

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

Synthese Assistee Par Ordinateur De La Phosphacarnegine

Claude Laurenc^a; Luc Villien^a; Gérard Kaufmann^a

^a Laboratoire de Modeles Informatiques Appliqués à la Synthèse (ERA 671), Université Louis Pasteur - 4, STRASBOURG, FRANCE

To cite this Article Laurenc^a, Claude , Villien, Luc and Kaufmann, Gérard(1983) 'Synthese Assistee Par Ordinateur De La Phosphacarnegine', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 18: 1, 129 — 132

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648308075984

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308075984>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE ASSISTEE PAR ORDINATEUR DE LA PHOSPHACARNEGINE

Claude LAURENCO, Luc VILLIEN et Gérard KAUFMANN
Laboratoire de Modèles Informatiques Appliqués à la Synthèse
(ERA 671) - Université Louis Pasteur - 4, rue Blaise Pascal
67000 STRASBOURG (FRANCE)

Abstract A synthetic plan for the phosphacarneGINE 1 established with a computer program (PASCOP) was executed. Although some pathways were not appropriate, two successful routes giving 1 in a yield of 15 % and 4.5 % respectively are described. Limits of PASCOP are discussed.

Au cours de ces dernières années, notre laboratoire a développé PASCOP (Programme d'Aide à la Synthèse des Composés Organiques et Organophosphorés), un système de synthèse assistée par ordinateur ¹.

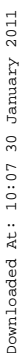
PASCOP comme la plupart des autres systèmes connus ², exploite le principe de l'analyse rétrosynthétique et, pour une molécule cible soumise par le chimiste, construit un graphe appelé arbre de synthèse qui réunit les précurseurs potentiels de cette cible. Dans l'arbre de synthèse le passage de la cible à un précurseur ou d'un précurseur à un autre de rang plus élevé s'effectue par l'application d'une opération topologique appelée transformation. Celle-ci décrit en fait, dans un langage spécialisé, une ou plusieurs réactions chimiques prises dans le sens rétrosynthétique. Environ 700 transformations, dont 150 concernant la chimie des composés organophosphorés, sont contenues dans la banque de données de PASCOP.

Pour interroger PASCOP, le chimiste dessine une formule semi-développée de la molécule cible sur l'écran de visualisation du système. A partir de ce graphe, PASCOP analyse les caractéristiques topologiques et chimiques de la molécule. Il reconnaît notamment la nature et la taille des cycles, les groupes fonctionnels et la configuration des stéréocentres. Le chimiste sélectionne ensuite l'un des 3 modes d'utilisation de PASCOP : recherche systématique des précurseurs, stratégie interactive, stratégie automatique. S'il n'a pas d'idée préconçue sur la synthèse de la molécule-cible, l'utilisateur pourra demander une recherche systématique des précurseurs. Dans ce cas PASCOP explore le fichier des transformations, sélectionne toutes celles qui sont applicables à la molécule-cible et construit les précurseurs correspondants. Après une évaluation permettant d'éliminer les structures redondantes ou chimiquement instables, le premier niveau de l'arbre de synthèse est visualisé

sur l'écran. Pour développer le niveau suivant, le chimiste doit choisir une nouvelle cible parmi les précurseurs engendrés et sélectionner un mode d'utilisation. La recherche systématique des précurseurs fournit généralement, pour une molécule cible complexe, un nombre élevé de structures dont parfois seules quelques unes satisfont le chimiste. Les deux autres modes d'utilisation de PASCOP permettent de contrôler la construction de l'arbre de synthèse et d'éviter son "explosion" combinatoire. Dans le mode de stratégie interactive, le chimiste, selon son intuition ou son expérience, fixe au programme des objectifs à atteindre prioritairement tels que, au sens rétrosynthétique, la cassure d'une liaison particulière, l'échange ou l'introduction d'un groupe fonctionnel, etc. Dans le mode de stratégie automatique, le développement de l'arbre de synthèse est confié à des sous-programmes appelés automates, spécialisés dans l'application de transformations d'un grand intérêt synthétique ou dans la recherche de précurseurs pour des molécules comportant un motif structural précis. PASCOP dispose notamment de l'automate ARBUSOV qui a pour objectif la rupture de la liaison phosphore-carbone dans des cibles possédant la sous-structure $P(O)-C$. Pour atteindre cet objectif cet automate peut procéder à toute modification de la cible qu'il juge nécessaire (protection, déprotection, échange, introduction d'un groupe fonctionnel, etc) et développer l'arbre sur plusieurs niveaux sans intervention de l'utilisateur.

Pour donner un exemple de l'emploi de PASCOP nous avons étudié la synthèse de la tétrahydro-1,2,3,4 dimethoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinoline ou phosphacarnéine ³. En combinant les 3 modes d'utilisation de PASCOP, en suivant différentes stratégies et en sélectionnant dans l'arbre ainsi développé les séquences nous paraissant les plus acceptables, nous avons établi le plan pour la synthèse de la phosphacarnéine représenté ci-après.

L'expérimentation de ce plan a montré sa validité puisque deux voies ont conduit à l'obtention de la phosphacarnéine : ($27 \rightarrow 7 \rightarrow 1$) et ($20 \rightarrow 5 \rightarrow 1$) avec respectivement 15 et 4.5 % de rendement. Cependant, certaines étapes ont présenté des obstacles qui n'ont pu être franchis sans modification des propositions initiales de PASCOP. D'une part, 11 n'a pas été préparé convenablement par la réaction de Michaelis-Becker de 19 avec un haloacétate et, l'obtention du phosphinite 18 étant difficile en raison de l'instabilité de l'halogénure de départ 23, nous avons finalement préparé 11 par O. silylation de 19 suivie de la réaction d'Arbusov d'un bromoacétate avec le phosphinite de triméthylsilyle obtenu. D'autre part, la réduction complète de la fonction cétone de 3 s'est révélée difficile puisque l'hydrogénation catalytique, l'action de AlH_3 , la réduction de la tosylhydrazone correspondante et la réaction de Wolf-Kishner ont été inefficaces. L'oxyde de phosphacarnéine 2 a été préparé à partir de 3 par action de $NaBH_4$, deshydratation de



ont été séparées. A partir de celles-ci les diastéréoisomères correspondants de 2 ont été préparés mais leur réduction par OSiH_3 dans le benzène au reflux n'a pas permis d'obtenir pur chaque diastéréoisomère de la phosphacarnéine et nous avons observé une inversion de la configuration d'environ 12 % des atomes de phosphore lors de cette dernière étape.

En conclusion, nous pensons que ce travail peut servir de base à une discussion sur les limites de PASCOP et plus généralement de la synthèse assistée par ordinateur. La qualité de la banque de données, qui dépend de la sélection des réactions à coder et de l'efficacité du langage utilisé à cet effet, et la précision de la simulation du raisonnement du chimiste sont les principaux facteurs fixant ces limites.

REFERENCES

1. F. Choplin, R. Marc, G. Kaufmann et W.T. Wipke, J. Chem. Inf. Comput. Sci., **18**, 110 (1978).
F. Choplin, C. Laurenço, R. Marc, G. Kaufmann et W.T. Wipke, Nouv. J. Chim., **2**, 285 (1978).
F. Choplin, P. Bonnet, M.H. Zimmer et G. Kaufmann, Nouv. J. Chim., **3**, 223 (1979).
P. Bonnet, J.C. Derniame, M.H. Zimmer, F. Choplin et G. Kaufmann, RAIRO, **13**, 287 (1979).
M.H. Zimmer, F. Choplin, P. Bonnet et G. Kaufmann, J. Chem. Inf. Comput. Sci., **19**, 235 (1979).
2. Mises au point concernant la synthèse assistée par ordinateur : W.T. Wipke et W.J. Howe ed. "Computer Assisted Organic Synthesis, ACS Symposium Series", vol. **61**, American Chemical Society Washington D.C., (1977). M. Bersohn et A. Esacks, Chem. Rev., **76**, 269, (1976). P. Gund, Ann. Reports Medicin. Chem., vol. **12**, p. 288, F.H. Clarke ed. Academic Press, New-York (1977). M. Channon et R. Barone, Encyclopedia Universalis, supplément, p. 1369, Paris (1979-1980), G. Kaufmann et C. Laurenco, La Recherche, **12**, 743, (1981).
3. Communication préliminaire : C. Laurenço et G. Kaufmann, Tetrahedron Lett., 2243 (1980).
4. C. Laurenço, L. Villien et G. Kaufmann, J. Chem. Research (S), (M) 232 (1982).