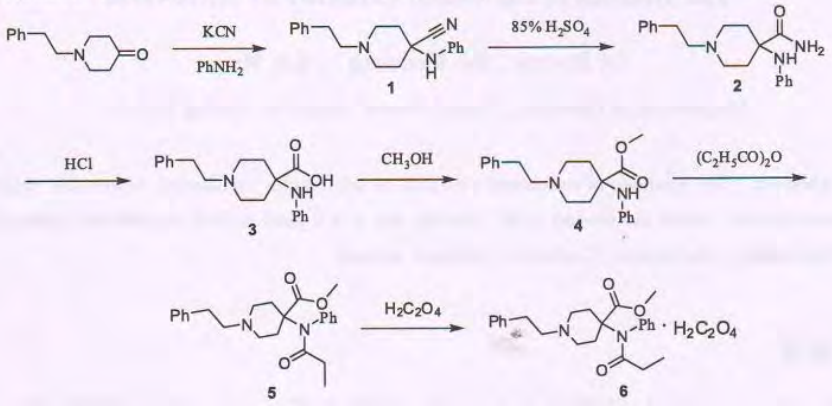


图 2　卡芬太尼的合成路线

Fig. 2　The synthtic route of carfentanil

2　实验操作及结果讨论

在微波催化条件下，分别对化合物 1 -（β - 苯乙基）- 4 - 腈基 - 4 - 苯胺基哌啶（1）制备化合物 1 -（ - 苯乙基）- 4 - 苯胺基 - 4 - 哌啶甲酰胺（2）的合成及化合物1 -（ - 苯乙基）- 4 - 苯胺基 - 4 - 哌啶甲酰胺（2）直接制备化合物〔1 -（β - 苯乙基）- 4 - 苯胺基 - 4 - 哌啶甲酸甲酯〕（4）进行了探索研究。所用微波仪器是 CEM 公司的 Discover - S 系列微波合成反应仪和祥鸽科技有限公司的 XH - 200A 电脑微波固液相合成/萃取仪。

2.1　化合物 1 制备化合物 2 的微波催化反应探索

常规条件下由 1 -（β - 苯乙基）- 4 - 腈基 - 4 - 苯胺基哌啶（1）制备 1 -（ - 苯乙基）- 4 - 苯胺基 - 4 - 哌啶甲酰胺（2），存在反应时间长（72h）、反应产率低（23% 左右）、副产品多（磺化产物，逆反应生成的苯乙基哌啶酮等）等问题。用微波催化反应，反应 5 分钟即可有 47% 左右的产率。

2.2　反应投料量

1 -（β - 苯乙基）- 4 - 腈基 - 4 - 苯胺基哌啶（1）1.0g；5% 的硫酸溶液 3mL。

2.3 反应的后处理

将反应液投入到冰水混合液 10mL 中，用氨水调节 pH 值至 8 左右，用氯仿萃取，浓缩干燥，柱分离得到，反应结果见表 1。

表 1 由化合物 1 至化合物 2 的微波催化结果数据

Table 1 Microwave catalyse data for structure 1 to 2

反应次数	反应时间(min)	微波条件设定	反应产率
1	5	Temp:40℃, μλ:30w, P:180pis	47.5%
2	10	Temp:40℃, μλ:30w, P:180pis	45.9%
3	15	Temp:40℃, μλ:30w, P:180pis	48.1%
4	5	Temp:80℃, μλ:30w, P:180pis	33.4%

3 结果分析

在微波催化下制备化合物 2 可以极大地缩短反应时间，产率也有了很大地提高，副产物主要以逆反应产生的苯乙基哌啶酮为主，磺化副产物减少。

3.1 化合物 2 一步合成化合物 4 的微波催化反应探索

常规条件下，由化合物 2 制备化合物 4〔1-(β-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酸甲酯〕，需要两步反应，反应时间为 81h 左右，中间产品化合物 3〔1-(β-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酸〕的后处理很复杂，最终产率也不高，只有 35% 左右。在微波催化条件下，从化合物 2 一步制备化合物 4，反应 30min 左右，就有 27% 左右的化合物 4 生成，与两步反应的最终产率基本相当。

3.2 反应投料量如下

1-(-苯乙基)-4-苯胺基-4-哌啶甲酰胺(2)，1g；无水甲醇，3 mL；98% 浓硫酸，1mL。

3.3 反应的后处理：

将反应产物投入到冰水混合物 10mL 中，用氨水调节 pH 值至 8 左右，用氯仿回流萃取，产品浓缩后用正己烷重结晶。反应结果见表 2。

表 2 由化合物 2 至化合物 4 的微波催化结果数据

Table 2 Microwave catalyse data for structure 2 to 4

反应次数	反应时间(min)	微波条件设定	反应产率
1	5	Temp:80℃, μλ:50w, P:180pis	7.7%
2	15	Temp:80℃, μλ:50w, P:180pis	20.9%
3	20	Temp:80℃, μλ:50w, P:180pis	25.1%
4	30	Temp:80℃, μλ:50w, P:180pis	27.7%
5	60	emp:80℃, μλ:50w, P:180pis	27.1%

3.4 结果分析

(1) 在微波催化条件下，化合物 2 可以一步反应制备化合物 4；

(2) 微波催化条件下可以在较短的时间内达到较高的产率；

(3) 微波条件下,产生了未知的副产物,反应条件及反应机理需要继续探索研究。

4 总结

在卡芬太尼的合成中,化合物1制备化合物2的合成及化合物2直接制备化合物4的合成反应中微波催化的引入,缩短了反应时间,提高了反应产率,证明微波催化下卡芬太尼的合成工艺具有极大的优势,但是微波催化的反应也有不足之处,比如说反应量较小,副反应的增加,等等,而且微波催化反应的机理尚不明了,需要进一步地探索研究。[4,5] 两种微波催化反应仪的催化效果比对研究也正在进行之中。

参 考 文 献

[1] H Gjermund, P Stefan, et al. J Med Chem. 2005, 48: 7730.

[2] F T Doughs, R Mohammad. J Org Chem. 1992, 57: 4038.

[3] R P Ravil, S V Ruben, S L Yeon, et al. Bioo & Med Chem. 2006, 16: 4948.

[4] F D He, F H Meng, X L Song, W X Hu, J X Xu. Org Lett. 2009, 11(17): 3922 ~ 3925.

[5] CY Ding, S H Tu, F Y Li, Y X Wang, Q Z Yao, W X Hu, H Xie, L H Meng, A Zhang. J Org Chem. 2009, 74: 6111 ~ 6119.

进展评述

金催化化学概况及新进展

魏国强 徐 高 胡文祥*
(首都师范大学化学系 北京 100048)

摘 要 金催化的有机化学反应在最近的十几年内得到巨大发展。本文从金化学的两类重要概念出发，讨论了金化学反应的本质，同时结合亲核加成和碳氢活化两个反应类型进行探讨，并分析了目前该领域的热点。

关键词 金催化 π-酸性 金卡宾 串级反应 亲核加成 碳氢活化 氧化偶联 双重催化

Gold Catalysis: An Outline and Recent Developments

Wei Guoqiang, Xu Gao, Hu Wenxiang*
(Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048)

Abstract A plenty of discovery has been made in the field of gold catalysis. Two types of concepts of gold chemistry are introduced for understanding the essence of gold catalysis. The reactions of nucleophilic addition and C-H activation are discussed and the hot spots in this field introduced.

Keywords Gold catalysis, π acidity, Gold carbenoid, Cascade reaction, Nucleophilic addition, C-H activation, Oxidative coupling, Dual catalysis

金位于元素周期表的第六周期 IB 族。正如这个周期的其它后过渡金属，比如铱和铂，它的非同一般的化学催化能力曾经被长期忽视，直到最近才被发掘出来并成为现代催化化学发展最快、最具潜力的新兴研究领域，受到有机化学家的广泛关注，在当前有机化学研究热点里唯有有机小分子催化[1]可以与之抗衡。

金的配位化学[2]研究较早，尽管如此，金仍然长期被认为是没有催化活性的金属。早期也有零星的金催化反应的报道[3]，但都被认为和其它金属相比没有任何优越性和不同。这样的状况自 1973 年开始改观，非均相金催化表现出来的不同一般的催化能力引起了化学家的注意[4]；同此，虽然早在 1992 年 Ito 等[5]就发表了手性金配体催化的醇醛反应，但是均相金催化直到金催化醇胺对炔烃的亲核加成反应[6]才得以实现。这些分散的报道最终在 20 世纪末吸引了一些前瞻性强的科学家，他们细致的工作很快打开了金化学的宝藏，由此金化学的“黄金时代”在 21 世纪初到来，它的秘密迅速地被挖掘、解读和拓展。一大批优秀化学家的出色工作不断出现在高端化学杂志上，综述文章也屡见报章[7]。虽然在 21 世纪第 1 个 10 年结束之际，金化学研究的步伐稍有放慢，但是突破性的研究还在继续，比如金钯共催化[8]，仍在显示着它旺盛的生命力。

金催化化学大致分为非均相催化和均相催化两类[7a]，本文将专注于对均相金催化作个大致的描述。迄今为止最详尽的金化学的综述当属意大利化学家 Arcadi 在 2009 年发表于 Chem. Rev. 的论文[7e]；而真正对金化学的反应本质进行深入讨论并提出关键化学理念的综述则是来自于著名德国化学家 Fürstner 在 2007 年发表于 Angew. Chem. 的一篇报道[7b]。在该文中他提出了金离子的“π 酸性(π-

魏国强 男，硕士生，主要从事金属有机化学研究。* 联系人 E-mail: Huwx66@163.com
国家自然科学基金项目(20872095)和北京市政府专项基金项目(0953042)资助
2010-05-04 收稿，2010-07-21 接受

acidity)"以及相应的"亲碳活化(carbophilic activation)"概念。这些理论,虽然存在一定的模糊性,但是较完美地构建了金化学的初步框架。很显然,随之后来的该领域的进展,很多得益于此篇综述。因此本文将借鉴此篇论文对金化学进行一次汉语模式的解读,提取出核心的部分,同时对最近的进展稍作总结。

1 金化学的两个重要概念

1.1 π酸性和亲碳活化

过渡金属和烯炔类 π 配体形成的络合物的成键形态通常可以用 Dewar-Chatt-Duncansan (DCD)模型[9]来诠释。在这个模型里,配位键可以看作是电子给体和受体之间的相互作用。在金催化化学领域里,金元素与碳碳叁键配位而引发的反应更具有其独特性,当然它对碳碳双键的活化[7b]也受到了一定的重视,特别是对联烯烃的活化拓展了联烯化学[7a]。这里,我们通过一价金离子和最简单的叁键配体乙炔的四重电子轨道作用来解释一下金对叁键的活化作用(图 1)[10]。精确的计算表明,金离子的 *d* 电子轨道和乙炔的 π 轨道通过轨道对称性形成 4 层相互作用,其中最重要的 L→M(L 指配体,M 指金属原子)的 σ 键成键作用的贡献占了 65%,而 M→L 的 π 键成键作用的贡献则占 27%,其它两个作用很弱,只占 8%,也就是说,我们可以得出结论:炔烃对于金离子而言是很好的 σ 给体,同时又是较弱的 π 受体;这 4 层作用综合决定了炔烃的电子云密度向金离子转移,也就体现出了金的 π-酸性和对炔烃叁键的活化作用。

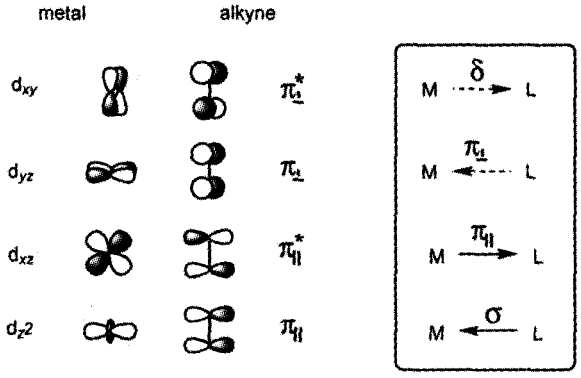
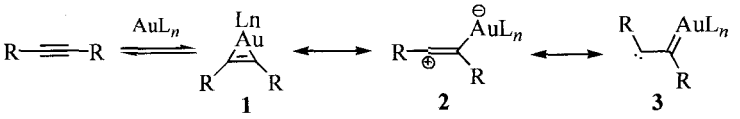
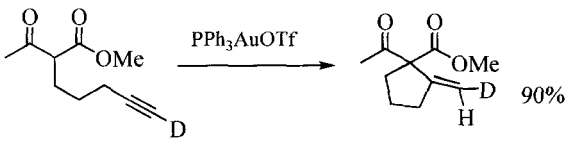


图 1 过渡金属和炔配体轨道相互作用图[10]

Fig. 1 Qualitative orbital diagram showing the interaction between a transition metal and an alkyne ligand[10]



(1)



(2)

图式 1 AuL_n 和炔的复合以及反式质子化示例

Scheme 1 The complexation of AuL_n with alkyne and an example of *trans*- protiolysis

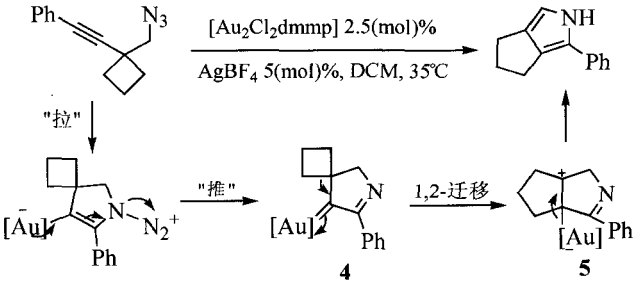
金在与碳碳叁键发生配位作用后可能形成一种金代环丙烯结构 **1**(图式 1 中的式 (1)),这个结构可以用更接近反应事实的共振结构:金链接的乙烯基碳正离子 **2** 来描述;绝大多数金催化的亲核进攻反应发生在这个阶段,在 AuL_n 从 η_2 向 η_1 配位转化的同时亲核体在反式的方向进攻[11]。Toste 等[12]报道的金催化的 Conia-ene 反应机理研究很好说明了以上理论机制(图式 1 中的式(2))。在没有诸如醇胺等亲核试剂存在条件下,金离子的电子反馈能力促使电子从金离子中心向乙烯基正离子转移,从而形成

金卡宾链接的双自由基中间体 **3**;在众多的烯炔骨架重排反应里可以用这个模型解释金化学的特殊性。

1.2 Fisher-型金卡宾、推-拉反应性和金催化的串级反应

在上面的介绍里面我们已经提到了金卡宾的形成,从头计算表明,金通过其 *d* 电子的反馈作用稳定了反应过程中形成的不稳定的卡宾[13]。很多实验数据表明,金卡宾不具有碳金双键的特征,而应当更恰当的描述为金链接的碳正离子。由此,在反应最先引发的时候,金催化剂表现出对叁键的"拉"作用,碳碳叁键的电子云密度向金配体转移,而在反应的过程中金的特殊的 *d* 电子反馈作用,也就是"推"作用极好地稳定了卡宾。这类缺电子的卡宾极易发生类似频哪醇重排类型的 1,2-迁移,从而推动串级重排反应。

这里可以用一个例子[14]很好说明以上机制(图式 2)。最初的碳碳叁键活化使得其电子被"拉"而引发了叠氮的亲核进攻,而下一步电子从金配体里面重新释放"推"和氮气单质的形成给出了金卡宾中间体 **4**;环丁烷的环张力通过向金卡宾的 1,2-迁移消除环张力形成中间体 **5**。从这么一个典型的例子里面可以看出,完美的设计和对反应机制的预先把握使得反应的流向得到了控制。



图式 2 金催化推拉反应示例

Scheme 2 A cascade Pull-Push sequence catalyzed by gold

在上面的例子中,最后一步金催化剂通过一步电子反馈给碳正离子从而重新游离出来,实现了催化过程;而实际上在金催化反应中金配体还可以通过质子化被释放出来。从某种程度上说,金离子和 H^+ 可以相互替换,这个过程最常见发生在醇对碳碳叁键的亲核进攻;不同于汞对叁键的活化,碳金键(C—Au)很容易被切断,从而保证了金催化的高效性[7b];而且它的低毒性和对水和氧气的低敏感性使得金化学受到广泛的欢迎。

以上几个金化学里面经常出现的概念很好地解释了大多数均相金催化的化学反应,巧妙的分子设计和适合反应条件,其中包括最重要的配体的选择,引领出一系列反应结果。当然金化学的本质远不止这些,它还有许多复杂的层面有待化学家去揭示。

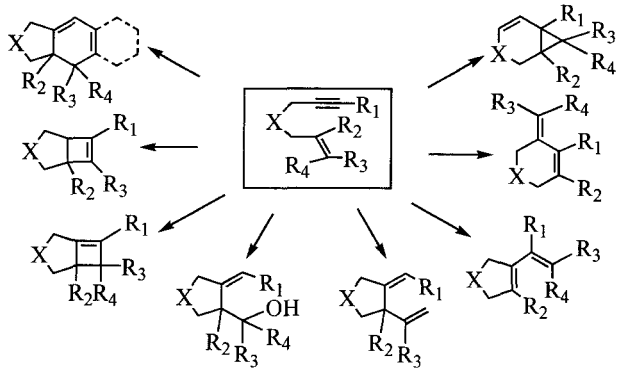
2 金化学的两类重要反应

2.1 对碳碳叁键的亲核进攻

亲核进攻反应是一个非常广谱的概念,原则上只要发生了对活化后的缺电子的碳碳叁键的进攻,不管是对一个试剂还是一个官能团,这个过程都被称作亲核进攻。因此在金化学领域里面亲核进攻反应占据了很大的篇幅,我们只能做一些简要的描述。其中最具代表的有以下几类:(1)烯炔环异构化反应(Enyne Cycloisomerization)[7c];(2)炔丙酯重排反应;(3)烷氧甲酰化反应(Carboalkoxylation)。

金催化的烯炔环异构化反应发生在一个同时具有碳碳双键和叁键的分子内。它的反应机制曾经困扰了许多化学家,但是随着金催化化学本质的不断揭示,在烯炔结构共同存在下金催化剂优先活化叁键[7b],而烯烃部分则成为亲核试剂;该异构化反应催生了一系列广泛的研究,产生了许许多多的不同反应途径,极好地体现了金催化化学合成的分子多样性。比如,根据底物的取代基和反应使用的催化剂的结构,1,6-烯炔可以给出图式 3 所示的不同产物。

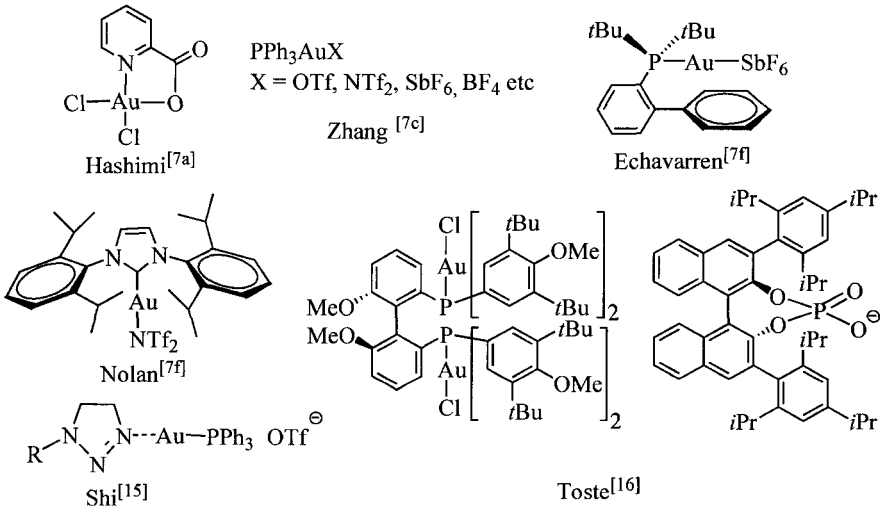
迄今为止有机化学家们已经发展了许多不同配体的金催化剂(图式 4)[7f],最简单的当属 AuCl 和 $AuCl_3$。2005 年 Hashimi 发现了吡啶-2-甲酸是很好的三价金的配体,相应的络合物(见图式 4)是个非常



图式 3 1,6-烯炔环异构化

Scheme 3 1,6-Enyne cycloisomerization

温和高效的催化剂,Zhang 等成功地拓展了它优异的催化性能;不过使用最广泛的还是稳定的一价金配合物,其中以 PPh_3AuX 和 IPrAuX 为代表,它们都是通过相应的 LAuCl 和银盐的离子交换而增强了金离子的 Lewis 酸性,其中以 SbF_6^- 和 NTf_2^- 这 2 个阴离子最为突出。Shi 等[15]最近又提出了用三唑从动力学上稳定一价金离子的概念;由于一价金离子线性双配位的化学事实,它的不对称催化能力受到很大的限制,为了提高手性选择性,轴手性的双磷配体广泛见于金化学反应;2008 年 Toste 等[16]提出了使用手性阴离子,比如手性磷酸阴离子,与金离子匹配可以有效地增强它的手性环境。尽管金配体化学积累了足够多的实验数据,但是目前它的预测能力远不如钯化学,正如烯炔的环异构化反应,它的反应结果总是能出人意料!

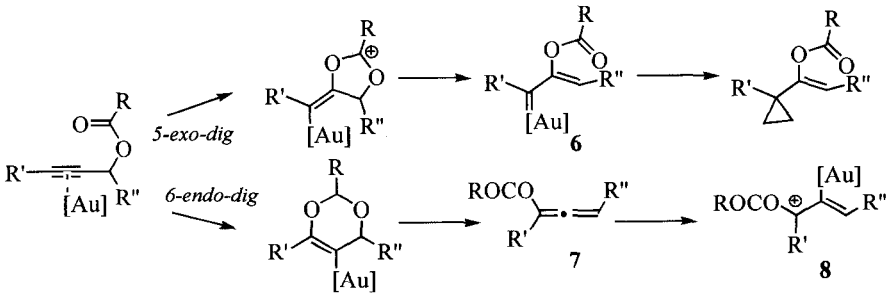


图式 4 经典金催化剂

Scheme 4 Typical gold catalysts

第二类研究得很多的是炔丙酯的重排反应。简单的炔丙酯会因为炔末端取代的不同给出不同的反应性:1,2-迁移和 1,3-迁移(图式 5);前者通过金离子的电子反馈能力形成金卡宾 **6**,可以进一步和一个卡宾受体比如烯烃进行环丙化加成反应;后者则通常给出联烯烃中间体 **7**,它可以进一步被金催化剂活化,形成金链接的烯丙基碳正离子 **8**,该中间体可以引发其它串级反应,给出非常有合成价值的分子结构[7a]。

烷氧甲酰化反应通过金催化来实现对叁键的官能团化。该类反应不仅仅包括烷氧化,在 Fürstner 的综述[7b]里把氨化和硫化也都归类在这个反应里面,由此成功地应用于杂环化合物的合成。



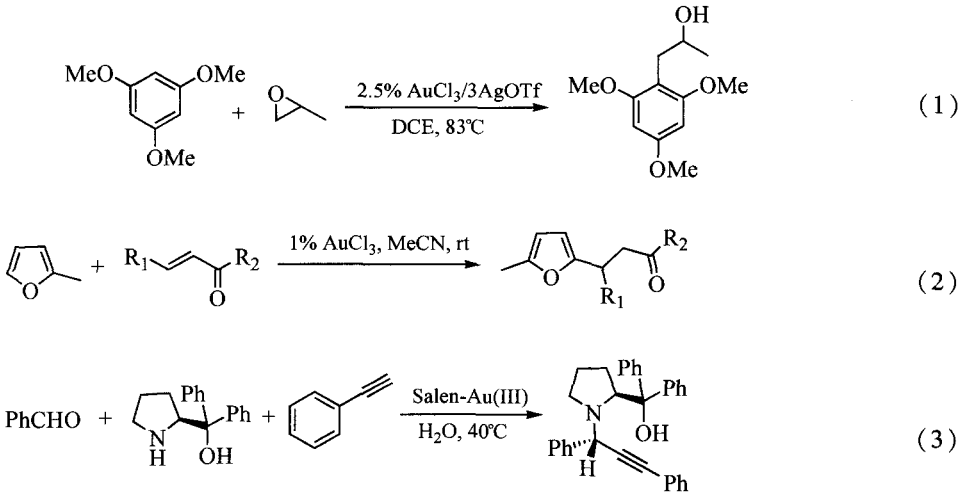
图式 5 炔丙酯的 1,2-和 1,3 迁移

Scheme 5 1,2- And 1,3-migration of propargylic esters

2.2 碳氢活化

碳氢活化一直是有机化学家研究的热点,将金催化剂应用于该领域无疑拓展了它的研究空间。然而,在金化学领域内真正的碳氢活化的例子很少。由于目前金催化的碳氢活化反应机理还很模糊,而通常反应的结果是类似付克产物,因此,在 Li 等[7d]的一篇金化学综述里将碳氢活化和金催化的付克反应放在一起讨论。虽然有一些反应使用强的 Brönsted 酸不能完成转化,但很多例子表明 Brönsted 酸也能催化同样的反应。

2004 年,Shi 等[17]报道了 $AuCl_3$/3AgOTf 催化的环氧乙烷的分子内和分子间的氢芳化反应,该反应很可能是通过芳基金对环氧 S_N2 亲核取代的反应机制进行的,给出了和付克反应完全不同选择性的产物(图式 6 中的式(1));Hashimi 等[18]报道的不饱和酮对呋喃的加成产物更有可能是通过付克反应进行的。直观的结论是,芳香化合物的电负性决定反应的机制:电荷丰富的芳香烃更倾向于碳氢活化,而电荷密度较低的则倾向于付克反应(图式 6 中的式(2))。金催化剂也可以活化 C_{sp}—H,即,也可以活化末端炔氢。一个典型的例子是支志明等[19]报道的 Salen-Au(Ⅲ)催化的水相合成丙炔氨化合物的反应,手性辅助基团使反应具有了大于 99:1 的非对映选择性(图式 6 中的式(3))。该类活化也成功地拓展了 Sonogoshira 偶联反应[20]。



图式 6 金催化的 C-H 活化的若干示例

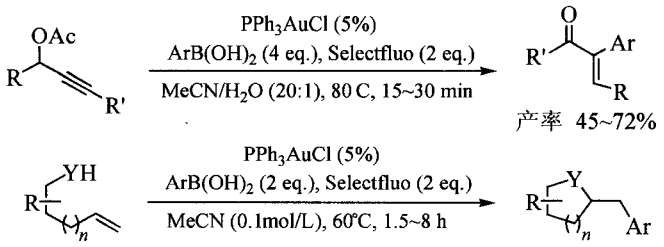
Scheme 6 Several examples of gold-catalyzed C-H activation

3 金化学的重要进展

3.1 金催化的 Suzuki 类型的反应

Zhang 等[21]在 2009 年发表于 Angew. Chem. 的一篇论文代表了金化学未来发展的一大趋势:让金也能做类似钯催化的偶联反应。他们发现,一价金可以快速地被氟化试剂 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎓二

环[2.2.2]辛烷的二(四氟硼酸)盐 (Selectfluo)氧化成三价金,而后者可以通过金属交换和还原消除给出偶联产物(图式 7)。实验表明,烷基金或者烯基金中间体并不是像我们想象中的那样不稳定,它的质子化是个相对较慢的过程,也就是说它的软硬度介于钯汞和镁铝之间,使得它有足够的时间被氧化还原。他们[22]成功地将以上机制应用于碳碳双键的官能团化。

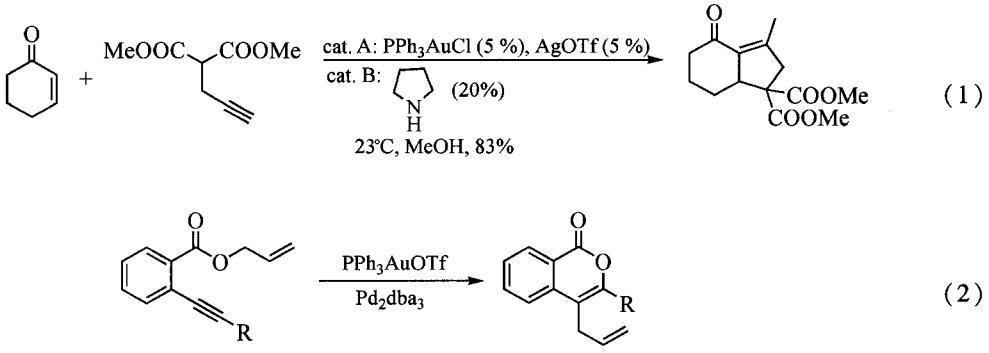


图式 7 金催化氧化偶联

Scheme 7 Gold catalyzed oxidative couplings

3.2 金催化剂和其它试剂的协同催化反应

双重催化(Dual catalysis)[23]就是将金对叁键独特活化能力和其它不同类型的催化反应结合起来,比如和有机小分子催化的反应结合起来,从而"一锅法"合成较为复杂的结构分子;而金催化剂其优异的化学选择性和官能团包容性保证了这一策略的实施。例如,一价金催化剂可以很好地和吡咯共同催化图式 8 中的式(1)反应[24]。金催化剂还可以和钯试剂共同催化图式 8 中的式(2)反应[8]。最新的结果进一步表明,钯可以与金反应中间体进行金属交换,从而让钯接力金完成单纯金催化不能完成的转化。



图式 8 金钯共催化反应

Scheme 8 Gold co-catalyzed with organic catalyst or palladium

4 结语

金化学在短短十几年内快速发展,已经成为一个十分热门的金属有机化学研究领域,许多反应被成功发现并逐步获得应用,同时不断有新的概念被提出和实现,毫无疑问,它的研究和应用价值还将会不断开拓。笔者实验室正在与有关科学家合作,试图运用金化学催化与微波、超声波催化结合起来,设计合成高生物活性分子甚至有机药物[25~27]。

参 考 文 献

[1] D W C MacMillian. Nature,2008,455:304~308.

[2] M C Gimeno,A Laguna. Comprehensive Coordination Chemistry II,Vol. 5,Elsevier,Oxoford. 2004:911~1145.

[3] G C Bond. Gold Bull.,1972,5,11~13.

[4] G C Bond,P A Sermon,D Messy et al. J. Chem. Soc. Chem. Comm.,1973:444~445.

[5] Y Ito,M Sawamura,T Hayashi. J. Am. Chem. Soc.,1986,108:6405~6406.

[6] (a)Y Fukuda,K Utimoto. J. Org. Chem.,1991,56:3729~3731;(b)J H Teles,S Brode,M Chabanas. Angew. Chem.,1998,110:1475~1478.

[7] (a)A S K Hashimi,G J Hutchings. Angew. Chem. Int. Ed.,2006,45:7896~7936;(b)A Furstner,P W Davies. Angew. Chem. Int.

Ed. ,2007,46:3410 ~ 3449; (c) L Zhang, J Sun, S A Kozmin. Adv. Synth. Catal. ,2006:348,2271 ~ 2296; (d) Z G Li, C He, C Brouwer. Chem. Rev. ,2008,108:3239 ~ 3265; (e) A Arcadi. Chem. Rev. ,2008,108:3266 ~ 3325; (f) D J Gorin, B D Sherry, F D Toste. Chem. Rev. ,2008,108:3351 ~ 3378.

[8] Y Shi, K E Roth; S D Ramgren et al. J. Am. Chem. Soc. ,2009,131:18022 ~ 18023.

[9] M J S Dewar. Bull. Soc. Chim. Fr. ,1951,18:C71 ~ C79.

[10] (a) G Frenking, N Frohlich. Chem. Rev. ,2000,100:717 ~ 774; (b) A Dedieu. Chem. Rev. ,2000,100:543 ~ 600.

[11] R Casado, M Contel, M Laguna et al. J. Am. Chem. Soc. ,2003,125:11925 ~ 11935.

[12] J J Kennedy-Smith, S T Staben, F D Toste. J. Am. Chem. Soc. ,2004,126:4526 ~ 4527.

[13] K K Irikura, W A Goddard. J. Am. Chem. Soc. ,1994,116:8733 ~ 8740.

[14] D J Gorin, N R Davis, F D Toste. J. Am. Chem. Soc. ,2005,127:11260 ~ 11261.

[15] C He, X D Shi, G Novruz et al. J. Am. Chem. Soc. ,2009,131:12100 ~ 12102.

[16] G L Hamitton, E J Kang, F D Toste. Science,2007,317:496 ~ 499.

[17] Z J Shi, C He. J. Am. Chem. Soc. ,2004,126:5964 ~ 5965.

[18] A S K Hashimi, L Schwarz, J H Choi. Angew. Chem. Int. Ed. ,2000,39:2285 ~ 2288.

[19] V K Lo, Y Liu, M K Wong et al. Org. Lett. ,2006,8:1529 ~ 1532.

[20] Y Fuchita, Y Utsunomiya, M Yasutake. J. Chem. Soc. Dalton Trans. ,2001:2330 ~ 2336.

[21] G Zhang, Y Peng, L Cui et al. Angew. Chem. Int. Ed. ,2009,48:3112 ~ 3115.

[22] G Zhang, L Cui, Y Wang et al. J. Am. Chem. Soc. ,2010, 132: 1474 ~ 1475.

[23] A Duschenk, S F Kirsh. Angew. Chem. Int. Ed. ,2008,47:5703 ~ 5705.

[24] T Yang, A Ferrali, L Campbell et al. Chem. Commun. ,2008,(5):2923 ~ 2929.

[25] B Li, M Liu, W X Hu. Acta Phys-Chim Sin. ,2010,26:206 ~ 214.

[26] F D He, F H Meng, X L Song et al. Org. Lett. ,2009,11:3922 ~ 3925.

[27] C Y Ding, S H Tu, F Y Li et al. J. Org. Chem. ,2009,74:6111 ~ 6119.

祥鹄电脑双控微波消解仪消解空心胶囊实验

董继东[1]，杨新伟[1]，杨丽鹏[2]，王 乔[3,4]，Zhao Yinan[5]，胡文祥[3,4]

（1. 北京祥鹄科技发展有限公司，北京 100107；2. 内蒙古呼伦贝尔松鹿制药有限公司，呼伦贝尔 162650；
3. 武汉工程大学 化工与制药学院，武汉 430073；4. 首都师范大学 化学系，北京 100048；
5. College of Liberal Arts and Sciences, Iowa State University, Ames 50010, USA）

摘 要：微波是频率在300 MHz～300 GHz的一种电磁波，随微波化学的发展，微波正逐渐运用到各行各业. 本实验采用XH－800C型电脑双控微波消解仪，高压条件下快速消解空心胶囊. 结果表明消解非常完全，为下一步准确测定胶囊中重金属含量奠定了很好的基础，微波消解有很高的应用价值和发展前景.

关键词：微波；空心胶囊；消解

中图分类号：O655 **文献标识码**：A **文章编号**：1007－855X(2012)Sup－0240－04

An Hollow Capsules Experiment of Microwave Digestion Using Xianghu Computer Dual－Controlled Microwave Digestion Instrument

DONG Ji－dong[1], YANG Xin－wei[1], YANG Li－peng[2], WANG Qiao[3,4], ZHAO Yinan[5], HU Wenxiang[3,4]

(1. Beijing Xiang Hu Science and Technology Development Co., Ltd., Beijing 100107, China;
2. Hulunbeir Pharmaceutical Co., Ltd., Hulunbeir 162650, China;
3. School of Chemical Engineering & Phmarcy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430073, China;
4. Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048, China;
5. College of Liberal Arts and Sciences, Iowa State University, Ames 50010, USA)

Abstract: Microwave is an electromagnetic wave which has a frequency of 300 MHz～300 GHz. With the development of microwave chemistry, microwave has been gradually applied to all walks of life. In this study, the XH－800C computer dual－control microwave digestion instrument has been rapidly digested hollow capsules under high pressure conditions. The results showed that digestion reaction was very completely, which laying a good foundation for further study of the determination of the heavy metal content. It also showed that microwave digestion was of great applicatuion value and development prospects.

Key words: Microwave; Hollow capsules; Digestion

1 实验目的

由于毒胶囊事件引起一系列社会问题，按照国家质检总局和国家食品药品监督管理局的要求，所有空心胶囊都必须检测有毒元素铬的含量，而检测之前必须进行消解制备样品溶液，本实验用微波消解制备样品溶液.

基金项目：项目编号：09C26211100074.

通信作者：胡文祥，男，博士，教授，博士生导师，所长，主要从事微波化学、有机药物化学与航天军事医学.
E－mail：huwx66@163.com

2 样品准备

图 1　各厂家生产的空心胶囊样品

图 2　八组优级浓硝酸溶解好的样品
注：每组胶囊样品使用两个烧瓶，每个烧瓶中比例均为：10 ml 优级纯 HNO_3：0. 5 g 胶囊

3 消解准备

图 3　将样品定量滴入消解罐

图 4　在 XH－800C 型电脑双控微波消解仪上装好消解罐准备实验

用北京祥鸽科技发展有限公司独创的消解罐密封技术，使用方便，寿命大大增长，节省时间和花费.

4 参数设置

图 5　设置程序开始消解
注：参数设置，方便简单，中文对话。

表 1　空心胶囊微波消解实验方案

实验方案	分钟 min	温度 ℃	压力上限 MPa	功率 W
1	5	110	6	800
2	3	110	6	800
3	4	150	6	800
4	8	150	6	800
5	3	180	6	800
6	15	180	6	800
7	0	0	6	0

5 消解完毕

图 6 实验过程中显示的图像曲线

图 7 消解完毕后进行 15 分钟风扇降温

实验结果见表 2.

表 2 消解参数

实验阶段	持续时间/min	到达温度/℃	压 力 变 化
1	8	110	基本保持不变
2	12	150	压力瞬间到达 2. 3 ~ 2. 4 MPa
3	18	180	最高压力 3. 10 MPa，并稳定到 3 Mpa

注：在消解过程中无漏气、温度控制稳定.

6 消解现象观察

图 8 消解完成后的溶液

仔细观察消解后的溶液，可以看出：

1）不同毒胶囊含铬元素含量不同，色泽不一样.

2）同源的消解溶液颜色一致，均一性很强.

3）翠绿色表示消解非常完全，达到最好效果.

7 实验结论

总之，用 XH－800C 电脑双控微波消解仪消解空心胶囊，效果非常好，超过了其他同类消解仪的效果，圆满完成了实验任务.

美国爱荷华州立大学、蒙古人民共和国医科大学、首都师范大学与北京祥鸽联合微波化学实验室、北京神舟祥瑞医药科技发展有限公司、天津京兵航天生物医药科技有限公司、北京联合大学、武汉工程大学、湖北祥鸽生物工程有限公司、内蒙古大学、呼伦贝尔松鹿制药有限公司等单位也使用上述仪器，得到了十分满意的消解和检测结果.

祥鹄微波超声波紫外光组合仪合成二甲硫醚锂

Zhao Yi-nan[1]，王 乔[2,3]，刘 明[3]，邵华宙[3]，胡文祥[2,3]

（1. College of Liberal Arts and Sciences, Iowa State University, Ames 50010, USA;
2. 武汉工程大学 化工与制药学院，武汉 430073；3. 首都师范大学 化学系，北京 100048）

摘 要：二甲硫醚锂是许多药物合成的重要中间体，其合成受到越来越多的关注. 本实验旨在利用微波、超声波及紫外组合催化方法合成硫醚锂，并与常规方法进行比较. 结果发现组合催化方法在合成过程的具有较大优势，可缩短反应时间，而且在同样的反应时间下提高产率，具有较大的研究价值及广泛的应用价值.

关键词：二甲硫醚锂，组合催化，有机合成

中图分类号：O621 **文献标识码**：A **文章编号**：1007-855X(2012)Sup-0244-07

Synthesis of Dimethyl Sulfide Lithium Using Xianghu Microwave & Ultrasonic & UV Combination Instrument

ZHAO Yi-nan[1], WANG Qiao[2,3], LIU Ming[3], HAO Hua-zhou[3], HU Wen-xiang[2,3]

(1. College of Liberal Arts and Sciences, Iowa State University, Ames 50010, USA;
2. Faculty of Chemical Engineering & Phmarcy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430073, China;
3. Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract: Dimethyl sulfide lithium is an important intermediate compound of drug synthesis, and is causing more and more attention. This study was designed to use the microwave, ultrasound and UV combination method to catalytic synthesis of dimethyl sulfide lithium, and compared with the conventional method. The results showed that the combination of catalytic methods have greater advantages in the synthesis process, shorten the reaction time and enhance product yield under the same reaction time. It has greater research value and extensive practical value.

Key words: Dimethyl sulfide lithium; Combination of catalysis; Organic synthesis

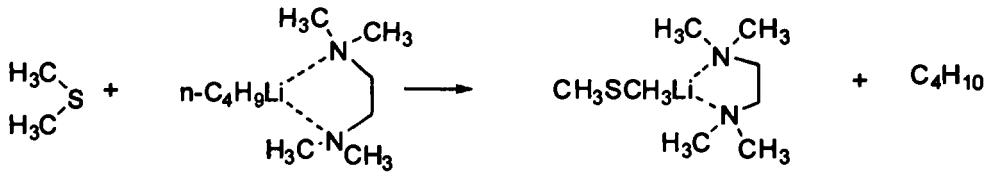
0 引 言

二甲硫醚锂是许多药物开发研究中的重要中间体，是化学结构中嵌入硫醚键的重要方法. 二甲硫醚锂的合成方法已有报道[1]. 本研究的目的，主要是采用紫外微波合成等新方法来合成二甲硫醚锂，并将此方法与文献报道的方法进行比较.

Peterson 等人采用正丁基锂与 TMEDA（四甲基乙二胺）反应，生成一个锂金属络合物，然后将其再与二甲硫醚合成形成二甲硫醚锂，这是一种间接的合成方法.

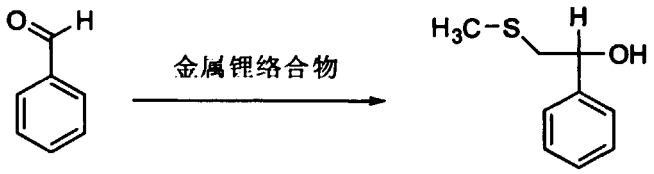
基金项目：国家自然科学基金资助项目（20872095）.

通信作者：胡文祥，男，博士，教授，博士生导师，所长. 主要从事微波化学、有机药物化学与航天军事医学.
E-mail: huwx66@163.com

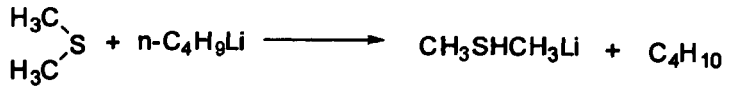


金属锂络合物

生成的金属锂络合物，可直接用于其他的化学反应．如：



本方法操作简便，产率高，具有较高的应用价值．但是 Ruth 等人在对硫醚锂合成的研究发现[2]，TMEDA 在一定程度上会影响下一步反应，或者造成后一步反应的分离提纯相当困难．为此，他们采用直接合成方法，即二甲硫醚与丁基锂直接反应形成二甲硫醚锂．



形成的二甲硫醚锂的晶体结构，已被 X 射线衍射确定（见图 1）．

但是本反应在回流温度下需要 5 天的时间才能反应完成．

本研究设想，采用常规间接合成法，同时利用超声波、紫外、微波条件下进行催化加速反应，这样，既可保证反应产物的纯洁．又能克服反应时间过长的弊病．本设计通过小实验已经获得成功．

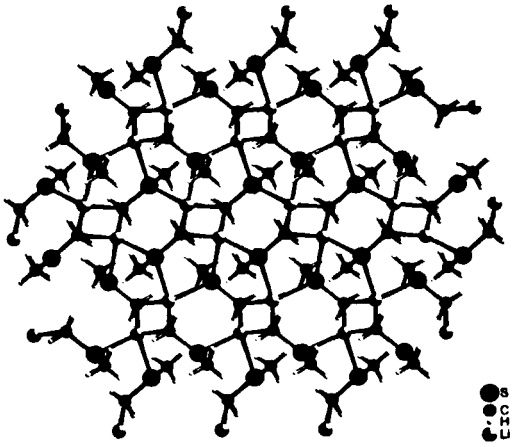
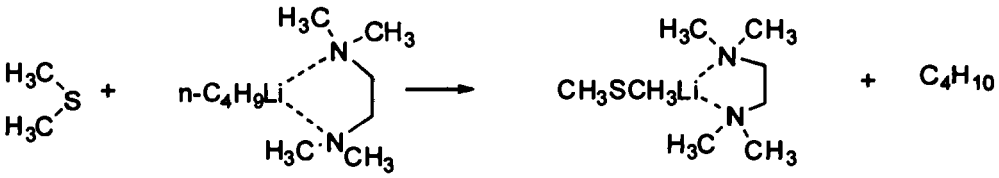


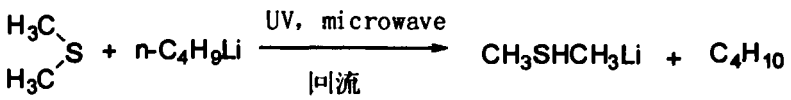
图 1　二甲硫醚锂的晶体结构

根据上述情况，我们设计了七种实验方案：

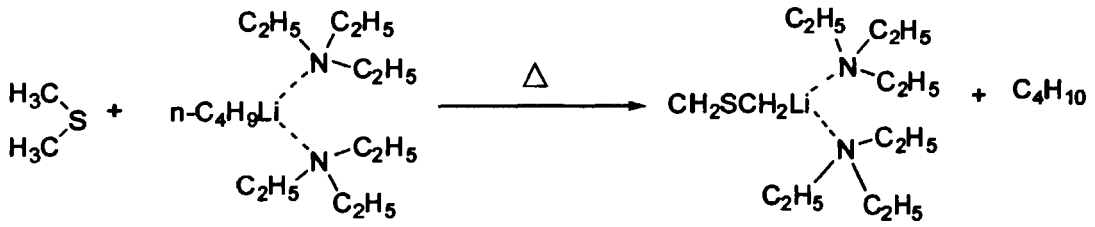
（1）常规间接合成法



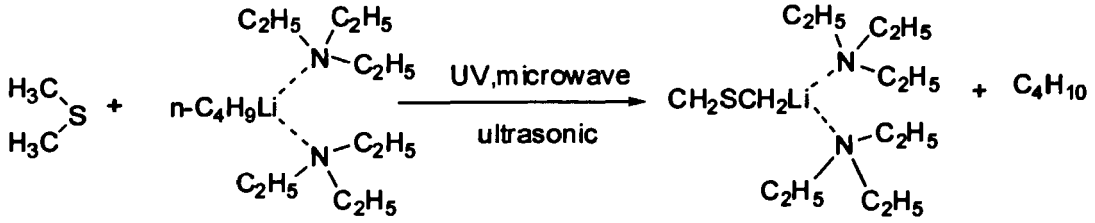
（2）利用微波和紫外联合催化的直接合成方法



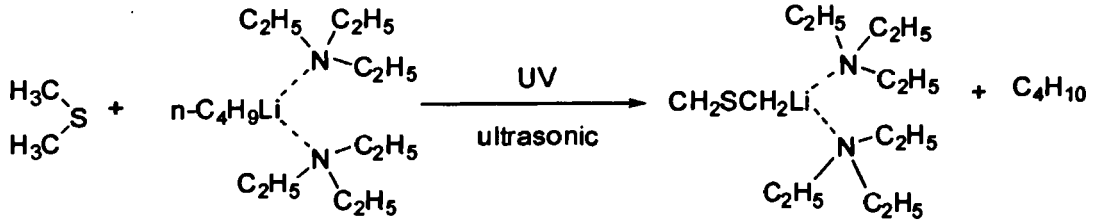
（3）加热回流间接合成



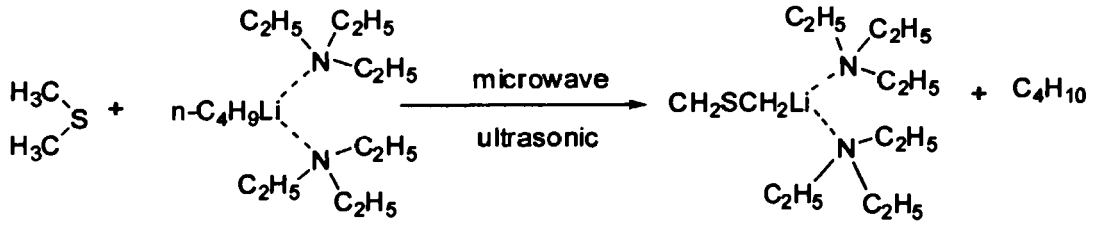
（4）微波、超声波及紫外组合催化的间接合成法



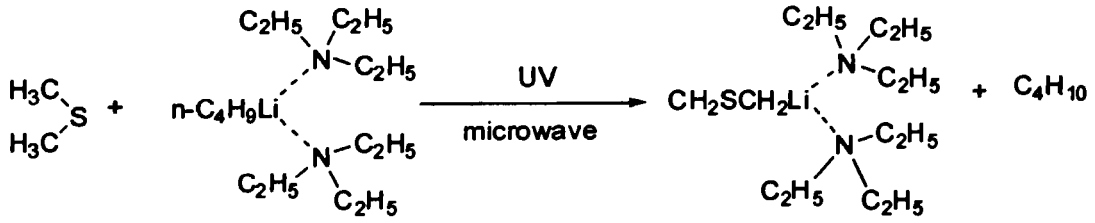
（5）紫外、超声波组合催化间接合成



（6）微波、超声波组合催化间接合成



（7）微波紫外催化间接合成

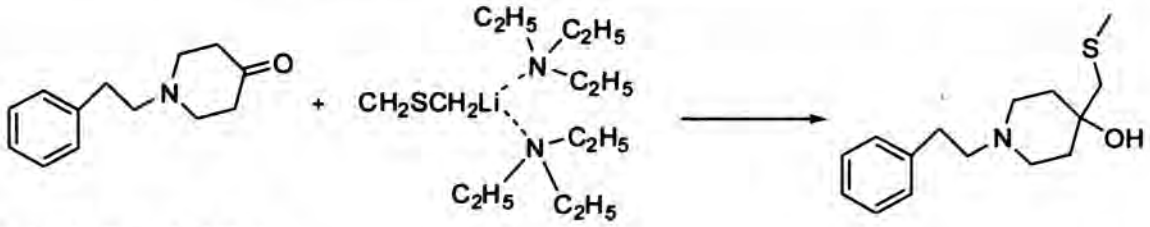


上述相关反应的条件是：时间：2个小时，紫外光强度：23.4μW/cm²、微波：200 W、超声波：400W，最高温度：56℃.

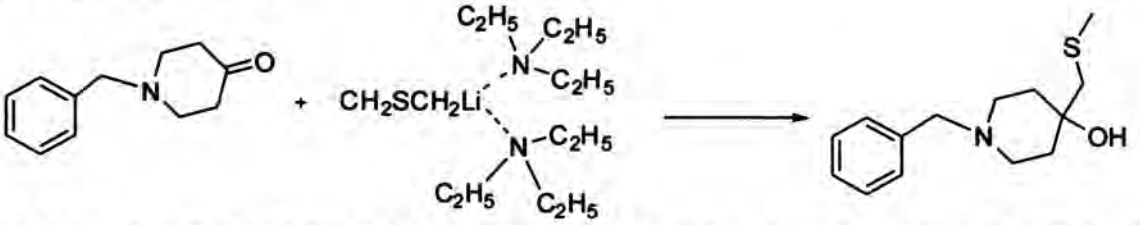
研究结果表明：不管是紫外＋超声波、紫外＋超声波＋微波、微波＋超声波、紫外＋微波的组合方式，都能形成硫醚锂的络合物. 而硫醚与丁基锂在三乙胺和正己烷里加热回流反应与上述组合反应相同的时间，仅能产生微量的硫醚锂络合物.

为了比较不同功能组合条件下产生硫醚锂络合物的活性，我们将上述反应的产物与1－（β－苯乙基）哌啶酮和1－苄基哌啶酮加成反应，在回流2个小时后，生成对应取代基的哌啶醇，观察反应的相对产率.

与1－（β－苯乙基）哌啶酮反应



与1－苄基哌啶酮反应



结果表明：上述几种组合方式制备的硫醚锂络合物分别与1－（β－苯乙基）哌啶酮和1－苄基哌啶酮反应，均获得较高的产率且大致相同.

1 实验操作

试剂：二甲硫醚，正丁基锂，TMEDA，1－（β－苯乙基）哌啶酮，1－苄基哌啶酮、三乙胺

主要仪器：三口瓶1000ml，回流装置，XH－3008祥鹄超声波催化合成萃取仪，XH－300UL祥鹄电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪

1.1 TMEDA作用下合成硫醚锂络合物

在500ml带磁力搅拌子、氮气球接口、胶皮塞的三口瓶中，投入5.8 g的TMEDA及100 ml的正己烷（经钠条干燥），搅拌，降低温度至0℃，然后由注射器注入32 ml的正丁基锂，然后升高温度至20℃，0.5 h后，降低温度至10℃，然后由注射器注入10 ml二甲硫醚，再继续提高温度至20℃，维持此温4个小时. 在反应过程出现白色固体，并逐渐增多. 反应结束后，反应混合液过滤，滤饼用无水正己烷（经钠条干燥）洗涤，干燥，获得硫醚锂白色固体3.15 g，产率92.5 %. 编号S01.

1.2 利用微波和紫外联合催化的直接合成方法

将62.5ml正丁基锂和12.4g的二甲硫醚放入石英三口瓶中，并加入搅拌子. 将装有试剂的三口瓶放入XH－300UL电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪中，并将装置连接好（如图2－5）. 在装置上方安装氮气球以保持隔绝空气. 调节微波装置功率600W，紫外线强度23.4μW/cm^2，维持6个半小时反应. 在反应过程出现白色固体，并逐渐增多. 反应结束后，反应混合液过滤，滤饼用无水正己烷（经钠条干燥）洗涤，干燥，获得硫醚锂白色固体4.42 g，产率95%. 编号S02.

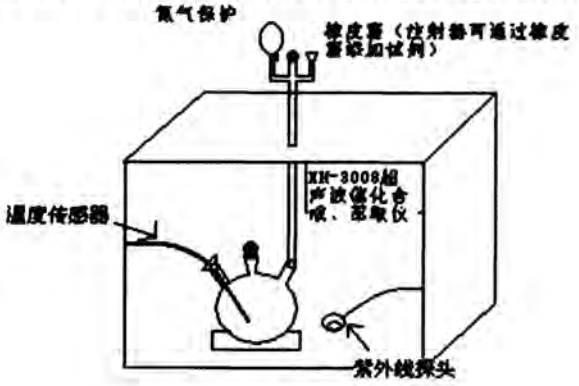


图2　反应装置示意图

图3　XH－300UL祥鹄电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪

图4 XH－300UL 合成仪面板设置

图5 XH－300UL 反应合成仪内部反应瓶装置

1.3 三乙胺作用下合成硫醚锂络合物

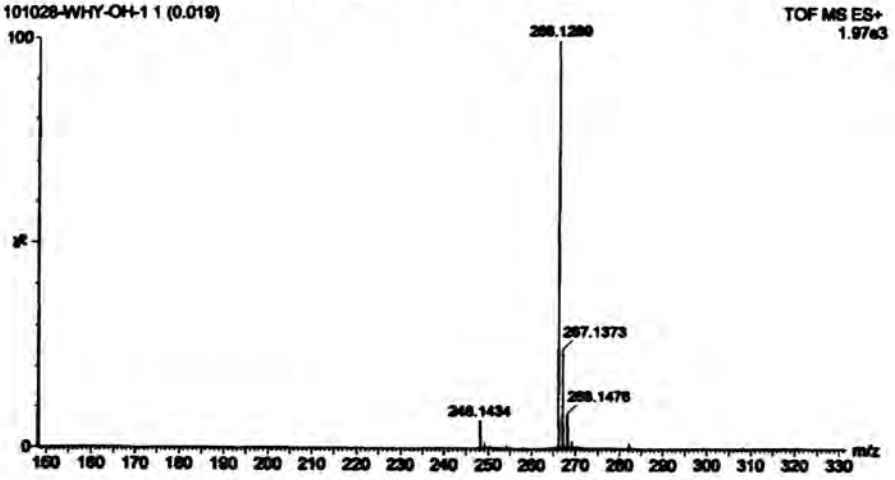
三口瓶中投入2.5 g 的三乙胺及70 ml 的正己烷（经钠条干燥）. 抽真空并充入氮气后，加入6.3ml 正丁基锂，搅拌30min，再加入15ml 二甲硫醚，开始反应（1 h 后补加10ml 二甲硫醚），55℃回流共2h. 编号S03.

1.4 紫外＋超声波＋微波、紫外＋超声波、微波＋超声波、紫外＋微波四种组合方式分别合成硫醚锂络合物

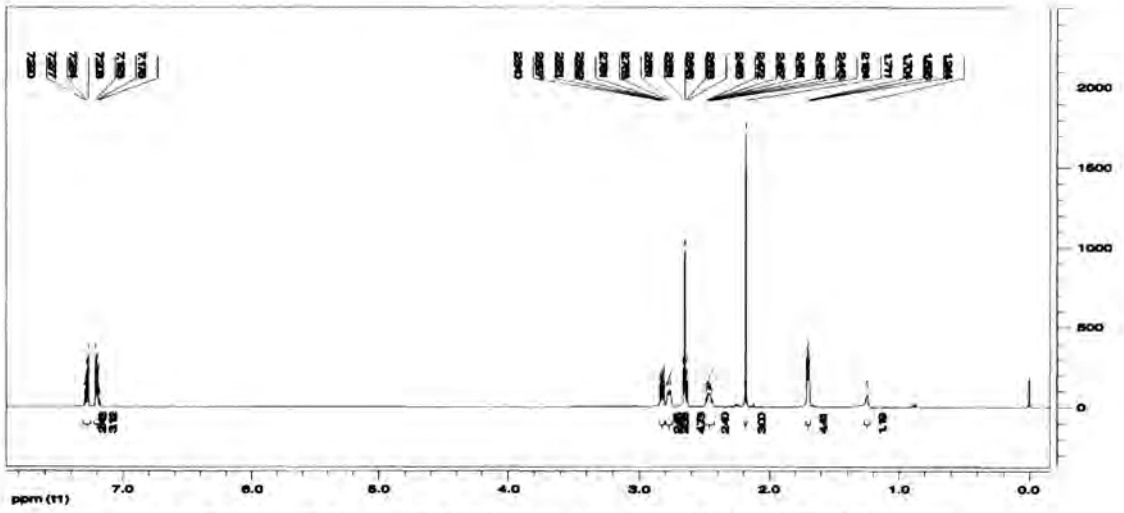
采用超声、微波、紫外三组合合成仪，在250ml 氮气球接口、胶皮塞的石英三口瓶中，投入2.5g 的三乙胺及70ml 的正己烷（经钠条干燥）. 抽真空并充入氮气后，加入6.3 ml 正丁基锂，超声30 min（温度30℃超声功率400 W）. 再加入15 ml 二甲硫醚，设置参数开始反应（参数设置根据组合方式不同而采用不同形式，时间和温度设置保持不变，分别为2 h 和80℃，、四种种组合方式分别为：①超声400 W＋微波功率200 W＋紫外23.4μW/cm²；②超声400W＋微波功率0W＋紫外23.4μW/cm²；③超声400 W＋微波功率200 W＋紫外0μW/cm²；④超声0 W＋微波功率200 W＋紫外23.4μW/cm²）；一小时后补加10 ml 二甲硫醚. 分别编号S04、S05、S06、S07.

1.5 上述方法制备的硫醚锂分别与1－（β－苯乙基）哌啶酮和1－苄基哌啶酮反应

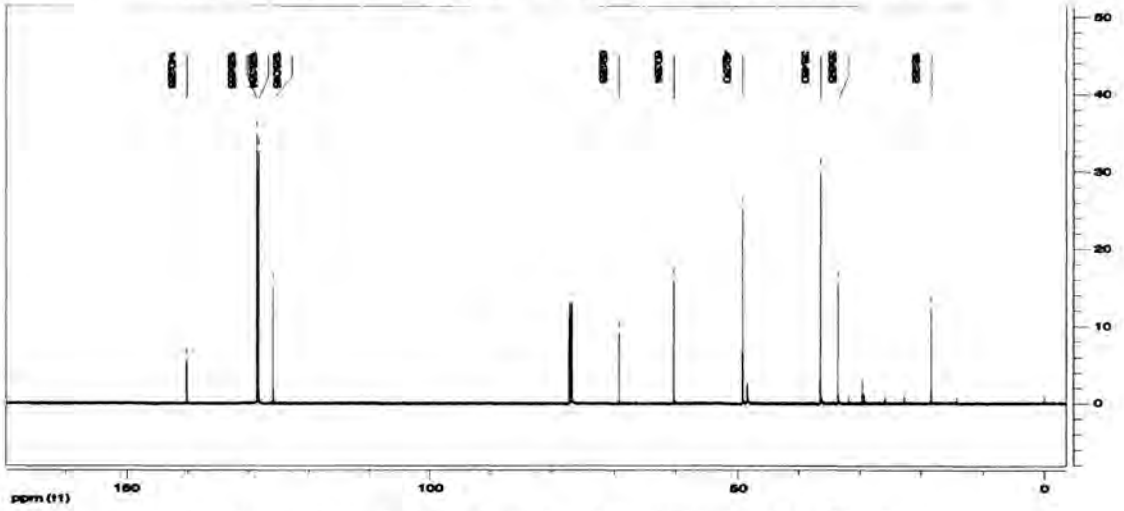
将制得的硫醚锂络合物转移到三口烧瓶中，采用氮气保护，称取2 g 1－（β－苯乙基）哌啶酮，溶于20 ml 四氢呋喃中，并用滴液漏斗滴加到硫醚锂络合物反应瓶中，常温搅拌片刻，然后加热回流反应2 h. 经水解、萃取、旋蒸收集产物，并通过硅胶柱层析，并形成草酸盐、重结晶等手段，获得白色晶体产品. 产品经质谱、1H 及13C 谱验证，见附图.



附图1 4－羟基－4－甲硫甲基－1－（β－苯乙基）哌啶酮的 MS



附图2　4－羟基－4－甲硫甲基－1－（β－苯乙基）哌啶酮的^{1}H－NMR



附图3　4－羟基－4－甲硫甲基－1－（β－苯乙基）哌啶酮^{13}C－NMR

重复制备硫醚锂络合物，滴加1.9 g 1－苄基哌啶酮，实验方法同上.

2 实验结果

表1　不同条件下的反应时间

编号	反应类型	所需时间	产物产率
	常规直接合成	5天	几乎定量产品[2]
A01	微波催化的直接合成	4 h	痕量[3]
A02	紫外催化的直接合成	4 h	80%[3]
S02	微波、紫外组合催化的直接合成	6. 5 h	<30%
S03	三乙胺作用下合成硫醚锂络合物	2 h	<50%
S04	紫外＋超声波＋微波组合＋三乙胺间接合成	有效时间2 h	几乎定量产品
S05	紫外＋超声波组合＋三乙胺间接合成	2 h	几乎定量产品
S06	微波＋超声波组合＋三乙胺间接合成	2 h	几乎定量产品
S07	紫外＋微波组合间＋三乙胺接合成	有效时间2 h	几乎定量产品

注：[2][3]文献报道数据

3 讨 论

（1）常规直接合成硫醚锂反应时间过长（5 天），利用微波、紫外的特殊性质和独特应用，试图通过紫外微波组合直接合成硫醚锂，反应时间 6.5 小时后产率仍较低.

（2）通过添加四甲基乙二胺（TMEDA）的方式，增加反应产率，缩短反应时间也有相关报道. 我们采用添加 TMEDA 的方式合成硫醚锂络合物，四小时后结果发现产率很高，能满足各种实验需要. 只是产物中含有 TMEDA，在后续的反应中，难以剔除，影响产品纯度.

（3）再选用性质相近的三乙胺来形成硫醚锂络合物，且三乙胺易除去，常规合成中发现产率较低. 因此，我们试图通过紫外 + 超声波 + 微波、紫外 + 超声波、微波 + 超声波、紫外 + 微波四种组合方式来提高反应产率，结果发现产率都有较大提高.

与 1 - （β - 苯乙基）哌啶酮和 1 - 苄基哌啶酮的反应也支持上述结论.

（4）加入三乙胺后，在没有组合催化条件下，加热回流，虽能得到产物，但产率较低.

由此可以看出，超声波、微波、紫外均有一定催化效果，特别是增加三乙胺后，反应效果更好，后处理方便且产率更高.

4 展 望

利用微波 + 超声波，超声波 + 紫外，微波 + 紫外及超声波 + 微波 + 紫外组合催化制备硫醚锂络合物比通过常规回流方法制备得到的产率更高，而且对更有利于后续反应，体现了组合催化在有机合成中的优势，具有较好的发展前景和意义.

参考文献：

[1] Peterson DJ. Preparation and reactions of some alkylthiomethyllithium compound [J]. J Org Chem, 1967, 32: 1717 - 1720.

[2] Ruth K, Dinnebier RE, Tönnes SW, et al. Solvent - free methylthio - methyllithium [$LiCH_2SMe$]: solid state structure and thermal decomposition [J]. Chem Comm, 2005: 3442 - 3444.

[3] 王浩宇，胡文祥. 微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂 [C] 何林涛，王彦吉. 公共安全中的化学问题研究进展：第二卷. 北京：中国人民公安大学出版社，2011：769 - 772.

微波催化有机药物合成研究进展

王 乔[1,2]，刘 明[2]，邵华宙[2]，胡文祥[1,2]

（1. 武汉工程大学 化工与制药学院，武汉 430073；2. 首都师范大学 化学系，北京 100048）

摘 要：微波作为一种电磁波，在有机合成中的应用正获得越来越多的关注. 微波催化由于其独特的性质，加热效率高，许多反应中具有显著增加反应速率、提高产率，缩短反应时间等优势，成为有机合成中一个新的导向. 本文介绍了微波在促进有机反应时可能的机理，综述了近年来微波反应在有机合成上的研究进展，以及药物合成中微波的应用举例，并探讨了微波反应器发展的现状和趋势.

关键词：微波反应；有机合成；药物化学；微波反应器

中图分类号：O621 **文献标识码**：A **文章编号**：1007-855X(2012)Sup-0097-10

Progress in Organic & Medicinal Synthesis with Microwave Catylisis

WANG Qiao[1,2], LIU Ming[2], SHAO Hua-zhou[2], HU Wen-xiang[1,2]

(1. Faculty of Chemical Engineering & Phmarcy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430073, China; 2 Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract: As an electromagnetic wave, microwave is gaining more and more attention in organic synthesis. Microwave catalysis due to its unique characteristics, such as high heating efficiency, increasing reaction rate significantly, improving productivity and reducing the reaction time, is becoming a new direction in organic synthesis. This article described the possible mechanism that the microwave may promote organic reactions, reviewed the progress of the microwave reaction in organic synthesis and drug synthesis, also discussed the status and developing trends of the microwave reactor in recent years.

Key words: Microwave reactions; Organic synthesis; Medicinal chemistry; Microwave reactor

0 引言

微波是频率在300MHz—300GHz，介于红外和无线电波之间的电磁波. 作为一种传输介质和高效的加热能源，微波已应用于化学反应，来促进反应的进行，并开创了微波化学这一新的化学领域.

早在1967年，N. H. Williams就报道了用微波加快化学反应的实验结果，直至1986年，Gedye[1]和Giguere[2]首次发表了微波应用于有机合成的文章，此后用微波加快和控制化学反应就引起了人们的高度重视. 与常规加热方式相比，利用微波辐射进行许多化学反应具有如下优势：（1）极大地提高反应速率；（2）在许多合成反应中能够提高产率；（3）在一些实例中有立体或区域选择性；（4）加热速

基金项目：北京市政府专项基金资助项目（009-0753003）.

作者简介：王乔（1989-），男，硕士研究生，主要从事有机药物合成与微波化学.

通信作者：胡文祥，男，教授，博士生导师，博士，所长. 主要从事微波化学、有机药物化学与航天军事医学.

E-mail: huwx66@163.com

率快，受热均匀，副产物少；（5）作为反应介质的溶剂用量减少，甚至没有溶剂；（6）某些在常规加热方式下不能进行的反应能够成功地完成；（7）简化和提高经典的合成方法等[3,4].

微波作为一种替代能源，将常规方法需要几小时甚至几天的反应缩短到几分钟内完成，在有机合成的发展中具有重要意义. 到目前为止，微波技术促进有机合成主要还是处于实验室阶段，但微波辅助不同类型的有机合成反应已取得较大成果，其对有机化学、组合化学、药物化学及药物发展具有很大的影响. 虽然微波促进有机合成机理还不是非常清楚，微波反应器技术还不够成熟，微波技术在实际应用中简便、清洁、快速、高效和经济等优势使其具有广阔的发展前景. 在此基础上，本文主要介绍微波促进有机反应可能的机理，综述近年来微波反应在有机合成和药物合成上的研究进展，并探讨微波反应器发展的现状和趋势.

1 微波催化有机合成的作用机理

微波催化反应的主要特征是选择性强，反应速率高，反应条件温和及产物纯净，这项技术为化学工作者提供了新的手段来进行常规加热不能或很难进行的反应，提高反应产率，及减少反应时间甚至无溶剂合成.

传统的化学合成是采用外部热源进行传导加热（如油浴或加热套等），传热慢而且效率低，被加热的底物也存在温度梯度，易导致局部过热等不良现象. 而微波加热从物质分子内部出发，通过微波能量和反应物中的分子直接耦合产生热量，又称作内加热. 微波促进反应的作用机理，目前主要有两种不同的观点：一种认为微波只具有加热效应，另一种观点认为微波存在其特殊的微波效应.

微波加热效应主要通过偶极极化作用和离子传导作用实现[5]. 依据溶剂和反应物的极性，具有偶极矩的分子在电场作用下重新定向排列自身，电场方向与偶极方向之间形成一种相位差，该相位差使得能量通过分子间的摩擦和碰撞被消耗，产生介电加热效果；离子传导是指样品中溶解的带电粒子（通常是离子）在微波场的影响下前后振荡，与其邻近的分子或原子相互碰撞. 碰撞引起运动，形成了热量.

特殊的微波效应，即非热效应，认为微波的辐射能量不足以造成化学键的断裂，但由于其频率与分子的转动频率相近，微波被极性分子吸收时，可以通过在分子中储存微波能量并与分子平动能量发生自由交换，即通过改变分子排列等焓或熵效应来降低反应活化能，从而改变了反应的动力学，同时微波场的存在会对分子运动造成取向效应，使反应物分子在连心线上分运动相对加强，造成有效碰撞频率增加，从而促进反应进程. 然而，对于微波催化的具体机理，研究者们一直未达成共识，关于微波催化效应还需进一步探究[6].

2 微波催化有机合成研究进展

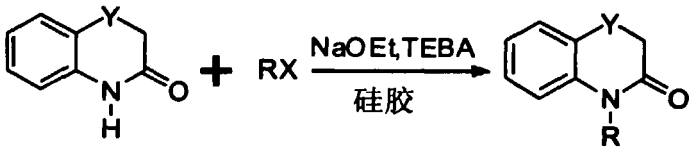
微波应用于有机合成已进行过大量研究，包括酯化、Diels－Alder反应、重排、Knoevenagel（缩合反应）、缩醛（酮）、Witting反应、开环、烷基化、水解、取代、成环等反应类型[7]. 本文主要从微波干法有机合成、微波水相有机合成及微波有机相有机合成三方面来阐述有机合成研究进展.

2.1 微波干法有机合成

微波方法在固相进行，不需复杂反应装置，操作简便.

2.1.1 取代反应

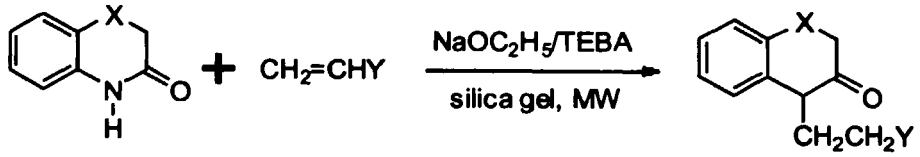
苯并噻及苯并噻嗪类化合物，同卤代烃在乙醇钠、TEBA相转移催化剂条件下，在硅胶载体上8～10min获得高产率的N－烷基衍生物[8]，反应速率较传统方法（6～8h）提高了30～80倍.



Y=O,S; R=Me,CH_2COOH,Et,$PhOH_2$

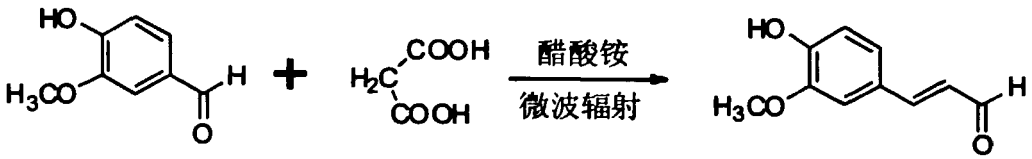
2．1．2 加成反应

苯并酮或苯并噻酮的 Micheal 反应：苯并酮或苯并噻酮与亲电烯烃、碱及相转移催化剂负载在硅胶或氧化铝上经微波辐射 8～9min，可得 85% 的产物[9]．



2．1．3 缩合反应

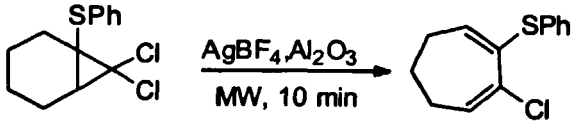
程青芳等[10]以香草醛为反应底物，丙二酸为试剂，醋酸铵为催化剂，采用微波辐射技术，经 Knoevenagel—Doebner 反应，在无溶剂条件下合成了阿魏酸．研究了酸、醛和醋酸铵用量，微波功率和辐射时间对阿魏酸收率的影响．得到了较佳工艺条件，在此条件下反应 15min 产率为 86.9%．



丙二酸与羰基化合物发生 KnoevenageI 缩合，在微波辐照下能顺利进行．如苯乙醛与丙二酸吸附在硅胶上，经微波照射 4min，产率达到 92 % 以上[11]，反应时间极大缩短．

2．1．4 开环反应

具有苯硫基取代基的二氯环丙烷类化合物是一个非常稳定的化合物．要想将其开环制成 2－苯硫基－3－氯－1，3－环庚二烯，传统方法是用 AgBF4 催化，在水和乙醇混合溶剂中回流 24h，产率仅为 20%．利用微波技术，将环状化合物吸附在 AgBF4 及 Al_2O_3 上，650W 辐照 10min 就可得到 75% 的开环产物[12]．



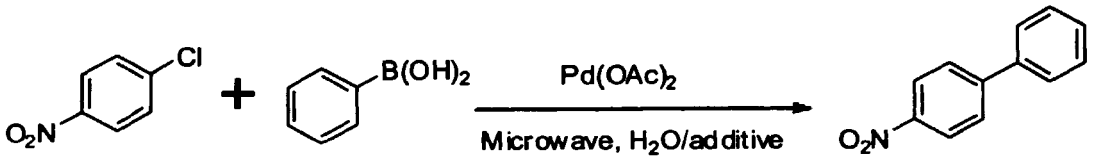
2．2 微波水相有机合成

水作为溶剂符合绿色化学[13]发展的要求，避免了使用有毒有害的有机溶剂，而且成本低、分离纯化方便．

近年来，有文献报道了把水作为一种环境友好的溶剂和微波辐射加热结合使用作为一种快速的化学反应方法．微波和水相的联合使用，既提高了反应效率，又减少了对环境的危害，正引起了科学工作者们极大地关注．

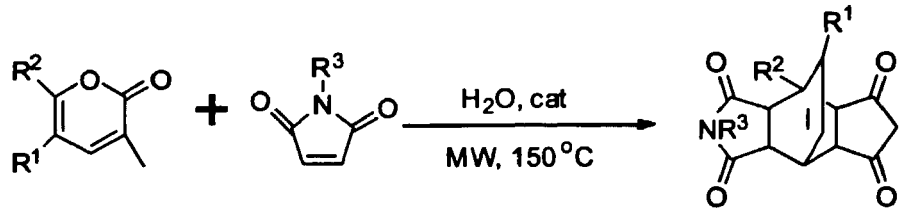
2．2．1 取代反应

suzuki 反应：对硝基氯苯和苯硼酸在水作溶剂，少量 TBAB 作添加剂条件下微波 300 W 反应 20 min，产物经气相色谱分析，产率达到 76 %[14]．很大程度上缩短了常规反应达到此产率的时间，而且钯催化剂可回收再利用．



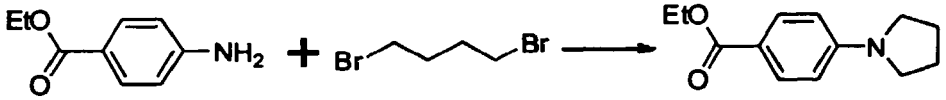
2. 2. 2 加成反应

Diels—Alder 反应：Kranjc 等[15]在水溶液中进行了 2H－吡喃－2－酮与马来酰亚胺的 D－A 环加成反应. 将铑固定在层状双氢氧化物（LDH）中作为反应的催化剂，不使用任何添加剂的情况下，短时间微波辐射（10－45 min）即可获得良好的产率（86－94%）.

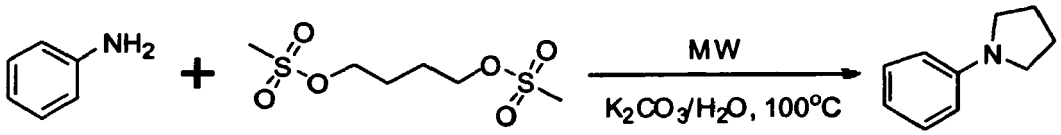


2. 2. 3 缩合反应 两个反应物结合同时脱去小分子物质的反应.

杂环化合物合成：Ju 等[16]发现对氨基苯甲酸乙酯与 1，4－二溴丁烷分别通过传统加热（油浴）和微波加热反应生成含氮杂环化合物. 结果发现微波反应 20 min 中产率达到 91%，而油浴 120℃反应 24h 后产率仅 57%，微波缩短反应时间的同时又提高了产物产率，有较大发展前景.

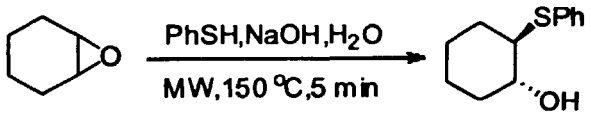


微波辐射下，以苯胺和 1，4－丁二醇二甲磺酸酯为起始原料，在碳酸钾水溶液中发生环缩合反应 60min 生成 N－芳基吡咯烷，产率达 78. 6%，操作安全，反应条件温和，后处理简便[17].



2. 2. 4 环氧化物的开环反应

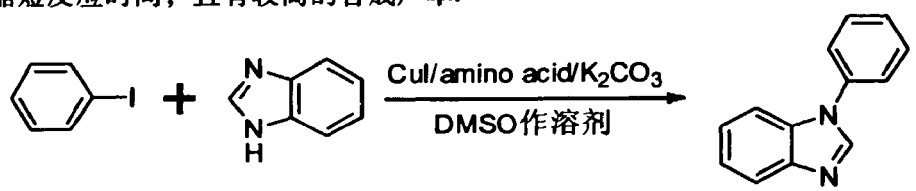
Pironti[18]介绍了水相中加入苯硫酚，以 NaOH 为催化剂对环氧化物的硫化，可以获得反式产物 β－羟基硫化物，5 min 后产率即较高（85% ~ 98%）.



2. 3 微波有机相有机合成

2. 3. 1 取代反应

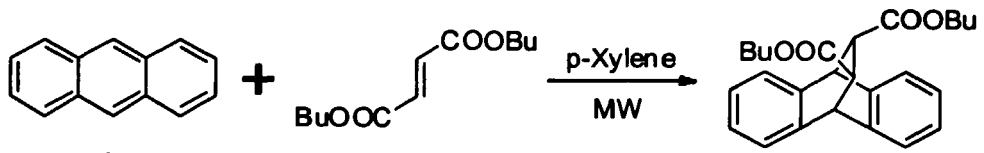
刘影英等[19]研究了芳基卤化物（碘苯）与苯并咪唑在微波辐射下的偶联反应，二甲亚砜（DMSO）作溶剂，L－脯氨酸做配体，碘化亚铜为催化剂，反应 15min 后产率达到 93%. 与传统合成方法相比，可大大缩短反应时间，且有较高的合成产率.



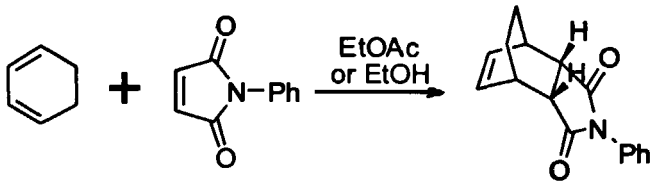
2．3．2 加成反应

狄尔斯－阿尔德反应（Diels－Alder 反应），又名双烯加成，由共轭双烯与烯烃或炔烃反应生成六元环的反应，是有机化学合成反应中非常重要的碳碳键形成的手段之一.

通过华东理工大学沈冬等人的研究下，反丁二酸二丁酯与蒽在二甲苯作为溶剂下的反应中，在微波 400W 的情况下持续照射 80min，然后经过后续处理其转化率达到 85.6 %，而回流则达不到这种效果[20].

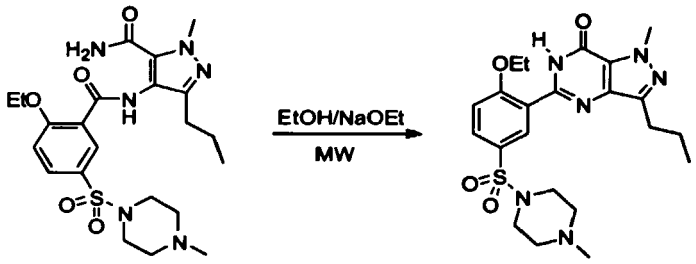


此外，baar 等[21]对比了 1，3－环己二烯与 N－苯基马来酰亚胺在乙酸乙酯中的环加成反应，结果发现微波反应 10min 后产率达到 70 %以上，而回流达到类似效果需要 1．5 h.



2．3．3 缩合反应

杂环化合物生成：西地那非（sildenafil）是美国 Pfizer 公司研发的磷酸二酯酶 5 型（PDE5）选择性抑制剂，临床用于治疗勃起功能障碍．其合成最后一步是酰胺化合物环合生成，原有环合条件是在叔丁醇中回流 8 h 完成[22]．利用微波技术，在乙醇、乙醇钠体系中，120℃加热反应 10min，产物的收率由 90.2%提高到 100%[23].

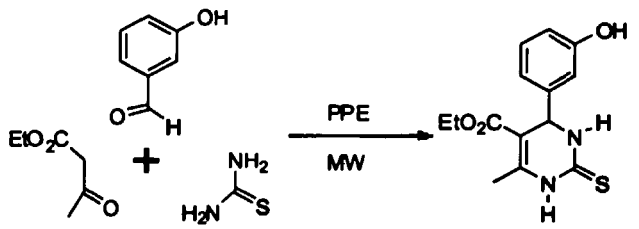


3 微波催化药物合成反应

微波辅助有机合成缩短反应时间，扩大反应范围，符合工业生产发展的要求．制药领域，大量的新化学实体需要短期内合成出来，这就要求化学家们采取措施缩短反应时间，而微波反应正起着重要作用，在药物合成上也引起越来越大的影响.

（1）Kappe 等在微波条件下合成驱动蛋白 Eg5 抑制剂 monastrol.

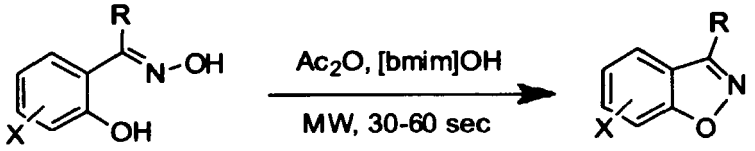
用乙酰乙酸乙酯、3－羟基苯甲醛与硫脲反应，聚磷酸酯（PPE）作反应媒介，反应几分钟后色谱分离后产率达到 60%．而传统合成方法中回流 3h 得到的产率仅 17 %，说明微波缩短反应时间的同时极大地提高了这个反应的效率[24].



（2）杂环反应.

3－取代－1，2－苯并异噁唑类杂环化合物在抗惊厥、抗癌等方面有重要的药学和生物学活性作用.

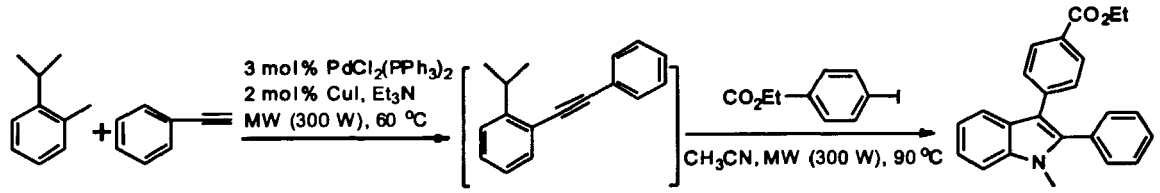
微波辐射条件下，采取离子液体（[bmim] OH）中高效、环境友好的方式合成杂环化合物 1，2－苯并异噁唑衍生物[25]. 反应在极短时间内进行，产率超过 90%，与常规合成方法相比具有极大优势.



R= alkyl/aryl
X= H, Cl, CH3, OH, Br

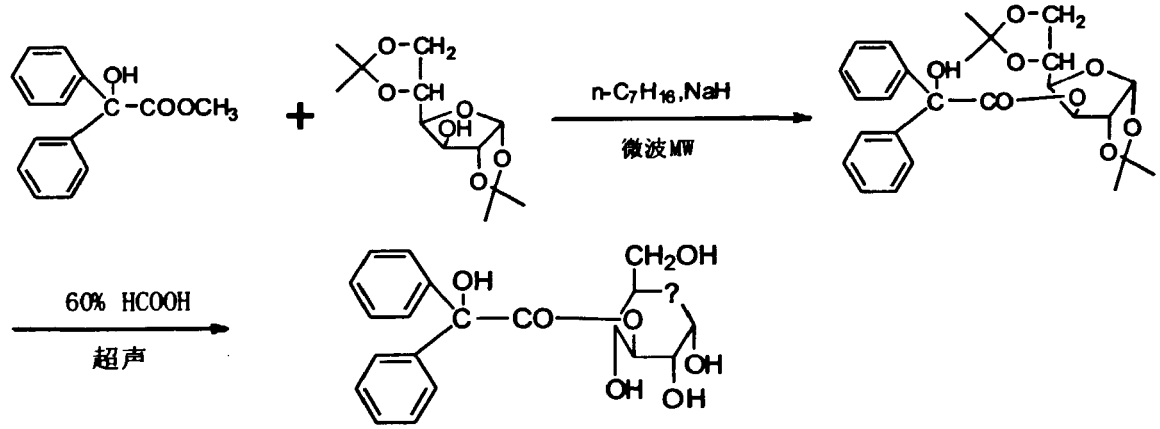
（3）吲哚类化合物普遍存在并具有广泛的生物学活性和药学意义，其合成引起来极大地关注.

Sonogashira 偶联反应：N，N－二甲基－2－碘苯胺、苯乙炔和对碘苯甲酸乙酯在三乙胺、乙腈等存在下进行微波反应，两步反应总共 40 min 后生成产物的产率达 86 %，而传统合成得到相似结果共需反应 9h，微波在催化此反应上具有显著优势[26].



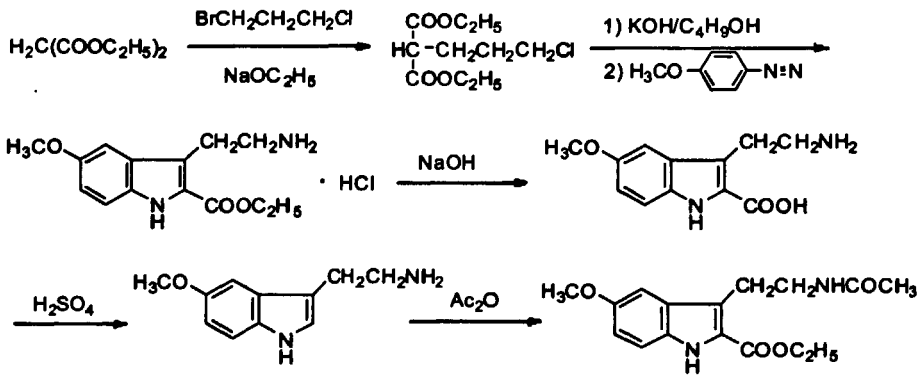
（4）抗胆碱类化合物二苯羟乙酸醇酯[27]的合成.

酯交换反应：保护了的果糖和取代羟乙酸活化酯在正庚烷中进行酯交换反应，NaH 作催化剂，微波反应仅需 3 ~ 5 min 即可得到理想产率，而常规加热回流方法反应 4h 仍只能获得较低的产率. 微波催化大大缩短了药物中间体二苯羟乙酸醇酯的合成所需时间，具有较好的发展前景.



（5）松果体素（褪黑素）[27]的设计合成.

松果体素（褪黑素）是我们自行设计合成的催眠型钙维康产品中的功效成分，依据分子设计和组合催化原理，改进了其合成路线，组合运用微波、超声波和红外等物理催化方法，将十多步反应简化为五步反应，大大提高了反应产率并降低了生产成本.



4 微波反应器研制进展

微波炉应用于加热食物已有超过 60 年的历史[28]，目前微波炉价格日渐便宜，已走进千家万户，极大地方便了人们的生活.

1986 年，Gedye 等人利用微波密封反应器进行有机反应合成取得成功后，世界各国开始对微波反应给予重视，无论是对其反应原理的深入研究，还是对仪器装置的研究都取得了跨越性的发展. 几乎同时，胡文祥教授在攻读博士学位时就开始运用微波、超声波催化有机合成研究，参与编著《微波化学》，并研制有关仪器，这些仪器于十几年后在国内首次申请了专利. 1991 年，Mingos 等研制成密封罐式反应器，实现了对其内部压力的调节和温度的粗略控制. 我国的刘福安 1992 年在此基础上对 Mingos 的装置进行了一定的改进，研制成功微波常压反应装置，使其具有回流系统，并在其基础上添加了搅拌和添加试剂功能. 结果微波仪器更加适用于化学合成反应. 与此同时，台湾大学 Hui - Ming Yu 等设计出一种微波干法反应实验装置，反应容器置于微波炉中心，聚四氟乙烯管从反应器底部伸出微波炉外与氮气源相接，成功地合成了一些常规方法难以合成的多肽等[29]. 1994 年，Cablew ski[30]等研制出一套微波连续技术的反应装置，提高了反应效率，为工业化生产发展奠定了基础. Raner 等[31]人在 1995 年对微波装置进行了进一步提升，研制成微波间歇反应器，见图 1，具有快速加热反应混合物和淬火的能力，并且降低了样品内温度梯度和器壁效应.

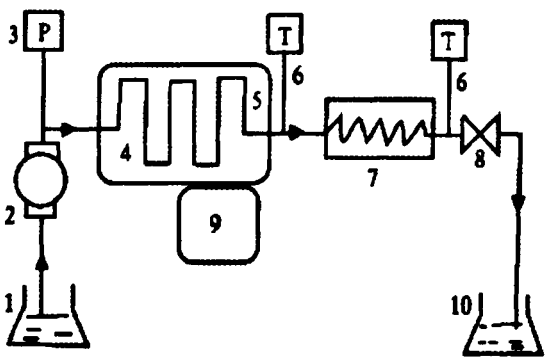


图1 微波连续技术反应装置
（1为容器，2为压力泵，4为环形管，8为减压阀，10为接收瓶）

2005 年，Bagley 等[32]采用内置红外传感器控制温度，发明了一种简单的连续流微波反应装置，见图 2.

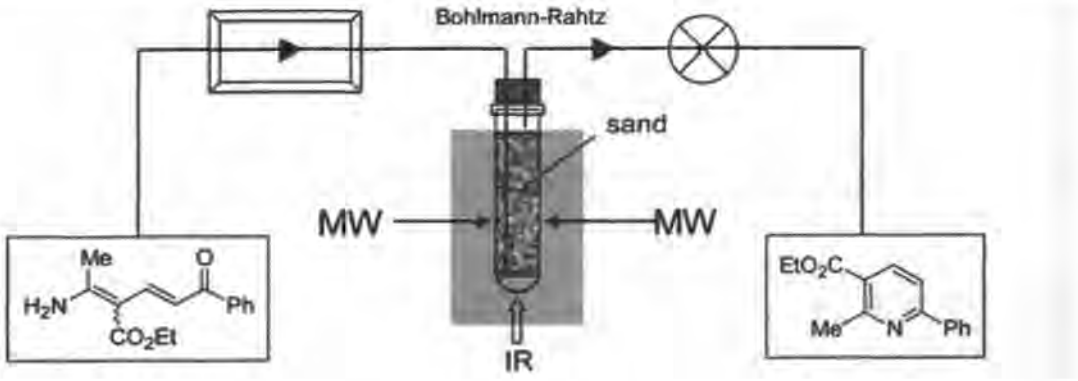


图2 新型简易流微波反应装置

随着微波技术发展不断成熟，反应装置不断更新换代，极大地促进了有机合成的发展. 北京祥鹄科技发展有限公司在微波仪器的研制上取得巨大成功，尤其是组合催化仪器的推出.

21世纪初，祥鹄科技发展公司研制出XH－300A型、XH－300B型电脑微波超声波组合催化合成/萃取仪，仪器具有微波、超声波、微波超声波组合三种模式，技术先进，能实时监控反应进行并显示试验数据[33]. 此外，祥鹄公司还成功研制出XH－200A型电脑微波固液相合成/萃取仪工作站，XH－100型祥鹄电脑微波催化合成/萃取仪（A和B型），XH－400UV型紫外光催化平行合成仪，XH－600US型智能超声波细胞破碎仪，XH－MC－1型祥鹄实验室微波合成反应仪，XH－300UL型电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪，XH－800AE型智能微波消解工作站，XH－200AE型多通道智能温控样品处理系统，XH－2008DE型智能温控双频超声波萃取仪，XH－800C型电脑微波温压双控快速反应系统，XH－2008D型智能温控低温超声波催化合成/萃取仪，XH－800S祥鹄微波水热平行合成仪和XH－800B祥鹄微波消解仪等一系列微波先进仪器并获得专利，有较好的应用效果[34,35]. 微波与紫外，微波与超声波，微波超声波与紫外光组合催化技术得到更进一步的应用，能对反应进程实时监控，操作方便，扩展了微波辅助反应的应用及有机合成新手段.

笔者所在实验室曾利用微波超声波组合催化合成镇痛剂羟甲基芬太尼[36]，缩短反应时间，简化后处理过程，取得较好效果.

5 展 望

近些年，微波技术已经用于有机合成和药物合成领域，微波高速合成已引起人们极大关注. 虽然相比于传统加热设备微波反应器价格比较昂贵，微波催化机理还存在一定争议，但是微波反应的高效性和高产性是不容忽视的，并已取得一系列重大成果. 后续研究中对于不同类型的化学合成反应，如何有效地利用微波加速及提高产率还有待进一步探索，并具有极大地研究意义.

本文在前人研究的基础上，综述了近年微波反应在有机合成和药物合成上的研究与发展及微波反应器的研制进展. 显然，微波辐射已成为有机合成与药物合成中一个强有力的工具，具有广阔的发展前景.

参考文献：

[1] Gedye R, Smith F, Westaway K, et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis [J]. Tetrahedron Lett, 1986, 27 (3): 279－282.

[2] Giguere RJ, Bray TL, Duncan SM, et al. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis [J]. Tetiohedron Lett, 1986, 27 (41): 4945－4948.

[3] 张祯，麻远，赵玉芬. 微波辅助的Friedel－Crafts反应 [J]. 化学进展，2008，20 (2)：312－317.

[4] Patel D, Patel B. Microwave assisted organic synthesis: an overview [J/OL]. Journal of Pharmacy Research, 2011, 4 (7): 2090 - 2092.

[5] 焦晓燕，孙喜龙，王春，等. 微波化学合成研究进展 [J]. 河北北方学院学报（自然科学版），2011，27 (3)：21 - 25.

[6] 许家喜. 有机合成中的微波非热效应研究进展 [J]. 电压与声光，2008，30 (2)：27 - 29.

[7] 胡玉才，林洁，李敏，等. 微波辐射对有机合成反应的促进作用 [J]. 辐射研究与辐射工艺学报，2005，23 (3)：129 - 134.

[8] Huang ZZ, Zu LS. Rapid N - alkylation of benzoxazinones and benzothiazinones under microwave irradiation [J]. Org Prop Proced Int, 1996, 28 (1): 121 - 123.

[9] 吴露玲，黄宪. 微波作用下苯并噁嗪酮及苯并噻嗪酮的 Michael 反应 [J]. 合成化学，1997，5 (2)：179 - 181.

[10] 程青芳，王启发，许兴友，等. 无溶剂下微波辐射合成阿魏酸 [J]. 日用化学工业，2010，40 (2)：101 - 103.

[11] Kumar HM, Reddy BV, Reddy EJ. SiO_2 catalysed expedient synthesis of [E] -3 - alkenoic acids in dry media [J]. Tetrahedron Lett, 1999, 40 (12): 2401 - 2404.

[12] Villemin D, Labiad B. Dihalocyclopropanation of phenylthio - or butylthiocycloalkenes under phase - transfer conditions. Opening of cyclopropanes under microwave irradiation [J]. Synth Commun, 1992, 22 (14): 2043 - 2052.

[13] Brennecke JF, Allen DT. Green chemistry and engineering: preface [J]. Ind Eng Chem Res, 2002, 41 (18): 4439 - 4439.

[14] Lin L, Li SH, Jiang RH. Microwave - assisted palladium - micelle - catalyzed suzuki. Cross - coupling Reaction in Water [J]. Chem Res Chinese Universites, 2011, 27 (4): 589 - 591.

[15] 孙林，夏之宁. 微波辅助水相有机合成研究进展 [J]. 化学研究与应用，2009，21 (8)：1089 - 1097.

[16] Ju YH, Varma RS. Aqueous N - heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: microwave - assisted syntheses of N - azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives [J]. J Org Chem, 2006, 71: 135 - 141.

[17] Li HB, Liang W, Wang LF, et al. Convenient aqueous synthesis of N - arylpyrrolidines under microwave irradiation [J]. 化学研究与应用，2011，23 (7)：955 - 960.

[18] Pironti V, Colonna S. Microwave - promoted synthesis of β - hydroxy sulfides and β - hydroxy sulfoxides in water [J]. Green Chem, 2005, (7): 43 - 45.

[19] 刘影英，陶兰，冯国仁. 微波促进下苯并睦唑与芳基卤化物的偶联反应 [J]. 有机化学，2008，28 (7)：1278 - 1281.

[20] 沈冬，李志斌，陈建华. 一种促进微波辐射条件下的化学反应的方法：中国，101172224 [P]. 2008 - 05 - 07. 一种促进微波辐射条件下的化学反应的方法.

[21] Baar MR, Falcone R, Gordon C. Microwave - enhanced organic syntheses for the undergraduate laboratory: Diels? Alder Cycloaddition, Wittig Reaction, and Williamson Ether Synthesis [J]. J Chem Educ, 2010, 87 (1): 84 - 86

[22] Dale DJ, Dunn PJ, Golightly C, et al. The chemical development of the commercial route to sildenafil: a casehistory [J]. Org Proc Res Dev, 2000, 4 (1): 17 - 22.

[23] Baxendale IR, Ley SV. Polymer - supported reagents for Multi - step organic synthesis: application to the synthesis of sildenafil [J]. Bio org Med Chem, 2000, 10 (17): 1983 - 1986.

[24] Kappe CO, Shishkin OV, Uray G, et al. X - ray structure, conformational analysis, enantioseparation, and determination of absolute configuration of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol [J]. Tetrahedron, 2000, 56 (13): 1859 - 1862.

[25] Shelke KF, Sapkal SB, Shitole NV, et al. Microwave - assisted synthesis of 1, 2 - benzisoxazole derivatives in ionic liquid [J]. Org Commun, 2009, 2: 3: 72 - 78.

[26] Chen Y, Markina NA, Larock RC. An efficient, microwave - assisted, one - pot synthesis of indoles under Sonogashira conditions [J]. Tetrahedron, 2009, 65 (44): 8908 - 8915.

[27] 胡文祥，王建蕾. 协同组合化学 [M]. 北京：科学出版社，2003：1 - 333.

[28] Buffler, CR. Microwave cooking and processing [M]. New York: Van Nostrand Reinhold: 1993, 1 - 68.

[29] 李金树，张建福. 微波技术在化学合成中的应用 [J]. 石化技术，2002，9 (3)：178 - 183.

[30] Cablewski T, Faux AF , Stauss CR. Development and application of a continuous microwave reactor for organic synthesis [J]. J Org Chem, 1994, 59 (12): 3408 - 3412.

[31] Raner KD, Straws CR, Trainor RW. A new microwave reactor for batchwise organic synthesis [J]. J Org Chem, 1995, 60 (8): 2456 - 2460.

[32] Bagley MC, Jenkins RL, Lubinu MC, et al. A simple continuous flow microwave reactor [J]. J Org Chem, 2005, 70 (17): 7003 - 7006.

[33] 刘明，彭悝蓉，刘接卿，等. 微波催化在有机化学中的应用研究 [J]. 昆明理工大学学报（自然科学版），2011, 36: 199 - 209.

[34] Hu WX, Peng QT. Rapid synthesis of tetraphenylporphyrin with microwave irradiation [J]. Chem J I, 2000, 2 (12): 54 - 55.

[35] 胡文祥，胡文辉，王建营，等. 微波催化药物合成研究进展 [J]. 中国药物化学杂志，1999, 9 (1): 70 - 78.

[36] Hu WX, Liu M, Gong YL. Research on mechanism of microwave catalysis organic reactions and its applications in medicinal chemistry [J]. Piezoeleetrics and Acoustooptics, 2008, 30 (2s): 9 - 11.

微波化学理论及其应用研究进展

马密霞[1]，胡文祥[2]

（1. 北京联合大学 特殊教育学院，北京 100075；2. 首都师范大学 化学系，北京 100048）

摘 要：对近年来发表在化工化学及相关领域内公开出版物中微波化学论文进行综合及分析，介绍了微

波化学理论及其在有机化学、无机化学、微波加热方面的应用研究进展.

关键词：微波化学；微波辅助；微波加热

中图分类号：O643117;O242.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1007-855X(2012)Sup-00107-06

Research Progress in Microwave Chemistry Theory and Applications

MA Mi-xia[1], HU Wen-xiang[2]

(1. Special Education College of Beijing Union University, Beijing 100075, China; 2. Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract: Papers on microwave chemistry published in the past ten years have been cited and categorized. The principle of microwave chemistry was presented. The current approaches of domestic and abroad researches on organic chemistry, inorganic chemistry were summarized in this paper. Research progress of microwave-heating applications on microwave chemistry were also reviewed.

Key words: Microwave chemistry; Microwave assisted; Microwave-heating

0 引 言

自从1967年N. H. Williams报道了用微波加快化学反应的实验结果以后，人们开始高度重视微波对化学反应的控制，逐渐将微波作为一种加热能源广泛应用于无机合成化学、有机合成化学、分析化学、环境化学等各个领域. 随着应用领域的不断扩大和研究的逐渐深入，微波化学形成了一门新兴的前沿交叉学科. 1992年10月在荷兰的布鲁克伦召开的首届世界微波大会，标志着微波化学这一新兴学科的诞生. 微波化学应用于相关产业具有降低能耗、减少污染、改良产物特性等环保、低碳的优势，因此被誉为“绿色化学”，有着巨大的应用前景.

1 微波化学理论

微波是一种波长在1mm~1000mm，频率介于300MHz~300GHz之间的电磁波. 工业上主要应用的微波频率为915MHz或2450MHz. 这两个频率的波长分别为33.3cm和12.2cm. 在电磁光谱中处于远

基金项目：项目编号：zk200915x.

作者简介：马密霞（1967-），女，硕士，副教授. E-mail: mixia107@163.com

通信作者：胡文祥（1961-），男，特聘教授，所长，博士生导师. E-mail: huwx66@163.com

红外线和无线电波之间的区域. 微波的穿透力很强，对被照射物能起到深层加热作用.

1. 1 微波的热效应

微波介电加热的效应主要表现为热效应和非热效应. 热效应是指由于微波介电加热产生的不同的温度区域而产生的效应. 与传统加热方式不同，在微波加热过程中，热从材料内部产生而不是从外部因温度梯度的差异而吸收热能. 对于凝聚态物质，微波主要通过极化和传导机制进行加热. 当微波的辐射样品中的水分子或其它极性分子时，极性分子发生极化，极化分子吸收了微波能以后，其极性取向随着外电磁场的变化而变化，由于微波场中电场改变方向达每秒几十亿次，极性分子也频繁改变方向，会在 1s 内前后翻转 50 亿次. 致使分子急剧碰撞而产生了大量的摩擦热，使样品内各部分在同一瞬间获得热能而升温. 这就是微波的致热效应.

1. 2 微波的非热效应

非热效应是微波固有的特性所产生的效应而不是由不同的温度区域所产生的效应. 微波非热效应包括某些活化过程速率增强、化学反应途径改变以及微波烧结体性能改变等. 生物体的微波非热效应，例如微波辐射下血液中红、白细胞出现“珠链结构”等现象. 总之，微波除热效应外，还存在一种由微波本身特性非热效应作用. 微波与物质相互作用过程中是否表现出微波非热效应与具体的过程有关. 微波化学中的热效应和非热效应作用机理不同.

1. 3 微波加热的特点[11]

微波自身的特性决定了微波加热具有以下优点：

（1）热效率较高. 与传统加热方法比较，微波加热是内外同时加热的过程. 不需热传导过程，分子的剧烈摩擦和振动产生热能，是由微波能量直接转化为热能，因而加热均匀，热效率较高.

（2）安全卫生无污染. 由于含有水分的物质极易直接吸收微波而发热，没有经过其他中间转换环节，因此不污染食物，也不污染环境. 微波杀菌除了热效应之外还有生物效应，许多病菌在微波加热不到 100℃时就全部被杀死.

（3）设备易得，工艺简单. 许多微波炉造价低，体积小，设备易得，处理样品工艺简单. 简化了预处理工艺，减少了投资.

（4）微波加热时间短，不存在热惯性，因而过程易于控制.

（5）微波萃取时选择性较好. 样品里的不同组分对微波的吸收能力有差异，这种差异使不同组分的吸收热能不同导致其温度不同，故从基质中分离的速率也有差别，这样可以对各个组分进行选择性加热，使目标组分从基体中快速分离.

2 微波化学应用研究进展

微波作为一种加热能源广泛地应用于无机化学、有机化学、分析化学、环境化学等各个领域. 从液相反应到干反应，从室温下合成到高温高压合成，从聚合反应到解聚反应等均有研究报道；微波合成化学仪器也已进入产业化趋势，从单纯的微波加热到微波消解、萃取、合成、温控等集于一体的综合微波仪器，以及微波化学工作平台的技术发展都促进了微波技术研究工作的进一步发展.

2. 1 微波化学在有机化学中的应用

微波化学在有机合成中应用于本体聚合、溶液聚合和功能高分子聚合等的国内外都有报道. 王园园等人将微波辐射技术在有机合成中的应用进行了综述，并按有机反应类型列举了缩合反应、氧化反应、缩合反应、水解反应、开环反应、成环反应、聚合反应、重排反应、Diels – Alder 反应、取代反应等反应实例，分析探讨了微波辐射有机反应中的作用原理. 杨小钢设计了微波辅助合成和水解乙酰水杨酸的新型大学有机化学实验. 将乙酰水杨酸回收进行微波辅助水解实验，得到水杨酸. 该方法具有反应时间短、试剂用量少和产率高等特点，减少了物耗和废弃物的污染. 陈华以乙醛酸乙酯、芳香胺

及杂环胺和巯基乙酸为起始原料，利用微波促进多组分一锅法合成了系列新型噻唑烷酮衍生物，进一步经 NaBH4 还原得到新的2－羟甲基－3－芳基－1，3－噻唑烷－4－酮化合物．并初步测试了化合物对糖苷酶（A－淀粉酶，A－和 B－葡萄糖苷酶）及对宫颈癌细胞的抑制作用．在恒功率的微波作用下，郑成以 N－甲基二乙醇胺（MDEA）和氯化苄为原料，合成了甲基二羟乙基苄基氯化铵（MDBAC）．并通过对产物的分析，鉴定了产物的结构．在优化条件下，反应速率是常规加热合成的60倍．段文贵在微波辐照下，通过木薯淀粉与马来松香酰氯（MPA－Cl）的 O－酰化反应合成了不同取代度的马来松香木薯淀粉酯（MRCSE），利用 FT－IR、NMR、X 射线衍射（XRD）和元素分析对 MRCSE 进行了表征．

2．2 微波技术在无机化学中的应用

目前应用微波技术在无机合成、材料科学和其它领域取得的很多成果．超导陶瓷材料的合成、超细氧化物粉体的制备、沸石的合成、无水硫化钠的制备等均有报道[18]．

周文芳以水为溶剂，尿素为氮源，用微波化学法合成了具有高活性的可见光响应氮掺杂纳米 TiO_2 光催化剂．所制备的 $N-TiO_2$ 纳米粉体平均颗粒粒径 11～30nm，分散性良好；在普通日光灯下，所制备的 $N-TiO_2$ 纳米粉体对甲基橙的降解率均优于 P25 光催化剂，经 400℃热处理的样品对甲基橙的降解效果最好．徐涛[20]利用微波化学法合成 Sr 掺杂 $LaFeO_3$ 粉体，并对其晶体结构和形貌进行了表征，结果表明 Sr 掺杂 $LaFeO_3$ 粉体为单一正交钙钛矿结构，没有杂相峰出现，且 La0．91 Sr0．09FeO_3 颗粒呈椭球状，颗粒粒径为65nm 左右，颗粒分散性较好．研究了 Sr 掺杂对 $LaFeO_3$ 粉体气敏性能的影响并分析其影响机理．在国内首次报道了关于微波化学法制备 Sr 掺杂 $LaFeO_3$ 粉体对甲苯气敏性能研究．袁鹏等探索了微波均相沉淀法制备纳米粉体的反应机理及应用，认为要深入揭示微波在纳米粉体制备过程中的作用机理，还需大量的理论基础研究．

2．3 微波化学在石油化工的应用

微波化学在油气田开发中方面的应用有：微波破乳、微波脱硫、微波解堵、微波防止天然气中水化物的形成等，祁强介绍了利用微波进行原油破乳、脱酸、脱硫、脱氮等的研究情况．

杨小刚微波化学法原油破乳脱水工艺的优化，对原油乳状液分别采用热化学法及微波热化学法进行了破乳脱水实验．采用微波化学法时，破乳剂的用量为 50 mg /L，辐射时间为 10 s，沉降时间为2 min，可脱水约为94.9%，节省了加热时间和破乳剂用量．祁晓津在微波辐射下，以磺化改性石油沥青作为固体酸催化剂，催化合成2－叔丁基对甲基苯酚．考察了微波辐射时间、辐射功率、催化剂用量、酚醇摩尔比诸因素对产品收率的影响．确定了最佳反应条件为 t =15 min，Pm=500 W，n（醇）/n（酚）= 1∶1=0.05 mol，催化剂用量为0.3 g，在此条件下，产品的收率达到81.5%．

石油污染会造成严重的环境污染，并对人的身体健康造成严重的危害．黄维秋指出了微波技术在石油污染治理领域应用的优缺点，提出了在油气吸附回收工艺中，应用微波/真空或微波/超声波集成再生技术的研究思路．

2．4 微波化学在食品行业的应用

近年来，微波技术应用在食品工业中发展极为迅速．从主要用于食品的干燥与加热、解冻、消毒与灭菌等领域，发展到现在广泛应用于食品加工、研究、分析等各个领域．

徐培娟研究了微波加热与食品干燥、烘烤，微波杀菌与灭酶，在食品解冻、腌制及膨化等微波在食品加工方面的应用及发展前景．毕礼政以玉米淀粉为原料，采用微波辅助湿热法控制技术制备缓慢消化淀粉，确定其最优的工艺条件．研究结果表明：微波功率为300W，微波作用时间为25min，温度为50℃，水分含量为60%（干基），冷藏温度为4℃，冷藏时间为18h，烘干温度为60℃的条件下 SDS 得率可达到最高的38.25%．

王安建研究了微波技术在抑制枣采后营养降解，枣加工的预煮软化、干燥、杀菌工艺以及在功能

性成分提取中的应用. 微波加热枣工艺主要有升温迅速、无污染、无残留、容易操控等优势. 此外，利用微波辅助提取枣中的枣皮红色素、多糖、环磷酸腺苷、黄酮等，比普通的热水浸提、溶剂提取的提取率高、效果好. 因此，微波技术应用于枣加工是一种发展趋势.

微波加热功率对酚类物质的影响主要取决于食品的种类，微波加热可以使大多数食品中的抗氧化性增强，对酚类物质的不利影响较小，将食品中的酚类物质提取物作为一种新型的天然抗氧化剂应用到食品中将有不错的前景[28,29].

2. 5 微波化学在环境化学——废水处理方面的应用

水污染是我国水环境面临的严峻问题之一，重金属污染废水，农药混合废水，冶炼废水等由于其高毒性、累积性和持久性，严重威胁着水环境生态和饮用水安全. 有研究报道微波辐射和活性炭吸附应用于重金属污染废水有很好的效果.

于大伟分别对活性炭吸附、微波辐射和活性炭吸附－微波诱导氧化三种不同工艺的对比试验表明，活性炭吸附－微波诱导氧化具有明显的优越性. 其最佳条件为：50mL 废水中加入 4g 活性炭，微波功率为 480W、微波辐射时间为 3min、双氧水用量为 1.5mL、硫酸亚铁用量为 0.07g、pH = 3. 在此条件下，糠醛废水的 COD 去除率为 96.8%.

李亚峰采用微波－Fenton－活性炭组合工艺对有机磷农药混合废水进行处理. 结果表明：在一定的试验条件下，处理后的出水 COD 可降至 40～44mg/L，COD 去除率平均达 89%. 杨海燕微波辅助均相催化氧化处理吡虫啉农药废水，COD 去除率可达 78.51%. 占昌朝等人用微波－HO_2－膨胀石墨协同催化氧化处理甲基橙废水. 在此条件下处理 50mL 初始质量浓度为 20mg /L 甲基橙废水，脱色率达 97.9%

成应向依据锌冶炼废水水质特征及出水要求，研究微波－化学法处理锌冶炼重金属废水新技术. 设计试验装置及工艺，由试验结果可知，该工艺技术能有效地去除废水中的 Cd、Pb、As、Zn 等重金属污染物，去除效率均在 95% 以上，出水中重金属离子浓度低于铅锌工业污染物排放标准（GB25466—2010）.

2. 6 微波辅助萃取技术在中药提取方面的应用

微波辅助萃取技术应用于中药提取的报道很多，在中药有效成分如黄酮类、生物碱、苷类、挥发油、多糖类等均有报道. 微波辅助萃取具有有效成分得率高、提取速度快、溶剂用量少，工艺简易可行等优点.

黄酮类成分具有降压、降血脂和抑制血小板聚集等功能，微波提取在黄酮类化合物的提取中应用日渐广泛. 曾超珍等[35]采用微波提取技术，通过正交实验方法对杜仲总黄酮的最佳工艺条件进行了研究. 结果表明：最佳工艺条件为微波时间 9min，乙醇浓度 60%，提取温度 80℃，料液比 1∶ 10. 杨莉等[36]以中药蒺藜的总黄酮和总皂苷含量为筛选指标，设计正交试验，比较 3 种提取方法的提取效率，结果发现微波法对总皂苷的提取得率最高，对总黄酮的提取效率也达到了最高得率的 76.3%.

生物碱是生物体内一类含氮有机物的总称，多数生物碱有显著的生理作用. 马燮等[37]利用微波辅助萃取技术，对蛇足石杉中总生物碱的提取工艺进行了研究，得到总生物碱回收率提高 15.7%. 牟璠松等[38]采用微波辅助技术提取长春花中的长春碱，以正交试验筛选出最佳工艺条件，结果表明提取率为 0.011427%，与回流和超声提取进行对比，微波提取率最高，且具有提取时间短、速度快等特点.

刘忠英等[39]用微波辅助提取法提取刺五加中总皂苷. 得到最佳提取条件为溶剂 70% 乙醇、提取压力 700kPa、提取时间 10min、料液比 1∶ 30，在此条件下，刺五加中总皂苷提取效率最高. 毛祖林等[40]采用正交实验法，研究人参皂苷的微波提取工艺. 最佳条件是乙醇浓度 70%，提取时间 2min，固液比 1∶10. 微波提取法具有设备简单，热能利用率高，操作简便，省时省力，有效成分提取率高等优点.

中药多糖是一类具有显著生物活性的物质，具有抗肿瘤，消炎，抗病毒，降血压，降血脂，抗衰老，抗凝血，免疫调节等方面的生物活性. 李志英等[41]采用微波技术，用正交实验法提取天麻多糖，确定最佳工艺为：功率500W，温度70℃，加热时间120s，液料比40∶1. 赵凤春等[42]比较了水浸提、微波及超声辅助提取黄芪多糖，3种方法均能有效地提取多糖. 龚苏晓等[43]运用微波辅助技术提取黄芪多糖，最佳功率为900W，时间30min. 结论：反应速度加快，实验结果令人满意.

黄琼等[44]采用微波辐射法提取牡荆的挥发油，运用毛细管气相色谱－质谱联用法结合计算机检索，对其化学成分分别进行分析和鉴定，并测定其相对含量. 共鉴定出16个化合物，挥发油的主要成分为石竹烯（20.14%）、4－羟基－苯甲酸（21.16%）、桉叶油素（12.79%）. 王平等[45]采用微波萃取技术提取温莪术挥发油，通过正交实验对影响因素进行了单因素考查，结果表明：该方法提取速率快，出油率高，且挥发油质量较好，是较为理想的一种提取方法.

微波化学在相关产业中的应用可以降低能源消耗、减少污染、改良产物特性. 国外微波能在化学合成、分析化学、新材料合成、陶瓷烧结、塑料工业等化工化学领域得到了广泛的应用. 国内微波能在化学化工各个领域内的应用研究不断加快. 尽管微波化学在基础理论和应用研究方面还存在很多有待解决的问题，但随着微波技术的发展和较先进的相关辅助设备的出现，可以预见被誉为“绿色化学”的微波化学会有非常广阔的应用潜力和发展前景[46].

参考文献：

[1] 夏祖学，刘长军，闫丽萍，等. 微波化学的应用研究进展 [J]. 化学研究与应用，2004，16（4）：441－444.

[2] 黄卡玛，刘永清，唐敬贤. 微波化学——一门新兴的交叉科学 [J]. 新学科，1994，1：20－21.

[3] Adam D. Nature [J], 2003, 421: 571－572.

[4] 金钦汉. 微波化学 [M]. 北京：科学出版社，1994.

[5] 金钦汉. 微波化学 [M]. 北京：科学出版社，1999：86－88，146－147.

[6] 何力敏. 微波化学 [J]. 化工时刊，1998，12（3）：3－7.

[7] 展义臻，赵雪. 微波技术在纺织品染整加工中的应用 [J]. 印染助剂 2009，26（7）：6－10.

[8] 孙晓娟，苏跃增，金凤明. 微波化学非热效应初探 [J]. 江苏石油化工学院学报，2000，12（3）：42－45.

[9] 方管. 微波技术在现代纺织工业中的应用 [J]. 济南纺织化纤科技，2009，4：30－33.

[10] 马双忱，姚娟娟，金鑫崔，等. 微波化学中微波的热与非热效应研究进展 [J]. 化学通报，2011，74（1）：41－46.

[11] 王志祥，李红娟，万水昌，等. 微波萃取技术及其在中药有效成分提取中的应用 [J]. 时珍国医国药，2007，18（5）：1245－1247.

[12] Yuan C, Hong－juan W, Zhi－ning X. Advances in microwave assisted synthesis of ordered mesoporous materials [J]. Trans Nonferrous Met Soc China, 2009, 19: 656? 664.

[13] 王圆圆，宋华，柳艳修. 微波促进有机合成化学的应用进展 [J]. 天津化工，2008，22（5）：11－14.

[14] 杨小钢. 介绍一个有机化学实验－－微波辅助合成和水解乙酰水杨酸 [J]. 大学化学，2010，25（4）：52－54.

[15] 陈华，苑香果，郭在红，等. 2－羟甲基－3－芳基－1，3－噻唑烷－4－酮衍生物的微波促进合成及生物活性 [J]. 河北大学学报（自然科学版），2009，29（2）：153－159.

[16] 郑成，张新强，卫云路，等. 甲基二羟乙基苄基氯化铵的微波合成、结构和性能表征 [J]. 化工学报，2009，60（1）：244－251.

[17] Wen－gui D, Hua－xiang F, Huan－ge M, et al. Microwave－assisted synthesis of maleated rosin－cassava starch ester [J]. Chemistry and Industry of Forest Products, 2009, 29（5）: 16－22.

[18] Xiujing Z, Weixi S, Yan F, et al. Microwave synthesis of La1－xSrxCo1－yFeyO$_3$ cathode materials for solid oxide fuel cells [J]. Rare Metals, 2010, 29（6）: 576－580.

[19] 周文芳，朱忠其，张瑾，等. 微波化学法合成可见光响应氮掺杂纳米 TiO$_2$ 光催化剂 [J]. 功能材料，2009，40（2）：212－215.

[20] 徐涛，范维涛，林毓韬，等. Sr 掺杂 LaFeO$_3$ 的微波化学制备及气敏性能的研究 [J]. 2010，41（9）：1631－1634.

[21] 祁强，李萍，张起凯，等. 微波技术在石油加工中的应用研究进展 [J]. 石化技术与应用，2009，27（2）：176

－180.
[22] 杨小刚，谭蔚，谭晓飞，等. 微波化学法原油破乳脱水工艺的优化 [J]. 应用化工，2008，37 (9)：1046－1050.
[23] 祁晓津，张康龙，刘万毅. 微波辐射下磺化改性石油沥青催化合成2－叔丁基对甲基苯酚的研究 [J]. 当代化工，2011，40 (11)：1122－1124.
[24] 黄维秋，王丹莉，李峰，等. 微波技术在石油污染治理中的应用 [J]. 环境工程，2011，29 (5)：52－55.
[25] 徐培娟，刘晶晶. 微波技术在食品工业中的应用食品工程 [J]. 2007，2：20－22.
[26] 毕礼政，刘钟栋，杨永美. 微波辅助湿热法制备玉米缓慢消化淀粉研究 [J]. 中国食品添加剂，2011，7：94－98.
[27] 王安建，魏书信，侯传伟，等. 微波技术在枣产品加工中的应用 [J]. 农产品加工·学刊，2010，5：58－59.
[28] 赵钜阳，夏秀芳，孔保华. 微波加热对食品中酚类物质的含量及抗氧化活性的影响 [J]. 食品工业科技，2012，33 (13)：395－399.
[29] 阎军，胡文祥. 分析样品制备 [M]. 北京：解放军出版社，2003.
[30] 于大伟，关晓彤，张之明，等. 活性炭吸附－微波诱导氧化处理糠醛废水 [J]. 水处理技术，2011，37 (4)：118－120.
[31] 李亚峰，春艳，张晓宁，等. 微波－Fenton－活性炭法降解有机磷农药混合废水试验研究 [J]. 工业水处理，2012，32 (3)：45－47，51.
[32] 杨海燕，许晓毅，毕晓伊，等. 微波辅助均相催化氧化处理吡虫啉农药废水 [J]. 环境科学导刊，2012，31 (2)：62－64.
[33] 占昌朝，严平，曾小华，等. 微波－HO_2－膨胀石墨协同催化氧化处理甲基橙废水 [J]. 化工环保，2011，31 (5)：397－401.
[34] 成应向，王强强，钟振宇，等. 微波－化学法处理高浓度重金属废水 [J]. 环境化学，2011，31 (12)：2099－2105.
[35] 曾超珍，刘志祥. 微波提取杜仲总黄酮的工艺研究 [J]. 时珍国医国药，2009，20 (5)：1170－1171.
[36] 杨莉，王春雨，韩梅，等. 蒺藜总黄酮和总皂苷提取工艺的优化 [J]. 吉林农业大学学报，2009，31 (1)：45－50.
[37] 马燮，刘丽娟，杨虎，等. 微波辅助萃取蛇足石杉总生物碱的工艺研究 [J]. 中成药，2008，30 (10)：1544－1546.
[38] 牟璐松，罗猛，付玉杰，等. 正交实验优化长春碱微波辅助提取工艺 [J]. 化学工程，2008，36 (7)：62－65.
[39] 刘忠英，晏国全，胡秀丽，等. 中药刺五加中总皂苷的微波辅助提取方法研究 [J]. 药物分析杂志，2007，27 (1)：25－28.
[40] 毛祖林，李晓波，龚文明，等. 范微人参皂苷提取工艺优选 [J]. 时珍国医国药，2008，19 (11)：2762－2763.
[41] 李志英，双少敏，张海容，等. 微波法提取天麻多糖的研究 [J]. 山西大学学报，2008，31 (4)：573－576.
[42] 赵凤春，杨克迪，欧阳葭，等. 黄芪多糖微波、超声辅助提取研究 [J]. 中成药，2008，30 (4)：620－623.
[43] 龚苏晓，高展，张铁军，等. 微波辅助提取黄芪多糖及含量测定 [J]. 时珍国医国药，2008，19 (4)：784－786.
[44] 黄琼，陈丽芬，陈海燕，等. 微波辅助萃取牡荆挥发油的气相色谱－质谱分析 [J]. 中国现代医学杂志，2008，18 (12)：1715－1716，1721.
[45] 王平，柯敏，王妙冬，等. 微波提取温莪术挥发油及其成分分析 [J]. 高校化学工程学报，2008，22 (2)：229－233.
[46] 胡文祥，王建营. 协同组合化学 [M]. 北京：科学出版社，2003.

Advanced Materials Research *Online: 2012-12-13*
ISSN: 1662-8985, Vols. 616-618, pp 1711-1716
doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.616-618.1711
© 2013 Trans Tech Publications, Switzerland

Recent progress of microwave irradiation in synthesis and diagnosis treatment

Ming Liu, Wen-xiang Hu *

Life Science College, Capital Normal University, Beijing 100048

E-Mail:huwx66@163.com

Keywords: microwave irradiation, synthetic organic transformations, diagnosis treatment

Abstract. Direct and rapid heating by microwave irradiation in combination with sealed vessel processing in many cases enables reactions to be carried out in a fraction of the time generally required using conventional conditions. This makes microwave chemistry an ideal tool for rapid reaction scouting and optimization of conditions, allowing very rapid progress through hypotheses-experiment-results iterations. Many scientists both in academia and industry have turned to microwave synthesis as a front-line methodology for their projects.

Introduction

The progress of microwave-promoted reactions can be monitored by interfacing a Raman spectrometer with a scientific microwave unit. The apparatus is assembled from commercially available components[1]. It is used in this protocol to follow the base-catalyzed reaction of salicylaldehyde with ethylacetoacetate to yield 3-acetylcoumarin. It is possible to watch the reaction spectroscopically in real time, determine when it reaches completion and thus use it as a tool for rapid reaction optimization(Fig.1)[2]. The first example of venting-while-heating microwave-assisted synthesis of a small library of 3-arylthioindoles had been reported. Compounds were prepared in excellent isolated yields (90-98%) within 4 min in a closed vessel by treating indoles with disulfides in the presence of sodium hydride in anhydrous N, N-dimethylformamide[3]. An approach to aiding the design and interpretation of experiments involving biological effects of weakly interacting electromagnetic fields that range from steady to microwave frequencies have been described. It maybe proposed that if known biophysical mechanisms cannot account for an inferred, underlying molecular change signal-to-noise ratio, gen, of a observed result, then there are two interpretation choices: (1) there is an unknown biophysical mechanism with stronger coupling between the field exposure and the ongoing biochemical process, or (2) the experiment is responding to something other than the field exposure. The approach includes both fundamental chemical noise and other sources of competing chemical change, to be compared quantitatively to the field induced change for the basic case that the field alters a single step in a biochemical network. Consistent with pharmacology and toxicology, it is estimated that the molecular dose resulting from illustrative low frequency field exposures for the biophysical mechanism of voltage gated channels. Viewed broadly, biological effects due to nonionizing fields may include animal navigation, medical applications, and environmental hazards. Understanding necessary conditions for such effects can be based on a unified approach: quantitative comparison of the estimated chemical change due to a particular electromagnetic field exposure to that due to competing influences, with both estimates based on a biophysical mechanism model within the context of a model of a biological system[4].

All rights reserved. No part of contents of this paper may be reproduced or transmitted in any form or by any means without the written permission of Trans Tech Publications, www.ttp.net. (#73468921, Ryerson University Lib, Toronto, Canada-01/02/17,13:46:28)

The formation of pure single crystalline silicon nanoparticles by microwave induced decomposition of silane in a low pressure flow reactor is reported. The morphology and crystal structure of the particles are characterized in situ by particle mass spectrometry (PMS) and ex situ by means of X-ray diffraction, high resolution transmission electron microscopy, electron energy loss spectroscopy, and infrared spectroscopy. Spectroscopic investigations reveal that the particles are single crystal silicon. The potential on n- or p-type doping is in progress[5].

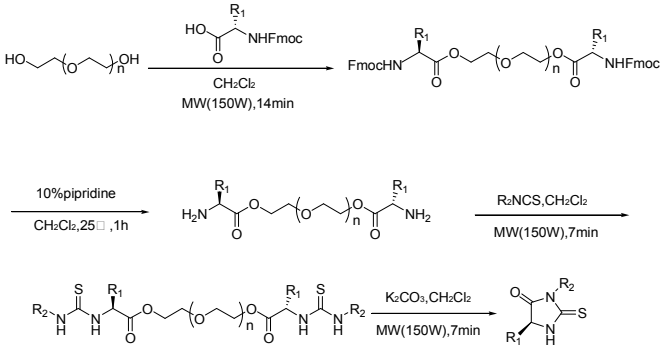


Fig. 1 Edman degradation

Novel compounds were synthesized under microwave irradiation

The development of new strategies for synthesis of medium-sized heterocycles has remained a highly attractive but challenging proposition. In the last few years, the application of microwave irradiation has greatly facilitated the construction of such heterocyclic ring systems through a myriad of different synthetic approaches. One feature article illustrates the progress made in the microwave-assisted synthesis of medium-sized heterocycles with an emphasis on examples describing the use of a dedicated microwave synthesizer[6].

A convenient synthesis of novel bi/tricyclic azasugars fused thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one by the one-pot tandem Staudinger/aza-Wittig/cyclization reaction under microwave radiation was demonstrated. The reactions were carried out with the azidosugar and mercaptan acids via a key intermediate Schiff base and stereoselectively afforded the titled bi/tricyclic azasugars in good yield. Yet none of these tested compounds have obvious effects on T cell proliferation, or show inhibition against α-amylase and α-glucosidase[7]. A composite material of zinc oxide and carbon nanotubes were successfully synthesized via a sol process using zinc acetate dihydrate and treated multi-wall carbon nanotubes under microwave irradiation. The formation of zinc oxide nanoparticles on carbon nanotube surface in the composite prepared by microwave heating is much better than the composite heated by conventional annealing. Fourier transform infrared spectroscopic results suggest that carboxylic groups and uniform heating by microwave heating could play key roles on the nucleation of zinc oxide on carbon nanotube surface[8]. Passivated gold nanoparticles were synthesized through a microwave-assisted process in a two-phase system, in the presence of 1-dodecanethiol. XRD analysis indicates that n-alkanethiol molecules used as a passivating compound, besides protecting against crystal growth, interact to form cubic ordered arrays between the nanoparticles. Theoretical calculations and molecular dynamics simulations were performed to analyze the resulting structure[9]. A one-step microwave-assisted method is used for the synthesis of small gold nanoclusters, Au(16)NCs@BSA, which are used as a fluorescence enhanced sensor for detection of silver(i) ions with high selectivity and sensitivity[10].

One review focuses on the synthesis and application of nanostructured composites containing magnetic nanostructures and carbon-based materials. Great progress in fabrication of magnetic carbon nanocomposites has been made by developing methods including filling process, template-based synthesis, chemical vapor deposition, hydrothermal/solvothermal method, pyrolysis procedure, sol-gel process, detonation induced reaction, self-assembly method, etc. The applications of magnetic carbon nanocomposites expanded to a wide range of fields such as environmental treatment, microwave absorption, magnetic recording media, electrochemical sensor, catalysis, separation/recognization of biomolecules and drug delivery have been discussed. Finally, some future trends and perspectives in this research area are outlined[11].

Pharmaceutically interesting, angular bis-benzimidazoles with three appendages have been synthesized successfully through a diversity-oriented approach with soluble support under microwave irradiation. Successive reduction, cyclization with various aldehydes and activated isothiocyanates yielded angular biheterocyclic benzimidazoles in good quantities(Fig.2). Reaction progress on polymer support was precisely monitored using the conventional proton NMR spectroscopy. Preliminary screening results showed some of these interesting compounds exhibited moderately to good inhibition against vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3), which is related to invasion and migration of cancer cells[12].

Heptamethine cyanine dyes are a class of near infrared (NIR) dyes that have captured the interest of the scientific community. Although applications that utilize NIR fluorescence technology are rapidly expanding, progress is limited by the lack of availability and cost of suitable compounds that can be utilized as labels and/or probes. Spectra characteristics including absorbance and emission spectra, molar absorptivity, quantum yield, fluorescence lifetime, and redox potentials were determined for each synthesized NIR cyanine dye[13].

The use of a moderately hydrophobic ionic liquid as a cosolvent with water, has been investigated in the synthesis of metal phosphonates. This hydro-ionothermal synthesis has been carried out through a systematic combinatorial investigation of several divalent metal chlorides and two related ligands. These reactions resulted in five new divalent metal phosphonates. Studies present the synthetic techniques utilized as well as the X-ray structures and characteristic properties of each of these compounds. The compounds have been characterized by thermogravimetric analysis and IR spectroscopy, and their magnetic properties have been investigated[14,15].

A tandem transformation that involves the formation of three bonds and two heterocyclic rings in a one-pot fashion through amino-alkylation of an ionic-liquid-immobilized diamine with keto acids followed by successive double intramolecular cyclizations to afford a tricyclic framework has been explored. This tandem cyclization has been utilized to develop a rapid and efficient method to synthesize various benzimidazolones on an ionic-liquid support by using focused microwave irradiation.Use of the ionic liquid as a soluble support facilitates purification by simple precipitation along with advantages like high loading capacity, homogeneous reaction conditions, and monitoring of the reaction progress by regular conventional spectroscopic methods, whereas application of microwave irradiation greatly accelerates the rate of the reactions[16].

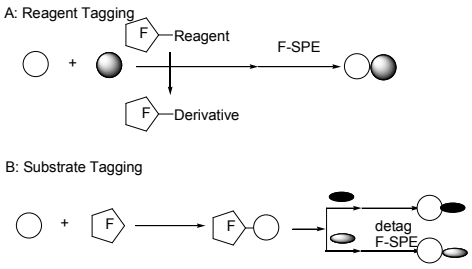


Fig. 2 Synthesis reaction containing fluorine

Microwave as an innovative and promising new rapid diagnostic technique and treatment therapy

To investigate the therapeutic efficacy of thermal ablation for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) using microwave and radiofrequency (RF) energy application. The applicators were introduced into the tumours under conscious analgesic sedation by intravenous administration of fentanyl citrate and droperidol and local anaesthesia in both thermal ablation procedures. The patients were then followed up with contrast-enhanced computed tomography (CT) to evaluate treatment response. Thermal ablation therapy by means of microwave and RF energy application is an effective and safe therapeutic technique for hepatocellular carcinoma. Large tumours can be completely ablated, but have a significantly higher risk of local recurrence at follow-up[17].

An innovative and promising new rapid diagnostic technique is microwave-accelerated metal-enhanced fluorescence (MAMEF). The assay platform have adapted to detect the chromosomal oriC locus common to all Salmonella enterica subsp. enterica serovars. Studies have shown efficient lysis of biologically relevant concentrations of Salmonella spp. suspended in bacteriological media using microwave-induced lysis. The pre-clinical data encourage progress to the next step to detect Salmonella in blood and other ordinarily sterile, clinically relevant body fluids [18]. CT-guided microwave coagulation is a minimally invasive surgery for patients with liver cancer. Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl is commonly used. The depth of anesthesia during microwave coagulation for liver cancer is still monitored by clinical signs. For patients with liver cancer, monitoring the depth of anesthesia with Narcotrend on microwave coagulation can contribute to lower dosage of propofol and shorten duration of recovery during total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl.

Sufentanil is a powerful central anesthetic and analgesic of the opiate family that can be used with levobupivacaine for epidural administration. Advance preparation of intravenous solution could be useful to improve quality, time management, and cost-savings of drug delivery [19]. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) can be painful. Pain sensation limits treatment tolerance and consequently also treatment efficacy. It is concluded that the prophylactic use of a sedative drug is advisable in patients undergoing TUMT in order to improve treatment tolerance[20] . The objective of one study was to evaluate the long-term results of percutaneous microwave coagulation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma in a large patient population[21].The mean follow-up period of 234 patients after percutaneous microwave coagulation therapy was 27.9 ± 18.4 months (range, 5–91 months). The observation periods in these patients were 1 year or more for 185 patients (79.1%), 2 years for 126 patients (53.8%), 3 years for 78 patients (33.3%), 4 years for 49 patients (20.9%), and more than 5 years for 26 patients (11.1%). One hundred seventy-eight patients remained alive and consulted our hospital periodically as outpatients. The 1-, 2-, 3-, 4-, and 5-year cumulative survival rates were 92.70%, 81.60%, 72.85%, 66.37%, and 56.70%, respectively (**Fig. 3**).

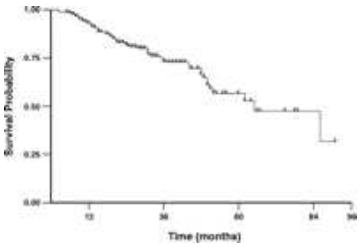


Fig. 3. Graph shows 5-year cumulative survival curve of 234 patients with hepatocellular carcinoma treated with microwave coagulation therapy.

Certain serovars of Salmonella enterica subsp. enterica cause invasive disease (e.g., enteric fever, bacteremia, septicemia, meningitis, etc.) in humans and constitute a global public health problem. A rapid, sensitive diagnostic test is needed to allow prompt initiation of therapy in individual patients and for measuring disease burden at the population level.

Acknowledgements

This work was supported by the National Nature Science Foundation of China (No. 20872095).

References

[1] C.O. Kappe, D. Dallinger. *Mol Divers,*Vol. 13(2009), p 71-193

[2] N.E. Leadbeater , J.R.Schmink. *Nat Protoc,* Vol.3(2008), p 1-7

[3] G. La Regina , V.Gatti , V. Famiglini , F. Piscitelli , R. Silvestri . *ACS Comb Sci.,* Vol.14 **(**2012) , p 258-62

[4] T. E. Vaughan , J.C.Weaver . *Bioelectromagnetics,* Vol.26(2005), p 305-22

[5] J. Knipping, H.Wiggers , B.Rellinghaus, P. Roth, D.Konjhodzic, C. Meier. *J Nanosci Nanotechnol ,* Vol.8(2004) , p 1039-44

[6] A.Sharma , P.Appukkuttan , E.Van der Eycken . *Chem Commun (Camb)* Vol. 11(2012) , p 1623-37

[7] X.Li , Z.Qin, T. Yang , H.Zhang , S.Wei ,C. Li , H.Chen , M.Meng . *Bioorg Med Chem Lett,* Vol.22(2012) , p 2712-6

[8] Potirak P, Kahattha C, Pecharapa W *J Nanosci Nanotechnol,* Vol.11 (2011), p 11195-9

[9] C.Gutiérrez-Wing , R. Esparza , C. Vargas-Hernández , M.E. Fernández García, M. José-Yacamán. *Nanoscale,* Vol.4 (2012), p 2281-7

[10] Y.Yue , T.Y.Liu , H.W. Li , Z.Liu , Y.Wu . *Nanoscale,* Vol.4(2012) , p 2251-4

[11] M.Zhu , G.Diao. *Nanoscale,* Vol.3 (2011) , p 2748-67

[12] C. H. Chen , M. H. Chien , M. L. Kuo , C. T. Chou , J. J. Lai , S .F. Lin , S. Thummanagoti , C. M. Sun. *J Comb Chem,* Vol.11 (2009), p 1038-46

[13] A. J. Winstead , R. Williams , Y. Zhang , C. McLean , S. Oyaghire. *J Microw Power Electromagn Energy* Vol.44(2010) , p 207-12

[14] K. J. Gagnon, A.V. Prosvirin , K. R. Dunbar , S. J. Teat , A. Clearfield. *Dalton Trans* Vol.14 (2012), p 3995-4006

[15] R .C. Lai , Y. L. Lu , W. Huang , M. X. Xu , J. L. Lai , J .D. Xie, X. D. Wang. *Chin J Cancer.* Jan 29(2010) , p 117-20

[16] S.Thummanagoti , G. S. Yellol , C. M. Sun . *Chem Asian J,* Vol.6(2011), p 2471-80

[17] H. X. Xu , X .Y. Xie , M. D. Lu, J .W. Chen, X. Y. Yin , Z. F. Xu, G. J Liu . *Clin Radiol.* Jan 59(2004) , p 53-61

[18] S. M. Tennant , Y. Zhang , J. E. Galen , C.D.Geddes , M. M. Levine . *PLoS One,* 6 e (2011) , p 18700

[19] L. P. Boitquin , J. D. Hecq, D. F. Vanbeckbergen, J. Jamart, L. M. Galanti . *Ann Pharmacother* Vol.38(2004), p 1836-9

[20] L. Cormio , F.Bloem , R. Laduc , F. M. Debruyne . *Eur Urol* Vol.25(1994), p 36-9

[21] B.Dong, P.Liang, X.Yu . *AJR Am J Roentgenol* , Vol.180(2003) , p 1547—55

微波催化快速合成几种溴代烷烃*

王 乔[1,2]，邵开元[2,3]，邢 欣[3]，胡文祥[1,2]

（1. 武汉工程大学 化工与制药学院，武汉 430073；
2. 首都师范大学 化学系，北京 100048；
3. 北京神舟祥瑞医药科技发展有限公司，北京 100048）

摘 要：微波催化由于其独特的性质，能在许多反应中极大地提高反应效率，在有机合成中正获得越来越多的关注。溴代烷烃在有机合成中扮演重要角色。利用微波催化伯醇合成溴代烷烃，与常规合成相比具有产物易分离、时间短、产率高等优势，产品经沸点与折光率测定与文献报道值相符。

关键词：微波化学；伯醇；溴代烷烃

The Rapid Synthesis of Several Bromoalkane with Microwave Catalyzing*

Wang Qiao[1,2], Shao Kaiyuan[2,3], Xing Xin[3], Hu Wenxiang[1,2]

([1]School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan, 430073;
[2]Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing, 100048;
[3]BeiJing Shenzhou Xiangrui Medical Technology Development Co., Ltd., Beijing, 100048)

Abstract: Microwave catalysis is gaining more and more attention in many types of reactions in organic synthesis, because it can greatly improve the efficiency of the chemical reaction. The product bromoalkanes were easily separated, high yield, short time with microwave catalytic than the conventional synthetic methology. The boiling point and refractive index of the product is consistent with the value reported in the literature.

Key words: microwave chemistry; primary alcohols; bromoalkane

为了寻找高活性的μ型阿片受体激动剂，如在4—取代基芬太尼类似物的研究中，需要在1—位进行结构修饰，最方便的方案是芬太尼类似物的1位脱苄物与溴代物连接（见图1）。那么，溴化物的合成也是研究中需要探讨的问题。本文主要对象是芬太尼的1位取代基取代合成方法：环已基乙基溴的合成方法。

* 北京市政府专项基金资助。

http://www.ixueshu.com

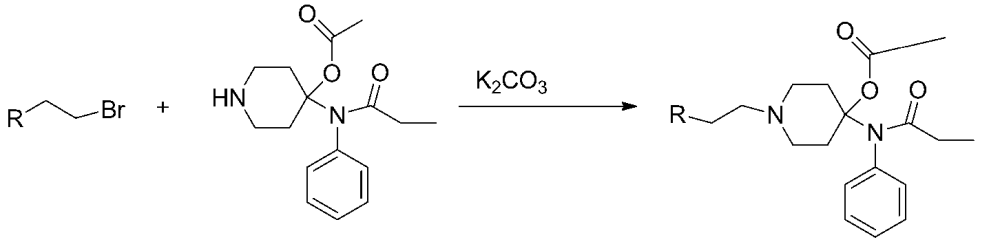


图 1　1 位取代的芬太尼的合成方法

微波是一种频率介于 300MHz 和 300GHz 之间的电磁波，在化学研究领域有广泛的应用，而利用微波辐射技术实施化学反应早在 1967 年就已有报道[1]，但直到 1986 年 Gedye RN 及其合作者发现微波照射可以促进有机反应。近年来微波催化有机合成已有大量文献报道[2]，人们对微波的催化机制及其应用研究正趋于成熟与完善。一般认为，催化机制在于微波的能级恰好与极性分子的转动能级相匹配，这就使得微波能可以被极性分子迅速吸收，从而与平动能发生自由交换，使反应活化能降低，进而使反应活性大为提高。其在不同类型合成反应，如微波干反应、微波水相合成和微波有机相合成，均取得很大进展。

一些传统的药物合成方法有的反应复杂、难度大、费时费力，还有的反应进行得很慢甚至难以发生，选用微波催化方法则可大大优化反应条件，加快反应速度，提高反应选择性和反应收率，使过去难以发生或速度很慢的反应得以高速完成，同时还能大大简化后处理过程。

溴代烷烃在有机合成中用途广泛，主要用作烷基化剂[3-4]，亦是合成农药、医药、香料[5]等的重要原料。醇的溴化反应，在化工生产、有机合成及医药研究中是非常十分常见的反应。主要涉及到两种类型，SN1 反应和 SN2 取代反应机制。SN1 反应主要涉及到第三醇和第二醇；SN2 反应主要涉及到第一醇和第二醇。本文重点针对第一醇采用微波催化的溴化反应，见图 2。

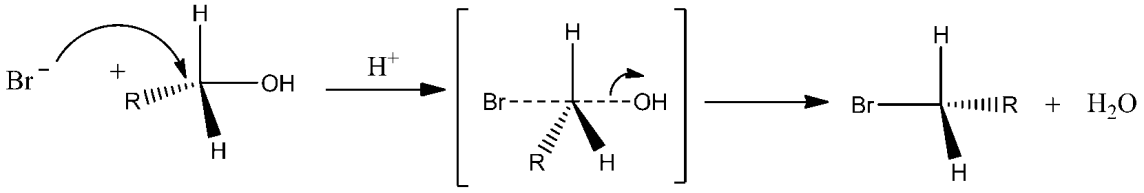


图 2　伯醇 HBr 溴化 SN2 反应机理

常规合成方法[6]主要有溴－磷法、溴化钠－硫酸法、氢溴酸－浓硫酸法等。这些溴化方法虽然都能够获得良好的产率，但反应的后处理十分麻烦，且这些方法都需要搅拌回流反应 6 个小时以上。然而，采用微波辐射催化反应，一般仅需要几分钟，而且反应后的混合物具有明显的油水分界面，分液漏斗分离油和水层，油层经干燥后蒸馏即可得到纯净的产物。因此，微波催化反应是比较省时、后处理极为方便、经济和高产率的醇溴化方法。

微波是一种电磁波，包括电场和磁场，电场使带电粒子开始运动而具有一种力，由于带电粒子的运动从而使极化粒子进一步极化，微波的电和磁部分的相关的力方向快速

http://www.yueshu.com

变化，从而产生摩擦使其自身温度升高。这就是微波加热的基本原理。对于醇和 HBr 溴化反应的微波辐射，可能达到以下效果：

①迅速地极化极性物质，使得 HBr 和 KBr 完全电离，形成完全的 H^+、K^+、Br^-，而溴阴离子具有强烈的亲核能力。

②快速均匀地热传导到反应体系内。微波加热不像外部热源传导加热那样需要一定时间，而是直接作用于体系内各反分子，即微波直接对体系内分子增加能量。

③微波所产生的不断变化的电场和磁场，迅速活化了 Br^- 和醇类化合物，增加了 Br^- 离子的动能。同时，在 H^+ 的作用下，加速了 C—OH 键的断裂趋势。对于 SN2 反应机理，离去基团的离去能力对反应速率起到至关重要的影响。实验表明，对于 SN2 反应来说，离去基团越易离去，反应速率越大。

④从分子的前线轨道（FMO）理论来看，在不断变化的电场和磁场作用下，C—OH 中 C 原子的 HOMO 两个能级相同自旋方向相反的 α 和 β 电子，因受到扰动，平衡发生变化，能量发生微小的差异，此时最易受到亲核试剂的进攻。

本文选用课题组在合成反恐化合物中常用的溴代烷烃为研究对象，主要采用微波催化合成的方法来制备溴代烷烃（2—环己基乙醇、溴化苄、溴戊烷、溴丁烷），并与常规合成方法进行比较。

http://www.ixueshu.com

1 实验部分

1.1 主要实验仪器与试剂

XH—50E 数字温控搅拌器；XH—1000B 电脑组合催化合成/萃取仪；WYA 阿贝折射仪。

2—环己基乙醇；苄醇；正戊醇；正丁醇；40%的氢溴酸水溶液；溴化钾；浓硫酸；乙酸乙酯。主要试剂及产品物性常数见表 1。

表 1 主要试剂及产品的物性常数

Table 1 The properties of reagents and products

名称	分子式	CAS 号	相对分子质量	密度 / g·cm^{-3}	熔点 (m.p.) / ℃	沸点 (b.p.) / ℃	常温折射率 (20℃) n_D^{20}
正丁醇	$C_4H_{10}O$	71—36—3	74.12	0.8098	—89.5	117.93	1.3971
1—溴丁烷	C_4H_9Br	109—65—9	137.02	1.276	—112	100—104	1.439
正戊醇	$C_5H_{12}O$	71—41—0	88.15	0.8144	—79	137.3	1.4101
1—溴戊烷	$C_5H_{11}Br$	110—53—2	151.04	1.215	—95	130	1.443—1.446
苄醇	C_7H_8O	100—51—6	108.14	1.044	—15	205	1.5384
溴化苄	C_7H_7Br	100—39—0	171.03	1.44	—4	198	1.575
2—环己基乙醇	$C_8H_{16}O$	224—672—1	128.22	0.92	—20	207	1.465
2—环己基溴乙烷	$C_8H_{15}Br$	1647—26—3	191.11	1.221	—57	212	1.49

1.2 实验原理与合成方法

1.2.1 一级醇与氢溴酸反应

$$R-OH+HBr \longrightarrow R-X+H_2O。$$

1.2.2 常规合成（氢溴酸—浓硫酸法）2—环己基溴乙烷

1000mL 三口瓶中，加入 88.7g 2—环己基乙醇，再在冰盐浴下滴加浓硫酸 164g 和氢溴酸（40%）240g，滴加时温度不超过 20℃；加完后加热回流 6h。反应结束后加水稀释，静置分液；有机层 2 M NaOH 溶液洗至无色后二氯甲烷提取，水层用乙酸乙酯（EA）提取，合并无水硫酸钠干燥，蒸馏，收集 212 ℃的馏分。得到 77.6 g（产率 58.5%），折光率 $n_D^{20}=1.4940$。

1.2.3 微波催化合成一级溴代烷烃

XH—1000B 反应仪中，称取 2—环己基乙醇 34.8g（0.3mol），溴化钾 35.7g（0.3mol）和 40%的氢溴酸 121g（0.6mol），加入到三口瓶中，条件设置：微波功率 600W，温度 110℃，时间 10min。

反应完成后冷却，冰水稀释，静置取有机层；饱和碳酸钠溶液洗一次，加乙酸乙酯提取，蒸馏，收集 209℃～212℃的馏分 A01，得到 43.2g（产率 75.4%），折光率 $n_D^{22}=1.4896$。

分别称取苄醇、正戊醇、正丁醇各 0.3mol，反应条件及后处理同上，产物分别编号 A02、A03、A04。

2 结果与讨论

常规合成 2—环己基溴乙烷：得到 77.6g（产率 58.5%），折光率 $n_D^{20}=1.4940$。

微波催化合成溴代烷烃的产率及相关参数见表 2。

表 2 合成的四种溴代烷烃相关参数

编号	蒸馏温度/℃	产率/%	折光率
A01	209～212	75.4	$n_D^{22}=1.4896$
A02	200～202	71.3	$n_D^{22}=1.5758$
A03	100～104	9.7	$n_D^{22}=1.4338$
A04	128～130	11	$n_D^{25}=1.255$

（1）从实验结果来看，由于表 2 所表述的产率是经过后处理、蒸馏的结果，过程损失较大，故实际产率比表 2 的产率数据要大。因此，微波催化化学反应，对于伯醇的氢溴酸溴化是有效的，可行的。

（2）常规合成与微波催化合成 2—环己基溴乙烷比较。常规合成用到硫酸作催化剂，易碳化，且产物纯化时需要大量氢氧化钠溶液洗涤，而微波催化则后处理容易，反应时间短，产率较高，优势明显。

（3）微波催化不同的伯醇比较。对不同的伯醇，在相同摩尔比和反应条件下得到的产率有较大差别。例如，正丁醇、正戊醇与氢溴酸反应，由于这些低级的醇沸点较低，所产生对应的溴化物沸点更低，因而反应中需要设置较低的温度，导致反应不充分，这

http://www.ixueshu.com

说明，尽管采用微波辐射，但醇的溴化反应，还是需要达到一定的能量要求。实验证明，碳原子较多的高级醇更容易发生溴代反应。微波催化不同醇类合成溴代烷的最佳条件尚需进一步研究。

微波催化合成与传统合成相比，具有许多特点。利用微波化学手段来高效、高产率的合成各类醇的溴代物，为烷基化反应奠定基础，对有机药物批量快速合成具有重要意义。微波技术在化学合成领域有很大的发展前景[7-17]。

参 考 文 献

[1] R Gedye, F Smith, K Westway, et al. Tetrahedron Lett, 1986, 27: 279－282.
[2] 王乔, 刘明 等. 昆明理工大学学报：自然科学版, 2012, 37 (sup): 97－105.
[3] 钟平, 李丽卿. 化学试剂, 2002, 24: 109－110.
[4] M B Gawande, S S Deshpande, J R Satam et al. Catalysis Communications, 2006, 8: 576－582.
[5] 王倩, 王芹珠. 化学工程师, 1993 (31): 6－7.
[6] 姜恒, 刘洪刚, 宫红, 等. 化学试剂, 2008, 30: 607－608.
[7] 李明, 刘永军, 王书文, 于跃芹. 有机化学实验. 北京：科学出版社, 2010: 223－228.
[8] 胡文祥, 刘明, 弓亚玲. 压电与声光, 2008, 30 (2s): 9－11.
[9] 王陆瑶, 胡文祥, 杨秉勤, 史真. 化学通报, 2007 (7): 547－551.
[10] 胡文祥, 等. 微波化学. 北京：科学出版社, 1999.
[11] 胡文祥. 化学通报, 1999 (10): 34－38.
[12] 胡文祥, 胡文晖, 王建营, 丁景范, 恽榴红. 中国药物化学杂志, 1999, 9 (1): 70－78.
[13] 胡文祥, 恽榴红. 科技通报, 1996, 12 (5): 320.
[14] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机化学, 1995, 15 (6): 561－566.
[15] 曹晔, 胡文祥. 化学通报网络版, 1999, C99070: 1－3.
[16] W X Hu, Q T Peng. Rapid synthesis of tetraphenylporphyrin with microwave irradiation. Chem J I, 2000, 2 (12): 54－55.
[17] W X Hu, J Y Wang. Combinatorial catalysis with physical, chemical and biological methodologies. Chem J I, 2001, 3 (9): 44－46.

http://www.kxueshu.com

Studies on the Activities of Electrophilic Sites on Benzene Ring of 4-Substituted Anilines and Their Acyl Compounds with Multiphilicity Descriptor

SHEN Xizhou[1], HE Huajun[1,4], YANG Bowen[2], ZHAO Zhigang[2], SHAO Kaiyuan[3] and HU Wenxiang[1,3*]

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430070, P. R. China;

2. College of Chemistry and Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, P. R. China;

3. Jingdong Xianghu Laboratory of Beijing Excalibur Space, Military Academy of Medical Sciences, Beijing 101601, P. R. China;

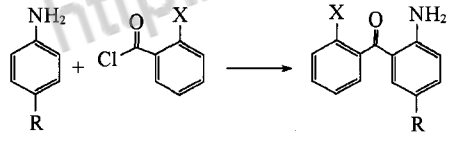
4. Food and Drugs Inspection & Testing Center of Jingning County, Jingning 323500, P. R. China

Abstract In this paper, the activities of electrophilic sites on benzene ring of 4-substituted anilines and their acyl compounds were studied with the quantitative indicator of multiphilicity descriptor. Four substituents were synthesized with microwave irradiation in good yields to verify the quantitative analysis data. Friedel-Crafts acylation was carried out by the microwave method for the first time.

Keywords Quantum chemical calculation; Electrophilic site; Multiphilicity descriptor; Benzodiazepine; Electrophilic substitution reaction

1 Introduction

Benzodiazepines with cloxazolam as the nucleus are highly active hypnotics and generally synthesized *via* the reaction of 4-substituted aniline and *o*-chloro(fluoro) benzoyl chloride(Scheme 1).



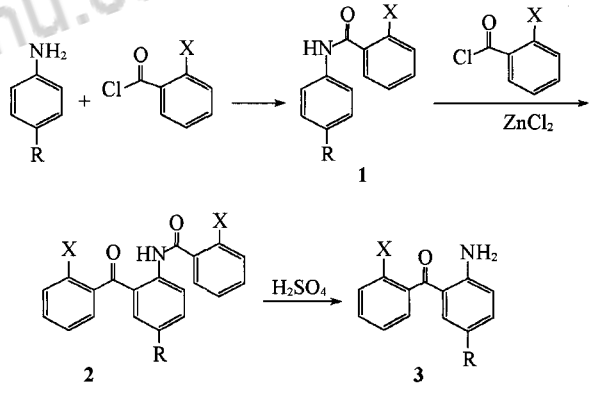
X=Cl, F; R= Cl, Br, NO_2, CF_3

Scheme 1 Preparation of 4-substituted aniline orthoacylates

The arylamide compound has been formed by the reaction of aniline and acidylating agent and then acylated *via* Friedel-Crafts acylation(Scheme 2). The amide bond was cleaved by concentrated acid hydrolysis to form the target compound.

Different 4-substituent groups have a significant effect on the reaction process. In this paper, 13 compounds were selected for quantum chemical calculation and the activities of electrophilic sites on the phenyl ring were studied. The potential of the acylation of Friedel-Crafts to form 2-acyl compounds was analyzed.

In aniline and its aryl amide compounds, the lone pair electrons on the amine group are involved in the π conjugation effect with benzene ring and the *ortho-para* carbon atom of



X=Cl, F; R= Cl, Br, NO_2, CF_3

Scheme 2 Reaction routine of 4-substituted aniline orthoacylates

benzene ring is activated. Therefore, its *ortho*-position is a strong electrophilic site. When its 4-position is replaced by different groups, electrophilic sites on the benzene ring will be changed. According to the traditional theory, it was sometimes difficult to determine on which carbon atom the third group may be introduced on these di-substituted aromatic rings. The study aimed to introduce the *ortho*-chloro(fluoro) benzoyl group at the *ortho*-position of the carbon atoms, where amino group was attached. Which substituent at the 4-position can meet our requirements? We attempted to quantitatively describe the active sites of di-substituted benzene ring with the quantum

*Corresponding author. E-mail: huwx66@163.com

Received March 27, 2017; accepted May 16, 2017.

Supported by the Beijing Municipal Special Fund Project, China(No.009-0753003) and the National Science and Technology Innovation Fund Project of China(No.09C26211100074).

© Jilin University, The Editorial Department of Chemical Research in Chinese Universities and Springer-Verlag GmbH

chemical reactivity index. Padmanabhan *et al.*[1] put forward the concept of multiphilicity descriptor and corresponding calculation method in 2007, calculated the activities at the sites of electrophilic nucleophilic reaction of aliphatic amine compounds, aldehydes and ketones and α,β-unsaturated aldehydes, and preliminarily verified the accuracy of multiphilicity descriptor. The Fukui function[2—4] is a quantum chemical reactivity index based on the electron-donating or electron-accepting capability of the chemical structures participating in reactions. It can reflect the nucleophilic or electrophilic properties of various atoms and has been widely used. Multiphilicity descriptor is a new concept of density functional theory(CDFT) developed on the basis of Fukui function[5—8]. It is a net electronegativity descriptor and can fully reflect the nucleophilic or electrophilic capacity.

In this paper, the multiphilicity descriptor was used as a quantitative descriptor to study the electrophilic sites of 4-substituted anilines and their amide compounds, and revealed the essence of the substitution aromatic ring localization effect from the perspective of quantum chemistry. In the density functional theory, the electrophilic index ω[9,10] is a global index reflecting the electrophilic capacity of the entire molecule, whereas multiphilicity descriptor $[\Delta\omega^{\pm}(\vec{r})]$ is a local index reflecting the net pro-atomic electrical or nucleophilic capacity of atoms in a molecule. Here $\omega=\mu^2/2\eta$, where μ is the chemical potential: $\mu\approx-(I+A)/2$; η is the global hardness: $\eta\approx(I-A)/2$; I is the vertical ionization potential(if the optimized structure is not changed, the total energy difference of a molecule before and after losing an electron can be used to indicate I, $I=E^{N-1}-E^{N}$); A is the first electron affinity(if the optimized structure is not changed, the total energy difference of a molecule before and after obtaining an electron to indicate A, $A=E^{N}-E^{N+1}$). I and A can also be obtained from the highest energy of occupied orbits and the front-orbital energy of the lowest orbital energy molecule[11—16]: $I\approx-\varepsilon^{N}_{\mathrm{HOMO}}$ and $A\approx-\varepsilon^{N}_{\mathrm{LUMO}}$, $f(\vec{r})=[\partial\mu/\partial v(\vec{r})]_N=[\partial\rho(\vec{r})/\partial N]_{v(\vec{r})}$ is the Fukui function, which is a local continuous function. However, it is difficult to calculate the electron density at a point. In the actual calculation, charge population(q_k) of each atom in a molecule is used to approximate the electron density. Therefore, Fukui function is also called the condensed Fukui Function. Charge population q_k can be obtained from Mulliken population analysis or NBO(natural bond orbital) population analysis[17].

The condensed electrophilic Fukui Function $f_k^{-}=q_k^{N-1}-q_k^{N}$ indicates the electrophilic capability of a molecule, in which the k-site is favorable to an electrophilic attack and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}f_k^{-}=1$. The condensed nucleophilic Fukui function $f_k^{+}=q_k^{N}-q_k^{N+1}$ indicates the nucleophilic capability of a molecule, in which the k-site is favorable to a nucleophilic attack and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}f_k^{+}=1$. q_k^{N} is the population charge of the k-site in a neutral molecule(original molecule) and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}q_k^{N}=0$. q_k^{N-1} is the population charge of the k-site in a molecule donating an electron, and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}q_k^{N-1}=1$. q_k^{N+1} is the population charge of the k-site in a molecule accepting an electron and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}q_k^{N+1}=-1$. The electrophilic and nucleophilic capabilities of the k-site in the molecule are relative indicators. Therefore, we can use the net condensed Fukui Function descriptor $\Delta f_k^{\pm}=f_k^{+}-f_k^{-}$ and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}\Delta f_k^{\pm}=0$. $\Delta f_k^{+}>0$ indicates that the k-site is favorable to nucleophilic attack. $\Delta f_k^{+}<0$ indicates that the k-site is favorable to electrophilic attack. However, since the condensed Fukui Function is a local function, the information for the entire molecule is fully considered. However, when it is multiplied by the global electrophilic reaction index ω, this shortcoming can be avoided and the more accurate calculation result can be obtained: $\Delta\omega_k^{\pm}=\omega_k^{+}-\omega_k^{-}=\omega\Delta f_k^{\pm}$ and its normalized value is $\sum_{k=1}^{k}\Delta\omega_k^{\pm}=0$. If $\Delta\omega_k^{\pm}>0$, the k-site is favorable to nucleophilic attack, and the larger the value is, the easier it is to be attacked by nucleophilic reagent. when $\Delta\omega_k^{\pm}<0$, the k-site is favorable to electrophilic attack, and the smaller the value is, the easier it is to be attacked by electrophilic reagent. We called $\Delta\omega_k^{\pm}$ multiphilicity descriptor. This latest parameter was used to study the activities of electrophilic sites on benzene ring of 4-substituted anilines and their acyl compounds.

2 Experimental

2.1 Quantum Chemical Computation

The π-electrons on aromatic ring and corresponding π-orbitals are closely related to the electrophilic reactivity of each site. For aniline or its amide compounds, their *ortho*- and *para*-positions are active sites(Fig.1). The 4-position is substituted by different groups. When it is *meta*-substituent, the active site is 2,6-position. However, when it is *ortho*-substituent, it will increase the activity of 3-position. Possible active sites include 2,6-position and 3-position. In order to predict the electrophilic active sites of the carbon atoms on the aromatic ring of 4-substituted anilines and their acylates, $\Delta\omega_k^{\pm}$ is obtained by quantitative calculation to measure the electrophilic

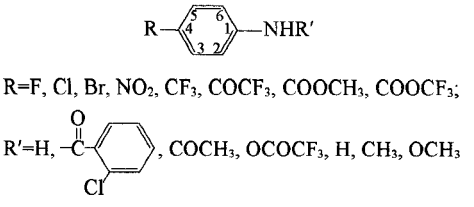


Fig.1 Site designation of 4-substituted aniline and its amide compounds

properties of the substituted aromatic amines.

In Gaussian 09 software[18], we optimized the structure of the studied compounds. The molecular structure, energy, and the charge of each atom in ground state were calculated. On the basis of the calculation results, in order to maintain the same structure(the external potential is unchanged), we calculated the energy and atomic charge of corresponding compounds after donating and accepting an electron(N changes). In this paper, the density functional B3LYP[6-311++G(2*d*,2*p*) basis set] and NBO were used to calculate the energy and atomic charge of the molecules studied above. The energy values of the neutral molecules E^N, the NPA charges of atoms(the natural population analysis charge) q_k^N, the energy value for accepting an electron E^{N+1}, the energy value for donating an electron E^{N-1}, and the corresponding NPA charge q_k^{N+1} and q_k^{N-1} were calculated.

μ and η are calculated with $I=E^{N-1}-E^N$ and $A=E^N-E^{N+1}$, and then we can get ω.

$\Delta f_k^{\pm} = f_k^{+} - f_k^{-}$ is obtained by $f_k^{-} = q_k^{N-1} - q_k^N$ and $f_k^{+} = q_k^N - q_k^{N+1}$.

Finally, $\Delta\omega_k^{\pm} = \omega\Delta f_k^{\pm}$.

All calculations reported in this paper were performed in Gaussian 09 and GaussView 5.0 software packages on the computer with 3.0 GHz CPU and 8 GB memory.

2.2 Chemical Synthesis

The Microwave reactor XH-300UL was produced by Beijing XiangHu Science and Technology Development Co., Ltd., China. The melting points were determined on an SGW X-4 Micro melting point apparatus, ^{1}H NMR(400 MHz) spectra of the samples were recorded on an Aligent 400MR. MS experiments were performed on a Bruker microTOF-Q. The spectral data and spectra of all compounds are given in the supporting information(see the Electronic Supplementary Material of this paper).

General procedure for (2-amino-5-substituted)(2-chlorophenyl) methanone is described as follows. A three-necked flask(500 mL) with a magnetic stirrer was charged with *o*-chlorobenzoyl chloride(0.45 mol) and cooled to 0 °C in an ice-salt bath. 4-Substituted aniline(0.15 mol) was added slowly and then the mixture was heated to 190—200 °C and kept at this temperature for 2 h. When the temperature dropped to 150 °C, anhydrous zinc chloride(0.18 mol) was added. The temperature increased to 200—220 °C and the solution was stirred for 3 h at this temperature. The mixture was cooled and then 300 mL of water was slowly added and refluxed for 10 min. The hot water layer was decanted and this procedure repeated two or three times. The water-insoluble mass was finally dissolved in a boiling mixture of concentrated sulfuric acid(80 mL), acetic acid(40 mL), and water(40 mL). The solution was refluxed for 17—27 h and then poured into a large quantity of ice water. The reaction product was filtered and washed with water until the pH was 5—7. After drying, the reaction product was extracted with DCM, and then concentrated and recrystallized from cyclohexane to obtain the crude product, which was recrystallized again with 95% ethanol.

In this paper, (2-amino-5-substituted)(2-chlorophenyl) methanone was prepared by the microwave reaction method for the first time as follows.

A three-necked flask(500 mL) with a magnetic stirrer was charged with *o*-chlorobenzoyl chloride(0.45 mol) and cooled to 0 °C in an ice-salt bath. 4-Substituted aniline(0.15 mol) was added slowly and then the flask was put into a microwave reactor equipped with a condenser, a temperature detection probe, and a magnetic stirrer. The power was set at 400 W. The temperature was 190 °C and the reaction time on the microwave reactor was 6 min. The starting button was then pressed and the microwave reactor was started until the end of the reaction. After cooling to 150 °C, the sample was obtained(for the subsequent TLC comparison) and 0.18 mol of anhydrous zinc chloride was added(commercially available anhydrous zinc chloride required further anhydrous treatment). Then, the microwave reactor(400 W, 205 °C, 5 min) was started. The mixture was analyzed with thin layer chromatography(TLC) until all the starting materials were consumed(compared with the above sample). If the material was not completely consumed, the preset reaction time was increased. The total time *t* was recorded. The mixture was cooled and then 300 mL of water was slowly added and the mixture was refluxed for 3 min(600 W, 105 °C). The hot water layer was decanted and this procedure was repeated three times. The water-insoluble mass was finally dissolved in a boiling mixture of concentrated sulfuric acid(80 mL), acetic acid(40 mL), and water(40 mL). The solution was refluxed for 30 min(600 W, 150 °C) and then poured into a large quantity of ice water. The reaction product was filtered and washed with water until the pH was 5—7. After drying, the reaction product was extracted with DCM and then concentrated and recrystallized from cyclohexane to obtain the crude product, which was recrystallized again from 95% ethanol(**3a**—**3d**), R=—NO_2, —CF_3, —Cl, —Br.

(2-Amino-5-nitrophenyl)(2-chlorophenyl)methanone(**3a**): yield: 62%, m. p. 118—120 °C, MS, *m/z*: 278(M^+), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.05—7.98(d, *J*=7.9 Hz, 2H, ArH), 7.55—7.52(s, 2H, NH), 7.51—7.44(m, 3H, ArH), 7.39—7.30 (m, 2H, ArH).

[2-Amino-5-(trifluoromethyl)phenyl](2-chlorophenyl)methanone(**3b**): yield: 54%, m. p. 95—97 °C, MS, *m/z*: 300(M^+), ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ: 7.99—7.92(d, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.50—7.40(d, *J*=8.4 Hz, 3H, ArH), 7.36—7.30(d, *J*=7.5 Hz, 2H, ArH), 6.94—6.87(s, 2H, NH).

(2-Amino-5-chlorophenyl)(2-chlorophenyl)methanone(**3c**): yield: 49%, m. p. 88—89 °C, MS, *m/z*: 266, ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.08—8.02(d, *J*=7.9 Hz, 2H, ArH), 7.55—7.52(s, 2H, NH), 7.52—7.47(d, *J*=5.5 Hz, 3H, ArH), 7.42—7.36(d, *J*=7.1 Hz, 2H, ArH).

(2-Amino-5-bromophenyl)(2-chlorophenyl)methanone (**3d**): yield: 40%, m. p. 89—91 °C, MS, *m/z*: 309, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.08—8.03(d, 2H, *J*=7.4 Hz, ArH), 7.56—7.54(s, 2H, NH), 7.54—7.47(m, 3H, ArH), 7.42—7.35 (m, 2H, ArH).

http://www.ixuesh.com

3 Results and Discussion

3.1 Quantum Chemical Calculation

3.1.1 Calculation Results of 4-Substituted Anilines

The relative $\Delta\omega_k^{\pm}$ values of 4-substituted aniline and 4-substituted phenyl amide were obtained by quantum chemical calculation. The calculated results of 4-substituted anilines are shown in Fig.2.

3.1.2 Calculation Results of 4-Substituted Phenyl Amide

At the same time, we calculated the $\Delta\omega_k^{\pm}$ values of the analogue intermediate 4-substituted aryl amides in a similar way. The calculated results are shown in Fig.3(R'= 2-chlorophenyl).

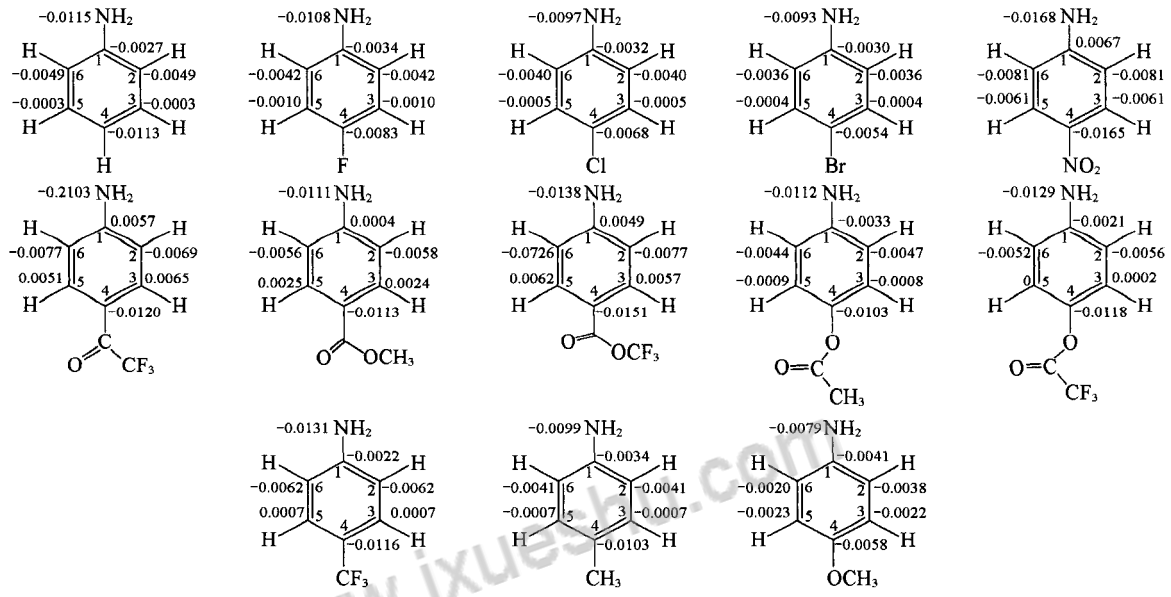


Fig.2 4-Substituted anilines and their $\Delta\omega_k^{\pm}$ values

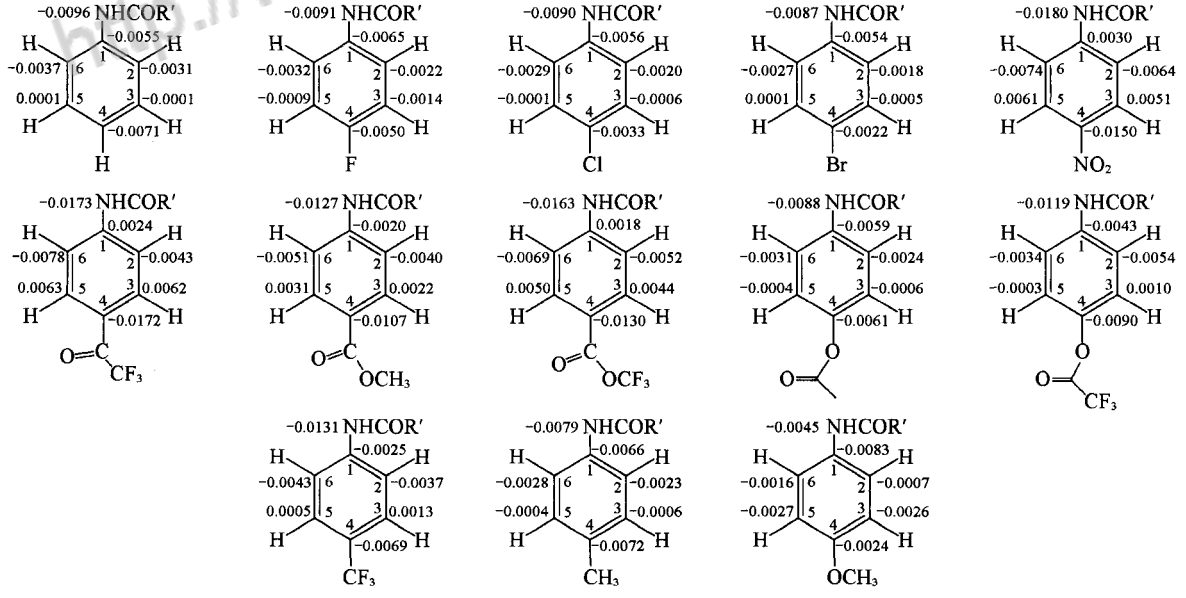


Fig.3 4-Substituted phenyl amide and their $\Delta\omega_k^{\pm}$ values

3.2 Discussion

For aniline without 4-substituent, $\Delta\omega_N^{\pm}$ on the amine group is negative and its $|\Delta\omega_N^{\pm}|$ is greater than the $|\Delta\omega_C^{\pm}|$ of benzene ring. Thus, the electrophilic reaction occurs firstly on the amine group. After amino acylation, $\Delta\omega_N^{\pm}$ increases and the overall electrophilic capability of the compound decreases. Moreover, $|\Delta\omega_{C2,4,6}^{\pm}|$ is significantly larger than $|\Delta\omega_{C3,5}^{\pm}|$, which is a strong *ortho-para*-location effect. 4-Position's eletrophilicity is stronger, indicating that electrophilic reaction mainly occurs at the 4-position carbon.

R(—NO_2, —CF_3, —$COCF_3$, —$COOCH_3$, —$COOCF_3$) is an electron-withdrawing group. For aniline or arylamide, their

http://www.ixuesb.com

$\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}<0$, and the absolute value is greater than that of 4-position substitution, thus enhancing the eletrophilicity of 2,6-position of benzene ring. $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}>0$ indicates that the 3,5-position of benzene ring is nucleophilic without eletrophilicity. According to the classical theory, these groups belong to passivated groups and *meta*-orientating groups. Combined with the location effect of *ortho-para* position of aniline, these groups enhance the electrophilic properties of C atoms at the 2,6-position of benzene ring. The results are consistent with the classical theory.

When R is halogen atom(F, Cl, Br), their $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}<0$ and its absolute value is less than that of 4-position, indicating that the halogen atom at 4-position can weaken the eletrophilicity. Their $\Delta\omega^{\pm}_{C3,5}<0$, but its absolute value is much smaller than $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}$. Therefore, after it is substituted by halogen atom at 4-position, the electrophilic reaction mainly occurs at the 2,6-position, and it is difficult to initiate the reaction at the 2,6-position. Accor- ding to the classical theory, the lone pair of halogen and π-electron cloud of benzene ring form p-π conjugation, which activates electrophilic properties of benzene ring(the *ortho-para*-localization effect). Moreover, the halogen atoms have the electron-withdrawing inductive effect, so it passivates the benzene ring and decreases the whole electrophilic reactivity of the benzene ring. This is completely consistent with the calculated results.

When R is $-CH_3$ or $-OCH_3$, the compound is either aniline or arylamide. Its $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}<0$, but its absolute value decreases and its eletrophilicity is weakened. For aniline, when R is $-CH_3$, $|\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}|>|\Delta\omega^{\pm}_{C3,5}|$, indicating that electrophilic reaction mainly occurs at the 2,6 position. When R is $-OCH_3$, $|\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}|\approx|\Delta\omega^{\pm}_{C3,5}|$, indicating that electrophilic properties at 2-position and 6-position are almost equivalent to those at 3-position and 5-position. For aryl amides, when R is $-CH_3$, $|\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}|>|\Delta\omega^{\pm}_{C3,5}|$, indicating that electrophilic reaction mainly occurs at the 2,6 position; when R is $-OCH_3$, $|\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}|<|\Delta\omega^{\pm}_{C3,5}|$, indicating that 2,6-position has no eletrophilicity, but 3,5-position has eletrophilicity. According to the classical theory, the above-mentioned groups are active groups, which has *ortho-para*-localization effect, activates 3,5-position, and reduces the eletrophilicity of 2,6-position. The order of substituents for electrophilic reaction of aryl compounds is $-NH_2$>$-OCH_3$>-NHCOR>$-CH_3$. For aniline, although the *ortho*-position effect is the strongest, $-OCH_3$ and $-CH_3$ reduce the eletrophilicity of 2,6-position. For aryl amides, the *ortho*-position effect is greater than $-CH_3$ and less than $-OCH_3$. Therefore, after it is substituted by $-CH_3$, the electrophilic substitution reaction mainly occurs at the 2,6-position. After it is substituted by $-OCH_3$, 2,6-position almost loses eletrophilicity, but 3,5-position have electrophilicity. Therefore, the calculation results are consistent with the order of the electrophilic reaction substituents of aryl compounds.

When R is $-OCOCH_3$, the compound is aniline or arylamide. Its $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}<0$ and the absolute value is slightly less than that without 4-position substitution. When R is $-OCOCF_3$, its $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}<0$ and the absolute value is larger than that without 4-position substitution. According to the classical theory, $-OCOCH_3$ is a weak *ortho-para*-localization group and can so slightly reduce the eletrophilicity of 2,6-position. For $-OCOCF_3$, due to the strong electronegativity of fluorine atom, it has the passivation effect on benzene ring and is a *meta*-orientating group. Combined with the *ortho*-positional effect of amino or arylamide groups, it can enhance the electrophilic properties of C atoms at 2,6-position.

In general, the substituted aryl amide has a smaller $|\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}|$ than that of the corresponding aniline. For aryl groups formed by acylation of substituted anilines, amine and C atoms of benzene ring have the reduced eletrophilicity. Calculation results show that $|\Delta\omega^{\pm}_{N}|$ is still greater than $|\Delta\omega^{\pm}_{C}|$ on benzene ring, so the amide N atom is more electrophilic. However, due to steric hindrance and other reasons, it is difficult to initiate the reaction. Although $\Delta\omega^{\pm}_{k}$ can describe quantitatively the localization rule of substituted aromatic ring, it cannot solve the problem of steric hindrance. This is the defect of multiphilicity descriptor.

In order to verify the reliability of the multiphilicity descriptor, some compounds were synthesized under the same experimental conditions using the same experimental methods. In microwave synthesis, the electrophilic intensity was determined based on the reaction time required for consuming raw materials(Intermediate 2). Reaction time is shown in Table 1.

Table 1 Synthesis of (2-amino-5-substituted phenyl)(2-chlorophenyl) methanone

Entry	R	Complete reaction time[a]/min	Product	Yield(%)	Literature yield(%)	$\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}$
1	NO_2	8	**3a**	62	50[19]	–0.0074, –0.0064
2	CF_3	9	**3b**	54	—[b]	–0.0043, –0.0037
3	Cl	16	**3c**	49	47[20]	–0.0029, –0.0020
4	Br	20	**3d**	40	37.5[21]	–0.0027, –0.0018

a. The complete reaction time means the time required for the reaction of compound **2**; *b*. synthesis method has not been reported.

The shorter time is required to complete the reaction for the more highly negative groups, such as $-NO_2$ and $-CF_3$, and the final yield is higher than 50%, indicating that it is easier to initiate the electrophilic reaction. For the groups with the smaller negative value of $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}$, such as halogen, their reaction time is longer and the yield are less than 50%, indicating that it is difficult to initiate the electrophilic reaction. From the above results, the calculated values of $\Delta\omega^{\pm}_{C2,6}$ were basically consistent with experimental results.

http://www.yixueshi.com

4 Conclusions

Multiphilicity descriptor is a quantum chemical reactivity index derived from the concept of density functional theory. It is linked with Fukui Function closely. The nucleophilic or electrophilic reactivity of each atom in chemical reaction system can be accurately predicted with multiphilicity descriptor. It reveals the nature of the localization effect of aromatic ring, especially the aromatic ring with di-substituted groups. The C atoms on aromatic ring may be influenced by the superimposition or the offset of two kinds of effects because different substituents have different degrees of conjugation effect and induction effect. It is difficult to determine the traditional localization effect, but multiphilicity descriptor can give accurate quantification parameters so that we can visually draw the final conclusion of active position on aromatic ring. The results showed that electron-withdrawing groups, such as $—NO_2$, $—CF_3$, $—COCF_3$, $—COOCH_3$, and $—COOCF_3$ could enhance the activity of electrophilic acylation at 2-position. The 4-halogen group also has the low electrophilic acylation reaction activity. The 4-carboxy compounds decreased the electrophilic acylation reactivity at 2-position, but the trifluoroacyl group increased the electrophilic acylation reactivity at 2-position. The 4-methyl group also greatly reduced the electrophilic acylation reactivity at 2-position, but the 4-methoxy group hardly undergoes the electrophilic acylation at 2-position.

In this paper, 4-substituted anilines and their amide compounds were studied and the active sites of electrophilic substitution reaction on benzene ring were obtained by quantum chemistry calculations. The possibility of Friedel-Crafts electrophilic substitution reaction at 2-position was discussed. In addition, the accuracy of multiphilicity descriptor was confirmed by the synthesis of partial compounds. For the first time, Friedel-Crafts acylation was carried out by microwave method and the synthesis of 4-substituted $—CF_3$ was reported.

Electronic Supplementary Material

Supplementary material is available in the online version of this article at http://dx.doi.org/10.1007/s40242-017-7112-z.

References

[1] Padmanabhan J., Parthasarathi R., Elango M., Subramanian V., Krishnamoorthy B. S., *J. Phys. Chem.*, **2007**, *111*(37), 9130

[2] Parr R. G., Yang W. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*(106), 4049

[3] Fukui K., *Science*, **1987**, *218*(4574), 747

[4] Ayers P. W., Levy M., *Theoretical Chemistry Accounts*, **2000**, *103*(3), 353

[5] Parr R. G., *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional View*, CRC Press, Boca Raton, **2009**

[6] Chattaraj P. K., Roy D. R., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*(9), 46

[7] Geerlings P., Proft D. F., Langenaeker W., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*(5), 1793

[8] Liu S. B., *Acta Phys.-Chim. Sin.*, **2009**, *25*(3), 590

[9] Parr R. G., Szentpaly L. V., Liu S. J., *Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*(2), 1922

[10] Chattaraj P. K., Sarkar U., Roy D. R., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2065

[11] Koopmans T. A., *Physica*, **1933**, *1*(1), 104

[12] Ayers P. W., Parr R. G., Pearson R. G., *J. Chem. Phys.*, **2006**, *124*(19), 194107

[13] Parr R. G., Bartolotti L. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*(14), 3801

[14] Zhang Y., Yang W., *Theoretical Chemistry Accounts*, Springer, Berlin, **2000**, 346

[15] Gyftopoulos E. P., Hatsopoulos G. N., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1965**, *60*, 786

[16] Yang W. T., Zhang Y. K., Ayers P. W., *Phys. Rev. Lett.*, **2000**, *84*(22), 5172

[17] Yang W., Mortier W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*(19), 5708

[18] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., MontgomeryJ. A. Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N. J., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian* 09, *Revision A*.1, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**

[19] Wang D., *Synthesis Progress of Nizofenone Fumarate*, CN 103613548A, **2014**

[20] Cortés E. C., Martínez I. E., Mellado O. G., *J. Heterocyclic Chem.*, **2002**, *39*(6), 1189

[21] Cook J., Huang S. M., Edwankar R., Namjoshi O. A., Wang Z. J., *Selective Agents for Pain Suppression*, US20100317619A, **2010**

http://www.ixueshu.com

Journal of Comparative Chemistry 比较化学, 2017, 1(1), 1-2
Published Online October 2017 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/cc
https://doi.org/10.12677/cc.2017.11001

《比较化学》创刊词

——用比较思维 圆成功梦想

金秋十月，百鸟齐鸣，花果飘香；微风习习，天空蔚蓝，偶尔飘过一两朵白云，有的仿佛一条盘龙，有的犹如一只雄鹰，有的好似一艘航空母舰，还有的近乎……，它们都在喜迎佳节的来临，这样的比较关联真的很富有意义。我们在喜乐盈杯庆祝国庆 68 周年之际，上帝又给大家带来了意外惊奇，国际学术期刊《比较化学》诞生了！特致以热烈祝贺！

比较关联是认识事物、发现规律的科学方法。在哲学上，是确定事物之间相同点和相异点的思维方法；在科学上，是既要研究事物之间的共同点，又要分析事物之间不同点，在化学研究中，常常要根据实验的异同来寻求科学的结论；在实际工作上，比较关联使我们对研究对象的认识不再是孤立零碎的，而是全面系统的，从而获取科学的发现。

早在 20 世纪 80 年代初期，胡文祥就开始蕴育比较学与比较化学思想。1987 年，正在中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位的胡文祥以“比较学与比较化学”为题在上海生命科学学术交流会上做了大会报告，并荣获一等奖，《上海科技报》对此做了报道。2003 年，中央电视台“国防时空”栏目又专门报道了胡文祥教授创立的“比较化学”。随着科技的迅速发展，胡文祥教授研究工作的深入以及相关背景知识的积累与丰富，2013 年化学工业出版社出版了胡文祥教授等所著的《比较化学—构筑量子化学通向分子药学的桥梁》，这标志着比较化学这一学科逐渐独立成熟起来。

许多伟大先驱用比较关联的方法发现了科学定律。例如牛顿将苹果下落与月亮绕地球运转关联起来，发现了万有引力定律。赢得了“电学之牛顿”称誉的法国科学家安培从小读过一篇关于音乐与数学的谐调关系的文章(和谐学涉及规律性和联系性)，对他日后的科学思想和实践产生了巨大影响，他对自然现象之间的关联产生兴趣，使他成了首先认识到电力与磁力之间的科学家之一。德国理论物理学家赫尔曼·哈肯博士发现从普通光到激光的转变与水从液态转变为水蒸气等热力学相变非常相似，都由同一类型的序参量方程所描述，从而创立了协同论(学)。伟大的理论物理学家麦克斯韦从光与电磁波传播速度相同，大胆猜测光是一种电磁波，从而创立了光的电磁波理论。达尔文将生物界与马尔萨斯《人口论》中关于优胜劣汰的思想进行比较，创立了“物竞天择，适者生存”的生物进化学说。俄国化学家门捷列夫把每一种元素的主要性质和原子量写在一张小卡片上，反复比较它们的性质，作出了系统的分类，终于发现了元素周期律。英国著名化学家和物理学家克鲁克斯是化学元素铊的发现者和辐射计的发明者，他还发现和研究辐射效应等，为后来 X 射线和电子的发现提供了基本实验条件。遗撼的是，如果他通过比较而进一步深入研究，他可能就是 X 射线的第一个发现者。他错过了一项重大科学发现的机会，后来他一直为此后悔不已。

这些事实，特别是科研实践更让胡文祥教授认识到：比较的起因是问题，没有问题也就无从确定比较的对象，但有了问题并不就能进行比较，必须具有丰富的知识背景。科学发展史上许多最伟大的成就，都是自觉或不自觉地应用了比较学思想。组合凝集智慧，比较成就伟业。比较可以生奇谋，比较可以出良策，比较可以增智慧，比较可以寻规律，比较可以催创新，比较可以添精彩。我国社会主义建设及改革开放各个时期所取得的

历史性成果，如从神舟飞天到“蛟龙”探海，从北斗导航到三峡发电，从嫦娥奔月到蛋白重组，从巡航导弹到航空母舰，从人工智能到分子设计，无一不体现了高科技大工程领域的组合集成和比较创新。

比较学是一个庞大的学科群，其中比较化学仍是一个较大的学科群，任何一本书都是固化了的知识，也难以穷尽其内容，尤其是比较化学在不断得到应用发展。为与比较化学发展需求相适应，并能连续不断地记录比较化学的成果，胡文祥教授为比较化学呐与喊，替比较化学鼓与呼。在汉斯出版社的大力支持下，创立了《比较化学》学术期刊，其旨在积极运用比较学与比较化学，大力推广组合学与组合化学，为产生相关新思想、创立新理论、发明新技术、建立新方法、制造新工具、构建新模型、合成新物质、研制新产品搭架学习探索、学术交流和分享成果的新载体，为科研人开始相关新的追求、播下新的希望、放飞新的梦想、翻开新的一页、写下新的篇章、创造新的辉煌提供新平台。

我们坚信，只要我们开拓进取，努力拼搏，上下求索，刚刚打开扉页的《比较化学》这个幼苗在大家的浇灌和精心培植下，必将大有作为一一搭登山之梯，圆成功梦想。我们衷心地祝愿她的明天会更加美好!

Advances in Environmental Protection 环境保护前沿, 2017, 7(2), 170-179
Published Online April 2017 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/aep
https://doi.org/10.12677/aep.2017.72025

Pretreatment of Soil Sample—Microwave Digestion

Ting Gao[1,2], Xuanping Yang[1], Wenxiang Hu[2*]

[1]Beijing Xianghu Science and Technology Development Co., LTD, Beijing
[2]Jingdong Xianghu Laboratory of Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
Email: *huwx66@163.com

Received: Apr. 12th, 2017; accepted: Apr. 27th, 2017; published: Apr. 30th, 2017

Abstract

The soil samples were digested by one-time microwave digestion method, and the better digestion condition was found. The results showed that the digestion effect of nitric acid - hydrochloric acid - hydrofluoric acid system and nitric acid - hydrogen peroxide - hydrofluoric acid system were the same when the soil sample was 0.1000 g. The former method was better than the latter one when the soil sample was 0.1500 g. Therefore, it was recommended to choose the nitric acid - hydrochloric acid - hydrofluoric acid system in soil microwave digestion. The higher the purity of the acid, the better the accuracy of the test.

Keywords

Microwave Digestion, Soil, Sample Pretreatment, Xianghu Microwave Digestion Instrument

土壤样品前处理——微波消解研究

高　婷[1,2]，杨萱平[1]，胡文祥[2*]

[1]北京祥鹄科技发展有限公司，北京
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄实验室，北京
Email: *huwx66@163.com

收稿日期：2017年4月12日；录用日期：2017年4月27日；发布日期：2017年4月30日

摘　要

采用微波消解的办法，对土壤样品进行一次性消解处理，以期找到较优消解条件，将土壤消解完全。结果发现土壤称样量0.1000 g时，用硝酸－盐酸－氢氟酸体系和硝酸－过氧化氢－氢氟酸体系消解效果相

*通讯作者。

文章引用: 高婷, 杨萱平, 胡文祥. 土壤样品前处理——微波消解研究[J]. 环境保护前沿, 2017, 7(2): 170-179.
https://doi.org/10.12677/aep.2017.72025

同，土壤称样量0.1500 g时，前者消解效果较后者好，所以在进行土壤微波消解时建议优先选择硝酸-盐酸-氢氟酸体系。为了检测的准确性酸的纯度越高越好。

关键词

微波消解，土壤，样品前处理，祥鸽微波消解仪

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

土壤作为农业生产的主要载体和生态环境的重要组成部分，其质量好坏很大程度上决定了农业产品质量的高低，其质量的优劣是目前评定无公害农产品、绿色农产品或者有机农产品的必要条件。土壤重金属污染问题也已成为日益严重的生态问题。

分析土壤中重金属的检测是尤为重要的项目，特别是样品的前处理更是至关重要的环节。早些年世界各国进行土壤背景值调查中采用了不同的分解土样方法。例如：日本用 HNO_3-H_2SO_4-$HClO_4$ 法[1]，美国用 HCl-HNO_3 法，英国用 HNO_3 法[2]，其他许多国家用热王水提取[2]。当时齐文启等人就提出用 HCl-HNO_3-HF-$HClO_4$ 的全消解法处理土样，与前面几种办法相比，全消解法在分解土样时比较平静，且蒸发温度高，能有效地分解有机物和矿物晶格。这种办法一直沿用许久[3]-[12]，后又有人尝试过用王水水浴溶样[13]，较全消解体系降低了成本，提高了效率。但这些方法一般是在电热板上使用聚四氟乙烯坩埚加热进行样品的消解，整个操作过程比较繁琐，温度不易控制，溶液易溢出，坩埚易变形等。

自上世纪八十年代微波技术逐渐引起人们的重视后，它的应用也越来越广。微波加热是能量直接作用于被加热物质，利用被加热物质的极性分子，在微波电磁场中快速转向及定向排列，从而产生撕裂和相互摩擦而发热，样品因微波的作用其表面层不断地搅动破裂，不断地产生新鲜表面与酸反应，促使样品迅速消解。利用微波的特性，在分析化学中使用微波作为热源分解试样，可以得到较目前常规的加热消解方法更快、 更好的效果。而且，通常微波消解试样是与密闭增压溶样结合起来的，这就使微波消解技术具备了一些独特的优点。首先，可以迅速有效地分解试样，缩短溶样时间。其次，试剂用量少，一般只需几毫升。第三，试样在消解过程中的损失和交叉污染的可能性大大降低。另外，能耗降低，易于实现自动操作，同时可减少常规消解酸雾对环境的污染[14]。

我国国家标准多采用混酸完全消解的方法[15]，如国家标准方法 GB/T17140 和 GB/T17139 等[16] [17] [18]。近年来，微波消解技术在土壤前处理中得到广泛的利用，北京祥鸽科技发展有限公司自主研发的祥鸽系列微波消解仪自上市以来，受到农业部和环保部及各省市等相关企事业的一致好评，为了方便用户使用祥鸽系列消解仪器进行土壤消解，本文摸索了一系列消解条件，找到了较好的微波消解实验方法。实验表明，用本仪器进行土壤消解实验方便快捷，进一步减少了酸的用量，保护环境、减少成本的同时，消解效果也很好，消解的很完全。

2. 材料与方法

2.1. 供试仪器与试剂

试剂：硝酸、盐酸、双氧水、氢氟酸，去离子水。前期实验用土壤为京东燕郊开发区北边随机取样

土壤，115℃烘箱干燥后，研磨，过 100 目筛。

仪器及简介：XH-800B 智能温压双控微波消解仪(见图 1)，或 XH-800C 电脑双控微波消解仪。

2.2. 实验方法

2.2.1. 第一次实验

称取 0.2000 g 土壤样品于聚四氟乙烯消解罐中，依次加入硝酸 5 mL，盐酸 2 mL，双氧水 2 mL，摇匀，于室温下放置 0.5 h。然后将其放入外罐中，拧紧盖子，放入消解仪中，按照表 1 条件进行微波消解，待温度降到 50℃，压力小于 0.1 时，拧开盖子取出消解罐，将里面的溶液摇匀倒出，静置片刻观察溶液颜色及残渣情况。

实验结果：见图 2。均未消解完全，溶液颜色为黄色，且残渣很多，图中白色溶液为空白试剂对照。

Figure 1. XH-800B brief introduction of intelligent temperature and pressure dual-control microwave digestion instrument

图 1. XH-800B 智能温压双控微波消解仪简介

Figure 2. The first digest results

图 2. 第一次消解结果

Table 1. Microwave digestion device digestion system conditions
表 1. 微波消解仪消解系统条件

操作步骤	工作时间(min)	工作温度(℃)	压力上限(MPa)	功率(W)
1	10	120	6	1000
2	5	120	6	1000
3	10	160	6	1000
4	5	160	6	1000
5	10	180	6	1000
6	8	180	6	1000
7	10	200	6	1000
8	30	200	6	1000

注：1.3.5.7 为升温时间；2.4.6.8 为保温时间。

2.2.2. 第二次实验

根据文献报道[19] [20] [21] [22] [23]，选择十种不同的酸体系进行筛选最优的消解条件，实验操作同2.2.1，仪器条件见表 2。消解方法及消解结果评价见表 3，消解实验结果见图 3。

实验结论：据相关研究人员给出的指导意见，五号和六号是消解完全的。三号、四号、七号、八号颜色较其他的深些，除八号略有一点灰白残渣外，其他都没有残渣，是否消解完全需要进一步的验证。

2.2.3. 第三次实验

选用第二次实验结果得到 HNO_3、HF 体系和 HNO_3、HCl、H_2O_2 两个体系进行实验仪器条件的筛选。并第三次实验时加入 HNO_3、HCl、HF 体系空白对照，以确定空白对照溶液的颜色。

第三次实验操作同上，仪器条件同 2.2.2，消解方法及消解结果评价见表 4，消解结果见图 4。

实验结论：① 通过对 HNO_3、HCl、HF 体系空白对照发现酸体系本身的颜色就是深黄色，所以这个体系也是可以将土壤消解完全的。

② 用 HNO_3、HF 体系不能将 0.1552 g 土壤消解完全，而 HNO_3、HCl、H_2O_2 体系可以，后者较前者的消解效果好些，用后者继续优化消解条件。

2.2.4. 第四次实验

选择 HNO_3、HF、H_2O_2 和 HNO_3、HCl、HF 两个体系进行实验仪器条件的优化。

第四次实验操作同上，按照表 5 仪器条件完成操作。消解方法及结果见表 6，消解结果见图 5。

实验结论：两个体系均将土壤消解完全，继续优化仪器条件。

2.2.5. 第五次实验

选择 HNO_3、HF、H_2O_2 和 HNO_3、HCl、HF 两个体系进行实验仪器条件的优化。

第五次实验操作同上，按照表 7 的仪器条件完成操作，消解方法及消解结果评价见表 8。消解结果见图 6。

2.2.6. 第六次实验

选择 HNO_3、HF、H_2O_2 和 HNO_3、HCl、HF 两个体系进行实验仪器条件的优化。

第六次实验操作同上，按照表 9 仪器条件完成操作。消解方法及消解结果评价见表 10。消解结果见图 7。

实验结论：两个体系均未能将土壤消解完全，但通过残渣情况看图 7 中 2 号消解效果更好一些。

Table 2. Microwave digestion instrument digestion system conditions
表 2. 微波消解仪消解系统条件

操作步骤	工作时间(min)	工作温度(℃)	压力上限(MPa)	功率(W)
1	10	120	6	1000
2	5	120	6	1000
3	10	160	6	1000
4	5	160	6	1000
5	10	180	6	1000
6	8	180	6	1000
7	10	200	6	1000
8	15	200	6	1000

Table 3. Digestion method and evaluation of digestion results
表 3. 消解方法及消解结果评价

消解方法	酸体系(mL)	土壤称量	消解液颜色	残渣颜色	消解评价
1	HNO_3(4)、HCl(4)、H_2O_2(2)	0.2 g	黄色	灰黑	不完全
2	HNO_3(6)、HCl(2)、H_2O_2(2)	0.2 g	黄色	灰黑	不完全
3	HNO_3(6)、HCl(2)、HF(2)	0.2g	深黄色	无残渣	待定
4	HNO_3(5)、HCl(3)、HF(2)	0.2 g	深黄色	无残渣	待定
5	HNO_3(6)、HF(2)、H_2O_2(2)	0.2 g	无色	无残渣	完全
6	HNO_3(6)、HF(4)	0.2 g	无色	灰白色	完全
7	HNO_3(5)、HCl(2.5)、HF(2.5)	0.2 g	深黄色	无残渣	待定
8	HNO_3(5)、HCl(2)、HF(3)	0.2 g	深黄色	灰白色	待定
9	HNO_3(5)、HCl(3)、H_2O_2(2)	0.2 g	黄色	灰黑色	不完全
10	HNO_3(5)、HCl(2)、H_2O_2(3)	0.2 g	黄色	灰黑色	不完全

Table 4. Digestion method and evaluation of digestion results
表 4. 消解方法及消解结果评价

消解方法	酸体系(mL)	土壤称量	消解液颜色	残渣颜色	消解评价
1	HNO_3(3)、HF(2)	0.1061 g	无色	无残渣	完全
2	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1065 g	无色	无残渣	完全
3	HNO_3(3)、HF(2)	0.1552 g	浅黄色	灰白	不完全
4	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1533 g	无色	无残渣	完全
5	HNO_3(3)、HF(2)	无	无色	无	
6	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	无	无色	无	
7	HNO_3(3)、HCl(1)、HF(1)	无	深黄色	无	

Table 5. Microwave digestion device digestion system conditions
表 5. 微波消解仪消解系统条件

操作步骤	工作时间(min)	工作温度(℃)	压力上限(MPa)	功率(W)
1	10	120	6	1000
2	5	120	6	1000
3	10	160	6	1000
4	5	160	6	1000
5	10	180	6	1000
6	15	180	6	1000

Table 6. Digestion method and evaluation of digestion results
表 6. 消解方法及消解结果评价

消解方法	酸体系(mL)	土壤称量	消解液颜色	残渣颜色	消解评价
1	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1023 g	无色	无残渣	完全
2	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1576 g	无色	无残渣	完全
3	HNO_3(3)、HCl(1)、HF(1)	0.1046 g	深黄色	无残渣	完全
4	HNO_3(3)、HCl(1)、HF(1)	0.1568 g	深黄色	无残渣	完全

Table 7. Microwave digestion device digestion system conditions
表 7. 微波消解仪消解系统条件

操作步骤	工作时间(min)	工作温度(℃)	压力上限(MPa)	功率(W)
1	10	120	6	1000
2	5	120	6	1000
3	10	160	6	1000
4	20	160	6	1000

Table 8. Digestion method and evaluation of digestion results
表 8. 消解方法及消解结果评价

消解方法	酸体系(mL)	土壤称量	消解液颜色	残渣颜色	消解评价
1	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1521 g	无色	灰黑	不完全
2	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1018 g	无色	无残渣	完全
3	HNO_3(3)、HCl(1)、HF(1)	0.1528 g	深黄色	灰白	不完全
4	HNO_3(3)、HCl(1)、HF(1)	0.1016 g	深黄色	无残渣	完全

Table 9. Microwave digestion device digestion system conditions
表 9. 微波消解仪消解系统条件

操作步骤	工作时间(min)	工作温度(℃)	压力上限(MPa)	功率(W)
1	10	120	6	1000
2	20	120	6	1000

Table 10. Digestion method and evaluation of digestion results
表 10. 消解方法及消解结果评价

消解方法	酸体系(mL)	土壤称量	消解液颜色	残渣颜色	消解评价
1	HNO_3(3)、HF(1)、H_2O_2(1)	0.1048g	浅黄色	灰白	不完全
2	HNO_3(3)、HCl(1)、HF(1)	0.1008g	深黄色	灰白	不完全

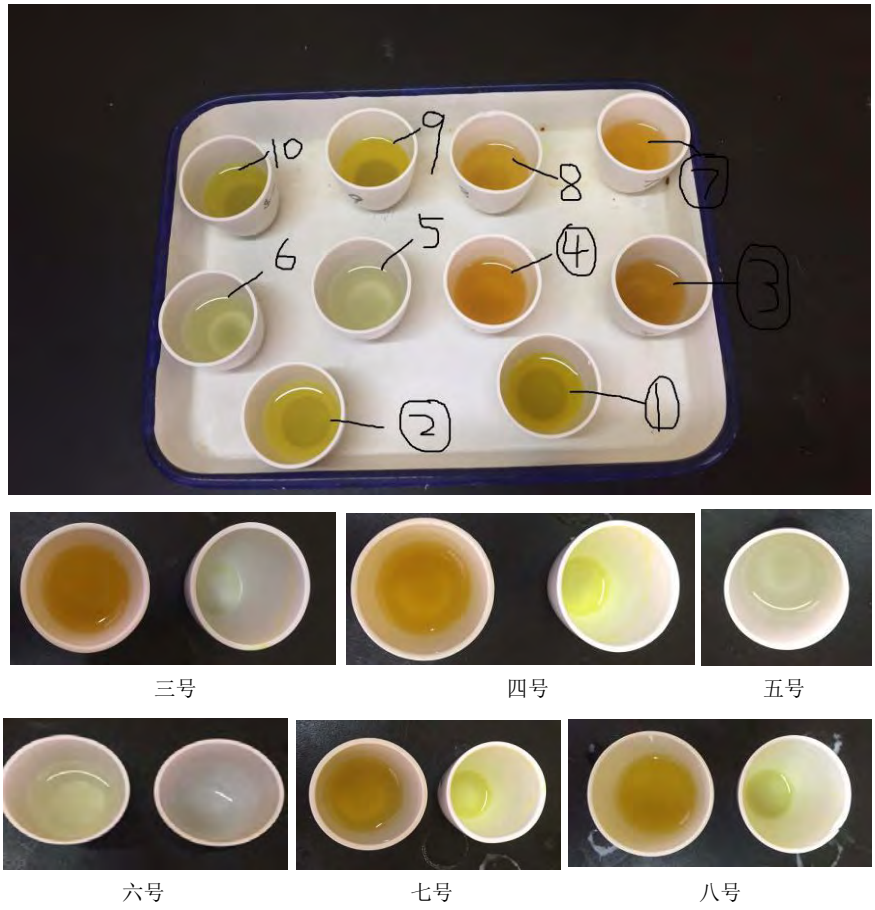


Figure 3. The second digestion results
图 3. 第二次消解结果

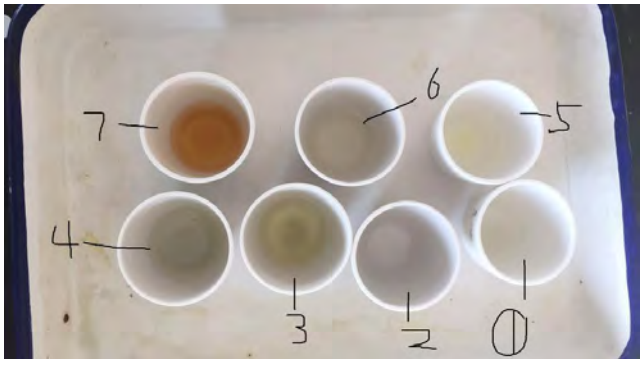


Figure 4. The third digestion results
图 4. 第三次消解结果

Figure 5. The fourth digestion results
图 5. 第四次消解结果

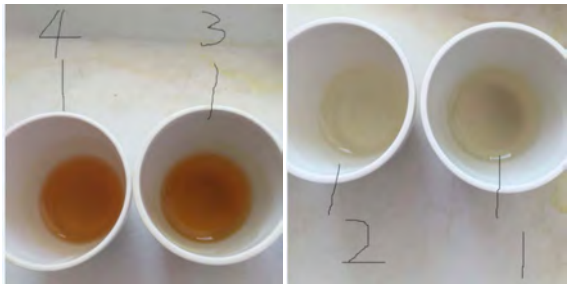


Figure 6. The fifth digestion results
图 6. 第五次消解结果

Figure 7. The sixth digestion results
图 7. 第六次消解结果

3. 实验结论

用本仪器进行土壤消解实验方便快捷，用酸量少，消解完全。通过多组实验对比，找到较优微波消解条件，具体操作如下。

将取样土壤置于 115℃烘箱干燥后，研磨，过 100 目筛。

XH-800B 智能温控微波消解仪共配有十个高压微波消解罐，任选一个聚四氟乙烯副罐作为空白对照罐，即只加入混酸不加土壤样品。

分别九次精密称取 0.1000 g 土壤样品于九个消解罐内罐中，依次加入硝酸 3 mL，盐酸 1 mL，氢氟酸 1 mL (或者硝酸 3 mL，氢氟酸 1 mL，双氧水 1 mL)，摇匀，将一片防爆膜置于副罐泄压阀内拧紧后，将内罐盖盖上，于室温下放置 0.5 h。然后将其放入 PEEK 消解外罐中，再盖上外罐盖子拧紧，放入祥鸽微波消解仪中，按照表 11 所列条件在消解仪上设置实验参数进行微波消解，完成后待温度降到 50℃，压力小于 0.1 MPa 时，先放气，再拧开外罐盖子取出消解罐，进行后续处理即可。

Table 11. Xianghu microwave digestion instrument experimental parameters of the soil
表 11. 祥鹄微波消解仪消解土壤的实验参数

操作步骤	工作时间(min)	工作温度(℃)	压力上限(MPa)	功率(W)
1	10	120	6	1000
2	5	120	6	1000
3	10	160	6	1000
4	20	160	6	1000

本实验研究中所用的土壤是在河北省三河市燕郊开发区北边采样的，为随机取样，非标准土壤样品。因我国土壤类型繁多，成土母质及成土过程差异很大，土壤样品的基质可能存在较大差异，若 160℃消解不完全可尝试再调高温度，温度上限详见仪器使用说明书。

在土壤样品微波消解实验过程中，发现氢氟酸对土壤能否消解完全起到至关重要的作用。参考文献方法[24]，为了减少溶剂对检测的影响，所用的酸的纯度至少也要优级纯。

这次实验尚未对消解液中重金属进行检测，微波消解实验条件的正交设计和均匀设计尚在进行中，其他相关研究工作也会继续进行。

参考文献 (References)

[1] 中国环境监测总站. 全国土壤环境背景值研究参考资料一[M]. 杨国治, 译. 北京: 中国环境监测总站, 1989: 125.

[2] 吴燕玉. 环境地球化学制图及应用[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1989: 68, 124-125.

[3] 常平, 王松君, 孙春华, 等. 电感藕合等离子体原子发射光谱法测定黄铁矿中微量元素[J]. 岩矿测试, 2002, 21(4): 304-306.

[4] 王松君, 常平, 王璞君, 等. 电感藕合等离子体原子发射光谱法测定黄铜矿中多元素[J]. 岩矿测试, 2004, 23(3): 228-230.

[5] 叶家瑜, 江宝林. 区城地球化学劫查样品分析方法[M]. 北京: 地质出版社, 2004: 119-125.

[6] 王松君, 常平, 王璞君, 侯天平, 侯悦. ICR-AES 测定闪锌矿中 9 种元素的方法[J]. 吉林大学学报(理学版), 2006, 44(6): 993-996.

[7] 岩石矿物分析编写组. 岩石犷物分析(第一分册)[M]. 第 4 版. 北京: 地质出版社, 2011: 290-293.

[8] 曹成东, 魏铁. 电感藕合等离子体－原子发射光谱法快速测定土壤中全硫[J]. 光谱实验室, 2010, 27(4): 1546-1548.

[9] 蒋天成, 刘守廷. ICP-AES 快速测定土壤中硫含量[J]. 光谱实验室, 2007, 24(2): 99-101.

[10] 李冰, 马新荣, 杨红霞, 何红蓼. 封闭酸溶-电感耦合等离子体原子发射光谱法同时测定地质样品中硼砷硫[J]. 岩矿测试, 2003, 22(4): 241-247.

[11] 查立新, 马玲, 刘洪青, 孙伟. 全谱直读电感耦合等离子体发射光谱法测定地球化学样品中的微量硫[J]. 光谱实验室, 2011, 28(5): 2679-2682.

[12] 温宏利, 马生凤, 马新荣, 等. 王水溶样-电感耦合等离子体发射光谱法同时测定铁铜铅锌硫化物中 8 个元素[J]. 岩矿测试, 2011, 30(5): 566-571.

[13] 刘玖芬, 刘晓煌, 赵正鹏, 刘淑亮. 王水溶样 ICP-AES 同时测定土壤样品中的铜铅锌铁锰钼和硫[J]. 光谱实验室, 2013, 30(2): 798-803.

[14] 金卫兵, 任玲娟. 微波消解技术及其在环境监测中的应用[J]. 科技信息, 2011, 1: 377-357.

[15] 国家环境保护局. GB15618-1995 土壤环境质量标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 1995.

[16] Charlesw, O.S., Everett, M., Mc Carthy, R., *et al*. (2003) A Comparative Study of Heacy Metal Concentration and Distribution in Deposited Street Dust in a Large and a Small Urban: Bi Mingham and Coventry, West Midlands, UK. *Environmental International*, **29**, 563-573. https://doi.org/10.1016/S0160-4120(03)00015-1

[17] 王京文, 徐文, 周航, 张莉丽. 土壤样品中重金属消解方法的探讨[J]. 浙江农业科学, 2007(2): 223-225.

[18] 李海峰, 王庆仁, 朱永官. 土壤重金属测定两种前处理方法的比较[J]. 环境化学, 2006(1): 108-109.

[19] 杜继伟. 微波消解-ICP-MS 测定土壤中的微量重金属元素[J]. 黑龙江环境通报, 2015, 39(1): 43-46.

[20] 孙秀敏, 雷敏, 李璐, 等. 微波消解-ICP-MS 法同时测定土壤中 8 种重(类)金属元素[J]. 分析试验室, 2014, 33(10): 1177-1180.

[21] 苏荣, 王晓飞, 洪欣, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定土壤中 10 种重金属元素[J]. 现代化工, 2015, 35(1): 175-177.

[22] 王敏, 赵冲厚, 李晴, 等. 微波消解-原子吸收分光光度法测定土壤中重金属的研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(16): 7128-7129, 7176.

[23] 汪小红, 叶有标, 葛小红, 吴小珍. 微波消解 ICP-MS 法同时测定土壤中的九种元素的探讨[J]. 海峡科技与产业, 2016(9): 108-109.

[24] 刘善江, 高利娟, 姚志东, 等. 微波消解法在制备土壤重金属统一测试溶液中的应用[J]. 现代仪器, 2008, 14(6): 25-27, 30.

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：http://www.hanspub.org/Submission.aspx
期刊邮箱：aep@hanspub.org

Synthesis of 9-Substituted Berberine Derivatives with Microwave Irradiation

HAN Xie[1,2], SHAO Kaiyuan[2] and HU Wenxiang[1,2,3*]

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430000, P. R. China;
2. Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing 101601, P. R. China;
3. Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing 100101, P. R. China

Abstract Hyperglycemia is frequently accompanying with hyperlipidemia. To explore the potent drugs with dual-activity and dual-site effects that could reduce blood glucose and blood lipid at the same time, fibrate group with lipid-lowering effect on the 9th position of berberine(BBR) was introduced using the drug design combination principle and the multi-target collaborative treatment method. Moreover, the molecular structure of BBR was modified, and six 9-substituted derivatives of BBR were designed and synthesized, among which, five compounds have never been reported before. In addition, the molecular structures of these derivatives were identified using liquid chromatography-mass spectrometry(LC-MS), ^{1}H nuclear magnetic resonance(^{1}H NMR) and ^{13}C NMR, respectively. Furthermore, the microwave irradiation experimental technique was applied in the synthesis reaction using the novel microwave synthesizer, which accelerated the reaction rate, enhanced the reaction yield, reduced the reaction by-products, and simplified the post-processing steps. In the meantime, the 9-position regioselective demethylation of BBR was explored through quantum chemical calculation during the synthesis of berberrubine. The computations were consistent with the experimental results, which contributed to deducing the mechanism of its selective methylation.

Keywords Berberine derivative; Microwave irradiation; Quantum chemistry; Regioselectivity

1 Introduction

At present, cardiovascular and cerebrovascular diseases accompanied by hyperglycemia, hyperlipidemia and hypertension(hereinafter referred to as three highs) have become the leading killers threatening the national health in China. An increasing number of hyperglycemia patients are accompanying with hyperlipidemia(about 0.2 billion), which has become a severe problem hindering the development of economic society. The Hygiene Department of China has attached high importance to such problem, and scientists are making great efforts to search for the effective therapeutics.

Berberine(BBR) is the major alkaloid existing in the Chinese herbal medicine CoptisRhizoma. Recent research has found that BBR and its derivatives display important pharmacological actions in diseases such as tumor, diabetes, cardiovasculardisease, hyperlipidemia, inflammation, bacterial and fungal infection, cerebral ischemic injury, Alzheimer's disease and osteoporosis[1]. In 2002, Yin *et al*.[2] compared the effects of BBR with those of metformin and troglitazone on reducing blood glucose *in vitro*, and verified that BBR could reduce blood glucose level in hepatocyte. In 2004, Kong *et al*.[3] verified through experiment that BBR could also lower the serum levels of triglyceride(TG), cholesterol(Ch) and low-density lipoprotein cholesterol(LDL-Ch), and its mechanism of action was distinct from those of the currently used statins lipid-lowering drugs. In 2007, Hu *et al*.[4] discovered that BBR had the physiological effect on alleviating insulin resistance.

In recent years, the effect of BBR on reducing blood glucose and lipid has been intensively studied. However, its poor solubility and poor gastrointestinal absorption have resulted in its low bioavailability through oral administration, thus limiting its clinical application. Fibrates are peroxisome proliferator activated receptor α(PPARα) agonist, which show high selectivity to PPARα. Fibrates are a class of classical lipid-lowering drugs, which can control the blood lipid level through reducing TG, total Ch(TCh) and LDL-Ch levels while increasing the high-density lipoprotein cholesterol(HDL-Ch) level. Meanwhile, it can be used to treat patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) accompanying with increased triacylglycerol level[5]. On the other hand, hyperglycemia patients are frequently accompanying with various degrees of hyperlipidemia symptoms, and vice versa. Therefore, a designed drug possessing the effects of lowering blood glucose and blood lipid will be more effective for treating diabetes. In recent years, extensive studies have been carried out in drug design using the drug design combination principle and the

*Corresponding author. Email: huwx66@163.com

Received December 25, 2017; accepted March 13, 2018.

Supported by the National Science and Technology Innovation Fund of China(No.09C26211100074) and the Beijing Municipal Government Special Fund, China(No.009-0753003).

© Jilin University, The Editorial Department of Chemical Research in Chinese Universities and Springer-Verlag GmbH

multi-target collaborative treatment method. Therefore, we preliminarily attempted to design drugs with multi-effect and multi-target to treat diabetes. In this paper, the combination principle was adopted based on the effect of BBR on reducing glucose and that of fibrates on lowering lipid, so as to synthesize a series of BBR derivatives containing the fibrate group and exerting the synergistic effect of both effective functional groups, thus improving the pharmacological effects.

The conventional heat source heating method is generally used in the synthesis of BBR derivatives. However, some synthetic steps require high temperature and long-term reaction, which frequently lead to incomplete reaction or the production of by-products that can hardly be removed, thus adding the difficulties in post-processing. In this paper, microwave irradiation was introduced to synthesize a series of BBR derivatives. Meanwhile, the 9-position regioselective demethylation of BBR was also illustrated using the quantum chemical calculations.

2 Experimental

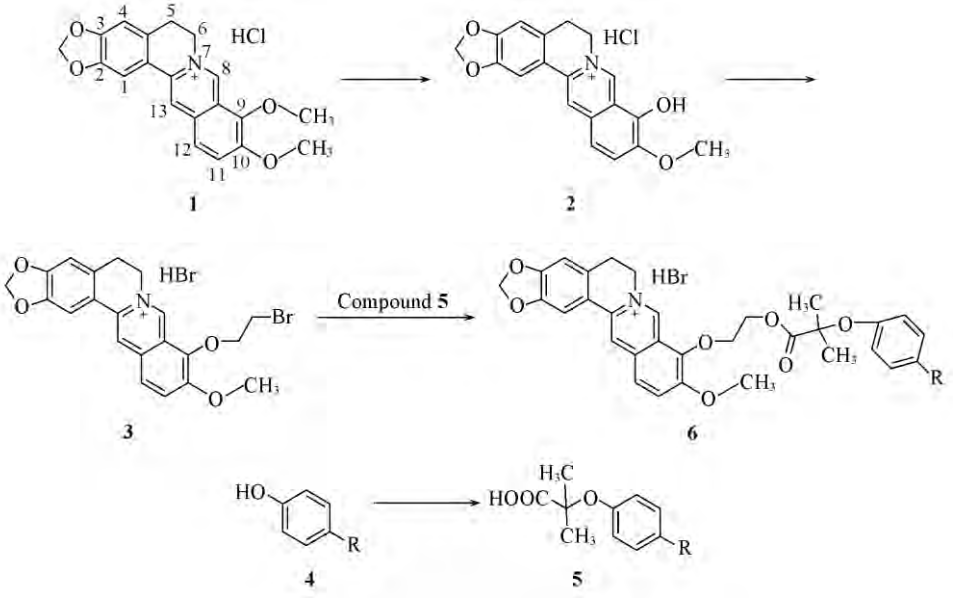
2.1 Reagents and Instruments

Berberine hydrochloride(BBR, Aladdin, purity≥95%, A. R. grade), anhydrous lithium chloride, anhydrous potassium carbonate(Aladdin, purity≥99%, A. R. grade), anhydrous *N*,*N*-dimethyl formamide(DMF, Aladdin, purity≥99.5%, A. R. grade). The remaining reagents were of CP grade.

The Computer Microwave Ultrasound Ultraviolet Combination Synthesizer(XH-300UL model, Beijing Xianghu Science and Technological Development Co., Ltd.), SHZ-D(III) circulating water vacuum pump(Henan Yuhua Instrument Co., Ltd.), melting point apparatus(Shanghai Precise Instrument Science and Technology Co., Ltd.), Intelligent Temperature Control Ultrasonic Instrument for Synthesis and Solvent Extraction(XH-2008D model, Beijing Xianghu Science and Technological Development Co., Ltd.), vacuum drying oven (Shanghai Yiheng Scientific Instrument Co., Ltd.), 500 MHz nuclear magnetic resonance spectrometer(AscendTM series, Bruker, Germany), and triple quadrupole liquid chromatography-mass spectrometer(LC-MS, 6400 series, Agilent), ultra performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometer(Dionex RSLC Ultimate 3000, maXis4G^{TM} UHR-TOF, Agilent).

2.2 Synthesis of BBR Derivatives

The synthetic route of the BBR derivates is shown in Scheme 1.



Scheme 1 Synthetic route of berberine derivatives

4a, **5**a, **6**a: R= —F; **4**b, **5**b, **6**b: R= —CF_3; **4**c, **5**c, **6**c: —NO_2; **4**d, **5**d, **6**d: —Cl; **4**e, **5**e, **6**e: —CH_3; **4**f, **5**f, **6**f: —OCH_3.

2.2.1 Synthesis of Berberrubine(2)

BBR(4 g), DMF(20 mL) and anhydrous lithium chloride (1.4 g) were added to the 100 mL three-necked flask, and the mixture was placed in the microwave reactor. Reaction was carried out under the power of 550 W, temperature of 160 °C, and reflux for 20 min. Subsequently, the mixture was cooled to room temperature upon the completion of reaction, then 50 mL of 0.1 mol/L diluted hydrochloric acid was added, and the mixture was placed in the refrigerator overnight. The mixed solution was filtered to obtain the reddish brown solid, which was then recrystallized in 95% ethyl alcohol to obtain 3.27 g red needle crystals of berberrubine(**2**), yield 85%, purity≥99.5%, m. p. 244.2—245.6 °C, LC-ESI-MS, *m/z*: calcd. for $C_{19}H_{16}NO_4^+$ $[M–Cl]^+$: 322.11; found: 321.9. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 9.89(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.08—8.06(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.67—7.66(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.16(s, 2H), 4.90—4.87(t, J=6.2 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.31(s, 1H), 3.20—3.17(t, J=6.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 150.0, 148.1, 146.3, 146.0, 144.9, 136.9, 132.9, 130.9, 125.9, 121.2, 120.2, 118.2, 118.0, 108.9, 105.8, 102.5, 57.5, 55.3, 27.0.

2.2.2 Synthesis of 9-O-2-Bromoethyl-BBR(3)

Berberrubine(**2**)(4 g), 1,2-dibromoethane(40 g), anhydrous potassium carbonate(6 g) and DMF(40 mL) were added to a

100 mL three-necked flask, and the mixture was placed in the microwave reactor. Reaction was carried out for 30 min at 70 °C under the power of 500 W. Then 80 mL of 0.1 mol/L diluted hydrochloric acid was added upon the completion of reaction, and the mixture was placed in the refrigerator overnight. The mixed solution was filtered to obtain the yellow solid, which was then purified using methyl alcohol/chloroform (volume ratio 1:15) column chromatography on silica gel to obtain 4.96 g yellow needle crystals of 9-*O*-2-bromoethyl-BBR (**3**), yield 85.2%, purity≥98%, m. p.＞300 °C. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{21}H_{19}BrNO_4^+$[M–Br]$^+$: 428.05; found: 427.7. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD), δ: 9.76(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.05—8.03(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.95—7.93(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.01(s, 2H), 4.84(s, 2H), 4.72(s, 1H), 4.66—4.64(t, *J*=5.75 Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 3.79—3.76(t, *J*=6 Hz, 2H), 3.18—3.16(t, *J*=6.5 Hz, 2H).

*2.2.3 Synthesis of 4-Substituted-phenoxyl-isobutyric Acids(**5**a—**5**f)*

NaOH(0.5 mol) and acetone(100 mL) were added to a 500 mL three-necked flask, followed by fierce stirring under room temperature. Subsequently, 0.1 mol of compounds **4**a—**4**f (4-substituted phenols) was added dropwise and the mixture was heated to reflux for 30 min. Trichloromethane/acetone mixed solution(10 mL/40 mL) was added later, followed by reflux for 3.5 h. The solvent was evaporated, and the remnant was diluted with 200 mL of distilled water and rinsed with dichloromethane until colorless. The water layer was collected, 5 mol/L hydrochloric acid was added until pH=1—2. The mixture was stored in the refrigerator overnight and filtered to obtain the crude products of **5**a—**5**f, which were recrystallized in petroleum ether to obtain the pure products.

Compound **5**a: a brown solid, m. p. 81—82 °C, LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{10}H_{11}FO_3$: 198.07; found: 196.9 [M–H]$^-$.

Compound **5**b: a yellow solid, m. p. 92—93 °C, LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{11}H_{11}F_3O_3$: 248.07; found: 246.8 [M–H]$^-$.

Compound **5**c: a light yellow solid, m. p. 120—121 °C, LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{10}H_{11}NO_5$: 225.06; found: 248.05 [M+Na]$^+$.

Compound **5**d: a red-brown solid, m. p. 118—119 °C, LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{10}H_{11}ClO_3$: 214.04; found: 212.9 [M–H]$^-$.

Compound **5**e: a light yellow solid, m. p. 72—73 °C, LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{10}H_{14}O_3$: 194.09; found: 192.9 [M–H]$^-$.

Compound **5**f: a white solid, m. p. 57—58 °C, LC-ESI- MS, *m/z* calcd. for $C_{10}H_{14}O_4$: 210.09; found: 233.10 [M+Na]$^+$.

*2.2.4 Synthesis of 9-{4-[2-(4-Substituted-phenoxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-O-BBR Hydrobromates(**6**a—**6**f)*

9-{4-[2-(4-Fluorophenoxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-*O*-BBR hydrobromate(**6**a): 0.01 mol of compound **3** was dissolved in 100 mL of DMF in a 250 mL three-necked flask, followed by addition of 0.011 mol of compound **5**a and 0.011 mol of triethylamine. The mixture was placed in the microwave reactor, and the temperature and microwave power were set. The parameter settings are shown in Table 1. The reaction was initiated and the reaction endpoint was monitored through thin layer chromatography(TLC). Diluted hydrochloric acid(200 mL, 0.1 mol/L) was added to the resultant mixture after cooling, and the mixture was then preserved in the refrigerator overnight and filtered. The resultant solid was recrystallized in 95% ethyl alcohol to obtain the yellow needle crystals of **6**a. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{31}H_{29}FNO_7^+$[M–Br]$^+$: 546.19; found: 546.19. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ: 10.31(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.92—7.90(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.71—7.70(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.80—6.79(m, 5H, ArH), 6.07(s, 2H), 5.17(s, 2H), 4.89—4.87(t, *J*=4.2 Hz, 2H), 4.80—4.78(t, *J*=4.2 Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.28(s, 2H), 1.67(s, 6H). ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 172.9, 158.4, 150.0, 149.8, 147.7, 145.2, 142.2, 137.4, 132.9, 130.5, 126.6, 126.5, 123.6, 123.5, 121.4, 121.4, 121.3, 120.3, 120.2, 115.6, 115.4, 108.4, 105.4, 102.1, 79.3, 71.7, 64.6, 57.0, 55.2, 26.2, 24.6.

Table 1 Microwave synthetic reaction results of 9-{4-[2-(4-substituted-phenoxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxhy}-*O*-BBR

Compound	Microwave power/W	Microwave effective irradiation time/min	Reaction temperature/°C	Yield*(%)
6a	500	20	50	None
			60	23
			70	75
6b	500	20	50	None
			60	18
			70	80
6c	500	20	50	None
			60	17
			70	62
6d	500	30	50	None
			60	26
			70	72
6e	500	35	70	None
			80	Trace
			90	56
6f	500	35	70	None
			80	Trace
			90	53

* The above reaction yields were calculated based on the real yields after recrystallization.

9-{4-[2-(4-Trifluoromethy-lphenoxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-*O*-BBR hydrobromate(**6**b): the synthetic steps were the same as those of compound **6**a, the raw material was compound **5**b and the faint yellow solid of compound **6**b was finally obtained. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{32}H_{29}F_3NO_7^+$ [M–Br]$^+$: 596.19; found: 596.19. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 9.80(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.18—8.16(d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.98—7.97(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.48—7.46(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 6.83—6.81(d, *J*=9 Hz, 2H), 6.19(s, 2H), 4.93—4.90(t, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.68—4.66(m, 2H), 4.52—4.50(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.22—3.19(t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.67(s, 6H). ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 172.6, 157.8, 149.9, 149.8, 147.7, 145.2, 142.3, 137.4, 132.9, 130.5, 126.6,

126.6, 126.5, 125.3, 123.6, 123.2, 122.1, 121.8, 121.4, 120.3, 120.3, 118.3, 108.4, 105.4, 102.1, 79.1, 71.8, 64.8, 57.0, 55.2, 26.3, 24.8.

9-{4-[2-(4-Nitrophenoxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-*O*-BBR hydrobromate(**6**c): the synthetic steps were the same as those of compound **6**a, the raw material was compound **5**c and the faint yellow solid of compound **6**c was finally obtained. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{31}H_{29}N_2O_9^+$[M–Br]$^+$: 573.19; found: 573.09. ^{1}H NMR(500 MHz, MeOD), δ: 9.62(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.09—8.07(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.94—7.93(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.84—7.82(d, *J*=9 Hz, 2H), 7.67(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.77—6.75(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.15(s, 2H), 4.89—4.84(m, 2H), 4.76—4.74(m, 2H), 4.67—4.66(m, 2H), 4.09(s, 3H), 3.28—3.25(t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.66(s, 6H). ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 172.3, 160.3, 149.9, 149.8, 147.7, 145.1, 142.2, 141.0, 137.4, 132.9, 130.6, 126.6, 125.3, 123.5, 121.3, 120.3, 120.2, 117.7, 108.4, 105.4, 102.1, 79.7, 71.7, 65.0, 57.0, 55.2, 26.3, 24.8.

9-{4-[2-(4-Chlorophen-oxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-*O*-BBR hydrobromate(**6**d): the synthetic steps were the same as those of compound **6**a, the raw material was compound **5**d and the yellow solid of compound **6**d was finally obtained. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{31}H_{29}ClO_7^+$ [M–Br]$^+$: 562.16; found: 562.16. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 9.78(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.20—8.18(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.98—7.96(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.14—7.12(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 6.69—6.68(d, *J*=9 Hz, 2H), 6.18(s, 2H), 4.90—4.88(t, *J*=6 Hz, 2H), 4.65—4.64(m, 2H), 4.55—4.54(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.20—3.18(t, *J*=6 Hz, 2H), 1.66(s, 6H). ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 172.8, 153.5, 149.9, 149.7, 147.6, 145.1, 142.2, 137.3, 132.9, 130.4, 128.9, 126.4, 125.9, 123.6, 121.3, 120.7, 120.3, 120.2, 108.3, 105.4, 102.1, 79.1, 71.7, 64.7, 57.0, 55.2, 26.2, 24.7.

9-{4-[2-(4-Methylphen-oxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-*O*-BBR hydrobromate(**6**e): the synthetic steps were the same as those of compound **6**a, the raw material was compound **5**e and the yellow solid of compound **6**e was finally obtained. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{32}H_{32}O_7^+$[M–Br]$^+$: 542.22; found: 542.19. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 9.76(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.20—8.18(d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.97—7.96(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.88—6.86(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.55—6.53(m, 2H), 6.18(s, 2H), 4.87—4.84(t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.64—4.62(m, 2H), 4.57—4.56(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.18—3.15(t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 1.43(s, 6H). ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 173.7, 152.8, 150.5, 150.3, 148.2, 145.6, 142.8, 137.9, 133.5, 131.7, 131.0, 130.0, 127.1, 124.1, 122.0, 120.9, 120.7, 119.7, 108.9, 105.9, 102.6, 79.1, 72.3, 65.0, 57.6, 55.7, 26.8, 25.3, 20.5.

9-{4-[2-(4-Methoxyphenoxyl)-2-methyl propionic acid]-ethoxy}-*O*-BBR hydrobromate(**6f**): the synthetic steps were the same as those of compound **6**a, the raw material was compound **5**f and the yellow solid compound **6**f was finally obtained. LC-ESI-MS, *m/z* calcd. for $C_{32}H_{32}O_8^+$[M–Br]$^+$: 558.21; found: 558.20. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 9.80(s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.20—8.18(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.98—7.96(d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.65—6.64(m, 4H, ArH), 6.18(s, 2H), 4.88—4.86(t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.63—4.62(m, 2H), 4.59—4.58(m, 2H), 4.08(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.18—3.15(t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.43(s, 6H). ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO), δ: 173.1, 154.7, 150.0, 149.7, 148.0, 147.5, 145.2, 142.1, 137.1, 132.9, 130.3, 126.3, 123.6, 121.4, 121.4, 120.9, 120.2, 120.2, 114.2, 114.1, 108.3, 105.4, 102.0, 79.2, 71.7, 64.5, 57.0, 55.2, 55.1, 26.2, 24.7.

All the spectra of the compounds are shown in the Electronic Supplementary Material of this paper.

3 Results and Discussion

3.1 Theoretical Prediction of the Regioselective Demethylation of BBR

There are methoxy groups on the 9th and 10th positions of BBR, which allow for the demethylation reaction. Therefore, the density functional theory(DFT)/B3lyp/6-31g++(*d*,*p*) base cluster in Gaussian 09 software[6], as well as the natural bond orbital(NBO) for structural optimization and ground state energy calculation, was employed to explore the site of demethylation from the point of view of quantum chemistry. Related data were obtained at last. On this basis, NBO population analysis on BBR was carried out; meanwhile, the nucleophilic fukui function f^+ and NBO Wiberg bond index were calculated. The results of quantum chemical calculations of BBR are shown in Table 2, and its molecular model is presented in Fig.1. The data of quantum chemical calculation are shown in the Electronic Supplementary Material of this paper.

Table 2 Results of calculations of 9-position(23C) and 10-position(28C)

Atom	NBO population	f^+(Nucleophilic condensed Fukui function)	Wiberg bond order(NBO)
O31	–0.54581	0.02653	—
O32	–0.52945	0.01116	—
O31—C40	—	—	0.8625
O32—C33	—	—	0.8823

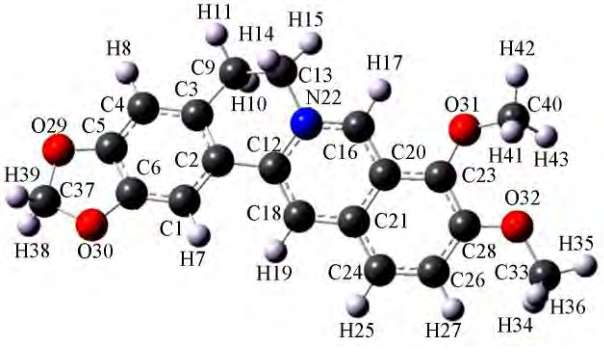
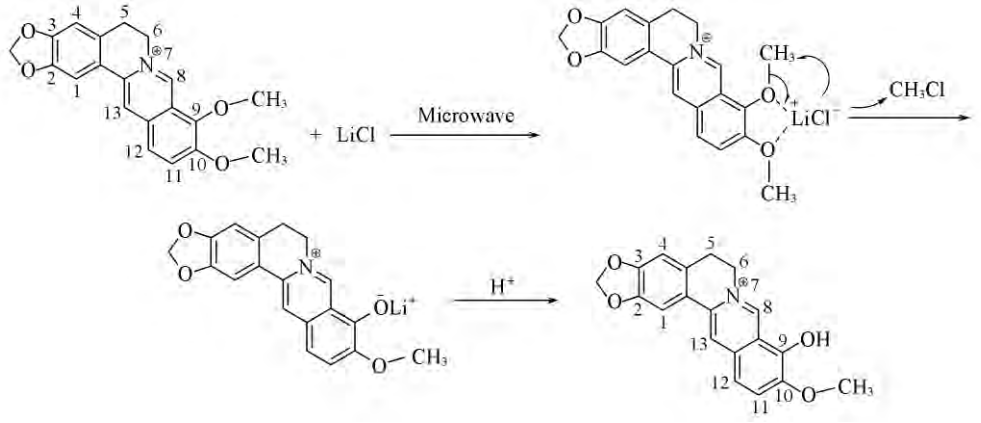


Fig.1 Molecular model of berberine calculated by Gaussian 09

As could be observed from the NBO population analysis results, the electronic cloud density of 9-(O31)(–0.54581) was higher than that of 10-(O32)(–0.52945); moreover, the Fukui function value f^+O31(0.02653) was greater than that of f^+O32(0.01116), predicting that O31 is more likely to be attacked by electrophilic reagent. At the same time, the NBO

bond order results suggested that O31—C40 bond order was smaller than that of O32—C33, revealing that O31—C40 bond is more likely to fracture. In other words, the demethylation site of BBR occurred at the methoxy group of C9 atom of BBR, which is consistent with the structure reported in literature[7]. Our experimental results also verified such conclusion, indicating that it is feasible to predict the regioselectivity of chemical reaction using quantum chemical theoretical calculation.

Furthermore, we speculated the mechanism of regioselective demethylation of BBR under microwave irradiation condition on this basis, as shown in Scheme 2.



Scheme 2 Regioselective demethylation mechanism of BBR

Oxygen atoms on two adjacent methoxy groups of BBR are subject to the electrophilic attack by the lithium ion to form the transition state. Quantum chemical calculation suggests that, the C—O bond on the methoxy group connecting with C9 is more likely to rupture, and the electrons transfer rapidly from O—CH_3 bond to O—Li bond under the microwave irradiation. Finally, the electrons bind with the hydrogen ions provided by the system to form the berberrubine, thus completing the C9-methoxy demethylation process.

3.2 Chemical Synthetic Reaction Under Microwave Irradiation

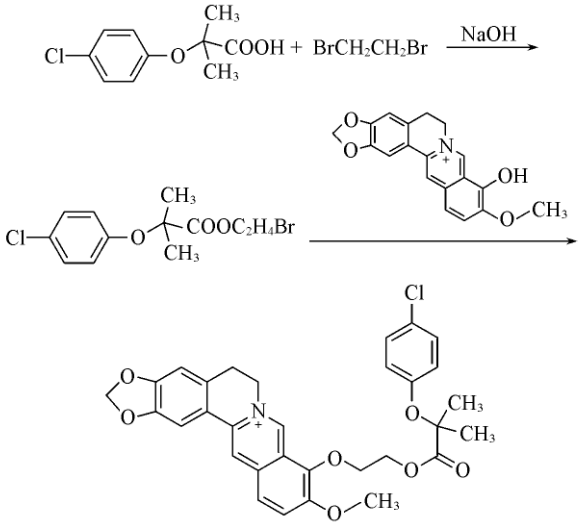
The microwave irradiation synthetic method was adopted in all steps in the chemical synthesis in this paper, except for 4-substituted benoxylisobutyric acids(**5**a—**5**f), which were synthesized using conventional heating method.

The transformation of berberrubine(**2**) from BBR is generally carried out using conventional heating method. In brief, BBR is heated to lysate under vacuum condition[8], but such method is associated with long reaction time(1—2 h) and is strict with vacuum. In addition, berberrubine synthesized using microwave method has been reported in literature. For instance, in 2002, Biswanath *et al*.[9] first proposed to synthesize berberrubine through microwave method in the aluminium oxide bath. In 2010, Zhang *et al*.[10] synthesized berberrubine by directly placing BBR into the microwave oven at the power of 600 W for 5 min. In 2014, Liu *et al*.[11] employed DMF as the reaction medium to nthesize berberrubine under the microwave power of 400 W with a reaction time of 15 min. However, BBR had not been completely converted, and great amounts of by-products were generated. Therefore, the methyl alcohol/ trichloromethane system were adopted for column chromatography purification in post-processing, which is time-consuming, complicated in operation and results in low practical yield. In this experiment, lithium chloride was introduced as the catalyst according the method reported in literature[11], so as to achieve more complete reaction. In addition, the microwave power of 550 W and reflux reaction of 20 min were also adopted. The post-processing procedure that we used(recrystallization in 95% ethyl alcohol) was relatively simple, which provided berberrubine with high purity and high yield(up to 85%). The reaction mechanism is shown in Scheme 2.

9-*O*-2-Bromoethyl-BBR(**3**) is an important intermediate in the structural modification and synthesis of BBR derivatives, which can be used for further derivation. Its derivatives can serve as novel potent DNA binding agents, showing anti-inflammatory activity and anti-tumor effect, and can be used as enzyme inhibitors. Meanwhile, it can also be used to treat Alzheimer's Disease, and serve as the stable ligand of G-quadruplexes in telomere DNA[12—18]. The existing synthetic methods of compound **3** reported in literature mainly adopt conventional heating method[12,13,17,18], which is associated with long reaction time, low yield, great amounts of by-products and difficult post-processing. This paper adopted the microwave irradiation method to synthesize 9-*O*-2-bromoethyl-BBR, with DMF as the reaction solvent. Comparatively, this method is associated with the advantages of short reaction time(30 min), few by-products, easy post-processing, and high yield(up to 85%). Compound **3** contains the active halogen group, which can react with multiple chemical groups to obtain a series of derivatives.

The synthesis of compound **6**d has been reported before[19] based on the reaction of clofibrate with dibromoethane, followed by the reaction of their product with berberrubine to finally obtain the product(Scheme 3). However, we discovered that the produced bromide was likely to produce the coupling product of two clofibrates connected with dibromoethane (Fig.2), which could hardly be separated, thus adding the difficulties in post-processing. Therefore, we attempted to react berberrubine with dibromoethane under microwave irradiation

condition before the reaction with clofibrate. As a result, no coupling product of two berberrubines was produced; meanwhile, high yield was achieved, along with easy post-processing.



Scheme 3 Synthetic route of compound 6d reported in literature[19]

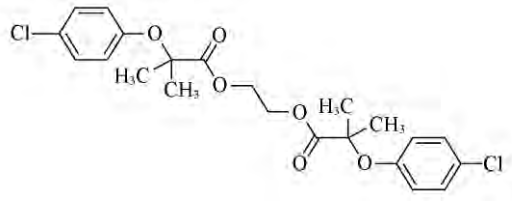


Fig.2 Bimolecular coupling products

Compounds **6**a—**6**c, **6**e, **6**f are all new compounds. The results indicate that, among the 4-substituted phenoxyls, the electron-withdrawing substitute is more likely to react than the electron-donating one, which is associated with shorter reaction time and higher yield, suggesting that the electronic effect of substitute would partly affect the reaction.

The microwave irradiation chemical synthetic method employed in our experiments is effective, and can greatly shorten the chemical reaction time, reduce the amounts of by-products and greatly improve the yield. However, the mechanism of chemical reaction under microwave irradiation remains incompletely clear at present. The microwave chemical reaction is actually a kind of thermal effect with new heat source in one opinion; while the other view suggests that there is also non-heat source catalytic effect. However, we discovered through TCL tracing reaction that, the above known experiments, such as conversion of BBR into berberrubine, reaction of berberrubine with dibromoethane, and synthesis of compound **6**d, occur only when the reaction temperature reaches the conventional chemical reaction temperature (reaction temperature reported in literature). Therefore, the above experimental processes are dominated by the novel heat source thermal effects. Microwave irradiation thermal effect reaction is different from the traditional thermal effect reaction, since the latter enhances molecular energy in the system through heat source conduction and generates the chemical reaction when the system reaches the reaction activation energy. Microwave irradiation reaction derives from the turning-direction polarization and interface polarization of dipoles in the system under the action of microwave high-frequency alternating electric field, which induces the internal friction of molecules, thus enhancing the molecular internal energy and molecular movement, enlarging the collision frequency, and greatly promoting the reaction velocity. Consequently, microwave synthetic reaction has the advantages of high efficiency and rapidness[20—24].

On the other hand, microwave is a high-frequency vibrating electromagnetic field, in which the polar molecules develop turning-direction polarization, thus promoting the polar molecules to arrange along the electric field force direction. As a result, the free rotation of molecules is partly limited, giving rise to the orientation of dipoles. Nevertheless, the turning-direction polarization of dipoles is associated with a certain relaxation time, which can be attacked by another molecule within a larger range and show higher selectivity, thereby reducing the side reactions and improving the synthetic yield.

4 Conclusions

To obtain the novel drugs for reducing glucose and lipid with dual-function and dual-acting sites, this experiment has combined the natural product berberine(BBR) with fibrate groups to synthesize six BBR derivatives, including five new compounds. We introduced the microwave irradiation condition during the synthetic process, which greatly shortened the reaction time, reduced the production of by-products and improved the yield. Additionally, the regioselective demethylation of berberrubine, as well as its mechanism, has also been predicted through quantum chemical calculation and verified through experiment, which lays the important foundation for the design and synthesis of such glucose- and lipid-reducing compounds in the future.

Electronic Supplementary Material

Supplementary material is available in the online version of this article at http://dx.doi.org/10.1007/s40242-018-7425-6.

References

[1] Li B., Zhu W. L., Cheng K. X., *Acta Pharm. Sin.,* **2008**, *43*, 773

[2] Yin J., Hu R., Chen M., Tang J., Li F., Yang Y., Chen J., *Metabolism*, **2002**, *51*, 1439

[3] Kong W., Wei J., Abidi P., Lin M., Inaba S., Li C., Wang Y., Wang Z., Si S., Pan H., Wang Y., Li Z., Liu J., Jiang J. D., *Nat. Med.,* **2004**, *10*, 1344

[4] Hu W. X., Xu L. L., Wang Z., Jing J., Zhang Z. Y., *Antidiabetics and Antiatheroscloresis Medicine Compounds and Preparing Method Thereof*, ZL200710179390.3, **2011**

[5] Ma L. J., *Modern J. Integrated Tradi. Chin. Western Med.,* **2013**, *22*, 3453

[6] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Peters-son G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmay-lov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M.,

Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A. Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staro-verov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N. J., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09, Revision A. 1*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**

[7] Lv D. X., *ChemicaI Constituents and Their Biological Activities from Berberisagricolaahrendt*, Southwest University, Chongqing, **2007**

[8] BodiwalaH. S., Sabde S., Mitra D., BhutaniK. K., Singh I. P., *J. Eur. J. Med. Chem.,* **2011**, *46*, 1045

[9] Biswanath D., Srinivas K. V. N. S., *Syn. Commun.,* **2002**, *32*, 3027

[10] Zhang M. X., Li C., Zheng J., Li X. G., *The Third National Conference on Organic Synthetic Chemistry and Process*, Chongqing, **2010**

[11] Liu L. X., Yuan X., Gao Y., Zhou D. B., *Nat. Prod. Res. Dev.,* **2014**, *26*, 427

[12] Jiang Y. R., *Polyaminomodified Berberine Derivatives as New and Strong DNA-binders*, Sun Yat-sen University, Guangzhou, **2006**

[13] Hong J., *Study on the Synthesis and Anti Inflammatory Activity of Four Hydrogen Berberine Derivatives*, Jinan University, Guangzhou, **2013**

[14] Chen J., Wang T., Xu S., Lin A., Yao H., Xie W., Zhu Z., Xu J., *Eur. J. Med. Chem.,* **2017**, *132*, 173

[15] Huang L., Luo Z., He F., Lu J., Li X., *Bioorgan. Med. Chem.,* **2010**, *18*, 4475

[16] Jiang H. L., Wang X., Huang L., Luo Z. H., Su T., Ding K., Li X. S., *Bioorgan. Med. Chem.,* **2011**, *19*, 7228

[17] Zhang W. J., Ou T. M., Lu Y. J., Huang Y. Y., Wu W. B., Huang Z. S., Zhou J. L., Wong K. Y., Gu L. Q., *Bioorgan. Med. Chem.,* **2007**, *15*, 5493

[18] Qiu Z. B., *The Structure Modification Study on Componenet of Coptis and Magnolia Herb Pairs*, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, **2012**

[19] He Y., Gao Y. H., Wu Z. H., *Preparation Method and Application of 9-Substituted Double-Functional Group Berberine Derivative*, CN 106045989A, **2016**

[20] Lu M. W., Hu W. X., *Chin. J. Org. Chem.,* **1995**, *6*, 561

[21] Hu W. X., Hu W. H., Wang J. Y., Ding J. F., Yu L. H., *Chin. J. Med. Chem.,* **1999**, *9*(1), 70

[22] Liu M., Hu W. X., *Adv. Mater Res.,* **2013**, *22*, 1711

[23] Han X., Shao K. Y., Hu W. X., *J. Microwave Chem*., **2017**, *1*(1), 15

[24] Shen X. Z., He H. J., Yang B. W., Zhao Z. G., Shao K. Y., Hu W. X., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2017**, *33*(5), 773

研究论文

DOI：10.11949/j.issn.0438-1157.20190265

间甲基苯甲脒盐酸盐的合成研究

秦宁[1,2]，闵清[1]，邵开元[2]，胡文祥[2,3]

（[1]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁 437000；[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京 101601；[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京 100101）

摘要： 间甲基苯甲脒盐酸盐是农药和医药研究领域一个十分重要的原材料和中间体。间甲基苯甲脒盐酸盐的两步合成法是先以盐酸羟胺制备间甲基苯甲脒肟再通过加氢还原即可得到。在制备间甲基苯脒肟时，单因素考察了常规热反应、微波合成法、超声波合成法对间甲基苯脒肟产率的影响。并探索了一锅法合成间甲基苯甲脒盐酸盐的可行性。所得化合物由沸点、氢谱、质谱确认。实验结果表明：三种方式合成间甲基苯甲脒肟，其产率从大到小依次为：微波合成法>超声波合成法>常规热反应。本实验采用两步法合成间甲基苯甲脒盐酸盐的总产率为58.05%，采用一锅法合成间甲基苯甲脒盐酸盐的产率为78.19%。两步法和一锅法均可用于合成间甲基苯甲脒盐酸盐。

关键词： 微波合成；微波辐射；表面活性剂；间甲基苯腈；间甲基苯脒肟；间甲基苯甲脒盐酸盐

中图分类号： TQ 612.2　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 0438-1157（2019）S1-0242-06

Synthesis of 3-methyl-benzidine hydrochloride

QIN Ning[1,2], MIN Qing[1], SHAO Kaiyuan[2], HU Wenxiang[2,3]

([1]*School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning* 437000, *Hubei, China*; [2]*Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing* 101601, *China*; [3]*Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing* 100101, *China*)

Abstract: 3-Methyl-benzamidine hydrochloride is an important raw material and intermediate in the field of pesticide and pharmaceutical research. There are two routes to synthesize 3-methyl-benzamidine hydrochloride. The one is two-step synthesis method in which 3- methyl-benzonitrile and hydroxylamine hydrochloride react to generate 3-methyl-benzamil -doxime, and then its hydrogenation reduction occurs to get 3-methyl-benzamidine hydrochlor -ide. In the preparation of 3-methyl-benzamildoxime, the effects of conventional heating synthesis, microwave synthesis and ultrasonic synthesis were investigated. Another synthetic method is the reaction of sodium amide and 3-methyl-benzonitrile under reaction conditions close to absolute anhydrous. After the reaction was completed at room temperature, ammonium chloride was directly added to the reaction flask. This synthesis method was called one-pot method. The results were confirmed by the boiling point, MS and ^{1}H NMR spectrum. The experimental results show that the yield relationship of the three synthetic methods for preparing 3-methyl-benzamidoxime in the two-step synthesis method is microwave synthesis > ultrasonic synthesis> conventional heating synthesis. The total yield of the two-step synthesis method was 58.05%, and the yield by one-pot synthesis was 78.19%. Both two-step synthesis and one-pot synthesis can be used to synthesize 3-methyl-benzamidine

收稿日期： 2018-08-18　　**修回日期：** 2019-03-25

通信作者： 闵清(1967—)，女，博士，教授，baimin0628@163.com; 胡文祥(1961—)，男，博士，教授，huwx66@163.com

第一作者： 秦宁(1995—)，女，硕士研究生，1609974805@qq.com

基金项目： 北京市科技计划专项课题(Z080104024508111)

引用本文： 秦宁, 闵清, 邵开元, 胡文祥. 间甲基苯甲脒盐酸盐的合成研究[J]. 化工学报, 2019, 70(S1): 242-247

Citation: QIN Ning, MIN Qing, SHAO Kaiyuan, HU Wenxiang. Synthesis of 3-methyl-benzidine hydrochloride[J]. CIESC Journal, 2019, 70(S1): 242-247

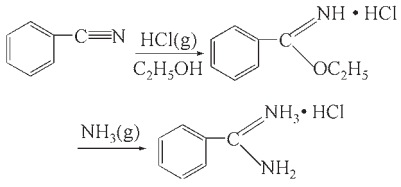
hydrochloride.

Key words: microwave synthesis; microwave radiation; surfactants; 3-methyl-benzonitrile; 3-methyl-benzamidoxime; 3-methyl-benzamidine hydrochloride

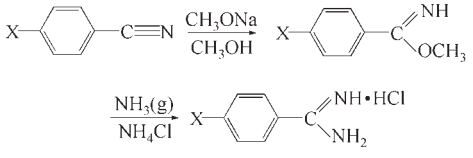
引　言

取代脒类化合物主要用于合成含氮杂环化合物，其在医药、农药、化工等行业上都有广泛的用途[1-3]。取代苯甲脒盐类化合物是取代脒类化合物中的一类很重要的化合物，在杀虫杀螨、消炎利尿等方面都有良好的效果[4]。

脒类化合物的合成方法[5-6]有酸催化和碱催化两大类。酸催化法[7]即pinner法，如郑玉安等[8]以取代苯甲腈类化合物为起始原料，在甲醇的酸性介质中发生醇解反应，再通过中和、氨化得到取代苯甲脒盐酸盐类化合物。但此合成方法需要用到大量的氯化氢气和氨气，对实验室合成的装置要求较高，且会给实验操作带来较多困难，同时产生的气体也容易污染空气。反应式如下

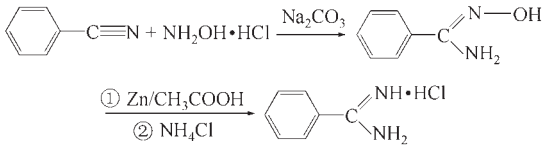


为了克服酸催化的缺点，王倩等[9]采用甲醇钠和甲醇对取代苯甲腈进行碱催化处理，获得取代苯脒肟，然后在氯化铵的氨解作用下生成取代苯甲脒盐酸盐。该法反应条件温和，污染较小，符合绿色合成要求。但该法对X基团为吸电子基团时有效，且产率较高，而对苯环上存在推电子基团时产率降低，甚至反应难以进行。其反应式如下



碱催化法合成苯甲脒类化合物的相关研究，如赵越等[10]将氨基钠分批加入苯乙腈与无水乙醇组成的混合液中，室温下反应，直接生成苯甲脒。该方法反应条件温和污染小，是一个用于合成苯甲脒类化合物较好的方法。

此外，Hitendra等[11]采用盐酸羟胺在无水碳酸钠作用下生成合成苯甲脒类化合物的关键中间体苯脒肟，在此基础上常州市天华制药有限公司[12]利用表面活性剂作为催化剂合成苯脒肟，再通过锌粉与冰醋酸进行还原反应得到苯甲脒盐酸盐。该方法优点是可以不限于苯环取代基是否存在吸电子基团，但需要较长的反应时间和较高的反应温度。其反应式如下



本研究合成的目标化合物为间甲基苯甲脒盐酸盐，目前文献上尚无该化合物的具体合成方法。苯环上有一个推电子取代基，可能会对此化学合成产生较大影响[13]。经综合分析，本研究制定两条合成路线：一是参照采用盐酸羟胺在无水碳酸钠作用下生成苯脒肟的合成方法[14-16]，并利用北京祥鹄科技发展有限公司生产的XH-300UL型计算机微波超声波紫外线组合催化合成仪的微波辐射和超声波组合下尝试合成，来考察该法对合成间甲基苯甲脒盐酸盐是否可行。二是尝试采用一锅法合成间甲基苯甲脒。实际上，一锅法也是分两步进行反应的，与王倩等[9]采用的碱催化法本质上是相同的。只不过一锅法采用氨基钠与无水乙醇反应生成乙醇钠和氨气，既用乙醇钠作为第一步的碱催化反应，又为第二步部的羟基氨化反应提供所需要的氨气。将两步反应简化为一步，同时省去了因处理得到中间体而免不了的损失，理论上，一锅法用于此目标产物省时省力还能提高其总产率。

脒类化合物作为一类在较多领域都有重要作用的化合物，近年来对其合成方法的研究很少。本研究采用两种方法对目标化合物间甲基苯甲脒盐酸盐的合成进行探索，以为后续研究提供实验基础。

1　仪器与试剂

1.1　仪器

XH-300UL型计算机微波超声波紫外线组合催化合成仪（北京祥鹄科技发展有限公司），XH-

2008D计算机智能温控低温超声波合成萃取仪(北京祥鹄科技发展有限公司),XH-50E数字温控搅拌器(北京祥鹄科技发展有限公司),RE-52型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂),SHZ-D(Ⅲ)循环水真空泵(河南省予华仪器有限公司),熔点仪(上海精密仪器科技有限公司),真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),101-2A型电热鼓风干燥箱(北京中兴伟业仪器有限公司),85-2型恒温磁力搅拌器(上海雷韵试验仪器制造有限公司),组合恒温磁力搅拌器,电子天平,AscendTM系列500M核磁共振仪(德国Bruker公司),6400系列三重四级杆液质联用(LC-MS,安捷伦)。

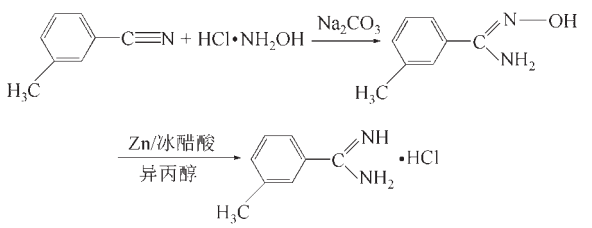
1.2 主要试剂

间甲基苯腈(上海麦克林生化科技有限公司),盐酸羟胺(北京偶合科技有限公司),无水碳酸钠(北京偶合科技有限公司),氨基钠(玛雅试剂,嘉兴思诚化工有限公司),十六烷基三甲基溴化铵,苄基三乙基氯化铵,溴代十六烷基吡啶,异丙醇,异丙醚,冰醋酸,无水乙醇,以上试剂均为分析纯(AR)。氯化铵,锌粉等。

2 实验部分

2.1 两步法制备间甲基苯甲脒盐酸盐

此路线合成间甲基苯甲脒盐酸盐的关键点在于提高第一步合成的中间体化合物间甲基苯脒肟的合成,不仅节约人力物力,而且可以间接提高目标化合物的得率[17-18]。为此,先通过单因素考察了间甲基苯脒肟的常规热效应反应合成法、超声波合成法、微波催化合成法三种合成方式(表1),优选得到最佳的合成方式,再通过正交实验优选出间甲基苯脒肟的最佳合成条件[19]。得到一定量的间甲基苯脒肟后,再通过加氢还原反应,得到目标化合物间甲基苯甲脒盐酸盐。其反应式如下



2.1.1 间甲基苯脒肟的合成

2.1.1.1 间甲基苯脒肟的常规热效应合成方法 称取15 g(0.14 mol)无水碳酸钠于250 ml的三口瓶中,加入150 ml蒸馏水,室温下搅拌至完全溶解。然后按顺序加入12 g间甲基苯腈(0.10 mol),5 g盐酸羟胺(0.07 mol),0.4 g的苄基三乙基氯化铵(表面活性剂)[20-22],于105℃条件下油浴加热至回流5 h。取样,与原料间甲基苯腈对照,展开剂为石油醚:乙酸乙酯为4:1,薄层分析(TLC),确认反应结束。

后处理:反应结束后,待反应液冷却至室温后在低温控制仪器中冷却,待其温度降至0℃,向其滴加浓盐酸中和使其pH约为6[23],然后用旋蒸减压除溶剂,残留物放冷后加入适量无水乙醇转移至烧杯中,室温放置5 h后,减压抽滤,滤渣用无水乙醇洗涤3次,合并滤液并旋至干,得到的固体用异丙醇与异丙醚进行重结晶,得到白色晶体,过滤后60℃真空干燥3 h,即得目标化合物间甲基苯甲脒盐酸盐。mp: 138~140℃。MS: 151. 1 (M+1)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO),δ: 10.415(s,—OH);7.364~7.563 (d, 4H, Ph—H);2.540, 2.543, 2.547(s,—CH_3);2.380(s, 2H, —NH_2)。

2.1.1.2 间甲基苯脒肟的超声波合成方法 按照2.1.1.1节称取相应的原料与试剂,然后将反应瓶置于油浴锅中设定温度为105℃,XH-2008D计算机智能温控低温超声波合成萃取仪的超声波探头,放入反应瓶中。启动1500 W的超声波作用3 h[24]。取样,TLC检测。后处理部分同2.1.1.1节。

2.1.1.3 间甲基苯脒肟的微波合成方法 按照2.1.1.1节称取相应的原料与试剂,将反应瓶置于XH-300UL型计算机微波超声波紫外线组合催化合成仪中,设定微波功率600 W,恒定功率,回流温度105℃,反应30 min[25]。取样,TLC检测。后处理部分同2.1.1.1节。

表1 间甲基苯脒肟的三种合成方式实验结果

Table 1 Experimental results of three synthetic methods of 3-methyl-benzamidoxime

合成方式	间甲基苯脒肟的实际产量/g	间甲基苯脒肟的理论产量/g	产率/%
常规热效应	6.34	15.01	42.23
超声波合成	8.52	15.01	56.76
微波合成	12.65	15.01	84.28

注:产率=(间甲基苯脒肟的实际产量/间甲基苯脒肟的理论产量)×100%。

2.1.1.4 合成间甲基苯脒肟的重复实验 重复2.1.1.3节的微波法合成间甲基苯脒肟实验三次,即每次均称取原料间甲基苯腈12 g(0.10 mol),理论上

应该生成0.10 mol的间甲基苯脒肟即15.01 g,得到每组产率,并计算平均产率。将得到的间甲基苯脒肟合并后用作下一步合成间甲基苯甲脒盐酸盐的原料(表2)。

表2 间甲基苯脒肟的微波合成验证性实验结果

Table 2 Confirmation results of microwave synthesis of 3-methyl-benzamidoxime

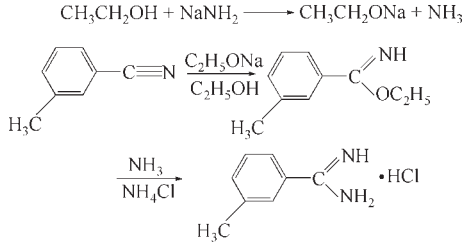
实验编号	间甲基苯脒肟的实际产量/g	间甲基苯脒肟的理论产量/g	产率/%	平均产率/%
1	12.04	15.01	80.21	
2	11.50	15.01	76.62	80.28
3	12.61	15.01	84.01	

2.1.2 间甲基苯甲脒盐酸盐的合成 称取自制的间甲基苯脒肟15.01 g(0.1 mol),量取异丙醇40 ml,冰醋酸16.5 ml,先后加入到250 ml的三口瓶中,在50℃水浴保温反应。称取锌粉14.3 g,分批次加入到反应瓶中,以防反应太剧烈而发生危险,保温放热回流3 h,趁热抽滤。减压除溶剂。残余物溶于无水乙醚中,在搅拌下滴入适量的氯化氢无水乙醚液[26],析出白色固体,过滤后用异丙醇-异丙醚重结晶,缓慢地析出白色晶体12.30 g。产率为:(12.30g/17.01g)×100%=72.31%。mp:184~186℃。MS: 136.1(*M*+2)。

两步合成法的总产率为用于合成间甲基苯甲脒盐酸盐的间甲基苯脒肟的平均产率与间甲基苯甲脒盐酸盐的产率相乘,即80.28%×72.31%=58.05%。

2.2 一锅法制备间甲基苯甲脒盐酸盐

在装有磁力搅拌子、温度计、回流冷凝管中(外接KOH干燥管)的250 ml三口瓶中,置入间甲基苯腈11.7 g(0.1 mol),100 ml绝对无水乙醇,室温下搅拌溶解。然后,称取氨基钠4.1 g,分小批量加入到反应瓶中。在投入氨基钠过程中,维持温度<38℃。室温下搅拌反应16 h后,加入7 g的氯化铵于反应瓶中,并在60℃搅拌反应3 h。反应式如下



反应结束后,趁热抽滤,滤液用盐酸调节pH约为1,出现大量白色固体,减压抽滤,滤渣用无水乙醇洗涤2次,合并滤液后减压除溶剂至干,然后再将其用50 ml无水异丙醇加热回流0.5 h,趁热抽滤,滤液在加热条件下滴加异丙醚[27-28],至开始出现浑浊,然后再加入少量异丙醇,使其溶液变清,冷却至室温,慢慢地析出白色结晶13.30 g。产率为(13.30 g/17.01 g)×100%=78.19%。mp:184~186℃。MS: 136.1(*M*+2)。

3 结 论

通过对两种不同的方法合成间甲基苯甲脒盐酸盐的研究,探索了合成该化合物过程中的一些关键点,并成功得到了目标化合物间甲基苯甲脒盐酸盐,并通过沸点测定、TLC检测和质谱验证了实验结果。主要结论如下。

(1)用盐酸羟胺制肟再还原得到脒盐的两步合成法,文献资料较为丰富,实验条件较成熟,因此本研究先用两步法合成目标化合物。在此合成方法中,为了提高总产率,在合成中间体间甲基苯脒肟时,单因素考察了三种合成方式对其产率的影响,并优选得到采用微波法合成时,其产率最高为84.28%,均大于超声合成法和常规热反应合成法。这可能是由于微波合成法中除了也具有热效应外,还可以极大地增加极性分子间的有效碰撞,相当于催化剂的作用,促进两相之间的反应进行[29-32]。因此,与常规热效应和超声波合成方法相比,微波合成法对此合成反应的结果影响更大。

(2)一锅法合成间甲基苯甲脒盐酸盐的关键点是要在接近于绝对无水的条件下进行反应,除了对所用试剂都进行无水处理外,还要尽可能保证反应环境的干燥等。一锅法具有操作简便、产率高、安全、污染小等优点,比较符合绿色合成的要求,且其产率高于两步合成法,与理论推想结果一致。

(3)实验结果表明:一锅法和两步法各有特点,一锅法的产率较高78.19%,但无水条件要求较严格;两步法的总产率58.05%,比一锅法低约20%,但合成条件较宽松。因此,实际化工生产中,要根据具体情况选择合适的合成方法。

参考文献

[1] 康永, 王超, 柴秀娟. 脒类化合物合成方法的研究进展[J]. 今日农药, 2010, (11): 9-12.

Kang Y, Wang C, Chai X J. Research progress in the synthesis of amidine [J]. Agrochemicals Today, 2010, (11): 9-12.

[2] 冯小琴. 对位含有吸电子基的苯甲腈的脒基化反应的研究[D]. 太原: 中北大学, 2001.
Feng X Q. The research of amidine reaction of benzonitrile with electron withdrawing group on its para-position[D]. Taiyuan: North University of China, 2001.

[3] 徐凡, 孙建华, 燕滨, 等. Sml催化合成*N*, *N*′-二取代脒[C]//全国有机合成学术会议. 2000: 304.
Xu F, Sun J H, Yan B, et al. Synthesis of *N*, *N*′-disubstituted oxime by Sml[C]//National Conference on Organic Synthesis.2000: 304.

[4] 张娟, 刘毅锋. 酰胺缩醛法合成*N*, *N*, *N*′-三取代甲脒的研究[J]. 化学通报, 1998, (5): 55-57.
Zhang J, Liu Y F. Synthesis of *N*, *N*, *N*′-trisubstituted formazan by amidine acetal method[J]. Chemistry, 1998, (5): 55-57.

[5] 史东辉, 向东. 对烷氧基苯甲脒盐酸盐的制备[J]. 化学试剂, 1996, (2): 107-109.
Shi D H, Xiang D. Preparation of *p*-alkyl benzamidine hydrochloride[J]. Chemical Reagents, 1996, (2): 107-109.

[6] 杜杰, 段明, 蒋晓慧. 催化合成取代脒的研究进展[J]. 化工进展, 2010, **29**(S2): 170-173.
Du J, Duan M, Jiang X H. Research progress of catalytic synthesis of substituted amidine[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2010, **29**(S2): 170-173.

[7] 纪宝琳. 4-甲砜基苯甲脒盐酸盐的合成[J]. 广州化工, 2010, **38**(3): 100-101.
Ji B L. Preparation of 4-methanesulfonyl-benzamidine hydrochloride[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2010, **38**(5): 636-638.

[8] 郑玉安, 王雪梅, 祁巍, 等. 取代苯甲脒盐酸盐类化合物的合成方法研究[J]. 染料与染色, 2016, **53**(2): 33-34.
Zheng Y A, Wang X M, Qi W, et al. Synthesis of substituted benzamidine hydrochloride compounds[J]. Dyestuffs and Coloration, 2016, **53**(2): 33-34.

[9] 王倩, 史东辉, 方方. 合成脒盐的一种方便方法[J]. 化学试剂, 1993, **15**(6): 376-377.
Wang Q, Shi D H, Fang F. A convenient method for synthesizing amidine salts[J]. Chemical Reagents, 1993, **15**(6): 376-377.

[10] 赵越, 程原. 对氯苯甲脒盐酸盐的制备方法[J]. 精细化工中间体, 2008, **38**(6): 17-18.
Zhao Y, Cheng Y. Preparation method of *p*-chlorobenzoquinone hydrochloride[J]. Fine Chemical Intermediates, 2008, **38**(6): 17-18.

[11] Hitendra K L, Royana S, Kishore P. Synthesis and biological evaluation of metalcomplexes derived from 3-methylnhydroxy-benzamidine as potent inhibitors of thymidylate kinase from mycobacterium tuberculosis [J]. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2014, **3**(5): 1564-1583.

[12] 常州市天华制药有限公司. 一种苯甲脒盐酸盐的合成方法: 201710455032.4 [P]. 2017-11-17.
Changzhou Tianhua Pharmaceutical Co., Ltd. A method for synthesizing benzamidine hydrochloride: 201710455032.4 [P]. 2017-11-17.

[13] 谌聪, 程原. 对氟苯甲脒盐酸盐的合成研究[J]. 当代化工研究, 2011, **7**(1): 41-43.
Chen C, Cheng Y. Synthesis of *p*-fluorobenzoic acid hydrochloride [J]. Modern Chemical Research, 2011, **7**(1): 41-43.

[14] 郑文丽, 薛飞群. 对氨基苯甲脒盐酸盐的合成[J]. 化学试剂, 2006, **28**(5): 315, 317.
Zheng W L, Xue F Q. The synthesis of *p*-amino-benzamidine hydrochloride[J]. Chemical Reagents, 2006, **28**(5), 315, 317.

[15] 李娜, 王丽颖, 王晓静, 等. 对氨基苯甲脒亚胺基甲酸正己酯盐酸盐的合成[J]. 化学研究, 2016, **27**(5): 636-639.
Li N, Wang L Y, Wang X J, et al. Synthesis of 4-aminobenzamidine-*N*-hexylcarbamate hydrochloride [J]. Chemical Research, 2016, **27**(5): 636-639.

[16] Dieter D, Oliver S, Frank S, et al. Identification and optimization of pyridazinones as potent and selective c-Met kinase inhibitors method for producing 4 - (benzimidazolyl-methylamino) - benzamidines[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, **25**(7): 1597-1602.

[17] 韦长梅, 嵇鸣. 对氨基苯甲脒二盐酸盐合成工艺改进[J]. 化工时刊, 1998, (10): 29-31.
Wei C M, Yu M. Improvement of synthetic process of *p*-aminobenzamide dihydrochloride[J]. Chemical Industry Times, 1998, (10): 29-31.

[18] Zerban G. Process for the preparation of the salts of 4 - (benzimidazolylmethylamino)-benzamides[J]. Journal of Materials Science Letters, 2011, **5**(2): 221-222.

[19] 秦宁, 闵清, 付梦蕾, 等. 间甲基苯脒肟的微波超声波催化合成[J]. 微波化学, 2018, **2**(2): 31-36.
Qin N, Min Q, Fu M L, et al. Microwave ultrasonic catalysis synthesis of *m*-methylphenylhydrazine[J]. Journal of Microwave Chemistry, 2018, **2**(2): 31-36.

[20] 杜葩. 一种取代苯甲脒类化合物的合成方法: 103570584A[P]. 2014-02-12.
Du P. A synthetic method for replacing benzamidine compounds: 103570584A[P]. 2014-02-12.

[21] Zi Y G, Lin F, Shi Y Y. Synthesis and characterization of novel fluorinated polyimides derived from 1, 1′-bis(4-aminophenyl)-1-(3-trifluoro-methylphenyl) - 2, 2, 2-trifluoroethane and aromatic dianhydrides[J]. European Polymer Journal, 2008, **44**(4): 1252-1260.

[22] 王新图, 徐云根, 华维一, 等. 4-(苯并咪(噻)唑-2-)苯甲脒类化合物的合成及其一氧化氮合酶抑制活性[J]. 中国药科大学学报, 2004, **35**(1): 12-15.
Wang X T, Xu Y G, Hua W Y, et al. Synthesis and nitric oxide synthase inhibitory activity of 4 - (benzimido(thia)azole-2 -) benzimidamides[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2004, **35**(1): 12-15.

[23] Gao H F, Niu Y, Xu F R, et al. Design and synthesis of benzamidine BACE1 inhibitors [J]. Journal of China Medical University, 2012, **21**(2): 124-131.

[24] 山东科技大学. 一种邻乙氧基苯甲脒盐酸盐的新合成方法: 201110355036.8[P].2013-05-08.
Shandong University of Science and Technology. A new synthetic method for *o*-ethoxy benzamidine hydrochloride: 201110355036.8 [P].2013-05-08.

[25] 蔡亮, 程原. 催化加氢制备对羟基苯甲脒[J]. 化工中间体, 2008, **4**(12): 29-32.
Cai L, Cheng Y. Preparation of *p*-hydroxybenzamide by catalytic hydrogenation[J]. Chemical Intermediates, 2008, **4**(12): 29-32.

[26] 杜杰, 段明, 蒋晓慧. 用酰胺缩醛法合成单(双)长链烷基脒基化

合物[J]. 合成化学, 2010, **18**(5): 636-638.
Du J, Duan M, Jiang X H. Synthesis of the single(double) long-chain alkyl amidine compounds by amide acetal method [J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2010, **18**(5): 636-638.

[27] 林文练. 苯甲脒衍生物的合成方法: 201610967466.8 A[P]. 2017-04-19.
Lin W L. Synthesis of benzamidine derivatives: 201610967466.8 A[P]. 2017-04-19.

[28] 四川青木制药有限公司. 一种对氨基苯甲脒盐酸盐的新制备方法: 20181072857 8.7[P].2018-11-06.
Sichuan Qingmu Medicine Co., Ltd. A new preparation method of *p*-aminobenzidine hydrochloride: 201810728578.7[P]. 2018-11-06.

[29] 潘应杰, 罗明, 华伟, 等. 微波化学反应器中微波辐射器的一体化设计与优化[J]. 化工学报, 2010, **61**(4): 861-866.
Pan Y J, Luo M, Hua W, et al. Integrated design for microwave radiator used in microwave chemical reactor [J]. CIESC Journal, 2010, **61**(4): 861-866.

[30] 张慧丽. 苯甲偕胺肟的合成与性能研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
Zhang H L. The synthesis of benzamidoxime and its application [D]. Changsha: Central South University, 2014.

[31] 刘明, 胡文祥. 微波催化有机合成化学反应[J]. 微波化学, 2018, **2**(3): 70-78.
Liu M, Hu W X. Organic synthesis reactions catalysed with microwave irradiation[J]. Journal of Microwave Chemistry, 2018, **2**(3): 70-78.

[32] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学, 1995, **15**(6): 561-566.
Lun M W, Hu W X, Yun L H. Progress in organic microwave chemistry[J].Chin. J. Org. Chem., 1995, **15**(6): 561-566.

研究论文

DOI：10.11949/j.issn.0438-1157.20181483

微波超声波联用萃取白藜芦醇及其苷的HPLC测定

马密霞[1,2,4]，秦宁[3,4]，闵清[3]，胡文祥[1,4]

（[1]武汉工程大学化学与环境工程学院，湖北 武汉 430073；[2]北京联合大学智慧城市学院，北京 100101；[3]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁 437100；[4]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京 101601）

摘要： 建立了花生芽和葡萄籽微波超声波联用提取白黎芦醇及其苷的HPLC测定方法。采用高效液相色谱进行测定，色谱柱为迪马C_{18}，流动相为乙腈-水溶液，梯度洗脱，流速1.0 ml/min，柱温为30℃，检测波长为306 nm，进样量为20 μl。白黎芦醇在0.343～15.15×10³ μg/ml范围内呈良好的线性关系，相关系数R^2 = 0.9967；白藜芦醇苷在110.712～1774.23×10³ μg/ml范围内线性关系良好，相关系数R^2 = 0.9993。该方法检测快速、简便、重现性好，适用于花生芽和葡萄籽中白藜芦醇及其苷的定量分析。

关键词： 微波超声波；萃取；白藜芦醇；药物；色谱；浸取

中图分类号： R 284　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 0438-1157（2019）S1-0124-06

Resveratrol and polydatin by microwave-ultrasound extraction and determination by HPLC

MA Mixia[1,2,4], QIN Ning[3,4], MIN Qing[3], HU Wenxiang[1,4]

([1]*School of Chemical and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan* 430073, *Hubei, China*; [2]*Smart City College, Beijing Union University, Beijing* 100101, *China*; [3]*School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning* 437100, *Hubei, China*; [4]*Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing* 101601, *China*)

Abstract: Objective to establish a method for the determination of resveratrol and polydatin in peanut bud and grape pip extract. High performance liquid chromatography (HPLC) was used. The chromatographic column was Di Ma C_{18}, the mobile phase was acetonitrile water solution, gradient elution, flow rate 1 ml/min, column temperature 30℃, 306 nm and 20 μl. The linear range of resveratol showed good linear relationship 0.343 — 15.15×10³μg /ml, R^2 = 0.9967. The linear range of polydatin showed good linear relationship 110.712 — 1774.23×10³ μg/ml, R^2 = 0.9993. The method is rapid, simple and reproducible, and is suitable for quantitative analysis of resveratrol in peanut sprouts and grape seeds.

Key words: microwave ultrasonic wave; extraction; resveratrol; pharmaceuticals; chromatography; leaching

收稿日期： 2018-12-17　　**修回日期：** 2019-03-02

通信作者： 胡文祥(1961—)，男，博士，教授，huwx66@163.com

第一作者： 马密霞(1967—)，女，博士研究生，副教授，mixia107@163.com

基金项目： 北京市创新基金项目(Z080104024508111)

引用本文： 马密霞, 秦宁, 闵清, 胡文祥. 微波超声波联用萃取白藜芦醇及其苷的HPLC测定[J]. 化工学报, 2019, 70(S1): 124-129

Citation: MA Mixia, QIN Ning, MIN Qing, HU Wenxiang. Resveratrol and polydatin by microwave-ultrasound extraction and determination by HPLC [J]. CIESC Journal, 2019, 70(S1): 124-129

引 言

1924年,人们首次从虎杖等植物中发现了白藜芦醇(resveratrol)。1997年,美国首次报道发现食用花生中含有白藜芦醇[1],并引发了以花生为材料制取白藜芦醇的新热潮。中国药典2005年版一部145页收藏记录了虎杖系蓼科属多年生草本植物*Polygonum cuspidatum* Sied.et Zucc.的干燥根茎和根,其药理作用显著,具有祛风利湿、散淤定痛、止咳化痰等功效。其所含的主要功效成分白藜芦醇、白藜芦醇苷,具有保护心脏、抗血栓、降血脂等药理作用;还具有抗菌、抗癌、抗炎、抗过敏、抗糖尿病肾病、自身免疫性疾病等多方面的药理活性[2-11]。研究表明,虎杖、桑葚、葡萄酒、花生芽及花生果仁、果壳、红衣及其根、茎、叶等部位中均可提取白藜芦醇[12-18]。

目前,白藜芦醇提取方法主要有溶剂提取、超声波辅助提取、微波辅助提取法、酶提取法、减压沸腾提取法等[19-25];采用微波和超声波联用的方法少见报道。本文采用微波和超声波组合法从花生芽和葡萄籽中浸取白藜芦醇的浸膏(含白藜芦醇和白藜芦醇苷),通过正交实验,优选从花生芽和葡萄籽中提取白藜芦醇浸膏的最佳提取工艺,并以HPLC法测定所提取的浸膏中白藜芦醇和白藜芦醇苷的含量。采用一次性进样,以乙腈-水体系为流动相,进行梯度洗脱,测定过程中无须改变检测波长,直接测得白藜芦醇和白藜芦醇苷的含量,以期为花生芽和葡萄籽中白藜芦醇和白藜芦醇苷的提取与含量的测定提供参考。

1 试剂与材料

1.1 材料

分别将冷藏的花生芽鲜品和新购的葡萄籽洗净,置于鼓风干燥箱中,于60℃条件下干燥24 h,烘干后粉碎,得到粒度为0.25 mm的花生芽粉末和葡萄籽粉末,放至室温后,分别称取两种粉末材料各16份,每份3 g,备用。

1.2 试剂与试药

甲醇(色谱纯,国药集团化学试剂北京有限公司),乙腈(美国Fisher公司,色谱纯),超纯水,乙醇(分析纯,国药集团化学试剂北京有限公司),对照品白藜芦醇(BWB50047)和白藜芦醇苷(polydatin)购于北京标准物质网。

1.3 仪器

RIGOL L-3000高效液相色谱仪(北京普源精电科技有限公司),RIGOL高压恒流泵,紫外可变波长检测器,Ultra色谱工作站,KQ-5200型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),XH-300UL电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱分析柱:迪马C_{18}(250 mm×4.6 mm, 5 μm)。流动相:乙腈和水。梯度洗脱如表1所示。检测波长:306 nm。流速:1.0 ml/min。柱温:30℃。

本文在预实验中将对照品标准溶液于200~500 nm波长范围内进行紫外扫描,在220~306 nm有多个吸收峰,选择306 nm作为检测波长。对照品白藜芦醇和白藜芦醇苷的保留时间分别为6.377 min和3.157 min。

表1 梯度洗脱

Table 1 Gradient elution

时间/min	乙腈/%	水/%	流速/(ml/min)	梯度类型
0	28	72	1.0	6
7	72	28	1.0	6
9	72	28	1.0	6
20	28	72	1.0	1

2.2 工作曲线的建立

精密称取白藜芦醇对照品10.1 mg,用甲醇充分溶解,定容于100 ml容量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得浓度为0.101 mg/ml的白藜芦醇对照品储备液。

从白藜芦醇储备液中分别精密吸取0.5、1、5、10、50 ml标准液,分别置于100 ml容量瓶中,配制成浓度为0.505、1.01、5.05、10.1、50.5 mg/L的对照品溶液。

精密称取白藜芦醇苷对照品9.9 mg,用甲醇充分溶解,定容于100 ml容量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得浓度为0.099 mg/ml的白藜芦醇苷对照品储备液。

从白藜芦醇苷储备液中分别精密吸取0.5、1、5、10、50 ml标准液,分别置于100 ml容量瓶中,配制成浓度为0.495、0.99、4.95、9.9、49.5 mg/L的白藜芦醇苷对照品溶液。

取以上不同浓度的溶液,采用仪器自动进样,

每次进样量20 μl, 按上述色谱条件测定各峰面积。以峰面积积分值为纵坐标(*Y*), 对照品进样量换算为浓度值为横坐标(*X*), 绘制工作曲线, 计算线性回归方程: 白藜芦醇回归方程为 Y =88.608X +45.601, R^2 = 0.9967, 白藜芦醇含量范围为 34.3 ~ 15.15×10^3 μg, 在此范围内, 白藜芦醇线性关系良好; 白藜芦醇苷的回归方程为 Y= 32.013X + 18.035, R^2 = 0.9993, 白藜芦醇苷在 110.712 ~ 1774.230 μg 含量范围内线性关系良好[26-31]。

2.3 白藜芦醇及其苷提取工艺的优化

采用微波超声波联用提取花生芽中的白藜芦醇和白藜芦醇苷, 以浸膏得率为评价指标, 通过以乙醇浓度、提取时间、提取温度 $L_{16}(4^3)$ 三因素四水平的正交实验设计, 对16份样品进行正交实验, 结果见表2和表3。

每组实验分别取烘干的花生芽样品各3 g, 溶剂用量均为100 ml, 按照正交实验表3进行。由正交实验结果可以得到影响花生芽提取得到浸膏以及从花生芽中提取得到的白藜芦醇和白藜芦醇苷含量的综合评分的因素间关系为 A > C > B, 最优组合为 $A_1B_1C_1$。从浸膏得率的结果初步优选出最佳提取工艺: 提取溶剂为40% 乙醇, 提取时间为3.5 min, 提取温度为70℃; 从白藜芦醇及白藜芦醇苷的含量测定结果来看, 最佳提取工艺: 提取溶剂选择40% 乙醇, 提取时间为3.0 min, 提取温度为65℃。因此, 提取时最佳工艺条件: 溶剂为40% 乙醇, 提取时间为3.0 min, 提取温度为65℃。

表2 花生芽中白藜芦醇提取的因素水平

Table 2 Factors for extraction of resveratrol in peanut buds

水平	因素		
	乙醇浓度(A)/%	提取时间(B)/min	提取温度(C)/℃
1	40	3.0	65
2	50	3.5	70
3	60	4.0	75
4	70	4.5	80

表3 花生芽中白藜芦醇提取正交实验结果

Table 3 Orthogonal test results of resveratrol extraction from peanut buds

实验号	因素			浸膏质量/g	浸膏得率/%	浸膏得率评分	白藜芦醇含量/%	白藜芦醇含量评分	综合评分
	A	B	C						
1	1	1	1	0.90	30.00	22.64	0.4977	60.00	82.64
2	1	2	2	1.59	53.00	40.00	0.2932	35.35	75.35
3	1	3	3	0.76	25.33	19.12	0.2819	33.98	53.10
4	1	4	4	0.97	32.33	24.40	0.0378	4.56	28.96
5	2	1	2	0.87	29.00	21.89	0.0328	3.95	25.84
6	2	2	1	0.80	26.67	20.13	0.0225	2.71	22.84
7	2	3	4	1.25	41.67	31.45	0.0348	4.20	35.64
8	2	4	3	1.26	42.00	31.70	0.0076	0.92	32.61
9	3	1	3	1.33	44.33	33.46	0.0259	3.12	36.58
10	3	2	4	1.12	37.33	28.18	0.0060	0.72	28.90
11	3	3	1	1.03	34.33	25.91	0.0486	5.86	31.77
12	3	4	2	1.00	33.33	25.16	0.0247	2.98	28.13
13	4	1	4	1.06	35.33	26.67	0.0281	3.39	30.05
14	4	2	3	0.68	22.67	17.11	0.0900	10.85	27.96
15	4	3	2	0.97	32.33	24.40	0.0193	2.33	26.73
16	4	4	1	0.95	31.67	23.90	0.0860	10.37	34.27
K_1	60.01	43.78	42.88						
K_2	29.23	38.76	22.29						
K_3	31.35	36.81	37.56						
K_4	29.75	30.99	30.89						
R	0.78	12.79	20.59						

注: 文中, n=2, 浸膏权重 α_1=0.4, 含量权重 α_2=0.6; X_1 为浸膏得率, X_2 为白藜芦醇含量。最大浸膏得率为: Max(X_1)=53.00; 最大含量 Max(X_2)= 0.4977。

2.4 精密度实验

分别取对照品溶液白藜芦醇(50.5 mg/L)和白藜芦醇苷(5.05 mg/L),在2.1节色谱条件下,自动重复进样6次,进样体积为20 μl,进行精密度实验,得到白藜芦醇的RSD为0.94%,测定白藜芦醇苷的RSD为0.92%,结果见表4。

2.5 重复性实验

取花生芽提取后供试液平行操作6份,在2.1节色谱条件下,进样体积20 ul,测定白藜芦醇的RSD为0.95%。测定白藜芦醇苷的RSD为1.04%。结果见表5。

2.6 回收率实验

取已测定含量的供试液1号溶液,平行操作6份,加入白藜芦醇对照品溶液1 ml(浓度为0.5 mg/ml),微孔滤膜滤过,按照2.1节色谱条件下,进样体积20 μl,测定峰面积,计算加样回收率。结果白藜芦醇平均加样回收率98.65%, RSD=1.83%(n=6)。

2.7 样品含量测定

取花生芽和葡萄籽样品液,用孔径0.45 μm微孔滤膜过滤后,吸取一定量(约2 ml)样品液,移到进样瓶中,选择自动进样(20 μl),按2.1节色谱条件重复测定3次,以外标法计算样品中白黎芦醇、白黎芦醇苷的含量,结果见表6。

3 结 论

目前对花生芽和葡萄籽中白藜芦醇或白藜芦醇苷的测定方法很多,但是有关微波和超声波联用

表4 精密度实验

Table 4 Precision experiment

产物	峰面积						平均值	RSD/%
	1	2	3	4	5	6		
白藜芦醇	3638.987	3672.407	3682.220	3647.186	3584.484	3652.530	3646.302	0.94
白藜芦醇苷	113.618	112.469	114.125	110.829	112.542	112.634	112.703	0.92

表5 重复性实验

Table 5 Repeated experiment

产物	峰面积						平均值	RSD/%
	1	2	3	4	5	6		
白藜芦醇	192.127	194.273	188.896	190.485	193.562	189.500	191.640	0.95
白藜芦醇苷	587.326	587.926	593.455	592.783	586.344	574.787	587.100	1.04

表6 白藜芦醇含量测定结果

Table 6 Results of resveratrol content determination

	花生芽				葡萄籽			
样品号	白藜芦醇含量/%	平均值/%	白藜芦醇苷含量/%	平均值/%	白藜芦醇含量/%	平均值/%	白藜芦醇苷含量/%	平均值/%
1	0.4977	0.0967	0.1186	0.0519	2.529	1.810	2.609	1.811
2	0.2932		0.1153		3.187		2.032	
3	0.2819		0.0039		2.306		1.998	
4	0.0378		0.0260		0.756		1.987	
5	0.0328		0.0340		1.859		1.159	
6	0.0225		0.0239		0.720		1.972	
7	0.0348		0.0491		1.204		0.969	
8	0.0076		0.0213		2.091		1.248	
9	0.0259		0.0358		1.568		1.987	
10	0.0060		0.0092		2.128		2.264	
11	0.0486		0.0856		2.334		2.026	
12	0.0247		0.0988		1.121		1.953	
13	0.0281		0.0537		1.955		1.943	
14	0.0900		0.0913		1.232		1.987	
15	0.0193		0.0091		2.164		1.029	
16	0.0965		0.0509		1.799		1.872	

的方法提取二者浸膏再测定的方法的报道较少，对白藜芦醇及其苷同时测定的报道较少。本研究建立了微波和超声波联用的方法同时提取白藜芦醇及其苷，并选用306 nm作为检测波长同时测定，提高了检测方法的效率和灵敏度；采用乙腈和水作为流动相，白藜芦醇和白藜芦醇苷与其他化合物达到基线分离，白藜芦醇和白藜芦醇苷分别在6.20～6.377 min和2.98～3.31 min出峰，快速有效地实现了检测；采用微波和超声波联用的方法分别从花生芽和葡萄籽中提取白藜芦醇及其苷的浸膏，得到最佳提取工艺：提取溶剂40%乙醇，提取时间3.0 min，提取温度65℃。综上所述，用HPLC检测花生芽和葡萄籽中白藜芦醇及其苷的含量，具有灵敏、快速和工艺稳定、经济等特点，可用于花生芽提取液中白藜芦醇的含量测定以及有效成分提取的质量控制。

参考文献

[1] Sales J M, Resurreccion A V. Resveratrol in peanuts[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2014, **54**(6): 734-770.

[2] 覃庆洪, 黄敏, 谭启杏, 等. 白藜芦醇苷对人类乳腺癌MCF-7细胞增殖的影响及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, (4): 143-148.
Qin Q H, Huang M, Tan Q X, et al. Effect of polydatin on MCF-7 cells proliferation and its underlying mechanism[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, (4): 143-148.

[3] 周俐达, 崔颖, 董闯. 姜黄素联合白藜芦醇诱导人喉癌细胞Hep-2凋亡的作用机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, (1): 67-72.
Zhou L D, Cui Y, Dong C, et al. The mechanism of curcumin combined with resveratrol inducing the apoptosis of human laryngeal cancer cells Hep-2[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2018, (1): 67-72.

[4] 刘盛楠, 邵淑丽, 隋文静, 等. 白藜芦醇诱导肺癌A549细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2015, **34**(4): 685-691.
Liu S N, Shao S L, Sui W J, et al. Resveratrol induces the apoptosis of human lung cancer A549 cells[J]. Genomics and Applied Biology, 2015, **34** (4): 685-691.

[5] 刘海梅, 闫福曼, 徐进文, 等. 白藜芦醇调节TRPC1/STIM1介导的SOCC抗动脉粥样硬化机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, (4): 96-102.
Liu H M, Yan F M, Xu J W, et al. Effect of resveratrol in regulating TRPC1 / STIM1-mediated SOCC to inhibit atherosclerosis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, (4): 96-102.

[6] 高倩. 白藜芦醇抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, **30**(9): 845-847.
Gao Q. Progress of the effect of resveratrol on anti-tumor[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis Therapy, 2016, **30**(9): 845-847.

[7] 孙治刚, 李志娜, 李敏. 白藜芦醇的药理作用研究进展[J]. 淮海工学院学报(自然科学版), 2017, **26**(2): 40-43.
Sun Z G, Li Z N, Li M. Research progress on pharmacological effects of resveratrol[J]. Journal of Huaihai Institute of Technology (Natural Science Edition), 2017, **26**(2): 40-43.

[8] 卢佳倩, 赵耀鑫, 刘晓彤, 等. 白藜芦醇对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, **41**(2): 334-339.
Lu J Q, Zhao Y X, Liu X T, et al. Research progress on mechanism of resveratrol on diabetes and diabetic complications [J]. Drug Evaluation Research, 2018, **41**(2): 334-339.

[9] 吴海江, 邓新娜, 史永红, 等. 白藜芦醇对高糖刺激下人肾小管上皮细胞发生EMT的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, **37** (11): 1522-1527.
Wu H J, Deng X N, Shi Y H, et al. Role of resveratrol on high glucose-induced epithelial to mesenchymal transition of human renal proximal tubular epithelial cells[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2015, **37**(11): 1522-1527.

[10] Charytoniuk T, Drygalski K, Konstantynowicz-Nowicka K, et al. Alternative treatment methods attenuate the development of NAFLD: a review of resveratrol molecular mechanisms and clinical trials [J]. Nutrition, 2017, **34**: 108-117.

[11] 林琳, 闫蕊, 刘昕, 等. 巨噬细胞移动抑制因子在实验性自身免疫性心肌炎大鼠心肌中的表达及白藜芦醇的治疗作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, **39**(2): 232- 236.
Lin L, Yan R, Liu X, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in experimental autoimmune myocarditis and the mechanism of resveratrol's therapeutic effect[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Natural Sciences), 2018, **39**(2): 232-236.

[12] 潘润天. 花生红衣中白藜芦醇的提取及白藜芦醇的抗氧化活性研究[D]. 南昌: 江西农业大学, 2015.
Pan R T. Study on extraction of resveratrol from peanut red coat and antioxidant activity of resveratrol[D]. Nanchang: Jiangxi Agricultural University, 2015.

[13] 王月珍, 汪岩, 马千里, 等. 响应面法优化酶解提取花生根茎中白藜芦醇[J]. 食品研究与开发, 2016, **37**(1): 134-137.
Wang Y Z, Wang Y, Ma Q L, et al. Optimize for enzymatic hydrolysis extraction of resveratrol from peanut rhizoma by central composite design and response surface methodology[J]. Food Research and Development, 2016, **37**(1): 134-137.

[14] 谭属琼, 谢勇武. 超声波辅助酶法优选花生芽中白藜芦醇提取工艺[J]. 贵州师范大学学报(自然科学版), 2016, **34**(4) : 68-74.
Tan S Q, Xie Y W. Optimization on extracting technology of resveratrol from peanut bud by ultrasonic-assisted enzymatic[J]. Journal of Guizhou Normal University (Natural Sciences), 2016, **34** (4): 68-74.

[15] 于森. 花生发芽过程中白藜芦醇富集技术与机理研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2016.
Yu M. Study on technology and mechanism of resveratrol enrichment in peanut germination[D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2016.

[16] 张俊, 郜海燕, 葛林梅, 等. 花生根、茎中白藜芦醇含量影响因素[J]. 农业工程学报, 2009, (S1): 251-254.
Zhang J, Gao H Y, Ge L M, et al. Study on influencing factors of resveratrol content in peanut roots and stems [J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering, 2009, (S1): 251-254.

[17] 陶志杰, 王改玲, 项蕊, 等. 花生芽茎白藜芦醇的酶解辅助提取

工艺[J]. 蚌埠学院学报, 2018, **7**(2): 14-18.
Tao Z J, Wang G L, Xiang R, et al. Optimization of enzymolysis assisted extraction process conditions of resveratrol from peanut buds[J]. Journal of Bengbu University, 2018, **7**(2): 14-18.

[18] 周慧恒. 花生芽白藜芦醇减压热回流提取及薄层分析[J]. 饮料工业, 2017, **20**(1): 13-16.
Zhou H H. Study on extraction and analysis of resveratrol from peanut bud[J]. Beverage Industry, 2017, **20**(1): 13-16.

[19] 张盛, 张胜. 白藜芦醇分散片的制备工艺[J]. 中国医院药学杂志, 2013, **33**(19): 1631-1632.
Zhang S, Zhang S. Preparation of resveratrol dispersible tablets [J]. Chin. Hosp. Pharm. J., 2013, **33**(19): 1631-1632.

[20] 田春芳, 张波, 刘景磊, 等. HPLC法测定离体葡萄叶中芪化物的含量[J]. 湖北农业科学, 2013, **52**(10): 2411-2413.
Tian C F, Zhang B, Liu J L, et al. Determination of the main stilbenes composition in detached grape leaves by HPLC[J]. Hubei Agricultural Sciences, 2013, **52**(10): 2411-2413.

[21] 刘仁旺, 滕增辉, 张邦乐, 等. 虎杖中白藜芦醇和白藜芦醇苷的提取及含量测定[J]. 第四军医大学学报, 2008, **29**(3): 197-199.
Liu R W, Teng Z H, Zhang B L, et al. Study on extraction and determination of resveratrol and resveratrol glycoside in polygonum cuspidatum[J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2008, **29**(3): 197-199.

[22] 邢琪昌, 卢昊, 付晓, 等. 高效液相色谱法测定虎杖中白藜芦醇和白藜芦醇苷的含量[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, **15**(3): 33-35.
Xing Q C, Lu H, Fu X, et al. Determination of content resveratrol and polydatin from polygonum cuspidatum by HPLC[J]. Journal of Hubei University of Chinese Medicine, 2013, **15**(3): 33-35.

[23] 周春山, 向海艳, 肖建波, 等. 高效液相色谱法测定虎杖中白藜芦醇及其苷的含量[J]. 药物分析杂志, 2005, (5): 534-536.
Zhou C S, Xiang H Y, Xiao J B, et al. Quanitatitve determination of resveratrol and piceid in *Polygonum cuspidatum* Sieb.et Zucc. by HPLC[J]. Chin. J. Pharm. Anal., 2005, (5): 534-536.

[24] 李谦, 王霞. HPLC色谱法同时测定川产虎杖中白藜芦醇、白藜芦醇苷及大黄素苷的含量[J]. 数理医药学杂志, 2011, **24**(2): 219-222.
Li Q, Wang X. Simultaneous determination of resveratrol and polydatin in the roots of *Polgonum cuspidatum* by HPLC[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2011, **24**(2): 219-222.

[25] 喻樊, 徐小刚, 汤新慧, 等. 白藜芦醇口崩片制备工艺及质量评价研究[J]. 中草药, 2016, **47**(2): 227-232.
Yu F, Xu X G, Tang X H, et al. Study on preparation technology and quality evaluation of resveratrol orally disintegrating tablets [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2016, **47**(2): 227-232.

[26] 冯愈钦, 郭红艳, 刘贵珊, 等. 宁夏葡萄酒中白藜芦醇含量的高效液相色谱快速测定[J]. 食品研究与开发, 2017, **38**(5): 156-161.
Feng Y Q, Guo H Y, Liu G S, et al. Rapid determination of resveratrol in Ningxia wine by high performance liquid chromatography [J]. Food Research and Development, 2017, **38**(5): 156-161.

[27] 侯建波, 谢文, 史颖珠, 等. 高效液相色谱法测定进口葡萄酒中的白藜芦醇及其甙[J]. 理化检验-化学分册, 2015, **51**(7): 938-942.
Hou J B, Xie W, Shi Y Z, et al. Determination of resveratrol and piceid in imported wine by HPLC[J]. Physical Testing and Chemical Analysis Part B: Chemical Analysis, 2015, **51**(7): 938-942.

[28] 周慧恒, 杨胜敖, 杨秀勋, 等. 白藜芦醇提取工艺及检测方法研究进展[J]. 食品与发酵科技, 2014, **50**(5): 57-59.
Zhou H H, Yang S A, Yang X X, et al. Study on extraction technology and determination of resveratrol[J]. Food and Fermentation Technology, 2014, **50**(5): 57-59.

[29] 邹宇, 刘易伟, 田密霞, 等. 葡萄酒中白藜芦醇含量及其检测方法研究进展[J]. 食品研究与开发, 2014, (7): 130-132.
Zou Y, Liu Y W, Tian M X, et al. Research advance on content and detection method of resveratrol in wine [J]. Food Research and Development, 2014, (7): 130-132.

[30] 汪冬庚, 刘宝华, 黄金华, 等. RP-HPLC紫外、荧光检测法测定虎杖中白藜芦醇及其苷含量的比较研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2013, **33**(1): 17-20.
Wang D G, Liu B H, Huang J H, et al. Comparison of two methods for the content determination of resveratrol and its glucoside from *Polygonum cuspidatum* [J]. Journal of Nantong University (Medical Sciences), 2013, **33**(1): 17-20.

[31] 王利敏, 刘兵兵. 高效液相色谱法测定复方虎杖紫草油中虎杖苷和白藜芦醇的含量[J]. 海峡药学, 2011, **23**(12): 79-81.
Wang L M, Liu B B. Determination of polydatin and resveratrol in compound *Polygonum cuspidatum* oil by high performance liquid chromatography [J]. Channel Pharmaceutical, 2011, **23**(12): 79-81.

Research on Chemical Reactivity of Nitrotriazolam in Its Process of Preparation

YANG Bowen[1], AN Qiufeng[1*], ZHAO Zhigang[2] , SHAO Kaiyuan[3] and HU Wenxiang[3,4*]

1. Shaanxi Key Laboratory of Chemical Additives for Industry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, P. R. China;

2. College of Chemistry and Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, P. R. China;

3. Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing 101601, P. R. China;

4. Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing 100101, P. R. China

Abstract Chemical reaction possibility was described quantitatively for the case of nitrotriazolam preparation with 2-clonazepam by using the data of two quantum chemical reactivity indices: net electrophilicity index and Wiberg bond order. Furthermore, relevant reaction mechanism was derived from the aspect of quantum chemistry. The results show that the indices used can quantitatively explain the chemical reactivity and reaction mechanism of the nitrotriazolam preparation. To validate the universal applicability of the proposed approach, the authors continued to use the quantum chemical reactivity indices to describe some classic chemical reactions, expecting to predict major issues related to physical organic chemistry, such as new chemical reactions and their mechanisms.

Keywords Density functional theory; Net electrophilicity index; Wiberg bond order; Chemical reactivity; Reaction mechanism

1 Introduction

Nitrotriazolam is a potential high-efficiency sedative and hypnotic candidate drug[1], and its research on quantum chemistry and physical organic chemistry has received more and more attention. According to the usual synthetic principle, nitrotriazolam should be synthesized from clonazepam (2-chloronitrodipine) and acetylhydrazide. However, the experimental facts show that the synthesis yield of this method is extremely low and it is difficult to carry out scale production. Thus, a method of preparing nitrotriazolium by condensing thioclonazepam with acetyl hydrazine has been used to obtain a higher yield. Why the yield of the reaction of clonazepam before and after the thionation changed so much? In this paper, the quantum chemical research method was used to quantitatively describe the internal reaction of this synthesis reaction process, and the mechanism was derived therefrom.

Quantum chemical reactivity indices[2—4] are derived from density functional theory(DFT)[5—7], with common indices[8] including chemical potential(μ), electronegativity(χ), global hardness(η), global softness(S), global electrophilicity index(ω)[9,10], local hardness[$\eta(r)$], local softness[$s(r)$], and chemical potential gradient($\Delta\mu$)[11], etc. They are calculated based on the energy and properties of molecule that is structurally optimized to the ground state, *i.e.*, single point energy calculation. Through such calculation, the ground state energy and charge distribution of molecule can be obtained. There are molecular electron gain and loss processes during chemical reactions. If the energy and charge distribution of molecule before and after electron gain and loss are calculated separately, the relevant reactivity indices, such as Fukui function[$f(r)$][12,13] and net electrophilicity index($\Delta\omega_k^m$)[14] can be obtained. The values of these indices are calculated by the following formulas:

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \tag{1}$$

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \tag{2}$$

$$\omega=\mu^2/2\eta \tag{3}$$

where I is the vertical ionization potential of molecule, $I= E_{\mathrm{B}}^{N-1} - E_{\mathrm{B}}^{N}$; A is the affinity potential of the primary electron, $A= E_{\mathrm{B}}^{N} - E_{\mathrm{B}}^{N+1}$. E_{B}^{N} is the ground state energy of structurally optimized molecule; E_{B}^{N-1} is the ground state energy of molecule losing an electron; E_{B}^{N+1} is the ground state energy of molecule gaining an electron.

Fukui function $f(r)=\left[\frac{\partial\rho(r)}{\partial N}\right]_v$ is the partial derivative of electron density somewhere with respect to total charge

*Corresponding authors. Email: huwx66@163.com; anqf@sust.edu.cn

Received October 22, 2018; accepted April 10, 2019.

Supported by the Beijing Municipal Government Special Fund, China(No.009-0753067).

© Jilin University, The Editorial Department of Chemical Research in Chinese Universities and Springer-Verlag GmbH

number under constant external potential. For an atom, it becomes the condensed Fukui function f_k^{α}. Where k denotes the atom and its atomic number; α is the sign symbol, with the plus sign indicating a condensed electrophilicity Fukui function f_k^+. The minus sign indicating a condensed nucleophilicity Fukui function f_k^-, and $f_k^+ = q_k^N - q_k^{N+1}$ represents the "What happens to the charge of the kth atom when the molecule gains an electron", and its physical meaning is the sensitivity of the kth atom to the nucleophile attack, which reflects the kth atom's electrophilic property. $f_k^- = q_k^{N-1} - q_k^N$ represents the "What happens to the charge of the kth atom when the molecule loses an electron", and its physical meaning is the sensitivity of the kth atom to the electrophile attack, which reflects the kth atom's nucleophilic property. Every atom in the molecule is both electrophilic and nucleophilic. Hence, the condensed Fukui function representing atomic net electrophilicity is $\Delta f_k^{\pm} = f_k^+ - f_k^-$. If $\Delta f_k^{\pm}$ is positive, it means electrophilic; if $\Delta f_k^{\pm}$ is negative, it means nucleophilic. In the aforementioned equations, q denotes the charge value; q_k^N denotes the charge value of the kth atom in a neutral molecule; q_k^{N-1} denotes the charge value of the kth atom in the molecule after losing an electron; and q_k^{N+1} denotes the charge value of the kth atom in the molecule after gaining an electron.

Although the possibility of qualitatively or quantitatively describing chemical reactions with chemical reactivity indices has been recognized, there remains no consensus, on which reactivity index can more accurately reflect the reaction process. Parameters like energy, frontier orbital, hardness, softness and Fukui function are often used to describe the chemical reaction problem. The condensed Fukui function obtains the electrophilic or nucleophilic property of each atom based on the charge distribution in molecule. Nevertheless, on the one hand, the atoms in the molecule are both electrophilic and nucleophilic, rather than either/or. On the other hand, the Fukui function is unable to reflect the electrophilicity or nucleophilicity of the entire molecule. Accordingly, Padmanabhan *et al*.[14] proposed the concept of Multiphilic index, describing the electrophilic or nucleophilic ability of each atom in the molecule using the product of the molecular electrophilicity index ω and the condensed net electrophilicity Fukui function or the net nucleophilicity index of atoms in the molecule. That is, $\Delta\omega_k^{\pm} = \omega\Delta f_k^{\pm}$ is the net electrophilicity index. Obviously, the net electrophilicity index is more physically meaningful and accurate than the condensed Fukui function since it encompasses the properties of the entire molecule. To this end, this article intends to use the net electrophilicity index to quantitatively describe the reaction process of nitrotriazolam preparation with 2-clonazepam.

According to the above principle, we can obtain the ground state molecule through molecular structure optimization by quantum chemical computation, and then derive the single point energies of neutral molecule, molecule gaining an electron and that losing an electron E_{B}^N, E_{B}^{N-1} and E_{B}^{N+1}, respectively, under the ground state molecular condition; as well as the corresponding atomic charge values q_k^N, q_k^{N-1} and q_k^{N+1}.

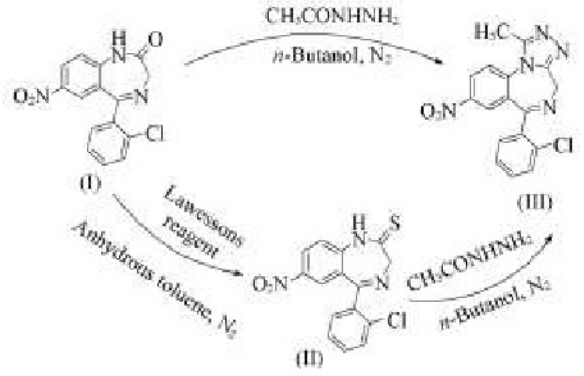
In this study, the net electrophilicity index $\Delta\omega_k^m$ and Wiberg bond order of each atom in various reactants, intermediates and other compounds were obtained through molecular simulation and quantum chemical computation for the case of nitrotriazolam preparation with 2-clonazepam and acetylhydrazine. The chemical reaction possibilities were analyzed based on the quantitative reactivity data, and the reaction mechanisms were derived through analysis and reasoning with these quantitative data.

The undermentioned computations were completed on a PC with a 3.30 GHz core, an 8 GB memory and a 64-bit Windows operating system. GaussView 5.0 software was used for molecular modeling, while Gaussian 09 program[15] was used to perform the quantum chemical calculation. DFT/B3LYP/6-311++g(2*d*,2*p*)/NBO/gas basis set was adopted in calculating the the ground state energy E_{B}^{α} of neutral molecule, molecule losing an electron and that gaining an electron molecule, as well as the corresponding atomic charge value described by the natural bond orbital(NBO) charge population number and the Wiberg bond order[obtained in the 'Wiberg bond index matrix in the NBO basis' of the Gaussian 09 output file(.log)]. Afterwards, the $\Delta\omega_k^{\pm}$ values were calculated by the aforementioned formulas based on the relevant obtained data.

2 Possibility of Studying Chemical Reactions with Net Electrophilicity Index

To quantitatively describe the possibility of studying chemical reactions with the net electrophilicity index, the quantum chemical calculation was applied to obtain the net electrophilicity index ($\Delta\omega_k^{\pm}$) of atoms involved in the nitrotriazolam preparation by reaction between 2-clonazepam and acetylhydrazine, and its chemical possibility was investigated.

Nitrazolam was prepared by reacting 2-clonazepam with acetylhydrazine using the following chemical synthetic method shown in Scheme 1.



Scheme 1 Synthesis of nitrotriazolam with 2-clonazepam and acetylhydrazine

There are two methods of preparing nitrotriazolam through the reaction between 2-clonazepam and

acetylhydrazine. One is the direct method, where 2-clonazepam(I) reacts directly with acetylhydrazine to form nitrotriazolam(III). This reaction, however, yields only trace amounts of product actually. The other is the indirect method, where the 2-clonazepam(I) is thiolated with Lawesson's reagent to form thio-2-clonazepam(II) prior to reacting with acetylhydrazine to produce nitrotriazolam(III). This approach can attain a yield of over 40%. To explore their reaction, we analyzed and clarified this chemical process from the quantum chemistry perspective.

In this article, the quantum chemical reactivity index, *i.e.*, net electrophilicity index($\Delta\omega_k^{\pm}$), was used to quantitatively describe the chemical reaction process of nitrotriazolam preparation with 2-clonazepam and acetylhydrazine(Table S1, see the Electronic Supplementary Material of this paper). First of all, molecular simulation and net electrophilicity index calculation were carried out on three molecules of acetylhydrazine, 2-clonazepam(I)(Table S2, see the Electronic Supplementary Material of this paper) and thio-2-clonazepam(II)(Table S3, see the Electronic Supplementary Material of this paper) to obtain relevant values(Fig.1 and Fig.2).

Fig.1 Molecular model and net electrophilicity index of acetylhydrazine

The calculations revealed that $\Delta\omega_{C5}^{\pm}$ =0.00471, positive, electrophilic; $\Delta\omega_{O6}^{\pm}$ = –0.02410, negative, strongly nucleophilic; $\Delta\omega_{N9}^{\pm}$ = –0.00219, negative, nucleophilic; and $\Delta\omega_{H10,H11}^{\pm}$ = 0.00123, positive, electrophilic. These indicate that acetylhydrazine contains both electrophilic and nucleophilic groups.

As for 2-clonazepam, $\Delta\omega_{O20}^{\pm}$ = –0.00371, $\Delta\omega_{N12}^{\pm}$ = –0.01211, negative, nucleophilic; and $\Delta\omega_{C11}^{\pm}$ =0.00392, positive, electrophilic. Regarding thio-2-clonazepam, $\Delta\omega_{S20}^{\pm}$ = –0.03372, $\Delta\omega_{N12}^{\pm}$ = –0.00930, negative, nucleophilic; and $\Delta\omega_{C11}^{\pm}$ =0.00618, positive, electrophilic. These indicate that these two compounds contain both electrophilic and nucleophilic groups as well.

There are two possibilities for the reaction of acetylhydrazine with the 2-clonazepam before and after thiolation. One is the attack of non-thiolated and thiolated 2-clonazepam's C11($\Delta\omega_{C11}^{\pm}$ =0.00392 and $\Delta\omega_{C11}^{\pm}$ =0.00618) by the acetylhydrazine's N9($\Delta\omega_{N9}^{\pm}$ = –0.00219); and the other is the attack of non-thiolated and thiolated 2-clonazepam's N12($\Delta\omega_{N12}^{\pm}$ =

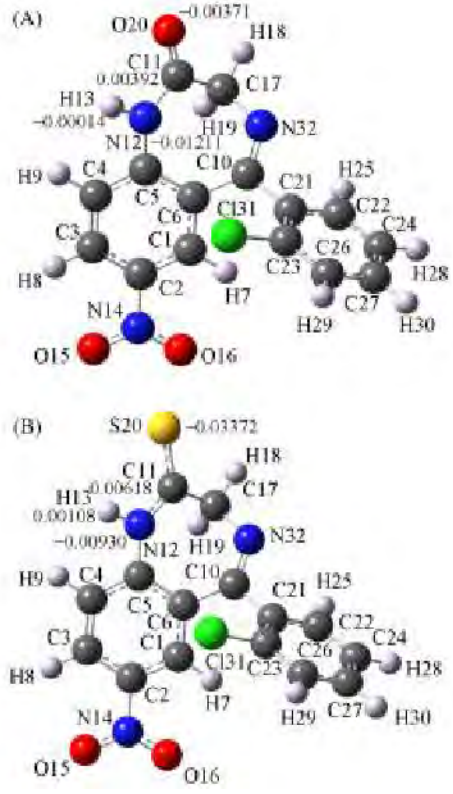


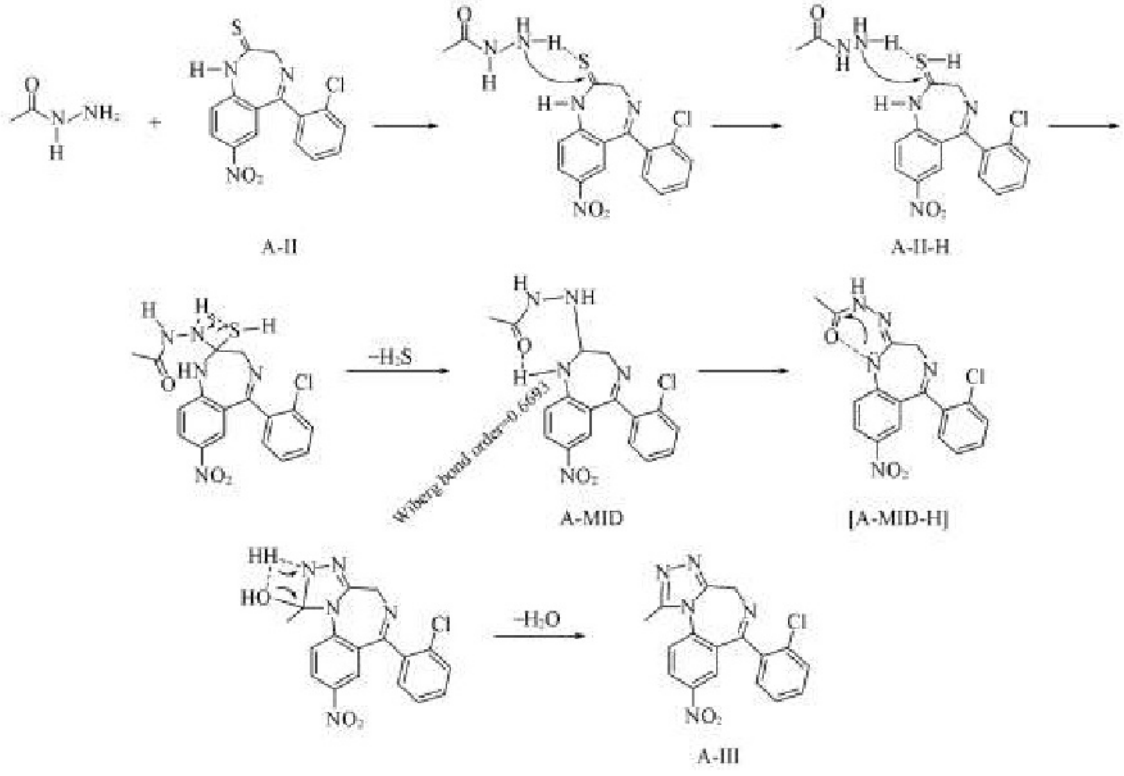
Fig.2 Molecular models and net electrophilicity indices of 2-clonazepam before(A) and after(B) thiolation

–0.01211 and $\Delta\omega_{N12}^{\pm}$ = –0.00930). In the former scenario, the net electrophilicity index of thio-2-clonazepam C11 is greater than the 2-clonazepam, and the thio-2-clonazepam S20 exhibits a more negative net electrophilicity index than the 2-clonazepam O20. These suggest that thio-2-clonazepam can more easily bind to protons(acetylhydrazine $\Delta\omega_{H10,H11}^{\pm}$ = 0.00123) to activate C11, which is thus more reactive than the 2-clonazepam. In the latter scenario, although the net electrophilicity index for N12 of thio-2-clonazepam is less than the 2-clonazepam, its H13 is positive($\Delta\omega_{H13}^{\pm}$ = 0.00108), which can bind to the O6 of acetylhydrazine($\Delta\omega_{O6}^{\pm}$ = –0.02410) to activate the acetylhydrazine's C5, and is thus more conducive to the reaction. Based on the analysis of the above two scenarios, thio-2-clonazepam is considered more reactive than the 2-clonazepam. Experiment proves that the reaction yield between thio-2-clonazepam and acetylhydrazine can reach over 40%, while under the same conditions, direct reaction of 2-clonazepam with acetylhydrazine yields merely traces of product.

3 Derivation of Chemical Mechanisms Using Net Electrophilicity Index and Wiberg Bond Order

In this article, quantum chemical approach was applied to derive the chemical reaction mechanisms for nitrotriazolam synthesis with thio-2-clonazepam and acetylhydrazine. The chemical reactivity between thio-2-clonazepam and

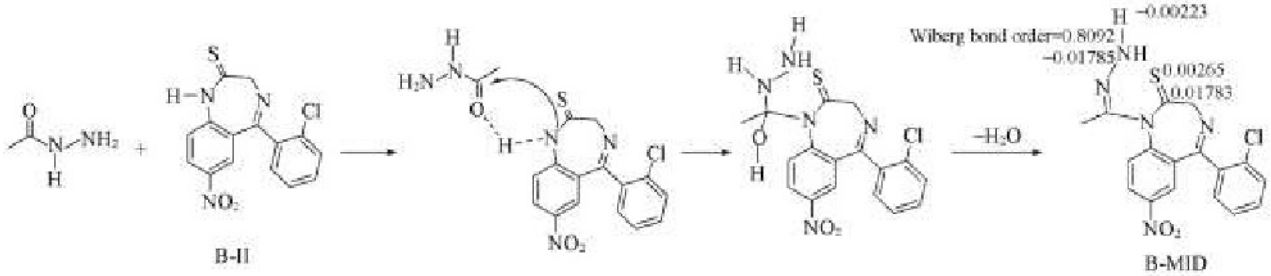
acetylhydrazine was analyzed and clarified. The fact is that both acetylhydrazine and thio-2-clonazepam contain not only a nucleophilic amino group with lone pair electrons, but also an electrophilic carbonyl or thiocarbonyl group. So is it acetylhydrazine N9 attacking the C11 of thio-2-clonazepam, or thio-2-clonazepam N12 attacking the C5 of acetylhydrazine? To figure out this, we attempted to derive the reaction mechanisms separately based on these two possible chemical reactions. Meanwhile, we performed the quantum chemical calculation based on possible reaction intermediates or processes to acquire the net electrophilicity index and Wiberg bond order data, and made analysis according to the relevant data. Reaction mechanism 1 for nitrotriazolam synthesis is shown in Scheme 2.



Scheme 2 Reaction mechanism 1 for nitrotriazolam synthesis

Analysis of mechanism 1: initially, the strongly nucleophilic A-II compound's S20 atom($\Delta\omega^{\pm}_{S20}$ = –0.03372, nucleophilic) and the acetylhydrazine's H11 or H12($\Delta\omega^{\pm}_{H10,H11}$ = 0.00123, electrophilic) cause protonation of S and form S—H bond, thereby enhancing the electrophilic property of C11($\Delta\omega^{\pm}_{C11}$ =0.12572) greatly. As a result, the electron-rich acetylhydrazine's N9 atom($\Delta\omega^{\pm}_{N9}$ =–0.00219, nucleophilic) is bonded to the electron-deficient A-II compound's C11($\Delta\omega^{\pm}_{C11}$ = 0.00618, electrophilic). In the meanwhile, another H of acetylhydrazine's N9 bonds with S, which loses a molecule of H_2S under the thermal effect to form an intermediate A-MID (Table S4, see the Electronic Supplementary Material of this paper). Then, the strongly nucleophilic acetylhydrazine's O atom attacks the H13($\Delta\omega^{\pm}_{S20}$, electrophilic) of A-II to cause cleavage of the weak N12—H13 bond(Wiberg bond order= 0.6693, which is small, so the N—H bond is easily cleaved) to form the O—H bond, thus greatly enhancing the electrophilicity of C11. At this time, the electron-rich A-II's N12 attacks the electron-deficient former acetylcarbonyl C5 position to form a C—N bond, thereby leading to cyclization. In the meantime, one molecule of H_2O is lost under the thermal effect, hence completing the synthesis of target compound A-III. Reaction mechanism 2 for nitrotriazolam synthesis is shown in Scheme 3.

Analysis of mechanism 2: initially, the strongly nucleophilic acetylhydrazine's O6($\Delta\omega^{\pm}_{O6}$ = –0.02410, nucleophilic) and the B-II's H13($\Delta\omega^{\pm}_{H13}$ =0.00108, electrophilic) cause



Scheme 3 Reaction mechanism 2 for nitrotriazolam synthesis

protonation of O and form O—H bond, thereby enhancing the electrophilic property of acetylhydrazine's C5 greatly. As a result, the electron-rich B-II's N9 atom($\Delta\omega_{N9}^{\pm}$ = –0.00219, nucleophilic) is bonded to the electron-deficient compound's C11($\Delta\omega_{C11}^{\pm}$ = 0.00618, electrophilic). Then, under the thermal effect, one molecule of H_2O is lost to form an intermediate B-MID(Fig.3 and Table S5, see the Electronic Supplementary Material of this paper). Totally different from the A-MID in mechanism 1, the S20 of B-MID possesses electrophilicity ($\Delta\omega_{S20}^{\pm}$ =0.00265, electrophilic) at this time, while the H atom of acetylhydrazine exhibits nucleophilicity($\Delta\omega_{H}^{\pm}$ = –0.00223, nucleophilic). However, formation of S—H bond is impossible since the acetylhydrazine's N—H bond is rather strong and hardly cleaved(Wiberg bond order=0.8092), so is the optimization of the electrophilic property of B-MID's C11. As a result, the cyclization reaction is unable to continue.

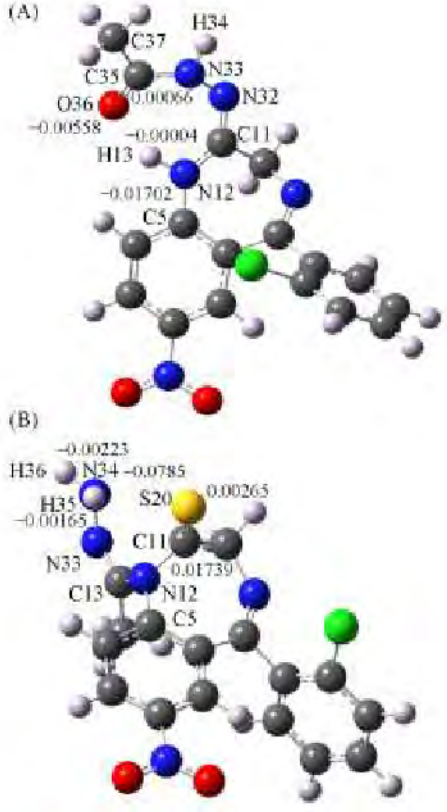


Fig.3 Molecular models and net electrophilicity indices(partial atoms) of A-MID(A) and B-MID(B)

Analysis based on the above quantum chemical reactivity indices concludes that thiolation facilitates the reaction of 2-clonazepam with acetylhydrazine and nitrotriazolam is prepared with thio-2-clonazepam and acetylhydrazine according to the reaction mechanism 1.

4 Experimental

4.1 Synthesis of Thioclonazepam

In a 250 mL three-necked flask with a thermometer and a reflux condenser, 1.9 g(0.006 mol) of 2-clonazepam, 1.2 g (0.003 mol) of Lawesson's reagent and 80 mL of anhydrous toluene were added, stirred magnetically, and heated to reflux under nitrogen atmosphere. The heating was stopped after 0.5 h of reaction. After cooling, the solvent was evaporated off with a rotary evaporator. The crude product was dissolved in dichloromethane, washed sequentially with saturated sodium carbonate(20 mL×2) and saturated sodium chloride(50 mL×3), and the organic phase was dried overnight with anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the solvent was rotary evaporated, and the residue was recrystallized from ethanol to give a bright yellow thioclonazepam crystal(0.8 g), with a yield of 40%, and m. p. of 210—212 °C.

^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 11.30(s, 1H), 8.38(dd, 1H), 7.75(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.58—7.48(m, 3H), 7.50(d, 2H), 3.75(s, 1H).

MS(ESI), *m*/*z* calcd. for $C_{15}H_{10}N_3O_2$: 331.1, found $[M+H]^+$ 332.1.

4.2 Synthesis of Nitrazolam

In a 250 mL three-necked flask with a thermometer and a reflux condenser, 0.8 g(0.0024 mol) of thioclonazepam, 0.48 g (0.0065 mol) of acetylhydrazine and 30 mL of anhydrous *n*-butanol were added, stirred magnetically and heated to reflux under nitrogen atmosphere. The heating was terminated after 3 h of reaction. After cooling, the solvent was rotary evaporated. The crude product was dissolved in dichloromethane, washed with saturated sodium chloride(20 mL× 2), followed by drying of the organic phase over anhydrous magnesium sulfate overnight. After filtration and rotary evaporation of solvent, the resulting oily substance was purified by silica gel column chromatography with a methylene chloride/methanol developer (*V*/*V*=20:1). Fractions with R_f=0.15 were collected, and recrystallized from ethanol to give 0.66 g of yellow nitrotriazolam crystals, with a yield of 78%, and m. p. of 231—233 °C.

^{1}H NMR(500 MHz, DMSO), δ: 8.57(dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.17(dd, *J*=19.9, 8.8 Hz, 1H), 7.89(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=5.5, 3.3 Hz, 1H), 7.56—7.53(m, 2H), 7.49(dd, *J*=5.6, 3.3 Hz, 1H), 5.35(d, *J*=13.1 Hz, 1H), 4.40(d, *J*=13.1 Hz, 1H), 2.66(s, 3H).

^{13}C NMR(500 MHz, DMSO-d_6), δ: 26.30, 57.03, 120.31, 121.25, 123.46, 125.31, 126.58, 130.58, 132.90, 137.41, 141.00, 142.23, 145.07, 147.70, 149.77, 149.87, 172.28.

MS(ESI), *m*/*z* calcd. for $C_{17}H_{12}N_5O_2$: 353.1, found $[M+H]^+$ 354.8.

5 Conclusions

In this article, a potent hypnotic agent nitrotriazolam was synthesized through five-step reactions. The traditional heating procedure in the synthesis of intermediate 2-chloro-*N*-[2-(2-chloro)-4-nitrophenyl]acetamide was replaced by microwave chemistry technique, which shortened the reaction time considerably, saved the cost, and made the reaction greener. The chemical synthesis process of nitrotriazolam with 2-clonazepam was described quantitatively by using the reactivity indices obtained through quantum chemical

calculations, including the net electrophilicity index and the Wiberg bond order. Furthermore, relevant reaction mechanisms were derived based on the quantum chemistry data. The results revealed that the use of above quantum chemical reactivity indices allowed quantitative or semi-quantitative explanation of the chemical reactivity and derivation of the reaction mechanisms. On these basis, to validate the applicability of the proposed approach, the authors continued to explore some typical chemical reactions like Micheal addition, Friedel-Crafts reaction and Dieckmann condensation reaction, expecting to quantitatively or semi-quantitatively elucidate their reaction mechanisms and other major issues related to physical organic chemistry.

Electronic Supplementary Material

Supplementary material is available in the online version of this article at http://dx.doi.org/10.1007/s40242-019-8339-7.

References

[1] Strambi L. F., Marelli S., Zucconi M., Galbiati A., Biggio G., *J. Neurol.*, **2017**, *264*, 1362

[2] Shen X. Z., He H. J., Yang B. W., Zhao Z. G., Shao K. Y., Hu W. X., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2017**, *33*(5), 773

[3] Han X., Shao K. Y., Hu W. X., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2018**, *34*(4), 571

[4] Shao K. Y., He H. J., Wang G., Liu Y. J., Shen X. Z., Hu W. X., *Chemistry*, **2017**, *80*(11), 1061

[5] Parr R. G., Ed.: Chattaraj P. K., *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional Theory View*, Taylor & Francis Group, London, **2009**

[6] Chattaraj P. K., Roy D. R., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 46

[7] Geerlings P. K., Profit F. D., Langenaeker W., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1793

[8] Liu S. B., *Acta Phys.-Chem. Sin.*, **2009**, *25*(3), 590

[9] Parr R. G., Szentpaly L. V., Liu S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1922

[10] Chattaraj P. K., Sarkar U., Roy D. R., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2065

[11] Shao K. Y., Wang Q., Liu M., Xing X., Hu W. X., *Chemistry*, **2014**, *77*(3), 227

[12] Parr R. G., Yang W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4049

[13] Fukui K., *Science*, **1987**, *218*, 747

[14] Padmanabhan J., Parthasarathi R., Elango M., Subramanian V., Krishnamoorthy B. S., Gutierrez-Oliva S., Toro-Labbe A,. Roy D. R,. Chattaraj P. K., *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*(37), 9130

[15] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmay-lov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A. Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staro-verov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N. J., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannen-berg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**

《微波化学》创刊词

——唯有微波可壮志 敢教化学换新天

热烈祝贺国际学术期刊《微波化学》在共和国诞辰 68 周年之际正式创刊了！这是国内外科技界的一件好事！在《微波化学》筹备过程中，编辑部借会议午餐后的一点空隙时间，采访了我国有机微波化学的开拓者、我军知名航天军事医药学专家、战略支援部队航天系统部研究员、北京神剑天军医学科学院院长、北京市特聘教授胡文祥博士，主要求教了三个问题，胡教授的睿智、壮逸和认真，的确是耳听为虚，眼见为实。现摘录如下。

(一) 20 世纪 80 年代，听说您在国际上首次把微波用于有机化学反应，可否向您请教一下微波化学的核心技术吗?

胡教授说：微波化学是人们对微波场与化学分子相互作用深入研究基础上发展起来的，是根据麦克斯韦电磁场方程和电磁波理论、凝聚态物理、电介质物理、等离子体物理和物质结构理论及化学基本原理，利用现代微波技术来研究物质分子在微波场作用下的物理和化学行为的一门新兴科学。

微波在国防军事、通信、医学、工农业生产，甚至宇宙起源(微波背景辐射)研究等诸多领域都发挥了愈来愈重要的作用。在半个多世纪以前，微波在化学领域的神奇作用还不被人们所掌握。微波可以作用于气液固三种状态的物质分子，可以加速反应速度，降低反应活化能，减少副产物的生成(接近绿色化学的目标)，提高反应产率，甚至可以触发新的反应通道，使难以发生的化学反应顺利完成，在化学及其相关领域发挥愈来愈重要的作用。

(二) 微波化学技术方法已在相关各分支领域中得到了广泛应用，请您详细介绍一下有关情况。

胡教授讲：通常意义的微波化学是指微波场直接作用于凝聚态物质分子体系，从而促进或改变各类化学反应。广义微波化学除了上述通常的微波化学外，还包括微波作用气态分子诱导产生等离子体，形成了一门独立的分支——微波等离子体化学。

微波等离子体化学始于 1952 年，当时 H. P. Broida 等用形成微波等离子体的办法以发射光谱法测定了氢–氘混合气体中氘同位素的含量，后来他们又将这一技术用于氮的稳定同位素的分析。

微波技术在化学中的应用逐渐遍及化学的每一个分支领域，微波等离子体化学、微波无机合成化学、微波分析化学、微波有机合成化学等分支学科分别于 20 世纪 50 年代、60 年代、70 年代和 80 年代逐渐形成。

微波无机合成化学则是 20 世纪 60 年代以后的事，其中最成功的事例是应用微波等离子用于金刚石、多晶硅、氮化硼等超硬材料，有机导电膜，超细纳米粉体材料，蓝色激光材料 c-GaN，单重激发态氧 $^1O_2$ 的合成；高分子材料的表面修饰和微电子材料的加工等。微波在无机固相反应中的应用是近年来迅速发展的一个新领域。现已广泛应用于陶瓷材料(包括超导材料)的烧结，固体快离子导体、超细纳米粉体材料、沸石分子筛的合成等。

微波分析化学是 1974 年 J. A. Hesek 等首先利用微波炉进行样品烘干。次年，有人用它作生物样品的微波消解取得了很大成功。现在微波消解这一技术已经商品化，其标准方法广泛用于各类分析样品的前处理。

微波有机化学发展的稍微晚一些。微波用于有机合成化学始于 1985 年，当时胡文祥正在中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位，有的反应需要很长时间才能完成，因此胡文祥尝试用微波仪进行有机磷酸酯合成及水解反应，获得了较好结果。1986 年法国学者 R. Gedye 等在微波炉内进行酯化、水解、氧化和亲核取代反应及 R. J. Giguere 等对蒽与马来酸二甲酯的 Diels-Alder 环加成反应的研究，此后在有机化合物的几十类合成反应中均取得了很大成功，30 多年来，有机微波化学的发展如火如荼。

在物理化学催化剂研究领域，由于 Al_2O_3 和 SiO_2 等无机载体不吸收微波，微波可直接传送到负载与载体表面的催化剂上并使吸附其上的羟基、水、有机物分子激活，从而加速化学反应的进行。已研究过的催化反应最有名的有甲烷合成高级烃类、光合作用的模拟和酸气污染物的去除等。

此外，微波技术除了在上述传统化学各分支领域的应用外，还在冶金化工、采油、炼油化工、医药化工、环境化学、农业与食品化学、军事化学、地球化学、天体化学等许多领域均得到了广泛应用，取得了很多令人瞩目的成就。

据我们了解，我国微波化学仪器研发领域正在赶超美欧先进水平。我国第一台微波有机合成装置是在恽榴红教授支持下，胡文祥于 1990 年前后主持研制成功，该项目得到了国家自然科学青年基金的资助，1997 年获得国家专利。我国微波化学的开拓者——北京祥鹄科技发展有限公司成功研制的第一台祥鹄微波合成萃取仪为清华大学赵玉芬院士购置，第一篇论文发表在美国权威的有机化学杂志上，

并被评为热点论文。10 多年来，全国 1000 多所高校包括北大、清华、澳门大学及 500 多所科研院所包括中科院诸多研究所及美国、日本和南非的一些大学和研究机构均使用祥鹄微波化学系列仪器，从事科研工作，发表中英文学术论文 2000 余篇，有力推动了相关领域的科技进步！北京祥鹄科技发展有限公司因此荣获了 2015 年度中国产学研合作创新成果一等奖，成为振兴我国民族微波化学产业的一面旗帜。

(三) 站在新的起点上，请您展望一下微波化学的未来发展前景。

胡教授深情地告诉我们：唯有微波可壮志，敢教化学换新天。不知谁说的，过去的科学在世界里，现在的世界在科学里。科技无处不在，科技无所不能。微波化学技术正在广泛地应用于从无机反应到有机反应，从医药化工到食品化工，从简单分子反应到复杂生命过程的各个相关领域。以北京祥鹄科技发展有限公司为代表的一批微波化学仪器及其组合仪器研发者与制造者，正前行在振兴我国民族微波化学产业的康庄大道上。人们有理由期望，科研人员将更加关注科技突破性、创新独特性和使用可靠性，研发出更为先进的技术和产品。微波化学技术发展前景十分诱人，随着微波化学及其相关仪器工业一日千里的发展，相关科研和产业领域面貌必将换羽新生、焕然一新。

胡文祥教授精彩述评的应有之义，不正是《微波化学》所要担当的历史使命吗？《微波化学》不仅为相关科技人员和广大高校师生提供沟通交流的平台，而且可以吸引更多的人喜爱、研究、发展和壮大微波化学。我们对她的未来充满信心，因为大家的支持、期待，因为我们一直在努力，因为前方风景如画！是为创刊词！

Application of Microwave Assisted Extraction in Natural Product

Xie Han[1,2], Yuanxin Wu[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[1,2,3]

[1]School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, the application of microwave assisted extraction in natural product in recent years has been reviewed and compared with the traditional extraction method. The natural products involved including flavonoids, alkaloids, polysaccharides, organic acids, volatile oils, polyphenols and pigment.

Keywords: Microwave Assisted Extraction, Natural Product, Active Ingredients

微波萃取技术在天然产物提取中的应用

韩　谢[1,2]，吴元欣[1]，邵开元[2]，胡文祥[1,2,3]

[1]武汉工程大学化工与制药学院，湖北 武汉
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹊微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文对近些年来微波萃取技术在天然产物有效成分提取中的应用进行了综述，比较了其与传统浸提法的区别，所涉及的天然产物包括黄酮、生物碱、多糖、有机酸、挥发油、多酚和色素等。

关键词：微波萃取，天然产物，有效成分

1. 引言

微波萃取技术(microwave assisted extraction, MAE)是一种利用微波辐射从被提取物中获得目标成分的技术方法，由 1986 年 Glanzler [1]首次提出，最开始只是应用于使种子、土壤、饲料中各种类型化合物得到分离，由于其具有试剂用量少，节能无污染，加热均匀且加热效率高，萃取效率高等优点，目前微波萃取已经开始频繁应用于天然药物提取、环境分析、化学分析以及石油化工等领域。其主要原理是采用频率在 300 兆赫至 300 千兆赫的电磁波穿透萃取介质到达物料内部，使植物细胞内部温度急剧上升，使其内部压力超过其承受压力导致细胞破裂，目标成分从细胞内流出，溶解于萃取介质，从而达到萃取目的。

目前，微波萃取用于天然产物成分提取的报道已不断出现，涉及到黄酮类、生物碱、多糖、有机酸、挥发油、多酚及色素等生物活性成分。

2. 微波萃取的应用

1) 黄酮类

黄酮类物质广泛存在于自然界的植物和浆果中，可以改善血液循环，降低胆固醇，也是一种很强的抗氧剂，可以有效的清除体内的氧自由基，从而阻止细胞衰老退化。因此黄酮类有效成分的提取一直在天然产物提取中占据重要领地。朱沛沛等[2]采用乙醇为提取剂，通过正交试验得到最佳提取工艺：颗粒度 60 目、乙醇体积分数 60%、微波功率 300 W、时间 150 s、料液比 40:1 (mL/g)、温度 50℃，在此条件下总黄酮提取率为 17.2077%，相比采用常规醇提法所需要的 2 小时[3]时间上有了大幅度的缩短。刘峙嵘等[4]通过微波法提取银杏叶黄酮类化合物与传统乙醇水溶液提取效果进行对照，微波辐射 5 min 后抽提 1.5 h 即可使产率提升 2.2 倍，大大提高了提取率。韩伟等[5]采用表面活性剂协同微波法提取布渣叶中总黄酮，结果与传统热回流法相比，提取时间由 30 min 缩短为 2.5 min，总黄酮得率提高了 26%，此方法工艺简单提取效率高，是一种较为理想的提取工艺。张玉香等[6]采用响应面分析法优化蓝莓叶黄酮的微波提取工艺，得出最佳工艺条件：提取温度 72℃，乙醇体积分数 64%，微波功率 456 W，此时提取率为 4.232%，并确定提取液乙醇体积分数、温度和微波功率为黄酮提取率关键因数，且乙醇体积分数为影响最大因素。郑成等[7]利用微波辅助大规模提取藤茶中二氢杨梅素，相比常规热提法、浸泡提取法以及超临界萃取法等方法，其设备简单、适用范围广且效率高，是一类具有良好发展前景的萃取分离方法。

2) 生物碱类

生物碱类是一类含氮的复杂结构有机化合物，是中草药中重要的有效成分之一，具有非常广泛的医用价值。赵二瑾等[8]利用微波法对黄连中黄连素进行提取研究，得出最优条件为：时间 4 分钟，硫酸浓度 0.06 M，辐射功率为中火，料液比 1:80 (g/mL)，此时提取率为 45.9%，相比传统石灰乳法、索氏提取法、有机溶剂法等提高约 35%左右，且提取时间短，后处理简单。施帅等[9]采用相应面法优化微波辅助提取芋头生物碱工艺，确定了最佳工艺为功率 350 W、时间 2 h、料液比 1:15 (g/mL)、温度 60℃，为芋头生物碱的进一步分离纯化及药用研究提供了很大的科学参考。何龙等[10]分别采用浸渍法、微波法、浸渍与微波法联用考察了茶叶中生物碱的提取效果，结果证明浸渍与微波辐射联用法效

果最好，所提取生物碱中的咖啡碱具有增强大脑皮质兴奋程度、令人愉悦、减少疲劳等生理功能。

3) 多糖类

多糖类在自然界分布广泛，是一类分子结构复杂的糖类物质，是构成生命的四大基本物质之一。刘丹赤等[11]采用微波辅助提取双孢菇多糖，通过单因素实验和正交实验得到其最佳工艺条件，提取率可达到 4.11%，并得出提取时间对提取率影响最大，而微波强度影响最小的结论。朱盛林等[12]采用相应曲面法优化微波提取附子多糖的工艺，以提取时间、提取温度以及料液比三个因素进行 Box-Benheken 中心组合设计，在提取时间为 10 min 时即可达到最佳产率，大大高于传统煎煮法所能达到的提取率。分析原因认为，由于附子多糖是一种水溶性化合物，传统法会导致多糖部分水解，降低其产率，而微波萃取法不仅产率高，工艺复杂性降低，消耗时间也大大减少，这为未来附子多糖生物利用以及产业化奠定了理论基础。宋海燕等[13]采用超声波–微波协同萃取北五味子多糖，用正交试验优化工艺，结果表明：在温度 80℃，时间 80 min，功率 600 W，料液比 1:40 (g/mL)时可以达到最大提取率 11.68%，与传统回流法相比，此工艺充分利用了超声波振动的空化作用和微波的高能作用，萃取时间短，能耗低且产率高，证明超声波–微波协同对于北五味子多糖萃取有一定作用。GJ Swamy 等[14]分别采用连续和间歇的微波辅助提取技术从香蕉果皮中提取果胶，结果表明采用不同方法下的最高产率有所差异。江燕等[15]在提取灵芝孢子粉中多糖时将微波与常规方法结合，先采用微波软化孢子粉，破坏其坚硬的孢子壁，再使用常规方法提取其多糖有效成分。

4) 有机酸类

有机酸类主要分布于中草药(例如乌梅、五味子、覆盆子等)的叶、根以及果实之中。郭锦棠等[16]研究不同方法提取甘草酸的最佳工艺，发现微波提取 8 min 可以达到普通索氏提取法 3 h 的效果，速率有了大大提升，证明微波对于有机酸的萃取有明显作用。张应鹏等[17]采用响应曲面法优化微波提取甘草酸工艺研究，与传统数理统计法相比，响应曲面法更加经济、试验次数更少、时间更短，最优条件为：时间 130 s，功率 400 W，料液比 1:14 (g/mL)，此时提取率可以达到 5.36%，为未来甘草酸的生物利用以及经济价值提供了理论基础。

5) 挥发油类

挥发油又称精油，是存在于植物中的一类具有芳香气味的挥发性油状物质的总称，其组分比较复杂，从中草药中提取的挥发油大多具有发汗、理气、止痛、抑菌、矫味等作用。鲁建江等[18]首次采

用微波萃取佩兰中挥发油成分，与常规回流方法条件相同下置于微波反应器中，反应 20 min 后即可超过常规方法 5 h 所达到的最大收率，反应速度大大提升，收率明显增高，从而证明微波对于挥发油成分萃取有一定促进作用。邹小兵等[19]将单向阀应用于微波提取中，配合真空泵使用，保证提取时系统内无氧环境，使挥发油避免被氧化，结果证明在无氧条件下所提取的挥发油中烯类物质含量高于普通微波提取方法，含氧化合物含量为 45.53%，低于普通微波萃取法 62.38%，从而证明此优化方法在保证提取速率的条件下对提取物品质有了一定的提高，为将来生物利用化和大规模工业化提供了良好的理论指导。商学兵等[20]将超声波与微波结合使用萃取白蔻豆挥发油，采用响应面法以料液比、微波时间和微波功率因素建立数学模型，得到最佳工艺条件：料液比 9.9 mL/g、微波提取时间 154 s、微波提取功率 286 W，此时提取得率 2.67%，与理论值 2.61%基本一致。

6) 多酚类

植物多酚(Plant Polyphenol)是一类广泛存在于植物体内的多元酚化合物，在维管植物中的含量仅次于纤维素、半纤维素和木质素，广泛存在于植物的皮、根、叶、果中，目前发现多酚的抗氧化作用可以对于一些例如心血管病、癌症等慢性病具有一定的预防作用。李志洲等[21]采用微波萃取提子皮中多酚类物质，用正交试验分析其结果发现料液比对提取率影响最大，其次是提取时间，微波功率对于实验影响最小，最佳提取条件为：料液比 1:7.5 (g/mL)，微波功率 500 W，提取温度 50℃，提取时间 6 min，在此最佳条件下，提取率可达到 0.8214 GAEmg/g，此实验证明微波对于植物多酚的提取有一定应用价值。武启骞等[22]将超声波与微波结合使用，原料加入酸化后提取剂，首先置入超声波提取 10~120 min，分离出产物再置于微波下辐射 1~3 min，得到最终产物。此方法与原先传统回流法相比，增大了植物多酚的提取率，溶剂用量更少，且优化了提取液配方，通过结合超声波与微波创造了一种新的提取植物多酚的方法。

7) 色素类

天然色素是一类从动物和植物组织以及微生物中提取的色素，其中植物性着色剂占大多数。天然色素不仅具有给食品着色的作用，而且相当部分具有生理活性，例如来源于葡萄皮中花青素可以降低心脏病风险，来源于接骨木果中花青素可以抵抗流感病毒，类胡萝卜素则是一种人类必需摄入营养。姚中铭等[23]对栀子黄色素提取工艺进行了研究，比较改进后的传统浸提工艺与微波法工艺发现：在微波功率 210 W 时，提取 80 s 后产率即可达到 98.2%，高于常规浸提法 2 h 所达到的产率 92.1%。相比常规法耗时多，效率低，品质低，操作复杂的诸多缺点和不便，微波法具有色素产率高、色价高、

节省溶剂、节省时间、设备简单等优点，在天然色素的提取中具有广阔的应用前景。黎彧等[24]采用表面活性剂协同微波提取紫背天葵色素，在微波功率 464 W 时，提取 200 s 产率即可达到 94.8%，远高于传统溶剂浸提法产率。作者在萃取剂中加入一定浓度表面活性剂，可降低固–液相界面张力，增加大分子有机物质的溶解渗透能力，在提取过程中，可提高浸润时间，提高产率。

3. 结语

与传统浸提法相比，微波萃取具有提取时间短、提取率高、消耗溶剂少且安全等优点，使用微波萃取时常常需要考虑影响其提取率的一些因素：① 微波功率和微波萃取时间，② 提取液种类以及料液比，③ 提取温度，④ 物料含水量，⑤ 物料粒度，⑥ 溶剂 pH 等[25]。目前微波技术对于大多数天然产物的萃取都有一定促进作用，但也存在一些不足：微波很难应用于某些热稳定性差的物质，例如蛋白质、多肽、酶等；某些含水量多的天然产物可能在微波下更容易水解；需要开发更多微波搭配现代检测技术仪器。同时，随着采用不同方法优化其萃取工艺，组合超声波或其他技术联合使用，加入额外表面活性剂等方法的研究进展，微波萃取将作为一种绿色工艺在天然产物的医用、食用、化妆品、环境检测等领域中发挥更大作用。

参考文献 (References)

[1] Ganzler, K., Salgo, A. and Valkó, K. (1986) Microwave Extraction: A Novel Sample Preparation Method for Chromatography. Journal of Chromatography A, 371, 299-306.

[2] 朱沛沛, 梁晶, 李宁宁, 等. 微波提取桂花总黄酮工艺优化[J]. 江西饲料, 2012(2): 21-24.

[3] 靳熙茜, 汪海波. 桂花总黄酮提取及其体外抗氧化性能研究[J]. 粮食与油脂, 2009(11): 42-45.

[4] 刘峙嵘, 俞自由, 方裕勋, 等. 微波萃取银杏叶黄酮类化合物[J]. 东华理工学院学报, 2005, 28(2): 151-154.

[5] 韩伟, 马婉婉, 骆开荣, 等. 表面活性剂协同微波提取布渣叶总黄酮[J]. 南京工业大学学报(自然科学版), 2012, 34(2): 91-94.

[6] 张玉香, 屈慧鸽, 杨润亚, 等. 响应面法优化蓝莓叶黄酮的微波提取工艺[J]. 食品科学, 2010, 31(16): 33-37.

[7] 郑成, 兰国勇. 微波辅助法大规模提取藤茶中的二氢杨梅素[J]. 广州化工, 2007, 35(1): 1-4.

[8] 赵二瑾, 卞霏, 苗春萌, 等. 关于微波法提取黄连中黄连素的研究[J]. 山东化工, 2013, 42(8): 11-14.

[9] 施帅, 张焕新, 李志方, 等. 响应面法优化微波辅助提取芋头生物碱工艺[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(22): 36- 39.

[10] 何龙, 李红, 李招, 等. 茶叶中生物碱的提取及抑菌作用的探究[J]. 山东化工, 2016, 45(9): 6-8.

[11] 刘丹赤, 程璐, 张明, 等. 微波辅助提取双孢菇多糖的工艺研究[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(4): 60-62.

[12] 朱盛林, 郑玲利, 袁明勇, 等. 响应曲面法优化附子多糖的微波提取工艺[J]. 中国医药导报, 2015(16): 48-51.

[13] 宋海燕, 程振玉, 马朝红, 等. 正交试验优化超声波–微波协同法萃取北五味子多糖工艺研究[J]. 吉林化工学院学报, 2015, 32(6): 12-16.

[14] Swamy, G. and Muthukumarappan, K. (2017) Optimization of Continuous and Intermittent Microwave Extraction of Pectin from Banana Peels. Food Chemistry, 220, 108-114.

[15] 江艳, 王浩, 吕龙, 等. 灵芝孢子粉多糖 Lzps-1 的化学研究及其总多糖的抗肿瘤活性[J]. 药学学报, 2005, 40(4): 347-350.

[16] 郭锦棠, 杨俊红, 李雄勇, 等. 微波与索氏提取甘草酸的正交实验研究[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(12): 919-922.

[17] 张应鹏, 杨云裳, 杜玉龙, 等. 响应曲面法优化微波提取甘草酸的工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1959- 1961.

[18] 鲁建江, 王莉, 陈宏伟, 等. 佩兰中挥发油的微波提取法[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(9): 774.

[19] 邹小兵, 李瑾, 马斌, 等. 一种新的无氧微波辅助方法提取中药挥发油[J]. 中国中药杂志, 2011(17): 2329-2333.

[20] 商学兵, 李超. 超声波协同微波提取白豆蔻挥发油的工艺研究[J]. 农业机械, 2011(4): 64-67.

[21] 李志洲. 提子皮中多酚类物质的微波提取及抗氧化性研究[J]. 中成药, 2009, 31(12): 1939-1942.

[22] 四川农业大学. 一种植物中多酚类物质的提取方法[P]. 中国, CN201210349880. 2012-12-26.

[23] 姚中铭, 吕晓玲, 褚树成, 等. 栀子黄色素提取工艺的研究——微波提取法与传统浸提法的比较[J]. 天津轻工业学院学报, 2001(4): 20-23.

[24] 黎彧. 表面活性剂协同微波提取紫背天葵色素的研究[J]. 分析测试学报, 2005, 24(4): 95-97.

[25] 马密霞, 胡文祥. 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(9): 1583-1585.

Synthesis of 9-O-2-Bromoethylberberine with Microwave Irradiation

Xie Han[1,2], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[1,2,3]

[1]School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, berberine was used as raw material to synthesize berberrubine. The reaction of berberrubine and 1,2-dibromoethane with microwave irradiation was carried out to synthesize 9-O-2-bromoethylberberine. The different yields effected with microwave power, reaction time, amount of 1,2-dibromoethane and reaction temperature were investigated. The purity and structure of the product were determined by LC-MS, NMR. The optimum conditions were shown: microwave power 500 W, reaction time 30 min, ratio of berberrubine to 1,2-dibromoethane 1:10 (g), the reaction temperature was 70˚C. Compared with the traditional heating method, the yield has increased and the reaction time has decreased with microwave irradiation.

Keywords: Berberine, Berberrubine, 9-O-2-Bromoethylberberine, Microwave Irradiation

微波辐射合成9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究

韩　谢[1,2]，邵开元[2]，胡文祥[1,2,3]

[1]武汉工程大学化工与制药学院，湖北 武汉
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹊微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：9-氧-2-溴乙基小檗碱，是与贝特类化合物或其它结构类型化合物相结合形成具有降脂降糖等作用药物的关键中间体。本文以小檗碱为原料合成小檗红碱，再将小檗红碱与 1,2-二溴乙烷在微波辐射下合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱。考察了微波功率、反应时间、1,2-二溴乙烷用量、反应温度对于产率的影响。产物纯度和结构经 LC-MS 和 NMR 确定，得出最佳合成工艺条件：微波功率 500 W、反应时间 30 min、小檗红碱与 1,2-二溴乙烷用量比 1:10 (g)、反应温度 70℃。与传统加热方法相比，微波辅助合成可大幅度提升产率并缩短反应时间。

关键词：小檗碱，小檗红碱，9-氧-2-溴乙基小檗碱，微波辐射

1. 引言

小檗碱是存在于中药黄连中的主要生物碱。近年来研究发现，小檗碱及其衍生物对于肿瘤、糖尿病、心血管疾病、高血脂、炎症、细菌和病毒感染、脑缺血性损伤、阿尔茨海默病(Alzheimer disease)、

骨质疏松等疾病具有重要的药理作用效能[1]。但因其溶解性差导致生物利用度低，从而其临床应用价值不是很高，因此，有必要对小檗碱进行结构修饰以期改善和提高其药理作用效能。

9-氧-2-溴乙基小檗碱，是与贝特类化合物或其它结构类型化合物相结合形成具有降脂降糖等作用药物的关键中间体。本文应用微波辐射方法两步合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱，首先以小檗碱为原料微波合成小檗红碱(I)，第二步则为小檗红碱在微波辐射条件下与 1,2-二溴乙烷反应合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱(II)。化合物(II)是本文所研究的对象，它是一种重要的药物中间体，其衍生物具有作为新型高效 DNA 结合剂、抗炎活性、抗肿瘤、酶抑制剂、治疗阿尔茨海默病以及作为端粒 DNA 中的 G-四链稳定配体等[2]-[7]功能。

目前文献所报道的化合物(II)的合成，主要是通过常规加热法反应得到。诸如：蒋廷如[2]采用 DMF 作溶剂，60℃氮气保护下反应 6 h，产率为 77%；Chen J 等[4]采用乙腈作溶剂，80℃下反应 4~8 小时；Zhang W J 等[7]同样使用乙腈作为溶剂，60℃下反应 3 h；邱志兵等[8]采用乙腈回流反应 3 h，产率为 56%。由此可见，采用常规加热方法存在反应时间长、产率较低、副产物较多以及后处理比较麻烦等缺点。本文首次尝试采用微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱，其反应时间短，一般只要 30 分钟左右，且副产物较少、后处理简易；产率较高，达到 85%以上。本文所采用的微波合成仪是采用北京祥鹄科技有限公司生产的 XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪，操作简单、温控精准，数据显示可视性好，通过视屏可实时观测反应瓶中的情况，十分适合于本文的合成反应实验。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技有限公司)，SHZ-D(III)循环水真空泵(河南省予华仪器有限公司)，熔点仪(上海精密仪器科技有限公司)，XH-2008D 电脑智能温控低温超声波合成萃取仪(北京祥鹄科技有限公司)，真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)，AscendTM 系列 500M 核磁共振仪(德国 Bruker 公司)，6400 系列三重四极杆液质联用(LC-MS，安捷伦)。

盐酸小檗碱(BBR, ≥ 95%)，氯化锂(无水级，≥ 99%)，N，N-二甲基甲酰胺(DMF，无水级，≥ 99.5%)，无水碳酸钾(≥ 99%)，以上 4 个试剂均为阿拉丁供应，其他试剂均为 CP 级。

2.2. 合成实验方法

2.2.1. 合成反应

首先以小檗碱为原料，在氯化锂的催化下微波辐射合成小檗红碱(I)，然后小檗红碱在微波辐射条件下与 1,2-二溴乙烷快速反应合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱(II) (见图 1)。

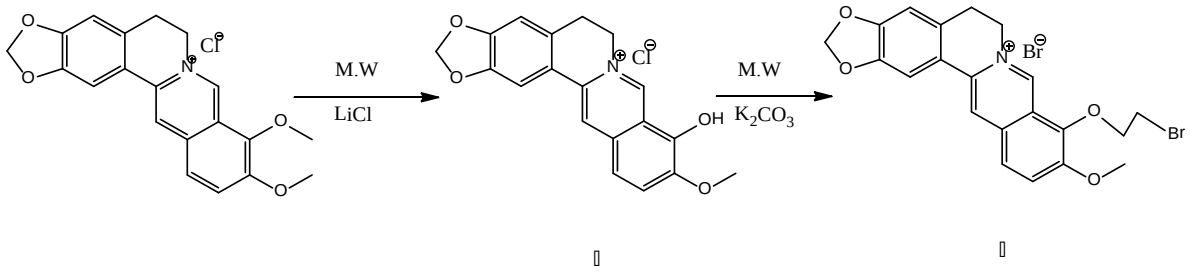


Figure 1. The synthesis of 9-O-2-bromoethylberberine
图 1. 9-氧-2-溴乙基小檗碱的合成

2.2.2. 实验步骤

实验一、小檗红碱(I)的合成

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗碱、20 ml DMF 和 1.4 g 无水氯化锂，置于微波反应器中。在 550 W 功率下，设定温度 160℃，回流 20 min。反应完毕后，冷却至室温下加入 50 ml 0.1M 稀盐酸，置入冰箱冷却过夜。过滤，得红棕色固体。固体用甲醇/氯仿 = 1:9 硅胶柱层析纯化，得 3.27 g 小檗红碱(I)，产率为 85%，纯度 ≥ 99.5%。小檗红碱，红色针状结晶，mp.279℃~280℃，LC-MS m/z 321.8 $[M-Cl]^+$(Calcd for $C_{19}H_{16}NO_4$ 322.11)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)，δ，9.89，s，1H；8.81，s，1H；8.06，d，1H；7.78，s，1H；7.65，d，1H；7.06，s，1H；6.16，s，2H；4.88，t，2H；4.01，s，3H；3.19，t，2H；^{13}C NMR (500 MHz, DMSO)，δ，150.03，148.10，146.26，145.97，144.92，136.94，132.88，130.90，125.88，121.15，120.22，118.17，118.03，108.86，105.79，102.47，57.48，55.30，40.19，40.02，39.85，26.96。

实验二、9-氧-2-溴乙基小檗碱(II)的合成

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I)，40 g 1,2-二溴乙烷，6 g 无水碳酸钾，40 ml DMF，置于微波反应器中。在 500 W 功率下，70℃反应 30 min。反应结束后，加入 80 ml 水，置入冰箱冷却过夜。过滤，得黄色固体。用甲醇/氯仿 = 1:15 硅胶柱层析纯化，得 4.96 g 9-氧-2-溴乙基小檗碱(II)，产率为 85.2%，纯度 ≥ 98%。(黄色针状结晶，mp. > 300℃ LC-MS m/z 427.7 $[M-Br]^+$(Calcd for

$C_{21}H_{19}BrNO_4$)428.05，^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)，δ：9.76，s，1H；8.63，s，1H；8.04，d，1H；7.95，d，1H；7.57，s，1H；6.87，s，1H；6.01，s，2H；4.84，s，2H；4.66，t，2H；4.02，s，3H；3.78，t，2H；3.18，t，2H)。

2.2.3. 考察不同因数对实验二的影响

微波功率

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I)，40 g 1,2-二溴乙烷，6 g 无水碳酸钾，40 ml DMF，置于微波反应器中，分别采用 300 W、400 W、500 W、600 W 功率，设定温度 70℃反应 30 min。反应重复三次，产量取平均值计算产率，结果见表 1。

Table 1. Effect of microwave power on yield
表 1. 微波功率对产率的影响

编号	功率(W)	产量(g)	产率(%)
1	300	3.60	63.1
2	400	4.36	76.5
3	500	4.96	85.2
4	600	4.23	74.3

反应时间

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I)，40 g 1,2-二溴乙烷，6 g 无水碳酸钾，40 ml DMF，置于微波反应器中，设置功率 500 W，设定温度 70℃，分别反应 20 min、25 min、30 min、35 min、40 min。反应重复三次，产量取平均值计算产率，结果见表 2。

Table 2. Effect of reaction time on yield
表 2. 反应时间对产率的影响

编号	时间(min)	产量(g)	产率(%)
1	20	3.32	58.2
2	25	4.12	72.3
3	30	4.96	85.2
4	35	4.59	80.6
5	40	4.56	80.1

1,2-二溴乙烷用量

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I)，6 g 无水碳酸钾，40 ml DMF，再分别加入 20 g、30 g、

40 g、50 g 1,2-二溴乙烷，置于微波反应器中，设定温度 70℃，反应 30 min。反应重复三次，产量取平均值计算产率，结果见表 3。

Table 3. Effect of amount of 1,2-dibromoethane on yield
表 3. 1,2-二溴乙烷用量对产率的影响

编号	1,2-二溴乙烷(g)	产量(g)	产率(g)
1	20	3.15	55.2
2	30	4.01	70.3
3	40	4.96	85.2
4	50	4.55	79.8
5	60	4.58	80.4

反应温度

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I)，40 g 1,2-二溴乙烷，6 g 无水碳酸钾，40 ml DMF，置于微波反应器中。设定温度分别为 50℃、60℃、70℃、80℃、90℃，反应 30 min。反应重复三次，产量取平均值计算产率，结果见表 4。

Table 4. Effect of reaction temperature on yield
表 4. 反应温度对产率的影响

编号	温度(℃)	产量(g)	产率(%)
1	50	2.02	35.5
2	60	3.45	60.6
3	70	4.96	85.2
4	80	3.99	70.0
5	90	3.01	52.8

3. 结果及讨论

3.1. 小檗红碱的微波合成

小檗红碱的微波合成反应，我们参照文献[9]合成。为了改善实验，我们在微波辐射合成的条件下，引入了氯化锂作为催化剂，从而减少了副产物，并易于纯化，采用普通的重结晶即可，后处理简单易行。

3.2. 9-氧-2-溴乙基小檗碱的微波合成

9-氧-2-溴乙基小檗碱的合成一般是两种方法：其一是间接法(见图 2)：小檗红碱与 2-溴乙醇反应生成 9-氧-2-羟乙基小檗碱，然后再经溴化氢溴化获得 9-氧-2-溴乙基小檗碱。

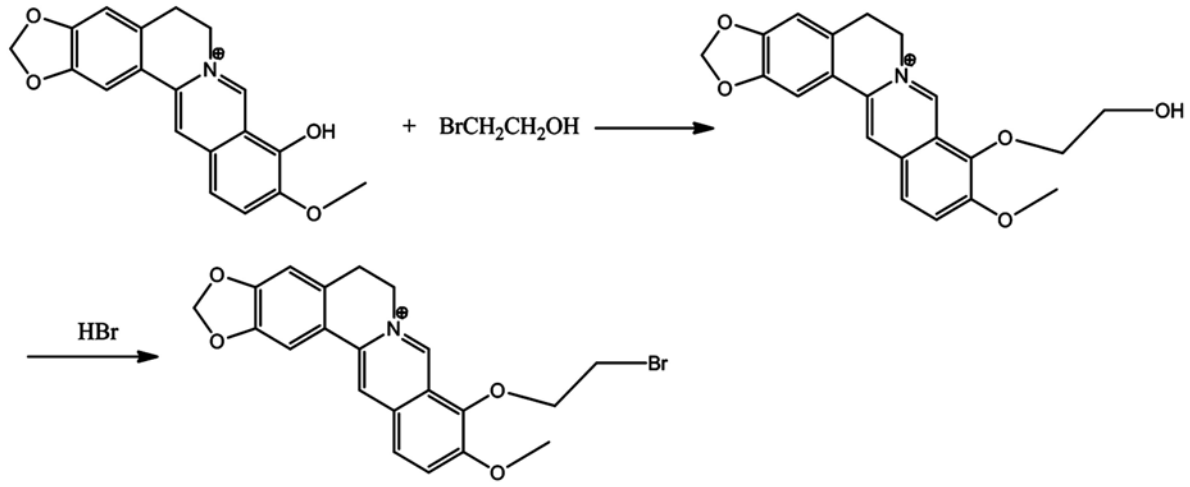


Figure 2. The indirect synthesis of 9-O-2-bromoethylberberine
图 2. 间接法合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱

其二是直接法：小檗红碱直接与 1,2-二溴乙烷反应生成 9-氧-2-溴乙基小檗碱。但此法在过高的温度条件下，生成的 9-氧-2-溴乙基小檗碱易继续与小檗碱反应形成双分子缩合产物。这里采用直接法(见图 3)合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱，通过控制二溴乙烷与小檗红碱的比例以及控制反应温度，并经微波辐射的快速反应，极大地降低了双分子小檗碱偶合。

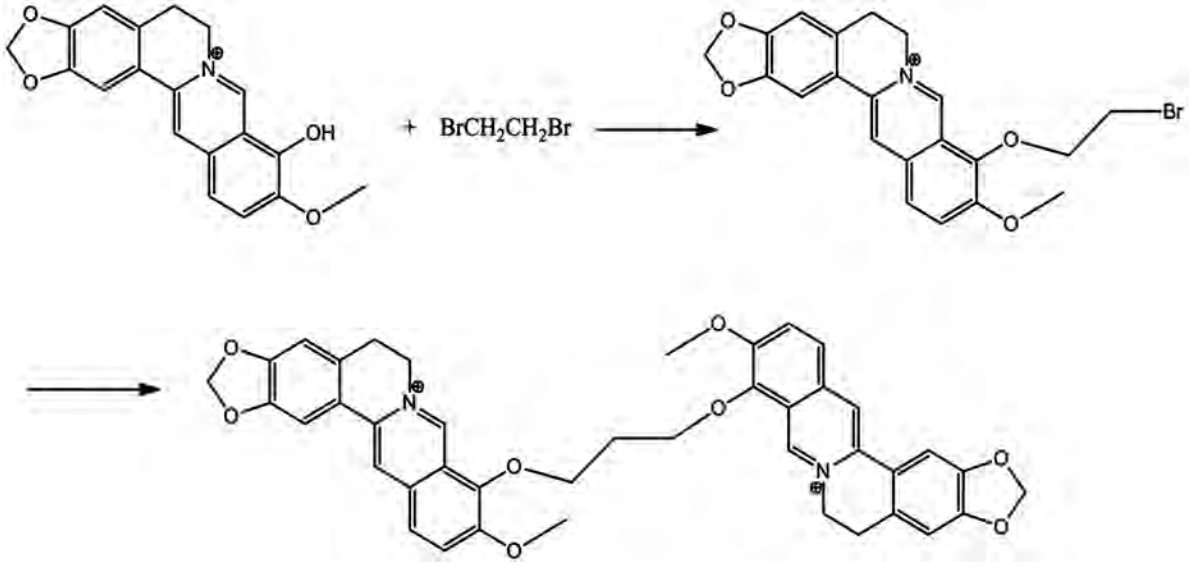


Figure 3. The direct synthesis of 9-O-2-bromoethylberberine
图 3. 直接法合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱双分子缩合反应产物

微波功率对产率的影响

由表 1 可知，随着微波功率增大，产率也逐渐增大，500 W 时产率最高，再增加时产率反而下降，故选用 500 W 作为较优条件。

反应时间对产率的影响

由表 2 可知，随着反应时间的增加，产率逐渐增大，30 min 后产率基本维持不变，故选用 30 min 作为较优条件。

1,2-二溴乙烷用量对产率的影响

由表 3 可知，随着 1,2-二溴乙烷量的增加，产率逐渐增加，40 g 以后产率基本维持不变，这可能是反应已经达到平衡。

反应温度对产率的影响

由表 4 可知，随着反应温度的提高，产率逐渐增加，超过 70℃以后产率反而大幅度降低，这是因为当温度过高时，有可能导致生成的产物(II)与过量的小檗红碱进一步反应，生成双分子缩合产物，见图 3。

综上所述，小檗红碱直接与 1,2-二溴乙烷反应生成 9-氧-2-溴乙基小檗碱的最优反应条件为：微波设定功率 500 W，反应时间 30 min，小檗红碱与 1,2-二溴乙烷用量比为 1:10 (g)，反应温度为 70℃，此时产率达到 85.2%。

4. 结论

以小檗碱 9 位取代物为研究重点，研究其反应功率、时间、卤代烷烃用量以及反应温度对于产率影响。实验结果表明，采用二溴乙烷与小檗红碱合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱时，一定的试剂配比和反应温度对反应结果影响很大，而微波辐射可以使其在极短的时间内反应完全，从而有效地控制了双分子缩合产物的形成，这为后续制备更多重要的小檗碱衍生物提供一种重要途径，具有重要的应用价值。

参考文献 (References)

[1] 李波, 朱维良, 陈凯先. 小檗碱及其衍生物的研究进展[J]. 药学学报, 2008, 43(8): 773-787.

[2] 蒋廷如. 多氨基小檗碱衍生物作为新型高效DNA结合剂的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 中山大学, 2006.

[3] 洪娟. 四氢小檗碱衍生物的合成与抗炎活性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2013.

[4] Chen, J., Wang, T., Xu, S., et al. (2017) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Nitric Oxide-Donating Protoberberine Derivatives as Antitumor Agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 132, 173-183.

[5] Huang, L., Luo, Z., He, F., et al. (2010) Synthesis and Biological Evaluation of a New Series of Berberine Deriva-

tives as Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18, 4475- 4484.

[6] Jiang, H., Wang, X., Huang, L., et al. (2011) Benzenediol-Berberine Hybrids: Multifunctional Agents for Alzheimer's Disease. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19, 7228-7235.

[7] Zhang, W.J., Ou, T.M., Lu, Y.J., et al. (2007) 9-Substituted Berberine Derivatives as G-quadruplex Stabilizing Ligands in Telomeric DNA. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15, 5493- 5501.

[8] 邱志兵. 黄连厚朴药对中有效成分结构修饰初探[D]: [硕士学位论文]. 广州: 中医药大学, 2012.

[9] 刘丽贤, 袁晓, 高英, 等. 微波辐射合成小檗红碱的工艺研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(3): 427-430.

Organic Drug Synthesis Assisted with Microwave Irradiation

Xie Han[1,2], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[1,2,3]

[1]School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, the main types of organic drug synthesis assisted with microwave irradiation in recent years have been reviewed, including acylation, cyclization, asymmetric alkylation, elimination, rearrangement and reduction reaction. Compared with the traditional method, microwave assisted synthesis can greatly improve the yield and shorten the reaction time. Therefore, the development of microwave assisted synthesis in recent years become very rapid.

Keywords: Organic Synthesis, Drug Synthesis, Microwave Irradiation

微波辐射有机药物合成研究进展

韩　谢[1,2]，邵开元[2]，胡文祥[1,2,3]

[1]武汉工程大学化工与制药学院，湖北 武汉
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹊微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文综述了近年微波辐射技术应用于加速有机药物合成中的部分主要反应类型，包括酰化反应、环合反应、不对称烷基化、消除反应、重排反应、还原反应等。相比传统经典有机合成反应，微波辐射具有缩短反应时间，提高产率，减少副产物等优势。因此，近年来发展十分迅速。

关键词：有机合成，药物合成，微波辐射

1. 引言

微波辐射合成，是近年来广泛应用于无机、有机、高分子、材料化学等领域的重要技术方法，相比于传统加热方法所具有的反应复杂、难度大、耗时长、能耗高、速度慢、污染环境、条件苛刻、效率低甚至难以发生反应等诸多缺点，其具有优化反应条件、加快反应速度、提高反应选择性和反应产率等优点[1] [2] [3] [4] [5]。早在 1985 年，当时正在中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位的胡文祥，最早开始利用微波进行催化有机磷酸酯水解反应，并取得了理想结果；随后 1986 年 Gedye RN

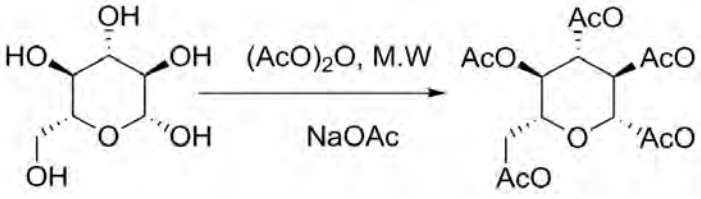
利用微波辅助进行酯化反应，加快了反应速度[6]。这些研究工作标志着现代微波有机合成化学的诞生，近年来，微波辅助有机药物合成越来越受到人们的广泛关注。本文综述了微波辐射有机药物合成研究进展，重点强调其与经典传统方法相比所具有的优点。

2. 微波辐射辅助有机药物合成反应

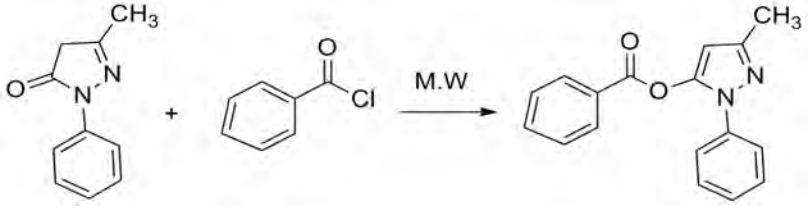
微波辐射辅助有机药物合成的反应类型很多，这里举出几类典型反应的例子。

2.1. 酰化反应

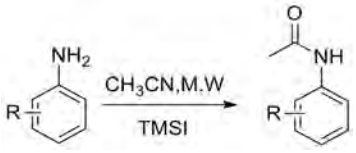
王朝霞[7]等报道了微波条件下 D-葡萄糖与乙酸酐在无水醋酸钠催化下的全乙酰化反应。微波辐射下，120℃反应约 10 min 即可获得产率为 88%的 l,2,3,4,6-五-O-乙酰基 β-D-吡喃葡萄糖，而常规反应通常需要回流 3 h 以上，产率仅为 50% [8]。采用微波辐射时，其反应条件温和、时间短、操作简便且可大大提高产率。



白银娟[9]等在无溶剂条件下，微波辐射促进 1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮与芳酰氯反应。微波功率 324 W，反应 4 分钟产率达到 87.6%。并通过单因素实验考察了功率对其产率的影响，当功率过低时，反应不够剧烈从而导致产率较低，在功率过高时，反应太剧烈也会导致产物碳化。

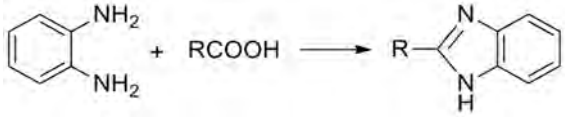


Saikia [10]等开发了一种新的胺类 N-乙酰化方法，其采用乙腈作为溶剂和反应底物，并采用 TMSCl-KI 体系作为催化剂，在微波辐射下合成了一系列芳香胺酰化产物，并在苯胺酰化反应中考察了微波辐射对实验的影响。无微波条件下反应 24 h 产率为 80%，有微波辐射条件下，只需要 20%催化剂浓度，反应 15 min 产率即可达到 80%，此结果充分说明了微波辐射对于苯胺酰化反应速率有较好的促进作用。

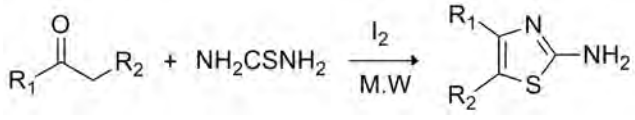


2.2. 环合反应

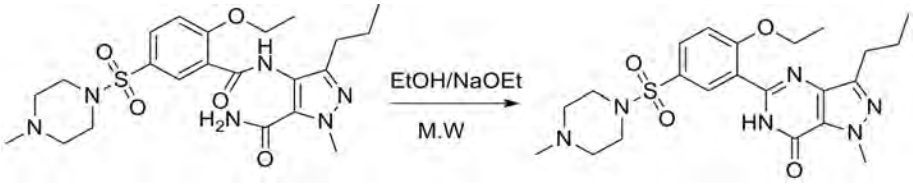
王陆瑶[11]等在微波辐射条件下以邻苯二胺和相应羧酸为原料，经环化反应得到一系列 2-取代苯并咪唑。400 W 功率下微波辐射 6 min，可得到产率 75%~88%。



成冲云[12]等在无溶剂条件下，采用微波辐射法以碘、酮和硫脲为原料合成了一系列 2-氨基噻唑衍生物。其产率最高可达到 69%，作者还研究了微波辐射条件下碘催化酮和硫脲环化反应合成 2-氨基噻唑衍生物的反应机理。

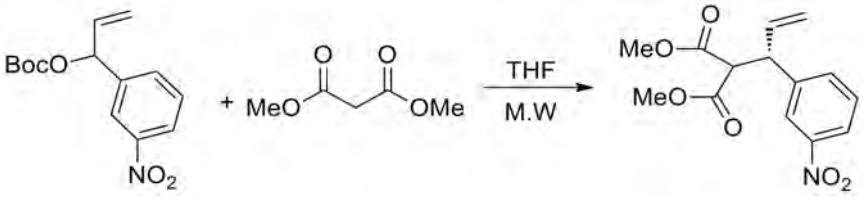


Baxendale [13]等在合成西地那非时通过微波技术改进了其最后一步环合反应条件，在乙醇、乙醇钠体系中，120℃下微波辐射 10 min，使其产率由 90.2%提高至约 100%。



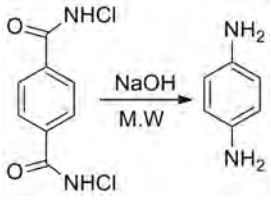
2.3. 不对称烷基化

Trost [14]等采用微波辐射对替拉那韦的合成工艺进行了改进。将微波辐射应用于丙二酸二甲酯的不对称烷基化反应，优化了反应条件，使反应时间由 24 h 缩短为 20 min，产率提高至 94%。



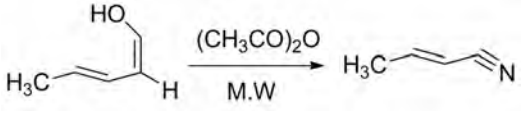
2.4. 消除反应

单玉华[15]等研究了微波辐射下合成对苯二胺的新工艺。研究结果表明，在霍夫曼降解法中增加微波辐射反应条件，反应 8 min 即可使产率提高至 92.6%。与单纯用霍夫曼降解法相比，产率提高了 11.4%，废水量降低了 50%，反应时间缩短了 80%。



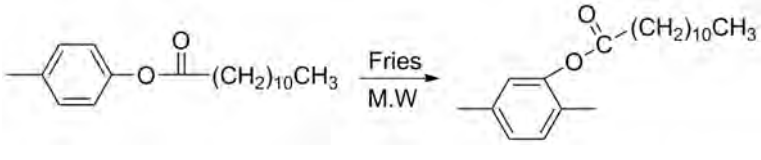
杨晓琴[16]等以源自蒎烯的 2-氯莰烷和 2,6-二氯莰烷为原料，采用微波辐照法合成了冰片烯和冰片二烯。结果表明，以 DMF 作为溶剂，叔丁醇钾作为消除剂，在微波功率 400 W，反应温度 120℃条件下，反应 60 min 即可使产率分别达到 92.1%和 94.3%。相比目前普通油浴加热方法[17] [18]，微波辐射能提高反应速率数倍甚至数千倍，具有操作简单、产率高、副产物少以及环境友好等优点。

任彦荣[19]在制备巴豆腈的工艺研究中，引入微波辐射改进了该反应。在微波功率 540 W，反应时间为 45s 时，产率达到 87.3%，且纯度大于 98.5%。

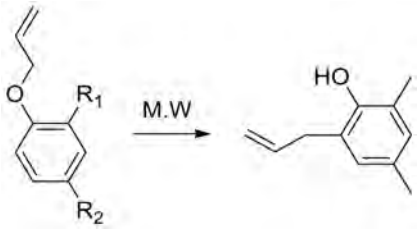


2.5. 重排反应

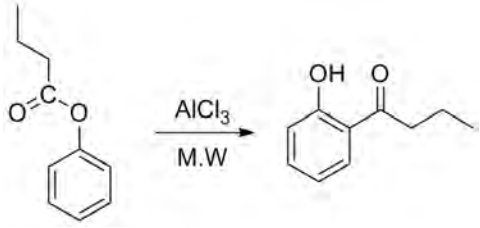
袁淑军[20]等在微波辐射下，通过十二酸对甲酚酯 Fries 重排反应合成了(2-羟基-5-甲基)苯基-1-十二酮。与经典加热方法相比，微波辐射以硝基苯为溶剂，在三氯化铝催化条件下，120℃反应 8 min 即可使产率达到 93.4%，高于常规方法 2 h 的产率 89.5%。



兰聪[21]等探究了 5 种丙烯基芳醚衍生物在无溶剂、无催化剂的条件下进行 Claisen 重排反应。作者分别采用了微波辐射和常规加热方法，比较了同等温度下二者反应速率的差异性，结果表明，微波辐射比常规加热的反应速率提高 5~10 倍。

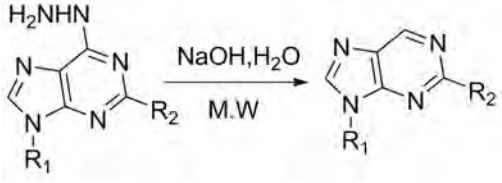


苏玉辉[22]等通过微波辐射合成了邻羟基苯丁酮，在 120℃的温度下反应 8 min 即可达到 45.0%产率，反应时间缩短 15 倍，产率提高 25%。



2.6. 还原反应

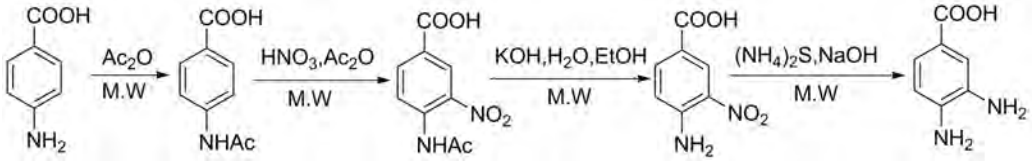
郭海明[23]等在微波辐射下对天然嘌呤及嘌呤核苷的结构进行了修饰和改造，合成出来的肼嘌呤核苷经 Wolff-Kishner-Huang Minlon 还原反应得到一系列脱卤嘌呤，总产率为 46~83%。



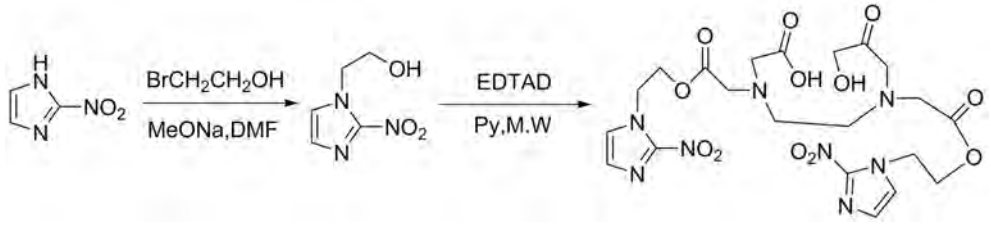
2.7. 其他类型反应

微波辐射也常常被应用于一些其他类型有机药物合成反应中，以便提高产率、缩短反应时间、减少反应能耗，且污染少，使其更加清洁，更加符合“绿色化学”的宗旨理念。

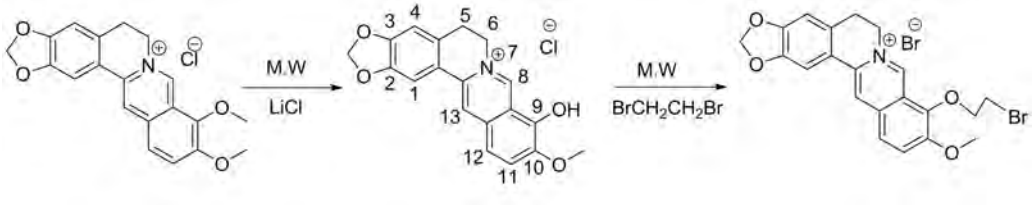
张精安[24]等在微波辐射合成 3,4-二氨基苯甲酸这种重要的药物中间体时，将微波辐射应用于整个反应阶段，经乙酰化、硝化、水解及还原反应制得产物。产物产率由 40.7%提高至 67.6%，反应时间由 6 h 缩短为 1 h，且操作简单，大大降低了经济成本和人工成本。



杨少兵[25]等在合成硝基咪唑类化合物时将微波辐射引入其中，合成了一种新型化合物：乙二胺四乙酸-α,ω-双[2-(2-硝基-1H-咪唑)]乙醇二酯。



笔者曾应用微波辐射技术进行了小檗碱的区域选择性脱甲基化反应合成了小檗红碱，然后进行了O-烷基化反应，成功合成了 9-O-2-溴乙基小檗碱[26]。相比常规加热方法，大大提高了产率，反应时间缩短 5~10 倍，为小檗碱后续衍生物的结构修饰改造奠定了一定的基础。



3. 结语

近年来，微波辐射技术用于有机药物合成领域的发展已经如火如荼，迄今为止，虽然其具体催化化学反应机理尚不完全清楚，但是其高效能、高产率和高品质的特点十分突出。相比传统合成方法，其具有如下显著优势：1) 加速反应速率；2) 提高反应产率；3) 减少副产物的生成；4) 某些反应具有立体或者区域选择性；5) 简化经典合成反应路线；6) 开辟新的反应通道，完成某些传统加热不能进行的反应等[27] [28] [29]。

目前，从已发现的微波促进有机药物合成反应来看，其反应种类之多几乎涵盖所有的有机反应类型，这也更加证明了微波反应的优越性。对于其反应机理中的“热效应”与“非热效应”，我们应该结合其它理论做更深入的研究，早日揭开微波催化领域神秘的面纱，让其在化学合成领域发挥更大作用。

参考文献 (References)

[1] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学, 1995, 15(6): 561-566.

[2] 胡文祥, 胡文辉, 王建营, 等. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 1999(1): 70-78.

[3] 胡文祥. 有机磷化合物结构与性能关系研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国科学院上海有机化学研究所,

1989.

[4] Hu, W.X. and Peng, Q.T. (2000) Rapid Synthesis of Tetraphenylporphyrin with Microwave Irradiation. Chemical Journal on Internet, 2, 54-55.

[5] Hu, W.X. and Wang, J.Y. (2001) Combinatorial Catalysis with Physical, Chemical and Biological Methodologies. Chemical Journal on Internet, 3, 44-46.

[6] Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., et al. (1986) The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis. Tetrahedron Letters, 27, 279-282. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)83996-9

[7] 王朝霞, 冉卓, 白林轶, 等. β-型五氧乙酰化吡喃葡萄糖和半乳糖的微波合成[J]. 精细化工中间体, 2010, 40(5): 34-36.

[8] 周烽, 卢定强, 韦萍. 熊果苷的合成[J]. 香料香精化妆品, 2005(4): 11-12.

[9] 白银娟, 路军, 甘海婴, 等. 无溶剂微波促进下 1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮与芳酰氯的反应研究[J]. 有机化学, 2002, 22(9): 638-641.

[10] Saikia, U.P., Hussain, F.L., Suri, M., et al. (2016) Selective N-acetylation of Nromatic Amines Using Acetonitrile as Acylating Agent. Tetrahedron Letters, 57, 1158-1160. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.108

[11] 王陆瑶, 田敏, 胡文祥, 等. 微波催化新型杂环基苯并咪唑杀菌剂的合成、表征及活性测定[J]. 应用化学, 2007, 24(5): 507-511.

[12] 成冲云, 姜凤超. 无溶剂条件下微波辐射合成 2-氨基噻唑衍生物[J]. 有机化学, 2005, 25(7): 826-829.

[13] Baxendale, I.R. and Ley, S.V. (2010) Polymer-Supported Reagents for Multi-Step Organic Synthesis: Application to the Synthesis of Sildenafil. Cheminform, 10, 1983-1986. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00383-8

[14] Trost, B.M. and Andersen, N.G. (2002) Utilization of Molybdenum-and Palladium-Catayzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations for the preparation of Tertiary and Quaternary Stereogenic Centers: A Concise Synthesis of Tipranavir. Journal of the American Chemical Society, 124, 14320-14321. https://doi.org/10.1021/ja028497v

[15] 单玉华, 魏科年, 李为民, 等. 微波辐射下霍夫曼降解法合成对苯二胺[J]. 能源化工, 2005, 26(6): 25-28.

[16] 杨晓琴, 宁平, 郑云武, 等. 微波辐照法合成冰片烯和冰片二烯[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2016, 39(2): 44- 49.

[17] 程健, 冯涛, 李开婧, 等. 冰片烯的合成研究[J]. 林产化学与工业, 2009, 29(2): 54-58.

[18] 李开婧, 曾韬, 冯涛, 等. 冰片二烯的合成研究[J]. 林产化学与工业, 2009, 29(s1): 59-63.

[19] 任彦荣. 微波法合成巴豆腈工艺研究[J]. 化学试剂, 2012, 34(9): 91-93.

[20] 袁淑军, 吕春绪, 蔡春. 微波促进 Fries 重排反应合成(2-羟基-5-甲基)苯基-1-十二酮[J]. 精细化工, 2004, 21(3): 230-231.

[21] 兰聪, 徐盼, 梁荣辉, 等. 微波对烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应影响研究[J]. 有机化学, 2012, 32(4): 765-769.

[22] 苏玉辉, 许兴志, 宋吉英, 等. 微波辅助合成邻羟基苯丁酮[J]. 化学研究与应用, 2011, 23(4): 483-485.

[23] 郭海明, 饶伟浩, 牛红英, 等. 微波辐射下水中 6-氯嘌呤(核苷)及 8-溴嘌呤核苷的脱卤反应[J]. 合成化学, 2010, 18(3): 361-364.

[24] 张精安, 郑盛润, 苏成勇. 微波辅助合成 3,4-二氨基苯甲酸[J]. 精细石油化工, 2006, 23(3): 6-9.

[25] 杨少兵, 余灿煌, 谭家豪, 等. 乙二胺四乙酸-α,ω-双[2-(2-硝基-1H-咪唑)]乙醇二酯的微波合成[J]. 合成化学, 2015, 23(1): 47-50.

[26] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 8-14.

[27] 王乔, 刘明, 邵华宙, 等. 微波催化有机药物合成研究进展[C]//中国电子学会. 第九届全国微波化学暨第四届样品制备学术会议论文集. 昆明: 昆明理工大学出版社, 2012.

[28] 马密霞, 胡文祥. 微波化学理论及其应用研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37: 107-112.

[29] Liu, M. and Hu, W.X. (2013) Recent Progress of Microwave Irradiation in Synthesis and Diagnosis Treatment. *Advanced Material Research*, **616-618**, 1711-1716. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.616-618.1711

The Element Determination of Dark Tea with Microwave Digestion and Flame Atomic Absorption Spectrophotometry

Mixia Ma[1,2], Xie Han[2,3], Wenxiang Hu[2,3]

[1]Beijing Union University, Beijing
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

Abstract: The content of different metal elements in dark tea was determined by Flame Atomic Absorption Spectrometry (AAS), and the samples were digested with microwave irradiation in HNO_3-H_2O_2 acid system. The microwave dissolving conditions and instrument working parameters were optimized. The results show that the content of ferrum in San Shan Chuan dark tea is high and the content of heavy metals plumbum and cadmium is in line with the national standard.

Keywords: Atomic Absorption Spectrophotometry (AAS), Microwave Digestion, Dark Tea, Metal Elements

微波消解–火焰原子吸收分光光度法测定黑茶中金属元素的含量

马密霞[1,2]，韩　谢[2,3]，胡文祥[2,3]

[1]北京联合大学，北京
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]武汉工程大学化工与制药学院，武汉

摘　要：利用火焰原子吸收分光光度计测定了黑茶中金属元素的含量，采用 HNO_3-H_2O_2 酸体系消解样品，优化了微波消解条件和仪器工作参数，测定结果表明，三山川黑茶样品中铁元素的含量较高，重金属铅和镉的含量符合国家标准。

关键词：原子吸收分光光度计(AAS)，微波消解，黑茶，金属元素

1. 引言

茶叶是中华民族重要的饮品之一，也是世界人民喜欢的饮品，我国有一半以上的人们都将饮茶作为一种生活习惯。尤其是黑茶，味道浓厚，还具有增加膳食营养、助消化、抗衰老、降血糖、降脂降压、抗菌消炎、利尿解毒、预防肿瘤等诸多功能[1] [2] [3] [4] [5]；黑茶中含有多种微量元素，多数微

量元素对人体有益，而有些重金属元素，若摄入过多会危害人体健康。因此，把握黑茶制作工艺过程，控制黑茶中重金属含量，对黑茶的品质及饮茶者的身体健康是非常重要的。

目前，茶叶中重金属含量的测定方法主要是原子荧光光谱法(AFS)、原子吸收分光光度法(原子吸收光谱法，AAS)、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)等[6] [7] [8] [9]。这些方法都是检测重金属的通用方法，常广泛应用于环境样品、食品及中药材的重金属测定。

本文以湖北省咸宁市咸安三山川黑茶为研究对象，采用微波消解—火焰原子吸收分光光度法，对黑茶中的金属元素(Cu, Fe, Zn, Co, Ni, Pb, Cd)含量进行测定；用微波消解法进行样品前处理，比常规方法高效快速、消解完全，可避免待测元素的污染和损失，使测定结果准确可靠，为黑茶产业的可持续发展提供技术支持。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

日立 Z-2000 原子吸收分光光度计，备有 Cu、Fe、Zn、Co、Ni、Pb、Cd 空心阴极灯(日本日立公司)；XH-800B 型智能温压双控微波消解仪(北京祥鹄科技发展有限公司)，XH-8012 消解赶酸器(北京祥鹄科技发展有限公司)。标准储备液 Cu、Fe、Zn、Co、Ni、Pb 浓度均为 100 μg/mL，Cd 浓度为 1000 μg/mL，有证标准物质(中国计量科学研究院国家标准物质中心)；所用试剂均为优级纯；水为二次蒸馏水。

2.2. 样品前处理-微波消解

称取 0.3000 克粉碎均质后的黑茶样品，放入微波消解专用的聚四氟乙烯内罐中，加入 5 mL 硝酸和 1 mL 双氧水，再将内罐置于 PEEK 外罐中，按表 1 微波消解程序进行消解。消解完毕后冷却至室温。将盛有消解液的内罐置于赶酸器中，设置温度为 130℃，加热消解液赶酸至近干(剩余体积约 0.5 mL)，冷却；用二次蒸馏水转移消解液于 200 mL 容量瓶中定容，待测。同时做空白试验。

Table 1. Microwave digestion program
表 1. 微波消解程序

步骤	功率上限(P/W)	压力上限(MPa)	升温时间 t_1 (min)	保持时间 t_2 (min)	温度上限(℃)
1	400	4	8	4	100
2	400	4	8	4	140
3	400	4	8	4	170
4	400	4	8	25	200

2.3. 混合标准溶液

分别移取适量的标准储备液，Cu、Fe、Zn、Co、Ni、Pb 浓度均为 100 μg/mL，Cd 浓度为 1000 μg/mL。按表 2 配制混合标准工作溶液。

Table 2. Mixed standard solution concentration (μg/mL)
表 2. 混合标准工作溶液浓度

元素	0#	1#	2#	3#	4#	5#
Cu	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Fe	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Zn	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Co	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Ni	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Pb	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Cd	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0

2.4. 仪器工作条件

采用标准燃烧头，原子吸收分光光度计工作条件见表 3 [10] [11]。

Table 3. The optimal working parameters of apparatus
表 3. 最佳仪器工作参数

元素	波长 λ (nm)	灯电流 I (mA)	光谱通带宽(nm)	空气流量(L/min)	乙炔流量(L/min)
Cu	324.7	7.5	0.4	13.5	2.0
Fe	248.3	10.0	0.2	13.5	2.0
Zn	213.9	5.0	0.4	13.5	2.0
Co	240.7	7.5	0.4	13.5	2.0
Ni	232.0	6.0	0.2	13.5	2.0
Pb	283.3	7.5	0.4	13.5	2.0
Cd	228.8	5.0	0.4	13.5	2.0

3. 结果与分析

3.1. 微波消解程序的优化

干燥的黑茶样品的消解：选用两种酸体系进行消解实验，分别为 5 mL HNO_3 + 1 mL H_2O_2，5 mL HNO_3 + 1 mL H_2O_2 + 2 mL HCl；消解程序的选择采用均匀设计法，共筛选五组方法(见表 4)进行消解

实验，其中功率上限为 400 P/W，压力上限为 4 MPa，升温时间 8 min。测定黑茶中重金属含量并进行数据比较。通过比较两种不同酸体系的不同消解条件的测定结果，选出表 4 中第 5 组为消解最完全的程序，因此选择反应温度为 200℃，反应时间为 25 min 为最优化消解程序。得到微波消解程序最优方法见表 1。

Table 4. Five microwave digestion programs
表 4. 五个微波消解程序

序号	运行时间(min)	温度上限(℃)
1	5	110
2	10	170
3	15	80
4	20	140
5	25	200

3.2. 方法的线性关系

以吸光度(A)为纵坐标，以元素浓度(μg/mL)为横坐标绘制工作曲线，并计算标准曲线回归方程及相关系数，见表 5，得到的标准曲线表明，金属元素浓度在测定过程中线性关系良好，相关系数皆大于 0.997 (除 Cd 以外)，满足定量分析要求。

Table 5. The Regression equation and correlation coefficients
表 5. 回归方程及相关系数

元素	回归方程	相关系数
Cu	Y = 0.0294X + 0.004	0.9994
Fe	Y = 0.0518X + 0.001	0.9971
Zn	Y = 0.1324X + 0.0016	0.9975
Co	Y = 0.0591X + 0.0003	0.9998
Ni	Y = 0.0566X + 0.0041	0.9986
Pb	Y = 0.0113 X + 0.0004	0.9997
Cd	Y = 0.1792X + 0.0365	0.9908

3.3. 检出限测定结果

本文采用与前处理相同酸体系硝酸–双氧水试剂进行空白测定，按 3 倍的空白标准偏差计算检出限(见表 6)。

Table 6. Detection limit of detected elements
表 6. 不同元素的方法检出限(μg/ml) (n = 10)

元素	Cu	Fe	Zn	Co	Pb	Cd	Ni
平均浓度(μg/mL)	0.01	0.01	0.005	0.01	0.02	0.01	0.01

3.4. 黑茶样品的测定

3.4.1. 元素含量的计算公式[12]

$$M = c * v/w$$

式中 M：元素含量(mg/kg)，c：曲线获得浓度(μg/mL)，v：定容体积(mL)，w：取样量(g)。

3.4.2. 黑茶样品中元素含量的测定

黑茶样品中 7 种元素测定结果见表 7。结果表明，黑茶样品中不同种类的重金属元素含量具有明显的差异；铁元素含量最高，锌元素含量最低，镉元素在本次测试中未能检测到(另用石墨炉法可测定黑茶中的镉元素)，说明镉的含量低于本次实验的检测限，低于国家标准(镉含量 1 mg/kg)。铅含量也低于国家标准(5.0 mg/kg)。

Table 7. Measured results of metal elements in dark tea
表 7. 黑茶中金属元素含量的测定结果(n = 5)

元素	Cu	Fe	Zn	Co	Pb	Cd	Ni
平均浓度(mg/kg)	9.80	344.13	0.93	6.67	2.80	0.00	4.93

4. 结论

1) 建立了微波消解–火焰原子分光光度计测定黑茶中 7 种金属元素 Cu、Fe、Zn、Co、Ni、Pb、Cd 的测定方法，并对各种金属元素的微波消解条件和原子吸收分光光度计测定条件进行了优化。

2) 采用 5 mL HNO_3 +1 mL H_2O_2 酸体系对黑茶样品进行微波消解样品前处理，优化了消解条件，选择了最优消解程序消解黑茶样品。

3) 黑茶样品中 7 种重金属元素含量和市面上一些优质茶叶中元素含量比较接近[13] [14] [15] [16]。重金属铅含量符合国家标准(< 5.0 mg/kg)；镉元素在本次测试中未能检测到，说明镉的含量低于本次实验的检测限，符合国家标准(< 1 mg/kg)；黑茶样品中铁元素的含量较高，表明常饮黑茶可以补铁，有利于贫血症的预防和食疗。

4) 本方法的线性关系良好，测定检出限较低，表明实验方法准确性好。为黑茶中重金属元素的检测提供了理论依据。

参考文献 (References)

[1] 马密霞, 胡文祥. 黑茶的成分及功效研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(2): 30-38.

[2] 汤艳, 易健, 彭千元. 安化黑茶药用价值小议[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3461-3463.

[3] 谭婷, 刘武嫦, 仇云龙, 等. 茶叶对 IBD 肠道微生物菌群影响研究进展[J]. 茶叶通讯, 2016, 43(3): 37-40.

[4] 宋鲁彬, 黄建安, 刘仲华, 等. 中国黑茶对消化道肿瘤的作用[J]. 茶叶科学, 2009, 29(3): 191-195.

[5] Han, C. and Gong, Y.Y. (1999) Experimental Studies on the Cancer Chemoprevention of Tea Pigments. Journal of Hygiene Research, 28, 343-348.

[6] 傅冬和, 薛志慧, 姚亚丽, 等. 茶叶中重金属及其检测方法研究概述[J]. 茶叶通讯, 2012(3): 27-30.

[7] 戴骐, 鲍晓霞, 裘慧, 等. 微波消解–端视 ICP-AES 测定茶叶中微量重金属元素[J]. 分析试验室, 2008, 27(6): 24-27.

[8] 陈红梅, 张滨. ICP-MS 法测定茶叶中铅、铬、镉、砷、铜等重金属元素[J]. 食品安全质量检测学报, 2011, 2(4): 19- 23.

[9] 曾超. 氢化物发生–原子荧光光谱法及其间接测定技术在食品医药领域的应用进展[J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(3): 75-77.

[10] 史娟, 李江. 微波辅助消解火焰原子吸收光谱法测定茶叶中的微量元素[J]. 江苏农业科学, 2015, 43(11): 380-382.

[11] 李春荣, 孟铁宏, 刘仕云. 微波消解–火焰原子吸收法研究菏泽牡丹花茶中微量元素的溶出特性[J]. 食品科技, 2014(2): 283-286.

[12] 吴礼康, 邹晓春. 原子吸收分光光度法测量茶叶中六种微量元素[J]. 现代预防医学, 2003, 30(5): 686-686.

[13] 张清海, 廖朝选, 林绍霞, 等. 微波消解 ICP-MS 同时测定茶叶中的 35 种元素[J]. 贵州科学, 2012, 30(6): 40-44.

[14] 陈姚, 张宏, Chen Yao, 等. 湿法消解–火焰原子吸收光谱法测定两种茶叶中锌、铁、铜、锰的含量[J]. 绵阳师范学院学报, 2014, 33(11): 45-48.

[15] 韦琳骥, 李丽华, 张金生, 等. 微波消解-MPT-AES 法同时测定绿茶中锰、锌、铜、铁、铬、硒[J]. 食品工业科技, 2011(12): 458-461.

[16] 傅明, 陈新焕, 杨万彪, 等. 微波消解 ICP-AES 法测定茶叶中铅、砷、铜、铁、锌、硒等 12 种元素的含量[J]. 食品科学, 2001, 22(11): 76-78.

Progress in Microwave Digestion in Agricultural Chemistry

Mixia Ma[1,2], Wenxiang Hu[2]

[1]Beijing Union University, Beijing
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Abstract: This paper summarizes the advantages of treatment samples with microwave digestion and the application of microwave digestion in agricultural chemistry.

Keywords: Microwave Digestion, Soil, Crops, Agricultural Chemistry

微波消解在农业化学中的应用研究进展

马密霞[1,2]，胡文祥[2]

[1]北京联合大学，北京
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹄微波化学联合实验室，北京

摘　要：本文概述了微波消解处理样品的优点，综述了微波消解在农业化学中的应用研究。

关键词：微波消解，土壤，农作物，农业化学

1. 引言

目前，样品中金属元素的测定方法很多，常用的有：火焰原子吸收光谱(FAAS))、石墨炉原子吸收光谱(GFAAS)、原子荧光光谱(AFS)、等离子体发射光谱(ICP)等方法[1] [2] [3] [4]。这些方法都需要对样品进行前处理，使样品中的金属元素变成溶于水的可测状态。准确测定样品中的微量或痕量元素的关键是样品的前处理，样品的处理方法包括：高温灰化法、低温灰化法、湿法分解法、微波消解法等[5] [6]。其中，微波消解法具有消解时间短，消解能力强、样品消解完全，消耗溶剂少、避免了挥发损失和样品的污染等。微波消解技术已广泛应用于生物、地质、冶金、煤炭、医药、食品等领域的样品处理过程中。本文综述了微波消解在农业化学方面的应用，为分析工作者提供一定的参考。

2. 微波消解在农业化学中的应用

2.1. 土壤的微波消解

土壤是农业生产重要的自然资源，是植物生长发育吸收水分和矿物质养分的载体。随着人类对重金属的开采、冶炼和加工活动的日益增多，土壤污染不断加重。重金属对土壤的污染，会影响植物的生长发育，降低作物的产量和品质，土壤中的重金属被植物吸收进入食物链后，会进一步对人体健康和生态系统造成严重的危害。因此，快速测定土壤中的重金属含量，及时了解土壤污染状况，对于土壤品质、环境评价及人类健康有着重要的实际意义。

我国土壤质量金属测定的国家标准方法(GB/T17138-17141-1997) [7]规定了 Hg，Cd，Pb，Cr，Cu，Zn，Ni，As 8 种重(类)金属元素在土壤中的最高允许浓度值，并针对不同元素给出了不同的分析方法。这些分析方法大都需要样品的前处理[8]。土壤中金属元素含量测定的关键步骤是样品的前处理。近年来，微波消解在样品前处理的应用较多。通常土壤的微波消解程序：取一定量的土壤样品(如：0.25 g)，置于微波消解专用的聚四氟乙烯内罐中，加入一定量组成的酸体系，加入 HNO_3-$HClO_4$-HF (或 HNO_3-HCl-$HClO_4$-HF)进行消解[9]。如：按照表 1 微波程序进行消解。影响微波消解效率的主要因素包括消解试剂的种类、加入酸量、消解温度、样品用量及加热时间等[10] [11]。样品消解的是否完全，消解程序的选择尤为重要，根据土壤的类型可选择不同的消解程序[12]。

Table 1. Microwave digestion program
表 1. 微波消解程序

步骤	功率上限 (P/W)	压力上限 (MPa)	升温时间 t_1 (min)	保持时间 t_2 (min)	温度上限 (℃)
1	400	4	8	4	100
2	400	4	8	4	140
3	400	4	8	4	170
4	400	4	8	25	200

2.2. 茶叶的微波消解

茶叶是中华民族重要的饮品之一，其清香或醇厚的味道深受人们的喜欢。茶中的多种微量元素对人体有益，而其中的重金属元素，则会危害人体健康。因此，测定茶叶中的重金属元素，对把握黑茶制作工艺过程，控制黑茶质量有非常重要的意义[13]。

茶叶的微波消解完全与否是能够准确测定茶中金属元素的关键。通常的微波消解程序是取一定量的茶叶样品(0.1~0.3 g)，置于微波消解专用的聚四氟乙烯内罐中，加入酸体系 5 mL 硝酸和 1 mL 双氧水(或 5 mL HNO_3、2 mL HCl 和 2 mL HF) [14]，如：按照表 1 微波程序进行消解，消解完全后，冷却，将消解液加热赶酸，一般温度控制在 120℃~200℃，蒸至溶液剩余约 0.5 mL (注意防止烧干)。稍冷，转移至容量瓶中定容，以备测定。

茶叶中含有机物，不同种类的茶叶所含有的有机物和无机物的种类和数量稍有差别，故对茶叶样品进行微波消解时，要根据茶叶产地和种类的不同，选择不同的温度、压力、升温时间和保持时间等微波消解程序[15] [16] [17]。湿法消解和干法消解得到的样品测定其金属元素含量时稍有差别[18]，卢垣宇[19]比较了几种不同的消解方法及检测方法测定绿茶中铅含量，湿法消解和微波消解后使用质谱仪测铅都能得到较好的回收率；但是湿法消解时间长，酸用量较大，样品空白较高，故在日常检测中使用微波消解更好。绿茶分别用干法消解、湿法消解、微波消解后，用原子吸收分别测定绿茶消解液中铅的含量时，需要加入基体改进剂，才能得到较准确的结果。因此，茶叶样品的前处理方法对测定结果有较大的影响。

2.3. 大米的消解

大米结构紧密，有机物尤其是淀粉含量高，较难被消解[20] [21]，因此，在选择消解程序时，要考虑有机物的完全消解条件[22] [23] [24]。常学东[25]用 ICP-MS 法测定大米中的铅，比较了三种消解方法，结果显示，经过国家一级标物实验证明，湿法消解和微波消解并不适用于大米中铅的测定，而高压罐消解经过条件优化可以作为大米中铅测定的最佳方法。但在他的消解程序中，高压罐消解时间很长(如表 2)，而且没有说明三种消解程序需要的压力。若使用微波消解仪，选择表 1 的消解程序，控制压力上限，也许会得到不同的结论。孙有娥[26]用原子吸收光谱法测定大米中镉含量时，采用四种消解方法(压力消解罐消解法、湿法消解法和干法灰化法、微波消解法)消解样品，之后用石墨炉原子吸收光谱法测定其中重金属镉的含量。结果显示，四种样品消解方法各有优缺点，其中微波消解法准确性、方便性和自动化更高。检验工作中要根据实际条件、能力和需求选用合适的消解方法。另外，卢伦等[27]用电感耦合等离子体质谱法测定大米中几种重金属元素含量，采用微波消解法，应用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)技术同时测定了大米中 Pb、As、Cd、Hg、Cr、Cu、Zn、Se 等 8 种元素的含量，优化了测定条件。结果表明，该方法具有简便、灵敏、准确的特点，适用于大米中 Pb、As、Cd、Hg、Cr、Cu、Zn、Se 含量的检测。

Table 2. Pressure tank digestion condition
表 2. 高压罐消解条件

步骤	恒温时间(h)	设定温度 1 (℃)	设定温度2 (℃)	设定温度 3 (℃)
1	4	120	4	150
2	8	120	4	150

2.4. 蔬菜的微波消解

蔬菜主要通过根系从土壤中吸收、富集重金属，蔬菜中积累的重金属可通过食物链进入人体，危害人体健康。对蔬菜中重金属的检测，多采用微波消解处理蔬菜样品，然后用仪器进行测定。

黄晓纯[28]等人利用微波消解法对蔬菜样品进行前处理，分别用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定圆白菜和大米中的砷、镉、铬、铜、镍、铅和锌，用氢化物发生－冷原子荧光光谱法(HG-CAFS)测定圆白菜和大米中的汞。结果显示，除了砷元素以外(含量较低)，其余元素的测定值与标准值基本相符，GBW 10010 (大米)和 GBW 10014 (圆白菜)。样品的两种前处理方法均具有较好的准确度和精密度，在保证测定结果质量的前提下，低压高通量微波消解法用酸量更少，分析样品量更多，更加适合大批量蔬菜样品的前处理，有效提高样品的处理效率。

李延升[29]建立了微波消解–电感耦合等离子体质谱法测定蔬菜中 5 种重金属含量的方法。采用微波消解处理样品，用 ICP-MS 进行测定。结果：在测定条件下，5 种重金属在各自的线性范围内相关系数均 > 0.999。该方法样品处理简单、快速、检出限较低、检测准确、灵敏度高，回收率和精密度等各项技术指标均符合方法学要求，适用于蔬菜中多种重金属的测定。

微波消解—石墨炉原子吸收光谱法测定蔬菜中的金属元素也是常用的方法[30]，为了防止干扰，通常加入磷酸二氢铵作为基体改进剂，然后测定蔬菜中的金属元素。该方法具有灵敏度高、稳定性好、检出限低、回收率高等特点，能满足蔬菜中镉含量的测定。

朱美荣[31]使用微波消解样品，石墨炉原子吸收光谱法测定蔬菜和水果中铅、镉、镍、铬的方法。样品经过预消化，再经微波消解，并优化仪器测定条件。结果铅、镉、镍、铬的标准曲线相关系数都大于 0.99，该方法精密度高，样品加标回收率好，可作为检测蔬菜水果中铅、镉、镍、铬含量可靠的方法。

刘克克[32]建立微波消解—石墨炉原子吸收光谱法，用于蔬菜中微量镉的测定。结果：在优化的最佳微波消解条件和仪器检测条件下，方法具有很好的准确度和灵敏度，表现出稳定性好、检出限低、

回收率高等特点，能满足蔬菜中镉含量的测定。

2.5. 其它样品的消解

微波消解技术具有样品溶解完全、污染少、节约试剂和方便快捷等特点。目前，已经在环境污染治理、矿石、动植物、食品、玩具及药物等方面得到了广泛应用。如青干草、竹笋、干果、中草药、贝类等，均可采用微波消解进行样品的前处理，陈国友[33]应用微波消解 ICP-MS 法同时测定青干草中 20 种元素的研究，杨萍[34]微波消解 ICP-MS 同时测定竹笋中的 18 种元素，杨武琳[35]应用微波消解/ICP-MS 法同时测定贝类产品中 16 种金属元素的含量，均得到可靠的结果。另外，使用微波消解技术消解样品后进行测定，多种金属和重金属的检测都能得到准确的结果[36] [37]。

3. 结束语

微波消解是一种先进、高效的样品前处理方法，由于在高压密闭体系中进行，有效地避免了样品的损失和污染。微波消解技术使现代分析技术不断发展，使分析结果精确度不断提高；它具有样品处理时间短、操作简便、挥发性元素不易损失等优点。因此，随着现代化分析仪器的不断应用，微波消解技术将得到更为广泛的发展和应用。

参考文献 (References)

[1] 杨丽华. 微波消解 ICP-MS 法测定土壤中的十种金属元素[J]. 福建分析测试, 2017, 26(2): 59-62.

[2] 何小峰, 潘逍宇, 邹德云, 等. 微波消解-ICP-MS 法分析农林土壤中的元素总量[J]. 浙江化工, 2016(6): 43-45.

[3] 王敏, 赵冲厚, 张晴, 等. 微波消解–原子吸收分光光度法测定土壤中重金属的研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(16): 7128-7129.

[4] 曹芳红, 陈晓霞, 丁锦春. 微波消解–石墨炉原子吸收光谱法测定土壤中铅和镉[J]. 环境与职业医学, 2012, 29(8): 498-500.

[5] 张磊, 王晓艳, 李波. 微波消解技术在金属分析中的应用[J]. 光谱实验室, 2010, 27(3): 953-957.

[6] 马莉, 司晗. 微波消解样品–电感耦合等离子体质谱法同时测定土壤中重金属元素和稀土元素[J]. 环境科学导刊, 2016(2): 88-91.

[7] 标准化技术委员会. GB15618-1995 土壤环境质量标准[S]. 北京: 标准出版社, 1995.

[8] 国家环境保护局科技标准司. 中国环境保护标准汇编–土壤、固体废物、噪声和振动分册[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2001: 54-67.

[9] 彭杨, 吴婧, 巢静波, 等. 土壤/沉积物中 14 种金属元素的 ICP-MS 准确测定方法[J]. 环境化学, 2017, 36(1): 175- 182.

[10] 范菲菲, 阎献芳, 周玮, 等. 不同前处理方式的 ICP-MS 法测定贵州省典型土壤中 7 种重金属元素[J]. 江苏农业科学, 2016, 44(1): 329-332.

[11] 孙秀敏, 雷敏, 李璐, 等. 微波消解-ICP-MS 法同时测定土壤中 8 种重(类)金属元素[J]. 分析试验室, 2014(10): 1177-1180.

[12] 高婷, 杨萱平, 胡文祥. 土壤样品前处理——微波消解研究[J]. 环境保护前沿, 2017, 7(2): 170-179.

[13] 马密霞, 胡文祥. 黑茶的成分及功效研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(2): 30-38.

[14] 马密霞, 韩谢, 胡文祥. 微波消解火焰原子吸收分光光度法测定黑茶中金属元素的含量[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 22-27.

[15] 倪张林, 汤富彬, 屈明华, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定油茶籽油中的 5 种重金属元素[J]. 食品科学, 2013, 34(4): 165-167.

[16] 郭丽萍, 唐娟. 微波消解-电感耦合等离子体发射光谱法测定茶叶中的微量元素[J]. 食品科技, 2013(5): 303-307.

[17] 刘爱丽, 沈燕, 龚慧鸽, 等. 微波消解-ICP-AES 法测定泰顺茶叶中的微量元素[J]. 食品科学, 2015, 36(24): 186-189.

[18] 魏竞智, 段妮. 干、湿法消解-石墨炉原子吸收法测定茶叶中铅镉对比[J]. 广东微量元素科学, 2014(3): 7-12.

[19] 卢垣宇, 周慧. 几种不同的消解方法及检测方法测定绿茶中铅含量的比较[J]. 计量与测试技术, 2013, 40(4): 72-73.

[20] 金悦敏. 微波消解原子荧光法测定大米中硒含量[J]. 轻工科技, 2016(8): 9-10.

[21] 墨淑敏. 微波消解–电感耦合等离子体质谱法测定大米中痕量硒和锶[J]. 分析试验室, 2013(10): 84-86.

[22] 叶润, 刘芳竹, 刘剑, 等. 微波消解电感耦合等离子体发射光谱法测定大米中铜、锰、铁、锌、钙、镁、钾、钠 8 种元素[J]. 食品科学, 2014, 35(6): 117-120.

[23] 罗欢忠, 刘俊武. 微波消解–电感耦合等离子体–质谱法测定大米中的铅、镉、汞和砷[J]. 光谱实验室, 2012, 29(1): 470-474.

[24] 刁玉华. 微波消解–石墨炉原子吸收光谱法测定大米中铬[J]. 中国酿造, 2016, 35(1): 149-151.

[25] 常学东. ICP-MS 法测定大米中的铅–三种消解方法的比较[J]. 新疆有色金属, 2017, 40: 5.

[26] 孙有娥, 程春艳, 李一辰, 等. 原子吸收光谱法测定大米中镉含量时试样消解方法的影响[J]. 化学工程与装备, 2015(11): 210-212.

[27] 卢伦, 赵凯, 吴晓芳, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定大米中几种重金属元素含量[J]. 安徽农业科学, 2016, 44(33): 83-85.

[28] 黄晓纯, 刘昌弘, 张军, 等. ICP-MS 测定蔬菜样品中重金属元素的两种微波消解前处理方法[J]. 岩矿测试, 2013, 32(3): 415-419.

[29] 李延升, 祁珍祯, 韩晓鸥, 等. 微波消解–电感耦合等离子体质谱法测定蔬菜中 5 种重金属[J]. 中国卫生检验杂志, 2015(4): 491-493.

[30] 刘杰英, 杜鹏程, 汪风云, 等. 石墨炉原子吸收光谱法测定水果和蔬菜中的痕量铅镉[J]. 现代预防医学, 2016, 43(22): 4171-4173.

[31] 朱美荣. 微波消解-石墨炉原子吸收光谱法测定蔬菜水果中铅、镉、镍、铬含量的探讨[J]. 安徽预防医学杂志, 2016(3): 153-155.

[32] 刘克克, 毛斐, 高丽红, 等. 微波消解——石墨炉原子吸收光谱法测定蔬菜中的微量镉[J]. 微量元素与健康研究, 2016, 33(3): 66-67.

[33] 陈国友, 马永华, 刘峰. 应用微波消解 ICP-MS 法同时测定青干草中 20 种元素的研究[J]. 吉林农业大学学报, 2007, 29(6): 673-678.

[34] 杨萍, 李国栋, 杨潮峰. 微波消解 ICP-MS 同时测定竹笋中的 18 种元素[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(17): 82-84.

[35] 杨武琳. 微波消解/ICP-MS 法同时测定贝类产品中 16 种金属元素的含量[J]. 渔业研究, 2013, 35(2): 129-133.

[36] Millour, S., Noel, L., Kadar, A., *et al*. (2011) Simultaneous Analysis of 21 Elements in Foodstuffs by ICP-MS after Closed-Vessel Microwave Digestion: Method Validation. *Journal of Food Composition & Analysis*, **24**,

111-120. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2010.04.002

[37] Altundag, H. and Tuzen, M. (2011) Comparison of Dry, Wet and Microwave Digestion Methods for the Multi Element Determination in Some Dried Fruit Samples by ICP-OES. *Food & Chemical Toxicology*, **49**, 2800-2807. https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.064

The Element Determination of Rice with Microwave Digestion and Flame Atomic Absorption Spectrophotometry

Mixia Ma[1,2], Bowen Yang[2,3], Zhigang Zhao[3], Wenxiang Hu[2]

[1]Beijing Union University, Beijing
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]College of Chemistry and Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu Sichuan

Abstract: The content of different metal elements in rice was determined by Flame Atomic Absorption Spectrometry (AAS), and the samples were digested with microwave irradiation in HNO_3-H_2O_2 acid system. The microwave dissolving conditions and instrument working parameters were optimized. The measurement results provide basic data for the consumption of rice.

Keywords: Atomic Absorption Spectrophotometry (AAS), Microwave Digestion, Rice, Metal Elements

微波消解–火焰原子吸收分光光度法测定大米中金属元素的含量

马密霞[1,2]，杨博文[2,3]，赵志刚[3]，胡文祥[2]

[1]北京联合大学，北京
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]西南民族大学化学与环境保护工程学院，四川 成都

摘　要：利用火焰原子吸收分光光度计测定了大米中金属元素的含量，采用 HNO_3-H_2O_2 酸体系消解样品，优化了微波消解条件和仪器工作参数，测定结果为食用大米提供基础数据。

关键词：原子吸收分光光度计(AAS)，微波消解，大米，金属元素

1. 引言

水稻是我国的主要粮食作物，全国 60%以上的人口以大米为主食[1]，大米中重金属元素的含量与其种植的土壤有很大关系，土壤中的重金属被水稻吸收后，通过大米或米制品进入食物链，会进一步对人体健康造成严重的危害。因此，快速测定大米中的重金属含量，对于消费者的健康、土壤的污染程度评价及稻米的销售有着重要的实际意义。

目前，大米中重金属含量的测定方法主要有原子荧光光谱法(AFS) [2]、原子吸收分光光度法(原子吸收光谱法，AAS) [3] [4]、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)等[5] [6]。在大米样品的前处理中，消解的方法有干灰化消解、湿法消解、高压罐消解、微波消解[7] [8]等。其中，微波消解法具有样品用量少、消解高效快速、可避免待测元素的污染和损失等特点[9]。

本文以市售大米为研究对象，用微波消解法进行样品前处理，采用微波消解–火焰原子吸收分光光度法，对大米中的金属元素 Cu、Fe、Zn、Mn、Co、Ni、Pb、Cd 含量进行测定，为大米的进一步开发利用提供参考数据。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

日立 Z-2000 原子吸收分光光度计，备有 Cu、Fe、Zn、Mn、Co、Ni、Pb、Cd 空心阴极灯(日本日立公司)；XH-800B 型智能温压双控微波消解仪(北京祥鹄科技发展有限公司)，XH-8012 消解赶酸器(北京祥鹄科技发展有限公司)。Cu、Fe、Zn、Co、Ni、Pb 浓度均为 100 μg/mL，Mn、Cd 浓度均为 1000 μg/mL 的标准储备液，有证标准物质(中国计量科学研究院国家标准物质中心)；所用试剂均为优级纯；水为二次蒸馏水。

2.2. 样品前处理—微波消解

称取 0.3000 克粉碎均质后的大米样品，放入微波消解专用的聚四氟乙烯内罐中，加入 5 mL 硝酸和 2 mL 双氧水，最后加入 3 d 浓硫酸；再将内罐放在 PEEK 外罐中，按表 1 微波消解程序进行消解。消解完毕后冷却至室温。将盛放消解液的内罐放在赶酸器中赶酸，设置 130℃，加热消解液赶酸至近干(剩余体积约 0.5 mL)，冷却；用二次蒸馏水转移消解液于 100 mL 容量瓶中定容，待测。同时做空白试验。

Table 1. Microwave digestion program
表 1. 微波消解程序

步骤	功率上限(P/W)	压力上限(MPa)	升温时间 t_1 (min)	保持时间 t_2 (min)	温度上限(℃)
1	400	4	8	4	100
2	400	4	8	4	120
3	400	4	8	4	140
4	400	4	8	4	165
5	400	4	8	15	165

2.3. 混合标准溶液

分别取适量的标准储备液，Cu、Fe、Zn、Co、Ni、Pb 浓度均为 100 μg/mL，Mn、Cd 浓度均为 1000 μg/mL。按表 2 配制混合标准工作溶液。

Table 2. Mixed standard solution concentration (μg/mL)
表 2. 混合标准工作溶液浓度

元素	0#	1#	2#	3#	4#	5#
Cu	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Fe	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Zn	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Mn	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0
Co	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Ni	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Pb	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Cd	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0

2.4. 仪器工作条件

采用标准燃烧头，原子吸收分光光度计工作条件见表 3 [10]。

Table 3. The optimal working parameters of apparatus
表 3. 最佳仪器工作参数

元素	波长 λ(nm)	灯电流 I(mA)	光谱通带宽(nm)	空气流量(L/min)	乙炔流量(L/min)
Cu	324.7	7.5	0.4	13.5	2.0
Fe	248.3	10.0	0.2	13.5	2.0
Zn	213.9	5.0	0.4	13.5	2.0
Mn	279.5	7.5	0.4	13.5	2.0
Co	240.7	7.5	0.4	13.5	2.0
Ni	232.0	6.0	0.2	13.5	2.0
Pb	283.3	7.5	0.4	13.5	2.0
Cd	228.8	5.0	0.4	13.5	2.0

3. 结果与分析

3.1. 方法的线性关系及检出限

以元素的吸光度(A)为纵坐标，以元素浓度(μg/mL)为横坐标绘制工作曲线，并计算标准曲线回归

方程及相关系数见表 4，得到的标准曲线表明，金属元素浓度在测定过程中线性关系良好，相关系数均大于 0.99，满足定量分析要求。

Table 4. The regression equation and correlation coefficients
表 4. 回归方程及相关系数

元素	回归方程	相关系数	线性范围/(μg·mL^{-1})	检出限/(μg·mL^{-1})
Cu	Y = 0.0287X + 0.0003	0.9997	1.0~5.0	0.01
Fe	Y = 0.0518X + 0.001	0.9971	1.0~5.0	0.01
Zn	Y = 0.3105X + 0.0146	0.9991	0.5~2.5	0.005
Mn	Y = 0.0757X + 0.005	0.9994	1.0~5.0	0.01
Co	Y = 0.0548X + 0.001	0.9991	0.1~2.0	0.01
Ni	Y = 0.056X + 0.0002	0.9985	0.1~2.0	0.01
Pb	Y = 0.0112X + 0.0001	0.9962	0.1~2.0	0.02
Cd	Y = 0.178X + 0.0308	0.9956	1.0~5.0	0.01

3.2. 精密度和回收率试验

称取样品溶液，每个样品溶液做 3 次平行试验，测定结果见表 5。由表 5 可知，加标回收率在 90.8~102.6%之间，相对标准偏差 < 5%。

Table 5. Precision and recovery rate experiment
表 5. 回收率与相对标准偏差(n = 3)

元素	样品/(mg/L)	添加量/(mg/L)	回收率/%	相对标准偏差/%
Cu	21.1	2.00	100.9	0.3
Fe	56.4	2.00	102.6	1.5
Zn	23.8	2.00	96.3	0.5
Mn	1.10	2.00	92.90	0.9
Co	0.49	0.10	90.8	4.8
Ni	0.07	0.02	100.7	3.2
Pb	0.05	0.01	98.7	2.8
Cd	0.00	0.00	0.00	0.0

3.3. 大米样品的测定

3.3.1. 元素含量的计算公式

$$M = c * v / w$$

式中 M：元素含量(mg/kg)，c：曲线获得浓度(μg/mL)，v：定容体积(mL)，w：取样量(g)。

3.3.2. 大米样品中元素含量的测定

选取 3 种市售大米，按照所选定的仪器工作参数和方法条件，将采用微波消解法处理完成的大米样品(见 2.2)用火焰原子吸收法进行测定，其中 8 种金属元素的测定结果见表 6。结果显示，大米样品中含有丰富的铁和锌，同时也含有锰和铜等人体必需的微量元素。其中 Fe 含量为 45.2~60.1 mg/kg，Zn 含量为 13.5~43.2 mg/kg，Cu 含量为 12.8~24.0 mg/kg，Mn 含量为 7.91~15.6 mg/kg，另外，大米中还含有微量的钴、镍、铅，即不同的大米金属元素的含量稍有差别。重金属元素铅的含量低于国家标准(铅 ≤0.2 mg/kg)。镉元素在本次测试中未能检测到(另用石墨炉法可测定大米中的镉元素)，说明镉的含量低于本次实验的检测限，低于国家标准(镉 ≤0.2 mg/kg)。

Table 6. Measured results of metal elements in rice
表 6. 大米中金属元素含量的测定结果(mg/kg)

样品	Cu	Fe	Zn	Co	Ni	Mn	Pb	Cd
大米1	12.8	45.2	13.5	0.35	0.07	7.91	0.03	0.00
大米2	21.1	56.4	23.8	0.49	0.07	8.3	0.05	0.00
大米3	24.0	60.1	43.2	0.84	0.09	15.6	0.08	0.00

4. 结论

本研究建立了微波消解–火焰原子吸收分光光度计测定大米中 8 种金属元素 Cu、Fe、Zn、Mn、Co、Ni、Pb、Cd 的测定方法，分析速度快、线性范围宽。测定结果显示，Fe 含量为 45.2~60.1 mg/kg，Zn 含量为 13.5~43.2 mg/kg，Cu 含量为 12.8~24.0 mg/kg，Mn 含量为 7.91~15.6 mg/kg，另外，大米中还含有微量的钴、镍、铅，即不同的大米金属元素的含量稍有差别。重金属元素铅的含量低于国家标准(铅 ≤0.2 mg/kg)。大米样品经过微波消解后可同时测定 8 种元素，测定结果具有较高的准确性和灵敏度。本方法适用于大米中 Cu、Fe、Zn、Mn、Co、Ni、Pb、Cd 金属元素的同步测定。

参考文献 (References)

[1] 王文敏, 陈银珊, 靳权. 微波消解-ICP-MS 测定稻米中的铅、砷、汞、镉[J]. 广东化工, 2016, 43(9): 243-244.

[2] 刘家良. 原子荧光光谱法测定大米中总砷含量[J]. 浙江化工, 2017(2): 46-49.

[3] 黄冬兰, 温春艳. 微波消解–火焰原子吸收光谱法测定大米中 6 种金属元素的含量[J]. 韶关学院学报, 2016, 37(2): 27-31.

[4] 刘建波, 张君才, 王晓玲, 等. 微波消解–火焰原子吸收光谱法测定粮食中的镉[J]. 光谱实验室, 2013, 30(1): 364-366.

[5] 叶润, 刘芳竹, 刘剑, 等. 微波消解–电感耦合等离子体发射光谱法测定大米中铜、锰、铁、锌、钙、镁、钾、钠 8 种元素[J]. 食品科学, 2014, 35(6): 117-120.

[6] 韩科, 王龙飞, 邱坤艳, 等. 微波消解-ICP-MS 同时测定大米中铅、镉和砷[J]. 安徽农业科学, 2016(5): 97-99.

[7] 彭立. 微波消解和湿法消解对大米中镉测定的影响[J]. 食品安全导刊, 2016(27): 137-138.

[8] 常学东. ICP-MS 法测定大米中的铅——三种消解方法的比较[J]. 新疆有色金属, 2017(40): 5.

[9] 鲍会梅. 大米中两种预处理方法对镉测定的影响[J]. 食品研究与开发, 2016(1): 177-180.

[10] 马密霞, 韩谢, 胡文祥. 微波消解–火焰原子吸收分光光度法测定黑茶中金属元素的含量[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 22-27.

Microwave Synthesis of 2-Fluoropropionic Acid form 2-Chloropropionic Acid and Energy Barrier Calculation of the Transition State

Bowen Yang[1], Zhigang Zhao[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2]

[1]College of Chemistry and Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu Sichuan
[2]Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Abstract: Many fluorine-containing drugs have a strong physiological activity. 2-Fluoropropionic acid is an optically active small molecule organic acid and has important biological significance in the synthesis of some drugs and in the modification of drug structure. Since the yield of the target product is low in the conventional method of synthesizing the fluoro-compound and which is not easily purified. Therefore, this paper reported that through microwave catalytic synthesis means to improve the original synthesis, improve the process and the yield of the target product. At the same time, the mechanism of microwave reaction is discussed.

Keywords: 2-Fluoropropionic Acid, Microwave Radiation, Transition State, Steering Polarization, Orientation Factor

2-氯丙酸微波合成2-氟丙酸及过渡态能垒计算

杨博文[1]，赵志刚[1]，邵开元[2]，胡文祥[2]

[1]西南民族大学化学与环境保护工程学院，四川 成都
[2]北京神剑天军医学科学院华北祥鹊微波化学联合实验室，北京

摘　要：许多含氟药物具有较强的生理活性。2-氟丙酸是一种具有光学活性的小分子有机酸，且在合成一些药物以及在药物结构修饰中有着重要的生物学意义。用传统方法合成氟代化合物得到目标产物产率较低，且不易纯化。故本文通过微波催化合成方法，改进原始合成方式，改进工艺，提高目标产物的产率。同时，进行了微波反应机理的探讨。

关键词：2-氟丙酸，微波辐射，过渡态，转向极化，取向因子

1. 引言

氟是自然界中含量丰富的元素之一，在生命科学中，氟是极为重要的元素，含氟有机药物具有较强的生理活性。由于含有一个手性碳原子，2-氟丙酸是一种具有光学活性的小分子有机酸，所以在合成一些药物的结构修饰中有着重要的生物学意义。然而，含氟有机化合物的制备一直是化学合成中的

难点之一。常用的方法有以下三种：1) 直接氟化；2) 重氮化氟化法；3) 卤化物氟取代反应。直接氟化法，即利用氟与有机化合物进行自由基反应，或者用氟化氢电解氟化反应，然而氟取代的位置难以确定，且氟是剧毒物质，对人体伤害大。即使得到氟代化合物也为外消旋体；重氮化氟化法，即有机化合物在相应的位置上含氨基，通过重氮化反应在氟离子存在下分解获得氟化物，本实验方法一般用氟化氢吡啶液，毒性较高，腐蚀性大，需要用特制聚四氟乙烯的反应器，一般产率很低，且必须在较低的温度下进行。得到的氟代化合物也是外消旋体；卤化物氟取代法，即在相应的位置上除氟元素外的其它卤素或其它易离去基团，用氟原子取代这些原子或基团，是一种较为经济的方法，而常规的卤化物氟取代反应较为困难。虽然利用超声波可以获得较高的产率，但反应时间较长，长时间大功率下的超声器所发出的刺耳噪声对实验者的健康有一定影响[1] [2] [3]。

本文利用微波催化反应进行卤化物氟取代法，以期缩短反应时间、获得较高产率，降低合成成本。同时，探讨了本实验的微波反应机理，进行过渡态基态能量和产物、反应物的能量计算，为利用微波反应进行卤化物氟代提供理论参考。

2. 实验部分

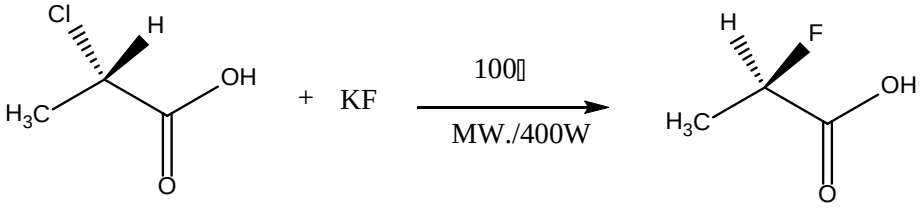
2.1. 仪器与材料

微波反应器：XH-300UL 型微波超声紫外合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)。

台式计算机：3.30 GHz，windows 7/64 位操作系统。

S-(-)-2-氯丙酸(97%)和无水 KF 均为分析纯(上海晶纯生化科技股份有限公司)。

2.2. 反应式



2.3. 过渡态量子化学计算

过渡态结构优化：

计算软件：gaussian 09w/GaussView 5.0 软件

计算方法：基态/密度泛函(DFT)/Opt + Freq(结构优化 + 频率)

基组：B3LYP/6311g**(2d,2p)

电荷：−1

介质 PCM：水

经频率分析，有 1 个虚频。

过渡态能垒量子化学计算：

B3LYP/6311g**(2d,2p)

电荷：−1

介质模型：PCM = 水

内禀反应坐标法 IRC：Both directions 双向

MaxPoints = 10

关键词：IRC = CalcFC，TS

2.4. 合成实验

2.4.1. 常规热反应实验

在外接温度计、回流冷凝管的 500 ml 的三口瓶中，将 232 g (4 mol)的氟化钾溶于 180 ml (10 mol)水中，磁力搅拌下至氟化钾完全溶解。待反应体系不再放热后，缓缓加入 21.6 g (0.2 mol)的 S-(-)-2-氯丙酸。加热至内温升至 t = 70，80，90，100℃，4 h 后趁热取出反应液，倾倒于烧杯中，梯度冷却至 5℃左右。过滤，滤液用浓盐酸酸化至体系为酸性。酸化过程中若有固体析出。则二次过滤。滤液用乙酸乙酯萃取 5~6 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥过夜。过滤后，滤液蒸馏，乙酸乙酯蒸干后，残余液减压蒸馏，收集 110℃以下的粗产物。将粗产物常压重蒸，收集 140℃~155℃的微黄色刺激性液体。

反应温度 70℃，产率接近 0；反应温度 80℃，得到痕量产物；反应温度 90℃，得产物 4.2 g，产率 23%；反应温度 100℃，得产物 13.6 g，产率 74%。

δ_H：OH：11.10 ppm，单峰；CH：4.97~5.20 ppm，8 重峰；CH_3：1.60~1.70 ppm，4 重峰。

比旋光度：[α] 25D = +1.75 (C = 5, EA)。

2.4.2. 微波辐射反应实验

微波参数设置功率：400 W，温度：t = 70，80，90，100℃，反应时间：1 h。

反应物和溶剂比率 S(-)-2-氯丙酸：氟化钾：水 = 1:20:50。

在 500 ml 的三口瓶中，将 232 g (4 mol)的氟化钾溶于 180 ml (10 mol)水中，磁力搅拌下至氟化钾完全溶解。待反应体系不再放热后，缓缓加入 21.6 g (0.2 mol)的 S-(-)-2-氯丙酸。之后，将三口瓶置于微波反应器中，连接回流冷凝管、带有聚四氟乙烯套管的热电偶温度计，启动磁力搅拌器，按设定的微波参数开启“开始”按钮，此时显示屏显示功率、反应温度及时间等数据。1 h 后趁热取出反应液，倾倒于烧杯中，置于室内缓慢放热后，再置于冰箱至 5℃左右。过滤，滤液用浓盐酸酸化至体系为酸性。酸化过程中若有固体析出。则二次过滤，合并滤液。滤液用乙酸乙酯萃取 5~6 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥过夜。过滤后，滤液常压蒸馏，乙酸乙酯蒸干后；残余液减压蒸馏，获得浅黄色液体产物。将粗产物常压重蒸，收集 140~155℃的微黄色刺激性液体。

反应温度 70℃，产率接近 0；反应温度 80℃，得产物 3.3 g，产率 18%；反应温度 90℃，得产物 10g，54%；反应温度 100℃，得产物 17 g，产率 92% (反应温度和产率情况见表 1)。

Table 1. Fluorine substitution reaction with conventional thermal reaction and microwave irradiation under different temperature conditions
表 1. 不同温度条件下常规热反应和微波辐射下的氟取代反应情况

实验号	温度	常规热反应		微波辐射	
		反应时间	产率	反应时间	产率
1	70℃	5 h	0	1 h	0
2	80℃	5 h	痕量*	1 h	18%
3	90℃	5 h	23%	1 h	54%
4	100℃	5 h	74%	1 h	92%

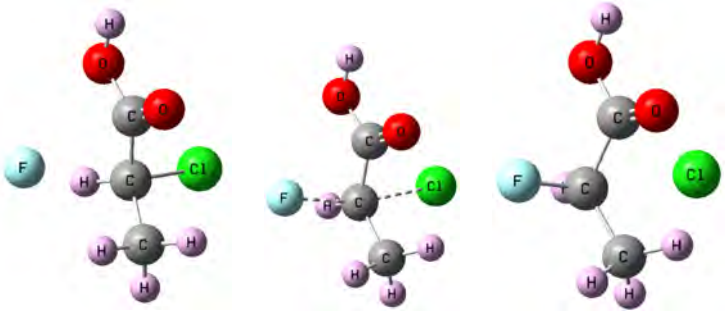
*注：痕量表示，仅以产物与 2-氟丙酸标样、2-氯丙酸同时进行 TLC 分析中看到产物的样点，未能获得蒸馏产品。

δ_H：OH：11.10 ppm，单峰；CH：4.97~5.20 ppm，8 重峰；CH_3：1.60~1.70 ppm，4 重峰。

比旋光度：[α] 25D = +1.75 (C = 5,EA)

3. 结果与讨论

本文研究的化学反应，是一种卤素之间取代反应，属于经典的 SN_2 取代反应。从过渡态计算获得：当氟离子靠近 2-氯丙酸时，反应物起始能量为−519595 KCal/Mol，过渡态能量为−519589 KCal/Mol，产物的能量为−519606 KCal/Mol (见图 1)。反应物与过渡态的能垒 ΔE = 6 KCal/Mol，即 25.116 KJ/Mol，而过渡态与产物的能垒则为 ΔE = 16 KCal/Mol，即 66.976 KJ/Mol (见图 2)。2-氟丙酸中 C-Cl 键长为 1.836704 Å，而 2-氯丙酸中 C-F 键长为 1.350000 Å，过渡态中，C-F 键的键长为 1.506490 Å，C-Cl 键的键长为 2.756271 Å，显然，C-Cl 键易于断裂。



E = −519595 KCal/Mol　　E = −519589KCal/Mol　　E = −519606KCal/Mol

Figure 1. Molecular structures of reactants, transition states, product and energy
图 1. 反应物、过渡态、产物分子结构图及能量

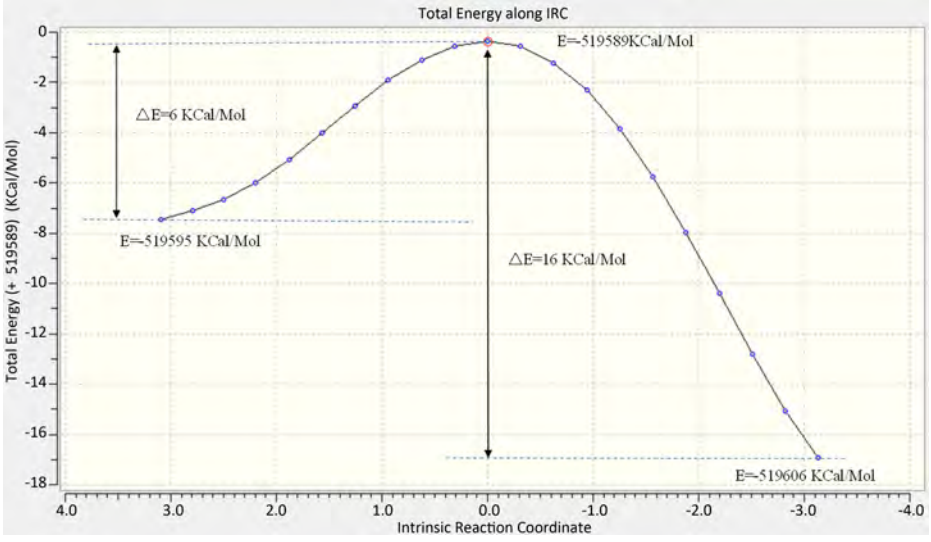


Figure 2. Energy changes with fluorine reaction process
图 2. 氟代反应过程能量变化情况

化学合成实验结果如表 1。

从上述实验结果表明，氟化钾与 2-氯丙酸反应，微波辐射下反应速率增加了 5 倍。反应温度需在 80℃以上，这大约是活化分子越过能垒所需最低温度。

本实验采用水作为溶剂，并且是以 50 倍于 2-氯乙酸的比率，这是考虑到 KF 的溶解性和反应需要提供足够量的氟离子浓度。通常情况下，活化能小于 40 kJ/Mol，其反应速率很快；活化能大于 120 kJ/Mol，其反应速率很慢。但是，水作为溶剂不利于 SN2 反应，且 KF 在水相中与水产生结合能($KF{\cdot}2H_2O$)，更加对 F^-作为亲核试剂不利，所以对于活化能仅 25.116 kJ/Mol，常规热反应需要较长的时间，而微波辐射可以快速地破坏 KF 水的结合能。

SN2 反应动力学认为，v = k[RX][Nu-]，取代反应的反应速率取决于反应物的浓度和速率常数 K。按照阿伦尼乌斯公式，k = Aexp(-Ea/RT)，A 为指前因子(频率因子)，Ea 为表观活化能，R 摩尔气体常量，T 为热力学温度。在常规热效应化学反应中，若没有催化剂，当反应物浓度一定时，反应速率仅反应温度 T 和频率因子 A 有关。微波化学反应确实能将反应速率提高数倍甚至于几千倍，如果微波反应仅是热效应而没有改变活化能，当反应温度一定时，那么微波反应就取决于频率因子 A，而频率因子 A = pz，即取向因子和碰撞频率因子的乘积。

一般认为，微波发生器产生交变电场，可以使极性分子(偶极矩不为零的分子)随外电场变化而摆动并产生热效应，又因为分子本身的热运动和相邻分子之间的相互作用，使分子随电场变化而摆动的规则受到了阻碍，这样就产生了类似于摩擦的效应，一部分能量转化为分子热能，造成分子运动的加剧，增加了分子间的碰撞频率，即加大了碰撞频率因子 z 值，分子的高速旋转和振动使分子处于亚稳态，这有利于分子进一步电离或处于反应的准备状态，因此被加热物质的温度在很短的时间内得以迅速升高，造成了过渡态中易离去基团化学键的断裂。但是，更重要的方面，微波辐射能够增加取向因子 p 值。在经典的热效应体系内，极性介质的偶极子由于受到热运动的影响，在各方向上的分布几率是相等的，故对整个体系来讲，宏观的偶极矩为零。但是微波作为一种高频震荡的电磁场，极性分子在微波电磁场的作用下发生转向极化，使得极性分子具有沿着电场力方向排列的倾向，从而使得分子的自由转动受到束缚，从而偶极子产生取向作用。但是偶极子的转向极化过程有一弛豫时间，使得其更大范围内被亲核试剂进攻。又因为微波辐射是高频振荡，故这个弛豫过程一直存在，亲核攻击的有效性大大增加。

对于上述反应体系，2-氯丙酸分子的偶极子按照电场力方向取向，当 F^-撞上 2-氯丙酸分子的偶极

子正极，或者 2-氯丙酸分子的偶极子正极撞上 F时，亲核试剂与底物分子的活性位点(2-C 原子)碰撞的几率大为增加，当达到一定能量(大于或等于活化能)时，就形成了有效碰撞。另外，转向极化后的偶极子位能最低，但体系的宏观偶极矩不为零，故而获得额外的内能。这一系列综合效果加速了氟代反应的进程。

故微波反应具有加热速度快，热能利用率高，节省能源，反应灵敏，便于自动化控制，微波加热温度均匀，表里一致，甚至还可以产生一些有利的物理或化学作用。

4. 结论

有机化合物的氟化反应通常较为困难。微波法合成 2-氟丙酸，比常规的热反应法和超声波法更具优势，缩短了反应时间、提高了产率，改善了反应环境，降低了反应成本。

本文通过不同温度下常规热反应和微波辐射反应的比较，2-氯丙酸在微波条件下形成 2-氟丙酸的氟代反应，反应机理没有改变，且为 SN_2 反应。

参考文献 (References)

[1] Banks, J.W. and O'Hagan, D. (2000) The Enzymatic Resolution of An α-Fluoroamide by An Acylase. Journal of Fluorine Chemistry, 102, 235-238.

[2] Olivier, B. and Michael, D. (2014) Method for Preparing A Fluorinated Organic Compound. US Patent No. 2014148603 (A1).

[3] 舒浪, 田崎峰, 邵开元, 刘明, 胡文祥. 超声波法制备 2-氟丙酸[J]. 有机化学研究, 2014(2): 43-46.

The Organic Synthesis Experiments with Microwave Irradiation and Ultrasound Catalysis

Xie Han[1,2], Xuanping Yang[1,3], Kaiyuan Shao[1], Wenxiang Hu[1,2,4]

[1]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[2]School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[3]Beijing Xianghu Science and Technology Development Co., LTD, Beijing
[4]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, the organic synthesis experiments with microwave irradiation and ultrasound catalysis were reported, which had important application values in the experimental teaching of undergraduates.

Keywords: Microwave Irradiation, Ultrasound Catalysis, Organic Synthesis

微波辐射和超声波催化有机合成实验

韩　谢[1,2]，杨萱平[1,3]，邵开元[1]，胡文祥[1,2,4]

[1]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[2]武汉工程大学化工与制药学院，湖北 武汉
[3]北京祥鹄科技发展有限公司，北京
[4]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文报告了微波辐射有机合成反应和超声波催化有机合成反应实验，在本科生实验教学方面具有重要应用价值。

关键词：微波辐射，超声波催化，有机合成

1. 引言

科学出版社 2010 年出版的李明教授等主编的 21 世纪高等院校教材《有机化学实验》一经出版，颇受高校广大师生喜爱，读者希望再版。李明教授邀请我们京东祥鹄微波化学联合实验室编撰微波化学实验和超声波化学实验，该实验室名誉主任、我国有机微波化学的开拓者胡文祥教授欣然领受任务，安排我们选择了对本科生基础实验比较合适的反应，积极实验，得到了较好的结果。现将有关研究报告如下。

2. 微波辐射有机合成实验

2.1. 微波辐射催化有机合成反应原理

微波化学，是近些年来在化学领域广泛应用的一门新兴边缘学科，在天然产物有效成分的分离提取、化合物分解和化学合成等方面发挥越来越重要的作用。微波辐射现在已经普遍应用于有机合成、药物合成、材料合成等相关领域。智能可视化的、精确控制的新型微波化学合成仪器已全面进入了各个科研院所、各高等院校、药厂、化工厂和其它有关企事业单位。

微波辐射化学反应，有别于传统的热效应化学反应。传统的热效应反应，主要是通过热源传导使得体系中分子能量提高，当其达到反应活化能时产生了化学反应。微波辐射反应则是体系中的偶极子在微波高频交变电场作用下产生转向极化和界面极化，交变电场变化频率约为 10^9 次，偶极分子转动定向难以跟上这一变化频率，引起分子“内摩擦”，从而提高了分子能量，减小了反应活化能，极大地增大了反应速率。因此，微波合成反应具有高效、快速等优点。

另一方面，微波作为一种高频震荡的电磁场，极性分子在微波电磁场的作用下发生转向极化，使得极性分子具有沿着电场力方向排列的倾向，从而分子的自由转动受到一定的束缚，偶极子产生取向作用。但是偶极子的转向极化过程有一弛豫时间，可在更大范围内被另一分子进攻，从而使微波辐射化学反应具有一定的选择性，这对于近年来兴起的精准化学合成和绿色化学研究具有较重要的实际意义[1] [2] [3] [4] [5]。

2.2. 常用微波辐射合成仪

常用的微波辐射合成仪器有 10 余种，包括北京祥鹄科技发展有限公司的 XH 系列和美国 CEM 公司的 Discover 系列等产品。Discover 系列的微波辐射合成仪由于反应容器的空间狭小，只能进行微量合成。而 XH 系列的微波辐射合成仪，可以进行常规尺度的化学反应，在科研院所、大专院校、企事业单位获得广泛应用。目前本科生实验教学使用的微波合成仪器主要采用的是北京祥鹄科技发展有限公司研制的 XH 系列微波辐射合成仪[6] [7]。

下面是其中非常常见的微波催化合成仪 XH-100B 型号(图 1)以及 XH-MC-1 型号(图 2)介绍。

XH-100B 型祥鹄电脑微波催化合成/萃取仪，是应用高效能的微波技术作为物理催化手段的新型化学反应装置。仪器主要由微波合成仪主机、微电脑智能控制系统、高精度温度传感器、回流冷凝系

统、磁力搅拌系统等组成。仪器使用接触式温度传感器，对反应物温度进行实时精确检测；采用独创的智能自反馈技术，自动调节微波功率，智能控温保温，精度达±1℃。28 升工业级大容量奥氏体不锈钢腔体，耐腐蚀耐高温，微波泄露符合国家标准。

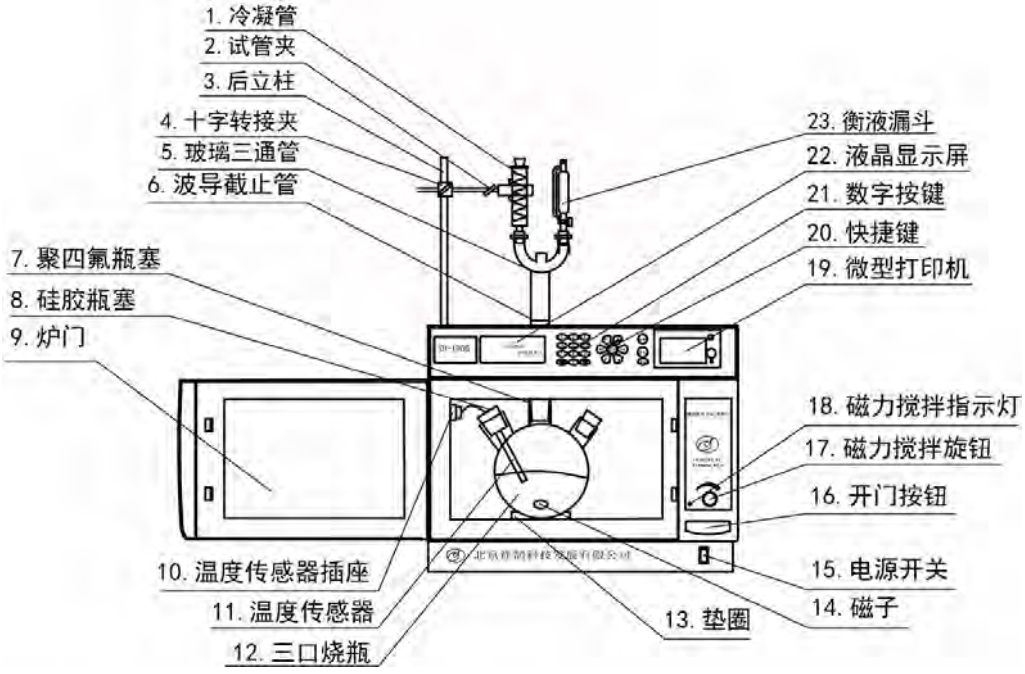


Figure 1. The structure schematic of XH-100B
图 1. XH-100B 型祥鸽电脑微波催化合成/萃取仪结构示意图

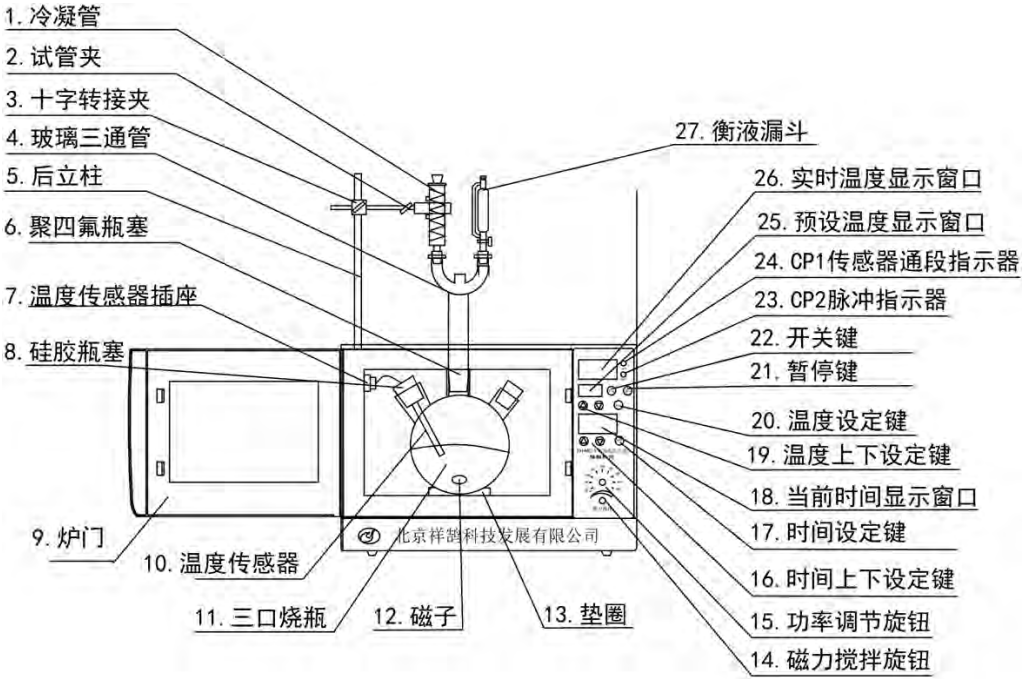


Figure 2. The structure schematic of XH-MC-1
图 2. XH-MC-1 型祥鸽实验室微波合成反应仪结构示意图

XH-MC-1 型祥鹄实验室微波合成反应仪，是应用先进的微波技术作为物理催化手段的新型化学反应装置。主要由微波催化仪主机、接触式温度传感器、磁力搅拌系统、回流冷凝系统等组成。仪器使用先进的温度传感器，对反应温度进行实时监测；具有温度自检校正功能，智能控温保温，控温精度达±1℃；九档微波功率手动可调；数码管显示预置温度、当前温度、反应时间，使反应条件一目了然；不锈钢腔体，耐腐蚀，耐高温；微波泄漏符合国家标准。

2.3. 微波催化合成乙酰水杨酸

乙酰水杨酸，即阿司匹林(Aspirin)，是一种历史悠久的解热镇痛药。乙酰水杨酸的常规合成方法为水杨酸与乙酸酐反应来合成，所用的催化剂为硫酸，但是由于硫酸对设备腐蚀性强以及存在废酸排放等缺点，人们对该反应的反应条件开展了许多研究。微波辐射法作为一种新型合成方法(图 3)，其速率为常规方法许多倍，且采用 $NaHCO_3$ 作为催化剂，后处理较为简单，无污染，是一种具有优良前景的绿色合成手段。

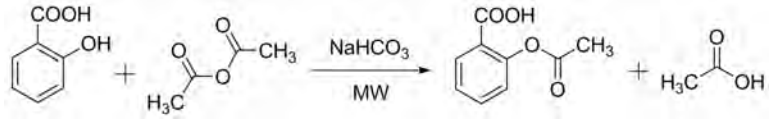


Figure 3. Synthesis of acetylsalicylic acid with microwave irradiation
图 3. 微波辐射合成乙酰水杨酸

实验操作：

取 500 mL 装有磁力搅拌子的三口瓶，加入 20 g 水杨酸和 70 mL 乙酸酐，搅拌下再加入 1 g $NaHCO_3$ 粉末。将三口瓶置入上述两种微波反应器中的一种，设定微波辐射功率 400 w，设定温度 85℃，设定时间 3 min，开始反应。反应结束后，稍加冷却，缓慢加入 200 mL pH = 3~4 的稀盐酸，将混合物移至冰浴中冷却，开始析出晶体，放置冰箱冷藏 4 h 使结晶完全。过滤，固体用少量蒸馏水洗涤，干燥，得乙酰水杨酸固体粗产物。粗产物用 200 mL 10%乙醇溶液重结晶，过滤，干燥，得白色乙酰水杨酸晶体。测熔点，纯乙酰水杨酸的熔点为 135~136℃。

产物纯度检验：

产品的熔程短，表明产物的纯度较高。

由于反应物水杨酸可与三氯化铁溶液反应生成蓝色配合物，故用 1%三氯化铁溶液检验重结晶产品，无蓝紫色出现，表明产物中不含水杨酸，纯度较高。

3. 超声波催化有机合成实验

3.1. 超声波催化有机合成反应原理

超声波在化学反应中应用，已有广泛报道。其基本原理主要利用超声空化作用，在反应介质中存在着许多的微小气泡核，在超声波的作用下，这些微小气泡核产生振动、生长并不断聚集声场能量，当能量达到某个阈值时，气泡将迅速膨胀，然后瞬间崩溃而闭合，产生冲击波，从而导致局部的高温、高压和强烈的冲击波及射流，这样，为在一般条件下难以进行或不可能实现的化学反应提供了一种新的非常特殊的物理化学微环境，促使反应的顺利进行[8] [9]。

3.2. 常用超声波催化合成仪

XH-2008D 型智能温控低温超声波合成/萃取仪是应用现代超声波技术结合智能温控低温恒温系统作为物理手段的新型化学反应装置(图 4)，主要由大功率超声波发生系统、加热系统、压缩机制冷系统、测温控温系统、回流冷凝、搅拌系统等组成。此仪器直接将大功率超声波探头插入反应容器中，使反应体系在低温恒温的环境下、在超声波的直接作用下充分快速的反应[10] [11]。

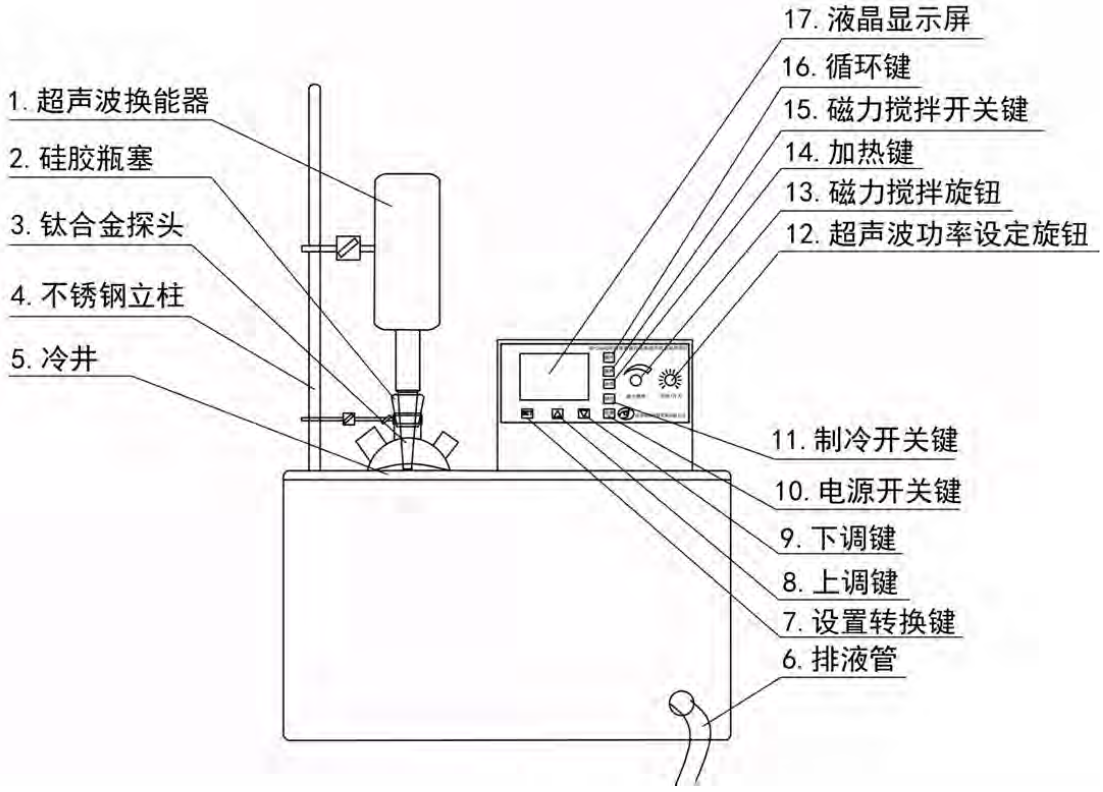


Figure 4. The structure schematic of XH-2008D
图 4. XH-2008D 型智能温控低温超声波合成/萃取仪结构示意图

3.3. 超声波催化合成三氯叔丁醇

三氯叔丁醇主要用作医药原料，可制作防腐药、止吐药、局部镇痛药，其 1%水溶液或 5~10%软膏可消毒杀菌，还可用于有机合成。常规方法由氯仿和丙酮在氢氧化钠/氢氧化钾的催化下反应制得，通常需要 2~3 h，且氢氧化钠/氢氧化钾需磨粉分批加入，操作较为复杂。采用超声波催化合成时，其时间缩短，且氢氧化钠/氢氧化钾颗粒在超声波下更容易粉碎分散均匀，反应更为快速充分(图 5)。

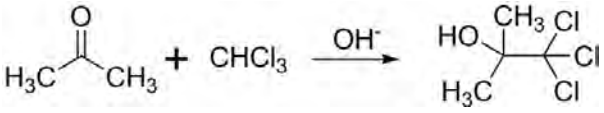


Figure 5. Synthesis of chlorobutanol with ultrasound catalysis
图 5. 超声波催化合成三氯叔丁醇

实验操作：

取 250 mL 装有磁力搅拌子的三口瓶，插入温度计，加入 30 g 三氯甲烷，150 mL 丙酮，置入超声波反应器中，冷却至 0℃，搅拌下再加入 2 g 氢氧化钠颗粒。设定外温 5℃，超声波功率 400 w，开始反应。保持内温不超过 15℃，反应 30 min。反应完毕后，过滤，采用少量冷丙酮洗涤固体，收集滤液，浓缩，至没有馏液滴出为止。残余液体趁热加入冰水，搅拌，析出晶体，放置冰箱冷藏 4 h 使结晶完全。固体过滤，用少量 0℃蒸馏水洗涤 3 次，得到三氯叔丁醇固体粗产物。粗产物用水重结晶，过滤，低温干燥，得白色三氯叔丁醇晶体。

测熔点：纯的三氯叔丁醇，熔点为 77~78℃。

4. 展望

化学起源于炼金术时代，最早炼金术可追溯到公元前 13 世纪古埃及和古巴比伦时代，12 世纪传入西欧以后，得到了大发展。几千年来，在炼金术和化学领域，热反应一直是其主要特征。但近三十多年来，随着微波、超声波等物理技术日益渗透到化学领域，形成了新的边缘交叉学科，使化学领域的面貌焕然一新。

微波化学和超声波化学技术正在广泛地应用于从无机化学反应到有机化学反应，从医药化工到食品化工、石油化工、环境化工和材料化学等，从简单分子反应到复杂生命过程的各个相关领域。以北京祥鹄科技发展有限公司等仪器专业单位为代表的一批微波化学和超声波化学仪器及其组合仪器研发者与制造者，正前行在振兴我国民族微波化学和超声波化学产业的康庄大道上。

人们有理由期望，科研人员将更加关注科技突破性、创新独特性和使用可靠性，不断研发出更为先进的技术和产品。微波化学和超声波化学技术发展前景十分诱人，随着微波化学和超声波化学及其相关仪器工业的不断发展，将有力推动相关科研和产业领域阔步向前、一日千里。

参考文献 (References)

[1] Hu, W.X. and Wang, J.Y. (2001) Combinatorial Catalysis with Physical, Chemical and Biological Methodologies. *Chemical Journal on Internet*, **3**, 44-46. http://www.mdpi.org/cji/cji/2001/039044le.htm

[2] Hu, W.X. and Peng, Q.T. (2000) Rapid Synthesis of Tetraphenylporphrin with Microwave Irradiation. *Chemical Journal on Internet*, **2**, 54-55.

[3] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学, 1995, 15(6): 561-566.

[4] 胡文祥, 胡文辉, 王建营, 等. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 1999, 9(1): 70-78. https://doi.org/10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.1999.01.018

[5] 胡文祥, 王陆瑶, 孔博, 等. 微波有机合成化学数据库的研制[J]. 武汉工程大学学报, 2007, 1(29): 1-5.

[6] 胡文祥, 等. 智能微波合成萃取仪[P]. 中国专利, ZL200820079378.5.

[7] 胡文祥, 等. 新型微波反应器[P]. 中国专利, ZL97201861.1.

[8] 胡文祥, 王建营. 协同组合化学[M]. 北京: 科学出版社, 2003.

[9] 舒浪, 田崎峰, 邵开元, 等. 超声波法制备 2-氟丙酸[J]. 有机化学研究, 2014, 2(4): 43-46. https://doi.org/10.12677/JOCR.2014.24007

[10] 胡文祥, 等. 智能温控双频超声波合成萃取仪[P]. 中国专利, ZL201520162932.6.

[11] 胡文祥, 等. 超声波回流反应器[P]. 中国专利, ZL97214448.X.

书评：《分析样品制备》

付梦蕾[1]，曲有乐[1]，马密霞[2]，韩　谢[3]

[1]浙江海洋大学食品与医药学院，浙江　舟山
[2]北京联合大学，北京
[3]武汉工程大学化工与制药学院，湖北　武汉

离开了分析测试数据和光谱数据，我们现代自然科学甚至现代社会生活的各个方面，都会变得没有谱了！因此分析测试是现代社会的支柱，而分析样品制备则是获取分析测试数据的先遣部队和排头兵！

《分析样品制备》是由原北京出入境检验检疫局专家阎军与我军知名航天军事医学、有机药物化学及微波化学专家胡文祥教授联合主编，分析专家邓勃、刘明钟、刘伟为顾问，孙宏伟、李玉珍、孙玉岭为副主编，2003 年由解放军出版社出版的一部工具书。虽然过去了 15 载，但本书仍然在分析样品制备领域发挥重要作用。在中国化学会和中国分析仪器学会的支持下，胡文祥教授主办了第一届和第二届全国分析样品制备学术研讨会。

第二次世界大战以来，仪器分析获得了飞跃发展。20 世纪 60 和 70 年代环境科学的兴起，80 年代以后生命科学的发展，对分析测试技术提出了更高的要求，而科学技术的高速发展，又促进了分析技术的高速发展，新型仪器不断问世，新技术和新方法不断出现，应用领域不断拓展，仪器分析已广泛地应用于科学技术和国民经济以及人民生活的各个领域。

分析测试的重要性在于，能为人们提供准确可靠的基础数据和原始信息，测试结果的可靠性有赖于对分析全过程严格的质量控制。人们知道，采样的代表性和样品制备质量是任何样品分析不可缺少的重要环节，对分析结果的好坏有着直接的影响。长期以来，分析样品处理和试样制备一直是整个分析过程中最费力、费时的一个环节，也是分析工作中薄弱的环节之一。

为了保证分析结果的准确可靠，应该充分重视分析样品处理和试样制备。为此作者编撰了《分析样品制备》一书，收集了近千例各种分析样品的预处理与试样制备方法，涉及地质冶金、石油化工、农业轻工、生物医药、食品、环境保护等各个领域，侧重于实用，对各种样品预处理和试样制备的具体操作有较详细的介绍。

全书共分为 12 章，分别为食品、生物样品、土壤、环境样品、轻工样品、地质样品、冶金样品、药物及其它样品、微波消解技术、实验室安全与防护及附录等。这本书突出的特点是第十章介绍了当时刚刚兴起的“微波消解技术”，对微波消解新技术的原理、设备、特点与应用进行了比较详细的叙述。微波技术的广泛应用，必将为分析样品制备带来革命性的变化，并且将日益发挥出愈来愈重要的作用。

微波是电磁波中位于远红外与无线电之间的电磁辐射，其频率范围为 300~3 × 10^5 MHz，在工业及科学研究中四种常用的微波频率是 915 ± 25，2450 ± 13，5800 ± 175，22125 ± 125 MHz，其中最常用的是 2450 MHz。常见的微波系统输出功率是 600~700 W，在 5 分钟内约释放出 43 kcal 微波能量。与传统加热技术不同，微波加热是一种内加热，样品与酸混合物通过吸收微波能产生即时深层加热，同时，微波产生的交变磁场使介质分子极化，极性分子随高频磁场交替排列，导致分子高速振荡，这种振荡受到分子热运动和相邻分子间相互作用的干扰和阻碍，产生了类似摩擦作用，使分子获得高能量。因这种作用，样品表面层不断搅动破裂，产生新表面与酸反应，促使样品迅速溶解。因此，微波消解大大缩短了样品制备时间，加快了分析测试整个工作的速度。

样品的消解是许多分析工作的前提，它对整个分析工作往往会产生决定性的影响。样品的范围包括食品、药品、矿物、动植物组分等各种天然或人造物质，除了那些易燃易爆物质等，几乎没有什么限制。通常狭义上的消解是指将固体样品转化成液体样品的过程。广义上讲，它还可以包括液体样品从一相转移到另一相的过程。根据分析工作的任务，在消解过程中，常需考虑以下几个因素：1) 消解过程中引入杂质的可能性；2) 消解的完全性和可重复性；3) 对具有代表性基体的控制；4) 消解后样品对分析方法的适用程度；5) 样品处理时间；6) 包括消解过程的劳动强度、试剂消耗和设备耗损在内的实验费用。在分析工作中，常使用的干法消解和敞口湿法消解，不仅耗时，而且实验费用也较高。如环境分析中采样和预处理所耗时间，约占实验分析过程投资的 60%左右，而且在湿法消解中，常需不断向反应体系内，补充消解所需的酸，致使空白值较高，同时试剂消耗量也较大。近年来，随着分析仪器和分析技术的突飞猛进，使分析速度和分析灵敏度都得到空前提高，而低效率的样品处理过程已成为缩短分析过程、加快分析速度的瓶颈。另外，由于传统的消解方法耗时很长，且始终与外界保持接触，因此增加了样品被玷污的可能性，而这种污染对于微量或痕量分析往往是致命的。因此，为了适应新的需要，必须在分析样品处理过程中引入新的方法。

微波消解技术是近年来发展起来的一种样品前处理方法。1975 年，Abu-Sarma 等人率先将微波加热用于湿法样品处理中。微波消解方法一般可分为两类：敞口微波消解(常压微波消解)和密闭微波消

解(高压微波消解)。常压微波消解一般用于一些易消解样品，并不需要很高的温度。但这种消解方法常造成易挥发元素的损失。Motrenko 等研究表明，对于某些需要较剧烈消解条件的样品，分别经敞口微波消解与密闭微波消解后，用 ICP-MS 测定其中 Pb 等元素含量。对两组结果进行检验，前者存在明显的负向系统误差，最大可达 14%。同时，消解过程中挥发出的酸蒸气对仪器造成较大损害。此外，敞口消解不可避免地存在样品被玷污的可能。由于分析工作的分析对象越来越多、情况越来越复杂，在很多情况下，常压消解往往无法满足分析方法对样品处理的要求。因此更多的分析工作采用密闭微波消解。其有以下几个优点：1) 所需酸用量小，一般不超过 10 mL；2) 消解速度快，样品消解过程一般只需几分钟或十几分钟；3) 能防止消解过程中引入污染和易挥发元素的损失，提高测定的准确性；4) 容易实现自动化控制；5) 消解过程中不会对仪器造成损害。因此微波消解技术发展的如火如荼。

在此之前的 1999 年由科学出版社出版的、金钦汉教授主编的《微波化学》一书中，胡文祥教授等参与编著了其中的第五章“微波诱导催化反应”、第七章“微波有机合成化学”和第十五章“微波生物学效应及其健康防护”，这些章节和全书都颇受读者好评。

早在 1985 年，胡文祥在中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位时，用微波催化有机磷酸酯的水解反应，得到了很好的结果，比美国和法国科学家还早一年多，开创了微波有机化学先河；1990 年，研制成功我国第一台微波合成反应器，之后获得国家专利；1996 年，参加了金钦汉教授组织的长春微波化学研讨会；1999 年，参与《微波化学》专著的撰写工作；2001 年，主编《微波卫生防护概论》由解放军出版社出版；2002 年以后，支持北京祥鹄科技发展有限公司研制 XH 系列微波化学仪器，并实现产业化，现已发展到 20 余个型号品种，已供应到全国 1000 余所高等院校和 500 余个科研院所，并出口海外；2003 年与阎军联合主编《分析样品制备》；作为中国电子学会微波分会微波化学专业委员会副主任，支持组织多次全国微波化学学术讨论会；2006 年，在湖北咸宁主办了中国化学会全国微波化学学术大会；2017 年，任中国化工学会微波能化工应用专业委员会副主任；同年，与汉斯出版社合作，创办中文国际学术期刊《微波化学》并担任主编。胡文祥教授领导的祥鹄微波化学联合实验室，在微波化学及其相关领域发表学术论著 82 篇(见附录一)，申请国家专利 20 项(见附录二)等等，足以表明胡文祥教授是我国微波化学尤其是微波有机化学的开拓者和奠基人。

《分析样品制备》融科学性、知识性于一体，具有较好的可读性，自出版以来，颇受广大读者和分析化学界的喜爱。同时，它也是很好的科教范本，有利于分析样品制备知识在高等院校和科研院所中推广应用，可供分析化学、生命科学、地球化学、食品科学等相关领域的科教工作者参考，对于促

进我国相关领域的研究发展具有重要的推动作用。

北京祥鹄科技发展有限公司、北京普析通用仪器有限责任公司、原总装备部军事医学研究所、北京吉大小天鹅仪器有限公司、美国培安有限公司和北京美诚公司等单位对本书的出版给予了多方面的支持!

20 世纪 50 年代以来，分析化学获得了飞速发展。虽然颁发分析化学领域诺贝尔奖牌不多，但是，随着各种各类新仪器的问世及其在科学和工程中的应用，尤其是在生命科学中的开拓性应用，使分析化学又获得了生机。波谱分析、色谱分析、电化学分析、热化学分析以及流动——注射分析等微分析技术不断发展，促使分析化学、包括仪器分析呈现出一片欣欣向荣的景象。美国的约翰·芬恩发明了生物大分子结构确认与分析的方法，日本的田中耕一发明了生物大分子的质谱分析方法，瑞士的库尔特·维特里希发明了利用核磁共振技术测定溶液中生物大分子三维结构的方法，而三人共享 2002 年度诺贝尔化学奖，就是这一领域的典型代表。

分析化学尤其是仪器分析研究的关键技术之一就是样品的制备或者预处理方法和技术。粮食、饮料、蔬菜、水果、海产、肉类、罐头类、植物类等食品样品，头发、血液、尿液、组织等生物类样品，大气、水质、废料等环境类样品，化妆品、肥料、饲料、油漆、材料等轻工类样品，地质矿石类样品或陨石类样品，钢铁、冶金类样品，西药、中药和其它样品，以及世界上一切可以分析检测的样品，大都需要经过预处理过程或者制备工艺，才能进入分析测试程序，才有可能获得准确的数据或图像结果。所以说，分析样品制备技术是人类通向数字王国的必由之路，在二十一世纪将获得飞速发展，将为人类创造美好世界和幸福生活做出巨大贡献。

附　录

附录一：京东祥鹄微波化学联合实验室在微波化学领域发表相关论著目录

1. 胡文祥, 恽榴红. 超声波技术在有机药物化学中的应用. 中国药物化学杂志, 1993, 3(1): 76-78.

2. 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展. 有机化学, 1995, 15(6): 561-566.

3. 胡文祥, 恽榴红. 超声波、微波和酶催化在有机药物合成中的某些应用. 军事医学科学院院刊, 1995, 19(4): 253.

4. 胡文祥, 恽榴红. 有机药物合成化学中生物、化学和物理催化方法. 科技通报, 1996, 12(5): 320.

5. 曹晔, 胡文祥, 谭生建. 光纤温度传感器. 科学(Scientific American 中文版), 1996, (12): 41-42.

6. 陆模文, 胡文祥. 有机磁合成化学研究进展. 有机化学, 1997, 17(4): 289-294.

7. 胡文祥, 恽榴红, 曹晔. 一种简易微波反应装置. 现代仪器使用与维修, 1998, (6): 48-49, 32.

8. 胡文祥等. 《微波化学》第五、七、十五章. 北京: 科学出版社, 1999.

9. 胡文祥. 广义组合化学. 化学通报, 1999, (10): 34-38.

10. 胡文祥, 胡文辉, 王建营, 丁景范, 恽榴红. 微波催化药物合成研究进展. 中国药物化学杂志, 1999, 9(1): 70-78.

11. 曹晔, 胡文祥. 微波场测温方法. 化学通报网络版, 1999, C99070: 1-3.

12. 胡文祥, 恽榴红, 曹晔. 超声波回流反应器的研制. 现代仪器, 1999, (1): 41-42.

13. 王建营, 李银奎, 胡文祥, 龙永福, 李德湛. 超声波催化合成一甲氧基-4-烷氧基苯. 厦门大学学报(自然科学版), 1999, 38(增): 362.

14. 曹晔, 胡文祥. 微波在实验室中的应用研究. 仪器仪表与分析监测, 1999, (4): 56-58.

15. 胡文祥. 广义组合化学(上). 科学(Scientific American 中文版), 1999, (12): 9-11.

16. Hu WX, Peng QT. Rapid synthesis of tetraphenylporphyrin with microwave irradiation. Chem J I, 2000, 2 (12):54-55.

17. 胡文祥. 广义组合化学(下). 科学(Scientific American 中文版), 2000, (1): 54-57.

18. 彭清涛, 胡文祥. 应用于环境样品预处理的新技术. 现代仪器, 2000, (4): 16-18.

19. Hu WX, Wang JY. Combinatorial catalysis with physical, chemical and biological methodologies. Chem J I, 2001, 3(9): 44-46.

20. 胡文祥, 闵庆旺, 等. 微波卫生防护概论. 解放军出版社, 2002.

21. 孔伟, 曹佳, 胡文祥, 王培民. 微波环境作业人员个性测评. 中国健康教育, 2002, 18(5): 310-311.

22. 胡文祥, 王建营. 协同组合化学. 科学出版社, 2003.

23. 阎军, 胡文祥, 主编. 分析样品制品. 解放军出版社, 2003.

24. 王建营, 吴福丽, 胡文祥, 延玺, 刘连英. 超声催化 DCC 法合成邻苯二酚类铀促排化合物. 有机化学, 2003, 23(sup): 416.

25. 彭清涛, 胡文祥, 张康征, 王培民. 微波辐射安全标准发展概况. 2003 年军队后勤标准化学术论文集, 2003, 73-80.

26. 彭清涛, 王力, 胡文祥. 微波、超声波和复合电磁场水处理技术. 环境保护, 2004, (3): 20-23.

27. 胡文祥. 微波催化有机药物化学反应机理研究. 中国化学会全国微波化学学术研讨会大会邀请报告, 论文摘要集, 2005, 10: 20-21.

28. 夏龙凤, 杜国华, 张卓勇, 胡文祥. 微波萃取与超声萃取中药的某些研究进展. 中国化学会全国微波化学学术研讨会论文摘要集, 2005, 10: 123-124.

29. 许海涛, 王陆瑶, 朱若华, 胡文祥. 微波辐射在组合化学中的应用. 中国化学会全国微波化学学术研讨会论文摘要集, 2005, 10: 140-141.

30. Yan P, Hu WX. Microwave instrument with computer controlled system for synthesis and solvent extraction. 中国化学会全国微波化学学术研讨会论文摘要集, 2005, 10: 148.

31. 王陆瑶, 胡文祥. “分子温度”与微波的非热效应. 中国化学会全国微波化学学术研讨会论文摘要集, 2005, 10: 156.

32. 夏龙凤, 张卓勇, 胡文祥. 微波技术在分析制样中的应用. 第一届全国分析样品制备技术学术报告会论文摘要集, 2005, 11: 138.

33. 贺凤丹, 吴强三, 孙治国, 王陆瑶, 胡文祥. 微波有机合成化学数据库的使用. 辽宁石油化工大学学报, 2006, 26(4): 109-111.

34. 王陆瑶, 胡文祥, 杨秉勤, 史真. 微波辐射下 2-取代苯并咪唑衍生物库的平行合成. 化学通报, 2007, (7): 547-551.

35. 王陆瑶, 田敏, 胡文祥, 史真. 微波辐射下新型苯并咪唑抑菌剂的合成、表征及活性测定. 应用化学, 2007, (5): 507-511.

36. 胡文祥, 王陆瑶, 孔博, 周洪斌, 贺凤丹, 李瑞芹, 王惠, 孙治国, 吴强三. 微波有机合成化学数据库的研制. 武汉工程大学学报, 2007, 1(29): 1-5.

37. 胡文祥, 刘明, 弓亚玲. 微波催化有机药物反应机理及其应用研究. 压电与声光, 2008, 30(2s), 9-11.

38. 胡文祥. 新型智能微波超声波组合催化合成萃取仪的研制与应用. 中国化学会第 26 届学术年会, 2008.

39. 卢建勋, 胡文祥. 芬太尼类化合物的微波催化合成研究. 中国化学会第 26 届学术年会, 2008.

40. 胡文祥, 刘明, 弓亚玲, 卢建勋, 刘接卿, 李庶心. 微波催化在有机药物化学中的应用研究. 中国化学会第 26 届学术年会邀请报告, 2008.

41. 胡文祥, 刘明, 卢建勋, 孔博. 微波催化有机合成反应研究. 王静康主编, 现代化工, 冶金与材料技术前沿, 中国工程院化工、冶金与材料工程学部第七届学术会议论文集(上册), 北京: 化学工业出版社, 2009: 492-496.

42. 胡文祥, 刘明, 弓亚玲, 孔博. 微波催化在有机合成中应用研究. 全国第 15 届有机和精细化工中间体学术交流会, 大会邀请报告, 天津, 2009: 318.

43. 胡文祥, 刘明, 弓亚玲, 卢建勋, 孔博. 微波催化在有机合成中应用研究. 中国化学会第六届有机化学学术会议集. 西安, 2009: 145.

44. 刘明, 胡文祥. 微波和超声波催化在日化原料合成中的应用研究. 中国化工学会精细化工专业委员会, 中国日化原料及配料开发应用研讨会, 大会邀请报告, 银川, 2009.

45. 胡文祥. 物理催化新技术在三降中药提取中的应用研究. 药用植物化学与中药资源可持续发展学术研讨会, 大会邀请报告, 西宁, 2009, 7.

46. 胡文祥. 物理催化绿色技术在精细化工中的应用研究. 第二届全国精细化工清洁生产工艺与技术经济发展研讨会, 大会邀请报告, 北京, 2009. 8.

47. Ming Liu, Wen-Xiang Hu. The application of microwave irradiation as a clean and green synthetic tool for rapid drug discovery, Chinese Medicinal Chemistry Congress, 2009: 107, Wuhan, China.

48. 刘明, 胡文祥. 微波超声波绿色技术在药物化学中的应用研究. 全国药物化学学术会议大会邀请报告, 2009 年全国药物化学学术会议(CMCS2009)论文集, 武汉, 2009: 40.

49. 马密霞, 胡文祥. 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用. 中国医药导刊, 2010, 12(9): 1583-1585.

50. 冯琳, 胡文祥. 微波与离子液体组合催化合成反恐药物中间体. 王彦吉, 何林涛主编, 公共安全中的化学问题研究进展. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2010: 274-277.

51. Ming Liu, Wenxiang Hu. Highly efficient microwave-assisted and ultrasonic-assisted extraction. Proceedings of 2010 the Second China Energy Scientist Forum, 2010, 1: 98-101. Scientific Research Publishing, USA 2010. ISBN 978-1-935068-37-2.

52. Ming Liu, Wenxiang Hu. Cell cycle checkpoint signaling through the ATR and ATM kinases. The Proceeding of the Second International Conference on Information Science and Engineering (ICISE 2010), IEEE CPS Press (IEEE Computer Sciety Conference Publishing Service), ISBN: 978-1-4244-7617-6, 2010:

7244-7247.

53. 胡文祥. 微波辐射有机合成反应. 李明, 刘永军, 王书文, 于跃芹主编, 有机化学实验. 北京: 科学出版社, 2010: 223-228.

54. 刘明, 贺风丹, 胡文祥. 微波催化不对称合成羟甲基芬太尼. 第八届全国微波化学及第三届样品前处理学术会议大会邀请报告, 2010: 98-100. 2010, 湖北黄石.

55. 彭惺蓉, 刘接卿, 刘明, 邱明华, 胡文祥. 微波在有机化学中的应用进展. 第八届全国微波化学及第三届样品前处理学术会议, 2010: 87-97. 2010, 湖北黄石.

56. 刘明, 彭惺蓉, 刘接卿, 邱明华, 胡文祥. 微波催化在有机化学中的应用研究. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2011, 36(8): 199-209.

57. 王浩宇, 胡文祥. 微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂. 何林涛, 王彦吉主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011, 769- 772.

58. 胡文祥, 刘明, 贺风丹. 微波超声波组合催化应用于羟甲基芬太尼不对称合成研究. 何林涛, 王彦吉主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011, 773-776.

59. 卢建勋, 胡文祥, 刘明. 卡芬太尼的微波催化合成研究. 何林涛, 王彦吉主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011, 777- 780.

60. 董继东, 杨新伟, 杨丽鹏, 王乔, Yinan Zhao, 胡文祥. 祥鹄电脑双控微波消解仪消解空心胶囊实验. 昆明理工大学学报 (自然科学版), 2012, 37(sup): 240-243.

61. Yinan Zhao, 王乔, 刘明, 邵华宙, 胡文祥. 祥鹄微波超声波紫外光组合仪合成二甲硫醚锂. 昆明理工大学学报 (自然科学版), 2012, 37(sup): 244-250.

62. 王乔, 刘明, 邵华宙, 胡文祥. 微波催化有机药物合成研究进展. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37(sup): 97-106.

63. 马密霞, 胡文祥. 微波化学理论及其应用研究进展. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37(sup): 107-112.

64. Liu M, Hu WX. Recent progress of microwave irradiation in synthesis and diagnosis treatment. Advanced Material Research, 2013, 616-618: 1711-1716.

65. 胡文祥, 李博等. 《比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁》, 北京: 化学工业出版社, 2013.

66. 胡文祥等. 《反恐技术方略》, 北京: 化学工业出版社, 2013. 获 2014 年度中国石油和化学工业优秀出版物奖一等奖.

67. 王乔, 邵开元, 邢欣, 胡文祥. 微波催化快速合成几种溴代烷烃. 何林涛, 张振宇主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第三卷). 辽宁: 辽宁大学出版社, 2013 年 8 月, 451-455.

68. 胡文祥, 刘明. 《阿片受体分子药学》, 北京: 化学工业出版社, 2014.

69. 舒浪, 田崎峰, 邵开元, 刘明, 胡文祥. 超声波法制备 2-氟丙酸. 有机化学研究, 2014, 2(4): 43-46.

70. Shen Xizhou, He Huajun, Yang Bowen, Zhao Zhigang, Shao Kaiyuan, Hu Wenxiang. Studies on the activities of electrophilic sites on benzene ring of 4-substituted anilines and their acyl compounds with multiphilicity descriptor. Chemical Reaserch in Chinese University, 2017, 33(5): 773-778.

71. 高婷, 杨萱平, 胡文祥. 土壤样品前处理—微波消解研究. 环境保护前沿, 2017, 7(2): 170-179.

72. 韩谢，吴元欣，邵开元，胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用. 微波化学，2017, 1(1): 3-7.

73. 韩谢，邵开元，胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究. 微波化学，2017，1(1): 8-14.

74. 韩谢，邵开元，胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展. 微波化学, 2017, 1(1): 15-21.

75. 马密霞，韩谢，胡文祥. 微波消解—火焰原子吸收分光光度法测定黑茶中金属元素的含量. 微波化学, 2017, 1(1): 22-27.

76. 马密霞，胡文祥. 微波消解在农业化学中的应用研究进展. 微波化学, 2017, 1(1): 28-33.

77. 马密霞，杨博文，赵志刚，胡文祥. 微波消解-火焰原子吸收分光光度法测定大米中金属元素含量. 微波化学, 2017, 1(1): 34-38.

78. 杨博文，赵志刚，邵开元，胡文祥. 2-氯丙酸微波合成 2-氟丙酸及过渡态能垒计算. 微波化学, 2017, 1(1): 39-44.

79. 韩谢，杨萱平，邵开元，胡文祥. 微波辐射和超声波催化有机合成实验. 微波化学，2018，2(1): 1- 6.

80. 付梦蕾，曲有乐，马密霞，韩谢. 书评：《分析样品制备》. 微波化学, 2018, 2(1): 7-14.

81. 付梦蕾，曲有乐，马密霞，韩谢. 书评：《协同组合化学》. 比较化学, 2018, 2(1): 11-15.

82. Han Xie, Shao Kaiyuan, Hu Wenxiang. Synthesis of 9-substituted berberine derivatives with microwave irradiation. Chemical Reaserch in Chinese University, in press.

附录二：北京祥鸽科技发展有限公司在微波化学领域获得国家专利目录

1. 胡文祥，恽榴红，曹惠生，等. 新型微波反应器[P]. 中国专利: ZL97201861.1.

2. 胡文祥. 褪黑素简易合成路线[P]. 中国国防发明专利: ZL97109466.7.

3. 胡文祥，恽榴红，曹晔，等. 超声波回流反应器[P]. 中国专利: ZL97214448.X.

4. 王建营，胡文祥，李银奎. 碳纤维表面超声浸渍涂覆装置[P]. 中国专利: ZL01274731.9.

5. 胡文祥，陆模文，王建营，等. 取代三环羟乙酸酯类化合物及其应用[P]. 中国国防发明专利: ZL02101018.8.

6. 胡文祥，杨萱平. 微波超声波组合合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL200820079506.6.

7. 胡文祥，杨萱平. 智能微波合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL200820079378.5.

8. 胡文祥，杨萱平. 低温超声波合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL200820079528.2.

9. 胡文祥，杨萱平. 智能超声波细胞破碎仪[P]. 中国专利: ZL201520105010.1.

10. 胡文祥，杨萱平. 多用途微波化学合成仪[P]. 中国专利: ZL201520162931.1.

11. 胡文祥，杨萱平. 紫外光催化平行合成仪[P]. 中国专利: ZL201520154843.7.

12. 胡文祥，杨萱平. 智能温控双频超声波合成萃取仪[P]. 中国专利: ZL201520162932.6.

13. 胡文祥，杨萱平. 微波水热平行合成仪[P]. 中国专利: ZL201520155353.9.

14. 胡文祥，杨萱平. 智能温压双控微波消解仪[P]. 中国专利: ZL201520106984.1.

15. 胡文祥，杨萱平. 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪[P]. 中国专利: ZL201520106808.8.

16. 杨萱平，胡文祥，傅文杰，等. 一种基于微波加热的装置[P]. 中国发明专利: CN201710938347.4.

17. 杨萱平, 胡文祥, 傅文杰, 等. 一种基于微波加热的装置[P]. 中国专利: CN201721280009.8.

18. 胡文祥, 杨萱平, 胡墨玺, 等. 电脑管道流动式微波反应器[P]. 中国专利: (正在申报).

19. 胡文祥, 杨萱平, 胡墨玺, 等. 电脑微波固化反应器[P]. 中国专利: (正在申报).

20. 胡文祥, 杨萱平, 胡墨玺, 等. 电脑双频超声波微波紫外光组合催化合成仪[P]. 中国专利: (正在申报).

书评：《反恐技术方略》

杨博文[1,2]，付梦蕾[2,3]，赵志刚[1]，曲有乐[3]，马密霞[2,4]，刘　明[2,5]

[1]西南民族大学化学与环境保护工程学院，成都 四川
[2]北京神剑天军医学科学院，北京
[3]浙江海洋大学食品与医药学院，舟山 浙江
[4]北京联合大学，北京
[5]首都师范大学生命科学学院，北京

时代呼唤巨著，巨著反映时代。

恐怖主义，被称为“21 世纪的政治瘟疫”“政治艾滋病”，与人类环境恶化和资源枯竭共同称为世界三大危害，并且往往居于首位。2001 年 9 月 11 日，4 架美国飞机被恐怖分子劫持，其中两架撞向了纽约世贸中心双塔，一架撞向了美国国防部五角大楼，另一架则坠毁在宾夕法尼亚的密林中，由此造成了举世震惊的“9·11 恐怖袭击事件”，3000 多条生命随烟尘飘散……“美国人开着美国的飞机，把美国的世贸中心炸掉”，这是在“9·11”事件以前任何一部科幻小说或科幻影片里都想象不出来的情形，但是，基地组织的恐怖主义分子却做到了，事件震惊全球。

弹指一挥间，“9·11”事件过去了 17 年，其间，反恐行动一刻都没有停止，各国都投入了大量的人力、物力和财力，并在多个层次上开展了积极有效的国际合作，以期共同应对恐怖主义这一“恶瘤”造成的危害。但是，恐怖主义非但没被禁止，反而有时愈演愈烈。

近二十年来，我国国内关于恐怖主义学术研究也取得了一定的成果，出现了一批论著，提出了一些见解。由我军知名航天军事医药学、有机药物化学、微波化学、交叉科学专家胡文祥教授任主编，一批有突出贡献的各方面专家包括仪器分析专家何林涛教授、生化药理学者刘明副教授、绿色化学与化工专家吴元欣教授、微波化学专家赵志刚教授、卫生防疫专家夏本立教授、金属有机专家陈自立教授、药物化学与药物经济学专家郭翔宇教授、心理学专家杨芷英教授、文化研究专家王红旗主任、有机分析化学专家郑九天研究员和林长江副所长、化学教育专家宋萍教授和几位防化专家等参与编著的《反恐技术方略》一书，是我国关于恐怖主义学术研究的重要成果之一。

“9·11”事件震惊全球，也震醒了每位科学家的心。反恐问题是当今国际社会关注的热点和焦点。早在 2002 年，胡文祥教授和他的团队就开始着手考虑反恐项目的研究工作和反恐专著的编撰工作，2003 年开始起草《反恐技术方略》编写大纲，并着手撰写。初稿完成后，准备在 2008 年北京奥运会

之前出版，但因故推迟。值得一提的是，2007 年第一届“公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会在深圳召开，主持会议的胡文祥教授初遇防化研究院的于柏林同志，商讨了双方合作的有关途径。2010 年夏治强、于柏林、朱晓行、朱振泰、李铁虎和赵钦等专家编写了《反核化生爆恐怖威胁防范处置》一书（化学工业出版社出版），相关内容与《反恐技术方略》有关部分章节比较融洽，在征得该书全部作者的同意并授权后，对原书部分内容进行了增删和调整，使其成为《反恐技术方略》的一部分。在此，对他们的贡献表示诚挚的感谢！这本书的编著，凝聚了编委会及其他许多专家的心血，在此向这些专家表示衷心的感谢和崇高敬意！在编著过程中还参考了一些文献资料，正是因为这些参考资料才使得本书更加完善。在此，也向那些作者们表示诚挚的谢意！

《反恐技术方略》于 2013 年由化学工业出版社正式出版，并荣获 2014 年度中国石油和化学工业优秀出版物奖一等奖。

该书 81 万余字，共分十三章，全面系统的阐述了反恐涉及到的自然科学技术和社会科学诸多方面的方略。前四章是关于恐怖主义与组织、反恐情报组织和特种部队及反恐综合治理等方面的概论，后九章是关于反化学恐怖、反生物恐怖、反核辐射恐怖、反爆炸恐怖及药物反恐、网络反恐、心理反恐、经济反恐和文化反恐等各方面的专论，并从中总结了相关规律，提出了有关对策。当前世界上常常呈现愈反愈恐之势，究其原因，主要是还缺乏克恐制胜的方法和手段。因此，必须加大力度展开反恐科学研究工作，包括社会科学方面的研究。系统决策，科学应对。克恐制胜，科技先行。组合反恐，标本兼治。建立精干队伍，健全应急机制，强化专业训练，控制媒体影响，增强协同合作，重视预防工作，铲除恐怖根源，研究克恐方法，不断教育转化，加强综合治理，我们一定能够建立一个和平、安宁的新世界。

20 世纪 90 年代以来，随着经济全球化、科学技术的发展和互联网的普及，恐怖主义的发展出现了一些值得关注的特点和趋势。恐怖主义使用的手段，由传统的绑架、劫持人质与暗杀等方式，到使用爆炸、袭击、劫持、生化武器和网络恐怖主义以及它们的组合等。国际恐怖组织不断设法谋求利用核、化学、生物大规模杀伤性武器或类似材料来制造高恐怖效应的恐怖活动。伊斯兰国(Islamic State，缩写：IS)是在大国角力真空地带迅速发展起来的国家恐怖组织，目前虽已经被打得溃不成军，但其发展和壮大的教训是深刻的。

如何有效地进行反恐斗争，“克恐制胜”的有效手段和方法是什么？本书从科学专业研究的角度，系统地从化学恐怖的防范与处置、生物恐怖的防范与处置、核和辐射恐怖防范与处置、爆炸恐怖的防

范与处置、药物反恐等都一一作了详细的阐述。作者在该书重点探讨了“药物反恐”方面的内容，专业而又深刻地分析这一反恐方法手段的细节和实施效果，还提出了“反恐药物战”这一理念，并且以“莫斯科剧院反恐药物战的实施”为例对此作了透彻的分析，从中得出了未来反恐药物战的实施办法。尤其是用**微波催化合成反恐活性化合物**，获得了良好结果。

“不仅要更多的人死，而且要更多的人看”，这是恐怖主义的目的之一，这种方式对人的心理造成巨大伤害。据有关资料显示，遭受恐怖袭击时，受惊吓的人数超过受伤害人数的 10 倍以上。经历残酷灾难的梦魇后，人们失去亲朋好友，人身安全时刻受到威胁，长期生活在恐怖的阴影中，造成严重的心理伤害。由此可见，心理素质对一个人的重要性。同样，在反恐斗争中，如何瓦解恐怖分子的斗志、巩固己方的心理防线也很重要。本书以心理反恐为题展开讨论，对恐怖分子的心理分析、成因和心理特征作了详细的描述，又对恐怖分子易感人群的心理预防、与恐怖分子谈判的心理策略、恐怖分子转化的心理途径等方面提出了一些新颖实用的观点。

恐怖活动对很多国家的政治和社会安定以及人民生命财产安全都造成了极大威胁，全球面临严峻复杂的反恐形势，各国仅凭自身之力很难达到根除恐怖主义的目的。一国或几国采取单纯的军事和武力打击手段同样也不能彻底地解决恐怖主义问题。反恐需要在联合国框架下，各国通过联合协调方式，全面考虑恐怖主义产生的根源、存在的客观条件等多方面因素，通过正确舆论引导与宣传，唤起民众广泛关注，提高全民反恐防恐意识。在民众、社区、国家、国际等不同层面上采取全面、综合反恐治理措施与手段，唯此，才能彻底、有效地消除恐怖主义及其危害。

不要认为第二次世界大战时人们会比第一次世界大战时要多一些先见之明。面对逼近的战争，或者在个别国家逼近的暴政，尤其是面对逼近的恐怖事件，人们同样是茫然无知。2011 年 5 月 1 日，当“基地组织”头目本·拉登被美军海豹突击队击毙，美国总统奥巴马宣布反恐取得成功。当下现实却表明，恐怖主义的嚣张并未停止。就反恐而言，改变的只是美国的政策方向和恐怖主义的形态策略；就全球安全而言，反恐形势依然严峻。

因此，恐怖主义和反恐斗争，与每一个人的生活息息相关。当前世界政治、文化风云变幻，施行反恐，更需要把握方式、方向。反恐无止境，任何侥幸和松懈都是可怕的。必须不断加固反恐的全球链条。与此同时，要立足于本，从消除政治、经济、社会和文化的冲突上，遏制恐怖主义之魔。

本书可供国家安全、公检法、部队等国家强力部门领导和工作人员参考；也可供化学、物理学、计算机科学、生命科学、国防军工、化工医药及自然科学或社会科学相关领域的科教工作者参考；也

可以作为相关专业的研究生教材或大学师生的教学参考书；另外还可以作为专业反恐队伍及广大公众反恐知识的普及培训教材。在全球反恐形势严峻的当代社会，本书作者希望该书能给专业或是非专业人士的读者朋友带来帮助和启示。希望我国民众能够提高防范意识，未雨绸缪，提高自身素质，防患于未然。编著者和有关部门希望通过本书的出版发行，为推动大众反恐运动、维护民族团结、社会安定和促进国际反恐斗争作贡献。每个人都应该了解恐怖主义的相关知识，为全国乃至全球反恐事业贡献自己的最大力量。

国际局势正在发生深刻变化。总体和平、局部战争，总体缓和、局部紧张，总体稳定、局部动荡，是今后一个时期国际局势的基本态势。和平与发展是当今世界的两大主题，但纵观国际风云变幻，世界并不太平，美国称霸世界野心继续膨胀，日本军国主义阴魂不散，朝核问题花样不断翻新，中东地区长期战乱，海洋局势日益复杂多变，国际恐怖主义盛行，大有“愈反愈恐”之势，究其原因，主要是我们还缺乏“克恐制胜”的有效方法和手段。为了消除“谈恐色变”这样的社会恐慌，确保社会安全稳定，必须从以下几个方面做好工作：

第一，建立精干队伍

建立一支精干高效、反应快速的国家级反恐骨干队伍，包括各个方面的专业技术人才及情报队伍，哪里有恐怖，就出现在哪里，迅速采取坚决有效的措施，解决恐怖事件。同时还要建立学术技术支撑和人员力量支撑通道，一旦有需要，就可以迅速的调集相关的技术装备和人员到位。

第二，健全应急机制

我国在抗非典、抗震救灾、抗冰雪、抗洪抗旱等斗争中，已逐步建立了一系列应急机制，我们应该吸取其成功经验克服其不足之处，建立起一整套高效的反恐应急机制，尤其是指挥部门的协调机制以及大城市的应急反应机制的建立，并且针对薄弱环节加强演练，同时还必须进一步完善立法工作，将反恐工作纳入法制进程，做到“有章可循”，以对付日益严重的恐怖主义威胁。

第三，强化专业训练

要强化专业反恐训练和大众参与的反恐演习，以及针对重大目标、重大国内外活动的反恐演练演习。加强反化学、反生物、反核放、反爆炸恐怖的技术训练，加强网络反恐、经济反恐、文化反恐、药物反恐等诸多方面的技术建设和训练，在公共食品卫生、水源安全等方面也要加强反恐准备工作。平时多训练多流汗，战时少流血。

第四，控制媒体影响

当今媒体对大众的心理、思想甚至行为都产生巨大的影响，客观公平正确的舆论导向能够激发人类积极向上的精神风貌，能够揭发阴暗龌龊的东西，促进保障人权和社会公平。但对恐怖事件连篇累牍、大面积、大范围、高强度轰炸似的报道，必然会引起社会公众恐慌，达到了恐怖分子所期望的那样，这是十分有害的。尤其是个别媒体为了提高收视率、为了获取更多的个人或个别集团的利益，甚至用不正当手段大肆渲染恐怖气氛，造成了极其严重的社会后果。殊不知，恐怖分子就是为了把他制造的那点事端、那种场面，通过媒体无限放大，让全世界知道，造成社会恐慌，达到他们心理战的目的。因此，发生恐怖事件的过程中，要对媒体加以控制，避免严重的不良影响。为了不影响新闻自由，建议立法，对恐怖这种特殊事件的报道进行限制和规范。

第五，加强协同合作

反恐工作除了要依靠精干专业的骨干力量外，还要加强各部门各单位的通力协调合作，在政府、学术研究机构、专业反恐队伍和公众之间架起桥梁，还要加强国际间的交流与合作，协同作战，形成合力，集中优势“火力”，共同对付恐怖主义。

第六，加强预防工作

近年来，人们对预防工作越来越重视，中央提出把关口前移，预防腐败、预防疾病、预防犯罪等，产生了积极的效果。比如，据有关专家说“花 1 元钱预防疾病，可望节约 100 元患病后的救治费”。对付恐怖主义，预防工作也十分重要。我们建议，主要从以下几个方面抓好预防工作：首先，要预防恐怖主义的产生，主要是要避免社会矛盾日益激化，还要对青少年和公众包括落后群众加强教育，避免从中产生更多的恐怖分子。更要重视“前或潜恐怖分子”的预防教育工作，所谓“前或潜恐怖分子”，是指那些最容易成为但尚未成为恐怖分子的高危人群，要关注重视这类人群的预防教育工作。其次，要预防恐怖事件的发生，比如加强安检，控制枪支弹药的流向，加强重点不安定分子排查等等。其三，要加强公众防范恐怖意识，普及反恐知识，可以通过开办讲座、媒体宣传、参观展览等多种途径，让人人都了解一些反恐的技术方法，一旦真的发生了恐怖事件，力争让人员伤亡、财产损失和事件影响降至最低。其四，重大活动期间，要特别加强水源、食堂的安全防范工作，加强化学、生物实验室及相关工厂、商店、物流等方面的安全监测、跟踪及管理工作。把恐怖活动的苗头扼杀在摇篮之中。其五，加大反恐技术的科研力度，比如说：尽快研发出机场检测液体炸药的仪器设备；尽快研究出网络反黑客攻击的新技术等等。

第七，铲除恐怖根源

打掉几个基地、打垮几个政权，并不能彻底消灭恐怖主义。恐怖主义产生的社会原因虽然十分复杂，但不外乎宗教问题、民族问题、社会不公问题、发展不平衡和心理失衡及社会矛盾激化等等问题，这些问题是产生恐怖主义的根源。部分恐怖分子常常以“哪有不平哪有我”的形象自居，为他们赢得了部分落后群众的支持和拥护，本·拉登在部分阿拉伯人甚至其他人群心中俨然像个“英雄”似的人物。人类必须想方设法，合理公平的解决这些严峻的问题，以铲除滋生恐怖主义的土壤。

第八，研究克恐方法

要加大力度、加大投入，广泛地开展“克恐制胜”方法手段的技术研究工作，研制相关装备，带动相关产业的发展。从社会、经济、文化、政治、心理和专业技术及策略等诸多方面展开反恐方法和技术研究，建立专业和兼职的研究队伍，施行优惠的研究政策，加快研究成果的转化，为“克恐制胜”储备方法、技术、手段和装备。

第九，重视教育转化

我们不仅要重视公众的反恐教育，还要重视对恐怖分子的教育转化工作。恐怖分子因为宗教信仰和民族感情及恐怖培训强度等诸多方面原因，一般是顽固不化的，即使这样，我们也不能放弃教育转化工作。要有足够的耐心，从社会、心理、生活等诸多方面教育转化恐怖分子。要加强教育转化的研究工作，要认识恐怖分子既不同于一般正常人，又不同于通常的犯罪分子，是一类有信仰、不怕死、不达目的誓不罢休的反人类反社会分子。一旦有教育转化成功的事例，可以对教育转化其他恐怖分子起到示范作用。

第十，加强综合治理

近年来，由于恐怖主义的不断更新发展，恐怖手段样式不断翻新，有时甚至是几种恐怖方式同时使用，用单一的反恐方法难以奏效，因此，需要几种方法同时组合运用，才能克恐制胜。同时使用几种反恐手段进行反对恐怖主义袭击，这就是组合反恐。如何有效地打击、惩治恐怖主义犯罪，已成为当今国际社会所普遍关注的焦点问题，在惩治恐怖主义犯罪的过程中，各种手段的组合运用显得尤为重要。

我们坚信，有党中央的坚强领导，有社会主义制度的强大优越性，有公平正义逐步遍及社会的每

个角落，有广大民众反恐意识的觉醒，有“克恐制胜”方法手段的不断完善，我们一定有能力铲除恐怖主义这一“毒瘤”，为建立一个和平安宁美好的新世界做出伟大贡献。

反恐工作是一项系统的社会工程，反恐维稳，任重道远。反恐要从娃娃抓起，要从人人做起，从现在做起，责任重大，义不容辞。我们对恐怖主义要有一个清醒的认识，要天天反、月月反、年年反，全方位、全时段、全天候把握反恐斗争的主动权。不获全胜，决不收兵。

中国若不带领人民去追求平安幸福生活的目标，她就不能成为真正的改革开放的新中国。在我们耳旁，常常回荡着《走进新时代》的优美旋律，我们唱着东方红，翻身做主站起来，我们讲着春天的故事，改革开放富起来。我们唱着科学发展观，唱着以人为本，唱着和谐社会的颂歌，让全国人民平安起来，快乐起来，幸福起来。我们要树雄心立壮志，让平安幸福的钟声在北京响起，在大江南北、长城内外响起，在中华 960 万平方公里的陆地和 300 万平方公里海疆的每个角落都响起。这就是我们的梦想，我们梦想着全国老百姓远离恐怖、远离痛苦，拥有健康、拥有快乐、拥有幸福。千贵万贵平安最贵，千好万好快乐最好，千美万美健康最美，千福万福健康是福。

我党我军宗旨：全心全意为人民服务，完全彻底为人民服务。我们的宗旨、我们的事业，自 1921 年中国共产党成立、1927 年人民军队缔造、1949 年新中国的诞生以来就不从动摇。它是人民的事业，是普通大众的事业。我们在毛泽东时代许下的承诺至今不变，这是对所有中国人的承诺：那就是任何时候、任何地方、任何情况下都要全心全意为人民服务、为人民保平安、为人民谋福祉。

我们要满怀一种崇高理想，发扬两弹一星精神：热爱祖国、无私奉献、自力更生、艰苦奋斗、大力协同、勇于攀登；发扬载人航天精神：特别能吃苦、特别能战斗、特别能攻关、特别能奉献；要发扬那么一种热情，那么一种干劲，那么一种拼命精神，流血流汗不流泪，掉皮掉肉不掉队；困难面前有我们，我们面前无困难。我们年轻的一代要接过老一辈的火炬，为了祖国人民的平安快乐努力奋斗——让万物更新，让青春绽放，让希望满怀，让激情燃烧，让梦想成真！让我们共同携起手来，在党中央、国务院和中央军委的坚强领导下，沿着全面建设小康社会和社会主义现代化强国的康庄大道阔步前进！

附录：京东祥鹄微波化学联合实验室在反恐领域非保密研究内容发表相关论著目录

1. 咸蕊, 董肃静, 胡文祥. 新恐怖主义的特征及其对策[J]. 科学研究月刊, 2006(16): 162-163.
2. 刘志刚, 董肃静, 胡文祥. 恐怖分子依赖感初探[J]. 科学研究月刊, 2006(16): 158-159.

3. 杨春霞, 胡文祥. 4-甲氧羰基芬太尼化合物的合成及构效关系研究进展[J]. 中华医学研究杂志, 2006, 1098-1103.

4. 安丽英, 相玉红, 张卓勇, 胡文祥. 比较分子场分析法研究苯基烷类致幻剂的定量构效关系[J]. 中华医学研究杂志, 2006, 6(5): 515-516.

5. Zhang, Z.Y., An, L.Y., Hu, W.X. and Xiang, Y.H. (2007) 3D-QSAR Study of Hallucinogenic Phenylalkyl- Amines by Using CoMFA Approach. *Journal of Computer Aided Molecular Design*, **21**: 145-153. https://doi.org/10.1007/s10822-006-9090-y

6. 许海涛, 胡文祥. 抗胆碱药物设计合成的研究进展[J]. 合成化学, 2007, 5(15): 528-535, 638.

7. 刘应文, 胡文祥. 恐怖主义与大众媒体的关系[J]. 科学研究月刊, 2007(10): 22-23.

8. 李瑞芹, 胡文祥. 增强学习记忆药物的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2007, 9(7): 122-124.

9. Liu, M. and Hu, W.X. Chemical Problems and Security Measures in Antiterrorism. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 5-11.

10. Sun, Z.G., Liu, Y.W. and Hu, W.X. Pharmacophore Screening with Fentanyl Derivatives Using GALAHAD Method and CoMFA Studies Based on These Pharmacophores. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 19-26.

11. 刘应文, 胡文祥. 初探奥运安全与化学恐怖事件. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 2007, 11: 82-85.

12. 刘小利, 王陆瑶, 胡文祥. 初探核生化恐怖与奥运安全. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 86-89.

13. 王卓, 金瑾, 徐楠楠, 胡文祥. 动物源性食品的安全问题与药物残留的监控措施初探. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 102-106.

14. 孔博, 胡文祥. 二苯羟乙酸酯类抗胆碱药的合成研究及其应用. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 115-118.

15. 王陆瑶, 胡文祥. 反恐活性化合物的药效团研究. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 123-124.

16. 王磊, 刘小利, 胡文祥. 芬太尼类化合物的计算机辅助药物分子设计初探. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 134-138.

17. 徐淑民, 胡文祥. 芬太尼与吸入麻醉药的合并应用于反恐行动的可能性探讨. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 139-141.

18. 亓恒振, 许家喜, 胡文祥. 过氧化物的应用及其在化学研究和生产中的安全问题. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 183-187.

19. 贺凤丹, 胡文祥. 公共安全化学研究领域中的某些问题研究. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 198-202.

20. 王磊, 刘小利, 胡文祥. 基于 SWISS-MODEL 的阿片受体三维结构模建. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 215-220.

21. 张萌, 胡文祥. 卡芬太尼气雾剂的研制及含量研究. “公共安全领域中的化学问题” 全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 238-240.

22. 吴限, 王陆瑶, 胡文祥. 恐怖袭击造成的环境危害初探. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 249-251.

23. 孔博, 胡文祥. 浅谈网络恐怖活动与对策. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 311-312.

24. 周博宇, 胡文祥. 磷酰化芬太尼类化合物的合成初探. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 262-265.

25. 贺凤丹, 胡文祥. 羟甲芬太尼中间体立体异构体的合成. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 330-332.

26. 李瑞芹, 胡文祥. 生物技术在反恐方面的应用初探. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 359-360.

27. 吴强三, 胡文祥. 失能剂研究的某些研究进展. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会, 深圳, 2007, 11: 366-368.

28. 王卓, 金瑾, 徐楠楠, 胡文祥. 盐酸卡芬太尼的镇痛效应及作为反恐药物的初步研究. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 415-418.

29. 吴强三, 胡文祥. 盐酸卡芬太尼的合成. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 419-420.

30. 徐楠楠, 王卓, 胡文祥. 镇痛药物评价常用方法. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 468-470.

31. 胡文祥. 反恐药物战与反恐心理战. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会大会邀请报告, 深圳, 2007, 11: 843.

32. 弓亚玲, 胡文祥, 李竞. 三环类抗胆碱能化合物的设计合成. “公共安全领域中的化学问题”全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 345-347.

33. 胡文祥, 周鸿滨, 刘小利, 王磊, 孙治国, 石亿, 李博. 反恐活性化合物数据库初步研制. “公共安全领域中的化学问题” 全国学术研讨会论文集, 深圳, 2007, 11: 841-842.

34. 刘小利, 王陆瑶, 胡文祥. 基于 SWISS-MODEL 的μ阿片受体三维模建. 第三届国际理论化学、分子模拟和生命科学研讨会论文集, 北京, 2007, 10: 172-175.

35. 孙治国, 胡文祥. Three-Dimensional Common-Feature Hypotheses for Fentanyl Derivatives. 第三届国际理论化学、分子模拟和生命科学研讨会论文集, 北京, 2007, 10: 78-90.

36. 王磊, 刘小利, 孙治国, 胡文祥. Study of Molecular Docking of an mu opioid Receptor Agonist-Fentanyl and Its Analogs Based on Surflex-Docking. 第三届国际理论化学、分子模拟和生命科学研讨会论文集, 北京, 2007, 10: 211-230.

37. 卢建勋, 胡文祥. 芬太尼类化合物的微波催化合成研究. 中国化学会第 26 届学术年会, 西安, 2008.

38. 刘小莉, 胡文祥. 芬太尼类化合物药效团模型构建与应用. 中国化学会第 26 届学术年会, 西安, 2008.

39. 吴限, 王陆瑶, 胡文祥. 4-苯基哌替啶衍生物的三维定量构效关系研究. 中国化学会第 26 届学术年会, 西安, 2008.

40. Wang, L., Hu, W.X. and Liu, X.L. (2009) The Modeling of Three-Dimensional Structure of Human μ-Opioid Receptor and the Study of Molecular Docking of Fentanyl Analogs. *Computers and Applied Chemistry*, **26**, 746-750.

41. 刘小利, 王陆瑶, 胡文祥. μ 阿片受体的三维结构预测及活性位点分析[J]. 化学通报, 2009, 72(2): 133-137.

42. 弓亚玲, 陆模文, 孔博, 胡文祥. 咕吨类抗胆碱能化合物的合成研究[J]. 有机化学, 2009, 29(6): 942-947. IF 0. 662

43. 胡文祥, 刘明, 卢建勋, 孔博. 微波催化有机合成反应研究. 王静康, 主编, 现代化工, 冶金与

材料技术前沿，中国工程院化工、冶金与材料工程学部第七届学术会议论文集(上册)，北京：化学工业出版社, 2009: 492-496.

44. Liu, M. and Hu, W.X. (2009) Research on Structure-Activity Relationships of Fentanyl Analoges with Human μ-Opioid Receptor. The 13th Asian Chemical Congress, Session: Chemical Biology and Medicinal Chemistry, 14-16 September 2009, Shanghai, China, 49.

45. Hu, W.X. and Liu, X.L. (2009) Molecular Docking and 3D-QSAR Studies of 4-Phenyl- Piperidine Derivatives as μ Opioid Agonists. The 13th Asian Chemical Congress, Session: Chemical Biology and Medicinal Chemistry, 14-16 September 2009, Shanghai, China.

46. 李博，刘明，胡文祥. 芬太尼类化合物与阿片 μ 受体相互作用的分子对接与分子动力学模拟[J]. 物理化学学报, 2010, 26 (1): 206-214. IF 0. 718.

47. 周博宇，胡文祥. 芬太尼类似物结构修饰中高活性基团研究[J]. 中国医药指南，2010，8(3): 27-31.

48. 刘慧，刘明，胡文祥. 生物致病病毒传播的某些影响因素. 王彦吉，何林涛主编，公共安全中的化学问题研究进展. 北京：中国人民公安大学出版社, 2010: 88-95.

49. 周博宇，胡文祥. 恐怖主义新特点及反恐活性化合物芬太尼类高活性基团探讨. 王彦吉，何林涛,主编，公共安全中的化学问题研究进展. 北京：中国人民公安大学出版社, 2010: 11-16.

50. 弓亚玲，胡文祥，刘小利，李博，周鸿斌. 芬太尼类反恐活性化合物数据库(1). 王彦吉，何林涛,主编，公共安全中的化学问题研究进展. 北京：中国人民公安大学出版社, 2010: 150-158.

51. 初野，胡文祥. 芬太尼 4-取代基的不同基团对镇痛活性的影响. 王彦吉，何林涛，主编，公共安全中的化学问题研究进展. 北京：中国人民公安大学出版社, 2010: 159-163.

52. 冯琳，胡文祥. 微波与离子液体组合催化合成反恐药物中间体. 王彦吉，何林涛，主编，公共安全中的化学问题研究进展. 北京：中国人民公安大学出版社, 2010: 274-277.

53. Liu, M., Wan, P. and Hu, W.X. (2010) Protein Sequence Alignment of Target for Fentanyl Analgesics, μ-Opioid Receptor and Its Analysis. The Proceeding of the 2nd International Conference on Information Science and Engineering (ICISE 2010), IEEE CPS Press, 6777-6780.

54. 弓亚玲，胡文祥，刘小利，李博，石亿，王磊，周鸿斌. 芬太尼类反恐活性化合物数据库的研制[J]. 武汉工程大学学报, 2010, 32(7): 9-14.

55. 胡文祥. 微波辐射有机合成反应. 李明，刘永军，王书文，于跃芹，主编，有机化学实验. 北京：科学出版社, 2010: 223-228.

56. 刘明，贺风丹，胡文祥. 微波催化不对称合成羟甲基芬太尼. 第八届全国微波化学及第三届样品前处理学术会议大会邀请报告, 2010: 98-100, 2010，湖北黄石.

57. Liu, M., Liu, X.L., Wan, P., Wu, Q.S. and Hu, W.X. (2011) Determination of Structure-Activity Relationships between Fentanyl Analogs and Human μ-Opioid Receptor Based on Active Binding Site Models. *Neural Regeneration Research*, **6**, 267-276.

58. Liu, M., Wu, Q.S. and Hu, W.X. (2011) Pharmacophore Screening on Piperidinecarboxamides Derivatives Based on GALAHAD and CoMFA Models. *Chinese Journal of Chemistry*, **29**: 1075-1083.

59. 魏国强，刘恒，胡文祥. 几种芬太尼类似物的合成研究. 何林涛，王彦吉，主编，胡文祥，孙玉波，李文君，副主编，公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京：中国人民公安大学出版社, 2011: 786-790.

60. 王浩宇，胡文祥. 微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂. 何林涛，王彦吉，主编，胡文祥，孙玉波，李文君，副主编，公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京：中国人民公安大学出版社, 2011: 769-772.

61. 胡文祥，刘明，贺风丹. 微波超声波组合催化应用于羟甲基芬太尼不对称合成研究. 何林涛，

王彦吉, 主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 773-776.

62. 卢建勋, 胡文祥, 刘明. 卡芬太尼的微波催化合成研究. 何林涛, 王彦吉, 主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 777-780.

63. 刘恒, 胡文祥. 3-甲基芬太尼类化合物的合成研究进展. 何林涛, 王彦吉, 主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 434-437.

64. 王浩宇, 刘明, 胡文祥. 芬太尼类高活性化合物量子化学高斯计算研究. 何林涛, 王彦吉, 主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 781-785.

65. 冯琳, 周博宇, 胡文祥. 4-甲氧羰基芬太尼 1 位磷酰化的合成研究. 何林涛, 王彦吉, 主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 791-792.

66. 刘明, 万平, 胡文祥. 芬太尼类镇痛药物作用靶点-阿片 μ 受体蛋白序列比对及分析. 何林涛, 王彦吉, 主编, 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 768.

67. Liu, M., Sun, Z.G. and Hu, W.X. (2012) Three-Dimensional Pharmacophore Screening for Fentanyl Derivatives. *Neural Regeneration Research*, **7**, 61-65.

68. Liu, M., Liu, X.L. and Hu, W.X. (2012) Molecular Docking and 3D-QSAR Studies of 4-Phenylpiperidine Derivatives as μ-Opioid Agonists. *Advanced Material Research*, **361-363**, 263-267.

69. Liu, M. and Hu, W.X. (2012) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fentanyl Analogues as Agonist of μ-Opioid Receptor. *Applied Mechanics and Materials*, **217-219**: 937-940.

70. Zhao, Y.N., 王乔, 刘明, 邵华宙, 胡文祥. 祥鸽微波超声波紫外光组合仪合成二甲硫醚锂. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37(s): 244-250.

71. Liu, M., Wang, L., Liu, X.L. and Hu, W.X. (2013) Study on Molecular Docking of mu Opioid Receptor Agonist-Fentanyl and Its Analogs Based on Docking. *Advanced Materials Research*, **655-657**: 1931-1934.

72. 胡文祥, 李博. 比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

73. 胡文祥, 何林涛, 刘明, 吴元欣, 赵志刚, 夏本立, 陈自立, 郭祥宇, 杨芷英, 王红旗, 郑九天, 林长江, 宋萍. 反恐技术方略[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013. (获 2014 年度中国石油和化学工业优秀出版物奖一等奖)

74. 马密霞, 胡文祥. 反恐为何常常越反越恐. 何林涛, 张振宇, 主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第三卷). 沈阳: 辽宁大学出版社, 2013: 22-37.

75. 王乔, 邵开元, 邢欣, 胡文祥. 微波催化快速合成几种溴代烷烃. 何林涛, 张振宇, 主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第三卷). 沈阳: 辽宁大学出版社, 2013: 451-455.

76. 李博, 胡文祥. 非致命武器概述. 何林涛, 张振宇, 主编, 公共安全中的化学问题研究进展(第三卷). 沈阳: 辽宁大学出版社, 2013: 38-51.

77. 胡文祥, 刘明. 阿片受体分子药学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014.

78. 舒浪, 田崎峰, 邵开元, 刘明, 胡文祥. 超声波法制备 2-氟丙酸[J]. 有机化学研究, 2014, 2(4): 43-46.

79. 王乔, 舒浪, 邵开元, 刘明, 胡文祥. 临床用阿片受体拮抗剂研究进展[J]. 有机化学研究, 2015,

3(1): 9-15.

80. 王乔, 郭金生, 邵开元, 胡文祥. μ 型阿片受体拮抗剂化学反应性指数的量子化学计算[J]. 有机化学研究, 2015, 3(1): 32-43.

81. 舒浪, 田崎峰, 邵开元, 胡文祥. μ 阿片受体激动剂研究进展[J]. 有机化学研究, 2015, 3(1): 44-50.

82. 邵开元, 舒浪, 王乔, 刘明, 田崎峰, 胡文祥. 量子隐身技术[J]. 有机化学研究, 2015, 3(1): 66-76.

83. 刘明, 胡文祥. 爆炸性物质的测量测定技术方法[J]. 有机化学研究, 2015, 3(1): 77-83.

84. 高婷, 刘亚军, 王刚, 邵开元, 胡文祥. 常用催眠药物研究进展[J]. 有机化学研究, 2015, 3(3): 105-114.

85. 刘明, 胡文祥. 《阿片受体分子药学》简介. 公共安全中的化学问题研究进展(第四卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2015: 516.

86. 王乔, 邵开元, 刘明, 胡文祥. μ 型阿片受体拮抗剂设计合成. 公共安全中的化学问题研究进展(第四卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2015: 509.

87. 胡文祥. 反恐药物战进展. 第五届全国“公共安全领域中的化学问题”暨第三届危险物质与安全应急技术研讨会大会邀请报告, 银川, 2015, 515.

88. 何华军, 沈喜洲, 刘亚军, 王刚, 高婷, 胡文祥. 几类主要催眠药物的研究概况. 公共安全中的化学问题研究进展(第四卷), 北京: 中国人民公安大学出版社, 2015: 266-270.

89. 何华军, 王刚, 刘亚军, 谢艳蓉, 沈喜洲, 邵开元, 胡文祥. 苯二氮䓬类催眠药物三维定量构效关系研究[J]. 药物化学, 2016, 4(4): 25-37.

90. Shen, X.Z., He, H.J., Yang, B.W., Zhao, Z.G., Shao, K.Y. and Hu, W.X. (2017) Studies on the Activities of Electrophilic Sites on Benzene Ring of 4-Substituted Anilines and Their Acyl Compounds with Multiphilicity Descriptor. *Chemical Research in Chinese University*, **33**, 773-778.

91. 邵开元, 何华军, 王刚, 刘亚军, 沈喜洲, 胡文祥. 化学势变化率对催眠药类化合物 QSAR 影响[J]. 化学通报, 2017, 80(11): 1061-1066.

92. 何华军, 王刚, 刘亚军, 沈喜洲, 邵开元, 胡文祥. 失眠症的治疗药物研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(1): 1-10.

93. 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 芬太尼类药物研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(3): 52-59.

94. 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 2-氯丙酸微波合成 2-氟丙酸及过渡态能垒计算[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 39-44.

95. 张莹, 王刚, 马密霞, 刘明, 胡文祥. 镇静催眠—觉醒相关内源性物质研究进展. 第六届全国“公共安全领域中的化学问题”暨第四届危险物质与安全应急技术研讨会. 江苏无锡, 2017. 10

96. 张莹, 马密霞, 王刚, 刘明, 胡文祥. 镇静催眠天然植物有效成分研究进展. 第六届全国“公共安全领域中的化学问题”暨第四届危险物质与安全应急技术研讨会. 江苏无锡, 2017. 10

97. 刘明, 胡文祥. 阿片受体遗传药理学研究进展. 第六届全国“公共安全领域中的化学问题”暨第四届危险物质与安全应急技术研讨会. 江苏无锡, 2017. 10

98. Liu, M. and Hu, W.X. (2017) Using Deep Belief Network and Computation Methods to Improve Opioid Receptor Biological Activity Prediction, Novel Agonists and Antagonists Structural Modeling. 2*nd International Conference on Manufacturing Science and Information Engineering* (*ICMSIE*), Guangzhou, China, 2017.

99. 李博, 韩谢, 胡文祥. 风起云涌的网络战[J]. 交叉科学快报, 2018, 2(1): 19-25.

100. 杨博文, 付梦蕾, 赵志刚, 曲有乐, 马密霞, 刘明. 书评: 《反恐技术方略》 [J]. 微波化学,

2018, 2(1): 15-25.

101. 胡文祥, 付梦蕾, 韩谢, 马密霞, 曲有乐, 邵开元. 微波催化在有机药物化学中的应用研究. 中国化学会第 31 届学术年会第 33 分会邀请报告, 杭州, 2018.

102. 刘明, 胡文祥. 阿片类低成瘾性镇痛药研究进展. 中国化学会第 31 届学术年会, 杭州, 2018.

103. 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 微波合成高效催眠药三唑仑. 中国化学会第 31 届学术年会, 杭州, 2018.

书评:《阿片受体分子药学》

闵　清[1]，白育庭[1]，吴　诗[1]，秦　宁[1,2]，张军军[1,2]，陈梦雅[1,2]，李庶心[3]

[1]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所，北京

分子药学是一门运用分子生物学和计算机辅助分子设计等方法来研究药学的边缘学科，是从分子水平上深入研究药物的药效、药动、药代及生理药理作用的现代医药领域的交叉学科，在生命科学研究实践中逐渐显示出空前强大的生命力。

由我军知名航天军事医学、有机药物化学、微波化学、交叉科学专家胡文祥教授和他指导的分子遗传学专业博士研究生刘明副教授合著的《阿片受体分子药学》专著[1]，于 2014 年由化学工业出版社出版，颇受广大读者喜爱。

肾上腺素 G 蛋白偶联受体相关研究荣获 2012 年度诺贝尔化学奖。阿片受体是一类重要的神经性受体和 G 蛋白偶联受体，在人类生理相关活动中起着非常重要的作用，在国内外逐渐形成了一个热点研究领域。尤其是 20 世纪 70~90 年代，国内几个单位在这一领域的研究工作比较突出，中国科学院上海药物研究所在阿片受体激动剂芬太尼衍生物的合成研究、防化研究院在芬太尼衍生物的构效关系研究、军事医学科学院在阿片类药物成瘾性研究等相关领域都取得了重要进展。在迈入 21 世纪之初，首都师范大学开展了大刀阔斧的改革并奋力推进人才强校工程，2005 年引进北京市特聘教授胡文祥博士，开拓了相关新的研究方向，包括药物分子设计与计算机化学、有机药物合成与微波催化合成、天然药物化学与制剂学、细胞化学及生化、分子与动物药理学评价以及机动卫生装备研制等[2] [3]，研究工作不断取得了新进展，该书就是这一研究进展的主要集成之一[4]-[9]。

该书主要论述阿片受体的分子药学，全书共分九章和一个附录，第一章阿片肽与阿片受体，第二章阿片受体生化与分子药理学，第三章阿片类药物与药理作用，第四章阿片类药物成瘾性及药物防治，第五章阿片受体激动剂与拮抗剂，第六章阿片受体配体计算机辅助分子设计，第七章阿片类药物的微波催化合成，第八章卡芬生物活性及盐酸纳洛酮气雾剂研制，第九章阿片受体定点突变及激动剂细胞筛选模型，附录 2012 年诺贝尔化学奖与 G 蛋白偶联受体。第一章至第四章主要内容属于生化药理学领域；第五章至第八章主要内容属于药物化学领域；第九章属于分子生物学和细胞化学领域。当然也

互有交叉，并涉及微波化学、计算化学和分子药理学等相关学科领域。第六章至第九章主要内容包含了胡文祥教授及其合作者在阿片受体分子药学领域的部分基础研究新成果，包括作者所指导的部分博士后、博士生和硕士生在这领域的相关研究，涉及到作者曾经建立的“微波组合催化方法”的新应用、“组合分子设计”的新尝试、高效低毒药物的合成、气雾剂的研制以及药物分子设计“广义电子等排原理”的新提出等方面的创新研究工作[10]-[15]。

本书可供药学、化学、计算机科学、生命科学、化工医药、医疗卫生和公共安全等相关领域的科教工作者和专家参考，也可以作为相关专业的研究生教材或大学师生的教学参考书。事实上，我们已在相关专业硕士和博士研究生高等专业课程中讲授了本书的核心内容。

本书的编著，得到了有关领导的关心和支持，在此表示衷心感谢！本书的出版，凝聚了其他许多专家及化学工业出版社领导和编辑老师的心血，在此表示诚挚的谢意！在编著过程中还参考了一些文献资料，正是因为这些参考资料才使得本书更加完善，著者在此向所有作者表示衷心的感谢！也感谢参与研究工作的博士后、博士研究生和硕士研究生及北京神剑天军医学科学院出版基金的资助！限于篇幅每章仅列出了部分主要参考文献，另外，部分涉密内容未能写上，在一定程度上影响了本书的系统性和深刻性，敬请读者谅解。编著者由于时间仓促，加上知识所限，疏漏和错误在所难免，恳请专家和广大读者批评指正！

胡文祥教授曾提出的控度论，是指任何事物都有一个“度”的控制问题，控制不好，尤其是在突变点(包括相变点和质变点等)附近，把握不好度，就会发生巨大变化，甚至发生质的变化，走向事物的反面。当然有外界因素影响，“度”的影响就发生变化了。度是一个哲学概念，在自然科学和社会科学中都有许多的重要应用实例。

世间事物纷繁复杂，变化莫测，但无论怎么变化，其发展过程往往有二类突变点，一类是相变点，另一类是质变点，前者相当于物理变化，即不生成新物质的变化，例如水在不同的温度下发生的变化就是如此，当然如果外加其他条件，就不需要温度的变化了；后者相当于化学变化，即生成新物质的变化。

人生任何事情都要把握一个“度”，人生努力也需要有个度。魏源是近代史上杰出的思想家、改革家、史学家、地理家和文学家。人们常常称赞他博古通今、造诣精深。人们所不知道的，是与他同时代的另一位英才，这位英才的名字叫石昌化。1809 年，15 岁的魏源在县试中，认识了小他一岁的竞争对手石昌化。主考官发现这两人年龄虽小，文章却都绝佳。因为难分仲伯，便将他俩同时“拔置

前茅，赞为双璧”。第二年，魏源和石昌化又同时参加了府试，分别获得冠、亚军。魏源能成功，绝对是“梅花香自苦寒来”。他最大的爱好就是读书，甚至因为在书房里待得太久，连自己家的仆人都认不出来了。石昌化在认识魏源后，感到自己的学识与魏源还有一段差距，一心争强好胜的他开始琢磨，自己该如何缩短差距，赶上魏源呢？石昌化开始给自己加码：魏源读书读到三更，那我就读到五更。魏源读到五更，那我就通宵熬夜。如此拼命的他没想到，“梅花没香苦寒枯”。由于过分刻苦，石昌化患风寒引发痨病，进而呕血。身体垮了，学业也就无法继续，这个早年与魏源站在同一起跑线上的神童，因为过分苛求自己，失去了参加院试、乡试的机会，“以病剧而不得与魏同捷”。魏源不努力，绝对成不了魏源；石昌化过于努力，却只成为历史上的一个无名小卒。

你知道大树最高能长多高吗？科学家说，一棵树再怎么具有生命力，也只能长到 122 米到 130 米，不是大地撑不起它，而是它自己撑不起自己。在 130 米的极限，再长一米，甚至哪怕几厘米，都可能自己压垮自己，轰然倒塌。其实在人生中，读书、工作、理想都是如此，要十分努力，却不可超出自己的能量极限，尤其不能把别人的高度当成自己一定要达到的高度，否则往往逼不出成功，却逼苦了自己。

控度论与人类社会、工作和生活息息相关，人们常说的人生九度也是控度论的一个体现。1) 工作方面能力不敌态度；2) 事业方面才华不敌韧度；3) 知识方面广博不敌深度；4) 思想方面敏锐不敌高度；5) 做人方面精明不敌气度；6) 做事方面速度不敌精度；7) 看人方面外貌不敌风度；8) 写作方面文采不敌角度；9) 方法方面创意不敌适度。

再例如，本书论述的阿片受体激动剂与拮抗剂的关系，若将吗啡氮上甲基换成烯丙基成为烯丙吗啡(nalorphine，烯醇式)或异构体纳洛酮(naloxone，酮式)，则药效发生了质的变化，从激动剂变成拮抗剂。纳洛酮与吗啡互相拮抗的现象是令人惊异的，因为量子化学和分子力学研究结果表明，两者构象相似、分子静电势正负区域也相似，从构象分析和分子静电势比较均不能找到这两个分子药理作用相互拮抗的原因。两者主要差别在于纳洛酮阳离子的最低空轨道能量低于吗啡阳离子的最低空轨道能量。这一事实表明烯丙吗啡或纳洛酮的烯丙基可以作为电子接受体，与受体 HOMO 发生作用而改变受体构象，而吗啡氮甲基则难以接受电子，即难与受体的 HOMO 发生作用。因此，纳洛酮成为了吗啡的拮抗剂。在激动剂变为拮抗剂情况下，往往是电子效应、或者空间效应、或者更本质的说是能量效应在起作用。一般说来，拮抗剂能逆转或对抗激动剂的药理作用，但激动剂难以逆转拮抗剂的药理作用，究其原因，往往是拮抗剂与受体分子结合力(电子效应)或结合面积与体积(空间效应)要大一些，或者说，拮抗剂的药效团比激动剂的药效团往往要大一些。虽然有的拮抗剂只比激动剂多一个甲基，但这

种趋势仍然存在。

类似的突变现象在自然界和人类社会中也普遍存在。例如，物理学中激光的形成，热力学中物质的相变如水的沸腾汽化、自然界中的自组织现象及人类社会的民主原则等都可以说是突变现象。即当某个(或多个)序参量变化到某一临界值时，状态就发生剧变，如在常压下水烧到 100 摄氏度就剧烈汽化从液态变为气态；法律过半数票才能获得通过时，票数就是一个序参量，赞成票达 51%，该项法律就可通过，也就是说 51%人的愿望在投票后变成了法律、就成为全体人员的共同意志，而不管 49%的人是否反对，50%这一数据就是突变点。描述这些截然不同的现象的序参量变化方程具有惊人的类似性。协同论的创始人哈肯发现激光相变、铁磁体、超流体等相变方程与艾根生物分子进化方程也非常相似，许多复杂现象也具有惊人的类似性。德国科学家哈肯的天才贡献是建立了协同论，水的蒸发与激光的形成，这两个完全截然不同的物理现象在哈肯的眼里就是广义的相变、是相似的现象，即此时此刻，分子协同作用形成蒸汽或形成激光了，这不能不说是一个奇妙的数学描述方法。

同样，许多科学方法在各门科学中也具有一定的相通性，因此在药学研究过程中适当的借鉴现代物理学、化学、数学、分子生物学、甚至社会学、经济学等领域的方法原理，有可能开创药物研究的新局面。

在以遗传占主导地位的生命长河中，也常伴有突变激起的浪花，淘汰和突变决定了新物种的起源。突变有点像量子力学中能垒较高的量子跃迁过程。有两大类突变存在于生命体系中：一种是环境因素引起的突变；另一类是由生命体系本身内部随机涨落引起的突变，如我们曾探讨过的 DNA 中质子或电子由于微观粒子本身固有的隧道效应而发生迁移引起的 DNA 突变，这可能是木村资生中性学说的理论基础之一，而达尔文学说仅适用对环境有响应的变化或进化。突变是自然界和人类社会普遍存在的非线性现象，只有综合运用非线性科学理论、突变论、系统论、耗散结构理论和协同论及它们的新发展，才能对这些的复杂自然现象进行较深刻的描述。

阿片受体是一类重要的 G 蛋白偶联受体，控制着镇痛和成瘾性等生理活动的关键过程，其相关研究逐渐成为生命科学的研究热点。阿片受体激动剂芬太尼类药物是目前人类发现的最强的一类镇痛药，临床上常用于癌症病人的镇痛，改善晚期癌症病人的生活质量，为人类健康生活做贡献。

过去“东亚病夫”的时代已一去不复返了，我们祖先用鲜血和生命在呼唤：现在应是全民拒绝毒品、远离疾病、加强自我保健、采取健康生活方式的时候了！请各位下定决心，义无反顾，为祖国人民健康、国家兴旺、民族振兴而投身到自我保健的伟大运动中来吧。热爱健康的人们，追求幸福的人

们，请勇往直前吧！没有赢得健康的土地，到处都是我们的家乡。

书籍蕴藏了深奥的智慧和巨大的力量，对人类社会的文明进步和历史的推动作用是不言而喻的。俄国著名哲学家、作家赫尔芩曾指出书籍的重大作用，已在《协同组合化学》一书“作者的话”中提及[16] [17]。

英国作家莫洛关于“读书”更有一段精辟的论述：打开你的书来——正如漆黑的夜里，一根火柴划亮了，你的眼前一片光辉；正如清晨起来，把一扇朝东的窗子打开，微风携来新鲜牛奶一样的空气，沉醉着你，使你全身心感到舒畅；正如一扇锁着的门，你用钥匙把锁开启，于是久闭的门“吱”的一声开了，你便用徐缓的步子，踱进一座美丽的园林；正如在梦的摇篮里，你恍惚走进一座幻想的拱门，如流云之飘忽，你竟忘记了归来；正如在沙漠之上，海一样的蓝天，突然在你眼前出现了琼楼玉宇，那神奇变幻的海市蜃楼；正如在不见人迹的幽谷之中，你徘徊复徘徊，忽而听到了熟悉的足音；正如走进八月的果园，各色各样的果子累累垂挂在枝头，你打开记忆的袋子，任意盛装采撷来的美好的果实；正如猎人到积雪的山林，怀一片赤忱和热望，去追逐野兽，而且获得了猎物；正如玻璃杯子里盛满了醇酒，痛快地畅饮，给了你燃烧和兴奋；正如冬日雪夜的炉边，户外的朔风令人寒栗，但炉炭的殷红却为你添了几分温暖；正如一株忘忧草，你和着蜜浆咀嚼吞下去了，便好像拂去了心上沉积的尘埃；正如悲哀的六弦琴，你用纤纤的柔指挑弹，于是在颤抖的琴弦之上，震响着哀愁的音调，教人微痛的心潮泛起愁波；正如一个滔滔不绝的健谈的老者，在夏夜的蓝天繁星之下，为你叙述动人的故事，让你笑，让你落泪，让你拍手称快，让你怀疑，也让你愤怒得犹如疯子……叫你情感缚住一根线，牵住他的手跟他走；正如你迷失在一座魔林里，有数不尽的奇异怪诞，让你忙煞一双贪婪的眼睛；正如走进上帝的伊甸园，你大胆采食了智慧的果子，于是你通晓了宇宙间的一切……

打开你的书来，让你走进书本里去，或者做一个梦，或者洗一个思想的澡，或者去寻求无价的人类的聪明才智。

当时作者谨以此书向首都师范大学六十华诞献礼！要让首都师范大学成为更加先进的教学科研型大学，就要向国内外先进大学学习。例如，美国大学很重视著书立说，不论是哪类教授，如果没有新著述都做不下去。因为你就是讲课也不能按前人的旧章照本宣科，必须有新的创建和思考，通过著述，积累素材，总结规律，提升认识，成就思想的结晶，并给后人铺垫下继续前进的垫脚石。

这里想借用一下英国伟大的前首相温斯顿·丘吉尔的话作为本文的结束语：在人类历史的这一刻，对于自然力量的控制，人类已经大大超越了以往所梦想的程度。如果人类希望的话，摆在他们面前的

是一个和平与发展的黄金年代……我们将一起前行，向前的路很长。旅途中，我们可能会遇到一些黑暗而危险的幽谷，我们必须从那里经过，而且还要与之进行艰苦的斗争。但是只要我们坚持不懈，我们一定可以走出这些黑暗而危险的幽谷，进入一个人类前所未知的广阔、温暖而持久的光明世界。

参考文献 (References)

[1] 胡文祥, 刘明. 阿片受体分子药学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014.

[2] 杨博文, 付梦蕾, 赵志刚, 曲有乐, 马密霞, 刘明. 书评:《反恐技术方略》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 15-25. https://doi.org/10.12677/mc.2018.21003

[3] 胡文祥, 何林涛, 刘明, 吴元欣, 赵志刚, 夏本立, 陈自立, 郭祥宇, 杨芷英, 王红旗, 郑九天, 林长江, 宋萍. 反恐技术方略[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

[4] 刘明, 马密霞, 韩谢. 书评:《比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁》[J]. 比较化学, 2018, 2(1): 6-10. https://doi.org/10.12677/cc.2018.21002

[5] 胡文祥, 李博. 比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

[6] 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 芬太尼类药物研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(3): 52-59. https://doi.org/10.12677/hjmce.2017.53008

[7] 刘明, 胡文祥. 阿片受体遗传药理学研究进展[C]. 第六届全国"公共安全领域中的化学问题"暨第四届危险物质与安全应急技术研讨会论文集: 2017 年. 江苏无锡, 2017.

[8] Liu, M. and Hu, W.X. (2017) Using Deep Belief Network and Computation Methods to Improve Opioid Receptor Biological Activity Prediction, Novel Agonists and Antagonists Structural Modeling. 2*nd International Conference on Manufacturing Science and Information Engineering* (*ICMSIE*), Guangzhou, 2017.

[9] Liu, M., Wang, L., Liu, X.L. and Hu, W.X. (2013) Study of Molecular Docking of Mu Opioid Receptor Agonist-Fentanyl and Its Analogs Based on Docking. *Advanced Materials Research*, **655-657**, 1931-1934. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.655-657.1931

[10] Liu, M. and Hu, W.X. (2012) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fentanyl Analogues as Agonist of μ-Opioid Receptor. *Applied Mechanics and Materials*, **217-219**, 937-940. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.217-219.937

[11] Liu, M., Sun, Z.G. and Hu, W.X. (2012) Three-Dimensional Pharmacophore Screening for Fentanyl Derivatives. *Neural Regeneration Research*, **7**, 61-65.

[12] Liu, M., Liu, X.L. and Hu, W.X. (2012) Molecular Docking and 3D-QSAR Studies of 4-Phenylpiperidine Derivatives as μ-Opioid Agonists. *Advanced Material Research*, **361-363**, 263-267.

[13] Liu, M., Wu, Q.S. and Hu, W.X. (2011) Pharmacophore Screening on Piperidine-Carboxamides Derivatives Based on GALAHAD and CoMFA Models. *Chinese Journal of Chemistry*, **29**, 1075-1083. https://doi.org/10.1002/cjoc.201190204

[14] Liu, M., Liu, X.L., Wan, P., Wu, Q.S. and Hu, W.X. (2011) Determination of Structure-Activity Relationships between Fentanyl Analogs and Human μ-Opioid Receptor Based on Active Binding Site Models. *Neural Regeneration Research*, **6**, 267-276.

[15] Li, B., Liu, M. and Hu, W.X. (2010) Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations of Fentanyl Analogs Binding to μ-Opioid Receptors. *ActaPhys-Chim Sin*, **26**, 206-214.

[16] 胡文祥, 王建营. 协同组合化学[M]. 北京: 科学出版社, 2013.

[17] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评:《协同组合化学》[J]. 比较化学, 2018, 2(1): 11-15. https://doi.org/10.12677/cc.2018.21003

Microwave-Assisted Ultrasound Catalytic Synthesis of m-Met-Hylbenzamidoxime

Ning Qin[1,2], Qing Min[1*], Menglei Fu[2,3], Youle Qu[3], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,4]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]College of Food and Medicine, Zhejiang Ocean University, Zhoushan Zhejiang
[4]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, m-methylbenzamidoxime was synthesized from m-methyl-phenylnitrile and hydroxylamine hydrochloride by microwave and ultrasonic with catalyst. Based on the yield of m-methylbenzamidoxime as an evaluation index, an orthogonal test of L_9 (3^3) was carried out to examine the three factors of the type of catalyst, microwave power, and reaction time. It is shown that influence of the catalyst on the reaction is the most, and the second is reaction time, and microwave power has minimal influence. The optimum reaction conditions were that three factors: the catalyst of the benzyltriethylammonium chloride, the microwave power of 400 W, and reaction time of 20 minutes, without considering the reactant mix ratio and the ultrasonic intensity.

Keywords: Microwave, Ultrasonic Wave, m-Methylbenzonitrile, m-Methylbenzamidoxime, Orthogonal Test

间甲基苯脒肟的微波超声波催化合成

秦　宁[1,2]，闵　清[1]，付梦蕾[2,3]，曲有乐[3]，邵开元[2]，胡文祥[2,4]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]浙江海洋大学食品与医药学院，浙江　舟山
[4]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

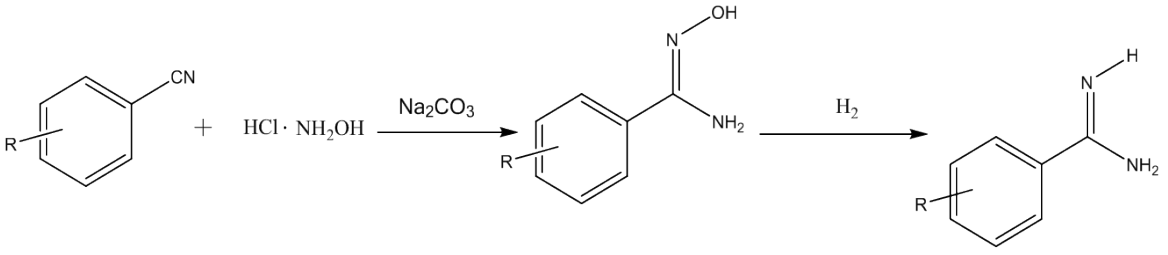
摘　要：本文以间甲基苯腈和盐酸羟胺为原料，在催化剂作用下，通过微波和超声波的共同作用，合成间甲基苯脒肟。基于间甲基苯脒肟的产率为评价指标，进行了 L_9 (3^3)的正交试验，考察了催化剂的种类、微波功率、反应时间三个因素。结果表明：催化剂种类对反应影响最大，反应时间次之，而微波功率则影响最小。在不考虑反应物配比和超声波强度的情况下，采用苄基三乙基氯化铵作催化剂，微波功率 400 W 以及反应时间 20 分钟为最优的反应条件。

关键词：微波，超声波，间甲基苯腈，间甲基苯脒肟，正交试验

1. 引言

苯脒肟又称苄胺肟、苯甲酰胺肟，是制备脒类化合物的必要中间体，而脒类化合物在农药、医药

以及化工行业上都具有很广泛的用途。目前，脒类化合物通常采用 pinner 法[1]制备，而郑玉安等人[2]则采用取代苯甲腈类化合物在甲醇的酸性介质中发生醇解反应，再通过中和、氨化得到取代苯甲脒盐酸盐类化合物，但本法需要用到较大量的氯化氢气体和氨气，对实验室的要求较高，操作较为复杂难行。



对于无取代基(R=H)的芳环结构，或者芳环的对位有吸电子取代基时，该合成路线将会得到较高的产率。然而，当芳环的对位或间位有推电子取代基时，产率将会极大降低，甚至反应无法进行。本文合成的目标化合物是间位取代的甲基，属推电子取代基，按照常规的合成方法，产率较低。为此，本文在参考了 Hitendra Kumar Lautre [3]的间甲基苯脒肟合成路线与常州市天华制药有限公司[4]的一项专利苯甲脒合成方法的基础上，采用了微波和超声波同时进行了合成方法优化，获得较高的产率。即通过间甲基苯腈在碱性水溶液中与盐酸氢胺在催化剂的作用下，在微波和超声波的共同作用下发生反应，得到目标化合物间甲基苯脒肟[5] [6] [7]。

为了优化合成反应条件，本文通过 L_9 (3^3)正交试验，优选得到最优的合成方法。

2. 仪器与试剂

2.1. 仪器

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)，XH-2008D 超声波低温合成萃取仪(北京祥鹄科技发展有限公司)，旋转蒸发器 RE-52 (上海亚荣生化仪器厂)，恒温磁力搅拌器，电子天平，异形三口烧瓶(250 ml)，薄层色谱板。

2.2. 试剂

间甲基苯腈、盐酸羟胺、无水碳酸钠、十六烷基三甲基溴化铵、苄基三乙基氯化铵、溴代十六烷基吡啶、蒸馏水、无水乙醇、无水乙醚、甲基叔丁基醚、石油醚、乙酸乙酯，以上试剂均为分析纯(AR)。

3. 实验内容

3.1. 间甲基苯脒肟的常规合成方法

称取 15 g (0.14 mol)无水碳酸钠于 250 ml 的异形三口瓶中，加入 150 ml 蒸馏水，室温下搅拌至完全溶解。按顺序加入 12 g 间甲基苯腈(0.10 mol)，5 g 盐酸羟胺(0.07 mol)，0.4 g 的苄基三乙基氯化铵(催化剂)，加热至回流 5 h。取样，薄层分析，与原料点对照，发现仅少量新物质生成，绝大多数仍为原料。

3.2. 间甲基苯脒肟的微波合成方法

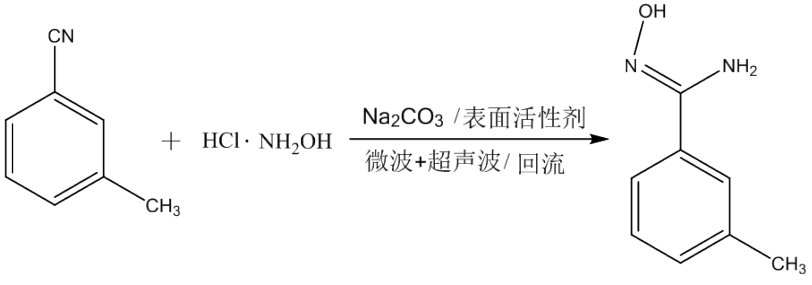
在上述常规合成实验基础上，采用微波辐射催化法。设置微波功率 600 W，以功率限定方式，辐射 15 min。取样，薄层分析，与原料点对照，发现新物质生成大约有 2/3，原料大约 1/3。

3.3. 间甲基苯脒肟的超声波合成方法

在上述常规合成实验基础上，采用超声波法。设置功率 1500 W，加热至回流 30 min。取样，薄层分析，与原料点对照，发现新物质生成大约有 1/2，原料大约 1/2。

3.4. 间甲基苯脒肟的微波超声波组合合成方法

3.4.1. 反应式



3.4.2. 合成实验

在上述常规合成实验基础上，采用微波超声波联合合成法。设置微波功率 600 W，超声波功率 1500 W，微波辐射加热至回流 20 min。取样，薄层分析，与原料点对照，基本上全部生成新物质，原料已无发现。

然后，将反应液冷却至 5℃，在冰水浴的条件下向其滴加浓盐酸调节 pH = 6。然后于旋转蒸发仪

中减压旋蒸，残留物放冷后加入适量无水乙醇转移至烧杯中，室温放置 5 h，减压抽滤，滤饼用 50 ml 的无水乙醇洗涤 2 次，合并滤液，并减压旋蒸，用甲基叔丁基醚和无水乙醇进行重结晶。析出白色晶体，过滤后真空干燥，获得 13 g 产品，产率：87%。mp：138~140℃, MS: M + 1 = 151。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO), δ: 10.415(s, -OH)；7.364~7.563 (d, 4H, Ph-H); 2.540, 2.543, 2.547(s, -CH_3); 2.380 (s, 2H, -NH_2)。

3.5. 间甲基苯脒肟合成的正交试验

为了优化合成条件，本文拟采用正交实验法。考虑到合成反应的多因素影响，实验条件和各原料配比全部进行正交实验，会导致庞大的实验表和产生巨大的实验量。为此，本文先进行实验条件的优化，为以后进一步进行各原料配比优化奠定基础。因此，本文按照上述的微波和超声波联合合成实验方法，在给定的反应物配比和超声波功率条件下(本实验仪器超声波最大功率为 1500 W，因为理论上这种多相反应体系超声波功率越大反应越好，故而选择超声波功率固定值)，选择三种不同的催化剂(表面活性剂)、三个不同的微波功率和三个不同的反应时间，来考察此种原料配比下的最优反应条件。即正交实验表按照催化剂品种(A)、微波功率(B)、反应时间(C)三个因素在三个水平上进行实验研究，以期获得最优的实验反应条件。因素水平表如表 1，正交试验结果如表 2，表中 Ki 表示第 i 个因素试验指标之和，Rj 表示最大值与最小值之差，简称极差，$\bar{k}_i$ 表示 Ki 的平均值。

Table 1. Table of factor level with synthesis of m-methylbenzamidoxime
表 1. 间甲基苯脒肟的合成因素水平表

水平	因素		
	A	B (W)	C (min)
1	十六烷基三甲基溴化铵	200	10
2	苄基三乙基氯化铵	400	15
3	溴代十六烷基吡啶	600	20

Table 2. Orthogonal experiment of m-methylbenzamidoxime
表 2. 间甲基苯脒肟的正交实验表

实验号	水平			产率(%)
	A	B	C	
1	1	1	1	60
2	1	2	2	78
3	1	3	3	80
4	2	1	2	83

5	2	2	3	87
6	2	3	1	74
7	3	1	3	45
8	3	2	1	35
9	3	3	2	40
K_1	2.18	1.88	1.69	$\Sigma = 5.82$
K_2	2.44	2.00	2.01	
K_3	1.20	1.94	2.12	
$\overline{k_1}$	0.73	0.63	0.56	
$\overline{k_2}$	0.81	0.67	0.67	
$\overline{k_3}$	0.40	0.65	0.71	
R_j	0.41	0.04	0.15	$R_A > R_C > R_B$
最优条件	$A_2B_2C_3$			

上表结果表明：由正交试验结果中的极差 R 值大小可以知道影响间甲基苯脒肟产率的因素间的关系为：$R_A > R_C > R_B$。即催化剂 A 影响最大，反应时间 C 次之，微波功率 B 影响最小。根据 $\overline{k_i}$ 值的大小可以得到的最优组合是：$A_2B_2C_3$,即通过正交试验给出的最优条件是：苄基三乙基氯化铵，400 W，20 min.

4. 讨论

1) 本实验在优选合成方法时，首先对常规的热效应反应与微波反应进行了对比。结果表明，使用微波进行的间甲基苯脒肟的合成效率比常规热效应苄基三乙基氯化铵反应效率高得多。这是因为微波辐射可极大地增加分子间碰撞几率，特别是极大地增加了分子间有效碰撞几率。说明微波辐射大大促进了间甲基苯脒肟的合成。

2) 超声波也有助于反应进行。因为超声波产生的机械作用和声空化作用，声空化使得液体中空腔的形成、震荡、生长、收缩、直至崩溃，引发的物理、化学变化，从而增加分子的运动速率和分子碰撞几率，使其反应速度加快。机械作用将超声波作用于化学反应体系，促进了两相体系中的物质做剧烈的强迫运动，可以增加物质之间的扩散、传递，同时超声波还可以使物质表面剥离，进而使物质的界面更新。因此，超声波具有一定的加速反应作用。

3) 因为本文所涉及的实验是在两相中进行反应的，表面活性剂能够极好地改善反应界面，有助

于反应进行。实验表明，不同的表面活性剂对反应具有较大的影响。

4) 在微波和超声波联合作用下，可以快速地促进了反应，并极大地提高了产率。

5) 由正交试验的极差 R 值可知，催化剂的种类对反应影响最大：苄基三乙基氯化铵最佳，十六烷基三甲基溴化铵次之，溴代十六烷基吡啶效果最差；然后是反应时间：当反应时间小于 15 分钟产率较低，大于 15 分钟产率提高，20 分钟最佳。而微波辐射功率对反应影响不大，大于 200 W 即可，但 400 W 最佳。

6) 单独用超声波或者微波能催化化学反应[8] [9] [10] [11]，两者联用，效果更好。

5. 结论

本文通过微波与超声波组合作用于合成间甲基苯脒肟的反应体系，能够提高反应效率。本文以催化剂种类、微波功率和反应时间作为考察因素，设计了 $L_9(3^3)$正交试验，结果表明：在不考虑反应物配比和超声波功率的情况下，采用苄基三乙基氯化铵作催化剂，微波功率 400 W 以及 20 分钟反应时间为最优的反应条件。

正交试验设计所得到的间甲基苯脒肟的合成方法，具有操作简便，稳定可行，可为进一步合成间甲基苯甲脒盐酸盐提供参考。

参考文献 (References)

[1] 郑玉安, 王雪梅, 祁巍, 刘红翼, 单体育. 取代苯甲脒盐酸盐类化合物的合成方法研究[J]. 染料与染色, 2016, 53(2): 33-34.

[2] 冯小琴. 对位含有吸电子基的苯甲腈的脒基化反应的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 中北大学, 2001.

[3] Lautre, H.K., Singh, R. and Patil, K. (2014) Synthesis and Biological Evaluation of Metalcomplexes Derived from 3-Methylnhydroxybenzamidine as Potent Inhibitors of Thymidylate Kinase from Mycobacterium Tuberculosis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3**, 1564-1583.

[4] 常州市天华制药有限公司. 一种苯甲脒盐酸盐的合成方法[P]. 中国专利, CN 201710455032.4, 2017-11-17.

[5] 谌聪, 程原. 对氟苯甲脒盐酸盐的合成研究[J]. 化工中间体, 2011, 7(1): 41-43.

[6] 李娜, 王丽颖, 王晓静, 王兵, 孙敬勇, 孙捷. 对氨基苯甲脒亚胺基甲酸正己酯盐酸盐的合成[J]. 化学研究, 2016, 27(5): 636-639.

[7] 张慧丽. 苯甲偕胺肟的合成与性能研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2014.

[8] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评: 《分析样品制备》 [J]. 微波化学, 2018, 2(1): 7-14. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21002

[9] 创刊词. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志, 敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001

[10] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 15-21. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11004

[11] 韩谢, 杨萱平, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射和超声波催化有机合成实验[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 1-6. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21001

Cinnamaldehyde Extracted from Cinnamon with Microwave Irradiation

Junjun Zhang[1,2], Yuting Bai[1], Menglei Fu[2,3], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,4]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Food and Drug College, Zhejiang Ocean University, Zhoushan Zhejiang
[4]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: Cinnamaldehyde is an important food spice, medical and health care product, and chemical raw material. The conventional extraction and separation methods of cinnamaldehyde are mainly soxhlet extraction method and ultrasonic extraction method. In this paper, cinnamaldehyde was extracted from cinnamon bark by microwave extraction and microwave hydrate distillation separation. The experiment result shows that the microwave method adopted in this paper not only has high production rate, but also saves time, efficiency and environmental protection. The study is a useful attempt to extract organic matter from green plants in the field of applied biology. It has important practical and theoretical significance.

Keywords: Cinnamon Bark, Cinnamaldehyde, Microwave Extraction, Microwave Hydrate Distillation Separation

微波法提取分离肉桂醛

张军军[1,2]，白育庭[1]，付梦蕾[2,3]，邵开元[2]，胡文祥[2,4]

[1]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]浙江海洋大学食品与医药学院，浙江 舟山
[4]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：肉桂醛是一种重要的食品香料、医疗和保健药品以及化工原材料。常规的肉桂醛提取分离方法，主要采用索氏提取法和超声波提取法，分离主要采用水蒸气蒸馏法。本文采用微波提取法和微波水合物蒸馏分离法，从肉桂皮中提取分离肉桂醛。实验表明，本文所采用的微波方法不仅产率比较高，而且省时、高效和环保，具有重要的实践意义。

关键词：肉桂皮，肉桂醛，微波提取，微波水合物蒸馏分离

1. 引言

肉桂醛是国标(GB2076-2011)允许使用的食品香料，同时具有杀菌、消毒和防腐作用，特别是对真菌具有显著效果。此外，肉桂醛在抗溃疡、加强胃肠道运动方面也具有重要疗效，并且能够促进脂

肪分解、促进脂肪合成和加强胰岛素替换葡萄糖的性能，对防治糖尿病、抗病毒等都具有一定的功效。同时，能够抵抗流感病毒、抑制肿瘤的发生和诱变，以及在抗辐射、扩张血管和降低血压等方面都具有一定的作用[1] [2] [3]。

肉桂醛，可从相关植物中提取，也可用人工合成。不管是植物提取，还是人工合成，所获得的产物都是反式结构，目前常用的肉桂醛也是反式结构(见图 1)。

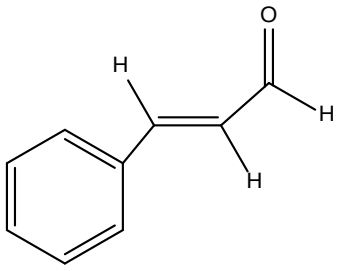


Figure 1. Molecular structure of cinnamaldehyde
图 1. 肉桂醛的分子结构

陈鸿等使用索氏提取法提取了 5 种常见樟属植物的精油，发现从樟树、猴樟、大叶桂、阴香及肉桂这 5 种植物中提取肉桂醛，其平均出油率仅有 0.32% [4] [5] [6] [7]。目前植物精油的提取主要采用索氏提取法和超声波提取法，分离则采用水蒸气蒸馏分离法。

本文拟采用微波提取法和微波水合物蒸馏分离法，从桂皮中提取肉桂醛，以期提高效率和改善肉桂醛提取分离工艺。

2. 微波提取肉桂醛实验

2.1. 实验材料

北京同仁堂购置的优质肉桂皮。

2.2. 主要实验仪器

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)、电子天平、固体粉碎机及实验玻璃仪器。

2.3. 主要化学试剂

95%乙醇、乙醚、无水硫酸钠、氯化钠饱和液、蒸馏水等，所用试剂均为分析纯(AR)。

2.4. 实验流程

肉桂皮——固体粉碎机粉碎成粉——95%乙醇微波提取——过滤——滤液浓缩——热水溶解——微波蒸馏——乙醚提取——减压蒸馏——肉桂醛。

2.5. 肉桂醛的提取实验

2.5.1. 生物材料的处理

取适量的肉桂皮，用固体粉碎机碾成粉末，分装于自封袋中备用。

2.5.2. 微波提取

称取肉桂皮粉末 200 g，置入 1000 ml 的三口烧瓶中，加入 95%乙醇 500 ml。然后将其置于 XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪中，开启电源开关，设置微波参数：温度为 90℃ (乙醇沸点 78.5℃)，功率为 600 W，时间为 T (见表 1)，设置恒定功率工作。然后，开启磁力搅拌，开始实验。提取一定时间后停止实验。

Table 1. Microwaves extraction of cinnamaldehyde yield
表 1. 微波提取肉桂醛产率

实验序号	时间 (min)	产物重量 (g)	产率 (%)
1	20	5.4	2.7
2	40	8.6	4.3
3	60	8.8	4.4

2.5.3. 过滤浓缩、乙醇回收

将上述提取液冷却后过滤，滤液于 50℃下减压浓缩至干。蒸馏出的乙醇回收，烧瓶中的残留物用约 800 ml 的热蒸馏水溶解，并转移到 1000 ml 的三口烧瓶中。

2.5.4. 微波水合物蒸馏

将上述含提取物的 1000 ml 的三口瓶再置入 XH-300UL 微波反应器中，并将反应器上方改成蒸馏装置。在功率 600 W 条件下，将微波加热方式设定成恒定功率。此时，蒸馏出白色浑浊液体，有淡黄色油滴经冷凝流入接收瓶中，蒸馏约 1 h 后，至蒸馏管内呈现清澈液体馏分即可停止蒸馏。

2.5.5. 分离

将上述蒸馏出来的液体，用 300 ml 乙醚萃取 3 次，合并乙醚提取液，用饱和氯化钠洗涤 1 次，分离后的有机相，加入无水硫酸钠干燥过夜。过滤后，滤液常压蒸馏，回收乙醚。残留物用水泵减压蒸馏，收集 150℃~155℃ (60~100 mmHg)的馏分，获得淡黄色透明的液体，折光率：1.6209。

3. 微波提取结果分析

3.1. 微波提取结果

减压蒸馏提取的有机物呈淡黄色，有肉桂皮的辛香味，几乎不溶于水，折光率 n_D^{20}：1.6209 (文献 n_D^{20}：1.6180~1.6230)，bp：150℃~155℃/60~100 mmHg (文献 bp：155℃/100 mmHg)。

3.2. 微波提取时间与产率

微波法从肉桂皮中提取肉桂醛，提取时间与产率见表 1。

微波提取肉桂醛时间以 40 min 为宜，延长这一时间不仅耗能大，而且对产率影响不大。

4. 肉桂醛及其衍生物的超声波合成

设计下列合成路线进行肉桂醛及其衍生物的超声波合成，如图 2 所示。

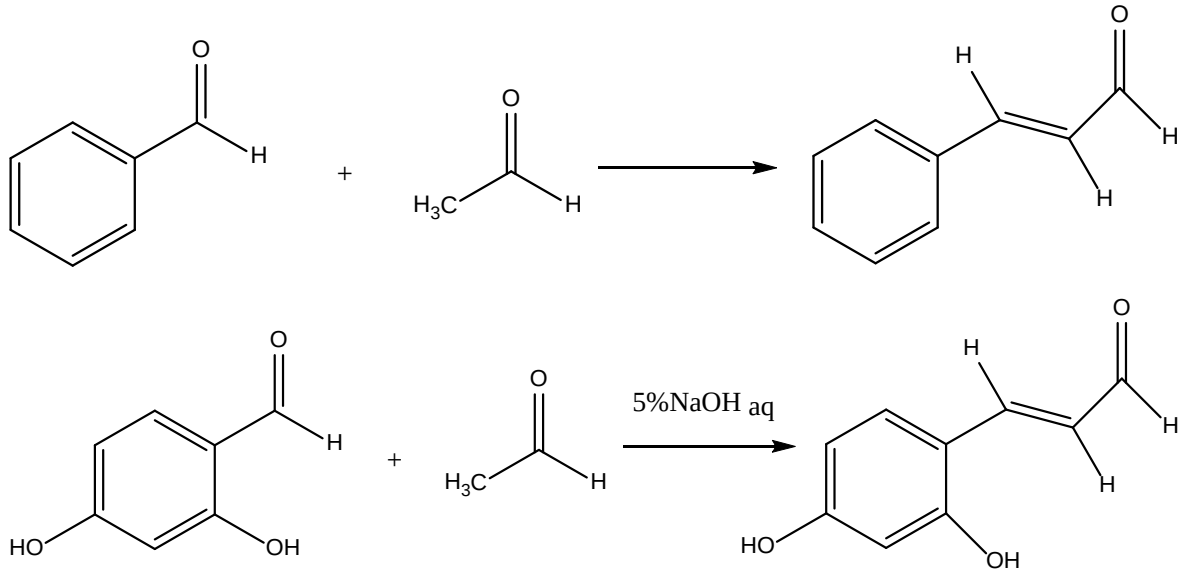


Figure 2. Synthesis routes of cinnamaldehyde and its derivatives
图 2. 肉桂醛及其衍生物的合成路线

5. 小结与展望

本文采用微波提取法和微波水合物蒸馏法提取分离肉桂醛，产率略高(常规的提取方法，如索氏提取器法产率为 4.0%)，工艺简单、省时、高效、环保，在实验过程除 95%乙醇和乙醚溶剂外，没有添加其它任何化学药品[8] [9] [10]，微波提取时间以 40 min 为宜，超过这一时间对产率影响不明显，而且增加能耗。特别是采用微波水合物蒸馏法，比常规的水蒸气蒸馏法，效率有所提高。

肉桂醛及其衍生物的超声波催化合成研究工作，提取和合成反应的条件优化，包括正交设计和均匀设计相关研究工作，尚在进一步进行中。

参考文献 (References)

[1] 北京师范大学生物系生物化学教研室. 基础生物化学实验[M]. 北京: 高等教育出版社, 1985.

[2] Anastas, P.T. and Warner, J.C. (1998) Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press, Oxford.

[3] 李艳, 戴芸. 综合性化学实验: 从肉桂皮中提取肉桂醛的研究[J]. 咸宁学院学报, 2010, 30(6): 87-88.

[4] 陈鸿, 梁国平, 沈宏伟. 5 种樟属植物叶片精油提取研究[J]. 宁夏农林科技, 2012, 53(4): 79-81.

[5] 田玉红, 李日南, 邹克兴. 蒸馏时间对肉桂油化学成分及加香效果的影响[J]. 北方园艺, 2011(5): 112-114.

[6] 黎贵卿, 陆顺忠, 江燕. 不同生长阶段肉桂叶中油细胞的形态及精油成分[J]. 广西林业科学, 2016, 45(1): 85-88.

[7] 姚杭村, 崔飞鹤, 王娟. 超声波法辅助提取肉桂醛的工艺研究[J]. 食品研究与开发, 2018(10): 56-61.

[8] 韩谢, 吴元欣, 邵开元, 胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 3-7. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11002

[9] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评:《分析样品制备》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 7-14. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21002

[10] 创刊词. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志, 敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001

Preparation and Performance Testing of Honeycomb XH-800X Microwave Digestion Workstation

Xuanping Yang[1,2], Zhaoxi Hu[1,2], Wenxiang Hu[2]

[1]Beijing Xianghu Science and Technology Development Co., Ltd., Beijing
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Abstract: Beijing Xianghu Science and Technology Development Co., Ltd. successfully developed the octahedron Honeycomb XH-800X microwave digestion workstation firstly in the world. Through the heating uniformity test and HFSS microwave simulation, our research results show that the uniformity is better than that of the traditional microwave digestion instrument.

Keywords: Microwave Digestion Workstation, Octahedron, Uniformity, Microwave Simulation, Digestion, Synthesis

Honeycomb XH-800X微波消解工作站研制及性能测试

杨萱平[1,2]，胡嬰玺[1,2]，胡文祥[2]

[1]北京祥鹄科技发展有限公司，北京
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京

摘　要：北京祥鹄科技发展有限公司在世界上首次成功研制了八面体结构的 Honeycomb XH-800X 微波消解工作站。通过加热均匀性测试实验和 HFSS 微波仿真模拟，结果表明：其均匀性好于传统结构的微波消解仪器。

关键词：微波消解工作站，八面体，均匀性，微波仿真，消解，合成

1. 引言

近二十年来，国内外微波化学的发展如火如荼、一日千里，不断取得新成就。各种新型微波仪器的研制也在加快进度，不断取得日新月异的进展。我单位仪器科研部不断研发新仪器，从单一微波化学仪器到组合微波化学仪器，从常压仪器到高压仪器，从间歇反应器到连续反应器，从单一传感器到多通道传感器等。最近，研发无人机式微波化学反应器，几何多面体反应器，单模微波反应器等，我们不忘初心，砥砺奋进，为发展祖国的微波化学事业、推动祖国微波化学民族产业科技进步贡献最大力量。

微波样品前处理技术是近年来发展较快的一种实验室样品前处理技术，主要用于待测样品进行消解和萃取处理，以便进行后续的分析测定。随着应用范围越来越广泛，人们对样品前处理设备的技术要求也在不断提高，尤为关注样品处理的有效性和设备的安全性。其中样品处理的有效性关键在于微波加热的均匀性要足够好，同时对反应温度和压力的控制要足够的精确；而设备的安全性主要体现在消解罐结构的科学设计以及仪器本身的一系列主、被动安全措施设置上。

2. Honeycomb XH-800X 微波消解工作站研制

为了克服传统微波消解仪加热均匀性较差、重复性较低的不足，北京祥鹄科技发展有限公司奋力攻关，终于成功研发了 Honeycomb XH-800X 微波消解工作站(见图 1、图 2) [1] [2]。该发明设计采用八面体微波谐振反射技术，并通过 HFSS 微波仿真技术对微波谐振腔体的电磁场分布均匀性进行研究分析优化，使微波加热均匀性仪器在行业占据领先地位。

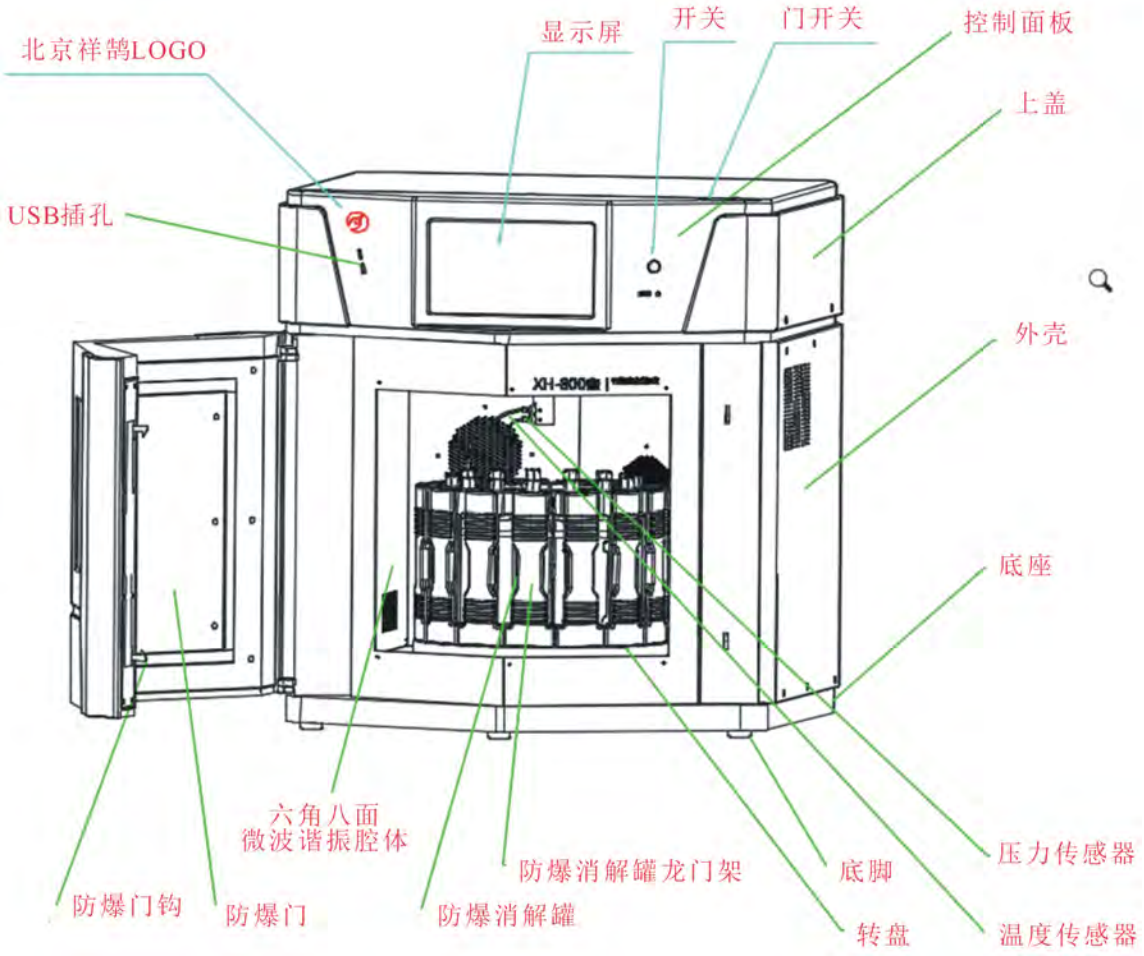


Figure 1. Honeycomb XH-800X microwave digestion workstation
图 1. Honeycomb XH-800X 微波消解工作站示意图

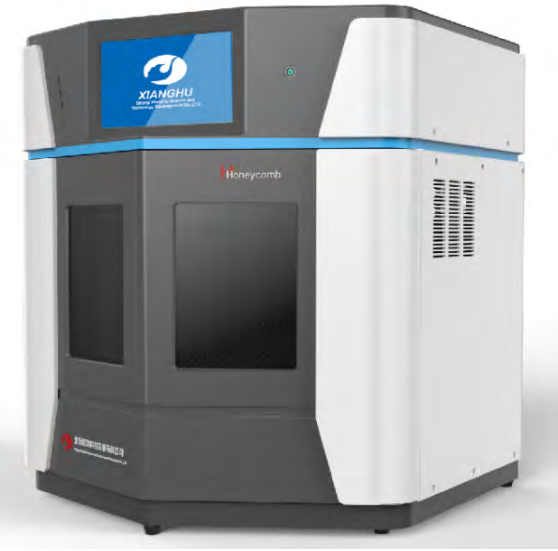


Figure 2. Honeycomb XH-800X microwave digestion workstation outline drawing
图 2. Honeycomb XH-800X 微波消解工作站外形图

祥鹄 Honeycomb XH-800X 微波消解工作站，有效避免在消解过程中，因微波加热不均匀导致的微波局部聚焦，使部分罐体温度过高漏气或融化；避免部分样品温度过低或过高，样品测试数据不准或测试失败。消解装置中的消解架，采用双臂龙门式锁紧结构；利用薄壁圆筒形压力容器应力分析理论指导优化消解罐设计，创新设计出自动泄压安全结构。主罐温、压测控采用整体加工无缝链接技术确保温、压测量的高精准度。

祥鹄 Honeycomb XH-800X 微波消解工作站，具有 68 L 大容量工业级高强度不锈钢腔体，具有安全可靠的理想温度、气体压力测控装置和红外、激光、影像实时测控安全装置。并且具有多重安全防护措施，可有效减少或避免在使用中产生压力失控消解罐炸损几率。

3. Honeycomb XH-800X 微波消解工作站加热均匀性测试

开发一款什么样的产品才具有市场竞争力，是摆在我司面前的主要问题，于是我们从市场调研入手寻求突破。我们调研了大量数据显示，在微波消解过程中，多样品消解是发展趋势，多样品消解具有效率高成本低等优势，加热均匀性是决定样品加热均匀的核心指标，加热均匀性过低是导致微波局部聚焦使部分罐体温度过高漏气或融化、部分样品温度过低或过高、样品测试数据不准或测试失败的主要原因。

因此，我们首先决定在微波加热均匀性方面寻求突破点，经过数年的探索在多种形状微波谐振腔体测试研究后，发现八面体微波谐振腔体是理想的微波谐振腔体，八面体腔体微波加热均匀性与行业

微波消解仪的加热均匀对比，测试数据显示八面体腔体加热均匀性大大提高。

3.1. 六边形微波谐振腔体加热均匀性测试

国家标准加热均匀性要求 ≥70%，八面体腔体(见图 3)实际加热均匀性 81.7% (见表 1)，高出国家标准 **11.7** 个百分点。

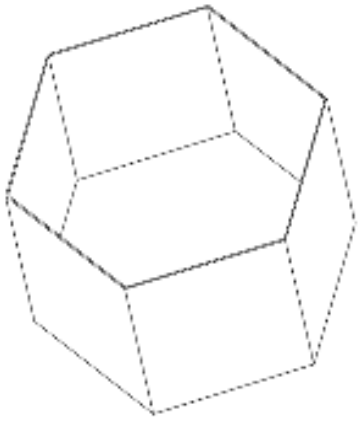


Figure 3. Schematic diagram of hexagonal microwave resonant cavity
图 3. 六边形微波谐振腔体示意图

Table 1. Results of microwave heating uniformity test for hexagonal microwave cavity
表 1. 六边形微波谐振腔体微波加热均匀性测试结果

Vin	T	T_1	T_2	T	Load	Pin	Iin	Pout	效率	
(V)	(℃)	(℃)	(℃)	(s)	(ml)	(W)	(A)	(W)	(%)	
220	19.6	10	16.9	21	1000	2000		1347.4	67.4%	
加热均匀性；时间 t = 50000 ÷ Pout					37	秒				
	第一次					第二次				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
开始温度	19	19.2	19.2	19.2	19.2	19	19.1	19.2	19.1	19
结束温度	41.5	44.8	43	43.3	43	39.8	45.5	42	41.8	42
温升	22.5	25.6	23.8	24.1	23.8	20.8	26.4	22.8	22.7	23
各点平均温升							加热均匀性(%)		结论	
1	2	3	4	5						
21.7	26.0	23.3	23.4	23.4						
平均温升		最大温升			最小温升		**81.7%**		合格	
23.6		26.0			21.7					

3.2. 加热均匀性测试结果

结果表明：在六边形腔体材质与矩形腔体材料均为不锈钢材料、测试环境、测试方法等同条件下，测试数据表明，六边形腔体加热均匀性比矩形腔体加热均匀性高。

4. HFSS 微波仿真技术

运用高频结构模拟程序(HFSS: high-frequency structure simulator)，对 Honeycomb XH-800X 腔体双端口馈入仿真(见图 4~6)，结果如下。

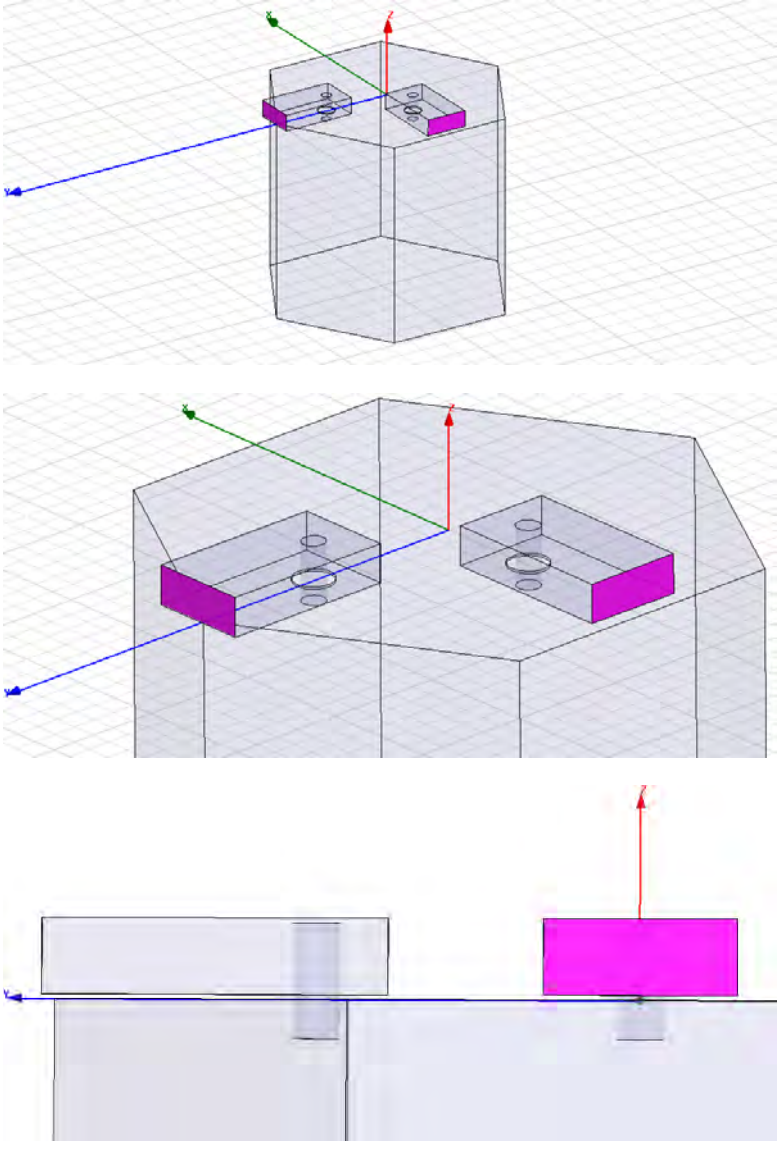


Figure 4. Simulation model diagram
图 4. 仿真模型图

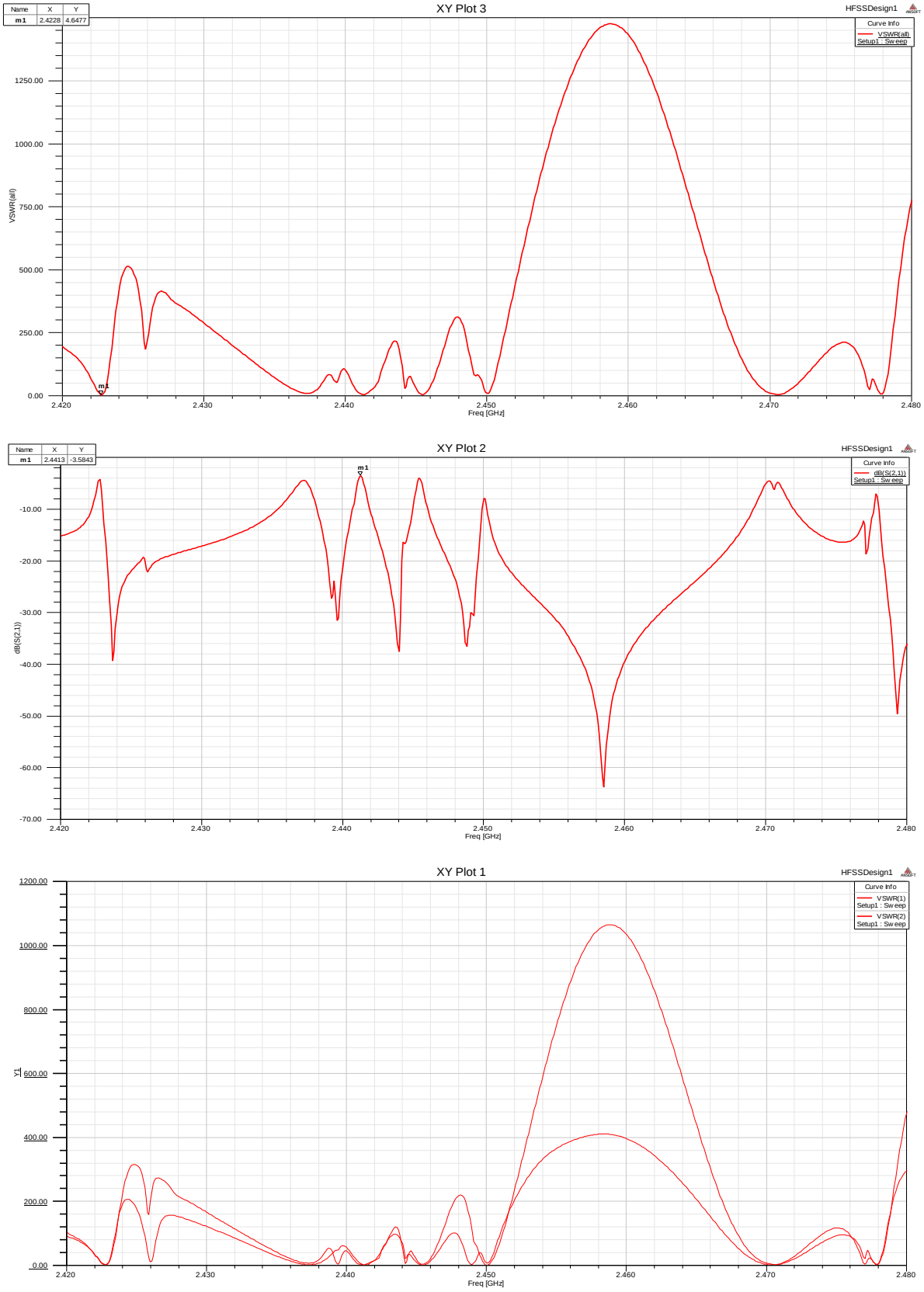


Figure 5. Dual port VSWR curve
图 5. 双端口驻波比曲线

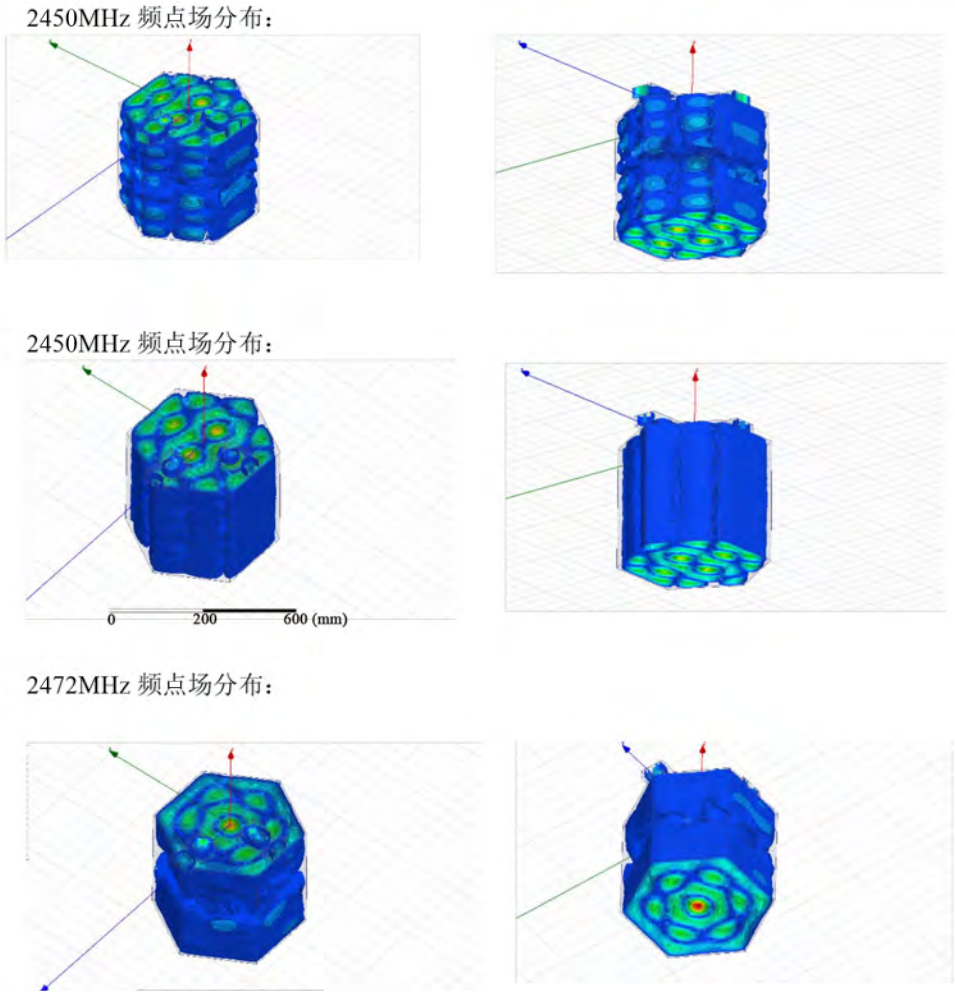


Figure 6. Frequency field distribution
图 6. 频点场分布

4.1. 仿真模型

腔体 60 L：高 × 六边形边长 = 410 mm × 253.38 mm；

耦合方式：双端口馈入，矩形波导同轴馈入；

输入波导：86 mm × 33 mm；

耦合孔尺寸：直径 34.4 mm，厚度 2 mm；

耦合孔内杆：直径 20 mm，长度 50 mm。

4.2. 仿真结果

双端口驻波比之和最小值 4.6 (2423 MHz)。

4.3. 仿真结论

可在不同频点激励起不同的模式，获得较低的驻波比，均匀性较好，重负载时工作较好。

5. 结语

隆重推出 Honeycomb 系列 XH-800X 型微波消解工作站，是北京祥鹄科技发展有限公司经过多年深入发掘用户需求，研究国内外先进的微波消解技术，结合中国样品前处理行业趋势与用户体验，创新研发的一款具有自主知识产权的微波消解工作站[1] [2]，其最大创新亮点为 68 L 正六棱柱工业腔体，全奥氏体不锈钢制作，多层特氟龙耐腐蚀喷涂，120˚角门金刚造型，双磁控管双端口垂直布列，矩形波导同轴馈入，多边反射微波均匀加热等。同时仪器配有 10 英寸超大彩电电容触摸屏，激光识别转盘和消解罐位置，红外监控全罐温度，超温报警；实时监视反应过程；温度、压力、功率曲线实时在线显示。

八面体(六边形)的设计经数亿次模拟仿真，确保微波能量均匀集中在消解罐所在的范围区间内，有效提升了样品消解的重复性和一致性，整机在安全性和实用性上大大提高。用户可根据样品的性质和实验的要求一键选择：① 温压双控、② 压力控制、③ 温度控制方式。多层防护门、电动、机械双重门锁保证实验更安全。框架式消解罐，内外双层结构，自动泄压装置，无需耗材。智能操作系统可轻松回放任意一秒的实验数据，观察微小的参数变化，更精确地控制微波化学反应进程，可以有效地设计、对比实验方法。

本文对六边形和矩形的微波谐振腔体微波加热均匀性进行了测试，结果表明：六边形的均匀性好于矩形的。仿真结果也表明：六边形微波谐振腔体可在不同频点激励起不同的模式，获得较低的驻波比，均匀性较好。

我们京东祥鹄微波化学联合实验室运用 Honeycomb XH-800X 微波消解工作站，进行消解实验和合成实验，均取得了满意结果。该仪器的问世，必将获得广大用户的青睐，在相关领域获得广泛应用，为推动我国民族微波化学产业的科技进步不断做出新贡献。

致　谢

感谢北京祥鹄科技发展有限公司微波化学仪器科研部全体同仁和北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室的研究生们的大力支持！

参考文献 (References)

[1] 杨萱平, 胡文祥, 傅文杰, 黎晓云, 杨新伟, 胡罂玺. 一种基于微波加热的装置[P]. 中国实用新型专利 ZL201721280009.8.

[2] 杨萱平, 胡文祥, 傅文杰, 黎晓云, 杨新伟, 胡罂玺. 一种基于微波加热的装置[P].中国发明专利 CN201710938347.4.

Extraction of Resveratrol from Peanut Bud with Combining Microwave Irradiation and Ultrasonic Wave

Ning Qin[1,2], Qing Min[1], Mixia Ma[2,3], Junjun Zhang[1,2], Yuting Bai[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,3,4]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space, Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[4]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, Resveratrol plant extract was extracted from Peanut buds by the combination extraction method of microwave irradiation and ultrasonic wave, and the content of resveratrol was determined by HPLC. Based on the constant microwave power of 600 W and ultrasonic wave power of 1500 W, the main and secondary influencing factors of ethanol concentration, action time and extraction temperature were investigated through the orthogonal test of L_{16} (4^3). The results show that the combination of microwave irradiation and ultrasonic wave has high efficiency in extracting resveratrol from peanut buds. With the extraction method combined microwave irradiation and ultrasonic wave, the ethanol concentration is the main influencing factor, then the extraction temperature, and finally the action time. The optimal extraction process is 40% ethanol of the extract solvent, 3 min of the action time, and 65˚C of the extracting temperature.

Keywords: Peanut Bud, Resveratrol, Extraction with Microwave Irradiation, Ultrasonic Waves Extraction, Orthogonal Test, HPLC

花生芽中白藜芦醇的微波和超声波组合提取研究

秦　宁[1,2]，闵　清[1]，马密霞[2,3]，张军军[1,2]，白育庭[1]，邵开元[2]，胡文祥[2,3,4]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]武汉工程大学，湖北　武汉
[4]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文采用微波和超声波组合法从花生芽中提取白藜芦醇浸膏，并以 HPLC 法测定所得到的浸膏中白藜芦醇含量。在恒定微波功率 600 W 和超声波功率 1500 W 基础上，通过 L_{16} (4^3)正交试验，考察了乙醇浓度、作用时间和提取温度三个因素对提取效果的影响。优选花生芽在微波和超声波组合作用条件下的最佳提取工艺，并考察该提取法提取白藜芦醇的效果。研究结果表明，微波和超声波组合作用对于花生芽中提取白藜芦醇具有较高的效率。采用这种组合作用的提取方法，乙醇浓度为主要影响因素，然后是提取温度，最后是作用时间。最优的提取工艺是提取溶剂为 40%乙醇、微波和超声波作用时间为 3 min 和提取温度为 65℃。

关键词：花生芽，白藜芦醇，微波提取，超声波提取，正交试验，HPLC

1. 前言

花生芽是花生种子发芽后在一定时间内长成的以子叶和茎为主的一种具有丰富营养的可食用植物，也称长寿芽。其中含有丰富的维生素、钾、钙、铁、锌等矿物质及人体所需的各种氨基酸和微量元素。花生芽中生物活性物质含量最高的是一种叫做白藜芦醇的化学物质，有研究发现花生芽中的白藜芦醇含量比花生种子高 100 倍。据有关报道，白藜芦醇具有一定的抗衰老、抗癌、抗疲劳、助消化、降血脂、排毒养颜等综合食疗保健功效[1] [2] [3]。但白藜芦醇对于健康的实际作用效能，目前还缺乏足够的证据。然而白藜芦醇作为一种多羟基芪类物质，是天然的抗氧化剂。这类物质具有抗氧化、抗自由基作用功能。它主要通过清除或抑制自由基生成，抑制脂质过氧化、调节抗氧化相关酶活性等机制发挥抗氧化作用。

白藜芦醇(resveratrol, Res)是具有芪类结构的一种非黄酮类多酚化合物，又称为芪三酚，化学名称为：(E)-3,5,4’-三羟基二苯乙烯(见图 1)。本品为无色针状结晶，难溶于水，易溶于乙醚、氯仿、乙醇等有机溶剂[4]。综合考虑到实验操作的安全性与所用试剂的经济性，选择含水乙醇为提取溶剂为宜。白藜芦醇在碱性(pH > 10 时)和光照条件下，稳定性较差。即使是在避光条件下，高纯度白藜芦醇的乙醇溶液也仅能稳定数天。因此，在进行白藜芦醇含量分析时，对照品溶液和样品溶液要求随用随配。

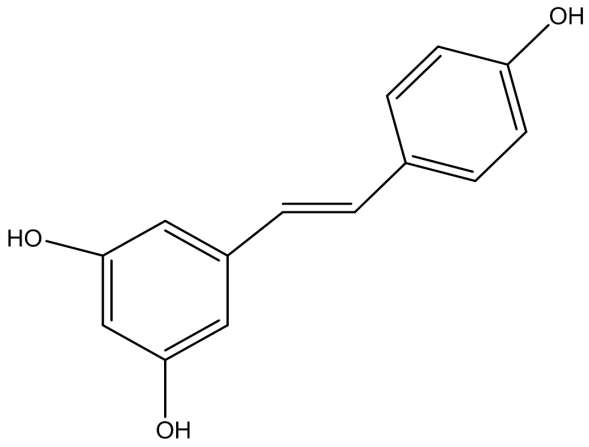


Figure 1. The molecular structure of 5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl) ethenyl] benzene-1,3-diol (resveratrol)
图 1. (E)-5-[2-(4-羟苯基)-乙烯基]-1,3-苯二酚(白藜芦醇)的分子结构

许多植物中都包含有天然的白藜芦醇，主要存在于葡萄、虎杖、花生、桑椹等植物中。植物中白藜芦醇主要以反式结构形式存在。研究表明，反式异构体的生理活性强于顺式异构体。

目前，白藜芦醇提取方法主要有溶剂提取法(醇提法、水提法、薄层色谱法、超声波辅助提取法、微波辅助提取法等)、酶提取法(复合酶：纤维素酶 + 阿魏酸酯酶)、超临界流体萃取法三类。

在参考文献的基础上[5] [6]，本文结合北京祥鹄科技发展有限公司的 XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪，采用超声波与微波组合方法从花生芽中分离提取白藜芦醇。通过 L_{16} (4^3)正交试验，优选花生芽的最佳提取工艺，并考察超声波和微波组合提取法提取白藜芦醇的效果。

2. 仪器与试剂

2.1. 仪器

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)，旋转蒸发器 RE-52 (上海亚荣生化仪器厂)，RIGOL L-3000 高效液相色谱仪(北京普源精电科技有限公司)，RIGOL 高压恒流泵，紫外可变波长检测器，Ultra 色谱工作站，KQ-5200 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)，恒温磁力搅拌器，HG-9076A 型温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)，电子天平，异形三口瓶(250 ml)，量筒，烧杯，酒精计等。

2.2. 试剂与药材

无水乙醇，95%乙醇，乙腈，甲醇(以上试剂均为分析纯)，双蒸水，蒸馏水，花生芽(批号：20180401，湖南长沙)等。

3. 提取方法与结果

3.1. 花生芽的预处理

本实验购买到的花生芽是冷藏的鲜品，因含有大量的水分，因此首先对其进行解冻干燥。从冰箱中取出花生芽，放入 2000 ml 加有水的烧杯中，清洗干净后，放入鼓风干燥箱中，于 60℃条件下烘 24 h，烘干后，粉碎，过 60 目筛，得花生芽粉，装袋记录批号(20180405)。

3.2. 花生芽中白藜芦醇提取的正交试验

3.2.1. 实验步骤

本实验考察了提取溶剂[7]乙醇的浓度(A)、反应时间(B)和反应温度(C)三个因素在四个水平上对花生芽中白藜芦醇提取效果的影响。具体实验操作为：称取花生芽粉(批号：20180405) 3.0 g 于 250 ml 的异形三口瓶中，加入相应浓度的含水乙醇 100 ml，搅拌均匀后，室温静置 20 min，然后在 XH-300UL

电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪中，设置微波恒定功率为 600 W，超声波恒定功率为 1500 W，提取温度和提取时间按照正交表进行[8] [9] [10]。因素水平表见表 1，正交试验结果表见表 2。

Table 1. Table of factors for the extraction of resveratrol in peanut buds
表 1. 花生芽中白藜芦醇提取的因素水平表

水平	因素		
	乙醇浓度 A (%)	提取时间 B (min)	提取温度 C (℃)
1	40	3.0	65
2	50	3.5	70
3	60	4.0	75
4	70	4.5	80

Table 2. Orthogonal test results of resveratrol extraction from peanut buds
表 2. 花生芽中白藜芦醇提取的正交试验结果

试验号	因素			浸膏重量(g)	浸膏得率(%)	浸膏得率评分	白藜芦醇含量(%)	白藜芦醇含量评分	综合评分
	A	B	C						
1	1	1	1	0.90	30.00	22.64	0.4977	60.00	82.64
2	1	2	2	1.59	53.00	40.00	0.2932	35.35	75.35
3	1	3	3	0.76	25.33	19.12	0.2819	33.98	53.10
4	1	4	4	0.97	32.33	24.40	0.0378	4.56	28.96
5	2	1	2	0.87	29.00	21.89	0.0328	3.95	25.84
6	2	2	1	0.80	26.67	20.13	0.0225	2.71	22.84
7	2	3	4	1.25	41.67	31.45	0.0348	4.20	35.64
8	2	4	3	1.26	42.00	31.70	0.0076	0.92	32.61
9	3	1	3	1.33	44.33	33.46	0.0259	3.12	36.58
10	3	2	4	1.12	37.33	28.18	0.0060	0.72	28.90
11	3	3	1	1.03	34.33	25.91	0.0486	5.86	31.77
12	3	4	2	1.00	33.33	25.16	0.0247	2.98	28.13
13	4	1	4	1.06	35.33	26.67	0.0281	3.39	30.05
14	4	2	3	0.68	22.67	17.11	0.0900	10.85	27.96
15	4	3	2	0.97	32.33	24.40	0.0193	2.33	26.73
16	4	4	1	0.95	31.67	23.90	0.0860	10.37	34.27
K_1	60.01	43.78	42.88						
K_2	29.23	38.76	22.29						
K_3	31.35	36.81	37.56						
K_4	29.75	30.99	30.89						
R	30.78	12.79	20.59						

3.2.2. 浸膏得率

以含水乙醇为提取溶剂，从花生芽中提取到的药液，用减压抽滤得到滤液，将滤液用旋转蒸发仪回收溶剂，浓缩至适量的药液，倒入干燥至恒重的蒸发皿中，置水浴锅上蒸干后，放冷，称量记录数据。得到的每份浸膏重占每份原药材总重的百分率即为浸膏得率。公式为：浸膏得率 = (每份浸膏重/每份花生芽粉重) × 100%。

3.2.3. 白藜芦醇含量测定的色谱条件

色谱分析柱：迪马 C18 (250 × 4.6 mm, 5 μm)；流动相：乙腈–水，紫外检测波长：315 nm；流速：1 mL/min；柱温为 30℃，采集时间为 20 min，梯度洗脱如表 3 所示[11] [12]。

Table 3. Gradient elution table
表 3. 梯度洗脱表

时间(min)	乙腈(%)	水(%)	总流速(mL/min)
0	28	72	1.0
7	72	28	1.0
9	72	28	1.0
20	28	72	1.0

3.2.4. 花生芽中提取白藜芦醇的评分

在从花生芽中提取白藜芦醇的工艺优选中，对正交试验中的 2 个评价指标采用综合评分法进行数据分析。浸膏内除了含有白藜芦醇外，还含有其它多种有一定药理作用的化学成分，但以白藜芦醇的药效作用研究最为明确可靠。因此本实验设定花生芽的浸膏得率和白藜芦醇含量 2 个评价指标，并评估了两个指标对于本文的重要性，拟设定它们的权重系数分别为 0.4 和 0.6。

综合评分计算公式：

$$Y=\sum_{i=1}^{n}\left[\alpha_i X_i / Max\left(X_i\right)\right]$$

Y 为综合评分值；n 为试验评价指标项数；α_i 为某项试验评价指标的评分权重，其中 $\sum_{i=1}^{n}\alpha_i=1$；X_i 为某项试验评价指标值，$Max(X_i)$为某项最大试验评价指标值。

文中，$n = 2$，浸膏权重 $\alpha_1 = 0.4$，含量权重 $\alpha_2 = 0.6$；X_1 = 浸膏得率，X_2 = 白藜芦醇含量。最大浸膏得率 $Max(X_1) = 53.00$；最大含量 $Max(X_2) = 0.4977$。

试验结果：由以上正交试验结果表可以得到影响花生芽提取得到浸膏和从花生芽中提取得到的白藜芦醇含量的综合评分大小的因素间关系为：A > C > B，最优组合为：$A_1B_1C_1$。由此可知，提取溶剂乙醇浓度对花生芽提取评分的大小有显著影响，其次是提取温度对提取结果的影响较大，提取时间对

提取评分的影响较小，用直观分析的方法根据影响的主次因素得出花生芽的最佳的提取工艺为：$A_1B_1C_1$，为正交试验 1 号，即 40%乙醇为提取溶剂、提取时间为 3 min，提取温度为 65℃。

4. 讨论

在植物中，一般具有生物活性的物质常常是被包裹在细胞或液泡内。细胞壁主要是由许多纤维构成的，而细胞膜则镶嵌有蛋白质的磷脂，通常情况下破壁和破膜都比较困难[13]。微波场是一种高频交互磁场电场，具有很强的穿透性，可以瞬间致使细胞壁纤维变形，细胞发生破裂，使得包裹在细胞内的有效成分溶出。另一方面，在微波辐射下，细胞膜中的蛋白质分子被极化，迅速吸收微波能升温变性，蛋白质化学结构遭受到破坏，引起细胞膜破裂，导致膜内有效成分破膜溶出[14]。因此，微波辐射具有快速破壁和破膜功能，微波提取植物中的有效成份[15]就是利用了这种“细胞破壁理论”。

超声波的提取原理主要是利用超声波的机械作用和空化作用性质。超声波作用于植物组织，可以促进组织中的物质做剧烈的强迫运动，产生了一种单向力，可以促使物质之间的扩散、传递等作用；另一方面超声波作用于细胞及其胞内的有效成分，瞬间产生大量小气泡，使得细胞膜和液泡局部出现拉应力，这种强大的拉应力把液体“撕开”成一空洞，即空化作用，导致破壁破膜。因此，超声波提取植物中的有效成分具有保持有效成分性质、高效、快速等优点[16]。

微波和超声波共同作用下，既加速了细胞壁和细胞膜破裂又可将膜内的有效成分迅速地扩散并溶解于提取溶剂中。因此，一般情况下，只要功率的大小合适，在微波和超声波共同作用下，将会导致细胞完全破裂，可一次性完成提取任务，不必像单纯热效应那样需要多次提取，或者采用索氏提取器长时间的连续提取，从而，大大地提高了植物提取效率，而且简便、快速、节省提取剂用量，比加热回流提取 100 min [13]节省时间 33 倍。

5. 结论

在恒定微波功率 600 W 和超声波功率 1500 W 条件下，从花生芽中提取白藜芦醇的效率主要影响因素是提取液乙醇的浓度，其次是提取温度，最后是提取时间。实验结果表明，40%乙醇为提取溶剂、提取时间为 3 min，提取温度为 65℃，是最佳的提取工艺条件。

本研究通过正交试验设计和综合评分法优选出的花生芽中微波超声波组合提取白藜芦醇的工艺，具有快速、高效、简便易行，且稳定可靠的特点，可以为进一步研究开发花生芽中的白藜芦醇提供参考价值。

参考文献 (References)

[1] 张俊, 郜海燕, 葛林梅, 等. 花生根、茎中白藜芦醇含量影响因素[J]. 农业工程学报, 2009(S1): 251-254.

[2] 于丽娜, 张初署, 毕洁, 等. 不同花生品种制作花生芽及营养成分分析[J]. 食品工业科技, 2017, 38(14): 304-309.

[3] 单辉君, 张名位, 张瑞芬, 等. 花生根中白藜芦醇提取工艺的优化[J]. 农业机械学报, 2008, 39(2): 93-97.

[4] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 等. 白藜芦醇研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.

[5] 吴艳敏. 微波辅助提取葡萄籽中白藜芦醇的研究[J]. 黑龙江科技信息, 2008(5): 9.

[6] 陶志杰, 王改玲, 项蕊, 等. 花生芽茎白藜芦醇的酶解辅助提取工艺[J]. 蚌埠学院学报, 2018, 7(2): 14-18.

[7] 李婷, 李胜, 张青松, 等. 酶法提取葡萄皮渣中白藜芦醇工艺研究[J]. 食品科学, 2008, 29(12): 194-197.

[8] 陈琼玲, 刘红芝, 刘丽, 等. 高压-微波法提取花生根中白藜芦醇[J]. 食品科学, 2013, 34(20): 43-48.

[9] 谭属琼, 谢勇武. 超声波辅助酶法优选花生芽中白藜芦醇提取工艺[J]. 贵州师范大学学报(自然科学版), 2016, 34(4): 68-74.

[10] 刘仁旺, 滕增辉, 张邦乐, 等. 虎杖中白藜芦醇和白藜芦醇苷的提取及含量测定[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(3): 197-199.

[11] 周春山, 向海艳, 肖建波, 等. 高效液相色谱法测定虎杖中白藜芦醇及其苷的含量[J]. 药物分析杂志, 2005(5): 534-536.

[12] 王利敏, 刘兵兵. 高效液相色谱法测定复方虎杖紫草油中虎杖苷和白藜芦醇的含量[J]. 海峡药学, 2011, 23(12): 79-81.

[13] 周慧恒. 花生芽白藜芦醇减压热回流提取及薄层分析[J]. 饮料工业, 2017, 20(1): 13-16.

[14] 喻博伦, 黄莉, 邱西克, 等. 花生种子白藜芦醇含量 QTL 定位分析[J]. 中国油料作物学报, 2018, 40(1): 35-41.

[15] 韩谢, 吴元欣, 邵开元, 胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 3-7. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11002

[16] 刘婷, 欧阳梦云, 王燕, 等. 刺葡萄酒渣中白藜芦醇的超声辅助提取工艺优化[J]. 食品与机械, 2014, 30(6): 160-164.

Application of Microwave Chemical Technology in Wastewater Treatment

Junjun Zhang[1,2], Yuting Bai[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,3]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: The application and research status of microwave chemical technology in the field of wastewater degradation are reviewed. Some problems in the treatment methods and applications of different wastewaters were discussed, and their development was prospected in this field. In this paper, the combined use of microwave technology and some new technologies is analyzed. From the point of view of degradation efficiency, the combination of microwave technology and some new wastewater treatment technologies has opened up a new way to deal with the refractory organic wastewater.

Keywords: Microwave, Chemical Process, Wastewater Treatment

微波化学技术在废水处理中的应用

张军军[1,2]，白育庭[1]，邵开元[2]，胡文祥[2,3]

[1]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文对微波化学技术在废水降解领域的应用和研究状况进行了综述，讨论了不同废水的处理方法及应用中存在的一些问题，并对其在该领域的发展前景进行了展望。文章对微波技术与一些新技术联用做了分析，从降解效率的角度看，微波技术与一些废水处理新技术联用开辟了处理难降解有机废水的新途径。

关键词：微波，化学工艺，废水处理

1. 引言

微波化学技术是一种极具发展前景的污染物处理技术，随着微波化学技术的广泛应用，环境微波化学技术逐渐成为一门新兴的交叉科学[1]。微波技术早已成功地用于食品加工、有机合成、中草药提取、无机工艺、环境保护和分析检测等领域[2]。微波处理技术有节约能源和时间、反应迅速、操作简便、无滞后效应和无需加热介质等优点[3] [4]，具有广阔的应用前景和发展潜力。

微波是一种介于红外辐射和无线电波之间的电磁波谱，频率为 0.3~300 GHz，波长范围在 1 mm~100 cm，具有穿透性强、热惯性小和选择性加热等特点。因此，在化学领域具有潜在的应用价值，微波参与的化学反应速度快、收率高、污染小。近年来，国内外对微波诱导氧化技术在环境工程中的运用展开了广泛的研究，微波技术用于废水[5]、废渣[6]、和废气的治理，取得了很好的效果。

本文以废水处理作为研究出发点，对微波技术在各类废水处理的应用进行简要综述，讨论了微波技术在废水处理领域的研究发展趋势。

2. 废水种类及分类处理

2.1. 电镀废水

2.1.1. 电镀废水有机污染物的产生

电镀废水有机污染物主要与产品类型以及生产工艺具有重大的联系，产品在电镀前，往往需要进行表面装饰，如：滚光、抛光、压花等，而且需要经历除油、除蜡、酸洗活化等处理工序，因此，电镀废水中往往含有大量的阴离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂、其他性质的助剂等[7]，而且这些物质自身就携带有高分子有机污染物，除此之外，在整个生产过程中，产品表面的蜡或者油污容易进入工作母液，从而形成大量有机污染物，增加处理难度。

2.1.2. 微波化学工艺处理电镀废水

主要为：1) 污泥通过自流的方式，进入到污泥浓缩罐中，这样，便可以有效的降低污泥含水量，在控制污泥含水量的基础上，利用泵压入板框压滤机对浓缩后的污泥进行压滤脱水，形成干泥，并且将压滤后的干泥进行无害化处理，并且外运，将剩余的压滤液反置到调节池中。2) 在调节池反应中，有效的分析各种污染物的去除方法，可以执行的操作为：在添加剂与微波的共同作用下，电镀废水中的污染物产生剧烈的催化作用及物理化学反应，整个反应过程中，能够将电镀废水中的污染物转化为不可溶物质或者转化为气体，从而有效的与水分离；另外，在添加剂与微波的共同作用下，电镀废水中的大分子能够有效的被分解为小分子，并且能够快速的与添加剂结合，形成沉絮体进行沉淀，与水分离；除此之外，在添加剂与微波的共同作用下氨能够有效的转化为氨气，快速的逸出，金属离子液可以直接与添加剂融合，快速的形成沉絮体进行沉淀，与水分离，另外，能够有效的将磷转化为不可溶磷酸盐，形成沉絮体进行沉淀，与水分离，这些均可以有效的实现电镀废水污染物的去除，提升出水质量，达到微波化学工艺处理电镀废水的有效且安全的目的[8]。

2.2. 染料废水

染料废水由于组分复杂、浓度高、色度大，加之染料向抗光解、抗氧化、抗生物降解方向发展，使得染料废水处理难度增大。雅格素蓝(BF.BR)是一种兴型中温型活性染料，含有乙烯砜和一氯均三嗪两个活性基团，具有较高的固色率和染料重现性。

经实验证明以改性活性炭纤维为催化剂的微波诱导氧化工艺(MIOP)可以有效地处理雅格素蓝模拟废水，该工艺具有处理速度快、处理效率高、操作方便、设备简单等优点；经亚铁改性的活性炭纤维能够明显提高 MIOP 的处理效果。0.59 改性活性炭纤维加入 50 raL 浓度为 300 mg/L 的染料废水中。在微波功率为 400 W，辐照时间为 2.5 min 后染料废水的脱色率可达 97.9%以上，而采用未改性活性炭纤维的脱色率仅为 38%；微波诱导氧化、催化剂常温振荡吸附和单纯微波辐照三种处理方法对雅格素蓝废水的处理效果对比表明，在相同条件下，单纯微波辐照并不能破坏废水中的任何有机污染物：活性炭纤维的改性不仅能够提高其对染料废水的吸附能力，还能提高其对微波的吸收能力，使其在微波场中形成更多的热点。微波诱导氧化过程是活性炭纤维的吸附和微波诱导氧化协同作用的结果[9][10]。

2.3. 船舶生活污水

2.3.1. 微波化学生活污水处理技术在船舶上应用的适应性分析

目前船舶生活污水处理技术的现状及存在的问题船舶的生活环境较为特殊，人数相对较少，生活污水排泄周期比较短，水质和水量不够稳定，使船舶生活污水污染负荷较高，同时生活污水处理设备的运行时间受船舶类型、航行时间和航线的影响很大。国内外船舶生活污水处理技术中，比较常见方法的有物理化学法、电化学法、生化法。三种方法各有优缺点。目前，生化法投资省、运行费用低，在船舶上应用最为广泛，其中以活性污泥–生物接触氧化重力沉淀为代表技术。但活性污泥法存在细菌培养时间长、不可间断使用、投药费用较高、装置体积相对较大等诸多缺陷[11]。

2.3.2. 微波化学生活污水处理技术在船舶上应用的可行性

该设备对水质的适应性强，处理效率高。微波能进行活水处理，适应性强，处理率高，特别对水中 NH_3-N、SS、COD、BOD_5、P、石油类、动植物油、细菌总数，有很高的去除率，尤其对污水中难降解有机物的高浓度、高浊度、高色度去除率达到 90%以上，其处理出水可达到回用水水质标准和地面 III 类水。设备的污水处理核心部件是微波反应器，微波反应器在污水处理时对污水的运动状态无特殊要求，使整套标准系统受船舶的运动效应很小。与活性污泥法相比，微波化学处理生活污水的流

程时间较传统方法大大的缩短，整个流程时间为 45 分钟。由于该工艺的特殊性，在运行中可以实现即开即停，停机重新启动并不需要特殊维护，且污水处理进程不受周围环境温度和原污水污染物浓度影响，不受水温与水质的影响，抗冲击力强，能够在来水水质变化较大的情况下达到处理要求，根据此特点在船舶上可以设置更小的污水收集柜，节省更多空间，大大缩小整套系统的占地面积。相对于其他污水处理设备，该设备运行费用低，且杀菌灭藻能力强，自动化程度高，操作简单；微波技术成熟，设备稳定可靠，维修简单，利于船舶使用和维护管理。

3. 微波单独处理有机废水

3.1. 微波直接辐照降解有机废水

采用微波直接辐照待降解的有机废水不需要额外的试剂，没有二次污染。张志泽[12]利用微波对焦化废水进行辐照处理，以 COD 为指标对传统加热与微波辐照两种处理方式进行了比较。结果表明，在 10 min 的处理过程中，微波辐照组的 COD 值下降了 33.19%，而传统加热组的 COD 值仅仅下降了 13.0%。Satoshi 等[13]对利用 TiO_2 悬浮液光催化降解的罗丹明-B 染料进行了微波辐照处理。结果发现，体系中 TiO_2 的表面活性增强，羟基自由基生成速度加快，从而提高了罗丹明-B 染料的降解效率。艾智慧[14]则对微波–光催化降解氯酚工艺进行研究，证明了微波–紫外光具有一定的协同效应，微波能够直接参与降解过程，从而使得 4-氯酚的降解率提高了 30.90%。但总体而言，单独使用微波或联用超声波等其他手段对有机废水进行降解时，均存在不同程度的处理量小的问题。当有机废水浓度较高时，微波单独降解耗时较长，整体降解效率偏低。

3.2. 微波再生活性炭处理有机废水

活性炭具有极为发达的内部孔隙结构和较大的比表面积，是污水处理中常用的一种吸附剂。但活性炭对废水中的有机污染物无法彻底分解，导致吸附在活性炭表面的有机物较难处理。而微波辐照技术能够有效解吸活性炭表面的有机物，促进其进一步降解和对活性炭再生。这不但能够减少废水处理的后续费用，而且可以避免对环境的二次污染。王罗春等[15]利用微波对活性炭进行改性并用以处理电厂含有乙二胺四乙酸(EDTA)的清洗废水，在 300 mL 的 EDTA 清洗废水中加入 5 g 活性炭，利用微波辐照 5 min 后，COD 去除率接近 100%，活性炭吸附量接近 380 mg/g。Chen 等[16]在微波辐照条件下研究了负载 Fe-Fe_2O_3 纳米线的活性炭对邻苯二甲酸二甲酯(DMP)的降解，得到了类似的结论。微波辐射条件下，负载 Fe-Fe_2O_3 纳米线的活性炭对 DMP 降解率达到 96%。研究证实活性炭具有很强的微

波吸收能力，通过微波辐照产生的热点可将吸附在活性炭上的有机物氧化分解，从而恢复其吸附性能实现再生。

4. 微波联用技术在废水处理中的应用

4.1. 微波–催化技术

许多有机化合物对微波的吸收不十分明显，利用微波直接辐射处理有机废水意义不大。因此，一般采用某种强烈吸收微波的物质作“敏化剂”，即以这些物质作催化剂，在微波辐射下实现催化反应，达到处理有机废水的目的。研究发现，活性炭对微波有很强的吸收能力，具有诱导某些化学反应的催化剂的特性，结合微波辐射可以实现一些催化反应[17] [18]。当微波辐射活性炭时，由于活性炭内部结构的不均匀性，内部的自由电荷在磁场中移动，造成局部电荷聚集，会在表面产生许多“热点”。这些热点处的温度和能量会比其他部位高得多[19]，从而诱导反应发生，使有机物直接降解。具有磁性的过渡金属及其化合物(如 Fe_2O_3)等一类物质[20]对微波也有很强的吸收能力，可作高效催化剂，而活性炭从经济角度考虑更具实用价值。

4.2. 微波–高级氧化技术

高级氧化技术(Advanced Oxidation Processes. AOPs)是由 Glaze 等人[21]于 1987 年提出的，它是一类高效快速的废水处理方法的总称。主要有 Fenton 氧化法(H_2O_2/Fe^{2+})、光-Fenton 氧化法及紫外光、臭氧法(UV/O_3)等。其基本原理是羟基自由基(·OH)通过电子转移、亲电加成、脱氢反应等途径矿化水中的各种污染物[22]，将有害物质矿化为 CO_2，H_2O 和其它无害物质，或将其转化成为低毒的易生物降解的中间产物。由于·OH (E_0 = 2.8 eV)能与废水中绝大部分的有机污染物反应，降解效率较高，因此，AOPs 技术应用范围较广。但 AOPs 技术存在处理成本高，·OH 生成率低，氧化剂消耗量大等缺陷，制约了 AOPs 技术的应用。微波辐射可降低反应的活化能，利于羟基自由基(·OH)的释放，即提高·OH 的生成率，从而降低了运行成本。

4.3. 微波–生物技术

生物方法是一种处理有机废水比较经济的方法。但在处理废水过程中，常会出现进水浓度过高，微生物被杀死，或者处理后中间产物难降解等问题。将微波技术引入到生物处理工艺中，利用微波辐射预处理高浓度废水，或者对生物方法处理后的废水再进行微波深度处理。可弥补常规生物处理方法存在的缺陷，提高废水处理效率。

5. 小结与展望

自从微波技术首次应用于废水降解至今，相关研究取得了巨大进步，尤其是在多技术联合应用及新型催化剂制备并用于工业有机废水降解方面，发展潜力巨大。微波化学工艺在工业废水的处理中具有较高的应用价值，值得进一步推广。目前已有多项废水处理工程证实了微波化学工艺的实践意义，设备具有占地面积小、投资少、耐冲击力强、出水效果好、降解物化反应迅速且杀菌灭菌能力强等应用优势，能够创造更多的经济效益和社会效益。对于中小型电镀废水处理厂来说，是一种经济可行的废水处理手段，能够保障电镀废水处理企业的健康、可持续发展。在船舶废水的处理中也有较好适用性，但微波技术在实际应用中连续性较差，与吸附过程的自动化对接较困难，从而限制了其在工业上的进一步应用。同时微波辐照对废水中多种有机成分降解性能不一，对有机废水的降解无法一次完成，还需要进一步研究成熟的工艺。但是随着微波技术理论研究与实际操作经验的不断完善，其一定能在废水降解领域获得更广泛的应用，并带来巨大的工业效益和社会效益。

微波化学污水处理技术与传统的污水处理方法相比较，其突破性是其以“极性分子理论”为基础，利用微波对水中的极性物质进行选择性分子加热，使水中物质的分子选择性地被快速加热至超过 1400℃的高温，从而强烈促进水中物质的催化作用、穿透作用、固体物之间的凝聚作用等物理、化学反应，以达到污水处理的目的。实验表明：微波对水中的重金属分子具有很强的吸附、凝聚作用，对水中有机物具有很强的破坏氧化作用、还原作用以及灭菌作用等功能。其优势在于水中的物质分子吸收微波能后可直接将微波能转化为热能，而水流的温升很小，因此不会给被处理水带入新的污染物，节省处理过程的综合耗能。经微波化学污水处理技术处理后的水，可以全部回收再利用，从而实现污水处理工程的实用、高效、节能、环保、低运行费用。

微波技术与一些新的废水处理技术联用开辟了处理难降解有机废水的新途径。

参考文献 (References)

[1] 黄卡玛, 刘永清, 唐敬贤, 等. 微波化学——一门新兴的交叉科学[J]. 电子科技导报, 1994(1): 20-21.

[2] 王剑虹, 严莲荷, 周申范, 等. 微波技术在环境保护领域中的应用[J]. 工业水处理, 2003, 23(4): 18-22.

[3] 王鹏. 环境微波化学技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.

[4] Cravotto, G., Carlo, S.D., Ondruschka, B., *et al*. (2007) Decontamination of Soil Containing POPs by the Combined Action of Solid Fenton-Like Reagents and *Microwaves*. *Chemosphere*, **69**, 1326-1329. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.05.078

[5] 姜思朋, 王鹏, 张国宇, 洪光, 马慧俊. 微波诱导氧化法处理 BF-BR 染料废水[J]. 中国给水排水, 2004(4): 13-15.

[6] Menéndez, J.A., Inguanzo, M. and Pis, J.J. (2002) Microwave-Induced Pyrolysis of Sewage Sludge. *Water Research*, **36**, 3261-3264. https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00017-9

[7] Liu, L.X. (2010) Environmental Harmless Plating and Organic Matter in Sewage Treatment Process. *China Science and Technology*, No. 26, 66-67.

[8] 秦丽婷, 李岳姝, 秦玉珠, 李智, 王雅珍. 微波化学工艺处理电镀废水的工艺原理分析[J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2016, 32(13): 28-29.

[9] 马慧俊. 微波诱导氧化法处理染料废水工艺技术研究[C]//中国化学会应用化学学科委员会. 中国化学会第七届水处理化学大会暨学术研讨会论文集, 2004: 5.

[10] Raquel, S., Blanca, C., Malcolm, Y., *et al*. (2002) Microwave Decomposition of a Chlorinated Pesticide (Lindane) Supported on Modified Sepiolites. *Applied Clay Science*, **22**, 103-113. https://doi.org/10.1016/S0169-1317(02)00132-1

[11] 吴长, 姜明辉, 张俊. 微波化学技术在船舶生活污水处理上的应用分析[J]. 科技风, 2013(14): 119.

[12] Zhang, M.J., Fu, W.J., Fu, Z.J., *et al*. (2014) Mercury and Other Heavy Metal Pollution in Soil-Vegetation System around Compact Fluorescent Lamp Production Town in China. *Applied Mechanics & Materials*, **651-653**, 1446-1449. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.651-653.1446

[13] 徐来潮, 樊伟, 陈理, 等. 2007~2014 年绍兴地区蔬菜中重金属污染调查[J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(6): 687-691.

[14] 艾智慧. 微波/超声辅助光催化降解氯酚的研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2004.

[15] 王罗春, 周俊, 朱玲燕. 微波辅助–活性炭法处理电厂 EDTA 锅炉清洗废水可行性研究[J]. 环境工程学报, 2011, 5(2): 347-351.

[16] Chen, Y.L., Ai, Z.H. and Zhang, L.Z. (2012) Enhanced Decomposition of Dimethyl Phthalate via Molecular Oxygen Activated by Fe-Fe_2O_3/AC under Microwave Irradiation. *Journal of Hazardous Materials*, **235-236**, 92-100. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.015

[17] 张锋. 基于微波技术的有机废水降解研究进展[J]. 应用化工, 2016, 45(9): 1775-1776, 1780.

[18] 先钧. 微波辐照技术在催化化学中的应用进展[J]. 化工催化剂及甲醇技术, 2000(5): 62-63.

[19] Estel, L., Bonnet, C., Ledoux, A. and Cenac, A. (2003) Microwave Heating of Catalyst Bed with Resonant Modes. *International Journal of Heat and Technology*, **21**, 147-154.

[20] Dinesen, T.R.J., Tse, M.Y. and Depew, M.C. (1991) A Mechanistic Study of the Microwave Induced Catalytic Decompositions of Organic Halides. *Research on Chemical Intermediates*, **15**, 113-127. https://doi.org/10.1163/156856791X00020

[21] Glaze, W.H., Kang, J.W. and Chapin, D.H. (1987) The Chemistry of Water Treatment Processes Involving Ozone, Hydrogen Peroxide and Ultraviolet Radiation. *Ozone*: *Science & Engineering*, **9**, 335-342. https://doi.org/10.1080/01919518708552148

[22] Alnaizy, R. and Akgerman, A. (2000) Advanced Oxidation of Phenolic Compounds. *Advances in Environmental Research*, **4**, 233-244. https://doi.org/10.1016/S1093-0191(00)00024-1

Review on the Chemical Constituents and Bioactivities of *Nelumbinis plumula*

Ning Qin[1,2], Qing Min[1], Wenxiang Hu[2,3]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: *Nelumbinis plumula* is a traditional Chinese medicine. It has the effect of clearing the heart and calming the nerves, communicating the heart and kidney, and stopping the bleeding. Its main chemical components are alkaloids and flavonoids, as well as polysaccharides, volatile oils and trace elements. Because of its good anti-tumor, anti-oxidation, inhibition of liver fibrosis, hypoglycemia, antibacterial and anti-inflammatory and cardiovascular protection, it has become a hot research in recent years. This article will summarize the research status of the chemical constituents, pharmacological effects, development and utilization of lotus seeds, in order to provide reference for further development and application.

Keywords: *Nelumbinis plumula*, Chemical Constituents, Microwave Extraction, Pharmacological Activity

莲子心化学成分及药理作用研究进展

秦　宁[1,2]，闵　清[1]，胡文祥[2,3]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：莲子心为一味传统中药，具有清心安神，交通心肾，涩精止血的功效。其主要的化学成分为生物碱类和黄酮类，也含有多糖类、挥发油和微量元素等多种成分。因其具有良好的抗肿瘤、抗氧化、抑制肝纤维化、降血糖、抑菌抗炎和心血管保护等药理作用，使其近年来成为研究的热门。本文从莲子心的化学成分、药理作用、开发利用等方面，概述其研究现状，以期为其进一步的开发应用提供参考。

关键词：莲子心，化学成分，微波提取，药理作用

1. 引言

莲子心(*Nelumbinis plumula*)又称莲薏、苦薏、莲心，是睡莲科植物莲(*Nelumbo nucifera* Gaertn.)的成熟种子中的干燥幼叶及胚根，幼叶绿色，胚根黄白色，略呈细圆柱形，长 1~1.4 cm，直径约 0.2 cm，

主产于湖北、湖南、福建、江苏、浙江等地。秋季采收，净制，晒干即得。在 2015 年版《中国药典》中有规定，莲子心按干燥品计算，含莲心碱不得少于 0.20% [1]，可见，目前莲心碱的含量是作为莲子心的质量评价的一项标准。莲子心最早的文献记载是在唐末的《食性本草》“莲子心，生取为末，以米饮调下三钱，疗血渴疾、产后渴疾”，明代的《本草纲目》中记载莲子心：“苦，寒，无毒”[2]。多年来无论是作为药物还是作为保健茶的应用，都证明了莲子心确实有其独特的功效，因此本文将对近年来莲子心的相关研究作出如下综述。

2. 化学成分研究

2.1. 生物碱类

莲子心的活性成分主要是生物碱类。富田真雄等[3]在 20 世纪 60 年代首次从荷叶中分离出生物碱类成分以来，关于植物莲的不同药用部位(荷叶、莲子、莲子心等)的生物碱类成分的研究非常热门。在莲子心的多种生物碱类成分研究中，对莲心碱的研究最为丰富。据相关文献报道[4] [5]莲子心中莲心碱的含量较高，其含量在 0.14%~0.96%之间。商晶等[6]从莲子心中分离出的除了莲心碱外，还有荷叶碱、莲心季铵碱、去甲基乌药碱、前荷叶碱、dl-杏黄罂粟碱和 N-甲基异乌药碱等生物碱。目前用表面活性剂协同超声波提取方法，提取莲子心生物碱类成分，节省时间的同时得率又较高[7]。在测定莲子心中莲心碱含量的研究中，宋进闽等[4]采用硅胶 G 板，以氯仿—丙酮—二乙胺(6:4:1)为展开剂，用薄层扫描法测定莲子心中莲心碱的含量。寿国香等[8]用 RP-HPLC 法测定不同产地莲子心中甲基莲心碱的含量，对不同产地、不同商品种类来源的莲子心进行考察，结果表明，甲基莲心碱的含量变化较大，即使是同一产地的样品含量也有差别，原因不明，有待研究。

2.2. 黄酮类

莲子心中的黄酮类成分主要含有芦丁、芸香苷、金丝桃苷、木犀草素等。对莲子心中黄酮类成分的研究多集中在提取工艺和含量测定两个方面，对其药理作用的研究还不是很多。在其提取分离方面的研究中，林志钦[9]在采用溶剂萃取法提取莲子心总黄酮时，先以溶剂浓度、萃取时间、萃取温度、pH 值及液料比进行 5 组单因素试验，再进行四因素四水平的正交试验，得到的最佳提取工艺为：75%乙醇浓度，50:1 液料比，萃取温度 75℃，浸提 2.5 h，莲子心总黄酮提取率高达 4.20%。余其凤等[10]以芦丁为对照品，采用分光光度法测定莲子心中总黄酮的含量为指标，优选到莲子心的提取工艺为 65%乙醇作提取溶剂，1:25 料液比，400 W 的微波辐射功率，每次提取时间 30 s，提取 3 次，得到莲子心

总黄酮提取率为 1.021%。吴梅青[11]以莲子心总黄酮提取率、干浸膏得率为评价指标，对碱溶酸沉法、水提法、常规醇提法、超声波辅助醇提法、微波辅助醇提法共 5 种方法提取莲子心黄酮的结果进行比较，并以综合评分法优选出莲子心中黄酮类成分的最优提取方法为微波辅助醇提法。

2.3. 水溶性多糖

莲子心中还含有水溶性多糖的成分，且含量也较多。传统的提取方法是水提醇沉，如刘韶[12]以浸泡时间、提取时间、加水量三个因素分别在三个水平上的正交试验，确定了莲心多糖的最优提取工艺为：不经过浸泡，加水为第一次 8 倍、第二次 6 倍量，依次回流提取 120 min，90 min，合并滤液。也有采用水酶解法提取分离得到多糖类成分，如余远志[13]通过将干燥的莲子心进行机械粉碎、乙醇脱脂、沸水提取、乙醇沉淀及中性酶和 Sevag 法除去蛋白得到粗多糖，再经阴离子交换层析和凝胶过滤层析得 ELPS-I~ELPS-VII 多种多糖组分。

2.4. 挥发油类

曾建伟等[14]采用水蒸气蒸馏装置(SDA)和挥发油测定装置(EODA)的水蒸气蒸馏法提取莲子心挥发油，GC-MS 分离鉴定挥发油成分，计算其含量，结果是用 SDA 法，鉴定出 29 种成分，占挥发油总量 91.56%，主要成分有棕榈酸(28.96%)、9,17-十八碳二烯醛(19.99%)和亚油酸(11.94%)等；用 EODA 法，鉴定出 18 种成分，占挥发油总量 77.96%，主要成分为棕榈酸(18.98%)、肉桂酸龙脑酯(12.58%)、2-甲氧基-4-乙烯苯酚(8.25%)等。张敏等[15]使用超临界 CO_2 萃取法提取莲子心中的挥发油成分，得到其最佳提取工艺为 32 MPa 的萃取压力，萃取温度 50℃，9 MPa 的分离压力，分离温度 45℃，30 L/h 的 CO_2 流量，萃取 2 h 可得莲子心油的出油率为 14.09%。

2.5. 甾醇类化合物

莲子心内还含有 *β*-谷甾醇、*β*-谷甾醇棕榈酸酯、*β*-谷甾醇正辛烷酸酯、*β*-谷甾醇-3-0-*β*-D-葡萄糖苷等甾醇类化合物。陶冉等[16]利用溶剂提取法、聚酰胺柱和硅胶柱色谱法从莲子心中分离并鉴定出棕榈酸、棕榈酸酰胺、棕榈酸乙酯、*β*-谷甾醇、三棕榈酸甘油脂等多种甾醇类化合物。

2.6. 微量元素

莲子心中含有多种微量元素，如钙、镁、铁、铜、锌、钾、钠、镍、镉、锰等[17]，此外莲子心内还含有叶绿素和维生素 C 等成分。

3. 微波提取

微波提取药材中成分是通过偶极子旋转和离子传导两种方式内外同时加热进行的，而传统热萃取是以热传导等方式由外向里进行的，因此微波提取具有省时省力，节约溶剂和能源等优点[18]。

余其凤[10]等用微波提取莲子心中总黄酮，通过单因素实验和正交实验确定微波辅助提取莲子心总黄酮的优化工艺条件为：乙醇质量浓度 65%、固液比 1:25、微波辐射功率 400 W、微波辐射时间 30 s × 3 (间歇作用 3 次)，莲子心总黄酮的提取率达 1.021%。张勋[19]等 3 种提取法得到的莲子心总生物碱对 DPPH 自由基和 ABTS 自由基的清除能力和抗氧化效果方法比较结果为：超声–微波协同萃取法 > 超声溶剂提取法 > 传统溶剂回流提取法。因此，总生物碱的提取宜选用超声–微波协同萃取法。莲子心中多糖类成分与莲子中多糖类成分相似[17] [20]。王辰[21]等采用微波法提取莲子多糖，并用 DEAE-52 纤维素柱层析分离。通过正交试验，得出优化的工艺条件为：水为溶剂，料液比 1:15，提取时间 20 min，微波功率 240 W，微波提取多糖的得率为 17.32%。

4. 药理作用研究

4.1. 降压作用

莲子心中的生物碱类成分是其降压作用的物质基础。陈维洲等[22]研究显示莲子心中提取的莲心碱，通过结构修饰成季铵盐，其降压作用强而持久。异莲心碱本身不经结构改造也具有降压作用，其机制主要与干扰 α_1 受体和阻滞钙通道的效应以及与抑制心肌收缩力、减慢心率有关[23] [24]。而且多种动物实验结果证明莲子心中的生物碱类成分的降压机制主要是外周作用而非中枢作用[25]。

4.2. 抗心率失常作用

曾宪武等[26]在莲子心酚性生物碱的抗心律失常作用研究中，通过对用哇巴因、氯化钙、乌头碱、氯仿诱导的心律失常模型进行研究，结果显示，莲子心酚性生物碱能显著提高哇巴因和乌头碱致大鼠室性早搏(VE)、室性纤颤(VF)和心脏停搏(CA)时的用量；延长 $CaCl_2$ 诱发大鼠心律失常出现的时间，加快模型大鼠的窦性心律恢复；对氯仿所致小鼠室颤有明显的改善。这可能与莲子心生物碱能非选择性地阻滞心肌细胞膜的 Ca^{2+}、Na^{+}通道有关[27]。离体心肌电生理研究证明，莲心碱 1~300 μg/ml 可浓度依赖性地抑制豚鼠乳头肌状细胞快反应动作电位的零相上升幅度(APA)，并抑制豚鼠乳头状肌收缩力(Fc)及最大初极速率(Vmax)，延长动作电位时程(APA)，且对 Vmax 的抑制作用有频率依赖性。

4.3. 抗纤维化作用与抗氧化作用

施京红等[28]通过用腹腔注射 20%四氯化碳溶液(2 mL/kg)法，建造肝纤维化的大鼠模型，以肝脏系数和检测血清 ALT、AST、ALB 及肝组织 SOD、MDA、Hyp 为指标，对模型大鼠肝脏纤维化水平进行评价。结果表明莲子心能减轻肝细胞损伤，保护肝细胞，并具有一定的抗肝纤维化作用。莲子心的抗肝纤维化作用机制可能与其清除氧自由基、抗脂质过氧化作用有关。据报道[29]，莲子心的混合提取物对超氧阴离子和轻基自由基具有良好的清除能力。此外，莲心碱也有显著的体外抗氧化作用，对红细胞和肝组织细胞及亚细胞膜性结构有保护作用。甲基莲心碱对氧自由基所致血管内皮细胞损伤具有保护作用，与其能清除氧自由基有关。

4.4. 降血糖作用

倪淑梅等[30]和潘扬等[31]实验结果都表明，莲子心对由四氧嘧啶造成的高血糖模型组具有良好的降糖作用。李秋哲[32]通过莲子心总黄酮对高脂喂养联合链脲佐菌素诱导的 II 型糖尿病小鼠模型的研究，结果表明，莲子心的总黄酮能够明显改善模型小鼠的血糖水平，提高小鼠的糖耐受量和胰岛素水平。Kato Eisuke [33]等发现莲子心提取物对 L6 肌管有强烈的增强葡萄糖摄取，由此发挥降血糖作用，且研究结果表明活性成分为单一生物活性化合物，海格胺 4’-O-0205-d-葡糖苷，该化合物通过作用于 02052-肾上腺素能受体诱导其发挥作用。

4.5. 抑菌抗炎活性

林志钦[9]采用杯碟法测定莲子心总黄酮抑菌活性，结果表明莲子心总黄酮对青霉、根霉两种真菌无明显抑菌作用，但是对金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌等细菌均有明细抑制作用。Lin Jin-Yuarn 等[34]研究结果表明给予莲子芯提取物可通过减少内脏器官炎症和增加脾细胞中抗炎细胞因子 IL-10 的产生来减轻体内急性炎症。

4.6. 其他作用

谈丽[35]在研究中，发现莲子心氯仿部位对高钾引起的预收缩和对抗乙酰胆碱引起的气管平滑肌的收缩均有剂量依赖性的舒张作用。曾建伟[36]采用 MTT 法测定了莲子心总生物碱、总黄酮和总多糖分别对人肝癌细胞株 Hep G2、胃癌细胞株 SGC-7901、乳腺癌细胞株 MCF-7 和结肠癌细胞 RKO 的半数抑制浓度(IC_{50})，结果显示莲子心抗肿瘤作用的活性部位是总生物碱而非总黄酮和总多糖。

5. 莲子心的产品开发现状

5.1. 作为药物

目前莲心胶囊和女珍颗粒均已有生产销售，莲心胶囊由莲子心组成，用于神经衰弱、心火偏盛者。女珍颗粒由莲子心、女贞子、墨旱莲等十味中药组方而成，用于肝肾阴虚、心肝火旺证者。且女珍颗粒在 15 版中国药典中有收载。此外还有，由莲子心、酸枣仁、陈皮和蜂蜜组成的具有清心安神的作用的复方莲芯口服液。张翔[37]莲子心生物碱栓剂的制备研究，是以莲子心中特定化学成分为目标提取出来而制成药物的。目前，莲子心作为药物的开发还不够充分，而且现有的药物多侧重用其清热宁心的传统功效，有必要以其多种成分的作用为基础对其进一步的开发应用于预防或治疗疾病。

5.2. 保健饮料

肖贵平等[38]以莲子心和菊花为主要原料，通过单因素试验和正交试验，对莲心菊花保健饮料的配方及加工工艺进行了研究。优选得到了最优配方，而且莲心菊花保健饮料不仅具有清香的气味还具有清心去火、消暑解渴功效，目前已有工业化的生产。而林灵[39]单用莲子心加水蒸煮制备的莲心饮料，操作安全简便，且投入少，效益高。

6. 讨论与展望

莲子心在我国有长久而广泛的使用，是一味药食同源的中药，其安全性非常可靠。因此对其进行更深度的开发是可行的。莲子心在我国的产区丰富，产量较大，价格适宜，但目前市场上的流通量还不够，由此，并未带给当地很好的经济效益。莲子心作为一味传统中药，其所含成分的多样性、复杂性和作用机制的不确定性，都在一定程度上影响了对其开发应用，因此，对莲子心的后续研究要侧重在评价莲子心的指标成分与莲子心的药理作用的相关性实验研究，即以药效活性成分作为评价指标。此外，曾建伟等[40]通过测定 10 个产地的莲子心的 HPLC，建立了莲子心的 HPLC 指纹图谱，确定了莲子心的 14 个共有峰。对莲子心的后续研究，可以通过一测多评的方法，以其生物活性为评价指标对莲子心进行综合开发应用。

参考文献 (References)

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药出版社, 2015.

[2] 曾建伟, 吴锦忠, 张书娟. 莲子心药学研究进展[J]. 福建中医学院学报, 2005(A1): 40-42.

[3] 富田真雄, 渡边真男, 富田真次, 等. 莲的生物碱(第 1 报) [J]. 药学杂志(日), 1961, 81(4): 69-73.

[4] 宋进闽, 杨志. 薄层扫描法测定莲子心中莲子碱含量[J]. 中国医院药学杂志, 1993(8): 351-353.

[5] 胡学民, 周本宏, 罗顺德, 蔡鸿生, 尹武华. 薄层扫描法测定莲子心中莲心碱的含量[J]. 中国中药杂志, 1993(3): 167-168.

[6] 商晶, 潘扬. 近年来异莲心碱化学和药理的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(3): 238-240.

[7] 陶冉. 莲子心非酚性成分化学和酚性生物碱药理研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2008.

[8] 寿国香, 刘冰, 郝连淑. 离子对 RP-HPLC 法测定不同产地莲子心中甲基莲心碱的含量[J]. 中草药, 2002, 33(6): 517-518.

[9] 林志钦. 莲子心总黄酮的提取纯化及其功能性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建农林大学, 2012.

[10] 余其凤, 周文富. 莲子心总黄酮的微波辅助提取研究[J]. 化学与生物工程, 2011, 28(2): 43-48.

[11] 吴梅青. 莲子心总黄酮不同提取方法的比较与分析[J]. 食品研究与开发, 2014, 35(22): 41-43.

[12] 刘韶, 雷鹏, 李新中, 张赛丹, 陈英华. 莲心多糖的提取工艺研究[J]. 中药材, 2006, 29(10): 1102-1104.

[13] 俞远志, 吴亚林, 潘远江. 莲子心多糖的提取、分离和抗氧化活性研究[J]. 浙江大学学报(理学版), 2008, 35(1): 48-51.

[14] 曾建伟, 林珊, 吴岩斌, 蔡巧燕, 朱晓勤, 叶锦霞, 吴锦忠. GC-MS 分析不同水蒸气蒸馏法提取的莲子心挥发油成分[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(9): 797-799.

[15] 张敏, 郑铁松, 张羽. CO_2 超临界流体萃取莲子心油最佳工艺条件的研究[J]. 食品科学, 2006, 27(10): 319-322.

[16] 陶冉, 潘扬, 蒋亚萍, 刘亮镜. 莲子心非酚性生物碱和非生物碱类成分的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2008(3): 173-175.

[17] 俞远志. 莲子心多糖的分离纯化及抗氧化活性研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2006.

[18] 韩谢, 吴元欣, 邵开元, 胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 3-7. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11002

[19] 张勋, 吴仲, 李煌, 徐伟, 陈娴雯, 褚克丹. 3 种提取莲子心总生物碱的方法比较[J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(3): 40-41.

[20] 陈婵. 莲子多糖提取及其结构性质的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州市: 福建农林大学, 2007.

[21] 王辰, 张欣. 莲子多糖微波辅助提取与纯化技术研究[J]. 中国食物与营养, 2009(4): 36-38.

[22] 陈维洲, 凌秀珍, 丁光生. 莲心碱及其两种季铵盐的降压作用[J]. 药学学报, 1962(5): 277-280.

[23] 张帆, 王嘉陵, 钱家庆. 异莲心碱对麻醉大鼠血流动力学及平滑肌收缩反应的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2000, 14(4): 296-299.

[24] 冯秀玲, 喻欣, 肖军花. 异莲心碱对心血管功能及压力超负荷型左心室肥大的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2002, 31(6): 608-611.

[25] 顾瑶华, 朱悦, 廖立. 莲类药材的药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(8): 85-86.

[26] 曾宪武, 张卫国, 梁赅, 孙春艳. 莲子心酚性生物碱的抗心律失常作用[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2007(5): 369-372.

[27] 张帆, 王嘉陵, 钱有庆. 异莲心碱抗实验性心律失常作用及对豚鼠心肌动作电位的影响[J]. 中草药, 2000, 31(10): 753-755.

[28] 施京红, 赵秋菊, 丁辉, 周戬, 薛敬东. 莲子心对肝纤维化大鼠的抗脂质过氧化作用研究[J]. 中药材, 2016, 39(8): 1869-1872.

[29] 郑铁松, 张敏. 莲子心提取液对超氧阴离子和羟自由基的清除作用[J]. 食品科学, 2005(8): 357-361.

[30] 倪淑梅, 杜洪生, 李永. 莲子芯降糖效果的研究[J]. 山东食品发酵, 2002(4): 33-34.

[31] 潘扬, 蔡宝昌, 杨光明, 曹亮, 沈爱琴. 莲子心降血糖活性部位的筛选研究[J]. 南京中医药大学学报,

2005(4): 243-244.

[32] 李秋哲. 莲子心黄酮结构分析及其降血糖活性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建农林大学, 2015.

[33] Eisuke, K., Yosuke, I. and Jun, K. (2015) Higenamine 4'-O-*β*-d-glucoside in the Lotus Plumule Induces Glucose Uptake of L6 Cells through *β*2-Adrenergic Receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **23**, 3317-3321. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.054

[34] Lin, J.-Y., Lai, Y.-S., Liu, C.-J. and Wu, A.-R. (2007) Effects of Lotus Plumule Supplementation before and Following Systemic Administration of Lipopolysaccharide on the Splenocyte Responses of BALB/c Mice. *Food and Chemical Toxicology*, **45**, 486-493. https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.09.012

[35] 谈丽. 莲子心提取物舒张小鼠气管平滑肌的作用机理[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 中南民族大学, 2015.

[36] 曾建伟, 谢勇, 林忠宁, 陈敏健, 梁一池, 吴锦忠. 莲子心抗肿瘤活性部位的筛选研究[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(1): 87-88.

[37] 张翔. 正交试验法优选莲子心总生物碱栓剂制备工艺[J]. 中国医药导报, 2016, 13(34): 34-37.

[38] 肖贵平. 莲心菊花保健饮料的研制[J]. 农学学报, 2012, 2(3): 44-49.

[39] 林灵. 莲心饮料的生产工艺[J]. 食品科学, 1995(1): 70.

[40] 曾建伟, 褚剑峰, 李西海, 蔡巧燕, 林珊, 朱晓勤, 陈达鑫, 吴锦忠. 莲子心的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(3): 155-157.

Organic Synthesis Reactions Catalysed with Microwave Irradiation

Ming Liu[1], Wenxiang Hu[2]

[1]College of Life Sciences, Capital Normal University, Beijing
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Abstract: The recent developments of application of microwave heating method in organic reactions were reviewed. They are widely used in esterification reaction, synthetic ether reaction, nucleophilic displacements reaction, saponification reaction, condensation reaction, asymmetric ring reaction, ring-opening reaction, coupling reaction, and synthetic heterocyclic compound reaction, etc.

Keywords: Microwave Irradiation, Organic Synthesis, Microwave Synthesis

微波催化有机合成化学反应

刘　明[1]，胡文祥[2]

[1]首都师范大学，生命科学学院，北京
[2]北京神剑天军医学科学院，京东祥鹄微波化学联合实验室，北京

摘　要：微波有机合成化学是一门颇具特色的有机化学分支，具有反应迅速、产率高、选择性好等优点。在有机合成中已广泛用于酯化反应、合成醚反应、亲核取代反应、皂化反应、缩合反应、成环反应、开环反应、偶合反应、硝化反应、消除反应、Knoevenagel 反应、重排反应、类 Reformatsky 反应、烷基化反应、Krapcho 反应、合成杂环化合物及去保护基等。

关键词：Rapid 微波辐射，有机合成，微波合成

1. 引言

微波技术应用于有机药物合成始于 20 世纪 80 年代中期，由 Hu W.X.，Gedye 和 Giguere/Majetich 等利用家用微波炉进行化学合成反应，开创了有机微波化学先河[1]。之后随着微波技术的成熟，逐渐运用到了各类反应中。微波由内而外的加热方式和微波对化学反应存在的“非热效应”，都在一定程度上促进了化学反应的进行。

胡文祥等用微波催化，仅用 5 min 就得到了产率为 60%的一种优质的漂白剂邻苯二甲酰亚胺己过氧酸，它在消毒及卫生保健方面有许多独特的优点，但其常规合成需在 160℃下，加压 160 kpa，反应

5 h。吴明书等用 DMF 作溶剂，无催化剂，微波辐射的条件下，使吲哚-2 酮(1)和醛，酮(2)发生缩合反应，合成了 3-芳基亚甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮类化合物，时间短，收率高[2] [3]。

微波技术在聚合物的合成，固化，交联等各个方面都有成功的应用，如聚氨酯的合成，聚稀烃的交联等。微波技术用于药物合成形成微波药物合成化学，是一门颇具特色的药物化学分支。

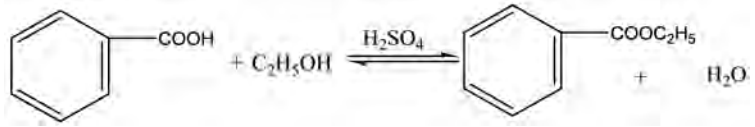
2. 微波催化有机合成反应

2.1. 酯化反应

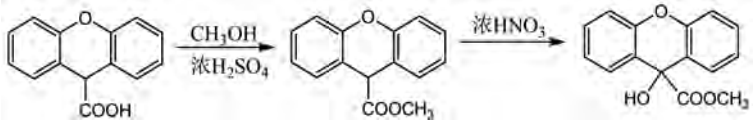
己二酸二乙酯为无色油状液体，是一些有机合成的重要溶剂和中间体，广泛应用于化学工业和食品工业等。目前，己二酸二乙酯的制备大都采用传统的硫酸催化法、对甲苯磺酸催化法和杂多酸催化法等。董迎等用微波辐射改进该反应，微波功率 420 W，醇:酸摩尔比为 2.0:0.5，反应 22 min，产品收率约为 80%。由于其微波辐射装置不够合理，导致该反应过程中未能使用分水器，这对酯化反应收率有一定的影响。但是，己二酸二乙酯制备的酯化反应用上述传统方法进行 2 h 约等于利用微波催化 22 min 的效果，由此可见，微波催化的方法可以大大节约反应时间和节省能源。

1) 酯化反应的微波催化。经典的酯化反应之一是羧酸与醇发生反应生成羧酸酯(见图 1(a))。此反应使用常规的加热回流，反应时间偏长，而用微波催化反应可以大大缩短反应时间。

2) 微波催化下 9-呫吨羧酸甲酯的正交设计合成。9-呫吨羧酸甲酯是合成呫吨类抗胆碱能药物的一种重要的中间体(见图 1(b))。以 9-呫吨羧酸为原料，在浓硫酸催化下，一步酯化合成 9-呫吨羧酸甲酯。但是常规的酯化反应需要 18 h，反应时间较长，为了进一步优化实验条件，本实验室设计了在微波作用下，对中间产物 9-呫吨羧酸甲酯的正交设计合成，探讨催化剂用量，微波功率和反应时间对该酯化反应的影响，找到了最佳实验条件。



(a)



(b)

Figure 1. (a) Synthesis of ethyl benzoate; (b) 9-Hydroxy-9-synthesis of xanthene carboxylate
图 1. (a) 苯甲酸乙酯的合成反应；(b) 9-羟基-9-呫吨羧酸甲酯的合成

微波催化合成9-呫吨羧酸甲酯的正交设计实验：取干净干燥的三口瓶100 mL加入2.28 g 9-呫吨羧酸(0.01 mol)、40 mL无水甲醇，室温下搅拌溶解，搅拌下滴加浓硫酸，放置于祥鸽微波催化合成萃取仪中，控制微波功率和反应时间，反应温度68℃。后处理方法与常规方法相同，得到白色晶体，熔点：98~103℃。

在采用微波催化法合成9-呫吨羧酸甲酯中，影响反应产率的因素很多，主要有催化剂用量、微波功率、反应时间等。本实验根据单因素初步研究的结果，选择了辐射时间，微波功率和催化剂用量等3个因子作为考察对象，各个因子取3水平，用$L_{27}(3^{13})$正交表安排实验，优选出了合成了9-呫吨羧酸甲酯的最佳实验条件[4] [5]。

本实验室使用祥鸽微波催化合成萃取仪，开展了微波催化有机合成反应实验研究，包括微波催化下9-呫吨羧酸甲酯的正交设计合成和卡芬太尼的微波催化合成反应等。微波催化反应可以大大缩短反应时间，通过探讨催化剂用量、微波功率和时间对该酯化反应的影响，找到了最佳合成实验条件，同时观察到在极性反应体系中微波加快有机化学反应速度更加显著，可提高反应最终产率。

2.2. 氧化反应

研究发现在用苯制备苯酚时，羟基的获得可以以铁类似物($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow HO^- + OH^- + Fe^{3+}$)作为催化剂并利用微波辐射。传统的加热法苯酚的产率只有0.6%，而采用微波辐射产率可提高到13.9% (图2)。在反应中微波为羟基的获得提供了足够的能量，使得反应速率提高，从而节省反应时间。

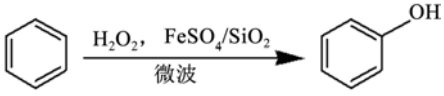


Figure 2. Benzene oxidation
图 2. 苯环的氧化

2.3. 缩合反应

程青芳等以香草醛为反应底物，丙二酸为试剂，醋酸铵为催化剂，采用微波辐射技术，经Knoevenagel-Doebner反应，在无溶剂条件下合成了阿魏酸。其研究了酸、醛和醋酸铵用量，微波功率和辐射时间对阿魏酸收率的影响，得到了最优合成阿魏酸的工艺条件。在此条件下产率为86.9%，阿魏酸的质量分数超过98% (图3)。如果在微波辐射功率为130~195 w，微波辐射时间为5~8 min，以PEG-800或PEG-1000做相转移催化剂，在冰乙酸/醋酸铵条件下，采用Henry反应，用对位取代苯甲醛和硝基乙烷快速合成*β*-甲基-*β*-硝基对位取代苯乙烯，见图4。

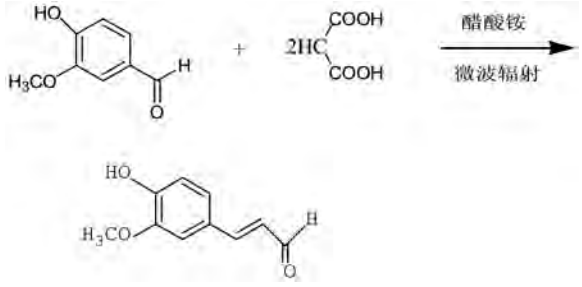


Figure 3. Condensation reaction
图 3. 缩合反应

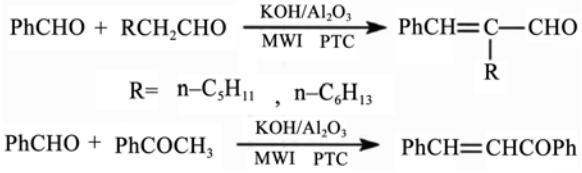


Figure 4. Henry reaction
图 4. Henry 反应

2.4. 有机物和无机物的杂合聚合反应

有机物和无机物的杂合聚合反应可在紫外辐射和加热等多种条件的刺激下得到不同的产物。随着微波技术的发展，微波被利用到促进有机物和无机物的杂合聚合反应中。例如溶胶反应，Clark 等报道了微波加速烷氧基硅烷(Alkoxysilane)和正硅酸乙酯(Tetraethoxysilane)的溶胶反应(图 5)，实验结果显示微波刺激可加快反应速度，改变杂合聚合物的性质。

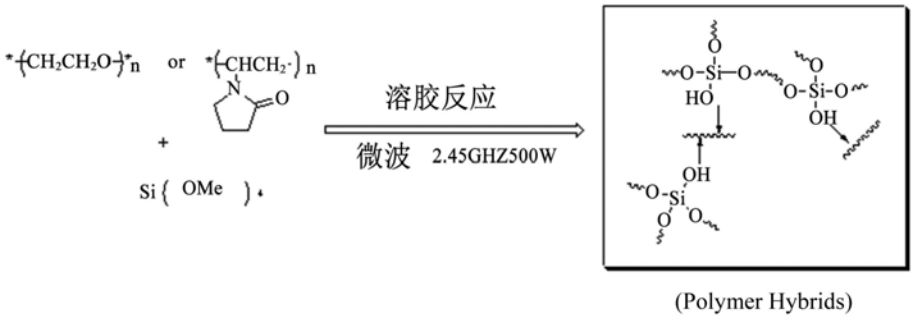


Figure 5. Sol reaction
图 5. 溶胶反应

2.5. 成环反应

1) 聚合物作载体的成环反应。乙内酰脲的合成类似于熟知的 Edman 降解(图 6)，环的形成是基于 N 端为游离氨基的异硫氰酸酯通过脱氨基酸后关环而成。Wen-Ben Yeh 等将微波技术应用于硫代海因(Thiohydantoins)和硫代四氢嘧啶酮(Thioxotetrahydropyrimidinones)的固相合成中，即将液相载体聚合

物(HO-PEG-OH，微波 MW-600)溶于二氯甲烷中，并在此溶液中加入氟保护氨基酸，溶于 DCC/DMAP 中，用微波辐射 14 min 即可。实验结果显示微波技术可以大大缩短反应时间，同时作为载体的聚合物暴露在微波中也能够保持稳定。

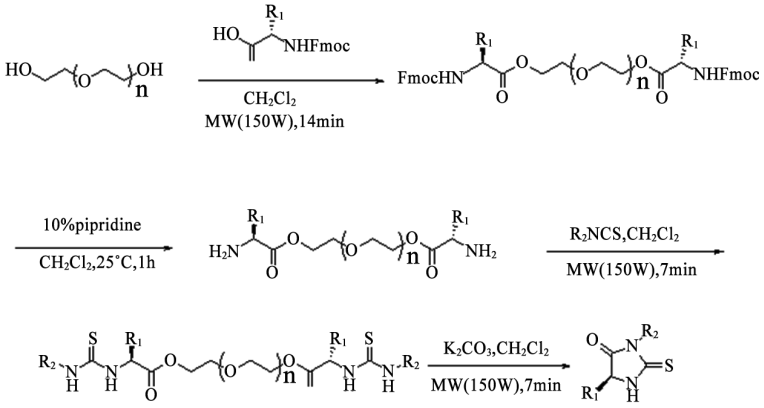


Figure 6. Edman degradation
图 6. Edman 降解

2) Biginelli 环合。由酮、醛和氨类三个化合物进行的 Biginelli 环合反应(图 7 和图 8)。Biginelli Functionalized Diydroppyrimidines (DHPMs)具有一定的生物特性，尤其是可作为钙离子通道阻断剂，而且许多先导化合物都是基于这个片段而合成的[6] [7] [8] [9]。早期报道了利用微波炉进行环合反应，在微波的作用下，使 DHPMs 的产率提高到 95%并且极大地缩短了反应时间。

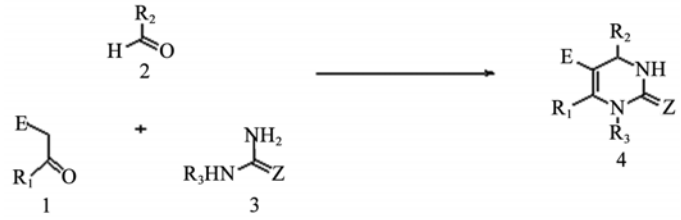


Figure 7. Biginelli cyclization
图 7. Biginelli 环合反应

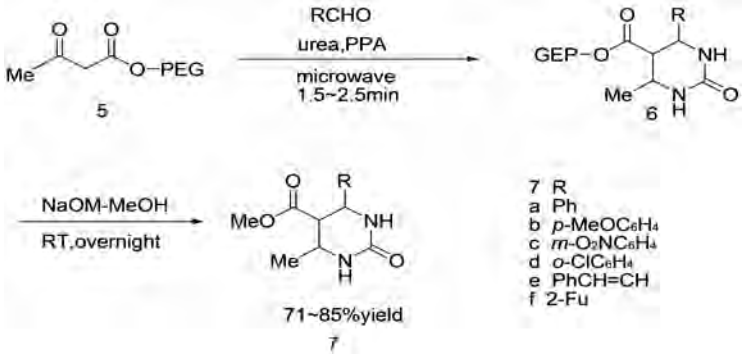


Figure 8. Biginelli cyclization
图 8. Biginelli 环合反应

2.6. 开环反应

Goverdhan 等在微波辐射条件下利用相转移催化剂实现了环酯与环醚的开环反应，反应时间较短，产物的纯度高(图 9)。

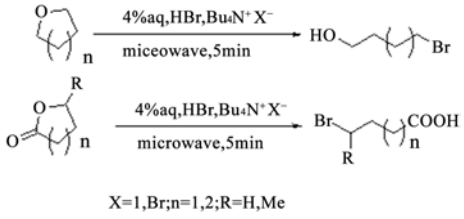


Figure 9. Cyclic esters and cyclic ether ring-opening reaction
图 9. 环酯与环醚的开环反应

2.7. 酰胺化反应

Doris 等利用微波在溶液中通过两步合成 N-酰基二氢嘧啶(图 10)，第一步在微波下实现酰基化，第二步在微波作用下除去杂质，反应时间从几小时缩短到几分钟。

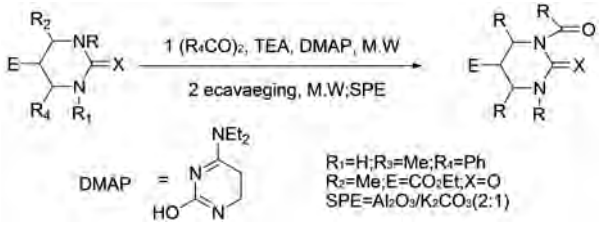


Figure 10. Synthesis of *N*-acyl dihydropyrimidine
图 10. *N*-酰基二氢嘧啶的合成

Krishna 等利用微波辐射，在水溶液中一步法即伯醇和伯胺类化合物直接酰基化(图 11)，反应时间较常规法大大减少并且产率有所提高。

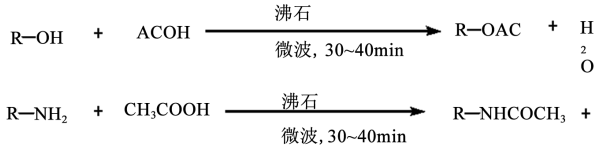


Figure 11. Direct acylation of the primary alcohol and primary amine
图 11. 伯醇与伯胺的直接酰基化

2.8. 水解反应

魏俊发等报道了一种微波促进快速水解法，用 95~98%硫酸进行对甲苯磺酰化全氮冠醚水解(图 12)，比常规加热水解所需时间缩短至原来的 1/3000~1/8000，浓硫酸用量减少，而且产率提高。

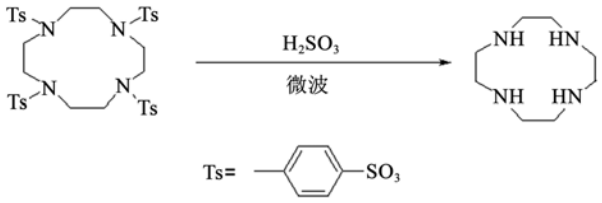


Figure 12. Hydrolysis of tosylated nitrogen crown
图 12. 对甲苯磺酰化全氮冠醚的水解

2.9. Ugi 反应

Ugi 反应是一个四组分的缩合反应(图 13)，包括氨、醛或酮、碳酸和氢氰类化合物。在固体作载体的前提下，利用微波来促进 Ugi 反应，四种化合物在微波刺激下 3~5 min 即可得到理想产率的产物并且具有较高的纯度。

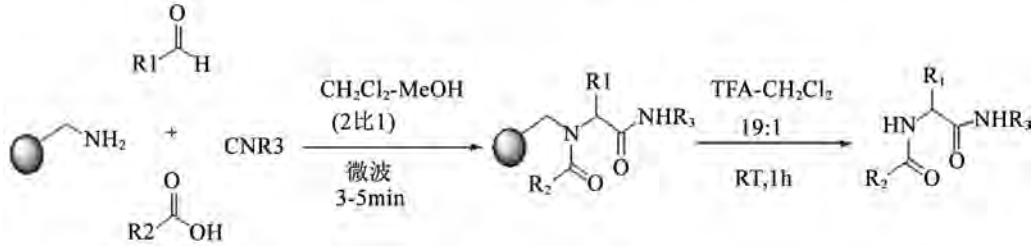


Figure 13. Ugi reaction
图 13. Ugi 反应

2.10. 聚合物的合成反应

微波技术在化学反应中表现出了明显的优势，它增加了化学反应的选择活性同时使化学反应达到最优化。在大分子反应中，微波为单体和聚合物合成提供了有利条件，并且加快了聚合物类似物的合成反应。何荣红等通过利用微波辐射技术合成了 Poly [2,2’-(m-phenylene)-5,5’-bibenzimidazole] (PBI) 和 Poly (2,5-benzimidazole) (ab-PBI) (图 14，图 15)，我们可以发现在微波作用下有更高的产率和更短的反应时间。同时，也显示出了微波效应可以作为加快单体和聚合物合成的一种有效方法。

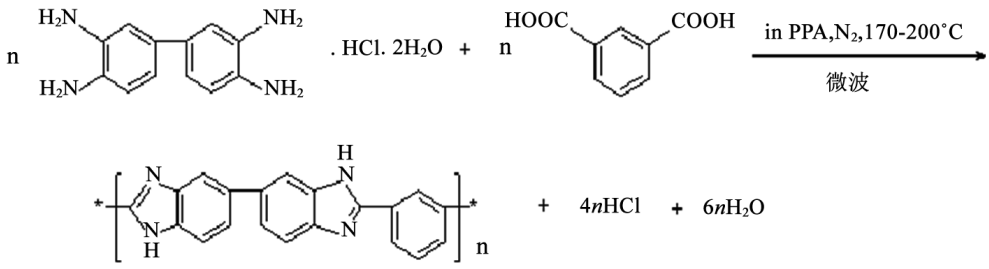


Figure 14. BI synthesis
图 14. BI 的合成

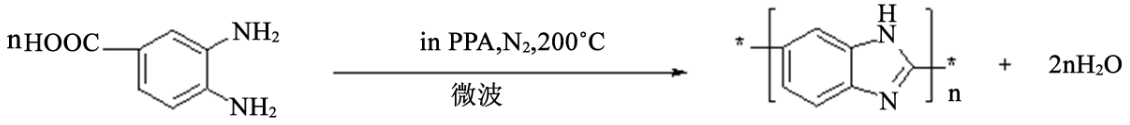


Figure 15. Ab-PBI synthesis diagram
图 15. Ab-PBI 的合成

2.11. 固相多肽合成反应

微波作用下的多肽缩合反应与传统方法相比，其连接率和连接速率都很高，同时多肽产物不会发生消旋，如 Frnoc-Val-OH 与 NH2-Tyr(t-Bu)-Wang 树脂缩合反应，微波作用下的连接率比常规方法提高了 35.0%，而反应时间却缩短为传统方法的 1/14，并且二肽产物 Frnoc-Va1-Tyr(t-Bu)-OH 的旋光性没有发生改变。Fmoc-Val-OH 与 NH2-Tyr(t-Bu)-Wang 树脂缩合反应微波作用下的表观反应级数为 2.3，表观活化能为 104.7 kJ/mol，而传统方法下表观反应级数为 2.9，表现活化能为 142.4 kJ/mo1 [10] [11] [12] [13] [14]。还有研究显示，使用超声波技术进行 Boc-氨基酸得锌盐与 Merrifield 树脂成酯反应，与不采用超声波技术辅助的合成反应相比，合成速度明显提升。由此可见，超声波技术不仅在固相多肽合成中有应用实现，并且合成反应的产率较高。如下图 16 所示，即为二肽合成过程。

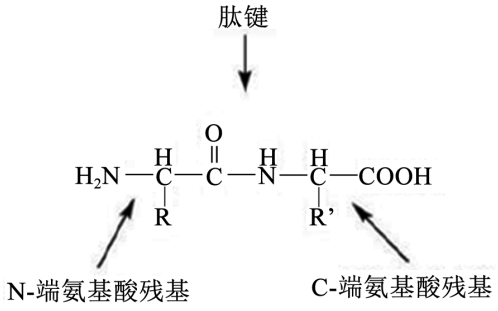


Figure 16. Synthesis process of two peptide
图 16. 二肽合成过程

3. 结语

微波技术在有机药物合成反应中，越来越显示出其反应迅速、完全、产率高、选择性好等优点[15]-[23]，在有机合成中已广泛用于酯化反应、合成醚反应、亲核取代反应、皂化反应、缩合反应、成环反应、开环反应、偶合反应、硝化反应、消除反应、Knoevenagel 反应、重排反应、类 Reformatsky 反应、烷基化反应、Krapcho 反应、合成杂环化合物及去保护基等方面。微波合成技术近年来在纳米材料等领域应用也愈来愈广泛[24] [25] [26] [27] [28]，在医药化学[29] [30] [31] [32] [33]等领域显示出了强大的生命力。

参考文献 (References)

[1] 微波化学 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001

[2] 胡文祥, 刘明, 卢建勋, 孔博. 微波催化有机合成反应研究[M]//王静康, 主编. 现代化工、冶金与材料技术前沿,中国工程院化工、冶金与材料工程学部第七届学术会议论文集(上册). 北京: 化学工业出版社, 2009: 492-496.

[3] 胡文祥. 微波辐射有机合成反应[M]//李明, 刘永军, 王书文, 于跃芹, 主编. 有机化学实验. 北京: 科学出版社, 2010: 223-228.

[4] 孔博, 弓亚玲, 胡文祥. 9-羟基-9-呫吨羧酸甲酯和中间体的合成[J]. 化学通报, 2009, 72(6): 569-572.

[5] 胡文祥, 刘明, 弓亚玲. 微波催化有机药物反应机理及其应用研究[J]. 压电与声光, 2008, 30(2): 9-11.

[6] 刘明, 胡文祥. 阿片受体分子药学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014.

[7] 李 峰, 张润基, 陈学迪. 微波技术在化学合成中应用的研究进展[J]. 卫生职业教育, 2012, 30(2): 153-154.

[8] 张荣莉. 微波辐射相转移催化在有机合成中的应用[J]. 西部皮革, 2010, 32(17): 24-28.

[9] Liu, M. and Hu, W.X. (2013) Recent Progress of Microwave Irradiation in Synthesis and Diagnosis Treatment. *Advanced Material Research*, **616-618**, 1711-1716.

[10] 董继东, 杨新伟, 杨丽鹏, 王乔, Yinan Zhao, 胡文祥. 祥鸽电脑双控微波消解仪消解空心胶囊实验[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37: 240-243.

[11] 王乔, 刘明, 邵华宙, 胡文祥. 微波催化有机药物合成研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37: 97-106.

[12] 王浩宇, 胡文祥. 微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂[M]//何林涛, 王彦吉, 主编. 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编. 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 769-772.

[13] 冯琳, 胡文祥. 微波与离子液体组合催化合成反恐药物中间体[M]//王彦吉, 何林涛, 主编. 公共安全中的化学问题研究进展. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2010: 274-277.

[14] Liu, M. and Hu, W.X. (2010) Highly Efficient Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Extraction. *Proceedings of* 2010 *the Second China Energy Scientist Forum*, **1**, 98-101.

[15] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学, 1995, 15(6): 561-566.

[16] 胡文祥, 胡文辉, 王建营, 丁景范, 恽榴红. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 1999, 9(1): 70-78.

[17] 韩谢, 杨萱平, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射和超声波催化有机合成实验[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 1-6. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21001

[18] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 8-14. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11003

[19] 秦宁, 闵清, 付梦蕾, 曲有乐, 邵开元, 胡文祥. 间甲基苯胨肟的微波超声波催化合成[J]. 微波化学, 2018, 2(2): 31-36. https://doi.org/10.12677/MC.2018.22005

[20] 杨博文, 付梦蕾, 赵志刚, 曲有乐, 马密霞, 刘明. 书评: 《反恐技术方略》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 15-25. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21003z

[21] 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 2-氯丙酸微波合成 2-氟丙酸及过渡态能垒计算[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 39-44. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11008

[22] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评: 《分析样品制备》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 7-14. https://doi.org/10.12677/MC.2018.21002

[23] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 15-21. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11004

[24] http://www.xianghukeji.com/show.asp?id=186

[25] http://www.xianghukeji.com/show.asp?id=185

[26] Xu, S. and Chen, Z. (2011) Development of an Anti-Vibration Crystal Oscillator for Reducing Vibration Induced Phase Noise. *Symposium on Piezoelectricity, Acoustic Waves, and Device Applications*, Shenzhen, 9-11 December 2011, 217-220. https://doi.org/10.1109/SPAWDA.2011.6167230

[27] Han, B., Wang, Y., Liu, Q. and Huang, Q. (2015) Microwave Assisted Sintering and Photoluminescence Properties of $Ba_3Si_6O_{12}N_2$:Eu^{2+} Green Phosphors. *Journal of Inorganic Materials*, **30**, 330-335. https://doi.org/10.15541/jim20140495

[28] Ye, S., Xiao, F., Pan, Y.X., *et al*. (2010) Phosphors in Phosphor-Converted White Light-Emitting Diodes: Recent Advances in Materials, Techniques and Properties. *Materials Science and Engineering R*, **71**, 1-34. https://doi.org/10.1016/j.mser.2010.07.001

[29] Sivakumar, R., Pradeepchandran, R., Jayaveera, K.N., *et al*. (2011) Benzimidazole: An Attractive Pharmacophore in Medicinal Chemistry. *International Journal of Pharmaceutical Research*, **3**, 19-31.

[30] Coffinier, D., Kaim, L.E. and Grimaud, L. (2009) New Benzotriazole and Benzimidazole Scaffolds from Ugismiles Couplings of Isocyanides. *Organic Letters*, **11**, 995-997. https://doi.org/10.1021/ol8029438

[31] Shen, X., He, H., Yang, B., Zhao, Z., Shao, K. and Hu, W. (2017) Studies on the Activities of Electrophilic Sites on Benzene Ring of 4-Substituted Anilines and Their Acyl Compounds with Multiphilicity Descriptor. *Chemical Research in Chinese University*, **33**, 773-778. https://doi.org/10.1007/s40242-017-7112-z

[32] Han, X., Shao, K. and Hu, W. (2018) Synthesis of 9-Substituted Berberine Derivatives with Microwave Irradiation. *Chemical Research in Chinese University*, **34**, 571-577. https://doi.org/10.1007/s40242-018-7425-6

[33] 胡文祥, 等. 反恐技术方略[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

Progress in Extraction of Traditional Chinese Medicine Assisted with Microwave Irradiation

Ning Qin[1,2], Qing Min[1], Mixia Ma[3,4], Wenxiang Hu[2,3,5]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdongxianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[4]Beijing Union University, Beijing
[5]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: This paper introduces the principle of microwave-assisted extraction technology, and summarizes the research progress and current status of microwave-assisted extraction of active constituents of traditional Chinese medicine, including medicinal plants, medicinal animals and medicinal minerals. It analyzes the important role of microwave extraction technology in the modernization of traditional Chinese medicine. The development of microwave chemistry is prospected.

Keywords: Microwave-Assisted Extraction, Traditional Chinese Medicine, Research Progress

微波辅助提取中药成分研究进展

秦　宁[1,2]，闵　清[1]，马密霞[3,4]，胡文祥[2,3,5]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院，京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]武汉工程大学，化学与环境工程学院，湖北　武汉
[4]北京联合大学，北京
[5]中国人民解放军，战略支援部队，航天系统部，北京

摘　要：本文通过介绍微波辅助提取技术原理，简述近年来微波辅助提取药用植物、药用动物、药用矿物中有效成分的现状和研究进展，简要展望了微波化学的发展前景。

关键词：微波辅助提取，中药，研究进展

1. 前言

中药成分的提取是将传统的中药材或中药饮片经过一系列操作工序，得到的目标中成药或其半成品的一种提取分离工艺。少部分中药是通过机械榨取得到其有效成分的，而大部分中药是需要用液体溶剂通过一些操作从原料药中浸提得到其有效成分的[1] [2]。选择合适的提取方法，对中药现代化研

究有着重要作用。浸提的方法除了最传统的水煎煮法外，还包括一般的渗漉法、回流法、浸渍法、改良明胶法等[3]，随着中药现代化研究的发展，新型的浸提方法[4]逐渐应用到中药有效成分的提取中，例如：微波辅助提取(MAE)、超声波辅助提取(UAE)、闪式提取(STE)、生物酶解技术(ETE)、超临界流体萃取技术(SFE)、常温超高压提取技术(UHPE)、半仿生提取技术(SBE)等[5]。

微波辅助提取又称微波萃取技术(MAE)，是一种非常有发展潜力的新型萃取技术，它是用微波能加热提取原料药的溶剂，将所需有效成分从原料药中分离出来然后溶于提取溶剂。由于微波具有很强的穿透力，可以在反应物内外部分同时均匀、迅速加热，因此与常规提取工艺相比较其提取速度、效率都更好[6]。与其他新型提取技术相比，STE 虽然短时间破坏植物细胞壁，使有效物质容易提取出来，而 MAE 除了快速破坏植物的组织细胞壁，用时还可以通过控制提取过程中的温度和功率，更适用于多种中药的提取；SFE 的设备一般需要较大空间，且费用贵，同时仅比较适用一些含挥发油类成分的中药的提取[7]，而 MAE 一般是类似家用微波炉的仪器，占地不大，费用较低，且适合多种中药的提取[8]。传统中药来源于药用植物、药用动物和药用矿物，由于不同中药所含有效成分的含量和种类都不相同，微波辅助提取是一种在溶剂浸提基础上发展而来的一种新型提取分离技术[9]，对多种中药都适用，而且具有高效率、低耗能的优点。

本文就 MAE 在中药提取研究方面近十年的研究进展进行综述，通过对三大检索文库(中国知网、万方数据和维普资讯)和 Springer Link 外文数据库，以微波提取中药为关键词，检索出大量的相关文献内容，经过筛选和整理后，从 MAE 的原理和特点以及微波辅助提取药用植物、药用动物、药用矿物几个方面进行简述，以期可以为中药微波提取研究提供参考价值。

2. 微波辅助提取的原理与特点

2.1. 微波辅助提取的原理

微波辅助提取技术(MAE)是利用微波能来提高提取效率的一种技术。其主要是通过调节微波加热的参数，有效地加热物料中的目标成分，对目标成分进行选择性提取[10]。微波辅助提取技术提取中药有效成分，一方面是微波透过提取溶剂到达原料药内部，高频电磁波穿透提取溶剂到达原料药内部，微波能转化为热能在原料药内部开始升温增压，最后压力使细胞膨胀破裂，从而促进有效成分流出[11]。另一方面，微波所产生的电磁场可加速被提取组分的分子由固体内部向固液界面扩散的速率，从而使提取速率极大提高，并能降低萃取温度，最大限度地保证萃取物的质量。

微波萃取的原理是利用不同物质的介电常数不同，对微波的吸收程度也不同，由此产生的热量和传递给周围环境的热量也不同。在微波场中，利用不同结构的物质吸收微波能力的差异，使基体物质中的某些区域或萃取体系中的某些组分被选择性加热，从而使目标成分从原料中被提取到溶剂中，达到分离的目的[12]。

2.2. 微波辅助提取的特点

微波辅助提取技术的特点具体表现在以下几个方面[13]：① 对提取物具有较高的选择性；② 设备易操作，且可控性高。③ 均匀加热，提取速度快，缩短提取时间；④ 可以提高有效成分的得率；⑤ 溶剂消耗量少，且节能、对环境污染小；⑥ 适用范围广，对热不稳定物质的提取也具有适用性；⑦ 物质的含水量不影响提取的结果和效率。

3. 微波辅助提取技术在中药有效成分提取中的应用

3.1. 微波辅助提取药用植物的应用研究

药用植物是指在中医药理论指导下用于防病、治病的植物。中药以植物药居多，有“诸药以草为本”的说法，而且其种类繁多，有以全草入药的如：益母草、夏枯草等；有以部分入药的(根、茎、叶、花、果实、种子等)如：人参、葶苈子、天南星、半夏、菊花、桔梗、鸡屎藤等。微波辅助提取技术在快速提取有效成分和对热不稳定的成分都较适用，因此，利用微波辅助提取技术对药用植物的提取综合效果较好。

李宋玲[14]在微波法提取沙棘总黄酮的工艺研究，在单因素试验基础上，以乙醇浓度、微波功率、提取时间、料液比为因素，选取不同水平，以沙棘总黄酮提取率为评价指标，通过正交试验筛选出最佳提取工艺。结果微波法提取沙棘总黄酮的最佳提取工艺条件：乙醇浓度 70%，微波功率 300 W，提取时间 2 min，料液为 1:20，沙棘总黄酮提取率最高可达 3.9%。微波法提取沙棘总黄酮与常规方法相比有时间短、效率高、对其活性成分破坏较少等优点。谭承生[15]在微波提取柴胡挥发油的工艺研究中，以柴胡挥发油得率为评价指标，采用单因素和正交试验法，对微波法提取柴胡挥发油的工艺条件进行优化。结果柴胡挥发油微波提取的最佳工艺条件为料液比 1:8、微波功率为中火、提取时间 30 min，此条件下提取的柴胡挥发油得率为 0.18%，且所含组分与水蒸气蒸馏法所得挥发油类似。郭振库[16]在微波辅助提取中药金银花中有效成分的研究中，利用 MSP-100D 微波制样系统，通过正交实验设计考察了微波提取的条件，溶剂选择、溶剂体积对样品质量比、高的溶剂压力/温度和微波辐射时间对中

药金银花中有效成分绿原酸类化合物提取产率的影响。微波辅助提取金银花的最佳提取条件：35%乙醇作溶剂，物料比 1:30，压力 0.10 MPa，加热时间 1 min，595 W 微波功率。微波法提取不仅所需时间短，而且提取率比超声波法高近 2 倍。王月囡等[17]采用单因素和正交试验研究枸杞多糖提取工艺，比较了料液比、微波功率、提取时间、提取次数等因素对提取结果的影响。结果微波提取最佳条件为微波功率料液比 1:30、微波功率 480 W、微波时间 20 min、提取 2 次，此条件下枸杞多糖提取率接近 40%，且该法提取枸杞多糖效果好于水煎煮法。此外，刘慧颖等[18]用微波辅助技术使三七茎叶总皂苷降解生成稀有人参皂苷 Rg5，以人参皂苷 Rg5 降解产率为评价指标，在单因素试验的基础上进行正交试验及响应面试验，考察微波温度、微波功率和微波时间对人参皂苷 Rg5 降解产率的影响。正交试验优化得到的最佳工艺条件为微波功率 500 W、微波温度 150℃，微波时间 20 min，在此条件下得到的人参皂苷 Rg5 产率为 44.76%；响应面法优化得到的最佳工艺条件为微波功率 540 W、微波温度 153℃和微波时间 20 min，在此条件下得到的人参皂苷 Rg5 产率为 43.07%。

3.2. 微波辅助提取药用动物的应用研究

药用动物是指在中医药理论指导下用于防病、治病的动物。有以动物的整体入药的，如：蜈蚣、全蝎、蟾酥、斑蝥等，也有以动物的一部分入药的，如：蝉蜕、紫河车、阿胶、龟甲胶等都是常用的动物性药材。对药用动物的微波辅助提取的相关研究较少，一方面是由于动物类药材的种类较少，对药用动物研究的实验室不多；另一方面是由于动物类药材大多是直接使用或者经简单炮制处理后使用，需要大规模提取其有效成分的不多。因此，微波辅助提取技术在药用动物类药材中大多是用于样品含量测定前的提取处理。

肖垒等[19]用微波消解法预处理蝉蜕后，用电感耦合等离子发射光谱法测定蝉蜕样品中的微量元素含量。先取除去杂质后洗净、粉碎的蝉蜕，分别精密称取蝉蜕样品 0.2 g，平行 3 份。将样品放入聚氟乙烯微波消化罐中，精密加入浓 HNO_3 8.0 mL，静置过夜。将消化罐放入微波消解仪消解，微波消解 30 min，即得所需样品液。王海波等[20]对龟甲胶样品进行微波消解，之后以电感耦合等离子体光谱法检测龟甲胶中铬元素的含量。取龟甲胶 3 块，研细。取约 0.5 g，精密称定，置聚四氟乙烯消解罐内，加硝酸：双氧水(9:1) 10 mL，混匀，浸泡过夜，盖上内盖，旋紧外盖，置微波消解炉内，进行消解。消解完全后，赶去多余的硝酸，用 2%硝酸转移至 10 mL 量瓶中，加 2%硝酸稀释至刻度，摇匀，即得所需溶液。涂小云等[21]在斑蝥类药材斑蝥素含量研究概况中，总结了目前用于提取斑蝥中斑蝥素的方法，主要有四种：碱水法、酸水解法、超声波提取法和热回流法。微波辅助提取尚未应用到斑蝥提取中，但根据现有的浸提和超声波组合提取的研究，可以考虑用微波辅助提取技术应用于斑蝥中

斑蝥素的提取。

3.3. 微波辅助提取药用矿物的应用研究

药用矿物是指经传统加工炮制作为药材用于防病、治病的矿石。药用矿物绝大部分是来源于天然矿石，例如：朱砂、阳起石、磁石、石膏、滑石、芒硝等。药用矿物是结晶物质，具有晶体的各种基本属性，由化学元素组成，其主要是通过机体吸收其中所含成分的化学元素而起到预防或者治疗疾病的目的。由药用矿物的种类是中药中最少的，对其研究少之又少，在利用微波辅助处理技术对药用矿物的研究主要是对其所含的某种元素的含量。

冯前伟等[22]采用低温干燥一三组分酸(HNO_3-HCl-HF)微波消解经过前处理的某电厂脱硫石膏样品。每个平行样准确称取 0.2500 g 于聚四氟乙烯消解罐中，用 HNO_3-HCl-HF 三组分酸体系消解，在室温下静置 30 min，待反应平稳后将消解罐密封放入微波消解系统中。在试验中对温度、升温时间、温度保持时间进行优化，使样品消解完全，溶液澄清透明无混浊。待样品冷却后，在通风橱中采用滤纸和漏斗把消解液过滤，反复用超纯水清洗消解罐和盖子 3 次，接着用 2%的 HNO_3，将滤液定容到 50 mL，并将定容后的滤液倒人聚四氟乙烯试剂瓶中，摇匀，即得所需溶液。陈雪刚等[23]在天然药用矿物蒙脱石除铅实验的微波应用中，对蒙脱石进行了酸溶处理和 EDTA 萃取实验，在实验过程中分别采用了常规加热和微波加热。结果表明在 0.05 mol/L 的 Na-EDTA 溶液；固液比 1:5；中档微波处理 10 min 的加热处理条件下，Pb 的萃取率可高达 93.75%，要比常规加热的酸溶液处理的 65%高很多。

4. 小结

本文通过对近年来微波辅助提取技术在中药成分提取中应用研究，微波辅助提取技术在近年来作为一种新型中药提取技术，其提取速度、提取率高且污染小等优点确实存在，而且应用范围广，对多种中药材的提取均适用[24] [25]。但微波辅助提取中药的仪器各不相同，有不少直接使用家用微波炉进行提取的，一般缺少回流装置和控制手段，这在一定程度上影响了微波辅助提取的效果。因此，选用符合实验室所需的祥鸽微波化学提取仪器等对中药材进行提取符合中药现代化研究的需要。

微波提取、微波消解、微波分析和微波合成及微波材料化学等，构成了微波化学的主要研究内容，近年来微波技术在多种学科的研究应用越来越多，且取得了较好的成果[26]-[31]。我们相信，随着微波辅助技术在中药提取中的广泛应用，必将大力推动我国中医药事业的发展。

参考文献 (References)

[1] 贾淑云. 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用[J]. 中国处方药, 2014, 36(3): 470-473.

[2] 马密霞, 胡文祥. 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(9): 1583-1585.

[3] 刘明言, 王帮臣. 用于中药提取的新技术进展[J]. 中草药, 2010, 41(2): 169-175.

[4] Wang, S.J., Wu, Z.F., Yang, M., *et al*. (2014) Research status and Translational Application of New Extraction Techniques of Traditional Chinese Medicine. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **39**, 1360.

[5] 王志锋, 王青. 超临界流体萃取技术在中药提取中的应用[J]. 科技与创新, 2018(14): 13-15.

[6] 曹洪斌, 申明金, 陈莲惠. 微波萃取在中药提取中的应用[J]. 广州化学, 2013, 38(1): 72-76.

[7] 张宏梅, 崔佰吉. 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(69): 13661.

[8] 刘兴国, 王信. 微波技术在中草药有效成分提取中的应用与发展[J]. 光明中医, 2010, 25(8): 1544-1545.

[9] 王大元, 刘红霞. 微波技术在中药生产及研究中的应用[J]. 化工时刊, 2018, 32(6): 40-43.

[10] 郭景强. 微波辅助提取技术及其在中药提取中的应用[J]. 天津药学, 2010, 22(4): 63-65.

[11] 缪国平. 微波萃取技术在中药有效成分提取中的应用[J]. 临床合理用药杂志, 2014(32): 79-79.

[12] 席彩彩, 张文芳, 侯明月, 等. 微波提取技术在中药有效成分提取中的应用[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 94-96.

[13] 吴龙琴, 李克. 微波萃取原理及其在中草药有效成分提取中的应用[J]. 中国药业, 2012, 21(12): 110-112.

[14] 李宋玲. 微波法提取沙棘总黄酮的工艺研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(7): 572-575.

[15] 谭承佳, 温荣伟, 马家骅, 等. 微波提取柴胡挥发油的工艺研究[J]. 中成药, 2014, 36(6): 1315-1317.

[16] 郭振库, 金钦汉, 范国强, 等. 微波帮助提取中药金银花中有效成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(3): 189-192.

[17] 王月囡, 辛广, 翁霞. 两种不同方法提取枸杞多糖的比较研究[J]. 鞍山师范学院学报, 2010, 12(4): 39-43.

[18] 刘慧颖, 王承潇, 杨野, 等. 微波辅助降解三七茎叶总皂苷生成人参皂苷 Rg5 的工艺研究[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3245-3251.

[19] 肖垒, 袁鑫, 汪华锋. 浙江天目山地区蝉蜕微量元素含量测定及分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2015(5): 378-382.

[20] 王海波, 申二永, 宋汉敏, 等. 微波消解-电感耦合等离子体光谱法测定龟甲胶中铬的含量[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(4): 378-379.

[21] 涂小云, 王光耀, 周淑娟. 斑蝥类药材斑蝥素含量研究概况[J]. 中药材, 2016, 39(1): 229-232.

[22] 冯前伟, 张杨, 朱跃, 等. 微波消解-ICP-MS 测定脱硫石膏中的痕量元素[J]. 粉煤灰综合利用, 2015(6): 39-42.

[23] 陈雪刚, 夏枚生, 王丽丹, 等. 天然药用矿物蒙脱石除铅实验的微波应用[J]. 矿物学报, 2008, 28(3): 285-288.

[24] 韩谢, 吴元欣, 邵开元, 胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 3-7. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11002

[25] Guo, Z., Jin, Q., Fan, G., *et al*. (2001) Microwave-Assisted Extraction of Effective Constituents from a Chinese Herbal Medicine Radix Puerariae. *Analytica Chimica Acta*, **436**, 41-47. https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)00900-X

[26] 马密霞, 韩谢, 胡文祥. 微波消解——火焰原子吸收分光光度法测定黑茶中金属元素的含量[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 22-27.

[27] 马密霞, 胡文祥. 微波消解在农业化学中的应用研究进展[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 28-33.

[28] 马密霞, 杨博文, 赵志刚, 胡文祥. 微波消解-火焰原子吸收分光光度法测定大米中金属元素含量[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 34-38.

[29] Han, X., Shao, K. and Hu, W. (2018) Synthesis of 9-Substituted Berberine Derivatives with Microwave Irradiation. *Chemical Research in Chinese University*, **34**, 571-577. https://doi.org/10.1007/s40242-018-7425-6

[30] Rao, C.N.R., Ramakrishna Mattea, H.S.S., Voggu, R. and Govindara, A. 无机纳米粒子合成研究进展. 李博, 胡文祥, 译. 北京祥鹄网站. http://www.xianghukeji.com/show.asp?id=185

[31] Baghbanzadeh, M., Carbone, L., Cozzoli, P.D. and Kappe, C.O. 微波辅助合成胶体无机纳米晶体. 马密霞, 韩谢, 胡文祥, 译. 北京祥鹄网站. http://www.xianghukeji.com/show.asp?id=186

Orthogonal Experiment of Cinnamaldehyde Extraction by Microwave Method

Junjun Zhang[1,2], Yuting Bai[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,3]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: In this paper, cinnamaldehyde was extracted from Cinnamon by microwave abstraction, and the content of cinnamaldehyde in the extract was determined by HPLC. The effects of ethanol concentration, reaction time and microwave power on the extraction were investigated by $L_9(3^3)$ orthogonal test at 85˚C. The optimum extraction process of cinnamaldehyde from *Cinnamomum cassia* under microwave irradiation was studied. The results showed that microwave irradiation had high efficiency for cinnamaldehyde extraction from *Cinnamomum cassia*. With this method, microwave power is the main factor, then the action time, and finally the concentration of ethanol. The optimum extraction technology is the extraction solvent is 95% ethanol, the microwave time is 40 min and the microwave power is 600 W.

Keywords: Cinnamon, Cinnamaldehyde, Microwave Extraction, Orthogonal Test, HPLC

微波法提取肉桂醛的正交实验

张军军[1,2]，白育庭[1]，邵开元[2]，胡文祥[2,3]

[1]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文采用微波提取法从肉桂中提取肉桂醛浸膏，并以 HPLC 法测定所得到的浸膏中肉桂醛含量。在微波处理保持 85˚C 恒温基础上，通过 $L_9(3^3)$正交试验，考察了乙醇浓度、作用时间、和微波功率三个因素对提取效果的影响。优选肉桂醛在微波作用条件下的最佳提取工艺，并考察提取肉桂醛的效果。研究结果表明，微波作用对于从肉桂中提取肉桂醛具有较高的效率。采用这种提取方法，微波功率为主要影响因素，然后是作用时间，最后是乙醇浓度。最佳的提取工艺是提取溶剂为 95%乙醇、微波作用时间为 40 min、微波功率为 600 W。

关键词：肉桂，肉桂醛，微波提取，正交试验，HPLC

1. 引言

肉桂醛是国标(GB2076-2011)允许使用的食品香料，同时具有杀菌、消毒和防腐作用，特别是对真菌具有显著效果。此外，肉桂醛在抗溃疡、加强胃、肠道运动方面也具有一定的疗效，并且能够促

进脂肪分解、促进脂肪合成和加强胰岛素替换葡萄糖的性能，对防治糖尿病、抗病毒等都具有一定的功效。同时，能够抵抗流感病毒、抑制肿瘤的发生和诱变，以及在抗辐射、扩张血管和降低血压等方面都具有一定的作用[1] [2] [3]。

肉桂醛，可从相关植物中提取，也可用人工合成。不管是植物提取，还是人工合成，所获得的产物都是反式结构，而目前常用的肉桂醛也是反式结构(见图 1)。

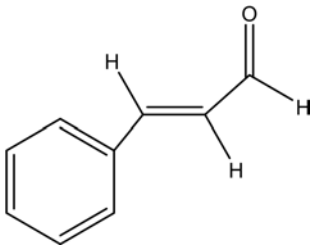


Figure 1. Molecular structure of cinnamaldehyde
图 1. 肉桂醛的分子结构

陈鸿等使用索氏提取法提取了 5 种常见樟属植物的精油，发现从樟树、猴樟、大叶桂、阴香及肉桂这 5 种植物中提取肉桂醛，其平均出油率仅有 0.32% [4] [5] [6] [7]。目前植物精油的提取主要采用索氏提取法和超声波提取法，分离则采用水蒸气蒸馏分离法。

在参考文献[8] [9]的基础上，本实验使用 XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪，采用微波提取法从肉桂中分离提取肉桂醛。通过 $L_{16}(3^3)$正交试验，优选肉桂醛的最佳提取工艺。

2. 微波提取肉桂醛实验

2.1. 实验材料

北京同仁堂购置的优质肉桂。

2.2. 主要实验仪器

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)、电子天平、固体粉碎机及实验玻璃仪器。

2.3. 主要化学试剂

95%乙醇、75%乙醇、55%乙醇、甲醇、乙腈、蒸馏水等，所用试剂均为分析纯(AR)。

3. 提取方法与结果

3.1. 生物材料的处理

取适量的肉桂，用固体粉碎机碾成粉末，分装于自封袋中备用。

3.2. 肉桂中肉桂醛提取的正交试验

3.2.1. 实验步骤

本实验考察了提取溶剂乙醇的浓度(A)、反应时间(B)和微波功率(C)三个因素在三个水平上对肉桂中肉桂醛提取效果的影响。具体实验操作为：称取肉桂粉 50 g 于 500 ml 的异形三口瓶中，加入相应浓度的乙醇 200 ml，搅拌均匀后，然后在 XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪中反应，反应结束后，反应混合液过滤，除去滤渣。滤液除溶剂，得浸膏。然后用定量的色谱甲醇溶解，并用高效液相色谱分析(外标法)。

3.2.2. 色谱条件

色谱分析柱：迪马 C18 (250 × 4.6 mm, 5 μm)；流动相：乙腈–水，紫外检测波长：291 nm；流速：1 mL/min；柱温为 30℃，采集时间为 20 min。

3.2.3. 标准样品

反式肉桂醛 CAS：104-55-2，购于：北京北纳创联生物技术研究院。

3.2.4. 标准曲线的制备

精密称取肉桂醛对照品 10 mg，加甲醇 100 ml 定容，制成 0.02 mg/ml 的对照品备用。精密量取对照品溶液 25 ml，用甲醇定容到 50 ml 得 1 号对照品，从 1 号对照品溶液中精密量取 25 ml，甲醇定容到 50 ml 得 2 号对照品；同理得 3、4、5 号对照品溶液。摇匀后分别进样 20 ul，按上述色谱条件，测定，以浓度为横坐 X，峰面积为纵坐标 Y 绘制标准曲线，得线性回归方程 Y = 0.43007X，相关系数 R = 0.99668 (n = 5)。标准曲线如图 2。

3.2.5. 正交试验

按照正交表进行。因素水平表见表 1，正交试验结果表见表 2。

以乙醇为提取溶剂，从肉桂中提取到的药液，用减压抽滤得到滤液，将滤液用旋转蒸发仪回收溶

剂，浓缩至适量的药液，倒入干燥至恒重的蒸发皿中，置水浴锅上除掉溶剂后，放冷，称量并记录数据。得到的每份浸膏重占每份原药材总重的百分率即为浸膏得率。公式为：浸膏得率 = (每份浸膏重/每份肉桂粉重) × 100%。

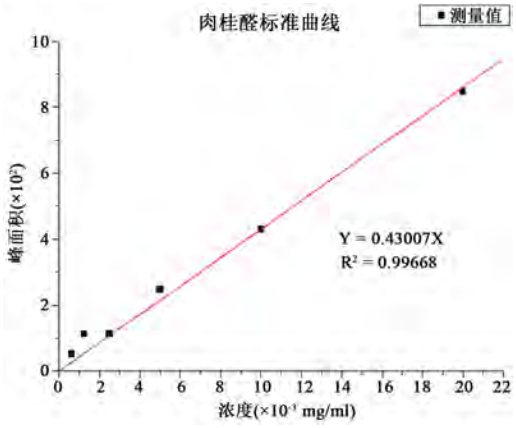


Figure 2. Standard curve of cinnamaldehyde
图 2. 肉桂醛标准曲线

Table 1. Factors level for extraction of cinnamaldehyde from cinnamon
表 1. 肉桂中肉桂醛提取的因素水平表

水平	因素		
	A (%)	B (min)	C
1	95	40	600
2	75	30	450
3	55	20	300

Table 2. Orthogonal test results of cinnamaldehyde extracted from cinnamon
表 2. 肉桂中肉桂醛提取的正交试验结果

正交试验编号	因素			评价指标					
	A	B	C	浸膏重量(g)	浸膏得率(%)	浸膏得分	肉桂醛含量(%)	含量得分	总评分
1	1	1	1	8.62	17.24	27.51	0.3283	70.00	97.51
2	1	2	2	8.55	17.10	27.29	0.1278	27.25	54.54
3	1	3	3	9.01	18.02	28.76	0.0737	15.71	44.47
4	2	1	2	9.29	18.58	29.65	0.1215	25.91	55.56
5	2	2	3	9.4	18.80	30.00	0.0219	4.67	34.67
6	2	3	1	8.33	16.66	26.59	0.1244	26.52	53.11
7	3	1	3	7.06	14.12	22.53	0.1464	31.22	53.75
8	3	2	1	6.71	13.42	21.41	0.2270	48.40	69.82
9	3	3	2	5.5	11.00	17.55	0.1494	31.86	49.41
K1	65.51	68.94	73.48						
K2	47.78	53.01	53.17						
K3	57.66	48.99	44.30						
R	17.73	19.95	29.18						

注：上表中浸膏得分和含量得分都分别乘上 100。

3.2.6. 肉桂中提取肉桂醛的评分

在从肉桂中提取肉桂醛的工艺优选中，对正交试验中的 2 个评价指标采用综合评分法进行数据分析。浸膏内除了含有肉桂醛外，还含有其它多种有一定药理作用的化学成分，但以肉桂醛的药效作用研究最为明确可靠。因此本实验设定肉桂的浸膏得率和肉桂醛含量 2 个评价指标，并评估了两个指标对于本文的重要性。拟设定它们的权重系数分别为 0.3 和 0.7。

得分 = [权系数 × 得率(含量)] ÷ 得率(含量)的最大值(上表中浸膏得率最大值 = 18.80%；含量最大值 = 0.3283%)

综合评分 = 浸膏得分 + 含量得分

极差 R 表明：实验影响因素 C > B > A，即：最大影响因素是微波功率，反应时间次之，乙醇浓度影响因素最小。

K 值表明：最优条件是 A1B1C1，即乙醇浓度 95%，反应时间 40 min，微波功率 600 W。

试验结果：由以上正交试验结果表可以得到影响肉桂醛提取得到浸膏和从肉桂中提取得到的肉桂醛含量的综合评分大小的因素间关系为：C > B > A，最优组合为：A1B1C1。由此可知，微波功率对肉桂醛提取评分的大小有显著影响，其次是提取时间对提取结果的影响较大，提取溶剂乙醇浓度对提取评分的影响较小，用直观分析的方法根据影响的主次因素得出肉桂醛的最佳的提取工艺为：A1B1C1，为正交试验 1 号，即 95%乙醇为提取溶剂、提取时间为 40 min，提取功率为 600 W。

4. 讨论

肉桂提取物的浸膏中成分复杂，从高效液相色谱图看，至少有 20 多种成分，除了一些大分子化合物如蛋白质、糖等外，小分子化合物的主要成分是肉桂醛和肉桂酸。肉桂来源不同，其肉桂醛的含量差别较大。本文所采用的是北京同仁堂的肉桂。根据实验分析获得以下结果：

1) 本文所用的肉桂含量不低于在 0.3%。

2) 微波功率提取肉桂醛是非常有效的方法，且微波功率大小是影响提取产率最大的因素，提取时间次之，而乙醇浓度也有一定的影响但影响因素较小。

3) 根据现有实验设计的正交试验结果表明：95%乙醇为溶剂、时间为 40 min、微波功率为 600 W

时，达到最优的提取效果。但由于实验设计的原因，上述所谓最优的效果，仅是目前实验条件下的最优值，可以考虑加宽实验条件，特别是上限值域，如提高微波功率和增加提取时间，以求更加合理的最优实验条件。

4) 乙醇浓度和微波功率降低的情况下，杂质含量也随之增加。因此，提取肉桂醛需要保持较高的微波功率和95%以上的乙醇浓度才能获得较高的肉桂醛得率。

参考文献 (References)

[1] 北京师范大学生物系生物化学教研室. 基础生物化学实验[M]. 北京: 高等教育出版社, 1985.

[2] Anastas, P.T. and Warner, J.C. (1998) Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press, Oxford.

[3] 李艳, 戴芸. 综合性化学实验: 从肉桂皮中提取肉桂醛的研究[J]. 咸宁学院学报, 2010, 30(6): 87-88.

[4] 陈鸿, 梁国平, 沈宏伟. 5 种樟属植物叶片精油提取研究[J]. 宁夏农林科技, 2012(4): 79-81.

[5] 田玉红, 李日南, 邹克兴. 蒸馏时间对肉桂油化学成分及加香效果的影响[J]. 北方园艺, 2011(5): 112-114.

[6] 黎贵卿, 陆顺忠, 江燕. 不同生长阶段肉桂叶中油细胞的形态及精油成分[J]. 广西林业科学, 2016(1): 85-88.

[7] 姚杭村, 崔飞鹤, 王娟. 超声波法辅助提取肉桂醛的工艺研究[J]. 食品研究与开发, 2018(10): 56-61.

[8] 李景恩, 彭贵纯, 郑国栋. 正交试验优化平卧菊三七多糖的提取工艺[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(5): 119-122.

[9] 李碧渊, 吴鑫, 曹岗. 正交实验优选桂枝和肉桂配伍后挥发油的最佳提取工艺[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(5): 520-521.

Extraction of *Veratrum nigrum* L. with Microwave Irradiation and Ultrasonic Wave

Ning Qin[1,2], Mixia Ma[3], Ning Hu[4], Qing Min[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,3,5]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[4]School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan Hubei
[5]Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: *Veratrum nigrum* L. has the effect of killing mites. It is a traditional Chinese medicine that has little use because it is toxic and incompatible with a variety of traditional Chinese medicines. At present, the pharmacological effects of *Veratrum nigrum* L. are not sufficient, but the resveratrol contained in the gourd has good protection in the cardiovascular system, liver, nervous system and antibacterial, anti-inflammatory, anti-viral, anti-tumor and other aspects. In this paper, three methods of microwave, ultrasonic, microwave and ultrasonic are combined to study the extraction of *Veratrum nigrum* L. The optimal extraction conditions of hoist are optimized by uniform design method to provide experimental basis for subsequent research.

Keywords: *Veratrum nigrum* L., Resveratrol, Microwave Extraction, Ultrasonic Extraction, Uniform Design

藜芦的微波超声波提取研究

秦　宁[1,2]，马密霞[3]，胡　宁[4]，闵　清[1]，邵开元[2]，胡文祥[2,3,5]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]武汉工程大学化学与环境工程学院，湖北　武汉
[4]武汉轻工大学生物与制药工程学院，湖北　武汉
[5]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：藜芦本身有毒且与多种中药存在配伍禁忌，故是一味临床使用不多的中药。藜芦具有杀虫祛痰的传统功效，目前对藜芦的药理作用研究尚不充分，但是藜芦中含有的白藜芦醇在保护心血管系统、肝脏、神经系统和抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等多方面都具有很好的作用。采用微波、超声波、微波与超声波组合三种方法，对藜芦进行了提取研究，通过均匀设计法优选藜芦的最优提取条件，为后续相关研究提供实验基础。

关键词：藜芦，白藜芦醇，微波提取，超声波提取，均匀设计

1. 前言

藜芦又称黑藜芦、山葱、大叶藜芦等，是一味传统中药，始载于《神农本草经》，列为下品。其性寒，味辛，有毒，入肝经，具有祛风痰、杀虫毒的功效，用于中风痰涌、风痫癫疾、黄疸、久疟、泄痢、恶疮等症的治疗[1] [2] [3]。“十八反”中六参(人参、党参、沙参、玄参、苦参、丹参)皆反藜芦[4]，《本草经集注》中记载藜芦“黄连为之使；反细辛、芍药、五参，恶大黄。”中药藜芦一般认为来源于百合科藜芦属植物藜芦 *Veratrum nigrum* L.的干燥根及根茎。每年 5~6 月抽花茎前采挖根部，除去地上部分，洗净晒干或用开水浸烫后晒干，即得，并以根粗坚实，断面粉性者为佳[5] [6]。全国大部分地区有产，主要分布于山西、河北、河南、山东、陕西、四川等地。现代药理学对藜芦的降压作用有一些研究，有关藜芦的其他药理作用研究和应用较少[7] [8]。

藜芦中除含有多种生物碱类成分外，还含有 β-谷甾醇类和芪类化合物[9]。在黎芦中含有的多种芪类化合物中含量较高的是芪三酚[10]，又称白藜芦醇，是非黄酮类的多酚化合物，分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$，为白色针状结晶，难溶于水，易溶于有机溶剂[11] [12]。以白藜芦醇为主要成分制备的保健品，在美国、日本、加拿大、西班牙等国应用较广泛。目前大量药理实验研究表明：白藜芦醇在抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、保护心血管系统、保护神经系统、免疫调节等方面均具有显著作用[13]-[18]。因此，综合考虑藜芦的产地多、产量较大而作为中药的使用量较少，藜芦的药理作用研究较少且白藜芦醇具有多种良好的药理作用，因此本实验对藜芦中提取白藜芦醇的方法进行优选，不仅可以为研究藜芦的药理作用提供实验基础，还可以为分离得到白藜芦醇提供有效方法。

2. 仪器与试剂

2.1. 仪器

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹄科技发展有限公司)，旋转蒸发器 RE-52 (上海亚荣生化仪器厂)，DXF-10C 型 500 克密封型摇摆式粉碎机(广州市大祥电子机械设备有限公司)，恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司)，HG-9076A 型温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)，SHB-Ⅲ型台式循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司)，JM-B5Kg 型电子天平(诸暨市超泽衡器设备有限公司)，异形三口瓶(100 ml, 250 ml)等。

2.2. 试剂与药材

无水乙醇，95%乙醇(以上试剂均为分析纯)，蒸馏水。

本实验所用藜芦经鉴定为百合科藜芦属植物藜芦 *Veratrum nigrum* L.的干燥根及根茎。

3. 实验方法与结果

3.1. 藜芦的预处理

将干燥的藜芦根及根茎粉碎，过 60 目筛，得藜芦粉末(批号：20180916)。

3.2. 藜芦提取的实验设计

3.2.1. 实验方案与结果

本实验每组称取藜芦粉末(批号：20180916) 5.0 g 于异形三口瓶中，加入提取溶剂，先在室温条件下磁力搅拌 20 min，通过使用 XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪，根据各组的实验条件，在确定微波功率为 400 W，超声波功率为 1500 W 的情况下，考察了提取时间(A)、提取温度(B)、提取溶剂乙醇浓度(C)、料液比(D)四个因素在六个水平上的均匀设计实验[19] [20] [21] [22]，实验结果见下表 1~3。

Table 1. Uniform design of microwave extraction of resveratrol in gourd
表 1. 藜芦中白藜芦醇微波提取的均匀设计

实验号	A 提取时间 (min)	B 提取温度 (℃)	C 乙醇浓度 (%)	D 料液比	蒸发皿重 (g)	蒸发皿 + 浸膏重 (g)	浸膏重 (g)	浸膏得率 (%)	平均浸膏得率 (%)
1	3 (1)	50 (2)	40 (3)	1:35 (6)	162.93	161.3	1.63	32.6	
2	5 (2)	70 (4)	70 (6)	1:30 (5)	153.56	151.91	1.65	33.0	
3	10 (3)	90 (6)	30 (2)	1:25 (4)	286.65	285.37	1.28	25.6	27.6
4	20 (4)	40 (1)	60 (5)	1:20 (3)	161.05	159.73	1.32	26.4	
5	30 (5)	60 (3)	20 (1)	1:15 (2)	163.32	162.25	1.07	21.4	
6	40 (6)	80 (5)	50 (4)	1:10 (1)	185.84	184.51	1.33	26.6	

Table 2. Uniform design of ultrasonic extraction of resveratrol in gourd
表 2. 藜芦中白藜芦醇超声波提取的均匀设计

实验号	A 提取时间 (min)	B 提取温度 (℃)	C 乙醇浓度 (%)	D 料液比	蒸发皿重 (g)	蒸发皿 + 浸膏重 (g)	浸膏重 (g)	浸膏得率 (%)	平均浸膏得率 (%)
1	3 (1)	50 (2)	40 (3)	1:35 (6)	167.3	166.32	0.98	19.6	
2	5 (2)	70 (4)	70 (6)	1:30 (5)	142.22	141.06	1.16	23.2	
3	10 (3)	90 (6)	30 (2)	1:25 (4)	104.7	103.52	1.18	23.6	23.9
4	20 (4)	40 (1)	60 (5)	1:20 (3)	161	159.71	1.29	25.8	
5	30 (5)	60 (3)	20 (1)	1:15 (2)	163.34	162.27	1.07	21.4	
6	40 (6)	80 (5)	50 (4)	1:10 (1)	127.78	126.29	1.49	29.8	

Table 3. Uniform design of microwave combined ultrasonic extraction of resveratrol in gourd
表 3. 藜芦中白藜芦醇微波组合超声波提取的均匀设计

实验号	A 提取时间 (min)	B 提取温度 (℃)	C 乙醇浓度 (%)	D 料液比	蒸发皿重 (g)	蒸发皿 + 浸膏重 (g)	浸膏重 (g)	浸膏得率 (%)	平均浸膏得率 (%)
1	1.5 (1)	50 (2)	40 (3)	1:35 (6)	153	151.91	1.09	21.8	
2	2.5 (2)	70 (4)	70 (6)	1:30 (5)	132.64	131.03	1.61	32.2	
3	3.5 (3)	90 (6)	30 (2)	1:25 (4)	127.36	126.32	1.04	20.8	27.23
4	4.5 (4)	40 (1)	60 (5)	1:20 (3)	105.54	103.56	1.98	39.6	
5	5.5 (5)	60 (3)	20 (1)	1:15 (2)	138.77	138	0.77	15.4	
6	7.5 (6)	80 (5)	50 (4)	1:10 (1)	136.9	135.22	1.68	33.6	

3.2.2. 实验结果的处理方法

浸膏重的计算方法：将各组经过不同提取方法得到的溶液先减压抽滤，除去滤渣，再将滤液用旋转蒸发仪浓缩至适量，之后倒入已称重记录并干燥至恒重的蒸发皿中，在水浴加热条件下蒸发干至恒重并称重浸膏与蒸发皿总重记录。浸膏重(g) = 浸膏与蒸发皿总重(g) − 蒸发皿重(g)

浸膏得率的计算公式：浸膏得率(%) = 浸膏重(g)/称取药粉重(g)*100%

平均浸膏得率计算公式：平均浸膏得率(%) = 三种不同提取方法的 6 组实验浸膏得率之和(%)/6

3.2.3. 实验结果讨论

由表 1~3 中的实验结果，可以看出微波提取藜芦、超声波提取藜芦、微波组合超声波提取藜芦三种提取方法中，以平均提取率为评价指标，三者之间的关系为：微波提取法 > 微波组合超声波提取法 > 超声波提取法，微波提取法与微波组合超声波提取法相差较小，考虑到时间和能源成本，微波组合超声波提取法可以用于藜芦的提取。

以上三种提取方法中不同提取方法中的最优提取工艺分别为：采用微波提取法，提取时间 5 min，提取温度 70℃，70%的乙醇为提取溶剂，料液比为 1:30；采用超声波提取法，提取时间 40 min，提取温度 80℃，50%的乙醇为提取溶剂，料液比为 1:10；采用微波组合超声波提取法，提取时间 4.5 min，提取温度 40℃，60%的乙醇为提取溶剂，料液比为 1:20。以上 18 组实验，优选得到的最优提取工艺为：采用微波组合超声波提取法，提取时间 4.5 min，提取温度 40℃，60%的乙醇为提取溶剂，料液比为 1:20。

4. 结论

本文通过均匀设计法考察了微波、超声波、微波组合超声波提取藜芦的最优条件，优选到的条件

可以为藜芦的后续研究提供其提取工艺选择的实验数据基础。本实验以藜芦提取率为评价指标，优选得到浸膏得率最高的条件是采用微波组合超声波提取法，提取时间 4.5 min，提取温度 40℃，60%的乙醇为提取溶剂，料液比为 1:20。有关成分的定量测定工作尚在进一步进行之中。

本实验采用的微波、超声波、组合微波超声波三种方法对藜芦进行提取尚未见文献报道，可推广应用到其他中药或天然产物有效成分的提取研究。

参考文献 (References)

[1] 周长新. 藜芦属两种植物的化学成分及生物活性研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京大学, 2000.

[2] 周剑侠. 三种藜芦属植物化学成分研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2006.

[3] 赵瑜, 陆国才, 张卫东, 等. 藜芦生物碱药理和毒理学研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(3): 240-242.

[4] 张旭, 宋凤瑞, 王隶书, 等. 人参与藜芦配伍化学成分变化的 HPLC-ESI-MS 与 ESI-MS 研究[J]. 化学学报, 2007, 65(9): 829-833.

[5] 李彩霞. 藜芦与其伪品萱草根鉴别[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(8): 716.

[6] 徐暾海, 徐雅红. 藜芦属植物化学成分和药理作用[J]. 国外医药(植物药分册), 2002, 17(5): 185-189.

[7] 尹子丽, 谭文红, 杨仙雨, 等. 藜芦属药用植物研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(8): 61-63.

[8] 全香花, 朴惠善, 孙向红, 等. 兴安藜芦的化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(12): 914-916.

[9] 谢志民, 余国奠, 徐国钧. 藜芦的本草学研究[J]. 西北药学杂志, 1989(2): 38-41.

[10] Liao, W.J., Song, Q.F. and Zhang, D.Y. (2006) Pollen and Resource Limitation in *Veratrum nigrum* L. (Liliaceae), an Andromonoecious Herb. *Journal of Integrative Plant Biology*, **48**, 8. https://doi.org/10.1111/j.1744-7909.2006.00383.x

[11] 丛悦, 王金辉, 李铣. HPLC 法测定藜芦中虎杖苷和白藜芦醇的含量[J]. 中国现代中药, 2005, 7(7): 16-17.

[12] 李静. 兴安藜芦的化学成分研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2014.

[13] 王建民, 魏苑, 钟慈声, 等. 乌苏里藜芦生物碱对豚鼠心肌细胞动作电位及钙电流的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(12): 1403-1405.

[14] 周剑侠, 康露, 沈征武. 黑紫藜芦化学成分研究[J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(5): 303-305.

[15] 王斌, 李慧梁, 汤建, 等. 藜芦的黄酮类化学成分研究[J]. 药学服务与研究, 2007, 7(5): 347-349.

[16] 薛兵. 藜芦植物中生物碱的提取纯化及抑菌活性研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2013.

[17] 汤建. 兴安藜芦抗肿瘤活性成分的发现及结构修饰[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2008.

[18] Wang, B., Li, H.L., Tang, J., et al. (2007) Studies on the Chemical Constituents of Flavones of Veratrum nigrum L. Pharmaceutical Care & Research, 7, 347-349.

[19] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京: 科学出版社, 1994.

[20] 秦宁, 闵清, 马密霞, 张军军, 白育庭, 邵开元, 胡文祥. 花生芽中白藜芦醇的微波和超声波组合提取研究[J]. 微波化学, 2018, 2(2): 50-55. https://doi.org/10.12677/MC.2018.22008

[21] 秦宁, 闵清, 马密霞, 胡文祥. 微波辅助提取中药成分研究进展[J]. 微波化学, 2018, 2(3): 79-84. https://doi.org/10.12677/MC.2018.23012

[22] 韩谢, 吴元欣, 邵开元, 胡文祥. 微波萃取技术在天然产物提取中的应用[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 3-7. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11002

Advances in Microwave Inorganic Chemistry

Ning Qin[1,2], Qing Min[1], Mixia Ma[3,4], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,3,5]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[4]Smart City College, Beijing Union University, Beijing
[5]Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: This paper mainly introduces the mechanism and characteristics of microwave, and also summarizes the advantages and applications of microwave in inorganic chemical synthesis. There are two ways using microwave technology in inorganic synthesis, and they are microwave sintering and microwave hydrothermal synthesis. Finally, the application prospect of microwave in inorganic synthesis is prospected.

Keywords: Microwave Technology, Microwave Sintering, Microwave Hydrothermal Synthesis, Superconducting Ceramic Material, Solar Cell Material

微波无机化学相关研究进展

秦　宁[1,2]，闵　清[1]，马密霞[3,4]，邵开元[2]，胡文祥[2,3,5]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]武汉工程大学化学与环境工程学院，湖北　武汉
[4]北京联合大学智慧城市学院，北京
[5]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文主要介绍了微波的作用机理和特点，同时综述了微波在无机化学过程中的优势以及一些应用，并介绍了微波技术在无机化学中的微波烧结和微波水热合成两种方式，最后对微波在无机化学中的应用前景作了展望。

关键词：微波技术，微波烧结，微波水热合成，超导陶瓷材料，太阳能电池材料

1. 前言

微波是一种波长在 0.1 mm~1 m，频率为 300 MHz~3000 GHz 的电磁波。微波在一般情况下可容易地穿透玻璃、陶瓷、某些塑料(如聚四氟乙烯)等材料[1]。20 世纪 30 年代初，微波技术主要用于军事方面。二战后，发现微波具有一定的热效应，经过研究后广泛应用于工业、农业、医疗及科学研究

等方面。20 世纪 60 年代开始，微波加热技术开始在一些物理过程中推广应用以提高效率[2]。后来，将微波加热技术运用到化学反应过程中，除了可有效提高反应产率、缩短反应时间、减少副产物的生成外，还有节能、环保等诸多优点。

随着科技的发展，家用微波炉的使用已经非常普遍。最初科学家是通过使用家用微波炉将微波技术应用到多种科学实验中，微波加热作用的最大特点是可以在被加热物体的不同深度同时产生热，也正是这种“体加热作用”，与传统加热传导方式有所不同，使得加热速度快且加热均匀，缩短了处理材料所需要的时间，节省了能源[3] [4] [5]。同时微波的这种加热特性，使其可以直接与化学体系发生作用从而促进各类化学反应的进行，这构成了微波化学这一新兴交叉学科的主要研究内容。

微波技术在化学合成领域上的应用，主要分为有机化学和无机化学两个方面，本文主要介绍了微波合成技术在无机化学领域的应用。目前微波合成技术在无机化学领域的应用已经非常广泛，陶瓷材料的烧结、超细纳米材料和沸石分子筛的合成等都与微波无机化学密切相关[6]。特别是在沸石分子筛方面，应用尤其广泛，如 A 型沸石分子筛、ZSM-5 的合成等；在材料科学尤其是纳米材料方面研究热度越来越高。本文简要介绍了微波技术的作用机理和特点，仅就微波技术在无机化学中两种作用方式进行简要概述，以期为相关研究提供参考。

2. 微波的简要作用机理和特点

2.1. 微波催化无机反应的作用机理

微波通过微波介电效应把某些固体或液体具有的电磁能转化为热能，从而促进化学反应的进行。微波催化无机化学的机理是，极性化合物在与微波相互作用的过程中，其取向将与电场方向一致。当电场由正到负或由负到正发生变化时，极性化合物则随着发生转向以满足取向与外场的一致性。由于分子在此条件下的来回转动滞后于交变电场正负极的变化，产生了“内摩擦”扭曲效应，从而使化合物温度上升，达到加热的目的[7] [8]。

2.2. 微波的作用特点

2.2.1. 即时性

微波加热是通过将电磁能转化为热能，是从反应物质的内部开始加热的，与其他的加热方式均不同，除去由外到内的加热过程，微波加热可以快速达到目标温度，方便省时。

2.2.2. 高效性

在微波加热过程中，只有被加热物体自身吸收微波并转化为热能，而微波设备的加热室壁是不吸收微波的金属材料，加热容器为几乎不吸收微波的非极性物质，所以，加热设备本身和相应的加热容器几乎没有热损失，故其热效率非常高[9]。

2.2.3. 选择性

介质材料由极性分子和非极性分子组成，根据微波加热的条件及原理，只有极性分子组成的物质才可以吸收微波实现微波加热[10]，当然也会传导到一些非极性分子。因此，可以利用微波加热的这一特性来实现对混合物料中不同组分或不同部位的选择性加热。

2.2.4. 安全环保

与采用燃料燃烧进行加热的常规方法相比，微波加热不产生二氧化碳，对环境几乎没有污染。

3. 微波烧结

微波烧结是利用微波加热来对物料进行烧结，它是用微波辐照代替传统热源。传统的加热是依靠发热体将热能通过对流、传导或辐射方式传递至被加热物而使其达到某一温度，热量从外向内传递，烧结时间长，也很难得到细晶[11]。而微波烧结是利用微波具有的特殊波段与物料的基本细微结构耦合而产生热量，物料的介质损耗使其材料整体加热至烧结温度而实现致密化的方法。因此，微波烧结或微波燃烧合成作为一种物料烧结工艺的新方法，具有升温速度快、能源利用率高、加热效率高和安全卫生无污染等特点，此外还能提高产品的均匀性和成品率，改善被烧结材料的微观结构和性能。

目前微波烧结的应用主要有[12] [13]：矿物的干燥、热解、焙烧、煅烧、烧结等；金属氧化矿的碳热还原、金属硫化矿的脱硫等；耐火材料与工程陶瓷的干燥、烧成；电瓷、日用陶瓷、建筑卫生陶瓷的干燥、烧成；分子筛催化材料及化工原料的干燥、焙烧；电子陶瓷的干燥、合成、烧结；锂离子电池正负极材料的干燥、烧成；各种氢氧化物、无机盐、金属氧化物碳化物氮化物材料的煅烧、焙烧、合成；铁氧体磁性材料(硬磁、软磁)的干燥、预烧、烧结；蜂窝陶瓷的干燥、烧成；玻璃器皿的烧成、烤花；稀土荧光材料(LED、灯用三基色、长余辉等)的干燥、合成；叶腊石模具的干燥煅烧；人造金刚石原料的还原焙烧等。

例如，以无机前体作为原料，利用微波辅助材料快速合成的方法[14]，通过微波辅助制备的氧化物产生细颗粒氧化物，催化此高温相的快速合成有两个因素。一是所用前体的介电常数增加了材料中

的微波功率损失，这导致局部加热效应。二是这些前体的分解导致形成细碎的氧化物，通常伴随放热反应，该放热反应提供产生产物形成所需的能量。张剑平[15]利用微波烧结技术制备 TiB_2/Cu 复合材料，探明了相关的微波烧结工艺以及考察了微波烧结 TiB_2/Cu 复合材料的性能。结果表明：采用混合加热方式，于 1000℃烧结 10 min，可以成功制备含不同体积分数 TiB_2 的 TiB_2/Cu 复合材料。烧结试样致密度均在 94%以上。且与常规加热烧结相比，除了节约能源和缩短作用时间外，微波烧结得到的目标产物具有更高致密度。

此外，还有超导陶瓷材料的合成[16]和太阳能电池材料的合成[17]，例如：超导材料 $YBa_2Cu_3O_{7-x}$ 用常规加热合成方法制备需要 24 小时，若采用微波无机合成，将 CuO，Y_2O_3 和 $Ba(NO_3)_2$ 按一定的化学计量比混合，置入相应的微波反应仪器中，在 500 W 功率条件下，辐射 5 min，所有 NO_2 气体释放出。物料经重新研磨，再放入微波反应器中，并设置功率为 130~500 W，辐射时间 15 min；再研磨，并以相同微波功率条件下，辐射 25 min。取样，经衍射分析显示，产物的主要成分为 $YBa_2Cu_3O_{7-x}$，其四方晶胞参数为：a = b = 0.3861(2) nm，c = 1.1389(3) nm。这个四方结构按常规方式通过缓慢冷却，将转变为具有超导性质的正交结构。即得到了目标超导陶瓷材料。三元多晶半导体化合物铜铟硫($CuInS_2$)和铜铟硒($CuInSe_2$)是用于太阳能电池的特种材料。传统上，它们是由元素单质在特制的反应容器内，经过长时间(12 h 以上)高温燃烧合成制得。而在微波辐射下，只用极短的时间(约 3 min)便可合成 $CuInS_2$ 和 $CuInSe_2$ 多晶体。操作过程十分简单：元素硫(0.300 g, 9.38 mmol)与铜(0.298 g, 4.69 mmol)、铟(0.538 g, 4.69 mmol)按化学计量比在研钵内均匀混合。混合物置于石英管中，在真空条件下密封，然后放在家用微波炉(2450 MHz, 400 W)腔内耐热底盘上，经微波辐射 1 min，原来是淡红色的混合物料已完全变为灰色。摇晃石英玻璃管，使物料再次均匀混合，重新放入微波炉。该过程重复两次，总计辐射时间为 3 min。反应完后，冷却至室温，得到蓝灰色的多晶粉末。产物经 X 射线衍射分析和 X 光电子表征，与常规方法制得的产物一致。用同样的方法，可以制得 $CuInSe_2$ 和 CuInSSe 多晶粉末。

4. 微波水热合成

微波水热合成是指温度 100℃~1000℃、压力 1 MPa~1 GPa 条件下利用水溶液中物质化学反应，并在微波的作用下所进行的合成。在亚临界和超临界水热条件下，反应性提高，因而水热反应可以替代某些高温固相反应[18]。又由于水热反应的均相成核及非均相成核机理与固相反应的扩散机制不同，因而可以创造出其它方法无法制备的新化合物和新材料。一系列温和与高温高压水热反应的开拓及其在此基础上开发出来的水热合成路线，已成为目前获取多数无机功能材料和特种组成与结构的无机化合物的重要途径。在水热合成体系中，采用微波技术开发出新的合成路线与新的合成方法[19]。特别

是北京祥鹄科技发展有限公司[20]开发出来的 XH-800S 微波水热平行合成仪为样品提供了快速、安全、自动化的解决方案，在高压条件下加快样品消解反应的速度，适用于无机材料、纳米材料的合成。

微波水热合成在沸石分子筛一类的无机合成中的应用较多。沸石分子筛是一种具有规则孔道结构的新型无机材料，在催化、吸附和离子交换等领域有着广泛的应用。其主要类型有：A 型、X 型、Y 型、ZSM-5、β 型沸石分子筛等。沸石分子筛一般是在一定的温度下利用水的自生压力的水热法合成，水热反应温度在 25℃~150℃之间的称为低温水热合成反应；温度在 150℃以上的，为高温水热反应。按一定比例配制成的混合物，混合均匀后成为白色不透明的凝胶(成胶速率因配比的不同而不同)，再置于反应容器中，在一定温度下进行晶化反应。Chu P 等[21]首次利用微波辐射加热合成分子筛，仅用 12 min 成功合成出 A 型分子筛。随即微波加热合成分子筛技术开始受到广泛关注，至今已成功实现了几乎所有已知品种分子筛晶体的合成。微波技术在沸石分子筛合成中的应用，大大缩短了合成时间，降低了能耗，而且合成的产品具有独特的物化性能。

采用微波加热代替常规的水蒸气加热或水溶加热法处理碳酸镁三水合物 $MgCO_3 \cdot 3H_2O$ 得到了具有固定组成的均匀分散的 $Mg_5(CO_3)_4(OH)_2.4H_2O$ 片状细微晶体，具有操作简便、准确、产品性能好等特点。李沅英等[22] [23]利用微波热效应合成了氧化钇铕、钒酸钇铕、硫氧钇铕、钨酸钙、磷酸镧铈、硅酸锌锰等光致发光材料，与传统方法相比，具有效率高、速度快、反应产物组成结构均匀、质量高等优点[24]。戴德昌等[25]用微波辐射合成了 $MgAl_{11}O_{19}$ 和 $BaMgAl_{10}O_{17}:Eu^{2+}$ 荧光体，这两种材料是目前国内外普遍使用的稀土三基色灯用绿色和蓝色发光材料。此外，国内还有利用微波辐射法合成氧化物、硫化物、硅酸盐、磷酸盐、铝酸盐、硼酸盐、钨酸盐等各类荧光体，其中制得的 $CaWO_4$ 荧光粉的相对发光亮度为市售荧光粉的 119%。Mingos 等[26]报道了利用微波合成[$Cu(Pyhy)_2 \cdot$2-melamine]化合物，且此化合物仅能通过微波水热的高温条件合成出来。陈熙等[27]在不同的制备条件下，通过微波水热两步法合成了一系列 Ag_2S/ZnO 光催化剂，产物以六方纤锌矿 ZnO 为主，且其晶型结构并未随着反应温度和 Ag_2S 物质的量的增加而改变。

5. 小结

本文主要叙述了微波水热合成和微波烧结两种方式相关微波无机化学研究进展，其实微波无机化学的内容十分丰富，尤其是无机材料合成，特别是无机纳米材料的合成进展非常迅速，已经成为科学研究中的一个热门领域[28] [29]。

传统加热方法是通过来自物质表面的热传送、热传导和热辐射方式将能量转移到原料上，而微波能通过电磁场内原子相互作用直接作用于原料。在热转移方面，传统加热的能量由于热梯度而被转移，但是微波加热是电磁能量的传输和能量转换，而不是热转移[30]。专业的微波实验仪器已有研发和生产，但是尚未得到广泛应用，尤其是无机化学反应等方面的应用更应不断的发展和完善，逐步实现工业化。

综上可知，微波无机化学作为一种新兴的分支交叉科学，将为无机化学带来一场变革，在科学相关领域具有广阔的应用前景[31]。

参考文献 (References)

[1] 周维磊, 白锁柱, 王锐. 微波技术在化学领域的应用[J]. 广州化工, 2015, 43(20): 20-21.

[2] 谭长水, 李大光, 李秀艳, 等. 微波在无机合成中的应用[J]. 无机盐工业, 2003, 35(4): 48-50.

[3] 杨伯伦, 贺拥军. 微波加热在化学反应中的应用进展[J]. 现代化工, 2001, 21(4): 8-12.

[4] 李莉, 许洪胤. 微波在合成中的应用[J]. 有色冶金设计与研究, 2007, 28(4): 20-22, 39.

[5] 李芳良, 李月珍, 农兰平. 微波技术在化学中的应用新进展[J]. 广西科学, 2004, 11(2): 121-126.

[6] Varma, R.S. (2003) Microwave Technology—Chemical Synthesis Applications. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons, Inc., New York.

[7] 李金树, 张建福. 微波技术在化学合成中的应用[J]. 石化技术, 2002, 9(3): 178-183.

[8] 臧李纳, 赵庆琦. 微波辐射法在无机化学的应用[J]. 中山大学研究生学刊(自然科学版), 2000(2): 77-82.

[9] Takizawa, H. (2012) Non-Equilibrium Nature of Microwave Inorganic and Materials Chemistry. *Journal of the Institute of Electrical Engineers of Japan*, **132**, 17-19. https://doi.org/10.1541/ieejjournal.132.17

[10] 景志红, 凌宝萍, 孙敏, 王卫华, 刘凌君, 刘西成. 学科前沿知识在无机化学实验中的运用——微波法制TiO_2纳米管及其光催化性质[J]. 曲阜师范大学学报(自然科学版), 2013, 39(4): 119-121.

[11] Kitchen, H.J., Vallance, S.R., Kennedy, J.L., *et al*. (2014) Modern Microwave Methods in Solid-State Inorganic Materials Chemistry: From Fundamentals to Manufacturing. *Cheminform*, **45**, 1170-1206. https://doi.org/10.1002/chin.201412227

[12] 陆骏, 戴立益. 微波在合成化学中的应用[J]. 化学教学, 2000(4): 29-31, 37.

[13] 彭元东. 微波加热机制及粉末冶金材料烧结特性研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2011.

[14] 杨华明, 黄承焕, 宋晓岚, 等. 微波合成无机纳米材料的研究进展[J]. 材料导报, 2003, 17(11): 36-39.

[15] 张剑平. TiB_2/Cu 复合材料微波烧结工艺及性能研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2013.

[16] 张俊英, 张中太. 发光材料的微波合成方法[J]. 材料导报, 2001, 15(5): 21-22.

[17] 蒋弟勇, 曹永生, 潘裕康, 等. 微波在化学化工中的应用[J]. 泸天化科技, 2001(3): 240-242.

[18] 孙凤坤, 邢泽炳. 微波技术原理及其发展与应用[J]. 科技创新与应用, 2014(6): 3-4.

[19] Bilecka, I. and Niederberger, M. (2010) Microwave Chemistry for Inorganic Nanomaterials Synthesis. *Nanoscale*, **2**, 1358-1374. https://doi.org/10.1039/b9nr00377k

[20] 北京祥鹄科技发展有限公司官方网站. http://www.xianghukeji.com

[21] Chu, P. and Dwyer, F.G. (1990) Microwave Synthesis of Zeolites Can Be Quickly. 358827. 1990-07-18.

[22] 李沅英, 戴德昌, 蔡少华. 微波热效应法合成 $Y_2O_3:Eu^{3+}$荧光体[J]. 高等学校化学学报, 1995(6): 844-846.

[23] 李沅英, 彭明立, 冯守华. 微波热效应合成（Y, Gd）$BO_3:Eu^{3+}$荧光体[J]. 发光学报, 1995(3): 261-264.

[24] 杨晨. 微波辅助合成纳米层状结构碱式碳酸镁[C]//中国化学会. 中国化学会第 27 届学术年会第 04 分会场摘要集. 中国化学会, 2010: 1.

[25] 戴德昌, 李沅英, 蔡少华, 等. $(Ce_{0.67}Tb_{0.33})MgAl_{11}O_{19}$ 和 $BaMgAl_{10}O_{17}:Eu^{2+}$荧光体的微波辐射合成及其发光性能[J]. 中国稀土学报, 1998, 16(3): 284-287.

[26] Galema, S.A. (1997) Microwave Chemistry. *Chemical Society Reviews*, **6**, 233-238. https://doi.org/10.1039/cs9972600233

[27] 陈熙, 李莉, 张文, 等. 微波水热两步法合成高可见光响应 Ag_2S/ZnO 及其光催化性能、机理[J]. 无机化学学报, 2015, 31(10): 1971-1980.

[28] Mattea, R., Voggu, R. and Govindara, A. 无机纳米粒子合成研究进展[M]. 李博, 胡文祥, 译. 北京: 北京祥鹄. http://www.xianghukeji.com/news/18.html

[29] Baghbanzadeh, M., Carbone, L., Cozzoli, P.D. and Oliver Kappe, C. 微波辅助合成胶体无机纳米晶体[M]. 马密霞, 韩谢, 胡文祥, 译, 北京: 北京祥鹄. http://www.xianghukeji.com/news/17.html

[30] 崔岩, 郭成玉, 王晓化, 等. 微波技术在沸石分子筛材料合成中的应用研究进展[J]. 工业催化, 2016, 24(3): 1-9.

[31] 胡文祥. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001

Application of Microwave Technology in Petrochemical Industry

Junjun Zhang[1,2], Yuting Bai[1], Kaiyuan Shao[2], Wenxiang Hu[2,3]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: This paper introduces the latest application progress of microwave technology in the petrochemical industry, including dehydration, denitrification, desulfurization, deacidification, etc. Finally, it is concluded that microwave technology is an environmentally-friendly, efficient and energy-saving new process. The new method, in various related fields in the petrochemical industry, has shown its enormous advantages compared with traditional processes, and the development and application prospects will be very broad.

Keywords: Microwave Technology, Petrochemical, Dehydration, Desulfurization

微波技术在石油化工中的应用

张军军[1,2]，白育庭[1]，邵开元[2]，胡文祥[2,3]

[1]湖北科技学院药学院，湖北 咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：主要介绍了微波技术在石油化工行业中的应用进展，其中包括脱水、脱氮、脱硫、脱酸等方面，结果表明，微波技术作为一种环保、高效、节能的新工艺、新方法，在石油化工行业中的各个相关领域，相比传统工艺都展示出其巨大的优势，发展应用前景将十分广阔。

关键词：微波技术，石油化工，脱水，脱硫

1. 前言

微波技术起源于 20 世纪 30 年代，最初应用于通讯领域。微波技术在通讯以外的使用可追溯到 20 世纪 50 年代，而它在石油化工领域的应用自 80 年代后期才逐渐的发展起来，并越来越显示出微波技术应用在石油化工领域的潜力，不断展现出其广阔的应用前景。

微波是指频率为 300 MHz~3000 GHz 的电磁波，是无线电波中一个有限频带的简称，即波长在 0.1

mm~1 m 之间的电磁波，波段位于电磁波谱的红外辐射和无线电波之间，是一种非电离电磁能。近些年以来，微波以其高效、节能、均匀、环保等诸多优势得到广泛关注，并逐渐成为一种新型能源，广泛应用于相关领域。

2. 微波技术在石油化工中的应用

2.1. 原油脱水

近年来，随着原油开采进入中后期，不得不采用大量注水的办法提高采收率，采出的原油水含量巨增。原油含水对原油储运、加工、产品质量及设备等均造成很大影响[1] [2]。原油脱水历来是石油开采及加工生产中最重要的环节之一。而原油脱水的关键是原油乳状液的破乳。目前国内油田普遍采用热化学和电化学脱水工艺[3]。由于热化学和电化学法存在着耗能大、破乳剂的加入量大、脱水后水质差、污染环境等不足，国内外都致力于开发一种高效、低耗、无污染或低污染的原油脱水方法。微波作为一种清洁、高效的能源，近几十年来越来越受到重视。原油可通过微波加热的方式进行破乳脱水，微波加热不同于传统的热传导加热方式，是由内向外的加热，能使物质瞬间提升温度，并且产生强电磁场，使极性分子高速运动，破坏油水界面膜，达到破乳的效果[4]。微波脱水的速度和效果是重力沉降、化学脱水和加热脱水等方法所不能比拟的[5]。胡同亮[6]等用 SH9402 微波反应系统(北京石油化工科学研究院研制，频率：2450 MHz，功率：0~750 W 连续可调)对原油脱水进行研究，考察微波辐射时间、压力、功率、原油性质及水含量等因素对微波辐射原油脱水的影响，为其工业生产提供依据。赵杉栋[7]等采用海水稀释-微波辐射协同作用的方法对大庆高稠油进行了脱水试验。证实了微波技术用予原油脱水不仅可行，而且就即时脱水率、总脱水率、沉降时间以及能耗、环保等方面来看，具有其他脱水方式无可比拟的优越性。

2.2. 催化裂化柴油

随着柴油机车应用的日益广泛，柴油机车尾气排放的 NOx 对空气的污染，已造成一些大城市的空气污染由煤烟过渡到机动车排放物。所以，进行柴油脱氮技术的研究具有重要的社会意义和环境效益。柴油中含氮化合物的存在形式主要是苯胺、吡啶、喹啉及其衍生物以及吡咯、吲哚、咔唑及其衍生物。其中苯胺类、吡啶类、喹啉类等含氮化合物的氮原子上存在孤对电子，具有弱碱性，被称为碱性含氮化合物[8]。碱性含氮化合物会中和催化剂上的酸性，使催化剂上的活性中心减少，造成催化剂失活[9]。目前从柴油中脱氮的方法分为加氢精制和非加氢精制 2 种，其中加氢精制工艺已较为成熟，

精制的收率高、产品安定性好，但脱氮率较低，并且需要充足的氢源，设备投资及操作费用高，在应用上受到很大的限制。因此，研究者把目光转向设备投资少、操作费用低的非加氢脱氮工艺，而微波脱氮就是其中一种前景广阔的方法[10]。郭文玲[11]等根据萃取理论，提出了一种以微波辅助络合萃取的脱氮方法。实验证明采用含微量 $AlCl_3$ 的 95%乙醇溶液，在微波辐射条件下可有效脱除柴油中的碱性含氮化合物，采用微波辐射脱除柴油中碱性含氮化合物，在辐射功率 225 W、辐射时间 5 min、辐射压力 0.3 MPa、剂油比 0.7 条件下，碱性氮脱除率可达 92.0%，回收率为 96.0%。由此可以看出微波辐射在脱除柴油碱性含氮化合物方面有着广阔的发展前景。

2.3. 脱硫

油晶中的硫化物主要以硫醚和噻吩的形式存在，其在原油中的质量分数约为 16%。硫的存在给使用、环境、油品精制及油品质量带来很大影响。在原油炼制过程中，非活性的有机硫化物会发生分解，生成的硫和硫化氢等活性硫会腐蚀油罐和设备，对生产安全构成极大威胁，因此对石油产品必须进行深度脱硫[12]。

柴油脱硫的方法较多，主要包括加氢脱硫(HOS)和非加氢脱硫(NHDS)两大类。目前比较成熟的技术是 HDS 技术，但此技术的耗氢量高、投资大费用高、操作条件苛刻，难以被广泛采用。非加氢脱硫技术受到越来越多的关注，它主要包括吸附脱硫、生物脱硫、络合脱硫、氧化脱硫、萃取脱硫等[13]。其中，氧化脱硫(ODS)技术具有脱硫率高、反应条件温和、工艺流程简单、设备投资和操作费用低等优点，是一项非常有前景的脱硫技术。脱硫技术的原理是：将柴油中噻吩类硫化物用合适的氧化剂氧化成砜和亚砜，然后在含硫化合物的硫原子上引入多个氧原子，再用溶剂抽提的方法将砜和亚砜从油品中脱除，所使用的氧化剂可经过再生后循环使用[14]。现今，国内外已研究了许多氧化体系，如甲酸/H_2O_2 氧化(ODS)体系，但是该体系存在反应时间长、柴油收率低等缺点。因此清洁高效的微波技术作为一项新技术受到了广泛关注，并且该技术在脱硫方面取得了一定的效果，文献[15]指出，在以 H_2O_2 为氧化剂，在微波辐射的条件下，柴油脱硫率达到了 60%。

张玲[16]等以甲酸/H_2O_2 混合体系为氧化剂，研究了在微波条件下 H_2O_2 的浓度、辐射功率、辐射压力、萃取剂与油体积比、恒压时间等对氧化脱硫反应的影响。实验结果表明：以 H_2O_2/HCOOH 为氧化剂，DMF 为萃取剂，采用微波辐射对柴油进行氧化脱硫，具有脱硫率高，油品回收率高，清洁高效的优点，有着广阔的应用前景。

2.4. 脱酸

近年来，由于原油的变稠，常压二线馏分油的酸度显著变大。引起酸度变大的物质中环烷酸占90%以上。由于其存在会造成许多危害，腐蚀生产和储运设备；生产过程中易产生乳化现象，损坏发动机；降低油品的使用性能和柴油的安定性。并且环烷酸又是一种宝贵的化工原料，所以有必要研究新型、无污染、高效的柴油脱酸精制方法[17]。目前国内外柴油脱酸精制方法有化学精制法、物理萃取法、氨化学法、吸附分离法、络合萃取法、膜分离法[18] [19]等。碱洗–电精制法的废液污染环境，并且在精制过程中损耗油品。加氢精制法工艺复杂、受氢源限制、费用较高，不能回收环烷酸。溶剂抽提精制的柴油色度较差。氨化学法、吸附精制等都存在操作费用高的问题[20]。为克服上述方法不足，黄福明[21]对常压二线馏分油进行了微波脱酸精制研究。研究了在微波条件下剂油体积，辐射压力，恒压辐射时间，静置时间，辐射功率对脱酸反应的影响。实验结果表明：剂油体积比为(0.2~0.25):1、压力为0.04~0.06 MPa、恒压辐射时间为6 min、微波功率为375 W、静置时间为25 min为常压二线馏分油微波辐射精制的最佳工艺条件。采用微波辐射对原油脱酸，有着良好的应用前景。

3. 小结

微波技术作为一种环保、高效、节能的新工艺、新方法，在石油化工行业中的各个相关领域，相比传统工艺具有一定的优势。采用微波辐射对原油、柴油进行脱水、脱氮、脱硫、脱酸等，效果好，油品回收率高，有良好的应用前景。但是微波技术目前仅处于实验室研究阶段，工业放大缺少系统的数据支撑，欲将微波技术应用于实际工艺生产中仍有很长的路要走[22]。

此外，微波技术虽然作为一种新兴技术可以在石油化工行业得到广泛的应用，但在其热效应和非热效应等方面还缺少完整的基础理论体系，下一步需就该方面进行深入研究，建立完整的基础理论体系[23] [24]，为微波技术的长久发展与广泛应用打好基础[25]。

参考文献 (References)

[1] Fang, C.S. and Lai, P.M.C. (1995) Microwave Heating and Separation of Water in Oil Emulsions. *Journal of* Microwave *Power and Electromagnetic Energy*, **30**, 46-57. https://doi.org/10.1080/08327823.1995.11688257

[2] Wang, Y.X. and Wang, J.H. (2007) Study of the Microwave Dehydration of Crude Oil and the Sodium Chloride Method. Materials Review, 48-50.

[3] 刘梦绯, 戴静君, 毛炳生. 微波辐射加热高凝油脱水研究[J]. 北京石油化工学院学报, 2010, 18(1): 1-5.

[4] Zhou, C.H., Zeng, M., Li, Q., et al. (2014) Viscosity Reduction and Dehydration of Crude Oil by Radiation. The Chinese Journal of Process Engineering, 14, 96-100.

[5] 刘惠玲, 等. 微波脱水技术[J]. 油气地面工程, 1992, 11(4): 23-25.

[6] 胡同亮, 李萍, 张起凯, 等. 微波辐射法原油脱水的研究[J]. 炼油技术与工程, 2003, 33(2): 6-8.

[7] 赵杉林, 毛燎原, 张起凯, 等. 海水稀释——微波辐射协同作用高稠油脱水研究[J]. 石油学报: 霸油加工, 2007, 23(2): 62-67.

[8] 刘长久, 张广林. 石油和石油产品中非烃化合物[M]. 北京: 中国石化出版社, 1991: 182-238.

[9] 赵婷, 付兴国. 质谱法鉴定催化裂化柴油中含氮化合物[J]. 燃料处理技术, 2004(85): 1463-1472.

[10] Yang, X.G., Tan, W. and Tan, X.F. (2007) Thermochemical Demulsification of High Water-Content Crude Oil. Chemical Industry and Engineering, 24, 236-239.

[11] 郭文玲, 赵杉林, 纪绪强, 等. 微波辅射脱除柴油中碱性氮化物实验研究[J]. 化工科技, 2006, 14(2): 32-35.

[12] Zhang, L., Li, P., Zhang, Q.K., et al. (2007) Study on New Method of Diesel Desulfurization under the Condition of Microwave. Science & Technology in Chemical Industry, 15, 13-16.

[13] 王豪, 唐晓东, 周建军, 等. 柴油氧化脱硫技术研究进展[J]. 石油与天然气化工, 2003, 32(1): 38-41.

[14] 赵杉林, 孔令照, 李萍, 等. 微波辐射柴油脱硫实验研究[J]. 化工科技, 2005, 13(3): 1-4.

[15] 张玲, 李萍, 张起凯, 等. 微波作用下柴油脱硫新方法的研究[J]. 化工科技, 2007, 15(1): 13-16.

[16] 金钦汉, 戴树珊, 黄卡玛. 微波化学[M]. 北京: 科学出版社, 1999.

[17] 唐晓东, 高纯林, 诸林, 等. 直馏柴油脱酸工艺研究进展[J]. 石油与天然气化工, 2001, 30(1): 19-21.

[18] 范维玉, 时书信, 南国枝. 柴油无污染脱酸精制工艺研究[J]. 石油大学学报(自然科学版), 1997(1): 70-73, 119.

[19] 高亚琴. 柴油低温流动改进剂的研制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国石油大学, 2006.

[20] 祁强, 李萍, 张起凯, 等. 微波技术在石油加工中的应用研究进展[J]. 石化技术与应用, 2009, 27(2): 176-180.

[21] 黄明福, 赵杉林, 杨柯, 等. 常压二线馏分油微波脱酸新方法研究[J]. 燃料化学学报, 2003, 31(6): 628-630.

[22] 朱玉龙, 田义斌, 秦一鸣, 等. 微波技术在石油化工行业中的应用进展[J]. 当代化工, 2014(5): 870-872, 886.

[23] 胡文祥, 王建营. 协同组合化学[M]. 北京: 科学出版社, 2003.

[24] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评:《协同组合化学》[J]. 比较化学, 2018, 2(1): 11-15. https://doi.org/10.12677/CC.2018.21003

[25] 胡文祥. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001

A Summary of the Research on *Osmanthus fragrans*

Ran Li[1,2], Qing Min[1], Wenxiang Hu[2,3]

[1]School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: *Osmanthus fragrans* is a member of the family osmanthus. It is a characteristic plant resource in Guangxi, Guizhou, Yunnan, Sichuan and Hubei provinces in China. It is one of the ten famous traditional flowers in China. This paper reviews the morphology, distribution, variety, function, efficacy, microwave extraction and application of *Osmanthus fragrans*.

Keywords: *Osmanthus fragrans* Classification, Perfume, Antibacterial Activity, Microwave Extraction

桂花研究进展

李　冉[1,2]，闵　清[1]，胡文祥[2,3]

[1]湖北科技学院药学院，湖北　咸宁
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：桂花系木犀科木犀属植物，是广西、贵州、云南、四川、湖北等地区特色植物资源，是我国传统的十大名花之一。现就桂花的形态、分布、品种、功能、功效、微波萃取和有关应用做一综述。

关键词：桂花分类，香料，抗菌作用，微波萃取

1. 引言

桂花亦称木犀、山桂、岩桂、九里香，属木犀科木犀属，是我国十大传统名花之一，现有苏州、杭州、桂林、咸宁等四个城市都把桂花定为市花。桂花是我国特有的常绿阔叶灌木或小乔木经济树种。由于桂花品种众多，虽然花期不长，但一年四季都有花陆续开放，花有白色、淡黄、金黄、橙红等。桂花素以香花著称，盛开时花色丰富、香味浓郁，具有很高的观赏价值[1] [2] [3]。桂花是著名的园林绿化树种，也是我国人民喜爱的传统园林花木，广泛用于园林、庭院、风景名胜区的绿化。近年来其在香料、食品、药用价值等各方面的应用逐渐增加。

2. 桂花的品种

桂花品种资源的遗传多样性是其分类的基础，根据《中国桂花品种图志》的记载，目前桂花有 166 个品种，根据开花季节、花序类型和花色可以分为如下四大品种群[4]。

四季桂品种群植株较低矮，常为丛生灌木状。叶显著二型，春叶较宽，近于全缘，先端常突尖秋叶狭窄，多有锯齿，先端渐尖。花序顶生或(及)腋生，二型，一为具有总梗(花序梗)的帚状花序或近圆锥状，一为无总梗的簇生聚伞花序，前者多见于冬季和春季花期，后者主要见于秋季花期，花期长，以春季和秋季为盛花期，现知 18 个品种。

银桂品种群：植株较高大，多为中小乔木。花序腋生，为簇生聚伞花序，无总梗。花期集中于秋季 8~11 月间。花色较浅，呈银白、乳白、绿白色、乳黄、黄白色等，都多少含有“白、绿”的色质，RHS (皇家园艺协会色卡) 1~6，个别品种 6~8，现知 60 个品种。

金桂品种群：植株较高大，多为中小乔木。花序腋生，为簇生聚伞花序，无总梗。花期集中于秋季 8~11 月间。花色为淡黄色、金黄色至深黄色，RHS9-15，个别品种 RHS16-20，现知 49 个品种。

丹桂品种群：植株较高大，多为中小乔木。花序腋生，为簇生聚伞花序，无总梗。花期集中于秋季 8~11 月间。花色较深，呈浅橙黄色(RHS21-22)、橙黄色(RHS23-24)至橙红色(RHS25-N25，个别品种 RHS28)，现知 39 个品种。

也有文献对桂花品种分类系统进行研究，根据花期将桂花分为四季桂类和秋桂类，然后根据花色把秋桂类分为银桂品种群、金桂品种群和丹桂品种群，并认为应将四季桂提升到变种级水平，把桂花品种分为原变种系和四季桂变种系，关于四季桂的描写作为一个品种处理，或作为一个品种群[5]。对目前所知的大量品种进行详细观察和比较研究发现，四季桂与秋桂类还是有一定区别。四季桂的形态和习性与秋桂类都存在着显著区别。主要区别在以下几个方面：首先四季桂的花序存在着两种显著不同的类型，而且呈有规律的季节性变化，秋季为无总梗的聚伞花序，花簇生叶腋，春季呈有总梗的圆锥状花序，总梗显著，而冬季花期则两种花序同时出现。秋季桂统一为无总梗的聚伞花序，簇生叶腋。其次四季桂的叶片也有 2 种不同的类型，春梢叶倒卵状椭圆形或宽椭圆形，多全缘，秋梢叶则类型多样，中部以下最宽，并多有锯齿。秋桂类的春、秋叶片没有区别。再者四季桂冬季花期存在比较普遍的 3~4 枚雄蕊的情况，而秋桂则严格地具有 2 枚雄蕊。最后四季桂多季节开花，每年秋季、冬季至春季，花期较久，并能在南亚热带至热带正常开花。秋桂仅秋季开花，并对昼夜温差和夜间低温的要求较为严格。

3. 桂花的形态特征和分布

3.1. 形态特征

桂花为常绿乔木或灌木，高 3~5 米，最高可达 18 米，树皮灰褐色。小枝黄褐色，无毛。叶片革质，椭圆形、长椭圆形或椭圆状披针形，长 7~14.5 厘米，宽 2.6~4.5 厘米，先端渐尖、急尖、短尖或长渐尖，基部楔形、宽楔形或近圆形。叶缘通常有锯齿、上半部有锯齿或全缘，侧脉 7~15 对，网脉明显或不明显，叶面平整或皱褶，压干后常呈皱褶状，叶柄长 5~15 毫米，花极芳香，花萼长约 1 毫米，裂片稍不整齐；花冠黄白色、淡黄色、黄色或桔红色，长 3~4 毫米，花冠管仅长 0.5~1 毫米；雄蕊着生于花冠管中部，花丝极短，长约 0.5 毫米，花药长约 1 毫米，药隔在花药先端稍延伸呈不明显的小尖头；雌蕊长约 1.5 毫米，花柱长约 0.5 毫米。果歪斜，椭圆形，长 1~1.5 厘米，呈紫黑色。花期 9~10 月上旬，果期翌年 3 月。

3.2. 桂花的分布

桂花原产中国西南喜马拉雅山东段，在国外如印度、尼泊尔、柬埔寨也有分布。桂花因其喜温暖湿润的气候，耐高温而不甚耐寒，为亚热带树种。中国桂花集中分布和栽培的地区主要有五大产区，分别是湖北咸宁、江苏苏州、浙江杭州、四川新都和广西桂林。随着天气的变暖，很多地方均有野桂花的生长，现广泛栽种于淮河流域及以南地区，其适生区北可抵黄河下游，南可至两广、海南。

4. 桂花的应用价值

4.1. 桂花在食品的加工、香料中的应用

桂花是秋季最常见的食用保健花卉，不仅具有使食物持香更久的优点，而且具有保健功效。桂花常被用作食品香料的纯天然添加剂，加工产品也非常多样，如桂花茶、桂花糕、桂花酒、桂花糖、桂花藕粉等。其中桂花茶产业是主要桂花食品加工之一，例如桂林桂花烘青、桂花红茶更以其独特的芬芳成为茶中珍品，远销日本、韩国、东南亚，带来了可观的经济收入[6]。

在香料加工的利用中桂花作为著名的香料植物，其含有癸酸内酯、橙花醇等 50 种以上的芳香物质，可提取芳香精油，用于调配日用化妆品和食用香精，在现代香精工业方面有着很大的应用潜力和广阔的开发前景。香料被称为加香产品的“灵魂”。随着人们消费观念的改变，天然香料以其绿色、安全、环保等特点，日益受到人们的钟爱。天然香料有着合成香料无法替代的香韵，天然香料对人体

无毒副作用，近些年来，日益受到人民的青睐。桂花香气幽甜，清正文雅，早就引起了中外香料行业的高度重视。桂花的浸膏、精油在国际香料市场是中国的独家产品，至今西方国家尚未有生产桂花香精、香料的报道。在目前的香料行业中，多以桂花浸膏和桂花精油为主用来配制高档的香水、香精，或者作为辅助香韵。

桂花精油具有镇静、抗菌等功效。桂花精油也能使人放松心情、调解情绪、进而消除疲劳，对疲劳、头痛、生理痛等都有一定的减缓功效。研究表明桂花精油具有抚平细纹，以及保湿、滋润肌肤的效果，可以促进肌肤的血液循环，改善脸色苍白问题。现在，人民崇尚自然，许多植物添加的护肤品备受青睐。在改善皮肤问题的同时，天然的桂花香型也是很多化妆品公司加香的必要之选。因此，桂花精油以及桂花香精是目前在化妆品中使用较多的天然活性物质之一，有着广阔的应用前景。

4.2. 桂花的药理作用

桂花除供美食、香料应用外，其花、果实和根都可药用除病，有化痰、散淤、健脾益肾、舒筋活络的功能。其花性辛，温，散寒破结，化痰止咳。用于牙痛，咳喘痰多，经闭腹痛。其果性辛、甘，温。暖胃，平肝，散寒。用于虚寒胃痛。其根性甘、微涩，平。祛风湿，散寒。用于风湿筋骨疼痛，腰痛，肾虚牙痛。故深受人们喜爱。

研究显示[7]桂花中的黄酮成分有很好的抑菌活性，其抑菌作用高于苯甲酸钠，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等效果尤为显著，为进一步揭示桂花的抗菌作用奠定了基础。研究表明，几乎所有类黄酮对很多革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和真菌都具有不同程度的抑制作用。黄酮类化合物的抑菌活性主要与黄酮芳环上羟基多少和羟基的位置有关[8] [9]，黄酮分子中羰基和 C_5-OH、C_7-OH 是抗菌活性的首要基团。可通过破坏细胞壁及细胞膜的完整性，抑制了细菌细胞 DNA 和 RNA 的合成[10]。亦有文献报道[11]，从桂花叶中提取的挥发油成分，能够对金葡菌有较好的抑制作用，同时亦显示出一定的抗肿瘤作用。

另有研究报道[12]，通过对健康兔子的体外抗氧化作用进行研究，阐述了桂花的中低极性成分可以有效清除体内的超氧离子以及线粒体的体外脂质过氧化。通过桂花中总黄酮成分对亚油酸氧化能力的实验表明[13]，桂花总黄酮有着较好的抗氧化活性。同时对桂花种皮黑色素的研究表明[14]，桂花种皮黑色素具有非常强的抗氧化能力，由于黑色素与抗衰老的研究密切相关，所以关于黑色素抗氧化研究有着非常好的应用前景。

4.3. 桂花观赏价值

在景观营造的过程中，古代不仅注重视觉设计，游人的感官感受也非常重要，如嗅觉、听觉、触觉、味觉等，意在营造园林的意境美。所以古人运用事物时常常多“重于香而轻于色”，利用芳香植物独特的韵味和芳香来提升园林景观的文化底蕴。到现代桂花更加成为园林中广泛采用的植物材料。因其形、色、香、韵俱佳，种植形式从孤植、列植、丛植到群植和篱植等多变，所以它能塑造成各种园林应用形式增加其观赏价值[15]。桂花能在众多花卉资源中脱颖而出，成为我国的传统名花，除了本身的观赏价值(以香花而闻名)以外，更离不开我国桂文化的发展。桂花出现在各种叙述古代神仙事迹的著作，常被视作长生不老的仙树而受到崇拜，历代文人骚客更是不吝笔墨，咏桂诗词歌赋俯拾皆是，自此桂花成为“荣誉”“富贵和美好”“荣誉和胜利”的象征；人们还常将桂花人格化，称为“仙客”“仙友”，并赋予凌霜、丹心等品格。正如湖北省咸宁市市歌：江南桂花香中所描绘的那样：有风香十里，无风十里香..... [16]。

5. 桂花的采种与繁殖技术

采种桂花 9 至 10 月开花，果实于翌年 3 月下旬至 4 月下旬成熟。当果实进入成熟期，果皮由绿色逐渐转为紫黑色时即可采集。采集的果实堆沤 3 天左右，待果皮软化后，浸水搓洗，去果皮、果肉，得到净种，稍加晾干湿润沙藏。因桂花种子有后熟期，一般要湿沙催芽 8 个月后才能发芽。育苗常用播种育苗法。播种育苗能获得大量的桂花实生苗，适宜用作行道树。

根据不同的桂花品种及其对环境条件的适应性，桂花品种主要采用扦插、压条和嫁接三种方法进行繁殖[5]。桂花嫩枝插迁繁殖试验研究表明，桂花嫩枝扦插一般夏插优于秋插、上午扦插优于下午扦插。实生苗始花期较晚，且不易保持品种原有性状。压条繁殖，用于繁殖良种。嫁接繁殖是常用的方法，多用女贞、小叶女贞、小蜡、水蜡、流苏和白蜡等树种作砧木，靠接或切接之。扦插繁殖多在 6 月中旬至 8 月下旬进行。移植常在秋季花后或春季进行，也可在梅雨季节移栽，大苗需带土球，种植穴多施基肥。盆栽桂花，夏季可置庭院阳光之下，不需遮荫，冬季在一般室内即可安全越冬。

6. 桂花的微波萃取研究

古人认为桂为百药之长，具有散寒破结、化痰止咳、暖胃、平肝、散寒、祛风湿的功效。桂花的根、茎、叶、花均有药用价值。桂花叶中有很多成分如黄酮、生物碱、多糖、氨基酸、维生素和微量元素等，其中黄酮、多糖、生物碱是主要活性成分[2] [17] [18]。桂花叶中的黄酮成分对抗氧化、抗菌

和抗炎等都有较好的作用，所以对于提取桂花叶中的黄酮成分有较广泛的应用前景。

桂花黄酮类化合物提取方法如有机溶剂提取法，水提法，超临界 CO_2 萃取法，溶剂浸提法等。像超临界 CO_2 萃取需要在高压的环境下进行，所以对设备的抗压性要求较高，成本较大[19]。而超声协助微波萃取法是近年发展起来的一种新方法，具有快速、高效、环保、安全等特点[20] [21]，为桂花叶中总黄酮的提取工艺提供新的参考依据。

微波萃取黄酮实验中发现有四个主要影响黄酮提取率的因素分别为超声提取功率、料液比、提取时间、乙醇浓度。实验为了得出最佳提取率首先通过单因素试验确定了影响提取总黄酮的主要因素及最佳水平范围，依次得出当超声提取功率达到 150 W、料液比为 28:1、提取时间 12 分钟、乙醇体积分数为 50%，总黄酮提取率最高。再次通过正交试验确定最佳提取条件，使得总黄酮提取率达到最高。

当然也有试验表明，桂花树叶的采摘时间，原料的颗粒度以及微波温度等都会对提取率产生一定的影响。其中桂花叶总黄酮量与采摘时间密切相关，以 12 月、1 月、2 月、3 月含量较高，故在气温较低的冬天或早春采收为宜[22]。对于原料的颗粒度来说，原料的颗粒度越细，提取率越高但太细容易出现黏合结块现象，桂花中含有少量的糖类物质。提取液黏性较大而且提取后的滤液浑浊不清。所以选择颗粒度 60 目为宜[23]。关于微波温度实验进一步表明在 45℃~65℃范围内桂花叶中总黄酮的提取率不断增大，因为微波反应中系统能量促使分子热运动增强，内压增大，细胞难以承受内压破裂溶解到乙醇溶液中，当温度超出 65℃时，提取率反而下降。但综合节能方面来看，一般选择微波温度 50℃为宜。

7. 小结

目前我国对于桂花品种的形态分类标准还有些争议，要尽快制定科学的桂花品种分类标准和分类办法，为桂花新品种的繁育、引种等技术提供理论基础。现如今对桂花的研究部分集中在桂花精油方面、食品方面，微波萃取研究进展也比较迅速，但对于桂花其他成分以及药理学的研究尚待进一步深入。可以通过进一步的药理学实验，开发具有抗氧化、抗炎抗菌[24]以及降血糖的药物，可能会有非常好的经济价值和市场前景。

参考文献 (References)

[1] Brandenburg, W.A. (1986) Classification of Cultivated Plants. *Acta Horticulturae*, **182**, 109-115. https://doi.org/10.17660/ActaHortic.1986.182.13

[2] 杨康民, 朱文江. 桂花[M]. 上海: 上海科技出版社, 2000.

[3] Steffen, A. (1960) Perfume and Materials of Natural Origin. Allured Publishing Corporation, 499-500.

[4] 向其柏, 刘玉莲. 中国桂花品种图志[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2008.

[5] 韩远记, 尚富德. 中国桂花的研究进展和展望[J]. 花卉与园林植物, 2008: 679-682.

[6] 诸葛天秋, 罗跃新. 桂林桂花茶产业发展探析[J]. 广西农学报, 2013(1): 78-83.

[7] 王丽梅, 余龙江, 崔永明, 等. 桂花黄酮的提取纯化及抑菌活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2008(20): 717-720.

[8] 冉晓娅, 周乐, 张武岗, 等. 新狼毒素 B 的抑菌活性构效关系研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2006, 4: 19.

[9] Della, L.R. and Sosa, S. (1993) Anti-Inflamatory Activity of Ginkgobiloba Flavonoids. Planta Medica, 59, 588.

[10] Katarzyna, U., Aleksandra, T., Grazyna, K., et al. (2006) Differential Antibacterial Activity of Genistein Arising from Global Inhibition of DNA, RNA and Protein Synthesis in Some Bacterial Strains. Archives of Microbiology, 184, 272-278.

[11] 何东宁, 姜自见, 张文慧, 等. 桂花叶挥发油化学成分分析及其生物活性[J]. 江苏林业科技, 2008, 35(4): 1-3.

[12] 张俊会. 桂花体外抗氧化活性初探[J]. 农产品加工, 2005(3): 73-75.

[13] 靳熙茜, 汪海波. 桂花总黄酮提取及其体外抗氧化性能研究[J]. 粮食与油脂, 2009(11): 42-45.

[14] 王恒山, 潘英明, 李海云, 等. 桂花种子皮黑色素的提取及其抗氧化活性研究[J]. 云南大学学报(自然科学版), 2004, 26(6A): 55-57.

[15] 祁舒展, 姜卫兵, 魏家星. 我国桂花的资源开发及综合利用研究进展[J]. 黑龙江农业科学, 2016(10): 171-174.

[16] 湖北省咸宁市市歌: 江南桂花香[Z/OL]. https://baike.baidu.com/item/%E6%B1%9F%E5%8D%97%E6%A1%82%E8%8A%B1%E9%A6%99/2043091?fr=aladdin#1

[17] 蔡健, 王薇. 桂花中总黄酮含量的测定[J]. 食品科技, 2007(4): 178-180.

[18] 燕亚飞, 何钢, 谢碧霞. 等. 桂花研究概况[J]. 湖北林业科技, 2006(3): 37-40

[19] 夏必帮, 鲁韦韦, 等. 桂花精油提取工艺及其抗氧化性的研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2016, 38(1): 49-52.

[20] 李莉, 张承红, 杨郭, 等. 超声-微波协同萃取桂花叶总黄酮工艺的优化[J]. 湖北农业科学, 2012(9): 4090-4093.

[21] 陈伟玲, 陈兴田, 陆志翠. 微波辅助提取桂花叶黄酮的工艺研究[J]. 广州化工, 2015(5): 124-126.

[22] 吴爱祥, 施晓倩, 殷红. 微波提取桂花叶中总黄酮工艺及其不同采收期含量变化[J]. 临床医学专集, 2015: 2525-2526.

[23] 朱沛沛, 梁晶, 李宁宁. 微波提取桂花总黄酮工艺优化[J]. 江西饲料, 2012(12): 21-24.

[24] 侯四清, 邢斯博. 抗菌药物耐药的现状、原因及对策[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2014, 29(6): 705-708.

Microwave Environmental Chemistry

Fangfang Zou[1,2], Jingyuan Hao[1,2], Xingcheng Zhang[3], Wenxiang Hu[1,2,4]

1School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
[2]Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing
[3]College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinyang Normal University, Xinyang Henan
[4]Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Abstract: This paper reviews the application and research progress in microwave technology in the field of environmental protection, and introduces the application of microwave technology for wastewater treatment, waste gas treatment, solid waste treatment in particular, and also comparison in the advantages of microwave heating environmental treatment technology with traditional treatment technology.

Keywords: Microwave Chemistry, Waste Solid, Wastewater, Flue Gas, Dispose

微波环境化学

邹芳芳[1,2]，郝静远[1,2]，张行程[3]，胡文祥[1,2,4]

[1]武汉工程大学化工与制药学院，湖北 武汉
[2]北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3]信阳师范学院化学与化学工程学院，河南 信阳
[4]中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘　要：本文综述了微波技术在环境保护领域中的应用概况，着重介绍了微波技术在废水治理、废气处理和固体废弃物处理中的应用，并比较了微波加热环境处理技术相对于传统处理技术的优势。

关键词：微波化学，固体废物，废水，废气，处理

1. 引言

微波是一种电磁波，一般指波长在 1 mm~1 m 范围频率为 300 MHz~300 GMHz 的超高频电磁波。电磁波对物质有较强的穿透作用，直接从物质的内部开始加热，更加的均匀、高效、环保。微波加热的本质是将微波能转化为热能，该过程为能量传递过程，不同于传统加热的热传递过程。目前，微波技术已被广泛应用于化学的各个领域，如微波有机合成化学、微波无机化学、微波分析化学、高分子材料分解等。近年来，微波技术已被应用到环境科学领域，在污染治理工程、环境监测与分析、清洁生产与绿色工艺等方面取得了成功，并获得了一定程度的技术创新和突破，新兴的微波环境化学学科

正在形成，并日臻完善。

2. 微波在固体废弃物处理中的应用

2.1. 微波技术处理废旧高分子材料

PET 是一种人工合成的高分子聚合物，广泛应用于饮料瓶、涤纶、绝缘膜、产品包装等。PET 具有难以被微生物自然降解的特性，随着 PET 使用量的不断增大，造成环境的污染日益严重。目前，PET 聚酯的解聚主要有水解、醇解、氨解等方法，但这些方法都存在一定的缺陷，如反应条件苛刻，后处理较难等[1]。

王禹[2]等以微波作为热源对 PET 水解反应进行了研究，相比较于其它解聚方法，只有在纯水中解聚 PET 才能得到合成 PET 聚酯的原料苯二甲酸和乙二醇，实现了真正的物质再利用。作者考察了反应压力、反应时间、微波辐射功率和解聚水量等因素对 PET 解聚率的影响，采用正交试验确定最佳实验条件，在反应时间为 105 min，反应压力为 19 MPa，微波输出功率为 500 W，水与 PET 质量比为 6 的条件下，PET 解聚率高达 99.27%。将微波技术应用到聚酯解聚反应对于环境保护和资源的有效利用具有重要现实意义。

在鱼粉的生产过程中，会产生大量的废水鱼汁，废水中包含 2%~5%的蛋白质及其它营养物质。我国许多鱼粉加工企业将鱼汁当废水直接排放，导致周围环境污染严重。汪志君[3]等研究了微波技术对废水鱼汁中蛋白质的水解，比较了传统加热和微波加热技术对水解度的影响，结果表明选择蛋白质浓度为 12%的废水进行实验，用微波加热 25~30 min，有 65~70%的蛋白质被水解，但使用传统的方式加热 100 min，仅有 35%的蛋白质被水解。这是由于微波加热为辐射加热，极性分子在微波场中运动摩擦产生热量，使蛋白质分子肽键断裂，水解速度加快。

2.2. 微波技术处理工业废渣

每年从电话、电视机、计算机及其他电器中拆卸的废旧电路板有几百万件，通常对这些垃圾的处理方法是填埋，但这种方法会渗析出有害金属，污染地下水。D. E. Clark 教授和 George G. Wicks 领导的课题组开发了一套使用微波能销毁印刷电路板并回收其中的重金属的装置[4]。首先，将电路板压碎并将其放入一个熔融石英坩埚中，在内壁镶有耐火材料的微波炉中加热 30~60 min，可使苯和苯乙烯等物质会先挥发出来，并被压缩空气带入第二个微波炉中，剩余的物质在 1000℃以下焦化。随后升高

微波功率，使剩余的物质(玻璃、金属等)在 1400℃的高温下熔化，形成玻璃状物质。将其冷却后，金、银及其他金属会以珠状分离开来，可回收重新利。被带入第二个微波炉的有机化合物会被加热的碳化硅反应床分解。利用微波技术处理电子垃圾工艺更清洁、更高效、更节省成本，经处理过的玻璃化产物不会引起二次污染。

2.3. 微波技术在污泥及重金属回收中的应用

随着污水处理技术的不断完善，我国城市污水得到有效处理，但是污泥的产量迅速增加，大量的污泥已经对环境构成巨大的威胁。王同华[5]等对城市污水处理厂生产的污泥进行微波热解处理，并研究了微波处理过后产生的物质成分与结构。取污泥样品直接在微波炉中辐射一段时间，污泥发生热解反应，产生气、液、固三相产物，其中液体产率较高。分析得出，热解得到的气体主要为碳氢化合物(H_2，CO，CH_4，C_2H_4等)，既可以用作燃料气使用，也是良好的合成气原料，液体产物主要是脂肪族类化合物，可直接作为燃料油使用。利用微波热解污泥在处理污泥的同时还实现了资源的再回收利用，足以证明该技术的优势。该实验还研究了不同的吸波介质对热解反应的影响，对污泥本身进行加热，温度最高可以达到 300℃ 左右，若添加少量的 SiC，温度可达到 800℃，明显提高了热解温度，油品产率也会得到有效提高。方琳等[6]将 SiC 及微波热解产生的固体产物添加到污泥中，成功实现了高温热解。添加了吸波介质的污泥在微波场中快速升温，高温热解有利于大分子物质进一步裂解为小分子气体，使气态产物比例提高，液体产物热值为原污泥的两倍，可做液体燃料，减少对环境的污染。

3. 微波技术处理废气

3.1. 微波气相催化脱硫

煤是中国最丰富的化石燃料之一，然而，煤中的硫成分会导致严重的环境问题，煤炭在燃烧时产生的 SO_2 释放到大气中会腐蚀金属设备。硫以三种形式存在于煤中：黄铁矿、硫酸盐和有机物，其中黄铁矿中含硫成分最多。利用微波辐射进行脱硫处理是一种新颖且有效的方法。Weng and Wang [7]将原煤研碎后通入氮气，以 1.5 KW 的微波功率照射 100 s，用 5% HCl 和热水洗涤，并在氮气氛围内干燥 4 小时，无机硫的脱出率可达 97%。黄铁矿需在 300℃以上才会被分解，然而，加热煤中黄铁矿的同时煤也会被加热，这可能导致煤基质的热解。但是微波电磁能量可以优先沉积在含硫的黄铁矿区域，正是由于微波能量的这种选择性加热，产生的局部高温可以引起黄铁矿硫与周围的活化物如 H_2、O_2 及吸收的水分等发生热脱硫反应。

Ferrandoand Andre [8]等将原煤用 HI 溶液浸渍后，通入氢气，然后用微波照射 10 min，超过 99%的黄铁矿硫被去除，在最佳情况下(20 分钟)有机硫去除率为 64.7%，可以去除 80.1%的测试煤中的总硫。

3.2. 微波催化处理汽车尾气

随着汽车工业和经济的发展，汽车使用数量不断增长，汽车在给人们带来便利的同时，汽车尾气也对环境造成了严重污染。尾气的主要成分有 CO，CO_2，氮氧化物，碳氢化合物等，一般用铂、钯等金属氧化这些气体来处理尾气。唐军旺[9]等将微波辅助催化技术运用到汽车尾气的净化，并研究了两种模式下反应温度与催化剂性能的关系。结果表明，经微波加热的催化剂的活性更高，加热到 270℃便达到起活温度，但常规加热的催化剂起活温度为 290℃。微波加热降低了催化剂的起活温度，提升了催化剂的低温活性，通过比较发现，微波加热使除 CO 以外的其它气体的转化率均提高了 30%，微波辅助催化能够更加简便高效地处理汽车尾气。

除此以外，微波技术还被应用于处理过汽车尾气的废催化剂的回收。目前，从汽车尾气废催化剂中回收铂族金属方法有火法和湿法。湿法流程中金属 Pt，Pd 的浸出率高达 95%，但铑的回收率极低。为了提高铑的浸出率，陈安然[10]等采用了微波煅烧酸浸-水浸提取 Rh 的新工艺，该实验对经湿法浸出的废催化剂与回收剂均匀混合，通过微波加热到预定条件，冷却、加水溶解、抽滤过滤，最后对滤渣中 Rh 的浸出率进行分析。常规焙烧实验铑的浸出率相对较低，若采用微波焙烧，当浸出渣与回收剂比例为 1:8 时，在 600℃下反应 1 小时，铑的浸出率高达 99.79%，主要原因在于微波焙烧时，内部分子震动导致颗粒破裂，使被包裹的铂族金属暴露出来，促进反应进行，而常规焙烧只是在物质表面进行热传递，导致反应效率不高。

3.3. 微波在分子筛制备中的应用

Y 型分子筛可作为催化剂广泛应用于催化裂化和加氢裂化过程中，合成 Y 型分子筛的方法有水热合成法、水热转化法、离子交换法等，常规方法合成的分子筛具有晶粒尺寸较大，费时耗能等缺点。程志林[11]等研究了一种在常压回流微波加热条件下合成 NaY 分子筛。在微波加热条件下，在体系中加入柠檬酸和稀土离子得到的 NaY 分子筛的晶粒尺寸为 40 nm，远远小于常规合成的分子筛晶粒尺寸，且使用微波加热合成反应仅需 60 min，相对于常规合成至少需要 1 天以上，明显的节省了时间及成本。

采用微波辐射合成 MCM-41 介孔分子筛的报道有很多，也表明了微波在分子筛合成中的应用逐渐

成熟。用水热法合成晶化需要 7~10 周，随后将样品放入马弗炉中在高温条件下焙烧 7 h，过程繁杂且耗时过长。全微波合成法：将物料按一定的配比进行搅拌混合，制得凝胶，将其放入微波炉中加热 15 min 左右，烘干，得分子筛原粉，再在 650 W 功率下加热脱除模板剂，得到的 MCM-41 介孔分子筛具有热稳定性好、晶粒细小均匀、比表面积大等特点。在多相催化、吸附分离及高等无机材料方面具有潜在的应用价值。

4. 微波在废水处理中的应用

在环境保护领域中，微波主要应用于废水、废气、固体废气物的处理及环保材料的研制，其中对于废水的处理主要有 3 种方式[12]：微波直接作用于废水;微波作用于废水和活性炭(或其他物质)；微波作用于吸附材料。微波技术的高效节能、操作条件简单、无二次污染优点使它广泛应用于废水处理领域并具有良好的前景。但单一的微波法对有机物的去除效果有时有限，与其他污水处理方法联用可以达到更好的效果。

4.1. 微波在废水消毒中的应用

微波消毒是微波照射介质时被介质吸收而产生的热量，以此进行杀菌消毒。强吸收介质对微波的吸收作用明显，升温速度快，消毒效果好。水是最好的微波吸收材料，因此微波也是医疗废水消毒的手段之一。

医疗废水主要是加湿后的废物经微波消毒后产生的废液和处理厂清洗，消毒产生的废水，前者大部分变成气态，随废气一起经处理后排放，少量残液体与后者混合，在废水处理过程中，中水处理后的回用水必须消毒使之达到微生物指标，保证公共卫生安全[13]。常用的消毒方法有氯、二氧化氯、臭氧等氧化剂，紫外线，超声波。但这些方法费用高，无后续消毒作用，或者是对某些病毒无效，都不算是理想的消毒方法[14]。而微波技术则速度快、节约能源、作用温度低、环境污染小。同时，微波处理技术也是继焚烧之后经证实并在国际上取得广泛应用的医疗废物处理技术之一，所以它在医疗卫生方面起到重要作用。

4.2. 微波在破乳中的应用

在原油脱水工艺中，微波是一种有效的破乳手段。它可以产生高频变化的电磁场，破坏油水界面膜的 ζ 电位，微波对原油的内加热使界面膜更易断裂，油(水)分子失去作用力后会上下运动、碰撞、

聚结，水分子因重力作用沉降在底层。同时非极性的油分子会被电磁场磁化，分子间引力减弱，油的黏度降低，油水的密度差增大，更利于实现油水分离[15]。这种原油脱水的方法相对于重力沉降、热化学法，能显著地加速稠油体系，提高破乳效果以及脱出水的透光率[16]。在其工艺路线的改进方面，可以通过改变温度、微波震荡时间、脱水剂用量等相关因素得出最佳方案[17]，也可以二次脱水处理降低原油的含水率，另外也能与无机盐进行加和作用提高破乳率[18]。

4.3. 微波催化氧化处理废水

微波催化氧化技术(Microwave Induced Oxidation Process)作为一种新型的高级氧化技术对于处理高浓度的废水处理行之有效。它避免了之前物化法、生物法和化学法的去除率低、操作条件苛刻等缺点，已经用来处理农药等有毒有害废水和染料等废水。

微波催化氧化反应的原理有三种解释[19]：1) 热点效应；2) 非热点效应；3) 偶极子转动理论。微波诱导催化反应过程主要是载体上的催化剂位点吸收微波，位点温度迅速上升，使有机物在高温下解离或加速反应。因此催化剂和载体的选择至关重要。最适宜的催化剂是微波高损耗物质，而载体宜选用微波低损耗物质，所以往往需要通过实验选择最佳的实验方案。而且实际应用时常与 Fenton 试剂或类 Fenton 试剂联用以达到更好的处理效果。

4.3.1. 微波-Fenton 法处理废水

1894 年，英国化学家 Fenton 在实验中发现二价铁离子和双氧水共存的情况下可以快速氧化分解酒石酸，为了纪念 Fenton (芬顿)，就把二价铁离子和双氧水组合试剂称为 Fenton 试剂(芬顿试剂)，将 Fe^{2+}/H_2O_2 体系叫 Fenton 反应。Fenton 法作为一种高级氧化技术，因在工艺简单、反应迅速、可产生絮凝等优点广泛地应用于工业废水处理。国内外学者利用 Fenton 试剂法已成功降解了酚类化合物、多氯联苯、硝基苯、二硝基氯化苯等，H_2O_2 在 Fe^{3+}的作用下分解为具有强氧化性的 OH·，能够将水体中的有机污染物氧化以致矿化。但 Fenton 单独使用需要投入量大，pH 适用范围小、氧化剂利用率低，形成的中间产物往往毒性更大，后续处理困难[20]。微波法与 Fenton 试剂联用可以弥补各自的缺点。因此，将微波和 Fenton 法联合应用于有机废水处理，例如酚类、卡巴呋喃、罗丹明 B、亚甲基蓝和有机染料这些都已用试验筛选出最佳试验条件并取得不错的成果[21]。该方法能大大提高反应效率和降解能力，节省成本，具有广阔的发展前景。

4.3.2. 微波-类 Fenton 法处理废水

“类 Fenton 反应是除 Fe(II)以外，Fe(III)、含铁矿物以及其他一些过渡金属如 Co、Cd、Cu、Ag、

Mn、Ni 等可以加速或者替代 Fe(II)而对 H_2O_2 起催化作用或者改变一些条件(例如紫外光照及电 Fenton)的一类反应的总称”。与 Fenton 反应相比不仅增加了 Fenton 试剂的氧化能力，而且节约了 H_2O_2 的用量。而微波–类 Fenton 法可以有效提高对有机聚合物的去除率。

随着聚合物驱油技术的应用，含聚合物的污水成为了废水处理的一个新的难题。以往有采用微波–类 Fenton 法处理聚合物。例如以 Fe_2O_3/La_2O_3/CNTs 为催化剂，H_2O_2 为氧化剂应用微波强化湿式氧化技术处理聚合物采油污水(ORWPF) [22]，通过实验优化试验条件(微波辐照功率、时间、工作压力、催化剂和 H_2O_2 加入量、pH)，以达到最佳的去除效果。

4.4. 微波在废水处理剂制备中的应用

微波技术不仅可以处理废水，也可以辅助制备废水处理剂。例如，水处理絮凝剂聚丙烯酰胺(PAM)的制备[23]。利用微波加热制备该溶液比常规加热絮团沉降能力强，反应灵敏，对洗煤废水的处理效果好。孙延辉[24]等人制备的含有多种活性组分并以硅铝骨架为分子载体的分子筛在微波反应条件下具有良好的稳定性和催化活性。利用微波技术也可制备具有纳米线晶体结构的自增韧玻璃陶瓷。王冬冬[25]等人便是采用熔融浇铸成型，并通过在工业微波炉中进行析晶处理制备 $CaO–MgO–Al_2O_3–SiO_2$ 系玻璃陶瓷。该陶瓷材料生产成本低，性能良好，用途广泛。总之微波技术在废水处理剂的制备工艺优化中起到了重要作用[26]。

4.5. 微波和其他技术联用处理废水

因为单一的微波法对有机物的去除效果有限，所以要与其他技术联用做到优势互补，同时避免各自缺点。例如微波与活性炭联用，可以增加活性炭的重复利用率和有机物的去除率。活性炭作为一种易得和有效的吸附剂，常用于处理污水中的有机污染物。但吸附后的活性炭表面有机物却难以处理，限制了对活性炭的重复利用。而微波再生技术即微波作用于废水和活性炭，能有效地解吸活性炭表面的有机物，使活性炭再生并有利于有机物的消解和回收再利用。微波除了使单独活性炭的再生外，有时在活性炭中加入其他物质，这些物质在微波场中的变化，对活性炭的再生有多方面的影响[27]。

研究表明，污染物吸附到活性炭或其他吸附剂上，再置于微波场中辐射，比直接置于微波场中辐射去除效果更好。Chih [28]等采用低能度的微波辐射，对污水中吸附在颗粒状活性炭表面的有机物三氯乙烯、二甲苯、萘以及碳氢化合物等进行解吸和消解，其最终分解率达 100%，处理后的水质稳定。同时，微波加热解吸还可回收有机物。

5. 结语

微波技术作为一种高效节能、操作简单、无二次污染的环境友好型治理手段，在固体废弃物、废气、污水等处理工艺都有广泛的应用，并且可以与其他传统方法联用，优化反应条件，最大效率地完成环境净化。虽然其技术工艺在某方面还不够成熟，但随着人们对微波技术的不断探索和尝试，相信凭着它在环境处理中的优势会为人类带来巨大的经济效益和社会效益，为可持续发展贡献重大力量[29]。

参考文献 (References)

[1] 岳群峰, 廖志刚, 李桂春, 等. 微波辅助废旧 PET 聚酯解聚反应研究[J]. 化学工程师, 2011, 25(5): 9-11.

[2] 王禹. 纯水中 PET 的微波解聚——方法的研究[D]: [硕士学位论文]. 大庆: 大庆石油学院, 2006.

[3] 汪志君, 顾林, 姜军. 废水鱼汁微波水解技术研究[J]. 美食研究, 2005, 22(4): 57-60.

[4] 杨强. 微波技术在环境保护中的应用[J]. 环境保护, 2001(1): 41-43.

[5] 王同华, 胡俊生, 夏莉, 等. 微波热解污泥及产物组成的分析[J]. 沈阳建筑大学学报(自然科学版), 2008, 24(4): 662-666.

[6] 方琳, 田禹, 武伟男, 等. 微波高温热解污水污泥各态产物特性分析[J]. 安全与环境学报, 2008, 8(1): 29-33.

[7] Weng, S. and Wang, J. (1992) Exploration on the Mechanism of Coal Desulfurization Using Microwave Irradiation/Acid Washing Method. *Fuel Processing Technology*, **31**, 233-240. https://doi.org/10.1016/0378-3820(92)90022-I

[8] Ferrando, A.C. (1996) Coal Desulphurization with Hydroiodic Acid and Microwaves. *Coal Science & Technology*, **24**, 1729-1732. https://doi.org/10.1016/S0167-9449(06)80148-5

[9] 唐军旺, 张涛. 微波辅助催化净化汽车尾气[J]. 宁夏大学学报(自然科学版), 2001, 22(2): 197-198.

[10] 陈安然, 张泽彪, 王仕兴, 等. 微波焙烧回收汽车尾气废催化剂湿法浸出渣中铑[J]. 稀有金属, 2012, 36(6): 979-984.

[11] 程志林, 晁自胜, 万惠霖. 微波诱导快速合成纳米 NaY 分子筛[J]. 物理化学学报, 2003, 19(6): 487-491.

[12] 王翠玲, 谷晋川. 微波技术在废水处理中的应用[J]. 环境监测管理与技术, 2007, 19(4): 36-39.

[13] 郭宝东, 邢杨, 张欣. 消毒技术在中水回用中的应用[J]. 环境卫生工程, 2006, 14(4): 63-64.

[14] 何军. 几种常用医疗废水处理方法的比较[J]. 辽宁城乡环境科技, 2004, 24(1): 39-41.

[15] 范永平, 王化军, 张强. 原油微波辐射破乳技术的研究进展[C]//中国化工学会. 中国化工学会 2005 年石油化工学术年会论文集. 2005: 838-840.

[16] 夏立新, 刘泉, 张路, 等. 微波辐射破乳研究进展[J]. 化学研究与应用, 2005, 17(5): 588-591.

[17] 丁洋, 熊祥祖, 魏世辕, 等. 微波破乳法原油脱水技术研究[J]. 武汉工程大学学报, 2010, 32(5): 15-18.

[18] 杨小刚, 谭蔚, 谭晓飞, 等. 微波化学法原油破乳脱水工艺的优化[J]. 应用化工, 2008, 37(9): 1046-1050.

[19] 王哲明, 王进明, 臧传利, 等. 微波诱导催化氧化废水处理研究进展[J]. 水处理技术, 2010, 36(7): 24-28.

[20] 马强. Fenton 试剂在处理难降解工业有机废水中的应用[J]. 工业用水与废水, 2008, 39(1): 27-30.

[21] 曾丹林, 刘胜兰, 张崎, 等. Fenton 及其联合法处理有机废水的研究进展[J]. 工业水处理, 2015, 35(4): 14-17.

[22] 史书杰, 王鹏, 赵姗姗, 等. 微波强化类 Fenton 法处理聚合物驱采油废水[C]//全国微波化学会议. 2008 年全

国博士生学术论坛——能源与环境领域论文集. 2008: 483-490.

[23] 马清花, 柴涛. 微波技术在水处理领域的应用[J]. 山东化工, 2005, 34(3): 26-28.

[24] 孙延辉, 蔡丽娟, 葛德禹. 微波催化氧化处理高浓度有机废水的催化剂、其制备方法及应用[P]. 中国专利: CN106076319A. 2016-11-09.

[25] 王冬冬, 王刚, 孙小飞, 等. 纳米孔莫来石陶瓷材料的制备[J]. 无机化学学报, 2012, 28(3): 491-494.

[26] 王建营, 胡文祥, 金钦汉. 微波诱导催化反应[M]//金钦汉, 主编. 微波化学. 北京: 科学出版社, 1999: 86-93.

[27] 张军军, 白育庭, 邵开元, 胡文祥. 微波化学技术在废水处理中的应用[J]. 微波化学, 2018, 2(3): 57-62.

[28] Jou, G.C.J. (1998) Application of Activated Carbon in a Microwave Radiation Field to Treat Trichloroethylene. *Carbon*, **36**, 1643-1648. https://doi.org/10.1016/S0008-6223(98)00158-4

[29] 胡文祥. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志 敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2.

附录一

C. N. R. Rao, H. S. S. Ramakrishna Mattea, Rakesh Voggu and A. Govindara 著; 李博, 胡文祥, 译. 无机纳米粒子合成研究进展[J]. 北京祥鹄网 http://www.xianghukeji.com/news/18.html

原文：Rao C. N. R., Ramakrishna Matte H. S. S., Voggu R, *et al.* Recent progress in the synthesis of inorganic nanoparticles [J]. Dalton Transactions, 2012, 41(17): 5089-5120.

无机纳米粒子合成研究进展

C. N. R. Rao[a,b*], H. S. S. Ramakrishna Matte[a], Rakesh Voggu[a], A. Govindara[a,b] 著

李博[1,2]，胡文祥[1,2,3] 译

[a]Chemistry and Physics of Materials Unit, CSIR Centre of Excellence and International Centre for Materials Science, Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research, Jakkur P. O., Bangalore 560 064, India
[b]Solid State and Structural Chemistry Unit, Indian Institute of Science, Bangalore 560 012, India

[1] 武汉工程大学，湖北 武汉
[2] 北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京
[3] 中国人民解放军战略支援部队航天系统部，北京

摘要：纳米颗粒可能是纳米材料中最大的一类。采用多种合成策略制备了几种无机材料的纳米粒子。除了合成纳米粒子外，选择性地制备不同形状的纳米粒子也付出了相当大的努力。鉴于近年来人们对无机纳米粒子表现出极大的兴趣，我们对无机纳米粒子的合成现状进行了展望。本文简要讨论了金属、合金、氧化物硫族化合物和 pnictide 等各种无机材料的纳米粒子的合成方法。此外，还简要介绍了核-壳纳米颗粒。

1. 引言

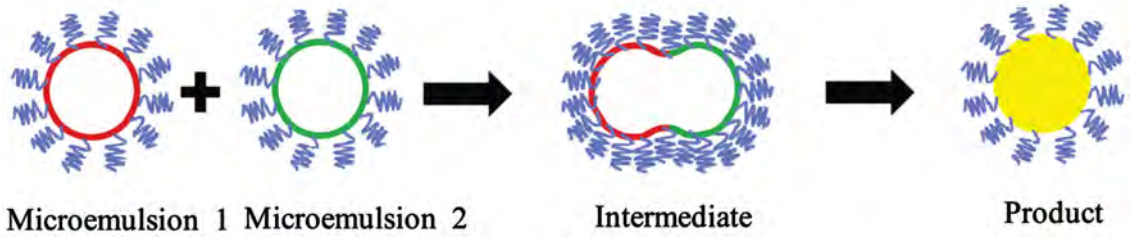
纳米材料的合成是纳米科学技术的一个重要方面。不同尺寸纳米材料的合成采用了不同的策略。特别是，零维纳米粒子(NPs)由于其广泛的用途而受到了更多的关注。化学方法在制备金属、氧化物、硫族化合物和 pnictides 等多种无机材料的纳米颗粒方面具有重要的应用价值，近年来对这些纳米晶体的各个方面进行了综述[1] [2]。几年前，本刊发表了一篇展望文章[3]，报道了无机 NPs、纳米管和纳米线的合成。从那时起，关于纳米材料的合成，特别是 NPs 的合成的出版物出现了爆炸式的增长。因此，在本文中，我们考虑将自己限制在无机 NPs 的合成上。这一观点提供了 2007~2011 年无机 NPs 合成的最新报告。我们在第二部分简要介绍了合成 NPs 的一些重要方法，并引用了文献中的典型例子。

然后，我们分别讨论了金属、合金、金属氧化物、金属硫族化合物和金属肽的 NPs 合成。我们已经包括了一个简短的部分的合成核-壳 NPs。我们相信实践者和初学者都会发现本文对他们准备无机 NPs 的工作很有用。我们为在引用文献时判断上的任何疏忽和错误道歉。

2. 一些合成方法

2.1. 使用微乳液

微乳液由水和表面活性剂的三元混合物组成或表面活性剂和油的混合物。胶束是在临界胶束上形成的表面活性剂分子聚集体浓度(CMC) [4] [5]。胶束负责增强有机化合物在水中的溶解度(水包油(o/w)乳液)或亲水性化合物油相(油包水(w/o)乳液)。这个过程有通过混合两种微乳液用于合成各种 NPs 包含适当的反应物(见示意图在方案 1 中)。



Scheme 1. Proposed mechanism for the formation of nanoparticles by microemulsion approach.

金纳米粒子已通过 $HAuCl_4$ 还原制备在 1,4-双(2-乙基己氧基)-1,4-二氧代丁烷-1,4-二醇钠中的 $NaCN-BH_3$，2-磺酸盐(AOT)水-己烷微乳液[6]。银纳米粒子是通过混合 30% Ag(AOT)的反胶束溶液，70% Na(AOT)和 $NaBH_4$ [7]。Cu 纳米粒子通过还原 Cu(DS)2(DS，十二烷基)的胶束溶液硫酸盐)与 $NaBH_4$。在 CMC 下方，CuO_2 纳米粒子沿着与金属纳米粒子在上面的 CMC 一样，只有金属纳米粒子纳米结构被获得[8]。Pd NP 通过反转得到由 AOT 在异辛烷中通过在悬浮液中添加封盖剂而形成胶束[9]。合成双金属 Au-Ag NPs 在水-AOT-异辛烷微乳液中通过包合的 $HAuCl_4$ 和 $AgNO_3$ 与肼放在合成双金属之前[10]。SnO_2 纳米粒子是通过混合微乳液制备的由十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)，1-丁醇，异辛烷，$SnCl_4·5H_2O$ 和 0.1M NH_3 溶液通过加热在 500℃形成的沉淀物[11]。外加的甲基胺水溶液，$Co(DS)_2$ 和 Fe 的混合胶束$(DS)_2$ 导致形成 $CoFe_2O_4$ NPs [12]。Cu_2S 纳米粒子是通过铜氨络合物与在 Triton-X 100-环己烷中的等摩尔硫脲溶液的反应制备油包水微乳液[13]。

2.2. 热分解

热表面活性剂溶液中有机金属前体化合物和金属-表面活性剂复合物的热分解已用于合成无机 NP。

金属 NP 是由含有零价金属的分子如羰基金属的热分解产生的[14]。因此，粒径在 3.5~7 nm 范围内的 Pd 纳米粒子是通过 Pd-三辛基膦(TOP)配合物在 300℃热分解 30 分钟制备[15]。单分散 Co NP 可以通过在 220℃下在油酸(OA)和三苯基膦的存在下通过 $Co_2(CO)_8$ 的高温热分解来合成[16]。双金属 FePt 和 CoPt NP 通过在 100℃下使 $Pt(acac)_2$ 与 1,2-十六烷二醇(HDD)和三辛基氧化膦(TOPO)反应，然后加入 $Fe(CO)_5$ 或 $Co_2(CO)_8$ 在 286℃下分别处理 30 分钟[17]。热金属-油酸酯前体在高沸点溶剂中的分解产生单分散 NP (图 1) [18]。因此，十八碳烯(ODE)中的油酸酯络合物缓慢加热至 320℃并在该温度下老化 30 分钟以产生氧化铁纳米粒子。在 250℃的硅衬底上，热分解铜铁酰铜($Cu(cupf)_2$) 10 分钟，制备了 Cu NPS 的组装膜，该氧化膜在保持组装的条件下氧化转化为 Cu_2O [19]。使用 N，N-二乙基-N 1-苯甲酰硫脲和 N，N-二乙基-N 1-苯甲酰基硒脲的镉络合物作为合成 CdS 的前体，在 TOP 和十六烷基胺中分别在 200℃下处理 60 分钟[20]。由 $GaCl_3$ 与 $P(SiMe_3)_3$ 制备的 $Cl_2GaP(SiMe_3)_2$，在 300℃下热分解 3 小时产生 GaP NP [21]。Green 和 O'Brien 报道了[22]通过 $M(PtBu_2)_3$ (M = Ga，In)的热分解合成 InP 和 GaP NPs。

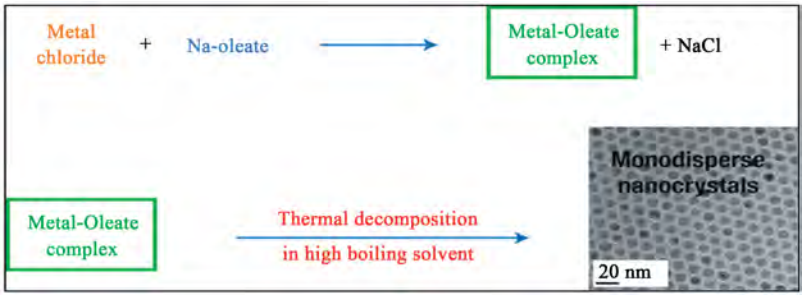


Figure 1. The overall scheme for the ultra-large-scale synthesis of monodisperse NPs and TEM of magnetite. Reprinted with permission from Park *et al.*, Nat. Mater., 2004, 3, 891. ©2004 Nature Publishing Group.

$Fe(CO)_4$ [$PPh_2CH_2CH_2$-$Si(OMe)_3$]在二氧化硅干凝胶基质中的分解导致形成 Fe_2P 纳米团簇[23]。长链羧酸铁(如油酸 Fe(III)，棕榈酸酯和肉豆蔻酸酯)的热分解影响从球形到纳米星形的氧化铁 NPs 的形态[24]。通过燃烧合成金属氧化物纳米粒子已有文献报道[25]。$CoFe_2O_4$ 纳米颗粒由 $Fe(acac)_3$ 和 $Co(acac)_3$ 在 ODE，OA 和油胺(OAm)混合物中在 150-300℃的不同温度下分解而成[26]。通过在回流条件下分解三辛基胺中相应三氯化脲的脲络合物可容易地制备 GaN，AlN 和 InN NPs [27] [28] [29] [30]。

2.3. 水热和溶剂热合成

水热-溶剂热合成是合成无机纳米粒子的常用方法。反应物的性质，例如它们的溶解度以及在升高的温度和压力下溶解度在溶剂或水中变化的情况。利用金属盐和配合物在高温高压下的高反应性，无机纳米材料可以在比固态反应低得多的温度下方便地制备。可以调整反应参数如时间，温度，压力，

反应物浓度，pH 值，反应池填充体积以获得令人满意的成核速率和粒度分布。已经通过水热或溶剂热合成制备了金属，氧化物，硫属元素化物，磷化合物和各种材料的 NP。因此，将含有 $HAuCl_4$，柠檬酸三钠和 CTAB 的水溶液在 110℃下加热 6，12，24，48 和 72 小时以获得平均尺寸分别为 30，60，90，120 和 150 nm 的金八面体[31]。在 100℃的温度下，使用钛酸四丁酯作为钛前体，醋酸作为抑制剂，无水二乙醚作为溶剂，得到纳米 TiO_2 [32]。通过在 180℃使用硝酸锌，NaOH，乙醇和乙二胺 20 小时，溶剂热制备平均直径小于 50 nm 的单分散 ZnO 纳米棒[33]。ReO_3 纳米颗粒(直径范围为 8.5~32.5 nm)可以通过在溶剂热条件下在 200℃下分解 Re_2O_7-二噁烷络合物 4 小时来制备[34]。为了合成 PbS 和 CdS 纳米粒子，分子前体 2,2'-联吡啶(Pb(SC(O)(C_6H_5)$_2$)和 2,2'-联吡啶(Cd(SC(O)(C_6H_5)$_2$)分别为在含水介质中在 100℃加热 30 分钟[35]。使用 Cd(硬脂酸盐)$_2$，Se，四氢化萘，十二烷硫醇和甲苯在不锈钢高压釜中加热至 250℃ 5 h (图 2)，溶剂热制备单分散 3 nm CdSe 颗粒[36]。通过在 220℃下分别水热加热含有 Fe(cupf)$_3$-Co(cupf)$_2$，正辛胺和甲苯的反应混合物来制备 γ-Fe_2O_3 (10 nm 直径)和 $CoFe_2O_4$ (直径 7 nm) 1 小时[37]。

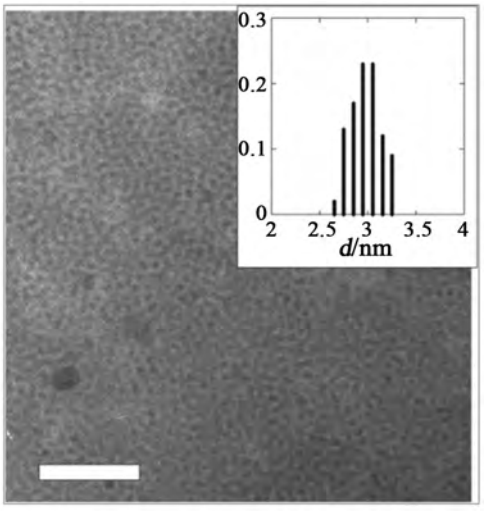


Figure 2. TEM image of a relatively dense arrangement of CdSe NPs showing a tendency to close packing in the plane (bar = 50 nm). The inset shows a histogram of particle sizes. Reprinted with permission from U. K. Gautam, M. Rajamathi, F. Meldrum, P. Morgan and R. Seshadri, Chem. Commun., 2001, 629. ©2001 Royal Society of chemistry.

2.4. 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法通常用于合成金属氧化物纳米粒子以及氧化物纳米复合材料。溶胶-凝胶过程涉及金属前体的水解和缩合[38] [39]。进一步的缩合和聚合导致形成凝胶的三维金属氧化物网络。该溶胶-凝胶法可以在含水介质或非水介质中。在水溶胶-凝胶过程中，用于形成氧化物的氧由水分子供给。在非水过程中，氧由溶剂(醚，醇，酮或醛)或前体的有机成分(醇盐或乙酰丙酮化物)提供[40]。

水溶胶-凝胶法可以表示如下：

$$\mathrm{M(OR)}_X + m\mathrm{H_2O} \rightarrow \mathrm{M(OR)}_{X-M}\mathrm{(OH)}_M + \mathrm{ROH} \quad \mathrm{(OH)}$$

如果 $x = m$，则说该反应是完全水解的。这个可以发生在两个阶段，包括水或酒精冷凝。

$$2\mathrm{M(OR)}_{X-M}\mathrm{(OH)}_M \rightarrow \mathrm{(OH)}_{M-1}\mathrm{(OR)}_{X-M^-}\mathrm{M\_O\_M(OR)}_{X-M}\mathrm{(OH)}_{M-1} + \mathrm{H_2O} \quad \mathrm{(OH)}$$

$$2\mathrm{M(OR)}_{X-M}\mathrm{(OH)}_M \rightarrow \mathrm{(OH)}_{M-1}\mathrm{(OR)}_{X-M^-}\mathrm{M\_O\_M(OR)}_{X-M-1} + \mathrm{ROH} \quad \mathrm{(OR)}$$

整个过程如下表示

$$\mathrm{M(OR)}_x + x/2\,\mathrm{H_2O} \rightarrow \mathrm{MO}_{x/2} + x\mathrm{HOR} \quad \mathrm{(OR)}$$

非水溶胶-凝胶合成中的缩合过程涉及通过烷基形成的金属-氧-金属键卤化物消除，醚消除，酯消除或通过醛醇缩合。

Del Monte 等人[41]通过在 400℃下对凝胶进行直接热处理获得了尺寸在 6 和 15 nm 之间的 γ-Fe_2O_3 NPs。通过在环己烷中使用异丙醇铈，通过反胶束溶胶-凝胶技术制备二氧化铈 NPs [42]。用于制备 TiO_2 纳米颗粒的非水解溶胶-凝胶方法，涉及卤化钛与钛醇盐的缩合已由 Trentler 等人[43]报道。已经通过非水解溶胶-凝胶方法合成了各种金属氧化物，例如 ZnO [44]，ZrO_2 [45]，氧化铁[46]，CeO_2 [47]和铁氧体[48]。Niederberger 等人[18]开发了一种通用的非水溶胶-凝胶路线，以通过相应的金属乙酰丙酮化物和苄胺之间的反应制备二元金属氧化物如 γ-Ga_2O_3，ZnO 和立方 In_2O_3 的 NP。

2.5. 相移法

相转移介导的合成广泛用于制备各种 NPs。该方法涉及将反应物从极性介质转移至非极性介质，然后在非极性介质中进一步处理。在非极性介质中制备的 NP 也可以相转移到极性介质中。这种方法的最早报道之一是由 Brust 等人[49]合成 Au 纳米粒子。该方法涉及使用相转移试剂(例如四烷基溴化铵)将氯代氯酸根离子转移到甲苯中，随后使用硼氢化钠还原金离子，产生用烷硫醇分子封端的 Au NPs。由于与四辛基溴化铵的静电相互作用，来自水溶液的金离子转移到甲苯中。含水金纳米粒子迁移到非极性有机溶剂中需要疏水化纳米粒子。Yang 等人[50]报道了用于 NPs 合成的各种金属离子从水相转移到有机介质的相转移的一般方案。在这里，金属离子从水到有机介质的相转移通过使用乙醇作为溶剂由十二烷胺进行。使用这种方法，有可能合成贵金属 NP，半导体-贵金属复合纳米粒子。贵金属在半导体纳米粒子上的非均相沉积以及半导体在贵金属纳米粒子上的均匀生长也可以实现。图 3 显示通过

将金属离子从水转移到有机介质制备的各种 NP 的 TEM 图像。Au，Pt 和 Ag 的硫醇衍生化的 NP 已经通过从水溶胶将酸促进的 NP 转移到含有烷硫醇的甲苯层而制备成有机溶胶[51]。纳米结构从含水介质到含氟溶剂的相转移已经进行[52]。通过使用这种方法，可以使用全氟链烷硫醇作为封端剂将金纳米粒子从水和半导体纳米粒子如 CdSe 和 CdS 从甲苯中转移到全氟己烷中。最近有报道称，从甲苯等烃类介质到全氟己烷等含氟介质合成和相转移 NPs 的一步法已有报道[53]。该方法基于氟和有机溶剂在升高的温度下可混溶的事实(图 4)。以这种方式，金属硫族化合物如 CdSe，CdS，PbSe，ZnSe 和金属氧化物如 γ-Fe_2O_3 和 ZnO 以及双金属 FePt 的 NP 已经转移到含氟介质中。

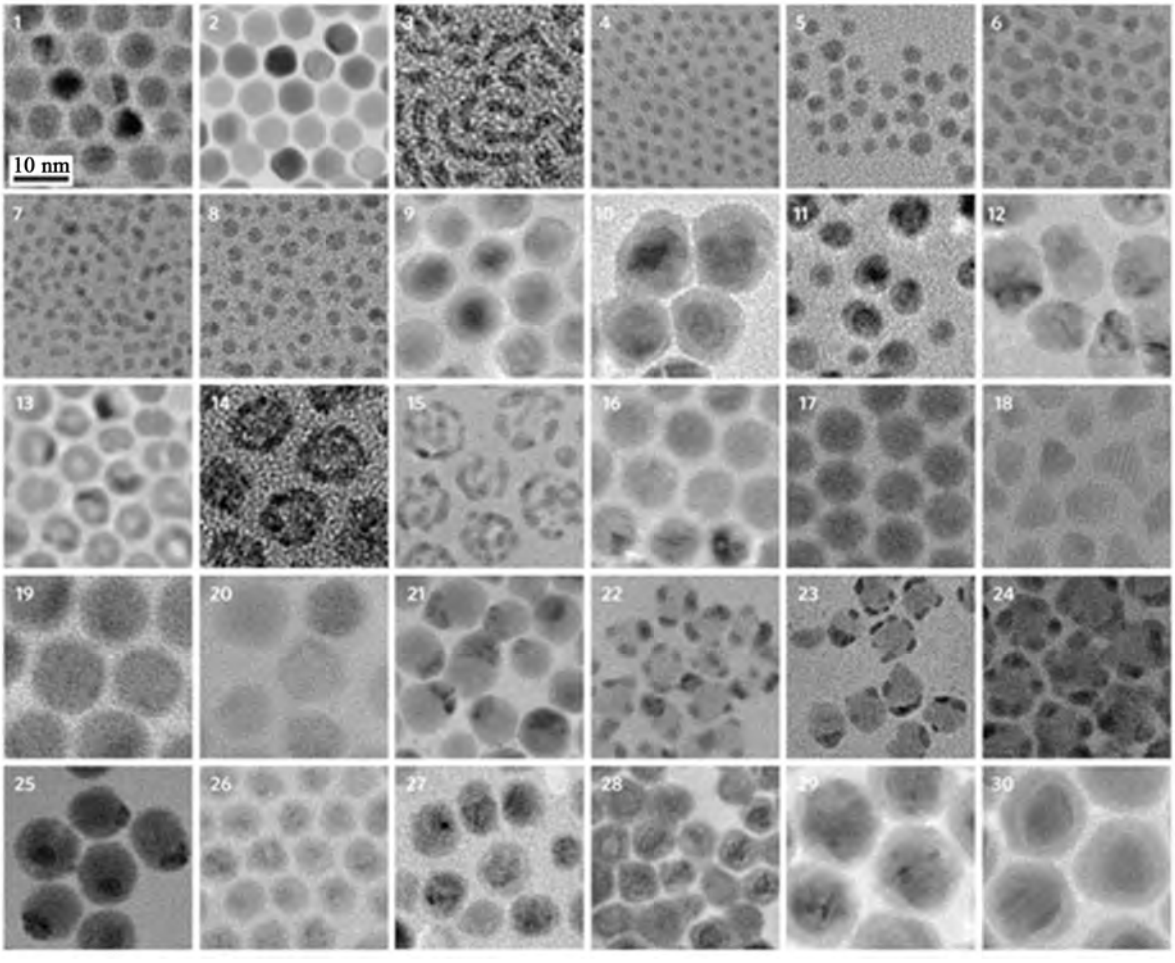


Figure 3. (1) Ag derived with HDD, (2) Au, (3) worm-like Pd and (4) Pt from Pt(IV), derived with TBAB alloy NPs of (5) Ag–Au, (6) Pd–Pt, (7) Pt–Rh and (8) Pt–Ru, synthesized by co-reduction of the metal precursors with tetrabutylammonium borohydride.Core–shell NPs of (9)7.4 nm Au@Ag, (10) 12.7 nm Au@Ag, (11) 3.9 nm Pt@Ag and (12) 9.2 nm Pt@Ag, synthesized by seed-mediated growth. Core–shell NPs of (13) Ag@Au and (14) Ag@Pt, synthesized by the replacement reaction. (15) Pt hollow spheres synthesized by bis(p-sulphonatophenyl) phenylphosphane dihydrate dipotassium salt treatment of Ag@Pt NPs. (16)Ag–Pd alloy synthesized by the replacement reaction. Semiconductor NPs of (17) Ag2S, (18) CdS, (19) HgS and (20) PbS. Hybrid NPs of (21) Ag_2S–Au, (22) CdS–Au, (23) CuS–Au, (24) PbS–Au, (25) Ag2S–Ag, (26) CdS–Ag, (27) CuS–Ag and (28) PbS–Ag. Core–shell NPs of Au@Ag2S synthesized with Au–Ag2S precursor molar ratios of (29) 1:1 and (30) 1:3. The scale of each image is identical. Reprinted with permission from J. Yang, E. Sargent, S. Kelley and J. Y. Ying, Nat. Mater., 2009, 8, 683. ©2009 Nature Publishing Group.

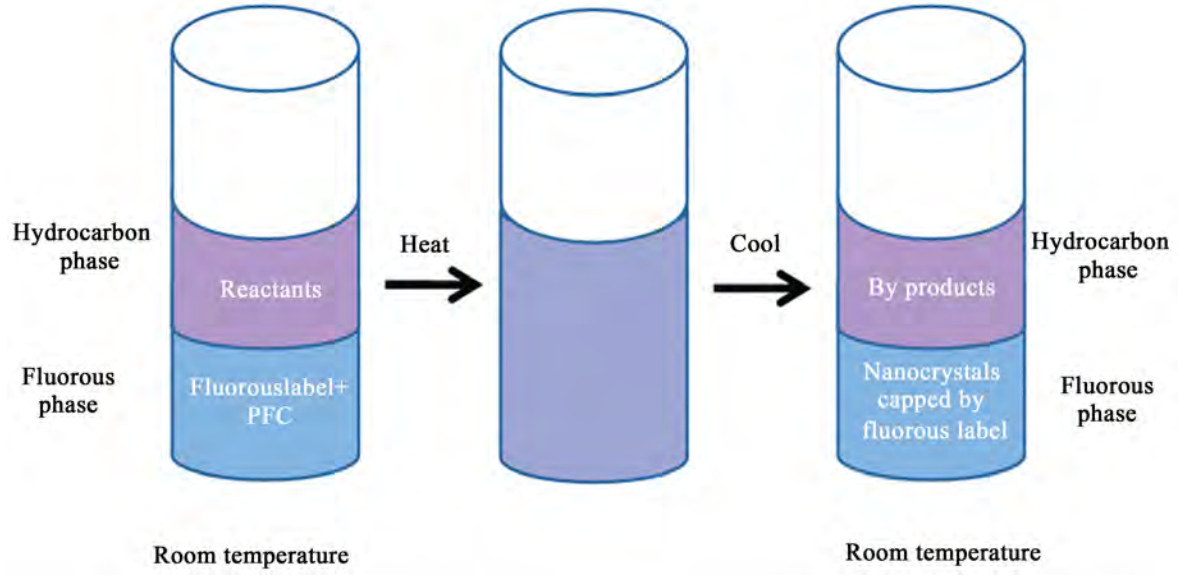


Figure 4. Schematic showing the thermomorphic nature of fluorous and hydrocarbon solvents. Reproduced with permission from R. Voggu, A. Shireen and C. N. R. Rao, Dalton Trans., 2010, 39, 6021. ©2010 Royal Society of Chemistry.

2.6. 微波合成

微波合成通常用于无机 NP 的合成，因为它是快速，简单和节能的。微波通常使用磁控管产生。微波能量被反应物吸收，然后转化为热量，从而引起前体的快速分解并产生高度过饱和的溶液，其中发生成核和生长以产生期望的纳米晶体产物[54]。已经在微波中使用 HCl 中的 $HAuCl_4$ 作为金前体以及 OAm 和 OA 作为封端剂制备了 Au NPs (球形，六边形，截顶棱柱) (图 5) [55]。$CdSO_4$，$Pb(Ac)_2$ 和 $CuSO_4$ 与 Na_2SeSO_3 在水中在次氮基三乙酸钾存在下反应以合成 CdSe 和 PbSe NPs，或者使用三乙醇胺在 10 分钟内获得 $Cu_{2-x}Se$ NPs [56]。

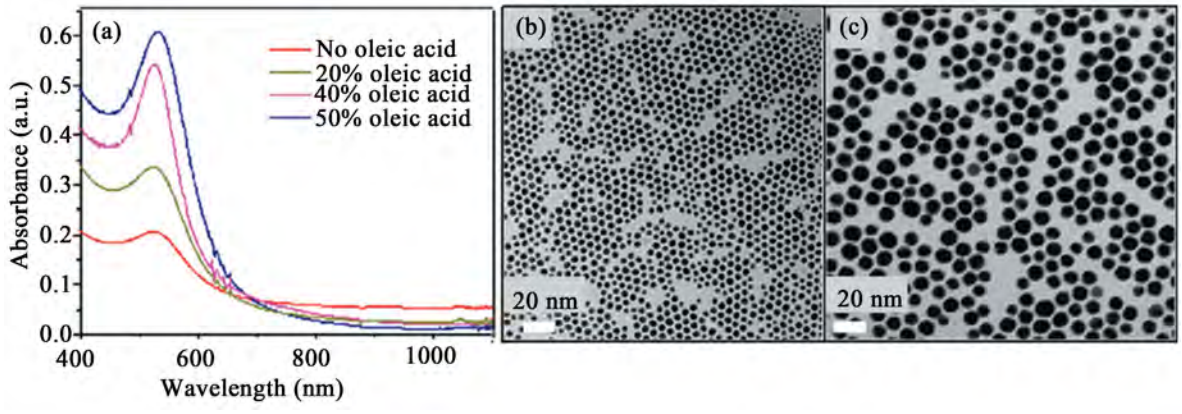


Figure 5. (a) UV-vis spectra for Au NPs prepared using different ratios of OA–OAm varied from 0% to 50% after 1 min. microwave time. TEM images of gold NPs prepared using pure amine (b) and in a 1:1 ratio of OA–OAm (c). The scale bar is 20 nm. Reprinted with permission from M. B. Mohamed, K. M. AbouZeid, V. Abdelsayed, A. A. Aljarash and M. S. El-Shall, ACS Nano, 2010, 4, 2766. ©2010 American Chemical Society.

通过在乙二醇(EG)中同时还原氯化钯(II)和四氯金酸氢盐(III)1 小时来制备核-壳 Au-Pd NPs [57]。使用 $Fe(acac)_3$ 和 $Pt(acac)_2$ 作为金属前体和四甘醇(TEG)作为溶剂以及还原剂在 250℃下从微波工艺获得 FePt NP [58]。通过微波加热含有氯化铁，聚乙二醇(PEG)和尿素的水溶液合成了无定形 Fe_2O_3 NPs [59]。

2.7. 使用液-液界面

液-液界面适用于制备无机纳米粒子的组件或薄膜。界面是非均匀区域，厚度为几纳米。纳米颗粒在界面处具有高度移动性，并且由于界面能量降低而迅速实现平衡组装。影响液-液界面组装过程的参数是：1) 界面的性质，2) 界面处 NPs 的表面改性，和 3) NPS 的有效半径和较小的 NPS 通常比较大的 NPs 附着在界面上[60]。

为了合成无机纳米材料，相关金属的有机前体被取入有机层中，并在水层中取适当的试剂。在界面处通过反应形成的产物包含纳米材料的超薄纳米晶薄膜[61]。这种技术已被用于制备诸如 Au，Ag 和 Pd 等金属硫族化物如 CdS 和 NiS 的金属 NP 以及 CuO，ZnO，CuS，PbS 和 ZnS 的延长的超薄单晶膜[62]。在典型的制备 Au-Cu-Ag 纳米晶膜中，在 300 K 的烧杯中，允许溶液中的 $Au(PPH_3)Cl$-$Cu(PPH_3)Cl$ 或 $Ag_2(PPH_3)_4Cl_2$ 与水碱接触。一旦两液层稳定后，使用注射器将四羟基甲基氯化鏻(THPC)注入水层中，对甲苯层的干扰最小[63]。通过在有机层中混合相应的金属前体，制备二元 Au-Ag 和 Au-Cu 合金以及三元 Au-Ag-Cu 合金的纳米晶膜[64]。通过在甲苯层中使 $Cd(cupf)_2$-$Cu(cupf)_2$ 与水层中的二甲基硒脲反应，已经在有机-水界面处制备了 CdSe-CuSe 的多晶薄膜[65]。通过使有机层中的 $Cu(cupf)_2$ 与 NaOH-Na_2S 水溶液反应，在有机-水界面处形成 CuO-CuS 的单晶膜[66]。图 6 显示了在液-液界面处形成的 Au，Ag，CdS 和 CuS NPs 的电子显微镜图像。

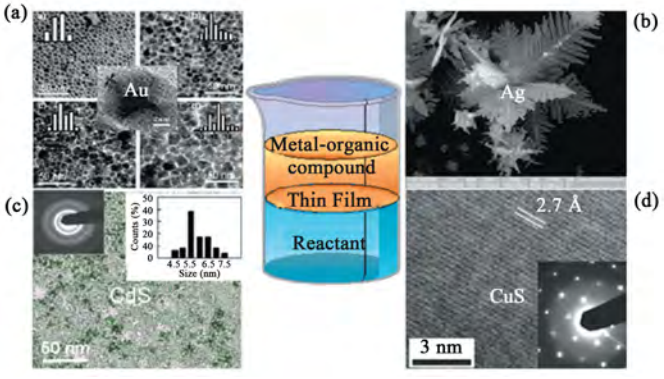


Figure 6. TEM images of (a) gold (b) Ag (c) CdS and (d) CuS NPs formed at the liquid–liquid interface. Reprinted with permission from C. N. R. Rao and K. P. Kalyanikutty, Acc. Chem. Res., 2008, 41, 489–499. ©2008 American Chemical Society.

2.8. 使用离子液体

在过去的五到六年里曾有过几次尝试使用离子液体作为合成无机纳米材料的介质[67] [68]。离子液体是低熔点有机盐并且没有可测量的蒸汽压力。它们在很宽的温度范围内仍然是液体。低界面张力和相关的高成核率以及高热稳定性使得离子液体具有吸引力来进行纳米结构的合成。离子液体因其可能用作传统有机溶剂的绿色可回收替代品而受到很多关注。极性反应可以在没有水的情况下在这些液体中进行，并且结晶 NP 可以在相对较低的温度下方便地合成。溶剂具有明显的自组织性，可用于合成自组装的、高度有序的杂化纳米结构。报道了离子液体中金纳米粒子的合成和功能化，通过改变离子液体中的阴离子来调节金纳米粒子的颜色[69]。通过在氢的存在下还原合适的化合物在 1-正丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐([BMIM] $[PF_6]$)中制备了 Rh 和 Ir 的 NPs [70]。通过溶解在离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐中的 $RuCl_3$ 的 $NaBH_4$ 还原已经获得了直径为 2 至 3 nm 的 RuO_2 NPs [71]。Biswas 和 Rao [72]在离子液体介质中成功合成了 CdS，CdSe，ZnS，ZnSe 和 PbS 的纳米结构。他们研究了改变离子液体阴离子的影响以及添加表面活性剂和封端剂对纳米结构的尺寸和形状的影响。

2.9. 其他方法

还有许多其他方法用于合成无机纳米粒子[1] [2] [3]。其中一些是：以化合物的辐射诱导分解和还原为代表的光化学合成，金属纳米颗粒的电化学合成，沉淀停留，声化学方法和溶剂化的金属原子分散体，其涉及将金属原子捕获在液体的冷基质中，然后在加热基质时生长。生物介质和试剂已用于制备金属和其他无机材料的纳米粒子。

3. 金属纳米粒子

1857 年 Michael Faraday [73]首次对金属纳米粒子进行了科学研究。Enüstün 和 Turkevich [74]于 1963 年通过在水溶液中用柠檬酸盐还原金或银盐来制备 Au 和 Ag 可调尺寸的球形 NPs。在过去三十年中，由于改进的合成程序的发展使得对纳米粒子的尺寸和形状进行精确控制的研究大大加强了[1] [2] [75]。金属纳米粒子现在可以以低成本大量生产，可以扩大可能的应用范围。除了之前描述的方法之外，通过使用许多变体并且通过使用从醇到真菌的各种还原剂已经制备了金属 NP [76]。

3.1. 金

Hauser 和 Lynn 首先报道了常用的合成 Au NP 的柠檬酸盐路线。[77]该反应涉及将氯金酸加入沸腾的柠檬酸钠溶液中[74] [78]，并且使得人们能够获得具有平均直径的 NP 通过改变反应物的浓度来

控制 10~100 nm 的范围[64] [69]。直径在 1 和 2 nm 之间的 Au 纳米颗粒通过用作为封端剂的碱性四(羟甲基)氯化鏻(THPC)还原 $HAuCl_4$ 而获得[79]。Brust 和同事[49]开发了一种通用方法在相转移试剂存在下，在有机溶剂和金属盐水溶液的两相混合物中获得有机封端的金属 NP。Ji 等人[80]对此进行了研究通过在沸水中柠檬酸盐还原，Au 纳米颗粒的生长动力学和时间尺寸/形状演变。Kanehara 等[81]报道了室温下使用季铵盐和质子酸对巯基保护的金纳米粒子的尺寸控制和进化(图 7)。Ohyama 等人[82]使用单相方法还原含有吡啉核四齿钝化剂的 DMF 溶液中的 $HAuCl_4$，得到水平吡啉单层涂覆的金纳米粒子。

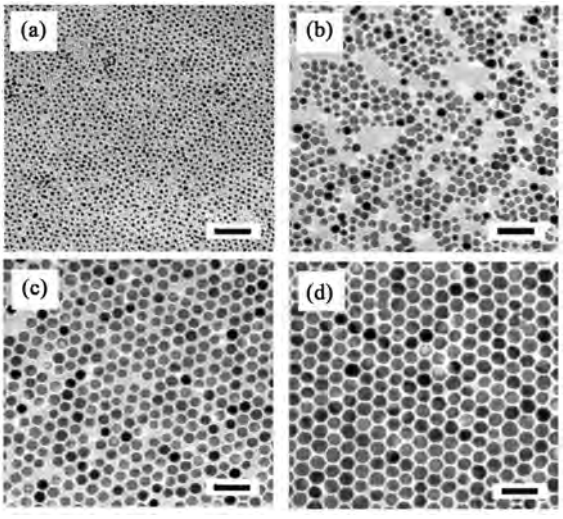


Figure 7. TEM images of (a) decanethiol(DT)–Au seed NPs acid treated DT–Au NPs with trifluoroacetic acid and tetraoctylammonium bromide for (b) 5 h at room temperature (rt) (c) 75 h at rt, and (d) 21 h at 55˚C. The scale bar length is 20 nm. Reprinted with permission from M. Kanehara, J.-I. Sakurai, H. Sugimura and T. Teranishi, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 1630. ©2009 American Chemical Society.

Redel 等人[83]在 Au(CO)Cl 或 $KAuCl_4$ 的存在下，在离子液体中分散的正丁基咪唑存在下，在氩气下通过热，光解和微波辅助分解还原获得 Au 纳米颗粒。Han 等人[84]已开发出反应性模板方法来合成 Au(或 Ag)纳米颗粒，其尺寸和形态均可控制地支撑在聚(邻苯二胺)中空微球体的内外表面上。通过改变 Au 源的浓度，可以将 Au 纳米颗粒的尺寸从 3 纳米调整到 15 纳米。Goulent 和 Lennox [85]为 Brust-Schiffrin 法合成金属 NP 提供了新的见解。据认为 M(I)硫醇盐聚合物在该方法中是单相和双相反应的前体。据认为，四铵金属络合物是两相反应的前体，而 M(I)硫醇盐是单相反应。

通过在 350 nm 波长的光照下使用 Irgacure-2959 (1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-羟基-2-甲基-1-丙烷-1-酮)和 $HAuCl_4$ 制备 Au NP [86]。Christian 和 Bromfield [87]报道了一种从水到甲苯的各种溶剂中制备 Ag，Au 和 Cu NPs 胶体的方法，其中 Ag，Au 或铜离子的还原在 PEG 基稳定剂存在下进行。Biswas 等人[88]通过使用 $HAuCl_4$ 还原研究了金纳米粒子的生长 THPC，通过结合使用小角度 X 射线散射

(SAXS)和等温滴定量热法和透射电子显微镜技术。他们表明 NPs 的生长不遵循扩散限制的 Ostwald 熟化，而是遵循 S 形速率曲线。图 8 显示了在不同时间间隔生长的金纳米粒子的 TEM 图像及其图直径分布为插图。

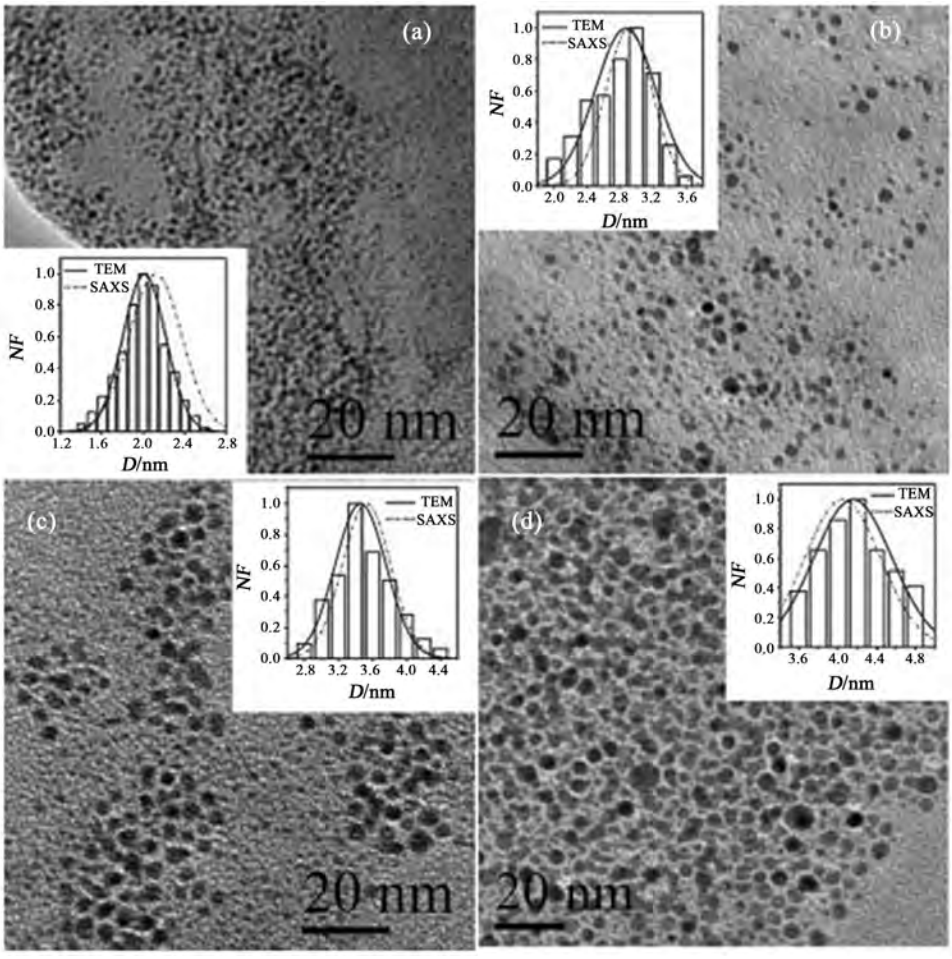


Figure 8. TEM images of gold NPs prepared from 125 mL (0.006 mmol) of 50 mM $HAuCl_4$, obtained after (a) 15; (b) 65; (c) 185; and (d) 630 min of growth. Insets compare the diameter distributions obtained from TEM and SAXS for the same time of growth. NF: normalized frequency. Reprinted with permission from K. Biswas, N. Varghese and C. N. R. Rao, Small, 2008, 4, 649-655. ©2008 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. K GaA.

Egusa 等人[89]通过在无定形碳薄膜上不对称加热链烷硫醇钝化的原子 Au 团簇溶液观察到自发形成亚 10 nm Au 纳米颗粒的六方和正方形阵列。Personick 等人[90]合成的 Au 纳米结构具有不同的形状(图 9) (例如八面体，菱形十二面体，截头双晶体棱镜和凹面立方体)使用种子介导的生长方法，通过改变反应介质中的 Ag^+浓度。Niu 等人[91]采用种子介导的生长方法进行选择性合成单晶菱形十二面体，八面体和立方金纳米粒子，用氯化十六烷基吡啶鎓封端的 41.3 纳米金纳米粒子作为种子。表现出 5 重对称性的二十面体 Au NP 在玻璃表面上使用气溶胶喷涂工艺在 600℃下形成[92]。Yavuz 等人[93]描述了通过混合 $HAuCl_4$ 和 PVP 的水溶液来产生 18 nm Au 二十面体的方案。具有十面体，二十面体

和截头四面体形状的多面体金纳米粒子通过多元醇工艺通过使用二乙烯或四甘醇在 PVP 存在下还原 $HAuCl_4$ 来合成[94]。Ma 等人[95]报道了在室温下使用 AuCl-OAm 作为前体来生产 Au 晶种以在四氢呋喃(THF)中形成截头 Au 十面体。通过在 PVP 存在下在水热条件下用 EG 快速还原 Au 前体 1 小时，可以以高收率获得明确定义的二十面体形状的 Au 纳米粒子[96]。Li 等人[97]使用了改进的多元醇工艺，其中将少量的 $NaBH_4$ 加入到 PVP 的 PEG 600 溶液中到热的氯化金(III)水溶液中以获得八面体 NP。通过在室温下在十六烷基三甲基氯化铵(CTAC)存在下用抗坏血酸还原 $HAuCl_4$ 水溶液来制备三八面体 Au NPs [98]。

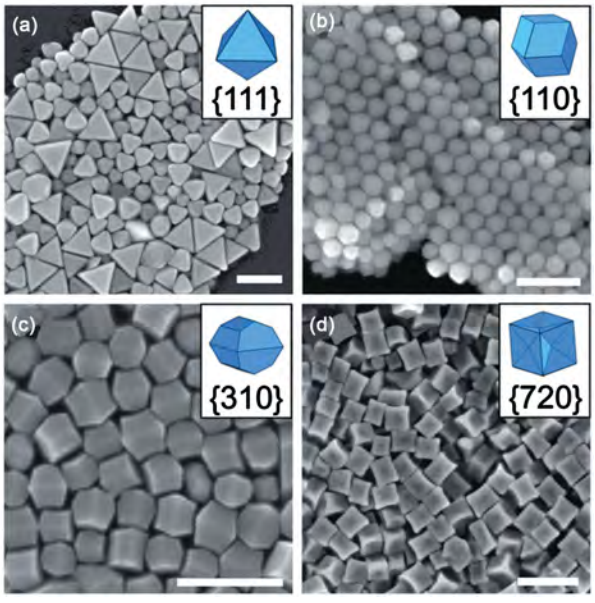


Figure 9. SEM images of (a) octahedra, (b) rhombic dodecahedra, truncated ditetragonal prisms, and (D) concave cubes synthesized from reaction solutions containing different ratios of Ag^+–Au^{3+}. Scale bars: 200 nm. Reprinted with permission from M. L. Personick, M. R. Langille, J. Zhang and C. A. Mirkin, Nano Lett., 2011, 11, 3394. ©2011 American Chemical Society.

Huang 等人[99]描述了表面活性剂促进的还原路线，用于通过在表面活性剂 CTAB 存在下水热处理氯金酸来形状控制合成 Au 纳米结构。已经报道了使用金纳米片或纳米棒作为构建块而不引入任何模板或表面活性剂的简单低成本的电化学路线来合成分层花状 Au 微结构[100]。单分散星形金纳米粒子通过还原 $HAuCl_4$ 得到通过调节 DES 中水的含量，在室温下在低共熔溶剂(DES)和 Au 的各种形状和表面结构中生产 L-抗坏血酸[101]。Santos 和 LizMarzáN [102]使用 DMF 作为溶剂和还原剂，用于制备 Au 和 Ag 金属纳米粒子，并具有量身定制的形态。Park 等人[103]已经描述了通过表面活性剂胶束诱导的耗尽相互作用形成可逆絮凝物的形状和大小选择 Au NPs 的方法。在不存在表面活性剂或聚合物模板的情况下，可以使用柠檬酸铁铵代替柠檬酸钠作为还原剂，通过改进的柠檬酸盐还原技术从含水 $HAuCl_4$ 溶液生产多角形 Au NP [104]。表 1 列出了一些合成金纳米粒子的方法。

Table 1. Typical synthetic routes to prepare gold nanoparticles.

Method	Reactants and reaction conditions	Reference
Reduction	$HAuCl_4$ gold precursor, $Na_2[Mo_3(\mu_3\text{-}S)\ (\mu\text{-}S)_3(Hnta)_3]$ serves both as a reducing and a capping agent, at room temperature	[105]
	$HAuCl_4$ as gold precursor, o-diaminobenzene as reducing agent, PVP as capping agent, at room temperature	[106]
	$HAuCl_4$ as gold precursor, 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid, serving as both reducing and shapedirecting agents, at room temperature	[107]
	$HAuCl_4$ as gold precursor, cellulose as reducing agent, 1-butyl-3-methyl imidazolium chloride as solvent at 110˚C to 200˚C	[108]
	$HAuCl_4$ as gold precursor, hydroquinone as the reducing agent	109
Hydrotherma	$HAuCl_4$ as gold precursor, trisodium citrate as reducing agent and CTAB as capping agent, 110˚C for 6 - 72 h	[31]

3.2. 银

陈等人[110]已经使用抗坏血酸合成了一系列纳米/亚微米 Ag 颗粒以在环境条件下还原水溶液中的 AgCl。Ag NPs 通过在 PVP 存在下通过 EG 还原 $AgNO_3$ 来制备，接着将如此获得的 Ag 种子添加到含有 Ag^+离子的 DMF 溶液中以获得具有{111}面的 Ag 晶体的过度生长[111]。Richards 等人[112]对$[(PPh_3)_2Ag(O_2CC_{13}H_{27})]$与偶氮异丁腈反应生长的 Ag-NP 在回流条件下进行了机理研究，以证明聚集成核和生长过程的发生。Dong 等人[113]通过在 5.7~11.1 的 pH 范围内逐步柠檬酸盐还原硝酸银来检验 Ag NPs 的生长，并发现随着 pH 的增加促进银前体(Ag^+)的还原。Kundu 等人[114]已经准备了大量 Ag 纳米粒子和纳米链在非离子表面活性剂(Triton X-100)中在微波加热下仅在 60 秒内存在碱性 2,7-二羟基萘作为还原剂。Liang 等人[115]以 PVP-$AgNO_3$ 为原料，摩尔比为 8，在 260℃下，以 PEG 为溶剂和还原剂，PVP 为封盖剂，用 PVP-$AgNO_3$ 合成单分散银 NPs，收率高。一种由红、蓝绿色发光团簇 $Ag_8(H_2MSA)_8$ 和 $Ag_7(H2MSA)_7$ (H_2MSA：巯基琥珀酸)组成的粗混合物，以 H_2MSA 保护的 Ag NPs ($Ag@H_2MSA$)为前驱体，在水-有机界面上进行界面蚀刻反应，得到以克为单位的酸[116]。

Kind 等人[117]通过使用$[Ag(PPh_3)_4]NO_3$ 作为起始材料的微乳液方法制备了纳米 Ag 空心球。使用聚甲基丙烯酸(PMAA)作为封端剂和 $AgNO_3$ 作为银源，通过声化学方法获得了稳定的荧光水溶性银纳米簇[118]。Li 等人[119]描述了一种多元醇方法，其一步生成 Ag 纳米球的二聚体，其中 EG 用作溶剂。以 $AgNO_3$ 为前驱体制备了可控边长为 30~200 nm 的纳米碳管[120]。薛等人[121]开发了一种方法，他们使用伪球形金纳米粒子作为等离子体核和实验标签来确定等离子体激发在银纳米粒子光化学转化过程中的作用。

Wiley 等[122]制备了 Ag 立方体和四面体，在 PVP 和痕量氯化钠存在下，用加热至 148℃的乙二

醇还原硝酸银。氧化环境(来自空气中的氯和氧)导致多重孪晶粒子的优先蚀刻和溶解，仅留下单晶结构的粒子生长成纳米级立方体和四面体。后来，同一组利用溴离子取代氯离子，导致蚀刻具有多个双缺陷的种子，导致形成银双锥[123]。改变多元醇还原硝酸银中 Fe(II)或 Fe(III)离子的浓度可以生产纳米立方体或纳米线。高浓度的铁离子通过防止氧化蚀刻而在低浓度下促进多重孪晶种子的生长以形成纳米线氧化蚀刻占主导地位，导致单晶纳米立方体[124]。具有尖角和边缘的银纳米立方体可以通过在环境条件下使用 PVP 作为与柠檬酸在水溶液中混合的封端剂来获得。随着反应的进行，纳米立方体转化为球体[125]。PVP 和 Br^-离子都可以选择性地与 Ag 的{100}面结合，导致 Ag 纳米立方体和纳米棒的形成[126]。Ag 八面体和立方体分别通过引入柠檬酸钠和 PVP 作为封端剂而选择性地获得[127]。

Courty 等人[128]报道了在 50℃的大气压下通过温和退火自组织的有序单层和多层 5 nm Ag 纳米粒子形成具有 fcc 结构的 Ag 的三角形单晶。单分散 Ag 正三角形双锥体通过光诱导或等离子体激元介导的粒子生长获得，并且双锥体的边缘长度由激发辐射的波长控制[129]。已经表明，在空气中加热 EG 会导致其氧化为乙醇醛，乙醇醛是多元醇合成中的主要还原剂并且能够将 Ag 离子还原成 Ag 纳米结构[130]。采用多元醇法制备了形状均匀、收率高的银纳米晶[131]。以银纳米晶为原料，经 NaHS 介导的氩保护合成多元醇，得到金纳米晶(图 10) [132]。

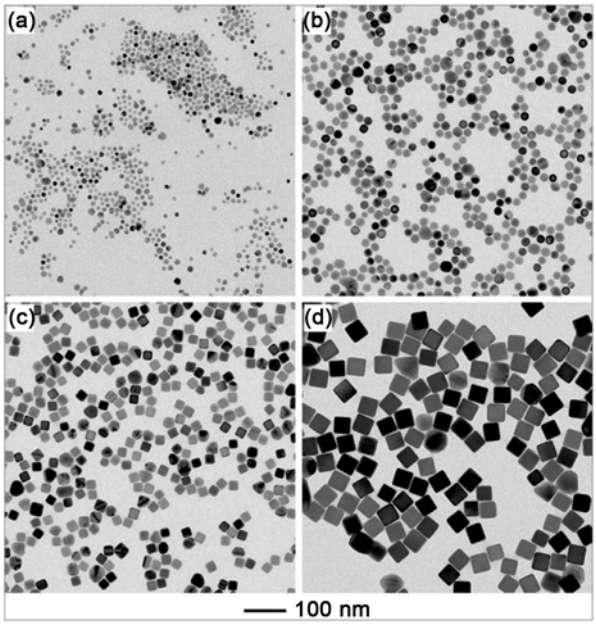


Figure 10. TEM images of four aliquots taken from the same synthesis (under argon) after a $AgNO_3$ solution had been added for different periods of time (min): (a) 5; (b) 10; (c) 15; (d) 20. Reprinted with permission from Q. Zhang, C. Cobley, L. Au, M. McKiernan, A. Schwartz, L.-P. Wen, J. Chen and Y. Xia, ACS Appl. Mater. Interfaces, 2009, 1, 2044. ©2009 American Chemical Society.

已经使用多元醇法在 PVP 存在下合成了 Ag NP (截短的立方体，立方八面体和八面体)。多面体

NPs 的生长似乎是动力学限制平衡条件的结果[133]。PVP 的羟基似乎还原 Au，Ag，Pt 的金属盐和 Pd 以足够缓慢的速率生长，从而使动力学得到控制，导致形成薄板[134]。Liu 等人[135]报道了使用多元醇工艺来生产具有六个分支的银纳米六足。通过对水性 Ag NP 前驱体的光化学转化，获得了具有良好形状选择性的单分散十面体 Ag NPs [136]。Giuffrida 等人[137]通过 Ag (acac)的自发分解，在没有外部还原剂和常规稳定配体的情况下，一步制备水溶性未封端的 Ag NPs。均匀的六方 Ag 纳米片可以由三角形 Ag 纳米片制备，所述 Ag 纳米片又通过在柠檬酸三钠存在下种子介导的 Ag 颗粒生长而获得[138]。利用芦丁作为还原剂和稳定剂，制备了树枝状银纳米粒子[139]。

3.3. 铂和钯

Pt 和 Pd 的 NP 的合成非常重要，因为它们用于燃料电池，传感器，石油和各种工业应用中。在 PVP 存在下，Teranishi 和 Miyake [140]通过在水和醇的混合物中回流 H_2PdCl_4 合成单分散 Pd NP。铂和钯 NPs 已通过各种化学方法制备[141] [142] [143] [144]。通常，合成涉及 Pt 或 Pd 前体的还原在聚合物封端剂存在下，使用还原剂如醇，硼氢化钠或氢气。Ahmadi 等人[145]报道了通过使用氢气作为还原剂和聚丙烯酸钠作为封端剂形成具有良好微孔的铂 NPs。Pt NPs 通过在水性介质中 $NaBH_4$ 还原 K_2PtCl_6 来制备。通过使用 HCl，将 Pt 纳米粒子转移到含有甲苯溶液中形成由十二烷硫醇保护的 Pt 纳米颗粒的甲苯有机溶胶[146] [147]。Nagy 及其同事[148]通过将 K_2PtCl_4 的浓度从 0.12 mM 变为 0.55 mM，制备出 4 至 6.6 nm 范围内的 Pt 胶体。Kim 等人[149]合成了来自 Pd-表面活性剂复合物热分解的粒径为 3.5，5 和 7 nm 的单分散 Pd NP，其中通过改变稳定表面活性剂的浓度来控制 Pd NP 的粒径。Xia 和同事[150]报道了通过控制在成核阶段形成的晶种数量来制备 8 到 50 nm 之间的钯纳米立方体。已经通过 Pd^{2+}离子和三嵌段共聚物之间的水相反应获得了各种尺寸和形状的钯 NPs [151]。

通过在 60~90℃的温度范围内用 OAm 和硼烷三胺复合物还原 $Pd(acac)_2$ 来获得 Pd NPs (图 11) [152]。孙等人[153]通过在室温下在 CTAB 存在下使用抗坏血酸还原 K_2PdCl_4 来合成高度结晶的矩形 Pd NP。通过改变还原剂和表面活性剂的注入顺序，可以高产率制备具有对甲酸氧化的高效电催化活性的立方体，多臂和树枝状 Pd NP。利用 Pd-CTAB 配合物在水溶液中的溶解与沉淀平衡，在室温下成功制备了近单分散单晶 fcc Pd 纳米晶和纳米枝晶，其中 Pd NPs 的形貌可以通过加入卤化物离子来调节[154]。Bisson 等人[155]研究了不同形状的 Pd NPs (立方体、五对纳米棒、锥体和五对十面体)的形成机理，方法是在有 CTAB 表面活性剂存在的水介质中，通过定向连接定向聚集，通过种子介导钯盐还原。Coronado 等人[156]通过用四丁基溴化铵作为封端剂的硼氢化钠水溶液控制还原$[PdCl_4]^{2-}$制备具有窄粒径分布的水溶性单分散 Pd NP。NPs 的大小范围可以从纳米减小到亚纳米。

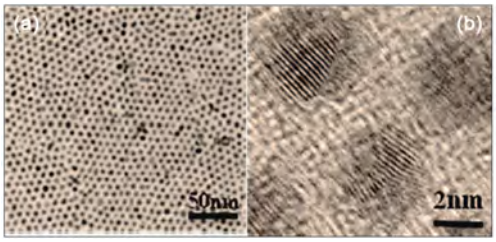


Figure 11. (a) TEM and (b) HRTEM images of the 4.5 nm Pd NPs prepared by the reduction of Pd(acac) 2 in OAm and the boranetributylamine complex. Reprinted with permission from V. Mazumder and S. Sun, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 4588. ©2009 American Chemical Society.

通过改进的多元醇方法制备 Pd 的四面体六面体 NPs，其中在 PVP 存在下，在 110℃下通过 EG 还原$[PdCl_4]^{2-}$。发现用空气氧化蚀刻 Pd 纳米粒子可能导致去除孪晶粒子并形成立方八面体[157]。当使用柠檬酸盐作为封端剂时，Pd 二十面体形成，因为其与 Pd 的{111}面具有强亲和力[158]。当使用 PVP 时，有利于形成截头角的纳米立方体[150]。

陈等人[159]通过在 110℃下在 PVP 存在下在 EG 中还原 H_2PtCl_6 合成了 5 nm Pt NPs，而 Tian 等人[160]报道了一种新颖的电化学方法来制备在玻璃碳基底上具有高指数小面的四六面体(THH)Pt NPs (图 12)。在含有痕量 $FeCl_3$ 的水溶液中用 PVP 还原 H_2PtCl_6 得到分面 Pt NP [161]。Wang 等人[162]通过在非离子有机分子存在下超声处理含有 K_2PtCl_4 前体和甲酸的水溶液来制备 Pt 纳米枝晶。通过使用 HDA 作为稳定剂，$Pt_2(dba)_3$ (dba = 二亚苄基丙酮)的分解获得 Pt NP [163]。

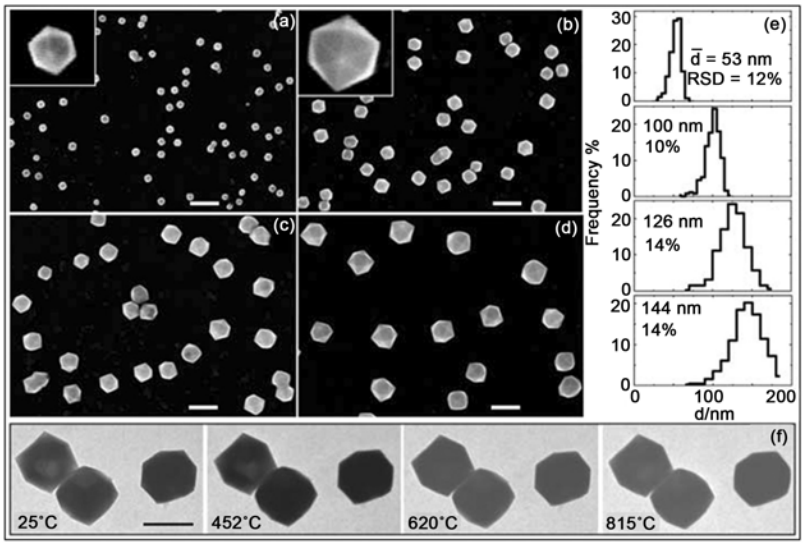


Figure 12. Size control of THH Pt NPs and their thermal stability. SEM images of THH Pt NPs grown at (a) 10, (b) 30, (c) 40, and (d) 50 min. The insets in (a) and (b) are the high-magnification SEM images that confirm the shape of THH. Scale bars, 200 nm. (e) Size distributions of THH Pt NPs in (a), (b), (c), and (d), respectively, after counting more than 500 particles for each sample. (f) In situ TEM observation on the thermal stability of THH Pt NPs. The images were recorded at various temperatures in TEM at a heating rate of 7°C·min^{-1}. The NP preserves its shape to ~815 °C and even higher with a slight truncation at the corners and apexes, as seen in the TEM image. Reprinted with permission from N. Tian, Z.-Y. Zhou, S.-G. Sun, Y. Ding and Z. L. Wang, Science, 2007, 4, 732. ©2007 AAAS. http://www. Sciencemag.org.

通过在三电极电池系统中的恒电位脉冲电镀，Pt 纳米电极可以在 1 MH_2PtCl_6 和 $1MH_2SO_4$ 的水溶液中在室温下在 Si 纳米酮阵列上电沉积[164]。通过施加电化学方波电位法由 Cs_2PtCl_6 制备负载在炭黑上的 Pt NPs [165]。树枝状 Pt 纳米粒子是通过用水溶液中的还原剂抗坏血酸还原 Pt 复合物，由嵌段共聚物介导合成的[166]。通过在回流条件下使用 EG，HCl，PVP 和 H_2PtCl_6 制备具有多孔形态的 Pt 纳米立方体[167]。大小范围从 10 到 100 纳米的铂球由水溶液制备含有 H_2PtCl_6，柠檬酸钠和硼氢化钠的溶液[168]。

通过使用具有 CTAB 作为表面活性剂和 $Pt(NH_3)_4Cl_2$ 作为铂源的中间相来完成具有通过连接的纳米棒形成的六角形单元的 Pt 纳米球的软模板合成[169]。Demortière 等人[170]采用液-液相转移法合成了具有立方形态的 Pt NPs，其中季铵盐作为金属铂配合物的相转移剂，硼氢化钠是还原剂，烷基胺是封端剂。郑等人[171]已经通过原位透射电子显微镜研究了 Pt NPs 的生长，并且已经提出，通过溶液中的单体附着或通过颗粒聚结这两个过程。最初的宽尺寸分布自发地变窄成近乎单分散的分布，表明胶体纳米粒子根据其尺寸和形态依赖的内部能量采取不同的生长途径。Pt，Pd 和 Au 的纳米花是通过混合金属前体和金属来制备的。在 pH 5.0 的 N-(4-正十二烷氧基苯甲酰基)-L-异亮氨酸钠(SDBIL)使用 L-抗坏血酸作为还原剂[172]。Cheong 等人[173]已经综述了在溶液相合成中采用的不同方法，用于实现具有特定晶体小面的形状控制的 Pd 和 Pt NPs，并且催化性质取决于 NP 的形状。

Varghese 和 Rao [174]利用 SAXS 和 TEM 研究了两种不同方法制备的铂纳米颗粒。其中一种合成方法涉及柠檬酸钠对氯铂酸的还原，而另一种方法是在 PVP 作为封端剂存在下进行还原。在不存在任何封端剂的情况下通过柠檬酸盐还原制备的铂纳米颗粒的生长随着 D^3 依赖性(D =直径)的 Ostwald 成熟生长而增加，而在 PVP 存在下，铂 NP 的生长不遵循 Ostwald 成熟模型，使得有必要在生长方程中包含一个表面反应项。在 PVP 存在下铂 NPs 的生长具有来自扩散和表面反应的贡献，表现出 $D^3 + D^2$ 型依赖性。

3.4. 铁，钴，镍，铜和其他过渡金属

库拉等人[175]通过 Fe(CO)x-OAm 前体的热分解合成具有高饱和磁化强度的单分散 Fe NPs，其中 $Fe(CO)_5$ 中的 CO 配体被 OAm 部分替代。该程序通过改变反应温度来控制在 2.3 至 10 nm 范围内的 NP 的尺寸(图 13)。Ling 等人[176]通过滴加 PEG-$Fe(NO_3)_3$ 溶液并在 400℃在真空中退火 1 小时，在具有多种形态的碳纳米管涂覆的 TEM TEM 栅格上沉积具有多种形态的 fcc Fe NPs。Ling 等人[177]还利用 PVP 和三价铁合成了二十面体 fcc Fe NPs 硝酸盐。通过施加 20 kV 的电压，将 PVP-Fe^{3+}流体射流

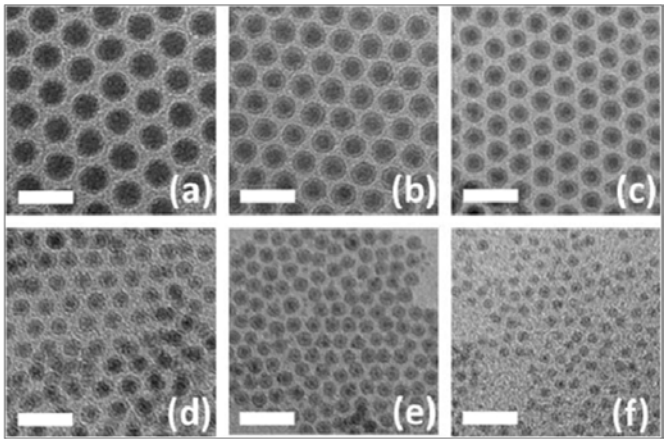


Figure 13. TEM images of Fe NPs synthesized from Fe(CO)x–OAm at various reaction temperatures and times: (a) 30˚C for 1 min; (b) 30˚C for 60 min; (c) 30˚C for 180 min; (d) 70˚C for 60 min; (e) 100˚C for 60 min, and (f) 130˚C for 60 min. All scale bars represent 20 nm. Reprinted with permission from H. Kura, M. Takahashi and T. Ogawa, J. Phys. Chem. C, 2010, 114, 5835. ©2010 American Chemical Society.

喷射在无定形碳或一氧化硅膜涂覆的 Cu 网格上，并且在真空下在 400℃下加热 1 小时以产生二十面体 fcc-Fe NP。空心 Fe 纳米框架通过在油酸钠和 OA 存在下热分解 Fe(II)-硬脂酸络合物而获得[178]。

Scariot 等[179]报道了通过在 150℃下分散在 1-正癸基-3-甲基咪唑三氟三(五氟乙烷)磷酸盐中的 $Co_2(CO)_8$ 的原位分解，立方或球形合成无配体 Co NPs。De Silva 等人[180]研究了表面活性剂的影响如 OA，TOPO，ODA 和 TOP 对从乙炔桥连二羰基三羰基合成得到的 Co NPs 的反应途径，晶体结构，粒径，尺寸分布和磁性能的影响。在烷基硫醚端基官能化聚(甲基丙烯酸)存在下，在水介质中通过还原法制备了单分散水溶性 Co NPs [181]。在稳定剂 OA 和 TOPO 存在下通过在 1,2-二氯苯中对 $Co_2(CO)_8$ 进行脉冲激光照射获得 Co NP (直径 < 5 nm) [182]。在 OAm 中，在 290℃下 2 小时和 270℃下 1 小时，通过 CoO 固体纳米球的热分解制备了单晶 Co 中空纳米球[183]。Wang 等人[184]报道了由乙酸钴四水合物和氟化钠在无水乙醇中的分散体在 180℃下合成立方 Co 纳米骨架共用 48~60 小时。

Metin 等人[185]合成了在 OAm 和 OA 中由 $Ni(acac)_2$ 与硼烷三丁胺还原的单分散 Ni NP。通过在大气压力下用 HDA 还原 Ni^{2+} 得到尺寸可调的单分散的分级金属 Ni NP(直径 58~190 nm) [186]。Plouet 等人[187]报道了在惰性气氛中在低于 573 K 的温度下从有机官能化的层状页硅酸盐(II)形成亚稳态 hcp 和空气稳定的 fcc Ni NP。Carenco 等人[188]进行了调查，通过 $Ni(acac)_2$ 与 OAm 和 TOP 的反应制备尺寸可调的单分散 Ni NPs。通过在用作溶剂的十六烷基胺存在下乙酸镍的热分解，还原剂以及稳定剂，准备了具有可调谐相(fcc，hcp)和尺寸的单分散 Ni NP [189]。通过 $Ni(CH_3COO)_2$ 或 $Ni(acac)_2$ 的高温还原随后退火获得尺寸范围为 4~16 nm 的 NiNPs [190]。

通过在 60℃下机械搅拌金属盐和氨硼烷的固体混合物来制备 Cu，Ag 和 Au 的纳米颗粒[191]。

Engels 等人[192]报道了在 EG 中使用改性的基于多元醇的还原方法合成 Cu NPs，该方法结合了 PVP 作为聚合物抗附聚剂和还原添加剂($N_2H_4{\cdot}H_2O$，$NaBH_4$，$NaH_2PO_2{\cdot}H_2O$)。

Chang 等人[193]报道了通过在十二烷基三甲基氯化铵中通过 Al 金属电化学还原 $CuCl_2$ 水溶液而在 Au-玻璃上生长四方 Cu 纳米柱阵列。哈斯等人[194]通过超声电化学方法在 PVA 存在下由 Cu^{2+}水溶液制备 Cu 枝晶纳米结构。通过在聚丙烯酸(PAA)作为封端剂存在下，在空气气氛下在肼水溶液中还原铜(II)获得具有可控大小和形状的 Cu NP [195]。Huang 等人[196]通过金属-环糊精复合物的碳化获得 Cu，Ag，Pd 和 Ni 的纳米尺寸颗粒以及包封在惰性碳壳中的 CuPd 和 CuAg 合金。

Bondi 等人[197]报道了用于合成空气稳定的 α-Mn NP 的溶液化学方法，其中使用正丁基锂作为二苯基醚介质中的还原剂，OA 用于结合 Mn NP 以使其空气稳定。Redel 等人[198]报道了通过加热或加热来合成稳定的 Cr，Mo 和 W NPs 在离子液体介质中在氩气下对单核金属羰基前体进行光解分解。钌(0)纳米簇通过室温下氯化钌(III)胶体溶液的氢硼化物还原制备，通过纳米沸石骨架稳定。以 Na_3RhCl_6 为 Rh 的前体，可以合成 Rh 多荚体。支化形态仅在惰性条件下保留，而球形形态则发生在氧化环境中[199]。已经通过简单的溶剂热方法制备了镍，钌，铑和铱的纳米颗粒，纳米棒和其他纳米结构，包括在正辛胺存在下分解相应的金属乙酸盐或乙酰丙酮化物[200]。Zhang 等人[201]通过用 $[\{Rh(CF_3COO)_2\}_2]$代替 $RhCl_3$ 或 Na_3RhCl_6 来消除氧化蚀刻，通过容易的多元醇方法报道了五倍孪生的，海星状 Rh NP 的合成。Ru(0)NPs 已经在 50℃的氢气氛中由[Ru(COD) (2-甲基烯丙基)$_2$]的咪唑离子液体中制备[202]。Vollmer 等人[203]已经进行了金属羰基化合物的微波辐射，以便在离子液体中容易地合成过渡金属 NP。Yuan 等人[204]报道了一种可调铑纳米结构，这种结构具有高度选择性的形态，例如立方体、角状颗粒、树冠和网状导线，它们来自 $RhCl_3$、PVP、SDS 和不同卤化物的钠盐，在水中加热 220℃至所需时间。Zhang 等人[205]报道了 nafion 稳定的 Ir NPs 的合成方法是将 nafion，H_2IrCl_6，NaOH，水和乙醇作为反应物，并在高压灭菌器中于 125℃加热 5 小时。

3.5. 其他金属

4 nm 大小的金属镁纳米粒子可以在极性非质子溶剂如 THF 和二丁基二甘醇醚中通过声电化学方法使用格氏试剂制备。六方棱柱亚微米级 Mg 晶体的大规模合成可以是通过 MgB_2 在 800℃热分解 1 小时生长，接着进一步加热至 1400℃ 3 小时[206]。通过在室温下消化熟化制备 Mg NPs 的 HDA 导致尺寸为 2.8 nm 的高度单分散的胶态 Mg-HDA NPs [207]。Meziani 等人[208]通过使用二甲基乙基胺铝烷和 1-甲基吡咯烷研究了铝纳米粒子的湿化学合成。在室温下分解铟如环戊二烯基铟(InC_5H_5)的有机

金属前体在甲醇和 PVP 中以制备小的铟 NPs [209]。使用硼氢化锂作为伯胺介质中的还原剂还通过还原氯化铟来制备铟 NPs [210]。通过逐滴添加 TEG 中的 $NaBH_4$ 溶液将 $InCl_3$ 和 PVP 溶解在异丙醇中合成铟 NPs [211]。Ge NPs (1~15 nm)由三氯锗、四乙基锗或四丁基锗在三辛胺、角鲨烯、十八烷等高沸点有机溶剂中的热分解得到[65]。用 PVP 稳定的 Ge 纳米颗粒是通过硼氢化钠还原 $GeCl_4$ 在 EG 和三氯甲烷中合成的[212]。Prabakar 等人[213]报道通过反胶束中四氯化锗的氢化物还原来控制尺寸控制合成 Ge NP。

Adams 等人[214]通过还原醋酸镉制备 Cd NPs 在三种不同介质(ODE，二苯基醚和二辛基醚)中约 200℃产生纳米结构，范围从单分散球到六边形。Resa 等人[215]报道了一种生产大量单分散体的方法。通过油酸铅混合物的醇还原超导 Pb NPs 和在 80℃在 ODE 中 TOP 存在下的乙酸铅。Hu 等人[216]在 TEM 中进行电子束照射以制造低熔点金属例如 Zn，Ga，Sn 和 Cd 以及 IV-VI 半导体铅硫属元素化物 PbE (E = S，Se 和 Te)的 NP。Bi 球体通过在温和的无溶剂条件下通过热解铋硫醇盐前体来制备，借助于有机封端试剂如 1-十二烷硫醇和 PVP [217]。

4. 金属合金纳米粒子

由两种或多种金属组成的合金纳米颗粒显示出新的性质[10] [218] [219]。例如，磁性合金 NP 比单一金属 NP 更优选，因为它们在环境条件下相对稳定。通过使用抗坏血酸和 $HAuCl_4$ 进行电化学置换反应，银纳米棱柱体已经制备出空心三角形 AuAg 纳米框[220]。用水性蚀刻剂 $Fe(NO_3)_3$ 或 NH_4OH 除去这些纳米盒中的银[221]。AuAg 双金属纳米粒子已通过 Au(III)和 Ag(I)离子在水溶液中的超声化学共还原制备[222]。Au(III)和 Ag(I)的共还原产生具有 Au 核-银壳形态的双金属纳米粒子。AuAg 合金纳米颗粒可以通过使用 $NaBH_4$ 共同还原相应的金属离子来制备纤维素基质[223]。OAm 涂覆的 AuAg 合金 NP 的一锅法合成通过在 N_2 气氛中在 120℃下在十八烷和 OAm 的存在下同时还原 $HAuCl_4$ 和 $AgNO_3$ 0.5 小时而获得[224]。

AuCu 纳米颗粒是通过在适当的温度下加热 OA 和 TOA 中的 $Cu(CH_3COO)_2$ 和预先合成的纳米颗粒的混合物 50~100 分钟而获得的[225]。AuCu 和 $AuCu_3$ 纳米粒子由 Chen 等人[226]通过基于种子的扩散路线制备，使用 Au NPs 和 $Cu(CH_3COO)_2$ 作为前体(图 14)。

AuPd 杂化纳米结构是从单晶 Pd 纳米棒和 $AuCl^{4-}$ 离子之间的电化学取代反应获得的[227]。PdAu 双金属簇的胶体分散体通过在 PVP 存在下在 160℃下在 EG 中回流的其组成金属离子的连续醇还原而

获得，具有由均匀合金化的内核，富含 Au 的核组成的三层核-壳形态 中间层和富 Pd 外壳[228]。通过使用 THF 中的过量 $LiBEt_3H$ 共同还原 $Cu(acac)_2$ 和 $Pd(acac)_2$ 制备 $Cu_{60}Pd_{40}$ NPs [229]。

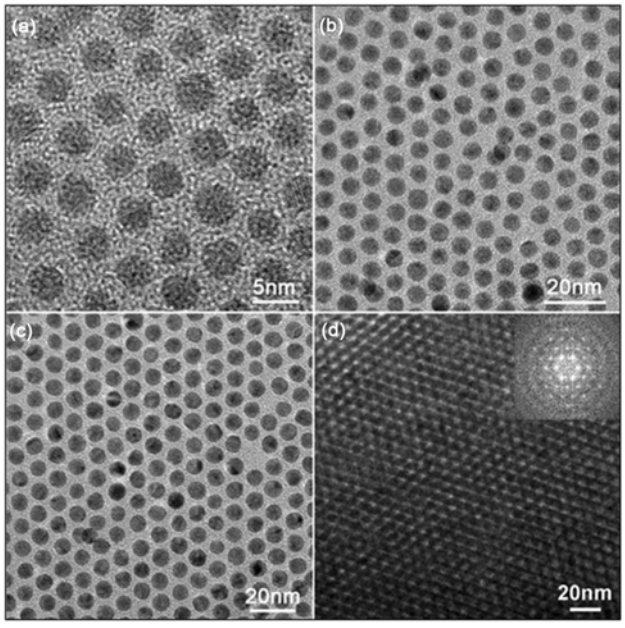


Figure 14. TEM images of the intermetallic CuAu with different sizes: (a) (4.22 ± 0.2) nm; (b) (6.0 ± 0.2) nm; (c) (7.4 ± 0.3) nm; (d) TEM image of a multilayer hcp superlattice consisting of (6.00.2) nm CuAu NPs; inset shows the corresponding fast Fourier transform (FFT) pattern. Reprinted with permission from W. Chen, R. Yu, L. Li, A. Wang, Q. Peng and Y. Li, Angew. Chem., Int. Ed., 2010, 49, 2917–2921. ©2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. K GaA.

$Au_{21}Fe_{10}$，$Au_{22}Fe_{12}$，$Au_{28}Fe_{14}$ 和 $Au_{34}Fe_{14}$ 团簇是通过在惰性气氛下在丙酮中氧化$[Fe_3(CO)_{11}]^{2-}$与$[AuCl_4]^-$来合成的[230]。通过 $HAuCl_4{\cdot}3H_2O$，OAm 与适量的 $Fe(acac)_3$，$Co(acac)_2$ 或 $Ni(acac)_2$ 反应形成具有立方体(Cu_3Au)结构的 Au_3Fe，Au_3Co 和 Au_3Ni 的金属间化合物。在辛基醚和正丁基锂中在 80℃Ar 下进行[231]。

双金属 AuPt NPs 的合成通过使用 $HAuCl_4$ 和 H_2PtCl_6 作为前体并且 OAm 作为溶剂，稳定剂和还原剂来进行[232]。异构结构的 PtAun NPs 通过种子介导的过程在作为种子的 Pt NP 存在下获得，其中 $HAuCl_4$ 在 ODE 中被 OAm 还原[233]。AuPt 纳米枝晶可以通过 H_2PtCl_6 和 $HAuCl_4$ 在甲酸铵中的水热共还原以及蚀刻的 Ti 板在 Teflon 内衬的高压釜中在 180℃下 8 小时来制备[234]。通过还原 DMF-配位的 Au^{3+}和 Pt^{4+}制备 AuPt 合金 NPs [235]。在这个过程中，DMF 作为溶剂，配体和还原剂。

通过在水溶液中简单地共还原 Na_2PdCl_4 和 K_2PtCl_4 与 PVP 来合成具有明确定义的双晶结构的 PtPd 合金纳米颗粒[236]。已经制备了在 Pd 核上由致密的 Pt 分支阵列组成的 PtPd 双金属纳米枝晶。Lim 等人[237]通过在水溶液中存在 Pd NP 种子的情况下用 L-抗坏血酸还原 K_2PtCl_4 (图 15)。湿法化学方法

已用于合成 Pt_3Ni 纳米八面体和纳米立方体，其中反应在 $OA(OAac)_2$ 和 $Pt(acac)_2$ 在 OA 和 OAm 的混合物中进行。在 $W(CO)_6$ 存在时，温度在~200℃下[238]。

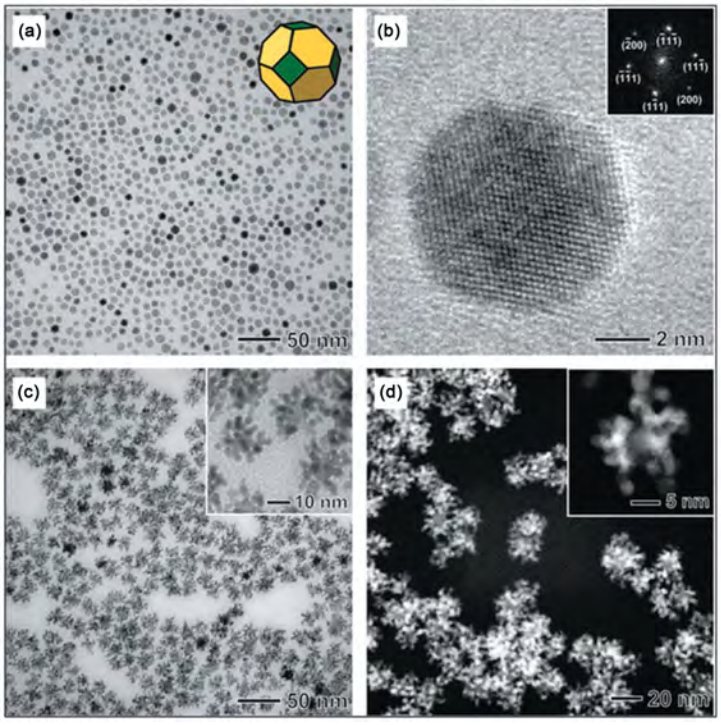


Figure 15. (a) TEM image of truncated octahedral Pd NPs synthesized by reducing Na_2PdCl_4 with L-ascorbic acid in an aqueous solution. The inset shows a geometrical model of the truncated octahedron, where the green and yellow colors denote the {100} and {111} facets, respectively; (b) HRTEM image of a single truncated octahedron of Pd recorded along the [011] zone axis and the corresponding FT pattern (inset); (c) TEM image of Pd–Pt nanodendrites synthesized by reducing K2PtCl4 with L-ascorbic acid in the presence of truncated octahedral Pd NP seeds in an aqueous solution; (d) HAADF-STEM image of Pd–Pt nanodendrites.Reprinted with permission from B. Lim, M. Jiang, P. H. C. Camargo, E. C. Cho, J. Tao, X. Lu, Y. Zhu and Y. Xia, Science, 2009, 5, ©2009 AAAS. http://www.sciencemag.org.

在不存在表面活性剂或聚合物的情况下，可以通过在含水介质中通过甲酸水热辅助共还原 Pt 和 Pb 无机前体来获得金属间化合物 PtPb 纳米枝晶[239]。杨等人[240]通过在金刚烷羧酸，十六烷硫醇和二苯醚中的 HDA 的存在下通过叔丁胺-硼烷络合物同时还原 $Pt(acac)_2$ 和 $Pb(acac)_2$ 来合成 PtPb 纳米结构温度在 180℃和 200℃之间。Liu 等人[241]描述了通过使用 $NaBEt_3H$ 和 OAm 和 OA 作为封端剂来控制粒径和形状，通过在 ODE 中 $Pt(acac)_2$ 和 $SnCl_4$ 的共还原合成 PtSn NPs。

从 $Pt(dba)_2$ 和$(n\text{-}Bu)_3SnH$ 开始获得 Pt_3Sn NP，并在室温下在 H_2 下进行反应[242]。通过原子层沉积技术使用 2,4-(二甲基戊二烯基)(乙基环戊二烯基)-钌和三甲基(甲基环戊二烯基)铂作为前体，将 RuPt 双金属 NP 沉积在氧化铝表面上[243]。

Sun 及其同事[244]报道了在 OA 和 OAm 存在下同时还原 $Pt(acac)_2$ 和 $Fe(CO)_5$ 的热分解合成单分

散 FePt 合金 NP 的一般方法。

通过还原 $Pt(acac)_2$ 和热分解，已经采用类似的方法来合成单分散的结晶 $CoPt_3$NPs 的 $Co_2(CO)_8$ 在 1-金刚烷羧酸的存在下反应[245]。

阴离子双金属羰基簇$[FeCo_3(CO)_{12}]^-$，$[Fe_3Pt_3(CO)_{15}]^{2-}$，$[FeNi_5(CO)_{13}]^{2-}$和$[Fe_4Pt(CO)_{16}]^2$ 的热分解得到 $FeCo_3$，FePt，$FeNi_4$ 和 Fe_4Pt[246]。Wellons 等人[247]通过在 600℃下在水溶性载体(Na_2CO_3)上还原分解单源前体 $FePt(CO)_4$dppmBr，证明铁磁性 Fe-Pt NPs 的一步合成。$FePt_3$ 纳米颗粒也是通过双金属前体$[(CO)_3Fe(\mu\text{-dppm})(\mu\text{-CO})PtCl_2]$在 OAE 和 OA 存在下在十九烷中的热分解制备的[248]。使用 $Na_2Fe(CO)_4$ 和 $Pt(acac)_3$ 作为试剂以及十九烷和二十四烷作为溶剂，可以在 350℃下制备 Fe-Pt NPs [249]。疏水至超疏水表面通过在 FePt 表面上具有氟化配体而获得[250]。通过同时热分解 $Fe(CO)_5$ 和还原 $Pt(acac)_2$ 来制备用全氟配体封端的 FePt NPs (图 16) [53]。

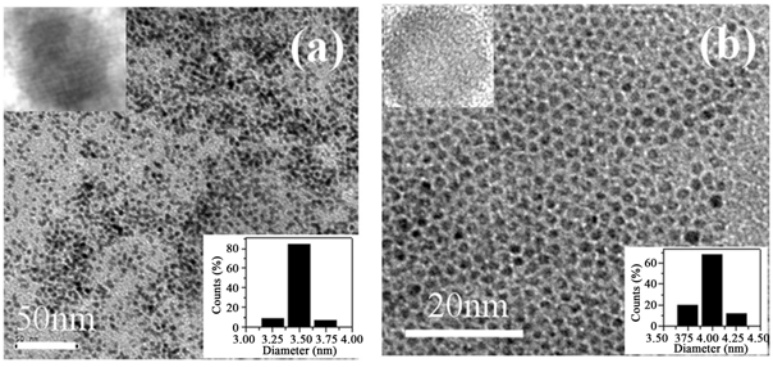


Figure 16. TEM images of fluorous ligand capped (a) 4 nm γ-Fe_2O_3 and (b) 3.5 nm FePt NPs with size distribution histograms as inset. Reproduced with permission from R. Voggu, A. Shireen and C. N. R. Rao, Dalton Trans., 2010, 39, 6021. ©Royal Society of Chemistry.

制备空心 CoPt NPs，其中 Co NP 首先被作为原位模板的 $NaBH_4$ 还原，接着在柠檬酸盐稳定剂存在下与 $PtCl_6^{2-}$ 和 CoNPs 发生自发电偶合反应[251]。通过在 OA，OAm 和 HDD 的存在下还原 $Pt(acac)_2$ 和 $Ni(acac)_2$ 来合成 NixPt1-xNP [252]。通过将 $Pt(acac)_3$ 和 $Ni(acac)_2$ 溶解在二苯醚中，然后加入硼烷-叔丁胺复合物和 HDD 的混合物以及长链烷胺链，得到截头八面体 Pt_3Ni 纳米粒子[253]。

在稳定剂如 OA 和 HDA 的混合物存在下，在 150℃和 H_2 下，使用 $Fe(CO)_5$ 和$[Co(h_3\text{-}C_8H_{13})(h_4\text{-}C_8H_{12})]$在甲苯中通过有机金属路线合成 CoFe NPs 持续 48 小时[254]。通过在 PEG 和环己烷存在下在 80℃下用肼还原水性 Fe^{2+}和 Co^{2+}来大规模地形成 FeCo 合金的纳米立方体[235]。嵌入 MgO 晶体基质中的 CoFe NPs 已经从 MgCoII FeIII 层状双氢氧化物(LDHs)开始通过在 450℃下氢气相还原而制备[255]。在表面活性剂和 HDD 的混合物中在 300℃在 Ar + H_2 气氛中分解 $Fe(acac)_3$ 和 $Co(acac)_2$ 产生 FeCo NPs [256]。

Cable 和 Schaak [257]报道了溶液介导合成纳米晶锌基金属间化合物 M-Zn (M = Au，Cu，Pd)的一般策略，涉及预成型金属纳米颗粒通过反应低温化学转化成金属间化合物 用零价有机锌试剂如 Et_2Zn 和 Ph_2Zn。铋-锑-碲合金 $Bi_{0.5}Sb_{1.5}Te_3$ 的 NPs 是通过直接化学溶液路线获得的，其中铋和锑前体溶解于苯醚中并与十二烷硫醇配位，在 TOP 中与碲反应[258]。

铁硅化物 NP 通过四氯化硅与五羰基铁在 180℃ HDD 存在下的反应通过溶液相合成来制备[259]。单晶金属间化合物 M-Sn (M = Fe，Cu，Co，Ni)纳米球可以通过改进的多元醇工艺获得[260]。

5. 金属氧化物纳米粒子

Koziej 等人[261]已经采用非水溶胶-凝胶方法通过混合 $Ti(OiPr)_4$ 和苯甲醇来制备 TiO_2(锐钛矿)NP。Wu 等人[262]在室温下在苄醇和 OAm 的存在下通过缩合异丙醇钛来非水合成纳米结构的 TiO_2 (图 17)。廖等人[263]已经从过氧钛酸盐络合物溶液合成了 TiO_2NP 胶体，在溶剂热条件下从硫酸钛(IV)和 H_2O_2 在水-醇介质中开始。Dai 等人[264]通过在醋酸水溶液中消解由无定形 TiO_2 和 PVP 组成的静电纺纳米纤维，然后在 150℃下水热处理 20 小时，获得具有化学活性小平面的 TiO_2(锐钛矿)NP。通过氨基化钛羧酸盐络合物获得 TiO_2(板钛矿)NP [265]。

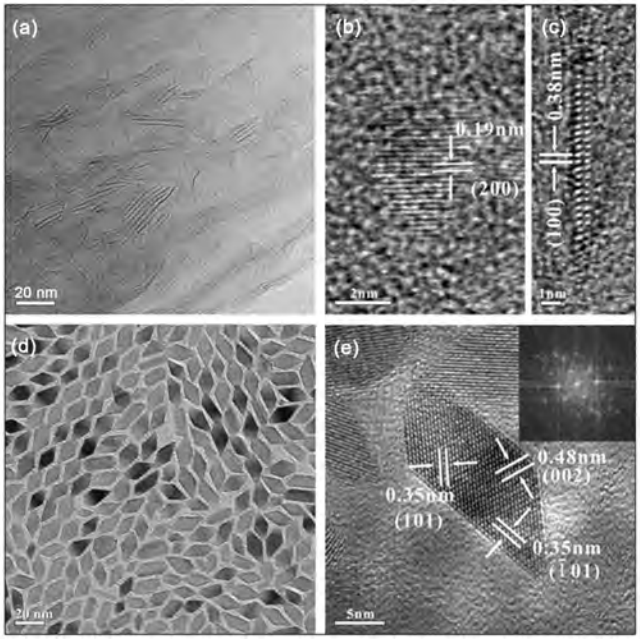


Figure 17. Representative TEM images of NS-TiO_2 and NP-TiO_2. (a) Low magnification image of as-made NS-TiO_2; (b) and (c) High-magnification images of nanosheets obtained by treating NS-TiO_2 with tetrabutylammonium hydroxide. ((d) and (e)) Low-magnification and highresolution TEM images of NP-TiO_2. The inset in (e) is the Fourier transfer image corresponding to HRTEM of NP TiO_2 (NS-nanosheets; NP-nanoparticles). Reproduced with permission from Wu, C. Guo, N. Zheng, Z. Xie and G. D. Stucky, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 17563. ©2009 American Chemical Society.

Tenne 等人[266]报道 V_2O_5 激光烧蚀合成中空 V_2O_5 纳米颗粒。制备好的 V_2O_5 纳米颗粒呈结晶状，低能面{010}指向外侧，各面间有一些缺陷。通过涉及 $V(acac)_2$ 分解的无模板方法可以获得由小 NP 聚集的不同尺寸的 VOx 等级空心球[267]。

Yu 等[268]报道了通过在二甲苯中低温分解乙酸锰，羧酸和 OAm 的混合物来合成均匀的 Mn_3O_4 纳米颗粒。可以通过改变实验条件如前体，表面活性剂和注射温度来控制 NP 的尺寸和形状。Pike 等人[269]通过在 20℃至 80℃的温度下混合硝酸锰和六亚甲基四胺的水溶液来获得 Mn_3O_4NPs。Bruce 等[270]报道了通过热形成具有核-壳结构的单分散的 8 nm Mn_3O_4 纳米颗粒的有序三维阵列 $Mn(acac)_2$ 在 OAm 中的分解。自组装的三维阵列表现出类似于自旋玻璃而不是超顺磁性颗粒的行为。所制备的 MnO_2 纳米颗粒能够去除废水中的有机污染物。通过使用 OAm 作为表面活性剂获得厚度为 5 nm 和侧面尺寸为 9，15 和 22 nm 的纳米片，其中通过使用羧酸作为助表面活性剂以及 OAm，获得尺寸范围为 5.5 μm，6.2，7.2，8.5 和 15 nm [268]。Rusakova 等人[271]报道了六方，正方形和十字形 MnO 纳米粒子转化为 MnO-Mn_3O_4 纳米粒子的过程。Xie 等人[272]通过 $Mn(OOC_2H_5)_2$ 在含有三辛胺和 OA 的混合有机溶剂中的热分解来合成八面体 MnO NPs。平均直径在 6~14 nm 范围内的 MnO NP 通过在溶剂热条件下在 TOPO 存在下分解铜铁膦酸锰而产生[273]。Jiang 等人[274]报道了单晶 Mn_3O_4 纳米八面体的合成，从乙二胺四乙酸二钠盐采用水热法制备。Fei 等人[275]证明分级中空 MnO_2 可以通过在室温下用 $KMnO_4$ 氧化微米级碳酸锰结构来合成，随后用 HCl 选择性去除 $MnCO_3$。

γ-Fe_2O_3 和 Fe_3O_4 是通过微乳液以及其他方法合成的[276] [277] [278] [279] [280]。氯化铁(II)和氯化铁(III)溶液共沉淀法是合成氧化铁的一种方便方法，在惰性气氛下，在室温或高温下使用碱[278]。最广泛使用的方法之一是有机可溶性前体如 $Fe(CO)_5$ 和 $Fe(acac)_3$ 的热分解，用于合成单分散性氧化铁 NPs [281]。Sun 等人[282]报道了在 OA 和 OAm 存在下通过 $Fe(acac)_3$ 的高温热分解合成球形截短的八面体 Fe_3O_4 纳米颗粒。另一种方法是乙酰丙酮铁的非水溶剂热分解[18]。通过 $Fe(CO)_5$ 在 OAm 和 Fe NPs 的存在下在空气氧化时热分解来制备铁 NP，随后通过加热产生空心 Fe_3O_4 NP (图 18) [283]。球形和立方氧化铁纳米粒子是通过 OA 和 OAm 作为 ODE 溶剂中的封端剂分解油酸铁络合物而获得的[284]。Sun 等人[285]通过使用 OAm 作为还原剂和稳定剂从 $Fe(acac)_3$ 制备磁铁矿 NPs。超顺磁性氧化铁纳米粒子通过在 AOT-n-己烷反胶束的水性核心内通过浓氢氧化钠溶液从亚铁+铁盐溶液共沉淀来合成[159]。葡萄糖和葡萄糖酸包被的磁铁矿 NPs 可以通过在蔗糖存在下从 $FeCl_3$ 水热合成来制备[286]。已经报道了氧化铁衍生的突变豇豆花叶病毒杂合 NPs 的合成和表征，并且发现 NPs 是 MRI 成像的良好候选者[287]。Peng 和 SuN [288]报道了通过控制 Fe-Fe_3O_4 纳米颗粒的氧化作用来合成单分散空心 Fe_3O_4 纳米颗粒的方法。

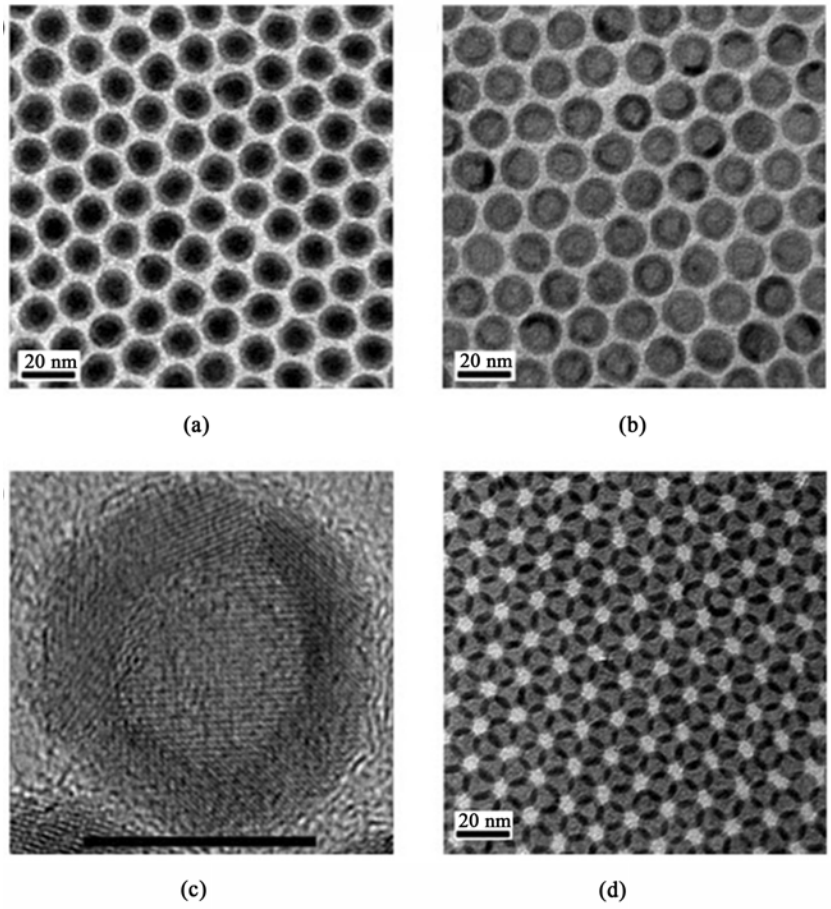


Figure 18. TEM images: (a) 13 nm Fe–Fe_3O_4 nanoparticle seeds; (b) 16 nm hollow Fe_3O_4 NPs; (c) a single hollow Fe_3O_4 nanoparticle (scale bar 10 nm); and (d) a superlattice array of the hollow Fe_3O_4 NPs. Reproduced with permission from Peng *et al.*, Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46, 4155. ©2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Abou Hassan 等人[289]表明，通过使用四甲基氢氧化铵作为碱性试剂，可以在毫通道反应器中的芯片上制备 6 nm 超顺磁性 Fe_3O_4 NPs 的水分散体。Hu 等人[290]利用离子液体介导的微波加热，在 OA 和[bmim] [BF_4]的存在下，在 250℃下通过 $Fe(acac)_3$ 和 HDD 在二苄基醚中的反应来合成磁铁矿 NPs。在这里，[bmim] [BF_4]同时作为稳定剂和微波吸收介质(图 19)。通过在半胱氨酸存在下 $Fe(CO)_5$ 的声化学分解来制备半胱氨酸封端的无定形磁铁矿[291]。有机可溶性单分散氧化铁 NPs 的合成通过在 OA 存在下在高温下消化亚微米赤铁矿粉末来进行[292]。Salazar-Alvarez 等人[293]通过油酸铁的分解合成了立方体和球形 Fe_3O_4 纳米粒子，并表明球形粒子比立方粒子具有更高的阻断温度(TB)。FeOOH 的热分解也已用于制备球形和立方氧化铁 NPs [294]。球形和立方形式的 TB 和其他磁性特性的差异似乎是由于 FeO 百分含量的变化。Feyen 等人[295]通过用聚合物球部分涂覆 Fe_3O_4 或 Fe_2O_3 然后附着到二氧化硅半球上来获得氧化铁的蘑菇纳米结构。八面体 Fe_3O_4 纳米粒子可由铁(III)油酸酯在二十四烷介质中合成[296]。通过表面活性剂介导的合成获得尺寸高达 33 nm 的长方体氧化铁纳米颗粒[297]。

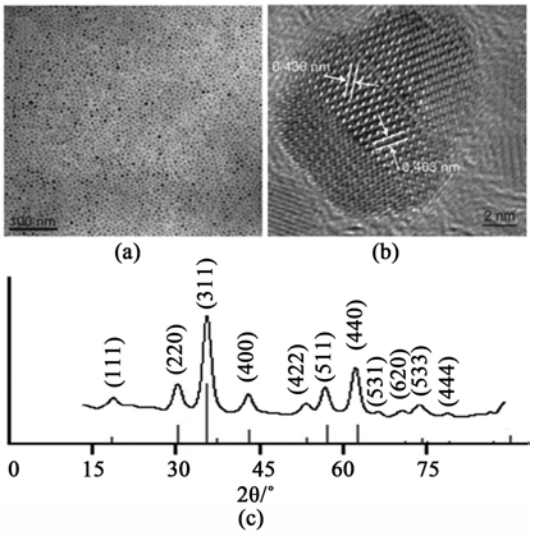


Figure 19. (a) TEM image; (b) HRTEM image; and (c) XRD pattern of Fe_3O_4 NPs synthesized by typical process and standard. Reproduced with permission from Hu *et al.*, Chem. Commun., 2010, 46, 3866-3868. ©2010 Royal Society of Chemistry.

通过 $Fe(CO)_5$ 的热分解，已经制备了单分散氟胺封端的 γ-Fe_2O_3 (图 16(b)) [53]。具有纳米孔隙的不同形态的单晶磁铁矿结构，表现出优异的磁性能，已通过使用 $FeSO_4$ 和 EG 的多元醇工艺获得[298]。Tan 等[299]报道了在空气中在表面活性剂 OA 和 OAm 存在下用 NMP 或吡咯还原 $Fe(acac)_3$ 来室温下合成磁铁矿 NPs。Qu 等人[300]利用水热生长法制备了以前驱体 $FeCl_3{\cdot}6H_2O$ 包覆天冬氨酸的磁性纳米晶。

通过分解 $Fe(acac)_3$ 来合成各种形状(即，胶囊，纳米环)NPs 已经通过改变羧酸的链长度或通过使用肼实现[301]。最初形成胶囊形状的 α-Fe_2O_3 NPs，其沿着细长 NP 的长轴方向(α-Fe_2O_3 的 c-轴)优先溶解形成纳米环。纳米环的形状由平行于 c 轴的面上的磷酸根离子的吸附来调节。NPs 的空心结构产生是由于硫酸根离子的强配位，α-Fe_2O_3 沿着 c 轴优先溶解。α-Fe_2O_3 纳米环可通过还原或还原氧化转化为磁铁矿和磁赤铁矿，同时保持形态。Hu 等人[302]报道了使用溶解在 $NH_4H_2PO_4$ 水溶液中的 $FeCl_3{\cdot}6H_2O$ 的微波辅助水热合成 α-Fe_2O_3 纳米环。Jia 等人[303]从 $FeCl_3$，NaH_2PO_4 和 Na_2SO_4 开始，利用双阴离子辅助水热法制备了单晶 α-Fe_2O_3 纳米环。Kim 等人[304]报道了通过在 OA 和苄基醚的混合物中热分解 $Fe(acac)_3$ 来合成尺寸范围为 20 nm 至 160 nm 的氧化铁纳米立方体。他们表明，纳米立方体是由于沿着一个方向快速生长而形成的，纳米立方体的表面对应于{100}面。在羧甲基纤维素钠的帮助下以高收率获得了具有高指数刻面的四十碳三烯和斜平行六面体氧化铁纳米粒子[305]。Liz-Marzán 等人[306]报道对来自 TOAB 和油酸铁的氧化铁 NP 进行形状控制的合成。

表 2 给出了一些合成氧化铁 NPs 的方法。

Table 2. Various synthetic conditions for the synthesis of iron oxide nanoparticles.

Method	Compound	Reactants and reaction conditions	Reference
Thermal decomposition	Fe_3O_4	Iron oleate in the presence of OA and OAm at 320˚C	[307]
		Iron oleate is decomposed in a sealed tube at low pressures and at 563 K	[308]
		By decomposition of Fe (acac) 3 in benzyl ether using large excess of OA (15:1 OA–Fe)	[309]
		By thermal decomposition of Fe (acac) 3 in a liquid mixture of triethylene glycol and triethanolamine at the refluxing temperature (245˚C - 280˚C) under the argon flow for 1 h	[310]
		By decomposition of Fe (acac) 3 in imidazolium based ionic liquids by using oleylamine as the reducing and surface modifier agent at 150˚C - 250˚C	[311]
	γ-Fe_2O_3	Decomposition of Fe (acac) 3 in the presence of poly (N-isopropyl-co-tbutylacrylamide)	[312]
		By decomposition of Fe (Cupf) 3 complex in octylamine at 250˚C - 300˚C	[313]
Solvothermal–Hydrothermal	Fe_3O_4	Mixture of anhydrous FeCl3 and anhydrous CH_3COONa at high temperature	[314]
		$FeCl_2{\cdot}4H_2O$ in basic aqueous solution at 138˚C	[315]
		Using ultra colloidal iron hydroxide at 150˚C for 4 h	[316]
		Using Fe (acac) 3 as the iron source, n-octylamine as the reductant, and noctanol as the solvent 240˚C for 2 h	[317]
	α-Fe_2O_3	$FeCl_3{\cdot}6H_2O$,5-sulfosalicylic acid dehydrate and ammonia at 150˚C	[318]
		By dissolving $FeCl_3{\cdot}6H_2O$ in DMF at 180˚C	[319]
Coprecipitation	Fe_3O_4	Hydrolysis of $FeCl_3$ by NaOH at a temperature above 200˚C in DEG in the presence of PAA	[320]
Aerosol pyrolysis	α-Fe_2O_3	Ferrous acetate and ferric nitrate as precursors with hydrazine at 300˚C - 500˚C	[321]

Hu 等人[322]报道了通过氢氧化钴的水热处理和随后的热分解来控制具有不同形状的 Co_3O_4 纳米颗粒的合成。Co_3O_4 纳米颗粒的高指数{112}晶面对于 CH_4 燃烧比{001}和{011}晶面更具反应性。采用 $Co(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$ 和六亚甲基四胺在水溶液中在 80℃合成了 Co_3O_4 纳米多面体[323]。通过在 60℃下在基本条件下使用 $Co(NO_3)_2$ 溶液的软化学路线，制备氢氧化钴，羟基氧化钴和氧化钴的 NP [324]。采用碳热法，以胶体碳球为模板，以氯化钴为反应物，得到表面孔径可调的单晶 Co_3O_4 空心八面体笼[325]。Zhang 等人[326]报道了通过在非配位溶剂如含有十二烷醇-OA 的 ODE 的非配位溶剂中在 280-320℃分解油酸钴(II)，合成具有不同形态和尺寸的立方形 CoO NP。已经报道了通过 $Co(acac)_3$ 的热力学和动力学控制反应来合成 CoO 的岩盐和纤锌矿相[327]。平均直径在 3~24 nm 范围内的 NiO 的 NPs 已经通过在溶剂热条件下分解铜铜镍酸盐或乙酸盐来制备[273]。

Cu_2O 纳米粒子也可通过在十四烷基膦酸存在下进行三辛胺中乙酸铜(I)的热分解和进一步氧化来

制备[328]。首先用 SDS 作为封端表面活性剂和抗坏血酸钠作为还原剂制备 Cu_2O 籽 NPs。NaOH 的加入形成 $Cu(OH)_4^{2-}$，其随后被还原形成 Cu_2O 晶种颗粒。种子颗粒聚集并经历表面重建以演变立方形态。通过添加弱还原剂制备多面体 Cu_2O 颗粒如葡萄糖转化成柠檬酸铜与 PVP 作为封端剂的溶液[329]。Cu_2O 纳米框架和纳米笼在室温下通过氧化蚀刻原位获得。Cu_2O 纳米笼和具有截头菱形十二面体的纳米框架结构由含有 $CuCl_2$，SDS，$NH_2OH{\cdot}HCl$ 和 NaOH 的水溶液获得[330]。Yao 等人[331]报道了在十六烷基胺存在下通过乙酸铜(II)分解合成单分散 Cu_2O NPs。可以使用多元醇法用 $Cu(NO_3)_2$ 和 PVP 作为试剂，以 EG 为溶剂合成 Cu_2O 纳米粒子[332]。合成单分散的截面立方体，立方八面体，截顶八面体和八面体的 Cu_2O 纳米粒子已经在 $CuCl_2$，SDS，羟胺还原剂和 NaOH 起始水溶液中进行，

随后改变加入到反应混合物中的羟胺的体积[333]。通过用葡萄糖还原柠檬酸铜来制备不同形状的 Cu_2O NP [334]。Park 等人[335]报道通过一锅多元醇法的克尺度合成均匀的 Cu_2O 纳米立方体，其中 $Cu(acac)_2$ 溶解在热 PVP 中。平均尺寸为 40，65，100，230 和 420 nm 的单分散 Cu_2O 纳米立方体由水介质中的种子介导合成形成[336]。在空气中通过连续的溶解-沉淀过程加入水溶液氨溶液，使 Cu_2O 立方体转化为多晶 CuO 中空纳米结构。

氧化锌的纳米粒子通常用各种物理和化学方法制备[44] [195] [337] [338]。通过在 130℃下通过乙酸锌二水合物与 1-戊醇的酸催化酯化来沉淀产生 ZnO NPs [339]。溶胶-凝胶法也被几位工作人员用来制备 ZnO 纳米粒子[340]。

通过各种手段合成的蓝色发光 ZnO 纳米颗粒具有相当大的兴趣。

蓝色发射归因于由 OA 创建的表面状态。Zeng 等人[341]通过在含水介质中激光烧蚀金属锌来研究 ZnO NPs 的蓝色发光。Kaluza 等人[342]报道了使用直接连接到喷雾干燥器的微混合器通过连续沉淀法合成的高表面积 ZnO 纳米颗粒。已经通过使用半导体聚烷氧基噻吩模板合成了高度发光的 ZnO NPs [343]。通过调节溶液的 pH 值，通过基于乙醇的沉淀方法获得呈现各种颜色(包括蓝色，绿色，黄色和橙色)的 ZnO NPs [344]。

已经通过快速超声化学方法制备了由大约 15 nm 的 ZnO NP 组成的 ZnO 空心球(直径为 400~500 nm) [345]。通过将含有 Zn^{2+}离子的乙醇溶液与碱金属氧化物溶液混合可获得未封端的 ZnO NPs，并且该方法也可用于合成有机胺封端的 ZnO NPs [346]。Omata 等人[347]开发了一种合成有机-封端和胶体 ZnO 纳米粒子的新方法。该方法涉及在亲水性苄胺中水解二叔丁醇锌和二正丁醇锌，随后通过脱水聚合成 ZnO 和/或消除丁醇。通过在加入 OAm 后在 100℃~180℃下加热胶体溶液来实现 ZnO NPs 的生

长和表面加帽配体从羟基或苄胺到 OAm 的交换。ZnO 空心球的形成归因于定向附着和随后的奥斯特瓦尔德熟化。Alivisatos 等人[348]报道了 ZnO 胶体纳米粒子中的硫阴离子交换形成中空的 ZnS 纳米粒子，其形状由最初的 ZnO 结构决定。晶体学和元素分析提供了对阴离子交换机制的了解，其伴随着纳米级 Kirkendall 效应，其中在 ZnS 薄层中外延生长到 ZnO 核上。表面阴离子交换，在 ZnO 核和 ZnS 壳之间产生高度应变的界面。为了释放这种界面能，ZnO 核自发扩散到 ZnS 壳中，最后与外壳表面的硫前体交换，形成完全转化的 ZnS 中空 NP(图 20)。

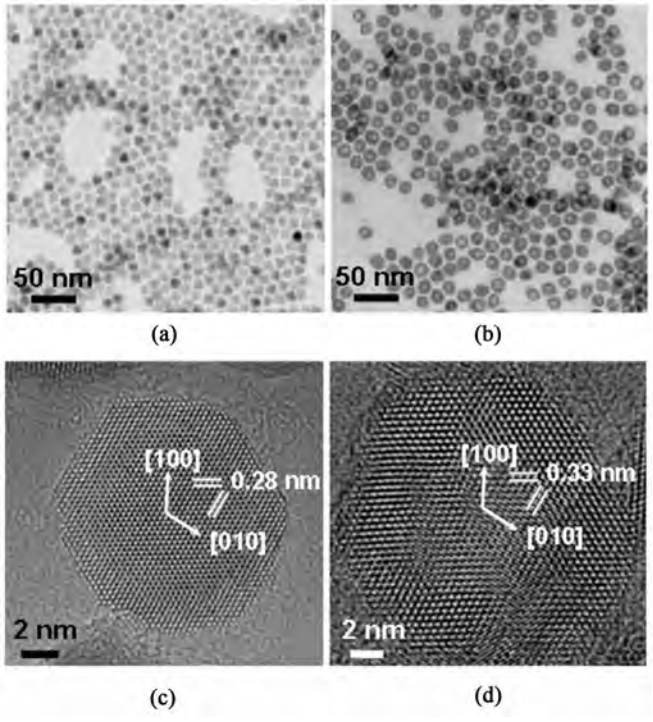


Figure 20. TEM and HRTEM images of initial ZnO NPs ((a), (c)) and ZnS hollow NPs obtained after anion exchange ((b), (d)). Reprinted with permission from J. Park, H. Zheng, Y.-W. Jun and A. P. Alivisatos, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 13943.©2009 American Chemical Society.

表 3. 总结了用于合成 ZnO NPs 的典型方法

Table 3. Synthesis of zinc oxide nanoparticles.

Method	Reactants and reaction conditions	Reference
Solvothermal	Zinc cupferronate in toluene at 180˚C	[338]
	Zinc(II) acetylacetonate in acetonitrile at 100˚C	[349]
Coprecipitation Thermal decomposition Oxidation	Di-ethyl zinc into TOPO at 200˚C	[350]
	Di-ethyl zinc into TOPO at 200˚C	[44]
	$[Zn(c\text{-}C_6H_{11})_2]$ in tetrahydrofuran at room temperature	[351]
Stirring	$Zn(NiBu_2)_2]_2$ with hexylamine and diethylether and stirred at room temperature with particular humidity	[352]

单分散氧化锆(正方晶系：T-ZrO_2；单斜晶系：M-ZrO_2)纳米粒子是通过使用乙醇或辛烷作为溶剂，在 OAm 和 OA 存在下作为封端剂，通过油酸锆的热分解制备的[353]。Guiot 等人[354]在乙酰丙酮存在下，用 $ZrO(NO_3)_2{\cdot}xH_2O$ 和$(Y(NO_3))_3{\cdot}6H_2O$ 通过水热合成合成了氧化钇稳定的氧化锆纳米粒子。在另一种方法中，Ninjbadgar 等人[355]已经通过使用异丙醇锆-异丙醇配合物，乙酸铕(III)水合物和苯甲醇制备了 Eu^{3+}掺杂的 ZrO_2 纳米颗粒。

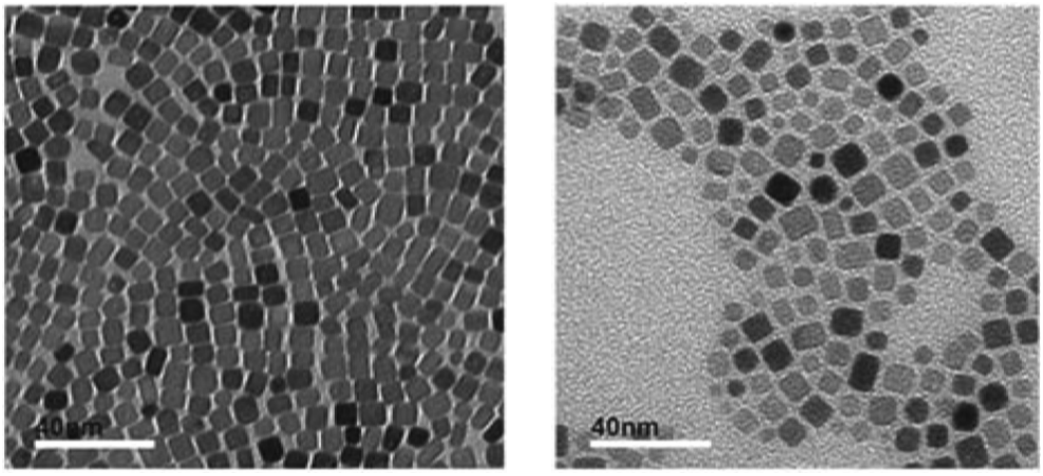
Mn 和 Cr 掺杂的 ZrO_2 和 HfO_2 的 NP 通过异丙醇锆(IV)和四丁氧基铪(IV)的非水溶胶-凝胶分解而获得[356]。通过在高达 210℃的苄醇中对氯化钨进行溶剂热处理，随后在空气中退火来制备 5~30 nm 范围内的 WO_3 NPs [357]。据报道，氯化钨和六羰基钨的火焰喷雾热解产生 WO_3 的 6~10 nm 纳米颗粒[358] [359]。

通过在 1-己醇中使用油酸铟的一锅法溶剂热合成制备了具有窄粒径分布的 In_2O_3 NPs [360]。Caruntu 等人[361]已经使用了铟前体如乙酸铟(III)，乙酰丙酮铟(III)和异丙醇铟的分解以获得不同形状的 In_2O_3 NPs。In_2O_3 NPs 在溶液相中通过过氧化物介导途径在相对低的温度(120℃~180℃)下使用乙酰丙酮铟作为前体在月桂酸和 OAm 存在下获得[362]。

Han 等人[363]报道了通过将 $SnCl_4{\cdot}5H_2O$ 和 PVP 在水-乙醇混合物中混合来水热合成高能小面 SnO_2 纳米八面体，其中八面体 SnO_2 纳米粒子被封闭是由 H^+和 Cl^-的配位效应产生的。已经报道了在存在 OA 和 OAm 的情况下微波合成涉及分解乙酸锡(IV)的 SnO_2 NPs [364]。

Gilstrap 等人[365]报道了通过使用 ODA 作为封端剂，通过在 ODE 中乙酸铟和乙酸锡的热分解形成具有窄尺寸分布的有机可溶性~5 nm 铟锡氧化物(ITO)颗粒。Bühler 等人[366]通过使用 $SnCl_4{\cdot}5H_2O$ 和 $InCl_3{\cdot}4H_2O$ 作为前体报道了离子液体介导的导电 ITO NPs 的合成。Sasaki 等人[367]通过将 $SnCl_4{\cdot}5H_2O$，$InCl_3{\cdot}4H_2O$ 和 EG 在 1-丁醇中混合，开发了用于合成立方体形状的 ITO NPs 的一步溶剂热法。Choi 等人[368]已经通过使用 $In(acac)_3$ 和 $Sn(acac)_2Cl$ 以 OAm 作为封端剂来制备具有各种尺寸的胶体单分散 ITO NP 的一锅法合成。喷雾热解可用于通过使用去离子水中的碲酸($Te(OH)_2$)作为前体来合成二氧化碲 NPs [369]。NPs 是无定形的，平均粒径范围从 10 到 40 nm。单分散 CeO_2 纳米颗粒和超格子状胶体颗粒已成功地在乙醇-水中通过一锅法使用二十面体$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ 作为前体合成[370]。获得二羧酸改性的 CeO_2 NP 在 $Ce(OH)_4$ 的水热条件下进行[371]。CeO_2 纳米颗粒的形貌和显示的微晶平面被确定，通过二羧酸的长度，产生立方八面体或立方 CeO_2 NP 的长二羧酸。使用铈醇盐与卤化铈的非水解缩合制备 TOPO 封端的 $CeO_{2-\delta}$ 和 CeOCl NP。NPs 可溶于非极性溶剂中。Arita 等人[372]报道

了在环己烷中用十二烷酸和癸酸稳定的均匀大小的胶体 CeO_2 NPs 的形成(图 21)。Masson 等[42]在环己烷表面活性剂 Trton-X 100 存在下，采用异丙醇铈溶胶-凝胶反相胶束法制备了介孔 CeO_2 NPs。Yang 等人[373]通过组装 CeO_2 纳米八面体合成 CeO_2 空心球，CeO_2 纳米八面体依次通过水热合成法制备 $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ 和 PVP。以 $Ce(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$ 为铈源，采用水热法进行单晶 CeO_2 纳米八面体的无模板合成和 $Na_3PO_4{\cdot}6H_2O$ 作为矿化剂[374]。徐等人[375]报道在 $SnCl_4{\cdot}5H_2O$，OA 和 OAm 的溶剂热条件下合成 SnO_2 量子点的直径范围为~0.5~2.5 nm。



(a) (b)

Figure 21. TEM images of colloidal CeO_2 NPs stabilized with (a) dodecanonic acid (b) decanoic acid. Reproduced with permission from T. Arita, J. Yoo, Y. Ueda and T. Adschiri, Nanoscale, 2010, 2, 689. ©2010 Royal Society of Chemistry.

单分散 $CoFe_2O_4$ NP 由$[(h_5\text{-}C_5H_5)CoFe_2(CO)_9]$受控热分解制备[376]。$MnFe_2O_4$ 纳米颗粒是通过热分解得到的金属表面活性剂配合物，其依次由 $Fe(CO)_5$，$Mn_2(CO)_{10}$ 和 OA 制备，然后进行温和的化学氧化[377]。根据实验条件，粒度从 5 到 13 nm 变化。Sun 等人[48]从 $Fe(acac)_3$ 和 $Co(acac)_2$ 或 $Mn(acac)_2$ 的高温反应中合成了单分散的 $CoFe_2O_4$ 和 $MnFe_2O_4$ 纳米颗粒。通过改变反应条件或通过种子介导的生长，粒径可以在 3 至 20 nm 之间变化。铁氧体 NPs (MFe_2O_4，MvCo，Ni，Mn 和 Fe)可以是通过在氮气氛下在 300℃分解溶解在 ODE 中的混合金属-油酸盐络合物而制备[378]。已经讨论了通过控制成核和生长动力学以及通过改变加热速率，温度和前体浓度来形成从 NP 到纳米晶体的不同形状的机理[379]。$CoFe_2$ 的氧化也产生 $CoFe_2O_4$ 纳米颗粒[380]。以邻位烯烃封端的配体修饰的 $MnFe_2O_4$ 纳米粒子可以在一锅反应中成功制备，并通过紫外线照射与氢封端的硅表面共价结合，形成稳定，有序的磁性纳米粒子单层阵列[381]。$MnFe_2O_4$ 纳米颗粒也可通过共沉淀法制备，方法是将与亚铁盐或亚铁盐混合的亚锰盐与氢氧化钠反应，随后消化形成 5~25 nm 的颗粒[382]。通过控制生长速率，可以实现球形和立方形 $CoFe_2O_4$ 纳米颗粒的更大形状控制[383]。由金属-十一烷酸盐配合物制备的单分散 $CoFe_2O_4$ 纳

米粒子被含有游离乙烯基端基的双官能团分子覆盖，能够连接到硅基底上[384]。

在氩气气氛中，以二苯醚和 OA 的混合物为溶剂，在 140℃下，注射水解钛钡乙基己异丙醇，制备了直径为 6~12 nm 的单分散 $BaTiO_3$ NPs [385]。使用非水解和无卤化物的方法来合成纳米晶体 $BaTiO_3$，$SrTiO_3$ 和(Ba, Sr)TiO_3 颗粒，通过使用异丙醇钛和苯甲醇中的钡或锶金属作为前体，制备直径在 4 至 10 nm 范围内的颗粒[386]。Wang 等人[387]报道了一种利用 NaOH，$Ba(NO_3)_2$ 和 $TiCl_3$ 作为起始材料，基于在液-固溶液界面处发生的相转移和分离机制合成各种 NP 的策略。使用乙酸钡和正丁醇钛(IV)，在油-水(使用的典型油相是十六碳烯，甲苯和庚烷)溶剂热方法中制备平均微晶尺寸为 3.7 nm 的疏水 $BaTiO_3$ NPs [388]。立方体状 $BaTiO_3$ 纳米粒子已通过金属脂肪盐在水热条件下在低至 135℃的温度下热分解而合成[389]。据报道水热微波合成四方 $BaTiO_3$ 纳米粒子，显示出光致荧光[390]。$CaTiO_3$ 纳米结构是通过原位水热法在钛表面上制备的[391]。使用柠檬酸钛，乙酸铅，EG，KOH 和表面活性剂作为反应物以在水热条件下形成 $PbTiO_3$ NPs，其温度范围为 90℃~200℃ [392]。乙酸铅，无水苯甲醇和异丙醇钛搅拌 30 分钟，与 OA 一起形成均匀的溶液，混合物在 200℃下保持 2 小时，得到 4 nm 粒径的黄色粉末状钛酸铅[393] [394]。

纳米颗粒钙钛矿氧化物，$LnBO_3$ (Ln = La，Pr，Nd，Sm，Eu，Gd，Tb，Dy，Ho，Er，Tm，Yb，Lu; B = Cr，Fe)，已经通过多元醇介导的合成来制备[395]。由 Ln 和 Fe 油酸盐制备的由它们相应的金属硝酸盐和油酸钠制备的纳米杂多金属前体用于在 500℃下的 $LnFeO_3$ (Ln = La，Pr，Nd，Sm，Eu，Gd)纳米晶稀土原铁的合成[396]。基于乙二醇-凝胶反应的溶胶-凝胶法用于合成单晶 $BiFeO_3$ 纳米粒子[397]。$Fe(NO_3)_3{\cdot}9H_2O$ (0.01 mol)，Bi $(NO_3)_3{\cdot}5H_2O$ (0.01 mol)和 PEG 在 200℃水热条件下反应，得到微球和微球等形貌均匀的 $BiFeO_3$ 微晶[398]。

已报道了通过 OA，Na_3VO_4 和 $Ln(NO_3)_3{\cdot}xH_2O$ 在 140℃反应制备胶态稀土原钒酸盐 NPs $LnVO_4$ (Ln = Y 和镧系元素)的水热法[399]。

通过使用 PVP，Na_3VO_4，Na_3PO_4 和 $LnCl_3$ 作为反应物并且在 180℃下加热 2 小时，在含水介质中获得掺杂有稀土和磷离子的 YVO_4 NPs [400]。一维 YVO_4：Ln 和 Y(V，P)O_4：Ln 纳米纤维和准一维 YVO_4：Ln 微带(Ln = Eu^{3+} Sm^3，Dy^{3+} 3+)是通过溶胶-凝胶加工和静电纺丝相结合的方法制备的[401]。

$Fe_2(MoO_4)_3$，$ZnMoO_4$，$MnMoO_4$ 和 $CoMoO_4$ 的纳米结构已通过在 400℃加热相应的金属硝酸盐与七钼酸铵的混合物而合成[402]。由$(NH_4)_6Mo_7O_{24}$，$M(NO_3)_2$ 或 MCl_2 (M = Co，Ni，Mn)和 NH_3 水热制备钼酸盐水合物 NPs，$MMoO_4{\cdot}nH_2O$ (MvCo，Ni，Mn，n = 0，3:4，1)$\cdot H_2O$ [403]。

6. 金属硫属化物纳米粒子

半导体纳米粒子通常被称为量子点，其波函数被限制在所有三个空间方向上[404]。由于 Murray 等[405]报道了热解方法来合成 CdSe 纳米颗粒，所以在硫属化物纳米颗粒的合成方面已经有了显着的进展。类似的策略已用于合成 CdTe，CdS，PbS，PbSe，PbTe，ZnS 和 ZnSe 的 NPs [406] [407]。还制备了金属硫族化合物的 NP 通过金属盐与合适的硫化剂或硒化剂在溶剂热或热解条件下反应。因此，直径为 3 nm 的可溶于甲苯的 CdSe 纳米颗粒是通过使硬脂酸镉与元素 Se 在甲苯中在四氢化萘存在下反应而溶剂热地获得[408]。因此，在四氢萘存在下，硬脂酸镉与甲苯中的元素硒在甲苯中反应，得到直径为 3 nm 的甲苯可溶性 CdSe NPs [408]。采用硬脂酸镉与硫在四氢萘存在下反应合成了 5~10 nm 的 CdS NCs [409]。单分子前体的分解为合成金属硫属元素化物纳米粒子提供了一种方便而有效的方法[410] [411]。不同形状的金属硫属化物纳米粒子如 CdTe 和 CdSe 四足体[412]，CdSe-CdTe 纳米棒[413]，PbTe 立方体和 CdSe 超分枝结构已经准备好了[414]。报道了用全氟烃和烃溶剂在高温下混溶的一步合成金属硫属化合物(例如，CdSe，PbSe，ZnSe)的氟化学过程(图 22) [53]。已经通过多种技术研究了在十二烷硫醇或三辛基氧化膦和四氢化萘存在下由硒或硫与硬脂酸镉在甲苯溶液中反应形成的封端的 CdSe 和 CdS NPs 的生长。这些研究表明，纳米颗粒的生长受限于扩散限制的奥斯特瓦尔德熟化[415]。通过由 Cl-和表面活性剂诱导的奥斯特瓦尔德熟化过程实现疏水性 CdSe 和 CdTe NPs 到纳米球和六角形结构的结构转变(图 23) [416]。

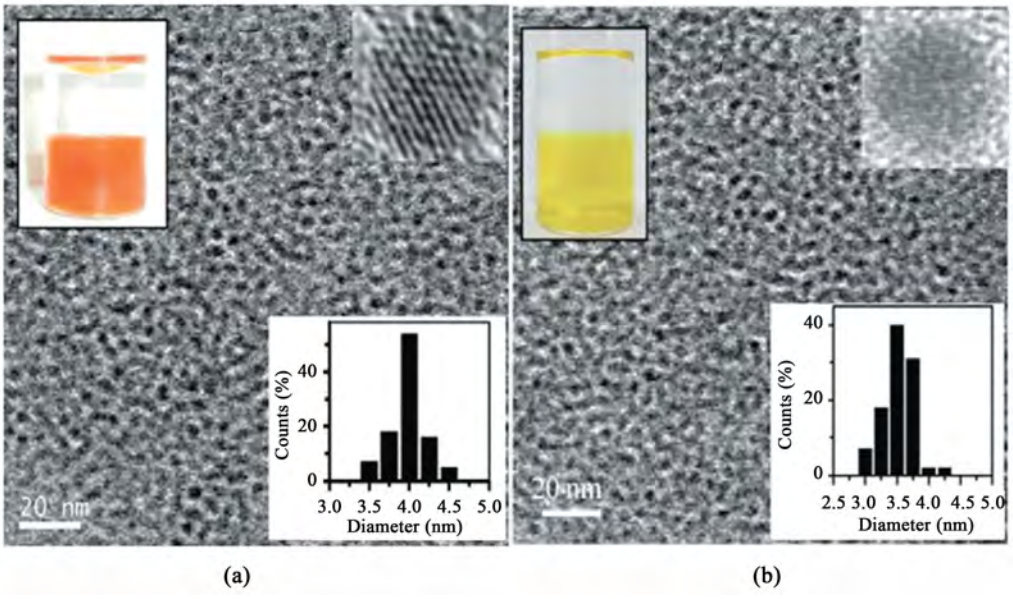


Figure 22. TEM images of fluorous thiol capped (a) 4 nm CdSe and (b) 3.5 nm CdS NPs with size distribution histograms as inset. Photographs of the dispersions of the NPs in PFC are also given as insets. Reproduced with permission from R. Voggu, A. Shireen and C. N. R. Rao, Dalton Trans., 2010, 39, 6021. ©2010 Royal Society of Chemistry.

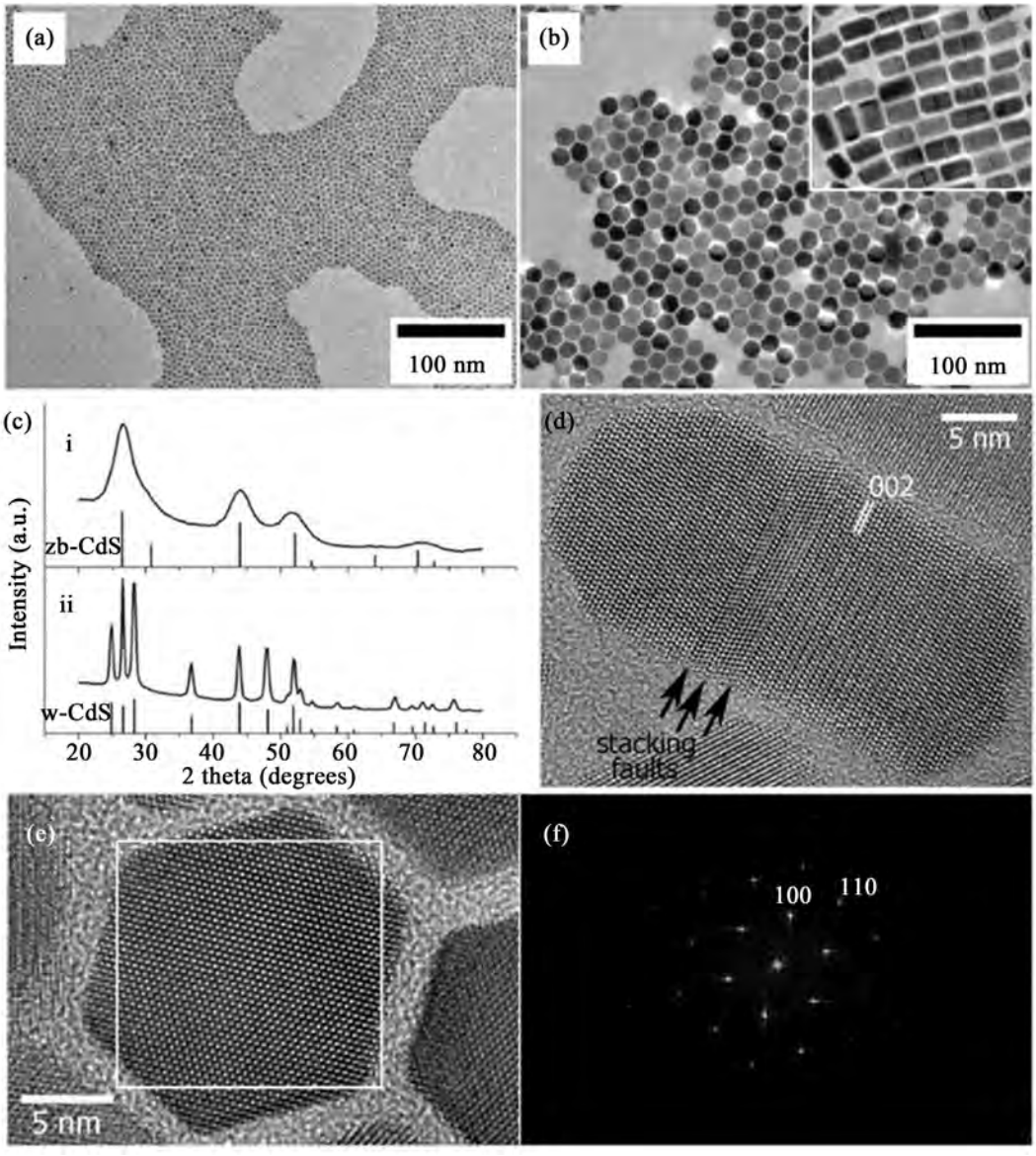


Figure 23. TEM images of (a) CdS seed NPs and (b) CdS nanopencils after reaction at 260°C for 20 min. The inset in (b) shows a side view of the nanopencils; (c) XRD patterns of (i) CdS seed NPs and (ii) CdS nanopencils. (d) HRTEM image of a single nanopencil showing stacking faults. (e) HRTEM image of single nanopencil taken from the [001] zone axis. (f) Fast Fourier transform pattern of the rectangular region in (e). Reproduced with permission from M. Saruyama, M. Kanehara and T. Teranishi, J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 3280. ©2010 American Chemical Society.

Ma 等人[417]报道了一锅法合成核酸官能化硫属化物 NPS。此过程允许使用 DNA 作为配体同时合成和功能化 CdTe 纳米粒子。DNA 钝化的 NPS 与核酸、蛋白质和细胞靶具有特异性结合。在无表面活性剂的 P3HT 溶液中合成了 CdSe 量子点，用于光伏电池[418]。Choi 等人[419]开发了一种合成金属硫化物(CdS、ZnS、MnS、PbS) NPs 的通用方法，该方法是通过烷基硫醇中金属-油酸复合物的液相热分解来实现的。通过改变反应条件，NPs 的大小可以从 7 纳米调整到 20 纳米。Cabot 等[420]报道了球形镉晶体经基尔肯德尔效应的硫化作用形成空心镉。改变离子液体的阴离子和表面活性剂和封端剂

的添加导致纳米结构的尺寸和形状的变化。通过金属硝酸盐和硫或硒粉末和十八胺作为溶剂的简单湿化学路线制备了一系列形状可控、尺寸可控的金属硫属化物 NPS [422]。

光学活性水溶性手性 CdS QDs 的合成已通过使用青霉素胺作为稳定剂的 RAC、D 和 L 对映体形式来实现[423]。在铁蛋白中制备的 CdS 量子点显示了来自两个直接跃迁和来自具有较大各向异性因素的表面俘获位点的左旋圆偏振发光[424]。在 CdS 纳米结构的合成中，使用线性和树枝状肽作为封端剂。肽的组成影响大小、聚集，NPS 的光学性质[425]。分子蒸汽-溶剂共缩合方法涉及散装材料的蒸发，然后在冷溶剂中控制分子蒸气物质的成核，已用于制备金属硫化物，硒化物和碲化物纳米材料[426]。CO_2 中的微乳液被用作纳米反应器，用于在超临界流体 CO_2 中制备 CdS 和 ZnS 半导体纳米粒子，方法是将含有适当离子种类的微乳液混合到水芯中[427]。硫醇封端的 CdS，CdSe，ZnS，PbS NPs 的多孔气凝胶通过凝胶化，受控的表面基团损失和超临界 CO_2 干燥来制备[428]。Weller 等人[429]合成了水溶液中硫醇封端的 CdTe NPs。还使用$(NH_4)_2Te$ 作为碲源制备了水溶性 CdTe 量子点[430]。CdTe 量子点也是通过使用水热[431]和微波条件获得的[432]。两亲性 CdTe NPs 通过使用硫醇改性的 PEG 低聚物来制备[433]。

ZnS 和 ZnSe 在闪锌矿(ZB)和纤锌矿(WZ)结构中结晶，其中 ZB 是更稳定的结构。所用的合成条件有利于 ZnSe NPs 的一种或另一种结构。四乙烯五胺定向溶剂热法成功制备了不同形貌 WZ 结构的 ZnSe 纳米粒子[434]。报道了一种从层状分子前体 $ZnS(NH_2CH_2CH_2NH_2)_{0.5}$ 中形成的 ZnS NPs 的形状和相位控制的合成策略[435]。ZnS(WZ)NP 在 150℃下在多元醇介质中形成[436]。采用喷雾热解法，以二乙基二硫代氨基甲酸锌为单源前体，合成了 ZB 结构直径小于 10 nm 的 ZnS 纳米粒子[437]。具有 WZ 结构的 ZnO 纳米颗粒被用作形成 WZ 型 ZnS 和 ZnSe 的模板[438]。乳酸菌嗜热链球菌(嗜热链球菌)，细菌已被用作模板以形成 ZnS 空心球[439]。

已经报道了在 CuCl 和硫脲作为反应物的低温(90℃~110℃)下通过胺辅助水热过程形成 CuS NP 及其组装以形成电线和管[440]。CuS 薄片和纳米盘通过使用水热微乳液方法获得[441]。通过烷基硫醇铜分子前体的无溶剂热分解合成具有盘状形态的 Cu_2S 纳米粒子[442]。Cu_2S 纳米粒子也可以通过 $Cu(acac)_2$ 和二乙基二硫代氨基甲酸铵在含有十二烷硫醇和 OA 的混合溶剂中的反应制备[443]。通过容易的化学气相反应生产单晶 CuS 六方晶纳米片，其中硫蒸气与真空室中的铜膜在约 450℃下反应约 7 小时。$Cu_{2-x}Se$ 纳米颗粒由 CuI 和 Se 在低温下通过溶剂热法制备[444]。Xie 等人[445]在室温下通过超声化学方法报道了非化学计量和化学计量的 CuSe。使用 ODE 和 OAm 报道了 CuSe NPs 的无磷合成(图

24) [446]。

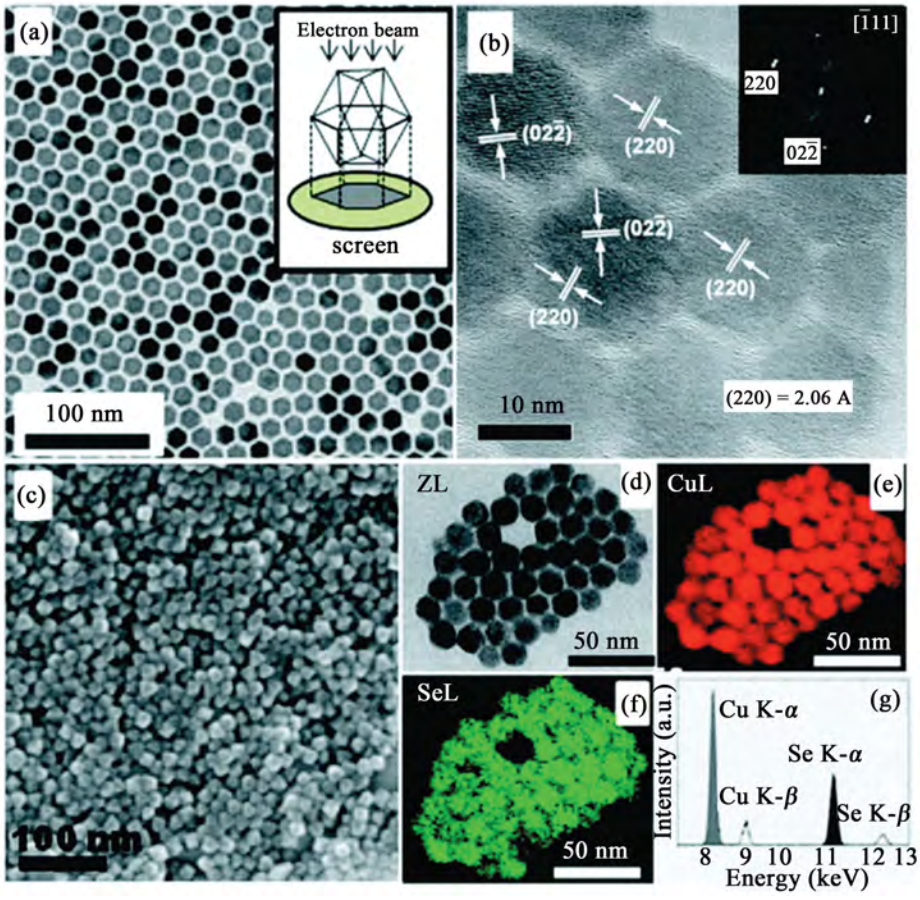


Figure 24. (a) TEM image of size-selected $Cu_{2-x}Se$ NPs grow for 15 min at 300°C, having an average size of 16 nm (the size estimated by XRD was 18 nm). The inset shows a sketch of the hexagonal projection of a cubocta-hedron shape. (b) HRTEM image of $Cu_{2-x}Se$ NPs. Most of the displayed NPs are seen under their [111] zone axis. The inset shows their two-dimensional fast Fourier transform. (c) Scanning electron microscopy image of $Cu_{2-x}Se$ NPs drop-casted from solution onto a glass substrate. (d) Elastic-filtered (ZL) image of several NPs. ((e), (f)) Cu and Se elemental maps from the same group obtained by filtering the Cu L edge (at 931 eV) and the Se L edge (at 1436 eV). (g) Elemental quantification of a group of NPs by EDS. Reproduced with permission from S. Deka *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 8912. ©2010 American Chemical Society.

SnS 和 SnSe 采用斜方晶层状晶体结构，可以认为是扭曲的 NaCl 结构。它们在近红外和红外光学方面具有光学活性，并且令人感兴趣的用于光伏应用，近红外探测器和生物医学等应用。Eychmuller 等人 [447] 使用有机金属 SN $[N(SiCH_3)_2]_2$ 作为合成疏水性 SnS 纳米颗粒的锡前体。在 EG 中存在各种乙醇胺的情况下，从 $SnBr_2$ 和 Na_2S 开始制备亲水性 SnS NPs [448]。用简单的氧化锡氢氧化物($Sn_6O_4(OH)_4$)和溶解在 OA 和 OAm 中的硫代乙酰胺作为前体合成了具有形状控制的 SnS 纳米粒子[449]。通过 $Sn(S_2CNEt_2)_4$ 在高温下在有机溶剂中的热分解来合成 2D SnS_2 纳米片[450]。SnS_2 纳米颗粒也可通过在 800℃~1000℃的水平管式炉中加热元素锡金属粉末和 CS_2 得到[451]。SnSe 纳米粒子通过涉及二叔丁基二硒化物，氯化锡(II)在 DDA 和十二烷基硫醇中的方法获得[452]。通过硒与双[双(三甲基甲硅烷基)

氨基]锡(II)的反应制备具有尺寸控制的 SnSe NPs [453]。

Au_2S NP 超结构通过在 175℃下使用 $HAuCl_4$ 和 Na_2S 作为试剂和 CTAB 作为表面活性剂的水热合成法来合成[454]。AgS NPs 的形状控制合成通过在 100℃下使用无水硝酸银，OAm 和元素硫进行[455]。在葡萄糖存在下，在 $GdCl_3$ 和 Na_2S 的溶液中制备立方 GdS NPs，在 70℃连续搅拌 2 小时[456]。ReS_2 纳米颗粒是由 $Re_2(CO)_{10}$ 和元素硫开始的高温 MOCVD 工艺获得的[457]。单分散 α-MnS NPs 通过在 250~320℃分解 ODE 中的油酸锰和元素硫而合成[458]。陈和范[459]用金属氯化物和 $Na_2S_2O_3$ 或 Na_2SeSO_3 为原料，水热合成了一系列金属硫化物 MS_2 (M = Ni，Co，Fe，Ni，Mo)和硒化物 MSe_2 (M = Ni，Mo)。单晶碲化锑纳米片是通过在 180℃下水热处理 $SbCl_3$，酒石酸，氨，K_2TeO_3 和水合肼 5 小时而获得[460]。

7. 金属 pnictide 纳米粒子

Xie 等人[461]在溶剂热条件下用 Li_3N 在苯中处理 $GaCl_3$ 制备大的 GaN NPs (32 nm)。已经在溶剂热条件下制备了各种尺寸的 GaN NPs，通过使用镓铜铁膦酸盐或氯化物作为镓源并且使用 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷(HMDS)作为氮化剂并且使用甲苯作为溶剂[29]。Manz 等人[462]已经获得了不同直径的六方氮化镓纳米颗粒。以 $GaCl_3$ 作为前体，反应为 $GaCl_3 + (CH_3)_3SiNHSi(CH_3)_3 \rightarrow GaN + Si(CH_3)_3Cl + HCl$。该方法也被用于合成 AlN 和 InN NPs (图 25) [27] [28] [463]。氮化镓纳米颗粒也可以通过前驱体化合物如$(C_2H_5)N{\cdot}Ga(N_3)_3$ 和聚合物$[Ga(NH)_{3/2}]$ n 的热分解获得[464] [465] [466]。已经有 GaN，AlN 和 InN 的六方纳米颗粒通过回流由三正辛胺中的金属氯化物制备的脲复合物而获得[30]。纳米晶 InN 粉末是通过 $InBr_3$ 和 NaN_3 在过热甲苯中的复分解反应以及 553 K [467]左右的十六烷回流和 463 K 左右的 $NaNH_2$ 和 In_2S_3 反应得到的[468]。在没有任何催化剂或模板的情况下，铝蒸气与氮气发生直流电弧等离子体反应，形成了三维海胆状的氮化铝纳米结构[469]。在 600~850℃的温度范围内，在 CVD 反应器中在氨中加热镓-铟氧化物 NP 阵列以获得具有 PS-P4VP 作为嵌段共聚物模板的单分散 GaN 和 InN NP [470]。

由于其有用的性质，氮化硼一直是广泛研究的主题。已经使用尿素作为 N 源和硼酸作为硼来源制备了 BN NP [471] [472] [473]。已经使用溶解在液氨中的聚(硼烷胺)的喷雾热解来制备球形 BN 颗粒[474]。球形 BN 纳米颗粒也可通过三甲氧基硼烷与氨的化学气相沉积来制备[475]。BN 的纳米片和纳米片由 BBr_3 和 NH_3 之间的气相反应获得[476]。使用涉及二氰胺铵和相应金属氧化物的固态反应来制备 BN，NbN，WN 和 Mo_2N 的 NP [477]。通过加热 H_3BO_3，$TiCl_4$ 和 $NbCl_5$ 与尿素以 1:6 的摩尔比在

900℃~1000℃范围内的混合物分别产生 BN，TiN 和 NbN 的 NP [471]。通过 BBr_3 与 $NaNH_2$，NH_4Cl 在 400℃~450℃下液固反应 6~12 小时，得到具有空心球，洋葱和花生结构的 BN [478]。在氰胺或尿素与金属氧化物 NPs 反应时，后者转化为纳米晶体金属氮化物[479]。

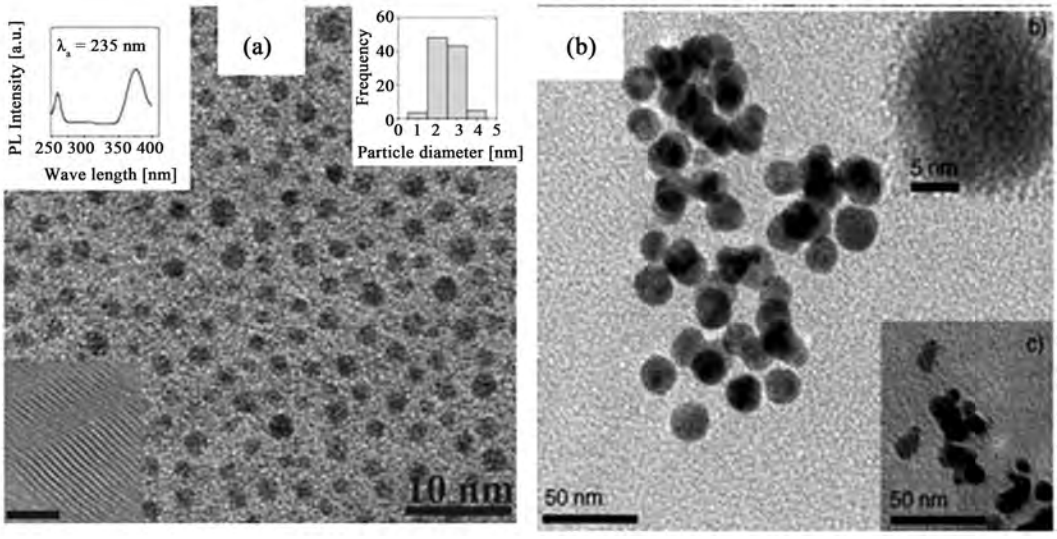


Figure 25. (a) TEM image of CTAB-capped 2.5 nm GaN NPs prepared starting with Ga cupferron. The upper right inset shows the size distribution. The lower inset shows a HREM image (scale bar is 2 nm) and upper inset also shows the PL spectrum of CTAB capped 2.5 nm GaN NPs; (b) TEM image of InN NPs of 15 nm average diameter prepared starting with In cupferron. The upper inset shows a HREM image of a single nanocrystal. The lower inset shows a TEM image of InN NPs prepared starting with InCl3. Reproduced with permission from K. Sardar and C. N. R. Rao, Adv. Mater., 2004, 6, 425 and K. Sardar, F. L. Deepak, A. Govindaraj, M. M. Seikh and C. N. R. Rao, Small, 2005, 1, 91. ©2004 and 2005 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

金属氮化物和金属碳化物 NP 已通过尿素路线使用聚合物或凝胶状金属-尿素络合物作为前体来制备[480] [481]。TiN 纳米颗粒通过 $TiCl_4$ 和 $NaNH_2$ 的反应获得[482] [483]。NbN 纳米颗粒通过 $NbCl_5$ 与 NaN_3 的反应制备[484]。苯-热路线也被用来合成 NbN [485]。Lengauer [486]通过 $MoCl_5$ 和氨之间的反应研究了 γ-Mo_2N 和 δ-MoN 的形成。Bull 等人[487]通过在 933K 下进行该反应获得了相纯 δ-MoN。γ-Mo_2N 和 δ-MoN 分别具有 3.8 K 和 7.5 K 的超导 Tc 值，通过在 NH_3 中加热钼的羟胺配合物来制备[488]。Gomathi 等人[489]通过简单的方法制备了直径约 4 nm (Tc = 6.5K)的 γ-Mo_2N 纳米颗粒，该方法涉及在 873 K 下 $MoCl_5$ 与脲反应。在 573 K 的 NH_3 气氛中加热时，γ-Mo_2N 纳米颗粒转变成直径略大的 δ-MoN 纳米颗粒。

磷化钴的 NPs 通过磷化钠与金属盐在苯或甲苯中于 150℃的特氟隆衬里高压釜中反应而合成[490]。该路线已成功应用于制备 Ni_2P [491]和 FeP [492]。在 280℃下，$Fe(acac)_3$ 与 $P(SiMe_3)$在 TOPO 中反应形成 FeP NPs [493]。有机金属物种的分解以产生用于与烷基膦如 TOP 反应的过渡金属物质，已被证明是过渡金属磷化物 NP 的通用且较便宜的途径[494] [495]。氢氧化铵或乙二胺溶液中的白磷(P_4)已用

于获得 Co_2P，Ni_2P 和 Cu_3P 的单相颗粒[496] [497]。亨克斯等人[498]改变了各种各样的过渡金属 NPs 通过与 TOP 反应而形成它们各自的磷化物相(图 26)。TOP 不仅可用于将金属纳米粒子转化为金属磷化物，还可用于大规模金属粉末，箔片，金属线，膜，支撑纳米粒子和图案化基底[499]。表面活性剂辅助溶剂热路线已被用于合成 Ni_2P 聚集体[500]。Yang 等人[501]通过在表面活性剂存在下还原磷酸盐来合成具有高表面积的 Ni_2P，而 Park 等人[502]已经利用连续注入方法通过热分解 Ni-烷基膦络合物来合成 Ni_2P 纳米棒。已经报道了基于通过与 TOP 反应将 Ni NP 转化成中空和致密 Ni_2P NP 的策略，利用 Kirkendall 效应进行空心 NP 形成[498] [503]。使用次磷酸镍和次磷酸铵在 N_2 中的固相反应也获得了 Ni_2P NP [504]。

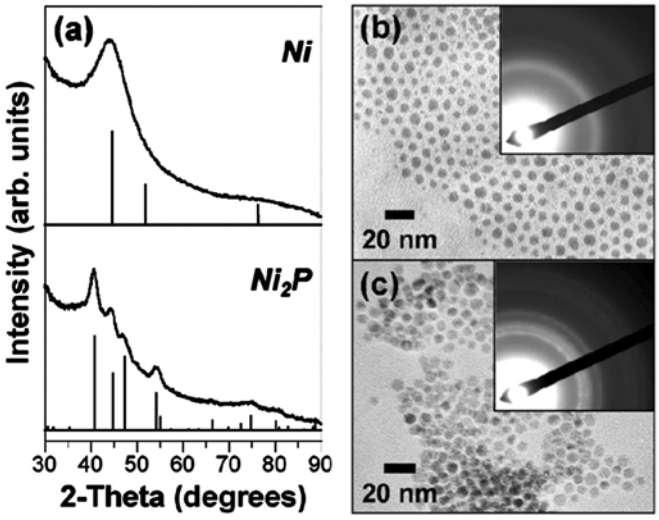


Figure 26. (a) Powder XRD data for Ni NPs and Ni2P formed after their reaction with TOP; TEM/SAED data for (b) Ni NPs and (c) Ni2P formed by reacting the particles in (b) with TOPA Reprinted with permission from A. E. Henkes, Y. Vasquez and R. E. Schaak, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 1896. ©2007 American Chemical Society.

InP-GaP 纳米颗粒可以由草酸氯铟草酸镓草酸盐络合物和 $P[Si(CH_3)_3]_3$ 在 TOPO 和 TOP 的混合物中在 270℃下反应 3 天来制备，其尺寸范围为 2~6.5 nm [505] [506]。InP 和 InAs NPs 的生长通过使用非配位溶剂 ODE 与诸如乙酸铟和三(三甲基甲硅烷基)膦的前体来促进[507]。徐等人[508]曾在弱配位溶剂如甲基肉豆蔻酸甲酯或癸二酸二丁酯中从 $(CH_3)_3In$ 和 $P[Si(CH_3)_3]_3$ 制备了单分散的 InP NPs。通过在 TOPO 存在下在 250℃~330℃的温度下三苯基砷氧化物(Ph_3AsO)和二锰癸基(Mn_2CO_{10})的反应制备了 MnAs 纳米粒子[509]。

8. 核壳纳米粒子

核-壳纳米粒子在几种可能的应用中显示独特的性质。在荧光半导体纳米粒子的情况下，核壳纳

米粒子有助于提高鲁棒性和增强光致发光量子产率以及放射性复合的可能性。具有磁性，等离子体激元和半导体特性的纳米粒子可以用作核或壳来操纵这些混合结构的性质。杂种中的每个成分的特性可以通过共轭元件或界面来调制。

通过使用氢醌作为还原剂将 Ag^+离子选择性还原到 Au 纳米棒表面上，从而在室温下制备 Au@Ag 核-壳纳米结构[510]。已经报道了用于合成 Au@Pd 纳米立方体的修改的两步种子介导的生长方法[511]。在这里 Au 纳米颗粒的直径约 3 纳米被用作生长约 30 纳米纳米八面体核的种子(图 27)。通过在 CTAB 存在下用抗坏血酸还原八面体 Au 核心上的 H_2PdCl_4 已经产生了均匀的 Au@Pd 纳米立方体。Feng 等人[512]通过 Au 纳米棒种子介导的生长实现了 Au @ Pt 纳米结构的合成，其中 Pt 纳米点通过用抗坏血酸还原 K_2PtCl_4 而在 Au 纳米棒上进行修饰。已经合成了由具有连续 Au 壳层的磁芯组成的 NPs。该过程将疏水性氧化铁 NP 转化为水溶性 Au 包覆的双功能 NP [513]。张等人[514]报道了通过控制分子复合物与胶体纳米结构之间的软酸-碱配位反应，非晶生长的具有大晶格失配的杂化金@ CdS 核-壳纳米结构(图 28)。

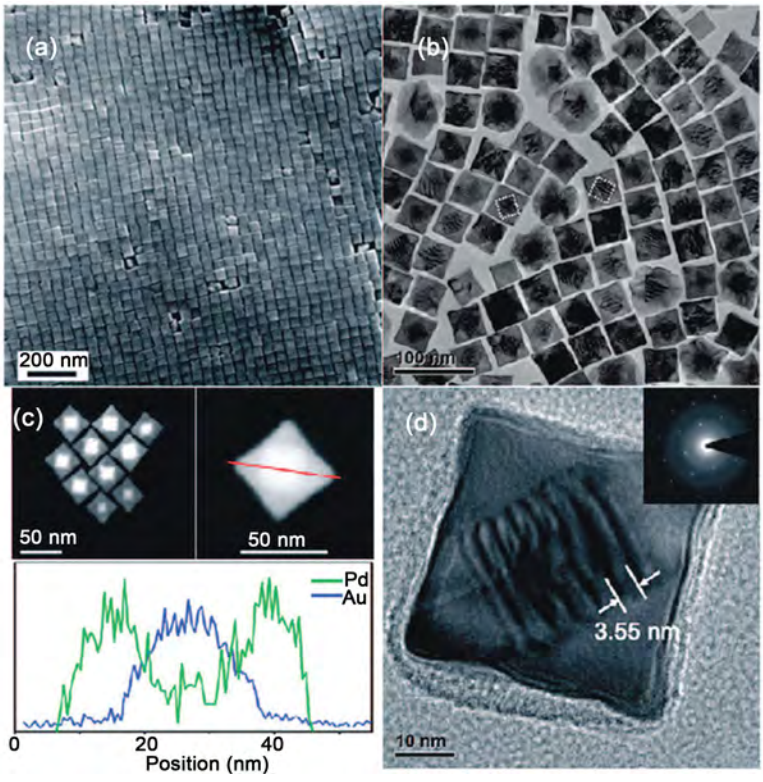


Figure 27. ((a), (b)) SEM and TEM images of the overall morphology of Au@Pd nanocubes self-assembled on the Si wafer and Cu grid, respectively.The dashed frames indicate the core area of particles. (c) STEM images of the octahedral Au seed within a cubic Pd shell and cross-sectional compositional line profiles of a Au@Pd nanocube along the diagonal (indicated by a red line). (d) TEM image of a Au@Pd nanocube at high magnification. The inset is the SAED pattern taken from individual nanocube. Fan *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 6949.©2008 American Chemical Society.

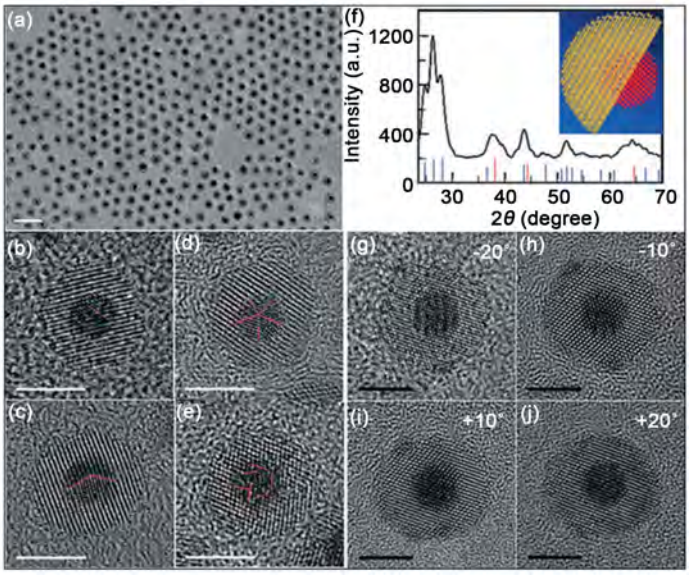


Figure 28. Au–CdS core–shell nanostructures with monocrystalline shell. (a) Typical TEM image showing uniform core–shell nanostructures. Scale bar, 20 nm. ((b) to (e)) High-resolution TEM images of core–shell nanostructures from (a). Whereas Au core NPs can manifest monocrystalline (b), single-fold twin (c), fivefold twin (d), and multiple-twin (e) lattice structures, all CdS shells are monocrystalline. The red lines highlight the lattice orientations within the Au core NPs. Scale bar, 5 nm. (f) XRD pattern of Au–CdS sample shown in (a). Bulk Au [red solid lines]and wurtzite CdS (blue solid lines) are also provided for reference andcomparison. (Inset) A ball-and-stick molecular model of Au–CdS, illustrating a cubic core and wurtzite shell. ((g) to (j)) Angle-dependent high resolution TEM characterization. The sample depicted has a larger shell thickness than the one in (a) to emphasize the extremely high-quality crystallinity of the shell. The CdS shell shows perfect monocrystalline features without detectable structural defects under a different viewing angle. Scale bar, 5 nm. Reprinted with permission from (j). Zhang,Y. Tang, K. Lee and M. Ouyang, Science, 2010, 327, 1634. ©2010 AAAS. http://www.sciencemag.org.

已经通过在 Pd 纳米片上 Pt 的非均相外延生长合成了具有六角形和三角形形状的 Pd-Pt 核-壳纳米片[515]。已经在一个步骤中使用 TOPO 作为低温下的软模板制备了平均直径为约 30 nm 的一维 Ni-Ni_3C 核-壳纳米球链[516]。温度响应性 γ-Fe_2O_3-核-金-壳 NPs 由智能二嵌段共聚物作为模板获得[517]。Rh @ Pt 核-壳，可以在 EG 溶剂中使用多元醇还原，使用 Pt 和 Rh 盐以及 PVP 作为稳定剂来制备 NP [518]。催化研究表明，Rh @ Pt 核壳纳米粒子优于合金和单金属混合物。$Ru_{core}Pt_{shell}$ 双金属纳米粒子可以通过在 TEG 中还原 Ru NPs 然后在 EG 溶液中加入 Pt^{2+}离子来制备[519]。通过利用有机金属前体氢化的不同动力学，制备了 Rh(烯丙基)$_3$ 和 Fe $[N(Si(CH_3)_3)_2]_2$ 核壳 Rh@ Fe NPs [520]。

用金属壳 ReO_3 @ Au，ReO_3@ Ag，通过还原 ReO_3 纳米颗粒上的金属盐以及 ReO_3@ SiO_2，ReO_3@ TiO_2，通过在 ReO_3-NPS 上水解有机金属前体，制备了基于金属 ReO_3-NPS 的核壳 NPS [521]。以 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 和 $NaClO_4$ 为电解质，在 H 端 Si(100)衬底上获得不同形状的 Cu-Cu_2O 核壳 NPS [522]。

Peng 等[523]报道了一系列核心直径范围为 2.3 至 3.9 nm，壳厚度可达 3 个单层的 CdSe-CdS 纳米粒子的合成。他们的结果表明，在激发态下，空穴局限于核心，电子在整个结构中离域。ZnSe-CdS

核壳纳米粒子是通过有机金属前体的传统热解合成的[524]。两步合成涉及制造 4.5~6 nm ZnSe 种子，随后沉积 CdS 壳。Lifshitz 及其合作者[525]报告了用乙酸铅(II)，TOPSe 和 TOPS 作为前体合成空气稳定的 PbSe-PbS 和 PbSe-$PbSe_xS_{1-x}$ 核壳纳米粒子，OA 作为稳定剂，二苯醚作为溶剂。

已经报道了没有前体注射的 InP-ZnS 核壳型 NPs 单步合成[526]。基于核和壳前体的不同反应性，试剂在室温下混合并随后加热至 250℃~300℃。Xie 等人[527]报道了通过将油酸镉，TOPTe，TOPSe 和溶解在 ODE 中的硫添加到 ZnTe 核心 NPs 的分散体中来合成 ZnTe-CdTe 核-壳纳米结构。

FePt-CdSe，NiPt-CdSe 和 Au-CdSe 的核-壳结构是从贵金属(合金)NPs，硬脂酸镉和 OAm，HDA 和 HDD 的混合物开始在 290~300℃下制备的，然后注入 Se 前体溶液，然后冷却至室温[528]。通过在 OA 和 OAm 存在下在高沸点溶剂中 Au 纳米颗粒(通过两相布氏法制备)表面上的 $Fe(acac)_3$ 分解来制备杂化 NP。辛基醚产生花生状颗粒，苄基醚和苯基醚产生核-壳颗粒，ODE 产生花生状和核-壳结构的混合物[529]。研究了 FePt、PbS 或 PbSe 的核壳结构和纳米球结构，并考察了胺的形态导向作用[530]。合成 Fe_3O_4 微球，并定期加入到硫代乙酰胺和 $Zn(Ac)_2$ 的混合物中，混合物用 40 kHz 超声波照射并保持温度在 45℃，得到 Fe_3O_4-MS (M = Zn，Cd，Hg，Pb，Co 和 Ni) [531]。

已经基于种子介导的生长合成了贵金属-金属氧化物哑铃形纳米粒子。金属氧化物通过羰基金属的热分解随后在空气中氧化而在预先合成的贵金属晶种上生长。与对应物相比，它们表现出对 CO 氧化的增强的催化活性[532]。具有各种形状和组成的异质结构的 Cu_2S-In_2S_3 可以是通过其中使用 $Cu_{1.94}S$ 作为用于 In_2S_3NP 的成核和生长的催化剂的高温前体注入方法获得[533]。

已经通过使用胶体二氧化铈作为通过柯肯达尔效应的化学前体和物理模板来制备 CeO_2-$Ce_{1-x}Zr_xO_2$ 纳米笼[534]。胶体种子生长策略用于合成双磁性混合纳米粒子由四球形亚铁磁性氧化铁组成，球形铁磁性钴簇的功能化引起了它们之间的交换耦合[535]。研究了固溶处理和高温煅烧相结合制备的核壳型 $C_OFe_2O_4$@钛酸钡纳米复合材料的多铁性和磁电性能[536]。

9. 结论

前面几节中的讨论应该清楚地表明过去几年在合成无机纳米粒子方面表现出的极大兴趣。尽管取得了这些进展，但我们仍需要完善方案来合成许多具有所需尺寸和形状的重要无机纳米颗粒。在这种情况下，有必要开发简单、不使用昂贵有毒化学品的方法。因此 NP 的绿色合成化学方法非常重要。我们相信，未来几年将继续努力制备不同尺寸和形状的各种无机材料的纳米粒子。无机纳米粒子的功

能化和化学操作在使用这些材料制备复合材料和有关应用中具有相当重要的意义。我们没有从这个角度处理这些方面，因为我们不得不将范围局限于合成。我们希望这篇文章能够为所有追求纳米粒子合成的人提供指导。

C. N. R. Rao obtained his PhD degree from Purdue University (1958) and DSc degree from the University of Mysore (1961). He is the National Research Professor and Linus Pauling Research Professor at the Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research and Honorary Professor at the Indian Institute of Science (both at Bangalore). His research interests are mainly in the chemistry of materials. He is a member of many of the science academies and an honorary fellow of RSC. He is the recipient of the Einstein Gold Medal of UNESCO, the Hughes and Royal Medals of the Royal Society, the August Wilhelm von Hofmann medal of the German Chemical Society, the Dan David Prize for materials research and the first India Science Prize.

H. S. S. Ramakrishna Matte obtained his BSc degree from Government College (Autonomous), Rajahmundry in 2006 and MS degree in chemical science in 2009 from the Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research. He is completing his PhD work related to synthesis, characterization and properties of graphene and its inorganic Analogues.

Rakesh Voggu received his MSc (Chemistry) degree from University of Hyderabad, India in 2005. He obtained his PhD degree in 2010 from Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research (JNCASR). He is presently working as a Research Associate at JNCASR and his work pertains to various aspects of nanocrystals and carbon nanostructures.

A. Govindaraj obtained his PhD degree from University of Mysore and is a Principal Scientific Officer at the Indian Institute of Science, and Honorary Associate Professor at the Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research. He works on different types of nanomaterials. He has authored more than 100 research papers and coauthored a book on nanotubes and nanowires with Prof. Rao.

附录二

Mostafa Baghbanzadeh, Luigi Carbone, P. Davide Cozzoli and C. Oliver Kappe 著; 马密霞, 韩谢, 胡文祥, 译. 微波辅助合成胶体无机纳米晶体[J]. 北京祥鹄网站. http://www.xianghukeji.com/news/17.html

原文：Baghbanzadeh M., Carbone L., Cozzoli P. D., *et al*. Microwave-Assisted Synthesis of Colloidal Inorganic Nanocrystals [J]. Angewandte Chemie (International ed. in English), 2011, 50(48): 11312-11359.

微波辅助合成胶状无机纳米晶体

Mostafa Baghbanzadeh[a], Luigi Carbone[b], P. Davide Cozzoli[b], C. Oliver Kappe[a] 著

马密霞 [1,2,3]，韩　谢 [1,3]，胡文祥 [1,3] 译

[a]Christian Doppler Laboratory for Microwave Chemistry and Instituteof Chemistry, Karl-Franzens University Graz Heinrichstrasse 28, 8010 Graz (Austria)
[b]National Nanotechnology Laboratory (NNL)—Institute Nanoscience—CNRVia per Arnesano, 73100 Lecce (Italy)

[1] 武汉工程大学，武汉
[2] 北京联合大学，北京
[3] 北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室，北京

摘要：胶态无机纳米晶体是一类很重要的先进的纳米材料，其理化性能灵活，可以在合成阶段通过控制其大小、形状和组成，来实现这种材料在光电学、能量转换及生产、催化和生物医学等多领域、多功能的技术应用。在纳米晶体的制备中，微波辐射作为一种非典型的能量来源已经越来越受到人们的欢迎(包括在高温条件下溶剂、配体及表面活性剂中的分子前体的处理，这些分子前体的处理过程既复杂又耗时)。快速微波加热能显著的降低整个过程的耗时，这也是该技术的主要优势之一。目前，快速微波加热，在有机化学中具有广泛应用。本文阐述了利用微波辅助方法合成胶状无机纳米晶体以及微波辅助方法在合成纳米材料中的重要作用。

关键词：胶体纳米晶体，高温化学，微波照射-尺寸，形状控制-热，非热微波效果

1. 引言

自从发现胶体无机纳米晶体(NCS)具有尺寸依赖的行为以来，湿法化学制备的纳米物质，从几种结晶粒子到几百甚至到几千个原子的结晶粒子，纳米物质的制备已经有了更迅速的发展[2] [3]；此类纳米材料在合成阶段中可以通过几何和合成技术方法进行高度控制，来实现多功能性的应用，也实现其技术价值的应用[1]-[20]。

导致纳米晶体(NCS)的独特性的两种主要原因：一是相当于原子总数的重要原子都集中在晶体表面，二是电荷载体的运动受限于一个很小的体积空间。由于这些原因，对于一个给定组成的材料，系统反应出的特点与形状和大小有关，NCS 表现出独特的物理化学性质，而区别与其他形状和大小的材料。例如，由于结构中自由表面能的作用，NCS 有着较低的熔点和稳定晶体相。在半导体中，超过一个临界阈值将会产生量子限域效应，在边缘产生带隙以及能级离散化，并产生大小可调的光电响应[2] [3]。在贵金属中，在 NCS 尺寸减小到低于电子平均自由程时，会导致在颗粒表面流动的传导电子集体震荡，转变成可见-近红外区具有强吸收的吸收光带[2] [4] [7]。通常，NCS 电子结构大小提供了一个调节相关电荷载体氧化还原电势的工具[2] [7]，同时在 NCS 表面的高能面和结构不规则表面(如边缘、角)主导产生了更高的催化活性[2] [8] [9] [10] [11]。最后，采用磁性材料制备的 NCS 表现为单畴磁铁，可以很容易的通过本地环境中的热扰动影响其磁化强度，这取决于颗粒的几何形状和各种表面效应[11] [12] [13] [14]。

通常当分子前体(金属-有机化合物和金属-配体络合物)在某些稳定的有机液态介质，如配体和表面活性剂，软模板(例如：胶束)或配位溶剂的存在下，加热到适当的温度时会产生胶体 NCS，这些有机溶剂也可以调节 NCS 的增长[11] [15]-[21]。从它们增长的混合物中萃取出来的 NCS，是可以被独立识别的自由粒子，它由单晶或多晶域组成，具有理想的化学性质和几何形状，从而决定它们的独特性质。根据衍生它们的合成路线，NCS 还可以承担一层紧密表面结合分子，赋予微粒溶解性和稳定性以及管理与环境之间的相互作用[11] [17] [18] [19] [20] [21]。从坚固性和适应性来看，胶体 NCS 技术的便利性超过了其它纳米材料，它可以有更多的功能化以及转移到分散的应用程序，而且不需要大量流失其天然特性，还可以从毫克级到克级进行制度化的编程制作所需要的特殊产物。截止到今天，通过控制 NCS 大小和形状[1] [2] [4] [5] [7]-[14] [18] [22]-[35]，不仅在纳米结构固体[2] [4] [5] [7] [8] [9] [10] [13] [14] [22] [23] [24]中展现了对新现象的模型系统研究方法[11] [17] [19] [20] [21]，而且还提供了人工材料[11] [25] [26] [27] [28]自下而上发展的构建模块，以及微型化装置[29] [30] [31]中的关键要素，还在创新平台上发现了磁光电子学[5] [11] [12] [13] [32] [33] [34]、生物医学[1] [2] [7] [8] [9] [10] [11] [19] [20]以及催化[1] [2] [7] [8] [9] [10] [11] [19] [20]作用中的革命性思想。

最近，为了应对多功能胶体纳米材料日益增长的需求，胶体纳米化学的研究向着实现多功能的复杂的异质结构 NCS 方向前进，通常被称为杂化纳米晶体(HNCS) [15] [16] [19] [20] [36]。这些都是可单独寻址的复合粒子，包含两种或两种以上的不同大小、形状的结构，通过粘结界面在同心或偏芯壳的接口架构成低聚状物质。由于 HNCS 结构的复杂性，它可以看成一个巧妙的平台，各种不同源的性

能可以和平共处、交换耦合，增加更多的功能，改进或者放大物理化学性质，甚至出现全新的性质，预计会在不同的应用领域中实现更先进的技术手段[15] [16] [19] [20] [36] [37] [38]。

湿法化学制备被认为是最有效、最通用的具有不同组成和复杂构建的适合 NCS 的方法。胶体的合成需要选择一系列特殊的实验条件，比如前体的种类，催化剂，模版，种子以及有机稳定剂，通过恰当的反应技术调节反应物的浓度比，保持合适的单独系统温度[11] [15] [16] [17] [19] [20] [21]。在详细的结构调查的机械论理论支持下，大量的研究表明：在 NCS 的形成中，可以通过复杂的热力学因素和动力学过程合理谨慎的调节参数，包括调节过饱和度、稳定相对多形体、同相/异相成核、反应物扩散、选择有机表面粘剂的种类、定向附着晶体以及差分晶体方向展开率。在这个理论基础上，通过有效的指导标准实现对大小、形状和组成的控制，人们已经被广泛的讨论过这些独立的研究[11] [15] [16] [17] [19] [20] [21] [36]。

然而，湿法化学制备的研究依然没有尽头，需要更加详细的反应方法，创新的实用工具，更完善的理论水平。迄今为止，大部分合成进展和机械论调查都主要考虑化学因子和实验过程对 NCS 合成的影响，同时应该还有纯粹物理条件扰动，外部电磁场因素[19] [20] [39]-[44]，超声波或电磁干涉[45] [46] [47]，例如紫外光/可见光或者微波辐射，还有反应容器的几何尺寸[48]-[59]，反应物的互相混合情况[50]-[64]，但是，合理利用这些因素控制合成 NCS 的方法应用稀少。

最近，才有能力利用微波辐射代替常规的对流加热提供控制合成 NCS 的热量，这已经被确认是一个很重要的前提[45] [46]，为了更好的调节 NCS 的形成和提高产品的质量和产量，微波辐射代替常规加热成为人们感兴趣的主题。目前在化学应用方面有专门利用微波辐射提供热量的反应容器的设计，能够精确的控制和在线测定反应温度和反应压力，即在大多数情况下，并不使用常规原理方法来实现加热。自从无机 NCS 的制备通常在高温下涉及复杂和耗时的处理路线，通过微波辐射快速加热前体溶液已经被证实是特别有价值的方法。除了上述的优点之外，文献报道，在某些情况下，微波辐射时，中间体或纳米晶体本生的电磁场会特异性相互作用，这种情况在 NCS 的形成中非常重要。电磁作用下的特定相互作用的前驱体、中间体或自身在形成 NCS 时，在其中发挥关键作用的是 MW 条件。

在这篇综述中，我们讨论了湿化学方法合成 NCS 和 HNCS，并且重点关注那些利用微波辐射提供热量的方式。我们将讨论这一快速发展领域的最新进展，着重讨论并总结使用微波介质加热合成 NCS 的优势，以及微波对 NCS 和 HNCS 的合成和品质特征的关键性因素。

2. 微波辅助合成纳米晶体：一般概念

2.1. 微波化学：基本原理

在过去二十年中，由于微波加热在有机合成、高分子化学、材料科学、纳米技术、生化过程[65] [66]等这些领域的成功应用，使用 MW 能量来加热化学反应已备受关注。在许多情况下，采用非经典的能源——微波介质加热，与常规加热方法相比，能够节省时间，增加产品产量，并提高产品纯度或材料特性[65] [66]。

直到最近，在实验室中仍然使用油浴或加热板加热化学转化反应，在很多实例中，应用回流装置，反应的最高温度通常由溶剂的沸点来决定。这种传统的加热方式相当缓慢且效率低，因为它将能量传递给反应混合物的方式取决于各种化合物或材料的对流和热导率，并经常导致反应容器的温度高于反应溶液的温度。与此相反，微波辐射通过对反应混合物中的分子进行直接耦合，实现了高效的内部“核心”体积加热(即温度在整个液体中均匀升高) [65] [66]。

微波辐射主要通过两种机制触发加热，即偶极极化和离子导电。同时反应混合物中的偶极子(例如，极性溶剂分子或试剂)都参与了偶极极化效应，样品中的带电粒子(一般为离子)导致离子传导。当微波频率开始辐射时，样品中的偶极子将在所施加电场的方向上排列。当电场震荡时，分子偶极子试图沿着交替的电场线重新调整自己，在这个过程中，通过分子摩擦和介电损耗(介电加热)，能量以热量的形式散失[67]。在施加的场的频率下，由该方法产生的热量与偶极子本身的能力直接相关。如果偶极子没有足够的时间调整(高频辐射)或快速适应(低频辐射)所施加的场，则不会产生加热。在所有的系统中，2.45 GHz 属于高频和低频两种极端之间，并且给予偶极子足够的时间在场中排列，但不会使它们精确的跟随场变化[68] [69]。

通常，在离子传导过程中，样品中溶解的带电粒子(一般为离子)在来回震荡的微波场影响下，它们会与相邻的分子或原子碰撞。这些碰撞引起激烈运动，然后产生热量，这些离子传导途径会比偶极子旋转提供更强的热量。当离子液体在微波场中加热时，这些效果会更加明显。

在给定频率和温度的条件下，特定材料或溶剂中的 mw 能量转热率是由所谓的损耗因素($\tan\delta$)决定。损耗系数 $\tan\delta = \varepsilon''/\varepsilon'$，其中 ε''是介电损耗，指电磁辐射转化为热量的效率，ε'是介电常数，用来说明分子在电场中的极化程度[67] [68]。一般来说，在标准工作频率(2.45 GHz)微波反应中，需要损耗系数比较大的反应介质才能为有效的加热[66] [67] [68]。总体而言，微波化学中使用的溶剂介质按照损

耗系数可被分为三种：高损耗系数介质(tanδ > 0.5)，中损耗系数介质(0.1 < tanδ < 0.5)，低损耗系数介质(tanδ < 0.1；图 1) [69]。为了用于 NCS 合成，人们基本使用覆盖整个微波吸收谱的溶剂，从强吸收溶剂(例如离子液体，乙二醇)到中度吸收溶剂(例如水，N-甲基吡咯烷酮，苯甲醇)，再到几乎不吸收溶剂(例如，非极性烷烃和烯烃)。极性添加剂，例如离子液体或者由强微波吸收物质做成的加热元件，可以被特意用来增加低吸收溶剂的吸收水平[70]。(表 1)

Table 1. Loss tangent (tand) values for different solvents. [a]

Solvent	tanδ	Solvent	tanδ
ethylene glycol	1.350	DMF	0.161
Ethanol	0.941	1,2-dichloroethane	0.127
DMSO	0.825	Water	0.123
2-propanol	0.799	Chlorobenzene	0.101
formic acid	0.722	Acetonitrile	0.062
Methanol	0.659	Acetone	0.054
1,2-dichlorobenzene	0.280	Tetrahydrofuran	0.047
NMP	0.275	Dichloromethane	0.042
[bmim]PF_6[b]	0.185	Toluene	0.040
acetic acid	0.174	Hexane	0.020

[a] Data recorded at 2.45 GHz and 208 8C. [b] [bmim][P 6] = 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate. NMP = N-methyl-2-pyrroli-done. Data from Ref. [71].

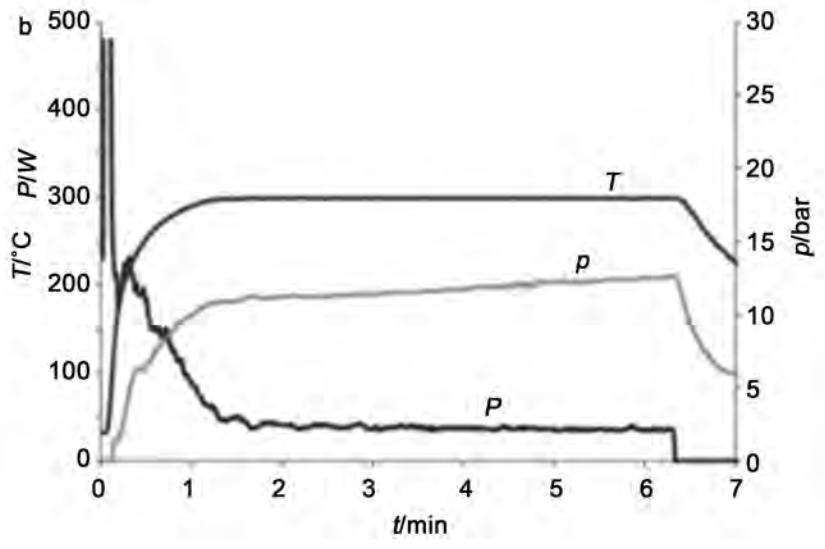


Figure 1. (a) Photograph of a single-mode microwave reactor (Mono-wave 300, Anton Paar GmbH, Austria) capable to operate at up to 850 W magnetron power and equipped with a dual internal/external temperature monitoring system; (b) Temperature (T), pressure (p), and power (P) profiles recorded for a 3 mL sample of ethylene glycol MW-heated under sealed-vessel conditions to 3008˚C in the Monowave 300 reactor. For the sake of clarity only the internal fiber-optic probetemperature profile is shown and the y-axis has been cut at 500 W.

值得注意的是：大多数溶剂(和一般其他材料)的介电特性都是关于温度变化的函数。例如，乙醇在室温下是一个很强的微波吸收溶剂，此时 tanδ = 0.941，100℃时，tanδ = 0.270，200℃时，tanδ = 0.080 [71]。其原因是，大多数有机溶剂，例如乙醇，主要由偶极极化机制加热，然而在 2.5 GHz 时，随着温度的升高，溶剂粘度降低导致分子摩擦降低，它吸收微波辐射的能力也降低。与此相反，离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐([BMIM] [PF 6])由离子导电机制加热，因此其吸收微波能力随着温度升高而增加[67]。[BMIM] [PF 6]的 tanδ 值，20℃时，tanδ = 0.185，温度 100℃时，tanδ = 1.804，温度 200℃时，tanδ = 3.592 [71]。因此，离子液体在较高温度下是极端微波吸收剂，这样通过微波加热很难精确测量温度和控制反应[72]。

除了微波辐射电场分量对上述材料的影响，当磁性材料受微波辐射时，磁场对其影响也应该考虑在内[73]。在这种情况下，相对应的项是磁导率 μ'，磁损耗因子 μ"，其中 μ"表示在交变磁场的影响下，从松弛到共振过程所产生的磁损耗。虽然磁场与有机化学/高分子化学不相干，但是磁场组成还是对微波辅助合成 NCS 有着很重要的影响，其中磁性材料的涉及情况在第三节会介绍。

对于无机全固态材料来说，情况相当复杂。微波耦合材料和随之散出的能量的机制是有很大区别的，而且很难明确定义，尽管它们显示出某些参数的依赖关系，例如样品类型和微观结构，频率和温度。对于非磁材料，两个主要损失机制是偶极损耗和传导损耗，偶极损耗多在介电绝缘体中，而传导损耗多在金属及高导电材料中[68] [73] [74] [75]。例如，在电磁场中，微波辐射可以有效的加热大多数金属和粉末形式的金属氧化物。微波辐射激活这些优良导体或者半导体材料表面的电子流动，也就是通过欧姆定律加热材料[73]。在实验室条件下，可能会发生某些微米尺寸的金属粉末悬浮在溶剂中的现象[68]，这些现象依赖于颗粒的大小和形态[74] [75]。磁性材料由于滞后性、域壁共振和电子自旋共振机制，也会表现出额外的传导损耗。虽然各种类型的纳米晶体和固态纳米复合系统的微波吸收能力已经被越来越详细的勘察，但是只有少部分关于微波驱动加热液相中金属或金属氧化物的实验数据被报道出来(参见第 3 和第 4) [76]。

在实验室规模(小于 20 ml 体积)中，不需要有效搅动[77]确保明显的温度梯度就可快速加热核心体积，通过内部探针可以监测和控制反应[72] [77]。在密闭体积化学反应中，可以很明显的观察到快速加热和一些极端温度：基于阿伦尼乌斯定律 $k = A\exp(-E_a/RT)$，在溶剂回流中反应需要几个小时，而在高压微波辐射密闭容器中，可能只需几分钟甚至几秒钟就能使反应达到完全[67] [78]。在许多不同的化学反应领域中，包括纳米材料的生产，这种非传统加热功能在日益普及[65] [66]。

从早期的微波合成开始，和那些在油浴反应中实现的加快反应速率以及改变产品分布功能相比，微波影响了所谓的“具体”理论[79]。历史性的来说，相同温度下，在微波条件下进行合成的结果和常规加热方法所得到的结果有明显的区别。从现有的文献来看，大多数科学家都认为，大部分情况下，观察到的速度提升都应该缘于纯粹的热/动力学效应，在微波场中，吸收辐射的材料可快速达到很高的反应温度[65] [66] [80] [81]。

除了上述的热/动力学效应，还必须考虑由于微波电介质加热机制的独特性而引起分子力的影响。这些作用应该被成为“特定微波效应”，本质上是热效应，但这种热效应通过常规加热方法不能重复或达到的[68] [80]。这些包括：常压下溶剂的“过热”效应；在极性较小的介质中，强微波吸收多相催化剂或反应物的选择性加热[80]；反向温度梯度导致的壁消除效应[82]。需要强调的是，虽然很难实验性的确定准确的反应温度，但是这类反应中速率增减仍然是热效应的结果。与此相反，有些研究者仍然认为有“非热微波效应”的可能性。这些效应被归类为既不是纯粹的热运动，也不是特定的微波效应[68] [80]。本质上，非热效应都应该在反应介质中，由特定分子在电场中直接相互作用导致，而不需要与宏观温度效应相关。有人认为，电场的存在影响偶极分子的方向，因此，会导致阿伦尼乌斯定律中指前因子 A 或活化能 E 的变化[79]。此外，当极化反应机制考虑在内时，有类似的效果，极性从基态沿着反应坐标过渡上升，反应活化能降低导致反应增强[79]。截至今天，微波的影响仍在争议。不能宣称微波辐射化学反应造成独特结果，是否是对实验证据的误解，因为实验中主要是通过对温度的测量，而不是真正的复制出微波效应[72] [77] [78] [79] [83]。在纳米晶体的形成中，涉及相关微波效应的理论将会在第 4 节讨论。

2.2. 胶状纳米晶体合成中的微波加热

在一个典型的胶体制备过程中，在包含特定有机官能团的溶剂(调节元素溶剂，配位体或表面活性剂)或添加剂(受大气和选定温度以及压力条件控制)中，适合的分子前体(例如有机金属化合物，金属盐，金属配体复合物)被诱导反应或者分解形成纳米晶格。一旦合成开始后，会产生通常被称为“单体”的高活性中间产物，当“单体”超过临界饱和阈值时就会诱发产生纳米晶体成核，然后持续扩大现象。

在液体介质中，维持成核和生长过程中平衡的能力，由基于 NCS 形成时的特定结构、组成、几何特征等相关性质决定。为了实现这个目标，通过适当的配位溶剂、配位体或表面活性剂等提供反应所需的必需成分，这些溶剂能充当反应调节剂[11] [17] [18]和胶体稳定剂[15] [16] [19] [21]。这些分子

可在合成过程中发挥重要的作用，例如，作为反应物本身参与化学反应，与不断生成的单体络合，形成可以控制纳米晶体增长的动态软模板，或通过直接结合，到纳米晶体表面控制凝聚的稳定性。

按照实验装置 NCS 合成的主要类型大致的分为两大类。

第一类是在环境压力下的合成。由三口圆底玻璃烧瓶，通过回流冷凝器到常规的真空线路。该烧瓶配有机械或磁力搅拌棒，控制压力，通过对流加热系统加热到 50~380℃，比如油浴，直接通过热量交换的方法加热。利用液体探头直接浸入反应混合物测定混合物温度，再进行调整，通过这种反馈系统可以精确控制温度到±5℃。这种设置非常通用，它能够在没有明显干扰反应的情况下，对合成过程中不断增长的 NC 混合物进行实时监控。

从替代性角度说，该烧瓶可以在微波炉中加热，其中，可能难实现远程温度控制及溶液搅拌。这种设置只有在反应不需要苛刻或者精确的热状态下，以及在空气中反应的条件下，才是可行的。通常还需要暂时中断微波辐射允许反应物部分提取来监测反应，这一点也是受限制的。在一般情况下，专为开放式容器设计的微波炉或者专用微波反应器，相对于现有的经典方法，除了更快的加热反应混合物到期望温度，其它方面优势较小。

第二类合成涉及到高压反应。这些反应将在密闭容器中进行，例如既可在烤箱，也可在由内部电阻进行加热的不锈钢高压釜(带内特氟隆衬里)中进行，温度可以达到 250~300℃，压力可以达到 100~350 个大气压，但是实时监控反应仍然很难达到。

根据以上技术方面的特点可以很清楚的发现，到目前为止，多数微波辐射实验都仅限于单步合成，所有的试剂都存在于反应物中，通过加热到目标温度进行合成。相比经典“热喷射”技术，用于输送前体分离成核阶段和生长阶段，或者按照顺序加入反应物至增长的 NC 之中来改变其粒径分布或推动各项异性发展，微波辐射实验尚未达到这种阶段。因此，微波辅助和常规对流加热之间都不是能够简单的做比较，尤其是当不需要适当搅拌，不需要精确的调节温度或者测定温度，以及不需要连续监测 NC 的生长进化时。

许多早期的探索性微波辅助实验，包括 NCS 合成，已经在国内的微波烤箱内进行过，最近的趋势是专门为单模合成设计所需要的单模密封微波仪器。这些仪器具有内置式磁力搅拌器，在内部光纤探针或者外部红外传感器的帮助下，直接控制反应混合物的温度，并且通过软件调节微波功率的输出来控制线上压力/温度。举例如图 1 [68]。

如今，已经出现许多种不同功能的微波反应器，目前公布的多数微波反应器都涉及纳米材料，依赖于所谓的单模密闭微波反应器。密闭微波容器在大气压下可以很快的将混合物加热到很高温度，此温度远高于沸点。在现代仪器中，在常规基础上可以在 30 个大气压中达到 300℃ (图 1(b)) [72] [81]。此外，在加热循环结束时，高效率的气体喷射可使之在几分钟之内冷却至环境温度。微波辐射连续流动/微反应器装置，可以代替批量微波处理，最近也应用于 NCS 的合成[84] [85] [86] [87]。

2.3. 微波辐射下 NCS 形成机理

2.3.1. 大小控制

机理研究和理论模型已经表明，如果晶体成核现象可以很迅速的解除溶液过饱和状态，并且在形成初期，后续的生长在需要的地方，受到高的且几乎恒定的扩散通量的限制，就可以控制一个离散的胶体 NCS 尺寸和大小变化，达到令人满意的结果。只要溶液的化学势超过微小粒子热力学稳定性的最小阈值，那么所有 NC 的尺寸将会逐渐增大，随着时间的推移，整体尺寸分布取决于残余单体浓度的变化。最终，Ostwald 熟化在较长的反应时间内进行，从而导致 NCS 小于“临界尺寸”的溶解，提供额外的单体以维持更大 NCS 的生长[20] [21] [88]。由于微波辅助合成大部分基于一锅、单步条件，在成核和扩大之间缺乏相对粗大化程度的单体，最终将前体引入反应环境来决定 NCS 的尺寸大小[20] [21] [88]。这些动力学都在图 2 中阐述。所生成核簇的浓度越高，所提供的单体浓度越小，这样导致 NCS 增长到相对较小的尺寸。如果一个缓慢的、有限的成核活动产生一个低浓度的晶体胚胎，这将会导致情况扭转，会演变成更大的 NCS。

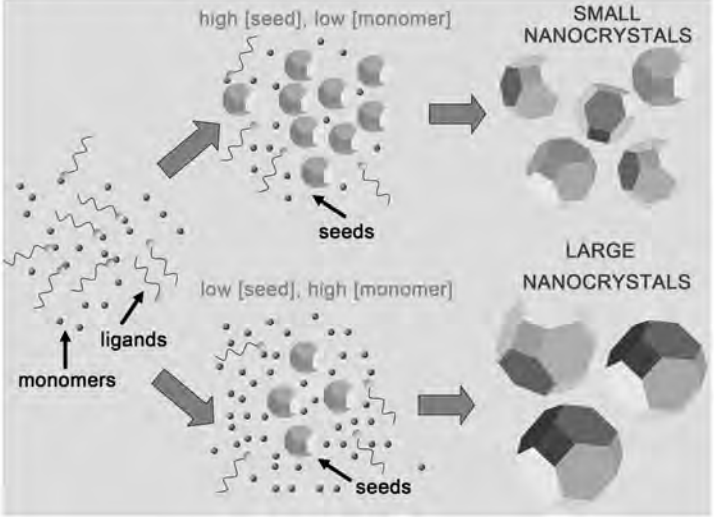


Figure 2. Schematic representation of the most common mechanism of size control realized in MW-assisted colloidal nanocrystal synthesis (in the absence of Ostwald ripening or aggregation phenomena) by one-pot, single-step reaction schemes.

成核过程和生长过程对单体浓度和温度有不同的依赖性，通过适当控制反应物输送(例如，通过所谓的“热注水”技术[19] [20] [21] [63] [88]，通过系统特定的反应(例如，一个“延迟”的成核现象[88] [89]，或者通过利用消化成熟机制，都可以维持它们的相对平衡[19] [21] [90]。

由于当前微波设备的限制，采用“升温”的方法使所有的试剂和前体在环境温度下混合，然后逐渐加热至目标温度，这种技术几乎完全用于微波辅助合成(请注意，比起那些传统传导加热系统，微波辐射加热更快，参见图 1(b))。这种“升温”方法在这种胶体环境中，可以非常有效的达到临界过饱和阈值[88] [89]。当单体是中间体时，相对稳定的表面活性剂(或配体)-前体复合物会缓慢反应或分解，然后逐渐积累。延时成核爆裂和自我催化快速增长过程的结合可以导致成核和生长阶段时间分离，随后是大小变化。然而，这些重要的先决条件，只有在较少的反应系统才能实现。

具有明显大小差异的越来越大的 NCS，可以根据合成预期选定的 NCS 尺寸的种子生长步骤，通过先前独立的步骤来合成，并且在前体组成的环境中适当校准[20] [88]。该播种方法录制了经典核理论的一个基本原则：先前存在的 NC 种子生长所需的激活能量比起诱导新粒子的胚胎从头成核所需的能量要低得多[20]。换句话说，当单体浓度已耗尽到足够低的水平，digestive ripening 过程就会选择性的发生在最小的溶解度时，在最不稳定的纳米颗粒上开始[19] [21] [90]。上述机制的几种情况可以在微波辅助合成 NCS 部分(参见第 3 节)。

2.3.2. 形状控制

在低对称晶格结晶中，通常有一个先决条件促进纳米晶体形状形成偏差，几种情况可能会中断晶体各向同性生长，导致形成各种各向异性形态不同的纳米晶体，例如纳米棒、线材、子弹、小盘、椭球体、戒指状等，往往处于远离平衡态的生长条件[19] [20] [21] [91]。最常见的是利用下列一个或多个途径进行微波辅助合成，得到的胶体接近成型的 NCS，如图 3 所示：

1) 生长在微胶粒：由内部胶束化学反应进行一定程度的大小和形状调控，因为它能从球体演变成棒状或圆柱状以及平面双层的聚集体，这都取决于它们的形成条件[19] [20] [21] [91] [92]。集群成核和生长发生在进行快速液体含量交换的表面活性稳定的胶束池中，其中前体已经先溶解于池中(图 3(a))。NCS 在这种纳米级的环境中，采用类似模版本身的形态不断生长进化[20] [91]。

2) 取向生长：这种机制涉及初始的含有几乎各向同性的 NCS 溶液，然后沿着明确的晶体方向进行融合，以便消除不稳定集，因此降低了表面能(图 3(b)) [19] [20] [21]。当初始的 NCS 被有机配体微

弱的钝化时，这些融合的途径是有效的，偶极诱导颗粒间的引力和表面化学反应在温和条件下可以增强和促进自发单向的 NCS 附着[19] [20] [91]。

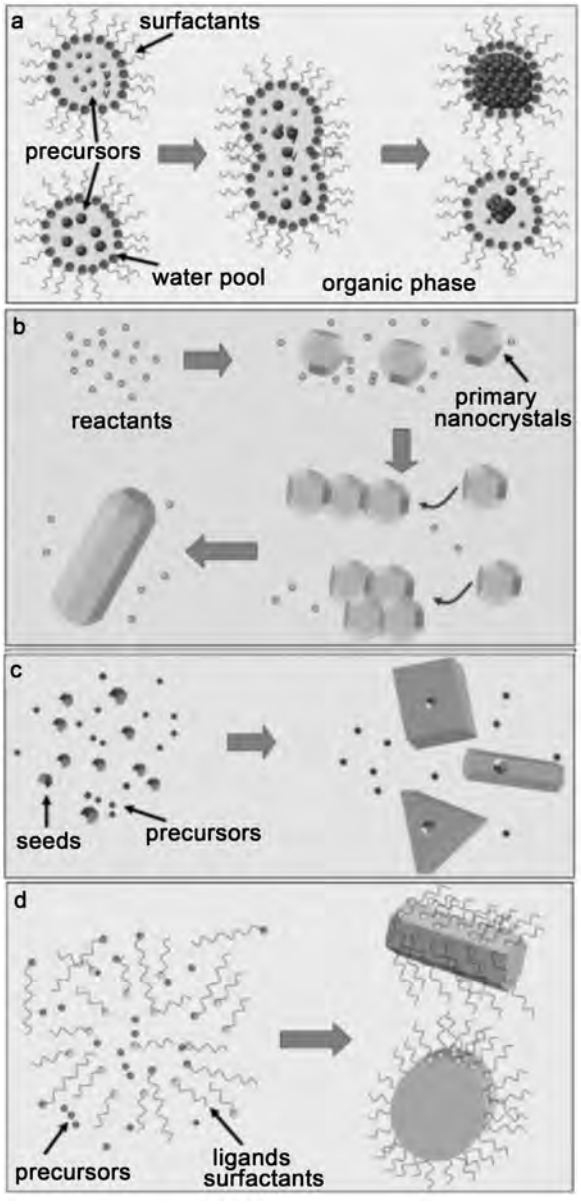


Figure 3. The most common mechanisms underlying the formation of shape-controlled single-material nanocrystals in MW-assisted colloidal synthesis: (a) growth confined in micelles; (b) crystal-oriented attach-ment; (c) seed-catalyzed growth; (d) evolution by facet-preferential ligand/surfactant adhesion.

3) 种子催化增长：一种由种子介导反应使各向异性增长的方法[19] [20] [21] [91]。在这种方法中，相当微小尺寸的欲成型 NCS 被称为“种子”，与适当的配位剂和前体分子进行混合，适用于产生相同或者不同的材料。种子用于催化目标化合物形成的有效底物，从而在其表面选择性的启动。这是因为，经典成核理论(CNT)，对于异质成核和次要物质生长到预先存在的凝聚相，所需要克服的能量，

要比通过均相成核触发单独的晶体核(胚)所需要的能量低得多[20]。种子能为 NC 成核提供优先权力，否则的话，催化底物演化出来的对称球状生长很容易就被打断。该机制可以刺激纳米晶体演化为易于变化的形状，而不用考虑其固有晶体结构的限制。在快速添加单体和封端剂，以及选择性吸附的合并操作下，这样的过程可以加速纳米棒、纳米线、小盘和支纳米结构的发展[20] [91]。

4) 通过稳定的分子表面粘附辅助整形：对于许多材料，表面活性剂，聚合物，配位体或配位溶剂等，能够与生长的 NCS 表面进行不同强度的吸附，从而诱导后者沿着最快的结晶方向优先发展[20] [91] (图 3(d))。一般来说，形态进化是一个动力学控制的过程，当系统被高通量的单体和较大的浓度梯度推进时，此过程会远离热力学平衡[19] [20]。这样的条件下，通常由于有机封端剂的保护效率较低或者更本质上的化学反应，会突出最不稳定小表面的生长速率。此外高空间非均匀单体通量扩散限制可以诱发额外的不稳定性的增长，可能在更早的合成阶段在 NCS 表面推动晶体更快的形成高能量边角[11] [19] [20] [21]。在溶剂热法中，使用“模版溶剂”，该溶剂离子前体，沿着初始产生的 NC 的一些优选结晶方向，局部复合组织起来，从而促进 NC 的各向异性生长。另一方面，在低浓度的单体和较高的温度下，可能会接近热力学生长条件，NCS 可能最终采用最小表面能的各项同性的形状[19] [20] [21]。

当 NCS 在低对称结构时，表面活性剂-粘附生长机制会显然产生对称相材料的 NCS，而这会导致更加明显的各向异性形状，例如光盘状、棒状、线状和单结晶或多结晶的枝蔓状支链[19] [20] [21]。

2.3.3. 拓扑结构控制：多材质混合纳米晶

最近，胶体合成技术的发展在第 2.3.1 节和第 2.3.2 中做简单的描述，并且这种技术还会用来制造更精细的多组分混合纳米晶体(HCNS)。纳米异质结构分别由不同材料的清晰可辨结晶部分组成，通常直接键合构成复杂的核-壳或杂聚物机构[15] [16] [19] [36]。最广泛的合成 HNCS 的方法依赖于各种种子成长修订计划，代表类似经典气相异质垒晶的液相技术。这些方法类似于在种子催化生长过程中用于制备各向异性形状的单一材料 NCS 的方法。在这个方案中，该结构将连续组成目标 HNCS，从相对大型 NC 种子定制决定大小和形状的参数来启动编程序列，沿着选择性异相成核或诱导晶体聚结通路。最终异质拓扑结构的表面界面能量的平衡取决于不同的动力学过程和热力学环境复杂的相互作用，例如材料的混溶性，原子扩散，有关种子的特定晶面的化学反应性，以及在异质结区域的晶格相互作用[36]。迄今为止，在 HNCS 合成中利用微波辐射技术，已经有了少量报道，在任一金属或非金属氧化物的结合下形成双组分核壳结构的例子。

这种核-壳系统的特征通常是由相同紧密结构的材料构成，这有利于外壳的良好外延沉积和结构效应的随之愈合以及有利于原始的悬空键。图 4 概述了两种在微波辅助合成中合成核-壳 HNCS 的制备方案：1) 两步合成，发生在预制的 NC 种子“内核”中的辅助材料层的沉积，以及在不同环境中一个独立的合成制备。2) 一锅法，在相同液体培养基中，由不同的化学反应，从稳定剂以及前体的混合物中开始进行反应(图 4(b))，在不同时间和温度分别形成芯和壳。

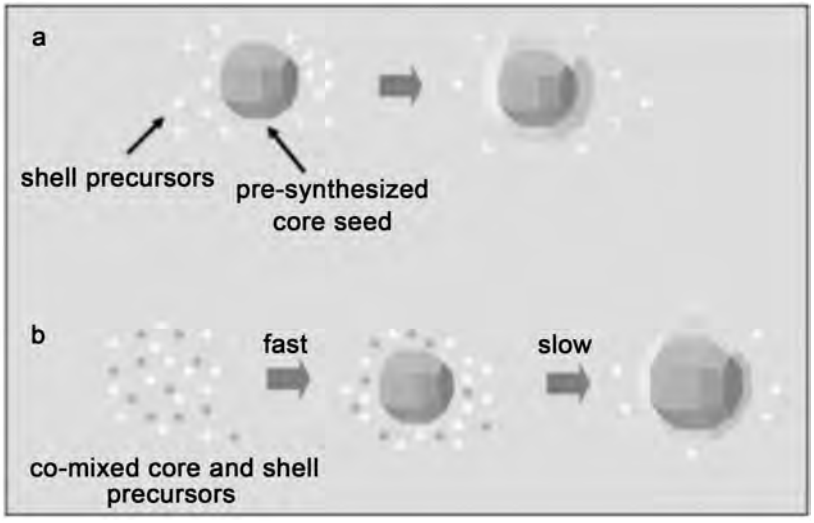


Figure 4. The most common mechanisms underlying the formation of bi-material heterostructured core–shell nanocrystals in MW-assisted colloidal synthesis: (a) direct heterogeneous nucleation and growth of the shell material onto preformed nanocrystal seeds; (b) temporally separated core and shell formation in one-pot reaction systems.

3. 微波辅助合成纳米晶体的例子

3.1. 金属

铸币和磁性过渡金属纳米晶体是无机纳米固体中最吸引人的一种，它们表现出各种各样与结构相关的化学、光学、电学和磁的特性，这使它们成为催化、成像、传感和开发先进光谱技术中的关键构成材料[7] [93] [94] [95]，微波辅助湿化学方法合成金属纳米晶体就是一个例子[96]。至于涉及反应选择，产品质量以及节能，微波辐射作为热源已经证实或间接被认为具有独特的作用和优势，例如在密闭高压容器中快速加热，实现高于其溶剂沸点或者纳米结构的“过热”，这些“热点”被较大的介电损耗常数表面活性剂覆盖着，是预先存在的粒子液体/固体界面的高反应性区域[97] [98]。在以下章节中，通过该领域中最重要的报告将描述微波辐射下的主要金属 NCS 的合成。表 2 将总结相关反应的参数，形成机理和 NCS 产品的质量特征(尺寸，形状，尺寸/形状的差异)。在图 5 和图 6 中可以找到选定的透射电子显微镜(TEM)和高分辨率 TEM 的例子。(表 2)

Table 2. Synthesis of metal NCs under MW dielectric heating. The Table lists the main experimental conditions, size-morphological features of the resulting nanostructures, mechanistic pathways involved, and growth-governing factors. [a]

Metal	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Formation Mechanism	Relevant NC features (morphology size, size variance)	Reaction time, temperature pressure	Ref.
Ag	$CH_3(CH_2)nCO_2Ag$	alcohol-driven Ag^+ reduction	$CH_3(CH_2)_2OH$ None	1) ligand-controlled nucleation 2) T-dependent growth	spheres 4.9 - 7.4 nm σ = 9% - 12%	2 - 5 min 140˚C - 155˚C 1 atm	[107]
Ag Au Pt	$AgNO_3$ $H[AuCl_4]$ $H_2[PtCl_6]$	alcohol-driven $Ag^+/Ag^+/Au^{3+}/Pt^{4+}$ reduction	tBuOH, iPrOH, $CH_3(CH_2)_nOH$ PVA	1) ligand-controlled nucleation; 2) size enlargement by seeding steps	shapers 6 - 30 nm σ = 9% - 20%	<1 min 65˚C - 82˚C 1 atm	[105] [106] [108]
Ag	$AgNO_3$	EG-driven Ag^+ reduction	EG PVP $H_2[PtCl_6]$	1) Pt seeded nucleation 2) polymer-assisted shape evolution	rods/wires: 40 - 60 nm × 0.1 - 3 μm Cubes: 40 - 50 nm σ = 10% - 30% (contaminating shapes)	2 - 8 min 19˚C 1 atm	[109] [110]
Ag	$AgNO_3$	Na_3Cit-driven Ag^+ reduction	H_2O Na_3Cit Au seeds	1) Au-seeded growth 2) ligand-assisted shape evolution	nanorods 10 - 20 nm/ 50 - 200 nm polydisperse	10 min 100˚C 1 atm	[100] [102]
Ag	$AgNO_3$	Na_3Cit (FA; PVP) driven Ag^+ reduction	H_2O Na_3Cit/FA, PVP	ligand-assisted growth	spheres prisms 10 - 130/ 200 - 380 nm polydisperse	1 - 75 min 1008C 1 atm	[99] [101]
Ag	$AgNO_3$	EG-driven Ag^+ reduction	EG PVP	polymer-assisted growth	irregular clusters 0.1 - 1.8 mm polydisperse	0.5 - 4 h 100˚C - 200˚C 1 atm	[111] [112]
Ag	$AgNO_3$	EtOH-driven Ag^+ reduction	EtOH PVP	polymer-assisted growth	spheres 10 nm polydisperse	5 s - 60 min >60 - 88˚C >1 atm	[113] [114]
Ag Au	$AgClO_4$ $AgNO_3$ $H[AuCl_4]$	DMF/PVP-driven Ag^+/Au^{3+} reduction	DMF, Pyr, NMP PVP, b-CD NaOH or HCl	polymer-assisted growth	spheres 3 - 7 nm (20 - 30 nm, <3%) s = 25% - 30%	10 s - 5 min (10 s pulses) 156˚C 1 atm	[116] [118] [119]
Ag	Ag_2O	dithiol-induced Ag_2O reduction	1,2-ethanedithiol None	ligand-assisted anisotropic growth	nanorods/ nanowires 40 - 120 nm; 1 - 8 mm polydisperse	10 min 80˚C - 140˚C 1 atm	[148]
Ag	$AgNO_3$	EG-driven Ag^+ reduction	EG NaCl/PVP/O_2	1) polymer-assisted dissolu-tion/deposition anisotropic growth 2) selective dielectric superheating	nanowires 40 - 50 nm; 4 - 12 mm s = 5% - 10% (diameter)	3.5 min 170˚C 1 atm	[98]

Ag Fe Co Ni Pd Cu Ru Ir Rh FePt	$AgNO_3$ $Fe(acac)_3$ $Co(CH_3CO_2)_2$ $Ni(CH_3CO_2)_2$ $PdCl_2$ $CuSO_4$ $RuCl_3$ $H_2[IrCl_6]$ $RhCl_3$ $Fe(CH_3COO)_2$ $PtCl_2$	EG-driven metalion reduction	EG PVP PVP/DDA/ TOP/OA PVP/NaH_2PO_4 NaOH	polyol-, polymer- and/or surfactant-assisted growth	faceted spheres irregular polyhedrons, rods, platelets 1 - 80 nm polydisperse	20 s - 20 min (or MW cycles) 100˚C - 200˚C >1 atm	[56] [86] [105] [126]-[134]
Ag	$AgNO_3$	EG-driven Ag^+ reduction	EG/toluene DDT	1) growth confined at liquid/liquid interfaces 2) ligand-assisted growth	spheres or cubes 10 nm s = 5%	3 h 160˚C -170˚C >1 atm	[120]
Ag Pd Pt Au	$AgNO_3$ $Na_2[PdCl_4]/PdCl_2$ $Na_2[PtCl_6]/PtCl_4$ $H[AuCl_4]$	GSH-/ sugardriven $Ag^+/Pd^{2+}/$ Pt^{4+}/Au^{3+} reduction	H_2O GSH or sugars	ligand-assisted growth	spheres: 5 - 10 nm prisms/plates 1 - 4 mm polydisperse	30 s - 5 min 34˚C - 60˚C 1 atm	[138] [140]
Ag	$AgNO_3$	CMC-driven Ag^+ reduction	H_2O NH_3 CMC	ligand-assisted growth	spheres > 5 nm s = 10% - 20%	1 - 5 min reflux	[139]
Ag Au Pt Pd Cu Ni RuRh alloys	$Ag(CH_3CO_2)_2$ $H[AuCl_4]$ $PtCl_4$ $Pd(acac)_2$ $Cu(acac)_2$ $Ni(HCO_2)_2$ $RuCl_3$ $Rh(CH_3CO_2)_3$	DMF-/OLAM-/ dioleamide-driven metal-ion reduction	none DMF, H_2O OLAM/OLAC	surfactant-assisted growth	spheres, cubes, polyhedrons 5 - 100 nm s = 5% - 10%	1 - 35 MW cycles (30 s on/5 s off) <150˚C 1 atm	[136] [137]
Ni	$Ni(CH_3CO_2)_2$	EG-driven Ni^{2+} reduction	EG $H_2[PtCl_6]$, PVP, DDA	1) Pt-seeded nucleation and growth of Ni 2) ligand-controlled growth	irregular poly-hedrons 40 - 100 nm polydisperse	45 min 1958C >1 atm	[151]
Ag	$AgNO_3$	EG-driven Ag^+ reduction	EG $H_2[PtCl_6]$/PVP	1) Pt-seeded nucleation and growth of Ag 2) polymer-assisted anisotropic growth 3) crystal-oriented attachment	spheres: 30 - 90 nm polyhedrons: 60 - 120 nm rods/wires: 50 nm - 1 mm polydisperse	2 - 7 min 198˚C 1 atm	[150]
Au@ Ag	$H[AuCl_4]$ $AgNO_3$	EG-/DMF-driven Ag^{3+} and Ag^+ reduction	EG; DMF PVP NaCl	1) Au-seeded nucleation/growth of Ag shell 2) polymer-assisted shell shaping 3) selective oxidative etching of the shell	prisms, bipyramids, cubes, polyhdrons, plates, rods, wires 20 - 500 nm polydisperse	2 - 4 min (+3 h, 140˚C in oil bath) 198˚C 1 atm	[152] [153] [154]
Au@ Pd	$H[AuCl_4]$ $PdCl_2$	EG-driven Au^{3+} and Pd^{2+} reduction	EG none	1) Au-seeded nucleation/growth of the Pd shell 2) polymer-assisted shell shaping	irregular spheres 12 nm polydisperse	MW cycles 21 s on/9 s off 198˚C 1 atm	[155]

Au	$H[AuCl_4]$	PAH-driven Au^{3+} reduction	H_2O PAH	1) Au-seeded growth; 2) polyelectrolyte-assisted growth and assembly	chain-like aggre-gates of ca. 22 nm spheres s_{sphere} = 10% - 15%	10 - 60 s 1 atm	[115]
Au	$H[AuCl_4]$	EtOH-driven Au^{3+} reduction	ethanol/ n-heptane $CH_3(CH_2)_nNH_2$ NaOH	ligand-assisted growth	spheres 3 - 8 nm s = 5% - 10%	45 s 70˚C 1 atm	[135]
Au	$H[AuCl_4]$	EG-, PVP-, or DHN-driven Au^{3+} reduction	H_2O, EG, acetone PVP Na_3Cit//TOAB PVP/SDS MCl (M = H, Na, K) PPI G3 NaOH/TNMR CTAB	1) polymer- or ligandassisted growth 2) selective oxidative etching	spheres, polyhedrons, prisms, platelets, rods 5 - 90 nm s = 10% - 40%	1 - 8 min 100˚C - 198˚C 1 atm	[97] [103] [117] [121] [122] [123] [124] [125]
Au	$H[AuCl_4]$	DNA-driven Au^{3+} reduction	H_2O DNA, EDTA	polymer-templated growth	nanowires 20 nm - 3 mm polydisperse	3 min (intermittent) <100˚C 1 atm	[149]
Au, Ag alloys	$AgNO_3$ $H[AuCl_4]$	N_2H_4/Na_3Cit driven reduction	H_2O PAA Na_3Cit or N_2H_4	polymer-assisted growth	aggregated spheres 5 - 50 nm polydisperse	1 - 10 min <100˚C 1 atm	[104]
FePt FePd	$Pt(acac)_2$ $Pd(acac)_2$ $Na_2[Fe(CO)_4]$	$Na_2[Fe(CO)_4]$ driven Pt^{2+}/Pd^{2+} reduction	n-nonadecane dioctyl ether OLAM, OLAC	surfactant-assisted growth	spheres 2.5 - 8 nm s = 5% - 10%	<6 min 130˚C - 215˚C <17 atm	[141]
Pt, Pd on carbon	$K_2[PtCl_4]$ $Na_2[PdCl_4]$ $[\{(h\text{-}C_2H_4)PtCl_2\}_2]$ air N_2/H_2	MW-promoted H_2-driven Pt^{4+}/Pd^{2+} reduction	none	solventless solid-state reduction	spheres 3 - 9 nm	MW cycles 10 - 30 s on/ 45 s off 390˚C - 545˚C 1 atm	[147]
PtNi on carbon	$K_2[PtCl_4]$ $NiCl_2$ carbon	N_2H_4-driven Pt^{4+}/Ni^{2+} reduction	H_2O N2H4 NaOH/PVP	1) Pt-seeded nucleation and growth of PtNi; 2) polymer-assisted growth	spheres 3 - 6 nm polydisperse	10 min 60˚C 1 atm	[145]
Pt, Ru on carbon	$H_2[PtCl_6]$ $RuCl_3$	EG-driven Pt^{4+}/ Ru^{3+} reduction	EG KOH	carbon-seeded nucleation	spheres 2 - 3 nm polydisperse	50 s 160˚C - 170˚C 1 atm	[146]
Rh, Pd or Pt on ZrO_2	$RhCl_3$ $PdCl_2$ $PtCl_4$ ZrO_2	EtOH-/ZrOH driven metal-ion reduction	EtOH None	ZrO_2-seeded growth	nanoflowers 15 - 100 nm polydisperse	10 min 96˚C >1 atm	[142]
Cu on ZrO_2	$CuNO_3$ $CuCl_2$ TEOS	TEOS hydrolysis DDA-driven Cu^{2+} reduction TEOS	H_2O/ACN DDA	SiO_2 and Cu co-nucleation and growth	spheres/ nanorods of 5 - 7 nm, 100 nm polydisperse	3 min 80˚C >1 atm	[142]
Ni on MexOy (Me_xO_y = TiO_2, Al_2O_3 Fe_3O_4, ZrO_2 SiO_2)	$NiSO_4$ KBH_4 Me_xO_y/Ag	KBH_4-driven Ni^{2+} reduction	H_2O/EG NaOH	Me_xO_y/Ag-seeded growth	spheres 10 - 10 nm polydisperse	20 - 40 min 80˚C >1 atm	[143]

Pt, Au on SiO_2	$H_2[PtCl_6]$ $H[AuCl_4]$	alcohol-driven Pt^{4+} reduction	H_2O/EtOH/ iPrOH	SiO_2-seeded growth	spheres 3 - 30 nm polydisperse	15 min 50˚C 1 atm	[144]
Cu@ Ni	$Ni(CO_2H)_2$ $Cu(CO_2H)_2$ OLAM	intramolecular Ni^{2+}/Cu^{2+} reduction	$CH_3(CH_2)_7OH$ OLAM	1) Cu-seeded nucleation/growth of Ni shell 2) surfactant-assisted growth	oblate spheroids 12 nm s = 10% - 15%	10 min 160˚C - 190˚C 1 atm	[157]
Pd@ Pt	$K_2[PtCl_4]$ $PdCl_2$	AA-driven Pt^{4+}/Pd^{2+} reduction	H_2O CTAB, AA	1) Pd-seeded nucleation/growth of Pt shell 2) surfactant-assisted growth	cubes 10 - 30 nm s = 10% - 15%	3 min 100˚C 1 atm	[156]
Ag@ SiO_2	$AgNO_3/NaBH_4$ TEOS	DMA-catalyzed hydrolysis of TEOS	H_2O/EtOH DMA	Ag-seeded nucleation/growth of SiO_2 shell	spheres 10 - 80 nm s = 10% - 15%	2 min 50˚C 1 atm	[158]

[a] PVP = poly(N-vinyl-2-pyrrolidone); PVA = polyvinyl alcohol; Na 3 Cit = trisodium citrate; FA = formaldehyde; EG = ethylene glycol; PEG = poly-ethylene glycol; PAH = polyallylamine hydrochloride; PPI G3 = poly(propyleneimine) dendrimer; b-CD = b cyclodextrin;NMR = 2,8,14,20-tetranonyl-4,6,10,12,16,18,22,24-octa(1-aminoethylcarbamoyl)-methoxyresorcinarene; AA = ascorbic acid; CTAB = cetyltrimethylammonium bromide; PAA = polyacrylamide; TEG = tetraethylene glycol; Pyr = Pyridine; NMP = N-methyl-2-pyrrolidone ; MeOH = methanol; EtOH = ethanol; iPrOH = 2-propanol; tBuOH = tert-butyl alcohol; DMF = N,N-dimethylformamide; DDA = dodecylamine; TOP = trioctylphosphine; OLAC = oleic acid;DDT = dodecylthiol; GSH = glutathione; acac = acetylacetonate; OLAM = oleyl amine; SDS = sodium dodecylsulfate; TOAB = tetradecylammonium bromide; PADA = polydiacetylene [10,12-heptacosadiynoic acid]; DNA = double-stranded sodium salt of deoxyribonucleic acid; DHN = 2,7-dihydroxynaphthalene; CMC = carboxymethylcellulose; TEOS = tetraethoxysilane; DMA = dimetylamine.

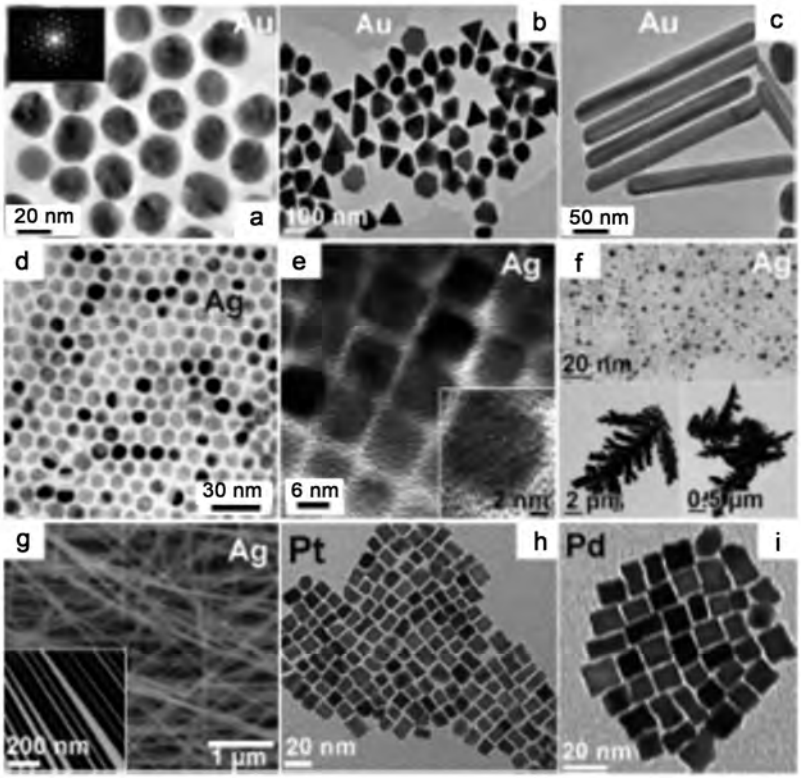


Figure 5. Examples of single-composition metal NCs grown under MW exposure: (a)-(c) Transmission electron microscopy (TEM) pictures of nearly spherical multiply twinned, variously faceted, and rod-shaped Au NCs, respectively, synthesized according to Ref. [117]; (d), (e) TEM pictures of monodisperse spherical and cubic Ag NCs, respectively, prepared according to Ref. [120] (inset in (e) shows a high-resolution TEM detail of an individual cubic particle); (f) TEM images of polydis-perse Ag NCs (top) and microstructures thereof (bottom), synthesized according to Ref. [138]; (g) Scanning electron microscopy (SEM) image of uniform-diameter Ag nanowires prepared according to Ref. [98] (inset: a representative TEM image of the same sample); (h), (i) TEM images of single-crystalline Pt and Pd cube-shaped NCs obtained according to Ref. [136].

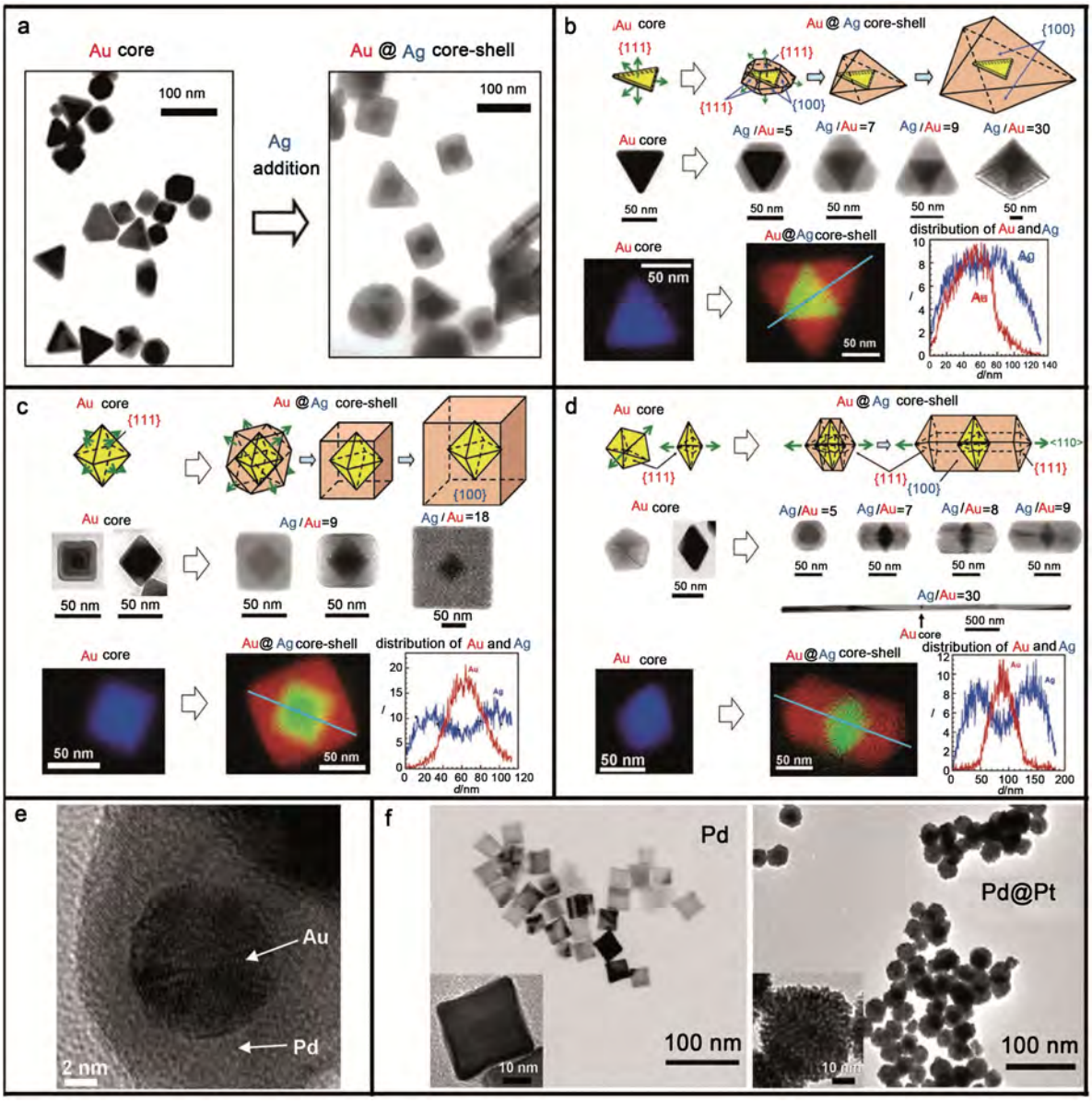


Figure 6. Examples of bimetallic HNCs grown under MW irradiation. (a) TEM images showing the conversion of a sample of shape-polydisperse Au NC seeds into corresponding Au@Ag core–shell HNCs with variable morphologies, prepared according to Ref. [152]; (b)-(e) Detailed shape evolution of triangular platelet-like, octahedral and dodecahedral Au seeds to corresponding Au@Ag core–shell HNCs with truncated bipyramidal, cubic and rod-like shell shapes, respectively, corresponding to those shown in panel (a). The evolution is illustrated through mechanistic sketch (top part), relevant TEM images of individual particles as a function of the Au:Ag molar ratio realized in the synthesis (middle part), and representative Ag–Au compositional maps of individual seeds and HNCs obtained by energy-dispersive X-ray spectroscopy analysis in a TEM microscope; (e) high-resolution TEM of a single spherical Au@Pd core–shell HNC prepared according to Ref. [155]; (f) TEM images of cube-shaped Pd NCs (left) and Pd@Pt core@shell HNCs (right) derived upon Pt decoration of the Pd cubes, according to Ref. [156].

3.1.1. 单金属纳米晶体

尤其是微波辅助合成金和银纳米晶体，两者形成的面心立方晶体有非常相似的晶胞参数，并表现出明显的尺寸依赖和形状依赖的表面等离子体吸收以及催化活性，这些特性都引起人们极大的关注，

并且在不同的纳米领域都已经达到相对较高水平的进步和应用[7] [93] [94] [95]。

此前，传统上的微波辅助合成一直是在装载了一些还原剂作为稳定剂的水溶液中进行的金属盐热还原反应，或者在醇溶液中[99]-[104]，醇溶液可以充当溶剂和还原剂(在多元醇中还可以螯合配位体)，往往也需要调节尺寸/形状的某些添加剂，例如聚合物或表面活性剂[105]-[115]。这些液体在微波辐射下，可以极快速(小于一分钟)加热混合物至沸点，或者在密闭容器内采用热溶剂条件下加热至更高的温度(小于 200℃)，这将使晶体成核更快速且缩短前体转换所需的时间。相比在水性或单官能团醇溶液中，多元醇的环境提供了一个很好的基础，它可以对尺寸和形状施加一定程度控制[99] [100] [101] [102] [107]-[113]。另外一个值得强调是，与常规的“热注”实验相比，微波反应通常是应用微波前，在低温时就包含了所有的反应成分，因此金属的快速还原是建立在诱导加入的金属离子前体溶液作为一个预热协调培养基的基础上实现的。由于被配体或表面活性剂牢固结合的金属离子的存在，而不是简单的溶剂化，因此可以实现很大程度的还原。这样情况下，与微波辐射更均匀的加热条件相结合，通过规避意外 Ostwald 熟化或延缓颗粒聚结现象就可以更有效的调控晶体生长[99] [100] [101] [102] [107]-[113] [116]。

银纳米晶体在 140℃~155℃、常压、4.9~7.4 纳米之间以及短期微波辐射(1~5 分子)的环境下，通过在醇介质中还原脂肪酸银盐制备[107]。通过选择按比例增长烷基链的羧酸盐阴离子以及增加反应温度或增加加热时间，来制备相对单分散性的直径越来越大的银纳米晶体。这种调节大小的结果表明，羧酸盐离子不仅充当防止过早聚合的表面稳定剂，而且还作为醇驱动还原反应的调节剂，调节前体在成核阶段的消耗程度。另一方面，反应温度是由醇溶剂的沸点决定的，沸点也将控制后续的核生长速率[107]。值得注意的是，类似的动力学可以令人满意的解释在其它系统中观察到的纳米尺寸变化以及尺寸分布演变[99] [101] [111] [112]。

在其他涉及金、银以及铂的生产，在装有表面活性剂、聚乙烯醇(PVA)或聚电解质的水或者短链醇异构系统中，PVA 和聚电解质既做稳定剂又做还原剂[105] [112] [113] [114] [115] [117]。用约 3.5 纳米的球形聚乙烯吡咯烷酮(PVP)稳定银纳米粒子，已经可以通过降低 *N*，*N*-二甲基甲酰胺(DMF)银离子浓度来实现制备。[116] [118] [119]。在传统热注入基本合成中，水合银离子前体溶液迅速加入到回流 PVP 溶液(156℃)中，在这种 PVP 络合银离子前体的制备方法中，微波应该应用在银离子还原之前，而不是应用在大部分溶剂中，这样也可以抑制早期反应中银纳米粒子过早的聚集。无添加剂(NaOH，HCl)的机制可能促使这样的结果：无论反应参数如何，都可以获得固定尺寸的纳米晶体[116]。与上述不同的是，在温和的条件下，水性十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)表面活性剂分子的结合能作为它们

浓度的函数组装成型胶束模版，例如与 2,7-二羟基萘中，在不同生长机制之间微妙的切换，可以获得分散球形，棱柱形，或棒状的 Au 纳米晶体(图 5(c))且收率很高[117]。

另一个方法，在微波辐射下，十二烷基硫醇(DDT)作为覆盖剂和自我组装分散银纳米晶体，形成在界面部分混相溶剂，混相溶剂即乙二醇或聚乙二醇(EG，PEG)和甲苯[120]。特别是在 EG 中当 DDT 和甲苯存在时，加热到 160~170℃会降低硝酸银的含量。相分离发生在 EG 和甲苯之间，其中 EG 载有优先溶解于 DDT 分子的极性头部基团的金属盐，甲苯含有可以容纳 DDT 的烷基链。通过调节 EG/DDT 比值，在仅限于液液界面还原银离子形成 10 纳米的球形或立方体纳米晶体。由于他们的高分散性，NC 倾向于在溶剂蒸发后的六方或立方“超晶格”中形成。该过程的有效率进一步证实了用硫脲水溶液取代 EG 作为一种 S 前体，能提供聚集在上层的单分子分散球形硫化银纳米晶体[120]。

在聚合物或表面活性剂的帮助下，人们运用多元醇微波辅助反应，在热的 EG/PEG 中制备尺寸可调和形状可调的金 NCS [97] [103] [121] [122] [123] [124] [125]。$H[AuCl_4]$的浓度是控制一个纳米晶体形状和尺寸的敏感参数。比较在 PVP 存在下进行的合成实验，由任一对流由于加热或者可变速率微波加热都可以表明：在微波辐射下多边形纳米晶体的形成总是优于球形[97] [123]。而通过附着在不同粘度强度的金纳米晶体暴露表面，PVP 分子无疑在纳米晶体的形成中发挥了很大作用，无论加热速率是否实现，都可以推断所观察的形状是由微波辐射导致的结果[97]。在 MCl (M = Na，K，H)添加剂的存在下，EG 快速驱动还原 $H[AuCl_4]$，这会导致晶体成核并且促进 PVP 封端金纳米晶体的增长，与合成阶段$[AuCl_4]^-$氧化还原电位的变化导致的晶体侵蚀竞争，这种侵蚀与氯添加剂的浓度成正比[124]。由于其在 NC 几何结构和晶体结构的显著依赖，氧化腐蚀过程很大程度上影响晶体大小和形状，其中获得的 NC 最终可能作为 MCl 的浓度函数[124]。虽然在很大程度上加速了$[AuCl_4]^-/Cl^-$的氧化，除了对合成速率的总体加速度影响，微波辐射具体的相互作用还没有报导[121] [122] [123] [124] [125]。

在复杂的表面活性剂/EG 介质通过热还原反应合成了其他过渡金属(银，钴，镍，钯，铂，钌，铑，铱)和合金(铁铂，铂钌)的纳米结构，然而这导致了几乎无大小可调/形状可调的 NC，和几何参数的广泛差异以及不可控趋向的调控[86] [126]-[134]。人们已经首先尝试并实现了将这种方法应用于流动的微波反应器系统[56]。

值得一提的是金纳米晶体的有机相，在 4~10 纳米范围拥有良好的尺寸单分散性(S < 10%)，[135]。纳米晶体通过 $H[AuCl_4]$分散于正庚烷/乙醇/烷基胺反胶束体系快速驱动乙醇/胺还原反应进行合成，其中乙醇作为强微波吸收溶剂。胶体的稳定性以及封端 NC 的尺寸和大小高度依赖浓度和烷基链的长度

[135]。

最近，大小和形状均匀的金属 NCS，例如金、银、铂、钯、钌、铑、铜、镍和多种多样的金属合金组合物等，都选择一种由通常的微波辅助装置基于表面活性剂的方法合成[136] [137]。该方法涉及适合的金属盐前体与油酸(OLAC)以及油胺(OLAM)，在一定比例下混合，在某些情况下，用溶剂(DMF，水)稀释，然后将得到的混合物在微波下辐射 30 秒到 15 分钟。可以在 5~100 纳米条件下有选择地实现形态不同的立方体单分散性纳米晶体棒或多面球体。经测定，不断进化的金属簇可以促进从两种表面活性剂中形成二酰胺，这反过来推动了充当还原剂的自由 OLAM 的生长[137]。过剩的 OLAC 改变了 NC 面的相对表面能，促使它们的形态演变[136] [137]。有趣的是，这些金属 NC 负载在纳米多孔的 CeO_2，并且表现出 CO 低温氧化下的高催化活性[136]。

几个相对“绿色”微波辅助协议已经定制。环境友好的三肽、谷胱甘肽，被成功用于在水介质中作为还原剂和封端剂以制备尺寸不规则的纳米晶体，在 34-60℃微波辐射 30~60 秒可以制成 5~10 纳米的多分散性银纳米晶体[138]。在中间反应阶段观察到树突状纳米结构(当初始的硝酸银前体浓度还没有被完全耗尽)，而原因却仍然不清楚(图 5(f))。已经发现，当微波辐射功率从 50 瓦增加到 100 瓦时，反应时间以及纳米晶体尺寸可以减小到一定程度。此外，在传统对流加热 60℃下进行反应，同时保持其他条件不变，24 小时后甚至没有产生其他任何 NC 产品。这些结果表明增强谷胱甘肽的还原能力和 Ag 纳米晶体的生长速度都有一些微波效应的相互作用。合成方法已经成功扩展到其他金属当中，例如钯，铂和金，这可能接近较大的颗粒尺寸(大约 100 纳米) [138]。在另一个潜在的可扩展方法中，在接近 5 纳米尺度的银纳米晶体分布时，水性$[Ag(NH_3)_2]^+$与羧甲基纤维素的复合物会减少[139]。

金 NC 具有很广泛的形状种类，例如棱柱，立方体，六边形等，这些通过微波辅助在 α-D-葡萄糖，蔗糖和麦芽糖的水溶液中自发的还原 $H[AuCl_4]$实现[140]。此外，在这种情况下，糖充当一种还原剂，同时针对无法控制的聚集和影响 NC 形状进行表面保护作用。我们发现微波辅助合成相比传统对流加热所需要的时间要更短，另外该方法还可以扩展到银，钯，铂 NC 的制造[140]。

微波介质加热被用于高温表面活性剂辅助合成直径 2~3 纳米铁铂合金 NC 以及铁钯合金 NC，其中 $Na_2[Fe(CO)_4]$既作铁源也作为 Pt^{II}乙酰丙酮或者 Pt^{II}乙酰丙酮的还原剂[141]。在密闭容器中(压力高达 17 个大气压)，一个广泛的反应机制(120~215℃)在不同溶剂介质(十九烷，辛基醚)和表面活性剂成分(OLAM，OLAC 或者两者)中发现。微波辐射允许合理的单分散(S = 5~10%)化学计量控制 NC 的快速生产(6 分钟)，在面心立方晶格阶段温度要比传统方法低得多(150℃与 330℃)。有趣的是，在还原

环境中的固态下退火处理初始的超顺磁性面心立方晶格 NC，在铁磁有序的 $L1_0$ 阶段将它们改建为相对较大的面心立方晶格铁铂纳米晶体，温度低至 364℃时有着很强的顽力[141]。

微波方法基于以上描述的或各种改进的组合方法，它被扩展于量身订做金属 NC(如钌，铑，铂和铜)，直接分散在不同的介孔无机或有机固体载体(例如，金属氧化物，碳)，这是在一些反应中(例如，硝基苯加氢，CO 氧化)，需要大量的高催化活性功能性纳米复合材料平台[142]-[147]。

也有报道一维 NC 微波合成的例子，在这种情况下，单晶银纳米棒和纳米线的分散混合物，混有一小部分孪生纳米晶体，在很短的反应时间(10 分钟) [148]通过热的 1,2-乙二硫醇在低温(80℃~140℃)下 MW 辅助还原氧化银得到。用 1,2-乙二硫醇取代 EG 导致球体纳米晶，这个事实表明该二硫醇配体不仅充当还原剂，而且还通过选择性表面粘附促进各向异性生长。

具有 40~50 纳米直径的均匀高品质银纳米线状通过将硝酸银，PVP 和氯化钠的混合物在 EG 有氧条件下辅助微波照射合成(160~170℃) [98]。引进的氯离子起到“缓冲”作用，干扰 Ag^+转换到 A_G^0。实际上，瞬态氯化银形成在本体溶液和生长的金属团簇的表面，降低自由银离子的浓度，其中阴极移位与还原反应减少有关。协调一致的，一维的银生长由金属沉积/再溶解动力学导致，根据该协同诱导氯/氧 氧化蚀刻与非选择性沉积银的空间竞争，最终由面选择性 PVP 结合导致各向异性的晶格发展。另外，延长微波的照射时间(大于 3.5 分钟)诱导溶于 EG 成丝构建网络的纯化银纳米线状的焊接，这并不是常规加热能再现的结果[98]。

金纳米线在水中 120~180 分钟内用微波加热合成，采用双链 DNA 分子作为 $H[AuCl_4]$和引导纳米线生长软支架的还原剂。纳米线形成直径 10~20 纳米的不规则形态，展现出和纯金属相媲美的电阻[149]。

种子催化方法被开发用于各种目的，如在所选的反应条件下绕过阻碍均相成核的动力学，以便产生比例更大的 NC，或形成氧化还原催化剂便于从较小的 NC 种子起始形状至各向异性纳米结构[102] [108] [109] [110] [115] [142] [143] [144] [145] [150] [151]。例如，微波辅助 $H[AuCl_4]$降低电解质分子的稳定性，导致多分散 4 纳米柠檬酸封端金种子将被转换成几乎分散的单分子 22 纳米的金纳米晶体，往往使得组装成链状聚集体[115]。

可变形的银纳米结构在 PVP 中微波加热环境压力下，由一锅煮 EG 驱动依次还原 $H_2[PtCl_6]$和 $AgNO_3$ 合成[109] [110]。在这个系统中，由于更有利的还原条件，假定很小(小于 3 纳米)的铂纳米晶

体最初生成，然后担任催化剂种子以及可能发生的银离子减小，从而导致具有高选择性的异构银沉积。在反应物浓度范围的调查中，在越来越高的硝酸银生成中，适中的 Pt 和 PVP 浓度朝向高收率的纳米棒和纳米线(40~60 纳米 0.1~3 毫米)形成，在早期反应阶段从多孪晶十面体银纳米晶体中获得。另一方面，高 PVP 含量和相对较低硝酸银更青睐供给各向同性立方体 NC，尽管他们与其他多面体形状共存。该 NC 控制系统的进化和片状银中间体的检测表明，银离子上的铂种子和 PVP 络合效应在微波加热下支配着成核阶段，而各向异性生长受到 PVP 分子的表面选择性粘附和银离子前体的供应充足这两者的相互促进[109] [110]。

在不存在 $H_2[PtCl_6]$基础上进行的对照试验，其中只有多面球形颗粒产生，据报道，最终两种竞争性生长途径可由此划分为：铂独立路线，由 PVP 辅助的 Ag 均相成核，随后在初步形成胚胎时各向同性演变；铂催化路线，初步就产生铂种子引发的 Ag 异质核，导致不同尺寸三角形或六边形轮廓平板的混合物，立方八面体或孪晶 NC 可能进一步演变成菱形或一维的纳米棒/线[150]。外形调控可能从动力学过程中产生，例如银离子相对扩散速率朝向铂种子可用层面以及此处的 Ag^0 增长率[97]。对 Ag 纳米棒形成更详细的相关时间研究表明，延长微波照射时间额外的小银球可以在完全生长的线/棒上成核，可以预期到是通过局部加热有关金属表面来促进的结果。

另外，应用两部种子序列导致各种细长银 NC 逐步增厚和更大的高宽比例，随着弯曲纳米结构从较短的纳米棒选择性首尾相连附着晶体衍生出来[150]。试图通过在水柠檬酸钠(Na_3Cit)中金种子辅助硝酸银还原成银纳米棒的解决方案并不太成功[100] [102]。

多分散 NiNC 在 30~100 纳米尺寸范围内制造，在 195℃，由二元 EG-稀释 PVP 和 DDA 配体混合物中镍 ^{II} 醋酸在长时间微波辐射下得到，虽然也利用了更复杂的表面活性剂的组合[151]。少量的 $H_2[PtCl_6]$也添加进去了，它可以保证细小 Pt 簇早期成核，作为异构催化剂沉积基板和有关前体 EG 驱动减少镍的增长[151]。人们发现，镍 NC 的形态依赖于 DDA 浓度，而 NC 尺寸和尺寸分布是由 DDA 前体和 PVP 的摩尔比调制。微波辅助的多元醇过程被认为比相应的对流反应加热快得多(45 分钟与 2~17 小时) [151]。

不幸的是，在上述的所有报道中，还没直接证据能够表明铂或金种子提供到最终的金属纳米结构中[100] [102] [109] [110] [150] [151]。

3.1.2. 核-壳 HNCS

接种生长方法被用于发展制造单独区分内芯和外壳结构域的双金属核壳 HNCS。根据所设定的特

定反应体系，起始芯种子既可以在合成早期阶段在相同的反应混合物中就地产生，也可以在一个独立的步骤中制备，然后添加到壳的生长环境之中。

形成的金@银(芯@壳)核壳 HNCS 合成通过一釜两阶段程序来实现[152] [153]。首先，在 EG 中 PVP 辅助还原 $H[AuCl_4]$形成被低能面包围的单晶三角形、正方形、菱形和五边形 Au NC；随后硝酸银加入到含种子的混合物中，以维持的 Ag 壳的外延生长。根据原始的 Ag^+：Au^{3+}摩尔比，各种形状的芯—壳 HNCS 可产生(图 6(a)-(d)) [152]。更详细的说，在金三角孪晶银繁茂产生，如三角截断双锥体(约 50~100 纳米)HNCS，此时 Ag^+：Au^{3+}摩尔比约小于 5:1，而形成常规双锥形状厚的 HNCS 时 Ag^+：Au^{3+}摩尔比接近 30:1 (约 200~300 纳米)。与此相反，八面体的 Au 种子银习惯沉积生成立方体 HNCS，随着银离子浓度增加而生长逐渐变大(最多到约 200 纳米)。最后，在银外壳涂一层五边形截面的孪生十面金种子，在低 Ag^+：Au^{3+}摩尔比时演变成近似球形 HCNS，而在较高比例时转换为纳米棒(约 50~100 纳米)和五边形导线(高达 4 毫米长)。透射电镜详细说明了观察到的形态变化原因在于在不同结晶面暴露于 EG 溶剂环境时的选择性 PVP 吸附，进一步证据支持通过操纵产生银壳的条件这一机制[153]。在溶剂改进的方法中，在一个独立的 MW-辅助合成控制形状的金种子分别注入含有适当比例 $AgNO_3$ 和 PVP 的 DMF 溶液，在 140℃常规油浴加热的条件下进行处理。对比 MW-照射的 EG 环境中取得的成果，将所得 Au @ Ag 核—壳 HNCS 包含银壳的形状共形的那些金核种子[153]。在另一个例子中[154]，银壳沉积步骤是通过校准额外氯离子的含量，它产生了氯化银，从而控制自由银离子的浓度，并且通过$[AuCl_4]^-$促进壳的小面选择性氧化蚀刻，类似于金 NC 的形态选择[124]。这种机制导致多分散具有可调壳形状的 Au@Ag 核—壳 HNCS。

进一步尝试 MW 辅助制造内核—壳层 HNCS 依靠一锅煮方法，单步反应方案允许合成过程中时间上分开形成核和壳的材料。这种自我调节动力学可以从能量活化障碍显著较大的差异引起，需要被用于触发各材料的均匀成核。一个这样的机制参与制作 9 纳米金球芯 NC 的金@钯 HNCS，并覆盖 3 纳米厚 Pd 壳的产生[155] (图 6(e))。这些异质都是由于 EG 驱动 $H[AuCl_4]$和 $PdCl_2$ 前体的还原生成，这导致初始金种子选择性均相成核，否则通过异质性增长的动力学阻碍钯的形成。类似的动力学参与球形或立方状钯@铂 HNCS 的形成，在回流的水性 CTAB 溶液中微小的铂区域连续驱动还原 $PdCl_2$ 和 $K_2[PtCl_4]$ [156] (图 6(f))。在后一种情况下，二氢吸附测量被用来间接证明核—壳几何形状的实现。因此，异质组合物的适当调整被证明是调整 HNCS 的电催化性能的有效工具[156]。

另一个有趣的例子是大小均匀的 12 纳米铜@镍 HNCS，190℃微波照射 10 分钟得到 1-辛醇中改

良的 OLAM 镍(II)-和铜(II)酸盐共溶配合物。可以从还原改良的 OLAM 镍(II)-和铜(II)酸盐配合物中获益，也可以从各自不同的温度依赖性，该铜芯种子首先在温度低于 160℃的溶液中产生，在这之后 190℃长时间加热形成 Ni 核壳。HNC 的形成由于 MW 照射下的最小原子动力学快速相互扩散，最终导致核壳区域具有混合 Cu：Ni 成分的薄界面，而不是 Cu@镍核壳异质结构完全转化成相应的合金化铜镍 NC。在低温与不对称滞后周期环境条件下的铜@镍显示 HNCS 铁磁行为，这体现暴露在空气中时镍外壳与其 NiO 反铁磁性钝化层表面之间的磁交换耦合[157]。

最近已开发出一个简单的微波技术，调节单分散的 Ag@二氧化硅 HNCS，二氧化硅壳厚度在 10~80 纳米范围内[158]。不像基于所述 Stçber 方法中传统二氧化硅涂层的方法[15] [36]，所需要的芯种子常用硅烷偶联剂硅烷化和长时间水解(4~24 小时)预活化，在这种情况下，Ag@二氧化硅 HNCS 被有效的制备，在水醇介质中微波辐射胶体银种子和溶解的四乙氧基硅烷前体的混合物，50℃下二甲基胺作为催化剂仅需要 2 分钟就可以得到。二氧化硅壳的厚度可以很方便的通过改变 TEOS 的浓度进行控制，适合于进一步与任一氨基或羧基部分化学官能化[158]。

3.2. 过渡金属氧化物

在许多技术领域，纳米过渡金属氧化物的开发构成相对广泛且有价值的材料[11] [159]。在纳米尺度，有独特的效果，例如表面诱导和应变诱导晶格畸变，由于组合物和电荷分布的变化导致电子结构的变化，导致大小和形状的系统发展，影响最终的光电子行为和催化反应。氧化物纳米材料的属性包括材料科学和固态物理学几乎所有方面，并在一些领域应用，例如，在环境净化，燃料的生产，陶瓷制造，储存和转换能量，传感，催化，生物医学等方面应用[11] [159]。

在控制结构，尺寸和成分功能方面的严格要求，该氧化物纳米晶具有实际有用的特点，已经激发了许多湿化学制剂方法的发展，由此微波电介质活化代替常规加热的应用，在追求缩短结晶和生长时间以及增加产物选择性和产率的方面，已经吸引了人们的极大兴趣[11] [46] [160]。在这一节中，我们将回顾属于二元或多元金属基化合物主要子类过渡金属氧化物纳米晶的 MW-辅助生长。在第 3.2.1 和 3.2.2 节在唯一的溶剂分子或特定模板添加剂的辅助下，通过水热法选择生产 NCS，例如有机分子和/或表面活性剂既是反应调节剂又是颗粒的稳定剂。此外，还简要说明提供的离子液体作为强 MW-吸收介质的开拓利用。有关反应条件，产品质量的功能和 NC 形成机理(每当清楚证明或讨论)总结在表 3~5 的每个材料亚科。合成后原样的 NC 的选定 TEM 演示可以在图 7 中找到。

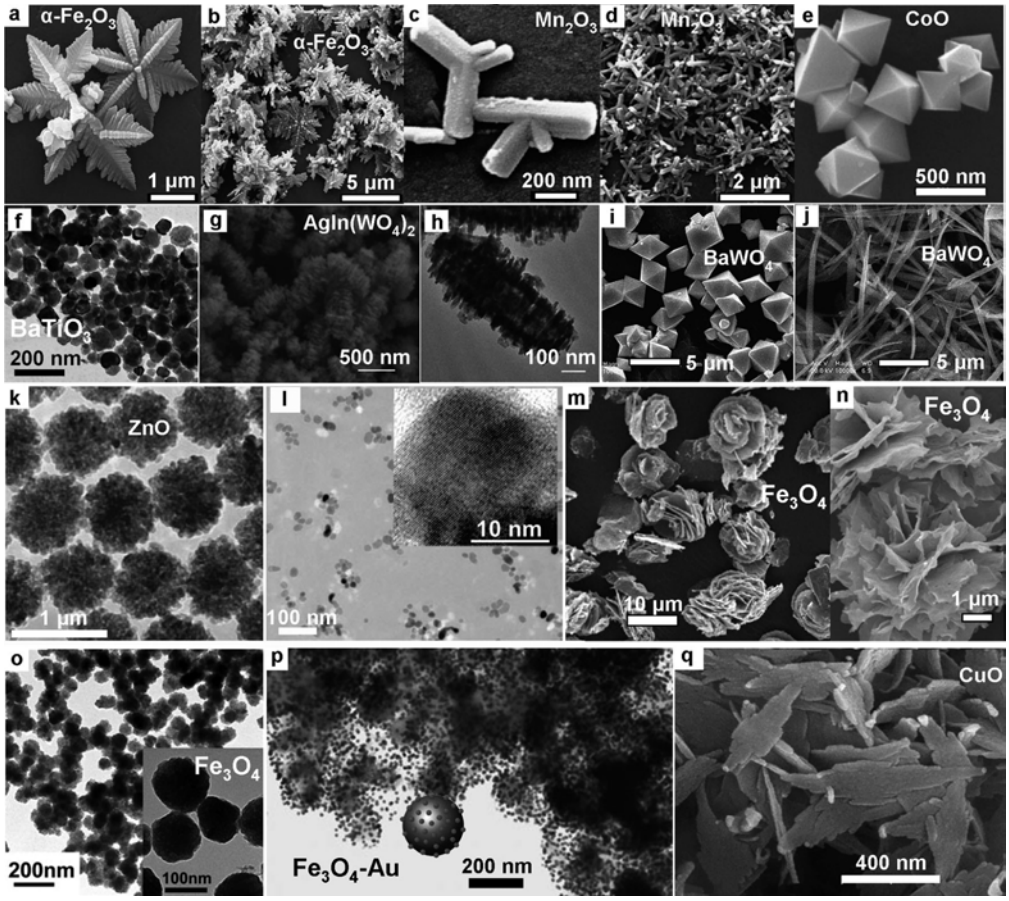


Figure 7. Examples of transition-metal oxide NCs and microstructures grown under is MW irradiation. (a)-(e) SEM images at different magnification of dendritic a-Fe_2O_3 particles, Mn_2O_3 multipods, and of octahedral CoO mesocrystals, synthesized according to Ref. [168]; (f) TEM image of slightly aggregated spherical BaTiO3 NCs obtained according to Ref. [172]; g),h) SEM and TEM images, respectively, of $AgIn(WO_4)_2$ caterpillar-like NCs prepared according to Ref. [177]; (i) and (j) SEM images of BaWO4 NCs in octahedral and belt-like shapes, respectively,prepared according to Ref. [180]; (k) TEM pictures of blackberry-like clustered ZnO NCs, prepared according toref. [191]; (l) TEM picture of oblate ZnO NCs synthesized according to Ref. [188] (inset: a high-resolution TEMimage of a single particle); (m), (n) SEM pictures of rose-like shaped Fe3O4 microparticles adapted from Ref. [192]; (o) and (p) TEM pictures of spherical Fe_3O_4 NCs and Au-decorated hybrid counterparts thereof, respectively, synthesizedaccording to Ref. [193]; (q) SEM image of leaf-like CuO NCs prepared according to Ref. [199].

3.2.1. 溶剂辅助水解合成

收集的例子表明水热法作为最常用的方法之一，以在密封高压容器中产生液体介质氧化物。一般机制的途径涉及溶解在水中的金属盐初始水解形成羟基化，水复合物或者氧代络合物，表示实际的分子单体种类，在过饱和条件下连续缩聚反应从该无机金属-氧网络逐步构建而来[11] [161] [162]。悬浮纳米晶通常遇到老龄化进程，在此期间，他们可能会通过聚集和/或在 Ostwald 熟化现象带动下继续增长，这取决于不同阴离子的存在、pH 以及尺寸依赖颗粒的溶解度。在这样的环境下[161]，水分子同时充当配体和溶剂，使用 MW 辐射提供他们介电活化沿氢键断裂，导致迅速且均匀的加热，升高温度和压力[163] [164] [165] [166] [167]。在许多情况下，合成的氧化物纳米颗粒在性质上无定形的，因

此必须将它们进一步的煅烧转换成晶体形式。一个合成后的热空气处理可能也是必要的，用来进一步促进氧化和结晶颗粒的相变[168]。

由于金属盐(例如，金属氯化物，硝酸盐，硫酸盐)或金属的有机化合物(例如，金属醇盐)在水性介质中的的反应性高，在没有任何额外的添加剂和/或封端剂时，控制 NC 的尺寸和形状通常是相当难的[167]。然而，有些小组报道水热条件下通过自由配体的合成来适度控制 NC 形状。例如，微米尺寸与树枝状六重对称性的 αFe_2O_3 微粒，通过在在 150℃下微波照射 3 小时，不使用任何减少或封端剂，水中加热 $K_4[Fe(CN)_6]$在适中的产率(约 40%)得到。通过八面体$[Fe(CN)_6]^{-4}$离子的水解形成菱形晶体结构的 αFe_2O_3，其次是沿着六个结晶方向羟基化和晶格生长缩合，产生形态让人联想到松树。机械调查显示反应物浓度和生长温度在平滑的树突状颗粒轮廓发挥关键作用以及影响最终的增长率[168]。

这是可能的相同延伸合成方法获得由任一 CoO，MoO_2，Cr_2O_3 或者 Mn_2O_3 初始粒子微米尺寸架构，在 180℃ 1~3 h 已经组装成均匀八面体纳米棒，三角纳米棒状或球形状集合体[168]。所得形貌和结晶相被证明能够承受高温空气焙烧处理(图 7(a)-(e))。有趣的是，金属铁氧体，饰以钯簇(通过胺桥连接到铁氧体)，被利用作为各种多相催化有机转化的重要平台，如碳—碳交联偶合反应[168] [169]。(表 3)

Table 3. Synthesis of binary transition-metal oxide NCs under MW dielectric heating. The Table lists the main experimental conditions, size-morphological features of the resulting nanostructures, mechanistic pathways involved, and growth-governing factors. [a]

Metal oxide	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Formation mechanism	Relevant NC features (morphology size range, size variance)	Synthesis time temperature pressure	Ref.
MgO, NiO, ZnO, ZrO_2, Fe_2O_3, Al_2O_3	$Mg(OAc)_2$, Ni-$(Oac)_2$, $Zn(OAc)_2$, Zr-$(iPrO)_4$ $Fe(OAc)_3$, $Al(OBu)_3$	thermal decomposition	H_2O EtOAc, PVP	polymer-assisted growth (crystallization requires calcination at 800˚C - 1200˚C)	amorphous powders; 3.2 nm particles after annealing	30 min	[163]
Bi_2O_3	$Bi(NO_3)_3$	alkaline hydrolysis	H_2O PVP, NaOH	polymer-assisted growth	rods (230 mm)	6 min reflux	[206]
CeO_2	$Ce(NO_3)_2$	hydrolysis	H_2O Urea	ligand-assisted growth self-aggregation	14 nm spheres assembled in hollow spheres (range 260 nm)	>30 min 170˚C	[207]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ $CeCl_3$	alkaline hydrolysis	H_2O NH_3, NaOH, Urea, EDA, or FA	ion-assisted growth	spheres, 1.5 - 20 nm rods 7.530 nm	>60 min 160˚C	[208]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	hydrolysis	H_2O PEG, NaAc	polyol-assisted growth	spheres average 2 nm	10 min 30 s MW cycles (9 s on/21 s off)	[209]

CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	hydrolysis	H_2O PEG, HMT	polyol-assisted growth	spheres 2 - 3 nm	10 min 30 s MW cycles (9 s on/21 s off) 100˚C 1 atm	[210]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	hydrolysis	H_2O NaOH	co-precipitation	spheres 5.10.1 nm	5 - 240 min 194˚C 3 - 14 atm	[211]
$Cd(OH)_2$	$Cd(NO_3)_2$	alkaline hydro-lysis	H_2O NH_3	oriented aggregation	nanowires 5 - 30 nm 0.3 mm	5 min	[212]
Co_3O_4	$Co(NO_3)_2$	hydrolysis	H_2O Urea	ligand-assisted growth	nanocrystals no singular shapes	15 min	[213]
Co_3O_4	$CoCl_2$	hydrolysis	H_2O Urea	ligand-assisted growth (crystallization requires annealing at 300˚C required)	nanowires 80 nm - 2 mm	6 h 110˚C	[164]
MgO, NiO, ZnO, ZrO_2, Fe_2O_3, Al_2O_3	$Mg(OAc)_2$, Ni-$(Oac)_2$ $Zn(OAc)_2$, Zr-$(iPrO)_4$ $Fe(OAc)_3$, $Al(OBu)_3$	thermal decomposition	H_2O EtOAc, PVP	polymer-assisted growth (crystallization requires calcination at 800˚C - 1200˚C)	amorphous powders; 3.2 nm particles after annealing	30 min	[163]
Bi_2O_3	$Bi(NO_3)_3$	alkaline hydrolysis	H_2O PVP, NaOH	polymer-assisted growth	rods (230 mm)	6 min reflux	[206]
CeO_2	$Ce(NO_3)_2$	hydrolysis	H_2O Urea	ligand-assisted growth self-aggregation	14 nm spheres assembled in hollow spheres (range 260 nm)	>30 min 170˚C	[207]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ $CeCl_3$	alkaline hydrolysis	H_2O NH_3, NaOH, Urea, EDA, or FA	ion-assisted growth	spheres, 1.5 - 20 nm rods 7.530 nm	>60 min 160˚C	[208]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	hydrolysis	H_2O PEG, NaAc	polyol-assisted growth	spheres average 2 nm	10 min 30 s MW cycles (9 s on/21 s off)	[209]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	hydrolysis	H_2O PEG, HMT	polyol-assisted growth	spheres 2 - 3 nm	10 min 30 s MW cycles (9 s on/21 s off) 100˚C 1 atm	[210]
CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	hydrolysis	H_2O NaOH	co-precipitation	spheres 5.10.1 nm	5 - 240 min 194˚C 3 - 14 atm	[211]
$Cd(OH)_2$	$Cd(NO_3)_2$	alkaline hydrolysis	H_2O NH_3	oriented aggregation	nanowires 5 - 30 nm 0.3 mm	5 min	[212]
Co_3O_4	$Co(NO_3)_2$	hydrolysis	H_2O Urea	ligand-assisted growth	nanocrystals no singular shapes	15 min	[213]
Co_3O_4	$CoCl_2$	hydrolysis	H_2O Urea	ligand-assisted growth (crystallization requires annealing at 300˚C required)	nanowires 80 nm - 2 mm	6 h 110˚C	[164]

Cr_2O_3 MoO_2 CoO Mn_2O_3	$K_3[Cr(CN)_6]$ $K_3[Mo(CN)_8]$ $K_3[Co(CN)_6]$ $K_3[Mn(CN)_6]$	hydrolysis	H_2O	solvent-assisted growth	octahedral-, spherical-, rod-, pinetree-, snowflake-like assemblies 1 - 5 mm polydisperse	3 h 180˚C >1 atm	[168]
$MeFe_2O_4$ (Me = Ni, Co, Mn)	$Fe(NO_3)_3$ $Ni(NO_3)_2$ $Co(NO_3)_2$ $Mn(NO_3)_2$	hydrolysis	H_2O/toluene OLAC	solvent-/ surfactantassisted growth surfactant-driven phase transfer	spherical 4 - 9 nm s = 10% - 30%	1 h 160˚C >1 atm	[170]
Fe_3O_4	$FeSO_4$	alkaline hydrolysis	H_2O NH_4OH	Solvent-assisted growth	aggregates of ca. 35 nm particles	8 min 80˚C	[228]
Fe_3O_4	$FeSO_4$	hydrolysis	H_2O PEG	polyol-assisted anisotropic growth	wires 30 - 50 nm > 1 mm	15 min 180˚C >1 atm	[181] [182]
Fe_3O_4	$FeCl_3$	alcolysis	EG NaOAc P123 copolymer NaBDS	polyol-assisted or surfactant-assisted growth by oriented attachment	clusters made of <20 nm NCs 100 nm - 5 mm s = 20% - 30%	15 - 60 min 160˚C - 210˚C >1 atm	[192] [193]
Fe_3O_4	$Fe(acac)_3$	nonhydrolytic condensation	Phenyl ether OLAC 1,2-hexadecandiol $[bmim][BF_4]$	surfactant-assisted growth	spheres 6 nm s = 30%	5 - 10 min 250˚C	[198]
In_2O_3	$InCl_3$	alkaline hydrolysis	NH_4OH	NH_4OH-assisted $(In(OH)_3$ converted into In_2O_3 after calcination at 700˚C)	hexagons 22 nm s = 10%	60 min (MW cycles: 12 s on/7 s off) reflux	[165]
Mn_3O_4	$Mn(OAc)_2$	alkaline hydrolysis	H_2O HMT	Ostwald ripening	cubes rhombohedra 15 - 40 nm	10 - 60 min 80˚C	[229]
MnO_2	$KMnO_4$	hydrolysis	H_2O OLAC	growth confined in oil-inwater microemulsions Ostwald ripening	nanowires/belts polydisperse	8 min reflux	[230]
MnO	$Mn(OAc)_2$ $Mn(acac)_2$	alcolysis	$C_6H_5CH_2OH$	solvent-assisted ester elimination	cube-like 30 - 50 nm	0.5 - 3 min 200˚C	[187]
PdO	$H_2[PdCl_4]$	pH-dependent hydrolysis	H_2O PVP, NaOH NaOAc, $C_6H_5CO_2Na$	polymer-assisted growth	spheres 1.8 - 3.2 nm s = 25%	8 min reflux	[231]
PtO_2	$H_2[PtCl_6]$	pH-dependent hydrolysis	H_2O PVP, NaOH, NaOAc	polymer-assisted growth	spheres average 1.68 nm	10 min reflux	[232]
SnO	$SnCl_2$	pH-dependent hydrolysis	H_2O HCl, NH_3	solvent-assisted growth	crystalline powders	10 - 15 min reflux	[233]
SnO_2	$SnCl_4$	hydrolysis	H_2O Urea	solvent-assisted growth	spheres 3 nm polydisperse	15 min reflux	[166]

SnO_2	$SnCl_4$	acidic hydrolysis	H_2O HCl	solvent-assisted growth	average 5 nm	1 - 2 min 180˚C ca. 0.9 atm	[234]
SnO_2	$SnCl_4$	pH-dependent hydrolysis	H_2O HCl, NH_4OH or Urea	solvent-assisted growth	average 3 nm	0.5 - 4 h 100˚C - 200˚C	[235]
TiO_2	$Ti(OBu)_4$ $TiCl_4$	hydrolysis	Toluene poly (ethylene oxide) block copolymer poly (ethylene oxide) HCl, NH_4OH	growth confined in polymer micelles (crystallization required calcina-tion at 400˚C)	spheres 5 nm s = 5% rods 30 - 50 nm 0.5 - 1 mm	5 min - 8 h 25˚C - 80˚C 1 atm	[179] [236]
TiO_2	$Ti(OBu)_4$ $Ti(OiPr)_4$	hydrolysis glycolysis	H_2O, EtOH, iPrOH, BuOH, 1,5-pentanediol or 1,6-hexanediol EG or TEG	solvent-assisted growth, (crystallization required calcination at 500˚C - 900˚C)	spherical aggregates ca. 200 nm 4.5 - 10 nm anatase/rutile rods 0.45 mm	2 - 30 min 240˚C - 285˚C	[237] [238] [239]
TiO_2	$Ti(OiPr)_4$	hydrolysis	H_2O	MW-induced recrystallization of TiO_2 colloidal solutions previously prepared	3 - 5 nm	5 - 10 min 121˚C - 145˚C 2 - 4 atm	[240]
TiO_2	$TiCl_4$	hydrolysis	H_2O	solvent-assisted growth	aggregates 150 nm polydisperse	5 - 15 min 100˚C	[241]
TiO_2	$TiCl_4$	hydrolysis	HCl	solvent-assisted growth	aggregates 70 nm polydisperse	30 s ca. 0.4 atm	[242]
TiO_2	$TiCl_4$	hydrolysis	HCl	solvent-assisted growth	<100 nm	5 - 120 min 100˚C - 160˚C	[167]
TiO_2	$TiCl_4$	hydrolysis	H_2O HCl, H_2SO_4	solvent-assisted growth	aggregates 800 nm polydisperse	30 - 120 min 120˚C - 180˚C	[243]
TiO_2	$TiCl_3$	pH-dependent hydrolysis	H_2O NH_3 or NaCl or NH_4Cl	ion-assisted growth	cubes: 25 nm rods: 417 nm spheres: 8 nm	20 - 60 min	[244]
TiO_2	$TiOCl_2$	hydrolysis	H_2O	solvent-assisted growth	spheres (10 nm), rods (10 - 100 nm)	5 - 60 min 195˚C	[245]
TiO_2	$(NH_4)_2TiF_6$	hydrolysis	H_2O H_3BO_3	solvent-assisted growth	spheres 20 - 200 nm	10 - 60 min 70˚C	[246]
TiO_2	$Ti(OiPr)_4$	thermal decomposition	[bmim][BF_4]	solvent-assisted growth MW-driven crystallization of amorphous hydroxide particle precursors	truncated cubes 8 - 10 nm	40 min 1 atm	[196]
TiO_2	TiF_4	forced hydrolysis	[bmim][BF_4]	solvent-assisted growth MW-driven crystallization	sheets 2 mm - 2 mm	90 min 210˚C >1 atm	[197]
WO_3	WCl_6	alcolysis	$C_6H_5CH_2OH$	solvent-assisted growth	aggregates of 5 - 30 nm particles	5 - 15 min 210˚C	[247]

WO_3	Na_2WO_4	hydrolysis	H_2O $(NH_4)_2SO_4$, HCl	ion-assisted anisotropic growth	nanowires 20 - 30 nm > 1 mm	20 min - 3 h 150˚C >1 atm	[176]
ZnO	$Zn(OAc)_2$	alcolysis dehydratation/ ester elimination	EG	polymer-assisted oriented attachment sequential seeding	clusters of 8 nm NCs 50 - 275 nm	1 - 5 min steps 120˚C - 180˚C 1 atm	[190]
ZnO	zinc oximate $Zn(acac)_2$	alcolysis	ROC_2H_4OH (R = CH_3,C_2H_5, nCH_4H_9)	solvent-assisted oriented attachment	clusters of 10 - 30 nm NCs 50 - 180 nm	4 min >1 atm	[191]
ZnO	$Zn(OAc)_2$ $Zn(acac)_2$	alcolysis ester elimination	$C_6H_5CH_2OH$	solvent-assisted growth	aggregates of 20 - 30 nm particles	0.5 - 3 min 200˚C	[187]
ZnO	$Zn(NO_3)_2$	alkaline hydrolysis	H_2O HMT	oriented attachment	rods: 100 nm - 1 mm bipods, tripods, multipods	2 - 30 min 90˚C	[248]
ZnO	$Zn(NO_3)_2$ $Zn(OAc)_2$	alkaline hydrolysis	H_2O HMT HMT + EDA HMT + TEC NH_4OH or NH_4OH + TKC	ligand-assisted growth	rods or needles or stars or disks or balls range 0.4 - 5 mm	15 min 90˚C	[249]
ZnO	$Zn(NO_3)_2$	alkaline hydrolysis	NaOH	solvent-assisted growth	rods range 1 mm	120 min 192˚C	[250]
ZnO	$Zn(NO_3)_2$, $Zn(OAc)_2$ $ZnSO_4$ $ZnCl_2$	pH-dependent hydrolysis	H_2O Urea	ion-assisted growth	needles 11 mm s = 20% - 30%	>15 min	[251] [250]
ZnO	$Zn(OAc)_2$	hydrolysis	H_2O N_2H_4	solvent-assisted growth	rods diam. 25 - 7 nm len. 0.5 - 1.5 mm	10 min	[253]
ZnO	$Zn(OAc)_2$	hydrolysis	H_2O NH_4OH	solvent-assisted growth	dumbbells 25 mm	5 - 10 min	[254]
ZnO	$Zn(OAc)_2$	hydrolysis	H_2O EG	polymer-assisted seeded growth	rods packed in micromer-sized bundles, spheres or flowers	different MW cycling modes 60 - 90 min	[255]
ZnO	$Zn(OAc)_2$	alkaline hydrolysis	H_2O NaOH, PEG, EtOH	polymer-assisted growth	rods 50 - 250 nm diameter 70 - 300 nm length	30 min 140˚C	[256]
ZrO_2	$Zr(NO_3)_4$	alkaline hydrolysis	H_2O NaOH, PVA	polymer-assisted growth	aggregates of 2 nm particles	6 min (MW cycles: 10 s on/20 s off) 320˚C	[257]
ZrO_2	ZrOCl	alkaline hydrolysis	H_2O NaOH	Solvent-assisted growth	spheres 10 - 20 nm	120 min 194˚C 14 atm	[258]
ZrO_2	$Zr(OiPr)_4$	hydrolysis	H_2O/EtOH Caproic acid	ligand-assisted growth	spheres 100 nm	50 - 100 $mL{\cdot}min^{-1}$ 60˚C 15 atm	[184]

[a] EDA = ethylenediamine; ODA = n-octadecylamine; FA = formamide; HMT = hexamethylenetetramine; OAc = acetate AcOH = acetic acid; EtO-H = ethanol; iPrOH = 2-propanol; BuOH = 1-butanol; acac = acetylacetonate; [omim]TFA = 1-octyl-3-methylimidazolium trifluoroacetate; EG = ethylene glycol; TEG = triethylene glycol; PEG = polyethylene glycol; PAM = polyacrylamide; PVP = polyvinylpyrrolidone; TEC = triethyl citrate; TKC = tripotassium citrate monohydrate; PVA = Poly (vinyl alcohol); MPA = mercaptopropionic acid.

Table 4. Synthesis of multimetal oxide NCs under MW dielectric heating. The Table lists the main experimental conditions, size-morphological features of the resulting nanostructures, mechanistic pathways involved, and growth-governing factors.[a]

Metal oxide	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Formation mechanism	Relevant NC features (morphology size range, size variance)	Synthesis time temperature pressure	Ref.
$NiFe_2O_4$ $ZnAl_2O_4$ Mo-V-Te-NbPd-based oxides	Metal nitrates Ammonium vanadates and heptamolybdate Telluric acid Niobium ammonium oxalate Vanadyl sulfate	Alkaline Hydrolysis	H_2O NaOH Na_2CO_3	solvent-assisted growth (post-synthesis calcinations required)	Agglomerated 6 - 20 nm spheres microcrystals polydisperse	5 - 10 min 1 atm	[83] [178]
$NiFe_2O_4$	$FeCl_3$ $NiCl_2$	Alcolysis	EtOH EtONa	solvent-assisted growth (post-synthesis calcinations required)	4 - 5 nm	5 min 160˚C 11 atm	[259]
$ZnFe_2O_4$ b-FeOOH	$Fe(NO_3)_3$ $Zn(OAc)_2$	Hydrolysis	H_2O [bmim][BF_4] Urea	ion-assisted	Plates average 40 nm	30 min 120˚C - 200˚C	[204]
Co3O4	$CoCl_2$ $CoSO_4$ $Co(NO_3)_2$	Hydrolysis of a metal-ligand complex	H_2O MPA	ligand-assisted growth	Spheres, cubes 10 - 20 nm s = 20% - 40%	10 min 100˚C - 140˚C >1 atm	[183]
$CoFe_2O_4$	$FeCl_3$ $Co(OAc)_2$	Hydrolysis	H_2O 1,2-propandiol NaOAc	ligand-assisted growth	Aggregates of 5 nm particles	>60 min 160˚C	[260]
$FeMoO_4$	$Fe(NO_3)_3$ $(NH_4)_6Mo_7O_4$	Glycolysis	H_2O, EG	bubble templating growth coupled with self-assembly	Hollow hierarchical spheres 0.5 - 1 mm monodisperse	30 s - 10 min 100˚C - 130˚C	[261]
$MnZnFe_2O_4$	$Fe(NO_3)_3$ $Zn(NO_3)_2$ $Mn(NO_3)_2$	Alkaline hydrolysis co-precipitation	H_2O NaOH	solvent-assisted growth	Aggregates of 10 nm spherical particles	5 - 30 min 100˚C	[262]
$NiCuZnFe_2O_4$	$Fe(NO_3)_3$ $Ni(NO_3)_2$ $Cu(NO_3)_2$ $Zn(NO_3)_2$	Alkaline hydrolysis co-precipitation	H_2O NaOH	solvent-assisted growth	Aggregates of 20 - 60 nm particles	45 - 60 min 160˚C	[263] [264]
a-$Ni(OH)_2$	$Ni(NO)_3$ $NiCl_2$	Hydrolysis	H_2O/EtOH Urea	ligand-assisted growth	3D Flower-like 700 nm - 1 mm	15 min 90˚C	[265]
a-$Ni(OH)_2$	$Ni(OAc)_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O HMT, SDS	surfactant-assisted growth	Microspheres and nano-sheets 200 - 250 nm	60 min 95˚C	[266]
$Mg(OH)_2$	$Mg(NO_3)_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O NaOH	solvent-assisted growth and local hot-spot enhancement	Fibre-like 20 - 40 nm, 100 - 150 nm	4 days 25˚C	[267]
$Ca(PO_4)_6(OH)_2$	$CaNO_3$ Na_2HPO_4	pH-dependent hydrolysis	H_2O EDTA, NaOH	ligand-assisted growth	Nanorods, bowknotlike and flower-like	30 min (cycles 6 s MW on/ 10 s MW off) reflux	[268]
$CaZn_2(OH)_6$	$Ca(NO_3)_2$ $Zn(NO_3)_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O KOH	solvent-assisted Ostwald ripening	Microspheres and lozenge-like particles mm sizes	1 - 2 h 130˚C	[269]
$AgIn(WO_4)_2$	$In(NO_3)_3$ Na_2WO_4 $AgNO_3$	pH-dependent Hydrolysis	H_2O KOH/HCl	solvent-assisted growth	Caterpillar-like Hundreds of nanome-ters polydisperse	20 min 180˚C	[177]

$BaTiO_3$	$TiCl_4$ $BaCl_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O KOH	solvent-assisted Anisotropic Growth via Ostwald ripening and coarsening	Polyhedrons 25 - 50 nm s = 20% - 30%	10 - 60 min 140˚C 2.5 atm	[171] [173]
$BaTiO_3$	$Ti(OBu)_4$ $BaCl_2$	Alkaline hydrolysis or alcolysis	EG/EtOH KOH	solvent-assisted Ostwald ripening polyol-assisted growth	Spheres: 50 nm Wires: 45 - 50 nm 2 - 5 mm s = 20% - 40%	90 min 200˚C >1 atm	[174]
$BaTiO_3$	$Ti(OiPr)_4$ $BaCl_2$	Alkaline glycolysis	EG KOH	polyol-assisted (crystallization required annealing at 700˚C)	Aggregates of 10 nm particles	5 h reflux	[270]
$BaTiO_3$	$Ti(OiPr)_4$ $BaCl_2$	pH-dependent hydrolysis	H_2O HCl, NaOH	Ostwald ripening	Spheres 50 - 60 nm polydisperse	2 - 40 h sweep time 1 - 5 s 170˚C	[172]
$BaTiO_3$	$TiCl_4$ $Ba(OH)_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O NH_3	solvent-assisted growth	Tetragonal prisms 100 - 250 nm	12 h 220˚C - 240˚C	[271]
$BaTiO_3$	$TiCl_4$, $BaCl_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O, KOH	solvent-assisted growth	Spheres 30 nm	>30 min 180˚C	[272]
$BaWO_4$	$BaCl_2$ Na_2WO_4	Hydrolysis	H_2O PVP	polymer-assisted growth	Sheets/nanobelts 50 - 800 nm, 2 - 3 mm polydisperse	100˚C	[180]

Metal oxide	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Doping level [mol %]	Formation mechanism	Relevant NC features (morphology size range, size variance)	Synthesis time temperature pressure	Ref.
Pr-doped CeO_2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_2$, $Pr(NO_3)_3$	Alkaline hydrolysis	NH_4OH	0 - 10	solvent-assisted growth	Polyhedrons ca. 30 nm	15 - 120 min 2 - 14 atm	[279]
Gd-doped CeO_2	$Ce(NO_3)_3$ Gd2O3	Alkaline hydrolysis	H_2O HNO_3, NH_4OH	19	oriented attachment	Rods 20 - 60 nm, 50 - 500 nm	30 min 130˚C 3 atm	[280] [281]
Cu-doped $ZnGa_2O_4$	$Ga_2(SO_4)_3$ $ZnSO_4$ $CuCl_2$	Alkaline hydrolysis	H_2O NH_4OH	5	solvent-assisted growth	Aggregates of spherical 10 - 20 nm particles	30 min 150˚C	[282]
Sn-doped In_2O_3	$InCl_3$ $SnCl_4$	Glycolysis	DEG $N(CH_3)_4OH$	5	polyolassisted growth; MW-driven crystallization of amorphous hydroxide particle precursors	Spheres 15 - 19 nm s < 10%	120 min 200˚C 1 atm	[186]
Sn-doped In2O3	$InCl_3$ $SnCl_4$	Alkaline hydrolysis	IL DMF/EtOH $N(CH_3)_4OH$	8	solvent-assisted crystallization of amorphous hydroxide particle precursors	Irregular polyhedrons 25 nm s = 20 - 30%	3 - 15 s 300˚C	[195]
La-Zr-doped TiO_2	$Ti(OiPr)_4$, $ZrCl_4$ $La(NO_3)_3$	Acidic hydrolysis	iPrOH AcOH, citric acid, PEG, H_2O		polyol-assisted growth (crystallization requires annealing at 500˚C)	Aggregates of 15 - 25 nm particles	4 min	[283]
Ce^{3+},Tb^{3+} doped $LaPO_4$	$Ln(NO_3)_3$ (Ln = La, Ce, Tb)	Glycolysis	EG $NH_4H_2PO_4$		polyol-assisted growth in microfluidic reactor	Nanorods 60 - 70 nm	20 s 80˚C - 150˚C	[84]

Metal oxide	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Formation mechanism	Relevant NC features (morphology size range, size variance)	Synthesis time temperature pressure	Ref.
$BaFe_{12}O_{19}$	$Ba(NO_3)_2$ $Fe(NO_3)_3$	Acidic hydrolysis	H_2O Citric acid, EDTA	ligand-assisted growth	Spheres/ellipsoids 50 - 100 nm	15 s	[273]

$La_{0.75}Sr_{0.25}Cr_{0.93}$-$Ru_{0.07}O_3d$	$SrCl_2$ CrN_3O_9 $RuCl_3$	Alcolysis	EtOH EtONa	ion-assisted growth	Agglomerates of 10 nm clusters polydisperse	2 - 3 min 160˚C 1300 kPa	[189]
$BiVO_4$	V_2O_5, $Bi(NO_3)_3$	Acidic hydrolysis	H_2O NaOH, HNO_3, CTAB	surfactant-assisted growth	Sheets or belts 10 - 30 nm, 2 - 3 mm	10 - 40 min reflux	[274]
$NaNbO_3$, $Na_2Nb_2O_6$	$NH_4Nb(C_2O_4)_2$	pH-dependent hydrolysis	H_2O NaOH	$Nb_2O_5{\cdot}nH_2O$ precipitation	Cubic-like and fibers mm range	100 - 40 min 200˚C	[275]
$LnVO_4$ (Ln = Ce, Pr, Nd)	NH_4VO_3, $Ln(NO_3)_3$ (Ln = Ce, Pr, Nd)	Hydrolysis	H_2O PEG	PEG-assisted	Aggregates of 20 - 30 nm particles	15 min	[276]
$CeVO_4$	V_2O_5, $Ce(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$	pH-dependent hydrolysis	NaOH, AcOH or NH_4OH,	solvent-assisted hydroxylation	Aggregates of 6 - 18 nm particles	10 min (cycles 6 s MW on/10 s MW off) reflux	[277]
$ZnWO_4$	H_2WO_4, $Zn(OAc)_2$	Acidic hydrolysis	H_2O, citric acid	solvent-assisted hydroxylation then annealing at 300˚C - 600˚C	Aggregates of 18 - 25 nm particles	30 min (cycles 30 s on/30 s off)	[278]
Zn(OH)F	$Zn_5(OH)_8(NO_3)_2$	Hydrolysis	H_2O [tmim][BF_4]	ion-assisted growth	Nanofibers 80 - 200 nma few mm	60 min	[203]

[a] EtOH = ethanol; EtONa = sodium ethoxide; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; OAc = CH_3COO-; [bmin][BF_4] = 1-n-butyl-3-methyl imidazolium tetrafluoroborate; [tmim][BF_4] = 1,2,3-trimethylimidazolium tetrafluoroborate; NaOAc = sodium acetate; EG = ethylene glycol; CTAB = cetyltrimethyl ammonium bromide; PEG = poly-ethyleneglycol; AcOH = acetic acid; HMT = hexamethylenetetramine; SDS = sodium dodecyl sulfate; Ti(OiPr)$_4$ = titanium tetraisopropoxide; Ti(OBu)$_4$ = titanium tetrabutoxide; EtOH = ethanol; NaBDS = sodium dodecylbenzenesulfonate-6; P123 = Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol).

Table 5. Synthesis of doped oxide NCs under MW dielectric heating. The Table lists the main experimental conditions, size-morphological features of the resulting nanostructures, mechanistic pathways involved, and growth-governing factors.[a]

Metal oxide	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Doping level [mol %]	Formation mechanism	Relevant NC features (morphology size range, size variance)	Synthesis time temperature pressure	Ref.
In-doped ZnO	$Zn(OAc)_2$ $InCl_3$	Glycolysis	H_2O DEG	10	polyol-assisted growth	Spheres 15 nm	30 min 200˚C	[284]
Au-doped ZnO	$Zn(NO_3)_2$, $H[AuCl_4]$	Alkaline hydrolysis	EtOH NaOH, PEG NaOH, PVP	10	polymer-assisted growth	Nanoods 10 - 15 nm, 100 - 600 nm	10 min (MW cycles: 10 s on/20 s off)	[285]
Al-doped ZnO	$Zn(OAc)_2$ $AlCl_3$	Glycolysis	H_2O DEG	10	polyol-assisted growth	Spheres ca. 12 nm	30 min 200˚C	[284]
Pr-doped ZrO_2	$ZrOCl_2$ $Pr(NO_3)_3$	Alkaline hydrolysis	H_2O NaOH	10	solvent-assisted growth	Aggregates of ca. 15 nm particles	120 min 14 atm	[286]

[a] IL = [$N(CH_3)(C_4H_9)_3$][($N(SO_2CF_3)_2$]; DEG = diethylene glycol; DMF = dimethyl formamide; OiPr = isopropoxide; iPrOH = 2-propanol; OAc = acetate; PEG = polyethylene glycol.

本文还介绍了单分散立方相尖晶石铁素体和磁赤铁矿纳米晶在水混溶/甲苯媒介中的高收益[170]。在 168℃下微波辐射加热硝酸盐或氯化物金属盐的水溶液一小时，以及结合 OLAC 的甲苯溶液，后者在水和甲苯界面兼作 NC 的稳定剂和有机转印剂。该方法可以在 4~9 纳米大小范围得到革兰氏规模生产均匀的球状纳米晶体。MW 与常规合成的对比试验表明微波方法需要温和的温度来形成 NC。

一个 MW 辅助水热方法被用来生产纯四方相 $BaTiO_3$ 纳米晶体，在 140℃~170℃ KOH 的存在下，通过照射化学计算量的 $BaCl_2$ 与 $TiCl_4$ 或异丙醇钛。所合成 $BaTiO_3$NC 显示出球形形态和非均匀大小分布，此外在室温下呈现激烈和广泛的荧光绿波段(图 7(f))。从生长动力学进行理论和实验研究得出结论：通过可逆的界面反应粗略控制 NC 增长[173]。相对于传统的水热过程，MW 照射高达一个数量级加速 $BaTiO_3$ 增长率。另外，可以确认的是，相对于使用传统加热所取得的成果，MW 方法用单峰型的大小变化保证 NC 形成。晶体结构和 NC 大小形态特征，被 MW 频率(范围 3~5.5 GHz)和带宽扫描时间影响[172]。

一个纳米级 $PbTiO_3$ 报告，有关 50 纳米球形钙钛矿纳米球的合成，以及宽高比接近 90:1 的 40~60 纳米厚 PX 相针状微丝的合成[174]。这些纳米结构是在水/ EG 和水/乙醇的介质中实现，由微波在 200℃辐射碱性条件下的醋酸铅和四丁氧基钛的混合物 90 分钟。各向异性生长大概是在没有紧紧结合的 EG 分子时通过初级粒子聚结发生。观察到的针状 $PbTiO_3$ 纳米线组沿<001>轴彼此平行排列。横跨邻接单位晶胞的对称性翻译格阵的破损，似乎为检测和解释意外的拉曼模式形式而产生。

一个有趣的策略被设计用来降低或调整金属氧化物前体的敏感性，实现可控原位水生产来控制局部浓度。作为一个例子，一个均尺寸范围 15~40 毫微米的 αFe_2O_3NC 被合成，通过在 150℃微波辅助乙醇和乙酸的酯化释放水来强制水解 $FeCl_3$ [175]。所合成的纳米晶表现出高性能的电化学传感能力。直径为 5~10 纳米高达数微米的六方相 WO_3 纳米线状被合成，通过在 150℃辐射 3 小时处理含有作为前体的 Na_2WO_4 分子以及作为封端剂的$(NH_4)_2SO_4$ 分子得到[174]。从在晶体相几种盐的阳离子和阴离子的影响以及所产生的纳米结构形态，可以得出结论：铵离子担任结构导向稳定剂，而硫酸根阴离子确定各向异性生长。纳米线表现出独特的电催化活性从水析氢。

也有一些关于形成多个过渡金属复合氧化物的研究。最近，微波在 180℃下辐射 $AgNO_3$ 水性悬浮液和水合 $In(NO_3)_3$ 以及 Na_2WO_4 盐 20 分钟，可以推导得出 $AgIn(WO_4)_2$ 晶体[177]。在几百纳米的尺寸范围内所得到的结果显示，细长芯和外表棒状条纹材料构成的毛虫状结构已经垂直生长。反应溶液的 pH 值被推断为支配结晶相、形态和颗粒产物组成的最关键的参数。随机取向粘附和奥斯特瓦尔德熟化过程一致导致所观察到的特定体系结构形成。$AgIn(WO_4)_2$ 纳米结构成功的应用于紫外/可见光光激发有机染料的选择性光催化降解。

提出了一个复杂环境压力以及连续流方法，用于在 6~20 纳米平均尺寸范围内合成 $NiFe_2O_4$ 和 $ZnAl_2O_4$ 晶体[83]。通过超声波喷嘴喷雾结合 MW 供热在原位混合获得前体。相同的研究小组研究了

平均粒径上蒸发条件以及促进扩散与所用试剂混合的微波照射效果的影响，从而促进原料至单相产物的完全转化。以类似的方式，他们成功地合成了其它复杂微米大小的多金属氧化物，例如，以钼钒碲或钼钒碲铌钯为主的氧化物[178]。

3.2.2. 有机配体辅助水解合成

使用有机添加剂替代路线来操纵前体的反应性，例如羧酸、β 酮类、嵌段共聚物或官能醇，它们可以作为络合金属前体的螯合配体，或者在该合成被物理限制时提供自组装纳米反应器。例如，在 80℃微波辐射下[236]，钛醇盐快速水解，单分散为 5 nm 的 TiO_2 纳米颗粒分散在甲苯中的逆聚苯乙烯共聚(环氧乙烷)二嵌段共聚物胶束内生长。二嵌段共聚物的化学结构的选择影响胶束形成机制，反过来影响 TiO_2 纳米粒子的尺寸和它们倾向组成较大的上层建筑。以类似的方式，三嵌段共聚物被用作模板剂在 $TiCl_4$ 水解作用下制备微米长 30~50 纳米直径 TiO_2 纳米棒[179]。机械调查显示，这些对象从小的粒子取向附着到珍珠项链组件，逐渐演变成具有中孔结构的杆状物。在 100℃微波辅助水解 PVP 中的 Na_2WO_4 和 $BaCl_2$ 制备单晶 $BaWO_4$ 纳米片和纳米带的合成中，PVP 的浓度已经仔细调整，以确保可重现的形貌形成纳米结构[180]。

一些报告记录了具体使用表面结合配体和聚合物作为尺寸和形状调节剂。使用 $FeSO_4$ 为前驱体，用 PEG 充当软模板，MW 辅助的水热条件下获得 20~50 纳米厚的 Fe_3O_4 纳米线[181] [182]。这些纳米结构通过 MW-驱动的炭化过程，随后可与碳装饰，当在锂离子电池负极使用时，最终得到优异的充电循环性能和倍率性能[181] [182]。

任一球形或立方体形状适度多分散水溶性 10~20 纳米的 Co_3O_4 的 NC，由不同类型的钴盐与 3-巯基丙酸混合在 100℃~140℃微波辐射下制备[183]。实验结果指出，温度为 NC 习性的关键变量，形状依赖于立方相材料的热力学稳定次序。在另一项研究中，连续流动反应器用于实现从四异丙氧基锆和己酸作为稳定剂的水醇溶液中微波刺激非晶 ZrO_2 纳米颗粒溶胶 - 凝胶合成[184]。反应结果表现出一个流动速率的依赖性，导致严重影响粒径和散布。具体来说，低流速促进形成分散的 100 纳米 ZrO_2 球，而高流量产生更小群聚集体。

3.2.3. 非水解途径

水热法的简单性特点，其可能适用于大规模制备，但是水解和缩合反应不可避免的时间重叠，以及后者在合成条件中任何微小变化，使其难以充分控制在含水介质中形成金属氧化物。另外强大制备过渡金属氧化物纳米晶体的途径依靠开发在非水溶剂进行非水解途径，此时水完全排除在外，有机分

子同时作为氧源和封端剂。这些机制通常允许通过对 NC 结构、尺寸、形状的良好控制，来确保可观的液相分散程度[185]。

最近的文献已经有许多报道。掺锡氧化铟(ITO)NC 通过两个步骤的多元醇的方法合成，在 $N(CH_3)_4OH$ 的存在下，基于 DEG 中的 $InCl_3$ 和 $SnCl_4$ 盐的非晶氧化铟锡(ITO)的初始沉淀，接着在 200℃微波诱导结晶。这个过程形成了约 17 纳米平均直径和良好大小变化的自由聚集单晶纳米晶[186]。

在有些情况下，成功地生产小 NCS，频繁表现出无法控制的聚集大微米聚集体倾向。例如对于团聚物 10 纳米的 ZnO，CoO，Mn_xO_y，四氧化三铁，和 Ba TiO_3 纳米晶是由苯甲醇的各种金属醋酸盐在 200℃下 0.5~3 分钟内酯消除处理金属丙酮前体超快反应实现[187]。反应加速是由于与极性过渡状态下 MW 场的特异性相互作用，在醋酸配体内苄醇的亲核攻击的反应得到加速(参见 4.3 节)。在后面有更详细的研究，可确定 MW 照射不仅增加了上述的酯化反应，而且升高微波生长的固有速率(图 7(l)) [188]。

在相同尺寸条件下，$La_{0.75}Sr_{0.25}Cr_{0.93}Ru_{0.07O3}$-$\delta$ 纳米晶体由 LaN_3O_9，$SrCl_2$，CrN_3O_9，$RuCl_3$ 的水合乙醇溶液以及乙醇钠在 160℃下微波加热获得[189]。在不同情况下，根据 EG 水合醋酸锌微波处理种子步骤导致主要由 8 纳米尺寸 NC 组成的单分散 ZnO 集群，这可能在 50-275 纳米范围内调整直径，在适当平衡量的 ZnO NC 种子和醋酸锌前体的存在下定向附着通路被认为可以控制形成这种纳米结构[190]。在 MW 分解下观察不同的烷氧基乙醇(RO-C_2H_4OH，R = 甲基，乙基，丁基)中锌肟化或者乙酰丙酮锌络合物前体可以得到类似的特征，导致由不可逆的聚集红锌矿晶体组成亚 200 纳米“黑莓”般混悬 Zn 集群(图 7(k)) [191]。

在 EG 中微波处理 $FeCl_3$、乙酸钠和任一选定三嵌段共聚物或表面活性剂得到了适度均匀花状的 Fe_3O_4 组装集群[192] [193]。据推测，在相关稳定剂的帮助下，微波辐射在前体溶液中和后续加速过程中设置均匀条件创建初始 NC 种子。最后将得到的 Fe_3O_4 上部结构(图 7(m)，图 7(n)) [192]。在室温下对乙醇蒸汽的感测具有较高的灵敏度和良好的可逆性，同时与聚吡咯和 Au 纳米颗粒官能化后表现出电化学和催化性能[193]。

一个有吸引力的反应液中，在微波合成可共存或完全取代传统的离子液体形式溶剂分子。这些化合物由缺乏协调的离子(其中之一是有机离域电荷)完全形成，因此在非常低的温度表现为熔融盐。它们的离子性质提供了在 MW 频率范围内的高吸收能力[194]。在某些情况下，离子液体可以协调生长 NC 表面，由此可以作为弱的胶体稳定剂影响有关成核和生长阶段。此外，非易失性非质子溶剂和 MW

照射的实验组合允许以超快加热速率达到非常高的温度(例如，15 秒高达 300℃)并且在相对低的环境压力下，这有利于在无水的条件下获得良好的结晶氧化物纳米晶。最终，从环境和经济的观点来看，离子液体提供了好处，它们可以被回收，并在连续反应重新使用。

一些例子值得一提。导电的 25 nm ITO 纳米晶带面形制作通过微波诱导非晶态金属氢氧化物粒子结晶，这些粒子从 $SNCl_4$ 的碱性共水解和 $[N(CH_3)(C_4H_9)_3][N(SO_2CF_3)_2]$离子液体中 $INCl_3$ 前体所获得[195]。尺寸控制带有截断立方体状轮廓的 TiO_2 NC 的得以实现，通过分解在 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐中异丙醇钛([BMIM]—$[BF_4]$) [196]，而单结晶的 TiO_2 微片通过在 210℃下相同的离子液体中处理四氟化钛得到[197]。微量的[BMIM] [BF4]作为微波耦合天线加入到非极性二苄醚反应介质中，为在 250℃下从乙酰丙酮铁和 1,2-己二醇的非水解反应得到的 6 纳米 Fe_3O_4 NCS 的 OLAC 辅助合成加热[198]。离子液体也已被采用在 MW-水热合成其他几个多样化形状的金属氧化物纳米结构，例如 CuO，[199] [200] [201]，ZnO [202]，$Zn(OH)_2$ [203]，$ZnFe_2O_4$ 以及铁氧化物[204] [205]。

3.3. 非氧化物半导体

非氧化物半导体(过渡金属硫族化物，氟化物，和氮化物，以及金属磷酸盐)制成的 NCS 和 HNCS 由于其传导和光吸收/发光性质的独特的大小依赖而被广泛认可，而许多金属氟化物和磷酸盐作为便捷的主晶格受到追捧，其中稀土类元素可以产生波长固定的超窄光带。所有这些功能都广泛利用于光电学和传感装置学，以及生物医学(例如，光学标记，断层成像)。另一方面，材料，如金属氮化物和金属磷酸盐展出有关能量储存和转换应用的热、电和电化学性能。

本节总结 MW-辅助制备取得的半导体纳米晶和 HNCS 的最新进展，主要侧重于金属硫族化物材料，其中常规加热条件下合成控制已经达到最高水平。迄今记录在案的结果说明在传统的 MW-驱动路线上取得到显著的综合灵活性。例如：

1) 使用更广泛的多种前体(甚至难溶的化合物，通常是不适合采用传统的胶体方法改造成高品质的 NC)；

2) 促进更有效的反应物分解和/或另一种反应途径；

3) 诱导所需时间短，在实现突然体积加热的空间均匀的核活动；

4) 加速增长。

表 6 总结了 MW 条件下合成半导体 NCS/HNCS 的反应条件，产品特性，和主要形成机理。所合成的纳米结构的代表性 TEM 例子示于图 8 和图 9。

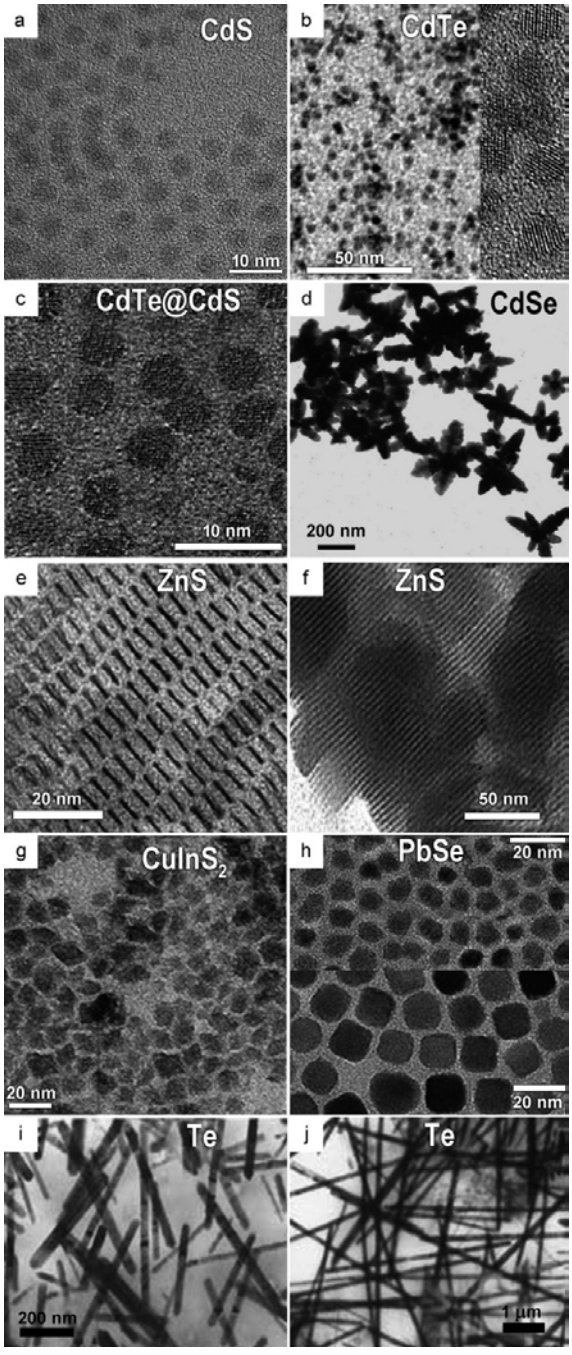


Figure 8. Examples of semiconductor NCs and HNCs prepared under MW irradiation. (a) TEM image of spherical CdS NCs synthesized according to Ref. [289]; (b) TEM image of monodisperse spherical CdTe NCs prepared according to Ref. [291] (the right part shows a high-resolution TEM overview of the same sample); (c) TEM image of spherical CdTe@CdS core–shell HNCs synthesized according to Ref. [326]; (d) TEM images of CdSe multipods prepared according to Ref. [340]; (e), (f) ZnS nanorods and nanowires, respectively, obtained according to Ref. [293]; (g) TEM picture of irregularly spherical CuInS 2 NCs prepared according to Ref. [303]; (h) PbS polyhedral (top) and cube-shaped (bottom) PbS NCs synthesized according to Ref. [292]; (i) and (j) TEM images of Te nanorods and nanowires, respectively, prepared according to Ref. [305].

Table 6. Synthesis of non-oxide semiconductor NCs and HNCs under MW dielectric heating. The table lists the main experimental conditions, size-morphological features of the resulting nanostructures, mechanistic pathways involved, and growth-governing factors. [a]

Metal oxide	Precursors	Reaction type	Solvent additives	Formation mechanism	Relevant NC features (morphology size range, size variance)	Synthesis time temperature pressure	Ref.
CdS	$CdCl_2$ TAA	Thermolysis	H_2O	solvent-assisted growth	aggregated spheres 9 nm polydisperse	20 min reflux	[331]
CdS	$Cd(OAc)_2$ thiourea	Thermolysis	DMF	solvent-assisted growth	spheres <5 nm polydisperse	18 s 1 atm 80˚C	[332]
CdS	$Cd(OAc)_2$ thiourea	Thermolysis	DMF 1-thioglyc	ligand-assisted growth	spheres <5 nm polydisperse	50 s 1 atm	[333]
CdS	$CdCl_2$ thioacetamide	Thermolysis	H_2O NaCT, KOH	solvent-assisted growth	aggregated spheres 20 nm	1 min 86˚C	[334]
CdS	$[\{Cd(APDTC)_2\}_2]$	Thermolysis	EDA	ligand-assisted growth	nanowires 550 - 100 nm polydisperse	1 min reflux	[335]
CdS	$Cd(ClO_4)_2$ thioacetamide	Thermolysis	H_2O DNA, Tris-EDTA	polymer-templated growth	nanowires 140 - 170 nm; 8 - 12 mm	60 s (intermittent) 1 atm	[297]
CdS	Cadmium ethyl xanthate	Thermolysis	DMF Alkylamines	surfactant-assisted growth	nano-rds/wires 1 - 1.5 nm; 5 - 450 nm s = 10%	0.5 - 3 min (400 W) >1 atm	[293]
CdS	$CdSO_4$, Na_2S	co-precipitation	H_2O, Heptane, AOT	micelle-templated growth	spheres ca. 2.7 nm polydisperse	4 - 550 min 1 atm 30˚C - 35˚C	[298] [299]
CdSe	$Li_4[Cd_{10}Se_4(SPh)_{16}]$	Thermolysis	HDA [hmim][Cl]	surfactant-assisted, ionic-liquid-propelled growth	spheres ca. 2 - 5 nm s = 10% - 15%	30 s - 10 min >1 atm 90˚C	[287]
CdSe	CdO-SA TBPSe	Thermolysis	TOPO, HDA	surfactant-assisted, TOPO-liquid-propelled growth	spheres ca. 2 - 5 nm s = 10% - 15%	30 s >1 atm 160˚C - 240˚C	[287]
CdSe	CdO-OLAC TOPSe	Thermolysis	Diesel, Glyc	surfactant-assisted growth	irregular spheres ca. 2 nm polydisperse	30 s - 5 min 1 atm 50˚C - 140˚C	[336]
CdSe PbSe $Cu_{2x}Se$,	$CdSO_4$ $Pb(OAC)_2$ $CuOAC)_2$ Na_2SeSO_3	Thermolysis	H_2O NTA	surfactant-assisted growth	agglomerated spheres ca. 5 nm polydisperse	0.5 min 1 atm reflux	[337]
CdX (X = S, Se, Te)	CdSA TOPS, TOPSe or TOPTe	Thermolysis	Pentane, heptane, octane, decane HAD	surfactant-assisted growth	spheres, ellipsoids 4 - 6 nm s = 6% - 12%	18 min >1 atm 220˚C - 240˚C	[288] [289] [290]

CdSe	$Cd(OAc)_2Se$	Thermolysis	EG	polyol-assisted growth	spherical aggregates of tiny clusters 6 - 7 nm	60 min reflux	[338]
CdSe	$Cd(OAc)_2$ Se	Thermolysis Solvent-driven reduction	Cyclohexanone	solvent-assisted growth	aggregated spheres 3 - 6 nm	0.5 - 15 min 1 atm 145˚C	[339]
CdSe	$Cd(OAc)_2$ Selenourea	Thermolysis	DMF Alkylamines	surfactant-assisted growth	nanords 2 nm - 4 nm polydisperse	0.5 - 3 min >1 atm	[293]
CdSe	$Cd(NO_3)_2$ Se	Thermolysis	Glyc, OLAC, PVP, CTAB	ligand-/ polymer-assisted growth	multipods 1 - 2 mm polydisperse	10 min 1 atm 150˚C	[340]
CdTe	$CdCl_2$ Na_2TeO_3 $NaBH_4$	$NaBH_4$-, MPAdriven reduction	H_2O TSC, MPA	ligand-assisted growth	irregular spheres 3 nm	10 - 40 min >1 atm 80˚C - 140˚C	[341]
CdTe	$CdCl_2$ NaHTe	Thermolysis	H_2O MPA or TGA	ligand-assisted growth	spheres <5 nm s < 10%	15 - 120 s/ 10 - 60 min >1 atm 80˚C - 120˚C	[294] [295] [342]
CdTe	CdO TeTBP	Thermolysis	ODE TDPA	surfactant-assisted growth	Spheres ca. 4.4 nm s = 5% - 10%	1 - 90 min 1 atm 180˚C - 280˚C	[291]
CdZnSe	$Cd(OAc)_2$ $Zn(OAc)_2$ Se	EG-driven re-duction	EG NaOH	polyol-assisted growth	aggregated spheres ca. 6 nm polydisperse	60 min MW cycles (21 s on/9 s off) reflux	[343]
Mn:ZnSe@ZnS	Core: $Cd(OAc)_2$, Se, $NaBH_4$, $MnCl_2$ Shell: Na_2S, $Zn(OAc)_2$ hexamethyldisilathiane	Thermolysis Coprecipitation	H_2O Sodium oleate H_2O, MPA	surfactant-assisted two-step seeded growth	Spheres ca. 6 nm s = 15% - 20%	40 min 12 atm 170˚C 5 min 1 atm 70˚C	[329]
CdSe@ZnS	Core: CdSA, Se, Shell: $Zn(Un)_2$, CySCN	Thermolysis	TOPO, TOP, SA, HDA Octylamine	surfactant-assisted one-pot twostep seeded growth	spheres <5 nm polydisperse	30 - 120 s 1 atm MW 5 cycles (30 s on/ 2 min off)	[324]
CdSe@ZnS	Core: $Cd(OAc)_2$, Se, Shell: $Zn(Et)_2$ Haxamethyldisilathiane	Thermolysis	TOPO, TOP, HDA NMP, But-amine, MPA	ligand-assisted twostep seeded growth	spheres 2 - 6 nm s = 10% - 15%	1 - 5 min 1 atm 145˚C - 150˚C 5 min 1 atm 70˚C	[328]
CdSe@ZnS	Core: $CdCl_2$, Se, shell: HMTD, $ZnCl_2$,	Thermolysis	H_2O, MPA, NaOH, $NaBH_4$ H_2O, NH_4OH	ligand-assisted twostep seeded growth	aggregated spheres <5 nm polydisperse	10 s 45 - 120 min 140˚C - 170˚C	[325]
CdTe@CdS	core: $CdCl_2$, NaHTe shell: $CdCl_2$, Na_2S	Thermolysis	H_2O, MPA H_2O, MPA	surfactant-assisted two-step seeded growth	spheres	1 min 100˚C 5 - 3 min 100˚C - 120˚C	[325]
CdTe@CdS@ZnS	core: $CdCl_2$, NaHTe shell 1: $CdCl_2$, Na_2S shell 2: $ZnCl_2$, Na_2S	Thermolysis	H_2O, MPA H_2O, MPA H_2O, MPA	ligandassisted three-step seeded growth	spheres 3 - 5 nm	1 min, 100˚C 5 min, 100˚C 5 min, 60˚C	[327]

Cu9S8	$Cu(NO_3)_2$ TAA	Thermolysis	H_2O SDS	ligandassisted growth	nanorods 550 nm	20 min reflux	[344]
CuS	$Cu(OAc)_2$ thioacetamide	Thermolysis	H_2O FA	ligandassisted growth	irregular spheres 5 - 10 nm	20 min reflux	[345]
$CuInS_2$	$CuCl_2$, $InCl_3$ Na_2S	Thermolysis	H_2O MAA	ligandassisted growth	spheres 3 nm	30 min 90˚C	[346]
$CuInS_2$	CuI, $InCl_3$ S	Thermolysis	OLAM	surfactant-assisted growth	irregular spheres 3 - 10 nm polydisperse	20 - 30 min >1 atm 120˚C - 220˚C	[303]
$CuInS_2$	$[P(iBu)_3]_2CuIn(SEt)_4$ or $(PPh_3)_2CuIn(SEt)_4$	Thermolysis	DOP hexanethiol	ligandassisted growth	spheres 3 - 5.2 nm	20 - 30 min 1 atm 140˚C - 170˚C	[302]
$CuInSe_2$	$CuCl_2$, $InCl_3$ Na_2Se	Thermolysis	H_2O MAA	ligandassisted growth	spheres 4.5 nm	30 min 90˚C	[347]
$CuInSe_2$	CuCl, In, Se	TEG-driven reduction	TEG	ligandassisted growth	Irregular spheres ca. 83 nm	60 min reflux	[304]
$CuInS_2$	$CuCl_2$, $InCl_3$ Se	Thermolysis	EDA	ligand-assisted or seed-assisted growth	platelets, rods 20 - 50 nm, 2 - 5 mm polydisperse	5 - 30 min 1 atm 180˚C	[300]
$CuInTe_2$	CuCl, In, Te	TEG-driven reduction	TEG	ligandassisted growth	irregular spheres ca. 94 nm	60 min 1 atm reflux	[347]
$CuIn_xGa_{1x}S_2$	$(Ph_3P)_2Cu(m\text{-}SEt)_2In(SEt)_2$, $(Ph_3P)_2Cu(m\text{-}SEt)_2\text{-}Ga(SEt)_2$	Thermolysis	Benzyl acetate, 1,2ethanedithiol	ligandassisted growth	aggregated spheres 2.9 - 4.3 nm polydisperse	60 min 1 atm 160˚C - 240˚C	[301]
Cu_2SnSe_4	$CuCl_2$ Sn, Se	polyol-driven reduction	PEG	polyolassisted growth	irregular aggregates 30 - 50 nm polydisperse	120 min 1 atm reflux	[348]
PbS	$Pb(OAc)_2$ S	polyol-driven reduction	PEG	ligandassisted growth	irregular spheres 20 - 30 nm polydisperse	20 min 1 atm reflux	[349]
PbS	$Pb(OAc)_2$ thiourea	Thermolysis	EtOH or H_2O EG or PEG	ligandassisted growth	spherical or rectangular or ear-like or hexapod	30 min MW 30 s cycles (9 s on/21 s off) reflux	[350] [351] [352]
PbS	$Pb(OAc)_2$ S	Thermolysis	EtOH NaOH	solvent-assisted growth	roughly spherical ca. 10 nm	20 min MW 30 s cycles (6 s on/24 s off) reflux	[353]
PbSe	$Pb(OAc)_2$ selenourea	Thermolysis	phenyl ether, DMF OLAC	surfactant-assisted growth	polyhedrons, cubes 5 - 15 nm s = 5% - 10%	1 min 3 bar 160˚C	[292]

ZnS	$Zn(OAc)_2$ TAA	Thermolysis	H_2O	solvent-assisted growth	clustered spheres <100 - 300 nm polydisperse	15 min reflux	[354]
ZnS	$Zn(OAc)_2$ thiourea	Thermolysis	DMF PVP	polymer-assisted growth	spheres ca. 7 nm polydisperse	1 - 12 min MW 30 s cycles (9 s on/21 s off) 1 atm	[355]
ZnS	zinc ethyl xanthate	Thermolysis	DMF Alkylamines	surfactant-assisted growth	nano-rods/ wires 1 - 1.5 nm, 5 - 450 nm s = 5% - 10%	0.5 - 3 min (400 W) >1 atm	[293]
ZnSe	$Zn(OAc)_2$ Se	Thermolysis	TBP Alkylamines	surfactant-assisted growth	aggregated spheres/ ellipsoids 20 - 500 nm polydisperse	20 min >1 atm 180˚C	[356]
ZnSeS	$ZnCl_2$ NaHSe MPA	thermolysis	H_2O MPA	ligand-assisted growth	spheres ca. 5 nm	55 min >1 atm 140˚C	[357]
ZnSe	$Zn(OAc)_2$ selenourea	Thermolysis	DMF Alkylamines	surfactant-assisted growth	nano-rods/ wires 1 - 1.5 nm, 5 - 450 nm s = 6% - 12%	0.5 - 3 min (400 W) >1 atm	[293]
ZnxCd1xS	$Zn(OAc)_2$, $Cd(OAc)_2$, $(Et)_2NCS_2Na$	Thermolysis	H_2O EDA	ligand-assisted growth	nanorods 5 - 10 nm, 30 - 150 nm polydisperse	10 min >1 atm 140˚C - 160˚C	[296]
HgS	$Hg(OAc)_2$ thiourea	Thermolysis	EtOH or THF or DMF or H_2O	solvent-assisted growth	aggregate spheres 8 - 23 nm polydisperse	10 min MW 30 s cycles (6 s on/ 24 s off) reflux	[358]
HgTe	$Hg(OAc)_2$ Te	Thermolysis	EDA	ligandassisted growth	irregular shapes 40 nm polydisperse	120 min reflux	[359]
Bi_2S_3	$Bi(NO_3)_3$ Thiourea glutathione	Thermolysis	H_2O FA, proteins, peptite	ligand-/ biomelecule assisted growth	nanorods/ wires 10 - 30 nm, 200 - 900 nm polydisperse	20 min >1 atm 120˚C - 160˚C	[307] [360]
Bi_2Se_3	$BiONO_3$ Se	EG-driven reduction	EG NaOH	polyolassisted growth	cucumber-like 50, 300 nm	30 min MW 30 s cycles (21-s on/ 9-s off) reflux	[361]
$MoSe_2$	$Mo(CO)_6$ Se	EG-driven reduction	EG	polyolassisted growth	aggregates 100 - 400 nm	60 min 1 atm reflux	[362]
Se	Na_2SeO_3,	$NaBH_4$-driven reduction	EDA $NaBH_4$	ligandassisted growth	nanorods 30 - 150 nm, 1 - 2 mm polydisperse	60 min >1 atm 80˚C - 160˚C	[363]

Te	TeO_2 H_2TeO_3	additive-driven reduction	[hmim][BF_4] PVP $NaBH_4$ sugars	polymer- and ion-assisted growth	nano-rods/ wires 15 - 40 nm, 100 - 700 nm s = 20% - 30%	10 min >1 atm 80˚C - 180˚C	[305] [307]
Te	Na_2TeO_3	additive-driven reduction	H_2O PVP (polyAA or CTAB) NH_4OH, N_2H_4	polymer-/ surfac-tant-driven growth Ostwald ripening	nanorods, nanowires 20 nm, 2 - 10 mm	15 min >1 atm 150˚C	[306]
$NaYF_4$: M ($M = Yb^{3+}$, Er^{3+}, Tm^{3+})	Na(TFA), $Y(TFA)_3$, Yb-$(TFA)_3$, Er$(TFA)_3$, Tm$(TFA)_3$	Thermolysis	ODE OLAC	surfactant-assisted growth	cubes, cuboocta-hedrons ca. 10 nm s = 5% - 10%	5 min 1 atm 290˚C	[308]
$KMgF_3$ $KMgF_3$: Tb^{3+}	K_2CO_3, $MgCO_3$, CF_3COOH $Tb(TFA)_3$	Thermolysis	OLAC, OLAM	surfactant-assisted growth	spheres, platelets ca. 10 nm nanorods 5100 - 200 nm s = 5% - 10%	30 min 1 atm 290˚C	[309]
GdF_3: Eu^{3+}	$Gd(TFA)_3$ $Eu(TFA)_3$	Thermolysis	EG [bmim][BF_4]	polyol- and ion-assisted growth	aggregated irregular spheres ca. 6 nm polydisperse	15 min 1 atm 120˚C	[310]
LaF_3: Ce^{3+}, Tb^{3+}	$La(NO_3)_3$ $Ce(NO_3)_3$ $Tb(NO_3)_3$ NH_4F	Thermolysis	EG	polyolassisted growth	aggregate irregular spheres ca. 4.5 nm polydisperse	20 s 1 atm 80˚C - 120˚C	[84]
GaInP InP	$In(OAc)_3$ $Ga(PENT)_3$ $(TMS)_3P$	Thermolysis	ODE, decane HDDA	HDDA-assisted growth	spheres <4 nm monodisperse	30 s - 15 min 1 atm < P < 6 atm 280˚C	[287]
InP	In-palm $(TMS)_3P$	Thermolysis	Decane [hmim][BF_4] or [hmim][PF_6] or [hmim] [Cl] or [hmim][Cl]	in-situ ionassisted surface etching	spheres 2.7 nm monodisperse	1 - 25 min +15 min >1 atm 280˚C	[312]
$LaPO_4$: RE (RE = Ce^{3+}, Eu^{3+}, Tb^{3+})	$LaCl_3$, $CeCl_3$ $TbCl_3$, H_3PO_4	Thermolysis	EtOH, DMSO, DMF Py, $(MeBu_3N)$-$(SO_2CF_3)_2N$)	sol-vent-/ionassisted growth	agglomerated spheres 9 - 12 nm polydisperse	10 s 10^2 atm 300˚C	[313] [314] [315] [316]
$LaPO_4$: RE (RE = Ce^{3+}, Eu^{3+}, Tb^{3+})	La_2O_3, $Ce(NO_3)_3$, Eu_2O_3, Tb_4O_7	Thermolysis	H_2O HNO_3, $NH_4H_2PO_4$	ion-assisted growth	nanorods 6 - 30, 400 nm	20 min 1 atm reflux	[318]
$LaPO_4$: RE (RE = Ce^{3+}, Eu^{3+}, Tb^{3+})	$La(NO_3)_3$, $Ce(NO_3)_3$, $Tb(NO_3)_3$	Thermolysis	EG $NH_4H_2PO_4$	polyol-assisted growth	nanorods 10 - 15, 60 - 70 nm monodisperse	20 s 1 atm 110˚C	[84]

$LaPO_4$: RE (RE = Eu^{3+}, Li^{3+})	$La(NO_3)_3$ $Eu(NO_3)_3$ $LiNO_3$	Thermolysis	H_2O EDTA, CTA, NH_4OH, $NH_4H_2PO_4$	ligand-assisted growth calcination required for crystallization	clustered spheres ca. 100 nm	30 min 1 atm 80˚C	[317]
$LiMePO_4$ (Me = Mn, Fe, Co, Ni)	LiOH, H_3PO_4, $Mn(OAc)_2$ $Fe(OAc)_2$, $Co\text{-}(OAc)_2$, $Ni(OAc)_2$	Thermolysis and solvent reduction	TEG H_3PO_4, NH_4OH	polyol-assisted growth	nanothumb-like <500 nm polydisperse	5 - 15 min >1 atm 300˚C	[319] [320] [321] [323]

[a] AOT = sodium bis(2-ethylhexyl) sulphosuccinate; APDTC = 1-pyrrolidine dithio carboxylic acid ammonium salt; [bmim][(BF4] = 1-butyl-3-methylimi-dazolium tetrafluoroborate; [BuPy][BF4] = N-butylpyridinium tetrafluoroborate; CdSA = cadmium stearate; CTA = citric acid; TAB = cetyltrimethylam-monium bromide; CySCN = cyclohexylisothiocyanate; iesel = commercial diesel; DMF = N,N'-dimethyl formamide; DOP = dioctyl phthalate; EG = ethylene glycol; EDA = ethylene diamine; Et = ethyl; EtOH = ethanol; FA = formaldehyde; Glyc = Glycerol; HDA = hexadecylamine; [hmim][Cl] = 1-hexyl-3-methylimidazolium chloride; [hmim][BF4] = 1-hexyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate; HMTD = hexamethyldisilthiane; i-But = iso-Butyl; In-palm = indium palmitate; MAA = mercapto-acetic acid; [MeBu3N] [$(SO_2CF_3)2N$] = tributylmetylammonium triflyimide; MPA = 3-mercaptopropionic; NaCT = sodium citrate; NMP = 1-methyl-2-pyrrolidone; NTA = potassium nitrilotriacetate; ODE = 1-octadecene; OLAC = oleic acid; OLAM = oleylamine;OAc = acetate; polyAA = polyacrilic acid; PAA = porous anodic alumina membrane; PEG = polyethylene glycol; Ph = phenyl; PPA = polyphos-phoric acid; PVP = poly(N-vinyl-2-pyrrolidone); SA = stearic acid; SDS = sodium dodecyl sulfate; THF = tetrahydrofuran; TEG = triethy-lene glycol; TDPA = tetradecyl-phosphonic acid; HDDA = 1-hexadecanoic acid; TFA = trifluoroacetate; TOP = tri-n-octylphosphine; TBP = tri-n-butylphosphine; TOPO = tri-n-octylphos-phine oxide; TSC = trisodium citrate dihydrate; 1-thioglyc = 1-thioglycerol; TBP = tri-n-butylphosphine; TAA = thioacetamide; (TMS) 3 P = tris(trimethylsilyl)phopshine; Zn(Un) 2 = zinc undecylenate; Ga(PENT) 3 = gal-lium(III) 2,4-pentanedionate.

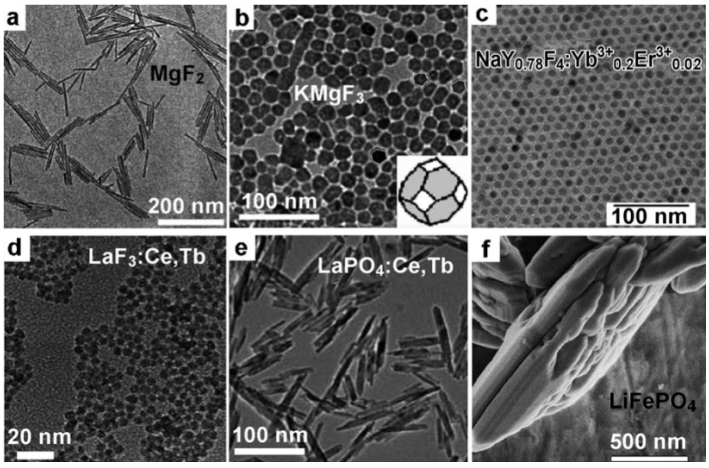


Figure 9. (a), (b) TEM images of MgF_2 nanorods and $KMgF_3$ truncated nanooctahedrons, respectively, synthesized according to Ref. [309]; (c) TEM image of hexagonal-shaped $NaY_{0.78}F_4$:$Yb^{3+}_{0.2}Er^{3+}_{0.02}$ NCs adapted from Ref. [308]; (d) (e) TEM pictures of Ce^{3+}/Tb^{3+}-co-doped LaF_3 spherical NCs and Ce^{3+}/Tb^{3+}-co-doped $LaPO_4$ nanorods, prepared according to Ref. [84]; (f) SEM image showing the side-view of platelike $LiFePO_4$ mesocrystals synthesized according to Ref. [323].

3.3.1. 金属硫族和金属硫属纳米晶体

使用MW辐射被认为是在180℃~280℃热烷烃或表面活性剂的介质中采用既定的有机金属方法框架来合成荧光 Cd X (X = 硒，S，Te)纳米晶[287] [288] [289] [290] [291]。在对镉硒纳米晶体形成的早期研究中，对两种方法进行了比较：单一来源前体的热解，$Li_4[Cd_{10}Se_4(SPh)_{16}]$，在存在少量离子性液体添加剂 1-己基-3-甲基咪唑鎓氯化物([HMIM] [Cl])的十六烷基胺(HDA)中热解得到；硬脂酸(从 CDO 和硬脂酸获得)与四丁基膦硒(TBPSe)在 HDA 和三正辛基膦氧化物(TOPO)混合物中的反应得到[287]。合成在装有压力容器的专用微波反应器中进行，在施加任何微波功率后主动冷却压缩空气将反应温度

调整到一个恒定水平，以及当需要时急冷初始生长过程，防止 Ostwald 熟化。实验结果表明，在普通油浴对流加热下，强烈 MW 吸收剂[HMIM] [CL]和 TOPO 的存在可以实现显著改变合成结果。事实上，取决于温度和 MW 功率，在 NC 尺寸可以很容易地在 2~5 纳米范围内短时间(<20 分钟)单分散性(S < 5~7%)的迅速改变，从尖锐的激子吸收特征和窄带边发光峰判断[287] [288] [289]。在这些可行的实验中，据报道，高品质尺寸可调的 CdS，CdSe，CdTe (图 8(a)~(d))，PbS 和 PbSe NCS (图 8(h))可以在自生压力条件下，在 MW-透明的低沸点烷烃中制备，通过利用优先 MW 能量耦合极化膦硫属化物的前体得到，其中所述活化完全支配临界成核阶段和生长阶段[288] [289] [290] [291] [292]。在所有上述情况下，显著的实用等优点被证明。这些成分在近室温密封容器中被简单地共同混合，然后均匀的微波激活，无需在进行前体的“热注水”以在成核后促进大小聚集，该技术在常规热合成引入一种不可再现的来源，源于难以迅速均匀的反应混合物以及难以避免的热梯度[63]。

单分散，超薄纳米棒和六角相 CdX 和 ZnX 纳米线(X = S，硒)在 1~3 分钟内在 DMF 和长链烷基胺组成的溶剂的环境下微波辅助合成(图 8(e)，图 8(f))。金属乙基黄原酸盐被作为金属硫化物的单一来源前体，而金属乙酸盐和硒脲的混合物用于生产金属硒。有人提出，纳米棒/线沿 c 轴硫族封端点各向异性生长，由优先吸附的位阻烷基胺到纵轴侧壁以及到所述的相对阳离子封端顶点促进。

各种含水方法已被开发出来。以 $CdCl_2$ 和 NaHTe 前体以及 3-巯基丙酸(MPA)作为稳定剂，3.5 纳米镉碲纳米晶体是通过实时编程微波过程得到，其中包括两个步骤：首先，所述的 NC 最初在约 80℃通过微波诱发晶核形成：然后在大约 100℃~120℃较高温度不断地辐射，促进 NC 生长和由 Ostwald 熟化作用退火，随之消除较小的缺陷簇。所合成的 NC 呈现令人印象深刻的窄光致发光带以及明显的产率(QY = 30~68%)，用巯基乙酸(TGA 代替 MPA)并应用合成后光化学法甚至可以进一步提高到 80~95%。$Zn_xCd_{1-x}S$ 纳米棒在 140~160℃在乙酸镉，乙酸锌，Et_2NCS_2Na 和乙二胺(EDA)配位体的水溶液介质中微波加热 10 分钟合成。纳米结构的直径和长度可在 5~10 纳米，30~150 纳米之间分别调节，这取决于混合物中锌镉的比例，并且显示出对甲基橙降解可以测定的可见光激活光催化活性。一个超速合成(60 多个)导电 140~170 纳米直径 8~12 毫米长度的 CdS 纳米线的例子被报道，其中涉及间断微波处理水性 $Cd(ClO_4)_2$ 和硫代乙酰胺，在充当模板和稳定剂的 DNA 分子的存在条件下，这种超速合成完成了。

人们进行了利用水包油微乳液作为反应限制制备 CdSNCS 的研究。具体来说，标定水/庚烷/琥珀辛酯磺酸钠(AOT)混合物的体积，他们分别各自含有任一 $CdSO_4$ 或硫化钠前体，在(35 ± 2)℃混合并 MW 连续照射 4~50 分钟。在反应过程中的组合紫外/可见光和红外光谱监测表明，由于 MW 促进在水

性池反应物更快速度的交换，CdS 纳米晶的形成速度加快，而且由于 MW 驱动胶粒芯萎缩导致当纳米晶已经达到约 2.7 纳米大小上限后成长过程受到抑制。MW 照射下产生的无水环境是 CdS 纳米晶发光增强的原因。

MW 照射被利用作为促进具有复杂化学组合物的 NC 合成方法。早期的尝试证明，微波在半导体材料制备方法的应用追溯到 $CuInS_xSe_{2-x}$ 和 $CuInSe_xTe_{2-x}$ 的固态合成，在 Cu、In 以及硫族前体中启动。在这种情况下，因为铜的导电率更高，In 介电损失更低，铜是迅速被 MW 加热，导致 In 的熔化[300]。因此，X (Z = 硫，硒，碲)和 Cu 被允许反应，形成 CuX 和/或 Cu_2X，其中铜可以溶解。放热反应提供足够的热以保持系统在一个稳定的熔融状态，最终产生了传统热辅助妨碍制备的亚稳相散装固体溶液[300]。

少数由 MW 辅助装置液相合成三元和四元铜半导体纳米晶体例子是值得一提的[300] [301] [302] [303]。在一个例子中，$CuIn_xGa_{1-x}S_2(0 < x< 1)$ NCS 通过在乙酸苄酯和 1,2-乙二硫醇混合物中$[(Ph_3P)_2Cu(m\text{-}SEt)_2In(SEt)_2]$和$[(Ph_3P)_2Cu\text{-}(m\text{-}SEt)_2Ga(SEt)_2]$共同反应制备，混合物在 160℃~240℃下微波辐射约 1 小时[301]。在这些实验条件下，化学计量和带隙的精确控制是为实现在 2.5~4.5 nm 范围内合成 NC。纳米至微米级 $CuInSe_2$ 可变形状颗粒通过在 EDA 中微波支持溶剂热获得，粒子演化通过原位形成不同类型的纳米晶体种子控制。板状形态源于胚胎铜，由硒粉末、$CuCl_2$ 以及 $INCl_3$ 在 EDA 中共同溶解微波加热得到，而生成棒状形态则通过组合的 MW-预处理 EDA/硒溶液，其中三角相细长硒种子已经由硒粉末溶解与其它的前体再结晶形成。类似的反应机制在固态合成中提出，根据哪一个选择的金属硒化物初步形成之后，由剩余的氨基酸金属配合物溶液于它[300]。具有可变波长 3~10 纳米大小 $CuInS_2$NCS 正在迅速实现，通过 MW 照射结合已建立的基于与元素硫铜和卤化铟共反应的无水路线在 OLAM 中 120℃~220℃下得到(图 8(g)) [303]。

直径和长度在 15~40 纳米 100~700 纳米间隔可调的单晶六边形相碲纳米棒/纳米线(图 8(i)和图 8(j))，通过在 180℃下 TeO_2，$NaBH_4$ 以及 PVP 在 N-丁基吡啶四氟硼酸盐离子液体中反应制备[305]。对照实验指出微波供热和 [BuPy][BF4]在加速生长过程中的决定性作用，并且在高于温度阈值时保证碲的各向异性发展，可能通过保持[BuPy]+的倾向平行于 c 轴。超长单晶 Te 和 Se 的纳米线(图 8(i))直径约 20 nm 长度高达几十微米，并且显示出紫外光可见性，这可能时由于修改微波辅助 TeO_2/SeO_2 的方法实现。生长过程中强烈地依赖于反应参数，如封盖和还原剂的量，pH 值，反应时间，额外添加稳定剂的选择[305] [306] [307]。

3.3.2. 金属氟化物纳米晶体

单分散和高度荧光上迁移的 NC，基于参杂 Yb^{3+}和 Er^{3+}或 Yb^{3+}和 Tm^{3+}的立方相 $NaYF_4$，或者参杂着 Yb^{3+}或 Er^{3+}的四方相 $Na_xLi_yYF_4$，最近通过在 290℃下在 ODE/OLAC 混合物中进行微波辅助工序制作[308]。NCS 源于三氟金属盐前体，该前体具有高微波吸收系数，然后迅速分解，导致氟化物的释放。通过改变同时充当表面吸附剂的掺杂剂种类，NC 的结构可以在立方和四方相之间切换，同时在立方八面体和立方形状之间不断发展(图 9(c))。

金属三氟前体成功地利用合作装有 OLAC 和 OLAM 表面活性剂的溶剂中合成基于镁氟化合物的 NCS [309]。一旦 OLAC/OLAM 比发生变化，立方相 $KMgF_3$ 的单分散球形和/或片状的 NC 以及四方相 MgF_2 将会得到。生长机理的研究表明，K^+离子和 OLAM 分子之间以及镁离子和 OLAC 分子之间有具体的协调互动，这说明了表面活性剂组成对产品的最终晶相和形状特征的巨大影响。相同的合成方法被用于实现 5%的 Tb^{3+}离子进入 KMgF3 晶格，而不改变 NC 的形态[309]。在另一个例子中，微波介质加热被用于快速而且高效的制备掺有 Eu^{3+}的 GdF_3NC，在[BMIM][BF4]液体中使用 $Gd(OAc)_3$ 和 $Eu(OAc)_3$ 盐类作为前体可以使效率高达 145%。结果发现，离子液体不仅充当合成平台而且通过 BF4 离子分解作为氟源的作用[310]。

3.3.3. 金属磷化物/磷酸盐纳米晶体

荧光 III-V 族金属磷化物胶体的合成已经是众所周知的具有挑战性和耗时，由于它们晶格的高度共价性质，这使得在表面难以实现高结晶度和结构完美。尺寸高达约 4 纳米的单分散球形 InGa P 和 InP NCS，由乙酸铟、镓 2,4-戊二酮和三磷酸在烷烃溶剂中 280℃棕榈酸辅助裂解得到[287]。在一定压力和过热条件下将微波场耦合至前体以及高效的晶格退火，被认为是导致大小聚焦机制，极其迅速地(少于 7 分钟)形成高品质的 NC，具有尖锐的激子吸收特征，发光可以达到 9%~15%，而且不需要任何后期化学蚀刻处理[311]。通过对上述加入含氟离子液体方法的修饰，例如：1-己基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐([HMIM] [BF_4])，导致 2.7 毫微米 In P NCS 光致发光效率从 4%(在不存在添加剂的)增加到将近 47%。除了作为过热剂，([HMIM] [BF_4])为日益增长的 NC 担任原位蚀刻剂，通过 MW-促进分解释放 F 离子[312]。所选离子液体的性质和浓度急剧地影响了最终 QY。

各种微波改进方法使参杂着 Ce^{3+}/Tb^{3+}的 $LaPO_4$NCS 在使用三丁基三氟作为溶剂显影时发光[313] [314] [315] [316]。在最成功的情况下，通过涉及无机胚胎初始沉淀的两步过程当反应物在 70℃混合沉淀时进行制备样品，随后将悬浮液快速(10 秒)微波加热达到 300℃ [312]。所得纳米发光材料具有热稳定性和防止空气氧化，而且不需要一个保护壳涂层。高度发光和透明层是通过在微波辐射下离子液

体中采用喷墨印刷技术合成参杂着 Ce^{3+}/Tb^{3+}的 $LaPO_4$的 NC [316]。

进一步的例子是基于 $LaPO_4$的 NCS，例如参杂着 Eu^{3+}/Li^{+}的 100 nm 大小单斜相 $LaPO_4$ NCS [317]，和参杂着 Ce^{3+}，Eu^{3+}，Tb^{3+}的六方形 $LaPO_4$纳米棒，直径一般 6~30 nm，长度达到 400 nm [84]，采用结合溶胶—凝胶化学法和 MW 照射制备得到[318]。

锂过渡金属磷酸盐，$LiMPO_4$ (M = 锰，铁，钴，镍)，在橄榄石(斜方晶系)结构中结晶，被认为低成本无毒的锂离子电池[319] [320] [321] [322]。单晶纳米拇指型的 $LiMPO_4$纳米晶体，通过在 300℃四甘醇(TEG)中加热一定化学计量的 LiOH、H_3PO_4和相应金属乙酸盐的混合物 5~15 分钟制备[319] [320] [321] [322]。EG，一个高效的 MW-吸收溶剂，不仅提供了阻止金属氧化的还原环境，而且抑制了纳米颗粒团聚。然后，作为制备锂 MPO_4纳米大拇指的原料与多壁碳纳米管联合，从而产生具有显着放大电子迁移率的纳米复合材料。在苯甲醇的环境中，具有优异电化学性能的 Li Fe PO_4，$LiMnPO_4$以及 $LiMn_{0.65}Fe_{0.35}O_4$介关晶体，通过在环境压力下 3 分钟范围内的微波导向液相合成制备(图 9(f)) [321]。

3.3.4. 核壳 HNCS

使用微波介质加热制备球形 CdSe@ZnS [324] [325]，CdTe@CdS [326]核内壳以及 CdTe@CdS@ZnS[327]核壳[1]壳[2]半导体 HNCS 的简单可靠程序已经被报道过，其中外壳过度生长导致显著增强发光或可调谐发射波长效果[6] [36]。已经证明了 MW 照射是一个有效的方法在种子成长计划框架之内促进水解[324]和非水解反应途径[325]-[330]。例如：水溶性 Cd Se@Zn S 核 - 壳纳米晶通过两步程序可以被来实现制备[36]。镉硒微粒首先在 $Cd(OAc)_2$和 Se 的混合物中微波照射准备，反应在 TOPO/TOP/HDA 条件下。然后，所提取的 CdSeNC 加入到含二乙基锌和三甲基硅硫醚的 MPA 丁胺/1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中[328]，在 70℃下微波辐射导致 ZnS 外壳异相成核。产生的 MPA 覆盖 Cd Se@Zn S HNCS 大小在 2~6 nm 范围内可调，导致具有水溶性而且在 QY = 11~25%可见区域具有可调荧光性。以类似的方式，6 nm Mn：Zn Se@Zn S HNCS 通过预制参杂着 Mn 的 Zn Se NCS 寄存 ZnS 制备得到，通过 MPA 更换原来疏水封盖配体的水转移，在那里它与相关的锌离子和硫化物的前体反应[329]。一锅煮，单步方法，其中，所述核壳生长过程在相同表面活性剂环境中迅速地(在不到 2 分钟)来实现顺序地合成，还设计合成具有可变厚度壳和尺寸可观的单分散性 2~5 纳米 CdSe@ZnS HNCS，从中等大小前体开始[324]。

4. 在纳米晶体合成中微波介质加热的影响

早在 20 世纪 90 年代中期，有人第一次报告描述了使用 MW 介质加热制备无机纳米晶[364] [365]。

目前，已经有超过 500 个出版物进行报导。正如前面几节所说，MW 合成的纳米晶几乎涵盖所有已知类型的纳米材料，范围从金属到氧化物，硫属化物和磷酸盐。一般大多数这些材料是相当重要的工业技术，因此对于它们的生产高度期望新的方法和创新路线。使用 MW 能量的动力，主要着重于设计出更快，更清洁和综合经济方面更可行的方法。从最开始使用微波辐射作用于纳米晶体合成[237] [238] [239] [364] [365]，观察到特有的加速合成，然后有更高质量的 NCS，以至于有了所谓的“具体”和“非热”MW 效应猜测。在一般情况下，当在微波辐射条件下进行反应的结果与相同条件下常规加热所获得的结果不同时，人们就提出“具体”和“非热”MW 效应[79]。可悲的是，虽然在有机或高分子化学中 MW-依赖性作用，可用特异性反应的轨迹来讨论，但是由于缺乏深入的 NC 形成机械图象，使得 MW 辐射对中间体和过渡态的 NC 成核以及生长确切影响比较难确定[79]。回顾微波条件下的不同类型 NCS 合成(第 3 节)，相关微波在 NC 合成中的影响在下面的章节更详细的讨论。应当强调的是，许多关于这一主题论文的参数具有高度投机性，因此应该有保留的看待。

4.1. 热效应

基于第 2 节中介绍的 MW 介质加热现象的特点，可认为在大多数公开的例子中，比较 MW 和常规加热观察到的形成率增强和改变 NC 大小/形态特征的原因是由于纯热/动力学效应，这是由于在 MW 辐射实验中获得的较高本体反应温度和更快加热速率。这对于具有高 tanα 值的前体溶液/溶剂尤其如此，当在密封容器中 MW 辐射条件下时，其可以在远高于其沸点的情况下被快速“过热”。对于具有极端损耗因子的介质(例如离子液体)，温度可以非常显着的快速升高，其中在几秒钟内实现 200℃的温度跳跃并不罕见。显然，这样的温度分布是非常困难且不可能通过标准加热再现的。此外，在 MW 化学实验期间精确监测反应温度实际上是非常困难的，特别是当使用国内 MW 炉时或者测量仅依赖于外部红外温度传感器时，常常导致错误的温度结果[72] [77]。

如第 2 节所述，为了制备高度均匀的 NC，必须诱导短暂的成核脉冲与随后的生长阶段暂时分离。根据相关系统的固有反应性，实际上这种条件已经通过开发公认的“热注射”技术实现，迅速地将前体输送到预热的生长混合物中，或通过执行“缓慢加热”将混合物完全加热至目标温度[88] [89] [90]。已经有人提出，具有有效的最小热梯度和均匀“核心”体积加热会导致 NC 的快速和在空间的成核均匀生长[332]。这些固有的独特 MW 电介质加热优点通常被认为导致某些反应加速，例如金属前体的还原和金属簇的成核，然后导致单分散 NC [97]。

通常，通过 MW 辐射能制备相对较小尺寸的 NC，并且其特征在于比通过常规加热获得的那些

NC 尺寸更小。这个事实可能基于成核和生长的时间来合理化解释。通常，该阶段中的成核速率和单体消耗的相对程度越高，最终的 NC 将越小，即使随后的生长相对很快[366]。这是因为，对于引入的固定前体量，产生的核浓度越高，后者将竞争吸收存留在溶液中的反应性单体能够越来越多的生长(参见 2.3 节) [20] [21] [88]。因此，几个作者在 MW 条件下的 NC 形成期间所观察到的现象本质，基于“缓慢加热”技术标准方法中不同的斜坡时间和反应温度，通过纯热/动力学效应来合理化解释[96] [131] [173] [180] [221] [232] [241] [265] [275] [294] [350] [353] [367]。

例如，据报道，通过在 120~200℃下，苯甲醇和金属乙酸盐或乙酰丙酮化物的非水溶胶—凝胶中反应形成高度结晶金属氧化物(例如 ZnO) NC，MW 照射 NC 使总发展速率增加了约 5 倍，导致在 1~5 分钟内产生相对纯净的 NC [187] [188]。MW 和常规油浴加热之间的动力学比较显示，MW 辐射通过加速成核和生长大大推进 NC 形成。实际上，两个主要效应同时发生：首先是前体在溶剂中的更快速溶解和更快的动力学有机酯化反应，两者都支持快速单体产生，并因此导致预期的成核现象；第二，增加晶格生长，虽然没有给出这种现象详细的微观解释[188]。

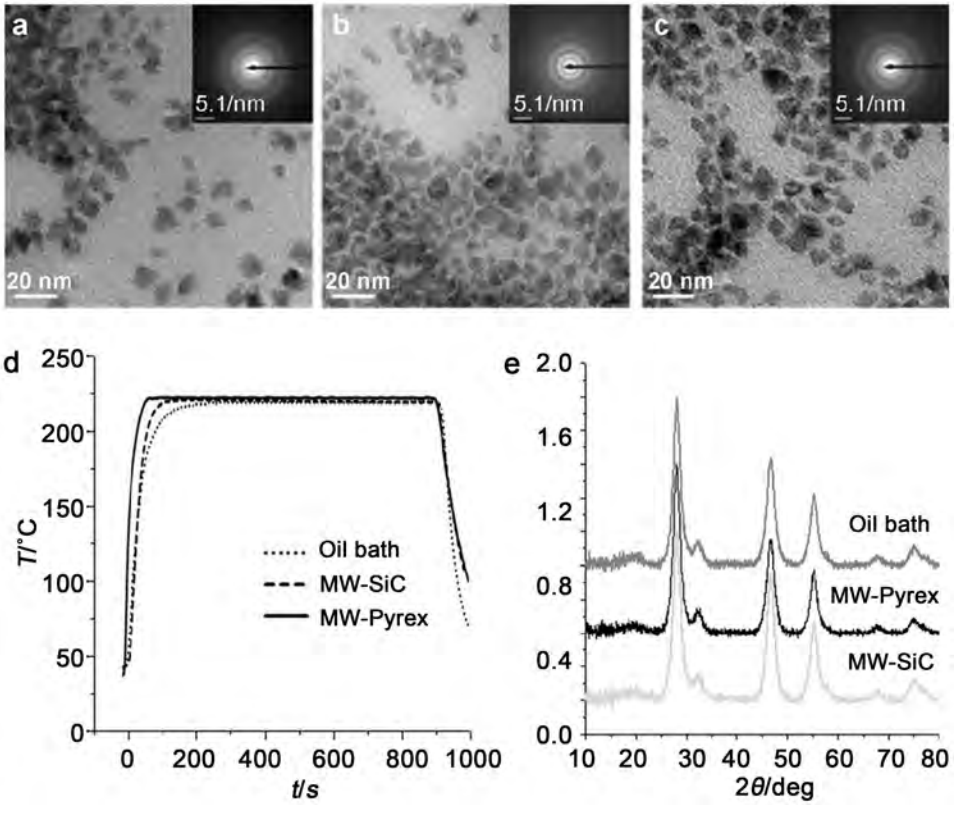


Figure 10. (a)-(c) TEM images and selected-area electron diffraction patterns(insets) of $CuInS_2$ NCs obtained after 15 min reaction at 220°C on a 3 mL scale in a Pyrex (MW-Pyrex) and SiC (MW-SiC) vials in a MW reactor underotherwise completely identical conditions, as well as in a preheated oil bath ata bath temperature of 220°C, respectively; (d) Heating profiles for the $CuInS_2$-generating reaction mixtures corresponding to panels (a)-(c), (e) X-ray diffractionpatterns of the $CuInS_2$ NCs shown in panels (a)-(c) respectively(reproduced from Ref. [303]).

最近，已经研究了在 220℃下常规加热和 MW 辐射在 OLAM 中 CuI，$INCl_3$ 和 S 元素共反应得到的 $CuInS_2$ NCS 的形成[303]。在明显“相似”条件(相同的外部监测反应温度)下进行的初步比较合成提供了具有略微不同质量特征的 $CuInS_2$ NC，这取决于加热模式。为了阐明 MW 辐射的作用，在专门的 MW 反应器(图 1)中，在其它相同的反应条件下，在 Pyrex 和碳化硅(SiC)反应小瓶中以及在预热的油浴中小心地进行对照合成[81]。使用强吸收 MW 的 SiC 容器允许将纯热从特定和非热 MW 效应分离[81]。这种实验的结果确保相同的加热、冷却曲线、搅拌速率和反应器几何形状(总结在图 10 中)。结果清楚地表明，在常规加热下获得的 NC 产物与在 MW 辐射下获得的 NC 产物没有显着不同。实际上，NC 表现出相同的晶相，初始微晶尺寸，形状和尺寸分布，并且没有在光吸收行为上显示出显着差异。

4.2. 特定 MW 效应

除了上述热/动力学效应之外，还应考虑唯一由 MW 电介质加热引起的 MW 效应。这些影响应被称为“特定 MW 效应”，定义为不能通过常规加热实现或重复的结果，但基本上仍然是属于热效应(参见第 2.1 节) [68] [80]。例如，在 MW 加热开放容器回流系统中，溶剂本体的平均温度可以略高于在大气压下预期的沸腾温度。这是由于 MW 功率在整个时间内以非常快的速率耗散的事实[368]。归因于成核和晶体生长速率对 MW 频率的依赖性，其与 MW 辐射的横向磁模式的变化相关[239]。最近，已经考虑了 MW 合成 Au NC 中的作为反应介质函数的频率效应。然而在相等 MW 功率水平下，MW 频率从 2.45 到 5.8 GHz 的变化对在非极性介质中合成的 Au NC 的尺寸和形状特征有影响，在极性介质情况下的 Au NC 生长没有观察到产物结果对频率的依赖性。在恒温下确认 MW 频率对 NC 形成的影响将是非热 MW 效应涉及的真实显示。

此外，使用常规的传导加热，晶体通常倾向于在容器壁或灰尘颗粒上成核，并且更可能由于离子的随机分散导致缓慢的生长速率，缓慢和不均匀的成核阶段，以及非常少的引晶核可用性和加热不均匀性。相比之下，MW 电介质加热产生如上所述(第 2 节)的有效内部体积加热，会减少这些“壁效应”。因此，有人提出，在 MW 加热的实验中可能形成许多“热点”，这可能引发种子在整个溶液中大量成核，因此导致总体上更快的 NC 生长和更高的 NC 产率。当在微反应器中进行合成时，这种效果特别明显，其中反应空间的相对壁面积相对于常见容器或烧瓶相关的壁面积显著增加。例如，图 11 突出了在连续流动微毛细管中的在 EG 介质中合成的掺杂 Ce^{3+}/Tb^{3+} 的 LaF_3 NC 的情况。MW 照射导致单分散(4.5 nm)和良好分离的 NC，而油浴加热导致具有更大尺寸分布(3~8 nm)的 NC，其倾向于形成聚集体(图 11(a)，图 11(b)。在所提出的反应机制中，MW 辐射不仅在极性液体环境中诱导快速(因此，

时间上有限)和空间均匀的成核爆发，而且还确保反应单体在晶体胚周围的均匀浓度，这有助于它们随后在稳定条件下生长。

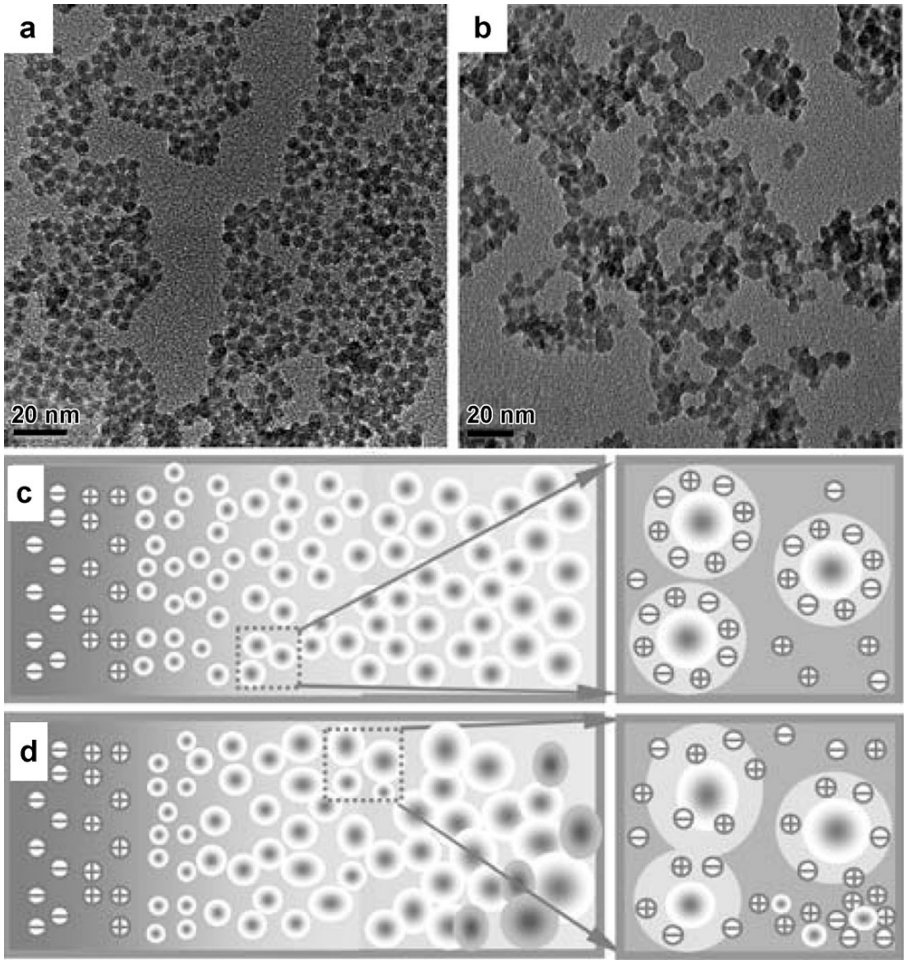


Figure 11. (a), (b) TEM images of Ce^{3+}/Tb^{3+}-co-doped LaF_3 NCs synthesized in flow microcapillary reactors under MW and oil-bath heating, respectively, according to the method described in Ref. [84]). (c), (d) Outline of the mechanisms proposed for the nucleation stage of the Ce^{3+}/Tb^{3+}-co-doped LaF_3 NCs under MW irradiation and oil-bath heating, respectively.

在以 $Ag(NH_3)^{2+}$和 CMC 作为还原剂在水基环境中制备 AgNC，其过程中可以观察到上述壁效应现象，这是另一个有趣的例子。实际上，如图 12 所示，AgNC 的形成速率及其尺寸分布主要取决于所应用的加热方法，尽管精确的反应温度是相同的。在非搅拌条件下进行专门实验的基础上，提出在 MW 加热的实验中，MW 辐射直接渗透到反应混合物中，使得温度主要通过介电损耗从内部升高，随后是热传递通过反应器壁到达周围环境。因此，随着反应器内壁附近的温度趋于低于中心，NC 形成从液体内部沿着产生的温度(和浓度)梯度向外进行(图 12(c))。另一方面，在油浴加热容器中的热在反应器壁处最突出，并且随后通过热传导和对流机制传递到溶液。这最终导致在内部反应器壁处形成薄的 Ag 膜，因为 NC 在这些位置处优先生长和积聚(图 12(d)) [139]。

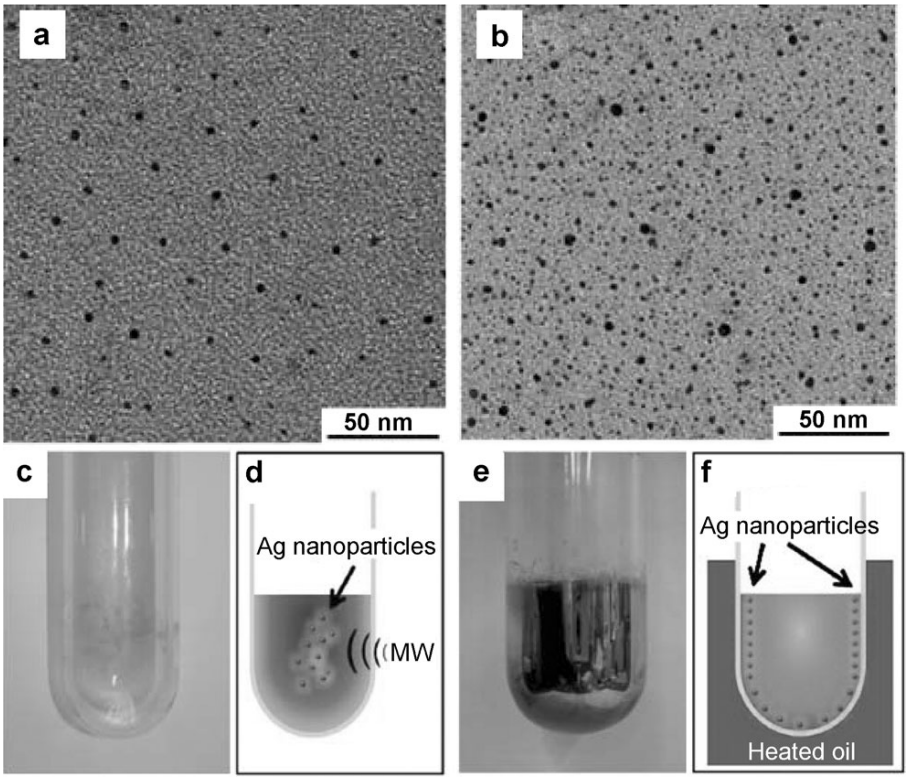


Figure 12. (a), (b) TEM images of Ag NCs synthesized in 150 mL Pyrexglass batch-type reactors under MW heating and conventional oil-bath heating, respectively, according to the method described in Ref. [139] (c) and (e) Photograph of the reactor after the sample removal after 4 min MW irradiation or oil-bath heating, respectively. (d), (f) outline of the temperature distribution in the reactor after the 4 min MW and oil bath heating, respectively. Note that the experiments in panels (c)-(f) were carried out under non-stirring conditions.

另一种类型的特定 MW 效应，称为“选择性加热”，其在 NC 合成中已经要求保护几次，涉及 MW 能量优先被高极性底物吸收的能力。

简而言之，当具有不同介电性质(tanα 值)的混合物暴露于 MW 场时，具有较高 tanα 值的材料将优先吸收能量，并且与其它材料相比将被更快地加热[369] [370]。例如，已经报道在 MW 辐射下，吸收 MW 的羟基所覆盖的氧化物表面温度可以显着变化，并且导致表面上的局部过热。在处理固/液界面时，在 NC 合成的上下文中的选择性加热概念可能是特别让人感兴趣的，固体(即，金属或金属氧化物 NC)是强 MW 吸收剂[370]。

$FeCl_3$ 在 $NH_4H_2PO_4$ 水溶液中的 MW 辅助水热处理，引发了选择性加热现象，从中得到了在常规加热下不可再现的 α-Fe_2O_3 纳米结构[219]。在图 13 中总结的所提出的 MW 诱导成核—聚集—溶解机制中，通过定向聚集最初形成的 α-Fe_2O_3 纳米盘可以选择性地加热到比表征剩余本体混合物高得多的温度。纳米盘表面处的“热点”的产生将促进它们随后通过高度可极化的磷酸根离子局部蚀刻，驱使转变为 α-Fe_2O_3 纳米结构[220]。

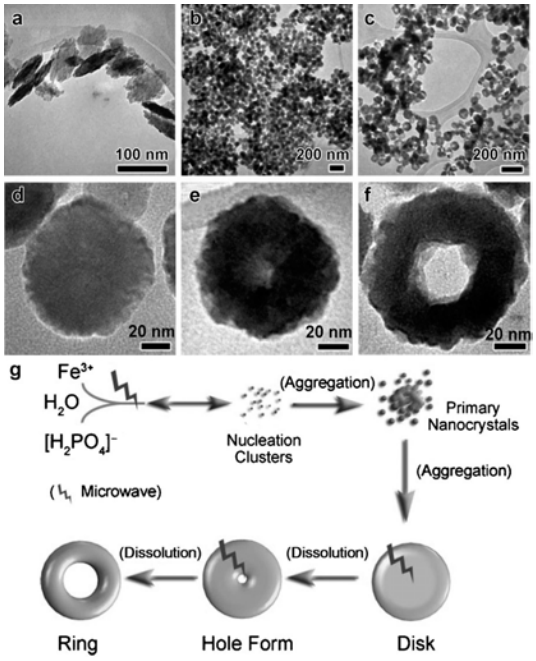


Figure 13. (a)/(d), (b)/(e), (c)/(f) Low- and high-magnification TEM pictures showing the morphology evolution of a-Fe_2O_3 nanostructures obtained by the MW-assisted hydrothermal protocol described in Ref. [220] at 220°C after 10 s ((a), (d)), 50 s ((b), (e)), and 5 min ((c), (f)). (g) Schematic illustration of a-Fe_2O_3 nanoring formation by MW irradiation.

在另一项研究中，延长 MW 辐射被证明诱导预形成的 PVP 稳定 Ag 纳米线在 EG 中融合到线构建网络中[98]。初步证据支持了通过电荷流动和电阻加热导致 Ag 纳米结构的电介质“过热”结果发生，可能源自 MW 场诱导的电子极化和电荷定位[98]。还表面了在纳米线的尖锐顶点处产生“热点”，该点处可以经历更高的局部温度，从而在那些相应位置处诱发金属焊接[372]。最近，选择性 MW 加热概念已被应用于实现碳纳米管和纳米纤维在硅和其它基底(例如玻璃和特氟隆)上图案化的 Fe 纳米颗粒催化剂的快速生长[373]。与这些结果一致，可以假设，溶液中预先存在的许多电介质或磁性材料 NC 实际上可以充当强 MW 吸收剂，从而对分子单体物质或其它簇显示出增强的或意想不到的选择性 MW 加热。可以合理地假设 NC 的这种“活化”决定所有这些 MW 辅助方法的结果，包括种子介导方案，其中可以观察到异常的生长速率或意想不到的 NC 产物。因此需要专门的调查，评估这些已经被大大地忽略了的机制。

在 PVP 作为稳定剂的存在下，三种不同的加热方案，通过在 EG 中还原 $H[AuCl_4]$，在制备成形 Au NC 中详细研究了选择性加热原理的潜在参与[97] [123]。NC 生成在使用恒定 MW 功率(快速加热)或在受控 MW 脉冲模式下实现，模拟在油浴(缓慢加热)中获得的慢加热速率的受控 MW 脉冲模式[123]。尽管封端 PVP 分子应当确实影响 NC 的尺寸形态演化，即使当通过 MW 和油浴方法实现相同的缓慢加热分布时，也重复在快速 MW 加热下观察到的优选形状分布趋势。对一些特定 MW 效应的相互作

用存在一些推测，例如在均匀加热条件下成核的推进和/或在强吸收介电损耗常数 PVP 稳定剂的 NC 表面位置处产生“热点”(选择性加热)。然而，MW 合成结果的确切起源在该阶段仍然不清楚[97]。

目前，选择性加热机理概念的进行了扩展，以解释 MW 辅助制备发光半导体 Cd Se，Cd S 和 Cd Te NC 中观察到的效应，这些合成是在 MW-透明烷烃中膦-硫族化物络合物前体热解时合成或具有不同 MW-吸收能力的表面活性剂的混合物。MW 能量与前体的选择性偶联可以以最小的热梯度增加局部微观温度，同时将热量传递到其余的液体组分部分[288]。作为瞬时、大量前体活化的结果，将会产生很高的和空间上均匀的活性单体浓度，导致短突发的均匀成核和随后的稳定生长条件，而 Ostwald 成熟的参与将随时间推迟反应规模[287]-[292]。此外，假设 MW 辐射在克服反应轨迹中稳定最小值，促进热力学预期的 NC 产物的形成，其可以与特定分子中间体(即 NC 单体) [287]/或极小具有离散大小的 NC (所谓的“魔术大小”簇) [374]结合。根据这些原理，用于制备其它纳米材料(例如金属氧化物 NC)的一般方法是，基本上依赖于选择具有显著高于液体介质组分的介电常数前体，以选择性地吸收 MW 辐射[163]。然而，在不存在稳定配体和表面活性剂的情况下，对所得 NC 的尺寸，形状和分散性特征的控制会相当困难[237] [238] [239] [364] [365]。

在微非均匀系统(例如微乳液)情况下，MW 辐射可以与 H_2O 分子强烈相互作用，因此能够大量减少 NC 成核和生长所需的时间。在油包水微乳液中[375]，在 MW 照射下仅 35℃制备稳定的、小的和结晶的 CdS NC，其最终 NC 直径小于在常规条件下获得的 NC 直径[298]。另外的实验证实，在 MW 辐射时，H_2O 核被选择性加热并几乎完全从反胶团的水池中提取。

4.3. 非热 MW 效应

除了“热”和“特定 MW 效应”之外，还提出了所谓的“非热 MW 效应”的可能性，通常称为“非热效应”[63] [237] [238] [239] [365]。这些应该归类为不能通过纯热动力学或特定 MW 效应来合理化加速度。非热效应基本上与 MW 电场反应介质中的特定分子或材料的直接相互作用有关，然而，这不会导致任何宏观温度效应(与选择性加热相反) [68] [80]。例如，已经认为，电场的存在诱导偶极分子的重新取向，并因此改变与特定反应动力学相关联的阿仑尼乌斯方程中的指数前因子 A 或活化能(熵项) [187]。应当预期类似的效应涉及极性反应机理，其中极性在从基态到过渡态时增加，这由于活化能垒减少而导致反应性的增强[280]。例如，最初推测在由醋酸盐和苄醇的非水解反应生成 ZnO NC 中，电磁场可以与高极性过渡态相互作用，降低活化能，从而加速整个生长过程[187]。在相同作者的后续工作中，这些结果被重新解释为更快的反应动力学和前体在溶剂中更快速的溶解(热或特定微波

效应)的结果[188]。

在另一项研究中，与传统加热相比，MW 加热被证明可大大减少通过各向异性取向附着途径获得掺杂 Gd^{3+}的 CeO_2 纳米棒所需的时间。通过 MW 电磁场，在可极化 NC 中诱导瞬时偶极矩的产生，利用在早期反应阶段形成的初级簇之间分散力的猝灭，从而增强有效碰撞频率，并因此提高不可逆聚结的可能性现象[280] [281]。CdS NCS 在油包水微乳液中沉淀的情况下评估变化 MW 频率(2.45~18 GHz)的影响[299]。观察到在恒定温度(30℃)下，相对于在其它频率下或通过常规加热进行的合成获得的 NC，在 12 GHz 下产生更大的 NC。对这个问题更详细的研究表明，NC 的尺寸特征和表面形态都受 MW 频率和带宽扫描时间的影响。这归因于成核和晶体生长速率对 MW 频率的依赖性，与 MW 辐射相关的横向磁模式的变化相关。最近，已经发现了作为反应介质的函数的 MW 合成 Au NC 中的频率效应。然而在相等 MW 功率水平下，MW 频率从 2.45 到 5.8 GHz 的变化，影响在非极性介质中合成的 Au NC 的尺寸和形状特征，在极性介质中的 Au NC 生长没有观察到产物结果的频率依赖性[172]。可以确认 MW 频率对恒温下 NC 形成的明确影响，将是参与非热 MW 效应的真实显示[376]。在更复杂的研究中，SiGe 合金纳米线的合成在 2.45 GHz MW 场的标称纯磁分量的存在下高温(900℃)进行。提出在 2.45 GHz H 场的变化诱导电 MW 场[377]，充当辅助纳米线生长的额外驱动力。

5. 结论和展望

近几年，无机纳米微波辅助合成领域有了巨大的进展。目前，在科研机构，越来越多的研究人员正在运用这项强大的技术，以适应纳米产品显著增长的比例和产量。这项纳米技术的显著优势是基于加热原理，利用一步式的方法，操作简单，工作效率高。在许多情况下，与传统方法相比，纳米技术具有显著优势，微波加热是用改进过的物理方法—化学特性来引领纳米技术，它具有更长远和更有吸引力的优势。

然而，支持上述观点的具有说服力的数据很少。事实上，目前可生产的微波合成纳米结构产品，其组成、大小、形状和晶体结构上的灵活性和提炼程度，都与那些在对流加热中使用最新技术实现胶体回路产品有很大差距。当这些缺陷在单物质纳米技术中(尤其在氧化物和麻醉物质中)产生时，这属于一个更加稀有和成功率低的运用领域，这涉及到多成分硫氰酸的发展，实际上限制了许多与所选关联物质被专门安排在壳核结构中二进制异质的原型。可以肯定的是，这类微波合成的进展缓慢与普遍运用微波仪器的时间程序以及反应物和种子传递专用技术所呈现的固有困难有关，这被视为用来方便操作微妙平衡的热力学和支配 NC/NHC 形成的动力学因素的先决条件。

在写这篇文章的时候，在相关文献批判性的检验中，没有很清楚地解释运用微波扩散是否会在利用具有良好控制的加热和冷却速度的现代仪器、反应温度的精确控制下，影响胶体制剂的产量或是否会出现类似于墙效应、选择性加热，甚至非微波热效应起到决定性作用的其他现象。随着这一领域大批的出版物和建设性理论的出现，中波照射会在微波磁场中的不同演化阶段影响 NCS/HNCS 的形成，这种统一理论需要大量的细节调查才能得到具体的解释。因此，特别要注意公开数据的说明。读者需要注意，类似于已发生在微波有机化学领域中的微波反应，未来几年涉及到纳米合成的绝大部分“特性”和“非热导性”微波反应也许会被温度测量的结果而重新定义[77] [81]。

最后，对微波纳米辅助合成中上述现象的详细定义，不仅属于学术研究，而且对于纳米材料的工业制备有极大的重要性。为了使微波辅助纳米合成可大可小，在电磁场(场密度)的各个反应步骤中，制造按比例增加的合适设备是很重要的。一个方法是利用高温连续流来进行纳米合成[56] [83] [84] [86] [178]，开发运用更多功能，从中波反应器的高温高压流量仪表中，可以轻易获得反应流的重量。纳米制备中的微波和传统加热连续流技术正在被广泛的应用[87] [378] [379]。

一般情况下，微波辅助技术在化学上应用的最大缺陷是设备成本较高。自 90 年代末，精密微波反应器被第一次用在化学反应中时，它们的价格已经大幅度下降了。目前微波反应器的价格有一定的波动，但依然比传统加热设备高出许多倍。这一事实已经严重限制了微波合成技术进入世界各地实验室。预期在未来几年将会改变这种现状，微波反应器设备的价格会更低。

C. Oliver Kappe is Professor of Organic Chemistry and Director of the Christian Doppler Laboratory for Microwave Chemistry (CDLMC) at the University of Garz, Austria. He received his diploma and his doctoral degree in organic chemistry there (1992). After periods of postdoctoral research at the University OF Queensland in Brisbane. Austarlia and at Emory University in Altanta, USA, he moved back to the University of Garz in 1996. He obtained his “Habilitation” in 1998 and was appointed Associate Professor in 1999. Since 2011 he holds the position of Professor of “Technology of Organic Synthesis” at the University of Graz.

P. Davide Cozzoli received his MSc degree in chemisty in 1999 and his phD in 2004 from the University of Bari, Italy. His PhD research was partially carried out at the University of Hamburg, Germany. From 2004 to 2005 he was a postdoctoral fellow at the University of Bari and from 2005 to 2007 a Junior Researcher at the National Nanotechnology Laboratory (NNL) of CNRINFM, Lecce, Italy. Currently, he is a Senior Staff Researcher at the Faculty of Industrial Engineering of the University of Salento, Lecce, Italy, and leads the Nanochemistry Division of NNL, Institute Nanoscience as a CNR Associate Researcher. He is an Associated Editor for “Science of Advanced Materials” and “Journal of Nanoengineering and Nanomanufacturing”.

附录三

祥鹄人的创新梦——编织微波化学梦想 再创科学仪器辉煌

为热烈祝贺北京祥鹄科技发展有限公司主持的创新成果“微波化学系列仪器研制及其应用研究”，荣获中国产学研合作创新成果一等奖，国家科技部主管的新闻媒体一一《科技文摘报》和《中国科技新闻网》于 2016 年 1 月 22 日发表了 3 整版的纪实报道：“祥鹄人的创新梦一一微波化学探索者北京祥鹄科技发展有限公司创新纪实”，引起了全国科研院所、企事业单位和高校师生及广大科技工作者的积极反响。大家纷纷赞扬祥鹄微波化学系列仪器的先进性和实用性，及祥鹄人为全国 800 多所高校和 300 多个科研院所做好售后服务的及时、热情、周到，给北京祥鹄全体员工极大鼓舞！全体祥鹄人决心以此为动力，努力拼搏、勇于创新、开拓进取，为实现十三五规划开好局、为全面建成小康社会做出新贡献！

中国科技新闻网 http://www.zgkjxww.com/gxqy/1453426038.html

祥鹄人的创新梦

——微波化学探索者北京祥鹄科技发展有限公司创新纪实

2015 年 12 月 12 日，第九届中国产学研合作创新大会在云南省昆明市海埂会堂隆重召开，以“创新驱动、开放合作、转型升级”为主题，围绕“‘一带一路’与产业发展论坛”、“生态建设与环境保护”、“生物医药与大健康产业”、“校企双创人才与国际企业孵化器建设”、“众创、众包、众扶、众筹与成长企业创新”、“生物检测监测产业创新”等 6 个专题等展开专题研讨和互动交流，并对获得 2015 年度中国产学研合作创新奖、促进奖、创新成果奖和突出贡献奖的单位和个人进行了表彰。当国家领导人将“中国产学研合作创新成果一等奖”授予北京祥鹄科技发展有限公司(以下简称“祥鹄科技”)总经理杨萱平和其他十几位获奖代表时，全场一片沸腾……捧着一等奖牌的她心潮澎湃，激动的心情久久不能平静……回想起祥鹄人与专家们合作完成的科研课题“微波化学系列仪器研制及应用研究”，她说，能获得创新成果一等奖，首先应该归功于国家振兴民族仪器工业的利好政策，还要感谢全国高校、科研院所和企业对祥鹄产品的信任和支持，归功于全体祥鹄人不懈努力和有关专家的大力协作！中国产学研合作创新与促进奖，是经国家奖励办批准备案的、是针对在产学研协同创

新做出突出贡献的单位和个人进行鼓励和表彰而设立的最高荣誉奖。

北京祥鹄的创始人杨萱平代表公司领取“中国产学研合作创新成果奖”一等奖

“微波化学系列仪器研制及应用研究”创新成果引起了《中国科技新闻网报》记者强烈的好奇心。于是，近日记者走进了地处北京中关村科技园的高新技术企业园区，来到海淀区上地信息路 1 号国际创业园 2 号楼的北京祥鹄科技发展有限公司，探究其中的奥秘。

创新机遇，以最准，在创新时代抓住

见到记者后，载誉而归的杨萱平总经理仍未能从兴奋中平静下来。她直言道：“项目的成功首先离不开改革开放的好时代，离不开‘大众创业、万众创新’的好环境；其次，振兴民族仪器产业的崇高梦想触发了我们创业创新的热情，经过祥鹄人十几年的奋力拼搏，才取得今天的成就。”

祥鹄科技的创始人杨萱平，出生在军人家庭，成长于北京的部队大院。青少年时期，她便随父母下放到宁夏贺兰山总后五七干校，盐碱干旱、风沙漫天的艰苦生活，炼就了她不向困难低头的坚强意志。参加工作后，她先后在医院、医疗器械行业工作了多年，对仪器研发和销售有着浓厚的兴趣，积累了丰富的销售经验。医疗仪器智能、便携、美观的优势常常让她有个梦想，那就是做一款属于自己创新的科学仪器！

在科学仪器梦想的驱使下，她于 2002 年在北京中关村科技园注册成立了北京祥鹄科技发展有限

公司，开始了研发微波化学系列仪器的创新、创业之路。微波化学是研究在化学中应用微波的一门新兴的前沿交叉学科。它是在人们对微波场中物质的特性及其相互作用的深入研究基础上发展起来的。因此也可以说微波化学是根据电磁场和电磁波理论、电介质物理理论、凝聚态物理理论、等离子体物理理论、物质结构理论和化学原理，利用现代微波技术来研究物质在微波场作用下的物理和化学行为的一门科学。

对于微波化学仪器的热爱，杨萱平开始了市场和技术调研、查阅了国内外相关论文和专利，进行产品技术优劣势对比，确定了自主研发智能、便携、计算机精准控制的微波化学仪器，从此走上了研制、生产、销售、服务等产学研于一体的科技创新之路。经过十几年的努力，祥鹄科技的科研成果“微波化学系列仪器研制及应用研究”荣获了“中国产学研合作创新成果一等奖”这一耀眼的成就。这不仅是对公司产品研发水平的认可，更是对全体祥鹄人特别是公司创始人杨萱平的激励，我国微波化学领域里赫赫有名的专家胡文祥教授的理论也功不可没。

当走近胡文祥后，我们再次确认，该项目的成功不是偶然，而是必然。正是他身上展现出来的那一代科学家们孜孜以求探索真理的不屈精神，推动着相关科技领域的不断进步，也推动着我国微波化学研究不断向前发展。

胡文祥，我国知名的微波化学专家，1961 年 11 月出生于湖北咸宁，博士，教授，博士生导师，中国工程院院士正式候选人，北京市特聘教授，首都师范大学物理有机与药物化学研究所所长，武汉工程大学有机药物化学研究所所长，北京神剑天军医学科学院院长，是部队培养出来的杰出科技专家。早在 18 岁时，他就导出了“宇宙中最多只存在 138 号元素”的论断，解决了一大世界难题。除此之外，在几十年的科研生涯中，胡文祥突出的成就还包括，创立了一大学科(比较化学)、二大统一论(精神神经递质统一论和物理化学重要公式的统一基础)、三大宇宙学原理(微宇自旋普存原理、宇宙成团普存原理、天体液滴原理)、四大“广义”概念(广义组合化学、广义电子等排原理、广义酶和广义 DNA)，从而有力推动相关领域向深度和广度发展。尤其是他创立的三大公式，包括胡氏公式(核磁共振)、胡氏约等式(社会生物学)和胡氏不等式(微波化学或催化化学)，将使中国科学家的名字再次载入史册。由于多项优秀研究成果，胡文祥曾获得国家科技进步二等奖 2 项(均为第一完成人)，省部级科技进步一、二等奖 11 项；发表中英文学术论著 500 余篇(部)，论著数量居全军之首，获得国家或国防发明专利 31 项，成功主持研发了 50 余个高科技产品；荣获中国化学会优秀青年化学奖，中国物理学会王天眷波谱学奖，中国科协“求是”杰出青年实用工程奖，政府特殊津贴，杰出青年科学家奖。

应用研究实验室部分科技人员

北京祥鹄车间部分工程师

北京祥鹄销售部部分员工(后排左三为杨萱平总经理)

在祥鹄仪器研发团队里，不乏清华大学、北京理工大学等优秀的硕士博士们，他们白天在各自的课题组忙碌，晚上来到祥鹄研发部从事微波化学系列新仪器的研制开发工作，和祥鹄的科研人员一起夜以继日、通宵达旦，攻克了一个又一个的难关，从而涌现了一批科研骨干及先进人物，并成为祥鹄科技的开路先锋。

创新地位，以最牢，在九个第一中奠定

在有机微波化学和物理催化领域，胡文祥的突出成就之一就是胡氏不等式。胡氏不等式可表示为：

$$Tm > Tl > Ts$$

这其中，分子温度 Tm 是单个分子的动能的标志，是一个微观的物理量；局域温度 Tl 是局部分子平均动能的体现；体系温度 Ts 是整个体系分子平均动能的体现，是一个宏观的物理量。

胡文祥通过研究发现，在一个热平衡的体系里三种温度数字相等；在不平衡的体系里，例如在微波反应体系里，被微波激活的分子温度 Tm 大于热点处的局域温度 Tl 大于体系温度 Ts。胡氏不等式阐明了微波或超声波等物理催化手段加快化学反应的机理，在微波化学乃至催化化学中具有重要意义。

早在建立胡氏不等式之前的 20 世纪 80 年代，胡文祥就系统地提出了四个概念：单独催化、同时催化、接力催化和组合催化，尤其是在 21 世纪初该理论指导了祥鹄科技研发了微波、超声波、光波组合催化合成萃取仪时，更加深化了这几个概念。1985 年胡文祥第一个提出微波催化有机合成概念，比法国和美国早一年多；他同时第一个做微波催化有机合成实验；他第一个制造微波催化合成装置；第一个申请了国家专利；第一个提出用焓效应和熵效应来阐明微波热效应和非热效应，并依此建立绝对化学反应速度公式；第一个建立胡氏不等式，这六个第一奠定了胡文祥教授在微波化学领域的开拓者地位。此外，第一台祥鹄微波催化合成仪生产出来以后，清华大学赵玉芬院士第一个购置，并在知名的美国有机化学杂志上发表了这个领域的第一篇热点论文，引起了业内强烈的反响。

多年来，祥鹄科技以科研创新为先导、以市场需求为导向，由单一微波合成仪器发展到组合微波合成仪器，由常压微波化学仪器，发展到高压微波化学仪器，由有机合成领域发展到纳米材料合成、样品前处理、环境科学、食品安全等诸多领域的产品，成功研发了 XH-300 (A，B)型祥鹄电脑微波超声波组合合成/萃取仪、XH-300(UA，UL)型电脑微波超声波紫外光组合催化合成萃取仪、XH-300UL-2 型双频超声波微波紫外光组合催化合成仪、XH-800 (B，C，J)型微波消解仪、XH-100 (A，B)型祥鹄电脑微波催化合成/萃取仪、XH-800 (S，G)型微波水热平行合成仪、XH-8000 型多用途微波化学合成

仪、XH-200A 型电脑微波固液相合成/萃取工作站、XH-MC-1 型祥鹄实验室微波合成反应仪、XH-400UV 型紫外光催化平行合成仪、XH-2008 (D，DE)型智能温控双频超声波萃取仪、XH-600US 型智能超声波细胞破碎仪等祥鹄系列微波化学仪器，获得国家专利 10 项，已推广到全国 800 多所高校和 300 多所科研院所、企事业及国防单位，并出口美国、日本和南非等国家。

祥鹄人努力拼搏、开拓进取，高举理论创新和应用创新的旗帜，编织微波化学梦想，创造微波化学辉煌，为推动祖国微波化学事业的快速发展、为振兴民族微波化学产业作出了突出贡献。

创新质效，以最佳，在世界首创中突破

微波为什么能加快化学反应呢?

杨萱平表示，微波是一种电磁波，其磁场、电场与传播方向互相垂直，因此，微波也被称为横波。根据麦克斯韦电磁场理论，电场能量大约是其磁场能量的 371 倍，所以说，微波与化学体系分子间的相互作用，主要是其电场与偶极分子的耦合作用。

从这个意义上讲，微波催化化学反应机理可以理解为：微波场中偶极分子的振动频率跟不上交变电场的变化频率，而产生“内摩擦”，提高了分子能量(局部分子能量更高)，更易越过活化能垒，加快了转变为产物的速度。这样一来，在微波场中的化学反应就可以提高化学反应速度，甚至可以开拓新的化学反应通道，提高反应收率，减少副产物的生成，达到绿色化学的目标。

除此之外，在样品前处理领域，微波消解反应克服了传统湿化消解方法时间长效率低、环境污染严重的缺点，在农产品和食品安全检测及其他质量检测领域，具有重要意义。另外，其在分子生物学及其他领域也具有潜在的应用价值。微波不仅能加快化学反应过程，而且还能加快萃取等物理过程。

正因如此，微波化学系列仪器在科学仪器行业中具有重要地位，近十几年来发展十分迅速。在杨萱平的带领下，祥鹄人努力拼搏，开拓进取，在微波组合合成仪器、微波水热合成仪器和微波消解仪器等方面，居于国内领先地位。

祥鹄科技研制的微波化学系列仪器在软件编程创新、器件装置创新和整体集成创新等方面拥有众多特点。简要说来，主要包括以下几个方面：

第一，实现了微波场中精确测温控温。为祥鹄微波系列仪器创新的自学习控温软件，确保了测控温精度为±1℃，实现了温度数值精确在小数点后一位数，超过了国内外同类仪器的控温精度。

第二，首创了微波超声波光波组合催化仪等系列仪器，在开发组合催化仪时，更加深化了单独催化、同时催化、接力催化和组合催化等新概念。

第三，除编程创新外，在微波谐振腔体的计算机仿真模拟计算过程中，保证了谐振模式的均匀分布，降低加工难度、减少加工成本。

第四，高校科研院所在应用祥鸽微波化学系列仪器进行教学和科研创新过程中，培养了许多硕士、博士和博士后，发表中英文学术论著 1000 余篇(部)，申请了许多发明专利，高校实验教材及许多著作均应用了祥鸽微波化学仪器，这些成果有力推动了我国相关学科领域的科技进步。

2008 年，嵌入式系统应用在智能仪器中还是凤毛麟角，祥鸽科研人员面临着巨大的挑战，硬件工程师查阅资料，绘制电路板图，一半扑克牌大的核心板就有 6 层，一个小小的芯片就有两百多个焊点，他们眼睛熬红了不怕，最怕的是没有可借鉴文献和可以请教的前辈，他们克服了一个又一个的困难。软件开发人员在开放源底层进行设计，用 QT 系统编制了彩色的界面和曲线图……

2010 年在科研人员不懈的努力下，祥鸽科技成功研制的电脑微波超声波组合合成/萃取仪面世了。该仪器是在先进的嵌入式控制技术基础上将微波、超声波技术应用在化学合成反应的高新科技产品。仪器采用低功耗的 32 位高性能嵌入式芯片，多处理器控制，具有强大的数字处理功能，实时显示试验数据、温度曲线、功率曲线，具有参数修改、数据回放，保存设置的功能。仪器支持大屏幕液晶显示触摸屏和实时监控摄像头，实时在线显示和记录反应数据和曲线图像，2~4 G 的内存具有保存和回放的功能。仪器可由程序控制反应条件，可将实验分为多个工作阶段，并可保存和查询每秒实验参数。

十余年来，祥鸽人不断创新，已经研制开发出二十余种各类系列仪器，并可批量生产。祥鸽生产部和售后服务部的各位工程师和技术人员精益求精、及时响应、及时到位、一丝不苟、热情服务，不断努力为祖国的微波化学事业发光发热……

创新组合，以最新，在绿色化学中轰动

组合得好的石头能形成宏伟的建筑，组合得好的音符能形成美妙的乐章，组合得好的色彩能形成传世的画卷，组合得好的词句能形成不朽的诗篇，组合得好的原子能形成新奇的物质，组合得好的人群能形成无穷的力量，组合得好的想象能形成蓬勃的激情，组合得好的灵感能形成伟大的创新。

更令人称道的是，早在 1987 年，年仅 26 岁的胡文祥就以一篇题为“比较学与比较化学”的大会

报告荣获了上海青年学术报告一等奖。几年后，胡文祥又把目光投向了组合学。他的一个题为“广义组合化学”的报告再次引起了业内的强烈反响。科学出版社和化学工业出版社分别相继出版了胡文祥的专著《协同组合化学》和《比较化学》，颇受广大读者的欢迎。

比较出思想，组合出产品，比较与组合连用可以出精品、出精彩，尤其在讲究绿色化学的 21 世纪。绿色化学要求将原子重新巧妙组合，实现零排放的原子经济反应，生产环境友好产品。所以，组合化学是实现绿色化学的必经之路。

在组合方法学思想的指导下，祥鹄电脑微波超声波紫外(红外)光组合仪诞生了，这是组合方法学理念下的优秀产品。微波超声波紫外(红外)光组合仪除了微波和超声波的组合以外，还加入了光学元素的组合。仪器是在拥有微波和超声波的基础上，又新加了紫外光和实时监控摄像头等组成的。超声波应用单片机控制技术和锁相环频率自动跟踪，使超声波功率放大器与换能器的振荡频率经相位取样使锁相环实现频率自动跟踪。超声波功率检测和温度测量电路使单片机实现超声波发射功率超限自动调整和超温保护及报警功能。保证超声换能器能实时的共振，保证高效的超声转化效率。该仪器采用高精度传感器进行快速实时测温，当达到预设温度将自动改变超声波模式，很好地避免了因为超声波自身发热而不能控制反应物温度的问题。光化学是研究光与物质相互作用所引起的永久性化学效应的化学分支学科，物质一般在可见光或紫外线的照射下产生化学反应。光化学反应与一般反应相比 有许多不同之处，主要表现在：加热使分子活化时，体系中分子的分布服从玻耳兹曼分布；而分子受到光激活时，原则上可以做到选择性激发，体系中分子能量的分布属于非平衡分布。所以光化学反应的途径与产物往往和基态热化学反应不同，只要光的波长适当，能为物质所吸收，即使在很低的温度下，光化学反应仍然可以进行。

为了给实验者提供更真实有效的数据作为科研创新的理论依据，祥鹄的科研人员在这款三波组合的仪器上增加了紫外光辐照强度的检测和显示功能，这样，仪器不仅做到微波、超声波功率的实时可控，温度的精准控制，还可以检测到紫外光辐照强度对化学反应的作用。

用组合数学的语言来描述，微波、超声波和紫外光每种物理手段若只使用 1 次的情况下，共有 25 种催化方式。其中有 7 种主要的单独或同时催化方式(用组合数学得到催化方式数为 7，$C_3^1 + C_3^2 + C_3^3 = 3 + 3 + 1 = 7$)；该仪器还有 18 种接力催化方式，包括 2 种手段接力催化有 6 种方式($A_3^2 = 3* 2 = 6$)，3 种手段接力催化有 6 种方式($A_3^3 = 3 * 2 * 1 = 6$)，2 种手段同时与第 3 种手段接力，共有 6 种方式($A_3^2 * A_1^1 = 3 * 2 * 1 = 6$)。所谓接力催化，就是一种催化方法使用一段时间后接着用另外一种催化方法，

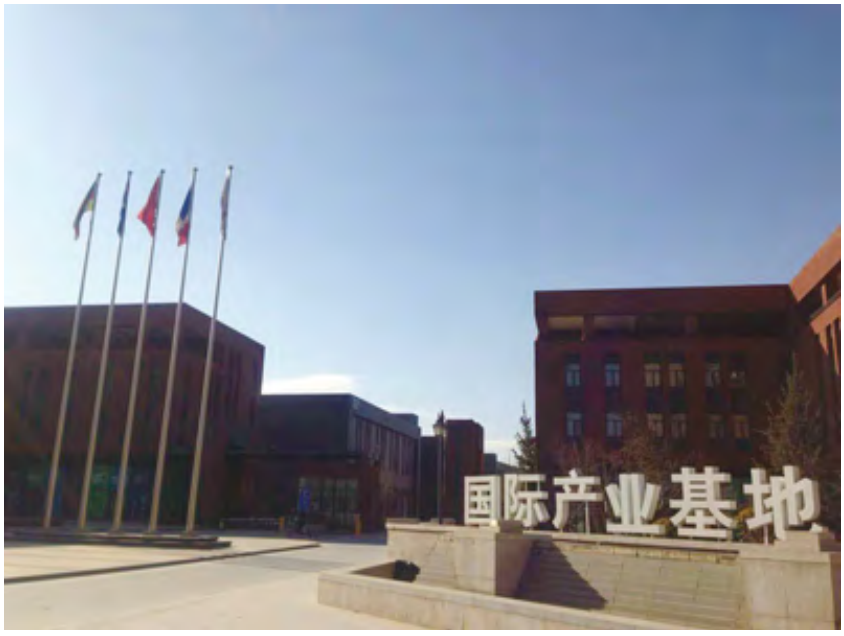
与接力赛跑类似。该仪器 3 种物理催化手段若重复使用，可组合成无数种催化方式。

创新成果，以最优，在惠及全国中共享

“微波化学系列仪器研制及应用研究”创新成果取得巨大成功后，祥鹄科技通过团结协作，积极与高校、科研院所、企业进行跨学科跨领域的强强联合，进一步扩大其应用范围。高等院校在应用，科研院所在应用，国防单位在应用(包括北京航天城)，将进一步掀起祥鹄微波化学系列仪器全国应用新热潮。祥鹄人激情似火，把用户的需求当成自己的志愿，全心全意为国内外广大用户做好推广和服务工作，让微波化学的“热能”和祥鹄人的热情一起“辐射”到全国乃至世界。

在未来的日子里，祥鹄销售部将加大力度建设驻有关地方办事处，并广招代理商，不断引进和培养销售人才，待机建立国际市场部，强化产品技术优势，加大产品出口力度，冲出亚洲，问鼎世界市场。

北京祥鹄办公楼



北京祥鹄燕郊生产和研发基地

北京祥鹄科技发展有限公司与河北祥鹄科学仪器有限公司、北京神舟祥瑞医药科技发展有限公司、湖北祥鹄生物工程有限公司等祥鹄(集团)各成员单位密切合作，共同实施祥鹄品牌战略，共同研发和应用高新技术产品，发挥好产学研一条龙的优势。先后与首都师范大学、武汉工程大学、西南民族大学、青海民族大学、北京神剑天军医学科学院燕郊研发基地等单位共同建立祥鹄联合微波化学实验室，逐步“辐射”华北、华中、华南、华东、华西、东北、西北及港澳台等广大地区。此外，通过与高校和科研单位的学术科研合作，使有关单位在祥鹄微波化学系列仪器的推广应用研究等诸多方面不断取得新成就。

自从第一台祥鹄微波化学反应仪器研制成功被清华大学赵玉芬院士购置、并在知名的美国有机化学杂志上发表热点论文后，全国有 800 多所高校和 300 多个科研院所和企事业单位应用祥鹄品牌的微波化学系列仪器在不同领域中取得了令人瞩目的成绩。目前，祥鹄微波化学仪器的用户每年都在不同领域中递增，并出口南非、日本、美国等国家。

经过祥鹄人多年技术研发和推广应用，祥鹄微波化学系列仪器已进入批量生产和深化研发推广阶段。2005 年至今，祥鹄科技为高校、科研单位和企业提供了大量的、优质的祥鹄微波化学系列仪器，并满足了海内外市场需求。目前，祥鹄科技正在深化研发新型仪器设备，从而有力推动我国民族仪器产业的发展。

总体看来，祥鹄微波化学系列仪器囊括了国家攻关项目、国防军事应用、国际出口渐增的“三国”

并进的趋势，最终实现了在产学研三方面齐头并进，并荣获了中国产学研合作创新成果一等奖。这是祥鹄人的荣耀，更是我国微波化学产业的荣耀！

创新未来，以最强，在不断超越中腾飞

一个故事之所以尽人皆知，是因为它饱含着永不泯灭的人性；一段历史之所以千古流传，是因为它蕴含着不朽的精神传奇；一部文学作品之所以享誉中外，是因为它时时奏响真与美的旋律；一个产品(如祥鹄微波化学系列仪器)之所以畅销市场，是因为它具有创新性，深受广大用户的喜爱。

我们正处在一个伟大的时代，就像“原子弹之父”、曼哈顿工程年轻的负责人、美国伟大的科学家罗伯特·奥本海默回忆 20 世纪 20 年代时的感慨：“那是一个群雄并起的时代，那是一个需要在实验室耐心工作的时代……人们急切的往来通讯，匆忙召开各种会议，辩论、批评，用数学方法提出令人叫绝的即兴想法……那是一个开天辟地的时代”。

今天的时代有点类似，在这个伟大的变革时代里，充满了无限的机会和挑战，旧的秩序可以被打破，人类的想象力和创造力都可以充分的发挥出来。在稳定的时代，每个事物都有它固定的名称，有它固定的位置，几乎没有什么讨价还价的余地，更没有创新标新立异的机会。

在这个伟大的时代里，我们国家的经济、文化和科技都要大繁荣、大发展，2021 年建党 100 周年前后，我们将建成中国载人空间站和全面建成小康社会，2030 年前后，我们将载人登月，2049 年建国 100 周年前后，我们将载人登上火星并成功建设成为中等发达国家……中华民族伟大复兴的梦想正在向我们走来，而且是扑面而来。

因此，我们要满怀崇高理想，发扬两弹一星精神：热爱祖国、无私奉献、自力更生、艰苦奋斗、大力协同、勇于攀登；我们要发扬载人航天精神：特别能吃苦、特别能战斗、特别能攻关、特别能奉献；我们要发扬那么一种热情，那么一种干劲，那么一种拼命精神：流血流汗不流泪，掉皮掉肉不掉队。困难面前有我们，我们面前无困难。我们年轻的一代祥鹄人要接过老一辈的火炬，为了推动祖国科学仪器事业的飞速发展，为了振兴祖国的民族微波化学产业，为了早日实现中国梦，而努力奋斗—让万物更新，让青春重现，让希望满怀，让激情燃烧，让梦想成真！让我们共同携起手来，在十八大精神的鼓舞下，在党中央、国务院和中央军委的坚强领导下，沿着全面建成小康社会和中等发达国家的康庄大道，前进，前进，前进进！

附录四

微波追梦人网站

1) 腾讯视频链接 http://v.qq.com/page/d/n/a/d0185yowina.html

2) 优酷视频链接 http://v.youku.com/v_show/id_XMTQ3OTY2MDgyMA==.html

3) 搜狐视频链接 http://my.tv.sohu.com/us/282996317/83019009.shtml

4) 中国科技新闻网链接 http://www.zgkjxww.com/kjsp/1456287890.html

附录五

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家

——记我国知名航天军事医学、有机药物化学与微波化学专家胡文祥教授

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_中国科技新闻网

http://www.zgkjxww.com/zjpl/1562316341.html

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_中国科学网

http://www.minimouse.com.cn/plan/2019/0708/60662.html?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_中华网

https://m.tech.china.com/kuai/2019/0708/323963.html?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg&qq-pf-to=pcqq.c2c

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_中国科学信息网

http://www.cgrid.cn/zonghe/2019-07-09/14107.shtml?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_健康报网

http://www.jkb.com.cn/yzyd/2019/0708/457502.html

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_中国健康网

http://www.healthnet.com.cn/jkzx/19050.jhtml

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_健康日报

http://www.gpitp.gd.cn/new/20190708/91978.html?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_太平洋健康

http://health.pcbaby.com.cn/zixun/1907/4600837.html?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg

他是没有诺奖荣誉而接近诺奖成果的科学家_北京祥鹄网

http://www.xianghukeji.com/news/207.html

他是没有诺奖荣誉而接近诺奖成果的科学家_湖北祥鹄网

http://www.hubeixhu.com/news/40.html

他是没有诺奖荣誉而接近诺奖成果的科学家_仪器信息网

https://www.instrument.com.cn/netshow/SH100753/news_488603.htm

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_汉网

http://news.cnhan.com/html/guonei/20190710/1026058.htm?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_搜狐

https://www.sohu.com/a/325756905_120148440

他是没有诺奖荣誉而有接近诺奖成果的科学家_凤凰网

https://city.ifeng.com/c/7oBozUK2yfS?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg

他 18 岁解决了一道世界科学难题，推导出宇宙中最多只有 138 个元素；他创立了 9 大胡氏公式：胡氏约等式、胡氏不等式、胡氏方程式、胡氏自由能方程、胡氏近平衡态动力学方程、胡氏生物最长寿命公式、胡氏周期元素数量计算公式、胡氏心理力学第四定律公式和胡氏公式，后者被编入中国科学院院士赵玉芬教授编著的清华大学研究生教科书《元素有机化学》中；他创建了“有机微波化学”“比较化学”“经济力学”“心理力学”等一系列交叉边缘新学科；荣获国家和军队一系列成果奖励，所获国务院、中央军委和北京市政府奖励现价值数额已超过两个诺贝尔奖的奖金，在全军全国凤毛麟角！

他鞠躬尽瘁彰显着两弹一星精神：热爱祖国、无私奉献、自力更生、艰苦奋斗、大力协同、勇于攀登；他身先士卒践行着载人航天精神：特别能吃苦、特别能战斗、特别能攻关、特别能奉献；他坚持姓军为兵、以军为主，围绕军事核心能力，为提升我军科技创新能力，开展引领科技发展的基础性、前瞻性、先导性、探索性、颠覆性等重大技术研究项目，取得了一系列骄人业绩。这个人就是蜚声世界的国防科技专家、被人们称为“胡因斯坦”和“胡牛顿”的胡文祥教授，一位被誉为“科技英雄”和“托起宇宙飞船的人”！在中华科技史上占有一席之地！中央电视台、新华社、《人民日报》和《解放军报》等多家中央重要新闻媒体多次报道他和他率领的国防科研团队的先进事迹。

追逐诺奖梦想 拉近诺奖距离

美国哈佛、斯坦福和南加州大学的三位计算化学家马丁·卡普拉斯、迈克尔·莱维特和亚利耶·瓦谢尔是 2013 年度诺贝尔化学奖的获得者，他们发展多尺度模型，运用经典与量子联合计算方法模拟复杂化学分子反应等系列问题。

早在 20 世纪 80 年代末和 90 年代初，胡文祥刚从中国科学院上海有机化学研究所获得博士学位，进入军事医学科学院工作，就遇到了伯乐恽榴红教授，在他的大力支持下，开始较大分子的分子力学与量子化学联算课题的攻关。期间，胡文祥率领课题组开创了全新的计算过程，从经典的分子力学计算分子的低能构型构象等几何参量入手，再输入量子化学程序计算分子的轨道能量和电荷密度等电子参数，或者使用分子力学计算整个分子骨架几何参量，用量子化学计算活性中心的电子参数，如此一来计算效率得到了极大提高。其中的一个课题“胆碱能药物的分子力学研究”获得了 1996 年度军队科技进步二等奖；关于分子力学与量子化学联算程序的学术论文简报于 1992 年发表在军事医学科学院院刊上。这充分表明了胡文祥科研团队的研究成果离诺贝尔奖的距离真的很近！计算化学，包括分子力学与量子化学联算、量子参数与反应性关系、药物分子二维和三维定量构效关系、分子动力学模

拟和分子对接研究等，始终是京东祥鹄微波化学联合实验室的一大特色。不仅如此，他的实验室还具有微波化学、比较化学、组合化学和交叉边缘学科研究的鲜明特色。

没有诺奖荣誉 满园诺奖成果

2017 年 10 月 2 日，诺贝尔生理学或医学奖颁给了三位美国科学家：杰弗里·霍尔、迈克尔·罗斯巴殊和迈克尔·杨，以表彰他们发现了控制睡眠的分子机制。

早在二十多年前的 20 世纪 90 年代初期，为解决载人航天工程急需，胡文祥教授被调往中国人民解放军原总装备部军事医学研究所任所长。茫茫太空，浩瀚宇宙，给人类带来了无限遐想。从嫦娥奔月到万户飞天，中国人自古就有飞天的梦想。要发展载人航天，就得保障航天员的健康，确保航天员在太空环境中安全健康，保持良好工作状态。为了解决航天员的太空睡眠问题，胡文祥成功研发了航天牌眠尔康、用微波催化合成的内源性分子松果体素(褪黑素)等巧妙组方来调节生物钟，解决太空睡眠和地球不同时区时差不适问题，成为了国家相关部门批准的全国唯一一个航天牌保健品，产生了显著的军事社会经济效益。科研成果“褪黑素的合成及其在生物钟调控中的应用”，荣获 2018 年度中国发明协会发明创业成果一等奖。这毫无疑义地表明：胡教授率领的实验室研究成果接近诺贝尔奖水准！虽然没有如愿获得诺贝尔奖章，但是他为我国伟大的航天事业做出了突出的贡献。

遵循诺奖标准 破解科研难题

胡文祥教授领导的实验室不止上述两项研究成果已经基本达到了诺贝尔奖的水平，他在核磁共振波谱学和微波化学领域的成就，很有可能再次叩响诺奖大门！

回顾以往，胡文祥之所以能于 1985 年在世界上首创有机微波化学，不仅源于其数理基础比较好，更是由于他对物理“波”的十分热爱和着迷！惠更斯波、电磁波、德布罗意物质波、引力波……令人目不暇接。波谱奥秘多，三波(核磁共振波谱学、微波化学、预言五种力场波)当自强。

传统观点认为，核磁共振屏蔽效应主要由电子云密度决定，其化学位移的高低场取决于核外电子云密度的大小。胡文祥在中国科学院上海有机化学研究所做博士论文期间发现，对许多重核核磁共振化学位移来说，许多情形与此不一致，甚至是相反。经过深入探讨，他总结了有机磷化合物 ^{31}P 核磁共振化学位移变化的五条经验规律，进一步发现了决定重核磷化学位移变化的不是磷核外电子云密度，而是磷核外的电子云球对称性，据此建立了计算各类有机磷化合物化学位移的统一方程。这一方程被

称为“胡氏公式”，得到了广泛应用，并被知名有机化学家、中国科学院院士赵玉芬教授编进清华大学研究生教材《元素有机化学》一书中。科研成果“有机磷酸酯 ^{31}PNMR 化学位移及谱构关系研究”于 1996 年获得了军队科技进步二等奖。由于对核磁共振波谱学研究的突出贡献，他于 1996 年荣获中国物理学会颁发的天王眷波谱学奖，成为历次获奖者中唯一一位非波谱专业的获奖专家。

胡文祥首创有机微波化学及其组合化学，建立的微波催化不等式，及大力支持北京祥鹄科技发展有限公司成功研发了二十多种祥鹄微波化学系列仪器与组合仪器，满足国内外市场需求，产生了良好的经济社会效益，有力推动了相关领域的科技进步。科研成果“微波化学系列仪器研制及其应用研究”，于 2015 年荣获中国产学研合作创新成果一等奖。在此之前，采用微波化学方法进行的相关开创性研究成果，已分别荣获国家科技进步二等奖和军队科技进步一等奖及省部级技术发明一等奖共 5 项。2017 年，在汉斯出版社的大力支持下，创办了中文国际网上学术期刊《比较化学》《交叉科学快报》《微波化学》。2019 年出版《微波化学进展——京东祥鹄微波化学联合实验室微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集》。

在宇宙学方面，胡文祥建立和推广了九大宇宙学原理：微宇自旋普存原理、宇宙成团普存原理、宇宙易感普存原理、天体液滴原理、宇宙相对性原理、宇宙不完备性原理、宇宙重演律、宇宙差异律和广义马赫原理。尤其是 2016 年大年初五，美国宣布引力波的发现激发胡文祥教授大胆地预言了人类尚不知道的五大力场波：弱力波、强力波、斥力波和超弦波及第五种力场波的存在，就像爱因斯坦预言的引力波那样，百年内有可能被人类探测到并引发相关领域的革命性变化。三波相关研究重大进展，有可能多次荣登诺贝尔奖领奖台。

登上世界讲坛 传播微波方法

2019 年 6 月 20 日，北京正迎来酷暑，“新闻早班车”报道：最新的 2020 QS 世界大学排名发布，麻省理工学院第 8 年蝉联世界第一，斯坦福大学、哈佛大学随后。中国大陆高校今年表现不俗，清华、北大两所顶尖大学在此次排名中取得了史上最高名次，分别排名全球大学第 16 位、第 22 位。

胡文祥教授于 1999 年在世界排名第一的美国麻省理工学院访问进修过，并就微波催化及组合催化方法做了学术报告。胡文祥教授还应邀在世界排名第 16 的清华、排名第 22 的北大多次演讲；从他的教育经历上看：有四进北京大学；他还曾担任清华大学等九所高校客座或兼职教授！回顾胡文祥早在大二就攻克了一道世界难题，他的母校武汉工程大学现全国排名第 126 位。

20 世纪 80 年代中期，胡文祥是在有机化学全国排名第一的中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位的，有幸师从著名有机化学家袁承业院士，努力学习，勤奋积累，开拓进取，不断收获。在以下四个方面做出了开创性的贡献：一、归纳总结了 ^{31}P 核磁共振化学位移变化的五条经验规则，建立了重核屏蔽核外电子云球对称性新原理，创立了其化学位移统一计算公式。二、设计合成了一系列分离稀土的有机磷酸酯萃取剂，分离了有机磷化合物取代基极性与空间效应，建立了稀土萃取分离的线性自由能方程，为物理有机化学和稀土的湿法冶金提供了重要基础，在今天的中美贸易战决战阶段显示了强大的生命力。三、创立了有机微波化学，之后支持北京祥鹄科技制造微波化学系列仪器供应国内外市场，有力推动了相关领域的科技进步。四、提出了比较化学、广义组合化学、广义有机化学、经济力学等一系列交叉科学概念，之后不断产生广泛深远的影响。

胡文祥博士是北京神剑天军医学科学院院长，北京市特聘教授，博士研究生导师。曾为中国工程院院士正式候选人，曾任首都师范大学物理有机与药物化学研究所所长、中国人民解放军总装备部军事医学研究所所长，兼任武汉工程大学有机药物化学研究所所长，我国知名航天军事医学、微波化学与有机药物化学专家，在自然哲学和交叉学科等诸多领域也有独到的见解。

因著作《邱吉尔：第二次世界大战回忆录》于 1953 年唯一一位获得诺贝尔文学奖的英国杰出政治家、军事家温斯顿·丘吉尔(Winston Churchill，1874-1965)曾经指出：创造历史最好的办法就是将它书写出来！胡文祥博士辛勤耕耘，勤奋写作，著作等身。撰写或主编《协同组合化学》《比较化学》《载人航天工程火箭推进剂安全科学概论》《火箭推进剂损伤应急救援工程》《航天与健康》《分析样品制备》《阿片受体分子药学》《微波卫生防护概论》《反恐技术方略》《心理战和反心理战》《微波化学进展》《Catalytic Synthesis and Substituent Effect》等专著和培训教材 30 部，深受军内外广大读者欢迎。化学工业出版社出版的《反恐技术方略》一书获 2014 年中国石油和化学工业优秀出版物奖一等奖。

胡博士不仅在撰写著作，也在书写历史和未来！更难能可贵的是胡文祥教授还常年利用自家的经费，补贴培养研究生科研工作及反恐科研事业！

比较交叉组合 创立九大公式

组合得好的石头能形成宏伟的建筑，组合得好的音符能形成美妙的乐章，组合得好的色彩能形成传世的画卷，组合得好的词句能形成不朽的诗篇，组合得好的原子能形成新奇的物质，组合得好的人

群能形成无穷的力量，组合得好的想象能形成蓬勃的激情，组合得好的灵感能形成伟大的创新。——胡文祥

游人可以按图索骥直达目的地，而探险者却只能一边开辟新路，一边寻找心中的目标。胡文祥说："只有经过未知物的折磨，才能享受发现的快乐。"在胡文祥的诸多成就中，令人瞩目的是胡文祥创立的九大公式。

1. 胡氏公式(核磁共振波谱学领域)

有机磷化合物 ^{31}PNMR 化学位移计算方程

$$\delta = \alpha\Delta X + \beta\sum E_g + \gamma$$

式中 δ 为化学位移，ΔX 为取代基电负性和差值 $\Delta X = (X_1 + X_2) - (X_3 + X_4)$，$E_g$ 为取代基范德华参数，α 和 β 为系数，γ 为常数。

2. 胡氏方程式(不对称合成热力学领域)

有机不对称合成热力学方程式

$$\Delta\Delta S = R\ln Q_{\max}$$

$$\Delta\Delta G = -RT\ln Q$$

与伟大的玻耳兹曼公式 $S = k\ln\Omega$ 几乎类似(Ω 为微观状态数)。

式中 $\Delta\Delta S$ 和 $\Delta\Delta G$ 分别为两立体异构体熵变和自由能之差，Q 为两立体异构体比例，R 为气体常数，T 为绝对温度。

3. 胡氏不等式(微波化学或催化化学领域)

微波等物理技术催化有机化学或催化化学中温度关系表达式。分子温度 *Tm* 是单个分子的动能的标志，是一个微观的物理量；局域温度 *Tl* 是局部分子平均动能的体现；体系温度 *Ts* 是整个体系分子平均动能的体现，是一个宏观的物理量。在一个热平衡的体系里三种温度数字相等；在不平衡的体系里，例如在微波反应体系里，被微波激活的分子温度 *Tm* 大于热点处的局域温度 *Tl* 大于体系温度 *Ts*，可表示为

$$Tm > Tl > Ts$$

推而广之，若在光化学领域，用 *Tn* 代表振动、转动、电子能级状态温度，光作用状态下反应物温度大于未作用的温度，即有

$$Tn_1 > Tn_0$$

若对于化学催化和生物催化情况下，用 *Tt* 代表过渡态温度，催化情形下过渡态的温度小于未催化过渡态的温度，即有

$$Tt_1 < Tt_0$$

这一组不等式通常称为胡氏不等式，这能帮助阐明微波或超声波等物理催化手段、化学催化、生物催化和光等加快化学反应的机理，在催化化学中具有重要意义。

4. 胡氏自由能方程(物理有机化学及湿法冶金领域)

$$\lg Kex = c + \rho\sum\sigma + \delta\sum Es + \gamma\lg Kd$$

式中 *Kex* 为湿法冶金过程或萃取过程平衡常数，σ 和 *Es* 分别为萃取剂取代基极性和空间参数，*Kd* 为萃取剂溶解度因素；ρ，δ 和 γ 是系数，*c* 为常数。

5. 胡氏近平衡态动力学方程(近平衡态动力学领域)

宇宙中许多靠近平衡态的变化，对于能表明与平衡的距离的任一变数 *X* 来说都是一级的，即

$$\mathrm{d}x/\mathrm{d}t = kx$$

6. 胡氏约等式(社会生物学领域)

社会生物学等领域许多参量大约相等(*H* 数)，胡氏约等式(胡文祥约等式)可以表述为：

现代交往朋友人数 ≈ *猿人洞里的人数* ≈ *原始部落的人数* ≈ *母系氏族人数* ≈ *早期村落的人数* ≈ *动物单群里的个数* ≈ *现代学术交流会议最佳人数* ≈ *现代军事单位连队的人数* ≈ *现代村组(过去的生产队)的平均人数* ≈ *社会基层组织平均人数* ≈ *人类理想平均寿命* ≈ *精细结构常数的倒数* ≈ *宇宙中原子序数的上限* ≈ *哈勃时间* ≈ *宇宙年龄(亿年)* ≈ *黎曼猜想特征值* ≈ 138。

上述胡氏约等式中 138 称为胡氏数(胡文祥数，或称为 *H* 值)，胡氏数是笔者推导出的宇宙中原子序数的上限，接近精细结构常数 1/137 的倒数，精细结构常数是物理学中一个非常重要的无量纲数，表示电子在第一玻尔轨道上的运动速度和真空中光速的比值，是微观世界的一个常数，却在数学世界、

无机世界、有机世界、生物和人类社会中扮演了重要角色。英国杰出数学家阿提亚指出：黎曼猜想可与精细结构常数(≈1/137)建立联系。

上述胡氏约等式中 16 个约等号(还可以更多)蕴含了丰富的内容，充分表明：*H* 值 138 是宇宙中的一个特征数值，是通向微观、介观、宏观和宇观世界的伟大桥梁!数学世界、原子世界、无机世界、有机世界和生物社会界及人类社会界乃至整个宇宙等都遵守共同的宇宙基本规律。这些研究成果再次印证了伟大的物理学家伽利略曾说过的一句至理名言：数学是上帝用来书写宇宙的文字。

7. 胡氏生物最长寿命公式(寿命生物学领域)

胡文祥教授提出了一个估算人类与动物等生物物种个体最长极限寿命(*Y*)的公式，主要由生物的生长发育期(性成熟期) (*T*)来决定。

$$T\left(\text{生长发育期}\right)\times 15\left(\text{太阳系系数}\right)=Y\left(\text{生物物种个体最长寿命}\right)$$

从上述公式可以看出：唯有改变基因减慢生长发育期，或者改变环境在无病害、无污染、安全寒冷环境下减慢新陈代谢反应速度，才能达到长寿之目标！

8. 胡氏周期元素数量计算公式(化学元素周期表)

$$N_n=\left[2n+3+\left(-1\right)^n\right]^2\Big/8$$

式中，*n* 为周期数，N_n为第 *n* 周期元素的数目。

曾记得这一公式胡文祥虽在大二就推导出来了，但是直到1985年北京化学会年会上才报告面世。

9. 胡氏心理力学第四定律公式(心理学领域)

心理力学第四定律包含了三个重要观点：一是人类之间存在情绪情感的传递作用；二是越亲密关系(用 *Q* 表示亲密程度)的人这种传递作用越快越强；三是易感人群(用 *E* 来表示易感程度)这种传递影响更快更强。用数学公式表示为

$$F=g\cdot Q\cdot E\big/R^2$$

式中 *F* 表示传递力的强度，*g* 表示情绪情感传递作用的一个系数，*R* 表示空间距离。由于这类“情绪波”是球形向外传播的，因此符合距离平方呈反比定律。

共产主义远大梦想的构建者、伟大革命导师马克思早就指出：“一种科学只有在成功地运用数学时，才算达到真正完善的地步。”胡博士创立的数学方程式，对于推动相关领域的完善和发展具有重要意义！

从化学到物理学，从生物学到哲学，从航天军事医学到社会科学，都有胡文祥跨界研究的忙碌身影。跨界研究，不仅给人以许多新启迪，而且给人带来许多新乐趣，可以斩获许多新结果。在互联网和移动互联网的冲击下，经济领域跨界大潮正在扑面而来，最彻底的竞争是跨界竞争，常常不知道竞争对手是谁。创新者以前所未有的迅猛，从一个领域进入另外一个领域，门缝正在裂开，边界正在打破。学术研究领域的跨界，不像经济领域跨界那样汹涌澎湃，但借用相邻领域的方法为我所用，很久以来就为科学家所掌握。但从自然科学到社会科学之间大的跨界行动还比较少见。难能可贵的是，胡文祥早在 20 世纪 80 年代学生时代就开始跨度很大的跨界研究，提出了经济力学、社会力学、政治力学和心理力学等一系列新概念，已公开出版的三卷本《千桥飞梦》就是其跨界研究成果的一个缩影。

胡文祥特别重视比较学和组合学及统一论方法的灵活运用，重视自然科学与社会科学甚至宇宙学、哲学的交叉、跨界与融合，善于运用广角镜并用大视野、长视距观察分析问题，强调从联系的观点、发展的观点、变化的观点把握宇宙事物发展变化的规律，从哲学、宇宙学、自然科学和社会科学的结合上寻找和阐明复杂社会和自然现象之因，他的许多新思想、新观点、新理论，在岁月的打磨中，历久弥新，日渐臻醇。

胡文祥和同事们积极响应中央的号召，加强互联互通工作，凝练科学和社会问题，坚持深入开展交叉、跨界研究工作，为推动科技进步和人类文明发展不断做出新贡献！

回顾胡文祥的科研人生，会让人想起法国 17 世纪伟大的哲学家、数学家、物理学家、散文家帕斯卡，他说“人是一根会思考的芦苇”。胡文祥和同事们全部的尊严就在于思想。人是自然界中最脆弱的东西，所以他是一根芦苇，但他因为会思考，可以囊括宇宙，可以通向无穷，这就是人在宇宙中的全部尊严。古罗马著名学者塞涅卡说：“真正的伟大，即在于以脆弱的凡人之躯而具有神性的不可战胜的力量。”胡文祥以凡人之躯涉足世界奥秘的诸多方面，以一种不可战胜的力量彰显“一根芦苇”的尊严，令人敬仰。

诺奖就在前方 登攀永无止境

胡文祥博士长期从事航天军事医学、微波化学与有机药物化学领域的研究工作，带领着一支国防

科研劲旅，义无反顾地拼杀在科技最前沿，研发了七大系列国防高科技实用新产品，其中两个系列产品已军转民用、投产上市，效益显著。

据有关部门了解，我国微波化学仪器研发领域正在赶超美欧先进水平。我国第一台微波有机合成装置是胡文祥博士于 1990 年前后主持研制成功，该项目得到了国家自然科学青年基金的资助，1998 年获得国家专利。我国微波化学的开拓者——北京祥鹄科技发展有限公司成功研制的第一台祥鹄微波合成萃取仪为清华大学赵玉芬院士购置，第一篇论文发表在美国权威的有机化学杂志上，并被评为热点论文。10 多年来，全国 1000 多所高校包括北京大学、清华大学、澳门大学和台湾大学及 500 多所科研院所包括中科院诸多研究所，及美国、日本和南非的一些大学和研究机构均使用祥鹄微波化学系列仪器，从事科研工作，发表中英文学术论文 3000 余篇，有力推动了相关领域的科技进步！北京祥鹄科技发展有限公司及其京东祥鹄微波化学联合实验室因此荣获了中国产学研合作创新成果一等奖，成为振兴我国民族微波化学产业的一面旗帜。

登上一座大山，会发现还有更多的山需要攀登。不断求新、勇于开拓的胡文祥目光一直聚焦在航天军事医药学领域上。“我是部队的科技工作者，必须遵循中央军委首长曾当面给我的指示：把为部队服务摆在第一位，坚持姓军为兵、服务部队的正确方向”，胡文祥经常这样说。他既非常重视基础理论研究，也十分重视军民急需品的研制与开发。使用过胡文祥主持研发的“飞天”系列健康保障品的广大军民反映良好。胡文祥博士主持为载人航天工程立项并成功研发的航天牌钙维康钙奶片、飞天牌多种维生素矿物质胶囊、航天牌眠尔康胶囊、航天牌军泰康、航天牌军力康胶囊、航天牌军维纤固体饮料、航天牌优苷片、航天牌怡芯片、航天牌顺清片等，已由胡文祥博士家乡湖北咸宁企业——湖北祥鹄生物工程有限公司合法生产上市销售，造福广大军民健康，产生了显著的军事社会效益。这些“飞天”系列健康保障品，已经成为我国民族产业知名品牌产品。胡文祥除热衷军品研制外，还积极研发军民两用健康产品。全体军民健康、幸福、快乐是未来社会追求的重大目标，也是胡文祥一生奉献的事业。

胡文祥教授先后荣获国家科技进步二等奖 2 项(排名第一)，军队及省部级科技进步或技术发明一等奖 3 项(排名第一)，军队和国防科工委科技进步二等奖 9 项、军队科技进步三等奖 32 项。发表中英文学术论文 616 篇、出版著作 30 部，个人论著数量和获奖数量居全军之首。获得国家或国防发明专利 35 项，成功主持研发了多个国防高科技产品，部分配发相关航天部队和联合国维和部队。荣获中国化学会优秀青年化学奖，中国物理学会王天眷波谱学奖，中国科协“求是”杰出青年实用工程奖，政府特殊津贴，总装备部载人航天工程创新二等奖，科学中国人 2009 年度人物，2011 年度杰出青年

科学家奖。曾被评为总装备部优秀共产党员、尊干爱兵模范、科研先进个人，荣立了个人二等功 1 次、三等功 1 次、集体二等功 2 次。

胡文祥坚信世界是统一的，究竟是统一于物质、统一于能量、统一于信息、还是统一于描述其变量关系类似的数学方程式中？万物统一论，这是包括科学巨匠爱因斯坦在内的许多科学家毕生追求的目标，尽管离这一目标还相当遥远，但许多仁人志士已经踏上了这一荆棘丛生之途！

少壮轻岁月，迟暮惜光辉。回顾过去，我们心潮澎湃；展望未来，我们信心百倍。一花独放不是春，百花齐放春满园。胡文祥教授坚信，在习近平总书记和党中央、国务院、中央军委的坚强领导下，只要我们祥鹄实验室的各位博士研究生们(马密霞、李博、杨博文、胡红兵等)、硕士研究生们(付梦蕾、秦宁、张军军、陈梦雅、李冉、李博洋、阮新志、邹芳芳、郝静远、徐浩斌、荆依婷、张梦娇、高亮、赵泽阳等)和教授们：邵开源、李庶心、弓亚玲、张行程、刘明等，以及北京祥鹄骨干：杨萱平、胡曌玺、恽峰、杨新伟、彭爱敏、刘卫星、景洋、杨梦武、潘治强、李振、陈潘、刘德华、龙月华、许亮、宁福、杨倩、龙文台、陈丽花、刘春玲、司有忠、和宁、张京津、闵昌斌，李志强等，和湖北祥鹄骨干：胡文圣、王永金、石成兴、邓旭、胡钦、胡水生、李清平、熊颖、王晖霞、李君、胡丽丹、郑洁、龚天珍、夏海霞、胡杏生、冯丽芳等及全体同志，在相关合作单位王存文校长、王刚主任、闵清院长、尤进茂院长、吴云韬院长、赵志刚院长、李艳梅教授、邹菁教授、许家喜教授、陈自立教授、宋萍处长、刘晨江处长等的大力支持下，认真贯彻落实“科教兴国”战略，不忘初心、牢记使命、发奋努力、开拓进取，在科研上花时间、砸精力、勤钻研，在生产上求认真、保质量、搞革新，在销售上下苦功、多访问、勤沟通，就一定能启迪智慧、唤醒灵明、契合规律，青出于蓝而胜于蓝，长江后浪推前浪，一定能创造优异业绩，向伟大共和国 70 华诞献礼！不辜负组织、家庭、师长和亲友的厚望，为祖国的微波化学事业、军民健康产业和反恐大业做出最大贡献！

今后，胡文祥将率领其团队，下定决心，排除万难，牢记习总书记的嘱托，同心同德，群策群力，心连在一起，情融在一起，劲使在一起，汗流在一起；不怕困难，不怕麻烦，当科研攻关的急先锋，做生产和销售工作的实干家；志存高远，躬身实践，不懈进击，砥砺前行；进一步发挥魅力，释放潜力，激发活力，持续发力，巧妙借力，冲破阻力；不断合成新物质，发明新技术，制造新工具，研发新仪器，建立新公式，创建新原理，开拓新市场，积极实施创新驱动发展战略，做足创新创造大文章，跟定党中央，复兴中华梦！他们将愈挫愈奋，愈战愈勇，不获全胜，决不收兵！他们的目标有望能够达到！他们的目标一定能够达到！

附录六

胡文祥教授在有机微波化学创立初期大事记

一、1984 年在世界上首次提出有机微波化学概念。

二、1985 年在中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位期间，进行微波催化有机磷酸酯水解反应，比国外早了一年多进行微波有机化学实验；胡文祥，袁承业。微波、超声波催化有机磷酸酯水解反应．研究生 Seminar 报告，中国科学院上海有机所，1985。

三、1989~1990 年，在军事医学科学院仪器厂支持下，建造我国第一台微波化学合成仪。

四、胡文祥，恽榴红。微波催化在有机和药物化学中的应用研究。军事医学科学院药化专业年会报告，北京，1989。

五、胡文祥，恽榴红。物理催化在有机药物化学中的应用研究。第十一届全军药学专业委员会学术报告，北京，1992。

六、1996 年，出席微波发射光谱专家金钦汉教授在长春主持召开的第一次微波化学讨论会。成立中国电子学会微波分会微波化学专业委员会，金钦汉教授任主任、微波电磁场理论专家黄卡玛教授和有机微波化学专家胡文祥教授等任副主任。之后，以此委员会的名义召开了多次全国微波化学学术交流会议。

七、1997 年，胡文祥教授领导研制的微波合成仪和超声波合成仪都获得了国家专利，提出了组合催化概念。

八、1998 年，芳香重氮甲烷与酰氯类荧光探针的设计合成研究成果，获国防科工委科技进步二等奖，排名第一。

九、1999 年，物理和生物催化在有机药物化学中的应用及催化原理研究成果，获军队科技进步二等奖，排名第一。成立总装军事医学研究所微波化学联合实验室。

十、1999 年，金钦汉教授任主编，科学出版社出版了《微波化学》著作，胡文祥教授参与了其中

三章包括第五、七、十五章的编著工作。

十一、2001 年，特殊性能化合物设计合成方法研究成果，获军队科技进步一等奖，排名第一。

十二、胡文祥主编，微波卫生防护概论。北京：解放军出版社，2001。

十三、2002 年，特殊性能化合物设计合成方法及应用工程研究，获国家科技进步二等奖，排名第一。

十四、2002 年支持在北京中关村成立北京祥鹄科技发展有限公司，主要研发、生产、销售微波化学系列仪器，已成为我国民族微波化学产业的知名品牌企业。成立北京祥鹄微波化学联合实验室。

十五、阎军，胡文祥主编，分析样品制备。北京：解放军出版社，2003。

十六、胡文祥，王建营著，协同组合化学。北京：科学出版社，2003。提出了微波催化反应焓效应和熵效应概念，建立了微波催化动力学方程。

十七、2003 年，航天发射火箭推进剂监测防护及应急救援应用工程，获国家科技进步二等奖，排名第一。

十八、2004 年，提出了微波催化温度不等式，被人们称为胡氏不等式。

十九、2005 年，倡导并主办第一届全国分析样品制备技术学术报告会，成都。

二十、2006 年，发起并主办中国化学会全国微波化学学术大会，湖北 咸宁。同年，成立首都师范大学物理有机与药物化学研究所微波化学研究室。

二十一、2012 年分别成立武汉工程大学华中祥鹄微波化学联合实验室和成立北京神剑天军医学科学院京东祥鹄微波化学联合实验室。

二十二、胡文祥主编，反恐技术方略。北京：化学工业出版社，2013。获 2014 年度中国石油和化学工业优秀出版物奖一等奖。

二十三、胡文祥，刘明著，阿片受体分子药学。北京：化学工业出版社，2014。

二十四、胡文祥，主编，航天与健康。北京：中国医药科技出版社，2014。

二十五、2015 年，微波化学系列仪器研制及其应用研究成果，获中国产学研合作创新成果一等奖(相当于省部级科技进步一等奖)，排名第一。

二十六、2017 年，创办中文国际开源网上学术期刊《比较化学》《交叉科学快报》《微波化学》等。

二十七、2017 年，中国化工学会微波能化工应用专业委员会在成都成立，黄卡玛教授任主任，郑成、胡文祥、许家喜等教授任副主任。

二十八、2018 年，微波催化“褪黑素合成及其在生物钟调控中的应用成果”，获中国发明协会发明创业成果一等奖(相当于省部级技术发明一等奖)，排名第一。

二十九、Wenxiang Hu, Catalytic Synthesis and Substituent Effect. Wuhan: Hans Publishers, 2018。

三十、李明等主编，有机化学实验(第二版)。胡文祥作为编委参加撰写第五章实验 59，60 等内容，普通高等教育“十三五”规划教材，北京：科学出版社，2019。

三十一、胡曌玺，王存文，闵清，尤进茂，马密霞，胡文祥编著。微波化学研究进展——京东祥鹄微波化学联合实验室微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集。武汉: Hans Publishers, 2019。