

研究文章摘要

化学

由化学编程语言驱动模块化机器人系统中的有机合成

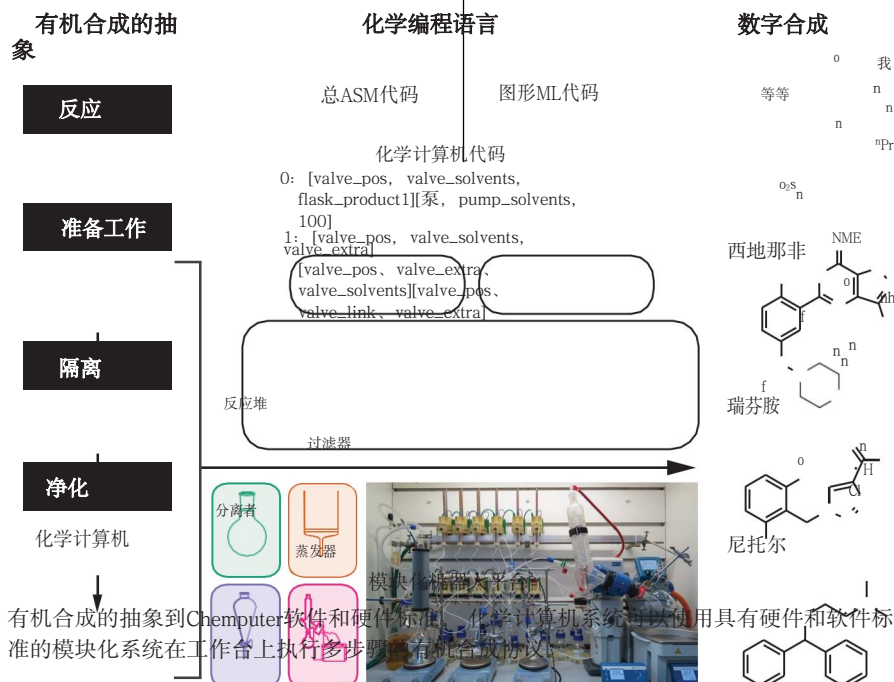
塞巴斯蒂安·斯坦纳, 雅各布·沃尔夫, 斯特凡·格拉策尔, 安娜·安德烈乌, Jaroslav M. Granda, Graham Keenan, Trevor Hinkley, Gerardo Aragon-Camarasa, Philip J. Kitson, Davide Angelone, Leroy Cronin*

在多肽和寡核苷酸化学等领域, 化学合成的自动化一直局限于大规模定制的工业过程, 实验室规模和发现规模的合成仍然主要是一个手工过程。这些区域通常是由合成复杂分子的能力通过连续迭代相似的反应集来定义的, 允许通过一个相对较小的标准化反应调色板的自动化来合成产品。流动化学、低聚糖合成和迭代交叉偶联等领域的最新进展正在扩大用自动化方法合成的化合物的数量。然而, 没有普遍和可互操作的标准允许更普遍地自动化化学合成。

理: 我们开发了一种标准的方法, 反映了长凳化学家是如何工作的, 以及大部分开放文献是如何工作的

初级反应堆。我们组装了一系列相对较小的设备来完成各种各样的不同合成, 我们对化学合成的抽象包括合成协议的四个关键阶段: 反应、工作、分离和纯化。此外, 考虑到报告化学程序的方式不完整, 我们假设, 报告化学合成程序的标准化格式, 再加上将合成与自动化机器人平台的物理操作联系起来的抽象和形式主义, 将产生一种通用的化学编程语言方法。我们将这种体系结构和抽象称为Chempoter。

结果: 为了实现目标分子的自动化合成, 我们开发了一个程序-Chempiler, 用于为我们实验室规模的合成机器人的模块化硬件生产特定的、低级的指令。Chempiler获取信息



关于自动化平台的物理连接和组成, 以图的形式使用开源图ML格式, 并将其与独立于硬件的脚本语言[化学程序集(CHASM)语言]结合起来, 为自动化平台的机器操作提供说明。Chempiler软件允许在不编辑任何唯一硬件的情况下运行协议的Ch ASM代码

在我们的网站上
<http://dx.doi.org/10.1126/science.aav2211>
 上的完整文章

有COR的平台-
 同步模块-
 论文。正式化
 使用化学描述性语言
 (XDL)编写的合成方案
 消除了歧义

综合程序的解释。将方案转换为特定协议的CHASM文件。开发了一个自动化机器人平台, 由一个流体骨架连接到一系列模块, 能够执行完成合成序列所需的操作。主链允许有效地将所需的化学品转移到平台的任何模块中, 以及在多步骤过程中冲洗和清洗整个系统, 其中模块被多次重复使用。为该系统开发的模块包括反应瓶、可加热或冷却的夹套过滤装置、自动液液分离模块和溶剂蒸发模块。有了这四个模块, 就有可能在没有人类相互作用的情况下自动合成药物化合物盐酸苯海拉明、鲁非酰胺和西地那非, 其产率可与传统手工合成的产率相媲美。

结论: 化学计算机允许在耦合时提取化学合成。有一个高水平的化学编程局域网-量规, 由我们的Chempiler编译成一种低级代码, 可以在模块化标准机器人平台上运行, 用于有机合成。的软件和模块化硬件

标准允许合成协议作为数字代码捕获。此代码可以在物理平台之间灵活发布、版本化和传输, 无需修改。我们通过三种药物化合物的自动合成来验证了这一概念。这代表了更普遍地实现台架化学自动化的一个步骤, 并建立了一个旨在提高重现性、安全性和协作性的标准。

作者从属关系列表可在网上的完整文章中获得。
 *答复提交人, Lee.cronin@glasgow.ac.uk电子邮件: 请将
 本文命名为S. 斯泰纳等人, 科学363, eaav2211
 (2019)。DOI: 10.1126/science.aav2211

模块化有机合成 由化学编程语言驱动的机器人系统

塞巴斯蒂安·斯泰纳^{1*}, Jakob Wolf¹斯特凡·格拉泽¹安娜·安德鲁¹,
Jaroslaw M. 奶奶¹格雷厄姆·基南¹, 特雷弗·辛克利¹, Gerardo Aragon-
Camarasa^{1,2}, Philip J. 凯特森¹达维德·安吉隆¹Leroy Cronin^{1†}

复杂有机化合物的合成在很大程度上是一个人工过程, 通常记录不完整。为了解决这些缺点, 我们开发了一个抽象, 将通常报告的方法指令映射到易于自动化的离散步骤中。这些单元操作是在模块化机器人平台中实现的

通过使用一种化学编程语言来形式化和控制分子的组装。我们通过指导自动化系统来验证这个概念

合成三种药物化合物, 盐酸苯海拉明、鲁非酰胺和西地那非, 无需任何人为干预。产品和中间体的产量和纯度与手工实现的产量和纯度相当或更好。合成被捕获为数字代码, 可以在没有修改的平台之间灵活地发布、版本和传输, 从而大大提高了对复杂分子的重视性和可靠的访问。

化学合成的自动化目前正在扩大, 这
是由数字实验室软件的可用性驱动的。¹²
该领域目前包括不同的领域, 如新反应
() 的设计、反应软件() 中的化学、反应监测和
优化()、反应优化和放大的流动化学(), 甚
至合成实验室() 的完全自动化。³⁴⁵⁶已建
立的技术, 如肽 () 和寡核苷酸的自动合
成、流动化学() 和高通量实验⁷⁸⁹
⁶¹⁰ () 是现代化学的主要支柱, 而新兴技术,
如自动化低聚糖合成() 和迭代交叉耦
合
¹⁰ 有潜力进一步改造化学科学。然而, 这
些例子中的每一个都依赖于一个不同的协
议, 因为目前还没有一个用于计算机控制
化学反应() 的数字自动化标准。¹¹ 因此,
没有一种通用的编程语言可用于化学操
作, 这种语言可以指导在合成化学家可以
使用的负担得起的、灵活的、模块化的平
台上合成有机化合物, 而且原则上可以涵
盖所有合成有机化学。这种情况与数字可
编程计算机之前的时代相当, 当时现有的
计算设备被固定在一个专门的问题上。

一种通用的化学合成自动化方法将是有益的, 因为制造化合物是化学中最劳动密集型的分支之一, 需要手动执行一系列单元操作, 如试剂混合、液-液萃取或过滤。尽管操作具有模块化的性质, 但标准化和自动化仍然受到严重限制。此外, 合成协议的沟通方式含糊不清, 导致了越来越多的重复性危机()。综述用散文报道, 省略了许多细节, 确切地解释了操作是如何进行的, 并对研究者重复这个过程的技能水平做出了许多假设。¹² 我们假设, 报告化学合成过程的更标准化的格式, 再加上将合成与物理操作联系起来的抽象和形式主义, 可以产生一种通用的化学编程语言方法; 我们将这种体系结构和抽象称为 Chemputer。

在开发 Chemputer 平台时, 我们希望在 200 年或更长时间的化学文献和今天活跃在世界上的成千上万的长凳化学家的经验的基础上, 以一种自然导致标准化的方式体现在一个编纂的标准配方, 或化学代码, 用于分子合成。要做到这一点, 重要的是, 这种方法必须反映出长凳化学家的工作方式。作为我们实现 Chemputer 的关键反应模块, 我们选择了圆底烧瓶进行批量合成

定义良好的输入和输出, 因为大多数已经发布的复杂分子合成协议都依赖于这种类型的设备。接下来, 我们从抽象中确定了合成协议的四个关键阶段: 反应、工作、分离和纯化。这些阶段可以细分为几个单元操作, 这些操作反过来又在特定的自动化中实现

平台。

开发化学代码

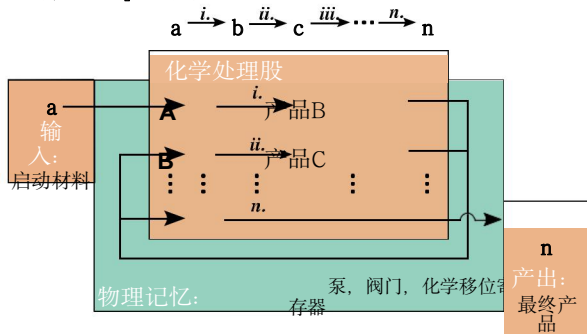
通过开发实验室规模合成的控制软件和硬件模块, 可以在随后的反应步骤中自动清洗和重用, 我们能够定义一个过程, 将单个单元操作组合成完整的、多步骤的合成, 以自主生产所需的产品(图. 1a)。用于化学计算机操作, 如图所示。1B, 必须以编程方式定义和控制输入、反应堆和输出的状态。因此, 我们创建了一个 Chempiler, 它是一个程序, 用于为构成 Chemputer 体系结构的模块生成特定的低级指令。Chempiler 可以运行用于从抽象层控制模块平台的命令, 这样一个典型的书面方案就可以变成一个特定的代码来轻松地运行模块。然后, 每个模块都设计了设备或设备的驱动程序和一个标准化的应用程序编程接口(API), 将指令集暴露给

切普勒(图. 2)。与 Chemputer 体系结构耦合的程序的使用允许用户直接运行已发布的合成, 而无需重新配置, 只要系统中存在必要的模块和驱动程序。因此, Chemputer 体系结构的实际实现根据化学反应的标准协议将数字代码转换为化学合成操作, 包括图中列出的四个过程。1c。为了防止需要手动重新配置, 物理模块及其连接和表示以有向图的形式存储在内存中, 这允许实时了解和控制它们的状态。

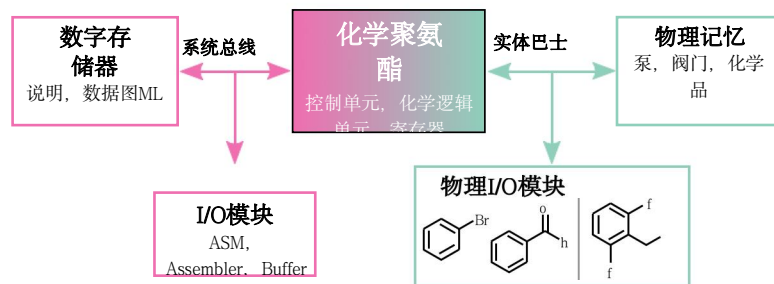
通过使用开源格式 GraphML, 在图中描述连接所连接模块的物理路由, 该格式允许 Chempiler 在源瓶和目标烧瓶之间找到路径, 以及基于它们连接的容器的地址设备, 如热板搅拌器。¹³ 图 ML 是一种基于开放标准的、可扩展的标记语言(XML)的图形交换格式() [在这里描述的合成中使用的示例图可以在补充材料(SM)中的数据 S1(图 ML 文件)中找到]。合成过程是通过使用一种名为“化学组装”(Chemical Assembly, CHASM)的脚本语言来编码的, 它为所有当前实现的机器操作提供指令, 并支持函数和变量的定义。为了开发 CHASM 代码, 我们建立了一个标准的过程, 从一个书面的合成方案开始, 该方案是通过使用化学描述性语言(XDL)形式化的。

¹格拉斯哥大学化学学院, 格拉斯哥 G128QQ, 英国。²格拉斯哥大学计算机科学学院, 格拉斯哥 G128QQ, 英国。
*地址: 加拿大不列颠哥伦比亚省温哥华不列颠哥伦比亚大学化学系 V6T1Z1。
†相关作者。电子邮件: Lee.cronin@glasgow.ac.uk

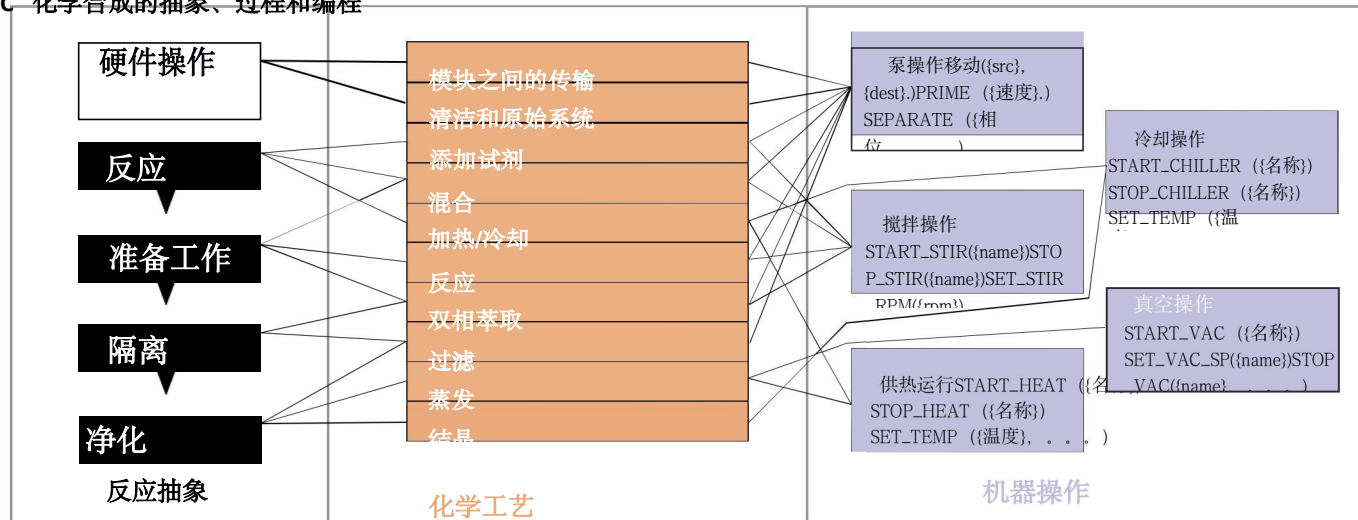
一种N-Step化学合成



B 化学计算机体系结构



C 化学合成的抽象、过程和编程



无花果。1. 化学计算机的操作原理。(A)逐步化学合成的示意图, 将试剂正规化为输入, 产品正规化为输出。概述Chemputer计算体系结构的图表。算术逻辑单元; I/O, 输入/输出; ASM, 汇编语言。(C)化学合成的抽象, 允许开发一个本体, 该本体可以通过使用机器进行通用编程。与数字计算机类似, Chemputer有一个内存和一个总线系统, 但这些都是数字和物理的。通过考虑存储总线中的化学试剂和产品, 可以将复杂分子合成过程打破为可以使用物理硬件运行的步骤或循环。

XDL的优点是通过显式和系统地列出所有所需的信息而不做任何假设或推论来消除对合成过程的模糊解释(这里描述的合成中使用的示例ChASM文件可以在数据S2中找到)。

为了控制化学, Chempiler被设计成接受CHASM命令, 如“开始搅拌反应器”, 在GraphML定义中找到问题的模块, 并使用适当的低级指令来安排执行。因此, 模块化的Chemputer组件构成了一种通用和可互操作的化学合成体系结构。此外, 给定的CHASM文件可以在许多不同的平台实例上运行, 硬件不同的制造和模型以不同的方式连接。如果存在所需的单元操作模块, 并提供所有所需的试剂和溶剂, 则硬件无关的CHASM代码可以自由地与系统特定的GraphML文件配对, 以合成相同的

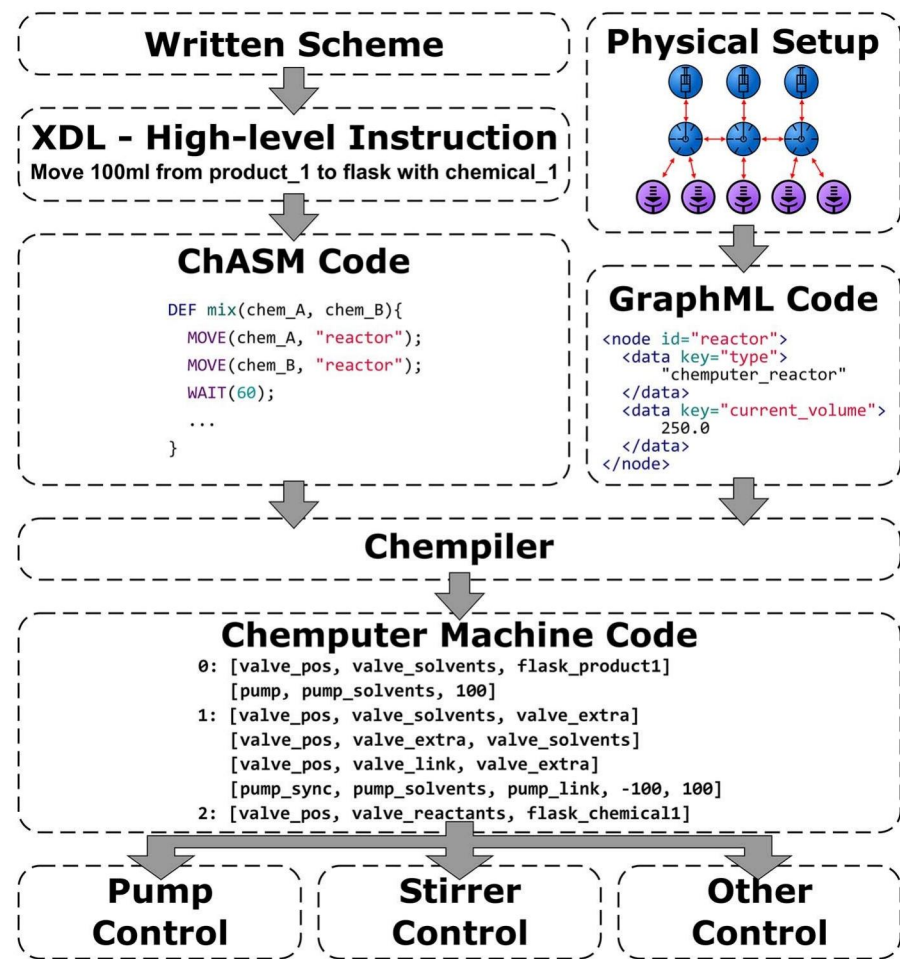
产品在另一个不同的平台上, 没有重新优化。

在过程和编程语言的开发过程中, 我们发现在手动复制过程时, 可视化一个人将遵循的工作流是有帮助的。编写XDL并将其转换为Ch ASM, 即使对于没有编程经验的用户也会变得直观。许多操作具有足够的重复性, 可以定义为可以多次重用的函数。例如, 我们定义了几个功能, 如“蒸发到干燥”或“添加试剂和加热到 $x^{\circ}\text{C}$ ”, 我们期望这个库可以随着未来的使用而大大扩展。一旦CHASM文件完成, 将按照SM中详细说明的一组规则起草平台的图表。为了验证CHASM和图, 我们在Chempiler中实现了两种仿真模式。首先, 所有操作都是在实际系统上执行的, 但这些命令不会被发布到物理设备, 而是被记录到文本文件中。接下来, 系统进行模拟

没有试剂的过程作为干燥运行。模拟标记任何潜在的问题, 如XDL表示和CHASM中的语法错误、图表示中的不一致、不可能的操作或容器的过度填充。一旦模拟运行没有错误, 用户可以按照图形加载试剂和溶剂并开始合成。Chempiler还有一个断点命令选项, 可以根据需要进行额外的安全和兼容性检查。

模块化合成平台

为了产生一个物理平台, 可以实现我们的体系结构并实现下面概述的合成, 我们必须远离对反应的思考, 而是采用一种以过程为中心的思维方式。¹⁴虽然药物发现中最常用的20个反应类()跨越广泛的化学物质, 从酰胺键形成到Buchwald-Hartwig偶联, 但在实验上, 它们中的大多数只涉及几种试剂的混合



无花果。2. 图显示综合平台中的信息流。为了将实验步骤转换为一组泵动或热板搅拌器命令，用户以类似于书面协议的文本格式提供合成指令。综合平台的图形表示，其中包含有关流体连通性的所有必要信息，用GraphML表示。从已发表的过程或实验室书籍条目中的书面方案被翻译成一系列CHASM命令。Ch ASM和Graph ML文件都传递给Chempiler。然后，Chempiler命令Dispatcher使用这两个信息通过各自的设备驱动程序来控制物理Labware，有效地执行合成。

正确的顺序，经常在加热或冷却下。这些过程通常是随后的工作和净化技术，如蒸馏，再结晶，或色谱。因此，我们得出结论，一个能够在加热或冷却、液液分离、过滤和溶剂蒸发下进行混合的单元操作的合成平台原则上可以执行所有有机合成的很大一部分，并体现了我们对化学合成的抽象(图1. 1c)。由于这些单元操作并不总是以相同的顺序发生，特别是在涉及多步合成的情况下，需要在模块之间移动材料的灵活手段。为此，我们围绕一个由一系列注射器泵和六路选择组成的流体骨干构建了物理体系结构

阀门(图. 3)。这种设计的吸引力在于它是可扩展的：用户总是可以在骨干的末端添加更多的泵阀单元(骨干单元。材料可以按任意顺序在模块之间移动，包括同一模块在顺序的不同点上的多次使用。在SM中描述了将液体从主干上的端口转移到另一个主干的过程(图. S8)。源单元上的泵吸出适量，然后源单元和相邻单元上的阀门切换到桥上，源泵和相邻泵同时移动，将液体内容物从源注射器转移到下一个注射器。这个过程是重复的，液体沿着主干移动，直到它到达目的地单元，而目的地单元又将其分配到目的地端口。

六通阀上的剩余端口可容纳溶剂和试剂，额外的骨干单元可完全用于供应化学品。¹⁵这与迄今为止最先进的流动化学装置形成了鲜明的对比()因为每一种新的合成都必须对其进行物理重新配置。在流程中，单元操作模块的数量和顺序必须与所需的单元操作的数量和顺序相匹配，而在我们的系统中，独立处理模块并按要求重用模块的能力消除了物理重新配置的需要。这是通过使用GraphML来实现的，它给出了连接性的完整描述，允许泵和阀门被动态地重新配置资源，并方便溶剂和溶液从试剂瓶移动到给定合成步骤所需的各种组件。为了确保模块化，我们设计了自己的泵和阀门，由插入每个项目的单个以太网电缆控制和供电，由放置在油烟罩旁边的网络交换机供电(见图. S11)。在这项工作中，我们开发了混合、过滤、液液分离、蒸发和色谱分离的单元操作模块，这些模块都是我们抽象化学反应的实际实现的关键。各个模块的详细描述见图. S34至S44及所附补充案文。然而，Chempiler的物理架构和架构(见上文)都是专门设计的，以允许将来添加其他模块，从而实现偶数的自动化更多的反应。

反应器(图. S34)包括一个商业上可用的两颈梨形烧瓶，配有空气冷凝器。我们决定使用普通的实验室玻璃器皿，而不是夹套的反应堆容器，以简单和降低屏障，以复制设置。在更常见的圆底烧瓶上选择了梨形烧瓶，以适应更广泛的反应体积。加热和搅拌是通过使用计算机控制的搅拌器热板和一个定制的铝加热块为梨形烧瓶。直径0.32厘米

聚四氟乙烯(PTFE)管由地面玻璃接头-GL18螺纹适配器与GL18螺丝帽和插入，使其末端到达瓶底。惰性气体系统保持轻微的氩超压(见SM)。对于西地那非的合成，需要对反应器进行冷却，我们使用了温度范围为30~160 ° -的再循环冷水机组，对反应器进行了精确的温度控制。

液液分离是最常见的分离技术之一，也是以稳健的方式自动化的最具挑战性的任务。¹⁶虽然在连续流动中有使用膜技术()的解决方案，但我们发现商业上可用的疏水兄弟会通常被设计为单一用途，因此缺乏长期可靠性。我们试图使用

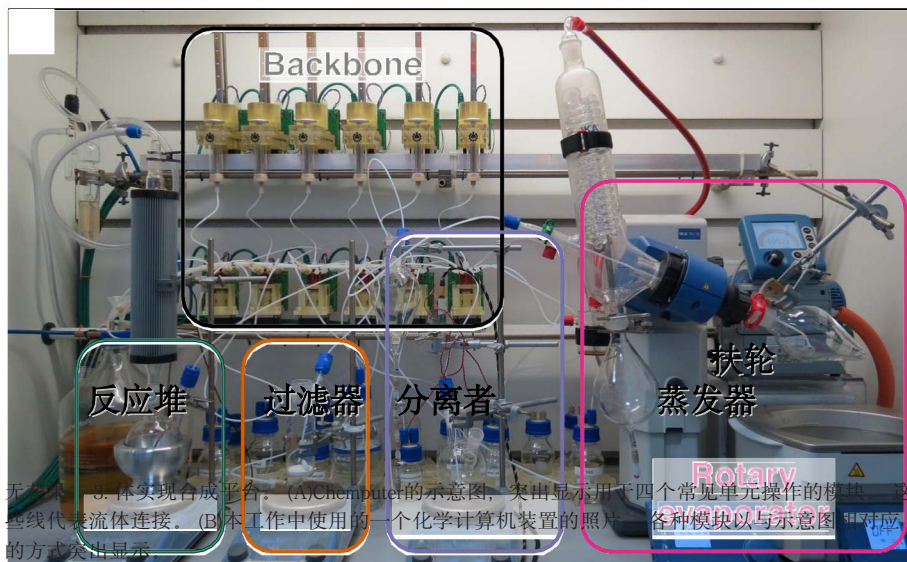
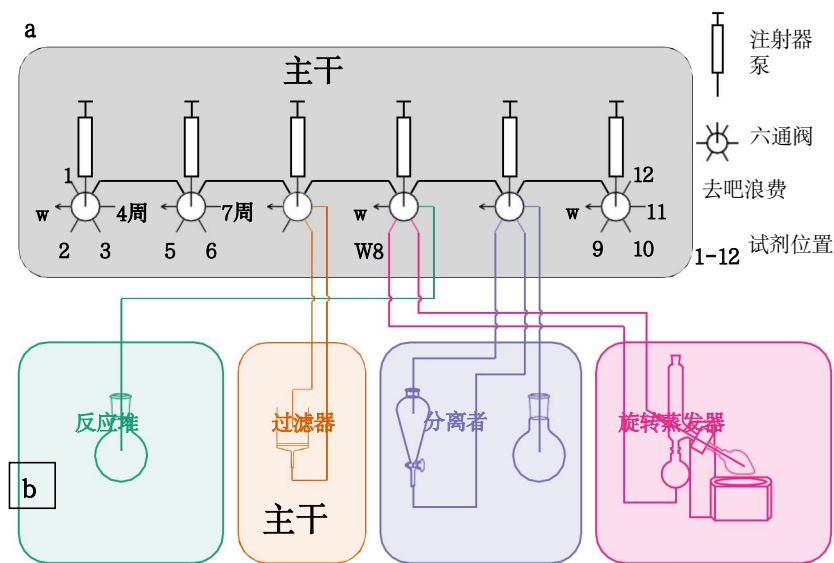


图3. 实现合成平台。(A) Chemputer的示意图，突出显示用于四个常见单元操作的模块。这些线代表流体连接。(B) 本工作中使用的一个化学计算机装置的照片。各种模块以与示意图对应的方式突出显示。

一种改良的分离漏斗和计算机视觉，直接复制人类化学家进行液液萃取的方式。¹⁷¹⁸然而，我们发现，使用彩色浮子⁽¹⁾或直接识别相位边界的解决方案⁽¹⁾在测试环境中工作得很好，但在其他方面是不可靠的。在实际合成中，相位分离差、强彩色或混浊溶液或不寻常的提取溶剂等缺陷往往导致图像识别算法的完全失败。因此，我们放弃了基于传感器的计算机视觉方法。最初，我们研究了光学和电容传感器，因为它们不需要与介质直接接触。不幸的是，这些传感器在某些情况下也表现不佳，因此最终，我们从插入到流动路径中的两根不锈钢油管中构建了一个电导率传感器(见SM)。这个

传感器在所有测试用例中可靠地检测到相位边界，并使我们能够以稳健的方式执行分离。传感器连接到一个定制的分流漏斗，顶部有一个B45地面玻璃接头和两个B14侧臂(图. 第36条)。它没有旋塞，它有一个玻璃 $\frac{1}{8}$ -28联合国基金会(统一细)男性螺纹连接器(其中 $\frac{1}{8}$ 表示主要直径0.25英寸，或6.35毫米，28表示螺距28螺纹每英寸)安装在底部。一个ArduinoDue被用来通过一个简单的分压器电路读取传感器。顶部入口管由地面玻璃接头悬挂-GL18螺纹适配器与GL18螺丝帽和插入。为了通过彻底混合来促进有效的萃取，在分离器上方安装了一个计算机控制的头顶搅拌器。

为了进行液液萃取，混合物被泵入分离器

顶部入口，或在洗涤的情况下，洗涤溶剂是通过顶部或底部端口添加的，这取决于它是构成两相混合物的顶部还是底部。然后用头顶搅拌器大力搅拌这两层，然后在非常缓慢(50rpm)的搅拌下沉淀一段时间。接下来，通常将较低阶段的大部分转移到目标容器中，以加快过程。每一次分离都是根据经验确定体积移动的。实际分离始于从底部端口取出传感器和油管的死体积。取出的体积被分配到下相靶容器中。然后取一个传感器读数，并与参考值进行比较。如果读数低于参比，则假定低相为有机；否则，假定低相

是水的。然后将1毫升转移到下相靶。另一个传感器读数被采取，并与预定义的阈值进行比较。这个阈值取决于低相是水相还是有机相。无论如何，如果传感器读数超出阈值，则得出结论，已检测到相位变化。如果没有，另一毫升被撤回，循环继续，直到检测到相位变化。然后将传感器和油管的死体积转移到下相靶容器中。如果将上相目标指定为分离器，则完成该过程。否则，上相也被撤回并转移到目标容器。

对于溶剂蒸发，通过将一根聚四氟乙烯油管通过蒸汽管道输送到蒸发瓶中泵入，对计算机控制的旋转蒸发器进行了改造产品进出瓶(图. 第37条)。的

接收瓶安装了一个玻璃 $\frac{1}{8}$ -28联合国基金会男性螺纹连接器和一个聚四氟乙烯管，允许它在现场排空。一份报告⁽¹⁾这是在减压蒸馏后，在排气时，油性产品被强迫回到管道中，到达蒸发瓶。用聚四氟乙烯将磁力搅拌器棒贴在管子上解决了这个问题

收缩包装(图. 第38条)。然后，一个强大的磁铁被定位在这样的方式，它将吸引管，并将它从产品中提升出来，允许系统排气。当烧瓶被放入加热浴中时，管子就会被释放并掉落，从而使产品被撤回。溶剂蒸发是从将要蒸发的溶液泵入旋转蒸发器的蒸馏瓶开始的。一个装满分子筛的墨盒可以通过两个六路选择阀切换到流动路径，允许溶液在蒸发前干燥。然后将烧瓶放入加热浴中，打开旋转。启动真空泵，将压力降低到900毫巴，使溶液脱气，避免以后起泡过多。加热浴和维持冷凝器的再循环冷水机组被打开，目标温度是

设置，并暂停脚本的执行，直到达到目标温度。然后将真空设定点改为目标蒸馏压力，根据溶剂调整真空泵转速，避免磕碰。然后，脚本的执行暂停了用户定义的时间，以允许主蒸馏完成。蒸馏完成后，将烧瓶提起，使入口管被磁铁吸引(图。的S38)，将其从剩余溶液中提出来。真空泵随后停止，真空被排出。用户定义的馏分量从馏分瓶中除去并丢弃。参数(压力、时间和体积)总是根据经验选择的，要么是通过实验验证和误差，要么是从以前的系统经验中选择的。

在这一点上, 我们发现在最大真空下直接干燥产品往往会导致几毫升残留溶剂蒸馏, 从而降低干燥效率。因此, 将烧瓶放回浴中, 将真空泵设置为最大功率2min, 取出任何残留溶剂。然后重复提高烧瓶、排气真空和排空蒸馏烧瓶的顺序。接下来, 烧瓶再次下降, 真空泵被设置为

最大功率启动，冷凝器冷却关闭。然后，该产品被干燥了一个用户定义的时间。

干燥完成后,再提起烧瓶,真空排气,旋转加热浴和加热浴切换 离开。过滤装置由一个定制的,

夹克, 烧结玻璃布氏漏斗(内部制造; 见SM) 安装了一个B29地面玻璃接头在顶部, 两个B14侧臂, 和一个玻璃

1/4-28联合国基金会男性螺纹连接器在底部。
顶部进气管被地面悬吊

玻璃接头-GL18螺纹适配器与GL18螺钉帽和插入，而底部出口管连接到螺纹连接器与直联件。搅拌是由计算机控制的头顶搅拌器完成的。

为了有效地干燥沉淀物，过滤器的底部出口连接到六通阀的中央入口。然后，该阀门的一个出口连接到主干，另一个出口连接到实验室真空系统通过沃尔夫瓶。这是允许的

用户在主干（用于液体添加或提取）和真空（用于干燥）之间切换过滤底部）。通过将合适的洗涤溶剂泵入模块，可以自动清洗整个平台。打扫卫生
循环将使系统恢复到初始状态，为下一个反应阶段做好准备。因此，为另一种合成制备系统是
只是交换试剂瓶的问题。

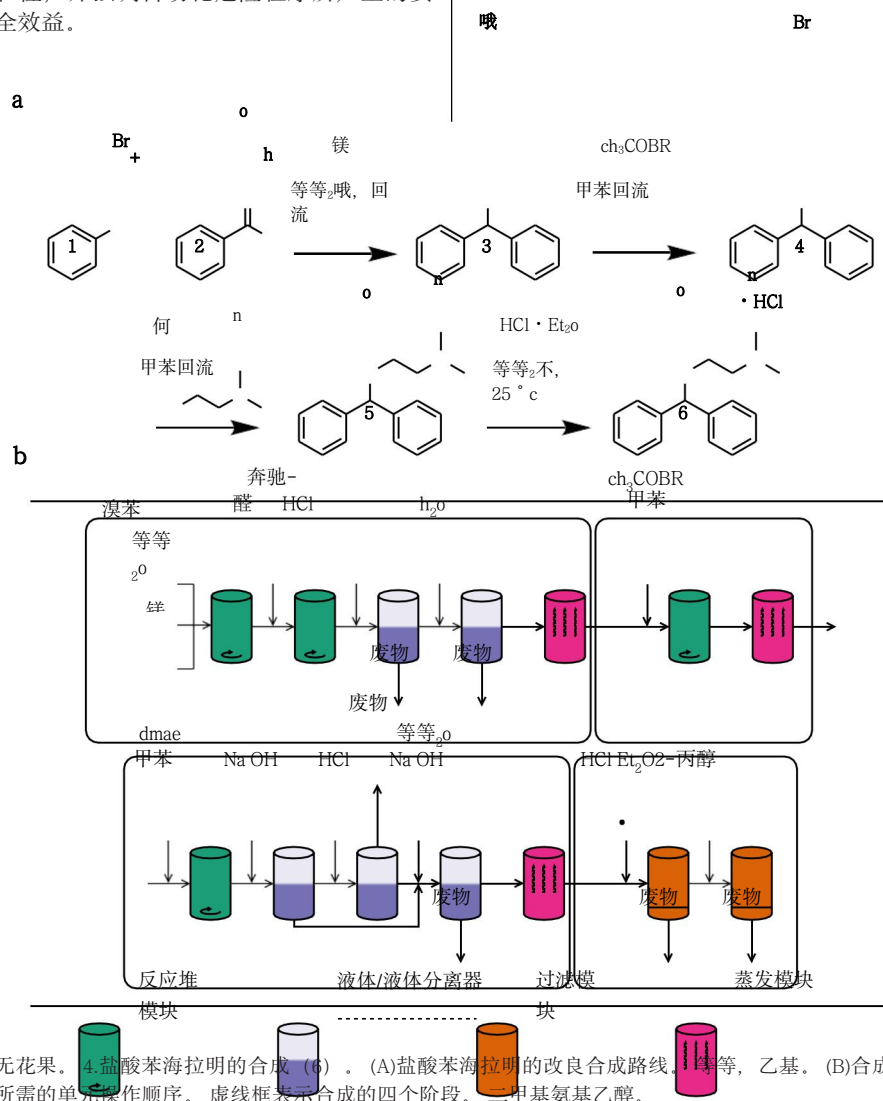
原理证明自动合成 三种药物

为了突出这种方法的力量，我们选择了三个目标：苯海拉明-

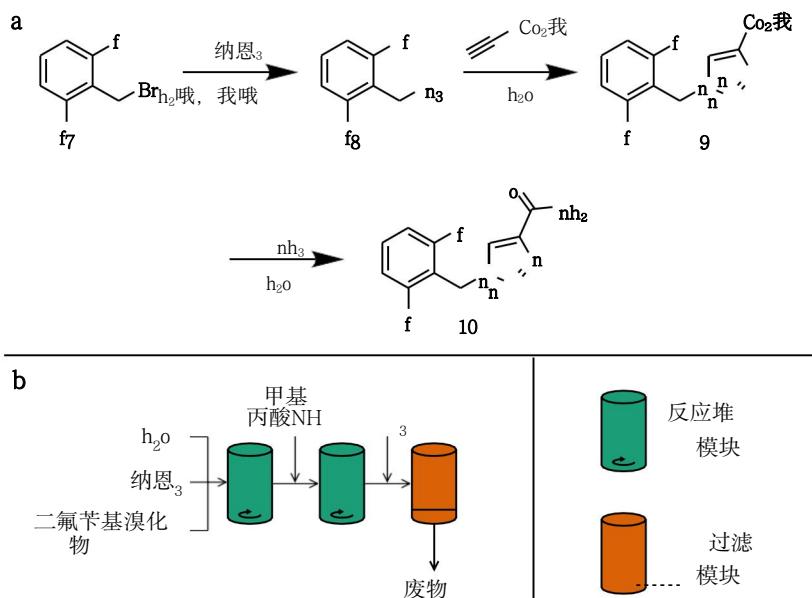
氯化物 (6) (图. 四), 鲁非酰胺 (10) (图 1. 和 西地那非 (17) (图. 6). 合成的数字化过程总是从传统的书面方案开始, 例如从出版物或实验室书籍条目中的实验程序。我们选择了三个已发布的合成, 所有这些合成都是手动复制的, 以建立基准收益率和纯度, 以便与自动运行进行比较。

盐酸苯海拉明是一种乙醇胺衍生物，用作抗组胺剂和温和的睡眠辅助剂。它在联合王国被销售为Nytol，在美国被销售为Benadryl。合成是一个四步序列，从Grignard反应开始。瑞非酰胺是一种三唑衍生物，用作抗惊厥药，用于治疗各种癫痫发作，其合成是一个相对简单的自动化过程。西地那非是治疗勃起功能障碍的处方，最著名的品牌是VAGRA；其工业合成路线()特点是氯磺化与高度侵略性的氯磺酸和硫酰氯。¹⁹我们推断，成功地自动处理这些侵略性试剂将证明系统的通用性和健壮性，并强调自动化危险程序所产生的安全效益。

在手动复制盐酸苯海拉明 (6)(¹) 合成后, 我们做了一些小的修改, 并在平台上启动了该过程。20合成开始于Grignard试剂的形成, 为此, 反应器用干燥的镁砂手动充电。所有其他所需试剂和溶剂装入100或250ml标准GL45瓶中, 所有非水储存瓶用氩气吹扫, 正压保存。所有描述的操作都是由Chemputer在完全Chempiler控制下执行的, 所使用的程序以及对过程的描述都可以在SM中找到。自动合成程序是通过自动启动管到化学库, 然后用水、异丙醇和干二乙醚自动清洗主干。然后, 该系统在没有人类干预的情况下, 通过盐酸苯海拉明的整个合成过程中自主地继续进行如下。在镁中加入二乙基锂和少量溴苯, 在回流条件下加热混合物, 启动Grignard试剂的形成。冷却后, 以1ml/min的速率加入剩余的溴苯, 再加入混合物



<http://science.sciencemag.org/>从2019年1月14日起下载



无花果。5. 鲁非酰胺 (10) 的合成)。(A) 合成路线。我, 甲基。(B) 合成所需的单元操作顺序。

加热到回流。使用注射器泵移动材料使我们能够精确地控制加成率, 从而进一步提高合成协议的重现性。随后, 在乙醚中加入苯甲醛溶液, 速率为1ml/min, 混合物在回流下再保持5小时。由于本文提出的平台在很大程度上是一个概念的证明, 目前还没有实现过程分析技术(PAT), 因此所有的反应时间都是事先确定的, 并硬编码到ChASM脚本中。然而, 平台和控制软件的模块化体系结构应该使在平台的未来迭代中添加PAT变得简单明了。用稀HCl反应淬灭后, 分离层, 用水洗涤有机层, 并如前面所述浓缩在真空中。然后该系统自行清洗, 直接进行溴化。为此, 将反应器充乙酰溴, 将粗二苯甲醇 (3) 从旋转蒸发烧瓶中转移到反应器中, 三份甲苯, 并将混合物加热回流, 不需人为干预。在预定的反应时间后, 混合物被转移到旋转蒸发器并蒸发到干燥状态。随后的Williamson醚合成是以类似的方式开始的, 在预定的时间后, 反应用氢氧化钠淬灭。然后, 系统自动进行水处理, 并将产品集中在真空中。再一次, 系统自行清洗, 用盐酸给夹套过滤模块充电, 用三份乙醚将粗自由碱5转移到过滤器上。为了保证沉淀的顺利进行, 混合物被大力搅拌和自由碱

溶液加入得很慢。加入完成后, 利用夹套过滤器的加热和冷却能力, 通过自动过滤和再结晶从异丙醇中收集非白色沉淀。在60 °C的氩气中干燥1小时, 得到纯盐酸苯海拉明, 在四个步骤中分离产率为58%, 平均每步87。虽然这略低于68%的总体手动实现, 平均收益率每步 (87%的自动化, 而91%的人工) 是可比的, 在我们看来。平台在77小时内完全自动完成合成(见电影S1), 而手动合成需要4个工作日。

接下来, 我们进行了一种自动合成抗癫痫药物rufinamide (10), 这是一种三唑衍生物, 通常通过相应的叠氮化物8和丙酸甲酯之间的点击反应制备(图. 5) 0.21 合成开始于叠氮化物的形成, 为此, 反应器用2, 6-二氟苄基溴化物 (7) 手动充电; 其余试剂按上述方式在瓶子中提供。从这一点开始, 除非另有明确说明, 所有描述的操作都是由Chemputer在完全Chempiler控制下执行的。在反应器中加入叠氮化钠水溶液, 用丙酸甲酯制备三唑点击的有机叠氮化物, 在夹套过滤模块内进行。随后与氨水皂化导致目标化合物的沉淀。过滤后三次水洗得到纯鲁非胺, 分离产率为46%, 略优于人工合成 (38%)。自动化合成耗时38小时。为了演示Chempiler软件的功能和代码的互操作性, 我们接着进行了演示

在一个“全规模”平台上运行相同的CHASM文件, 该平台配备了稍微不同的硬件, 其连接方式完全不同。该平台以44%的收率生产纯鲁非胺, 没有任何问题或代码更改(电影S2)。

在下次合成中, 我们制备了西地那非, 在品牌名称VIAGRA (17) 下更广为人知, 如图所示。13 6 0). 对于这种合成, 我们安装了一个加热块连接到反应器再循环冷冻机, 让我们冷却和加热。从这一点开始, 除非另有明确说明, 所有描述的操作都是由Chemputer在完全Chempiler控制下执行的。反应器冷却至15 °C, 自动充入氯磺酸, 硫酰

氯化物和熔融二乙基苯甲酸。氯磺酸具有腐蚀性, 因此, 在编写CHASM脚本时, 我们非常注意尽量减少接触时间, 并制定了严格的清洁制度。氯磺酸和硫酰氯也与微量水发生剧烈反应, 产生大量气体。因此, 骨干被自动冲洗干燥

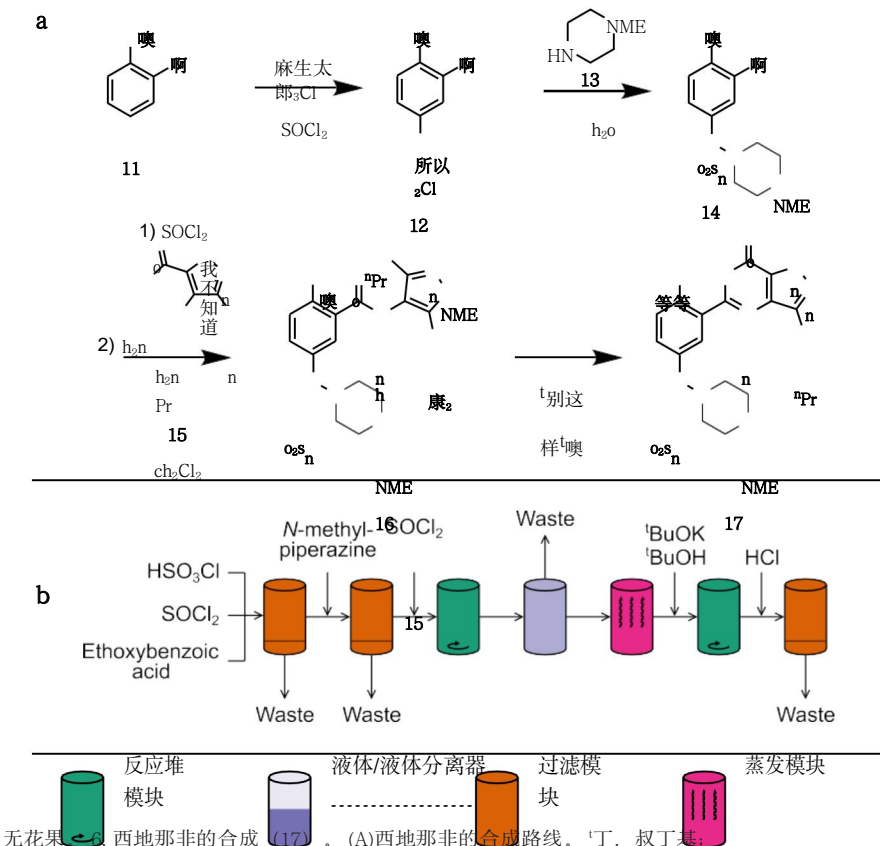
二乙醚, 在反应器充电前用少量的硫酰氯干燥。在预定的反应时间后, 过滤模块充满水并冷却

到0 °C。然后将反应混合物缓慢滴入水中, 淬灭多余的硫酰氯和氯磺酸并沉淀产物 (12), 通过自动过滤收集。随后与N-甲基哌嗪形成磺胺

(13) 在水中也在过滤模块中进行。不幸的是, 磺胺

(14) 没有自发结晶, 所以在水中加入少量产物的浆料作为结晶的种子。

西地那非的工业工艺下一步采用N, N'-羰基二咪唑进行酰胺偶联。然而, 这种反应在我们手中不起作用, 无论是手动的还是自动化的, 因此我们决定用氯化酸代替。将羧酸 (14) 通过滤饼流动氩气彻底干燥, 同时将过滤模块加热到60 °C, 然后在二氯甲烷中与硫酰氯形成酸酐。反应器模块在二氯甲烷和三乙胺中加入4-amino-1-methyl-3-n-propyl-1Hpyrazole-5-carboxamide (15) 溶液, 冷却至10 °C。然后将粗酸酐溶液从过滤模块泵到反应器中, 用水淬灭反应, 分层分离, 有机层在活化的分子筛上干燥并蒸发至干燥, 得到酰胺16作为非白色固体。为后续的环化反应, 将粗酰胺用叔丁醇中的叔丁醇钾溶液溶解后转移回反应器, 在回流下加热混合物8小时。混合物冷却到10 °C后, 用水淬灭反应, 将溶液转移到过滤模块。诱导西地那非的沉淀,



无花果。西地那非的合成。 (A) 西地那非的合成路线。 (B) 合成所需的单元操作顺序。

混合物用盐酸水中中和。过滤后，固体用水洗涤，在50 °C的氩气流下干燥，在102小时内以44%的分离产率产生西地那非(电影S3)。

展望

所有合成的完全自动化是一个雄心勃勃的目标，但这项工作为实现这一目标做了一个开始，因为Chemputer体系结构提供了一个与传统的工作台尺度技术一起工作的过程的一般抽象。多用途的编程语言，使用传统和廉价的实验室软件（机器人模块的零件，包括非标准玻璃软件，每个系统的总成本低于\$10,000()，并且在验证过程后的重现性上的回报意味着采用可能是简单的。最初，化合物的合成将通过反应来验证反应，但我们设想最终将有可能从反应数据库直接进入可以运行平台的化学代码。

材料及方法总结

在SM中详细描述了三个目标分子的手动和自动合成，以及平台和控制软件，并且这些信息已经存储在Zenodo()中，以及ChASM和GraphML代码。自动合成的视频-

SE可作为电影S1到S3。我们将继续更新CHASM代码的合成，并将更新这可将下载()。下文简要概述了这些合成方法。

盐酸苯海拉明的合成

反应器模块用镁砂手动充电，在氩气流下加热至150 °C干燥15分钟。冷却至室温(~25 °C)后，在镁中加入二乙醚和2ml溴苯，将混合物加热回流20min。在25 °C以下冷却后，以1ml/min的速率加入8.65ml溴苯，再将混合物加热回流20min。随后，在乙醚中加入苯甲醛溶液1ml/min，混合物在回流下保持5小时。用稀HCl反应淬灭后，分层分离，有机层用水洗涤，蒸发至干燥，得到粗二苯甲醇。系统自动清洗后，给反应器充乙酰溴，将粗二苯甲醇从旋转蒸发器用三份甲苯转移到反应器。混合物加热回流4小时，然后蒸发至干燥，产生粗溴二苯甲烷。系统-

再一次自动清洗，反应器用2- (二甲氨基) 乙醇和10毫升甲苯和溴二苯-充电-

甲烷用三部分甲苯转移到反应器中。混合物加热回流20小时。冷却至30 °C以下后，用氢氧化钠水淬反应。层层分开，还有

用2M水萃取有机层
盐酸三次。等摩尔水
将氢氧化钠加入到组合中

水层，混合物用乙醚萃取三次。联合醚层蒸发至干燥，生成粗苯海拉明游离碱。夹套过滤模块，然后用太盐酸充电，用三份乙醚缓慢地将粗自由碱转移到过滤器中。通过过滤收集形成的沉淀，在氩气流下干燥，然后从异丙醇中再结晶，得到纯的盐酸苯海拉明作为白色结晶粉末。

鲁非酰胺的合成

该反应器由2, 6二氟苯基溴化物手动充电。在反应器中加入叠氮化钠水溶液，将混合物加热至75 °C 12小时。随后转移到夹套过滤模块。加入新的丙酸甲酯，将混合物加热至65 °C 4小时。

随后加入氨水溶液，混合物在75 °C处再保持12小时，沉淀目标化合物。过滤后三个水洗制得纯鲁非胺为白色结晶粉末。

西地那非的合成

反应器自动充满氯磺酸、硫酰氯和熔融乙氧基苯甲酸。混合物在15 °C下搅拌30分钟，然后在室温下再搅拌12小时。随后，过滤模块被充水并冷却到0 °C。反应混合物缓慢滴入水中，淬灭多余的硫酰氯和氯磺酸，沉淀产物。取上清液，用冷水洗涤沉淀，生成5-氯磺基-2-乙氧基苯甲酸为白色粉末。随后，将残留在过滤模块中的湿固体在冷水中浸泡，并缓慢加入N-甲基哌嗪。5分钟后，加入少量产品的浆料引发结晶。固体通过过滤收集，用冷水洗涤，在50 °C的氩气流下干燥，产生2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinesulfonyl)-benzoic acid作为白色粉末。将干燥的羧酸在二氯甲烷中静置，冷却至5 °。加入四酰氯和催化量的二甲基酰胺，在25 °C下搅拌5小时。随后，反应器模块被充电的溶液

在二氯甲烷和三乙胺中4-amino-1-methyl-3-n-propyl-1H-pyrazole-5carboxamide，冷却至10 °。将粗酸氯化物溶液从过滤模块抽至反应器，在25 °C下搅拌16小时。反应用水淬后，分离层，在活化的分子筛上干燥有机层，蒸发至干燥，得到4-[2-ethoxy5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-benzamido]-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-5-羧酰胺为非白色固体。为后续中环化反应，将粗酰胺用叔丁醇中的叔丁醇钾溶液溶解后转移回反应器，在回流下加热混合物8小时。冷却至10 °C后，用水淬灭反应，将溶液转移至过滤模块。为了诱导西地那非的沉淀，将混合物用盐酸水中和。过滤后，用水冲洗固体，在50 °C的氩气流下干燥，得到西地那非为白色结晶粉末。

参考资料和笔记

1. j. 李等人，使用一个自动化过程合成许多不同类型的有机小分子。 *科学*347, 1221–1226 (2015)。多伊：； PMID: [10.1126/science.aaa541425766227](#)

2. p.j. Kitson等人，按需药品反应器中多步有机合成的数字化。 *科学*359, 314–319 (2018)。 [10.1126/science.aao3466](#)多伊：； PMID: [29348235](#)

3. C.Rougeot, H.Situ, B.H.CaO, V.Vlachos, J.E.Hein, 多相反应的自动反应进度监测：结晶诱导的立体选择性胺催化的Aldol反应。 *反应。化学。英格。* 2, 226–231 (2017)。多伊： [10.1039/c6re00211k](#)

4. F.Hase, L.M.Roch, C.Kreisbeck, A.Aspuru-Guzik, Phoenix: 一种用于化学的贝叶斯优化器。 *ACS Cent. Sci.* 4, 1134–1145 (2018)。多伊：； PMID: [10.1021/acscentsci.8b0030730276246](#)

5. A.Adamo等人，在一个紧凑、可重构的系统中按需连续流动生产药品。 *科学*352, 61–67 (2016)。多伊：； PMID: [10.1126/science.aaf133727034366](#)

6. a.g. 戈弗雷, T. Masquelin, H. hemmerle, 一个远程控制的适应性medchem实验室：一种创新的方法，可以在21世纪发现药物。 *毒品迪斯科夫。* 今天18, 795–802 (2013年)。 [10.1016/j.drudis.2013.03.001](#) 多伊：； PMID: [23523957](#)

7. R.B.Merrifield, 肽的自动合成。 *科学*150, 178–185 (1965年)。DOI：； [10.1126/science.150.3693.178](#) pmid: [5319951](#)

8. G.Alvarado-Urbina等人，基因片段的自动合成。 *科学* 214, 270–274 (1981)。多伊：； PMID: [10.1126/科学。61691506169150](#)

9. M.B.Plutschack, B.Pieper, K.Gilmore, P.H.Seeberger, 搭便车者的流动化学指南。 *化学。Rev.* 117,11796–11893 (2017)。多伊：； PMID: [10.1021/acs.chemrev.7b0018328570059](#)

10. O.J.Plante, E.R.Palmacci, P.H.Seeberger, 寡糖的自动固相合成。 *科学*291, 1523–1527 (2001)。 [10.1126/科学。1057324](#) 多伊：； PMID: [11222853](#)

11. P.D.Karp, 路径数据库：计算符号理论的案例研究。 *科学* 293, 2040–2044 (2001)。 [10.1126/科学。1064621](#)多伊：； PMID: [11557880](#)

12. 贝克M., 1500名科学家揭开了重复性的盖子。 *自然* 533, 452–454 (2016)。多伊：； PMID: [10.1038/533452a27225100](#)

13. [http://graphml.graphdrawing.org/](#)图ML, [2018年10月19日访问]。

14. 布朗D., 博斯特罗姆, 药物化学的过去和现在的合成方法分析：所有的新反应都在哪里？ *J.医生。化学。* 59, 4443–4458 (2016)。 [10.1021/acs.jmedchem.5b01409](#) 多伊：； PMID: [26571338](#)

15. A.C.Bedard等人，可重构系统，用于自动优化不同的化学反应。 *科学*361, 1220–1225 (2018)。DOI：； [10.1126/science.aat0650](#) pmid: [30237351](#)

16. A.Adamo, P.L.Heider, N.Weeranoppanant, K.F.Jensen, 膜基液液分离器，集成压力控制。 *印度。英格。化学。决议。* 52, 10802–10808 (2013)。多伊： [10.1021/ie401180t](#)

17. M.O. 'Brien, P.Koos, D.L.Browne, S.V.Ley, 一种使用连续流动液体-液体萃取系统的原型开源技术。 *奥格。生物醇。化学。* 10, 7031–7036 (2012)。 [10.1039/c2ob25912e](#) 多伊：； PMID: [22858870](#)

18. S.Eppel, T.Kachman, 基于计算机视觉的透明容器中液体表面和相边界的识别，重点是化学应用。 *Ar Xiv: 1404.7174* [cs. 简历] (2014年11月6日)。

19. D.J.Dale等人，西地那非商业路线的化学发展：一个案例历史。 *奥格。进程决议。Dev.* 4,17–22 (2000)。多伊： [10.1021/op9900683](#)

20. A.Ahmadi, M.Khalili, R.Hajikhani, N.Safari, B.Nahri-Niknafs, 两种新的甲基和吗啉的抗炎作用

苯海拉明对大鼠的衍生物。 *医生。化学。决议。* 21,3532–3540 (2011)。多伊： [10.1007/s00044-011-9891-y](#)

21. R.D.Padmaja, K.Chanda, 关于合成抗癫痫药物鲁非那酰胺的合成进展的简短综述。 *奥格。进程决议。Dev.* 22,457–466 (2018)。多伊： [10.1021/acs.奥普德。7b00373](#)

22. 包括非标准玻璃器皿在内的机器人模块部件的总成本不到每个系统\$10,000美元，但如果包括搅拌器、蒸发器和冷冻机系统，则这一成本上升到\$30,000美元，尽管这些部件可能合理地预计会在大多数设备良好的合成实验室中找到。

23. G.Keenan, croningp/计算机软件：化学计算机第一版，Zenodo (2018年)。多伊： [10.5281/zenodo.1481731](#)

24. 化学：。 [www.chemify.org](#)

感谢

我们感谢克雷文先生对XDL开发的帮助

h. 梅尔, S. 扎莱斯基, M. 赛姆斯和R. 哈特利对手稿的评论。资金：我们感谢EPSRC(赠款EP/H024107/1、EP/J015156/1、EP/K021966/1、EP/L015668/1和EP/L023652/1)和ERC(项目670467SMART-POM)的财政支持)。作者贡献：L.C.构思了最初的概念设计方法并协调了团队。P.J.K.、G.A.C.、G.K.和L.C.发展了抽象。L.C.、T.H.和S.G.开发了包括电子和固件在内的泵和阀门的流体骨架和初始版本。t.h. 用L.C概述了最初的XDL。s.s. 建造的钻机的最终版本，开发了ChASM，并在J.W.，A的帮助下进行了合成。A.和J.M.G. D.帮助了西地那非的自动化。G.和A.C.开发了软件系统，S.S.L.C.和S.S.编写了手稿。竞争兴趣：L.C.是深物质集团PLC0的创始人和董事，该公司旨在将化学数字化。 *深海* 数据

和材料的可用性：所有运行Chemputer来合成这里描述的化合物的软件都存放在Zenodo()。 [23](#)

补充材料

[www.sciencemag.org/content/363/6423/eaav2211/suppl/DC1](#) 材料和方法

补充文本图。从S1到S58电影S1到S3

数据S1和S2

2018年8月30；2018年11月12日接受
在线发布2018年11月29日
[10.1126/science.aav2211](#)

由化学编程语言驱动的可模块化机器人系统中的有机合成

Sebastian Steiner, Jakob Wolf, Stefan Glatzel, Anna Andreou, Jaroslav M. Granda, Graham Keenan, Trevor Hinkley, Gerardo Aragon-Camarasa, Philip J. Kitson, Davide Angelone 和 Leroy Cronin

科学 363 (6423), eaav2211.

DOI: 10.1126/science.aav2211 于 2018 年 11 月 29 日在网上发布

机器人平台的明确方向

化学文献包含了一个多世纪的关于分子制造的指导，所有这些都是由人类写的。Steiner 等人，开发了一个自主编译器 和机器人实验室平台，在标准化方法描述的基础上合成有机化合物(见 Milo 的观点)。该平台包括常规设备，如圆底烧瓶、 分离漏斗和旋转蒸发器，以最大限度地提高其与现有文献的兼容性。作者展示了三种常见药物的短合成系统，这些药物与 人工合成的进展相当。

《科学》，本刊第 2211 页；另见第 122 页

物品工具

<http://science.sciencemag.org/content/363/6423/eaav2211>

补充材料

<http://science.sciencemag.org/content/suppl/2018/11/28/science.aav2211.DC1>

相关内容

<http://science.sciencemag.org/content/sci/363/6423/122.full>

参考资料

本文引用了 19 篇文章，其中 8 篇可以免费访问
<http://science.sciencemag.org/content/363/6423/eaav2211#BIBL>

权限

<http://www.sciencemag.org/help/reprints-and-permissions>

本文的使用以 [服务条款](#)