

单模微波合成已成为主流药物和材料研发工具的原因

—— 微波化学不确定性与微波模式的讨论

The indefiniton of the chemical reactions subject to the microwave modes

刘 伟, 杨海鹏,

前言：人们往往惊喜于微波化学诸多的神奇的化学表现，微波化学的仪器在样品制备、合成化学、多肽合成、材料化学等各个领域得到了广泛的使用。但是，人们容易疏忽微波特性的另外一面，即不确定性对微波化学造成的挑战。这是微波化学动力学进一步的研究基础，也是微波化学界所面临的、不可避免的重要课题。长期以来，学术界根据微波在谐振腔中分布模式，从技术上命名为多模微波和单模微波，就此发展出相应的化学应用范围。本文从波导管及多模谐振腔基本概念出发，初步探讨了可能的不确定性条件对目前微波化学应用的影响，希望使更多学者关注微波模式对化学反应影响的研究，从微波化学动力学的角度建立明确的科学理论基础。起到抛砖引玉的作用。

目前主要的西方的制药公司和大学的药物研发中心，普遍使用了单模微波仪器进行小分子有机药物研究、筛选、平行反应，单模微波的快速、准确、安全等特点大大缩短研发的周期和成本。可以说，单模微波已经成为全球有机合成的主流仪器设备，这是一个不可避免的事实。

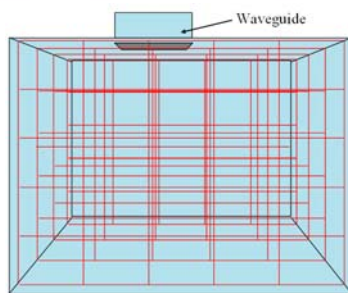
究其原因，在进行药物筛选时，微波辅助下的小分子化学合成遇到的最大挑战就是，如何保证小量反应结果的重复性和再现性。药物筛选合成化学的特点是：小分子化合物和试剂可能极为贵重；反应量很小；常常所需反应时间很短，微波模式分布的不确定性，过去一直困扰着微波化学在小分子合成的应用。因为，微波控制条件的极小变化都可能引起反应结果的极大误差。这也是为何微波厂家大量的投入于单模微波设计研发的原因，其根本的目的，都是为了解决微波反应条件的不确定性的问题，从而尽可能确保小样品量的小分子有机反应，条件和结果的再现性和可重复性。

1. 多模微波的讨论

在家用或工业微波炉等多模微波谐振腔中，微波能量处于过模状态，微波腔可激起多种不同的谐振波，模式为多样化分布，称多模微波技术。从物理学和电磁学的理论知道，任何一个谐振腔内，在过模状态下，其中可能存在的谐振模式数目是与该腔体的体积成正比的，立方腔体中微波模式数：

$$N = 8\pi/3 \cdot abc/\lambda^3$$

式中 **a, b, c** 分别为腔体的长、宽、高，单位与波长 **λ** 一致。



由此可见：多模腔体积越大，模式数目就越多、不确定性越大，**N**是指任意空间点能量分布的变化模式的可能性。根据微波的频率，出现单一能量模式的时间为 10^{-9} - 10^{-13} S，此时形成驻波的可能性为 $1/N$ （驻波比非常小）。目前普通的家用及工业用微波炉的波模数约为 200-400 之间，预计或计算在任意空间点的能量状态，只能用概率来描述。

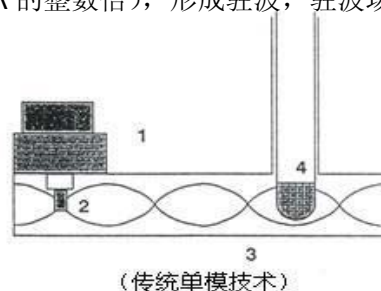
基本上技术上容易实现的大腔体的微波场均为多模，目前主流的商业机型均为多模微波，普通的家用微波炉所采用的就是多模微波技术。多模的优点不言而喻，因为腔体大，可进行较大规模的无需精确控制的反应。当然，其缺点是低能量密度、频率和功率分布的不稳定性，多模微波场的密度一般只能达到 25-30Watts/L。需要腔内样品罐不停地进行旋转，而且辅助如机械微波搅拌装置帮助微波耦合均匀化。多模也意味着微波分布的不均匀性，多模微波辅助反应难以解决边界条件的不确定性，并引起化学反应条件的不确定性，特别对于从 0.1-10ml 的微量化学样品尤其如此，具有不可测量性、不可定量性以及不可重复性，从而导致了微波化学动力学研究瓶颈。因此小样品量的精确化学反应不适合在多模装置中进行。目前，在所有的药物研发中所使用的微波化学装置，均不再使用多模装置。

2. 单模微波的讨论

单模的定义是来自于驻波模式，是指微波模式为单一可计算的固定化的分布，意味着微波场较为稳定，不确定性程度低，同时耦合结果相对一致性程度高。

波导管末端被短路时，微波传输到该末端被反射，当（频率和振幅相等，传播方向相反的）反射波和入射波振动方向一致时（末端位于 $1/4 \lambda$ 的整数倍），形成驻波，驻波场的能量状态可以用驻波方程来描述：

$$E_y' = (2A \cos 2\pi x / \lambda) \cos 2\pi \omega t.$$

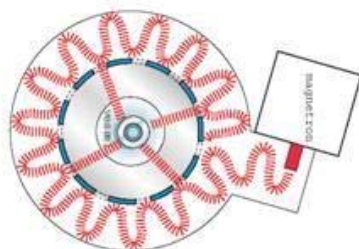


行波和驻波在各点的能量都是可以用“单一数学模式”进行计算的，为单模微波。单模技术的基本特性是可在腔内形成标准波模，但是样品与功率的耦合稳定性有时需要调谐装置。单模微波的优点是，频率和功率的稳定性高，微波密度高。但是由于微波的波长限制，只有在有限的波长对应关系下的腔体设计方能实现，因此单模谐振腔必须经过精心的计算与设计，控制波长的倍数或分数以适应其特性，以等轴对比度耦合微波。

单模腔的缺点是小反应腔体。在S波段（2-4GHz），传统（驻波型）单模微波腔的几何尺寸和容积非常小，单模微波受制于尺寸的限制，驻波型单模腔的中心加热位置截面面积只可放置一个 10-20ml的容器。因此，无法应用于大规模的反应，它恰恰适合于少量的小分子药物化学合成。

3. 聚焦单模微波的讨论

最新的聚焦单模微波 AFC 技术，是为了解决单模微波无法放大反应规模，否则易失去微波场的均匀性和稳定性而出现的。环形聚焦自动耦合单模微波技术，设计上是在驻波的基础上通过增加环形驻波排列而实现的，聚焦单模微波技术的优点是可自动改变耦合通道，并且能通过不同组合进行辐射。低电势自动耦合特性使得聚焦微波能量始终集中于反应物上，均匀性几乎不受反应物体积尺寸以及其极性改变的影响。同时微波场密度可稳定在 900W/L，比驻波型单模微波提高了 3 倍，比多模微波提高了 30 倍。从而对于特定的反应如 BUCHWALD 的转化率可比多模高达 3-4 倍之多。



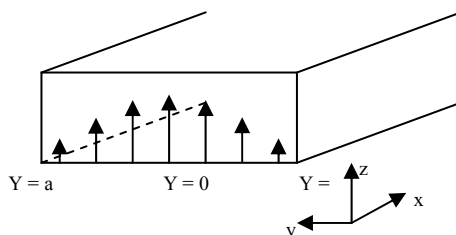
（最大体积 AFC 单模专利技术）

目前环形单模反应腔体积尺寸上也只增加了大约驻波腔体的十倍左右，只达 300ml，这已是最大限度的大型环形单模谐振腔设计。对于满足进一步扩大化反应规模的要求，聚焦单模也依然远远不够，目前的应用范围还是局限于化学研发领域，小规模扩大化反应可通过连续流动反应，增加规模来实现，对于生产级的扩大反应依然无能为力。

4. 微波特点和不确定性因素

基本上，电磁管，波导和谐振腔均为刚性结构设计，多模和单模的区别是从结构上决定的，很难通过任何软件和控制的方法进行改变，这应该是微波界的共识。某一特征的微波能否在波导腔中传播，取决于两个方面：

- 1) 微波的频率必须要大于截止频率 f_c (Cutoff Frequency)，即波长受波导尺寸的限制。
- 2) 微波电磁波的横截面必须满足 TE_{10} , TM_{11} 等基本波模的边界（谐振）条件。



由此可以计算出每一种规格的波导对应的 TE_{10} , TM_{11} 等基本波模的截止频率（波长），反之，也可以计算出满足某一特定频率微波（如 2450MHz）的波导条件。微波在波导管中

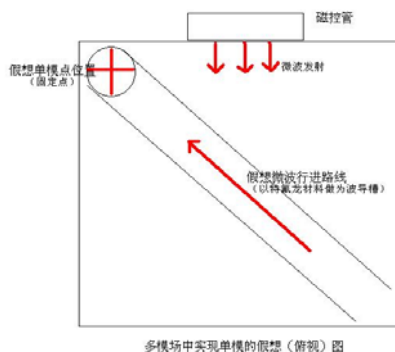
$$E_y = A \cos (\omega t - 2\pi x / \lambda)。$$

微波体系整体的不确定关系的特点是非静态的连续变化过程，诸多客观条件都可能引起微波化学边界条件的不确定性，以下因素应该引起微波化学研究人员的注意：

- 1) 大体积微波腔将会导致模数增加、微波密度下降，并且根据金属材料相应的介电损耗率，如不锈钢的损耗是铜的 **41** 倍，当采用不锈钢炉腔时，在增大体积的同时也大大增加了炉腔自身的损耗。
- 2) 电源电压的影响：由于高压激发谐振的关系，有时 **5%** 的电源电压波动，可能会引起微波输出和场强有 **50%** 的变化。这是不可忽视的重要不确定因素，常常被人们所忽视。
- 3) 多模微波场能量分布的不确定性问题，是由微波硬件的刚性结构决定的，多模是指每个空间点微波能量场分布的随时间变化的多种可能性。另外，虽然在合理匹配的炉腔尺寸及微波功率条件下，可以得到相应的空载品质因数（高 **Q** 因子）微波谐振腔，但在较大的腔体中，一旦加入样本，特别是高微波耦合特性的物料后，炉腔的有载品质因素会急剧下降，这种下降程度最高可达 **3~5** 个数量级。所产生的化学反应结果的差别有时可能极大，常常让化学研究人员莫名其妙。
- 4) 在多模微波和腔体中的物质发生耦合关系时，腔体中载体的物理性质和尺寸的极小变化，都会引起微波场整体的重新分布，在任何微波谐振腔中（单模或多模）被加热样品的形状、体积、反应过程中介电耦合特性的变化等等，对炉腔内微波谐振的影响都是不可确定的因素，将导致微波谐振动态的连续的重新分布。化学反应是物质电介特性不断变化的过程，因此与微波的耦合关系也是一连续动态的变化过程。

5. 多模场中实现单模假设的可能性

最近，出现了声称在多模仪器上可同时实现单模和多模的双重功能，甚至单模-多模可任意选择和转换的性能（见图），事实上，这种在多模场中确定某一个位置为固定“单模”点，只能是主观的假设，在科学上是难以成立的，否则即完全推翻了单模和多模的原始定义。我们可基于以下三个基本概念进行讨论：



- 1) 微波可沿着一个聚四氟乙烯“导引”槽前进的可能性是没有的，因为聚四氟乙烯是良好的绝缘体（微波完全穿透）。否则可以用聚四氟乙烯制造微波谐振腔。而且，假

设聚四氟乙烯波导能成立，它又是如何使得单模微波定向运动，最后是出现在左上角而不是右下角？

- 2) 在没有波导限定边界条件的前提下，假设（2450MHz， 10^{-9} S）微波会沿着固定方向传播并到达所谓的单模点的概率为 $1/N \times 10^{-9}$ S，（ $N = 8\pi/3 \cdot abc/\lambda^3$ ）计算模型符合腔体模数的公式，概率非常之低。
- 3) 微波耦合状态都会受吸收体几何特征及介电特性变化的影响而改变，这是为什么传统的驻波单模在使用金属波导的基础上依然需要机械的调谐装置来稳定耦合点。在（上图）微波到达左上角该点后，耦合点又如何固定呢？

以上所述，我们严重怀疑在此基础上实现单模的可能性，如果为了商业性的目的，在宣传上故意混淆多模和单模的概念，是严重违反了基本的科学原理的行为，目前假如这种论述是没有科学论证的虚假宣传和炒作，那么实质上其目的是为了造成市场混乱从而渔利。用不正确的物理概念欺骗我们化学研究人员，会引起用户和市场的混乱和不信任关系，而且也是对科学本身的侮辱。

6. 总结

应该承认，获诺贝尔奖的激光分子动力学和飞秒化学所取得的成就，正是基于学术严谨性的成功，应成为微波化学界发展进一步努力和追求的方向。正视不确定性的问题，严格科学的定义会鼓励微波化学界进行不断的努力和突破，克服目前的技术障碍和挑战。从硬件上努力提高微波化学研究的精确性。从而鼓励化学界对微波动力学进行深刻的研究，提高微波化学的学术性价值和地位。

我们知道多模微波场分布的不确定性是公认的事实，目前，微波化学的理论界和仪器厂商必须重视对现有的微波化学硬件进行更严格的理论研究和定义，尊重基本的科学原则，以诚信为本，承认技术的局限性、并正确引导化学研究人员使用合适的微波仪器，应该成为微波化学界基本的道德操守。

微波化学学术地位的提高，取决于研究方法和思想的科学性、严谨性，忽视这一原则将对微波化学的发展产生巨大的破坏作用，长此以往，会形成科学界对微波化学实验存在不确定性和盲目性的偏见和质疑，还会引起人们思想上的混乱，从而影响微波化学行业的整体发展。因此，科学性和实事求是，正是微波化学界目前应该正视的问题。