

SYNTHESE ASSISTEE PAR ORDINATEUR DE LA PHOSPHACARNEGINE-I

ETABLISSEMENT DU PLAN DE SYNTHESE AVEC L'AIDE DE PASCOP

C. LAURENCO, L. VILLIEN et G. KAUFMANN

Laboratoire de **Modèles Informatiques Appliqués à la Synthèse**, E.R.A. 671 du CNRS, Université Louis Pasteur, 4, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg Cedex, France

(Received in France 5 May 1983)

Résumé—Par analyse retrosynthetique de la structure cible **1**, l'équipe chimiste-PASCOP a développé un plan de synthse pour cette nouvelle phosphine.

Abstract—Using a retrosynthetic analysis of the target structure **1**, the chemist-PASCOP team has developed a synthetic plan for this new phosphine.

Notre laboratoire a pour vocation de **créer** des outils informatiques destinés **aux** chimistes organiciens. Au **cours** de ces dernites **années** il a **réalisé** différents **systèmes** dont PASCOP, un programme de synthbe **assistée** par ordinateur. A notre connaissance l'exptimentation de chemins de synthtse multi-**etapes** et **inédits** proposes par de tels programmes n'a fait l'objet d'aucune publication's **Il nous** a paru **intéressant** d'entreprendre la synthse de molecules organophosphorees originales, **avec** l'aide de **PAS-COP**, pour montrer les **différents** modes d'utilisation et les limites de ce **système** et finalement essayer de **dégager** quelques **règles générales** devant permettre d'exploiter au mieux la technique de la **synthèse** **assistée** par ordinateur.

Nous avons choisi d'étudier la synthtse de la phosphine cyclique **1** qui appartient à une famille de composés de **synthèse** possédant le squelette **tétrahydroisophosphinoline**^{3,4} et dont l'intérêt est l'analogie de structure **avec** des composés **azotés** souvent biologiquement **actifs**. Ainsi **1** est l'isostbre **phosphoré** de la **carnégine**, un **alcaloïde** isolé sous **forme racémique** d'un cactus **américain**.⁵ Pour simplifier et en prenant exemple de l'appellation **donnée** aux analogues phosphorés connus de **quelques** composés **azotés** comme l'**atropine**,⁶ la **lilolidine** ou la **julolidine**,⁷ nous nommerons **1** la **phosphacarnégine** **plutôt** que par son nom systematique: **tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinoline**.

Cet article **décrit** la premiere **partie** de notre etude de la **synthèse** de la phosphacarnégine, **c'est-à-dire**

l'établissement du plan de **synthèse** **avec** l'aide de PASCOP.

Afin de faciliter la comprehension de nos **résultats**, il est ntcessaire de rappeler succinctement les grandes **lignes** du fonctionnement de PASCOP.

Comme la plupart des autres **systèmes** de synthtse **assistée** par ordinateur **connus**,⁸ PASCOP exploite le **principe** de l'analyse retrosynthetique et, pour une molecule cible soumise par le chimiste, **construit** un graphe **appelé** arbre de synthtse 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 **élevés** s'effectue par l'application d'une operation topologique **appelée** transformation. Celle-ci **décrit** en fait, dans un langage specialist, une ou plusieurs reactions chimiques prises dans le **sens** retrosynthetique. Environ 700 transformations sont **contenues** dans la banque de **données** de PASCOP.²

Pour soumettre la **phosphacarnégine** à PASCOP nous devons dessiner la **formule** semi-developpée de celle-ci sur l'écran de **visualisation** du **système**. A partir de ce graphe PASCOP analyse les **caractéristiques** topologiques et chimiques de la molecule, il reconnaît notamment la nature et la taille des cycles, les groupes fonctionnels et la configuration des **stéréocentres**. **Après** cette perception le programme nous interroge sur le mode d'utilisation **souhaité**. Si nous n'avons pas d'**idée préconçue** sur la synthtse de notre molecule cible, nous pouvons demander une recherche systématique des précurseurs. Dans ce cas PASCOP explore le **fichier** des transformations **sélectionne** celles qui sont **applicables** à la molecule cible et **construit** les **précurseurs** correspondants. Ces **précurseurs** sont **évalués** pour que soient **éliminées** les structures redondantes ou chimiquement instables puis **ceux** qui restent sont **visualisés** sur l'écran sous la **forme** d'un premier niveau de l'arbre de **synthèse**. Ils peuvent **ensuite être affichés** individuellement ou par groupe à la demande de l'utilisateur.

Selon cette recherche systematique, il serait possible d'analyser chaque **précurseur** obtenu au premier niveau puis chacun de **ceux** obtenus au **deuxième** et ainsi de suite **jusqu'à** developper un arbre de synthbe comportant **tous** les chemins **susceptibles d'être trou-**

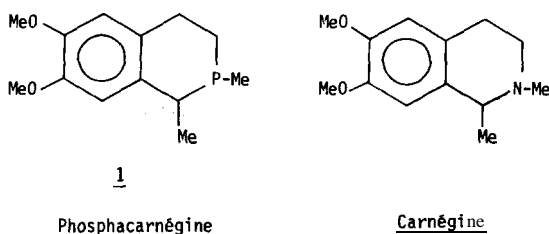


Fig. 1.

vés par le programme. Cette **éventualité doit cependant être écartée** car elle conduirait **très rapidement à l'explosion combinatoire** de l'arbre de synthèse par accumulation des précurseurs. Par exemple, si l'analyse **d'une** molécule cible comportant plusieurs groupes fonctionnels fournit **un** premier niveau de 40 précurseurs et que chacun de **ceux-ci** fournit à son tour 40 précurseurs et ainsi de suite, le programme aura **développé** après 5 niveaux **un** arbre comportant **40⁵** soit plus de 100 millions de **structures**.⁸ 11 est **donc demandé** au chimiste de choisir à chaque niveau le ou les précurseurs à partir desquels il souhaite voir poursuivre le **développement** de l'arbre de synthèse. De plus, l'encombrement des niveaux ayant surtout pour origine l'application anarchique des transformations introduisant ou **échangeant** des groupes fonctionnels, PASCOP n'a directement **accès qu'à** des transformations dont l'application conduit à une simplification du **problème** pose, c'est-à-dire à une fragmentation du squelette de la cible, et à quelques transformations **échangeant** des groupes fonctionnels. La sélection et l'application de toutes les autres transformations s'effectue uniquement dans les autres modes d'utilisation de PASCOP, **sous le contrôle** de l'utilisateur ou selon des procédures **spécialisées** qui seront **indiquées** plus loin.

Par la recherche **systématique** des précurseurs de la phosphacamegine, PASCOP a **construit un** premier niveau de l'arbre de synthèse comportant 18 **précurseurs** ou couples de précurseurs (Fig. 2). Sans faire une étude **détaillée** de ce premier niveau **nous** remarquons que la plupart des précurseurs sont des dérivés du phosphore trivalent. Pour limiter le **nombre d'étapes nécessitant** la manipulation de tels composés très oxydables **nous** avons choisi de ne retenir **à ce** niveau que le dérivé **tétracoordiné 3** devant conduire à la **phosphacarnégine** par réduction du groupe phosphoryle **avec HSiCl₃, PhSiH₃** etc.

Un **deuxième** mode d'utilisation de PASCOP fait plus particulièrement appel à l'imagination et à l'initiative du chimiste. Dans **ce** mode, dit de **stratégie interactive**, l'utilisateur a la **possibilité** d'exprimer ses **idées**, d'explorer des stratégies de **synthèse** et de **confronter** ses connaissances **avec celles** de la machine. Pour **cela** il dispose d'un module de stratégie par **l'intermédiaire duquel** il peut **fixer** au programme, à l'aide **d'un langage spécialisé**,²⁴ des objectifs à atteindre prioritairement tels que la **cassure rétro-synthétique d'une** liaison particulièrement, l'échange ou l'introduction **d'un** groupe fonctionnel, etc.

Ainsi, si **nous** pensons que la formation du cycle phosphoré est une étape **clé** de la synthèse de la phosphacamegine et de son oxyde **3** **nous** demanderons à PASCOP la rupture **rétrosynthétique** de ce cycle à l'aide de la directive: BREAK RING 3, 2, 14, 13, 12, 11. La **numérotation utilisée** ici et dans les figures suit l'ordre **d'entrée des atomes** en machine et n'a **donc** pas de rapport **avec celle** de la nomenclature habituelle. En **exécutant** cette directive PASCOP **développe** à partir de **3** **un** deuxième niveau de l'arbre de synthèse comportant 17 **précurseurs** (Fig. 3). **Nous** constatons que dans chaque structure **engendrée** l'objectif a **été** effectivement atteint et que, à l'exception de la liaison aromatique 2-3, chaque liaison du cycle a **été** rompue par l'application **d'une** ou plusieurs transformations. La plupart des solutions **proposées** à ce niveau sont **acceptables**, ce-

pendant **nous** remarquons que dans les composés 29, 30 et 31 la **partie carbonée** est plus simple que dans les autres précurseurs où le noyau aromatique reste **tétrastitué** et ceci peut **être un critère** pour **effectuer** une première sélection des structures à partir desquelles le **développement** de l'arbre **mérite d'être** poursuivi. Un **examen** plus attentif **nous** permet d'écarter le **précurseur 30** dont la cyclisation selon une réaction de Friedel et Crafts devrait conduire à un composé comportant **un** cycle à 7 chaînons plutôt qu'à la molécule 3. En **effet**, lorsqu'une **oléfine** est **conjuguée avec un** groupe Electro-attracteur, l'attaque Electrophile de celle-ci sur **un** noyau aromatique, en présence **d'un** catalyseur, a lieu par l'atome de **carbone situé en β du groupe**⁹ c'est-à-dire par celui sur lequel le **carbocation** est le mieux stabilisé. L'oxyde de **phosphacarnégine 3** devrait **donc être** obtenu à partir des composés 29 et 31 par formation de la liaison 2-14. Si **nous** admettons que la formation de cette liaison est d'autant plus **facilitée** que l'atome 14 est plus **électrophile** alors **nous** pouvons tester une **stratégie** en deux **étapes** consistant à demander d'abord la fonctionnalisation de l'atome 14 de la cible 3 puis la rupture **rétro-synthétique** de la liaison 2-14. Pour **cela** **nous** soumettons à PASCOP le programme de **stratégie** suivant:

```
1) MAKE GROUP AT 14
NEXSTRAT
2) BREAK BOND 2-14
END.
```

L'exécution de ce programme par PASCOP engendre 12 précurseurs répartis sur deux niveaux (Fig. 4). Au premier de ces niveaux la fonctionnalisation de l'atome 14 est effectivement **réalisée** dans chaque structure alors que la **cassure** de la liaison 2-14 l'est au second niveau. Les deux séquences **rétro-synthétiques** ($3 \Rightarrow 41 \Rightarrow 47$) et ($3 \Rightarrow 43 \Rightarrow 49$), correspondant respectivement à une cyclodéshydratation de 47 suivie de l'**hydrogénation** de l'**oléfine** 41 et à une acylation **intramoléculaire** de 49 suivie de la réduction de la **cétone** 43 **nous** paraissent les plus **satisfaisantes**.

Dans le troisième mode d'utilisation de PASCOP, mode dit 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**. Lorsqu'il est activé par le chimiste, l'automate **vérifie** la présence dans la molécule cible de la **sous-structure** qu'il doit transformer et analyse son environnement, puis au vu des **résultats** de cette perception **procède** à toute modification de la cible (protection, **dé**-protection, **échange**, introduction d'un groupe fonctionnel etc.) qu'il juge **nécessaire** pour atteindre l'objectif pour lequel il a **été programmé**. En appliquant des techniques d'intelligence artificielle et sans faire intervenir l'utilisateur, **un** automate est capable de fournir **un** arbre de **synthèse émondé** comportant plusieurs niveaux. Dans le **domaine** de la synthèse des composés organophosphorés PASCOP dispose de l'automate Arbusov qui a pour **objectif** la rupture rétro-synthétique de la liaison phosphore-carbone

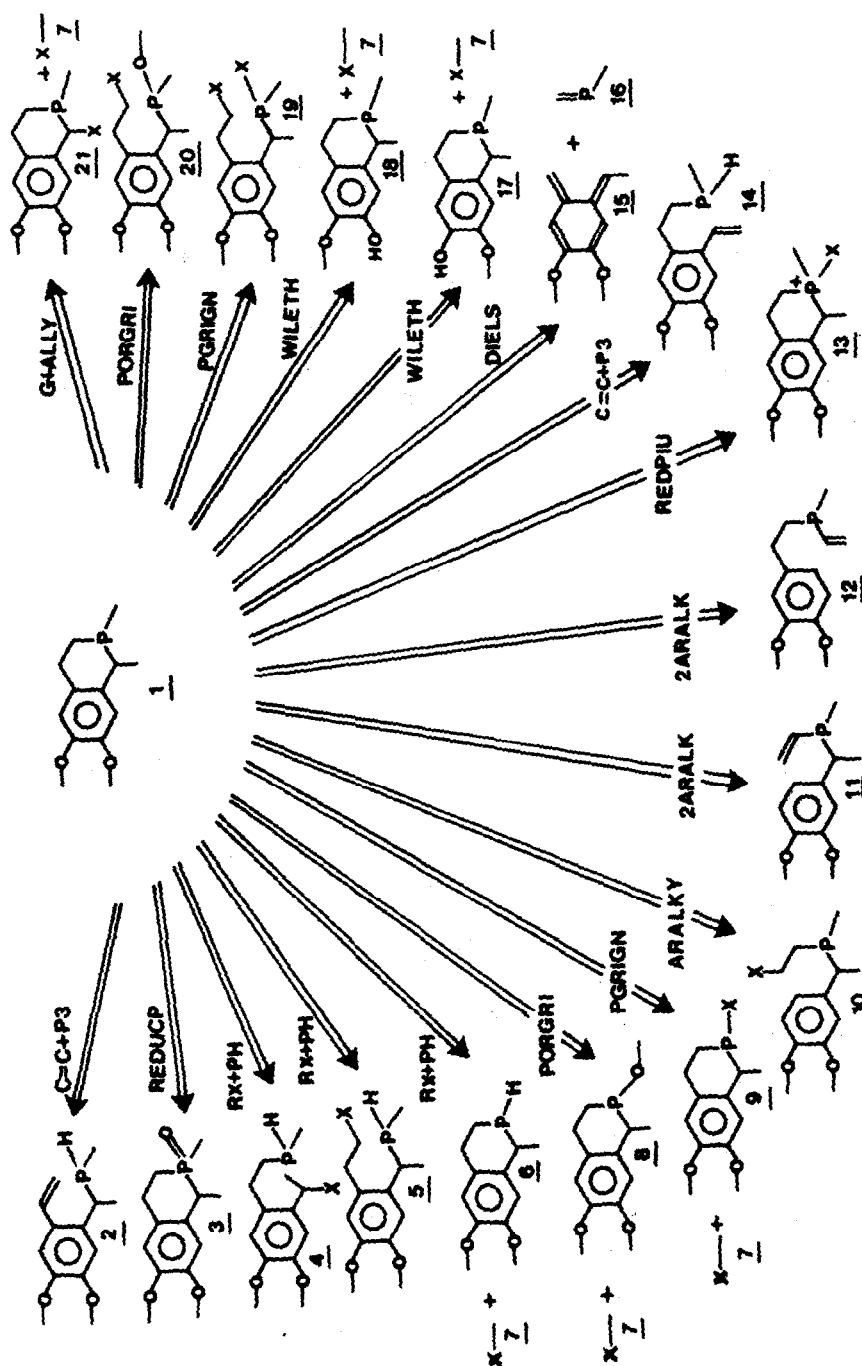


Fig. 2. Recherche systématique des précurseurs de la phosphacarnéine 1. Les transformations sont désignées par des noms mnémoniques, la liste des réactions chimiques correspondantes est donnée en annexe.

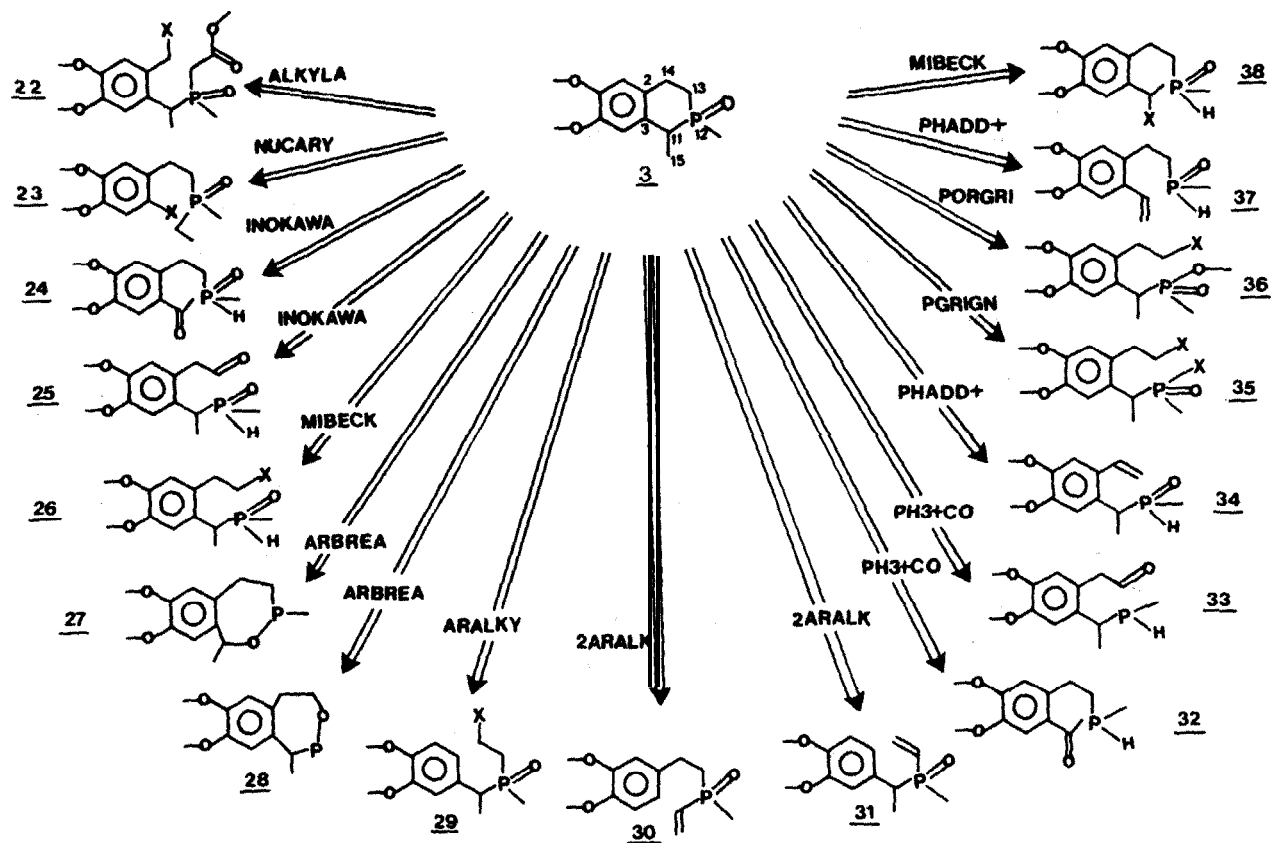


Fig. 3. Application de la directive: "BREAK RING 3, 2, 14, 13, 12, 11". Voir remarque Fig. 2.

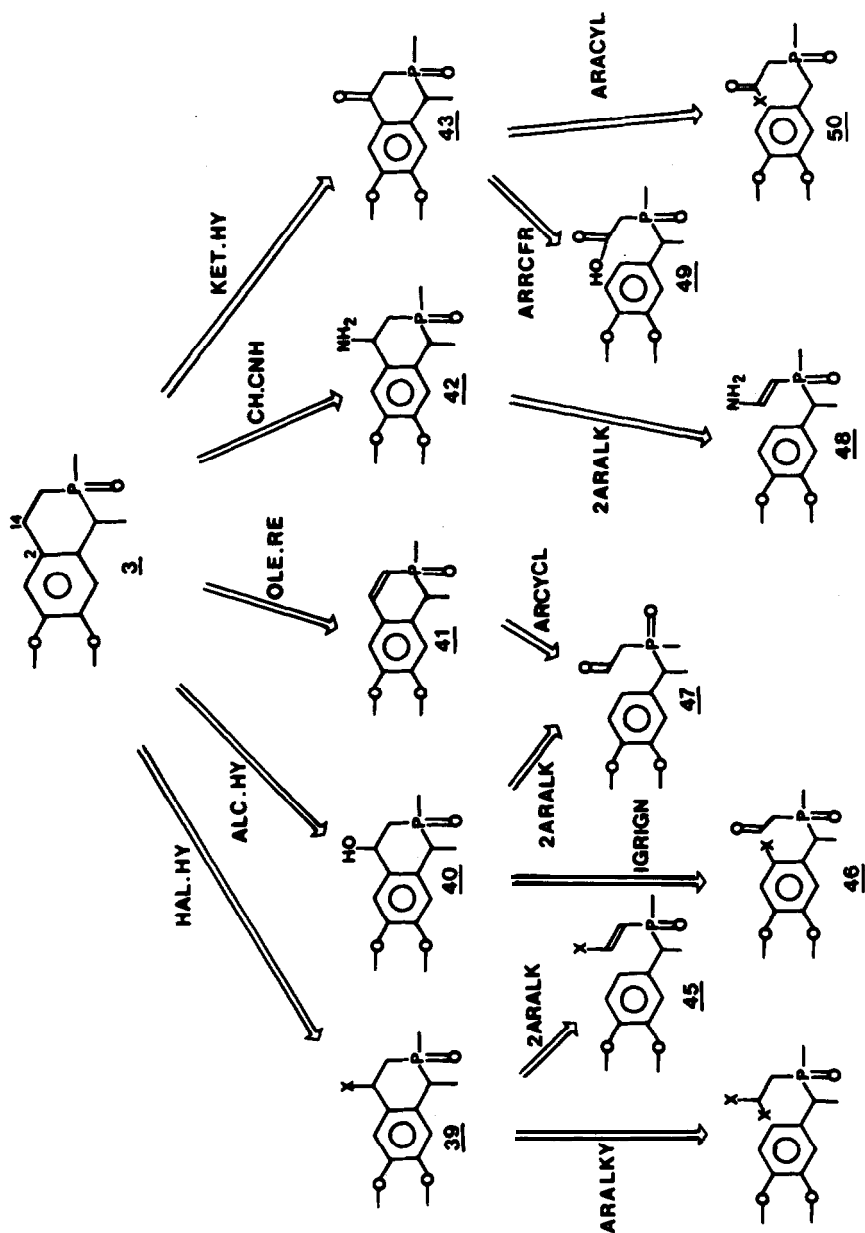


Fig. 4. Application des directives: "MAKE GROUP AT 14-BREAK BOND 2-14". Voir remarque Fig. 2.

dans des **molécules-cible possédant** la sous-structure $P(O)-C$.^{2c} Arbusev est **donc adapté** à la recherche des **précurseurs** de molécules telles que les oxydes de phosphines tertiaires dissymétriques et fonctionnelles 29, 31, 47 et 49 **engendrés précédemment** (Fig. 3 et 4). Ces composés **possèdent** trois fois la sous-structure $P(O)-C$ et une **stratégie simple consiste** à fixer comme **objectif** au **système** la **cassure** de la liaison reliant au phosphore la **partie la plus fonctionnaliste** de la molécule. Ainsi pour développer l'arbre de synthèse à partir du composé 49 nous **activons** l'automate par la directive: PERFORM ARBUSOV AT 16, 12, 13. Celui-ci considère que la présence de la fonction acide carboxylique **l'empêche** d'atteindre son **objectif** et pour surmonter cet obstacle il **échange** ou **élimine cette** fonction (Fig. 5). L'élimination fournit le **précurseur** 52 qui offre deux

possibilités de rupture de la liaison 12-13. Cette voie n'est cependant pas acceptable car la présence du proton $ArCH-P$ rend peu probables la formation et la carbonatation **sélectives d'un** carbanion sur l'un des deux méthyles **liés** au phosphore dans le composé 52. L'**échange** de la fonction acide de 49 conduit à fester 51 dont la liaison 12-13 est rompue par cinq transformations. L'automate Arbusev peut encore être **utilisé** pour développer l'arbre de **synthèse** à partir de l'oxyde de phosphine secondaire 56 qui **comporte** deux fois la sous-structure $P(O)-C$. Par exécution de la directive PERFORM ARBUSOV AT 11, 12, 16 **le système** engendre deux niveaux **supplémentaires** réunissant 20 **précurseurs** ou couples de **précurseurs**.

A partir de chaque structure des 7 niveaux de l'arbre de synthèse **déjà** obtenus il est possible de

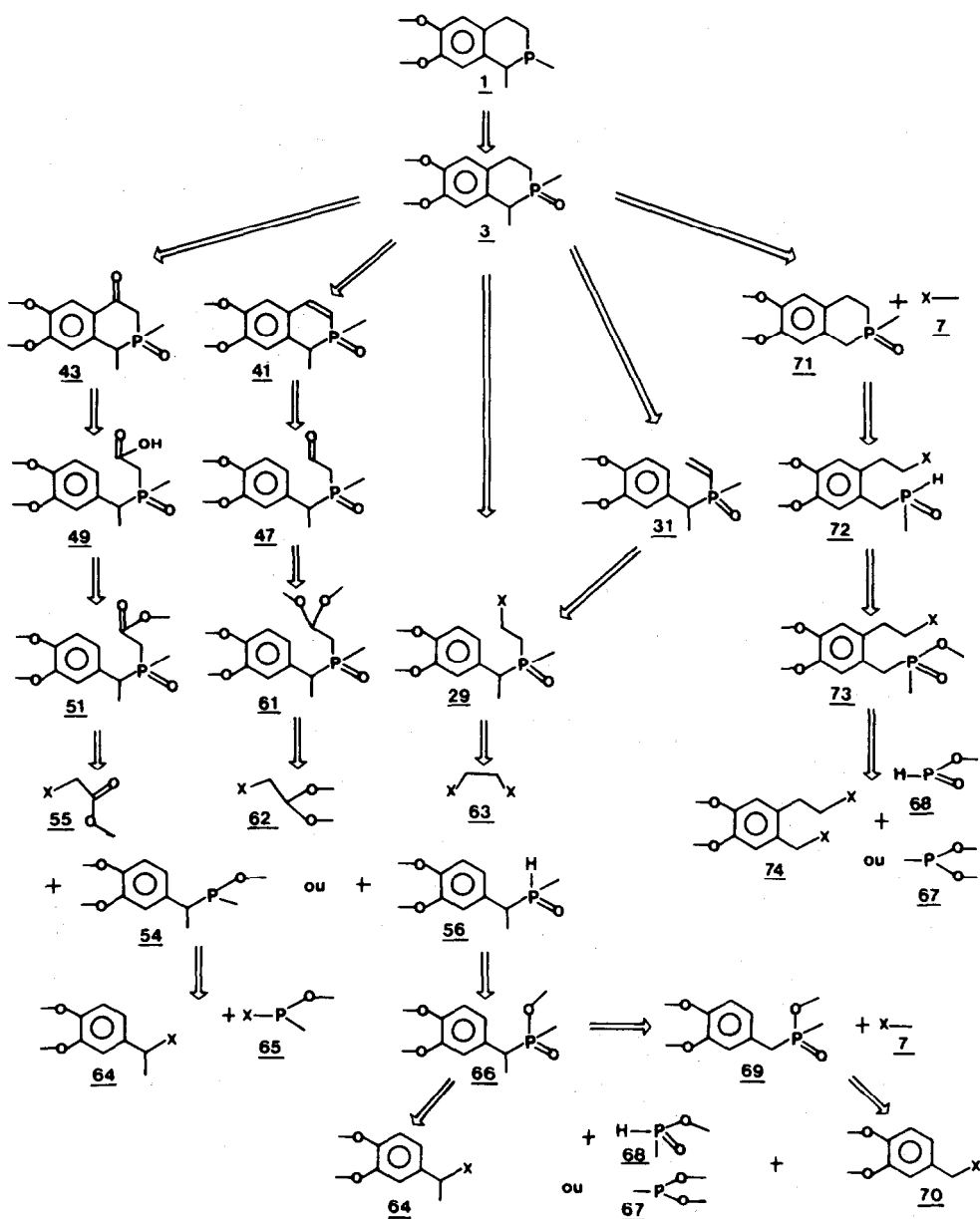


Fig. 6. Plan pour la **synthèse** de la phosphacarnégine établi avec l'aide de PASCOP.

developper de nouvelles ramifications. Ainsi **après** avoir explore notre **stratégie basée** sur la rupture du cycle phosphori: de 3, **nous** pouvons en tester une autre, **à partir de la même cible** 3, dans laquelle **l'élimination du stéréocentre situé** en a du phosphore est un **objectif** prioritaire. Pour **cela**, par exemple, **nous** proposons à PASCOP le programme de strattgie suivant:

- 1) BREAK BOND 1 1-15
NEXSTRAT
- 2) BREAK RING 3, 2, 14, 13, 12, 11
END.

En **réponse** le **système** applique la transformation ALKYLA (cfannexe) pour donner le **précurseur 71** (Fig. 6) **à partir duquel** 15 prtcurseurs **sont-engendrés** par application de la plupart des transformations employées **précédemment** pour rompre le cycle phosphoré de 3 (Fig. 3).

La Fig. 6 **représente** le plan de synthtse que **nous** avons **établi** pour la phosphacarnegine en suivant **différentes** strategies, en combinant les 3 modes d'utilisation de PASCOP et en silectionnant, dans l'arbre ainsi **développé** les sequences **nous** paraissant les plus **acceptables**. 11 est difficile **d'évaluer directement** les **mérites** respectifs des **différents** chemins **contenus** dans ce plan, aussi **nous** **bornerons-nous à** comparer **ces** voies **avec celles** suivies **précédemment** pour preparer des molecules ayant quelque analogie **avec** la phosphacamtgine. **Nous** constatons que l'étape cl6 **31→3** s'apparente à la formation du squelette tttrahydroisophosphinoline obtenue par Dilbeck et al.¹⁰ en cyclisant un sel de benzyl diphenylvinylphosphonium dans l'acide polyphosphorique à temperature élevée. De **même**, l'étape **49→43** est analogue à la formation d'**isophosphinolones décrite** par Henning¹¹ puis par De Graaf et al.¹² Par **contre** 2 mitchides de preparation des tttrahydroisophosphinolines n'ont pas d'**équivalence** dans notre plan. L'une a **été décrite** par Märkl et Baier¹³ et suit une **stratégie opposée** à celles que **nous** avons **explorées** puisqu'elle vise à **créer** le cycle aromatique. Elle ne **convient pas** à la synthse de la phosphacarnegine en raison de la substitution du noyau aromatique **imposée** par l'emploi d'un sel de triarylpyrilium comme produit de depart. L'autre **méthode** a permis à Mann et al.¹⁴ de synthetiser la premiere **tétrahydroisophosphinoline**. Elle **crée** le cycle **phosphoré** par formation de la liaison entre le phosphore et le **carbone** benzylique dans des conditions experimentales où les ethers de mthyle et d'aryle sont **clivés**. Enfin il semble que des reactions analogues **à celles des étapes 47→41 et 72→71** n'aient jamais **été utilisées** pour construire la structure **tétrahydroisophosphinoline**, la reaction **impliquée** dans l'étape **72→71** est cependant **connue** pour avoir conduit à divers **hétérocycles phosphorés**.^{15,16}

Dans cette premiere **partie** de notre travail **nous** avons montrt comment on peut utiliser PASCOP dans l'ttablissement d'un plan de **synthèse** pour une molecule telle que la phosphacamtgine. En explorant quelques strategies simples **nous** avons **développé** **différents** chemins parmi lesquels **certain**s sont **analogues** à des voies deja suivies pour la **synthèse** de derives de la **tétrahydroisophosphinoline** tandis que d'autres sont plus originaux. La **validité** d'un plan de

synthbe ne pouvant **être affirmée** sans verification experimentale, la **seconde partie** de notre travail a **été consacrée à l'expérimentation** des **différents** chemins **constituant** le plan Ctabli pour la **phosphacarnégine**.¹⁷

ANNEXE

Transformations **citées** et reactions chimiques **correspondantes**

2ARALK	Alkylation de Friedel et Crafts avec une oléfine
7ACIDE	Hydrolyse des esters d'acides carboxyliques
ALC.HY	Reduction d'alcools benzyliques ou allyliques
ALKYLA	Alkylation en alpha d'un groupe électro-attracteur
ARACYL	Acylation de Friedel et Crafts avec un chlore d'acide
ARALKYL	Alkylation de Friedel et Crafts avec un halogénure d'alkyle
ARBREA	Rearrangement d'Arbusov
ARBUSOV	Reaction d'Arbusov
ARCYCL	Cyclodehydratation d'aldehydes et de cétones
ARRCFR	Acylation de Friedel et Crafts avec un acide carboxylique
C = C + P3	Addition d'une phosphine primaire ou secondaire sur une oléfine
CHCNH	Reduction des amines primaires
co2 + YL	Preparation d'acides carboxyliques par carbonatation d'ylures ou d' organométalliques
DIELS	Reaction de Diels-Alder
G + ALLYL	Couplage d'un organomttallique avec un halogénure d'alkyle ou de benzyle
HAL.HY	Hydrogenolyse des esters, tosylates, halogénures etc
IG RIGN	Addition intramoléculaire d'un organométallique sur une &one
INOKAWA	Addition d'un composé possédant un motif P(O)H sur une tosylhydrazone puis reduction de l'adduit
KET.HY	Reduction des c&ones (reactions de Clemmensen, Wolff-Kishner etc)
MIBECK	Reaction de Michaelis-Becker
NUCARY	Condensation d'un organométallique avec un halogénure d'aryle
OLE. RE	Reduction des oléfines
PG RIGN	Reaction d'un organomdtallique avec un composé à liaison phosphore-halogène
PHADD +	Addition d'un composé à liaison phosphore-hydrogène sur une oléfine
PH3 + CO	Reaction d'une phosphine primaire ou secondaire sur une c&one ou un aldehyde
PORGRI	Reaction d'un organomdtallique sur un composé à liaison phosphore-alkoxy
REDUCP	Reduction des oxydes de phosphines
REDPIU	Reduction des sels de phosphonium
RX+PH	Reaction d'une phosphine primaire ou secondaire avec un halogénure
WILETH	Synthbse des ethers de Williamson.

REFERENCES

- ¹Communication preliminaire: C. Laurenço et G. Kaufmann, *Tetrahedron Letters* 2243 (1980).
- ²L'organisation et le fonctionnement de PASCOP (Programme d'Aide à la Synthèse des Composés Organiques et Organophosphorés) bnt été décrits précédemment: ^aF. Choplin, R. Marc, G. Kaufmann et W. T. Wipke, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **18**, 110 (1978); ^bF. Choplin, C. Laurenço, R. Marc, G. Kaufmann et W. T. Wipke, Now, *J. Chim.*

- 2,285 (1978); ^aF. Choplin, P. Bonnet, M. H. Zimmer et G. Kaufmann, *Ibid.* 3, 223 (1979); ^aP. Bonnet, J. C. Demiamé, M. H. Zimmer, F. **Choplin** et G. Kaufmann, *R.A.I.R.O.* 13, 287 (1979); ^aM. H. Zimmer, F. **Choplin**, P. Bonnet et G. Kaufmann, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 19, 235 (1979). Pour une description simplifiée du fonctionnement de PASCOP voir: G. Kaufmann et C. **Laurenço**, *La Recherche* 12, 743 (1981).
- ^aL. D. Quin, *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus*. Wiley-Interscience, New York (1981).
- ^aK. D. Berlin et D. M. **Hellwege**, *Topics in Phosphorus Chemistry* (Edited by M. Grayson et E. I. Griffith), Vol. 6, p. 1. Interscience, New York (1969); ^bS. D. Venkataramu, G. D. **MacDonell**, W. R. Pudrum, M. El-Deek et K. D. Berlin, *Chem. Rev.* 77, 121 (1977).
- ^aG. Heyl, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 239, 451 (1901); ^b*Ibid.* 266, 668 (1928). Les propriétés pharmacologiques de la carnéine ont été étudiées par E. **Santi-Soncin** et M. Furlanut, *Fitoterapia* 43, 21 (1972).
- ^aO. Awerbouch et Y. Kashmann, *Tetrahedron* 31, 33 (1975).
- ^aC. H. Chen, K. E. Brighty et F. M. **Michaels**, *J. Org. Chem.* 46, 361 (1981).
- ^a*Computer-Assisted Organic Synthesis*. (Edited by W. T. Wipke et W. J. Howe), A.C.S. Symposium Series, Vol. 61. American Chemical Society (1977); ^bM. Bersohn et A. Escaks, *Chem. Rev.* 76, 269 (1976); ^aP. Gund, *Ann. Reports Medicin. Chem.* (Edited by F. H. Clarke), Vol. 12, v. 288, Academic Press., New York (1977); ^aM. Chanoh' et R. **Barone**, *Encyclopedia Universalis*, supplement, p. 1369, Paris (1979–80).
- ^aR. Koncos et B. S. Friedman, *Friedel-Crafts and Related Reactions* (Edited by G. A. Olah), Vol. 2, p. 289. Interscience, New York (1964).
- ^aG. A. **Dilbeck**, D. L. Morris et K. D. Berlin, *J. Org. Chem.* 40, 1150 (1975).
- ^aH. G. Henning, *Z. Chem.* 5, 417 (1965).
- ^aH. G. de Graaf, J. Dubbeldam, H. Vermeer et F. Bickelhaupt, *Tetrahedron Letters* 2397 (1973); ^bH. G. de Graaf et F. **Bickelhaupt**, *Tetrahedron* 31, 1057 (1975).
- ^aG. Märkl et H. Baier, *Tetrahedron Letters* 4439 (1972).
- ^aF. G. Holliman et F. G. Mann, *J. Chem. Soc.* 1634 (1947); ^bM. A. Beeby and F. G. Mann, *Ibid.* 411 (1951).
- ^aR. B. Wetzel et G. L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 1774 (1972); ^b*Idem.* *J. Org. Chem.* 39, 1531 (1974).
- ^aT. H. Chan et K. T. Nwe, *Phosphorus* 3, 225 (1974).
- ^aC. **Laurenço**, J. Villien et G. Kaufmann, *Tetrahedron* 40, 2731 (1984).
- ^aUne synthèse d'indazoles, en une étape, trouvée avec l'aide d'un programme de synthèse assistée par ordinateur et testée expérimentalement a été décrite par R. **Barone**, P. Camps et J. Elguero, *Ann. Chim.* 75, 736 (1979). Par ailleurs, deux chemins de synthèse proposés par de tels systèmes, l'un pour l'alcool de patchouli: E. J. Corey et W. T. Wipke, *Science* 166, 178 (1969) et l'autre pour le thiazole: R. **Barone**, M. Chanon et J. Metzger, *Tetrahedron Letters* 2761 (1974) ont été expérimentés ultérieurement par d'autres équipes, respectivement: F. Naf et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 57, 1868 (1974) et P. Dubs et R. Stuessi, *Synthesis* 696 (1976), mais il semble que le travail de ces dernières soit indépendant et ne résulte pas d'une volonté de tester les propositions d'un logiciel informatique.