



# 化学与生物

## 合成转化技术

王路 主编 王振宇 主审



科学出版社

# 化学与生物合成转化技术

王路 主编

王振宇 主审

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

一直以来,设计合成潜在生物活性化合物,是生物无机化学、生物有机化学、药物化学、材料科学及生物化工等领域的核心研究内容。利用化学与生物合成转化技术可以获得低成本、高效率、绿色环保、产物纯度高、毒副作用小、生物活性强、可规模化生产的功能性化合物。本书对化学与生物合成转化技术及相关化合物生物活性进行了前沿性、系统性、科学性的论述。全书分三部分,共16章,涵盖了化学与生物合成基本方法、天然产物结构改性转化方法及合成化合物生物活性与应用。介绍了高温与低温合成、高压与低压合成、电化学合成、光化学合成、微流控合成、生物催化合成等十余种化学及生物合成基本方法,金属配合物、纳米材料等前景良好的重要材料的合成与应用;同时对糖类、氨基酸、脂肪酸、酚酮类及维生素等天然化合物的改性进行了大量阐述;对合成化合物及天然活性成分改性化合物的抗肿瘤、抗氧化、抗心脑血管疾病、抗糖尿病及抗阿尔茨海默病等生物活性进行了系统介绍。

本书可供化学、生物化工、医药、食品、材料等专业的科研人员阅读参考,也可作为高等学校上述专业的本科生、研究生教材或参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

化学与生物合成转化技术/王路主编. —北京:科学出版社,2018.1

ISBN 978-7-03-054759-0

I. ①化… II. ①王… III. ①化学合成-转化②生物合成-转化  
IV. ①TQ031.2②Q945.11

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第246553号

责任编辑:霍志国/责任校对:韩 杨

责任印制:张 伟/封面设计:东方人华

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京中石油彩色印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2018年1月第一版 开本:720×1000 B5

2018年1月第一次印刷 印张:22

字数:430 000

定价:80.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 《化学与生物合成转化技术》编委会

主 编 王 路

副 主 编 邵纯红 景秋菊 魏胜利

参编人员 李 玮 张思琪 于雪梅 石惠杰

主 审 王振宇

作 者

2017年9月

# 前 言

化学与生物合成转化技术是目前利用现有资源开发新型功能性化合物及仿制自然界存在较少或纯度较低化合物的重要手段。化学合成可在可控条件下生产高纯度目标产物,但受环境污染及规模化生产等因素制约;生物合成转化技术的核心是酶促反应,其能量利用率及生产效率更高,但酶提取、产物分离与纯化较为复杂。合理利用化学与生物的技术手段,实现融合与交叉,设计合成具有潜在生物活性的化合物是目前有机化学、无机化学、药物化学、高分子化学、材料化学、天然产物化学及生物化工等学科领域的研究热点。本书兼顾了化学与生物合成转化技术的前瞻性、实用性、系统性和科学性。全书共三部分,16章。第一部分涵盖了化学合成与生物转化基本方法、化学合成中化合物的分离与表征方法、金属配合物合成、纳米材料合成;第二部分系统阐述了糖、氨基酸、脂肪酸、酚酮类等天然产物改性研究;第三部分介绍了合成化合物的生物活性研究,其中包括抗肿瘤、抗氧化、抗心脑血管疾病、抗糖尿病、抗阿尔茨海默病等。

本书特点:①内容丰富。对化学及生物合成的相关基础理论和实验技术分类讲解,内容全面。②可操作性强。所涉及的实验,目的交代明确,原理解释清晰,实验结果阐述详细,可引导科研工作者进行实验设计及结果预测。③适用于教学。本书列举了大量有代表性的实例,注重基础理论与实际经验相结合,图文并茂,行文简练、精要。

本书编写主要分工如下:第1~5章由王路编写;第6章由王路、李玮编写;第7章由王路、邵纯红编写;第8章由王路编写;第9章由王路、张思琪编写;第10章由王路编写;第11章由景秋菊、魏胜利编写;第12章由王路编写;第13章由王路、于雪梅、石惠杰编写;第14~16章由王路编写。王路负责全书的资料搜集整理工作。王振宇教授百忙之中对本书进行了审阅。本书在编写过程中参考了相关的文献,也得到了多位团队教师及研究生的协助,在此对相关资料的作者及对本书出版提供帮助的各位教师学生一并表示衷心的感谢!

愿本书的出版为化学与生物合成转化技术同行、开发者提供有益的参考,同时希望获得批评指正,使此项研发工作尽善尽美。

作 者

2017年9月

# 目 录

前言

## 第一部分 化学与生物合成

第 1 章 化学合成基本方法	3
1.1 高温与低温合成	3
1.1.1 高温合成	3
1.1.2 低温合成	6
1.2 高压与低压合成	8
1.2.1 高压合成	8
1.2.2 低压合成	10
1.3 电化学合成法	11
1.3.1 电化学炼金属	11
1.3.2 电化学合成无机材料	12
1.3.3 电化学合成水处理剂	14
1.4 光化学合成法	14
1.4.1 光化学反应基本原理	14
1.4.2 光化学合成特点	15
1.4.3 光化学合成应用	15
1.5 水热与溶剂热合成法	17
1.5.1 水热与溶剂热合成法的特点及不足	17
1.5.2 水热与溶剂热合成应用	17
1.6 溶胶-凝胶合成法	19
1.6.1 溶胶-凝胶法工艺流程	19
1.6.2 溶胶-凝胶法特点	20
1.6.3 溶胶-凝胶法应用	20
1.7 化学气相沉积法	22
1.7.1 化学气相沉积原理	22
1.7.2 化学气相沉积反应	22
1.7.3 化学气相沉积反应的应用	23

1.8	微波辐照合成法	24
1.8.1	微波辐照合成原理	24
1.8.2	微波辐照合成应用	24
1.9	声化学合成法	25
1.10	等离子体合成	26
1.10.1	高温等离子体及其在化学合成中的应用	27
1.10.2	低温等离子体及其在化学合成中的应用	27
1.11	超临界合成法	28
1.11.1	超临界 CO <sub>2</sub>	29
1.11.2	超临界水	29
1.12	组合合成法	29
1.13	微流控合成法	30
1.13.1	微流控合成原理	30
1.13.2	微流控合成应用	31
	参考文献	33
<b>第2章</b>	<b>化合物分离与表征方法</b>	<b>37</b>
2.1	基本分离方法	37
2.1.1	利用物质溶解度差别分离	37
2.1.2	利用物质挥发性差别分离	41
2.1.3	利用物质吸附性差别分离	44
2.1.4	利用物质相对分子质量大小差别分离	46
2.2	物质鉴定与表征	49
2.2.1	物质组成分析	49
2.2.2	物质结构分析	52
2.2.3	物质性能表征	57
	参考文献	60
<b>第3章</b>	<b>金属配合物合成</b>	<b>62</b>
3.1	金属配合物的合成方法	62
3.1.1	溶剂法	62
3.1.2	金属蒸气法和基底分离法	64
3.1.3	固相反应法	65
3.1.4	大环配合物合成法	66
3.2	金属配合物的研究进展	67
3.2.1	席夫碱金属配合物	67
3.2.2	天然活性成分金属配合物	69



参考文献	72
第4章 生物合成与转化方法	74
4.1 生物催化剂——酶	74
4.1.1 酶催化生物合成特点	74
4.1.2 酶催化生物合成影响因素	75
4.2 无机化合物的生物合成反应	77
4.2.1 羧酸化合物、环氧化合物的转化与水解	77
4.2.2 生物催化氧化反应	80
4.2.3 生物催化还原反应	83
4.2.4 生物催化加成和消除反应	84
4.3 天然化合物的生物合成反应	86
4.3.1 水解作用	87
4.3.2 羟化作用	87
4.3.3 糖基化反应	88
参考文献	90
第5章 纳米材料的合成	92
5.1 纳米材料简介	92
5.1.1 纳米材料的基本理论	92
5.1.2 纳米材料特性	94
5.2 纳米材料制备	96
5.2.1 固相法	96
5.2.2 液相法	97
5.2.3 气相法	99
参考文献	100

## 第二部分 天然产物结构改性转化

第6章 糖的结构改性	105
6.1 多糖结构表征	105
6.1.1 多糖结构表征方法	105
6.1.2 部分多糖的结构	106
6.2 化学方法修饰	107
6.2.1 多糖硫酸酯化	107
6.2.2 多糖羧甲基化	110
6.2.3 多糖磷酸酯化	111
6.2.4 多糖乙酰化	112



6.2.5	多糖烷基化	113
6.2.6	多糖硝酸酯化	113
6.3	生物方法修饰	114
6.3.1	基因工程技术对多糖的结构修饰	114
6.3.2	酶法修饰	115
6.4	多糖与金属络合	115
6.4.1	铁对糖类的修饰	115
6.4.2	铜对糖类的修饰	116
6.4.3	锌对糖类的修饰	116
6.5	物理方法修饰	117
6.5.1	超声波修饰	117
6.5.2	离子辐射修饰	118
	参考文献	118
<b>第7章</b>	<b>氨基酸结构改性</b>	<b>121</b>
7.1	氨基酸类聚合物合成	121
7.1.1	均聚氨基酸	121
7.1.2	共聚氨基酸	122
7.2	氨基酸化合物	124
7.2.1	氨基酸基苯并咪唑	124
7.2.2	氨基酸席夫碱	125
7.3	氨基酸大分子化合物	125
7.3.1	氨基酸改性淀粉	125
7.3.2	氨基酸改性碳酸钙	126
7.3.3	氨基酸改性硅基材料	126
7.3.4	氨基酸改性天然产物	127
	参考文献	128
<b>第8章</b>	<b>脂肪酸结构改性</b>	<b>131</b>
8.1	脂肪酸改性天然产物	131
8.1.1	脂肪酸改性天然聚多糖	131
8.1.2	脂肪酸改性植物甾醇	133
8.2	脂肪酸改性无机粉体	135
8.2.1	脂肪酸改性无机粉体机理	135
8.2.2	脂肪酸改性无机粉体实例	136
8.3	天然不饱和脂肪酸双键改性	137
8.3.1	环氧脂肪酸	137

8.3.2 共轭亚油酸	138
参考文献	139
<b>第9章 酚酮类结构改性</b>	<b>142</b>
9.1 酰化修饰改性	143
9.1.1 氧酰化修饰改性	143
9.1.2 碳酰化修饰改性	144
9.2 酯化修饰改性	145
9.3 磺化修饰改性	146
9.4 醚化修饰改性	147
9.5 磷酸化修饰改性	148
9.6 配位修饰改性	149
9.7 其他修饰改性	151
参考文献	153
<b>第10章 金属元素螯合物结构转化</b>	<b>157</b>
10.1 主族金属螯合物	157
10.1.1 天然产物主族金属螯合物	158
10.1.2 主族金属氨基酸螯合物	159
10.1.3 主族金属氨基酸螯合物应用	162
10.2 过渡金属螯合物	163
10.2.1 含氮过渡金属螯合物	163
10.2.2 含羧酸基团配体过渡金属螯合物	164
10.2.3 多核过渡金属螯合物	165
10.2.4 含天然化合物配体过渡金属螯合物	166
10.3 稀土金属螯合物	166
10.3.1 席夫碱稀土螯合物	167
10.3.2 喹啉酮类稀土螯合物	168
10.3.3 杂环类稀土螯合物	168
10.3.4 黄酮类稀土螯合物	169
参考文献	171
<b>第11章 维生素合成与结构改性转化</b>	<b>178</b>
11.1 维生素的人工合成	178
11.1.1 维生素A合成	178
11.1.2 维生素B合成	180
11.1.3 维生素C合成	184
11.1.4 维生素D合成	185

11.1.5	维生素 E 合成	186
11.2	维生素的结构修饰	188
11.2.1	典型维生素的改性	188
11.2.2	维生素改性产品的应用	193
	参考文献	194

### 第三部分 合成化合物生物活性

第 12 章	合成化合物抗肿瘤活性	201
12.1	吡唑啉酮衍生物生物活性	201
12.1.1	吡唑啉酮类席夫碱及其金属配合物合成	202
12.1.2	吡唑啉酮类及其金属配合物生物活性	206
12.2	多金属氧酸盐生物活性	217
12.2.1	多金属氧酸盐配合物合成	218
12.2.2	多金属氧酸盐抗癌生物活性研究	220
12.3	合成化合物体外抗肿瘤活性研究	232
12.3.1	细胞生长抑制研究	232
12.3.2	细胞凋亡形态学研究	233
12.3.3	分子生物学分析细胞凋亡	236
12.3.4	化合物抗肿瘤作用机制	237
12.4	合成化合物体内抗肿瘤活性研究	244
12.4.1	合成化合物抗肿瘤模型建立方法	244
12.4.2	合成化合物体内抑瘤实验研究	247
	参考文献	252
第 13 章	合成化合物抗氧化	263
13.1	化学合成抗氧化剂	263
13.1.1	食品抗氧化剂	263
13.1.2	工业助剂抗氧化剂	268
13.2	天然产物及其衍生物抗氧化活性	273
13.2.1	多酚及其衍生物抗氧化活性	273
13.2.2	黄酮及其衍生物抗氧化活性	275
13.2.3	多糖衍生物抗氧化活性	280
13.2.4	蛋白质衍生物及其抗氧化活性	283
13.2.5	其他	284
	参考文献	285
第 14 章	合成化合物抗心脑血管疾病	290

14.1	心脑血管疾病及其治疗药物	290
14.2	化学合成类药物	291
14.2.1	他汀类药物合成与功能活性	291
14.2.2	二氢吡啶类药物的合成及活性	293
14.2.3	噻吩并吡啶类物质的合成及活性	295
14.3	天然活性成分改性合成药	296
14.3.1	川芎嗪衍生物合成及活性	296
14.3.2	丹参素衍生物合成及其活性	301
14.3.3	虫草素衍生物合成及活性	303
14.3.4	Xyloketals 类衍生物合成及其活性	304
14.3.5	深海鱼油衍生物合成及活性	305
14.4	特殊材料合成及活性	305
14.4.1	纳米材料合成及活性	305
14.4.2	低密度脂蛋白选择性吸附剂合成及活性	306
	参考文献	308
<b>第 15 章</b>	<b>合成化合物抗糖尿病</b>	<b>311</b>
15.1	抗糖尿病化学合成药物	311
15.1.1	胰岛素增敏剂	311
15.1.2	胰岛素分泌促进剂	312
15.1.3	肠促胰岛素	314
15.1.4	钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂	316
15.1.5	$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂	316
15.1.6	胰淀素类似物	317
15.2	抗糖尿病天然改性药物	317
15.2.1	白藜芦醇	317
15.2.2	小檗碱	318
15.2.3	黄酮类化合物	319
15.2.4	芒果苷	320
15.2.5	大黄素	320
	参考文献	322
<b>第 16 章</b>	<b>合成化合物抗阿尔茨海默病</b>	<b>324</b>
16.1	靶向 $A\beta$ 药物	324
16.1.1	抑制 $A\beta$ 的产生	325
16.1.2	减少 $A\beta$ 的聚集	327
16.1.3	已积累的 $A\beta$ 清除	327

16.2	靶向 tau 蛋白药物	328
16.2.1	控制 tau 蛋白磷酸化	328
16.2.2	抑制 tau 蛋白异常聚合及促进解聚	329
16.3	靶向胆碱抑制药物	330
16.3.1	增加乙酰胆碱含量	330
16.3.2	抑制乙酰胆碱分解	330
	参考文献	333

## 第1章 化学合成与生物方法

# 第一部分 化学与生物合成

化学合成与生物合成是两种不同的合成方法，各有其优缺点。化学合成通常用于大规模生产，而生物合成则更适合于生产高附加值的产品。

### 1.1 化学合成

#### 1.1.1 氧化还原反应

氧化还原反应是化学合成中一类重要的反应。在氧化反应中，物质的氧化态升高，而在还原反应中，物质的氧化态降低。这类反应在有机合成、无机合成及生物合成中均有广泛应用。

在氧化还原反应中，氧化剂和还原剂起着关键作用。常见的氧化剂包括高锰酸钾、重铬酸钾、过氧化氢等，而常见的还原剂则有氢气、金属钠、金属钾等。此外，一些过渡金属配合物（如钨、钼、钒、钴、镍、铜等）也常作为氧化剂或还原剂使用。这些金属配合物通常与配体（如氨、吡啶、羧酸根等）形成稳定的配合物，从而改变其氧化还原性质。

在工业生产中，氧化还原反应广泛应用于各种化学品的合成。例如，在有机合成中，醇的氧化是制备醛、酮、羧酸等的重要步骤；在无机合成中，金属的氧化和还原是制备各种金属化合物的基础。此外，在生物合成中，许多天然产物的合成也依赖于氧化还原反应。

然而，氧化还原反应在实际应用中仍面临许多挑战。首先，许多氧化剂和还原剂具有强腐蚀性，对设备和操作人员的安全构成威胁。其次，氧化还原反应往往伴随着副反应，导致产率降低。此外，一些氧化还原反应需要在高温、高压条件下进行，能耗较高。因此，开发新型、高效、安全的氧化剂和还原剂，以及优化反应条件，是提高氧化还原反应在化学合成和生物合成中应用的关键。





# 第 1 章 化学合成基本方法

## 1.1 高温与低温合成

### 1.1.1 高温合成

较多无机合成材料的制备需要在高温条件下进行，高温合成反应主要分为高温固气合成反应、高温固相合成反应(也称制陶反应)、高温熔炼及合金制备、高温化学运输反应、高温熔盐电解、等离子体超高温合成、高温单晶生长和区域熔融提纯等多种反应类型。本节主要介绍高温还原合成、高温固相合成及自蔓延高温合成。

#### 1. 高温还原合成

##### 1) 金属还原反应

高温下的还原反应是科研和化工生产中较为常见的一类合成反应。金属的制备分为金属热还原法和熔盐电解法两种。金属热还原法是一类极具实际应用价值的合成反应，目前金属热还原反应主要包括铝热还原反应、镁热还原反应、硅热还原反应等<sup>[1]</sup>。

高温下的还原反应以氧化物、硫化物、卤化物等矿物、化工产品及化学试剂为常用原料， $H_2$ 、 $CO$ 、 $C$  和活泼金属如  $Al$ 、 $Mg$ 、 $Zn$ 、 $Na$  等为常用还原剂，可制备大多数金属单质及部分非金属。例如，高温下用焦炭与黄铁矿( $FeS_2$ )相互作用制备单质铁；用氢气还原  $WO_3$  制备金属钨。又如，用铝与硼的酸酐或卤化物作用制取碘，以及在  $1800^\circ C$  下将碘化锆( $ZrI_4$ ) 热分解还原为锆( $Zr$ ) 等。选择还原金属材料的原则可由高温合成的原理获得，即比较生成自由能的大小；当使用两种以上的金属材料作为还原剂时，还应该尽量考虑选择还原力强、易制得、纯度高及副产物容易与生成金属分离且不与生成金属生成新合金的金属。反应过程中加入熔剂的目的是改变反应热，并使熔渣有良好的流动性，易于分离。同时，要注意对反应生成物的处理，一般是将金属与熔渣的混合物取出捣碎，根据生成金属和熔渣的不同化学性质，用乙醇、水、酸或碱加以处理，使熔渣与金属尽量分离<sup>[2]</sup>。最后获得剩余金属粉末进行低温干燥，也可使用重液的分液方法(重液分液方法就是利用相对密度大的液体将产物和副产物分离)。

## 2) 氢气还原反应

氢气还原反应具有如下特点：①氢利用率不完全。进行还原反应时，体系中存在反应物氢和反应产物水蒸气，当反应达到平衡时，还原反应进程终止，此时体系中必然存在  $H_2$ 、 $H_2O$ 、氧化物、金属等。②还原金属高价氧化物的过程中会有一些含氧不同的较低价态金属氧化物出现。例如，五氧化二钒 ( $V_2O_5$ ) 还原制备钒时，反应过程中依次生成氧化物  $V_2O_4$ 、 $V_2O_3$ 、 $VO$ ，其中四价氧化物极容易被还原，因此，难以分离出较纯的  $V_2O_4$ ，欲获得  $VO$ ，则须在  $1700\text{ }^\circ\text{C}$  的高温下进行反应，但若制备金属钒，需要相对更高的温度<sup>[3]</sup>。再如，还原氧化铁时，可以连续得到  $Fe_3O_4$ 、 $FeO$  和  $Fe$ 。就金属氧化物而言，金属离子化合价降低时，其氧化物稳定性增加，相对越不容易被还原。③不同反应温度下，还原制得的金属单质的物理及化学性质存在差异。在较低温下，还原制得的金属往往具有较大的表面积和很强的反应活性，其中某些还具有可燃性，在空气中就会自燃。在较高温下进行还原反应，能够使所得金属颗粒聚结成较大颗粒，金属表面积减少，同时，金属颗粒内部结构变得整齐、稳定，最终将致使金属本身化学活性明显降低。在低于金属自身熔点温度时，还原获得的金属单质一般呈现海绵状，与粉末状金属相比较稳定。氢气还原氧化物获得的粉末状金属若在空气中长期放置，金属颗粒表面将形成氧化膜，熔化温度也将略高于熔点温度<sup>[4]</sup>。

氢气易燃、易爆，安全风险较高，采用氢气还原法获得的多数金属也可采用既安全又廉价的电解法制取，因此，目前工业生产中氢气还原法的使用已不多见<sup>[5]</sup>。

## 2. 高温固相合成

高温固相合成也可归属于固相反应之一，它是在高温反应条件下完成的固体反应物之间的反应。该反应类型是一类极重要的高温合成反应<sup>[6]</sup>，诸多具有特殊性能的无机功能材料或金属陶瓷化合物都是通过高温固相反应直接合成。稀土固体材料制备方法中，最常用的方法即为高温固相反应法，合成所需的原料混合研磨后，放入坩埚，置于高温电炉中，加热、灼烧、洗涤、烘干、筛选，最终得到产品<sup>[7]</sup>。此类合成反应不仅具有重要的实际应用背景，且从反应本身来讲，也具有显著特点。一般而言，高温固相反应机制主要为三步：首先，高温环境相界面彼此接触；其次，于界面生成产物层，随产物层厚度增大，反应物被分离，伴随反应持续，反应物通过产物层扩散；最后，反应完毕，产物层全部为生成化合物。通常高温固相合成法反应速率较慢，固体质点间键力较大，反应性能低，另外，由于在高温环境下完成高温传质，传热过程对反应速率影响较大，但由于高温固相反应操作简单、设备简单、成本相对较低，且工艺较为成熟，已获得广泛应用<sup>[8]</sup>。

### 1) 金属还原反应单晶硼酸铝微管的固相合成

L. An 等以  $Al_2O_3$  和  $BN$  为原料，在空气中采用高温固相反应成功地获得了单