NMR 在线监测方法介绍

化学反应的实时监测可以方便化学家及时了解反应动力学、反应机理及反应进程。目前，用于反应监测的谱学方法主要有红外光谱法、拉曼光谱法、GC-MS 质谱法、NMR 在线监测法等。与其他方法相比，NMR 在线监测有很多优势，一是 NMR 在线监测能够从反应混合物中直接识别并检测中间产物，这样既避免了复杂繁琐的提取分离过程，还克服了某些反应中间产物因不稳定而无法被提取分离的难题；二是 NMR 数据能提供更为丰富的结构信息，为推算反应起止时间、研究反应动力学提供了依据。针对所内研究体系和核磁室仪器配置情况，我们将对传统 NMR 在线监测和流动 NMR 在线监测这两种实用性较高的方法进行简要介绍。

传统 NMR 在线监测是将按一定物料配比的反应原料装入普通的核磁管中，再将这只核磁管放置在高分辨谱仪的检测线圈中，然后在一段时间内每隔一定的时间记录一张谱图。这些谱图所提供的信息是否完整准确主要取决于反应速率。当反应速率较慢（反应持续时间为数十分钟或者数小时）时，所得信息较为完整、准确；但是，当反应速率非常快，比如反应持续时间不超过 5 分钟，因为样品配制及锁场匀场所需时间通常为 3 到 5 分钟，这样就没有足够的时间记录反应各个阶段的谱图，所得信息就不全面。另外，使用核磁管作为反应容器有很多不足，比如样品无法被搅拌、反应温度和反应压力均受仪器硬件限制等。

为了克服传统 NMR 在线监测的缺陷，研究人员利用新型探头[1,2,3] 和快速实验方法[4]，开发了流动 NMR 在线监测技术。该技术将化学反应装置与进样系统、检测系统联合使用，从而实现快速连续地将反应混合物经管路泵入至 NMR 检测探头中的核磁管内，采集谱图后再返回到反应装置中。流动 NMR 在线监测可以在反应原料加入反应装置后第一时间内采集谱图，避免了传统 NMR 在线监测法因样品配制、锁场匀场等导致的时间延迟，从而保证了数据的完整性。有很多研究团队报道了他们利用流动 NMR 在线监测得到了传统 NMR 在线监测和常规 NMR 实验都无法观测到的信息[6,7,8,9]，而且，根据流动 NMR 在线监测所得数据与理论推理得出的反应机理完全吻合。

利用核磁室现有的仪器配置，我们只能实现对反应比较温和的、反应速率比较慢的反应过程进行传统 NMR 在线监测，典型实例参见图 1。由图 1 可见，反应

混合物的核磁共振信号随反应的进行发生了显著变化，这为研究反应动力学提供了丰富的直观信息。

图 1. 核磁组利用传统 NMR 在线监测为用户服务实例（陈传峰研究员课题组的样品）

鉴于流动 NMR 在线监测的优势和广阔的应用前景，核磁组计划在现有仪器基础上创建流动 NMR 在线监测平台，根据文献报道[5,9]，我们拟搭建流动 NMR 在线监测装置示意图见图 2、实物图见图 3。该装置主要部件为反应器、蠕动泵及核磁管；其中，蠕动泵为流动装置提供动力，控制反应物在反应器和核磁管之间的输送。样品输送管道为两根外径为 1 或 2mm 的聚四氟乙烯管（即进样管和出样管），进样管通过与反应器直接相连的蠕动泵将反应混合物输送至磁体内的核磁管中采集谱图，随着核磁管内液面升高，反应物经出样管流回至反应装置中。这种方法简单、经济、方便使用，但是实验的前期准备工作比较耗时，实验过程中也存在一定的风险，比如，如果核磁管的密封性不好，溢出的反应物会污染甚至损坏探头。

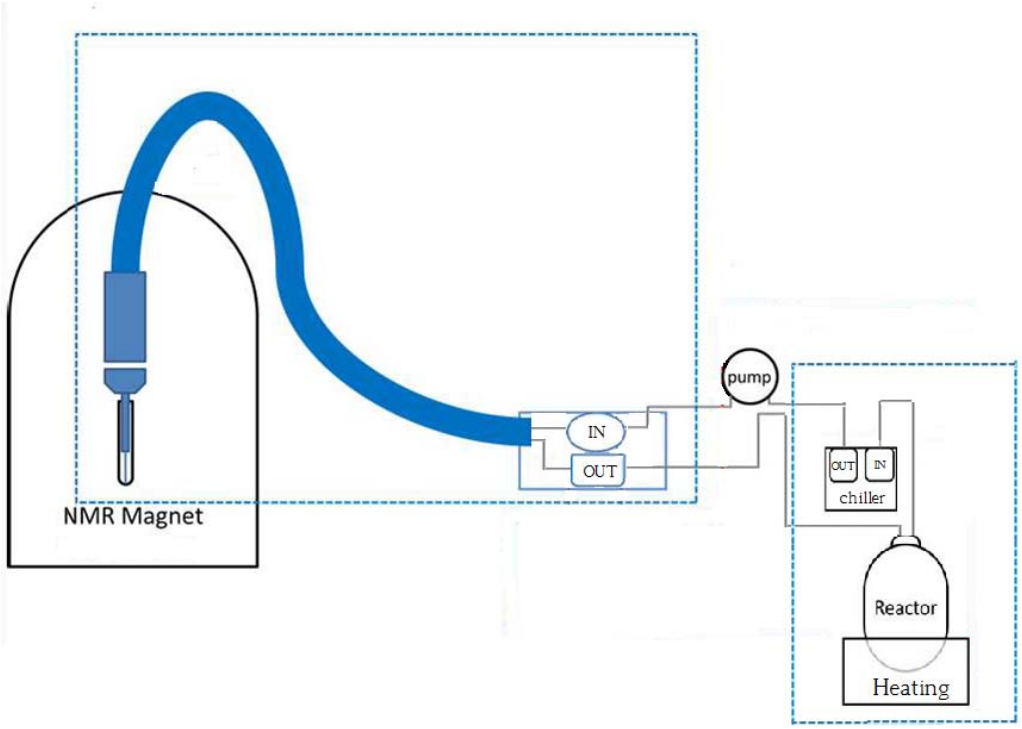

图 2. NMR 在线监测实验装置示意图

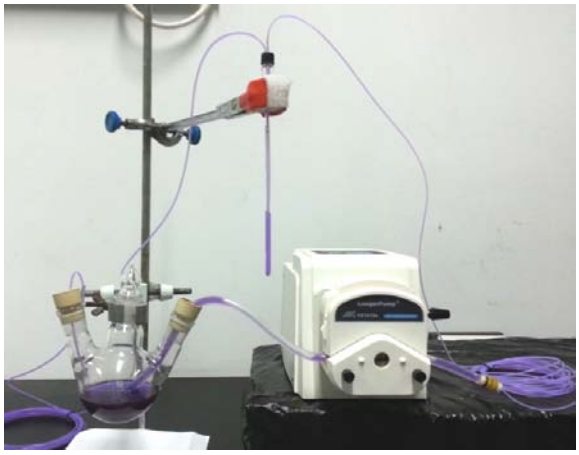

图3. 流动NMR在线监测实物图（在磁体外）

目前，我们正在利用一些较为温和的反应考察该装置的可行性和安全性，如图 3 所示，整套装置运行状态良好；接下来，我们希望能尽快完成蠕动泵输送效能的测试、进样和出样速度的优化、装置自动化的探索等工作，争取尽快实现高效、安全的 NMR 在线监测功能，为相关科研工作提供最合适的核磁检测技术。

致谢

感谢分析测试中心丁丽萍老师对稿件的多次审读和编辑加工，感谢陈传峰研究员课题组提供样品。

参考文献

1. Ciobanu, L.; Jayawickrama, D. A.; Zhang X.; Webb, A. G.; Sweedler, J. V. *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2003**, *42*, 4669.
2. Yushmanov, P.V.; Furo, I. *J. Magn. Reson.* **2005**, *175*, 264.
3. Wensink, H.; Benito-Lopez, F.; Hermes, D. C.; Reinhoudt, D.N. *Van den Berg A, Lab Chip*. **2005**, *5*, 280.
4. Gal, M.; Mishkovsky, M.; Frydman, L. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 951.
5. Khajeh, M.; Bernstein, M. A.; Morris, G. A. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 516.
6. Foley, D. A.; Christopher, W.; Maguire, A. R.; Kaerner, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9630.
7. Achmatowicz, M. M.; Larsen, R. D. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1490.
8. Bernstein, M. A.; Tefinovic, M. S.; Sleigh, C. J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 564.
9. Foley, D. A.; Dunn, A. L.; Zell, M. T. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, DOI 10.1002/mrc.4259.