

知识介绍

组合催化的原理、策略与发展

齐随涛 杨伯伦 卓 颖

(西安交通大学环境与化学工程学院化学工程系, 陕西 西安 710049)

摘要:介绍了组合催化的基本原理和催化剂库的高通量筛选方法;讨论了组合催化技术的 2 个关键因素——催化剂库的合成方法和相应的高通量检测技术在催化研究中的重要作用。综述了组合催化技术在无机、有机以及生物催化领域中的应用进展,指出进一步与计算机相结合,研究新的催化剂体系、开发新的催化剂合成技术和新的筛选技术是今后组合催化的发展方向 and 趋势。

关键词:组合化学;组合催化;高通量筛选;催化剂库

中图分类号:O643.3

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2003)12-0058-03

Basic principles, strategy and perspective for combinatorial catalysis

QI Sui-tao, YANG Bo-lun, ZHUO Ying

(Department of Chemical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: The basic concepts, general principles of combinatorial catalysis and the strategy of the high throughput screening methods of catalysts library were introduced. The influences of the synthetic methods of catalysts library and high speed screening techniques, which in the study of catalysis, are the two key points of combinatorial catalysis, were discussed. The latest progress for the utilization of the combinatorial catalytic technology in inorganic, organic and biology fields were reviewed. It was pointed out that the discovery and optimization of catalysts, the development of novel synthetic technology and new screening scheme with the help of computer were trends of the combinatorial catalysis.

Key words: combinatorial chemistry; combinatorial catalysis; high throughput screening; catalysts library

传统的催化剂开发是一个漫长而费时的过程,如德国科学家在 20 世纪初合成氨催化剂的开发过程中,曾就约 2 500 种可能的催化剂进行了约 6 500 次筛选实验后才确定了现行的氧化铁系催化剂。而此后的工业化实现又经历了约 7 年的时间。随着计算机化学、化学合成理论以及自动化控制分析手段等科学技术的发展,组合化学(combinatorial chemistry)应运而起,打破了逐一合成、纯化、筛选的传统研究模式,给传统的化学合成方法带来一次巨大的革命,也给催化剂的开发注入了新的理念。近年来,国内外研究工作者已将组合化学应用于催化领域,在催化剂的发现以及优化方面取得了显著的成效。

1 组合催化的基本思想

组合催化的基本思想源于组合化学,而组合化学则是运用组合方法理论于化学领域,平行、系统、

反复地共价连接不同结构的“构建单元”(Building blocks),得到大量合成化合物的高通量筛选的策略与方法。它是一门将化学合成、计算机辅助分子设计及自动合成、高通量筛选技术结成一体的科学,可以在短时间内将不同结构的模块形成大批相关的化合物库(亦称化学库,chemical library)。然后对库进行快速性能筛选,找出具有最佳目标性能的化合物^[1]。如将 10 种含有不同取代基的化合物 A 混合在一起,然后分成 10 等份,将这 10 组组分相同的混合物分别与 10 种不同取代基的 B 类化合物进行反应,即可一次同步反应共生成 100 种 C 类化合物。再将化合物 C 混合并分成 10 等份(每一份中含有 100 种 C 类化合物),与 10 种不同的 D 类化合物进行反应,就可生成 10 组(每组含有 100 种)E 类化合物,共计 1 000 种不同的化合物。

在以上反应中,先后使用了 30 种不同的反应

物,共生成 $10 \times 10 \times 10$ 种 E 类化合物^[2]。由此可知,通过组合化学技术可在很短的时间内合成出成千上万种不同的化合物,与传统化合物的单独合成及结构性能测定相比,该技术大大简化并缩短发现具有目标性能化合物的过程。

将组合论和组合设计思想运用于催化剂开发,即构成了组合催化技术。1998年,Weinberg等首次报道了组合化学应用于新催化剂的发现、筛选及优化^[3]。随后组合化学在催化剂和新型材料研究开发上逐步获得应用,并取得显著的成效。

2 组合催化的基本策略

组合催化过程由组合库的合成、筛选、分析和表征来实现。首先以实验数据、文献数据等为基础,收集各类有潜在催化性能的催化剂前驱物,采用组合的方式合成与筛选,以找出有进一步研究开发价值的领头的催化剂前驱物;第二步通过考察活性、产物选择性和寿命等因素对催化剂进行优化,得到的信息参数为最终实现工业应用的催化剂的生产提供依据^[4]。可见,一个成功组合催化的2个关键步骤是组合库的系统控制合成和库的高通量筛选。

2.1 催化剂库的合成及优化

2.1.1 混合裂分法^[5]

混合裂分法是影响最大、应用最广的一种建库方法,该方法的基本原理为:将2种催化剂前驱物(A、B)混合并分为2等份,使其构成2个子库,再分别向子库加入A、B进行双分子反应,生成含有2种二联中间体;将其再混合并均分为二,每一部分将含有4种二联中间体,再分别加入A、B进行三分子反应,混合后即可获得8种三联体产物。依此类推,库中分子数与起始所用的单体数 X 及混合步骤数 n 有关,可表示为 X^n 。如利用50种起始单体经2步混合、分裂就可生成 50^2 种三聚体产物。

混合裂分法虽可通过较少的步骤合成数目巨大的化合物库,但由于反应产物的产量难以准确确定,筛选结果可靠性差。因此要得到最终定论,必须做重复合成和筛选实验。

2.1.2 平行合成法

平行合成即同时合成一系列化合物,是一个组合化、自动化的合成过程。与混合裂分法相比,平行合成法更适合于多相催化剂的合成。如可在一个由多个微孔(每个孔相当于1个反应器)构成的多通道反应器内,通过计算机程序控制,由机械手自动地在每个孔中投入一定量的反应物进行反应,快速纯化

后即得含有多个化合物的库^[6]。

平行合成法包括一个底物 S 与多个反应物 $R_1, R_2, R_3, \dots, R_n$ 反应,产生一个含有 n 个产物 $SR_1, SR_2, SR_3, \dots, SR_n$ 的化合物库,然后采用高通量筛选技术进行筛选。若发现了活性化合物,则将该化合物用来设计新的底物模板,再用平行合成方法制备新化学库。

目前,此方法已广泛用于合成特殊用途的催化剂库,尤其是前驱化合物的优化过程。它与快速筛选、计算化学、实验室自动化、分离纯化及分析鉴定的进一步结合将提供更大优势。

2.1.3 官能团转换法^[7]

官能团转换法一般可分为2种:一种是从“化学库”合成“化学库”,它是指在第一代催化剂库的基础上,以现有的官能团或引进新的官能团为起点衍生出第二代催化剂库。若进行更广泛的化学转换,几乎可以生成无限的化学衍生物;另一种是以多官能团的化合物为“构建单元”,与其他物质反应合成催化剂库。官能团转化法灵活方便,适用于数目小的系列单分子库的合成,然而由于构建单元的有限以及产品分离的繁琐使得它的实际应用受到限制。

2.2 催化剂库的筛选

催化剂库筛选方法的选择强烈地依赖于各种分析技术^[8],目前使用较多的高速筛选技术主要有红外测温技术、荧光酸碱检测技术、共振强化多光子离子化(REMPI)检测技术、质谱扫描技术等。

2.2.1 红外测温技术

温度的改变可作为化学变化过程的一个检测参数,据此而发展的红外测温技术是一种有效评价催化剂组合库反应活性的高速筛选技术,能识别活性最佳的催化剂。如果催化反应是放热反应,则在红外图像中活性催化剂显示为“热点”,这项技术已被化学家 Talar 等利用来筛选、评估一个含 3 150 种组分的催化剂库^[9]。红外测温技术在初级筛选中对催化剂反应活性的检测非常有效,但这种技术的最大缺点在于不能用于检测催化剂的选择性。

2.2.2 荧光酸碱检测技术

荧光酸碱检测技术被直接应用于甲醇燃料电池阳极催化剂的筛选研究中,该技术可将阳极反应产生的 H^+ 转换成荧光信号,最强的荧光信号显示为最好的催化活性。利用这种方法,研究者对一个含有 645 种分别由 Pt、Ru、Os、Ir、Rh 等元素组成的二元、三元甚至四元合金催化剂库加以筛选,最终得到最佳组成的催化剂库^[10]。

2.2.3 共振强化多光子离子化检测技术

共振强化多光子离子化检测技术把光学方法的速度和质谱的选择性结合起来,在不需移动样品的情况下,可以高速筛选、评估大的固态催化剂库的活性和选择性。目前已应用于环己胺催化脱氢反应的 72 种组分催化剂库的筛选中,同时得到了活性和选择性的数据。尽管该种技术的选择性特别好,但主要缺点是要求不同的分子具有不同的离子势,才可以选择性地予以区分。

2.2.4 质谱扫描检测技术

质谱扫描检测技术一般能同时得到反应活性和选择性信息,已被广泛应用于组合催化气相反应。Liu Yumin 等^[11]已用这种方法筛选、评估 120 个分别由 Pd-Pt-Rh 组成的三元合金催化剂库在催化转炉中发生反应(如 $\text{CO} + 1/2\text{O}_2 = \text{CO}_2$)的催化活性。在不同的温度及氧化剂下,催化活性筛选的结果与文献所提供的数据完全一致。

此外,计算机在组合库筛选中也发挥了极大优势,如利用神经网络和遗传算法等构建组合库,只合成库中的部分成员,即可快速筛选出最优分子。

3 组合催化的应用现状

组合催化技术在有机、无机及生物酶催化剂的开发方面的应用已有显著成效。Burgess 等进行分子内金属卡宾对烷烃的插入反应过程催化剂的优化研究^[12],他们设计了一种微型平板上装有短硅胶过滤的装置,并建立了 96 个催化系统的化学库,借助高效液相色谱(HPLC)和自动进样装置对最大选择性和化学产率指标进行筛选,最终不仅识别了 2 种基于双 ■ 唑啉配基的优良催化剂系统,而且发现了 1 种新的含 Ag 的催化系统,其总选择性和转化率均优于原催化剂。

Shimizu K D 等将组合催化用于 CO 制备 CO_2 过程的金属催化剂制备中^[13]。他们采用 H_2PtCl_6 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 RhCl_3 为前驱体,将 Pt、Pd 和 Rh 的混合物沉淀到石英载体上,使用全自动扫描质谱仪对活性和选择性进行高通量筛选,最终确定了 Pt、Pd 和 Rh 在催化剂中的最佳配比。

Menger 等^[14]在聚丙烯酰胺上随机接上各种羧酸功能团,并添加金属离子与其形成复合物,制备了模拟磷酸酯酶催化剂。从中筛选出对磷酸单酯水解

的最优催化剂,使水解速率比用人工抗体酶高 5 倍。

4 组合催化的发展

组合催化技术具有极为广阔的发展空间。同传统的研究方法相比较,组合催化技术不仅能够极大地降低催化剂的开发成本、快速地评价催化剂体系、优化催化反应过程的操作因素,而且其自动化程度高,可以对催化剂进行高强度连续评价,人为干扰因素少,试验结果的重现性非常好,完全可以避免因不同的设备及操作条件而导致的错误结论和结果。

目前,组合催化技术还处于起步阶段,今后的发展应侧重在以下几点:①对现存的催化剂体系进行重新评价及利用该技术开发具有应用前景的新催化剂体系;②进一步开发和改进催化剂合成策略,使得在尽可能短的时间以及最少的试验次数下获得最优性能的催化剂;③开发新的组合催化反应装置、分析方法以及新的检测技术。

参考文献

- [1] Terrett N K. Combinatorial Chemistry. 许家喜,麻远译.组合化学[M].北京:北京大学出版社,1999.
- [2] 焦家俊.[J].化学世界,2002,43(4):217-222.
- [3] Weinberg W H, Jandeleit B, Self K, et al. [J]. Current opinion in Solid State & Materials Science, 1998, 3(1):104-110.
- [4] Alfred Hagemeyer, Bernd Jandeleit, Liu Yumin, et al. [J]. Applied Catalysis A: General, 2001, 221(1):23-43.
- [5] Furka A, Sebestyen F, Asgedom M, et al. [J]. Int J Pept Protein Res, 1991, 37(4):487-493.
- [6] Javier P R, Rob J B, Guido M, et al. [J]. Catalysis Today, 2000, 60(2):93-109.
- [7] Hermkens P H H, Hamersma H. [J]. Journal of Combinatorial Chemistry, 1999, 1(4):307-316.
- [8] 任军,冯杰,孙冬梅,等.[J].工业催化,2002,10(6):1-7.
- [9] Taylor S J, Morken J P. [J]. Science, 1998, 280(5361):267-270.
- [10] Reddmgton E, Mallouk T E, Pu C, et al. [J]. Science, 1998, 280(5370):1735-1737.
- [11] Liu Yumin, Cong Peijun, Robert D D, et al. [J]. Catalysis Today, 2000, 61(1):87-92.
- [12] Burgess K, Lim H J, Porte AM, et al. [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 1996, 35(2):220-222.
- [13] Shimizu K D, Cole B M, Krueger CA, et al. [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 1997, 36(16):1703-1707.
- [14] Menger F M, Eliseev A U, Migulin V A. [J]. J Org Chem, 1995, 60(21):6666-6667. ■