

50376  
1986  
77

50376  
1986  
77



SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION GENERALE .....	1
CHAPITRE : I	
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....	6
I-REACTION DU P-TRICHLORO-N-DICHLOROPHOSPHORYLE MONOPHOSPHAZENE (I) AVEC LA PYRROLIDINE	(I)
A. Partie expérimentale .....	10
B. Résultats .....	11
B.1. Rapport molaire $R = \frac{\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}{(I)} = 0,5$ .....	11
B.1.a; Résonance Magnétique Nucléaire .....	11
B.1.b; Spectroscopie Infra-Rouge .....	13
B.1.c; Spectrométrie de masse .....	13
B.2. $R = 1$ .....	15
B.2.a. Phase soluble dans l'éther de pétrole .....	15
B.2.b. Phase insoluble dans l'éther de pétrole .....	16
B.3. $R = 1,5$ .....	19
B.4. $R = 7,6$ .....	20
B.4.a; Caractérisation .....	21
C. Discussion - Mécanisme réactionnel .....	28
II-REACTION DE $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P-N}=\text{PCl}_3$ (I) SUR LA BIS CHLOROETHYLAMINE ET SON CHLORHYDRATE	
A. Réaction de $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P-N}=\text{PCl}_3$ (I) sur $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ .....	31
A.1. Partie expérimentale .....	31
A.2. Caractérisation .....	32
B. Réaction de (I) sur $\text{HCl}$ , $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2^-$ sans solvant. ....	36
B.1. Partie expérimentale .....	36
B.2. Résultats .....	37

B.2.a. Rapport molaire $R = \text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 / (\text{I}) = 0,18$ ..	37
B.2.b. $R = 0,3$ .....	38
B.2.c. $R = 0,67$ .....	38
B.2.d. $R = 1$ .....	39
B.3. Résumé. ....	41
C. Réaction de (I) sur $\text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ en présence de solvant $R = 1$ .....	43
C.1. Partie expérimentale .....	43
C.2. Caractérisation .....	44
D. Réaction de (I) avec un excès de $\text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ .....	45
D.1. Partie expérimentale .....	45
D.2. Caractérisation .....	46
D.2.a. Résonance Magnétique Nucléaire du $^{31}\text{P}$ .....	46
D.2.b. R.M.N. $^{13}\text{C}$ .....	48
D.2.c. R.M.N. $^{15}\text{N}$ .....	51
D.2.d. Spectroscopie Infra-rouge .....	52
D.2.e. Analyse .....	52
D.3. Conclusion .....	52

### III-REACTION DE $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N} = \text{PCl}_3$ SUR LE DIAMINO-BUTANE (PUTRESCINE)

A. Introduction .....	56
B. Synthèse .....	57
C. Caractérisation .....	57
D. Interprétation .....	58

## CHAPITRE : II

### I-PURIFICATION DE $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

A. Introduction .....	64
B. Séparation de phases .....	64
C. Caractérisation .....	66

C.1. R.M.N. $^{13}\text{C}$ .....	66
C.2. R.M.N. $^1\text{H}$ .....	67
C.3. Spectrométrie de masse .....	67
C.4. Spectroscopie infra-rouge .....	67
C.5. Analyse élémentaire .....	68

## II-REACTION DE $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ SUR LA METYLAMINE

A. Introduction .....	69
B. Partie expérimentale .....	69
C. Caractérisation .....	70
C.1. R.M.N. $^{31}\text{P}$ .....	70
C.2. R.M.N. $^{13}\text{C}$ .....	71
C.3. Infra-rouge .....	72
C.4. Spectrométrie de masse .....	73

## III-HYDROLYSE DE $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

A. Introduction .....	74
B. Hydrolyse dans le dichlorométhane .....	74
C. Hydrolyse en présence d'un large excès d'eau .....	75
C.1. R.M.N. $^{31}\text{P}$ .....	75
C.2. Interprétation .....	76
D. Hydrolyse en présence de triéthylamine .....	79
D.1. Mode opératoire .....	79
D.2. Caractérisation et discussion .....	80
D.2.a. R.M.N. $^{31}\text{P}$ .....	81
D.2.b. R.M.N. $^{13}\text{C}$ .....	82
D.2.c. Analyse .....	82
E. Conclusion .....	83

## CHAPITRE : III

### TESTS BIOLOGIQUES

A. Introduction .....	84
-----------------------	----

B. Partie expérimentale .....	85
B.1. Alkylation des bases nucléïques .....	85
B.2. Réaction avec D.N.A. ....	86
B.3. Cytotoxicité sur des cellules en cultures .....	86
B.4. Tests d'activité in vivo .....	87
C. Résultats et discussion .....	88
C.1. Propriétés alkylantes .....	88
C.1.a. Alkylation des bases nucléïques .....	88
C.1.b. Réaction avec le D.N.A. ....	89
C.2. Tests de cytotoxicité sur les cellules en culture ....	90
C.3. Tests d'activité in vivo .....	91
D. Conclusion .....	91

CHAPITRE : IV

REACTION DE  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_3$  AVEC LE CHLOROTRIPHENYLMETHANE

A. Introduction .....	93
B. Partie expérimentale .....	95
C. Suivi par R.M.N. $^{31}\text{P}$ .....	96
D. Interprétation .....	98
D.1. Caractérisation .....	98
D.1.a. R.M.N. $^{31}\text{P}$ .....	98
D.1.b. R.M.N. $^1\text{H}$ .....	99
D.1.c. Spectroscopie Infra-rouge .....	99
D.1.d. Analyse élémentaire .....	100

CHAPITRE : V

A. Rappels bibliographiques .....	101
B. Réaction de $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_3$ avec le trifluoroéthanol ...	103
B.1. Rapport molaire $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}/(\text{I})=0,5$ .....	104

B.2. R = 1 .....	105
B.3. R = 7 .....	105
C. Réaction de (I) avec l'éthylène glycol .....	108
C.1. Partie expérimentale .....	108
C.2. Résultats .....	108
C.2.a. Rapport molaire $R = \text{OH}(\text{CH}_2)_2 \text{OH} / (\text{I}) = 0,5$ ....	108
C.2.b. R = 6 .....	110
C.3. Conclusion .....	112
D. Discussion - Comparaison avec l'action des amines .....	113
RESUME ET CONCLUSION .....	116
BIBLIOGRAPHIE GENERALE	
ANNEXE	

- INTRODUCTION -

De nombreux composés chimiques ont été testés pour leur activité antitumorale. Cependant une trentaine seulement sont actuellement utilisés en clinique. Ces médicaments ont été trouvés, soit fortuitement soit par tests systématiques de nouveaux composés de synthèses.

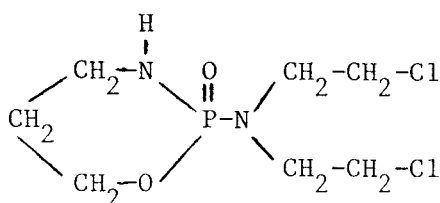
L'effet toxique sur les cellules cancéreuses est dû à divers types de réactions : ces composés peuvent agir comme agents alkylants, intercalants de l'A.D.N., inhibiteurs d'enzymes etc...

En se basant sur des molécules dont l'action est connue, de nombreux analogues ont été synthétisés en vue d'obtenir des indices thérapeutiques aussi élevés que ceux des composés initiaux, mais les résultats ont été médiocres, du fait que les relations structure-activité antitumorale sont généralement mal connues.

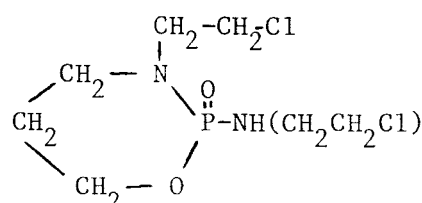
Cependant dans quelques cas particuliers on peut avoir des espoirs raisonnables d'obtenir des composés plus actifs par la conception rationnelle d'une molécule dans la mesure où elle est théoriquement et expérimentalement réalisable. Nous pensons que c'est le cas pour les dérivés alkylants appartenant à la famille des amines dont l'étude constitue la majeure partie de ce travail.

Des études récentes avaient mis en évidence les propriétés antimétaboliques de molécules à liaisons P-N=P (Phosphazènes substitués par des amines - Allen<sup>(1)</sup> Labarre et Van de Grampel<sup>(2)</sup>) et des molécules à liaison P-N en particulier les moutardes azotées<sup>(3)</sup>.

Parmi les moutardes azotées, l'ifosphamide et notamment le cyclophosphamide sont actuellement largement utilisés en clinique pour le traitement chimiothérapique du cancer du sein, de l'ovaire et des voies aéro-digestives supérieures.



Cyclophosphamide



ifosphamide

Pour être actif, le cyclophosphamide doit être métabolisé par le foie. Cette dégradation entraîne également des métabolites annexes n'ayant aucune propriété antitumorale mais qui au contraire (comme l'acroleïne) sont toxiques (voir annexe p : 15 )

L'obtention par une voie non métabolique du phosphoramide moutarde  $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NP}(\text{O})\text{NH}_2(\text{OH})$  métabolite supposé actif tout en évitant la formation d'acroleïne a retenu notre attention.

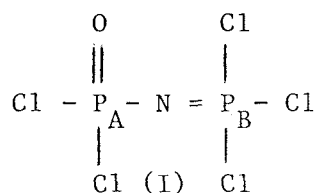
Le but de notre travail est donc de synthétiser des composés chimiques hydrosolubles, susceptibles de pénétrer dans les cellules et qui par dégradation libéreront le phosphoramide moutarde ou ses analogues sans transformation hépatique et notamment sans production de produits annexes toxiques.

Il faut dire que suite aux travaux d'Allcock<sup>( 4 )</sup> et d'Allen<sup>( 5 )</sup>, à la découverte aussi au laboratoire d'une méthode de synthèse commode et peu onéreuse du polydichlorophosphazène partant du P-trichloro-N-dichlorophosphoryl monophosphazène<sup>( 6 )</sup>, nous avons profité d'une expérience et d'un environne-



ment favorables et incitatifs.

Et c'est ainsi que le P.trichloro.N.dichlorophosphoryl monophosphazène que nous désignerons par la suite par  $P_2NOCl_5$  (I).



est devenu notre principal agent de synthèse.

( I ) a été signalé pour la première fois par J. KAHLER en 1958<sup>(7)</sup>, et les premières études sur ce composé remontent à 1960<sup>(8)</sup>.

Ce mémoire traitera donc dans un premier chapitre, de l'action de (I) sur les amines et diamines (pyrrolidine - bis chloroethylamine et putrescine).

Le choix des exemples n'a pas été fortuit. La pyrrolidine a été sélectionnée parce que certains de ses dérivés phosphorés tels  $N_4P_4$  (Pyrro)<sub>8</sub> présentent comme ses homologues de l'aziridine  $N_3P_3Az_6$  et  $N_4P_4Az_8$  des propriétés antimitotiques<sup>(9)</sup>.

Le choix de la bis chloroethylamine va de soi, compte tenu de ce qui a été dit ci-dessus. Enfin il est connu que les diamines augmentent la sélectivité des substances antitumorales<sup>(10)</sup>.

On montrera dans ce chapitre qu'on peut mettre en évidence différents degrés de substitution en ce qui concerne les amines, et qu'avec la putrescine il est possible d'obtenir un produit original contenant deux motifs  $Cl_2-P(O)N=PCl_2$ -liés entre eux par un pont moléculaire.

Dans le second chapitre nous étudierons l'hydrolyse du dérivé monosubstitué  $Cl_2(O)P-N=PCl_2 \quad N(CH_2CH_2Cl)_2$  après purification par microdistillation,

puis son action sur un excès de méthylamine. Dans les deux cas on obtient de nouveaux composés hydrosolubles.

Le troisième chapitre sera consacré aux tests biologiques ceux effectués par le laboratoire de pharmacodynamie clinique du Centre Oscar Lambret de Lille, consistent en une évaluation chimique des propriétés alkylantes des nouveaux produits, et en des tests de toxicité in vitro sur des lignées tumorales (MCF7 - T47D).

Ceux réalisés par les Laboratoires de S.A.M.O.F.I. Recherche (Toulouse), consistent à évaluer l'activité antitumorale de ces nouvelles molécules dans le modèle de la leucémie lymphocytaire P388.

Dans le chapitre IV nous avons, en nous inspirant de travaux de Derkach et Coll<sup>(11)</sup>, tenté d'obtenir un monophosphazène de type  $R-N=PCl_3$  en vue de substituer les trois chlores par des groupements aminés.

Pour cela nous avons fait réagir (I) avec  $(C_6H_5)_3C-Cl$  ce qui nous a conduit par élimination de  $POCl_3$ , à  $(C_6H_5)_3C-N=PCl_3$ .

La réaction est quantitative et le produit est original. Il est très stable thermiquement et en raison de cette stabilité même il pourrait être utilisé comme régulateur de chaîne dans une réaction de polycondensation thermique de (I).

Compte tenu de la différence de basicité des amines et des alcools nous avons voulu comparer leurs comportements lors des réactions de substitution.

Nous avons choisi pour cela le trifluoroethanol très utilisé pour substituer le polychlorophosphazène et l'ethylène glycol, bifonctionnel comme les diamines.

Les réactions sont différentes. Les substitutions sont plus régulières dans le cas des alcools et la forme imide inexistante pour les diamines est très fréquente pour les diols. L'ensemble de ces résultats est présenté dans le chapitre V.

Dans la plupart des cas, après la synthèse de molécules originales, nous avons utilisé un éventail aussi large que possible de techniques physico-chimiques pour, d'une part, les caractériser et d'autre part, les purifier. Cela nous a amené à faire une large place à la résonance magnétique nucléaire du  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  ainsi qu'à la spectroscopie infra-rouge et à la spectrométrie de masse.

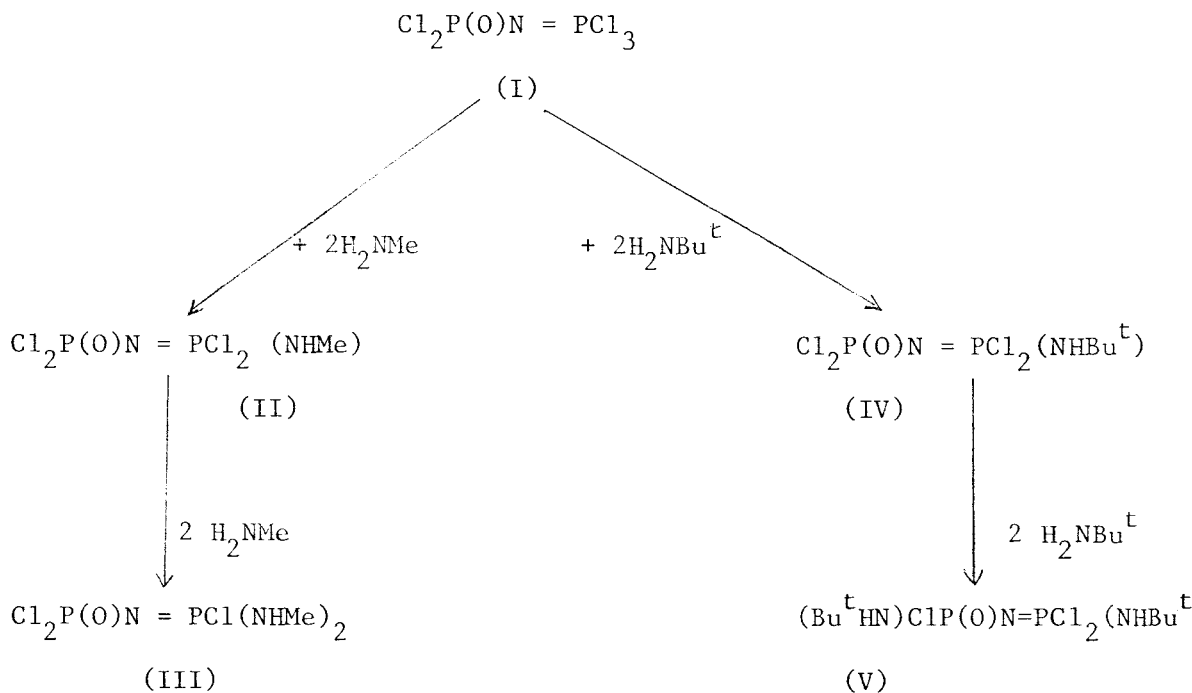
En vue d'alléger le texte, nous avons regroupé en annexe, les spectres R.M.N.  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  et infra-rouges des réactifs ainsi que les données expérimentales générales concernant la synthèse de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  (I).

## Rappels Bibliographiques

L'étude détaillée de la réactivité du P-trichloro-N-dichlorophosphoryl monophosphazène  $\text{Cl}_3\text{P} = \text{NP}(\text{O})\text{Cl}_2$  (I) avec les amines a fait l'objet de deux publications seulement ; l'une relative aux réactions avec les amines primaires, la seconde consacrée aux réactions avec les amines secondaires.

A- Réaction avec les amines primaires :

En 1979, Bulloch et Keat<sup>(12)</sup> ont étudié les réactions de (I) avec la méthylamine et la tertibutylamine. Le schéma réactionnel et les composés mis en évidence sont les suivants

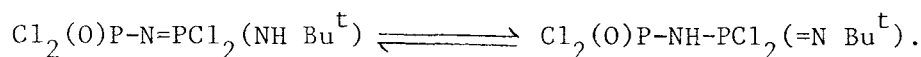


Les différents composés ont été isolés, et leurs structures mises en évidence par R.M.N. du phosphore et du proton.

Dans les deux cas l'étape initiale est la substitution d'un chlore

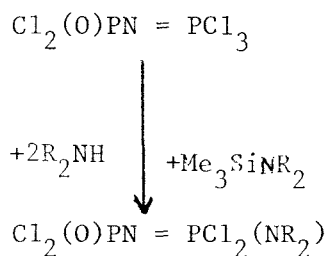
du groupement phosphazène  $-N=PCl_3$ , la suivante intéressant un deuxième atome de chlore du même groupement s'il s'agit de la méthylamine, et au contraire un atome de chlore du groupement phosphoryle  $=N-P(O)Cl_2$  dans le cas de la tertio-butylamine.

Par ailleurs, la RMN<sup>31</sup>P montrant que chaque atome de phosphore dans (IV) est couplé au proton ( $J_{P-H} = 14,5$  et  $4,9$ Hz), les auteurs supposent la tautomérie suivante :

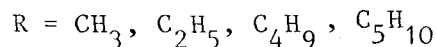


B- Réaction avec les amines secondaires :

Les réactions de (I) avec les amines secondaires ont été étudiées par Khodak-Gilyarov et Kabachnik<sup>(13)</sup>. Les résultats de leurs travaux peuvent être résumés par le schéma :

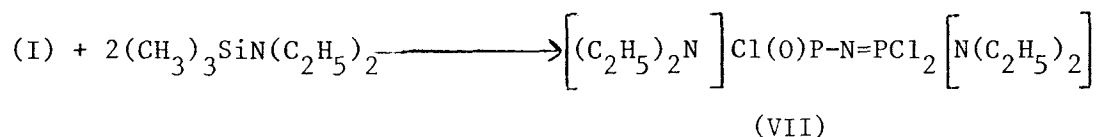


(VI)



Les composés substitués obtenus ont été caractérisés par R.M.N.<sup>31</sup>P et spectroscopie infra-rouge. Dans le cas où  $R = C_2H_5$ , le dérivé monosubstitué (VI) peut être isolé en utilisant un rapport molaire  $(I)/HN(C_2H_5)_2 = 1/1$ .

Dans le cas où le rapport  $(I)/(CH_3)_3SiNR_2=1/2$ , la réaction donne lieu à une seconde substitution sur le phosphore du groupement phosphoryle selo



(VII) pouvant d'ailleurs aussi être obtenu avec un bon rendement quand on utilise un rapport  $(I)/HN(C_2H_5)_2 = 1/4$ .

Les données RMN<sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H correspondant aux composés relevés dans la bibliographie figurent dans le tableau (I).

Nous n'avons trouvé aucune référence concernant d'éventuelles réactions de diamines avec P<sub>2</sub>NOCl<sub>5</sub>. Par contre de tels travaux existent pour le trimère cyclique (NPCl<sub>2</sub>)<sub>3</sub>. Nous y ferons allusions plus loin.

COMPOSÉS	$\delta_P$ (ppm)	$\delta_{P'}$ (ppm)	$^2J(PNP')$ (Hz)	$\epsilon_{NH}$ (ppm)	$^2J(PNH)$ (Hz)	$\epsilon_{NCH}$ (ppm)	$^3J(PNCH)$ (Hz)	$\epsilon_{NGCH}$ (ppm)	$^4J(PNCCH)$ (Hz)	Référence
$Cl_2P'(O)N=PCl_3$	- 0,4	-13,9	17,0	-	-	-	-	-	-	(14) (15)
$Cl_2P'(O)N=PCl_2(NH Me)$	+ 7,0	- 9,0	29,9	6,5	18,6	2,78	21,0	-	-	(12)
$Cl_2P'(O)N=PCl [ (NH Me)_2 ]$	+16,9	- 9,8	35,6	5,2	-	2,70	17,0	-	-	(12)
$Cl_2P'(O)N=PCl_2(NHBu^t)$	- 1,8	-10,8	25,4	6,0	14,5	-	-	1,43	1,5	(12)
$(Bu^tNE)ClP'(O)N = PCl_2(NHBu^t)$	- 3,9	- 6,4	33,2	$\begin{cases} 4,2 \\ 6,1 \end{cases}$	$\begin{cases} 7,2 \\ 11 \end{cases}$	-	-	$\begin{cases} 1,35 \\ 1,45 \end{cases}$	$\begin{cases} 0,6(P') \\ 0,8(P) \end{cases}$	(12)
$Cl_2P'(O)N=PCl_2 [ N(CH_3)_2 ]$	+ 7,8	-11,5	29,3	-	-	-	-	-	-	(13)
$Cl_2P'(O)N=PCl_2 [ N(C_2H_5)_2 ]$	+ 4	-12,0	26,8	-	-	-	-	-	-	(13)
$Cl_2P'(O)N = PCl_2 [ \overline{N(CH_2)_4CH_2} ]$	+ 3,1	-12,1	-	-	-	-	-	-	-	(13)
$Cl [ (C_2H_5)_2N ] P'(O)N = PCl_2 [ N(C_2H_5)_2 ]$	+ 4	- 1,7	35,4	-	-	-	-	-	-	(13)
$[ (C_2H_5)_2N ]_2P'(O)N=P [ N(C_2H_5)_2 ]_3$	+19,0	+ 7,2	46,4	-	-	-	-	-	-	(13) (16)

Tableau - I -





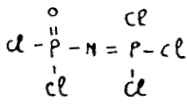
## CHAPITRE I

Réaction de  $P_2NOCl_5$  avec :

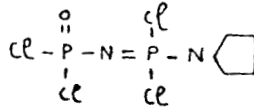
- I- La pyrrolidine :  $\overline{HN(CH_2)_3}CH_2$
- II - La bis-chloroethylamine  $HN(CH_2CH_2Cl)_2$
- III - Le diamino-butane (putrescine)  $H_2N(CH_2)_4NH_2$

FORMULAIRE

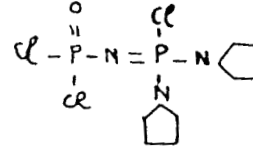
CHAPITRE I



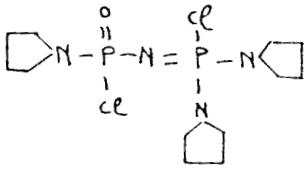
I



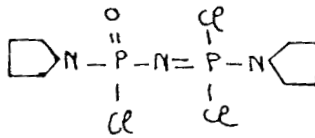
II



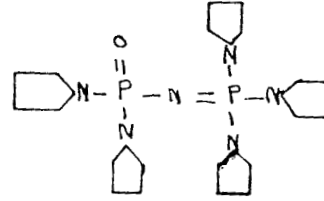
III



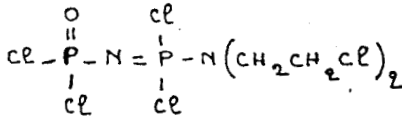
IV



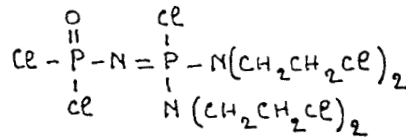
V



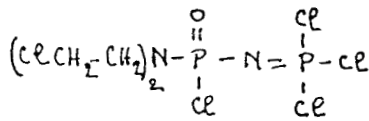
VI



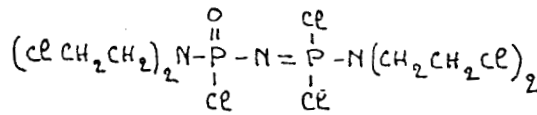
VII



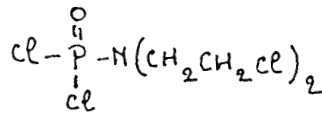
VIII



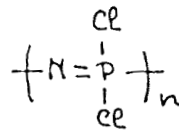
IX



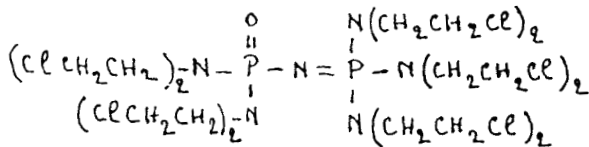
X



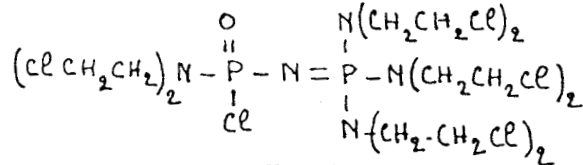
XI



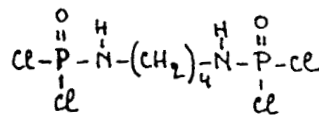
XII



XIII



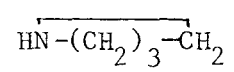
XIV



XV

- I -

Réaction de  $P_2NOCl_5$  avec la pyrrolidine



A - Partie Expérimentale :

Pour faciliter l'élimination de HCl nous avons dans tous les cas réalisé les essais en utilisant un mélange équimolaire de triéthylamine et de pyrrolidine.

Le mixte  $P_2NOCl_5$ - solvant est introduit dans un réacteur à trois entrées, fig(I-1) protégé de l'humidité ambiante par des colonnes d'anhydride Phosphorique, et surmonté d'une ampoule à brome contenant le mélange  $\overline{HN(CH_2)_3CH_2; N(C_2H_5)_3}$ - solvant. Le réacteur est parcouru par un courant d'azote sec.

La pyrrolidine est ajoutée goutte à goutte à la solution de  $P_2NOCl_5$  sous agitation magnétique. La réaction est légèrement exothermique. Le mélange est ensuite laissé 12 heures à la température ambiante. Après élimination par filtration du chlorhydrate formé, le solvant est évaporé sous pression réduite ( $10^{-1}$  mm Hg). Dans tous les cas le produit brut de la réaction se présente sous la forme d'un liquide plus ou moins visqueux, coloré en brun et soluble dans la plupart des solvants organiques usuels ( $C_6H_6$  -  $CHCl_3$ - $CCl_4$ ).

L'éther de pétrole dissolvant mieux les dérivés peu substitués ceux-ci peuvent être extraits du brut qui s'enrichit en produits fortement substitués. Cette séparation facilite la caractérisation.

Les essais ont été faits dans les conditions suivantes (Tableau (I-1)).

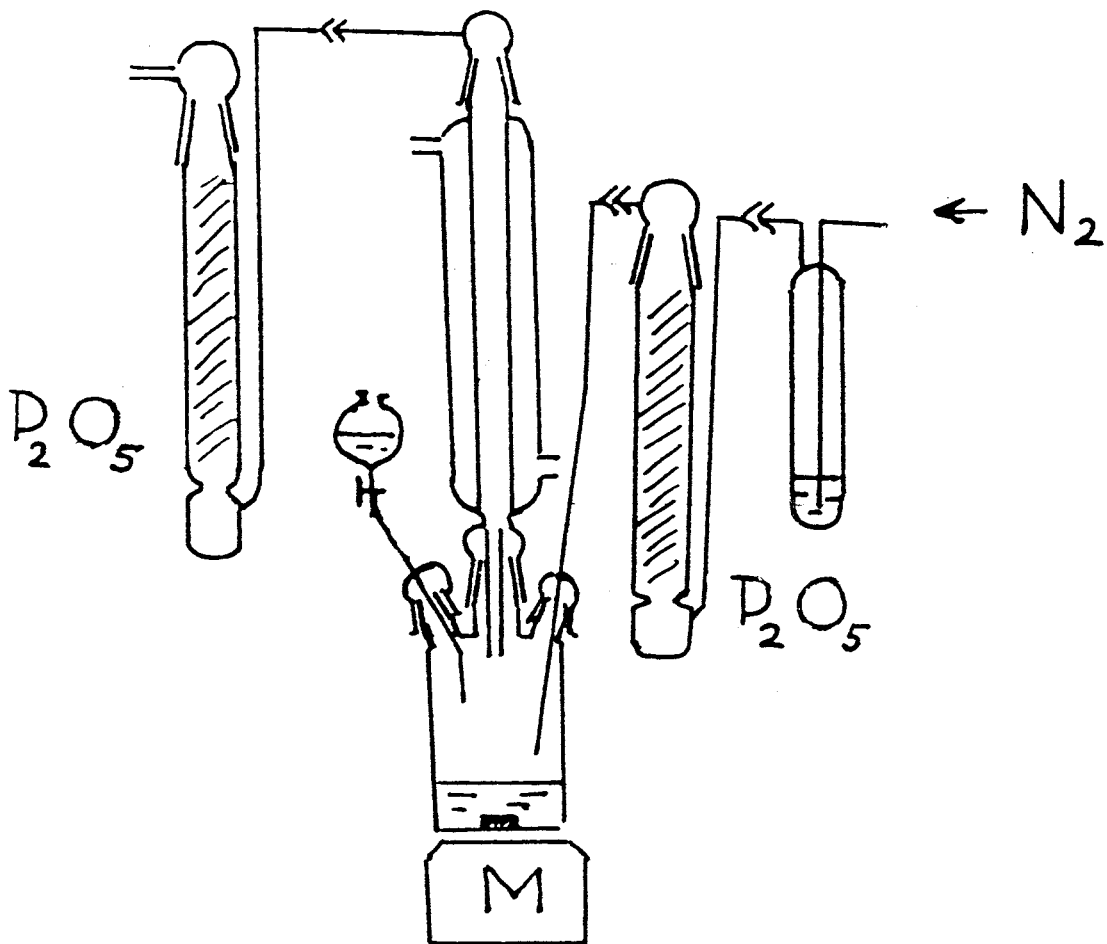


FIGURE (I.1)



Rapport molaire $\frac{\text{HN}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}{\text{P}_2\text{NOCl}_5}$	Température	Solvant
0,5	20° C	Benzène
1	20° C	Benzène
1,5	- 70° C	Ether diéthylique
7,6	+ 60° C	Benzène

Tableau (I-1)

B-Résultats :

B. 1. Rapport molaire  $\frac{\text{HN}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}{\text{P}_2\text{NOCl}_5} = 0,5$

Le spectre R.M.N.  $^{31}\text{P}$  du produit brut comprend deux paires de doublets et deux singulets. Par traitement à l'ether de pétrole on obtient deux phases.

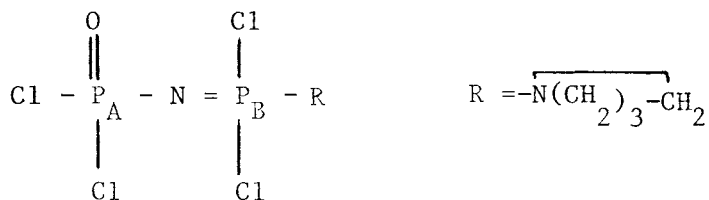
La phase supérieure ne présente plus en R.M.N.  $^{31}\text{P}$  que les deux paires de doublets, alors que dans la phase inférieure, l'importance des deux singulets croit considérablement. L'existence de ces deux singulets sera justifiée dans le second paragraphe.

Nous n'examinons ici que la phase supérieure. Celle-ci a été caractérisée par R.M.N.  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ , et  $^{13}\text{C}$  ainsi que par spectroscopie infra-rouge et spectrométrie de masse.

B. 1.a. Résonance magnétique nucléaire

$^{31}\text{P}$  - Le spectre obtenu avec découplage hétéronucléaire Phosphore-Proto

est représenté fig (I-2) Les deux doublets centrés sur  $\delta = - 0,20$  et  $\delta = - 14,3$  ppm ( $J_1 = 17\text{Hz}$ ) sont représentatifs de (I)<sup>(14)</sup>; ceux centrés sur  $\delta = - 12,20$  ppm et  $\delta = + 1,7$  ppm ( $J_2 = 26,4$  Hz) peuvent être attribués respectivement aux atomes de phosphore  $P_A$  et  $P_B$  du composé monosubstitué (II).



(II)

En effet par couplage avec le proton, le doublet à  $\delta = + 1,7\text{ppm}$  se transforme en un double quintuplet assez mal résolu auquel correspond la constante de couplage  $J_3 = 7$  Hz, alors que le doublet à  $- 12,2$  ppm reste inchangé.

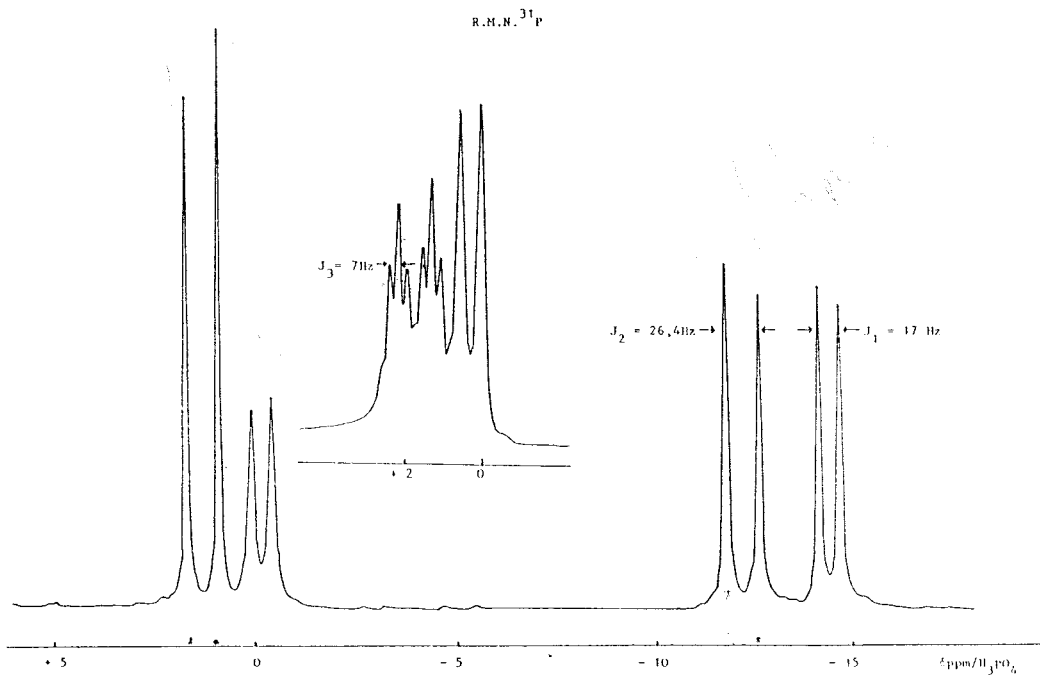
$J_2$  et  $J_3$  sont représentatifs respectivement des couplages  ${}^2\text{JP}_A\text{NP}_B$  et  ${}^3\text{JP}_B\text{NCH}$  dans (II).

La valeur trouvée pour  ${}^2\text{JPNP}$  est en accord avec celles relevées dans la littérature [Tableau (I)] pour les composés  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2(\text{R})$  ( $\text{R} = \text{NHMe} - \text{NH Bu}^t$ ,  $\text{N}(\text{Me}_2) - \text{N}(\text{Et}_2)$ ), et qui sont comprises entre 25,4 et 29,9 Hz. L'intégration des signaux montre que le mélange est constitué de 42 % de (I) et 58 % de (II).

<sup>1</sup>H - Le spectre se caractérise par la présence de deux multiplets à  $\delta = 2,9$  ppm et  $\delta = 4,3$  ppm. fig (I-3).

Par analogie avec le spectre de la pyrrolidine (voir annexe p:8), on peut attribuer le signal à  $\delta = 4,3$  ppm aux protons situés en  $\alpha$  de l'azote, et celui à  $\delta = 2,9$  ppm aux protons situés en  $\beta$ . Le singulet correspondant

FIGURE 1.2



R.M.N.  $^1\text{H}$

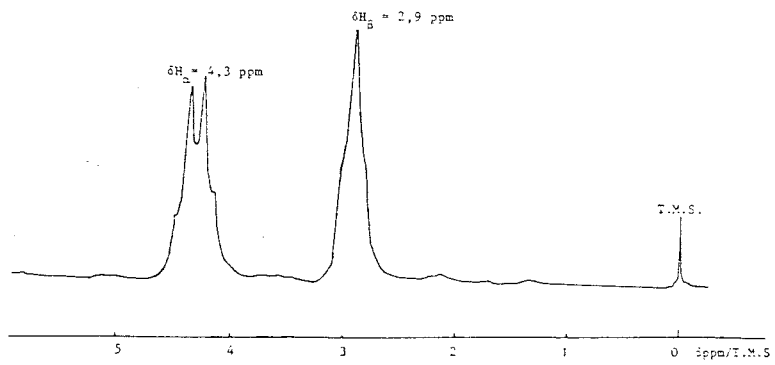
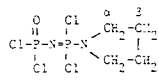


FIGURE (1.3)





à NH (2,6ppm) faisant bien entendu défaut dans notre cas.

Le multiplet à  $\delta = 4,3$  ppm bien qu'assez mal résolu est en fait un quadruplet. La connaissance de  $^3J_{PNCH}$  permet de déterminer  $^3J_{H_\alpha CCH_\beta} = 6,5\text{Hz}$ . Ces valeurs sont en accord avec celles citées par Barlow et Coll. <sup>(17)</sup> pour la molécule  $\text{PCl}_2\overline{\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}$

$^{13}\text{C}$  - Le découplage Carbone-Proton permet d'obtenir le spectre de la fig (I-4). Il comprend deux doublets centrés sur  $\delta = 48,2$  ppm et  $\delta = 24,8$ ppm que l'on peut sur la base du spectre de la pyrrolidine (voir annexe p: 8) attribuer respectivement aux carbones en  $\alpha$  et  $\beta$  de l'azote.

On peut déduire de ce spectre  $^2J_{C_\alpha NP} = 3,9$  Hz et  $^3J_{C_\beta C_\alpha NP} = 11,6$  Hz.

Chacun de ces doublets se transforme dans le spectre non découplé en un triplet de multiplets mal résolus, qui sont imputables aux couplages  $^1J_{C_\alpha H}$  et  $^1J_{C_\beta H}$ .

On trouve pour ces couplages les valeurs :

$$^1J_{C_\alpha H} = 146 \text{ Hz et } ^1J_{C_\beta H} = 125 \text{ Hz.}$$

#### B.1.b. Spectroscopie Infra-rouge

Les données bibliographiques nous ont permis d'indexer (Tableau I-2) les différentes raies du spectre infra-rouge (Fig :15). Les fréquences les plus importantes pour notre propos sont celles relevées à 1150 et 1225  $\text{cm}^{-1}$  que l'on peut par comparaison avec les données de clipsham <sup>(18)</sup> et le spectre de la pyrrolidine attribuer au groupement = P-N  $\begin{matrix} \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{C} \end{matrix}$  dans (II).

FIGURE I.4

R.M.N.  $^{13}\text{C}$ .

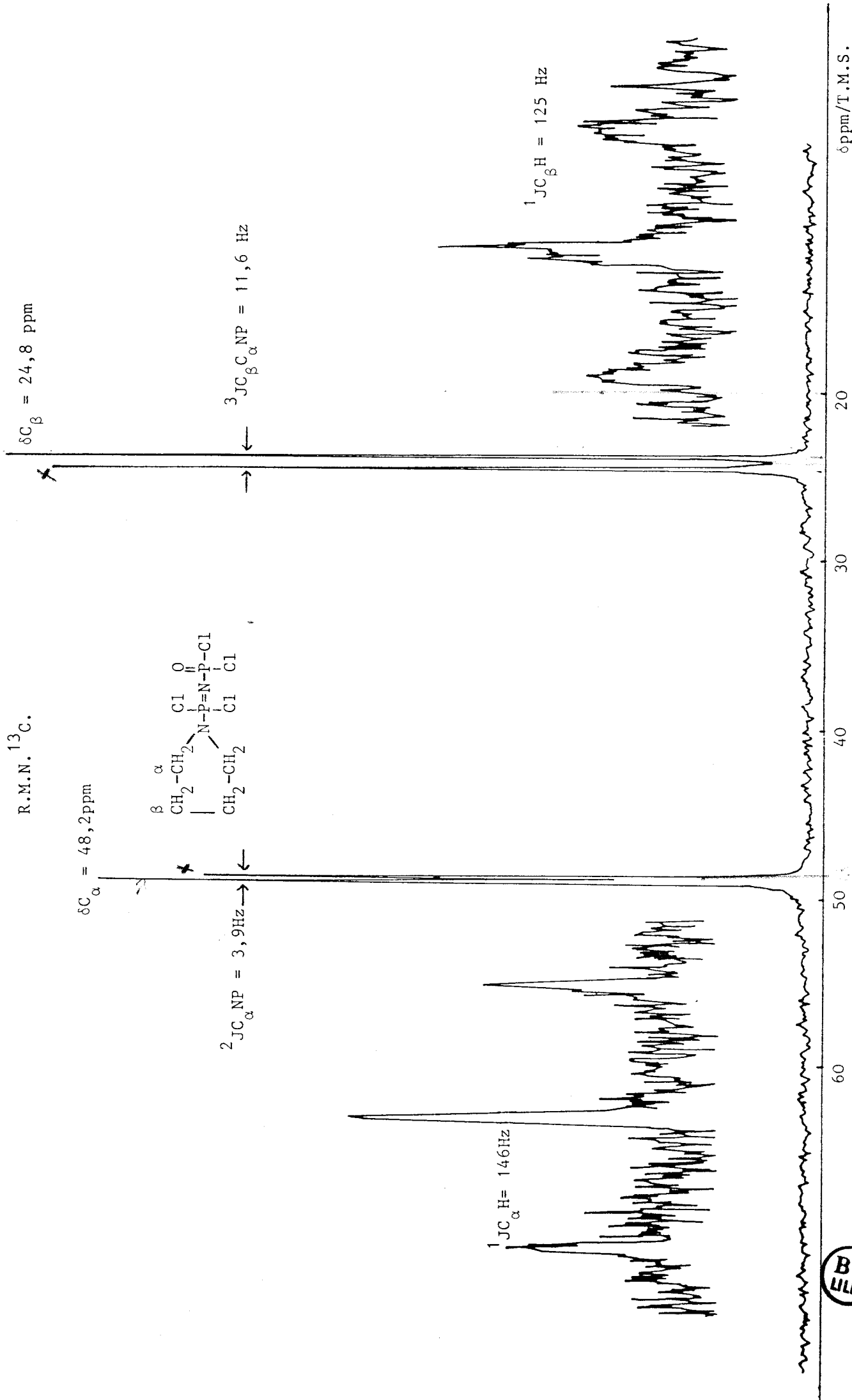


Tableau (I-2) R =  $\overline{\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}$

$\text{H}-\overline{\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}$	$\text{P}_2\text{NOCl}_5$ (I)	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{O} \\   \quad    \\ \text{R}-\text{P}=\text{N}-\text{P}-\text{Cl}+(I) \\   \quad   \\ (II) \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R} \\    \quad   \\ \text{R}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{R} \\   \quad   \\ \text{R} \quad \text{R} \end{array}$	Attribution
	485m	475		vs $\text{PCl}_3$
	520F	495	510F	$\delta$ PNP
	570T.F.	525F		vs $\text{POCl}_2$
		575	600F	vs $\text{POCl}_2$ $\nu$ $\text{CH}_2$
650f	{ 605 T.F. 630	{ 640 T.F.		vs $\text{PCl}_3$
	790F	770m (ep.)	770m	vs P-N dans P-N- $\text{CH}_2^-$
		800TF		vs P-N dans $\text{P}_2\text{NOCl}_5$
910T.F.		880f	880m	$\nu$ $(\text{CH}_2)$ dans P-N- $\text{CH}_2^-$
		930f	920m	
		980f	970f	C - C dans
		1040m	1015F	le groupement
1070T.F.			1080F	P-N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2^-$
1120m		{ 1100 F 1120	1125F	vs (N-C) dans P-N- $\text{CH}_2^-$
		1150F	1200F (ep)	vs (P)-N-C
		1225F		vs P = O
	1270T.F.	1270T.F.		
1290m			{ 1295 T.F.	
	{ 1300 T.F. 1360	{ 1310 T.F. 1390	1360	vs P=N $\nu$ $\text{CH}_2^-$
1350f				
{ 1410 F. 1460		1460 f (ep)	1460m(ep)	$\delta$ s $(\text{CH}_2)$
2130f		2130f		
2880T.F.		2900m	2885F	vs $(\text{CH}_2)$
2950T.F.		2990m	2960F	vs $(-\text{CH}_2^-)$
3240F				NH



### B.1.c. Spectrométrie de Masse

Le spectre de masse fig(I-6) est réalisé en ionisation chimique ( $\text{CH}_4$ ). Il met en évidence l'ion  $(M + 1)^+$   $m/e = 303$   $\left[ \text{P}_2\text{NOCl}_4 \overline{\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2} \right]^+$  et confirme donc la formation de (II).

En chauffant sous pression réduite ( $10^{-1}$  mm Hg) le mélange obtenu par évaporation de la solution dans l'éther de pétrole, il distille (I).

Dans ce cas le spectre R.M.N.  $^{31}\text{P}$  du résidu ne présente plus que les doublets relatifs à (II) qu'il est donc possible d'isoler.

En résumé pour un rapport  $R = \overline{\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2} / (\text{I}) = 0,5$  nous avons mis en évidence le dérivé monosubstitué (II) à côté de (I), que l'on peut éliminer facilement.

#### B.2. Rapport molaire $\overline{\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2} / (\text{I}) = 1$

Après deux extractions, les phases solubles et insolubles dans l'éther de pétrole ont été caractérisées par résonance magnétique nucléaire du  $^{31}\text{P}$ .

##### B.2.a. Phase soluble dans l'éther de pétrole

Sur le spectre R M N  $^{31}\text{P}$  on ne met en évidence que les signaux correspondant à (I) et (II). Ils représentent respectivement 49 et 51 % des atomes de Phosphore.

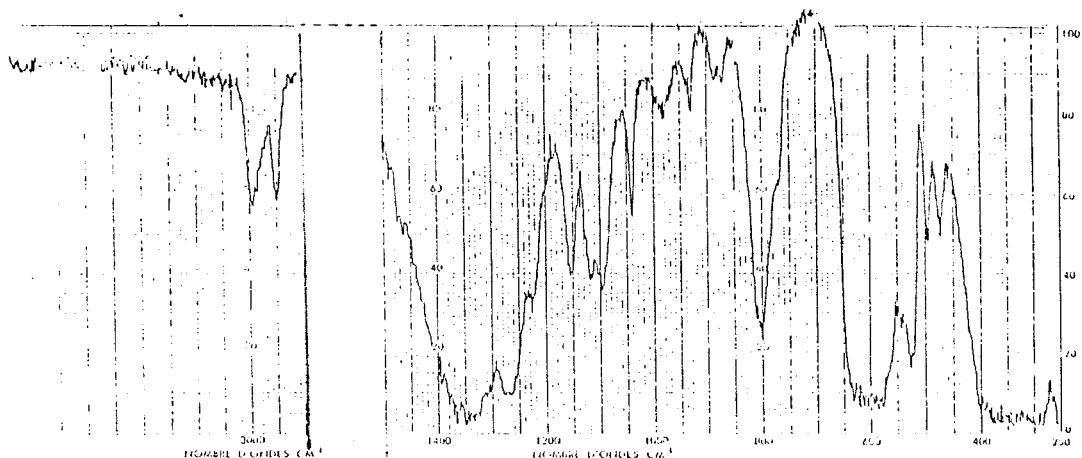
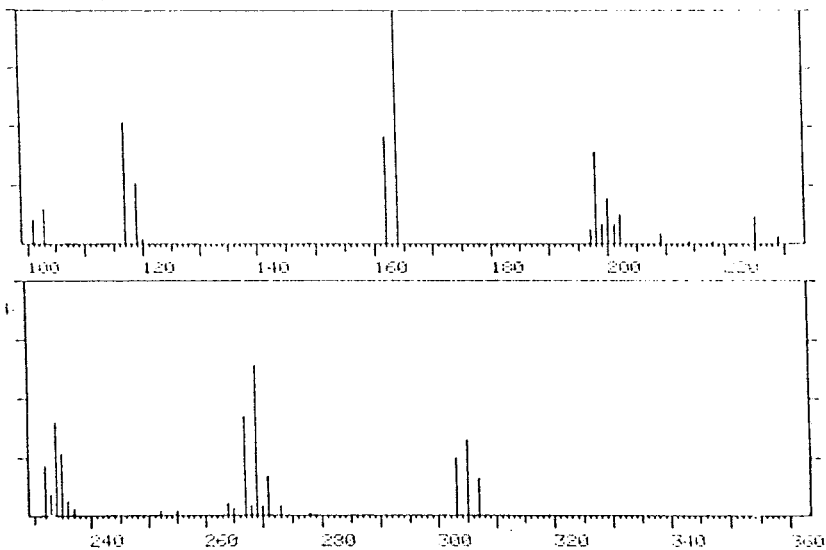


FIGURE (1.5)

FIGURE 1.6

2000 1400 1200 1000 800 600 400 200  
WAVENUMBER (CM-1) TRANSMITTANCE (%)



B.2.b. Phase insoluble dans l'éther de pétrole

$^{31}\text{P}$  Le spectre obtenu avec découplage hétéronucléaire Phosphore-Proton fig(I-7) comprend trois paires de doublets centrés respectivement sur

$$\delta = + 1,7 \text{ et } - 12,2 \text{ ppm} \quad J = 26 \text{ Hz}$$

$\delta = + 11,9 \text{ et } - 13,1 \text{ ppm} \quad J = 30,2 \text{ Hz}$  (Une des composantes du doublets à  $- 13,1 \text{ ppm}$  étant confondue avec une composante du doublet à  $- 12,2 \text{ ppm}$ .)

$$\delta = + 4,5 \text{ et } + 15,2 \text{ ppm} \quad J = 36,7 \text{ Hz}$$

On note également la présence de deux singulets d'intensités égales à  $\delta = + 12$  et  $\delta = - 18 \text{ ppm}$ .

Ces derniers ont été signalés dans le paragraphe 1 ( $R = 0,5$ ).

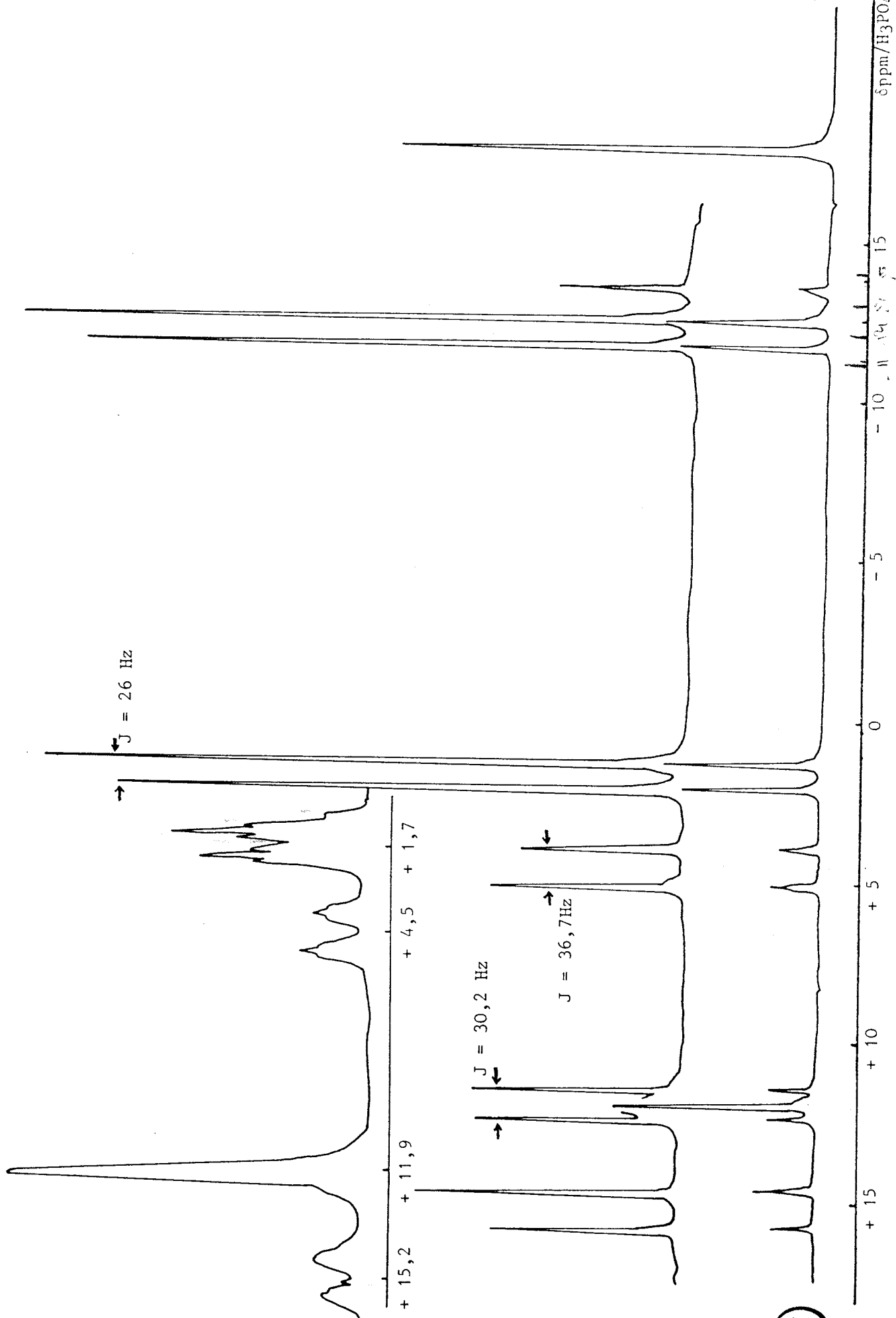
Le spectre réalisé sans découplage permet les remarques suivantes :

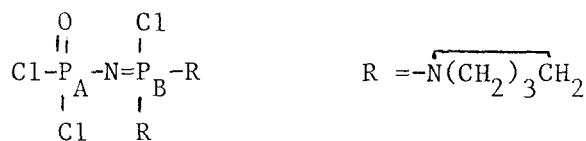
- Le doublet à  $\delta = + 1,7 \text{ ppm}$  se transforme en un double quintuplet.
- Les doublets à  $\delta = + 4,5 \text{ et } + 15,2 \text{ ppm}$  se transforment en doublets de multiplets.
- On note un élargissement du singulet à  $\delta = +12 \text{ ppm}$ .

La comparaison de ce spectre avec celui de la fig(I-2) associée aux données bibliographiques permet de tirer les conclusions suivantes :

- Aux doublets à  $\delta = - 12,2 \text{ ppm}$  et  $\delta = + 1,7 \text{ ppm}$  correspond le composé (II).
- Les doublets à  $\delta = - 13,1 \text{ ppm}$  et  $\delta = + 11,9 \text{ ppm}$  sont attribuables respectivement aux atomes de Phosphore  $\text{P}_A$  et  $\text{P}_B$  du dérivé disubstitué ( III).

FIGURE I.7





(III)

En effet les valeurs de glissements chimiques attribués à  $P_A$  et  $P_B$  sont en accord avec celles relevées par Keat et Coll<sup>(12)</sup> pour le composé  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}(\text{NHCH}_3)_2$ . De même la constante  $J = 30,2$  Hz représentative de  ${}^2J_{P_A P_B}$  dans III est du même ordre de grandeur que celles relevées dans la bibliographie pour tous les composés disubstitués de type  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}(\text{R})_2$  et  $(\text{R})\text{Cl}(\text{O})\text{PNPCl}_2(\text{R})$  qui varient de 33,2 à 35,6 Hz (Tableau (I)). Par couplage avec le proton le doublet à  $-13,1$  ppm ( $P_A$ ) n'est pas affecté alors que celui à  $+11,9$  ppm ( $P_B$ ) s'élargit.

- Aux doublets à  $\delta = +4,5$  ppm et  $\delta = +15,2$  ppm correspondent des atomes de Phosphore tous deux couplés au Proton. Nous les attribuons respectivement aux Phosphores  $P_A$  et  $P_B$  du dérivé trisubstitué (IV), par comparaison avec le spectre de (III) et avec les travaux décrits dans la suite de ce travail.



(IV)

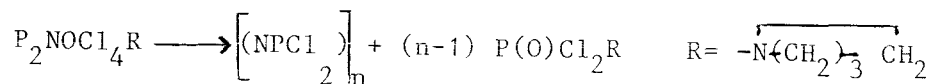
Dans le cas présent, nous avons mis en évidence dans la phase soluble le dérivé monosubstitué (II) à côté de (I) et dans la phase insoluble les dérivés di-et trisubstitués ( (II) : 33,2 % du P ; (III) : 8,8 % P ; (IV) : 12 % P )



Reste à expliquer la présence de deux singulets à  $\delta = + 12$  ppm et  $\delta = - 18$  ppm. On sait que les polymères linéaires  $(\text{NPCl}_2)_n$ , donnent dès que  $n > 10$ , un signal vers  $- 17$  ppm<sup>(19)</sup>. L'un des singulets pouvait donc être dû à la présence d'un tel polymère. Par analogie avec une réaction qui avait été bien étudiée au laboratoire<sup>(6)</sup> soit,



nous avons imaginé le schéma suivant :



et attribué le signal à  $+ 12$  ppm à  $\text{P(O)Cl}_2\text{R}$ .

Pour vérifier cette attribution nous avons fait réagir  $\text{POCl}_3$  sur la pyrrolidine mole à mole.

Le liquide obtenu présente en R.M.N.  $^{31}\text{P}$  deux singulets ; l'un à  $+ 13,2$  ppm (largement majoritaire) et l'autre à  $+ 23,5$  ppm.

Si le signal à  $+ 23,5$  ppm est, compte tenu de la proportion des réactifs, dû à un dérivé disubstitué, celui  $+ 13,2$  ppm peut être assimilé à celui signalé ci-dessus à  $+ 12$  ppm.

Par ailleurs l'équation précédente qui se trouve ainsi confirmée, montre que sauf pour  $n$  très petit les 2 signaux doivent être d'intensité égale.

Comme les réactions de polycondensation sont favorisées par élévation de température, nous avons mené l'essai suivant à  $- 70^\circ \text{C}$ . D'autre part puis-

qu'on obtenait déjà du trisubstitué avec un rapport molaire de 1, nous avons augmenté ce dernier jusqu'à la valeur 1,5 pour essayer de caractériser un éventuel dérivé tétrasubstitué.

$$\text{B.3 Rapport molaire } \frac{\overline{\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}}{\text{P}_2\text{NOCl}_5} = 1,5$$

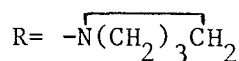
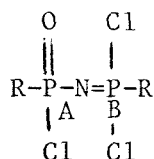
La première phase de l'opération est donc effectuée à  $-70^\circ\text{C}$ , nous avons utilisé l'éther diéthylique comme solvant. Le reste du traitement est identique à celui mentionné dans le mode opératoire.

Après traitement du produit brut à l'éther de pétrole, la phase insoluble est caractérisée par R.M.N. du  $^{31}\text{P}$ .

Le spectre est représenté fig(I-8).

L'absence des singulets à  $\delta = +12$  ppm et  $\delta = -18$  ppm confirme les conclusions du paragraphe précédent.

On y trouve par contre les signaux attribués précédemment à (II) (III) et (IV) ainsi que deux nouveaux doublets centrés sur  $\delta = +3$  ppm et  $\delta = -1,4$  ppm auxquels correspond une constante de couplage de 32 Hz. Dans le spectre non découplé, ces doublets se transforment tous les deux en doublets de quintuplets. Nous les attribuons en nous référant à ce qui a été dit pour (II), au dérivé disubstitué (V). (II représente 60,6 % des atomes de P ; III : 23,0 % ; IV : 4,8 % et V : 10,3 %.



(V)

Cela nous conduit à attribuer les doublets à  $\delta = - 1,4$  ppm et  $\delta = + 3$  ppm respectivement aux atomes de phosphore  $P_A$  et  $P_B$  dans (V).

De plus les intensités relevées (1; 1,4; 1,4; 1) montrent qu'au composé (V) correspond en fait un spectre de type AB caractérisé par  $\frac{\Delta\nu}{J} = 4,3$ .

Les glissements chimiques ainsi que la valeur de  ${}^2J_{P_A P_B}$  sont en accord avec les travaux de Khodak et Coll. <sup>(13)</sup> relatifs au composé  $PCl(O)P-N = PCl_2(R)$  où  $R = N(C_2H_5)_2$ .

$$\text{B. 4 Rapport molaire } \frac{\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2}{\text{(I)}} = 7,6$$

Comme nous voulions substituer les cinq chlores dans  $P_2NOCl_5$  par la pyrrolidine, nous avons utilisé un excès de celle-ci en présence de triéthylamine. Le montage utilisé est celui de la figure (I-1) (Partie expérimentale)

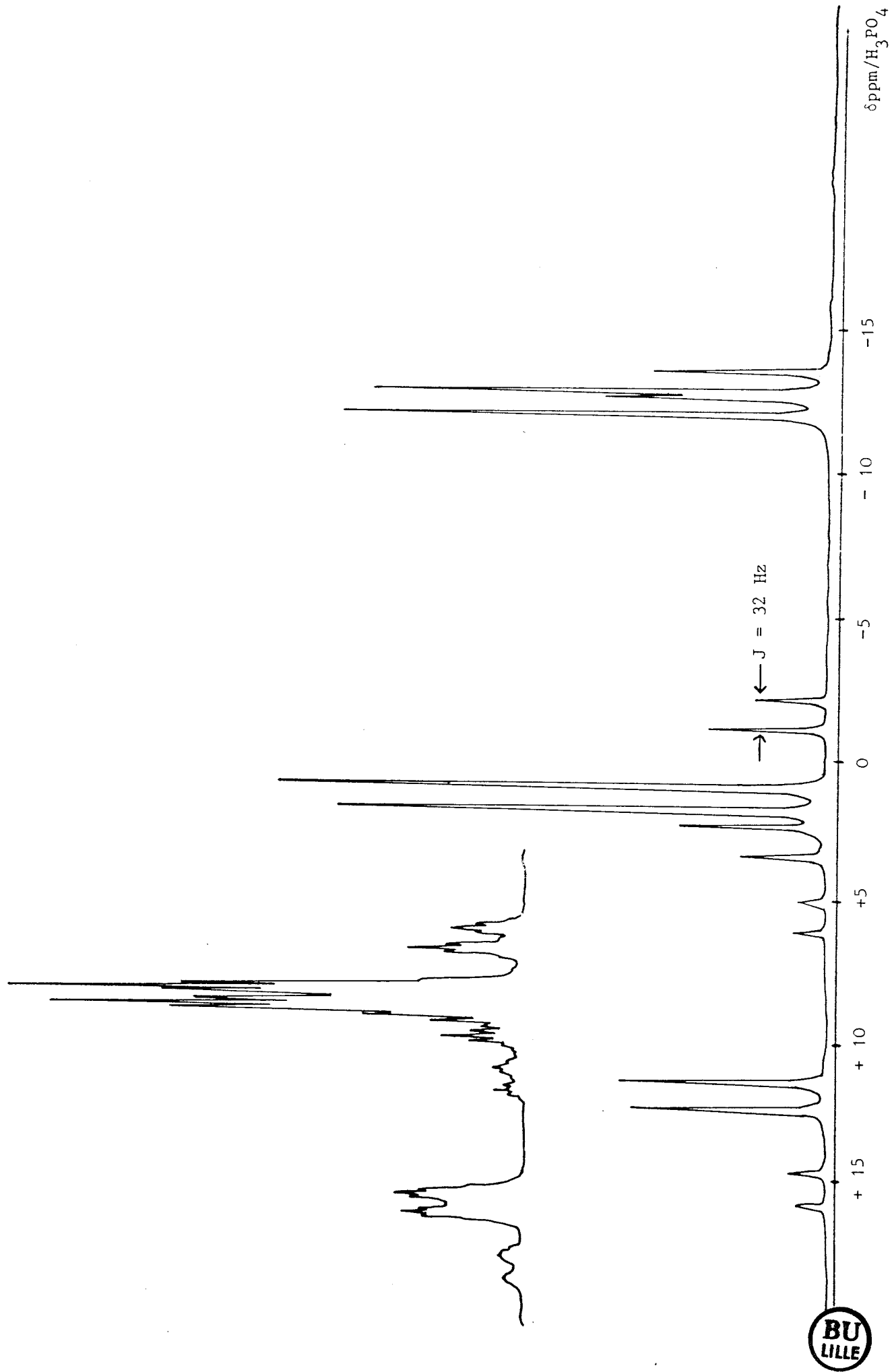
Dans ce cas on introduit le mélange  $(\overline{\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2} - N(C_2H_5)_3 - \text{solvant})$  dans le réacteur, et on laisse sous agitation jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Le mélange ( $P_2NOCl_5$ -solvant) est alors ajouté goutte à goutte par l'ampoule à brome à la température voisine de 0°C.

Après deux heures environ on laisse revenir le mélange réactionnel progressivement à l'ambiante, puis on porte l'ensemble à 60°C pendant 24 heures.

FIGURE I.8

R.M.N.  $^{31}\text{P}$



Le reste du traitement est analogue à celui mentionné dans la partie expérimentale générale. Le liquide obtenu (soluble dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  et  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) est insoluble dans  $\text{H}_2\text{O}$ .

Il est traité par l'eau puis séché sous vide statique ( $10^{-2}$  mm Hg) en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

#### B.4.a. Caractérisation

- R.M.N.  $^{31}\text{P}$ :

Le spectre du produit en solution dans  $\text{CDCl}_3$ , réalisé avec découplage hétéronucléaire Phosphore-Proton à la température ambiante est représenté dans la figure (I-9). Il fait apparaître 4 signaux situés à  $\delta_1 = + 7,8\text{ppm}$ ,  $\delta_2 = + 6,4\text{ppm}$ ,  $\delta_3 = + 3,5\text{ppm}$  et  $\delta_4 = + 2,1\text{ppm}$  d'intensités respectives 1 ; 1,8 ; 1;8,1.

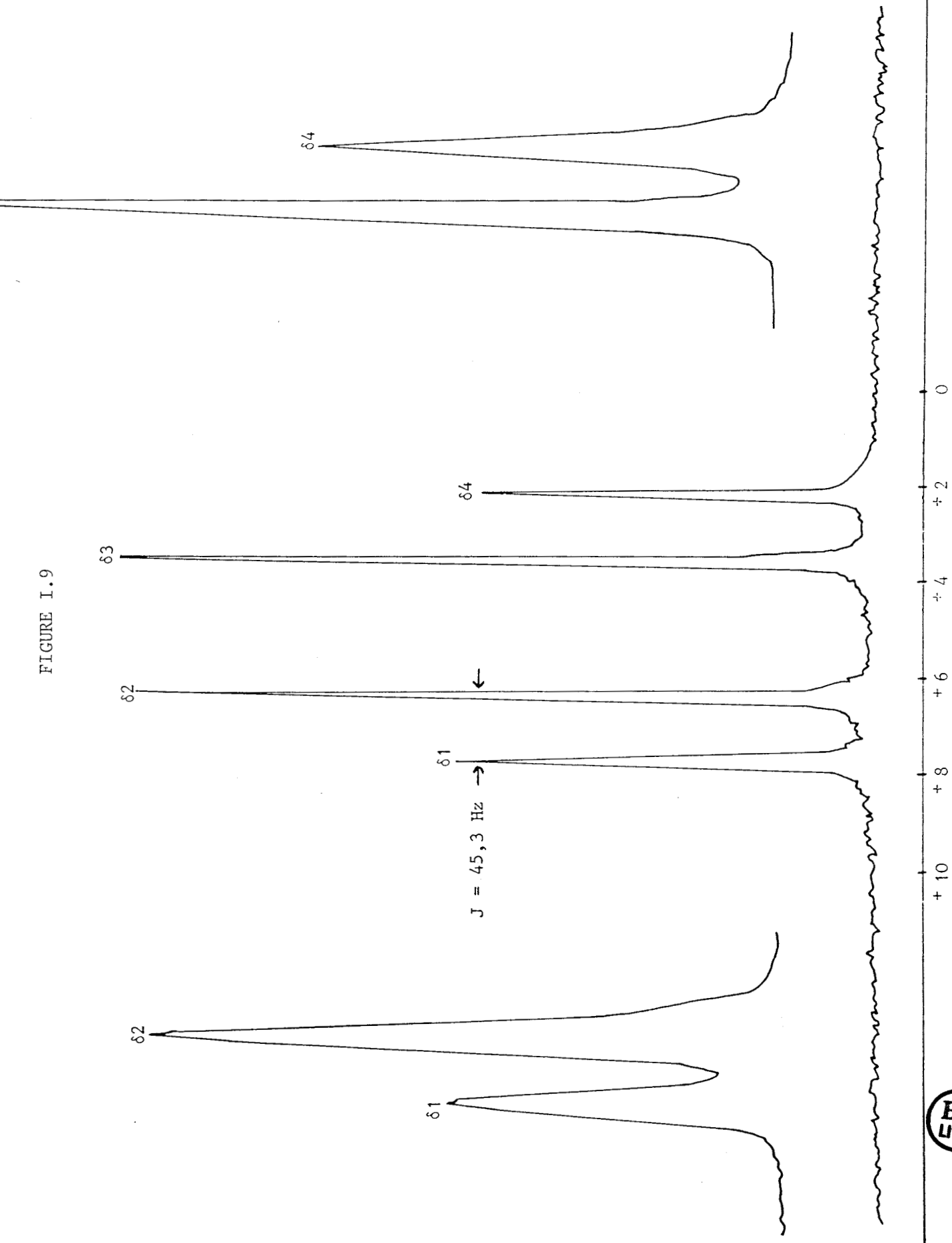
On peut leur faire correspondre un spectre de type AB avec  $J = 45,3$  Hz.

Par ailleurs en appliquant la formule  $(\nu_1 - \nu_3) = (\nu_2 - \nu_4) = \sqrt{(\Delta\nu)^2 + J^2}$  on trouve  $\Delta\nu = 134,3$  Hz d'où  $\frac{\Delta\nu}{J} = 2,96$  et on déduit.

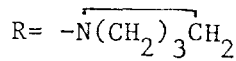
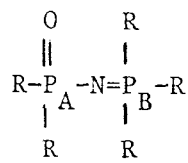
$$\nu_x = \frac{\nu_2 + \nu_3}{2} + \frac{\Delta\nu}{2} = 228,4 \text{ Hz } (\delta_{\text{Px}} = + 7,04 \text{ ppm}).$$

$$\nu_y = \frac{\nu_2 + \nu_3}{2} - \frac{\Delta\nu}{2} = 94,07 \text{ Hz } (\nu_{\text{Py}} = + 2,9 \text{ ppm})$$

FIGURE I.9



Le même spectre réalisé sans découplage hétéronucléaire Phosphore-Proton se caractérise par un élargissement des 4 signaux. Cependant ceux définis par  $\delta 1$  et  $\delta 2$  sont plus larges que ceux définis par  $\delta 3$  et  $\delta 4$ . Cette constatation ainsi que les résultats précédents permettent de proposer les attributions suivantes :



$$\delta P_B = + 7,04 \text{ ppm}$$

$$\delta P_A = + 2,9 \text{ ppm}$$

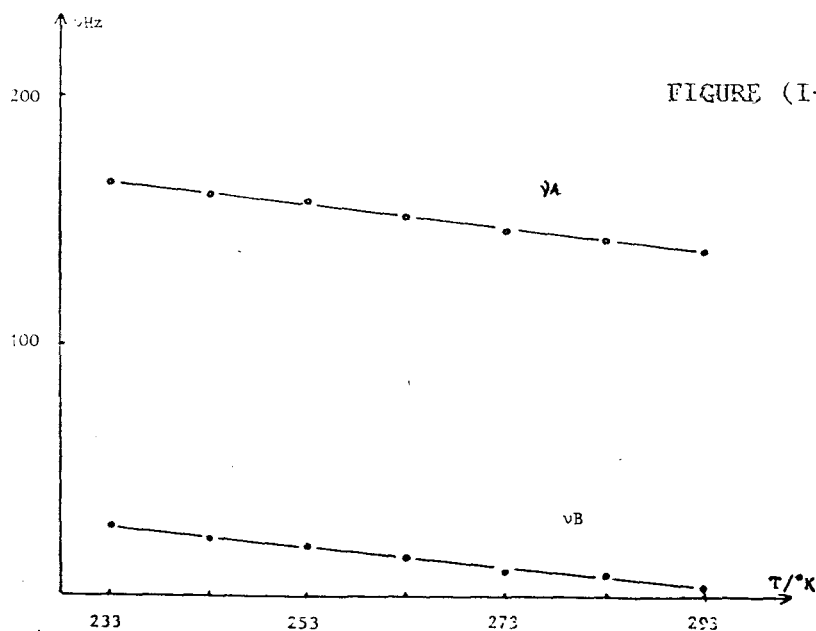
$${}^2 J_{P_A N P_B} = 45,3 \text{ Hz}$$

(VI)

Une étude de la variation des fréquences  $\nu_A$  et  $\nu_B$  en fonction de la température a été réalisée entre  $- 40^\circ\text{C}$  et  $+ 20^\circ\text{C}$ . Le tableau (I.3) regroupe les valeurs des fréquences relevées pour chaque température à partir des spectres R.M.N.  $^{31}\text{P}$  du produit brut en solution dans  $\text{CDCl}_3$ .

Le graphe de la figure (I.10) montre les variations de  $\nu_A$  et  $\nu_B$  en fonction de la température. On constate que ces variations sont linéaires.

On en déduit  $\Delta\nu_A = - 0,45 \text{ Hz}/^\circ\text{K}$  et  $\Delta\nu_B = - 0,40 \text{ Hz}/^\circ\text{K}$ .



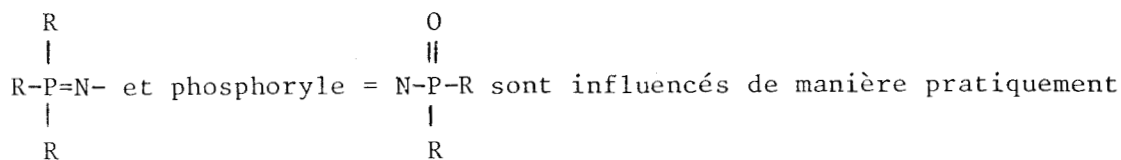
Température en degré K	v1 (en Hz)	v2 (en Hz)	v3 (en Hz)	v4 (en Hz)	$\Delta v$	$v_A = \frac{v_2+v_3}{2} + \frac{\Delta v}{2}$	$v_B = \frac{v_2+v_3}{2} + \frac{\Delta v}{2}$
233	189,79	146,48	46,07	2,75	137,04	164,79	27,75
238	189,79	146,48	46,07	2,75	137,04	164,79	27,75
243	185,86	142,54	40,16	-3,15	137,04	159,87	22,83
248	183,89	140,57	40,16	-3,15	137,04	158,88	21,84
253	181,92	138,60	38,19	-5,12	137,04	156,91	19,87
263	176,01	132,70	34,25	-11,02	135,69	151,31	15,63
273	172,07	126,79	28,35	-14,96	135,69	145,41	9,73
283	168,14	122,85	26,38	-18,90	134,32	141,77	7,45
293	164,20	118,91	22,44	-22,84	134,22	137,83	3,51



Tableau (I-3)

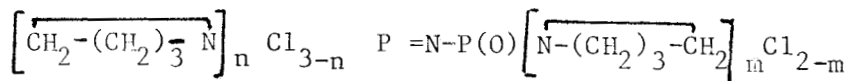


On voit que les atomes de phosphore des groupements phosphazène



identique par la température, ce qui les différencie donc des atomes de phosphore correspondants dans les alcoxyphosphazènes<sup>(20)</sup> (chapitre V)

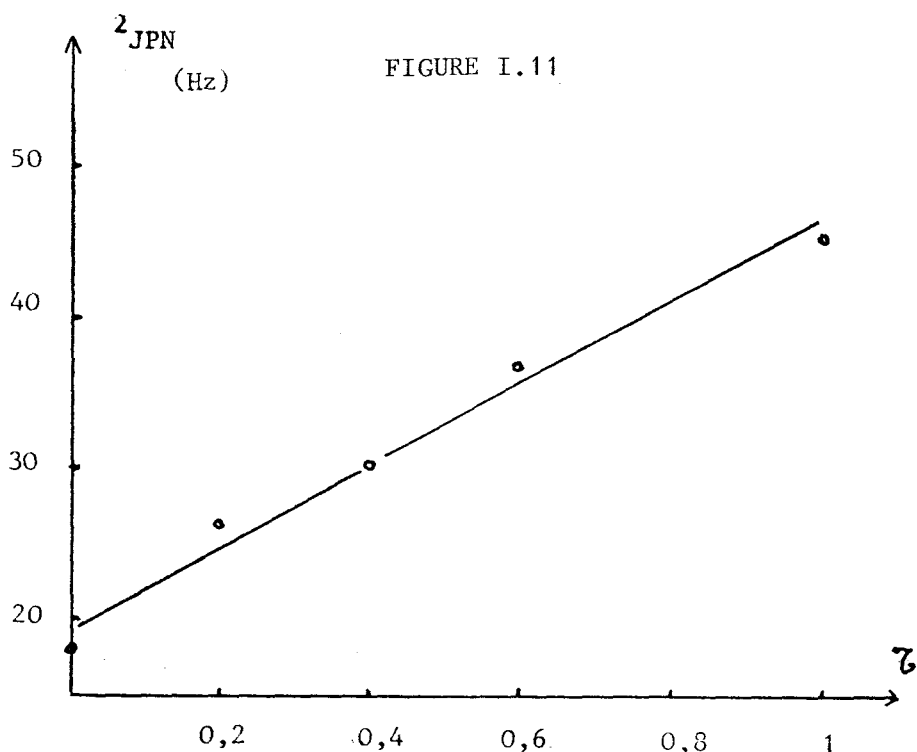
Enfin, comme le montre la figure (I-11) les valeurs des constantes de couplage  $^2\text{JPNP}$  dans différents composés substitués varient linéairement (aux erreurs d'expériences près) en fonction de  $\tau$  (rapport du nombre d'atomes de chlores substitués sur le nombre d'atomes de chlores initial) (Tableau I-4)



Composés $\text{R} = \overline{\text{N} - (\text{CH}_2)_3 \text{CH}_2}$	Symboles	n	m	$\tau = \frac{n+m}{5}$	JPNP (Hz)
$  \begin{array}{ccc}  \text{Cl} & \text{O} & \\    &    & \\  \text{R}-\text{P}=\text{N}-\text{P}-\text{Cl} & & \\    &   & \\  \text{Cl} & \text{Cl} &   \end{array}  $	II	1	0	0,2	26,4
$  \begin{array}{ccc}  \text{Cl} & \text{O} & \\    &    & \\  \text{R}-\text{P}=\text{N}-\text{P}-\text{Cl} & & \\    &   & \\  \text{R} & \text{Cl} &   \end{array}  $	III	2	0	0,4	30,2
$  \begin{array}{ccc}  \text{Cl} & \text{O} & \\    &    & \\  \text{R}-\text{P}=\text{N}-\text{P}-\text{R} & & \\    &   & \\  \text{R} & \text{Cl} &   \end{array}  $	IV	2	1	0,6	36,7
$  \begin{array}{ccc}  \text{R} & \text{O} & \\    &    & \\  \text{R}-\text{P}=\text{N}-\text{P}-\text{R} & & \\    &   & \\  \text{R} & \text{R} &   \end{array}  $	VI	3	2	1	45,3

Tableau (I-4)





-R.M.N. du  $^{13}\text{C}$ :

Nous avons réalisé le spectre R.M.N  $^{13}\text{C}$  du produit avec découplage hétéro-nucléaire carbone-proton (fig I-12). Il y apparaît un doublet centré sur  $\delta=27,4$  ppm auquel correspond la constante de couplage  $J = 7,3$  Hz et un singulet situé à  $\delta = 47,7$  ppm.

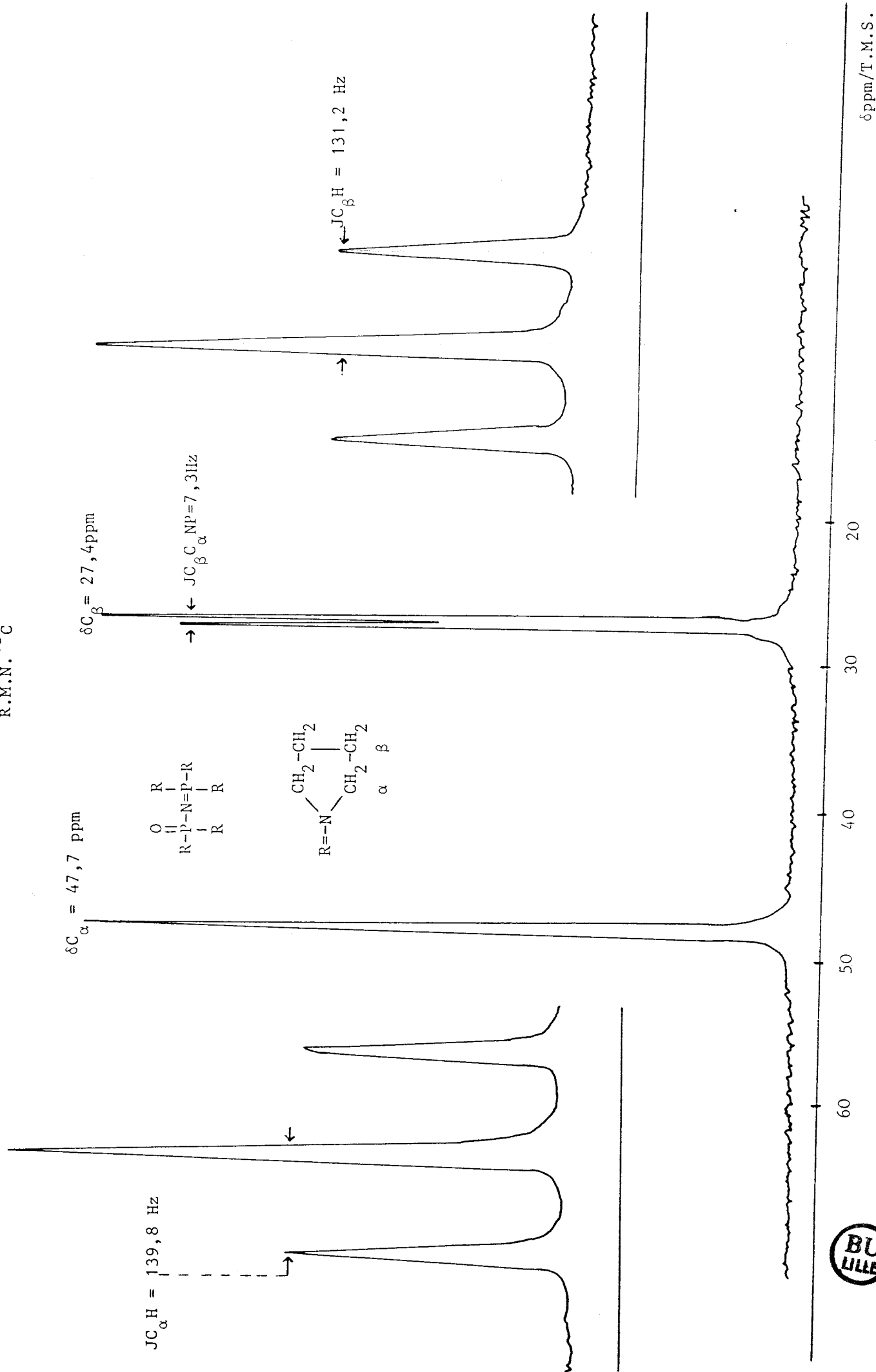
Le même spectre réalisé sans découplage montre que ces signaux se transforment chacun en un triplet large, dont les constantes de couplages sont respectivement égales à 131,2 Hz et 139,8 Hz.

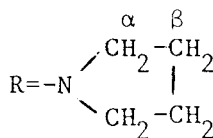
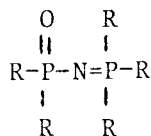


Par comparaison avec le spectre de la pyrrolidine ( $\delta = 26,3$  et  $\delta = 47,7$  ppm) (voir annexe p 8) ainsi qu'avec celui du dérivé monosubstitué (II) ( $\delta = 24,8$  et  $\delta = 48,2$  ppm), il nous paraît logique de proposer les attributions suivantes :

FIGURE (I.12)

R.M.N.  $^{13}\text{C}$





(VI)

$$\delta C\alpha = 47,7 \text{ ppm}$$

$$\delta C\beta = 27,4 \text{ ppm}$$

$${}^3J_{C\beta C\alpha NP} = 7,3 \text{ Hz}$$

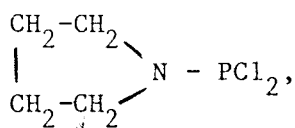
$${}^1J_{C\alpha H} = 139,8 \text{ Hz}$$

$${}^2J_{C\beta H} = 131,2 \text{ Hz}$$

-R.M.N. du  ${}^1\text{H}$  :

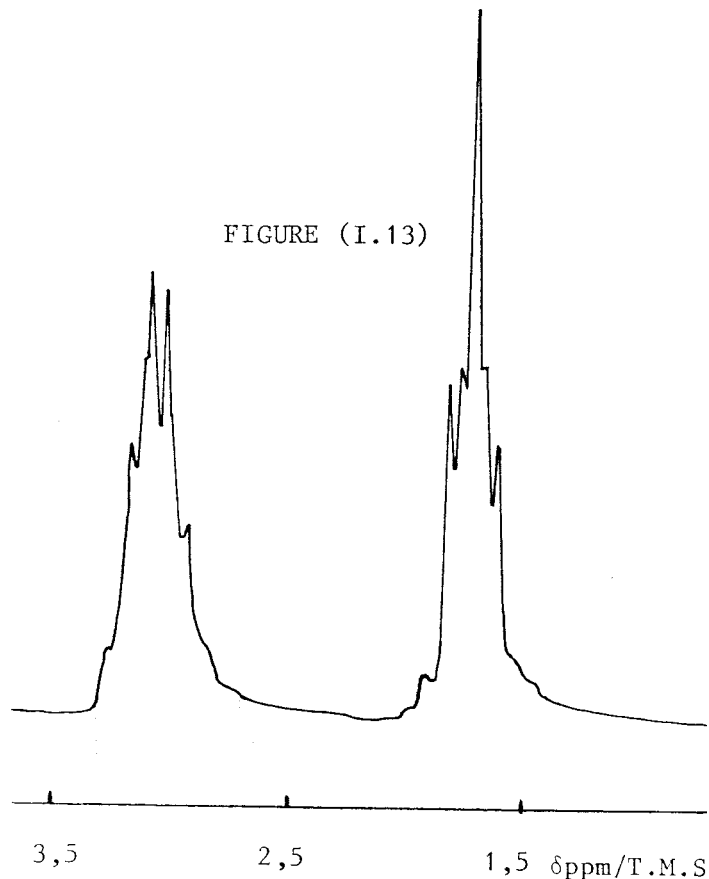
Le spectre R.M.N. du  ${}^1\text{H}$  du produit dissout dans le benzène et représenté dans la figure (I.13). Il présente deux multiplets centrés sur  $\delta = 3,1 \text{ ppm}$  et  $\delta = 1,7 \text{ ppm}$ .

En se référant aux travaux de Barlow<sup>(17)</sup> pour le composé du Phosphore trivalent



on peut attribuer le premier multiplet à  $\delta = 3,1 \text{ ppm}$  aux protons en position  $\alpha$  de l'azote, celui situé à  $\delta = 1,7 \text{ ppm}$  aux protons situés en  $\beta$ .

FIGURE (I.13)



- Spectrométrie de masse :

Le spectre de masse de l'échantillon confirme les résultats précédents fig(I-14). En effet il fait apparaître le pic moléculaire à m/e 442 (9,9%) caractéristique du dérivé pentasubstitué (VI). On note également la présence de l'ion M + 1 à m/e 443

Le mode de fragmentation principal correspond aux départs successifs des groupements pyrrolidino dans (VI). La perte d'un premier radical pyrrolidino (de masse 70) donne le pic à m/e 372 (4,8%). Le départ du second radical est associé à un transfert de proton, m/e 303 (48,6%). L'élimination du troisième et du quatrième radical pyrrolidino (masse 70) donne respectivement les pics m/e 233 (27,6%), m/e = 163 (8,4%). D'autres pics sont également observés à m/e 70 (100%), m/e 106 (34,4%) et m/e 149 (24,3%). Ils correspondent respectivement aux fragments  $C_4H_8N]^+$ ,  $P_2NO(CH_2)]^+$  et  $P_2NO(CH_2)_4]^+$ .

- Spectroscopie infra-rouge :

Les absorptions relevées dans le spectre infra-rouge figure(I-15) sont reportées dans le tableau (I-2). Par analogie avec le spectre de la pyrrolidine et du dérivé monosubstitué (II) on peut noter tout d'abord l'absence totale des absorptions moyennes à 475 et 495  $cm^{-1}$  et intenses à 575-640  $cm^{-1}$  (épaulement) caractéristiques des absorptions  $\nu_s$  et  $\nu_{as}$  dans le groupement  $PCl_3$ , ce qui prouve que les 4 atomes de chlore résiduels dans (II) sont totalement substitués.

D'autre part on peut attribuer les absorptions fortes à 1125 et 1200  $cm^{-1}$  au groupement = P - N  $\begin{matrix} \diagup C- \\ \diagdown C- \end{matrix}$ .

P2ND(N(CH2)4)5 M:442 LID:IE 1,2UL/MLC6H6 12JUN85

OUAS .DA SPECTRE NO: 34 FOND: 29 S.F.= 100 % R.T.= 0:1:5 100%= 1712128 SIGMA= 8%

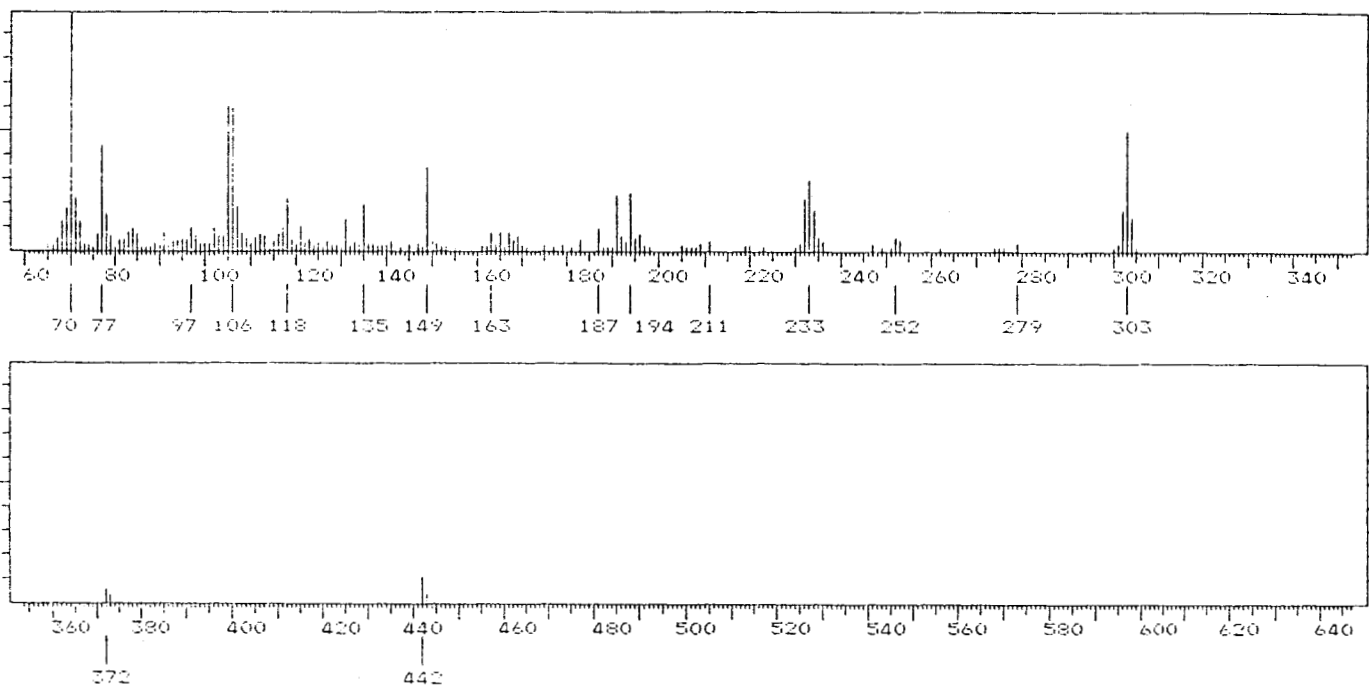


FIGURE (I.14)

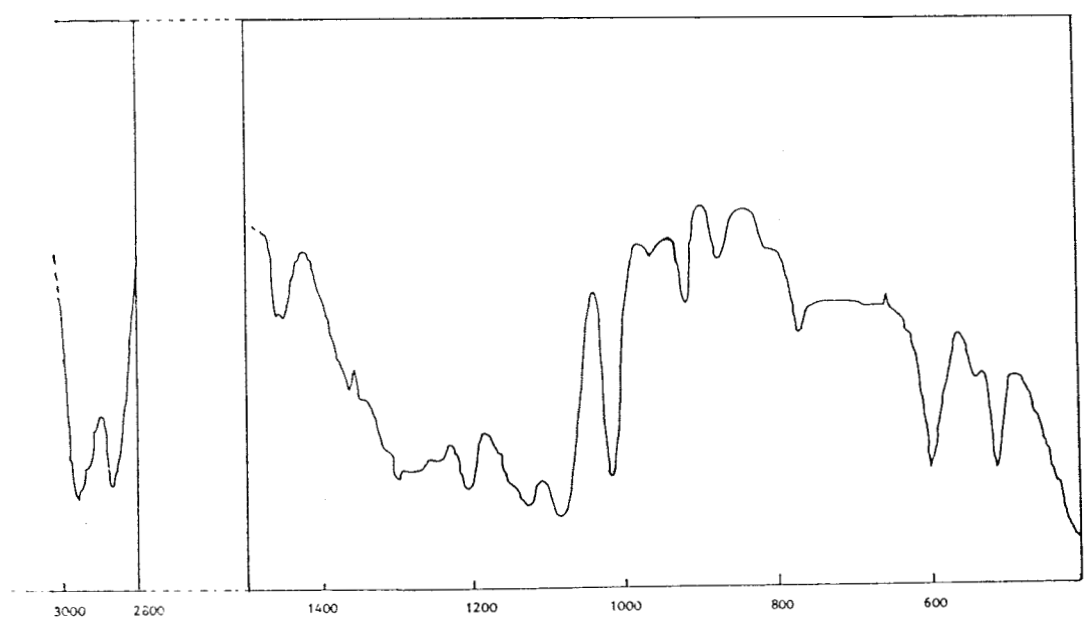


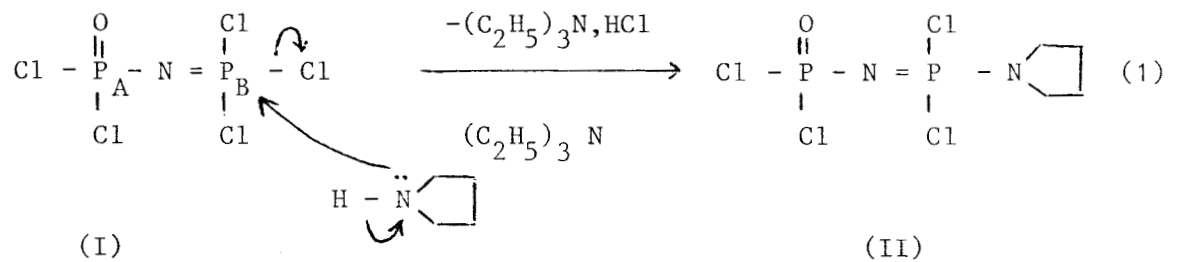
FIGURE : (I-15) Nombre d'ondes cm<sup>-1</sup>



C. Discussion : Mécanisme réactionnel

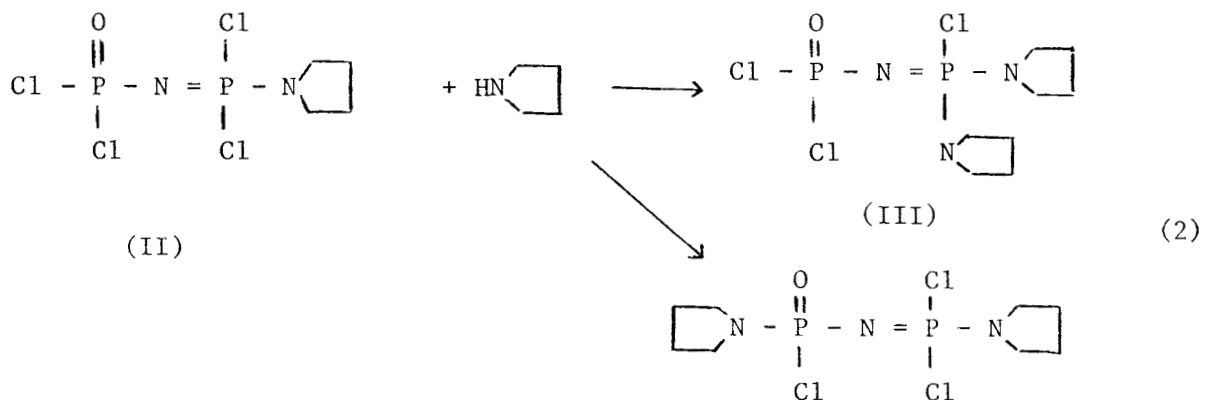
Les résultats obtenus confirment la réactivité plus grande de l'extrémité = N-PCl<sub>3</sub> dans (I).

La première étape consiste en effet dans une attaque nucléophile de cette dernière selon (1).



Cette première substitution diminue le caractère positif de P<sub>B</sub> du groupement phosphazène. Le phosphore du groupement phosphoryle P<sub>A</sub> reste moins affecté par cette substitution, et son caractère électroattracteur doit devenir sensiblement équivalent de celui de P<sub>B</sub>, ce qui explique les deux types de substitution ci-dessous selon (2).

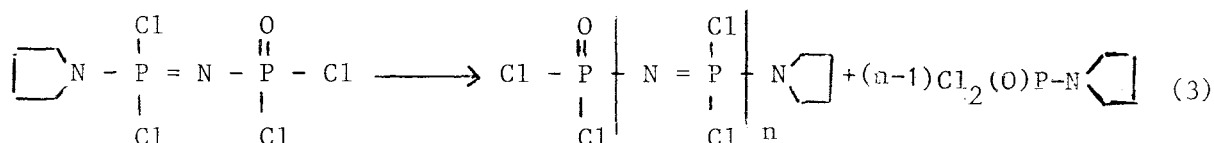
Cette constatation avait déjà été faite par Kabachnik et Coll<sup>(13)</sup>



(V)

Le pourcentage de (III) dans le mélange obtenu à  $-70^{\circ}$  C étant supérieur à ceux cumulés de (V) et (IV), on peut admettre que la substitution conduisant à (III) est plus facile que celle conduisant à (V) et donc que (IV) se forme principalement à partir de (III).

A température ambiante, déjà, on observe une légère réaction de polycondensation qui conduit au polychlorophosphazène selon (3).



En présence d'un excès de pyrrolidine on passe au dérivé pentasubstitué, sans pouvoir mettre en évidence la formation transitoire de dérivé tétrasubstitué.

Nous avons regroupé dans le tableau (I-5) les résultats obtenus en R.M.N  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ , et  $^1\text{H}$  permettant de caractériser les différents produits de substitution.



R = - N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>

COMPOSES	R.M.N. <sup>31</sup> P ppm/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85 %	R.M.N. <sup>1</sup> H ppm/TMS	R.M.N. <sup>13</sup> C ppm/TMS	<sup>2</sup> J <sub>PA</sub> NP <sub>B</sub> Hz	<sup>3</sup> J <sub>PB</sub> NCH Hz	<sup>3</sup> J <sub>PA</sub> NCH Hz	<sup>2</sup> J <sub>Cα</sub> NP Hz	<sup>3</sup> J <sub>Cβ</sub> C <sub>α</sub> NP Hz	<sup>1</sup> J <sub>Cα</sub> H Hz	<sup>1</sup> J <sub>Cβ</sub> H Hz	<sup>3</sup> J <sub>H</sub> CCH <sub>3</sub> α Hz
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{H}-\text{N} \quad \text{C} \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \alpha \quad \beta \end{array}$	-	H <sub>α</sub> = 3,3 H <sub>β</sub> = 2,1 H-N = 2,6	δC <sub>α</sub> = 47,7 δC <sub>β</sub> = 26,3								
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\    \quad   \\ \text{Cl}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{R} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array} \quad \text{(II)}$	δP <sub>A</sub> = - 12,2 δP <sub>B</sub> = + 1,7	δH <sub>α</sub> = 4,3 δH <sub>β</sub> = 2,9	δC <sub>α</sub> = 48,2 δC <sub>β</sub> = 24,8	26,4	7,0		3,9	11,6	146	125	6,5
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\    \quad   \\ \text{R}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{R} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array} \quad \text{(V)}$	δP <sub>A</sub> = - 1,4 δP <sub>B</sub> = + 3,0	-	-	32,0							
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\    \quad   \\ \text{Cl}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{R} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{R} \end{array} \quad \text{(III)}$	δP <sub>A</sub> = - 13,1 δP <sub>B</sub> = + 11,9	-	-	30,2							
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\    \quad   \\ \text{R}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{R} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{R} \end{array} \quad \text{(IV)}$	δP <sub>A</sub> = + 4,5 δP <sub>B</sub> = + 15,2	-	-	36,7							
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R} \\    \quad   \\ \text{R}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{R} \\   \quad   \quad   \\ \text{R} \quad \text{R} \quad \text{R} \end{array} \quad \text{(VI)}$	Spectre A B $\frac{\Delta \nu}{J} = 2,96$ δP <sub>A</sub> = + 2,9 δP <sub>B</sub> = + 7,04	δH <sub>α</sub> = 3,1 δH <sub>β</sub> = 1,7	δC <sub>α</sub> = 47,7 δC <sub>β</sub> = 27,4	45,3				7,3	139,8	131,2	
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\    \quad   \\ \text{Cl}-\text{P}-\text{N}=\text{P}-\text{Cl} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array} \quad \text{(I)}$	δP <sub>A</sub> = - 14,3 δP <sub>B</sub> = - 0,20			17							

TABLEAU (I-5)



- II -

Réaction de  $P_2NOCl_5$  sur la bis chloroéthylamine

et son chlorhydrate

$HCl, HN(CH_2-CH_2-Cl)_2$

A. Réaction de  $P_2NOCl_5$  sur la bis chloroéthylamine :

La réaction de  $P_2NOCl_5$  sur la pyrrolidine pour un rapport molaire  $R = 0,5$  nous a permis de mettre en évidence le dérivé monosubstitué. En nous basant sur ce résultat, nous nous sommes demandé si en utilisant la bis-chloroéthylamine on ne pouvait pas isoler le dérivé analogue.

Pour améliorer les chances de succès nous avons travaillé avec un rapport  $HN(CH_2-CH_2-Cl)_2/(I)$  légèrement inférieur à 0,5.

A.1. Partie expérimentale :

La forme de la bis-chloroéthylamine étant son chlorhydrate, nous avons préparé l'amine libre en ajoutant 25 ml de triéthylamine (18,2g ; 0,18 mole) fraîchement distillée, à 14,5g (0,081 mole) de chlorhydrate  $HCl, HN(CH_2-CH_2-Cl)_2$  (préalablement séché 48 heures sous  $10^{-1}$  mm Hg en présence de  $P_2O_5$ ) dans 350 ml de benzène. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures puis maintenu à  $50^\circ C$  pendant 12 heures.

Après élimination du chlorhydrate de triéthylamine formé, on obtient un liquide limpide et incolore contenant à la fois l'amine libre et la triéthylamine qui est alors ajoutée goutte à goutte en deux heures à une solution de 54,4g (0,201 mole) de  $P_2NOCl_5$  dissout dans 20 ml de Benzène maintenu à  $10^\circ C$

Le mélange réactionnel est ensuite laissé à la température ambiante pendant 24 heures, puis porté à  $50^\circ C$  pendant trois heures.

Le chlorhydrate formé est enfin éliminé par filtration, et le solvant évaporé sous pression réduite ( $10^{-1}$  mm Hg).

Le produit obtenu est un liquide rougeâtre soluble dans le dichlorométhane et le Benzène, peu soluble dans l'éther de pétrole. Dans la plupart des cas il a été traité par ce dernier dans le but de diminuer la proportion du  $P_2NOCl_5$  résiduel. (L'ensemble des opérations est réalisé sous atmosphère sèche et agitation magnétique).

#### A.2. Caractérisation :

- R.M.N.  $^{31}P$  :

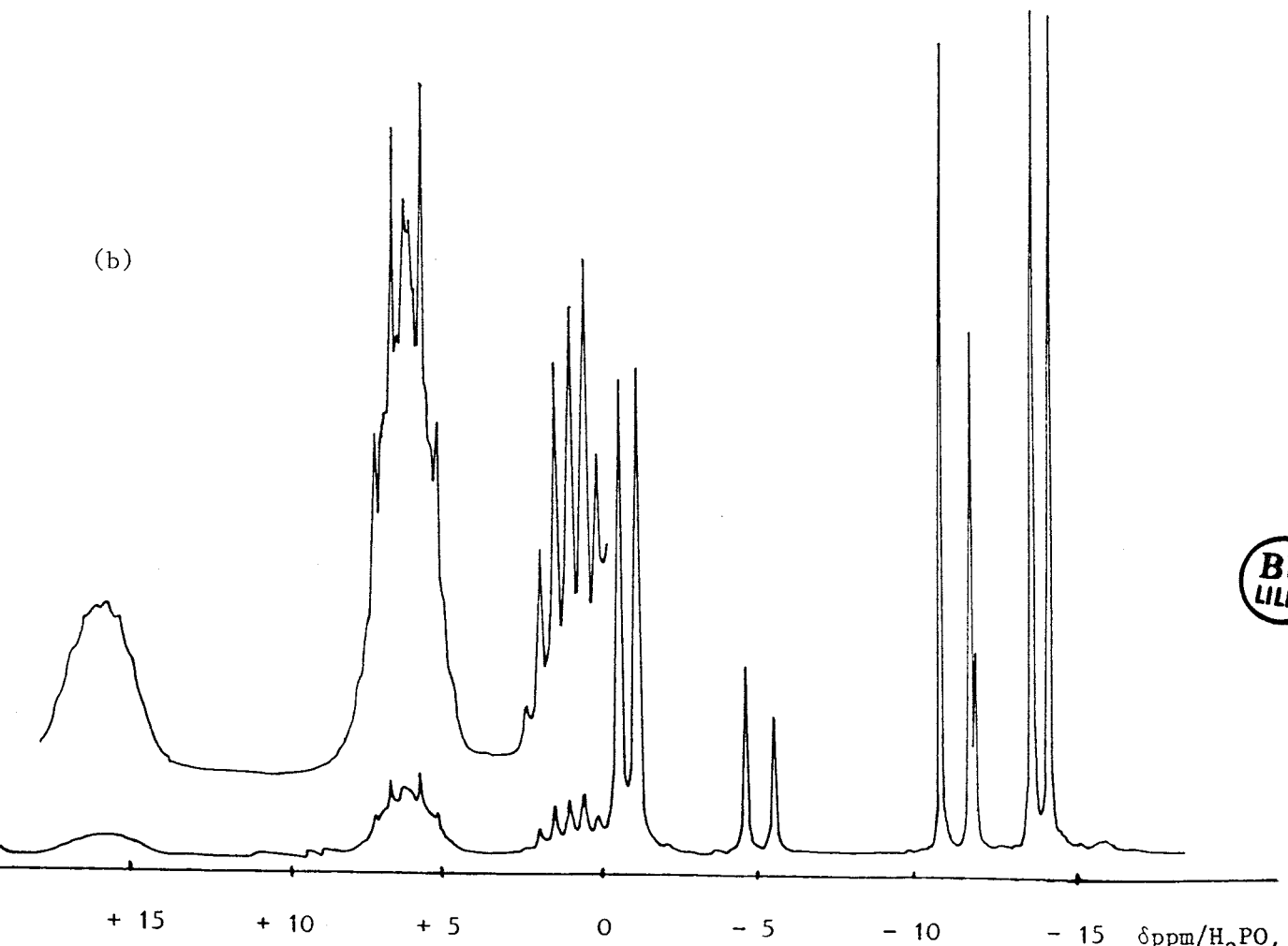
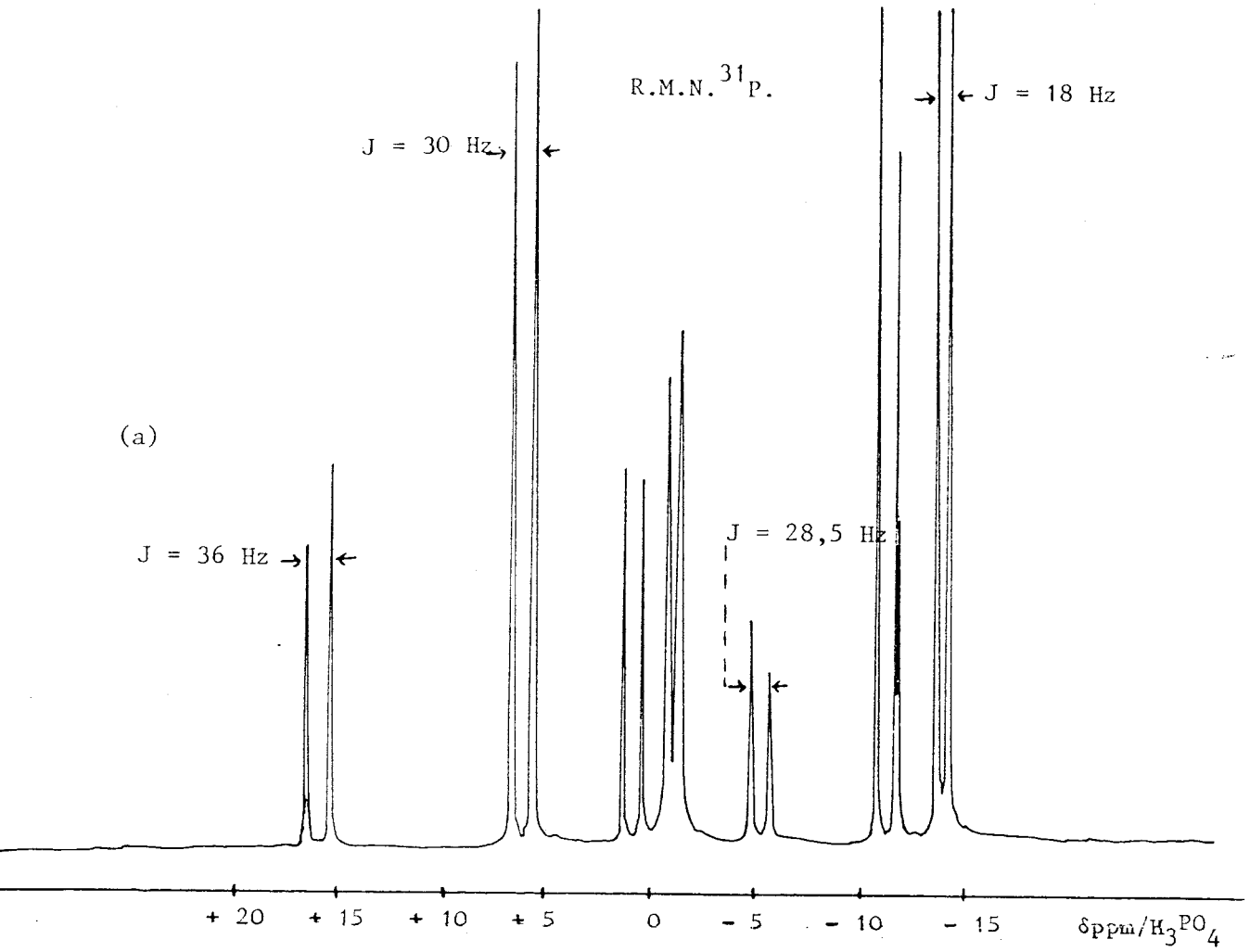
Nous avons représenté sur la fig(I-16) le spectre du produit brut obtenu avec et sans découplage hétéronucléaire Phosphore-Proton. On y relève les signaux suivants :

- Deux doublets centrés sur -13,9 et - 0,9 ppm ( $J = 18$  Hz)
- Deux doublets centrés sur - 11,2 et + 6,1 ppm ( $J = 30$  Hz)
- Deux doublets centrés sur 0,1 et - 5,2 ppm ( $J = 28,5$  Hz).
- Deux doublets centrés sur - 11,3 et + 15,9 ppm ( $J = 36$  Hz).

(Une des composantes du doublet à - 11,3 ppm est confondue avec une composante du doublet à - 11,2 ppm).

Dans le spectre non découplé les doublets à  $\delta = - 13,9, - 11,2, - 11,3 - 5,2$  et - 0,9 ppm restent inchangés, alors que les autres se transforment en multiplets (b).

FIGURE I.16

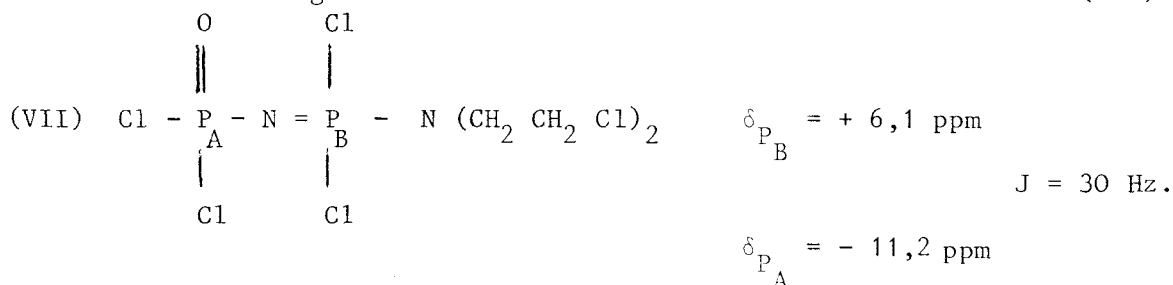


On peut noter que parmi ces derniers, le mieux résolu est le doublet situé à  $\delta = + 0,1$  ppm, le plus large et le moins bien résolu le doublet à  $\delta = + 15,9$  ppm.

L'attribution des doublets à  $\delta = - 13,9$  et  $- 0,9$  ppm ne laisse place à aucun doute. Ils sont dûs à  $P_2NOCl_5$  ( $J = 18$  Hz).

En ce qui concerne la paire centrée sur  $- 11,2$  et  $+ 6,1$  ppm seul le doublet à  $+ 6,1$  ppm est affecté par le couplage avec le proton. La substitution ne touche que l'un des phosphores, celui appartenant au groupement phosphazène, dont le glissement chimique se déplace vers les valeurs positives alors que le déplacement du 2ème doublet est peu affecté.

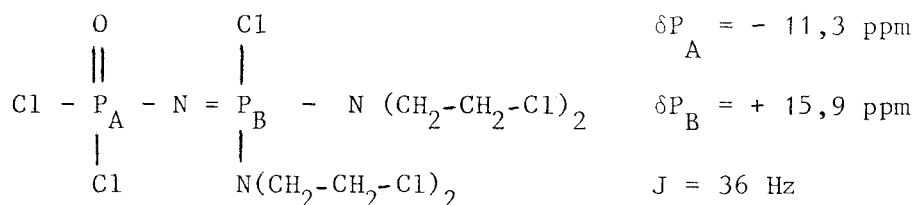
Compte tenu de l'analogie étroite avec les remarques faites pour la pyrrolidine les deux signaux sont attribuables au dérivé monosubstitué (VII).



Parmi les deux doublets à  $\delta = - 11,3$  et  $\delta = + 15,9$  ppm seul le dernier est affecté par le couplage. Donc l'un des Phosphores qui compte tenu de la valeur  $- 11,3$  ppm ne peut appartenir qu'au groupement phosphoryle ne porte pas de substituant.

Le second est fortement déplacé vers les valeurs positives. Bien que le multiplet qui lui correspond soit mal résolu, la position des signaux et l'ana-

logie avec le cas de la pyrrolidine nous conduit à attribuer ces 2 doublets au dérivé disubstitué sur le même phosphore  $P_B$  ( du groupement phosphazéne) soit (VIII).



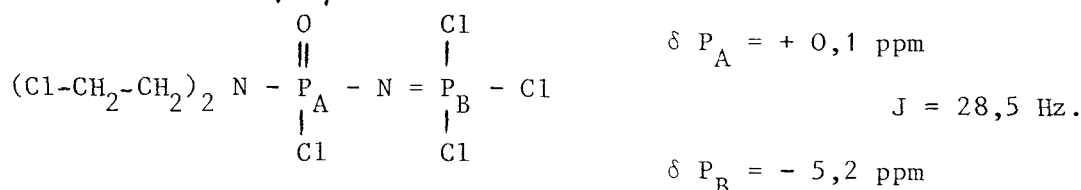
(VIII)

Ces résultats sont très analogues à ceux de Bulloch et Keat<sup>(12)</sup> en ce qui concerne  $\text{Cl}_2(\text{O}) \text{P} - \text{N} = \text{P} \text{Cl} (\text{NH Me})_2$ .

Restent les doublets  $\delta = + 0,1 \text{ ppm}$  et  $\delta = - 5,2 \text{ ppm}$ . Là encore le couplage avec le proton ne concerne qu'un atome de Phosphore, mais cette fois-ci nous constatons une variation importante du glissement chimique du phosphore du groupement phosphoryle.

Les valeurs de  $\delta$  excluant une triple substitution sur  $P_B$ , et les dérivés mono et disubstitués sur  $P_B$  ayant été caractérisés, il ne peut donc s'agir ici que d'une substitution sur l'atome  $P_A$  ce qui à notre connaissance, n'a jamais été signalé.

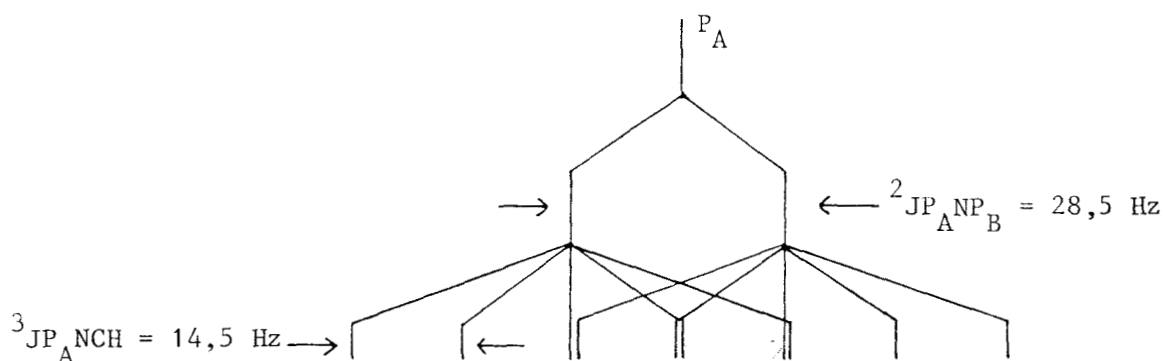
L'atome  $P_A$  se trouve fortement affecté (signal passant de  $- 13,9$  à  $+ 0,1 \text{ ppm}$ ) alors que  $P_B$  l'est relativement peu. Nous concluons donc à la formation d'un dérivé monosubstitué (IX) de type :



(IX)

La valeur relativement faible de  $J$  est en accord avec cette formulation.

Dans le spectre couplé, les composantes du multiplet relatif à  $P_A$  sont équidistantes de 14,5 Hz. Ce multiplet peut s'interpréter comme étant la superposition de deux quintuplets provenant du couplage de  $P_A$  avec les quatre protons en  $\alpha$  de l'azote dans  $-N(CH_2-CH_2-Cl)_2$ , comme l'indique le schéma ci-dessous.

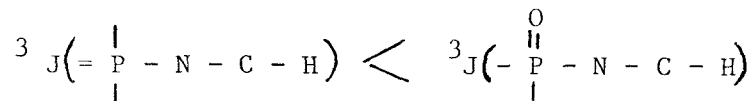



Spectre théorique

Le multiplet qui correspond au doublet à  $\delta = + 6,1$  ppm, représentatif de  $P_B$  dans le composé (VII), ne peut s'expliquer étant donné la similitude des couplages  $^2 J_{P_A N P_B}$  dans (VII) et (IX), que par une valeur de  $^3 J_{P-N-CH}$  dans (VII) plus petite.



On peut donc en conclure que



cela se vérifie dans le cas du composé  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{P}\text{Cl}_2$  N  pour lequel  ${}^3J_{\text{P-NCH}} = 7,2$  Hz. L'intégration du spectre permet de montrer que 26 % des atomes de Phosphore sont sous forme de (VII), 12 % sous forme de (IX) et 15 % sous forme de (VIII).

Contrairement à notre attente, la façon de procéder décrite dans le paragraphe ci-dessus ne permet pas d'atteindre le résultat espéré puisque le produit de réaction contient à la fois le dérivé monosubstitué, dont l'une des formulations est inattendue, et le dérivé disubstitué.

Nous avons alors cherché la solution de notre problème en utilisant directement le produit commercial c'est-à-dire le chlorhydrate de bis-chloroéthylamine, comme l'ont fait d'autres auteurs dont Friedmann et Coll<sup>(21)</sup> qui ont obtenu  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PN}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl})_2$  à partir de  $\text{POCl}_3$  et de  $\text{HCl}$ ,  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ .

Pour en arriver au résultat, c'est-à-dire à la préparation de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNP}\text{Cl}_2$  N $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  pur, nous avons examiné dans un premier temps la réaction de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  sur  $\text{HCl}$ ,  $\text{HN}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl})_2$  dans diverses conditions.

B- Réaction de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  sur le chlorhydrate de bis-chloroéthylamine (sans solvant)

B.1 Partie expérimentale :

Quel que soit le rapport molaire  $\text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl})_2 / \text{P}_2\text{NOCl}_5$ , la réaction est réalisée de la manière suivante :

On introduit successivement dans un réacteur surmonté d'un réfrigérant à reflux et protégé de l'humidité atmosphérique par deux colonnes contenant de l'anhydride phosphorique,  $P_2NOCl_5$  pur ou en solution dans le toluène puis du chlorhydrate de bis-chloroethylamine préalablement séché sous vide statique ( $10^{-1}$  mm Hg) en présence de  $P_2O_5$  à température ambiante.

Le réacteur est dans un bain d'huile chauffé à des températures allant de 80 à 110° C. Un agitateur magnétique assure l'homogénéité du milieu.

L'ensemble est parcouru par un courant d'azote sec.

Après environ trente minutes, on constate un dégagement de HCl (un barboteur contenant  $AgNO_3$  et relié à la colonne de  $P_2O_5$  se trouble). La réaction est poursuivie pendant des temps allant de 3 jours à 2 semaines.

Les essais ont été faits en utilisant divers rapports molaires :

$$R = \frac{HCl, HN(CH_2-CH_2-Cl)_2}{P_2NOCl_5} = 0,18 - 0,3 - 0,67 - 1 \text{ sans}$$

solvant. En ce qui concerne le rapport  $R = 1$ , l'essai a aussi été fait dans le toluène.

## B.2. Résultats

B.2.a. Rapport molaire  $R = 0,18$  : ( $P_2NOCl_5 = 0,34$  mole - Durée 72 heures)

- Caractérisation par R M N du  $^{31}P$  :

Après 24 heures de réaction à 80° C, le spectre R M N  $^{31}P$  fait sur un prélèvement dissout dans le Benzène ne présente que les deux doublets de

$P_2NOCl_5$  (à  $\delta = - 0,6$  ppm et  $\delta = - 14$  ppm). En augmentant la température du bain d'huile progressivement jusqu'à environ  $110^\circ C$ , on observe en plus des deux précédents, deux autres doublets centrés sur  $\delta = + 6,5$  ppm et  $\delta = -11,2$  ppm ( $J = 31,5$  Hz) et deux singulets l'un à  $\delta = + 22$  ppm, l'autre à  $\delta = - 15,8$  ppm

Les deux derniers doublets ainsi que les deux singulets ne représentent en tout que 5,5 % des atomes de phosphore.

L'interprétation de ce spectre sera faite ultérieurement.

B.2.b. Rapport molaire R = 0,3 : ( $P_2NOCl_5 = 0,183$  mole - Durée 72 H ;  
 $\theta = 110^\circ C$ ).

- Caractérisation par RMN  $^{31}P$  :

Le spectre RMN du  $^{31}P$  du produit en solution dans le Benzène ne se distingue pas qualitativement du précédent (rapport molaire = 0,18). Cependant le pourcentage des atomes de phosphore correspondant aux deux doublets à  $+ 6,5$  ppm et  $- 11,2$  ppm est de 20,5 % alors qu'il était inférieur à 5,5 % dans le cas précédent.

B. 2. c. Rapport molaire R = 0,67 : ( $P_2NOCl_5 = 0,186$  mole - Durée 72H -  
 $\theta = 110^\circ C$ ).

- Caractérisation par RMN  $^{31}P$  :

Comme dans les deux cas précédents le spectre RMN  $^{31}P$  du produit brut montre les deux paires de doublets et les deux singulets.

Mais le pourcentage des atomes de phosphore des doublets à  $+ 6,5$  et  $- 11,2$  ppm passe à 34 %.

3.2.d. Rapport molaire R = 1 : (P<sub>2</sub>NOCl<sub>5</sub>) (0,087 mole - Durée 330 heures -  
 $\theta = 110^\circ \text{ C.}$

Caractérisation par R M N <sup>31</sup>P :

La figure (I-17) représente le spectre RMN <sup>31</sup>P réalisé avec (a) et sans découplage hétéronucléaire phosphore-proton (b) du produit dissout dans C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

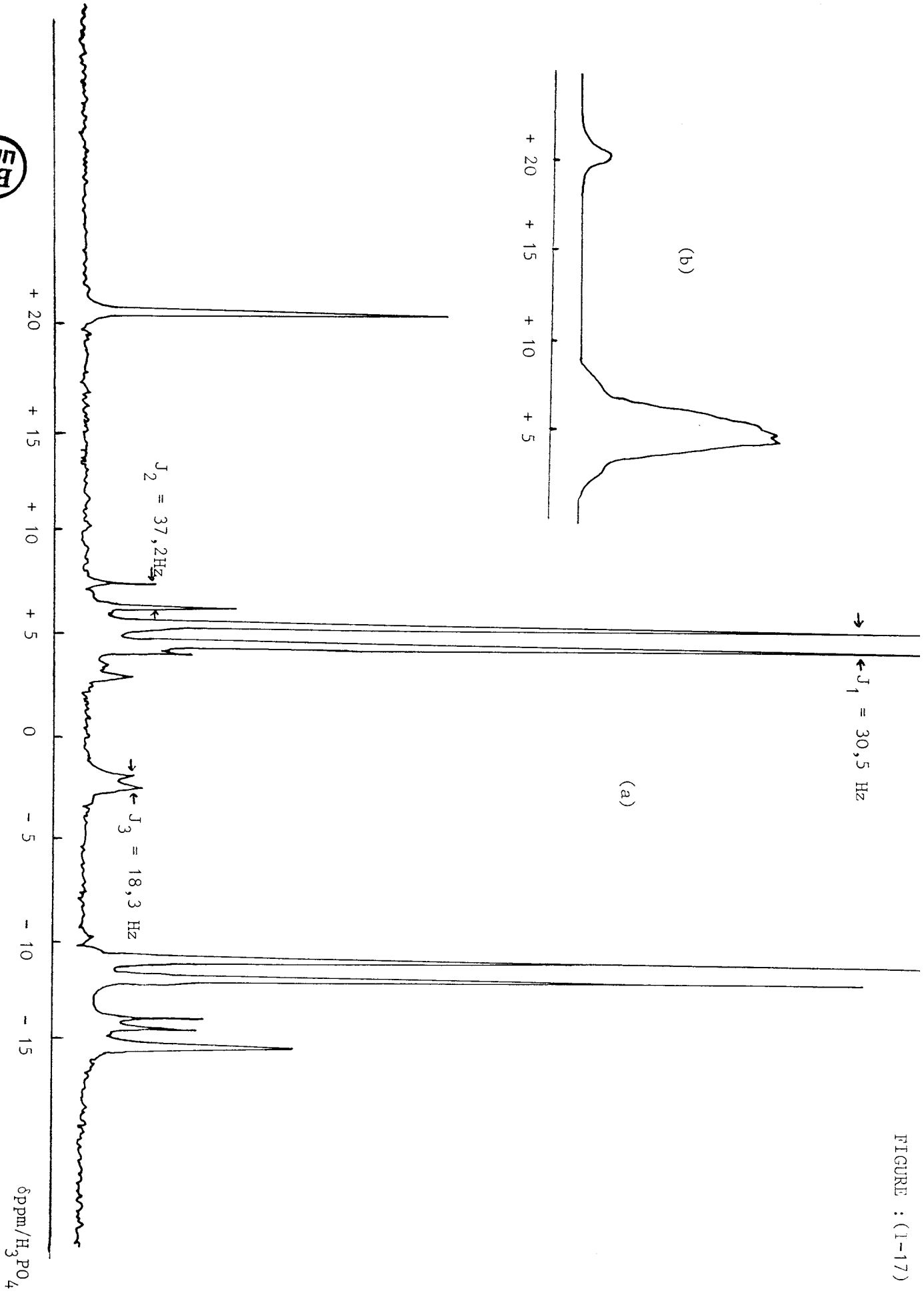
Le tableau (I-6) rassemble les valeurs de glissements chimiques et les constantes de couplage relevées dans ce spectre.

Types de signaux	$\delta$ (ppm)	J(Hz)	% relatif aux atomes de Phosphore
singulet	+ 21,1		5,6
deux doublets	+ 5,2 - 11,5	J <sub>1</sub> = 30,5	70
deux doublets	+ 7,1 + 3,7	J <sub>2</sub> = 37,2	8,6
deux doublets	- 2,1 - 14,3	J <sub>3</sub> = 18,3	10,2
singulet	- 15,4		5,6

Tableau (I-6)

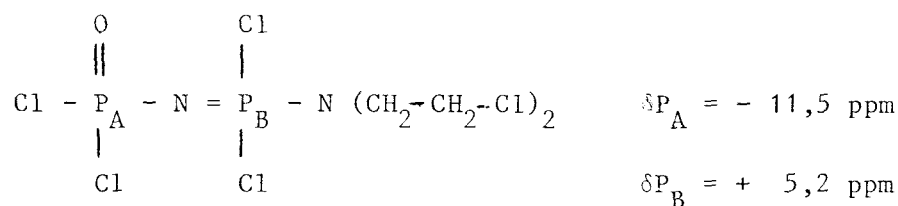
Le spectre réalisé sans découplage Phosphore-Proton montre que les doublets à  $\delta = + 7,1 ; + 3,7$  et  $+ 5,2$  ppm se transforment en un massif. Le singulet situé à  $\delta = + 21,1$  ppm s'élargit alors que celui situé à  $\delta = - 15,4$  ppm reste inchangé.

FIGURE : (1-17)



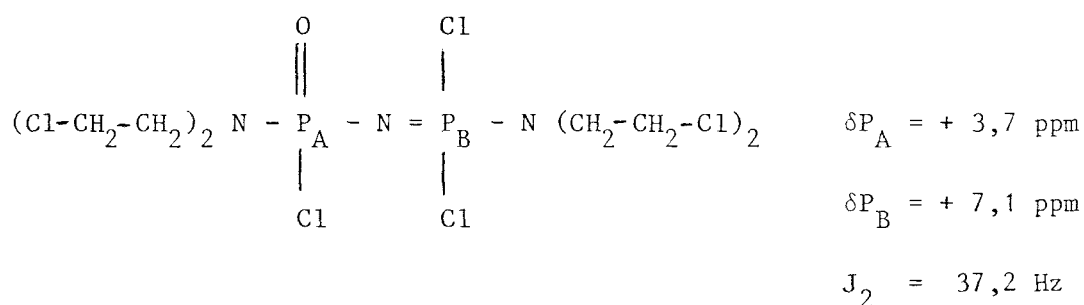
- Discussion :

Les deux doublets à  $\delta = -2,1$  et  $\delta = -14,3$  ppm peuvent être attribués sans ambiguïté à  $P_2NOCl_5$  résiduel ( $J = 18,3$  Hz), ceux situés à  $\delta = +5,2$  et  $\delta = -11,5$  ppm correspondant au dérivé monosubstitué (VII) déjà caractérisé.



(VII)

Les doublets à  $\delta = +7,1$  et  $\delta = +3,7$  ppm doivent correspondre aux deux atomes de phosphore  $P_B$  et  $P_A$  du dérivé disubstitué (X) puisque tous deux sont couplés aux protons.

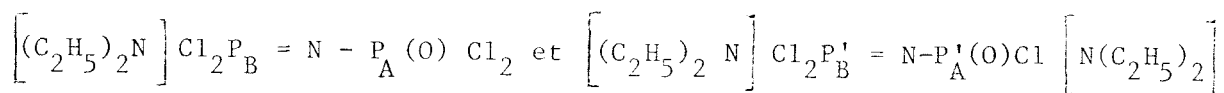


(X)

On remarque par ailleurs que la variation  $\delta P_B$  et  $\delta P_A$  quand on passe du dérivé monosubstitué au dérivé disubstitué géminé sont de même sens et de même ordre de grandeur (+1,9 et +1,3 pour  $P_B$  et +15,2 et +10,8 pour  $P_A$  respectivement) que dans le cas de la pyrrolidine.

En outre les intensités relevées (1-2,3-2,3-1) montrent qu'au composé (X) correspond en fait un spectre de type AB caractérisé par  $\frac{\Delta\nu}{J} = 2,85$ , la constante représentative du couplage ( $P_A-N=P_B$ ) est  $J_2 = 37,2 \text{ }^J\text{Hz}$ .

Ces résultats sont compatibles avec ceux publiés par A.A. Khodak et Coll. (13) qui trouvent pour le composé



les valeurs suivantes :

$$\begin{array}{ll} \delta P_A = - 12 \text{ ppm} & \\ \delta P_B = + 4 \text{ ppm} & \quad \quad \quad {}^2 J_{P_A P_B} = 26,8 \text{ Hz} \\ \\ \delta P'_A = - 1,7 \text{ ppm} & \\ \delta P'_B = + 4 \text{ ppm} & \quad \quad \quad {}^2 J_{P'_A P'_B} = 35,4 \text{ Hz} \end{array}$$

Quant aux deux singulets de même intensité à  $\delta = + 21,1$  ppm (qui s'élargit dans le spectre couplé) et  $\delta = - 15,4$  ppm (qui reste inchangé dans le spectre couplé), nous les attribuons respectivement à  $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NP}(\text{O})\text{Cl}_2$  (XI) et  $\left[ \text{NPCl}_2 \right]_n$  (XII).

Nous reviendrons sur leurs formations dans la suite de ce travail.

### B.3. RESUME :

En résumé, les résultats que nous avons obtenus pour ces expérimentations sont rassemblés dans le tableau (I-7).

Rapport molaire $\frac{\text{HCl, HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2}{\text{P}_2\text{NOCl}_5}$	Température de la réaction en ° C	Temps de la réaction en heures	% des atomes de P relatifs à (VII)	% des atomes de P relatif à (X)	% des atomes de P relatifs à (I)
0,18	80	24	0	0	100
	110	72	3,5	0	94,5
0,3	110	72	20,5	0	77,5
0,67	110	72	34	0	64
1	110	330	70	8,6	10,2

Tableau I.7



Il suggère le commentaire suivant :

- Si le rapport molaire  $\text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 / \text{P}_2\text{NOCl}_5$  est égal à 0,18 aucune transformation n'est décelable à  $80^\circ\text{C}$  après 24 heures.

- Si ce rapport molaire augmente on voit apparaître le dérivé monosubstitué (VII) puis le dérivé disubstitué (X).

D'autre part, on observe la présence de deux composés XI et XII (1% des atomes de P chacun indissociables dans tous les cas et qui deviennent relativement importants en intensité (5,6% chacun) si l'on prolonge le temps de réaction à  $110^\circ\text{C}$ .

Enfin on peut noter que si le temps de réaction est de deux semaines, on peut atteindre un pourcentage de 70% en dérivé monosubstitué (VII).

Pour tenter d'isoler ce dernier (VII) à l'état pur, nous avons réalisé des essais analogues en solution.

C. - Réaction  $\text{P}_2\text{NOCl}_5 + \text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  en présence de solvant. Rapport molaire R = 1.

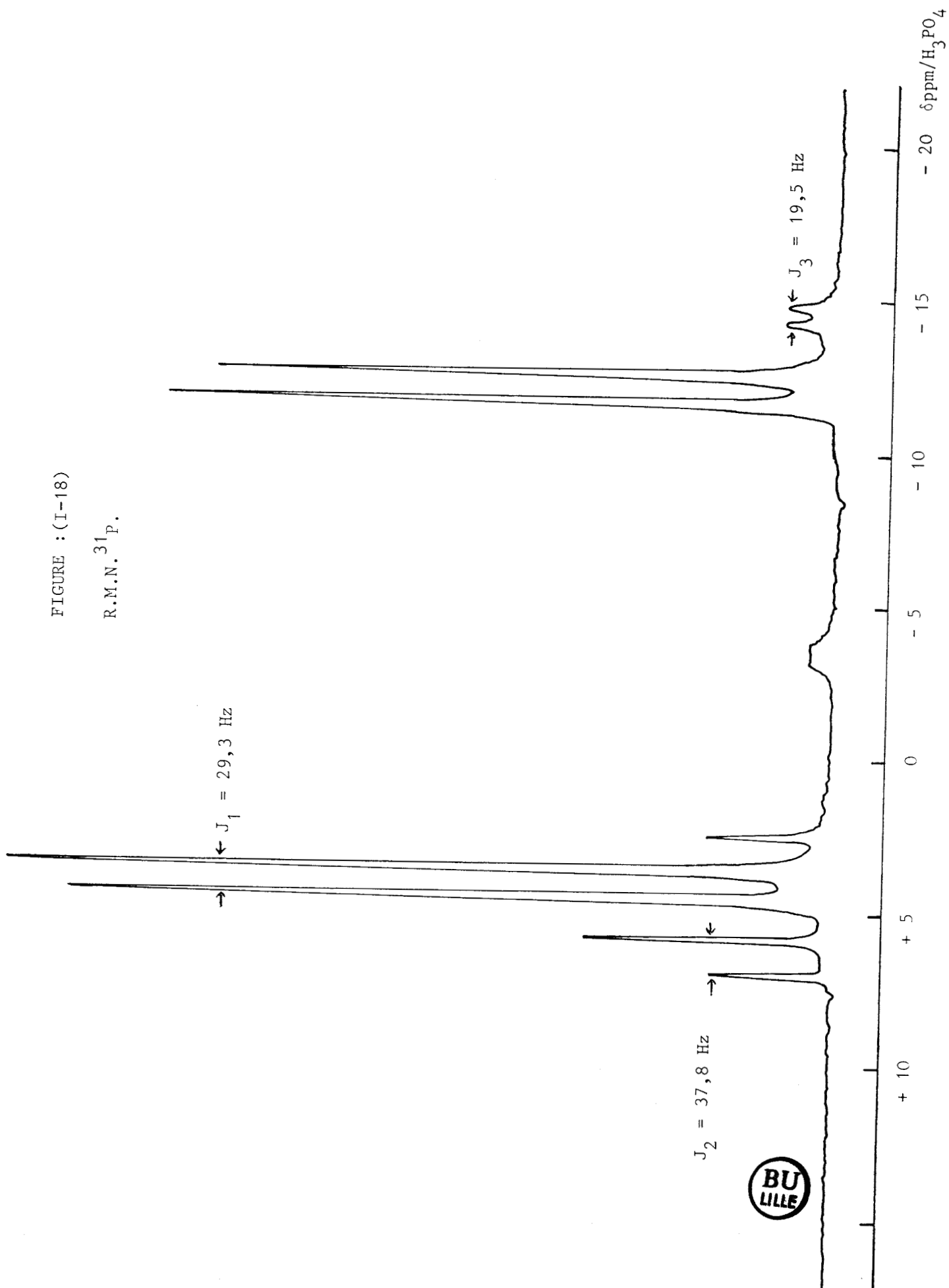
( $\text{P}_2\text{NOCl}_5 = 0,231$  mole, toluène 500 ml ;  $\theta = 110^\circ\text{C}$  ; Durée 330 heures)

C. 1. Partie expérimentale :

Après évaporation du solvant on obtient un liquide rougeâtre sombre que

FIGURE : (I-18)

R.M.N.  $^{31}\text{P}$ .



l'on reprend par 300 ml d'éther pour précipiter le chlorhydrate de bis-chloro-éthylamine résiduel.

Après filtration et évaporation il reste un liquide rougeâtre clair légèrement visqueux miscible au benzène, au dichlorométhane et à la plupart des solvants organiques usuels.

### C. 2 Caractérisation :

- Résonance magnétique nucléaire du  $^{31}\text{P}$  :

Le spectre du liquide réalisé à la température ambiante comprend trois paires de doublets fig (I.18).

- Les deux premiers sont centrés sur  $\delta = + 4,2$  et  $\delta = - 12,0$  ppm. La constante de couplage est  $J_1 = 29,3$  Hz. Il leur correspond le dérivé monosubstitué (VII).

- Les seconds centrés sur  $\delta = + 6,5$  et  $\delta = + 3,1$  ppm et dont la constante est  $J_2 = 37,8$  Hz ( l'une des composantes de ces derniers doublets est confondue avec une composante du doublet à  $\delta = + 4,2$  ppm) traduisent la présence du dérivé disubstitué (X).

- Enfin les deux doublets à  $\delta = - 3,4$  et  $\delta = - 14,4$  ppm ( $J_3 = 19,5$  Hz) sont dûs à  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ .

L'intégration du spectre permet de calculer le pourcentage relatif de chacun des types de phosphore, on trouve respectivement 74,6 % pour le dérivé

(VII) ; 15,1 % pour (X) et 10,3 % pour  $P_2NOCl_5$  (I)

On remarque l'absence dans ce spectre des deux singulets à  $\delta = + 21,1$  ppm et  $\delta = 15,4$  ppm trouvés précédemment.

La même réaction réalisée dans le tétrachloroéthane comme solvant, permet d'obtenir les mêmes composés dans les proportions - (VII) 77,6 % (X) 13,2 % et (I) : 9,2%).

Dans aucun des cas on n'obtient le produit monosubstitué (VII) pur. Cependant la procédure qui vient d'être décrite permet d'atteindre un bon rendement. Nous l'utiliserons par la suite en séparant les phases.

D. Réaction de  $P_2NOCl_5$  avec un excès de  $HCl, N(CH_2CH_2Cl)_2$  :

D.1. Partie expérimentale :

Cette synthèse avait pour but la formation du dérivé pentasubstitué, nous avons donc utilisé un large excès de chlorhydrate de bis-chloroéthylamine et de triéthylamine.

Le réacteur est le même que celui décrit pour la pyrrolidine.

Le rapport molaire  $R = \frac{HCl, HN(CH_2CH_2Cl)_2}{P_2NOCl_5}$  est ici égal à 7,85.

$HCl, HN(CH_2CH_2Cl)_2 = 0,213$  mole ;  $(C_2H_5)_3N = 0,288$  mole ;  $C_6H_6 = 700$  ml ;  
 $\theta = 80^\circ C$  ; temps = 96 heures) .

Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient un liquide très visqueux insoluble

dans  $C_6H_6$ ,  $CHCl_3$  et  $CH_2Cl_2$ .

Ce liquide est traité par l'eau sous agitation vigoureuse dans le but d'éliminer le chlorhydrate résiduel, puis séché sur  $P_2O_5$  sous vide statique pendant plusieurs jours.

## D.2. Caractérisation

### D.2.a. R M N $^{31}P$ :

La fig (I-19) représente le spectre R M N  $^{31}P$  du produit obtenu. Il présente deux doublets centrés sur  $\delta = + 20,2$  ppm et  $\delta = + 9,1$  ppm, auxquels correspond le couplage  $J = 33$  Hz.

Dans le spectre couplé Phosphore-Proton, le doublet à  $\delta = + 20,2$  ppm se transforme en un multiplet large et mal résolu, alors que celui à  $\delta=9,1$  ppm se transforme en un multiplet dont les composantes visibles au nombre de 8 sont équidistantes de 11 Hz.

Par analogie avec les travaux de KABACHNIK et Coll<sup>(16)</sup>, qui dans le cas de la réaction de  $P_2NOCl_5$  avec la diéthylamine, attribuent au composé  $\left[ (C_2H_5)_2N \right]_2 P'(O) N = P \left[ N (C_2H_5)_2 \right]_3$ , les glissements chimiques  $\delta P' = +7,2$  ppm et  $\delta P = + 19$  ppm, nous pouvons faire correspondre respectivement aux doublets à  $+ 9,1$  ppm et  $+ 20,2$  ppm les phosphores  $P_A$  et  $P_B$  du composé pentasubstitué (XIII).

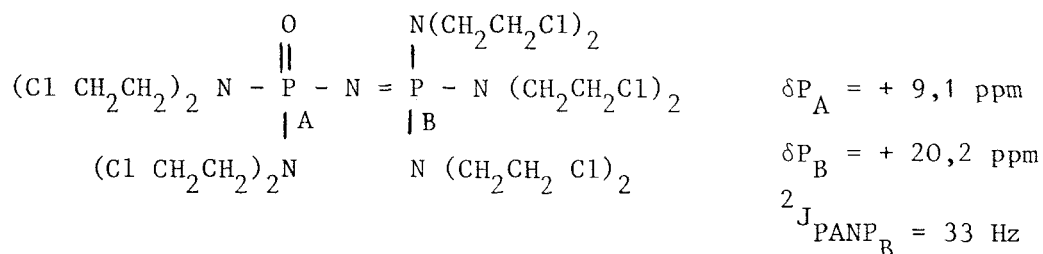
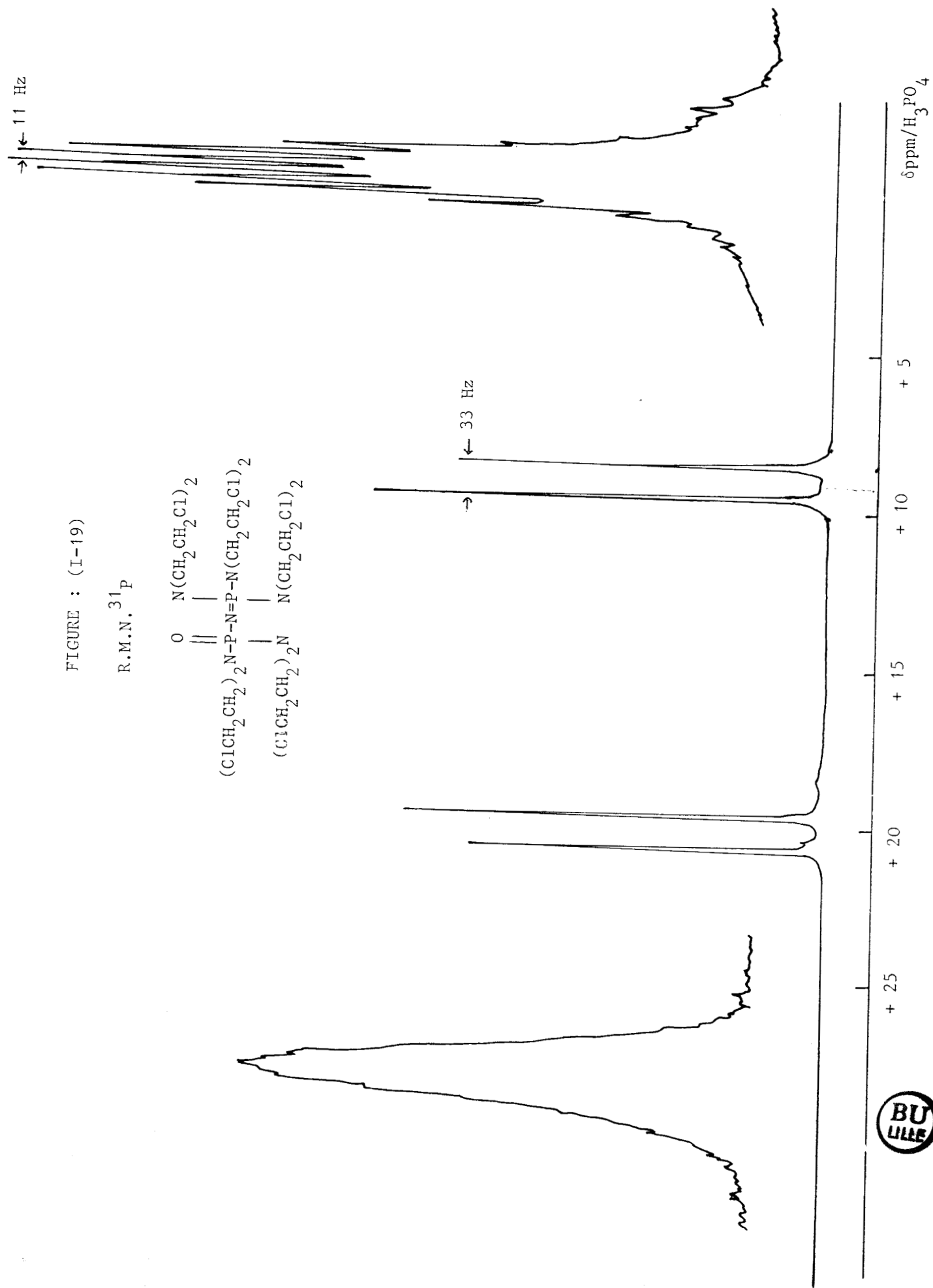
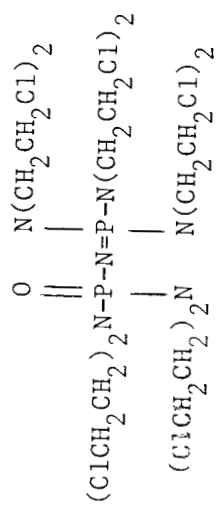
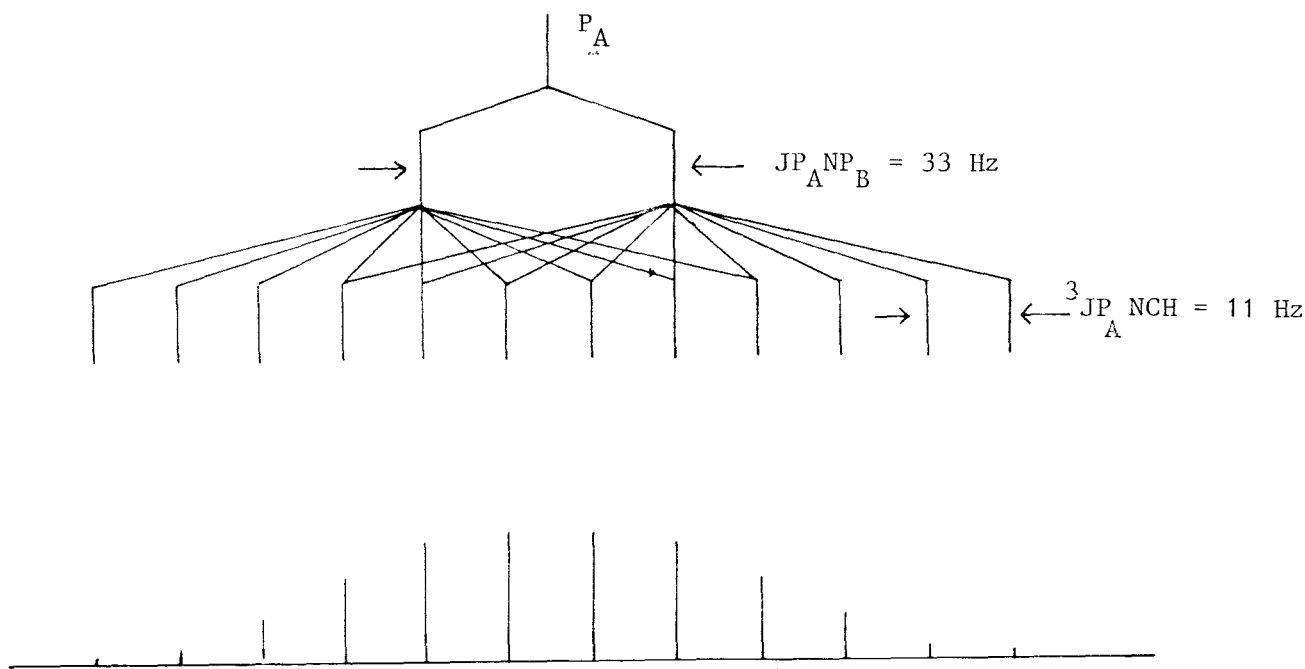


FIGURE : (I-19)

R.M.N.  $^{31}\text{P}$



Le multiplet obtenu pour  $P_A$  est dû au couplage avec les 8 protons en  $\alpha$  de l'azote de  $-N(CH_2CH_2Cl)_2$  comme en témoigne le schéma suivant :



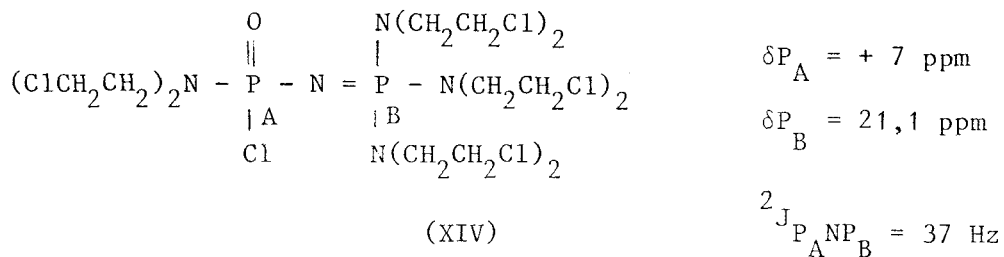
L'allure de ce multiplet, et la valeur de la constante de couplage  $^3J_{PNCH} = 11 \text{ Hz}$  qui lui correspond, confirment nos attributions.

Remarque :

Le spectre R M N  $^{31}P$  d'un prélèvement du milieu réactionnel 48 heures avant la fin de la réaction se caractérise par la présence en plus des doublets précédents de deux doublets centrés sur  $\delta = + 21,1$  et  $\delta = + 7 \text{ ppm}$  avec  $J = 37 \text{ Hz}$ .

Les deux séries de doublets sont d'intensités sensiblement égales.

La différence faible existant entre les glissements chimiques correspondants permet d'attribuer ces doublets au composé tétrasubstitué XIV



D.2.b R M N du <sup>13</sup>C :

Le produit de réaction a également été caractérisé par R M N du <sup>13</sup>C. Son spectre en solution dans le benzène est représenté fig(I-20). Les glissements chimiques des différents signaux ainsi que les constantes de couplage sont reportés dans le tableau (I-8).

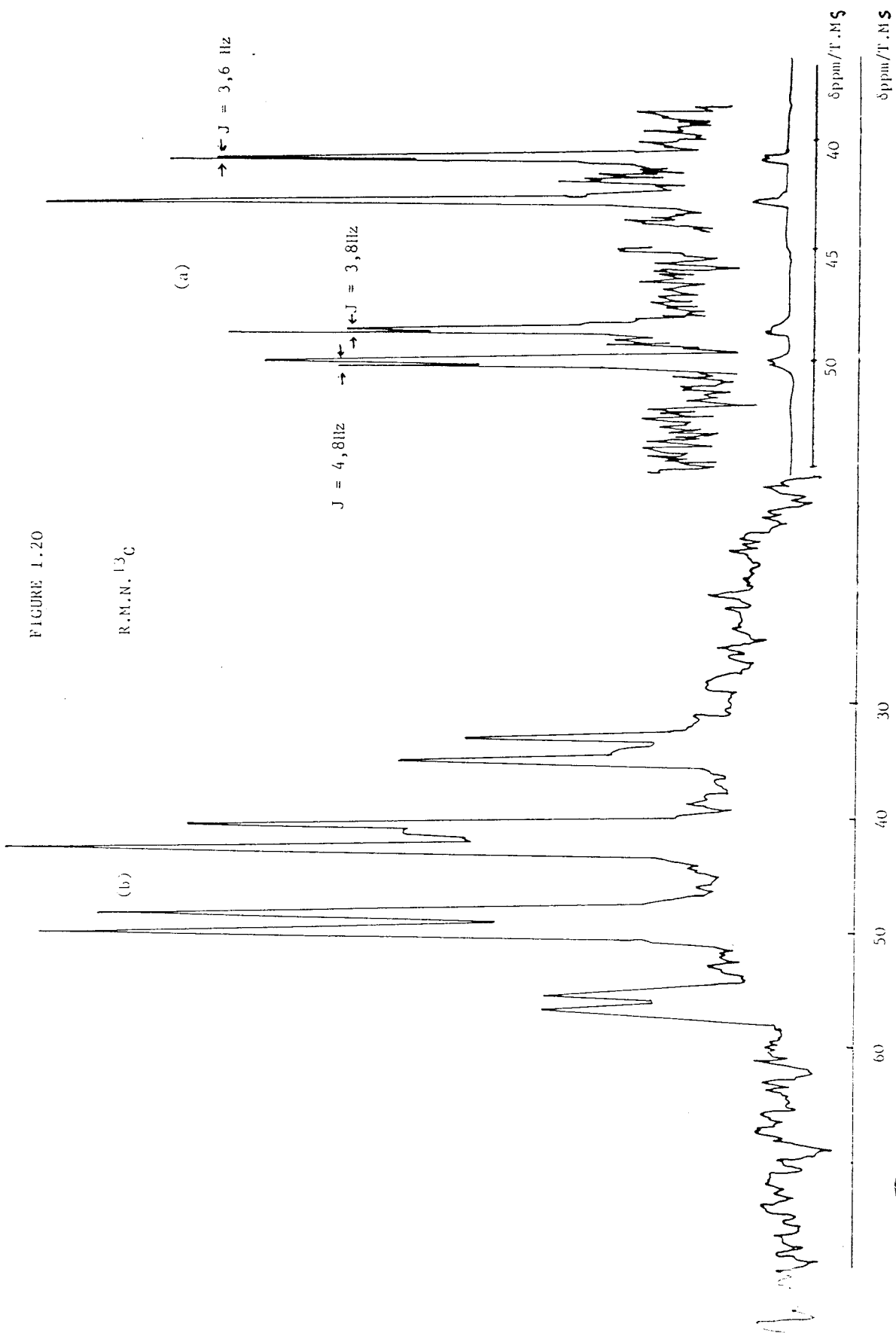
Signaux	δ en ppm	J en Hz
doublet	50,29 50,05	4,8
doublet	48,78 48,59	3,8
singulet	42,7	
doublet	40,90 40,72	3,6

Tableau (I-8)



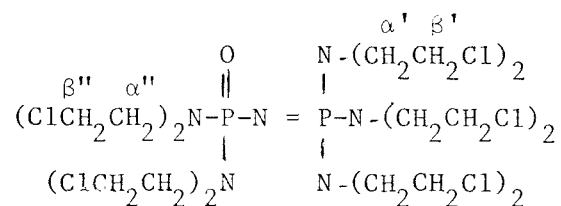
FIGURE 1.20

R.M.N.  $^{13}\text{C}$



Interprétation :

(XIII) comporte quatre types d'atomes de carbone magnétiquement différents  $\alpha'$ ,  $\alpha''$ ,  $\beta'$ , et  $\beta''$ .



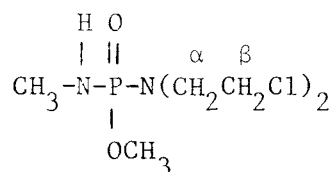
(XIII)

L'interprétation de ce spectre repose sur les points suivants :

- Le spectre de la bis chloroethylamine  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  en solution dans le benzène présente deux singulets à  $\delta = + 52,4$  ppm et  $\delta = 46,6$  ppm représentatifs respectivement des carbones en  $\alpha$  et  $\beta$  de l'azote (voir annexe p:9 )

- Le spectre du dérivé monosubstitué (VII) présente en R M N du  $^{13}\text{C}$  (chapitre II p: 66) deux doublets centrés sur  $\delta = 48,7$  ppm et  $\delta = 40,7$  ppm.

- Le spectre du composé :



présente les signaux suivants (22) :  $\text{C}_\beta$  singulet à  $\delta = 42,61$  ppm et  $\text{C}_\alpha$  doublet à  $\delta = 49,63$  ppm ( $J = 4,6$  Hz)

Ces données nous permettent d'attribuer dans (XIII) les signaux centrés sur :

- $\delta = 42,7$  et  $40,8$  ppm aux carbones en position  $\beta$  de l'azote
- $\delta = 48,7$  et  $50,2$  ppm aux carbones en position  $\alpha$

et de proposer les attributions suivantes :

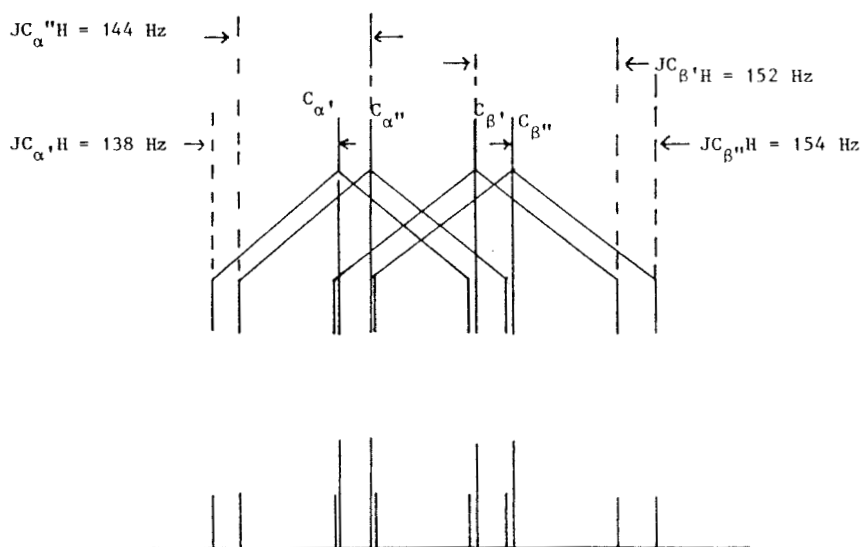
Au singulet à  $\delta = 42,7$  ppm et au doublet centré sur  $\delta = 40,8$  ppm correspondent respectivement les carbones  $C_{\beta''}$  et  $C_{\beta'}$ .

Aux doublets centrés sur  $\delta = 50,2$  ppm et  $\delta = 48,7$  ppm correspondent respectivement les carbones  $C_{\alpha'}$  et  $C_{\alpha''}$ .

On en déduit les constantes de couplage suivantes :

$${}^2J_{C_{\alpha'}, NP} = 4,8 \text{ Hz} \quad {}^2J_{C_{\alpha''}, NP} = 3,8 \text{ Hz} \quad {}^3J_{C_{\beta'}, NP} = 3,6 \text{ Hz}$$

Le spectre non découplé est également représenté fig (I.20.(b)) Etant donné la grande différence existant entre  ${}^2J_{CNP}$  et  ${}^1J_{CH}$ , il peut s'interpréter par la juxtaposition de quatre triplets selon le schéma ci-dessous :



On peut en déduire les constantes de couplages suivantes :

$$\begin{array}{ll} {}^1J_{C_{\alpha},H} = 138 \text{ Hz} & {}^1J_{C_{\beta},H} = 152 \text{ Hz} \\ {}^1J_{C_{\alpha''},H} = 144 \text{ Hz} & {}^1J_{C_{\beta''},H} = 154 \text{ Hz} \end{array}$$

D.2.c R.M.N.  $^{15}N$  :

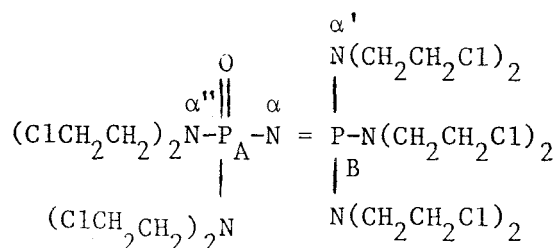
Le spectre RMN  $^{15}N$  de (XIII) en solution dans le benzène est représenté fig (I-21).

Il fait apparaître :

- Un doublet centré sur  $\delta = - 293$  ppm,  $J = 12,8$  Hz
- Un doublet centré sur  $\delta = - 322,5$  ppm,  $J = 27,8$  Hz
- Un doublet centré sur  $\delta = - 328$  ppm,  $J = 31,7$  Hz

Si nous comparons ce spectre à celui de HCl,  $HN(CH_2CH_2Cl)_2$  (voir annexe p: 9) et compte tenu des travaux de Pfützner et Coll<sup>(23)</sup> relatifs aux dérivés  $(OR)_m Cl_{2-m} (O)PN = PCl_{3-n} (OR)_n$

nous pouvons proposer les attributions suivantes :



$$\delta N_{\alpha} = - 293 \text{ ppm}$$

$$J = 12,8 \text{ Hz}$$

$$\delta N_{\alpha'} = - 328 \text{ ppm}$$

$$J_{N_{\alpha},P_B} = 31,7 \text{ ppm}$$

$$\delta N_{\alpha''} = - 322,5 \text{ ppm}$$

$$J_{N_{\alpha''},P_A} = 27,8 \text{ Hz}$$

FIGURE : ( I - 21 )

R.M.N. <sup>15</sup>N

PR  
 PROC 5.140  
 M1 = -247.72409  
 F2 = -755.06492

CURSOR	FREQUENCY	PPM	INTEGRAL	INTENSITY
26907	-11827.682	-292.9407	9.953	11.559
26917	-11890.747	-293.1573	9.103	11.412
29843	-13069.088	-322.1824	8.716	16.920
29865	-13095.822	-322.6691	8.607	17.591
30015	-13226.646	-327.5727	10.228	14.476
30040	-13318.418	-328.9580	7.088	12.753



```

PROR
SFCZ
RU N15
DATE 22-11-85
SF 40.561
SY 89.890
Q1 -5050.000
S1 65536
TD 65536
SW 41666.667
HZ/PT 1.272
VD 0.0000
PW 8.0
RD 0.000
AQ .786
RG 400
NS 10201
TE 298
DE 15.0
DR 10
DK 12
FK 52100
M2 3000.000
DP 2H D0
LB 2.000
MC 0.000
CC 50.00
CX 30.00
F1 -10000.91
F2 -14401.75
M7
DC 1.000
HZ/CM 145.138
PPM/CM 2.558
TS
SR -9096.12
  
```



L'attribution faite pour  $N_{\alpha}$ , repose sur la valeur de la constante de couplage  $JN_{\alpha}$ ,  $P_B = 31,7$  Hz qui étant supérieure à  $JN_{\alpha}, P_A$  est en accord avec le fait que  $P_B$  porte trois groupements  $-N(CH_2CH_2Cl)_2$

D.2.d, Spectroscopie infra-rouge :

Le spectre infra-rouge du dérivé pentasubstitué (XIII) se caractérise d'une part par la présence d'absorptions à 3040-1350-1210-1260 et 1063  $cm^{-1}$  caractéristiques respectivement des vibrations  $\nu_s(-CH-)$   $\nu_s P = N^{(18)}$ ;  $\nu_s P = O^{(18)}$ , et  $\nu_s (N-C)$  dans le groupement  $P-N \begin{matrix} C- \\ C- \end{matrix}$  et d'autre part, l'absence totale des raies à 490 et 590  $cm^{-1}$  caractéristiques respectivement des absorptions  $\nu_s PCl$  et  $\nu_s PCl^{(18)}$ , qui prouve une substitution totale des atomes du chlore.

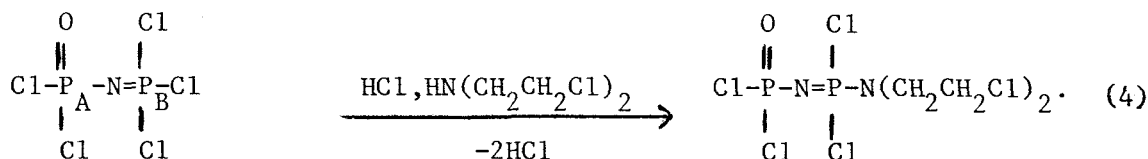
D.2.e. Analyses :

Les résultats de micro analyses sont les suivants :

théorique pour $P_2NO \left[ N(CH_2CH_2Cl)_2 \right]_5$	10,54 % N	44,54 % Cl	5,02 % H
Trouvé :	9,60 % N	43,03 % Cl	4,47 % H

D.3. Conclusion

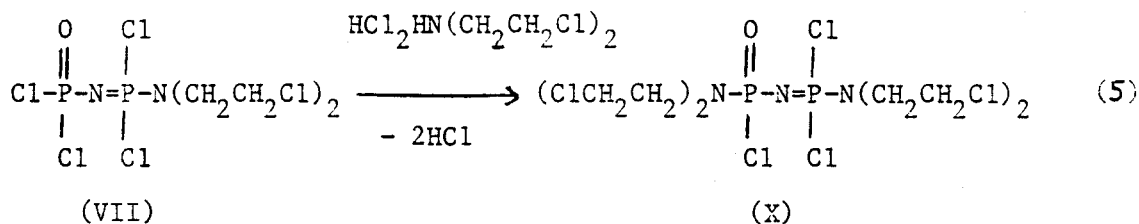
Quel que soit le type de réaction, la première étape concerne surtout comme dans le cas de la pyrrolidine la formation de dérivé monosubstitué selon (4).



Le mécanisme semble néanmoins plus complexe et dépendre du nombre opératoire

En effet si on opère en présence d'amine libre et avec un rapport R faible (0,4), on forme à la fois les dérivés disubstitué (VII) et monosubstitué sur le groupement phosphoryle.(IX).

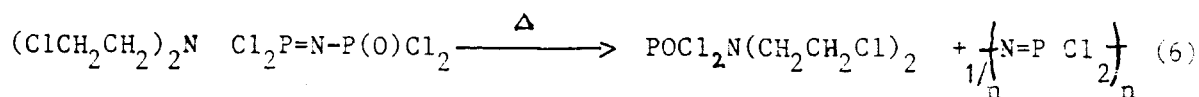
Si on opère en présence de chlorhydrate du bis-chloroéthylamine et avec un rapport R < 1, on forme préférentiellement (VII) puis le composé (X) monosubstitué sur les deux atomes de phosphore selon (5).



Cette différence de réactivité est vraisemblablement liée au fait que dans ce cas, la réaction doit reposer sur la dissociation du chlorhydrate qui étant extrêmement lente à la température de travail, implique un très net excès de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  par rapport à l'amine.

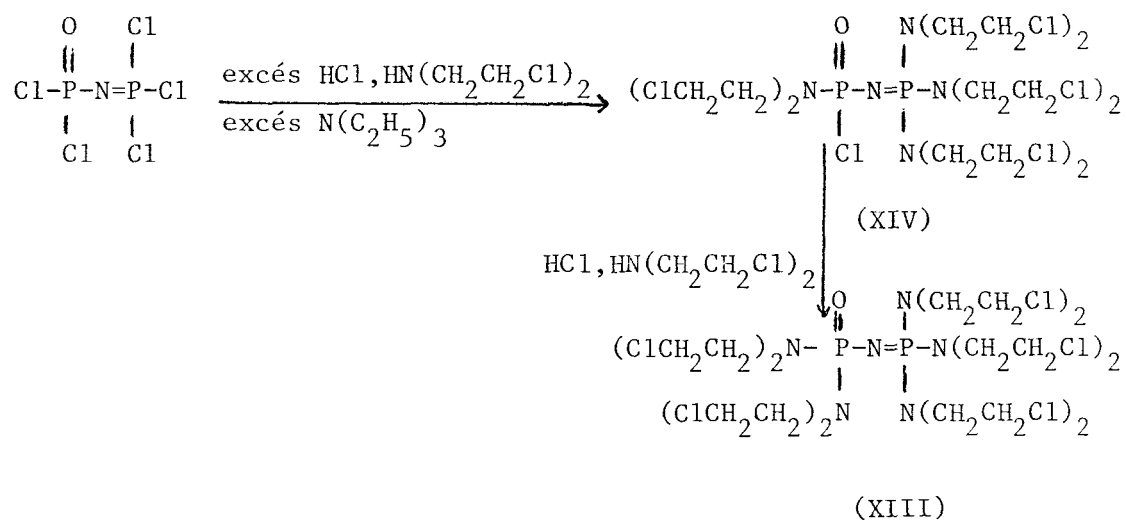
La présence de deux singulets signalés dans le cas de la réaction stœchiométrique sans solvant à 110° C pendant 2 semaines est probablement due à une légère polycondensation du dérivé monosubstitué  $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{Cl}_2\text{P}=\text{N}-\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ .

Ceci nous amène donc à écrire la réaction suivante selon (6).



Cette polycondensation n'a pas lieu lorsque les molécules sont plus dispersées c'est-à-dire diluées par le toluène.

Par ailleurs avec un excès de chlorhydrate de bis-chloroéthylamine et en présence de triéthylamine nous mettons en évidence et pour la première fois un intermédiaire tétrasubstitué (XIV) et le dérivé pentasubstitué (XIII)



Enfin dans le tableau(I-9) nous avons rassemblé toutes les valeurs des glissements chimiques et des constantes de couplages relevées à partir des spectres R.M.N. du  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{15}\text{N}$  permettant de caractériser les différents composés substitués à partir de la réaction de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  avec  $\text{HCl}, \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ .



COMPOSE	$\delta_{ppm}^{31}P$ 5 ppm/ $H_3PO_4$ 85 °	$\delta_{ppm}^1H$ 7. N. S.	$\delta_{ppm}^{13}C$ T. N. S.	$\delta_{ppm}^{15}N$ CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	$\delta_{ppm}^{19}F$ (Hz)	$\delta_{ppm}^{1}J_{NP}$	$\delta_{ppm}^1J_{CH}$	$\delta_{ppm}^1J_{CH}$	$\delta_{ppm}^2J_{CN}$	$\delta_{ppm}^2J_{CN}$	$\delta_{ppm}^3J_{CN}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl}-\text{P}-\text{N}-\text{N} \\ \mid \quad \mid \quad \mid \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \end{array}$		$\delta_{CH}(\text{NH}) = 1,5$ $\delta_{CH}(\text{CH}_2) = 2,5$ $\delta_{CH}(\text{CH}_2-\text{Cl}) =$	$\delta_{C_{\alpha}} = 52,4$ $\delta_{C_{\beta}} = 46,6$								
VII	$\delta_P^A = - 11,5$ $\delta_P^B = + 5,2$		$\delta_{C_{\alpha}} = 48,5$ $\delta_{C_{\beta}} = 40,7$	30	144		151,2		4,8		3,6
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad \mid \\ \text{Cl}-\text{N}-\text{N}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \\ \mid \quad \mid \quad \mid \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \quad \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \end{array}$	$\delta_P^A = - 11,3$ $\delta_P^B = + 15,9$			36							
VIII	$\delta_P^A = + 0,1$ $\delta_P^B = - 5,2$			28,5	14,5						
IX	$\delta_P^A = + 3,1$ $\delta_P^B = + 6,5$			37,8							
X	$\delta_P^A = + 7$ $\delta_P^B = + 21,1$			37							
XIV	$\delta_P^A = + 9,1$ $\delta_P^B = + 20,2$		$\delta_{C_{\alpha}} = 50,2$ $\delta_{C_{\beta}} = 40,8$ $\delta_{C_{\gamma}} = 48,7$ $\delta_{C_{\delta}} = 47,7$	$\delta_{N_1} = - 322,5$ $\delta_{N_2} = - 293,0$ $\delta_{N_3} = - 328,0$	$J_{N_1P} = 27,8$ $J_{N_2P} = 12,8$ $J_{N_3P} = 31,7$	$J_{CH} = 138$ $J_{CH} = 144$	$J_{CH} = 152$ $J_{CH} = 154$	$J_{CN} = 4,0$ $J_{CN} = 3,8$		$J_{CN} = 3,6$	
XIII	$\delta_P^A = - 14,3$ $\delta_P^B = - 0,20$			17							
I											

TABEAU I. 9



- III -

Réaction de  $P_2NOCl_5$  sur le diamino-butane

(putrescine)  $H_2N-(CH_2)_4-NH_2$

A Introduction :

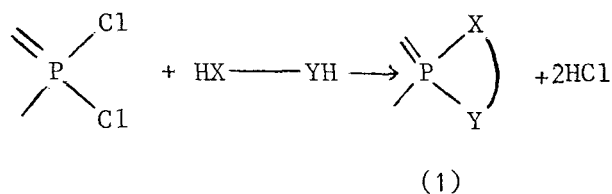
Comme nous l'avons déjà signalé, nous n'avons trouvé aucune référence mentionnant l'action de  $P_2NOCl_5$  sur les diamines.

Par contre les réactions des diamines avec le trimère cyclique  $(NPCl_2)_3$  ont fait l'objet d'un assez grand nombre de travaux apparaissant dans une revue de Shaw<sup>(24)</sup>. Celle-ci montre que quatre types de réactions interviennent principalement.

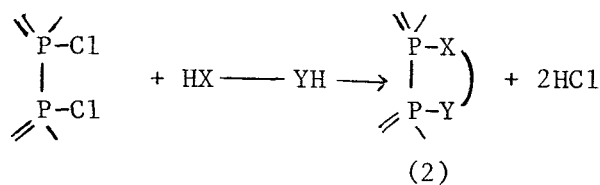
La diamine étant représentée par  $H-X \text{---} Y-H$ ,

L'attaque de X et Y peut se faire :

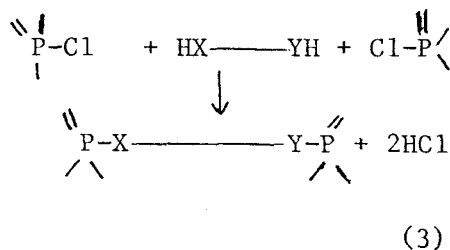
- Sur un même atome de phosphore donnant ainsi le composé spiro (1).



- sur deux atomes différents de phosphore de la même molécule pour donner le composé (2).



- sur deux atomes de phosphore provenant de deux molécules différentes avec formation du composé linéaire (3).



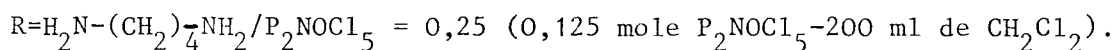
- ou enfin sur une seule extrémité avec formation du composé (4) suivant :



On peut supposer à priori qu'il est possible de trouver les mêmes types de réaction avec  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ , c'est ce que nous examinons par la suite.

### B) Synthèse :

Elle est faite dans le réacteur de la fig (I-1) , à  $-30^\circ \text{C}$  pendant 1 heure, puis continuée à température ambiante pendant une semaine.



Après élimination du chlorhydrate formé par filtration, le solvant du filtrat est évaporé sous pression réduite ( $10^{-1}$  mm Hg). On obtient un solide plus ou moins coloré en rose suivant les essais, soluble dans  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

### C) Caractérisation

R M N <sup>31</sup>P :

La fig (I-22) représente le spectre du produit en solution dans le dichlorométhane obtenu avec découplage phosphore-proton.<sup>(a)</sup> Nous avons regroupé ci-dessous les valeurs des glissements chimiques  $\delta$  et des constantes de couplages J relevées sur ce spectre : Tableau (I-10).

Signaux	$\delta$ ppm/ $H_3PO_4$	J en Hz	% des atomes de P
2 doublets	+ 4,7 -10,2	27,6	43
2 doublets	- 0,9 -13,1	17,7	57

Tableau (I-10)

Le même spectre obtenu sans découplage est caractérisé par la transformation du doublet à  $\delta = + 4,7$  ppm en multiplet, les autres signaux restants inchangés (fig. I-22.b).

R.M.N.<sup>13</sup>C

Le spectre du produit de réaction dissout dans  $CH_2Cl_2$  fig (I-23) présente un singulet à  $\delta = 43$  ppm et un doublet centré sur  $\delta = 27,9$  ppm d'intensités égales. Ce doublet est caractérisé par  $J = 8,5$  Hz. Deux singulets d'intensités faibles à  $\delta = 40,8$  et  $\delta = 25,3$  ppm correspondent au chlorhydrate de putrescine résiduel

D ) Interprétation :

Les résultats obtenus en RMN<sup>31</sup>P sont en accord avec la formulation d'un dérivé monosubstitué sur le phosphore du groupement phosphazène P<sub>B</sub>

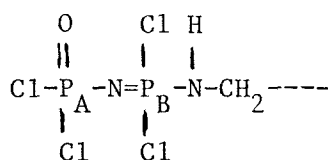


FIGURE 1.22

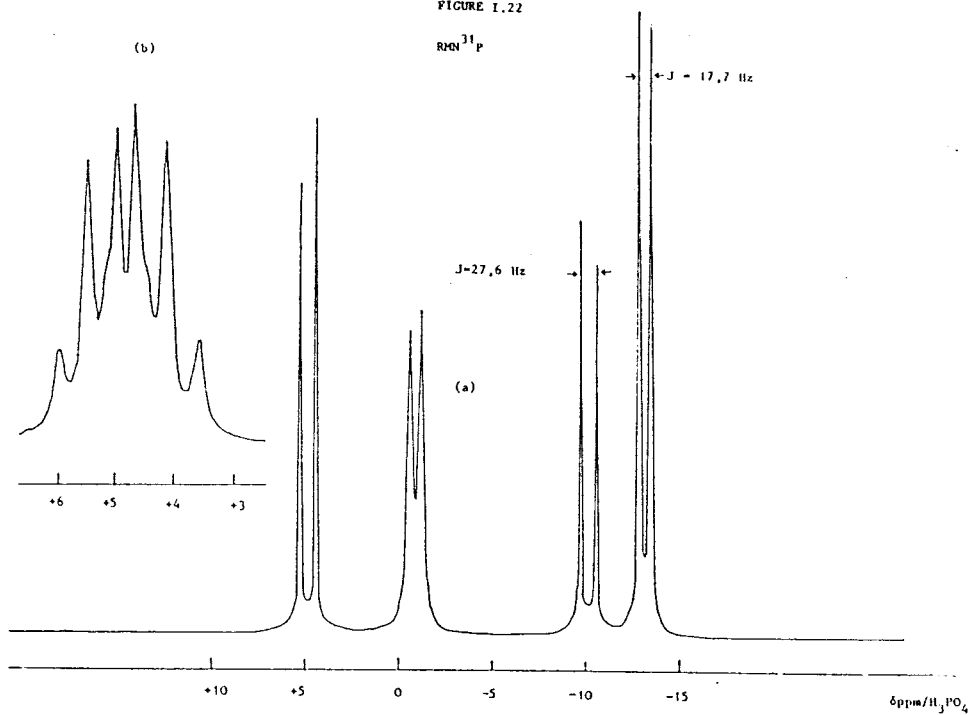
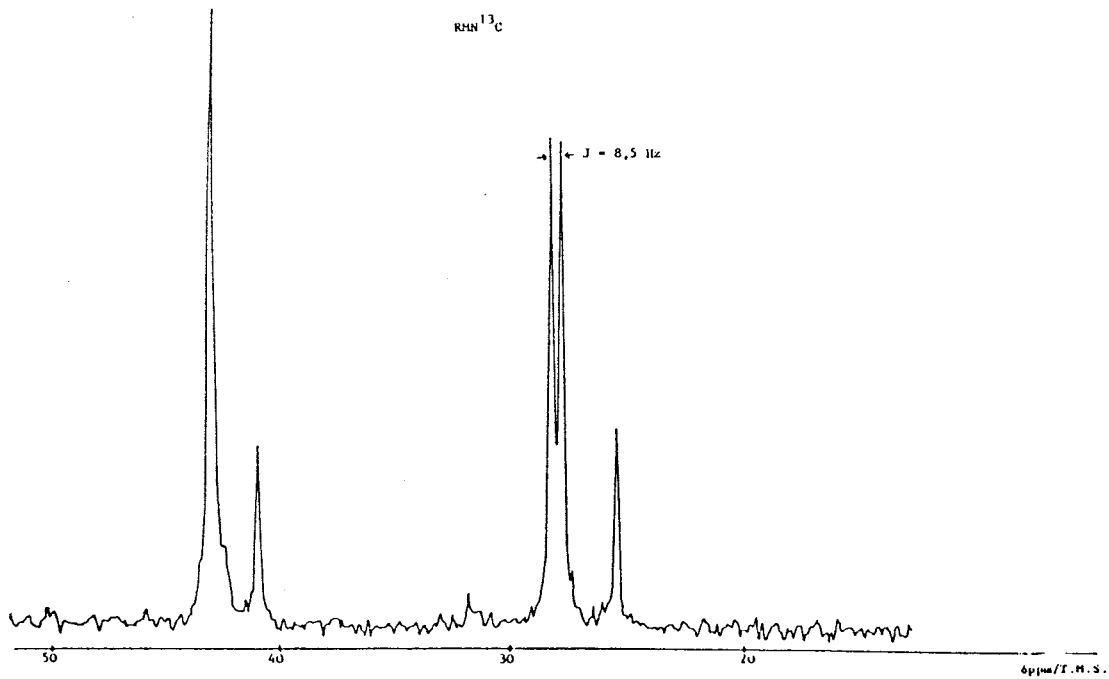
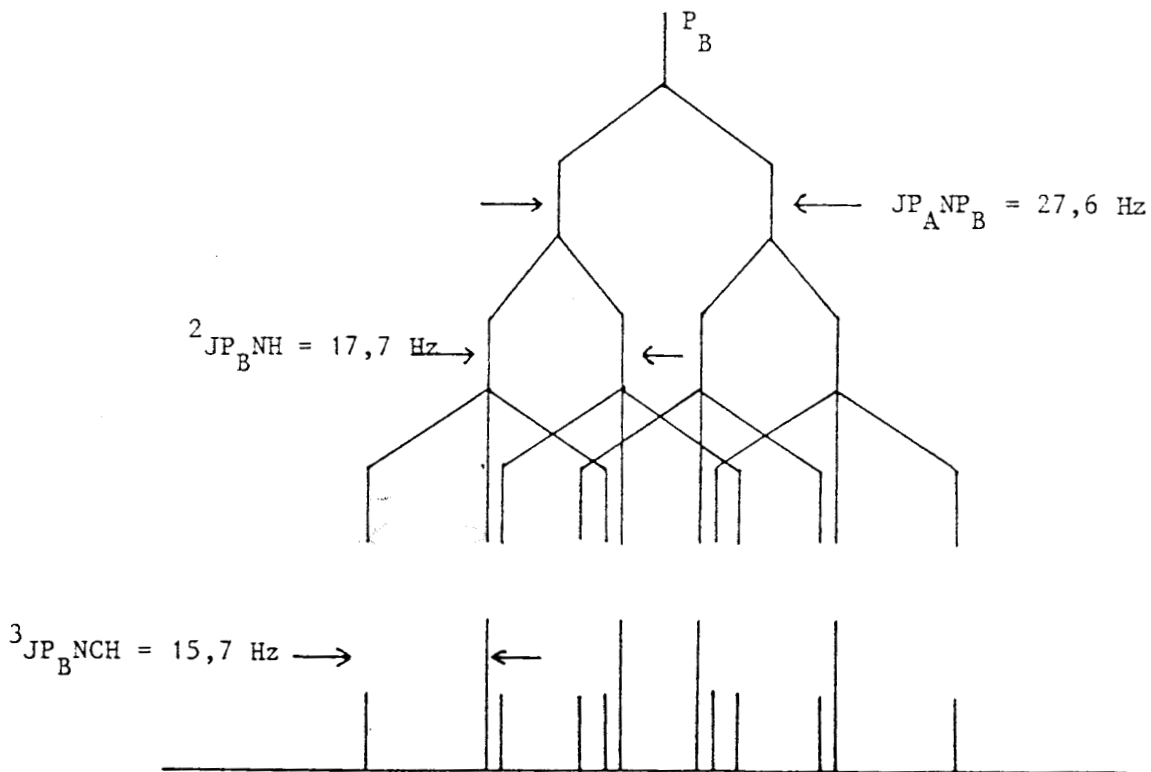


FIGURE : (1.23)



Les glissements chimiques et la constante de couplage obtenus sont en effet tout à fait comparables à ceux obtenus par Bulloch et Keat<sup>(12)</sup> dans le cas de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PN}=\text{PCl}_2(\text{NH}^t\text{But})$ .

Par ailleurs le multiplet correspondant au doublet représentatif de  $\text{P}_B$  peut être considéré comme la juxtaposition de quatre triplets provenant des couplages  $\text{P}_A\text{NP}_B$  ;  $\text{P}_B\text{NH}$  et  $\text{P}_B\text{NCH}$ . Le schéma ci-dessous qui représente le spectre théorique permet d'ailleurs de montrer que :  ${}^2\text{JP}_B\text{NH}=17,7$  Hz et  ${}^3\text{JP}_B\text{NCH} = 15,7$  Hz.



Spectre théorique.





Pour effectuer un calcul correct il faut évidemment tenir compte de  $P_2NOCl_5$  restant (75 % des atomes de P). Dans 1g de produit on dose  $7,44 \cdot 10^{-3}$  P et  $17,84 \cdot 10^{-3}$  Cl.

On en déduit le tableau (I-11) suivant :

	P X $10^{+3}$ moles	Cl X $10^{+3}$ moles	Rapport Cl/P
Total pour 1g	7,44	17,84	2,5
Attribuable à $P_2NOCl_5$	5,58	13,95	2,5
Différence (composé formé)	1,86	3,89	2,09

Tableau ( I-11)

Il s'est donc bien formé le composé de type (β)

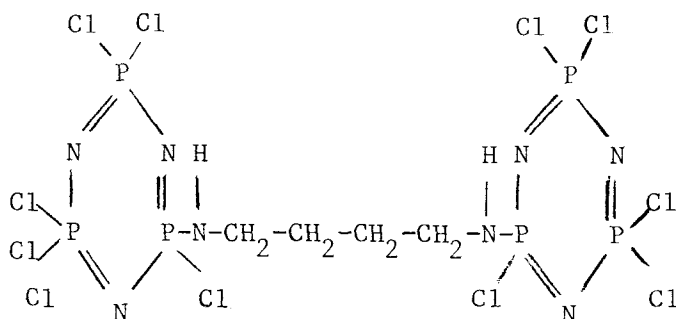
Le bilan pondéral  $(\frac{1,86}{4} \times 554) + (\frac{5,58}{2} \times 269,5) = 1009,5$  le confirme

à mieux que 1 %.

Une autre confirmation de la formation de (β), nous est fournie par le spectre de masse lequel met en évidence l'ion moléculaire de masse  $m/e = 550$  avec une série de satellites à  $m/e = 552-554-556-558-560-562$ . Les rapports

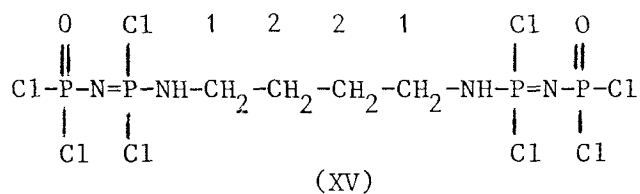
d'intensité de ces pics sont en accord avec la présence de 8 atomes de chlore dans la molécule.

Si l'on prend pour référence le spectre de la putrescine (voir annexe p : 10) et les travaux de Labarre<sup>(25)</sup> concernant la synthèse du composé



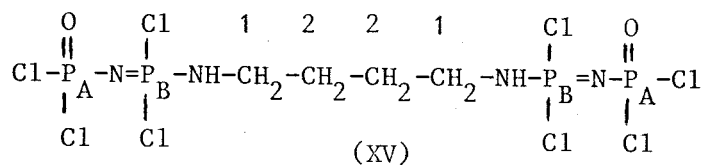
On peut attribuer les signaux relevés en R.M.N. <sup>13</sup>C :

A  $\delta = 43\text{ppm}$  correspondent les carbones  $C_1$  et à  $\delta = 27,9\text{ ppm}$  les carbones  $C_2$  dans



Cela nous conduit donc à admettre que  $^3\text{JPNC}_1\text{C}_2$  est supérieure à  $^2\text{JPNC}_1$ .

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau (I-12) ci-dessous :



$\delta^{31}\text{P}$ ppm/ $\text{H}_3\text{PO}_4$	$^2\text{J}_{\text{P}_\text{A}\text{N}\text{P}_\text{B}}$ en Hz	$^2\text{J}_{\text{P}_\text{B}\text{NH}}$ en Hz	$^3\text{J}_{\text{P}_\text{B}\text{NCH}}$ en Hz	$\delta^{13}\text{C}$ ppm/T.M.S.	$^3\text{J}_{\text{C}_2\text{C}_1\text{NP}}$ en Hz
* $\delta_{\text{P}_\text{B}} = + 4,7$	27,6	17,7	15,7	$\delta_{\text{C}_1} = 43$	8,5
* $\delta_{\text{P}_\text{A}} = -10,2$				* $\delta_{\text{C}_2} = 27,9$	

Tableau (I-12)

\* doublet



## CHAPITRE II

I - Purification de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (VII)

II - Réaction de VII avec la méthylamine

III - Réaction d'hydrolyse de VII

- I -

Purification de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

A - Introduction :

Aucune des méthodes de préparation du dérivé monosubstitué (VII) signalées au chapitre I ne permet d'accéder directement au composé pur.

Or par analogie avec le cyclophosphamide (voir introduction générale), c'était le dérivé le plus intéressant du point de vue pharmaceutique. Nous avons donc essayé de mieux le définir et pour cela il était d'abord nécessaire de l'obtenir rigoureusement pur en particulier en vue des tests biologiques.

Rappelons que la meilleure préparation de ce dérivé monosubstitué  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}=\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (VII) est celle faite dans le tétrachloroéthane à  $110^\circ \text{C}$ . Elle a un rendement supérieur à 75 % (des atomes de P). Les impuretés sont  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  et le dérivé disubstitué (X).

B. - Séparation des phases :

On peut procéder de deux manières :

- En traitant le produit brut par l'éther de pétrole ou le n Hexane, solvants de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ , il se produit une démixion. Une dizaine d'opérations successives permettent ainsi d'isoler, après évaporation du solvant sous pression réduite, une phase huileuse jaunâtre soluble dans le benzène.

Le spectre RMN<sup>31</sup>P de cette solution ne présente que deux doublets à  $\delta = + 4,8 \text{ ppm}$  et  $\delta = - 12,0 \text{ ppm}$ , avec une constante de couplage  $^2\text{JPNP}=29,2 \text{ Hz}$ .

Cette méthode à l'inconvénient de nécessiter beaucoup de manipulations donc d'augmenter les risques d'hydrolyse.

L'autre procédé consiste à éliminer le  $P_2NOCl_5$  résiduel par distillation sous pression réduite ( $10^{-2}$  mm Hg). Ainsi en maintenant le produit brut dans un bain d'huile à  $90^\circ C$ , il distille à  $72^\circ C$  une phase qui cristallise à température ambiante, soluble dans le benzène et dont le spectre RMN<sup>31</sup>P est celui de  $P_2NOCl_5$  (deux doublets à  $\delta = -14,4$  ppm et  $\delta = -2,8$  ppm  $J = 17,1$  Hz).

On augmente ensuite progressivement la température du bain d'huile. A partir de  $110^\circ C$  sous  $10^{-2}$  mm Hg une seconde fraction distille qui se condense en un liquide très visqueux, incolore, soluble dans la plupart des solvants organiques usuels. La distillation est poursuivie jusqu'à la température  $160^\circ C$

Par RMN du <sup>31</sup>P on montre que le distillat est constitué de produit monosubstitué (VII) (65,4 % des atomes de P) et de  $Cl_2(O)PN(CH_2CH_2Cl)_2$  (34,6 % des atomes de P). La réaction de polycondensation a donc lieu partiellement dans ces conditions, et le produit n'est pas pur. Un traitement ultérieur de ce distillat est donc nécessaire.

Compte tenu de l'analogie des deux molécules, un traitement par solvant paraissait aléatoire et nous avons choisi la microdistillation.

L'appareillage que nous avons utilisé est celui qui est représenté en annexe p. On introduit une quantité de distillat de l'ordre de 7 grammes dans la partie inférieure (A) de l'appareil, qui est plongé dans un bain d'huile thermostaté à  $110^\circ C$ . L'ensemble est placé sous vide statique ( $10^{-2}$  mm Hg). Le refroidis-

sement de la partie centrale (B) est assuré par une circulation d'eau froide permettant ainsi une condensation des phases volatiles qui sont recueillies dans la coupelle (C). On condense de cette façon un liquide incolore très visqueux qui d'après son spectre RMN<sup>31</sup>P est Cl<sub>2</sub>(O)PN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> pur. (Le résidu de la microdistillation est aussi un liquide visqueux, légèrement coloré en jaune, très soluble dans le dichlorométhane, le benzène, et légèrement dans n-Hexane.)

C. Caractérisation :

Par RMN<sup>31</sup>P on ne décèle que Cl<sub>2</sub>(O)PNCl<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (Fig II-1). Pour nous assurer de la pureté de ce produit, nous avons complété ces deux données par les spectres infra-rouge, de masse et RMN<sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H.

C.1 R.M.N. <sup>13</sup>C :

Le spectre correspondant avec découplage hétéronucléaire carbone proton, est représenté par la fig(II-2). Il comporte quatre signaux à δ = 48,63 - 48,39 - 40,81 et 40,63 ppm.

Par analogie avec le spectre <sup>13</sup>C de la bis-chloroethylamine en solution dans le benzène (annexe p 9 ). On peut attribuer les deux signaux à δ = 48,63 et 48,39 aux carbones en position α de l'azote et les signaux à δ = 40,81 et δ = 40,63 ppm aux carbones en position β de l'azote. Cela nous conduit alors à <sup>2</sup>JPNC<sub>α</sub> = 4,8 Hz et JPNC<sub>β</sub> = 3,6 Hz.

Le spectre non découplé fig II.2.b. présente 4 signaux d'intensités respectives 1-3-3-1. Il leur correspond en fait deux triplets ayant chacun deux composantes mutuellement confondues, on en déduit les couplages

$${}^1J_{C_{\alpha}H} = 144 \text{ Hz}$$

$${}^1J_{C_{\beta}H} = 153,2 \text{ Hz}$$



FIGURE (11.1)

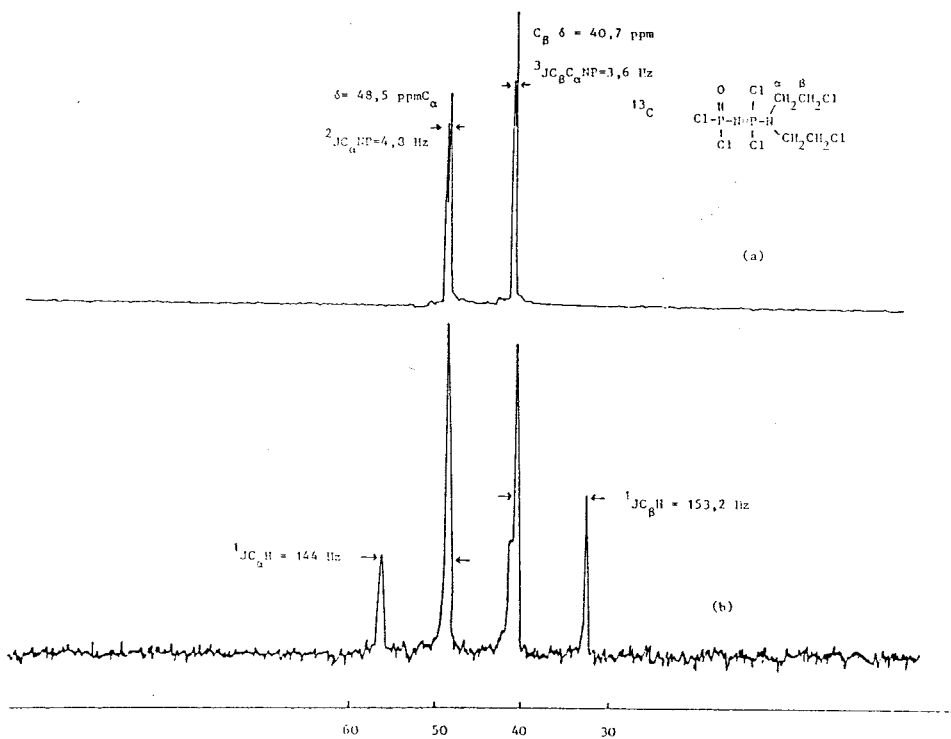
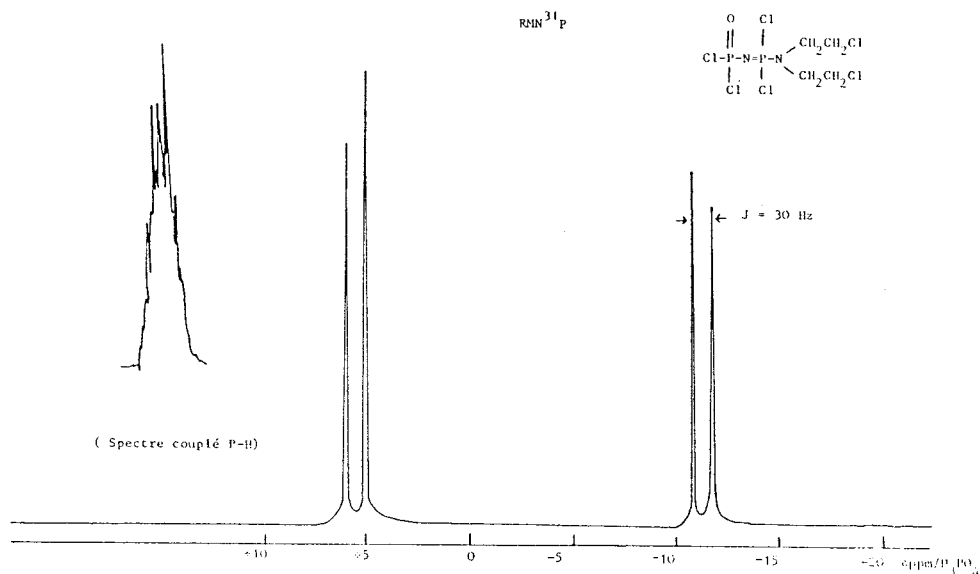


FIGURE (11.2)



### C.2 RMN<sup>1</sup>H :

Le spectre du proton fig (II.3) est caractérisé par un multiplet à  $\delta = 2,86 - 3,15$  ppm. Par contre on note l'absence du pic caractéristique du groupement NH et qui apparait à  $\delta = 1,5$  ppm dans le spectre de la solution benzénique de la bis-chloroethylamine (annexe p : 10 ). Compte tenu des résultats obtenus par RMN<sup>31</sup>P il se confirme donc que l'atome d'azote est directement lié au phosphore. Le résultat que nous avons trouvé est à rapprocher de celui de D.W. White et Coll<sup>(26)</sup> qui signalent pour le groupement  $(ClCH_2CH_2)_2N-P(O)-$  la présence d'un multiplet à  $\delta = 3,19 - 3,8$  ppm.

### C.3- Spectrométrie de masse :

Le spectre de masse obtenu est représenté sur la figure (II.4). Il confirme la formation du dérivé monosubstitué  $Cl_2(O)PNP(Cl_2)N(CH_2CH_2Cl)_2$  par son ion moléculaire observé à m/e 372. Pour chaque fragmentation nous observons les amas isotopiques caractéristiques du nombre d'atomes de chlore.

### C.4 - Spectroscopie infra-rouge :

Le spectre infra-rouge est représenté sur la figure (II.5).

Les absorptions relevées à  $490\text{ cm}^{-1}$  (vsP-Cl) ;  $515\text{ cm}^{-1}$   $\delta$ (P-N-P) ;  $1250\text{ cm}^{-1}$  (vsP=O) ;  $1300-1370\text{ cm}^{-1}$  (vs P=N) ainsi que celles à  $1010$  et  $1120\text{ cm}^{-1}$  (vs et vas(P)-N-C) confirment la formation du dérivé monosubstitué.

FIGURE (II.3)

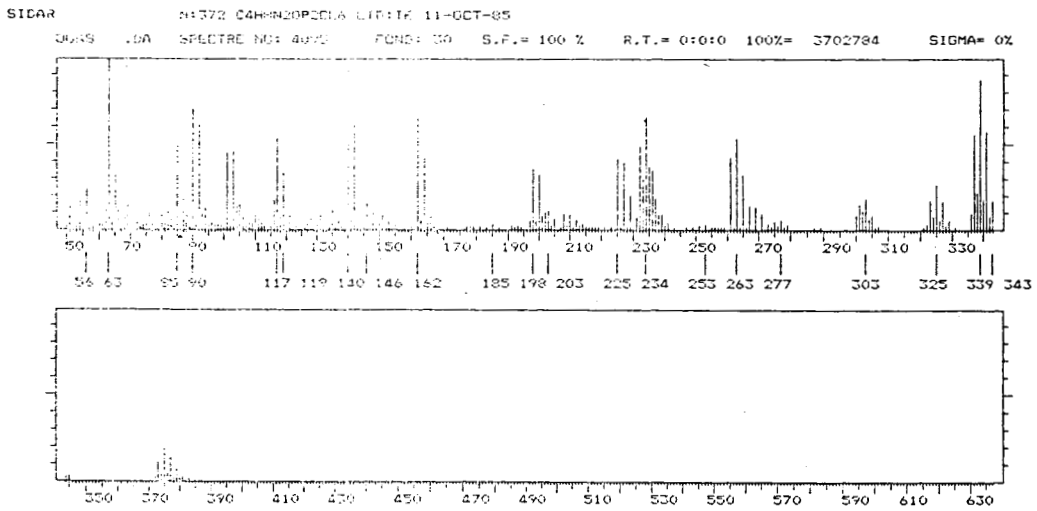
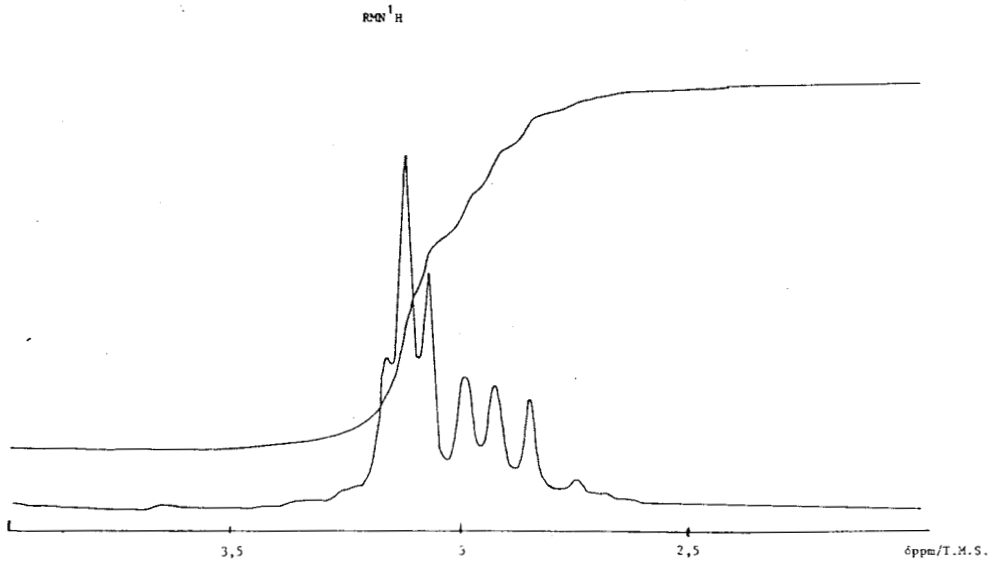


FIGURE (II.4)

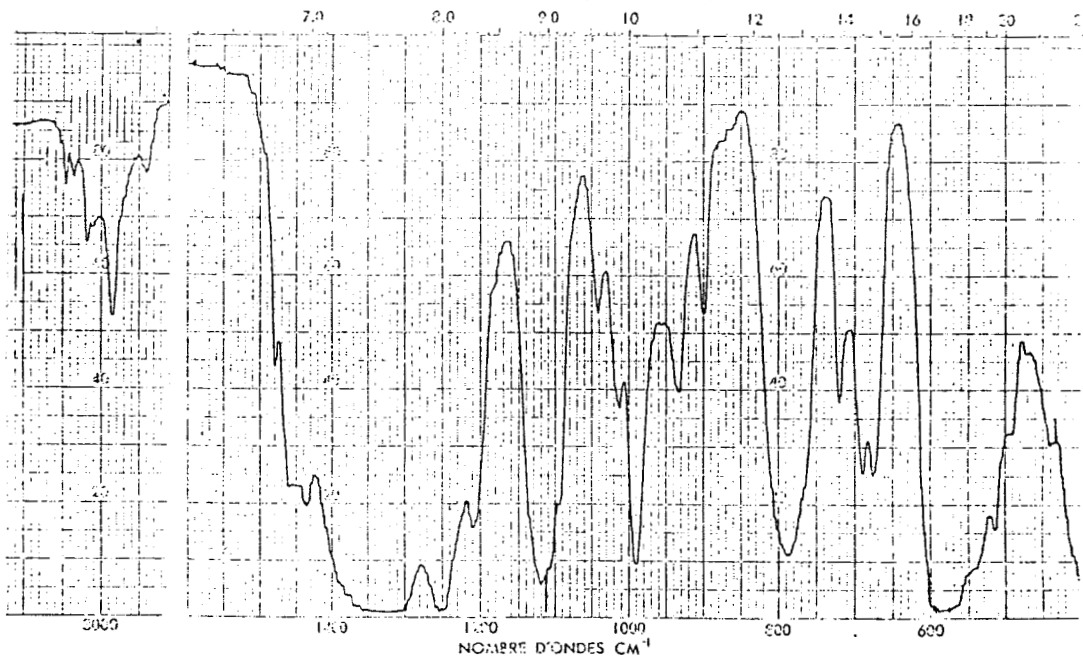


FIGURE (II.5)

C.5 - Analyse élémentaire :

Les résultats des microanalyses confirment bien qu'il s'agit du dérivé monosubstitué  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ .

Calculé : P : 16,53 %    C : 12,81 %    H : 2,13 %    N : 7,47 %

Trouvé :	16,56 %	12,65	1,93	8,08
		12,84	2,07	7,93



- II -

Réaction de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

avec la méthylamine  $\text{CH}_3\text{NH}_2$

A - Introduction :

Allcock et Coll<sup>(27)</sup> ayant montré que la substitution des atomes de chlore dans les polychlorophosphazènes  $(\text{NPCl}_2)_n$  par la méthylamine permettait d'obtenir des dérivés hydrosolubles nous avons essayé dans le même but de substituer les 4 atomes de chlore résiduels dans (VII) par  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  en utilisant un large excès de ce réactif.

B. - Partie expérimentale :

On condense 11 ml de  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  dans une burette maintenue à  $-20^\circ \text{C}$ , et on l'introduit goutte à goutte dans le réacteur contenant 150 ml d'éther à la même température.

Puis on ajoute à cette solution, toujours goutte à goutte 6,2g (0,016 mmole) de dérivé monosubstitué (VII) en solution dans 150 ml d'éther.

L'ensemble est protégé de l'humidité atmosphérique par quatre colonnes d'anhydride phosphorique.

Après environ 2 heures à  $-20^\circ \text{C}$  on passe à  $0^\circ \text{C}$  pendant 6 heures, puis à la température ambiante pendant 10 heures environ.

Après filtration du chlorhydrate de méthylamine et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, il reste un liquide très visqueux, que l'on reprend par 100 ml de benzène. On obtient 2 phases dont la plus lourde est un liquide pâteux orangé, soluble dans  $\text{H}_2\text{O}$ , légèrement soluble dans  $\text{CHCl}_3$  et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après évaporation du solvant résiduel, on le caractérise par

R.M.N. du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$  ainsi que par spectroscopie infra-rouge et spectrométrie de masse.

C. - Caractérisation

C.1. R.M.N.  $^{31}\text{P}$

Le spectre R.M.N.  $^{31}\text{P}$  du produit de la réaction en solution dans le chloroforme fig(II.6.a) et réalisé avec découplage phosphore-proton fait apparaître deux doublets centrés sur  $\delta = + 43,2$  ppm et  $\delta = + 15,3$  ppm. Il leur correspond une constante de couplage  $J = 21,6$  Hz.

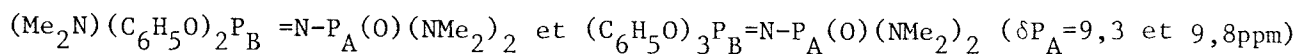
Dans le même spectre couplé fig(II.6.b) le premier doublet se transforme en un massif large, le second en un multiplet assez mal résolu.

Le spectre du même produit laissé en solution dans l'eau sous agitation pendant deux semaines puis recueilli par lyophilisation est comparable au précédent (deux doublets à  $\delta = + 38,4$  et  $\delta = + 14,9$  ppm). L'absence d'autres signaux dans le spectre laisse penser que la substitution a donc été complète.

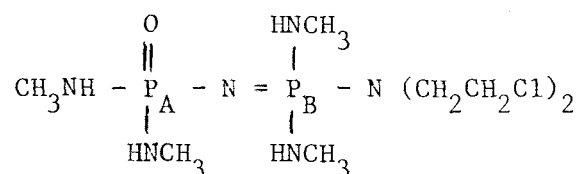
La comparaison des valeurs des glissements chimiques avec celles obtenues :

- Par Mägele et Keat<sup>(28)</sup> pour  $\text{P}_A$  dans  $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})-\text{N}(\text{Me})-\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{Me})_2\text{Cl}$   
( $\delta\text{P} = 18,9$  ppm).

- Par Khodak-Gilyarov et Kabachnik<sup>(13)</sup> pour le même groupement dans les composés



- et par Zaslavskaya et Coll<sup>(16)</sup> qui montrent que dans le dérivé  $(Et_2N)_2P(O)N=P(N Et_2)_3$ , le glissement chimique du phosphore = P  $(NEt_2)_3$  est plus grand (19,0 ppm) que celui du phosphore  $(Et_2N)_2P(O)$  (+ 7,2 ppm) nous permet de faire correspondre dans (XVI).



(XVI)

au phosphore  $P_A$  le glissement  $\delta = + 15,3$  ppm et au phosphore  $P_B$  celui à 43,2 ppm avec  $^2J_{P_A P_B} = 21,6$  Hz (cela est en accord avec la largeur plus grande du second signal dans le spectre couplé).

C.2. R.M.N. du  $^{13}\text{C}$

Nous avons regroupé dans le tableau (II.1) ci-dessous, les glissements chimiques des différents signaux que présente le spectre de (XVI) réalisé en solution dans  $\text{H}_2\text{O}$  fig (II.7).

Signaux	$\delta$ (ppm)	J (Hz)
doublet	26,8	7,3
doublet	42,3	4,3
doublet	44,5	9,7
doublet	45,9	4,9

Tableau (II.1)



FIGURE II.6

R.M.N.  $^{31}\text{P}$

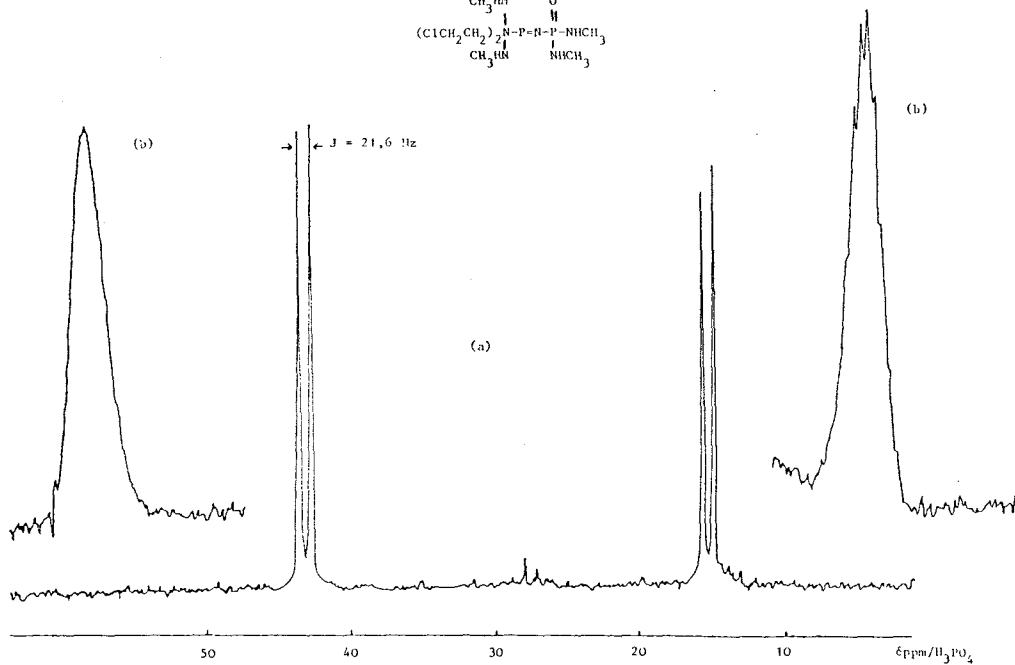
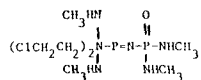
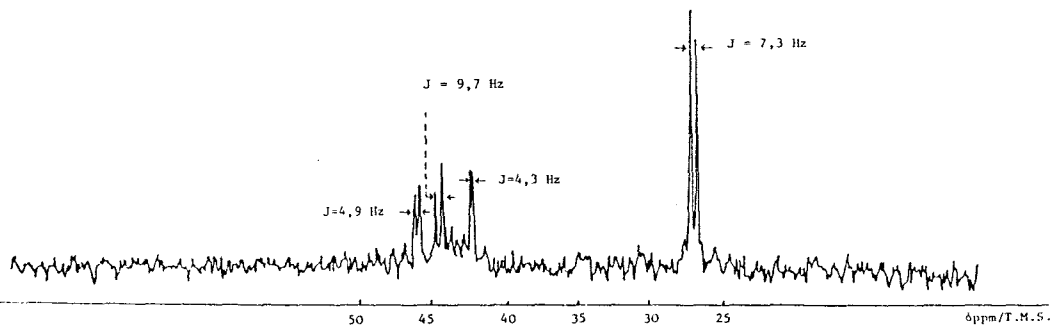
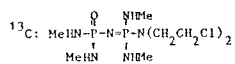


FIGURE (II.7)



En se basant sur les résultats obtenus pour le dérivé monosubstitué (VII) qui situent les constantes de couplage  $^2J_{\text{CNP}}$  et  $^3J_{\text{CCNP}}$  vers 4 Hz, nous pouvons attribuer les doublets à  $\delta = 45,9$  et  $\delta = 42,3$  ppm respectivement aux carbones en  $\alpha$  et  $\beta$  de l'azote dans le groupement  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  ( $^2J_{\text{CNP}} = 4,9$  Hz -  $^3J_{\text{CCNP}} = 4,3$  Hz)

Nous attribuons le doublet à  $\delta = 26,8$  ppm au carbone  $\text{NHCH}_3$  porté par le phosphore  $\text{P}_A$ , ceci par référence aux résultats trouvés par Thomas W. Engle<sup>(22)</sup> pour le composé



On a donc  $^2J_{\text{CNP}_A} = 7,3$  Hz,

et le doublet à  $\delta = 44,5$  ppm au carbone  $\text{NHCH}_3$  porté par  $\text{P}_B$  par comparaison avec les valeurs données par R. Appel<sup>(29)</sup> pour le composé :



On a donc  $^2J_{\text{CNP}_B} = 9,7$  Hz.

### C.3 - Spectroscopie infra-rouge :

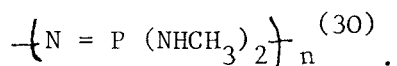
Le spectre infra-rouge du produit à l'état pur est représenté sur la figure (II.8).

Il se caractérise par les absorptions :

- intenses et larges dans la région  $3400-3225 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique de l'élongation  $\nu(\text{N-H})$ .

- d'intensités moyennes à 2950-2900  $\text{cm}^{-1}$  caractéristiques de  $\nu(-\text{CH}-)$
- moyennement fortes à 1400, 1220  $\text{cm}^{-1}$  que l'on attribue respectivement à  $\nu_s \text{ P=N}$  et  $\nu_s \text{ P=O}$ .
- forte à 1120  $\text{cm}^{-1}$  caractéristiques de l'élongation  $-\text{N}-\text{C}$  dans (P)-N-C.

Cette dernière est signalée à 1190  $\text{cm}^{-1}$  par Allcock pour le polymère



On remarque l'absence totale d'absorption intense à 590  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique de l'élongation P-Cl. Cela confirme que les atomes de chlore du dérivé monosubstitué (VII) sont totalement substitués par la méthylamine.

#### C.4 - Spectrométrie de masse :

-----

Le spectre de masse de l'échantillon est reporté sur la figure (II.9).

L'ion moléculaire  $\text{M}^+$  (ou plus exactement son satellite  $\text{M}^+ + 1$ ) est observé à  $m/e$  354 (3,5 %).

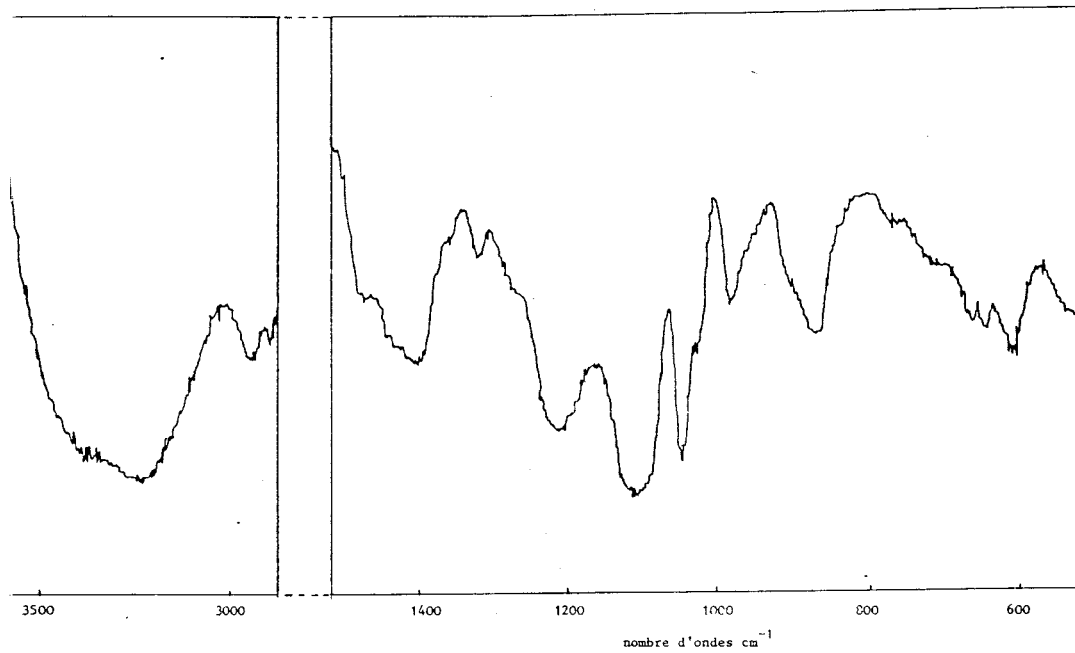


FIGURE (II.8)

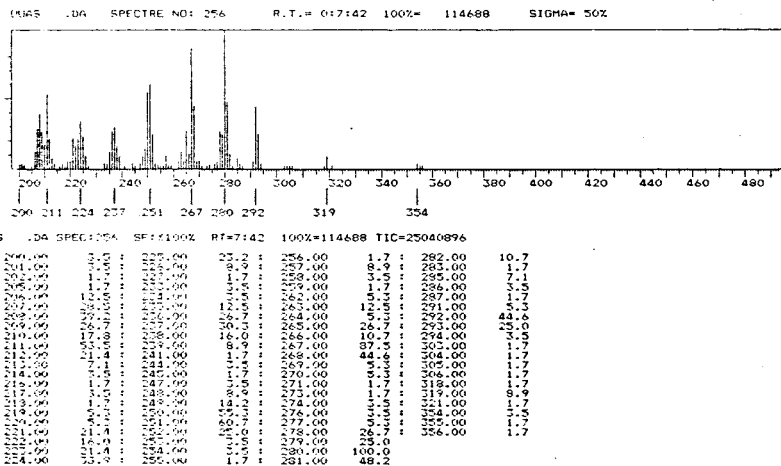


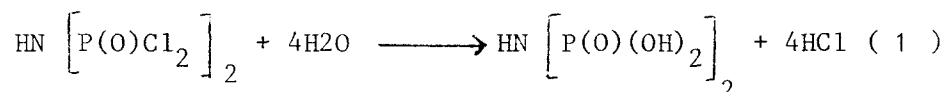
FIGURE (II.9)

- III -

Hydrolyse de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PN} = \text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

A. Introduction :

Heubel et Coll<sup>(31)</sup> ont montré que l'hydrolyse de  $\text{HN} \left[ \text{P}(\text{O})\text{Cl}_2 \right]_2$  par l'eau liquide à 0° C conduisait à l'acide imidodiphosphorique par une réaction d'ordre 1 selon ( 1 ) :



Dans ces conditions le suivi par RMN<sup>31</sup>P ne permet pas de mettre en évidence d'espèces intermédiaires. En solution diluée, l'acide imidodiphosphorique est relativement stable.

Nous nous sommes donc demandés, s'il n'était pas possible de former à partir de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (VII) un composé de type  $(\text{HO})_2(\text{O})\text{PNP}(\text{OH})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  ou  $(\text{HO})_2(\text{O})\text{PNHP}(\text{O})(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  hydro-soluble et ayant donc une structure voisine de celle de la phosphoramide moutarde  $(\text{H}_2\text{N})\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ <sup>(32)</sup>.

C'est dans ce but, que nous avons étudié la réaction d'hydrolyse de (VII). Trois méthodes ont été utilisées :

- Hydrolyse dans le dichlorométhane
- Hydrolyse en présence d'un large excès de H<sub>2</sub>O.
- Hydrolyse en présence de triéthylamine.

B. Hydrolyse dans le dichlorométhane :

Cette étude nous a permis de vérifier que même pour un rapport molaire

$H_2O/(VII) = 4$ , aucune transformation n'est décelable par RMN<sup>31</sup>P, après six heures d'agitation à température ambiante.

C. - Hydrolyse en présence d'un large excès d'eau :

Le résultat précédent nous a incité à réaliser l'hydrolyse de (VII) directement dans H<sub>2</sub>O.

Une solution aqueuse contenant 0,245 mole l<sup>-1</sup> de (VII) a été faite à température ambiante. Cette dernière devient limpide au bout de 90 minutes.

C.1. R.M.N<sup>31</sup>P

Nous avons enregistré le spectre RMN<sup>31</sup>P pour différents temps d'hydrolyse allant de 90 minutes à une semaine. Le spectre de départ présente deux doublets à  $\delta = - 11,5$  ppm et  $\delta = + 5,2$  ppm ( $J = 31$  Hz), caractéristiques de  $Cl_2(O)PNCl_2 N(CH_2CH_2Cl)_2$ .

Les valeurs des glissements chimiques et les pourcentages relatifs à chacun des types d'atomes de phosphore relevés dans le spectre enregistré 90 minutes après la préparation de cette solution sont rassemblés dans le tableau (II.2).

Tableau(II.2)

Temps en minutes	Signaux	$\delta$ en ppm	J en Hz	% des atomes de Phosphore
t = 90	doublet	- 0,4	9	56
	doublet	+ 6,7		
	singulet	+ 2,5		7,8
	singulet	- 0,5		36,2

Dans le spectre non découplé, le doublet à  $\delta = + 6,7$  ppm se transforme en un multiplet, et le singulet à  $\delta = + 2,5$  ppm en un triplet. Les autres signaux restent inchangés.

L'évolution de ce spectre en fonction du temps, ne se caractérise que par une variation des intensités respectives de ces différents signaux. Celui à  $\delta = - 0,5$  ppm devenant unique au bout d'une semaine fig. (II.10).

Dans le tableau ci-dessous (II.3) nous avons reporté les variations des pourcentages d'atomes de phosphores (calculés à partir des intégrales) de ces différents signaux en fonction du temps.

Temps en minutes	% atomes de Phosphore		
	doublets à $\delta=-0,4$ et $\delta=+6,7$ ppm	singulet à $\delta=+2,5$ ppm	singulet à $\delta=-0,5$ ppm
t = 150	31,2	7,5	61,3
t = 240	10,6	8,4	81
t = 270	6,6	8,4	86
t = 10 <sup>4</sup>	0	0	100

Tableau (II.3).

### C.2. Interprétation :

La présence au bout de 90 minutes de deux doublets ; la constante de couplage correspondante (faible par rapport à celle du produit (VII)  $J \# 30$ Hz) ainsi que l'absence de nouveaux signaux au cours du temps, nous permettent



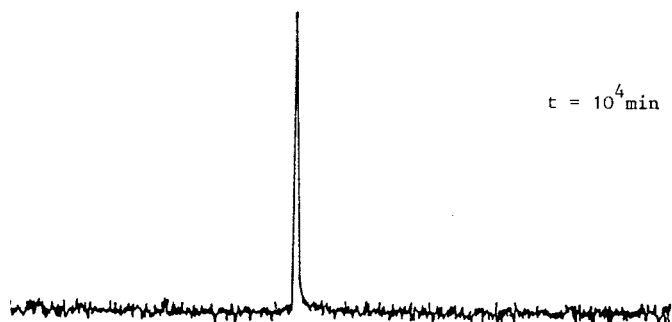
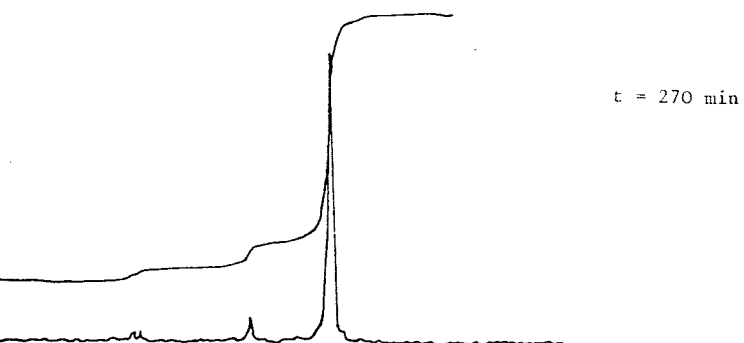
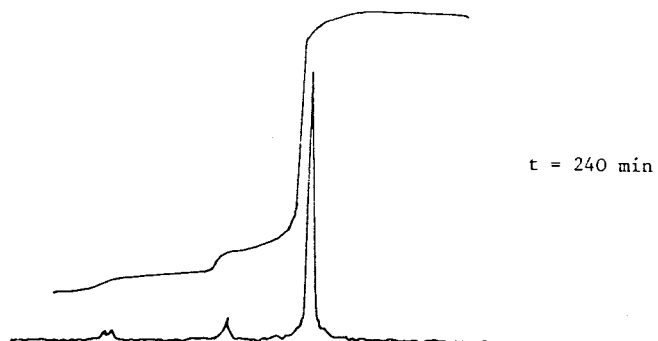
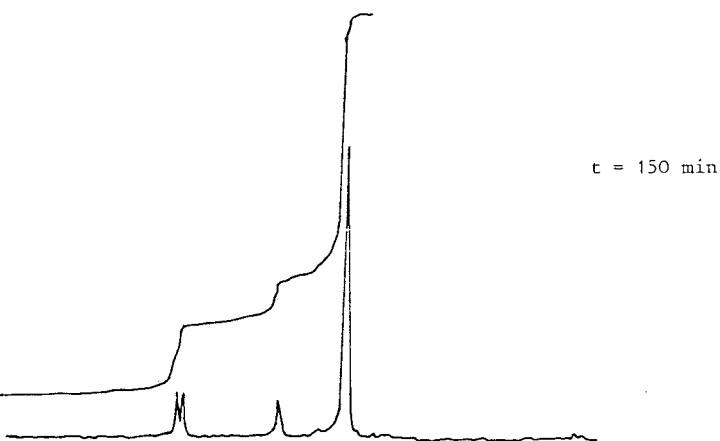
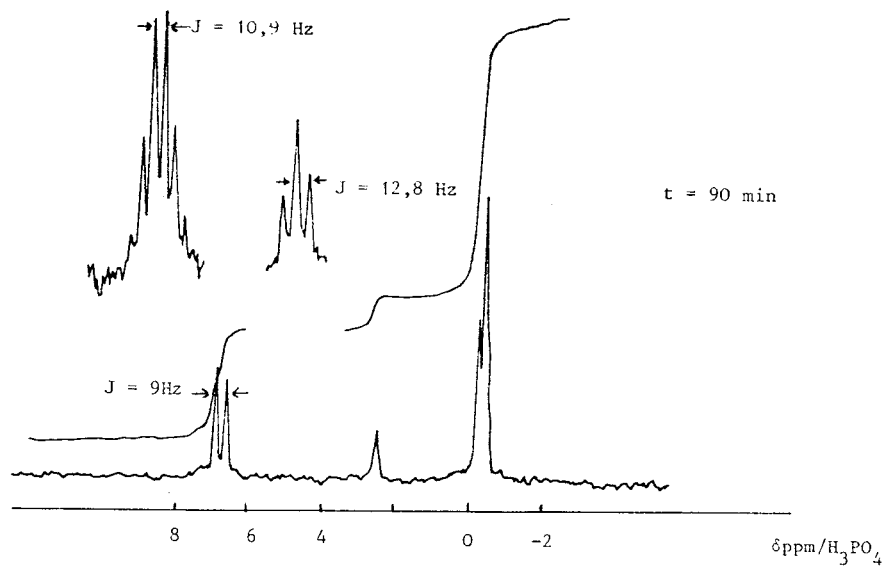
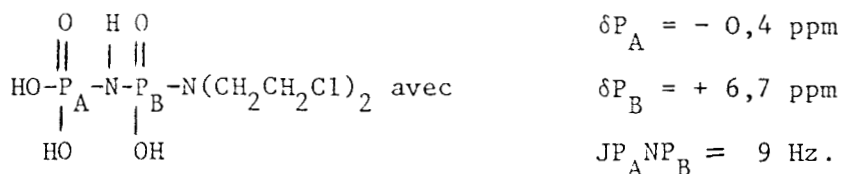


FIGURE : II.10

de supposer la formation d'un phosphazane de type (XVII).



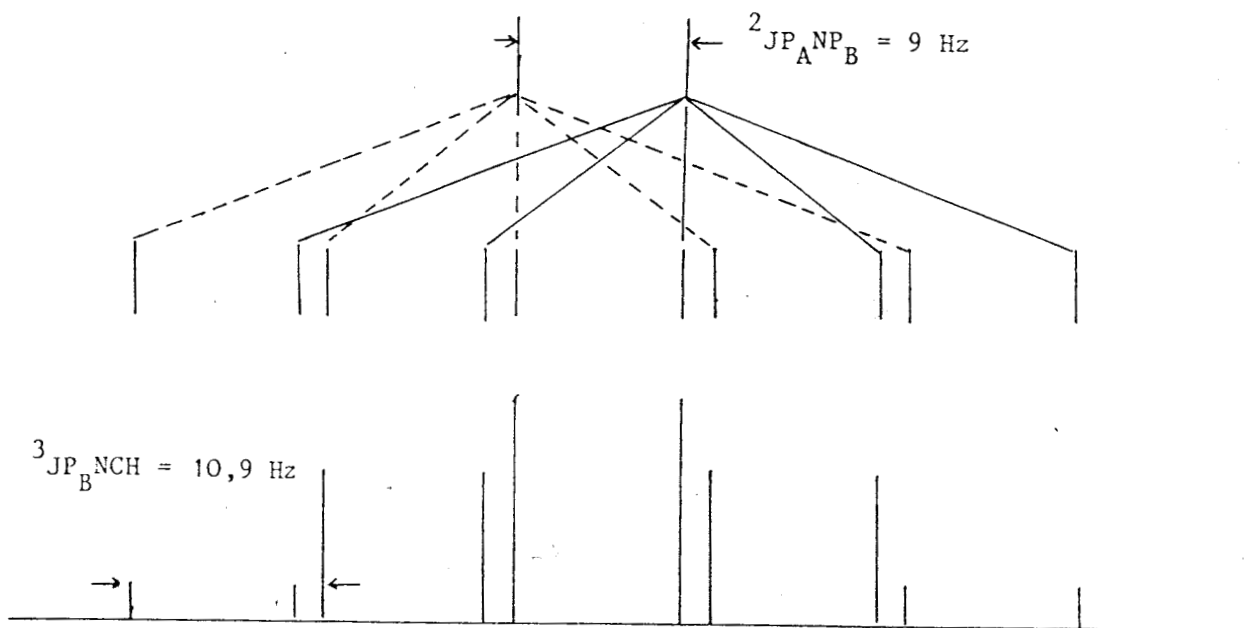
$$\delta P_A = -0,4 \text{ ppm}$$

$$\delta P_B = +6,7 \text{ ppm}$$

$$J_{P_A N P_B} = 9 \text{ Hz.}$$

(XVII)

Le multiplet observé à  $\delta = +6,7$  ppm dans le spectre couplé s'interprète par la superposition de deux quintuplets provenant des couplages  $P_A N P_B$  et  $P_B NCH$ . Le schéma ci-dessous en représente le spectre théorique.



Spectre théorique

On en déduit  $^3 J_{P_B NCH} \neq 10,9 \text{ Hz} \neq ^2 J_{P_A N P_B}$

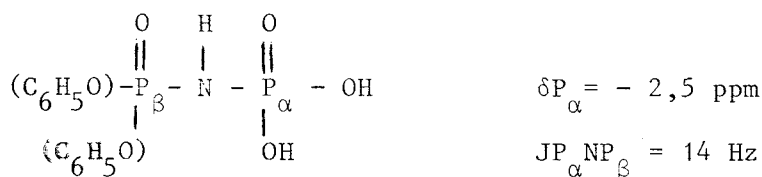
Les valeurs de  $\delta P_A$  et de  $^2 J_{P_A N P_B}$  sont compatibles avec celles relevées : par Tran-dinh et Roux (33) pour le phosphore  $P_\alpha$  dans (a).



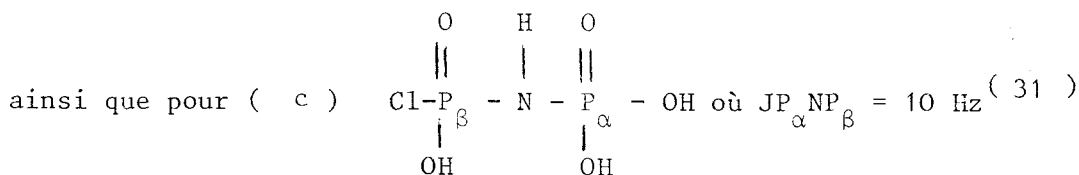


( a )

Il en est de même pour le composé ( b ) ( 34 ).

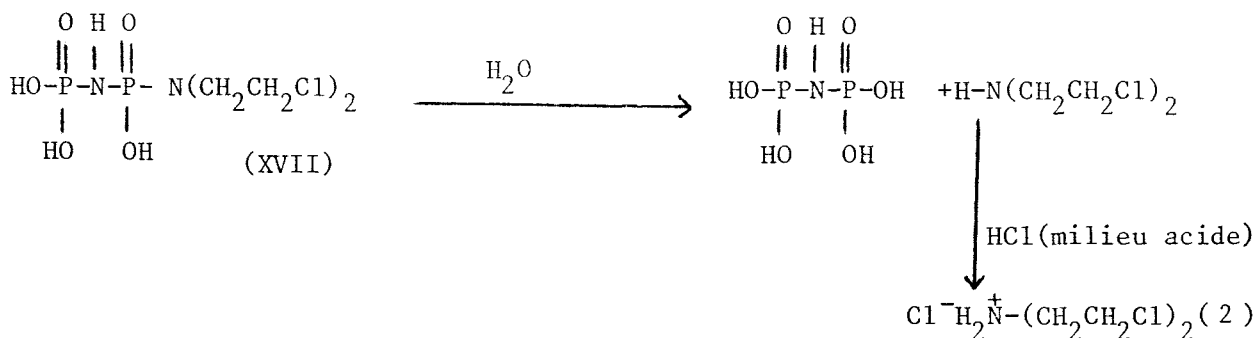


( b )



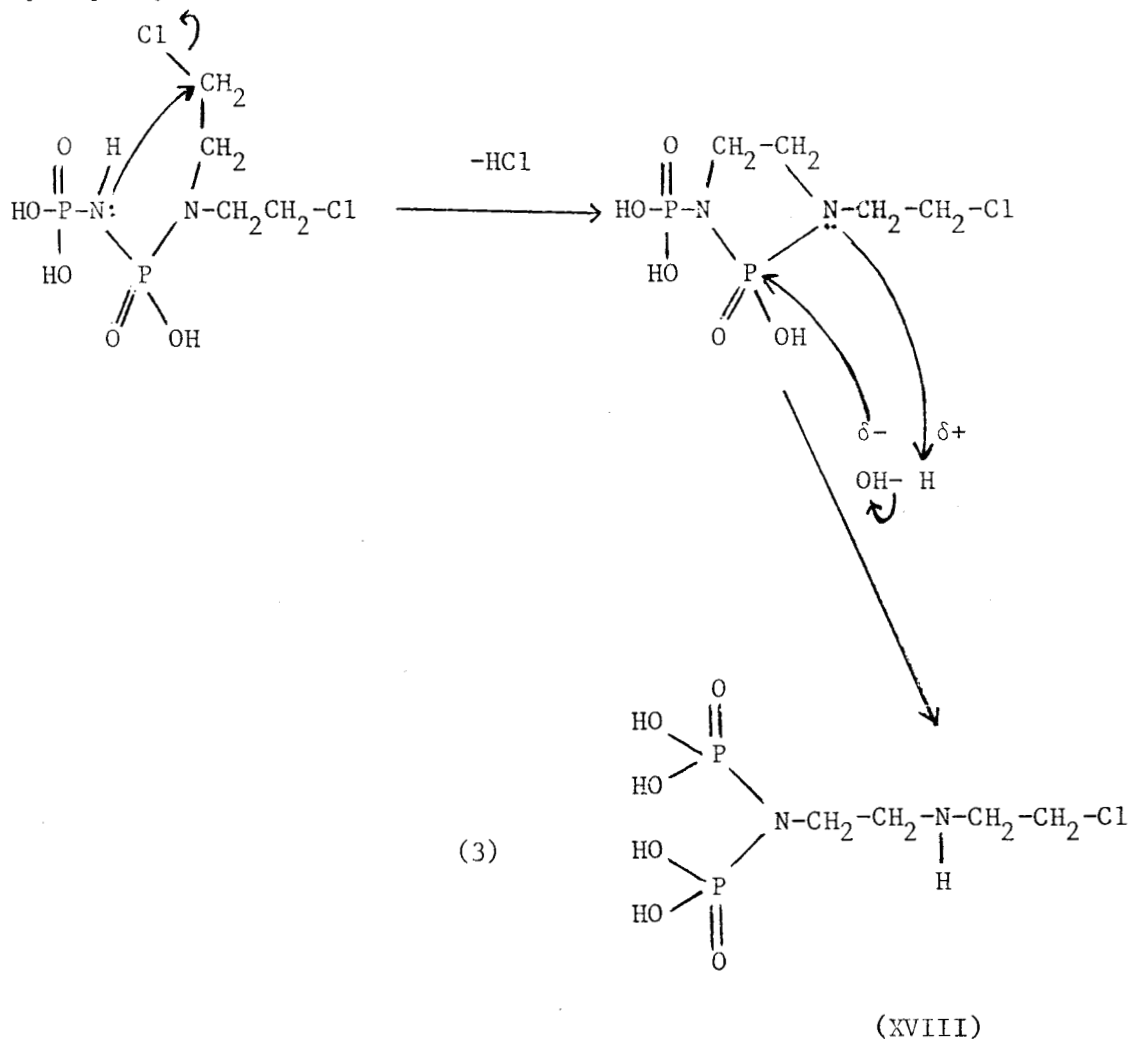
( c )

Etant donné la stabilité de l'acide imidodiphosphorique en solution diluée ( 31 ), il semble logique d'admettre que le singulet à  $\delta = - 0,5$  ppm (qui finit par devenir unique) lui correspond, ce qui serait en accord avec une réaction de type ( 2 ) entraînant donc la libération de la bis-chloro-ethylamine.



En ce qui concerne le singulet relevé à  $\delta = + 2,5$  ppm auquel correspond un triplet dans le spectre couplé phosphore-proton ( $J=12,8$  Hz), on

peut l'attribuer au composé (XVIII) susceptible de se former selon le mécanisme ( 3 ) analogue à celui proposé par Friedman pour l'hydrolyse du cyclophosphamide ( 35 ).



D. - Hydrolyse de Cl<sub>2</sub>(O)PNPCl<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> en présence de triéthylamine :

D.1. Mode opératoire



Dans un réacteur à deux entrées, contenant 2,5 ml H<sub>2</sub>O (0,14 mole) et 35 ml de N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> soit 0,25 mole (préalablement laissé sous agitation à

température ambiante jusqu'à obtention d'une solution limpide), maintenu à  $-20^{\circ}\text{C}$ , on introduit goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule à brome à la même température, une solution de 10,3g (0,0275 mole) de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  dans 100 ml d'éther.

Trente minutes après l'ajout de cette dernière solution, on observe le début de précipitation d'un solide blanc.

L'ensemble est ramené progressivement à la température ambiante, et agité pendant 15 heures.

#### D.2. Caractérisation et discussion

Quinze heures après le début de la réaction, on enregistre le spectre RMN<sup>31</sup>P de la solution fig (II.11).

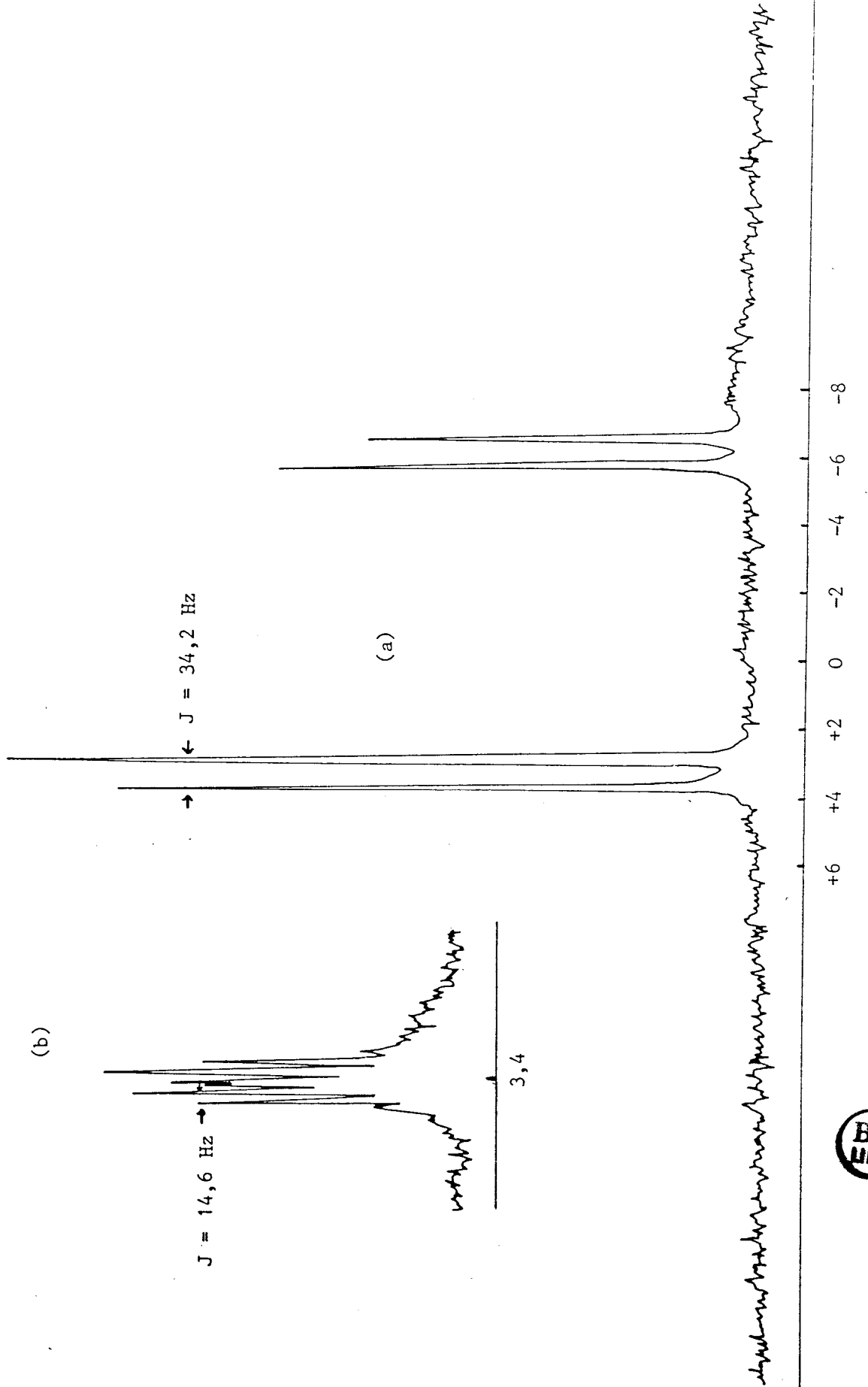
On constate la présence de deux doublets centrés respectivement sur  $\delta = -6,3$  ppm et  $\delta = +3,4$  ppm auxquels correspond la constante de couplage  $J=34,2$  Hz.

Par couplage hétéronucléaire phosphore proton fig(II.11.b), le doublet à  $\delta = +3,4$  ppm se transforme en un double quintuplet pour lequel  $J=14,6$  Hz. Le doublet à  $\delta = -6,3$  ppm reste inchangé.

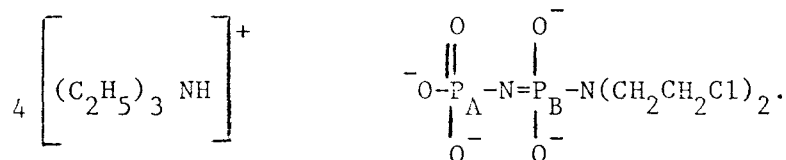
Par référence à l'étude précédente, ainsi qu'aux travaux de Reynolds et Coll. (36) relatifs à l'hydrolyse de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  en présence de triéthylamine, on fait correspondre les signaux à  $\delta = -6,3$  ppm et  $+3,4$  ppm,

FIGURE : II.11

RMN  $^{31}\text{P}$  :



respectivement aux atomes de phosphore  $P_A$  et  $P_B$  du composé (XIX).



(XIX)

La constante  $^2J_{P_A P_B} = 34,2$  Hz est en effet compatible avec une structure phosphazène. Si la solution précédente est débarrassée du chlorhydrate de triéthylamine par filtration, puis évaporée sous pression réduite ( $10^{-2}$  mm Hg), on obtient un solide grisâtre qui cette fois est insoluble dans  $CH_2Cl_2$ ,  $C_6H_6$ ,  $CHCl_3$  et soluble dans  $H_2O$ .

Afin d'éliminer le chlorhydrate résiduel, ce solide est lavé au chloroforme en continu (environ une semaine à l'aide d'un Soxleth).

On recueille ensuite le précipité et on le sèche sous pression réduite ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant plusieurs heures à  $30^\circ C$ .

Le produit obtenu se présente sous la forme d'une poudre blanche insoluble dans les solvants organiques usuels, et soluble dans  $H_2O$ . Il a été caractérisé par RMN  $^{31}P$  -  $^{13}C$  et analyse.

D.2.a. R.M.N.  $^{31}P$  :

Le spectre du produit en solution dans  $H_2O$  fig (II.12) présente deux





FIGURE : II.12

R.M.N.  $^{31}\text{P}$

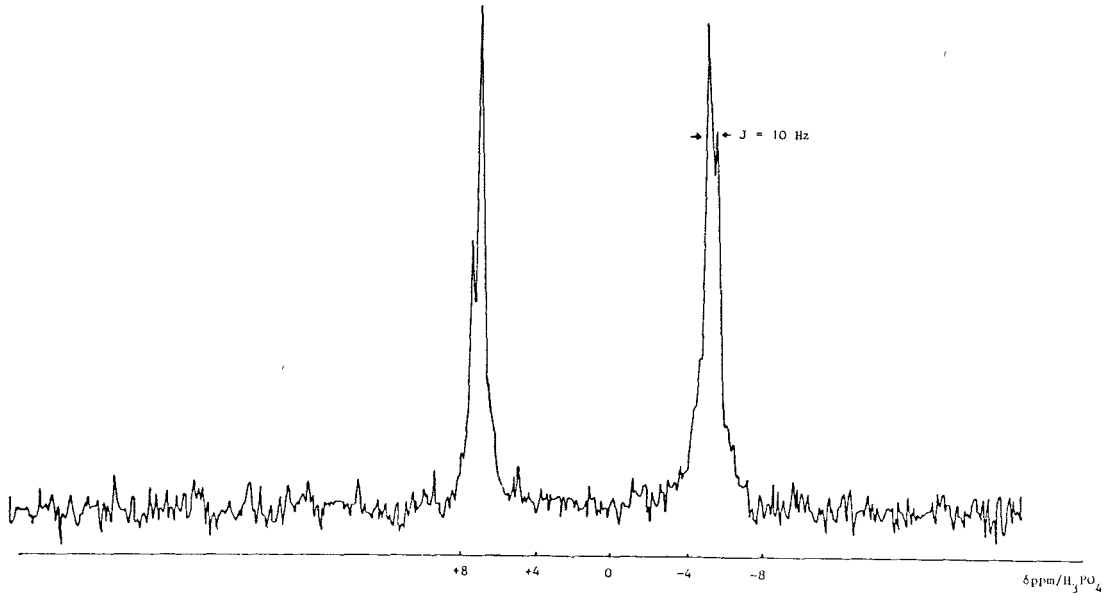
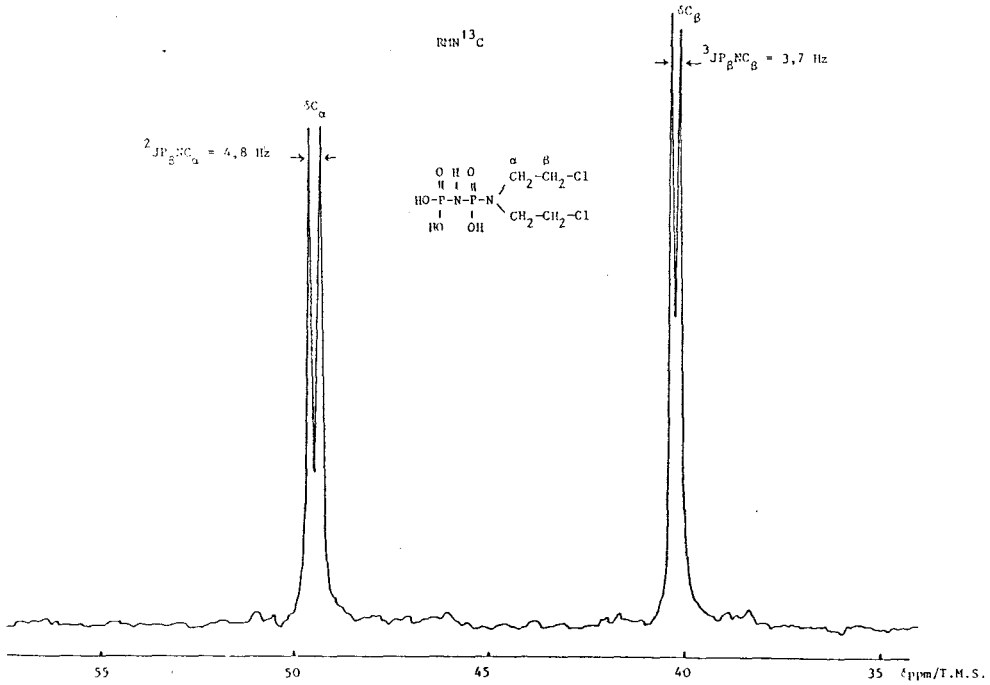


FIGURE : II.13

RMN  $^{13}\text{C}$

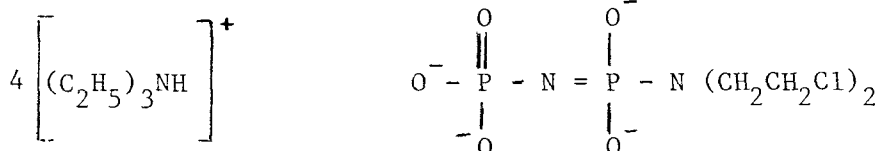


théorique pour $(\text{OH})_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	N 9,30 %	P 20,59 %
trouvé	N 9,21 %	P 20,55 %

E. Conclusion :

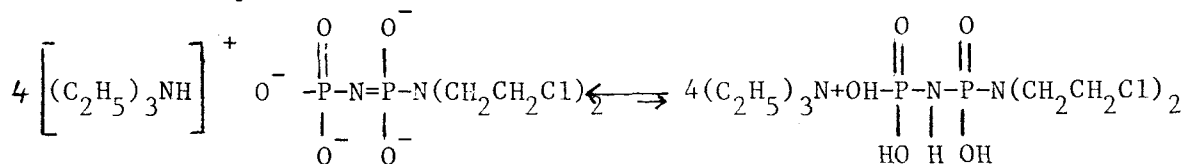
Tout comme dans le cas de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  qui par réaction d'hydrolyse en présence d'un excès d'eau<sup>(31)</sup> conduit directement à l'acide imidodiphosphorique  $\text{HN} \left[ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \right]_2$ , l'hydrolyse dans les mêmes conditions de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  permet l'obtention de :  
 $(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ .

Il ne nous a pas été possible de mettre en évidence de termes intermédiaires dans ces conditions. Par contre, si la réaction d'hydrolyse est réalisée dans l'éther à basse température ( $\theta = -20^\circ\text{C}$ ) et en présence d'amine tertiaire, on peut mettre en évidence la présence en solution du sel.



auquel correspond donc une structure phosphazène.

Le passage de cette dernière structure à la forme phosphazane à lieu lors de l'évaporation du solvant vraisemblablement en raison du déplacement de l'équilibre.



Une solution aqueuse de l'acide qui peut ainsi être isolé sous la forme phosphazane est particulièrement stable.

### CHAPITRE III

Tests biologiques des composés

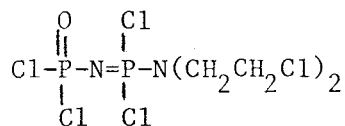
- $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
- $\left( (\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N} \right)_2(\text{O})\text{PNP} \left( \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \right)_3$
- $(\text{MeHN})_2(\text{O})\text{PNP}(\text{NHMe})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
- $(\text{HO})_2(\text{O})\text{PNHP}(\text{O})(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

A. - Introduction

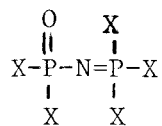
Actuellement la plupart des composés organophosphorés qui présentent des propriétés antimittotiques se situent dans le groupe des agents alkylants.

Parmi les organo-phosphorés, la famille des composés comprenant le groupement bis-chloroéthylamine (Moutarde à l'azote) à été très étudiée. On considère généralement que pour ces derniers, la partie phosphorée de la molécule joue le rôle de véhicule pour le principe actif qui serait libéré au contact des tissus cancéreux. On admet donc que ce dernier agit principalement sur l'A.D.N., en créant des liaisons stables entre les chaînes qui dès lors ne peuvent plus se scinder pour de nouvelles divisions cellulaires. Les ponts ainsi créés, se feraient par l'intermédiaire de liaisons chimiques fortes avec des sites riches en électrons de l'A.D.N, en particulier au niveau des atomes d'azote des bases pyrimidiques et puriques.

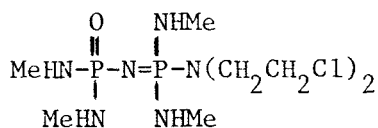
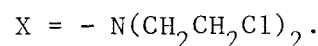
Quatre molécules originales faisant partie de cette famille ayant été synthétisées. (VII) (XIII) (XVI) et (XVII).



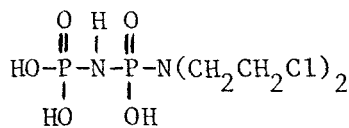
(VII)



(XIII)



(XVI)



(XVII)

Il était donc intéressant

- d'une part d'étudier leurs propriétés alkylantes sur les bases puriques et l'A.D.N.\*
- d'autre part d'évaluer leur cytotoxicité sur des lignées cellulaires en culture in-vitro.\*
- Enfin d'évaluer leur activité antitumorale in-vivo\*\*

Les résultats correspondants font l'objet du présent chapitre.

## B. Partie expérimentale :

### B.1. Alkylation des bases nucléiques

Une solution contenant  $2,5 \cdot 10^{-3}$  moles/l de Guanine ou d'Adénine,  $9 \cdot 10^{-3}$  moles/l de produit à étudier et  $50 \cdot 10^{-3}$  moles/l de tampon phosphate (PH = 7,4) est portée à 37° C.

Des prélèvements de cette solution sont effectués à différents temps puis chromatographiés par H.P.L.C. (Colonne C 18-5M. Lichrosorb LKB- solvant  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,05M. Acétonitrile 2 % PH = 4,8) L'éluat est analysé par un détecteur U.V. à 254 nm<sup>(37)</sup>.

De plus les produits de la réaction sont caractérisés par les spectres U.V. des éluats en milieu acide, neutre et basique selon la méthode décrite par Shapiro et Singer<sup>(38)</sup> <sup>(39)</sup>.

\* Etudes réalisées par le Laboratoire de Pharmacodynamie clinique du Centre Oscar Lambret de Lille.

\*\* Etudes réalisées par les Laboratoires de S.A.N.O.F.I. Recherche (Toulouse)

### B.2. Réaction avec le D.N.A.

Il s'agit ici d'étudier la dénaturation thermique du DNA alkylé. Pour cela les produits à tester sont incubés pendant 48 heures avec une solution maintenue à 37° C contenant :

- Le D.N.A. dont la concentration est ajustée afin d'obtenir à 260 nm une densité optique de 1.
- Du tampon phosphaté PH = 7,4 ( $50 \cdot 10^{-3}$  mole/l).

Ensuite la solution est placée dans une cellule thermostatée et la température est portée de 20 à 95° C à la vitesse de 1°C/mn par l'intermédiaire d'un thermocouple en contact avec la solution.

L'absorbance pendant ce gradient de température est mesurée à 260 nm.

### B.3. Cytotoxicité sur des cellules en cultures

Pour ces tests les deux lignées T-47D et MCF-7 ont été choisies car bien qu'étant de nature similaire, elles présentent des différences de sensibilité importantes à la moutarde à l'azote (Tableau III.1).

	TYPE HISTOLOGIQUE	TEMPS DE DOUBLEMENT (heures)	ID50 (mM)* MOUTARDE A L'AZOTE
MCF-7	Carcinome ductal infiltrant du sein	32	990
T-47D	Carcinome ductal infiltrant du sein	37	280

Tableau (III.1). Caractéristiques des lignées utilisées.

\* Concentration en produit entraînant une inhibition de croissance de 50 % par rapport au témoin.

- Protocole d'étude :

Afin d'étudier la sensibilité des cellules, les produits ont été placés dans l'eau ou dans du tampon phosphate (pH 7,3). La dissolution est lente (1 à 2 heures) et on peut penser que le produit dissout est hydrolysé dans le cas de (VII).

Jour 0 : 100 000 cellules par boîte sont repiquées

Jour 1 : 0 - 0.1 - 0.5 - 1 - 5 - 10 µg par ml de produit à tester sont ajoutés dans différentes boîtes.

Jour 7 : Le liquide de culture contenant les cellules mortes est éliminé. Les cellules vivantes sont décollées par la trypsine et sont comptées.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules vivantes. Le nombre de cellules vivantes dans les boîtes témoins étant pris comme référence de 100 %.

A partir de ces données, les ID50 (concentration en produit entraînant une inhibition de croissance de 50 % par rapport au témoin) peuvent être calculé approximativement.

B.4. Test d'activité in vivo :

Les produits synthétisés sont étudiés dans le modèle de la leucémie lymphocytaire P388.

La tumeur utilisée dans cette expérimentation, provient du National Cancer Institute. Elle est fournie par le Pr G. ATASSI (Laboratoire de chimio-

thérapie Expérimentale et de Screening - Institut Jules Bordet, Bruxelles - Belgique).

Le protocole utilisé est celui publié par le N.C.I. ( 40 ). Il est détaillé en annexe p : 11.

### C. Résultats et discussion

#### C.1. Propriétés alkylantes

##### C.1.a. Alkylation des bases nucléïques

La réactivité des produits synthétisés avec les bases nucléïques est suivie par H.P.L.C. dans le but d'évaluer leurs propriétés alkylantes. Le produit de réaction est détecté par l'apparition d'un nouveau pic sur le chromatogramme fig (III.1). Ce pic est supposé être celui de la guanine alkylée.

Afin de caractériser la nature du produit de la réaction, l'éluat correspondant au pic de plus long temps de rétention a été recueilli. Le spectre U.V. de ce produit en milieu basique (NaOH-0,1N) montre un décalage d'absorption par rapport à sa solution aqueuse fig (III.2). Ce glissement de longueur d'onde n'apparaît pas lorsque la base nucléïque non alkylée est placée dans une solution alcaline identique. L'explication du phénomène est la coupure spécifique en milieu alcalin de la liaison N<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> du noyau imidazole de la base nucléïque alkylée ( 38 ) ( 39 ) pour donner le produit final suivant :

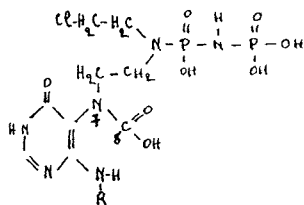
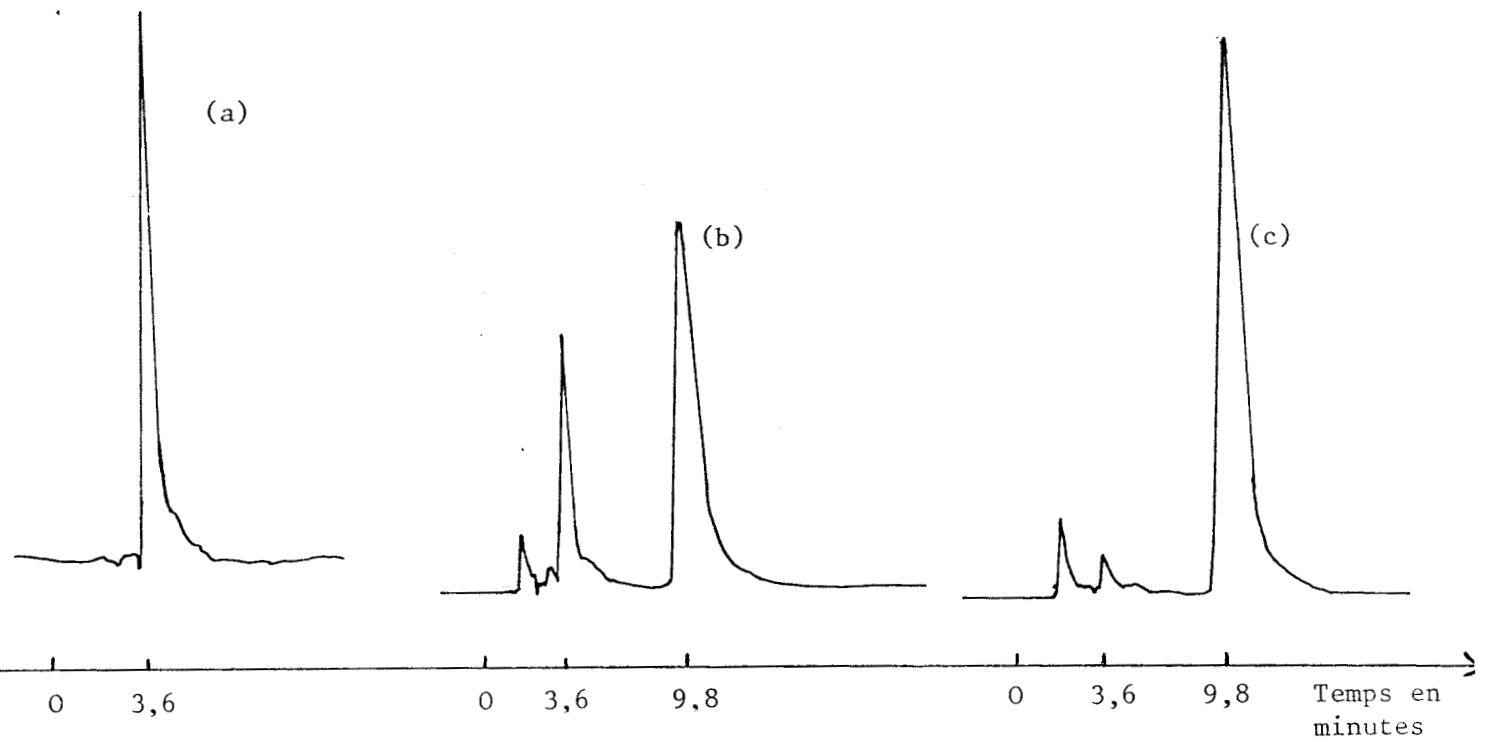




FIGURE : III-1



a : guanine témoin

b : guanine + XVII (temps : 1h30 minutes)

c : guanine + XVII (temps : 3 heures)

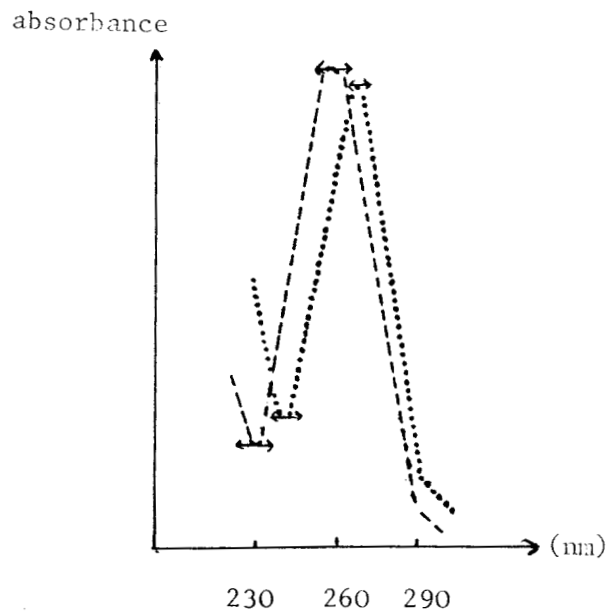


FIGURE : III.2

Spectre ultra violet de la guanine en présence du composé XVII en solution neutre et basique

--- pH 7,4

... NaOH - 0,1N

L'évolution des chromatogrammes permet de déterminer le pourcentage d'alkylation en fonction du temps et des produits testés fig (III.3).

Le graphe obtenu fait apparaître que les réactivités des produits (XVII) et (VII) sont similaires et nettement supérieures aux réactivités de (XIII) et (XVI).

On peut donc en conclure que les composés contenant des substituants organiques sur les deux atomes de phosphore (phosphoryle et phosphazène) présentent de faibles propriétés alkylantes : cas de (XIII) et (XVI) ; alors que (XVII) et (VII) sont capables de réagir avec les bases nucléïques sans avoir recours à une activation microsomiale (cas de la cyclophosphamide).

#### C.1.b. Réaction avec le D.N.A.

L'étude de la dénaturation thermique du D.N.A. préalablement incubé avec les produits synthétisés conduit à des résultats en relation avec la structure chimique du produit testé fig (III.4.).

Le composé (XVI) montre une interaction avec le D.N.A n'induisant qu'une faible perturbation dans la conformation et(ou) dans la structure du D.N.A, visible par le déplacement de la température de fusion du D.N.A. de  $\approx 75$  à  $80^\circ$  C. Par contre (VII) (XIII) et (XVII) réagissent avec le D.N.A. en formant des complexes covalents non thermolabiles qui proviennent probablement d'une bis alkylation des deux brins du D.N.A. fig.III.5.

En effet ce dernier incubé avec les trois composés précédents ne présente aucun effet hyperchrome lors de l'augmentation de la température.

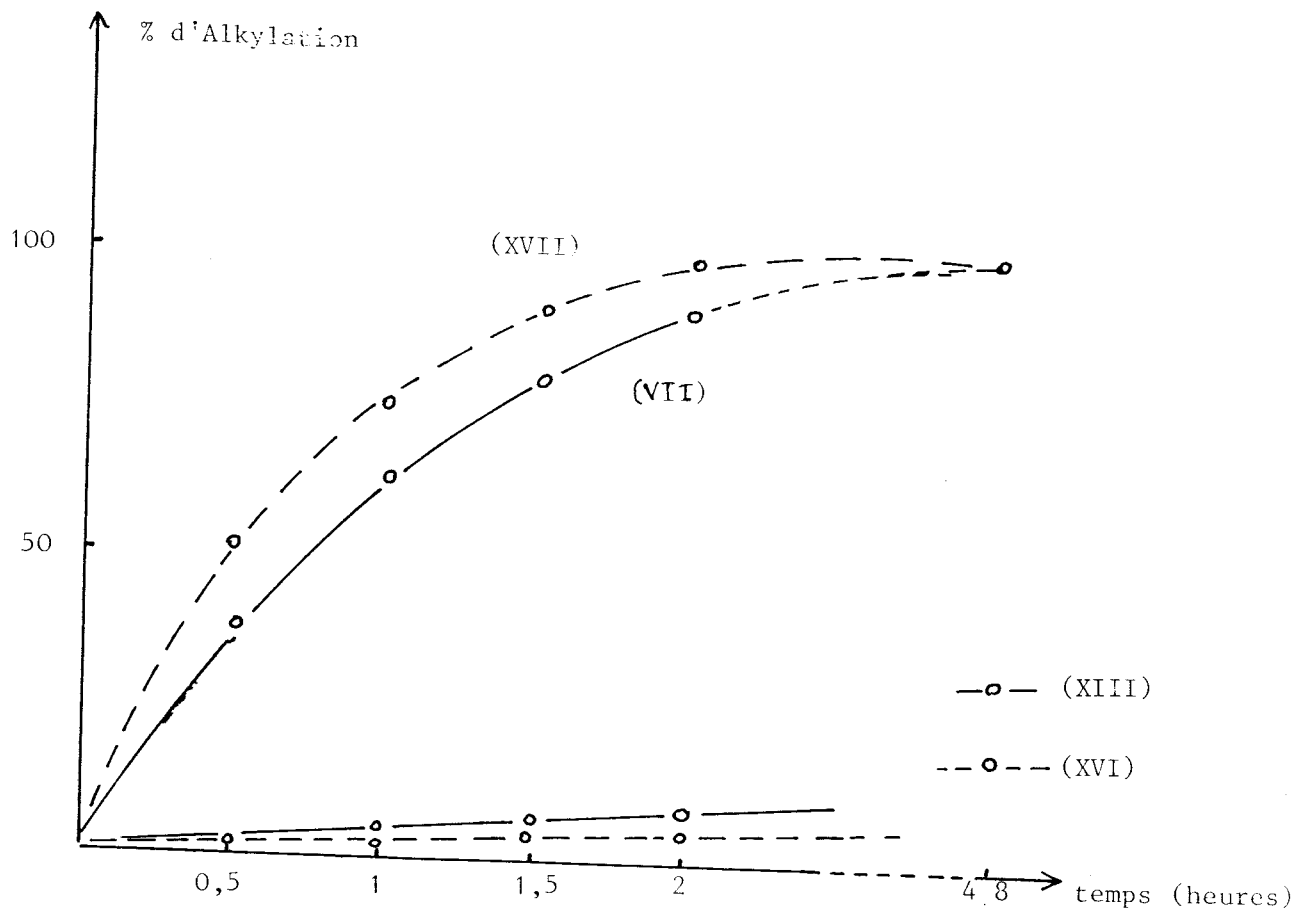
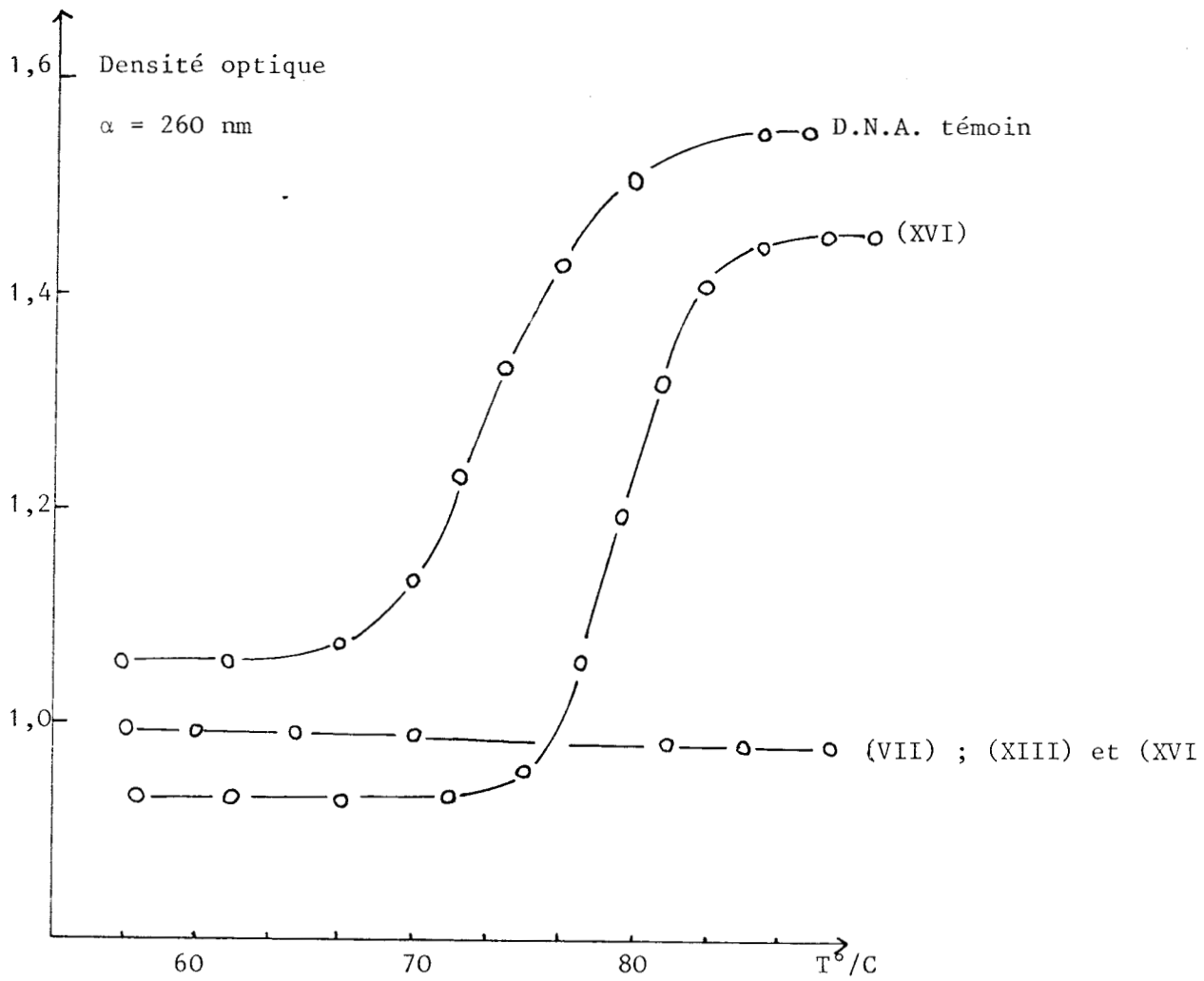


FIGURE : III.3



FIGURE : III.4



Courbe de dénaturation thermique du D.N.A. après incubation de 48 heures avec les différents produits testés.

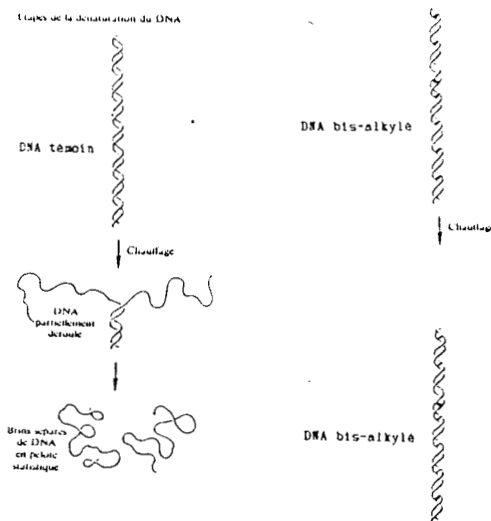


FIGURE : III.5



## C.2 Tests de cytotoxicité sur les cellules en culture

L'action des composés étudiés sur les lignées cellulaires MCF-7 et T-47D est indiquée sur le tableau (III.2) où figurent également les valeurs des ID50 de la moutarde à l'azote à titre de comparaison.

L'ensemble des études de cytotoxicité in vitro montre que l'activité des produits (VII) et (XVII) est sensiblement du même ordre que celle de la moutarde à l'azote, alors que les composés (XIII) et (XVI) semblent être beaucoup moins cytotoxiques.

De plus l'observation continue au microscope des cellules en culture montre un phénomène caractéristique d'un mécanisme d'action antiméiotique.

En effet les cellules traitées deviennent rapidement hyperplasiques, leur taille pouvant atteindre quatre fois la taille des cellules non traitées. Ce n'est qu'après ce stade d'hyperplasie que les cellules meurent.

	Moutarde à l'azote	VII	XIII	XVI	XVII
MCF-7	990	600	4300	8000	990
T-47D	280	270	2500	400	400

Tableau (III.2)

I.D. 50.

### C.3 Test d'activité in vivo

Les tests d'activités in vivo ont été évalués en accord avec les protocoles standards du N.C.I. pour le modèle de la leucémie lymphocytaire P 388 sur des souris CDF1. (40)  
(41)

\*  
Les valeurs du rapport T/C obtenues sont reportées dans le tableau (III.3)

- \* (XVII) présente une activité modérée :  $\frac{T}{C} = 132\%$  à 100 mg/kg de souris
- \* (VII) n'a pas été testé a grande concentration à cause de sa mauvaise solubilité
- \* (XIII) est presque inactif.

mais le point le plus intéressant à noter est que les composés synthétisés ne présentent aucune toxicité même à forte dose : 100 mg/kg. Seul (XVI) est toxique quand il est administré à plus de 40 mg/kg.

### D. Conclusion

Bien que les résultats obtenus lors des études in-vitro (réactions d'alkylation et cytotoxicité) aient montré que (VII) et (XVII) présentaient des propriétés comparables à celles des moutardes à l'azote ; les études in vivo en revanche permettent de tirer les conclusions suivantes :

$$T/C \ \% = \frac{\text{Jour médian de survie des animaux traités}}{\text{Jour médian de survie des animaux contrôles}} \times 100$$

- Une valeur  $T/C \leq 85\%$  signe une toxicité du produit à la dose considérée.
- Une valeur  $T/C \geq 128\%$  permet de considérer comme significative l'activité antitumorale.

- Seul le produit (XVII) possédant des groupements hydroxyles liés au Phosphore présente une certaine activité ; et les futurs produits préparés devront conserver cette caractéristique ou devront posséder des fonctions facilement hydrolysables.

- L'activité de ce composé est cependant environ dix fois plus faible que celle du cyclophosphamide. (Son activité à la dose de 100 mg/kg/injection est du même ordre que celle obtenue avec le cyclophosphamide dans les mêmes conditions expérimentales à la dose de 10 mg/kg/Injection). Cette différence d'activité est liée soit à des problèmes pharmacocinétiques (excrétion trop rapide) soit à des problèmes de mécanisme intrinsèque (faible pouvoir antimittotique).

En revanche, (XVII), n'est pas toxique aux doses utilisées. Cela constitue en fait l'un des buts recherchés qui était de supprimer la toxicité des moutardes à l'azote liée à la production de métabolites (acroleine).

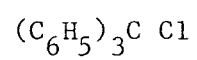
Tableau III.3

Composés	Dose mg/kg	T/C (%)
(VII)	3	95
	6	111
(XVI)	10	107
	20	103
	40	104
	100	35,5
(XVII)	10	90
	20	95
	40	107
	100	132
(XIII)	50	108
	100	113

## CHAPITRE IV

- Réaction de  $P_2NOCl_5$  avec le

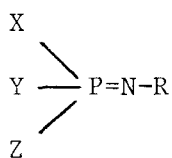
Chlorotriphénylméthane





A. Introduction

Les monophosphazènes de type (a)

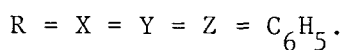
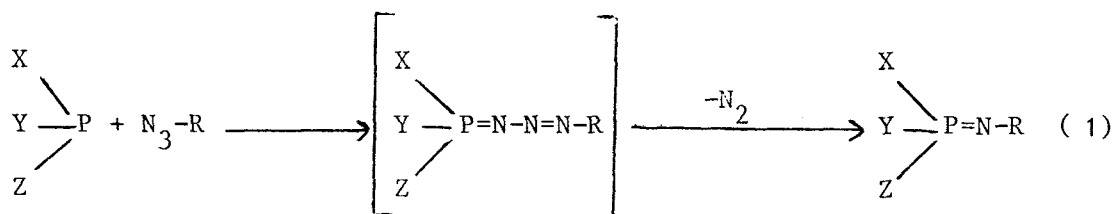


(a)

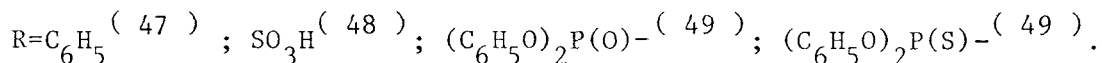
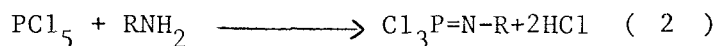
sont d'origine assez récente. Cependant par leur grande réactivité, ils sont parmi les plus importants des composés à liaison phosphazène (P=N) non seulement pour leur intérêt théorique mais aussi pratique.

Plusieurs d'entre eux ont en effet déjà trouvé des applications par exemple en tant qu'insecticides<sup>(42)</sup>, produits pharmaceutiques<sup>(11)</sup>, additifs aux lubrifiants<sup>(43)</sup> ou inhibiteurs de polymérisation<sup>(44)</sup>. Les méthodes de synthèse de ces monophosphazènes sont nombreuses comme en témoigne l'ouvrage d'Allcock<sup>(19)</sup>. Nous citerons ici les plus importantes.

- Staudinger et Meyer<sup>(45)</sup> ont synthétisé le premier monophosphazène suivant la réaction (1).



-Kirsanov<sup>( 46 )</sup> a décrit une autre méthode partant du pentachlorure de Phosphore ( 2 ).

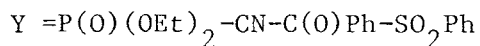
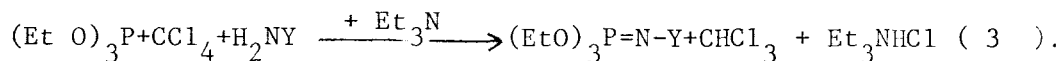


La plupart des synthèses se sont inspirées de cette dernière réaction.

Les composés de types ( a ) ont été étudiés par spectroscopie infra-rouge par Wiegrabe et Coll.<sup>( 50 )</sup>.

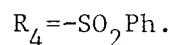
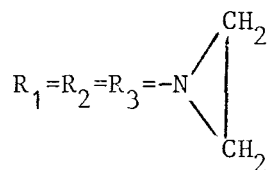
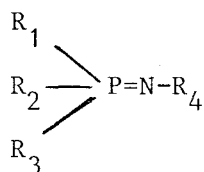
Ils montrent une polarisation de la liaison phosphazène de type  $\overset{\delta+}{\text{P}}=\overset{\delta-}{\text{N}}$  en se basant sur la vibration de valence  $\nu_{\text{P}=\text{N}}$  qui couvre un large domaine allant de 1141 à 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

- Plus récemment, Riesel et Coll.<sup>( 51 )</sup> ont proposé la réaction de synthèse ( 3 ).



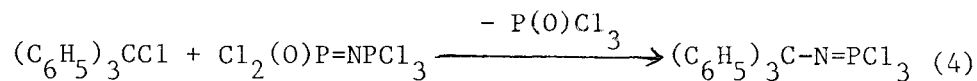
Etant donné la polarisation de la liaison C-Cl dans  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{Cl}$ , l'existence de la réaction de polycondensation de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  réalisée par DEJAEGER et Coll.<sup>( 6 )</sup> et les travaux de Derkach et Coll.<sup>( 11 )</sup> concernant les antimito-

tiques de type ( b ),

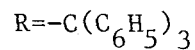
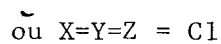
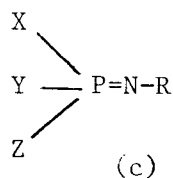


( b )

nous nous sommes demandés si la réaction de  $(C_6H_5)_3C-Cl$  avec  $Cl_2(O)P-N=PCl_3$  donnerait lieu à la libération de  $POCl_3$  et formation de  $(C_6H_5)_3CN=PCl_3$  selon ( 4 ).



Ce type de synthèse serait alors une nouvelle méthode de préparation de monophosphazènes de structures ( c )



### B. - Partie expérimentale

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction en solution dans le toluène à  $90^\circ C$ . A une solution de 8,1g de  $P_2NOCl_5$  (0,03 mole) contenue

dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant et parcouru par un courant d'azote sec. On ajoute 8,30g de  $(C_6H_5)_3CCl$  soit 0,03 mole.

L'ensemble est protégé de l'humidité ambiante par deux colonnes d'anhydride phosphorique. Le mélange est alors porté à 90° C.

Le spectre RMN du  $^{31}P$  de la solution après une semaine à cette température ne présente que les deux doublets relatifs à  $P_2NOCl_5$  ( $J \# 17Hz$ ).

Nous avons alors réalisé la manipulation à 110° C sans solvant avec des proportions stoechiométriques pendant 5 à 6 jours. L'évolution de la réaction a été suivie par R.M.N. du  $^{31}P$  sur des échantillons prélevés à 40° C (en raison de la viscosité) puis dissouts dans le benzène.

Quantités utilisées : 33,1g  $P_2NOCl_5$  ( $122,8 \cdot 10^{-3}$  moles) -  $\theta = 110^\circ C$ .

C. Suivi par R.M.N.  $^{31}P$ :

L'évolution des spectres fig (IV-1) montre :

- L'apparition de deux singulets à  $\delta = + 1,4$  ppm et  $\delta = - 18,7$  ppm dont l'intensité (en particulier en ce qui concerne le second) croit au détriment des deux doublets à  $\delta = - 2,5$  et  $\delta = - 14,2$  ppm ( $J \# 17Hz$ ) attribuables à  $P_2NOCl_5$ .

Par couplage avec le proton le spectre reste inchangé.

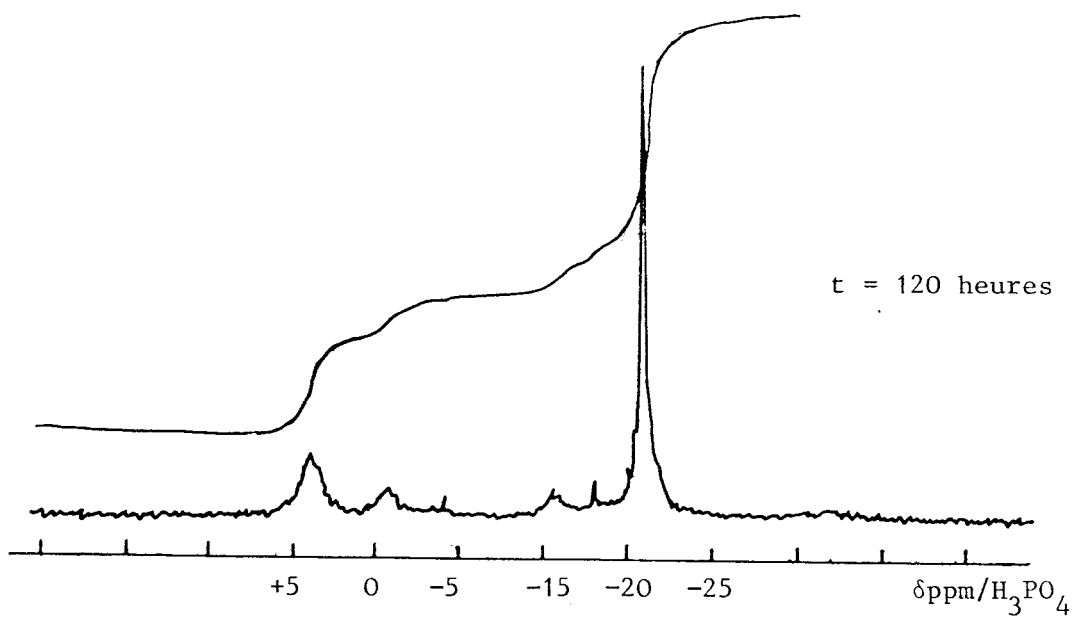
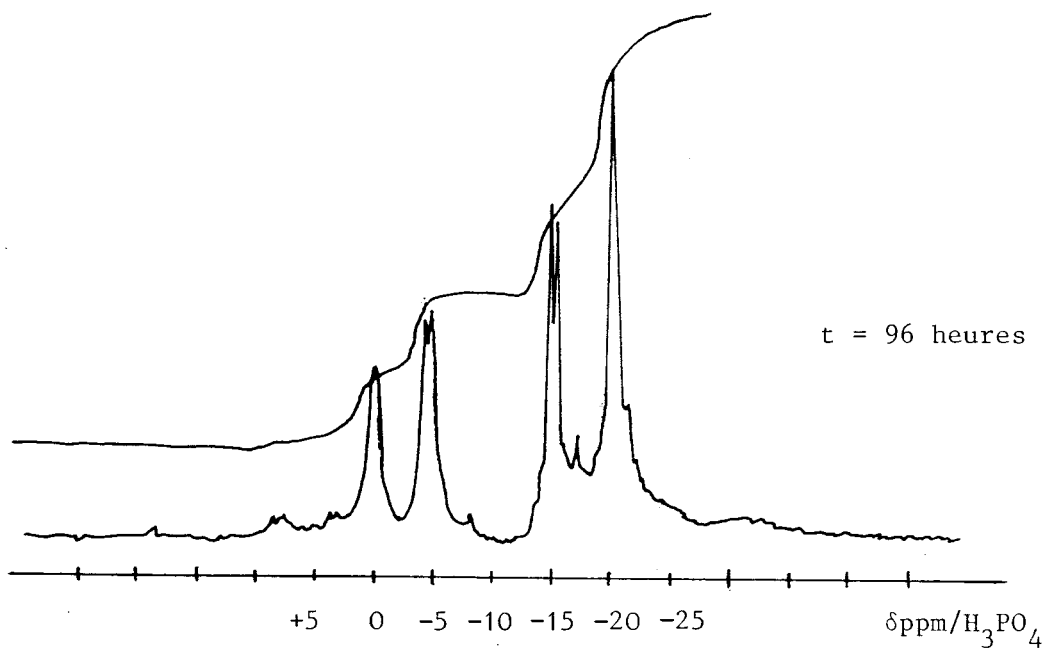
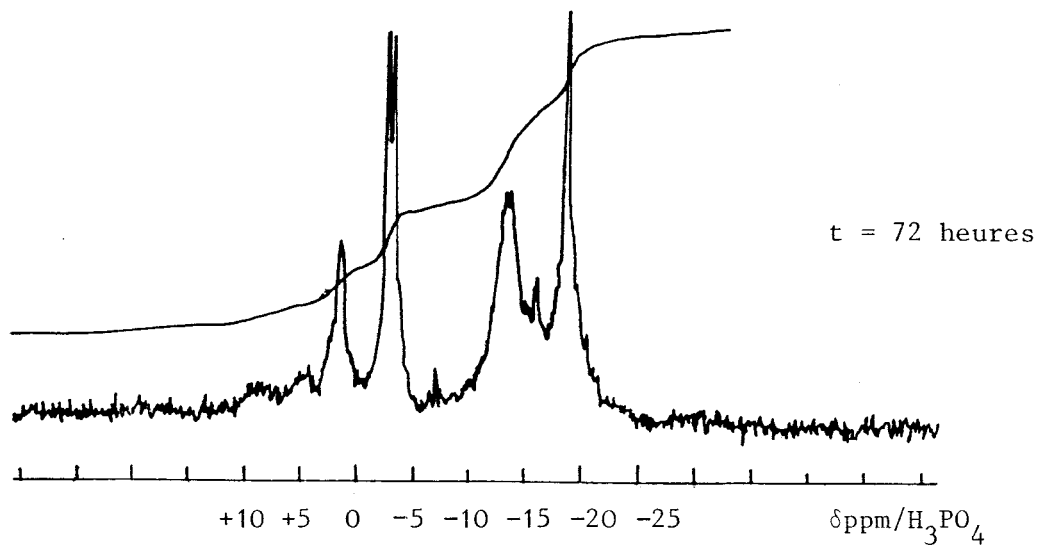


FIGURE (IV-1)

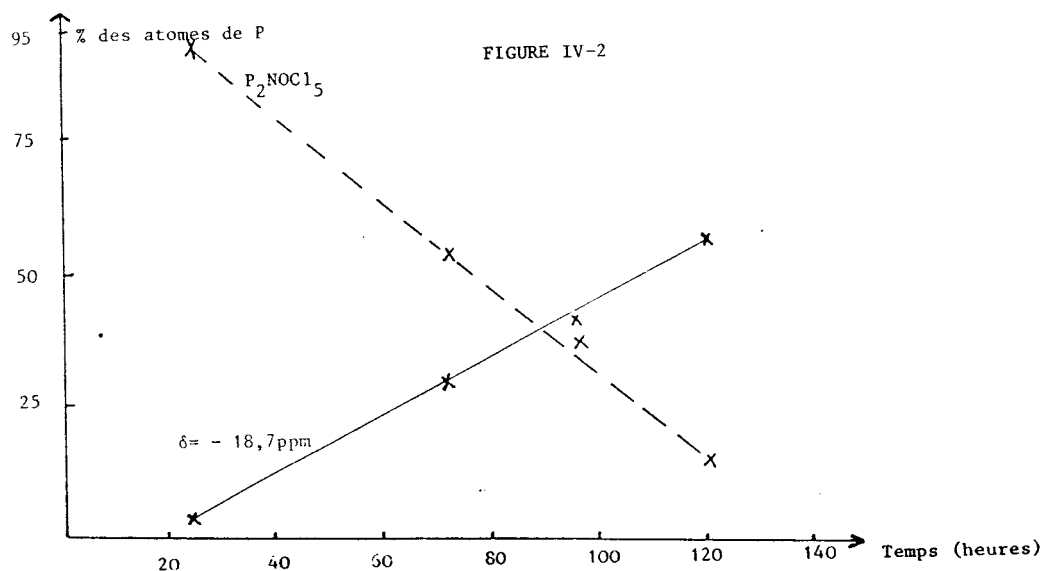
Nous avons rassemblé dans le tableau ci-dessous (IV.1) les valeurs des glissements chimiques et les pourcentages relatifs des atomes de phosphore correspondant à  $P_2NOCl_5$  et à  $\delta = -18,7$  ppm. en fonction du temps.

Temps en heures	Pourcentage des atomes de phosphore	
	$P_2NOCl_5$	Singulet à $\delta = -18,7$ ppm
24	92,2	3,9
72	54,4	30,6
96	37,4	42,0
120	15,3	56,2

Tableau (IV.1)

Dans les graphes de la figure (IV.2) nous avons représenté l'évolution du pourcentage des atomes de phosphore de  $P_2NOCl_5$  et du singulet à  $\delta=-18,7$ ppm en fonction du temps. Ces variations sont linéaires (aux erreurs d'expérience près).

Si la réaction est réalisée à  $160^\circ C$ , le spectre RMN  $^{31}P$  ne comporte plus qu'un singulet ( $\delta= -19,1$  ppm) après seulement 3 jours.



D. - Interprétation et discussion :

Le singulet à + 1,4 ppm peut grâce aux abondantes références bibliographiques ( 52 ) être attribué à POCl<sub>3</sub>.

Comme toujours d'ailleurs c'est un signal large.

Cette attribution a été confirmée par la méthode des ajouts.

Après élimination de P(O)Cl<sub>3</sub> par évaporation sous vide (10<sup>-2</sup> mm Hg), on obtient un liquide très visqueux. qui ne présente en R.M.N du <sup>31</sup>P que les deux doublets relatifs à P<sub>2</sub>NOCl<sub>5</sub> résiduel et le singulet à δ = - 18,7 ppm.

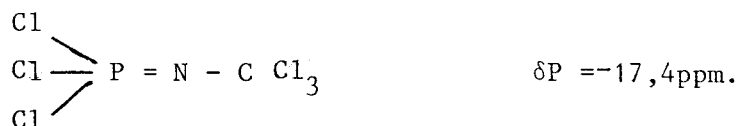
Afin de séparer ces deux constituants, on solubilise le résidu dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est alors ajoutée goutte à goutte et sous agitation magnétique assez forte dans environ 1l du n-Heptane solvant de P<sub>2</sub>NOCl<sub>5</sub>. Il se forme un précipité qui est ensuite filtré et séché. Sec, c'est un solide pulvérulent grisâtre soluble dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, peu soluble dans (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) et le toluène.

D.1. Caractérisation

D.1.a. R.M.N. <sup>31</sup>P

Le spectre R.M.N<sup>31</sup>P en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fig (IV.3) ne présente qu'un singulet à δ = - 19,0 ppm, lequel reste inchangé dans le même spectre couplé.

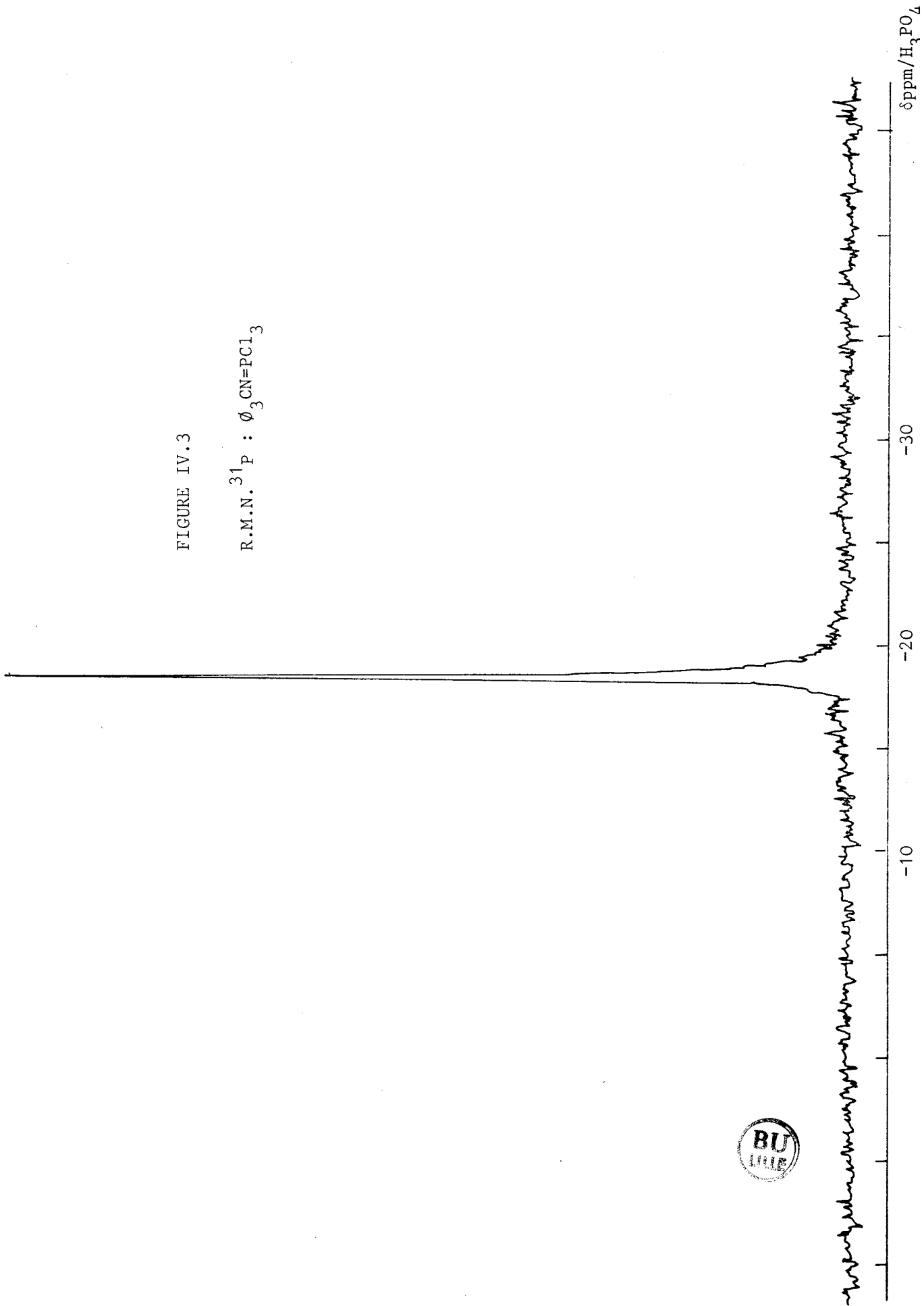
Par analogie avec les travaux de Khomenko et Coll ( 53 ) concernant le composé (d).



(d)

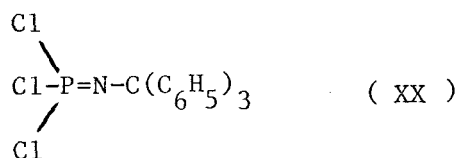
FIGURE IV.3

R.M.N.  $^{31}\text{P}$  :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}=\text{PCl}_3$





On peut attribuer ce singulet au composé de structure (XX).



En effet Wiegrabe et Coll<sup>(50)</sup> ont signalé que les monophosphazènes du type (XYZP=N-R) sont solubles dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  et insolubles dans l'éther et l'éther de pétrole, alors que les dimères sont insolubles dans les solvants organiques<sup>(54)</sup>.

De même les déplacements chimiques en  $^{31}\text{P}$  des composés phosphorés tétra-coordinés se situent entre - 40 à + 40 ppm, par contre dans le cas des dimères (phosphore pentacoordinés), le déplacement est situé entre - 55 et - 80 ppm<sup>(55)</sup>

D.1.b R.M.N.  $^1\text{H}$



Le spectre du produit en solution dans  $\text{CDCl}_3$  présente un massif à  $\delta = 7,1 - 7,7$  ppm. fig (IV.4):

Par analogie avec le spectre de  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCl}$  réalisé dans les mêmes conditions (singulet à  $\delta = 7,3$  ppm) on peut attribuer ce massif  $\delta = 7,1 - 7,7$  ppm aux protons du cycle benzénique dans (XX).

D.1.c Spectroscopie infra-rouge

Le spectre infra-rouge est représenté dans la figure (IV-5). Il confirme la formation du monophosphazène  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CN}=\text{PCl}_3$  (XX) en particulier par l'existence des absorptions caractéristiques de  $\text{PCl}_3$  ( $\nu_{\text{as}}$  dans  $\text{N}=\text{PCl}_3$  à  $600 - 565 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>(18)</sup>; et de  $\text{P}=\text{N}$  ( $\nu_{\text{s}}$  à  $1271-1310 \text{ cm}^{-1}$ ) Cette dernière absorption a été signalée dans la région de  $1340 \text{ cm}^{-1}$ <sup>(54)</sup> pour les composés monomères  $\text{ArN} = \text{PCl}_3$  et  $\text{ArN} = \text{PCl}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

FIGURE IV-4  
R.M.N.  $^1\text{H}$

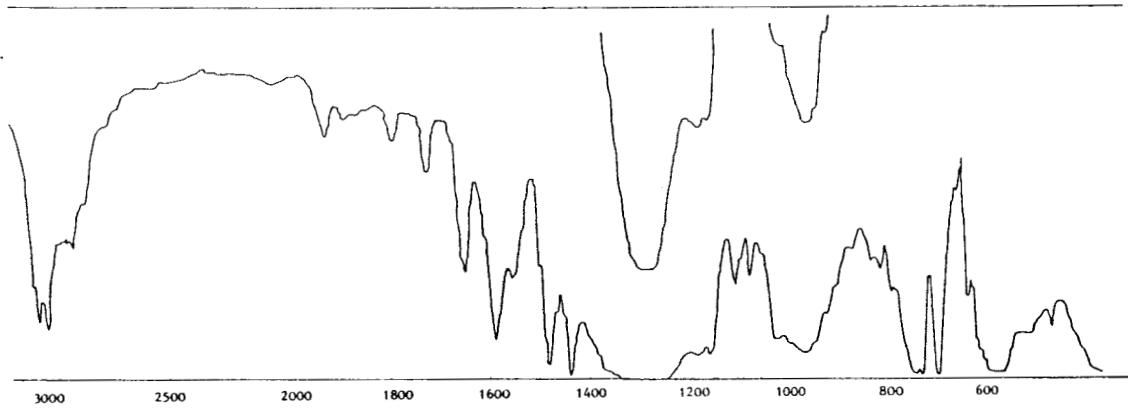
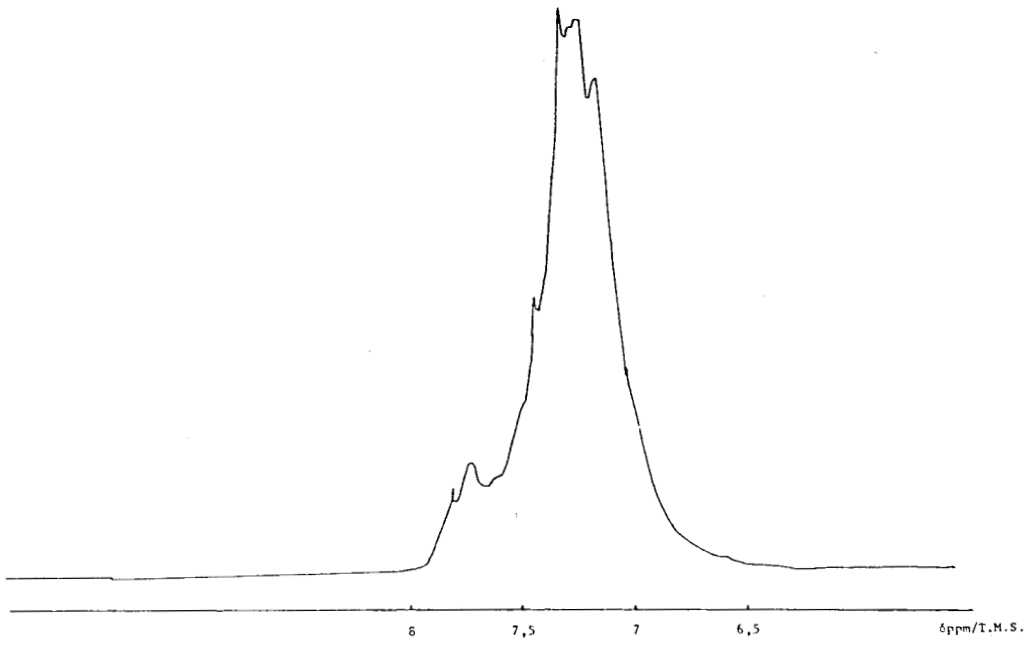
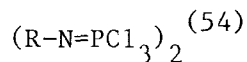


FIGURE (IV-5)



Par ailleurs on note l'absence totale de la raie d'absorption vers  $850\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques de la liaison P-N-P dans les dimères de type

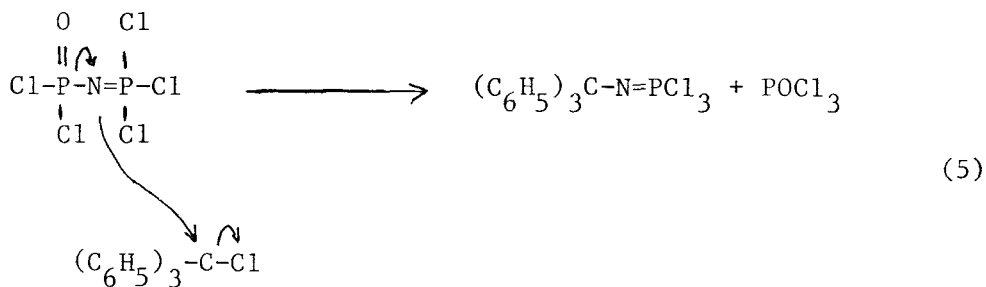


D.1.d Analyse

Les résultats des analyses des éléments phosphore et azote sont les suivants :

Théoriques pour $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-N=PCl}_3$	7,85 % P	3,55 % N
Expérimental	8,11 % P	3,66 % N

L'ensemble des résultats qui précèdent ne peut que confirmer la formation d'un monophosphazène suivant le mécanisme (5) :



La méthode peut probablement être généralisée à tous les composés à hologène mobile.

## CHAPITRE V

Réaction de  $P_2NOCl_5$  avec :

- Le trifluoroéthanol  $CF_3CH_2OH$
- L'éthylène glycol  $OH-(CH_2)_2-OH$

A - Rappels bibliographiques

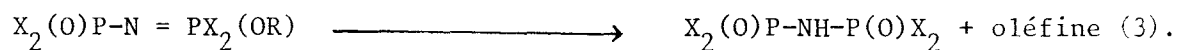
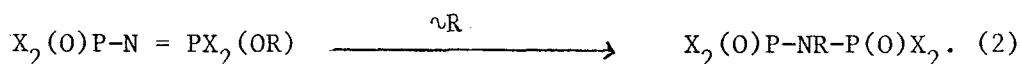
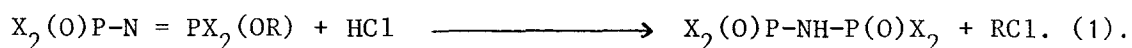
L'action de  $P_2NOCl_5$  sur les alcools a surtout été étudiée par Kireev et Coll. (1970)<sup>(56)</sup> d'une part, qui sont les auteurs de la première publication sur le sujet, puis, depuis environ 1975, par Riesel et Coll<sup>(57)</sup>.

Tous ces auteurs basent leurs conclusions sur les résultats de la R.M.N. du  $^{31}P$ , dans certains cas du  $^1H$  et éventuellement sur la spectroscopie infra-rouge.

Lorsqu'on travaille avec des proportions stoechiométriques, on obtient le dérivé monosubstitué aussi bien pour  $ROH$ <sup>(58)</sup> que pour  $ArOH$ <sup>(13)</sup>.

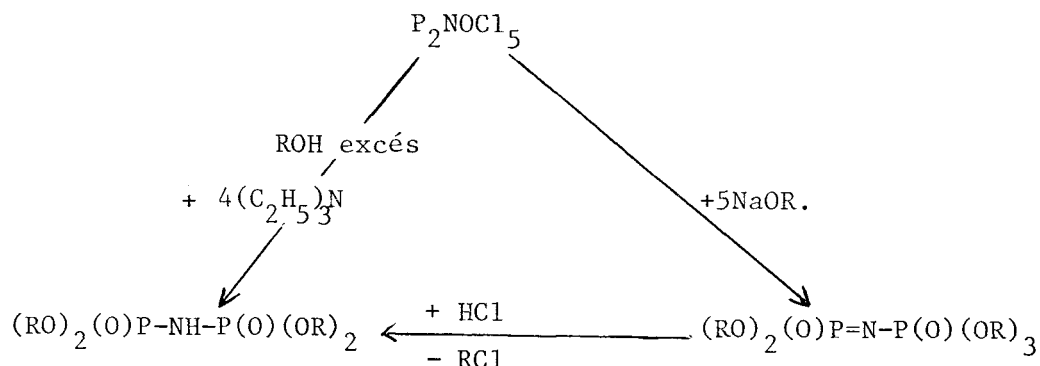
Le substituant R peut être lié au phosphore par un atome d'oxygène (forme phosphazène) ou par l'azote (forme phosphazane). Il se forme en même temps  $HN(POCl_2)_2$ .

Si le rapport molaire  $ROH/P_2NOCl_5$  augmente un deuxième atome de chlore est remplacé sur le phosphore phosphazénique. La substitution du troisième ne se fait qu'avec un rendement faible, les deux chlores restants ne sont pas substitués, alors que les réactions parasites de type (1) (2) ou (3) ci-dessous conduisant à des dérivés de l'acide imidodiphosphorique dominant.



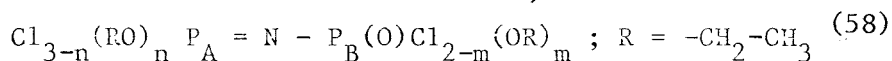
(X = Cl ou OR)

Par contre avec les alcooates on peut obtenir les tri et les pentaesters avec un bon rendement<sup>( 58 )</sup>. Kireev et Coll<sup>( 56 )</sup> ont préparé un nombre important de pentaesters par action des alcooates, alors qu'avec un excés d'alccol en présence de triethylamine,  $4(C_2H_5)_3N$  pour  $1P_2NOCl_5$  ils obtiennent le tétraester de l'acide imidodiphosphorique qui se forme aussi par action de HCl sur le pentaester suivant le schéma (4).



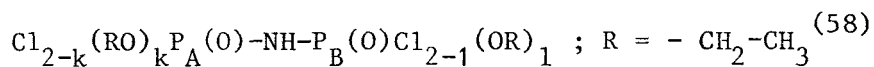
R=  $nC_4H_9$  ; iso  $C_4H_9$  ;  $n C_6H_{13}$  ;  $nC_8H_{17}$  ;  $C_2H_4OC_2H_5$  et  $C_2H_4Cl$ .

Les tableaux ( V.1 ) et ( V.2 ) regroupent les données de R.M.N. du  $^{31}P$  des produits d'alcoolyse par  $C_2H_5OH$  de  $P_2NOCl_5$  et  $[HNP(O)Cl_2]_2$  respectivement (dans ce cas toute la série est connue).



n	m	$\delta P_A$ /ppm	$\delta P_B$ /ppm	$^2 J_{P_A N P_B}$ /Hz
0	0	- 1	- 13	16 - 23
1	0	+ 1	- 11	36 - 42
2	0	- 1	- 9	45 - 50
3	0	- 4	- 8	51 - 54
3	1	- 3,7	- 3,7	-
3	2	- 3,2	- 3,2	69 - 70

Tableau ( V.1 )



k	l	$\delta P_A/\text{ppm}$	$\delta P_B/\text{ppm}$	${}^2_{\text{JP}_A \text{NP}_B}$
0	0	0	0	-
1	0	-4	-8	47 - 48
2	0	-5	-11	42 - 45
2	1	-3	+4	18 - 21
2	2	-1	-1	6 - 8

Tableau (V.2)

En ce qui concerne les diols, si leur action sur  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  a été bien étudiée, nous n'avons trouvé aucune référence quant à leur action sur  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ .

B. - Réaction de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  avec  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$

Si nous avons choisi d'étudier la réaction de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  sur le trifluoroéthanol, c'était d'une part pour apporter un exemple supplémentaire de réaction avec les alcools, et d'autre part pour comparer les résultats avec ceux obtenus avec les amines. Mais le choix de l'alcool n'était pas indifférent.

En effet le trifluoroéthanol dans de nombreux travaux et ceci dès 1969 a servi de substituant pour les atomes de chlore des polychlorophosphazènes, conduisant à des polymères particulièrement stables thermiquement et chimiquement.

$P_2NOCl_5$  conduisant par polycondensation thermique à la série des polychlorophosphazènes  $Cl_2(O)P[NPCl_2]_nCl$  dont il est le premier terme  $n = 1$ , (6) Une étude approfondie de la substitution de ce premier terme était susceptible de conduire à une meilleure compréhension des réactions de substitution des polymères.

L'étude ayant été publiée in extenso en 1985 (20), nous ne rappelons ici que les principaux résultats.

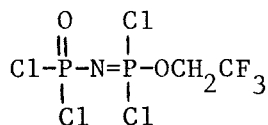
La réaction est conduite dans le benzène, d'abord vers  $0^\circ C$  puis pendant 24 heures à température ambiante. Elle est faite en présence de triéthylamine en quantité suffisante pour neutraliser le  $HCl$  formé.

Les rapports molaires  $R=CF_3CH_2OH/P_2NOCl_5$  envisagés sont 0,5 - 1 et 7.

Les produits de réaction sont caractérisés par R.M.N.  $^{31}P$ - $^1H$ - $^{13}C$  et  $^{19}F$ .

B.1. Rapport molaire  $R = 0,5$

On met en évidence dans le produit de réaction  $P_2NOCl_5$  ( 49 % des atomes de phosphore) et le dérivé monosubstitué (51 %).



(XXI )

Ce résultat est confirmé par les spectres R.M.N.  $^{31}P$ - $^1H$ - $^{13}C$  et  $^{19}F$ .

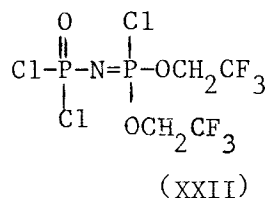
On trouvera les valeurs significatives correspondantes (déplacements chimiques - attributions - et constantes de couplages dans le tableau (v.3) ).



Le spectre de masse réalisé à température ambiante permet de vérifier la présence de  $P_2NOCl_5$   $\left[ m/e = 267 (P_2NOCl_5^+) \right]$   $232 (P_2NOCl_4^+) \right]$   $197 (P_2NOCl_3^+) \left[ m/e = 331 P_2NOCl_4(OCH_2CF_3)^+ \right]$  et du dérivé monosubstitué  $\left[ m/e = 331 P_2NOCl_4(OCH_2CF_3)^+ \right]$   $296 \left[ P_2NOCl_3(OCH_2CF_3)^+ \right]$ .

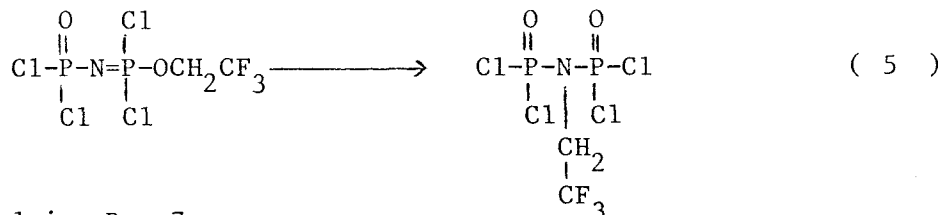
B.2. Rapport molaire R = 1

Dans ce cas on identifie en plus du dérivé monosubstitué ci-dessus (XXI) le dérivé disubstitué sur le phosphore phosphazénique (XXII).



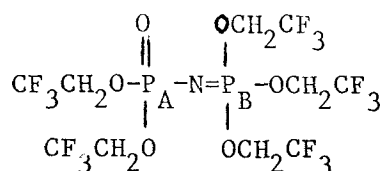
Là encore le résultat est confirmé par spectrométrie de masse  $m/e = 531: (P_2NOCl_4(OCH_2CF_3))^+$  et  $m/e = 395: P_2NOCl_3(OCH_2CF_3)_2^+$

Sous vide statique à 70°C, il distille un liquide incolore qui n'est autre que le dérivé monosubstitué sous la forme phosphazane et qui résulte de la transposition du substituant sur l'azote selon ( 5 ).



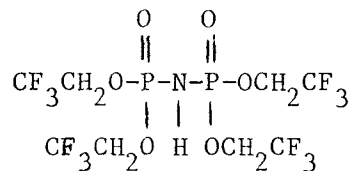
B.3. Rapport molaire R = 7

Dans ce cas on obtient à la fois le pentaester (XXIII)



(XXIII)

et le tétraester de l'acide imidodiphosphorique (XXIV).



(XXIV)

Le premier étant bien soluble dans le n-Hexane, il a été possible d'obtenir (XXIII) à mieux que 95 %. Il lui correspond un spectre R.M.N.  $^{31}\text{P}$  de type AB.

L'étude en fonction de la température a permis de confirmer que le phosphore du groupement phosphazène est plus influencé que celui du groupement phosphoryle.

$$\Delta\nu\text{P}_B = - 0,49 \text{ Hz/K}$$

$$\Delta\nu\text{P}_A = - 0,04 \text{ Hz/K.}$$

Les spectres R.M.N.  $^{31}\text{P}$ - $^{13}\text{C}$  et  $^{19}\text{F}$  sont regroupés en annexe p : ( 16 ).

Là encore la spectrométrie de masse confirme la formation de pentaester  
 $m/e = 587 : \text{P}_2\text{NO}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_5 \left] ^+\right.$  et  $m/e = 488 : \text{P}_2\text{NO}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_4 \left] ^+\right.$

Tous les résultats sont rassemblés dans le tableau (V.3) .

Le pentaester a pu être obtenu aussi presque pur en faisant réagir l'alcoolate à la place de l'alcool.

Par contre nous n'avons pas réussi à mettre en évidence ni le dérivé trisubstitué ni le dérivé tétrasubstitué.

Composé	RMN <sup>31</sup> P δppm/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85 %	RMN <sup>1</sup> H δppm/TMS	RMN <sup>13</sup> C δppm/TMS	RMN <sup>19</sup> F δppm/CFC1 <sub>3</sub>	<sup>2</sup> J <sub>FP</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>FOCH</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>HCOF</sub> (Hz)	<sup>1</sup> J <sub>CF</sub> (Hz)	<sup>2</sup> J <sub>COF</sub> (Hz)	<sup>1</sup> J <sub>COH</sub> (Hz)	<sup>2</sup> J <sub>COF</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>CO<sub>2</sub>OP</sub> (Hz)	<sup>2</sup> J <sub>CO<sub>2</sub>OP</sub> (Hz)	<sup>2</sup> J <sub>CO<sub>2</sub>OP</sub> (Hz)
$\beta$ CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH		δ(HCH <sub>2</sub> ) = 4,3 δ(HOH) = 5,56	δC <sub>α</sub> = +60,6 δC <sub>β</sub> = +124,7	δF = -80,3		8,73	277	35,8	147	3,7	39	13,8	7,3	4,5
$\alpha$ C1 O C1-P-N-P-C1 C1 C1	δ <sub>A</sub> = -0,8 δ <sub>B</sub> = -13,8				18,7									
$\beta$ CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-P-N-P-C1 C1 C1	δ <sub>A</sub> = +2,5 δ <sub>B</sub> = -12,4	δH = +5,82	δC <sub>α</sub> = +67,8 δC <sub>β</sub> = +129,6	δF = -74,5	40,3	12,3	277	39	153,0	4,9	39	13,8	7,3	
$\alpha$ CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-P-N-P-C1 C1 C1	δ <sub>A</sub> = -1,65 δ <sub>B</sub> = -10,5				49									
$\beta$ CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-P-N-P-C1 C1 C1	Spectre type AB ( $\frac{A}{J}$ ) = 0,8 à 25°C δ <sub>A</sub> = -4,3 δ <sub>B</sub> = -2,3	δCH <sub>2</sub> (P=O) = +4,82 δCH <sub>2</sub> (P=N) = +5,12	δC <sub>β</sub> = +121,3 δC <sub>α</sub> = +61,6 δC <sub>γ</sub> = +63,4	δF(P=O) = -78,2 δF(P=N) = -78,1	82,5		267,8	36,4			36,4	19,1	3,3	4,5
$\alpha$ CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> O C1-P-N-P-C1 C1 C1	δP = +9,6													
$\alpha$ CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-P-N-P-C1 O=P-N-P=O C1 C1	δP = +0,2	δ(NNH) = +8,4 δ(HCH <sub>2</sub> ) = +4,7		δ = -78,0										

Tableau (V-3)



C. Réaction de  $P_2NOCl_5$  avec  $OH(CH_2)_2OH$  :

C.1. Partie expérimentale :

L'éthylène glycol est ajouté goutte à goutte à une solution de  $P_2NOCl_5$  dans un réacteur analogue à celui décrit plus haut. Le mixte est laissé 24 heures à la température ambiante.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un produit soluble dans  $C_6H_6$ ,  $CH_2Cl_2$  et l'éther.

Les essais ont été faits dans les conditions suivantes :

Rapport molaire $HO(CH_2)_2OH/P_2NOCl_5$	Température	Solvant
0,5	25 °C	éter
6	0° C puis 25° C	benzène

C.2. Résultats :

C.2.a. Rapport molaire  $R = HO(CH_2)_2OH/P_2NOCl_5 = 0,5$

13,6g (0,0505 mole) de  $P_2NOCl_5$  200 ml d'éther -  $\theta = 25^\circ C$  - temps de réaction 24 heures. On obtient à la fin de la manipulation un solide grisâtre et un liquide. Après filtration, ces deux constituants sont caractérisés par R.M.N.  $^{31}P$ .

-R.M.N.  $^{31}P$  :

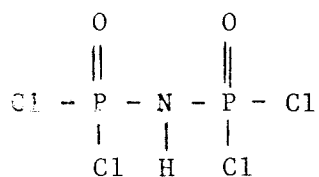
Le spectre R.M.N.  $^{31}P$  du solide dissout dans  $CH_3NO_2$  présente un singulet à  $\delta = - 4,7$  ppm, qui reste inchangé dans le spectre couplé.

Celui du liquide fig (v-1 ), comprend deux doublets à  $\delta = - 0,8$  et  $\delta = - 11,2$ ppm ( $J = 16,7$  Hz), et un singulet à  $\delta = - 5,3$  ppm.

Le même spectre réalisé sans découplage hétéronucléaire phosphore proton demeure inchangé.

Si les deux doublets centrés sur  $\delta = - 0,8$  et  $\delta = - 11,2$  ppm ( $J=16,7$ Hz) peuvent être attribué sans ambiguïté à  $P_2NOCl_5$  résiduel, la présence du seul singulet à  $\delta = - 5,3$  ppm, à  $\delta = - 4,7$  ppm pour le solide milite en faveur de la formation du didichlorophosphoryl imide (XXV).

En effet en admettant cette forme, on est en mesure d'expliquer l'équivalence des deux phosphores. Cette attribution est confirmée par la méthode des ajouts.



( XXV )

Le pourcentage d'atomes de phosphore sous la forme ( XXV ), représente 25 %. Par ailleurs le glissement chimique ( $\delta = - 5,3$  ppm) est comparable à celui observé pour ( XXV ) en solution dans le tétrahydrofurane ( 59 )  $-7,2$ ppm  $< \delta < + 0,1$ ppm.

La formation de ( XXV ) sera discutée dans le paragraphe suivant.

C.2.b Rapport molaire  $R = \text{OH}(\text{CH}_2)_2\text{-OH} \text{ P}_2\text{NOCl}_5 = 6$

53,5g  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  (0,198 mole). 65 ml d'Ethylène glycol (1,18 mole). 300 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$ . Température :  $0^\circ \text{C}$  pour l'introduction puis température ambiante.

Durée: 48 heures.

La phase liquide obtenue est traitée à  $65^\circ \text{C}$  sous vide statique. On isole ainsi d'une part un liquide (A) non miscible dans  $\text{H}_2\text{O}$ , miscible à  $\text{C}_6\text{H}_6$  et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , et un distillat (B).

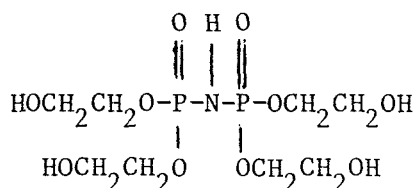
Ces deux phases ont été caractérisées par R.M.N.  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$ .

- R.M.N.  $^{31}\text{P}$  :

Le spectre découplé de la phase (A) présente un singulet à  $\delta = -1,05\text{ppm}$  qui s'élargit par couplage hétéronucléaire phosphore-proton fig (V.2.b).

En se référant aux travaux de V.V. Kirev et Coll<sup>(56)</sup> ainsi qu'à ceux de Riesel et Coll<sup>(58)</sup> concernant les composés  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{-NH-P}(\text{O})(\text{OR})_2$  pour lesquels:

$\text{R} = \text{nC}_4\text{H}_9$  ( $\delta\text{P} = 0\text{ppm}$ ) et  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$  ( $\delta\text{P} = -1\text{ppm}$ ) respectivement, il semble logique de faire correspondre ce singulet au composé tétrasubstitué (XXVI).



(XXVI)

FIGURE : V-1

R.M.N.  $^{31}\text{P}$

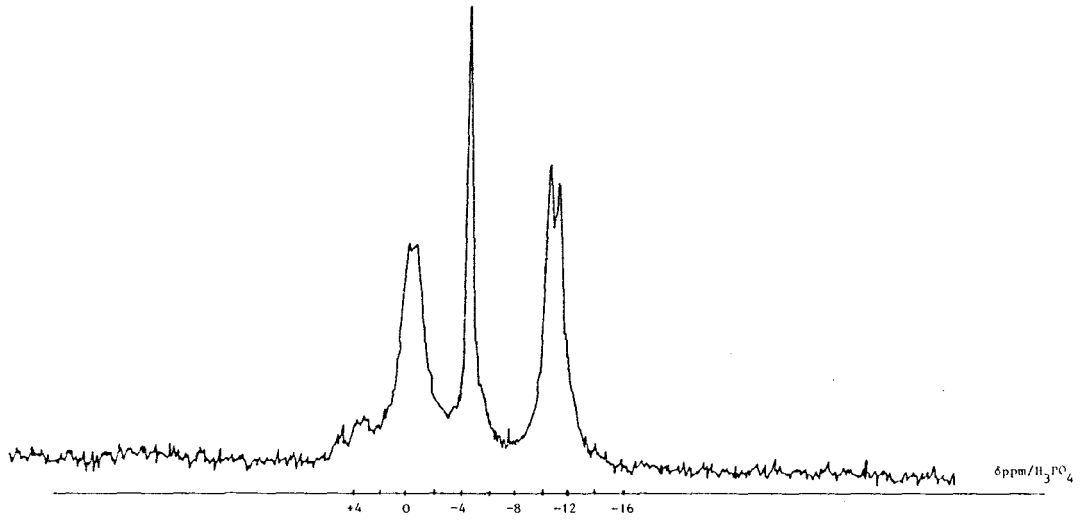
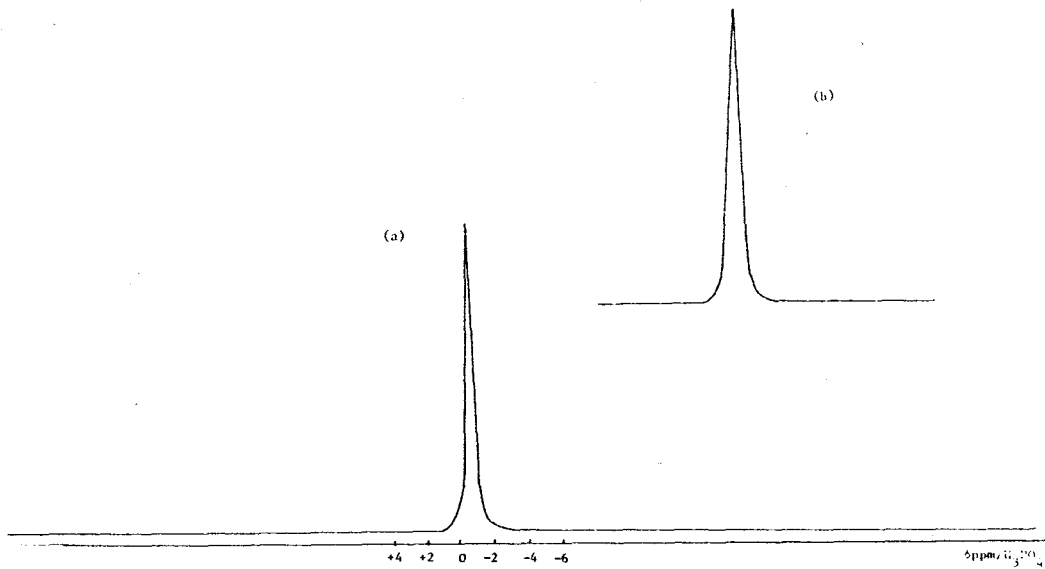
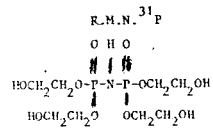


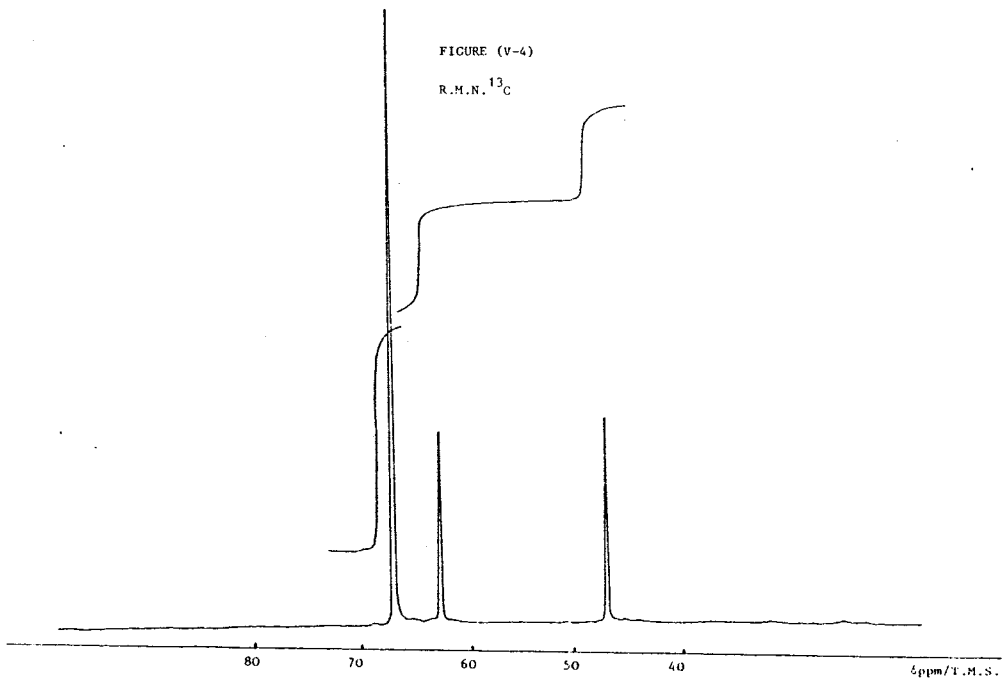
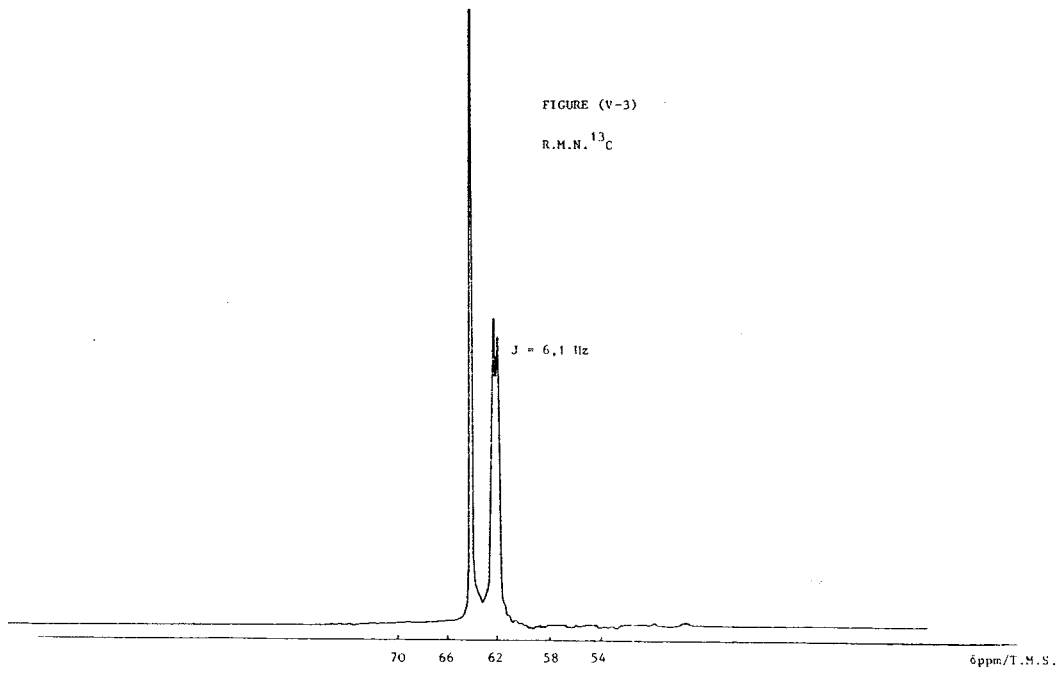
FIGURE (V-2)

R.M.N.  $^{31}\text{P}$









Par couplage avec le proton les deux singulets se transforment en deux triplets auxquels correspondent les constantes de couplage  $^1J_{C_\alpha H} = 144,6$  Hz et  $^1J_{C_\beta H} = 150,1$  Hz. Figure (V-5).

Analyse :

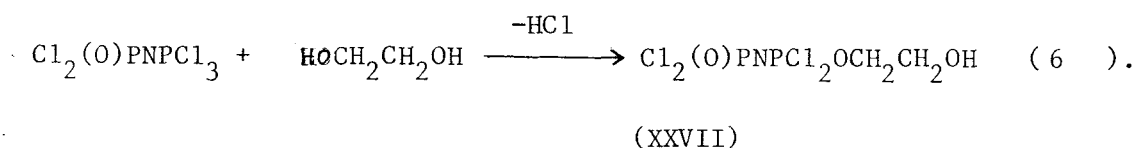
L'analyse élémentaire de la phase A confirme ces résultats :

Théor. P : 17,58 %

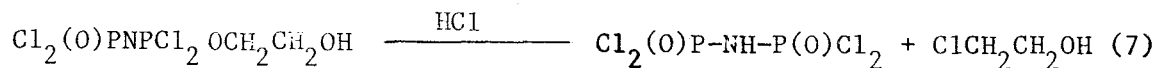
Exp. P : 17,42 %

### C.3. Conclusion :

L'obtention de (XXV) dans le cas où  $(R = 0,5)$  s'explique en supposant une première étape de formation d'un composé monosubstitué (XXVII) ayant la structure phosphazène selon (6).



Le passage au di(dichlorophosphoryle) imide repose sur l'action du HCl formé dans (6) sur (XXVII) selon (7) :



Riesel<sup>(62)</sup> signalant que cette réaction n'intervient pratiquement pas dans le cas de  $Cl_2(O)PNPCl_2(OR)$ , il faut admettre que cette dernière est favorisée par l'utilisation de diols.

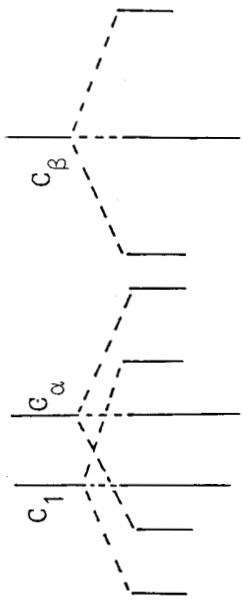
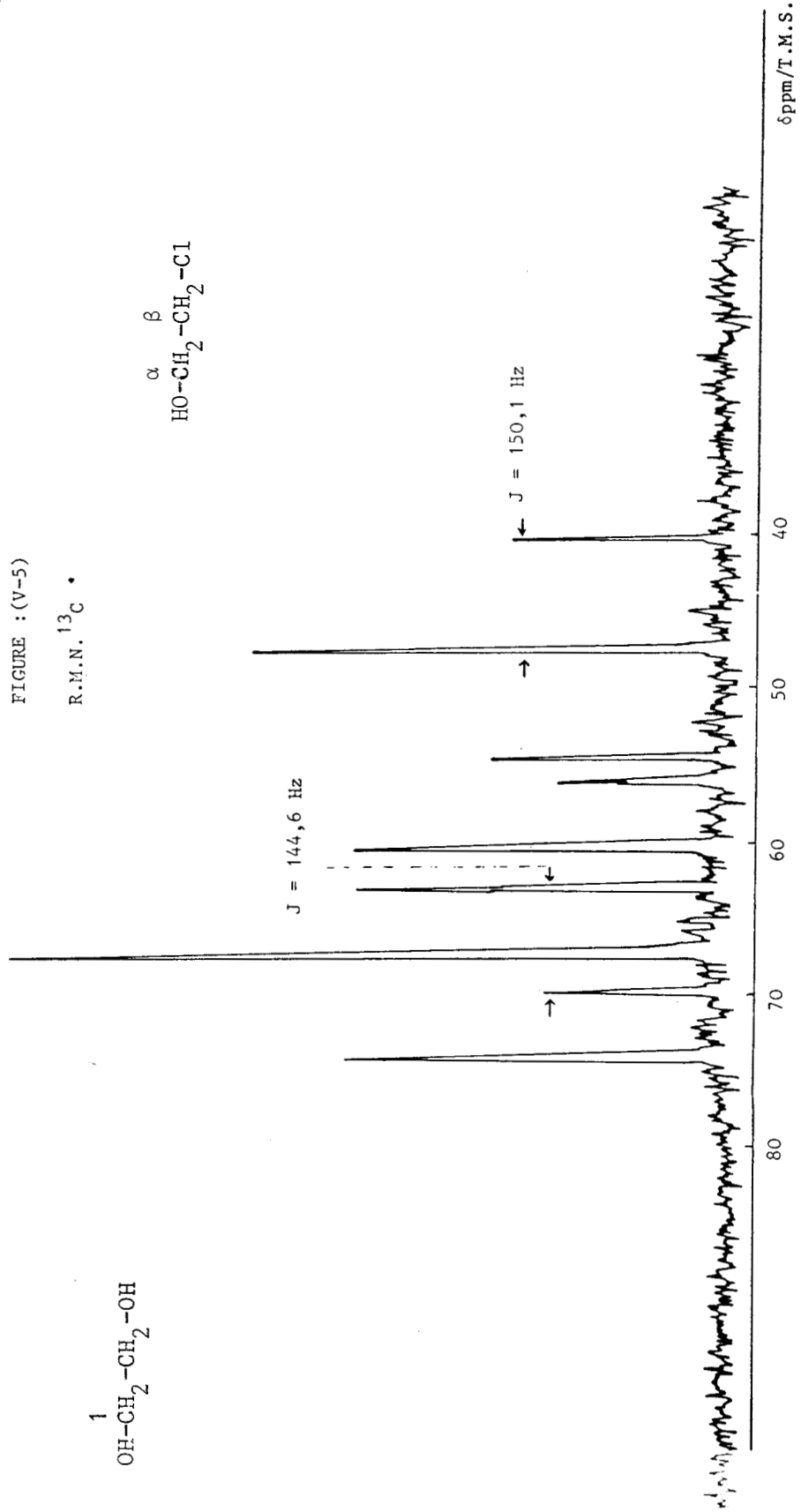
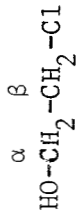
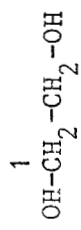


FIGURE : (V-5)

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  •



$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ayant été mis en évidence, l'obtention du di(dichlorophosphoryle) imide tétrasubstitué dans le cas où  $R = 6$  s'explique par les réactions précédentes, suivie de la substitution de  $\text{HN}(\text{POCl}_2)_2$ .

En aucun cas il n'a été possible de joindre deux motifs  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2$  - par le pont  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ .

D. Discussion - Comparaison avec l'action des amines :

Qu'il s'agisse de la réaction des alcools en présence de triéthylamine, ou de celle des amines, si l'on travaille avec un excès de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ , la première substitution a lieu sur le phosphore du groupement  $-\text{N}=\text{PCl}_3$  dans (I).

Au delà, l'ordre des substitutions diffère selon le réactif nucléophile utilisé.

- Dans le cas des alcools, on passe successivement du dérivé monosubstitué au dérivé disubstitué sur le même atome de phosphore (phosphazénique) puis directement au dérivé pentasubstitué.

- Dans le cas de la pyrrolidine, on forme en plus des composés précédents les composés monosubstitués à la fois sur le groupement phosphoryle et sur le groupement phosphazène  $(\text{R})\text{Cl}(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_2(\text{R})$ , et trisubstitué de type  $(\text{R})\text{Cl}(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}(\text{R})_2$ .  $\text{R}=\overline{\text{N}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2}$ .

Ce dernier n'est pas mis en évidence dans le cas de la bis chloroéthylamine. Par contre on montre la formation supplémentaire de composés monosubstitué et tétrasubstitué de type  $(\text{R})\text{Cl}(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_3$  et  $(\text{R})\text{Cl}(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{P}(\text{R})_3$ . ( $\text{R}=\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ )

Cette différence de réactivité peut s'interpréter si l'on suppose que dans le cas des amines les premières substitutions influencent plus fortement le phosphore du groupement  $-N=PCl_3$  que dans celui des alcools (l'influence sur le phosphore  $=NP(O)Cl_2$  non substitué devant être relativement faible). On peut alors comprendre que dans le premier cas le pouvoir électro-attracteur du phosphore "phosphazène" diminuant rapidement, des substitutions sur le groupement phosphoryle deviennent possibles.

Dans la figure (V-6), nous avons représenté les variations des glissements  $\delta P^{31}$  des groupements phosphazène et phosphoryle ( $-N=PCl_3$  et  $=NP(O)Cl_2$ ) dans les produits substitués de type  $Cl_2(O)P-N=PCl_{3-n}(R)_n$  en fonction du taux de substitution  $\tau$  à la fois pour les alcools et les amines.

Cette figure permet les remarques suivantes :

- Dans les deux cas le glissement chimique correspondant au groupement phosphoryle varie peu.

- L'écart  $\Delta\nu$  entre les phosphores "phosphazéniques" et "phosphoryle" qui varie relativement peu dans le cas des alcools, devient important dans celui des amines.

La substitution des atomes de chlore sur le groupement phosphazène ne semble donc pas modifier l'environnement électronique du phosphore "phosphoryle" ceci dans les deux cas.

D'autre part, on peut déduire de ces variations que l'environnement électronique des atomes de phosphore dans le composé trisubstitué  $Cl_2(O)P-N=P(OR)_3$  est relativement peu différent de celui correspondant à  $Cl_2(O)P-N=PCl_3$ . Cela peut expliquer que dans le cas des alcools les premières substitutions ne concernent que le groupement phosphazène.

Sur le graphe (v-7) nous avons comparé les variations de  $^2\text{JPNP}$  en fonction de  $\tau$  pour les produits de substitution que nous avons obtenus avec  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  et celles relevées dans la bibliographie pour  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (58).

On remarque que ces variations sont comparables et linéaires.

Sur le graphe (v-8) nous avons représenté ces mêmes variations dans le cas des produits substitués par la pyrrolidine et le bis chloroethylamine.

Dans le premier cas  $J$  varie encore linéairement avec  $\tau$ , par contre dans le second, la fonction  $J = f(\tau)$  passe par un maximum qui correspond à  $\tau = 0,6$ .

Cela signifie que dans les composés de type  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{PCl}_{3-n}(\text{R})_n$ , la constante  $J$  augmente avec  $n$ , alors que pour les dérivés  $(\text{R})_n\text{Cl}_{2-n}(\text{O})\text{P}-\text{N}=\text{P}(\text{R})_3$  la constante  $J$  diminue quand  $n$  augmente  $\text{R} = -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$

Les variations de  $^2\text{JPNP}$  associées à celles des déplacements chimiques des atomes de phosphore "phosphazène" et "phosphoryle" en fonction de  $\tau$  expliquent que nous obtenions dans le cas des alcools et de la pyrrolidine des spectres de type AB pour les dérivés pentasubstitués. Cela n'est plus vrai dans le cas du bis chloroethylamine.

Il est enfin intéressant de noter que si la température influe fortement sur le glissement chimique du phosphore du groupement  $(\text{R})_2(\text{O})\text{P}-\text{N}=(\text{R}=-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH})$  elle est pratiquement sans action sur celui correspondant au même groupement dans le cas où  $\text{R}=-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

Enfin, s'il s'est avéré possible dans le cas des diamines de relier deux motifs  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_2-$  par un pont moléculaire  $-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N}-$  (diaminobutane), cela n'a pas été possible dans le cas des diols ; en raison de réactions parasites conduisant au didichlorophosphoryle imide ou des dérivés substitués.

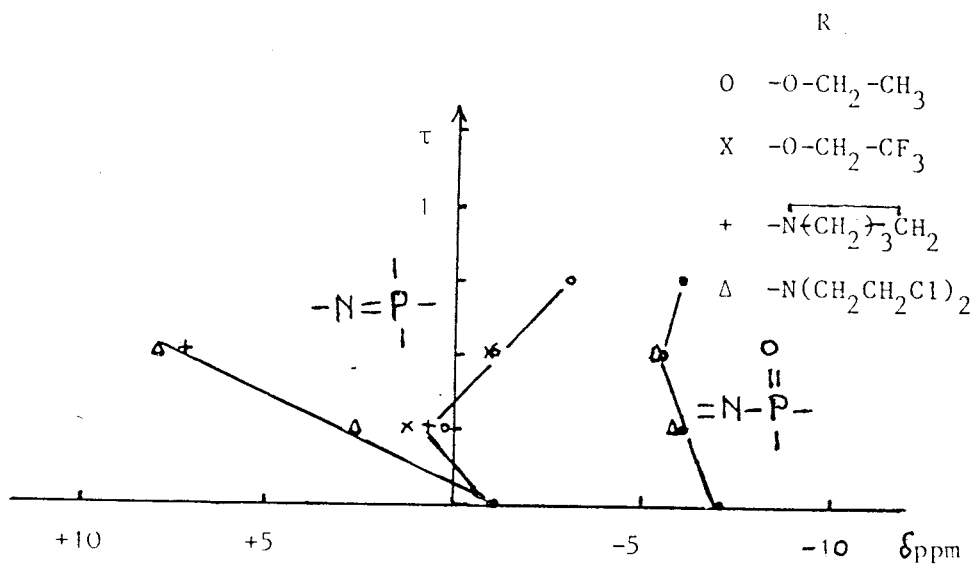


FIGURE (V-6)

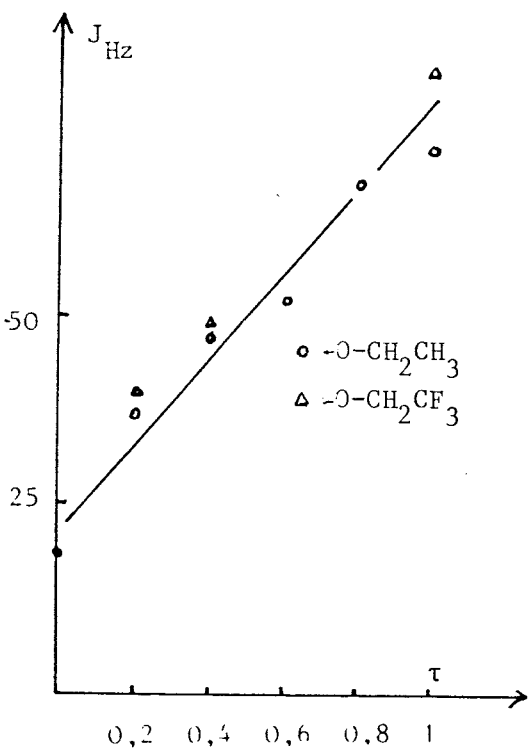


FIGURE (V-7)

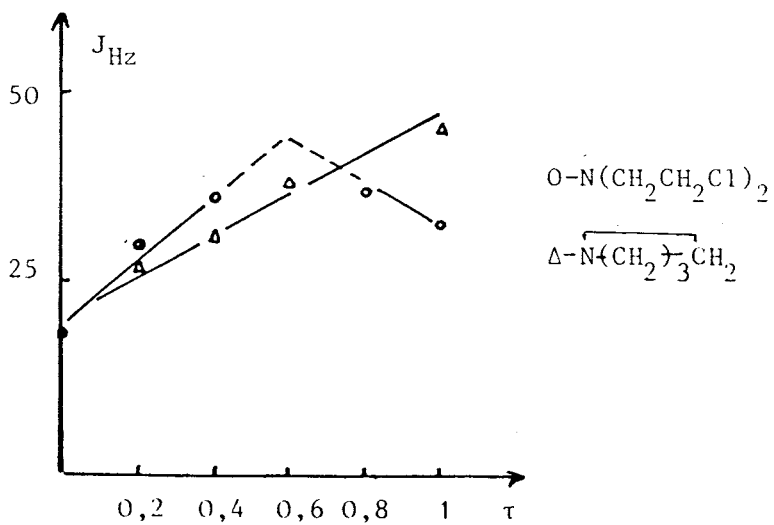


FIGURE (V-8)

RESUME ET CONCLUSION



L'objectif du présent travail était double :

- D'une part il devait apporter une meilleure connaissance de la réactivité du P tri chloro N dichlorophosphoryle monophosphazène  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_3$  qui avait servi à mettre au point une méthode originale et prometteuse de synthèse des polychlorophosphazènes  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{P}(\text{NPCl}_2)_n\text{Cl}$ .

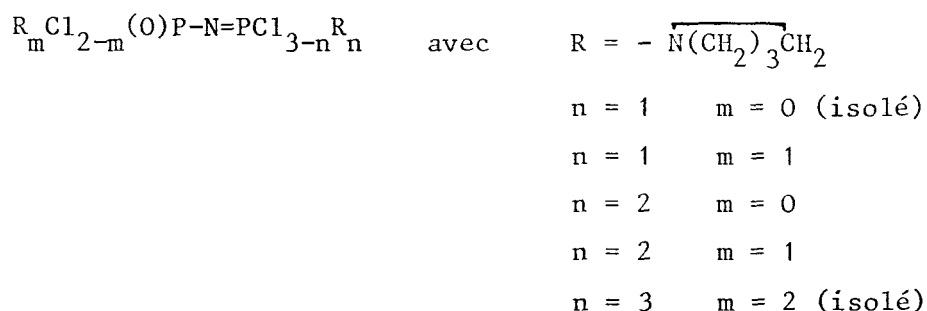
Il entrait ainsi dans le cadre d'un programme général dont la première étape était l'étude des réactions de  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCl}_3$  avec des réactifs nucléophiles tant minéraux qu'organiques.

- D'autre part, il se proposait de synthétiser de nouvelles molécules contenant le motif  $\begin{array}{c} | \\ -\text{P}=\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}- \\ | \end{array}$  ; susceptibles de posséder des propriétés anti-mitotiques par analogie avec les résultats déjà obtenus pour des analogues cycliques, tout en essayant d'en limiter les effets nocifs.

Le travail comporte deux volets : Une partie synthèse - Etude de mécanismes et de structures, et une partie comportant les tests d'activité biologique et de toxicité.

Les réactifs utilisés ont été dans un premier temps la pyrrolidine, la bischloroethylamine et une diamine : La putrescine.

Dans le cas de la pyrrolidine nous avons caractérisé les dérivés :



( Le dérivé tétrasubstitué n'a pas pu être mis en évidence).

Avec la bischloroéthylamine (  $R = N \begin{matrix} / \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \backslash \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{matrix}$  ) nous avons caractérisé

comme précédemment les composés pour lesquels :

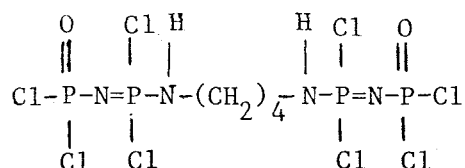
n = 1	m = 0 (isolé)
n = 1	m = 1
n = 2	m = 0
n = 3	m = 2 (isolé)

De plus il nous a été possible ici de mettre en évidence les dérivés tétrasubstitués (n = 3, m = 1) et monosubstitué sur le groupement phosphoryle (n = 0 m = 1).

C'est à notre connaissance, la première fois qu'un tel dérivé est signalé

Avec la putrescine en présence de  $P_2NOCl_5$  en excès nous n'avons pas obtenu le dérivé monosubstitué que nous souhaitions.

En effet chacune des fonctions amines réagit avec l'extrémité phosphazène de deux molécules différentes et l'on obtient le composé :



Tous ces résultats ont été acquis par l'exploitation systématique des spectres RMN  $^{31}P$ ,  $^1H$  et  $^{13}C$ . Les caractéristiques des produits obtenus sont rassemblées dans deux tableaux (p : 30 et 55).

Dans la plupart des cas les résultats ont été aussi confirmés par la spectrométrie de masse et spectrométrie I.R.

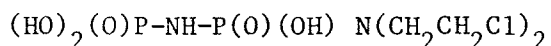
Par analogie avec le cyclophosphamide, le dérivé monosubstitué par la bischloroéthylamine semblait être le plus susceptible de présenter des propriétés antimitotiques.

Toutes les réactions conduisant à des mélanges, il fallait donc l'isoler.

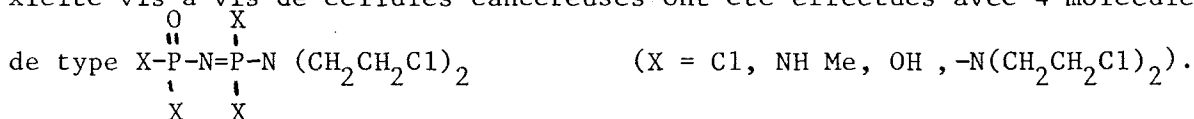
Après plusieurs essais nous avons retenu un procédé en deux étapes. Une première distillation sous pression réduite élimine  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PNPCL}_3$ . En élevant la température le produit monosubstitué distille en même temps que  $\text{Cl}_2(\text{O})\text{PN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  formé par une réaction parasite. Une dernière opération de microdistillation permet d'isoler le produit pur.

Sous cette forme il n'est pas utilisable puisque facilement hydrolysable avec production de HCl. Il a donc fallu substituer les atomes de chlore de façon à obtenir une molécule hydrosoluble. Cette substitution a été effectuée en utilisant d'une part la méthylamine, d'autre part l'eau.

Dans le premier cas on forme  $(\text{CH}_3\text{NH})_2(\text{O})\text{P}=\text{N}=\text{P}(\text{HNCH}_3)_2\left[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2\right]$ , dans le second le dérivé de l'acide imidodiphosphorique :



Des tests in vitro portant sur les propriétés alkylantes et la cytotoxicité vis à vis de cellules cancéreuses ont été effectués avec 4 molécules





Il apparait en ce qui concerne  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (et cela semble vrai pour les alcools en général), que les chlores du groupement phosphoryle ne sont touchés qu'après substitution totale de ceux du groupement phosphazène alors que dans le cas des amines il est possible d'obtenir des dérivés partiellement substitués sur les deux types de phosphore.

Cette différence de réactivité se traduit en RMN du  $^{31}\text{P}$  par une variation différente de l'écart entre les signaux des deux atomes de Phosphore dans chacune des séries.

Nous avons alors voulu étendre ce travail à la substitution de monophosphazènes de type  $\text{R-N=PCl}_3$ .

Pour cela il fallait trouver une méthode élégante et simple, ne comportant pas les aléas de la synthèse classique pour former  $\text{R-N=PCl}_3$ .

Nous avons choisi à titre de premier exemple la réaction du chlorure de triphenyl méthane avec  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ . Cette dernière est quantitative selon :



Ce type de réaction devrait servir de modèle pour la synthèse de molécules actives biologiquement de type  $\text{R-N=PX}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ . Un tel résultat ne pouvant évidemment être atteint avec  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CNPCl}_3$ .

Finalement ce travail, montre que le P trichloro N Dichlorophoryle Monophosphazène  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$ , dont la préparation est nettement plus aisée que celle des cyclophosphazènes, conduit comme ces derniers à des dérivés substitués pouvant posséder des propriétés antimitotiques.

D'autre part une voie nouvelle pour la synthèse de tels dérivés est maintenant ouverte avec la mise au point d'une préparation originale et simple de monophosphazènes de type  $RN = PX_3$ .

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- C.W. ALLEN, J.A. MACKAY, J.J. Mc. CORMACK, R.A. NEWMAN and M.P. HACKER  
Inorg. Chim. Acta 67 (1982) L17-L18.
- 2- J.F. LABARRE ; F. SOURNIES, S. CROSS ; G. FRANÇOIS, J.C. VAN DE GRAMPPEL  
and A.A. VAN DE HUIZEN.  
Cancer Letters, 12,245 (1981).
- 3- S.E. SALMON and M. APPELE in "Review of Medicinal Pharmacology" 5th. ed.  
F.H. MEYERS, E. JAWETZ, and A. GOLDFIN, Ed., Lange Medical Publications  
Los Altos-California, (1976)- p : 498
- 4- H.R. ALLCOCK.  
J. polym. Sc: polymer Symposium 70 ; 71-77 (1983).
- 5- H.R. ALLCOCK, R.W. ALLEN and JOHN P.O'BRIEN  
J. Am. Chem. Soc./99:12 June 8 (1977).
- 6- R. DEJEAGER, M. HELIOUI et E. PUSKARIC  
Brevet N° 7924037 (1979)
- 7- J. KAHLER.  
U.S.Pat. 2.837, 588 (1958) (Chem. Abst. 1958,52,15892d)
- 8- J.KAHLER.  
U.S-Pat. 2,925,320 (1960) (Chem. Abst. 1960,54,17820b).
- 9- M. MANFAIT, A.J.P. ALIX, J.L. BUTOUR, F. SOURNIES and J.F. LABARRE  
J. Mol. Stru, 71 (1981) 39-49.
- 10 -C.W. PORTER, R.J. BERGERON and N.J. STOLOWITCH  
Cancer. Res. 42,4072 (1982)
- 11- G.I. DERKACH and I.M. LOSEVA  
Fiziol. Aktiv. Yeshchestva, Akad. Nauk. SSSR. Respub. Mezhvedam  
Sb. (1966) 57-66 (Russ).
- 12- G. BULLOCH and R. KEAT  
Inorg. Chim. Acta 33 (1979)245-248

- 13- A.A. KHODAK, V.A. GILYAROV and N.I. KABACHNIK  
Izvest. Akad. Nauk. SSSR. Seriya. Khimi N° 10 pp : 2379-86 (1980)
- 14- L. SEGLIN, M.R. LUTZ, H. STANGE  
U.S-Pat. 3,231,327 (1966).
- 15- J. EMSLEY, J. MOORE and P.B. UDY  
J. Chem. Soc. A ; 2863 (1971)
- 16- N.N. ZASLAVSKAYA, V.A. GILYAROV and M.I. KABACHNIK  
Izvest. Akad. Nauk. SSSR. Seriya Khimi. N° 4 pp : 931-34 (1976).
- 17- C.G. BARLOW and J.F. NIXON  
J. Chem. Soc. A. (1966) 228-231.
- 18- R.M. CLIPSHAM, I.D. PULFER and M.A. WHITEHEAD  
Phosphorus,3,235 (1974).
- 19- H.R. ALLCOCK  
Phosphorus Nitrogen Compounds, Academic Press New-York,(1972).
- 20- A. OUASSINI, R. DEJAEGER and J. HEUBEL  
Z. Anorg. allg. chem. 531 (1985) 188-198.
- 21- O.M. FRIEDMAN and A.M. SELIGMAN  
J. Am. Chem. Soc., 76,655 (1954).
- 22- T.W. ENGLE, G. ZON and W. EGAN  
J. Médic. Chem.(1982), vol,25, N° 11 p : 1347-1357
- 23- A. JOHN, B. THOMAS, A. PFÜTZNER und G. GROSSMANN  
Z. anorg. allg. Chem. 511 (1984)7-18.
- 24- R.A. SHAW  
Pure Appl. Chem. vol, 52 pp. 1063-1097 (1980).
- 25- G. GUERCH  
Thèse de Doctorat ès-Sciences N° 1118 (Université Paul Sabatier, Toulouse  
-1983).
- 26- D.W. WHITE, D.E. GIBBS and J.G. VERKADE  
J. Am. Chem. Soc. 101-8 (1979).



- 27- H.R. ALLCOCK, T.J. FULLER and K. MATSUMURA.  
Inorg. Chem. (1982), 21, 515-521
- 28- G. HÄGELE, R.K. HARRIS, M.Z.M. WAZEER and R. KEAT  
J. Chem. Soc. Dalton (1974), 1985.
- 29- R. APPEL, M. HALSTENBERG und F. KNOLL  
Z. Naturforsch. 32b, 1030-1032 (1977).
- 30- H.R. ALLCOCK, W.J. COOK and D.P. MACK  
Inorg. Chem. vol. 11, N° 11, (1972).
- 31- J. HEUBEL, R. DE JAEGER, T. ABOUCHAKRA  
Revue de Chimie Min. T. 21, (1984) p : 67
- 32- G. ZON, S.M. LUDEMAN, J.A. BRANDT, V.L. BOYD, G. OZKAN, W. EGAN and K.L. SHAO.  
J. Medicinal. Chem. (1984), vol. 27 N° 4 p : 466-485.
- 33- S. TRAN-DINH and M. ROUX  
Eur. J. Biochem. 76. 245-249 (1977).
- 34- M.L. NIELSEN, J.V. PUSTINGER. Jr., and JOHN STROBEL  
J. Chem. Eng. Data 9, 167 (1964).
- 35- (a) : O.M. FRIEDMAN, S. BRIEN and J.K. CHAKRABARTI  
J. Am. Chem. Soc. 87-4978 (1965).  
(b) : O.M. FRIEDMAN  
Cancer Chemoether. Rep, 51, 327 (1967)  
(c) : J.K. CHAKRABARTI and O.M. FRIEDMAN  
J. Hétérocycl. Chem., 10, 55 (1973).
- 36- M.A. REYNOLDS, J.A. GERLT, P.C. DEMOU, N.J. OPPENHEIMER and G.L. KENYON  
J. Am. Chem. Soc. (1983) 105, 6475-6481.
- 37- R. GITENDRA, M. PRYBYLSKI and D.B. LUDLUM  
Cancer Research 40, 4183-4186 nov. (1980).
- 38- B. SHAPIRO  
Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. Eds : J.N. DAVIDSON and W.E. COHEN  
Vol. 8. Academic Press, New-York (1968) pp : 73-112.

39- B. SINGER

Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. Eds, W.E. COHEN.

Vol. 15 Academic Press, New-York(1975)pp : 219-284.

40- A. GOLDIN, J.M. VENDITTI, S.K. CARTER

Screening at the National Cancer Institut in N.C.I. Monograph-45-U.S.A-U.S.S.R. Monograph.

Methods of developement of New Anticancer Drugs,(1977), 37-48.

41- R.I. GERAN, N.H. GREENBERG, M.M. MAC DONALD, A.M. SCHUMACHER and B.J. ABBOTT

Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems.

Cancer Chemeother. Reports Part 3. Vol 3 n° 2 Sept (1972).

42- N.N. ZASLAVSKAVA, V.A. GILYAROV and M.I. KABACHNIK.

Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R, Ser. Khimi,(1976),931 (Chem. Abs. 1976,85,78186).

43- B.H. LINCOLN and G.D. BYRKIT

U.S. Pat. 2,460,301 (1946)-Chem. Abs. 40,723 (1946).

U.S. Pat. 2,380,454 (1954)- Chem. Abs. 43,2765 (1949).

44- E.E. GILBERT and A.W. YODIS

Fr. Pat, 1, 349, 057 (1964) (Allied Chemical Corp.)

Chem. Abs. 61, 7984 (1964)

Ger. Pat. 1,178,833 (1965)

Brit. Pat. 979, 563 (1965)

U.S. Pat. 3,188, 176 (1965)

45- A.STAUDINGER and J. MEYER

J. Helv. Chim. Acta 2-635 (1919)

46- A.V. KIRSANOV

Izvest. Akad. Nauk. SSSR. Otd. Khim. Nauk. p : 646 (1954).

Chem. Abst. . 49, 13163 (1955).

47- I.N. ZHMUROVA and A.V. KIRSANOV

J. Gen. Chem. U.S.S.R. 32, 2540 (1962).

48- A.V. KIRSANOV

Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khimi. Nauk. p : 426 (1950)

Chem. Abstr. 45, 1503 (1951).

49- A.V. KIRSANOV and I.N. ZHMUROVA

Zh. Obshch. Khim. 28, 2478 (1958).

Chem. Abstr. 53, 3118 (1959).

50- W. WIEGRABE und H. BOCK

Chem. Ber. 101, 1414-1427 (1968).

51- J. STEINBACH, E. HERRMANN und L. RIESEL.

Z. anorg. allg. chem. 511 (1984) 51-56.

52- N. MULLER, P.C. LAUTERBUR and J. GOLDENSON

J. Am. Chem. Soc. 78, 3557 (1956).

53- D.P. KHOMENKO, E.S. KOZLOV, and DYADYUSHA

Spectrosc. Lett. 3, 129 (1970).

54- Z.I. ZHMUROVA, A.A. KISILENKO, and A.V. KIRSANOV

Zh. Obshch. Khimi. Vol. 32 N° 8 pp : 2580-2585 Auf(1962).

55- (a) E. FLUCK.

"Die Kernmagnetische Resonanz und ihre Anwendung in der Anorganischen  
chemie"

Springer-Verlag, Berlin and New-York, (1963).

(b) : H.P. LATSCHA

Z. Naturforsch B 23, 139 (1968).

(c) : R. SCHMUTZLER

"Halogen Chemistry" (V. GUTMANN ed.) vol. 2, p : 31

Academic Press, New-York (1967).

56- V.V. KIREEV, G.S. KOLESNIKOV and S.S. TITON

Zh. Obshch. Khimi. Vol, 40 N° 9 pp : 2019 (1970).

- 57- L. RIESEL, M. WILLFAMRT, W. GROSSE, P. KINDSCHEROWSKY  
Z. anorg. allg. chem. 435 pp : 61-68 (1977).
- 58- L. RIESEL, E. HERRMANN, A. PFÜTZNER, J. STEINBACH and B. THOMAS  
Journ. A.C.S. Symp. Series 171 " Phosphorus chemistry" (1981).
- 59- T. ABOUCHAKRA, R. DE JAEGER und J. HEUBEL.  
Z. anorg. allg. Chem. 501, 191-198 (1983)
- 60- W. VOELTER, E. BREITMAIER, G. JUNG, T. KELLER, D. HISS.  
Angew. Chem. 82, 812 (1970)  
Angew. Chem. Intern. ed. 9,803 (1970).
- 61- L. SIMERAL, G.E. MACIEL  
J. Phys. Chem. 77, 1590 (1973).
- 62- L. RIESEL, A. PFÜTZNER und E. HERMANN  
Z. anorg. allg. Chem. 511 (1984) 33-40.

- ANNEXE -

A. Données expérimentales générales :

A.1. Analyses :

Les analyses des éléments P,N,Cl sont faites après hydrolyse à chaud pendant une dizaine d'heures en milieu acide.

- Le phosphore est dosé sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien par pesée après calcination.

- L'azote est obtenu par distillation de l'ammoniac en milieu basique (méthode Kjeldahl).

- Le chlore est dosé par les sels mercuriques en présence de diphenyl carbazone.

A.2. Appareillages :

- Infra-rouge : spectrophotomètre PERKIN-ELMER 457.

- Résonance Magnétique Nucléaire : spectromètre BRUCKER WP60 et WP80

- Spectromètre de masse : Riber R10-10, introduction directe.

A.3. Conditions opératoires :

-I.R. : les spectres ont été obtenus à partir de films entre faces en KBr.

- R.M.N. : les références utilisées sont le  $\text{H}_3\text{PO}_4$  85 % pour le  $^{31}\text{P}$ , T.M.S. pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  pour le  $^{15}\text{N}$  et le  $\text{CFCl}_3$  pour le  $^{19}\text{F}$ .

La convention utilisée est : champ faible :  $\delta$  positif.

Les spectres découplés en  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été obtenus par découplage en large bande (Broad-Band) ainsi que ceux de  $^{19}\text{F}$ .

Pour le signal de Lock, nous avons utilisé un capillaire concentrique (8mm pour le  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$ , et 3 mm pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{19}\text{F}$ ) contenant  $\text{D}_2\text{O}$ .

La liste des paramètres pour l'exécution des spectres est donnée dans le tableau I.

	$^1\text{H}$ (SF=80,131MHz)	$^{31}\text{P}$ (SF=32.442MHz)	$^{13}\text{C}$ (SF=20.15MHz)	
SW (Hz)	1602	5000*	5000	fenêtre spectrale
AQT(sec)	2,55	0,819	0,819	temps d'acquisition
PW(sec) (90°)	3.(Ns=1)	7(NS=1)	7(NS=1)	fenêtre Pulse
OFFSET 1 (Hz)	3000 (QF)	7680(QN)	20900(QN)	fréquence de champ à balayage.
OFFSET 1 (Hz)	0	1600(BB)	1600 (BB)	fréquence de champ à découpler
RD(sec)	0	1	1	temps d'attente.
SR(Hz)	1112,5(TMS)	7755( $\text{H}_3\text{PO}_4$ )	19015,7(TMS)	

Tableau - I - : Liste des paramètres pour l'appareil Brücker WP 80.



\* Pour détecter le phosphore hexacoordiné ( $\text{PCl}_6^-$ ) qui est à champ très fort, on augmente SW (12000 Hz). On impose dans ce cas RD = 1,5 sec.

-S.M. : Les spectres des échantillons ont été enregistré sur le spectromètre RIBERMAG R10-10 en utilisant un système d'introduction directe (température de la source 110° C et l'énergie des électrons : 70e.v). La quantité de produit nécessaire à l'analyse est d'environ 1 microgramme. Les valeurs de m/e ainsi que leurs intensités relatives aux différents pics du spectre sont calculés par un ordinateur PDP:8.

B: Synthèses :

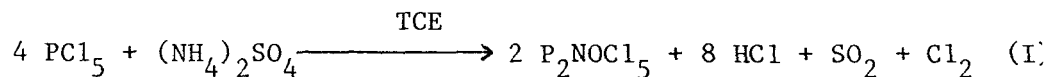
Les solvants ont été distillés puis conservés sur tamis moléculaire.

B.1. Préparations de  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$

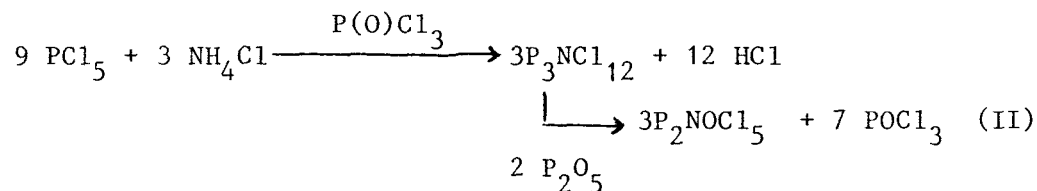
Deux méthodes de préparation ont été réalisées, la première est celle d'EMSLEY et Coll (1), la seconde celle de SEGLIN et Coll (2).

B.1.a. Réactions :

- réaction selon Emsley (I).



- réaction selon Seglin (II)





B.1.b. Modos operatoires

Procédé Emsley : 39,6 (0,3 mole) de sulfate d'ammonium  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  et 280,5g (1,345 moles) de pentachlorure de phosphore  $\text{PCl}_5$  sont introduits dans 600 ml de tétrachloroéthane symétrique. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure puis ramené à l'ambiante. On élimine l'excès de  $\text{PCl}_5$ , par filtration, et le solvant T.C.E. sous pression réduite de 0,1 Torr à température ambiante  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  est enfin obtenu par distillation à  $75^\circ \text{ \AA } 80^\circ \text{ C}$  sous pression réduite de 0,1 Torr. Masse obtenue 343,5 g (rendement : 95 %)

- Procédé Seglin :

417,0 g (2 moles) de  $\text{PCl}_5$  sont additionnés à 42,8g (0,8 mole) de chlorure d'ammonium dans 260 ml de l'oxychlorure de phosphore  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ . Le mélange est porté lentement à  $75^\circ \text{ C}$  sous agitation.

Après 6 heures,  $\text{HCl}$  cesse de se dégager et on ramène le mélange à la température ambiante. On observe la formation des cristaux jaunes sous forme d'aiguilles. Il s'agit de  $\text{P}_3\text{NCl}_{12}$  (2). On ajoute alors 63,9g (0,45 mole) de  $\text{P}_2\text{O}_5$  et on porte le mélange de nouveau à  $70^\circ \text{ \AA } 75^\circ \text{ C}$  sous agitation.

Après une heure, on constate la disparition totale du solide jaune formé précédemment. L'excès de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est éliminé par filtration et  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$  sous pression réduite de 0,1 Torr à la température ambiante. On récupère  $\text{P}_2\text{NOCl}_5$  pur cristallisé, par distillation du produit brut sous vide de 0,1 Torr à  $85^\circ \text{ C}$ . Masse obtenue 154,9g (rendement 84 %).

B.1.c. Caractérisation du  $P_2NOCl_5$  :

- Analyse théor. (269,5) : P = 23,0 %, N = 5,19 % ; Cl = 65,86 %

- Analyse trouvée P = 23,89 % ; N = 5,19 % ; Cl = 66,52 %

- RMN<sup>31</sup>P : (l'échantillon est dis-

sout dans le benzène) trouvé :

2 doublets à  $\delta = + 1,4$  et  $- 12$  ppm

avec  $^2J_{PNP} = 17$  Hz Figure ( 1 )

littérature (3) : 2 doublets à

$\delta = \pm 1$  et  $- 13 \pm 2$  ppm avec

$^2J_{PNP} = 16,5$  à  $19$  Hz.

- température de distillation  $85^\circ C$

sous pression réduite de  $0,1$  Torr

-  $P_2NOCl_5$  est un solide cristallin

qui fond à  $35^\circ C$ , il est soluble

dans la plupart des solvants orga-

niques usuels.

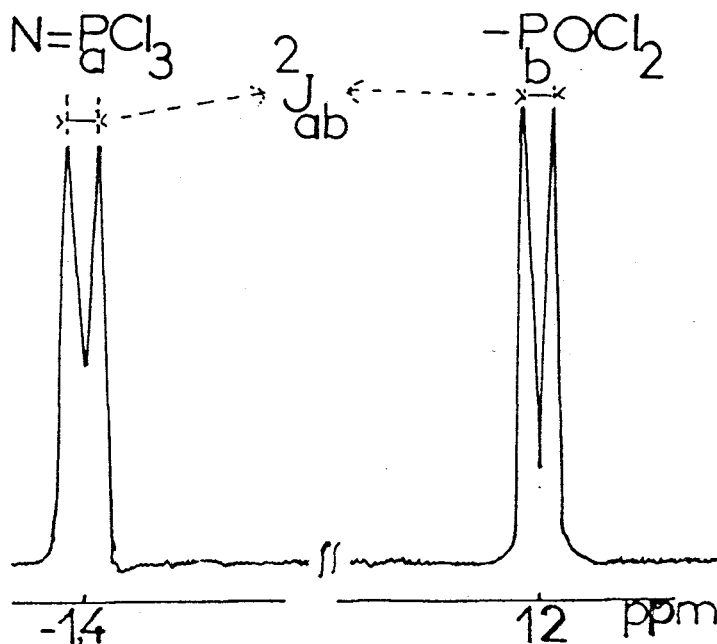
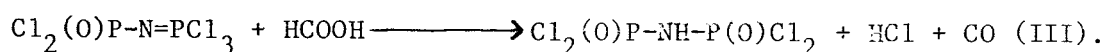


FIGURE ( 1 ) RMN<sup>31</sup>P de  $P_2NOCl_5$

B.2. Préparation de  $HN\left[P(O)Cl_2\right]_2$

Nous avons utilisé la réaction (III) préconisée par Riesel et Coll<sup>( 4 )</sup>.



B.2.1. Mode opératoire :



53,6g (0,1989 mole) de  $P_2NOCl_5$  sont ajoutés à une quantité stoechiomé-

trique de HCOOH anhydre (7,5 ml) dans un ballon, préalablement placé sous courant d'azote sec. Le mélange est porté à  $50^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{ C}$  et maintenu à cette température pendant 4 heures. La température est ensuite portée à  $70^{\circ} \text{ C}$  pendant 1 heure. On termine la préparation sous pression réduite ( $1 \pm 2 \text{ Torr}$ ) pendant 2 heures à  $60^{\circ} \text{ C}$ . Le produit obtenu est un solide qui fond à  $40^{\circ} \text{ C}$ . Masse obtenue 43,5g (rendement 87,1 %)

B.2.2. Caractérisation du  $\text{HN}(\text{POCl}_2)_2$  :

- Analyse (251) : théor. : P = 24,7 % ; N = 5,58 % ; Cl = 56,57 %

trouvée : P = 24,84 % ; N = 5,87 % ; Cl = 55,22 %

Les spectres RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$  présentent chacun un singulet respectivement à  $\delta = -0,17 \text{ ppm}$  et à  $\delta = +16 \text{ ppm}$  (figure 2 (a) et (b)), valeurs en accord avec celles données par la littérature <sup>(4)</sup>.

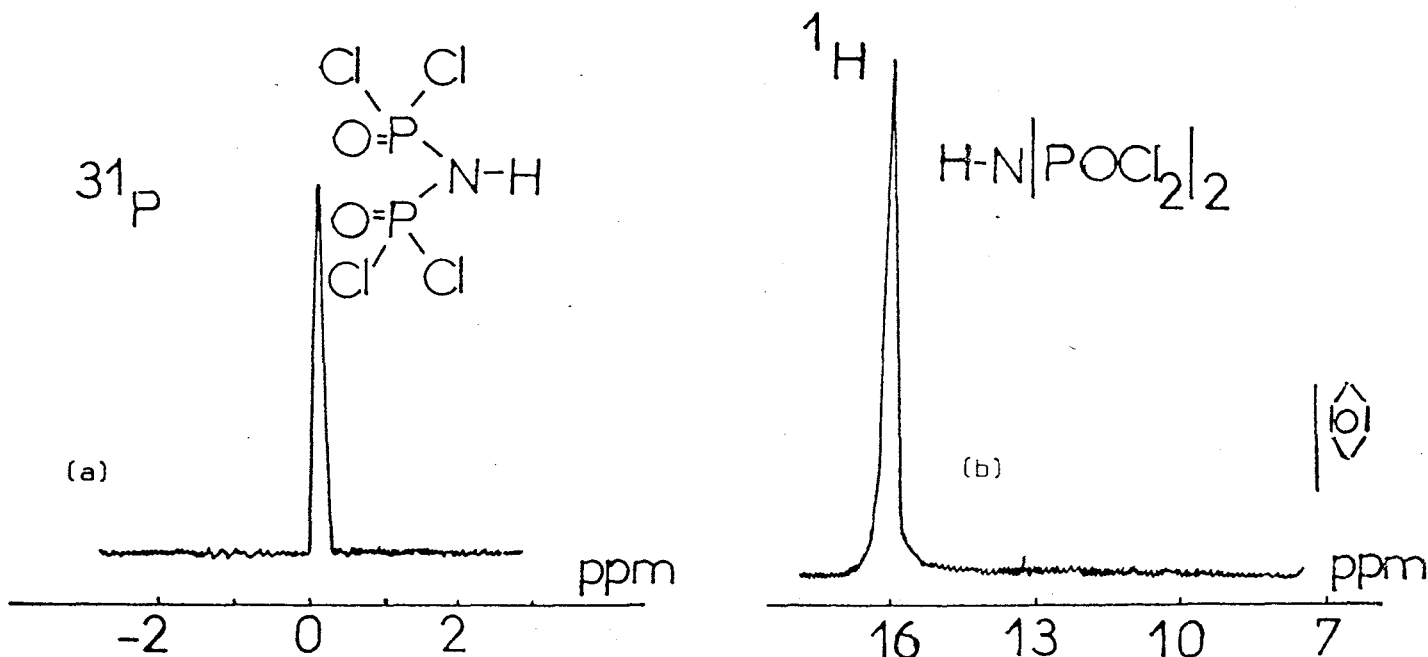
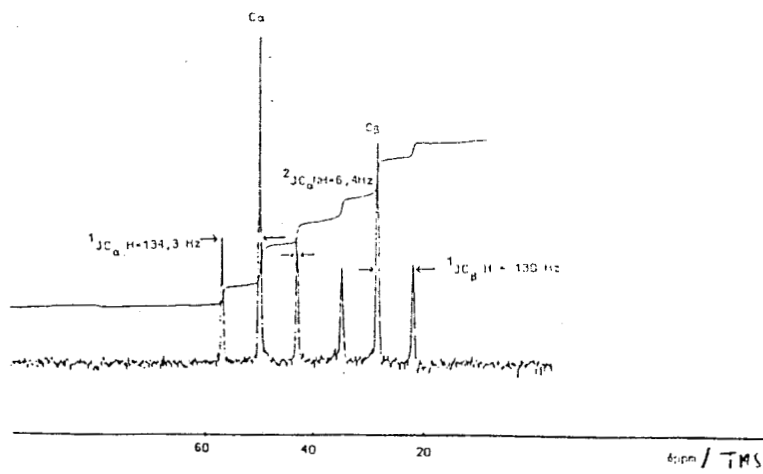
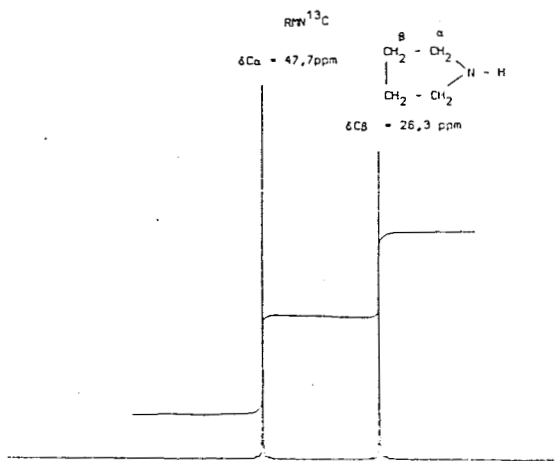
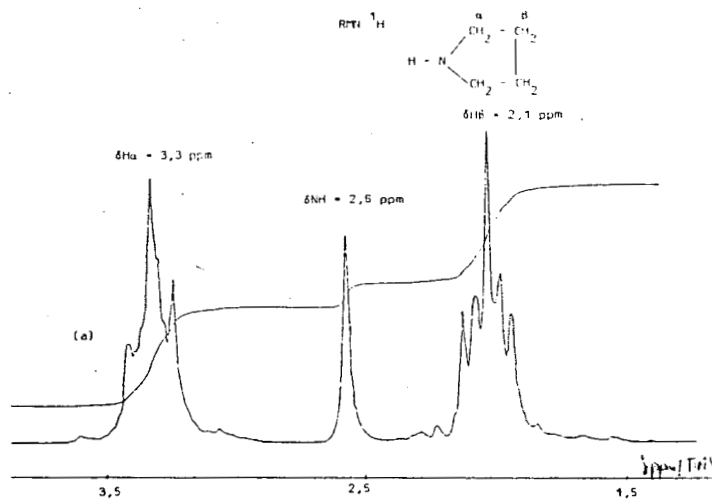
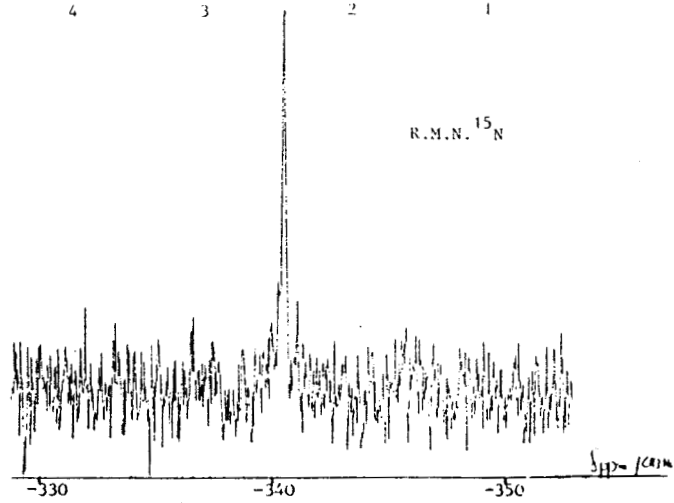
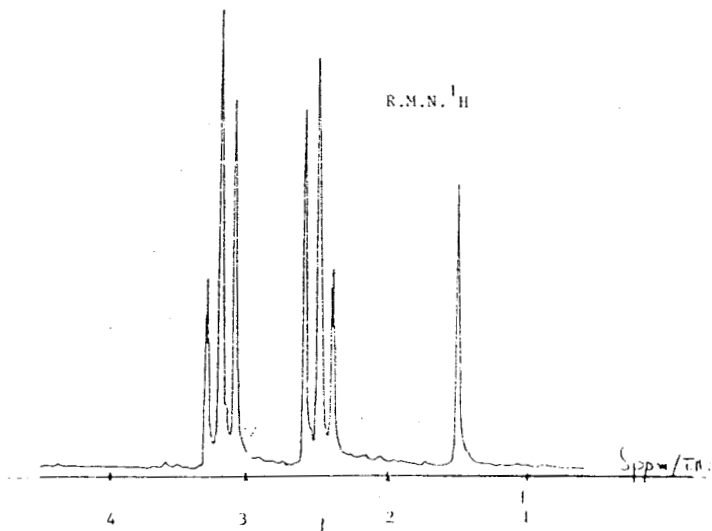
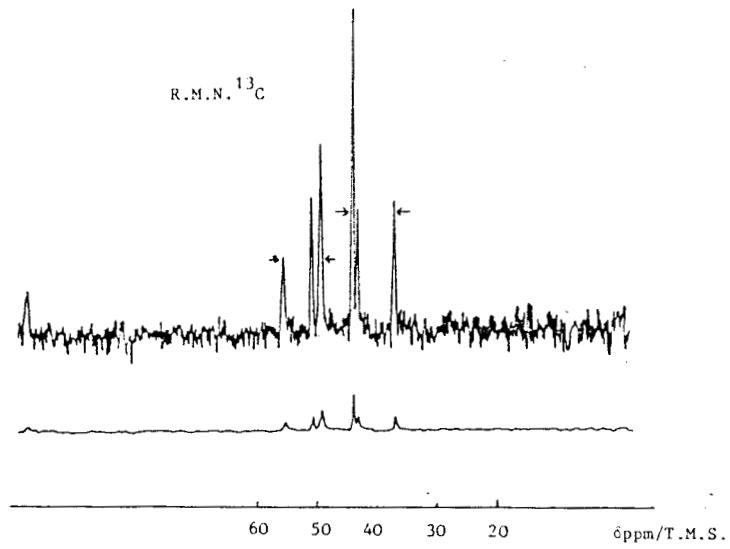
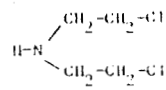


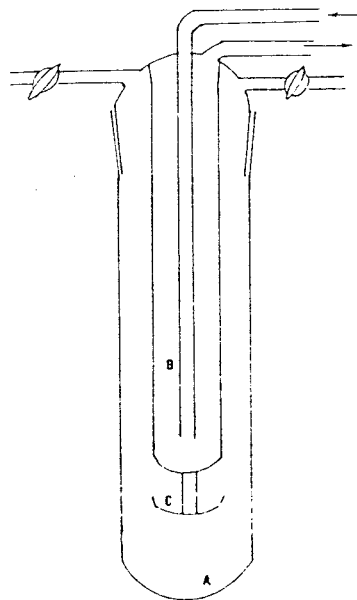
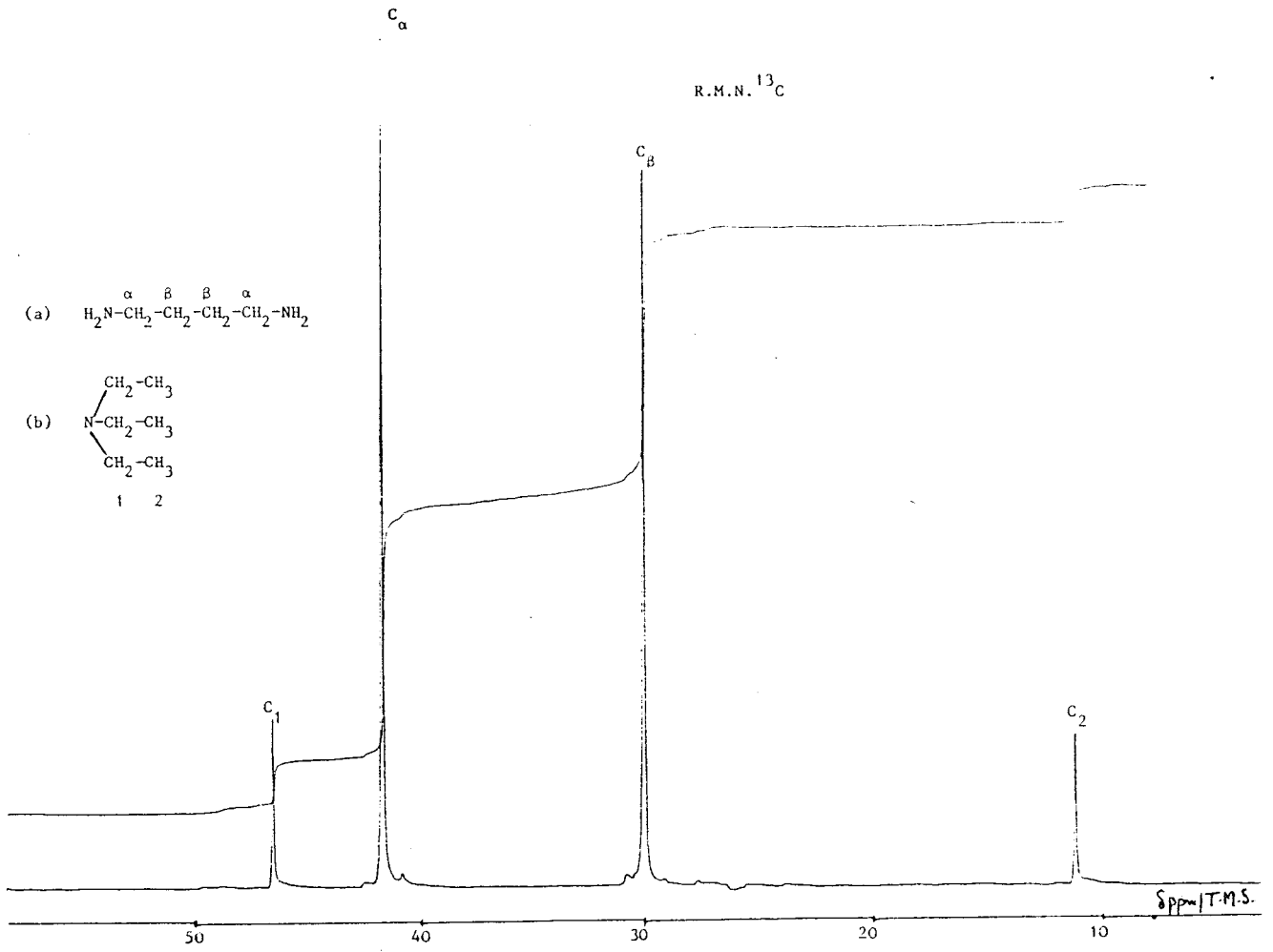
FIGURE : 2

$\left[ \text{HN} \left[ \text{P}(\text{O})\text{Cl}_2 \right]_2 \right]$  est soluble dans la plupart des solvants organiques usuels  
( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CCl}_4$ , n Hexane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ..... ).









Appareil de microdiscillation



Tests d'activité in-vivo des composés :

VII - XIII - XVI - XVII

Protocole d'Etude.

- Pour des études de Screening primaire , l'inoculation de la tumeur se fait par voie intrapéritonéale (I.P.), la drogue étant administrée par voie intrapéritonéale en traitement unique (à J1) ou en traitement réitéré (J1-5).

Le paramètre considéré est le temps médian de survie.

- Pour des études de Screening secondaire, les sites d'inoculation de la tumeur, la voie et le schéma d'administration de la drogue peuvent varier.

Dans notre étude les modes de transplantation et de traitement de la leucémie P 388 sont les suivants :

Localisation de la tumeur	Schéma et voie d'administration des produits (VII) (XVI) et (XVII).	Nombre d'animaux
I.P.	J1-5, I.P.	10 par lot traité Lot contrôle 2 N (N étant le nombre total d'animaux traités.

A. Transplantation tumorale :

- Implant :

Injection IP.

- Volume :

0,1 ml d'ascite diluée contenant  $10^6$  cellules.

- Jour de transfert pour la propagation :

J7.

- Jour de transfert pour le test

J7.



B. Schéma de l'expérimentation

- Implantation de la tumeur : J0.
- Contrôle bactérien : J0.
- Randomisation des animaux : J0.
- Préparation du matériel et pesée des produits : J0.
- Ouverture du dossier : J0.
- Lecture des cultures bactériennes : J1 et J2.
- Pesée individuelle des souris : J1 à J5
- Administration IP du produit (0,1 ml/10 g de poids du corps). : J1 à J5.
- Pesée individuelle des souris et enregistrement du poids : J1 et J5.
- Enregistrement quotidien des animaux survivants : J1 à J60.
- Evaluation de l'expérimentation : J20 ou J30 ou J60.  
(selon les survivants dans le lot).
- Sacrifice des survivants : J60.

C. Contrôle de qualité :

- Jour médian de survie acceptable pour le lot contrôle : J9-14.
- Jour de mort précoce dans le lot contrôle : J7
- Jour de non prise de la tumeur" dans le lot contrôle : J18.
- Produit contrôle positif : 5-Fluorouracile (NSC 19893).
- Dose unique : 200 mg/kg.

- Valeur du T/C requise pour le produit  
contrôle positif : 135 % (valeur seuil)

D. Evaluation :

- Calculer les poids moyens\* des animaux pour  
les jours : J1 et J5. Pour cha-  
que lot.
- Calculer le jour médian de survie, animaux : Pour chaque lot.  
survivants inclus
- Etablir le T/C % : Pour chaque lot
- Administration des produits

- Solutions de produits :

- Les composés : (XVI) (XVII)
- 5-Fluorouracile, (Produit contrôle positif du test)
- Cyclophosphamide, (Produit de référence).

sont mis en solution dans l'eau distillée.

Le véhicule utilisé pour le produit (VII) est l'huile d'olive.

Les solutions sont faites à l'aide d'un broyeur (Kinematica MKIN 01 Polytron).

Les solutions et dilutions sont préparées extemporanément.

\* - Une diminution du poids  $\geq$  4g est un signe de toxicité dans ce test.

E. - Doses :

- Choix des doses pour les molécules (XVI ) (XVII)

Une minitoxicité effectuée sur 5 souris CDF1 saines avait démontré l'absence de toxicité des 2 produits aux doses de 50 et 100 mg/kg.

Doses utilisées :

- (XVI) : 5 - 10 - 20 - 40 mg/kg.
  - (XVII) : 2,5 - 5,0 - 10 - 20 - 40 - 100 mg/kg.
  - (VII ) : 1,5 - 3 - 6 mg/kg.
  - Cyclophosphamide : 10 - 50 mg/kg.
  - 5-Fluorouracile : 20 mg/kg.
- (contrôle positif du test)
- Animaux témoins : reçoivent de l'eau distillée.

Volume administré :

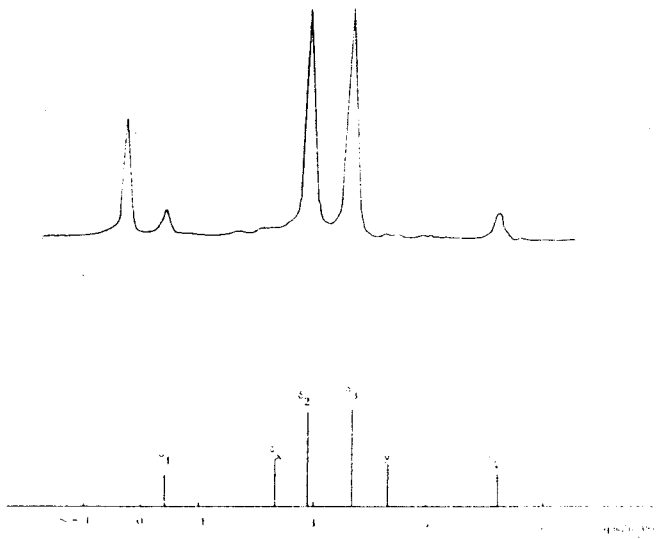
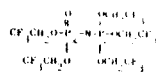
Il est de 0,1 ml/10g de poids du corps pour :

- Les animaux contrôles ;
- Les animaux traités par (VII ) (XVI ) (XVII) et la cyclophosphamide

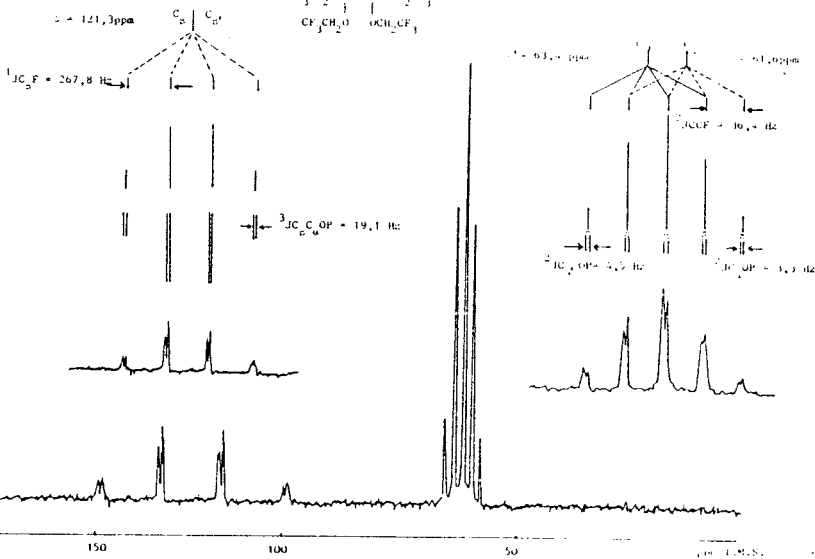
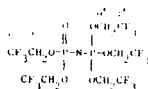
Il est de 0,2 ml/10 g de poids du corps pour le 5-Fluorouracile.

Le volume est ajusté, au moment de l'administration, en fonction du poids de la souris.

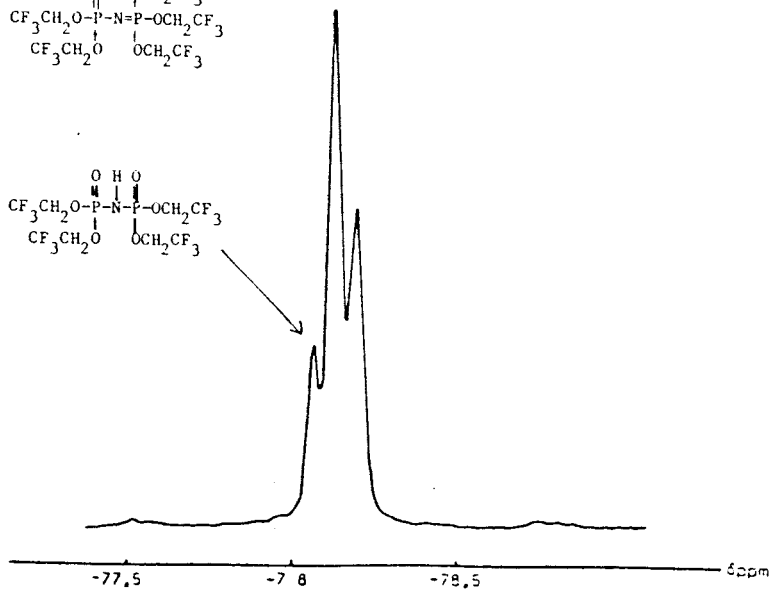
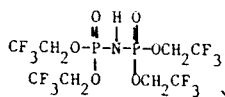
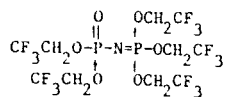




R.M.N. <sup>13</sup>C



R.M.N. <sup>19</sup>F



BIBLIOGRAPHIE (ANNEXE)

- 1- J. EMSLEY, J. MOORE and P.B. UDY  
J. Chem. Soc. (A) 2863-2864 (1971)
  
- 2- L. SEGLIN, M. LUTZ and H. STANGE  
U.S. Pat. 3,231 - 32725 (1966)
  
- 3- BECKE-GOEHRING, M.A. DEBO, E. FLUCK and W. GOETZE  
Chem. Ber. 94, 1383 (1961)
  
- 4- L. RIESEL, H.H. PATZMANN, H.P. BARTICH  
Z. anorg. allg. chem. 404,219-224 (1974)