

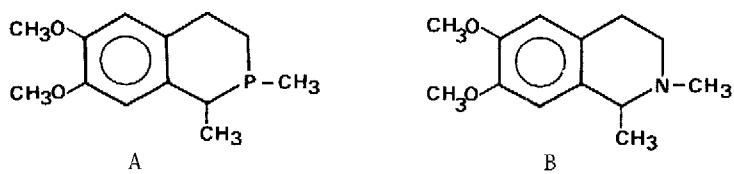
SYNTHESE ASSISTEE PAR ORDINATEUR PREPARATION DE LA TETRAHYDRO-1,2,3,4
DIMETHOXY-6,7 DIMETHYL-1,2 ISOPHOSPHINOLINE, ISOSTERE PHOSPHORÉ DE LA
CARNEGINE, AVEC L'AIDE DE PASCOP

Claude Laurenço et Gérard Kaufmann
Laboratoire de Modèles Informatiques Appliqués à la Synthèse (ERA 671)
4, rue Blaise Pascal - 67000 Strasbourg (France).

Abstract A synthetic pathway for a new phosphine was carried out with the help of a computer program (PASCOP).

Jusqu'à présent, les tests effectués pour déterminer les performances d'un programme de synthèse assistée par ordinateur ont surtout consisté à retrouver, étape par étape, des chemins de synthèse déjà décrits dans la littérature. Cependant, à notre connaissance, l'expérimentation de chemins inédits proposés par de tels systèmes n'avait pas encore été publiée.

Dans le but de montrer, sur un exemple concret, les différents modes d'utilisation de PASCOP (1) (Programme d'Aide à la Synthèse des Composés Organo Phosphorés), avec leurs limites respectives, et finalement de dégager quelques règles générales devant permettre d'exploiter au mieux la technique de la synthèse assistée par ordinateur, nous avons entrepris la préparation de molécules organophosphorées originales. Nous présentons ici les premiers résultats obtenus dans l'étude de la tétrahydro-1,2,3,4 Diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinoline A dont le plan de synthèse a été établi avec l'aide de notre programme



La phosphine A appartient à une famille de composés de synthèse possédant le squelette "tétrahydro isophosphinoline"(2) et dont l'intérêt est l'analogie de structure avec des composés azotés souvent biologiquement actifs. Ainsi A est l'isostère phosphoré de la carnégine B, un alcaloïde isolé sous forme racémique d'un cactus américain (3,4)

Pour faciliter la compréhension de nos résultats, il est nécessaire de rappeler succinctement les grandes lignes du fonctionnement de PASCOP. Celui-ci travaille selon le principe de l'analyse rétrosynthétique, en exploitant une banque de réactions et en construisant un graphe, appelé arbre de synthèse, qui réunit les précurseurs potentiels de la molécule cible soumise par le chimiste. C'est un programme interactif qui permet au chimiste, à chaque niveau de la construction de l'arbre, soit de désigner une nouvelle cible parmi les précurseurs déjà générés, soit d'indiquer le mode de traitement qui doit être adopté. 3 modes d'utilisation de PASCOP sont en effet disponibles pour établir un plan de synthèse

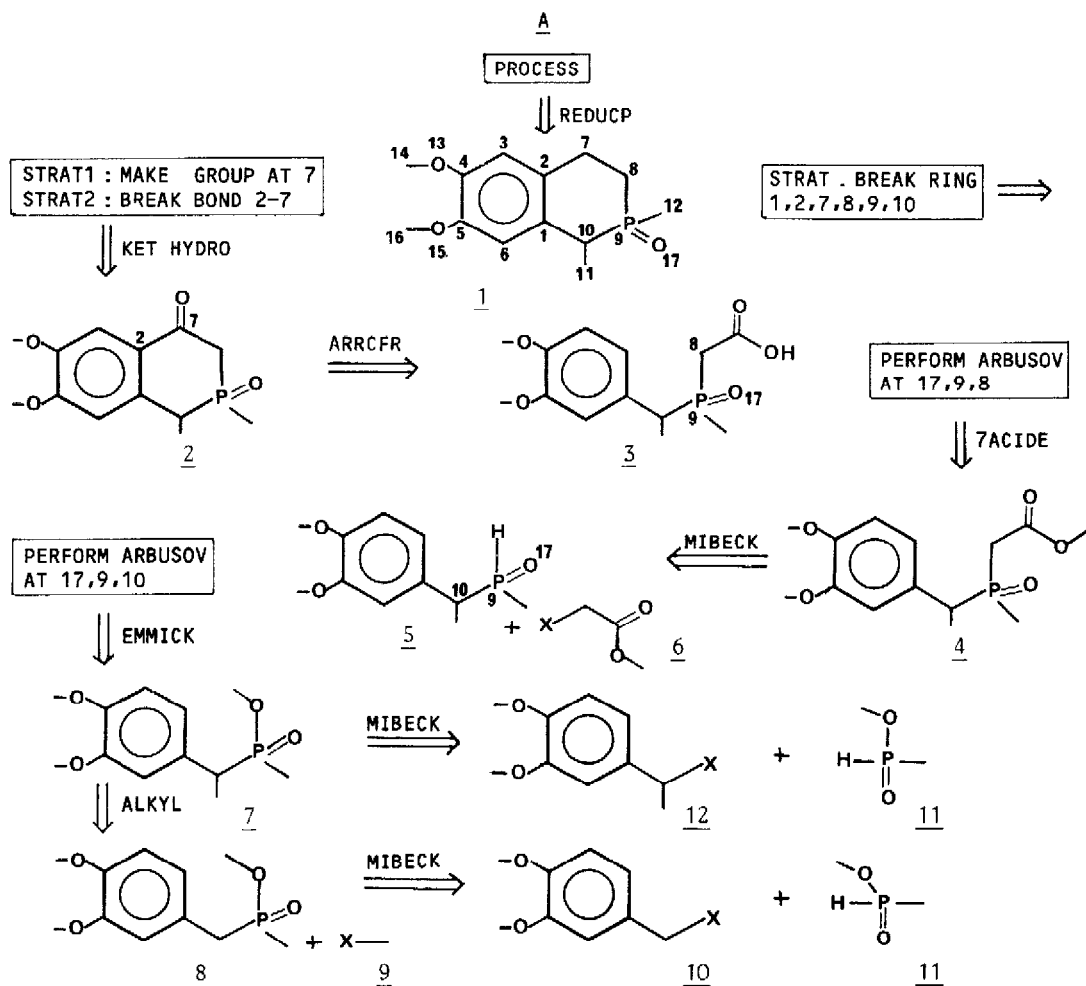
1) Recherche systématique des précurseurs (PROCESS)(1a,b,c) PASCOP, dans ce cas, explore toutes les possibilités offertes par le fichier de réactions. Bien que séduisante par son caractère systématique, cette recherche, pour une molécule complexe, est longue, coûte-

teuse et peut générer un nombre élevé de précurseurs dont l'intérêt synthétique n'est pas toujours évident. Par ailleurs, elle ne permet pas de résoudre efficacement les problèmes posés par l'échange ou l'introduction de groupes fonctionnels dans le sens rétrosynthétique.

2) Stratégie interactive (STRAT)(1d,e) selon son expérience ou son intuition, le chimiste définit puis fixe au programme, à l'aide de directives précises, 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. Ce mode d'utilisation est très souple mais, en contre-partie, la valeur synthétique des chemins ainsi obtenus dépend pour beaucoup des qualités de l'utilisateur.

3) Stratégie automatique (PERFORM -)(1e,f) le développement de l'arbre de synthèse est confié à des automates qui sont des programmes spécialisés dans l'application d'une réaction jugée prioritaire ou dans la recherche de précurseurs pour des molécules cibles possédant un motif structural particulier. Par ce moyen, PASCOP analyse plus finement les données d'un problème de synthèse et peut notamment procéder automatiquement à toute modification de la cible qu'il estime nécessaire pour atteindre l'objectif fixé

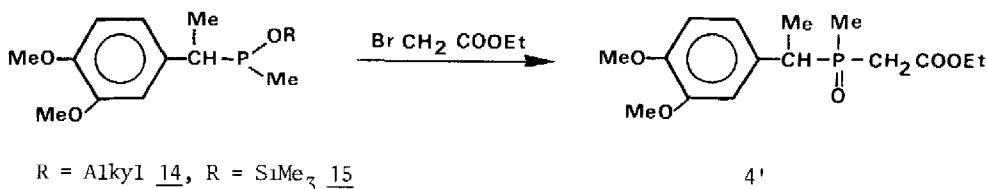
Pour développer le chemin représenté à la figure ci-dessous (5), nous avons combiné ces



trois modes d'utilisation Nous avons tout d'abord soumis A à PASCOP pour une recherche systématique des précurseurs Le programme a généré un premier niveau comportant 18 précurseurs, la plupart étant des dérivés du phosphore tricoordiné Dans le souci de limiter le nombre d'étapes nécessitant la manipulation de tels composés, très oxydables, nous n'avons retenu dans ce niveau que le dérivé tétracoordiné 1 (REDUCP = réduction de P=O avec $\text{HSiCl}_3, \text{OSiH}_3$). Pensant que la formation du cycle saturé était une étape clé de la synthèse de A, nous avons ensuite demandé à PASCOP la cassure rétrosynthétique de ce cycle à l'aide de la directive BREAK RING 1,2,7,8,9,10 Malgré l'intérêt présenté par certains des 18 précurseurs ainsi obtenus, la possibilité de réactions secondaires et la rigueur des conditions réactionnelles préconisées nous ont incité plutôt à tenter à partir de 1 une stratégie en deux étapes consistant, dans le sens rétrosynthétique, à fonctionnaliser l'atome 7 pour faciliter la cassure de la liaison 2-7. L'exécution de la directive MAKE GROUP AT 7 suivie de celle de la directive BREAK BOND 2-7 a fourni 8 précurseurs répartis sur 2 niveaux La séquence $\underline{1} \Rightarrow \underline{2} \Rightarrow \underline{3}$ (KET.HYDRO = réduction d'une cétone, ARRCFR = Acylation Friedel-Crafts) a été retenue en raison de l'analogie du passage $\underline{3} \rightarrow \underline{2}$ avec une réaction de cyclisation précédemment décrite (6) A partir de 3, le développement de l'arbre de synthèse a été effectué par stratégie automatique au moyen de l'automate ARBUSOV qui est spécialisé dans la recherche de précurseurs pour des molécules comportant le motif P(O)-C (1e,f) Par l'instruction PERFORM ARBUSOV AT 17, 9,8 nous avons demandé à l'automate de rechercher les diverses possibilités de rupture rétrosynthétique de la liaison 8-9, et en 2 niveaux, PASCOP a généré 9 précurseurs Considérant la présence d'une fonction acide comme défavorable à la réalisation de son objectif, l'automate a commencé par échanger cette fonction (7 ACIDE = hydrolyse d'un ester), puis il a ensuite exploré les différentes possibilités de cassure de la liaison 8-9 (MIBECK = réaction de Michaelis-Becker) De la même manière, les 3 niveaux suivants de l'arbre ont été obtenus à partir de 5 par l'application de l'instruction PERFORM ARBUSOV AT 17,9,10 En proposant la séquence $\underline{7} \Rightarrow (8+9) \Rightarrow (10+11)$, PASCOP indique que pour obtenir 7 il est préférable d'alkyler 8 en α du phosphore (ALKYL) plutôt que de tenter directement la réaction de Michaelis-Becker (MIBECK) de 11 avec l'halogénure secondaire 12. (EMMICK = réduction d'un phosphinate en oxyde de phosphine secondaire)

Au cours de la vérification expérimentale de ce chemin, nous avons rencontré 2 difficultés importantes

D'une part, 4 n'a pu être préparé convenablement par la réaction de Michaelis-Becker proposée par PASCOP Dans des cas analogues, il a été montré que la formation de sous-produits dérivant de l'acide succinique ne pouvait pas être évitée dans cette réaction et qu'il était préférable d'utiliser celle d'Arbusov (17), également proposée par PASCOP Cependant, l'obtention directe d'un phosphinite du type de 14 n'était pas envisageable en raison de l'instabilité de l'halogénure 12 (8) nécessaire à sa synthèse



Aussi, nous avons préparé 15 par O silylation (9) de 5 et la réaction d'Arbusov avec le bromo acétate d'éthyle a conduit à 4' de façon univoque

D'autre part, la réduction complète de la fonction cétone de 2 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. Nous avons finalement obtenu 1 par action de $NaBH_4$ suivie de la déshydratation de l'alcool formé en oléfine puis hydrogénation catalytique à pression normale

Grâce à ces modifications du chemin initial, nous avons pu effectivement préparer A.

Une analyse plus complète de l'arbre de synthèse, les détails expérimentaux, ainsi que nos conclusions seront publiés ultérieurement.

Références et notes

1. a) F. CHOPLIN, R. MARC, G. KAUFMANN et W. T. WIPKE, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **18** (2), 110 (1978), b) F. CHOPLIN, C. LAURENCO, R. MARC, G. KAUFMANN et W. T. WIPKE, *Nouv. J. Chim.*, **2**, 285 (1978), c) F. CHOPLIN, R. MARC, C. LAURENCO et G. KAUFMANN, *Actes du 1er Congrès International sur les Composés Phosphorés, IMPHOS* p.87, d) F. CHOPLIN, P. BONNET, M. H. ZIMMER et G. KAUFMANN, *Nouv. J. Chim.*, **3**, 223 (1979), e) P. BONNET, J. C. DERNIAME, M. H. ZIMMER, F. CHOPLIN et G. KAUFMANN, *Revue de la RAIRO*, **13** (3), 287 (1979), f) M. H. ZIMMER, F. CHOPLIN, P. BONNET et G. KAUFMANN, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **19** (4), 235 (1979).
2. Cette famille ne comporte encore que peu de membres, bien que le premier ait été décrit dès 1943 par F. G. HOLLIMAN et F. G. MANN, *J. Chem. Soc.*, 547 (1943). La plupart d'entre eux figurent dans deux mises au point: K. D. BERLIN et D. M. HELLWEGE "Topics in Phosphorus Chemistry", vol. 6, p. 1, M. Grayson et E. I. Griffith, Ed. Interscience, N. Y. (1969). S. D. VENKATARAMU, G. D. MACDONELL, W. R. PUDRUM, M. EL-DEEK et K. D. BERLIN, *Chem. Rev.*, **77**, 121 (1977).
3. G. HEYL, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **239**, 451 (1901) et **266**, 668 (1928). Les propriétés pharmacologiques de la Carnéguine ont été étudiées par E. SANII-SONCIN et M. FURLANUT, *Fito-terapia*, **43** (1), 21 (1972).
4. D'autres analogues ou isostères phosphorés d'alcaloïdes ont déjà été décrits, notamment la Phospha atropine: O. AWERBOUCHI et Y. KASHMANN, *Tetrahedron*, **31**, 33 (1975).
5. La double flèche \rightleftharpoons indique le sens rétrosynthétique et est associée au nom mnémorique de la transformation (réaction chimique codée dans le sens rétrosynthétique) appliquée par PASCOP. La numérotation utilisée ici suit l'ordre d'entrée des atomes en machine et n'a donc pas de rapport avec celle de la nomenclature.
6. a) H. G. HENNING, *Z. Chem.*, **5**, 417 (1967), b) H. G. DE GRAAF, J. DUBBELDAM, H. VERMEER et F. BICKELHAUPT, *Tetrahedron Lett.*, 2397 (1973), c) H. G. DE GRAAF et F. BICKELHAUPT, *Tetrahedron*, **31**, 1097 (1975).
7. R. A. MALEVANNAYA, F. N. TSVETKOV et M. I. KABACHNIK, *Zh. Obshch. Khim.*, **41** (11), 2359 (1971).
8. G. REDEUILH, P. RUMPF et C. VEIL, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2665 (1973).
9. a) K. ISSLEIB et B. WALITHER, *J. Organometal. Chem.*, **22**, 375 (1970), b) M. VOKHOLZ, O. STELZER et R. SCHMUTZLER, *Chem. Ber.*, **111**, 890 (1978).

(Received in France 15 March 1980)