Fázistranszfer-katalízisre épülő platform microplate-alapú HT-szintézisben alkalmazott SN2-reakciók automatizálásának lehetővé tételéhez

Breaking Technological Limits in HT Synthesis: A Platform Concept to Unlock Phase-Transfer Catalysis in Microplate-Based SN2 Automation

CSIK Soma Gergely[1,2], OROSZ Szabolcs Márk[1,2], SPÁTAY Sára[1,2,3], Dr. GOLCS Ádám[1,2,3]

[1]Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.
[2]Farmakológiai és Gyógyszerkutatás-fejlesztési Központ, Budapest
[3]Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Budafoki út 8. F. II. magasföldszint
csik.soma@stud.semmelweis.hu, orosz.szabolcs@stud.semmelweis.hu, golcs.adam@semmelweis.hu
Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9., +36 1 459-1500, (06-1) 217-0891, https://semmelweis.hu/gyogyszereszi-kemia/

ABSTRACT

Microplate-based reactions used in high throughput synthesis face significant challenges: the sub-optimal mixing of biphasic systems, the low solubility of nucleophiles, and the lack of automation of the purifications steps. Classical phase transfer catalysts (PTC) can not be efficiently integrated homogenously on microplate-based automated synthesis platforms, therefore we require a new approach. Our aim was to build a new generation PTC platform, which is robust, regenerable, and makes biphasic SN2 reactions on an automated microplate systems possible. 96 well microplate-compatible vials were treated with HF, after which crown ether was covalently immobilized onto the surface through a 3-chloropropyltriethoxysilane linker. The activity of the catalyst was investigated with an S_N2 model reacion. The reactions were evaluated using HPLC-MS, and isolated yield. The developed, crown ether based, covalently immobilized PTC platform is able to overcome the technological challenges presented by microplate-based two phase synthesis. The platform is waste free, does not require purification, and considerably boosts the rate of biphasic S_N2 reacions.

Keywords: automation, crown ether, high-throughput synthesis, phase-transfer catalysis, S_N2 reaction

ÖSSZEFOGLALÓ

A nagy áteresztőképességű (HT) szintézisben alkalmazott mikrotálca alapú reakciók számos korláttal küzdenek: a kétfázisú rendszerek rossz keveredésével, a nukleofilek alacsony oldhatóságával és a tisztítási lépések automatizálhatóságának hiányával. A klasszikus fázistranszfer-katalizátorok (PTC) homogén formában nem integrálhatók hatékonyan robotizált mikrotálca-platformokra, ezért új megközelítésre van szükség. A cél egy olyan, új generációs PTC-platform kialakítása volt, amely stabil, regenerálható, és lehetővé teszi kétfázisú SN2 reakciók technológiailag hatékony kivitelezését teljesen automatizált mikrotálca-rendszerben. 96-cellás üveg mikrotálca-vialok belső felületét HF-maratást követően 3-klórpropil-szilánnal kezeltük, majd 4-amino-dibenzo-18-korona-6 katalizátorral kovalensen funkcionalizáltuk. A katalizátor aktivitását SN2 modellreakciókkal vizsgáltuk. A reakciókat HPLC-MS

és izolált termelés alapján értékeltük. A fejlesztett, koronéter alapú, kovalensen immobilizált PTC-platform képes áthidalni a mikrotálca alapú kétfázisú szintézis fő technológiai akadályait. A rendszer hulladékmentes, tisztítást nem igényel, újrafelhasználható, és jelentősen gyorsítja a kétfázisú S_N2 reakciókat.

Kulcsszavak: automatizáció, koronaéter, nagy áteresztőképességű szintézis, S_N2 reakció