

溶液结晶方法与技术的现状与发展

谭君蕊, 李晖*

北京理工大学化学与化工学院, 北京 102488

摘要: 溶液结晶是晶体培养与工业生产中的重要流程。本文介绍溶液结晶的基本原理与过程, 突出过饱和度的概念, 探讨影响溶液结晶的重要因素, 并基于影响过饱和度的单一或复合变量综述常规与新兴的溶液结晶方法与技术, 包括其基本原理与操作、典型案例等内容。最后, 基于5W1H法对溶液结晶下晶体培养过程的优化设计进行讨论。

关键词: 溶液结晶; 晶体培养; 过饱和度; pH; 剪切流

中图分类号: G64; O6

Current Situations and Developments of the Solution Crystallization Methods and Techniques

Junrui Tan, Hui Li*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 102488, China.

Abstract: Solution crystallization is an important process in crystal growth and industrial production. In this review, the basic principle and process of solution crystallization method were introduced, in which the concept of supersaturation was highlighted, and several factors influencing this process were put forward. Furthermore, a collection of conventional and emerging methods and techniques of solution crystallization were summarized based on the single or composite factors affecting solution supersaturation, including their basic experimental principles, operating procedures and typical cases of the application. Finally, the optimal design of crystal process under solution crystallization was discussed using 5W1H method.

Key Words: Solution crystallization; Crystal growth; Supersaturation; pH; Shear flow

溶液结晶方法与技术^[1]是培养可用于单晶 X 射线衍射分析的晶体的重要且常用的手段之一, 也常见于生物活性药物的制备过程中纯化分离的最终和中间阶段, 对于药品的化学纯度、物理性质起着关键性作用。放眼整个工业结晶领域, 由于不同工业部门对晶体的形貌、尺寸及其分布和多态性均有着不同的细节要求, 要生产出符合质量要求的晶体, 势必要综合理论性与实践性的跨学科研究来对结晶技术进行更新与发展^[2]。遗憾的是, 尽管现阶段的化学合成技术已能基本满足多数情况下对产品性质与纯度的要求, 但在晶体颗粒的物理性质和结晶过程的控制上依旧处于薄弱状态。

由此看来, 对溶液结晶方法与技术的讨论与拓展, 不仅能够深化现阶段的理论研究, 也能实现工业生产实际上的开拓前进, 成为使实践开展与经济效益并举的重要一环。因此, 本文将对溶液结晶的方法与技术现状作全面系统的总结, 探讨浓度与 pH 对结晶过程的影响, 并基于影响溶液过饱

和度的单一或复合因素讨论十种溶液结晶方法与技术的应用与发展前沿。为使读者对每种结晶手段有更清晰直观的了解,将在阐述结晶基本原理和操作的基础上,通过解说近年来的典型应用案例,证实相应手段的可行性与有效性。最后,将建立结晶技术优化方法的思维模型,并加以案例解说,希望对相关的科研、生产工作带来指导。

1 溶液结晶的基本原理

在具体讨论相应方法与技术以前,应首先明确,溶液结晶的基本化学原理为通过一定的方式(如应用不同的操作条件、引入晶种等)增大溶液的过饱和度,使目标溶质(即结晶物质)析出结晶,达到目标溶质与溶液中其他溶质分离的目的。过饱和度指溶液浓度超过理论平衡浓度(即溶解度)的部分,此时的溶液称为过饱和溶液。溶液结晶中,过饱和是该过程的推动力,使得溶液体系由稳定态向不稳定态过渡,生成新相^[3]。在整个溶液结晶过程中,形成过饱和液体是第一步,接着,将发生一次成核过程——从无晶体颗粒的溶液中产生第一批晶核,并可能发生二次成核过程——在同种晶相存在的前提下产生晶核,接着,结晶物质在晶核表面进一步生长,逐渐形成晶体。

影响溶液结晶的因素^[4]是多方面的,可以总结为化学因素、物理因素两方面。化学因素包括溶剂、添加剂(或杂质)、酸碱度、浓度等,物理因素则包括温度、晶种、压力、超声、剪切力、磁场等。这些因素分别在形成过饱和溶液、晶体成核及生长等阶段影响着晶体的成核速度、生长时间、晶习、晶型、粒径和粒度分布等。

2 溶液结晶方法与技术的现状

在讨论具体的溶液结晶手段以前,首先应注意的是,溶液中的目标溶质浓度和溶液 pH 对于各类结晶技术都具有重要影响,在此先对这两个因素进行讨论。

结晶物质的浓度直接影响着溶液的饱和状态,浓度过低会使得后续的结晶操作增加不必要的时间成本和技术难度。另外,浓度对于晶体最终的晶习也具有一定影响,例如,对谷氨酸冷却结晶过程的研究表明^[5],初始谷氨酸浓度的增大使得所得晶体的粒径增加,因浓度的增加使得目标溶质获得了更多从环境相扩散到晶体表面层的机会,但浓度变化对于体系的亚稳态区域(metastable zone width, MSZW)(图 1),即溶液从过饱和状态降温到开始析晶的过程中覆盖的温度区间,并无明显作用(除非降温速率达到 $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 以下,此时随着浓度增大,亚稳区减小)。

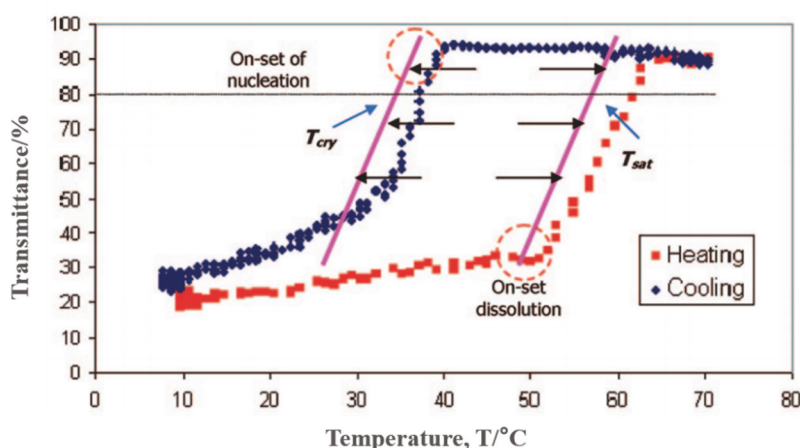


图 1 采用 ΔT_{\max} (最大亚稳温度区间) 表示 MSZW^[5]

$$\Delta T_{\max} = T_{\text{sat}} (\text{饱和温度}) - T_{\text{cry}} (\text{结晶温度})$$

图中为 $30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 谷氨酸在 $1.2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 冷却速率下的溶液澄清晰度与体系温度的关系图

但对于一些从反应物开始的结晶过程,如一些金属有机配合物的晶体培养过程,我们通常是通过反应物(如金属盐和有机配体)的浓度及比例的调控来对产物,即结晶物质,带来影响。对于不同的反应体系,反应物浓度及比例的调控,可能影响到产物的浓度、构型或配位模式等性质,或因反应物过量等问题影响到溶液 pH、溶质在其中的有效浓度等方面,进而间接影响产物结晶的过程和最终的晶型与晶习。关于这种影响的规律性的探索与讨论应基于具体的反应体系而言,如目前,对于金属有机配合物的晶体培养,普遍的规律为,较低的反应物浓度有助于形成质量更高的单晶^[6-10],较高的反应物浓度则可能在促进产率提升的同时,影响晶体良好形貌的形成,这可能是因为在低浓度下,晶体生长速度趋缓,有利于形成溶质分子在结晶过程中的长程有序排列,使晶体具有更加规则的几何外形。

pH 对溶液结晶的影响也会随着体系的变化而产生不同的效应,比如对晶体粒径分布、晶型等产生影响。例如,对于氨基酸的晶体培养,有研究发现对于冷却结晶制备氨基酸晶体聚集体^[11]来说,因氨基酸在酸性溶液中具有更大的溶解度,在酸性条件下培养其晶体将更适宜,不过,若适当增大酸性溶液的 pH(从 2.5±到 4.0±)并一步到位地进行 pH 调节(即并非在结晶过程中逐步增大 pH),有利于得到体积密度更高的聚集体产物,但注意应使用醋酸盐类弱碱,因为强碱(OH⁻)可能会因为与 H⁺结合过于完全,使得溶剂中 H₂O 分子比例上升而造成盐溶效应。而对于甘氨酸结晶^[12],酸性(3.40)或碱性(10.10)条件有助于形成 β 构型和 γ 构型甘氨酸结晶,而弱酸性溶液(5.90-6.20)则适宜制备最稳定构型的 α-甘氨酸。此外,对于金属有机配合物来说,中性或弱酸性条件为宜,一方面,酸性过大容易使得配体的配位能力受到影响,另一方面,碱性条件容易使金属离子沉淀析出。因此,对于 pH 的调控需要基于大量的调研工作与实践经验,以便更好地获得晶体。

在溶液结晶过程中,基于对过饱和情况的调控衍生出各类方法与技术,接下来将按照产生过饱和度的方式,对几类溶液结晶方法进行划分,并对每类方法及对应技术进行综合介绍。图 2 为对本文所讨论溶液结晶方法与技术的总结展示。



图 2 溶液结晶方法与技术

2.1 基于影响过饱和度的单一变量

本部分所讨论的溶液结晶方法,所涉及过饱和度的增加主要受单一变量的影响,即通过控制这一单一变量即可达到对结晶技术的调控。

2.1.1 温度调控

2.1.1.1 冷却结晶(升温结晶)

温度能够通过影响溶质的溶解度,达到对溶液饱和度的影响。因此,对于溶解度随温度升高而

明显增大的结晶物质，可采用冷却结晶逐步降低温度，使得结晶物质的溶解度降低，表现为溶液饱和度逐渐增大，当溶液达到过饱和时，目标溶质便开始析出结晶。而对于溶解度会随温度升高而明显降低的结晶物质，则可反之采用升温结晶，达到结晶目的。

例如，Takeshi Matsukawa 等^[13]报道了一种在 1-丙醇(PrOH)溶剂下，通过溶液缓慢冷却技术生长得到的 Rubrene (5,6,11,12-四苯基四烯)单晶(图 3)。该单晶具有两种晶型，一种为六边形晶体，属于正交晶系，尺寸多为 300 mm × 200 mm × 50 mm；另一种为平行四边形晶体，属于三斜晶系，尺寸多为 300 mm × 200 mm × 20 mm。在晶体制备过程中，作者使用纯度 > 99% 的 Rubrene，首先在密闭聚四氟乙烯容器中配制 50 mL Rubrene 的饱和 PrOH 溶液，将其置于黑暗环境下的 90 °C 水浴装置中溶解 10 h 至固体完全溶解，随后冷却至过饱和状态。将该体系在 45 °C 环境下培养 10 天，目标晶体便通过自发成核过程不断形成。通过系列表征，发现所得单晶中，正交晶系单晶显示出高达约 1.6 cm²·V⁻¹·s⁻¹ 的载流子迁移率，而三斜晶系单晶则表现出约 0.1 cm²·V⁻¹·s⁻¹ 的载流子迁移，这一高质量有机单晶的培养方法，对于有机场效应晶体管(OFET)领域的相关研究具有重要意义。

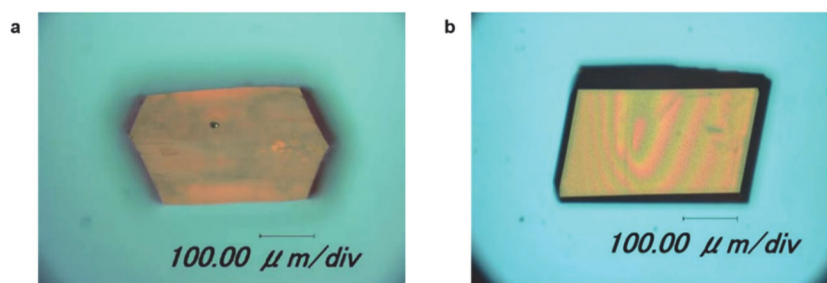


图 3 从 PrOH 溶液中冷却结晶得到的 Rubrene 的六边形(a)和平行四边形单晶(b)^[13]

在上文提到的谷氨酸结晶过程^[5]中，同样使用到冷却结晶培养单晶，作者除了研究结晶物质浓度对晶体培养结果的影响外，还进行了不同冷却速率作用规律的探究。实验发现，在最缓慢的冷却过程(0.5 °C·min⁻¹)中，晶体呈长而细的针状。随着冷却速率的增加，晶体逐渐变为更宽更厚的片状。随着冷却速率的进一步提升，最终在 2.5 和 3.0 °C·min⁻¹ 条件下得到花朵状的晶体聚集体碎片。作者认为，较大的冷却速率一定程度上导致了较大的 MSZW，这又将反过来促使更大过饱和度与更快成核过程的形成。因此，在 MSZW 结束之际，会产生大量的小晶核，接着，它们所形成的聚集体小碎片将继续在彼此粗糙的表面上生长，使得宽而薄的碎片附着在一起，得到花朵状晶体。

进一步地，从冷却技术的不同上看，冷却结晶方法可拓展为自然冷却结晶、夹套冷却结晶、外部循环冷却结晶、真空冷却结晶等技术^[14,15]，其中，真空冷却结晶工艺是先进的冷却结晶技术之一。真空冷却结晶的原理除了利用真空减压降低结晶温度外，还包括在低压条件下增加溶剂的挥发，因此真空冻结结晶已不属于单纯的温度调控结晶技术，而是利用真空冷却技术耦合冷却结晶和蒸发结晶，达到结晶更高效、更低耗能、更卫生的目的，可以有效解决溶剂沸点较高或结晶温度较低的问题。

2.1.1.2 冻结结晶

冻结结晶^[3,14]旨在利用溶液中不同化合物间凝固点的差异，通过对整个体系降温冷却，根据不同温度梯度下物质析出结晶的顺序不同，达到分离、提纯目的的结晶方法。通用的技术方法可简单描述为，对结晶体系降温后，非结晶物质首先从体系中析出，过滤分离固液两相，收集滤液，通过旋转蒸发等方式收集目标溶质的结晶。冻结结晶因其相对简单的操作，已在工业结晶中有很长的应用历史。

冻结结晶在脱硝生产工艺中的应用极广泛且体系化。以氢氧化锂的生产为例，我国生产氢氧化锂的主要方法为硫酸焙烧-冷冻法，其中的冷冻脱硝工序是关键环节，即，使原料液中的 Na⁺、SO₄²⁻以十水硫酸钠的形式析出，以提高液体中的锂离子浓度。韩涛等^[16]针对基于 Li⁺、Na⁺//OH⁻、

SO_4^{2-} - H_2O 四元混合体系的冷冻脱硝溶液，采用两级连续冷冻结晶的工艺，对于 -15 – -10 °C 下二级冷冻结晶分离出来的十水硫酸钠，用原料液将其溶解后，投入 5 – 10 °C 下的一级冷冻结晶工序，析出的十水硫酸钠再用离心机分离得其晶体和母液，使母液回到二级冷冻结晶工序降温结晶，进一步降低溶液中 Na_2SO_4 的含量，最终，将二级冷冻结晶所得十水硫酸钠离心分离得到氢氧化锂的冷冻母液。

冷冻结晶可与其他技术耦合形成新型结晶技术，比如超声冷冻结晶技术(在后文展开)和磁场冷冻结晶技术^[17]。磁场冷冻结晶技术通过在传统的结晶培养过程中引入不同强度的静磁场或变磁场，发现磁场能够增加水溶液的过冷度、处于过冷态的时间，并影响冰晶的成核过程，这种影响的程度依赖于磁场类型、强度、溶液浓度等，但因过冷过程存在随机性，相关的实验结果并不稳定。因此，该领域还有待进行机制与定量检测上的深入探索。

2.1.2 溶剂调控

2.1.2.1 蒸发结晶(溶剂缓慢挥发法)

蒸发结晶，即溶剂缓慢挥发法，是通过挥发溶剂，造成溶液浓度逐渐增大至达到过饱和，进而使目标溶质析出结晶的方法。蒸发结晶包括真空蒸发结晶技术和恒温蒸发结晶技术^[14]，其中的真空蒸发结晶即上述提到的真空冷冻结晶，也可称真空结晶。关于真空蒸发结晶需要补充的是，该方法尤其适用于热敏性结晶物质的分离提纯，因此在医药领域，为了防止药物在高温下变性，常使用真空蒸发结晶。而恒温蒸发结晶技术则保持压力和温度的恒定，适合于具有较小溶解度温度系数、较小和较大溶解度的化合物晶体制备。例如，Sheng Liu 等^[18]通过蒸发结晶方法，将三种前体 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$ 、 HI 和 PbI_2 加入含 γ -丁内酯溶剂的圆底烧瓶，配制饱和溶液，加入期间于热油浴中剧烈搅拌以保持液体呈黄色澄清状态。之后，将圆底烧瓶于 70 °C 通风炉内缓慢蒸发 3 – 7 天，真空干燥后收集到橙色毫米级层状晶体——苯乙基胺铅碘化物($(\text{PEA})_2\text{PbI}_4$)。有趣的是，这种二维晶体在压力诱导下，会出现变色行为，被称为“变色龙”晶体。在 0 – 3.5 GPa 区间内的压力循环变化下，二维晶体的发射荧光呈现出由绿到红再回到绿色的可逆变化(图 4)，且期间发光强度基本不变。

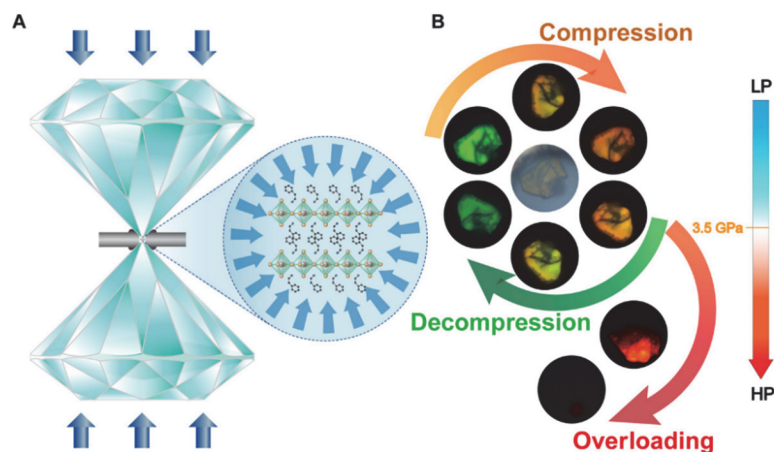


图 4 二维钙钛矿($(\text{PEA})_2\text{PbI}_4$)晶体的可逆压致变色示意图^[18]

电子版为彩图

须注意的是，恒温蒸发过程中，晶体容易从玻璃器皿表面生长，导致晶体品质较差，为了避免这一现象，所用的烧杯内壁应较光滑，且保证溶剂挥发的速度尽可能慢，但也不宜太慢，以免造成晶体培养时间过长。器皿还应用塑料薄膜封口并用针扎几个小孔，一方面防止灰尘落入，另一方面减慢挥发速度，有利于生长出较好晶形的单晶。蒸发结晶中所用溶剂可以为纯溶剂，也可以使用混合溶剂，常见的溶剂为水、甲醇、乙醇、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、氯仿等。

2.1.2.2 扩散法结晶

一般地, 该方法需要结晶物质的一对互溶的良溶剂和不良溶剂, 在培养过程中, 使不良溶剂逐渐进入良溶剂之中以降低结晶物质的溶解度, 进而使结晶化合物的晶体析出。根据良溶剂进入方式的不同, 可将扩散法进一步划分为气相扩散法和液相扩散法(图 5)。

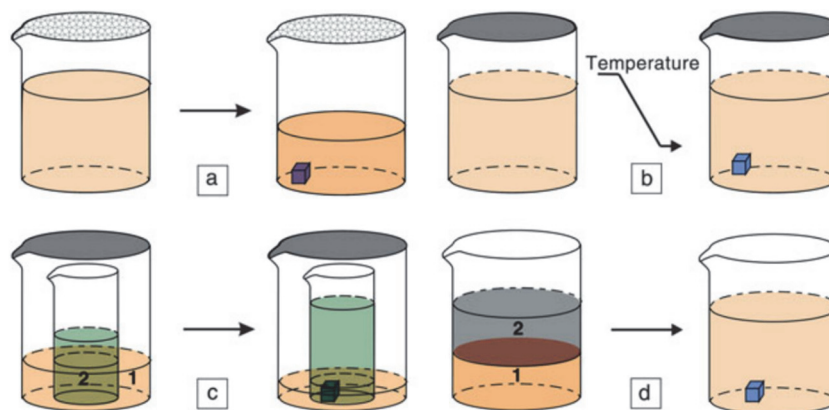


图 5 基于温度调控和溶剂调控溶液结晶过程的部分原理示意图^[19]

(a) 蒸发结晶; (b) 冷却结晶; (c) 气相扩散法; (d) 液相扩散法

气相扩散法中要求良溶剂易挥发, 而不良溶剂难挥发或不挥发, 并提供一密闭容器, 使溶剂扩散过程发生在密闭空间内。气相扩散法包含大烧杯套小烧杯技术和 H 管培养技术。液相扩散法则包括层铺法、H 管培养两种技术, 前者要求不良溶剂密度大于良溶剂, 操作时将良溶剂“铺”在不良溶剂上方, 有时可以在两种溶剂间加入一层缓冲层以避免两种溶剂混合过快。液相扩散下的 H 管培养技术对于操作要求较高, 需要保证两侧溶液同时加入、同时没过中间的连接管, 并保持液面相平。

例如, 在金属有机配合物领域中, Marta Mon 等^[6]利用 H 管扩散法制得了分别从天然氨基酸 L-丝氨酸和 L-甲硫氨酸合成而来的两种多元金属有机框架(MTV-MOF)的单晶, 过程为将铜离子配合物的水溶液置于 H 管的一臂, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 或 $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的水溶液置于 H 管的另一臂, 经缓慢扩散, 制得目标 MTV-MOF, 因其溶解度在水中极小, 故析出得到适用于单晶测试的优良六方柱晶体。这种独特材料具有六方通道, 当于通道内修饰上两种灵活且具功能性的“手臂”(— CH_2OH 和 — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$)后, 能够通过协同作用同时有效地去除无机和有机污染物, 并实现完全的可重复利用。而在钙钛矿领域, 由于升、降温过程中产生的热对流会对钙钛矿单晶结构造成负面影响, 姚方等^[20]提出一种室温下的钙钛矿单晶的生长方法——室温液相扩散诱导结晶(LDSC), 培养出了高质量钙钛矿单晶。该方法中, 结晶溶质的不良溶剂 DMF 通过扩散作用进入良溶剂硅油下的钙钛矿前驱体溶液, 使前驱体溶液达到过饱和而形成晶体(图 6)。

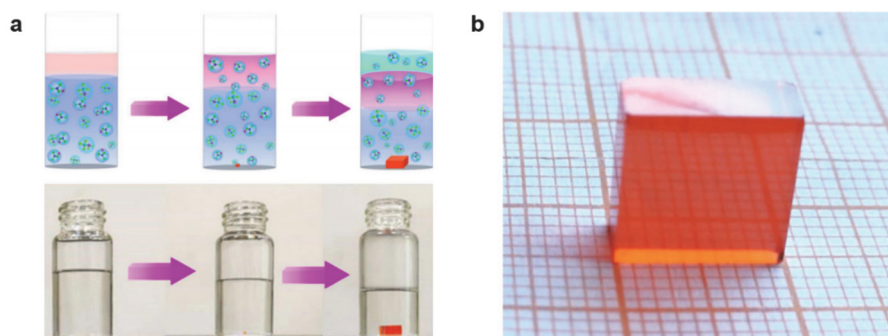


图 6 (a) LDSC 法生长钙钛矿单晶的过程示意图;

(b) 通过室温 LDSC 法培养出的钙钛矿 $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbX}_3$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)单晶^[6]

2.1.2.3 盐析结晶

向结晶体系中加入某种与溶剂结合作用更强的化合物后,使得目标溶质的“有效浓度”相对增大至过饱和而析出,这种方法即为盐析结晶^[3],所添加的化合物称为盐析剂。对于盐析剂,不仅要考虑盐析剂在溶液中的溶解度,还要考虑盐析剂与溶剂的相互作用强度,这种相互作用主要为盐析剂阳离子溶剂化作用。因此,盐析剂通常包含具有较大溶剂化作用的阳离子,如 Li^+ 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 、 Ca^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Sn^{2+} 等。

硝酸钾的结晶率优化是盐析结晶的一个应用。张罡等^[21]在研究利用硝酸铵与氯化钾复分解反应制备硝酸钾与氯化铵的过程中,发现硝酸钾结晶率普遍较低,仅有 45%–55%。为提高结晶率,他们采用盐析结晶法制取硝酸钾,并对盐析剂进行循环回收利用。研究表明,盐析结晶法使得硝酸钾结晶率提高至 80%,且总结出了盐析结晶制取硝酸钾的最佳工艺条件。

2.1.2.4 萃取结晶

萃取结晶的结果类似于盐析结晶,都是使目标溶质的“有效浓度”增大,形成过饱和溶液,析出晶体,不过萃取结晶是通过向原饱和水溶液中加入另一萃取剂,使得水分子部分溶于萃取剂中,而造成这一结果。因操作中无需加热等过程,故耗能更低,操作时间也相对缩短。该方法尤其适用于目标溶质与溶液中其他物质的沸点与挥发度相近的情况。

在萃取结晶过程中,需要使用大量的萃取剂,故对于萃取剂的恰当选择,不仅能够保证尽可能高的萃取结晶效率,降低能耗,也能够使得萃取剂回收效率更高。合适的萃取剂需能与水形成临界会溶点——萃取剂在萃取过程中亲水,在回收过程中憎水,以利于结晶效果与回收效率。研究发现,引入盐效应可以改变体系的临界会溶点,甚至可以使原本没有会溶点的体系在特定温度下发生部分互溶^[15]。比如,向正丁醇-水体系中加入 Na_2CO_3 后,体系最高临界会溶点升至 220 °C (原为 122 °C)。而对于本与水在任意温度下完全互溶的正丙醇,加入 Na_2CO_3 可以让它与水发生部分互溶的现象,进而将其用作萃取剂。这一发现使得萃取剂的选择范围得到了进一步的扩大。

2.1.2.5 溶析结晶

溶析结晶^[22]虽然也同盐析结晶一般需要向原溶液中加入添加剂,但原理是通过降低目标溶质在原溶剂中的溶解度,使晶体容易析出,这里的添加剂,也叫作媒晶剂,可为固态、液态或气态,应易溶于原溶剂而不溶于目标溶质,且易与原溶剂分离以方便回收。该方法适用于溶解度随温度变化较小的化合物结晶,在有机工业结晶领域中有重要地位,相应技术可应用于在高粘度体系中的快速成核过程,以及混合电解质溶液或热敏性物质的分离过程等。

例如,为从涤纶碱减量废渣中更有效地回收对苯二甲酸(TPA),贺永林等^[23]基于 TPA 在不易挥发的 DMF 溶解度较大的事实,采用蒸馏水为媒晶剂,活性炭为除杂脱色剂,通过溶析结晶从 DMF 溶液中回收 TPA。所回收 TPA 的纯度极接近标准试剂(纯度 $\geq 99.0\%$),且酸值达标准试剂的 96.43%,回收率达 86.54%。

目前,溶析结晶尚存在一些不足^[22],比如制得晶体的主粒度小、变异系数高、杂质含量较高以及产品过滤分离难度较大等问题。

2.1.3 压力调控

压力调控下的溶液结晶方式称为高压结晶,是一种通过对结晶体系施加高压,利用加压过程中体系固、液相变化规律的差异,对目标化合物进行结晶分离的方法,也是一种新型分离精制技术。该方法有助于从低浓度溶液中获得高纯度组分结晶,且受其他操作条件的限制很低,能够有效提升组分回收率,而且操作耗能仅为冷却结晶耗能的十分之一。

高压结晶有助于有机物系的提纯与精制。王彪等^[24]采用 XKY-6×1200MN 型六面顶压机,于不同温度和压力下,对物系进行 30 min 高压结晶,制得了尼龙 1010(PA1010)-单壁碳纳米管(SWCNT)复合材料的样品,并通过衍射、热重、扫描电镜等分析说明,高压结晶或高压退火均有助于所得聚合物片层晶体的增厚,且高压熔体结晶的增厚效果优于高压退火过程下的效果。

因高压结晶所需高压设备的维护比较复杂，且高压下的相平衡数据也较难得到，故该技术目前仍主要用于实验室研究，而较少应用于工业生产。

2.2 基于影响过饱和度的复合变量

目前，还有许多溶液结晶方法同时受到多种因素的调控，所对应的结晶原理可能覆盖多个理论模型，也可能尚不明晰。除了下文提到的三种方法，对上述几种单一变量调控方法的综合应用，如真空结晶技术等，也属于复合变量调控的范畴，此类方法与技术花样繁多，尤其在工业领域有许多联用案例，碍于篇幅，对此将不作展开讨论。复合变量调控下的溶剂培养方法与技术是该领域大有前景的研究方向。

2.2.1 溶剂热法

溶剂热法来源于水热法，以有机溶剂或水为反应介质，将反应体系置于特制的密闭容器中进行加热，为反应提供高温高压的环境，使得原来难溶或不溶的结晶物质先溶解，再发生结晶。根据溶剂热法中所使用的容器的不同，可将其分为反应釜法、真空封管法两种培养技术^[25]。前者所使用的不锈钢反应釜有聚四氟衬里，将反应物与溶剂混合放入釜内后，于烘箱中慢慢升温至 80–200 °C，恒温反应一定时间后，再逐步降温结晶。而真空封管法使用玻璃管为容器，将反应物和溶剂从管的一段加入，并封好管口，待固体溶解后，将玻璃管在液氮中冷凝，抽真空后用酒精喷灯烧结封好管的另一端，创造管内的真空无氧条件。完成密封操作后，将体系放在烘箱中加热，须注意，为防止玻璃管炸裂，加热温度不能超过 180 °C。当发现有晶体析出后，用锉刀打开玻璃管，取出产品。

溶剂热法的机理非常复杂，这为晶体生长的过程调控带来了不小的障碍。为进一步探究其原理，Bor-Rong Chen 等^[26]借助二氧化锰的结晶过程，研究了不同粒径和不同溶液组成(不同浓度 K^+ ，不同 pH)下，二氧化锰的成核、生长过程(图 7)，及不同晶型二氧化锰的形成顺序、存在时间，并利用所得结论指导合成了多晶型二氧化锰，为今后水热法合成晶体提供了丰富的理论基础。

溶剂热法中常用的溶剂包括水、醇类(甲醇，乙醇，乙二醇)、DMF、DMSO(二甲基亚砜)以及它们的混合溶液等。溶剂热法解决了反应物难溶条件下的反应与结晶问题，且在其提供的高温、高压的极端条件下，常常能得到结构特殊的化合物，从而实现产品的结构多样性。

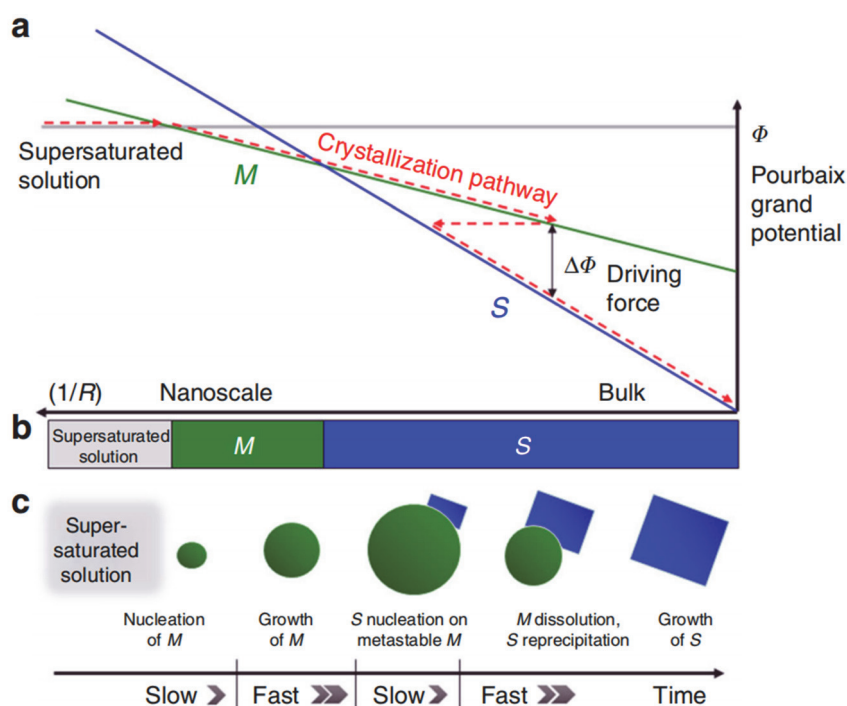


图 7 亚稳态下的结晶过程机理图^[26]

2.2.2 超声结晶

超声结晶^[27]是将超声波与结晶过程进行耦合的一项技术。超声结晶的作用机理较复杂，目前有三种普遍认同的作用机制：热学机制、机械力学机制和空化机制，其中空化效应被认为是起主要作用的机制。在发生空化效应的过程中，过饱和溶液中的结晶体系可能获得额外的能量，加上期间的界面效应可降低结晶能，造成处于稳定态的过饱和溶液可发生成核过程。不过，目前发现超声作用对结晶过程的影响并不确定，可能促进晶体成核和生长，也可能抑制该过程，甚至没有明显作用，这可能是由于不同超声参数、溶液性质、作用条件下，起主导作用的超声作用机制存在差异的原因。

超声结晶领域较为成熟的应用是超声冷冻结晶技术^[28]，可用于食品工业，是一种将超声技术与冷冻结晶技术耦合的绿色冷冻技术，旨在利用超声控制加速冰晶核形成并控制其大小、提高冷冻和解冻速率等，进而达到冷冻食品品质提高的目的。因超声波只在食品的物理层面改善冷冻食品宏观和微观结构，更能保证冷冻食品的安全性。

2.2.3 剪切的应用

通常，人们认为晶体培养的过程中，尤其是在进行蒸发、挥发法结晶等恒温结晶操作时，要尽量避免机械扰动的存在，以免影响晶体质量。

然而，在 Jian-Ke Sun 等^[29]的工作中，借助一个在聚电解质溶液中受剪切作用的晶体培养体系，他们得到了生长速度更快且具有更大尺寸的晶体，并证明这一规律能够应用到约 20 种各类有机小分子、无机盐、金属-有机配合物，甚至一些蛋白质的晶体培养过程中。该工作主要基于三甲酸(TA)的 DMF 溶液体系展开讨论，实验中，为了消除一次成核的干扰，将 TA 粉末过量溶于 DMF 中形成过饱和溶液，再加入聚离子液(比如聚(3-氰甲基-1-乙烯基咪唑双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺)，命名为 PIL-1)，将混合液体倒入设计的 Couette 电池中，使体系受到均匀的剪切流，仅经过 30 s，针状晶体就变得肉眼可见，并在 10 min 后生长到约 440 μm 的尺寸(图 8)，1 h 更是达到 740 μm 。改变不同的结晶物质、聚电解质，得到的晶体都能够在几至几十分钟内生长为规则多面体，并总是比相同条件静态培养下的晶体尺寸更大。研究机理表明，一方面，聚电解质类似于盐析结晶中的盐析剂，能够与结晶物质竞争溶剂，且剪切的存在使得聚电解质及其聚集体解缠、展开，进一步增大其与溶剂的结合位点，使得溶质的“有效浓度”迅速增大；另一方面，通过公式推导证明剪切速率与溶解度成反比，而剪切最大速率又总是集中于晶体颗粒的尖角处，这就使得大晶核比小晶核优先生长，且聚电解质的溶剂竞争也更加强烈，从而带来晶体的更大尺寸。

值得一提的是，聚电解质不仅可以充当“盐析剂”，也可以独立地发挥调控晶体形态的作用。高敏锐等^[30]利用特定的聚离子液体作为晶体的“塑形剂”，成功实现对 Bi_2S_3 纳米晶体形态的有效调控，制备出一系列 Bi_2S_3 超长纳米线、六方片以及具介孔结构的片晶(图 9)，并且，借助适当的聚电解质，所生成的 Bi_2S_3 还能实现有效的水氧化催化功能。

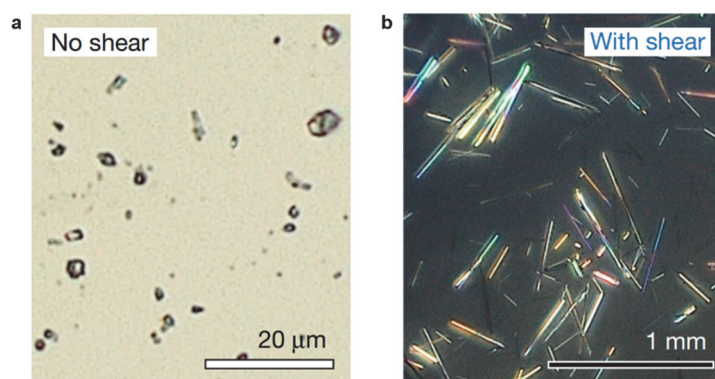


图 8 TA 晶体从相同的 TA/PIL-1/DMF 溶液中生长 10 min 内的光学图像^[29]

(a)未施加和(b)施加剪切作用

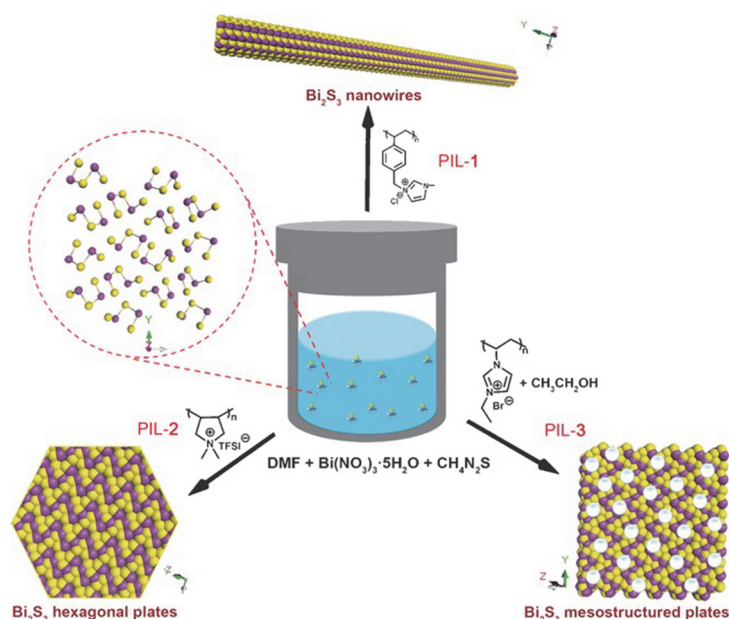


图9 通过不同的聚离子液(PILs)做合成添加剂, 可得多种形态的高质量 Bi_2S_3 晶体^[30]

剪切在晶体生长中的应用打破了人们对剪切流动不利于晶体培养的刻板印象, 证明剪切作用不再只是因导致二次成核而降低晶体最终尺寸, 或是仅仅在某些条件下能够缩短结晶成核诱导期、增加晶体数量, 而是能够与其他溶液培养技术耦合^[31,32], 显著提升晶体质量和生长效率的有效手段。目前, 该技术方向还存在巨大的发展空间, 值得进一步的理论深化和操作优化。

3 溶液结晶方法与技术的展望

上述溶液结晶方法与技术, 一些已作为实验室晶体培养的常规方法, 如蒸发结晶、扩散结晶、溶剂热法结晶等; 一些已在工业领域中占据重要地位, 如冻结结晶; 一些作为晶体合成领域的新兴技术, 如高压结晶、超声结晶; 或甚至还未发展成为具有系统操作的晶体生长技术, 如剪切应用的晶体培养, 它们在结晶机理与操作条件上仍需进一步优化。为了使溶液结晶方法与技术在理论上更加完备, 在操作上更加体系化, 具有更广泛的适用范围, 在此借助 5W1H 分析法, 对溶液结晶领域的探索与优化思路进行讨论(图 10)。

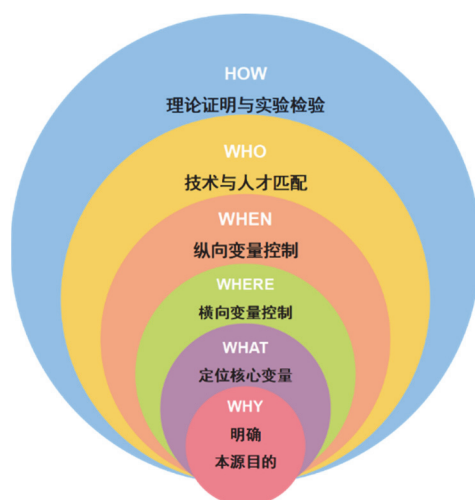


图10 5W1H 法分析溶液结晶领域的探索与优化思路

WHY 为什么研究它?

此项讨论的是研究开展的最本质最深层的目的,可能是为了实验创新(比如探索剪切、磁场作用对晶体生长的真实效用,以推进恒温结晶方法的进步),也可能是为了满足实际需求(比如设计出更利于药物晶体高效量产的结晶技术)。明确本源目的,不仅有利于在整个研究过程中抓住核心,也利于具体研究中对于研究体系的筛选和确认,帮助研究工作更高效地开展。

WHAT 关注哪个方面的改变?

晶体形貌、尺寸、数量、生长时间,是我们主要关注的方面,也是研究中的阶段目的。将研究焦点聚集于晶体及其生长的一个或几个具体的方面,有助于定位晶体培养中的核心变量,而基于核心变量的讨论将在 **WHERE** 部分展开。

WHERE 依据哪些变量展开研究?

核心变量从属于本文最初提到的几种影响溶液结晶的因素,这也是整个溶液结晶过程中最易进行人为调控的方面。这一阶段属于横向变量控制阶段,表现为对条件的布置与改变。

WHEN 对哪个阶段进行研究?

这里的阶段是指从形成过饱和溶液到晶体生长完毕的整个阶段。对研究阶段的选择着重表现为对干扰因素的排除工作,这是一个纵向变量控制阶段。举例来说,在 Jian-Ke Sun 等^[29]的研究工作中,为了研究剪切与聚电解质引入在晶体生长阶段的作用,需排除初始成核阶段的干扰,因此他们通过向溶液体系中加入过量 TA 粉末(平均粒径 $2 \pm 0.5 \mu\text{m}$)来生长晶体,而非从均相溶液中生长晶体。

WHO 需要哪些领域的知识/技能?

这里尤其提出计算机技术在溶液结晶过程中的应用。通过对过程模拟软件、过程分析技术的应用,可以更有效地对结晶操作过程进行设计与优化,对结晶过程进行实时监测、分析与控制。比如, Jian-Ke Sun 等^[29],借助流体力学模拟,发现晶体颗粒周围的剪切速率在颗粒尖角处保持最大,从而进一步完善了他们所提出的结晶机理。此外,许多先进的在线监测技术,如衰减全反射傅里叶红外光谱(ATR-FTIR)、聚焦光谱反射测量技术(FBRM)、颗粒可视测量技术(PVM)、拉曼光谱等,也在近年被应用于对结晶过程的观测之中^[33]。

HOW 怎样获得有力的证据以得出规律?

这一阶段包括理论证明和实验检验两个方面。理论证明上,除了应用已知原理进行解释和对公式进行推导证明这两种常规方式外,利用上述过程模拟软件对结晶过程进行建模分析将是一种新兴的有力手段。而在实验证据的收集与分析上,除了对晶体的最终状态以及生长时间进行测定,我们也可以利用上述提到的在线监测技术对晶体的生长过程进行监测,使得期间的控制与后续的分析可以聚焦在更加具体的生长片段内。同时,为了排除研究体系中一些不确定性因素对实验结论的干扰,相应的统计学分析是必要的,即对每组实验重复足够多的次数,并分析晶体各项参数的统计学分布情况,这一要求也有助于该结晶技术的可重复性证明。

4 结语

本文根据达到溶液过饱和度的不同方式总结了溶液结晶的几种方法以及相应技术,并对其方法探索与技术优化提供了基本的思路。溶液结晶虽然已是众多结晶方法中较为成熟的一大类,但几十年来始终拥有着持续的多角度、多方面的创新与优化。未来,基本的溶液结晶技术与其他高新技术的耦合将愈发普遍,对于计算机模拟与分析的应用也将大大加速溶液结晶领域的深入、全面发展。

参 考 文 献

- [1] Shekunov, B. Y.; York, P. J. *Cryst. Growth* **2000**, *211* (1–4), 122.
- [2] Ulrich, J.; Froberg, P. *Front. Chem. Sci. Eng.* **2013**, *7* (1), 1.

- [3] 邓登飞, 刘秀. 科技资讯, **2012**, No. 28, 81.
- [4] 张相洋, 钱刚, 周兴贵, 袁渭康. 化学反应工程与工艺, **2015**, 31 (6), 489.
- [5] Ni, X.; Liao, A. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8 (8), 2875.
- [6] Mon, M.; Bruno, R.; Tiburcio, E.; Viciano-Chumillas, M.; Kalinke, L. H. G.; Ferrando-Soria, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (34), 13601.
- [7] El-Sonbati, A. Z.; Mahmoud, W. H.; Mohamed, G. G.; Diab, M. A.; Morgan, S. M.; Abbas, S. Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, 33, e5048.
- [8] Fegade, U.; Sharma, H.; Tayade, K.; Attarde, S.; Singh, N.; Kuwar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (39), 6824.
- [9] New, S. Y.; Wu, X.; Bai, S.-Q.; Koh, L. L.; Hor, T. S. A.; Xue, F. *CrystEngComm* **2011**, 13 (12), 4228.
- [10] Singh, N.; Kumar, K.; Srivastav, N.; Singh, R.; Kaur, V.; Jasinski, J. P.; Butcher, R. J. *New J. Chem.* **2018**, 42 (11), 8756.
- [11] Kim, W. S.; Koo, K. K. *Cryst. Growth Des.* **2019**, 19 (6), 3469.
- [12] Lee, I. S.; Kim, K. T.; Lee, A. Y.; Myerson, A. S. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8 (1), 108.
- [13] Matsukawa, T.; Yoshimura, M.; Sasai, K.; Uchiyama, M.; Yamagishi, M.; Tominari, Y.; Takahashi, Y.; Takeya, J.; Kitaoka, Y.; Mori, Y.; *et al.* *J. Cryst. Growth* **2010**, 312 (2), 310.
- [14] 米彦, 刘景圣. 农产品加工(学刊) **2011**, No. 5, 4.
- [15] 赵途, 寇晓倩, 张连宇, 李娇, 李小云, 胡永琪. 无机盐工业, **2017**, 49 (4), 12.
- [16] 韩涛, 何燕彬, 黄帅鹏. 无机盐工业, **2020**, 52 (3), 98.
- [17] 靳爽, 孙淑凤, 王元博, 赵勇. 食品科技, **2019**, 44 (12), 56.
- [18] Liu, S.; Sun, S.; Gan, C. K.; Del Aguila, A. G.; Fang, Y.; Xing, J.; Do, T. T. H.; White, T. J.; Li, H.; Huang, W.; *et al.* *Sci. Adv.* **2019**, 5 (7), eaav9445.
- [19] Jiang, H.; Kloc, C. *Mrs Bull.* **2013**, 38 (1), 28.
- [20] Yao, F.; Peng, J.; Li, R.; Li, W.; Gui, P.; Li, B.; Liu, C.; Tao, C.; Lin, Q.; Fang, G. *Nat. Commun.* **2020**, 11 (1), 1194.
- [21] 张罡, 何斌鸿, 沈晁宏. 无机盐工业, **2006**, No. 12, 21.
- [22] 伍川, 岳云平, 杨红群, 曹文仲, 赵新萍. 江西化工, **2003**, No. 4, 7.
- [23] 贺永林, 李永贵, 葛明桥. 纺织学报, **2013**, 34 (12), 12.
- [24] 王彪, 郑友进, 贾晓鹏, 马红安, 张学全. 高压物理学报, **2012**, 26 (1), 33.
- [25] 靳梅芳. 安阳工学院学报 **2009**, No. 6, 40.
- [26] Chen, B. R.; Sun, W.; Kitchaev, D. A.; Mangum, J. S.; Thampy, V.; Garten, L. M.; Ginley, D. S.; Gorman, B. P.; Stone, K. H.; Ceder, G.; *et al.* *Nat. Commun.* **2018**, 9 (1), 2553.
- [27] 蓝胜宇, 黄永春. 广西蔗糖, **2012**, No. 4, 23.
- [28] 逢晓云, 夏秀芳, 孔保华. 食品研究与开发, **2017**, 38 (4), 190.
- [29] Sun, J. K.; Sobolev, Y. I.; Zhang, W.; Zhuang, Q.; Grzybowski, B. A. *Nature* **2020**, 579 (7797), 73.
- [30] Gao, M. R.; Yu, S. H.; Yuan, J.; Zhang, W.; Antonietti, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, 55 (41), 12812.
- [31] Forsyth, C.; Burns, I. S.; Mulheran, P. A.; Sefcik, J. *Cryst. Growth Des.* **2015**, 16 (1), 136.
- [32] Forsyth, C.; Mulheran, P. A.; Forsyth, C.; Haw, M. D.; Burns, I. S.; Sefcik, J. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 15 (1), 94.
- [33] 高振国, Rohani, S., 龚俊波, 王静康. *Engineering* **2017**, 3 (3), 141.