

# دانش آزمایشگاهی ایران

سال نهم ■ شماره ۱ ■ بهار ۱۴۰۰ ■ شماره پیاپی ۳۳

ISSN 2538-3450



## روش آزمون غربالگری با توان بالا چیست؟

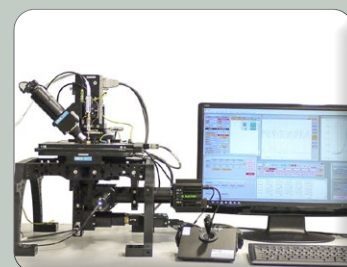
معرفی توانمندی مجموعه‌های عضو شبکه آزمایشگاهی بر بستر فضای مجازی



معرفی روش سنجش جذب ایمنی  
آنزیمی یا روش الیزا



آزمون‌های سنجش کیفیت عسل  
مطابق با استانداردهای ملی ایران



کاربرد میکروسکوپ الکترونی  
روشی در مطالعه خوردگی فلزات



جایگاه و اهمیت نظام تایید صلاحیت  
ایران و ساختار کلی تایید صلاحیت  
آزمایشگاه‌های آزمون و کالیبراسیون  
بر اساس الزامات مرکز ملی تایید  
صلاحیت ایران

نویسندگان

پیام آزادی\*

\*peyamazadi@gmail.com

## روش آزمون غربالگری با توان بالا چیست؟

### بخش دوم: راهبرد و کاربردها در پژوهش‌های شیمی



#### چکیده

روش آزمون غربالگری با توان بالا یا آزمون با توان عملیاتی بالا<sup>۱</sup> انقلابی در صنعت داروسازی، زیستی و شیمیایی، به ویژه در زمینه داروسازی امکان غربالگری سریع و در حجم بالا، کتابخانه‌های ترکیبی برای اهداف پژوهشی درمانی مختلف ایجاد کرده است. در دهه گذشته نیز شاهد گسترش کاربرد آن در حوزه شیمی و کاتالیست<sup>۲</sup> بوده‌ایم [۱].

امروزه بیشتر شرکت‌های بزرگ دارویی، فناوری زیستی و شیمیایی در بخش‌های تحقیق و توسعه خود HTS را در فرآیندهای توسعه به کار گرفته‌اند یا در حال سرمایه‌گذاری برای ایجاد و توسعه آنها برای شتابدهی و اتوماسیون در فرآیندهای پژوهشی خود در بخش‌های تحقیق و توسعه هستند. به پشتوانه توسعه صنعتی، فناوری اطلاعات و الکترونیک و نیاز روز افزون شرکت‌ها به نوآوری و توسعه سریع‌تر، کاربردهای فناوری HTS به سرعت در حال توسعه است [۱].

در بخش اول این مقاله، به معرفی و کاربرد این روش آزمون و پژوهش، چشم‌انداز، زیرساخت و امکانات مورد نیاز و انواع روش‌های متداول اجرای آن پرداخته شد. در بخش دوم مقاله، به معرفی نمونه‌ای از روش اجرا، چالش‌ها و کاربرد این روش در حوزه پژوهش شیمی پرداخته خواهد شد. در این بخش، نمونه‌هایی گویا از آزمون‌ها نه برای تجویز روش استفاده HTS که برای الهام بخشیدن، به دقت انتخاب و ارائه شده‌است که چگونه این روش برای حل مسائل پیچیده در حوزه سنتز مواد و ترکیبات به کار گرفته می‌شود. از این گذشته، هدف از مقاله این است که این روش نه تنها به عنوان ابزاری برای کاربران خیره در آزمایشگاه‌های کاملاً خودکار، بلکه به عنوان رویکردی امکان‌پذیر برای کشف واکنش، توسعه و بهینه‌سازی آنها در سنتز مواد که می‌تواند به طور گسترده توسط همه شیمی‌دانانی که در زمینه پژوهش فعالیت می‌کنند، استفاده شود [۲].

#### واژه‌های کلیدی

شیمی، آزمون با توان بالا، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، کروماتوگرافی مایع با کارایی فوق بالا، خودکار، غربالگری، آزمون شیمیایی، کاتالیزور، حلال‌ها، آرایه.

روش آزمون غربالگری با توان بالا<sup>۴</sup> روشی است که اجازه می‌دهد تعداد زیادی از آزمون‌ها به صورت موازی انجام شود در حالی که در مقایسه با ابزارهای سنتی آزمون، تحقیق و توسعه به تلاش، زمان و هزینه کمتری در هر آزمون نیاز دارد. امروزه این روش در آزمایشگاه‌های زیست فناوری و دارویی توسعه و کاربرد بسیاری یافته است اما در سایر حوزه‌های پژوهشی، به ویژه حوزه پژوهش‌های شیمی کاربرد آن در حال گسترش است [۲].

به‌طور عمومی، برای استفاده از این روش در پژوهش‌های شیمی، چالش‌های مهندسی وجود دارد که از دلایل توسعه کمتر این روش در حوزه‌های پژوهش‌های شیمی بوده است. در حالی که آزمایش‌های زیستی و بیوشیمی به‌طور معمول در محیط‌های آبی در دمای اتاق یا نزدیک آن انجام می‌شوند، آزمایش‌های شیمیایی ممکن است در تنوع بالایی از حلال‌ها در دامنه دمایی بسیار وسیع‌تر انجام شوند و بیشتر شامل مخلوط‌های ناهمگنی است که به سختی قابل غربالگری و ترکیب در چاهک‌های میکروپلیت‌ها هستند. استفاده از حلال‌های آلی فرار نیز چالش‌های جدیدی مانند سازگاری مواد و از دست دادن حلال در اثر تبخیر را به فرآیند اضافه می‌کند [۱ و ۲].

## روش آزمون غربالگری با توان بالا در آزمون‌های شیمیایی

این روش در پژوهش‌های شیمیایی برای بررسی و غربالگری شرایط واکنش، با هدف تعیین سریع کاتالیزور، معرف‌ها و حلال‌های ترجیحی مورد استفاده برای یک تغییر یا واکنش معین استفاده می‌شود. در این زمینه، این ابزارها برای بهینه‌سازی مراحل منفرد در یک سنتز کامل یا به‌عنوان محرکی برای مطالعه و توسعه روش‌های جدید، به یک اندازه کاربردی هستند.

یکی دیگر از کاربردهای اصلی HTE، ترکیب آرایه‌های واکنش دهنده‌ها، در قالب یک مجموعه کوچک از شرایط تعریف شده با هدف تولید مجموعه‌های بزرگی از محصولات متنوع با کاربردهای شناخته شده در شیمی دارویی یا علوم مواد است. این روش همچنین برای نشان دادن و اثبات دامنه گروه‌های اصلی و عاملی واکنش‌های جدید، سازوکار آغازگر واکنش، سنجش فرآیندهای جاذب‌ها یا جذب و شناسایی چند شکلی‌های بلوری<sup>۵</sup> و نمک‌های مولکول‌های آلی استفاده می‌شود.

در دورانی که کمبود منابع مالی و تنوع هزینه کرد منابع شرکت‌ها در حوزه‌های پژوهشی و غیر پژوهشی وجود دارد و از طرفی رقابت و سرعت برای تحقیقات و پژوهش روز به روز بیشتر می‌شود و همچنین افزایش تقاضا برای خدمات آزمایشگاه‌های پژوهشی به وجود آمده است، توسعه روش HTE برای انجام آزمون‌ها و پژوهش‌های زمینه شیمیایی الزامی به نظر می‌رسد [۱].

از دلایل الزام روز افزون توسعه این روش، اول اینکه، روش‌های سنتزهای نوین که به تشکیل پیوندهای شیمیایی از راه‌های غیرمعمول نیاز دارند، برای دستیابی به موفقیت، ناگزیر به انجام تعداد قابل توجهی آزمون و تحلیل هستند. این

ابزارها به دانشمند اجازه می‌دهد که حجم پژوهش‌های خود را به‌طور باور نکردی بزرگ و بیش از آنچه که به‌طور معمول انجام آزمون‌های شیمیایی ممکن بود را انجام دهد [۲].

دوم، محدودیت‌های مواد، اغلب وسعت شرایط ارزیابی و تحلیل در یک مرحله از یک سنتز را محدود می‌کنند. کوچک‌سازی ذاتی HTE به یک پژوهشگر اجازه می‌دهد تا بتواند با استفاده از مقادیر کوچکی از مواد با ارزش و طرح‌ریزی آزمون‌ها و فرآیندهای مختلف در یک پلیت، تعداد متنوع و بیشتری آزمون را اجرا نماید که در روش‌های معمول و سنتی فقط یک یا دو آزمون مجاز بود [۱ و ۲].

در نهایت، تعداد زیادی از واکنش‌های شیمیایی به معرف‌ها و حلال‌های عمومی و غربالگری عوامل به‌منظور شناسایی شرایطی که به اندازه کافی خوب و مناسب باشد که بتوانند مواد را به سمتی مناسب هدایت کند تا به واکنش‌های مورد نظر دست یابند، نیاز دارند. HTE به پژوهشگران اجازه می‌دهد سریع پیش بروند و به‌طور مشخص یک آرایه از شرایط دقیق انتخاب شده را اجرا کنند. در نتیجه، زمان کمتری برای سنتزها و فعالیت‌های معمول و عمومی و زمان بیشتری برای پژوهش و تحقیق و توسعه خواهد شد [۲ و ۵].

در نتیجه HTE به پژوهشگران در حوزه شیمی کمک می‌کند در حجم بزرگ<sup>۶</sup>، با مقادیر کوچک<sup>۷</sup> و با سرعت بالا<sup>۸</sup> پروژه‌های پژوهشی را پیش ببرند.

در اینجا، خلاصه‌ای از فعالیت‌ها و تجارب ۱۵ سال گذشته آزمایشگاه کاتالیزورها در دپارتمان تحقیق و توسعه فرآیند شرکت مرک<sup>۹</sup> در آمریکا در زمینه بهره‌برداری از روش HTE ارائه می‌شود. نمونه‌هایی گویا از آزمون‌ها نه برای تجویز روش استفاده HTE که برای الهام بخشیدن، به دقت انتخاب و ارائه شده‌است که چگونه این روش برای حل مسائل پیچیده در حوزه سنتز مواد و ترکیبات به کار گرفته می‌شود. از این گذشته، هدف از این مقاله، این است که این روش نه تنها

علاوه بر آزمون مستقیم شرایط و برنامه آزمون، جایگشت‌های آن شرایط را نیز مانند مخلوط کردن و تطبیق پیش ساختارهای فلزی، لیگاندها<sup>۱۱</sup>، حلال‌ها، معرف‌ها<sup>۱۱</sup> را نیز می‌توان آزمون و بررسی نمود. در نهایت، حتی می‌توان با توجه به ظرفیت آزمون در این روش، آرایه‌هایی را براساس یک دیدگاه علمی (حدس علمی) از جمله شرایطی که هنوز شرایط آن برای واکنش‌های مطلوب شناخته نشده یا قابل پیش‌بینی نیست، توسط پژوهشگر به آزمون اضافه نمود [۱ و ۲].

با استفاده از ابزار HTE، تمام این آرایه‌های مختلف از آزمون‌های تعریف شده را می‌توان به سرعت در مقیاس خرد انجام داد. بنابراین، مقدار مصرف شده مواد و نمونه‌های آزمون توسط هر آزمایش بسیار کم خواهد بود [۱].

روش‌های آنالیز (تحلیلی)<sup>۱۲</sup> کمی و سریع، مانند کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا<sup>۱۳</sup> و کروماتوگرافی مایع با کارایی فوق بالا<sup>۱۴</sup> به‌طور عمده به همراه تشخیص گر تیف‌سنج جرمی<sup>۱۵</sup>، سپس با کمترین کار برای تولید سریع نتایج به کار گرفته می‌شوند. از آنجا که هزینه آماده‌سازی و تهیه آرایه‌های بزرگ آزمون حداقل است، HTE دقت بیشتری را در اختیار شما قرار می‌دهد تا بتوانید به‌طور دقیق هر ترکیبی از عوامل آزمایشی را بررسی کنید. علاوه بر این، در طراحی دسته‌های منطقی از آزمون‌ها، تکرار ذاتی وجود خواهد داشت و می‌توان الگوهای را در نتایج یافت که بدون وجود چنین انبوهی از داده‌ها هرگز کشف نمی‌شوند [۱ و ۲].

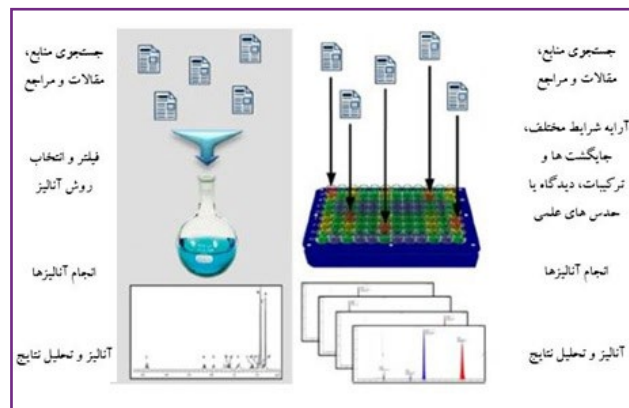
موارد و گزارش‌هایی نیز از استفاده از روش HTE برای غربالگری آرایه‌های تصادفی واکنش دهنده‌ها به‌منظور کشف هسته واکنش‌پذیری جدید یا بهبود یافته نیز در حال حاضر وجود دارد که در این صورت، غربالگری تصادفی می‌تواند افق و توسعه‌ای مهم در پژوهش‌های پیشرفته شیمیایی فراهم کند. در حقیقت، قدرت واقعی HTE در توانایی طرح پرسش‌های بزرگ و دریافت پاسخ‌های بزرگ نهفته است. در واقع این آرایه بزرگ از آزمون‌ها به ما این امکان را می‌دهد که پرسش‌هایی راجع به اینکه چگونه ماهیت اجزا واکنش بر نتایج خواص شیمیایی تاثیر می‌گذارند بررسییم و با هر چرخه آزمایش به درک بهتر و دقیق‌تری از پرسش‌های خود برسیم [۲ و ۶].

از آنجا که روش HTE سرعت اجرای آرایه‌های آزمون‌ها را تسریع می‌کنند، ما این فرصت مناسب را داریم که وقت بیشتری را برای انتخاب مواد سازنده با دقت صرف کنیم. به‌عنوان مثال، حلال واکنش را در نظر بگیرید. شیمی‌دان‌ها بیشتر حلال‌ها را با دسته‌های وسیع مانند: حلال‌های قطبی پروتیک<sup>۱۶</sup>، قطبی اپرونیک<sup>۱۷</sup>، غیرقطبی، الکل‌ها و غیره بیان می‌کنند، بدون اینکه لزوماً تفاوت‌های ظریف بین حلال‌های آن دسته‌ها را در نظر بگیرند. با این حال، پارامترهای عددی مانند ثابت دی‌الکتریک و گشتاور دوقطبی ویژگی‌های حلال را توصیف می‌کنند و می‌توانند در انتخاب حلال‌ها برای به حداکثر رساندن وسعت فضای شیمیایی یا واکنش‌پذیری مورد بررسی در یک آرایه کمک کنند. برای نمونه به شکل (۲) توجه

به‌عنوان ابزاری برای کاربران خبره در آزمایشگاه‌های کاملاً خودکار، بلکه به‌عنوان رویکردی امکان‌پذیر برای کشف واکنش، توسعه و بهینه‌سازی آن‌ها در سنتز مواد که می‌تواند به‌طور گسترده توسط همه شیمی‌دانانی که در زمینه پژوهش فعالیت می‌کنند، استفاده شود [۱ و ۲].

## تجرباتی از طراحی منطقی آرایه‌های بزرگ

روش‌های آزمون شیمی سنتی به‌طور معمول با بررسی منابع و شرایط محتمل (داده‌ها و مقالات) مرتبط با هدف آزمون و کاهش روش‌ها و تخمین روش‌های آزمون که احتمال بالاتری دارند که هدف مورد نظر آزمون و پژوهش را تأمین کنند در مرحله اول و سپس با تحلیل و بررسی اینکه به‌طور عملی در آزمایشگاه هم قابل انجام باشند و در نهایت انتخاب تعداد محدودی از این روش‌ها برای آزمون و اجرای پژوهش شروع می‌شوند (شکل (۱)). این آزمون‌ها برای بررسی واکنش‌ها، انتخاب، آماده‌سازی و انجام می‌شوند و در ادامه محصولات و نتایج جداگانه، شناسایی یا تایید می‌شوند. وقتی فرضیه‌های اولیه درست باشند این روش به خوبی عمل می‌کند [۲].

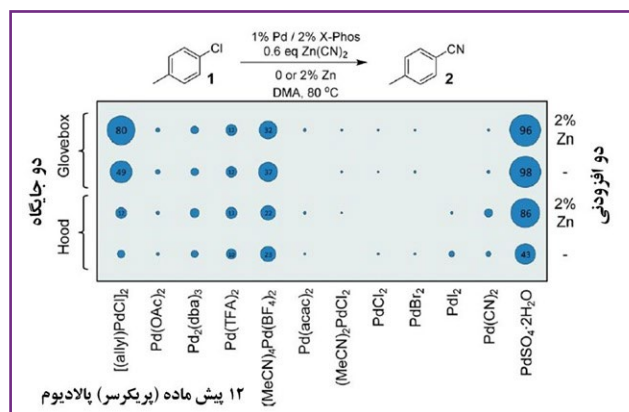


شکل (۱): فرآیندهای روش‌های سنتی آزمون در سمت چپ در مقابل روش HTS در سمت راست تصویر [۲].

با این حال، در خصوص حل مسائل یا پژوهش‌های پیچیده باید پژوهشگر بارها و بارها این چرخه طراحی و انجام آزمون را اجرا و تکرار نماید و سعی کند شرایط را نیز یکسان نگه دارد تا شاید شرایط مناسب را پیدا کرده یا به نتیجه مورد انتظار برسد که علاوه بر اینکه این فرآیند سخت و طولانی است، احتمال خطا یا انحراف در آن زیاد بوده و همچنین بسیار زمان‌بر خواهد بود، لذا تقریباً عملی یا به اندازه مناسب، مفید و عملی نیست [۱ و ۲].

در آزمایش سنتی، وقتی مجموعه خاصی از شرایط را برای مطالعه سیستم شیمیایی خود از بین منابع انتخاب می‌کنیم، در حقیقت فرض می‌کنیم که مجموعه شرایط انتخابی ما به خوبی با اهداف ما از آزمون انطباق داشته و کارا است. در مقابل، هنگام انجام پژوهش با استفاده از روش HTE، می‌توان آرایه‌ای از آزمون‌ها را که بخش عمده‌ای (یا همه) از شرایط و اهداف آزمون را تأمین می‌نماید، تشکیل داد. همچنین

فرآیند، با توجه به تجارب به دست آمده استفاده از روش HTE و مزایای به کارگیری آن، تجربیات بسیار با ارزشی را از گنجاندن شرایط مختلف در آزمون‌ها را برای درک بهتر برخی از محدودیت‌های خود در شیمی به دست آورده و یافته است. به‌عنوان مثال، هنگام بررسی شرایط بهبود یافته برای سیانودار کردن یا سیاناسیون<sup>۲۳</sup> کاتالیز شده توسط پالادیوم<sup>۲۴</sup> برای آریل کلریدها<sup>۲۵</sup>، این پژوهشگاه با استفاده از روش HTE مطابق شکل (۳) که نتایج آزمون‌های پیش ماده<sup>۲۶</sup> (پریکسر) پالادیوم برای سیاناسیون آریل کلریدها با استفاده از آنالیز کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا را نشان می‌دهد، یک کاتالیز جدید کشف کرده است ((allyl)-PdCl<sub>2</sub>/X-Phos) که وقتی داخل جعبه دستکش (گلوباکس<sup>۲۷</sup>) مورد استفاده قرار می‌گیرد بازدهی بسیار بالایی دارد، اما با استفاده از روش‌های استاندارد شلنک<sup>۲۸</sup> عملکرد ضعیفی دارد [۳].

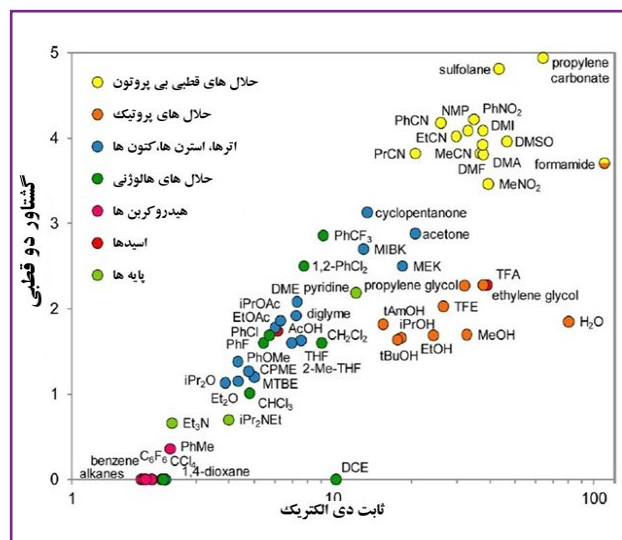


شکل (۳): تصویر صفحه پیش ماده (پریکسر) پالادیوم برای سیاناسیون آریل کلریدها. اندازه دایره‌ها بازده مشخص شده با استفاده از تجزیه و تحلیل HPLC را نشان می‌دهد [۲].

واکنش‌های جفت شدن کاتالیز شده با پالادیوم<sup>۲۹</sup> یا واکنش‌های جفت شدگی هک<sup>۳۰</sup> و<sup>۳۱</sup> که در شیمی آلی به واکنشی گفته می‌شود که در آن دو قطعه با کمک کاتالیزور فلزی به هم متصل می‌شوند از فلز پالادیوم<sup>۳۲</sup> به‌طور معمول به‌عنوان کاتالیزور همگن در بسیاری از واکنش‌های جفت شدن مانند واکنش‌های هک بین آلکن‌ها و آریل هالیدها یا واکنش سوزوکی بین آریل هالیدها و بورونیک اسید بهره می‌گیرند [۲ و ۴].

یک آرایه از واکنش‌های تکراری با پیش ماده‌های پالادیوم مختلف در جعبه دستکش (گلوباکس) تهیه و تولید می‌شوند و همچنین در آن محیط واکنش‌ها انجام می‌شود، و یا در حمام روغن، خارج از جعبه دستکش (گلوباکس) مهر و موم و گرم شده‌اند. به‌صورت عمومی، پیش ماده‌های (پریکسر) پالادیوم که به‌طور سنتی برای جفت شدن متقابل<sup>۳۳</sup> استفاده می‌شوند، همانند هالیدهای پالادیوم (II)<sup>۳۴</sup> بازده کمی دارند. با این حال در آزمون فوق مطابق نتایج، PdSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O، برخلاف آنچه که تصور می‌شد، حلالیت بسیار کم آن در مواد آلی مانع از واکنش‌پذیری

نمایند که نمودار گشتاور دو قطبی در مقابل ثابت دی الکتریک برای حلال‌های رایج است (۱ و ۲).



شکل (۲): نمودار گشتاور دو قطبی در مقابل ثابت دی الکتریک برای حلال‌های رایج [۲].

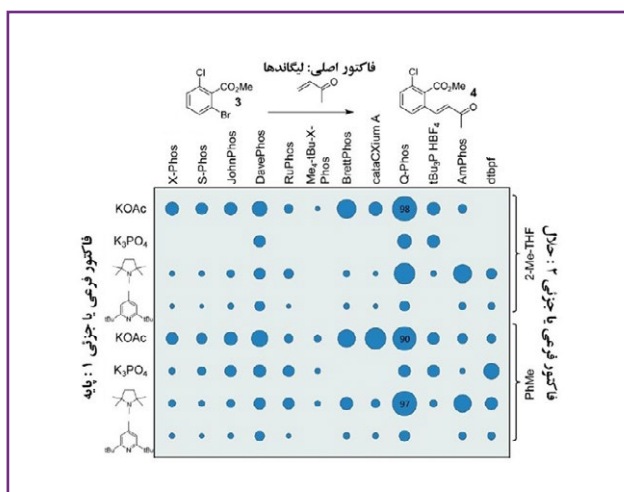
ثابت دی الکتریک بیان کننده این است که یک حلال به چه اندازه توانایی جداسازی بارها را از یکدیگر دارد و به حلالیت معرف‌های یونی یا پایداری واسطه‌های یونی<sup>۱۸</sup> مربوط است. در حالی که گشتاور دو قطبی، جداسازی بار داخلی در مولکول‌های حلال را توصیف می‌کند و می‌تواند با هسته دوستی<sup>۱۹</sup> یا خاصیت پیوند دهندگی<sup>۲۰</sup> حلال‌ها مرتبط باشد. این خواص به‌طور قابل توجهی برای واکنش‌های واسطه‌ای فلزی مورد توجه و کاربرد هستند [۲ و ۴].

به‌عنوان مثال، هنگام استفاده از کاتالیزورهای کاتیونی رودیم<sup>۲۱</sup> برای انجام هیدروژناسیون همگن، حلال‌هایی با ثابت دی الکتریک بالا می‌توانند گونه‌های کاتالیزور یونی مختلف را حل یا تثبیت کنند، اما حلال‌هایی با گشتاور دو قطبی بالا احتمال دارد با هسته فلزات الکتروفیل<sup>۲۲</sup> (الکترون دوست)، پیوند برقرار کرده و واکنش را مهار کنند. به همین دلیل، الکل‌ها بیشتر در این واکنش‌ها عملکرد خوبی دارند، زیرا ثابت دی الکتریک بالایی دارند اما گشتاور دو قطبی آن‌ها متوسط است [۲ و ۴].

اگر شخصی بخواهد حلال‌هایی را برای آرایه‌ای از این نوع واکنش‌ها انتخاب کند، ممکن است مفیدتر باشد که آرایه‌هایی را با تعداد بیشتری با این ویژگی‌های مورد نظر و تعداد کمتری از آرایه‌ها را با خواص گشتاور دو قطبی بالا یا ثابت‌های دی الکتریک کم برای آزمون انتخاب و آماده‌سازی کند [۲].

آرایه‌های بزرگ آزمون‌های HTE با توجه به تعداد و حجم آنها این فرصت را برای پژوهشگر ایجاد می‌کنند که شامل تعدادی از گزینه‌های آزمون در آرایه‌ها برای کنترل‌های منفی و فرضیه‌های صفر آزمون نیز باشند. دپارتمان تحقیق و توسعه

است مسئول بازده ضعیف در شرایط استاندارد هک باشد. از آنجا که ماهیت لیگاند به‌طور طبیعی بیشترین تأثیر را روی خروجی‌های جفت شدن متقابل کاتالیز شده توسط پالادیوم دارد، آزمایشگاه دوازده لیگاند را به‌عنوان بزرگترین بعد آرایه آزمون انتخاب کرد. همچنین آزمایشگاه چهار پایه بعدی آرایه را به‌عنوان ابعاد بزرگ‌تر بعدی به‌عنوان مانع یا تضعیف کننده پایه‌های اصلی برای کاهش دادن حساسیت بالقوه پایه‌ها اختصاص داد و در نهایت، کوچکترین بعد آرایه آزمون شامل دو حلال بود [۲].

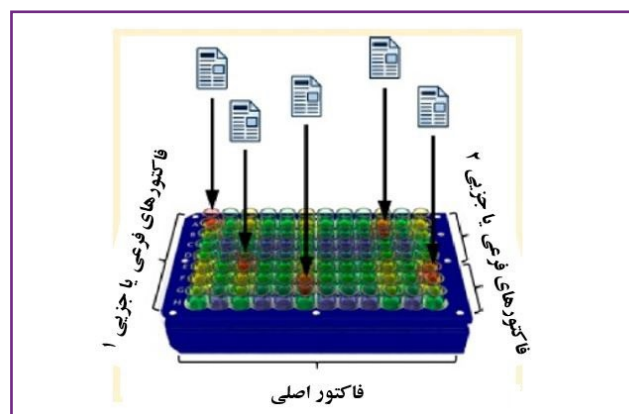


شکل (۵): جفت‌شدگی هک کاتالیز شده توسط پالادیوم برای متیل وینیل کتون. اندازه دایره‌ها بازده مشخص شده توسط تجزیه و تحلیل HPLC را نشان می‌دهد [۲].

در نهایت، آزمایشگاه در این پژوهش به این نتیجه رسید که برای Q-Phos لیگاند مطلوب برای این واکنش است و در واقع برای بازده بالا به پایه ضعیفی از KOAc نیاز است. اگر بهینه‌سازی و توسعه بیشتر یا مداوم برای این پژوهش شیمی مورد نیاز باشد، عوامل یا عامل جزئی در این آزمون می‌توانند به عوامل اصلی در آرایه آزمون‌های بعدی تبدیل شوند [۲].

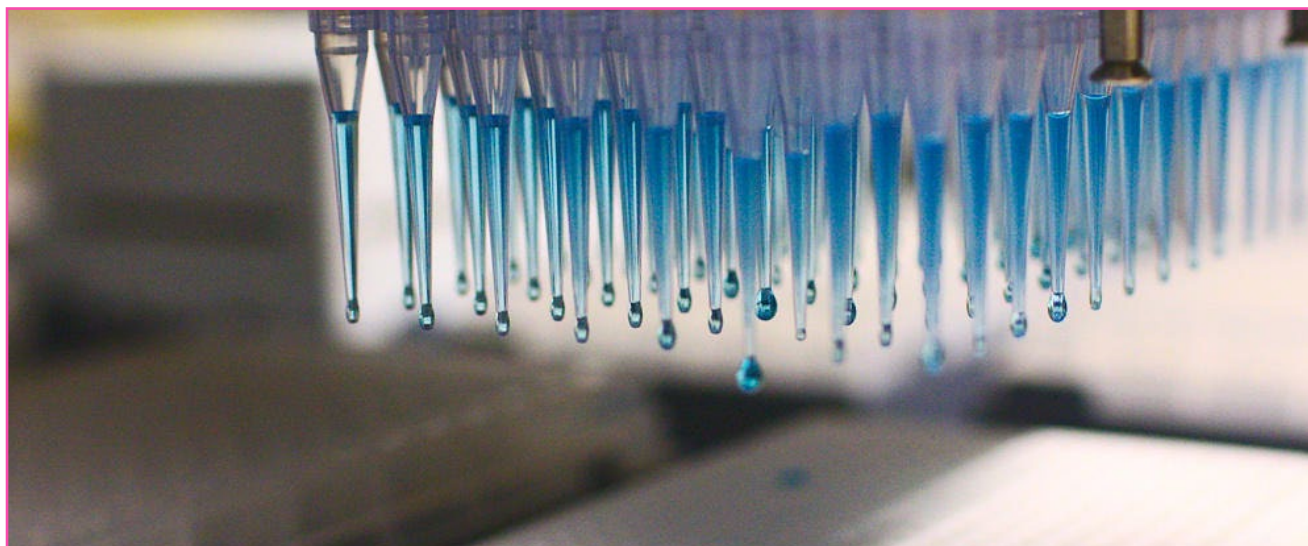
مفید آن باشد، واکنش بالایی را به وجود آورد. پژوهشگران این آزمایشگاه فرض کردند که این نتیجه غافلگیرکننده ممکن است به دلیل کمک سولفات در فرآیندهای انتقال فلز<sup>۳۵</sup> (ترنس‌متالیشن) برای واکنش‌پذیری بالا، با وجود مقدار محدود کاتالیست در محلول باشد. لذا این کشف غیرمنتظره پژوهش‌ها را به سمت دیگری سوق داد و پژوهش را به سوی توسعه محلول Pd(OAc)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> که در این شرایط، در مقادیر بکارگیری حجم کم کاتالیست به‌طور پیوسته واکنش‌های قوی از خود نشان می‌دهد، پیش برده است [۲].

در یک مطالعه اولیه، مهم‌ترین عوامل دارای مزیت (عوامل اصلی)، بزرگترین بخش‌ها از آرایه‌های آزمون را به خود اختصاص می‌دهند، در حالی که عوامل جزئی، به تدریج، شکاف‌ها و بخش‌های کوچک‌تر را معین و تکمیل می‌کنند.



شکل (۴): چیدمان پیشنهادی در آرایه انجام آزمون یا آماده‌سازی نمونه [۲].

به‌عنوان مثال، جفت‌شدگی هک برای متیل وینیل کتون<sup>۳۶</sup> با آریل بروماید<sup>۳۷</sup> (ماده شماره (۳) در شکل (۴)) را در نظر بگیرید که نتایج آزمون‌های آن مطابق شکل (۵) نمایش داده شده است. فرض بر این بود که حساسیت پایه محصول (۴) نمایش داده شده در شکل (۵) ممکن



به طور عمومی در استفاده از روش آزمون با توان عملیاتی بالا HTE در پروژه‌های شیمی، چالش‌های مهندسی وجود دارد که از دلایل توسعه کمتر این روش در حوزه‌های پژوهش‌های شیمی بوده است. HTE به پژوهشگران در حوزه شیمی این توانمندی را می‌دهد که در حجم بزرگ، با مقادیر کوچک و با سرعت بالا پروژه‌های پژوهشی را پیش ببرند. در نهایت، غربالگری تصادفی می‌تواند افق و توسعه‌ای مهم در پژوهش‌های پیشرفته شیمیایی فراهم کند. در حقیقت، قدرت واقعی HTE در توانایی طرح پرسش‌های بزرگ و دریافت پاسخ‌های بزرگ نهفته است. این آرایه بزرگ از آزمون‌ها به ما این امکان را می‌دهد که پرسش‌هایی را جمع به اینکه چگونه ماهیت اجزا واکنش بر نتایج خواص شیمیایی تاثیر می‌گذارند بررسییم و با هر چرخه آزمایش به درک بهتر و دقیق‌تری از پرسش‌های خود برسیم [۲].

## پی‌نوشت

۱. کارشناس فیزیک هسته‌ای، مدیر توسعه شرکت کارآفرینی و فناوری ایران (کفا)
2. High-throughput experimentation (HTE)
3. Catalyst
4. High-throughput screening (HTS)
5. Crystalline Polymorphs
6. go big
7. go small
8. go fast
9. Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA
10. ligands
11. reagents
12. analytical
13. high-performance liquid chromatography (HPLC)
14. ultraperformance liquid chromatography (UPLC)
15. mass spectral detector (MS)
16. polar Protic solvent
17. polar aprotic solvent
18. ionic intermediates
19. nucleophilic
20. coordinating the solvent
21. cationic rhodium catalysts
22. electrophilic metal center
23. cyanation
24. Pd-catalyzed
25. aryl chlorides
26. precursor
27. glovebox
28. Schlenk
29. Pd-catalyzed Cross-coupling
30. Heck coupling
۳۱. ریچارد هک، Akira Suzuki جایزه نوبل شیمی ۲۰۱۰ را به دلیل توسعه واکنش‌های جفت شدن کاتالیز شده با پالادیوم دریافت کردند.
32. Palladium
33. Cross-coupling
34. Palladium(II) halides
35. transmetalation
36. Methyl vinyl ketone (C4H6O)
37. aryl bromide

## مراجع

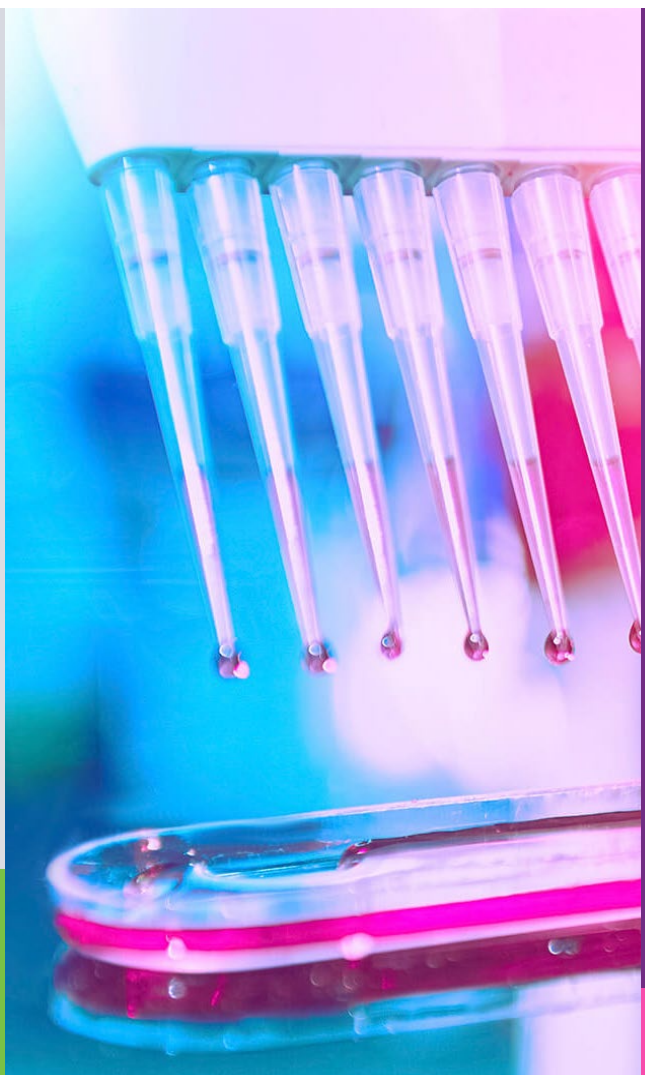
- [1] The Evolution of High-Throughput Experimentation in Pharmaceutical Development and Perspectives on the Future - Steven M. Mennen, Carolina Alhambra, C. Liana Allen, Mario Barberis, Simon Berritt, Thomas A. Brandt, Andrew D. Campbell, Jesús Castañón, Alan H. Cherney, Melodie Christensen, David B. Damon, J. Eugenio de Diego, Susana García-Cerrada, Pablo García-Losada, Rubén Haro, Jacob Janey, David C. Leitch, Ling Li, Fangfang Liu, Paul C. Lobben, David W. C. MacMillan, Javier Magano, Emma McInturff, Sebastien Monfette, Ronald J. Post, Danielle Schultz, Barbara J. Sitter, Jason M. Stevens, Iulia I. Strambeanu,§ Jack Twilton, Ke Wang,& and Matthew A. Zajac
- [2] Practical High-Throughput Experimentation for Chemists - Michael Shevlin - Department of Process Research & Development, Merck & Co., Inc.
- [3] Shevlin, M. Sulfate Additives Generate Robust and Highly Active Palladium Catalysts for the Cyanation of Aryl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4833–4836.
- [4] wikipedia.org
- [5] Collins, K. D.; Gensch, T.; Glorius, F. Contemporary Screening Approaches to Reaction Discovery and Development. *Nat. Chem.* 2014, 6, 859–871.
- [6] Bellomo, A.; Celebi-Olcum, N.; Bu, X.; Rivera, N.; Ruck, R. T.; Welch, C. J.; Houk, K. N.; Dreher, S. D. Rapid Catalyst Identification for the Synthesis of the Pyrimidinone Core of HIV Integrase Inhibitors. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 6912.



## Author

Payam Azadi<sup>1\*</sup>

\*peyamazadi@gmail.com

Bachelor of Applied  
Physics - Nuclear Physics / KEFA  
Company

## What is the High-Throughput Screening (HTS) test method?

### Part Two: Strategies and applications in chemical research

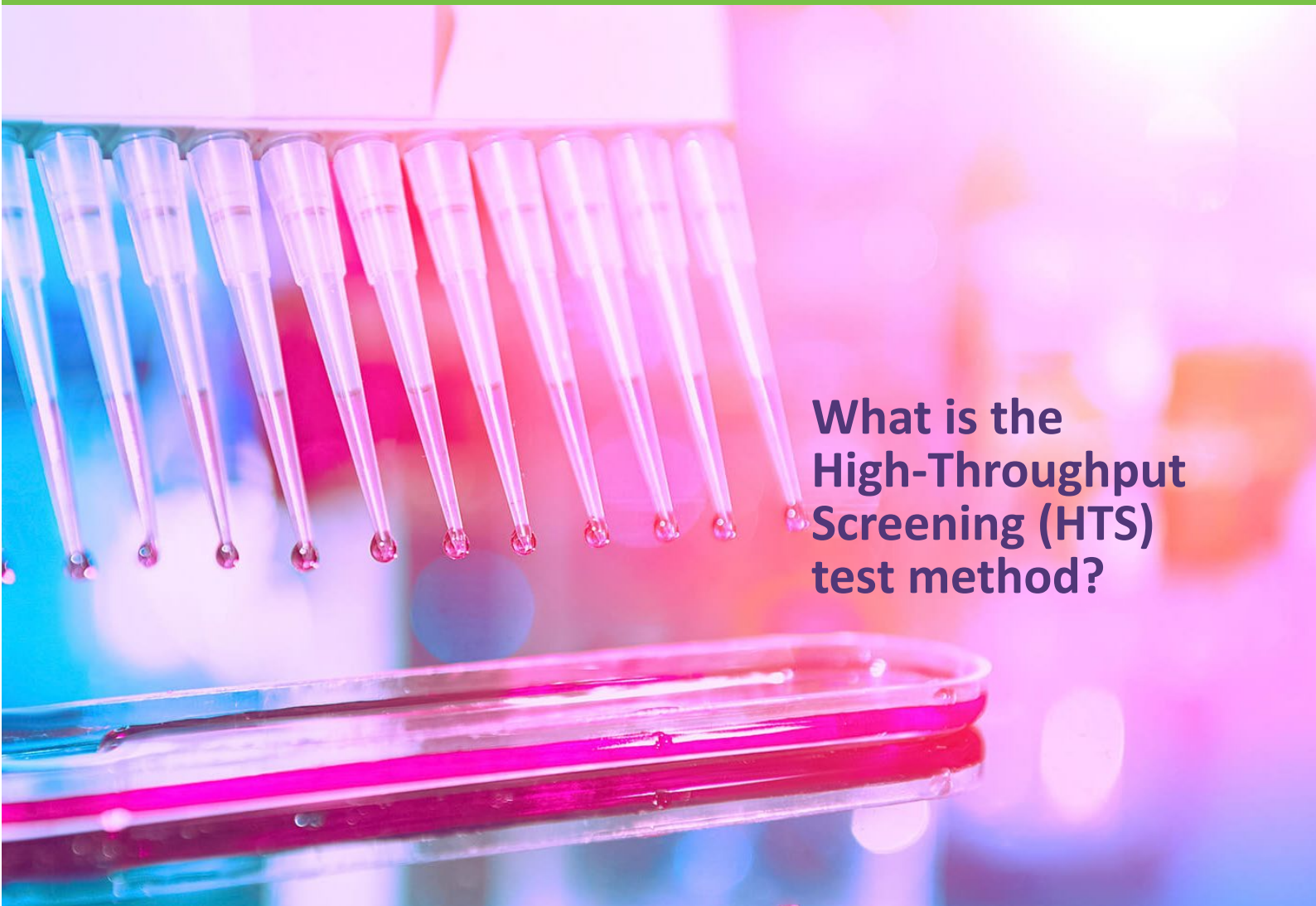
#### Abstract

High-throughput experimentation (HTE) or High-throughput screening (HTS) is revolutionary method in the pharmaceutical, biological and chemical industries, especially in the field of pharmacy, has enabled the rapid screening of large-volume hybrid libraries for various therapeutic research purposes. The past decade has also witnessed the extension of HTS principles toward field of chemistry and catalysts. Today, most major pharmaceutical, biological and chemical companies have created dedicated HTE Systems.

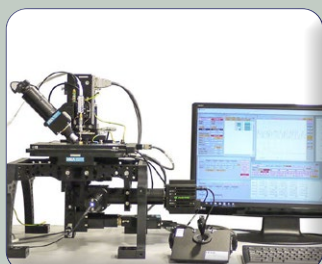
In the second part of the article, an example of the implementation method, challenges and application of this technique in the field of chemical research will be introduced. Illustrative examples have been carefully chosen to inspire, rather than prescribe, how HTE can be used to solve complex problems in synthesis. Furthermore, the intent is to present HTE not just as a tool for expert users in highly automated laboratories, but as an enabling approach to reaction discovery, development, and optimization that can be broadly employed by all chemists conducting research.

#### Keywords

HTS, HTE, High-Throughput Experimentation, Chemistry, Catalysts, HPLC, UPLC, Array, Solvents, Ligands



## What is the High-Throughput Screening (HTS) test method?



The Application of scanning electrochemical microscope in the study of corrosion of metals



Status and importance of Iran Accreditation System and general structure of certification of conformity for testing and calibration laboratories based on National Accreditation Center of Iran requirements



Honey quality tests in accordance with Iranian national standards



Introduction of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method