

## 顺式-乙二酸-(反式-1,2-二甲氨基环丁烷)合铂(II) 的合成、表征及抗肿瘤活性

张林涛<sup>1,2</sup>, 丛艳伟<sup>2</sup>, 王应飞<sup>2</sup>, 陈红娟<sup>2</sup>, 刘其星<sup>2</sup>, 普绍平<sup>2\*</sup>

(1. 昆明贵金属研究所 稀贵金属综合利用新技术国家重点实验室, 昆明 650106;

2. 昆明贵研药业有限公司 云南省铂族金属抗肿瘤药物工程技术研究中心, 昆明 650106)

**摘要:** 设计并合成了一种洛铂衍生物顺式-乙二酸-(反式-1,2-二甲氨基环丁烷)合铂(II) ( $C_8H_{14}O_4N_2Pt$ )。采用元素分析、质谱(ESI-MS)、红外光谱(IR)、核磁共振氢谱( $^1H$  NMR)对其化学组成和结构进行了确认和表征, 用高效液相色谱(HPLC)测定其在水溶液中的稳定性, 并用 MTS 法对其进行抗肿瘤活性评价。结果表明化合物结构与理论一致, 在水溶液中比较稳定, 对 5 种常见肿瘤细胞具有明显的抑制作用。

**关键词:** 药物化学; 铂配合物; 合成; 表征; 稳定性; 抗癌活性

**中图分类号:** O627.8, R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2018)03-0027-06

### Synthesis, Characterization and Anticancer Activity of [trans-1,2-bis(aminomethyl)cyclobutane]oxalatoplatinum(II)

ZHANG Lintao<sup>1,2</sup>, CONG Yanwei<sup>2</sup>, WANG Yingfei<sup>2</sup>, CHEN Hongjuan<sup>2</sup>, LIU Qixing<sup>2</sup>, PU Shaoping<sup>2\*</sup>

(1. State Key Laboratory Advanced Technologies of Comprehensive Utilization of Platinum Metals, Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106, China; 2. Yunnan Engineering and Technology Center of Platinum-based Anti-tumor Drug, Kunming Guiyan Pharmaceutical Co. Ltd., Kunming 650106, China)

**Abstract:** A derivative of lobaplatin, [trans-1,2-bis(aminomethyl)cyclobutane]oxalatoplatinum(II), was synthesized and characterized by elemental analysis, ESI-MS, IR and  $^1H$ -NMR. The stability in water was measured by HPLC, and the in vitro anticancer activity was tested by MTS method. The results show that the compound is stable in water and exhibits obvious inhibitory effect on 5 tumor cell lines.

**Key words:** medicinal chemistry; platinum complexes; synthesis; characterization; stability; anticancer activity

自顺铂进入临床应用以来<sup>[1-2]</sup>, 铂类抗肿瘤药物的开发和研究得到了迅速的发展, 被广泛应用于临床治疗常见的恶性肿瘤如乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌及卵巢癌等<sup>[3]</sup>。时至今日, 已合成的各种铂配合物已有几千种, 但是作为抗肿瘤药进入临床的为数不多, 其中大部分因抗癌效果差或者毒副作用过强而被淘汰。目前, 仅有顺铂、卡铂、奥沙利铂在全球范围内上市, 奈达铂、庚铂、洛铂、米铂和双

环铂则在部分国家上市<sup>[4-6]</sup>。

铂类药物的主要缺陷在于毒副作用强, 易产生交叉耐药性<sup>[7]</sup>。德国爱斯达制药有限公司开发的铂类抗癌药物洛铂, 抗癌活性好, 水溶性好, 作用与顺铂相当, 且与顺铂无交叉耐药性, 毒性和卡铂相似<sup>[8-9]</sup>。2005年经国家食品药品监督管理局(CFDA)批准, 作为一类新药上市, 主要用于慢性粒细胞白血病、无法手术治疗的转移性乳腺癌和小细胞肺癌

收稿日期: 2017-11-14

基金项目: 云南省科技创新平台建设计划(2016DH008)。

第一作者: 张林涛, 男, 硕士研究生, 研究方向: 新型铂族金属抗肿瘤药物的研发和分析。E-mail: 344598617@qq.com

\*通讯作者: 普绍平, 男, 博士, 正高级工程师, 研究方向: 新型铂族金属抗肿瘤药物的研发。E-mail: pushaoping@163.com

的治疗<sup>[10-11]</sup>。

但是, 洛铂的离去基团 L-乳酸为羟基羧酸, 其羟基上的氧与 Pt(II)配位能力差, 容易解离, 其在生理盐水中只有 4 h 的稳定期限<sup>[12]</sup>。因此, 本文对洛铂的离去基团进行修饰, 设计了一种以乙二酸为离去基团的洛铂衍生物, 考察其稳定性并对其进行结构确证及体外抗肿瘤活性研究。

## 1 实验

### 1.1 试剂与仪器

试剂: 氯亚铂酸钾(>98%, 昆明贵研药业有限公司), 碘化钾(>98%, 上海化学试剂有限公司), 反式-1,2-二甲氨基环丁烷(>98%, 上海迈瑞尔化学有限公司), 硝酸银(>98%, 上海申博化工有限公司), 乙二酸(>99.5%, 天津市风船化学试剂科学有限公司), 氢氧化钾(>99.5%, 天津市风船化学试剂科学有限公司), 无水乙醇(>98%, 云南滇汕药业有限公司), 甲醇(>99.9%, 色谱纯, 韩国 DSP 公司)。

仪器: BSA2202S 电子天平(赛多利斯科学(北京)有限公司), DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司), SHZ-D(III)循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限公司), CA-1111 低温冷却循环泵(上海爱郎), N-1200B 旋转蒸发仪(日本 Eyela), FD-53 型干燥箱(德国 Binder), Waters 高效液相色谱仪-1525 泵-717plus 自动进样器-2487 双通道紫外检测器(美国), XA105DU 型电子天平(瑞士, 梅特勒-托利多), SK3200H 超声波清洗器(上海汉克科学仪器厂), SX-4-10 型高温箱式电阻炉(北京永光明医疗仪器有限公司), Vario EL III 有机元素分析仪(德国元素分析系统公司), 傅立叶变换红外光谱仪(赛默飞世尔), LC-IT-TOF 新型质谱仪(日本岛津), AVANCE DRX500 核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司)。

### 1.2 顺式-二碘-[反式-1,2-二甲氨基环丁烷]合铂的制备

称取氯亚铂酸钾 5.00 g (12.5 mmol), 加入 60℃ 温水 500 mL 溶解, 用 G3 砂芯漏斗滤除少许不溶物, 得酒红色滤液, 置于 50℃ 恒温水浴搅拌。另取 KI 8.30 g (50.0 mmol), 用适量温水溶解, 沿烧杯壁缓慢加入到滤液中, 反应液即时变为黑色, 反应 20 min, 即得四碘合铂酸钾溶液。

称取反式-1,2-二甲氨基环丁烷((1R,2R)-cyclobutane-1,2-diylldimethanamine), 下称 CDMA) 1.43 g (12.5 mmol), 加约 50 mL 纯水稀释, 用试纸测 pH 值约 12~13。缓慢滴加至上述四碘合铂酸钾溶液中, 即时有黄色物质析出, 约 10 min 反应液几乎全为棕黄色悬浊液。继续反应至 2 h, 停止搅拌, 静置, 测上清液 pH, 约为 8~9, 用 G3 砂芯漏斗过滤, 得棕黄色滤饼, 用纯化水洗滤饼至洗液 pH 值约 6~7, 再用无水乙醇洗一次, 60℃ 干燥, 收得顺式-二碘-[反式-1,2-二甲氨基环丁烷]合铂(下称 Pt(CDMA)<sub>2</sub>) 6.55 g (11.63 mmol), 产率 96.57%。

### 1.3 顺式-乙二酸-(反式-1,2-二甲氨基环丁烷)合铂(II)的制备

称取 Pt(CDMA)<sub>2</sub> 5.00 g (8.88 mmol), 加入纯水 100 mL, 水浴 60℃ 搅拌, 得棕黄色悬浊液。称取 AgNO<sub>3</sub> 3.02 g (17.76 mmol), 加入约 60℃ 温水 10 mL 溶解至清澈。缓慢滴加到前述浊液中, 反应液颜色逐渐变浅, 继续反应 2 h。用 G3 砂芯漏斗过滤除碘化银渣, 并用少量水洗滤饼, 得浅黄色水解液。水解液冷藏 12 h, 再用 G4 砂芯漏斗再次过滤除去氯化银, 得清亮的浅黄色水解液, 水浴 60℃ 搅拌。

称取二水合草酸 1.12 g (8.88 mmol), 用 1 mol/L KOH 溶液调节 pH 值为 7~8, 缓慢滴加至上述水解液中, 约 10 min 有部分白色沉淀析出, 继续反应 2 h。过滤, 得白色滤饼; 滤液 60℃ 减压浓缩, 待析出大量固体后停止浓缩, 过滤, 得白色滤饼。合并 2 次所得滤饼, 水洗 1 次, 无水乙醇洗 1 次, 60℃ 干燥, 得到顺式-乙二酸-(反式-1,2-二甲氨基环丁烷)合铂(II) 2.42 g (6.10 mmol), 产率 68.72%。

### 1.4 化合物在水溶液中的稳定性

用 HPLC 测定<sup>[13]</sup>24 h 内化合物水溶液的含量变化。色谱条件为: 色谱柱为 C18 色谱柱(Thermo scientific C<sub>18</sub>, 250×4.6 mm); 流动相为甲醇-水(V:V=15:85), 等度洗脱; 流速为 0.8 mL/min; 检测波长为 250 nm; 柱温 20℃; 进样量 20 μL。

### 1.5 体外抗肿瘤活性研究

采用 MTS 法检测细胞活性<sup>[14]</sup>。MTS 为一种全新的 MTT 类似物, 活细胞线粒体中琥珀酸脱氢酶能够代谢还原 MTS, 生成可溶性的甲臞化合物, 甲臞的含量可以用酶标仪在 490 nm 处进行测定。在通常情况下, 甲臞生成量与活细胞数成正比, 因此可根据光密度 OD 值推测出活细胞的数目。

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成路线

采用经典水解法制备标题化合物, 具体合成路线见图 1。

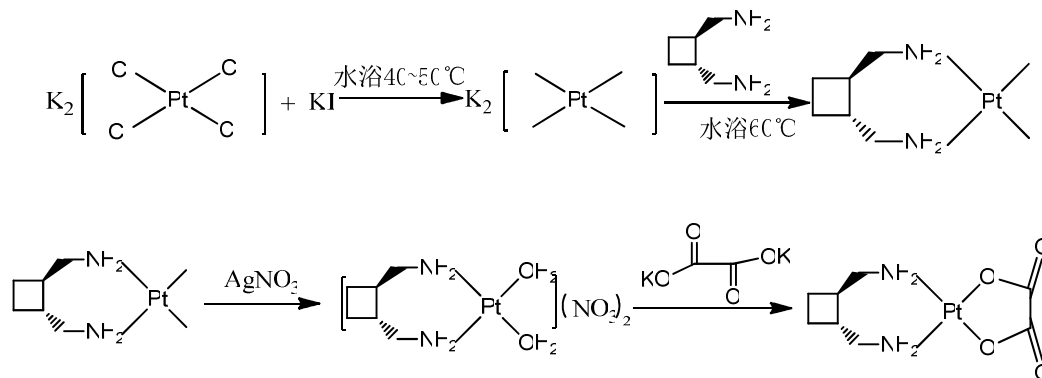


图 1 标题化合物的合成路线图

Fig.1 Synthesis route of the title compound

### 2.2 元素分析

化合物铂含量采用 2015 版《中国药典》收录的重量法进行测定, 测定仪器为北京永光明医疗仪器公司生产的 SX-4-10 型高温箱式电阻炉。C、N 和 H 元素的含量采用有机元素分析仪进行测定。结果见表 1。由表 1 可见, 产物成分的测定值与目标化合物成分理论值基本相符。

### 2.3 质谱

采用电喷雾电离质谱仪对标题化合物测定标题化合物的质谱图(如图 2 所示)。由图 2 可以看出, 其分子离子峰 $[M+Na]^+$ 质荷比( $m/z$ )为 420, 与标题化

合物分子量(397)一致。另外因为化合物为铂配合物, 而铂有多种同位素, 因此出现了质荷比为 421、422 及 423 的峰。

表 1 标题化合物的元素分析结果

项目	Pt	C	N	H
理论值	49.10	24.18	7.05	3.56
实测值	48.94	24.29	6.99	3.68

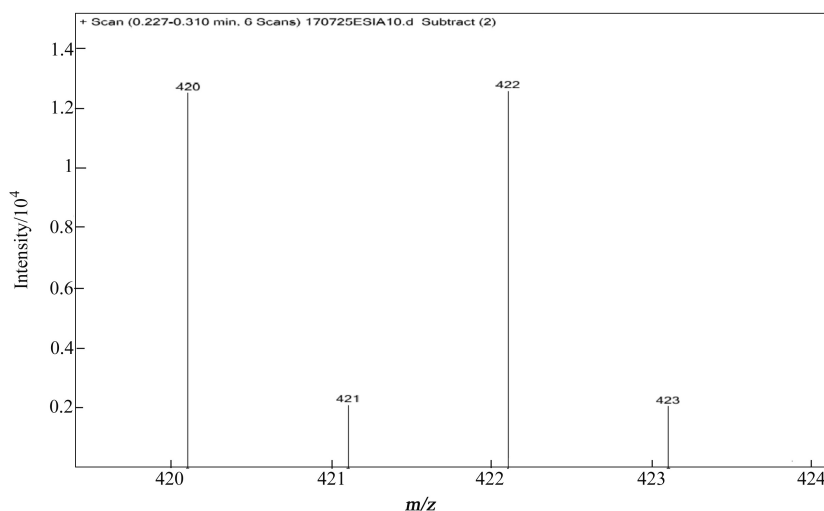


图 2 标题化合物的质谱图

Fig.2 The mass spectrogram of the title compound

## 2.4 红外光谱

红外光谱测定使用 KBr 压片(样品:KBr=2:198, m/m), 检测波长  $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 。所得红外光谱如图 3 所示。

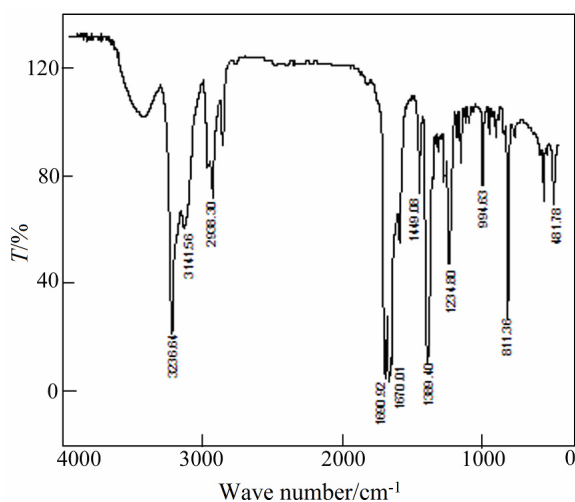


图 3 标题化合物红外光谱

Fig.3 The IR spectrum of the title compound

在红外光谱上, 出现了  $\text{-NH}_2$ 、 $\text{C-H}$ 、 $\text{COO}^-$ 、 $\text{Pt-N}$  和  $\text{Pt-O}$  的特征吸收峰, 且  $\text{COO}^-$  的不对称伸缩振动峰仅比对称伸缩振动峰高  $20\text{ cm}^{-1}$ , 说明每个羧酸根是以单齿形式与  $\text{Pt(II)}$  配位, 与标题化合物的结构相符。对产物的红外光谱解析详见表 2。

表 2 标题化合物红外光谱分析

Tab.2 Infrared spectrum analysis of title compound

吸收峰/ $\text{cm}^{-1}$	归属	官能团	备注
3236.64, 3141.56	$\nu_{\text{N-H}}$	$\text{-NH}_2$	/
2938.30	$\nu_{\text{C-H}}$	$\text{-CH}_2$	碳氢伸缩振动
1690.92	$\nu_{\text{C=O}}$	$\text{-COO}$	不对称伸缩振动
1670.01	$\nu_{\text{C=O}}$	$\text{-COO}$	对称伸缩振动
1449.08	$\nu_{\text{C-H}}$	$\text{-CH}_2$	碳氢弯曲振动
1234.80	$\nu_{\text{C-C}}$	/	/
811.36	$\nu_{\text{Pt-O}}$	/	O 与 Pt 配位
481.78	$\nu_{\text{Pt-N}}$	/	N 与 Pt 配位

## 2.5 核磁共振氢谱( $^1\text{H NMR}$ )

核磁共振测定化合物所用溶剂为氘代二甲基亚砷( $\text{DMSO-d}_6$ )。测定所得化合物的  $^1\text{H NMR}$  谱图如图 4 所示。由于化合物氨基上的氢原子比较活泼, 容易发生氘-氢交换, 因而谱图中, 出现较强的溶剂

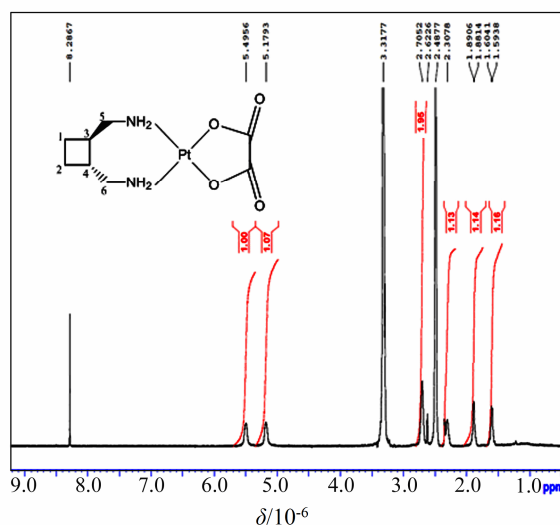


图 4 化合物在氘代二甲基亚砷中的  $^1\text{H-NMR}$  谱图

Fig.4  $^1\text{H-NMR}$  spectra of the title compound in DMSO

峰。环丁烷是椅式结构, 导致其同一个碳原子上的 2 个氢原子所处的化学环境不同, 直立键(a 键)氢的化学位移( $\delta/10^{-6}$ )小于平伏键(e 键)氢。因此,  $\delta$  1.5938、1.6041 (s, 2H) 归属于 1,2- $\text{CH}_2$  上 a 键氢的信号,  $\delta$  1.8814、1.8906 (s, 2H) 归属于 1,2- $\text{CH}_2$  上 e 键氢的信号。另外反式结构的 1,2-二甲胺基环丁烷其二取代基均位于 e 键上,  $\delta$  2.3078(d, 2H) 归属 3,4- $\text{CH}_2$  上 e 键氢的信号。 $\delta$  2.6226、2.7052(s, 4H) 归属于 5,6- $\text{CH}_2$  上氢的信号。由于 1,2-二甲胺基环丁烷存在顺反异构体, 而与  $\text{Pt(II)}$  原子配位以后, 2 种二胺异构体的构型固定, 从而二胺上的氢表现为 2 个单峰。 $\delta$  5.1793 (s, 2H) 和 5.4956 (s, 2H) 分别归属于 2 个氨基上氢核的共振峰。各峰的详细解析详见表 3。

表 3  $^1\text{H-NMR}$  中各共振吸收峰分析

Tab.3 Analysis of the resonance absorption peaks in  $^1\text{H-NMR}$

化学位移( $\delta$ )/ $10^{-6}$	归属
1.5938, 1.6041	1,2- $\text{CH}_2$ a 键氢, 2H
1.8814, 1.8906	1,2- $\text{CH}_2$ e 键氢, 2H
2.3078	3,4- $\text{CH}_2$ e 键氢, 2H
2.4877	DMSO 溶剂峰
2.6226, 2.7052	5,6- $\text{CH}_2$ 氢, 4H
3.3177	水峰
5.1793, 5.4956	$\text{-NH}_2$ , 4H
8.2867	$\text{CHCl}_3$ 溶剂峰

## 2.6 水溶液稳定性

在 1.4 的色谱条件下, 标题化合物的 HPLC 图谱见图 5。

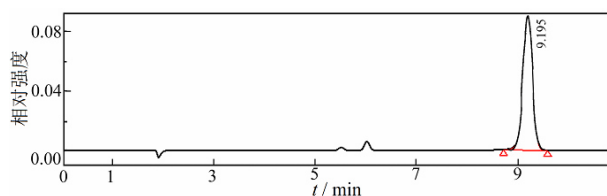


图 5 标题化合物的 HPLC 图谱

Fig.5 HPLC spectra of the title compound

以 9.195 min 附近的吸收峰面积作为计算标题化合物含量的依据。采用色谱法考察药物的稳定性具有方法线性好, 专属性强的特点, 能有效检测化合物的含量变化。精确配制 100.0  $\mu\text{g/mL}$  的标题化合物的生理盐水溶液, 恒温 20 $^{\circ}\text{C}$ , 在 24 h 内不同时间间隔进样, 测定标题化合物含量。

以时间为横坐标, 含量为纵坐标作图, 得到化合物的降解情况, 结果如图 6 所示。

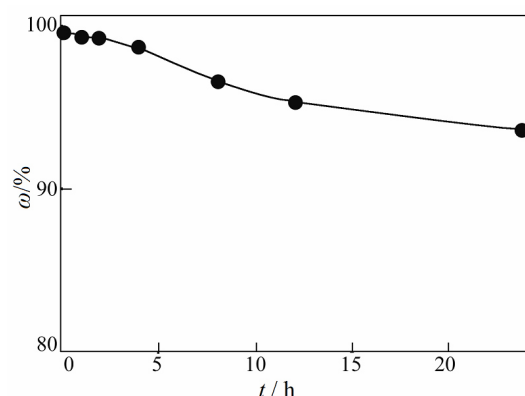


图 6 标题化合物在 24 h 内的含量变化

Fig.6 Content variation of the title compound in normal saline with the standing time

图 6 结果表明, 经过 24 h 放置, 标题化合物仅降解 6.42%。表明这一化合物较洛铂(24 h 降解 20% 以上<sup>[12]</sup>)更稳定。

## 2.7 体外抗肿瘤活性评价

按照 1.5 中方法, 对标题化合物进行了抗肿瘤活性评价。结果表明, 在本实验条件下, 其对 5 种肿瘤细胞均有较好的抑制作用。化合物对 5 种肿瘤细胞的细胞抑制率详见表 4。

进一步应用两点法计算化合物的  $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}$ , 以顺铂和紫杉醇为阳性对照, 结果如表 5 所列。从表

表 4 化合物对 5 种肿瘤细胞的抑制率

Tab.4 Inhibitory rate of the title compound against 5 cell lines

肿瘤种类	抑制率/%	
	平均值	SD
白血病 HL-60	100.14	0.64
肺癌 A-549	95.47	0.73
肝癌 SMMC-7721	99.33	0.29
乳腺癌 MCF-7	93.96	0.67
结肠癌 SW480	79.92	0.14

表 5 化合物对 5 种细胞的  $\text{IC}_{50}$  值

Tab.5  $\text{IC}_{50}$  values of the title compound against 5 cell lines

肿瘤种类	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol/L})$		
	标题化合物	顺铂	紫杉醇
白血病 HL-60	0.44 $\pm$ 0.10	3.76 $\pm$ 0.14	<0.008
肺癌 A-549	3.36 $\pm$ 0.19	27.63 $\pm$ 1.51	<0.008
肝癌 SMMC-7721	4.27 $\pm$ 0.29	27.04 $\pm$ 2.62	<0.008
乳腺癌 MCF-7	7.99 $\pm$ 0.82	25.80 $\pm$ 0.50	<0.008
结肠癌 SW480	4.06 $\pm$ 0.19	19.25 $\pm$ 0.63	<0.008

5 中可以看出, 在本实验条件下, 化合物对 5 种肿瘤细胞均有优良的活性。

## 3 结论

1) 合成了一种洛铂衍生物, 通过元素分析、质谱、红外光谱、核磁共振氢谱确定了合成产物为目标化合物为顺式-乙二酸-(反式-1,2-二甲氨基环丁烷)合铂(II)。

2) 用 HPLC 测定 24 h 内化合物在生理盐水溶液中的含量变化, 确定其稳定性, 结果显示, 化合物较洛铂更稳定。

3) 对化合物进行体外抗肿瘤活性评价, 结果显示, 化合物对白血病 HL-60 细胞、肺癌 A-549 细胞、肝癌 SMMC-7721 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、结肠癌 SW480 细胞均有良好的抗肿瘤活性, 具有开发应用的前景。

## 参考文献:

- [1] ROSENBERG B, VANCAMP L, TROSKO J E, et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents[J]. Nature, 1969, 222: 385-386.
- [2] ROSENBERG B. Platinum complexes for the treatment of cancer[J]. Interdisciplinary science reviews, 1978, 3(2):

- 134-147.
- [3] MOGHADDAS S, MAJMUDAR P, MARIN R, et al. Phosphaplatins, next generation platinum antitumor agents: A paradigm shift in designing and defining molecular targets[J]. *Inorganica chimica acta*, 2012, 393(12): 173-181.
- [4] WHEATE N J, WALKER S, CRAIG G E, et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials[J]. *Dalton transactions*, 2010, 39(35): 8097-8340.
- [5] 丛艳伟, 陈宏, 栾春芳, 等. ((R)-(-)-1,2-丙二胺)(1,3-丙二酸)合铂(II)的合成、表征及抗肿瘤活性研究[J]. *贵金属*, 2014, 35(4): 26-29.
- CONG Y W, CHEN H, LUAN C F, et al. Synthesis, characterization and anticancer activity of ((R)-(-)-1,2-diaminepropane)(1,3-malonate) Platinum(II)[J]. *Precious metals*, 2014, 35(4): 26-29.
- [6] LI S, HUANG H, LIAO H, et al. Phase I clinical trial of the novel platinum complex dicycloplatin: clinical and pharmacokinetic results[J]. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 2013, 51(2): 96-105.
- [7] WAGSTAFF A J, BROWN S D, HOLDEN M R, et al. Cisplatin drug delivery using gold-coated iron oxide nanoparticles for enhanced tumour targeting with external magnetic fields[J]. *Inorganica chimica acta*, 2012, 393(12): 328-333.
- [8] MCKEAGE M J. Lobaplatin: A new antitumour platinum drug[J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2001, 10(1): 119-128.
- [9] HUANG X E, WEI G L, HUO J G, et al. Intraleural or intraperitoneal lobaplatin for treatment of patients with malignant pleural effusion or ascites[J]. *Asian pacific journal of cancer prevention apjcp*, 2013, 14(4): 2611-2614.
- [10] KIRPENSREIJN J, TESKE E, KIK M, et al. Lobaplatin as an adjuvant chemotherapy to surgery in canine appendicular osteosarcoma: a phase II evaluation[J]. *Anticancer research*, 2002, 22(5): 2765-2770.
- [11] XIE C Y, XU Y P, JIN W, et al. Antitumor activity of lobaplatin alone or in combination with antitubulin agents in non-small-cell lung cancer[J]. *Anti-cancer drugs*, 2012, 23(7): 698-705.
- [12] 方成玲, 金描真, 林晓泉, 等. 洛铂在不同温度生理盐水中的稳定性[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(19): 2321-2325.
- FANG C L, JIN M Z, LIN X Q, et al. Stability of lobaplatin in saline at different temperatures[J]. *Chinese journal of new drugs*, 2012, 21(19): 2321-2325.
- [13] 杨水艳, 谢笑天, 叶青松, 等. 铂类抗癌配合物的高效液相色谱法研究进展[J]. *贵金属*, 2011, 32(3): 89-97.
- YANG S Y, XIE X T, YE Q S, et al. Research progress of the HPLC method for anti-cancer platinum complexes[J]. *Precious metals*, 2011, 32(3): 89-97.
- [14] KOK S H, GAMBARI R, CHUI C H, et al. Paradoxical proliferative potential of iron(II) sulphate on cancer cells after the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) assay[J]. *International journal of molecular medicine*, 2007, 19(6): 971-975.

\*\*\*\*\*

#### 【上接第 26 页】

- [21] MUCALO M R, BULLEN C R. Electric arc generated (Bredig) palladium nanoparticles: Surface analysis by X-ray photoelectron spectroscopy for samples prepared at different pH[J]. *J Mater Sci*, 2001, 20(20): 1853-1856.
- [22] HONG Y, ZHANG H, SUN J, et al. Synergistic catalysis between Pd and Fe in Gas Phase hydrodeoxygenation of m-Cresol[J]. *ACS Catal*, 2014, 4(10): 3335-3345.
- [23] ENGEL T, ERTL G. A molecular beam investigation of the catalytic oxidation of CO on Pd (111)[J]. *J Chem Phys*, 1978, 69(3): 1267-1281.
- [24] HYUN Y K, GRAEME H. CO oxidation at the interface of Au nanoclusters and the stepped-CeO<sub>2</sub>(111) surface by the Mars-van Krevelen Mechanism[J]. *J Phys Chem Lett*, 2013, 4(1): 216-221.
- [25] LIU B, LIU J, LI T, et al. Interfacial effects of CeO<sub>2</sub>-supported Pd nanorod in catalytic CO oxidation: a theoretical study[J]. *J Phys Chem C*, 2015, 119(23): 12923-12934.
- [26] JIANG X C, YU A B. Synthesis of Pd/ $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanocomposites for catalytic CO oxidation[J]. *J Mater Process Technol*, 2009, 209(9): 4558-4562.