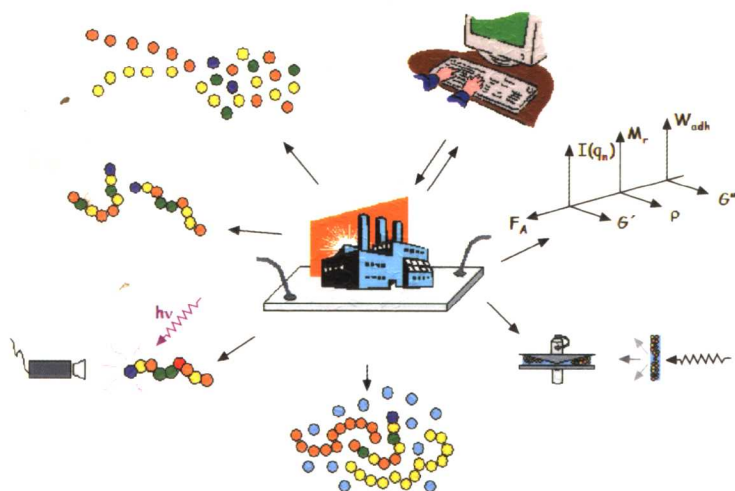


COMBINATORIAL METHOD

组合方法

宋锐 著



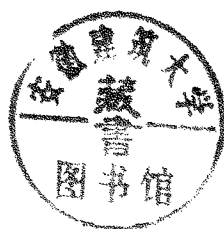
Chemical Industry Press



化学工业出版社
材料科学与工程出版中心

组 合 方 法

宋 锐 著



化学工业出版社
材料科学与工程出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

组合方法/宋锐著. —北京: 化学工业出版社, 2005. 8

ISBN 7-5025-7583-9

I. 组… II. 宋… III. 组合数学-应用-材料科学
IV. TB3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 100332 号

组 合 方 法

宋 锐 著

责任编辑: 白艳云 杜春阳

文字编辑: 冯国庆

责任校对: 周梦华

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
材料科学与工程出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 16 $\frac{1}{4}$ 字数 305 千字

2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7583-9

定 价: 36.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

组合方法是一门既古老而且又很新颖的研究方法。当我们在面对多个实验样品或者待测试的样品时,我们都会很自然地想到如何快速而准确地获取能够反映整个样品组的信息。客观地讲,组合技术不是一门科学,而是一门综合了多种学科的技术或者方法,但在今天这个技术更能对社会起到直接推动作用的年代,一门新技术的推广相信会给社会带来更多的知识和财富,而且只有重视技术的发展,才能为科学的发展提供动力和物质基础。

作者于2003年在国内的几家单位,包括几个国内顶尖的科研单位做学术交流期间,感到很多同行对于组合方法的认识还只是停留在组合化学或者药物合成方面而已。在当时就萌发了将组合方法系统地介绍给大家的想法。在2005年的5月份,国内召开了首届高速分析学术会议,通过有关会议内容,作者感到国内的时机已经比较成熟,应该把国外先进的组合方法尽快介绍给国内读者。

在过去几年中,国外相继出版了关于组合技术的几本专著,其中多数又以组合化学为主要内容。就我们所知,目前还没有系统地从材料学各个领域来介绍组合技术的图书。本书的出版也正是为了填补这一方面的空白,本书具有下面两个特点。

① 内容取材广泛,除了食品和化妆品的内容出于本书篇幅的限制外,所涉及的内容相当全面,特别是有关聚合物方面的内容,还具有一定的理论深度。

② 资料和示例来源丰富、新颖。内容不仅适合有关专家、研究生和高年级本科生,而且对企业的研发人员也有一定的参考价值。

本书的结构如下。第1章导论,介绍了组合方法的由来、定义、基本特点、应用现状以及一些相关的技术手段上的改进等内容。第2章主要介绍了组合技术在聚合物科学和材料中的应用,内容主要包括基础研究领域中:薄膜的解浸润行为、结晶问题、高分子-溶剂相互作用问题等;还包括有关聚合物的粘接/破坏、杂化材料、导电聚合物、高分子涂料等实际应用方面的内容。第3章结合实例介绍了组合技术在生物/生命科学中的应用。例如:采用组合技术,进行细胞结合和功能性评价的研究。讨论的主题是如何将组合方法介入到生命科学、生物技术相关的新问题、新材料的研究和开发中。第4章介绍了组合技术在传统有机(分子)化学和天然产物合成中的具体应用。第5章通过具体实例的分析,介绍了组合技术在药物(包括农药)领域中的应用。第6章讨论的主题是组合技术在各类催化剂开发中的应用。其中包括:在燃料电池、聚烯烃共聚、 CO_2 氢化反应、

碳纳米管制备等多种工业化过程中所使用的各类催化剂的制备和优化过程。第7章介绍了组合技术在其他材料领域中的应用情况。第8章介绍了与组合技术有关的几种测试手段的最新进展,主要包括:激光诱导荧光成像技术、中红外的光谱成像技术、GPC/HPLC 二维色谱联用技术、与声波传感器和光学传感器有关的技术、墨水打印 (Ink-Jet) 技术等。

在此要感谢在美国国家标准与技术局组合方法中心的有关人士,特别是聚合物部的一些同事。经常性的讨论让我从中获益匪浅,团队的凝聚力更令我难以忘怀。在这里还要特别鸣谢他们中的几位,他们是: Dr. Christopher Stafford, Dr. Christopher Harrison, Dr. Kate Beers, Dr. Alfred Crosby, Dr. Michael Fosalka, Dr. Amit Sehgal, Dr. Alamgir Karim, Dr. Martin Y. M. Chiang, Dr. C. K. Chiang, Dr. Duan Hu, Dr. Marlon L. Walker, Dr. Ying Mei, Dr. N. Eidelman, Mrs. Karen M. Ashley。

感谢中国科学院化学研究所的韩志超教授,是他鼓励我在国内开始做一些真正意义上的组合方法的研究,并提供了相关人员和资金上的支持。感谢化学工业出版社的支持,感谢国家自然科学基金、河南省高校杰出科研人才创新工程项目 (HAIPURT) 和郑州轻工业学院等的资助。

最后还要感谢家人在本书编写过程中所给予的理解和支持。

宋 锐

2005 年 6 月 6 日

内 容 提 要

本书对组合方法从发展到应用做了系列的概述，主要介绍了组合方法在聚合物科学和材料中的应用、在生物科学和生命科学中的应用、在有机分子和天然产物合成中的应用、在药物开发中的应用、在各类催化剂中的应用、在其他材料中的应用以及与组合方法有关的测试手段的最新进展等内容。

本书结构合理，内容全面，具有一定的前瞻性。

本书适用于高分子材料、药物合成、植物化学、生物学、金属合金、催化化学、涂料工业等领域的科研人员。

目 录

第 1 章 导论	1
1.1 组合方法的定义和特点	1
1.2 组合方法的现状和应用	1
1.2.1 综合现状	1
1.2.2 应用现状	6
1.2.3 有关的信息处理	10
1.2.4 应用和测试	10
1.3 国内的现状	12
参考文献	13
第 2 章 组合方法在聚合物科学和材料中的应用	22
2.1 共混物、嵌段共聚物和聚合物单/多层膜体系	22
2.1.1 常用的制备梯度样品的方法	22
2.1.2 聚合物均聚物薄膜在表面能梯度基底上的解浸润行为	24
2.1.3 高分子双层膜的不稳定性和解浸润行为	27
2.1.4 高分子共混物薄膜的相行为	27
2.1.5 高分子嵌段聚合物薄膜的相行为	30
2.2 高分子的粘接和破坏	31
2.2.1 有限元算法对聚合物样品的组合方法研究	31
2.2.2 聚合物薄膜的界面结合与破坏问题的组合方法研究	33
2.2.3 使用弹性体微棱镜对聚合物结合粘接问题的研究	36
2.3 聚合物的结晶问题的组合方法研究	38
2.3.1 全同聚苯乙烯结晶	38
2.3.2 成核剂等因素对聚丙烯结晶的影响	41
2.4 高分子/高分子、高分子/无机物的杂化材料	43
2.4.1 高分子混合物与纳米级有机修饰硅土杂化材料	43
2.4.2 有关高分子纳米复合材料的多重参数的研究	45
2.5 高分子图案化体系的研究	47
2.6 高分子微流体的研究	50
2.6.1 利用微流体器件研究微液体分散问题	51
2.6.2 利用微流体器件测量不相溶液体问题	54
2.6.3 利用微流体器件进行聚合物合成	54
2.7 聚合物本体和薄膜模量等力学性质的研究	56
2.7.1 聚合物结晶和力学性质之间关系的组合方法研究	56

2.7.2 纳米级聚合物体系薄膜力学性质的组合方法研究	57
2.8 高分子/溶剂的相互作用的组合方法研究	60
2.9 组合方法在导电聚合物合成方面的应用	63
2.10 组合方法在涂料业中的应用	66
2.11 高分子光转化机理的组合方法研究	69
2.12 组合方法对于高分子体系的一些其他应用	72
2.12.1 制备表面能梯度样品的方法和表征	72
2.12.2 利用可控环境控制箱对高分子样品的 AFM 研究	73
2.12.3 WASX/SAXS 联用技术来研究嵌段聚合物水溶液的行为	73
2.12.4 利用聚合物区域熔融的方法制备表面能梯度样品	75
2.12.5 环氧树脂固化反应及相关界面结合强度的研究	77
参考文献	78
第3章 组合方法在生物科学和生命科学中的应用	93
3.1 微型“镶嵌型”免疫阵列——目标抗体和固定化抗原之间结合问题的研究	93
3.2 使用组合方法对万古霉素及其复合物的研究	95
3.3 使用肽和小分子微阵列进行细胞结合和功能性评价研究	99
3.4 使用组合方法对固定化多肽-吡啶结合物的研究	103
3.5 基于糖基化氨基酸并具有热响应能力的超分子聚合物的合成	105
3.6 通过化学酶途径制备聚酰基酮亚胺/非核糖体肽杂化物	108
参考文献	110
第4章 组合方法在有机分子、天然产物合成中的应用	115
4.1 使用多重因子校正方法来监测固相有机合成	115
4.2 通过固相聚合的方法从 3-硝基酪氨酸合成间氮杂氧茛	119
4.3 使用电化学微流动体系(阳离子流)进行有机合成	121
4.4 利用组合合成方法来合成杂环三嗪类化合物	124
4.5 使用 2,4-二硝基苯肼作为固相合成醛类反应的色变检测方法	126
4.6 1,2,5-三取代-4-咪唑酮的制备	129
4.7 三氟乙酰基-L-对位-亮氨酸-N-甲基酰胺水解过程的快速优化	131
参考文献	136
第5章 组合方法在药物开发中的应用	140
5.1 组合合成法+非变性凝胶检测:胆固醇酯转运蛋白 mRNA 结合配体的研究	140
5.2 可同时对化合物进行组成、纯度、浓度的综合分析系统	143
5.3 高通量“单珠单化合物”合成法制备肽编码组合库	147
5.4 一种适用于组合样品库的高效薄层色谱分析	154
5.5 用组合化学方法研究除虫菊酯类化合物的除草活性	158
参考文献	159
第6章 组合方法在各类催化剂中的应用	163
6.1 使用组合方法对燃料电池中有关催化剂材料的筛选	163

6.2 使用自动磁控溅射系统制备阳极燃料电池合金类催化剂	168
6.3 用于聚烯烃类共聚反应的、耐高温、单活性中心催化体系的筛选	170
6.4 用于 CO ₂ 氢化的均相催化剂的高通量制备方法	174
6.5 碳纳米管制备过程中异相催化剂优化过程中的组合方法	176
6.6 小节	179
参考文献	180
第 7 章 组合方法在其他材料中的应用	184
7.1 在陶瓷材料中的应用	184
7.2 在涂料工业中的应用	186
7.3 在有机发光器件中的应用	188
7.3.1 ETL 厚度的影响	189
7.3.2 掺杂效应	191
7.4 在粉末冶金中的应用	193
7.5 在各类传感器中的应用	196
7.6 在纳米管制备中的应用	198
7.7 在阻隔材料中的应用	202
7.8 在生物学方面的应用	203
参考文献	205
第 8 章 与组合方法有关的测试手段的最新进展	211
8.1 激光诱导荧光成像方法	211
8.2 中红外的光谱成像技术	214
8.3 GPC 和 HPLC 二维色谱联用技术	217
8.4 与声波传感器和光学传感器有关的技术	221
8.4.1 声波传感器技术	221
8.4.2 光波传感器技术	226
8.5 墨水打印技术	229
8.5.1 聚合物中应用	230
8.5.2 低聚分子	230
8.5.3 电子材料	231
8.5.4 催化剂方面的研究	232
参考文献	232
中英文词汇对照	237

第 1 章 导 论

1.1 组合方法的定义和特点

组合方法 (combinatorial method) 在有些场合也被称为高通量分析方法 (high-throughput method, HTM)。该类方法是通过设计多个参数或者变量同时变化的样品 (阵列), 并使用特殊设计的实验方法来达到监测、分析、筛选等目的, 为产品的研发提供快速而且有效的信息和参考数据, 从而达到优化生产过程和产品性能的最终目的。涉及到的参数包括样品的组成/浓度、厚度、温度、光或者射线的照射时间/强度、应力等外场强度的变化等。从上面的叙述可以概括出该技术的特点, 即: 高效、低消耗 (包括人工、样品、试剂等)、可靠性强。有数据表明, 采用组合方法得到的结果往往比用传统方法产生错误的机会减少 20%~30%。

组合方法尤其受到化学药品合成、聚合物和材料业等的推崇。一些最近的综述性文章已经描述了高通量技术的进步以及使用不同类型仪器在不同研究领域中获得的结果^[1~3]。其中最早的研究工作可以上溯到 1900 年, 甚至更早。然而, 最近十年的研究工作主要集中在以基础研究或者应用基础研究为主的研究领域。另外还有一些来自工业界的贡献, 这包括在测量领域中获得快速发展的、有关的技术和仪器供应商或者商业公司。

1.2 组合方法的现状和应用

1.2.1 综合现状

由于各种主观和客观原因, 目前研发费用在各种行业中的总支出在不断增加。从图 1-1 中 2002 年的统计数据可以看出, 在半导体和制药行业中研发费用占总销售额的比例已经超过 10%, 而且还有继续上升的趋势。

如何使化学和材料研究发展提升到自动化的水平是一个相对老的话题。这方面的进步很大程度上得益于进入 20 世纪七八十年代以后在信息产业, 尤其在计算机和电子学方面重要的进步。自动化的发展可以使科学家从沉闷而且重复的工作中解放出来, 从而使他们把工作重心更多地集中在对智能方面要求较高的场合, 继而造就出对社会和人类有更高、更有直接推动力的技术及发明创造^[4]。

在发达国家, 目前自动化系统在化学合成和分析中的应用已达到较高的水平, 这方面可以在一些主流期刊发表的工作中得到反映。以下面的为例:

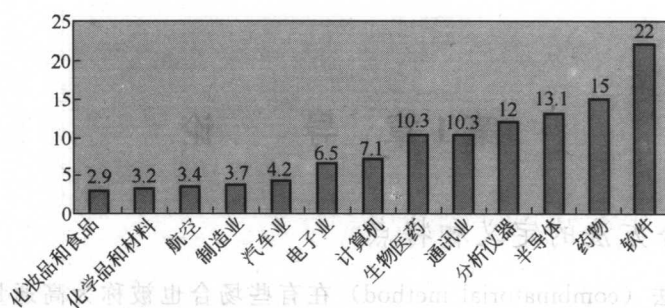


图 1-1 各行业研发费用所占销售值的比例 (2002 年数据, 单位: %)

Journal of Automatic Chemistry (Taylor and Francis, New York) 和 *Chemo-metrics and Intelligent Laboratory Systems* (Elsevier, New York) 是两本自 20 世纪 70 年代后期以来始终专注于组合方法领域的专业期刊。*The Journal of the Association of Laboratory Automation* (Elsevier, New York) 是在 1994 年开始出版的关于实验数据的一本杂志。在 Lindsey 的综述^[5]中详细描述了为综合性化学所设计的自动化系统装置。该装置使用五个不同硬件: 第一是连续的流动反应器; 第二是一个本体反应器; 第三个是一个可从一处到另外一处或者同时多处转移的、独立机器人系统; 第四个是一个双机械手系统, 其中一个机械手主要负责合成, 而另一个主要负责分析; 第五个则包含有许多反应处理组件和多样化的分析工具。并且每项硬件设计都辅以化学合成, 分析和材料处理的例子。

另外的一个例子是使用一种根据客户需要而改进并可从事化学合成和高效液相色谱分析的机器人系统^[6]。早期的化学合成自动化方面的工作是由 Kramer 和 Fuchs 完成的^[7]。他们的研究小组设计了由多重反应器、分析工具和机械手等组成的单元系统, 可以完成有关碘化乙烯的合成分析和其他的含多步反应的有机合成。

另外一个尝试增加可获得信息量的方法是通过增加合成试样的种类。这种方法也就是现在通常所说的组合技术。单一用于化学合成的组合实验方法已经有几十年的历史, 而且已经有了一些综述文章^[8,9]。有关详细内容可从诸如 *Combinatorial Chemistry* (John Wiley and Sons, New York) 和 *Journal of Combinatorial Chemistry* (American Chemical Society, New York) 之类期刊中得到。当然还有其他的一些增加通量的方法, 如 Hanak 等首先引入了“多样品”概念, 试图在材料研究和发展中增加“通量”。现今所定义的高通量实验技术包括平行、高速而且尽可能地小型化实验(装置)^[11], 其能否实现很大程度上依赖于能够和自动化结合的实验设计和技术。

使用多重自动反应器来合成新材料、评价不同的化学过程已经有超过 20 年的历史。Parr 仪器公司 (Parr Instrument Company, Moline, IL) 大约在 20 世纪 80 年

代中初期就已经开始发展而且销售自动化的四/六联装反应器系统^[12]。

在 20 世纪六七十年代, Bench Scale Equipment 公司研究开发了 BENCO 反应器, 它由 5 个平行的小型反应器组成, 用于均相或者异相化学系统的化学动力学的研究。该系统可同时提供诸如温度、反应时间、反应比、过程放热等信息, 并可使用从微克到克 ($\mu\text{g}\sim\text{g}$) 的少量材料。实验的结果可以借助化学滴定、紫外-可见光 (UV-vis)、IR、量热分析、色谱法或其他分析方法等确定^[13]。

Autoclave Engineering 公司 (Erie, PA) 开发而且销售微尺度的小型反应器系统 (bench-top reactor system, BTRS)。该系统由两个平行反应站和其他包括诸如升温/升压、混合、程序抽取样品、电控流程控制器、输送泵和用于控制的计算机软件系统等组成^[14]。Xytel 公司 (Elk Grove Village, IL) 开发了由双反应器系统和以个人计算机操控系统组成的用于催化剂评估的自动微反应器^[15]。

另外一些研究小组围绕“平行化学”而开发了合成所需使用的实验仪器^[16~20]和试剂/产品^[21~31]、分析^[32~34]的自动化装置, 这其中也包括为实验的设计、优化和可视化^[35~38]而开发的电脑程序。

Lindsey 及其同事 (Carnegie Mellon University) 开发了针对液相有机合成的“平行技术”, 而这类方法对小分子有机化合物的合成以及聚合物、树脂和树脂前聚物及许多其他与化学和材料工业相关的领域也都十分有用。他们的研究包括多重平行反应器、在线吸收光谱、可定量化的薄层色谱和相关的用于控制这些和其他联合操作的计算机软件和硬件^[34]。

和在制药工业中的大量需求类似, 高通量实验和组合方法在化学和材料科学中的发展大概在 20 世纪八九十年代早期也达到了一个顶峰。其间有许多文章和专利记录了这段时间的飞速发展^[39~41]。这其中的一个主要原因就是工业界对这一高效技术的欢迎。以制药工业为例, 组合方法几乎用令人难以置信的方式改变着传统开发模式。在表 1-1 中可以看到有关的比较数字。

表 1-1 在新药开发过程中传统方法和组合方法的对比

名 称	组 合 方 法	传 统 方 法
总开发时间	3.5 个月	5 年
需要化学家的数量	4	15
需要测试化合物的数量	约 9000 个	约 3750 个
所需的序列周期	1	100~250 个
每周期需检测的化合物数量	约 9000	约 38
每周期用于筛选的开支	约 10000 美元	约 10000 美元
雇用化学家的总开支	约 167000 美元	约 16750000 美元
每种化合物的开支	19 美元	5000 美元

注: 参考 Thomke, S.; Von Hippel, E.; Franke, R. Modes of experimentation: An innovation process and competitive variable. *Res. Policy* 1998, 27, 315~332.

而这些技术的发展显然成为化学和材料业能够在 20 世纪 90 年代中期能够有较高发展的一个动力；这中间自然也 and 计算机、电子和有关制造技术的发展密切相关^[1,2]。

有关异相催化剂领域中的组合方法的应用可参见 Senkan 等的综述^[42]。最近, Lauterbach 等也展示了在该领域有关组合技术和使用实例。令人印象深刻的是, FT-IR 成像技术被用来进行多重催化反应的平行分析, 其中每次红外扫描的时间分辨小于 2s^[43]。

除此之外, 来自高通量系统的数据分析技术在在线监测和在线分析方面也发挥了重要作用。这些技术已经被应用到催化反应和环境取样中^[44,45]。在最近十年, 许多化学和材料跨国公司已经在这一区域投入了大量的资金和人力资源。而许多专业公司已经成功地开发出适合在化学和材料研究和发展领域中使用的高通量技术。这些公司包括 Symyx Technology, Inc (Santa Clara, CA)、Chemspeed Ltd. (Augst, 瑞士)、High Throughput Experimentation Company (Heidelberg, 德国)、Argonaut Technologies (Foster City, CA)、Avantium Technologies (Amsterdam, 荷兰) 等。同时, 用于材料和化学药品的机器人系统制造公司已开始在这一领域投入使用。如 Zymark Inc. (Hopkinton, MA) 和 Tecan Inc. (Maennedorf, 瑞士) 等都开发制造了相关产品。

一些设备供应厂商已经开始生产和高通量技术相关的计算机软件(系统), 这也包括普通的分析仪器到特殊化硬件之间的连接软件。这些公司包括: Hazard Evaluation Laboratories (Barnet, Hertfordshire, 英国)、Mettler-Toledo (Columbia, OH)、J-KEM Scientific (St. Louis, MO)、Zinsser Analytic (Frankfurt, 德国)、Polymer Laboratories (Amherst, MA)、Waters Corp. (Milford, MA), 而且许多其他厂商, 尤其是那些传统上提供特殊使用场合使用的仪器和设备的公司, 都看清了高通量技术给他们带来的商机, 已经开始瞄准高通量生产区域开发新技术或者在原有技术的基础上做出相应的改进。这些技术包括: Hysitron (Minneapolis, MN) 的纳米压痕仪器; 微分散精密印刷技术; Microfab Technologies, Inc. (Plano, TX) 的显微接触印刷技术产品; Kibron Inc. (Helsinki, 芬兰) 提供的用于多组平行测试的表面张力计等。

另外的一个投资方向是在与高通量技术相关的信息学和软件的领域, 研究的技术包括在数据采集、储存、提取、分析、可视化等诸多方面。一些公司诸如 Accelrys (San Diego, CA)、Mettler-Toledo、ACD Labs (Toronto, 加拿大)、IDBS (Guildford, Surrey, 英国)、MDL (San Leandro, 加州)、Symyx、Intelligensys (Billingham, Teesside, 英国)、Scientific Software Inc. (Pleasanton, 加州), 它们连同一些其他公司已经有能力提供在不同水平上的信息解决方案。

与此同时,国际社会和有关的政府学术机构的参与也对该领域作出了卓有成就的补充。隶属于美联邦商业部的美国国家标准与技术局(NIST, Gaithersburg, MD)已经建立了以NIST牵头的组合方法中心(NCMC)。通过NIST掌管的“先进技术项目”,美国官方从1999年就开始启动了旨在应用于催化剂、聚合物和电子材料的组合方法基金,在过去的5年中已经在NCMC(NIST combinatorial measurement center, NCMC)累计投入了超过4000万美金的研究经费。

目前NCMC也是世界上惟一的由政府投资的COMBI技术实验室,迄今为止已经有至少16家全美最大的化工企业是这个中心的成员。通过近几年时间的不断探索研究,该中心已发展成熟了一整套实验方法和信息处理技术,而所有这些资源性的成果中的绝大部分都可以通过国际互联网、以有偿服务的形式对公众开放。除此以外,该中心特别在基础科学的研究中作出了相当出色的工作。成立四年,已经有超过70篇的文章在较高影响力的期刊(如: *Macromolecules*, *Langmuir*, *J. A. C. S*, *Physics Review*, *Nature Material*)上发表,有些甚至作为当期cover story文章发表。

最近由美国国家科学基金会(NSF)确定成立了科学和材料信息学国际材料学会的合作实验室(CoSMICIMI)。Rensselaer理工大学(Troy, NY)是其中的支撑单位,同时联合的还有马里兰大学等。荷兰的聚合物学会(DSM, Eindhoven, 荷兰)也已经建立一个高通量方法的研究团队。除此之外,英国的南安普敦大学已经建立了组合优化中心。所有这些机构和工作小组都有重要的国际企业会员和对该技术抱有浓厚兴趣的工业界成员加入。研究的内容也往往具有很强的使用目的。另外,通过公共媒体还了解到下列相关信息。

① 应用催化剂研究所(Prenton, UK)投资于用组合方法开发非均相催化剂。该项目也是企业和政府共同参与资助的项目。项目的重点是开发低成本、小型“多通道”催化剂的检测系统。

② 欧共体先进技术研究网络(COST)与几个研究机构(例如柏林工业大学)共同在催化剂领域投资。资助的力度估计在250万美元/年。

③ 德国教育、科学、研究和技术部(BMBF)在成功地资助药物的组合方法研究后,紧接着决定从1999~2004年每年投入约1200万美元用于催化剂领域的基础研究。

④ 荷兰政府和其他三所大学(Twente、Delft和Eindhoven)已经开始直接资助Avantium公司,该公司也是一家专注于组合方法的高科技公司。

⑤ 日本的通产省(METI, Ministry of Economy, Trade and Industry)从1997年通过东京工业大学启动了组合方法的研究。五年共资助了约4000万~6000万美金,并于2000年项目到期后又继续延长。主要的研究课题是用于发光二极管的氧化物新材料和新型电池材料等。

从历史的角度看,工业历来是化学和材料业中大多数革命性发展的主要驱动力,这一特点在高通量技术中似乎也不例外。同样,也可以透过观察在该领域中申请和实施专利权数量的增加,来发现在任何领域中工业的实际发展水平。

申请专利权即表示某公司或者个人在保护他(们)的知识产权方面的高度承诺,当然这中间也牵涉到这一区域中的制造情况。考察美国、英国、日本和德国的有关情况,在最近十年中,有关组合方法申请和待申请的专利有了明显的增加,总量已经超过了 2000 份。从中进一步筛选可以发现,与化学药品、材料的生产和研发,特别是和聚合物有关的企业都对该技术给予了高度的重视。

图 1-2 数字给出了涉及高通量研发的部分公司申请专利权的情况。这些公司在化学药品或材料研究和发展等场合,都不同程度地使用了有关的仪器、方法或实验设备。

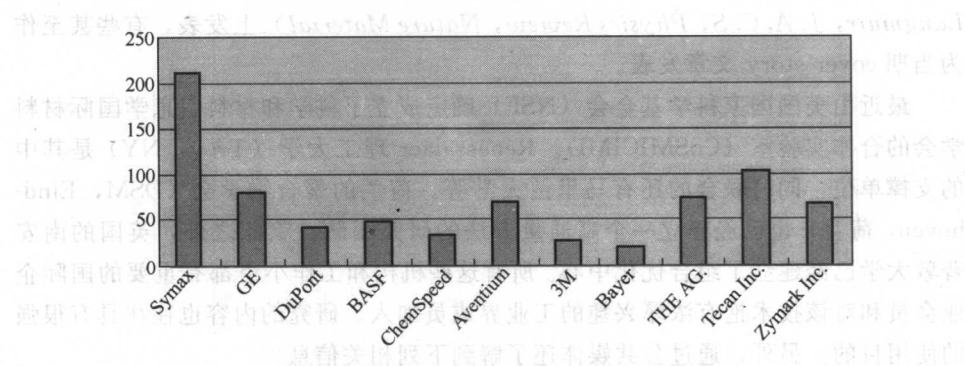


图 1-2 主要涉及组合方法的公司专利的申请情况(数字截止到 2003 年)

从图 1-2 中可以发现在该领域的公司、对高通量技术专注的公司和对该技术有高度兴趣的公司。许多专利权和申请集中于催化剂有关的反应器、测量技术和高通量方法。除此之外,传统的机械设计公司诸如 Zymark 和 Tecan 已经申请了许多与机械手相关的专利。在图 1-2 显示的数字中包括授权的和申请的专利。这可能会造成一些统计重复,从而造成数字的部分夸大。然而,这个数字仍然表示了有关申报公司的研究力度。

关于专利和待申请专利的详细情况看查阅有关互联网的信息。其中包括美国专利和商标局(负责美国专利权和申请)、世界知识产权组织和欧洲专利局等其他有关的网址(有关欧洲的专利权和申请)。

1.2.2 应用现状

1.2.2.1 材料合成

化学药品、聚合体和树脂等对于许多公司是明显感兴趣的内容。Symyx 技术公司已经公布了许多种适于高通量技术的反应器类型和与具体研究对象的结合

实例。这些包括平行的、可调压力的反应器；具有平行、综合反应、反应和机械混合、抽取样品的反应器等。这些反应器都包括多个反应混合室，并配有可在线跟踪单体温度、反应混合体反应混合程度的控制系统。其他的特点还包括：对于每个反应混合室的压力控制和单独混合的在线监控，从而来达到控制反应速率、产量、产品性能和内部感应器等目的。

该公司的一些报告描述了从平行反应器到在线抽取样品、流过反应和混合等具体使用^[46~51]；具有区段温度控制和反应控制感应器的多个平行反应器^[52]；*canulae* 液体^[53]和用来转移微量液体的反应器系统^[54]。同时该公司也公布了有关与平行合成、材料分析有关的实施方案^[55]。

Chemspeed 公司可提供与平行合成和过程开发的特种装置^[56]。他们的产品包括合成和相关表征的综合平台以及建立在上述平台基础之上的固体和液体加样系统。他们提供的产品包括：特殊的、可放大的单元设计，从而可允许平行有机合成反应、稀释、固态提取^[57]和其他特殊的化学合成操作^[58]；反应器可在变化压力或者在高压下进行；可实施摇动混合或“漩涡混合”；还可以选择混合棒的帮助^[59]。他们还提供配有新型固体分配系统、集成的固体和液体操作平台^[60~62]。

Chemspeed 仪器不仅可提供有机合成的设备，而且可为不同的反应，包括乳液聚合等提供装置^[63]。最新可提供的是一台命名为“Accelerator”平台为基础的高压过程开发工作站^[64]。这一平台使用机械混合，而且具有混合多样的、慢速添加能力的反应器。

在这一区域中还有一些重要的结果。Avantium International 有一些关于液体管状反应器和一些关于气相反应^[65~69]的授权专利及一些申请中的专利。Bayer 已经透露了一些专门为固体反应而设计的反应器，如由 24 个小型可控压力和温度的反应器组合而成的小型反应器组^[70,71]。

传统的化工公司如杜邦 (Du Pont) 公司同样不甘人后，已经宣称开发了平行两相合成的组合数据库^[72]。3M 公司已经完成了在流动混合器中使用组合方法进行的合成实验。该流动混合器由搅拌管式反应器、挤出机和静电混合器组成^[73]。GE 的有关工作包括以薄膜形式存在的液体单聚体的聚合^[74,75]。他们的试验设计包括一个或多个反应物，而且在反应过程中可通过程序控制来逐渐增加或者减少反应物的量^[76~78]。HTE 公司也开发了一些样品阵列和有关的自动测试方法^[79]。例如他们最近公布了一种为多组分材料合成和筛选而开发的“样品库”系统^[80]。Argonaut 技术公司也已经公布了为平行合成材料而开发的不同方法^[81,82]。在材料合成领域中有商业产品推出的还包括：Hazard Evaluation Laboratories、Zinsser Analytic、Mettler-Toledo 和 Parr Instrument 等，有关产品更多的信息可以从他们的网站获得。

1.2.2.2 表征和筛选

材料的高通量筛选通常是指选择来自一个高通量实验研究的成功样品。选择的标准是要建立一些预定标准,诸如化学活性或者其他感兴趣的物理性质。另一方面,根据表现出来的特点或者测定的有些参量做深入全面的分析。大多数的HTE方法偏爱使用一种筛选材料类型作为分析标准,而不会单纯地去表征所有的待分析试样。这种高通量研究势必会造成一些数据的损失。但是如果能采用正确的筛选标准,或许这不会造成关键的错误。

GE的研究小组已经描述一些方法包括,在选择的基础上加工三维的样品阵列^[83]、排列的污染物集合^[84]和放置单一珠子在单一反应“井”中(单珠单化合物)^[85,86]。

其他的研究团体也已经开发出包括杂原子的样品阵列,旨在作为催化剂的配体使用(杜邦公司)^[87]、两性离子化合物的筛选阵列(BASF)^[88]、纳米分散剂阵列(Symyx和BASF)^[89]、惰性固体支持物阵列(BASF)^[90]、多种液体分配(Avantium)系统^[91]、液体分散/传输(Argonaut)^[92,93]和液体分散的自动装置(3M)^[94]。

3M的有关试验研究小组已经讨论了多重分辨(率)流体(multiple resolution fluid)的应用,如喷墨打印机上的喷头等^[95]。他们也描述了可用来发展数据组 and 数据库的干燥系统^[96]。HTE AG已经描述了以电化学沉积为基础的分析方法^[97]、溅散方法^[98]和三维信息库的方法^[99]。

Symyx已经公布了有关建立高通量信息库的一些方法。这些包括为生产涂料和由至少两种材料组成的材料的共沉积技术^[100]。同时,他们使用电势遮蔽系统,在跨越基底材料上面产生空间上可瞬间变化的电、磁和化学势,借此来制备试样阵列。这些改变的电势等实验参数可以以组合的方式,将样品成分沉积在基底材料上。借此来制造在化学组成、浓度、立体化学和厚度等有明显变化的一些非均相材料^[101,102]。

一些具体的技术改进如下。

(1) 质谱 Symyx技术公司声称发明了一种针对气相材料开发的高通量质谱分析方法^[103]。

(2) 薄层色谱(thin-layer chromatography, TLC) Chemspeed公司描述了一种用于薄层色谱的装置。整个装置由开有两个盛有溶剂的通道槽和两块用于辅助定位的板子等组成。待分析的样品可直接滴加或者放在薄层色谱的板上。在整个分析过程中不需要移动板,即可实现平行分析^[104]。

(3) 体积排除色谱(SEC)/高效液相色谱(HPLC) Symyx技术公司在这方面做了大量的研究工作。不仅有分析而且有助于制备的GPC/HPLC系统^[105~108]。除此之外,他们还开发了用于高速分析^[109,110]、样品后处