

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 10. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Push-Pull-Acetylene als Hilfsmittel zur Synthese von Säureamiden *

Markus Neuenschwander **, Ulrich Lienhard, Hans-Peter Fahrni und Beat Hurni

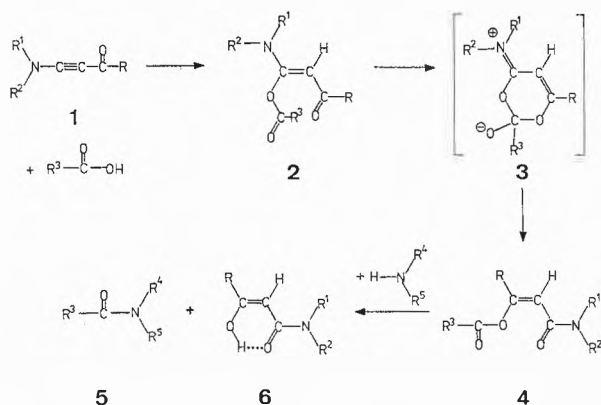
Institut für Organische Chemie, Universität Bern

Abstract

The thermal stability of push-pull-acetylenes **1** is improved by introduction of appropriate bulky substituents. Push-pull-acetylenes **1** react very easily with carbon acids. Addition of amines to the crude reaction product gives amides in an excellent yield by a simple "one-pot-procedure".

Einleitung

Push-Pull-Acetylene sind aus den entsprechenden Olefinen durch einfache Bromierungs-Dehydrobromierungs-Sequenz mit guten Ausbeuten zugänglich [2,3]. Sie haben sich als wertvolle Hilfsmittel zur Synthese von Push-Pull-Cyclobutadienen [4,5], Push-Pull-Cyclooctatetraenen [5,6], Polyolefinen [7] und Heterozyklen [3, 7–9] bestens bewährt. Wir zeigten, dass sich Halogenwasserstoffsäuren und Carbonsäuren bereits bei tiefen Temperaturen sehr leicht mit den Acetylenen **1** umsetzen, wobei für R=H und R=Alkyl eine quantitative Umlagerung zu 3-X-Acrylsäureamiden eintritt [3, 10, 11]. Sterischer Verlauf und Mechanismus sowohl der Addition von Säuren [12] als auch der Umlagerung der nur selten nachweisbaren *Michael*-Addukte **2** [13] wurden untersucht. Die Ergebnisse machen wahrscheinlich, dass die Reaktion **1** → **2** in einer stereoselektiven *trans*-Addition der Carbonsäure ans Acetylen



* Eingegangen am 21. April 1978. Vorläufige Mitteilung, 13. Mitteilung über substituierte Aminoacrylderivate. 12. Mitteilung: [1].

** Prof. M. Neuenschwander, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern.

besteht, während die Umlagerung **2** → **4** über einen erstmals von Woodward et al. postulierten [14] Sechsring-Übergangszustand **3** verläuft.

In Analogie zu Inaminen [15,16] und Isoxazoliumsalzen [17,18] (die bei der Umsetzung mit Carbonsäuresalzen Enolester des Typs **4** ergeben) könnte die Reaktionsfolge **1** → **5** zur Synthese von Säureamiden und Peptiden herangezogen werden: Im Vergleich zu Inaminen sollte die Selektivität der Push-Pull-Acetylene zunehmen, während verschiedene Nebenreaktionen, die die Anwendungsbreite der Peptidsynthese nach Woodward und Woodman beeinträchtigen, bei Push-Pull-Acetylenen **1** und ihren Folgeprodukten **2–4** nicht eintreten können.

Eine soeben erschienene Arbeit über die Synthese von Enolestern aus Push-Pull-Acetylenen und deren Verwendung zur Bereitung von Thiol- und Selenolestern¹ [19] veranlasst uns, über den erfolgreichen Einsatz von Push-Pull-Acetylenen **1** zur Synthese von Säureamiden [20] und Peptiden [21]² kurz zu berichten.

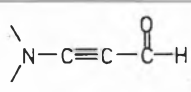
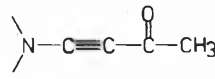
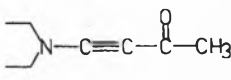
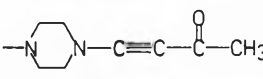
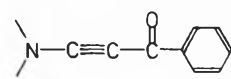
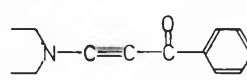
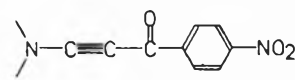
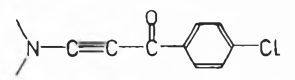
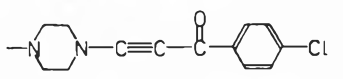
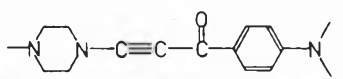
Synthese von Push-Pull-Acetylenen 1

Wichtige Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz eines Reagens in der Peptidsynthese ist neben der einfachen Zugänglichkeit auch eine genügende thermische Stabilität. Während reines Dimethylamino-propinal (**1a**) sich bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten oligomerisiert oder polymerisiert [22], ist 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (**1b**) bei Raumtemperatur während Minuten stabil, kann aber nur bei –60° längere Zeit aufbewahrt werden [3]. Wir bereiteten deshalb eine Reihe von thermisch wesentlich stabileren Acetylenen **1c** bis **1k** (Tabelle 1). Durch Variation des Restes R sollte die Reaktionsfähigkeit des Acetylen **1** sowie der Säureaddukte **4** nach Wunsch beeinflusst werden, durch Einbau von N-Methyl-piperazin (**1d,i,k**) sollte die Wasserlöslichkeit der abgetrennten Folgeprodukte **6** erhöht werden [1].

¹ In [19] wird auch die Möglichkeit einer Synthese von Peptiden aus Push-Pull-Acetylenen angedeutet.

² Nachfolgende Arbeit.

Tabelle 1: Push-Pull-Acetylene **1** aus Push-Pull-Olefinen

Acetylen	Smp. [°C]	Ausbeute aus Olefin [%]	Lit.
	1a	70	[2,3]
	1b	75	[2,3]
	1c	71	[1,21]
	1d	18 59	[1,21]
	1e	74,5 60	[1,20]
	1f	32 72	[1,20]
	1g	170 51	[1,20]
	1h	97 62	[1,20]
	1i	82 61	[1,20]
	1k	106 51	[1,20]

Push-Pull-Acetylene als Hilfsmittel in der organischen Synthese

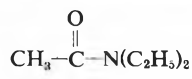
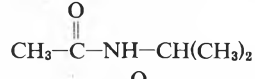
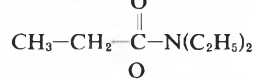
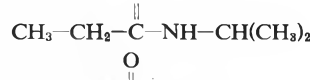
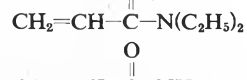
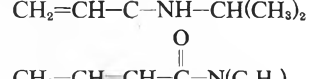
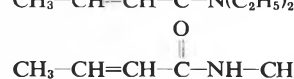
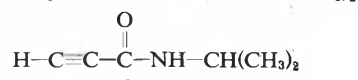
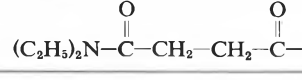
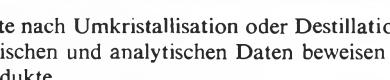
Die dargestellten Push-Pull-Acetylene **1** können dann als aussichtsreiche Dehydratisierungsmittel für organische Synthesen herangezogen werden, wenn es einmal gelingt, sie mit Säuren in einfacher und schonender Weise zu den Enolestern **4** umzusetzen. In der Tat reagieren die Verbindungen **1c** bis **1k** mit Essigsäure annähernd quantitativ (Rohausbeuten 97–99%) zu substituierten 3-Acetoxy-acrylsäure-N,N-dialkylamiden **4**. Andererseits sollte die Reaktivität der Enolester **4** so hoch sein, dass die anschliessende Umsetzung mit dem Nucleophil (z. B. Amin oder Aminosäure) in hoher Ausbeute und bei tiefen Temperaturen erfolgt. Unsere Versuche zeigen ausserdem, dass die Reaktivität der Enolester **4** bei Variation des an C(3) befindlichen p-Aryl-Substituenten R gesteuert werden kann [20].

Synthese von Säureamiden

Tabelle 2 lehrt, dass Push-Pull-Acetylene **1** als Dehydratisierungsmittel von Carbonsäuren und Aminen

sehr geeignet sind: In allen untersuchten Fällen gewinnt man in einer sehr einfachen Eintopfreaktion unter schonenden Bedingungen Säureamide mit ausgezeichneten Ausbeuten (Ausnahme: Bernsteinsäure). Untersuchungen mit α,β -ungesättigten Carbonsäuren lehren, dass das Amin den aus **1** und der Carbonsäure intermediär gebildeten Enolester **4** unter Umacylierung angreift, so dass keine Michael-Addition eintritt.

Tabelle 2: Mit Hilfe von Push-Pull-Acetylenen dargestellte Säureamide

Acetylen 1	Säureamid	Ausbeute ^{a)} [%]
1i		94
1b		95
1b		89
1b		92
1b		87
1c		88
1c		95
1c		89
1c		89
1c		73 ^{b)}

a) Ausbeute nach Umkristallisation oder Destillation. Die spektroskopischen und analytischen Daten beweisen die Reinheit der Produkte.

b) Ausbeute bezogen auf eingesetztes Acetylen **1c**.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass die thermische Stabilität von Push-Pull-Acetylenen durch Einführung voluminöser Gruppen wesentlich erhöht werden kann, ohne dass die Reaktivität gegenüber Carbonsäuren absinkt. Die Acetylene **1** sind ausgezeichnete Hilfsmittel zur Knüpfung von Säureamid-Bindungen. Die ausgeprägte Selektivität der Enolester **4** für Aminogruppen¹ lässt erwarten, dass polyfunktionelle Aminosäuren elegant zu Peptiden umgesetzt werden können (siehe nachfolgende Arbeit [23]).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 2.108-0.74 und 2.517-0.76) für die Unterstützung der Arbeit.

¹ Unter analogen Bedingungen lassen sich die Enolester **4** mit Alkoholen nicht zu Estern umsetzen! [20].

Literaturverzeichnis

- 1 U. Lienhard, H. P. Fahrni und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978), im Druck.
- 2 K. Hafner und M. Neuenschwander: *Angew. Chem.* 80 (1968) 443; internat. Edit. 7 (1968) 459.
- 3 H.-J. Gais, K. Hafner und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 52 (1969) 2641.
- 4 R. Gompper und G. Seybold: *Angew. Chem.* 80, 804 (1968), in "Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity", Proc. Internat. Symposium, Jerusalem 1970, S. 215.
- 5 M. Neuenschwander und A. Niederhauser: *Chimia* 22 (1968) 491; *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 519.
- 6 J. Ficini, A.-M. Touzin und A. Krief: *Bull. Soc. chim. France* 1972, 2388, R. Gompper, J. Kroner, G. Seybold und H. U. Wagner: *Tetrahedron* 32 (1976) 629.
- 7 M. E. Kühne und P. J. Sheeran: *J. org. Chemistry* 33 (1968) 4406.
- 8 G. Himbert und M. Regitz: *Synthesis* 10 (1972) 571.
- 9 H.-J. Gais und K. Hafner: *Tetrahedron Letters* 1970, 5101; *Heterocycles* 4 (1976) 1921.
- 10 M. Neuenschwander und K. Hafner: *Angew. Chem.* 80 (1968) 444; internat. Edit. 7 (1968) 460.
- 11 A. Niederhauser und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1318.
- 12 A. Niederhauser und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1331.
- 13 A. Niederhauser, G. Bart und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2427.
- 14 R. B. Woodward und R. A. Olofson: *J. Amer. chem. Soc.* 83 (1961) 1007.
- 15 R. Buyle und H. G. Viehe: *Angew. Chem.* 76 (1964) 572.
- 16 H. G. Viehe, R. Fuks und M. Reinstein: *Angew. Chem.* 76 (1964) 571.
- 17 R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer: *J. Amer. chem. Soc.* 83 (1961) 1010; *Tetrahedron Suppl.* Nr. 8 (1966) 321.
- 18 R. B. Woodward und D. J. Woodman: *J. org. Chemistry* 34 (1969) 2742.
- 19 H.-J. Gais und T. Lied: *Angew. Chem.* 90 (1978) 283.
- 20 U. Lienhard: Dissertation, Bern (April 1977).
- 21 H. P. Fahrni: Dissertation, Bern (November 1977).
- 22 C. Rentsch, M. Slongo, W. Stadelmann und M. Neuenschwander: *Chimia* 27 (1973) 70.
- 23 M. Neuenschwander, H.-P. Farni und U. Lienhard: *Chimia* 32 (1978) 214.

Push-Pull-Acetylene als Hilfsmittel zur Synthese von Peptiden *

Markus Neuenschwander**, Hans-Peter Fahrni und Ulrich Lienhard

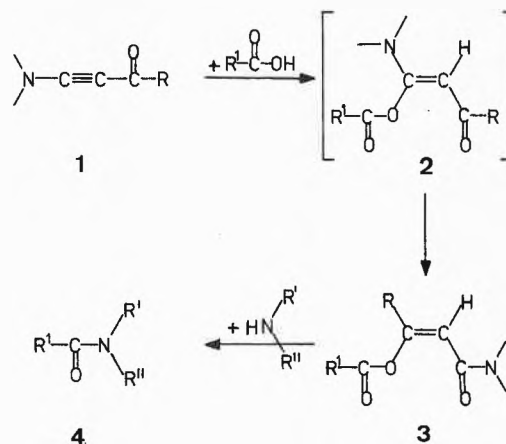
Institut für Organische Chemie, Universität Bern

Abstract

Push-pull-acetylenes are excellent reagents for peptide synthesis: Addition of N-protected amino acids to solutions of a push-pull-acetylene (or vice versa) gives enol esters **3**, which are reacting selectively with the amino function of a second amino acid. In this way serine, tyrosine, hydroxyproline, cysteine as well as histidine are linked to form dipeptide esters without protection of the second functional group (OH, SH or NH). The versatility of the reaction is discussed.

Einleitung

Die ersten aus Push-Pull-Olefinen durch Bromierung und nachfolgende Dehydrobromierung dargestellten Push-Pull-Acetylene **1** [2, 3] zeichneten sich durch eine vielseitige Reaktionsfähigkeit [3–5], aber auch durch eine grosse thermische Instabilität aus. Durch Einführung geeigneter voluminöser Substituenten ist es möglich, die thermische Stabilität der Push-Pull-Acetylene **1** ohne wesentlichen Reaktivitätsverlust (gegenüber Carbonsäuren) zu erhöhen [6]. Die Addition von Carbonsäuren führt in nahezu quantitativer Reaktion (unter Umlagerung) zu 3-Acyloxy-acrylsäureamiden **3**. Die Enolester **3** sind auf Grund ihrer acylierenden Eigenschaften von grossem präparativem Interesse [7, 8]. In



der Tat setzen sie sich mit zahlreichen primären und sekundären Aminen in schonendem Eintopfverfahren zu Säureamiden **4** um. Die Reaktionsausbeuten liegen (mit Ausnahme von Bernsteinsäure) zwischen 87 und 95%.

Eine soeben erschienene Kurzmitteilung über die Reaktion von Enolestern des Typs **3** mit Nucleophilen [9], in welcher auch die Möglichkeit zur Peptidsynthese angedeutet wird, veranlasst uns, über eigene vor Jahresfrist abgeschlossene Versuche [7, 8] zur Synthese von Dipeptidestern kurz¹ zu berichten.

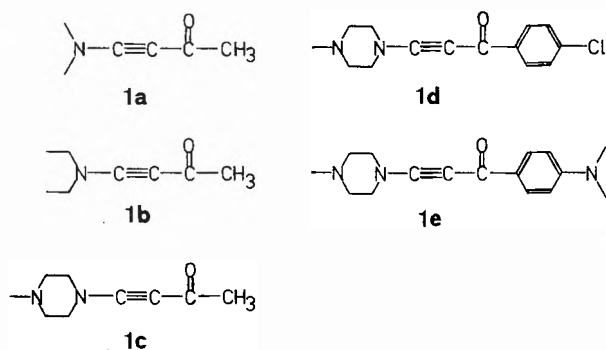
* Eingegangen am 21. April 1978. Vorläufige Mitteilung.
14. Mitteilung über substituierte Aminoacrylderivate.
13. Mitteilung [1].

** Prof. M. Neuenschwander, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern.

¹ Eine ausführliche Publikation soll in *Helvetica Chimica Acta* erscheinen.

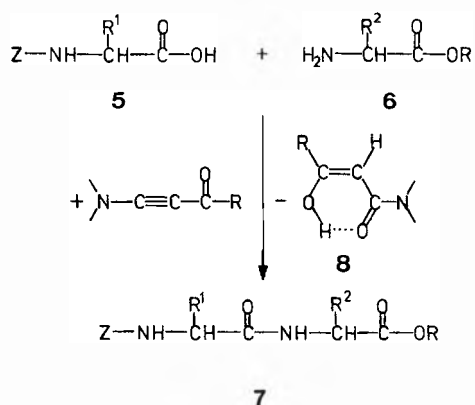
Push-Pull-Acetylene als Hilfsmittel zur Synthese von Peptiden

Im Hinblick auf ihre Eignung als Peptidreagenzien wurden die Acetylene **1a** bis **1e** geprüft: Alle Verbindungen sind recht einfach und mit guten Ausbeuten zugänglich [1,6], sie reagieren mit N-geschützten Aminosäuren in nahezu quantitativer Reaktion zu den Enolestern **3**, diese wiederum mit einfachen Aminosäureestern zu Dipeptidestern.



Beim Übergang von Dimethylamino-butinon (**1a**) zu Diäthylaminobutinon (**1b**) nimmt die thermische Stabilität des Acetylen (bei praktisch unveränderter Reaktivität gegenüber Carbonsäuren) deutlich zu, doch bereitet die Abtrennung des «hydratisierten Acetylen» **8** Schwierigkeiten.

Dieses Problem kann beim Ersatz der Dialkylamino-gruppe durch einen N-Methyl-piperazinring behoben werden: Ausgehend von den Acetylenen **1c**, **1d**, **1e** fallen nebst den gewünschten Dipeptidestern 3-Hydroxy-acrylamide **8** an, die sich auf Grund der genügenden Basizität durch einfaches Ausschütteln mit verdünnter Säure abtrennen lassen.



Beim Übergang von **1d** zu **1e** nimmt die Säurelöslichkeit des 3-Hydroxy-acrylamids **8** nochmals zu; allerdings nimmt die Reaktivität des Enolesters **3e** im Vergleich um den Faktor 3 ab.

Auf Grund dieser Vorversuche sind die Acetylene **1c** und **1d** als Peptidreagenzien vorzuziehen.

Synthese einfacher Dipeptidester mittels der Alkine **1c** und **1d**

Tabelle 1: Dipeptidester mit Hilfe von 4-(4'-Methyl-1'-piperazinyl)-3-butin-2-on (**1c**).

Dipeptidester	Rohprodukt		Reinprodukt	
	Ausbeute [%]	Smp. [°C]	Ausbeute [%]	Smp. [°C]
Z-L-ala-gly-OMe	92,5	93-94	90	96-96,5
Z-L-ala-L-val-OMe	85	80,5	81	83
Z-L-ala-L-phe-OMe	81	97-98	77	99-100
Z-gly-DL-phe-OMe	94	84-86	90	84

Tabelle 2: Dipeptidester mit Hilfe von 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-propinon (**1d**).

Dipeptidester	Rohprodukt		Reinprodukt	
	Ausbeute [%]	Smp. [°C]	Ausbeute [%]	Smp. [°C]
Z-L-ala-gly-OMe	97	94-96	91	96
Z-L-ala-val-OMe	98	79-83	85	83,5
Z-L-ala-phe-OMe	97	97-100	88	100
Z-gly-L-val-OMe	97	-	Produkt ölig	

Die Tabellen 1 und 2 lehren, dass Push-Pull-Acetylene **1** zur Knüpfung von Peptidbindungen sehr geeignet sind: Die Umsetzung der Alkine **1** mit der durch eine Carbobenzygruppe (Z) geschützten ersten Aminosäure führt unter schonenden Bedingungen annähernd quantitativ zum Enolester **3**, der sich mit dem Methyl-ester der zweiten Aminosäure innerhalb einiger Stunden mit hoher Ausbeute zum Dipeptidester **7** umsetzt. Beide Push-Pull-Acetylene sind zur Peptidsynthese geeignet: Während sich ausgehend von **1c** das «Wasseraddukt» **8** leichter abtrennen lässt, reagiert **1d** etwas schneller, so dass bei vergleichbaren Reaktionszeiten um 5-10% höhere Ausbeuten erzielt werden.

Verknüpfung polyfunktioneller Aminosäuren

Unsere früheren Arbeiten haben gezeigt, dass die durch Addition von Carbonsäuren an die Acetylene **1** bereiteten Enolester **3** sehr leicht mit Aminen zu Säureamiden reagieren, sich dagegen selbst unter drastischen Bedingungen kaum mit Alkoholen zu Estern umsetzen lassen [7]. Die damit demonstrierte hohe Selektivität der Enolester könnte zur Verknüpfung polyfunktioneller Aminosäuren von Vorteil sein.

Tabelle 3 zeigt eindrücklich, dass sich polyfunktionelle Aminosäuren verknüpfen lassen, ohne dass die zweite funktionelle Gruppe mit einer Schutzgruppe versehen werden muss:

- Die erwartete Selektivität von NH_2 gegenüber OH führt dazu, dass sich Serin (sowohl als Amin- wie als Carbonyl-Komponente), Tyrosin und Hydroxyprolin ohne Schutzgruppen mit hohen Ausbeuten zu Dipeptidestern umsetzen lassen.
- Besonders interessant ist die Tatsache, dass die Enolester **3** auch bei Konkurrenz von NH_2 und SH

die Aminogruppe bevorzugen: Cystein reagiert mit dem aus Alanin gebildeten Enolester ohne S-Schutzgruppe zum Dipeptidester!

- Beim Einsatz von Histidin reagiert die nucleophile α -Aminogruppe, so dass die Ring-NH-Gruppe keiner Schutzgruppe bedarf.

Table 3: Dipeptidester aus polyfunktionellen Aminosäuren.

Dipeptidester	Roh- produkt [%]	Rein- produkt [%]	Eingesetztes Acetylen 1
Z-L-ala-L-ser-OMe	83	79	1c
Z-L-ser-gly-OEt	88	81	1c
Z-L-ala-L-ser-OMe	98	90	1d
Z-L-ala-L-tyr-OMe	99	91	1d
Z-L-ala-L-hypro-OMe	98	(Produkt ölig)	1d
Z-L-ala-L-met-OMe	100	85	1d
Z-L-ala-L-cys-OMe	95	81	1d
Z-L-ala-L-his-OMe	95	80	1e

Die vorliegenden Ergebnisse (vgl. Tabellen 1–3) machen deutlich, dass Push-Pull-Acetylene ausgezeichnete Peptidreagenzien sind, die selbst dann zur selektiven

Knüpfung der Peptidbindung herangezogen werden können, wenn freie OH-, SH- oder schwächer nucleophile NH-Gruppen im Molekül vorhanden sind.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 2.108–0.74 und 2.517–0.76) für die Unterstützung der Arbeit.

Literaturverzeichnis¹

- 1 M. Neuenschwander, U. Lienhard, H. P. Fahrni und B. Hurni: *Chimia* 32 (1978) 212 (voranstehend).
- 2 K. Hafner und M. Neuenschwander: *Angew. Chem.* 80 (1968) 443; internat. Edit. 7 (1968) 459.
- 3 H.-J. Gais, K. Hafner und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 52 (1969) 2641.
- 4 A. Niederhauser, A. Frey und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 944; A. Niederhauser und M. Neuenschwander: *ibid.* 56 (1973) 1318.
- 5 H.-J. Gais und K. Hafner: *Tetrahedron Letters* 1970, 5101; *Heterocycles* 4 (1976) 1921.
- 6 U. Lienhard, H. P. Fahrni und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978), im Druck.
- 7 U. Lienhard, Dissertation, Bern (April 1977).
- 8 H. P. Fahrni: Dissertation, Bern (November 1977).
- 9 H.-J. Gais und T. Lied: *Angew. Chem.* 90 (1978) 283.

¹ Weitere Zitate vgl. [1].

Ordinateur et Synthèse Organique.

Application d'un Programme non Interactif à la Synthèse du Thiazole *

R. Barone, M. Chanon ** et J. Metzger

Institut de Pétrochimie et de Synthèse Organique Industrielle, Faculté des Sciences de Saint-Jérôme, Marseille, France

Abstract

We describe the main features of our non interactive program of simulation of organic synthesis with computer. This program proposed new syntheses of thiazole.

Introduction

Il existe deux manières d'aborder le problème de la synthèse organique sur ordinateur: soit écrire un programme interactif où le chimiste intervient et guide la recherche des solutions [1–3], soit écrire un programme non interactif, entièrement automatique, où l'ordinateur sélectionne lui même les intermédiaires intéressants et conduit la recherche des précurseurs jusqu'aux produits de départ commerciaux [4–7].

La première méthode a le très grand avantage de faire participer l'organicien qui est plus à même de déterminer quelles sont les voies intéressantes. L'inconvénient réside dans le fait que l'organicien risque d'être

guidé par certains a priori. De plus, la méthode interactive nécessite une attention soutenue de la part de l'opérateur: il peut négliger un intermédiaire inintéressant au premier abord mais qui pourrait conduire par la suite à une solution valable.

Les avantages et inconvénients de la version automatique sont exactement contraires: l'ordinateur examine toutes les structures sans a priori, mais la détermination des voies intéressantes est plus délicate à effectuer et l'ordinateur risque d'engendrer un trop grand nombre de précurseurs.

La première version de notre programme était interactive [3], mais sa conception est telle, qu'il est possible de court-circuiter les opérations manuelles où intervient le chimiste (sauvegarde des précurseurs intéressants, choix des précurseurs à analyser) et de le rendre ainsi entièrement automatique.

Nous pensons qu'il est très utile de posséder un programme qui offre ces deux possibilités, ce, d'autant plus que nous utilisons un ordinateur lent (IBM 1130 de 16 K mots de 16 bits). En effet la résolution complète d'un problème est, pour une molécule de taille moyenne (dix à quinze atomes), de l'ordre de cinq heures

* Reçu le 22 février 1978.

** Correspondance à M. Chanon, professeur, Institut de Pétrochimie et de Synthèse Organique Industrielle, Faculté des Sciences de Saint-Jérôme, rue Henri Poincaré, F-13397 Marseille Cedex 4.

dans la version interactive. Aussi envisageons-nous de combiner les deux approches, ce qui permet deux possibilités:

- Dans un premier temps utiliser la version non interactive de manière à obtenir un éventail complet des différentes possibilités. Le chimiste termine ensuite la synthèse des voies intéressantes.
- La seconde possibilité est symétrique: la première partie est interactive. Le chimiste guide la synthèse et sélectionne les intermédiaires valables, puis laisse se dérouler l'analyse de ces intermédiaires de façon automatique.

Nous décrivons dans cet article les différentes caractéristiques de la version non interactive qui ont été développées. Le programme est écrit en FORTRAN 4. La molécule à synthétiser est communiquée à l'ordinateur sous forme de cartes perforées. Les réactions sont codées et stockées sur disque. Les résultats sont présentés par l'ordinateur directement sous forme de dessins au moyen d'un traceur de courbes CALCOMP 1627. La taille globale du programme est d'environ 40 Kmots, il est fragmenté en quatre modules qui sont effectués à tour de rôle. Nous rappelons que l'analyse des molécules se fait dans le sens rétrosynthétique [1].

Programme

A cause de la lenteur de l'IBM 1130 et dans le but de présenter un nombre raisonnable de précurseurs nous avons imposé certaines contraintes:

1. Nous n'envisageons que la synthèse d'hétérocycles simples avec des substituants peu ou pas fonctionnalisés.
2. Les réactions sont codées sur le principe des mécanismes [8,9].

Nous avons sélectionné les mécanismes réactionnels les plus significatifs pour la synthèse des hétérocycles: substitution nucléophile, addition nucléophile, élimination, addition électrophile, addition 1,3 dipolaire, mécanisme à six centres (*Diels-Alder*, transposition de *Cope*, de *Claisen*) et les équilibres du type céto-énolique. Pour sélectionner ces types nous avons déterminé la fréquence d'utilisation des réactions d'hétérocyclisation en procédant à l'analyse de références bibliographiques [10].

3. Dans le cas idéal un chemin de synthèse est arrêté quand il aboutit à des produits de départ qui sont commerciaux. Comme il serait lourd de créer un fichier qui contienne tous les produits commerciaux sur notre ordinateur, le programme n'envisage pas la synthèse de précurseurs dont le nombre d'atomes est inférieur ou égal à cinq. On estime que ces composés sont suffisamment simples.

4. Toujours dans le but d'engendrer le moins de précurseurs possibles, nous ne précisons pas la nature des groupements libérables. Dans la version interactive le programme propose quatre groupes libérables: X, OH,

SH, NH₂. Ce qui engendre quatre précurseurs dans le cas des réactions de substitution et d'élimination. Dans la version automatique nous utilisons un groupe théorique L qui est traité comme un hétéroatome idéal. Le schéma 1 montre comment est présentée la synthèse du thiazole à partir de cétones alpha-halogénées.

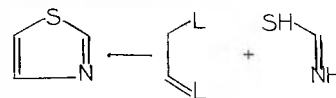


Schéma 1

5. Les précurseurs intéressants sont décrits sous une forme unique par un algorithme qui utilise la technique proposée par *Morgan* [11,12] et sont stockés dans un fichier. On évite ainsi de conserver et d'analyser plusieurs fois le même intermédiaire.

6. Un chemin de synthèse est arrêté quand une liaison non cyclique est coupée (dans le sens rétrosynthétique), c'est à dire quand le programme engendre deux ou plusieurs précurseurs. Comme nous travaillons sur les méthodes d'hétérocyclisation, nous estimons avoir trouvé une voie de synthèse quand le programme est parvenu à scinder l'hétérocycle en deux (ou plusieurs) fragments. Le programme n'analyse pas les intermédiaires 4 et 5 du schéma 2. Un cycle a été formé, le problème est considéré comme résolu.

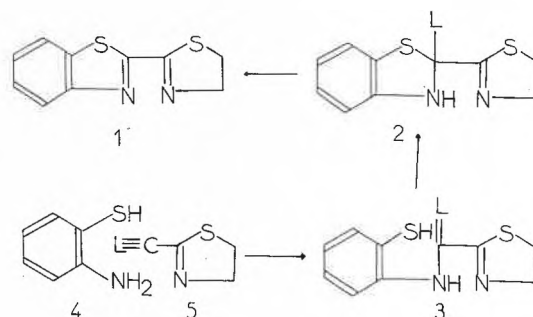


Schéma 2

7. Un sous programme évalue la validité des précurseurs proposés à l'aide d'une série de tests simples [9, 10]. Ces tests permettent d'écartier les voies les plus invraisemblables en analysant l'environnement moléculaire du motif.

- De plus si des formes instables sont engendrées (carbone portant plusieurs hétéroatomes hydrogénés, forme énolique) elles ne sont conservées que sur un seul intermédiaire. Le composé 7 (schéma 3) possède un centre instable (motif L-C-NH₂): il est accepté,

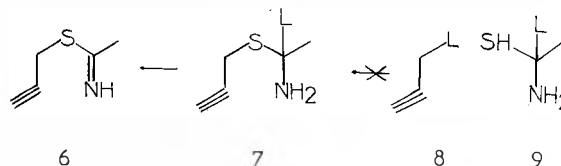


Schéma 3

mais ses propres précurseurs ne doivent plus conserver ce motif. La séquence $7 \leftarrow 8 + 9$ n'est pas proposée.

- Le motif qui correspond aux transpositions de *Cope* et de *Claisen* est codé de manière très générale pour pouvoir être appliqué à des cas nouveaux [9] mais en contre partie il risque de créer trop de précurseurs. Aussi, les intermédiaires engendrés par ce motif ne sont pas analysés. L'application de ce motif permet une transformation profonde de la molécule qui correspond à une voie d'hétérocyclisation. Le composé 13 (schéma 4) n'est pas analysé.

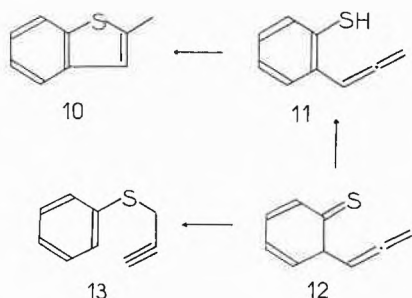


Schéma 4

- De même les motifs qui correspondent aux réactions de substitution nucléophile et d'élimination dans le cas où le groupe libérable reste dans la molécule (schéma 5), engendrent de nombreux précurseurs. Les intermédiaires obtenus par ces motifs ne sont analysés que sur un niveau de manière à présenter les différentes possibilités au chimiste qui juge quels intermédiaires sont à analyser plus en détail.

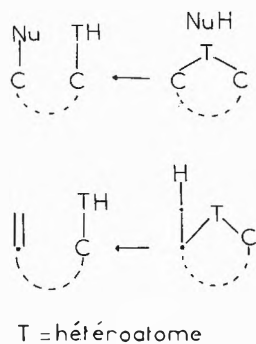


Schéma 5

T = hétéroatome

Résultats

Nous avons appliqué le programme à un hétérocycle simple pour lequel nous possédons une abondante bibliographie [13]: le diméthyl-2,4-thiazole.

En une nuit de calcul, l'ordinateur a proposé 800 intermédiaires. Parmi eux 140 ont été analysés. Les autres étaient soit de taille inférieure à six, soit des intermédiaires identiques engendrés par des voies différentes, soit correspondaient à une coupure. L'analyse de ces intermédiaires a permis de retrouver les voies connues (schéma 6) [14-22]. Il est à noter que la dernière

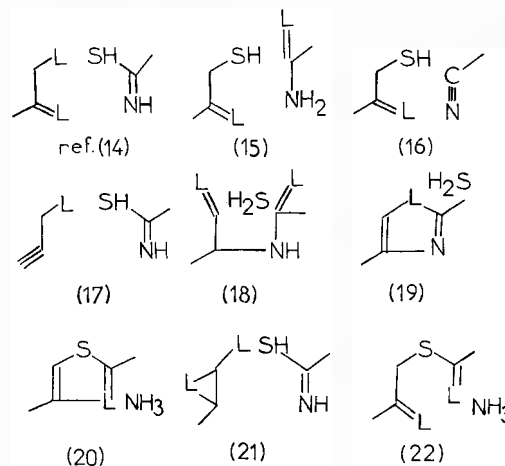


Schéma 6

voie avait déjà été proposée par l'ordinateur [8]. Elle a été depuis mise au point indépendamment par un autre groupe de chercheurs [22].

A côté de ces synthèses connues, l'ordinateur propose des voies nouvelles qui peuvent se révéler intéressantes (schéma 7).

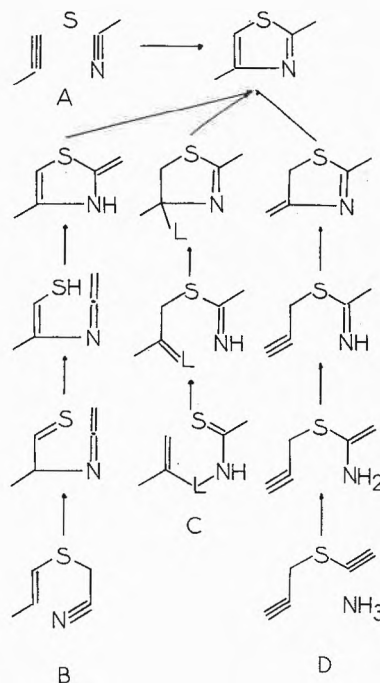


Schéma 7

- Voie A. La synthèse du thiophène à partir de soufre et d'acétylène est connue [23], cependant plusieurs possibilités peuvent être envisagées (schéma 8).
- Voie B. Cette synthèse fait intervenir une transposition du type thio-Claisen connue pour $\text{PhSCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ [24], mais généralisée à la fonction nitrile. On peut envisager sur le même principe la synthèse de méthyl-2-benzothiazole.
- Voie C. Le mécanisme proposé est identique à celui de la synthèse d'indole selon Fisher. Cette voie est

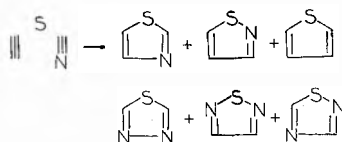


Schéma 8

connue dans le cas du benzothiazole [25]. Il faut toutefois noter que le produit de départ pourrait aussi conduire à un autre type de cyclisation (schéma 9).



Schéma 9

- Voie D. Ce schéma est nouveau, mais proche des voies connues [17, 22]. La synthèse du produit acétylénique de départ est connue [26]. A côté du thiazole on pourrait aussi obtenir le cycle thiazine.

Conclusion

Comme cet exemple le montre, l'ordinateur est capable de proposer, seul, des schémas de synthèse nouveaux et originaux. L'évaluation des chemins permet une sélection assez efficace des voies proposées, l'analyse d'une molécule simple peut être effectuée en une nuit. Les temps de calcul ne sont pas prohibitifs, dans notre université le coût de 8 heures de calcul sur IBM 1130 est de 320 F.

Références

- 1 E. J. Corey, W. T. Wipke, R. D. Cramer et W. J. Howe: J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 421-460.
- 2 G. Moreau: "Computer Assisted Design of Organic Synthesis" Table Ronde Roussel-Uclaf, Paris 1977.
- 3 R. Barone, M. Chanon et J. Metzger: Rev. Inst. Fr. Pétrole 5 (1973) 771.
- 4 M. Bersohn et A. Esack: Chemica Scripta 9 (1976) 211.
- 5 H. L. Gelernter, A. F. Sanders, D. L. Larsen, K. K. Agarwal, R. H. Boivie, G. A. Spritzer et J. E. Searleman: Science 197 (1977) 1041.
- 6 J. Blair, J. Gasteiger, C. Gillespie, P. Gillespie et I. Ugi: "Computer Representation and Manipulation of Chemical Information" Ed. W. T. Wipke, S. Heller, R. Feldmann et E. Hyde, Wiley, New York, N. Y., 1974, p. 129.
- 7 P. E. Blower et H. W. Whitlock, Jr.: J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 1499.
- 8 R. Barone, M. Chanon et J. Metzger: Tet. Let. 32 (1974) 2761.
- 9 R. Barone et M. Chanon: à paraître (N. Jour. Chim.).
- 10 R. Barone: Thèse Sciences Marseille (1976).
- 11 H. L. Morgan: J. Chem. Doc. 5 (1965) 107.
- 12 A. La Tela, R. Barone, M. Chanon et J. Metzger: Actualité Chimie (1975) 16.
- 13 "Thiazole and Derivatives" J. Metzger Ed., collection Weissberger, Wiley and Sons, New York, à paraître.
- 14 J. Sprague et H. Land: "Heterocyclic Compounds" vol. 5, R. C. Elderfield, Ed. J. Wiley and Sons, New York, N. Y., 1957, p. 496.
- 15 M. Ohta et K. N. Sato: J. Pharm. Soc. Jap. 67 (1947) 227.
- 16 M. Miyatake, S. Kojima, G. Ohta et G. Ouchi: J. Pharm. Soc. Jap. 75 (1955) 1054.
- 17 British Patent 951 885, Chem. Abst. 61 (1964) 5657 b.
- 18 J. Sprague et H. Land: "Heterocyclic Compounds", vol. 5, R. C. Elderfield, Ed. J. Wiley and Sons, New York, N. Y., 1957, p. 503.
- 19 G. H. Keyes et L. G. S. Brooker: U.S. Pat., 2652 396, Chem. Abst. 48 (1954) 486 b.
- 20 H. Hartmann: J. Prakt. Chem. 316 (1974) 19 et 315 (1973) 497.
- 21 A. A. Durgaryan, S. A. Titanyan et R. A. Kazryan: Atti. Acad. naz. Lincei. Rend. Clas. Sci. Fis. Mat. Nat. (1961) 165; Chem. Abst. 56 (1961) 4741.
- 22 P. Dubs: Synthesis (1976) 696.
- 23 D. E. Wolf et K. Folkers: Org. React. 6 (1951) 410.
- 24 H. Kwart et T. J. George: Chem. Commun. (1970) 433.
- 25 K. Clusius et H. R. Weiser: Helv. 35 (1952) 400.
- 26 J. Meijer, P. Vermeer, H. J. T. Bos et L. Brandsma: Rec. Trav. Chim. 92 (1972) 578.